

И. В. Украинец, С. Г. Таран, Н. В. Лиханова,
Джарадат Нидадь Амин, О. В. Шишкин

4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

39*. ИССЛЕДОВАНИЕ СТРОЕНИЯ

S(–)-1-ФЕНИЛЭТИЛАМИДА 6-БРОМ-1-ИЗОАМИЛ-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

С целью определения абсолютной конфигурации осуществлен синтез и проведено рентгеноструктурное исследование S(–)-1-фенилэтиламида 6-бром-1-изоамил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты.

Ключевые слова: 4-оксихинолон-2, карбостирил, S(–)-1-фенилэтиламида 6-бром-1-изоамил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты, абсолютная конфигурация, рентгеноструктурный анализ.

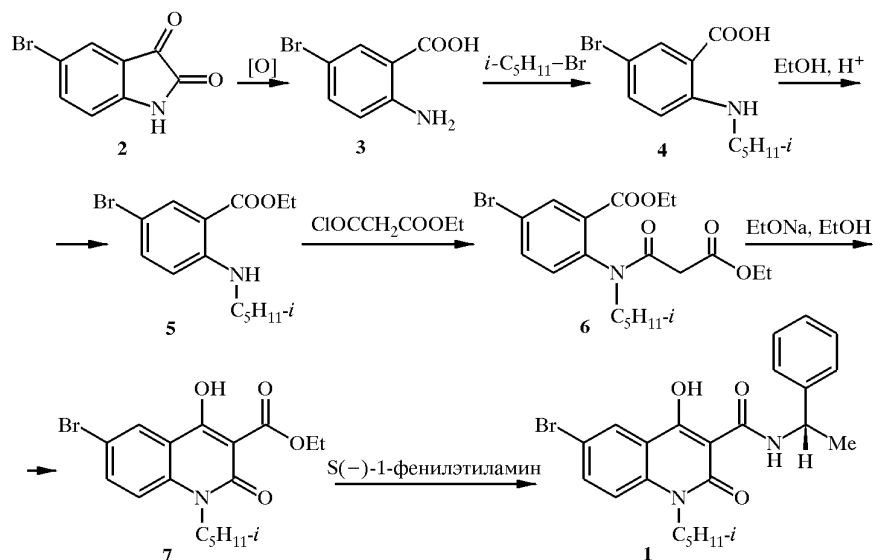
Предпринятая нами [1] попытка установить абсолютную конфигурацию S(+)-1-фенилэтиламидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот с помощью рентгеноструктурного анализа успехом не увенчалась. В качестве одной из причин такого результата отмечалось отсутствие в составе исследуемой молекулы атомов более "тяжелых", чем кислород, так как известно, что определение абсолютной конфигурации из рентгендифракционных данных основано на явлении аномального рассеяния рентгеновских лучей [2]. Поскольку этот эффект проявляется заметным образом только на атомах третьего и последующего периодов, то присутствие в молекуле таких атомов позволяет с высокой степенью точности решать большинство структурных задач.

С целью определения абсолютной конфигурации по приведенной ниже схеме осуществлен синтез бромзамещенного аналога — 1-фенилэтиламида 6-бром-1-изоамил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) с использованием оптически чистого S(–)-1-фенилэтиламина. По данным поляриметрических исследований, амид **1** является оптически активным веществом (см. экспериментальную часть), т. е. рацемизация при амидировании не наблюдается. Амид **1** в отличие от не имеющих атома брома в положении 6 хинолонового цикла аналогов [1], вращает плоскость поляризации в том же направлении, что и исходный амин.

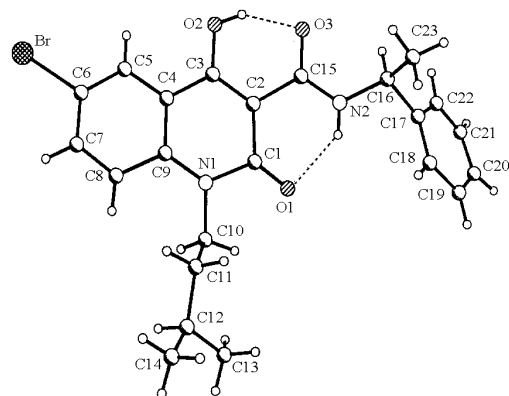
Проведенное рентгеноструктурное исследование позволило установить, что хинолоновый фрагмент в молекуле амида **1** является плоским с точностью 0,05 Å и слегка деформированным так, что максимальные выходы из плоскости фрагмента составляют –0,09 Å для атома N₍₁₎, –0,07 Å для атома C₍₅₎ и +0,07 Å для атома C₍₇₎. Такая деформация может быть обусловлена стерическими затруднениями присоединенного к атому N₍₁₎ изоамилового фрагмента, поскольку отклонение атома C₍₁₀₎ от указанной плоскости составляет –0,29 Å и искажения планарности окружения атома N₍₁₎ не наблюдается. Стерические затруднения атома C₍₁₀₎ характеризуются внутримолекулярными укороченными контактами H₍₈₎...H_(10a) 2,74 Å и

* Сообщение 38 см. [1].

$O_{(1)}\dots H_{(10b)}$ 2,30 Å. Присоединенный к атому $C_{(2)}$ амидный фрагмент копланарен оксихинолоновому, отклонения атомов $N_{(2)}$, $O_{(3)}$ и $C_{(15)}$ от плоскости хинолонового фрагмента не превышают 0,05 Å. Хиральный центр $C_{(16)}$ имеет S-конфигурацию и лежит практически в той же плоскости. Присоединение этилбензольного фрагмента происходит таким образом, что торсионные углы $C_{(15)}-N_{(2)}-C_{(16)}-C_{(17)}$, $C_{(15)}-N_{(2)}-C_{(16)}-C_{(23)}$, $N_{(2)}-C_{(16)}-C_{(17)}-C_{(22)}$ и $C_{(23)}-C_{(16)}-C_{(17)}-C_{(22)}$ составляют -150 , 85 , 126 и -108° соответственно.



В молекуле наблюдается сильное перераспределение электронной плотности, приводящее к изменению длин связей в амидно-хинолиновом фрагменте. Так, связи $N_{(1)}-C_{(1)}$, $C_{(1)}-C_{(2)}$ и $C_{(2)}-C_{(15)}$ являются ординарными, связи $C_{(3)}-C_{(4)}$ и $C_{(4)}-C_{(9)}$ заметно удлинены по сравнению с ароматическими, связи $C_{(3)}-O_{(2)}$ и $N_{(2)}-C_{(15)}$ укорочены по сравнению с ординарными, а связь $C_{(15)}-O_{(3)}$ удлинена по сравнению с двойной (табл. 2). Причиной такого перераспределения является образование внутримолекулярных водородных связей $O-H\dots O$ ($H_{(2)}\dots O_{(3)}$ 1,77 Å, $O_{(2)}\dots O_{(3)}$ 2,51 Å) и $N-H\dots O$ ($H_{(2N)}\dots O_{(1)}$ 2,03 Å и $N_{(2)}\dots O_{(1)}$ 2,73 Å).



Строение амида 1

Т а б л и ц а 1

**Координаты атомов ($\text{\AA} \times 10^4$) и эквивалентные
тепловые поправки ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) в структуре амида 1**

Атом	x	y	z	$U_{\text{экв}}$
Br	7029(1)	1977(3)	2278(1)	89(1)
O ₍₁₎	11647(5)	1699(16)	7523(5)	66(3)
O ₍₂₎	11328(4)	1997(18)	3684(4)	59(2)
O ₍₃₎	13176(4)	2021(19)	4679(4)	62(2)
N ₍₁₎	9948(6)	1594(10)	6559(6)	37(2)
N ₍₂₎	13424(6)	1820(2)	6449(6)	60(3)
C ₍₁₎	11140(8)	1790(2)	6687(7)	57(4)
C ₍₂₎	11548(7)	1890(3)	5584(7)	52(2)
C ₍₃₎	10905(6)	1920(2)	4611(6)	34(2)
C ₍₄₎	9744(6)	1850(2)	4586(6)	43(2)
C ₍₅₎	9065(7)	1840(3)	3602(7)	51(3)
C ₍₆₎	7968(7)	1910(3)	3616(6)	48(2)
C ₍₇₎	7498(7)	1900(3)	4550(8)	68(3)
C ₍₈₎	8093(7)	1780(2)	5523(9)	65(4)
C ₍₉₎	9302(6)	1726(17)	5600(7)	33(3)
C ₍₁₀₎	9510(9)	1217(13)	7606(8)	52(3)
C ₍₁₁₎	9097(11)	2991(17)	8083(10)	87(5)
C ₍₁₂₎	8484(10)	2640(2)	9068(9)	97(6)
C ₍₁₃₎	9049(15)	1510(4)	9945(12)	162(11)
C ₍₁₄₎	7993(15)	4310(2)	9457(13)	158(8)
C ₍₁₅₎	12786(6)	1910(3)	5555(7)	43(2)
C ₍₁₆₎	14644(7)	1810(3)	6494(8)	61(3)
C ₍₁₇₎	15155(8)	726(15)	7467(8)	49(3)
C ₍₁₈₎	14974(9)	1161(15)	8503(8)	71(4)
C ₍₁₉₎	15514(12)	110(2)	9365(10)	103(5)
C ₍₂₀₎	16215(13)	-1270(3)	9142(19)	124(6)
C ₍₂₁₎	16329(13)	-1750(2)	8144(17)	120(6)
C ₍₂₂₎	15870(11)	-673(19)	7347(10)	78(4)
C ₍₂₃₎	15099(10)	3740(2)	6477(11)	99(5)

Т а б л и ц а 2

Длины связей (*l*) в структуре 1

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
Br—C ₍₆₎	1,950(8)	C ₍₅₎ —C ₍₆₎	1,38(1)
O ₍₁₎ —C ₍₁₎	1,17(1)	C ₍₆₎ —C ₍₇₎	1,38(1)
O ₍₂₎ —C ₍₃₎	1,340(8)	C ₍₇₎ —C ₍₈₎	1,37(1)
O ₍₂₎ —H ₍₂₎	0,9200	C ₍₈₎ —C ₍₉₎	1,51(1)
O ₍₃₎ —C ₍₁₅₎	1,262(9)	C ₍₁₀₎ —C ₍₁₁₎	1,54(1)
N ₍₁₎ —C ₍₉₎	1,38(1)	C ₍₁₁₎ —C ₍₁₂₎	1,56(2)
N ₍₁₎ —C ₍₁₎	1,49(1)	C ₍₁₂₎ —C ₍₁₄₎	1,47(2)
N ₍₁₎ —C ₍₁₀₎	1,51(1)	C ₍₁₂₎ —C ₍₁₃₎	1,50(2)
N ₍₂₎ —C ₍₁₅₎	1,31(1)	C ₍₁₆₎ —C ₍₂₃₎	1,52(2)
N ₍₂₎ —C ₍₁₆₎	1,52(1)	C ₍₁₆₎ —C ₍₁₇₎	1,54(2)
C ₍₁₎ —C ₍₂₎	1,54(1)	C ₍₁₇₎ —C ₍₂₂₎	1,38(2)
C ₍₂₎ —C ₍₃₎	1,39(1)	C ₍₁₇₎ —C ₍₁₈₎	1,39(1)
C ₍₂₎ —C ₍₁₅₎	1,55(1)	C ₍₁₈₎ —C ₍₁₉₎	1,44(2)
C ₍₃₎ —C ₍₄₎	1,45(1)	C ₍₁₉₎ —C ₍₂₀₎	1,39(2)
C ₍₄₎ —C ₍₅₎	1,43(1)	C ₍₂₀₎ —C ₍₂₁₎	1,33(2)
C ₍₄₎ —C ₍₉₎	1,45(1)	C ₍₂₁₎ —C ₍₂₂₎	1,36(2)

Т а б л и ц а 3

Валентные углы (ω) в структуре 1

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C ₍₃₎ —O ₍₂₎ —H ₍₂₎	109,5	C ₍₇₎ —C ₍₈₎ —C ₍₉₎	120,1(9)
C ₍₉₎ —N ₍₁₎ —C ₍₁₎	124,6(7)	N ₍₁₎ —C ₍₉₎ —C ₍₄₎	122,3(7)
C ₍₉₎ —N ₍₁₎ —C ₍₁₀₎	123,1(8)	N ₍₁₎ —C ₍₉₎ —C ₍₈₎	122,9(8)
C ₍₁₎ —N ₍₁₎ —C ₍₁₀₎	112,3(8)	C ₍₄₎ —C ₍₉₎ —C ₍₈₎	114,8(8)
C ₍₁₅₎ —N ₍₂₎ —C ₍₁₆₎	123,0(7)	N ₍₁₎ —C ₍₁₀₎ —C ₍₁₁₎	111,0(8)
C ₍₁₅₎ —N ₍₂₎ —H _(2A)	118,5	C ₍₁₀₎ —C ₍₁₁₎ —C ₍₁₂₎	113,1(10)
C ₍₁₆₎ —N ₍₂₎ —H _(2A)	118,5	C ₍₁₄₎ —C ₍₁₂₎ —C ₍₁₃₎	112,9(12)
O ₍₁₎ —C ₍₁₎ —N ₍₁₎	121,8(8)	C ₍₁₄₎ —C ₍₁₂₎ —C ₍₁₁₎	113,2(12)
O ₍₁₎ —C ₍₁₎ —C ₍₂₎	128,2(9)	C ₍₁₃₎ —C ₍₁₂₎ —C ₍₁₁₎	116,7(11)
N ₍₁₎ —C ₍₁₎ —C ₍₂₎	109,6(8)	O ₍₃₎ —C ₍₁₅₎ —N ₍₂₎	120,2(7)
C ₍₃₎ —C ₍₂₎ —C ₍₁₎	125,7(8)	O ₍₃₎ —C ₍₁₅₎ —C ₍₂₎	120,4(8)
C ₍₃₎ —C ₍₂₎ —C ₍₁₅₎	117,3(7)	N ₍₂₎ —C ₍₁₅₎ —C ₍₂₎	119,5(7)
C ₍₁₎ —C ₍₂₎ —C ₍₁₅₎	117,0(8)	C ₍₂₃₎ —C ₍₁₆₎ —N ₍₂₎	112,0(13)
O ₍₂₎ —C ₍₃₎ —C ₍₂₎	121,8(7)	C ₍₂₃₎ —C ₍₁₆₎ —C ₍₁₇₎	111,5(10)
O ₍₂₎ —C ₍₃₎ —C ₍₄₎	118,3(7)	N ₍₂₎ —C ₍₁₆₎ —C ₍₁₇₎	110,8(9)
C ₍₂₎ —C ₍₃₎ —C ₍₄₎	119,8(7)	C ₍₂₂₎ —C ₍₁₇₎ —C ₍₁₈₎	116,7(11)
C ₍₅₎ —C ₍₄₎ —C ₍₃₎	121,1(7)	C ₍₂₂₎ —C ₍₁₇₎ —C ₍₁₆₎	120,8(10)
C ₍₅₎ —C ₍₄₎ —C ₍₉₎	121,4(8)	C ₍₁₈₎ —C ₍₁₇₎ —C ₍₁₆₎	122,5(11)
C ₍₃₎ —C ₍₄₎ —C ₍₉₎	117,4(7)	C ₍₁₇₎ —C ₍₁₈₎ —C ₍₁₉₎	118,6(11)
C ₍₆₎ —C ₍₅₎ —C ₍₄₎	119,1(8)	C ₍₂₀₎ —C ₍₁₉₎ —C ₍₁₈₎	119,2(13)
C ₍₅₎ —C ₍₆₎ —C ₍₇₎	122,2(8)	C ₍₂₁₎ —C ₍₂₀₎ —C ₍₁₉₎	121,5(16)
C ₍₅₎ —C ₍₆₎ —Br	119,7(7)	C ₍₂₀₎ —C ₍₂₁₎ —C ₍₂₂₎	117,9(15)
C ₍₇₎ —C ₍₆₎ —Br	118,1(7)	C ₍₂₁₎ —C ₍₂₂₎ —C ₍₁₇₎	125,2(13)
C ₍₈₎ —C ₍₇₎ —C ₍₆₎	122,0(8)		

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектр ПМР амида **1** записан на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС. Окисление бромизатина (**2**) [3], алкилирование [4] и этерификация [5] полученной при этом 5-бромантраниловой кислоты осуществлены по известным методикам.

S(-)-1-фенилэтиламин 6-бром-1-изоамил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (1). К раствору 3,14 г (0,01 моль) этилантранилата **5** в 30 мл хлористого метилена прибавляют 1,54 г (0,011 моль) триэтиламина, затем при перемешивании 1,65 г (0,011 моль) этоксималонилхлорида и оставляют на 4—5 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют 100 мл воды, подкисляют HCl до pH 4, перемешивают, после чего органический слой отделяют. Остаток еще раз обрабатывают 20 мл хлористого метилена. Органические вытяжки объединяют, сушат безводным $CaCl_2$, растворитель удаляют на водяной бане (под конец при пониженном давлении). К полученному анилиду **6** прибавляют раствор этилата натрия (из 0,69 г (0,03 моль) металлического натрия и 20 мл абсолютного этанола) и оставляют при комнатной температуре на 5 ч. По завершении циклизации реакционную смесь разбавляют 100 мл холодной воды и подкисляют HCl до pH 4. Выделившийся маслянистый осадок эфира **7** экстрагируют хлористым метилом (3×20 мл), растворитель отгоняют, к остатку прибавляют 30 мл спирта, 1,42 мл (0,011 моль) S(-)-1-фенилэтиламина и кипятят в течение 6—7 ч. Охлаждают, разбавляют реакционную смесь водой и подкисляют HCl до pH 4. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2,78 г (61 % в пересчете на эфир **5**). Т. пл 59—60 °С (этанол). $[\alpha]_D^{20} -8,2^\circ$ ($c = 3$, ДМФА). Спектр ПМР: 17,00 (1H, с, OH); 10,74 (1H, д, NH); 8,11 (1H, д, $^4J = 2,1$ Гц, 5-H); 7,90 (1H, д, д, $J = 9,0$ и $2,1$ Гц, 7-H); 7,52 (1H, д, $J = 9,0$ Гц, 8-H); 7,35 (5H, м, Ph); 5,17 (1H, кв, NHCH); 4,12 (2H, т, NCH₂); 1,80...1,32 (6H, м, NCH₂CH₂CH + CH₃CH-Ph); 0,96 м.д. (6H, д, CH(CH₃)₂). Найдено, %: С 60,44; Н 5,49; Br 17,42; N 6,15. C₂₃H₂₅BrN₂O₃. Вычислено, %: С 60,40; Н 5,51; Br 17,47; N 6,12.

Рентгеноструктурное исследование амида 1. Кристаллы моноклинные. При 20° С $a = 12,511(8)$, $b = 7,312(5)$, $c = 12,640(7)$ Å, $\beta = 96,39(5)^\circ$, $V = 1149(1)$ Å³, $M_r = 457,4$, $F_{000} = 472$, $Z = 2$, $d_{\text{выч}} = 1,32$ г/см³, пространственная группа P2₁, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 1,81$ мм⁻¹. Измерение интенсивностей выполнено на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC в молибденовом излучении с графитовым монохроматором ($2\theta/\theta$ -сканирование в интервале $5^\circ \leq 2\theta \leq 55^\circ$, 2 контрольных отражения через каждые 98 рефлексов). Измерено 2051 интенсивностей, из которых 1268 независимых ($R_{\text{int}} = 0,067$) и 817 наблюдаемых ($I > 2\sigma(I)$). При пересчете интенсивностей в структурные факторы учтены факторы Лорентца и поляризационный, выполнен профильный анализ по Леманну—Ларсену и введена поправка на поглощение. Структура решена прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода введены геометрически и уточнены прикрепленными к соответствующим неводородным атомам с общей изотропной тепловой поправкой. Окончательные показатели достоверности $R = 0,0475$, $wR_2 = 0,0856$ по наблюдаемым и $R = 0,1016$, $wR_2 = 0,0978$ по всем независимым отражениям. Абсолютная конфигурация молекулы характеризуется параметром Флэка $-0,02 \pm 0,03$. Расчеты выполнены по пакету программ SHELXTL-PLUS. Координаты атомов в структуре амида **1** приведены в табл. 1, в табл. 2 и 3 — длины связей и валентные углы. Пространственное расположение атомов и их нумерация представлены на рисунке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, С. Г. Таран, Н. В. Лиханова, В. Б. Рыбаков, О. В. Горохова., Джарадат Нидаль Амин, *ХГС*, № 1, 55 (2000).
2. *Молекулярные структуры*, под ред. А. Доменикано, И. Харгиттаи, Мир, М., 299 (1997).
3. Г. И. Жунгиету, М. А. Рехтер, *Изатин и его производные*, Штиинца, Кишинев, 228 (1977).
4. С. Г. Таран, Джарадат Нидаль Амин, Н. В. Лиханова, И. В. Украинец, О. В. Горохова,

Научные основы разработки лекарственных препаратов: Материалы научной сессии отделения химии НАН Украины, Основа, Харьков, 255 (1998).

5. А. Е. Агрономов, Ю. С. Шабаров, *Лабораторные работы в органическом практикуме, Химия, М., 75 (1974).*

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

Поступило в редакцию 28.04.99
