

И. В. Украинец, Джарадат Нидаль Амин, И. В. Горлачева,
О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, А. В. Туров

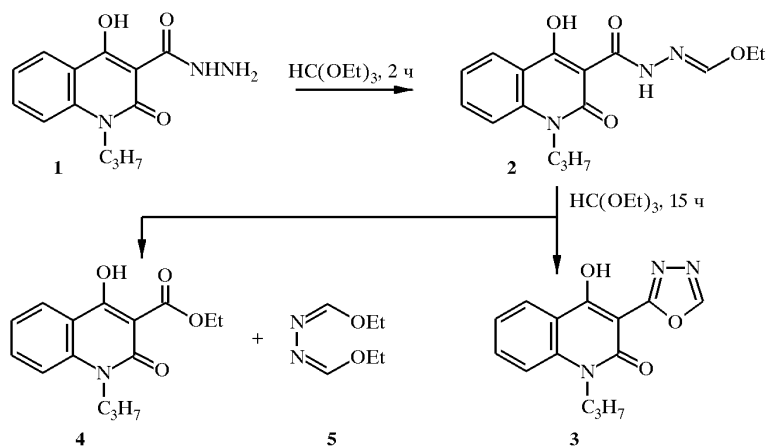
4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

41*. РЕАКЦИЯ ГИДРАЗИДОВ 1-R-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С ЭТИЛОРТОФОРМИАТОМ

Кипячение гидразидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот в избытке этилортоформиата приводит к образованию этиловых эфиров соответствующих хинолин-3-карбоновых кислот, строение которых подтверждено рентгеноструктурным анализом.

Ключевые слова: гидразид, карбостирил, 4-оксихинолон, этилформиат, рентгеноструктурный анализ.

В зависимости от условий проведения реакции и химического строения гидразида карбоновых кислот реагируют с этилортоформиатом, образуя разнообразные продукты [2]. Еще Эйнсвортом [3] был разработан общий метод синтеза 1,3,4-оксадиазолов, заключающийся в кипячении гидразидов различных арил(гетерил)-карбоновых кислот в избытке ортоэфира, причем было показано, что при необходимости могут быть выделены и соответствующие промежуточные алкоксиалкилиденные производные.

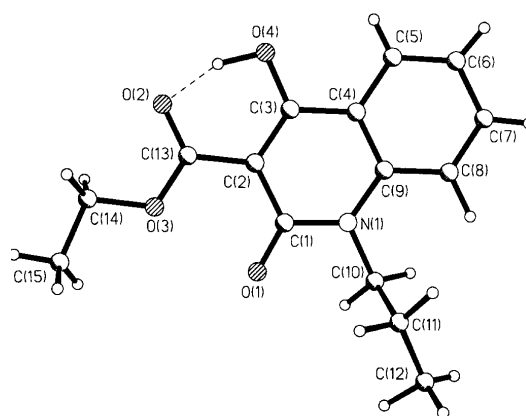


Эксперименты показали, что при непродолжительном (2 ч) кипячении гидразида 1-пропил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (1) в избытке этилортоформиата, как и следовало ожидать, образуется "нормальный" продукт такой реакции — этоксиметилденгидразид 2. При увеличении длительности реакции до 15 ч вместо ожидаемого оксадиазола 3 с высоким выходом выделен этиловый эфир 1-пропил-2-оксо-4-гидрокси-

* Сообщение 40 см. [1].

хинолин-3-карбоновой кислоты (**4**). Полученные данные свидетельствуют о том, что этерификации подвергается этоксиметилиденпроизводное **2**, а не исходный гидразид **1**. Образование эфира **4**, очевидно, протекает по механизму, аналогичному переэтерификации, хотя обычно превращение амидов в сложные эфиры связано со значительными трудностями [4]. Столь легкое протекание реакции можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, как было установлено [5, 6], для амидов 1-R-2-оксо-4-гидрокси-хинолин-3-карбоновых кислот характерна сильная внутримолекулярная водородная связь между группой 4-ОН и атомом кислорода карбонильной группы в положении 3 хинолонового цикла, приводящая к значительному удлинению связи C=O, что, в свою очередь, должно существенно облегчать атаку этилат-ионом по карбонильному атому углерода амидного фрагмента. С другой стороны, если исследуемая реакция действительно проходит по типу переэтерификации, то в принципе должна образовываться равновесная смесь эфира **4** и этоксиметилиденпроизводного **2**. Тем не менее использование избытка этилортоформиата обеспечивает связывание выделяющегося гидразина (очевидно, в этоксиметилиденазин **5**), сдвигая таким образом равновесие в сторону образования сложного эфира.

Рентгеноструктурное исследование строения эфира **4** показало, что пиридиноновый цикл находится в конформации уплощенной софы. Атом N(1) отклоняется от плоскости остальных атомов цикла на -0.07 \AA . Причиной нарушения планарности данного фрагмента является, по-видимому, отталкивание между находящимися в *транс*-конформации пропиловыми заместителями, карбонильной группой и атомом водорода в периположении бензольного кольца (укороченные внутримолекулярные контакты $\text{H}_{(10\text{B})}-\text{O}_{(1)}$ 2.33 \AA , $\text{H}_{(10\text{A})}-\text{H}_{(8)}$ 2.04 \AA , суммы ван-дер-ваальсовых радиусов [7] 2.46 \AA и 2.32 \AA соответственно). Этоксигруппа имеет *s-цис*-конформацию относительно эндоциклической двойной связи $\text{C}_{(2)}=\text{C}_{(3)}$. Такое расположение заместителя обусловлено образованием сильной внутримолекулярной водородной связи $\text{O}_{(4)}-\text{H}_{(4\text{O})}-\text{O}_{(2)}$ 1.48 \AA (угол $\text{O}-\text{H}-\text{O}$ 156°). Вследствие этого наблюдаются также значительные изменения длин связей в рассматриваемых фрагментах. Связи $\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(3)}$ $1.381(3) \text{ \AA}$, $\text{C}_{(13)}-\text{O}_{(2)}$ $1.235(3) \text{ \AA}$ удлинены по сравнению со средними значениями [8] 1.343 \AA и 1.211 \AA , а связи $\text{C}_{(3)}-\text{O}_{(4)}$ и $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(4)}$ укорочены (средние значения 1.36 \AA и 1.453 \AA соответственно).



Строение эфира **4**

В кристалле **1** обнаружен также укороченный межмолекулярный контакт $\text{O}_{(1)}-\text{H}_{(7)}$ ($1-x, -0.5+y, 1.5-z$) 2.37 \AA

Т а б л и ц а 1

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

Атом	<i>x</i>	<i>x y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> _{экв}
N ₍₁₎	4118(2)	3648(1)	7341(2)	50(1)
O ₍₁₎	3809(2)	2361(1)	7392(2)	66(1)
O ₍₂₎	354(2)	2613(1)	9665(2)	68(1)
O ₍₃₎	1750(2)	1789(1)	8708(2)	51(1)
O ₍₄₎	807(2)	4017(1)	9638(2)	66(1)
C ₍₁₎	3428(2)	2992(1)	7760(2)	45(1)
C ₍₂₎	2252(2)	3123(1)	8579(2)	40(1)
C ₍₃₎	1896(2)	3863(1)	8934(2)	43(1)
C ₍₄₎	2700(2)	4515(1)	8559(2)	43(1)
C ₍₅₎	2364(3)	5267(1)	8960(3)	56(1)
C ₍₆₎	3182(3)	5879(1)	8637(3)	67(1)
C ₍₇₎	4335(3)	5755(1)	7920(3)	64(1)
C ₍₈₎	4670(3)	5028(1)	7490(3)	60(1)
C ₍₉₎	3842(2)	4389(1)	7790(2)	44(1)
C ₍₁₀₎	5144(3)	3514(1)	6298(3)	55(1)
C ₍₁₁₎	6731(3)	3394(2)	7185(3)	62(1)
C ₍₁₂₎	7697(3)	3246(2)	6029(4)	69(1)
C ₍₁₃₎	1385(2)	2494(1)	9026(2)	47(1)
C ₍₁₄₎	840(3)	1172(1)	9116(3)	58(1)
C ₍₁₅₎	1460(3)	434(1)	8682(4)	67(1)

Т а б л и ц а 2

Длины связей (*l*) в структуре эфира 4

Связь	<i>l</i> , \AA	Связь	<i>l</i> , \AA
N ₍₁₎ —C ₍₉₎	1.388(3)	N ₍₁₎ —C ₍₁₎	1.397(2)
N ₍₁₎ —C ₍₁₀₎	1.487(3)	O ₍₁₎ —C ₍₁₎	1.218(2)
O ₍₂₎ —C ₍₁₃₎	1.235(3)	O ₍₃₎ —C ₍₁₃₎	1.319(2)
O ₍₃₎ —C ₍₁₄₎	1.459(2)	O ₍₄₎ —C ₍₃₎	1.328(2)
C ₍₁₎ —C ₍₂₎	1.459(2)	C ₍₂₎ —C ₍₃₎	1.381(3)
C ₍₂₎ —C ₍₁₃₎	1.464(3)	C ₍₃₎ —C ₍₄₎	1.437(3)
C ₍₄₎ —C ₍₉₎	1.400(3)	C ₍₄₎ —C ₍₅₎	1.406(3)
C ₍₅₎ —C ₍₆₎	1.373(4)	C ₍₆₎ —C ₍₇₎	1.379(4)
C ₍₇₎ —C ₍₈₎	1.376(4)	C ₍₈₎ —C ₍₉₎	1.410(3)
C ₍₁₀₎ —C ₍₁₁₎	1.501(4)	C ₍₁₁₎ —C ₍₁₂₎	1.527(3)
C ₍₁₄₎ —C ₍₁₅₎	1.492(4)		

Валентные углы (ω) в структуре эфира 4

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C ₍₉₎ —N ₍₁₎ —C ₍₁₎	123.7(2)	C ₍₉₎ —N ₍₁₎ —C ₍₁₀₎	120.6(2)
C ₍₁₎ —N ₍₁₎ —C ₍₁₀₎	115.7(2)	C ₍₁₃₎ —O ₍₃₎ —C ₍₁₄₎	116.0(2)
O ₍₁₎ —C ₍₁₎ —N ₍₁₎	119.0(2)	O ₍₁₎ —C ₍₁₎ —C ₍₂₎	124.6(2)
N ₍₁₎ —C ₍₁₎ —C ₍₂₎	116.3(2)	C ₍₃₎ —C ₍₂₎ —C ₍₁₎	120.2(2)
C ₍₃₎ —C ₍₂₎ —C ₍₁₃₎	117.3(2)	C ₍₁₎ —C ₍₂₎ —C ₍₁₃₎	122.4(2)
O ₍₄₎ —C ₍₃₎ —C ₍₂₎	122.8(2)	O ₍₄₎ —C ₍₃₎ —C ₍₄₎	116.0(2)
C ₍₂₎ —C ₍₃₎ —C ₍₄₎	121.2(2)	C ₍₉₎ —C ₍₄₎ —C ₍₅₎	120.3(2)
C ₍₉₎ —C ₍₄₎ —C ₍₃₎	118.6(2)	C ₍₅₎ —C ₍₄₎ —C ₍₃₎	121.2(2)
C ₍₆₎ —C ₍₅₎ —C ₍₄₎	120.2(2)	C ₍₅₎ —C ₍₆₎ —C ₍₇₎	119.8(2)
C ₍₈₎ —C ₍₇₎ —C ₍₆₎	121.2(2)	C ₍₇₎ —C ₍₈₎ —C ₍₉₎	120.3(2)
N ₍₁₎ —C ₍₉₎ —C ₍₄₎	119.6(2)	N ₍₁₎ —C ₍₉₎ —C ₍₈₎	122.2(2)
C ₍₄₎ —C ₍₉₎ —C ₍₈₎	118.2(2)	N ₍₁₎ —C ₍₁₀₎ —C ₍₁₁₎	112.9(2)
C ₍₁₀₎ —C ₍₁₁₎ —C ₍₁₂₎	109.4(2)	O ₍₂₎ —C ₍₁₃₎ —O ₍₃₎	121.1(2)
O ₍₂₎ —C ₍₁₃₎ —C ₍₂₎	122.0(2)	O ₍₃₎ —C ₍₁₃₎ —C ₍₂₎	116.9(2)
O ₍₃₎ —C ₍₁₄₎ —C ₍₁₅₎	106.8(2)		

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСO-d₆, внутренний стандарт ТМС. Гидразид 1-пропил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) получен по методике работы [10].

Этоксиметилиденгидразид 1-пропил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (2). Раствор 2.61 г (0.01 моль) гидразида 1-пропил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты **1** в 30 мл этилортоформата кипятят 2 ч, после чего избыток ортоэфира отгоняют при пониженном давлении, а остаток кристаллизуют из этанола. Выход 2.34 г (76 %). Т. пл. 163-165 °С. Спектр ЯМР ¹H: 12.97 (1H, с, OH); 11.10 (1H, с, NH); 8.09 (1H, д, 5-H); 7.81 (1H, т, 7-H); 7.64 (1H, д, 8-H); 7.36 (1H, т, 6-H); 7.21 (1H, с, C_H-OEt); 4.27 (4H, м, NCH₂ + OCH₂); 1.64 (2H, м, NCH₂CH₂); 1.32 (3H, т, OCH₂CH₃); 0.96 м. д. (3H, т, NCH₂CH₂CH₃). Найдено, %: С 60.68; Н 5.96; N 13.35. C₁₆H₁₉N₃O₄. Вычислено, %: С 60.56; Н 6.03; N 13.24.

Этиловый эфир 1-пропил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (4, C₁₅H₁₇NO₄). Получают по аналогичной методике, продолжительность реакции 15 ч. Выход 83 %. Т. пл. 86-88 °С (диэтиловый эфир). Смешанная проба с образцом эфира **4**, полученным по методу [11], не дает депрессии температуры плавления. Спектры ЯМР ¹H этих соединений идентичны.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы эфира **4** моноклинные. При 20 °С $a = 9.242(2)$, $b = 17.378(5)$, $c = 8.789(2)$ Å, $\beta = 103.89(2)^\circ$, $V = 1370.3(6)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1.334$ г/см³, пространственная группа P2₁/c, $Z = 4$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 3914 независимых отражений ($R_{\text{int}} = 0.038$) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC (λ MoK α , графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 60^\circ$). Структура расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELX97 [9]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездника" с фиксированным $U_{\text{нез}} = nU_{\text{св}}$ неводородного атома, связанного с данным атомом водорода ($n = 1.5$ для метильных групп и 1.2 для остальных атомов водорода). Уточнение по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по 3914

отражениям проведено до $wR_2 = 0.216$ ($R_1 = 0.078$ по 2323 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.02$). Окончательные координаты неводородных атомов приведены в табл.1, длины связей и валентные углы — в табл. 2 и 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Е. А. Таран, Джарадат Нидаль Амин, И. Ю. Петухова, *ХГС*, № 2, 203 (2000).
2. В. В. Межеричкий, Е. П. Олехнович, С. М. Лукьянов, Т. Н. Дорофеев, *Ортоэфиры в органическом синтезе*, Изд-во Рост. ун-та, Ростов-на-Дону, 1976.
3. C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1148 (1955).
4. П. Сайкс П. *Механизмы реакций в органической химии*, Химия, Москва, 1991.
5. И. В. Украинец, С. Г. Таран, Н. В. Лиханова, В. Б. Рыбаков, О. В. Горохова, Джарадат Нидаль Амин, *ХГС*, № 1, 55 (2000).
6. И. В. Украинец, С. Г. Таран, Н. В. Лиханова, Джарадат Нидаль Амин, О. В. Шишкин, *ХГС*, № 1, 64 (2000).
7. Ю. В. Зефирова, П. М. Зоркий, *Успехи химии*, **64**, 446 (1995).
8. Н.-В. Bürgi, J. D. Dunitz, *Structure correlation*, VCH, Weinheim, **2**, 926 (1994).
9. G. M. Sheldrick, *SHELXTL 97. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data*, 1997.
10. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, М. Ю. Корнилов, А. В. Туров, А. И. Масленников, С. В. Гладченко, В. И. Кривобок, *ХГС*, № 8, 1086 (1992).
11. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, О. А. Евтифеева, *ХГС*, № 7, 958 (1994).

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

Поступило в редакцию 28.04.99