

И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, С. В. Слободзян<sup>а</sup>, В. Б. Рыбаков<sup>б</sup>,  
В. В. Чернышев<sup>б</sup>

#### 4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

##### 87.\* НЕОБЫЧНЫЙ СИНТЕЗ ПИРИДИЛАМИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

2-Оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты и их сложные эфиры с аминопиридинами в кипящем ДМФА образуют соответствующие пиридиламиды 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, строение которых подтверждено методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, хромато-масс-спектрометрии, встречным синтезом и РСА. Предложен возможный механизм указанного химического превращения.

**Ключевые слова:** аминопиридин, 2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновые кислоты, амидирование, РСА.

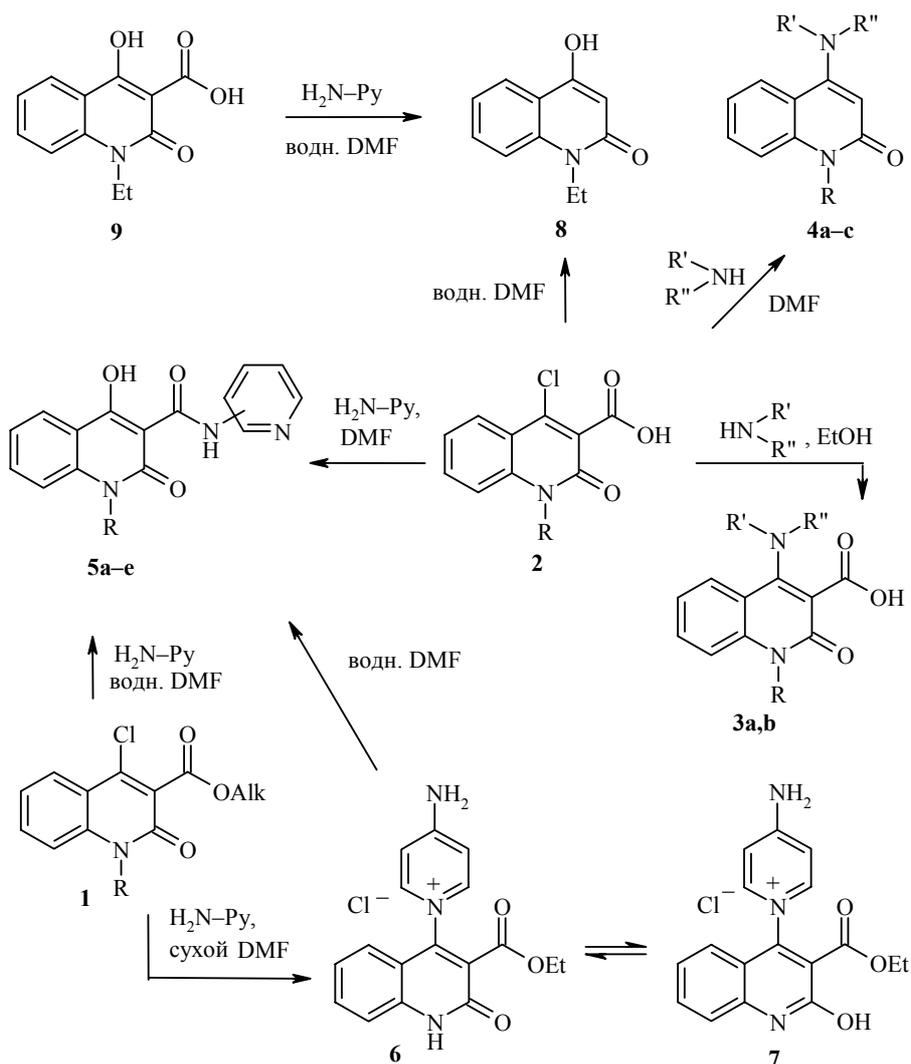
Как было установлено нами ранее, сложные эфиры 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **1** легко реагируют с первичными и вторичными аминами, с высокими выходами образуя соответствующие 4-N-замещенные 3-карбалкоксо-1,2-дигидрохинолин-2-оны [2].

Аналогичные продукты "нормального" нуклеофильного замещения образуют и 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты **2** с той лишь разницей, что при этом в зависимости от условий могут быть получены различные соединения. Так, проведение синтеза в этаноле дает 4-алкил(арил)аминозамещенные кислоты **3**, тогда как реакция в кипящем ДМФА приводит к 4-алкил(арил)аминохинолин-2-онам **4**. В последнем случае декарбоксилирование, очевидно, происходит уже после образования 4-аминопроизводных, поскольку 4-хлор-1,2-дигидрохинолин-2-оны, лишенные активирующего атом хлора электроноакцепторных заместителей в положении 3 хинолонового цикла, инертны по отношению к N-нуклеофилам [3].

Однако с аминопиридинами изучаемая реакция протекает совершенно иначе. Так после взаимодействия 4-хлорзамещенных кислот **2** с  $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -аминопиридинами в кипящем как безводном, так и обычном ДМФА неожиданно выделены соответствующие пиридиламиды 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **5**, строение которых подтверждено данными спектров ЯМР <sup>1</sup>H и хромато-масс-спектрами, а на примере пиридил-4-амида **5с** – РСА.

Столь же необычно аминопиридины реагируют и с 4-хлорэфирами **1**. При этом в водном ДМФА сразу образуются 4-гидроксиамиды **5**. В то же время, в безводном растворителе реакция останавливается на стадии

\* Сообщение 86 см. [1].



**3 a**  $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$ ,  $\text{R}'' = \text{CH}_2\text{-Ph}$ ; **b**  $\text{R} = \text{Pr}$ ,  $\text{R}' = \text{H}$ ,  $\text{R}'' = 4\text{-Cl-Ph}$ ; **4 a**  $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$ ,  $\text{R}'' = \text{CH}_2\text{-Ph}$ ;  
**b**  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}' = \text{R}'' = \text{Pr}$ ; **c**  $\text{R} = \text{Pr}$ ,  $\text{R}' = \text{H}$ ,  $\text{R}'' = 4\text{-Cl-Ph}$ ; **5 a**  $\text{R} = \text{H}$ , 4-Py; **b**  $\text{R} = \text{Et}$ , 4-Py;  
**c**  $\text{R} = \text{Pr}$ , 4-Py; **d**  $\text{R} = \text{Pr}$ , 3-Py; **e**  $\text{R} = \text{Pr}$ , 2-Py

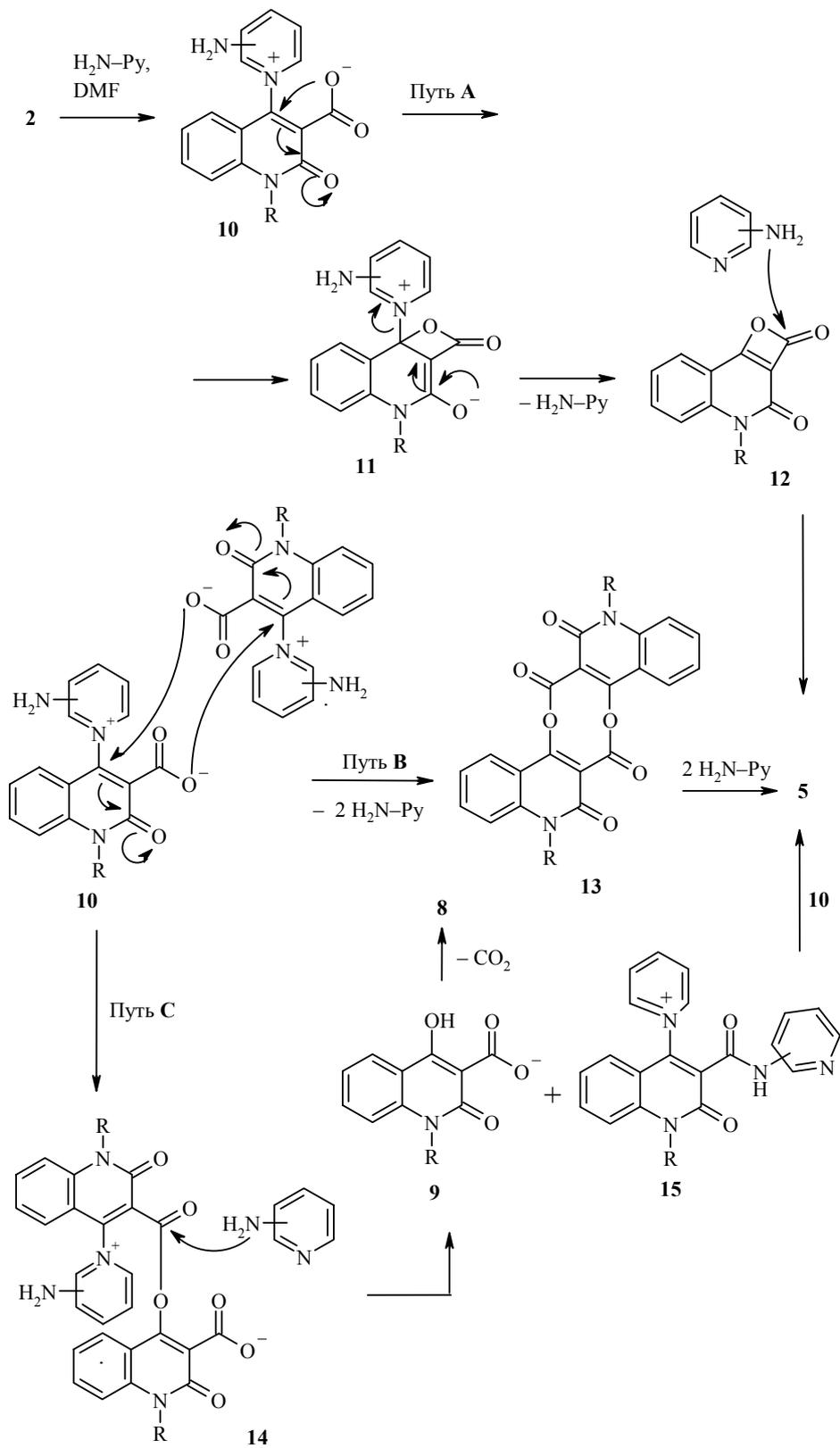
образования хлоридов N-(3-карбалкокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиридиния **6**, которые затем уже могут быть превращены в 4-гидроксиамиды **5**. Интересно, что в водном ДМФА 1-N-алкиламещенные эфиры **1** в присутствии аминопиридинов трансформируются в амиды **5** в течение 30 мин, тогда как для такого превращения 1H-производного, равно как и хлорида 1H-пиридиния **6** требуется многочасовое кипячение.

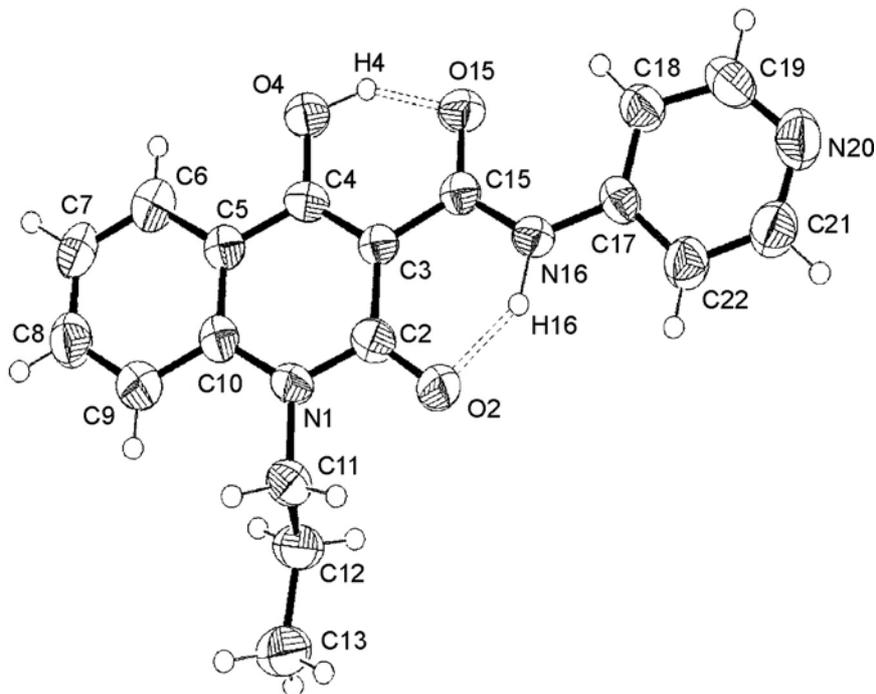
4-Хлоркислоты **2** при простой обработке кипящим водным ДМФА гидролизуются до 4-гидрокси-1,2-дигидрохинолин-2-она **8**. Тем не менее, 4-гидроксиамиды **5** вряд ли следует рассматривать как результат амидолиза аминопиридинами кислот **2** или их возможных производных – 4-гидр-

оксикислот **9**. Во-первых, как было показано выше, даже с алкиламинами, т. е. с более сильными основаниями, чем аминопиридины, 4-хлоркислоты **2** образуют только 4-алкиламинозамещенные хинолин-2-оны **3** или **4**. Во-вторых, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты **9** действительно амидируются в кипящем ДМФА, но лишь алкиламинами [4]. Попытка же осуществить такую реакцию с анилинами [5] или с 4-аминопиридином успеха не имела. Другими словами, для образования гетериламидов непосредственно из аминов и кислот **2** или **9** электрофильных свойств последних явно недостаточно. Для этого несомненно требуется активирование карбонил в их карбоксильных группах каким-либо способом.

Обобщение приведенных данных позволяет сделать вывод, что начальными продуктами реакции 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **2** с аминопиридинами являются четвертичные пиридиниевые соли **10**. Образование амидов 4-гидроксикислот **5** в безводном ДМФА свидетельствует о том, что единственным источником заместителя 4-ОН, по крайней мере в данном примере, может быть только карбоксильная группа. Следовательно, дальнейшее протекание реакции должно включать нуклеофильную атаку карбоксилат-ионом по атому углерода в положении 4 хинолонового ядра (путь **A**), приводящую к циклическому интермедиату **11**. Следующий за этим характерный для реакций  $S_N2_{AT}$  разрыв связи с уходящей группой высвобождает аминопиридин, который после взаимодействия с лактоном **12** и дает конечный пиридиламид 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **5**. Хлорид 3-карбалкоксихипиридиния **6** превращается в 4-гидроксиамид **5a**, вероятно, по схожей схеме после предварительного гидролиза сложноэфирной группировки, поскольку реакция идет только в присутствии воды. А значительное снижение скорости реакции в случае 1Н-производных можно объяснить их способностью за счет лактам-лактимной таутомерии образовывать сравнительно более устойчивые к гидролизу ароматические 2-гидрокситаутомеры **7**. Такая же особенность отмечалась нами и при алкилировании в ДМФА сложных эфиров 4-гидрокси- [6] и 4-амино-1Н-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [1].

В принципе, конечно, нельзя исключить и межмолекулярный характер превращения пиридиниевых солей **10** в амиды **5**. Однако реализация такого механизма требует дополнительного условия успешного протекания реакции – необходимости образования симметричного диэфира **13** (путь **B**), причем произойти это должно только в результате синхронной атаки атомов  $C_{(4)}$  обоими карбоксилат-ионами. В противном случае выделяющийся амин будет реагировать с моноэфиром **14** (путь **C**), освобождая при этом 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты **9**, участие которых в дальнейших химических превращениях маловероятно из-за их высокой склонности в условиях описываемой реакции к декарбоксилированию. В результате выход 4-гидроксиамида **5** существенно снизится за счет образования 4-гидроксихинолин-2-она **8**, что не согласуется с экспериментальными данными.





Нумерация атомов и пространственное строение молекулы амида **5e**. Эллипсоиды тепловых колебаний даны с вероятностью 50%. Внутримолекулярные связи Н показаны пунктирной линией

Таким образом, сопоставив положительные и отрицательные стороны каждого из рассмотренных вариантов формирования пиридиламидов 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **5** в реакциях 4-хлоркислот **2** с аминопиридинами, мы пришли к выводу, что предпочтительнее выглядит путь **A**.

Внутри- или межмолекулярное взаимодействие пиридиниевых солей **10**, предусматривающее ацилирование первичной аминогруппы, в качестве одного из возможных путей образования 4-гидроксиамидов **5** нами не рассматривалось. Пиридиниевый атом азота является сильнейшим электроноакцептором, превосходящим большинство других функциональных групп [7]. Это приводит к существенному понижению электронной плотности, а, следовательно, и реакционной способности, на аминогруппе. Убедительным подтверждением этого служат данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  – синглетный сигнал протонов аминогруппы в хлориде 4-амино-1-(2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиридиния (**6**) находится в области 9.25 м. д. Такой химический сдвиг характерен скорее для амидов, чем аминов [8]. Поэтому ацилирование аминогруппы в пиридиниевых солях **10** в условиях изучаемой реакции невозможно.

**Отдельные межатомные расстояния (*d*) в структуре соединения 5с**

Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å
N <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	1.389(4)	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(10)</sub>	1.396(5)	C <sub>(15)</sub> -N <sub>(16)</sub>	1.350(4)
N <sub>(1)</sub> -C <sub>(10)</sub>	1.391(4)	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	1.397(4)	N <sub>(16)</sub> -C <sub>(17)</sub>	1.413(4)
N <sub>(1)</sub> -C <sub>(11)</sub>	1.453(4)	C <sub>(6)</sub> -C <sub>(7)</sub>	1.370(5)	C <sub>(17)</sub> -C <sub>(18)</sub>	1.368(4)
C <sub>(2)</sub> -O <sub>(2)</sub>	1.247(4)	C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub>	1.380(5)	C <sub>(17)</sub> -C <sub>(22)</sub>	1.381(5)
C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	1.438(4)	C <sub>(8)</sub> -C <sub>(9)</sub>	1.370(5)	C <sub>(18)</sub> -C <sub>(19)</sub>	1.383(5)
C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub>	1.364(4)	C <sub>(9)</sub> -C <sub>(10)</sub>	1.410(5)	C <sub>(19)</sub> -N <sub>(20)</sub>	1.323(5)
C <sub>(3)</sub> -C <sub>(15)</sub>	1.465(4)	C <sub>(11)</sub> -C <sub>(12)</sub>	1.507(4)	N <sub>(20)</sub> -C <sub>(21)</sub>	1.329(5)
C <sub>(4)</sub> -O <sub>(4)</sub>	1.340(4)	C <sub>(12)</sub> -C <sub>(13)</sub>	1.515(4)	C <sub>(21)</sub> -C <sub>(22)</sub>	1.382(5)
C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	1.445(5)	C <sub>(15)</sub> -O <sub>(15)</sub>	1.265(4)		

Т а б л и ц а 2

**Отдельные валентные углы ( $\omega$ ) в структуре соединения 5с**

Угол	$\omega$ , град.	Угол	$\omega$ , град.
C <sub>(2)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(10)</sub>	121.6(3)	N <sub>(1)</sub> -C <sub>(10)</sub> -C <sub>(5)</sub>	120.8(4)
C <sub>(2)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(11)</sub>	116.7(3)	N <sub>(1)</sub> -C <sub>(10)</sub> -C <sub>(9)</sub>	120.9(4)
C <sub>(10)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(11)</sub>	121.5(3)	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(10)</sub> -C <sub>(9)</sub>	118.4(4)
O <sub>(2)</sub> -C <sub>(2)</sub> -N <sub>(1)</sub>	118.1(4)	N <sub>(1)</sub> -C <sub>(11)</sub> -C <sub>(12)</sub>	112.4(3)
O <sub>(2)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	123.4(4)	C <sub>(11)</sub> -C <sub>(12)</sub> -C <sub>(13)</sub>	112.8(3)
N <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	118.5(4)	O <sub>(15)</sub> -C <sub>(15)</sub> -N <sub>(16)</sub>	122.0(4)
C <sub>(4)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(2)</sub>	119.6(4)	O <sub>(15)</sub> -C <sub>(15)</sub> -C <sub>(3)</sub>	119.9(4)
C <sub>(4)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(15)</sub>	119.0(4)	N <sub>(16)</sub> -C <sub>(15)</sub> -C <sub>(3)</sub>	118.1(4)
C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(15)</sub>	121.4(4)	C <sub>(15)</sub> -N <sub>(16)</sub> -C <sub>(17)</sub>	128.5(4)
O <sub>(4)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(3)</sub>	123.0(4)	C <sub>(15)</sub> -N <sub>(16)</sub> -H <sub>(16)</sub>	109(2)
O <sub>(4)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	115.3(4)	C <sub>(17)</sub> -N <sub>(16)</sub> -H <sub>(16)</sub>	123(2)
C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	121.8(4)	C <sub>(18)</sub> -C <sub>(17)</sub> -C <sub>(22)</sub>	118.8(4)
C <sub>(4)</sub> -O <sub>(4)</sub> -H <sub>(4)</sub>	108(2)	C <sub>(18)</sub> -C <sub>(17)</sub> -N <sub>(16)</sub>	124.9(4)
C <sub>(10)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	120.5(4)	C <sub>(22)</sub> -C <sub>(17)</sub> -N <sub>(16)</sub>	116.3(4)
C <sub>(10)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(4)</sub>	117.5(4)	C <sub>(17)</sub> -C <sub>(18)</sub> -C <sub>(19)</sub>	117.5(4)
C <sub>(6)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(4)</sub>	122.0(4)	N <sub>(20)</sub> -C <sub>(19)</sub> -C <sub>(18)</sub>	126.2(4)
C <sub>(7)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(5)</sub>	120.4(4)	C <sub>(19)</sub> -N <sub>(20)</sub> -C <sub>(21)</sub>	114.3(4)
C <sub>(6)</sub> -C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub>	119.0(4)	N <sub>(20)</sub> -C <sub>(21)</sub> -C <sub>(22)</sub>	125.3(4)
C <sub>(9)</sub> -C <sub>(8)</sub> -C <sub>(7)</sub>	122.2(4)	C <sub>(17)</sub> -C <sub>(22)</sub> -C <sub>(21)</sub>	118.0(4)
C <sub>(8)</sub> -C <sub>(9)</sub> -C <sub>(10)</sub>	119.5(4)		

Т а б л и ц а 3

**Водородные связи в структуре исследованного амида 5с\***

<i>D</i> -H	<i>d</i> ( <i>D</i> -H), Å	<i>d</i> ( <i>D</i> ... <i>A</i> ), Å	<i>d</i> (H... <i>A</i> ), Å	$\phi$ ( <i>D</i> -H... <i>A</i> ), град.	<i>A</i>
O <sub>(4)</sub> -H <sub>(4)</sub>	1.02(4)	2.479(4)	1.57(4)	145(4)	O <sub>(15)</sub>
N <sub>(16)</sub> -H <sub>(16)</sub>	1.00(4)	2.599(4)	1.70(3)	147(3)	O <sub>(2)</sub>

\* *D* – атом-донор; *A* – атом-акцептор; H – атом водорода; *d* – расстояние,  $\phi$  – угол.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WM-360 (360 МГц), растворитель  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на квадрупольном спектрометре Finnigan MAT IncoS 50 в режиме полного сканирования в диапазоне 33 – 700  $m/z$ , ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца, скорость нагрева  $\sim 5$   $^\circ\text{C}/\text{с}$ . 2-Оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновые кислоты **2** и их сложные эфиры **1** получены по известным методикам [6, 9].

**4-Бензиламино-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота (3a).** К раствору 2.23 г (0.01 моль) 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**2**, R = H) в 15 мл спирта прибавляют 1.09 мл (0.01 моль) бензиламина и кипятят 2 ч (кислота **3a** начинает выкристаллизовываться из кипящей реакционной смеси уже через 20–30 мин). Охлаждают, кристаллы 4-бензиламинокислоты **3a** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Выход 2.79 г (95%). Т. пл. 246–248  $^\circ\text{C}$  (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 16.70 (1H, с, COOH); 12.00 (1H, с, NH); 11.42 (1H, т,  $J = 6.9$ , NH); 8.25 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-5); 7.66 (1H, т,  $J = 7.2$ , H-7); 7.45–7.30 (6H, м, H-8 +  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.21 (1H, т,  $J = 7.2$ , H-6); 5.10 (2H, д,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_2$ ). Найдено, %: C 69.56; H 4.94; N 9.70.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 69.38; H 4.79; N 9.52.

**2-Оксо-1-пропил-4-(4-хлорфениламино)-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота (3b).** Получают аналогично. Выход 93%. Т. пл. 191–193  $^\circ\text{C}$  (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 16.58 (1H, с, COOH); 11.97 (1H, с, NH); 7.73 (2H, м, H-5,7); 7.46 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-8); 7.39 (2H, д,  $J = 8.0$ , H-3,5  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.18 (2H, д,  $J = 8.0$ , H-2,6 Ph); 7.09 (1H, т,  $J = 7.0$ , H-6); 4.24 (2H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 1.67 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ); 0.93 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3$ ). Найдено, %: C 63.84; H 4.70; N 7.93.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 63.96; H 4.80; N 7.85.

**4-Бензиламино-1H-хиолин-2-он (4a).** К раствору 2.23 г (0.01 моль) соединения **2** (R = H) в 10 мл ДМФА прибавляют 1.09 мл (0.01 моль) бензиламина и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Охлаждают, выделившийся осадок аминоксинолона **4a** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.85 г (74%). Т. пл. 250–251  $^\circ\text{C}$  (из этанола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.77 (1H, с, NH); 8.00 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-5); 7.65 (1H, т,  $J = 6.9$ , NH); 7.43 (1H, т,  $J = 7.3$ , H-7); 7.36–7.28 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.19 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-8); 7.10 (1H, т,  $J = 7.3$ , H-6); 5.11 (1H, с H-3); 4.44 (2H, д,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_2$ ). Найдено, %: C 76.62; H 5.75; N 11.22.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 76.78; H 5.64; N 11.19.

Соединения **4b,c** получают по аналогичной методике.

**4-Дипропиламино-1H-хиолин-2-он (4b).** Выход 77%. Т. пл. 133–135  $^\circ\text{C}$  (из этанола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 11.20 (1H, с, NH); 7.67 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-5); 7.41 (1H, т,  $J = 7.2$ , H-7); 7.25 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-8); 7.11 (1H, т,  $J = 7.2$ , H-6); 5.80 (1H, с, H-3); 3.11 (4H, т,  $J = 7.0$ ,  $2\text{NCH}_2$ ); 1.50 (4H, м,  $2\text{CH}_2\text{Me}$ ); 0.79 (6H, т,  $J = 7.0$ ,  $2\text{CH}_3$ ). Найдено, %: C 73.53; H 8.37; N 11.32.  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 73.74; H 8.25; N 11.46.

**1-Пропил-4-(4-хлорфениламино)-1H-хиолин-2-он (4c).** Выход 79%. Т. пл. 240–242  $^\circ\text{C}$  (из ДМФА). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.55 (1H, с, NH); 8.13 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-5); 7.62 (1H, т,  $J = 7.1$ , H-7); 7.49 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-8); 7.42 (2H, д,  $J = 8.2$ , H-3,5 Ph); 7.31 (2H, д,  $J = 8.2$ , H-2,6 Ph); 7.23 (1H, т,  $J = 7.1$ , H-6); 5.88 (1H, с, H-3); 4.14 (2H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 1.60 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ); 0.92 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3$ ). Найдено, %: C 69.24; H 5.53; N 8.90.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 69.12; H 5.48; N 8.96.

**Пиридил-4-амид 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (5c).** К раствору 2.65 г (0.01 моль) 2-оксо-1-пропил-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**2**, R = Pr) в 10 мл сухого или обычного ДМФА прибавляют 0.94 г (0.01 моль) 4-аминопиридина и кипятят 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, выделившийся амид **5c** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Выход 2.74 г (85%). Т. пл. 190–192  $^\circ\text{C}$  (из ДМФА). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 16.48 (1H, с, OH); 12.94 (1H, с, NH); 8.44 (2H, д,  $J = 6.3$ , H-2,6 Py); 8.20 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-5); 7.74 (1H, т,  $J = 7.9$ , H-7); 7.60 (2H, д,  $J = 6.3$ , H-3,5 Py); 7.50 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-8); 7.33 (1H, т,  $J = 7.9$ , H-6); 4.33 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 1.70 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ); 1.00 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 323  $[\text{M}]^+$  (100), 281  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6]^+$  (20), 230  $[\text{M}-\text{NHPy}]^+$  (25), 202 (1.2), 187 (77), 121 (0.9), 94 (26).

**Рентгеноструктурное исследование амида 5c.** Экспериментальные интенсивности дифракционных отражений получали при комнатной температуре – 293(2)К на дифрактометре CAD4 [10] (MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование). Параметры элементарных ячеек определяли и уточняли по 25 рефлексам в интервале углов  $\theta$  15–16°. Амид **5c** кристаллизуется в моноклинной сингонии с пространственной группой  $P2_1/n$  ( $a = 7.912(2)$ ,  $b = 10.274(2)$ ,  $c = 19.210(5)$  Å,  $\beta = 98.11(2)^\circ$ ,  $V = 1545.9(6)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч.}} = 1.389$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu = 0.097$  мм<sup>-1</sup>). Дифрактометрический эксперимент проводили на кристалле с линейными размерами 0.3 × 0.3 × 0.3 мм ( $2.14 \leq \theta \leq 25.98^\circ$ , область индексов  $h, k, l$ :  $-9 \leq h \leq 9$ ,  $0 \leq k \leq 12$ ,  $0 \leq l \leq 23$ ). Всего собрано независимых 3034 ( $R_{\text{int}} = 0.0303$ ) рефлексов. Число уточняемых параметров – 226. Результаты уточнения структуры: GOF = 0.787,  $R_1/wR_2$  [ $I > 2\sigma(I)$ ] 0.0485 / 0.0460,  $R_1/wR_2$  (все рефлексы) 0.1909 / 0.0765,  $\Delta\rho_{\text{max}} / \Delta\rho_{\text{min}}$ : 0.151 / -0.153 е.Å<sup>-3</sup>.

Поскольку кристаллы исследованного соединения имеют низкие линейные коэффициенты поглощения и малые размеры, поправка на поглощение не вводилась. Первичная обработка массива экспериментальных данных проводилась по комплексу программ WinGX [11]. Все последующие расчеты выполнялись в рамках комплекса программ SHELX97 [12]. Кристаллическая структура определена прямыми методами с последующим уточнением позиционных и тепловых параметров в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы Н рассчитывались из геометрических соображений и уточнялись в рамках модели "атома-наездника". Исключение составляют атомы водорода гидроксидной и амидной групп, где они объективно локализованы из разностного синтеза электронной плотности. Эти атомы водорода уточнялись в изотропном приближении независимо. Отдельные межатомные расстояния и валентные углы систематизированы в табл. 1 и 2. В табл. 3 приведены параметры внутримолекулярных водородных связей. Кристаллографическая информация амида **5c** депонирована в Кембриджской Базе Структурных Данных (депонент CCDC № 249895) [13]. Пространственное расположение атомов в молекуле исследованного соединения, их нумерация показаны на рисунке, полученном с использованием программы ORTEP3 [14]. Параметры связей Н рассчитаны по программе PARST95 [15].

1,2-Дигидрохинолиновая система амида **5c** N<sub>(1)...</sub>C<sub>(10)</sub> плоская с точностью до 0.019(3) Å. Прилегающие к ней атомы O<sub>(2)</sub>, O<sub>(4)</sub>, C<sub>(11)</sub> и C<sub>(15)</sub> также принадлежат этой плоскости. Амидная группа практически компланарна бициклу (торсионный угол C<sub>(4)</sub>-C<sub>(3)</sub>-C<sub>(15)</sub>-O<sub>(15)</sub> 0.7(6)°), плоскость пиридинового кольца составляет с плоскостью оксидигидрохинолинового бицикла двугранный угол 7.3(1)°. Такая ориентация амидного заместителя стабилизирована слабой внутримолекулярной водородной связью O<sub>(15)...</sub>H<sub>(18)</sub>-C<sub>(18)</sub> (O...H 2.26Å, O...H-C 120°) и сильной внутримолекулярной водородной связью O<sub>(15)...</sub>H<sub>(4)</sub>-O<sub>(4)</sub> (O...H 1.57Å, O...H-O 145°).

Связи C<sub>(4)</sub>-O<sub>(4)</sub> и C<sub>(3)</sub>-C<sub>(4)</sub> имеют характерные для енолов длины 1.340(5) и 1.364(4) Å. Существенное удлинение связи C<sub>(15)</sub>-O<sub>(15)</sub> до 1.265(4) Å (среднее значение 1.202 Å [16]), очевидно, вызвано сильной внутримолекулярной водородной связью O<sub>(15)...</sub>H<sub>(4)</sub>-O<sub>(4)</sub>.

Пропильный заместитель при атоме N<sub>(1)</sub> имеет антиперипланарную конформацию – торсионный угол N<sub>(1)</sub>-C<sub>(11)</sub>-C<sub>(12)</sub>-C<sub>(13)</sub> 172.7(3)° и повернут практически перпендикулярно плоскости хинолонового цикла – торсионный угол C<sub>(2)</sub>-N<sub>(1)</sub>-C<sub>(11)</sub>-C<sub>(12)</sub> 92.4(4)°. Такое расположение алкильной группы, вероятно, обусловлено внутримолекулярным укороченным контактом H<sub>(11A)...</sub>H<sub>(9)</sub> 1.85Å и слабой внутримолекулярной водородной связью O<sub>(2)...</sub>H<sub>(11B)</sub>-C<sub>(11)</sub> (O...H 2.26Å, O...H-C 102°).

Молекулы амида **5c** в кристалле образуют стопки вдоль кристаллографического направления (1 0 0), а попарно в каждой стопке – димеры за счет стеккинг-взаимодействия между дигидрохинолиновыми фрагментами, причем дигидропиридиновые циклы расположены над бензольными. Расстояние между центрами колец составляет 3.61 Å, плоскости дигидропиридинового и бензольного циклов образуют угол 1.3°. Димеры ориентированы таким образом, что пиридиновые ядра амидных фрагментов расположены над бензольными кольцами соседних димеров, а расстояния между центрами этих колец составляет 3.79 Å, угол между плоскостями циклов 7.2°.

**Соединения 5d,e** получают по методике предыдущего опыта.

**Пиридил-3-амид 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (5d).** Выход 89%. Т. пл. 161–163 °С (из ДМФА). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 16.55 (1H, с, OH); 13.02 (1H, с, NH); 8.74 (1H, с, H-2 Py); 8.30 (1H, д, J = 4.3, H-6 Py); 8.20 (2H, д, J = 8.3, H-5 + H-4 Py); 7.74 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.52 (1H, д, J = 9.0, H-8); 7.33 (1H, т,

$J = 7.6$ , Н-6); 7.30 (1Н, т,  $J = 7.9$ , Н-5 Py); 4.29 (2Н, т,  $J = 7.2$ , NCH<sub>2</sub>); 1.74 (2Н, м, CH<sub>2</sub>Me); 1.09 (3Н, т,  $J = 7.2$ , CH<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 323 [M]<sup>+</sup> (60), 281 [M-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>]<sup>+</sup> (12), 230 [M-NHPr]<sup>+</sup> (53), 187 (38), 94 (100).

**Пиридил-2-амид 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (5e).** Выход 76%. Т. пл. 178–179 °С (из ДМФА). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 16.50 (1Н, с, OH); 12.88 (1Н, с, NH); 8.35 (1Н, д,  $J = 5.0$ , Н-6 Py); 8.24 (1Н, д,  $J = 7.9$ , Н-3 Py); 8.19 (1Н, д,  $J = 7.9$ , Н-5); 7.75 (1Н, т,  $J = 7.6$ , Н-7); 7.70 (1Н, т,  $J = 8.2$ , Н-4 Py); 7.45 (1Н, д,  $J = 8.6$ , Н-8); 7.30 (1Н, т,  $J = 7.9$ , Н-6); 7.08 (1Н, т,  $J = 5.4$ , Н-5 Py); 4.30 (2Н, т,  $J = 7.2$ , NCH<sub>2</sub>); 1.72 (2Н, м, CH<sub>2</sub>Me); 1.01 (3Н, т,  $J = 7.2$ , CH<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 323 [M]<sup>+</sup> (100), 281 [M-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>]<sup>+</sup> (75), 230 [M-NHPr]<sup>+</sup> (4.7), 202 (3.5), 187 (58), 121 (8), 94 (54).

**Пиридил-4-амид 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (5a).** К суспензии 3.45 г (0.01 моль) соединения **6** в 20 мл ДМФА прибавляют 2 мл воды и кипятят 15 ч. Реакционную смесь охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, несколько раз промывают на фильтре горячей водой для удаления исходного хлорида пиридиния **6**, сушат. Выход 1.60 г (57%). Т. пл. 360–362 °С (из ДМФА). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 16.43 (1Н, с, OH); 12.91 (1Н, с, NH-Py); 12.00 (1Н, с, NH); 8.33 (2Н, д,  $J = 4.8$ , Н-2,6 Py); 8.16 (1Н, д,  $J = 7.9$ , Н-5); 7.63 (1Н, т,  $J = 7.0$ , Н-7); 7.52 (2Н, д,  $J = 4.8$ , Н-3,5 Py); 7.44 (1Н, д,  $J = 7.9$ , Н-8); 7.27 (1Н, т,  $J = 7.0$ , Н-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 281 [M]<sup>+</sup> (100), 188 [M-NHPr]<sup>+</sup> (70), 94 (37).

**Пиридил-4-амид 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (5b).** К раствору 2.65 г (0.01 моль) метилового эфира 2-оксо-4-хлор-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**, R = Et, Alk = Me) в 10 мл ДМФА прибавляют 0.94 г (0.01 моль) 4-аминопиридина, 2–3 капли воды и кипятят 30 мин. Реакционную смесь охлаждают, выделившийся осадок амида **5b** отфильтровывают, промывают этанолом, сушат. Выход 2.53 г (82%). Т. пл. 187–189 °С (из ДМФА). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 16.56 (1Н, с, OH); 12.97 (1Н, с, NH); 8.45 (2Н, д,  $J = 6.5$ , Н-2,6 Py); 8.21 (1Н, д,  $J = 8.3$ , Н-5); 7.76 (1Н, т,  $J = 7.9$ , Н-7); 7.61 (2Н, д,  $J = 6.5$ , Н-3,5 Py); 7.53 (1Н, д,  $J = 8.6$ , Н-8); 7.34 (1Н, т,  $J = 7.3$ , Н-6); 4.35 (2Н, к,  $J = 7.2$ , NCH<sub>2</sub>); 1.31 (3Н, т,  $J = 7.2$ , CH<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 309 [M]<sup>+</sup> (100), 281 [M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (18), 216 [M-NHPr]<sup>+</sup> (33), 187 (60), 94 (32).

Смешанные пробы пиридиламидов **5a–e** с заведомыми образцами, полученными реакцией соответствующих этиловых эфиров 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот и аминопиридинов [17], не дают депрессии температуры плавления. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и хромато-масс-спектры этих веществ идентичны.

**Хлорид 4-амино-1-(2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиридиния (6).** К раствору 2.51 г (0.01 моль) этилового эфира 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**, R = H, Alk = Et) в 10 мл безводного ДМФА прибавляют 0.94 г (0.01 моль) 4-аминопиридина и кипятят 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, осадок хлорида пиридиния **6** отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Выход 3.11 г (90%). Т. пл. 290–292 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 12.91 (1Н, с, NH); 9.25 (2Н, с, NH<sub>2</sub>); 8.32 (2Н, д,  $J = 5.1$ , Н-2,6 Py); 7.69 (1Н, т,  $J = 7.2$ , Н-7); 7.55 (1Н, д,  $J = 7.8$ , Н-8); 7.25 (1Н, т,  $J = 7.2$ , Н-6); 7.15–7.05 (3Н, м, Н-5 + Н-3,5 Py); 4.10 (2Н, к,  $J = 7.0$ , OCH<sub>2</sub>); 1.00 (3Н, т,  $J = 7.0$ , CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 59.18; Н 4.54; N 12.29. С<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 59.05; Н 4.66; N 12.15.

**4-Гидрокси-1-этил-1H-хинолин-2-он (8).** А. Раствор 2.51 г (0.01 моль) 2-оксо-4-хлор-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2**, R = Et) в 10 мл водного ДМФА кипятят 2 ч. Охлаждают, разбавляют реакционную смесь водой. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.41 г (75%). Т. пл. 274–276 °С (из этанола). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 11.35 (1Н, с, OH); 7.88 (1Н, д,  $J = 8.0$ , Н-5); 7.60 (1Н, т,  $J = 7.1$ , Н-7); 7.47 (1Н, д,  $J = 8.0$ , Н-8); 7.19 (1Н, т,  $J = 7.1$ , Н-6); 5.84 (1Н, с Н-3); 4.19 (2Н, к,  $J = 7.1$ , NCH<sub>2</sub>); 1.12 (3Н, т,  $J = 7.1$ , CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 69.96; Н 5.72; N 7.33. С<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 69.83; Н 5.86; N 7.40.

Б. Смесь 2.33 г (0.01 моль) 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**9**) и 0.94 г (0.01 моль) 4-аминопиридина в 10 мл безводного ДМФА обрабатывают по методике предыдущего опыта. Выход 1.51 г (80%).

Смешанная проба с образцом хинолин-2-она **8**, полученным по методу А, не дает депрессии температуры плавления, спектры ЯМР <sup>1</sup>H этих соединений идентичны.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *ХГС*, 1355 (2005).
2. P. A. Bezugly, I. V. Ukrainets, Nicola Skaif, O. V. Gorokhova, L. V. Sidorenko, *Pharmacot*, No. 3, 23 (2003).
3. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1955, 4, с. 90.
4. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, А. В. Туров, *ХГС*, 640 (1992).
5. И. В. Украинец, А. Н. Дакках, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, С. Г. Леонова, *Физиологически активные вещества*, № 1(29), 18 (2000).
6. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, И. В. Горлачева, П. А. Безуглый, А. В. Туров, *ХГС*, 1104 (1996).
7. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985.
8. H. Gunther, *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts, and Applications in Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, 1995.
9. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Н. А. Марусенко, С. Н. Коваленко, А. В. Туров, Н. И. Филимонова, С. М. Ивков, *ХГС*, 195 (1995).
10. Enraf-Nonius CAD4 Software, Version 5.0, Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands (1989).
11. L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **32**, 837 (1999).
12. G. M. Sheldrick, *SHELX97. Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures*, Univ. of Göttingen, Germany (1997).
13. F. H. Allen, *Acta Crystallogr.*, **B52**, 380 (2002).
14. L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **30**, 565 (1997).
15. M. Nardelli, *J. Appl. Crystallogr.*, **28**, 659 (1995).
16. H.-B. Burgi, J.D. Dunitz, *Struc. Correl.*, VCH, Weinheim, 1994, **2**, 741.
17. I. В. Украинец, С. А. Эль 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)].

Национальный фармацевтический университет,  
Харьков 61002, Украина  
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило в редакцию 17.06.2004

<sup>a</sup>Северный университет Огайо,  
США, Огайо, Ада 45810  
e-mail: s-slobodzian@onu.edu

<sup>b</sup>Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899, Россия  
e-mail: rybakov@biocryst.phys.msu.su