

И. В. Украинец\*, Л. А. Гриневич, А. А. Ткач, О. В. Бевз,  
С. В. Слободзян<sup>а</sup>

#### 4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

##### 168.\* СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СВОЙСТВА ПИРАЗИН-2-ИЛАМИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИ- НОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

В качестве потенциальных противотуберкулезных средств синтезированы пиразин-2-иламиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Показано, что в отличие от пиримидин-2-иламидов полученные соединения в ледяной уксусной кислоте бромруются молекулярным бромом не в амидную часть молекулы, а в положение 6 хинолонового ядра. В то же время, 1-N-аллильное производное ведет себя аналогично и подвергается галогенциклизации в пиразин-2-иламид 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-а]хинолин-4-карбоновой кислоты. Проведен сравнительный анализ антимикобактериальных свойств синтезированных соединений и изомерных им пиримидин-2-иламидов.

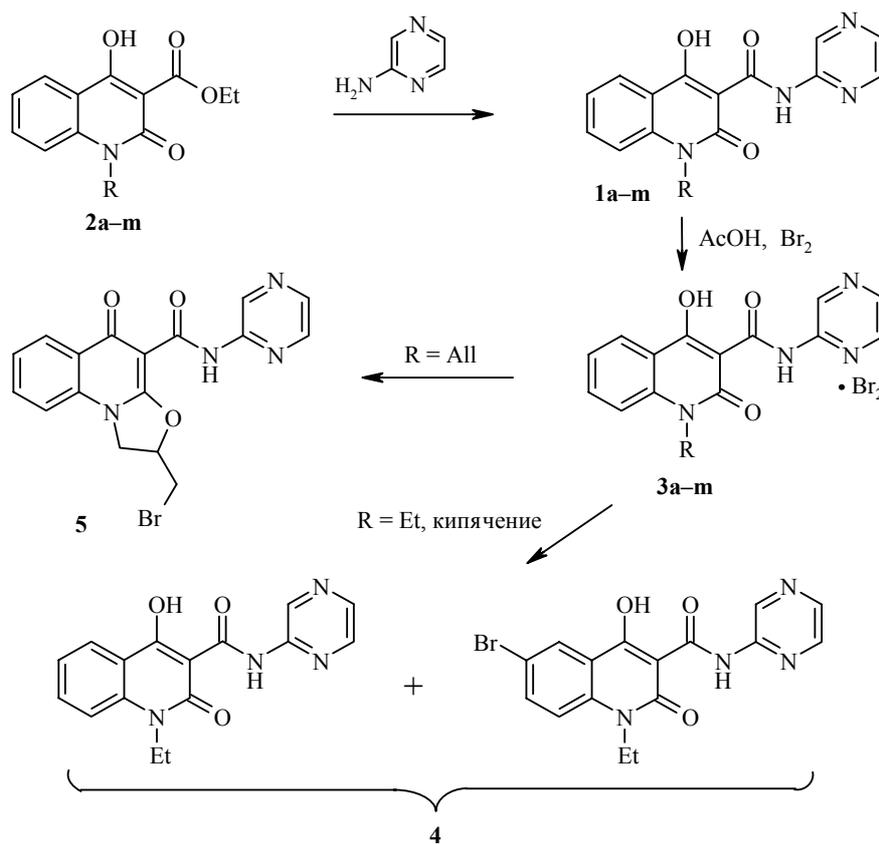
**Ключевые слова:** 2-аминопиразин, 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды, бромирование, противотуберкулезная активность, РСА.

В поиске новых химиотерапевтических средств, пригодных для лечения многочисленных инфекционных заболеваний человека, особый интерес представляют производные пиразина. На основе этого гетероцикла созданы препараты, эффективные по отношению к различным типам как аэробных и анаэробных бактерий [2–4], так и вирусов (гриппа [5], желтой лихорадки [6], аренавирусов [7], ВИЧ [8] и др.). Обнаружение высокой противотуберкулезной активности у незамещенного амида и 4-морфолилметиламида пиразин-2-карбоновой кислоты, известных под названиями пиразинамид и морионамид, соответственно [9], послужило мощным толчком к проведению широких и в целом успешных исследований по поиску новых антимикобактериальных лекарств среди их структурных аналогов [10–15]. Интересен и тот факт, что многие содержащие пиразиновое ядро препараты, давно применяемые в медицине по совершенно другим показаниям – например, диуретик амилорид или антигипертоник бензамил, при проверке оказались также и весьма эффективными противотуберкулезными агентами [16].

\* Сообщение 167 см. [1].

Исходя из этого, вполне закономерным и достаточно перспективным представляется вовлечение в круг проводимых нами уже несколько лет изысканий новых потенциальных противотуберкулезных лекарств и пиразин-2-иламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **1a–m**, тем более, что высокая активность близких им по строению соединений уже неоднократно подтверждалась ранее.

Целевые пиразин-2-иламиды **1a–m** (табл. 1) получены амидированием этиловых эфиров соответствующих 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **2a–m** 2-аминопиразином по известному методу [17]. Их строение подтверждено спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 2), отличительной чертой которых является "ароматическая" область. В целом отнесение сигналов этой части спектра трудностей не вызывает, несмотря на то, что некоторые из них имеют необычный вид. Так, например, хинолоновое ядро дает типичный для ABCD-систем набор дублетов и триплетов интенсивностью 1H каждый, тогда как пиразиновый фрагмент неожиданно проявляется всего лишь двумя синглетами – однопротонным (H-3) и двухпротонным (H-5 и H-6), хотя в последнем случае сигналы, по крайней мере, H-5 и H-6 должны бы наблюдаться в виде двух отдельных дублетов с характерными для  $\alpha$ -пиридиновых протонов аномально малыми вицинальными КССВ.



**1–3 a** R = H, **b** R = Me, **c** R = Et, **d** R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, **e** R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, **f** R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, **g** R = *i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>,  
**h** R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, **i** R = *i*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, **j** R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, **k** R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, **l** R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, **m** R = C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>

Подобно описанным нами ранее пиримидин-2-иламидам 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот [18], находящиеся в растворе ледяной уксусной кислоты пиразин-2-иламиды **1** с насыщенными 1-N-алкильными заместителями при взаимодействии с молекулярным бромом образуют светло-оранжевые кристаллические осадки, очевидно являющиеся пербромидами **3a–m**. 2-Аминопиразины способны галогенироваться в *para*-положение к аминогруппе [19], поэтому от последующего кипячения реакционной смеси, как и в случае пиримидин-2-иламидов [18], вполне логично было бы ожидать бромирования амидной части молекулы, т. е. преобразования пербромидов **3a–m** в 5-бромпиразин-2-иламиды соответствующих хиолин-3-карбоновых кислот.

Т а б л и ц а 1

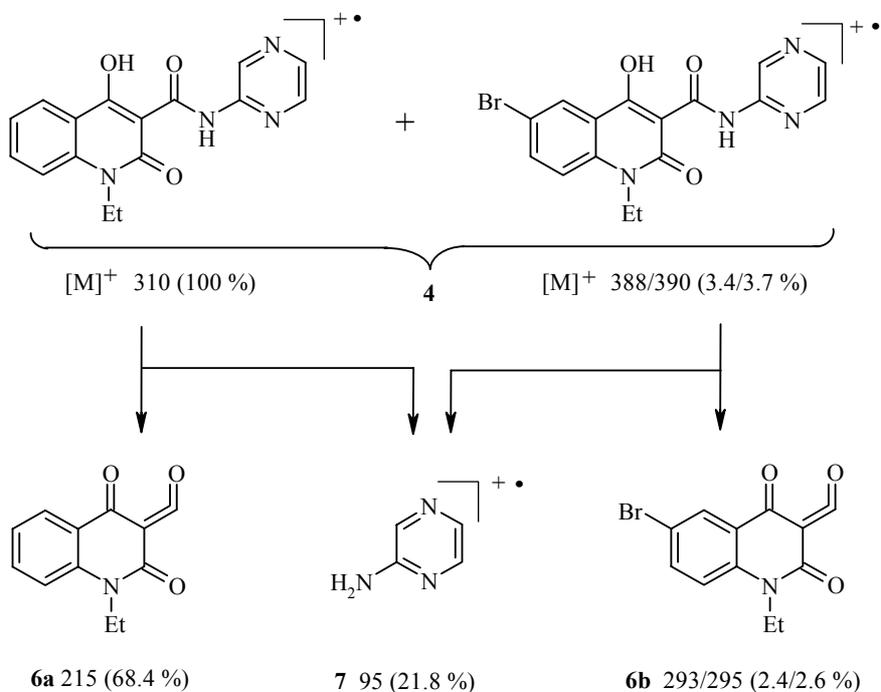
Характеристики пиразин-2-иламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот **1a–m**

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл. *, °C	Выход, %	Противотуберкулезная активность. Задержка роста <i>M. tuberculosis</i> , %
		C	H	N			
<b>1a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>59.48</u>	<u>3.49</u>	<u>19.72</u>	296 (разл.)	93	96
		59.57	3.57	19.85			
<b>1b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>60.70</u>	<u>3.96</u>	<u>18.83</u>	215–217	95	100
		60.81	4.08	18.91			
<b>1c</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>61.82</u>	<u>4.47</u>	<u>17.94</u>	187–189	91	0
		61.93	4.55	18.05			
<b>1d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>63.46</u>	<u>4.45</u>	<u>17.50</u>	210–212	93	0
		63.35	4.38	17.38			
<b>1e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>63.07</u>	<u>5.10</u>	<u>17.19</u>	191–193	89	2
		62.95	4.97	17.27			
<b>1f</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>63.98</u>	<u>5.49</u>	<u>16.68</u>	148–150	90	74
		63.89	5.36	16.56			
<b>1g</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>63.77</u>	<u>5.26</u>	<u>16.43</u>	176–178	91	7
		63.89	5.36	16.56			
<b>1h</b>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>64.85</u>	<u>5.86</u>	<u>15.98</u>	129–131	85	100
		64.76	5.72	15.90			
<b>1i</b>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>64.88</u>	<u>5.85</u>	<u>16.04</u>	134–136	87	91
		64.76	5.72	15.90			
<b>1j</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>65.44</u>	<u>5.93</u>	<u>15.36</u>	113–115	89	100
		65.56	6.05	15.29			
<b>1k</b>	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>66.45</u>	<u>6.48</u>	<u>14.60</u>	92–94	84	100
		66.30	6.36	14.73			
<b>1l</b>	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.11</u>	<u>6.78</u>	<u>14.33</u>	95–97	82	5
		66.99	6.64	14.20			
<b>1m</b>	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.76</u>	<u>7.05</u>	<u>13.62</u>	88–90	85	100
		67.63	6.91	13.72			

\* Растворитель для кристаллизации: ДМФА (соединения **1a–c**) и этанол (соединения **1d–m**).

Как показали эксперименты, проведенные нами на примере 1-N-этилзамещенного амида **1c**, выделенное при этом бесцветное соединение **4** действительно содержит галоген, о чем свидетельствует положительная проба Бельштейна. В то же время, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  этого вещества и его синтетического предшественника **1c** оказались абсолютно идентичными. Пожалуй, самым достоверным объяснением этих противоречивых фактов может служить то, что полученный образец **4** представляет собой не индивидуальное вещество, а смесь исходного пиразин-2-иламида **1c** и его бромированного производного, причем содержание последнего не превышает 5% (в противном случае оно не смогло бы остаться "незамеченным" в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ ).

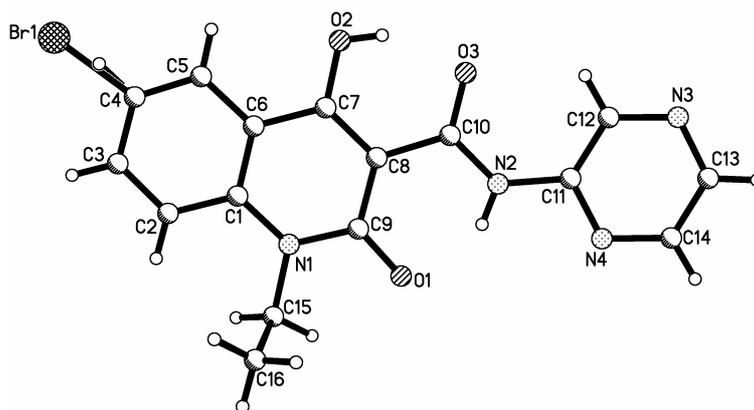
Обладающая более высокой чувствительностью масс-спектрометрия подтверждает присутствие в изучаемом образце **4** монобромзамещенного соединения – в записанном на прямом вводе спектре четко фиксируется дублет низкоинтенсивных пиков его молекулярного иона с  $m/z$  388/390. Здесь необходимо отметить, что гетариламиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот не способны преодолевать колонку газового хроматографа без деструкции, поэтому соответствующий хромато-масс-спектрометрический анализ нами не проводился. При ионизации электронным ударом первичный распад молекулярных ионов соединений такого типа, как известно, происходит по кетеновому типу [18]. В рассматриваемом нами примере данная закономерность сохраняется, но бром обнаруживается уже исключительно в кетеновом фрагменте **6b** с  $m/z$  293/295. Это дает все основания утверждать, что при бромировании пиразин-2-иламидов **1a-m** электрофильной атаке подвергается не пиразиновое, а хинолоновое ядро (вероятнее всего в положение 6).



Спектры ЯМР <sup>1</sup>H пиразин-2-иламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот 1a-m

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)										R
	ОН (1H, c)	ОН (1H, c)	Хинолоновое ядро				Пиразиновое ядро				
			Н-5 (1H, д)	Н-7 (1H, т)	Н-8 (1H, д)	Н-6 (1H, т)	Н-3' (1H, c)	Н-5',6' (2H, c)			
<b>1a</b>	15.78	13.11	8.01 (J=8.0)	7.65 (J=7.8)	7.44 (J=8.5)	7.25 (J=7.5)	9.50	8.41	12.00 (1H, c, NH)		
<b>1b</b>	15.92	13.06	8.19 (J=7.9)	7.81 (J=7.8)	7.60 (J=8.4)	7.39 (J=7.4)	9.49	8.40	3.74 (3H, c, NCH <sub>3</sub> )		
<b>1c</b>	15.73	13.23	8.17 (J=8.0)	7.85 (J=7.8)	7.71 (J=8.5)	7.40 (J=7.5)	9.48	8.47	4.34 (2H, к, J=7.0, NCH <sub>2</sub> ); 1.24 (3H, т, J=7.0, CH <sub>3</sub> )		
<b>1d</b>	15.79	13.08	8.14 (J=7.9)	7.80 (J=7.8)	7.56 (J=8.4)	7.40 (J=7.4)	9.40	8.46	5.96 (1H, м, CH=CH <sub>2</sub> ); 5.16 (1H, д, J=10.7, NCH <sub>2</sub> CH=CH-cis); 5.04 (1H, д, J=17.7, NCH <sub>2</sub> CH=CH-trans); 4.95 (2H, c, NCH <sub>2</sub> )		
<b>1e</b>	15.91	13.10	8.18 (J=8.0)	7.82 (J=7.8)	7.59 (J=8.5)	7.45 (J=7.5)	9.49	8.41	4.30 (2H, т, J=7.4, NCH <sub>2</sub> ); 1.78 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.09 (3H, т, J=7.1, CH <sub>3</sub> )		
<b>1f</b>	15.93	13.11	8.20 (J=8.0)	7.79 (J=7.7)	7.57 (J=8.4)	7.33 (J=7.5)	9.50	8.41	4.34 (2H, т, J=7.5, NCH <sub>2</sub> ); 1.75 (2H, кв, J=7.2, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.50 (2H, кв, J=7.1, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.03 (3H, т, J=7.2, CH <sub>3</sub> )		

<b>1g</b>	15.77	13.12	8.07 ( $J=7.9$ )	7.78 ( $J=7.6$ )	7.64 ( $J=8.6$ )	7.33 ( $J=7.5$ )	9.43	8.43	4.14 (2H, d, $J=7.5$ , NCH <sub>2</sub> ); 2.12 (1H, m, CH); 0.91 (6H, d, $J=6.9$ , 2CH <sub>3</sub> )
<b>1h</b>	15.75	13.19	8.13 ( $J=8.0$ )	7.84 ( $J=7.8$ )	7.67 ( $J=8.6$ )	7.38 ( $J=7.5$ )	9.49	8.46	4.27 (2H, t, $J=7.5$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.64 (2H, kb, $J=7.1$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.36 (4H, m, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.88 (3H, t, $J=6.9$ , CH <sub>3</sub> )
<b>1i</b>	15.90	13.15	8.15 ( $J=8.0$ )	7.81 ( $J=7.7$ )	7.65 ( $J=8.4$ )	7.36 ( $J=7.5$ )	9.48	8.40	4.30 (2H, t, $J=7.6$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.77 (1H, m, CH); 1.53 (2H, k, $J=7.5$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 0.99 (6H, d, $J=6.8$ , 2CH <sub>3</sub> )
<b>1j</b>	15.94	13.14	8.18 ( $J=8.0$ )	7.80 ( $J=7.8$ )	7.57 ( $J=8.5$ )	7.36 ( $J=7.5$ )	9.50	8.41	4.32 (2H, t, $J=7.3$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.73 (2H, kb, $J=7.1$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.51–1.32 (6H, m, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.96 (3H, t, $J=6.9$ , CH <sub>3</sub> )
<b>1k</b>	15.95	13.11	8.20 ( $J=8.0$ )	7.79 ( $J=7.7$ )	7.55 ( $J=8.5$ )	7.36 ( $J=7.5$ )	9.49	8.40	4.30 (2H, t, $J=7.4$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.72 (2H, kb, $J=7.2$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.48–1.30 (8H, m, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.93 (3H, t, $J=6.8$ , CH <sub>3</sub> )
<b>1l</b>	15.92	13.10	8.21 ( $J=8.0$ )	7.80 ( $J=7.8$ )	7.58 ( $J=8.4$ )	7.34 ( $J=7.6$ )	9.50	8.42	4.33 (2H, t, $J=7.5$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.75 (2H, kb, $J=7.2$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.50–1.29 (10H, m, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.92 (3H, t, $J=6.8$ , CH <sub>3</sub> )
<b>1m</b>	15.93	13.09	8.22 ( $J=8.0$ )	7.79 ( $J=7.8$ )	7.54 ( $J=8.4$ )	7.37 ( $J=7.5$ )	9.50	8.40	4.35 (2H, t, $J=7.4$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.74 (2H, kb, $J=7.1$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.50–1.27 (12H, m, (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.90 (3H, t, $J=6.9$ , CH <sub>3</sub> )



Строение молекулы смешанного пиразин-2-иламида **4** с нумерацией атомов

Проведенный PCA (см. рисунок, табл. 3 и 4) полностью подтвердил этот вывод и, кроме того, дал окончательный ответ – исследуемый образец **4** действительно представляет собой смесь пиразин-2-иламида **1c** (95%) и его 6-бромзамещенного производного (5%). Тем не менее, следует иметь в виду, что данный состав относится именно к смешанному моно-кристаллу, тогда как в полученной смеси **4** реальное соотношение компонентов может быть совершенно другим. Наличие атома брома в бензольной части хинолонового ядра не влияет на строение основной молекулы. Можно, однако, предположить, что присутствие бромированного соединения в смешанном кристалле все же вызывает некоторое систематическое увеличение погрешности при определении геометрических параметров.

Все неводородные атомы молекулы смешанного пиразин-2-иламида **4** за исключением атома C(16) лежат в одной плоскости с точностью 0.03 Å, чему способствует образование внутримолекулярных водородных связей (ВМВС) O(2)–H(2O)…O(3) (H…O 1.76, O–H…O 147°), N(2)–H(2N)…O(1) (H…O 1.87, N–H…O 143°) и C(12)–H(12)…O(3) (H…O 2.30 Å, C–H…O 121°). Это приводит также к перераспределению электронной плотности в хинолоновом фрагменте, о чем свидетельствует удлинение связей O(1)–C(9) 1.248(3) и O(3)–C(10) 1.244(3) Å по сравнению с их средним значением [20] 1.210 Å, связи C(8)–C(10) 1.480(4) (среднее значение 1.455) и связи C(7)–C(8) 1.384(4) (среднее значение 1.326), а также укорочение связей O(2)–C(7) 1.322(3) (1.362) и C(8)–C(9) 1.444(4) Å (1.455 Å). Следует отметить, что в изученном ранее изомерном соединении – пиримидин-2-иламиде 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохи-нолин-3-карбоновой кислоты – пиримидиновый цикл был несколько развернут относительно карбамидного фрагмента, а водородная связь O(2)–H(2O)…O(3) была значительно сильнее [18]. Очевидно в молекуле смешанного пиразин-2-иламида **4** водородная связь C–H…O стабилизирует копланарность карбамидной группы и пиразинового заместителя и несколько ослабляет ВМВС O(2)–H(2O)…O(3). Возникающее при этом некоторое стерическое напряжение компенсируется удлинением связи N(2)–C(11) до 1.404(4) Å (1.353 Å).

Таблица 3

Длины связей (*l*) в структуре смешанного пирозин-2-иламида 4

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
Br(1)–C(4)	1.896(1)	N(1)–C(1)	1.381(4)
N(1)–C(9)	1.391(4)	N(1)–C(15)	1.485(4)
N(2)–C(10)	1.335(3)	N(2)–C(11)	1.404(4)
N(3)–C(13)	1.325(4)	N(3)–C(12)	1.327(4)
N(4)–C(14)	1.331(4)	N(4)–C(11)	1.332(4)
O(1)–C(9)	1.248(3)	O(2)–C(7)	1.322(3)
O(3)–C(10)	1.244(3)	C(1)–C(2)	1.406(4)
C(1)–C(6)	1.410(4)	C(2)–C(3)	1.374(5)
C(3)–C(4)	1.352(5)	C(4)–C(5)	1.353(4)
C(5)–C(6)	1.392(4)	C(6)–C(7)	1.435(4)
C(7)–C(8)	1.384(4)	C(8)–C(9)	1.444(4)
C(8)–C(10)	1.480(4)	C(11)–C(12)	1.389(4)
C(13)–C(14)	1.354(4)	C(15)–C(16)	1.509(5)

Достаточно сильное отталкивание между атомами этильного заместителя и хинолоновым ядром [укороченные внутримолекулярные контакты Н(2)...С(15) 2.56 (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [21] 2.87), Н(2)...Н(15а) 2.04 (2.34), Н(15а)...С(2) 2.57 (2.87), Н(15b)...О(1) 2.29 Å (2.46 Å)] приводит к удлинению связей N(1)–C(9) 1.391(4), N(1)–C(1) 1.381(4) и N(1)–C(15) 1.485(4) Å по сравнению с их средними значениями

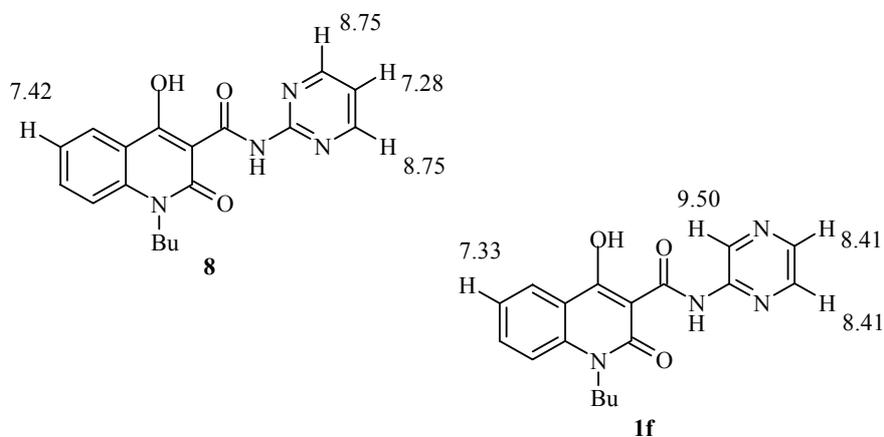
Т а б л и ц а 4

Валентные углы ( $\omega$ ) в структуре смешанного пирозин-2-иламида 4

Угол	$\omega$ , град.	Угол	$\omega$ , град.
C(1)–N(1)–C(9)	122.7(2)	C(1)–N(1)–C(15)	121.3(3)
C(9)–N(1)–C(15)	116.0(3)	C(10)–N(2)–C(11)	129.9(3)
C(13)–N(3)–C(12)	116.4(3)	C(14)–N(4)–C(11)	116.7(3)
N(1)–C(1)–C(6)	121.6(3)	N(1)–C(1)–C(6)	120.2(3)
C(2)–C(1)–C(6)	118.2(3)	C(3)–C(2)–C(1)	120.1(3)
C(4)–C(3)–C(2)	119.9(3)	C(3)–C(4)–C(5)	122.8(3)
C(3)–C(4)–Br(1)	111.6(4)	C(5)–C(4)–Br(1)	125.5(4)
C(4)–C(5)–C(6)	119.0(3)	C(5)–C(6)–C(1)	120.0(3)
C(5)–C(6)–C(7)	121.6(3)	C(1)–C(6)–C(7)	118.4(3)
O(2)–C(7)–C(8)	122.5(3)	O(2)–C(7)–C(6)	116.8(3)
C(8)–C(7)–C(6)	120.7(3)	C(7)–C(8)–C(9)	120.2(3)
C(7)–C(8)–C(10)	118.0(2)	C(9)–C(8)–C(10)	121.8(3)
O(1)–C(9)–N(1)	118.6(3)	O(1)–C(9)–C(8)	123.7(3)
N(1)–C(9)–C(8)	117.7(3)	O(3)–C(10)–N(2)	121.9(3)
O(3)–C(10)–C(8)	120.9(3)	N(2)–C(10)–C(8)	117.2(3)
N(4)–C(11)–C(12)	121.1(3)	N(4)–C(11)–N(2)	113.3(3)
C(12)–C(11)–N(2)	125.6(3)	N(3)–C(12)–C(11)	121.5(3)
N(3)–C(13)–C(14)	122.7(3)	N(4)–C(14)–C(13)	121.7(3)
N(1)–C(15)–C(16)	112.0(3)		

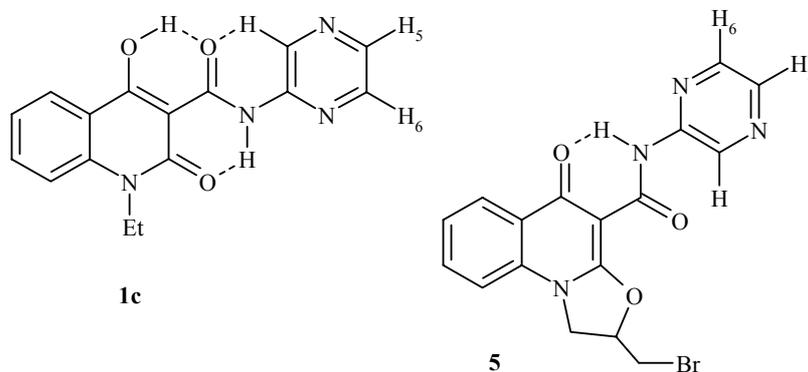
1.353, 1.371 и 1.469 Å, соответственно, что наблюдалось и в ранее изученных соединениях хинолонового ряда. Алкильный заместитель расположен таким образом, что связь C(15)–C(16) практически перпендикулярна плоскости бициклического фрагмента (торсионный угол C(9)–N(1)–C(15)–C(16) 91.9(3)°). В кристалле молекулы смешанного пиразин-2-иламида **4** образуют стопки вдоль кристаллографического направления [1 0 0]. Внутри стопок молекулы расположены по типу "голова к хвосту", а расстояние между ними составляет 3.35 Å, что позволяет предположить существование стэкинг-взаимодействия между π-системами соседних молекул.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что в отличие от пиримидин-2-иламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, изомерные им пиразин-2-иламиды **1a–m** в ледяной уксусной кислоте бромруются не в амидную, а в хинолоновую часть молекулы. Причина столь существенного различия в реакционной способности таких близких по строению соединений кроется, очевидно, в значительном снижении нуклеофильности являющихся потенциальными мишенями для электрофильной атаки атомов C-3 и C-5 пиразинового ядра по сравнению с пиримидиновыми и хинолоновыми. Косвенно эти показатели можно скоррелировать с химическими сдвигами протонов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H – чем меньше сдвиг сигнала протона, тем выше электронная плотность на связанном с ним атоме углерода. Из представленных ниже на схеме данных следует, что в спектре ЯМР <sup>1</sup>H пиримидин-2-иламида 1-бутил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**8**) наименьший сдвиг (7.28 м. д.) имеет протон H-5 пиримидина. Как известно, именно в это положение и протекает бромирование [18]. В случае изомерного пиразин-2-иламида **1f** картина резко меняется. Здесь все атомы углерода пиразинового цикла соседствуют с электроотрицательными атомами азота, которые за счет –I-эффекта понижают на них электронную плотность. Соответственно возрастают и химические сдвиги связанных с ними протонов, причем они уже гораздо выше, чем у протона в положении 6 хинолона. Атом углерода в этом положении хоть и не отличается высокой реакционной способностью, тем не менее, именно он становится энергетически более выгодным центром для бромирования.



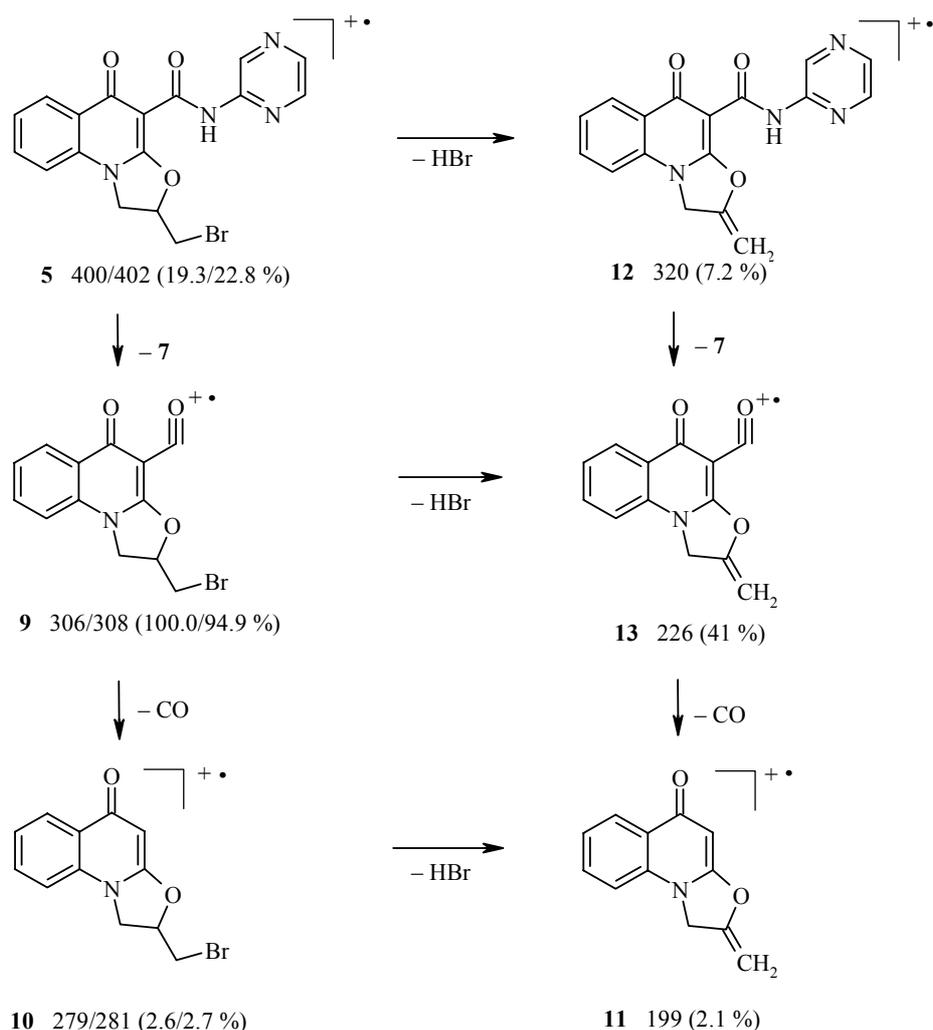
Как и предполагалось, 1-N-аллильное производное **1d** в условиях

изучаемой реакции ведет себя специфически и при добавлении брома практически мгновенно гетероциклизуется в пиаэин-2-иламид 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазола[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты (**5**). Интересно, что в отличие от амидов **1a–m** в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  этого соединения сигналы протонов пиаэинового ядра имеют уже обычный для данного гетероцикла вид. Скорее всего, наблюдаемый эффект обусловлен различиями в системах формирующихся ВМВС. Так, согласно приведенным выше данным РСА, у амидов **1a–m** помимо обычных для такого класса соединений двух прочных ВМВС (4-ОН...О=C-3 и 2-C=O...HNOC-3 [18, 22–24]) дополнительно появляется еще одна – с участием ациклической карбонильной группы и протона Н-3 пиаэина, за счет чего молекула в целом преобразуется в изображенную на схеме симметричную квазиполициклическую структуру:



Возможно из-за этого карбониламинопиаэиновый фрагмент приобретает структурное сходство с хиноксалиновым ядром, в результате чего в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  амидов **1a–m** протоны Н-5 и Н-6 пиаэина проявляются точно так же, как и соответствующие им протоны Н-2 и Н-3 в хиноксалине [19] – одним общим синглетом интенсивностью 2Н в слабом поле. И наоборот, для N-R-амидов 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазола[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты характерно наличие всего одной ВМВС – 5-C=O...HNOC-4 [25]. Даже если предположить (экспериментально это пока не подтверждено), что в амиде **5** пиаэиновый протон Н-3 также образует не классическую ВМВС с 4-C=O, появление симметрии все равно невозможно. Следовательно, и магнитные свойства протонов Н-5 и Н-6 пиаэинового ядра уже не могут быть схожими.

Масс-спектрометрическое поведение пиаэин-2-иламида **5** и его пиаэинового аналога [18] наряду с общими закономерностями имеет и свои специфические особенности. В частности, при ионизации электронным ударом амид **5** также образует молекулярный ион, но более устойчивый – интенсивность соответствующего пика с  $m/z$  400/402 возрастает в 3 раза. Основным направлением последующей фрагментации молекулярного иона остается разрыв терминальной амидной связи, приводящий к образованию ацилий-катиона **9**, который далее теряет СО и НВr (или сначала НВr и только затем СО, что предпочтительней), превращаясь в метиленоксазолахинолон **11**.



По сравнению с пиримидиновым производным значительно снижается вероятность второго направления расщепления молекулярного иона амида **5**, начинающегося с выброса молекулы HBr и также приводящего в конечном итоге к метиленоксазолхинолону **11**. А вот третий путь распада молекулярного иона пиримидин-2-иламида 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты, предполагающий первоначальное элиминирование CO из пиридинового фрагмента, для пиазинового аналога **5** оказался совершенно нехарактерным.

Противотуберкулезную активность всех синтезированных пиазин-2-иламидов **1a–m** изучали *in vitro* радиометрическим методом [26, 27] по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 в концентрации 6.25 мкг/мл. Сравнительный анализ антимикобактериальных свойств тестируемых веществ (табл. 1) и описанных ранее изомерных им пиримидин-2-иламидов [18] показывает, что замена пиримидинового ядра на пиазиновое сопровождается значительным усилением активности. Большинство амидов **1a–m** способно более эффективно угнетать рост

микобактерий туберкулеза, несмотря на двукратное снижение концентрации. При этом минимальная ингибирующая концентрация наиболее активных из них 1-N-нонильного (**1m**), гептильного (**1k**) и гексильного (**1j**) производных составляет всего 0.39–0.78 мкг/мл. Особенно интересно отметить выраженное противотуберкулезное действие незамещенного в положении 1 пиазин-2-иламида **1a** и его ближайшего 1-N-метильного аналога **1b**. Обычно для амидированных производных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот характерно появление заслуживающих внимания высокоактивных соединений только начиная с 1-N-бутильных производных.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35...700  $m/z$ , ионизация ЭУ 70 эВ, прямой ввод. Амидирование этиловых эфиров 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот **2a–m** 2-аминопиазином проведено по описанной ранее методике [17].

**Смешанный пиазин-2-иламид 4** получен бромированием пиазин-2-иламида 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**1c**) молекулярным бромом в ледяной уксусной кислоте по методике работы [18].

**Рентгеноструктурное исследование.** Кристаллы смешанного пиазин-2-иламида **4** моноклинные (ДМФА), при 20 °С:  $a = 7.876(1)$ ,  $b = 9.746(1)$ ,  $c = 19.008(1)$  Å,  $\beta = 97.36(1)^\circ$ ,  $V = 1447.0(1)$  Å $^3$ ,  $M_r = 314.26$ ,  $Z = 4$ , пространственная группа  $P2_1/n$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.443$  г/см $^3$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.240$  мм $^{-1}$ ,  $F(000) = 655$ . Параметры элементарной ячейки и интенсивности 7561 отражения (2505 независимых,  $R_{\text{int}} = 0.039$ ) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK $\alpha$ -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$ ).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [28]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с  $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$  ( $n = 1.5$  для метильной группы и  $n = 1.2$  для остальных атомов водорода). Структура уточнена по  $F^2$  полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до  $wR_2 = 0.146$  по 2469 отражениям ( $R_1 = 0.050$  по 1173 отражениям с  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.852$ ). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 717534). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 3 и 4.

**Пиазин-2-иламид 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]-хиолин-4-карбоновой кислоты (5)** получают бромированием пиазин-2-иламида 1-аллил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**1d**) эквивалентным количеством молекулярного брома в ледяной уксусной кислоты по методике работы [18]. Выход 74%. Т. пл. 233 °С (разл., из этанола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 13.17 (1H, с, NH); 9.49 (1H, д,  $J = 1.6$ , H-3' пиазина); 8.38 (1H, д, д,  $J = 2.6$  и  $J = 1.6$ , H-5' пиазина); 8.33 (1H, д,  $J = 2.6$ , H-6' пиазина); 8.27 (1H, д, д,  $J = 8.1$  и  $J = 1.2$ , H-6); 7.83 (1H, т, д,  $J = 7.8$  и  $J = 1.4$ , H-8); 7.57 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-9); 7.49 (1H, т,  $J = 7.8$ , H-7); 5.70 (1H, м, NCH $_2$ CHO); 4.71 (1H, т,  $J = 9.9$ , NCH); 4.34 (1H, д, д,  $J = 9.7$  и  $J = 6.7$ , NCH); 4.07 (2H, м, CH $_2$ Br). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 400 [ $\text{M}]^+$  (19.3), 320 [ $\text{M} - \text{HBr}]^+$  (7.2), 306 [ $\text{M} - 2\text{-аминопи}$

разин]<sup>+</sup> (100), 279 [M – 2-аминопиразин–CO]<sup>+</sup> (2.6), 226 [M – HBr – 2-аминопиразин]<sup>+</sup> (41.0), 199 [M – HBr – 2-аминопиразин–CO]<sup>+</sup> (2.1). Значения *m/z* приведены только для изотопа <sup>79</sup>Br. Найдено, %: C 50.71; H 3.12; N 14.09. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 50.89; H 3.27; N 13.96.

Авторы выражают благодарность Национальному институту аллергии и инфекционных заболеваний США за проведенное в соответствии с программой ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility) изучение противотуберкулезных свойств синтезированных нами соединений (контракт № 01-AI-45246).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, А. А. Давиденко, С. В. Слободзян, *ХГС*, 1198 (2009).
2. A. M. El-Naggar, A. M. Abd El-Salam, F. S. Ahmed, M. S. Latif, F. A. El-Cady, *Farmaco [Sci.]*, **38**, 391 (1983).
3. Z. H. Chohan, S. Mushtaq, *Pak. J. Pharm. Sci.*, **13**, 21 (2000).
4. K. Gobis, H. Foks, A. Kedzia, M. Wierzchowska, E. Kwapisz, Z. Zwolska, E. Augustynowicz-Kopeć, *Acta Pol. Pharm.*, **63**, 39 (2006).
5. Y. Furuta, K. Takahashi, Y. Fukuda, M. Kuno, T. Kamiyama, K. Kozaki, N. Nomura, H. Egawa, S. Minami, Y. Watanabe, H. Narita, K. Shiraki, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **46**, 977 (2002).
6. J. G. Julander, Y. Furuta, K. Shafer, R. W. Sidwell, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **51**, 1962 (2007).
7. B. B. Gowen, M. H. Wong, K. H. Jung, A. B. Sanders, M. Mendenhall, K. W. Bailey, Y. Furuta, R. W. Sidwell, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **51**, 3168 (2007).
8. H. M. Langford, P. D. Williams, C. F. Homnick, J. P. Vacca, P. J. Felock, K. A. Stillmock, M. V. Witmer, D. J. Hazuda, L. J. Gabryelski, W. A. Schleif, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 721 (2008).
9. A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances. Synthesis, Patents, Applications, Multimedia Viewer, Version 2.00*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001.
10. J. Jampilek, M. Dolezal, V. Buchta, *Med. Chem.*, **3**, 277 (2007).
11. S. C. Ngo, O. Zimhony, W. J. Chung, H. Sayahi, W. R. Jacobs, J. T. Welch, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **51**, 2430 (2007).
12. L. E. Seitz, W. J. Suling, R. C. Reynolds, *J. Med. Chem.*, **45**, 5604 (2002).
13. M. Dolezal, L. Palek, J. Vinsova, V. Buchta, J. Jampilek, K. Kralova, *Molecules*, **11**, 242 (2006).
14. L. Palek, J. Dvorák, M. Svobodová, V. Buchta, J. Jampilek, M. Dolezal, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **341**, 61 (2008).
15. O. Zimhony, C. Vilchéze, M. Arai, J. T. Welch, W. R. Jacobs, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **51**, 752 (2007).
16. <http://www.taacf.org/> ТААСФ Assay Results on Publicly Available Compounds.
17. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, Л. В. Сидоренко, *ХГС*, 1023 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 863 (2007)].
18. И. В. Украинец, А. А. Ткач, Л. А. Гриневич, А. В. Туров, О. В. Бевз, *ХГС*, 718 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 567 (2009)].
19. A. E. A. Porter, in: A. R. Katritzky, C. W. Ress (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry on CD-ROM: 7-Volume Set*, Elsevier, Oxford, 1997, vol. 3,

- p. 157.
20. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
  21. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
  22. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, С. В. Слободзян, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *ХГС*, 1362 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1158 (2005)].
  23. И. В. Украинец, Е. В. Колесник, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, А. В. Туров, *ХГС*, 874 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 765 (2006)].
  24. И. В. Украинец, В. В. Кравцова, А. А. Ткач, В. Б. Рыбаков, *ХГС*, 875 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 698 (2009)].
  25. S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, N. L. Berezhnyakova, A. A. Davidenko, *Acta Crystallogr.*, **E64**, o1031 (2008).
  26. L. B. Heifets, in: *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, L. B. Heifets (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991, p. 89.
  27. C. B. Inderleid, K. A. Nash, in: *Antibiotics in Laboratory Medicine*, V. Lorian (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, p. 127.
  28. 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 16.06.2008

<sup>a</sup>Северный университет Мичигана,  
Маркетт 49855, Мичиган, США  
e-mail: sslobodz@ntu.edu

---