

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

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

169.* СИНТЕЗ И БРОМИРОВАНИЕ

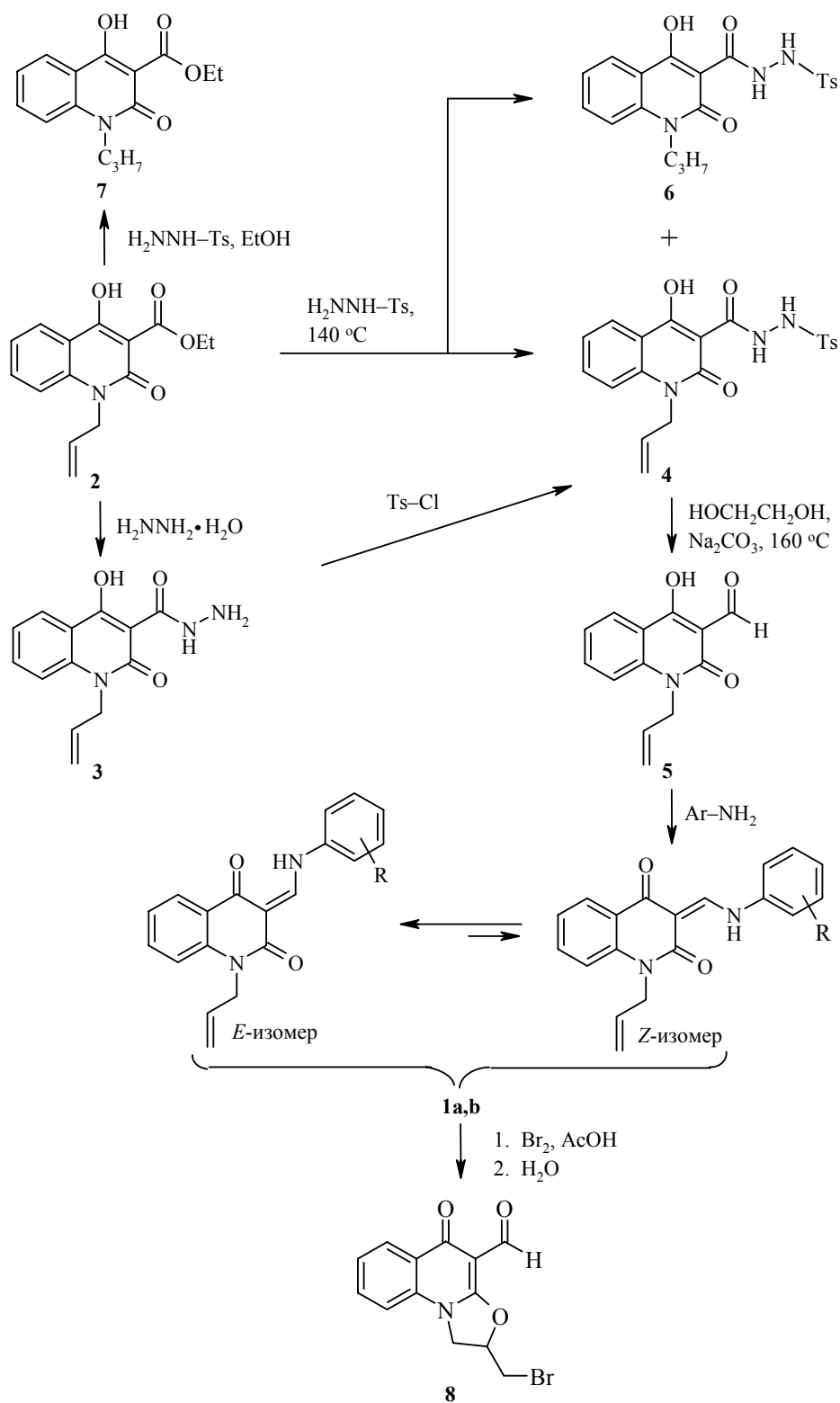
1-АЛЛИЛ-3-(АРИЛАМИНОМЕТИЛЕН)ХИНОЛИН-2,4-(1Н,3Н)-ДИОНОВ

Бромирование 1-аллилзамещенных 3-(ариламинометилден)хинолин-2,4-(1Н,3Н)-дионов эквивалентом молекулярного брома в ледяной уксусной кислоте и последующее разбавление реакционной смеси водой сопровождаются галогенциклизацией и гидролизом, в результате чего образуется 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбальдегид.

Ключевые слова: 1-аллил-3-(ариламинометилден)хинолин-2,4-(1Н,3Н)-дионы, 1-аллил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегид, енамины, оксазоло[3,2-*a*]хинолины, основания Шиффа, бромирование, галогенциклизация.

Как было установлено нами ранее, основания Шиффа, получаемые реакцией 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегидов с анилинами, существуют исключительно в енаминной таутомерной форме. Синтезированные таким путем 3-(ариламинометилден)хинолин-2,4-(1Н,3Н)-дионы не вступают в реакцию с тиогликолевой кислотой и ее сложными эфирами, на основании чего был сделан вывод об их неспособности образовывать азометиновые, т. е. 4-гидрокси-2-оксо- или 2-гидрокси-4-оксо-формы [2]. Именно эта структурная особенность послужила предпосылкой для вовлечения в круг объектов исследуемой нами реакции бромоциклизации *орто*-аллилзамещенных оксогетероциклов [3–7] и 1-аллил-3-(ариламинометилден)хинолин-2,4-(1Н,3Н)-дионов **1a,b**. В их получении использована уже апробированная [8] синтетическая схема: сложный эфир **2** → гидразид **3** → β-N-тозилгидразид **4** → альдегид **5** → енамины **1**. Отметим, что альтернативный метод, заключающийся в сплавлении эквивалентных количеств эфира **2** и *n*-толуолсульфонилгидразида при 140 °С, вообще оказался неприемлемым. В данном случае склонность *n*-толуолсульфонилгидразида к разложению отразилась не только на выходе конечного продукта, но и на его составе: наряду с целевым 1-аллильным производным **4** отмечено существенное образование и 1-пропильного аналога **6** (по данным спектра ЯМР ¹Н соотношение β-N-тозилгидразидов **4** и **6** в полученной смеси составляет 1:1). Вполне очевидно, что в указанных условиях значительная часть *n*-толуолсульфонилгидразида просто разлагается с выделением диимида [9, 10], который, собственно, и ответствен за частичное восстановление двойной аллильной связи.

* Сообщение 168 см. [1].



1 a R = 2-MeO-5-Cl, **b** R = 4-Br

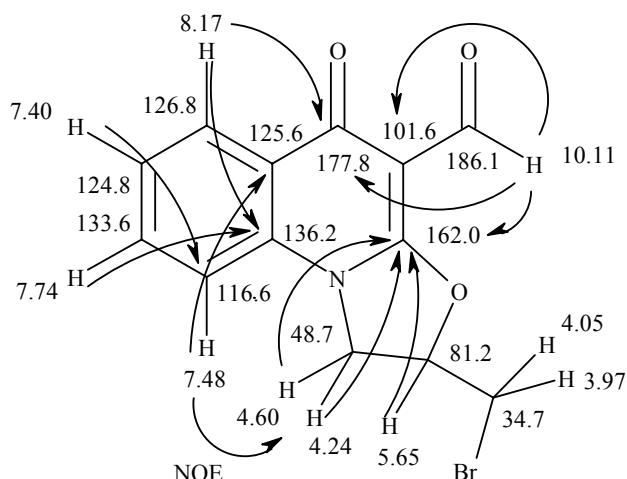
Этот же процесс происходит и в более мягких условиях – например, в
1540

кипящем этаноле – с той лишь разницей, что этоксикарбонильная группировка эфира **2** при этом вообще не затрагивается, а N-аллильный фрагмент восстанавливается до пропильного на 78% при том же эквимолярном соотношении исходных реагентов. Скорее всего, вводя в реакцию большее количество *n*-толуолсульфонилгидразида как источника диимида, можно добиться и 100% трансформации эфира **2** в 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолин (**7**), однако превращения такого рода выходят за рамки настоящего исследования и поэтому далее нами не рассматривались.

1-Аллилзамещенные 3-(ариламинометил)хиолин-2,4-(1H,3H)-дионы **1a,b** образуются с хорошими выходами, представляют собой светло-желтые кристаллические вещества и существуют (по крайней мере в растворе ДМСО- d_6) в виде двух геометрических *E*- и *Z*-изомеров с заметным преобладанием первого из них (см. экспериментальную часть). Их бромирование молекулярным бромом в ледяной уксусной кислоте, как и в случае 4-гидроксихиолинов-2, проходит очень легко – бурая окраска брома исчезает практически мгновенно. Интересно, что после разбавления реакционной смеси водой в обоих случаях неожиданно выделен один и тот же продукт, в котором, судя по спектру ЯМР 1H , отсутствует анилиновый фрагмент. Подтверждает такой вывод и масс-спектр, свидетельствующий, кроме того, о наличии в образовавшемся веществе всего лишь одного атома брома, что может быть еще и результатом прошедшей галогенциклизации.

Для убедительного доказательства строения образовавшегося соединения мы провели опыты по гетероядерной 1H – ^{13}C корреляции, а также эксперимент NOESY. Хотя в протонном спектре анализируемого образца и присутствует сигнал при 10.11 м. д., химический сдвиг которого характерен для альдегидного протона, в спектре на ядрах ^{13}C сигнал связанного с ним атома углерода наблюдается при 186.1 м. д., что несколько меньше, чем можно было бы ожидать для карбонильной группы альдегидного фрагмента. Поэтому надежный вывод о строении молекулы исследуемого вещества можно сделать только на основании гетероядерных корреляций через одну (метод НМРС) или через 2–3 (метод НМРС) химические связи. Ниже в таблице приведены координаты кросс-пиков, наблюдающихся в соответствующих двумерных спектрах.

Выявленные кросс-пики позволили идентифицировать все углеродные сигналы. Сделанные при этом отнесения приведены ниже на схеме. Присутствие в молекуле оксазолидинового фрагмента, аннелированного к ядру хиолина, подтверждается наличием кросс-пиков между узловым атомом С-3а с химическим сдвигом 162.0 м. д. и сигналами протонов метиленовой группы N–CH₂, а также сигналом протона Н-2, расположенного по соседству с гетероциклическим атомом кислорода. Локализация альдегидной группы подтверждается кросс-пиками, найденными для сигнала альдегидного протона с соседними атомами С-3а, С-4 и С-5. Весьма показательным, с точки зрения строения молекулы, является химический сдвиг атома С-4 – 101.6 м. д. Его химический сдвиг близок к расположению сигнала данного атома в родственных по химическому строению соединениях [3–6].



Полный перечень гетероядерных ^1H - ^{13}C корреляций, найденных для оксазолохинолина **8**

^1H сигнал, δ , м. д.	Положения кросс-пиков в измерении ^{13}C	
	HMQC	HMBC
10.11	186.1	162.0; 101.6; 177.8
8.17	126.8	177.8; 136.2; 133.6
7.74	133.6	136.2; 126.8
7.48	116.6	177.8; 133.6; 125.6; 124.8
7.40	124.8	177.8; 133.6; 125.6; 116.6
5.65	81.2	162.0; 34.7
4.60	48.7	162.0; 81.2; 34.7
4.24	48.7	162.0; 81.2; 34.7
4.05	34.7	48.7; 81.2
3.97	34.7	48.7; 81.2

Эксперимент NOESY показал, что расположенные при 4.60 и 4.24 м. д. сигналы протонов метиленовой группы 1-СН демонстрируют сильный ЯЭО с сигналом ароматического протона при 7.48 м. д. Это свидетельствует о том, что данные протоны сближены в пространстве и, следовательно, оксазолидиновый цикл аннелирован с хинолоновым ядром по его ребру *a*, а изучаемое соединение представляет собой 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбальдегид (**8**).

Разбавление реакционной смеси водой проводилось уже после того, как исходные енамины **1a,b** прореагировали с бромом. Из этого следует, что гетероциклизация явно предшествовала гидролизу. Другие вопросы, появившиеся в процессе выполнения настоящего исследования, пока остаются открытыми. Тем не менее, полученные экспериментальные данные уже сейчас позволяют однозначно констатировать – бромирование 1-аллил-3-(ариламинометил)хинолин-2,4-(1Н,3Н)-дионон протекает как галогенциклизация в оксазоло[3,2-*a*]хинолины.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C оксазолхинолина **8**, эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР ^1H COSY, гомоядерному эффекту Оверхаузера NOESY-2D, а также гетероядерные корреляционные спектры НМQC и НМBC 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 $^1J_{\text{CH}} = 140$ и $^{2-3}J_{\text{CH}} = 8$ Гц. Количество инкрементов в спектрах COSY и НМQC составило 128, а в спектрах НМBC – 400. Время смешивания в эксперименте NOESY-2D составляло 500 мс. Спектры ЯМР ^1H остальных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц). Во всех случаях растворитель ДМСO- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр оксазолхинолина **8** записан на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700 m/z , ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Синтез и свойства гидразида 1-аллил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**3**) описаны в работе [11].

1-Аллил-3-(2-метокси-5-хлорфениламинометил)хинолин-2,4-(1H,3H)-дион (1a). К раствору 2.29 г (0.01 моль) 1-аллил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида (**5**) в 25 мл сухого ксилола прибавляют 1.57 г (0.01 моль) 2-метокси-5-хлоранилина и кипятят 5 ч, отгоняя выделяющуюся воду в виде азеотропа с ксилолом. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют гексаном и оставляют в морозильном шкафу на несколько часов. Выделившийся светло-желтый осадок енамина **1a** отфильтровывают, промывают гексаном, сушат. Выход 3.12 г (85%). Т. пл. 163–165 °С (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.95 (0.61H, д, $J = 13.4$, NH E -изомера); 12.92 (0.31H, д, $J = 13.8$, NH Z -изомера); 8.99 (0.66H, д, $J = 13.4$, =CH E -изомера); 8.95 (0.34H, д, $J = 13.8$, =CH Z -изомера); 8.08 (1H, д. д, $J = 7.8$ и $J = 1.2$, H-5); 7.91 (0.66H, д, $J = 2.1$, H-6' E -изомера); 7.86 (0.34H, д, $J = 2.1$, H-6' Z -изомера); 7.60 (1H, т. д, $J = 7.7$ и $J = 1.5$, H-7); 7.33–7.12 (4H, м, H-6,8,3',4'); 5.91 (1H, м, CH=CH₂); 5.11 (1H, д, $J = 10.7$, NCH₂CH=CH- cis); 5.04 (1H, д, $J = 18.0$, NCH₂CH=CH- $trans$); 4.78 (2H, с, NCH₂); 3.95 (1.98H, с, OCH₃ E -изомера); 3.91 (1.02H, с, OCH₃ Z -изомера). Найдено, %: C 65.22; H 4.78; N 7.71. C₂₀H₁₇ClN₂O₃. Вычислено, %: C 65.13; H 4.65; N 7.60.

1-Аллил-3-(4-бромфениламинометил)хинолин-2,4-(1H,3H)-дион (1b) получают по методике предыдущего опыта. Выход 3.56 г (93%). Т. пл. 168–170 °С (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.73 (0.53H, д, $J = 12.8$, NH E -изомера); 12.65 (0.28H, д, $J = 13.4$, NH Z -изомера); 8.91 (0.61H, д, $J = 12.8$, =CH E -изомера); 8.86 (0.39H, д, $J = 13.4$, =CH Z -изомера); 8.08 (1H, д. д, $J = 7.9$ и $J = 1.5$, H-5); 7.68–7.52 (5H, м, H-7,2',3',5',6'); 7.28 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 7.19 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 5.92 (1H, м, CH=CH₂); 5.14 (1H, д, $J = 10.9$, NCH₂CH=CH- cis); 5.06 (1H, д, $J = 18.1$, NCH₂CH=CH- $trans$); 4.79 (2H, с, NCH₂). Найдено, %: C 59.69; H 4.06; N 7.23. C₁₉H₁₅BrN₂O₂. Вычислено, %: C 59.55; H 3.95; N 7.31.

β -N-Тозилгидразид 1-аллил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (4). К раствору 2.59 г (0.01 моль) гидразида **3** в 20 мл сухого ДМФА прибавляют 1.54 мл (0.011 моль) триэтиламина, а затем при перемешивании 2.10 г (0.011 моль) n -толуолсульфонилхлорида. Оставляют на 10–12 ч при комнатной температуре, после чего реакционную смесь разбавляют холодной водой, подкисляют разведенной HCl до pH 5. Выделившийся осадок β -N-тозилгидразида **4** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 4.00 г (97%). Т. пл. 177–179 °С (ДМФА–этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 15.75 (1H, уш. с, OH); 11.54 (1H, с, CONH); 10.30 (1H, уш. с, SO₂NH); 8.06 (1H, д. д, $J = 7.8$ и $J = 1.5$, H-5); 7.79 (1H, т. д, $J = 7.9$ и $J = 1.5$, H-7); 7.73 (2H, д, $J = 8.3$, H-2',6'); 7.52

(1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.40 (2H, д, $J = 8.3$, H-3',5'); 7.36 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 5.91 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.13 (1H, д, д, $J = 10.6$ и $J = 1.1$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}-cis$); 4.97 (1H, д, д, $J = 17.2$ и $J = 1.1$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}-trans$); 4.86 (2H, м, NCH_2); 2.38 (3H, с, $\text{Ar}-\text{CH}_3$). Найдено, %: С 58.25; Н 4.76; N 10.05. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 58.10; Н 4.63; N 10.16.

1-Аллил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегид (5). К нагретому до 160 °С раствору 4.13 г (0.01 моль) β -N-тозилгидразида **4** в 20 мл этиленгликоля в один прием прибавляют 3.18 г (0.03 моль) безводного Na_2CO_3 . (Осторожно! Сильное вспенивание!) Через несколько минут выделение газообразных продуктов прекращается. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют холодной водой и подкисляют разбавленной HCl (1:1) до pH ~4. Выделившийся осадок альдегида **5** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 2.15 г (94%). Т. пл. 84–86 °С (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 10.08 (1H, с, COH); 8.09 (1H, д, д, $J = 8.0$ и $J = 1.3$, H-5); 7.78 (1H, т, д, $J = 7.9$ и $J = 1.5$, H-7); 7.46 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.33 (1H, т, $J = 7.6$ и $J = 1.1$, H-6); 5.92 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.13 (1H, д, д, $J = 10.4$ и $J = 1.3$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}-cis$); 5.02 (1H, д, д, $J = 17.4$ и $J = 1.3$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}-trans$); 4.85 (2H, м, NCH_2). Найдено, %: С 68.23; Н 4.95; N 5.98. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 68.11; Н 4.84; N 6.11.

2-Бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-а]хинолин-4-карбальдегид (8). К раствору 3.68 г (0.01 моль) хинолин-2,4-диона **1a** в 30 мл ледяной уксусной кислоты при интенсивном перемешивании прибавляют раствор 0.52 мл (0.01 моль) брома в 5 мл того же растворителя. Обесцвечивание брома происходит практически мгновенно. Реакционную смесь разбавляют холодной водой и оставляют на 12–14 ч при комнатной температуре. Выделившийся осадок оксазо-лохинолина **8** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.87 г (61%). При использовании в качестве исходного продукта хинолин-2,4-диона **1b** выход 57%. Т. пл. 231–233 °С (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 10.11 (1H, с, COH); 8.17 (1H, д, д, $J = 8.0$ и $J = 1.4$, H-6); 7.74 (1H, т, д, $J = 7.8$ и $J = 1.6$, H-8); 7.48 (1H, д, $J = 8.1$, H-9); 7.40 (1H, т, д, $J = 7.4$ и $J = 1.2$, H-7); 5.65 (1H, м, NCH_2CHO); 4.60 (1H, д, д, $J = 9.8$ и $J = 9.8$, NCH); 4.24 (1H, д, д, $J = 9.8$ и $J = 6.6$, NCH); 4.05 (1H, д, д, $J = 11.0$ и $J = 4.4$, $\text{CH}-\text{Br}$), 3.97 (1H, д, д, $J = 11.0$ и $J = 4.0$, $\text{CH}-\text{Br}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 186.1 (COH); 177.8 (5-C=O); 162.0 (C-3a); 136.2 (C-9a); 133.6 (C-8); 126.8 (C-6); 124.8 (C-7); 125.6 (C-5a); 116.6 (C-9); 101.6 (C-4); 81.2 (NCH_2CH); 48.7 (NCH_2); 34.7 (CH_2Br). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 309/307 [$\text{M}]^+$ (7.6/8.2), 281/279 [$\text{M} - \text{CHO}]^+$ (100.0/79.4), 199 [$\text{M} - \text{CHO} - \text{HBr}]^+$ (5.8). Найдено, %: С 50.53; Н 3.39; N 4.66. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: С 50.67; Н 3.27; N 4.55.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Л. А. Гриневич, А. А. Ткач, О. В. Бевз, С. В. Слободзян, *ХГС*, 1324 (2009).
2. И. В. Украинец, Лю Янян, А. А. Ткач, А. В. Туров, *ХГС*, 1015 (2008).
3. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, А. В. Туров, *ХГС*, 736 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 617 (2007)].
4. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, О. В. Горохова, А. В. Туров, С. В. Шишкина, *ХГС*, 1180 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1001 (2007)].
5. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, А. В. Туров, С. В. Слободзян, *ХГС*, 1365 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1159 (2007)].
6. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, А. В. Туров, *ХГС*, 1496 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1269 (2007)].
7. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, О. В. Горохова, А. В. Туров, *ХГС*, 1677 (2007).

- (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1426 (2007)].
8. И. В. Украинец, Лю Янян, А. А. Ткач, О. В. Горохова, А. В. Туров, *ХГС*, 883 (2009).
 9. Л. Физер, М. Физер, *Реагенты для органического синтеза*, Мир, Москва, 1970, т. 1, с. 280.
 10. Ч. Дж. Овербергер, Ж.-П. Анселм, Дж. Г. Ломбардино, *Органические соединения со связями азот-азот*, Химия, Ленинград, 1970.
 11. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, М. Ю. Корнилов, А. В. Туров, А. И. Масленников, С. В. Гладченко, В. И. Кривобок, *ХГС*, 1086 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 912 (1992)].

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

Поступило 18.12.2008

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