

И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, С. В. Шишкина<sup>a</sup>

#### 4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

##### 127.\* ПРОСТОЙ МЕТОД ЗАМЕНЫ ХЛОРА НА ГИДРОКСИГРУППУ В 1-R-2-ОКСО-4-ХЛОР-3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИНАХ

Обработка этиловых эфиров 1-R-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот нитритом натрия в ДМСО является удобным методом их превращения в соответствующие 4-гидроксипроизводные.

**Ключевые слова:** 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолины, сложные эфиры азотистой кислоты, РСА.

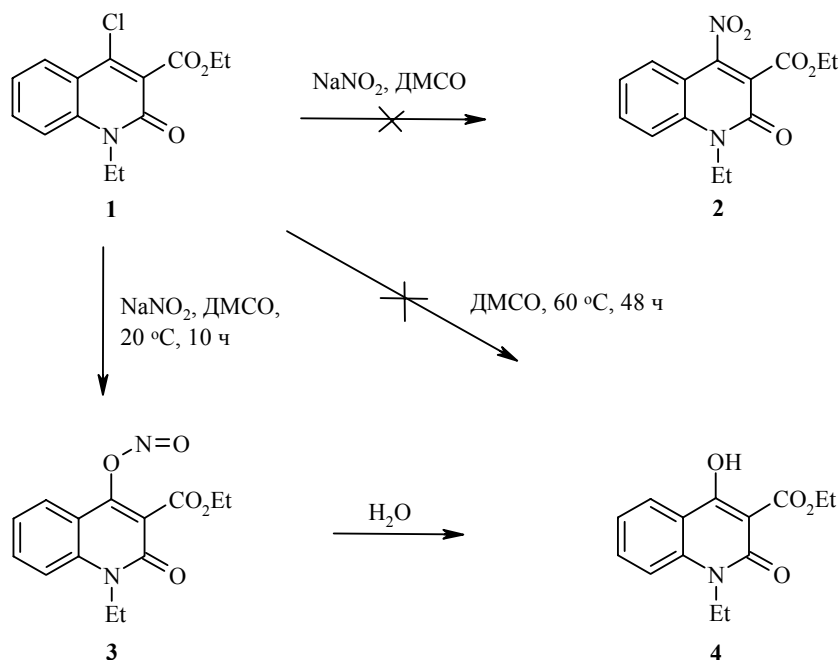
В настоящее время известно несколько способов получения этиловых эфиров 1-алкилзамещенных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, широко используемых в синтезе биологически активных веществ [2–5]. При значительном разнообразии применяемых в таких синтезах органических аминов и 1,3-дикарбонильных соединений все методы объединяет одна общая закономерность – N-алкильный заместитель вводится в аминный компонент до формирования 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинового цикла. Как известно, N-алкилирование анилинов далеко не всегда проходит гладко. Поэтому ранее мы предприняли попытку синтезировать 1-алкилзамещенные 4-гидрокси-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолины по принципиально иной схеме, предполагающей введение алкильного заместителя в предварительно полученный 1N-хинолон [6]. Прямое алкилирование положительного результата не дает, поскольку в первую очередь приводит к 4-алкоксипроизводным. При использовании двойного избытка алкилирующего агента N-алкилирование осуществить все же удается, но проблематичным оказывается удаление 4-O-алкильной защитной группировки при одновременном сохранении этоксикарбонильной. Напротив, 4-O-ацетильная защита снимается слишком легко, в результате чего ~20% алкилгалогенидов расходуется на образование побочных алкилацетатов.

Учитывая это, весьма перспективной представляется легко осуществимая временная модификация 4-гидроксигруппы в инертный в условиях последующего алкилирования хлор [7]. Действительно, N-алкилирование этилового эфира 1N-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты идет с хорошими выходами [6]. Однако, как и в случае с

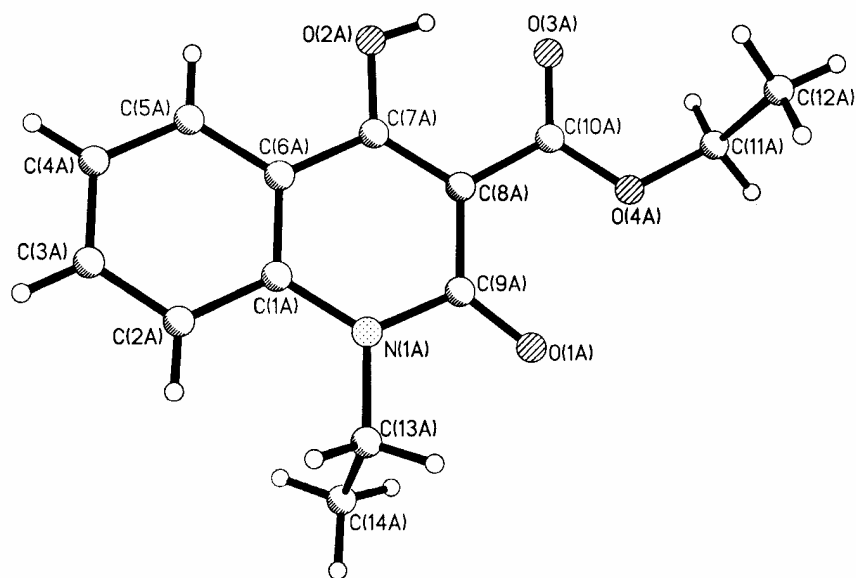
\* Сообщение 126 см. [1].

4-алкоксипроизводными, обратное превращение хлора в гидроксигруппу также существенно осложняется лабильностью другого реакционно-способного центра молекулы – сложного эфира. Тем не менее, мы неожиданно нашли очень простое решение данной задачи.

Являясь амбидентным нуклеофилом, нитрит-ион способен реагировать с органическими галогенидами двояко. В зависимости от условий атаке может подвергаться либо атом кислорода, либо атом азота, приводя, соответственно, к сложным эфирам азотистой кислоты или нитропроизводным [8]. Говоря иначе, в реакции этилового эфира 2-оксо-4-хлор-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) с нитритом натрия теоретически возможно образование как 4-нитрохинолона **2**, так и гетарилнитрита **3**. Апротонные растворители не могут образовывать водородные связи и поэтому не способны прочно сольватировать образующиеся при диссоциации анионы. Вследствие этого, при осуществлении указанного синтеза в ДМСО атом кислорода нитрит-иона, как центр с наибольшей плотностью заряда, оказывается более основным, чем азот, и поэтому преимущественно должно протекать O-замещение.



Полученное соединение дает отрицательную пробу Бейльштейна, следовательно, нуклеофильное замещение галогена в хлорхинолоне **1** проходит успешно. Однако предпринятое нами рентгеноструктурное исследование (рисунок, табл. 1, 2) показало, что это вещество является не нитрохинолоном **2** и не гетарилнитритом **3**, а этиловым эфиром 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**4**). В симметрически независимой части элементарной ячейки этого соединения находятся две молекулы (**A** и **B**), различающиеся некоторыми геометрическими параметрами.



Строение молекулы 4-гидроксиэфира **4** с нумерацией атомов

В обеих молекулах все неводородные атомы за исключением  $C_{(12)}$  и  $C_{(14)}$  лежат в одной плоскости с точностью  $0.03 \text{ \AA}$ , чему дополнительно способствует образование внутримолекулярной водородной связи  $O_{(2)}-H_{(20)}\dots O_{(3)}$  ( $H\dots O$   $1.76 \text{ \AA}$ ,  $O-H\dots O$   $148^\circ$  в молекулах **A** и **B**). При этом возникает внутримолекулярный укороченный контакт  $H_{(5)}\dots O_{(2)}$   $2.43$  в **A** и  $2.44 \text{ \AA}$  в **B** (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов  $2.46 \text{ \AA}$  [9]). Длины связей в структуре эфира **4** в целом аналогичны соответствующим длинам связей в изученных ранее 4-гидрокси-2-оксохинолинах [10, 11].

Т а б л и ц а 1

Длины связей ( $l$ ) в структуре 4-гидроксиэфира **4**

Связь	$l, \text{ \AA}$	Связь	$l, \text{ \AA}$	Связь	$l, \text{ \AA}$
$N_{(1A)}-C_{(1A)}$	1.394(3)	$C_{(1B)}-C_{(6B)}$	1.402(3)	$C_{(8A)}-C_{(10A)}$	1.468(3)
$N_{(1A)}-C_{(13A)}$	1.466(3)	$C_{(2B)}-C_{(3B)}$	1.381(3)	$C_{(13A)}-C_{(14A)}$	1.515(3)
$O_{(2A)}-C_{(7A)}$	1.330(3)	$C_{(4B)}-C_{(5B)}$	1.371(3)	$N_{(1B)}-C_{(9B)}$	1.405(3)
$O_{(4A)}-C_{(10A)}$	1.315(3)	$C_{(6B)}-C_{(7B)}$	1.429(3)	$O_{(1B)}-C_{(9B)}$	1.221(3)
$C_{(1A)}-C_{(6A)}$	1.393(3)	$C_{(8B)}-C_{(9B)}$	1.467(3)	$O_{(3B)}-C_{(10B)}$	1.234(3)
$C_{(2A)}-C_{(3A)}$	1.370(3)	$C_{(11B)}-C_{(12B)}$	1.499(3)	$O_{(4B)}-C_{(11B)}$	1.457(3)
$C_{(4A)}-C_{(5A)}$	1.373(3)	$N_{(1A)}-C_{(9A)}$	1.407(3)	$C_{(1B)}-C_{(2B)}$	1.408(3)
$C_{(6A)}-C_{(7A)}$	1.434(3)	$O_{(1A)}-C_{(9A)}$	1.227(2)	$C_{(3B)}-C_{(4B)}$	1.379(4)
$C_{(8A)}-C_{(9A)}$	1.456(3)	$O_{(3A)}-C_{(10A)}$	1.236(3)	$C_{(5B)}-C_{(6B)}$	1.408(3)
$C_{(11A)}-C_{(12A)}$	1.496(3)	$O_{(4A)}-C_{(11A)}$	1.459(3)	$C_{(7B)}-C_{(8B)}$	1.378(3)
$N_{(1B)}-C_{(1B)}$	1.391(3)	$C_{(1A)}-C_{(2A)}$	1.408(3)	$C_{(8B)}-C_{(10B)}$	1.470(3)
$N_{(1B)}-C_{(13B)}$	1.466(3)	$C_{(3A)}-C_{(4A)}$	1.378(4)	$C_{(13B)}-C_{(14B)}$	1.514(3)
$O_{(2B)}-C_{(7B)}$	1.333(3)	$C_{(5A)}-C_{(6A)}$	1.402(3)		
$O_{(4B)}-C_{(10B)}$	1.321(3)	$C_{(7A)}-C_{(8A)}$	1.383(3)		

Валентные углы ( $\omega$ ) в структуре 4-гидроксиэфира 4

Угол	$\omega$ , град.	Угол	$\omega$ , град.
C <sub>(1A)</sub> -N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub>	123.3(2)	C <sub>(1A)</sub> -N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(13A)</sub>	120.5(2)
C <sub>(9A)</sub> -N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(13A)</sub>	116.2(2)	C <sub>(10A)</sub> -O <sub>(4A)</sub> -C <sub>(11A)</sub>	117.5(2)
C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(1A)</sub> -N <sub>(1A)</sub>	119.8(2)	C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(2A)</sub>	118.8(2)
N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(2A)</sub>	121.3(2)	C <sub>(3A)</sub> -C <sub>(2A)</sub> -C <sub>(1A)</sub>	119.6(2)
C <sub>(2A)</sub> -C <sub>(3A)</sub> -C <sub>(4A)</sub>	121.8(2)	C <sub>(5A)</sub> -C <sub>(4A)</sub> -C <sub>(3A)</sub>	119.3(2)
C <sub>(4A)</sub> -C <sub>(5A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	120.4(2)	C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(5A)</sub>	120.0(2)
C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(7A)</sub>	118.8(2)	C <sub>(5A)</sub> -C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(7A)</sub>	121.2(2)
O <sub>(2A)</sub> -C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	122.7(2)	O <sub>(2A)</sub> -C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	115.9(2)
C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	121.4(2)	C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(9A)</sub>	120.0(2)
C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(10A)</sub>	118.0(2)	C <sub>(9A)</sub> -C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(10A)</sub>	122.0(2)
O <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub> -N <sub>(1A)</sub>	118.4(2)	O <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	125.1(2)
N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	116.5(2)	O <sub>(3A)</sub> -C <sub>(10A)</sub> -O <sub>(4A)</sub>	122.0(2)
O <sub>(3A)</sub> -C <sub>(10A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	121.5(2)	O <sub>(4A)</sub> -C <sub>(10A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	116.5(2)
O <sub>(4A)</sub> -C <sub>(11A)</sub> -C <sub>(12A)</sub>	110.9(2)	N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(13A)</sub> -C <sub>(14A)</sub>	112.0(2)
C <sub>(1B)</sub> -N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(9B)</sub>	123.9(2)	C <sub>(1B)</sub> -N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(13B)</sub>	120.7(2)
C <sub>(9B)</sub> -N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(13B)</sub>	115.3(2)	C <sub>(10B)</sub> -O <sub>(4B)</sub> -C <sub>(11B)</sub>	117.9(2)
N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	119.4(2)	N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(2B)</sub>	121.9(2)
C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(2B)</sub>	118.7(2)	C <sub>(3B)</sub> -C <sub>(2B)</sub> -C <sub>(1B)</sub>	119.9(2)
C <sub>(4B)</sub> -C <sub>(3B)</sub> -C <sub>(2B)</sub>	121.5(2)	C <sub>(5B)</sub> -C <sub>(4B)</sub> -C <sub>(3B)</sub>	119.5(2)
C <sub>(4B)</sub> -C <sub>(5B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	120.8(2)	C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(5B)</sub>	119.7(2)
C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(7B)</sub>	118.8(2)	C <sub>(5B)</sub> -C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(7B)</sub>	121.5(2)
O <sub>(2B)</sub> -C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	122.3(2)	O <sub>(2B)</sub> -C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	115.9(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>	120.0(2)
C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(10B)</sub>	118.1(2)	C <sub>(9B)</sub> -C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(10B)</sub>	122.0(2)
O <sub>(1B)</sub> -C <sub>(9B)</sub> -N <sub>(1B)</sub>	119.1(2)	O <sub>(1B)</sub> -C <sub>(9B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	124.9(2)
N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(9B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	116.0(2)	O <sub>(3B)</sub> -C <sub>(10B)</sub> -O <sub>(4B)</sub>	121.6(2)
O <sub>(3B)</sub> -C <sub>(10B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	121.8(2)	O <sub>(4B)</sub> -C <sub>(10B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	116.6(2)
O <sub>(4B)</sub> -C <sub>(11B)</sub> -C <sub>(12B)</sub>	111.1(2)	N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(13B)</sub> -C <sub>(14B)</sub>	111.8(2)

Этильная группа сложноэфирного заместителя расположена перпендикулярно плоскости бициклического фрагмента (торсионный угол C<sub>(10)</sub>-O<sub>(4)</sub>-C<sub>(11)</sub>-C<sub>(12)</sub> 88.1(3) **A**, 87.1(3)° **B**), что обуславливает возникновение укороченного внутримолекулярного контакта H<sub>(11b)</sub>...O<sub>(3)</sub> 2.36 в **A** и 2.37 Å в **B** (2.46 Å).

Заместитель при атоме N<sub>(1)</sub> также расположен перпендикулярно плоскости бицикла (торсионный угол C<sub>(9)</sub>-N<sub>(1)</sub>-C<sub>(13)</sub>-C<sub>(14)</sub> -91.7(2) для молекулы **A** и -90.7(2)° для **B**), а отталкивание между ним и соседними карбонильной группой и атомом водорода в пери-положении бензольного кольца [укороченные внутримолекулярные контакты H<sub>(2)</sub>...C<sub>(13)</sub> 2.54 в **A**, 2.56 в **B** (2.87), H<sub>(2)</sub>...H<sub>(13b)</sub> 2.02 **A**, 2.04 **B** (2.34), H<sub>(13a)</sub>...O<sub>(1)</sub> 2.30 **A**, 2.28 **B** (2.46), H<sub>(13b)</sub>...C<sub>(2)</sub> 2.55 **A**, 2.56 Å **B** (2.87 Å)] приводит к удлинению связей N<sub>(1)</sub>-C<sub>(1)</sub> 1.394(3) **A**, 1.391(3) **B** и N<sub>(1)</sub>-C<sub>(9)</sub> 1.407(3) **A**, 1.405(3) Å **B** по сравнению

с их средними значениями [12] 1.353 и 1.355 Å соответственно. В кристалле между молекулами 4-гидроксиэфира **4** обнаружен также укороченный межмолекулярный контакт  $H_{(3a)}...H_{(14b)}$  ( $1-x, 1-y, 1-z$ ) 2.31 Å (2.34 Å).

Образование 4-гидроксиэфира **4** из 4-нитрохинолона **2** невозможно, поэтому можно однозначно утверждать, что первой стадией реакции хлорпроизводного **1** с нитритом натрия в ДМСО безусловно является О-замещение, приводящее к гетарилнитриту **3**. Будучи фактически еноловым сложным эфиром азотистой кислоты, это соединение чрезвычайно легко гидролизует, давая в конечном итоге 4-гидроксиэфир **4** с высоким выходом.

Следует обратить внимание также и на то, что некоторые галогенпроизводные, например, этиловый эфир 4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты, способны превращаться в соответствующие гидроксисоединения под воздействием одного лишь ДМСО [13]. Между тем, с 4-хлорзамещенным эфиром **1** подобную реакцию осуществить не удалось, что дает основания исключить такой путь его трансформации в гидроксипроизводное **4** из числа возможных.

Таким образом, по результатам проведенного исследования обработку нитритом натрия в растворе ДМСО можно рекомендовать как препаративный способ обмена хлора на гидроксигруппу в 1-*R*-2-оксо-4-хлор-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолинах.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Этиловый эфир 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (4).** К раствору 2.79 г (0.01 моль) этилового эфира 2-оксо-4-хлор-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) [6] в 15 мл ДМСО прибавляют 0.76 г (0.011 моль)  $NaNO_2$ , перемешивают до растворения и оставляют на 10 ч при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь водой. Выделившийся осадок 4-гидроксиэфира **4** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.38 г (91%). Пригодные для РСА монокристаллы с т. пл. 66–68 °С получают кристаллизацией из эфира. Смешанная проба с заводским образцом [4] не дает депрессии температуры плавления.

**Рентгеноструктурное исследование.** Кристаллы эфира **4** триклинные, при 20 °С:  $a = 7.348(2)$ ,  $b = 11.240(6)$ ,  $c = 16.426(4)$  Å,  $\alpha = 87.72(3)$ ,  $\beta = 77.63(2)$ ,  $\gamma = 72.92(3)^\circ$ ,  $V = 1266.2(8)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 261.27$ ,  $Z = 4$ , пространственная группа  $P\bar{1}$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.371$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.101$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 552$ . Параметры элементарной ячейки и интенсивности 11 456 отражений (5812 независимых,  $R_{\text{int}} = 0.035$ ) измерены на автоматическом четырехкружном 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 [14]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с  $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$  неводородного атома, связанного с данным водородным ( $n = 1.5$  для метильной группы и  $n = 1.2$  для остальных атомов водорода). Структура уточнена по  $F^2$  полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до  $wR_2 = 0.148$  по 5773 отражениям ( $R_1 = 0.056$  по 2765 отражениям с  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.973$ ). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC 608699. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1 и 2.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, А. А. Ткач, Е. В. Моспанова, Н. Л. Березнякова, Е. Н. Свечникова, *ХГС*, 1196 (2007).
2. S. Jönsson, G. Andersson, T. Fex, T. Fristedt, G. Hedlund, K. Jansson, L. Abramo, I. Fritzon, O. Pekarski, A. Runström, H. Sandin, I. Thuvesson, A. Björk, *J. Med. Chem.*, **47**, 2075 (2004).
3. J. H. M. Lange, P. C. Verveer, S. J. M. Osnabrug, G. M. Visser, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1367 (2001).
4. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, О. А. Евтифеева, *ХГС*, 958 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 829 (1994)].
5. 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).
6. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, И. В. Горлачева, П. А. Безуглый, А. В. Туров, *ХГС*, 1104 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 952 (1996)].
7. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Н. А. Марусенко, С. Н. Коваленко, А. В. Туров, Н. И. Филимонова, С. М. Ивков, *ХГС*, 195 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 167 (1995)].
8. Х. Беккер, Г. Домшке, Э. Фангхенель, М. Фишер, К. Гевальд, Р. Майер, Д. Пафель, Г. Шмидт, К. Шветлик, В. Бергер, И. Фауст, Ф. Генц, Р. Глух, К. Мюллер, К. Шолльберг, Э. Зайлер, Г. Цеппенфельд, *Органикум*, Мир, Москва, 1992, т. 1, с. 251.
9. Ю. В. Зефилов, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
10. S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, A. N. Dakkah, L. V. Sidorenko, *Acta Crystallogr.*, **E58**, o254 (2003).
11. И. В. Украинец, Д. Н. Амин, И. В. Горлачева, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, А. В. Туров, *ХГС*, 207 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 170 (2000)].
12. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
13. N. D. Harris, *Synthesis*, 625 (1972).
14. 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 18.05.2006

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