

И. В. Украинец*, Н. Л. Березнякова, А. А. Давиденко,
С. В. Слободзян^а

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

167*. ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 1-АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ 4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН- 3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С ОКСИТРИХЛОРИДОМ ФОСФОРА

Длительная обработка этиловых эфиров 1-алкил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот кипящим окситрихлоридом фосфора приводит не только к целевым 4-хлорпроизводным, но и сопровождается заметным отщеплением 1-N-алкильных групп с образованием побочного 3-этоксикарбонил-2,4-ди-хлорхинолина.

Ключевые слова: этиловые эфиры 1-алкил-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, окситрихлорид фосфора, деалкилирование.

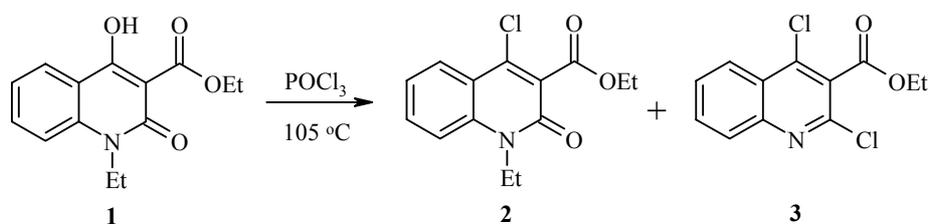
Благодаря высокой реакционной способности 3-замещенные 4-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолины легко вступают во взаимодействие со многими нуклеофильными реагентами и тем самым представляют интерес для синтеза самых разнообразных соединений. Наиболее удобным способом их получения является обработка соответствующих 4-гидроксипроизводных окситрихлоридом фосфора или его смесью с пентахлоридом фосфора [2, 3]. Как правило, такие реакции легко осуществимы, предсказуемы и дают вполне удовлетворительные результаты, хотя иногда существенного повышения выходов и чистоты конечных 4-хлорхинолонов-2 удается достичь лишь после добавления основных катализаторов, заметно облегчающих обмен 4-гидроксигруппы на галоген [4]. До настоящего времени считалось, что 1-N-алкильные заместители при этом не затрагиваются, а их удаление возможно только в гораздо более жестких условиях – например, при сплавлении с пентахлоридом фосфора [2]. Вероятно, по этой причине детальному изучению особенностей превращения 1-замещенных 4-гидроксихинолонов-2 в 4-хлорпроизводные с помощью окситрихлорида фосфора должного внимания пока не уделялось и в научной литературе можно встретить самые разнообразные по длительности (от 1 до 16 ч) методики [4–8]. Однако ни в одной из них нет никаких данных, которые могли бы аргументировано объяснить, на каком основании выбрана та или иная продолжительность реакции. Между тем, проведенные нами эксперименты показали, что, по крайней мере, в случае 1-алкилзамещенных 4-гидрокси-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолинов данный фактор имеет большое значение, поскольку весьма существенно влияет на чистоту получаемых 4-хлорзамещенных.

* Сообщение 166 см. [1].

Предпосылкой к проведению такого рода исследования послужила

замеченная особенность протекания реакции между окситрихлоридом фосфора и этиловыми эфирами 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот с длинными (начиная с бутильного) 1-N-алкильными заместителями. Так, если после традиционного кипячения в течение 1–2 ч реакционной смеси выделение целевого продукта реакции проведено не сразу, а по каким-либо причинам отложено, например, на следующий день, то впоследствии возникают серьезные осложнения, заключающиеся в том, что образовавшееся 4-хлорпроизводное очень трудно переводить в кристаллическое состояние. При обычном проведении синтеза такие проблемы не возникают, поэтому вполне очевидно, что длительный контакт 1-алкилзамещенных 4-гидроксихинолонов-2 с окситрихлоридом фосфора сопровождается не только обменом 4-гидроксигруппы на хлор, но и другими более глубокими химическими процессами.

Для выяснения этого вопроса хроматографически чистый этиловый эфир 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) обрабатывали кипящим окситрихлоридом фосфора с регулярным отбором проб, которые затем подвергали хромато-масс-спектрометрическому анализу.



Прежде всего, неожиданно выяснилось, что обмен 4-гидроксигруппы на хлор происходит очень быстро – уже через 5 мин исходный эфир **1** в реакционной смеси не обнаруживается и единственным продуктом реакции является этиловый эфир 2-оксо-4-хлор-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2**). Продолжение эксперимента принесло не менее интересные результаты. Так, судя по данным хромато-масс-спектрометрического мониторинга, приблизительно на 45-й мин после начала опыта в реакционной смеси зафиксировано появление нового вещества, идентифицированного сначала по масс-, а затем и по ЯМР ¹H спектру как этиловый эфир 2,4-дихлорхинолин-3-карбоновой кислоты (**3**). С течением времени содержание этого продукта постепенно возрастает и к 10-му часу уже превышает 25% (таблица). Таким образом, нами получено экспериментальное подтверждение того, что обработка N-алкилзамещенных 4-гидроксихинолонов-2 кипящим окситрихлоридом фосфора, до сих пор *a priori* считавшаяся однозначным способом получения соответствующих 1-алкил-4-хлорхинолонов-2, в действительности может сопровождаться еще и нежелательным удалением N-алкильных групп.

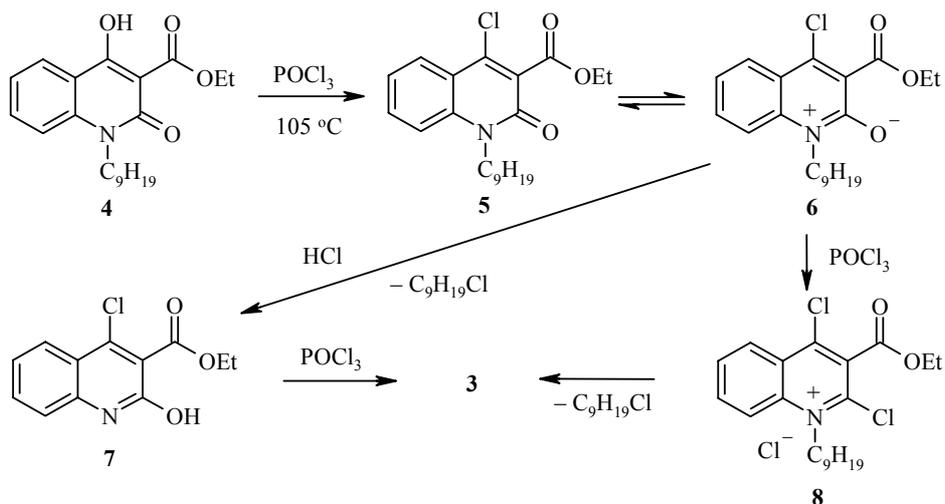
Продукты реакции этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (1**) с POCl₃ (данные хромато-масс-спектрометрического анализа)**

| Время реакции, мин | Содержание ингредиентов в реакционной смеси, % | |
|--------------------|--|------------------------------------|
| | 4-Cl-эфир 2 | 2,4-Cl ₂ -эфир 3 |
| 5 | 100 | 0 |
| 15 | 100 | 0 |
| 30 | 100 | 0 |
| 45 | 99.8 | 0.2 |
| 60 | 99.5 | 0.5 |
| 75 | 99.3 | 0.7 |
| 90 | 99.2 | 0.8 |
| 105 | 99.1 | 0.9 |
| 120 | 98.9 | 1.1 |
| 180 | 94.1 | 5.9 |
| 600 | 74.7 | 25.3 |

Для получения более детальной информации, позволяющей судить о механизме происходящих при этом процессов, взаимодействию с окситрихлоридом фосфора дополнительно подвергнут этиловый эфир 4-гидрокси-1-нонил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**4**). Выбор в качестве объекта исследования этого соединения обоснован, в первую очередь, большой молекулярной массой N-алкильного заместителя. Благодаря этому фактору, вероятность обнаружения в реакционной смеси какого-либо нехинолинового нонольного производного с последующим установлением его строения существенно возрастает.

Первой стадией исследуемой реакции и в этом случае, безусловно, является замена группы 4-ОН на хлор. Далее образовавшееся 4-хлорпроизводное **5** после кипячения в течение 120 ч в окситрихлориде фосфора полностью трансформируется в 2,4-дихлорхинолин **3**, теряя при этом N-нонольный заместитель, как оказалось, в виде нонолхлорида. После этого стало ясно, что возникающие иногда и ставшие поводом к проведению данного исследования сложности с выделением и очисткой этиловых эфиров 1-алкил-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот как раз и обусловлены побочными высшими алкилхлоридами.

Ранее нами было установлено, что в случае незамещенных в положении 1 4-гидрокси-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолинов первой и тоже очень легко на хлор обменивается группа 2-ОН [9]. Это свидетельствует о том, что при растворении в окситрихлориде фосфора такие соединения переходят в 2,4-дигидроксиформу. Способность образовывать схожие по строению ароматические биполярные резонансные формы типа **6** отмечалась и у N-алкилзамещенных хинолонов-2 [10]. Фактически такие формы являются солями четвертичных аммониевых оснований. Отсюда и не удивительно, что присутствие в реакционной смеси явно выраженных нуклеофилов – хлорид-ионов – влечет за собой обычное замещение четвертичного атома азота на галоген и образование в конечном итоге алкилхлорида [11, 12], что и подтверждено экспериментально.



Отщепление N-алкильной группы может происходить только из ква-тернизованного гетероциклического основания, например, из биполярной формы **6**. Однако ее вклад в резонансный гибрид эфира **5** невысок, поэтому и наблюдающаяся скорость превращения 1-алкилзамещенных 4-гидрокси-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолинов в 2,4-дихлорхинолин **3** сравнительно низкая. Следовательно, лимитирующей стадией всей реакции, скорее всего, является именно дезалкилирование, поскольку после образования 2-гидроксихинолина **7** никаких препятствий к быстрому формированию дихлорпроизводного **3** больше не остается. Альтернативный механизм, включающий первоначальное образование хлорида 1-нонил-2,4-дихлорхинолина **8** представляется менее вероятным. Во-первых, при его реализации присутствие в реакционной смеси N-алкилзамещенных 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолинов вряд ли было бы возможным в течение длительного промежутка времени, а это противоречит экспериментальным данным (см. таблицу). Во-вторых, по крайней мере, при хромато-масс-спектрометрическом контроле за ходом реакции эфиров **1** или **4** с окситрихлоридом фосфора не было обнаружено даже следов соответствующих дихлорзамещенных хинолинов с 1-N-алкильными заместителями. Однако приведенные аргументы, конечно же, не являются строгими доказательствами, так как хорошо известно, что преобладающим направлением термического расщепления галогенидов четвертичных аммониевых оснований при регистрации их масс-спектров является удаление N-алкильной группы в виде алкилгалогенида [13]. Говоря иначе, наблюдаемые в экспериментальных хромато-масс-спектрах 2,4-дихлорхинолин **3** и нонилхлорид вполне закономерно можно рассматривать и как результат "нормальной" термической деструкции хлорида дихлорхинолина **8** (при условии, что он действительно образуется).

Таким образом, из проведенного нами исследования можно сделать однозначный вывод – при получении 1-алкилзамещенных 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилатов для предотвращения побочных реакций контакт исходных 4-гидроксипроизводных с окситрихлоридом фосфора не должен превышать 30 мин. При этом следует учитывать, что скорость

дезалкилирования аминов в значительной степени зависит от строения алкильного фрагмента [12] и в случае легко элиминируемых 1-N-аллильных или, например, бензильных заместителей продолжительность реакции, вероятно, должна быть еще меньше.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектрометрические исследования проведены на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700 m/z , ионизация электронным ударом 70 эВ; хроматографическая колонка CP-SIL 8CB: длина 50 м, внутренний диаметр 0.25 мм, неподвижная фаза – пленка полисилоксана (5% дифенилполисилоксан, 95% диметилполисилоксан) толщиной 0.33 мкм, газ-носитель гелий, температура инжектора 300 °С, температура ионного источника 250 °С. В качестве стандартов при хромато-масс-спектрометрических исследованиях использованы заведомые образцы эфиров **2** и **3**, полученные по известным методам [14].

Исследование реакции этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (1) с POCl_3 . Кипятят раствор 5.22 г (0.02 моль) хроматографически чистого соединения **1** в 25 мл свежеперегнанного POCl_3 и регулярно (интервалы см. таблицу) отбирают пробы по 0.5 мл для хромато-масс-спектрометрического анализа. Сначала все пробы выливают в смесь мелкоизмельченного льда и воды. После разложения POCl_3 пробы, предназначенные для определения в них исходного 4-ОН-эфира **1**, частично нейтрализуют Na_2CO_3 до pH ~ 4. В пробы для определения побочного 2,4-дихлорзамещенного эфира **3** добавляют Na_2CO_3 до pH ~ 8. Из каждой пробы продукты реакции извлекают 5 мл CH_2Cl_2 и полученные растворы используют далее в хромато-масс-спектрометрических исследованиях.

Исследование реакции этилового эфира 4-гидрокси-1-нонил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (4) с POCl_3 . Раствор 10.77 г (0.03 моль) соединения **4** в 50 мл свежеперегнанного POCl_3 кипятят 120 ч. Затем охлажденную реакционную смесь выливают на лед и после разложения POCl_3 добавляют Na_2CO_3 до pH ~ 8, экстрагируют гексаном (3 × 30 мл), экстракт упаривают до половины первоначального объема. Пробу (0.5 мл) полученного раствора подвергают хромато-масс-спектрометрическому анализу, а остаток помещают в морозильный шкаф с температурой –20 °С на 1 сут. Выпавший осадок – 2,4-дихлорзамещенный эфир **3** – отфильтровывают, промывают охлажденным гексаном и сушат. Выход 6.32 г (78%). После дополнительной перекристаллизации из гексана получают бесцветные кристаллы с т. пл. 85–87 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.25 (1H, д. д., $J = 8.2$ и $J = 1.3$, H-5); 8.07 (1H, д. д., $J = 8.4$ и $J = 1.7$, H-8); 8.00 (1H, т. д., $J = 7.6$ и $J = 1.5$, H-7); 7.86 (1H, т. д., $J = 7.6$ и $J = 1.5$, H-6); 4.48 (2H, к., $J = 7.0$, OCH_2); 1.36 (3H, т., $J = 7.1$, CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 $[\text{M}]^+$ (24), 241 $[\text{M} - \text{CO}]^+$ (27), 224 $[\text{M} - \text{OEt}]^+$ (100), 196 (23), 161 (46), 135 (13), 99 (27). Значения m/z приведены только для изотопа ^{35}Cl . Смешанная проба с заведомым образцом эфира **3** [14] не дает депрессии температуры плавления, хромато-масс- и ЯМР ^1H спектры этих веществ идентичны.

Растворитель из фильтрата, полученного после выделения 2,4-дихлорзамещенного эфира **3**, отгоняют. Остаток перегоняют с дефлегматором (20 см), собирая фракцию с т. кип. 202–204 °С. Получают 1.62 мл (29%) чистого нонил-

хлорида. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.60 (2H, т., $J = 6.6$, Cl-CH_2); 1.68 (2H, кв,

$J = 7.1$, Cl-CH₂CH₂); 1.40–1.17 (12H, м, (CH₂)₆-CH₃); 0.84 (3H, т, $J = 6.7$, CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 119 [M – C₃H₇]⁺ (1), 105 [M – C₄H₉]⁺ (49), 97 (26), 91 [M – C₅H₁₁]⁺ (100), 83 (48), 71 (47). Экспериментальный масс-спектр идентичен спектру стандартного образца нонилхлорида, взятому из внутренней библиотеки масс-спектрометра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Лю Янян, А. А. Ткач, А. В. Туров, *XTC*, 1015 (2009).
2. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1955, т. 4, с. 87.
3. Вейганд-Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, Химия, Москва, 1969, с. 229.
4. P. Roschger, W. Fiala, W. Stadlbauer, *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 225 (1992).
5. V. S. Rao, M. Darbarwar, *Synth. Commun.*, **19**, 2713 (1989).
6. E. Eriksoo, E. B. Sandberg, L. J. T. Stalhandske, US Pat. 4547511 (1985); <http://ep.espacenet.com>
7. Jagadish Sircar, K. C. Sunil Kumar, Wenbin Ying, US Pat. 7312221 (2007); <http://ep.espacenet.com>
8. W. Fiala, W. Stadlbauer, *J. Prakt. Chem.*, **335**, 128 (1993).
9. И. В. Украинец, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *XTC*, 1195 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1019 (2005)].
10. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, А. В. Туров, *XTC*, 1496 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1269 (2007)].
11. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985.
12. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1982, т. 3, с. 15, 70.
13. П. Б. Терентьев, А. П. Станкявичюс, *Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований*, Мокслас, Вильнюс, 1997, с. 129.
14. 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)].

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

Поступило 16.06.2008

^aСеверный университет Мичигана,
США, Мичиган, Маркетт, 49855
e-mail: sslobodz@nmu.edu