

И. В. Украинец*, Е. В. Моспанова^а, О. В. Горохова, С. В. Шишкина^б

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

200*. БРОМИРОВАНИЕ ПИРИДИНИЛМЕТИЛЕНГИДРАЗИДОВ
1-*R*-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-
3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Изучено поведение пиридинилметиленидразидов 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот в условиях реакции бромирования молекулярным бромом. Установлено, что 1-*N*-аллильное производное при этом закономерно галогенциклизуется в соответствующий оксазоло[3,2-*a*]хинолин, тогда как 1-*N*-гексилзамещённый ацилгидразон неожиданно бромруется по азометиновому фрагменту.

Ключевые слова: гидразоны, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, бромирование, галогенциклизация, РСА.

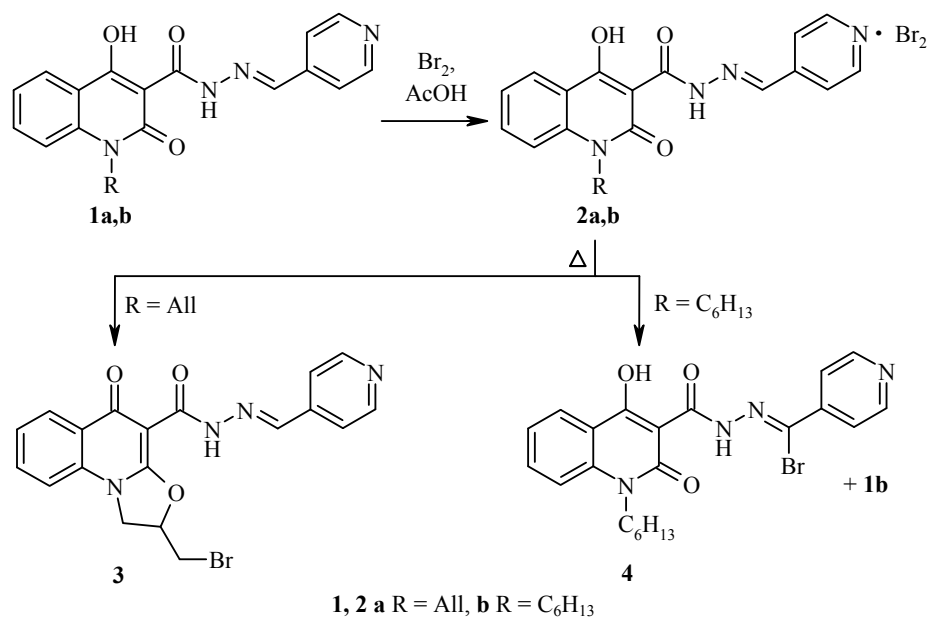
Реакционная способность гидразонов по отношению к галогенам хорошо известна [2]. Неослабевающий интерес к изучению таких реакций вызван тем, что в зависимости от химического окружения их конечными продуктами могут быть самые разнообразные, порой совершенно неожиданные, соединения [3–11].

Не представляют в этом плане исключения и амидированные производные 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Даже наоборот, в силу специфики своего строения, эти соединения способны взаимодействовать с молекулярным бромом по различным схемам. Так, например, бромирование 1-*N*-аллильных производных, независимо от остальных структурных особенностей, всегда проходит как галогенциклизация в оксазоло[3,2-*a*]хинолины [12, 13]. В других случаях предсказать направление реакции сложнее. Замечено, что оно хорошо коррелирует с химическими сдвигами протонов в спектрах ЯМР ¹H исходных 4-гидроксихинолонов-2 – чем меньше сдвиг сигнала протона, тем выше электронная плотность на связанном с ним атоме углерода, который обычно и подвергается электрофильной атаке [12].

Согласно этой логике, в результате бромирования пиридин-4-илметиленидразида 1-аллил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1a**) следует ожидать формирования нового гетероцикла, а в случае 1-*N*-гексилзамещённого аналога **1b** – образования б-бромпроизводного. Основанием для такого предположения послужил тот факт, что в спектре ЯМР ¹H ацилгидразона **1b** в самом сильном поле находится сигнал именно протона Н-6 [13].

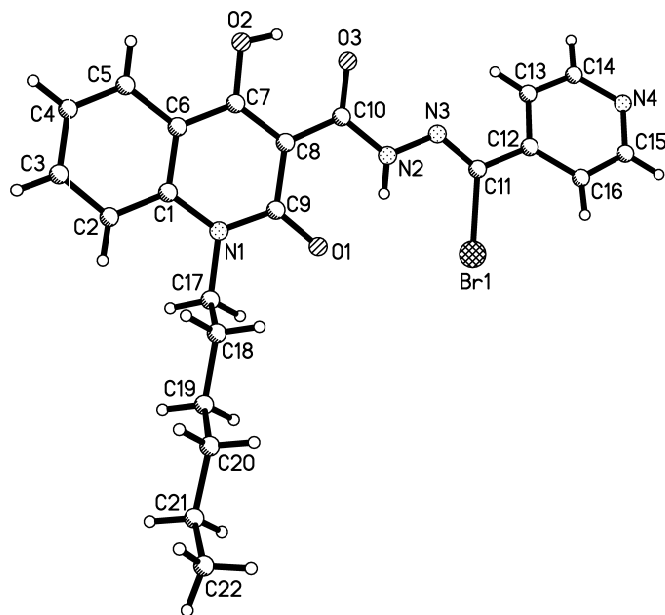
Эксперименты, проведённые с пиридин-4-илметиленидразидами **1a** и **1b**, показали, что после добавления к их растворам в ледяной уксусной кислоте эквивалента молекулярного брома сразу выпадают светло-оран-

* Сообщение 199 см. [1].



жевые кристаллические осадки пербромидов **2a** и **2b**. При последующем нагревании осадки растворяются, причём в случае 1-*N*-аллильного производного реакционная масса обесцвечивается. Анализ спектра ЯМР ¹H образовавшегося вещества показывает, что ацилгидразон **1a** претерпевает бромциклизацию в пиридин-4-илметиленидгидразид 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5*H*-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты (**3**). Бромирование 1-*N*-гексильного аналога **1b** проходит гораздо медленнее, что вполне согласуется с отмечавшейся ранее низкой реакционной способностью атома углерода в положении 6 хинолона [12]. Однако итог этого эксперимента оказался неожиданным – по спектру ЯМР ¹H в реакционной смеси помимо примеси ацилгидразона **1b** фиксируется новое вещество, по характеру сигналов схожее с исходным веществом, но отличающееся от него отсутствием сигнала метинового протона. Из этого следует, что бромированию подвергся азометиновый атом углерода, хотя его нуклеофильность одна из самых низких в молекуле. Замещение метинового атома водорода гидразонного фрагмента на бром наблюдалось и в других случаях [7]. Возможным оно было лишь при использовании большого избытка брома и происходило только после первоначального бромирования более реакционноспособных центров.

Сделанный на основании спектра ЯМР ¹H вывод о направлении реакции согласуется с данными РСА полученного соединения, подтверждающими образование (бромпиридин-4-илметиленидгидразида 1-гексил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**4**) (рисунок и табл. 1, 2). Установлено, что хинолоновый бицикл, карбонильная и гидроксильная группы, а также карбамидный фрагмент бромпиридин-4-илметиленидгидразида **4** лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å, что обусловлено наличием двух внутримолекулярных водородных связей: O(2)–H(2O)···O(3) [H···O 1.75 Å, O–H···O 149°] и N(2)–H(2N)···O(1) [H···O 1.92 Å, N–H···O 134°]. Образование водородных связей приводит также



Строение молекулы бромпиридин-4-илметилгенгидразида 4

к значительному удлинению связей O(1)–C(9) 1.248(5) и O(3)–C(10) 1.237(5) Å по сравнению с их средним значением 1.210 [15] и укорочению связей O(2)–C(7) 1.327(4) Å (среднее значение 1.362 Å). Связь C(7)–C(8) удлинена до 1.394(6) Å (среднее значение 1.326 Å), что характерно для соединений хинолонового ряда.

Заместитель при атоме азота карбамидного фрагмента находится в *ар*-положении относительно связи C(8)–C(10), а двойная связь N(3)–C(11)

Таблица 1

Длины связей (*l*) в структуре бромпиридин-4-илметилгенгидразида 4

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
Br(1)–C(11)	1.931(4)	N(1)–C(9)	1.350(5)
N(1)–C(1)	1.407(5)	N(1)–C(17)	1.504(4)
N(2)–N(3)	1.330(5)	N(2)–C(10)	1.363(5)
N(3)–C(11)	1.262(6)	N(4)–C(15)	1.319(6)
N(4)–C(14)	1.350(7)	O(1)–C(9)	1.248(5)
O(2)–C(7)	1.327(4)	O(3)–C(10)	1.237(5)
C(1)–C(2)	1.380(6)	C(1)–C(6)	1.411(6)
C(2)–C(3)	1.405(6)	C(3)–C(4)	1.374(6)
C(4)–C(5)	1.339(6)	C(5)–C(6)	1.425(6)
C(6)–C(7)	1.406(6)	C(7)–C(8)	1.394(6)
C(8)–C(10)	1.440(6)	C(8)–C(9)	1.478(6)
C(11)–C(12)	1.469(6)	C(12)–C(13)	1.389(6)
C(12)–C(16)	1.390(6)	C(13)–C(14)	1.347(7)
C(15)–C(16)	1.384(7)	C(17)–C(18)	1.528(4)
C(18)–C(19)	1.536(4)	C(19)–C(20)	1.526(4)
C(20)–C(21)	1.523(4)	C(21)–C(22)	1.530(4)

Валентные углы (ω) в структуре бромпиридин-4-илметиленидразид 4

Валентный угол	ω , град.	Валентный угол	ω , град.
C(9)–N(1)–C(1)	124.3(4)	C(9)–N(1)–C(17)	116.3(4)
C(1)–N(1)–C(17)	119.3(4)	N(3)–N(2)–C(10)	119.8(4)
C(11)–N(3)–N(2)	119.8(4)	C(15)–N(4)–C(14)	115.4(5)
C(2)–C(1)–N(1)	121.9(4)	C(2)–C(1)–C(6)	120.6(4)
N(1)–C(1)–C(6)	117.5(4)	C(1)–C(2)–C(3)	118.1(4)
C(4)–C(3)–C(2)	121.6(5)	C(5)–C(4)–C(3)	120.9(5)
C(4)–C(5)–C(6)	120.1(4)	C(7)–C(6)–C(1)	120.1(4)
C(7)–C(6)–C(5)	121.2(4)	C(1)–C(6)–C(5)	118.7(4)
O(2)–C(7)–C(8)	120.6(4)	O(2)–C(7)–C(6)	117.8(4)
C(8)–C(7)–C(6)	121.6(4)	C(7)–C(8)–C(10)	119.4(4)
C(7)–C(8)–C(9)	117.9(4)	C(10)–C(8)–C(9)	122.5(5)
O(1)–C(9)–N(1)	120.7(4)	O(1)–C(9)–C(8)	121.2(4)
N(1)–C(9)–C(8)	118.1(4)	O(3)–C(10)–N(2)	120.3(4)
O(3)–C(10)–C(8)	121.7(5)	N(2)–C(10)–C(8)	118.0(4)
N(3)–C(11)–C(12)	120.9(4)	N(3)–C(11)–Br(1)	122.9(4)
C(12)–C(11)–Br(1)	116.1(4)	C(13)–C(12)–C(16)	116.5(4)
C(13)–C(12)–C(11)	120.2(4)	C(16)–C(12)–C(11)	123.3(4)
C(14)–C(13)–C(12)	120.3(5)	C(13)–C(14)–N(4)	124.2(5)
N(4)–C(15)–C(16)	124.8(6)	C(15)–C(16)–C(12)	118.7(5)
N(1)–C(17)–C(18)	111.1(3)	C(17)–C(18)–C(19)	109.0(3)
C(20)–C(19)–C(18)	112.2(3)	C(21)–C(20)–C(19)	112.2(3)
C(20)–C(21)–C(22)	112.3(3)		

антиперипланарна связи C(10)–N(2) [торсионные углы N(3)–N(2)–C(10)–C(8) 176.2(4)°, C(10)–N(2)–N(3)–C(11) –178.2(4)°]. Пиридиновый цикл находится в *ap*-конформации относительно связи N(2)–N(3) и несколько некопланарен двойной связи N(3)–C(11) [торсионные углы N(2)–N(3)–C(11)–C(12) 179.0(4)° и N(3)–C(11)–C(12)–C(13) –20.8(7)°]. Очевидно, это вызвано отталкиванием между указанными фрагментами, о чем свидетельствуют укороченные внутримолекулярные контакты H(13)···N(3) 2.58 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [16] 2.67 Å) и H(16)···Br(1) 2.78 Å (3.14 Å). Помимо всего, наличие этих контактов можно рассматривать как фактор, препятствующий *син*↔*анти*-инверсии и обеспечивающий существование исследуемого бромпиридин-4-илметиленидразид 4 в виде только одного пространственного изомера. Здесь же следует отметить, что в процессе бромирования метинового атома углерода взаимное расположение заместителей относительно двойной связи C=N не меняется, т. е. бромпиридин-4-илметиленидразид 4 сохраняет *син*-конфигурацию исходного гидразона 1b, что в целом характерно для соединений такого класса [2, 14].

Терминальный пентильный фрагмент 1-*N*-гексильного заместителя расположен перпендикулярно плоскости бицикла [торсионный угол C(9)–N(1)–C(17)–C(18) составляет 93.2(5)°] и находится в трансoidalной конформации [торсионные углы N(1)–C(17)–C(18)–C(19) 177.4(4)°, C(17)–C(18)–C(19)–C(20) –179.9(4)°, C(18)–C(19)–C(20)–C(21) 177.7(4)° и

C(19)–C(20)–C(21)–C(22) 176.3(4)°]. Достаточно сильное отталкивание между атомами алкильной группы и хинолонового фрагмента [укороченные внутримолекулярные контакты Н(2)···С(17) 2.54 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 Å), Н(2)···Н(17b) 2.05 Å (2.34 Å), Н(17b)···С(2) 2.57 Å (2.87 Å) и Н(17a)···О(1) 2.32 Å (2.46 Å)] приводит к удлинению связей N(1)–C(1) 1.407(5) Å и N(1)–C(17) 1.504(4) Å по сравнению с их средними значениями 1.371 и 1.469 Å соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на спектрометре Varian Mercury 400 (400 МГц) в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Пиридин-4-илметиленидгидразиды 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **1a**, **b** получены по известной методике [13].

Пиридин-4-илметиленидгидразид 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5*H*-оксазол[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты (3). К раствору 3.48 г (0.01 моль) пиридин-4-илметиленидгидразида **1a** в 50 мл ледяной уксусной кислоты при интенсивном перемешивании прибавляют раствор 0.52 мл (0.01 моль) брома в 5 мл ледяной уксусной кислоты. При этом сразу выпадает светло-оранжевый осадок, который при последующем нагревании растворяется и быстро обесцвечивается. Реакционную смесь разбавляют холодной водой, после чего прибавляют 5 мл 10% водного раствора Na_2CO_3 и перемешивают. Выделившийся осадок оксазолахинолина **3** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 3.37 г (79%); т. пл. 206–208 °С с разл. (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.50 (1H, с, NH); 8.65 (2H, уш. с, H-2',6'); 8.41 (1H, с, N=CH); 8.25 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 7.84 (1H, т, $J = 7.7$, H-8); 7.65 (2H, уш. с, H-3',5'); 7.58 (1H, д, $J = 8.4$, H-9); 7.51 (1H, т, $J = 7.4$, H-7); 5.70 (1H, м, H-2); 4.71 (1H, т, $J = 10.1$) и 4.33 (1H, д, $J = 10.1$, $J = 6.3$, NCH_2); 4.03 (2H, м, CH_2Br). Найдено, %: С 53.53; Н 3.65; N 13.16. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 53.41; Н 3.54; N 13.11.

(Бромпиридин-4-илметиленидгидразид 1-гексил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (4). К раствору 3.92 г (0.01 моль) пиридин-4-илметиленидгидразида **1b** в 50 мл ледяной уксусной кислоты при интенсивном перемешивании прибавляют раствор 0.52 мл (0.01 моль) брома в 5 мл ледяной уксусной кислоты. При этом выпадает светло-оранжевый осадок соответствующего пербромиды **2b**, который при нагревании опять переходит в раствор. Реакционную смесь кипятят 30 ч, после чего охлаждают и разбавляют холодной водой. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. После двойной перекристаллизации из этилового спирта получают 2.26 г (48%) бромпиридин-4-илметиленидгидразида **4**; т. пл. 155–157 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 16.18 (1H, с, OH); 13.73 (1H, с, NH); 8.91 (2H, д, $J = 5.7$, H-2',6'); 8.14 (1H, д, $J = 8.3$, H-5); 8.09 (2H, д, $J = 5.8$, H-3',5'); 7.79 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.61 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.36 (1H, т, $J = 7.4$, H-6); 4.23 (2H, т, $J = 7.3$, NCH_2); 1.61 (2H, кв, $J = 7.2$, NCH_2CH_2); 1.41–1.22 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 0.85 (3H, т, $J = 6.6$, CH_3). Найдено, %: С 55.94; Н 4.83; N 11.74. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 56.06; Н 4.92; N 11.89.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы бромпиридин-4-илметиленидгидразида **4** триклинные (этиловый спирт), при 20 °С: $a = 8.9157(8)$, $b = 9.9100(8)$, $c = 12.344(1)$ Å, $\alpha = 86.395(7)^\circ$, $\beta = 74.162(7)^\circ$, $\gamma = 82.196(7)^\circ$, $V = 1039.1(2)$ Å 3 , $M_r = 471.35$, $Z = 2$, пространственная группа $P\bar{1}$, $d_{\text{выч}} = 1.506$ г/см 3 , $\mu(\text{MoK}\alpha) = 2.010$ мм $^{-1}$, $F(000) = 484$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 8507 отражений (3659 независимых, $R_{\text{int}} = 0.075$) измерены на дифрактометре

Xcalibur-3 (MoK α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\max} = 50^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [17]. Поглощение учтено полуэмпирическим методом по результатам мультисканирования, $T_{\min} = 0.689$, $T_{\max} = 0.980$. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с $U_{\text{iso}} = n U_{\text{eq}}$ ($n = 1.5$ для метильной и гидроксильной групп и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.092$ по 3530 отражениям ($R_1 = 0.050$ по 1399 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.720$). Полная кристаллографическая информация по бромпиридин-4-илметиленидразиду **4** депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC 801476.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, О. В. Бевз, О. В. Горохова, *ХТС*, 1018 (2011).
2. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1982, т. 3, с. 488.
3. M. S. Gibson, *Tetrahedron*, **19**, 1587 (1963).
4. J. C. Tobin, A. F. Hegarty, F. L. Scott, *J. Chem. Soc. B*, 2198 (1971).
5. A. Pross, S. Sternhell, *Aust. J. Chem.*, **24**, 1437 (1971).
6. Yu. P. Kitaev, V. I. Buzykin, *Russ. Chem. Rev.*, **41**, 495 (1972).
7. С. В. Усольцева, Г. П. Андронникова, В. А. Шевырин, *ХТС*, 257 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 226 (1993)].
8. A. Feuerer, T. Severin, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2103 (1993).
9. А. Б. Денисова, Г. П. Андронникова, *ХТС*, 991 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 863 (1995)].
10. O. A. Attanasi, L. De Crescentini, G. Favi, P. Filippone, A. Golobič, S. Lillini, F. Mantellini, *Synlett*, 2735 (2006).
11. G. Wu, H.-F. Guo, K. Gao, Y.-N. Liu, K. F. Bastow, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee, L. Xie, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 5272 (2008).
12. И. В. Украинец, Л. А. Гриневич, А. А. Ткач, О. В. Бевз, С. В. Слободзян, *ХТС*, 1324 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1058 (2009)].
13. Л. Янян, Дис. канд. фарм. наук, Харьков, 2010.
14. О. С. Головченко, Дис. канд. фарм. наук, Харьков, 2008.
15. H.-V. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
16. Ю. В. Зефилов, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
17. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкина, 53, Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 15.09.2010

^aИнститут химических технологий
восточно-украинского национального
университета им. Владимира Даля,
ул. Ленина, 31, Рубежное 93003, Украина
e-mail: elena_tospanova@list.ru

^bНТК "Институт монокристаллов" НАН Украины,
ул. Ленина, 60, Харьков 61001, Украина
e-mail: sveta@xray.isc.kharkov.com