

В. К. Ю, К. Д. Пралиев, Е. Е. Фомичева, Р. Д. Мухашева,  
С. Г. Клепикова

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ  
7-АЛКОКСИАЛКИЛ-3-ТИА-7-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОНОВ  
И ИХ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

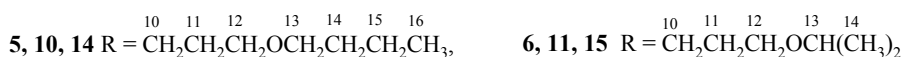
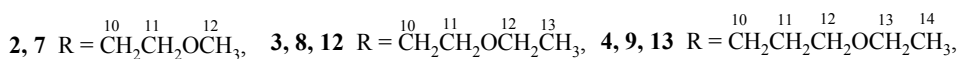
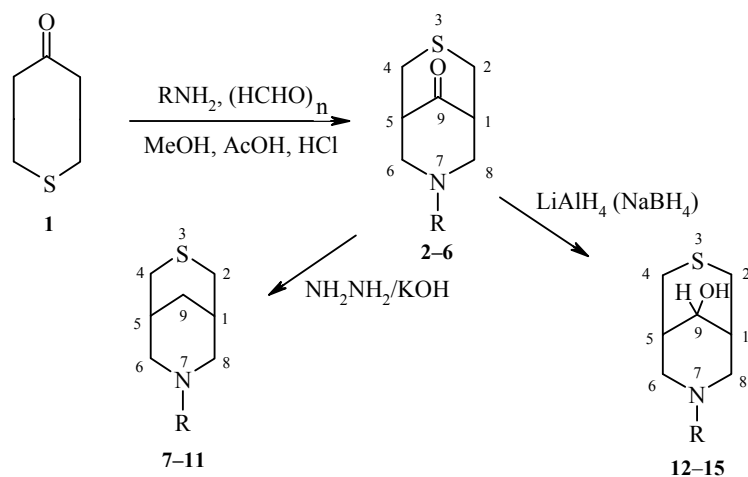
Описан синтез новых 7-алкоксиалкил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов двойной циклизацией Манниха тетрагидротиопиран-4-она с соответствующими алкоксиалкилами-нами и параформальдегидом в уксусно-метанольной среде. Декарбонилированием этих бициклических кетонов в условиях реакции Кижнера–Вольфа получены 7-алкоксиалкил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонаны. Показано, что восстановление 7-алкоксиалкил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов комплексными гидридами щелочных металлов приводит к смеси двух стереоизомерных вторичных спиртов, которые являются эписомерами по положению 9. Среди синтезированных соединений выявлены активные обезболивающие, антиаритмические и антибактериальные вещества.

**Ключевые слова:** 7-алкоксиалкил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он и его производные, синтез, спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$ , строение, фармакологические свойства.

Настоящее сообщение является продолжением цикла работ, проводимых в лаборатории химии лекарственных веществ Института химических наук им. А. Б. Бектурова Министерства науки и образования Республики Казахстан. Ранее нами было установлено [1, 2], что 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны с различными алкоксиалкильными радикалами при атомах азота обладают разнообразной фармакологической активностью. В этой связи было интересным установить к каким изменениям приведет замена одной алкоксиалкиламинной группы на атом серы в 3,7-диалкоксиалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановых системах как в вопросах химического поведения, стереохимических аспектов, так и фармакологических свойств. В настоящем сообщении описан синтез и некоторые свойства 7-алкоксиалкил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов и их некоторых производных, которые получают по известным методикам [3–5].

Взаимодействием тетрагидротиопиран-4-она (**1**) с параформальдегидом и различными первичными (2-метоксиэтил-, 2-этоксиэтил-, 3-этоксипропил-, 3-бутоксипропил-, 3-изопропоксипропил-)аминами в уксусно-метанольной среде синтезированы 7-[(2-метоксиэтил)- (**2**), (2-этоксиэтил)- (**3**), (3-этоксипропил)- (**4**), (3-бутоксипропил)- (**5**), (3-изопропоксипропил)-(**6**)]-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-оны с выходами 33–86%.

В ИК спектрах 3-тиа-7-азабициклононан-9-онов **2–6** присутствуют интенсивные полосы поглощения, характерные для колебаний карбонильной группы в области 1724–1728 и простой эфирной связи – 1112–1128  $\text{cm}^{-1}$  (табл. 1).



Данные спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  3-тия-7-азабициклононан-9-онов 2–6 [6–8] (табл. 2) полностью подтверждают предполагаемый углеродный состав. Отнесение сигналов атомов углерода проводилось по форме мультиплетов в спектрах монорезонанса ЯМР  $^{13}\text{C}$ . В области 213.1–213.4 м. д. наблюдается синглетный сигнал атома углерода, характерный для карбонильной группы. Об образовании бициклической структуры свидетельствуют дублетные сигналы атомов  $\text{C}_{(1)}$  и  $\text{C}_{(5)}$  интенсивностью в два атома углерода в области 46.7–47.1 м. д., а также присутствие триплетных сигналов атомов  $\text{C}_{(2)}$ ,  $\text{C}_{(4)}$  в области 34.3–34.8 и  $\text{C}_{(6)}$ ,  $\text{C}_{(8)}$  при 58.2–58.7 м. д. интенсивностью также в два атома углерода. Наличие сигналов атомов углерода алкоксиалкильных заместителей у атома азота пиперидинового цикла также подтверждает образование бициклического соединения.

Взаимодействием 7-алкоксиалкил-3-тия-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов 2–6 с гидразингидратом в присутствии  $\text{KOH}$  в триэтиленгликоле получены соответствующие 7-алкоксиалкил-3-тия-7-азабицикло[3.3.1]нонаны 7–11 с выходами 72–91%, в ИК спектрах которых отсутствуют полосы поглощения карбонильной группы (табл. 1).

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ , записанных в режиме с полной развязкой от протонов и монорезонанса (табл. 2), не наблюдается сигнал кетонного атома углерода. В сильнополюсной части спектра монорезонанса появляется триплетный сигнал углерода метиленовой группы в положении 9 (28.9–29.3 м. д.). Кроме того, наблюдается сдвиг в сильное поле сигналов атомов  $\text{C}_{(1)}$ ,  $\text{C}_{(5)}$  (26.6–26.9), а также сигналов атомов  $\text{C}_{(2)}$ ,  $\text{C}_{(4)}$  (31.3–31.7 м. д.).

В продолжение исследований по синтезу новых фармакологически активных соединений и изучения зависимости их свойств от состава и строения были синтезированы 7-(2-этоксиэтил)-, 7-(3-этоксипропил)-, 7-(3-бутоксипропил)- и 7-(3-изопропоксипропил)-3-тия-7-азабицикло[3.3.1]-

нонан-9-олы **12–15**, соответственно, восстановлением  $\text{LiAlH}_4$  в абсолютном эфире или  $\text{NaBH}_4$  в 2-пропаноле соответствующих 7-алкоксиалкил-3-тия-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов **3–6** (табл. 3).

С помощью ТСХ установлено, что при этом в каждом случае образуется смесь двух изомерных вторичных спиртов, разделение которых проводилось методом колоночной хроматографии на оксиде алюминия в системе бензол–этанол, 15:1. В результате в небольшом количестве удалось выделить индивидуальные стереоизомеры соединений **12** и **13**. Выход спиртов **12** и **13** от общего количества смеси составил, соответственно, 36 и 39% (для изомера *A*) и 20 и 32% (для изомера *B*). Соединения **14** и **15** методом колоночной хроматографии разделить на изомеры не удалось из-за неустойчивости веществ, и они охарактеризованы в виде смесей двух изомеров.

В ИК спектрах полученных соединений **12–15** отсутствует полоса поглощения карбонильной группы и наблюдается широкая полоса поглощения гидроксильной группы в области  $3400\text{--}3448\text{ см}^{-1}$ .

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  (табл. 2) выделенных индивидуальных изомеров отсутствует синглетный сигнал атома углерода карбонильной группы и наблюдается дублетный сигнал атома  $\text{C}_{(9)}$  в области 68.2–72.3 м. д. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  спиртов **14**, **15**, представляющих собой неразделенную смесь изомеров, наблюдается удвоение сигналов атомов углерода цикла и заместителя, в частности, наблюдаются два сигнала атома  $\text{C}_{(9)}$ , что свидетельствует о наличии двух изомеров *A* и *B*. Основной причиной различия в химических сдвигах является присутствие группы  $\text{OH}$ , аксиально расположенной к одному из циклов – пиперидиновому, и, следовательно, экваториально к другому. На основании данных ЯМР  $^{13}\text{C}$  установлено, что спирты **12–15** представляют собой смесь двух стереоизомерных спиртов в соотношении 2:1.

Информативными в установлении тонкой пространственной структуры синтезированных соединений **2–15** оказались спектры ЯМР  $^1\text{H}$ , результаты анализа которых будут представлены в следующем сообщении.

Фармакологические исследования показали, что 3-тия-7-азабицикло[3.3.1]нонаны являются малотоксичными веществами [9–11]. При изучении местноанестезирующих свойств оказалось, что гидрохлорид 7-(3-бутоксипропил)-3-тия-7-азабицикло[3.3.1]нонан (**10**) [11] по показателю "продолжительность общей анестезии" превосходит эталонный препарат лидокаин. Как и ожидалось [12, 13], синтезированные 7-алкоксиалкил-3-тия-7-азабицикло[3.3.1]нонаны обладают антиаритмическим действием. Из всех сравниваемых веществ наиболее активным соединением, препятствующим развитию сердечной аритмии, вызванной введением раствора хлорида кальция, а также и на модели масляной окклюзии коронарной артерии, является 3-тия-7-(2-этоксипропил)-7-азабицикло[3.3.1]нонан (**8**) [9]. Этоксипропил- и этоксипропилпроизводные **8** и **9** вызывают общую анальгезию в опытах на крысах, превышающую по продолжительности таковую анальгетика трамала [9, 10]. Следует отметить, что 7-(3-бутоксипропил)-3-тия-7-азабицикло[3.3.1]нонан (**10**) [11] заметно подавляет рост бактерий – кишечной палочки и стафилококка в мясо-пептонном бульоне, этоксипропильный аналог **9** проявил некоторую активность против стафилококка.

## Физико-химические характеристики соединений 2–11

Соединение	R	Брутто-формула	$R_f^*$	Найдено, % Вычислено, %				ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$		Выход, %
				C	H	N	S	C=O	C–O	
2	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> S	0.83	<u>55.56</u>	<u>7.85</u>	<u>6.70</u>	<u>14.77</u>	1724	1116	33
				55.78	7.95	6.50	14.86			
3	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OEt	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> S	0.20	<u>57.69</u>	<u>8.35</u>	<u>6.34</u>	<u>13.98</u>	1728	1112	61
				57.60	8.35	6.10	13.98			
4	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> OEt	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> S	0.22	<u>59.26</u>	<u>8.65</u>	<u>6.02</u>	<u>13.13</u>	1728	1128	86
				59.22	8.68	5.76	13.13			
5	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> OBu	C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> S	0.42	<u>61.95</u>	<u>9.33</u>	<u>5.49</u>	<u>11.79</u>	1728	1112	78
				61.95	9.28	5.16	11.81			
6	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O–Pr- <i>i</i>	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> S	0.31	<u>61.05</u>	<u>9.26</u>	<u>5.41</u>	<u>12.52</u>	1728	1128	81
				60.83	9.01	5.44	12.46			
7	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NOS	0.18	<u>59.00</u>	<u>9.18</u>	<u>6.70</u>	<u>15.60</u>	–	1114	73
				59.65	9.50	6.95	15.92			
8	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OEt	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> NOS	0.13	<u>61.42</u>	<u>9.86</u>	<u>6.44</u>	<u>15.07</u>	–	1112	83
				61.35	9.83	6.50	14.98			
9	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> OEt	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NOS	0.14	<u>62.75</u>	<u>9.96</u>	<u>6.05</u>	<u>13.86</u>	–	1112	91
				62.75	10.11	6.11	13.98			
10	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> OBu	C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> NOS	0.16	<u>65.39</u>	<u>10.62</u>	<u>5.49</u>	<u>12.69</u>	–	1120	87
				65.34	10.57	5.44	12.45			
11	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O–Pr- <i>i</i>	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> NOS	0.12	<u>64.23</u>	<u>9.36</u>	<u>5.79</u>	<u>13.20</u>	–	1112	72
				64.15	9.35	5.75	13.17			

\* Система растворителей для тонкослойного и колоночного хроматографирования синтезированных веществ: бензол–этанол, 20:1.

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений 2–11 и 7-алкоксиалкил-3-гиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-олов 12–15 \*

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д.										
	$\text{C}_{(1)}, \text{C}_{(5)}$	$\text{C}_{(2)}, \text{C}_{(4)}$	$\text{C}_{(6)}, \text{C}_{(8)}$	$\text{C}_{(9)}$	$\text{C}_{(10)}$	$\text{C}_{(11)}$	$\text{C}_{(12)}$	$\text{C}_{(13)}$	$\text{C}_{(14)}$	$\text{C}_{(15)}$	$\text{C}_{(16)}$
<b>2</b>	47.1	34.8	58.7	213.5	56.05	70.85	58.7				
<b>3</b>	46.8	34.3	58.5	213.1	55.7	65.9	68.3	14.9			
<b>4</b>	46.7	34.4	58.2	213.1	53.3	27.2	65.8	68.1	14.8		
<b>5</b>	46.7	34.4	58.2	213.1	53.3	27.2	68.3	70.4	31.4	19.0	13.6
<b>6</b>	46.7	34.3	58.2	213.1	53.2	27.5	65.5	71.1	21.8		
<b>7</b>	26.9	31.7	58.8	29.2	58.1	70.7	58.7				
<b>8</b>	26.6	31.3	58.6	28.9	57.8	65.9	68.2	14.9			
<b>9</b>	26.7	31.3	58.4	29.3	55.1	26.8	65.7	68.6	14.9		
<b>10</b>	26.7	31.3	58.4	29.3	55.1	26.7	68.7	70.3	31.5	19.0	13.6
<b>11</b>	26.7	31.3	58.2	29.3	55.1	27.0	65.9	70.9	21.8		
<i>A-12</i>	34.0	33.9	55.9	72.0	52.2	66.0	67.7	14.8			
<i>B-12</i>	33.0	26.5	58.6	70.6	56.7	65.9	68.3	14.9			
<i>A-13</i>	34.2	26.8	54.0	72.3	52.3	26.8	66.2	68.7	15.1		
<i>B-13</i>	34.0	34.2	58.3	71.4	54.1	27.1	65.9	68.4	14.9		
<b>14</b>	33.0; 33.9	26.5; 33.9	58.2; 53.7	72.0; 68.2	52.0; 54.2	31.4; 33.9	68.5; 68.2	70.4; 70.4	26.9; 26.5	19.0; 19.0	13.6; 13.6
<b>15</b>	33.0; 33.9	26.5; 33.9	58.2; 54.1	71.0; 72.0	52.0; 54.1	27.3; 26.5	65.8; 65.8	70.8; 71.1	21.8; 21.8		

\* Соединения **14** и **15** получены в виде смеси изомеров *A* и *B*.

Физико-химические характеристики 7-алкоксиалкил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-олов 12–15 \*

Соединение	R	Брутто-формула	Найдено, %				ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$		Выход, %	
			Вычислено, %				ОН	C–O	Смесь изомеров	Изомер
			C	H	N	S				
<b>A-12</b>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OEt	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> S	<u>57.02</u>	<u>9.20</u>	5.98	13.40	3424	1116	56	36
			57.11	9.15	6.05	13.85				
<b>B-12</b>									20	
<b>A-13</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> OEt	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> S	<u>58.53</u>	<u>9.35</u>	<u>5.74</u>	<u>12.96</u>	3448	1112	71	39
			58.74	9.45	5.70	13.06				
<b>B-13</b>									32	
<b>14</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> OBu	C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> S	<u>61.21</u>	<u>9.64</u>	<u>5.04</u>	<u>11.68</u>	3424	1112	79	–
			61.49	9.95	5.12	11.72				
<b>15</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O-Pr- <i>i</i>	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> S	<u>60.20</u>	<u>9.65</u>	<u>5.43</u>	<u>12.25</u>	3400	1112	93	–
			60.19	9.71	5.39	12.36				

\* Соединения **12–15** получены в виде масла.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакции и индивидуальность соединений контролируют методом ТСХ на оксиде алюминия II ст. акт. с проявлением пятен парами иода. ИК спектры записаны на спектрометре Specord-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  в  $\text{CDCl}_3$  зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-300 (300 МГц), внутренний стандарт ГМДС.

**7-Алкоксиалкил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-оны 2–6** (табл. 1). Реакционную смесь, состоящую из 40 мл абсолютного метанола, 6.19 г (0.206 моль) параформа, 1.08 г (1.26 г, 0.013 моль) конц.  $\text{HCl}$ , 2.22 мл (2.32 г, 0.038 моль) ледяной уксусной кислоты и 0.026 моль соответствующего алкоксиалкиламина, 2 ч продувают струей азота при перемешивании, затем в один прием добавляют раствор 3.0 г (0.026 моль) тетрагидропиран-4-она (**1**) в 10 мл метанола. Реакционную смесь кипятят 8 ч при перемешивании в токе азота. После полной отгонки метанола полученное масло растворяют в 80 мл воды, подкисляют соляной кислотой до  $\text{pH} \sim 1\text{--}2$ , экстрагируют эфиром ( $3 \times 40$  мл) и эфирные экстракты отбрасывают. Водный солянокислый раствор подщелачивают  $\text{NaOH}$  до  $\text{pH} \sim 10$  и экстрагируют эфиром ( $4 \times 40$  мл). Экстракты сушат  $\text{MgSO}_4$ , растворитель упаривают и получают масло. Густое масло заливают 150 мл гексана и кипятят 30 мин на водяной бане, полученную суспензию декантируют и растворитель отгоняют. Получают соединения **2–6** в виде густых масел.

**7-Алкоксиалкил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонаны 7–11** (табл. 1). К раствору 0.0046 моль соответствующего соединения **2–6** в 15 мл триэтиленгликоля, добавляют 0.83 мл (0.85 г, 0.026 моль) 95% гидразингидрата. Нагревают реакционную смесь до  $60^\circ\text{C}$ , добавляют 1.45 г (0.026 моль)  $\text{KOH}$  (85%), после растворения  $\text{KOH}$  повышают температуру до  $160\text{--}170^\circ\text{C}$  на сплаве Вуда и кипятят 4 ч. Затем обратный холодильник меняют на нисходящий и отгоняют непрореагировавший гидразингидрат и воду, доводя температуру до  $200^\circ\text{C}$  в течение 4 ч до полного разложения образовавшегося гидронона. После охлаждения до комнатной температуры добавляют 30 мл воды и экстрагируют эфиром ( $3 \times 30$  мл), объединенные эфирные экстракты промывают 10% водным раствором  $\text{NaOH}$  ( $2 \times 25$  мл) и сушат  $\text{MgSO}_4$ , растворитель отгоняют. Получают 7-алкоксиалкил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонаны **7–11** в виде светло-желтых масел.

**7-(2-Этоксипропил)-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (12)** (табл. 3). Смесь 1.01 г (0.027 моль)  $\text{NaBH}_4$  и 1.0 г (0.0044 моль) 7-(2-этоксипропил)-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**3**) в 10 мл изопропилового спирта перемешивают 20 ч при комнатной температуре. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 10 мл воды, подкисляют 10%  $\text{HCl}$ , экстрагируют эфиром ( $3 \times 20$  мл). Водный слой охлаждают на льду, подщелачивают 10%  $\text{NaOH}$  и экстрагируют хлороформом. Объединенные экстракты сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляют. Получают 0.81 г (89%) светло-желтого масла 7-(2-этоксипропил)-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (**12**) в виде смеси двух изомеров. Полученную смесь делят колоночной хроматографией на оксиде алюминия, элюент бензол, бензол–этанол, 10:1, бензол–этанол, 15:1. Получают 0.29 г изомера *A* с  $R_f$  0.73 (36% от общего количества смеси) и 0.16 г изомера *B* с  $R_f$  0.47 (20% от общего количества смеси) соединения **12** в виде светло-желтых масел.

**7-(3-Этоксипропил)-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (13)** (табл. 3). К суспензии 0.156 г (0.0041 моль)  $\text{LiAlH}_4$  в абсолютном эфире прибавляют по каплям раствор 1 г (0.0041 моль) 7-(3-этоксипропил)-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**4**) в 20 мл бензола и 60 мл эфира. Реакционную смесь перемешивают 4 ч, затем разлагают 5 мл воды. Образовавшийся  $\text{Al}(\text{OH})_3$  отфильтровывают, реакционную массу упаривают, получают 1.0 г (99%) светло-желтого масла соединения **13** в виде смеси двух изомеров, которую делят колоночной хроматографией на оксиде алюминия, элюенты: бензол, бензол–этанол, 10:1, бензол–этанол, 15:1. Получают 0.39 г изомера *A* с  $R_f$  0.69 (39% от общего количества смеси изомеров) и 0.32 г изомер *B* с  $R_f$  0.50 (32% от общего количества смеси изомеров) соединения **13** в виде светло-желтых масел (табл. 3).

**7-(3-Бутоксипропил)-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (14)** (табл. 3). К суспензии 0.139 г (0.0037 моль)  $\text{LiAlH}_4$  в абсолютном эфире прибавляют по каплям раствор 1 г (0.0037 моль) 7-(3-бутоксипропил)-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**5**) в 20 мл эфира. Реакционную смесь перемешивают 4 ч, затем разлагают 5 мл воды. Образовавшийся  $\text{Al}(\text{OH})_3$  отфильтровывают, реакционную массу упаривают, получают 0.80 г (79%) соединения **14** в виде светло-желтого масла, представляющего собой смесь двух изомеров с  $R_f$  0.76 и 0.54 (бензол–этанол, 15:1).

**7-(3-Изопропоксипропил)-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (15)** (табл. 3). К суспензии 0.147 г (0.0039 моль)  $\text{LiAlH}_4$  в абсолютном эфире прибавляют по каплям раствор 1 г (0.0039 моль) 7-(3-изопропоксипропил)-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**6**) в 5 мл эфира и 2 мл бензола. Реакционную смесь перемешивают 4 ч, затем нагревают 30 мин при 40 °С. После охлаждения до комнатной температуры смесь разлагают 5 мл воды. Образовавшийся  $\text{Al}(\text{OH})_3$  отфильтровывают, реакционную массу упаривают, получают 0.94 г (93% от теоретического) соединения **15** в виде светло-желтого масла, представляющего собой смесь стереоизомеров с  $R_f$  0.80 и 0.66 (бензол–этанол, 15:1).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. К. Исакова, К. Д. Пралиев, В. К. Ю, Н. А. Исмагулова, С. Г. Клепикова, К. Д. Берлин, *Сб. науч. тр. Ин-та хим. наук МОН Республики Казахстан "Химия природных и синтетических биологически активных соединений"*, Алматы, **76**, 157 (2001).
2. К. Д. Пралиев, Т. К. Исакова, Н. А. Жуманова, С. Г. Клепикова, В. К. Ю, К. Д. Берлин, *Изв. МОН, НАН Республики Казахстан, сер. хим.*, 103 (2002).
3. B. R. Bailey, K. D. Berlin, E. M. Holt, B. J. Scherlag, L. R. Azzara, J. Brachmann, D. van der Helm, D. R. Powell, N. S. Pantaleo, P. C. Ruenitz, *J. Med. Chem.*, **27**, 758 (1984).
4. G. L. Garrison, K. D. Berlin, B. J. Scherlag, R. Lazzara, E. Patterson, T. Fazekas, S. Sangiah, C. L. Chen, F. D. Schubot, D. van der Helm, *J. Med. Chem.*, **39**, 2565 (1996).
5. K. D. Berlin, B. J. Scherlag, C. R. Clarke, S. R. Otiv, S. A. Zisman, S. Sangiah, S. V. Mulekar, US Pat. 5084572; *Chem. Abstr.*, **103**(1), 6317 (1985).
6. Н. С. Зефилов, *Успехи химии*, **44**, 413 (1975).
7. N. S. Zefirov, S. V. Rogovina, *Tetrahedron Lett.*, 2345 (1974).
8. Х. Гюнтер, *Введение в курс спектроскопии ЯМР*, Мир, Москва, 1984, 478 с.
9. К. Д. Пралиев, В. К. Ю, С. Н. Шин, Е. Е. Фомичева, Л. К. Бактыбаева, Р. Д. Мухашева, К. Д. Берлин, Предпатент РК 11202; *Б. И.*, № 2 (2002).
10. В. К. Ю, К. Д. Пралиев, Е. Е. Фомичева, Р. Д. Мухашева, С. Н. Шин, К. Д. Берлин, Предпатент РК 11199; *Б. И.*, № 2 (2002).
11. Е. Е. Фомичева, К. Д. Пралиев, В. К. Ю, С. Н. Шин, Р. Д. Мухашева, К. Д. Берлин, Предпатент РК 11201; *Б. И.*, № 2 (2002).
12. F. K. Alavi, C. R. Clarke, S. Sangiah, K. D. Berlin, S. A. Zisman, G. L. Garrison, B. J. Scherlag, R. Lazzara, *Drug Invest.*, **3**, 317 (1991).
13. G. L. Garrison, K. D. Berlin, B. J. Scherlag, R. Lazzara, E. Patterson, T. Fazekas, S. Sangiah, Ch.-L.Chen, F. D. Schubot, D. van der Helm, *J. Med. Chem.*, **39**, 2559 (1996).

Институт химических наук  
Министерства науки и образования  
Республики Казахстан,  
Алматы 480100  
e-mail: yu\_vk@rambler.ru

Поступило в редакцию 08.06.2004