

УДК 54.057:547.831.7

СИНТЕЗ 3-АЛКІЛ/АРИЛСУЛЬФОНІЛ- N^1 -АЛКІЛ-7-ДІАЛКІЛАМІНО-6-ФТОРОХІНОЛІН-4-ОНІВ

В.Ю.Гудіна, 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: фторхінолони; сульфонілохідні; реакція Гоулда-Якобса

Синтезовано ряд 3-алкіл/арилсульфоніл- N^1 -алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-онів — нових сульфопохідних 6-фторохінолонів за реакцією Гоулда-Якобса.

SYNTHESIS OF 3-ALKYL/ARILSULFONYL- N^1 -ALKYL-7-DIALKYLAMINO-6-FLUOROQUINOLIN-4-ONES
V.Yu.Gudina, O.V.Sylin, S.M.Kovalenko, I.O.Zhuravel
A number of 3-alkyl/arylsulfonyl- N^1 -alkyl-7-dialkylamino-6-fluoroquinolin-4-ones — new sulfonoderivatives of 6-fluoroquinolones have been synthesized by Gould- Jacobs reaction.

СИНТЕЗ 3-АЛКИЛ/АРИЛСУЛЬФОНІЛ- N^1 -АЛКИЛ-7-ДИАЛКИЛАМИНО-6-ФТОРХИНОЛИН-4-ОНОВ
В.Ю.Гудина, А.В.Силин, С.М.Коваленко, І.О.Журавель
Синтезировано ряд 3-алкіл/арилсульфоніл- N^1 -алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-онів — нових сульфопроизводных 6-фторохінолонів по реакції Гоулда-Якобса.

Відкриття класу фторохінолонів як високоефективних антибактеріальних агентів викликало зростання інтересу до хімії хінолонів і активізувало дослідження, спрямовані на синтез їх аналогів з оптимізованими фармакологічними властивостями. Одним з перспективних синтетичних напрямків на сьогодні є синтез сполук, що містять у своїй структурі біоізомерні угруповання, наприклад, модифіковану карбоксильну або сульфогрупу, гетероциклічні фрагменти тощо.

Предметом даного дослідження нами обрано похідні 6-фторохінолін-4-онів, що містять арил- та алкілсульфонільний фрагменти, і які на теперішній час безпідставно залишилися поза увагою дослідників (схема 1).

У літературі наведено лише декілька прикладів одержання хінолін-4-онів з сульфонільною групою в 3-му положенні циклу. Всі вони були синтезовані за методом Гроха-Хейтзера [1]. При цьому формування хінолонового циклу відбувалося на основі похідних 2-аміно або 2-галогенобензойних кислот чи кетонів, тобто карбонільна функція є фрагментом вихідної сполуки. Аналогічним чином відбуваються і реакції на основі ізотопного ангідриду або його похідних [2, 3], але такі синтези малочисельні і досить обмежені в різноманітності замісників у бензо-фрагменті. За цим методом також одержують хінолони з заміщеною сульфідною або сульфоксидною групою в положенні 3, яка далі легко окиснюється до сульфонільного фрагмента [4, 5].

У запропонованій роботі нами досліджено можливість використання іншого синтетичного підходу до одержання 3-сульфонілзаміщених хінолін-4-онів, який базується на проведенні реакції Голда-

Якобса [6] і передбачає формування кетогрупи на стадії циклізації хінолону внаслідок електрофільного заміщення в ароматичному ядрі. Застосування такого методу дозволяє значно розширити різноманітність можливих структур.

Синтез 3-арил- та 3-алкілсульфонілохідних 6-фторохінолін-4-онів здійснювали за наступною схемою 2.

Естери алкіл/арилсульфонілоцтових кислот **1{1-4}** були одержані за відомими протоколами [7, 8] реакцією відповідних сульфонілхлоридів із сульфітом натрію і подальшою взаємодією з метиловим естером хлороцтової кислоти.

Ключовою стадією в схемі є синтез 3-заміщених 6,7-дифторохінолін-4-онів **2{1-4}** за реакцією Голда-Якобса: взаємодією метиленактивної компоненти з ортоестером і заміщеними анілінами. Нами проведено оптимізацію зазначеного перетворення з метою розробки “однореакторного” протоколу — застосування послідовності з трьох стадій, що проходять без виділення проміжних продуктів. Такий підхід дозволяє значно спростити експериментальну процедуру при збереженні високих виходів кінцевих продуктів. Перші дві стадії можуть проходити сумісно, тому ортоестер і анілін додаються одночасно, а енамін, який при цьому утворюється, далі циклізується в умовах реакції Гоулда-Якобса (схема 3).

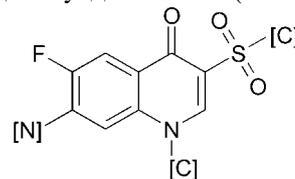


Схема 1

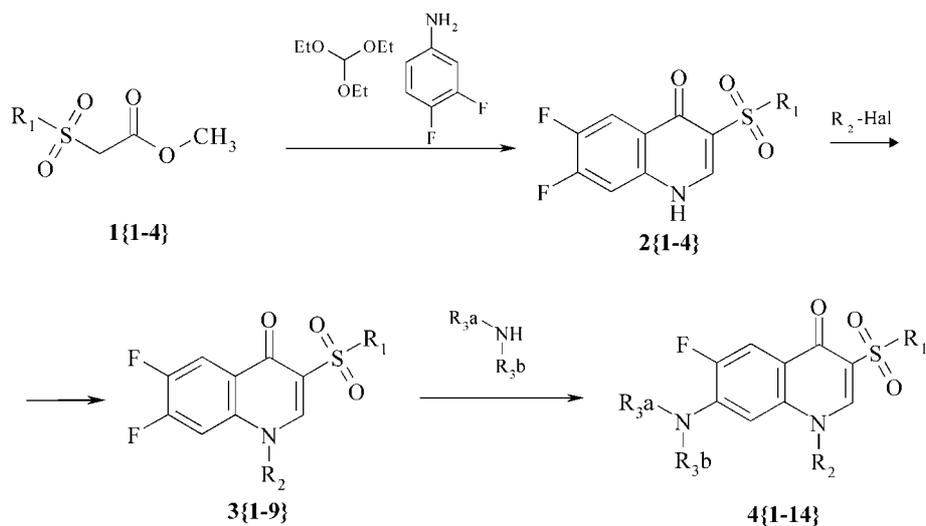


Схема 2

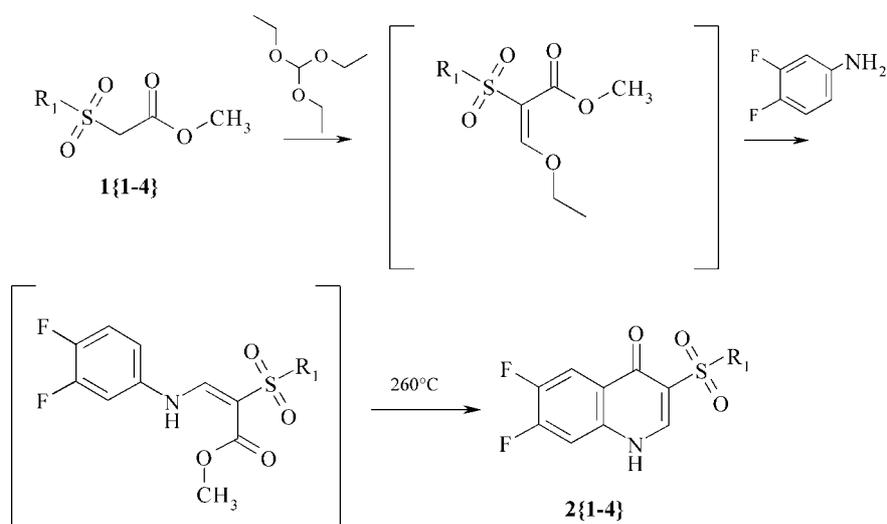


Схема 3

Утворення 3-алкіл/арилсульфоніл-6,7-дифторохінолін-4-онів **2{1-4}** підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ та ^1H -ЯМР-спектроскопії (табл. 1, 2).

Подальше перетворення шляхом *N*-алкілювання добре відоме для класу 3-заміщених хінолін-4-онів; селективність цієї реакції досить висока [9, 10]. В реакції хінолін-4-онів **2{1-4}** з алкілгалогенідами отримано ряд 3-алкіл/арилсульфоніл-*N*¹-алкіл-6,7-дифторохінолін-4-онів **3{1-9}** (табл. 3, 4).

В ^1H -ЯМР-спектрах продуктів реакції відсутній сигнал NH-протону, натомість з'являються сигнали алкільних замісників відповідної мультиплетності.

Остання стадія для одержання цільових продуктів — заміщення атома фтору на заміщену аміногрупу в ароматичному ядрі. Незважаючи на те, що реакція досить відома для дифторохінолонів [11-13], важливо було добитися простоти виконання, кращих виходів і чистоти продуктів

Таблиця 1

Характеристики 3- R_1 -сульфоніл-6,7-дифторохінолін-4-онів **2{1-4}**

Сполука	R_1	Мол. формула, М.м.	N, %, розр./експ.	Вихід, %	Т.пл., °C
2{1}	CH ₃	C ₁₀ H ₇ F ₂ NO ₃ S 259.23	5.40/5.43	57	>300
2{2}	C ₆ H ₅	C ₁₅ H ₉ F ₂ NO ₃ S 321.30	4.36/4.39	67	>300
2{3}	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₁ F ₂ NO ₃ S 335.33	4.18/4.23	71	>300
2{4}	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₁ F ₂ NO ₄ S 351.33	3.99/4.02	80	289-291

Таблиця 2

¹H-ЯМР та ІЧ-спектри 3-R₁-сульфоніл-6,7-дифторохінолін-4-онів 2{1-4}

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.д.					ІЧ, ν, см ⁻¹	
	H-2 (s, 1H)	H-5 (dd, 1H)	H-8 (dd, 1H)	N ¹ -H (br.s, 1H)	R ₁	ν N-H ν C-H _{Ar} ν C-H _{Alk}	ν C=O, ν C=C
2{1}	8.59	8.05	7.72	12.7	3.22 (s, 3H)	3200, 3140, 2945	1615, 1530
2{2}	8.82	7.92	7.69	12.9	8.00 (d, 2H) 7.65:7.50(m, 3H)	3195, 3082; 2955; 2873	1607, 1542
2{3}	8.80	7.90	7.68	12.8	7.88 (d, 2H) 7.32 (d, 2H) 2.31 (t, 3H)	3195, 3082, 2955, 2873	1607, 1537
2{4}	8.77	7.92	7.68	12.7	7.93 (d, 2H) 7.07 (d, 2H) 3.80 (t, 3H)	3195, 3082, 2955, 2873	1607, 1540

Таблиця 3

Характеристики 3-R₁-сульфоніл-N¹-R₂-6,7-дифторохінолін-4-онів 3{1-9}

Сполука	R ₁	R ₂	Мол. формула, М.м.	N, %, розр./експ.	Вихід, %	Т.пл., °C
3{1}	CH ₃	CH ₃	C ₁₁ H ₉ F ₂ NO ₃ S 273.26	5.13/5.10	82	272-274
3{2}	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₁ F ₂ NO ₃ S 287.29	4.88/4.89	78	215-217
3{3}	CH ₃	n-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	C ₁₈ H ₁₅ F ₂ NO ₃ S 363.39	3.85/3.87	85	189-191
3{4}	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₁₆ H ₁₁ F ₂ NO ₃ S 335.33	4.18/4.20	86	289-290
3{5}	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₁₃ F ₂ NO ₃ S 349.36	4.01/4.07	88	232-233
3{6}	n-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	C ₁₇ H ₁₃ F ₂ NO ₃ S 349.36	4.01/4.04	89	268-270
3{7}	n-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₁₅ F ₂ NO ₃ S 363.39	3.85/3.86	85	220-222
3{8}	n-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃	C ₁₇ H ₁₃ F ₂ NO ₄ S 365.36	3.83/3.81	81	251-253
3{9}	n-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₁₅ F ₂ NO ₄ S 379.39	3.69/3.71	79	241-243

Таблиця 4

¹H-ЯМР та ІЧ-спектри 3-R₁-сульфоніл-N¹-R₂-6,7-дифторохінолін-4-онів 3{1-9}

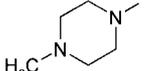
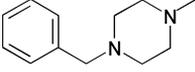
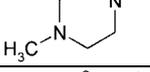
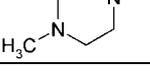
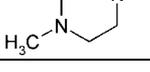
Сполука	Хімічний зсув, δ, м.д.					ІЧ, ν, см ⁻¹	
	H-2 (s, 1H)	H-5 (dd, 1H)	H-8 (dd, 1H)	SO ₂ -R ₁	N ¹ -R ₂	ν C-H _{Ar} ν C-H _{Alk}	ν C=O, ν C=C
1	2	3	4	5	6	7	8
3{1}	8.66	8.13	8.08	3.24 (s, 3H)	3.95 (s, 3H)	3050, 2964, 2878	1619, 1605
3{2}	8.68	8.17	8.12	3.25 (s, 3H)	1.35 (t, 3H), 4.45 (q, 2H)	3053, 2960, 2870	1622, 1602
3{3}	8.85	8.14	7.92	3.28 (s, 3H)	2.25 (s, 3H) 5.67 (s, 2H) 7.17 (m, 4H)	3049, 2958, 2875	1625, 1604
3{4}	8.88	8.10:7.95		8.00 (d, 2H) 7.70:7.50(m, 3H)	3.96 (s, 3H)	3047, 2964	1615, 1611
3{5}	8.90	8.18:7.90		8.01 (d, 2H) 7.70:7.50(m, 3H)	1.37 (t, 3H), 4.48 (q, 2H)	3047, 2960	1615, 1612

Продовження табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8
3{6}	8.86	8.10:7.93		2.17 (s, 3H) 7.35 (d, 2H) 7.88 (d, 2H)	3.97 (s, 3H)	3053, 2948	1614, 1613
3{7}	8.88	8.18:7.95		2.35 (s, 3H) 7.37 (d, 2H) 7.89 (d, 2H)	1.37 (t, 3H), 4.48 (q, 2H)	3055, 2944	1614, 1613
3{8}	8.85	8.09:7.89		3.80 (s, 3H) 7.08 (d, 2H) 7.92 (d, 2H)	3.93 (s, 3H)	3060, 2965	1617, 1610
3{9}	8.88	8.18:7.92		3.80 (s, 3H) 7.08 (d, 2H) 7.92 (d, 2H)	1.35 (t, 3H), 4.45 (q, 2H)	3061, 2960	1617, 1610

Таблиця 5

Характеристики 3-R₁-сульфоніл-N¹-R₂-6-фторо-7-діалкіламінозаміщених хінолін-4-онів 4{1-14}

Сполука	R ₁	R ₂	R ₃	Мол. формула, М.м.	N, %, розр./експ.	Вихід, %	Т.пл., °C
4{1}	CH ₃	CH ₃		C ₁₅ H ₁₇ FN ₂ O ₃ S 324.38	8.64/8.67	90	>300
4{2}	CH ₃	CH ₃		C ₁₅ H ₁₇ FN ₂ O ₄ S 340.38	8.23/8.21	85	>300
4{3}	CH ₃	CH ₃		C ₁₆ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S 353.42	11.89/11.94	82	281-283
4{4}	CH ₃	C ₂ H ₅		C ₁₇ H ₂₁ FN ₂ O ₃ S 352.43	7.95/7.99	87	221-223
4{5}	CH ₃	C ₂ H ₅		C ₁₆ H ₁₉ FN ₂ O ₃ S ₂ 370.47	7.56/7.58	84	226-228
4{6}	CH ₃	C ₂ H ₅		C ₂₃ H ₂₆ FN ₃ O ₃ S 443.54	9.47/9.50	80	176-178
4{7}	CH ₃	n-CH ₃ -C ₆ H ₅ -CH ₂		C ₂₂ H ₂₃ FN ₂ O ₃ S 414.50	7.00/7.04	88	169-171
4{8}	CH ₃	n-CH ₃ -C ₆ H ₅ -CH ₂		C ₂₂ H ₂₃ FN ₂ O ₄ S 430.50	6.73/6.75	86	255-257
4{9}	C ₆ H ₅	CH ₃		C ₂₀ H ₁₉ FN ₂ O ₃ S 386.45	7.25/7.30	92	>300
4{10}	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅		C ₂₂ H ₂₃ FN ₂ O ₃ S 414.50	6.76/6.73	93	221-223
4{11}	n-CH ₃ -C ₆ H ₅	CH ₃		C ₂₂ H ₂₄ FN ₃ O ₃ S 429.52	9.78/9.80	85	273-275
4{12}	n-CH ₃ -C ₆ H ₅	C ₂ H ₅		C ₂₃ H ₂₆ FN ₃ O ₃ S 443.54	9.47/9.51	87	252-254
4{13}	n-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃		C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ O ₄ S 416.47	6.73/6.77	92	271-273
4{14}	n-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅		C ₂₃ H ₂₆ FN ₃ O ₄ S 459.54	9.14/9.12	84	231-232

Таблиця 6

 ^1H -ЯМР та ІЧ-спектри 3-R₁-сульфоніл-N¹-R₂-6-фторо-7-діалкіламінозаміщених хінолін-4-онів 4{1-14}

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.д.						ІЧ, ν , cm^{-1}	
	H-2 (с, 1H)	H-5 (д, 1H)	H-8 (д, 1H)	SO ₂ -R ₁	N ¹ -R ₂	7-NR _{3a} R _{3b}	ν C-H _{Ar} ν C-H _{Alk}	ν C=O ν C=C
4{1}	8.45	7.67	6.50	3.21 (s, 3H)	3.85 (s, 3H)	3.51 (m, 4H) 1.94 (m, 4H)	3032, 2973, 2824	1613, 1573
4{2}	8.55	7.80	7.05	3.25 (s, 3H)	3.93 (s, 3H)	3.78 (m, 4H) 3.23 (m, 4H)	3045, 2956, 2821	1616, 1584
4{3}	8.54	7.78	7.04	3.25 (s, 3H)	3.94 (s, 3H)	3.20 (m, 4H) 2.50 (m, 4H) 2.23 (s, 3H)	3059, 2939, 2796	1620, 1589
4{4}	8.55	7.78	7.05	3.25 (s, 3H)	4.45 (q, 2H) 1.37 (t, 3H)	3.21 (m, 4H) 1.65 (m, 6H)	3047, 2937, 2830	1619, 1588
4{5}	8.55	7.80	7.11	3.24 (s, 3H)	4.46 (q, 2H) 1.37 (t, 3H)	3.50 (m, 4H) 2.78 (m, 4H)	3037	2968, 2820
4{6}	8.55	7.80	7.07	3.23 (s, 3H)	4.45 (q, 2H) 1.35 (t, 3H)	7.32 (m, 5H) 3.55 (s, 2H) 3.26 (m, 4H) 2.55 (m, 4H)	3044, 2951, 2824	1617, 1588
4{7}	8.71	7.67	6.49	3.26 (s, 3H)	2.25 (s, 3H) 5.67 (s, 2H) 7.17 (m, 4H)	3.37 (m, 4H) 1.88 (m, 4H)	3055, 2940, 2794	1619, 1591
4{8}	8.80	7.78	7.02	3.28 (s, 3H)	2.25 (s, 3H) 5.67 (s, 2H) 7.18 (m, 4H)	3.70 (m, 4H) 3.07 (m, 4H)	3047, 2930, 2820	1618, 1587
4{9}	8.65	7.55	6.40	8.00 (d, 2H) 7.55 (m, 3H)	3.85 (s, 3H)	3.45 (m, 4H) 1.91 (m, 4H)	3049, 2956, 2891	1621, 1499
4{10}	8.78	7.61	7.02	8.01 (d, 2H) 7.58 (m, 3H)	4.47 (q, 2H) 1.40 (t, 3H)	3.16 (m, 4H) 1.65 (m, 6H)	3062, 2930, 2862, 2829	1621
4{11}	8.75	7.65	7.01	7.82 (d, 2H) 7.33 (d, 2H) 2.32 (s, 3H)	4.02 (s, 3H)	3.22 (m, 4H) 2.52 (m, 4H) 2.21 (s, 3H)	3058, 2935, 2884	1626, 1493
4{12}	8.75	7.65	7.33	7.87 (d, 2H) 7.33 (d, 2H) 2.33 (s, 3H)	4.47 (q, 2H) 1.42 (t, 3H)	3.20 (m, 4H) 2.51 (m, 4H)	3051, 2977, 2938	1619, 1482
4{13}	8.65	7.93	6.45	7.93 (d, 2H) 7.50 (d, 2H) 3.85 (s, 3H)	3.78 (s, 3H)	3,48 (m, 4H) 1,9 (m, 4H)	3053, 2970, 2881	1620, 1498
4{14}	8.75	7.65	7.03	7.95 (d, 2H) 7.06 (d, 2H) 3.82 (s, 3H)	4.45 (q, 2H) 1.42 (t, 3H)	3.2 (m, 4H) 2.5 (m, 4H)	3053, 2947, 2939	1619, 1482

реакції. У результаті проведеної оптимізації останньої стадії ми домоглися простого та ефективного способу одержання 3-алкіл/арилсульфоніл-N¹-алкіл-6-фторо-7-діалкіламінозаміщених хінолін-4-онів 4{1-14} (табл. 5). Реакцію заміщення проводили при нагріванні вихідних сполук у середовищі диметилсульфоксиду з використанням DBU (1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундецену-7) як основи.

Структура сполук 4{1-14} (табл. 6) підтверджена даними ^1H -ЯМР- та ІЧ-спектроскопії.

Експериментальна частина

Всі розчинники та реагенти одержані із комерційних джерел. Температури плавлення ($^{\circ}\text{C}$) визначали за допомогою приладу Кофлера. ІЧ-спектри записані на приладі FT-IR Bruker Tensor-27 у таблетках KBr. Спектри ^1H -ЯМР одержані на

приладі Varian Mercury (200 MHz) в DMSO-d₆, внутрішній стандарт TMS.

Загальна методика синтезу 3-алкіл/арилсульфоніл-6,7-дифторохінолін-4-онів 2{1-4}. Суміш відповідного метилового естера 3-алкіл/арилсульфонілової кислоти (0,1 Моль), триетилортоформіату (0,1 Моль, 14,8 г) та 3,4-дифтороаніліну (0,1 Моль, 12,9 г) кип'ятили протягом 2 год. Далі до реакційної суміші додавали 200 мл дифенілового етеру, кип'ятили протягом 1 год при температурі 255 $^{\circ}\text{C}$. Після охолодження осад відфільтровували, промивали пропанолом-2 і кристалізували із ДМФА.

Загальна методика синтезу 3-алкіл/арилсульфоніл-N¹-алкіл-6,7-дифторохінолін-4-онів 3{1-9}. В 30 мл диметилформаміду розчиняли вихідний 3-алкіл/арилсульфоніл-6,7-дифторохінолін-4-он (0,025 Моль), додавали відповідний алкілгалогенід (0,03 Моль)

і калію карбонат (0,1 Моль, 13,8 г). Реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 4 год, охолоджували і розбавляли водою (100 мл). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали етанолом (2 по 20 мл) і висушували.

Загальна методика синтезу 3-алкіл/арилсульфоніл-*N*¹-алкіл-7-діалкіламінохінолін-4-онів 4{1-14}. В 3 мл диметилсульфоксиду розчиняли вихідний 3-алкіл/арилсульфоніл-*N*¹-алкіл-6,7-діфторохінолін-4-он (0,001 Моль), додавали відповідний вторинний амін (0,0012 Моль) і DBU (0,0013 Моль, 200 мг). Реакційну суміш нагрівали при 60°C і постійному перемішуванні протягом 5 год. Після охолодження масу розбавляли водою

(10 мл). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою (3 по 5 мл) і висушували.

Висновки

Розроблено метод одержання 3-алкіл/арилсульфопохідних 6-фторо-7-діалкіламінохінолін-4-онів з побудовою хінолонового ядра за реакцією Гоулда-Якобса, що забезпечує можливість синтезу чисельних похідних 3-сульфонілхінолін-4-онів. Запропоновані протоколи синтезу з використанням однореакторного підходу для перших трьох стадій дозволили одержати 3-алкіл/арилсульфоніл-*N*¹-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-они — нові похідні фторохінолонів.

Література

1. Grohe K., Heitzer H. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1987. — Vol. 29. — P. 113-118.
2. Van Leusen A.M., Taylor E.C. // *J. of Org. Chem.* — 1968. — Vol. 33, №1. — P. 66-70.
3. Coppola G.M., Hardtmann G.E. // *J. of Heterocyclic Chem.* — 1979. — Vol. 16, №8. — P. 1605-1610.
4. Goerlitzer K. // *Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany)*. — 1981. — Vol. 314, №1. — P. 76-84.
5. Kim J.W., Lee J.M., An S.H. // *Korean J. of Med. Chem.* — 1993. — Vol. 3, №1. — P. 67-71.
6. Gould R.Jr., Jacobs W.A. // *J. of the American Chem. Soc.* — 1939. — Vol. 61. — P. 2890-2893.
7. Ashley W.C., Shriner R.L. // *J. of the American Chem. Soc.* — 1932. — Vol. 54. — P. 4410-4414.
8. Gipstein E., Willson C.G., Sachdev H.S. // *J. of Org. Chem.* — 1980. — Vol. 45, №8. — P. 1486-1489.
9. Tamura Y., Fujita M., Chen L.C. et al. // *Chemical & Pharmac. Bull.* — 1981. — Vol. 29, №3. — P. 739-743.
10. Katritzky A.R., Ellison J., Frank J., Meszaros Z.R. // *J. of the Royal Netherlands Chem. Soc.* — 1981. — Vol. 100, №1. — P. 30-34.
11. Domagala J.M., Hanna L.D., Heifetz C.L. et al. // *J. of Med. Chem.* — 1986. — Vol. 29, №3. — P. 394-404.
12. Egawa H., Kataoka M., Shibamori K. et al. // *J. of Heterocyclic Chem.* — 1987. — Vol. 24. — P. 181-185.
13. Ziegler C.B., Curran W.V., Kuck N.A. et al. // *J. of Heterocyclic Chem.* — 1989. — Vol. 26. — P. 1141-1145.

Надійшла до редакції 08.09.2010 р.