

文章编号: 0529-6579 (2000) 01-0046-04

3-羟基-4(1H)-喹哪啶酮类化合物的合成^{*}

肖桂武, 卜宪章, 马林, 古练权

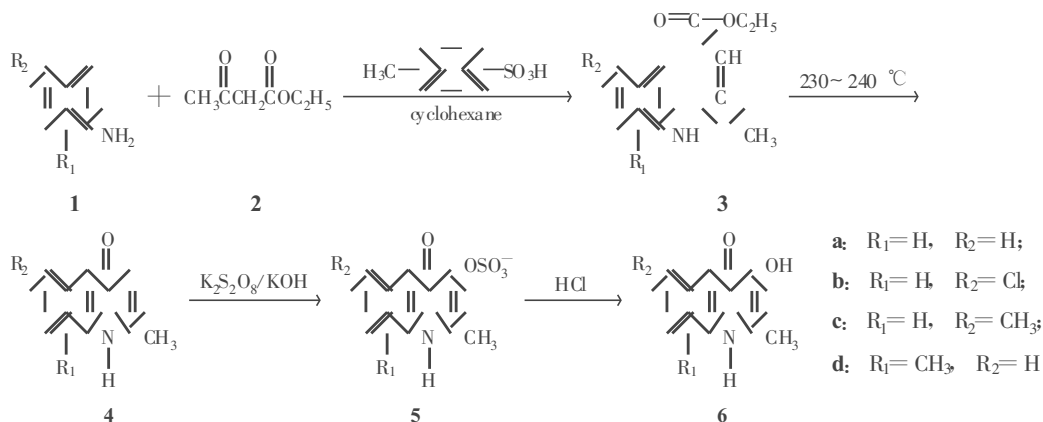
(中山大学化学与化学工程学院, 广州 510275)

摘要: 以苯胺类化合物和乙酰乙酸乙酯为原料, 合成了 4(1H)-喹哪啶酮. 该类化合物可在碱性条件下被过硫酸钾氧化成硫酸酯, 经酸性条件下水解而生成 3-羟基-4(1H)-喹哪啶酮类化合物, 合成了 3 种目标产物.

关键词: 4(1H)-喹哪啶酮; 3-羟基-4(1H)-喹哪啶酮类化合物; 合成

中图分类号: O621 **文献标识码:** A

3-羟基-4(1H)-喹哪啶酮类化合物可作为光合系统 II 中 QB 受体上光合电子流的抑制剂^[1], 其合成方面的报道不多. Morgan 等^[2]曾以 4(1H)-喹哪啶酮类化合物为原料, 先后经 $\text{CHCl}_3/\text{NaOH}$ 反应、 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ 氧化而合成了 3-羟基-4(1H)-喹哪啶酮类化合物. 但是, 该合成方法的产率不高. 本文以苯胺类化合物和乙酰乙酸乙酯为起始原料, 利用经过改进的方法先合成 4(1H)-喹哪啶酮, 再先后经 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{OH}^-$ 氧化, 酸性水解而合成了 3-羟基-4(1H)-喹哪啶酮类化合物, 该反应的产率较高. 4(1H)-喹哪啶酮是合成 3-羟基-4(1H)-喹哪啶酮类化合物的常用原料, 同时, 其本身又具有抗菌生物活性^[3]以及可作为 DNA 促旋酶的抑制剂^[4]等作用. 我们在经典合成方法的基础上进行了改进, 合成了 3 种新目标化合物. 本合成方法不仅产率高, 而且操作简单.



* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (29872061); 广东省自然科学基金资助项目 (980320)

收稿日期: 1999-07-15 作者简介: 肖桂武 (1964~), 男, 在职博士生, 广州医学院讲师.

1 实 验

苯胺类化合物, 乙酰乙酸乙酯和过硫酸钾, 热载体 Dowtherm A 均为国产试剂. 熔点用 X-4 显微熔点仪测定, 温度计未校正. IR 用 Nicolet FT-IR 50 X 型仪测定, KBr 压片. ^1H NMR 用 JEOL-FX-90Q 型仪测定, TMS 为内标. MS 用 VG ZAB-MS 型仪测定. UV 用岛津 UV 160 A 型仪测定, 甲醇为溶剂. 元素分析用 Perkin Elmer 240 C 型仪测定.

1.1 4(1H)-喹哪啶酮类化合物的合成

将苯胺类化合物 (0.5 mol), 乙酰乙酸乙酯 65.07 g (0.5 mol), 对甲苯磺酸 0.69 g (0.004 mol) 和 170 mL 环己烷加入一连有分水器的三口瓶中, 回流 5 h. 减压除去环己烷, 残留物无需纯化, 在 15 min 内逐步加到 230~240 $^{\circ}\text{C}$ 的 Dowtherm A 中. 加完后, 继续加热 30 min. 冷却后, 加入正己烷. 剧烈振摇后, 析出大量固体. 过滤, 固体以 $V(\text{正己烷}):V(\text{乙酸乙酯})=9:1$ 洗涤, 至固体无粘性物. 所得固体用水重结晶, 活性炭脱色, 最后得无色针状晶体.

1.2 3-羟基-4(1H)-喹哪啶酮类化合物的合成

4(1H)-喹哪啶酮类化合物 (0.030 mol), 过硫酸钾 8.1 g (0.030 mol) 和 KOH 6.44 g (0.115 mol) 溶于 50 mL 水中, 于室温搅拌 24 h. 滤除无机盐, 以盐酸将滤液的 pH 调至 6, 除去未反应的原料. 加入 6 mL 浓盐酸, 回流 2 h. 冷却后, 滤除不溶物. 将滤液的 pH 调至 6, 产生大量的棕黑色树胶状物. 过滤, 滤液于冰水中冷却, 析出粗产物. 以乙醇处理树胶状物, 得另一部分粗产物. 用丙酮重结晶粗产物, 最后得到几乎无色的片状晶体.

2 结果与讨论

2.1 4(1H)-喹哪啶酮类化合物

4(1H)-喹哪啶酮 (**4a**), 无色针状晶体, 产率为 63%. $\theta_{\text{mp}}=228\sim230\text{ }^{\circ}\text{C}$ (文献值为 $229\sim230\text{ }^{\circ}\text{C}^{[5]}$).

6-氯-4(1H)-喹哪啶酮 (**4b**), 无色针状晶体, 产率为 67%. $\theta_{\text{mp}}=280\text{ }^{\circ}\text{C}$ (分解). $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NOCl}$, $w/\%$ (括号里为计算值): C 62.35 (62.02), H 4.10 (4.13), N 7.1 (7.24). FABMS m/z : 194 (M^+). IR ν/cm^{-1} (KBr): 3350, 1637, 1602, 1553, 1520, 1468, 1413, 1398, 1349, 1293, 1236, 1180, 1145, 885, 835. ^1H NMR δ (DMSO- d_6 , 90 MHz): 11.60 (1H, br, N-H), 7.97 (1H, s, C6-H), 7.60 (2H, d, 3.6 Hz, C7-H, C8-H), 5.93 (1H, s, C3-H), 2.34 (3H, s, CH_3). UV $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$, ϵ (methanol): 231, 26761; 239, 25484; 326, 9269; 338, 8204.

6-甲基-4(1H)-喹哪啶酮 (**4c**), 无色针状晶体, 产率为 68%. $\theta_{\text{mp}}=287\sim288\text{ }^{\circ}\text{C}$ (分解). $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$, $w/\%$ (括号里为计算值): C 76.60 (76.30), H 6.42 (6.36), N 8.12 (8.09). FABMS m/z : 174 (M^++1). IR ν/cm^{-1} (KBr): 3402, 1637, 1595, 1546, 1489, 1356, 1307, 1250, 1201, 1145, 1039, 906, 835, 814. ^1H NMR δ (DMSO- d_6 , 90 MHz): 11.38 (1H, br, N-H), 7.83 (1H, s, C6-H), 7.40 (2H, d, 0.6 Hz, C7-H, C8-H), 5.85 (1H, s, C3-H), 2.31 (3H, s, CH_3). UV $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$, ϵ (methanol): 213, 25396; 236, 35465; 320, 11522; 332, 10345.

8-甲基-4(1H)-喹哪啶酮 (**4d**), 无色针状晶体, 产率为 75%. $\theta_{\text{mp}}=248\sim250\text{ }^{\circ}\text{C}$. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$, $w/\%$ (括号里为计算值): C 76.12 (76.30), H 6.20 (6.36), N 8.32

(8.09). FABMS m/z : 174 ($M^+ + 1$). IR ν/cm^{-1} (KBr): 3 247, 1 623, 1 602, 1 560, 1 518, 1 419, 1 342, 1 307, 1 152, 1 068, 1 039, 990, 906, 842, 807, 751. ^1H NMR δ (DMSO- d_6 , 90 MHz): 10.28 (1H, br, N-H), 7.97 (1H, d, 6.0 Hz, C5-H), 7.48 (H, d, 4.2 Hz, C7-H), 7.23 (1H, t, C6-H), 5.92 (1H, s, C3-H), 2.51 (3H, s, CH_3), 2.40 (3H, s, CH_3). UV $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$, ϵ (methanol): 231, 20 056; 316, 9 146; 329, 8 362.

2.2 3-羟基-4(1H)-喹啉酮类化合物

3-羟基-4(1H)-喹啉酮 (**6a**), 无色片状晶体, 产率为 36%. $\theta_{\text{mp}} = 278 \sim 280\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值为 $275 \sim 280\text{ }^\circ\text{C}^{[3]}$).

3-羟基-6-氯-4(1H)-喹啉酮 (**6b**), 无色片状晶体, 产率为 45%. $\theta_{\text{mp}} > 300\text{ }^\circ\text{C}$. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_2\text{Cl}$, $w/\%$ (括号里为计算值): C 57.42 (57.28), H 3.79 (3.82), N 6.88 (6.68). FABMS m/z : 210 (M^+). IR ν/cm^{-1} (KBr): 3 282, 1 644, 1 595, 1 553, 1 482, 1 454, 1 370, 1 264, 1 194, 1 180, 1 103, 1 075, 955, 871, 821, 779, 751. ^1H NMR δ (DMSO- d_6 , 90 MHz): 11.60 (1H, br, N-H), 8.02 (1H, s, C5-H), 7.53 (2H, d, 1.2 Hz, C7-H, C8-H), 2.34 (3H, s, CH_3). UV $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$, ϵ (methanol): 218, 26 292; 259, 31 907; 298, 2 427; 351, 8 548.

6-甲基-3-羟基-4(1H)-喹啉酮 (**6c**), 无色片状晶体, 产率为 42%. $\theta_{\text{mp}} > 300\text{ }^\circ\text{C}$. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$, $w/\%$ (括号里为计算值): C 69.44 (69.84), H 5.75 (5.82), N 7.50 (7.41). FABMS m/z : 190 ($M^+ + 1$). IR ν/cm^{-1} (KBr): 3 296, 1 644, 1 595, 1 553, 1 496, 1 461, 1 370, 1 271, 1 208, 1 173, 1 096, 1 039, 962, 878, 814, 786, 709. ^1H NMR δ (DMSO- d_6 , 90 MHz): 11.38 (1H, br, N-H), 7.86 (1H, s, C5-H), 7.37 (2H, s, C7-H, C8-H), 2.45 (3H, s, CH_3), 2.31 (3H, s, CH_3). UV $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$, ϵ (methanol): 216, 18 824; 245, 28 407; 295, 2 117; 342, 8 562.

8-甲基-3-羟基-4(1H)-喹啉酮 (**6d**), 无色片状晶体, 产率 39%. $\theta_{\text{mp}} = 249 \sim 250\text{ }^\circ\text{C}$ (decompn). $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$, $w/\%$ (括号里为计算值): C 69.38 (69.84), H 5.62 (5.82), N 7.15 (7.41). FABMS m/z : 190 ($M^+ + 1$). IR ν/cm^{-1} (KBr): 3 254, 1 630, 1 602, 1 560, 1 518, 1 461, 1 419, 1 307, 1 264, 1 089, 1 039, 997, 842, 807, 758. ^1H NMR δ (DMSO- d_6 , 90 MHz): 10.22 (1H, br, N-H), 8.02 (1H, d, 4.2 Hz, C5-H), 7.41 (H, d, 4.2 Hz, C7-H), 7.20 (1H, m, C6-H), 2.50 (3H, s, CH_3), 2.40 (3H, s, CH_3). UV $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$, ϵ (methanol): 218, 30 278; 236, 38 159; 296, 2 892; 350, 4 848.

2.3 新合成方法特点

4(1H)-喹啉酮类化合物的经典合成方法中, 一般以无水乙醇作为溶剂并用燥石膏作吸水剂^[3]. 但因燥石膏在反应体系中吸水后失效, 故其除水效率不高. 利用环己烷作溶剂, 结合分水器将苯胺类化合物与乙酰乙酸乙酯反应产生的水随环己烷不断分出, 脱离反应体系, 有利于反应正向进行, 从而有利于提高反应产率.

在将中间产物 β -苯胺基丙烯酸酯 (**3a** ~ **3d**) 环合成 4(1H)-喹啉酮类化合物 (**4a** ~ **4d**) 前, 一般的做法是先将中间产物纯化, 然后再进行下一步反应. 本文则未采用该法, 而是先减压蒸除溶剂环己烷, 无需纯化处理, 直接进行环合反应. 我们发现, 这样做并未导致反应产率降低, 而且由于该法省去了纯化过程, 从而使操作更为简化.

利用碱性条件下的过硫酸钾氧化法可在苯环或杂环上引入羟基, 其位置一般在原羟基

的邻位或对位^[5,6]. 本文运用该法实现了由4(1H)-喹啉酮向3-羟基-4(1H)-喹啉酮的转化, 表明可在原羟基的邻位引入新的羟基. 无疑, 该方法的成功为3, 4-二羟基喹啉类化合物的合成提供了一条新的途径.

参考文献:

- [1] DRABER W, PITTEL B, TREBST A. Modeling of photosystem II . inhibitors of the herbicide-binding protein [J] . ACS Symp Ser. 1988, 413: 215.
- [2] MORGAN L R Jr, SCHUVIOR R J, BOYER J H, et al. A direct synthesis of 4-azanaphthoquinones-1, 2 [J] . J Am Chem Soc, 1963, 28: 260.
- [3] SMITH J T. Chemistry and mode of action of 4-quinolone agents [J] . Fortschr Antimikrob Antineoplast Chemother, 1984, 3 (5): 493 ~ 508.
- [4] KONOPKA C A. DNA gyrase inhibitors [J] . Pharm Hosp F, 1986, 75: 575 ~ 582.
- [5] HAUSER C R, REYNOLDS G A. Reactions of β -keter with aromatic amines [J] . J Am Chem Soc, 1948, 70: 2402.
- [6] BEHRMAN E J, PITT B M. Studies in ELBS persulphate oxidation [J] . J Am Chem Soc, 1948, 70: 2402.

Synthesis of 3-Hydroxy-4(1H)-Quinolinones

XIAO Gui-wu^{*}, BU Xian-zhang, MA Lin, GU Lian-quan

Abstract: Anilines react with ethyl acetoacetate to give 4(1H)-quinolinones which were oxidized to 4(1H)-quinolinones-3-sulfates, followed by acid-catalyzed hydrolysis to produce the 3-hydroxy-4(1H)-quinolinones.

Keywords: 4(1H)-quinolinones; 3-hydroxy-4(1H)-quinolinones; synthesis

^{*} School of Chemistry and Chemical Engineering, Zhongshan University, Guangzhou 510275, China