

И. В. Украинец, Е. В. Колесник, Л. В. Сидоренко,
О. В. Горохова, А. В. Туров^а

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

113*. СИНТЕЗ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ N-R-АМИДОВ 4-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛ-2-ОКСО-1-ПРОПИЛ-1,2,5,6,7,8- ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Разработан препаративный метод получения и осуществлен синтез анилидов и гетерил-амидов 4-гидрокси-6-метил-2-оксо-1-пропил-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Проведен сравнительный анализ строения и противотуберкулезных свойств синтезированных соединений с их незамещенными в хинолоновом ядре аналогами.

Ключевые слова: амиды, 4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновые кислоты, противотуберкулезная активность, РСА, термолиз.

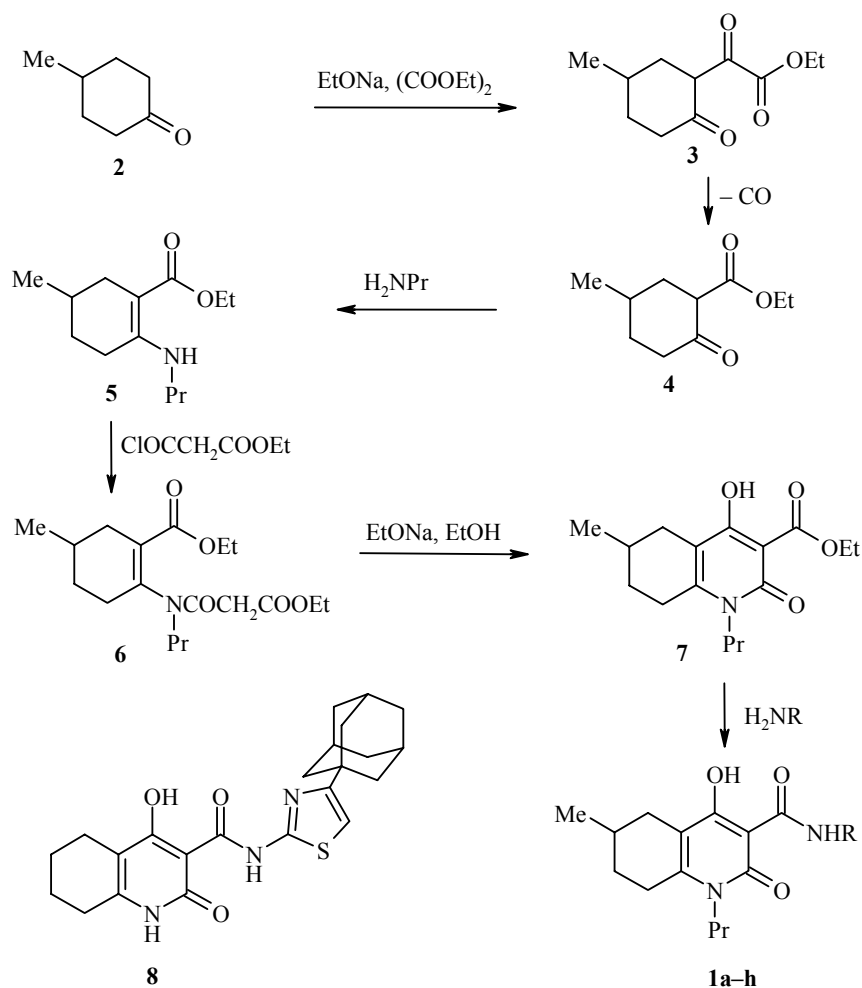
Выявление структурно-биологических закономерностей в том или ином ряду химических соединений, их накопление и детальный анализ лежат в основе целенаправленного синтеза лекарственных средств с заданными фармакологическими свойствами [2].

В продолжение проводимых нами исследований по поиску потенциальных противотуберкулезных препаратов среди амидированных производных 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, данное сообщение посвящено анилидам и гетариламидам 4-гидрокси-6-метил-2-оксо-1-пропил-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты **1a–h** (табл. 1).

Синтез целевых амидов **1** осуществлен на основе 4-метилциклогексана (2). Этот алициклический кетон легко вступает в сложноэфирную конденсацию с диэтилоксалатом, образуя β-кетошавелевый эфир **3**, который, в свою очередь, после декарбонилирования превращается в этиловый эфир 5-метил-2-оксоциклогексанкарбоновой кислоты (4). В дальнейшем синтетическая схема аналогична описанному ранее получению N-R-амидов 4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты [3].

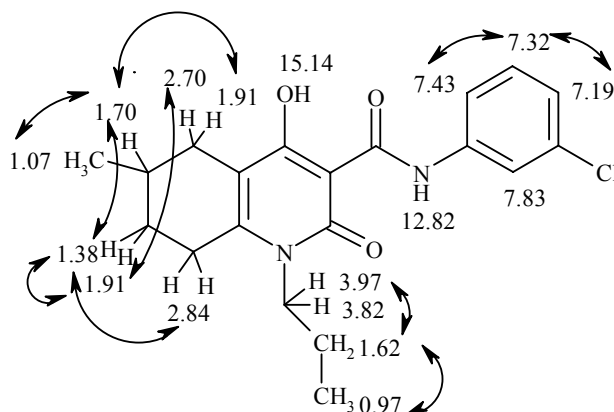
Основное отличие синтезированных амидов **1a–h** от описанных ранее неметилированных аналогов [3] с точки зрения их структуры состоит в том, что они содержат дополнительный центр хиральности – атом углерода в положении 6 хинолонового ядра. Фактически такие соединения представляют собой смеси диастереомеров, что обычно приводит к удвоению количества сигналов в их спектрах ЯМР ¹H или, при близком их расположении, к усложнению вида мультиплетов. Действительно,

* Сообщение 112 см. [1].



1 a R = 3-фторфенил, **b** R = 3-хлорфенил, **c** R = пиридин-3-ил, **d** R = 4-(адамантил-1)-тиазол-2-ил, **e** R = бензтиазол-2-ил, **f** R = 6-бромбензтиазол-2-ил, **g** R = 1,3,4-тиадиазол-2-ил, **h** R = 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил

наблюдаемые спектры ЯМР ^1H амидов **1a-h** (точнее их алифатическая часть) оказались достаточно сложными для однозначной интерпретации (табл. 2). Предпринятая на примере амида **1b** попытка упростить спектр путем нагревания раствора исследуемого образца до $100\text{ }^\circ\text{C}$ успеха не принесла. В то же время, применение методики двумерной спектроскопии ЯМР ^1H (COSY) позволило достоверно произвести отнесение резонансных сигналов протонов *N*-пропильного и гексагидрохинолонового фрагментов в спектре этого соединения. Найденные при этом кросс-пики показаны в виде стрелок.



Интересные особенности в строении амидов **1** отмечены и по данным РСА. Так, например, установлено, что в отличие от исследованного ранее неметилированного аналога **8** [3], в симметрически независимой части элементарной ячейки кристалла 4-(адамантил-1)тиазол-2-иламида 4-гидрокси-6-метил-2-оксо-1-пропил-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1d**) находится только одна молекула (рисунок, табл. 3, 4).

Т а б л и ц а 1

Характеристики N-R-амидов 4-гидрокси-6-метил-2-оксо-1-пропил-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты **1a–h**

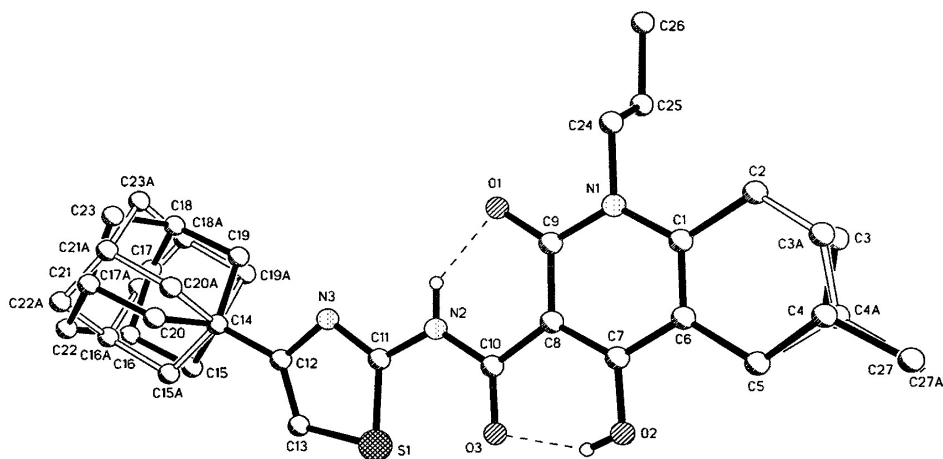
Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (разл.)	Выход, %	Противо-туберкулезная активность*
		С	Н	Н			
1a	C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₃	<u>67.18</u>	<u>6.56</u>	<u>7.67</u>	117–119	82	7
		67.02	6.47	7.82			
1b	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₃	<u>64.20</u>	<u>6.09</u>	<u>7.58</u>	149–151	80	5
		64.08	6.18	7.47			
1c	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>66.71</u>	<u>6.63</u>	<u>12.22</u>	143–145	84	8
		66.84	6.79	12.31			
1d	C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₃ S	<u>67.21</u>	<u>7.40</u>	<u>8.84</u>	281–283	77	2
		67.33	7.32	8.72			
1e	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	<u>63.33</u>	<u>5.72</u>	<u>10.66</u>	223–225	80	10
		63.46	5.83	10.57			
1f	C ₂₁ H ₂₂ BrN ₃ O ₃ S	<u>52.82</u>	<u>4.76</u>	<u>8.90</u>	241–243	82	10
		52.95	4.65	8.82			
1g	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	<u>55.03</u>	<u>5.88</u>	<u>16.16</u>	190–192	75	0
		55.16	5.79	16.08			
1h	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	<u>56.44</u>	<u>6.27</u>	<u>15.34</u>	226–228	76	0
		56.34	6.12	15.46			

* Угнетение роста (%) *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 в концентрации 6.25 мкг/мл.

Спектры ЯМР ^1H (200 МГц) амидов 1

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)										
	4-OH (1H, с)	CONH (1H, с)	NCH ₂ (2H, м)	8-CH ₂ (2H, м)	H-5 (1H, д. д.) ($J=16.2$, $J=4.3$)	H-7 + H-5 (2H, м)	H-6 + NCH ₂ CH ₂ (3H, м)	H-7 (1H, м)	6-CH ₃ (3H, д)	CH ₃ в N-Pr (3H, т)	R
1a	15.20	12.86	3.92	2.78	2.61 ($J=16.2$, $J=4.3$)	1.90	1.62	1.36	1.01 ($J=6.4$)	0.90 ($J=7.3$)	7.62 (1H, д. т., $J=11.2$ и $J=2.2$, H-2'); 7.43 (1H, д., $J=8.2$, H-6'); 7.32 (1H, т. д., $J=8.2$ и $J=1.7$, H-5'); 6.95 (1H, т. т., $J=8.6$ и $J=2.1$, H-4')
1b	15.18	12.86	3.93	2.80	2.63 ($J=16.6$, $J=4.5$)	1.92	1.63	1.37	1.02 ($J=6.4$)	0.91 ($J=7.3$)	7.85 (1H, с, H-2'); 7.45 (1H, д. т., $J=8.2$ и $J=1.6$, H-6'); 7.37 (1H, т., $J=7.9$, H-5'); 7.18 (1H, д. т., $J=7.7$ и $J=1.6$, H-4')
1c	15.18	12.80	3.94	2.81	2.63 ($J=16.4$, $J=4.7$)	1.92	1.63	1.38	1.02 ($J=6.4$)	0.91 ($J=7.3$)	8.78 (1H, д., $J=2.6$, H-2'); 8.34 (1H, д. д., $J=4.7$ и $J=1.4$, H-4'); 8.08 (1H, д. т., $J=8.3$ и $J=1.7$, H-6'); 7.39 (1H, т., $J=6.4$, H-5')

1d	14.25	13.74	3.94	2.82	2.63 ($J = 16.3$, $J = 4.1$)	1.93	1.63	1.37	1.01 ($J = 6.2$)	0.91 ($J = 7.3$)	6.79 (1H, с, H-5'); 2.01 (3H, с, γ -H адамантана); 1.83 (6H, с, δ -H адамантана); 1.72 (6H, с, β -H адамантана)
1e	14.00	13.96	3.90	2.78	2.58 ($J = 16.4$, $J = 4.2$)	1.83	1.60	1.28	0.97 ($J = 6.3$)	0.91 ($J = 7.3$)	7.95 (1H, д, $J = 7.6$, H-7'); 7.73 (1H, д, $J = 7.6$, H-4'); 7.43 (1H, т. д, $J = 7.3$ и $J = 1.4$, H-6'); 7.30 (1H, т. д, $J = 7.8$ и $J = 1.0$, H-5')
1f	14.09	13.88	3.95	2.82	2.61 ($J = 16.3$, $J = 4.4$)	1.90	1.65	1.35	1.02 ($J = 6.4$)	0.93 ($J = 7.3$)	8.23 (1H, д, $J = 2.0$, H-7'); 7.69 (1H, д, $J = 8.5$, H-4'); 7.56 (1H, д, д, $J = 8.6$ и $J = 1.8$, H-5')
1g	14.20	13.85	3.96	2.83	2.63 ($J = 16.4$, $J = 4.2$)	1.92	1.64	1.38	1.02 ($J = 6.3$)	0.92 ($J = 7.4$)	9.25 (1H, с, H-5')
1h	14.01	13.87	3.94	2.83	2.58 ($J = 16.3$, $J = 4.6$)	1.89	1.62	1.35	1.00 ($J = 6.4$)	0.92 ($J = 7.3$)	2.66 (3H, с, CH ₃)



Строение молекулы амида **1d** с нумерацией атомов. Пунктиром показаны внутримолекулярные водородные связи

Т а б л и ц а 3

Длины связей (*l*) в структуре амида **1d**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
S(1)–C(11)	1.706(3)	C(3A)–C(4A)	1.536(4)	C(17)–C(18)	1.528(3)
S(1)–C(13)	1.709(3)	C(4A)–C(5)	1.490(4)	C(18)–C(23)	1.529(3)
O(1)–C(9)	1.256(3)	C(4A)–C(27A)	1.541(4)	C(18)–C(19)	1.536(3)
O(2)–C(7)	1.334(3)	C(5)–C(6)	1.510(3)	C(20)–C(21)	1.534(3)
O(3)–C(10)	1.239(3)	C(6)–C(7)	1.413(3)	C(21)–C(23)	1.528(3)
N(1)–C(9)	1.368(3)	C(7)–C(8)	1.394(3)	C(21)–C(22)	1.531(3)
N(1)–C(1)	1.394(3)	C(8)–C(9)	1.424(3)	C(15A)–C(16A)	1.530(2)
N(1)–C(24)	1.486(3)	C(8)–C(10)	1.468(3)	C(16A)–C(22A)	1.531(3)
N(2)–C(10)	1.363(3)	C(12)–C(13)	1.343(4)	C(16A)–C(17A)	1.535(3)
N(2)–C(11)	1.397(3)	C(12)–C(14)	1.527(3)	C(17A)–C(18A)	1.534(3)
N(3)–C(11)	1.311(3)	C(14)–C(19)	1.523(2)	C(18A)–C(23A)	1.532(3)
N(3)–C(12)	1.400(3)	C(14)–C(20)	1.527(2)	C(18A)–C(19A)	1.535(2)
C(1)–C(6)	1.351(3)	C(14)–C(15)	1.534(2)	C(20A)–C(21A)	1.534(2)
C(1)–C(2)	1.521(3)	C(14)–C(19A)	1.536(2)	C(21A)–C(22A)	1.532(3)
C(2)–C(3A)	1.480(4)	C(14)–C(20A)	1.538(2)	C(21A)–C(23A)	1.534(3)
C(2)–C(3)	1.505(3)	C(14)–C(15A)	1.538(2)	C(24)–C(25)	1.533(4)
C(3)–C(4)	1.532(4)	C(15)–C(16)	1.533(3)	C(25)–C(26)	1.527(4)
C(4)–C(5)	1.487(3)	C(16)–C(22)	1.529(3)		
C(4)–C(27)	1.541(3)	C(16)–C(17)	1.531(3)		

Валентные углы (ω) в структуре амида 1d

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C ₍₁₁₎ -S ₍₁₎ -C ₍₁₃₎	87.6(1)	C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎ -C ₍₁₅₎	108.5(2)
C ₍₉₎ -N ₍₁₎ -C ₍₁₎	122.9(2)	C ₍₂₀₎ -C ₍₁₄₎ -C ₍₁₅₎	109.5(2)
C ₍₉₎ -N ₍₁₎ -C ₍₂₄₎	116.1(2)	C ₍₁₉₎ -C ₍₁₄₎ -C _(19A)	22.3(2)
C ₍₁₎ -N ₍₁₎ -C ₍₂₄₎	121.0(2)	C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎ -C _(19A)	109.8(2)
C ₍₁₀₎ -N ₍₂₎ -C ₍₁₁₎	124.7(2)	C ₍₂₀₎ -C ₍₁₄₎ -C _(19A)	129.4(2)
C ₍₁₁₎ -N ₍₃₎ -C ₍₁₂₎	108.8(2)	C ₍₁₅₎ -C ₍₁₄₎ -C _(19A)	90.1(2)
C ₍₆₎ -C ₍₁₎ -N ₍₁₎	120.2(2)	C ₍₁₉₎ -C ₍₁₄₎ -C _(20A)	87.7(2)
C ₍₆₎ -C ₍₁₎ -C ₍₂₎	120.4(2)	C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎ -C _(20A)	108.1(2)
N ₍₁₎ -C ₍₁₎ -C ₍₂₎	119.4(2)	C ₍₂₀₎ -C ₍₁₄₎ -C _(20A)	25.0(2)
C _(3A) -C ₍₂₎ -C ₍₃₎	29.6(3)	C ₍₁₅₎ -C ₍₁₄₎ -C _(20A)	129.4(2)
C _(3A) -C ₍₂₎ -C ₍₁₎	115.1(2)	C _(19A) -C ₍₁₄₎ -C _(20A)	108.8(2)
C ₍₃₎ -C ₍₂₎ -C ₍₁₎	112.8(2)	C ₍₁₉₎ -C ₍₁₄₎ -C _(15A)	124.9(2)
C ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₄₎	110.7(2)	C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎ -C _(15A)	111.8(2)
C ₍₅₎ -C ₍₄₎ -C ₍₃₎	110.2(2)	C ₍₂₀₎ -C ₍₁₄₎ -C _(15A)	87.2(2)
C ₍₅₎ -C ₍₄₎ -C ₍₂₇₎	110.2(2)	C ₍₁₅₎ -C ₍₁₄₎ -C _(15A)	23.0(2)
C ₍₃₎ -C ₍₄₎ -C ₍₂₇₎	108.4(3)	C _(19A) -C ₍₁₄₎ -C _(15A)	109.1(2)
C ₍₂₎ -C _(3A) -C _(4A)	111.1(3)	C _(20A) -C ₍₁₄₎ -C _(15A)	109.2(2)
C ₍₅₎ -C _(4A) -C _(3A)	110.8(3)	C ₍₁₄₎ -C ₍₁₅₎ -C ₍₁₆₎	108.9(2)
C ₍₅₎ -C _(4A) -C _(27A)	110.2(4)	C ₍₂₂₎ -C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎	109.6(2)
C _(3A) -C _(4A) -C _(27A)	108.0(3)	C ₍₂₂₎ -C ₍₁₆₎ -C ₍₁₅₎	109.3(2)
C ₍₄₎ -C ₍₅₎ -C _(4A)	27.3(3)	C ₍₁₇₎ -C ₍₁₆₎ -C ₍₁₅₎	109.5(2)
C ₍₄₎ -C ₍₅₎ -C ₍₆₎	114.9(2)	C ₍₁₈₎ -C ₍₁₇₎ -C ₍₁₆₎	109.8(2)
C _(4A) -C ₍₅₎ -C ₍₆₎	112.6(2)	C ₍₁₇₎ -C ₍₁₈₎ -C ₍₂₃₎	109.7(2)
C ₍₁₎ -C ₍₆₎ -C ₍₇₎	118.4(2)	C ₍₁₇₎ -C ₍₁₈₎ -C ₍₁₉₎	109.0(2)
C ₍₁₎ -C ₍₆₎ -C ₍₅₎	123.0(2)	C ₍₂₃₎ -C ₍₁₈₎ -C ₍₁₉₎	109.1(2)
C ₍₇₎ -C ₍₆₎ -C ₍₅₎	118.6(2)	C ₍₁₄₎ -C ₍₁₉₎ -C ₍₁₈₎	109.3(2)
O ₍₂₎ -C ₍₇₎ -C ₍₈₎	120.8(2)	C ₍₁₄₎ -C ₍₂₀₎ -C ₍₂₁₎	109.0(2)
O ₍₂₎ -C ₍₇₎ -C ₍₆₎	116.8(2)	C ₍₂₃₎ -C ₍₂₁₎ -C ₍₂₂₎	109.8(2)
C ₍₈₎ -C ₍₇₎ -C ₍₆₎	122.4(3)	C ₍₂₃₎ -C ₍₂₁₎ -C ₍₂₀₎	109.4(2)
C ₍₇₎ -C ₍₈₎ -C ₍₉₎	117.8(2)	C ₍₂₂₎ -C ₍₂₁₎ -C ₍₂₀₎	109.0(2)
C ₍₇₎ -C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎	118.7(2)	C ₍₁₆₎ -C ₍₂₂₎ -C ₍₂₁₎	109.6(2)
C ₍₉₎ -C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎	123.4(2)	C ₍₂₁₎ -C ₍₂₃₎ -C ₍₁₈₎	109.9(2)
O ₍₁₎ -C ₍₉₎ -N ₍₁₎	118.5(2)	C _(16A) -C _(15A) -C ₍₁₄₎	109.7(2)
O ₍₁₎ -C ₍₉₎ -C ₍₈₎	123.2(2)	C _(15A) -C _(16A) -C _(22A)	109.8(2)
N ₍₁₎ -C ₍₉₎ -C ₍₈₎	118.3(2)	C _(15A) -C _(16A) -C _(17A)	109.7(2)
O ₍₃₎ -C ₍₁₀₎ -N ₍₂₎	121.7(2)	C _(22A) -C _(16A) -C _(17A)	109.2(2)
O ₍₃₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₈₎	122.5(2)	C _(18A) -C _(17A) -C _(16A)	109.3(2)
N ₍₂₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₈₎	115.8(3)	C _(23A) -C _(18A) -C _(19A)	109.5(2)
N ₍₃₎ -C ₍₁₁₎ -N ₍₂₎	118.7(2)	C _(23A) -C _(18A) -C _(17A)	109.7(2)
N ₍₃₎ -C ₍₁₁₎ -S ₍₁₎	117.1(2)	C _(19A) -C _(18A) -C _(17A)	109.3(2)
N ₍₂₎ -C ₍₁₁₎ -S ₍₁₎	124.2(2)	C _(18A) -C _(19A) -C ₍₁₄₎	110.0(2)
C ₍₁₃₎ -C ₍₁₂₎ -N ₍₃₎	113.8(2)	C _(21A) -C _(20A) -C ₍₁₄₎	109.9(2)
C ₍₁₃₎ -C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎	129.2(2)	C _(22A) -C _(21A) -C _(23A)	109.6(2)
N ₍₃₎ -C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎	116.9(2)	C _(22A) -C _(21A) -C _(20A)	109.6(2)
C ₍₁₂₎ -C ₍₁₃₎ -S ₍₁₎	112.6(2)	C _(23A) -C _(21A) -C _(20A)	109.3(2)
C ₍₁₉₎ -C ₍₁₄₎ -C ₍₁₂₎	111.4(2)	C _(16A) -C _(22A) -C _(21A)	109.4(2)
C ₍₁₉₎ -C ₍₁₄₎ -C ₍₂₀₎	110.5(2)	C _(18A) -C _(23A) -C _(21A)	109.3(2)
C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎ -C ₍₂₀₎	107.2(2)	N ₍₁₎ -C ₍₂₄₎ -C ₍₂₅₎	109.8(2)
C ₍₁₉₎ -C ₍₁₄₎ -C ₍₁₅₎	109.6(2)	C ₍₂₆₎ -C ₍₂₅₎ -C ₍₂₄₎	110.2(2)

Как и в структуре **8**, у амида **1d** наблюдается образование внутримолекулярных водородных связей $N_{(2)}-H...O_{(1)}$ ($H...O$ 1.88 Å, $N-H...O$ 139°, $N_{(2)}...O_{(1)}$ 2.60 Å) и $O_{(2)}-H...O_{(3)}$ ($H...O$ 1.78 Å, $O-H...O$ 147°, $O_{(2)}...O_{(3)}$ 2.51 Å), приводящее к заметному удлинению связей $C_{(9)}=O_{(1)}$ и $C_{(10)}=O_{(3)}$ и укорочению связи $C_{(7)}-O_{(2)}$ (табл. 3), для которых средние значения равны, соответственно, 1.210 и 1.362 Å [5]. В то же время, межмолекулярные водородные связи (в отличие от соединения **8**) не обнаружены. Как и у амида **8**, в молекуле 6-метилированного производного **1d** существует укороченный внутримолекулярный контакт $O_{(3)}...S_{(1)}$ 2.78 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 3.09 Å [6]), приводящий к увеличению валентного угла $C_{(11)}-N_{(2)}-C_{(10)}$ до 124.7°.

У 6-метилзамещенного хинолона **1d** наблюдается разупорядочение не только тетрагидроцикла циклогексенового фрагмента (как у соединения **8**), но еще и адамантанового заместителя. Из нескольких разупорядоченных конформаций циклогексенового кольца, найденных для двух базисных молекул в структуре **8**, в соединении **1d** наблюдается только одна – асимметричное *полукресло*. Отклонения атомов $C_{(3)}$, $C_{(4)}$, $C_{(3A)}$ и $C_{(4A)}$ от средней плоскости атомов $C_{(1)}$, $C_{(2)}$, $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$ равны +0.47, -0.27, -0.29 и +0.43 Å соответственно. При этом две конформации циклогексенового фрагмента в амиде **1d** имеют различную заселенность, равную 0.73 для атомов $C_{(3)}$, $C_{(4)}$ и $C_{(27)}$ и 0.27 для атомов $C_{(3A)}$, $C_{(4A)}$ и $C_{(27A)}$.

Адамантановый фрагмент разупорядочен по двум положениям, различающимся углом поворота вокруг связи $C_{(12)}-C_{(14)}$. Заселенность конформеров составляет 0.56 для атомов $C_{(15A)}-C_{(22A)}$ и 0.44 для атомов $C_{(15)}-C_{(22)}$. Первый из разупорядоченных фрагментов расположен так, что одна из связей C–C находится в плоскости тиазольного кольца, а второй повернут относительно него (торсионные углы $C_{(13)}-C_{(12)}-C_{(14)}-C_{(15A)}$ и $C_{(13)}-C_{(12)}-C_{(14)}-C_{(15)}$ равны 2.8(4) и -21.4(4)° соответственно).

В обеих исследованных молекулах соединений **1d** и **8** можно выделить два планарных с точностью 0.02 Å фрагмента. Первый из них включает 1,2-дигидропиридиновое кольцо и атомы $O_{(1)}$, $O_{(2)}$, $O_{(3)}$, $C_{(10)}$, во второй входят тиазольный цикл и атомы $N_{(2)}$, $C_{(14)}$. У амида **1d** угол между этими фрагментами несколько меньше и составляет 8.8°.

При изучении противотуберкулезных свойств N-R-амидов 4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты [3] отмечалось, что восстановление бензольной части хинолона, как правило, приводит к заметному спаду активности по сравнению с негидрированными аналогами. В случае же амидов **1a–h** (табл. 1) можно утверждать, что метильная группа в положении 6 таких соединений практически полностью дезактивирует молекулу.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц). Спектр ЯМР 1H COSY амида **1b** зарегистрирован на спектрометре Varian Mercury-400 (400 МГц). Во всех случаях растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. В работе использован коммерческий 4-метилциклогексанон фирмы Fluka.

Этиловый эфир 5-метил-2-оксоциклогексанкарбоновой кислоты (4). К раствору этилата натрия [из 2.3 г (0.1 моль) металлического натрия и 50 мл абсолютного спирта] при энергичном перемешивании прибавляют 14.6 г (0.1 моль) диэтилоксалата, а затем 11.2 г (0.1 моль) 4-метилциклогексанона. Перемешивание прекращают, реакционную массу оставляют при комнатной температуре. Через 5 ч прибавляют 200 мл холодной воды и подкисляют разбавленной H_2SO_4 до pH 3. Выделившийся β -кетощавелевый эфир **3** экстрагируют CH_2Cl_2 (3 \times 50 мл). Органические вытяжки объединяют, растворитель отгоняют. Остаток нагревают на металлической бане в колбе с дефлегматором под давлением ~ 15 мм рт. ст., постепенно доводя температуру бани до 170 $^{\circ}C$ и поддерживая эту температуру до тех пор, пока не прекратится выделение CO . По окончании реакции (через 2 ч – 2 ч 30 мин) реакционную массу перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 78–80 $^{\circ}C$ (8 мм рт. ст.). Получают 14.9 г (81%) эфира **4**.

Этиловый эфир 5-метил-2-пропиламиноциклогекс-1-енкарбоновой кислоты (5). Смесь 18.4 г (0.1 моль) соединения **4** и 12.4 мл (0.15 моль) пропиламина перемешивают 5 ч при 45 $^{\circ}C$, после чего оставляют при комнатной температуре на 8–10 ч. Выделившуюся воду с избытком пропиламина удаляют в вакууме. Остаток (технический енамин **5**) используют в дальнейшем синтезе без дополнительной очистки.

Этиловый эфир 4-гидрокси-6-метил-2-оксо-1-пропил-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (7). Неочищенный енамин **5**, полученный из 0.1 моль эфира **4** по описанной выше методике, растворяют в 100 мл CH_2Cl_2 , прибавляют 15.4 мл (0.11 моль) триэтиламина, а затем при охлаждении и перемешивании добавляют по каплям 16.56 г (0.11 моль) этоксималонилхлорида и оставляют при комнатной температуре на 4–5 ч. Затем реакционную смесь разбавляют водой, органический слой отделяют, сушат безводным $CaCl_2$. Растворитель отгоняют (в конце в вакууме). К остатку (диэфир **6**) прибавляют раствор этилата натрия [из 3.45 г (0.15 моль) металлического натрия и 150 мл абсолютного спирта], кипятят 30 мин ~ 0 $^{\circ}C$, после чего нагревание прекращают и оставляют на 7–8 ч при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь водой и подкисляют разбавленной (1:1) HCl до pH 4.5–5.0. Выделившийся эфир **7** экстрагируют CH_2Cl_2 (3 \times 100 мл). Растворитель отгоняют (в конце в вакууме). Получают 25.2 г (86%) эфира **7** в виде светло-желтой смолообразной массы, используемой в синтезе амидов **1a–h** без дополнительной очистки.

N-R-Амиды 4-гидрокси-6-метил-2-оксо-1-пропил-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты 1a–h (общая методика). Смесь 2.93 г (0.01 моль) этилового эфира **7**, 0.01 моль соответствующего анилина или гетариламина и 1 мл ДМФА перемешивают и выдерживают 3 мин при 160–170 $^{\circ}C$. Охлаждают, прибавляют 20 мл спирта, тщательно перемешивают и фильтруют. Полученный амид **1** промывают на воронке спиртом, сушат. Кристаллизуют из ДМФА.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы амида **1d**, выращенные из ДМФА, моноклинные, при 20 $^{\circ}C$ $a = 12.306(2)$, $b = 14.516(3)$, $c = 14.516(3)$ \AA , $\beta = 112.767(14)^{\circ}$, $V = 2455.2(8)$ \AA^3 , $M_r = 481.64$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/c$, $d_{\text{выч}} = 1.303$ г/см^3 , $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.166$ мм^{-1} , $F(000) = 1032$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 4515 отражений (4340 независимых, $R_{\text{int}} = 0.086$) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC (MoK α , графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 50^{\circ}$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELX97 [7]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездника" с $U_{\text{iso}} = 1.2 \times U_{\text{eq}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным. Разупорядоченные фрагменты уточнялись с наложением ограничений на длины связей C–C и валентные углы. Общее число геометрических ограничений составило 618. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.0892$ по 4340 отражениям ($R_1 = 0.064$ по 1704 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.905$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент № CCDC 283260). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 3, 4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Українець, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Слободзян, *ХГС*, 75 (2007).
2. Г. И. Жунгиету, В. Г. Граник, *Основные принципы конструирования лекарств*, Издательско-полиграфический комплекс Государственного университета Молдовы, Кишинев, 2000.
3. И. В. Українець, Е. В. Колесник, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, А. В. Туров, *ХГС*, 874 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 765 (2006)].
4. H. Gunther, *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts, and Applications in Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, 1995.
5. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Struct. Correl.*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, 741 p.
6. Ю. В. Зефирова, П. М. Зоркий, *Успехи химии*, **58**, 713 (1989).
7. G. M. Sheldrick, *SHELX97. PC Version. A System of Computer Programs for the Crystal Structure Solution and Refinement*, Rev. 2 (1998).

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

Поступило 27.06.2005

^aКиївський національний університет
ім. Тараса Шевченка, Київ 01033, Україна
e-mail: nmrlab@univ.kiev.ua