

И. В. Украинец, А. А. Ткач, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова.

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

110*. БРОМИРОВАНИЕ АНИЛИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Осуществлен синтез анилидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Экспериментально установлено, что в ледяной уксусной кислоте указанные соединения бромруются молекулярным бромом в положение 4 анилидного фрагмента. Обсуждаются противотуберкулезные свойства синтезированных соединений.

Ключевые слова: амиды 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, бромирование, РСА, противотуберкулезная активность.

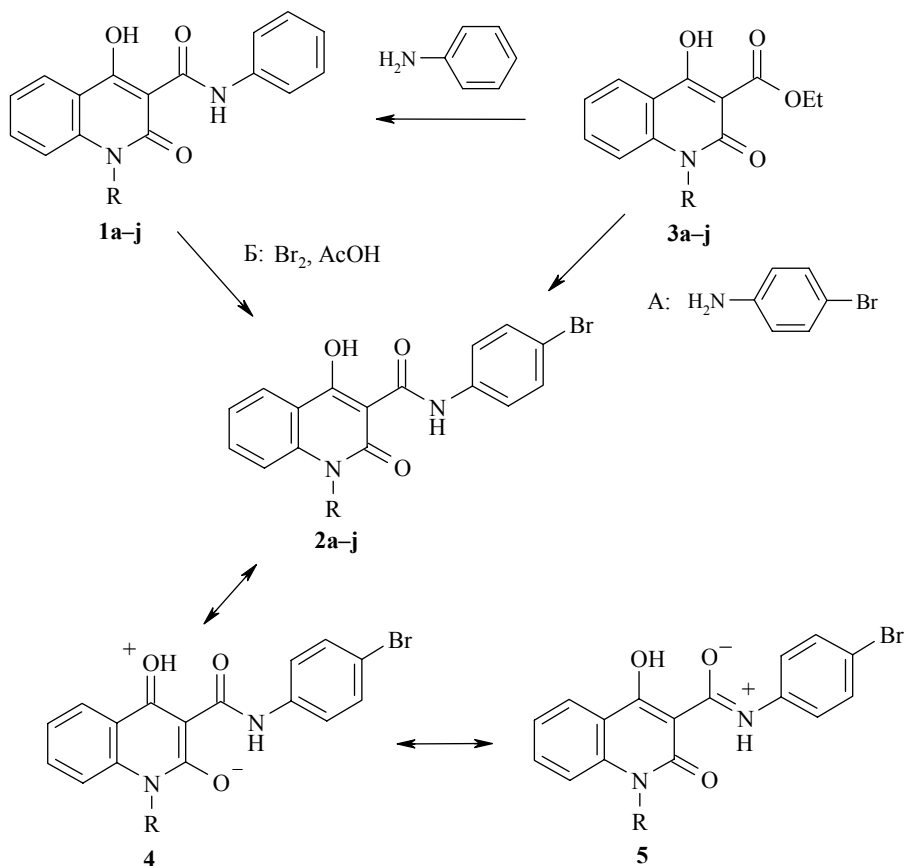
Анилиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот обладают широким спектром биологической активности. Среди них обнаружены вещества с антитиреоидными [2], противотуберкулезными [3, 4], анальгетическими, противовоспалительными [5] и антиоксидантными [6] свойствами. В медицинской практике используется антинеопластик линомид (рохинимекс), созданный на основе N-метиланилида 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты [7]. Многочисленные исследования по модификации структуры этого лекарственного препарата позволили выявить в изучаемом ряду соединений потенциальные антинефритные [8] и противоангиогенные [9, 10] средства, а также новые синтетические иммуномодуляторы [11].

В продолжение проводимых нами работ по изучению физико-химических и биологических свойств 4-гидроксихинолонов-2 в данном сообщении мы исследовали анилиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот (**1**) и их 4-бромзамещенные аналоги **2**. Целевые соединения (табл. 1–3) синтезированы амидированием этиловых эфиров **3**, соответственно, анилином и 4-броманилином по разработанному ранее методу [12].

Известно, что 3-алкил-, 3-фенил- и 3-алкоксикарбонилзамещенные 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолины (в том числе и N-фенил) бромруются молекулярным бромом в ледяной уксусной кислоте в положение 3, образуя 3-бром-3-R-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолины [13, 14].

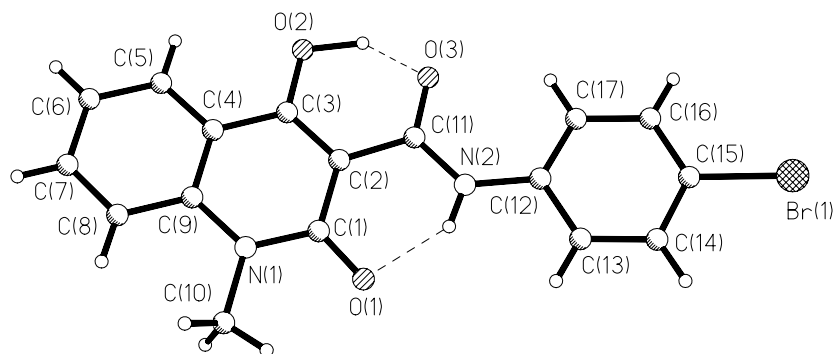
Однако позже нами было показано, что при тщательном обезвоживании растворителя и реагентов указанная реакция проходит иначе — электрофильной атаке подвергается уже исключительно положение 6 хинолона [15]. У анилидов **1** появляется еще один возможный реакционный центр для галогенирования — фениламидное ядро.

* Сообщение 109 см. [1].



1–3 a R = H, **b** R = Me, **c** R = Et, **d** R = CH₂CH=CH₂, **e** R = Pr, **f** R = Bu, **g** R = *i*-Bu,
h R = C₅H₁₁, **i** R = *i*-C₅H₁₁, **j** R = C₆H₁₃

Данное обстоятельство и предопределило последующее исследование, проведенное на примере *N*-метильного производного **1b**. Оказалось, что бромирование этого соединения проходит легко. С целью однозначного определения направления изучаемой реакции, полученный образец подвергнут РСА (рисунок, табл. 4, 5), показавшему, что бромирование анилидов **1** проходит не в гетероциклическую часть молекулы, а в положение 4 анилидного фрагмента, что подтверждается и спектроскопией ЯМР ¹H.



Строение молекулы 4-броманилида **2b** с нумерацией атомов. Пунктиром показаны внутримолекулярные водородные связи.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Т. пл., °С (ДМФА)	Найдено, % Вычислено, %			Выход, %	Задержка роста <i>Mycobacterium tuberculosis</i> при с = 6.25 мкг/мл, %
			С	Н	N		
1a	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃	298–303	<u>68.45</u>	<u>4.39</u>	<u>9.91</u>	98	0
			68.57	4.32	9.99		
1b	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	196–198	<u>69.50</u>	<u>4.87</u>	<u>9.44</u>	91	0
			69.38	4.79	9.52		
1c	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	169–171	<u>70.23</u>	<u>5.35</u>	<u>9.16</u>	90	0
			70.12	5.23	9.09		
1d	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃	161–163	<u>71.15</u>	<u>5.16</u>	<u>8.66</u>	91	0
			71.24	5.03	8.74		
1e	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	142–144	<u>70.90</u>	<u>5.77</u>	<u>8.78</u>	93	0
			70.79	5.63	8.69		
1f	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	138–140	<u>71.34</u>	<u>5.90</u>	<u>8.39</u>	88	85
			71.41	5.99	8.33		
1g	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	130–132	<u>71.32</u>	<u>5.87</u>	<u>8.42</u>	90	89
			71.41	5.99	8.33		
1h	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃	123–125	<u>71.91</u>	<u>6.45</u>	<u>7.93</u>	86	81
			71.98	6.33	7.99		
1i	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃	115–117	<u>71.86</u>	<u>6.40</u>	<u>7.88</u>	83	100
			71.98	6.33	7.99		
1j	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃	104–106	<u>72.62</u>	<u>6.77</u>	<u>7.56</u>	85	87
			72.51	6.64	7.69		
2a	C ₁₆ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	321–323	<u>53.59</u>	<u>3.14</u>	<u>7.86</u>	91	9
			53.50	3.09	7.80		
2b	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₃	210–212	<u>54.82</u>	<u>3.59</u>	<u>7.44</u>	94	23
			54.71	3.51	7.51		
2c	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	184–186	<u>55.76</u>	<u>3.98</u>	<u>7.35</u>	92	57
			55.83	3.90	7.23		
2d	C ₁₉ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	173–175	<u>57.07</u>	<u>3.67</u>	<u>7.00</u>	90	48
			57.16	3.79	7.02		
2e	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ O ₃	197–199	<u>56.96</u>	<u>4.37</u>	<u>6.87</u>	90	32
			56.87	4.27	6.98		
2f	C ₂₀ H ₁₉ BrN ₂ O ₃	170–172	<u>57.95</u>	<u>4.54</u>	<u>6.88</u>	89	57
			57.84	4.61	6.75		
2g	C ₂₀ H ₁₉ BrN ₂ O ₃	156–158	<u>57.90</u>	<u>4.50</u>	<u>6.67</u>	91	64
			57.84	4.61	6.75		
2h	C ₂₁ H ₂₁ BrN ₂ O ₃	129–131	<u>58.68</u>	<u>4.98</u>	<u>6.45</u>	87	75
			58.75	4.93	6.53		
2i	C ₂₁ H ₂₁ BrN ₂ O ₃	120–122	<u>58.83</u>	<u>4.85</u>	<u>6.44</u>	84	79
			58.75	4.93	6.53		
2j	C ₂₂ H ₂₃ BrN ₂ O ₃	114–116	<u>59.71</u>	<u>5.14</u>	<u>6.38</u>	88	58
			59.60	5.23	6.32		

Спектры ЯМР ^1H соединений **1a–j**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*					
	Н аром.					R
	Н-5 (1H, д)	Н-7 (1H, т)	Н-8,2',6' (3H, м)	Н-3',4',5' (3H, м)	Н-6 (1H, т)	
1a	8.18 (8.0)	7.89 (7.9)	7.70	7.43	7.20 (7.4)	11.86 (1H, с, NH)
1b	8.11 (7.9)	7.83 (7.9)	7.65	7.39	7.18 (7.4)	3.66 (3H, с, CH ₃)
1c	8.12 (8.0)	7.80 (7.9)	7.64	7.38	7.16 (7.4)	4.31 (2H, к, $J = 7.3$, NCH ₂); 1.25 (3H, т, $J = 7.1$, CH ₃)
1d	8.12 (8.1)	7.78 (8.0)	7.60	7.39	7.17 (7.4)	5.96 (1H, м, NCH ₂ CH); 5.15 (1H, д, $J = 10.5$, H _{вин} в =CH ₂); 5.09 (1H, д, $J = 12.7$, H _{транс} в =CH ₂); 4.96 (2H, д, $J = 4.4$, NCH ₂)
1e	8.10 (8.0)	7.81 (7.8)	7.63	7.38	7.16 (7.4)	4.22 (2H, т, $J = 7.4$, NCH ₂); 1.62 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.97 (3H, т, $J = 7.3$, CH ₃)
1f	8.09 (7.8)	7.80 (7.8)	7.64	7.38	7.16 (7.3)	4.24 (2H, т, $J = 7.5$, NCH ₂); 1.59 (2H, кв, $J = 7.1$, NCH ₂ CH ₂); 1.40 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.92 (3H, т, $J = 7.1$, CH ₃)
1g	8.11 (7.9)	7.83 (7.8)	7.63	7.39	7.18 (7.4)	4.19 (2H, д, $J = 7.3$, NCH ₂); 2.16 (1H, м, CH); 0.92 (6H, д, $J = 6.8$, 2CH ₃)
1h	8.12 (8.0)	7.83 (7.9)	7.66	7.39	7.17 (7.3)	4.26 (2H, т, $J = 7.5$, NCH ₂); 1.63 (2H, к, $J = 6.9$, NCH ₂ CH ₂); 1.36 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.87 (3H, т, $J = 6.8$, CH ₃)
1i	8.08 (8.0)	7.81 (7.8)	7.60	7.37	7.16 (7.4)	4.24 (2H, т, $J = 7.6$, NCH ₂); 1.72 (1H, м, CH); 1.48 (2H, к, $J = 6.7$, NCH ₂ CH ₂); 0.96 (6H, д, $J = 6.7$, 2CH ₃)
1j	8.09 (8.0)	7.82 (7.8)	7.64	7.38	7.16 (7.4)	4.23 (2H, т, $J = 7.0$, NCH ₂); 1.60 (2H, кв, $J = 6.9$, NCH ₂ CH ₂); 1.41–1.23 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0.86 (3H, т, $J = 6.7$, CH ₃)

* Сигналы протонов 4-ОН и анилидных групп NH имеют вид синглетов в областях 16.59–16.35 и 12.68–12.61 м. д. соответственно.

Спектры ЯМР ^1H соединений 2a–j

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*					R
	H аром.					
	H-5 (1H, д)	H-7 (1H, т)	H-8,3',5' (3H, м)	H-2',6' (2H, д)	H-6 (1H, т)	
2a	8.19 (8.0)	7.86 (7.5)	7.74–7.68	7.57 (8.9)	7.42 (7.4)	11.90 (1H, с, NH)
2b	8.13 (8.0)	7.82 (7.9)	7.73–7.66	7.55 (9.0)	7.39 (7.3)	3.68 (3H, с, CH ₃)
2c	8.14 (8.1)	7.84 (7.4)	7.71–7.65	7.56 (8.9)	7.40 (7.4)	4.34 (2H, к, $J = 7.3$, NCH ₂); 1.24 (3H, т, $J = 7.0$, CH ₃)
2d	8.13 (8.0)	7.80 (7.7)	7.68–7.59	7.45 (9.0)	7.38 (7.5)	5.56 (1H, м, NCH ₂ CH); 4.75 (1H, д, $J = 10.7$, H _{винс} в =CH ₂); 4.69 (1H, д, $J = 13.2$, H _{транс} в =CH ₂); 4.55 (2H, д, $J = 4.5$, NCH ₂)
2e	8.12 (8.0)	7.83 (7.7)	7.74–7.61	7.55 (8.9)	7.37 (7.3)	4.23 (2H, т, $J = 7.4$, NCH ₂); 1.64 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.96 (3H, т, $J = 7.3$, CH ₃)
2f	8.11 (8.1)	7.82 (7.6)	7.70–7.59	7.54 (8.9)	7.38 (7.4)	4.27 (2H, т, $J = 7.2$, NCH ₂); 1.61 (2H, к, $J = 7.0$, NCH ₂ CH ₂); 1.42 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.94 (3H, т, $J = 7.2$, CH ₃)
2g	8.12 (7.9)	7.81 (7.5)	7.73–7.60	7.55 (8.9)	7.38 (7.4)	4.18 (2H, д, $J = 7.3$, NCH ₂); 2.14 (1H, м, CH); 0.90 (6H, д, $J = 6.7$, 2CH ₃)
2h	8.10 (7.9)	7.80 (7.6)	7.72–7.61	7.54 (8.9)	7.37 (7.4)	4.23 (2H, т, $J = 7.4$, NCH ₂); 1.66 (2H, кв, $J = 7.0$, NCH ₂ CH ₂); 1.38 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.90 (3H, т, $J = 6.9$, CH ₃)
2i	8.11 (8.0)	7.82 (7.7)	7.70–7.62	7.54 (8.9)	7.38 (7.4)	4.22 (2H, т, $J = 7.7$, NCH ₂); 1.70 (1H, м, CH); 1.46 (2H, к, $J = 6.9$, NCH ₂ CH ₂); 0.94 (6H, д, $J = 6.8$, 2CH ₃)
2j	8.10 (8.0)	7.81 (7.7)	7.70–7.58	7.55 (8.9)	7.37 (7.5)	4.24 (2H, т, $J = 6.9$, NCH ₂); 1.61 (2H, кв, $J = 6.9$, NCH ₂ CH ₂); 1.44–1.22 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0.85 (3H, т, $J = 6.6$, CH ₃)

* Сигналы протонов 4-ОН и амидных групп NH имеют вид синглетов в областях 16.41–16.29 и 12.76–12.69 м. д. соответственно.

Все синтезированные соединения представляют собой практически нерастворимые в воде бесцветные кристаллические вещества с четкими температурами плавления (табл. 1). Функциональные группы в их структуре легко идентифицируются по соответствующим сигналам в спектрах ЯМР ^1H (табл. 2 и 3).

Т а б л и ц а 4

Длины связей (*l*) в структуре 4-броманилида **2b**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
Br ₍₁₎ -C ₍₁₅₎	1.902(4)	N ₍₁₎ -C ₍₁₎	1.370(6)
N ₍₁₎ -C ₍₉₎	1.395(6)	N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎	1.461(6)
N ₍₂₎ -C ₍₁₁₎	1.335(6)	N ₍₂₎ -C ₍₁₂₎	1.403(6)
O ₍₁₎ -C ₍₁₎	1.235(6)	O ₍₂₎ -C ₍₃₎	1.329(6)
O ₍₃₎ -C ₍₁₁₎	1.249(6)	C ₍₁₎ -C ₍₂₎	1.447(7)
C ₍₂₎ -C ₍₃₎	1.386(7)	C ₍₂₎ -C ₍₁₁₎	1.477(6)
C ₍₃₎ -C ₍₄₎	1.431(6)	C ₍₄₎ -C ₍₅₎	1.393(7)
C ₍₄₎ -C ₍₉₎	1.394(7)	C ₍₅₎ -C ₍₆₎	1.372(7)
C ₍₆₎ -C ₍₇₎	1.379(8)	C ₍₇₎ -C ₍₈₎	1.370(8)
C ₍₈₎ -C ₍₉₎	1.397(6)	C ₍₁₂₎ -C ₍₁₃₎	1.385(7)
C ₍₁₂₎ -C ₍₁₇₎	1.392(7)	C ₍₁₃₎ -C ₍₁₄₎	1.393(6)
C ₍₁₄₎ -C ₍₁₅₎	1.384(7)	C ₍₁₅₎ -C ₍₁₆₎	1.362(7)
C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎	1.386(7)		

Молекула 4-броманилида **2b** практически плоская. Отклонения от среднеквадратичной плоскости, проведенной через все неводородные атомы, не превышают 0.07 Å. Это обусловлено образованием сильных внутримолекулярных водородных связей O₍₂₎-H₍₂₀₎...O₍₃₎ 1.41 (угол O-H...O 146.0°) и N₍₂₎-H_(2N)...O₍₁₎ 1.87 Å (N-H...O 143.2°), наличие которых приводит к заметному изменению геометрии амидопиридинового фрагмента.

Т а б л и ц а 5

Валентные углы (ω) в структуре 4-броманилида **2b**

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C ₍₁₎ -N ₍₁₎ -C ₍₉₎	123.1(4)	C ₍₁₎ -N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎	117.7(4)
C ₍₉₎ -N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎	119.2(4)	C ₍₁₁₎ -N ₍₂₎ -C ₍₁₂₎	130.5(4)
O ₍₁₎ -C ₍₁₎ -N ₍₁₎	118.6(4)	O ₍₁₎ -C ₍₁₎ -C ₍₂₎	123.1(4)
N ₍₁₎ -C ₍₁₎ -C ₍₂₎	118.2(4)	C ₍₃₎ -C ₍₂₎ -C ₍₁₎	119.3(4)
C ₍₃₎ -C ₍₂₎ -C ₍₁₁₎	118.3(4)	C ₍₁₎ -C ₍₂₎ -C ₍₁₁₎	122.4(4)
O ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₂₎	122.0(4)	O ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₄₎	117.1(4)
C ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₄₎	120.9(4)	C ₍₅₎ -C ₍₄₎ -C ₍₉₎	119.3(4)
C ₍₅₎ -C ₍₄₎ -C ₍₃₎	121.7(4)	C ₍₉₎ -C ₍₄₎ -C ₍₃₎	119.0(4)
C ₍₆₎ -C ₍₅₎ -C ₍₄₎	121.1(5)	C ₍₅₎ -C ₍₆₎ -C ₍₇₎	119.0(5)
C ₍₈₎ -C ₍₇₎ -C ₍₆₎	121.4(5)	C ₍₇₎ -C ₍₈₎ -C ₍₉₎	119.9(5)
C ₍₄₎ -C ₍₉₎ -N ₍₁₎	119.4(4)	C ₍₄₎ -C ₍₉₎ -C ₍₈₎	119.2(5)
N ₍₁₎ -C ₍₉₎ -C ₍₈₎	121.4(4)	O ₍₃₎ -C ₍₁₁₎ -N ₍₂₎	123.1(4)
O ₍₃₎ -C ₍₁₁₎ -C ₍₂₎	120.1(4)	N ₍₂₎ -C ₍₁₁₎ -C ₍₂₎	116.8(4)
C ₍₁₃₎ -C ₍₁₂₎ -C ₍₁₇₎	119.0(4)	C ₍₁₃₎ -C ₍₁₂₎ -N ₍₂₎	116.3(4)
C ₍₁₇₎ -C ₍₁₂₎ -N ₍₂₎	124.7(5)	C ₍₁₂₎ -C ₍₁₃₎ -C ₍₁₄₎	121.8(4)
C ₍₁₅₎ -C ₍₁₄₎ -C ₍₁₃₎	117.1(5)	C ₍₁₆₎ -C ₍₁₅₎ -C ₍₁₄₎	122.5(4)
C ₍₁₆₎ -C ₍₁₅₎ -Br ₍₁₎	119.0(3)	C ₍₁₄₎ -C ₍₁₅₎ -Br ₍₁₎	118.5(4)
C ₍₁₅₎ -C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎	119.8(4)	C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎ -C ₍₁₂₎	119.8(5)

Связи O₍₃₎-C₍₁₁₎ 1.249(6), O₍₁₎-C₍₁₎ 1.235(6), C₍₂₎-C₍₃₎ 1.386(7), C₍₂₎-C₍₁₁₎ 1.477(6) и N₍₁₎-C₍₁₎ 1.370(6) Å несколько удлинены по сравнению со средними значениями [16] 1.211, 1.343, 1.460 и 1.355 Å, соответственно, а связи O₍₂₎-C₍₃₎ 1.329(6), C₍₁₎-C₍₂₎ 1.447(7), C₍₃₎-C₍₄₎ 1.431(6) и N₍₂₎-C₍₁₁₎ 1.335(6) Å укорочены (средние значения 1.363, 1.470, 1.455 и 1.355 Å, соответственно). Из этого следует, что для строения 4-броманилида **2b** характерен существенный вклад биполярных резонансных структур **4** и **5** (схема).

Противотуберкулезные свойства анилидов **1** и их 4-бромзамещенных аналогов **2** изучены в рамках программы ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility). В исследованиях использованы питательная среда ВАСТЕС 12В и радиометрическая система ВАСТЕС 460 [17–20]. Анализ результатов первичного микробиологического скрининга (табл. 1) показывает, что анилиды с низшими N-алкильными заместителями в хинолоновом ядре **1a–e** на *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* ATCC 27294 не оказывают никакого воздействия. В то же время N-бутильные, амилные и гексильные производные уже способны подавлять рост тест-штамма на 81–100%, причем минимальная ингибирующая концентрация наиболее активного из них анилида **1i** составляет 1.56 мкг/мл. Введение атома брома в положение 4 анилидного остатка заметно повышает противотуберкулезную активность соединений с низшими алкильными заместителями. Однако для остальных соединений такая модификация приводит к существенному снижению антимикобактериальных свойств. Отмечено также, что в случае анилидов **1f–i** и их 4-бромзамещенных аналогов **2f–i** вещества с N-изоалкильными цепями несколько активнее своих изомеров нормального строения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Этиловые эфиры 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот (**3**) получены по известной методике [21].

4-Броманилид 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (2b). А. Смесь 2.47 г (0.01 моль) этилового эфира 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**3b**), 1.72 г (0.01 моль) 4-броманилина и 1 мл ДМФА при перемешивании выдерживают 2–3 мин при 170 °С. Реагенты при этом растворяются, после чего практически сразу же начинает выделяться этанол и выкристаллизовывается конечный анилид. К еще теплой реакционной массе прибавляют 20 мл этанола и тщательно перемешивают. После охлаждения осадок 4-броманилида **2b** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Выход 3.51 г (94%).

По аналогичной методике получают все остальные анилиды **1** и **2** (табл. 1).

Б. К раствору 2.94 г (0.01 моль) анилида 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1b**) в 50 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании прибавляют 0.52 мл (0.01 моль) брома и оставляют на 1 ч при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь водой, выделившийся осадок 4-броманилида **2b** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 3.06 г (82%). Смешанная проба с образцом, полученным по способу А, не дает депрессии температуры плавления. Спектры ЯМР ¹H этих соединений идентичны.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы 4-броманилида **2b**, полученные из ДМФА, триклинные. При 20 °С: $a = 7.993(5)$, $b = 9.481(5)$, $c = 10.058(6)$ Å, $\alpha = 90.04(2)^\circ$, $\beta = 91.15(2)^\circ$, $\gamma = 103.46(2)^\circ$, $V = 741.1(8)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1.672$ г/см³, пространственная группа $P\bar{1}$, $Z = 2$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 2457 независимых отражений ($R_{\text{int}} = 0.07$) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens РЗ/РС ($\lambda\text{MoK}\alpha$, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$). Поглощение учтено полуэмпирически по данным Ψ -сканирования ($T_{\text{min}} = 0.447$, $T_{\text{max}} = 0.974$).

Структура расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELX97 [22]. Положения атомов водорода рассчитаны из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с фиксированным $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$ неводородного атома, связанного с данным атомом водорода ($n = 1.5$ для метильных групп и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Уточнение по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении по 2457 отражениям для неводородных атомов проведено до $wR2 = 0.118$ ($R_1 = 0.049$ по 1505 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.97$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент № CCDC 283294).

Авторы выражают благодарность Национальному институту аллергии и инфекционных заболеваний США за изучение противотуберкулезных свойств синтезированных нами соединений (контракт № 01-AI-45246).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. Л. Березнякова, С. В. Шишкина, *ХГС*, 1502 (2006).
2. И. В. Украинец, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, С. Н. Коваленко, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, *ХГС*, 1223 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 1044 (1993)].
3. И. В. Украинец, А. Х. Н. Дакках, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, С. Г. Леонова, *Физиологически активные вещества*, № 1(29), 18 (2000).
4. И. В. Украинец, А. Х. Н. Дакках, П. А. Безуглый, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Т. В. Алексеева, *Вестник фармации*, № 1(25), 9 (2001).
5. И. В. Украинец, Е. А. Таран, О. И. Набока, И. В. Сенюк, *Вестник фармации*, № 4(28), 16 (2001).
6. И. В. Украинец, Е. А. Таран, Л. Н. Воронина, О. И. Набока, *Фарм. журн.*, № 6, 48 (2001).
7. E. Eriksoo, E. V. M. Sandberg, L. J. T. Stalhandske, US Pat. 4738971 (1988). <http://ep.espacenet.com>.
8. K. Tsuji, G. W. Spears, K. Nakamura, T. Tojo, N. Seki, A. Sugiyama, M. Matsuo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 85 (2002).
9. S. R. Khan, A. Mhaka, R. Pili, J. T. Isaacs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 451 (2001).
10. J. Shi, Z. Xiao, M. A. Ihnat, C. Kamat, B. Pandit, Z. Hu, P. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 1187 (2003).
11. S. Jönsson, G. Andersson, T. Fex, T. Fristedt, G. Hedlund, K. Jansson, L. Abramo, I. Fritzon, O. Pekarski, A. Runström, H. Sandin, I. Thuvesson, A. Björk, *J. Med. Chem.*, **47**, 2075 (2004).
12. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Е. А. Таран, Н. А. Джарадат, И. Ю. Петухова, *ХГС*, 203 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 166 (2000)].
13. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. А. Евтифеева, О. В. Горохова, Н. И. Филимонова, А. В. Туров, *ХГС*, 204 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 176 (1995)].
14. W. Stadlbauer, R. Laschober, H. Lutschounig, G. Schindler, T. Kappe, *Monatsh. Chem.*, **123**, 617 (1992).
15. И. В. Украинец, Л. А. Петрушова, Л. В. Сидоренко, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *Журн. орг. фарм. хим.*, **2**, вып. 3(7), 26 (2004).
16. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Struct. Correl.*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, 741.

17. L. Collins, S. G. Franzblau, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**, 1004 (1997).
18. S. H. Siddiqui, in *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, H. D. Isenberg (Ed.), American Society for Microbiology, Washington D.C., 1992, vol. 1, p. 5.14.2.
19. L. B. Heifets, in *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, L. B. Heifets (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991, p. 89.
20. C. B. Inderleid, K. A. Nash, in *Antibiotics in Laboratory Medicine*, V. Lorian (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, p. 127.
21. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, О. А. Евтифеева, *XTC*, 958 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 829 (1994)].
22. G. M. Sheldrick, *SHELX97. PC Version. A System of Computer Programs for the Crystal Structure Solution and Refinement*, Rev. 2 (1998).

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

Поступило 27.06.2005
