

А. Б. Деянов, М. Е. Коньшин

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ  
ЗАМЕЩЕННЫХ 6-ОКСО-2-СТИРИЛ-5-ЦИАНОНИКОТИНОВОЙ  
КИСЛОТ

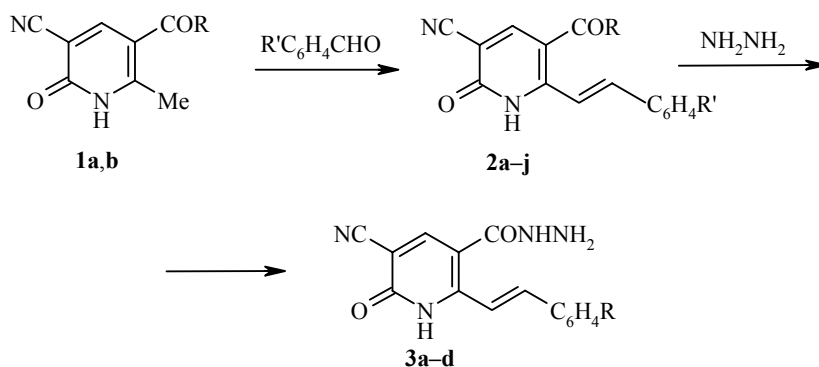
При реакции анилида или этилового эфира 2-метил-6-оксо-5-цианоникотиновой кислоты с ароматическими альдегидами образуются, соответственно, производные анилида или этилового эфира 6-оксо-2-стирил-5-цианоникотиновой кислоты. Последние при взаимодействии с гидразингидратом превращаются в гидразиды производных 6-оксо-2-стирил-5-цианоникотиновой кислоты.

**Ключевые слова:** анилиды, гидразиды, 6-оксо-2-(замещенный стирил)-5-цианоникотиновые кислоты, эфиры, антимикробная активность, синтез.

Амиды и гидразиды 2-стирилникотиновых кислот представляют интерес как интермедиаты синтеза 1,6-нафтиридинов [1], а также как потенциально биологически активные вещества.

Настоящая работа предпринята с целью выяснения возможности синтеза производных 6-оксо-2-стирил-5-цианоникотиновой кислоты на основе реакции этилового эфира и анилида 2-метил-6-оксо-5-цианоникотиновой кислоты с ароматическими альдегидами и изучения их антимикробной активности.

Исследования показали, что этиловый эфир и анилид 2-метил-6-оксо-5-цианоникотиновой кислоты **1a,b** вступают в реакцию с ароматическими альдегидами при кипячении (3 ч) раствора исходных веществ в ксилоле в присутствии пиперидина в качестве катализатора или при кипячении (8 ч) в уксусном ангидриде.



**1 a** R = EtO, **b** R = PhNH; **2 a–e** R = EtO, **f–j** R = PhNH; **a R'** = 4-MeO, **b R'** = 4-Me<sub>2</sub>N, **c R'** = 4-Br, **d R'** = 3-Br, **e R'** = 2-F, **f R'** = 4-MeO, **g R'** = 4-Me<sub>2</sub>N, **h R'** = 4-Br, **i R'** = 3-Br, **j R'** = 2-F; **3 a** R = 4-MeO, **b R** = 4-Me<sub>2</sub>N, **c R** = 4-Br, **d R** = 3-Br

**Характеристики синтезированных соединений**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	Hal		
<b>2a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>66.66</u>	<u>4.97</u>	<u>8.64</u>		262–263	53
		66.42	4.92	8.89			
<b>2b</b>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.64</u>	<u>5.68</u>	<u>12.45</u>		296–297	62
		67.78	5.96	12.32			
<b>2c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>54.71</u>	<u>3.51</u>	<u>7.51</u>	<u>21.41</u>	309–311	40
		55.03	3.40	7.52	21.30		
<b>2d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>54.71</u>	<u>3.51</u>	<u>7.51</u>	<u>21.41</u>	292–294	67
		54.95	3.36	7.40	21.67		
<b>2e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>65.38</u>	<u>4.20</u>	<u>8.97</u>	<u>6.08</u>	260–262	48
		65.50	4.01	8.94	6.32		
<b>2f</b>	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>71.15</u>	<u>4.61</u>	<u>11.31</u>		277–279	56
		71.20	4.44	11.45			
<b>2g</b>	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>71.86</u>	<u>5.24</u>	<u>14.57</u>		210–212	72
		72.13	5.37	14.46			
<b>2h</b>	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>60.02</u>	<u>3.36</u>	<u>10.00</u>	<u>19.01</u>	274–276	71
		59.81	3.69	10.28	19.30		
<b>2i</b>	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>60.02</u>	<u>3.36</u>	<u>10.00</u>	<u>19.01</u>	291–293	66
		60.31	3.23	9.73	19.28		
<b>2j</b>	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>70.19</u>	<u>3.93</u>	<u>11.69</u>	<u>5.29</u>	244–247	41
		69.97	4.18	12.00	5.00		
<b>3a</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>61.93</u>	<u>4.55</u>	<u>18.05</u>		183–185	89
		62.10	4.82	18.27			
<b>3b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>63.15</u>	<u>5.30</u>	<u>22.57</u>		233–236	86
		63.29	5.28	22.41			
<b>3c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>50.16</u>	<u>3.09</u>	<u>15.60</u>	<u>22.24</u>	322–325	90
		49.92	2.90	15.66	22.53		
<b>3d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>50.16</u>	<u>3.09</u>	<u>15.60</u>	<u>22.24</u>	240–243	92
		50.48	2.87	15.85	22.30		

В обоих случаях образуются этиловые эфиры или анилиды замещенных 6-оксо-2-стирил-5-цианоникотиновой кислот **2a–j** (см. таблицу), но в первом случае конечные продукты реакции получаются с большими выходами.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **2**, в отличие от спектров соединений **1**, (см. экспериментальную часть) исчезает сигнал протонов метильной группы и появляется мультиплет ароматических протонов (в случае соединений **2f–j** увеличивается интегральная интенсивность этого мультиплета) и сигналы двух протонов этиленового фрагмента в области 7.28–7.60 м. д.

В масс-спектре соединения **2g** наблюдается пик молекулярного иона\* с массой 384. Распад молекулярного иона связан с отщеплением водорода и превращением в ион 382, который, по-видимому, получается при циклизации

\* Здесь и далее для пиков даны значения *m/z*.

за счет *орто*-положения диметиламиностирильного остатка и гетероциклического атома азота иона 384 и имеет структуру бензо[1,2-*b*]-хинолизина. Ион 382 при отщеплении молекулы изоционата дает ион 263 или выделяет анилин, претерпевая перегруппировку Мак-Лафферти [2] и образуя ион 289. Последний в дальнейшем либо отщепляет молекулу CO, либо фрагмент диметиламина с образованием ионов 261 и 245 соответственно.

В результате проведенной работы было показано, что синтез гидразидов 2-стирил-6-оксо-5-цианоникотиновых кислот **3a–d** может быть успешно проведен при кипячении этиловых эфиров **2a–d** с гидразингидратом в течение 5–6 ч в этаноле. При этом вступает в реакцию лишь сложноэфирная группа, а нитрильная не изменяется.

В ИК спектре этих соединений наблюдаются четыре полосы валентных колебаний связи N–H при 3250–3290, 3285–3315, 3310–3355, 3405–3420 см<sup>-1</sup>. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a–d** по сравнению с исходными эфирами **2a–d** наблюдаются исчезновение сигналов этильного радикала и появление уширенного сигнала при 4.42–5.48 (1H, NH) и сигнала при 8.18–8.24 м. д. (2H, NH<sub>2</sub>).

Наличие антимикробной активности у гидразидов 2-метил-6-фенилникотиновой кислоты [3] послужило основанием для определения таковой у соединений **2f–j** и **3a–d\***. Исследования проводились по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки и золотистого стафилококка по методу серийных разведений [4].

Все изученные вещества проявляют антимикробную активность в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка в концентрации 500–1000 мкг/мл, а гидразид **3b** подавляет рост первой культуры в разведении 250 мкг/мл, что в два раза выше активности этакридина лактата. Однако на культуру золотистого стафилококка он действует в два раза слабее эталона сравнения.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 для соединения **3a** в CCl<sub>4</sub> (*c* = 0.05 моль/л), для **3b,c** в CHCl<sub>3</sub> (*c* = 0.05 моль/л), для остальных в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H получены на спектрометре РС-60 (60 МГц) соединений **2b,d** в CDCl<sub>3</sub>, остальных в DMSO-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры получены на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в источник ионов при ионизирующем напряжении 70 эВ, эталон сравнения <sup>200</sup>Hg.

**2-Метил-6-оксо-5-цианоникотиновая кислота.** Кипятят 20.6 г (0.1 моль) соединения **1** в 15% растворе NaOH в этаноле в течение 4 ч. Выливают в 200 мл воды, подкисляют уксусной кислотой до слабокислой реакции среды. Осадок отфильтровывают, кристаллизуют из водного ДМФА. Т. пл. 273–274 °С. Выход 15.1 г (85%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 10.62 (1H, с, COOH), 8.38 (1H, с, =C(4)–H), 8.20 (1H, с, NH), 2.58 (3H, с, Me). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3520 (O–H), 3445 (N–H), 2240 (C=N), 1675 (C<sub>(3)</sub>–C=O), 1625 (C<sub>(6)</sub>=O). Найдено, %: C 53.94; H 3.39; N 15.72. C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 54.13; H 3.26; N 16.01.

\* Испытания проведены Г. Н. Новоселовой.

**Анилид 2-метил-6-оксо-5-цианоникотиновой кислоты (1b).** К раствору 17.8 г (0.1 моль) 2-метил-6-оксо-5-цианоникотиновой кислоты в 50 мл безводного диоксана прибавляют 9.3 г (0.1 моль) анилина и 10 мл (16.7 г, 0.11 моль) хлороксида фосфора, нагревают 30 мин, охлаждают, выливают в 200 мл воды, нейтрализуют раствором аммиака, осадок отфильтровывают и кристаллизуют из водного ДМФА. Т. пл. 216–218 °С. Выход 14.7 г (58%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 10.58 (1H, с, CONH); 8.68 (1H, с, =C(4)-H); 7.78 (1H, с, NH); 7.45 (5H, м, Ph); 2.65 (3H, с, Me). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3270 (CON-H), 3390 (N-H), 2240 (C=N), 1645 (C<sub>3</sub>-C=O), 1620 (C<sub>6</sub>=O). Найдено, %: C 66.40; H 4.38; N 16.59. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 66.27; H 4.22; N 16.46.

**Этиловые эфиры и анилиды 2-стирил-6-оксо-5-цианоникотиновой кислоты (2a-j).**  
А. Раствор 0.01 моль соединения **1a** или **1b** и 0.015 моль замещенного бензальдегида в смеси 10 мл ксилола и 1 мл пиперидина кипятят 3 ч. Затем растворитель и избыток бензальдегида отгоняют с водяным паром, остаток кристаллизуют из водного ДМФА (соединения **2a-g,i**) или смеси ДМФА-диоксан-вода, 5:2:1 (соединения **2h,j**). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: соединений **2a-e** – 8.42–8.52 (1H, с, =C<sub>4</sub>-H), 7.78–7.91 (1H, с, NH), 7.42–7.60 (6H, м, Ph, -CH=CH-), 4.22–4.30 (2H, к, CH<sub>2</sub> в COOEt), 1.28–1.32 (3H, т, Me в COOEt); соединений **2f-j** – 10.32–10.40 (1H, с, CONH), 8.32–8.48 (1H, с, =C<sub>4</sub>-H), 7.65–7.86 (1H, с, NH), 7.28–7.57 (11H, м, Ph, -CH=CH-). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: соединений **2a-e** – 3310–3340 (N-H), 2235–2240 (C=N), 1700–1715 (C<sub>3</sub>-C=O), 1650–1660 (C<sub>6</sub>=O); соединений **2f-j** – 3290–3310 (N-H), 3260–3275 (PhNH), 2230–2240 (C=N), 1620–1630 (C<sub>3</sub>-C=O), 1645–1660 (C<sub>6</sub>=O). Масс-спектр соединения **2g**, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 384 [M<sup>+</sup>] (97), 382 (100), 289 (99), 273 (17), 263 (68), 261 (49), 245 (20), 234 (45), 207 (36), 191 (45), 146 (33).

Б. Раствор 0.01 моль соединения **1a** или **1b** и 1.3 мл (2.06 г, 0.011 моль) 3-бромбензальдегида в 5 мл уксусного ангидрида кипятят в течение 8 ч. Выливают в 100 мл воды, нейтрализуют и выпавший осадок кристаллизуют последовательно из уксусной кислоты и водного ДМФА. Получают, соответственно, соединения **2d** (выход 0.37 г, 10%) и **2i** (выход 1.97 г, 44%).

**Гидразиды 2-стирил-6-оксо-5-цианоникотиновой кислоты (3a-d).** К раствору 0.01 моль соответствующего соединения **2a-d** в 20 мл этанола прибавляют 7.5 мл (0.1 моль) гидразингидрата и кипятят в течение 6 ч. Выливают в 150 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из ДМФА. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 8.32–8.39 (1H, с, =C<sub>4</sub>-H), 8.18–8.24 (2H, с, NH<sub>2</sub>), 7.40–7.64 (1H, с, NH), 6.95–7.58 (6H, м, Ph, -CH=CH-). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3405–3420, 3310–3355, 3250–3290 (NHNH<sub>2</sub>), 3285–3315 (N-H), 2230–2240 (C=N), 1600–1620 (C<sub>3</sub>-C=O), 1630–1635 (C<sub>6</sub>=O).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. И. Сигова, М. Е. Коньшин, *ЖОХ*, **34**, 2083 (1984).
2. П. В. Терентьев, А. П. Станкявичус, *Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований*, Мокслас, Вильнюс, 1987.
3. В. И. Сигова, В. С. Залесов, Н. В. Семякина, М. Е. Коньшин, А. В. Атавина, Деп. ЦБНТИ Медпрома, № 195-МП-84 Деп.
4. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва, 1959, 109–111, 456–460.

Пермская государственная  
фармацевтическая академия,  
Пермь 614990, Россия  
e-mail: pfa@degacom.ru

Поступило в редакцию 22.06.2001