

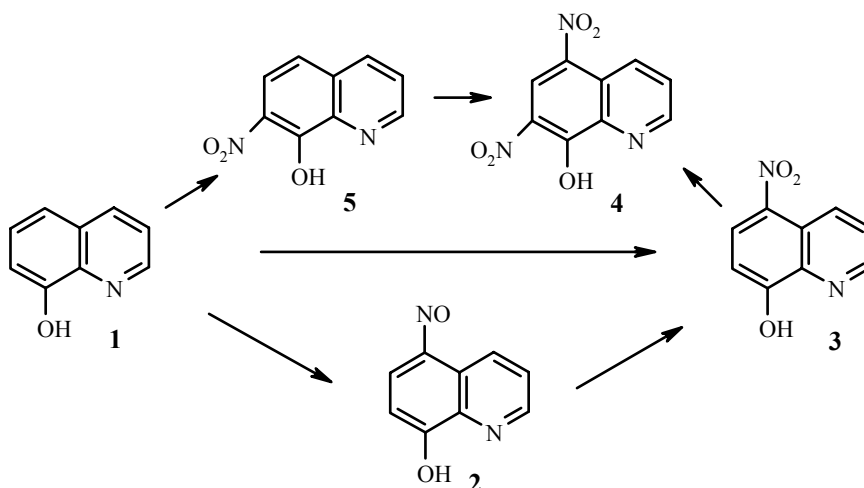
А. А. Исаев, О. И. Ломовский<sup>а</sup>, К. Г. Королев<sup>а</sup>, Р. К. Каримов

### ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ 8-ГИДРОКСИ-5-НИТРОХИНОЛИНА

Предложен эффективный двустадийный способ получения 8-гидрокси-5-нитрохинолина, основанный на нитрозировании 8-гидроксихинолина и последующем окислении нитрозопроизводного азотной кислотой. Оптимизированы условия нитрозирования и окисления 8-гидроксихинолина (концентрация азотной кислоты, температура и продолжительность реакции). Предложен способ очистки целевого соединения.

**Ключевые слова:** 8-гидрокси-5,7-динитрохинолин, 8-гидрокси-5-нитрозохинолин, 8-гидрокси-5-нитрохинолин, 8-гидрокси-7-нитрохинолин, 8-гидроксихинолин, нитрование, нитрозирование, окисление, очистка.

8-Гидрокси-5-нитрохинолин (синонимы: 5-НОК, Nibiol, Nikinol, Nikopet, Nitroxoline, Niuron, Noxibiol, Noxin, Uritrol и др.) оказывает антибактериальное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, эффективен также в отношении некоторых грибов (например, рода *Candida*). В отличие от других производных 8-гидроксихинолина, 5-НОК быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и выделяется в неизменном виде почками, в связи с чем отмечается высокая концентрация препарата в моче. Этот препарат применяют при инфекциях мочеполовых путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит и др.), для профилактики инфекций после операций на почках и мочевых путях, при других заболеваниях, вызванных чувствительными к этому препарату микроорганизмами, эффективен он и при устойчивости микрофлоры к другим антибактериальным средствам [1, 2].



В литературе приводится несколько вариантов получения 8-гидрокси-5-нитрохинолина (**3**). Прямой синтез по методу Скраупа из 2-амино-4-нитрофенола [3], а также из 2,4-динитрофенола [4] дает низкий выход соединения **3**.

Получить соединение **3** можно прямым нитрованием 8-гидроксихинолина (**1**) либо окислением 8-гидрокси-5-нитрозохинолина (**2**) [5]. Прямое нитрование гидроксихинолина **1** в кислой среде нитрующей смесью ( $\text{HNO}_3\text{--H}_2\text{SO}_4$ ) идет неселективно и приводит с выходом 75% к смеси целевого соединения **3**, его изомера **5** и динитропроизводного **4** [6]. При нитровании соединения **1** азотной кислотой в водной среде или в уксусной кислоте [7] образуется соединение **3** с выходом до 45%. Нитрование в спиртовой среде позволяет повысить выход соединения **3** до 63% [8], но сопровождается образованием большого количества побочных продуктов реакции: 8-гидрокси-5,7-динитрохинолина (**4**) и 8-гидрокси-7-нитрохинолина (**5**). Увеличение концентрации азотной кислоты [9–11] или повышение температуры [12–14] ведет к образованию преимущественно соединения **4**, которое может далее под действием азотной кислоты подвергаться деструкции с разрывом бензольного кольца и образованием пиридинкарбоновых кислот [10, 15]. Описано несколько вариантов двустадийного синтеза соединения **3** – путем нитрозирования 8-гидроксихинолина **1** с дальнейшим окислением полученного нитрозопроизводного **2** различными окислителями [8, 16–18].

При разработке метода получения соединения **3**, пригодного для промышленного применения, мы выбрали двустадийный способ – нитрозирование соединения **1** нитритом натрия в водной среде с последующим окислением нитрозосоединения **2** азотной кислотой в уксусной кислоте.

В процессе работы были исследованы условия реакции нитрозирования и окисления и найден наиболее эффективный вариант их проведения. Нитрозирование соединения **1** проводилось нами по видоизмененной методике Урбанского [14] действием нитрита натрия в разбавленной серной кислоте. Для выбора оптимальных условий процесса было изучено влияние продолжительности реакции и температуры. Максимальный выход (до 95%) с высоким процентным содержанием нитрозопроизводного **2** (98–99%, иодометрическое титрование) получен при температуре 15–20 °С и продолжительности реакции 3 ч. При окислении сухого соединения **2** по методике [19], общий выход соединения **3** достигал 60–70%.

Сравнительно низкий выход конечного продукта можно объяснить одновременным протеканием конкурирующих реакций, среди которых преобладает образование динитропроизводного **4**. Кроме того, технический продукт содержал значительную примесь исходного соединения **2**, которое недостаточно хорошо отделялось при перекристаллизации из этилового или изопропилового спирта.

Добавление нитрита натрия (~1% от массы соединения **2**) ускоряло начало реакции и стабилизировало выходы целевого соединения **3**. В целях упрощения технологического процесса (исключение операций сушки и размола соединения **2**) реакцию окисления проводили с использованием водной пасты нитрозосоединения при добавлении конц.  $\text{HNO}_3$  к суспензии нитрозосоединения **2** в уксусной кислоте и перемешивании.

В процессе отработки оптимального режима окисления мы исследо-

вали влияние концентрации азотной кислоты (28–46%) и температуры (25–55 °С) на ход реакции. Состав полученных соединений (содержание **2** и **3**) определяли с помощью УФ спектроскопии. Максимальные выходы (до 77%) соединения **3** получали при концентрации азотной кислоты 32–34%, температуре 35–40 °С и продолжительности реакции 1 ч 30 мин.

Соединение **3** образует соли как с азотной кислотой, так и со щелочью, поэтому для полного выделения в виде основания необходимо создание ацетатного буферного раствора, что обеспечивалось введением при нейтрализации небольшого избытка щелочи с последующим добавлением уксусной кислоты. В этих условиях соединение **3** имеет минимальную растворимость. Выход технического продукта 70–75%.

При проверке рекомендованного способа очистки соединения **3** [19, 20] установлено, что двукратная перекристаллизация из этилового спирта и перекристаллизация из соляной кислоты [21] не обеспечивают получение препарата требуемой чистоты. Отрицательные результаты были получены при использовании изопропилового и изобутилового спиртов, а также этилацетата, дихлорэтана, толуола. Только при перекристаллизации из ацетона был получен препарат удовлетворительного качества с выходом до 70% [22]. Мы предложили способ очистки, который заключается в перекристаллизации из ацетона, удалении фильтрованием нерастворимого побочного соединения **4** и последующем осаждении из фильтрата соединения **3** дистиллированной водой. Выход фармакопейного препарата при данном способе очистки составил 90–95% в пересчете на технический продукт.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**8-Гидрокси-5-нитрозохинолин (2).** А. К раствору 30 мл конц.  $H_2SO_4$  в 667 мл дистиллированной воды при интенсивном перемешивании и температуре 15–18 °С прибавляют 73.43 г (0.5 моль) соединения **1**. Затем в течение 30–40 мин прибавляют по каплям раствор 36.7 г нитрита натрия в 67.8 мл воды (34.7%) при температуре реакционной массы 18–20 °С. Полученную смесь выдерживают при этой температуре в течение 3 ч. Проверяют полноту нитрозирования по наличию избытка нитрита натрия в реакционной массе (реакция с реактивом Грисса–Илосвая) и по кислотности среды (рН 1.0–2.0). Реакционную массу охлаждают и при температуре не выше 25 °С подщелачивают 24% раствором гидроксида натрия до рН 10–11, подкисляют ледяной уксусной кислотой до рН 5.0–6.0. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой (3 × 250 мл) и сушат 1 ч 30 мин – 2 ч при 60–70 °С. Получают 84.6 г (96%) соединения **2** с чистотой 98.57% (иодометрическое титрование), т. разл.  $\geq 235$  °С (по данным [14], т. разл.  $\geq 235$  °С).

Б. В условиях метода А получают соединение **2**, которое в виде пасты, без промывания дистиллированной водой, используют на стадии окисления.

**8-Гидрокси-5-нитрохинолин (3).** К однородной суспензии 25 г (0.144 моль) соединения **2** в 62.5 мл уксусной кислоты при 20–30 °С и перемешивании в течение 20 мин прибавляют по каплям 0.32 моль  $HNO_3$  ( $d^{20} 1.345$ ) и выдерживают 2 ч при 25–30 °С. После охлаждения до 0 °С медленно прибавляют 260 мл 24% раствора NaOH до рН 10–11, подерживая при этом температуру 20–25 °С. Смесь охлаждают до 10–15 °С в течение 30 мин, фильтруют, прибавляют 34 мл уксусной кислоты до рН 5–6 и снова охлаждают 30 мин до 10–15 °С. Осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой (4 × 250 мл)

до полного отсутствия реакции на нитрат-, сульфат- и ацетат-ионы, затем промывают 100 мл ацетона, сушат при 70–80 °С и получают 26.6 г (98%) соединения **3**,

т. пл. 175–177 °С.

Смесь 26.6 г технического соединения **3**, 340 мл ацетона, 0.9 г активированного угля кипятят 1 ч 15 мин. Раствор фильтруют, к фильтрату приливают 340 мл дистиллированной воды, охлаждают, осадок отфильтровывают, выход соединения **3** 23.44 г (87% в пересчете на 8-гидроксихиолин) с содержанием основного вещества 99–99.5%, т. пл. 178–179.5 °С.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1972, **2**, с. 353.
2. A. Desvignes, P. Leguen, *Ann. Pharm. Fr.*, **21**, 803 (1963).
3. H. Vogt, P. Jeske, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **291**, 168 (1958).
4. T. N. Grosh, A. C. Roy, S. Banerjee, *J. Indian Chem. Soc.*, **22**, 219 (1945).
5. R. G. W. Hallingshead, *Oxine and its Derivatives*, London, 1956, **4**, 919.
6. Y. Zheng, H. Jiao, *Xiangtan Daxue Ziran Kexue Xuebao*, **14**, No. 4, 55 (1992); *Chem. Abstr.*, **120**, 134246 (1994).
7. H. Gershon, M. W. McNeil, *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 821 (1971).
8. И. Н. Матевосян, С. А. Караханян, А. Г. Джомардян, Э. А. Варганян, С. Х. Карамян, Р. О. Матевосян, С. М. Габриелян, Н. М. Морлян, М. К. Мардоян, А. с. СССР 654615; Б. И., № 12, 105, (1979).
9. C. M. Bennett, J. F. Grove, *J. Chem. Soc.*, 378 (1945).
10. S. Carboni, *Gazz. Chim. Ital.*, **85**, 1194 (1955).
11. А. И. Бусев, *Синтез новых органических реагентов для неорганического анализа*, Изд. 2-е, Москва, 1972, с. 11.
12. T. Urbanski, *Rocz. Chem.*, **32**, 415 (1958).
13. T. Urbanski, W. Kutkiewicz, *Tetrahedron*, **20**, 97 (1964).
14. T. Urbanski, *Rocz. Chem.*, **25**, 297 (1951).
15. Z. Skrovaczevska, *Rocz. Chem.*, **22**, 154 (1948).
16. G. N. Vis, *J. Prakt. Chem.*, **45**, 530 (1892).
17. G. Travagli, *Atti Acad. Sci. Ferrare*, **21**, 3 (1949–1950); *Chem. Abstr.*, **45**, 7544 (1951).
18. А. В. Кирсанов, М. О. Лозинский, В. С. Дмитруха, Е. В. Зарановская, М. С. Кипнис, Н. С. Куприянова, Л. Н. Марковский, В. В. Маловик, Ф. П. Тринус, В. С. Даниленко, А. с. СССР 609284; Б. И., № 43, 259, (1979).
19. М. И. Бармин, М. В. Лютик, Г. В. Базанова, В. Л. Рогачев, В. В. Мельников, *Деп. ОНИИТЭХИМ г. Черкассы, 12.04.89, № 347; хл. 89, РЖХим*, **15Б**, 4124, деп. (1989).
20. V. Petrov, B. Sturgeon, *J. Chem. Soc.*, 570 (1954).
21. J. T. Pratt, N. Z. Drake, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1155 (1960).
22. К. Марков, Н. Маркова, Метод за прекчистване на 5-НОК. (Метод очистки 5-нитро-8-оксихинолина), *Годишн. виси. хим.-технол. ин-т*, (София), **24**, № 2, 31 (1981); *РЖХим*, **24 О**, 139 (1981).

Институт химии растительных веществ  
АН Республики Узбекистан, 700170  
e-mail: root@icsp.org.uz

Поступило в редакцию 06.07.2004

<sup>a</sup>Институт химии твердого тела  
и механохимии СО РАН, Новосибирск 630128  
e-mail: issc@solid.nsc.ru