

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

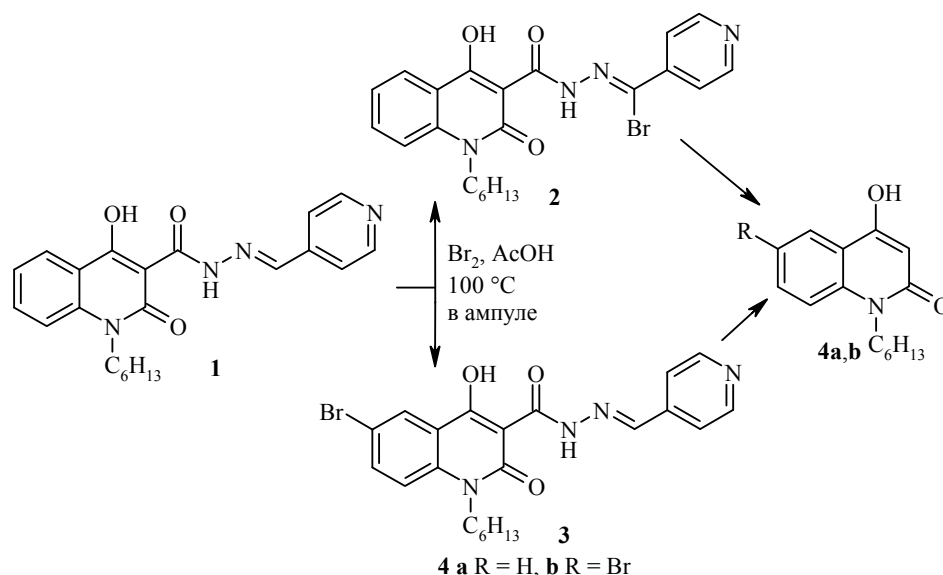
4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

203*. РЕАКЦИЯ 4-ПИРИДИЛМЕТИЛИДЕНГИДРАЗИДА 1-ГЕКСИЛ-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН- 3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ С БРОМОМ

Экспериментально доказано, что при реакции 4-пиридилметилиденгидразида 1-гексил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты с молекулярным бромом в ледяной уксусной кислоте бромруется не только азометиновый атом углерода, но и хинолоновое ядро по положению б.

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

При изучении химических свойств 4-пиридилметилиденгидразидов 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот было найдено, что в случае 1-гексилзамещённого производного **1** основным продуктом реакции с молекулярным бромом неожиданно оказывается бром(4-пиридил)метилиденгидразид **2**. По данным спектра ЯМР ¹H в образующейся реакционной смеси отмечалось присутствие ещё одного вещества, которому было приписано строение исходного 4-пиридилметилиденгидразида **1**. Основанием для такого заключения послужили синглетный сигнал протона азометиновой группы (отсутствующий у бромзамещённого производного **2**) и довольно низкая скорость реакции. Возможные частичные потери брома вследствие его высокой летучести [2] также могли привести к неполной конверсии исходного соединения **1**.



* Сообщение 202 см. [1]

Однако дополнительные исследования, проведённые нами теперь уже в герметичных ампулах, т. е. в условиях, заведомо исключающих потери брома, показали те же результаты: по-прежнему около 15% галогена расходуется на побочную реакцию. Следовательно, бромирование 4-пиридилметиленгидразида **1** молекулярным бромом в ледяной уксусной кислоте проходит не так однозначно, как предполагалось ранее, а в его структуре помимо азометинового атома углерода присутствует, по крайней мере, еще одна реальная мишень для электрофильной атаки. Где именно в молекуле находится этот второй реакционный центр мы и попытались выяснить в данном исследовании, цель которого фактически сводится к установлению строения только лишь минорного компонента, поскольку основной продукт изучаемой реакции – бром(4-пиридил)метиленгидразид **2** – уже был охарактеризован с помощью РСА [2].

Поставленная аналитическая задача представляется совсем несложной и, очевидно, может быть решена различными путями. Так, например, даже поверхностный анализ спектра ЯМР ^1H неочищенного продукта позволяет с высокой долей вероятности утверждать, что бромированию подвергается хинолоновый, а не пиридиновый фрагмент. К сожалению, наложения важных для структурных отнесений сигналов ароматических протонов не позволяют достаточно убедительно доказать этим способом строение продукта альтернативной реакции. Проблемы такого рода не возникали бы при работе с индивидуальными веществами, но для этого необходимо разделение изначально образующейся смеси бромпроизводных. Впрочем, эта далеко не всегда простая процедура для точного установления местоположения атома брома в минорном продукте нам не понадобилась.

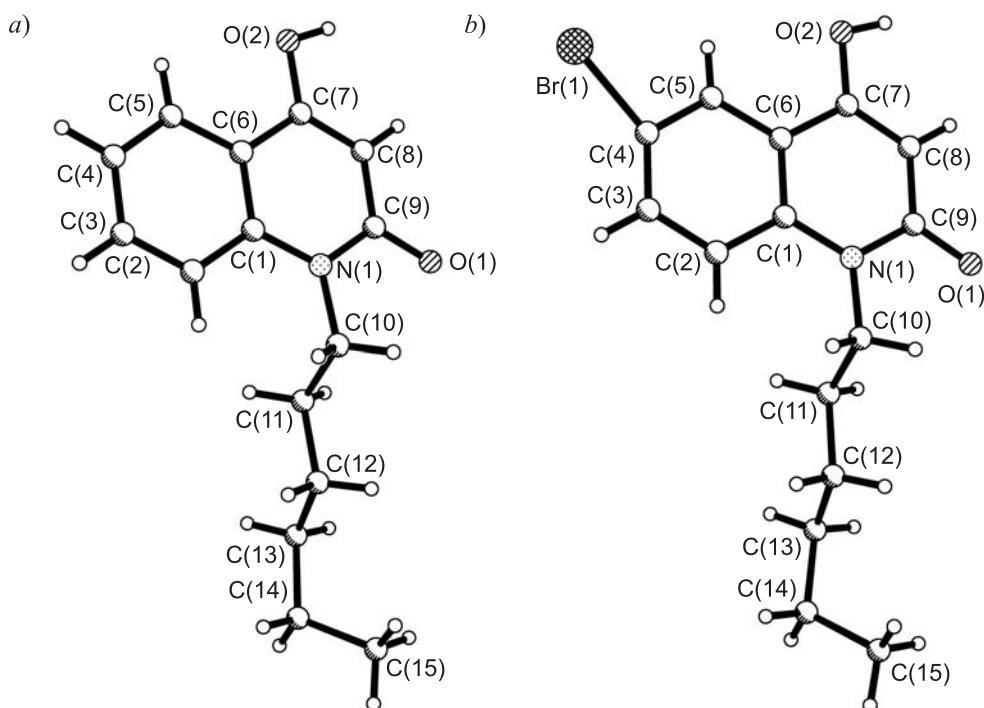
Как оказалось, в ампуле реакция гидразида **1** с бромом может протекать по-разному. Так, нагревание при 100 °С в течение 4 ч действительно даёт тот же результат, что и 30-часовое кипячение в обычных условиях – неочищенный продукт реакции содержит уже известный бром(4-пиридил)метиленгидразид **2** и предположительно 6-бромзамещённый изомер **3** в процентном соотношении примерно 85:15 (по данным спектра ЯМР ^1H). Однако после увеличения продолжительности эксперимента до 30 ч неожиданно было выделено совершенно новое соединение **4**, судя по спектру ЯМР ^1H , также представляющее собой смесь двух веществ, причём ни в одном из них нет 4-пиридилметиленгидразидного остатка. Типичные для 4-гидроксихинолонов-2, незамещённых в положении 3, синглетные сигналы при 5.83 и 5.85 м. д. с интегральной интенсивностью 0.88 и 0.12 соответственно свидетельствуют о том, что изначально образующиеся при бромировании гидразида **1** изомерные гидразоны **2** и **3** далее превращаются, скорее всего, в соответствующие 1-гексилхинолоны **4a, b**.

При постановке опытов использовались одни и те же реагенты, поэтому трудно сразу сказать, почему деструкция происходит только при длительном проведении синтеза и только в герметичной ампуле. Но предположения о 3*H*-хинолоновом строении выделенных соединений нашли абсолютно точное подтверждение. Так, перекристаллизацией из эфира были выращены пригодные для РСА монокристаллы. По счастливой случайности они оказались смешанными, т. е. образованными молекулами двух веществ: 1-гексил-4-гидрокси-1,2-дигидрохинолин-2-она (**4a**) и его 6-бромзамещённого аналога **4b** в соотношении 94:6 (рисунок). Для количественной характеристики изучаемой

реакции полученный результат служить критерием, конечно же, не может (упомянутый выше спектр ЯМР ^1H неочищенного вещества даёт более близкое к реальному представление о соотношении компонентов реакционной смеси), однако в установлении качественного состава его значение бесспорно.

Интересно, что, несмотря на различия в строении, молекулы соединений **4a**, **4b** занимают одни и те же положения в кристалле, который к тому же оказался хиральным – на это указывает его нецентросимметричная пространственная группа (см. экспериментальную часть). Заметим, в данном случае имеет место так называемая планарная хиральность, появляющаяся за счёт того, что гексильный заместитель во всех молекулах отклоняется в одну и ту же сторону от плоскости хинолонового ядра.

Бициклические фрагменты, а также атомы O(1) и O(2) обеих молекул 1-гексилхинолонов **4a**, **4b** лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å. Гексильный заместитель расположен перпендикулярно плоскости бицикла (торсионный угол C(1)–N(1)–C(10)–C(11) 86.8(2)°) и находится в *ap-ap-ap(-sc)*-конформации (торсионные углы N(1)–C(10)–C(11)–C(12) –175.4(2)°, C(10)–C(11)–C(12)–C(13) –171.0(2)°, C(11)–C(12)–C(13)–C(14) –170.6(2)°, C(12)–C(13)–C(14)–C(15) –63.8(3)°). Достаточно сильное отталкивание между гексильным заместителем и хинолоновым фрагментом (укороченные внутримолекулярные контакты H(2)···C(10) 2.56 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [3] 2.87 Å), H(2)···H(10a) 2.09 Å (2.34 Å), H(10a)···C(2) 2.58 Å (2.87 Å) и H(10b)···O(1) 2.29 Å (2.46 Å)) приводит к удлинению связей N(1)–C(9) 1.373(2) Å и N(1)–C(1) 1.389(2) Å по сравнению с их средними значениями [4] 1.353 и 1.371 Å соответственно, что наблюдалось и в ранее изученных соединениях хинолонового ряда



Строение молекул 1-гексилхинолонов *a*) **4a** и *b*) **4b** в смешанном кристалле

В кристалле молекулы 1-гексилхинолонов **4a,b** образуют цепочки вдоль кристаллографического направления $[1\ 0\ 0]$ за счёт сильной межмолекулярной водородной связи $O(2)-H(2O)\cdots O(1')$ ($x-0.5, 1.5-y, -z$) $H\cdots O$ 1.76 Å, $O-H\cdots O$ 164°. Её образование, по-видимому, обусловило деформацию связей в фрагменте $O(1)-C(9)-C(8)-C(7)-O(2)$: связи $O(1)-C(9)$ 1.260(2) Å и $C(7)-C(8)$ 1.355(2) Å удлинены по сравнению с их средними значениями 1.210 и 1.326 Å соответственно, а связи $O(2)-C(7)$ 1.333(2) Å и $C(8)-C(9)$ 1.415(2) Å укорочены (средние значения 1.362 и 1.455 Å). Кроме того, в кристалле обнаружены водородные связи $C-H\cdots\pi$ и $C-H\cdots Br$ ($C(15)-H(15b)\cdots C(3)'$ ($1+x, y, z$) $H\cdots\pi$ 2.84 Å, $C-H\cdots\pi$ 152° и $C(15)-H(15c)\cdots Br(1)'$ ($2-x, -0.5+y, 0.5-z$) $H\cdots Br$ 2.63 Å, $C-H\cdots Br$ 132°), а также $Br\cdots\pi$ взаимодействия между бромпроизводным 1-гексил-4-гидрокси-1*H*-хинолин-2-она и хинолоновым фрагментом соседней молекулы, связанной с ним операциями симметрии ($1-x, 0.5+y, 0.5-z$): $Br(1)\cdots N(1)'$ 3.06 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 3.47 Å), $Br(1)\cdots C(1)'$ 3.18 Å (3.68 Å), $Br(1)\cdots C(6)'$ 3.35 Å (3.68 Å), $Br(1)\cdots C(7)'$ 3.42 Å (3.68 Å), $Br(1)\cdots C(8)'$ 3.29 Å (3.68 Å), $Br(1)\cdots C(9)'$ 3.11 Å (3.68 Å).

Таким образом, проведённое нами исследование показало, что реакция 4-пиридилметиленгидразида 1-гексил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты с молекулярным бромом в ледяной уксусной кислоте проходит по двум направлениям: основное из них неожиданно представляет собой бромирование менее нуклеофильного азометинового атома углерода, а побочное – образование изомерного соединения с атомом брома в положении б хинолонового ядра.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H записаны на приборе Varian Mercury VX-200 (200 МГц), растворитель $DMSO-d_6$, внутренний стандарт TMS.

Смесь 1-гексил-4-гидрокси-1,2-дигидрохинолин-2-она (4a) и 6-бром-1-гексил-4-гидрокси-1,2-дигидрохинолин-2-она (4b). К раствору 0.784 г (0.002 моль) 4-пиридилметиленгидразида 1-гексил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) в 35 мл ледяной $AsOH$ при перемешивании прибавляют раствор 0.104 мл (0.002 моль) Br_2 в 5 мл $AsOH$. Полученный раствор делят пополам, разливают в две ампулы и запаивают. Одну ампулу выдерживают в течение 4 ч при 100 °С, вторую – в тех же условиях, но в течение 30 ч, после чего охлаждают, вскрывают и выливают содержимое в холодную воду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. По данным спектра ЯМР 1H полученное из первой ампулы (4 ч) неочищенное вещество представляет собой смесь бром(4-пиридил)метиленгидразида **2** и предположительно его 6-бромзамещённого аналога **3** в соотношении 85:15. Аналогичный результат был получен после 30-часового кипячения такой же реакционной смеси в обычных условиях [2].

Спектр ЯМР 1H неочищенного соединения, выделенного из второй ампулы (30 ч), свидетельствует о том, что и в данном случае образуется смесь, но уже 1-гексил-4-гидрокси-1,2-дигидрохинолин-2-она (**4a**) и, очевидно, 6-бром-1-гексил-4-гидрокси-1,2-дигидрохинолин-2-она (**4b**) в соотношении 88:12. После перекристаллизации из эфира получают 0.126 г бесцветных кристаллов с т. пл. 184–186 °С. По данным РСА, в их состав действительно входят 1-гексилхинолоны **4a** и **4b**, но в соотношении 94:6.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы смешанного 1-гексилхинолона **4** ромбические (Et_2O), при 20 °С a 8.655(1), b 10.744(1), c 14.709(2) Å; V 1367.8(3) Å³; M 250.44; Z 4; пространственная группа $P2_12_12_1$; $d_{\text{выч}}$ 1.216 г/см³; $\mu_{\text{MoK}\alpha}$ 0.269 мм⁻¹, $F(000)$ 537. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 16048 отражений (3990

независимых, R_{int} 0.045) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}}$ 60°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [5]. При уточнении структуры налагались ограничения на длины связей C_{Аг}-Br (1.89 Å) и Csp³-Csp³ (1.53 Å). Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{изо}} = n U_{\text{эв}}$ ($n = 1.5$ для метильной группы и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Атом водорода, участвующий в образовании водородной связи O-H \cdots O, уточнён в изотропном приближении. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.095 по 3912 отражениям (R_1 0.039 по 1518 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.717$).

Полная кристаллографическая информация по смешанному 1-гексилхинолону **4a,b** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 822936).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Українець, О. В. Бевз, Е. В. Моспанова, Л. В. Савченкова, С. І. Янкович, *XTC*, 339 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 320 (2012).]
2. И. В. Українець, Е. В. Моспанова, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, *XTC*, 1232 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 1014 (2011).]
3. Ю. В. Зефиров, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
4. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
5. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

Национальний фармацевтичний університет,
ул. Пушкінська, 53, Харків 61002, Україна
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 24.04.2011

^a Інститут хімічних технологій
Всхідноукраїнського національного університету
ім. Володимира Даля,
ул. Леніна, 31, Рубежне 93003, Україна
e-mail: elena_mospanova@list.ru

^b НТК "Інститут монокристалів" НАН України,
пр. Леніна, 60, Харків 61001, Україна
e-mail: sveta@xray.isc.kharkov.com