

И. В. Украинец, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

85*. СИНТЕЗ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 4-ГИДРОКСИ-2-ХЛОРХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Изучено поведение 4-гидрокси-2-хлор- и 2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновых кислот в условиях кислотнокатализируемой этерификации метанолом. Предложен метод получения этилового эфира 4-гидрокси-2-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты.

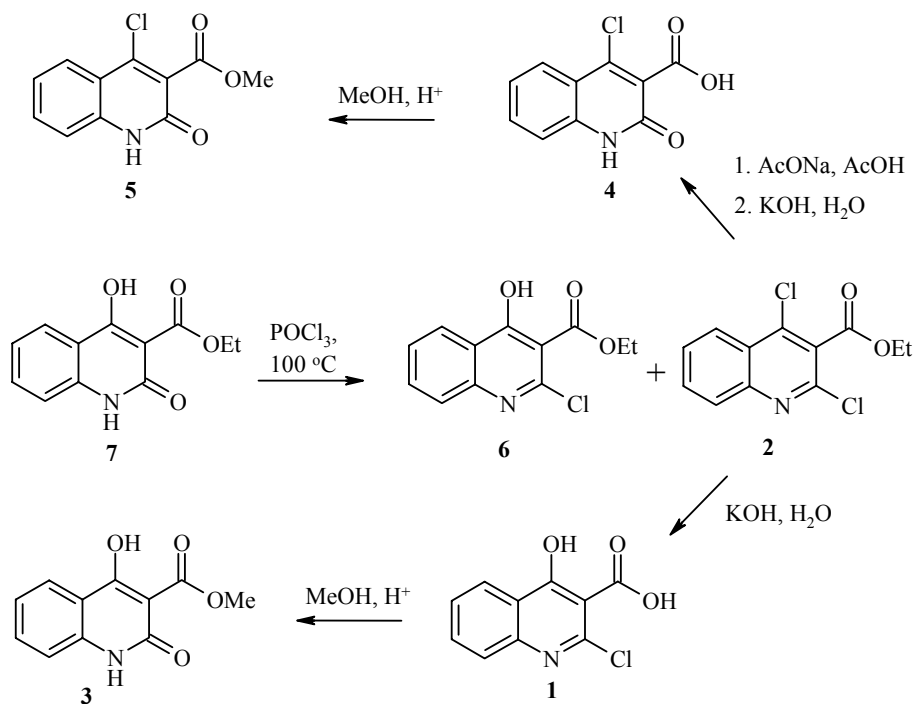
Ключевые слова: хинолин-3-карбоновая кислота, хлорхинолин, этерификация.

Разрабатывая методы получения тиоаналогов 1Н-3-(бензимидазол-2)-4-гидрокси-2-оксохинолина в качестве одного из возможных вариантов синтеза 4-гидрокси-2-тиозамещенного производного, мы предполагали использование 4-гидрокси-2-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) [2], легко получаемой щелочным гидролизом 2,4-дихлор-3-этоксикарбонилхинолина (**2**) [3]. При этом отмечалась необходимость этерификации кислоты **1**, обусловленная склонностью таких соединений к декарбоксилированию.

Однако наша попытка осуществить такую реакцию успехом не увенчалась. Как оказалось, этерификация кислоты **1** избытком абсолютного метилового спирта в присутствии каталитического количества конц. H_2SO_4 приводит к образованию метилового эфира 1Н-4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (**3**). Вероятно, суммарного количества воды (выделяющейся при этерификации карбоксильной группы и остаточной влаги в спирте) оказывается достаточно для гидролиза 2-хлорхинолина до хинолона-2, что, в общем, характерно для соединений такого класса [4]. В то же время, 2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновая кислота (**4**) образует соответствующий 4-хлорзамещенный эфир **5** в аналогичных условиях без каких-либо затруднений.

Участие групп 4-ОН в образовании прочных ВМВС позволило осуществить синтез 3-(бензимидазол-2)-4-гидрокси-2-хлорхинолина непосредственной обработкой 4-гидрокси-2-оксопроизводного хлороксидом фосфора [2]. Очевидно, этот же принцип можно использовать и для получения этилового эфира 4-гидрокси-2-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (**6**), тем более, что, по данным РСА, группы 4-ОН в 1R-4-гидрокси-2-оксо-3-этоксикарбонилхинолинах образуют прочные ВМВС с карбонильными атомами кислорода сложноэфирных группировок, тогда как группы С=О в положении 2 хинолонового цикла участвуют только в образовании значительно менее прочных межмолекулярных водородных связей [5, 6].

* Сообщение 84 см. [1].



Как показали результаты наших экспериментов, 2-хлорзамещенный эфир **6** действительно образуется с удовлетворительным выходом при кратковременной (не более 5 мин) обработке 4-гидрокси-2-оксохинолина **7** хлороксидом фосфора. Интересно отметить, что после столь непродолжительного взаимодействия в реакционной смеси не удастся обнаружить исходный эфир **7**, т. е. обмен 2-гидроксигруппы на галоген проходит необычайно легко.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель DMCO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр эфира **6** зарегистрирован на квадрупольном спектрометре Finnigan MAT Incos 50 в режиме полного сканирования в диапазоне $33\text{--}700\text{ }m/z$, ионизация ЭУ 70 эВ при прямом вводе образца, скорость нагрева $\sim 5\text{ }^\circ\text{C}/\text{с}$.

Метилловый эфир 1H-4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (3). К смеси 2.23 г (0.01 моль) 4-гидрокси-2-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты и 30 мл абсолютного метилового спирта прибавляют 3–4 капли конц. H_2SO_4 и кипятят с защитой от влаги воздуха до полного растворения (10 ч). Охлаждают, разбавляют реакционную смесь водой. Выпавший осадок эфира **3** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.08 г (95%), т. пл. $222\text{--}224\text{ }^\circ\text{C}$ (из метанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.41 (1H, с, OH); 11.58 (1H, с, NH); 7.93 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 7.64 (1H, т. д, $J = 7.0$ и $J = 1.5$, H-7); 7.38–7.12 (2H, м, H-8,6); 3.90 (3H, с, CH_3). Найдено, %: С 60.37; Н 4.25; N 6.31. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 60.28; Н 4.14; N 6.39.

Метилловый эфир 1H-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (5) получают

из кислоты **4** по методике предыдущего опыта. Выход 97%, т. пл. 187–189 °С (из метанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.48 (1H, с, NH); 7.92 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.70 (1H, т. д., $J = 8.0$ и $J = 1.8$, H-7); 7.48–7.27 (2H, м, H-8,6); 3.83 (3H, с, CH_3). Найдено, %: С 55.52; Н 3.51; N 5.97. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 55.60; Н 3.39; N 5.88.

Этиловый эфир 2-хлор-4-гидроксиинолин-3-карбоновой кислоты (6). Смесь 2.33 г (0.01 моль) эфира **7** и 10 мл POCl_3 выдерживают 5 мин при 100 °С, после чего сразу выливают на мелкоизмельченный лед. После разложения избытка POCl_3 к реакционной смеси прибавляют Na_2CO_3 до pH 8, тщательно перемешивают и фильтруют. Осадок на фильтре промывают водой, сушат. Получают 0.32 г (12%) 2,4-дихлорзамещенного эфира **2**, свойства которого идентичны описанным ранее [3]. К фильтрату прибавляют AcOH до pH 4.5–5.0. Выделившийся осадок эфира **6** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.69 г (67%), т. пл. 171–173 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.98 (1H, с, OH); 8.12 (1H, д. д., $J = 8.0$ и $J = 1.8$, H-5); 7.78 (1H, т. д., $J = 8.1$ и $J = 1.8$, H-7); 7.62 (1H, д. д., $J = 8.5$ и $J = 2.0$, H-8); 7.46 (1H, т. д., $J = 7.0$ и $J = 2.0$, H-6); 4.29 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 1.30 (3H, т., $J = 7.0$, CH_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 251 $[\text{M}]^+$ (28), 205 $[\text{M} - \text{EtOH}]^+$ (100), 170 (84), 114 (33). Приведены значения m/z только для изотопа ^{35}Cl . Найдено, %: С 57.18; Н 3.91; N 5.50. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 57.27; Н 4.00; N 5.58.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *ХГС*, 1060 (2004).
2. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Н. А. Марусенко, А. В. Туров, *ХГС*, 692 (1997).
3. 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).
4. Л. Титце, Т. Айхер, *Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории*, Мир, Москва, 1999, 386.
5. И. В. Украинец, Джарадат Нидааль Амин, И. В. Горлачева, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, А. В. Туров, *ХГС*, 207 (2000).
6. 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).

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

Поступило в редакцию 09.03.2004