

И. В. Украинец, А. А. Ткач, С. В. Шишкина<sup>а</sup>

#### 4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

#### 146.\* СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ 1,1'-ДИАЛЛИЛ-4,4'-ДИГИДРОКСИ-1Н,1'Н-[3,3']БИХИНОЛИНИЛ-2,2'-ДИОНА

В кипящем толуоле и в присутствии металлического натрия метиловый эфир N-аллил-2-метоксикарбонилсукцинаниловой кислоты частично превращается в 1,1'-диаллил-4,4'-дигидрокси-1Н,1'Н-[3,3']бихинолинил-2,2'-дион. Обсуждается возможный механизм происходящих при этом химических процессов.

**Ключевые слова:** бихинолины, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолины, сукцинаниловые кислоты, РСА, сложноэфирная конденсация.

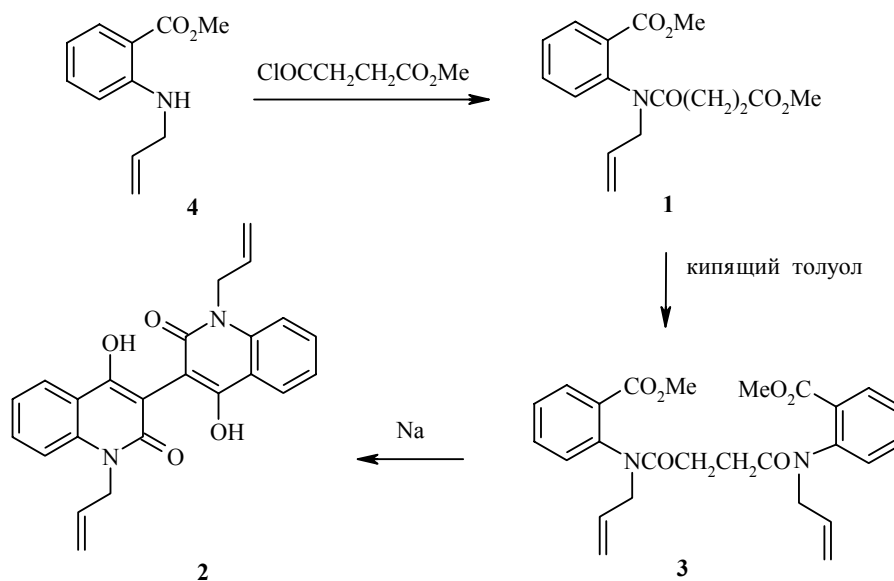
Наиболее удобными исходными соединениями в синтезе природных фуру- и пиранохинолиновых алкалоидов являются 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-уксусные кислоты. В свою очередь, их получают из метиловых эфиров 2-карбалкокисукцинаниловых кислот. Остаток янтарной кислоты в таких соединениях содержит два близких по свойствам нуклеофильных реакционных центра. Поэтому проводимая в кипящем толуоле и в присутствии металлического натрия сложноэфирная конденсация всегда заканчивается образованием смеси двух метиловых эфиров: 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-уксусной и 2,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[*b*]азепин-4-карбоновой кислот. При последующей обработке водным раствором гидроксида калия первый из них гидролизует, а второй, кроме этого, еще и рециклизуется, образуя в конечном итоге одно и то же вещество – соответствующую хинолин-3-уксусную кислоту [2–4].

Однако после воспроизведения указанного метода, детально описанного в работе [2], мы установили, что гетероциклизация метилового эфира N-аллил-2-метоксикарбонилсукцинаниловой кислоты (1) помимо закономерных производных хинолина и бензоазепина неожиданно дает еще один продукт реакции. Выход его оказался довольно низким – всего лишь около 4% и поэтому вряд ли метод будет иметь препаративное значение. Тем не менее, для расширения теоретических представлений об особенностях формирования азаетероциклов в условиях сложноэфирной конденсации обнаруженный факт, несомненно, интересен.

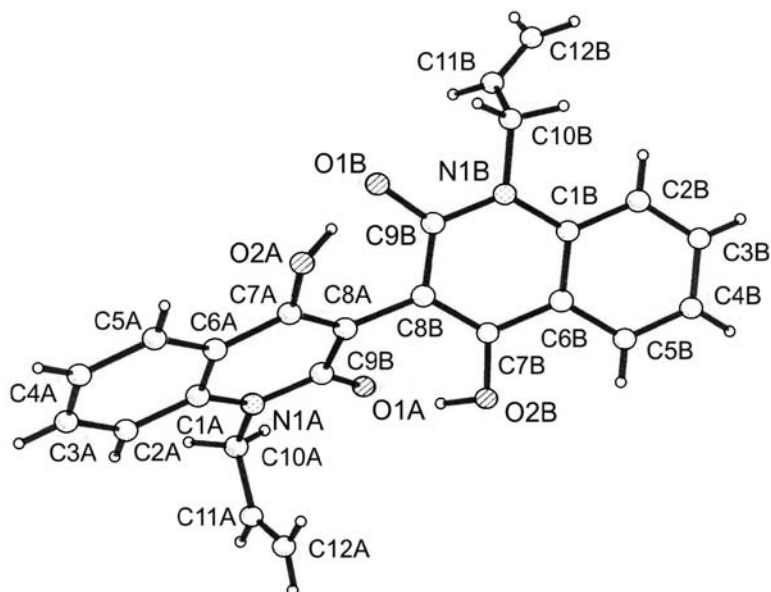
Спектроскопия ЯМР <sup>1</sup>Н, к сожалению, оказалась малоинформативной в установлении строения синтезированного соединения. В то же время, однозначно решить данный вопрос удалось методом РСА, показавшим, что исследуемый образец является 1,1'-диаллил-4,4'-дигидрокси-1Н,1'Н-[3,3']-бихинолинил-2,2'-дионом (2), т. е. представляет собой димер, состоящий

\* Сообщение 145 см. [1].

из двух фрагментов (**A** и **B**), соединенных связью  $C_{(8a)}-C_{(8b)}$  и развернутых друг относительно друга (торсионный угол  $C_{(7a)}-C_{(8a)}-C_{(8b)}-C_{(9b)}$   $-43.0(3)^\circ$ ). Такое взаимное положение фрагментов **A** и **B** (рисунок) стабилизировано сильными внутримолекулярными водородными связями  $O_{(2a)}-H_{(20a)}\dots O_{(1b)}$   $H\dots O$  1.54(3) Å,  $O-H\dots O$  169(3)° и  $O_{(2b)}-H_{(20b)}\dots O_{(1a)}$   $H\dots O$  1.55(3) Å,  $O-H\dots O$  158(3)°. Кроме того, образование водородных связей приводит к заметному удлинению связей  $O_{(1)}-C_{(9)}$  до 1.265(2) в **A** и 1.264(2) Å в **B** (среднее значение 1.210 Å [5]),  $C_{(7)}-C_{(8)}$  1.380(3) в **A** и 1.379(3) Å в **B** (1.331 Å), а также к одновременному укорочению связей  $O_{(2)}-C_{(7)}$  до 1.341(2) в **A** и 1.343(3) Å в **B** (1.362 Å),  $C_{(6)}-C_{(7)}$  1.437(3) в **A** и 1.435(3) Å в **B** (1.470 Å).



Все неводородные атомы бихинолина **2** за исключением  $C_{(11)}$  и  $C_{(12)}$  в каждом из обоих мономерных фрагментов лежат в одной плоскости с точностью 0.03 Å. При этом возникает аттрактивное взаимодействие  $H_{(5)}\dots O_{(2)}$  2.43 в **A** и 2.42 Å в **B** (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.46 [6]). Заметное отталкивание между аллильным заместителем при атоме азота и соседними карбонильной группой и атомами бензольного кольца [укороченные внутримолекулярные контакты  $H_{(2)}\dots C_{(10)}$  2.55 в **A** и 2.56 в **B** (2.87),  $H_{(2)}\dots H_{(10a)}$  2.05 в **A** и 2.04 в **B** (2.34),  $H_{(10a)}\dots C_{(2)}$  2.57 в **A** и 2.55 в **B** (2.87),  $H_{(10b)}\dots O_{(1)}$  2.25 в **A** и 2.28 Å в **B** (2.46 Å)] приводит к тому, что терминальные винильные фрагменты в N-аллильных группах расположены практически перпендикулярно плоскостям хинолоновых ядер (торсионный угол  $C_{(9)}-N_{(1)}-C_{(10)}-C_{(11)}$  93.9(2) в **A** и  $-89.8(2)^\circ$  в **B**) и находятся в *sp*-конформации относительно связи  $N_{(1)}-C_{(10)}$  во фрагменте **A** и в *ac*-конформации относительно этой связи во фрагменте **B** (торсионный угол  $N_{(1)}-C_{(10)}-C_{(11)}-C_{(12)}$   $-4.9(4)$  в **A** и  $-131.4(3)^\circ$  в **B**). При этом во фрагменте **A** возникает укороченный внутримолекулярный контакт  $H_{(12b)}\dots N_{(1)}$  2.56 Å (2.67 Å). Следует отметить также увеличение валентного угла  $C_{(12)}-C_{(11)}-C_{(10)}$  до 126.6(2) в **A** и 126.8(3)° в **B**.



Строение бихинолина **2** с нумерацией атомов

В заключение необходимо подчеркнуть, что синтетическим предшественником бихинолина **2** может быть только соответствующий симметричный N,N'-дианилид янтарной кислоты **3**. Его образование возможно двумя путями: во время ацилирования N-аллилантранилата **4** метилсукцинилхлоридом (при условии, что ацилирующий агент содержал примесь дихлорангидрида янтарной кислоты) или же непосредственно на

Таблица 1

Длины связей (*l*) в структуре бихинолина **2**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N <sub>(1A)</sub> –C <sub>(9A)</sub>	1.370(3)	N <sub>(1A)</sub> –C <sub>(1A)</sub>	1.391(3)
N <sub>(1A)</sub> –C <sub>(10A)</sub>	1.468(3)	O <sub>(1A)</sub> –C <sub>(9A)</sub>	1.265(2)
O <sub>(2A)</sub> –C <sub>(7A)</sub>	1.341(2)	C <sub>(1A)</sub> –C <sub>(2A)</sub>	1.395(3)
C <sub>(1A)</sub> –C <sub>(6A)</sub>	1.400(3)	C <sub>(2A)</sub> –C <sub>(3A)</sub>	1.375(3)
C <sub>(3A)</sub> –C <sub>(4A)</sub>	1.387(3)	C <sub>(4A)</sub> –C <sub>(5A)</sub>	1.366(3)
C <sub>(5A)</sub> –C <sub>(6A)</sub>	1.411(3)	C <sub>(6A)</sub> –C <sub>(7A)</sub>	1.437(3)
C <sub>(7A)</sub> –C <sub>(8A)</sub>	1.380(3)	C <sub>(8A)</sub> –C <sub>(9A)</sub>	1.447(3)
C <sub>(8A)</sub> –C <sub>(8B)</sub>	1.496(3)	C <sub>(10A)</sub> –C <sub>(11A)</sub>	1.488(3)
C <sub>(11A)</sub> –C <sub>(12A)</sub>	1.290(3)	N <sub>(1B)</sub> –C <sub>(9B)</sub>	1.370(3)
N <sub>(1B)</sub> –C <sub>(1B)</sub>	1.392(3)	N <sub>(1B)</sub> –C <sub>(10B)</sub>	1.474(3)
O <sub>(1B)</sub> –C <sub>(9B)</sub>	1.264(2)	O <sub>(2B)</sub> –C <sub>(7B)</sub>	1.343(3)
C <sub>(1B)</sub> –C <sub>(2B)</sub>	1.401(3)	C <sub>(1B)</sub> –C <sub>(6B)</sub>	1.406(3)
C <sub>(2B)</sub> –C <sub>(3B)</sub>	1.372(3)	C <sub>(3B)</sub> –C <sub>(4B)</sub>	1.387(4)
C <sub>(4B)</sub> –C <sub>(5B)</sub>	1.365(3)	C <sub>(5B)</sub> –C <sub>(6B)</sub>	1.403(3)
C <sub>(6B)</sub> –C <sub>(7B)</sub>	1.435(3)	C <sub>(7B)</sub> –C <sub>(8B)</sub>	1.379(3)
C <sub>(8B)</sub> –C <sub>(9B)</sub>	1.448(3)	C <sub>(10B)</sub> –C <sub>(11B)</sub>	1.492(4)
C <sub>(11B)</sub> –C <sub>(12B)</sub>	1.261(4)		

Валентные углы ( $\omega$ ) в структуре бихинолина 2

Угол	$\omega$ , град.	Угол	$\omega$ , град.
C <sub>(9A)</sub> -N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(1A)</sub>	122.7(2)	C <sub>(9A)</sub> -N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(10A)</sub>	116.9(2)
C <sub>(1A)</sub> -N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(10A)</sub>	120.4(2)	N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(2A)</sub>	122.0(2)
N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	118.6(2)	C <sub>(2A)</sub> -C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	119.3(2)
C <sub>(3A)</sub> -C <sub>(2A)</sub> -C <sub>(1A)</sub>	120.1(2)	C <sub>(2A)</sub> -C <sub>(3A)</sub> -C <sub>(4A)</sub>	121.1(3)
C <sub>(5A)</sub> -C <sub>(4A)</sub> -C <sub>(3A)</sub>	119.6(2)	C <sub>(4A)</sub> -C <sub>(5A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	120.6(2)
C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(5A)</sub>	119.2(2)	C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(7A)</sub>	119.3(2)
C <sub>(5A)</sub> -C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(7A)</sub>	121.5(2)	O <sub>(2A)</sub> -C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	123.5(2)
O <sub>(2A)</sub> -C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	114.9(2)	C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	121.6(2)
C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(9A)</sub>	117.5(2)	C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	124.0(2)
C <sub>(9A)</sub> -C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	118.6(2)	O <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub> -N <sub>(1A)</sub>	118.0(2)
O <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	121.9(2)	N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	120.0(2)
N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(10A)</sub> -C <sub>(11A)</sub>	114.3(2)	C <sub>(12A)</sub> -C <sub>(11A)</sub> -C <sub>(10A)</sub>	126.6(2)
C <sub>(9B)</sub> -N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(1B)</sub>	122.5(2)	C <sub>(9B)</sub> -N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(10B)</sub>	117.0(2)
C <sub>(1B)</sub> -N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(10B)</sub>	120.4(2)	N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(2B)</sub>	122.1(2)
N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	118.4(2)	C <sub>(2B)</sub> -C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	119.4(2)
C <sub>(3B)</sub> -C <sub>(2B)</sub> -C <sub>(1B)</sub>	119.9(2)	C <sub>(2B)</sub> -C <sub>(3B)</sub> -C <sub>(4B)</sub>	120.8(3)
C <sub>(5B)</sub> -C <sub>(4B)</sub> -C <sub>(3B)</sub>	120.1(2)	C <sub>(4B)</sub> -C <sub>(5B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	120.7(2)
C <sub>(5B)</sub> -C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(1B)</sub>	118.9(2)	C <sub>(5B)</sub> -C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(7B)</sub>	121.7(2)
C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(7B)</sub>	119.4(2)	O <sub>(2B)</sub> -C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	123.5(2)
O <sub>(2B)</sub> -C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	114.7(2)	C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	121.8(2)
C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(9B)</sub>	117.2(2)	C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	122.9(2)
C <sub>(9B)</sub> -C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	119.8(2)	O <sub>(1B)</sub> -C <sub>(9B)</sub> -N <sub>(1B)</sub>	117.1(2)
O <sub>(1B)</sub> -C <sub>(9B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	122.4(2)	N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(9B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	120.5(2)
N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(10B)</sub> -C <sub>(11B)</sub>	112.7(2)	C <sub>(12B)</sub> -C <sub>(11B)</sub> -C <sub>(10B)</sub>	126.8(3)

стадии гетероциклизации. Хромато-масс-спектрометрический контроль подтвердил высокое качество использованного в синтезе ацилгалогенида. Следовательно, частичное превращение моноанилида **1** в N,N'-дианилид **3** происходит при обработке натрием в кипящем толуоле. Причина данной трансформации, вероятно, обусловлена несколькими факторами, один из которых – достаточно высокая температура кипения растворителя. Аналогичный эффект неоднократно наблюдался нами ранее для схожих по строению производных малоновой [7, 8] и метантрикарбоновой [9] кислот при их термоллизе или кипячении в ДМФА. Однако в присутствии сильных оснований осуществить подобное преобразование, например, для этилового эфира 2-метоксикарбонилмалонаниловой кислоты было невозможно из-за чрезвычайно легко протекающей конденсации Дикмана. А вот в случае близкого по строению эфира сукцинаниловой кислоты **1** формирование симметричного N,N'-дианилида **3** даже в таких условиях составляет заметную конкуренцию сложноэфирной конденсации. Другими словами, вторым и, очевидно, более существенным фактором, способствующим образованию N,N'-дианилида **3**, является то, что реакционная способность метиленовых звеньев в производных янтарной кислоты значительно уступает таковой в высоконуклеофильных малонатах. В результате часть моноанилида **1** успевает превратиться в

N,N'-дианилид **3** до гетероциклизации и только затем уже суспендированный металлический натрий катализирует последовательное (поскольку генерирование дианиона таким основанием мало вероятно) замыкание двух хинолоновых циклов бихинолина **2**.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  бихинолина **2** зарегистрирован на спектрометре Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС.

**1,1'-Диаллил-4,4'-дигидрокси-1Н,1'Н-[3,3']бихинолинил-2,2'-дион (2)**. К смеси 19.12 г (0.1 моль) N-аллилзамещенного метилантранилата **4** и 15.4 мл (0.011 моль) триэтиламина в 100 мл сухого толуола при перемешивании и охлаждении проточной водой прибавляют 16.56 г (0.011 моль) метилсукцинилхлорида и оставляют при комнатной температуре на 10–12 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и тщательно перемешивают. Органический слой отделяют и сушат безводным  $\text{CaCl}_2$ . Полученный раствор моноанилида **1** при интенсивном перемешивании по каплям прибавляют в 150 мл кипящего толуола, содержащего 3.45 г (0.15 моль) металлического натрия, после чего кипячение продолжают 3.5 ч. Избыток натрия разрушают добавлением 20 мл абсолютного метанола. Обратный холодильник меняют на нисходящий и растворители удаляют в вакууме. Остаток охлаждают и обрабатывают 100 мл эфира. Выделившийся осадок бихинолина **2** отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Выход 0.84 г (4.2%). Т. пл. 174–176 °С (из ДМФА). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.07 (2H, с, 4,4'-ОН); 7.99 (2H, д. д.,  $J = 8.0$  и  $J = 1.4$ , Н-5,5'); 7.59 (2H, т. д.,  $J = 7.6$  и  $J = 1.8$ , Н-7,7'); 7.40 (2H, д.,  $J = 8.2$ , Н-8,8'); 7.24 (1H, т.,  $J = 7.6$ , Н-6,6'); 5.90 (2H, м,  $2\text{C}=\text{CH}_2$ ); 5.20–5.08 (4H, м,  $2\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 4.86 (4H, с,  $2\text{NCH}_2$ ). Найдено, %: С 71.87; Н 5.09; N 7.07.  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 71.99; Н 5.03; N 7.00.

**Рентгеноструктурное исследование.** Кристаллы бихинолина **2** триклинные (ДМФА), при 20 °С:  $a = 8.801(2)$ ,  $b = 10.009(2)$ ,  $c = 11.528(2)$  Å,  $\alpha = 89.97(2)$ ,  $\beta = 69.21(2)$ ,  $\gamma = 85.10(2)^\circ$ ,  $V = 945.4(3)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 400.42$ ,  $Z = 2$ , пространственная группа  $P\bar{1}$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.407$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.097$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 420$ . Параметры элементарной ячейки и интенсивности 7825 отражений (4314 независимых,  $R_{\text{int}} = 0.038$ ) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK $\alpha$  излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}} = 55^\circ$ ). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [10]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с  $U_{\text{iso}} = 1.2 U_{\text{eq}}$  неводородного атома, связанного с данным атомом водорода. Атомы водорода гидроксильных групп, участвующие в образовании водородных связей, уточнялись изотропно. Структура уточнена по  $F^2$  полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до  $wR_2 = 0.127$  по 4246 отражениям ( $R_1 = 0.049$  по 2060 отражениям с  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.928$ ). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент № CCDC 631478). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1, 2.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, А. А. Ткач, В. В. Кравцова, С. В. Шишкина, *XTC*, 847 (2008).
2. T. A. Geissman, A. K. Cho, *J. Org. Chem.*, **24**, 41 (1959).
3. M. Ramesh, P. Shanmugam, *Indian J. Chem.*, **24B**, 602 (1985).

4. C. Kunick, *Arch. Pharm.*, **324**, 579 (1991).
5. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
6. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
7. I. V. Ukrainets, P. A. Bezugly, V. I. Treskach, S. G. Taran, O. V. Gorokhova, *Tetrahedron*, **50**, 10331 (1994).
8. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Слободзян, *ХГС*, 75 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 63 (2007)].
9. И. В. Украинец, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Н. Л. Березнякова, *ХГС*, 1191 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1032 (2006)].
10. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS. PC Version. A System of Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data*. Rev. 5.1 (1998).

Национальный фармацевтический университет,  
Харьков 61002, Украина  
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 30.11.2006

<sup>a</sup>НТК "Институт монокристаллов"  
НАН Украины, Харьков 61001  
e-mail: sveta@xray.isc.kharkov.com

---