

И. В. Украинец*, А. А. Ткач, Л. А. Гриневич, А. В. Туров^а, О. В. Бевз

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

154*. ПИРИМИДИН-2-ИЛАМИДЫ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО- 1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА

С целью последующих микробиологических испытаний осуществлен синтез серии пириимидин-2-иламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Установлено, что в ледяной уксусной кислоте полученные соединения бромруются 1 экв. брома в положение 5 пириимидинового ядра. Исключение составляет только 1-аллилное производное, которое в указанных условиях подвергается гетероциклизации в пириимидин-2-иламид 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты. Приводятся результаты изучения противотуберкулезной активности синтезированных соединений.

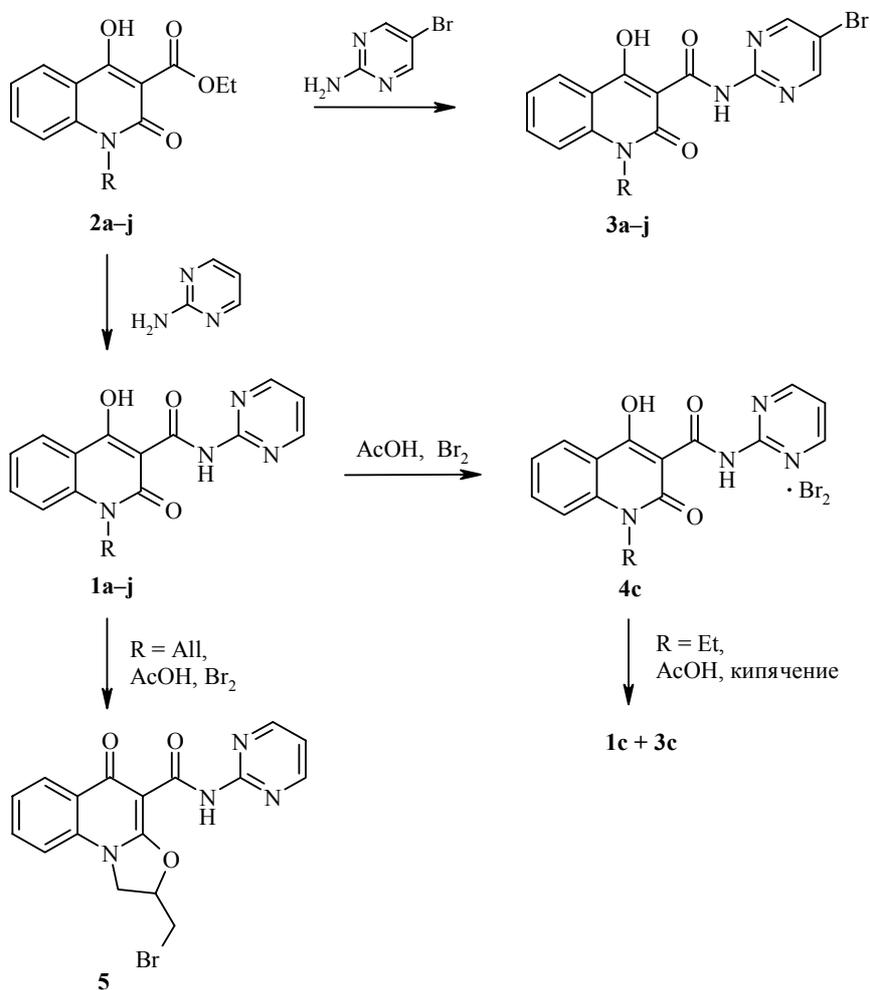
Ключевые слова: 2-амиопириимидин, 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды, бромирование, противотуберкулезная активность, РСА.

Пириимидиновые основания относятся к числу наиболее распространенных в природе гетероциклических систем. Входя в состав нуклеиновых кислот и коферментов, эти соединения принимают непосредственное участие в кодировании и передаче наследственной информации, в обмене углеводов и лецитина, а также во многих других важнейших для животных и растений биохимических процессах [2]. Отсюда и чрезвычайно широкий спектр биологических свойств природных пириимидинов: от витаминов и регуляторов биосинтеза принадлежащих тому или иному живому организму белков до антибиотиков, алкалоидов и одного из самых мощных небелковых нейротоксинов – тетродотоксина [3]. Естественно фармацевтическая химия не могла оставаться в стороне от перечисленных фактов. В результате к сегодняшнему дню на основе пириимидина создано и уже применяется медицинской практикой около 100 синтетических лекарственных препаратов [4]. Большинство из них входят в четыре обширные категории хорошо известных лекарств: барбитураты, сульфаниламиды, антимикробные пириимидин-2,4-диамины и противоопухолевые агенты [3]. Менее представительные, но от этого не менее значимые для

* Сообщение 153 см. [1].

здравоохранения и такие фармакологические группы, как диуретики, антигипертензивные и противогистаминные средства, антиконвульсанты, витамины и другие [3, 4].

Исследования пириимидинов на этом, конечно же, не прекратились и в последнее время появились препараты для лечения рака [5], грибковых поражений у детей [6], болезни Альцгеймера [7], гепатита В [8], СПИДа [9] и других вирусных инфекций [10]. Особенно много публикаций посвящено поиску новых эффективных антимикобактериальных средств [11–16], что объясняется необычайно высоким всплеском заболеваемости туберкулезом, достигшим во многих странах мира масштабов эпидемии. Необходимость в широких исследованиях такого рода диктуется еще и склонностью возбудителя болезни – микобактерий туберкулеза – к активным мутациям, способствующим быстрой выработке резистентности (часто множественной) к известным противотуберкулезным лекарствам.



1–4 **a** R = H, **b** R = Me, **c** R = Et, **d** R = CH₂CH=CH₂, **e** R = Pr, **f** R = Bu,
g R = *i*-Bu, **h** R = C₅H₁₁, **i** R = *i*-C₅H₁₁, **j** R = Hex

**Характеристики пиримидин-2-иламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-
1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот 1 и 3**

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (ДМФА)	Выход, %	Противотуберку- лезная активность. Задержка роста <i>M. tuberculosis</i> , %
		С	Н	Н			
1a	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₃	<u>59.66</u> 59.57	<u>3.68</u> 3.57	<u>19.76</u> 19.85	332 (с разл.)	85	0
1b	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₃	<u>60.94</u> 60.81	<u>4.20</u> 4.08	<u>19.02</u> 18.91	237–238	83	0
1c	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃	<u>62.07</u> 61.93	<u>4.65</u> 4.55	<u>18.13</u> 18.05	216–218	90	0
1d	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₃	<u>63.24</u> 63.35	<u>4.31</u> 4.38	<u>17.44</u> 17.38	199–201	86	0
1e	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃	<u>62.82</u> 62.95	<u>5.08</u> 4.97	<u>17.32</u> 17.27	205–207	82	0
1f	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃	<u>63.97</u> 63.89	<u>5.45</u> 5.36	<u>16.67</u> 16.56	184–186	85	13
1g	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃	<u>63.95</u> 63.89	<u>5.30</u> 5.36	<u>16.65</u> 16.56	175–177	89	28
1h	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₃	<u>64.64</u> 64.76	<u>5.66</u> 5.72	<u>15.81</u> 15.90	162–164	81	91
1i	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₃	<u>64.82</u> 64.76	<u>5.79</u> 5.72	<u>15.83</u> 15.90	171–173	83	93
1j	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>65.64</u> 65.56	<u>6.12</u> 6.05	<u>15.21</u> 15.29	159–161	80	99
3a	C ₁₄ H ₉ BrN ₄ O ₃	<u>46.45</u> 46.56	<u>2.58</u> 2.51	<u>15.63</u> 15.51	311 (с разл.)	90	0
3b	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₄ O ₃	<u>47.91</u> 48.02	<u>2.88</u> 2.96	<u>15.04</u> 14.93	264–266	84	0
3c	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₄ O ₃	<u>49.30</u> 49.38	<u>3.45</u> 3.37	<u>14.28</u> 14.39	243–245	86	0
3d	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₄ O ₃	<u>50.97</u> 50.89	<u>3.32</u> 3.27	<u>14.04</u> 13.96	231–233	80	0
3e	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₄ O ₃	<u>50.56</u> 50.64	<u>3.67</u> 3.75	<u>13.80</u> 13.89	240–242	85	0
3f	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₄ O ₃	<u>51.93</u> 51.81	<u>4.03</u> 4.11	<u>13.32</u> 13.43	232–234	82	0
3g	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₄ O ₃	<u>51.89</u> 51.81	<u>4.14</u> 4.11	<u>13.48</u> 13.43	244–246	84	0
3h	C ₁₉ H ₁₉ BrN ₄ O ₃	<u>53.03</u> 52.91	<u>4.53</u> 4.44	<u>13.10</u> 12.99	229–231	80	0
3i	C ₁₉ H ₁₉ BrN ₄ O ₃	<u>52.88</u> 52.91	<u>4.49</u> 4.44	<u>13.06</u> 12.99	235–237	81	0
3j	C ₂₀ H ₂₁ BrN ₄ O ₃	<u>53.87</u> 53.94	<u>4.66</u> 4.75	<u>12.69</u> 12.58	224–226	79	0

Спектры ЯМР ¹N пиридин-2-иламидов 1 и 3

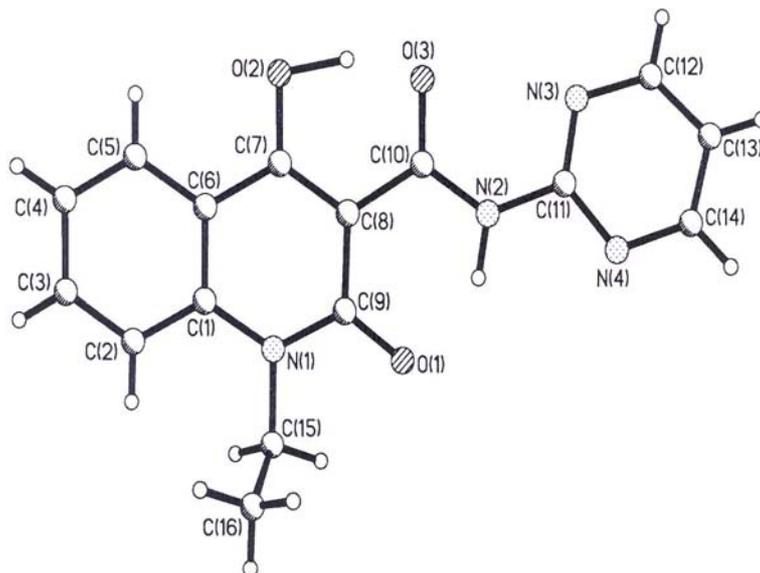
Соединение	Химический сдвиг, δ, м. д. (J, Гц)										R
	ОН (1H, с)	NH (1H, с)	Хиноловое ядро				Пиридинное ядро				
			Н-5 (1H, д)	Н-7 (1H, т)	Н-8 (1H, д)	Н-6 (1H, т)	Н-4',6' (2H)	Н-5' (1H, т)			
1a	16.32	13.16	8.03 (J=8.0)	7.74 (J=7.6)	7.58 (J=8.4)	7.49 (J=7.5)	8.73 (д, J=4.9)	7.24 (J=4.6)	12.00 (1H, с, NH)		
1b	16.35	13.14	8.08 (J=8.0)	7.80 (J=7.5)	7.60 (J=8.5)	7.42 (J=7.5)	8.72 (д, J=5.0)	7.27 (J=4.8)	3.66 (3H, с, NCH ₃)		
1c	16.36	13.21	8.10 (J=8.0)	7.81 (J=7.7)	7.67 (J=8.4)	7.36 (J=7.4)	8.73 (д, J=5.0)	7.26 (J=4.7)	4.31 (2H, к, J=7.0, NCH ₂); 1.23 (3H, т, J=7.0, CH ₃)		
1d	16.44	13.15	8.14 (J=8.0)	7.80 (J=7.8)	7.56 (J=8.5)	7.39 (J=7.5)	8.74 (д, J=5.0)	7.30 (J=4.8)	5.96 (1H, м, CH=CH ₂); 5.15 (1H, д, J=10.5, NCH ₂ CH=CH- <i>cis</i>); 5.02 (1H, д, J=17.8, NCH ₂ CH=CH- <i>trans</i>); 4.94 (2H, с, NCH ₂)		
1e	16.25	13.23	8.15 (J=8.1)	7.85 (J=7.7)	7.68 (J=8.6)	7.43 (J=7.5)	8.76 (д, J=5.0)	7.29 (J=4.8)	4.27 (2H, т, J=7.3, NCH ₂); 1.69 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1.00 (3H, т, J=7.2, CH ₃)		
1f	16.33	13.18	8.13 (J=8.0)	7.81 (J=7.6)	7.64 (J=8.5)	7.42 (J=7.5)	8.75 (д, J=4.9)	7.28 (J=4.7)	4.27 (2H, т, J=7.5, NCH ₂); 1.55 (4H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 0.91 (3H, т, J=7.3, CH ₃)		
1g	16.31	13.22	8.15 (J=8.0)	7.84 (J=7.7)	7.67 (J=8.4)	7.40 (J=7.5)	8.73 (д, J=5.0)	7.30 (J=4.7)	4.29 (2H, д, J=7.4, NCH ₂); 2.24 (1H, м, CH); 0.96 (6H, д, J=6.7, 2CH ₃)		
1h	16.26	13.16	8.14 (J=8.0)	7.83 (J=7.5)	7.66 (J=8.4)	7.40 (J=7.4)	8.74 (д, J=5.0)	7.27 (J=4.7)	4.28 (2H, т, J=7.4, NCH ₂); 1.70 (2H, кв, J=7.0, NCH ₂ CH ₂); 1.43 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.90 (3H, т, J=6.9, CH ₃)		
1i	16.37	13.25	8.14 (J=8.0)	7.83 (J=7.6)	7.62 (J=8.5)	7.39 (J=7.6)	8.74 (д, J=4.9)	7.28 (J=4.8)	4.28 (2H, т, J=7.7, NCH ₂); 1.74 (1H, м, CH); 1.50 (2H, к, J=7.6, NCH ₂ CH ₂); 0.97 (6H, д, J=6.6, 2CH ₃)		

1j	16.30	13.28	8.15 ($J=8.0$)	7.84 ($J=7.6$)	7.65 ($J=8.5$)	7.38 ($J=7.5$)	8.76 ($J=4.9$)	7.29 ($J=4.8$)	4.26 (2H, т, $J=7.1$, NCH ₂); 1.68 (2H, κβ, $J=7.0$, NCH ₂ CH ₂); 1.49–1.27 (6H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.91 (3H, т, $J=6.8$, CH ₃)
3a	16.04	13.26	8.03 ($J=8.1$)	7.72 ($J=7.8$)	7.44 ($J=8.3$)	7.26 ($J=7.6$)	8.85 c	–	11.92 (1H, c, NH)
3b	16.23	13.30	8.09 ($J=8.0$)	7.81 ($J=7.6$)	7.69 ($J=8.4$)	7.37 ($J=7.5$)	8.90 c	–	3.64 (3H, c, NCH ₃)
3c	16.15	13.34	8.12 ($J=8.0$)	7.83 ($J=7.7$)	7.70 ($J=8.6$)	7.39 ($J=7.5$)	8.89 c	–	4.32 (2H, κ, $J=7.0$, NCH ₂); 1.23 (3H, т, $J=6.9$, CH ₃)
3d	16.18	13.29	8.10 ($J=8.0$)	7.81 ($J=7.7$)	7.68 ($J=8.3$)	7.36 ($J=7.5$)	8.82 c	–	5.98 (1H, м, CH=CH ₂); 5.14 (1H, д, $J=10.1$, NCH ₂ CH=CH- <i>cis</i>); 5.05 (1H, д, $J=17.2$, NCH ₂ CH=CH- <i>trans</i>); 4.97 (2H, c, NCH ₂)
3e	16.29	13.35	8.07 ($J=7.9$)	7.80 ($J=7.6$)	7.66 ($J=8.2$)	7.38 ($J=7.6$)	8.88 c	–	4.25 (2H, т, $J=7.1$, NCH ₂); 1.66 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.97 (3H, т, $J=7.0$, CH ₃)
3f	16.32	13.31	8.13 ($J=8.0$)	7.83 ($J=7.7$)	7.67 ($J=8.3$)	7.35 ($J=7.6$)	8.86 c	–	4.24 (2H, т, $J=7.3$, NCH ₂); 1.58 (4H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 0.98 (3H, т, $J=7.1$, CH ₃)
3g	16.28	13.24	8.11 ($J=8.0$)	7.78 ($J=7.6$)	7.71 ($J=8.4$)	7.39 ($J=7.5$)	8.88 c	–	4.26 (2H, д, $J=7.3$, NCH ₂); 2.20 (1H, м, CH); 0.98 (6H, д, $J=6.7$, 2CH ₃)
3h	16.26	13.27	8.10 ($J=8.0$)	7.82 ($J=7.6$)	7.70 ($J=8.3$)	7.40 ($J=7.4$)	8.85 c	–	4.25 (2H, т, $J=7.4$, NCH ₂); 1.68 (2H, κβ, $J=6.9$, NCH ₂ CH ₂); 1.47 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.95 (3H, т, $J=6.9$, CH ₃)
3i	16.30	13.30	8.12 ($J=8.1$)	7.79 ($J=7.6$)	7.68 ($J=8.2$)	7.38 ($J=7.6$)	8.87 c	–	4.30 (2H, т, $J=7.5$, NCH ₂); 1.72 (1H, м, CH); 1.53 (2H, κ, $J=7.4$, NCH ₂ CH ₂); 0.99 (6H, д, $J=6.8$, 2CH ₃)
3j	16.33	13.32	8.11 ($J=8.0$)	7.80 ($J=7.7$)	7.65 ($J=8.3$)	7.34 ($J=7.5$)	8.84 c	–	4.28 (2H, т, $J=7.2$, NCH ₂); 1.71 (2H, κβ, $J=7.1$, NCH ₂ CH ₂); 1.47–1.28 (6H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.98 (3H, т, $J=6.9$, CH ₃)

Нами уже неоднократно отмечалась высокая антимикобактериальная активность амидированных производных 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот и, в первую очередь, гетариламидов [17, 18]. Данное сообщение является логическим продолжением начатых ранее работ и с учетом приведенных выше аргументов посвящено пиримидин-2-иламидам **1a–j**. Их синтез осуществлен традиционным методом, т. е. реакцией этиловых эфиров 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот **2a–j** с 2-аминопиримидином в условиях термоллиза. Как и в случае с 2-аминопиридином [17], амидирование протекает с достаточно хорошими выходами (табл. 1, спектры ЯМР ^1H приведены в табл. 2), несмотря на существенное снижение реакционной способности аминного компонента. Следует лишь подчеркнуть, что 2-аминопиримидин при нагревании легко возгоняется, поэтому для предотвращения неоправданных потерь перед сплавлением в реакционную смесь необходимо добавлять небольшое количество высококипящего растворителя (например, ДМФА), тогда как обычно его присутствие хоть и желательно, но не обязательно.

Аналогично получены и 5-бромпиримидин-2-иламиды **3a–j** (табл. 1, 2), хотя их синтез (по крайней мере, теоретически) возможен и другим путем – бромированием незамещенных аналогов соединений **1a–j**. Обоснованием для рассмотрения этого экономически более выгодного уже только за счет отказа от использования дорогостоящего 2-амино-5-бромпиримидина метода служит способность N-арил- и N-гетарилзамещенных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоксамидов при наличии определенных структурных предпосылок, как правило, легче всего бромироваться именно в амидный фрагмент [19, 20]. Однако исключения из данного правила не так уж и редки. Более того, иногда достигается совершенно непредвиденный результат [20]. Говоря иначе, ответ об истинном поведении того или иного 4-гидроксихинолона-2 в условиях бромирования можно получить только благодаря эксперименту, который и был проведен нами на примере пиримидин-2-иламида 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**1c**). Несвойственное другим хиолин-3-карбоксамидам поведение было отмечено сразу же после прибавления брома в раствор амида **1c** в ледяной уксусной кислоте – вместо обычного практически мгновенного обесцвечивания наблюдается выпадение светло-оранжевого кристаллического осадка. Реакционную смесь разбавили водой, осадок отфильтровали, перекристаллизовали из смеси ДМФА–ацетон и далее для однозначного решения вопроса о том, в каком же именно направлении прошло бромирование, использовали РСА, по данным которого неожиданно оказалось, что исследуемый образец является всего лишь исходным пиримидин-2-иламидом **1c** (см. рисунок, табл. 3 и 4).

Бициклический фрагмент, гидроксильная, карбамидная и карбонильная группы, а также атом С(15) этого соединения лежат в одной плоскости с точностью 0.03 Å, чему способствует образование сильных внутримолекулярных водородных связей O(2)–H(2O)...O(3) (H...O 1.32 Å, O–H...O 158°) и N(2)–H(2N)...O(1) (H...O 1.80 Å, N–H...O 143°). Образование сильных водородных связей приводит также к перераспределению



Строение молекулы пиримидин-2-иламида **1c** с нумерацией атомов

электронной плотности в хинолоновом фрагменте, о чем свидетельствует удлинение связей O(1)–C(9) 1.244(2) и O(3)–C(10) 1.251(2) Å по сравнению с их средним значением [21] 1.210 Å, связи C(7)–C(8) 1.376(2) Å (среднее значение 1.326 Å), а также укорочение связей O(2)–C(7) 1.326(2) (1.362) и C(8)–C(9) 1.449(2) Å (1.455 Å). Пиримидиновый заместитель находится в *ap*-конформации относительно связи C(8)–C(10) и несколько развернут относительно связи C(10)–N(2) (торсионные углы C(11)–N(2)–C(10)–C(8) 173.9(1)°, C(10)–N(2)–C(11)–N(3) –13.2(2)°), что, вероятно, объясняется отталкиванием между атомом кислорода карбамидной группы и ароматическим циклом (укороченный внутримолекулярный контакт N(3)...O(3) 2.76 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [22] 2.79 Å). Это же отталкивание, по-видимому, обуславливает и удлинение связи N(2)–C(11) 1.399(3) Å по сравнению с ее средним значением 1.380 Å.

Достаточно сильное отталкивание между этильным заместителем при атоме N(1) и хинолоновым фрагментом [укороченные внутримолекулярные контакты H(2)...C(15) 2.53 (2.87), H(2)...H(15a) 2.05 (2.34), H(15a)...C(2) 2.58 (2.87), H(15b)...O(1) 2.28 (2.46) и H(16c)...C(2) 2.85 Å (2.87 Å)] приводит к удлинению связей N(1)–C(9) 1.386(2) и N(1)–C(1) 1.390(2) Å по сравнению с их средними значениями 1.353 и 1.371 Å, соответственно, что наблюдалось и в других 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) 95.5(2)°).

В кристалле молекулы пиримидин-2-иламида **1c** образуют два типа слоев. Одни слои параллельны кристаллографической плоскости (1 1 0), а вторые – плоскости (–1 1 1). Молекулы внутри слоя связаны слабой межмолекулярной водородной связью C(12)–H(12)...O(3)' (1–*x*, –*y*, –*z*) H...O 2.43 Å, C–H...O 159°.

Т а б л и ц а 3

Длины связей (*l*) в структуре пиримидин-2-иламида **1c**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N(1)–C(9)	1.386(2)	N(1)–C(1)	1.390(2)
N(1)–C(15)	1.470(2)	N(2)–C(10)	1.348(2)
N(2)–C(11)	1.399(2)	N(3)–C(11)	1.327(2)
N(3)–C(12)	1.332(2)	N(4)–C(11)	1.329(2)
N(4)–C(14)	1.336(2)	O(1)–C(9)	1.244(2)
O(2)–C(7)	1.326(2)	O(3)–C(10)	1.251(2)
C(1)–C(6)	1.399(2)	C(1)–C(2)	1.401(2)
C(2)–C(3)	1.365(2)	C(3)–C(4)	1.383(2)
C(4)–C(5)	1.373(2)	C(5)–C(6)	1.397(2)
C(6)–C(7)	1.443(2)	C(7)–C(8)	1.376(2)
C(8)–C(9)	1.449(2)	C(8)–C(10)	1.470(2)
C(12)–C(13)	1.359(2)	C(13)–C(14)	1.360(2)
C(15)–C(16)	1.505(2)		

Т а б л и ц а 4

Валентные углы (ω) в структуре пиримидин-2-иламида **1c**

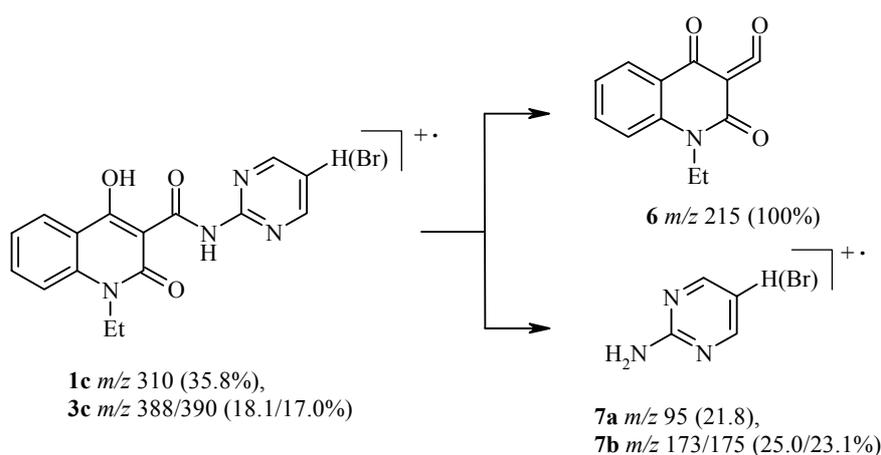
Валентный угол	ω , град.	Валентный угол	ω , град.
C(9)–N(1)–C(1)	122.9(1)	C(9)–N(1)–C(15)	117.0(1)
C(1)–N(1)–C(15)	120.0(1)	C(10)–N(2)–C(11)	129.0(1)
C(11)–N(3)–C(12)	115.2(1)	C(11)–N(4)–C(14)	114.6(1)
N(1)–C(1)–C(6)	119.8(1)	N(1)–C(1)–C(2)	121.9(1)
C(6)–C(1)–C(2)	118.3(1)	C(3)–C(2)–C(1)	120.2(2)
C(2)–C(3)–C(4)	121.6(2)	C(5)–C(4)–C(3)	119.2(2)
C(4)–C(5)–C(6)	120.3(2)	C(5)–C(6)–C(1)	120.3(1)
C(5)–C(6)–C(7)	121.1(1)	C(1)–C(6)–C(7)	118.6(1)
O(2)–C(7)–C(8)	122.0(1)	O(2)–C(7)–C(6)	117.1(1)
C(8)–C(7)–C(6)	120.9(1)	C(7)–C(8)–C(9)	120.0(1)
C(7)–C(8)–C(10)	118.0(1)	C(9)–C(8)–C(10)	122.1(1)
O(1)–C(9)–N(1)	118.9(1)	O(1)–C(9)–C(8)	123.4(1)
N(1)–C(9)–C(8)	117.7(1)	O(3)–C(10)–N(2)	122.5(1)
O(3)–C(10)–C(8)	119.9(1)	N(2)–C(10)–C(8)	117.6(1)
N(3)–C(11)–N(4)	127.5(1)	N(3)–C(11)–N(2)	119.3(1)
N(4)–C(11)–N(2)	113.2(1)	N(3)–C(12)–C(13)	122.6(2)
C(12)–C(13)–C(14)	117.2(2)	N(4)–C(14)–C(13)	122.9(2)
N(1)–C(15)–C(16)	112.0(1)		

Скорее всего, причиной неудавшегося бромирования пиримидин-2-иламида **1c** является то, что в реакции с бромом он по типу пиридина [23] сначала образует не отличающийся высокой реакционной способностью пербромид **4c**, легко разлагающийся при последующем выделении и очистке. Экспериментальное подтверждение такому выводу было найдено

после изменения условий синтеза, когда образовавшуюся в результате прибавления брома реакционную массу перед разбавлением водой предварительно прокипятили до обесцвечивания (~3 ч). Сравнительный анализ спектров ЯМР ^1H полученного при этом соединения и амидов **1c** и **3c** (т. е. веществ с заведомо известным строением) показал, что ситуация резко меняется и бромирование действительно происходит – содержание бромзамещенного производного в смеси составляет около 40%, причем электрофильной атаке подвергается исключительно положение 5 пиримидинового ядра. Факт бромирования подтвержден и масс-спектрометрически, а его направление – хромато-масс-спектрометрически. И хотя в последнем случае ни один из компонентов анализируемой смеси не смог преодолеть колонку газового хроматографа без деструкции, тем не менее, был обнаружен только один содержащий бром фрагмент – им оказался 2-амино-5-бромпиримидин. Его идентифицировали сравнением экспериментального спектра со взятым из внутренней библиотеки масс-спектрометра спектром стандартного образца.

Из проведенных исследований следует, что синтез 5-бромпиримидин-2-иламидов **3a–j** путем бромирования незамещенных аналогов **1a–j** бромом действительно возможен, хотя и требует существенной доработки. Однако для одного из пиримидин-2-иламидов, а именно 1-аллильного производного **1d**, подобная схема не может быть реализована в принципе. В отличие от рассмотренного выше примера, это соединение бромруется очень легко – реакция проходит практически мгновенно уже при комнатной температуре.

Характерной особенностью масс-спектров пиримидин- и 5-бромпиримидин-2-иламидов 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1c** и **3c**) является первоначальный разрыв под действием электронного удара гетариламидной связи. Способность 4-гидроксихинолонов-2 легко превращаться в таутомерную 2,4-диоксоформу приводит к тому, что распад молекулярных ионов амидов **1c** и **3c** преимущественно проходит по кетеновому типу, в результате чего образуются два типа осколочных ионов: кетен **6** с m/z 215 и катион-радикалы 2-аминопиримидинов **7a** и **7b** с m/z 95 и 173/175 соответственно.



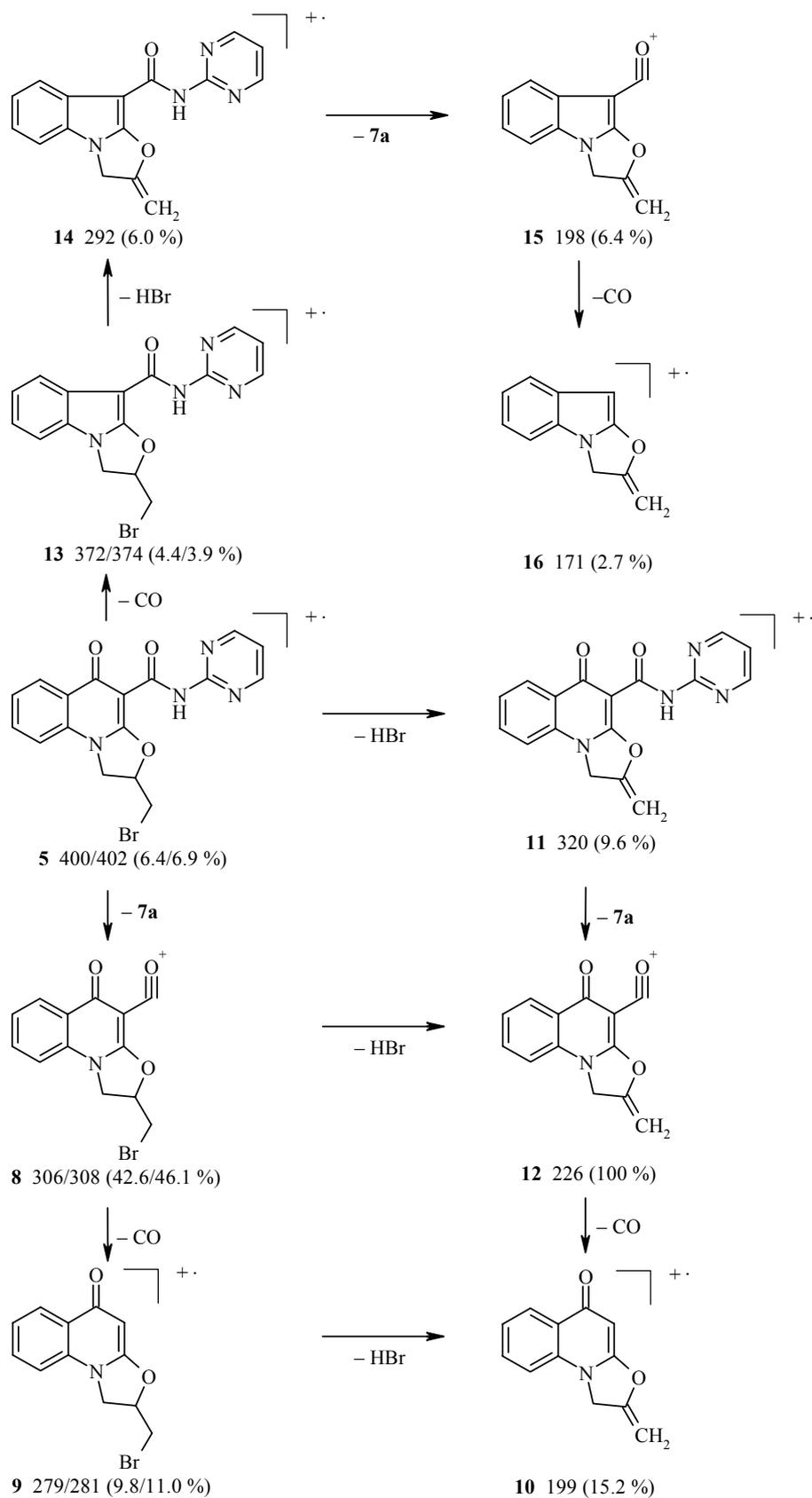
При деструкции молекулярного иона продукта бромирования 1-аллиль-

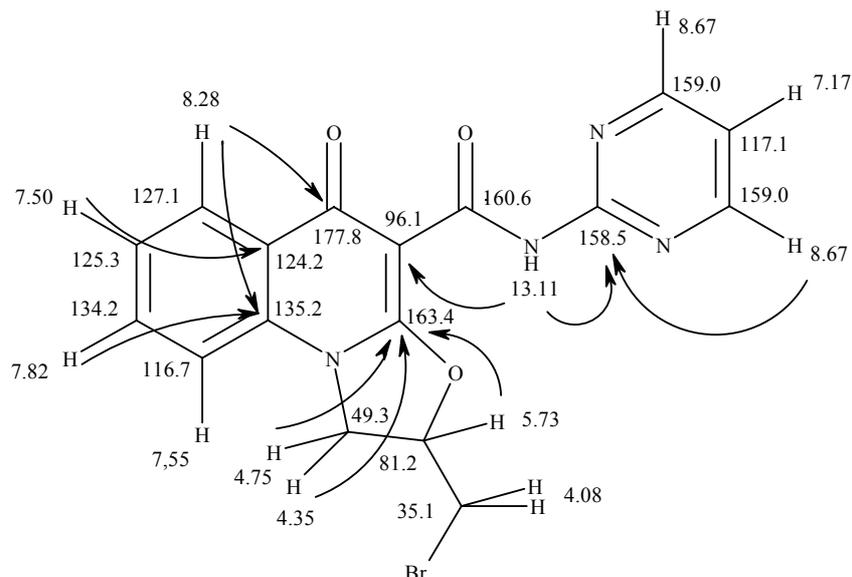
ного производного **1d** в тех же условиях четко прослеживаются уже три направления. Судя по интенсивности пиков, основное из них также начинается с разрыва амидной связи, но не по кетеновому типу, поскольку для этого, вероятно, уже нет структурных предпосылок. Другая отличительная особенность – атом брома при этом остается не в аминном фрагменте, а в ацилий-катионе **8** с m/z 306/308, из которого он после предварительного выброса CO элиминируется в виде HBr, образуя метиленоксазолхинолон **10**. Однако, по данным спектра ЯМР ^1H , в рассматриваемом химическом преобразовании участия не принимают ни пиримидиновое ядро, ни бензольная часть молекулы хинолона. Существенные изменения претерпевает только 1-аллилный заместитель. Сопоставление всех этих фактов дает основания для утверждения, что соответствовать описанным свойствам, очевидно, может только одно вещество, которому следует приписать строение пиримидин-2-иламида 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты (**5**).

Вероятность второго направления фрагментации молекулярного иона амида **5** примерно в четыре раза ниже первого. Началом этого процесса, в конечном итоге приводящего к упомянутому выше катион-радикалу метиленоксазолхинолона **10**, служит типичная для бромсодержащих органических соединений потеря молекулы HBr, после чего следует поэтапное элиминирование 2-аминопиримидина из амида **11** и CO из ацильного фрагмента **12**.

Наименее вероятный, но, тем не менее, имеющий место, третий путь распада молекулярного иона амида **5** заслуживает отдельного внимания из-за необычного для 4-гидроксихинолонов-2 первоначального элиминирования CO, источником которого является 4-карбонильная группа пиридинового цикла. Эта особенность еще раз свидетельствует о том, что в основе изучаемого вещества лежит не 4-гидрокси-1,2-дигидрохинолиновое ядро исходного амида **1d**, а 4-оксо-1,4-дигидрохинолин. Следовательно, и вывод относительно строения амида **5** был сделан правильный. Дальнейшая фрагментация образовавшегося первичного осколочного иона пиримидин-2-иламида 2-бромметил-2,3-дигидрооксазоло[3,2-*a*]индол-9-карбоновой кислоты (**13**) происходит по обычной схеме: отщепление HBr → разрыв амидной связи в метиленоксазолоиндоле **14** → декарбонилирование катиона **15**.

Спектр ЯМР ^1H (особенно его "алифатическая" часть) по аналогии с предыдущими исследованиями [24, 25] также свидетельствует о том, что бромирование 1-аллильного производного **1d** сопровождается гетероциклизацией и приводит к образованию амида **5**. Наиболее весомые аргументы в пользу предложенной структуры основаны на анализе двумерного спектра NOESY и спектра гетероядерной корреляционной спектроскопии HMBC. В частности, эксперимент NOESY показал, что находящиеся при 4.75 и 4.35 м. д. сигналы протонов одной из метиленовых групп проявляют сильный ЯЭО с сигналом ароматического протона при 7.55 м. д. Это свидетельствует о пространственной близости указанных протонов и возможно лишь в случае, если оксазолидиновый цикл сочленен с ребром *a* хинолин-4-она.





Т а б л и ц а 5

Полный перечень гетероядерных ^1H - ^{13}C корреляций,
найденных для оксазолохинолина 5

^1H сигнал, δ , м. д.	Положения кросс-пиков в измерении ^{13}C , δ , м. д.	
	НМҚС	НМВС
13.11	–	158.5; 96.1
8.67	159.0	158.5; 117.1
8.28	127.1	135.2; 134.2; 177.8
7.82	134.2	135.2; 127.1; 116.7
7.55	116.7	125.3; 124.2; 177.8
7.50	125.3	135.2; 134.2; 127.1; 124.2; 116.7
7.17	117.1	159.0
5.73	81.2	35.1; 163.4
4.75	49.3	81.2; 35.1; 163.4
4.35	49.3	81.2; 35.1; 163.4
4.08	35.1	81.2; 49.3

В экспериментах НМВС и НМҚС по гетероядерной корреляции были обнаружены кросс-пики, координаты которых сведены в табл. 5.

Наблюдающиеся в спектрах НМВС и НМҚС кросс-пики позволяют надежно интерпретировать все углеродные сигналы. На схеме приведены найденные для исследуемого соединения гетероядерные ^1H - ^{13}C корреляции, где стрелками показаны важнейшие корреляции НМВС, послужившие основанием для сделанных отнесений.

Наличие в исследуемой молекуле аннелированного с ядром хинолин-4-она оксазолидинового фрагмента подтверждается кросс-пиками между атомом С(3а) с химическим сдвигом 163.4 м. д и сигналами протонов N-метиленового звена, а также расположенной по соседству с гетероциклическим атомом кислорода группы СН. Локализация пиримидин-2-ил-аминокарбонильного заместителя следует из корреляций, найденных между сигналом протона NH и соседними атомами углерода. Весьма показателен с точки зрения строения молекулы химический сдвиг атома С(4), входящего в состав пиридин-4-онового цикла и соседствующего с двумя карбонильными группами (96.1 м. д.). Практически такой же химический сдвиг был обнаружен ранее и в других очень близких по строению оксазолохинолинах [24, 25].

Таким образом, бромирование молекулярным бромом пиримидин-2-иламида 1-аллил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1d**) сопровождается гетероциклизацией и приводит к пиримидин-2-иламиду **5**. Между тем, высокая скорость этой реакции не позволяет с полной уверенностью утверждать, что она обязательно проходит через промежуточное образование соответствующего пербромиды **4**. Впрочем, альтернативный механизм, при котором бром сразу атакует непосредственно двойную связь 1-аллильного заместителя в амиде **1d**, тоже остается под вопросом.

Способность синтезированных соединений *in vitro* ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 изучена радиометрически [26, 27] в рамках международной программы ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility). Представленные в табл. 1 данные микробиологического скрининга показывают, что в концентрации 12.5 мкг/мл незамещенный в положении 1 пиримидин-2-иламид **1a**, и его ближайшие гомологи **1b–e** противотуберкулезными свойствами не обладают вовсе. Слабовыраженная активность появляется начиная с бутильного производного **1f**, однако, при дальнейшем удлинении углеводородной цепочки 1-алкильного заместителя она быстро возрастает и у пиримидин-2-иламида 1-гексил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1j**) достигает практически максимально возможной величины – рост микобактерий туберкулеза под действием этого вещества угнетается на 99%. Тем самым еще раз подтверждено пусть и не определяющее, но, во всяком случае, весьма существенное влияние 1-алкильных заместителей на противотуберкулезные свойства 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов в целом. Несомненно, во многом высокая активность таких соединений зависит и от строения амидной части молекулы. Так, например, вопреки ожиданиям выяснилось, что атом брома в положении 5 пиримидинового ядра – амиды **3a–j** – полностью дезактивирует молекулу.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C оксазолохинолина **5**, эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР ^1H COSY, гомоядерному эффекту Оверхаузера NOESY-2D, а также гетероядерные корреляционные спектры HMQC и HMBC зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц

соответственно ^1H и ^{13}C). Все двумерные эксперименты проводили 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 HMQC составило 128, а в спектрах HMBC – 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 ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс- и хромато-масс-спектрометрические исследования проведены на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700 m/z , ионизация электронным ударом 70 эВ; ввод образца, соответственно, прямой или через газовый хроматограф. Параметры хроматографической колонки 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.

Амидирование этиловых эфиров 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот **2a–j** 2-аминопиримидином или 2-амино-5-бромпиримидином проведено по описанной ранее методике [18].

5-Бромпиримидин-2-иламид 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (3c). К раствору 3.10 г (0.01 моль) пиримидин-2-иламида 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**1c**) в 50 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют раствор 0.52 мл (0.01 моль) брома в 5 мл того же растворителя. При этом сразу же выпадает светло-оранжевый осадок, растворяющийся при последующем нагревании. Реакционную смесь кипятят до обесцвечивания (~3 ч), после чего охлаждают, разбавляют холодной водой и прибавляют Na_2CO_3 до pH ~ 5.5. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из смеси ДМФА–ацетон. По данным спектра ЯМР ^1H , полученный продукт на 40% состоит из 5-бромпиримидин-2-иламида **3c**. Оставшиеся 60% составляет исходный незамещенный пиримидин-2-иламид **1c**.

В результате обработки водой реакционной смеси, образовавшейся сразу же после смешения исходных реагентов, и перекристаллизации полученного вещества из смеси ДМФА–ацетон получают только исходный пиримидин-2-иламид **1c**.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы пиримидин-2-иламида **1c** моноклинные (из смеси ДМФА–ацетон), при 20 °С: $a = 7.765(1)$, $b = 10.589(1)$, $c = 17.902(2)$ Å, $\beta = 99.77(1)^\circ$, $V = 1450.6(2)$ Å³, $M_r = 310.31$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/n$, $d_{\text{выч}} = 1.421$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.102$ мм⁻¹, $F(000) = 648$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 12 071 отражения (4193 независимых, $R_{\text{int}} = 0.032$) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 60^\circ$).

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). Положение атомов водорода, участвующих в водородной связи, уточнялось в изотропном приближении. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.093$ по 4123 отражениям ($R_1 = 0.039$ по 1582 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.735$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент CCDC 672207. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 3 и 4.

Пиримидин-2-иламид 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]-

хинолин-4-карбоновой кислоты (5). К раствору 3.22 г (0.01 моль) пиримидин-2-иламида 1-аллил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1d**) в 40 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 водой, затем небольшими порциями прибавляют Na₂CO₃ до тех пор, пока pH среды не достигнет ~5.5, и оставляют на 12–14 ч при комнатной температуре. Осадок пиримидин-2-иламида **5** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.76 г (69%). Т. пл. 170–172 °С (из этанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 13.11 (1H, с, NH); 8.67 (2H, д, J = 4.5, H-4',6' пиримидина); 8.28 (1H, д, J = 7.8, H-6); 7.82 (1H, т, J = 7.6, H-8); 7.55 (1H, д, J = 8.2, H-9); 7.50 (1H, т, J = 7.4, H-7); 7.17 (1H, т, J = 4.6, H-5' пиримидина); 5.73 (1H, м, NCH₂C=O); 4.75 (1H, д, д, J = 9.8 и J = 9.8, NCH); 4.35 (1H, д, д, J = 9.8 и J = 6.7, NCH); 4.08 (2H, м, CH₂Br). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 177.8 (5-C=O), 163.4 (C-3a), 160.6 (CONH), 159.0 (C-4',6' пиримидина), 158.5 (C-2' пиримидина), 135.2 (C-9a), 134.2 (C-8), 127.1 (C-6), 125.3 (C-7), 124.2 (C-5a), 117.1 (C-5' пиримидина), 116.7 (C-9), 96.1 (C-4), 81.2 (NCH₂C=O), 49.3 (NCH₂), 35.1 (CH₂Br). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 400 [M]⁺ (6.4), 372 [M-CO]⁺ (4.4), 320 [M-HBr]⁺ (9.6), 306 [M-2-аминопиримидин]⁺ (42.6), 292 [M-CO-HBr]⁺ (6.0), 279 [M-2-аминопиримидин-CO]⁺ (9.8), 226 [M-HBr-2-аминопиримидин]⁺ (100), 199 [M-HBr-2-аминопиримидин-CO]⁺ (15.2), 198 [M-CO-HBr-2-аминопиримидин]⁺ (6.4), 171 [M-CO-HBr-2-аминопиримидин-CO]⁺ (2.7). Значения m/z приведены только для изотопа ⁷⁹Br. Найдено, %: C 50.73; H 3.13; N 13.85. C₁₇H₁₃BrN₄O₃. Вычислено, %: C 50.89; H 3.27; N 13.96.

Авторы выражают благодарность Национальному институту аллергии и инфекционных заболеваний США за изучение противотуберкулезных свойств синтезированных нами соединений (контракт № 01-AI-45246).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, *XTC*, 426 (2009).
2. А. Ф. Пожарский, А. Т. Солдатенков, *Молекулы – перстни*, Химия, Москва, 1993.
3. D. J. Brown, in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry on CD-ROM: 7-Volume Set*, A. R. Katritzky, C. W. Rees (Eds.), Elsevier, Oxford, 1997, vol. 3, p. 142.
4. A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances. Synthesis, Patents, Applications, Multimedia Viewer, Version 2.00*, Georg Thime Verlag, Stuttgart, 2001.
5. A. M. Youssef, E. Noaman, *Arzneimittelforschung*, **57**, 547 (2007).
6. B. Almirante, D. Rodriguez, *Paediatr. Drugs*, **9**, 311 (2007).
7. K. Sugaya, Y. D. Kwak, O. Ohmitsu, A. Marutle, N. H. Greig, E. Choumrina, *Curr. Alzheimer Res.*, **4**, 370 (2007).
8. A. M. Dougherty, H. Guo, G. Westby, Y. Liu, E. Simsek, J. T. Guo, A. Mehta, P. Norton, B. Gu, T. Block, A. Cuconati, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **51**, 4427 (2007).
9. A. Mai, M. Artico, D. Rotili, D. Tarantino, I. Clotet-Codina, M. Armand-Ugón, R. Ragno, S. Simeoni, G. Sbardella, M. B. Nawrozkij, A. Samuele, G. Maga, J. A. Esté, *J. Med. Chem.*, **50**, 5412 (2007).
10. S. Benzaria, D. Bardiot, T. Bouisset, C. Counor, C. Rabeson, C. Pierra, R. Storer, A. G. Loi, A. Cadeddu, M. Mura, C. Musiu, M. Liuzzi, R. Loddo, S. Bergelson, V. Bichko, E. Bridges, E. Cretton-Scott, J. Mao, J. P. Sommadossi, M. Seifer, D. Standring, M. Tausek, G. Gosselin, P. La Colla, *Antivir. Chem. Chemother.*, **18**, 225 (2007).

11. M. Johar, T. Manning, D. Y. Kunimoto, R. Kumar, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 6663 (2005).
12. D. Sriram, T. R. Bal, P. Yogeewari, *Med. Chem.*, **1**, 277 (2005).
13. N. C. Srivastav, T. Manning, D. Y. Kunimoto, R. Kumar, *Med. Chem.*, **2**, 287 (2006).
14. D. Rai, M. Johar, N. C. Srivastav, T. Manning, B. Agrawal, D. Y. Kunimoto, R. Kumar, *J. Med. Chem.*, **50**, 4766 (2007).
15. M. H. R. I. El-Hamamsy, A. W. Smith, A. S. Thompson, M. D. Threadgill, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 4552 (2007).
16. A. Talukdar, V. Illarionov, A. Bacher, M. Fischer, M. Cushman, *J. Org. Chem.*, **72**, 7167 (2007).
17. І. В. Українець, С. А. Ель Каяль, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Т. В. Алексеева, *Вісник фармації*, № 1 (37), 12 (2004).
18. И. В. Українець, Е. В. Моспанова, Л. В. Сидоренко, *ХГС*, 1023 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 863 (2007)].
19. И. В. Українець, А. А. Ткач, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *ХГС*, 1508 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1301 (2006)].
20. Амжад Абу Шарх, Дис. канд. фарм. наук, Харьков, 2003.
21. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
22. Ю. В. Зефилов, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
23. Л. Физер, М. Физер, *Реагенты для органического синтеза*, Мир, Москва, 1970, т. 3, с. 115.
24. И. В. Українець, Н. Л. Березнякова, А. В. Туров, С. В. Шишкина, *ХГС*, 1034 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 871 (2007)].
25. И. В. Українець, Н. Л. Березнякова, О. В. Горохова, А. В. Туров, С. В. Шишкина, *ХГС*, 1180 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1001 (2007)].
26. L. V. Heifets, in: *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, L. V. 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).

Національний фармацевтичний університет,
Харьков 61002, Україна
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 10.12.2007

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