

И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова,
О. Л. Кодолова, А. В. Туров

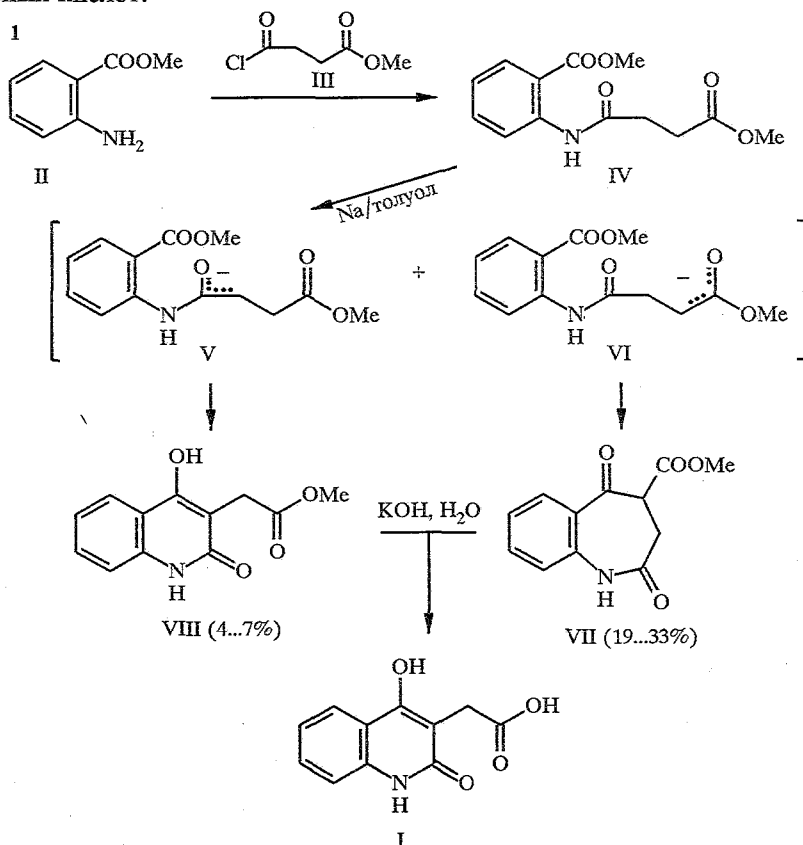
4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

33*. НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 1Н-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-3-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Предложен новый метод получения метилового эфира 1Н-2-оксо-4-гидрокси-хинолин-3-уксусной кислоты.

Способ получения 2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусных кислот I, используемых в синтезе алкалоидов хинолинового ряда [2, 3], известен с 1959 г. [3]. Метод заключается в ацилировании метилантранилата II β -карбометоксипропионилхлоридом III с последующей циклизацией образующегося при этом анилида IV по Дикману (схема 1). Данные литературы, а также наши эксперименты по воспроизведению указанной методики показывают, что самым слабым ее звеном является заключительная стадия, т. е. циклизация. Общепринятое в органическом синтезе стратегическое правило, требующее относить наиболее рискованные и спорные стадии на начало синтетической схемы [4], предопределило наши исследования по поиску более рационального метода получения 2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусных кислот.

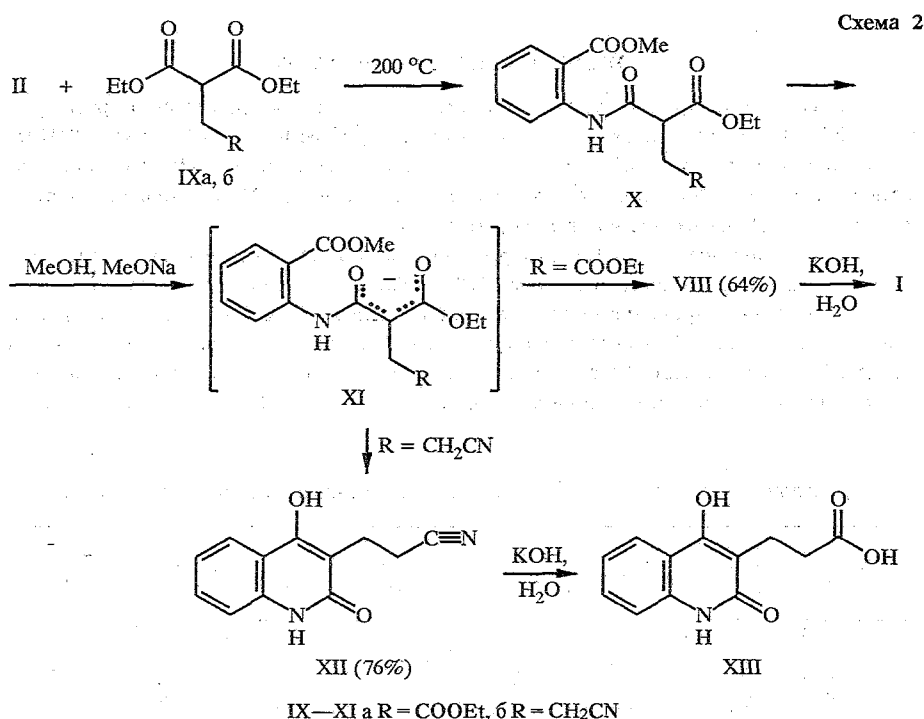
Схема 1



* Сообщение 32 см. [1].

Детальный анализ описываемой реакции указывает на то, что аниlid IV в присутствии оснований может образовывать два типа карбанионов: V и VI (генерирование дианиона в присутствии металлического натрия маловероятно). Однако поскольку карбонильная группа в сложных эфирах более эффективна по своему электроноакцепторному и делокализирующему воздействию, чем карбонильная группа в амидах [5], то преобладающим должен быть анион VI. Поэтому понятно, почему основным продуктом таких взаимодействий являются сложные эфиры 3-азабензоциклопептен-4,7-дион-6-карбоновых кислот VII, в то время как эфиры 2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусных кислот VIII удается выделить с выходом всего лишь 4...7%. Щелочной гидролиз эфира VIII дает кислоту I [2, 3, 6]. Интересно, что и соединение VII рециклизуется в таких же условиях в кислоту I, однако общий выход в пересчете на аниlid IV не превышает 25%.

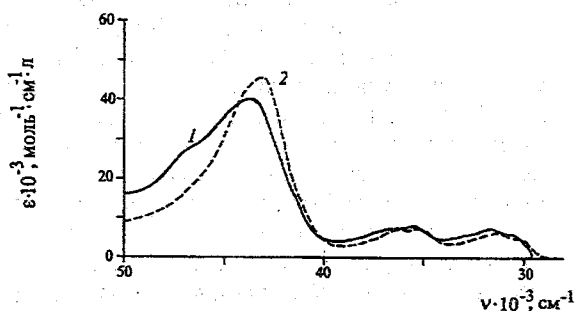
Из сказанного следует, что добиться повышения выхода хинолина VIII можно только при условии дополнительного активирования в аниlide IV метиленовой группы, соседствующей с карбамидной. Весьма эффективной в данном случае оказалась этоксикарбонильная группа, которая, к тому же, легко вводится (синтез триэтилового эфира этан-1,1,2-трикарбоновой кислоты IXa чрезвычайно прост) и удаляется уже в процессе циклизации анилида X (схема 2). Очевидно, что замыкание хинолонового цикла с удалением этоксикарбонильной группы аналогично механизму образования 3-алкиламещенных 2-оксо-4-гидроксихинолинов [7].



В целом предложенный нами метод позволяет увеличить выход метилового эфира (циклизация анилида Xa в системе метанол—метилат натрия сопровождается переэтерификацией) 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (VIII) почти на порядок по сравнению с известным и поэтому может быть рекомендован в качестве препаративного. С успехом этот способ распространен нами и на 1Н-2-оксо-3-(2'-цианэтил)-4-гидроксихинолин (XII), щелочной гидролиз которого приводит к соответствующей хинолин-3-пропионовой кислоте XIII.

В литературе 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусные кислоты характеризуются как производные 2,4-дигидроксихинолина [3] либо 4-гидрокси-

хинолона-2 [2]. Для решения этого вопроса нами получены 1-пропил-2-оксо-4-гидроксихиолин-3-уксусная кислота (XIV) и ее этиловый эфир XV. Характер электронных спектров поглощения кислоты I, ее метилового эфира VIII и их N-алкильных аналогов показывает, что все они существуют в 2-оксо-4-гидроксиформе. Такое же заключение можно сделать и в отношении хиолин-3-пропионовой кислоты XIII (см. рис. и табл.).



ЭСП в этаноле: 1 — 1Н-хиолин-3-уксусной кислоты I;
2 — 1-пропилхиолин-3-уксусной кислоты XIV

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электронные спектры поглощения записаны на спектрометре Specord M-40 в растворе этанола ($10^{-4} \dots 10^{-3}$ моль/л). Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС. ИК и масс-спектры нитрила XII и кислоты XIII зарегистрированы соответственно на приборах Specord M-80 в таблетках KBr и Finnigan MAT-4615 B, ионизирующее напряжение 70 эВ при баллистическом нагреве образца.

Триэтиловый эфир этан-1,1,2-трикарбоновой кислоты (IXa) получен алкилированием диэтилмалоната этилхлорацетатом в системе ДМФА—NaOH по методике работы [8].

1Н-2-Оксо-4-гидроксихиолин-3-уксусная кислота (I, $C_{11}H_9NO_4$). Раствор 2,33 г (0,01 моль) эфира VIII в 20 мл 10% водного раствора КОН кипятят 2 ч. Охлаждают и подкисляют HCl до pH 3. Осадок кислоты I отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2,10 г (96%). После перекристаллизации из диоксана $T_{пл}$ 313 °C (разл.). По данным работы [3], $T_{пл}$

Электронные спектры поглощения синтезированных соединений в этаноле

Соединение	$\nu \cdot 10^{-3}, \text{см}^{-1}$	$\lambda, \text{нм}$	$\epsilon \cdot 10^{-3}, \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1} \cdot \text{л}$	Соединение	$\nu \cdot 10^{-3}, \text{см}^{-1}$	$\lambda, \text{нм}$	$\epsilon \cdot 10^{-3}, \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1} \cdot \text{л}$
I	43,6	229	40,3	XIV	43,1	232	45,9
	36,5	274	7,6		36,2	276	7,0
	35,5	282	7,8		35,1	285	7,4
	31,7	315	7,4		31,4	318	6,3
	30,5	328	5,8		30,4	329	4,9
VIII	43,9	228	45,9	XV	43,2	231	49,4
	36,8	272	8,3		36,3	275	7,6
	35,6	281	8,2		35,2	284	7,9
	31,6	316	7,6		31,4	318	6,7
	30,5	328	5,7		30,3	330	5,1
XIII	43,6	229	36,1				
	36,6	273	6,9				
	35,5	282	6,9				
	31,7	315	6,6				
	30,6	327	5,2				

290...295 °C (разл.). Спектр ПМР: 11,38 (1H, с, NH); 7,90 (1H, д, д, $J = 8,0$ и $1,9$ Гц, 5-H); 7,49 (1H, т, д, $J = 7,5$ и $1,9$ Гц, 7-H); 7,27 (1H, д, $J = 7,0$ Гц, 8-H); 7,16 (1H, т, д, $J = 7,5$ и $1,9$ Гц, 6-H); 3,54 м. д. (2H, д, CH₂). Расщепление сигнала метиленовой группы остатка уксусной кислоты в хинолонах I и XIV в дублет происходит, очевидно, вследствие образования внутримолекулярной водородной связи с участием групп OH карбоксила и карбонильной группы в положении 2 хинолинового цикла, поскольку в соответствующих эфирах VIII и XV такое явление не наблюдается.

Метиловый эфир 2-карбометоксисукцинаниловой кислоты (IV, C₁₃H₁₅NO₅). К раствору 1,51 г (0,01 моль) метилантранилата в 10 мл диоксана добавляют 1,4 мл (0,01 моль) триэтиламина, а затем при охлаждении по каплям 1,65 г (0,011 моль) β -карбометоксипропионилхлорида III и оставляют на 3...4 ч при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь водой. Осадок эфира IV отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2,52 г (94%). $T_{пл}$ 70...72 °C (этанол). По данным работы [3], $T_{пл}$ 67...70 °C. Спектр ПМР: 10,62 (1H, с, NH); 8,21 (1H, д, д, $J = 8,0$ и $1,2$ Гц, 3-H); 7,90 (1H, д, д, $J = 7,3$ и $1,5$ Гц, 6-H); 7,60 (1H, т, д, $J = 7,3$ и $1,5$ Гц, 5-H); 7,17 (1H, т, д, $J = 7,3$ и $1,2$ Гц, 4-H); 3,85 (3H, с, Ar-COOCCH₃); 3,60 (3H, с, CH₃); 2,65 м. д. (4H, с, COCH₂CH₂CO).

Метиловый эфир 1H-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (VIII, C₁₂H₁₁NO₄). Смесь 1,51 г (0,01 моль) метилантранилата II и 2,58 г (0,01 моль) триэтилового эфира этан-1,1,2-трикарбоновой кислоты IXa выдерживают при температуре 190...200 °C 5 ч. Охлаждают, прибавляют раствор метилата натрия в метаноле [из 1,15 г (0,05 моль) металлического натрия и 50 мл метанола] и кипятят 4 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают в подкисленную HCl воду. Осадок эфира VIII отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1,49 г (64%). $T_{пл}$ 203...204 °C (метанол). По данным работы [3], $T_{пл}$ 185...190 °C. Спектр ПМР: 11,42 (1H, с, NH); 10,51 (1H, с, OH); 7,91 (1H, д, д, $J = 8,0$ и $1,8$ Гц, 5-H); 7,49 (1H, т, д, $J = 7,0$ и $1,8$ Гц, 7-H); 7,27 (1H, д, $J = 7,0$ Гц, 8-H); 7,16 (1H, т, д, $J = 7,0$ и $1,8$ Гц, 6-H); 3,59 м. д. (5H, с, CH₂ + CH₃).

Смешанная проба с образцом эфира VIII, полученным циклизацией анилида IV по методике работы [3], не дает депрессии температуры плавления. Спектры ПМР этих соединений идентичны.

1H-2-Оксо-3-(2'-цианэтил)-4-гидроксихинолин (XII). Получен из метилантранилата II и цианэтилмалонового эфира IXб по методике синтеза эфира VIII. Выход 76%. $T_{пл}$ 214...216 °C (этанол). Спектр ПМР: 11,44 (1H, с, NH); 7,92 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, 5-H); 7,55 (1H, т, $J = 7,2$ Гц, 7-H); 7,26 (1H, д, $J = 7,2$ Гц, 8-H); 7,15 (1H, т, $J = 7,2$ Гц, 6-H); 2,85 (2H, т, CH₂); 2,68 м. д. (2H, т, CH₂). ИК спектр: 2250 (C $\equiv$ N), 1674 (C=O), 1610 (C—C), 1400 см⁻¹ (CH₂). Масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %): 214 (48) [M]⁺, 174 (100) [M - CH₂CN]⁺, 120 (17), 92 (20), 77 (18), 65 (14), 55 (44), 40 (90). Найдено, %: C 67,22; H 4,73; N 13,06. C₁₂H₁₀N₂O₂. Вычислено, %: C 67,28; H 4,70; N 13,08.

β -(1H-2-Оксо-4-гидроксихинолин-3-ил)пропионовая кислота (XIII). Раствор 2,14 г (0,01 моль) нитрила XII в 20 мл 20% водного раствора KOH кипятят до прекращения выделения аммиака (~50 ч). Окончание реакции гидролиза определяют по отсутствию в ИК спектре полученного соединения полосы валентных колебаний группы C $\equiv$ N (2250 см⁻¹). Охлаждают, подкисляют реакционную смесь HCl до pH 3. Осадок кислоты XIII отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1,91 г (82%). $T_{пл} > 330$ °C (ДМФА). Спектр ПМР: 11,32 (1H, с, NH); 10,26 (1H, с, 4-OH); 7,89 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, 5-H); 7,46 (1H, т, $J = 7,7$ Гц, 7-H); 7,25 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, 8-H); 7,14 (1H, т, $J = 7,7$ Гц, 6-H); 2,80 (2H, т, CH₂); 2,38 м. д. (2H, т, CH₂). ИК спектр: 1670 (C=O), 1600 (C—C), 1390 см⁻¹ (CH₂). Масс-спектр: 233 (18) [M]⁺, 215 (27) [M - H₂O]⁺, 186 (100) [M - H₂O - CHO]⁺, 119 (20), 92 (28). Найдено, %: C 61,83; H 4,71; N 6,05. C₁₂H₁₁NO₄. Вычислено, %: C 61,80; H 4,75; N 6,01.

1-Пропил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусная кислота (XIV). Получена по методике работы [3]. Выход 21%. $T_{пл}$ 192...194 °C (разл., этанол). Спектр ПМР: 11,27 (1H, с, OH); 8,00 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, 5-H); 7,70...7,43 (2H, м, 7,8-H); 7,23 (1H, т, д, $J = 7,0$ и $2,0$ Гц, 6-H); 4,14 (2H, т, NCH₂); 3,57 (2H, д, CH₂COO); 1,58 (2H, м, NCH₂CH₂); 0,93 м. д. (3H, т, CH₃). Найдено, %: C 64,40; H 5,75; N 5,41. C₁₄H₁₅NO₄. Вычислено, %: C 64,36; H 5,79; N 5,36.

Этиловый эфир 1-пропил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (XV). К раствору 2,61 г (0,01 моль) кислоты XIV в 15 мл этанола добавляют 2...3 капли концентрированной серной кислоты и кипятят 5 ч. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют холодной водой. Выделившийся осадок эфира XV отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2,25 г (78%). $T_{пл}$ 142...144 °C (этанол). Спектр ПМР: 10,52 (1H, с, OH); 8,02 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, 5-H); 7,69...7,44 (2H, м, 7,8-H); 7,24 (1H, т, д, $J = 7,0$ и $2,0$ Гц, 6-H); 4,16 (2H, т, NCH₂); 4,03 (2H, к, OCH₂CH₃); 3,62 (2H, с, CH₂COO); 1,58 (2H, м, NCH₂CH₂); 1,16 (3H, т, OCH₂CH₃); 0,90 м. д. (3H,

т, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Найдено, %: С 66,38; Н 6,60; N 4,87. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 66,42; Н 6,62; N 4,84.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Украинец И. В., Таран С. Г., Горохова О. В., Марусенко Н. А., Туров А. В.* // ХГС. — 1997. — № 5. — С. 692.
2. *Ramesh M., Shanmugam P.* // Indian J. Chem. — 1985. — Vol. 24B. — P. 602.
3. *Geissman T. A., Cho A. K.* // J. Org. Chem. — 1959. — Vol. 24. — P. 41.
4. *Бочков А. Ф., Смит В. А.* Органический синтез. Цели, методы, тактика, стратегия. — М.: Наука, 1987. — 304 с.
5. *Сайкс П.* // Механизмы реакций в органической химии. — М.: Химия, 1971. — С. 224.
6. *Kinick S.* // Arch. Pharm. — 1991. — Bd 324. — S. 579.
7. *Украинец И. В., Таран С. Г., Евтифеева О. А., Горохова О. В., Безуглый П. А., Туров А. В., Воронина Л. Н., Филимонова Н. И.* // ХГС. — 1994. — № 5. — С. 673.
8. *Pat. 226877 DDR / Löwe E., Kirchner R., Menolow S., Micke H., Müller R.* // РЖХ. — 1986. — 12 О 5П.

Украинская фармацевтическая академия,
Харьков 310002

Поступило в редакцию 03.03.97