

## ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ ТАНДЕМНАЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ АЦЕТОФЕНОНА С ДИЭТИЛОКСАЛАТОМ И *m*-АМИНОФЕНОЛОМ – НОВЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ 7-ГИДРОКСИ-4-ФЕНИЛХИНОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Сложноэфирная конденсация ацетофенона с диэтилоксалатом и *m*-аминофенолом в присутствии натрия с последующей обработкой реакционной смеси уксусной кислотой протекает необычно и приводит с препаративным выходом к образованию 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты. Эта трехкомпонентная тандемная гетероциклизация предлагается в качестве нового регионаправленного метода синтеза хинолин-2-карбоновых (хинальдиновых) кислот. Обсуждаются особенности протекания реакции и строение полученного соединения, а также рассматриваются альтернативные структуры.

*Талантливому коллеге и другу – профессору А.В. Аксенову, одному из ведущих специалистов в области химии производных хинолина, посвящается...*

Химия хинолинов и их карбонильных производных является одним из наиболее успешно, динамично и широко развивающихся направлений в исследовании шестичленных азотистых гетероциклов [1–4]. Среди классических способов построения хинолинового кольца (1) определенное значение имеет метод Комба (Combe), который заключается в конденсации 1,3-дикарбонильных соединений с ароматическими аминами при нагревании (обычно в присутствии серной кислоты) [5–7] (рис. 1). В этой реакции промежуточно образуются арилимины (А), которые почти всегда выделяют в свободном виде и с препаративными выходами циклизуют в хинолины. В сравнении с другими традиционными способами получения хинолинов, в том числе производных хинолин-карбоновых кислот (реакциями Пфитцингера, Кнорра или Дебнера), метод Комба используется реже и в последние полвека привлекает неоправданно мало внимания. Обзоры по конденсации Комба отсутствуют, механизм реакции схематично представлен в монографии [7].

Частным примером реакции Комба (или вариантом конденсации Дебнера) с использованием  $\beta$ -кетозэфиров является взаимодействие оксалацетатов (2) с ариламины или 2-нафтиламином, в результате чего получены продукты конденсации промежуточных иминнов (например, А:  $R = OC_2H_5$ ,  $X = COOC_2H_5$ ) – эфиры 4-гидроксихинолин-2-карбоновых (4-

гидроксихинальдиновых) кислот (3) [8] или 1-гидроксибензо[*f*]хинолин-3-карбоновой кислоты (4) [9] (рис. 1).

Реакции других трикарбонильных соединений, в частности 2,4-диоксокарбоновых кислот и их эфиров, с аминами в условиях реакций Комба или Дебнера ранее подробно не изучались. Единственным известным примером является недавно опубликованная статья об ином протекании гетероциклизации метиловых эфиров 4-арил-2(*Z*)-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых ( $\alpha$ -енольной формы ароилпировиноградных) кислот (5), которые получают реакцией Клайзена арилметилкетонов с диэтилоксалатом в присутствии метилата натрия в метаноле, с *m*-аминофенолом в кислотной среде [10]. Сообщалось, что в результате конденсации через промежуточные енаминоэфиры (В) образуются 2-(2-арилэтилиден-2-оксо)-6-гидрокси-1,2-дигидро-3Н-индол-3-оны (6) [10] (рис. 1). В настоящей работе опровергается индоксильная структура соединений (6), предложенная авторами статьи [10].

Нами разработан препаративный метод получения 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты (7) применением новой трехкомпонентной сложноэфирной конденсации эквимольных количеств ацетофенона, диэтилоксалата и *m*-аминофенола в присутствии натрия с последующим нагреванием реакционной смеси в среде уксусной кислоты (рис. 2). Спектральные характеристики синте-

зированного соединения хорошо согласуются со строением замещенной хинальдиновой кислоты (7) и не соответствуют альтернативной индоксильной структуре (6а: R' = H).

Отметим, что в результате представленной тандемной конденсации получен не хинальдиновый эфир (8), образование которого было наиболее вероятным, а кислота (7). Это является неожиданным, так как в реакции используется эквимольное количество натрия в расчете на исходные компоненты, и основной гидролиз (или сольволиз) про-

дуктов конденсации – этилового эфира 2(Z)-гидрокси-4-оксо-4-фенил-2-бутеновой кислоты (9), а также промежуточных таутомерных енаминоэфиров (C) и (D) (рис. 2) мало вероятен. Кроме того, в реакционную смесь перед добавлением *m*-аминофенола добавляется уксусная кислота (см. экспериментальную химическую часть). Не исключено, что в среде уксусной кислоты в присутствии атмосферной влаги протекает кислотный гидролиз эфира (8) с образованием кислоты (7). Возможность перехода эфир – кислота в дан-

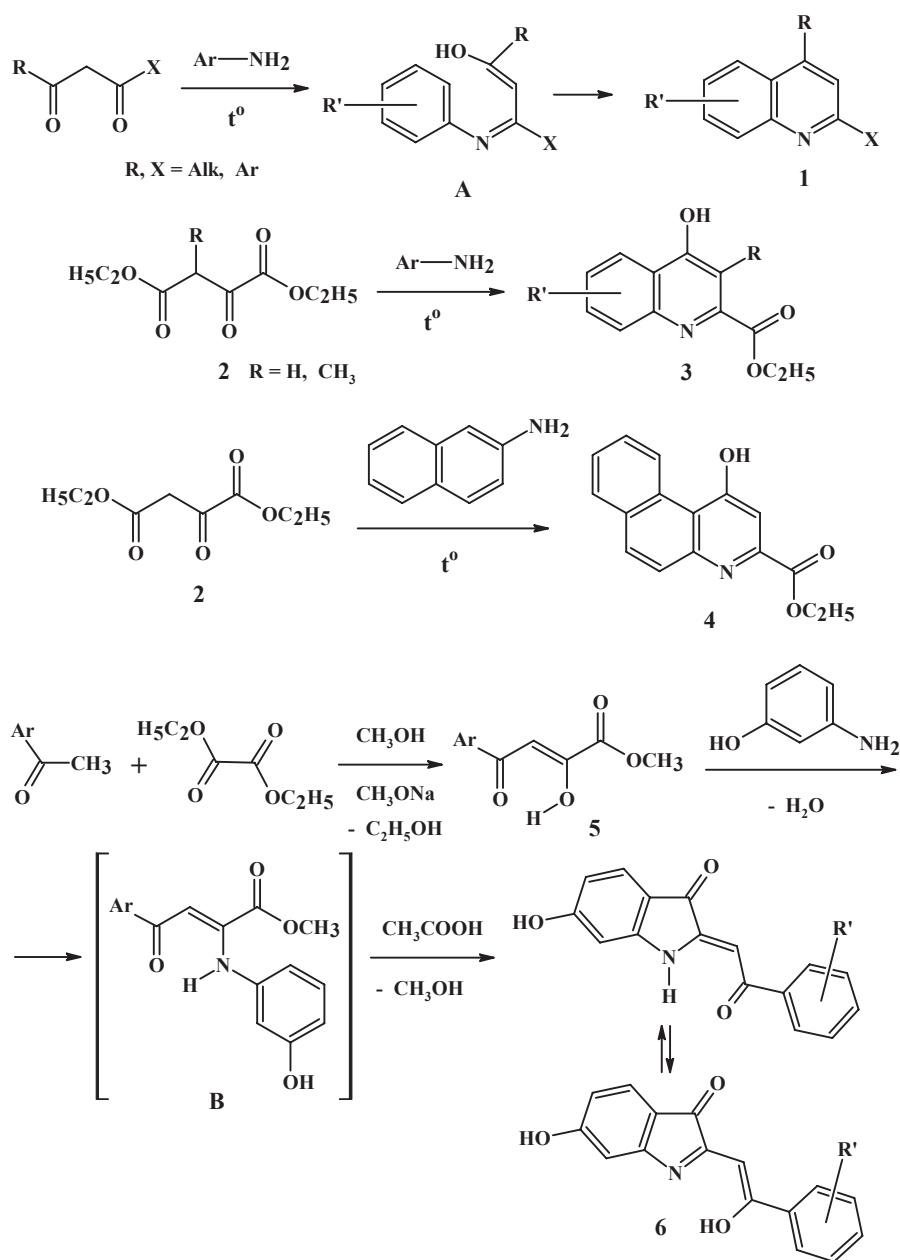


Рисунок 1. Примеры гетероциклизаций 1,3-дикарбонильных соединений и их производных с ароматическими аминами (по литературным данным)

ных условиях нуждается в дополнительных исследованиях.

В ИК спектре полученного соединения (7) отсутствуют какие-либо заметные полосы поглощения в интервале  $1650-2000\text{ см}^{-1}$  и  $3200-3700\text{ см}^{-1}$  (см. экспериментальную химическую часть), что позволяет отвергнуть наиболее вероятные из индольных производных альтернативные структуры 2-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-6-гидрокси-1,2-дигидро-3Н-индол-3-она (6а:  $R' = H$ ), описанного в работе [10] (рис. 1), и региоизомерного 6-гидрокси-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она (10) (рис. 2).

По литературным данным [11], в ИК спектре 2-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-1,2-дигидро-3Н-индол-3-она (11) (рис. 2), являющегося ближайшим аналогом по строению индоксилам (6), не имеющим заместителей в бензольных кольцах, присутствуют полосы  $3320\text{ см}^{-1}$  (NH),  $1710\text{ см}^{-1}$  ( $C^3=O$ ) и  $1655\text{ см}^{-1}$  ( $C_6H_5COCH=$ ). Таким образом, вполне очевидно, что сравниваемые соединения (7) и (11) резко различаются по ИК спектрам и полученный нами продукт не может иметь строение фенацилидениндоксила (6а). К сожалению, авторы статьи [10] не отметили этих различий, а также несогласованности

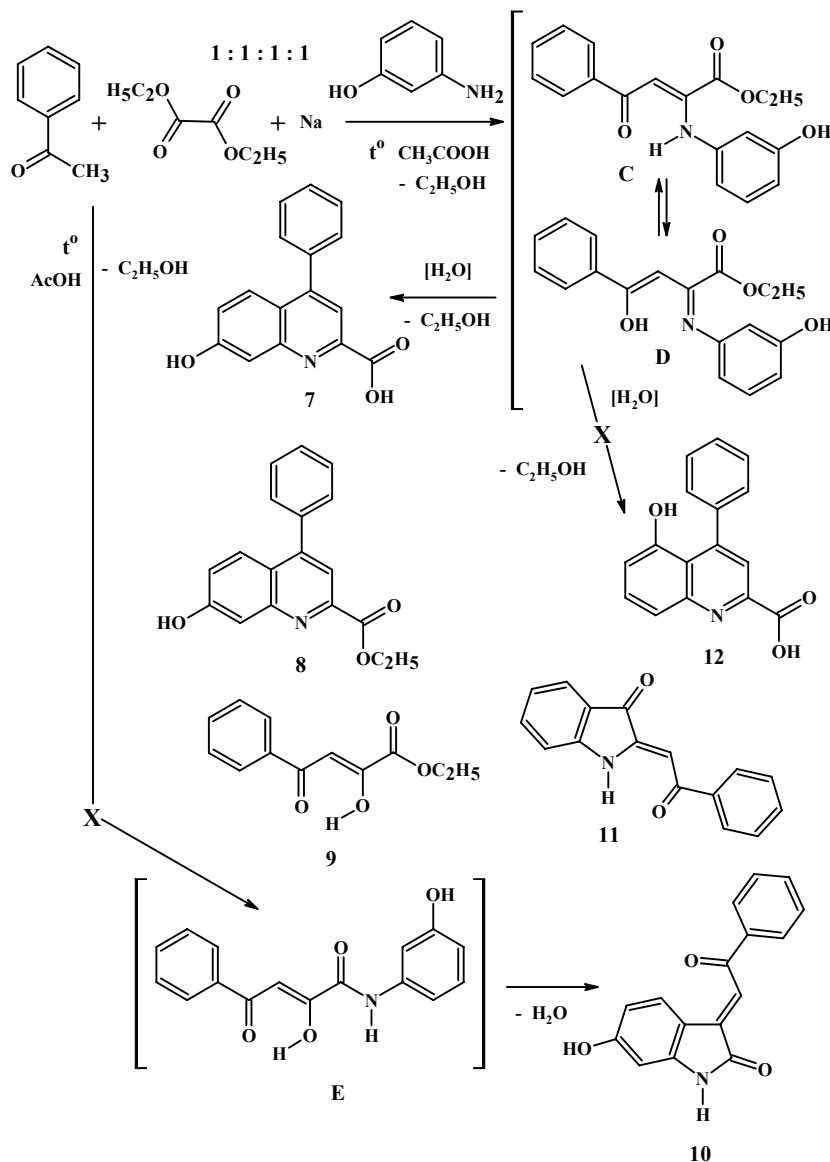


Рисунок 2. Трехкомпонентная тандемная конденсация ацетофенона с диэтилоксалатом и *m*-аминофенолом – новый метод получения 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты: синтетическое и структурное разнообразие

других спектральных данных с индоксильной структурой (6), и полученные ими соединения являются 4-арил-7-гидроксихинолин-2-карбоновыми кислотами.

В пользу структуры хинальдиновой кислоты (7), в отличие от вероятного фенацилиденоксинола (10), свидетельствует отсутствие в ИК спектре синтезированного соединения полос валентных колебаний амидной группы NH в наиболее подходящей области 3200-3500  $\text{см}^{-1}$  и карбонильной группы лактама индолинонового кольца в области 1680-1740  $\text{см}^{-1}$ . Так, по литературным данным [12], в спектре соединения (10) имеются полосы поглощения 3240, 3460  $\text{см}^{-1}$  (NHCO), 1739  $\text{см}^{-1}$  (CONH) и 1677  $\text{см}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH=}$ ). Аналогичные полосы валентных колебаний перечисленных функциональных групп отмечены в спектрах широкого ряда ароилметиленоксинолов: 1704-1718  $\text{см}^{-1}$  (CONH), 1668-1684  $\text{см}^{-1}$  и 1658-1676  $\text{см}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH=}$ ) (см., например, работу [13]). Таким образом, полученное нами соединение не может иметь строение оксиндола (10), от которого *a priori* нельзя было отказаться, и, соответственно, реакция не может протекать в направлении образования вероятного амидного интермедиата (E) (рис. 2).

Фенольная гидроксильная группа в положении С<sup>7</sup>-ОН бензольного кольца хинальдиновой кислоты (7), по-видимому, связана межмолекулярной водородной связью (МВС) с карбоксильной функцией, так как в ИК спектре соответствующие максимумы полос поглощения этих групп находятся в сравнительно низкочастотной области – около 3180  $\text{см}^{-1}$  и 1648  $\text{см}^{-1}$ .

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H хинальдиновой кислоты (7), снятый в растворе ДМСО-d<sub>6</sub>, представлен на рис. 3. Данные спектра приведены в экспериментальной части и практически совпадают со спектральными характеристиками соединения, которому ранее ошибочно была придана структура фенацилидениноксила (6a: R' = H) [10]. Наличие в спектре синглетов с химическими сдвигами 7,38 м.д. (по литературным данным 7,40 м.д. [10]) и 8,21 м.д. (по литературным данным 8,15 м.д. [10]) подтверждает присутствие двух ароматических метиновых групп С<sup>8</sup>H и С<sup>3</sup>H, изолированных от соседства с другими прото-

нами. Этот факт полностью подтверждает строение 4,7-дизамещенной хинальдиновой кислоты (7), а также позволяет отвергнуть возможную региоизомерную структуру 5-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты (12) и соответствующее альтернативное направление гетероциклизации с участием *орто*-атома водорода *m*-аминофенильного звена интермедиата (D) (рис. 2). В связи с этим отметим, что спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения (12) по сравнению со спектром соединения (7) должен содержать только один синглет метинового протона С<sup>3</sup>H в области ароматических протонов.

Расчетный спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ACD/Labs) соединения (7), полученный для сравнения с экспериментальным, представлен на рис. 4. Неожиданно оказалось, что данные расчета в значительной степени не согласуются с экспериментом. Вероятно, это обусловлено влиянием специфически сольватирующего растворителя (ДМСО-d<sub>6</sub>) и наличием МВС в молекулах гидроксикислоты (7), которые не учитываются при расчетах.

В масс-спектре кислоты (7) (см. экспериментальную химическую часть) имеется максимальный по интенсивности пик молекулярного иона [M]<sup>+</sup> с массовым числом m/z 265. Кроме молекулярного наиболее интенсивными являются пики фрагментных ионов, соответствующие основному и практически единственному отчетливому направлению распада под действием электронного удара – декарбоксилированию ионизированной молекулы ( $\Phi_1$  m/z 221 [M – CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> и  $\Phi_2$  m/z 220 [M – CO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup>). Другие осколочные ионы в спектре слабо выражены, и отсутствуют ожидаемые ионы [M – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, [ $\Phi_1$  ( $\Phi_2$ ) – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, [ $\Phi_1$  ( $\Phi_2$ ) – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> – OH (H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup>. Эти факты свидетельствуют об ароматичности структуры и отсутствии гетерофункциональных заместителей, кроме карбоксильной и гидроксильной групп.

Спектральные данные полученного соединения (7), к сожалению, не позволяют нам однозначно отвергнуть возможное направление конденсации с участием промежуточного  $\gamma$ -иминоэфира (F) и образованием в итоге региоизомерной 7-гидрокси-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (13) (рис. 5). Однако вероятность получения интермедиата

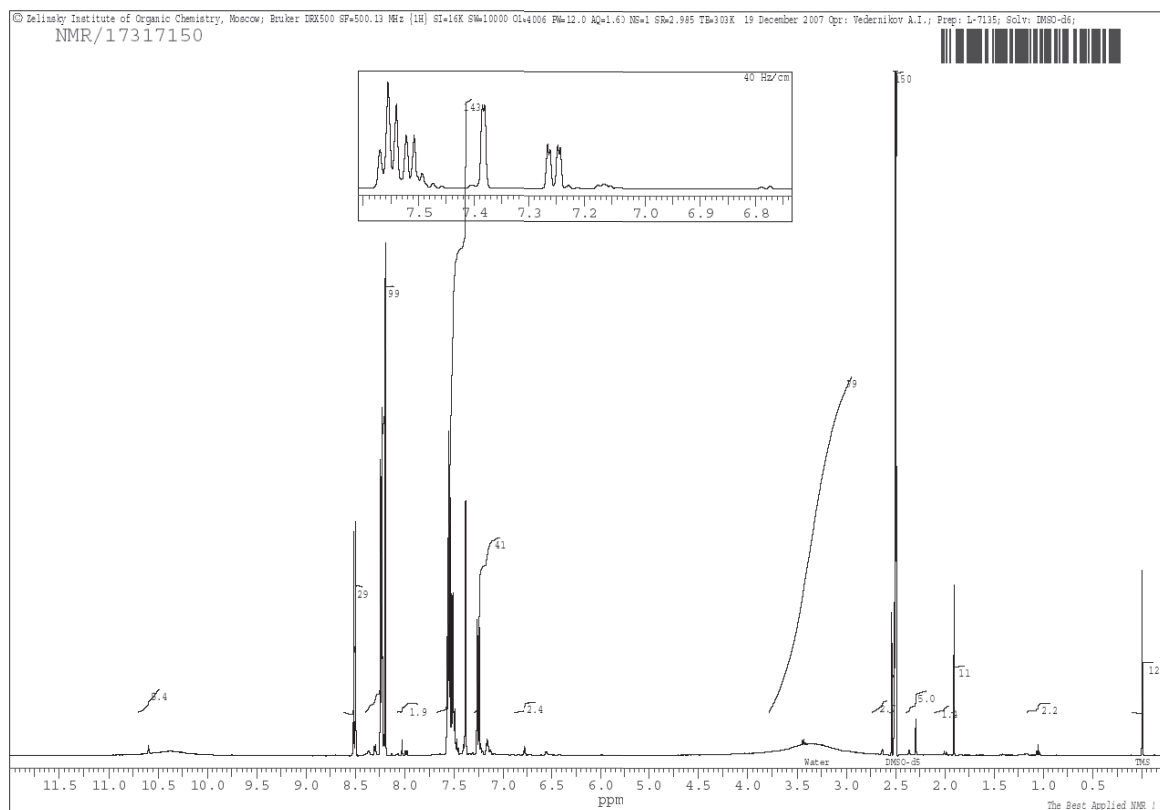


Рисунок 3. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{DMSO-d}_6$  / TMS) 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты (7)

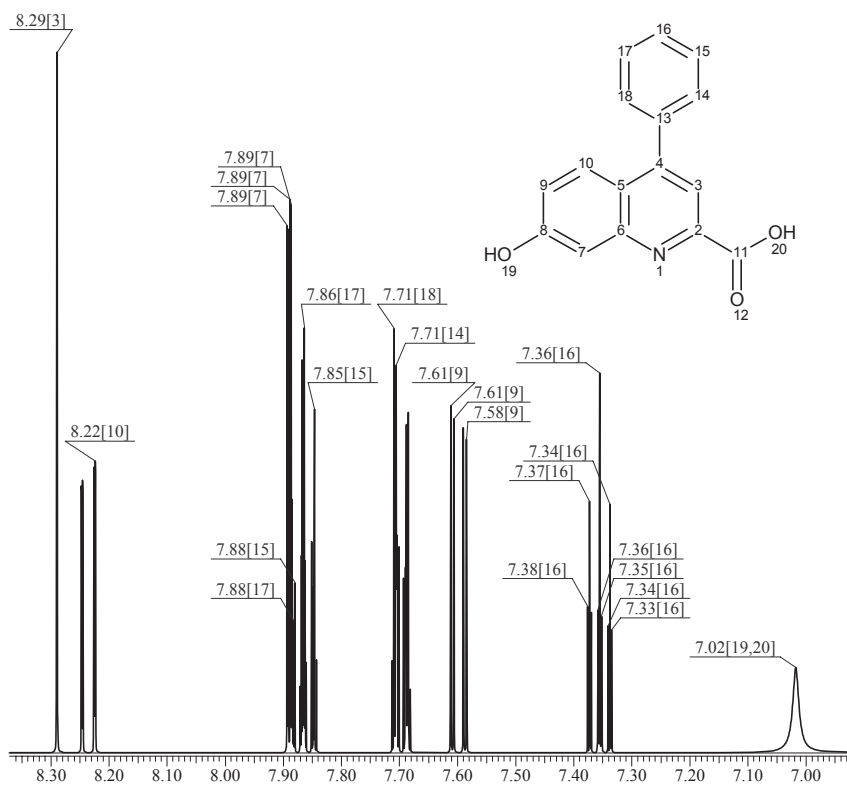


Рисунок 4. Расчетный спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.) 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты (7) (указаны химические сдвиги сигналов, в скобках – номера атомов, нумерация произвольная)

(F) в ходе реакции оксобутеноата (9) с *m*-аминофенолом невелика, о чем, в частности, можно уверенно судить по литературным данным [14–16].

Совпадение температур разложения и спектральных характеристик (ИК, ЯМР <sup>1</sup>H) соединений (7) и (6a) свидетельствует об их идентичности. Таким образом, описанные ранее «индоксилы» (6) являются 4-арил-7-гидроксихинолин-2-карбоновыми кислотами. Некоторое расхождение масс-спектральных данных сравниваемых соединений (7) и (6a) [10] может быть обусловлено недостаточной чистотой последнего. Об этом же в определенной степени можно судить по более темному – красному цвету литературного аналога (6a) [10]. Продукт (7) имеет светло-коричневый цвет. Красный оттенок, по видимому, характерен для присутствия примеси мезоионного красителя (14) (рис. 5), вероятно, образующегося при самоконденсации соединения (7) в уксуснокислой среде, что подтверждается литературными данными по хинаядиновой кислоте [1].

Таким образом, гидроксифенилхинаядиновая кислота (7) образуется в результате внутримолекулярной тандемной конденсации нециклического интермедиата – гидроксииминоэфира (D) (рис. 2) – продукта промежуточной реакции *m*-аминофенола с этилбензоилпируватом (9). Последний также промежуточно образуется в ходе катализируемой основанием сложноэфирной реакции Клайзена ацетофенона с диэтилоксалатом [15, 16].

По нашим предварительным данным, производные хинаядиновой кислоты образуются также при тандемной реакции разнообразных арил- и алкилметилкетонов с диэтилоксалатом и ароматическими аминами в присутствии основания. Таким образом, представленная трехкомпонентная тандемная гетероциклизация является новым регионаправленным методом получения хинаядиновых кислот.

#### Экспериментальная химическая часть

ИК спектр 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты (7) записан на спект-

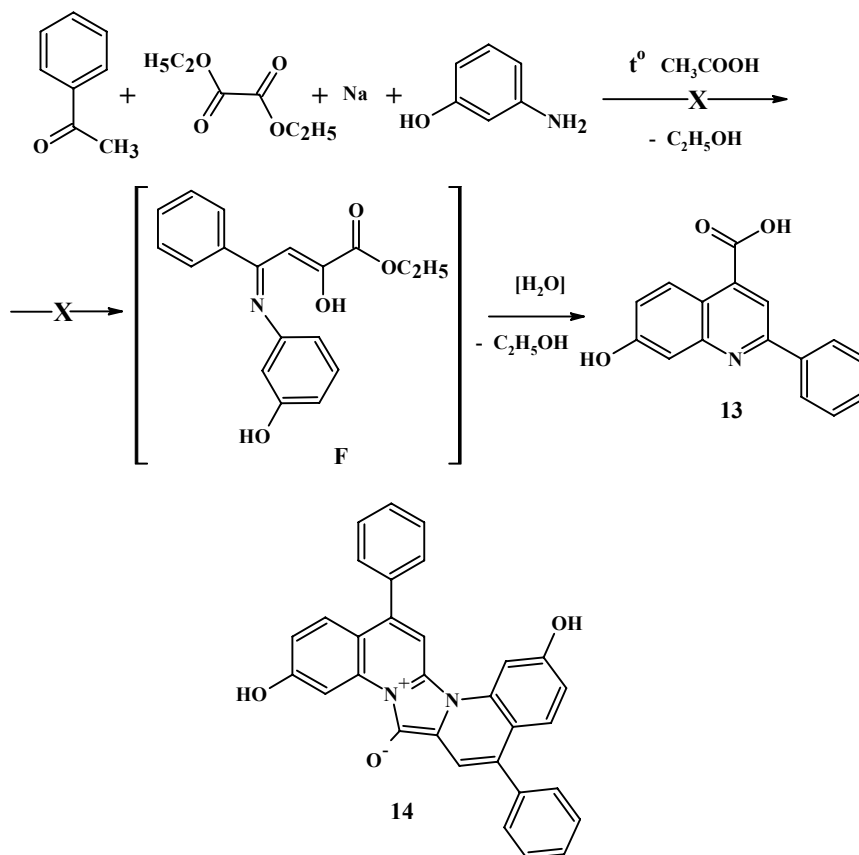


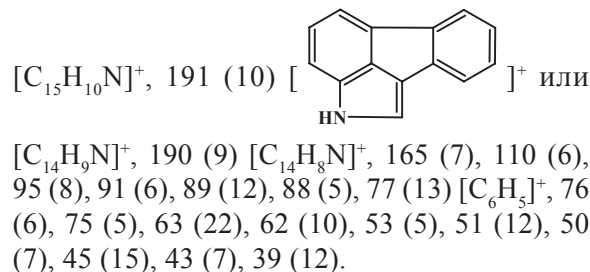
Рисунок 5. Химическое разнообразие вероятных структур в трехкомпонентной тандемной гетероциклизации



рофотометре «Инфралюм ФТ-02» в пасте твердого вещества в вазелиновом масле. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  кислоты (7) получен на приборе Bruker DRX-500 (500,13 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектр соединения (7) снят на спектрометре Finnigan MAT INCOS-50 в режиме прямого ввода (электронный удар). Индивидуальность соединения подтверждена с помощью метода ТСХ на пластинке Silufol UV-254 в системе бензол – диэтиловый эфир – ацетон 10:9:1, проявление парами иода.

**Синтез 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты (7).** К смеси 2,9 мл (25 ммоль) ацетофенона, 3,4 мл (25 ммоль) диэтилоксалата и 100 мл толуола добавляют при перемешивании и охлаждении небольшими кусочками 0,58 г (25 ммоль) натрия, кипятят 2 часа, затем охлаждают до комнатной температуры, добавляют 20 мл уксусной кислоты и 2,73 г (25 ммоль) *m*-аминофенола и смесь вновь кипятят 4-6 часов. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 100 мл холодной воды, сушат и отмывают горячим 95% этанолом от растворимых цветных примесей. Выход 3,0 г (45%),

т. разл. 328-329° С (> 300° С для сравниваемого «индоксила» (6а: R' = H) [10]).  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ .  $M$  265,26. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3180 (3060 [10]) ( $\text{C}^7\text{-OH}$ ,  $\text{MBC}$ ), 1648 (1660 [10]) ( $\text{COOH}$ ), 1620 (1620 [10]) ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ), 1598, 1530, 1410 ( $\text{CH}=\text{плоские}$ ), 1323, 1313, 1255, 1242, 1212, 1167, 1137, 997, 973, 876, 849, 827 ( $\text{CH}=\text{неплоские}$ ), 777, 753, 697, 656, 575, 537. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7,26 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ,  $J$  10,0 Гц), 7,38 с (1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 7,51-7,55, 8,23-8,25 м (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8,21 с (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 8,51 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J$  11,0 Гц), 10,35 уш. с (1H,  $\text{C}^7\text{OH}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %; приведены пики с  $I_{\text{отн.}} > 3\%$ ): 266 (19) [ $M + 1$ ] $^+$ , 265 (100) [ $M$ ] $^+$ , 264 (8) [ $M - \text{H}$ ] $^+$ , 248 (3) [ $M - \text{OH}$ ] $^+$ , 247 (4) [ $M - \text{H}_2\text{O}$ ] $^+$ , 236 (4) [ $M - \text{CO} - \text{H}$ ] $^+$ , 222 (9), 221 (54) [ $M - \text{CO}_2$ ] $^+$ , 220 (60) [ $M - \text{CO}_2 - \text{H}$ ] $^+$ , 219 (6) [ $M - \text{CO}_2 - 2\text{H}$ ] $^+$ , 204 (7) [ $M - \text{CO}_2 - \text{OH}$ ] $^+$  или



#### Список использованной литературы:

1. Эльдерфилд Р. Гетероциклические соединения. Т. 4. Пер. с англ. Под ред. проф. Ю.К. Юрьева. Москва: Изд-во Иностранной Литературы, 1955. 539 с.
2. Общая органическая химия. Т. 8. Азотсодержащие гетероциклы. Под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. Пер. с англ. под ред. акад. Н.К. Кочеткова. Москва: изд-во «Химия», 1985. 752 с.
3. Greenhill J.V. Quinolines. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Vol. 32. Part 3. Ed. J. Gurnos. England, Chichester: Interscience Publ., J. Wiley & Sons Ltd., 1990. 565 p.
4. Гончаров В.И. Синтез, химические превращения биологически активных функционализированных (O,N)-гетеро-1,3-диенов и их кольчатых аналогов. Автореф. дис. ... доктора хим. наук (02.00.03 – органическая химия). Научные консультанты: доктор хим. наук, проф. Аксенов А.В., доктор хим. наук, проф. Козьминых В.О. Астрахань, 2007. 47 с.
5. Bergstrom F.W. Heterocyclic Nitrogen Compounds. Part II A. Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline // Chem. Reviews. 1944. Vol. 35. N 2. P. 77-277.
6. Hassner A., Stumer C. Organic Syntheses Based on Name Reactions and Unnamed Reactions. Oxford, New York, Tokyo: Pergamon Press, Elsevier Science Ltd., 1994. P. 71.
7. Li J.J. Name Reactions. A Collection of Detailed Reaction Mechanisms. Berlin: Springer-Verlag, 2002. P. 71-72.
8. Steck E.A., Hallock L.L., Holland A.J. Quinolines. IV. Some Bz-iodo-3-methyl-4-(1'-methyl-4'-diethylaminobutylamino)-quinolines // J. Amer. Chem. Soc. 1946. Vol. 68. N 7. P. 1241-1243.
9. Козлов Н.С. 5,6-Бензохинолины. Минск: изд-во «Наука и техника», 1970. С. 12.
10. Гейн В.Л., Деменева А.В., Рассудихина Н.А., Вахрин М.И. Синтез 2-ароилметил-6-гидрокси-2,3-дигидроиндол-3-онов // Журнал органич. химии. 2006. Т. 42. Вып. 4. С. 634-635.
11. Bond C.C., Hooper M. Isatogens. Part VI. Synthesis of Isatogens via Tolan (Diphenylacetylene) Intermediates // J. Chem. Soc. 1969. Vol. C. N 18. P. 2453-2460.
12. Zacharova-Kalavska D., Kosturiak A. Electroreduction of 3-Phenacylideneoxindole // Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 1975. Vol. 40. N 9. P. 2626-2631.
13. Козьминых Е.Н., Березина Е.С., Козьминых В.О. Взаимодействие изатинов с ацилметилентрифенилфосфоранами // Журнал общей химии. 1996. Т. 66. Вып. 7. С. 1128-1133.
14. Перевалов С.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. (Гет)ароилпировиноградные кислоты и их производные как перспективные «строительные блоки» для органического синтеза // Успехи химии. 2001. Т. 70. Вып. 11. С. 1039-1058.
15. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. Синтез, строение и биологическая активность ацилпировиноградных кислот и их 2-иминопроизводных (обзор) // Хим.-фарм. журнал. 2004. Т. 38. Вып. 2. С. 10-20.
16. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н., Ноздрин И.Н. Конденсация Клайзена метилкетонов с диалкилоксалатами в синтезе биологически активных карбонильных соединений (обзор, часть 1) // Вестник Оренбургского гос. ун-та. Оренбург, 2007. Вып. 1. С. 124-133.