

И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова,
О. В. Шишкин^а

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

94*. УЛУЧШЕННЫЙ СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 1-ГИДРОКСИ-3-ОКСО-5,6-ДИГИДРО-3Н-ПИРРОЛО[3,2,1-*i,j*]ХИНОЛИН- 2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Предложен модифицированный метод получения и очистки, а также изучены особенности пространственного строения этилового эфира 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*i,j*]хинолин-2-карбоновой кислоты.

Ключевые слова: гетероциклические производные трикарбонилметана, этиловые эфиры 4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот, РСА.

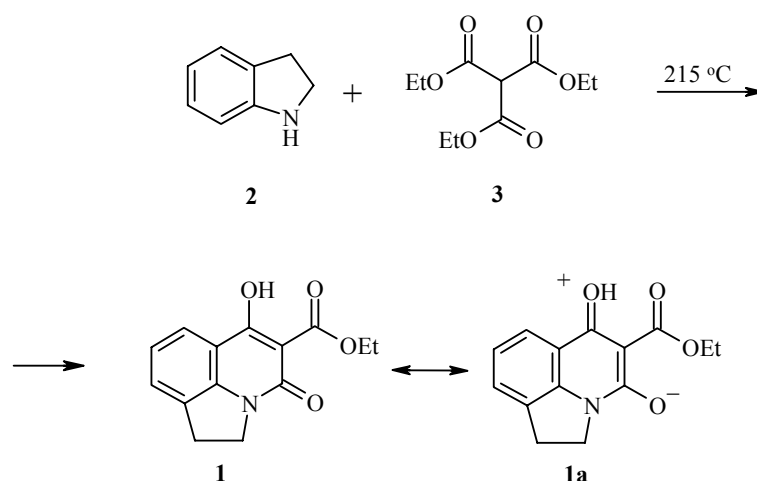
Сложные эфиры 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот проявляют интересные фармакологические свойства [2–4] и, кроме того, широко используются для получения соответствующих алкил-, арил- и гетериламидов, гидразидов, а также разнообразных гетарилзамещенных хинолин-2-онов, обладающих антиуреидной [5], противовоспалительной [6], местноанестезирующей [7], антинефритной [8], противотуберкулезной [9], гербицидной [10], противоопухолевой [11] и другими видами биологической активности.

На сегодняшний день известно несколько способов синтеза таких соединений. Однако в препаративных целях чаще всего применяются только некоторые из них, предполагающие взаимодействие алкилантрацилатов [12], изатовых ангидридов [13, 14] или 2-карбалкоксофенилизотиоцианатов [15] с производными малоновой кислоты. Последующая катализируемая основаниями гетероциклизация приводит к эфирам 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. В целом эти методы хорошо изучены, дают прекрасные выходы и ограничиваются лишь доступностью соответствующих антрацилатов.

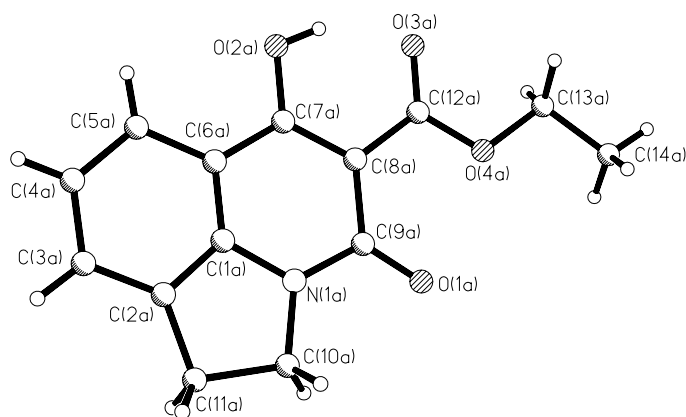
Сравнительно недавно был предложен новый вариант сборки 4-гидрокси-3-карбалкоксо-2-оксохинолиновых систем, основанный на взаимодействии триалкилметантрикарбоксилатов с N-замещенными анилинами, в том числе и циклическими. В качестве примера можно привести синтез этилового эфира 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*i,j*]хинолин-2-карбоновой кислоты (**1**), заключающийся в конденсации индолина **2** с триэтиловым эфиром метантрикарбоновой кислоты (**3**) [16]. Преимуществом

* Сообщение 93 см. [1].

данного метода является одностадийность, а также возможность в некоторых случаях успешно синтезировать целевые соединения, трудно получаемые другими способами. К сожалению, он не лишен и недостатков, наиболее существенным из которых является образование побочных продуктов – ациклических метантри-N-R-карбоксамидов. Для подавления этой нежелательной реакции используется двойной [16], а то и тройной [14] избыток триэтилметантрикарбоксилата, что снижает эффективность метода в целом. Вместе с тем, незначительная модификация методики проведения эксперимента позволяет получать высокие выходы и высокую степень чистоты конечных продуктов и при эквимольном соотношении реагентов, что достигается в результате постепенного прибавления аминного компонента (например, индолина **2**) в нагретый до 215 °С триэтилметантрикарбоксилат (**3**). Это обеспечивает постоянный избыток последнего в реакционной смеси и, следовательно, предотвращает нежелательное образование триамидов. По завершении реакции образовавшееся соединения **1** целесообразно очищать в виде натриевой соли. Для этого реакционную смесь обрабатывают водным раствором Na₂CO₃, чистят углем и после подкисления выделяют эфир **1** в виде бесцветного кристаллического вещества. В противном случае продукт имеет желтую окраску даже после многократной кристаллизации.



По данным РСА, в симметрически независимой части элементарной ячейки эфира **1** находятся две молекулы (**A** и **B**), различающиеся некоторыми особенностями строения. Все неводородные атомы молекулы **A**, за исключением атомов C_(11A) и C_(14A), лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å (рисунок). Атомы C_(11A) и C_(14A) отклоняются от среднеквадратичной плоскости остальных неводородных атомов на –0.08 и 0.25 Å соответственно. В молекуле **B** только атом C_(11B) отклоняется от среднеквадратичной плоскости всех остальных неводородных атомов (точность 0.02 Å) на –0.11 Å.



Строение молекулы эфира **1** с нумерацией атомов

В молекуле **A** связь $C_{(7)}-C_{(8)}$ 1.414(7) Å удлинена по сравнению с ее средним значением 1.326 Å [17]. Это можно было бы объяснить существенным вкладом в геометрию молекулы резонансной структуры с двоевязанным характером связи $C_{(7)}-O_{(2)}$ вследствие образования достаточно сильной внутримолекулярной водородной связи $O_{(2)}-H_{(20)}\dots O_{(3)}$ ($H\dots O$ 1.76 Å, $O-H\dots O$ 149°). Однако другие связи во фрагменте $O_{(3)}-C_{(12)}-C_{(8)}-C_{(7)}-O_{(2)}$ остаются в пределах их обычных значений (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Длины связей (*l*) в структуре эфира **1**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N _(1A) -C _(9A)	1.390(6)	N _(1A) -C _(1A)	1.393(6)
N _(1A) -C _(10A)	1.446(7)	O _(1A) -C _(9A)	1.222(6)
O _(2A) -C _(7A)	1.330(7)	O _(3A) -C _(12A)	1.206(6)
O _(4A) -C _(12A)	1.353(5)	O _(4A) -C _(13A)	1.480(6)
C _(1A) -C _(6A)	1.353(8)	C _(1A) -C _(2A)	1.359(7)
C _(2A) -C _(3A)	1.400(8)	C _(2A) -C _(11A)	1.498(9)
C _(3A) -C _(4A)	1.38 (1)	C _(4A) -C _(5A)	1.401(9)
C _(5A) -C _(6A)	1.425(7)	C _(6A) -C _(7A)	1.414(7)
C _(7A) -C _(8A)	1.414(7)	C _(8A) -C _(12A)	1.479(7)
C _(8A) -C _(9A)	1.485(7)	C _(10A) -C _(11A)	1.563(6)
C _(13A) -C _(14A)	1.484(9)	N _(1B) -C _(9B)	1.373(7)
N _(1B) -C _(1B)	1.374(7)	N _(1B) -C _(10B)	1.470(7)
O _(1B) -C _(9B)	1.249(7)	O _(2B) -C _(7B)	1.304(6)
O _(3B) -C _(12B)	1.214(7)	O _(4B) -C _(12B)	1.331(6)
O _(4B) -C _(13B)	1.438(6)	C _(1B) -C _(6B)	1.404(8)
C _(1B) -C _(2B)	1.405(8)	C _(2B) -C _(3B)	1.415(8)
C _(2B) -C _(11B)	1.494(9)	C _(3B) -C _(4B)	1.35 (1)
C _(4B) -C _(5B)	1.41 (1)	C _(5B) -C _(6B)	1.443(8)
C _(6B) -C _(7B)	1.424(8)	C _(7B) -C _(8B)	1.404(8)
C _(8B) -C _(9B)	1.432(8)	C _(8B) -C _(12B)	1.507(8)
C _(10B) -C _(11B)	1.534(7)	C _(13B) -C _(14B)	1.519(9)

Валентные углы (ω) в структуре эфира **1**

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C _(9A) -N _(1A) -C _(1A)	123.5(4)	C _(9A) -N _(1A) -C _(10A)	124.3(4)
C _(1A) -N _(1A) -C _(10A)	112.1(4)	C _(12A) -O _(4A) -C _(13A)	114.7(4)
C _(6A) -C _(1A) -C _(2A)	127.0(5)	C _(6A) -C _(1A) -N _(1A)	124.0(5)
C _(2A) -C _(1A) -N _(1A)	109.0(5)	C _(1A) -C _(2A) -C _(3A)	116.8(6)
C _(1A) -C _(2A) -C _(11A)	112.1(5)	C _(3A) -C _(2A) -C _(11A)	131.1(6)
C _(4A) -C _(3A) -C _(2A)	118.5(6)	C _(3A) -C _(4A) -C _(5A)	123.9(5)
C _(4A) -C _(5A) -C _(6A)	116.6(6)	C _(1A) -C _(6A) -C _(7A)	116.2(5)
C _(1A) -C _(6A) -C _(5A)	117.2(5)	C _(7A) -C _(6A) -C _(5A)	126.6(5)
O _(2A) -C _(7A) -C _(6A)	117.1(5)	O _(2A) -C _(7A) -C _(8A)	120.7(5)
C _(6A) -C _(7A) -C _(8A)	122.2(6)	C _(7A) -C _(8A) -C _(12A)	116.8(5)
C _(7A) -C _(8A) -C _(9A)	120.3(5)	C _(12A) -C _(8A) -C _(9A)	122.8(5)
O _(1A) -C _(9A) -N _(1A)	120.4(4)	O _(1A) -C _(9A) -C _(8A)	125.9(4)
N _(1A) -C _(9A) -C _(8A)	113.7(4)	N _(1A) -C _(10A) -C _(11A)	104.3(4)
C _(2A) -C _(11A) -C _(10A)	102.0(4)	O _(3A) -C _(12A) -O _(4A)	122.2(4)
O _(3A) -C _(12A) -C _(8A)	123.9(4)	O _(4A) -C _(12A) -C _(8A)	113.8(5)
O _(4A) -C _(13A) -C _(14A)	105.7(7)	C _(9B) -N _(1B) -C _(1B)	121.8(4)
C _(9B) -N _(1B) -C _(10B)	128.1(5)	C _(1B) -N _(1B) -C _(10B)	110.0(4)
C _(12B) -O _(4B) -C _(13B)	114.5(4)	N _(1B) -C _(1B) -C _(6B)	123.7(5)
N _(1B) -C _(1B) -C _(2B)	110.4(4)	C _(6B) -C _(1B) -C _(2B)	125.9(5)
C _(1B) -C _(2B) -C _(3B)	114.5(6)	C _(1B) -C _(2B) -C _(11B)	110.0(5)
C _(3B) -C _(2B) -C _(11B)	135.4(6)	C _(4B) -C _(3B) -C _(2B)	121.3(6)
C _(3B) -C _(4B) -C _(5B)	125.0(6)	C _(4B) -C _(5B) -C _(6B)	116.1(7)
C _(1B) -C _(6B) -C _(7B)	116.7(5)	C _(1B) -C _(6B) -C _(5B)	117.2(6)
C _(7B) -C _(6B) -C _(5B)	126.1(6)	O _(2B) -C _(7B) -C _(8B)	125.7(5)
O _(2B) -C _(7B) -C _(6B)	116.0(5)	C _(8B) -C _(7B) -C _(6B)	118.3(5)
C _(7B) -C _(8B) -C _(9B)	123.7(5)	C _(7B) -C _(8B) -C _(12B)	113.1(5)
C _(9B) -C _(8B) -C _(12B)	123.1(5)	O _(1B) -C _(9B) -N _(1B)	116.8(5)
O _(1B) -C _(9B) -C _(8B)	127.4(5)	N _(1B) -C _(9B) -C _(8B)	115.8(5)
N _(1B) -C _(10B) -C _(11B)	105.9(5)	C _(2B) -C _(11B) -C _(10B)	103.0(5)
O _(3B) -C _(12B) -O _(4B)	121.0(5)	O _(3B) -C _(12B) -C _(8B)	124.5(5)
O _(4B) -C _(12B) -C _(8B)	114.2(5)	O _(4B) -C _(13B) -C _(14B)	107.1(5)

Анализ длин связей в молекуле **B** [связи O₍₁₎-C₍₉₎ 1.249(7) и C₍₇₎-C₍₈₎ 1.404(8) Å удлинены (средние значения 1.210 и 1.326 Å), а связи O₍₂₎-C₍₇₎ 1.304(6) и C₍₈₎-C₍₉₎ 1.432(8) Å укорочены (средние значения 1.333 и 1.464 Å)] позволяет предположить, что геометрия молекулы эфира **1** описывается как резонансный гибрид двух канонических структур: **1** ↔ **1a** (схема). Это подтверждается также достаточно слабым характером внутримолекулярной водородной связи в молекуле **B** O₍₂₎-H₍₂₀₎...O₍₃₎ (H...O 1.94 Å, O-H...O 126°), что исключает возможность переноса протона с 4-оксигруппы на карбонильный атом O₍₃₎.

Между молекулами **A** и **B** обнаружены укороченные межмолекулярные контакты H_(11C)...C_(9A) (x, y, z) 2.78 (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 [18]), H_(10B)...C_(3B) (x, y, z) 2.84 Å.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В синтезе эфира **1** использованы коммерческие индолин и триэтилметантрикарбонилат фирмы Fluka. Спектр ЯМР ^1H записан на приборе Bruker WM-360 (360 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС.

Этиловый эфир 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*i*,*j*]хинолин-2-карбоновой кислоты (1). В 21.1 мл (0.1 моль) триэтилметантрикарбонилата (**3**), нагретого до 215 °С, при перемешивании каплями прибавляют 11.2 мл (0.1 моль) индолина **2** так, чтобы температура реакционной смеси поддерживалась в пределах ± 5 °С от начальной. Выделяющийся в процессе реакции этанол отгоняют через подходящий дефлегматор. После прибавления всего индолина реакционную смесь выдерживают 10–15 мин при той же температуре, после чего охлаждают. Прибавляют 300 мл 10% водного раствора Na_2CO_3 и нагревают до 70–80 °С. Полученный раствор натриевой соли эфира **1** чистят углем, фильтруют. После охлаждения фильтрат подкисляют разбавленной, 1:1, HCl до pH 4.5–5. Осадок эфира **1** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 22.5 г (87%). Т. пл. 140–142 °С (гептан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 13.96 (1H, с, OH); 7.65 (1H, д, *J* = 7.9, H-9); 7.41 (1H, д, *J* = 7.6, H-7); 7.08 (1H, т, *J* = 7.4, H-8); 4.42 (2H, к, *J* = 7.1, OCH_2); 4.26 (2H, т, *J* = 8.1, NCH_2); 3.37 (2H, т, *J* = 8.1, NCH_2CH_2); 1.43 (3H, т, *J* = 7.1, OCH_2CH_3).

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы эфира **1** моноклинные. При 20 °С $a = 7.887(3)$, $b = 13.690(5)$, $c = 11.124(4)$ Å, $V = 1188.1(8)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1.449$ г/см³, пространственная группа $P2_1$, $M_r = 259.25$, $Z = 4$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.107$ мм⁻¹, $F(000) = 544$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 2069 отражений (1921 независимых, $R_{\text{int}} = 0.029$) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC ($\lambda\text{MoK}\alpha$, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$). Для улучшения качества массива отражений проведен профильный анализ с использованием программы PROFIT [19].

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELX97 [20]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездника" с $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$ ($n = 1.5$ для метильной и гидроксильной групп и 1.2 для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.173$ по 1921 отражениям ($R_1 = 0.064$ по 1376 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.002$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент № CCDC 257523). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1, 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. А. Джарадат, *XTC*, 542 (2006).
2. P. Molnar, S. L. Erdo, *Eur. J. Pharmacol.*, **311**, 311 (1996).
3. C. A. Hicks, M. A. Ward, N. Ragumoorthy, S. J. Ambler, C. P. Dell, D. Dobson, M. J. O' Neill, *Brain. Res.*, **819**, 65 (1999).
4. M. Rowley, J. J. Kulagowski, A. P. Watt, D. Rathbone, G. I. Stevenson, R. W. Carling, R. Baker, G. R. Marshall, J. A. Kemp, A. C. Foster, S. Grimwood, R. Hargreaves, C. Hurley, K. L. Saywell, M. D. Tricklebank, P. D. Leeson, *J. Med. Chem.*, **40**, 4053 (1997).
5. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, О. В. Горохова, В. И. Трескач, А. В. Туров, *XTC*, 105 (1993).
6. 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).
7. I. V. Ukrayinecz, P. A. Bezuhliy, US Pat. 6340692 (2002). <http://ep.espacenet.com>
8. K. Tsuji, G. W. Spears, K. Nakamura, T. Tojo, N. Seki, A. Sugiyama, M. Matsuo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, issue 1, 85 (2002).
9. I. В. Українець, С. А. Ель Каяль, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Т. В. Алексеева, *Вісник фармації*, № 1(37), 12 (2004). [И. В. Украинец, С. А. Эль Каяль, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Т. В. Алексеева, *Вестник фармации*, № 1(37), 12 (2004)].
10. T. Kappe, C. Nuebling, K.-O. Westphalen, U. Kardorff, W. Deyn, M. Gerber, H. Walter, DE Pat. 4138820 (1993). <http://ep.espacenet.com>

11. S. R. Khan, A. Mhaka, R. Pili, J. T. Isaacs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 451 (2001).
12. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, О. А. Евтифеева, *XTC*, 958 (1994).
13. H. Hayashi, Y. Miwa, S. Ichikawa, N. Yoda, I. Miki, A. Ishii, M. Kono, T. Yasuzawa, F. Suzuki, *J. Med. Chem.*, **36**, 617 (1993).
14. S. Jönsson, G. Andersson, T. Fex, T. Fristedt, G. Hedlund, K. Jansson, L. Abramo, I. Fritzson, O. Pekarski, A. Runström, H. Sandin, I. Thuveesson, A. Björk, *J. Med. Chem.*, **47**, 2075 (2004).
15. M. Rowley, P. D. Leeson, G. I. Stevenson, A. M. Moseley, I. Stansfield, I. Sanderson, L. Robinson, R. Baker, J. A. Kemp, G. R. Marshall, A. C. Foster, S. Grimwood, M. D. Tricklebank, K. L. Saywell, *J. Med. Chem.*, **36**, 3386 (1993).
16. A. Kutyrev, T. Kappe, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 969 (1997).
17. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Struct. Correl.*, VCH, Weinheim, 1994, **2**, 741.
18. Ю. В. Зефиоров, П. М. Зоркий, *Успехи химии*, **58**, 713 (1989).
19. В. А. Стрельцов, В. Е. Заводник, *Кристаллография*, **34**, 1369 (1989).
20. G. M. Sheldrick, *SHELX97. PC Version. A System of Computer Programs for the Crystal Structure Solution and Refinement*. Rev. 2 (1998).

Національний фармацевтичний
університет,
Харьков 61002, Україна
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило в редакцію 08.11.2004

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