

И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. Л. Каменецкая, О. В. Горохова,  
Л. В. Сидоренко, А. В. Туров<sup>a</sup>

## 4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

### 45\*. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 1Н-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН- 3-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

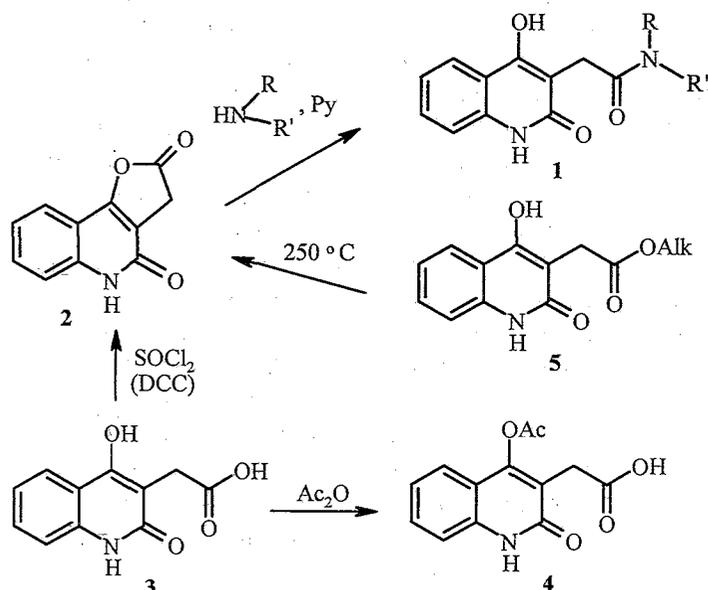
Предложен препаративный способ получения N-замещенных амидов 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты. Проведено рентгеноструктурное исследование одного из синтезированных соединений. Изучено влияние полученных веществ на функцию щитовидной железы.

**Ключевые слова:** амиды, тетрагидрофурохинолин, хинолин-3-уксусная кислота, рентгеноструктурный анализ, тиреостимулирующее действие.

При изучении различных вариантов синтеза 1Н-2-оксо-3-(кумарин-3-ил)-4-гидроксихинолинов в качестве одного из продуктов побочных реакций нами был описан пиперидиламид 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты, который в экспериментах на животных проявлял высокое анти tireоидное действие, превосходящее применяемый в медицинской практике мерказолил [2].

Продолжая исследования в этой области, мы разработали препаративный способ получения N-замещенных амидов 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (1), заключающийся в ацилировании соответствующих аминов 2,3,4,5-тетрагидрофуро[3,2-с]хинолин-2,4-дионом (2) в кипящем пиридине. Синтез ангидрида 2 может быть осуществлен различными путями, в частности обработкой 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (3) хлористым тиоилом или N,N'-дициклогексилкарбодиимидом, причем в первом случае выделить хлорангидрид кислоты 3 не удастся. Уксусный ангидрид в таких условиях дает только 4-О-ацетильное производное 4. Хотя ангидрид 2 образуется и при осторожном нагревании кислоты 3 до температуры ~300 °С, однако препаративного значения такой способ не имеет. Оптимальным как по выходу, так и по затратам времени и конденсирующих агентов является, на наш взгляд, термолит низших алкиловых эфиров 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (5), которые к тому же более доступны в чистом виде, чем кислота 4. Будучи достаточно сильным ацилирующим агентом, ангидрид 2 легко ацилирует первичные и вторичные амины, в том числе и пространственно затрудненные (например, диизопропиламин), с образованием соответствующих амидов 1 (табл. 1). В случае оптически активных аминов рацемизация не наблюдается (амиды 1a, b).

<sup>a</sup> Сообщение 44 см. [1].



**1 a** R = S(-)CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = H; **b** R = R(+)-CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = H;  
**c** R = (±)CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = H; **d** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = CH<sub>3</sub>;  
**e** R = R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **f** R = R' = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; **g** R = R' = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **h** R = R' = *i*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>;  
**i** R = R' = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **j** морфолил

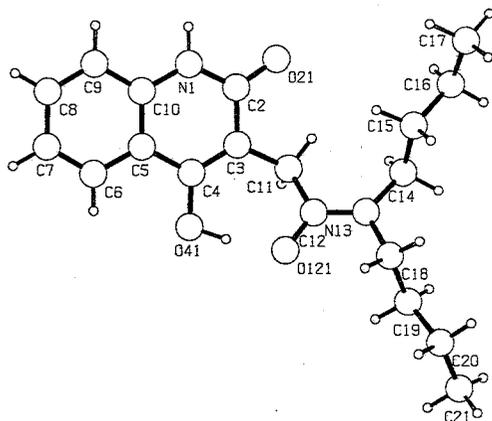
Таблица 1  
Характеристики N-замещенных амидов 1H-2-оксо-4-гидроксииндолин-3-уксусной кислоты (1a-j)

Соединение	Брутто-формула	Т. пл., °C (этанол)	Найдено, % Вычислено, %			Выход, %
			C	H	N	
1a*	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	244—246	70.66	5.74	8.61	98
			70.79	5.63	8.69	
1b* <sup>2</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	244—246	70.83	5.60	8.77	96
			70.79	5.63	8.69	
1c	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	240—242	70.70	5.69	8.62	99
			70.79	5.63	8.69	
1d	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	256—258	70.01	5.29	9.14	74
			70.12	5.23	9.09	
1e	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	208—210	65.61	6.70	10.14	87
			65.68	6.61	10.21	
1f	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	198—200	67.48	7.40	9.21	76
			67.53	7.33	9.26	
1g	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	154—156	69.15	7.87	8.54	90
			69.06	7.93	8.48	
1h	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	172—174	70.35	8.48	7.76	89
			70.36	8.44	7.81	
1i	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	202—204	75.44	5.50	7.09	94
			75.36	5.57	7.03	
1j	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	191—193	62.41	5.63	9.68	91
			62.49	5.59	9.72	

\*[α]<sub>578</sub><sup>20</sup> -128.8; [α]<sub>546</sub><sup>20</sup> -150.2 (c = 0.04 г/мл в ДМСО).

\*<sup>2</sup>[α]<sub>578</sub><sup>20</sup> +128.8; [α]<sub>546</sub><sup>20</sup> +150.2 (c = 0.04 г/мл в ДМСО).

По данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 2), протоны алкильных заместителей в диалкиламидах 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (**1e–i**) магнитно неэквивалентны, что, очевидно, вызвано специфическими особенностями строения этих соединений. Рентгеноструктурное исследование (табл. 3–5), проведенное на примере дибутиламида **1g**, подтвердило это предположение и позволило установить, что дибутиламиногруппа имеет плоско-тригональную конфигурацию и находится в одной плоскости с карбонильной группой  $\text{C}_{(12)}=\text{O}_{(12)}$  (торсионный угол  $\text{O}_{(121)}-\text{C}_{(12)}-\text{N}_{(13)}-\text{C}_{(18)}$   $0.4^\circ$ ), а бутильные заместители находятся в *транс*-конформации. Атомы хинолонового фрагмента и  $\text{C}_{(11)}$  лежат в одной плоскости. Амидный фрагмент развернут относительно эндоциклической двойной связи  $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(4)}$  на  $-60^\circ$  (торсионный угол  $\text{C}_{(4)}-\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(11)}-\text{C}_{(12)}$ ). Атом кислорода карбонильной группы вследствие образования внутримолекулярной водородной связи  $\text{O}_{(41)}-\text{H}_{(41)}-\text{O}_{(121)}$   $1.56 \text{ \AA}$  (угол  $\text{O}-\text{H}-\text{O}$   $171^\circ$ ) повернут в противоположную сторону на  $47.4^\circ$  (торсионный угол  $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(11)}-\text{C}_{(12)}-\text{O}_{(121)}$ ). В кристалле молекулы образуют centrosимметричные димеры за счет межмолекулярных водородных связей  $\text{N}_{(1)}-\text{H}_{(1)}-\text{O}_{(21)}$   $1.85 \text{ \AA}$  ( $1-x, y, 1-z$ ; угол  $\text{N}-\text{H}-\text{O}$   $175^\circ$ ).



Общий вид молекулы соединения **1g**

Влияние синтезированных соединений на функцию щитовидной железы изучено общепринятым методом [3] путем определения концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови животных. Полученные данные свидетельствуют о том, что 1-фенилэтиламиды **1a–c** в дозе  $10 \text{ мг/кг}$  проявляют лишь слабую анти тиреоидную активность, причем у *S(-)*-конформера (**1a**) этот эффект выражен сильнее. В отличие от пиперидиламида 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты [2] морфолилаид **1j** и N-метиланилид **1d** оказывают тиреоидстимулирующее действие: увеличение концентрации трийодтиронина ( $\text{T}_3$ ) и тироксина ( $\text{T}_4$ ) составляет 22–38 и 46–64 % соответственно. Этот эффект сильнее проявляется у диэтиламида **1e**, под влиянием которого выработка щитовидной железой тироксина возрастает на 72 % по сравнению с контрольными данными. Дальнейшее увеличение углеводовных

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  N-замещенных амидов 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (1a-j), м. д.

Соединение	ОН (1H, с)	NH (1H, с)	5-Н (1H, д)	7-Н (1H, т)	8-Н (1H, д)	6-Н (1H, т)	CH <sub>2</sub> CO (2H, с)	
1a	12.09	11.43	7.84	7.50	7.31 (6H, м, 8-Н + Ph)	7.12	3.67	9.04 (1H, д, NH); 4.93 (1H, к, CH); 1.37 (3H, д, Me)
1b	12.09	11.42	7.85	7.48	7.31 (6H, м, 8-Н + Ph)	7.14	3.67	9.03 (1H, д, NH); 4.95 (1H, к, CH); 1.36 (3H, д, Me)
1c	12.09	11.40	7.83	7.48	7.30 (6H, м, 8-Н + Ph)	7.14	3.67	9.00 (1H, д, NH); 4.94 (1H, к, CH); 1.36 (3H, д, Me)
1d	11.18	10.69	7.85	7.45 (6H, м, 7-Н + Ph)	7.32	7.09	3.44	3.23 (3H, с, Me)
1e	11.98	11.39	7.83	7.49	7.27	7.15	3.72	3.53 (2H, к, NCH <sub>2</sub> ); 3.33 (2H, к, NCH <sub>2</sub> ); 1.22 (3H, т, Me); 1.03 (3H, т, Me)
1f	12.00	11.41	7.86	7.47	7.26	7.15	3.73	4.48 (1H, м, CH); 3.59 (1H, м, CH); 1.26 (6H, д, Me x 2); 1.17 (6H, д, Me x 2)
1g	11.97	11.40	7.84	7.49	7.27	7.15	3.72	3.47 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 3.28 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1.37 (8H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me x 2); 0.95 (3H, т, Me); 0.86 (3H, т, Me)
1h	11.98	11.41	7.84	7.50	7.28	7.14	3.74	3.46 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 3.21 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1.69—1.37 (6H, м, CH <sub>2</sub> CH(Me) <sub>2</sub> x 2); 0.96 (6H, д, Me x 2); 0.85 (6H, д, Me x 2)
1i	12.01	11.36	7.88	7.50	7.36 (6H, м, 8-Н + Ph)	7.18 (6H, м, 6-Н + Ph)	3.80	4.73 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 4.49 (2H, с, CH <sub>2</sub> )
1j	11.93	11.37	7.86	7.43	7.29	7.12	3.72	3.80 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 3.58 (6H, с, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )

цепочек в диалкиламидных заместителях приводит к снижению тиреоидстимулирующего эффекта и даже к появлению слабой антитиреоидной активности.

Таблица 3

Координаты неводородных атомов ( $\times 10^4$ ), атомов водорода ( $\times 10^3$ )  
и эквивалентные изотропные тепловые параметры ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )  
в структуре дибутиламида 1g

Атом	x	y	z	$U_{eq}$
N(1)	3853(2)	-1456(1)	3879(1)	49(1)
C(2)	3598(2)	-421(2)	3161(1)	44(1)
O(21)	4286(1)	761(1)	3599(1)	57(1)
C(3)	2514(2)	-745(2)	1920(1)	43(1)
C(4)	1799(2)	-2059(2)	1521(1)	44(1)
O(41)	789(1)	-2444(1)	370(1)	58(1)
C(5)	2058(2)	-3111(2)	2327(1)	44(1)
C(6)	1287(2)	-4437(2)	1995(2)	55(1)
C(7)	1550(2)	-5379(2)	2824(2)	64(1)
C(8)	2620(2)	-5029(2)	4001(2)	67(1)
C(9)	3394(2)	-3743(2)	4356(2)	60(1)
C(10)	3113(2)	-2768(2)	3531(1)	45(1)
C(11)	2118(2)	487(2)	1240(2)	51(1)
C(12)	2210(2)	257(2)	-199(2)	50(1)
O(121)	1640(1)	-860(1)	-992(1)	61(1)
N(13)	2855(2)	1252(2)	-625(1)	55(1)
C(14)	3426(2)	2651(2)	199(2)	63(1)
C(15)	5054(2)	2688(2)	831(2)	75(1)
C(16)	5606(3)	4137(3)	1732(2)	81(1)
C(17)	7242(3)	4236(4)	2252(3)	101(1)
C(18)	2903(2)	1025(2)	-2037(2)	63(1)
C(19)	1567(2)	1577(2)	-2866(2)	59(1)
C(20)	1718(3)	1545(3)	-4267(2)	73(1)
C(21)	407(3)	2106(3)	-5098(3)	90(1)
H(1)	4528(19)	-1219(17)	4703(18)	64(5)
H(6)	572(20)	-4635(18)	1210(18)	64(5)
H(7)	1010(21)	-6309(21)	2575(19)	80(6)
H(8)	2803(20)	-5698(21)	4562(19)	79(6)
H(9)	4139(20)	-3498(19)	5169(19)	74(5)
H(41)	1028(22)	-1845(23)	-211(21)	94(7)
H(111)	1118(20)	720(18)	1266(16)	61(5)
H(112)	2737(21)	1279(20)	1805(18)	74(6)
H(141)	2807(18)	2938(17)	877(17)	60(5)
H(142)	3247(20)	3397(21)	-360(20)	81(6)
H(132)	5173(24)	1872(25)	1343(22)	102(7)
H(151)	5603(23)	2465(22)	75(23)	99(7)
H(161)	5047(24)	4376(23)	2502(23)	100(7)
H(162)	5221(26)	4956(26)	1275(23)	109(8)
H(171)	7709(30)	4176(28)	1461(29)	134(10)
H(172)	7494(28)	3379(29)	2733(26)	124(10)
H(173)	7533(30)	5206(34)	2874(29)	135(9)
H(181)	3799(21)	1477(18)	-2109(17)	65(5)
H(182)	3023(19)	-12(23)	-2402(18)	74(6)
H(191)	1360(18)	2560(20)	-2440(17)	62(5)
H(192)	644(20)	994(19)	-2875(17)	70(5)
H(201)	1928(21)	561(24)	-4662(19)	86(6)
H(202)	2633(24)	2116(23)	-4196(20)	92(7)
H(211)	274(26)	3073(29)	-4777(24)	106(9)
H(212)	-563(31)	1553(29)	-5143(25)	127(10)
H(213)	627(29)	1959(27)	-6003(29)	132(9)

Таблица 4

## Длины связей (Å) в структуре 1g

Связь	<i>l</i>	Связь	<i>l</i>
N <sub>(1)</sub> —C <sub>(2)</sub>	1.360(2)	C <sub>(9)</sub> —C <sub>(10)</sub>	1.392(2)
N <sub>(1)</sub> —C <sub>(10)</sub>	1.376(2)	C <sub>(11)</sub> —C <sub>(12)</sub>	1.511(2)
C <sub>(2)</sub> —O <sub>(21)</sub>	1.251(2)	C <sub>(12)</sub> —O <sub>(121)</sub>	1.252(2)
C <sub>(2)</sub> —C <sub>(3)</sub>	1.444(2)	C <sub>(12)</sub> —N <sub>(13)</sub>	1.329(2)
C <sub>(3)</sub> —C <sub>(4)</sub>	1.367(2)	N <sub>(13)</sub> —C <sub>(14)</sub>	1.469(2)
C <sub>(3)</sub> —C <sub>(11)</sub>	1.511(2)	N <sub>(13)</sub> —C <sub>(18)</sub>	1.471(2)
C <sub>(4)</sub> —O <sub>(41)</sub>	1.347(2)	C <sub>(14)</sub> —C <sub>(15)</sub>	1.512(2)
C <sub>(4)</sub> —C <sub>(5)</sub>	1.437(2)	C <sub>(15)</sub> —C <sub>(16)</sub>	1.531(3)
C <sub>(5)</sub> —C <sub>(6)</sub>	1.401(2)	C <sub>(16)</sub> —C <sub>(17)</sub>	1.495(3)
C <sub>(5)</sub> —C <sub>(10)</sub>	1.404(2)	C <sub>(18)</sub> —C <sub>(19)</sub>	1.518(3)
C <sub>(6)</sub> —C <sub>(7)</sub>	1.369(2)	C <sub>(19)</sub> —C <sub>(20)</sub>	1.510(3)
C <sub>(7)</sub> —C <sub>(8)</sub>	1.392(3)	C <sub>(20)</sub> —C <sub>(21)</sub>	1.508(3)
C <sub>(8)</sub> —C <sub>(9)</sub>	1.369(3)		

Таблица 5

## Валентные углы (град.) в структуре 1g

Угол	$\omega$	Угол	$\omega$
C <sub>(2)</sub> —N <sub>(1)</sub> —C <sub>(10)</sub>	124.59(13)	N <sub>(1)</sub> —C <sub>(10)</sub> —C <sub>(9)</sub>	120.89(14)
O <sub>(21)</sub> —C <sub>(2)</sub> —N <sub>(1)</sub>	119.39(13)	N <sub>(1)</sub> —C <sub>(10)</sub> —C <sub>(5)</sub>	118.86(14)
O <sub>(21)</sub> —C <sub>(2)</sub> —C <sub>(3)</sub>	123.03(13)	C <sub>(9)</sub> —C <sub>(10)</sub> —C <sub>(5)</sub>	120.2(2)
N <sub>(1)</sub> —C <sub>(2)</sub> —C <sub>(3)</sub>	117.58(14)	C <sub>(12)</sub> —C <sub>(11)</sub> —C <sub>(3)</sub>	116.76(14)
C <sub>(4)</sub> —C <sub>(3)</sub> —C <sub>(2)</sub>	119.25(14)	O <sub>(121)</sub> —C <sub>(12)</sub> —N <sub>(13)</sub>	120.4(2)
C <sub>(4)</sub> —C <sub>(3)</sub> —C <sub>(11)</sub>	124.37(13)	O <sub>(121)</sub> —C <sub>(12)</sub> —C <sub>(11)</sub>	119.5(2)
C <sub>(2)</sub> —C <sub>(3)</sub> —C <sub>(11)</sub>	115.92(14)	N <sub>(13)</sub> —C <sub>(12)</sub> —C <sub>(11)</sub>	120.1(2)
O <sub>(41)</sub> —C <sub>(4)</sub> —C <sub>(3)</sub>	122.59(14)	C <sub>(12)</sub> —N <sub>(13)</sub> —C <sub>(14)</sub>	124.29(14)
O <sub>(41)</sub> —C <sub>(4)</sub> —C <sub>(5)</sub>	115.70(13)	C <sub>(12)</sub> —N <sub>(13)</sub> —C <sub>(18)</sub>	119.4(2)
C <sub>(3)</sub> —C <sub>(4)</sub> —C <sub>(5)</sub>	121.69(13)	C <sub>(14)</sub> —N <sub>(13)</sub> —C <sub>(18)</sub>	116.1(2)
C <sub>(6)</sub> —C <sub>(5)</sub> —C <sub>(10)</sub>	118.46(14)	N <sub>(13)</sub> —C <sub>(14)</sub> —C <sub>(15)</sub>	113.3(2)
C <sub>(6)</sub> —C <sub>(5)</sub> —C <sub>(4)</sub>	123.57(14)	C <sub>(14)</sub> —C <sub>(15)</sub> —C <sub>(16)</sub>	112.2(2)
C <sub>(10)</sub> —C <sub>(5)</sub> —C <sub>(4)</sub>	117.94(14)	C <sub>(17)</sub> —C <sub>(16)</sub> —C <sub>(15)</sub>	112.7(2)
C <sub>(7)</sub> —C <sub>(6)</sub> —C <sub>(5)</sub>	121.0(2)	N <sub>(13)</sub> —C <sub>(18)</sub> —C <sub>(19)</sub>	112.8(2)
C <sub>(6)</sub> —C <sub>(7)</sub> —C <sub>(8)</sub>	119.6(2)	C <sub>(20)</sub> —C <sub>(19)</sub> —C <sub>(18)</sub>	112.8(2)
C <sub>(9)</sub> —C <sub>(8)</sub> —C <sub>(7)</sub>	120.9(2)	C <sub>(21)</sub> —C <sub>(20)</sub> —C <sub>(19)</sub>	113.4(2)
C <sub>(8)</sub> —C <sub>(9)</sub> —C <sub>(10)</sub>	119.7(2)		

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>N синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. ИК и масс-спектры ангидрида 2 зарегистрированы соответственно на приборе Specord M-80 в таблетках KBr, концентрация 1 % и квадрупольном спектрометре Finnigan MAT Incos 50 в режиме полного сканирования в диапазоне 33–700 *m/z*, ионизация электронным ударом 70 эВ, прямой ввод, скорость нагрева ~5 %/с. Удельное вращение 1-фенилэтиламидов **1a,b** определено на спектрополяриметре Polaromat A. 1Н-2-Оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусная кислота **3** и ее метиловый эфир **5** получены по методике работы [4].

**Общая методика получения N-замещенных амидов 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (1a–j).** К суспензии 2.01 г (0.01 моль) 2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-*c*]хинолин-2,4-диона **2** в 15 мл безводного пиридина добавляют 0.011 моль соответствующего амина и кипятят 0.5–2 ч. Охлаждают, разбавляют реакционную смесь водой и подкисляют HCl до pH 4. Осадок амида **1** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

**2,3,4,5-Тетрагидрофуоро[3,2-*c*]хинолин-2,4-дион (2).** А. К суспензии 2.19 г (0.01 моль) 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты **3** в 50 мл сухого четыреххлористого углерода добавляют 0.8 мл (0.011 моль) хлористого тионила и кипятят 5 ч, после чего

растворитель отгоняют до объема 20 мл. Охлаждают, осадок ангидрида **2** отфильтровывают, промывают сухим  $\text{CCl}_4$ , сушат. Выход 1.85 г (92 %). Т. пл.  $> 310^\circ\text{C}$  (аналитический образец получен сублимацией). Масс-спектр,  $m/z$  (относительная интенсивность, %): 201 (90)  $[\text{M}]^+$ , 172 (100), 119 (22), 92 (27), 58 (23). ИК спектр: 1821 (СОСО), 1667 (СОNH), 1606  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). Найдено, %: С 65.56; Н 3.60; N 6.92.  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 65.67; Н 3.51; N 6.96.

Б. К раствору 2.19 г (0.01 моль) кислоты **3** в 50 мл сухого диоксана добавляют 2.26 г (0.011 моль)  $\text{N}_2\text{N}'$ -дихлоргексикарбодиимида и кипятят 2 ч. Охлаждают до температуры  $50^\circ\text{C}$ . Осадок ангидрида **2** отфильтровывают, промывают на фильтре диоксаном, сушат. Выход 1.48 г (74 %).

В. 2.33 г (0.01 моль) метилового эфира 1Н-2-оксо-4-гидроксиинолин-3-уксусной кислоты (**5**) выдерживают на металлической бане при температуре  $240\text{--}250^\circ\text{C}$  в течение 5–10 мин. Реакционная масса при этом плавится и быстро застывает. Остаток представляет собой ангидрид **2**, который используют в дальнейшем синтезе без дополнительной очистки. Выход 2.0 г (количеств.).

ИК- и масс-спектры образцов ангидрида **2**, полученных различными методами, идентичны.

**1Н-2-Оксо-4-ацетоксидинолин-3-уксусная кислота (4).** Раствор 2.19 г (0.01 моль) кислоты **3** в 30 мл уксусного ангидрида кипятят 3 ч. Избыток  $\text{Ac}_2\text{O}$  удаляют при пониженном давлении. К остатку добавляют 20 мл этилацетата, тщательно перемешивают и фильтруют. Промывают на фильтре этилацетатом, сушат. После перекристаллизации из пропанола-2 получают 1.98 г (76 %) ацетоксипроизводного **4**. Т. пл.  $> 310^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 11.40 (1Н, с, NH), 7.88 (1Н, д, 5-Н); 7.53 (1Н, т, 7-Н); 7.29 (1Н, д, 8-Н); 7.17 (1Н, т, 6-Н); 3.60 (2Н, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.44 (3Н, с, Me). Найдено, %: С 59.85; Н 4.18; N 5.47.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: С 59.77; Н 4.24; N 5.36.

**Рентгеноструктурное исследование.** Основные кристаллографические данные о структуре дибутиламида **1g**: кристаллическая система триклинная; при  $20^\circ\text{C}$   $a = 9.284(1)$ ,  $b = 9.595(1)$ ,  $c = 10.556(2)$  Å,  $\alpha = 101.89(1)^\circ$ ,  $\beta = 102.51(1)^\circ$ ,  $\gamma = 89.97(3)^\circ$ ,  $V = 897.3(2)$  Å<sup>3</sup>,  $d_{\text{выч}} = 1.223$  г/см<sup>3</sup>, пространственная группа P1,  $Z = 2$ . Параметры элементарной ячейки и интенсивности 3522 независимых отражений ( $R_{\text{int}} = 0.014$ ) измерены на дифрактометре CAD-4 ( $\lambda\text{MoK}\alpha$ , графитовый монохроматор,  $\theta$ 2 $\theta$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}} = 52^\circ$ ). Структура расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELXTL PLUS [5]. Положения атомов водорода определены из разностного синтеза электронной плотности. Уточнение по  $F^2$  полноматричным МНК в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении по 2765 отражениям для неводородных атомов проведено до  $wR_2 = 0.102$  ( $R_1 = 0.0462$  по 2367 отражениям с  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 1.299$ ). Окончательные координаты атомов приведены в табл. 3.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. Г. Таран, И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Нидаль Амин Джарадат, ХТС, 1080 (2000).
2. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. Л. Кодолова, О. В. Горохова, В. Н. Кравченко, ХТС, 1100 (1997).
3. Т. И. Банашевская, Н. Н. Беляева, Н. Б. Кушпан, Л. В. Панасюк, *Морфофункциональные исследования в гигиене*, Медицина, Москва, 1984, 214.
4. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, О. Л. Кодолова, А. В. Туров, ХТС, 928 (1997).
5. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data*, 1994, Rev. 5.02.

Национальная фармацевтическая академия  
Украины, Харьков 310002  
e-mail: igor@iiv.kharkov.ua

Поступило в редакцию 10.02.99

<sup>а</sup>Киевский университет им. Тараса Шевченко,  
Киев 252033, Украина