

И. В. Украинец, С. Г. Таран, Л. В. Сидоренко,
О. В. Горохова

4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

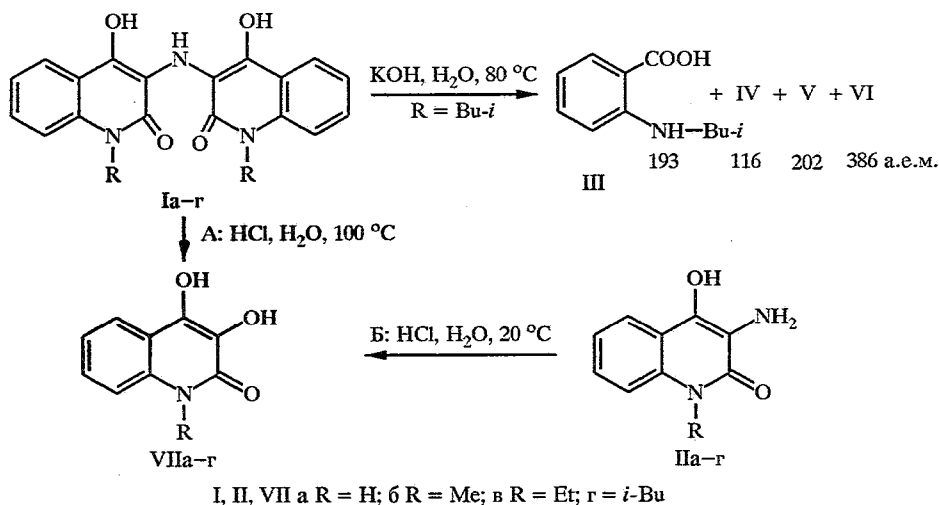
37*. ПРОСТОЙ СИНТЕЗ 1-R-2-ОКСО-3,4-ДИГИДРОКСИХИНОЛИНОВ

3-Амино-1-R-2-оксо-4-гидроксихинолины легко подвергаются кислотному гидролизу с образованием соответствующих 1-R-2-оксо-3,4-дигидроксихинолинов.

В качестве одного из способов установления структуры сложных органических соединений достаточно широко используется ставший уже классическим метод деструкции анализируемого вещества в тех или иных условиях с последующей идентификацией более простых по строению продуктов разложения, что позволяет получать ценную информацию о структуре исходного соединения [2, 3], а в ряде случаев приводит и к интересным синтетическим находкам [4].

Один из этапов исследования структуры ди(1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-ил)-аминов I — продуктов фотоконденсации 3-аминохинолинов II [5] — представлял собой изучение отношения этих соединений к щелочному и кислотному гидролизу. Оказалось, что дихинолиламины I легко разлагаются водными растворами щелочей уже при комнатной температуре с образованием, как показано на примере N-изобутилпроизводного Ia, смеси как минимум четырех соединений III—VI, основным из которых, по данным ТСХ и хромато-масс-спектра, является N-изобутилантраниловая кислота (III). Образование N-замещенных антраниловых кислот отмечено и при щелочном гидролизе 3-ацетиламино-1-R-2-оксо-4-гидроксихинолинов [6].

Не менее интересные данные получены при кислотном гидролизе дихинолиламинов I, в результате которого неожиданно выделены 3,4-дигидроксихинолины VII (метод А). Будучи структурными аналогами



* Сообщение 36 см. [1].

Таблица 1

1-R-2-Оксо-3,4-дигидроксихинолины VIIa—г

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т _{пл} *, °C	Выход по способу, %
		C	H	N		
VIIa	C ₉ H ₇ NO ₃	61,07	4,00	7,88	256...258	А 31 Б 96
		61,02	3,98	7,91		
VIIб	C ₁₀ H ₉ NO ₃	62,80	4,71	7,43	210...212	А 25 Б 93
		62,82	4,74	7,33		
VIIв	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃	64,40	5,49	6,82	198...200	Б 90
		64,38	5,40	6,83		
VIIг	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃	66,96	6,52	6,07	192...194	А 22 Б 94
		66,94	6,48	6,00		

* Соединения VIIa,б кристаллизуют из воды, остальные — из диэтилового эфира.

3,4-дигидроксипиридинов [7—9], эти соединения представляют интерес в качестве потенциальных антигиперлипидных средств. Однако из-за сравнительно низких выходов метод А вряд ли может иметь практическое значение в их синтезе. Тем не менее, сам принцип с успехом распространен нами на 3-аминохинолины II, которые в мягких условиях гидролизуются разбавленной соляной кислотой в соответствующие 3-оксипроизводные VII с препаративно высокими выходами (метод Б).

Учитывая неустойчивость 3-аминохинолинов II, ранее было предложено при необходимости хранения превращать их в гидрохлориды [10]. Считаем целесообразным уточнить, что такая рекомендация может касаться только 1-замещенных производных, поскольку, как показали дальнейшие исследования, гидрохлорид 3-амино-1Н-2-оксо-4-гидроксихинолина в процессе хранения без какой-либо обработки количественно превращается в дихинолиламин Ia. Гидрохлориды 1-алкилзамещенных аналогов в тех же условиях заметных химических превращений не претерпевают, поэтому вероятной причиной лабильности 1Н-производного может быть его способность образовывать 2,4-дигидроксиформу.

Таблица 2

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	Спектры ПМР, δ , м. д.				R	Масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %)
	4-ОН (1H, c)	3-ОН (1H, c)	H _{аром}			
			5-Н (1H, д)	6...8-Н (3H, м)		
VIIa	10,05	8,72	7,71	7,44...6,98	11,59 (1H, c, NH)	177 (100) [M] ⁺ , 148 (10) [M-CHO] ⁺ , 103 (44), 93 (38), 76 (27)
VIIб	10,11	8,73	7,84	7,50...7,14	3,64 (3H, c, Me)	191 (100) [M] ⁺ , 177 (14), 162 (14) [M-CHO] ⁺ , 106 (33), 77 (18)
VIIв	10,11	8,72	7,84	7,53...7,13	4,30 (2H, к, NCH ₂); 1,20 (3H, т, Me)	205 (73) [M] ⁺ , 177 (100), 148 (15), 130 (20), 103 (32), 77 (19)
VIIг	10,59	8,72	7,84	7,50...7,10	4,16 (2H, д, NCH ₂); 2,12 (1H, м, CH); 0,88 (6H, д, Me×2)	233 (23) [M] ⁺ , 177 (100), 148 (10), 134 (17), 77 (13)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на квадрупольном спектрометре Finnigan MAT Incos 50 в режиме полного сканирования в диапазоне 33...700 m/z , ионизация электронным ударом 70 эВ, прямой ввод, скорость нагрева $\sim 5^\circ/\text{с}$.

Ди(1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-ил)амин (Ia). Гидрохлорид 3-амино-1Н-2-оксо-4-гидроксихинолина [10] хранят в обычных условиях в течение 1 месяца, после чего подвергают хромато-масс-спектрометрическому анализу. Исходный амин в образце отсутствует. Полученное вещество обрабатывают 5% водным раствором HCl, фильтруют, промывают водой и высушивают. Получают дихинолиламин Ia. Выход количественный. $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$. Масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %): 335 (20) $[M]^+$, 161 (30), 103 (22), 92 (28), 40 (100). Найдено, %: C 64,40; H 3,97; N 12,62. $C_{18}H_{13}N_3O_4$. Вычислено, %: C 64,48; H 3,91; N 12,53.

Щелочной гидролиз диаминов Ia—г. Выдерживают 1 г соответствующего диамина I в 20 мл 10% водного раствора КОН в течение 4...5 дн. Появляющаяся в начале интенсивная синяя окраска при этом исчезает. Реакционную смесь подкисляют разбавленной (1:1) HCl до pH ~ 4 и экстрагируют эфиром (3×20 мл). Эфирную вытяжку упаривают и полученную смесь подвергают хромато-масс-спектрометрическому анализу, результаты которого для N-изобутилпроизводного Iг приведены на схеме. ТСХ проводят на пластинке Silufol UV-254 в системе гексан—эфир, 5 : 3. N-Изобутилантираниловая кислота (III), как продукт щелочного гидролиза диамина Iг, идентифицирована по величине R_f (0,50) в сравнении с заводским образцом.

1Н-2-Оксо-3,4-дигидроксихинолин (VIIa). А. Раствор 3,35 г (0,01 моль) дихинолиламина Ia в 50 мл разбавленной (1 : 1) HCl кипятят 30 мин и фильтруют горячим. По мере охлаждения из фильтрата выкристаллизовывается 3,4-дигидроксихинолин VIIa. Его отфильтровывают, промывают водой, высушивают.

Б. К суспензии 1,76 г (0,01 моль) 3-аминохинолина IIa в 30 мл воды добавляют 2 мл конц. HCl (гидрохлорид аминохинолина при этом не должен выпадать в осадок) и полученный раствор оставляют на 10...12 ч при комнатной температуре. Выделившийся за это время кристаллический осадок 3-оксипроизводного отфильтровывают, промывают водой и высушивают.

Смешанная проба с образцом 3,4-дигидроксихинолина VIIa, полученным по методу А, не дает депрессии температуры плавления, ПМР и масс-спектры этих соединений идентичны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Украинец И. В., Таран С. Г., Сидоренко Л. В., Горохова О. В., Туров А. В. // ХГС. — 1997. — № 11. — С. 1536.
2. Установление структуры органических соединений физическими и химическими методами / Под ред. А.Вайсбергера. — Т. 2. — М.: Химия, 1967. — 800 с.
3. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда. — Т. 5. — М.: ИЛ, 1961. — С. 548.
4. Gröger D. // Bioorg. Heterocycl. Synth., Phys., Org. and Pharmacol. Aspects. Proc., 1984: 3th Fechem Conf. Heterocycl. Bioorg. Chem. Balaton: Abstr. — Budapest, 1984. — P. 165.
5. Украинец И. В., Таран С. Г., Сидоренко Л. В., Горохова О. В., Туров А. В., Огиренко А. А. // ХГС. — 1997. — № 7. — С. 933.
6. Sami S. M., Sayed A. A., Ibrahim S. S., Ahmed S. Z. // Egypt J. Chem. — 1984. — Vol. 27. — P. 11.
7. Hallengren B., Hegarty M. P., Forsgren A. // Acta Endocrinol. — 1987. — Vol. 114. — P. 305.
8. Sugawaga Masahiro, Park D. L., Hershman J. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1982. Vol. 110. — P. 431.
9. Christie G. S., Lee C. P., Hegarty M. P. // Endocrinology. — 1979. — Vol. 105. — P. 342.
10. Украинец И. В., Таран С. Г., Сидоренко Л. В., Горохова О. В., Огиренко А. А., Туров А. В., Филимонова Н. И. // ХГС. — 1996. — № 8. — С. 1113.