

И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. А. Евтифеева,  
О. В. Горохова, Н. И. Филимонова, А. В. Туров

## 4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

### 26\*. БРОМИРОВАНИЕ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИНОВ

Бромированием 3-алкил- и 3-карбэтокси-2-оксо-4-гидроксихинолинов молекулярным бромом получены 3-бром-3-*R*-2,4-диоксохинолины. 1-*R*-2,4-Диоксо-3*H*-хинолин-3-карбоновые кислоты в аналогичных условиях образуют 1-*R*-3-бром-2-оксо-4-гидроксихинолины. Приведены результаты изучения антимикробной активности синтезированных соединений.

Данное сообщение является продолжением наших исследований по поиску потенциальных антимикробных лекарственных средств среди галоидзамещенных хинолинов [2] и посвящено изучению поведения 3-замещенных 2-оксо-4-гидроксихинолинов в условиях бромирования молекулярным бромом. Установлено, что в ледяной уксусной кислоте 3-алкилзамещенные 2-оксо-4-гидроксихинолины (I), описанные нами ранее [3], легко образуют 3-бром-3-алкил-2,4-диоксохинолины (II) с высокими выходами. Обработка последних метилатом натрия дает 3-метоксипроизводные III, тогда как *трет*-бутилат калия вызывает быстрое дегидробромирование с образованием исходных 3-алкилхинолинов I. Следует отметить интересное поведение в условиях изучаемой реакции 1-*R*-2,4-диоксо-3*H*-хинолин-3-карбоновых кислот (IV). Если этиловые эфиры V, подобно 3-алкилхинолонам I, образуют соответствующие 3-бром-2,4-диоксопроизводные VI, то после обработки бромом кислот IV из реакционной смеси выделены 1-*R*-3-бром-2-оксо-4-гидроксихинолины (VII), строение которых подтверждено встречным синтезом — кислотным гидролизом эфиров VI. Сильно выраженные кислотные свойства, а следовательно, и легкость декарбоксилирования [4] первоначально образующихся 3-бром-2,4-диоксохинолин-3-карбоновых кислот VIII можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, возможностью стабилизации анионов кислот IV за счет делокализации их зарядов путем образования внутримолекулярных водородных связей по типу *орто*-эффекта у *о*-окси- и, особенно, *о*-диоксibenзойных кислот [4]. Очевидно, этим фактором объясняется легкость амидирования 1-*R*-2,4-3*H*-хинолин-3-карбоновых кислот [5]. Во-вторых, введение электроноакцепторного заместителя (атома брома) в  $\alpha$ -положение по отношению к карбоксильной группе обуславливает еще более существенное повышение кислотности [4]. Вероятно, суммирование указанных эффектов и приводит к тому, что бромзамещенные кислоты VIII декарбоксилируются уже при комнатной температуре. Учитывая простой синтез 1-*R*-2,4-3*H*-хинолин-3-карбоновых кислот (IV) [6] и гладкое протекание их бромирования, данный метод можно рекомендовать в качестве препаративного для получения 1-*R*-3-бром-2-оксо-4-гидроксихинолинов (VII).

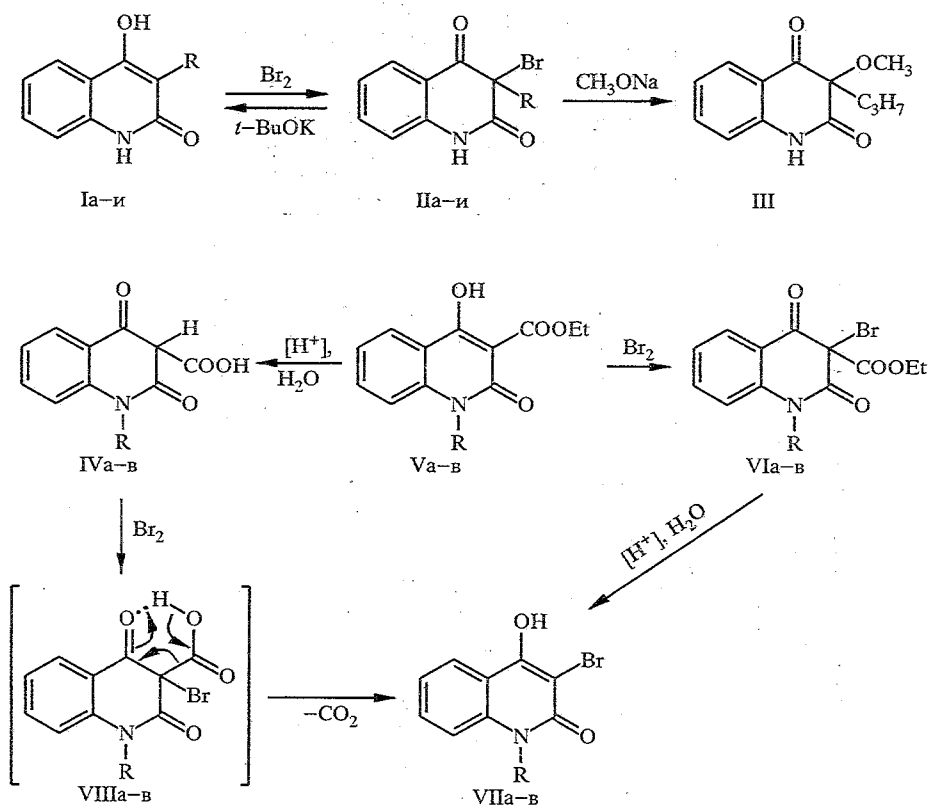
Антибактериальную активность синтезированных соединений определяли методом двукратных серийных разведений [7] в мясо-пептонном бульоне Хоттингера (рН 7,2...7,4). В качестве тест-культур использовали

\* Сообщение 25 см. [1].

Характеристики 3-бром-3-алкил-2,4-диоксохинолинов Па—и

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$ (этанол)	Параметры спектров ПМР, $\delta$ , м. д.					Выход, %
			NH (1H, c)	H <sub>аром</sub>			R	
				5-Н (1H, д, д, J, Гц)	7-Н (1H, т, д, J, Гц)	6,8-Н (2H, т, J, Гц)		
Па	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}_2$	168...170	11,02	7,89 (8,0, 2,0)	7,61 (7,9, 1,7)	7,14 (7,9)	1,95 (3H, c, $\text{CH}_3$ )	89
Пб	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$	140...142	11,27	7,86 (8,1, 2,0)	7,67 (8,0, 2,0)	7,19 (9,0)	2,44 (2H, к, $\text{CH}_2$ ), 0,83 (3H, т, $\text{CH}_3$ )	91
Пв	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$	76...78	11,42	8,00 (8,0, 2,0)	7,81 (7,3, 1,8)	7,32 (8,0)	2,45 (2H, т, $\text{CH}_2$ ), 1,34 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0,82 (3H, т, $\text{CH}_3$ )	84
Пг	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$	111...113	11,30	7,87 (8,0, 2,0)	7,69 (7,0, 1,7)	7,19 (7,6)	2,41 (2H, т, $\text{CH}_2$ ), 1,20 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ), 0,84 (3H, т, $\text{CH}_3$ )	87
Пд	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$	118...120	11,30	7,86 (7,8, 1,8)	7,69 (7,0, 1,7)	7,19 (8,0)	2,40 (2H, т, $\text{CH}_2$ ), 1,24 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 0,83 (3H, т, $\text{CH}_3$ )	90
Пе	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$	74...76	11,29	7,86 (8,1, 2,0)	7,68 (7,2, 1,8)	7,19 (7,8)	2,38 (2H, т, $\text{CH}_2$ ), 1,22 (8H, с, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ), 0,83 (3H, т, $\text{CH}_3$ )	84
Пж	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$	72...74	11,47	8,04 (8,0, 2,0)	7,85 (7,2, 1,8)	7,36 (8,0)	2,47 (2H, т, $\text{CH}_2$ ), 1,35 (1 OH, с, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ), 1,01 (3H, т, $\text{CH}_3$ )	82
Пз	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2$	68...70	11,27	7,85 (8,0, 1,8)	7,68 (7,0, 1,7)	7,19 (7,9)	2,40 (2H, т, $\text{CH}_2$ ), 1,21 (12H, с, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ ), 0,84 (3H, т, $\text{CH}_3$ )	80
Пи	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$	156...158	11,36	7,86 (8,0, 2,0)	7,61 (7,1, 1,8)	7,30...6,97 (7H, м, 6,8-Н + Ph)	3,84 (2H, с, $\text{CH}_2$ ), Ph см. 6,8-Н	94

*Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) и *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 78857). Из всех видов изученных веществ наиболее активными оказались метильные (IIa, VIIa) и гексильное (VIIb) производные, которые в дозе 60 мкг/мл проявляют универсальный бактериостатический эффект в отношении всех исследуемых тест-штаммов микроорганизмов. Активность других хинолинов менее выражена, а у бромзамещенного эфира VIa вообще отсутствует. Интересно, что это соединение полностью ингибирует антибактериальное действие растворителя — этилового спирта.



I, II a R = CH<sub>3</sub>, б R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, в R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, г R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, д R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, е R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, ж R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, з R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, и R = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; V, VI a R = H, б R = CH<sub>3</sub>, в R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; IV, VII a R = CH<sub>3</sub>, б R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, в R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО-D<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС.

Данные элементного анализа на С, Н, N и Br соответствуют расчетным.

**Общая методика получения 3-бром-3-алкил-2,4-диоксохинолинов (IIa—и).** К раствору 0,01 моль соответствующего 3-алкилхинолина I в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 0,52 мл (0,01 моль) брома, перемешивают и оставляют на 30...40 мин при комнатной температуре, после чего реакцию смесь разбавляют 100 мл воды. Выпавший осадок 3-бромзамещенного хинолина II отфильтровывают, промывают водой, высушивают.

**3-Метокси-3-пропил-2,4-диоксохинолин (III, C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>).** К раствору 2,82 г (0,01 моль) 3-бром-3-пропил-2,4-диоксохинолина (IIв) в 15 мл абсолютного метанола добавляют раствор метилата натрия [из 0,25 г (0,011 моль) металлического натрия и 10 мл абсолютного метанола] и

кипятят 30 мин. Охлаждают, подкисляют HCl до pH 4. Выпавший осадок метоксипроизводного III отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Выход 2,19 г (94%).  $T_{пл}$  158...160 °C (метанол). Спектр ПМР: 10,97 (1 H, с, NH), 7,76 (1 H, д,  $J=7,8$  Гц, 5-H), 7,62 (1 H, т. д,  $J=7,0$  и 1,8 Гц, 7-H), 7,21...7,00 (2 H, м, 6,8-H), 3,17 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 1,71 (2 H, т,  $\underline{CH_2CH_2CH_3}$ ), 1,22 (2 H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,75 (3 H, т, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Этиловый эфир 1Н-2,4-диоксо-3-бромхиолин-3-карбоновой кислоты (VIa, C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>4</sub>). Получен эфир Va по методике бромирования 3-алкилхиолинов I. Выход 87%.  $T_{пл}$  82...84 °C (этанол). Спектр ПМР: 11,64 (1 H, с, NH), 7,89 (1 H, д,  $J=7,9$  Гц, 5-H), 7,76 (1 H, т. д,  $J=7,0$  и 1,8 Гц, 7-H), 7,25 (2 H, т,  $J=7,3$  Гц, 6,8-H), 4,27 (2 H, к,  $J=6,8$  Гц, OCH<sub>2</sub>), 1,17 (3 H, т,  $J=6,8$  Гц, CH<sub>3</sub>).

Этиловый эфир 1-этил-2,4-диоксо-3-бромхиолин-3-карбоновой кислоты (VIв, C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>4</sub>). Получен аналогично. Выход 73%.  $T_{пл}$  44...45 °C (этанол). Спектр ПМР: 7,90 (1 H, д,  $J=7,9$  Гц, 5-H), 7,79 (1 H, т. д,  $J=7,0$  и 1,9 Гц, 7-H), 7,27 (2 H, т,  $J=7,3$  Гц, 6,8-H), 4,29 (2 H, к, CH<sub>2</sub>), 3,25 (2 H, к, CH<sub>2</sub>), 1,31 (3 H, т, CH<sub>3</sub>), 1,11 (3 H, т, CH<sub>3</sub>).

1-Метил-2-оксо-3-бром-4-гидроксихиолин (VIIa, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>2</sub>). А. Получен бромированием кислоты IVa по общей методике. Выход 93%.  $T_{пл}$  158...160 °C (этанол). Спектр ПМР: 14,60 (1 H, с, OH), 8,15 (1 H, д,  $J=8,0$  Гц, 5-H), 7,94 (1 H, т,  $J=7,4$  Гц, 7-H), 7,77 (1 H, д,  $J=8,1$  Гц, 8-H), 7,51 (1 H, т,  $J=7,3$  Гц, 6-H), 3,72 (3 H, с, CH<sub>3</sub>).

Б. К раствору 2,47 г (0,01 моль) эфира Vб в 30 мл хлороформа добавляют 0,52 г (0,01 моль) брома, перемешивают и оставляют на 30 мин. Затем к реакционной смеси, содержащей бромзамещенный эфир VIб, добавляют 100 мл воды и кипятят с одновременной отгонкой хлороформа (выделяющегося в процессе бромирования HBr достаточно для гидролиза). Осадок бромхиолина VIIa отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Выход 2,11 г (83%).

Смешанная проба с образцом, полученным по способу А, не дает депрессии температуры плавления.

1-Этил-2-оксо-3-бром-4-гидроксихиолин (VIIб, C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>). Получен по методу Б предыдущего опыта. Выход 86%.  $T_{пл}$  163...164 °C (этанол). Спектр ПМР: 14,39 (1 H, с, OH), 8,21 (1 H, д,  $J=8$  Гц, 5-H), 7,92 (1 H, т,  $J=7,5$  Гц, 7-H), 7,74 (1 H, д,  $J=8,1$  Гц, 8-H), 7,53 (1 H, т,  $J=7,3$  Гц, 6-H), 4,40 (2 H, к, CH<sub>2</sub>), 1,28 (3 H, т, CH<sub>3</sub>).

1-Гексил-2-оксо-3-бром-4-гидроксихиолин (VIIв, C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>). Получен по методу А. Выход 84%.  $T_{пл}$  70...72 °C (этанол). Спектр ПМР: 14,15 (1 H, с, OH), 8,02 (1 H, д,  $J=8,0$  Гц, 5-H), 7,69 (1 H, т,  $J=7,4$  Гц, 7-H), 7,52 (1 H, д,  $J=8,1$  Гц, 8-H), 7,28 (1 H, т,  $J=7,3$  Гц, 6-H), 4,20 (1 H, т, N—CH<sub>2</sub>), 1,54 (2 H, кв, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,31 (6 H, с, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 0,87 (3 H, т, CH<sub>3</sub>).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ukrainets I. V., Bezugly P. A., Treskach V. I., Taran S. G., Gorokhova O. V. // Tetrahedron. — 1994. — Vol. 50, N 34. — P. 10331.
2. Украинец И. В., Таран С. Г., Горохова О. В., Марусенко Н. А., Коваленко С. Н., Туров А. В., Филимонова Н. И., Ивков С. М. // ХГС. — 1995. — № 2. — С. 195.
3. Украинец И. В., Таран С. Г., Евтифеева О. А., Горохова О. В., Безуглый П. А., Туров А. В., Воронина Л. Н., Филимонова Н. И. // ХГС. — 1994. — № 5. — С. 673.
4. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. — М.: Химия, 1971. — 280 с.
5. Украинец И. В., Безуглый П. А., Трескач В. И., Туров А. В. // ХГС. — 1992. — № 5. — С. 640.
6. Украинец И. В., Горохова О. В., Таран С. Г., Безуглый П. А., Туров А. В., Марусенко Н. А., Евтифеева О. А. // ХГС. — 1994. — № 7. — С. 958.
7. Навашин Р. М., Фомина Н. П. Справочник по антибиотикотерапии. — М.: Медицина, 1974. — 36 с.