

И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, Е. Н. Свечникова, О. В. Шишкин^а

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

130* О РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Высокая реакционная способность этиловых эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот определяется одновременным присутствием в пиридиновой части молекулы групп 4-ОН и 2-С=О.

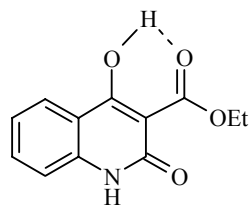
Ключевые слова: этиловые эфиры гидроксихинолинкарбоновых кислот, РСА, реакционная способность.

Этиловые эфиры 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот известны как достаточно мощные ацилирующие агенты. Они легко реагируют с первичными и многими вторичными алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами, образуя соответствующие амиды с высокими выходами [2–5]. Практически неограниченные возможности для модификации хинолоновой и амидной частей молекулы позволяют целенаправленно менять физико-химические, а, значит, и биологические свойства указанных соединений, что определяет повышенный интерес к ним со стороны химиков и фармакологов, занятых поиском новых биологически активных веществ и созданием на их основе лекарственных средств с улучшенными свойствами.

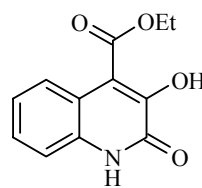
Вместе с тем, интересный теоретический вопрос относительно причин, обуславливающих высокую реакционную способность ключевых в таких исследованиях структур – этиловых эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, остается неясным. Попыткой ответить на него и является данное сообщение.

Первый этап нашего исследования заключался в сравнительном анализе особенностей пространственного строения наиболее простого члена гомологического ряда – эфира **1** и его заведомо устойчивых к амидированию изомеров: 3-гидрокси-2-оксо-4-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина (**2**) и 4-гидрокси-1-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроизохинолина (**3**). С этой целью все три сложных эфира были исследованы с помощью РСА. Так, например, в случае изохинолинового производного **3**

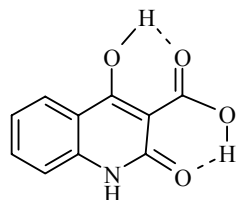
* Сообщение 129 см. [1].



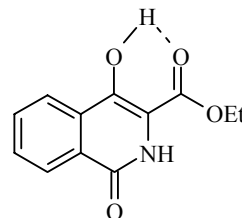
1 pKa = 8.64 ± 0.03



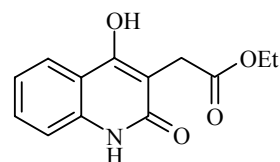
2 pKa = 10.36 ± 0.05



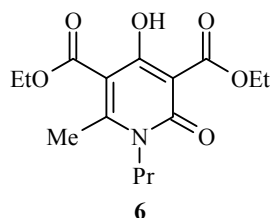
4 pKa^{OH} = 13.53 ± 0.06
pKa^{COOH} = 7.16 ± 0.03



3 pKa > 13



5 pKa = 8.75 ± 0.04

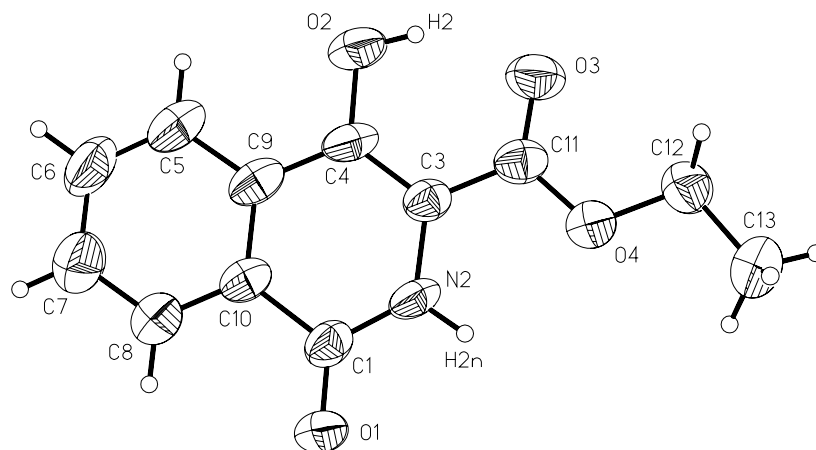


6

установлено, что его гетероциклический фрагмент плоский с точностью 0.022 Å (см. рисунок). Атомы O₍₁₎ и O₍₂₎ отклоняются от плоскости изохинолинового ядра на -0.072 и +0.023 Å соответственно.

Этоксикарбонильная группа расположена практически в плоскости бицикла (торсионные углы C₍₄₎-C₍₃₎-C₍₁₁₎-O₍₃₎ -2.7(3), C₍₃₎-C₍₁₁₎-O₍₄₎-C₍₁₂₎ 178.5(2), C₍₁₁₎-O₍₄₎-C₍₁₂₎-C₍₁₃₎ 172.0(2)°). Такое расположение заместителя, вероятно, обусловлено образованием внутримолекулярной водородной связи O₍₂₎-H₍₂₎...O₍₃₎ 1.82(2) Å (угол O₍₂₎-H₍₂₎...O₍₃₎ 144(3)°). В кристалле молекулы эфира **3** образуют centrosymmetric димеры за счет межмолекулярной водородной связи N₍₂₎-H...O₍₁₎ (1 - x, 1 - y, 1 - z) 2.04(3) Å (угол N-H...O 166(3)°).

Схожие параметры обнаруживает и 4-гидрокси-2-оксохинолиновый эфир **1** [6]. И только в строении 4-этоксикарбонильного производного **2** отмечено одно существенное отличие – карбонильная группа его сложноэфирного фрагмента значительно отклоняется от плоскости бицикла, что приводит к нарушению сопряжения и, как следствие, к удлинению связи C-COO и укорочению связи C=O [7]. Отчасти этот факт, очевидно, может служить объяснением низкой реакционной способности эфира **2** в реакциях с аминами.



Строение изохинолинового эфира **3** с нумерацией атомов

Полезная информация получена также и при изучении кислотных характеристик эфиров **1–3**. Оказалось, что 4-гидрокси-2-оксопроизводное **1** в 80% водном диоксане проявляет свойства слабой кислоты (см. схему). С заменой сложноэфирной группы на карбоксильную (кислота **4**) кислотные свойства группы 4-ОН резко снижаются примерно на четыре порядка, что, вероятно, связано с появлением подтвержденной методом РСА [8] дополнительной внутримолекулярной водородной связи между карбоксильной и 2-карбонильной группами. Аналогичное влияние, но уже из-за невозможности прямого полярного сопряжения аниона с гетероатомом, также изменяет положение атома азота относительно гидроксильной группы (эфиры **2** и **3**), что согласуется с σ -константами гетероатома азота как заместителя: $\sigma_4 = 0.85$; $\sigma_3 = 0.53$ [9]. Полученные результаты позволяют сделать вывод о прямой зависимости реакционной способности этоксикарбонильных группировок эфиров **1–3** от кислотности их группы ОН. Однако следующий пример – эфир хинолин-3-уксусной кислоты **5**, известный своей инертностью по отношению к аминам [10], показывает несостоятельность такого вывода. Введение в боковую цепь изолирующего метиленового звена приводит к закономерному ослаблению процесса кислотной диссоциации за счет уменьшения индуктивного влияния со стороны сложноэфирной группы. Однако эффект от такой модификации оказался весьма незначительным. По крайней мере, снижение кислотности группы 4-ОН, наблюдаемое при переходе от эфира хинолин-3-карбоновой кислоты **1** (pK_a 8.64) к эфиру хинолин-3-уксусной кислоты **5** (pK_a 8.75), вряд ли можно считать причиной кардинального падения реакционной способности.

Т а б л и ц а 1

Длины связей (*l*) в структуре изохинолинового эфира 3

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
O ₍₁₎ -C ₍₁₎	1.2298(19)	C ₍₃₎ -C ₍₄₎	1.375(2)
O ₍₂₎ -C ₍₄₎	1.356(2)	C ₍₃₎ -C ₍₁₁₎	1.439(2)
O ₍₂₎ -H ₍₂₎	0.86(2)	C ₍₄₎ -C ₍₉₎	1.444(3)
O ₍₃₎ -C ₍₁₁₎	1.2418(19)	C ₍₅₎ -C ₍₆₎	1.356(3)
O ₍₄₎ -C ₍₁₁₎	1.334(2)	C ₍₅₎ -C ₍₉₎	1.411(2)
O ₍₄₎ -C ₍₁₂₎	1.462(2)	C ₍₆₎ -C ₍₇₎	1.382(3)
C ₍₁₎ -N ₍₂₎	1.363(2)	C ₍₇₎ -C ₍₈₎	1.384(3)
C ₍₁₎ -C ₍₁₀₎	1.492(2)	C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎	1.381(3)
N ₍₂₎ -C ₍₃₎	1.407(2)	C ₍₉₎ -C ₍₁₀₎	1.404(2)
N ₍₂₎ -H _(2n)	0.8519	C ₍₁₂₎ -C ₍₁₃₎	1.491(2)

Тем не менее, активирующее влияние группы 4-ОН на ацилирующие свойства эфира **1** сомнений не вызывает, поскольку ее удаление, алкилирование, участие в солеобразовании [11], замена на галоген, метильную [12], первичную [13] или вторичную [14] аминогруппу полностью дезактивирует сложноэфирный фрагмент. Интересно, что схожий эффект оказывает также удаление карбонильной группы из положения 2 хинолонового ядра – амидирование этилового эфира 4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты алкиламинами в кипящем этаноле осуществить не удастся. Весьма показателен в этом отношении и диэтиловый эфир 4-гидрокси-6-метил-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (**6**), в котором легко амидируется исключительно 3-этоксикарбонильная группа [15].

Т а б л и ц а 2

Валентные углы (ω) в структуре изохинолинового эфира 3

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C ₍₄₎ -O ₍₂₎ -H ₍₂₎	105.2(14)	C ₍₅₎ -C ₍₆₎ -C ₍₇₎	120.97(18)
C ₍₁₁₎ -O ₍₄₎ -C ₍₁₂₎	116.23(14)	C ₍₆₎ -C ₍₇₎ -C ₍₈₎	119.3(2)
O ₍₁₎ -C ₍₁₎ -N ₍₂₎	122.16(14)	C ₍₁₀₎ -C ₍₈₎ -C ₍₇₎	121.29(18)
O ₍₁₎ -C ₍₁₎ -C ₍₁₀₎	122.86(17)	C ₍₁₀₎ -C ₍₉₎ -C ₍₅₎	119.03(19)
N ₍₂₎ -C ₍₁₎ -C ₍₁₀₎	114.98(16)	C ₍₁₀₎ -C ₍₉₎ -C ₍₄₎	118.65(14)
C ₍₁₎ -N ₍₂₎ -C ₍₃₎	124.91(14)	C ₍₅₎ -C ₍₉₎ -C ₍₄₎	122.32(17)
C ₍₄₎ -C ₍₃₎ -N ₍₂₎	119.94(16)	C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₉₎	118.96(15)
C ₍₄₎ -C ₍₃₎ -C ₍₁₁₎	120.29(15)	C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₁₎	119.60(15)
N ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₁₁₎	119.76(14)	C ₍₉₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₁₎	121.43(17)
O ₍₂₎ -C ₍₄₎ -C ₍₃₎	122.91(17)	O ₍₃₎ -C ₍₁₁₎ -O ₍₄₎	122.57(17)
O ₍₂₎ -C ₍₄₎ -C ₍₉₎	117.05(14)	O ₍₃₎ -C ₍₁₁₎ -C ₍₃₎	122.59(16)
C ₍₃₎ -C ₍₄₎ -C ₍₉₎	120.01(15)	O ₍₄₎ -C ₍₁₁₎ -C ₍₃₎	114.84(15)
C ₍₆₎ -C ₍₅₎ -C ₍₉₎	120.38(19)	O ₍₄₎ -C ₍₁₂₎ -C ₍₁₃₎	106.82(15)

Таким образом, высокая реакционная способность этиловых эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот реализуется

только при одновременном присутствии в пиридиновой части молекулы групп 4-ОН и 2-С=О. Фактически их можно рассматривать как своего рода циклические аналоги моноэфира метантрикарбоновой кислоты (точнее его енольной формы). Если такой подход применить и в анализе строения эфиров **2**, **3** и **5**, то окажется, что они являются синтетическими аналогами моноэфиров енольных форм замещенной янтарной (эфиры **2** и **5**), либо ациламиномалоновой (эфир **3**) кислот. В таком случае инертность их сложноэфирных групп становится очевидной.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Этиловый эфир 4-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (**3**) получали перегруппировкой этилового эфира фталимидоуксусной кислоты [16]. Исследование кислотно-основных равновесий проводили по методике [17], растворитель 80% водный диоксан. Для приготовления смешанного растворителя применяли свежеперегнанный бидистиллят, освобожденный от CO₂ и диоксан для УФ спектроскопии фирмы Labscan. Титрантом служил 0.01 моль/л водный раствор КОН, свободный от CO₂. Концентрация титруемых растворов составляла 0.0005 моль/л⁻¹ в точке полунейтрализации. Потенциометрическое титрование осуществляли на стационарном рН-метре SevenEasy S-20-K Mettler Toledo с использованием комбинированного электрода InLab 413 при 25 °С. Титрование для каждого соединения проводили трижды. Точность полученных результатов оценивали методом математической статистики [18].

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы эфира изохинолин-3-карбоновой кислоты **3** моноклинные (этанол), при 20 °С: $a = 13.848(9)$, $b = 4.403(2)$, $c = 18.591(15)$ Å, $\beta = 105.03(2)^\circ$, $V = 1094.8(12)$ Å³, $M_r = 233.22$, $F(000) = 488$, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.415$ г/см³, пространственная группа $P2_1/n$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.108$ мм⁻¹. Измерение интенсивностей выполнено на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC в молибденовом излучении с графитовым монохроматором ($2\theta/\theta$ -сканирование в интервале $5 \leq 2\theta \leq 50^\circ$, 2 контрольных отражения через каждые 98 рефлексов). Измерено 1925 интенсивностей, из которых 1850 независимых ($R_{\text{int}} = 0.0557$) и 947 наблюдаемых ($I > 2\sigma(I)$). При пересчете интенсивностей в структурные факторы учтены факторы Лорентца и поляризационный, выполнен профильный анализ по Леманну–Ларсену.

Структура решена прямым методом и уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Окончательные показатели достоверности $R = 0.0343$, $wR_2 = 0.0502$ по наблюдаемым и $R = 0.1187$, $wR_2 = 0.0625$ по всем независимым отражениям. Расчеты выполнены по пакету программ SHELX97 [19]. Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент № CCDC 619707). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1, 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, А. В. Туров, *XTC*, 1496 (2007).
2. S. Jönsson, G. Andersson, T. Fex, T. Fristedt, G. Hedlund, K. Jansson, L. Abramo, I. Fritzson, O. Pekarski, A. Runström, H. Sandin, I. Thuvesson, A. Björk, *J. Med. Chem.*, **47**, 2075 (2004).
3. K. Tsuji, G. W. Spears, K. Nakamura, T. Tojo, N. Seki, A. Sugiyama, M. Matsuo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 85 (2002).
4. X. Collin, J. M. Robert, M. Duflos, G. Wielgosz, G. Le Baut, C. Robin-Dubigeon, N. Grimaud, F. Lang, J. Y. Petit, *J. Pharm. Pharmacol.*, **53**, 417 (2001).
5. T. Kappe, C. Nuebling, K.-O. Westphalen, U. Kardorff, W. Deyn, M. Gerber, H. Walter, *DE*

- Pat. 4138820 (1993). <http://ep.espacenet.com>
6. І. В. Українець, О. С. Прокопенко, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *Фарм. журн.*, № 3, 70 (2004).
 7. І. В. Українець, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, О. В. Шишкин, *Журн. орг. фарм. хім.*, **3**, вып. 1(9), 33 (2005).
 8. S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, A. N. Dakkah, L. V. Sidorenko, *Acta Crystallogr.*, **E58**, O254 (2003).
 9. К. Джонсон, *Уравнение Гаммета*, Мир, Москва, 1977, с. 130.
 10. І. В. Українець, С. Г. Таран, О. Л. Каменецкая, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, А. В. Туров, *ХГС*, 1532 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 1319 (2000)].
 11. І. В. Українець, С. Г. Таран, О. А. Евтифеева, А. В. Туров, *ХГС*, 1101 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 938 (1993)].
 12. І. В. Українець, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, *ХГС*, 887 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 776 (2006)].
 13. І. В. Українець, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. А. Джарадат, *ХГС*, 542 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 475 (2006)].
 14. П. А. Безуглый, І. В. Українець, Н. Скаиф, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Фармаком*, № 3, 23 (2003).
 15. І. В. Українець, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, О. В. Шишкин, *ХГС*, 217 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 191 (2006)].
 16. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1955, т. 4, с. 284.
 17. А. Альберт, Е. Сергент, *Константы ионизации кислот и оснований*, Химия, Москва, 1964.
 18. Е. Н. Львовский, *Статистические методы построения эмпирических формул*, Высшая школа, Москва, 1988, с. 41.
 19. G. M. Sheldrick, *SHELX97. PC Version. A System of Computer Programs for the Crystal Structure Solution and Refinement*. Rev. 2 (1998).

Национальний фармацевтичний
університет, Харків 61002, Україна
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 25.06.2006

^aІнститут сцинтиляційних матеріалів
НАН України, Харків 61001
e-mail: shishkin@xray.isc.kharkov.com