

И. В. Украинец, В. В. Кравцова, А. А. Ткач, Г. Сим^а

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

141*. СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ

5R-3-ГИДРОКСИ-1,5-ДИГИДРОПИРАЗОЛО[4,3-*c*]ХИНОЛИН-4-ОНОВ

Обработка 1R-2-оксо-4-хлор-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолинов *n*-толуолсульфонилгидразидом в кипящем этаноле и в присутствии триэтиламина приводит к образованию 3-гидрокси-5R-1,5-дигидропиразоло[4,3-*c*]хинолин-4-онов. Обсуждаются возможный механизм образования и особенности пространственного строения синтезированных соединений, их ЯМР и масс-спектры.

Ключевые слова: 1,5-дигидропиразоло[4,3-*c*]хинолин-4-оны, 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолины, *n*-толуолсульфонилгидразид, РСА.

Реакция активированных гетарилгалогенидов с *n*-толуолсульфонилгидразидом и последующий щелочной гидролиз образовавшихся промежуточных β-N-гетарилгидразидов в целом представляют собой хорошо известный метод обмена находящегося в гетероцикле галогена на водород [2, 3]. Выходы не всегда бывают высокими, тем не менее, простота выполнения эксперимента, а также возможность его осуществления с веществами, содержащими различные восстанавливающие группы, часто оправдывают такой подход.

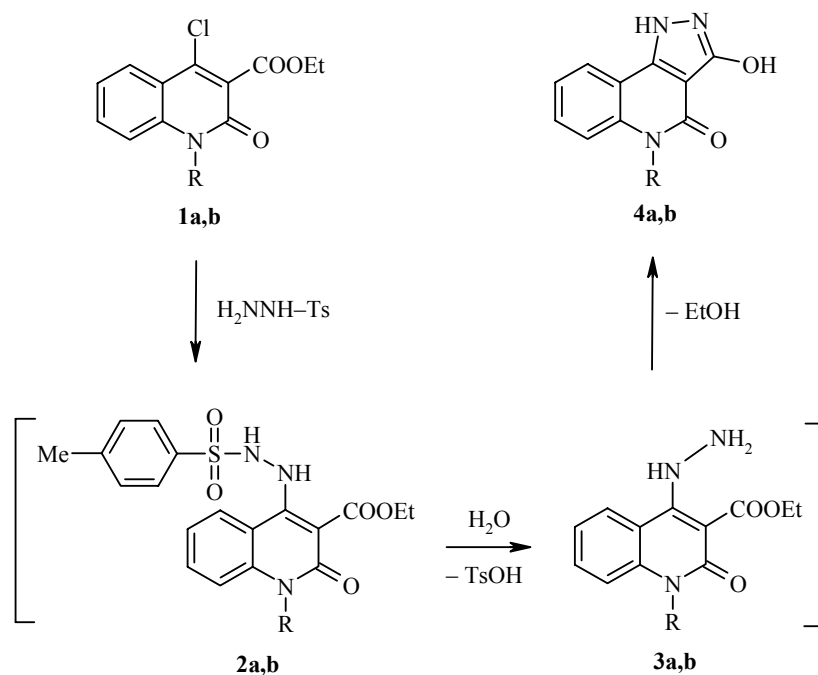
Предпринятая нами ранее попытка напрямую модифицировать этиловые эфиры 1-R-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **1a,b** в соответствующие 4H-производные путем восстановительного дегалогенирования в системе цинк–ледяная уксусная кислота успехом не увенчалась [4]. В то же время, неоднократно отмечалась легкость, с которой атом хлора в таких соединениях замещается N-нуклеофилами при одновременной инертности сложноэфирного компонента [5–7]. Отсюда вполне логичным представляется косвенный метод замены хлора на водород в эфирах **1a,b**, предполагающий первоначальный синтез β-N-гетарил-замещенных тозилгидразидов **2a,b**, которые затем уже можно было бы превратить в 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты или их этиловые эфиры обычным щелочным гидролизом.

Как оказалось, 4-хлорзамещенные эфиры **1a,b** в кипящем 96% этаноле и в присутствии триэтиламина действительно достаточно легко вступают в реакцию с *n*-толуолсульфонилгидразидом. Однако спектры ЯМР ¹H

* Сообщение 140 см. [1].

обнаруживают несколько неожиданный результат – полученные вещества

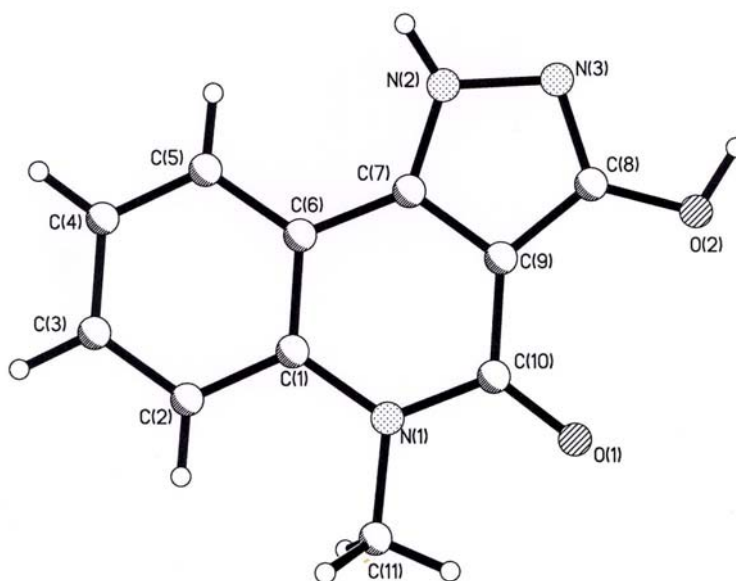
не содержат в своей структуре *n*-толуолсульфонильный фрагмент. Отсутствуют также обычно устойчивые в подобных случаях [5, 6] этокси-карбонильные группы и, кроме того, галоген (отрицательная проба Бейльштейна). Вместе с тем, в слабом поле появляются два синглета интенсивностью 1Н каждый, которые по химическому сдвигу можно идентифицировать как принадлежащие протонам групп NH или OH.



1–4 a R = Me, b R = Et

Однозначный ответ о строении продуктов реакции эфиров **1a,b** с *n*-толуолсульфонилгидразидом, полностью совпадающий с представленными выше данными спектроскопии ЯМР ¹H, получен в результате РСА. При этом установлено, что исследуемые вещества являются 5-алкилзамещенными 3-гидрокси-1,5-дигидропиразоло[4,3-*c*]хинолин-4-онами **4a,b**.

Все неводородные атомы молекулы 5-метилпиразолохинолина **4a** (см. рисунок и табл. 1, 2) лежат в одной плоскости с точностью 0.03 Å, несмотря на заметное отталкивание между метильной группой при атоме азота, соседними карбонильной группой и атомами бензольного кольца – укороченные внутримолекулярные контакты H₍₂₎...C₍₁₁₎ 2.48 (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [8] 2.87), H₍₂₎...H_(11a) 2.21 (2.34), H_(11a)...C₍₂₎ 2.73 (2.87), H_(11b)...C₍₂₎ 2.85 (2.87) и H_(11c)...O₍₁₎ 2.19 Å (2.46 Å). Образование межмолекулярных водородных связей: O₍₂₎–H_(2O)...N₍₃₎ – (–*x*, 1–*y*, 1–*z*), H...N 1.72 Å, O–H...N 177° и N₍₂₎–H_(2N)...O₍₁₎ – (0.5+*x*, 0.5–*y*, 0.5+*z*), H...O 1.93 Å, N–H...O 152° приводит к перераспределению электронной плотности в молекуле, в результате чего связи O₍₁₎–C₍₁₀₎ 1.241(2), N₍₂₎–N₍₃₎



Строение молекулы 5-метилпиразолохинолина **4a** с нумерацией атомов

1.384(2) и $C_{(7)}-C_{(9)}$ 1.385(2) Å оказываются удлиненными по сравнению с их средними значениями [9] 1.210, 1.366 и 1.326 Å, соответственно, а связи $C_{(6)}-C_{(7)}$ 1.433(2), $C_{(8)}-C_{(9)}$ 1.421(2) и $C_{(9)}-C_{(10)}$ 1.429(2) Å укороченными (средние значения 1.470, 1.455 и 1.455 Å соответственно).

В кристалле молекулы пиразолохинолина **4a** образуют димеры за счет сильной межмолекулярной водородной связи O–H...N. В свою очередь, димеры образуют стопки вдоль кристаллографического направления (1 0 0), связанные межмолекулярной водородной связью N–H...O.

Масс-спектры пиразолохинолинов **4a,b** в основном оказались схожими, хотя и наблюдаются некоторые индивидуальные особенности. Для 5-N-метилзамещенного производного **4a** характерно образование высоко устойчивого молекулярного иона с m/z 215 (100%). Деструкция молекулы начинается с элиминирования CO и только после этого наблюдается

Т а б л и ц а 1

Длины связей (l) в структуре пиразолохинолина **4a**

Связь	l , Å	Связь	l , Å
$O_{(1)}-C_{(10)}$	1.241(2)	$O_{(2)}-C_{(8)}$	1.331(1)
$N_{(1)}-C_{(10)}$	1.390(2)	$N_{(1)}-C_{(1)}$	1.409(2)
$N_{(1)}-C_{(11)}$	1.463(2)	$N_{(2)}-C_{(7)}$	1.342(2)
$N_{(2)}-N_{(3)}$	1.384(2)	$N_{(3)}-C_{(8)}$	1.329(2)
$C_{(1)}-C_{(6)}$	1.407(2)	$C_{(1)}-C_{(2)}$	1.411(2)
$C_{(2)}-C_{(3)}$	1.381(2)	$C_{(3)}-C_{(4)}$	1.393(2)
$C_{(4)}-C_{(5)}$	1.381(2)	$C_{(5)}-C_{(6)}$	1.400(2)
$C_{(6)}-C_{(7)}$	1.433(2)	$C_{(7)}-C_{(9)}$	1.385(2)
$C_{(8)}-C_{(9)}$	1.421(2)	$C_{(9)}-C_{(10)}$	1.429(2)

Валентные углы (ω) в структуре пиразолохинолина **4a**

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C ₍₁₀₎ -N ₍₁₎ -C ₍₁₎	123.7(1)	C ₍₁₀₎ -N ₍₁₎ -C ₍₁₁₎	117.1(1)
C ₍₁₎ -N ₍₁₎ -C ₍₁₁₎	119.2(1)	C ₍₇₎ -N ₍₂₎ -N ₍₃₎	110.8(1)
C ₍₈₎ -N ₍₃₎ -N ₍₂₎	105.7(1)	C ₍₆₎ -C ₍₁₎ -N ₍₁₎	121.2(1)
C ₍₆₎ -C ₍₁₎ -C ₍₂₎	118.2(1)	N ₍₁₎ -C ₍₁₎ -C ₍₂₎	120.6(1)
C ₍₃₎ -C ₍₂₎ -C ₍₁₎	120.1(1)	C ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₄₎	121.4(1)
C ₍₅₎ -C ₍₄₎ -C ₍₃₎	119.5(1)	C ₍₄₎ -C ₍₅₎ -C ₍₆₎	120.1(1)
C ₍₅₎ -C ₍₆₎ -C ₍₁₎	120.9(1)	C ₍₅₎ -C ₍₆₎ -C ₍₇₎	123.4(1)
C ₍₁₎ -C ₍₆₎ -C ₍₇₎	115.8(1)	N ₍₂₎ -C ₍₇₎ -C ₍₉₎	108.1(1)
N ₍₂₎ -C ₍₇₎ -C ₍₆₎	130.0(1)	C ₍₉₎ -C ₍₇₎ -C ₍₆₎	121.9(1)
N ₍₃₎ -C ₍₈₎ -O ₍₂₎	122.8(1)	N ₍₃₎ -C ₍₈₎ -C ₍₉₎	110.7(1)
O ₍₂₎ -C ₍₈₎ -C ₍₉₎	126.5(1)	C ₍₇₎ -C ₍₉₎ -C ₍₈₎	104.7(1)
C ₍₇₎ -C ₍₉₎ -C ₍₁₀₎	122.4(1)	C ₍₈₎ -C ₍₉₎ -C ₍₁₀₎	132.9(1)
O ₍₁₎ -C ₍₁₀₎ -N ₍₁₎	120.8(1)	O ₍₁₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₉₎	124.2(1)
N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₉₎	115.0(1)		

потеря N-метильного заместителя, причем интенсивность пиков всех осколочных ионов не превышает 13%. Фрагментация 5-этилпиразолохинолина **4b** проходит преимущественно по аналогичной схеме. Однако возможно и другое направление, отличающееся лишь тем, что начинается с элиминирования терминальной метильной группы.

Подводя итог данному исследованию, коротко остановимся на обсуждении предполагаемых альтернативных путей образования пиразолохинолинов **4a,b**. Первый из них базируется на том, что нуклеофильное замещение атома хлора в эфирах **1a,b** на *n*-толуолсульфонилгидразидный остаток в условиях изучаемой реакции, несомненно, происходит. В таком случае дальнейшие химические преобразования промежуточных β -N-гетерилзамещенных тозилгидразидов **2a,b** представляются хотя и возможными, но в значительной мере неожиданными. Основанием для такого заключения послужил тот факт, что, обычно β -N-гетерилгидразиды ароматических сульфокислот являются довольно устойчивыми соединениями. Для их разложения необходимы достаточно жесткие условия и обязательное присутствие щелочей [2, 3]. В нашем же примере тозилгидразиды **2a,b** (при условии, что они образуются) гидролизуются аномально легко и фактически в нейтральной среде, поскольку добавляемый эквивалент триэтиламина должен был бы связаться выделившимся хлористым водородом. Кроме того, механизм индуцируемого основаниями разложения арилсульфонилгидразинов, детально изученный на многочисленных примерах практически аналогичной реакции Макфейдиена–Стивенса [10], не включает в себя стадию образования замещенных гидразинов. Следовательно, формирование гидразинохинолинов **3a,b**, как синтетических предшественников пиразолохинолинов **4a,b**, можно

рассматривать только как результат гидролиза тозилгидразидов **2a,b** в нейтральных условиях. Здесь необходимо подчеркнуть, что образование гидразинохинолинов **3a,b** является, скорее всего, необходимым условием дальнейшей гетероциклизации. В противном случае, ее осуществление до удаления защитной группировки с учетом достаточно низкой реакционной способности этоксикарбонильных групп в этиловых эфирах 4-аминозамещенных 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [5–7] представляется маловероятным.

В основе второго возможного пути формирования пиразолохинолинов **4a,b** лежит предположение о том, что образование тозилгидразидов **2a,b** для этого вовсе не обязательно. Так, например, давно известна [2] способность *n*-толуолсульфонилгидразида при кипячении в этаноле медленно разлагаться до гидразина. Его последующее взаимодействие с 4-хлорэфирами **1a,b**, закономерно приводящее к гидразинохинолинам **3a,b** и далее к неизбежному замыканию пиразольного кольца, настолько очевидно и прогнозируемо, что не требует дополнительных объяснений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H пиразолохинолинов **4a,b** записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700 m/z , ионизация электронным ударом 70 эВ, прямой ввод. В работе использован коммерческий *n*-толуолсульфонилгидразид фирмы Aldrich.

3-Гидрокси-5-метил-1,5-дигидропиразоло[4,3-*c*]хинолин-4-он (4a). Раствор 2.65 г (0.01 моль) 4-хлорзамещенного эфира **1a**, 1.86 г (0.01 моль) *n*-толуолсульфонилгидразида и 1.4 мл (0.01 моль) триэтиламина в 30 мл этанола кипятят 15 ч. Реакционную смесь охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают холодным спиртом, сушат. Выход 1.63 г (76%). Т. пл. 353–355 °С (из ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.92 (1H, с, NH); 10.81 (1H, с, OH); 8.00 (1H, д, д, $J = 7.7$ и $J = 1.4$, H-9); 7.56 (1H, т, д, $J = 7.6$ и $J = 1.4$, H-7); 7.46 (1H, д, $J = 8.7$, H-6); 7.27 (1H, т, д, $J = 7.5$ и $J = 1.4$, H-8); 3.54 (3H, с, CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 215 [M]⁺ (100), 187 [M–CO]⁺ (5), 172 [M–CO–CH₃]⁺ (5), 158 [M–CO–CHO]⁺ (13). Найдено, %: С 61.48; Н 4.35; N 19.46. С₁₁H₉N₃O₂. Вычислено, %: С 61.39; Н 4.22; N 19.52.

3-Гидрокси-5-этил-1,5-дигидропиразоло[4,3-*c*]хинолин-4-он (4b) получают по методике синтеза пиразолохинолина **4a**. Выход 1.67 г (73%). Т. пл. 336–338 °С (из ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.92 (1H, с, NH); 10.67 (1H, с, OH); 8.02 (1H, д, $J = 7.5$, H-9); 7.57–7.49 (2H, м, H-6,7); 7.26 (1H, т, $J = 7.0$, H-8); 4.23 (2H, к, $J = 7.0$, NCH₂); 1.16 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 [M]⁺ (100), 214 [M–CH₃]⁺ (29), 201 [M–CO]⁺ (50), 186 [M–CH₃–CO]⁺ (8), 172 [M–CO–CHO]⁺ (16), 157 [M–CH₃–CO–CHO]⁺ (9). Найдено, %: С 62.93; Н 4.77; N 18.28. С₁₂H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: С 62.87; Н 4.84; N 18.33.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы пиразолохинолина **4a** моноклинные (из ДМФА), при –173 °С: $a = 6.954(1)$, $b = 10.634(1)$, $c = 13.236(5)$ Å, $\beta = 101.11(2)^\circ$, $V = 960.4(4)$ Å³, $M_r = 215.21$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/n$, $d_{\text{выч}} = 1.488$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.107$ мм^{–1}, $F(000) = 448$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 5646 отражений (2170 независимых, $R_{\text{int}} = 0.019$) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 55^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [11]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.092$ по 2160 отражениям ($R_1 = 0.035$ по 1571 отражению с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.993$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC 650 597. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1 и 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, В. Н. Кравченко, *ХГС*, 78 (2008).
2. Л. Физер, М. Физер, *Реагенты для органического синтеза*, Мир, Москва, 1970, т. 3, с. 359.
3. G. Berecz, J. Reiter, J. Csaszar, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 1199 (1999).
4. И. В. Украинец, А. А. Ткач, В. В. Кравцова, А. В. Туров, *ХГС*, 1799 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1525 (2007)].
5. П. А. Безуглый, И. В. Украинец, Н. Скаиф, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Фармаком*, № 3, 23 (2003).
6. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. А. Джарадат, *ХГС*, 386 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 343 (2006)].
7. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. А. Джарадат, *ХГС*, 542 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 475 (2006)].
8. Ю. В. Зефилов, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
9. Н.-В. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, 741.
10. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1982, т. 2, с. 717.
11. 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 22.03.2007

^aДальневосточный государственный медицинский
университет, Хабаровск 680000, Россия