

И. В. Украинец*, А. А. Ткач, Лю Янян

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

152*. 3-АЦЕТИЛ-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Осуществлен синтез и изучено пространственное строение 3-ацетил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолина, на основе которого двумя путями получены [1-(4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этилиден]гидразиды 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Проведен сравнительный анализ противотуберкулезных свойств синтезированных соединений и близких им по строению N,N'-ди(1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонил)гидразинов.

Ключевые слова: 3-ацетил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолины, ацетоуксусный эфир, гидразиды, гидразоны, 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, противотуберкулезная активность, РСА.

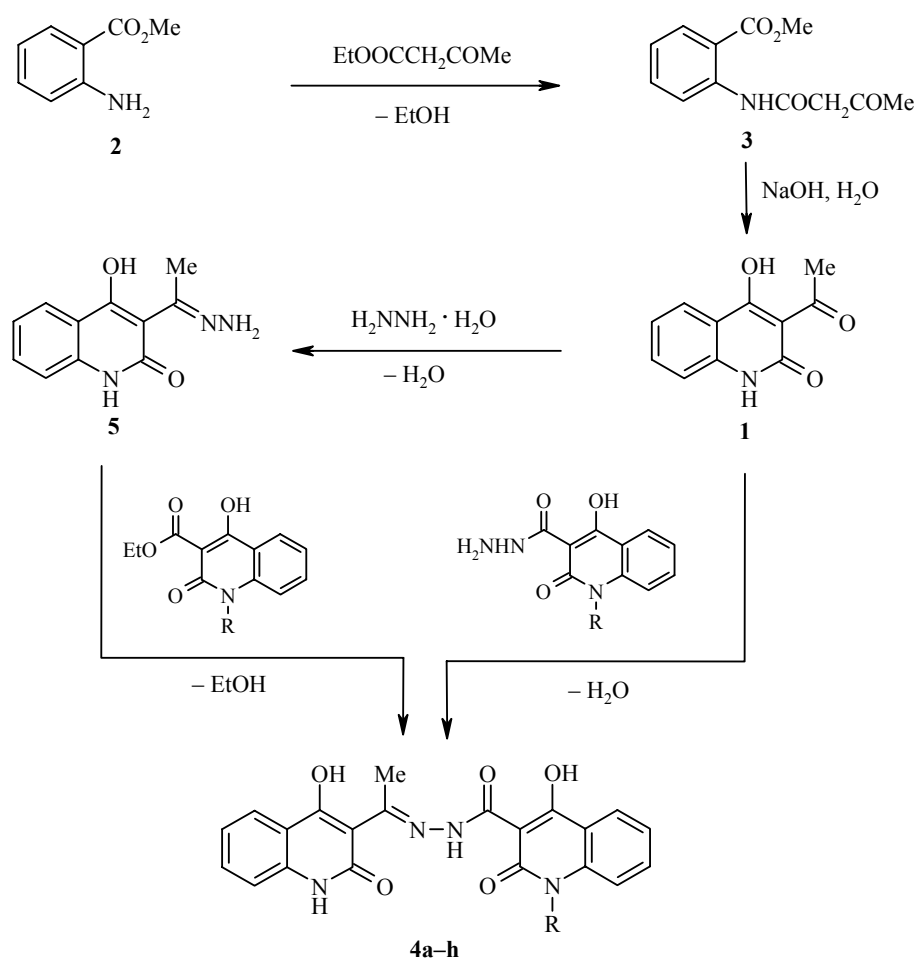
При изучении биологических свойств гидразидов 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот отмечалось, что присущая им высокая противотуберкулезная активность практически полностью исчезает у продуктов их термолитиза – симметричных N,N'-ди(1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонил)гидразинов. Предполагалось, что основной причиной такого эффекта, прежде всего, является резкое снижение растворимости указанных N,N'-диацилгидразинов в воде и органических растворителях [2]. Попыткой подтвердить или, наоборот, опровергнуть высказанное предположение и является данное сообщение.

Для корректного решения поставленной задачи необходимо было исследовать вещества, с одной стороны, очень близкие по строению к описанным N,N'-диацилгидразинам и, в то же время, ими не являющиеся, а с другой – существенно отличающиеся от них по растворимости, причем в сторону ухудшения. Одним из достаточно легко реализуемых на практике путей достижения намеченной цели, на наш взгляд, может быть переход от диацилгидразинов к ацилгидразонам. Как правило, такие соединения плохо растворяются в большинстве органических растворителей и это их свойство часто используется в аналитической химии. Однако, чтобы было соблюдено и второе требование – структурная схожесть – один из ацильных фрагментов в N,N'-диацилгидразинах следует заменить не просто остатком какого-либо альдегида или кетона, а обязательно содержащего 4-гидрокси-2-оксохинолиновое ядро. В частности, весьма подходящим примером таких кетонов является 3-ацетил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин (1).

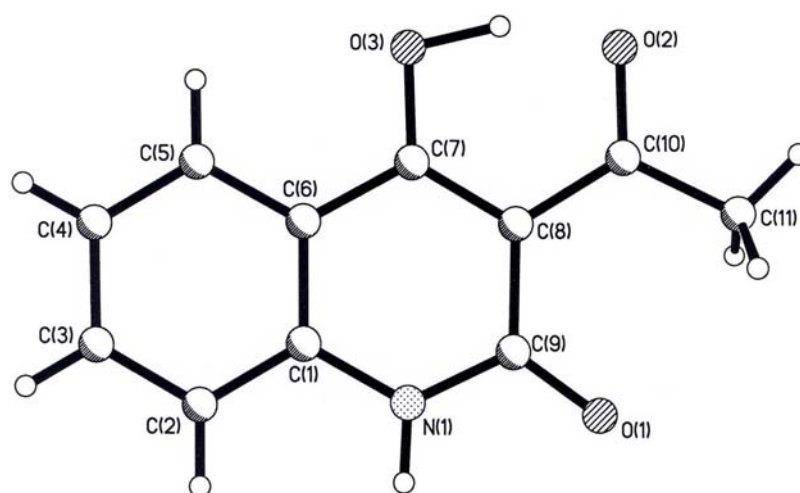
* Сообщение 151 см. [1].

В синтезе 3-ацетилзамещенных 4-гидроксихинолонов-2 используют раз-

личные синтетические схемы: ацилирование предварительно полученных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов ацилгалогенидами по Фриделю–Крафтсу, термическое преобразование или перегруппировку Фриса соответствующих 4-О-ацильных производных, а также гидролитическое расщепление с одновременным декарбоксилированием пирано[3,2-с]хинолин-2,5(6H)-дионов [3, 4]. Что касается незамещенного в положении 1 ацетилхинолина **1**, то его гораздо удобнее получать ацилированием метилантранила **2** ацетоуксусным эфиром с последующей внутримолекулярной циклизацией промежуточного 2-метоксикарбониланилида **3** по Дикману [5]. Здесь следует отметить, что наиболее удобная в препаративном отношении методика синтеза анилидов ацетоуксусной кислоты приведена в работе [6].



4 a R = Me, **b** R = Et, **c** R = All, **d** R = Pr, **e** R = Bu, **f** R = C₅H₁₁,
g R = *i*-C₅H₁₁, **h** R = *c*-Hex



Строение молекулы ацетилхолина **1** с нумерацией атомов

Для подтверждения химического строения полученного таким образом ацетилхолина **1** использованы спектроскопия ЯМР ^1H и РСА (см. рисунок и табл. 1, 2). При этом установлено, что все неводородные атомы молекулы исследуемого вещества лежат в одной плоскости с точностью 0.02 \AA , чему, вероятно, способствует образование сильной внутримолекулярной водородной связи $\text{O}(3)\text{--H}(3\text{O})\dots\text{O}(2)$ ($\text{H}\dots\text{O}$ 1.41 \AA , $\text{O--H}\dots\text{O}$ 157°). Этой же причиной обусловлено и перераспределение электронной плотности в молекуле, что выражается в удлинении связей $\text{O}(2)\text{--C}(10)$ $1.255(2)$ и $\text{C}(7)\text{--C}(8)$ $1.393(2)$ по сравнению с их средними значениями [7] 1.210 и 1.322 \AA , соответственно, и укорочении связи $\text{O}(3)\text{--C}(7)$ $1.313(2) \text{ \AA}$ (среднее значение 1.333 \AA). Заметное отталкивание между метильной группой и атомом $\text{O}(1)$ [укороченный внутримолекулярный контакт $\text{O}(1)\dots\text{C}(11)$ 2.80 \AA (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [8] 3.00 \AA)] приводит к увеличению валентных углов $\text{O}(1)\text{--C}(9)\text{--C}(8)$ и $\text{C}(8)\text{--C}(10)\text{--C}(11)$ до $124.5(2)$ и $123.1(2)^\circ$ соответственно.

В кристалле молекулы ацетилхолина **1** образуют димеры за счет межмолекулярной водородной связи $\text{N}(1)\text{--H}(1\text{N})\dots\text{O}(1)'$ [$(1-x, -y, -z)$, $\text{H}\dots\text{O}$ 1.93 \AA , $\text{N--H}\dots\text{O}$ 173°], которая способствует также удлинению связи $\text{O}(1)\text{--C}(9)$ до $1.237(2) \text{ \AA}$ по сравнению со средним значением 1.210 \AA .

Т а б л и ц а 1

Длины связей (l) в структуре ацетилхолина **1**

Связь	$l, \text{ \AA}$	Связь	$l, \text{ \AA}$
$\text{N}(1)\text{--C}(9)$	$1.352(2)$	$\text{N}(1)\text{--C}(1)$	$1.381(2)$
$\text{O}(1)\text{--C}(9)$	$1.237(2)$	$\text{O}(2)\text{--C}(10)$	$1.255(2)$
$\text{O}(3)\text{--C}(7)$	$1.313(2)$	$\text{C}(1)\text{--C}(2)$	$1.382(2)$
$\text{C}(1)\text{--C}(6)$	$1.397(2)$	$\text{C}(2)\text{--C}(3)$	$1.364(2)$
$\text{C}(3)\text{--C}(4)$	$1.387(2)$	$\text{C}(4)\text{--C}(5)$	$1.361(2)$
$\text{C}(5)\text{--C}(6)$	$1.401(2)$	$\text{C}(6)\text{--C}(7)$	$1.429(2)$
$\text{C}(7)\text{--C}(8)$	$1.393(2)$	$\text{C}(8)\text{--C}(10)$	$1.451(2)$
$\text{C}(8)\text{--C}(9)$	$1.459(2)$	$\text{C}(10)\text{--C}(11)$	$1.476(2)$

Валентные углы (ω) в структуре ацетилхинолина **1**

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C(9)–N(1)–C(1)	125.6(1)	N(1)–C(1)–C(2)	120.8(1)
N(1)–C(1)–C(6)	119.2(2)	C(2)–C(1)–C(6)	120.0(2)
C(3)–C(2)–C(1)	119.7(2)	C(2)–C(3)–C(4)	121.2(2)
C(5)–C(4)–C(3)	119.8(2)	C(4)–C(5)–C(6)	120.3(2)
C(1)–C(6)–C(5)	119.1(2)	C(1)–C(6)–C(7)	118.0(1)
C(5)–C(6)–C(7)	123.0(2)	O(3)–C(7)–C(8)	122.1(2)
O(3)–C(7)–C(6)	116.3(1)	C(8)–C(7)–C(6)	121.6(1)
C(7)–C(8)–C(10)	118.5(1)	C(7)–C(8)–C(9)	119.1(1)
C(10)–C(8)–C(9)	122.4(1)	O(1)–C(9)–N(1)	118.9(1)
O(1)–C(9)–C(8)	124.5(2)	N(1)–C(9)–C(8)	116.5(1)
O(2)–C(10)–C(8)	119.5(2)	O(2)–C(10)–C(11)	117.4(2)
C(8)–C(10)–C(11)	123.1(2)		

Теоретически дальнейший синтез целевых [1-(4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этилиден]гидразидов 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **4a–h** возможен несколькими путями. Нами изучены два из них – наиболее очевидные и простые в выполнении. Прежде всего, это проводимая в одну стадию и дающая хорошие выходы конденсация исходного ацетилхинолина **1** с гидразидами 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот (метод А). Однако и второй вариант, предполагающий первоначально превращение ацетилхинолина **1** в 3-(1-гидразоэтил)-4-гидрокси-1H-хинолин-2-он (**5**) с его последующим ацилированием этиловыми эфирами 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот (метод Б), также весьма эффективен. В синтезе представленных в данной работе ацилгидразонов **4a–h** оба метода оказались примерно равноценными, хотя в случае других производных 4-гидроксихинолонов-2, конечно же, возможно появление специфических ограничений. В качестве одного из таких примеров можно привести гидразид 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2-карбоновой кислоты, использование которого для получения соответствующего ацилгидразона по методу А заведомо невозможно из-за его неустойчивости в кипящем ДМФА [9].

Все полученные ацилгидразоны **4a–h** (табл. 3) представляют собой светло-желтые кристаллические вещества с высокими температурами плавления. Как и ожидалось, их растворимость оказалась настолько низкой, что не удалось даже качественно зарегистрировать спектры ЯМР ^1H , поэтому для подтверждения состава и строения синтезированных соединений использованы элементный анализ и масс-спектрометрия.

**Характеристики [1-(4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)этилиден]гидразидов
1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот 4a–h**

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход*, %	Противо- туберкулезная активность. Задержка роста <i>M. tuberculosis</i> , %
		С	Н	N			
4a	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₅	<u>63.23</u> 63.15	<u>4.44</u> 4.34	<u>13.28</u> 13.39	438–440	92	15
4b	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₅	<u>63.79</u> 63.88	<u>4.73</u> 4.66	<u>13.07</u> 12.96	430–432	90	19
4c	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₅	<u>64.76</u> 64.86	<u>4.48</u> 4.54	<u>12.53</u> 12.61	407–409	87	31
4d	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₅	<u>64.65</u> 64.57	<u>5.08</u> 4.97	<u>12.65</u> 12.55	381–383	85	0
4e	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₅	<u>65.30</u> 65.21	<u>5.33</u> 5.25	<u>12.09</u> 12.17	325–327	88	56
4f	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₅	<u>65.90</u> 65.81	<u>5.61</u> 5.52	<u>11.72</u> 11.81	343–345	93	24
4g	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₅	<u>65.92</u> 65.81	<u>5.47</u> 5.52	<u>11.74</u> 11.81	352–354	90	37
4h	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₅	<u>66.30</u> 66.38	<u>5.89</u> 5.78	<u>11.56</u> 11.47	336–338	94	0

* Выход по методу А, выход соединения **4a** по методу Б 89 %.

В масс-спектрах ацилгидразонов **4a–h** пики молекулярных ионов наблюдаются во всех случаях, однако их интенсивность довольно низкая и редко превышает 10%, что объясняется большой молекулярной массой исследуемых веществ (табл. 4). Первичная фрагментация под действием электронного удара протекает однотипно и, судя по присутствующему во всех спектрах максимально интенсивному пику с m/z 201, первой преимущественно разрывается связь N–N, которая в производных гидразина обычно и является самой слабой [10]. Вместе с тем, соответствующие такому распаду "амидные" фрагменты удается зарегистрировать только в случае ацилгидразонов с высшими алкильными заместителями, начиная с бутильного.

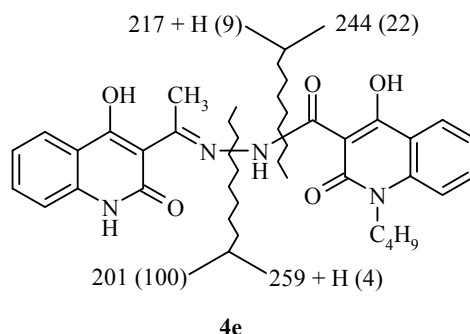


Таблица 4

Масс-спектры ацилгидразонов 4a–h

Соединение	m/z ($I_{\text{отн.}}$ %)
4a	418 [M] ⁺ (5), 218 (9), 202 (40), 201 (100), 188 (11), 146 (18), 134 (23), 120 (25), 104 (24), 92 (28), 77 (43)
4b	432 [M] ⁺ (4), 218 (6), 216 (27), 201 (100), 188 (9), 146 (10), 134 (16), 120 (16), 104 (20), 92 (22), 77 (17)
4c	444 [M] ⁺ (6), 228 (7), 217 (4), 201 (100), 188 (20), 146 (13), 134 (8), 120 (26), 104 (19), 92 (40), 77 (52)
4d	446 [M] ⁺ (4), 230 (12), 218 (6), 201 (100), 188 (17), 146 (10), 134 (19), 120 (51), 104 (17), 92 (56), 77 (51)
4e	460 [M] ⁺ (8), 260 (4), 244 (22), 218 (9), 201 (100), 188 (48), 146 (14), 134 (10), 120 (50), 104 (16), 92 (35), 77 (42)
4f	474 [M] ⁺ (11), 274 (2), 258 (6), 218 (5), 201 (100), 188 (25), 146 (10), 134 (11), 120 (61), 104 (13), 92 (32), 77 (50)
4g	474 [M] ⁺ (32), 274 (5), 258 (13), 218 (54), 201 (100), 188 (40), 146 (21), 134 (33), 120 (82), 104 (17), 92 (29), 77 (31)
4h	488 [M] ⁺ (4), 288 (4), 272 (5), 218 (8), 201 (100), 188 (55), 146 (12), 134 (10), 120 (44), 104 (14), 92 (28), 77 (33)

Вторым важным направлением фрагментации молекулярных ионов ацилгидразонов **4a–h** можно назвать разрыв гидразидной связи CO–NHN. Интенсивность соответствующих пиков сравнительно не высока, но регистрируются они во всех рассмотренных примерах без исключений. Как известно, изомерные соединения зачастую дают спектры, практически идентичные по составу ионов, в результате чего на возможности масс-спектрометрии при установлении структуры алкильных заместителей в соединениях одного ряда накладываются определенные ограничения [11]. Действительно, различия в спектрах амильного **4f** и *изо*-амильного **4g** производных оказались крайне незначительными и выражаются они только лишь в снижении интенсивности пиков молекулярного и некоторых осколочных ионов у соединения с алкильной цепочкой нормального строения.

Противотуберкулезные свойства ацилгидразонов **4a–h** изучены *in vitro* радиометрическим методом [12, 13] в концентрации 12.5 мкг/мл. Полученные при этом результаты первичного микробиологического скрининга свидетельствуют о том, что самое активное из синтезированных соединений способно ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 всего лишь на 56% (табл. 3). Тем не менее, по сравнению с N,N'-ди-(1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонил)гидразинами, которые в той же дозе на микобактерии туберкулеза вообще не оказывают никакого влияния [2], ацилгидразоны **4a–h** проявляют гораздо более выраженный антимикобактериальный эффект, хотя в растворимости им значительно уступают. Таким образом, на основании проведенных исследований можно утверждать, что отмечавшееся нами ранее отсутствие противотуберкулезных свойств у N,N'-диацилгидразинов обусловлено не их плохой растворимостью, а, в первую очередь, химическим строением. Говоря иначе, получено еще одно экспериментальное подтверждение сделанного ранее [14] вывода о том, что введение второго

ацильного остатка в молекулу гидразидов 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот закономерно приводит к утрате активности, тогда как получение на их основе гидразонов можно признать весьма перспективным направлением создания новых потенциальных антимикробных лекарственных препаратов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H ацетилхинолина **1** и гидразона **5** зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры ацилгидразонов **4a–h** получены на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 45–550 m/z , ионизация ЭУ 70 эВ при прямом вводе образца. Этиловые эфиры и гидразиды 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот получены по методикам работ [15] и [16] соответственно.

3-Ацетил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин (1). Смесь 13.9 мл (0.11 моль) свежеперегнанного ацетоуксусного эфира, 20 мл ксилола (используют коммерческую смесь изомеров) и 1 г триэаноламина нагревают до кипения. К кипящему раствору, не допуская резкого падения температуры, по каплям добавляют раствор 12.9 мл (0.1 моль) метилантранилата **2** в 30 мл ксилола. Образующийся в процессе реакции этанол удаляют через подходящий дефлегматор. После прибавления всего метилантранилата кипячение продолжают еще около 1 ч, одновременно отгоняя при этом около 20 мл смеси ксилола и спирта. Раствор полученного 2-метоксикарбониланилида **3** в ксилоле охлаждают и при перемешивании прибавляют к нему раствор 12.0 г (0.3 моль) NaOH в 100 мл воды. Циклизация проходит с заметным выделением тепла и при больших нагрузках необходимо внешнее охлаждение! Перемешивание продолжают 1 ч, органический слой отделяют, а водный чистят углем и затем подкисляют разведенной (1:1) HCl до pH 4–5. Выделившийся осадок ацетилхинолина **1** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 18.5 г (91%). Т. пл. 252–254 °С (из ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., (J , Гц): 16.81 (1H, с, OH); 11.52 (1H, с, NH); 7.96 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.66 (1H, т. д, $J = 7.8$ и $J = 1.5$, H-7); 7.27 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.21 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 2.70 (3H, с, CH₃).

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы ацетилхинолина **1** моноклинные (ДМФА), при 20 °С: $a = 9.309(2)$, $b = 5.209(2)$, $c = 18.505(6)$ Å, $\beta = 91.53(2)^\circ$, $V = 897.0(5)$ Å³, $M_r = 203.19$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/n$, $d_{\text{выч}} = 1.505$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.111$ мм⁻¹, $F(000) = 424$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 4955 отражений (1564 независимых, $R_{\text{int}} = 0.023$) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [17]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$ ($n = 1.5$ для метильной группы и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Положение атомов водорода, участвующих в водородной связи, уточнялось в изотропном приближении. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.083$ по 1541 отражению ($R_1 = 0.033$ по 994 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.860$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC 672206. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1 и 2.

3-(1-Гидразоэтил)-4-гидрокси-1H-хинолин-2-он (5). К раствору 2.03 г

(0.01 моль) ацетилхинолина **1** в 50 мл этилового спирта прибавляют 2 мл 80% водного раствора гидразингидрата и кипятят 2 ч. Охлаждают, осадок гидразона **5** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 1.87 г (86%). Т. пл. 291–293 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 16.12 (1H, с, OH); 10.60 (1H, с, NH); 7.90 (1H, д, д, *J* = 8.1 и *J* = 1.5, H-5); 7.41 (1H, т. д, *J* = 7.7 и *J* = 1.6, H-7); 7.11 (1H, д, *J* = 8.2, H-8); 7.03 (1H, т. д, *J* = 7.5 и *J* = 1.0, H-6); 6.00 (1H, с, NH₂); 2.66 (3H, с, CH₃). Найдено, %: С 60.71; Н 5.02; N 19.45. С₁₁H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: С 60.82; Н 5.10; N 19.34.

[1-(4-Гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этилиден]гидразид 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (4a). А. К раствору 2.03 г (0.01 моль) ацетилхинолина **1** в 30 мл ДМФА прибавляют 2.33 г (0.01 моль) гидразида 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты и кипятят 30 мин. Конечный ацилгидразон **4a** образует при этом обильный светло-желтый осадок. Его отфильтровывают, несколько раз промывают спиртом, сушат.

Б. К раствору 2.17 г (0.01 моль) гидразона **5** в 30 мл ДМФА прибавляют 2.47 г (0.01 моль) этилового эфира 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты и кипятят 1 ч. Целевое соединение выделяют по методике предыдущего опыта.

Смешанная проба образцов ацилгидразона **4a**, полученных различными методами, не дает депрессии температуры плавления. Их масс-спектры идентичны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, А. А. Ткач, В. В. Кравцова, А. В. Туров, *ХГС*, 59 (2009).
2. И. В. Украинец, Джарадат Нидаль Амин, П. А. Безуглый, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, И. В. Порохняк, *Физиологически активные вещества*, № 1 (27), 21 (1999).
3. Enomoto Hiroshi, Nomura Tadatoshi, Aoyagi Yoshiaki, Chokai Shoichi, Kono Tatsuhiko, Murase Masao, Inoue Kichiro, Adachi Masahiro, US Pat. 4526894 (1985). <http://ep.espacenet.com>
4. T. Kappe, R. Aigner, P. Hohengassner, W. Stadlbauer, *J. Prakt. Chem.*, **336**, 596 (1994).
5. С. М. Sarangi, Y. R. Rao, *Res. Ind.*, **37**, 113 (1992).
6. Л. Н. Николенко, *Лабораторный практикум по промежуточным продуктам и красителям*, Высшая школа, Москва, 1961, с. 115.
7. Н.-В. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
8. Ю. В. Зефилов, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
9. И. В. Украинец, А. А. Ткач, Е. В. Моспанова, Е. Н. Свечникова, *ХГС*, 1196 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1014 (2007)].
10. Б. В. Иоффе, М. А. Кузнецов, А. А. Потехин, *Химия органических производных гидразина*, Химия, Ленинград, 1979, с. 55.
11. И. Г. Зенкевич, Б. В. Иоффе, *Интерпретация масс-спектров органических соединений*, Химия, Ленинград, 1986, с. 104.
12. L. V. Heifets, in *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, L. V. Heifets (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991, p. 89.
13. C. B. Inderleid, K. A. Nash, in *Antibiotics in Laboratory Medicine*, V. Lorian (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, p. 127.

14. И. В. Украинец, А. А. Ткач, Лю Янян, *XГС*, 1655 (2008).
15. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, О. А. Евтифеева, *XГС*, 958 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 829 (1994)].
16. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, М. Ю. Корнилов, А. В. Туров, А. И. Масленников, С. В. Гладченко, В. И. Кривобок, *XГС*, 1086 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 912 (1992)].
17. 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).

Національний фармацевтичний університет,
Харьков 61002, Україна
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 28.09.2007