

И. В. Украинец, С. Г. Таран, Н. В. Лиханова, В. Б. Рыбаков^a,
О. В. Горохова, Джарадат Нидаль Амин

4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

38*. СИНТЕЗ, ИССЛЕДОВАНИЕ СТРОЕНИЯ И ПРОТИВОСУДОРОЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 1-ФЕНИЛЭТИЛАМИДОВ 1-R-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-3- КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Осуществлен синтез оптически чистых антиподов 1-фенилэтиламидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот. Предпринята попытка установления абсолютной конфигурации синтезированных соединений с помощью рентгеноструктурного анализа. Изучена противосудорожная активность энантиомеров S-конфигурации.

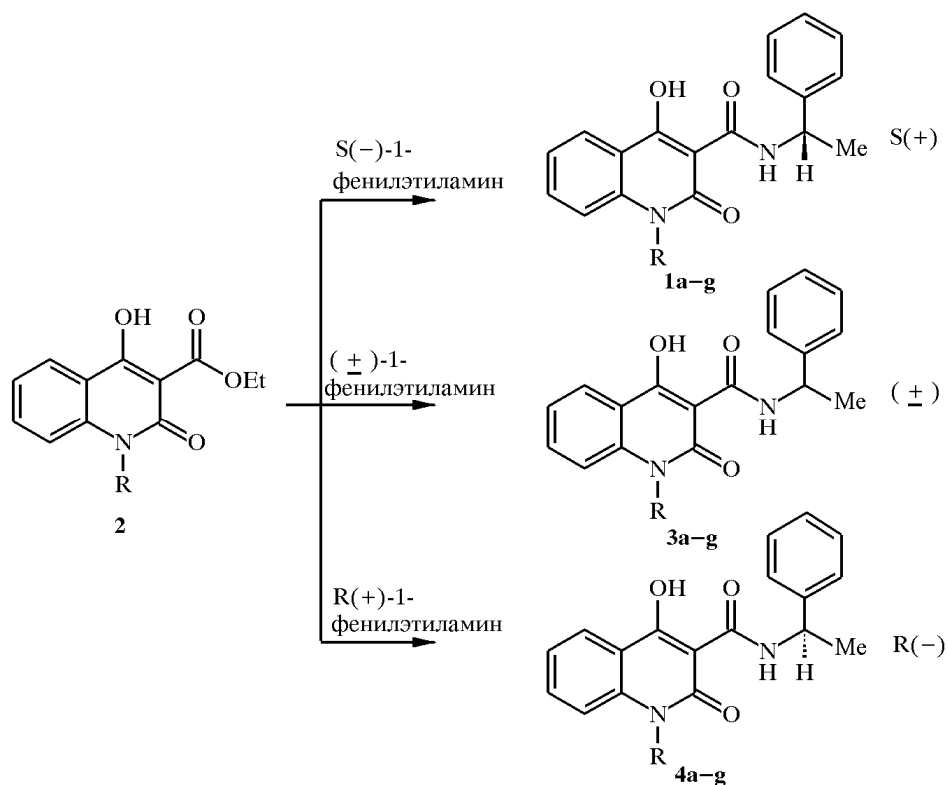
Ключевые слова: 4-оксихинолон, карбостирил, 1-фенилэтиламиды, оптическая активность, рентгеноструктурный анализ, антиконвульсанты.

Заболевания, прямо или косвенно затрагивающие ЦНС, зачастую сопровождаются проявлением судорожных приступов (различные формы эпилепсии, болезнь Паркинсона и др.). Медикаментозное лечение таких заболеваний проводится патогенетически, т. е. лекарственные средства не устраняют причину болезни и поэтому применяются длительно, иногда на протяжении всей жизни. Кроме того, даже после устранения патологического очага, вызвавшего судорожное расстройство, необходимость в продолжительной и непрерывной судорожной терапии, как правило, сохраняется [2, 3]. В связи с этим проблема поиска новых эффективных антиконвульсантов с низкой токсичностью и отсутствием выраженных побочных действий остается актуальной в химии лекарственных средств.

При изучении химического строения биологически активных веществ, содержащихся в растениях рода *Haplophyllum* семейства *Rutaceae* и издавна применявшихся в народной медицине в качестве противосудорожных средств, была выделена большая группа новых алкалоидов 2-оксо-4-гидроксихинолинового ряда. С другой стороны, ранее нами неоднократно отмечалось благоприятное влияние на проявление веществами противосудорожных свойств наличия в их структуре арилалкиламидных остатков [4–6], причем в случае 1-фенилэтиламидов более активными оказались S(–)-энантиомеры.

На основании изложенного представляется целесообразным изучение противосудорожной активности 1-фенилэтиламидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот S-конфигурации (**1**), синтез которых осуществлен амидированием 1-R-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолинов **2** S(–)-1-фенилэтиламином. Учитывая структурные особенности синтезированных соединений (наличие алкильных групп, 1-фенилэтиламидные остатки, хинолоновый фрагмент и оптическая активность), для подтверждения их строения нами использованы спектроскопия ПМР и поляриметрия. Чистоту контролировали методом тонкослойной

* Сообщение 37 см. [1].



1–4 a R = H; b Me ; c Et ; d CH₂CH=CH₂; e C₃H₇; f C₄H₉; g C₅H₁₁

хроматографии (табл. 1, 2), однако при работе с оптически активными веществами полная химическая индивидуальность еще не является гарантией чистоты в стереохимическом смысле. В таких случаях необходимо знать еще и оптическую чистоту. В синтезе амидов **1a-g** использовали оптически чистый **S(-)-1-фенилэтиламин** ($[\alpha]_D^{24} -39^\circ$), обладающий довольно высокой степенью оптической устойчивости и не рацемизирующийся при ацилировании [7]. Тем не менее многочисленность и разнообразие факторов, вызывающих рацемизацию оптически активных веществ, предопределили необходимость проверки оптической чистоты амидов **1**. С этой целью используются различные методы, одним из которых является введение в исследуемое вещество дополнительной хиральности. В зависимости от чистоты исходного образца при этом возможно образование одного или двух диастереомеров, что легко устанавливается спектроскопией ПМР. На практике различия в химических сдвигах диастереотопных протонов обычно невелики, и для их усиления используют лантаноидные сдвигающие реагенты (ЛСР). Применение хиральных ЛСР позволяет определить энантиомерную чистоту непосредственно, без превращения в диастереомеры [8]. Таким реагентом в частности является *трис*-[3-(гептафторпропилгидроксиметил)-(+)-камфорат] европия. Однако проведенные нами эксперименты показали, что спектроскопия ПМР, к сожалению, не позволяет контролировать оптическую чистоту амидов **1**, поскольку добавление указанного ЛСР даже к оптически недействительным 1-фенилэтиламидам 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот (**3**) не приводит к дублированию каких-либо сигналов, что, вероятно, вызвано кислотными свойствами анализируемых веществ.

Т а б л и ц а 1

Характеристики 1-фенилэтиламидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихиолин-3-карбоновых кислот

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			R_f^*		Т.пл., °С (этанол)	$[\alpha]_{546}^{20}$, град. (с, г/ 100 мл)	Вы- ход, %
		С	Н	Н	1	2			
1a	$C_{18}H_{16}N_2O_3$	<u>70.20</u>	<u>5.15</u>	<u>9.13</u>	0,49	0,25	269—270	+31,5 (2)	89
		70,12	5,23	9,09					
3a	$C_{18}H_{16}N_2O_3$	<u>70.17</u>	<u>5.28</u>	<u>9.16</u>	0,49	0,25	247—249	—	93
		70,12	5,23	9,09					
4a	$C_{18}H_{16}N_2O_3$	<u>70.22</u>	<u>5.17</u>	<u>9.04</u>	0,49	0,25	269—270	-31,5 (2)	90
		70,12	5,23	9,09					
1b	$C_{19}H_{18}N_2O_3$	<u>70.86</u>	<u>5.58</u>	<u>8.60</u>	0,58	0,40	99—101	+12,4 (5)	86
		70,79	5,63	8,69					
4b	$C_{19}H_{18}N_2O_3$	<u>70.77</u>	<u>5.69</u>	<u>8.61</u>	0,58	0,40	99—101	-12,4 (5)	84
		70,79	5,63	8,69					
1c	$C_{20}H_{20}N_2O_3$	<u>71.50</u>	<u>5.90</u>	<u>8.38</u>	0,63	0,47	116—118	+2,6 (10)	85
		71,41	5,99	8,33					
4c	$C_{20}H_{20}N_2O_3$	<u>71.48</u>	<u>5.89</u>	<u>8.40</u>	0,63	0,47	116—118	-2,6 (10)	81
		71,41	5,99	8,33					
1d	$C_{21}H_{20}N_2O_3$	<u>72.32</u>	<u>5.85</u>	<u>8.00</u>	0,65	0,51	107—109	+8,2 (4)	92
		72,40	5,79	8,04					
4d	$C_{21}H_{20}N_2O_3$	<u>72.47</u>	<u>5.81</u>	<u>8.09</u>	0,65	0,51	107—109	8,2 (4)	87
		72,40	5,79	8,04					
1e	$C_{21}H_{22}N_2O_3$	<u>71.90</u>	<u>6.38</u>	<u>7.91</u>	0,67	0,52	123—125	+42,8 (2)	82
		71,98	6,33	7,99					
4e	$C_{21}H_{22}N_2O_3$	<u>72.06</u>	<u>6.27</u>	<u>7.90</u>	0,67	0,52	123—125	-42,8 (2)	86
		71,98	6,33	7,99					
1f	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	<u>72.44</u>	<u>6.71</u>	<u>7.66</u>	0,68	0,53	112—114	+22,7 (3)	79
		72,51	6,64	7,69					
3f	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	<u>72.47</u>	<u>6.58</u>	<u>7.73</u>	0,68	0,53	95—97	—	80
		72,51	6,64	7,69					
4f	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	<u>72.59</u>	<u>6.67</u>	<u>7.60</u>	0,68	0,53	112—114	-22,7 (3)	80
		72,51	6,64	7,69					
1g	$C_{23}H_{26}N_2O_3$	<u>72.90</u>	<u>6.98</u>	<u>7.45</u>	0,70	0,57	88—90	+30,2 (2)	83
		72,99	6,92	7,40					
3g	$C_{23}H_{26}N_2O_3$	<u>73.05</u>	<u>6.87</u>	<u>7.37</u>	0,70	0,57	72—74	—	88
		72,99	6,92	7,40					
4g	$C_{23}H_{26}N_2O_3$	<u>72.91</u>	<u>6.96</u>	<u>7.46</u>	0,70	0,57	88—90	-30,2 (2)	78
		72,99	6,92	7,40					

* Величины R_f определяли в системах: 1 — пропанол-2 — гексан, 6 : 1; 2 — хлористый метилен—гексан, 6 : 1.

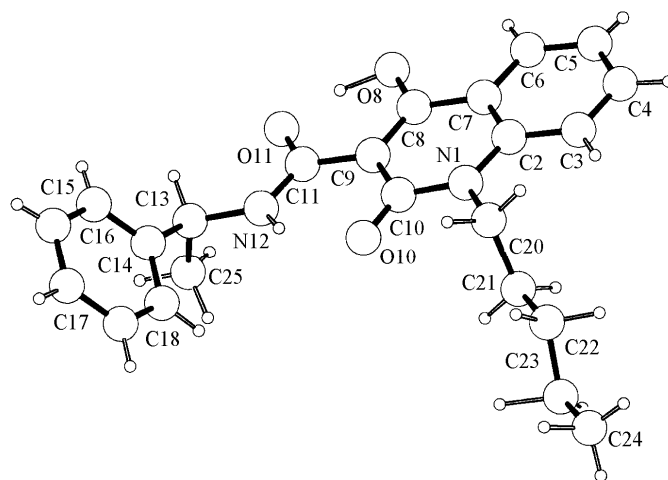
Спектры ПМР* 1-фенилэтиламидов 1-*R*-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот, δ , м.д.

Соединение	5-Н (1Н, д)	7-Н (1Н, т)	8-Н (1Н, д)	6-Н + Ph (6Н, м)	CH-CH ₃ (1Н, к)	CH-CH ₃ (3Н, д)	R
1a, 3a, 4a	7,97	7,66	7,47	7,36–7,14	5,19	1,53	11,87 (1Н, с, NH)
1b, 4b	8,03	7,76	7,55	7,44–7,20	5,16	1,52	3,57 (3Н, с, Me)
1c, 4c	8,05	7,78	7,60	7,45–7,21	5,16	1,53	4,27 (2Н, к, NCH ₂); 1,20 (3Н, т, Me)
1d, 4d	8,06	7,76	7,49	7,43–7,17	5,17 (3Н, м, CH + NCH ₂)	1,51	5,99 (1Н, м, CH=); 4,87 (2Н, с, CH ₂ =)
1e, 4e	8,03	7,77	7,61	7,46–7,20	5,16	1,52	4,16 (2Н, т, NCH ₂); 1,69 (2Н, м, CH ₂ Me); 0,94 (3Н, т, Me)
1f, 3f, 4f	8,05	7,76	7,58	7,44–7,22	5,16	1,55	4,19 (2Н, т, NCH ₂); 1,30 (4Н, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,92 (3Н, т, Me)
1g, 3g, 4g	8,04	7,77	7,59	7,45–7,19	5,16	1,53	4,20 (2Н, т, NCH ₂); 1,721 (2Н, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,36 (4Н, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,93 (3Н, т, Me)

* Сигналы протонов групп 4-ОН имеют вид синглета в области 17,01—17,18 м.д., протонов групп NH – вид дублета в области 10,75—10,82 м.д.

Достаточно хорошим признаком полной оптической чистоты может служить получение обоих антиподов с одинаковым абсолютным значением оптического вращения [7], особенно если оба антипода получены независимым путем с использованием разных асимметрических реагентов. Поэтому нами осуществлен синтез антиподов амидов **1**, т. е. 1-фенилэтиламидов **4**. При этом был также использован оптически чистый 1-фенилэтиламин, но уже *R*-конфигурации: $[\alpha]_D^{24} +39^\circ$. При сравнении свойств полученных соединений (табл. 1, 2) установлено, что они имеют одинаковые температуры плавления, идентичные спектры ПМР и одинаковые величины удельного вращения, отличающиеся только знаками. Следовательно, амиды **1** и **4** являются оптически чистыми энантиомерами.

Интересно, что у амидов **1** и **4** вращение плоскости поляризации имеет противоположную направленность по сравнению с исходными аминами, хотя ни у *N,N'*-ди-1-фенилэтиламидов алкилмалоновых кислот, ни тем более у 1-фенилэтиламидов 1*H*-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты [9] такое явление не наблюдалось. В принципе, конфигурация веществ и направление вращения плоскости поляризации – не связанные между собой характеристики [7, 9]. Тем не менее нами была предпринята попытка определения истинной пространственной конфигурации амидов **1**, для чего на примере амида **1g** проведено рентгеноструктурное исследование.



Общий вид молекулы амида **1g**

При систематическом анализе литературных структурных данных по Кембриджской базе структурных данных (версия Октябрь 1998 г.) [11] было зарегистрировано только одно соединение, имеющее сходное строение – 1-этил-2-оксо-3-бензоил-4-гидроксихинолин [12]. В изученной нами структуре, также как и в описанной в литературе, обнаружена внутримолекулярная водородная связь $O_{(11)}\dots H_{(8)}$ длиной 1,395(8) Å. Базовые расстояния в сравниваемых фрагментах молекул находятся в пределах стандартных отклонений и не требуют комментариев.

Поскольку пространственная группа, в которой кристаллизуется амид **1g**, нецентросимметрична, нами была предпринята попытка определения его абсолютной конфигурации, для чего были отсняты две области обратного пространства: $0 \rightarrow h$; $0 \rightarrow k$; $0 \rightarrow l$ и $-h \rightarrow 0$; $-k \rightarrow 0$; $-l \rightarrow 0$. При уточнении структуры МНК параметр Флэка X (при $X = 0$ – структура истинная в смысле абсолютной конфигурации, при $X = 1$ – структура должна быть инвертирована для получения “правильной” конфигурации [13, 14]) оказался равным 0, но имеющим стандартное отклонение 2, т. е. попытка установить абсолютную конфигурацию с высокой степенью точности не увенчалась успехом. Отчасти это можно объяснить отсутствием в составе молекулы атомов более “тяжелых”, чем кислород. Поскольку синтез амида **1g** был проведен из 1-фенилэтиламина с известной, т. е. S-, конфигурацией, а в процессе химической реакции асимметрический центр не затрагивался, то можно предположить, что и конечный продукт имеет ту же конфигурацию.

Влияние амидов **1a-g** на противосудорожную активность исследовано в экспериментах на белых крысах с использованием фармакологической и физиологической моделей эпилепсии [15–17]. Из всех изученных веществ только амиды **1d-f** на фоне экспериментальной эпилепсии проявляли выраженное антиэпилептогенное действие, в отдельных случаях отмечен седативный эффект. Превентивное введение указанных веществ приводит к увеличению латентного периода, ускоряет выход животных из эписпастуса и оказывает седативное действие, что свидетельствует о перспективности поиска противосудорожных средств в изучаемом ряду соединений.

Таблица 3
Координаты атомов ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные тепловые параметры

(Å² × 10³) в структуре амида 1g

Атом	x	y	z	U _{экв}
N ₍₁₎	3174(1)	2771(1)	4224(1)	48(1)
C ₍₂₎	3015(2)	3343(1)	4704(1)	47(1)
C ₍₃₎	2938(2)	4542(1)	4730(1)	58(1)
C ₍₄₎	2820(2)	5092(1)	5207(1)	67(1)
C ₍₅₎	2778(2)	4468(1)	5672(1)	70(1)
C ₍₆₎	2830(2)	3306(1)	5629(1)	60(1)
C ₍₇₎	2919(1)	2715(1)	5175(1)	47(1)
C ₍₈₎	2900(1)	1488(1)	5146(1)	48(1)
O ₍₈₎	2780(1)	912(1)	5599(1)	62(1)
C ₍₉₎	2951(1)	932(1)	4667(1)	46(1)
C ₍₁₀₎	3105(2)	1587(1)	4183(1)	48(1)
O ₍₁₀₎	3201(1)	1138(1)	3739(1)	62(1)
C ₍₁₁₎	2887(2)	-330(1)	4661(1)	52(1)
O ₍₁₁₎	2750(1)	-878(1)	5090(1)	65(1)
N ₍₁₂₎	3012(1)	-878(1)	4204(1)	58(1)
C ₍₁₃₎	2959(2)	-2133(1)	4157(1)	60(1)
C ₍₁₄₎	4052(2)	-2500(1)	3674(1)	56(1)
C ₍₁₅₎	5637(2)	-3179(1)	3718(1)	81(1)
C ₍₁₆₎	6604(2)	-3559(2)	3279(1)	115(1)
C ₍₁₇₎	5974(2)	-3260(1)	2787(1)	112(1)
C ₍₁₈₎	4439(3)	-2584(1)	2739(1)	105(1)
C ₍₁₉₎	3453(2)	-2192(1)	3177(1)	83(1)
C ₍₂₀₎	3458(2)	3408(1)	3729(1)	56(1)
C ₍₂₁₎	1627(2)	3687(1)	3450(1)	67(1)
C ₍₂₂₎	2004(2)	4434(1)	2967(1)	83(1)
C ₍₂₃₎	441(2)	4521(2)	2585(1)	109(1)
C ₍₂₄₎	837(3)	5260(2)	2119(1)	150(1)
C ₍₂₅₎	898(2)	-2555(1)	4157(1)	88(1)
H ₍₃₎	3004(15)	4950(7)	4428(4)	60(3)
H ₍₄₎	2777(16)	5936(8)	5199(4)	78(3)
H ₍₅₎	2627(19)	4914(9)	5999(4)	85(4)
H ₍₆₎	2782(15)	2842(8)	5951(3)	67(3)
H ₍₈₎	2707(14)	24(7)	5452(3)	59(3)
H ₍₁₂₎	3199(14)	-429(7)	3927(3)	51(3)
H ₍₁₃₎	3620(14)	-2412(8)	4472(4)	71(3)
H ₍₁₅₎	5978(14)	-3438(7)	4035(3)	58(3)
H ₍₁₆₎	7521(17)	-4031(9)	3296(4)	88(4)
H ₍₁₇₎	6675(14)	-3508(7)	2491(3)	63(3)
H ₍₁₈₎	3966(16)	-2383(9)	2403(4)	86(3)
H ₍₁₉₎	2362(17)	-1727(8)	3135(4)	81(3)
H _(20A)	4234(17)	4076(9)	3804(4)	83(3)
H _(20B)	4353(15)	2916(9)	3513(3)	70(3)
H _(21A)	860(13)	2982(8)	3376(3)	61(3)
H _(21B)	647(17)	4073(9)	3690(4)	82(4)
H _(22A)	3124(16)	4158(9)	2785(4)	90(3)
H _(22B)	1926(15)	5318(8)	3036(4)	84(3)
H _(23A)	575(17)	3491(9)	2531(4)	103(4)
H _(23B)	-850(16)	4579(9)	2788(4)	85(3)
H _(24A)	-240(15)	5340(9)	1893(4)	86(3)
H _(24B)	1403(15)	5943(8)	2196(4)	92(3)
H _(24C)	1703(16)	4685(9)	1944(4)	90(3)
H _(25A)	880(16)	-3398(9)	4126(4)	80(3)
H _(25B)	342(15)	-2397(9)	4501(4)	85(3)
H _(25C)	228(16)	-2217(10)	3831(4)	90(4)

Т а б л и ц а 4

Длины связей *d* (Å) в структуре 1g

Связь	<i>d</i>	Связь	<i>d</i>
N ₍₁₎ —C ₍₁₀₎	1,3839(12)	C ₍₁₄₎ —C ₍₁₉₎	1,374(2)
N ₍₁₎ —C ₍₂₎	1,3919(12)	C ₍₁₅₎ —C ₍₁₆₎	1,373(2)
N ₍₁₎ —C ₍₂₀₎	1,4706(12)	C ₍₁₅₎ —H ₍₁₅₎	0,891(8)
C ₍₂₎ —C ₍₃₎	1,3993(14)	C ₍₁₆₎ —C ₍₁₇₎	1,366(2)
C ₍₂₎ —C ₍₇₎	1,4024(13)	C ₍₁₆₎ —H ₍₁₆₎	0,845(11)
C ₍₃₎ —C ₍₄₎	1,371(2)	C ₍₁₇₎ —C ₍₁₈₎	1,335(2)
C ₍₃₎ —H ₍₃₎	0,904(9)	C ₍₁₇₎ —H ₍₁₇₎	0,941(9)
C ₍₄₎ —C ₍₅₎	1,384(2)	C ₍₁₈₎ —C ₍₁₉₎	1,383(2)
C ₍₄₎ —H ₍₄₎	0,984(10)	C ₍₁₈₎ —H ₍₁₈₎	0,941(10)
C ₍₅₎ —C ₍₆₎	1,355(2)	C ₍₁₉₎ —H ₍₁₉₎	0,940(11)
C ₍₅₎ —H ₍₅₎	0,984(10)	C ₍₂₀₎ —C ₍₂₁₎	1,495(2)
C ₍₆₎ —C ₍₇₎	1,4063(13)	C ₍₂₀₎ —H _(20A)	0,967(11)
C ₍₆₎ —H ₍₆₎	0,918(9)	C ₍₂₀₎ —H _(20B)	1,008(10)
C ₍₇₎ —C ₍₈₎	1,4319(14)	C ₍₂₁₎ —C ₍₂₂₎	1,525(2)
C ₍₈₎ —O ₍₈₎	1,3307(11)	C ₍₂₁₎ —H _(21A)	0,997(9)
C ₍₈₎ —C ₍₉₎	1,3769(13)	C ₍₂₁₎ —H _(21B)	1,021(11)
O ₍₈₎ —H ₍₈₎	1,101(8)	C ₍₂₂₎ —C ₍₂₃₎	1,460(2)
C ₍₉₎ —C ₍₁₀₎	1,4485(13)	C ₍₂₂₎ —H _(22A)	0,962(11)
C ₍₉₎ —C ₍₁₁₎	1,4717(13)	C ₍₂₂₎ —H _(22B)	1,046(10)
C ₍₁₀₎ —O ₍₁₀₎	1,2415(11)	C ₍₂₃₎ —C ₍₂₄₎	1,488(2)
C ₍₁₁₎ —O ₍₁₁₎	1,2632(11)	C ₍₂₃₎ —H _(23A)	1,211(11)
C ₍₁₁₎ —N ₍₁₂₎	1,3253(12)	C ₍₂₃₎ —H _(23B)	1,038(11)
O ₍₁₁₎ —H ₍₈₎	1,395(8)	C ₍₂₄₎ —H _(24A)	0,949(10)
N ₍₁₂₎ —C ₍₁₃₎	1,4681(13)	C ₍₂₄₎ —H _(24B)	0,909(10)
N ₍₁₂₎ —H ₍₁₂₎	0,886(8)	C ₍₂₄₎ —H _(24C)	1,005(10)
C ₍₁₃₎ —C ₍₁₄₎	1,504(2)	C ₍₂₅₎ —H _(25A)	0,986(10)
C ₍₁₃₎ —C ₍₂₅₎	1,519(2)	C ₍₂₅₎ —H _(25B)	0,970(10)
C ₍₁₃₎ —H ₍₁₃₎	0,977(9)	C ₍₂₅₎ —H _(25C)	1,027(10)
C ₍₁₄₎ —C ₍₁₅₎	1,364(2)		

Т а б л и ц а 5

Валентные углы ω (град.) в структуре 1g

Угол	ω	Угол	ω
C ₍₁₀₎ —N ₍₁₎ —C ₍₂₎	122,71(7)	C ₍₁₆₎ —C ₍₁₅₎ —H ₍₁₅₎	119,4(6)
C ₍₁₀₎ —N ₍₁₎ —C ₍₂₀₎	116,35(7)	C ₍₁₇₎ —C ₍₁₆₎ —C ₍₁₅₎	119,9(2)
C ₍₂₎ —N ₍₁₎ —C ₍₂₀₎	120,93(8)	C ₍₁₇₎ —C ₍₁₆₎ —H ₍₁₆₎	117,1(7)
N ₍₁₎ —C ₍₂₎ —C ₍₃₎	121,53(8)	C ₍₁₅₎ —C ₍₁₆₎ —H ₍₁₆₎	122,7(7)
N ₍₁₎ —C ₍₂₎ —C ₍₇₎	119,87(8)	C ₍₁₈₎ —C ₍₁₇₎ —C ₍₁₆₎	119,53(14)
C ₍₃₎ —C ₍₂₎ —C ₍₇₎	118,59(9)	C ₍₁₈₎ —C ₍₁₇₎ —H ₍₁₇₎	121,6(6)
C ₍₄₎ —C ₍₃₎ —C ₍₂₎	120,76(9)	C ₍₁₆₎ —C ₍₁₇₎ —H ₍₁₇₎	118,8(6)
C ₍₄₎ —C ₍₃₎ —H ₍₃₎	120,3(6)	C ₍₁₇₎ —C ₍₁₈₎ —C ₍₁₉₎	121,24(13)
C ₍₂₎ —C ₍₃₎ —H ₍₃₎	118,9(6)	C ₍₁₇₎ —C ₍₁₈₎ —H ₍₁₈₎	120,7(7)
C ₍₃₎ —C ₍₄₎ —C ₍₅₎	120,32(10)	C ₍₁₉₎ —C ₍₁₈₎ —H ₍₁₈₎	118,0(7)
C ₍₃₎ —C ₍₄₎ —H ₍₄₎	116,7(6)	C ₍₁₄₎ —C ₍₁₉₎ —C ₍₁₈₎	119,91(13)
C ₍₅₎ —C ₍₄₎ —H ₍₄₎	122,9(6)	C ₍₁₄₎ —C ₍₁₉₎ —H ₍₁₉₎	120,0(6)
C ₍₆₎ —C ₍₅₎ —C ₍₄₎	120,29(10)	C ₍₁₈₎ —C ₍₁₉₎ —H ₍₁₉₎	120,1(6)
C ₍₆₎ —C ₍₅₎ —H ₍₅₎	123,5(6)	N ₍₁₎ —C ₍₂₀₎ —C ₍₂₁₎	113,43(9)
C ₍₄₎ —C ₍₅₎ —H ₍₅₎	116,1(6)	N ₍₁₎ —C ₍₂₀₎ —H _(20A)	108,3(6)
C ₍₅₎ —C ₍₆₎ —C ₍₇₎	120,75(9)	C ₍₂₁₎ —C ₍₂₀₎ —H _(20A)	113,3(7)
C ₍₅₎ —C ₍₆₎ —H ₍₆₎	124,6(6)	N ₍₁₎ —C ₍₂₀₎ —H _(20B)	105,0(5)
C ₍₇₎ —C ₍₆₎ —H ₍₆₎	114,6(6)	C ₍₂₁₎ —C ₍₂₀₎ —H _(20B)	113,3(5)
C ₍₂₎ —C ₍₇₎ —C ₍₆₎	119,24(9)	H _(20A) —C ₍₂₀₎ —H _(20B)	102,6(9)

О к о н ч а н и е т а б л и ц ы 5

Угол	ω	Угол	ω
------	----------	------	----------

C ₍₂₎ —C ₍₇₎ —C ₍₈₎	118,53(8)	C ₍₂₀₎ —C ₍₂₁₎ —C ₍₂₂₎	110,86(10)
C ₍₆₎ —C ₍₇₎ —C ₍₈₎	122,23(8)	C ₍₂₀₎ —C ₍₂₁₎ —H _(21A)	111,6(5)
O ₍₈₎ —C ₍₈₎ —C ₍₉₎	121,61(9)	C ₍₂₂₎ —C ₍₂₁₎ —H _(21A)	114,4(5)
O ₍₈₎ —C ₍₈₎ —C ₍₇₎	117,35(8)	C ₍₂₀₎ —C ₍₂₁₎ —H _(21B)	112,7(6)
C ₍₉₎ —C ₍₈₎ —C ₍₇₎	121,01(8)	C ₍₂₂₎ —C ₍₂₁₎ —H _(21B)	110,0(6)
C ₍₈₎ —O ₍₈₎ —H ₍₈₎	100,7(4)	H _(21A) —C ₍₂₁₎ —H _(21B)	96,7(8)
C ₍₈₎ —C ₍₉₎ —C ₍₁₀₎	120,05(8)	C ₍₂₃₎ —C ₍₂₂₎ —C ₍₂₁₎	116,21(13)
C ₍₈₎ —C ₍₉₎ —C ₍₁₁₎	118,53(8)	C ₍₂₃₎ —C ₍₂₂₎ —H _(22A)	108,2(6)
C ₍₁₀₎ —C ₍₉₎ —C ₍₁₁₎	121,41(8)	C ₍₂₁₎ —C ₍₂₂₎ —H _(22A)	109,5(6)
O ₍₁₀₎ —C ₍₁₀₎ —N ₍₁₎	119,06(8)	C ₍₂₃₎ —C ₍₂₂₎ —H _(22B)	90,2(6)
O ₍₁₀₎ —C ₍₁₀₎ —C ₍₉₎	123,27(9)	C ₍₂₁₎ —C ₍₂₂₎ —H _(22B)	114,7(5)
N ₍₁₎ —C ₍₁₀₎ —C ₍₉₎	117,66(8)	H _(22A) —C ₍₂₂₎ —H _(22B)	116,9(9)
O ₍₁₁₎ —C ₍₁₁₎ —N ₍₁₂₎	120,88(9)	C ₍₂₂₎ —C ₍₂₃₎ —C ₍₂₄₎	115,3(2)
O ₍₁₁₎ —C ₍₁₁₎ —C ₍₉₎	119,95(8)	C ₍₂₂₎ —C ₍₂₃₎ —H _(23A)	87,1(6)
N ₍₁₂₎ —C ₍₁₁₎ —C ₍₉₎	119,15(8)	C ₍₂₄₎ —C ₍₂₃₎ —H _(23A)	118,0(5)
C ₍₁₁₎ —O ₍₁₁₎ —H ₍₈₎	100,7(3)	C ₍₂₂₎ —C ₍₂₃₎ —H _(23B)	109,0(6)
C ₍₁₁₎ —N ₍₁₂₎ —C ₍₁₃₎	123,28(8)	C ₍₂₄₎ —C ₍₂₃₎ —H _(23B)	121,0(6)
C ₍₁₁₎ —N ₍₁₂₎ —H ₍₁₂₎	114,8(6)	H _(23A) —C ₍₂₃₎ —H _(23B)	100,8(8)
C ₍₁₃₎ —N ₍₁₂₎ —H ₍₁₂₎	121,8(6)	C ₍₂₃₎ —C ₍₂₄₎ —H _(24A)	112,9(7)
N ₍₁₂₎ —C ₍₁₃₎ —C ₍₁₄₎	109,69(8)	C ₍₂₃₎ —C ₍₂₄₎ —H _(24B)	114,7(6)
N ₍₁₂₎ —C ₍₁₃₎ —C ₍₂₅₎	110,28(9)	H _(24A) —C ₍₂₄₎ —H _(24B)	112,8(9)
C ₍₁₄₎ —C ₍₁₃₎ —C ₍₂₅₎	112,78(9)	C ₍₂₃₎ —C ₍₂₄₎ —H _(24C)	94,3(6)
N ₍₁₂₎ —C ₍₁₃₎ —H ₍₁₃₎	104,7(6)	H _(24A) —C ₍₂₄₎ —H _(24C)	105,9(9)
C ₍₁₄₎ —C ₍₁₃₎ —H ₍₁₃₎	109,3(6)	H _(24B) —C ₍₂₄₎ —H _(24C)	114,7(9)
C ₍₂₅₎ —C ₍₁₃₎ —H ₍₁₃₎	109,8(6)	C ₍₁₃₎ —C ₍₂₅₎ —H _(25A)	109,6(7)
C ₍₁₅₎ —C ₍₁₄₎ —C ₍₁₉₎	118,14(11)	C ₍₁₃₎ —C ₍₂₅₎ —H _(25B)	108,5(6)
C ₍₁₅₎ —C ₍₁₄₎ —C ₍₁₃₎	120,68(10)	H _(25A) —C ₍₂₅₎ —H _(25B)	104,9(9)
C ₍₁₉₎ —C ₍₁₄₎ —C ₍₁₃₎	121,14(10)	C ₍₁₃₎ —C ₍₂₅₎ —H _(25C)	107,9(6)
C ₍₁₄₎ —C ₍₁₅₎ —C ₍₁₆₎	121,29(13)	H _(25A) —C ₍₂₅₎ —H _(25C)	108,1(9)
C ₍₁₄₎ —C ₍₁₅₎ —H ₍₁₅₎	119,0(6)	H _(25B) —C ₍₂₅₎ —H _(25C)	117,8(9)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСO-D₆, внутренний стандарт TMS. Удельное вращение определено на спектрополяриметре Polamat A. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254, индикация веществ в УФ свете ($\lambda = 254$ нм).

Общая методика получения 1-фенилэтиламидов 1-R-2-оксо-4-гидроксиинолин-3-карбоновых кислот. К раствору 0,01 моль соответствующего этилового эфира 1-R-2-оксо-4-гидроксиинолин-3-карбоновой кислоты (**2**) в 20 мл этилового спирта добавляют 1,42 мл (0,011 моль) 1-фенилэтиламина и кипятят в течение 6—7 ч. Охлаждают, разбавляют водой и подкисляют HCl до pH 4. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Рентгеноструктурное исследование проведено на автоматическом монокристалльном дифрактометре CAD-4 на излучении λMoK_α с использованием графитового монохроматора. Параметры элементарной ячейки определяли и уточняли в интервале углов θ 14—16 ° по 25 рефлексам. Кристаллы амида **1g** относятся к ромбической сингонии, пространственная группа P2₁2₁ с параметрами элементарной ячейки при 20 °C $a = 6,973(1)$, $b = 11,653(2)$, $c = 25,334(4)$ Å $V = 2058,5(6)$ Å³, $Z = 4$. Структура решена прямыми методами с использованием комплекса программ SHELXS-97 [18] и уточнена полноматричным МНК по программам комплекса SHELXL-97 [19] в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения всех атомов водорода локализованы из разностного Фурье-синтеза электронной плотности. Окончательный R-фактор составил 0,0646 по 5898 отражениям с $I > 2\sigma(I)$. Позиционные параметры атомов в исследованном соединении и их изотропные тепловые параметры, эквивалентные соответствующим анизотропным, приведены в табл. 3. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 4 и 5. Пространственное расположение атомов в молекуле и их нумерация показаны на рисунке, полученном с использованием программы PLUTON[20].

Авторы выражают благодарность РФФИ за финансовую поддержку лицензии на пользование Кембриджским Банком Структурных Данных (проект № 96-07-89187).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, С. Г. Таран, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *ХГС*, № 11, 1542 (1997).
2. *Руководство по медицине. Диагностика и терапия*, под ред. Р. Беркоу, Ф. Флетчера. Т. 1, Мир, М., 979 (1997).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Торсинг, Харьков, Т. 1, 29 (1997).
4. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, А. В. Туров, *ХГС*, № 2, 229 (1994).
5. П. А. Безуглый, И. В. Украинец, В. А. Георгиянц, В. И. Трескач, Н. Г. Сергиенко, В. Н. Савченко, А. В. Туров, *Фарм. журн.*, № 6, 35 (1990).
6. И. В. Украинец, В. А. Георгиянц, Н. Г. Сергиенко, В. Н. Савченко, *Фарм. журн.*, № 4, ч. 2, 65 (1991).
7. В. М. Потапов, *Стереохимия*, Химия, М., 464 (1988).
8. Х. Гюнтер, *Введение в курс спектроскопии ЯМР*, пер. Ю. А. Устынюка, Н. М. Сергеева, Мир, М., 478 (1984).
9. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. Л. Каменецкая, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, А. В. Туров, *ХГС*, (в печати).
10. П. Сайкс, *Механизмы реакций в органической химии*, Химия, М., 447 (1991).
11. F. H. Allen, O. Kennard, *Chem. Des. Autom. News.*, N 8, 31 (1993).
12. H. Borowiec, J. Grochowski, P. Serda, *J. Chem. Res. Synop.*, N 5, 248 (1996).
13. H. D. Flack, *Acta crystallogr.*, **A39**, 876 (1983).
14. H. D. Flack, D. Schwarzenbach, *Acta crystallogr.*, **A44**, 499 (1988).
15. В. В. Гацура, А. С. Саратиков, *Фармакологические агенты в экспериментальной медицине и биологии*, Изд-во Томского ун-та, Томск, 155 (1977).
16. Ф. П. Ведяев, Т. М. Воробьева, *Модели и механизмы эмоциональных стрессов*, Здоров'я, Киев, 135 (1983).
17. Я. Буреш, М. Петрань, Д. Захар, *Электрофизиологические методы исследования*, ИЛ, М., 466 (1962).
18. G. M. Sheldrick, SHELXS-97. Program for Solution of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany (1997).
19. G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany (1997).
20. A. L. Spek, PLUTON. Molecular Graphics Program. University of Utrecht, The Netherlands, (1997).

Украинская фармацевтическая академия,
Харьков 310002
e-mail: igor@uiv.kharkov.ua

Поступило в редакцию 10.02.99

^aМосковский государственный университет
им. М.В.Ломоносова, Москва 119899