

И. В. Украинец*, Н. Ю. Голик, А. Л. Шемчук, В. Н. Кравченко

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

201*. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОКСИ- И АЛКОКСИАНИЛИДОВ 6-ГИДРОКСИ-2-МЕТИЛ-4-ОКСО- 2,4-ДИГИДРО-1*H*-ПИРРОЛО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В качестве потенциальных диуретиков синтезированы гидрокси- и алкоксианилиды 6-гидрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты. Обсуждаются особенности очистки полученных веществ, их пространственное строение и биологические свойства.

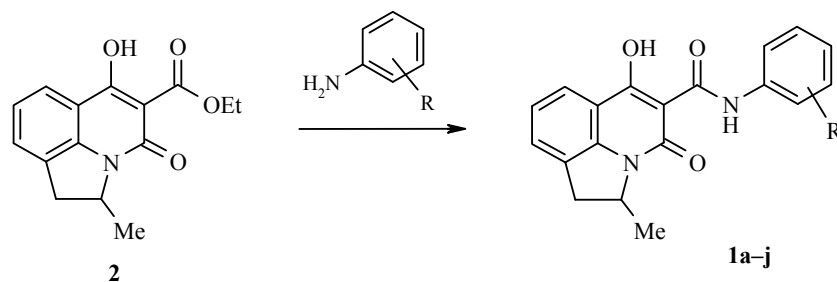
Ключевые слова: анилиды, 4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновые кислоты, амидирование, диуретическая активность, РСА.

Сравнительный анализ влияния галогензамещенных анилидов 6-гидрокси-4-оксо-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновых кислот на мочевыделительную функцию почек показал, что метилирование пирролинового цикла в положении 2 способствует усилению диуретического эффекта и как способ улучшения фармакологических свойств данного класса соединений заслуживает более пристального внимания [2]. Наиболее перспективным веществом или структурой-лидером в группе неметилированных производных признан 4-метоксианилид 6-гидрокси-4-оксо-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты [3]. Поэтому, вполне закономерно, что следующим шагом наших исследований стало изучение соответствующих алкокси- и гидроксианилидов 6-гидрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты **1a–j**.

Объекты исследования получены взаимодействием этилового эфира **2** с соответствующими анилинами при ~140 °С в присутствии небольшого количества ДМФА. Синтезы проходят гладко и, как правило, с хорошими выходами (табл. 1). Проблемы, однако, иногда проявляются во время очистки. Так, при добавлении в растворы синтезированных веществ в горячем ДМФА (необходимость его использования обусловлена плохой растворимостью анилидов **1a–j** в большинстве других органических растворителей) активированного угля мы неоднократно наблюдали появление интенсивной синей окраски, от которой впоследствии практически невозможно было избавиться. При этом ни сам ДМФА, ни растворенные в нём по отдельности исходные реагенты подобных свойств не проявляли.

Вряд ли причина этого явления – склонность 4-гидроксихинолонов, в том числе и трициклических, типа анилидов **1**, к образованию устойчивых и зачастую окрашенных комплексов с катионами многих тяжелых металлов [4]. В таком случае подобный эффект можно было бы наблюдать при

* Сообщение 200 см. [1].



1a R = 2-OH; **b** R = 3-OH; **c** R = 4-OH; **d** R = 2-OMe; **e** R = 3-OMe; **f** R = 4-OMe;
g R = 2-Me-4-OMe; **h** R = 4-OEt; **i** R = 4-OPr; **j** R = 4-OC₆H₁₃

работе, если не со всеми, то с большинством хинолинкарбоксамидов, а это не соответствует действительности. Более того, очищенные перекристаллизацией из другого растворителя, а затем растворённые в ДМФА такие соединения при добавлении угля окрашенных продуктов больше не образуют. Следовательно, источником проблемы служат не сами хинолинкарбоксамиды, а формирующиеся в процессе побочных реакций примеси, которые далее в присутствии активированного угля и образуют с ДМФА

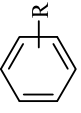
Таблица 1

Характеристики анилидов 1a–j

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (ДМФА– EtOH)	Выход, %	Диуретическая активность, %*
		C	H	N			
1a	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>67.96</u> 67.85	<u>4.92</u> 4.79	<u>8.24</u> 8.33	278–280	76	– 12
1b	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>67.93</u> 67.85	<u>4.88</u> 4.79	<u>8.40</u> 8.33	213–215	84	– 28
1c	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>67.81</u> 67.85	<u>4.84</u> 4.79	<u>8.29</u> 8.33	202–204	87	– 19
1d	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>68.43</u> 68.56	<u>5.07</u> 5.18	<u>7.91</u> 8.00	169–171	71	– 58
1e	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>68.65</u> 68.56	<u>5.14</u> 5.18	<u>7.96</u> 8.00	167–169	89	+ 3
1f	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>68.47</u> 68.56	<u>5.23</u> 5.18	<u>8.07</u> 8.00	163–165	92	+ 68
1g	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	<u>69.10</u> 69.22	<u>5.42</u> 5.53	<u>7.58</u> 7.69	172–174	73	– 7
1h	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	<u>69.26</u> 69.22	<u>5.50</u> 5.53	<u>7.74</u> 7.69	181–183	94	+ 6
1i	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	<u>69.92</u> 69.83	<u>5.95</u> 5.86	<u>7.51</u> 7.40	135–137	90	+ 29
1j	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₄	<u>71.49</u> 71.41	<u>6.80</u> 6.71	<u>6.57</u> 6.66	84–86	82	+ 26
	Гидрохлор- тиазид						+ 59

* "+" – Усиление, "-" – угнетение диуреза по отношению к контролю, принятому за 100%.

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)									
	2-Метилпирроло[3,2,1-ij]хинолиновое ядро									
	6-OH (1H, c)	NH (1H, c)	H-7 (1H, л)	H-9 (1H, л)	H-8 (1H, т)	CH-CH ₃ (1H, м)	NCHCH- <i>cis</i> (1H, д, л)	NCHCH- <i>trans</i> (1H, д, д)	CH ₃ (3H, л)	
1a	16.85	12.67	7.71 (J = 8.0)	7.57 (J = 7.1)	7.25 (J = 7.4)	4.98	3.63 (J = 17.0, J = 9.5)	2.93 (J = 17.0, J = 3.4)	1.49 (J = 6.8)	
1b	16.53	12.57	7.68 (J = 8.1)	7.55 (J = 7.1)	—*	4.94	3.60 (J = 17.2, J = 9.4)	2.95 (J = 17.2, J = 3.5)	1.48 (J = 6.6)	9.58 (1H, c, OH); 7.19 (3H, м, H-8,2',6'); 6.93 (1H, д, J = 7.6, H-4'); 6.57 (1H, д, д, J = 7.6, J = 2.0, H-5')
1c	16.84	12.42	7.71 (J = 8.2)	7.59 (J = 7.2)	7.27 (J = 7.6)	4.98	3.63 (J = 17.4, J = 9.3)	2.97 (J = 17.4, J = 3.4)	1.49 (J = 6.5)	9.46 (1H, c, OH); 7.44 (2H, д, J = 8.9, H-2',6'); 6.77 (2H, д, J = 8.9, H-3',5')
1d	16.69	12.76	7.72 (J = 8.0)	7.58 (J = 7.2)	7.25 (J = 7.6)	5.00	3.62 (J = 17.1, J = 9.4)	2.97 (J = 17.1, J = 3.6)	1.49 (J = 6.3)	8.27 (1H, д, J = 8.1, H-6'); 7.12 (2H, м, H-3',5'); 6.97 (1H, т, д, J = 6.8, J = 2.7, H-4'); 3.90 (3H, c, OCH ₃)
1e	16.46	12.68	7.70 (J = 8.0)	7.58 (J = 7.1)	—*	4.96	3.62 (J = 17.3, J = 9.4)	2.97 (J = 17.3, J = 3.5)	1.49 (J = 6.6)	7.28 (3H, м, H-8,2',6'); 7.14 (1H, д, J = 7.9, H-4'); 6.73 (1H, д, д, J = 7.9, J = 2.1, H-5'); 3.75 (3H, c, OCH ₃)

1f	16.70	12.49	7.70 ($J = 8.2$)	7.58 ($J = 7.0$)	7.25 ($J = 7.6$)	4.96	3.62 ($J = 17.1$, $J = 9.4$)	2.97 ($J = 17.1$, $J = 3.3$)	1.50 ($J = 6.4$)	7.50 (2H, д, $J = 8.9$, H-2',6'); 6.94 (2H, д, $J = 8.9$, H-3',5'); 3.74 (3H, с, OCH ₃)
1g	16.83	12.32	7.71 ($J = 8.0$)	7.58 ($J = 7.2$)	7.26 ($J = 7.6$)	4.99	3.62 ($J = 17.0$, $J = 9.1$)	2.97 ($J = 17.0$, $J = 3.4$)	1.49 ($J = 6.4$)	7.86 (1H, д, $J = 8.7$, H-6'); 6.87 (1H, д, $J = 2.6$, H-3'); 6.77 (1H, д, $J = 8.7$, $J = 2.6$, H-5'); 3.73 (3H, с, OCH ₃); 2.29 (3H, с, CH ₃)
1h	16.71	12.48	7.70 ($J = 8.0$)	7.59 ($J = 7.3$)	7.25 ($J = 7.6$)	4.96	3.62 ($J = 17.0$, $J = 9.3$)	2.96 ($J = 17.0$, $J = 3.3$)	1.49 ($J = 6.4$)	7.50 (2H, д, $J = 9.0$, H-2',6'); 6.92 (2H, д, $J = 9.0$, H-3',5'); 3.94 (2H, к, $J = 7.0$, OCH ₂); 1.30 (3H, т, $J = 7.0$, OCH ₂ CH ₃)
1i	16.70	12.49	7.70 ($J = 8.0$)	7.57 ($J = 7.2$)	7.26 ($J = 7.5$)	4.96	3.62 ($J = 17.0$, $J = 9.2$)	2.99 ($J = 17.0$, $J = 3.2$)	1.49 ($J = 6.6$)	7.50 (2H, д, $J = 9.0$, H-2',6'); 6.93 (2H, д, $J = 9.0$, H-3',5'); 3.89 (2H, т, $J = 6.7$, OCH ₂); 1.70 (2H, м, $J = 7.3$, OCH ₂ CH ₂); 0.96 (3H, т, $J = 7.4$, OCH ₂ CH ₂ CH ₃)
1j	16.72	12.50	7.71 ($J = 8.2$)	7.58 ($J = 7.2$)	7.26 ($J = 7.7$)	4.97	3.63 ($J = 17.1$, $J = 9.2$)	2.97 ($J = 17.1$, $J = 3.3$)	1.50 ($J = 6.3$)	7.50 (2H, д, $J = 9.0$, H-2',6'); 6.92 (2H, д, $J = 9.0$, H-3',5'); 3.92 (2H, т, $J = 6.5$, OCH ₂); 1.68 (2H, кв, $J = 6.7$, OCH ₂ CH ₃); 1.31 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0.86 (3H, т, $J = 6.6$, CH ₃)

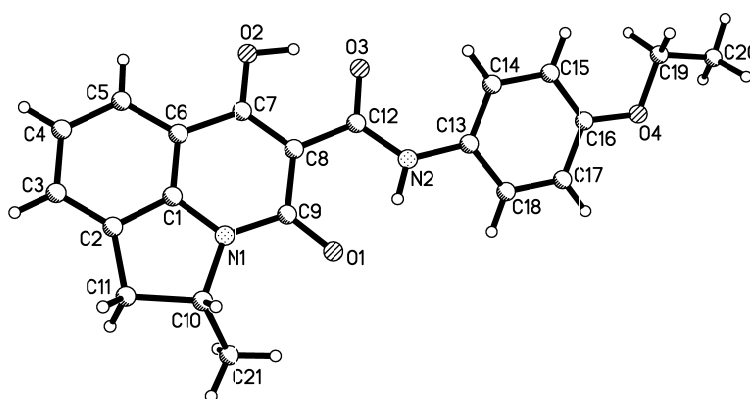
* Сигнал данного протона перекрывается с другими и расшифровка приведена вместе с другими протонами.

весьма мощные красители, способные даже в незначительных концентрациях придавать растворам интенсивное окрашивание. Похожий эффект мы уже наблюдали при работе с другими производными 2-хинолонов [5, 6].

Чтобы избежать этого недостатка, следует сделать предварительную пробу, растворив небольшое количество хиолинкарбоксиамида в кипящем ДМФА и добавив уголь. Появление окраски будет свидетельствовать о необходимости замены ДМФА другим более подходящим растворителем (например спиртом, этилацетатом или диоксаном). В крайнем случае, для перекристаллизации можно использовать и ДМФА, но без активированного угля.

Для идентификации синтезированных анилидов **1a–j** использована спектроскопия ЯМР ^1H (табл. 2).

Более полная информация о строении изучаемого класса веществ получена на примере 4-этоксизамещенного анилида **1h** с помощью РСА (см. рисунок и табл. 3, 4).



Строение молекулы 4-этоксанилида **1h** с нумерацией атомов

Таблица 3

Длины связей (*l*) в структуре 4-этоксанилида **1h**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N(1)–C(9)	1.367(2)	N(1)–C(1)	1.370(2)
N(1)–C(10)	1.489(2)	N(2)–C(12)	1.334(2)
N(2)–C(13)	1.416(2)	O(1)–C(9)	1.243(2)
O(2)–C(7)	1.326(2)	O(3)–C(12)	1.261(2)
O(4)–C(16)	1.370(2)	O(4)–C(19)	1.425(2)
C(1)–C(2)	1.382(2)	C(1)–C(6)	1.383(2)
C(2)–C(3)	1.365(2)	C(2)–C(11)	1.502(2)
C(3)–C(4)	1.396(2)	C(4)–C(5)	1.367(2)
C(5)–C(6)	1.398(2)	C(6)–C(7)	1.438(2)
C(7)–C(8)	1.380(2)	C(8)–C(9)	1.460(2)
C(8)–C(12)	1.466(2)	C(10)–C(21)	1.476(3)
C(10)–C(11)	1.555(2)	C(13)–C(14)	1.370(2)
C(13)–C(18)	1.387(2)	C(14)–C(15)	1.388(2)
C(15)–C(16)	1.374(2)	C(16)–C(17)	1.382(2)
C(17)–C(18)	1.376(2)	C(19)–C(20)	1.534(1)

Валентные углы (ω) в структуре 4-этоксанилида 1h

Валентный угол	ω , град.	Валентный угол	ω , град.
C(9)–N(1)–C(1)	122.6(1)	C(9)–N(1)–C(10)	126.4(2)
C(1)–N(1)–C(10)	110.6(1)	C(12)–N(2)–C(13)	126.9(2)
C(16)–O(4)–C(19)	116.7(1)	N(1)–C(1)–C(2)	112.7(2)
N(1)–C(1)–C(6)	123.8(2)	C(2)–C(1)–C(6)	123.5(2)
C(3)–C(2)–C(1)	118.4(2)	C(3)–C(2)–C(11)	133.7(2)
C(1)–C(2)–C(11)	108.0(2)	C(2)–C(3)–C(4)	119.9(2)
C(5)–C(4)–C(3)	121.0(2)	C(4)–C(5)–C(6)	120.5(2)
C(1)–C(6)–C(5)	116.9(2)	C(1)–C(6)–C(7)	115.6(2)
C(5)–C(6)–C(7)	127.5(2)	O(2)–C(7)–C(8)	122.4(2)
O(2)–C(7)–C(6)	116.6(2)	C(8)–C(7)–C(6)	120.9(2)
C(7)–C(8)–C(9)	121.3(2)	C(7)–C(8)–C(12)	117.7(2)
C(9)–C(8)–C(12)	121.0(2)	O(1)–C(9)–N(1)	120.3(2)
O(1)–C(9)–C(8)	123.9(2)	N(1)–C(9)–C(8)	115.8(2)
C(21)–C(10)–N(1)	114.5(2)	C(21)–C(10)–C(11)	112.9(2)
N(1)–C(10)–C(11)	102.9(1)	C(2)–C(11)–C(10)	105.5(1)
O(3)–C(12)–N(2)	121.4(2)	O(3)–C(12)–C(8)	119.3(2)
N(2)–C(12)–C(8)	119.3(2)	C(14)–C(13)–C(18)	118.5(2)
C(14)–C(13)–N(2)	123.6(2)	C(18)–C(13)–N(2)	117.9(2)
C(13)–C(14)–C(15)	121.0(2)	C(16)–C(15)–C(14)	120.0(2)
O(4)–C(16)–C(15)	124.4(2)	O(4)–C(16)–C(17)	116.2(2)
C(15)–C(16)–C(17)	119.4(2)	C(18)–C(17)–C(16)	120.2(2)
C(17)–C(18)–C(13)	120.8(2)	O(4)–C(19)–C(20)	108.0(1)

При этом получено абсолютное подтверждение сделанному ранее, на основании компьютерного моделирования, выводу о том, что трициклическая пирролохинолиновая система таких соединений должна быть плоской [2]. Практически в одной плоскости с трициклом (точность 0.02 Å) лежат атомы O(1), O(2) и карбамидная группа, что обусловлено наличием двух сильных внутримолекулярных водородных связей O(2)–H(2O)···O(3) (H···O 1.49 Å, O–H···O 155°) и N(2)–H(2N)···O(1) (H···O 1.84 Å, N–H···O 145°). Образование водородных связей приводит также к значительному удлинению связей O(1)–C(9) до 1.243(2) Å и O(3)–C(12) до 1.261(2) Å по сравнению с их средним значением [7] 1.210 Å и укорочению связи O(2)–C(7) до 1.326(2) Å (среднее значение 1.362 Å). Связь C(7)–C(8) удлинена до 1.380(2) Å (среднее значение 1.326 Å), что характерно для соединений хинолонового ряда. Метильная группа при атоме C(10) находится в экваториальном положении (торсионный угол C(1)–N(1)–C(10)–C(21) 127.9(2)°). *Пара*-этоксифенильный заместитель находится в *ар*-конформации относительно связи C(8)–C(12) и несколько развёрнут относительно плоскости карбамидного фрагмента (торсионные углы C(13)–N(2)–C(12)–C(8) 174.7(2)°, C(12)–N(2)–C(13)–C(14) 30.5(3)°, несмотря на образование

внутримолекулярной водородной связи C(14)–H(14)···O(3) (H···O 2.35 Å, C–H···O 113°). Этоксигруппа копланарна плоскости ароматического ядра (торсионный угол C(19)–O(4)–C(16)–C(15) –3.9(2)°), несмотря на достаточно сильное отталкивание между атомами ароматического кольца и атомами этильной группы (укороченные внутримолекулярные контакты H(15)···C(19) 2.51 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [8] 2.87 Å), H(15)···H(19b) 2.32 Å (2.34 Å), H(15)···H(19a) 2.27 Å (2.34 Å), H(19a)···C(15) 2.70 Å (2.87 Å) и H(19b)···C(15) 2.78 Å (2.87 Å)). Связь C(19)–C(20) антиперипланарна связи C(16)–O(4) (торсионный угол C(16)–O(4)–C(19)–C(20) 174.9(2)°).

Молекулы 4-этоксанилида **1h** образуют в кристалле стопки вдоль кристаллографического направления (1 0 0). Внутри стопок молекулы расположены по типу "голова к хвосту", а расстояние между ними составляет 3.5 Å, что позволяет предположить существование π – π -взаимодействия в стопках молекул. Кроме того, в кристалле обнаружены межмолекулярные C–H··· π -взаимодействия: C(10)–H(10)···C(15)' [(*x*, *y* –1, *z*) H··· π 2.74 Å, C–H··· π 148°] и C(20)–H(20b)···C(18)' [(1.5–*x*, 0.5+*y*, 0.5–*z*) H··· π 2.81 Å, C–H··· π 149°].

Диуретическая активность анилидов **1a–j** изучена на белых крысах по стандартной методике [2, 9] при пероральном способе введения и в сравнении с гидрохлортиазидом [10]. Сопоставление полученных экспериментальных данных (табл. 1) с результатами предыдущих исследований [3] показывает, что в случае гидрокси- и алкоксанилидов переход от пирролохинолиновых производных к их 5-метилзамещённым аналогам сопровождается некоторым спадом мочегонных свойств, хотя в целом характер структурно-биологических закономерностей остаётся прежним.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H анилидов **1a–j** зарегистрированы на приборе Varian Mercury VX-200 (200 МГц), растворитель ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Синтез этилового эфира 6-гидрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты (**2**) и его амидирование гидрокси- и алкоксанилинами проведены по методике работы [2].

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы 4-этоксанилида **1h** моноклинные (ДМФА), при 20 °С: *a* = 7.5136(7), *b* = 9.8478(7), *c* = 23.673(2) Å, β = 96.160(7)°, *V* = 1741.5(2) Å³, *M_r* = 364.39, *Z* = 4, пространственная группа *P*2₁/*n*, *d*_{выч} = 1.390 г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha)$ = 0.097 мм^{–1}, *F*(000) = 768. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 13731 отражения (3062 независимых, *R*_{int} = 0.047) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}}$ = 50°).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [11]. При уточнении структуры налагалось ограничение на длину связи этильной группы (1.54(1) Å). Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с *U*_{iso} = *nU*_{eq} неводородного атома, связанного с данным водородным (*n* = 1.5 для метильной группы и *n* = 1.2 для остальных атомов водорода). Атомы водорода, участвующие в образовании водородных связей, уточнены в изотропном приближении. Структура уточнена по *F*² полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до *wR*₂ = 0.073 по 3023 отражениям (*R*₁ = 0.035 по 1585 отражениям с

$F > 4\sigma (F)$, $S = 0.760$). Полная кристаллографическая информация по 4-этоксанилиду **1h** депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент CCDC 801477. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, *XTC*, 1232 (2011).
2. И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, А. Л. Шемчук, О. И. Набока, Ю. В. Воронина, А. В. Туров, *XTC*, 1009 (2011).
3. Е. В. Моспанова, Дис. канд. фармац. наук, Харьков, 2008.
4. Ю. В. Скрипинец, Дис. канд. хим. наук, Одесса, 2007.
5. В. А. Паршиков, Дис. канд. фармац. наук, Харьков, 2009.
6. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, А. А. Давиденко, А. А. Ткач, О. В. Горохова, *XTC*, 1173 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 947 (2010)].
7. Н.-В. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
8. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
9. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, Москва, 2000, с. 103.
10. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая Волна, Умеренков, Москва, 2009, с. 499.
11. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкина, 53, Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 17.10.2010