

И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. С. Головченко

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

125.* ЭТИЛОВЫЕ ЭФИРЫ

3-БРОМ-2,4-ДИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ КАК ВОЗМОЖНЫЕ БРОМИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

Методом РСА изучены особенности пространственного строения 3-бром-2,4-диоксо-3-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов. Экспериментально подтверждено, что данные соединения можно рассматривать как потенциальные бромирующие агенты.

Ключевые слова: 3-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолины, бромирующие агенты, РСА.

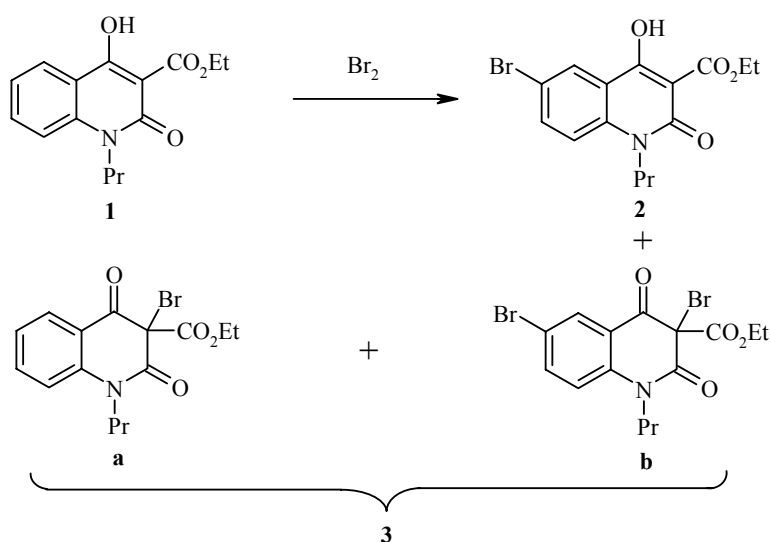
Направление бромирования этиловых эфиров 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонových кислот молекулярным бромом в уксусной кислоте зависит от наличия в реакционной смеси воды. Ее присутствие предопределяет образование 1-R-3-бром-2,4-диоксо-3-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов. Данная реакция протекает практически мгновенно сразу после прибавления брома. И наоборот, после тщательного обезвоживания реагентов и растворителя электрофильной атаке подвергается уже положение 6 хинолонового ядра, причем в этом случае бромирование заканчивается через несколько часов [2]. На практике провести реакцию при строго стехиометрическом соотношении реагирующих веществ и в абсолютно безводных условиях удастся не всегда. Как следствие, иногда наблюдается частичное образование 3-бромзамещенных изомеров, обладающих в отличие от бесцветных 6-бромхинолинов ярко-желтой окраской. Однако существенных проблем этот побочный процесс не создает, поскольку высокая растворимость в большинстве органических растворителей позволяет легко отделить нежелательную примесь от целевых 6-бромпроизводных.

Образование именно 6-бромхинолинов было подтверждено нами как встречным синтезом с использованием полупродуктов с заведомо известным положением атома брома в молекуле [3], так и методом РСА [2]. В то же время, особенности пространственного строения их 3-бромзамещенных изомеров долгое время оставались неясными.

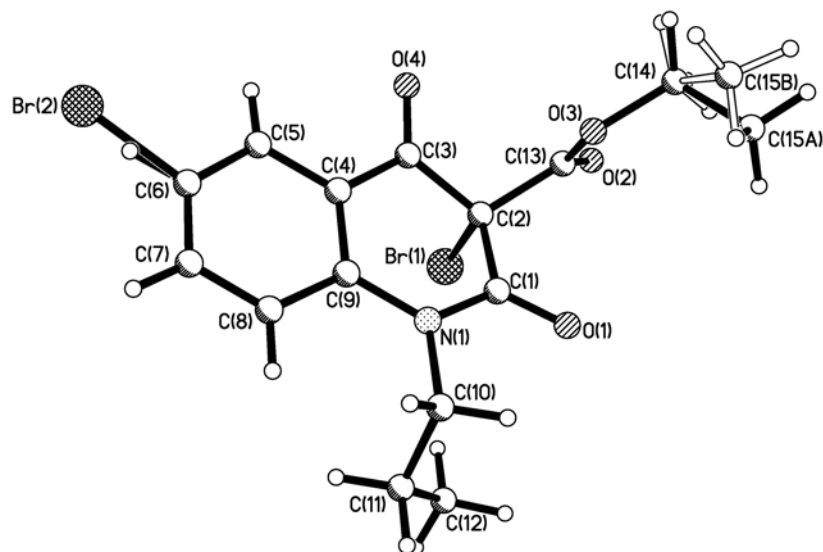
* Сообщение 124 см. [1].

В одном из экспериментов [2] по бромированию этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) в результате длительного охлаждения при $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ фильтрата, оставшегося после выделения основного 6-бромхинолина **2**, было выращено несколько желтых монокристаллов, что позволило подвергнуть их РСА.

И хотя в действительности полученные кристаллы оказались смешанными, это не помешало их детальному изучению, так как в одних и тех же положениях в них находятся моно- и дибромпроизводные **3a** и **3b** в соотношении 85:15.



Удаленность второго атома брома от замещенного тетрагидропириндионного фрагмента обуславливает одинаковое строение последнего (рисунок, табл. 1, 2), который в обеих молекулах находится в конформации *софа* (параметры складчатости: $S = 0.32$, $\theta = 47.4^{\circ}$, $\Psi = 2.3^{\circ}$ [4]). Отклонение атома $\text{C}_{(2)}$ от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляет 0.30 \AA . Атом брома при атоме $\text{C}_{(2)}$ имеет аксиальную ориентацию (торсионный угол $\text{Br}_{(1)}-\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(4)}$ $89.6(5)^{\circ}$). Сложноэфирный заместитель ориентирован экваториально (торсионный угол $\text{N}_{(1)}-\text{C}_{(1)}-\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(13)}$ $151.4(5)^{\circ}$) и развернут относительно связи $\text{C}_{(1)}-\text{C}_{(2)}$ на $115.7(8)^{\circ}$ (торсионный угол $\text{C}_{(1)}-\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(13)}-\text{O}_{(2)}$). Этильная группа разупорядочена по двум конформациям *-ac* и *ap* относительно связи $\text{O}_{(3)}-\text{C}_{(13)}$ с заселенностью 42:58 % (торсионный угол $\text{C}_{(13)}-\text{O}_{(3)}-\text{C}_{(14)}-\text{C}_{(15)}$ $-115(2)^{\circ}$ для *-ac*- и $-158(1)^{\circ}$ для *ap*-конформеров соответственно). Пропильный



Строение молекул смешанного эфира **3** с нумерацией атомов

заместитель при атоме N₍₁₎ расположен практически перпендикулярно плоскости гетероцикла (торсионный угол C₍₉₎-N₍₁₎-C₍₁₀₎-C₍₁₁₎ 83.8(9)°) и находится в *+sc*-конформации относительно связи N₍₁₎-C₍₁₀₎ (торсионный угол N₍₁₎-C₍₁₀₎-C₍₁₁₎-C₍₁₂₎ 63(1)°). Отталкивание между заместителем при атоме N₍₁₎ и соседними карбонильной группой и атомом водорода в *периположении* бензольного кольца [внутримолекулярные контакты O₍₁₎...H_(10b)

Т а б л и ц а 1

Длины связей (*l*) в структуре смешанного эфира **3**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
Br ₍₁₎ -C ₍₂₎	1.957(5)	Br ₍₂₎ -C ₍₆₎	1.876(5)
N ₍₁₎ -C ₍₁₎	1.359(9)	N ₍₁₎ -C ₍₉₎	1.40(1)
N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎	1.481(9)	O ₍₁₎ -C ₍₁₎	1.201(9)
O ₍₂₎ -C ₍₁₃₎	1.177(8)	O ₍₃₎ -C ₍₁₃₎	1.291(8)
O ₍₃₎ -C ₍₁₄₎	1.47(1)	O ₍₄₎ -C ₍₃₎	1.213(8)
C ₍₁₎ -C ₍₂₎	1.527(9)	C ₍₂₎ -C ₍₃₎	1.509(9)
C ₍₂₎ -C ₍₁₃₎	1.564(8)	C ₍₃₎ -C ₍₄₎	1.445(9)
C ₍₄₎ -C ₍₅₎	1.395(1)	C ₍₄₎ -C ₍₉₎	1.40(1)
C ₍₅₎ -C ₍₆₎	1.37(1)	C ₍₆₎ -C ₍₇₎	1.31(1)
C ₍₇₎ -C ₍₈₎	1.33(1)	C ₍₈₎ -C ₍₉₎	1.41(1)
C ₍₁₀₎ -C ₍₁₁₎	1.53(1)	C ₍₁₁₎ -C ₍₁₂₎	1.517(9)
C ₍₁₄₎ -C _(15A)	1.52(1)	C ₍₁₄₎ -C _(15B)	1.519(9)

Т а б л и ц а 2

Валентные углы (ω) в структуре смешанного эфира 3

Валентный угол	ω , град.	Валентный угол	ω , град.
C ₍₁₎ -N ₍₁₎ -C ₍₉₎	123.3(6)	C ₍₁₎ -N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎	117.3(6)
C ₍₉₎ -N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎	119.3(6)	C ₍₁₃₎ -O ₍₃₎ -C ₍₁₄₎	114.0(6)
O ₍₁₎ -C ₍₁₎ -N ₍₁₎	124.1(7)	O ₍₁₎ -C ₍₁₎ -C ₍₂₎	118.6(6)
N ₍₁₎ -C ₍₁₎ -C ₍₂₎	117.2(6)	C ₍₃₎ -C ₍₂₎ -C ₍₁₎	117.0(5)
C ₍₃₎ -C ₍₂₎ -C ₍₁₃₎	110.3(5)	C ₍₁₎ -C ₍₂₎ -C ₍₁₃₎	111.2(5)
C ₍₃₎ -C ₍₂₎ -Br ₍₁₎	104.2(4)	C ₍₁₎ -C ₍₂₎ -Br ₍₁₎	103.4(4)
C ₍₁₃₎ -C ₍₂₎ -Br ₍₁₎	110.2(4)	O ₍₄₎ -C ₍₃₎ -C ₍₄₎	124.6(6)
O ₍₄₎ -C ₍₃₎ -C ₍₂₎	120.0(6)	C ₍₄₎ -C ₍₃₎ -C ₍₂₎	115.3(5)
C ₍₅₎ -C ₍₄₎ -C ₍₉₎	119.5(7)	C ₍₅₎ -C ₍₄₎ -C ₍₃₎	118.9(7)
C ₍₉₎ -C ₍₄₎ -C ₍₃₎	121.6(6)	C ₍₆₎ -C ₍₅₎ -C ₍₄₎	116.1(7)
C ₍₇₎ -C ₍₆₎ -C ₍₅₎	126.3(7)	C ₍₇₎ -C ₍₆₎ -Br ₍₂₎	123.2(8)
C ₍₅₎ -C ₍₆₎ -Br ₍₂₎	110.4(7)	C ₍₆₎ -C ₍₇₎ -C ₍₈₎	118.2(8)
C ₍₇₎ -C ₍₈₎ -C ₍₉₎	121.7(9)	C ₍₄₎ -C ₍₉₎ -N ₍₁₎	121.1(6)
C ₍₄₎ -C ₍₉₎ -C ₍₈₎	118.2(7)	N ₍₁₎ -C ₍₉₎ -C ₍₈₎	120.7(7)
N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₁₁₎	113.7(6)	C ₍₁₂₎ -C ₍₁₁₎ -C ₍₁₀₎	114.2(7)
O ₍₂₎ -C ₍₁₃₎ -O ₍₃₎	128.3(6)	O ₍₂₎ -C ₍₁₃₎ -C ₍₂₎	123.5(6)
O ₍₃₎ -C ₍₁₃₎ -C ₍₂₎	108.0(5)	O ₍₃₎ -C ₍₁₄₎ -C _(15A)	108(1)
O ₍₃₎ -C ₍₁₄₎ -C _(15B)	107.2(8)		

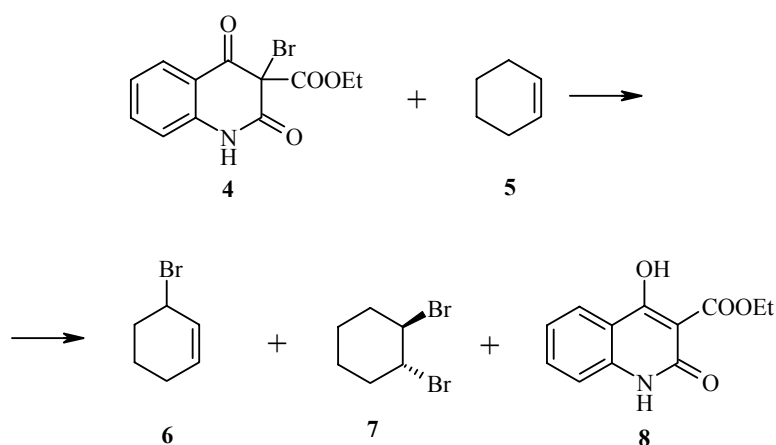
2.33 (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.46 [5]), C₍₈₎...H_(10a) 2.57 (2.87), C₍₈₎...C₍₁₁₎ 3.34 (3.42), C₍₈₎...H_(11b) 2.82 (2.87), H_(8a)...C₍₁₀₎ 2.49 (2.87), H_(8a)...H_(10a) 2.06 (2.34), H_(8a)...C₍₁₁₎ 2.78 (2.87) и H_(8a)...H_(11b) 2.24 Å (2.34 Å)] приводит к удлинению связи N₍₁₎-C₍₉₎ 1.40(1) Å по сравнению со средним значением 1.355 Å [6].

В кристалле смешанного эфира 3 обнаружена межмолекулярная водородная связь C₍₁₂₎-H_(12b)...Br_(2') ($x, y, 1+z$) H...Br' 2.19 Å, C-N...Br' 127°, а также укороченные межмолекулярные контакты: Br₍₁₎...O₍₄₎ (0.5+x, 0.5-y, 0.5+z) 2.85 (3.26), Br₍₂₎...C_(1') (1-x, -y, 1-z) 3.64 (3.68), Br₍₂₎...C₍₆₎ (2-x, -y, 1-z) 3.58 (3.68), Br₍₂₎...C₍₇₎ (2-x, -y, 1-z) 3.49 (3.68), Br₍₂₎...H_(10b') (1-x, -y, 1-z) 3.19 (3.23), H_(12a)...Br_(2') ($x, y, 1+z$) 2.78 (3.23), H_(15a)...Br₍₂₎ (1-x, -y, 1-z) 3.09 (3.23) и H_(15b)...Br_(1') (x-1, y, z) 2.83 Å (3.23 Å).

Анализ длин связей углерод-бром в структуре смешанного эфира 3 показывает, что они достаточно типичны (Br₍₁₎-C₍₂₎ 1.957(5) и Br₍₂₎-C₍₆₎ 1.876(5) Å) и сопоставимы со средними значениями длин связей такого типа (Br-C_(sp3) 1.966 и Br-C_(ar) 1.875 Å). Вместе с тем, вполне очевидно, что одна из этих связей, а именно Br₍₁₎-C₍₂₎, благодаря соседству с тремя карбонильными группами, должна разрываться очень легко. Действительно, при исследовании химических свойств сложных эфиров 1-R-3-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоновых кислот мы отмечали

легкость, с которой они окисляют гидразингидрат [7]. Точно таким же образом с гидразингидратом реагируют и многие N-галогенимиды и амиды. Более того, окислительная способность их N-бромпроизводных часто используется в препаративных целях [8]. По крайней мере в случае N-бромсукцинимиды можно утверждать, что его окислительный и бромлирующий эффект обусловлен образующимся в незначительной концентрации молекулярным бромом. Отсюда вполне логично предположить, что в основе окислительных свойств 3-бром-2,4-диоксохинолинов **3** лежит та же причина. Следовательно, от таких соединений можно ожидать проявления бромлирующих свойств.

Хромато-масс-спектрометрическое исследование соединения, полученного нами в результате реакции этилового эфира 3-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**4**) с циклогексеном (**5**) в безводном четыреххлористом углероде и в присутствии каталитического количества пероксида, показало, что он представляет собой смесь, основными компонентами которой являются 3-бромциклогексен (**6**, 11%) и *транс*-1,2-дибромциклогексан (**7**, 78%).



Таким образом, проведенный эксперимент однозначно подтверждает бромлирующую способность 3-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов. Конечно же о препаративном значении данной реакции речь пока не идет, поскольку многие ее особенности остаются неизученными. Почему, например, реакция присоединения преобладает над заместительным бромированием аллильного положения, зависит ли направление реакции от растворителя, какова роль катализатора и т. д. Тем не менее, сам факт проявления бромлирующих свойств органическими веществами, у которых галоген связан не с атомом азота, а непосредственно с углеродом, представляет несомненный теоретический интерес.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хромато-масс-спектрометрическое исследование проводили на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700 m/z , ионизация ЭУ, 70 эВ; хроматографическая колонка CP-SIL 8CB: длина 50 м, внутренний диаметр 0.25 мм, неподвижная фаза – пленка полисилоксана (5% дифенилполисилоксан, 95% диметилполисилоксан) толщиной 0.33 мкм, газ-носитель – гелий, температура инжектора 300 °С, температура ионного источника 250 °С. Воду из коммерческого четыреххлористого углерода удаляли сушкой P_2O_5 . Этиловый эфир 3-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**4**) получали по методике работы [9].

Бромирование циклогексена (5) этиловым эфиром 3-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (4). Смесь 3.12 г (0.01 моль) 3-бромзамещенного эфира **4**, 1.1 мл (0.01 моль) свежеперегнанного над P_2O_5 циклогексена и несколько кристаллов дипероксиазелаиновой кислоты в 15 мл безводного CCl_4 кипятят 20 ч. Охлаждают до комнатной температуры и выдерживают при –25 °С в течение 1 сут. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством охлажденного CCl_4 . После перекристаллизации из спирта получают 1.03 г этилового эфира 4-гидроксиди-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**8**), идентифицированного по отсутствию депрессии температуры плавления смешанной пробы с заведомым образцом [10]. Из объединенных фильтратов растворитель и не вступивший в реакцию циклогексен отгоняют (~100 °С). Остаток (0.76 г) подвергают хромато-масс-спектрометрическому исследованию. Содержание 3-бромциклогексена (**6**) в этом продукте составляет 11%. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 160 $[M]^+$ (2.6), 81 $[M-Br]^+$ (100), 65 (5), 53 (12). Содержание *транс*-1,2-дибромциклогексана (**7**) 78%. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 240 $[M]^+$ (4), 161 $[M-Br]^+$ (37), 81 $[M-Br-Br]^+$ (100). В обоих случаях значения m/z приведены только для изотопа ^{79}Br . Экспериментальные масс-спектры 3-бромциклогексена (**6**) и *транс*-1,2-дибромциклогексана (**7**) идентичны спектрам соответствующих стандартных образцов, взятых из внутренней библиотеки масс-спектрометра. Для сравнения следует отметить, что в масс-спектре *цис*-1,2-дибромциклогексана интенсивность пиков молекулярного $[M]^+$ и фрагментарного $[M-Br]^+$ ионов одинакова и составляет 16%.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы смешанного эфира **3** моноклинные, при 20 °С: $a = 8.937(3)$, $b = 16.615(5)$, $c = 11.025(3)$ Å, $\beta = 111.10(2)^\circ$, $V = 1527.4(8)$ Å³, $M_r = 365.84$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/n$, $d_{выч} = 1.591$ г/см³, $\mu(MoK\alpha) = 3.092$ мм⁻¹, $F(000) = 740$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 4514 отражений (2660 независимых, $R_{int} = 0.097$) измерены на автоматическом четырехкрупном дифрактометре Siemens P3/PC (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, $2\theta/\theta$ -сканирование, $2\theta_{max} = 50^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [11]. Поглощение учтено полуэмпирическим методом по результатам ψ -сканирования ($T_{min} = 0.661$, $T_{max} = 0.987$). При уточнении разупорядоченного фрагмента и второго атома брома в дибромпроизводном накладывались ограничения на длины связей $C_{sp3}-C_{sp3}$ 1.54(0.01) и $C_{ar}-Br$ 1.90(0.005) Å. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с $U_{iso} = nU_{eq}$ неводородного атома, связанного с данным атомом водорода ($n = 1.5$ 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 $wR_2 = 0.145$ по 2489 отражениям ($R_1 = 0.063$ по 1765 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.026$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC 608697.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, О. В. Горохова, А. В. Туров, С. В. Шишкина, ХГС, 1180 (2007).
2. И. В. Украинец, Л. А. Петрушова, Л. В. Сидоренко, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, Журн. орг. фарм. хим., 2, вып. 3(7), 26 (2004).
3. Л. А. Петрушова, Дис. канд. фарм. наук, Харьков, 2006.
4. N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya, J. Phys. Org. Chem., 3, 147 (1990).

5. Ю. В. Зефирова, П. М. Зоркий, *Успехи химии*, **58**, 713 (1989).
6. H.-V. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
7. І. В. Українець, О. С. Прокопенко, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *Фарм. журн.*, № 3, 70 (2004).
8. Вейганд-Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, Химия, Москва, 1969, с. 136.
9. І. В. Українець, С. Г. Таран, О. А. Евтифеева, О. В. Горохова, Н. І. Филимонова, А. В. Туров, *ХГС*, 204 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 176 (1995)].
10. І. В. Українець, П. А. Безуглый, В. І. Трескач, А. В. Туров, С. В. Слободзян, *ХГС*, 636 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 534 (1992)].
11. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS. PC Version. A System of Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data*. Rev. 5.1 (1998).

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

Поступило 18.05.2006