

И. В. Украинец, А. А. Ткач, Лю Янян

#### 4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

#### 149\*. СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА $\beta$ -N-АЦИЛГИДРАЗИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Предложены два способа получения и осуществлен синтез большой серии  $\beta$ -N-ацилгидразидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Изучена возможность использования различных конденсирующих агентов для их превращения в соответствующие 1,3,4-оксадиазолохинолины. Приводятся результаты исследования противотуберкулезной активности синтезированных соединений.

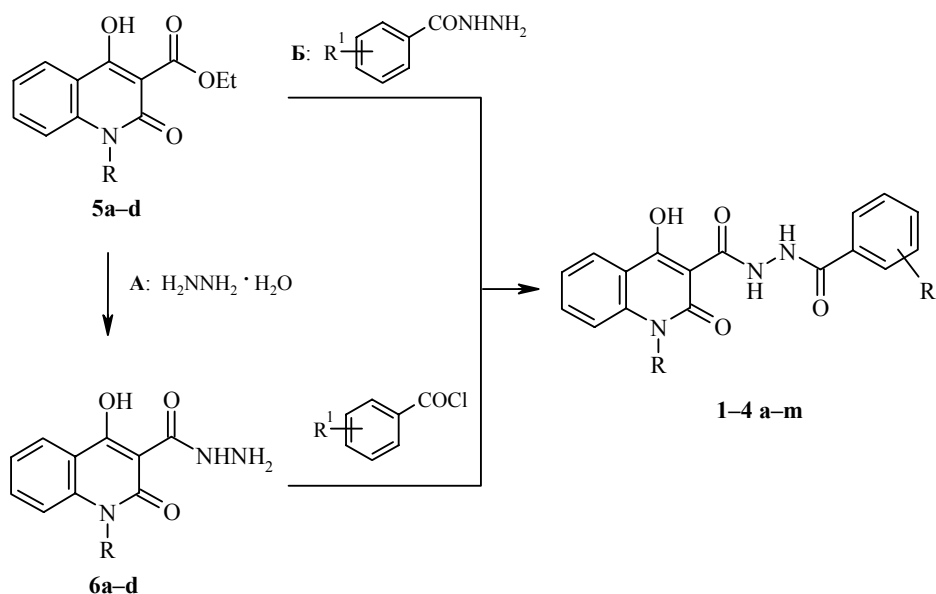
**Ключевые слова:** ацилгидразины, 4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновые кислоты, 1,3,4-оксадиазолы, противотуберкулезная активность.

Характерной особенностью поиска новых лекарственных средств в современных условиях является целенаправленный синтез, базирующийся на выявлении, накоплении и систематизации эмпирических данных о взаимосвязи между химическим строением и биологическими свойствами веществ. Закономерности такого типа принципиально нельзя выявить на примере какого-либо одного соединения. Для этого необходимо изучить серию родственных структур [2]. Исследованием именно такого рода и является данное сообщение, цель которого – определение в структуре описанных ранее бензилиденгидразидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [3–5] функциональных групп, усиливающих или, наоборот, ослабляющих противотуберкулезную активность этих веществ.

Для реализации намеченной цели мы получили, а затем подвергли микробиологическому скринингу  $\beta$ -N-ацилгидразиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **1–4**, формально являющиеся производными указанных выше ацилгидразонов. Объекты исследования синтезированы двумя, представленными на схеме, методами: гидразиолизом этиловых эфиров хинолин-3-карбоновых кислот **5** с последующим ацилированием промежуточных гидразидов **6** (метод А) или же непосредственно реакцией эфиров **5** с предварительно полученными бензоилгидразинами (метод Б). Оба способа достаточно просты в исполнении, легко воспроизводятся и дают хорошие выходы целевых 1,2-диацилгидразинов **1–4** (см. табл. 1). На первый взгляд, метод Б выглядит предпочтительнее, поскольку позволяет формировать конечные соединения в одну стадию. Вместе с тем, и в методе А каждая из реакций

\* Сообщение 148 см. [1].

отличается высокой эффективностью. Поэтому в действительности основным критерием при выборе того или иного способа получения 1,2-диацил- гидразинов **1–4** в каждом конкретном случае служит доступность соответствующих реагентов: при наличии готовых гидразидов ароматических карбоновых кислот используют метод Б, при их отсутствии – линейную синтетическую схему А.



**1a–m**, **5,6 a** R = H, **2a–m**, **5,6 b** R = Me, **3a–m**, **5,6 c** R = Et, **4a–m**, **5,6 d** R = Pr;  
**1–4 a** R<sup>1</sup> = H, **b** R<sup>1</sup> = 2-F, **c** R<sup>1</sup> = 2-Cl, **d** R<sup>1</sup> = 3-Cl, **e** R<sup>1</sup> = 2-Br, **f** R<sup>1</sup> = 4-Br, **g** R<sup>1</sup> = 2,4-Cl<sub>2</sub>,  
**h** R<sup>1</sup> = 2-NO<sub>2</sub>, **i** R<sup>1</sup> = 3-NO<sub>2</sub>, **j** R<sup>1</sup> = 4-NO<sub>2</sub>, **k** R<sup>1</sup> = 3,5-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, **l** R<sup>1</sup> = 3-Me, **m** R<sup>1</sup> = 4-Me

Все синтезированные 1,2-диацилгидразины **1–4** (табл. 1) представляют собой бесцветные кристаллические вещества, практически нерастворимые в воде и малорастворимые в спиртах. В их спектрах ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 2) на довольно узком участке от 7.25 до 8.18 м. д. в "ароматической" области спектра сосредоточены сигналы сразу 7–9 близких по свойствам протонов. Поэтому точное отнесение без использования специальных приемов ЯМР в большинстве случаев затруднительно, а то и вовсе невозможно. Только в спектрах 3,5-динитробензоильных производных **1k–4k**, благодаря двум обладающим мощной магнитной анизотропией нитро- группам, сигналы протонов β-N-ацильных остатков сильно сдвигаются в слабое поле и перекрывания с сигналами хинолоновых протонов не наблюдается.

Проведенные микробиологические испытания показали, что *in vitro* ни один из полученных 1,2-диацилгидразинов **1–4** в концентрации 6.25 мкг/мл не способен в заметной степени ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Таким образом, экспериментально подтверждено негативное влияние на противотуберкулезную активность замены азометиновой группировки в бензилиденгидразидах 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот схожим по строению амидным фрагментом.

Т а б л и ц а 1

## Характеристики 1,2-диацилгидразинов 1–4

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %	
		С	Н	N		А	Б
1	2	3	4	5	6	6	7
<b>1a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>63.21</u>	<u>4.12</u>	<u>13.08</u>	323–325		90
		63.16	4.05	13.00			
<b>1b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>59.75</u>	<u>3.47</u>	<u>12.41</u>	295–297		93
		59.83	3.54	12.31			
<b>1c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>57.00</u>	<u>3.29</u>	<u>11.83</u>	326–328	91	
		57.08	3.38	11.75			
<b>1d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>57.03</u>	<u>3.33</u>	<u>11.81</u>	318–320	95	
		57.08	3.38	11.75			
<b>1e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>50.85</u>	<u>3.11</u>	<u>10.54</u>	330–332	84	
		50.77	3.01	10.45			
<b>1f</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>50.82</u>	<u>3.08</u>	<u>10.51</u>	392–394		92
		50.77	3.01	10.45			
<b>1g</b>	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>52.01</u>	<u>2.89</u>	<u>10.83</u>	376–378	85	
		52.06	2.83	10.71			
<b>1h</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	<u>55.51</u>	<u>3.20</u>	<u>15.17</u>	339–341	82	
		55.44	3.28	15.21			
<b>1i</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	<u>55.49</u>	<u>3.36</u>	<u>15.15</u>	321–323	88	
		55.44	3.28	15.21			
<b>1j</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	<u>55.53</u>	<u>3.32</u>	<u>15.28</u>	355–357	87	
		55.44	3.28	15.21			
<b>1k</b>	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub>	<u>49.35</u>	<u>2.60</u>	<u>17.03</u>	220 (разл.)	90	
		49.40	2.68	16.94			
<b>1l</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>64.17</u>	<u>4.54</u>	<u>12.53</u>	334–336	93	
		64.09	4.48	12.46			
<b>1m</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>64.16</u>	<u>4.41</u>	<u>12.55</u>	328–330		91
		64.09	4.48	12.46			
<b>2a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>64.13</u>	<u>4.56</u>	<u>12.40</u>	137–139		88
		64.09	4.48	12.46			
<b>2b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>60.94</u>	<u>4.03</u>	<u>11.89</u>	192–194		91
		60.85	3.97	11.83			
<b>2c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>58.08</u>	<u>3.71</u>	<u>11.37</u>	170–172	90	
		58.15	3.80	11.30			
<b>2d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>58.17</u>	<u>3.83</u>	<u>11.39</u>	153–155	93	
		58.15	3.80	11.30			
<b>2e</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>51.98</u>	<u>3.46</u>	<u>10.04</u>	189–191	87	
		51.94	3.39	10.10			
<b>2f</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>51.87</u>	<u>3.44</u>	<u>10.17</u>	197–199		90
		51.94	3.39	10.10			
<b>2g</b>	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>53.15</u>	<u>3.19</u>	<u>10.41</u>	279–281	86	
		53.22	3.23	10.34			
<b>2h</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	<u>56.63</u>	<u>3.74</u>	<u>14.70</u>	243–245	83	
		56.55	3.69	14.65			
<b>2i</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	<u>56.61</u>	<u>3.77</u>	<u>14.62</u>	234–236	87	
		56.55	3.69	14.65			
<b>2j</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	<u>56.50</u>	<u>3.62</u>	<u>14.57</u>	215–217	88	
		56.55	3.69	14.65			
<b>2k</b>	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub>	<u>50.55</u>	<u>3.01</u>	<u>16.47</u>	218 (разл.)	85	
		50.59	3.07	16.39			
<b>2l</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>64.86</u>	<u>4.80</u>	<u>12.03</u>	224–226	89	
		64.95	4.88	11.96			

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8
<b>2m</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>64.88</u> 64.95	<u>4.82</u> 4.88	<u>11.90</u> 11.96	205–207		90
<b>3a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>64.87</u> 64.95	<u>4.80</u> 4.88	<u>12.04</u> 11.96	102–104	94	92
<b>3b</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>61.85</u> 61.79	<u>4.32</u> 4.37	<u>11.46</u> 11.38	188–190		86
<b>3c</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>59.13</u> 59.15	<u>4.22</u> 4.18	<u>10.94</u> 10.89	174–176	95	
<b>3d</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>59.23</u> 59.15	<u>4.27</u> 4.18	<u>10.97</u> 10.89	115–117	96	
<b>3e</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>53.11</u> 53.04	<u>3.80</u> 3.75	<u>9.83</u> 9.77	196–198	89	
<b>3f</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>53.09</u> 53.04	<u>3.82</u> 3.75	<u>9.85</u> 9.77	222–224		91
<b>3g</b>	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>54.24</u> 54.30	<u>3.52</u> 3.60	<u>10.11</u> 10.00	227–229	88	
<b>3h</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	<u>57.51</u> 57.58	<u>4.00</u> 4.07	<u>14.05</u> 14.14	243–245	85	
<b>3i</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	<u>57.68</u> 57.58	<u>4.16</u> 4.07	<u>14.19</u> 14.14	271–273	90	
<b>3j</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	<u>57.63</u> 57.58	<u>4.14</u> 4.07	<u>14.10</u> 14.14	188–190	92	
<b>3k</b>	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub>	<u>51.65</u> 51.71	<u>3.36</u> 3.43	<u>15.80</u> 15.87	223 (разл.)	87	
<b>3l</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>65.83</u> 65.74	<u>5.31</u> 5.24	<u>11.62</u> 11.50	190–192	88	
<b>3m</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>65.81</u> 65.74	<u>5.27</u> 5.24	<u>11.55</u> 11.50	182–184		91
<b>4a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>65.70</u> 65.74	<u>5.19</u> 5.24	<u>11.45</u> 11.50	96–98		86
<b>4b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>62.74</u> 62.66	<u>4.79</u> 4.73	<u>11.03</u> 10.96	172–174		89
<b>4c</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>60.15</u> 60.08	<u>4.50</u> 4.54	<u>10.53</u> 10.51	161–163	85	
<b>4d</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>60.02</u> 60.08	<u>4.47</u> 4.54	<u>10.58</u> 10.51	120–122	90	
<b>4e</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>54.13</u> 54.07	<u>4.16</u> 4.08	<u>9.51</u> 9.46	184–186	87	
<b>4f</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>54.10</u> 54.07	<u>4.13</u> 4.08	<u>9.55</u> 9.46	205–207		84
<b>4g</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>55.25</u> 55.31	<u>3.86</u> 3.95	<u>9.74</u> 9.68	209–211	86	
<b>4h</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	<u>58.47</u> 58.54	<u>4.34</u> 4.42	<u>13.60</u> 13.65	231–233	80	
<b>4i</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	<u>58.48</u> 58.54	<u>4.47</u> 4.42	<u>13.58</u> 13.65	217–219	85	
<b>4j</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	<u>58.62</u> 58.54	<u>4.49</u> 4.42	<u>13.73</u> 13.65	166–168	90	
<b>4k</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub>	<u>52.67</u> 52.75	<u>3.66</u> 3.76	<u>15.29</u> 15.38	222 (разл.)	85	
<b>4l</b>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>66.55</u> 66.48	<u>5.64</u> 5.58	<u>11.13</u> 11.07	151–153	87	
<b>4m</b>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>66.57</u> 66.48	<u>5.65</u> 5.58	<u>11.02</u> 11.07	144–146		89

Т а б л и ц а 2

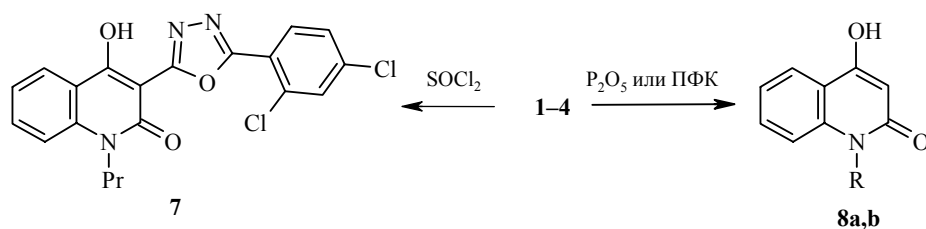
**Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений**

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц) *	
	Н аром.	N-хинолоновый заместитель
1	2	3
<b>1a</b>	8.03–7.25 (9H)	12.06 (1H, c, NH)
<b>1b</b>	8.04–7.26 (8H)	12.07 (1H, c, NH)
<b>1c</b>	8.03–7.28 (8H)	12.00 (1H, c, NH)
<b>1d</b>	8.02–7.26 (8H)	12.09 (1H, c, NH)
<b>1e</b>	8.04–7.27 (8H)	11.98 (1H, c, NH)
<b>1f</b>	8.03–7.24 (8H)	12.02 (1H, c, NH)
<b>1g</b>	8.04–7.28 (7H)	12.04 (1H, c, NH)
<b>1h</b>	8.02–7.24 (8H)	12.01 (1H, c, NH)
<b>1i</b>	8.74 (1H, c, H-2'); 8.48–7.25 (7H, м)	12.08 (1H, c, NH)
<b>1j</b>	8.26 (2H, д, J = 8.8, H-3',5'); 8.15–8.09 (3H, м, H-2',6',5); 7.80 (1H, т. д, J = 7.9 и J = 1.3, H-7); 7.67 (1H, д, J = 8.4, H-8); 7.36 (1H, т. д, J = 7.5 и J = 1.3, H-6)	12.06 (1H, c, NH)
<b>1k</b>	9.09 (2H, д, J = 2.3, H-2',6'); 8.99 (1H, т, J = 2.3, H-4'); 7.94 (1H, д. д, J = 8.4 и J = 1.5, H-5); 7.66 (1H, т. д, J = 7.9 и J = 1.8, H-7); 7.35 (1H, д, J = 8.5, H-8); 7.25 (1H, т, J = 7.7, H-6)	12.10 (1H, c, NH)
<b>1l</b>	8.03–7.25 (8H)	12.05 (1H, c, NH)
<b>1m</b>	8.00 (1H, д. д, J = 8.1 и J = 1.4, H-5); 7.86–7.75 (3H, м, H-2',6',7); 7.44 (1H, д, J = 8.5, H-8); 7.31 (1H, т, J = 7.4, H-6); 7.23 (2H, д, J = 8.3, H-3',5')	12.08 (1H, c, NH)
<b>2a</b>	8.11–7.30 (9H)	3.66 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>2b</b>	8.12–7.27 (8H)	3.67 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>2c</b>	8.14–7.35 (8H)	3.66 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>2d</b>	8.13–7.22 (8H)	3.67 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>2e</b>	8.17–7.35 (8H)	3.66 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>2f</b>	8.15–7.32 (8H)	3.67 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>2g</b>	8.16–7.34 (7H)	3.67 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>2h</b>	8.16–7.36 (8H)	3.68 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>2i</b>	8.80 (1H, c, H-2'); 8.51–7.30 (7H, м)	3.66 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>2j</b>	8.38 (2H, д, J = 8.9, H-3',5'); 8.19–8.13 (3H, м, H-2',6',5); 7.87 (1H, т. д, J = 7.8 и J = 1.3, H-7); 7.73 (1H, д, J = 8.3, H-8); 7.41 (1H, т. д, J = 7.6 и J = 1.2, H-6)	3.67 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>2k</b>	9.10 (2H, д, J = 2.3, H-2',6'); 9.01 (1H, т, J = 2.3, H-4'); 8.11 (1H, д. д, J = 8.2 и J = 1.4, H-5); 7.80 (1H, т. д, J = 7.8 и J = 1.7, H-7); 7.67 (1H, д, J = 8.4, H-8); 7.38 (1H, т, J = 7.7, H-6)	3.68 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>2l</b>	8.15–7.28 (8H)	3.67 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>2m</b>	8.10 (1H, д. д, J = 8.1 и J = 1.4, H-5); 7.89–7.78 (3H, м, H-2',6',7); 7.64 (1H, д, J = 8.5, H-8); 7.39 (1H, т, J = 7.4, H-6); 7.30 (2H, д, J = 8.3, H-3',5')	3.66 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>3a</b>	8.17–7.34 (9H)	4.34 (2H, к, J = 7.0, NCH <sub>2</sub> ); 1.25 (3H, т, J = 7.0, CH <sub>3</sub> )
<b>3b</b>	8.16–7.28 (8H)	4.34 (2H, к, J = 7.1, CH <sub>2</sub> ); 1.24 (3H, т, J = 7.1, CH <sub>3</sub> )
<b>3c</b>	8.15–7.33 (8H)	4.33 (2H, к, J = 7.1, NCH <sub>2</sub> ); 1.25 (3H, т, J = 7.1, CH <sub>3</sub> )
<b>3d</b>	8.16–7.26 (8H)	4.35 (2H, к, J = 7.0, NCH <sub>2</sub> ); 1.25 (3H, т, J = 7.0, CH <sub>3</sub> )
<b>3e</b>	8.18–7.36 (8H)	4.35 (2H, к, J = 7.1, NCH <sub>2</sub> ); 1.25 (3H, т, J = 7.0, CH <sub>3</sub> )
<b>3f</b>	8.17–7.33 (8H)	4.34 (2H, к, J = 7.0, NCH <sub>2</sub> ); 1.26 (3H, т, J = 7.0, CH <sub>3</sub> )

Окончание таблицы 2

1	2	3
<b>3g</b>	8.18–7.33 (7H)	4.34 (2H, κ, $J = 7.0$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.24 (3H, τ, $J = 7.0$ , CH <sub>3</sub> )
<b>3h</b>	8.15–7.32 (8H)	4.33 (2H, κ, $J = 7.1$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.25 (3H, τ, $J = 7.0$ , CH <sub>3</sub> )
<b>3i</b>	8.81 (1H, с, H-2'); 8.52–7.33 (7H, м)	4.34 (2H, κ, $J = 7.0$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.26 (3H, τ, $J = 7.0$ , CH <sub>3</sub> )
<b>3j</b>	8.37 (2H, д, $J = 8.9$ , H-3',5'); 8.18–8.10 (3H, м, H-2',6',5); 7.85 (1H, т. д, $J = 7.8$ и $J = 1.4$ , H-7); 7.71 (1H, д, $J = 8.5$ , H-8); 7.40 (1H, т. д, $J = 7.6$ и $J = 1.3$ , H-6)	4.35 (2H, κ, $J = 7.0$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.25 (3H, τ, $J = 7.0$ , CH <sub>3</sub> )
<b>3k</b>	9.08 (2H, д, $J = 2.3$ , H-2',6'); 9.00 (1H, т, $J = 2.3$ , H-4'); 8.08 (1H, д. д, $J = 8.3$ и $J = 1.3$ , H-5); 7.77 (1H, т. д, $J = 7.7$ и $J = 1.6$ , H-7); 7.65 (1H, д, $J = 8.5$ , H-8); 7.38 (1H, т, $J = 7.6$ , H-6)	4.36 (2H, κ, $J = 7.1$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.24 (3H, τ, $J = 7.1$ , CH <sub>3</sub> )
<b>3l</b>	8.16–7.27 (8H)	4.34 (2H, κ, $J = 7.1$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.25 (3H, τ, $J = 7.0$ , CH <sub>3</sub> )
<b>3m</b>	8.13 (1H, д. д, $J = 8.0$ и $J = 1.2$ , H-5); 7.90–7.79 (3H, м, H-2',6',7); 7.70 (1H, д, $J = 8.6$ , H-8); 7.41 (1H, т, $J = 7.6$ , H-6); 7.31 (2H, д, $J = 8.2$ , H-3',5')	4.34 (2H, κ, $J = 6.8$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.25 (3H, τ, $J = 6.9$ , CH <sub>3</sub> )
<b>4a</b>	8.18–7.31 (9H)	4.26 (2H, τ, $J = 7.4$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.65 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.97 (3H, τ, $J = 7.4$ , CH <sub>3</sub> )
<b>4b</b>	8.17–7.26 (8H)	4.26 (2H, τ, $J = 7.5$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.67 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.99 (3H, τ, $J = 7.4$ , CH <sub>3</sub> )
<b>4c</b>	8.18–7.35 (8H)	4.25 (2H, τ, $J = 7.5$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.66 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.97 (3H, τ, $J = 7.5$ , CH <sub>3</sub> )
<b>4d</b>	8.13–7.29 (8H)	4.27 (2H, τ, $J = 7.4$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.69 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.99 (3H, τ, $J = 7.4$ , CH <sub>3</sub> )
<b>4e</b>	8.15–7.34 (8H)	4.25 (2H, τ, $J = 7.4$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.66 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.97 (3H, τ, $J = 7.5$ , CH <sub>3</sub> )
<b>4f</b>	8.17–7.32 (8H)	4.24 (2H, τ, $J = 7.3$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.65 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.98 (3H, τ, $J = 7.4$ , CH <sub>3</sub> )
<b>4g</b>	8.16–7.36 (7H)	4.27 (2H, τ, $J = 7.5$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.66 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.99 (3H, τ, $J = 7.4$ , CH <sub>3</sub> )
<b>4h</b>	8.17–7.35 (8H)	4.26 (2H, τ, $J = 7.6$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.67 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.98 (3H, τ, $J = 7.5$ , CH <sub>3</sub> )
<b>4i</b>	8.79 (1H, с, H-2'); 8.53–7.36 (7H, м)	4.25 (2H, τ, $J = 7.5$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.66 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.98 (3H, τ, $J = 7.4$ , CH <sub>3</sub> )
<b>4j</b>	8.40 (2H, д, $J = 8.8$ , H-3',5'); 8.19–8.10 (3H, м, H-2',6',5); 7.86 (1H, т. д, $J = 7.7$ и $J = 1.4$ , H-7); 7.70 (1H, д, $J = 8.4$ , H-8); 7.42 (1H, т. д, $J = 7.7$ и $J = 1.3$ , H-6)	4.27 (2H, τ, $J = 7.4$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.68 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.97 (3H, τ, $J = 7.4$ , CH <sub>3</sub> )
<b>4k</b>	9.09 (2H, д, $J = 2.3$ , H-2',6'); 9.00 (1H, т, $J = 2.3$ , H-4'); 8.13 (1H, д. д, $J = 8.3$ и $J = 1.5$ , H-5); 7.84 (1H, т. д, $J = 7.9$ и $J =$ $= 1.9$ , H-7); 7.70 (1H, д, $J = 8.3$ , H-8); 7.39 (1H, т, $J = 7.6$ , H-6)	4.26 (2H, τ, $J = 7.2$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.67 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.98 (3H, τ, $J = 7.3$ , CH <sub>3</sub> )
<b>4l</b>	8.15–7.29 (8H)	4.25 (2H, τ, $J = 7.3$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.66 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.99 (3H, τ, $J = 7.3$ , CH <sub>3</sub> )
<b>4m</b>	8.16 (1H, д. д, $J = 8.2$ и $J = 1.3$ , H-5); 7.89–7.77 (3H, м, H-2',6',7); 7.70 (1H, д, $J = 8.6$ , H-8); 7.39 (1H, т, $J = 7.5$ , H-6); 7.30 (2H, д, $J = 8.1$ , H-3',5')	4.25 (2H, τ, $J = 7.4$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.67 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.96 (3H, τ, $J = 7.5$ , CH <sub>3</sub> )

\* Сигналы протонов групп 4-ОН проявляются синглетами в области 16.27–16.05, групп NH гидразидных фрагментов – двумя синглетами при 12.31–11.87 и 11.63–10.93, метильных групп в β-N-ацильных остатках 1,2-диацилгидразинов **1l, m-4l, m** – синглетами интенсивностью 3H при 2.37–2.36 м. д. соответственно.



8 a R = Et, b R = Pr

Наиболее удобным способом получения 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов является внутримолекулярная циклизация 1,2-диацилгидразинов. Замыкание оксадиазольного цикла может быть осуществлено термически или же под действием кислотных катализаторов [6, 7]. В последнее время появилось множество новых дегидратирующих агентов [8–11]. Однако не утратили своего значения и уже хорошо известные, к тому же, более дешевые и доступные  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$  и  $\text{SOCl}_2$  [7, 12]. Обработка 1,2-диацилгидразинов 1–4  $\text{POCl}_3$  несомненно приведет к образованию 4-хлор- (или в случае незамещенных в положении 1 производных – 2,4-дихлор-) хинолинов. По этой причине  $\text{POCl}_3$  как возможный конденсирующий агент для превращения 1,2-диацилгидразинов 1–4 в соответствующие 4-гидрокси-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолины 7 нами не рассматривался. Не оправдало себя и применение пятиокси фосфора в безводном четыреххлористом углероде, а также ПФК. Как оказалось, при взаимодействии с этими реагентами 1,2-диацилгидразины 1–4 легко разрушаются и образуют 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолины 8. Интересно, что в таких условиях аналогичным образом ведут себя и 2-сульфамиланилиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [13]. А вот в хлористом тиониле 1,3,4-оксадиазолилхинолоны 7 образуются без каких-либо осложнений. Высокий выход целевых соединений, простота выполнения эксперимента, легкость удаления избытка циклодегидратирующего реагента и его доступность позволяют в целом рекомендовать данный метод как препаративный.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  всех синтезированных соединений записаны на спектрометре Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель  $\text{DMCO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектр 1,3,4-оксадиазолилхинолона 7 зарегистрирован на приборе Hewlett Packard 5890/5972 в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700  $m/z$ , ионизация электронным ударом 70 эВ; хроматографическая колонка Hewlett Packard-5MS: длина 25 м, внутренний диаметр 0.2 мм, неподвижная фаза – пленка полисилоксана (5% дифенилполисилоксан, 95% диметилполисилоксан) толщиной 0.33 микрон, газ-носитель – гелий. Гидразиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот 6a–d получены по методике работы [14].

**$\beta$ -N-Бензоилгидразид 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (3a).** А. К раствору 2.47 г (0.01 моль) гидразида 6с в 20 мл сухого диоксана прибавляют 1.54 мл (0.011 моль) триэтиламина, а затем при охлаждении и перемешивании 1.28 г (0.011 моль) бензоилхлорида. Оставляют на 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют холодной водой,

подкисляют разбавленной HCl до pH 5. Выделившийся осадок диацилгидразина **3a** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Б. Смесь 2.61 г (0.01 моль) эфира **5c**, 1.36 г (0.01 моль) гидразида бензойной кислоты и 1 мл ДМФА перемешивают и выдерживают 3–5 мин при 160 °С. Реагенты при этом вначале растворяются, а затем после бурного выделения этанола выкристаллизовывается конечный диацилгидразин **3a**. К еще горячей реакционной смеси осторожно прибавляют 10–15 мл этанола и тщательно растирают. Осадок отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Смешанная проба образцов диацилгидразина **3a**, полученных различными методами, не дает депрессии температуры плавления, их спектры ЯМР <sup>1</sup>H идентичны.

**4-Гидрокси-3-[5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин (7)**. Раствор 4.34 г (0.01 моль) 2,4-дихлорбензоилгидразида **4g** в 50 мл SOCl<sub>2</sub> кипятят 3.5 ч. Обратный холодильник меняют на нисходящий и SOCl<sub>2</sub> удаляют из реакционной смеси (в конце в вакууме). Остаток обрабатывают холодной водой, выделившийся осадок оксадиазолохинолона **7** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 3.78 г (91%). Т. пл. 170–172 °С (из этанола). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 13.06 (1H, уш. с, OH); 8.20–7.54 (6H, м, H аром.); 7.34 (1H, т, J = 7.6, H-6 хинолона); 4.23 (2H, т, J = 7.3, NCH<sub>2</sub>); 1.67 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.97 (3H, т, J = 7.3, CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 415 [M]<sup>+</sup> (27), 373 [M–C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>]<sup>+</sup> (77), 188 (42), 173 (58), 132 (100), 77 (22), приведены значения m/z только для изотопа <sup>35</sup>Cl. Найдено, %: C 57.79; H 3.72; N 10.02. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 57.71; H 3.63; N 10.09.

**4-Гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохинолин (8a)**. К раствору 3.51 г (0.01 моль) диацилгидразина **3a** в 50 мл безводного CCl<sub>4</sub> прибавляют 4.2 г (0.03 моль) P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и кипятят 3 ч с защитой от влаги воздуха CaCl<sub>2</sub>-трубкой. Реакционную смесь охлаждают, органический слой отделяют от осадка декантированием, после чего CCl<sub>4</sub> отгоняют в вакууме. Остаток обрабатывают холодной водой, а затем добавляют Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 5. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.56 г (83%). Т. пл. 274–276 °С (из этанола).

Смешанная проба с заведомым образцом 3H-хинолона **8a** [15, 16] не дает депрессии температуры плавления, спектры ЯМР <sup>1</sup>H этих соединений идентичны.

**4-Гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин (8b)**. Смесь 3.65 г (0.01 моль) диацилгидразина **4a** и 20 г ПФК выдерживают 2 ч при 100 °С. Охлаждают, прибавляют смесь воды со льдом и тщательно перемешивают. Далее реакционную смесь обрабатывают по методике предыдущего опыта. Выход 1.50 г (74%). Т. пл. 221–222 °С (из эфира).

Смешанная проба с заведомым образцом 1-пропилзамещенного 3H-хинолона **8b** [13] не дает депрессии температуры плавления, спектры ЯМР <sup>1</sup>H этих соединений идентичны.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, А. А. Ткач, И. О. Панкратов, ХГС, 1189 (2008).
2. Г. И. Жунгиету, В. Г. Граник, *Основные принципы конструирования лекарств*, Издательско-полиграфический комплекс гос. ун-та Молдовы, Кишинев, 2000.
3. І. В. Українець, Джарадат Нідаль Амін, П. О. Безуглий, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Вісник фармації*, № 1 (21), 13 (2000).
4. І. В. Українець, О. С. Прокопенко, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *Вісник фармації*, № 3 (39), 3 (2004).



5. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. С. Прокопенко, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *Журн. орг. фарм. хим.*, **2**, вып. 4 (8), 17 (2004).
6. J. Hill, in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry on CD-ROM: 7-Volume Set*, A. R. Katritzky, C. W. Rens (Eds.), Elsevier Science Ltd., Oxford, 1997, vol. 6, p. 440.
7. Ч. Дж. Овербергер, Ж.-П. Анселм, Дж. Г. Ломбардино, *Органические соединения со связями азот-азот*, Химия, Ленинград, 1970.
8. F. T. Coppo, K. A. Evans, T. L. Graybill, G. Burton, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 3257 (2004).
9. I. R. Vaxendale, S. V. Ley, M. Martinelli, *Tetrahedron*, **61**, 5323 (2005).
10. J. Y. Hwang, H.-S. Choi, D.-H. Lee, Y.-D. Gong, *J. Comb. Chem.*, **7**, 816 (2005).
11. H. A. Rajapakse, H. Zhu, M. B. Young, B. Mott, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4827 (2006).
12. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1985, т. 9, с. 524.
13. И. В. Украинец, Е. А. Таран, О. В. Горохова, Джарадат Нидаль Амин, Л. Н. Воронина, И. В. Порохняк, *ХТС*, 409 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 346 (2000)].
14. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, М. Ю. Корнилов, А. В. Туров, А. И. Масленников, С. В. Гладченко, В. И. Кривобок, *ХТС*, 1086 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 912 (1992)].
15. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, С. В. Слободзян, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *ХТС*, 1362 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1158 (2005)].
16. V. N. Baumer, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, L. V. Sidorenko, S. A. El Kayal, *Acta Crystallogr.*, **E60**, o2356 (2004).

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

Поступило 30.11.2006