

УДК 547.831.6 + 547.852.9

## НЕОБЫЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 5,7-ДИНИТРО-8-ГИДРОКСИХИНОЛИНА С ГИДРАЗИНОМ-ГИДРАТОМ

© 2020 г. И. И. Устинов\*, Н. В. Хлыгин, Ю. М. Атрощенко, И. В. Шахкельдян

ФГБОУ ВО «Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого»  
300026, Россия, г. Тула, пр. Ленина 125  
\*e-mail: bai2688@yandex.ru

Поступила в редакцию 18 сентября 2019 г.  
После доработки 14 февраля 2020 г.  
Принята к публикации 15 февраля 2020 г.

В результате взаимодействия 5,7-динитро-8-гидроксихинолина с гидразин-гидратом, вместо ожидаемого восстановления нитрогруппы при атоме углерода C<sup>7</sup> с образованием 5-нитро-7-аминохинолин-8-ола, был получен 5-аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-он с выходом 50%.

**Ключевые слова:** нитрохинолины, пиридопиридазины, гидразин, восстановление, 5,7-динитро-8-гидроксихинолин, 5-аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-он, молекулярная спектроскопия.

**DOI:** 10.31857/S0514749220040205

Известно, что гидразин восстанавливает ароматические нитросоединения до соответствующих им аминов. Реакция протекает в присутствии различных катализаторов [1–8]. Имеются данные о селективном характере восстановления замещенных динитроаренов гидразином на никеле Реннея в смеси этанол-дихлорэтан [9], в присутствии FeCl<sub>3</sub> в метаноле [10, 11]. Авторами работы [9] показано, что в случае 2,4-динитрофенола селективное восстановление можно проводить и в отсутствие катализатора.

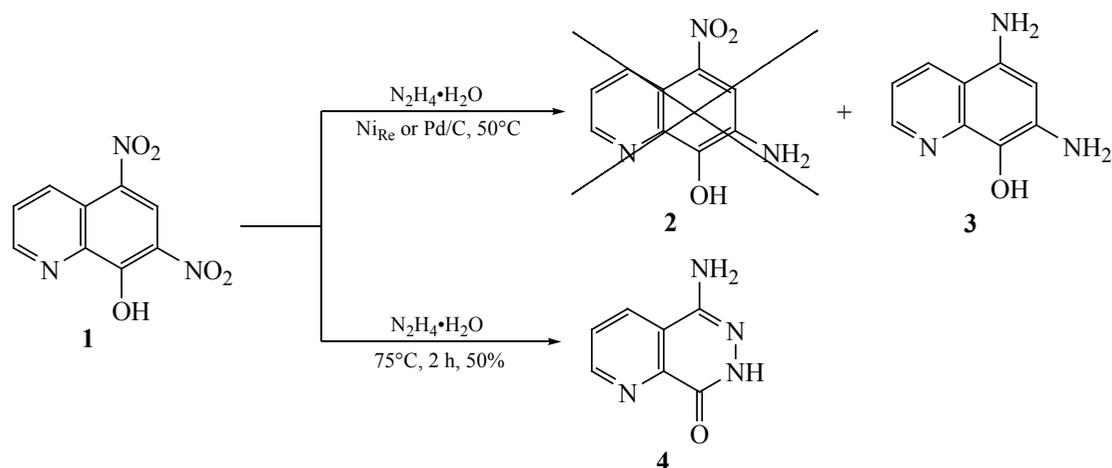
Производные нитрохинолинов проявляют широкий спектр фармацевтической активности [12–14] и создание новых структур на их основе имеет важное практическое значение. Таким образом, целью настоящей работы явилось исследование возможности получения 5-нитро-7-аминохинолин-8-ола путем селективного восстановления 5,7-динитро-8-гидроксихинолина гидразином.

В ходе нашей работы установлено, что каталитическое восстановление гидразином 5,7-дини-

тро-8-гидроксихинолина **1** происходит не селективно (схема 1). В результате чего удается выделить лишь продукт восстановления двух нитрогрупп **3** в виде дигидрохлорида. Физико-химические характеристики полученного соединения полностью совпадают с описанными в литературе [15, 16]. Попытки получить соединение **2** варьируя условия реакции не увенчались успехом.

Неожиданные результаты получены нами после нагревания нитросоединения **1** в 60% растворе гидразин-гидрата. Внешние признаки реакции были стандартными для процессов восстановления динитроаренов – покраснение реакционной массы и постепенное растворение субстрата. Но результаты ЯМР-спектроскопии говорили о том, что выделенное вещество не соответствует формулам соединений **2** и **3**. На это указывали следующие данные: во-первых, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H отсутствует сигнал протона при атоме углерода C<sup>6</sup>, при этом в слабой области спектра при δ 11.73 м.д. обнаруживается уширенный синглет, который

Схема 1.



может указывать на наличие амидной группы в молекуле. В тоже время при  $\delta$  6.07 м.д. фиксируется уширенный синглет характерный для ароматической  $\text{NH}_2$ -группы. Сигналы протонов пиридинового цикла обнаруживаются в привычном диапазоне спектра при  $\delta(\text{H}^3)$  7.87 м.д.,  $\delta(\text{H}^4)$  8.48 м.д. и  $\delta(\text{H}^2)$  9.03 м.д. Во-вторых, в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  вместо необходимых 9 сигналов атомов углерода фиксируются всего лишь 7. На основании этих фактов было сделано предположение о том, что в ходе реакции соединение **1** претерпевает перегруппировку под действием гидразина с образованием 5-аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-она **4** (схема 1).

Более детально полученный пиридопиридазин **4** был изучен при помощи ИК-спектроскопии. Как и предполагалось в ИК спектре молекулы **4** отсутствуют сильные полосы поглощения, соответствующие симметричным и антисимметричным колебаниям  $\text{NO}_2$ -группы. Характерные для амидов валентные колебания группы  $\text{C}=\text{O}$  (полоса «Амид I») проявляются при  $1685\text{ см}^{-1}$ . Полоса «Амид II», соответствующая деформационным колебаниям связи  $\text{N}-\text{H}$  проявляется при  $1637\text{ см}^{-1}$ . Валентные колебания аминогруппы образуют две характерных уширенных полосы при  $3205\text{ см}^{-1}$  (симметричное колебание  $\text{N}-\text{H}$  связи) и при  $3359\text{ см}^{-1}$  (антисимметричное колебание  $\text{N}-\text{H}$  связи). Валентные колебания связи  $\text{C}-\text{N}$  аминогруппы образуют полосу при  $1367\text{ см}^{-1}$ , а валентные колебания связи  $\text{C}-\text{N}$  скелета молекулы образуют полосы при  $1494$  и  $1550\text{ см}^{-1}$ .

Также в пользу выдвинутой теории о строении полученной структуры **4** говорит наличие пика молекулярного иона  $m/z$  162 в масс-спектре указанной молекулы.

Интересно отметить, что данный результат был получен исключительно при проведении реакции в среде 60% раствора гидразин-гидрата. В более разбавленных растворах гидразина, а также в водно-спиртовой среде указанной выше реакции не наблюдается. Нитрохинолин **1** абсолютно стабилен при нагревании его в растворах аммиака, гидроксилamina, щелочей.

На сегодняшний момент нам удалось обнаружить только одно упоминание о синтезе пиридопиридазина **4** в литературе [17]. Полученные нами данные о молекуле **4** коррелируются с данными, которые получили авторы работы [17].

Таким образом нами впервые осуществлен синтез 5-аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-она (**4**) неопианным ранее в литературе способом.

Исходный 5,7-динитро-8-гидроксихинолин **1** получен из коммерческого 8-гидроксихинолина согласно литературной методике [18].

**5-Аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-он (**4**).** Смесь, состоящую из 1 г (4 ммоль) 5,7-динитро-8-гидроксихинолина **1** и 20 мл 60% раствора гидразин-гидрата нагревали при  $75\text{--}80^\circ\text{C}$  2 ч. Выпавший бежевый осадок фильтровали, промыли водой и этанолом. Сушили на воздухе. Выход 328 мг (50%), бежевый порошок, т.пл.  $320\text{--}322^\circ\text{C}$

(H<sub>2</sub>O) {т.пл. 320–330°C (H<sub>2</sub>O) [18]}. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3205, 3359 ш (NH<sub>2</sub>), 1685 с (C=O), 1637 о.с (NH), 1494, 1550 ср (CN), 1367 сл (C–NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.07 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.87 д.д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 4.6, 8.2 Гц), 8.48 д.д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 1.53, 8.24 Гц), 9.03 д.д (1H, H<sup>2</sup>, *J* 1.5, 4.6 Гц), 11.73 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц),  $\delta$ , м.д.: 121.61 (C<sup>4a</sup>), 127.32 (C<sup>3</sup>), 132.65 (C<sup>4</sup>), 143.88 (C<sup>8a</sup>), 145.93 (C<sup>5</sup>), 153.34 (C<sup>2</sup>), 157.41 (C<sup>8</sup>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 162 (100) [M]<sup>+</sup>, 147 (1), 131 (4), 104 (21), 79 (29), 52 (17), 29 (14).

ИК спектр зарегистрирован на приборе Nicolet iS10 в таблетках КВг. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance III (500 и 126 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт – ГМДС. Масс-спектр получен на приборе Bruker maXis с ионизирующим электрораспылением. Температуру плавления измеряли на столике Кофлера фирмы Voetius. Полноту прохождения реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254, элюент – ДМФ–толуол, 2:5 (по объему), детектирование УФ светом.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lü S., Zheng W., Ji L., Luo Q., Hao X., Li X., Wang F. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *61*, 84–94. doi 10.1016/j.ejmech.2012.07.036
- Li F., Frett B., Li H. *Synlett.* **2014**, *25*, 1403–1408. doi 10.1055/s-0033-1339025
- Rashidi A., Afghan A., Baradarani M. M., Joule J.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 428–431. doi 10.1002/jhet.18
- Lauwiner M., Rys P., Wissmann J. *Appl. Catal. A: Gen.* **1998**, *172*, 141–148. doi 10.1016/s0926-860x(98)00110-0
- Feng H., Li Y., Lin S., Van der Eycken E.V., Song G. *Sustain. Chem. Process.* **2014**, *2*–14. doi 10.1186/2043-7129-2-14
- Mokhov V.M., Popov Y.V., Nebykov D.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84*, 1515–1518. doi 10.1134/s107036321408012x
- Ignatovich Z.V., Ermolinskaya A.L., Koroleva E.V., Eremin A.N. *Rus. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 943–944. doi 10.1134/s1070428018060192
- Kadam H.K., Tilve S.G. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 83391–83407. doi 10.1039/c5ra10076c
- Ayyangar N.R., Kalkote U.R., Lugade A.G., Nikrad P.V., Sharma V.K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3159–3164. doi 10.1246/bcsj.56.3159
- Samet A.V., Zakharov E.P., Semenov V.V., Buchanan III A.C., Gakh A.A. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1441–1445. doi 10.1081/scc-100104054
- Shevelev S.A., Shakhnes A.K., Ugrak B.I., Vorob'ev S.S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2557–2561. doi 10.1081/SCC-100105379
- Mohan S., Thiagarajan K., Sundaramoorthy B., Gurung V., Barpande M., Agarwal S., Chandrasekaran R. *BMC Complement. Altern. Med.*, **2016**, 16–229. doi 10.1186/s12906-016-1186-x
- Chen L.S., Ma Y., Chen L.J., Zhao C.H., Maubois J.L., Jiang T.M., Li H.M., He S.H. *Int. J. Food Sci. Tech.* **2010**, *45*, 555–561. doi 10.1111/j.1365-2621.2009.02165.x
- Paloque L., Verhaeghe P., Casanova M., Castera-Ducros C., Dumètre A., Mbatchi L., Hutter S., Kraiem-M'Rabet M., Laget M., Remusat V., Rault S., Rathelot P., Azas N., Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 75–86. doi 10.1016/j.ejmech.2012.04.029
- Musiol R., Jampilek J., Kralova K., Richardson D. R., Kalinowski D., Podeszwa, B., Finster J., Niedbala H., Palka A., Polanski, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1280–1288. doi 10.1016/j.bmc.2006.11.020
- Albert A., Magrath D. *Biochem. J.* **1947**, *41*, 534–545. doi 10.1042/bj0410534
- Kormendy K., Kovacs T., Szulagyi J., Ruff F., Kovessi J. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1981**, *108*, 167–182.
- Clavier S., Rist Ø., Hansen S., Gerlach L.O., Högberg T., Bergman J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4248–4253. doi 10.1039/B307399H

# An Unusual Result of the Interaction of 5,7-Dinitro-8-hydroxyquinoline with Hydrazine Hydrate

I. I. Ustinov\*, N. V. Khlytin, Yu. M. Atroshchenko, and I. V. Shakheldyan

*Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University, 300026, Russia, Tula, pr. Lenina 125*

*\*e-mail: bai2688@yandex.ru*

Received September 18, 2019; revised February 14, 2020; accepted February 15, 2020

As a result of the interaction of 5,7-dinitro-8-hydroxyquinoline with hydrazine hydrate, instead of the expected reduction of the nitro group at the carbon atom C<sup>7</sup> with the formation of 5-nitro-7-aminoquinolin-8-ol, 5-aminopyrido[2,3-*d*]pyridazin-8(7*H*)-one was obtained in 50% yield.

**Keywords:** nitroquinolines, pyridopyridazines, hydrazine, reduction, 5,7-dinitro-8-hydroxyquinoline, 5-aminopyrido[2,3-*d*]pyridazin-8(7*H*)-one, molecular spectroscopy