

И. В. Украинец*, Н. Л. Березнякова, Янян Лю, А. В. Туров^а

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

175*. О РЕАКЦИИ 1-АЛЛИЛ-3-[(АРИЛАМИНО)МЕТИЛЕН]ХИНОЛИН-2,4-(1Н,3Н)-ДИОНОВ С БРОМОМ

По данным спектроскопии ЯМР, обработка 1-аллил-3-[(ариламино)метилен]-хинолин-2,4-(1Н,3Н)-дионов эквивалентом сухого брома в безводной уксусной кислоте приводит к образованию бромидов 4-арилиминометил-2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хинолиниев.

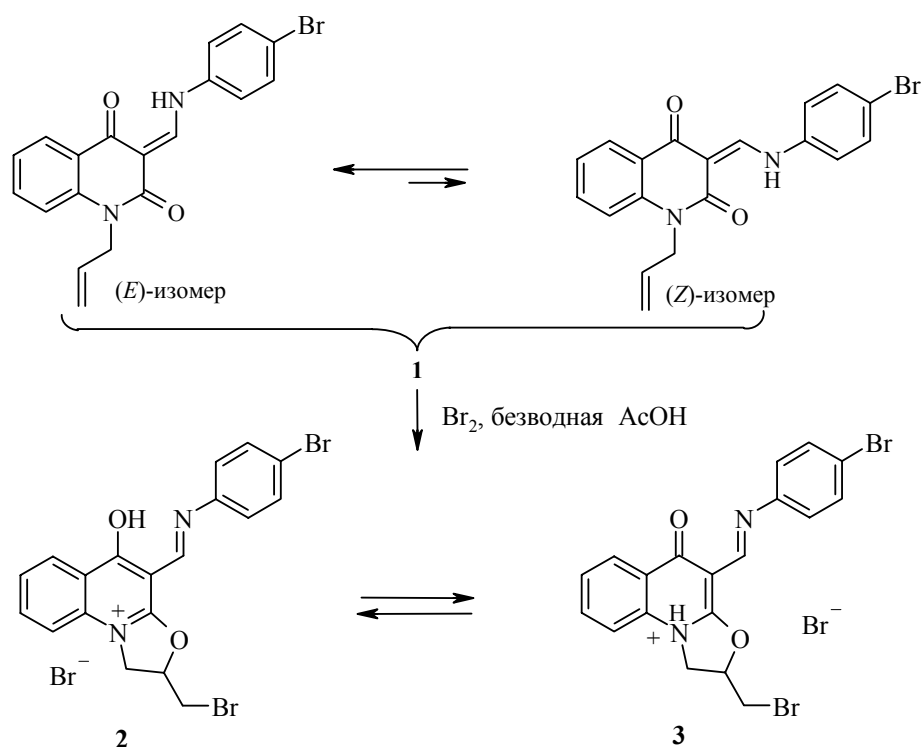
Ключевые слова: 1-аллил-3-ариламинометиленхинолин-2,4-(1Н,3Н)-дионы, енамины, оксазоло[3,2-*a*]хинолины, основания Шиффа, бромирование, галогенциклизация.

По аналогии с другими 1-аллилзамещенными хинолонами-2 бромирование соответствующих 3-ариламинометиленхинолин-2,4-(1Н,3Н)-дионов молекулярным бромом в ледяной уксусной кислоте в первую очередь проходит как галогенциклизация. Однако последующее разбавление реакционной смеси водой, используемое обычно для выделения образовавшихся оксазоло[3,2-*a*]хинолинов, в данном случае сопровождается дальнейшим химическим превращением – лёгким гидролизом енаминового фрагмента. В результате основным конечным продуктом реакции оказывается одно и то же вещество, представляющее собой 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбальдегид [2].

Между тем, вопрос о строении подвергшегося гидролизу вещества так и остался открытым. Решить его мы и попытались в данном исследовании, повторив тот же опыт, но уже в условиях, заведомо исключающих гидролиз. Для этого существующий преимущественно в виде (*E*)-изомера [2, 3] 1-аллил-3-[(4-бромфениламино)метилен]хинолин-2,4-(1Н,3Н)-дион (**1**) обрабатывали сухим бромом в безводной уксусной кислоте, после чего растворитель полностью удаляли при пониженном давлении.

Анализ зарегистрированного в растворе ДМСО-*d*₆ спектра ЯМР ¹Н полученного таким образом продукта показал, что результатом реакции теперь действительно является только бромциклизация. Основанием для такого утверждения послужили соответствующие хинолоновому и *n*-замещенному анилиновому ядрам сигналы в "ароматической" области спектра, а также типичный набор сигналов алифатических протонов 2-бромметил-оксазолидинового фрагмента. Полезную информацию об особенностях строения полученного оксазолохинолина даёт характер сигналов, находящихся в слабом поле: синглет азометинового протона при 9.16 м. д.

* Сообщение 174 см. [1].



и уширенный синглет протона группы ОН (или NH) при 14.0 м.д. По крайней мере, первый из них однозначно подтверждает переход от изначальной енаминовой структуры (в таком случае этот сигнал имел бы вид дублета) к азометиновой, т. е. к обычному основанию Шиффа. Обращает на себя внимание и полное отсутствие в спектре дублированных сигналов, свидетельствующее о том, что в отличие от исходного енамина **1**, продукт его бромирования уже не является смесью геометрических (*Z*- и *E*-) изомеров.

В целом спектр ЯМР ^1H позволяет составить общее представление о строении исследуемого вещества, однако некоторые важные детали все ещё остаются неясными. В частности, хинолиновую часть молекулы с равной долей вероятности можно представить либо в ароматической, либо в дигидроформе – имеющиеся данные не противоречат ни одной из них. Неопределённой остается и конфигурация азометинового фрагмента. Другими словами, протонный спектр однозначно подтверждает только то, что продуктом взаимодействия енамина **1** с бромом в безводных условиях является бромид 2-бромметил-4-(4-бромфенилимино)метильного производного оксазоло[3,2-*a*]хинолиния, существующий в виде одной из двух таутомерных форм: **2** или **3**. Для окончательного решения этой структурной задачи, по-видимому, необходимо привлечение специальных приёмов ЯМР.

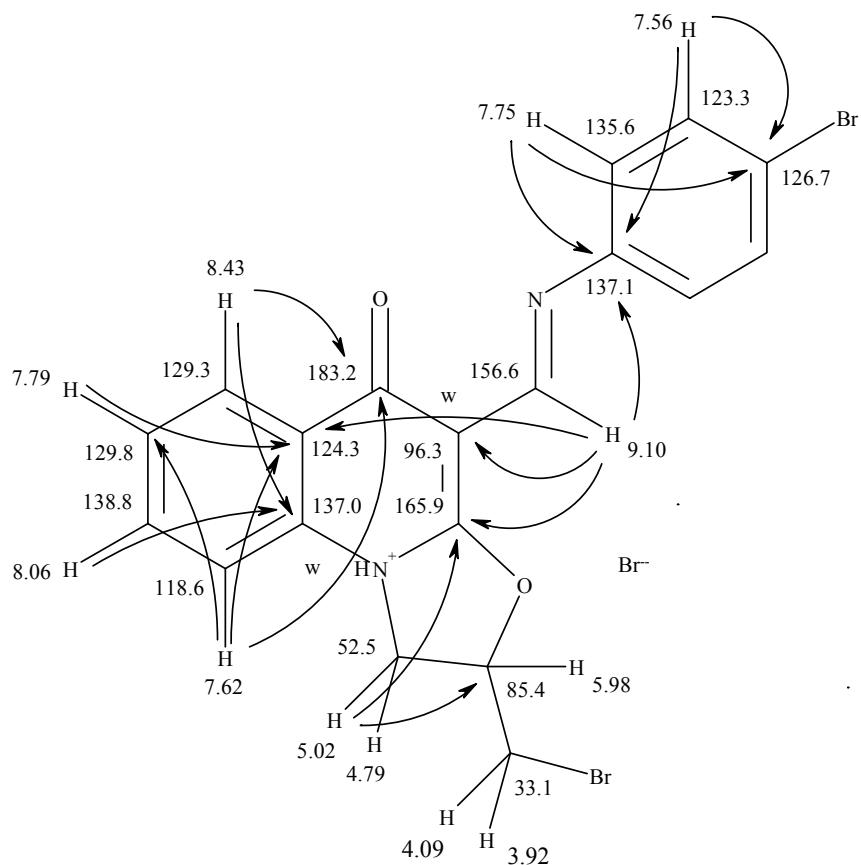
К сожалению, в растворе ДМСО- d_6 анализируемый образец оказался не вполне устойчивым – присутствующая в данном растворителе вода вызывает его частичный гидролиз до 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбальдегида и 4-броманилина, вследствие чего

детальный анализ спектров ЯМР становится практически невозможным. Достаточно стабильный раствор удалось получить в CF_3COOD , поэтому все дальнейшие исследования были проведены именно в этом растворителе, хотя активные протоны групп ОН (или NH) из-за быстрого дейтеробмена в нём, конечно же, не видны.

Прежде всего, нами сделаны точные отнесения сигналов в протонном спектре. Для этого весьма удобно использовать спин-спиновые связи. Они хорошо видны в спектре COSY, из которого можно легко определить, что в области поглощения ароматических протонов дублет с химическим сдвигом 8.43 м. д. имеет спиновую связь с триплетом, поглощающим при 7.79 м. д. В свою очередь, данный триплет связан с триплетом при 8.06, а тот – с дублетом при 7.62 м. д. Однако точно отнести сигналы ароматических протонов хинолонового фрагмента на основании только лишь этих данных не удаётся. Например, каждый из дублетов при 8.43 и 7.62 м. д. может отвечать либо протону Н-6, либо протону Н-9. Прояснить ситуацию помогает спектр NOESY, в котором отчётливо видны корреляции между сигналами N-метиленовой группы оксазолидинового цикла с химическими сдвигами 5.02 и 4.79 и дублетом при 7.62 м. д. Отсюда следует, что сигнал при 7.62 отвечает протону Н-9, а слабополюный дублет при 8.43 м. д., соответственно, протону Н-6. Отнесение остальных сигналов трудностей не вызывает – оно следует из их мультиплетности и химических сдвигов.

Как уже говорилось выше, подтвердить строение синтезированного продукта, базируясь только лишь на протонном спектре, не представляется возможным. Выводы целесообразнее всего основывать на комплексном изучении спектров, в том числе и зарегистрированных на ядрах ^{13}C . Как оказалось, количество сигналов в углеродном спектре точно соответствует количеству атомов углерода в молекулах, представленных формулами **2** или **3**. Их связность с различным количеством протонов легко определяется по спектру DEPT-135. Таким образом было установлено какие сигналы соответствуют четвертичным атомам углерода (эти атомы не имеют непосредственной связи с протонами и поэтому в отредактированном спектре не проявляются), а какие отвечают группам СН или CH_2 (их сигналы направлены, соответственно, вверх или вниз).

Дальнейшие уже конкретные отнесения углеродных сигналов произведены с помощью двумерных спектров гетероядерной корреляции ^1H – ^{13}C через одну связь (НМQC) и через 2–3 (иногда 4) химические связи (НМВС). Найденные при этом координаты кросс-пиков представлены в таблице. Имеющиеся корреляции позволяют отнести все сигналы в углеродном спектре анализируемого соединения и сделать выводы о его строении. При этом сигналы протонированных атомов углерода можно отнести на основании наличия корреляций через одну связь в спектре НМQC, а сигналы четвертичных атомов углерода – на основании совокупности корреляций в спектре НМВС. Ниже на схеме представлены сделанные отнесения и стрелками показаны важнейшие корреляции НМВС, которые послужили для этого основанием.



Полный перечень гетероядерных ^1H - ^{13}C корреляций, найденных для бромида оксазолохинолина 3

| ^1H сигнал, δ , м. д. | Положения кросс-пиков в измерении ^{13}C | |
|--|---|----------------------------------|
| | HMQC | HMBC |
| 9.10 | 156.6 | 183.2; 165.9; 137.1; 124.3; 96.3 |
| 8.43 | 129.3 | 183.2; 138.8; 137.0; 118.6* |
| 8.06 | 138.8 | 137.0; 129.3; 124.3*; 118.6 |
| 7.79 | 129.8 | 124.3; 118.6 |
| 7.75 | 135.6 | 137.1; 126.7 |
| 7.62 | 118.6 | 183.2; 129.8; 124.3 |
| 7.56 | 123.3 | 137.1; 135.6; 126.7 |
| 5.98 | 85.4 | 165.9; 33.1 |
| 5.02 | 52.5 | 165.9; 85.4; 33.1 |
| 4.79 | 52.5 | 165.9; 85.4; 33.1 |
| 4.09 | 33.1 | 85.4; 52.5 |
| 3.92 | 33.1 | 85.4; 52.5 |

* Значение корреляции низкой интенсивности.

Наиболее важными для установления строения являются значения химических сдвигов атомов углерода в пиридин-4-оновом цикле. Здесь атом С-5 поглощает при 183.2, а атом С-4 – при 96.3 м. д. Данные химические сдвиги свидетельствуют об отсутствии сопряжения локализованных в данном цикле двойных связей с бензольным кольцом гетероциклического фрагмента, а это возможно только в том случае, если молекула имеет оксохинолиновое строение, представленное формулой **3**. В структуре 5-гидрокситаутомера **2** разница в химических сдвигах атомов С-5 и С-4 должна бы быть значительно меньшей.

В заключение отметим, что на схеме азометиновый фрагмент молекулы бромида оксазолохинолина **3** изображён в виде (*Z*)-конформера относительно экзоциклической связи между ним и гетероциклическим ядром. Такое его расположение следует из наличия корреляции в спектре НМВС между синглетом протона группы СН=N и сигналом отстоящего от него на 4 химические связи атома С-5а. Данная корреляция объясняется *w*-взаимодействием, которое реализуется только при зигзагообразном расположении связей, находящихся между взаимодействующими магнитными ядрами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С бромида оксазолохинолина **3**, эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР ¹Н COSY, гомоядерному эффекту Оверхаузера NOESY-2D, DEPT-135, а также гетероядерные корреляционные спектры НМQC и НМВС зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно). Все двумерные эксперименты проводились с градиентной селекцией полезных сигналов. Время смешивания в импульсных последовательностях соответствовало ¹J_{СН} = 140 и ²⁻³J_{СН} = 8 Гц. Количество инкрементов в спектрах COSY и НМQC составило 128, а в спектрах НМВС – 400. Время смешивания в эксперименте NOESY-2D составляло 500 мс. В качестве растворителей использованы ДМСО-d₆ или CF₃COOD, внутренний стандарт ТМС. Исходный 1-аллил-3-[(4-бромфениламино)метил]хинолин-2,4-(1Н,3Н)-дион (**1**) получен по описанной ранее методике [2]. Воду из коммерческой ледяной уксусной кислоты удаляли высушиванием над Р₂О₅, из брома – встряхиванием с конц. Н₂SO₄.

Бромид 2-бромметил-4-[(4-бромфенилимино)метил]-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-а]хинолина (3**).** К раствору 3.83 г (0.01 моль) 1-аллил-3-[(4-бромфениламино)метил]хинолин-2,4-(1Н,3Н)-диона (**1**) в 50 мл безводной уксусной кислоты прибавляют раствор 0.52 мл (0.01 моль) сухого брома в 5 мл того же растворителя. При этом бурая окраска брома исчезает практически мгновенно. Растворитель полностью удаляют из реакционной смеси при пониженном давлении. Получают 5.40 г (колич.) бромида оксазолохинолина **3**, представляющего собой светло-жёлтое кристаллическое вещество с т. пл. 241–243 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CF₃COOD), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.10 (1Н, с, СН=N); 8.43 (1Н, д, *J* = 8.0, Н-6); 8.06 (1Н, т, *J* = 7.6, Н-8); 7.79 (1Н, т, *J* = 7.2, Н-7); 7.75 (2Н, д, *J* = 8.4, Н-2',6'); 7.62 (1Н, д, *J* = 10.8, Н-9); 7.56 (2Н, д, *J* = 8.4, Н-3',5'); 5.98 (1Н, м, NCH₂СНО); 5.02 (1Н, т, *J* = 9.9, NCH); 4.79 (1Н, д, д, *J* = 10.0 и *J* = 5.6, NCH); 4.09 (1Н, д, *J* = 12.4, СHBr); 3.92 (1Н, д, *J* = 11.6, СHBr). Спектр ЯМР ¹³С (CF₃COOD), δ, м. д.: 183.2 (5-С=O); 165.9 (С-3а); 156.6 (4-С=N); 138.8 (С-8); 137.1

(C-1'); 137.0 (C-9a); 135.6 (C-2',6'); 129.8 (C-7); 129.3 (C-6); 126.7 (C-4'); 124.3 (C-5a); 123.3 (C-3',5'); 118.6 (C-9); 96.3 (C-4); 85.4 (NCH₂C=O); 52.5 (NCH₂); 33.1 (CH₂Br).
Найдено, %: С 41.94; Н 2.67; N 5.03. С₁₉Н₁₅Вг₂Н₂О₂ · Вг. Вычислено, %: С 42.02; Н 2.78; N 5.16.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Українець, Л. В. Сидоренко, А. А. Давиденко, А. К. Ярош, *ХГС*, 560 (2010).
2. И. В. Українець, Лю Янян, Н. Л. Березнякова, А. В. Туров, *ХГС*, 1539 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1235 (2009)].
3. И. В. Українець, Лю Янян, А. А. Ткач, А. В. Туров, *ХГС*, 1015 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 802 (2009)].

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

Поступило 13.05.2009

^a*Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: nmrlab@univ.kiev.ua*
