

И. В. Украинец,* Н. Ю. Голик, К. В. Андреева, О. В. Горохова

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

194.* АЛКИЛАМИДЫ

1-ГИДРОКСИ-3-ОКСО-6,7-ДИГИДРО-3Н,5Н-ПИРИДО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН- 2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ.

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Предложены модифицированные методики получения этилового эфира и алкиламидов 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты. Проведен сравнительный анализ пространственного строения и диуретических свойств синтезированных соединений с изученными ранее близкими структурными аналогами – 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло-[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоксамидами.

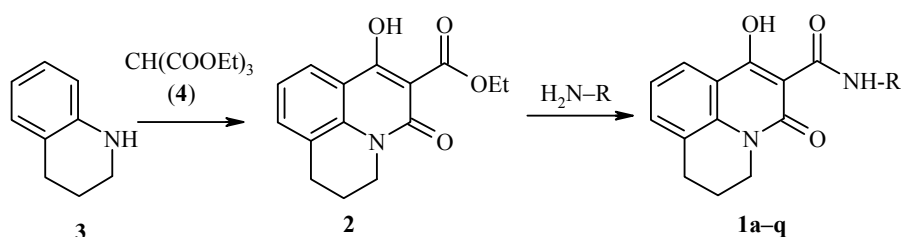
Ключевые слова: алкиламиды 4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты, амидирование, диуретическая активность, РСА.

Случайно обнаруженная у 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов не свойственная им, как считалось ранее, способность стимулировать мочевыделительную функцию почек [2] со временем послужила своеобразным толчком к проведению широких исследований по уже целенаправленному поиску диуретиков нового химического класса. В результате были синтезированы вещества, которые за счёт механизма выведения большого количества жидкости [3] оказались эффективными средствами в борьбе с такими серьёзными патологиями, как гипертоническая болезнь, а также отёк головного мозга и лёгких [4].

С целью выявления новых соединений, представляющих интерес в качестве основы для создания терапевтически пригодных мочегонных лекарств, одно из направлений наших дальнейших изысканий посвящено N-R-амидам 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты 1. Предпосылкой к изучению именно таких веществ послужило их близкое структурное сходство с проявившими высокий диуретический эффект 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло-[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоксамидами [4, 5]. Расширение аннелированного с хинолоновым ядром цикла всего лишь на одно дополнительное метиленовое звено должно заведомо привести к конформационной перестройке базовой молекулы, что, в свою очередь, может вызвать изменения и в оказываемых ею фармакологических свойствах.

* Сообщение 193 см. [1].

В принципе, синтез исходного этилового эфира 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (**2**) можно осуществить реакцией 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**3**) с триэтилметантрикарбоксилатом (**4**), используя различные методики: выдерживая смесь амина с двукратным избытком ацилирующего агента при 220 °С [6] или же постепенно прибавляя амин к предварительно нагретому до 215 °С эквимолярному количеству триэфира [7]. Следует отметить, что оба варианта хорошие результаты дают только при наработке малых – до 0.1 моль – количеств эфира **2**. При больших нагрузках появляются проблемы, специфические для каждого из способов. В первом, например, помимо нерационального использования дорогостоящего триэтилметантрикарбоксилата, становится невозможным достаточно быстрый нагрев значительной по объёму реакционной массы до необходимых 220 °С. В результате активизируются побочные процессы, основным из которых является частичная трансформация первоначально образующегося монохинолин-1-иламида диэтилового эфира метантрикарбоновой кислоты не в целевой продукт, а в метанди- или три(хинолин-1-ил)карбоксамиды. При использовании второго способа реакционная смесь в конце синтеза становится слишком вязкой. При больших количествах её сложно перемешивать с требуемой эффективностью, вследствие чего последние порции 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**3**) в заметной степени расходуются не на реакцию с остатками триэтилметантрикарбоксилата (**4**), а на амидирование ставшего основным компонентом смеси трициклического эфира **2**.



1 a R = Me; **b** R = Et; **c** R = All; **d** R = Pr; **e** R = *i*-Pr; **f** R = Bu; **g** R = *i*-Bu; **h** R = *s*-Bu;
i R = C₅H₁₁; **j** R = *i*-C₅H₁₁; **k** R = C₆H₁₃; **l** R = 2-гидроксиэтил; **m** R = 3-гидроксипропил;
n R = *cyclo*-C₃H₅; **o** R = *cyclo*-C₃H₅; **p** R = *cyclo*-C₆H₁₁; **q** R = *cyclo*-C₇H₁₃

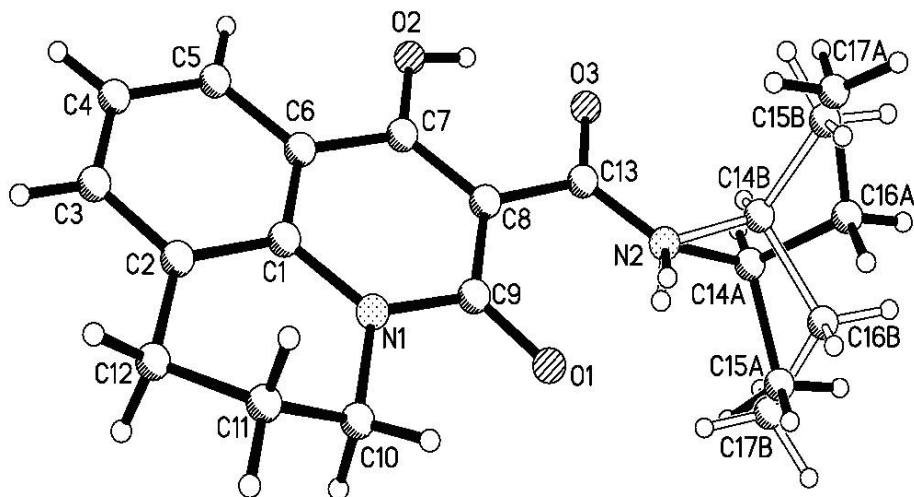
Устранить отмеченные недостатки позволяет модифицированная нами методика проведения реакции, адаптированная под большие загрузки. По сути это всё тот же упомянутый второй способ, отличающийся только тем, что амин прибавляют не к триэтилметантрикарбоксилату, а к его раствору в инертном высококипящем растворителе (дифенилоксид или даутерм А). Это, на первый взгляд, незначительное усовершенствование позволяет синтезировать практически в любых количествах не только эфир **2**, но и его многочисленные аналоги. Единственным ограничением метода может стать лишь степень термической устойчивости используемого вторичного амина.

Таблица 1

Характеристики алкиламидов 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты 1а–q

| Со-единение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | Т. пл., °С (этанол) | Выход, % | Ди-уретическая актив-ность, %* |
|-------------|---|----------------------------|-------------|--------------|------------------------|-------------|--------------------------------|
| | | С | Н | N | | | |
| 1a | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ | <u>65.23</u> | <u>5.55</u> | <u>10.93</u> | 147–149 | 97 | – 48 |
| | | 65.11 | 5.46 | 10.85 | | | |
| 1b | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ | <u>66.27</u> | <u>6.04</u> | <u>10.18</u> | 116–118 | 96 | – 73 |
| | | 66.16 | 5.92 | 10.29 | | | |
| 1c | C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ | <u>67.47</u> | <u>5.59</u> | <u>9.96</u> | 135–137 | 94 | – 81 |
| | | 67.59 | 5.67 | 9.85 | | | |
| 1d | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ | <u>67.20</u> | <u>6.45</u> | <u>9.91</u> | 141–143 | 93 | + 27 |
| | | 67.12 | 6.34 | 9.78 | | | |
| 1e | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ | <u>67.23</u> | <u>6.46</u> | <u>9.88</u> | 137–139 | 78 | – 78 |
| | | 67.12 | 6.34 | 9.78 | | | |
| 1f | C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ | <u>68.09</u> | <u>6.80</u> | <u>9.39</u> | 90–92 | 93 | – 76 |
| | | 67.98 | 6.71 | 9.33 | | | |
| 1g | C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ | <u>68.07</u> | <u>6.83</u> | <u>9.42</u> | 103–105 | 95 | + 8 |
| | | 67.98 | 6.71 | 9.33 | | | |
| 1h | C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ | <u>67.90</u> | <u>6.78</u> | <u>9.26</u> | 138–140 | 82 | + 11 |
| | | 67.98 | 6.71 | 9.33 | | | |
| 1i | C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₃ | <u>68.65</u> | <u>6.94</u> | <u>8.83</u> | 75–77 | 90 | – 84 |
| | | 68.77 | 7.05 | 8.91 | | | |
| 1j | C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₃ | <u>68.66</u> | <u>6.92</u> | <u>8.97</u> | 101–103 | 92 | – 81 |
| | | 68.77 | 7.05 | 8.91 | | | |
| 1k | C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ | <u>69.58</u> | <u>7.45</u> | <u>8.44</u> | 69–71 | 95 | – 82 |
| | | 69.49 | 7.37 | 8.53 | | | |
| 1l | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄ | <u>62.39</u> | <u>5.51</u> | <u>9.63</u> | 130–132 | 97 | – 5 |
| | | 62.49 | 5.59 | 9.72 | | | |
| 1m | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ | <u>63.46</u> | <u>5.92</u> | <u>9.19</u> | 109–111 | 96 | – 71 |
| | | 63.57 | 6.00 | 9.27 | | | |
| 1n | C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ | <u>67.67</u> | <u>5.76</u> | <u>9.97</u> | 104–106 | 84 | – 26 |
| | | 67.59 | 5.67 | 9.85 | | | |
| 1o | C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ | <u>69.32</u> | <u>6.55</u> | <u>9.08</u> | 156–158 | 88 | + 17 |
| | | 69.21 | 6.45 | 8.97 | | | |
| 1p | C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ | <u>70.04</u> | <u>6.92</u> | <u>8.47</u> | 193–195 | 88 | + 43 |
| | | 69.92 | 6.79 | 8.58 | | | |
| 1q | C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ | <u>70.48</u> | <u>7.22</u> | <u>8.15</u> | 162–164 | 85 | + 16 |
| | | 70.57 | 7.11 | 8.23 | | | |
| | Фуросемид | | | | | | + 104 |

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



Строение молекулы *втор*-бутиламида **1h** с нумерацией атомов

Для получения алкиламинов 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты **1** ранее предлагалось кипячение в течение 20 ч эфира **2** с 40% избытком соответствующего амина в бромбензоле [6]. Между тем, накопленный нами практический опыт по синтезу 4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоксамидов подсказывает, что столь жесткие условия явно излишни. Действительно, проведенные далее эксперименты показали, что эфир **2** легко амидируется алкиламинами и в кипящем этаноле. Реакция заканчивается через 2–4 ч, причём полноту её протекания обеспечивает всего лишь 10% избыток алкиламина.

Все синтезированные нами алкиламины **1a–q** (табл. 1) представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в спирте, ДМФА и ДМСО, практически нерастворимые в воде, диэтиловом эфире и гексане. Их строение подтверждено спектрами ЯМР ^1H (табл. 2), отличительной особенностью которых от описанных ранее аналогичных производных 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты [8] является сигнал протонов метиленовой группы в положении 6 пиридохинолонового ядра, проявляющийся в виде квинтета интенсивностью 2H в области 2.1 м. д. Кроме того, для выяснения особенностей пространственного строения полученной группы веществ проведено РСИ *втор*-бутиламида **1h** (см. рисунок, табл. 3 и 4).

При этом установлено, что благодаря наличию двух внутримолекулярных водородных связей [O(2)–H(2O)···O(3) 1.72 Å, O–H···O 149° и N(2)–H(2N)···O(1) 1.96 Å, N–H···O 135°], хинолоновый фрагмент полициклической системы и карбамидная группа этого соединения лежат в одной плоскости с точностью 0.01 Å. Образование водородных связей приводит также к значительному перераспределению электронной плотности в этом фрагменте, о чем свидетельствует удлинение связей O(1)–C(9) 1.241(2) Å и C(13)–O(3) 1.268(2) по сравнению с их средним значением [9] 1.210 Å, а также C(7)–C(8) 1.370(3) Å (1.326 Å). Связь O(2)–C(7) 1.326(2) Å заметно укорочена (среднее значение 1.362 Å).

Таблица 2

Спектры ЯМР ¹H синтетизированных соединений

| Соединение | Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц) | | | | | | | | | | R |
|------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|---|-------------------------------|---|
| | 1-OH (1H, c) | NH (1H) | Пирридохинолиновое ядро | | | | | | | 6-CH ₂ (2H, кв) | |
| | | | H-10 (1H, д) | H-8 (1H, д) | H-9 (1H, т) | 5-CH ₂ (2H, т) | 7-CH ₂ (2H, т) | | | | |
| 1a | 17.09 | 10.18 (к, J = 4.1) | 7.95 (J = 8.0) | 7.39 (J = 7.4) | 7.13 (J = 7.5) | 4.09 (J = 5.8) | 2.98 (J = 6.0) | 2.11 (J = 5.8) | 3.02 (3H, д, J = 4.9, CH ₃) | | |
| 1b | 16.98 | 10.27 (т, J = 5.2) | 7.96 (J = 8.0) | 7.40 (J = 7.2) | 7.15 (J = 7.7) | 4.08 (J = 5.8) | 2.98 (J = 6.0) | 2.11 (J = 5.9) | 3.48 (2H, кв, J = 6.3, CH ₂ CH ₃); 1.29 (3H, т, J = 6.9, CH ₂ CH ₃) | | |
| 1c | 16.93 | 10.42 (т, J = 5.3) | 7.95 (J = 8.1) | 7.40 (J = 7.3) | 7.14 (J = 7.7) | См. R | 2.99 (J = 6.0) | 2.11 (J = 5.8) | 5.95 (1H, м, CH); 5.29 (1H, д, д, J = 17.3 и J = 1.4, NCH ₂ CH=CH- <i>trans</i>); 5.18 (1H, д, д, J = 10.1 и J = 1.4, NCH ₂ CH=CH- <i>cis</i>); 4.08 (4H, м, 5-CH ₂ + NCH ₂ CH=CH ₂) | | |
| 1d | 17.16 | 10.33 (т, J = 5.3) | 7.94 (J = 8.2) | 7.39 (J = 7.2) | 7.13 (J = 7.7) | 4.08 (J = 5.8) | 2.98 (J = 6.1) | 2.10 (J = 6.0) | 3.38 (2H, к, J = 6.7, NCH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.67 (2H, м, NCH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.03 (3H, т, J = 7.3, CH ₃) | | |
| 1e | 17.17 | 10.24 (д, J = 6.9) | 7.93 (J = 8.2) | 7.40 (J = 7.4) | 7.13 (J = 7.8) | 4.07 (J = 6.0) | 2.98 (J = 6.0) | 2.09 (J = 6.0) | 4.17 (1H, м, CH); 1.30 (6H, д, J = 6.5, 2CH ₃) | | |
| 1f | 17.16 | 10.33 (т, J = 5.2) | 7.94 (J = 8.0) | 7.40 (J = 7.3) | 7.14 (J = 7.8) | 4.09 (J = 5.8) | 2.98 (J = 6.1) | 2.10 (J = 6.1) | 3.41 (2H, к, J = 6.3, NCH ₂); 1.63 (2H, кв, J = 7.3, NCH ₂ CH ₂); 1.46 (2H, м, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.00 (3H, т, J = 7.2, CH ₃) | | |
| 1g | 17.15 | 10.40 (т, J = 5.4) | 7.93 (J = 8.0) | 7.39 (J = 7.1) | 7.13 (J = 7.7) | 4.09 (J = 5.8) | 2.99 (J = 6.1) | 2.10 (J = 5.9) | 3.26 (2H, т, J = 6.3, NHCH ₂); 1.93 (1H, м, CH); 1.02 (6H, д, J = 6.7, 2CH ₃) | | |
| 1h | 17.20 | 10.25 (д, J = 8.0) | 7.93 (J = 8.0) | 7.40 (J = 7.0) | 7.13 (J = 7.5) | 4.08 (J = 6.0) | 2.98 (J = 6.0) | 2.09 (J = 6.0) | 4.02 (1H, м, NCH); 1.62 (2H, кв, J = 7.2, NCHCH ₂); 1.27 (3H, д, | | |

| | | | | | | | | | |
|-----------|-------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---|
| 1i | 17.18 | 10.38 (<i>т</i> , <i>J</i> = 5.4) | 7.91 (<i>J</i> = 8.1) | 7.44 (<i>J</i> = 7.2) | 7.16 (<i>J</i> = 7.8) | 4.07 (<i>J</i> = 5.8) | 2.97 (<i>J</i> = 6.1) | 2.07 (<i>J</i> = 5.8) | <i>J</i> = 7.0, <u>NCHCH₃</u> ; 0.99 (3H, <i>т</i> , <i>J</i> = 7.4, <u>CH₂CH₃</u>) |
| 1j | 17.14 | 10.29 (<i>т</i> , <i>J</i> = 5.5) | 7.92 (<i>J</i> = 8.0) | 7.39 (<i>J</i> = 7.0) | 7.14 (<i>J</i> = 7.5) | 4.08 (<i>J</i> = 5.8) | 2.98 (<i>J</i> = 6.0) | 2.09 (<i>J</i> = 5.9) | 3.38 (2H, <i>к</i> , <i>J</i> = 6.3, <u>NCH₂</u>); 1.61 (2H, <i>кв</i> , <i>J</i> = 6.7, <u>NCH₂CH₂</u>); 1.39 (4H, <i>м</i> , (<u>CH₂</u>) ₂ CH ₃); 0.94 (3H, <i>т</i> , <i>J</i> = 6.7, CH ₃) |
| 1k | 17.15 | 10.30 (<i>т</i> , <i>J</i> = 5.4) | 7.93 (<i>J</i> = 8.2) | 7.39 (<i>J</i> = 7.3) | 7.13 (<i>J</i> = 7.6) | 4.08 (<i>J</i> = 6.0) | 2.99 (<i>J</i> = 6.0) | 2.09 (<i>J</i> = 5.8) | 3.42 (2H, <i>к</i> , <i>J</i> = 6.6, <u>NHCH₂</u>); 1.72 (1H, <i>м</i> , CH); 1.53 (2H, <i>к</i> , <i>J</i> = 6.9, <u>NCH₂CH₂</u>); 0.99 (6H, <i>д</i> , <i>J</i> = 6.2, 2CH ₃) |
| 1l | 17.20 | 10.40 (<i>т</i> , <i>J</i> = 5.0) | 7.93 (<i>J</i> = 8.0) | 7.40 (<i>J</i> = 7.4) | 7.13 (<i>J</i> = 7.6) | 4.10 (<i>J</i> = 6.0) | 2.98 (<i>J</i> = 6.1) | 2.10 (<i>J</i> = 5.9) | 3.39 (2H, <i>к</i> , <i>J</i> = 6.6, <u>NCH₂</u>); 1.63 (2H, <i>кв</i> , <i>J</i> = 7.0, <u>NCH₂CH₂</u>); 1.40 (6H, <i>м</i> , (<u>CH₂</u>) ₂ CH ₃); 0.92 (3H, <i>т</i> , <i>J</i> = 6.6, CH ₃) |
| 1m | 17.21 | 10.33 (<i>т</i> , <i>J</i> = 5.2) | 7.92 (<i>J</i> = 8.2) | 7.39 (<i>J</i> = 7.4) | 7.12 (<i>J</i> = 7.8) | 4.08 (<i>J</i> = 5.8) | 2.98 (<i>J</i> = 6.0) | 2.09 (<i>J</i> = 6.0) | 4.60 (1H, <i>т</i> , <i>J</i> = 4.6, OH); 3.61 (2H, <i>к</i> , <i>J</i> = 5.5, CH ₂ O); 3.48 (2H, <i>к</i> , <i>J</i> = 5.7, <u>NHCH₂</u>) |
| 1n | 17.14 | 10.30 (<i>д</i> , <i>J</i> = 3.4) | 7.94 (<i>J</i> = 8.1) | 7.38 (<i>J</i> = 7.3) | 7.13 (<i>J</i> = 7.6) | 4.09 (<i>J</i> = 5.9) | 2.99 (<i>J</i> = 6.0) | 2.09 (<i>J</i> = 5.9) | 4.22 (1H, <i>т</i> , <i>J</i> = 5.1, OH); 3.55 (2H, <i>к</i> , <i>J</i> = 6.0, CH ₂ O); 3.49 (2H, <i>к</i> , <i>J</i> = 6.0, <u>NCH₂</u>); 1.77 (2H, <i>кв</i> , <i>J</i> = 6.4, <u>NCH₂CH₂</u>) |
| 1o | 17.18 | 10.34 (<i>д</i> , <i>J</i> = 7.2) | 7.93 (<i>J</i> = 8.0) | 7.39 (<i>J</i> = 7.2) | 7.13 (<i>J</i> = 7.7) | 4.07 (<i>J</i> = 5.8) | 2.98 (<i>J</i> = 6.1) | 2.09 (<i>J</i> = 6.0) | 2.91 (1H, <i>м</i> , CH); 0.87 (2H, <i>м</i> , CH ₂ циклопропана); 0.68 (2H, <i>м</i> , CH ₂ циклопропана) |
| 1p | 17.19 | 10.37 (<i>д</i> , <i>J</i> = 7.1) | 7.93 (<i>J</i> = 8.1) | 7.40 (<i>J</i> = 7.1) | 7.14 (<i>J</i> = 7.7) | 4.10 (<i>J</i> = 5.9) | 2.98 (<i>J</i> = 6.0) | 2.09 (<i>J</i> = 5.9) | 4.32 (1H, <i>м</i> , CH); 2.03–1.57 (8H, <i>м</i> , (CH ₂) ₄ циклопентана) |
| 1q | 17.16 | 10.32 (<i>д</i> , <i>J</i> = 7.5) | 7.92 (<i>J</i> = 8.0) | 7.40 (<i>J</i> = 7.1) | 7.13 (<i>J</i> = 7.6) | 4.10 (<i>J</i> = 5.8) | 2.99 (<i>J</i> = 6.1) | 2.10 (<i>J</i> = 5.9) | 3.92 (1H, <i>м</i> , CH); 1.91–1.24 (10H, <i>м</i> , (CH ₂) ₅ циклогексана) |

Таблица 3

Длины связей (*l*) в структуре *втор-бутиламида 1h*

| Связь | <i>l</i> , Å | Связь | <i>l</i> , Å |
|---------------|--------------|---------------|--------------|
| N(1)–C(9) | 1.377(2) | N(1)–C(1) | 1.388(2) |
| N(1)–C(10) | 1.477(2) | N(2)–C(13) | 1.322(3) |
| N(2)–C(14B) | 1.471(1) | N(2)–C(14A) | 1.471(1) |
| O(1)–C(9) | 1.241(2) | O(2)–C(7) | 1.326(2) |
| O(3)–C(13) | 1.268(2) | C(1)–C(2) | 1.401(3) |
| C(1)–C(6) | 1.409(2) | C(2)–C(3) | 1.377(3) |
| C(2)–C(12) | 1.494(3) | C(3)–C(4) | 1.376(3) |
| C(4)–C(5) | 1.364(3) | C(5)–C(6) | 1.410(3) |
| C(6)–C(7) | 1.434(3) | C(7)–C(8) | 1.370(3) |
| C(8)–C(9) | 1.451(3) | C(8)–C(13) | 1.472(3) |
| C(10)–C(11) | 1.464(3) | C(11)–C(12) | 1.502(3) |
| C(14A)–C(16A) | 1.540(1) | C(14A)–C(15A) | 1.540(1) |
| C(16A)–C(17A) | 1.540(1) | C(14B)–C(16B) | 1.539(1) |
| C(14B)–C(15B) | 1.539(1) | C(16B)–C(17B) | 1.540(1) |

Таблица 4

Валентные углы (ω) в структуре *втор-бутиламида 1h*

| Угол | ω , град. | Угол | ω , град. |
|----------------------|------------------|----------------------|------------------|
| C(9)–N(1)–C(1) | 123.6(2) | C(9)–N(1)–C(10) | 116.4(2) |
| C(1)–N(1)–C(10) | 120.0(2) | C(13)–N(2)–C(14B) | 118.7(3) |
| C(13)–N(2)–C(14A) | 128.4(4) | N(1)–C(1)–C(2) | 120.8(2) |
| N(1)–C(1)–C(6) | 119.3(2) | C(2)–C(1)–C(6) | 120.0(2) |
| C(3)–C(2)–C(1) | 117.7(2) | C(3)–C(2)–C(12) | 121.3(2) |
| C(1)–C(2)–C(12) | 121.0(2) | C(4)–C(3)–C(2) | 123.2(2) |
| C(5)–C(4)–C(3) | 119.7(2) | C(4)–C(5)–C(6) | 119.8(2) |
| C(1)–C(6)–C(5) | 119.7(2) | C(1)–C(6)–C(7) | 118.5(2) |
| C(5)–C(6)–C(7) | 121.8(2) | O(2)–C(7)–C(8) | 122.4(2) |
| O(2)–C(7)–C(6) | 116.5(2) | C(8)–C(7)–C(6) | 121.1(2) |
| C(7)–C(8)–C(9) | 120.1(2) | C(7)–C(8)–C(13) | 118.5(2) |
| C(9)–C(8)–C(13) | 121.4(2) | O(1)–C(9)–N(1) | 119.2(2) |
| O(1)–C(9)–C(8) | 123.4(2) | N(1)–C(9)–C(8) | 117.4(2) |
| C(11)–C(10)–N(1) | 111.7(2) | C(10)–C(11)–C(12) | 113.1(2) |
| C(2)–C(12)–C(11) | 111.1(2) | O(3)–C(13)–N(2) | 121.2(2) |
| O(3)–C(13)–C(8) | 119.8(2) | N(2)–C(13)–C(8) | 119.0(2) |
| N(2)–C(14A)–C(16A) | 105.0(5) | N(2)–C(14A)–C(15A) | 114.7(7) |
| C(16A)–C(14A)–C(15A) | 101.1(8) | C(14A)–C(16A)–C(17A) | 112.1(6) |
| N(2)–C(14B)–C(16B) | 102.9(4) | N(2)–C(14B)–C(15B) | 114.4(5) |
| C(16B)–C(14B)–C(15B) | 106.9(6) | C(14B)–C(16B)–C(17B) | 110.3(7) |

Тетрагидропиридиновый цикл находится в конформации *sofa* (параметры складчатости [10]: $S = 0.69$, $\Theta = 38.8^\circ$, $\Psi = 10.3^\circ$). Отклонение атома C(11) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляет -0.59 \AA . Между метиленовой группой C(10)H₂ и карбонильной группой C(9)–O(1) обнаружено аттрактивное взаимодействие H(10a)⋯O(1) 2.29 \AA (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [11] 2.46 \AA), которое некорректно рассматривать как внутримолекулярную водородную связь вследствие достаточно острого угла C–H⋯O (101°).

Вторичный бутильный заместитель при атоме N(2) разупорядочен по двум положениям (**A** и **B**) с равной вероятной заселенностью вследствие вращения вокруг связей C(13)–N(2) и N(2)–C(14) и находится в антиперипланарной конформации относительно связи C(8)–C(13) [торсионный угол C(14)–N(2)–C(13)–C(8) $157.7(5)^\circ$ в конформере **A** и $-174.6(3)^\circ$ в **B**]. Метильная группа этого заместителя в конформере **A** находится в *-ac*-конформации относительно связи C(13)–N(2), а в **B** расположена практически перпендикулярно этой связи [торсионный угол C(13)–N(2)–C(14)–C(15) $-132.5(7)^\circ$ в **A** и $81.7(6)^\circ$ в **B**]. Этильная группа находится в *+ac*- и *ap*-конформации относительно связи N(2)–C(13) в **A** и **B**, соответственно, и развернута относительно связи N(2)–C(14) [торсионные углы C(13)–N(2)–C(14)–C(16) $117.5(7)^\circ$ в **A** и $-162.8(5)^\circ$ в **B**, N(2)–C(14)–C(16)–C(17) $-54(1)^\circ$ в **A** и $65.4(9)^\circ$ в **B**]. При этом возникают укороченные внутримолекулярные контакты H(17b)⋯N(2) $2.44 (2.67)$, H(17f)⋯N(2) $2.52 (2.67)$ и H(2Nb)⋯C(17b) $2.77 \text{ \AA} (2.87 \text{ \AA})$.

В кристалле молекулы *втор*-бутиламида **1h** образуют димеры, молекулы в которых расположены "голова к хвосту", а расстояние между плоскостями хинолоновых фрагментов составляет 3.6 \AA . Это позволяет предположить существование в димерах стэкинг-взаимодействия.

Сравнительный анализ данных РСА по *втор*-бутиламиду **1h** и его прямому аналогу – *втор*-бутиламиду 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты [8] – показывает, что расширение аннелированного с хинолоновым ядром цикла действительно вызывает конформационную перестройку молекулы. В частности, в отличие от совершенно плоской пирролохинолоновой системы тетрагидропиридиновое ядро в пиридохинолоне **1h** приобретает четко выраженную конформацию *sofa*. Однако на этом все различия в пространственном строении двух гомологов и заканчиваются – остальные показатели оказались практически идентичными. Интересно, что и кристаллические упаковки *втор*-бутиламида **1h** и его пирролохинолонового аналога удивительно похожи.

Фармакологические свойства алкиламидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло- и 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновых кислот также довольно близки – по крайней мере, влияние на мочевыводящую функцию почек.

Исследования проводили на белых беспородных крысах весом $180\text{--}200 \text{ г}$ по стандартной методике [12]; в качестве препарата сравнения использовали фуросемид [13]; испытуемые соединения вводили перорально в дозе 25 мг/кг (эффе́ктивная доза фуросемида); регистрация диуреза через 2 ч .

При этом и структурно-биологические закономерности обнаружены при-

мерно те же – отсутствие активности и даже антидиуретический эффект у соединений с открытыми алкильными цепями в амидных фрагментах, усиление мочегонных свойств с переходом к некоторым циклическим производным (табл. 1).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WM-360 (360 МГц) в растворе DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. В синтезе этилового эфира **2** использованы коммерческие 1,2,3,4-тетрагидрохинолин и триэтилметантрикарбоксилат фирмы Aldrich.

Алкиламыды 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты **1a–q** получены по методикам, описанным в работе [8].

Этиловый эфир 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты (2). В нагретую до $215\text{ }^\circ\text{C}$ смесь 46.4 г (0.2 моль) триэтилметантрикарбоксилата (**4**) и 100 мл дифенилоксида при перемешивании по каплям прибавляют 25 мл (0.2 моль) 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**3**) с таким расчётом, чтобы температура реакционной смеси поддерживалась в пределах $215 \pm 5\text{ }^\circ\text{C}$. Выделяющийся в процессе реакции этанол отгоняют. После прибавления всего 1,2,3,4-тетрагидрохинолина реакционную смесь выдерживают 20 мин при $220\text{ }^\circ\text{C}$ для завершения реакции. Охлаждают, прибавляют раствор 30 г Na_2CO_3 в 500 мл, тщательно перемешивают и переносят в делительную воронку. После разделения фаз водный слой сливают, а экстракцию повторяют ещё дважды (5 г Na_2CO_3 в 200 мл воды). Полученные растворы натриевой соли эфира **2** объединяют, чистят углём, фильтруют. Фильтрат подкисляют разбавленной (1:1) HCl до pH 4.5–5.0. Осадок эфира **2** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 51.9 г (95%). Т. пл. $102\text{--}104\text{ }^\circ\text{C}$ (гексан). Смешанная проба с образцом эфира **2** [7] не даёт депрессии температуры плавления, спектры ЯМР ^1H этих соединений идентичны.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы *втор*-бутиламида **1h** триклинные (этанол), при $20\text{ }^\circ\text{C}$: $a = 6.938(5)$, $b = 8.677(5)$, $c = 13.257(5)\text{ \AA}$, $\alpha = 101.335(5)^\circ$, $\beta = 97.258(5)^\circ$, $\gamma = 97.795(5)^\circ$, $V = 765.6(8)\text{ \AA}^3$, $M_r = 300.35$, $Z = 2$, пространственная группа $P\bar{1}$, $d_{\text{выч}} = 1.303\text{ г/см}^3$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.090\text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 320$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 5947 отражений (2649 независимых, $R_{\text{int}} = 0.032$) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [14]. При уточнении структуры налагались ограничения на длины связей в разупорядоченном фрагменте $\text{N-C}_{\text{sp}3}$ 1.47(1) и $\text{C}_{\text{sp}3}\text{-C}_{\text{sp}3}$ 1.54(1) \AA . Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности, а для разупорядоченной части рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездника" с $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n = 1.5$ для метильной и гидроксильной групп и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.090$ по 2589 отражениям ($R_1 = 0.043$ по 1095 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.760$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 801475). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, *Acta Crystallogr.*, **E66**, o3195 (2010).
2. И. В. Украинец, Дис. канд. фармац. наук, Харьков, 1988.
3. І. В. Українець, О. К. Ярош, А. М. Демченко, Н. Л. Березнякова, О. І. Набока, Пат. України 86883; Бюл. № 10 (2009). <http://base.ukrpatent.org/searchINV/>
4. О. И. Набока, Дис. докт. мед. наук, Киев, 2009.
5. Е. В. Моспанова, Дис. канд. фармац. наук, Харьков, 2008.
6. A. Kutuyev, T. Karre, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 969 (1997).
7. И. В. Украинец, А. А. Ткач, Л. А. Гриневич, *XTC*, 1189 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 956 (2008)].
8. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Е. В. Моспанова, *XTC*, 1015 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 856 (2007)].
9. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
10. N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya, *J. Phys. Org. Chem.*, **3**, 147 (1990).
11. Ю. В. Зефи́ров, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
12. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, Москва, 2000, с. 103.
13. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА Новая волна: издатель Умеренков, Москва, 2009, с. 502.
14. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

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

Поступило 22.06.2010