

Е. Рожков, И. Пискунова, М. Гольд, И. Калвиныш

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ГИДРАЗИДЫ

2*. СИНТЕЗ 5-ОКИСЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ

4-ГИДРОКСИ-1-ОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДАЗИНО[4,5-*b*]ХИНОЛИНОВ

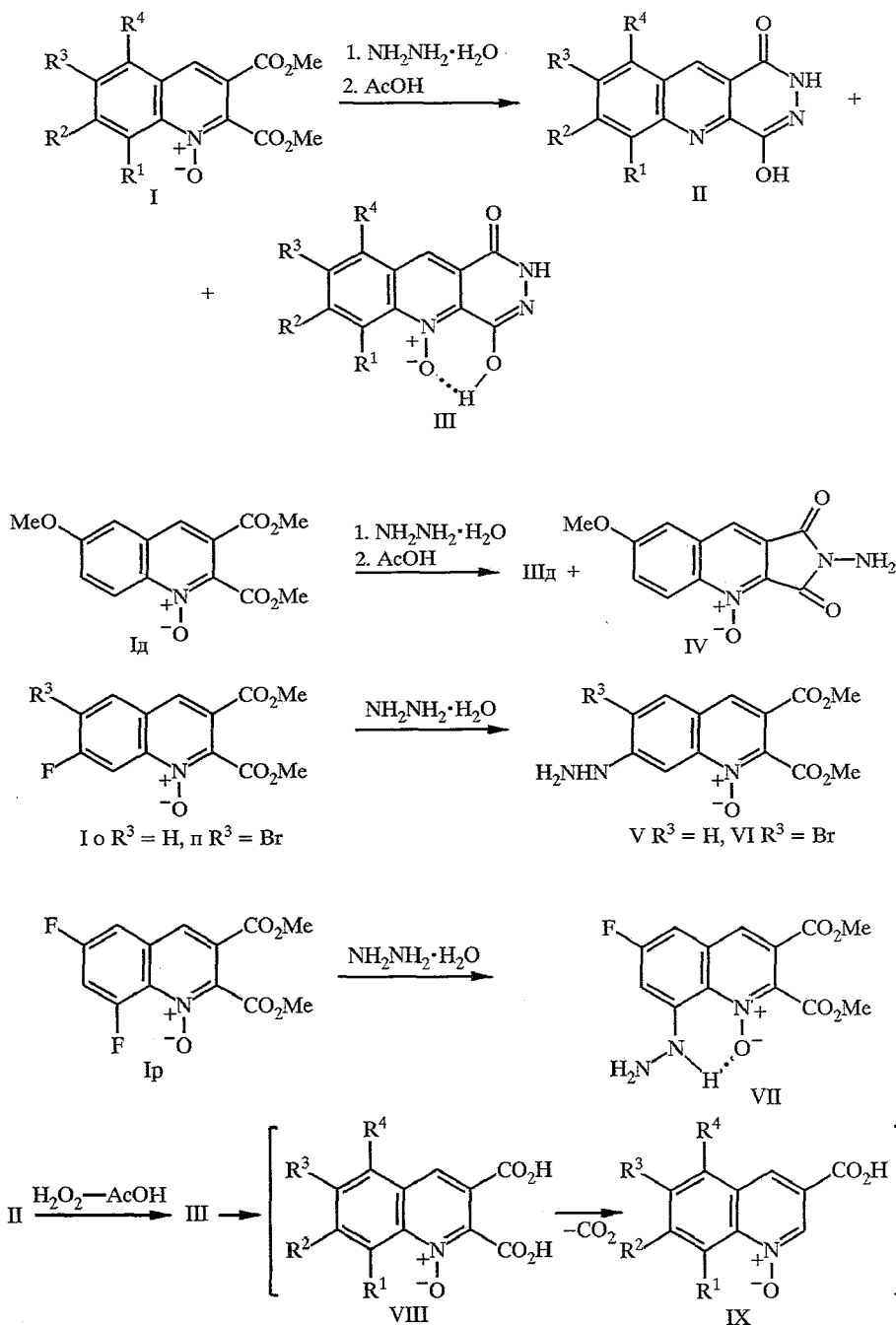
Реакцией N-окисей диметилowych эфиров хинолин-2,3-дикарбоновых кислот с гидразином и последующим окислением надуксусной кислотой синтезированы 5-окиси циклических гидразидов замещенных хинолин-2,3-дикарбоновых кислот, из которых затем получены растворимые в воде четвертичные аммониевые соли.

В продолжение начатых нами исследований по синтезу и изучению биологической активности циклических гидразидов гетероциклических дикарбоновых кислот [1] в настоящей работе описано получение 5-окисей замещенных пиридазино[4,5-*b*]хинолинов III. Соединения этого класса не описаны в литературе, поэтому мы изучили два возможных подхода к их синтезу: 1) взаимодействие N-окисей диэфиров I с гидразингидратом; 2) прямое окисление пиридазино[4,5-*b*]хинолинов II.

Методику, разработанную нами для получения соединений II [1], пришлось значительно модифицировать, так как при взаимодействии даже незамещенного диэфира Ia с гидразингидратом наряду с 5-окисью IIIa образуется 3...4% восстановленной формы IIa, а при использовании галогензамещенных диэфиров I содержание II резко возрастает. В литературе есть пример восстановления N-окиси пиридина гидразином, однако в более жестких условиях и в присутствии медного катализатора [2]. Описано также восстановление C=N-связи при проведении реакции с гидразингидратом в кипящем этаноле, что объясняется возможностью образования диимида в кислородсодержащей атмосфере [3]. Поэтому в дальнейшем реакцию диэфиров I с гидразингидратом мы проводили в атмосфере аргона (в случае Ia это уменьшило содержание IIa до 0,5...1,0%). Эксперименты с изменением времени реакции (3...8 ч) и количества гидразингидрата (2...10 экв.), а также с использованием различных растворителей (этанол, метанол, изопропанол, диметилформамид) показали, что оптимальными условиями для осуществления данной реакции являются: соотношение I : гидразингидрат = 1 : 3, кипячение в этаноле в атмосфере аргона в течение 3 ч. При этом содержание восстановленной формы II в продукте зависит от характера замещения в исходном диэфире I: при $R^2 = Cl$ или $R^3 = F, Cl, Br$ — 9,5...16%; при R^2 и $R^3 = F, Cl, Br$ — 30...55%; при $R^4 = Cl$ — 45...70%; при R^1 и $R^4 = F, Cl, Br$ — 85...95%. Для метоксипроизводного при соотношении Id : гидразингидрат 1 : 3 образуется смесь циклического гидразида IIIд и N-аминоимида IV (соотношение 1 : 1 определено по спектру ПМР, в котором кроме двойного набора сигналов ароматических протонов присутствуют также уширенные сигналы NH_2 — δ 5,10 м. д., NH — δ 12,00 м. д. и OH — δ 14,70 м. д.). Образование подобного N-аминопроизводного (NH_2 — δ 5,15 м. д.) при взаимодействии диэфира 4-метилхинолин-2,3-дикарбоновой кислоты с гидразингидратом описано в литературе [4]. Нагревание полученной смеси IIIд и IV с 15 эквивалентами гидразингидрата и последующая обработка уксусной кислотой дают N-окись IIIд с содержанием восстановленной формы IIд около 2%. При исходном соотношении Id : гидразингидрат = 1 : 20

* Сообщение 1 см. [1].

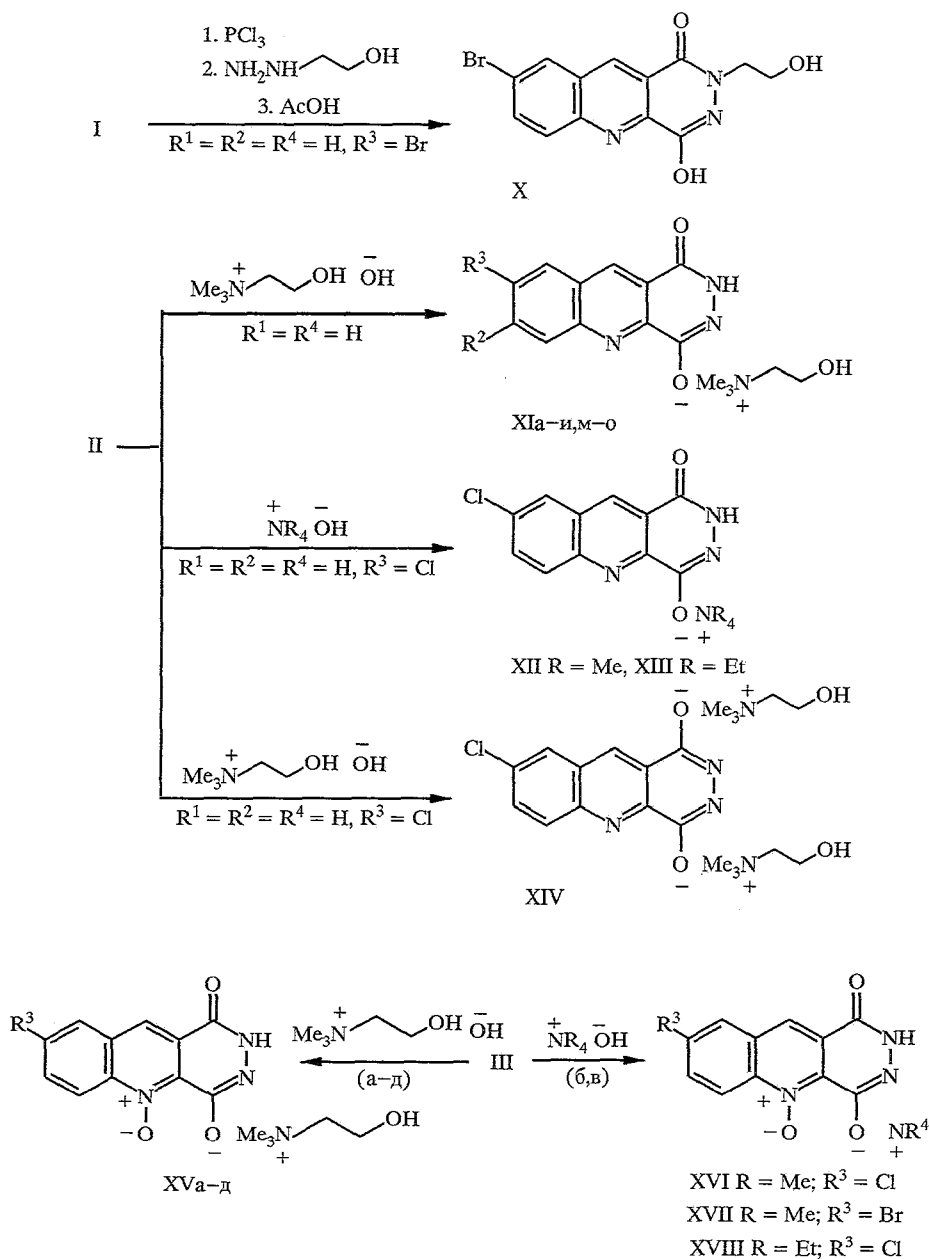
производное IV не образуется, а полученный продукт IIIд содержит менее 1% восстановленной формы IIд. Этот аномальный результат, очевидно, означает, что восстановление гидразином облегчается только при наличии электроноакцепторных заместителей в N-окиси I. Подтвердить это предположение пока не удалось, так как два других дизфира с электронодонорными заместителями Im ($R^1 = R^4 = H$; $R^2 = R^3 = OMe$) и In ($R^1 = R^4 = H$; $R^2, R^3 = O-CH_2-O$) из-за весьма низкой растворимости практически не реагируют с гидразингидратом при кипячении в этаноле в течение 3 ч.



Известно, что нуклеофильное замещение галогенов в N-окисях протекает легче, чем в соответствующих гетероциклах [5]. Мы наблюдали такие реакции для некоторых фторсодержащих N-окисей I. Так, при взаимодействии диэфиров I₀ ($R^1 = R^3 = R^4 = H$; $R^2 = F$), I_п ($R^1 = R^4 = H$; $R^2 = F$; $R^3 = Br$) или I_p ($R^2 = R^4 = H$; $R^1 = R^3 = F$) с гидразингидратом происходит быстрое замещение фтора на гидразиногруппу, причем гидразиды не образуются, так как соединения V, VI или VII выпадают в осадок и далее с гидразингидратом не реагируют. В случае Br,F-производного замещение именно атома фтора однозначно подтверждается формой сигналов 5-Н и 8-Н в спектре ПМР соединения VI: два синглета, отсутствуют КССВ ($J_{H,F}$). В случае F,F-производного на гидразиногруппу замещается фтор при C(8), так как в спектре ПМР продукта VII сигнал — NH_2 сильно сдвигается в слабые поля за счет образования внутримолекулярной водородной связи с кислородом N-окиси (δ 10,28 м. д. по сравнению с δ 8,49 и 8,01 м. д. для соединений V и VI), при этом фиксированное *транс*-расположение связей N—H и C—F вызывает взаимодействие атомов H и F через пять σ -связей (d , $J_{H,F} = 2,5$ Гц).

Производные хинолина II, как и следовало ожидать, оказались инертными к действию большинства окисляющих агентов, обычно используемых для синтеза N-окисей π -дефицитных гетероциклов, например, *m*-хлорнадбензойная кислота [6], охоне [7], система фтористоводородная кислота — диметилформамид — метанол [8]. В литературе описано окисление циклического гидразида пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты надуксусной кислотой при 95 °С и показано, что в этих условиях происходит гидролиз и декарбоксилирование, из-за чего выход N-окиси составляет только 33% [9]. Аналогичные процессы, видимо, происходят и при окислении хинолинов II (хотя мы не выделяли продукты разложения VIII или IX), причем вместо 32% надуксусной кислоты лучше использовать смесь уксусной кислоты и 30% перекиси водорода (1 : 1) при температуре 70...75 °С. Однако для галогензамещенных соединений II скорость гидролиза, очевидно, близка к скорости окисления, в результате выходы N-окисей III не превышают нескольких процентов. Эффективность методики удалось повысить за счет использования в качестве исходных не чистых хинолинов II, а ранее полученных нами смесей производных II и III, причем с содержанием восстановленной формы II не более 60%. При этом содержание N-окиси в продукте удастся увеличить до 80...95%, хотя и с большими потерями за счет гидролиза, после чего чистые соединения III получены многократной кристаллизацией из диметилформамида. Таким образом нам удалось синтезировать ряд замещенных N-окисей IIIа—д, хотя и с более ограниченными вариантами замещения, чем для пиридазино[4,5-*b*]хинолинов II [1]. Преобладающая для производных II 4-гидрокси-1-оксоформа для 5-окисей III должна быть дополнительно стабилизирована внутримолекулярной водородной связью, что подтверждается данными спектров ПМР соединений IIIа—л: два уширенных сигнала в области δ 11,95...12,20 (NH) и 14,12...14,83 м. д. (ОН).

Серьезной проблемой оказалась очень низкая растворимость соединений II и III (при комнатной температуре только в диметилсульфоксиде и в очень маленькой концентрации). Введение дополнительного гидрофильного заместителя практически не улучшило растворимость производного X по сравнению с N-незамещенным производным IIв [1]. При попытках получения солей соединений II с первичными, вторичными или третичными аминами оказалось, что такие соли при упаривании их растворов разлагаются на исходные компоненты. Проблему удалось решить заменой аминов на гидроокиси четвертичных аммониевых оснований (аналогичный метод описан для получения солей 10-гидроксипроизводных пиридазино[4,5-*b*]хинолинов [10]). Так, при обработке соединений II одним эквивалентом гидроокиси холина в метаноле происходит отщепление молекулы воды и образуются холиновые соли XI, а с гидроокисями тетраметиламмония или



тетраэтиламмония образуются соли XII, XIII. При использовании двух эквивалентов гидроксида холина получена дихолиновая соль XIV, что подтверждает наличие 1,4-дигидроксиформы для соединения IIб в растворе. Аналогично 5-окиси пиридазино[4,5-*b*]хинолинов III превращены в холиновые соли XV или тетраалкиламмониевые соли XVI—XVIII. Все полученные соли XI—XVIII очень гигроскопичны (см. табл. 2), однако весьма устойчивы (могут храниться без изменений в течение нескольких месяцев при комнатной температуре) и хорошо растворимы в воде, метаноле и этаноле. При подкислении метанольных растворов солей XI—XVIII с почти количественными выходами выделены исходные пиридазино[4,5-*b*]хинолины II или N-окиси III. Мы приписали солям XI—XIII и XV—XVIII 4-окси-1-оксоформу как соответствующую наиболее устойчивым таутомерам для базовых соединений II [I] и III, однако строгое доказательство структуры этих солей требует дополнительных исследований.

Синтезированные нами соединения IIIa—л, XVa—д и XVI—XVIII показали высокую активность в качестве антагонистов NMDA-рецепторов, причем по большинству тестов они превосходят соединения II и XI—XIV с одинаковыми заместителями в бензольном цикле. Подробные результаты биологических испытаний будут опубликованы позднее.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц), внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном блоке Boetius и не корректированы. Чистота соединений определена методом ВЭЖХ (Zorbax Pro 10 C₈, 4,6×250 мм). Подвижная фаза: 40% ацетонитрила — 60% 0,1 молярного фосфатного буферного раствора с рН 2,5. Детектор UV-254 нм).

Общая методика синтеза 5-окисей 4-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидропиридазино[4,5-*b*]хинолинов IIIa—л.

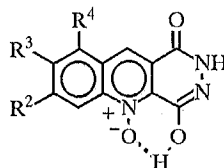
А. Реакция N-окисей диметилowych эфиров хинолин-2,3-дикарбоновых кислот I с гидразингидратом. К раствору (или суспензии) 5 ммоль диэфира Ia—л [1] в 25 мл кипящего этанола в атмосфере аргона добавляют 15 ммоль гидразингидрата (для диэфира Id 100 ммоль) и смесь кипятят при перемешивании в течение 3 ч. После охлаждения смесь выдерживают сутки при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре этанолом и эфиром. При выдерживании фильтрата в течение нескольких недель можно получить дополнительное количество гидразиниевой соли. Полученную гидразиниевую соль без очистки обрабатывают 15 мл уксусной кислоты, смесь перемешивают 3 ч при 70...100 °С, затем охлаждают до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре этанолом и эфиром, полученную смесь производных II и III анализируют методом ВЭЖХ. Продукты с содержанием соединения II более 15% подвергают дополнительному окислению.

Б. Окисление смеси производных II и III перекисью водорода в уксусной кислоте. К смеси 10 мл уксусной кислоты и 10 мл 30% перекиси водорода добавляют смесь производных II и III, полученную по методу А. Смесь перемешивают при температуре 70...75 °С в течение 1...6 ч (в зависимости от содержания II), быстро охлаждают до комнатной температуры и сразу фильтруют. Осадок на фильтре промывают водой, сушат на воздухе и анализируют методом ВЭЖХ (кроме соединений II и III появляются дополнительные примеси). Продукты с содержанием II более 15% подвергают повторному окислению, продукты с содержанием II менее 15% перекристаллизовывают из диметилформамида (иногда многократно) до получения 5-окисей III с чистотой 97...99,5%. Физико-химические характеристики соединений IIIa—л приведены в табл. 1.

Общая методика синтеза холиновых солей 4-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидропиридазино[4,5-*b*]хинолинов XI и 5-окисей XV. К суспензии 10 ммоль соединения II [1] или III в 50 мл метанола при перемешивании добавляют 10,5 ммоль 45% раствора гидроокиси холина в метаноле. Смесь перемешивают до растворения осадка, раствор упаривают досуха в вакууме, остаток затирают с ацетонитрилом. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре ацетонитрилом и абсолютным эфиром, сушат в вакууме (1...2 мм/рт.ст.) при 40...50 °С. Получают холиновые соли XI или XV в виде интенсивно окрашенных гигроскопичных порошков, которые по чистоте обычно соответствуют исходным соединениям II или III, а в случае необходимости могут быть перекристаллизованы из изопропанола. Физико-химические характеристики соединений XIa—и,м—о и XVa—д приведены в табл. 2.

Тетраалкиламмониевые соли 4-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидропиридазино[4,5-*b*]хинолинов XII, XIII и 5-окисей XVI—XVIII. Получены аналогично предыдущей общей методике из 10 ммоль производных IIб [1] или IIIб,в и 10,5 ммоль 25% раствора гидроокиси тетраметиламмония в метаноле или 35% раствора гидроокиси тетраэтиламмония в воде. Физико-химические характеристики соединений XII, XIII, XVI—XVIII приведены в табл. 2.

Дихолиновая соль 1,4-дигидрокси-8-хлорпиридазино[4,5-*b*]хинолина XIV. Получена аналогично предыдущей общей методике из 10 ммоль производного IIб [1] и 21 ммоль 45% раствора гидроокиси холина в метаноле. Физико-химические характеристики соединения XIV приведены в табл. 2.

Характеристики 5-оксидей 4-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидропиридаино[4,5-*b*]хинолинов IIIa—л

Соединение	R ²	R ³	R ⁴	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %			T _{пл.} , °C	Спектр ПМР (DMSO-D ₆), δ, м. д., J, Гц		Выход, %*
					C	H	N		ароматические протоны	NH, OH (обмениваются с D ₂ O)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
IIIa	H	H	H	C ₁₁ H ₇ N ₃ O ₃	<u>57,56</u> 57,65	<u>2,98</u> 3,08	<u>18,22</u> 18,33	>300	7,88...8,28 (2H, м); 8,46...8,79 (2H, м); 9,07 (1H, c)	12,02 (1H, уш. c); 14,83 (1H, уш. c)	65,0
IIIб	H	Cl	H	C ₁₁ H ₆ ClN ₃ O ₃	<u>49,34</u> 50,11	<u>2,29</u> 2,29	<u>15,40</u> 15,94	>300	8,12 (1H, д, д, J ₁ = 9,0, J ₂ = 2,5); 8,60...8,73 (2H, м); 8,96 (1H, c)	12,10 (1H, уш. c); 14,55 (1H, уш. c)	88,0
IIIв	H	Br	H	C ₁₁ H ₆ BrN ₃ O ₃	<u>42,57</u> 42,88	<u>1,91</u> 1,96	<u>13,40</u> 13,64	>300	8,27 (1H, д, д, J ₁ = 9,5, J ₂ = 2,0); 8,60 (1H, д, J = 9,0); 8,82 (1H, д, J = 2,0); 9,00 (1H, c)	12,00 (1H, уш. c); 14,40 (1H, уш. c)	78,0
IIIг	H	F	H	C ₁₁ H ₆ FN ₃ O ₃	<u>53,43</u> 53,45	<u>2,35</u> 2,45	<u>16,90</u> 17,00	297...298	8,07 (1H, д, д, д, J ₁ = 9,5, J ₂ = 8,5, J ₃ = 2,5); 8,36 (1H, д, д, J ₁ = 9,5, J ₂ = 2,5); 8,75 (1H, д, д, J ₁ = 9,5, J ₂ = 5,0); 9,02 (1H, c)	12,00 (1H, уш. c); 14,58 (1H, уш. c)	37,0

Шд* ²	H	OMe	H	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₄	$\frac{55,21}{55,60}$	$\frac{3,48}{3,50}$	$\frac{16,08}{16,21}$	>300	7,79 (1H, д. д, J ₁ = 9,5, J ₂ = 2,5); 7,93 (1H, д, J = 2,5); 8,59 (1H, д, J = 9,5); 8,89 (1H, c)	11,95 (1H, уш. c); 14,70 (1H, уш. c)	68,0
Ше	Cl	Cl	H	C ₁₁ H ₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	$\frac{44,17}{44,32}$	$\frac{1,75}{1,69}$	$\frac{14,14}{14,10}$	>300	8,83 (1H, c); 8,90 (1H, c); 9,06 (1H, c)	12,06 (1H, уш. c); 14,32 (1H, уш. c)	16,0
Шж	Cl	Br	H	C ₁₁ H ₅ BrClN ₃ O ₃	$\frac{37,98}{38,57}$	$\frac{1,43}{1,47}$	$\frac{11,97}{12,27}$	>300	8,80 (1H, c); 9,00 (1H, c); 9,01 (1H, c)	12,06 (1H, уш. c); 14,28 (1H, уш. c)	15,0
Шз	Br	Cl	H	C ₁₁ H ₅ BrClN ₃ O ₃	$\frac{38,36}{38,57}$	$\frac{1,41}{1,47}$	$\frac{12,08}{12,27}$	>300	8,90 (1H, c); 9,01 (1H, c); 9,04 (1H, c)	12,13 (1H, уш. c); 14,32 (1H, уш. c)	17,0
Ши	Cl	H	H	C ₁₁ H ₆ ClN ₃ O ₃	$\frac{49,76}{50,11}$	$\frac{2,26}{2,29}$	$\frac{15,85}{15,94}$	>300	8,07 (1H, д. д, J ₁ = 9,0, J ₂ = 2,5); 8,59 (1H, д, J = 9,0); 8,69 (1H, д, J = 2,5); 9,11 (1H, c)	12,05 (1H, уш. c); 14,60 (1H, уш. c)	31,5
Шк	H	H	Cl	C ₁₁ H ₆ ClN ₃ O ₃	$\frac{49,89}{50,11}$	$\frac{2,25}{2,29}$	$\frac{15,79}{15,94}$	>300	8,00...8,31 (2H, м); 8,68 (1H, д. д, J ₁ = 9,0, J ₂ = 2,0); 8,93 (1H, c)	12,16 (1H, уш. c); 14,64 (1H, уш. c)	33,5
Шл	H	Cl	Cl	C ₁₁ H ₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	$\frac{43,90}{44,32}$	$\frac{1,71}{1,69}$	$\frac{13,90}{14,10}$	>300	8,30 (1H, д, J = 9,5); 8,68 (1H, д, J = 9,5); 8,88 (1H, c)	12,20 (1H, уш. c); 14,12 (1H, уш. c)	20,0

*² После окисления и перекристаллизации из диметилформамида.
Для —OSN₃ δ 3,83 (3H, c).

Характеристика солей 4-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидропиридазино[4,5-*b*]хинолинов XI—XVIII

Соединение	R ²	R ³	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл} , °C	Спектр ПМР (CD ₃ OD), δ, м. д., J, Гц		Выход, %
				C	H	N		алифатические протоны	ароматические протоны	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
XIa	H	H	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₃ · ·H ₂ O·2CH ₃ OH	<u>54,23</u> 54,26	<u>7,39</u> 7,59	<u>14,15</u> 14,06	102...110 (разл.)	3,21 (9H, уш. с); 3,38...3,64 (2H, м); 3,89...4,13 (2H, м)	7,64...8,02 (2H, м); 8,09...8,57 (2H, м); 9,17 (1H, с)	81,5
XIб	H	Cl	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₄ O ₃ ·0,25H ₂ O	<u>54,10</u> 54,08	<u>5,55</u> 5,53	<u>15,61</u> 15,76	189...191	3,25 (9H, уш. с); 3,37...3,67 (2H, м); 3,87...4,17 (2H, м)	7,89 (1H, д, J ₁ = 9,0, J ₂ = 2,5); 8,23 (1H, д, J = 2,5); 8,34 (1H, д, J = 9,0); 9,13 (1H, с)	84,0
XIв	H	Br	C ₁₆ H ₁₉ BrN ₄ O ₃ ·2,5H ₂ O	<u>44,07</u> 43,65	<u>5,14</u> 5,49	<u>12,73</u> 12,72	234...236	3,22 (9H, уш. с); 3,38...3,67 (2H, м); 3,88...4,08 (2H, м)	7,99 (1H, д, J ₁ = 9,0, J ₂ = 2,0); 8,26 (1H, д, J = 9,0); 8,41 (1H, д, J = 2,0); 9,09 (1H, с)	61,0
XIг	H	F	C ₁₆ H ₁₉ FN ₄ O ₃ ·2H ₂ O	<u>52,08</u> 51,89	<u>6,23</u> 6,26	<u>15,19</u> 15,13	229...230	3,20 (9H, уш. с); 3,40...3,58 (2H, м); 3,88...4,08 (2H, м)	7,64...7,91 (2H, м); 8,39 (1H, д, д, J ₁ = 9,0, J ₂ = 5,0); 9,12 (1H, с)	95,0
XId	H	OMe	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₄ ·3H ₂ O	<u>51,18</u> 50,99	<u>6,89</u> 7,05	<u>14,01</u> 13,99	202...203	3,20 (9H, уш. с); 3,39...3,59 (2H, м); 3,89...4,11 (5H*, м)	7,45...7,67 (2H, м); 8,22 (1H, д, J = 9,5); 9,01 (1H, с)	77,5
XIe	Cl	Cl	C ₁₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₃ ·H ₂ O	<u>47,24</u> 47,65	<u>5,00</u> 4,99	<u>13,60</u> 13,89	205...208	3,22 (9H, уш. с); 3,40...3,62 (2H, м); 3,89...4,15 (2H, м)	8,46 (1H, с); 8,55 (1H, с); 9,14 (1H, с)	83,0
XIж	Cl	Br	C ₁₆ H ₁₈ BrClN ₄ O ₃ ·H ₂ O	<u>42,78</u> 42,92	<u>4,60</u> 4,50	<u>12,44</u> 12,51	207...209	3,22 (9H, уш. с); 3,34...3,66 (2H, м); 3,84...4,16 (2H, м)	8,53 (1H, с); 8,64 (1H, с); 9,13 (1H, с)	90,5

XIз	Br	Cl	$C_{16}H_{18}BrClN_4O_3 \cdot H_2O$	$\frac{42,66}{42,92}$	$\frac{4,57}{4,50}$	$\frac{12,37}{12,51}$	201...203	3,22 (9H, уш. c); 3,34...3,66 (2H, м); 3,87...4,13 (2H, м)	8,43 (1H, c); 8,73 (1H, c); 9,13 (1H, c)	92,0
XIи	Cl	H	$C_{16}H_{19}ClN_4O_3 \cdot 0,5H_2O$	$\frac{53,88}{53,41}$	$\frac{5,59}{5,60}$	$\frac{15,57}{15,57}$	184...185	3,22 (9H, уш. c); 3,35...3,66 (2H, м); 3,87...4,13 (2H, м)	7,71 (1H, д. д, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 2,0$); 8,20 (1H, д, $J = 9,0$); 8,38 (1H, д, $J = 2,0$); 9,19 (1H, c)	97,0
XIм	OMe	OMe	$C_{18}H_{24}N_4O_5 \cdot 2,5H_2O$	$\frac{51,59}{51,30}$	$\frac{6,88}{6,94}$	$\frac{13,16}{13,29}$	195...197	3,20 (9H, уш. c); 3,38...3,60 (2H, м); 3,92...4,14 (8H*, м)	7,47 (1H, c); 7,68 (1H, c); 8,92 (1H, c)	89,0
XIн	O—CH ₂ —O		$C_{17}H_{20}N_4O_5 \cdot 2,5H_2O$	$\frac{50,61}{50,37}$	$\frac{6,11}{6,22}$	$\frac{13,50}{13,82}$	212...214	3,20 (9H, уш. c); 3,36...3,60 (2H, м); 3,87...4,13 (2H, м); 6,20 (2H, c)	7,38 (1H, c); 7,54 (1H, c); 8,85 (1H, c)	89,0
XIo	F	H	$C_{16}H_{19}FN_4O_3 \cdot 2H_2O$	$\frac{52,22}{51,89}$	$\frac{6,01}{6,26}$	$\frac{15,09}{15,13}$	215...216	3,18 (9H, уш. c); 3,33...3,55 (2H, м); 3,86...4,14 (2H, м)	7,59 (1H, д. д. д, $J_1 = 9,5$, $J_2 = 8,5$, $J_3 = 2,5$); 7,99 (1H, д. д, J_1 $= 10,5$, $J_2 = 2,5$); 8,27 (1H, д. д, J_1 $= 9,5$, $J_2 = 6,5$); 9,22 (1H, c)	57,5
XII	H	Cl	$C_{15}H_{17}ClN_4O_2 \cdot H_2O$	$\frac{53,58}{53,17}$	$\frac{5,55}{5,65}$	$\frac{16,64}{16,33}$	194...195	3,21 (12H, уш. c)	7,89 (1H, д. д, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 2,5$); 8,24 (1H, д, $J = 2,5$); 8,34 (1H, д, $J = 9,0$); 9,12 (1H, c)	79,0
XIII	H	Cl	$C_{19}H_{25}ClN_4O_2 \cdot 2,5H_2O$	$\frac{54,45}{54,08}$	$\frac{7,48}{7,16}$	$\frac{12,88}{13,27}$	195...196	1,16...1,38 (12H, м); 3,14...3,40 (8H, м)	7,89 (1H, д. д, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 2,5$); 8,24 (1H, д, $J = 2,5$); 8,34 (1H, д, $J = 9,0$); 9,12 (1H, c)	83,5
XIV	H	Cl	$C_{21}H_{32}ClN_5O_4 \cdot H_2O$	$\frac{52,81}{53,44}$	$\frac{6,99}{7,26}$	$\frac{14,61}{14,84}$	182...185	3,36 (18H, уш. c); 3,50...3,76 (4H, м); 3,99...4,27 (4H, м)	8,04 (1H, д. д, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 2,5$); 8,39 (1H, д, $J = 2,5$); 8,47 (1H, д, $J = 9,0$); 9,26 (1H, c)	94,0
XVa	H	H	$C_{16}H_{20}N_4O_4 \cdot H_2O$	$\frac{54,76}{54,85}$	$\frac{6,32}{6,33}$	$\frac{15,86}{15,99}$	179...180	3,20 (9H, уш. c); 3,40...3,64 (2H, м); 3,88...4,14 (2H, м)	7,69...8,00 (2H, м); 8,18 (1H, уш. д, $J = 8,0$); 8,59 (1H, c); 8,76 (1H, уш. д, $J = 8,5$)	91,0

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
XVб	H	Cl	$C_{16}H_{19}ClN_4O_4 \cdot H_2O$	$\frac{49,30}{49,93}$	$\frac{5,46}{5,50}$	$\frac{14,24}{14,55}$	185...188	3,22 (9H, уш. с); 3,41...3,59 (2H, м); 3,90...4,10 (2H, м)	7,88 (1H, д, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 2,5$); 8,27 (1H, д, $J = 2,5$); 8,52 (1H, с); 8,76 (1H, д, $J = 9,0$)	87,5
XVв	H	Br	$C_{16}H_{19}BrN_4O_4 \cdot H_2O$	$\frac{44,85}{44,75}$	$\frac{4,93}{4,92}$	$\frac{12,96}{13,04}$	191...193	3,20 (9H, уш. с); 3,40...3,56 (2H, м); 3,90...4,08 (2H, м)	7,99 (1H, д, $J_1 = 9,5$, $J_2 = 2,0$); 8,41 (1H, д, $J = 2,0$); 8,53 (1H, с); 8,64 (1H, д, $J = 9,5$)	71,5
XVг	H	F	$C_{16}H_{19}FN_4O_4 \cdot H_2O$	$\frac{51,84}{52,17}$	$\frac{5,67}{5,75}$	$\frac{15,05}{15,20}$	203...204	3,22 (9H, уш. с); 3,41...3,61 (2H, м); 3,92...4,12 (2H, м)	7,64...7,98 (2H, м); 8,62 (1H, с); 8,87 (1H, д, $J_1 = 10,0$, $J_2 = 5,0$)	37,0* ²
XVд	H	OMe	$C_{17}H_{22}N_4O_5 \cdot H_2O$	$\frac{53,23}{53,68}$	$\frac{6,37}{6,36}$	$\frac{14,60}{14,73}$	193...194	3,20 (9H, уш. с); 3,41...3,57 (2H, м); 3,92...4,12 (5H*, м)	7,44...7,60 (2H, м); 8,51 (1H, с); 8,69 (1H, д, $J = 9,5$)	77,5
XVI	H	Cl	$C_{15}H_{17}ClN_4O_3 \cdot 3H_2O$	$\frac{46,05}{46,10}$	$\frac{5,81}{5,93}$	$\frac{14,17}{14,34}$	228...229	3,20 (12H, уш. с)	7,87 (1H, д, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 2,5$); 8,27 (1H, д, $J = 2,5$); 8,54 (1H, с); 8,77 (1H, д, $J = 9,0$)	73,0
XVII	H	Br	$C_{15}H_{17}BrN_4O_3 \cdot 3H_2O$	$\frac{41,36}{41,39}$	$\frac{5,29}{5,33}$	$\frac{12,80}{12,87}$	218...219	3,23 (12H, уш. с)	7,81...8,00 (1H, м); 8,37 (1H, уш. с); 8,45 (1H, с); 8,64 (1H, д, $J = 9,5$)	42,0* ²
XVIII	H	Cl	$C_{19}H_{25}ClN_4O_3 \cdot 2H_2O$	$\frac{53,49}{53,21}$	$\frac{6,79}{6,82}$	$\frac{13,08}{13,06}$	145...147	1,16...1,38 (12H, м); 3,18...3,40 (8H, м)	7,85 (1H, д, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 2,5$); 8,24 (1H, д, $J = 2,5$); 8,51 (1H, с); 8,76 (1H, д, $J = 9,0$)	38,0* ²

* 2 Перекрываются сигналы —OCH₂— и OCH₃.
После перекристаллизации из изопропанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рожков Е., Пискунова И., Гольд М., Калвиньи И. // ХГС. — 1998. — № 1. — С. 86.
2. Kubota S., Akita T. // Yakugaku Zasshi. — 1958. — Vol. 78. — P. 248; C. A. — 1958. — Vol. 52. — 11834.
3. Paul D. B. // Austral. J. Chem. — 1974. — Vol. 27. — P. 1331.
4. Kurasawa Y., Takada A. // Chem. Pharm. Bull. — 1980. — Vol. 28. — P. 3457.
5. Ochiai E. // Aromatic Amine Oxides. — Amsterdam; L.; N. Y.: Elsevier Publishing Co., 1967. — P. 340.
6. Nicolaou K. C., Maligres P., Suzuki T., Wendeborn S. V., Dai W.-M., Chadha R. K. // J. Amer. Chem. Soc. — 1992. — Vol. 114. — P. 8890.
7. Robke G. J., Behrman E. J. // J. Chem. Res. (S). — 1993. — N 10. — P. 412.
8. Rhie S. Y., Ryu E. K. // Heterocycles. — 1995. — Vol. 41. — P. 323.
9. Paul D. B. // Austral. J. Chem. — 1984. — Vol. 37. — P. 87.
10. Pat. Eur. 0.516.297 / Bare T. M., Sparks R. B. // / C. A. — 1993. — Vol. 119. — 8821.

Латвийский институт органического синтеза,
Rīga LV-1006
e-mail: kalvins@osi.lanet.lv
Merz+Co, 111353,
60048 Frankfurt am Main,
Germany

Поступило в редакцию 24.09.97