

УДК 54.057:547.272:547.831.9

НОВЫЙ СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 1-ФЕНИЛ-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

И.В.Украинец, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко, В.Б.Рыбаков*, В.В.Чернышев*

Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: press@ukrffa.kharkov.ua

*Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова

Ключевые слова: 4-гидроксихинолон-2; карбостирил; рентгеноструктурный анализ

Предложен одностадийный способ получения этилового эфира 1-фенил-2-оксо-4-гидрокси-хинолин-3-карбоновой кислоты, основанный на взаимодействии дифениламина с триэтилметантикарбоксилатом. Проведенное рентгеноструктурное исследование позволило однозначно установить, что в указанной структуре хинолоновый и N-фенильный фрагменты взаимноперпендикулярны.

NEW SYNTHESIS AND THE STRUCTURE OF ETHYL 1-PHENYL-2-OXO-4-HYDROXYQUINOLINE-3-CARBOXYLATE

I.V.Ukrainets, O.V.Gorokhova, L.V.Sidorenko, V.B.Rybakov, V.V.Chernyshev

One-step method for obtaining ethyl 1-phenyl-2-oxo-4-hydroxyquinoline-3-carboxylate based on the interaction of diphenylamine with triethyl methanetricarboxylate has been suggested. The X-ray diffraction research performed allowed to prove undoubtedly that the quinolone and N-phenyl fragments in the structure given are mutually perpendicular.

НОВИЙ СИНТЕЗ І БУДОВА ЕТИЛОВОГО ЕФІРУ 1-ФЕНІЛ-2-ОКСО-4-ГІДРОКСИХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТІ

І.В.Українець, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко, В.Б.Рибаков, В.В.Чернишев

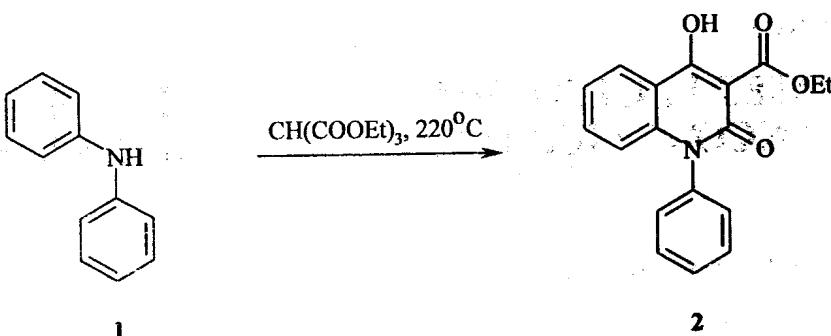
Запропоновано одностадійний спосіб одержання етилового ефіру 1-феніл-2-оксо-4-гідрокси-хінолін-3-карбонової кислоти, заснований на взаємодії дифеніламіну з триетилметантикарбоксилатом. Проведене рентгеноструктурне дослідження дозволило однозначно встановити, що в зазначеній структурі хінолоновий та N-фенільний фрагменти взаємоперпендикулярні.

Традиционный и хорошо изученный метод получения 1-N-арилзамещенных 3-карбэтокси-2-оксо-4-гидроксихинолинов, представляющих интерес как основа в синтезе биологически активных веществ широкого спектра действия, заключается в ацилировании низших алкиловых эфиров N-фенилантраниловых кислот этоксималонилхлоридом с последующей циклизацией образующихся анилидов под влиянием основных катализаторов [1, 2]. В данном исследовании нами показано, что возможен и другой путь сборки таких молекулярных систем — одностадийный, в частности, реакцией дифениламина (1) с триэтилметантикарбоксилатом. Чтобы подавить нежелательное образование ди- и тризамещенных амидов метантикарбоновой кислоты, в реакциях такого типа, как правило, используется достаточно большой (как минимум двойной [3, 4]) избыток триэтилметантикарбоксилата, что существенно снижает эффективность метода в целом. Вместе с тем, незначительная модификация методики проведения эксперимента позволяет добиваться вы-

соких выходов и чистоты конечных продуктов и при обычном (т.е. 10%-ном) избытке ацилирующего агента. Достигается такой эффект в результате постепенного прибавления дифениламина в нагретый до 220°C триэтилметантикарбоксилат, что обеспечивает постоянный избыток последнего в реакционной смеси и, следовательно, предотвращает образование ди- и триамидов (схема).

На основании детального анализа спектров ПМР этилового эфира 1-фенил-2-оксо-4-гидрокси-хинолин-3-карбоновой кислоты (2) и модельных соединений нами ранее был сделан вывод о том, что в данной структуре реализуется взаимноперпендикулярная ориентация плоскостей гетероциклического фрагмента и N-арильного заместителя [1].

По данным проведенного рентгеноструктурного анализа в элементарной ячейке этилового эфира 1-фенил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (2) содержится две кристаллографически независимые молекулы (A и B), геометрические параметры (длины связей и валентные углы) которых практически равны в пределах



Схема

стандартных отклонений. Гетероциклический бициклик N₍₁₎: C₍₁₀₎ в обеих молекулах плоский с точностью до 0,028(3) и 0,018(3) Å для молекул А и В. Фенильные фрагменты молекул C₍₁₁₎:C₍₁₆₎ также плоские с точностью до 0,008(3) и 0,004(3) Å для молекул А и В соответственно и практически перпендикулярны гетероциклическому бициклу, т.е. между ними двугранные углы 87,1(1)°, что подтверждает заключение, сделанное на основании спектров ПМР.

В структуре эфира 2 связи C(17)-O(17) 1,221(4) Å (A), 1,230(4) Å (B) и C(3)-C(4) 1,374(5) Å (A),

Таблица 1

Длины связей (\AA) в структуре эфира 2

Связь		Связь	
N(1A)-C(2A)	1,387(4)	N(1A)-C(10A)	1,400(4)
N(1A)-C(11A)	1,453(4)	O(2A)-C(2A)	1,217(4)
C(2A)-C(3A)	1,466(4)	C(3A)-C(4A)	1,374(5)
C(3A)-C(17A)	1,456(5)	C(4A)-O(4A)	1,328(4)
C(4A)-C(5A)	1,420(5)	C(5A)-C(10A)	1,398(4)
C(5A)-C(6A)	1,420(5)	C(6A)-C(7A)	1,348(7)
C(7A)-C(8A)	1,377(7)	C(8A)-C(9A)	1,374(5)
C(9A)-C(10A)	1,387(5)	C(11A)-C(16A)	1,364(5)
C(11A)-C(12A)	1,368(5)	C(12A)-C(13A)	1,380(5)
C(13A)-C(14A)	1,349(6)	C(14A)-C(15A)	1,359(6)
C(15A)-C(16A)	1,386(5)	C(17A)-O(17A)	1,221(4)
C(17A)-O(18A)	1,312(4)	O(18A)-C(19A)	1,449(5)
C(19A)-C(20A)	1,40(1)	N(1B)-C(2B)	1,385(4)
N(1B)-C(10B)	1,400(4)	N(1B)-C(11B)	1,445(4)
C(2B)-O(2B)	1,220(4)	C(2B)-C(3B)	1,469(4)
C(3B)-C(4B)	1,387(5)	C(3B)-C(17B)	1,442(5)
C(4B)-O(4B)	1,333(4)	C(4B)-C(5B)	1,412(5)
C(5B)-C(10B)	1,399(4)	C(5B)-C(6B)	1,427(5)
C(6B)-C(7B)	1,352(6)	C(7B)-C(8B)	1,368(6)
C(8B)-C(9B)	1,388(5)	C(9B)-C(10B)	1,387(5)
C(11B)-C(12B)	1,367(5)	C(11B)-C(16B)	1,370(5)
C(12B)-C(13B)	1,375(5)	C(13B)-C(14B)	1,363(6)
C(14B)-C(15B)	1,366(6)	C(15B)-C(16B)	1,371(5)
C(17B)-O(17B)	1,230(4)	C(17B)-O(18B)	1,307(5)
O(18B)-C(19B)	1,460(6)	C(19B)-C(20B)	1,41(1)

Таблица 2

Валентные углы (град.) в структуре эфира 2

Валентные углы	ω	Валентные углы	ω
C(2A)-N(1A)-C(10A)	124,4(3)	C(2A)-N(1A)-C(11A)	116,3(2)
C(10A)-N(1A)-C(11A)	119,3(3)	O(2A)-C(2A)-N(1A)	119,0(3)
O(2A)-C(2A)-C(3A)	125,0(3)	N(1A)-C(2A)-C(3A)	116,0(3)
C(4A)-C(3A)-C(17A)	117,9(3)	C(4A)-C(3A)-C(2A)	120,0(3)
C(17A)-C(3A)-C(2A)	122,1(3)	O(4A)-C(4A)-C(3A)	122,9(4)
O(4A)-C(4A)-C(5A)	115,4(4)	C(3A)-C(4A)-C(5A)	121,7(3)
C(10A)-C(5A)-C(4A)	119,2(3)	C(10A)-C(5A)-C(6A)	117,9(4)
C(4A)-C(5A)-C(6A)	122,9(4)	C(7A)-C(6A)-C(5A)	121,2(4)
C(6A)-C(7A)-C(8A)	120,3(4)	C(9A)-C(8A)-C(7A)	120,4(5)
C(8A)-C(9A)-C(10A)	120,4(4)	C(9A)-C(10A)-C(5A)	119,8(3)
C(9A)-C(10A)-N(1A)	121,6(3)	C(5A)-C(10A)-N(1A)	118,7(3)
C(16A)-C(11A)-C(12A)	120,9(3)	C(16A)-C(11A)-N(1A)	120,4(3)
C(12A)-C(11A)-N(1A)	118,7(3)	C(11A)-C(12A)-C(13A)	118,8(4)
C(14A)-C(13A)-C(12A)	121,0(5)	C(13A)-C(14A)-C(15A)	120,0(4)
C(14A)-C(15A)-C(16A)	120,3(4)	C(11A)-C(16A)-C(15A)	119,0(4)
O(17A)-C(17A)-O(18A)	120,4(4)	O(17A)-C(17A)-C(3A)	123,2(4)
O(18A)-C(17A)-C(3A)	116,4(3)	C(17A)-O(18A)-C(19A)	116,8(4)
C(20A)-C(19A)-O(18A)	106,4(5)	C(2B)-N(1B)-C(10B)	124,2(3)
C(2B)-N(1B)-C(11B)	116,5(2)	C(10B)-N(1B)-C(11B)	119,3(3)
O(2B)-C(2B)-N(1B)	119,1(3)	O(2B)-C(2B)-C(3B)	124,0(3)
N(1B)-C(2B)-C(3B)	116,8(3)	C(4B)-C(3B)-C(17B)	118,6(3)
C(4B)-C(3B)-C(2B)	118,5(3)	C(17B)-C(3B)-C(2B)	122,9(3)
O(4B)-C(4B)-C(3B)	121,5(4)	O(4B)-C(4B)-C(5B)	115,8(4)
C(3B)-C(4B)-C(5B)	122,7(3)	C(10B)-C(5B)-C(4B)	119,0(3)
C(10B)-C(5B)-C(6B)	117,7(4)	C(4B)-C(5B)-C(6B)	123,4(4)
C(7B)-C(6B)-C(5B)	121,6(4)	C(6B)-C(7B)-C(8B)	119,8(4)
C(7B)-C(8B)-C(9B)	120,9(5)	C(10B)-C(9B)-C(8B)	120,0(4)
C(9B)-C(10B)-C(5B)	119,9(3)	C(9B)-C(10B)-N(1B)	121,3(3)
C(5B)-C(10B)-N(1B)	118,7(3)	C(12B)-C(11B)-C(16B)	120,4(3)
C(12B)-C(11B)-N(1B)	120,6(3)	C(16B)-C(11B)-N(1B)	119,0(3)
C(11B)-C(12B)-C(13B)	119,6(4)	C(14B)-C(13B)-C(12B)	119,9(4)
C(13B)-C(14B)-C(15B)	120,4(4)	C(16B)-C(15B)-C(14B)	119,9(4)
C(15B)-C(16B)-C(11B)	119,8(4)	O(17B)-C(17B)-O(18B)	120,7(4)
O(17B)-C(17B)-C(3B)	122,8(4)	O(18B)-C(17B)-C(3B)	116,4(3)
C(17B)-O(18B)-C(19B)	116,8(4)	C(20B)-C(19B)-O(18B)	106,7(6)

Таблиця 3

Межмолекулярные контакты в структуре исследованного эфира 2*

D-H	d (D-H)	d (H...A)	d (D...A)	ϕ (DHA)	A (Симметрическая операция)
O(4A)-H(4A)	0,84(5)	1,73(5)	2,518(6)	155(4)	O(17A) (x, y, z)
O(4B)-H(4B)	0,86(5)	1,73(5)	2,506(5)	148(5)	O(17B) (x, y, z)
C(6A)-H(6A)	1,01(4)	2,32(6)	2,761(9)	105(3)	O(4A) (x, y, z)
C(6B)-H(6B)	0,97(4)	2,26(4)	2,776(6)	113(3)	O(4B) (x, y, z)
C(6A)-H(6A)	1,01(4)	2,70(5)	3,473(5)	134(3)	O(4B) (x-1, y-1, z-1)
C(6B)-H(6B)	0,97(4)	2,79(4)	3,467(5)	128(3)	O(4A) (x+1, y+1, z+1)
C(7A)-H(7A)	0,85(6)	2,77(5)	3,562(6)	157(4)	O(2B) (1-x, 1-y, -z)
C(7B)-H(7B)	0,96(5)	2,71(5)	3,556(5)	148(4)	O(2A) (1-x, 1-y, 1-z)

* D – атом-донор; A – атом-акцептор; H – атом водорода; d – расстояние в Å, ϕ – угол в град.

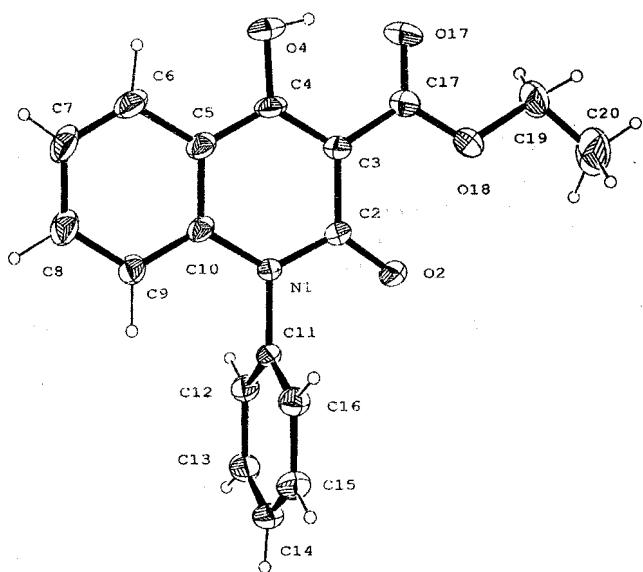


Рис. Расположение атомов в молекуле эфира 2 и их нумерация. Эллипсоиды тепловых колебаний представлены с вероятностью 20%.

1,387(5) Å (B) удлинены (средние значения 1,202, 1,363 Å [5]), а связи C(3)-C(17) 1,456(5) Å (A), 1,442(5) Å (B) и O(18)-C(19) 1,312(4) Å (A), 1,307(5) Å (B) укорочены по сравнению со средними значениями 1,488 и 1,333 Å.

Сложноэфирная группа почти копланарна плоскости дигидрохинолинового цикла (торсионные углы C(4)-C(3)-C(17)-O(17)-5,6° A, -6,7° B, C(20)-C(19)-O(18)-C(17) 176,6° A, 175,4° B). Такая ориентация заместителя стабилизирована внутримолекулярной водородной связью O(4)-H(4)...O(17), параметры которой приведены в табл. 3. Там же систематизированы и другие межмолекулярные контакты с участием атомов С, О и Н.

Экспериментальная часть

Спектр ПМР эфира 2 записан на приборе Varian Mercury-VX-200 в растворе ДМСО-D₆, рабочая частота – 199,97 МГц, внутренний стандарт – ТМС.

Этиловый эфир 1-фенил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (2). К нагретым до

220°C 2,31 мл (0,011 Моль) триэтилметантрикарбоксилата при перемешивании в течение 30 мин небольшими порциями прибавляют 1,69 г (0,01 Моль) дифениламина, предоставляя возможность выделяющемуся этиловому спирту свободно отгоняться из реакционной смеси. Охлаждают, после чего прибавляют 30 мл 10%-ного водного раствора Na₂CO₃, нагревают до кипения, чистят углем и фильтруют. Фильтрат подкисляют HCl до pH 3,5. Выделившийся осадок эфира 2 отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход составляет 2,25 г (73%). Т.пл. – 178-180°C (этанол). Спектр ПМР: 13,36 (1Н, с, OH); 8,04 (1Н, д.д., H-5); 7,62-7,44 (4Н, м, H-7 + H-2',4',6'); 7,32-7,21 (3Н, м, H-6 + H-3',5'); 6,47 (1Н, д, H-8); 4,31 (2Н, к, OCH₂); 1,29 м.д. (3Н, т, CH₃).

Смешанная проба с образцом эфира 2, полученным по методике работы [1], не дает депрессии температуры плавления, их спектры ПМР идентичны.

Рентгеноструктурное исследование эфира 2 проведено на автоматическом монокристальном дифрактометре CAD4 [6] на излучении Mo K α (графитовый монохроматор, ω -сканирование). Параметры элементарной ячейки определяли и уточняли в интервале углов $15^\circ < \Theta < 18^\circ$ по 25 рефлексам. Кристаллы изученного соединения относятся к триклинной сингонии (пространственная группа P1) с параметрами элементарной ячейки: $a = 9,292(2)$, $b = 11,225(3)$, $c = 17,347(4)$ Å, $\alpha = 107,84(2)$, $\beta = 90,01(2)$, $\gamma = 114,43(2)$ °, $V = 1551,2(7)$ Å³, $Z = 4$.

Первичная обработка дифракционных данных проводилась с использованием программного комплекса WinGX [7]. Структура решена прямыми методами и уточнена в анизотропном приближении для тепловых параметров неводородных атомов. Позиции атомов водорода в этильной группе и в фенильных фрагментах молекулы рассчитаны из геометрических соображений и уточнялись в рамках модели “атома-наездника”. В качестве изотропной тепловой поправки $U_{\text{изо}}(\text{H})$ использовалась индивидуальная тепловая поправка соответствующего атома углерода $U_{\text{экв}}(\text{C})$. Расчет прово-

дился по формуле: $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1,5 \times U_{\text{экв}}(\text{C})$. Атом водорода гидроксильной группы локализован объективно из разностного синтеза электронной плотности и уточнялся в изотропном приближении индивидуально. Решение и уточнение кристаллической структуры проводилось по программному комплексу SHELX97 [8] до $R_1 = 0,0608$ ($wR_2 = 0,1345$) по 5936 независимым рефлексам с $I > 2\sigma(I)$ и лежащим в интервале углов Θ 2,06–25,98°. Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC210027). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1-2. Пространственное расположение атомов в молекуле и их нумерация представлены на рис.,

ЛІТЕРАТУРА

1. Українець І.В., Безуглий П.А., Трескач В.И. і др. // ХГС. — 1992. — №8. — С. 636-639.
2. Українець І.В., Горохова О.В., Таран С.Г. і др. // ХГС. — 1994. — №7. — С. 958-966.
3. Kuttyrev A., Karpe T. // J. Heterocycl. Chem. — 1997. — Vol. 34, №3. — P. 969-972.
4. Kuttyrev A., Karpe T. // J. Heterocycl. Chem. — 1999. — Vol. 36, №1. — P. 237-240.
5. Burgi H.-B., Dunitz J.D. Structure correlation. — Weinheim: VCH, 1994. — Vol. 2. — 926 p.
6. Enraf-Nonius. CAD4 Software. — Version 5.0, Enraf-Nonius. Delft. — The Netherlands. — 1989.
7. Farrugia L.J., Win G.X. An Integrated System of Publicly Available Windows Programs for the Solution, Refinement and Analysis of Single Crystal X-Ray Diffraction Data. — University of Glasgow. — Scotland. U.K., 2003.
8. Sheldrick G.M. SHELX97. Program for the Solution and the Refinement of Crystal Structures. — University of Gottingen. — Germany, 1997.
9. Farrugia. L.J. ORTEP3 for Windows. Program for thermal ellipsoid plots. — University of Glasgow. — Scotland. U.K., 2003.
10. Nardelli M. // J. Appl. Cryst. — 1995. — Vol. 28. — P. 659.
11. Allen F.H. // Acta Cryst., Sec. B. — 2002. — Vol. 58. — P. 380-388.

Надійшла до редакції 03.02.2003 р.

выполненным с привлечением программного комплекса ORTEP [9]. Межатомные контакты с участием атомов C, O и H [10] систематизированы в табл. 3.

Выводы

1. Реакцией триэтилметантрикарбоксилата с дифениламином осуществлен одностадийный синтез этилового эфира 1-фенил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты.
2. Рентгеноструктурным анализом подтверждено сделанное ранее на основании изучения спектров ПМР заключение о том, что в 1-арил-2-оксо-3-карбетокси-4-гидроксихинолинах N-арильные заместители расположены перпендикулярно плоскости хинолонового ядра.