

И. В. Украинец*, Лю Янян, А. А. Ткач, О. В. Горохова, А. В. Туров^а

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

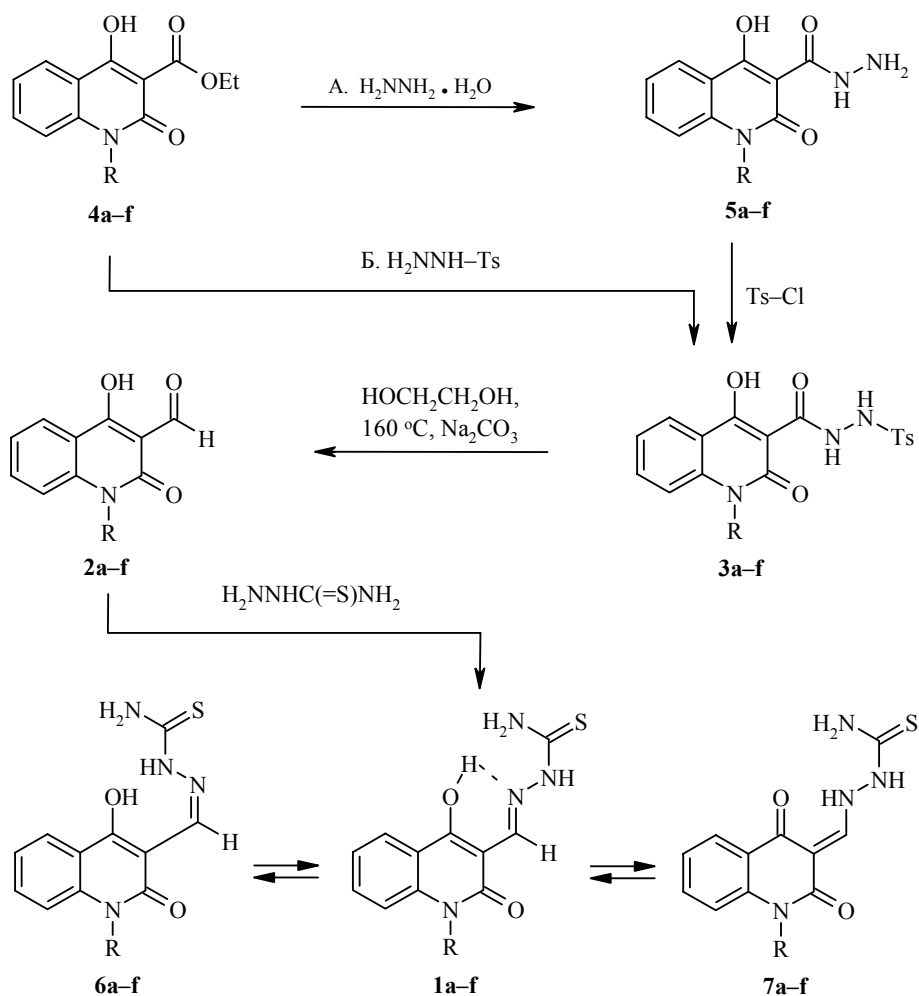
165*. 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБАЛЬДЕГИДЫ И ИХ ТИОСЕМИКАРБАЗОНЫ. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Рассмотрены два варианта синтеза β -N-тозилгидразидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, которые по Макфейдиену–Стивенсу с высокими выходами трансформируются в 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегиды. Установлено, что полученные на их основе тиосемикарбазоны в твердом состоянии существуют исключительно в *син*-форме, тогда как в растворе наблюдается гидразон \leftrightarrow энгидразинная таутомерия. Приводятся результаты изучения противотуберкулезной активности синтезированных соединений.

Ключевые слова: 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегиды, тиосемикарбазоны, изомерия, противотуберкулезная активность, PCA.

Тиосемикарбазоны обладают широким спектром фармакологических свойств. Среди соединений этого класса обнаружены вещества с антипролиферативной [2] и противоамебной [3] активностью. Эффективны они в борьбе с малярией [4], вирусом простого герпеса [5], карциномой предстательной железы [6], гормонозависимым раком груди [7] и другими типами злокачественных новообразований [8, 9]. Однако наиболее широкое использование тиосемикарбазоны все же нашли в лечении различных микробных инфекций [10–16]. Особый интерес представляет их способность активно подавлять рост микобактерий туберкулеза, что в условиях продолжающейся пандемии и появления мультирезистентных штаммов возбудителя этого коварного заболевания служит предпосылкой к поиску в данном ряду соединений новых антимикобактериальных агентов. Первый противотуберкулезный препарат из рассматриваемой группы – тиосемикарбазон *n*-ацетамидобензальдегида – используется практической медициной уже более 50 лет под торговым названием тиаоацетазон (тибон) [17]. Он обладает выраженной бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза, однако ввиду относительно высокой токсичности применяется ограниченно и обычно назначается в сочетании с другими препаратами для улучшения их терапевтического эффекта и предотвращения возможного появления резистентных форм [17, 18]. Химическая модификация альдегидной части молекулы тиаоацетазона может проводиться в чрезвычайно широких пределах, что

* Сообщение 164 см. [1].



1-6 a R = Me, b R = Et, c R = Pr, d R = Bu, e R = C₅H₁₁, f R = C₆H₁₃

используется многими химиками-синтетиками в поиске улучшенных аналогов этого препарата [18–22]. Такой подход положен в основу и нашего исследования, посвященного синтезу и изучению противотуберкулезных свойств тиосемикарбазонов 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегидов **1a-f**.

Осуществить практически, на первый взгляд, очевидный путь синтеза исходных 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегидов (4-гидрокси-3-формилкарбостирилов) **2a-f** формилированием 4-гидроксихинолонов-2 по Вильсмайеру не удастся [23, 24]. Поэтому долгое время их получали методом Реймера–Тимана, хотя выходы целевых соединений не превышали 40% [25]. Более эффективен щелочной гидролиз 3-арил-аминометиленихинолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов [23], которые, в свою очередь, синтезируют также реакцией 4-гидроксихинолонов-2, но уже с триэтилортоформиатом и анилинами [23, 26] или с формаминами [26, 27]. Однако и в этом случае хороших выходов добиваются в основном только лишь на завершающей стадии.

Учитывая это, мы предприняли попытку синтезировать альдегиды **2a–f** другим хорошо известным способом – через β -N-тозилгидразиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот **3a–f**, т. е. по Мак-Фаддену–Стивенсу. Разложение тозилгидразидов **3a–f** карбонатом натрия в этиленгликоле проходит легко, после чего альдегиды **2a–f** удается выделить с очень хорошими выходами (87–96%). Гидразинолиз эфиров **4**, как известно [28], проходит практически количественно. Образующиеся при этом гидразиды **5** далее ацилируются тозилхлоридом тоже весьма эффективно (метод А), что позволяет рекомендовать рассмотренную синтетическую схему в целом как препаративную.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений **1a–f** и **3a–f**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (растворитель для крист.)	Выход,* % (метод)
		С	Н	N		
1a	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	52.31	4.49	20.14	269–271 (ДМФА)	83
		52.16	4.38	20.28		
1b	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	53.90	4.95	19.42	233–235 (ДМФА)	80
		53.78	4.86	19.30		
1c	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	55.18	5.36	18.34	238–240 (бутанол)	85
		55.25	5.30	18.41		
1d	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	56.74	5.83	17.71	222–224 (этанол)	82
		56.59	5.70	17.60		
1e	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	57.70	6.15	16.94	218–220 (этанол)	76
		57.81	6.06	16.85		
1f	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	59.08	6.52	16.09	225–227 (этанол)	77
		58.94	6.40	16.17		
3a	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅ S	55.71	4.34	10.77	196–198	96 (А)
		55.81	4.42	10.85		
3b	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	56.92	4.70	10.35	178–180	92 (А)
		56.85	4.77	10.47		
3c	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₅ S	57.73	5.16	10.19	185–187	95 (А) 53 (Б)
		57.82	5.09	10.11		
3d	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	58.60	5.31	9.67	181–183	90 (А)
		58.73	5.40	9.78		
3e	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	59.48	5.56	9.39	174–176	88 (А)
		59.58	5.68	9.47		
3f	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₅ S	60.45	6.07	9.26	153–155	93 (А)
		60.38	5.95	9.18		

* Выходы тиосемикарбазонов **1a–f** приведены в пересчете на соответствующие β -N-тозилгидразиды **3a–f**.

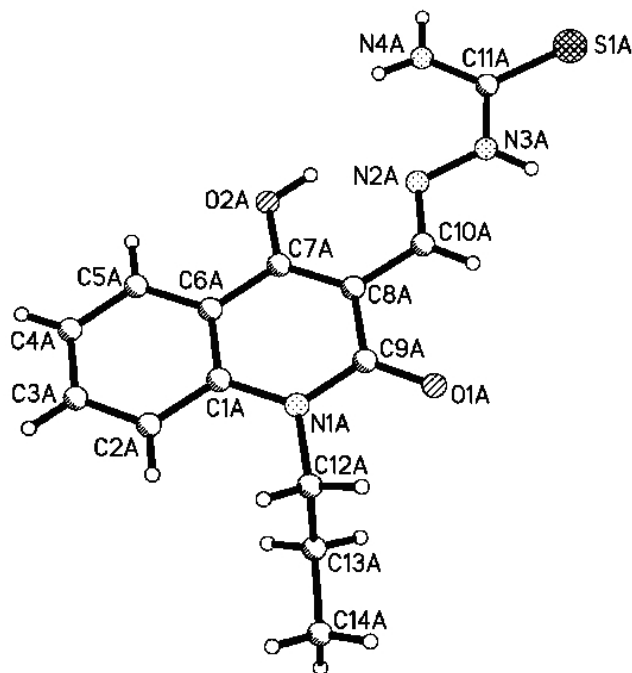
В принципе, получить промежуточные тозилгидразиды **3a–f** можно и в одну стадию – взаимодействием эфиров **4** непосредственно с *n*-толуол-

сульфонилгидразидом (метод Б). Однако, как было показано на примере гидразидов бензойных кислот [29], для осуществления подобных реакций необходима температура порядка 140–160 °С, при которой *n*-толуолсульфонилгидразид претерпевает заметное разложение. Как результат, выходы тозилгидразидов **3a–f** по этому методу сравнительно низкие, тогда как в более мягких условиях (например, кипячение в этаноле в течение 20 ч) эфиры **4** с *n*-толуолсульфонилгидразидом не реагируют вовсе.

Конденсация альдегидов **2a–f** с тиосемикарбазидом проходит в кипящем этаноле без добавления каких-либо катализаторов и приводит к тиосемикарбазонам **1a–f**, представляющим собой светло-желтые кристаллические вещества (табл. 1).

Из-за относительной жесткости двойной связи углерод–азот тиосемикарбазоны **1a–f** потенциально могут существовать в виде двух геометрических изомеров: *син*- и *анти*-форм **1**↔**6**, представляя тем самым интерес для структурных исследований. Согласно данным проведенного нами РСА (см. рисунок, табл. 2 и 3), в независимой части элементарной ячейки тиосемикарбазона **1c** действительно обнаружены две молекулы (**A** и **B**), различающиеся некоторыми геометрическими параметрами. Однако как оказалось, это никак не связано с теоретически возможной *син*↔*анти*-изомерией исследуемого соединения, а наиболее существенные различия проявляются в строении 1-N-пропильного заместителя. Так, в молекуле **A** все неводородные атомы, за исключением атомов C(13) и C(14) лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å. Вероятно, такое строение стабилизируется внутримолекулярной водородной связью O(2a)–H(2Oa)…N(2a) (H…N 1.88 Å, O–H…N 137°). В молекуле **B** плоский тиосемикарбазоновый заместитель при атоме C(8) несколько некопланарен плоскости хинолонового фрагмента (торсионный угол C(7)–C(8)–C(10)–N(2) 8.3(4)°, несмотря на образование такой же водородной связи, как и в молекуле **A**: O(2b)–H(2Ob)…N(2b) (H…N 1.94 Å, O–H…N 144°). Образование достаточно сильных водородных связей приводит к перераспределению электронной плотности в хинолоновом фрагменте, о чем свидетельствует удлинение связи O(1)–C(9) 1.243(3) в молекуле **A** и 1.236(3) Å в молекуле **B** по сравнению с ее средним значением 1.210 Å [30], связи C(7)–C(8) 1.369(3) в **A** и 1.374(3) Å в **B** (среднее значение 1.326 Å), а также укорочение связей O(2)–C(7) 1.342(3) в **A** и 1.332(3) Å в **B** (1.362 Å).

Сильное отталкивание между атомами 1-N-пропильного заместителя и хинолоновым фрагментом [укороченные внутримолекулярные контакты H(2)…C(12) 2.55 в молекуле **A** и 2.54 в **B** (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 [31]), H(2)…H(12b) 2.00 в **A** и 2.14 в **B** (2.34), H(12a)…C(2) 2.55 в **A** и 2.64 в **B** (2.87), H(12a)…O(1) 2.31 в **A** и 2.30 Å в **B** (2.46 Å)] приводит к удлинению связей N(1)–C(9) 1.379(3) в **A** и 1.382(3) Å в **B**, а также N(1)–C(1) 1.403(3) в **A** и 1.402(3) Å в **B** по сравнению с их средними значениями 1.353 и 1.371 Å, соответственно, что наблюдалось и в ранее изученных соединениях хинолонового ряда.



Строение молекулы тиосемикарбазона 1с с нумерацией атомов

Таблица 2

Длины связей (*l*) в структуре тиосемикарбазона 1с

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
S(1A)–C(11A)	1.681(3)	N(1A)–C(9A)	1.379(3)
N(1A)–C(1A)	1.403(3)	N(1A)–C(12A)	1.469(3)
N(2A)–C(10A)	1.284(3)	N(2A)–N(3A)	1.379(3)
N(3A)–C(11A)	1.349(3)	N(4A)–C(11A)	1.317(4)
O(1A)–C(9A)	1.243(3)	O(2A)–C(7A)	1.342(3)
C(1A)–C(6A)	1.397(4)	C(1A)–C(2A)	1.408(4)
C(2A)–C(3A)	1.373(4)	C(3A)–C(4A)	1.372(4)
C(4A)–C(5A)	1.375(4)	C(5A)–C(6A)	1.409(3)
C(6A)–C(7A)	1.427(4)	C(7A)–C(8A)	1.369(3)
C(8A)–C(10A)	1.449(4)	C(8A)–C(9A)	1.450(3)
C(12A)–C(13A)	1.539(1)	C(13A)–C(14A)	1.538(1)
S(1B)–C(11B)	1.670(3)	N(1B)–C(9B)	1.382(3)
N(1B)–C(1B)	1.402(3)	N(1B)–C(12B)	1.468(3)
N(2B)–C(10B)	1.282(3)	N(2B)–N(3B)	1.375(3)
N(3B)–C(11B)	1.342(3)	N(4B)–C(11B)	1.324(3)
O(1B)–C(9B)	1.236(3)	O(2B)–C(7B)	1.332(3)
C(1B)–C(2B)	1.398(4)	C(1B)–C(6B)	1.402(4)
C(2B)–C(3B)	1.372(4)	C(3B)–C(4B)	1.375(4)
C(4B)–C(5B)	1.381(4)	C(5B)–C(6B)	1.400(3)
C(6B)–C(7B)	1.432(3)	C(7B)–C(8B)	1.374(3)
C(8B)–C(10B)	1.438(3)	C(8B)–C(9B)	1.447(3)
C(12B)–C(13B)	1.536(1)	C(13B)–C(14B)	1.535(1)

Валентные углы (ω) в структуре тиосемикарбазона 1с

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C(9A)–N(1A)–C(1A)	122.2(2)	C(9A)–N(1A)–C(12A)	117.3(2)
C(1A)–N(1A)–C(12A)	120.4(2)	C(10A)–N(2A)–N(3A)	115.9(2)
C(11A)–N(3A)–N(2A)	121.3(2)	C(6A)–C(1A)–N(1A)	119.9(2)
C(6A)–C(1A)–C(2A)	118.7(2)	N(1A)–C(1A)–C(2A)	121.3(3)
C(3A)–C(2A)–C(1A)	119.9(3)	C(4A)–C(3A)–C(2A)	121.6(3)
C(3A)–C(4A)–C(5A)	119.8(3)	C(4A)–C(5A)–C(6A)	120.1(3)
C(1A)–C(6A)–C(5A)	119.9(3)	C(1A)–C(6A)–C(7A)	118.6(2)
C(5A)–C(6A)–C(7A)	121.5(3)	O(2A)–C(7A)–C(8A)	122.0(2)
O(2A)–C(7A)–C(6A)	116.7(2)	C(8A)–C(7A)–C(6A)	121.3(3)
C(7A)–C(8A)–C(10A)	122.7(2)	C(7A)–C(8A)–C(9A)	120.0(2)
C(10A)–C(8A)–C(9A)	117.3(2)	O(1A)–C(9A)–N(1A)	120.1(2)
O(1A)–C(9A)–C(8A)	122.0(2)	N(1A)–C(9A)–C(8A)	117.9(2)
N(2A)–C(10A)–C(8A)	122.0(2)	N(4A)–C(11A)–N(3A)	118.0(3)
N(4A)–C(11A)–S(1A)	123.1(2)	N(3A)–C(11A)–S(1A)	118.9(2)
N(1A)–C(12A)–C(13A)	111.8(2)	C(14A)–C(13A)–C(12A)	111.7(3)
C(9B)–N(1B)–C(1B)	122.5(2)	C(9B)–N(1B)–C(12B)	117.6(2)
C(1B)–N(1B)–C(12B)	119.9(2)	C(10B)–N(2B)–N(3B)	116.4(2)
C(11B)–N(3B)–N(2B)	120.7(2)	C(2B)–C(1B)–C(6B)	118.6(2)
C(2B)–C(1B)–N(1B)	121.8(3)	C(6B)–C(1B)–N(1B)	119.6(2)
C(3B)–C(2B)–C(1B)	120.4(3)	C(2B)–C(3B)–C(4B)	121.6(3)
C(3B)–C(4B)–C(5B)	118.9(3)	C(4B)–C(5B)–C(6B)	120.8(3)
C(5B)–C(6B)–C(1B)	119.6(2)	C(5B)–C(6B)–C(7B)	121.6(2)
C(1B)–C(6B)–C(7B)	118.8(2)	O(2B)–C(7B)–C(8B)	122.6(2)
O(2B)–C(7B)–C(6B)	116.4(2)	C(8B)–C(7B)–C(6B)	121.1(2)
C(7B)–C(8B)–C(10B)	122.9(2)	C(7B)–C(8B)–C(9B)	120.1(2)
C(10B)–C(8B)–C(9B)	117.0(2)	O(1B)–C(9B)–N(1B)	120.7(2)
O(1B)–C(9B)–C(8B)	121.4(2)	N(1B)–C(9B)–C(8B)	117.9(2)
N(2B)–C(10B)–C(8B)	121.3(2)	N(4B)–C(11B)–N(3B)	117.7(3)
N(4B)–C(11B)–S(1B)	122.6(2)	N(3B)–C(11B)–S(1B)	119.7(2)
N(1B)–C(12B)–C(13B)	113.1(3)	C(14B)–C(13B)–C(12B)	111.4(3)

Профильный заместитель при атоме N(1) расположен практически перпендикулярно плоскости гетероцикла (торсионный угол C(1)–N(1)–C(12)–C(13) 84.0(3)° в молекуле **A** и 78.7(3)° в молекуле **B**). Связь C(13)–C(14) в молекуле **A** находится в *ap*-положении относительно связи N(1)–C(12) (торсионный угол N(1)–C(12)–C(13)–C(14) –175.0(3)°), а в молекуле **B** имеет *+sc*-ориентацию относительно этой связи (торсионный угол N(1)–C(12)–C(13)–C(14) 61.4(4)°), несмотря на отталкивание между метиленовой группой заместителя и атомом бензольного цикла [укороченный внутримолекулярный контакт H(2b)...H(13c) 2.25 Å (2.34 Å)].

В кристалле молекулы тиосемикарбазона **1с** образуют димеры за счет межмолекулярных водородных связей: N(3a)–H(3Na)...O(1b) (H...O 2.00 Å, N–H...O 166°) и N(3b)–H(3Nb)...O(1a) (H...O 2.11 Å, N–H...O 173°). Молекулы димера не лежат в одной плоскости – угол между плоскостями бициклических фрагментов составляет 13.9°. Также в кристалле обнаружены межмолекулярные водородные связи: N(4a)–H(4Na)...S(1b)' (0.5+x, 1.5–y, 0.5+z) H...S 2.70 Å, N–H...S 159°; N(4a)–H(4Nb)...S(1b)'

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений 1a–f и 3a–f

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1a	11.61 (1H, с, OH); 11.43 (1H, с, NH); 8.58 (1H, с, CH=N); 8.14 (2H, с, NH ₂); 8.01 (1H, д. д, $J = 8.1$ и $J = 1.6$, H-5); 7.67 (1H, т. д, $J = 7.8$ и $J = 1.7$, H-7); 7.51 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.27 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 3.56 (3H, с, CH ₃)
1b	11.56 (1H, с, OH); 11.44 (1H, с, NH); 8.59 (1H, с, CH=N); 8.10 (2H, с, NH ₂); 8.02 (1H, д. д, $J = 8.2$ и $J = 1.5$, H-5); 7.69 (1H, т. д, $J = 7.9$ и $J = 1.6$, H-7); 7.54 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.27 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 4.26 (2H, к, $J = 7.2$, NCH ₂); 1.19 (3H, т, $J = 7.2$, NCH ₂ CH ₃)
1c	11.52 (1H, с, OH); 11.40 (1H, с, NH); 8.58 (1H, с, CH=N); 8.12 (2H, с, NH ₂); 8.00 (1H, д. д, $J = 8.2$ и $J = 1.6$, H-5); 7.66 (1H, т. д, $J = 7.8$ и $J = 1.6$, H-7); 7.52 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.28 (1H, т, $J = 7.4$, H-6); 4.13 (2H, т, $J = 7.5$, NCH ₂); 1.60 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.91 (3H, т, $J = 7.4$, NCH ₂ CH ₂ CH ₃)
1d	11.54 (1H, с, OH); 11.41 (1H, с, NH); 8.58 (1H, с, CH=N); 8.15 (2H, с, NH ₂); 7.98 (1H, д. д, $J = 8.1$ и $J = 1.5$, H-5); 7.65 (1H, т. д, $J = 7.7$ и $J = 1.7$, H-7); 7.49 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.27 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 4.16 (2H, т, $J = 7.4$, NCH ₂); 1.54 (2H, кв, $J = 6.7$, NCH ₂ CH ₂); 1.35 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.91 (3H, т, $J = 7.3$, CH ₃)
1e	11.53 (1H, с, OH); 11.41 (1H, с, NH); 8.59 (1H, с, CH=N); 8.12 (2H, с, NH ₂); 8.01 (1H, д. д, $J = 8.0$ и $J = 1.4$, H-5); 7.68 (1H, т. д, $J = 7.8$ и $J = 1.5$, H-7); 7.52 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.30 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 4.17 (2H, т, $J = 7.3$, NCH ₂); 1.57 (2H, кв, $J = 6.8$, NCH ₂ CH ₂); 1.32 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.85 (3H, т, $J = 6.6$, CH ₃)
1f	11.46 (1H, с, OH); 11.40 (1H, с, NH); 8.59 (1H, с, CH=N); 8.06 (2H, с, NH ₂); 8.02 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.67 (1H, т, $J = 7.9$, H-7); 7.51 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.30 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 4.18 (2H, т, $J = 7.3$, NCH ₂); 1.58 (2H, кв, $J = 6.6$, NCH ₂ CH ₂); 1.30 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0.84 (3H, т, $J = 6.3$, CH ₃)
3a	15.68 (1H, с, OH); 11.61 (1H, с, CONH); 10.27 (1H, с, SO ₂ NH); 8.04 (1H, д, $J = 8.1$, H-5); 7.87–7.59 (4H, м, H-7,8,2',6'); 7.44–7.32 (3H, м, H-6,3',5'); 3.58 (3H, с, NCH ₃); 2.38 (3H, с, Ar-CH ₃)
3b	15.65 (1H, с, OH); 11.62 (1H, с, CONH); 10.26 (1H, с, SO ₂ NH); 8.05 (1H, д. д, $J = 8.0$ и $J = 1.5$, H-5); 7.84–7.60 (4H, м, H-7,8,2',6'); 7.46–7.29 (3H, м, H-6,3',5'); 4.24 (2H, к, $J = 7.3$, NCH ₂); 2.38 (3H, с, Ar-CH ₃); 1.18 (3H, т, $J = 7.1$, NCH ₂ CH ₃)
3c	15.68 (1H, с, OH); 11.60 (1H, с, CONH); 10.30 (1H, с, SO ₂ NH); 8.04 (1H, д. д, $J = 8.2$ и $J = 1.6$, H-5); 7.86–7.61 (4H, м, H-7,8,2',6'); 7.50–7.32 (3H, м, H-6,3',5'); 4.15 (2H, т, $J = 7.7$, NCH ₂); 2.37 (3H, с, Ar-CH ₃); 1.59 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.91 (3H, т, $J = 7.4$, NCH ₂ CH ₂ CH ₃)
3d	15.66 (1H, с, OH); 11.67 (1H, с, CONH); 10.26 (1H, с, SO ₂ NH); 8.02 (1H, д. д, $J = 8.1$ и $J = 1.6$, H-5); 7.87–7.59 (4H, м, H-7,8,2',6'); 7.48–7.33 (3H, м, H-6,3',5'); 4.18 (2H, т, $J = 7.5$, NCH ₂); 2.38 (3H, с, Ar-CH ₃); 1.56 (2H, кв, $J = 6.9$, NCH ₂ CH ₂); 1.36 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.90 (3H, т, $J = 7.1$, CH ₃)
3e	15.66 (1H, с, OH); 11.60 (1H, с, CONH); 10.28 (1H, с, SO ₂ NH); 8.02 (1H, д. д, $J = 8.2$ и $J = 1.5$, H-5); 7.84–7.59 (4H, м, H-7,8,2',6'); 7.48–7.29 (3H, м, H-6,3',5'); 4.17 (2H, т, $J = 7.3$, NCH ₂); 2.36 (3H, с, Ar-CH ₃); 1.56 (2H, кв, $J = 7.0$, NCH ₂ CH ₂); 1.30 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.84 (3H, т, $J = 6.9$, CH ₃)
3f	15.62 (1H, с, OH); 11.59 (1H, с, CONH); 10.31 (1H, с, SO ₂ NH); 8.00 (1H, д. д, $J = 8.1$ и $J = 1.6$, H-5); 7.82–7.58 (4H, м, H-7,8,2',6'); 7.51–7.31 (3H, м, H-6,3',5'); 4.19 (2H, т, $J = 7.3$, NCH ₂); 2.39 (3H, с, Ar-CH ₃); 1.57 (2H, кв, $J = 6.8$, NCH ₂ CH ₂); 1.31 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0.86 (3H, т, $J = 6.5$, CH ₃)

(0.5–*x*, 1.5–*y*, 1–*z*) Н...S 2.84 Å, N–Н...S 118° и N(4b)–H(4Nc)...S(1a)' (–0.5+*x*, 1.5–*y*, –0.5+*z*) Н...S 2.46 Å, N–Н...S 164°.

Обобщая результаты РСА можно утверждать, что в кристаллическом состоянии тиосемикарбазон **1c** существует исключительно в более устойчивой *син*-изомерной форме, что в целом характерно для гидразонов [32].

В растворе, как правило, устанавливается равновесие между конфигурационными партнерами и обычно это легко можно определить с помощью спектроскопии ЯМР [32, 33]. Однако в спектрах ЯМР ¹H тиосемикарбазонов **1a–f** (табл. 4) никакого типичного для таких случаев удвоения сигналов обнаружить не удалось, поэтому для выяснения особенностей строения синтезированных веществ в растворе мы измеряли спектр 1-N-бутильного производного **1d** еще и на ядрах ¹³C. Оказалось, что в спектре ЯМР ¹³C этого соединения, записанном при комнатной температуре, отсутствуют сигналы двух четвертичных атомов углерода, которые должны располагаться в слабом поле. Это не позволяет произвести надежное отнесение имеющихся сигналов. Поэтому мы предприняли также опыты по гетероядерной ¹H–¹³C корреляции. В табл. 5 приведены координаты кросс-пиков, найденные в корреляционных спектрах НМРС и НМВС.

Для отнесения сигналов ¹³C на основании данных по их гетероядерной корреляции требуется предварительное отнесение сигналов в протонном спектре. Сигналы ароматических протонов тиосемикарбазона **1d** соответствуют спиновой системе ABCD и проявляются в виде двух триплетов и двух дублетов в области 7.27–7.98 м. д. Для их отнесения требуется надежно установить принадлежность одного из дублетов. Тогда остальные сигналы можно отнести на основании имеющихся спин-спиновых взаимодействий. Поскольку на данном этапе анализа спектра у нас нет еще

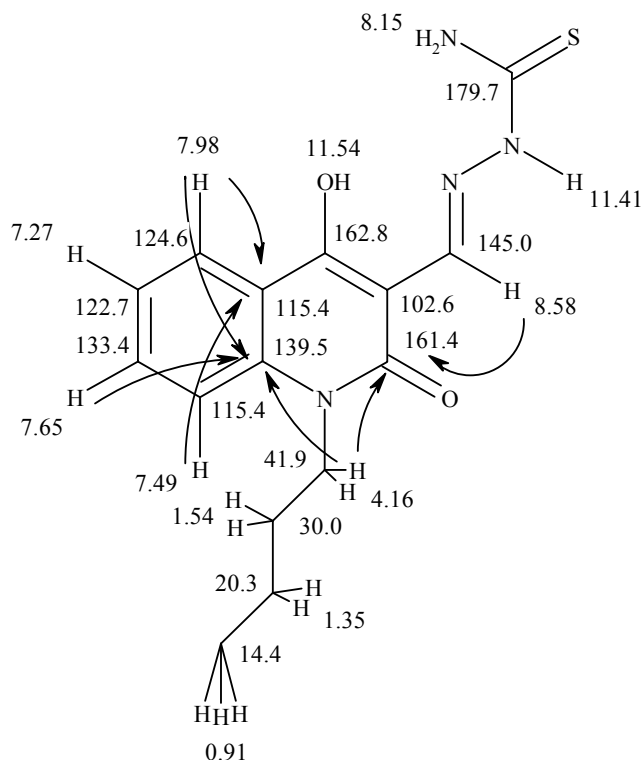
Таблица 5

Полный перечень гетероядерных ¹H–¹³C корреляций, найденных для тиосемикарбазона **1d**

¹ H сигнал, δ, м. д.	Положения кросс-пиков в измерении ¹³ C	
	НМРС	НМВС
11.54	–	–
11.41	–	–
8.58	145.0	161.4; 102.6
8.15	–	–
7.98	124.6	139.5; 133.4
7.65	133.4	139.5; 124.6; 115.4
7.49	115.4	133.4; 122.7; 115.4
7.27	122.7	115.4
4.16	41.9	161.4; 139.4; 30.0; 20.3
1.54	30.0	41.9
1.35	20.3	14.4
0.91	14.4	30.3; 20.3

полной картины спин-спиновых взаимодействий, будем считать, что

в более слабом поле – при 7.98 м. д. – поглощает сигнал протона Н-5. Это предположение вполне оправдано, поскольку, во-первых, оно согласуется с многочисленными данными предыдущих исследований 4-гидрокси-хинолонов-2, а, во-вторых, в *peri*-положении к указанному протону находится сильно анизотропный атом кислорода группы 4-ОН. В дальнейшем мы сможем подтвердить эту гипотезу на основании гетероядерных спин-спиновых взаимодействий. Ниже на схеме приведены отнесения протонных и углеродных сигналов.



Химические сдвиги протонированных атомов углерода следуют из наличия их корреляции через одну химическую связь в спектре НМРС с соответствующим протонным сигналом. Сигналы узловых атомов углерода хинолонового ядра удастся отнести на основании их корреляций через 2–3 химические связи в спектре НМВС. Так, отнесение сигнала при 139.5 м. д. к атому С(8а) следует из его корреляции с сигналом протонов группы N–CH₂ бутильного фрагмента при 4.16 м. д., а также с сигналами ароматических протонов Н-5 и Н-7. Аналогично, сигнал при 115.4 м. д. соответствует атому С(4а), поскольку он имеет корреляции с сигналами ароматических протонов Н-5, Н-6 и Н-8. Отметим, что сигналы атомов С(4а) и С(8) совпадают, однако в спектре, записанном при повышенной температуре, они видны раздельно. Отнесение сигнала при 161.4 м. д. к карбонильному атому С(2) вытекает из его корреляции с сигналом группы 1-CH₂ N-бутильного заместителя и экзоциклическим протоном с химическим сдвигом 8.58 м. д., принадлежащим гидразоновому фрагменту молекулы. Из схемы следует, что принятое нами отнесение для протонных сигналов отвечает действительности.

В обычном спектре ЯМР ¹³С тиосемикарбазона **1d** отсутствуют

сигналы, отвечающие атому C(4) и атому углерода фрагмента тиомочевины. Для их выявления мы измеряли углеродный спектр при нагревании до 90 °С. В этих условиях в спектре проявились в дополнение к уже имеющимся еще два углеродных сигнала с химическими сдвигами при 179.7 и 162.8 м. д., которые, исходя из значений химических сдвигов, можно отнести к атому углерода фрагмента тиомочевины и хинолоновому атому C(4) соответственно.

На основании наблюдающегося уширения сигнала атома C(4) можно сделать вывод, что в растворе ДМСО для тиосемикарбазона **1d** реализуется не типичная для данного класса химических веществ и ожидаемая нами *син*↔*анти*-изомерия **1**↔**6**, а гидразон ↔ энгидразинная таутомерия **1**↔**7**. Участие карбонила 2-C=O в таутомерии мало вероятно, поскольку его сигнал практически не уширяется. Что касается атома углерода тиогруппы, то с учетом удаленности от хинолонового ядра уширение его сигнала, скорее всего, вызвано совершенно самостоятельным типом таутомерии, характерным именно для производных тиосемикарбазида [34].

Изучение противотуберкулезных свойств синтезированных соединений показало, что в концентрации 6.25 мкг/мл ни тиосемикарбазоны **1a–f**, ни их синтетические предшественники тозилгидразиды **3a–f** вопреки ожиданиям совершенно не способны ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C тиосемикарбазона **1d**, эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР ¹H COSY, гомоядерному эффекту Оверхаузера NOESY-2D, а также гетероядерные корреляционные спектры HMQC и HMBC зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно). Все двумерные эксперименты проводились с градиентной селекцией полезных сигналов. Время смешивания в импульсных последовательностях соответствовало ¹J_{CH} = 140 и ²⁻³J_{CH} = 8 Гц. Количество инкрементов в спектрах COSY и HMQC составило 128, а в спектрах HMBC – 400. Время смешивания в эксперименте NOESY-2D составляло 500 мс. Спектры ЯМР ¹H остальных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт TMS.

Гидразиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **5a–f** получены по методике работы [28]. В синтезе β-N-тозилгидразидов **3a–f** использованы коммерческие *n*-толуолсульфонилхлорид фирмы Merck, безводный ДМФА для пептидного синтеза фирмы Fluka и *n*-толуолсульфонилгидразид фирмы Aldrich.

β-N-Тозилгидразид 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (3c). А. К раствору 2.61 г (10 ммоль) гидразида **5c** в 20 мл сухого ДМФА прибавляют 1.54 мл (11 ммоль) триэтиламина, а затем при перемешивании 2.10 г (11 ммоль) *n*-толуолсульфонилхлорида. Оставляют на 10–12 ч при комнатной температуре, после чего реакционную смесь разбавляют холодной водой, подкисляют разбавленной HCl до pH 5. Выделившийся осадок β-N-тозилгидразида **3c** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Кристаллизуют из смеси ДМФА с этанолом.

Б. Смесь 2.75 г (10 ммоль) эфира **4c**, 1.86 г (10 ммоль) *n*-толуолсульфонилгидразида и 1 мл ДМФА тщательно перемешивают и выдерживают 3–5 мин при 140 °С. К еще горячей реакционной смеси осторожно прибавляют 10–15 мл

этанол и растирают. Осадок отфильтровывают, промывают спиртом, сушат.

Смешанная проба образцов β -N-тозилгидразида **3c**, полученных различными методами, не дает депрессии температуры плавления, их спектры ЯМР ^1H идентичны.

Тиосемикарбазон 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохиолин-3-карбальдегида (1c). К нагретому до 160 °С раствору 4.15 г (10 ммоль) β -N-тозилгидразида **3c** в 20 мл этиленгликоля в один прием прибавляют 3.18 г (30 ммоль) безводного Na_2CO_3 (Осторожно! Сильное вспенивание!). Через несколько минут выделение газов прекращается. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют водой и подкисляют разбавленной 1:1 HCl до pH ~4. Образовавшийся альдегид **2c** экстрагируют CH_2Cl_2 (3 \times 20 мл). Растворитель отгоняют (в конце при пониженном давлении). К полученным 2.10 г (9.1 ммоль) технического альдегида **2c** прибавляют 10 мл этанола, 0.83 г (9.1 ммоль) тиосемикарбазида и кипятят 30 мин. Выделившийся после охлаждения желтый кристаллический осадок тиосемикарбазона **1c** отфильтровывают, сушат.

Тиосемикарбазоны 1a,b,d-f (табл. 1) получены по аналогичной методике.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы тиосемикарбазона **1c** моноклинные (бутанол), при 20 °С: $a = 27.266(1)$, $b = 13.057(1)$, $c = 17.293(1)$ Å, $\beta = 108.15(1)^\circ$, $V = 5849.9(3)$ Å³, $M_r = 304.37$, $Z = 16$, пространственная группа $C2/c$, $d_{\text{выч}} = 1.382$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.231$ мм⁻¹, $F(000) = 2560$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 16147 отражений (5047 независимых, $R_{\text{int}} = 0.034$) 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 [35]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$ ($n = 1.5$ для метильной группы и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Атомы водорода, участвующие в образовании водородных связей, уточнялись в изотропном приближении. При уточнении структуры налагались ограничения на длины связей в пропиловом заместителе ($Csp^3-Csp^3 = 1.54$ Å). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.124$ по 4983 отражениям ($R_1 = 0.046$ по 2637 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.869$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC 717533. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 2 и 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, N. L. Bereznyakova, A. A. Davidenko, *Acta Crystallogr.*, **E64**, o1031 (2008).
2. D. S. Kalinowski, P. C. Sharpe, P. V. Bernhardt, D. R. Richardson, *J. Med. Chem.*, **50**, 6212 (2007).
3. K. Husain, M. Abid, A. Azam, *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 1300 (2007).
4. C. Biot, B. Pradines, M. H. Sergeant, J. Gut, P. J. Rosenthal, K. Chibale, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 6434 (2007).
5. T. Varadinova, D. Kovala-Demertzi, M. Rupelieva, M. Demertzis, P. Genova, *Acta Virol.*, **45**, 87 (2001).
6. M. J. Mackenzie, D. Saltman, H. Hirte, J. Low, C. Johnson, G. Pond, M. J. Moore, *Invest. New Drugs*, **25**, 553 (2007).
7. P. Jütten, W. Schumann, A. Härtl, H. M. Dahse, U. Gräfe, *J. Med. Chem.*, **50**, 3661 (2007).
8. D. S. Kalinowski, Y. Yu, P. C. Sharpe, M. Islam, Y. T. Liao, D. B. Lovejoy, N. Kumar, P. V. Bernhardt, D. R. Richardson, *J. Med. Chem.*, **50**, 3716 (2007).

9. A. C. Caires, *Anticancer Agents Med. Chem.*, **7**, 484 (2007).
10. C. Kirilmis, M. Koca, A. Cukurovali, M. Ahmedzade, C. Kazaz, *Molecules*, **10**, 1399 (2005).
11. M. Koca, M. Ahmedzade, A. Cukurovali, C. Kazaz, *Molecules*, **10**, 747 (2005).
12. B. A. Wilson, R. Venkatraman, C. Whitaker, Q. Tillison, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2**, 170 (2005).
13. H. Elo, *Z. Naturforsch., C: Biosci.*, **62**, 498 (2007).
14. G. Turan-Zitouni, J. A. Fehrentz, P. Chevallet, J. Martinez, Z. A. Kaplancikli, A. Ozdemir, M. Arslanyolu, M. T. Yildiz, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **340**, 310 (2007).
15. I. Kizilcikli, Y. D. Kurt, B. Akkurt, A. Y. Genel, S. Birteksöz, G. Otük, B. Ulküseven, *Folia Microbiol. (Praha)*, **52**, 15 (2007).
16. T. Rosu, A. Gulea, A. Nicolae, R. Georgescu, *Molecules*, **12**, 782 (2007).
17. Г. И. Жунгиету, В. Г. Граник, *Основные принципы конструирования лекарств*, Издательско-полиграф. комплекс Гос. ун-та Молдовы, Кишинев, 2000, с. 266.
18. G. Abate, T. Koivula, S. E. Hoffner, *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, **6**, 933 (2002).
19. L. E. Bermudez, R. Reynolds, P. Kolonoski, P. Aralar, C. B. Inderlied, L. S. Young, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47**, 2685 (2003).
20. K. Waisser, L. Heinisch, M. Slosárek, J. Janota, *Folia Microbiol. (Praha)*, **50**, 479 (2005).
21. D. Sriram, P. Yogeewari, R. Thirumurugan, R. K. Pavana, *J. Med. Chem.*, **49**, 3448 (2006).
22. R. A. Gupta, A. K. Gupta, L. K. Soni, S. G. Kaskhedikar, *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 1109 (2007).
23. W. Fiala, W. Stadlbauer, *J. Prakt. Chem.*, **335**, 128 (1993).
24. K. A. Khan, A. Shoeb, *Indian J. Chem.*, **24B**, 62 (1985).
25. E. E. Jaffe, US Pat. 3132140 (1964). <http://ep.espacenet.com>
26. P. Lienhard, E. E. Jaffe, US Pat. 4866112 (1989). <http://ep.espacenet.com>
27. F. L'Eplattenier, L. Vuitel, A. Pugin, US Pat. 4008225 (1977). <http://ep.espacenet.com>
28. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, М. Ю. Корнилов, А. В. Туров, А. И. Масленников, С. В. Гладченко, В. И. Кривобок, *ХГС*, 1086 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 912 (1992)].
29. И. В. Украинец, А. А. Ткач, Лю Янян, *ХГС*, 1655 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 1347 (2008)].
30. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
31. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
32. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1982, т. 3, с. 488.
33. О. В. Туров, Т. А. Воловченко, О. О. Туров, Ю. М. Воловченко, *Журн. орг. фарм. хім.*, **4**, вип. 2, 30 (2006).
34. Г. Д. Биркит, Г. А. Михалец, *Успехи химии*, **21**, 1472 (1952). [G. D. Byrkit, G. A. Michalek, *Ind. Eng. Chem.*, **42**, 1862 (1950)].
35. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS. PC Version. A System of Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data*. Rev. 5.1 (1998).

Национальный фармацевтический университет,
Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 16.06.2008

^aКиевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: nmrlab@univ.kiev.ua