

И. В. Украинец\*, Н. Ю. Голик, И. Н. Черненко,  
С. В. Шишкина<sup>а</sup>, В. А. Паршиков<sup>б</sup>

#### 4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

#### 220\*. БРОМИРОВАНИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 7-ГИДРОКСИ-5-ОКСО-2,3-ДИГИДРО-1*H*,5*H*-ПИРИДО- [3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

При взаимодействии этилового эфира 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновой кислоты с бромом в водном растворе уксусной кислоты помимо обычного для таких реакций продукта, этилового эфира 2-бром-1,3-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты, неожиданно образуется примесь 9-бромзамещённого изомера. Обсуждаются особенности строения основного и минорного продуктов изучаемой реакции.

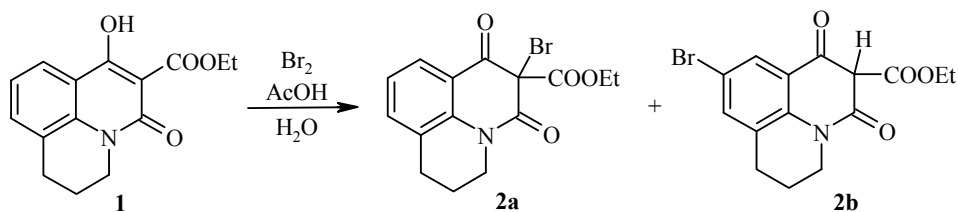
**Ключевые слова:** бромирование, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, пиридо[3,2,1-*ij*]хинолины.

Взаимодействием сложных эфиров 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот с молекулярным бромом в уксусной кислоте можно синтезировать несколько типов продуктов. Так, при наличии в реакционной смеси воды бромирование происходит мгновенно и заканчивается образованием соответствующих 1-*R*-3-алкоксикарбонил-3-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов с высокими выходами [2]. В безводной среде меняется не только скорость реакции (сильно снижается), но и её направление – электрофильной атаке подвергается уже положение 6 хинолонового ядра [3]. Следует, однако, помнить, что обеспечить абсолютно безводные условия в таких синтезах удаётся не всегда, поэтому возможно формирование незначительных количеств побочных 3-бром- и даже 3,6-дибромзамещённых производных [4]. И только бромирование 1-*N*-аллил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов нечувствительно к внешним условиям и всегда протекает однотипно – как бромциклизация в оксазоло[3,2-*a*]хинолины [5, 6].

С учётом этих данных бромирование этилового эфира 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновой кислоты (**1**), осуществлённое нами молекулярным бромом в водном растворе уксусной кислоты, изначально представлялось рутинным синтезом. Как и ожидалось, реакция проходит очень быстро – бурая окраска брома исчезает в момент его прибавления в раствор эфира **1**. После разбавления реакционной смеси водой выделен жёлтый продукт, судя по спектру ЯМР <sup>1</sup>H являющийся чистым этиловым эфиром 2-бром-1,3-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (**2a**).

Отличительной особенностью спектра ЯМР <sup>1</sup>H 2-бромзамещённого эфира **2a** является сигнал протонов NCH<sub>2</sub>-группы. Если в синтетическом предшественнике – эфире **1** – это "нормальный" триплет интенсивностью 2H при 3.99 м. д. [7],

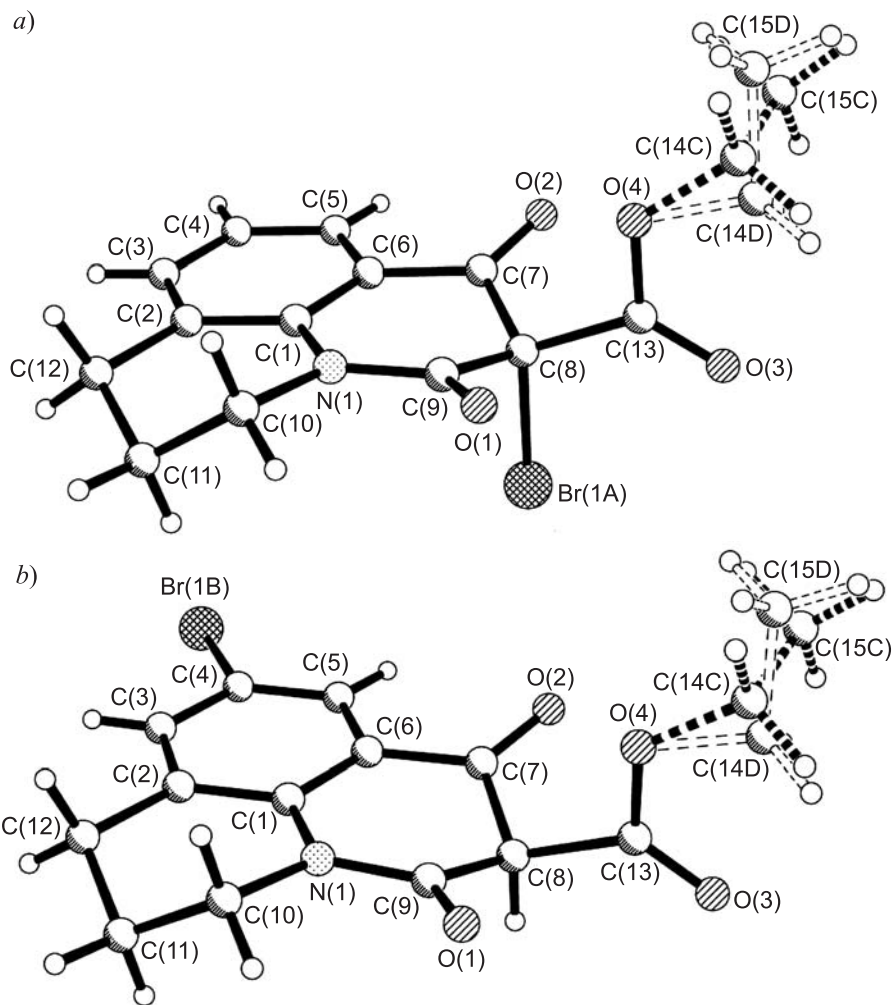
\* Сообщение 219 см. [1].



то с появлением в молекуле атома брома различия в магнитных свойствах указанных протонов возрастают настолько, что в спектре они проявляются уже двумя однопротонными мультиплетами при 4.08–4.16 и 3.73–3.81 м. д. Тем не менее наблюдаемый эффект вряд ли вызван именно атомом брома. В силу своей удалённости от протонов  $\text{NCH}_2$ -группы на пять химических связей, он вряд ли способен оказать столь выраженное влияние на их химические сдвиги. Скорее всего, после бромирования происходит конформационная перестройка молекулы, при которой  $N$ -метиленовая группа меняет своё расположение в пространстве таким образом, что один из её протонов попадает под воздействие неподелённой электронной пары карбонильного атома кислорода. Как следствие, сигнал этого протона и претерпевает зафиксированный в эксперименте парамагнитный сдвиг относительно своего геминального партнёра по спин-спиновой связи.

Вторая аномалия спектра ЯМР  $^1\text{H}$  эфира **2a** касается сигнала протонов  $\text{OCH}_2$ -группы сложноэфирного заместителя. Вместо обычного для данной спиновой системы квартета этот сигнал имеет вид симметричного мультиплета, притом что метильная группа проявляется типичным триплетом. Причина, очевидно, кроется в соседстве с объёмистым атомом брома. Благодаря своим размерам, он препятствует свободному вращению этильного фрагмента, в результате чего протоны  $O$ -метиленовой группы становятся неэквивалентными в анизотропном окружении, что и приводит к обнаруженному эффекту.

Проведённый нами рентгеноструктурный анализ (рисунок) подтвердил выводы об особенностях строения 2-бромзамещённого эфира **2a**, сделанные на основании анализа спектра ЯМР  $^1\text{H}$ . С введением атома брома исходная молекула действительно претерпевает конформационную перестройку. В частности установлено, что все неводородные атомы трициклического фрагмента этого соединения, за исключением атомов C(8), C(10) и C(11), лежат в одной плоскости с точностью 0.01 Å. Атом C(8) отклоняется от этой плоскости на 0.43 Å, вследствие чего цикл  $\text{N}(1)\text{--C}(1)\text{--C}(6)\cdots\text{C}(9)$  находится в конформации "софа", о чём свидетельствуют параметры его складчатости [8] ( $S$  0.45,  $\Theta$  45.8°,  $\Psi$  7.7°). Второй частично насыщенный гетероцикл эфира **2a** –  $\text{N}(1)\text{--C}(1)\text{--C}(2)\text{--C}(12)\text{--C}(11)\text{--C}(10)$  – находится в конформации несимметричного "полукресла" (параметры складчатости:  $S$  0.75,  $\Theta$  37.6°,  $\Psi$  14.9°). Отклонения атомов C(10) и C(11) от плоского трицикла составляют –0.24 и 0.50 Å соответственно. Для сравнения: в структурах типа **1** хинолоновый фрагмент совершенно плоский, а в тетрагидропиридиновом ядре вне плоскости цикла находится только атом C(11) [7, 9]. Наблюдаемый в эфире **2a** выход атома C(10) из плоскости цикла сопровождается появлением attractive взаимодействия между одним из находящихся при нём протонов и близлежащим карбонильным атомом кислорода:  $\text{C}(10)\text{--H}(10\text{A})\cdots\text{O}(1)$  2.36 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [10] 2.46 Å). Рассматривать это взаимодей-



Строение молекул 2-бромзамещённого эфира **2a** (a)  
и его 9-бромзамещённого изомера **2b** (b)

ствии как внутримолекулярную водородную связь вследствие слишком острого угла C–H···O ( $100^\circ$ ) не корректно. Однако, скорее всего, оно сохраняется и в растворе ДМСО, являясь причиной необычного сигнала протонов *N*-метиленовой группы в экспериментальном спектре ЯМР  $^1\text{H}$ .

Атом брома в молекуле эфира **2a** занимает аксиальное положение (торсионный угол C(6)–C(7)–C(8)–Br(1A)  $79.4(2)^\circ$ ). Сложноэфирный заместитель в обеих молекулах имеет экваториальную ориентацию и заметно развёрнут относительно эндоциклической связи C(7)–C(8) (торсионные углы C(6)–C(7)–C(8)–C(13)  $-161.0(2)^\circ$ , C(7)–C(8)–C(13)–O(3)  $-110.6(2)^\circ$ ).

Этильная группа сложноэфирного заместителя разупорядочена по двум положениям (C и D) вследствие вращения вокруг связи C(13)–O(4) с заселённостью конформеров 70 и 30% соответственно. В обоих конформерах этильная группа находится практически в *ap*-конформации относительно связи C(8)–C(13) (торсионный угол C(14)–O(4)–C(13)–C(8)  $-178.7(2)^\circ$  в конформере C и  $-162.8(3)^\circ$  в конформере D) и развёрнута в конформере C практически ортогонально связи C(13)–O(4), а в конформере D находится в

конформации, близкой в антиперипланарной относительно этой связи (торсионный угол C(13)–O(4)–C(14)–C(15) 82.8(3)° в конформере **C** и 164.9(4)° в конформере **D**).

В кристалле между молекулами этилового эфира 2-бром-1,3-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (**2a**) обнаружена система межмолекулярных C–H···Br водородных связей: C(10)–H(10A)···Br(1B)' (0.5+*x*, 1.5–*y*, 0.5+*z*) H···Br 2.85 Å, C–H···Br 131°; C(11)–H(11A)···Br(1B)' (0.5+*x*, 1.5–*y*, 0.5+*z*) H···Br 3.07 Å, C–H···Br 116°; C(12)–H(12A)···Br(1B)' (1–*x*, 2–*y*, 1–*z*) H···Br 2.56 Å, C–H···Br 159°; C(15d)–H(15D)···Br(1A)' (*x*, 1–*y*, *z*) H···Br 3.10 Å, C–H···Br 139°.

Не менее интересным результатом проведённого нами РСА стало то, что изучаемый объект оказался сокристаллом, в котором в одних и тех же положениях находятся уже охарактеризованный выше эфир **2a** и его 9-бромзамещённый изомер **2b** в соотношении 94:6. При этом в молекулах основного и минорного продуктов положения всех атомов совпадают, за исключением атомов брома и водорода при C(4) и C(8).

Для обнаруженного этилового эфира 9-бром-1,3-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (**2b**) характерны следующие особенности. Во-первых, нетипичное для проводимых в водном растворе уксусной кислоты реакций 4-гидроксихинолонов-2 с молекулярным бромом и поэтому совершенно неожиданное в случае трициклического эфира **1** быстрое (хотя и частичное) бромирование в бензольную часть молекулы. Во-вторых, никогда не наблюдавшееся ранее у 4-гидроксихинолонов-2 и впервые инструментально зафиксированное существование соединений такого рода исключительно в диоксоформе.

Следует отметить, что данные РСА, конечно же, не позволяют судить о реальном содержании изомерных монобромзамещённых эфиров **2a,b** в изначально образующейся реакционной смеси. Однозначный ответ на этот вопрос получен с помощью ВЭЖХ, показавшей, что при взаимодействии этилового эфира 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновой кислоты (**1**) с эквивалентом молекулярного брома в водном растворе уксусной кислоты пиридоновый и бензольный фрагменты молекулы подвергаются электрофильной атаке на 98.7 и 1.3% соответственно.

Таким образом, данное исследование наглядно демонстрирует заметное изменение химических свойств, сопровождающее переход от обычных (т. е. бициклических) 1-*N*-*R*-4-гидроксихинолин-2-онов к их трициклическим аналогам.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H записан на спектрометре Varian Mercury-400 (400 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температура плавления определена в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart. Исходный этиловый эфир 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновой кислоты (**1**) синтезирован по методике [9]. Анализ реакционной смеси, образующейся в результате бромирования эфира **1**, молекулярным бромом в водном растворе уксусной кислоты, проведён методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Prostar фирмы Varian с градиентной системой высокого давления Prostar 210 и спектрофотометрическим детектором Prostar 325. Условия хроматографирования: колонка Microsorb 100 C18

размером 4.6×250 мм, размер частиц сорбента 5 мкм, скорость потока подвижной фазы 1 мл/мин, температура колонки 40 °С, объём инъекции 20 мкл, детекция при длине волны 254 нм. Состав подвижной фазы: 20% MeCN и 80% дегазированного и отфильтрованного на ультрафильтре с порами 0.45 мкм водного раствора LiClO<sub>4</sub> (1.5 г Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> растворяют в 5 мл 60% HClO<sub>4</sub>, доводят водой до 200 мл, а затем 60% HClO<sub>4</sub> до pH 3.0).

**Этиловый эфир 2-бром-1,3-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]-хинолин-2-карбоновой кислоты (2a).** К раствору 2.73 г (0.01 моль) этилового эфира 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]-хинолин-6-карбоновой кислоты (1) в 30 мл ледяной AcOH сначала добавляют 10 мл H<sub>2</sub>O, а затем при интенсивном перемешивании раствор 0.52 мл (0.01 моль) Br<sub>2</sub> в 5 мл ледяной AcOH. Бурая окраска брома при этом сразу же переходит в светло-жёлтую. Реакционную смесь разбавляют холодной водой и оставляют на несколько часов при комнатной температуре. Выделившийся жёлтый осадок смеси эфиров **2a,b** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход технического продукта 3.06 г (87%). После перекристаллизации из 70% водного EtOH с добавлением активированного угля получают 2.85 г (81%) чистого (по данным ВЭЖХ) 2-бромзамещённого эфира **2a**. Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 94–96 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.79 (1*H*, д, *J* = 7.6, H-10); 7.56 (1*H*, д, *J* = 6.8, H-8); 7.19 (1*H*, т, *J* = 7.6, H-9); 4.35–4.25 (2*H*, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.16–4.08 (1*H*, м) и 3.81–3.73 (1*H*, м, 5-CH<sub>2</sub>); 2.95 (2*H*, т, *J* = 5.8, 7-CH<sub>2</sub>); 2.10–1.98 (2*H*, м, 6-CH<sub>2</sub>); 1.27 (3*H*, т, *J* = 7.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Найдено, %: C 51.08; H 3.94; N 4.07. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 51.16; H 4.01; N 3.98.

**Рентгеноструктурное исследование.** Кристаллы смешанного пиридохинолона **2a,b** моноклинные (из EtOH), при 20 °С: *a* 8.5026(4), *b* 8.9742(5), *c* 19.1980(9) Å; β 97.941(4)°; *V* 1450.8(1) Å<sup>3</sup>; *M* 352.18; *Z* 4; пространственная группа *P*<sub>2</sub><sub>1</sub>/*n*; *d*<sub>выч</sub> 1.612 г/см<sup>3</sup>, μ(MoKα) 2.848 мм<sup>-1</sup>; *F*(000) 712. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 14476 отражений (4213 независимых, *R*<sub>int</sub> 0.032) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoKα-излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω-сканирование, 2θ<sub>макс</sub> 60°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [11]. Поглощение учтено полуэмпирическим методом по результатам мультисканирования *T*<sub>min</sub> 0.482, *T*<sub>max</sub> 0.560. При уточнении структуры налагались ограничения на длины связей в разупорядоченном сложноэфирном заместителе (C<sub>sp3</sub>–C<sub>sp3</sub> 1.54 Å, O–C<sub>sp3</sub> 1.43 Å) и на длину связи C<sub>Ar</sub>–Br (1.90 Å) в молекуле 9-бромзамещённого эфира **2b**. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности (для разупорядоченной этильной группы рассчитаны геометрически) и уточнены по модели "наездник" с *U*<sub>изо</sub> = *nU*<sub>экв</sub> неводородного атома, связанного с данным водородным (*n* = 1.5 для метильных групп и *n* = 1.2 для остальных атомов водорода). Структура уточнена по *F*<sup>2</sup> полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до *wR*<sub>2</sub> 0.121 по 4178 отражениям (*R*<sub>1</sub> 0.045 по 2663 отражениям с *F* > 4σ(*F*), *S* 1.029). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 910660).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, В. Н. Баумер, *Журн. орган. фарм. химии*, **10**, вып. 1 (37), 66 (2012).
2. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. А. Евтифеева, О. В. Горохова, Н. И. Филимонова, А. В. Туров, *XTC*, 204 (1995). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **31**, 176 (1995).]
3. И. В. Украинец, Л. А. Петрушова, Л. В. Сидоренко, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *Журн. орган. фарм. химии*, **2**, вып. 3 (7), 26 (2004).
4. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. С. Головченко, *XTC*, 1189 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1008 (2007).]

5. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, А. В. Туров, *ХГС*, 736 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 617 (2007).]
6. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, О. В. Горохова, А. В. Туров, С. В. Шишкина, *ХГС*, 1180 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1001 (2007).]
7. И. В. Украинец, А. А. Ткач, Л. А. Гриневич, *ХГС*, 1189 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 956 (2008).]
8. N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya, *J. Phys. Org. Chem.*, **3**, 147 (1990).
9. И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, К. В. Андреева, О. В. Горохова, *ХГС*, 1806 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1459 (2010).]
10. Ю. В. Зефилов, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
11. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

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

Поступило 23.03.2012

<sup>a</sup> НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины,  
ул. Ленина, 60, Харьков 61001, Украина  
e-mail: sveta@xray.isc.kharkov.com

<sup>b</sup> Крымский государственный медицинский  
университет им. С. И. Георгиевского,  
бул. Ленина, 5/7, Симферополь 95006, Украина  
e-mail: yojik21@mail.ru