

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

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

166*. СИНТЕЗ, ИЗОМЕРИЯ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-АРИЛАМИНОМЕТИЛЕНХИНОЛИН-2,4-(1Н,3Н)-ДИОНОВ

Конденсация 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегидов, тиогликолевой кислоты (или метилтиогликолата) и анилинов не позволяет синтезировать соответствующие тиазолидинилхинолоны, поскольку образующиеся при этом основания Шиффа существуют исключительно в виде инертных по отношению к тиогликолатам енаминов. Методом спектроскопии ЯМР установлено, что основными компонентами выделенных 3-ариламинометиленихинолин-2,4-(1Н,3Н)-дионов являются *E*-изомеры. Приведены результаты изучения противо- туберкулезных свойств полученных соединений.

Ключевые слова: анилины, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегиды, енамины, основания Шиффа, изомерия, противотуберкулезная активность, таутомерия.

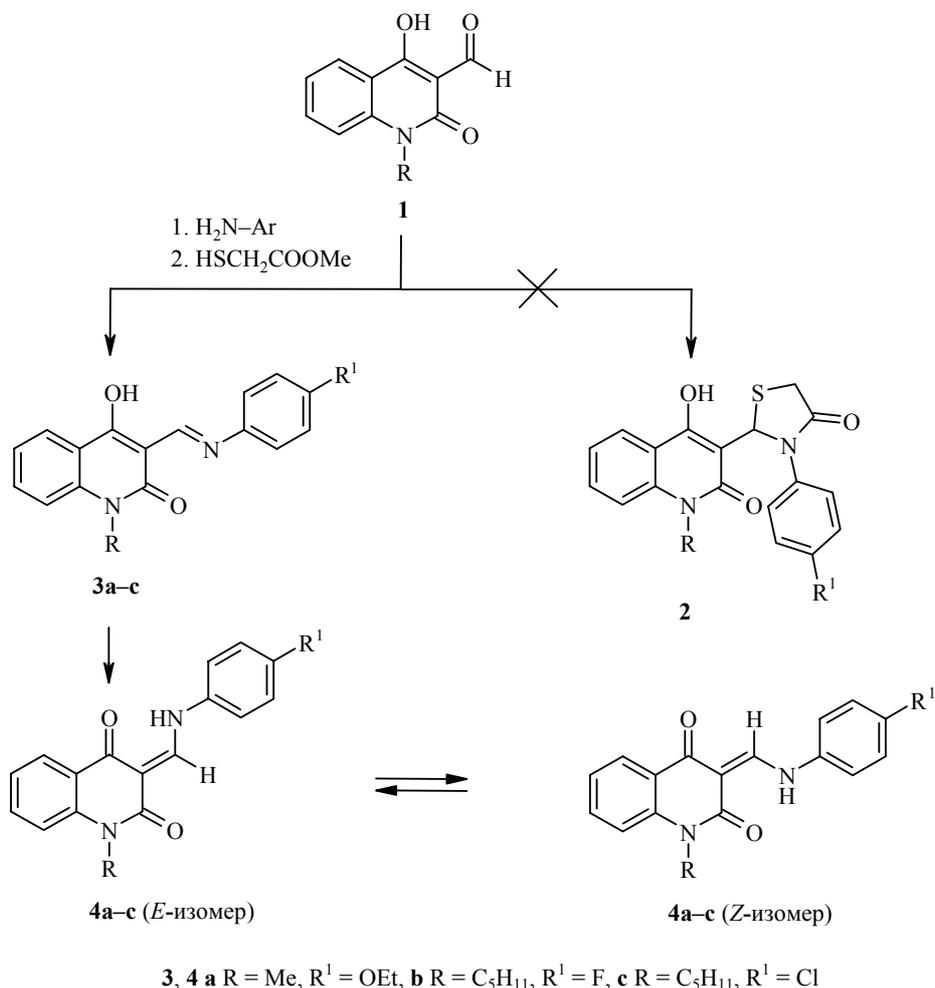
Поиск новых биологически активных веществ противотуберкулезного действия за последние 10–15 лет приобрел особую актуальность. Причиной повышенного внимания к данной проблеме стало массовое появление и глобальное распространение штаммов микобактерий туберкулеза, устойчивых к уже имеющимся лекарственным препаратам.

После выделения в чистом виде, установления строения [2], а затем и синтеза [3] актийтиазиковой кислоты – антибиотика, обладающего высоко-специфичной активностью против микобактерий – интерес к тиазолидин-4-онам не угасает. В результате на основе этого гетероцикла были созданы вещества, пригодные для борьбы с возбудителями различных микобактериальных инфекций [4–6], в том числе и туберкулезных [7, 8].

Большим потенциалом антимикобактериальных свойств обладают и 4-гидроксихинолоны-2, поэтому их объединение с тиазолидин-4-онами в одну молекулярную систему представляется достаточно интересным и перспективным.

Получают тиазолидин-4-оны хорошо известной реакцией тиогликолевой кислоты [9] или ее сложных эфиров [10] с основаниями Шиффа. Часто также применяют и более простую в исполнении трехкомпонентную конденсацию альдегида, тиогликолевой кислоты (алкилтиогликолата) и первичного амина [11]. Выходы конечных продуктов колеблются в широких пределах, что вполне объяснимо особенностями строения исходных компонентов. Однако на основе 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегидов **1** соответствующие тиазолидинилхинолоны **2** не удается получить вовсе.

* Сообщение 165 см. [1].



Причиной выявленного эффекта, очевидно, является не совсем обычное строение полученных при этом светло-желтых веществ (табл. 1). Спектры ЯМР ^1H этих соединений (табл. 2) четко подтверждают наличие в их структуре только хинолоновых и *para*-замещенных арильных фрагментов. Кроме того, удвоение некоторых сигналов (в спектрах, зарегистрированных на спектрометре с рабочей частотой 400 МГц, дублируются почти все сигналы) свидетельствует о том, что в растворе ДМСО исследуемые вещества образуют смесь двух изомеров (или таутомеров) в соотношении 2:1 или 3:2. Продуктами реакции альдегидов **1** с анилинами, бесспорно, являются основания Шиффа. Отсюда становится понятным, что мы имеем дело с одним из обычных для соединений с двойной связью углерод–азот типов прототропной таутомерии: азометин–азометинной или же азометин–енаминной $\mathbf{3} \leftrightarrow \mathbf{4}$, причем каждый из таких таутомеров может существовать еще и в виде двух геометрических *Z*- и *E*-изомеров [12].

Т а б л и ц а 1

Характеристики 3-ариламинометиленихинолин-2,4-(1Н,3Н)-дионов 4а-с

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %	Противотуберкулезная активность. Задержка роста <i>M. tuberculosis</i> , %
		С	Н	Н			
4а	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	70.67	5.54	8.77	129–131	91	29
		70.79	5.63	8.69			
4б	C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ O ₂	71.68	6.13	8.09	122–124	82	46
		71.57	6.01	7.95			
4с	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₂ O ₂	68.51	5.88	7.52	117–119	84	20
		68.38	5.74	7.59			

Для выяснения этого вопроса мы провели углубленные исследования одного из синтезированных соединений методом ЯМР. При этом для *пара*-этоксипроизводного были дополнительно измерены спектры на ядрах ¹³С, а также спектры гетероядерной корреляции ¹Н–¹³С через одну (НMQС) и через 2–3 (НМВС) химические связи. Оказалось, что в углеродном спектре также имеется удвоенное количество большинства сигналов (см. экспериментальную часть). Их отнесение для основного компонента изомерной смеси можно сделать на основании спектров гетероядерной корреляции. Координаты кросс-пиков, обнаруженных в двухмерных спектрах НMQС и НМВС для основного компонента исследованного *пара*-этоксипроизводного, приведены в табл. 3.

Т а б л и ц а 2

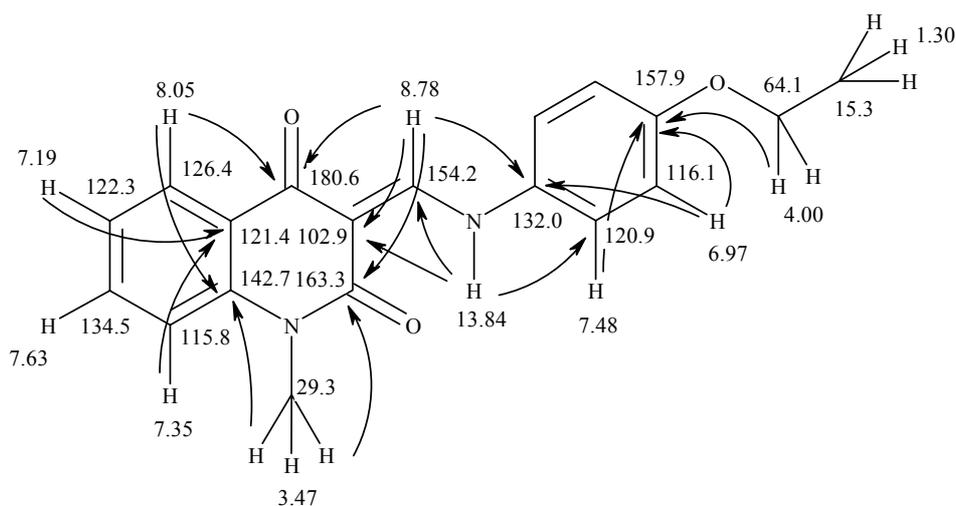
Спектры ЯМР ¹Н енаминов 4а-с

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (200 МГц, ДМСО-d ₆), (J, Гц)
4а	13.85 (0.63Н, д, J = 13.6, NH <i>E</i> -изомера); 12.73 (0.32Н, д, J = 14.0, NH <i>Z</i> -изомера); 8.81 (0.66Н, д, J = 13.6, =CH <i>E</i> -изомера); 8.78 (0.34Н, д, J = 14.0, =CH <i>Z</i> -изомера); 8.06 (1Н, д, J = 8.1, Н-5); 7.64 (1Н, т. д, J = 8.0 и J = 2.3, Н-7); 7.48 (2Н, м, Н-2',6'); 7.36 (1Н, д, J = 8.4, Н-8); 7.19 (1Н, т, J = 7.6, Н-6); 6.96 (2Н, д, J = 8.8, Н-3',5'); 4.03 (2Н, к, J = 7.2, OCH ₂); 3.50 (1Н, с, NCH ₃ <i>Z</i> -изомера); 3.48 (2Н, с, NCH ₃ <i>E</i> -изомера); 1.31 (3Н, т, J = 7.2, OCH ₂ CH ₃)
4б	13.80 (0.59Н, д, J = 13.5, NH <i>E</i> -изомера); 12.72 (0.36Н, д, J = 14.0, NH <i>Z</i> -изомера); 8.86 (0.61Н, д, J = 13.5, =CH <i>E</i> -изомера); 8.81 (0.39Н, д, J = 14.0, =CH <i>Z</i> -изомера); 8.08 (1Н, д. д, J = 8.0 и J = 1.5, Н-5); 7.71–7.59 (3Н, м, Н-7,2',6'); 7.45–7.14 (4Н, м, Н-6,8,3',5'); 4.11 (2Н, т, J = 7.2, NCH ₂); 1.59 (2Н, кв, J = 6.9, NCH ₂ CH ₂); 1.33 (4Н, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.86 (3Н, т, J = 6.7, CH ₃)
4с	13.74 (0.57Н, д, J = 13.4, NH <i>E</i> -изомера); 12.70 (0.38Н, д, J = 13.8, NH <i>Z</i> -изомера); 8.89 (0.6Н, д, J = 13.4, =CH <i>E</i> -изомера); 8.83 (0.4Н, д, J = 13.8, =CH <i>Z</i> -изомера); 8.08 (1Н, д. д, J = 8.1 и J = 1.5, Н-5); 7.71–7.60 (3Н, м, Н-7,2',6'); 7.49 (2Н, д, J = 9.0, Н-3',5'); 7.38 (1Н, д, J = 8.5, Н-8); 7.20 (1Н, т, J = 7.6, Н-6); 4.11 (2Н, т, J = 7.1, NCH ₂); 1.58 (2Н, кв, J = 6.7, NCH ₂ CH ₂); 1.34 (4Н, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.86 (3Н, т, J = 6.6, CH ₃)

**Полный перечень гетероядерных ^1H - ^{13}C корреляций,
найденных для основного компонента енамина 4а**

^1H сигнал, δ , м. д.	Положения кросс-пиков в измерении ^{13}C	
	HMQC	HMBC
13.84	–	154.2; 132.0; 120.9; 102.9
8.78	154.2	180.6; 163.3; 132.0; 121.4; 102.9
8.05	126.4	180.6; 142.7; 134.5
7.63	134.5	142.7; 126.4; 115.8
7.48	120.9	157.9; 132.0; 116.1
7.35	115.8	121.4; 122.3
7.19	122.3	134.5; 126.4; 121.4; 115.8
6.97	116.1	157.9; 132.0
4.00	64.1	157.9; 15.3
3.47	29.3	163.3; 142.7; 115.8
1.30	15.3	64.1

Отнесение сигналов протонированных атомов углерода можно сделать на основании их корреляции с протонными сигналами в спектре HMQC, а отнесение четвертичных атомов углерода – на основании имеющих кросс-пиков в спектре HMBC. Ниже на схеме приведено отнесение сигналов в спектрах на ядрах ^1H и ^{13}C и стрелками показаны важнейшие корреляции HMBC, которые послужили основанием для отнесений углеродных сигналов. Для отнесения протонных сигналов использованы также двухмерные спектры COSY и NOESY.



Для установления природы изомерии в данном соединении наиболее важной является корреляция сигнала протона NH с химическим сдвигом при 13.84 м. д. и сигнала углерода при 120.9 м. д., который отвечает атому C-2' *para*-этоксифенильного заместителя. Наличие данной корреляции свидетельствует о том, что между названными магнитными ядрами имеется не более трех химических связей, что возможно только при локализации активного протона на атоме азота. Интересно, что аналогичная корреляция найдена и для минорного компонента изомерной смеси. В этом компоненте сигнал протона NH наблюдается при 12.72 м. д. В спектре НМВС для него обнаружена корреляция с сигналом углерода при 120.8 м. д., отвечающем атому C-2' данного изомера.

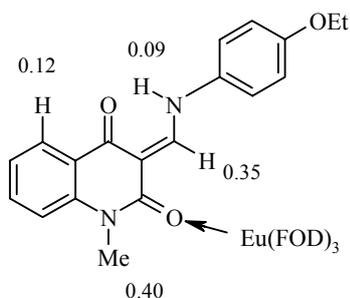
Таким образом, проведенное исследование показывает, что изученный образец представляет собой енамин **4a**, существующий в виде *Z*- и *E*-изомеров относительно экзоциклической двойной связи. Данный вывод подтверждается также измерением спектров ЯМР ^1H при повышенной температуре. Так, например, при нагревании раствора енамина **4a** до 100 °C слияние сигналов изомеров не происходит, а видно лишь их уширение. Это свидетельствует о высоком энергетическом барьере перехода между изомерами, что характерно для *Z*- и *E*-изомеров.

Вместе с тем, весьма интересный и напрашивающийся сам собой вопрос – а какой же именно изомер является основным – остался открытым, поскольку прямых доказательств для ответа на него получить не удалось. Попытка определить КССВ ^1H – ^{13}C для карбонильных атомов углерода и енаминного протона =CH и тем самым ответить на поставленный вопрос тоже успехом не увенчалась, поскольку искомые величины оказались скрыты другими константами. В принципе, подобные структурные задачи можно решать путем сравнения внутримолекулярных водородных связей между протоном группы NH и карбонильными атомами кислорода в том или ином изомере. При этом в более слабом поле должен располагаться сигнал протона, участвующего в образовании более прочной водородной связи. Однако такое доказательство в любом случае не будет прямым.

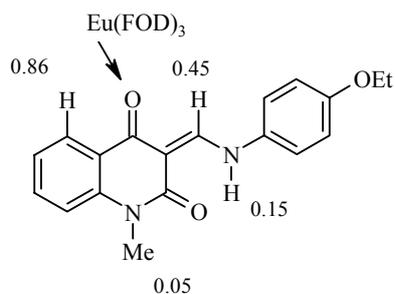
Учитывая это, мы выбрали иной подход к решению поставленной задачи, предопределенный хорошей растворимостью енамина **4a** в хлороформе, а также присутствием в его структуре таких функциональных групп как NH и C=O. Как правило, эти группировки способны эффективно координировать с лантаноидными сдвигающими реагентами (ЛСР), в результате чего в спектрах ЯМР ^1H появляются полезные для структурных отнесений индуцированные сдвиги сигналов. Как показали результаты проведенных нами экспериментов, при добавлении к раствору енамина **4a** в дейтерохлороформе 1,1,1,2,2,3,3-гептафтор-7,7-диметилотандион-4,6-ата европия(III) [Eu(FOD) $_3$] для некоторых сигналов действительно наблюдаются лантаноидные индуцированные сдвиги (ЛИС) в слабое поле. Эти сдвиги определяются как разность между химическими сдвигами соответствующих сигналов образца в присутствии ЛСР и без него.

Ниже на формулах основного и минорного изомеров енамина **4a** найденные значения ЛИС показаны возле соответствующих протонов. Как видно из приведенных данных, у основного компонента изомерной смеси максимальные сдвиги наблюдаются для сигналов групп =CH и NCH $_3$, а у минорного – для сигналов группы =CH и ароматического хинолонового протона H-5. Чем ближе протон расположен к центру координации

молекулы с ЛСР, тем больше оказывается значение ЛИС. По этой причине обнаруженные эффекты лучше всего объясняются при условии, что координация ЛСР происходит по одной из карбонильных групп гетероциклического ядра, которая в данном изомере оказывается пространственно более доступной. Таким образом, наблюдающиеся ЛИС однозначно указывают на то, что основной компонент изомерной смеси енамина **4a** имеет *E*-конфигурацию.



E-**4a** (основной компонент)



Z-**4a** (минорный компонент)

Строение оснований Шиффа, получаемых реакцией 3-ацил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов с *N*-нуклеофилами, неоднократно привлекало внимание исследователей. В результате их описывали как смесь двух таутомеров – азометина **3** и енамина **4** при существенном преобладании последнего [13–16]. Проведенные нами эксперименты показывают несколько иную картину: в растворе ДМСО 3-ариламинометиленихинолин-2,4-(1*H*,3*H*)-дионы существуют в виде *E*- и *Z*-изомеров только енаминной таутомерной формы **4**. Подтверждением такого вывода помимо спектральных исследований служит и тот факт, что данные соединения не вступают в реакцию с метилтиогликолатом. Согласно хорошо изученному механизму образования тиазолидинов [17], первой стадией таких реакций является присоединение эфиров тиогликолевой кислоты по двойной связи *C*–*N* шиффовых оснований с первоначальным возникновением связи *C*–*S*, после чего уже происходит замыкание тиазолидинового кольца. Другими словами, если бы в равновесной смеси присутствовало хотя бы незначительное количество азометина **3**, то реакция с метилтиогликолатом безусловно протекала бы успешно. Енамины **4** с тиогликолатами заведомо реагировать не могут, поскольку в их структуре нет требуемой связи *C*=*N*.

Противотуберкулезная активность енаминов **4a–c** изучена *in vitro* радиометрическим методом [18, 19]. Приведенные в табл. 1 данные показывают, что в концентрации 6.25 мкг/мл исследуемые вещества, к сожалению, малоактивны по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Однако даже в таком небольшом ряду соединений четко прослеживается существенное влияние на биологические свойства енаминов **4a–c** заместителей в анилиновой части молекулы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C енамина **4a**, эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР ^1H COSY, гомоядерному эффекту Оверхаузера NOESY-2D, а также гетероядерные корреляционные спектры НМРС и НМВС зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 для ^1H и 100 МГц для ^{13}C). Все двухмерные эксперименты проводились с градиентной селекцией полезных сигналов. Время смешивания в импульсных последовательностях соответствовало $^1J_{\text{CH}} = 140$ и $^{2-3}J_{\text{CH}} = 8$ Гц. Количество инкрементов в спектрах COSY и НМРС составило 128, а в спектрах НМВС – 400. Время смешивания в эксперименте NOESY-2D составляло 500 мс. Растворитель ДМСО- d_6 или CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Синтез исходных 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегидов **1** осуществлен по описанной ранее методике [1].

1-Метил-3-(4-этоксифениламинометил)хинолин-2,4-(1H,3H)-дион (4a). К раствору 2.03 г (0.01 моль) 1-метил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида (**1a**) в 15 мл сухого ксилола прибавляют 1.37 г (0.01 моль) *пара*-фенетидина, 0.89 мл (0.01 моль) метилтиогликолата и кипятят 20 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют гексаном и оставляют в морозильном шкафу на несколько часов. Выделившийся светло-желтый осадок енамина **4a** отфильтровывают, промывают гексаном, сушат. Выход 2.96 г (92%). Кристаллизуют из смеси 2-пропанол–гексан. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 13.84 (0.65H, д, $J = 13.6$, NH *E*-изомера); 12.72 (0.29H, д, $J = 14.0$, NH *Z*-изомера); 8.78 (0.67H, д, $J = 13.6$, =CH *E*-изомера); 8.74 (0.33H, д, $J = 14.0$, =CH *Z*-изомера); 8.05 (1H, м, H-5); 7.63 (1H, м, H-7); 7.48 (2H, м, H-2',6'); 7.38 (0.33H, д, $J = 8.4$, H-8 *Z*-изомера); 7.35 (0.6H, д, $J = 8.4$, H-8 *E*-изомера); 7.19 (1H, м, H-6); 6.97 (2H, м, H-3',5'); 4.00 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2); 3.49 (1H, с, NCH_3 *Z*-изомера); 3.47 (2H, с, NCH_3 *E*-изомера); 1.30 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.09 (0.68H, д, $J = 11.6$, NH *E*-изомера); 12.90 (0.22H, д, $J = 12.4$, NH *Z*-изомера); 8.96 (0.25H, д, $J = 12.4$, =CH *Z*-изомера); 8.93 (0.75H, д, $J = 11.6$, =CH *E*-изомера); 8.29 (0.25H, д, $J = 8.0$, H-5 *Z*-изомера); 8.21 (0.75H, д, $J = 8.0$, H-5 *E*-изомера); 7.59 (1H, м, H-7); 7.30–7.18 (4H, м, H-6,8,2',6'); 6.93 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 4.03 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2); 3.59 (3H, с, NCH_3); 1.42 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3 + \text{Eu}(\text{FOD})_3$), δ , м. д. (J , Гц): 14.18 (0.49H, д, $J = 10.2$, NH *E*-изомера); 13.05 (0.19H, д, $J = 11.5$, NH *Z*-изомера); 9.41 (0.25H, уш. с, =CH *Z*-изомера); 9.28 (0.75H, уш. с, =CH *E*-изомера); 9.15 (0.25H, уш. с, H-5 *Z*-изомера); 8.33 (0.75H, д, $J = 7.2$, H-5 *E*-изомера); 7.63 (1H, м, H-7); 7.40–7.24 (4H, м, H-6,8,2',6'); 6.93 (2H, д, $J = 8.0$, H-3',5'); 4.05 (2H, к, $J = 6.4$, OCH_2); 3.99 (2H, с, NCH_3 *E*-изомера); 3.64 (1H, с, NCH_3 *Z*-изомера); 1.43 (3H, т, $J = 6.4$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 180.64 (C-4 *E*); 178.34 (C-4 *Z*); 165.32 (C-2 *Z*); 163.31 (C-2 *E*); 157.88 (C-4' *E*); 157.69 (C-4' *Z*); 154.18 (=CHNH *E*); 152.68 (=CHNH *Z*); 142.65 (C-8a *E*); 142.34 (C-8a *Z*); 134.54 (C-7); 132.22 (C-1' *Z*); 132.03 (C-1' *E*); 126.93 (C-5 *Z*); 126.44 (C-5 *E*); 122.52 (C-6 *Z*); 122.27 (C-6 *E*); 122.25 (C-4a *Z*); 121.37 (C-4a *E*); 120.88 (C-2',6' *E*); 120.80 (C-2',6' *Z*); 116.11 (C-3',5' *E*); 116.07 (C-3',5' *Z*); 115.93 (C-8 *Z*); 115.78 (C-8 *E*); 102.91 (C-3 *E*); 102.26 (C-3 *Z*); 64.08 (OCH_2); 29.30 (NCH_3 *E*); 28.61 (NCH_3 *Z*); 15.28 (OCH_2CH_3).

Енамины 4b,c (табл. 1) получают по аналогичной методике. Предварительно выделенный в чистом виде енамин **4a** в кипящем ксилоле также не вступает в реакцию ни с тиогликолевой кислотой, ни с ее метиловым эфиром.

Авторы выражают благодарность Национальному институту аллер-

гии и инфекционных заболеваний США за проведенное в соответствии с программой ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility) изучение противотуберкулезных свойств синтезированных нами соединений (контракт № 01-AI-45246).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Лю Янян, А. А. Ткач, О. В. Горохова, А. В. Туров, *ХГС*, 883 (2009).
2. J. R. Schenck, A. F. De Rose, *Arch. Biochem. Biophys.*, **40**, 263 (1952).
3. R. K. Clark, J. R. Schenck, *Arch. Biochem. Biophys.*, **40**, 270 (1952).
4. D. S. Genghof, O. Van Damme, *J. Bacteriol.*, **95**, 340 (1968).
5. L. Levy, N. M. Ulmann, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **111**, 651 (1975).
6. A. J. Goes, M. C. De Lima, S. L. Galdino, I. R. Pitta, C. Луу-Duc, *J. Pharm. Belg.*, **46**, 236 (1991).
7. S. G. Küçüküzünel, E. E. Oruc, S. Rollas, F. Sahin, A. Ozbek, *Eur. J. Med. Chem.*, **37**, 197 (2002).
8. S. G. Küçüküzünel, A. Kocatepe, E. De Clercq, F. Sahin, M. Güllüce, *Eur. J. Med. Chem.*, **41**, 353 (2006).
9. A. R. Surrey, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2911 (1947).
10. A. R. Surrey, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3105 (1949).
11. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1961, т. 5, с. 544.
12. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1982, т. 3, с. 488.
13. P. Ollinger, O. S. Wolfbeis, H. Junek, *Monatsh. Chem.*, **106**, 963 (1975).
14. W. Fiala, W. Stadlbauer, *J. Prakt. Chem.*, **335**, 128 (1993).
15. P. E. Hansen, S. Bolvig, T. Kappe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1901 (1995).
16. T. Kappe, R. Algner, M. Jöbstl, P. Hohengassner, W. Stadlbauer, *Heterocycl. Commun.*, **1**, 341 (1995).
17. Вейганд-Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, Химия, Москва, 1969, с. 556.
18. L. B. Heifets, in: *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, L. B. Heifets (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991, p. 89.
19. C. B. Inderleid, K. A. Nash, in: *Antibiotics in Laboratory Medicine*, V. Lorian (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, p. 127.

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