

И. В. Украинец, А. А. Ткач, В. В. Кравцова, С. В. Шишкина<sup>a</sup>

#### 4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

#### 145\*. *n*-ТОЛУОЛСУЛЬФОНИЛГИДРАЗИД КАК ТОЗИЛИРУЮЩИЙ АГЕНТ

Взаимодействие этилового эфира 1-метил-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты с *n*-толуолсульфонилгидразидом в безводных растворителях и в присутствии триэтиламина сопровождается тозилацией положения 4 хинолона. Обсуждаются особенности пространственного строения полученного тозилзамещенного соединения.

**Ключевые слова:** 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилаты, *n*-толуолсульфонилгидразид, РСА, тозилация.

Как химический реагент *n*-толуолсульфонилгидразид хорошо известен в органической химии. Довольно часто его применяют в лабораторной практике для превращения алифатических, ароматических и гетероароматических карбоновых кислот в соответствующие альдегиды по реакции Мак-Фейдиена–Стивенса [2]. Альдегиды или кетоны могут трансформироваться в диазосоединения, а те, в свою очередь, при обработке основаниями разлагаться до олефинов [3]. В качестве примеров препаративно важных реакций, проходящих с участием *n*-толуолсульфонилгидразида, следует упомянуть также интересные перегруппировки углеродного скелета в пинаколине, камфоре и ряде других соединений, синтез циклопропенов из  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных альдегидов, идентификацию сахаров и дегалогенирование активированных гетарилгалогенидов [3, 4].

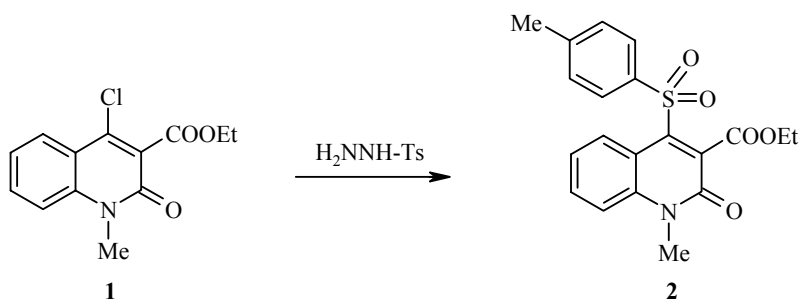
Отличительной чертой всех перечисленных выше реакций является то, сам *n*-толуолсульфонилгидразид используется в них только на промежуточных стадиях образования  $\beta$ -N-ацил(гетарил)тозилгидразидов или тозилгидразонов. На завершающем этапе его остаток, как правило, полностью удаляется. Исключение составляют диазосоединения, диазидная группировка которых состоит из атомов азота, первоначально входящих в *n*-толуолсульфонилгидразид. И наоборот, случаев, когда бы *n*-толуолсульфонилгидразид служил источником *n*-толуолсульфонильной группы, т. е. фактически выступал бы в роли тозилирующего агента, нам обнаружить не удалось.

Еще одним примером "утилизации" атомов азота исходного реагента в конечном продукте реакции служат 5-алкилзамещенные 3-гидрокси-1,5-дигидропиразоло[4,3-*c*]хинолин-4-оны, получаемые реакцией этиловых

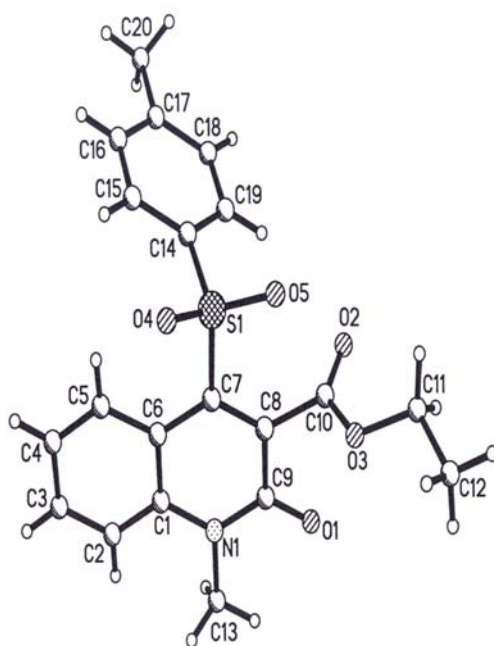
\* Сообщение 144 см. [1].

эфиров 1-*R*-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот с *n*-толуолсульфонилгидразидом в кипящем этаноле [5]. Предполагалось, что одним из основных факторов, способствующих протеканию этой реакции именно в таком направлении, является присутствующая в спирте вода. Отсюда несомненный интерес представляет проведение синтеза в безводном растворителе.

В результате проведенных нами экспериментов было установлено, что указанная модификация условий реакции действительно кардинально меняет ее направление и в безводных ацетонитриле или ТГФ этиловый эфир 1-метил-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) с *n*-толуолсульфонилгидразидом реагирует совершенно иначе. Во-первых, спектр ЯМР  $^1\text{H}$  четко показывает наличие в образовавшемся продукте *n*-толуолсульфонильного фрагмента. Во-вторых, в спектре не обнаружено ни одного сигнала, который можно было идентифицировать как принадлежащий протонам групп NH гидразидного фрагмента. Зарегистрированные в масс-спектре пики фрагментарных ионов с  $m/z$  340 и 312, соответствующие последовательной потере молекулярным ионом этоксильной и карбонильной групп, подтверждают данные спектроскопии ЯМР о наличии в исследуемом образце этоксикарбонильной группы. Однако более важным для установления строения полученного вещества следует признать пик с  $m/z$  385, очевидно принадлежащий молекулярному иону. Если это так, то на основании обобщенного анализа спектральных характеристик продукт реакции 4-хлорзамещенного эфира **1** с *n*-толуолсульфонилгидразидом в безводном ацетонитриле или ТГФ можно представить как этиловый эфир 1-метил-2-оксо-4-тозил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2**).



В масс-спектре нет пиков фрагментарных ионов, которые можно было бы трактовать как результат потери исходной молекулой или ее производным толилсульфонильного заместителя. Тем не менее, проведенное нами рентгеноструктурное исследование полностью подтвердило первоначальный вывод о строении полученного вещества (см. рисунок и табл. 1 и 2). При этом также установлено, что бициклический фрагмент и атомы  $\text{O}_{(1)}$ ,  $\text{S}_{(1)}$  и  $\text{C}_{(10)}$  тозилхинолина **2** лежат в одной плоскости с точностью 0.03 Å. Топилсульфонильный заместитель расположен таким образом, что связь  $\text{S}_{(1)}-\text{O}_{(5)}$  практически копланарна эндоциклической



Строение молекулы тозилхиолина **2** с нумерацией атомов

двойной связи  $C_{(7)}-C_{(8)}$ , а связь  $S_{(1)}-O_{(4)}$  имеет относительно нее *-ac*-ориентацию (торсионные углы  $O_{(5)}-S_{(1)}-C_{(7)}-C_{(8)}$   $-7.8(2)^\circ$  и  $O_{(4)}-S_{(1)}-C_{(7)}-C_{(8)}$   $-137.5(2)^\circ$ ). Толильная группа имеет *ac*-ориентацию относительно связи  $C_{(7)}-C_{(8)}$  (торсионный угол  $C_{(14)}-S_{(1)}-C_{(7)}-C_{(8)}$   $107.0(2)^\circ$ ) и сильно развернута относительно связи  $C_{(7)}-S_{(1)}$  (торсионный угол  $C_{(7)}-S_{(1)}-C_{(14)}-C_{(15)}$   $110.1(2)^\circ$ ). Такое положение толилсульфонильного заместителя, вероятно,

Т а б л и ц а 1

Длины связей (*l*) в структуре тозилхиолина **2**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
$S_{(1)}-O_{(4)}$	1.421(3)	$S_{(1)}-O_{(5)}$	1.423(4)
$S_{(1)}-C_{(14)}$	1.744(5)	$S_{(1)}-C_{(7)}$	1.787(3)
$N_{(1)}-C_{(9)}$	1.348(4)	$N_{(1)}-C_{(1)}$	1.403(5)
$N_{(1)}-C_{(13)}$	1.466(3)	$O_{(1)}-C_{(9)}$	1.232(4)
$O_{(2)}-C_{(10)}$	1.196(4)	$O_{(3)}-C_{(10)}$	1.311(4)
$O_{(3)}-C_{(11)}$	1.446(4)	$C_{(1)}-C_{(2)}$	1.370(4)
$C_{(1)}-C_{(6)}$	1.403(3)	$C_{(2)}-C_{(3)}$	1.371(5)
$C_{(3)}-C_{(4)}$	1.363(4)	$C_{(4)}-C_{(5)}$	1.348(4)
$C_{(5)}-C_{(6)}$	1.406(5)	$C_{(6)}-C_{(7)}$	1.426(4)
$C_{(7)}-C_{(8)}$	1.358(5)	$C_{(8)}-C_{(9)}$	1.456(4)
$C_{(8)}-C_{(10)}$	1.491(4)	$C_{(11)}-C_{(12)}$	1.479(5)
$C_{(14)}-C_{(19)}$	1.379(4)	$C_{(14)}-C_{(15)}$	1.382(5)
$C_{(15)}-C_{(16)}$	1.368(5)	$C_{(16)}-C_{(17)}$	1.370(4)
$C_{(17)}-C_{(18)}$	1.380(5)	$C_{(17)}-C_{(20)}$	1.489(5)
$C_{(18)}-C_{(19)}$	1.364(5)		

Т а б л и ц а 2

Валентные углы ( $\omega$ ) в структуре тозилхинолина 2

Угол	$\omega$ , град.	Угол	$\omega$ , град.
O <sub>(4)</sub> -S <sub>(1)</sub> -O <sub>(5)</sub>	119.3(2)	O <sub>(4)</sub> -S <sub>(1)</sub> -C <sub>(14)</sub>	108.8(2)
O <sub>(5)</sub> -S <sub>(1)</sub> -C <sub>(14)</sub>	109.0(2)	O <sub>(4)</sub> -S <sub>(1)</sub> -C <sub>(7)</sub>	108.6(2)
O <sub>(5)</sub> -S <sub>(1)</sub> -C <sub>(7)</sub>	106.6(2)	C <sub>(14)</sub> -S <sub>(1)</sub> -C <sub>(7)</sub>	103.4(1)
C <sub>(9)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub>	124.1(2)	C <sub>(9)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(13)</sub>	117.0(2)
C <sub>(1)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(13)</sub>	118.9(2)	C <sub>(10)</sub> -O <sub>(3)</sub> -C <sub>(11)</sub>	116.1(3)
C <sub>(2)</sub> -C <sub>(1)</sub> -N <sub>(1)</sub>	121.1(2)	C <sub>(2)</sub> -C <sub>(1)</sub> -C <sub>(6)</sub>	120.0(2)
N <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub> -C <sub>(6)</sub>	118.8(2)	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	121.1(3)
C <sub>(4)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(2)</sub>	119.9(3)	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(3)</sub>	119.8(3)
C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	122.5(2)	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(5)</sub>	116.6(3)
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(7)</sub>	118.1(2)	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(7)</sub>	125.3(2)
C <sub>(8)</sub> -C <sub>(7)</sub> -C <sub>(6)</sub>	121.5(2)	C <sub>(8)</sub> -C <sub>(7)</sub> -S <sub>(1)</sub>	118.2(2)
C <sub>(6)</sub> -C <sub>(7)</sub> -S <sub>(1)</sub>	120.3(2)	C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub> -C <sub>(9)</sub>	120.3(3)
C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub> -C <sub>(10)</sub>	128.0(2)	C <sub>(9)</sub> -C <sub>(8)</sub> -C <sub>(10)</sub>	111.6(2)
O <sub>(1)</sub> -C <sub>(9)</sub> -N <sub>(1)</sub>	122.8(2)	O <sub>(1)</sub> -C <sub>(9)</sub> -C <sub>(8)</sub>	120.3(3)
N <sub>(1)</sub> -C <sub>(9)</sub> -C <sub>(8)</sub>	116.9(2)	O <sub>(2)</sub> -C <sub>(10)</sub> -O <sub>(3)</sub>	125.6(3)
O <sub>(2)</sub> -C <sub>(10)</sub> -C <sub>(8)</sub>	122.5(2)	O <sub>(3)</sub> -C <sub>(10)</sub> -C <sub>(8)</sub>	111.7(3)
O <sub>(3)</sub> -C <sub>(11)</sub> -C <sub>(12)</sub>	107.5(3)	C <sub>(19)</sub> -C <sub>(14)</sub> -C <sub>(15)</sub>	120.4(2)
C <sub>(19)</sub> -C <sub>(14)</sub> -S <sub>(1)</sub>	118.3(3)	C <sub>(15)</sub> -C <sub>(14)</sub> -S <sub>(1)</sub>	121.3(2)
C <sub>(16)</sub> -C <sub>(15)</sub> -C <sub>(14)</sub>	119.4(2)	C <sub>(15)</sub> -C <sub>(16)</sub> -C <sub>(17)</sub>	121.4(3)
C <sub>(16)</sub> -C <sub>(17)</sub> -C <sub>(18)</sub>	118.1(3)	C <sub>(16)</sub> -C <sub>(17)</sub> -C <sub>(20)</sub>	121.7(3)
C <sub>(18)</sub> -C <sub>(17)</sub> -C <sub>(20)</sub>	120.2(2)	C <sub>(19)</sub> -C <sub>(18)</sub> -C <sub>(17)</sub>	122.1(2)
C <sub>(18)</sub> -C <sub>(19)</sub> -C <sub>(14)</sub>	118.7(3)		

дополнительно стабилизировано слабой внутримолекулярной водородной связью C<sub>(5)</sub>-H<sub>(5)</sub>...O<sub>(4)</sub> H...O 2.38 Å, C-H...O 123°, и приводит к возникновению укороченного внутримолекулярного контакта H<sub>(5)</sub>...C<sub>(15)</sub> 2.78 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 Å [6]). Заметное отталкивание между достаточно объемными заместителями при атомах C<sub>(7)</sub> и C<sub>(8)</sub> (укороченный внутримолекулярный контакт O<sub>(5)</sub>...C<sub>(10)</sub> 2.55 Å (3.00 Å)) обуславливает увеличение валентного угла C<sub>(7)</sub>-C<sub>(8)</sub>-C<sub>(10)</sub> до 128.0(2)° и разворот сложнэфирного заместителя практически перпендикулярно плоскости хинолона (торсионный угол C<sub>(7)</sub>-C<sub>(8)</sub>-C<sub>(10)</sub>-O<sub>(2)</sub> -85.6(3)°). Этильная группа имеет *ap*-ориентацию относительно связи C<sub>(8)</sub>-C<sub>(10)</sub> (торсионный угол C<sub>(11)</sub>-O<sub>(3)</sub>-C<sub>(10)</sub>-C<sub>(8)</sub> 177.1(2)°), а связь C<sub>(11)</sub>-C<sub>(12)</sub> находится в *ap*-конформации относительно связи C<sub>(10)</sub>-O<sub>(3)</sub> (торсионный угол C<sub>(10)</sub>-O<sub>(3)</sub>-C<sub>(11)</sub>-C<sub>(12)</sub> -169.7(2)°).

Заметное отталкивание между N-метильным заместителем и соседними

карбонильной группой и атомами бензольной части хинолона (укороченные внутримолекулярные контакты  $H_{(2)} \dots C_{(13)}$  2.47 (2.87),  $H_{(2)} \dots H_{(13c)}$  2.15 (2.34),  $H_{(13b)} \dots O_{(1)}$  2.28 (2.46) и  $H_{(13c)} \dots C_{(2)}$  2.63 Å (2.87 Å)) приводит к некоторому отклонению N-метильной группы от плоскости бициклического фрагмента (торсионный угол  $C_{(13)}-N_{(1)}-C_{(1)}-C_{(2)}$   $-6.0(3)^\circ$ ) при сохранении тригонально-планарной конфигурации атома азота.

Таким образом, проведенное нами исследование расширяет границы практического использования *n*-толуолсульфонилгидразида, добавляя к уже известным его свойствам еще и тозирующую способность. И хотя механизм приведенной нами необычной реакции остается неясным, ее теоретическое, а в будущем, возможно, и более широкое практическое значение несомненно.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектр ЯМР  $^1H$  тозилхинолина **4** записан на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель  $DMCO-d_6$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр зарегистрирован на спектрометре Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700  $m/z$ , ионизация ЭУ 70 эВ, прямой ввод. В работе использованы коммерческие *n*-толуолсульфонилгидразид и безводный ацетонитрил фирмы Aldrich, а также безводный ТГФ фирмы Riedel-de Haën.

**Этиловый эфир 1-метил-2-оксо-4-тозил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (2).** Раствор 2.65 г (0.01 моль) 4-хлорзамещенного эфира **1**, 1.86 г (0.01 моль) *n*-толуолсульфонилгидразида и 1.4 мл (0.01 моль) триэтиламина в 30 мл безводного ацетонитрила (или ТГФ) кипятят 48 ч. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют холодной водой. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.66 г (69%). Т. пл. 249–251 °С (ДМФА). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.35 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-5); 7.99 (2H, д,  $J = 8.4$ , H-2',6'); 7.66 (2H, м, H-7,8); 7.47 (2H, д,  $J = 8.4$ , H-3',5'); 7.32 (1H, т. д,  $J = 7.6$  и  $J = 1.6$ , H-6); 4.38 (2H, к,  $J = 7.0$ ,  $OCH_2$ ); 3.65 (3H, с,  $NCH_3$ ); 2.35 (3H, с,  $CH_3$ ); 1.33 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $OCH_2CH_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 385  $[M]^+$  (92), 340  $[M-OEt]^+$  (91), 312  $[M-OEt-CO]^+$  (32), 292 (24), 276 (51), 262 (55), 248 (55), 234 (100). Найдено, %: С 62.32; Н 4.97; N 3.63.  $C_{20}H_{19}NO_5S$ . Вычислено, %: С 62.24; Н 4.86; N 3.69.

**Рентгеноструктурное исследование.** Кристаллы тозилхинолина **2** моноклинные (из ДМФА), при 20 °С:  $a = 8.91(2)$ ,  $b = 13.54(4)$ ,  $c = 15.36(2)$  Å,  $\beta = 101.5(2)^\circ$ ,  $V = 1804(8)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 385.42$ ,  $Z = 4$ , пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $d_{выч} = 1.419$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(MoK\alpha) = 0.212$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 808$ . Параметры элементарной ячейки и интенсивности 12554 отражений (5099 независимых,  $R_{int} = 0.084$ ) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK $\alpha$  излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{max} = 60^\circ$ ).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [7]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с  $U_{iso} = nU_{eq}$  ( $n = 1.5$  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  $wR_2 = 0.114$  по 5099 отражениям ( $R_1 = 0.051$  по 2007 отражениям с  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.849$ ). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент № CCDC 650599). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1 и 2.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, И. А. Тугайбей, Н. Л. Березнякова, В. Н. Кравченко, А. В. Туров, *XГС*, 718 (2008).
2. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1982, т. 2, с. 716.
3. Л. Физер, М. Физер, *Реагенты для органического синтеза*, Мир, Москва, 1970, т. 3, с. 357.
4. G. Berecz, J. Reiter, J. Csaszar, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 1199 (1999).
5. И. В. Украинец, В. В. Кравцова, А. А. Ткач, Г. Сим, *XГС*, 233 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 173 (2008)].
6. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
7. 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 08.06.2007

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

---