

И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова,
С. В. Шишкина^a

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

96*. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 4-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Щелочной гидролиз этилового эфира 4-(цианоэтоксикарбонилметил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты сопровождается декарбоксилированием с потерей двух молекул CO_2 и приводит к 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоте.

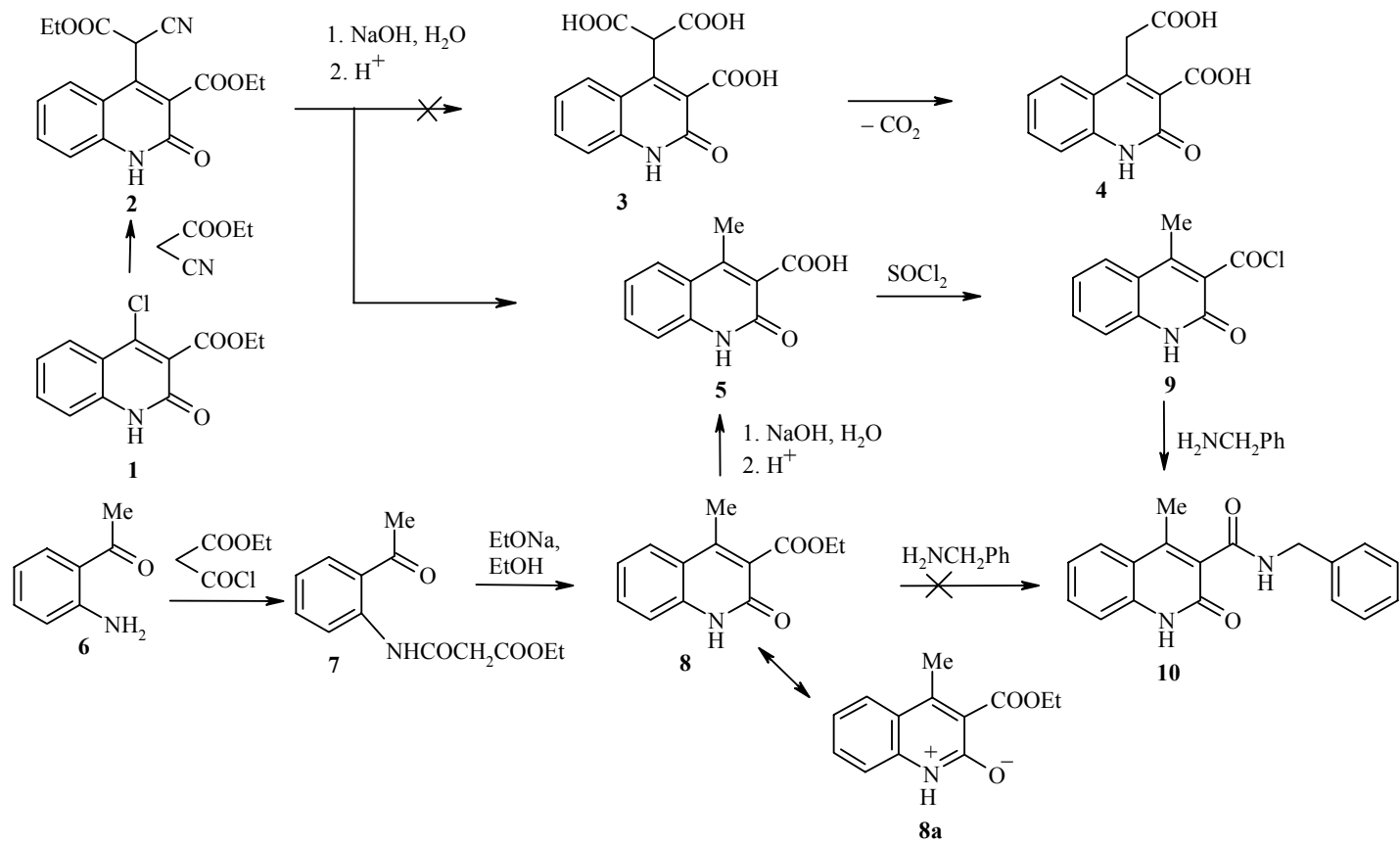
Ключевые слова: 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота, циануксусный эфир, 4-хлорхиолин, амидирование, гидролиз, декарбоксилирование, РСА.

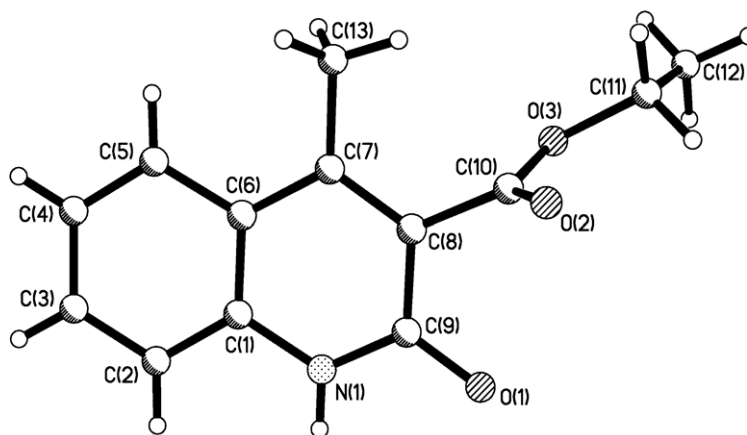
В органической химии давно известен широко применяемый в препаративных целях метод образования новых углерод-углеродных связей, основанный на способности карбанионов, получаемых из метилен-активных соединений, легко вступать в реакции замещения с алкилирующими агентами, такими как алкилгалогениды и другие реакционноспособные галогенсодержащие вещества. Гидролиз синтезированных таким путем замещенных малоновых, циануксусных или ацетоуксусных эфиров дает соответствующие кислоты, отличающиеся склонностью к декарбоксилированию при нагревании. На этих реакциях и основана вся цепочка превращения галогенидов в карбоновые кислоты или кетоны, фактически представляющая собой простой и эффективный способ замещения галогена в молекулу на CH_2COOH или CH_2COR [2].

Ранее нами отмечалась легкость образования 4-алкил-(арил)аминозамещенных 2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолинов при взаимодействии этилового эфира 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**1**), соответственно, с алкиламинами [3] или анилинами [4]. Данное обстоятельство позволяет предположить, что 4-хлорзамещенный эфир **1** обладает достаточной реакционной способностью и для реакции с С-нуклеофилами, например с карбанионом, генерируемым в присутствии оснований из циануксусного эфира.

Как показали проведенные нами эксперименты, эта реакция действительно осуществима и этиловый эфир 4-(цианоэтоксикарбонилметил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**2**) в системе ДМФА/ K_2CO_3 образуется без каких-либо затруднений. Теоретически последующий щелочной гидролиз должен привести к 2-(3-карбокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-4-ил)малоновой кислоте (**3**), которая, в свою очередь, при термическом

* Сообщение 95 см. [1].





Строение молекулы эфира **8** с нумерацией атомов

декарбоксилации должна образовать 4-карбоксиметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту (**4**). Однако, по данным хромато-масс-спектрометрии, продукт гидролиза эфира **2** неожиданно оказался не замещенной малоновой кислотой **3**, а индивидуальным веществом с молекулярной массой 203 а. е. м. Спектр ЯМР ^1H показывает наличие в исследуемом образце групп COOH и NH (уширенные синглеты в слабом поле), хинолонового ядра (четыре сигнала с типичной мультиплетностью в ароматической области) и C -метильной группы (синглет интенсивно-стью 3H при 2.55 м. д.). В исходном хинолоне **2** единственным источником группы CH_3 может быть только остаток циануксусного эфира. Вероятно благодаря мощному электроакцепторному влиянию карбокси-хинолонового фрагмента, он декарбоксилуется сразу же после гидролиза, причем несколько необычным путем, теряя не одну, а две молекулы CO_2 .

Таким образом, продукт щелочного гидролиза эфира **2** можно идентифицировать как 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту (**5**). Для подтверждения такого вывода нами осуществлен синтез кислоты **5** другим методом, исключающим какие-либо возможные разночтения в интерпретации ее структуры. С этой целью *o*-аминоацетофенон (**6**) ацилировали этоксималонилхлоридом. Полученный 2-ацетиланилид **7** обработкой этилатом натрия в абсолютном спирте превращали в этиловый эфир 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**8**), после гидролиза которого и выделена кислота **5**, идентичная по своим свойствам и спектральным характеристикам описанному выше образцу.

В отличие от сложных эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты [5], их 4-метилзамещенный аналог **8** щелочами гидролизуется довольно легко и, в то же время, в обычных условиях совершенно инертен к амидированию алкиламинами. Причиной такого существенного различия в реакционной способности является, очевидно, невозможность эфира **8** образовывать по типу 4-гидроксипроизводных [6] с катионами щелочных металлов устойчивые к действию нуклеофилов соли в первом случае и особенности пространственного расположения сложноэфирной группировки во втором.

Длины связей (*l*) в структуре эфира 8

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N ₍₁₎ -C ₍₉₎	1.343(5)	C ₍₆₎ -C ₍₇₎	1.429(6)	C ₍₁₎ -C ₍₂₎	1.386(6)
O ₍₁₎ -C ₍₉₎	1.261(6)	C ₍₇₎ -C ₍₁₃₎	1.477(7)	C ₍₃₎ -C ₍₄₎	1.365(7)
O ₍₃₎ -C ₍₁₀₎	1.328(5)	C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎	1.488(6)	C ₍₅₎ -C ₍₆₎	1.435(7)
C ₍₁₎ -C ₍₆₎	1.379(6)	N ₍₁₎ -C ₍₁₎	1.402(6)	C ₍₇₎ -C ₍₈₎	1.382(6)
C ₍₂₎ -C ₍₃₎	1.384(7)	O ₍₂₎ -C ₍₁₀₎	1.189(5)	C ₍₈₎ -C ₍₉₎	1.421(6)
C ₍₄₎ -C ₍₅₎	1.380(6)	O ₍₃₎ -C ₍₁₁₎	1.449(6)	C ₍₁₁₎ -C ₍₁₂₎	1.461(7)

Так, в изученных ранее этиловых эфирах 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [7–9] этоксикарбонильная группа была всегда копланарна плоскости хинолина вследствие образования внутримолекулярной водородной связи с гидроксильной группой. Замена гидроксильной группы на метильную приводит к тому, что в молекуле эфира 8 (см. рис. и табл. 1, 2) сложноэфирный заместитель развернут практически перпендикулярно плоскости хинолина (торсионный угол O₍₂₎-C₍₁₀₎-C₍₈₎-C₍₇₎ 101.4(6)°), что и объясняет его инертность к действию алкиламинов. Атом C₍₁₁₎ сложноэфирной группы находится в *ap*-положении

Валентные углы (ω) в структуре эфира 8

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C ₍₉₎ -N ₍₁₎ -C ₍₁₎	122.5(4)	C ₍₁₀₎ -O ₍₃₎ -C ₍₁₁₎	117.0(4)
C ₍₆₎ -C ₍₁₎ -C ₍₂₎	123.5(4)	C ₍₆₎ -C ₍₁₎ -N ₍₁₎	118.7(4)
C ₍₂₎ -C ₍₁₎ -N ₍₁₎	117.8(4)	C ₍₃₎ -C ₍₂₎ -C ₍₁₎	118.4(5)
C ₍₄₎ -C ₍₃₎ -C ₍₂₎	120.2(5)	C ₍₃₎ -C ₍₄₎ -C ₍₅₎	121.8(5)
C ₍₄₎ -C ₍₅₎ -C ₍₆₎	119.5(5)	C ₍₁₎ -C ₍₆₎ -C ₍₇₎	120.8(4)
C ₍₁₎ -C ₍₆₎ -C ₍₅₎	116.6(4)	C ₍₇₎ -C ₍₆₎ -C ₍₅₎	122.5(5)
C ₍₈₎ -C ₍₇₎ -C ₍₆₎	117.8(5)	C ₍₈₎ -C ₍₇₎ -C ₍₁₃₎	121.8(4)
C ₍₆₎ -C ₍₇₎ -C ₍₁₃₎	120.3(4)	C ₍₇₎ -C ₍₈₎ -C ₍₉₎	121.3(4)
C ₍₇₎ -C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎	121.3(4)	C ₍₉₎ -C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎	117.2(4)
O ₍₁₎ -C ₍₉₎ -N ₍₁₎	119.5(4)	O ₍₁₎ -C ₍₉₎ -C ₍₈₎	121.8(4)
N ₍₁₎ -C ₍₉₎ -C ₍₈₎	118.7(4)	O ₍₂₎ -C ₍₁₀₎ -O ₍₃₎	123.4(5)
O ₍₂₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₈₎	123.9(4)	O ₍₃₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₈₎	112.6(4)
O ₍₃₎ -C ₍₁₁₎ -C ₍₁₂₎	109.7(5)		

относительно связи C₍₁₀₎-C₍₈₎, а атом C₍₁₂₎ – в положении, очень близком к *ap*

относительно связи C₍₁₀₎–O₍₃₎ (торсионные углы C₍₁₁₎–O₍₃₎–C₍₁₀₎–C₍₈₎ 176.8(4)°, C₍₁₀₎–O₍₃₎–C₍₁₁₎–C₍₁₂₎ 170.2(5)°). Отталкивание между метильной группой при атоме C₍₇₎, атомом C₍₁₀₎ и атомами ароматического кольца, на которое указывают укороченные внутримолекулярные контакты Н_(13e)...C₍₁₀₎ 2.44 (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 [10]), Н_(5a)...C₍₁₃₎ 2.63 (2.87) и Н_(13a)...C₍₅₎ 2.83 Å (2.87 Å), приводит к некоторой скрученности двойной связи C₍₇₎–C₍₈₎ (торсионный угол C₍₁₃₎–C₍₇₎–C₍₈₎–C₍₁₀₎ 4.2(6)°).

Бициклический фрагмент эфира **8** плоский с точностью 0.02 Å. Заметное удлинение связей C₍₇₎–C₍₈₎ 1.382(6) и O₍₁₎–C₍₉₎ 1.261(6) Å по сравнению с их средними значениями 1.326 и 1.210 Å, соответственно, [11] и укорочение связей C₍₈₎–C₍₉₎ 1.421(6) (среднее значение 1.455) и N₍₁₎–C₍₉₎ 1.343(5) Å (1.385 Å) позволяет предположить, что структура этилового эфира 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты описывается как гибрид двух резонансных структур **8** и **8a** с преимущественным вкладом структуры **8**. В кристалле молекулы этого соединения образуют димеры за счет межмолекулярной водородной связи N₍₁₎–H_(1a)...O₍₁₎ (1–x, –y, –z) Н...О 1.93 Å, N–H...О 168°.

Как известно [12], обработка хлористым тиоилом 1Н-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты дает смесь хлорангидридов 2-оксо-4-хлор- и 2,4-дихлорхинолин-3-карбоновых кислот. В случае кислоты **5** такой эффект не наблюдается и, как показано на примере бензиламина, через хлорангидрид **9** соответствующие амиды **10** могут быть получены с высокими выходами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Хромато-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 при прямом вводе образца, скорость нагрева ~5 °С/с. Этиловый эфир кислоты **1** получен по известной методике [13]. В синтезе этилового эфира кислоты **8** использован коммерческий *o*-аминоацетофенон фирмы Aldrich.

Этиловый эфир 4-(цианоэтоксикарбонилметил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (2). Смесь 2.51 г (0.01 моль) этилового эфира 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**), 1.17 мл (0.011 моль) циануксусного эфира и 2 г К₂СО₃ в 15 мл ДМФА перемешивают 10 ч при 90 °С. Охлаждают, разбавляют реакционную смесь водой и подкисляют НСl до рН 5. Выделившийся осадок эфира **2** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.92 г (89%). Т. пл. 183–185 °С (этанол). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 328 [M]⁺ (26), 283 [M – OEt]⁺ (15), 255 [M – OEt – CO]⁺ (37), 254 [M – OEt – HCO]⁺ (100), 227 [M – OEt – HCO – HCN]⁺ (18), 210 [M – OEt – CO – OEt]⁺ (85), 184 (40), 127 (44). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 12.46 (1H, с, NH); 7.79 (1H, д, *J* = 8.2, H-5); 7.65 (1H, т. д, *J* = 7.6 и *J* = 1.0, H-7); 7.41 (1H, д, *J* = 8.1, H-8); 7.32 (1H, т. д, *J* = 7.9 и *J* = 1.0, H-6); 6.20 (1H, с, CH–CN); 4.31 (2H, к, *J* = 7.2, OCH₂); 4.19 (2H, к, *J* = 7.2, CHCOOCH₂); 1.27 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.13 (3H, т, *J* = 7.2, CHCOOCH₂CH₃). Найдено, %: С 62.30; Н 4.97; N 8.40. С₁₇Н₁₆Н₂О₅. Вычислено, %: С 62.19; Н 4.91; N 8.53.

4-Метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (5). Смесь 3.28 г (0.01 моль) соединения **2** и 30 мл 20% водного раствора NaOH кипятят до прекращения выделения аммиака (~10 ч). Охлаждают, подкисляют HCl до pH 3. Выделившийся осадок кислоты **5** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.84 г (91%). Т. пл. 274–276 °С (этанол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 203 $[M]^+$ (76), 185 $[M - H_2O]^+$ (100), 159 $[M - CO_2]^+$ (98), 141 $[M - H_2O - CO_2]^+$ (36), 130 (35), 77 (39), 44 (58). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.84 (1H, с, COOH); 12.20 (1H, с, NH); 7.87 (1H, д, $J = 8.2$, H-5); 7.59 (1H, т, $J = 7.4$, H-7); 7.36 (1H, д, $J = 7.8$, H-8); 7.27 (1H, т, $J = 7.5$, H-6). 2.55 (3H, с, CH₃). Найдено, %: C 65.18; H 4.57; N 6.77. C₁₁H₉NO₃. Вычислено, %: C 65.02; H 4.46; N 6.89.

Смешанная проба с образцом кислоты **5**, полученным щелочным гидролизом этилового эфира кислоты **8** по аналогичной методике, не дает депрессии температуры плавления. ЯМР 1H и хромато-масс-спектры этих соединений идентичны.

Этиловый эфир 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (8). К раствору 13.5 г (0.1 моль) 2'-аминоацетофенона **6** в 100 мл CH₂Cl₂ прибавляют 15.4 мл (0.11 моль) триэтиламина, а затем при охлаждении и перемешивании по каплям 16.56 г (0.11 моль) этоксималонилхлорида и оставляют при комнатной температуре на 4–5 ч. Затем реакционную смесь разбавляют водой, органический слой отделяют, сушат безводным CaCl₂. Растворитель отгоняют (в конце при пониженном давлении). К остатку (2-ацетиланилид **7**) прибавляют раствор этилата натрия (из 3.45 г (0.15 моль) металлического натрия и 150 мл абсолютного этилового спирта), кипятят 1 ч на водяной бане, после чего нагревание прекращают и оставляют на 7–8 ч при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь водой и подкисляют разбавленной, 1:1, HCl до pH 4.5–5. Осадок эфира **8** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 22.0 г (95%). Т. пл. 251–253 °С (этанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.85 (1H, с, NH); 7.79 (1H, д, д, $J = 8.2$ и $J = 0.8$, H-5); 7.55 (1H, т, д, $J = 7.6$ и $J = 1.0$, H-7); 7.33 (1H, д, д, $J = 8.0$ и $J = 0.6$, H-8); 7.23 (1H, т, д, $J = 7.5$ и $J = 0.8$, H-6); 4.30 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂); 2.38 (3H, с, CH₃); 1.29 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃). Найдено, %: C 67.65; H 5.77; N 6.14. C₁₃H₁₃NO₃. Вычислено, %: C 67.52; H 5.67; N 6.06.

Бензиламид 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (10). К раствору 2.03 г (0.01 моль) кислоты **5** в 20 мл сухого CCl₄ прибавляют 1.44 мл (0.02 моль) SOCl₂ и кипятят с защитой от влаги воздуха до прекращения выделения HCl и SO₂ (~2 ч). Затем отгоняют растворитель и избыток SOCl₂ (в конце при пониженном давлении). Остаток (хлорангидрид **9**) растворяют в 20 мл сухого ацетона и полученный раствор прибавляют каплями при перемешивании и охлаждении в смесь 1.09 мл (0.01 моль) бензиламина и 1.4 мл (0.01 моль) триэтиламина в 30 мл сухого ацетона. Через 3–4 ч реакционную смесь разбавляют водой и подкисляют разбавленной, 1:1, HCl до pH 4. Осадок амида **10** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 2.63 г (90%). Т. пл. 239–241 °С (этанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.82 (1H, с, NH); 8.81 (1H, т, NHCH₂); 7.77 (1H, д, $J = 8.1$, H-5); 7.52 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.44–7.16 (7H, м, H-6,8 + C₆H₅); 4.44 (2H, д, $J = 6.2$, NCH₂); 2.34 (3H, с, CH₃). Найдено, %: C 73.84; H 5.50; N 9.44. C₁₈H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: C 73.96; H 5.52; N 9.58.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы эфира **8** моноклинные, при –109 °С $a = 11.034(4)$, $b = 15.073(4)$, $c = 6.646(3)$ Å, $\beta = 95.55(3)^\circ$, $V = 1100.2(7)$ Å³, $M_r = 231.24$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/c$, $d_{\text{выч}} = 1.396$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.100$ мм⁻¹, $F(000) = 488$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 2001 отражения (1915 независимых, $R_{\text{int}} = 0.023$) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC (MoK α , графитовый монохроматор, $2\theta/\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [14]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездника" с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{экви}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n = 1.5$ для метильной группы и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F² полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.168$ по 1744 отражениям ($R_1 = 0.066$ по 751 отражению с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.985$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент № CCDC 257525). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1 и 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Е. В. Колесник, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, А. В. Туров, *ХГС*, 874 (2006).
2. Р. Маки, Д. Смит, *Путеводитель по органическому синтезу*, Мир, Москва, 1985.
3. П. А. Безуглый, И. В. Украинец, Н. Скаиф, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Фармаком*, № 3, 23 (2003).
4. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. А. Джарадат, *ХГС*, 386 (2006).
5. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, О. А. Евтифеева, *ХГС*, 958 (1994).
6. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. А. Евтифеева, А. В. Туров, *ХГС*, 1101 (1993).
7. И. В. Украинец, О. С. Прокопенко, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *Фарм. журн.*, № 3, 70 (2004).
8. И. В. Украинец, Н. А. Джарадат, И. В. Горлачева, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, А. В. Туров, *ХГС*, 207 (2000).
9. И. В. Украинец, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *Журн. орг. фарм. хим.*, 1, вып. 3–4, 45 (2003).
10. Ю. В. Зефилов, П. М. Зоркий, *Успехи химии*, 58, 713 (1989).
11. H.-V. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
12. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. А. Джарадат, *ХГС*, 542 (2006).
13. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Н. А. Марусенко, С. Н. Коваленко, А. В. Туров, Н. И. Филимонова, С. М. Ивков, *ХГС*, 195 (1995).
14. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS. PC Version. A System of Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data*. Rev. 5.1. (1998).

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

Поступило в редакцию 08.11.2004

^aИнститут сцинтилляционных материалов
НАН Украины, Харьков 61001
e-mail: sveta@xray.isc.kharkov.com