

И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, О. В. Горохова

#### 4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

#### 150.\* ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЛКИЛАМИДОВ 4-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Предложен простой и эффективный способ получения алкиламида 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Приводятся результаты изучения диуретической активности синтезированных соединений.

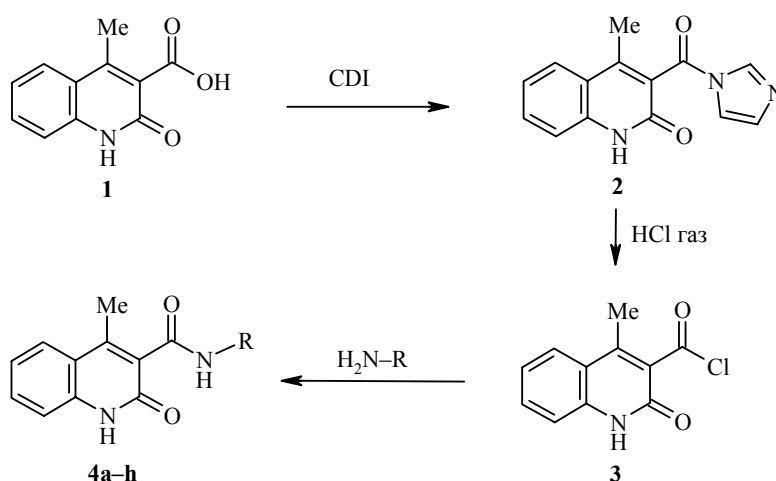
**Ключевые слова:** диуретики, 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, амидирование, РСА.

Ни 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (**1**), ни ее легкодоступные низшие алкиловые эфиры, к сожалению, не способны напрямую амидироваться первичными и вторичными аминами. По этой причине синтез соответствующих N-R-амидов, представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ, возможен только после дополнительного активирования карбонильного атома углерода карбоксильной группы. Наиболее очевидным, доступным и широко используемым на практике методом достижения необходимого эффекта, как известно, является превращение кислот в хлорангидриды. Тем не менее, при обработке кислоты **1** хлористым тиоилом (галогениды фосфора легко трансформируют 1,2-дигидрохинолин-2-оны в ароматические 2-хлорхинолины [2] и поэтому в данном случае неприемлемы) такой, на первый взгляд, тривиальный синтез осложняется образованием ярко-окрашенных цианиновых красителей, способных даже в незначительных концентрациях сильно загрязнять конечные вещества [3]. Учитывая это, амидирование кислоты **1** было предложено проводить не через хлорангидрид, а путем превращения ее под воздействием N,N'-карбонилдиимидазола (CDI) в промежуточный имидазолид 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2**). Используя данный подход, образование побочных красящих веществ удалось подавить, однако при этом возникла новая синтетическая проблема – реакционная способность имидазолида **2** оказалась необычно низкой для такого класса соединений. И хотя после его длительной обработки анилинами в безводных высококипящих растворителях соответствующие анилиды все-таки были получены [4], рамки практического использования метода в целом значительно сужаются возможностью получать амиды на основе только лишь

\* Сообщение 149 см. [1].

термически устойчивых аминов с достаточно высокими температурами

кипения. Легкокипящие и, тем более, газообразные амины с имидазолидом **2** в нормальных условиях реагируют очень медленно. Вместе с тем, давно известен простой и эффективный способ получения даже очень неустойчивых хлорангидридов, заключающийся в пропускании сухого хлористого водорода в раствор имидазолида в инертном органическом растворителе [5]. Синтезы проводят при охлаждении, что позволяет свести на нет практически все побочные процессы. Действительно, применив этот метод к имидазолиду **2**, нам удалось синтезировать бесцветный хлорангидрид 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**3**), на основе которого с высокими выходами затем были получены целевые алкиламиды **4a–h** (табл. 1).



**4 a** R = Me, **b** R = Et, **c** R = Pr, **d** R = *i*-Pr, **e** R = *cyclo*-Pr, **f** R = Bu, **g** R = *i*-Bu, **h** R = *s*-Bu

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных алкиламидов **4a–h** усложняющие интерпретацию наложения не наблюдаются, поэтому наличие всех протонсодержащих функциональных групп легко подтверждается соответствующими химическим сдвигам, интенсивностью и мультиплетностью их сигналов (табл. 2).

Особенности пространственного строения изучены методом РСА на примере *втор*-бутиламида **4h** (см. рисунок и табл. 3, 4). При этом установлено, что в независимой части элементарной ячейки исследуемого соединения находятся две молекулы (**A** и **B**), различающиеся некоторыми геометрическими параметрами. Бициклический хинолоновый фрагмент и атомы  $\text{O}_{(1)}$ ,  $\text{C}_{(10)}$  и  $\text{C}_{(15)}$  в обеих молекулах лежат в одной плоскости с точностью  $0.02 \text{ \AA}$ , несмотря на заметное отталкивание между 4-метильной группой, соседним заместителем при атоме  $\text{C}_{(8)}$  и атомами ароматического цикла. В молекуле **A** об этом свидетельствуют укороченные внутримолекулярные контакты  $\text{H}_{(15a)} \dots \text{C}_{(5)}$   $2.79$  (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов  $2.87 \text{ \AA}$  [6]),  $\text{H}_{(15a)} \dots \text{H}_{(5)}$   $2.30$  ( $2.34$ ) и  $\text{H}_{(15b)} \dots \text{C}_{(10)}$   $2.47 \text{ \AA}$  ( $2.87 \text{ \AA}$ ),

**Характеристики алкиламидов  
4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты 4a–h**

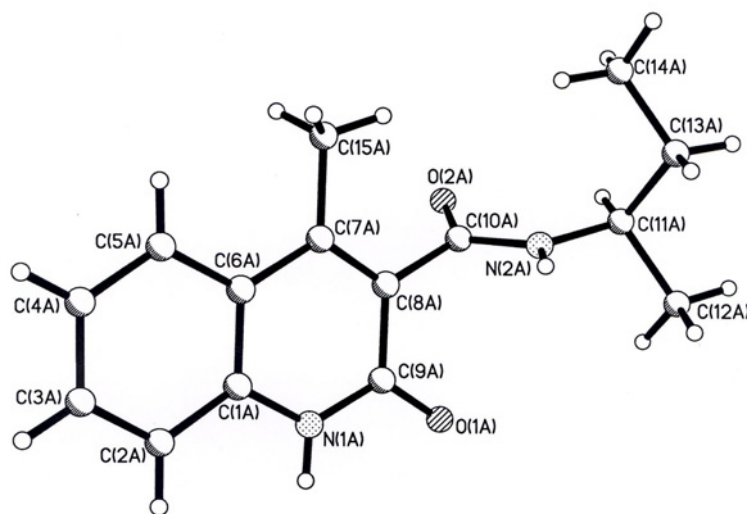
Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Вы- ход, %	Диурети- ческая актив- ность,* % к кон- тролю
		С	Н	N			
<b>4a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>66.76</u> 66.65	<u>5.68</u> 5.59	<u>13.03</u> 12.95	297–299	96	– 14
<b>4b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>67.90</u> 67.81	<u>6.23</u> 6.13	<u>12.12</u> 12.17	274–276	93	+ 32
<b>4c</b>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>68.74</u> 68.83	<u>6.67</u> 6.60	<u>11.56</u> 11.47	220–222	92	– 21
<b>4d</b>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>68.89</u> 68.83	<u>6.71</u> 6.60	<u>11.58</u> 11.47	283–285	87	+ 8
<b>4e</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>69.35</u> 69.41	<u>5.72</u> 5.82	<u>11.47</u> 11.56	308–310	79	+ 17
<b>4f</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>69.66</u> 69.74	<u>6.95</u> 7.02	<u>10.73</u> 10.84	206–208	90	+ 20
<b>4g</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>69.70</u> 69.74	<u>7.05</u> 7.02	<u>10.88</u> 10.84	259–261	93	+ 11
<b>4h</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>69.81</u> 69.74	<u>7.10</u> 7.02	<u>10.92</u> 10.84	245–247	85	– 35
	Гипотиазид	–	–	–	–	–	+ 61

\* Усиление (+), угнетение (–) диуреза по отношению к контролю, принятому за 100%.

а в молекуле **B** – укороченный внутримолекулярный контакт H<sub>(15f)</sub>...C<sub>(10b)</sub> 2.53 Å (2.87 Å). Карбамидный фрагмент развернут относительно плоскости бицикла (торсионный угол C<sub>(7)</sub>–C<sub>(8)</sub>–C<sub>(10)</sub>–O<sub>(2)</sub> –74.1(4)° в **A** и 69.0(4)° в **B**). *втор*-Бутильный заместитель находится в *ap*-конформации относительно связи C<sub>(8)</sub>–C<sub>(10)</sub> (торсионный угол C<sub>(11)</sub>–N<sub>(2)</sub>–C<sub>(10)</sub>–C<sub>(8)</sub> 167.8(3)° в **A** и –174.6(3)° в **B**) и развернут таким образом, что метильная группа находится в *–ac*-ориентации относительно связи C<sub>(10)</sub>–N<sub>(2)</sub> (торсионный угол C<sub>(10)</sub>–N<sub>(2)</sub>–C<sub>(11)</sub>–C<sub>(12)</sub> составляет –115.8(5)° в молекуле **A** и –119.0(4)° в молекуле **B**). Этильная группа находится в *ac*-конформации относительно связи C<sub>(10)</sub>–N<sub>(2)</sub> и развернута по отношению к связи N<sub>(2)</sub>–C<sub>(11)</sub> (торсионные углы C<sub>(10)</sub>–N<sub>(2)</sub>–C<sub>(11)</sub>–C<sub>(13)</sub> 122.6(5)° в **A** и 118.2(5)° в **B**; N<sub>(2)</sub>–C<sub>(11)</sub>–C<sub>(13)</sub>–C<sub>(14)</sub> –67.3(6)° в **A** и –52.6(7)° в **B**). Такая ориентация *втор*-бутильного заместителя приводит к возникновению внутримолекулярных укороченных контактов: в молекуле **A** H<sub>(11a)</sub>...H<sub>(14c)</sub> 2.30 (2.34) и H<sub>(14b)</sub>...N<sub>(2a)</sub> 2.53 (2.67), а в молекуле **B** – H<sub>(11b)</sub>...O<sub>(2b)</sub> 2.41 Å (2.46 Å).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 4a–h

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)								R
	NH (1H, c)	NHR (1H)	Хинолоновое ядро				4-CH <sub>3</sub> (3H, c)		
			H-5 (1H, д, д)	H-7 (1H, т, д)	H-8 (1H, д, д)	H-6 (1H, т, д)			
<b>4a</b>	11.97	8.19 (к, $J=4.7$ )	7.76 ( $J=8.1$ и 1.2)	7.51 ( $J=7.6$ и 1.3)	7.29 ( $J=8.2$ и 1.1)	7.19 ( $J=7.5$ и 1.2)	2.33	2.72 (3H, д, $J=4.7$ , NCH <sub>3</sub> )	
<b>4b</b>	11.83	8.26 (т, $J=5.5$ )	7.75 ( $J=8.2$ и 1.1)	7.51 ( $J=7.6$ и 1.2)	7.28 ( $J=8.2$ и 1.0)	7.20 ( $J=7.4$ и 1.2)	2.34	3.21 (2H, кв, $J=7.1$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.08 (3H, т, $J=7.2$ , CH <sub>3</sub> )	
<b>4c</b>	11.80	8.25 (т, $J=5.1$ )	7.76 ( $J=8.2$ и 1.2)	7.50 ( $J=7.7$ и 1.3)	7.29 ( $J=8.2$ и 1.1)	7.20 ( $J=7.4$ и 1.3)	2.34	3.14 (2H, к, $J=6.1$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.49 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.90 (3H, т, $J=7.4$ , CH <sub>3</sub> )	
<b>4d</b>	11.79	8.16 (д, $J=7.6$ )	7.75 ( $J=8.1$ и 1.0)	7.50 ( $J=7.8$ и 1.2)	7.29 ( $J=8.2$ и 1.0)	7.19 ( $J=7.6$ и 1.2)	2.33	3.98 (1H, м, NCH); 1.11 (6H, д, $J=6.5$ , 2CH <sub>3</sub> )	
<b>4e</b>	11.81	8.32 (д, $J=4.5$ )	7.74 ( $J=8.2$ и 1.1)	7.50 ( $J=7.6$ и 1.3)	7.28 ( $J=8.3$ и 1.1)	7.19 ( $J=7.5$ и 1.3)	2.34	2.76 (1H, м, NCH); 0.67 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 0.45 (2H, м, CH <sub>2</sub> )	
<b>4f</b>	11.79	8.23 (т, $J=5.6$ )	7.75 ( $J=8.1$ и 1.1)	7.51 ( $J=7.7$ и 1.3)	7.30 ( $J=8.3$ и 1.0)	7.20 ( $J=7.4$ и 1.3)	2.34	3.18 (2H, к, $J=6.2$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.40 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.89 (3H, т, $J=7.0$ , CH <sub>3</sub> )	
<b>4g</b>	11.80	8.28 (т, $J=5.7$ )	7.75 ( $J=8.2$ и 1.1)	7.51 ( $J=7.7$ и 1.2)	7.29 ( $J=8.1$ и 1.1)	7.20 ( $J=7.5$ и 1.2)	2.35	3.02 (2H, т, $J=6.4$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.77 (1H, м, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 0.90 (6H, д, $J=6.7$ , 2CH <sub>3</sub> )	
<b>4h</b>	11.76	8.07 (д, $J=8.1$ )	7.75 ( $J=8.1$ и 1.2)	7.49 ( $J=7.7$ и 1.2)	7.29 ( $J=8.2$ и 1.0)	7.19 ( $J=7.6$ и 1.3)	2.34	3.82 (1H, м, NCH); 1.43 (2H, кв, $J=7.1$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.08 (3H, д, $J=6.8$ , NCH <sub>3</sub> ); 0.89 (3H, т, $J=7.3$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	



Строение молекулы *втор*-бутиламида **4h** с нумерацией атомов

В кристалле молекулы *втор*-бутиламида **4h** образуют димеры за счет межмолекулярных водородных связей  $N_{(1a)}-H_{(1Na)}\dots O_{(1b)}$  ( $1-x, 0.5+y, 0.5-z$ ,  $H\dots O$  1.95 Å,  $N-H\dots O$  170°) и  $N_{(1b)}-H_{(1Nb)}\dots O_{(1a)}$  ( $1-x, -0.5+y, 0.5-z$ ,  $H\dots O$  2.05 Å,  $N-H\dots O$  174°). В свою очередь, благодаря межмолекулярным водородным связям  $N_{(2a)}-H_{(2Na)}\dots O_{(2b)}$  ( $H\dots O$  2.09 Å,  $N-H\dots O$  158°) и  $N_{(2b)}-H_{(2Nb)}\dots O_{(2a)}$  ( $1+x, y, z$ ,  $H\dots O$  2.11 Å,  $N-H\dots O$  160°), эти димеры сгруппированы в бесконечные цепочки вдоль кристаллографического направления (1 0 0). Кроме того, образование межмолекулярных водородных связей, вероятно, способствует удлинению связей  $O_{(1)}-C_{(9)}$  до 1.244(4) в молекуле **A** и до 1.268(4) Å в молекуле **B**, а также связей  $O_{(2)}-C_{(10)}$  до 1.245(3) в **A** и до 1.227(3) Å в **B** по сравнению с их средним значением 1.210 Å [7].

Теоретической предпосылкой для изучения мочегонных свойств алкиламинов **4a–h** послужила выраженная способность усиливать мочевыделительную функцию почек, обнаруженная нами ранее у некоторых близких по строению алкиламинов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты [8]. Биологические исследования проведены на белых беспородных крысах-самцах весом 180–200 г по известной методике [9] в сравнении с гипотиазидом. Синтезированные соединения **4a–h** вводили перорально в дозе 40 мг/кг (эффективная доза гипотиазида), после чего подопытных животных помещали в "обменные клетки". Объем выделенной мочи регистрировали через 4 ч, принимая контроль за 100%. Представленные в табл. 1 экспериментальные данные свидетельствуют о том, что исследуемые вещества демонстрируют примерно те же закономерности связи "структура – активность", что и соответствующие им алкиламины 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты [8], и в зависимости от строения

амидного фрагмента способны как усиливать, так и угнетать диурез

подопытных животных. Однако сила оказываемого ими эффекта оказалась незначительной, на основании чего поиск потенциальных диуретических лекарственных средств в ряду алкиламидов 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты следует признать малоперспективным.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС. Имидазолид **2** получен по известной методике [4].

**Метиламид 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (4а).** В охлажденную до  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  суспензию 2.53 г (0.01 моль) мелкоизмельченного имидазолида **2** в 70 мл безводного  $\text{CCl}_4$  в течение 15 мин пропускают сухой газобразный  $\text{HCl}$  и плотно укупорив, оставляют при температуре  $\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$  на 3 сут. Основное количество избыточного  $\text{HCl}$  удаляют из реакционной смеси, барботируя

Т а б л и ц а 3

Длины связей ( $l$ ) в структуре втор-бутиламида **4b**

Связь	$l, \text{ \AA}$	Связь	$l, \text{ \AA}$
$\text{O}_{(1A)}-\text{C}_{(9A)}$	1.244(4)	$\text{O}_{(2A)}-\text{C}_{(10A)}$	1.245(3)
$\text{N}_{(1A)}-\text{C}_{(9A)}$	1.346(4)	$\text{N}_{(1A)}-\text{C}_{(1A)}$	1.362(4)
$\text{N}_{(2A)}-\text{C}_{(10A)}$	1.334(4)	$\text{N}_{(2A)}-\text{C}_{(11A)}$	1.463(4)
$\text{C}_{(1A)}-\text{C}_{(2A)}$	1.396(5)	$\text{C}_{(1A)}-\text{C}_{(6A)}$	1.413(5)
$\text{C}_{(2A)}-\text{C}_{(3A)}$	1.353(5)	$\text{C}_{(3A)}-\text{C}_{(4A)}$	1.384(6)
$\text{C}_{(4A)}-\text{C}_{(5A)}$	1.362(5)	$\text{C}_{(5A)}-\text{C}_{(6A)}$	1.398(5)
$\text{C}_{(6A)}-\text{C}_{(7A)}$	1.449(4)	$\text{C}_{(7A)}-\text{C}_{(8A)}$	1.359(4)
$\text{C}_{(7A)}-\text{C}_{(15A)}$	1.517(5)	$\text{C}_{(8A)}-\text{C}_{(9A)}$	1.455(4)
$\text{C}_{(8A)}-\text{C}_{(10A)}$	1.487(4)	$\text{C}_{(11A)}-\text{C}_{(13A)}$	1.493(4)
$\text{C}_{(11A)}-\text{C}_{(12A)}$	1.563(4)	$\text{C}_{(13A)}-\text{C}_{(14A)}$	1.488(5)
$\text{O}_{(1B)}-\text{C}_{(9B)}$	1.268(4)	$\text{O}_{(2B)}-\text{C}_{(10B)}$	1.227(3)
$\text{N}_{(1B)}-\text{C}_{(9B)}$	1.348(4)	$\text{N}_{(1B)}-\text{C}_{(1B)}$	1.396(4)
$\text{N}_{(2B)}-\text{C}_{(10B)}$	1.325(4)	$\text{N}_{(2B)}-\text{C}_{(11B)}$	1.443(4)
$\text{C}_{(1B)}-\text{C}_{(2B)}$	1.390(5)	$\text{C}_{(1B)}-\text{C}_{(6B)}$	1.428(5)
$\text{C}_{(2B)}-\text{C}_{(3B)}$	1.406(6)	$\text{C}_{(3B)}-\text{C}_{(4B)}$	1.401(6)
$\text{C}_{(4B)}-\text{C}_{(5B)}$	1.354(5)	$\text{C}_{(5B)}-\text{C}_{(6B)}$	1.425(5)
$\text{C}_{(6B)}-\text{C}_{(7B)}$	1.453(5)	$\text{C}_{(7B)}-\text{C}_{(8B)}$	1.380(5)
$\text{C}_{(7B)}-\text{C}_{(15B)}$	1.535(5)	$\text{C}_{(8B)}-\text{C}_{(9B)}$	1.479(5)
$\text{C}_{(8B)}-\text{C}_{(10B)}$	1.503(4)	$\text{C}_{(11B)}-\text{C}_{(13B)}$	1.504(4)
$\text{C}_{(11B)}-\text{C}_{(12B)}$	1.532(4)	$\text{C}_{(13B)}-\text{C}_{(14B)}$	1.498(4)

Т а б л и ц а 4

Валентные углы ( $\omega$ ) в структуре *втор*-бутиламида **4h**

Валентный угол	$\omega$ , град.	Валентный угол	$\omega$ , град.
C <sub>(9A)</sub> -N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(1A)</sub>	124.2(3)	C <sub>(10A)</sub> -N <sub>(2A)</sub> -C <sub>(11A)</sub>	125.1(3)
N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(2A)</sub>	119.2(3)	N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	119.2(3)
C <sub>(2A)</sub> -C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	121.6(3)	C <sub>(3A)</sub> -C <sub>(2A)</sub> -C <sub>(1A)</sub>	118.2(4)
C <sub>(2A)</sub> -C <sub>(3A)</sub> -C <sub>(4A)</sub>	121.2(4)	C <sub>(5A)</sub> -C <sub>(4A)</sub> -C <sub>(3A)</sub>	121.5(4)
C <sub>(4A)</sub> -C <sub>(5A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	119.7(4)	C <sub>(5A)</sub> -C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(1A)</sub>	117.7(3)
C <sub>(5A)</sub> -C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(7A)</sub>	123.2(3)	C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(7A)</sub>	119.0(3)
C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	118.8(3)	C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(15A)</sub>	121.8(3)
C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(15A)</sub>	119.4(3)	C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(9A)</sub>	121.2(3)
C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(10A)</sub>	121.1(3)	C <sub>(9A)</sub> -C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(10A)</sub>	117.7(3)
O <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub> -N <sub>(1A)</sub>	120.0(3)	O <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	122.5(3)
N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	117.5(3)	O <sub>(2A)</sub> -C <sub>(10A)</sub> -N <sub>(2A)</sub>	124.4(3)
O <sub>(2A)</sub> -C <sub>(10A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	121.3(3)	N <sub>(2A)</sub> -C <sub>(10A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	114.3(3)
N <sub>(2A)</sub> -C <sub>(11A)</sub> -C <sub>(13A)</sub>	110.6(4)	N <sub>(2A)</sub> -C <sub>(11A)</sub> -C <sub>(12A)</sub>	108.6(3)
C <sub>(13A)</sub> -C <sub>(11A)</sub> -C <sub>(12A)</sub>	110.6(5)	C <sub>(14A)</sub> -C <sub>(13A)</sub> -C <sub>(11A)</sub>	106.6(5)
C <sub>(9B)</sub> -N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(1B)</sub>	123.4(3)	C <sub>(10B)</sub> -N <sub>(2B)</sub> -C <sub>(11B)</sub>	124.2(3)
C <sub>(2B)</sub> -C <sub>(1B)</sub> -N <sub>(1B)</sub>	119.0(3)	C <sub>(2B)</sub> -C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	120.6(4)
N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	120.4(3)	C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(2B)</sub> -C <sub>(3B)</sub>	118.7(4)
C <sub>(4B)</sub> -C <sub>(3B)</sub> -C <sub>(2B)</sub>	120.9(4)	C <sub>(5B)</sub> -C <sub>(4B)</sub> -C <sub>(3B)</sub>	120.8(4)
C <sub>(4B)</sub> -C <sub>(5B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	120.3(4)	C <sub>(5B)</sub> -C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(1B)</sub>	118.7(3)
C <sub>(5B)</sub> -C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(7B)</sub>	122.7(3)	C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(7B)</sub>	118.7(3)
C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	118.0(3)	C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(15B)</sub>	122.6(3)
C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(15B)</sub>	119.4(3)	C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(9B)</sub>	122.6(3)
C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(10B)</sub>	121.9(3)	C <sub>(9B)</sub> -C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(10B)</sub>	115.4(3)
O <sub>(1B)</sub> -C <sub>(9B)</sub> -N <sub>(1B)</sub>	119.6(3)	O <sub>(1B)</sub> -C <sub>(9B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	123.6(3)
N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(9B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	116.8(3)	O <sub>(2B)</sub> -C <sub>(10B)</sub> -N <sub>(2B)</sub>	123.2(3)
O <sub>(2B)</sub> -C <sub>(10B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	120.0(3)	N <sub>(2B)</sub> -C <sub>(10B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	116.7(3)
N <sub>(2B)</sub> -C <sub>(11B)</sub> -C <sub>(13B)</sub>	111.5(3)	N <sub>(2B)</sub> -C <sub>(11B)</sub> -C <sub>(12B)</sub>	110.2(3)
C <sub>(13B)</sub> -C <sub>(11B)</sub> -C <sub>(12B)</sub>	110.3(4)	C <sub>(14B)</sub> -C <sub>(13B)</sub> -C <sub>(11B)</sub>	120.4(5)

в нее сухой аргон, после чего реактор с полученным хлорангидридом **3** помещают в баню со льдом и насыщают газообразным метиламином. Через 3–4 ч растворитель отгоняют досуха в вакууме. К остатку прибавляют холодную воду и подкисляют разбавленной (1:1) HCl до pH 5. Выделившийся осадок метиламида **4a** отфильтро-вывают, промывают холодной водой, сушат. Кристаллизуют из этанола.

Этиламин **4b** получают аналогично.

В синтезе амидов **4c–h** возможны два варианта амидирования хлорангидрида **3**, полученного по приведенной в предыдущем примере методике: дешевые и доступные алкиламины при охлаждении и перемешивании прибавляют к хлорангидриду в 3-кратном молярном избытке, а в случае дорогостоящих аминов используют смеси с триэтиламином в соотношении 1:2. Дальнейшее выделение продуктов реакций во всех случаях проводят одинаково (см. пример синтеза метиламида **4a**).

**Рентгеноструктурное исследование.** Кристаллы *втор*-бутиламида **4h** моноклинные (этанол), при 20 °C:  $a = 9.477(2)$ ,  $b = 14.898(2)$ ,  $c = 20.949(6)$  Å,  $\beta = 101.98(2)^\circ$ ,  $V = 2893(1)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 258.31$ ,  $Z = 8$ , пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.186$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.080$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 1104$ . Параметры элементарной ячейки и интенсивности 17467 отражений (5017 независимых,  $R_{\text{int}} = 0.067$ ) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK $\alpha$  излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$ ).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [10]. При уточнении структуры налагались ограничения на длины связей во *втор*-бутильном фрагменте C<sub>(sp3)</sub>-C<sub>(sp3)</sub> 1.53 Å. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с  $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$  неводородного атома, связанного с данным водородным ( $n = 1.5$  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  $wR_2 = 0.179$  по 4881 отражению ( $R_1 = 0.069$  по 2174 отражениям с  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.845$ ). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент CCDC 672204. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 3 и 4.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, А. А. Ткач, Лю Ян Ян, *XГС*, 1655 (2008).
2. И. В. Украинец, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *XГС*, 1195 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1019 (2005)].
3. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, В. Н. Кравченко, *XГС*, 78 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 64 (2008)].
4. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, О. И. Набока, *XГС*, 239 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 178 (2008)].
5. Л. Физер, М. Физер, *Реагенты для органического синтеза*, Мир, Москва, 1970, т. 2, с. 120.
6. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
7. Н.-В. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
8. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Е. В. Моспанова, *XГС*, 1015 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 856 (2007)].
9. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, Москва, 2000, с. 103.
10. 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 28.09.2007