

СИНТЕЗ И ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ 7-ГИДРОКСИ-4-ФЕНИЛХИНОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Е. А. Кунавина¹, В. О. Козьминых²

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет»,

²ФГБОУ ВПО «Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет»

Поступила в редакцию 19.01.2017 г.

Аннотация. Конденсацией ацетофенона с диэтилоксалатом и *m*-аминофенолом в присутствии натрия с последующей обработкой реакционной смеси уксусной кислотой получена 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновая кислота с препаративным выходом. Обсуждается строение синтезированной хинолинкарбоновой кислоты на основании ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: трёхкомпонентная гетероциклизация ацетофенона, диэтилоксалата и *m*-аминофенола; 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновая кислота.

Abstract. Condensation of acetophenone with diethyl oxalate and *m*-aminophenol in presence of sodium followed by treatment of the reaction mixture with acetic acid leads to 7-hydroxy-4-phenylquinoline-2-carboxylic acid in preparative yield. The structure of synthesized quinoline-carboxylic acid is discussed based on IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spectroscopy and mass-spectrometry data.

Key words: ester condensation, three-component heterocyclization of acetophenone, diethyl oxalate and *m*-aminophenol; 7-hydroxy-4-phenylquinoline-2-carboxylic acid

Производные хинолинкарбоновых кислот, обладая антибактериальным действием, занимают ключевое место среди противопаразитарных средств [1-4]. Актуальной и практически значимой является разработка новых методов получения мало известных 4,7-дизамещённых хинолин-2-карбоновых кислот.

Нами разработан новый удобный одnoreакторный метод получения 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты (**1**) трёхкомпонентной конденсацией эквимольных количеств ацетофенона и диэтилоксалата в присутствии натрия с последующим нагреванием реакционной смеси в среде уксусной кислоты и действием *m*-аминофенола (предварительные данные приведены в кратком сообщении [5]) (Схема 1).

Строение 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты (**1**) подтверждено спектральными методами. Спектральные характеристики синтезированной кислоты (**1**) полностью соответствуют её структуре (см. Экспериментальную часть).

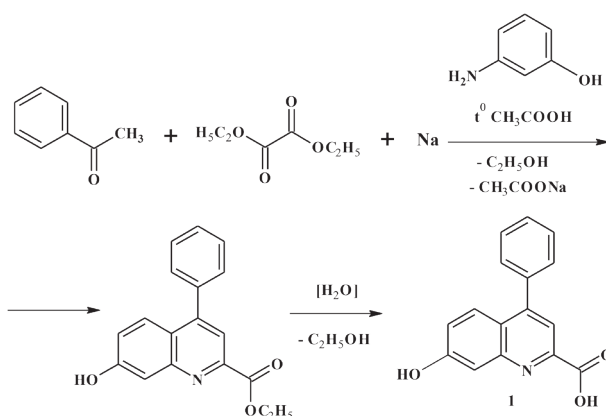


Схема 1. Трёхкомпонентная гетероциклизация ацетофенона, диэтилоксалата и *m*-аминофенола в синтезе 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты

В ИК спектре соединения (**1**) имеются сравнительно низкочастотные полосы поглощения фенольной гидроксильной и карбоксильной групп, связанных межмолекулярной водородной связью, в области 3180 и 1648 см⁻¹.

В спектре ЯМР ¹H хинолин-2-карбоновой кислоты (**1**) присутствуют мультиплетные сигналы

ароматических протонов, а маркерными являются синглеты двух ароматических метиновых протонов (C^8H и C^3H) при 7,38 и 8,21 м.д., изолированных от соседства с другими протонсодержащими группами.

В спектре ЯМР ^{13}C кислоты (**1**) наблюдаются два слабopольных сигнала при 167,98 и 158,98 м.д., соответствующие карбоксильному атому углерода ($COOH$) и углеродному атому при фенольной гидроксильной группе (C^7OH). Высокие значения химического сдвига обусловлены проявлением индуктивного и мезомерного влияния заместителей. Сигналы атомов углерода (C^8 и C^6), располагающихся в *орто*-положении относительно электронодонорного фенольного гидроксильного атома за счёт его экранирующего влияния обнаружены в более сильных полях – 110,84 и 116,03 м.д. соответственно. Два наиболее интенсивных сигнала при 127,15 и 128,94 м.д. соответствуют *орто*- и *мета*-положениям атомов углерода фенольного заместителя.

Основным направлением масс-фрагментации ионизированной молекулы (**1**) является её декарбоксилирование, о чём свидетельствует присутствие в масс-спектре интенсивных пиков ионов Φ_1 m/z 221 $[M - CO_2]^+$ (54) и Φ_2 m/z 220 $[M - CO_2 - H]^+$ (60).

Таким образом, нами предложена трёхкомпонентная одностадийная гетероциклизация ацетофенона, диэтилоксалата и *m*-аминофенола в качестве нового удобного метода получения потенциально биологически активных 4,7-дизамещённых хинолин-2-карбоновых кислот.

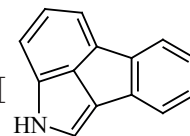
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры полученной кислоты (**1**) записаны на спектрофотометре "Инфралюм ФТ-02" в пасте твёрдого вещества в вазелиновом масле. Спектры ЯМР 1H соединения получены на приборе "Bruker DRX-500" (500,13 МГц) в растворе $DMCO-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C соединений получены на приборе "Bruker DRX-500" (125,76 МГц) в растворе $DMCO-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектр соединения снят на спектрометре Finnigan MAT INCOS-50 в режиме прямого ввода (электронный удар). Индивидуальность полученного вещества подтверждали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол–эфир–ацетон, 10:9:1 или ацетонгексан 2:3, хроматограммы проявляли парами иода. Исходные реактивы перед использованием очищали перегонкой.

Синтез 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты. 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 уксусной кислоты и 2,73 г (25 ммоль) *m*-аминофенола и смесь вновь кипятят 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывают или растворитель испаряют, промывают 100 мл холодной воды, сушат, промывают горячим 95 %-ным этанолом. Выход 3,0 г (45 %). Т. разл. 328–329 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3180 ν (C^7OH), 3050 ν ($C=C$, $C=N$), 1598 ν ($C_{Ar}-C_{Ar}$), 1530, 1410 δ ($CH=$ плоск.), 1323, 1313, 1255, 1242, 1212, 1167, 1137, 997, 973, 876, 849, 827 δ ($CH=$ неплоск.), 777, 753, 697, 656, 575, 537. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (J, Гц): 7,26 (1H, д, J = 9,0, C^6H), 7,38 (1H, с, C^8H), 7,51–7,55 и 8,23–8,25 (5H, м, C_6H_5), 8,21 (1H, с, C^3H), 8,51 (1H, д, J = 9,0, C^5H), 10,35 (1H, уш. с, C^7OH). Спектр ^{13}C , δ , м.д.: 110,84, 116,03, 117,7, 120,45, 126,82, 127,15, 128,94, 129,77, 137,58, 138,33, 150,57, 155,97, 158,98, 167,98. Масс-спектр (ЭУ, 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 $[M - H_2O]^+$ (4), 236 $[M - CO - H]^+$ (4), 222 (9), 221 $[M - CO_2]^+$ (54), 220 $[M - CO_2 - H]^+$ (60), 219 $[M - CO_2 - 2H]^+$ (6), 204 $[M - CO_2$

– $OH]^+$ или $[C_{15}H_{10}N]^+$ (7), 191 $[$



или $[C_{14}H_9N]^+$ (10), 190 $[C_{14}H_8N]^+$ (9), 165 (7), 110 (6), 95 (8), 91 (6), 89 (12), 88 (5), 77 $[C_6H_5]^+$ (13), 76 (6), 75 (5), 63 (22), 62 (10), 53 (5), 51 (12), 50 (7), 45 (15), 43 (7), 39 (12).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Синтез и противовирусная активность некоторых производных хинолинового ряда / М.Н. Земцова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 2011. — Т. 45, № 5. — С. 9-11.
2. Синтез новых 2-[2-(диалкил(диарил)фосфорил)-2-метилпропил]хинолин-4-карбоновых кислот / Д.А. Татаринов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. — 2015. — Т. 51, № 8. — С. 717-722.
3. Дубровин А.Н. Поиск биологически активных веществ среди 2-замещённых хинолин-4-карбоновых кислот / А.Н. Дубровин, А.И. Михалёв, Ю.Л. Данилов // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. — 2014. — № 5-2. — С. 37-39.

Кунавина Е. А., Козьминых В. О.

4. Политрил – новое антибактериальное средство / Б.П. Струнин [и др.] // Вестник Казанского технологического университета. — 2006. — № 5. — С. 27-31.

5. Трехкомпонентная гетероциклизация метилкетонов с диэтилоксалатом и ароматическими

аминами – новый метод получения хинолин-2-карбоновых кислот / Е.А. Кириллова [и др.] // Материалы Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». — Кисловодск. — 2009. — С. 340.

Оренбургский государственный университет
Кунавина Е. А., канд. хим. наук, доцент кафедры химии

Тел.: (3532)37-24-85

E-mail: kea20072007@yandex.ru

Orenburg State University
Kunavina E. A., PhD (Chemistry), assistant professor, dept. of chemistry

Ph.: (3532)37-24-85

E-mail: kea20072007@yandex.ru

Пермский государственный педагогический университет

Козьминых В. О., доктор хим. наук, профессор кафедры химии

Тел.: (342) 238-63-78

E-mail: kvoncstu@yahoo.com

Perm State Pedagogical University
Kozminykh V. O., PhD (Chemistry), Full Professor, dept. of chemistry

Ph.: (342) 238-63-78

E-mail: kvoncstu@yahoo.com