

И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Слободзян^а

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

97*. ПРОСТОЙ СИНТЕЗ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 4-ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ 2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Кратковременная обработка 4-морфолин-4-ил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина водными растворами галогенводородных кислот приводит к образованию этиловых эфиров 4-галогензамещенных 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Гидролиз в HF возможен при длительном кипячении только до 4-гидроксипроизводного.

Ключевые слова: 4-амино-2-оксо-1,2-дигидрохинолины, енамины, этиловые эфиры 4-галоген-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, гидролиз, декарбоксилирование.

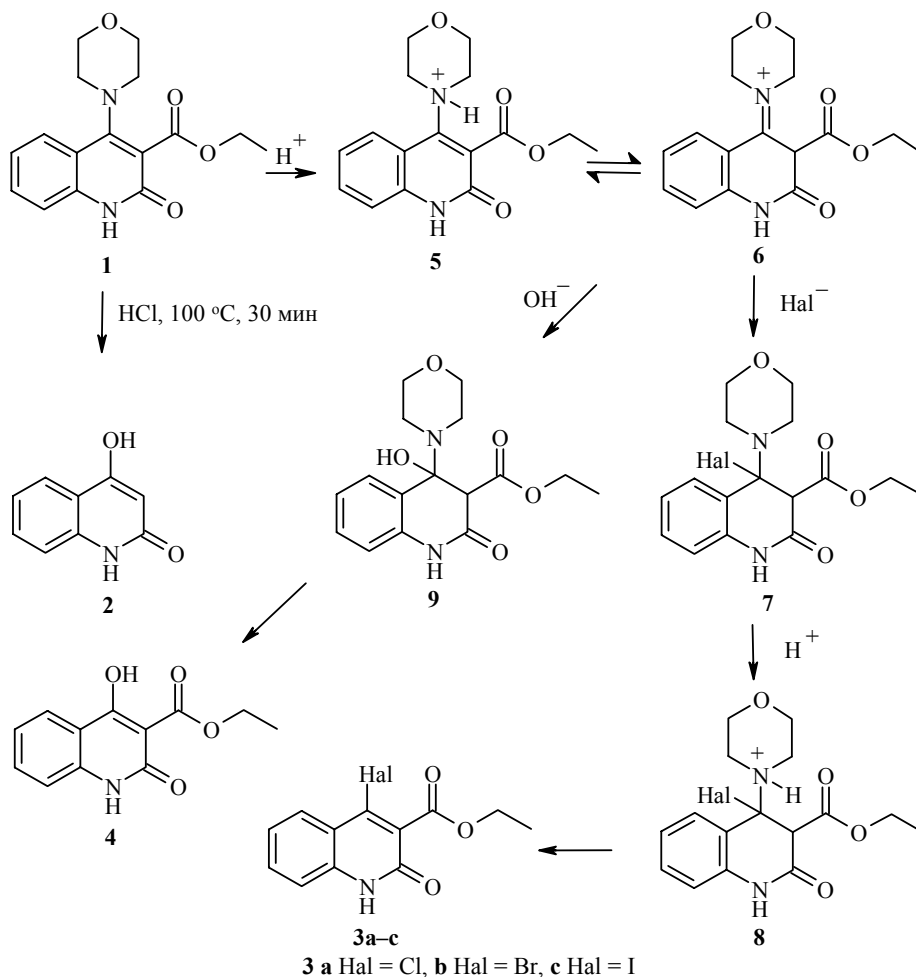
Способность енаминов в условиях катализируемого кислотами гидролиза образовывать карбонильные соединения известна давно и широко используется в органической химии как метод косвенного С-алкилирования или ацилирования склонных в присутствии сильных оснований к самоконденсации альдегидов и кетонов [2].

Ранее нами был изучен кислотный гидролиз 4-бензиламино-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолинов. При этом отмечались, с одной стороны, легкость N-дебензилирования, с другой – относительная устойчивость сложноэфирной группировки. В результате исследованная реакция оказалась удобным методом получения этиловых эфиров 1-R-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот с первичной аминогруппой в положении 4 хинолонового ядра [3].

При переходе к схожим по строению третичным енаминам следует ожидать иных продуктов гидролиза, а именно типичных для данного типа реакций исходных карбонильных соединений и аминов. Действительно, кратковременное (30 мин) кипячение этилового эфира 4-морфолин-4-ил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) в концентрированной хлористоводородной кислоте вызывает распад этого енамина на морфолин и 4-гидрокси-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, который в условиях опыта также гидролизует, декарбоксилируется и превращается в конечном итоге в 4-гидрокси-1Н-хинолин-2-он (**2**). Сократив время обработки до 1–2 мин, мы неожиданно обнаружили, что при закономерном сохранении сложноэфирной группировки остаток морфолина успевает заместиться, но не на гидроксигруппу, как того требует механизм реакции гидролиза енаминов [4], а на атом хлора. Аналогично данная реакция проходит в бромисто- и иодистоводородных кислотах и приводит

^а * Сообщение 96 см. [1].

к этиловым эфирам соответствующих 4-галогензамещенных 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **3a–c** практически с количественными выходами. В то же время, осуществить подобную замену на фтор не удалось: морфолинилхинолин **1** в кипящей фтористоводородной кислоте за 1 ч 30 мин гидролизуется по типичной для енаминов схеме до 4-гидроксипроизводного **4**, причем сложноэфирная группа не затрагивается.



Обобщая результаты проведенных исследований можно сделать вывод, что во всех примерах под влиянием галогенводородных кислот превращение енамина **1** проходит однотипно: вначале образуется аммонийная соль **5**, имониевый таутомер **6** которой и подвергается на следующем этапе нуклеофильной S_N2_{Ar} -атаке по атому $C_{(4)}$ хинолонового ядра. В случае HCl, HBr или HI атакующими частицами оказываются высоконуклеофильные хлорид, бромид или иодид-ионы. После образования связи $C_{(4)}-Hal$ сильноокислая среда способствует повторному N-протонированию морфолина, превращая его тем самым в хорошо уходящую группу. Фторид-ион в гидроксилсодержащих растворителях, как известно [5], гораздо менее нуклеофилен, чем другие галогениды.

Вода составляет ему существенную конкуренцию в S_N2_{Ar} -замещении и, как следует из результатов эксперимента, выигрывает ее, приводя к гидроксифиру **4**. Значительно уступает HF остальным галогенводородам и в кислотных свойствах, которых, очевидно, хватает для протонирования в 4-гидроксиинтерmediate **9** только лишь морфолинового атома азота, но не сложноэфирного карбонила. Этим можно объяснить наблюдаемую устойчивость к гидролизу в кипящей фтористоводородной кислоте этоксикарбонильной группировки, которая в соответствии с механизмом этой реакции [5] также должна быть протонирована.

Спектры ЯМР ^1H 4-галогензамещенных эфиров **3a–c** оказались очень похожими, поэтому для установления строения этих веществ нами дополнительно использована хромато-масс-спектрометрия. Фрагментация молекулярных ионов эфиров **3a–c** под воздействием электронного удара протекает по одной схеме и начинается с распада сложноэфирной группировки. Образовавшиеся при этом осколочные ионы $[\text{M}-\text{OEt}]^+$ далее преимущественно теряют CO, после чего следует отрыв галогена. Менее характерно, но, тем не менее, наблюдаемое во всех случаях отщепление галогенводорода от фрагмента $[\text{M} - \text{OEt}]^+$. И только в случае 4-иодпроизводного **3c** в масс-спектре регистрируется малоинтенсивный пик, соответствующий потере HI непосредственно из молекулярного иона. Для хлор- и бромзамещенных эфиров **3a,b** такой путь фрагментации не характерен.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений получены на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель DMSO-d_6 , внутренний стандарт TMC. Хромато-масс-спектры зарегистрированы на квадрупольном спектрометре Finnigan MAT Incos 50 в режиме полного сканирования в диапазоне 33–700 m/z , ионизация ЭУ 70 эВ при прямом вводе образца, скорость нагрева ~ 5 °C/с. Этиловый эфир 4-морфолин-4-ил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**1**) получен по известной методике [6]. В экспериментах использованы коммерческие галогенводородные кислоты: HF – 70%, HCl – 37%, HBr – 48% и HI – 55%.

4-Гидрокси-1H-хиолин-2-он (2). Раствор 3.02 г (0.01 моль) соединения **1** в 30 мл конц. HCl кипятят 30 мин, после чего выливают в холодную воду. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.38 г (86%). Т. пл. 338–340 °C (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.90 (1H, с, OH); 11.18 (1H, с, NH); 7.83 (1H, д, д, $J = 8.0$ и $J = 1.9$, H-5); 7.51 (1H, т. д., $J = 7.5$ и $J = 1.8$, H-7); 7.30 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 7.16 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 5.77 (1H, с, H-3).

Смешанная проба с образцом 4-гидрокси-1H-хиолин-2-она (**2**), полученным дезацетилированием 3-ацетил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолина [7], не дает депрессии температуры плавления, спектры ЯМР ^1H этих соединений идентичны.

Этиловый эфир 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (3a). Раствор 3.02 г (0.01 моль) соединения **1** в 20 мл конц. HCl нагревают до кипения, выдерживают 1–2 мин и выливают в холодную воду. Выделившийся осадок эфира **3a** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.43 г (97%). Т. пл. 194–196 °C (этанол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 251 $[\text{M}]^+$ (13), 206 $[\text{M} - \text{OEt}]^+$ (23), 179 $[\text{M} - \text{OEt} - \text{CO}]^+$ (100), 170 $[\text{M} - \text{OEt} - \text{HCl}]^+$ (3), 144 $[\text{M} - \text{OEt} - \text{CO} - \text{Cl}]^+$ (2), приведены значения m/z только для изотопа ^{35}Cl . Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.45 (1H, с, NH); 7.88 (1H, д, д, $J = 8.0$ и $J = 2.0$, H-5); 7.70 (1H, т. д., $J = 7.5$ и $J = 1.3$, H-7); 7.37 (2H, м, H-6,8); 4.35 (2H, к, $J = 7.0$, OCH₂); 1.30 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃).

Смешанная проба с образцом эфира **3a**, полученным реакцией этилового эфира 2,4-дихлорхиолин-3-карбоновой кислоты с ацетатом натрия [8], не дает депрессии температуры плавления, ЯМР ^1H и хромато-масс-спектры этих соединений идентичны.

Соединения **3b,c** получены по аналогичной методике.

Этиловый эфир 4-бром-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (3b). Выход 98%. Т. пл. 210–212 °С (этанол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 295 $[M]^+$ (23), 250 $[M - OEt]^+$ (47), 223 $[M - OEt - CO]^+$ (100), 170 $[M - OEt - HBr]^+$ (13), 144 $[M - OEt - CO - Br]^+$ (30), приведены значения m/z только для изотопа ^{79}Br . Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.42 (1H, с, NH); 7.89 (1H, д. д., $J = 8.0$ и $J = 2.0$, H-5); 7.68 (1H, т. д., $J = 7.5$ и $J = 1.7$, H-7); 7.39 (2H, м, H-6,8); 4.34 (2H, к, $J = 7.0$, OCH₂); 1.32 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃). Найдено, %: С 48.80; Н 3.49; N 4.62. C₁₂H₁₀BrNO₃. Вычислено, %: С 48.67; Н 3.40; N 4.73.

Этиловый эфир 4-иод-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (3с). Выход 95%. Т. пл. 183–185 °С (этанол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 343 $[M]^+$ (96), 298 $[M - OEt]^+$ (88), 271 $[M - OEt - CO]^+$ (81), 215 $[M - HI]^+$ (5), 170 $[M - OEt - HI]^+$ (30), 144 $[M - OEt - CO - I]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.33 (1H, с, NH); 7.77 (1H, д. д., $J = 8.3$ и $J = 1.9$, H-5); 7.62 (1H, т. д., $J = 7.5$ и $J = 1.2$, H-7); 7.33 (2H, м, H-6,8); 4.34 (2H, к, $J = 7.0$, OCH₂); 1.33 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃). Найдено, %: С 42.14; Н 2.99; N 4.12. C₁₂H₁₀INO₃. Вычислено, %: С 42.01; Н 2.94; N 4.08.

Этиловый эфир 4-гидроксид-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (4). Раствор 3.02 г (0.01 моль) соединения **1** в 20 мл 70% HF кипятят в платиновом стакане в течение 1 ч 30 мин, добавляя по мере упаривания свежие порции HF. Охлаждают, разбавляют реакционную смесь холодной водой. Осадок эфира **4** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.14 г (92%). Т. пл. 203–204 °С (этанол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 233 $[M]^+$ (23), 187 $[M - EtOH]^+$ (100), 161 (35), 119 (82). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.44 (1H, с, OH); 11.45 (1H, с, NH); 7.92 (1H, д. д., $J = 8.0$ и $J = 1.7$, H-5); 7.62 (1H, т. д., $J = 8.0$ и $J = 1.8$, H-7); 7.29 (1H, д, $J = 8.1$, H-8); 7.20 (1H, т, $J = 7.9$, H-6); 4.34 (2H, к, $J = 7.0$, OCH₂); 1.32 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃).

Смешанная проба с заводом образцом эфира **4** [9] не дает депрессии температуры плавления, ЯМР ^1H и хромато-масс-спектры этих соединений идентичны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, *XTC*, 887 (2006).
2. Р. Маки, Д. Смит, *Путеводитель по органическому синтезу*, Мир, Москва, 1985.
3. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *XTC*, 1355 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1155 (2005)].
4. E. J. Stamhuis, in *Enamines: Synthesis, Structure and Reaction*, A. G. Cook (Ed.), Marcel Dekker, INC, New York, 1969, p. 101.
5. П. Сайкс, *Механизмы реакций в органической химии*, Химия, Москва, 1991.
6. П. А. Безуглый, И. В. Украинец, Н. Скайф, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Фармаком*, № 3, 23 (2003).
7. С. М. Sarangi, Y. R. Rao, *Res. and Ind.*, **37**, 113 (1992).
8. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Н. А. Марусенко, С. Н. Коваленко, А. В. Туров, Н. И. Филимонова, С. М. Ивков, *XTC*, 195 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 167 (1995)].
9. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, А. В. Туров, С. В. Слободзян, *XTC*, 636 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 534 (1992)].

Национальный фармацевтический университет,
Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 08.11.2004

^aСеверный университет Огайо,
США, Огайо, Ада 45810
e-mail: s-slobodzian@onu.edu