

НОВЫЙ ПРОСТОЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ 7-ГИДРОКСИ-4-ФЕНИЛХИНОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

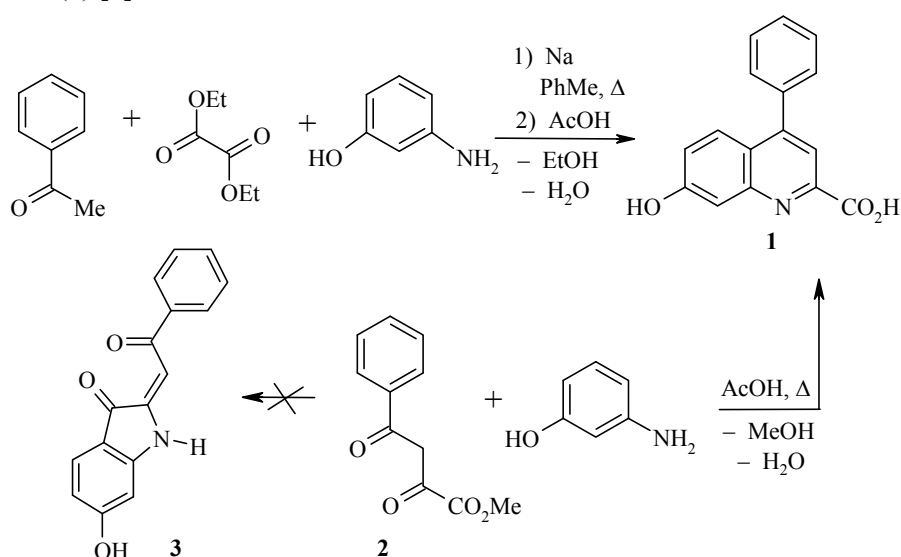
Ключевые слова: *m*-аминофенол, ацетофенон, 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновая кислота, диэтилоксалат, трёхкомпонентная гетероциклизация.

Производные хинолин-2-карбоновой (хинальдиновой) кислоты [1] используются при моделировании структуры природных антибиотиков [2] и биологически активных белковых молекул [3] и входят в состав

триостина [4] и сафрамицина А [5]. Структурное звено хиальдиновой кислоты найдено в алкалоидах *Ephedra sp.* [6]. До настоящего времени замещённые в положении С(7) хинолин-2-карбоновые кислоты (за исключением известных 7-*R*-4-оксопроизводных) оставались недоступными.

Нами разработан очень простой новый способ получения 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты (**1**) трёхкомпонентной гетероциклизацией ацетофенона с диэтилоксалатом и *m*-аминофенолом. По предварительным данным, эту реакцию можно использовать как лёгкий и удобный метод синтеза широкого ряда 7-гидрокси- и 7-аминозамещённых 4-(гет)арил- и 4-алкилхиальдиновых кислот [7].

Отметим, что в результате реакции метилового эфира 2,4-диоксо-4-фенилбутановой (бензоилпировиноградной) кислоты (**2**) с *m*-аминофенолом также образуется соединение **1**, которому ранее ошибочно придавалась структура 6-гидрокси-2-(2-фенилэтилиден-2-оксо)-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-она (**3**) [8].

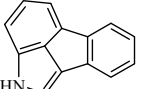


Кислота **1** обладает бактериостатической активностью по отношению к штаммам золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus*.

ИК спектр соединения **1** записывали на спектрометре "Инфралюм ФТ-02" в тонком слое вазелинового масла. Спектр ЯМР ¹H кислоты **1** снимали на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр соединения **1** записывали на спектрометре Finnigan MAT Incos-50 в режиме прямого ввода (электронный удар).

7-Гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновая кислота (1). К смеси 2.9 мл (25 ммоль) ацетофенона, 3.4 мл (25 ммоль) диэтилоксалата и 100 мл толуола добавляют при перемешивании небольшими кусочками 0.58 г (25 ммоль) натрия, кипятят 1 ч, затем добавляют 20 мл AcOH и 2.73 г (25 ммоль) *m*-аминофенола и смесь вновь кипятят 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 100 мл холодной воды, сушат, промывают горячим EtOH и перекристаллизовывают из AcOH. Выход 3.0 г (45%). Т. разл. 328–329 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3180 (С(7)ОН), 1648 (СООН), 1620 (С=С, С=N), 1598, 1530, 1410 (СН плоск.), 1323, 1313, 1255, 1242, 1212, 1167, 1137, 997, 973, 876, 849, 827 (СН= неплоск.), 777, 753, 697, 656, 575, 537. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 7.26 (1H, д, *J* = 10.0, С(6)H); 7.38 (1H, с,

C(8H); 7.51–7.55, 8.23–8.25 (5H, м, C₆H₅); 8.21 (1H, с, C(3)H); 8.51 (1H, д, J = 11.0, C(5)H); 10.35 (1H, уш. с, C(7)OH). Масс-спектр (70 эВ), m/z (I_{отн.}, %; приведены пики с I_{отн.} > 3%): 266 [M + 1]⁺ (19), 265 [M]⁺ (100), 264 [M – H]⁺ (8), 248 [M – OH]⁺ (3), 247 [M – H₂O]⁺ (4), 236 [M – CO – H]⁺ (4), 222 (9), 221 [M – CO₂]⁺ (54), 220 [M – CO₂ – H]⁺ (60), 219 [M – CO₂ – 2H]⁺ (6), 204 [M – CO₂ – OH]⁺

или [C₁₅H₁₀N]⁺ (7), 191 []⁺ или [C₁₄H₉N]⁺ (10), 190 [C₁₄H₈N]⁺ (9), 165

(7), 110 (6), 95 (8), 91 (6), 89 (12), 88 (5), 77 [C₆H₅]⁺ (13), 76 (6), 75 (5), 63 (22), 62 (10), 53 (5), 51 (12), 50 (7), 45 (15), 43 (7), 39 (12). Найдено, %: C 72.69; H 4.32; N 5.11. C₁₆H₁₁NO₃. Вычислено, %: C 72.45; H 4.18; N 5.28.

Конденсация метилового эфира 2,4-диоксо-4-фенилбутановой кислоты (2) с м-аминофенолом. Смесь 1.0 г (5 ммоль) соединения **2**, 0.55 г (5 ммоль) м-аминофенола и 30 мл AcOH кипятят 1 ч, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из AcOH, получают соединение **1**. Выход 0.65 г (49%).

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по образованию РФ в 2009–2010 гг. (проект № 1.3.09).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. П. А. Кларе, в кн. *Общая органическая химия. Азотсодержащие гетероциклы*, под ред. Н. А. Кочеткова, Химия, Москва, 1985, т. 8, с. 243.
2. D. L. Boger, M. Yasuda, L. Mitscher, S. D. Drake, P. A. Kitos, *J. Med. Chem.*, **30**, 1918 (1987).
3. L. Stevenson, A. A. S. Tavares, A. Brunet, F. I. McGonagle, D. Dewar, S. L. Pimlott, A. Sutherland, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 954 (2010).
4. S. Santicarn, S. J. Hammond, D. H. Williams, *J. Antibiot.*, **36**, 362 (1983).
5. A. G. Myers, A. T. Plowright, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5114 (2001).
6. M. S. Abdel-Kader, F. F. Kassem, R. M. Abdallah, *Nat. Prod. Sci.*, **9**, 52 (2003).
7. Е. А. Кириллова, А. В. Голоцван, В. О. Козьминых, В. И. Гончаров, в кн. *Новые направления в химии гетероциклических соединений. Материалы Междунар. конф.*, СГУ, Кисловодск, 2009, с. 340.
8. В. Л. Гейн, А. В. Деменева, Н. А. Рассудихина, М. И. Вахрин, *ЖОрХ*, **42**, 634 (2006).

**В. О. Козьминых^{а,б,*}, Е. А. Кириллова^б, И. Н. Ноздрин^а,
О. Н. Дворская^а, Е. Н. Козьминых^в**

^аПермский государственный педагогический университет,
Пермь 614990, Россия
e-mail: kvoncstu@yahoo.com

Поступило 30.01.2010

^бОренбургский государственный университет,
Оренбург 460018, Россия
e-mail: kea20072007@yandex.ru

^вМосковский государственный университет
технологий и управления, Пермский филиал,
Пермь 614065, Россия
e-mail: kvoncstu@yahoo.com

ХГС. – 2010. – № 3. – С. 451