

Л. Н. Койков, Н. В. Алексеева^а, Н. Б. Григорьев,
В. И. Левина, К. Ф. Турчин, Т. Я. Филипенко,
В. Г. Граник^а

7-АРИЛ-4а-ОКСИ-4а,6,7,7а-ТЕТРАГИДРОИЗОКСАЗОЛО- [4,5-*b*]ХИНУКЛИДИНЫ КАК ДОНОРЫ NO

7-Арил-4а-гидрокси-4а,6,7,7а-тетрагидроизоксазоло[4,5-*b*]хинуклидины, полученные из 2-арилметиленихинуклидонов-3 и гидроксиламина, образуют NO при мягком окислении $K_3[Fe(CN)_6]$ в щелочной среде.

Ключевые слова: арилметиленихинуклидин, гидроксиламин, доноры NO, оксим хинукледона, гидрирование.

Некоторые оксими 2-арилметилени- и 2-арилметилхинуклидона-3 способны генерировать NO при мягком окислении и активировать растворимую гуанилатциклазу – фермент, катализирующий синтез циклического 5'-гуанозинмонофосфата, ответственного, в конечном итоге, за целый ряд биологических эффектов [1–4]. В настоящей работе продолжены исследования реакции *Z*-2-арилметиленихинуклидонов-3 с гидроксиламином с целью получения новых потенциальных доноров NO.

Гидроксиламин и его производные могут вступать в реакцию с α,β -ненасыщенными соединениями с образованием соответствующих оксимов или путем присоединения гидроксиламина по электронодефицитному β -углеродному атому с последующей циклизацией в изоксазолы [5, 6] либо соединение ряда 4а-гидрокси-тетрагидроизоксазола для производного 2-метиленихинуклидона-3 [7].

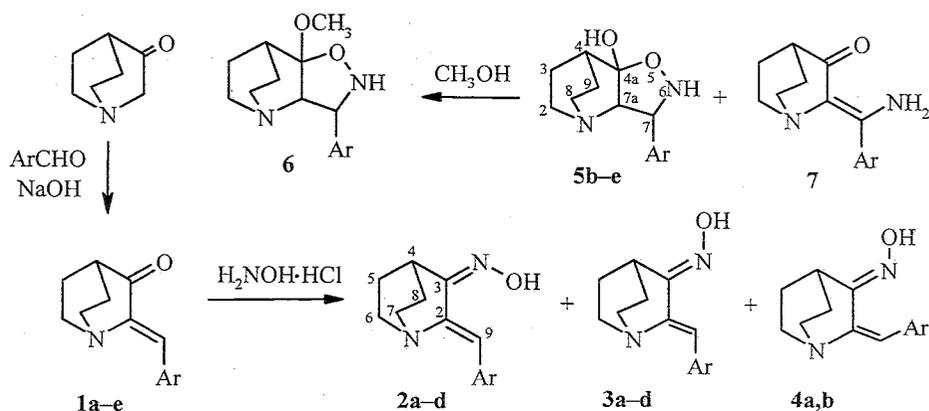
Изучение реакционных смесей, образующихся при взаимодействии производных хинуклидона-3 **1а–д** с гидрохлоридом гидроксиламина, показало, что наряду с соответствующими оксимами **2–4** в процессе реакций образуются гидрированные изоксазоло[4,5-*b*]хинуклидины **5а–д**, которые удалось выделить и идентифицировать спектральными методами (табл. 1–3).

Замена гидрохлорида гидроксиламина на основание при взаимодействии с соединением **1b** снижает выход изомерных оксимов **2/3b** с 39 до 23%, а бициклическое производное **6b** становится основным продуктом реакции (выход 51%). Вероятно, протонирование активирует карбонильную группу и ускоряет оксимирование, а в его отсутствие преобладает β -присоединение гидроксиламина, что согласуется с данными работы [6]. Действительно, в случае реакции 2-пиридилметиленикетона (**1e**) с гидроксиламином доминирующим процессом является присоединение по β -положению α,β -ненасыщенной системы и основным продуктом является циклический таутомер оксиаминопроизводного – 7-(2-пиридил)-4а-окси-4а,6,7,7а-тетрагидроизоксазоло[4,5-*b*]хинуклидин (**5e**).

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С, растворитель	R _f *	Выход, %
		С	Н	Н			
1e	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O	73.0 72.9	6.9 6.6	13.1 13.1	112–114 (разл.), <i>i</i> -PrOH	0.66	42
2/3c HCl	C ₁₅ H ₁₉ N ₂ O ₂ ·HCl	61.4 61.1	6.6 6.5	9.3 9.5	196–198, ацетон	0.51	16
5b· 2HCl	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·2HCl·2H ₂ O	44.6 45.0	7.0 7.0	7.5 7.5	148–150, вода	0.33	4
5c·HCl	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃ ·HCl·H ₂ O	55.1 54.6	6.6 7.0	8.4 8.5	181–183, <i>i</i> -PrOH	0.22	17
5d·2HCl	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·2HCl·H ₂ O	47.5 47.3	5.9 6.2	7.5 7.9	176–178, <i>i</i> -PrOH	0.14	8
5e·HCl	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ ·HCl	54.6 55.0	6.7 6.4	14.8 14.8	192 (разл.), MeOH	0.23	54
6	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃ ·H ₂ O	61.0 61.2	7.4 7.5	9.5 9.5	167–168, MeOH	* ²	51
7·NH ₂ OH·2HCl	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O·2HCl ·NH ₂ OH	46.7 46.6	6.4 6.0	16.7 16.7	175–185 (разл.), <i>i</i> -PrOH	0.54	15
7	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O·0.5H ₂ O	65.8 65.5	6.7 6.7	17.0 17.0	145–147, (разл.), CHCl ₃	0.54	87

* CHCl₃-MeOH, 50 : 3.*² Гидролизуется до **5b** при хроматографировании.1-7 а Ar = Ph, b Ar = 2-HOC₆H₄, c Ar = 2-MeOC₆H₄, d Ar = 4-HOC₆H₄, e Ar = 2-Py

Оксимы **2–4** из реакционной массы выделены не были. Нельзя исключить, что дополнительным фактором, способствующим преобладанию β-присоединения в реакции кетона **1e** с NH₂OH·HCl, является образование устойчивого катиона (В), к которому и присоединяется основание гидроксил-амин. Собственная основность хинуклидинового азота в (Z)-2-арилметиленихинуклидонах-3 мала (по данным Л. С. Хабаровой, для (Z)-2-(3'-хлорфенил)метиленихинуклидона-3 в 50% этаноле $pK_a = 4.54 \pm 0.05$).

Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H синтезированных соединений, δ , м. д.

Соединение	Растворитель	4-Н*	5,8-CH ₂ (3,9-CH ₂)* ² (м)	6, 7-CH ₂ (2,8-CH ₂)* ² (м)	9-Н (7-Н)* ²	3'-Н (м)	4'-Н (м)	5'-Н (м)	6'-Н (м)	7а-Н* ²
1b	CDCl ₃	3.88	2.00–2.30	3.28, 3.57	7.19 (с)	6.88	7.33	6.84	7.35	–
1e	CDCl ₃	2.62	2.01	2.90–3.15	7.14 (с)	8.56	7.66	7.16	8.60	–
3b· HCl	CD ₃ OD	3.95	2.04, 2.19	3.57, 3.74	7.25 (с)	6.99	7.32	6.96	7.29	–
4b· HCl	DMCO-d ₆	3.88	1.90–2.10	3.46, 3.64	7.28 (с)	6.85	7.16	6.75	7.94	–
5b· 2HCl	DMCO-d ₆ - D ₂ O, 1 : 1	2.63	1.90–2.20	3.30–3.70	5.13 (д)	7.0	7.35	7.0	7.35	4.26 (д)
5c· HCl* ³	CD ₃ OD	2.21	1.50–2.00	2.65–3.25	4.72 (д)	7.02	7.34	6.99	7.46	3.41 (д)
5d* ⁴	DMCO-d ₆	2.05	1.30–1.75	2.45–3.00	4.11 (к)	6.72 (д)	–	6.72 (д)	7.20 (д)	2.96 (д)
5e· 2HCl* ⁵	DMCO-d ₆	2.40	1.65–2.05	3.10–3.55	4.82	7.70 (д)	7.85 (т)	7.40 (к)	8.59 (д)	3.83 (д)
6* ⁶	DMCO-d ₆	2.05	1.30–1.80	2.50–3.15	4.50 (д)	6.78	7.10	6.75	7.20	3.02 (д)
7* ⁷	CDCl ₃	2.57	1.85	2.77, 2.99	–	8.81 (д)	7.69 (т)	7.26 (к)	8.57 (д)	–
7· 2HCl· NH ₂ OH* ⁸	DMCO-d ₆	2.74	1.94, 2.14	3.32, 3.66	–	8.30 (д)	8.18 (т)	7.72 (к)	8.81 (д)	–

* Сигнал 4-Н – квинтет; остальные сигналы, мультиплетность которых не указана, – мультиплеты.

*² Обозначения в скобках относятся к ряду 5 и соединению 6.

*³ OMe: 3.89 (с).

*⁴ 6-Н: 5.92 (д), $J_{6-Н, 7-Н} = 13.2$, $J_{7-Н, 7а-Н} = 6.2$.

*⁵ 6-Н: 6.95 (ш. с), OH: 7.01 (ш. с), *NH: 11.4, $J_{6-Н, 7-Н} = 12.5$, $J_{7-Н, 7а-Н} = 5.2$.

*⁶ OMe: 3.15 (с).

*⁷ NH₂: 6.70 (ш. с) и 9.33 (ш. с).

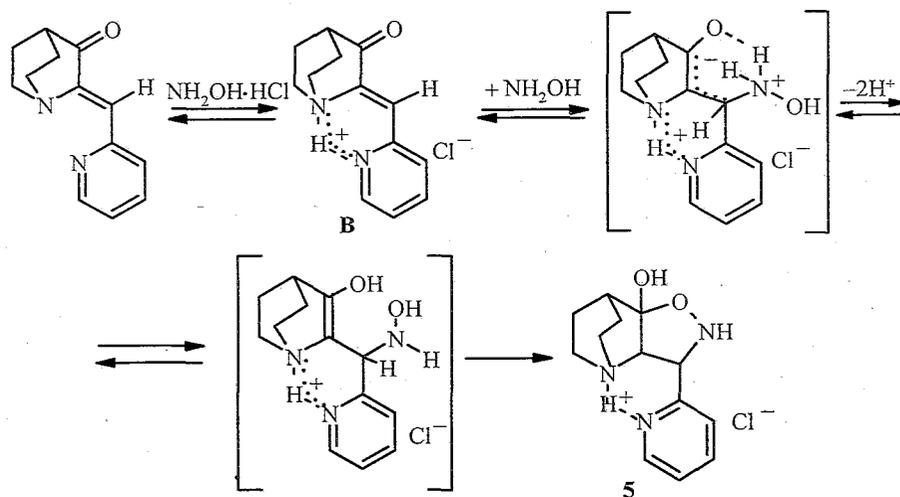
*⁸ NH₃⁺: 10.47, NH⁺: 12.3, NH, OH: 8.98, 9.61 и 10.16 (все ш. с).

Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C синтезированных соединений, δ , м. д.

Соединение	Растворитель	2-С (7a-С)*	3-С (4a-С)*	4-С	5,8-С (3,9-С)*	6, 7-С (2,8-С)*	9-С (7-С)*	1'-С	2'-С	3'-С	4'-С	5'-С	6'-С
3b· HCl	(CD ₃) ₂ CO-D ₂ O, 1:1	129.9	153.0	22.8	20.6	49.7	117.6	117.4	152.7	115.6* ²	132.0* ³	120.8* ²	132.6* ³
4b· HCl	DMCO-d ₆ -CD ₃ OD, 1:1	133.2	152.7	24.7	22.3	51.1	122.5	120.4	157.3	116.4* ²	132.0* ³	119.9* ²	132.4* ³
5c· HCl* ⁴	DMCO-d ₆ -CD ₃ OD, 1:2	62.6	107.0	32.7	23.1; 23.7	41.3; 49.7	78.4	124.8	159.5	112.3	130.9	122.1	130.8
5d· 2HCl	DMCO-d ₆	64.9	105.3	31.2	22.0; 22.3	40.3; 48.5	79.0	127.7	129.0	115.4	157.2	115.4	129.0
7	CDCl ₃	118.5	205.3	40.5	26.5	49.4	147.4* ³	—	150.6* ³	127.4	136.0	124.3	148.3
7· 2HCl · NH ₂ OH	DMCO-d ₆	110.2	195.0	38.3	21.2	51.2	148.7* ³	—	149.4* ³	124.0	139.3	126.8	149.8

* Обозначения в скобках относятся к ряду 5.

*², *³ Возможно обратное отнесение сигналов, помеченных одинаковыми буквами.*⁴ OCH₃: 56.2.



Вероятно, именно электроноакцепторные свойства пиридинового кольца, усиленные протонированием, и наличие стабилизации за счет образования водородных связей облегчают восстановительное расщепление связи N–O, приводящее к образованию енаминокетона **7** (первоначально выделенного в виде комплекса с $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$) при восстановлении **5e** $\cdot \text{HCl}$ или его раскрытой формы избытком гидросиламина.

Циклическое строение соединений **5a–e** подтверждается отсутствием в их ИК спектрах поглощения групп C=O или C=N и наличием нескольких полос поглощения групп OH и NH в области $3100\text{--}3400\text{ см}^{-1}$. В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются сигналы протонов 7-H (4.1–4.8 м. д.) и 7a-H (3.0–4.0 м. д.), вицинальное расположение которых следует из наличия спин-спинового взаимодействия с константой $J_{7,7a} \approx 5.2\text{ Гц}$. Нахождение азота в положении 6, а не 5 пятичленного цикла доказано наличием спин-спинового взаимодействия протонов 7-H и 6-H с константой $J_{7,6} \approx 12.5\text{ Гц}$ в спектре **5e** $\cdot \text{HCl}$ (табл. 2). Кетальный характер атома $\text{C}_{(4a)}$ подтверждается его более сильным экранированием (^{13}C δ 105–107 м. д., табл. 3) по сравнению с карбонильным углеродом (–200 м. д. для кетонов **1**). Аналогичные различия в химических сдвигах ЯМР ^{13}C наблюдались для 4a-гидрокси-4aH-хромено[3,2-*b*]хиноклидинов [2].

Енаминокетонное строение соединения **7** следует из спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , которые указывают на наличие в молекуле 2'-замещенного пиридинового ядра и хиноклидиновой системы с экзоциклической двойной связью при атоме $\text{C}_{(2)}$ и кетогруппой при $\text{C}_{(3)}$. Кроме того, в спектре ЯМР ^1H соединения **7** имеется два широких синглета, отвечающих протонам, обменивающимся на дейтерий в CD_3OD и отнесенных к группе NH_2 при экзоциклической двойной связи. Наличие в спектре ЯМР ^{13}C сигнала при 205 м. д. свидетельствует о присутствии в соединении **7** кетогруппы. В спектрах ЯМР ^1H (в CD_3OD) и ^{13}C (в CD_3OD и DMCO-d_6) соединения **7** $\cdot \text{NH}_2\text{OH} \cdot 2\text{HCl}$ наблюдаются те же сигналы, что и в спектрах **7**, однако химические сдвиги ядер, которым отвечают идентичные сигналы, в них различны. О причинах этих различий можно судить по слабopольной области спектра ЯМР ^1H **7** $\cdot \text{NH}_2\text{OH} \cdot 2\text{HCl}$ в DMCO-d_6 , где помимо двух

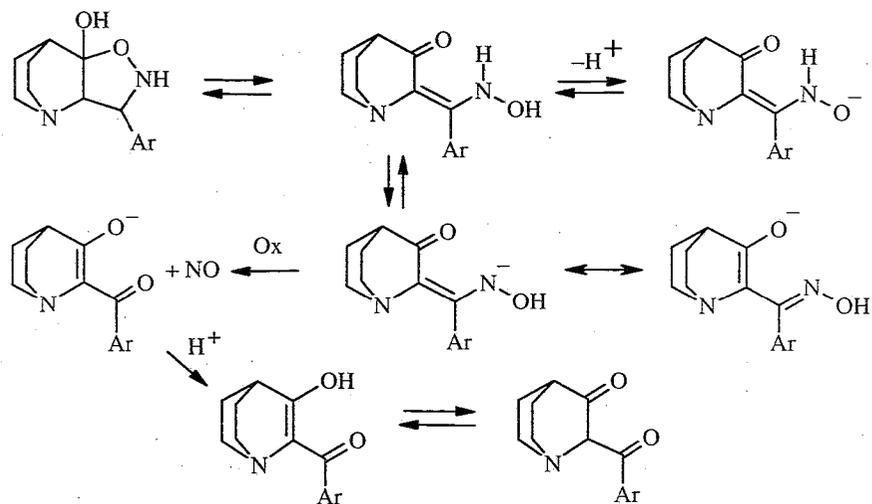
широких синглетов протонов группы NH_2 наблюдаются три уширенных синглета при 10.16, 10.47 и 12.3 м. д. с интенсивностями 1, 3 и 1 протонных единиц. Наиболее слабopольный из этих сигналов может быть отнесен к связанному с хинуклидиновым ядром протону, а два других – к группам NH_3^+ и OH гидрохлорида гидроксилamina. Таким образом, соединение $7 \cdot \text{NH}_2\text{OH} \cdot 2\text{HCl}$ представляет собой комплекс гидрохлорида 7 и гидрохлорида гидроксилamina в соотношении 1:1.

Как и в предыдущей работе, для проверки способности новых 7-арил-4а-окси-4а,6,7,7а-тетрагидроизоказоло[4,5-*b*]хинуклидинов **5b–e** служить донорами NO использовали их окисление $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ в 0.4 н. NaOH при 80°C с последующим детектированием образовавшегося нитропруссид-аниона дифференциально-импульсным методом [2]. Выходы NO (%), рассчитанные как отношение пиков второй волны нитропруссид-аниона для раствора исследуемого оксима (h_{test}) и стандартного раствора той же концентрации (h_{ref}):

	$h_{\text{test}}/h_{\text{ref}} \cdot 100\%$
5b · 2HCl	3–6
5c · HCl	3–10
5d · 2HCl	1.5–1.7
5e · HCl	17–30
Нитропруссид натрия	100
$(c = 4 \cdot 10^{-4} \text{ M}, 4\% \text{ EtOH-H}_2\text{O})$	

Как видно из приведенных данных, все соединения **5b–e** способны генерировать NO при окислении. В отличие от ранее изученных оксимов [1, 2], в данном случае влияние *o*-гидроксигруппы на степень образования оксида азота не прослеживается и как изомерные гидрокси- (**5b,d**), так и 2-метоксипроизводное (**5c**) образуют NO в незначительной степени. Наиболее сильным донором NO является пиридиновое производное **5e**, превосходящее по активности *o*-гидроксипроизводное **4b** из предыдущей серии.

Вероятный механизм образования NO может быть описан следующей схемой:



Таким образом, в данной работе исследованы методы синтеза и некоторые превращения 7-арил-4а-гидрокси-4а,6,7,7а-тетрагидроизооксазоло-[4,5-*b*]хиноклидинов и показано, что эти циклические таутомеры γ -гидроксиламинокетонов способны давать NO при мягком окислении.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР сняты на приборе Varian Unity Plus 400, рабочая частота 400 МГц для ядер ^1H и 100.6 МГц для ядер ^{13}C , масс-спектры – на приборе Finnigan MAT SSQ 710. Температуру плавления определяли в запаянном капилляре. Для ТСХ использовали Silufol UV-254 с проявлением в УФ свете и реактивом Драгендорфа. Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1.

(*Z*)-2-(2'-Пиридил)метилехиноклидон-3 (1e). Кипятят 30 мин 0.124 моль гидрохлорида хиноклидона-3 и 0.124 моль NaOH в 150 мл 96% этанола, затем добавляют еще 0.124 моль NaOH и 0.124 моль пиридин-2-альдегида. Кипятят 10 ч (до исчезновения хиноклидона по ТСХ), отгоняют этанол. Остаток растворяют в 100 мл воды, экстрагируют 3 \times 150 мл хлороформа, экстракты сушат K_2CO_3 , отгоняют хлороформ. Остаток экстрагируют 3 \times 70 мл кипящего петролейного эфира (т. кип. 60–70 $^\circ\text{C}$). После отгонки петролейного эфира из объединенных экстрактов и кристаллизации из 150 мл пропанола-2 получают ярко-желтый кетон 1e.

4а-Метокси-7-(2'-гидроксифенил)-4а,6,7,7а-тетрагидроизооксазоло-[4,5-*b*]хиноклидин (6), дигидрохлорид 4а-гидрокси-7-(2'-гидроксифенил)-4а,6,7,7а-тетрагидроизооксазоло-[4,5-*b*]хиноклидина (5b \cdot 2HCl) и смесь оснований 2/3b. К 67 ммоль 1b и 100 ммоль $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в 300 мл MeOH добавляют раствор 100 ммоль NaOH в 9.4 мл воды и оставляют полученную суспензию на ночь при комнатной температуре. Отделяют осадок NaCl, фильтрат упаривают до объема 100 мл и разбавляют 200 мл воды. Получают 13.4 г осадка, из которого кипячением со 100 мл хлороформа извлекают 3 г смеси оснований 2/3b. Остаток после экстракции растворяют в 250 мл кипящего MeOH и упаривают раствор до 100 мл. Получают 9.4 г 6 в виде светло-желтых кристаллов. Из упаренного до 50 мл метанольного маточного раствора 6 получают 0.7 г (4.2%) 4b. При попытке перекристаллизации 6 из кипящей воды наблюдается быстрое осаждение желтых кристаллов исходного кетона 1b. Растворяют 1.6 г 6 в водно-метанольной смеси, 2 : 1 (30 мл), подкисляют избытком концентрированной соляной кислоты до pH 3, выпадает 1 г дигидрохлорида 5b (50%).

Гидрохлорид 4а-гидрокси-7-(2'-метоксифенил)-4а,6,7,7а-тетрагидроизооксазоло-[4,5-*b*]хиноклидина (5c \cdot HCl) и гидрохлориды оксимов 2-(2'-метоксифенил)-метилехиноклидона-3 (2/3e \cdot HCl). А. Раствор 31 ммоль 1c [2] и 34 ммоль $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в 170 мл MeOH оставляют на ночь при комнатной температуре и упаривают растворитель, разлагают массу насыщенным раствором K_2CO_3 , экстрагируют хлороформом (3 \times 50 мл), экстракты сушат K_2CO_3 и отгоняют хлороформ. Остаток кипятят со 150 мл ацетона, нерастворимый осадок, содержащий 5c, кристаллизуют из MeOH. Получают 1.6 г 5c, который растворяют в 10 мл MeOH и переводят в гидрохлорид добавлением расчетного количества раствора HCl в безводном эфире. Упаренный на 1/3 раствор разбавляют 20 мл ацетона и отделяют 1.6 г осадка 5c \cdot HCl. Ацетоновый раствор после отделения 5c упаривают. Остаток кристаллизуют из метанола. Получают 1.5 г 2/3c (17%), растворяют в ацетоне и подкисляют расчетным количеством эфирного HCl. Получают 1.5 г 2/3c \cdot HCl (соотношение изомеров 37 : 63).

Б. Раствор 2.5 ммоль 1c и 2.7 ммоль $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и 1.35 ммоль NaOH в 50 мл 96% EtOH оставляют на сутки при комнатной температуре. По данным спектра ЯМР ^1H , реакционная масса содержит 2/3/5c \cdot HCl в соотношении 73 : 8 : 22.

В. Раствор 2.5 ммоль 1c и 2.7 ммоль $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и 1.25 ммоль AcOH в 50 мл 96% EtOH оставляют на сутки при комнатной температуре. По данным спектра ЯМР ^1H , реакционная масса содержит 2/3/5c \cdot HCl в соотношении 75 : 13 : 13.

Дигидрохлорид 4а-гидрокси-7-(4'-гидроксифенил)-4а,6,7,7а-тетрагидроизооксазоло-[4,5-*b*]хиноклидина (5d \cdot 2HCl) и гидрохлориды оксимов 2-(4'-гидроксифенил)-метилехиноклидона-3 (2/3d \cdot HCl). А. К раствору 18.6 ммоль Na соли 1d [2] в 200 мл MeOH добавляют 20.5 ммоль $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и оставляют полученную суспензию на ночь при комнатной температуре. Упаривают MeOH, остаток растворяют в 100 мл воды и отделяют

осадок. Получают 2.2 г смеси **2/3d**, которую суспендируют в 20 мл воды и переводят в гидрохлорид добавлением расчетного количества 0.5 н. HCl. Получают 2.2 г (44%) смеси **2/3d**· HCl с соотношением 26 : 74, идентичной описанной ранее [2]. Из водного экстракта реакционной массы через 2 сут выпадает 0.4 г осадка, содержащего **5d** с примесью **2d**. После извлечения последнего кипящим хлороформом получают 0.3 г **5d**, который суспендируют в MeOH и переводят в гидрохлорид добавлением избытка раствора HCl в безводном эфире.

Б. Суспензию 10 ммоль **1d** и 12 ммоль NH₂OH· HCl в 200 мл MeOH оставляют на ночь при комнатной температуре. Полученный прозрачный раствор, по данным спектра ЯМР ¹H, содержит 57% **2d**, 20% **5d** и около 23% побочных продуктов.

Гидрохлорид **4a**-гидрокси-7-(2'-пиридил)-**4a,6,7,7a**-тетрагидроизооксазоло[4,5-*b*]хинуклидин (**5e**· HCl), дигидрохлорид комплекса **2**-амино-(*Z*)-**2**-(2'-пиридил)метиленихинуклидона-3 с NH₂OH (7· NH₂OH· 2HCl) и **2**-амино-(*Z*)-**2**-(2'-пиридил)метиленихинуклидон-3 (7). Раствор 14 ммоль *Z*-**2**-(2'-пиридил)метиленихинуклидона-3 (**1e**) и 16 ммоль NH₂OH· HCl в 60 мл MeOH оставляют на ночь при комнатной температуре (цвет реакционной смеси из желтого становится малиновым), отделяют светло-розовый осадок **5e**· HCl. Маточный раствор упаривают, остаток растворяют в 50 мл пропанола-2 и добавляют 3 ммоль NH₂OH· HCl. Через 10 сут отфильтровывают дигидрохлорид комплекса **7e** с NH₂OH. Основание **7e** получено обработкой комплекса раствором K₂CO₃ и экстракцией хлороформом. После сушки K₂CO₃ и отгонки хлороформа остаток наносят на колонку с силикагелем и элюируют 100 мл смеси MeOH–CHCl₃, 1 : 10.

Работы финансировались из гранта 96-04-48325 Российского фонда фундаментальных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. Н. Койков, Н. В. Алексеева, Н. Б. Григорьев, В. И. Левина, К. Ф. Турчин, Т. Я. Филипенко, М. Д. Машковский, М. Э. Каминка, В. Б. Никитин, Г. Н. Енгальчева, М. А. Калинкина, И. С. Северина, И. К. Ряпосова, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, № 5, 26 (1997).
2. L. N. Koikov, N. V. Alexeeva, N. B. Grigoryev, V. I. Levina, K. F. Turchin, T. Ya. Filipenko, I. S. Severina, I. K. Ryapsova, V. G. Granik, *Mendeleev Commun.*, No. 3, 94 (1996).
3. В. Г. Граник, С. Ю. Рябова, Н. Б. Григорьев, *Успехи химии*, **66**, 792 (1997).
4. Т. Я. Филипенко, О. И. Горбылева, К. Ф. Турчин, О. С. Анисимова, Е. М. Переслени, Е. Е. Михлина, Ю. Н. Шейнкер, Л. Н. Яхонтов, *ХГС*, 666 (1981).
5. А. П. Бежан, К. Н. Зеленин, Л. А. Свиридова, И. А. Моторина, А. Ю. Ершов, Г. А. Голубева, Ю. Г. Бундель, *ХГС*, 823 (1989).
6. J. Suwinski, C. Stroszkiewicz, *Roczn. Chem.*, No. 46, 1077 (1972).
7. В. А. Бондаренко, К. Ф. Турчин, Е. Е. Михлина, Л. Н. Яхонтов, *ХГС*, 948 (1981).

Центр химии лекарственных средств –
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815

Поступило в редакцию 20.05.99

Государственный научный центр
Российской Федерации – Научно-
исследовательский институт
полупродуктов и красителей,
Москва 103787