

И. В. Украинец*, Е. В. Моспанова^а, А. А. Давиденко^б, С. В. Шишкина^в

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

180*. СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЛКИЛАМИДОВ 1-АЛЛИЛ-4-ГИДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ- 2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Осуществлён целенаправленный синтез серии алкиламидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, представляющих интерес для биологических испытаний в качестве потенциальных анальгетиков. Установлено, что в присутствии эквивалента молекулярного брома указанные соединения подвергаются галогенциклизации в соответствующие алкиламиды 2-бромметил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты. Однако при избытке брома реакция проходит несколько иначе и заканчивается формированием комплексов дитрибромидов (4-алкилкарбамоил-2-бромметил-5-гидрокси-7,8-диметокси-1,2-дигидрооксазоло[3,2-*a*]хино- линия) с бромом. По результатам фармакологического скрининга среди полученных веществ обнаружены соединения с высокой анальгетической активностью.

Ключевые слова: 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды, анальгетическая активность, амидирование, бромирование, галогенциклизация, РСА.

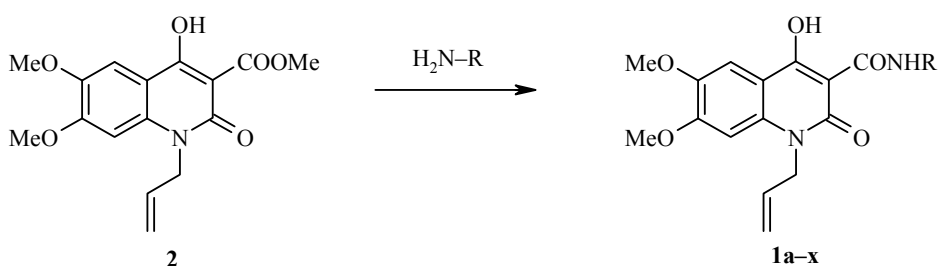
Проблема создания мощных и одновременно безопасных лекарственных препаратов, способных эффективно купировать боли различного происхождения, не теряет своей актуальности на протяжении всей истории человечества. При изучении биологической активности гидрохлоридов (диалкиламино)алкиламидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты было замечено, что в зависимости от строения амидной части молекулы эти соединения могут либо проявлять свойства антагонистов опиоидных рецепторов, либо оказывать совершенно противоположный эффект, значительно продлевая обезболивающее действие наркотических анальгетиков [2]. Это наблюдение и послужило предпосылкой к проведению более широких исследований по целенаправленному изысканию в ряду производных 4-гидроксихинолонов-2 веществ с новым для этого класса соединений видом фармакологического воздействия на живой организм, а именно потенциальных анальгетиков.

В первой публикации, посвященной этой проблематике, были изучены 4-*R*-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты [3]. Следующий

* Сообщение 179 см. [1].

этап – их амидированные производные и, в частности, рассматриваемые в настоящем сообщении алкиламида 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **1a–x**.

Синтез объектов исследования осуществлён амидированием метилового эфира **2** соответствующими алкиламинами по известным методикам, выбор которых определяется физическими свойствами используемых аминов и их пространственным строением [4]. Все полученные таким образом алкиламида **1a–x** представляют собой не растворимые в воде кристаллические вещества без цвета, запаха и вкуса (табл. 1). Их строение подтверждено спектрами ЯМР ^1H , отнесение сигналов в которых трудностей не вызывает (табл. 2).



1 a R = Me, **b** R = Et, **c** R = All, **d** R = Pr, **e** R = *i*-Pr, **f** R = Bu, **g** R = *i*-Bu, **h** R = *s*-Bu, **i** R = C₅H₁₁, **j** R = *i*-C₅H₁₁, **k** R = C₆H₁₃, **l** R = C₇H₁₅, **m** R = C₈H₁₇, **n** R = C₉H₁₉, **o** R = C₁₀H₂₁, **p** R = C₁₂H₂₅, **q** R = -(CH₂)₂OH, **r** R = -(CH₂)₃OH, **s** R = -(CH₂)₃OMe, **t** R = -(CH₂)₃OPr-*i*, **u** R = *cyclo*-C₃H₅, **v** R = *cyclo*-C₃H₉, **w** R = *cyclo*-C₆H₁₁, **x** R = *cyclo*-C₇H₁₃

Присутствие N(1)-аллильного заместителя в 4-гидрокси-2-оксохинолиновом ядре амидов **1a–x** предполагает возможность синтеза на их основе соответствующих производных 2-бромметил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты. Проведённые нами ранее на примере изопропиламида **1e** исследования показали, что при взаимодействии с эквимолярным количеством молекулярного брома эти соединения действительно очень легко подвергаются галогенциклизации в оксазоло[3,2-*a*]хинолины **3** [5]. Вместе с тем, специфика строения алкиламидов **1a–x**, заведомо делающая невозможным бромирование бензольной части хинолонового ядра и амидного фрагмента, позволяет выяснить ещё один интересный аспект протекания реакции бромциклизации 1-N-аллилхинолонов-2 – их поведение при обработке избытком брома.

Эксперимент проведён нами с тем же изопропиламидом **1e**. При этом установлено, что после прибавления к его раствору в ледяной уксусной кислоте пятикратного избытка брома практически сразу же образуется оранжевый кристаллический продукт, явно отличающийся по свойствам от бесцветного изопропиламида 2-бромметил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты (**3**). В то же время, спектры ЯМР ^1H обоих образцов оказались удивительно схожими.

Т а б л и ц а 1

Характеристики алкиламидов 1а–х*

Со- еди- нение	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (EtOH)	Выход, %	Анальгети- ческая- активность**
		С	Н	N			
1a	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅	<u>60.49</u>	<u>5.81</u>	<u>8.92</u>	190–192	97	32.2
		60.37	5.70	8.80			
1b	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅	<u>61.53</u>	<u>6.18</u>	<u>8.35</u>	169–171	95	24.0
		61.44	6.07	8.43			
1c	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₅	<u>62.65</u>	<u>5.76</u>	<u>8.20</u>	162–164	94	31.7
		62.78	5.85	8.13			
1d	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅	<u>62.31</u>	<u>6.33</u>	<u>7.96</u>	157–159	91	9.7
		62.42	6.40	8.09			
1e	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅	<u>62.34</u>	<u>6.35</u>	<u>8.00</u>	168–170	82	11.5
		62.42	6.40	8.09			
1f	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₅	<u>63.43</u>	<u>6.83</u>	<u>7.85</u>	151–153	90	11.4
		63.32	6.71	7.77			
1g	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₅	<u>63.41</u>	<u>6.80</u>	<u>7.84</u>	156–158	93	27.9
		63.32	6.71	7.77			
1h	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₅	<u>63.26</u>	<u>6.62</u>	<u>7.68</u>	160–162	83	26.0
		63.32	6.71	7.77			
1i	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₅	<u>64.25</u>	<u>7.13</u>	<u>7.59</u>	147–149	89	26.3
		64.16	7.00	7.48			
1j	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₅	<u>64.27</u>	<u>7.11</u>	<u>7.60</u>	155–157	90	28.7
		64.16	7.00	7.48			
1k	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₅	<u>65.04</u>	<u>7.19</u>	<u>7.14</u>	126–128	87	2.2
		64.93	7.27	7.21			
1l	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₅	<u>65.52</u>	<u>7.37</u>	<u>7.08</u>	113–115	90	20.0
		65.65	7.51	6.96			
1m	C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₅	<u>66.22</u>	<u>7.83</u>	<u>6.85</u>	102–104	85	20.0
		66.32	7.74	6.73			
1n	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₅	<u>67.07</u>	<u>8.05</u>	<u>6.44</u>	90–92	88	5.6
		66.95	7.96	6.51			
1o	C ₂₅ H ₃₆ N ₂ O ₅	<u>67.43</u>	<u>8.02</u>	<u>6.41</u>	85–87	90	7.8
		67.54	8.16	6.30			
1p	C ₂₇ H ₄₀ N ₂ O ₅	<u>68.53</u>	<u>8.40</u>	<u>5.84</u>	81–83	92	21.8
		68.62	8.53	5.93			
1q	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₆	<u>58.72</u>	<u>5.86</u>	<u>8.15</u>	197–199	94	60.7
		58.61	5.79	8.04			
1r	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₆	<u>59.54</u>	<u>6.03</u>	<u>7.84</u>	164–166	91	31.0
		59.66	6.12	7.73			
1s	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₆	<u>60.76</u>	<u>6.55</u>	<u>7.53</u>	143–145	89	15.6
		60.63	6.43	7.44			
1t	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₆	<u>62.47</u>	<u>7.11</u>	<u>7.02</u>	105–107	87	26.9
		62.36	6.98	6.93			
1u	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₅	<u>62.66</u>	<u>5.74</u>	<u>8.05</u>	167–169	84	14.8
		62.78	5.85	8.13			
1v	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₅	<u>64.42</u>	<u>6.39</u>	<u>7.44</u>	174–176	85	11.4
		64.50	6.50	7.52			
1w	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₅	<u>65.38</u>	<u>6.87</u>	<u>7.31</u>	188–190	85	31.7
		65.27	6.78	7.25			
1x	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₅	<u>66.10</u>	<u>7.13</u>	<u>7.10</u>	171–173	81	30.2
		65.98	7.05	6.99			

* Анальгетическая активность Диклофенака 34.1, Кеторолака 46.4.

** Повышение порога болевой чувствительности, %.

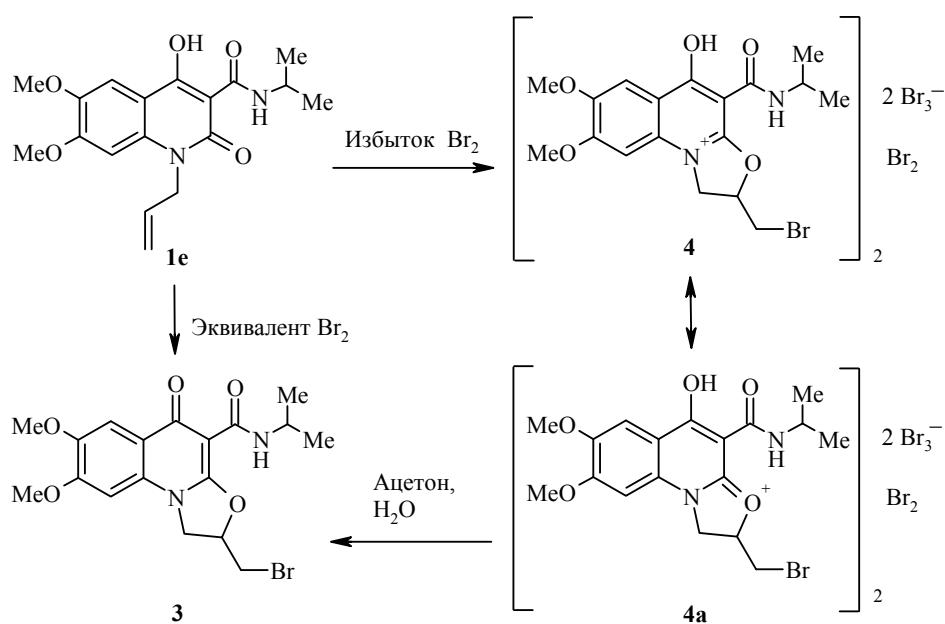
Спектры ЯМР ¹N алкиламидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидроинолин-3-карбоновой кислоты 1a-x

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)									
	ОН (1H, с)	NH (1H)	Н аром.		1-N-аллильный фрагмент			2OCH ₃ (3H, с), (3H, с)	R	
			Н-5 (1H, с), Н-8 (1H, с)	СН (1H, м)	СН=СН- <i>cis</i> (1H, д)	СН=СН- <i>trans</i> (1H, д)	NCH ₂ (2H, д)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1a	17.43	10.16 (к, J = 4.9)	7.39, 6.90	5.92	5.13 (J = 10.5)	5.03 (J = 17.3)	4.94 (J = 4.6)	3.89, 3.82	2.88 (3H, д, J = 4.9, CH ₃)	
1b	17.49	10.29 (т, J = 5.6)	7.38, 6.90	5.92	5.15 (J = 10.4)	5.03 (J = 17.5)	4.93 (J = 4.5)	3.89, 3.82	3.36 (2H, кв, J = 6.9, NCH ₂); 1.15 (3H, т, J = 7.1, CH ₃)	
1c	17.11	10.42 (т, J = 5.8)	7.40, 6.91	5.93	См. R	См. R	4.94 (J = 4.7)	3.90, 3.83	5.30-5.00 (4H, м, 2 CH=CH ₂); 4.00 (2H, т, J = 5.4, NHCH ₂)	
1d	17.44	10.34 (т, J = 5.6)	7.37, 6.89	5.91	5.15 (J = 10.6)	5.04 (J = 17.3)	4.93 (J = 4.5)	3.89, 3.82	3.29 (2H, к, J = 6.6, NCH ₂); 1.55 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.91 (3H, т, J = 7.5, CH ₃)	
1e	17.43	10.27 (д, J = 7.4)	7.36, 6.88	5.91	5.14 (J = 10.6)	5.04 (J = 17.4)	4.92 (J = 4.4)	3.89, 3.82	4.08 (1H, м, CH); 1.20 (6H, д, J = 6.8, 2CH ₃)	
1f	17.43	10.33 (т, J = 5.7)	7.38, 6.90	5.91	5.15 (J = 10.6)	5.03 (J = 17.2)	4.93 (J = 4.4)	3.89, 3.82	3.35 (2H, к, J = 6.9, NCH ₂); 1.53 (2H, кв, J = 7.1, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.34 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.90 (3H, т, J = 7.2, CH ₃)	
1g	17.40	10.42 (т, J = 5.8)	7.37, 6.89	5.92	5.15 (J = 10.5)	5.03 (J = 17.4)	4.94 (J = 4.4)	3.89, 3.82	3.19 (2H, т, J = 6.3, NCH ₂); 1.83 (1H, м, CH); 0.91 (6H, д, J = 6.7, 2CH ₃)	
1h	17.37	10.28 (д, J = 7.4)	7.41, 6.92	5.93	5.16 (J = 10.6)	5.07 (J = 17.6)	4.94 (J = 4.2)	3.90, 3.83	3.97 (1H, м, CH); 1.56 (2H, кв, J = 7.1, СН ₂ СН ₃); 1.18 (3H, д, J = 6.5, NCHСН ₃); 0.90 (3H, т, J = 7.4, СН ₂ СН ₃)	

1i	17.43	10.33 (т, J = 5.8)	7.37, 6.89	5.91	5.15 (J = 10.6)	5.03 (J = 17.6)	4.93 (J = 4.2)	3.89, 3.82	3.35 (2H, κ, J = 6.4, NCH ₂); 1.54 (2H, κB, J = 6.4, NCH ₂ CH ₂); 1.29 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.86 (3H, τ, J = 6.5, CH ₃)
1j	17.39	10.31 (т, J = 5.5)	7.36, 6.89	5.90	5.14 (J = 10.5)	5.02 (J = 17.4)	4.93 (J = 4.2)	3.88, 3.82	3.36 (2H, κ, J = 6.7, NCH ₂); 1.61 (1H, м, CH); 1.43 (2H, κ, J = 6.8, NCH ₂ CH ₂); 0.90 (6H, π, J = 6.7, 2CH ₃)
1k	17.44	10.31 (т, J = 5.6)	7.34, 6.87	5.91	5.14 (J = 10.5)	5.03 (J = 17.5)	4.92 (J = 4.3)	3.88, 3.81	3.35 (2H, κ, J = 5.8, NCH ₂); 1.53 (2H, κB, J = 6.0, NCH ₂ CH ₂); 1.27 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0.84 (3H, τ, J = 6.5, CH ₃)
1l	17.45	10.32 (т, J = 5.8)	7.36, 6.88	5.91	5.14 (J = 10.6)	5.03 (J = 17.5)	4.93 (J = 4.2)	3.88, 3.81	3.31 (2H, κ, J = 6.4, NCH ₂); 1.52 (2H, κB, J = 6.4, NCH ₂ CH ₂); 1.26 (8H, м, (CH ₂) ₄ CH ₃); 0.83 (3H, τ, J = 6.5, CH ₃)
1m	17.44	10.33 (т, J = 5.6)	7.39, 6.91	5.92	5.15 (J = 10.4)	5.03 (J = 17.2)	4.94 (J = 4.3)	3.89, 3.82	3.38 (2H, κ, J = 6.3, NCH ₂); 1.53 (2H, κB, J = 6.4, NCH ₂ CH ₂); 1.25 (10H, м, (CH ₂) ₅ CH ₃); 0.83 (3H, τ, J = 6.6, CH ₃)
1n	17.42	10.32 (т, J = 5.7)	7.36, 6.88	5.90	5.14 (J = 10.6)	5.03 (J = 17.5)	4.92 (J = 4.1)	3.88, 3.81	3.31 (2H, κ, J = 6.4, NCH ₂); 1.52 (2H, κB, J = 6.5, NCH ₂ CH ₂); 1.24 (12H, м, (CH ₂) ₆ CH ₃); 0.82 (3H, τ, J = 6.5, CH ₃)
1o	17.39	10.31 (т, J = 5.7)	7.36, 6.88	5.92	5.14 (J = 10.6)	5.04 (J = 17.5)	4.93 (J = 4.1)	3.88, 3.81	3.35 (2H, κ, J = 6.4, NCH ₂); 1.51 (2H, κB, J = 6.5, NCH ₂ CH ₂); 1.21 (14H, м, (CH ₂) ₇ CH ₃); 0.80 (3H, τ, J = 6.6, CH ₃)
1p	17.43	10.32 (т, J = 5.6)	7.36, 6.89	5.91	5.15 (J = 10.6)	5.03 (J = 17.7)	4.93 (J = 4.0)	3.88, 3.81	3.37 (2H, κ, J = 6.3, NCH ₂); 1.53 (2H, κB, J = 6.5, NCH ₂ CH ₂); 1.20 (18H, м, (CH ₂) ₈ CH ₃); 0.81 (3H, τ, J = 6.5, CH ₃)

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1q	17.37	10.41 (т, J = 5.4)	7.41, 6.91	5.93	5.16 (J = 10.3)	5.06 (J = 17.2)	4.94 (J = 4.4)	3.90, 3.83	4.80 (1H, т, J = 4.8, OH); 3.56 (2H, к, J = 5.7, NCH ₂); 3.42 (2H, к, J = 5.7, NCH ₂ CH ₂)
1r	17.40	10.30 (т, J = 5.3)	7.39, 6.90	5.92	5.15 (J = 10.4)	5.04 (J = 17.5)	4.93 (J = 4.4)	3.89, 3.82	4.45 (1H, т, J = 4.6, OH); 3.44 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ O); 1.69 (2H, кв, J = 6.5, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ O)
1s	17.38	10.32 (т, J = 5.5)	7.40, 6.91	5.91	5.15 (J = 10.5)	5.03 (J = 17.4)	4.93 (J = 4.3)	3.88, 3.81	3.39 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ O); 3.25 (3H, с, OCH ₃); 1.77 (2H, кв, J = 6.5, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ O)
1t	17.42	10.31 (т, J = 5.6)	7.41, 6.91	5.92	5.14 (J = 10.5)	5.03 (J = 17.5)	4.94 (J = 4.2)	3.89, 3.81,	3.51 (1H, м, CH); 3.41 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ O); 1.74 (2H, кв, J = 6.5, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ O); 1.08 (6H, д, J = 6.1, 2CH ₃)
1u	17.03	10.29 (д, J = 4.9)	7.39, 6.90	5.90	5.14 (J = 10.5)	5.01 (J = 17.4)	4.92 (J = 4.4)	3.89, 3.82	2.90 (1H, м, CH); 0.78 (2H, м, CH ₂ циклопропана); 0.60 (2H, м, CH ₂ циклопропана)
1v	17.33	10.37 (д, J = 6.6)	7.39, 6.89	5.91	5.16 (J = 10.6)	5.05 (J = 17.7)	4.91 (J = 4.5)	3.89, 3.83	4.24 (1H, м, CH); 2.02–1.43 (8H, м, (CH ₂) ₄ циклопентана)
1w	17.40	10.39 (д, J = 7.6)	7.37, 6.90	5.91	5.15 (J = 10.6)	5.03 (J = 17.4)	4.93 (J = 4.1)	3.88, 3.82	3.79 (1H, м, CH); 1.94–1.18 (10H, м, (CH ₂) ₅ циклогексана)
1x	17.41	10.44 (д, J = 7.8)	7.39, 6.91	5.91	5.15 (J = 10.6)	5.04 (J = 17.8)	4.94 (J = 4.0)	3.89, 3.82	4.02 (1H, м, CH); 1.95–1.44 (12H, м, (CH ₂) ₆ циклогептана)

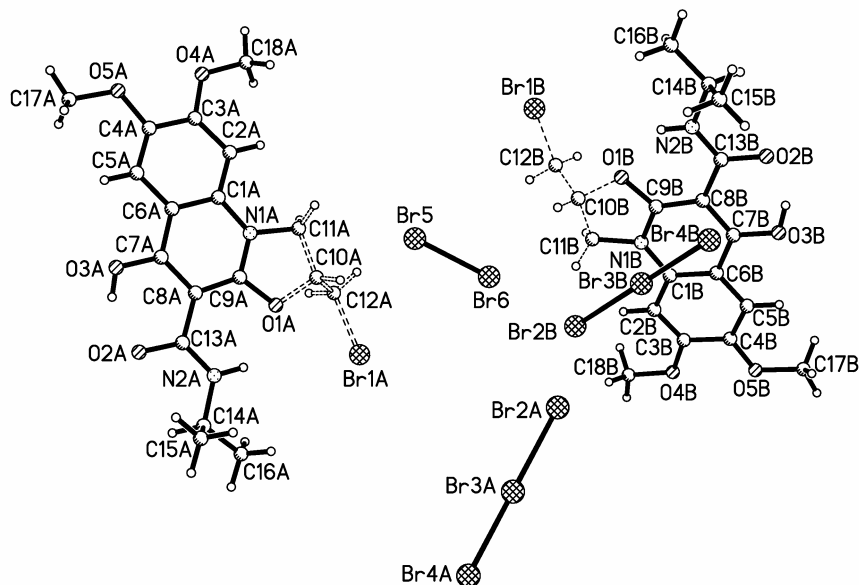


Наиболее существенное различие между ними – сдвиг в сильное поле и уширение сигнала протона группы NH. Следовательно, факт замыкания оксазольного цикла можно считать подтверждённым. К сожалению, из-за плохой растворимости образовавшегося вещества никакой другой полезной информации с помощью спектроскопии ЯМР получить не удалось.

Однозначное решение возникшей структурной задачи найдено нами в результате проведённого РСА, показавшего, что исследуемый продукт является дитрибромидом ди(2-бромметил-5-гидрокси-7,8-диметокси-4-изопропилкарбамоил-1,2-дигидрооксазоло[3,2-*a*]хинолиния) (**4**). В независимой части элементарной ячейки этого соединения находятся две молекулы **A** и **B**, различающиеся некоторыми геометрическими параметрами и несущие положительный заряд, два аниона Br_3^- и нейтральная молекула брома, разупорядоченная по четырём положениям с заселённостью конформеров 70:15:14:1% (см. рисунок, табл. 3 и 4).

Хинолиновые ядра с атомами O(1), C(11), O(3) и C(13) в обеих молекулах лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å, несмотря на наличие укороченного внутримолекулярного контакта H(2)···C(11) 2.67 в **A** и 2.65 Å в **B** (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 Å [6]). Длины связей N(1)–C(9) 1.33(1) в **A**, 1.34(1) в **B** и O(1)–C(9) 1.34(1) в **A**, 1.33(1) Å в **B** несколько укорочены по сравнению с их средними значениями 1.355 и 1.370 Å [7], вследствие чего строение органического катиона можно представить как резонансный гибрид двух канонических структур **4** и **4a**.

Удлинение связей C(7)–C(8) до 1.41(1) в **A** и 1.40(1) Å в **B** с одновременным укорочением связей C(8)–C(9) до 1.39(1) Å в **A** и **B** по сравнению с их средними значениями 1.340 и 1.455 Å позволяет предположить делокализацию электронной плотности в этом фрагменте вследствие сильных конъюгационных взаимодействий между π -донорной гидроксильной группой и π -акцепторным положительно заряженным фрагментом N(1)–C(9)–O(1). Пятичленный гетероцикл в молекулах **A** и **B** разупорядочен по



Два конформера (**A** и **B**) органического катиона дитрибромида дихинолиния **4** с сольватными молекулами брома и триброманионов с нумерацией атомов. Показаны наиболее заселенные части разупорядоченных фрагментов

двум конформациям конверт с заселённостью 69:31 в **A** и 66:34 % в **B**. Отклонения атома C(10) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляет 0.23 и -0.47 Å в молекуле **A** и 0.23 и -0.43 Å в молекуле **B**.

Заместитель при атоме C(8) практически копланарен плоскости хинолинового фрагмента (торсионный угол C(7)–C(8)–C(13)–O(2) $6(1)^\circ$ в **A** и **B**). Такая конформация заместителя, очевидно, стабилизирована внутримолекулярными водородными связями N(2)–H(2)···O(1) (H···O 2.09 Å, N–H···O 135° в **A** и H···O 2.11 Å, N–H···O 134° в **B**), O(3)–H(3)···O(2) (H···O 1.72 Å, O–H···O 146° в **A** и H···O 1.71 Å, O–H···O 146° в **B**). Изопропильная группа находится в *ap*-конформации относительно связи C(13)–C(8) (торсионный угол C(14)–N(2)–C(13)–C(8) $177.7(8)^\circ$ в **A**, $177.5(8)^\circ$ в **B**) и развернута относительно связи C(13)–N(2) (торсионный угол C(13)–N(2)–C(14)–H(14) 39° в **A** и 41° в **B**). Заместитель при атоме C(10) во всех конформерах занимает экваториальное положение (торсионный угол C(9)–O(1)–C(10)–C(12) составляет $-127(1)^\circ$ в **A**, $159(2)^\circ$ в **B**, $-127(1)^\circ$ в **C** и $159(3)^\circ$ в **D**), а атом брома имеет *sc*-ориентацию относительно связи O(1)–C(10) (торсионный угол O(1)–C(10)–C(12)–Br(1) равен $-71(1)^\circ$, $-70(1)^\circ$ в **A**, $59(3)^\circ$, $64(4)^\circ$ в **B**). Метоксигруппы при атомах C(3) и C(4) практически копланарны плоскости ароматического цикла (торсионные углы C(18)–O(4)–C(3)–C(2) $6(2)^\circ$ в **A**, $2(2)^\circ$ в **B** и C(17)–O(5)–C(4)–C(5) $-2(1)^\circ$ в **A**, $-1(1)^\circ$ в **B**), несмотря на заметное отталкивание между метильными группами и атомами бензольного кольца [укороченные внутримолекулярные контакты H(2)···C(18) 2.52 в **A** и 2.55 Å в **B** (2.87 Å), H(2)···H(18A) 2.27 в **A** (2.34), H(18A)···C(2) 2.70 в **A** и 2.76 Å в **B** (2.87 Å), H(18C)···C(2) 2.80 в **A** и 2.81 Å в **B** (2.87 Å), H(5)···C(17) 2.49 в **A** и

2.52 Å в **B** (2.87 Å), Н(5)···Н(17А) 2.29 Å в **A** и **B** (2.34 Å), Н(5)···Н(17С) 2.27 Å в **A** (2.34 Å), Н(17А)···С(5) 2.74 в **A** и 2.75 Å в **B** (2.87 Å), Н(17С)···С(5) 2.70 в **A** и 2.76 Å в **B** (2.87 Å)].

Т а б л и ц а 3

Длины связей (*l*) в структуре дитрибромида дихинолина 4

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
Br(5)–Br(6)	2.362(4)	Br(5A)–Br(6A)	2.399(9)
Br(5B)–Br(6B)	1.85(2)	Br(6B)–Br(6C)	1.5(2)
Br(2A)–Br(3A)	2.589(2)	Br(3A)–Br(4A)	2.490(2)
Br(1A)–C(12C)	1.79(3)	Br(1A)–C(12A)	2.00(2)
N(1A)–C(9A)	1.33(1)	N(1A)–C(1A)	1.38(1)
N(1A)–C(11A)	1.49(1)	N(2A)–C(13A)	1.30(1)
N(2A)–C(14A)	1.46(1)	O(1A)–C(9A)	1.34(1)
O(1A)–C(10C)	1.442(5)	O(1A)–C(10A)	1.445(5)
O(2A)–C(13A)	1.26(1)	O(3A)–C(7A)	1.32(1)
O(4A)–C(3A)	1.35(1)	O(4A)–C(18A)	1.44(1)
O(5A)–C(4A)	1.38(1)	O(5A)–C(17A)	1.41(1)
C(1A)–C(2A)	1.39(1)	C(1A)–C(6A)	1.42(1)
C(2A)–C(3A)	1.40(2)	C(3A)–C(4A)	1.39(2)
C(4A)–C(5A)	1.36(1)	C(5A)–C(6A)	1.41(1)
C(6A)–C(7A)	1.43(1)	C(7A)–C(8A)	1.41(1)
C(8A)–C(9A)	1.39(1)	C(8A)–C(13A)	1.47(1)
C(10A)–C(12A)	1.538(5)	C(10A)–C(11A)	1.540(5)
C(10C)–C(12C)	1.539(5)	C(10C)–C(11A)	1.540(5)
C(14A)–C(16A)	1.51(1)	C(14A)–C(15A)	1.55(1)
Br(2B)–Br(3B)	2.596(2)	Br(3B)–Br(4B)	2.491(2)
Br(1B)–C(12D)	1.77(5)	Br(1B)–C(12B)	2.03(2)
N(1B)–C(9B)	1.34(1)	N(1B)–C(1B)	1.37(1)
N(1B)–C(11B)	1.47(1)	N(2B)–C(13B)	1.31(1)
N(2B)–C(14B)	1.47(1)	O(1B)–C(9B)	1.33(1)
O(1B)–C(10D)	1.442(5)	O(1B)–C(10B)	1.442(5)
O(2B)–C(13B)	1.27(1)	O(3B)–C(7B)	1.31(1)
O(4B)–C(3B)	1.35(1)	O(4B)–C(18B)	1.44(1)
O(5B)–C(4B)	1.37(1)	O(5B)–C(17B)	1.43(1)
C(1B)–C(2B)	1.39(1)	C(1B)–C(6B)	1.40(1)
C(2B)–C(3B)	1.38(2)	C(3B)–C(4B)	1.42(2)
C(4B)–C(5B)	1.36(1)	C(5B)–C(6B)	1.42(1)
C(6B)–C(7B)	1.43(1)	C(7B)–C(8B)	1.40(1)
C(8B)–C(9B)	1.39(1)	C(8B)–C(13B)	1.48(1)
C(10B)–C(12B)	1.538(5)	C(10B)–C(11B)	1.540(5)
C(10D)–C(12D)	1.539(5)	C(10D)–C(11B)	1.541(5)
C(14B)–C(16B)	1.51(1)	C(14B)–C(15B)	1.52(1)

Валентные углы (ω) в структуре дитрибромида дихинолиния 4

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
Br(4A)–Br(3A)–Br(2A)	179.04(7)	Br(4B)–Br(3B)–Br(2B)	179.07(7)
C(9A)–N(1A)–C(1A)	122.9(9)	C(9B)–N(1B)–C(1B)	122.4(9)
C(9A)–N(1A)–C(11A)	111.3(8)	C(9B)–N(1B)–C(11B)	111.1(8)
C(1A)–N(1A)–C(11A)	125.8(8)	C(1B)–N(1B)–C(11B)	126.5(8)
C(13A)–N(2A)–C(14A)	123.3(9)	C(13B)–N(2B)–C(14B)	123.5(8)
C(9A)–O(1A)–C(10C)	106(1)	C(9B)–O(1B)–C(10D)	107(1)
C(9A)–O(1A)–C(10A)	109.3(7)	C(9B)–O(1B)–C(10B)	109.7(8)
C(3A)–O(4A)–C(18A)	118.8(9)	C(3B)–O(4B)–C(18B)	118.9(9)
C(4A)–O(5A)–C(17A)	117.3(8)	C(4B)–O(5B)–C(17B)	117.8(8)
N(1A)–C(1A)–C(2A)	121.7(9)	N(1B)–C(1B)–C(2B)	121.3(9)
N(1A)–C(1A)–C(6A)	117.4(9)	N(1B)–C(1B)–C(6B)	118.3(9)
C(2A)–C(1A)–C(6A)	120.8(9)	C(2B)–C(1B)–C(6B)	120(1)
C(1A)–C(2A)–C(3A)	118.1(9)	C(3B)–C(2B)–C(1B)	119(1)
O(4A)–C(3A)–C(4A)	115(1)	O(4B)–C(3B)–C(2B)	125(1)
O(4A)–C(3A)–C(2A)	123.4(9)	O(4B)–C(3B)–C(4B)	114(1)
C(4A)–C(3A)–C(2A)	121.4(9)	C(2B)–C(3B)–C(4B)	120.6(9)
C(5A)–C(4A)–O(5A)	124(1)	C(5B)–C(4B)–O(5B)	125(1)
C(5A)–C(4A)–C(3A)	121(1)	C(5B)–C(4B)–C(3B)	120(1)
O(5A)–C(4A)–C(3A)	114.8(9)	O(5B)–C(4B)–C(3B)	114.9(9)
C(4A)–C(5A)–C(6A)	119(1)	C(4B)–C(5B)–C(6B)	119(1)
C(5A)–C(6A)–C(1A)	119.4(9)	C(5B)–C(6B)–C(1B)	119.9(9)
C(5A)–C(6A)–C(7A)	121.9(9)	C(5B)–C(6B)–C(7B)	121.1(9)
C(1A)–C(6A)–C(7A)	118.6(9)	C(1B)–C(6B)–C(7B)	119.0(9)
O(3A)–C(7A)–C(8A)	120.8(9)	O(3B)–C(7B)–C(8B)	119.8(9)
O(3A)–C(7A)–C(6A)	117.2(9)	O(3B)–C(7B)–C(6B)	118.9(9)
C(8A)–C(7A)–C(6A)	122.0(9)	C(8B)–C(7B)–C(6B)	121.3(9)
C(9A)–C(8A)–C(7A)	114.8(9)	C(9B)–C(8B)–C(7B)	115.8(9)
C(9A)–C(8A)–C(13A)	125.1(9)	C(9B)–C(8B)–C(13B)	123.9(9)
C(7A)–C(8A)–C(13A)	120.0(9)	C(7B)–C(8B)–C(13B)	120.3(9)
N(1A)–C(9A)–O(1A)	111.6(8)	N(1B)–C(9B)–O(1B)	111.3(9)
N(1A)–C(9A)–C(8A)	124(1)	N(1B)–C(9B)–C(8B)	123.2(9)
O(1A)–C(9A)–C(8A)	124.1(9)	O(1B)–C(9B)–C(8B)	125.4(9)
O(1A)–C(10A)–C(12A)	105(1)	O(1B)–C(10B)–C(12B)	107(1)
O(1A)–C(10A)–C(11A)	105.2(7)	O(1B)–C(10B)–C(11B)	104.6(8)
C(12A)–C(10A)–C(11A)	106(1)	C(12B)–C(10B)–C(11B)	105(1)
C(10A)–C(12A)–Br(1A)	108.6(8)	C(10B)–C(12B)–Br(1B)	107.9(9)
O(1A)–C(10C)–C(12C)	111(2)	O(1B)–C(10D)–C(12D)	109(2)
O(1A)–C(10C)–C(11A)	105.3(8)	O(1B)–C(10D)–C(11B)	104.5(8)
C(12C)–C(10C)–C(11A)	118(2)	C(12D)–C(10D)–C(11B)	122(3)
C(10C)–C(12C)–Br(1A)	116(2)	C(10D)–C(12D)–Br(1B)	117(3)
N(1A)–C(11A)–C(10C)	97(1)	N(1B)–C(11B)–C(10B)	101.0(8)
N(1A)–C(11A)–C(10A)	100.3(7)	N(1B)–C(11B)–C(10D)	98(1)
O(2A)–C(13A)–N(2A)	121.6(9)	O(2B)–C(13B)–N(2B)	121.0(9)
O(2A)–C(13A)–C(8A)	117.3(9)	O(2B)–C(13B)–C(8B)	117.2(9)
N(2A)–C(13A)–C(8A)	121.1(9)	N(2B)–C(13B)–C(8B)	121.8(9)
N(2A)–C(14A)–C(16A)	109.2(8)	N(2B)–C(14B)–C(16B)	108.3(8)
N(2A)–C(14A)–C(15A)	109.6(8)	N(2B)–C(14B)–C(15B)	110.0(8)
C(16A)–C(14A)–C(15A)	111.3(8)	C(16B)–C(14B)–C(15B)	113.2(8)
Br(6C)–Br(6B)–Br(5B)	141(7)	C(10B)–C(11B)–C(10D)	25(2)

В кристалле дитрибромид дихинолиния **4** образует стопки вдоль кристаллографического направления $[0\ 0\ 1]$ за счёт межмолекулярных водородных связей: C(10A)–H(10A)···Br(5B)' H···Br 2.69 Å, C–H···Br 135°; C(10B)–H(10B)···Br(4A)' (x, 0.5–y, –0.5+z) H···Br 2.83 Å, C–H···Br 139°; C(12C)–H(12C)···Br(5B)' H···Br 2.56 Å, C–H···Br 132°; C(12C)–H(12D)···Br(6)' (x, 0.5–y, –0.5+z) H···Br 2.86 Å, C–H···Br 135°; C(11A)–H(11A)···Br(2A)' (x, 0.5–y, –0.5+z) H···Br 2.77 Å, C–H···Br 135°; C(10D)–H(10D)···Br(6B)' H···Br 2.79 Å, C–H···Br 132°; C(12D)–H(12G)···Br(6B)' H···Br 2.73 Å, C–H···Br 121°.

Кроме того, в исследуемом кристалле обнаружена весьма разветвлённая сеть укороченных межмолекулярных контактов: H(10A)···Br(5)' 3.13 (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 3.23 Å), H(12A)···Br(6)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 3.04, H(12B)···Br(4A)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 3.16, H(12B)···Br(1A)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 2.98, H(12C)···Br(5A)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 3.00, H(12D)···Br(5)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 2.94, H(12D)···Br(5A)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 3.03, H(11A)···Br(2B)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 2.90, H(11B)···Br(3A)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 2.91, H(11B)···Br(4A)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 3.15, H(15A)···Br(4A)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 3.14, H(17D)···Br(3A)' (x, y–1, z–1) 2.93, H(18D)···C(3B)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 2.77 (2.87), H(18F)···Br(2B)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 3.07, H(2BB)···Br(2A)' (x, y, z–1) 2.96, H(10D)···Br(6)' 3.12, H(10D)···Br(5C)' 1.70, H(12E)···Br(5)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 2.98, H(12E)···Br(5C)' 2.68, H(12F)···Br(4B)' (x, y, z–1) 3.16, H(12F)···Br(1B)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 2.97, H(10C)···Br(4B)' (x, y, z–1) 2.90, H(12G)···Br(5C)' 2.02, H(12H)···Br(5)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 2.87, H(12H)···Br(6)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 2.93, H(12H)···Br(5A)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 3.12, H(12H)···Br(6A)' (x, 0.5–y, –0.5+z) 2.87, H(12H)···Br(6B)' 3.07, H(12H)···Br(5C)' 2.27, H(11E)···Br(5C)' 2.89, H(11E)···Br(3B)' (x, y, z–1) 2.94, H(11E)···Br(4B)' (x, y, z–1) 3.17, H(11F)···Br(2A)' (x, y, z–1) 2.96, H(15D)···Br(4B)' 3.18 Å, H(17A)···Br(3B)' (x, 1.5–y, –0.5+z) 2.90, H(18C)···Br(2A)' (x, y, z–1) 3.06, Br(2A)···Br(5)' (x, 0.5–y, 0.5+z) 2.90 (3.94 Å), Br(2A)···Br(5A)' (x, 0.5–y, 0.5+z) 3.28, Br(2A)···Br(5B)' (x, 0.5–y, 0.5+z) 3.38, Br(2A)···Br(5C)' (x, y, 1+z) 3.56, Br(2B)···Br(6)' 2.89, Br(2B)···Br(6A)' 3.30, Br(2B)···Br(6B)' 3.45, Br(2B)···Br(5C)' 2.96 Å. В кристалле анионы Br₃[–] и нейтральные молекулы Br₂ образуют трёхмерную сетку.

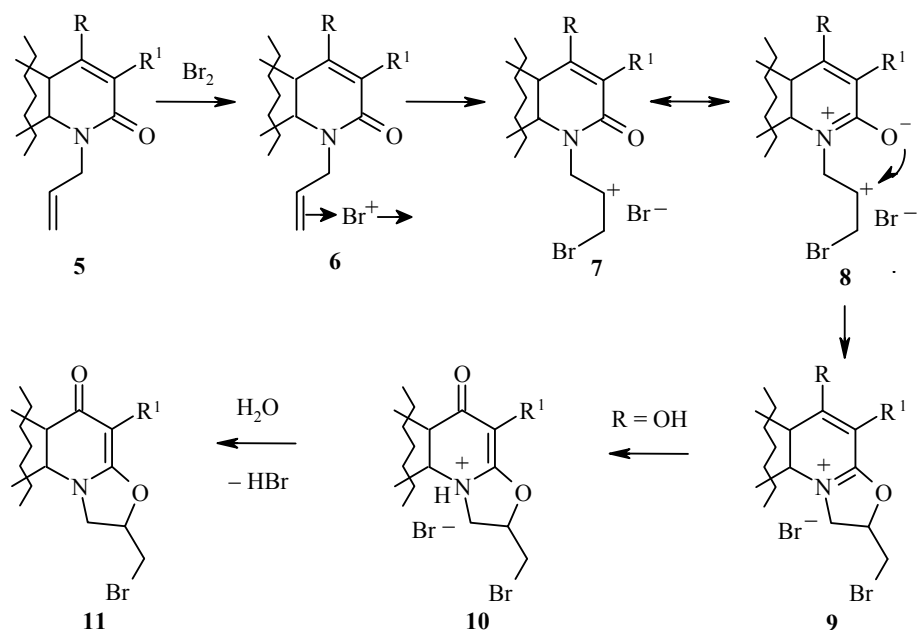
Таким образом, по результатам проведенного РСА выявлены две новые особенности протекания реакции N(1)-аллилзамещённых 4-гидрокси-хинолонов-2 с молекулярным бромом. Первая из них представляет собой способность уже сформировавшихся оксазолохинолинов связывать имеющийся в реакционной смеси свободный бром. Для проявления этого эффекта избыточное количество брома совсем не обязательно, поскольку образование незначительных количеств не растворимых в ледяной уксусной кислоте оранжевых продуктов (очевидно схожих по строению с дитрибромидом дихинолиния **4**) неоднократно наблюдалось нами ранее и при строгом соблюдении эквимольных соотношений реагентов.

Особенно часто это происходит при работе с чистым бромом и, скорее

всего, в таких случаях место имеет всё тот же избыток брома, но только местный. Впрочем, предотвращать данный побочный процесс несложно – для этого достаточно вводить в реакцию не чистый бром, а его разбавленный раствор.

Вторая особенность более интересна. Связана она с необычным 5-гидроксироением образовавшегося вещества и позволяет внести коррективы в трактовку механизма бромциклизации N(1)-аллилхинолонов-2. Поскольку до настоящего времени из 4-гидроксипроизводных получали исключительно 5-оксо-1,2-дигидрооксазоло[3,2-*a*]хинолины, считалось, что гетероциклизация проходит через биполярные 1,4-дигидроформы [8]. Позже, однако, выяснилось, что заведомо не способные к подобной таутомерии 4-метилзамещённые аналоги галогенциклизуются также легко. В результате для таких случаев был предложен отдельный механизм, предполагающий участие в процессе формирования оксазольного ядра уже совершенно иных по строению ароматических биполярных форм [9].

И только неоспоримый факт выделения 5-гидроксиоксазолохинолина **4**, практически идентичного по строению бромиду 2-бромметил-4-карбокис-5-метил-1,2-дигидрооксазоло[3,2-*a*]хинолиния [9], можно рассматривать как первое экспериментальное подтверждение того, что бромциклизация 4-гидрокси- и 4-метилзамещённых N(1)-аллилхинолонов-2 проходит по единому механизму: аллильное производное **5** → π-комплекс **6** → вторичный карбкатион **7** ↔ биполярная ароматическая форма **8** → бромид оксазолохинолиния **9**.



Влияние заместителя в положении 4 исходного хинолина **5** сказывается только лишь на заключительной стадии. Бромиды 5-гидроксиоксазоло-

хинолиния **9** (R = OH) таутомеризуются в, очевидно, более устойчивые 5-оксоформы **10**, которые после разбавления реакционной смеси водой быстро гидролизуются до 5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хинолинов **11**. Дитрибромид дихинолиния **4** в силу специфики своего строения оказался достаточно устойчивым и в 5-гидроксиформе. Тем не менее, после его обработки ацетоном (для связывания избыточного брома) и далее водой получен типичный для бромциклизации 4-гидроксихинолонов продукт – изопропиламид 2-бромметил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты (**3**). 5-Метилзамещённые бромиды оксазолохинолиния **9** (R = Me) к подобной трансформации не способны и после добавления воды остаются неизменными [9].

Анальгетические свойства алкиламидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **1a–x** изучали на беспородных белых крысах-самцах с использованием детально описанной нами ранее [3] стандартной модели раздражения электрическим током слизистой оболочки прямой кишки [10]. Анализ результатов скрининговых испытаний, представленных в табл. 1, убедительно подтверждает правильность выбранного нами направления – в дозе 20 мг/кг все без исключения алкиламиды **1a–x** в той или иной степени проявляют анальгетическое действие. При этом примерно половина изученных образцов практически не уступают в активности Диклофенаку. Но из всей группы следует особо отметить только одно вещество – 2-гидроксиэтил-амид **1q**, который по обезболивающему эффекту значительно превосходит не только диклофенак, но и один из наиболее мощных ненаркотических анальгетиков кеторолак [11, 12].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H алкиламидов **1a–x** записаны на приборе Varian Mercury VX-200 (200 МГц), оксазолохинолинов **3** и **4** – на спектрометре Varian Mercury-400 (400 МГц). Во всех случаях растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Исходный метиловый эфир 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2**) синтезирован по методике работы [2], а его последующее амидирование алкиламинами проведено по методике работы [4].

Изопропиламид 2-бромметил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты (3**)**. Раствор 1.49 г (1 ммоль) дитрибромида дихинолиния **4** в 15 мл ацетона нагревают до кипения, прибавляют 10 мл воды и оставляют на 5–6 ч при температуре ~ 10 °С. Осадок *изо*-пропиламида **3** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 0.61 г (72%). После перекристаллизации из этанола получают бесцветные триклинные кристаллы с т. пл. 269–271 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 10.12 (1H, д, $J = 7.9$, NH); 7.56 (1H, с, H-6); 6.90 (1H, с, H-9); 5.57 (1H, м, CHO); 4.64 (1H, т, $J = 8.0$, NCH); 4.30 (1H, т, $J = 8.0$, NCH); 4.03 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-Br} + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.96 (3H, с, OCH_3); 3.87 (3H, с, OCH_3); 1.19 (6H, д, $J = 7.9$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Смешанная проба с образцом изопропиламида **3**, синтезированным бромциклизацией 1N-аллильного производного **1e** [5], не даёт депрессии температуры

плавления, спектры ЯМР ^1H этих соединений идентичны.

Дитрибромид ди(2-бромметил-5-гидрокси-7,8-диметокси-4-изопропилкарбамоил-1,2-дигидрооксазоло[3,2-*a*]хинолиния) (комплекс с бромом) (4). К раствору 3.46 г (10 ммоль) изопропиламида 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1e**) в 50 мл ледяной уксусной кислоты при интенсивном перемешивании прибавляют раствор 2.6 мл (50 ммоль) брома в 10 мл того же растворителя. Выделившийся оранжевый осадок соединения **4** отфильтровывают, промывают ледяной уксусной кислотой, сушат. Выход 6.49 г (87%). Т. пл. 128–130 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 8.85 (1H, уш. с, NH); 7.56 (1H, с, H-6); 7.13 (1H, с, H-9); 5.77 (1H, м, CHO); 4.87 (1H, т, *J* = 10.0, NCH); 4.58 (1H, т, *J* = 10.0, NCH); 4.16 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.08 (2H, т. д, *J* = 8.8 и *J* = 4.0, CH_2Br); 4.04 (3H, с, OCH_3); 3.93 (3H, с, OCH_3); 1.27 (6H, д, *J* = 8.0, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). Найдено, %: С 28.74; Н 2.72; N 3.60. $(\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_5)^+ \cdot (\text{Br}^-)_2 \cdot \text{Br}_2$. Вычислено, %: С 28.98; Н 2.97; N 3.76.

Рентгеноструктурное исследование дитрибромида дихинолиния 4. Кристаллы моноклинные (AcOH), при -173 °С: $a = 31.882(3)$, $b = 18.831(2)$, $c = 7.897(1)$ Å, $\beta = 90.14(1)^\circ$, $V = 4741.1(8)$ Å³, $M_r = 745.93$, $Z = 8$, пространственная группа $P2_1/c$, $d_{\text{выч}} = 2.090$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 8.508$ мм⁻¹, $F(000) = 2872$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 31538 отражений (8345 независимых, $R_{\text{int}} = 0.065$) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$). Поглощение учтено аналитически ($T_{\text{min}} = 0.154$, $T_{\text{max}} = 0.778$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ *SHELXTL* [13]. При уточнении структуры налагались ограничения на длины связей в разупорядоченном фрагменте молекулы катиона O–C_{sp3} 1.44 Å и C_{sp3}–C_{sp3} 1.54 Å. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездника" с $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$ неводородного атома, связанного с данным атомом водорода ($n = 1.5$ для метильных групп и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.146$ по 8061 отражению ($R_1 = 0.085$ по 6673 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.166$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент CCDC 756719. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, А. А. Давиденко, А. А. Ткач, О. В. Горохова, *XГС*, 1173 (2010).
2. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, А. А. Давиденко, А. К. Ярош, *XГС*, 560 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 445 (2010)].
3. И. В. Украинец, А. А. Давиденко, Е. В. Моспанова, Л. В. Сидоренко, Е. Н. Свечникова, *XГС*, 706 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 559 (2010)].
4. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Е. В. Моспанова, *XГС*, 1015 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 856 (2007)].
5. S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, N. L. Bereznyakova, A. A. Davidenko, *Acta Crystallogr.*, **E64**, o1031 (2008).
6. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
7. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2,

- р. 741.
8. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, А. В. Туров, ХГС, 736 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 617 (2007)].
 9. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, А. В. Туров, ХГС, 1496 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1269 (2007)].
 10. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, ППП Типография "Наука", Москва, 2000, с. 41.
 11. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА Новая волна, издатель Умеренков, Москва, 2009, с. 162.
 12. A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances. Synthesis, Patents, Applications, Multimedia Viewer*, Version 2.00, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001.
 13. 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 01.07.2009

^aИнститут химических технологий
Восточно-украинского национального университета
им. Владимира Даля, Рубежное 93003, Украина
e-mail: mosrapov@rune.lg.ua

^bВинницкий национальный медицинский университет
им. Н. И. Пирогова, Винница 21018, Украина
e-mail: almusel@mail.ru

^вНТК "Институт монокристаллов"
НАН Украины, Харьков 61001, Украина
e-mail: sveta@xray.isc.kharkov.com
