

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

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

132*. СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
2-НИТРОБЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-
1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

2-Нитробензилиденгидразиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот восстанавливаются цинком в ледяной уксусной кислоте до соответствующих хинолин-3-карбоксамидов, а в кипящем триэтилфосфите превращаются в симметричные N,N'-ди(4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-3-хинолиноил)гидразины. Приводятся результаты изучения противотуберкулезной активности синтезированных соединений.

Ключевые слова: гидразиды, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, амидирование, восстановление, противотуберкулезная активность.

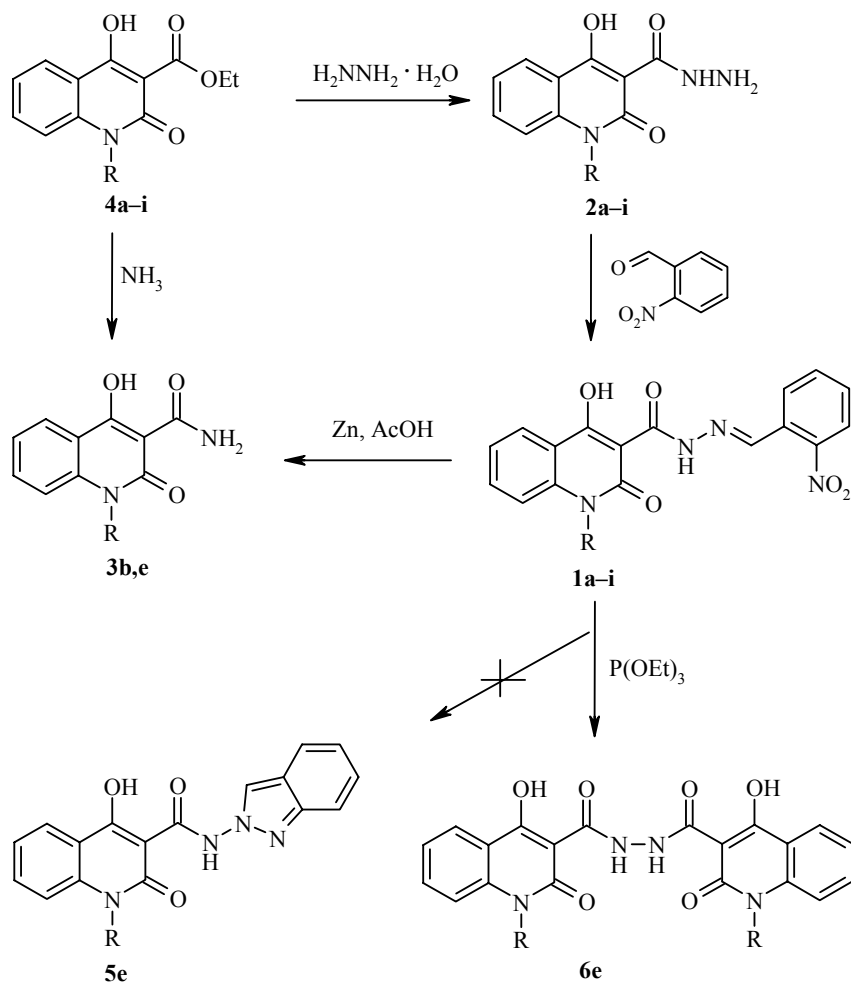
Проводя систематический поиск новых потенциальных лекарственных средств, пригодных для лечения микобактериальных инфекций, мы неоднократно отмечали высокую противотуберкулезную активность бензилиденгидразидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [2–4]. Интересными объектами исследования в этом плане представляются также и 2-нитробензилиденные производные **1**. Кроме того, благодаря удобному для последующих преобразований *орто*-расположению нитрогрупп, такие соединения могут послужить основой в синтезе различных гетероциклических соединений.

Исходные 2-нитробензилиденгидразиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **1** получены реакцией гидразидов соответствующих хинолин-3-карбоновых кислот **2** с *орто*-нитробензальдегидом в кипящем этаноле. Они представляют собой светло-желтые кристаллические вещества с четкими температурами плавления (табл. 1), растворимые в ДМФА и ДМСО, малорастворимые в этаноле, практически нерастворимые в воде, эфире и гексане.

Надежным подтверждением образования ацилгидразонов **1** являются сиглетные сигналы метиновых протонов в их спектрах ЯМР ^1H (табл. 2). При этом отнесение сигналов каждого из восьми ароматических протонов без применения специальных приемов ЯМР весьма затруднительно, а то и вовсе невозможно, поскольку все они сосредоточены на узком отрезке спектра и зачастую перекрываются.

Гидразиды карбоновых кислот, как известно, восстанавливаются несколько труднее производных со связью $-\text{C}=\text{N}$ [5]. Это свойство открывает возможность селективного гидрирования ацилгидразонов с сохранением ацильной группы, что часто используется фармацевтической промышленностью в синтезе лекарственных препаратов [6, 7].

* Сообщение 131 см. [1].



a R = H, **b** R = Me, **c** R = Et, **d** R = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, **e** R = Pr, **f** R = Bu, **g** R = *i*-Bu,
h R = C_5H_{11} , **i** R = C_6H_{13}

В качестве восстановителей применяют водород, гидриды, комплексные гидриды, металлы, металлоорганические соединения и т. д. Как правило, реакции такого типа проходят без существенных осложнений и дают хорошие результаты [6–8]. Лишь в отдельных случаях наблюдается частичное расщепление по связи N–N [5]. Однако при восстановлении цинковой пылью в ледяной уксусной кислоте ацилгидразонов **1** этот процесс становится главным и в конечном итоге с высокими выходами приводит к амидам 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **3**, хотя обычно для препаративного получения аминов из производных гидразина требуется каталитическое гидрирование под давлением над никелем Ренея или платиновыми катализаторами [5].

Строение полученных амидов **3** подтверждено встречным синтезом – амидированием легко растворимых в спиртах этиловых эфиров **4**, причем эта, на первый взгляд, тривиальная реакция, как оказалось, также имеет свои специфические особенности.

Так, при насыщении газообразным аммиаком растворов эфиров **4** в метаноле или этаноле, амиды соответствующих хинолин-3-карбоновых кислот **3** образуются неожиданно с большим трудом – в течение 24 ч амидирование проходит не более чем на 20%, несмотря на большой избыток амина. Интересно, что в метаноле значительно преобладающим процессом оказывается переэтерификация, а не амидирование. А вот в 2-пропанолу сразу же при введении в реакционную смесь аммиака выпадают белые осадки, после фильтрования и высушивания неожиданно оказавшиеся исходными эфирами **4**. Вероятно первоначальными продуктами данной реакции являются 1-R-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин-4-олаты аммония. Именно их формированием можно объяснить чрезвычайно низкую скорость амидирования, осуществить которое в обладающем плохой растворяющей способностью 2-пропанолу не удалось даже после увеличения продолжительности реакции до 10 сут.

Аналогичную инертность по отношению к нуклеофилам, в том числе и аминам, демонстрировали также 1-R-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин-4-олаты натрия и калия [9]. Аммонийные соли отличаются лишь тем, что, будучи производными слабого основания и слабых кислот (для этиловых эфиров 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **4** по группе 4-ОН $pK_a \sim 8.6$ [10]), при выделении из реакционной смеси быстро разлагаются под воздействием влаги и углекислоты воздуха, как это и наблюдается в эксперименте. Высокая реакционная способность этиловых эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **4** констатировалась неоднократно. И только

Т а б л и ц а 1

Характеристики 2-нитробензилиденгидразидов **1a–i**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		Вычислено, %				
		С	Н	N		
1a	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₅	<u>57.87</u>	<u>3.36</u>	<u>15.97</u>	310–312	90
		57.96	3.43	15.90		
1b	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₅	<u>59.12</u>	<u>3.95</u>	<u>15.20</u>	274–276	91
		59.02	3.85	15.29		
1c	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₅	<u>59.94</u>	<u>4.28</u>	<u>14.81</u>	249–251	87
		60.00	4.24	14.73		
1d	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₅	<u>61.16</u>	<u>4.16</u>	<u>14.35</u>	204–206	83
		61.22	4.11	14.28		
1e	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₅	<u>60.97</u>	<u>4.52</u>	<u>14.17</u>	177–179	88
		60.91	4.60	14.21		
1f	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₅	<u>61.66</u>	<u>4.85</u>	<u>13.82</u>	151–153	85
		61.76	4.94	13.72		
1g	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₅	<u>61.80</u>	<u>4.88</u>	<u>13.79</u>	170–172	90
		61.76	4.94	13.72		
1h	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₅	<u>62.50</u>	<u>5.33</u>	<u>13.20</u>	191–193	86
		62.55	5.25	13.26		
1i	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₅	<u>63.35</u>	<u>5.59</u>	<u>12.93</u>	185–187	82
		63.29	5.54	12.84		

Спектры ЯМР ^1H 2-нитробензилиденгидразидов 1a–i

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)				
	4-OH (1H, c)	NH-N (1H, c)	N=CH (1H, c)	H аром. (8H, м)	R
1a	16.33	13.47	8.75	8.12–7.26	12.06 (1H, c, NH)
1b	16.45	13.50	8.81	8.19–7.35	3.69 (3H, c, CH ₃)
1c	16.37	13.53	8.82	8.19–7.36	4.32 (2H, к, $J = 7.2$, NCH ₂); 1.03 (3H, т, $J = 7.2$, CH ₃)
1d	16.39	13.45	8.76	8.14–7.29	5.97 (1H, м, CH=CH ₂); 5.16 (1H, д, д, $J = 10.8$ и $J = 1.3$, NCH ₂ CH=CH- <i>cis</i>); 5.03 (1H, д, д, $J = 17.3$ и $J = 1.3$, NCH ₂ CH=CH- <i>trans</i>); 4.94 (2H, д, $J = 4.8$, NCH ₂)
1e	16.44	13.42	8.80	8.17–7.34	4.18 (2H, т, $J = 7.1$, NCH ₂); 1.62 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.97 (3H, т, $J = 7.0$, CH ₃)
1f	16.40	13.49	8.82	8.17–7.35	4.28 (2H, т, $J = 7.3$, NCH ₂); 1.63 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1.42 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.93 (3H, т, $J = 7.2$, CH ₃)
1g	16.47	13.50	8.82	8.18–7.35	4.19 (2H, д, $J = 7.5$, NCH ₂); 2.16 (1H, м, CH); 0.92 (6H, д, $J = 6.7$, 2CH ₃)
1h	16.36	13.44	8.81	8.16–7.30	4.25 (2H, т, $J = 7.2$, NCH ₂); 1.65 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1.36 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.90 (3H, т, $J = 7.1$, CH ₃)
1i	16.30	13.48	8.81	8.17–7.29	4.26 (2H, т, $J = 7.2$, NCH ₂); 1.66 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1.33 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0.87 (3H, т, $J = 7.0$, CH ₃)

с аммиаком – единственным из примерно 200 алифатических, ароматических и гетероциклических аминов, использованных нами до настоящего времени в синтезе соответствующих хинолин-3-карбоксамидов – они вступают во взаимодействие гораздо труднее. Возможно, в данном случае имеет значение уникальное пространственное строение молекул аммиака, благодаря которому они способны образовывать с 2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолинами устойчивые в растворе аддукты. В результате доступ к реакционным центрам хинолона, в частности к карбонильному атому углерода сложноэфирного фрагмента, оказывается в значительной степени заблокированным. Схожая избирательная инертность по отношению к аммиаку уже обсуждалась нами ранее на примере этиловых эфиров 1-R-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [11]. Между тем, амидирование эфиров **4** аммиаком осуществить все же удалось и после проведения синтеза в кипящем ДМФА амиды **3** были получены с хорошими выходами.

Необычно 2-нитробензилиденгидразиды **1** ведут себя и в реакции с триэтилфосфитом. По крайней мере, предполагаемая [12] восстановительная циклизация в индазол-2-амиды **5** для них оказалась невозможной. Подобно этоксиметилиденгидразидам 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [13], ацилгидразоны **1** в условиях эксперимента аналогичным образом превращаются в симметричные *N,N'*-ди(1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-3-хинолиноил)гидразины **6**. В данном случае триэтилфосфит, скорее всего, играет роль только лишь высококипящего растворителя, поскольку такое же превращение можно осуществить, например, и в инертном бромбензоле.

Антимикобактериальная активность всех синтезированных 2-нитробензилиденгидразидов **1** изучена радиометрически [14, 15]. При этом установлено, что в концентрации 12.5 мкг/мл достаточно выраженное, угнетающее *in vitro* рост *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 на 99% действие оказывает только одно соединение – 1-*N*-амильное производное **1h**. На следующем этапе микробиологического скрининга – при определении действительной минимальной ингибирующей концентрации (МИК) – было выявлено, что по характеру противотуберкулезных свойств 2-нитробензилиденгидразид **1h** и его 2-фторзамещенный аналог [3] совершенно одинаковы (для обоих соединений МИК = 3.13 мкг/мл). Однако во всех остальных случаях фторпроизводные оказались гораздо активнее.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в растворе ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС.

Гидразиды 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **2** получены по методике работы [16].

2-Нитробензилиденгидразиды 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот 1a–i (общая методика). К раствору 0.01 моль гидразида соответствующей хинолин-3-карбоновой кислоты **2** в 50 мл этилового спирта прибавляют 1.66 г (0.011 моль) 2-нитробензальдегида и кипятят 30 мин (при получении *H*-1 и 1-CH₃-производных в качестве растворителя используют, соответственно, ДМФА и ДМФА–этанол, 1:1). Реакционную смесь охлаждают, осадок целевого 2-нитробензилиденгидразида **1** отфильтровывают, промывают эфиром или этанолом, сушат. Кристаллизуют из ДМФА или этанола.

Амид 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (3e). А. К кипящему раствору 3.94 г (0.01 моль) 2-нитробензилиденгидразида 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1e**) в 70 мл ледяной уксусной кислоты при интенсивном перемешивании, не допуская слишком бурного выделения водорода, небольшими порциями прибавляют 5 г цинковой пыли. После прибавления всего цинка перемешивают при нагревании в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют, остаток на фильтре несколько раз промывают этанолом. Растворители из фильтрата отгоняют в вакууме до объема примерно 15 мл. Остаток разбавляют холодной водой. Выделившийся осадок амида **3e** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.02 г (82%). Т. пл. 189–191 °С (из водного этанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 16.11 (1H, с, OH); 9.67 (1H, с, NH); 8.58 (1H, с, NH); 8.09 (1H, д, д, *J* = 7.9 и *J* = 1.5, H-5); 7.79 (1H, т, д, *J* = 6.9 и *J* = 1.7, H-7); 7.63 (1H, д, *J* = 8.0, H-8); 7.34 (1H, т, д, *J* = 7.0 и *J* = 1.5, H-6); 4.19 (2H, т, *J* = 7.1, NCH₂); 1.62 (2H, м, NCH₂CH₂); 0.95 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃). Найдено, %: С 63.46; Н 5.80; N 11.29. С₁₃H₁₄N₂O₃. Вычислено, %: С 63.40; Н 5.73; N 11.38.

Б. Раствор 2.75 г (0.01 моль) этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**4e**) в 15 мл ДМФА насыщают газообразным аммиаком и кипятят 30 мин. Охлаждают, после чего обе операции повторяют еще раз. Разбавляют реакционную смесь холодной водой и подкисляют разбавленной HCl до

pH 5.0. Осадок амида **3e** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.06 г (84%). Смешанная проба с образцом амида **3e**, полученным по методу А, не дает депрессии температуры плавления, спектры ЯМР ^1H этих соединений идентичны.

Амид 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (3b) получают по методике предыдущего опыта (метод А). Выход 80%. Т. пл. 207–209 °С (из водного этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 16.07 (1H, с, OH); 9.65 (1H, с, NH); 8.54 (1H, с, NH); 8.06 (1H, д, д, $J = 7.9$ и $J = 1.6$, H-5); 7.77 (1H, т, д, $J = 7.0$ и $J = 1.8$, H-7); 7.56 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 7.33 (1H, т, д, $J = 7.0$ и $J = 1.6$, H-6); 3.59 (3H, с, NCH_3). Найдено, %: С 60.48; Н 4.57; N 12.75. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 60.55; Н 4.62; N 12.84.

N,N'-Ди(4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидро-3-хинолиноил)гидразин (6e). Раствор 3.94 г (0.01 моль) 2-нитробензилиденгидразида **1e** в 50 мл триэтилфосфита кипятят 2 ч, триэтилфосфит отгоняют в вакууме. Остаток обрабатывают 30 мл этанола. Осадок отфильтровывают, промывают этанолом, затем водой, сушат. Выход 1.83 г (75%). Т. пл. 326–328 °С (из ДМФА). Спектры ЯМР ^1H полученного диацилгидразида **6e** и заведомого образца [13] идентичны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Українець, Н. Л. Березнякова, О. В. Горохова, А. В. Туров, *XTC*, 1677 (2007).
2. І. В. Українець, Джарадат Нідаль Амін, П. О. Безуглий, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Вісник фармації*, № 1 (21), 13 (2000).
3. І. В. Українець, О. С. Прокопенко, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *Вісник фармації*, № 3 (39), 3 (2004).
4. И. В. Українець, Л. В. Сидоренко, О. С. Прокопенко, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *Журн. орг. фарм. химии*, **2**, вып. 4(8), 17 (2004).
5. Б. В. Иоффе, М. А. Кузнецов, А. А. Потехин, *Химия органических производных гидразина*, Химия, Ленинград, 1979, с. 61.
6. М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков, *Синтетические химико-фармацевтические препараты*, Медицина, Москва, 1971.
7. A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*, Thieme Medical Publishers, Stuttgart, 2001.
8. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1982, т. 3, с. 271.
9. И. В. Українець, С. Г. Таран, О. А. Евтифеева, А. В. Туров, *XTC*, 1101 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 938 (1993)].
10. И. В. Українець, Л. В. Сидоренко, Е. Н. Свечникова, О. В. Шишкин, *XTC*, 1503 (2007).
11. И. В. Українець, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. А. Джарадат, *XTC*, 542 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 475 (2006)].
12. Л. Физер, М. Физер, *Реагенты для органического синтеза*, Мир, Москва, 1970, т. 3, с. 467.
13. І. В. Українець, Джарадат Нідаль Амін, П. О. Безуглий, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, І. В. Порохняк, *Фізіологічно активні речовини*, № 1(27), 21 (1999).
14. L. V. Heifets, in *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, L. V. Heifets (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991, p. 89.
15. C. V. Inderleid, K. A. Nash, in *Antibiotics in Laboratory Medicine*, V. Lorian (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, p. 127.
16. И. В. Українець, П. А. Безуглий, В. И. Трескач, М. Ю. Корнилов, А. В. Туров, А. И. Масленников, С. В. Гладченко, В. И. Кривобок, *XTC*, 1086 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 912 (1992)].

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

Поступило 25.06.2006