

УДК 547.298.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5

# СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АНІЛІДІВ І ГЕТЕРИЛАМІДІВ 1-ФУРФУРИЛ-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО- 1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

І.В.Українець, Н.Л.Березнякова, О.В.Колесник, О.В.Туров\*

Національний фармацевтичний університет,  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська 53. E-mail: uiv@kharkov.ua

\* Київський національний університет ім. Т.Г.Шевченка

*Ключові слова: аміди; 4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонові кислоти; фуран; протитуберкульозна активність*

**З метою визначення закономірностей зв'язку “структура — протитуберкульозна дія” здійснено синтез серії N-R-амідів 1-фурфурил-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти. Обговорюються особливості спектрів ЯМР <sup>1</sup>H синтезованих сполук та результати вивчення їх антимікобактеріальної активності.**

**SYNTHESIS, SPECTRAL CHARACTERISTICS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 1-FURFURYL-4-HYDROXY-2-OXO-1,2,5,6,7,8-HEXAHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS ANILIDES AND HETERYLAMIDES**

**I.V.Ukrainets, N.L.Bereznyakova, Ye.V.Kolesnik, A.V.Turov**

*With the purpose of determination of regularities of the “structure — antituberculosis action” relationship the synthesis of 1-furfuryl-4-hydroxy-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylic acids N-R-amides has been carried out. The peculiarities of the NMR spectra of the compounds synthesized and the results of studying of their antimycobacterial activity have been discussed.*

**СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНИЛИДОВ И ГЕТЕРИЛАМИДОВ 1-ФУРФУРИЛ-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

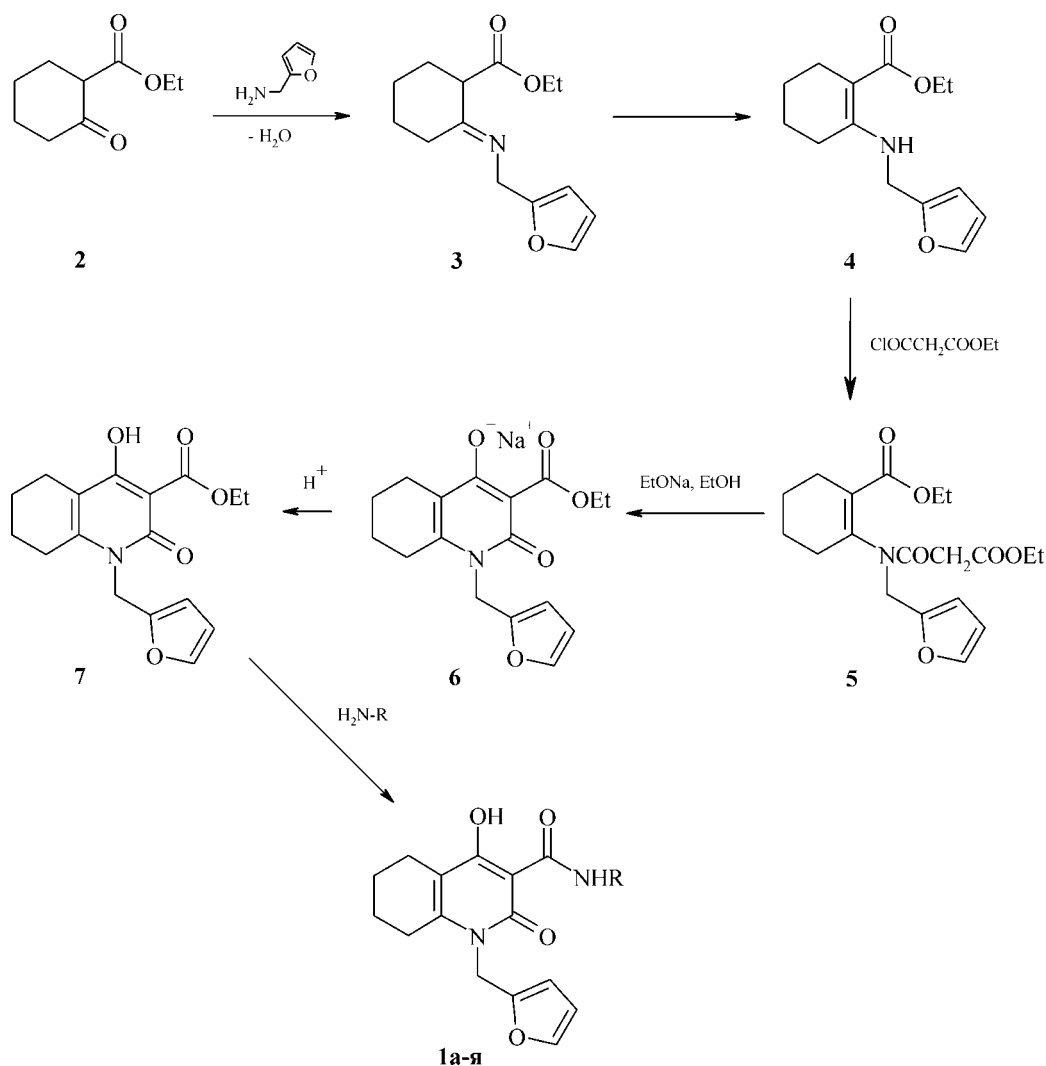
**И.В.Украинец, Н.Л.Березнякова, Е.В.Колесник, А.В.Туров**

*С целью определения закономерностей связи “структура — противотуберкулезное действие” осуществлен синтез серии N-R-амидов 1-фурфурил-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Обсуждаются особенности спектров ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений и результаты изучения их антимикобактериальной активности.*

Фуран є настільки поширеним у природі гетероциклом, що його найпростіші похідні — важливі напівпродукти органічного синтезу — в промислових масштабах одержують перегонкою овочевих олій або нафти [7]. У живій природі зустрічаються більш складні за будовою фурані і саме вони відіграють значну роль в охороні здоров'я людини. Наприклад, 2(5Н)-фуранони — основа численних терпенів, сесквітерпенів, карденолідів та аскорбінової кислоти містяться в багатьох рослинах, грибах та морепродуктах і застосовуються як протипухлинні, карциногенні, антимікробні засоби та стимулятори серцевої діяльності [13, 14]. Значення вітаміну С взагалі переоцінити неможливо. Ізомерні їм 2(3Н)-фуранони, виділені з ефірної олії *Synanchum stauntonii*, проявляють високу активність по відношенню до вірусу грипу [15]. Особливу увагу останнім часом привертають нативні тетрагідрофуранові антибіо-

тики моненсин [8], нонактин [9] та лазалоцид А [10]. Фурокумарини, такі як псорален [11] і метоксален [12], вже протягом багатьох років використовуються медициною для боротьби з псоріазом та іншими захворюваннями шкіри. Основним джерелом їх одержання також служить рослина сировина, а саме *Amni majus*. Бензофуранові норлігнани є основними діючими речовинами в складі екстрактів *Machilus glaucescens*, якими лікують астму, ревматизм та виразки [16]. Уснова кислота, виділена з різних видів *Cetraria* та *Cladonia*, активно стримує розвиток багатьох грам-позитивних мікроорганізмів [17]. Однак більш цікава їй давно помічена здатність в комбінації з невеликою кількістю стрептоміцину ефективно знищувати мікобактерії туберкульозу [18].

Не менший інтерес для дослідників становлять також і синтетичні похідні фурану. На основі цієї гетероциклічної системи створені сучасні кардіо-



- 1: а R = Ph; б R = 3-OMe-Ph; в R = 4-OMe-Ph; г R = 4-OEt-Ph; д R = 2-OMe-5-Cl-Ph;  
 е R = 2-Br-4-Me-Ph; ж R = 3-F-Ph; з R = 4-F-Ph; и R = 3-Cl-Ph; і R = 2,4-Cl2-Ph;  
 к R = 3-Br-Ph; л R = 4-Br-Ph; м R = [4-(6-метил-бензтіазол-2-іл)-феніл]; н R = Py-4;  
 о R = Py-3; п R = Py-2; р R = 3-OH-Py-2; с R = 3-Me-Py-2; т R = 4-Me-Py-2; у R = 5-Me-Py-2;  
 ф R = 6-Me-Py-2; х R = 1,3-тіазол-2-іл; ц R = 4-етоксикарбонілметил-1,3-тіазол-2-іл;  
 ч R = 4-(адамантил-1)-1,3-тіазол-2-іл; ш R = бензтіазол-2-іл; ю R = 6-бромбензтіазол-2-іл;  
 я R = 6-метилбензтіазол-2-іл.

Схема

протектори [1-4], придатні для лікування інфаркту міокарда та індукованих ішемією вентрикулярних аритмій, а також напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик цефуроксим [21], який вигідно відрізняється від пеніцилінів підвищеною активністю відносно грамнегативних бактерій. Фурано-нафтохінони та гексациклічні похідні камптотецину являють собою відповідно антиракові [5, 6] та протизапальні [19], а тригетероцикли з фурановим ядром — антимікробні [20] агенти.

Таким чином, з наведених вище даних видно, що похідні фурану виявляють досить широкий спектр біологічної дії і, особливо, антимікробної. Ця обставина послужила передумовою для одержання та вивчення протитуберкульозних властивостей N-R-амідів 1-фурфурил-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кисло-

ти (1а-я), причому ми свідомо обмежили коло досліджуваних сполук лише анілідами та гетерил-амідами, оскільки 4-гідрокси-2-оксохінолін-3-алкілкарбоксаміди, як правило, на мікобактерії туберкульозу практично не впливають [22, 23]. У синтезі висхідного етилового ефіру 1-фурфурил-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (7) використана запропонована нами раніше схема [24], тобто попереднє одержання реакцією етилциклогексанон-2-карбоксилату (2) з фурфуриламином основи Шиффа 3, яка надалі довільно таутомеризується в енамін 4 (схема). Ацилювання останнього етоксималонілхлоридом дає анілід 5, після обробки якого етилатом натрію в середовищі безводного етилового спирту і було виділено хінолон 7. У свою чергу, етиловий ефір 7 легко амідується як анілінами, так

Таблиця 1

Характеристики N-R-амідів  
1-фурфурил-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (1а-я)

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %	Протитуберкульозна активність*
			С	Н	N	С	Н	N		
1а	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	166-168	69,31	5,64	7,60	69,22	5,53	7,69	90	0
1б	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	133-135	66,92	5,70	7,17	66,99	5,62	7,10	87	0
1в	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	177-179	66,90	5,72	7,14	66,99	5,62	7,10	91	0
1г	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	152-154	67,55	5,86	6,94	67,63	5,92	6,86	88	0
1д	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	205-207	61,69	4,88	6,46	61,61	4,94	6,53	86	0
1е	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	173-175	57,70	4,71	6,18	57,78	4,63	6,13	80	0
1ж	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	160-162	66,07	5,12	7,26	65,96	5,01	7,33	92	6
1з	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	200-202	65,93	5,05	7,30	65,96	5,01	7,33	91	0
1и	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	155-157	63,17	4,72	7,11	63,24	4,80	7,02	89	8
1і	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	173-175	58,28	4,26	6,39	58,21	4,19	6,47	86	5
1к	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	147-149	56,83	4,27	6,29	56,90	4,32	6,32	89	21
1л	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	196-198	56,81	4,24	6,27	56,90	4,32	6,32	93	0
1м	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	244-246	68,15	5,02	8,13	68,08	4,93	8,21	82	0
1н	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	217-219	65,81	5,30	11,44	65,74	5,24	11,50	85	0
1о	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	159-161	65,70	5,17	11,57	65,74	5,24	11,50	87	12
1п	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	156-158	65,68	5,19	11,59	65,74	5,24	11,50	82	27
1р	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	193-195	63,06	5,12	11,10	62,99	5,02	11,02	77	67
1с	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	121-123	66,40	5,47	11,00	66,48	5,58	11,07	74	70
1т	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	144-146	66,36	5,51	11,14	66,48	5,58	11,07	83	57
1у	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	192-194	66,55	5,67	11,13	66,48	5,58	11,07	80	17
1ф	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	170-172	66,57	5,64	11,02	66,48	5,58	11,07	86	37
1х	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	177-179	58,33	4,72	11,22	58,21	4,61	11,31	75	50
1ц	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	106-108	57,68	5,01	9,27	57,76	5,07	9,18	78	53
1ч	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	246-148	66,46	6,15	8,38	66,51	6,18	8,31	80	73
1ш	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	235-237	62,77	4,64	10,05	62,69	4,54	9,97	84	4
1ю	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	259-261	52,75	3,52	8,31	52,81	3,63	8,40	90	8
1я	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	252-254	63,53	4,95	9,53	63,43	4,86	9,65	86	19

\* Пригнічення росту (в %) *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 в концентрації 6,25 мкг/мл

і гетериламінами, утворюючи відповідні аміді 1а-я з високими виходами (табл. 1).

Всі одержані похідні 1-фурфурил-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти являють собою безбарвні кристалічні речовини, розчинні в ДМФА та ДМСО, малорозчинні в спирті (за виключенням ефіру 7), практично нерозчинні у воді. Для підтвердження їх будови використані елементний аналіз (табл. 1) та спектроскопія ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 2). Сигнали протонів всіх протонівмісних функціональних груп у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H в цілому інтерпретуються досить легко. Певні труднощі виникають лише при спробі зробити віднесення сигналів протонів конкретно тієї чи іншої метиленової ланки гідрохінолінового ядра. На прикладі ефіру 7 показано, що в спектрах вони проявляються чотирма мультиплетами інтенсивністю 2H кожний в області 1,61-2,81 м.д. (рис. 1). Враховуючи хімічне оточення, можна ствер-

джувати, що у відносно слабкому полі знаходяться сигнали близьких за магнітними властивостями 5-CH<sub>2</sub> та 8-CH<sub>2</sub> груп, тоді як сигнали 6-CH<sub>2</sub> і 7-CH<sub>2</sub> груп зсунуті в бік сильного поля. Інакше кажучи, задача дещо спрощується і фактично полягає у необхідності визначитися з одним із сигналів в кожній згаданій парі. Вирішити означену проблему вдалося, застосувавши один з добре відомих спеціальних прийомів ЯМР, а саме гомоядерний ефект Оверхаузера (ЯЕО) [25].

В ефірі 7 найбільш інформативним є ЯЕО між N-CH<sub>2</sub> групою та метиленовими протонами при C-8. В експерименті при насиченні сигналу N-CH<sub>2</sub> (5,17 м.д.) спостерігається зростання майже на 8% сигналу з хімічним зсувом 2,81 м.д. і на 0,5% сигналу при 6,28 м.д. (рис. 2). З цього слідує, що мультиплет при 2,81 м.д. відповідає протонам групи 8-CH<sub>2</sub>, а сигнал в ароматичній області при 6,28 м.д. — протону в положенні 3 фуранового

Таблиця 2

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  N-R-амідів 1-фурфурил-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (1а-я)

Сполука	Хімічні зсуви, $\delta$ , м. д.*								
	1-N-фурфурил				гексагідрохінолон				R
	5-H (1H, c)	4-H (1H, t)	3-H (1H, d)	NCH <sub>2</sub> (2H, c)	8-CH <sub>2</sub> (2H, m)	5-CH <sub>2</sub> (2H, m)	7-CH <sub>2</sub> (2H, m)	6-CH <sub>2</sub> (2H, m)	
1a	7,60	6,42	6,33	5,30	2,87	2,42	1,81	1,63	7,68 (2H, д, 2,6-H); 7,31 (2H, т, 3,5-H); 7,16 (1H, т, 4-H)
1б	7,59	6,41	6,35	5,32	2,87	2,41	1,79	1,65	7,30 (1H, c, 2-H); 7,22 (2H, м, 4,5-H); 6,74 (1H, д, 6-H); 3,79 (3H, c, OCH <sub>3</sub> )
1в	7,58	6,43	6,34	5,32	2,89	2,44	1,81	1,64	7,66 (2H, д, 3,5-H); 6,93 (2H, д, 2,6-H); 3,75 (3H, c, OCH <sub>3</sub> )
1г	7,58	6,42	6,31	5,31	2,88	2,44	1,80	1,66	7,50 (2H, д, 3,5-H); 6,91 (2H, д, 2,6-H); 4,03 (2H, к, OCH <sub>2</sub> ); 1,35 (3H, т, CH <sub>3</sub> )
1д	7,59	6,42	6,33	5,30	2,88	2,42	1,82	1,63	8,43 (1H, c, 6-H); 7,04 (1H, д, 4-H); 6,95 (1H, д, 3-H); 3,97 (3H, c, OCH <sub>3</sub> )
1е	7,58	6,43	6,35	5,32	2,86	2,43	1,81	1,65	7,64 (1H, д, 6-H); 7,50 (1H, дс, 3-H); 7,22 (1H, д, 5-H); 2,31 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
1ж	7,59	6,43	6,36	5,32	2,88	2,43	1,82	1,64	7,62 (1H, д, 2-H); 7,40 (1H, т, 4-H); 7,29 (1H, д, 6-H); 6,95 (1H, т, 5-H)
1з	7,57	6,42	6,34	5,30	2,86	2,44	1,80	1,63	7,64 (2H, т, 3,5-H); 7,20 (2H, дд, 2,6-H)
1и	7,58	6,41	6,33	5,32	2,88	2,42	1,82	1,65	7,82 (1H, c, 2-H); 7,49 (1H, д, 6-H); 7,30 (1H, т, 5-H); 7,10 (1H, д, 4-H)
1і	7,57	6,43	6,34	5,30	2,87	2,44	1,82	1,64	8,42 (1H, д, 6-H); 7,62 (1H, c, 3-H); 7,50 (1H, д, 5-H)
1к	7,57	6,41	6,35	5,31	2,89	2,43	1,81	1,66	7,99 (1H, c, 2-H); 7,50 (1H, т, 5-H); 7,34 (2H, м, 4,6-H)
1л	7,59	6,43	6,31	5,30	2,88	2,42	1,80	1,65	7,66 (2H, д, 3,5-H); 7,42 (2H, д, 2,6-H)
1м	7,58	6,44	6,32	5,31	2,88	2,41	1,79	1,64	8,09 (2H, д, H-2,6 Ph); 7,87 (2H, д, H-3,5 Ph); 7,91 (1H, д, H-4'); 7,88 (1H, c, H-7'); 7,35 (1H, д, H-5'); 2,48 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
1н	7,59	6,42	6,33	5,30	2,86	2,43	1,78	1,63	8,59 (2H, д, 2,6-H); 8,48 (2H, д, 3,5-H)
1о	7,58	6,43	6,35	5,31	2,88	2,45	1,80	1,65	8,79 (1H, c, 2-H); 8,37 (1H, д, 6-H); 8,08 (1H, д, 4-H); 7,40 (1H, т, 5-H)
1п	7,59	6,44	6,34	5,32	2,85	2,41	1,76	1,64	8,77 (1H, д, 6-H); 8,31 (1H, д, 3-H); 8,05 (1H, т, 4-H); 7,41 (1H, т, 5-H)
1р	7,57	6,40	6,31	5,30	2,87	2,43	1,78	1,66	10,08 (1H, c, OH-Py); 7,89 (1H, д, 6-H); 7,26 (1H, д, 4-H); 7,05 (1H, т, 5-H)
1с	7,56	6,41	6,32	5,31	2,86	2,44	1,79	1,65	8,30 (1H, д, 6-H); 7,74 (1H, д, 4-H); 7,26 (1H, т, 5-H); 2,22 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
1т	7,60	6,45	6,32	5,29	2,87	2,44	1,80	1,64	8,21 (1H, д, 6-H); 7,99 (1H, c, 3-H); 7,00 (1H, д, 5-H); 2,35 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
1у	7,58	6,42	6,31	5,30	2,90	2,41	1,79	1,65	8,18 (1H, c, 6-H); 8,02 (1H, д, 3-H); 7,66 (1H, д, 4-H); 2,23 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
1ф	7,59	6,43	6,33	5,31	2,88	2,45	1,77	1,62	7,93 (1H, д, 3-H); 7,74 (1H, т, 4-H); 6,98 (1H, д, 5-H); 2,38 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
1х	7,58	6,42 (2H, м)		5,28	2,89	2,45	1,79	1,61	7,41 (1H, д, 4-H); 7,05 (1H, д, 5-H)
1ц	7,59	6,41 (2H, м)		5,30	2,90	2,46	1,78	1,63	7,13 (1H, c, 5-H); 4,12 (2H, к, OCH <sub>2</sub> ); 3,70 (2H, c, CH <sub>2</sub> COO); 1,19 (3H, т, CH <sub>3</sub> )
1ч	7,57	6,42 (2H, м)		5,31	2,91	2,44	1,77	1,60	6,84 (1H, c, 5-H); 2,01 (3H, c, $\gamma$ -H адамантану); 1,89 (6H, c, $\delta$ -H адамантану); 1,70 (6H, c, $\beta$ -H адамантану)
1ш	7,57	6,40 (2H, м)		5,29	2,85	2,40	1,79	1,61	7,94 (1H, д, 7-H); 7,77 (1H, д, 4-H); 7,45 (1H, т, 6-H); 7,32 (1H, т, 5-H)
1ю	7,60	6,44	6,36	5,30	2,88	2,43	1,81	1,62	8,23 (1H, c, 7-H); 7,82 (1H, д, 4-H); 7,64 (1H, д, 5-H)
1я	7,58	6,43	6,36	5,32	2,90	2,41	1,82	1,63	7,68 (1H, c, 7-H); 7,63 (1H, д, 4-H); 7,22 (1H, д, 5-H); 2,48 (3H, c, CH <sub>3</sub> )

\* Сигнали протонів 4-ОН-груп проявляються синглетами в області 15,64-14,12 м.д.; протони в NH-груп амідних фрагментів - синглетами при 13,63-12,50 м.д.

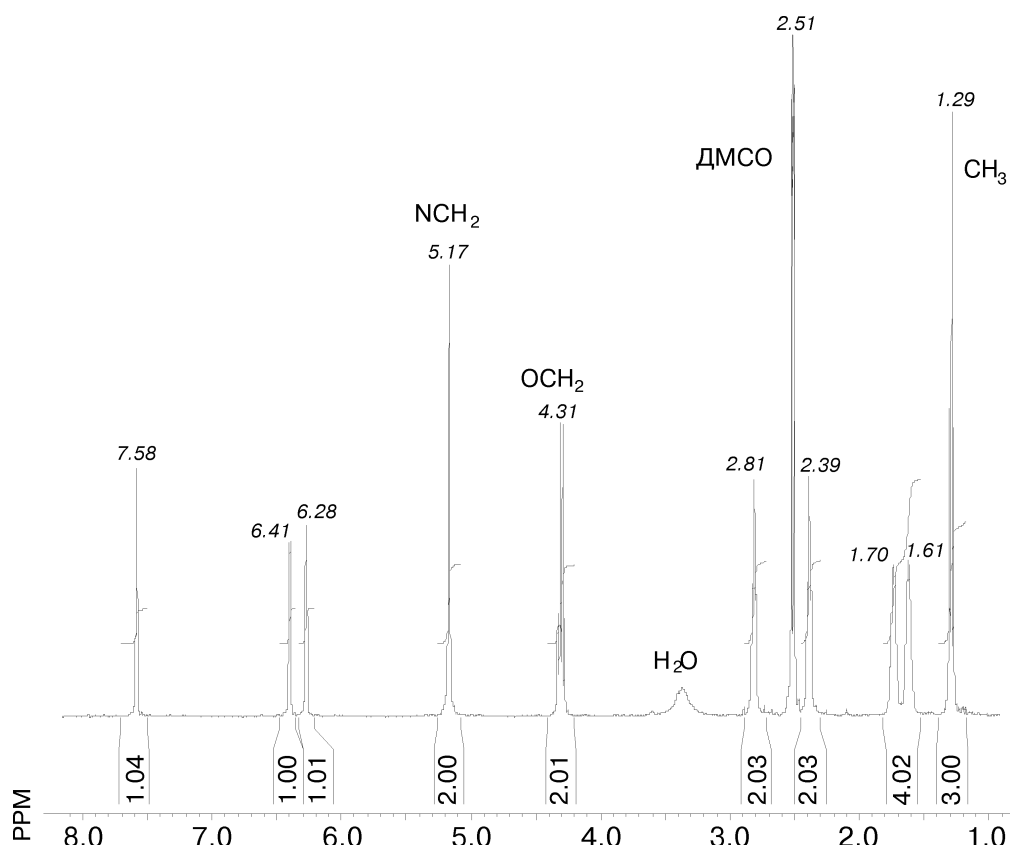


Рис. 1. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H етилового ефіру 1-фурфурил-2-оксо-4-гідрокси-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (7) - сигнал протону 4-ОН-групи при 13,35 м.д. за браком місця не наведено.

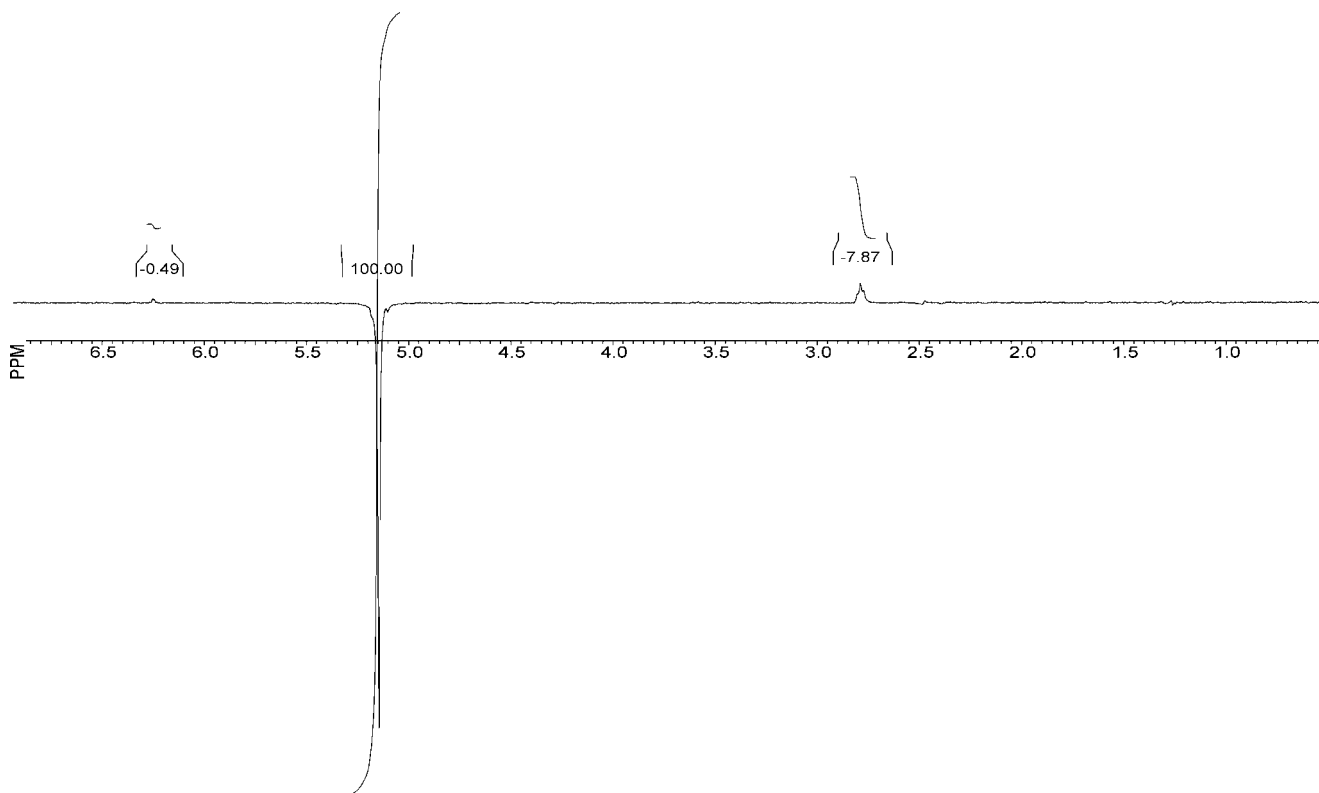


Рис. 2. Фрагмент спектра ЯМР <sup>1</sup>H ефіру 7:експеримент з ЯЕО - насичення сигналу при 5,17 м.д.

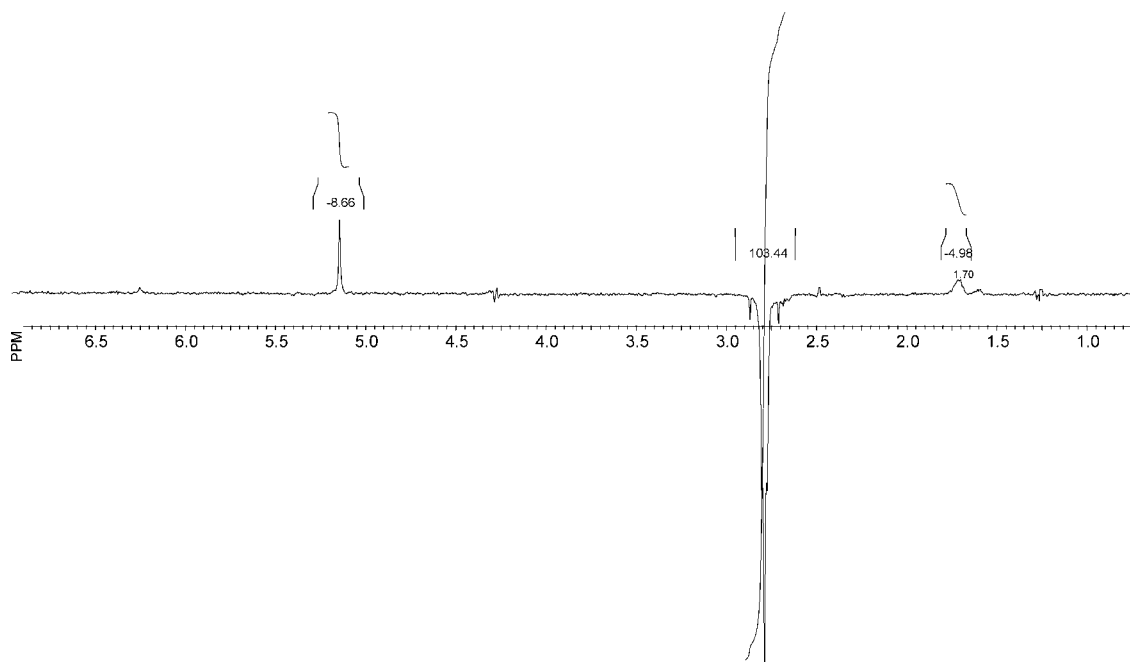


Рис. 3. Фрагмент спектра ЯМР  $^1\text{H}$  ефіру 7:експеримент з ЯЕО – насичення сигналу при 2,81 м.д.

кільця. При насиченні сигналу 8- $\text{CH}_2$ , навпаки, на 8% зростає інтенсивність сигналу групи N- $\text{CH}_2$  і, крім того, на 5% сигналу з хімічним зсувом 1,70 м.д. (рис. 3). Даний факт дозволяє однозначно охарактеризувати мультиплет при 1,70 м.д. як той, що зумовлений протонами при C-7. Таким чином, сигнали усіх метиленових ланок гідрохінолінового циклу вдається розпізнати досить надійно.

Дослідження протитуберкульозних властивостей синтезованих речовин проведені в Національному інституті алергії та інфекційних захворювань (США) радіометричним методом [26, 27] відносно *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Наведені в табл. 1 експериментальні дані первинного мікробіологічного скринінгу переконливо свідчать про те, що введення фурфурильного залишку в положення 1 гексагідрохінолінового ядра приводить до суттєвого посилення антимікобактеріальної дії порівняно з відповідними амідами незаміщених [28] та 1-N-циклопропільних [24] похідних. Разом з тим, навіть така модифікація не дозволяє в повній мірі досягти активності негідрованих в бензольній частині хіноліну аналогів, хоча в цілому й спостерігаються схожі тенденції в зміні протитуберкульозних властивостей залежно від хімічної структури амідного угруповання. Так, наприклад, наявність піридил-2- чи тiazоліл-2-амідного фрагментів можна впевнено вважати сприятливим фактором, тоді як аніліди виявилися малоактивними, причому алкільні чи алкоксигрупи, а також пара-замісники незалежно від їх природи, як і слід було чекати, повністю дезактивують молекулу.

#### Експериментальна частина

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ефіру 7 та експеримент по ЯЕО виконано на спектрометрі Varian Mercury-400 (ро-

боча частота складає 400 МГц) за стандартною методикою 1D-NOE, яка входить в математичне забезпечення цього приладу. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  амідів 1a-я зареєстровані на приладі Varian Mercury-VX-200 (робоча частота складає 200 МГц). В усіх випадках розчинник ДМСО- $\text{D}_6$ , внутрішній стандарт — ТМС. У роботі використані комерційні етиловий ефір циклогексанон-2-карбонової кислоти та фурфуріламін фірми “Fluka”.

**Етиловий ефір 1-фурфуріл-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (7).** Суміш 17,02 г (0,1 Моль) етилциклогексанон-2-карбоксилату (2) та 11,5 мл (0,13 Моль) фурфуріламіну інтенсивно перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього реакційну суміш підігрівують до 50°C, продовжуючи перемішування ще протягом 5 годин. Залишають на добу при кімнатній температурі. Надлишок фурфуріламіну відганяють. Залишок розчиняють в 200 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Відганяють біля 50 мл розчинника, видаляючи у вигляді азеотропу воду, яка утворилась внаслідок реакції циклогексанону 2 з аміном. До одержаного розчину аміно-ефіру 4 в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додають спочатку 14 мл (0,1 Моль) триетиламіну, а потім при перемішуванні та охолодженні — 15,05 г (0,1 Моль) етоксималонілхлориду. Через 5-6 годин до реакційної суміші додають 300 мл холодної води і після перемішування відокремлюють органічний шар. Розчин амідно-ефіру 5 в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  сушать над безводним  $\text{CaCl}_2$ . Розчинник видаляють в кінці під зниженим тиском. До залишку додають розчин етилату натрію [з 4,6 г (0,2 Моль) металічного натрію і 150 мл абсолютного етилового спирту], нагрівають до кипіння і залишають на 3 години при кімнатній температурі. Додають 500 мл холодної води, підкислюють  $\text{HCl}$  до рН 4. Осад ефіру 7 відфільтровують, промивають водою,

сушать. Вихід складає 26,6 г (84%). Т.пл. — 103–105°C (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 13,35 (1H, с, OH); 7,58 (1H, с, 5'-H фурану); 6,42 (1H, т, 4'-H фурану); 6,28 (1H, д, 3'-H фурану); 5,17 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ); 4,31 (2H, к,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2,81 (2H, м, 8- $\text{CH}_2$ ); 2,39 (2H, м, 5- $\text{CH}_2$ ); 1,70 (2H, м, 7- $\text{CH}_2$ ); 1,61 (2H, м, 6- $\text{CH}_2$ ); 1,29 м.д. (3H, т,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ). Знайдено, %: С 64,45; Н 6,12; N 4,33.  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ . Вирахувано, %: С 64,34; Н 6,03; N 4,41.

**N-R-Аміди 1-фурфурил-2-оксо-4-гідрокси-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3- карбонової кислоти (1а-я).** Загальна методика одержання. Ретельно змішують 3,17 г (0,01 Моль) етилового ефіру (7) та 0,01 Моль відповідного гетериламіну чи аніліну (при використанні амінів з високими температурами плавлення або здатних до сублимації в реакційну суміш додають 1 мл ДМФА), після чого суміш витримують на металічній бані при 160–165°C протягом

5 хв. Реакційну суміш охолоджують, додають 20 мл етанолу, перемішують, осад аміду (1) відфільтровують, промивають спиртом, сушать. Кристалізують з ДМФА.

#### Висновки

1. Розроблено препаративний метод одержання та здійснено синтез серії анілідів та гетериламідів 1-фурфурилзаміщеної 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти, будова яких підтверджена елементним аналізом та спектрами ЯМР  $^1\text{H}$ .

2. Проведені мікробіологічні дослідження дозволили виявити ряд цікавих загальних закономірностей взаємозв'язку між хімічною структурою амідованих похідних 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот та їх протитуберкульозною активністю.

#### Література

1. Spiteller G. // *Lipids*. — 2005. — Vol. 40, №8. — P. 755-771.
2. Roh H.Y., Jung I.S., Park J.W. et al. // *Pharmacology*. — 2005. — Vol. 75, №1. — P. 37-44.
3. Lee B.H., Yi K.Y., Lee S. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 523, №1-3. — P. 101-108.
4. Park J.W., Roh H.Y., Jung I.S. et al. // *J. Pharmacol. Sci.* — 2005. — Vol. 98, №4. — P. 439-449.
5. Desmond J.C., Kawabata H., Muller-Tidow C. et al. // *Br. J. Haematol.* — 2005. — Vol. 131, №4. — P. 520-529.
6. Gao H., Zhabg X., Chen Y. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15, №13. — P. 3233-3236.
7. Donnelly D.M.X., Meegan M.J // *Furans and their benzo derivatives: synthesis and applications / In: Comprehensive heterocyclic chemistry / Ed. A.R.Katritzky, C.W.Ress. — Oxford: Elsevier Science Ltd., 1997. — Vol. 4. — P. 657-712.*
8. Lefebvre B., Diarra M.S., Giguere K. et al. // *J. Food Prot.* — 2005. — Vol. 68, №11. — P. 2411-2419.
9. Zhao P.J., Fan L.M., Li G.H. et al. // *Arch. Pharm. Res.* — 2005. — Vol. 28, №11. — P. 1228-1232.
10. Li G.Q., Kanu S., Xiang F.Y. et al. // *Vet. Parasitol.* — 2004. — Vol. 119, №4. — P. 261-276.
11. Brazzelli V., Barbagallo T., Prestinari F. et al. // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 18, №4. — P. 755-760.
12. Shatrov V.A., Brune B. // *Biochem. J.* — 2003. — Vol. 374, Pt. 2. — P. 505-511.
13. Winner M., Gimenez A., Schmit H. et al. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 2004. — Vol. 43, №14. — P. 1883-1886.
14. Liu Y., Hong J., Lee C.O. et al. // *J. Nat. Prod.* — 2002. — Vol. 65, №9. — P. 1307-1314.
15. Zai-Chang Y., Bo-Chu W., Xiao-Sheng Y., Qiang W. // *Colloids Surf B: Biointerfaces.* — 2005. — Vol. 43, №3-4. — P. 198-202.
16. Li Q.L., Li B.G., Qi H.Y. et al. // *Planta Med.* — 2005. — Vol. 71, №9. — P. 847-851.
17. De Carvalho E.A., Andrade P.P., Silva N.H. et al. // *Micron.* — 2002. — Vol. 36, №2. — P. 155-161.
18. Matshak A., Kuschner M. // *Public Health Rep.* — 1950. — Vol. 65, №5. — P. 131-134.
19. Kim M.H., Shin H.M., Lee Y.R. et al. // *Arch. Pharm. Res.* — 2005. — Vol. 28, №10. — P. 1170-1176.
20. Khan I.A., Kulkarni M.V., Sun C.M. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 40, №11. — P. 1168-1172.
21. Atienza Morales M.P., Castellote Varona F.J., Romero Portilla C. // *An. Med. Interna.* — 1999. — Vol. 16, №5. — P. 236-238.
22. Ліханова Н.В. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей алкіл амідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот: Дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 2000. — 128 с.
23. Українець І.В., Ель-Каяль С.А., Горохова О.В. та ін. // *Вісник фармації.* — 2005. — №1 (41). — С. 10-14.
24. Українець І.В., Сидоренко Л.В., Горохова О.В. та ін. // *Вісник фармації.* — 2004. — №2 (38). — С. 7-12.
25. Gunther H. *NMR Spectroscopy: Basis principles, concepts, and applications in Chemistry.* — New York: John Wiley and Sons Ltd., 1998. — 602 p.
26. Siddiqui S.H. *Radiometric (BACTEC) tests for slowly growing mycobacteria / In: Clinical Microbiology Procedures Handbook / Ed. H.D.Isenberg. — Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1992. — Vol. 1. — P. 5.14.2-5.14.25.*
27. Inderleid C.B., Nash K.A. *Antimycobacterial agents: in vitro susceptibility testing, spectra of activity, mechanisms of action and resistance, and assays for activity in biological fluids / In: Antibiotics in Laboratory Medicine. — 4-th ed. — Ed. V.Lorian. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. — P. 127-175.*
28. Ukrainets I.V., Kolesnik E.V., Sidorenko L.V. et al. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 2006. — Vol. 42, №6. — P. 765-775.

Надійшла до редакції 14.09.2006 р.

Автори щиро вдячні Національному інституту алергії та інфекційних захворювань США за вивчення протитуберкульозних властивостей синтезованих нами речовин (контракт №01-AI-45246).