

В. Г. ГРАНИК

АЦЕТАЛИ АМИДОВ И ЛАКТАМОВ



Москва
«Вузовская книга»
2008

ин-
тот
то
ин-
м,
за-
ес-
ко
ин-
ий,
же
ис-
ий
ас-
ее
ых
и-
ю
ий,
ве-

за-
на.

ра,
уб-
ти
ам
ю-
с-
без
ой

ББК 24.2:28.072

Г77

Граник Владимир Григорьевич — доктор химических наук,
профессор, заведующий отделом медицинской химии
ООО «Валексфарм»

Граник В. Г.

Г77 Апстали амидов и лактамов: Монография / В. Г. Граник. — М.:
Вузовская книга, 2008. — 584 с.: ил.

ISBN 978-5-9502-0328-2

Монография посвящена обобщению материалов, связанных со свойствами и превращениями апстали амидов и лактамов. Этот класс органических соединений занимает в настоящее время видное место в органической химии в качестве эффективных и в то же время весьма доступных исходных веществ для синтеза разнообразных представителей карбо- и гетероциклических систем, обеспечения их функционализации в самых разных направлениях и реализации многоцелевых и часто нетривиальных теоретических и синтетических подходов. Их использование все в большей степени захватывает медицинскую химию и получение многих биологически активных соединений. В книге дается описание механизмов биологического действия этих веществ, тех рецепторных систем, взаимодействие с которыми определяет биологическую активность вновь найденных соединений, подробности путей выявления соответствующих биологических мишеней. Рассмотрены также некоторые представления о том, как протекают фермент-субстратные взаимодействия. Кратко анализируется материал, касающийся генетических факторов, часто дающих незаменимую информацию о причинах обнаруженной биологической активности и ключ к ее положительной модуляции.

Монография предназначена для исследователей, работающих в области биохимии, органической и медицинской химии, студентов и аспирантов, занимающихся поиском новых биологически активных соединений.

ББК 24.2:28.072

© Граник В. Г., 2007

© ЗАО «Издательское предприятие
«Вузовская книга», 2008

ISBN 978-5-9502-0328-2

ПРЕДИСЛОВИЕ*

Настоящая монография посвящена обобщению материалов, связанных со свойствами и превращениями апстали амидов и лактамов. Этот класс органических соединений занимает в настоящее время видное место в органической химии в качестве эффективных исходных веществ для синтеза разнообразных представителей карбо- и гетероциклических систем, обеспечения их функционализации в самых разных направлениях и реализации многоцелевых и часто необычных и нетривиальных теоретических и синтетических подходов. Их использование не ограничивается только синтетической областью, но все в большей степени захватывает медицинскую химию и получение многих биологически активных соединений, предусматривает широкое участие в синтезе этих эффективных и в то же время весьма доступных реагентов. Развитие органической и медицинской химии сегодня немыслимо без применения новых типов соединений и изыскания новых способов использования уже хорошо известных классов веществ, равно как и известных реакций, изучение которых в ранее не исследованных направлениях дает возможность достижения новых успехов в области этой неисчерпаемой науки. В настоящее время опубликовано огромное количество прекрасных книг, посвященных обобщению данных по различным аспектам органической химии. Представительный, хотя, конечно же, не исчерпывающий список таких монографий приведен в «Списке литературы» [1–24].

Однако монография, в которой обсуждаются все основные исследования, затрагивающие химию амидацеталей, по сей день не опубликована. И заполнение этого пробела — важнейшая задача данной книги.

Но имеется еще одна сторона дела, которая, с точки зрения автора, должна быть подробно рассмотрена в данной монографии. И здесь необходимо отметить, что во всех предшествующих книгах, вне зависимости от того были они посвящены химическим или биологическим проблемам [25–31], всегда подчеркивалось, что направленный подход к синтезу биологически активных веществ требует от химика умения разбираться в основных проблемах биохимии, молекулярной биологии, фармакологии. Без этого химика, занимающегося поиском лекарств, остается только «слепой

* Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «Валексфарм».

скрининг», в котором весь расчет — исключительно на удачу и который поэтому, как правило, малоэффективен, неконструктивен и непроизводителен. В то же время и для биологов требуется немало усилий, чтобы освоить те химические понятия, которые необходимы для совместной работы с химиками. Только общее понимание важнейших задач этих наук может привести к успеху при решении нетривиальной и многотрудной проблемы — поиска новых лекарственных средств.

Следует отметить, что требуемые для обозначенных целей биологические данные также обобщены во многих превосходных монографиях, названия некоторых из них представлены в «Списке литературы» [32–45].

Таким образом, рассмотрение только химических вопросов составляет не единственную цель данной монографии. Широкое исследование синтеза большого количества разнообразных соединений, полученных с использованием амидацеталей, во многих случаях предусматривало получение веществ, представляющих значительный интерес для биологии. И доминирующей задачей в таких исследованиях являлась разработка новых подходов к синтезу не просто органических, но новых эффективных биологически активных веществ. Вследствие этого в целом ряде случаев неизбежно требуется описание механизмов биологического действия соединений, тех рецепторных систем, взаимодействие с которыми определяет биологическую активность вновь найденных соединений, подробности путей выявления соответствующих биологических мишеней. Учитывая, что эти мишени часто являются ферментами, некоторые представления о том, как протекают ферментсубстратные взаимодействия, также требуют специальной оценки. И в наше время уже практически невозможно обойтись без анализа генетических факторов, часто дающих незаменимую информацию о причинах обнаруженной биологической активности и ключ к ее положительной модуляции.

Все указанные вопросы с той или иной степенью детализации рассматриваются в данной монографии. И хотя биологические проблемы во многих разделах книги обсуждаются достаточно подробно, основной представленный материал основан на химических трансформациях, обеспечивающих многочисленные синтезы различных органических соединений. Каждый раз, когда это оказывается необходимым по ходу изложения, обобщаются данные, способствующие успешным подходам к соединениям, обладающим теми или иными биологическими эффектами. Таким образом, наблюдается использование подходов, характерных для органической химии, для решения проблем медицинской химии. Нельзя не отметить, что чисто синтетический материал соседствует с материалом теоретической органической химии, что, впрочем, вполне естественно, ибо сегодня без

этого достичь надежных доказательств путей и результатов реализованных превращений практически нереально.

Данная книга предназначена в первую очередь для химиков, причем для тех химиков (студентов, аспирантов и научных работников), в работе которых существенное место занимают проблемы медицинской химии, связанные с поиском новых биологически активных соединений. Понятно, что подход к анализируемому материалу представляется вполне естественным для автора, являющегося химиком-органиком, в течение многих лет занимающимся медицинскими проблемами. Именно поэтому в этой монографии акцент делается на обсуждение химических реакций. Но в книгу, как уже отмечено выше, включены и некоторые вопросы фармакологии и базисные понятия биохимии.

Конечно, очень хочется надеяться, что книга пойдет своего читателя, и несомненно, автор с благодарностью воспримет советы и критические замечания, которые могут возникнуть при анализе предложенного материала.

Хотелось бы выразить благодарность всем, кто помогал и помогает мне в процессе научной работы, равно как и в написании и в оформлении данной монографии. Это — коллектив Отдела медицинской химии, который я имею честь возглавлять. Это — сотрудники, с которыми в течение длительного времени совместно рассматриваются многие вопросы — и химические, и биологические — связанные с поиском новых биологически активных веществ.

Особая благодарность — доктору химических наук, профессору Н. Б. Григорьеву, который подробно ознакомился с текстом всей монографии и ценные замечания и предложения которого позволили автору избежать многих погрешностей и ошибок и заметно улучшили текст книги.

В заключение хотелось бы выразить признательность Генеральному директору фирмы ОАО «Биннофарм» доктору медицинских наук А. В. Бахуташвили, с которым систематически обсуждаются все научные проблемы, представляющие главный предмет исследований Отдела медицинской химии — поиск новых оригинальных лекарственных средств, и который оказывает действенную помощь в их решении.

В. Г. Граник,
Москва, август 2007 г.

ВВЕДЕНИЕ

Сложность построения материала данной монографии заключается прежде всего в том, что в ней приходится рассматривать не только синтез и свойства самих амидацеталей, но и разнообразные приложения, связанные с применением этих интереснейших исходных соединений в самых разных химических реакциях, приводящих к разнообразным типам органических веществ. Здесь и синтез природных веществ, карбо- и гетероциклических соединений, и участие в процессах, связанных с модификацией нуклеозидов и нуклеотидов, и получение новых блоков, которые позволяют осуществить подходы к другим синтонам, необходимым для реализации дальнейших синтетических схем. Как будет видно из дальнейшего изложения, ацетали амидов и лактамов являются важнейшими субстратами, базируясь на которых можно подойти к синтезу таких важнейших классов органических соединений, как енамины и амидины. Их производные используются во многих областях органической химии как в качестве синтетических эквивалентов карбонильных соединений и амидов, так и в качестве физиологически активных соединений. Анализ данных, характеризующих неожиданно высокую реакционную способность амидацеталей, дает возможность обосновать важные теоретические представления, позволившие понять, каким образом эти соединения способны эффективно реагировать как с электрофильными, так и с нуклеофильными реагентами. Это, в свою очередь, обеспечило возможность синтеза большого количества новых, в том числе и практически полезных веществ, в частности представляющих интерес для биологического изучения. Существенно, что способность взаимодействовать с различными соединениями, как электроноизбыточными, так и электрононедостаточными, обусловила возможность использовать амидацетали для целенаправленного синтеза веществ с заданными свойствами.

И в этом плане полезно остановиться на специфическом свойстве органической химии, которое присуще ей в большей степени, чем другим наукам. Речь идет о том, что если не обсуждать природные соединения, именно органический синтез создает предмет для исследования как самой органической химии, так и многих других сопутствующих наук. Действительно, для того чтобы изучать аналитические, физико-химические и другие свойства веществ, необходимо сначала создать сами вещества. В книге В. А. Смита с соавторами [20] приведены замечательные слова известного

химика М. Бертло: «Химия создает свой предмет. Эта творческая способность, подобная искусству, коренным образом отличает химию от остальных естественных и гуманитарных наук». Расширяя этот тезис, авторы цитируемой книги пишут: «...в отличие от своих коллег-естественников химик должен был сначала создать свой объект исследований, причем создать в самом прямом и точном смысле слова, т. е. синтезировать вещества, которые в Природе (или, по крайней мере, на Земле) никогда не существовали». Создав, таким образом, предмет для изучения, химик, с одной стороны, передает его в руки тех, кто исследует его аналитические или другие физико-химические свойства, и с другой — использует его как исходное соединение для синтеза новых объектов. Возможность создания действительно больших и представительных групп новых соединений и новых систем определяется в большой степени доступностью и свойствами исходных соединений.

Предлагаемая вниманию читателя монография построена следующим образом.

Первый раздел посвящен общим представлениям о структурных особенностях амидацеталей и их свойствам, ответственным за экстраординарную реакционную способность этих соединений. В этом разделе рассмотрены причины способности амидацеталей реагировать с нуклеофилами и электрофилами, доказательства существования двойственных и тройственных равновесий, эту способность определяющих. Здесь же обобщены теоретические данные, которые дают возможность для предсказаний, каким образом амидацетали могут участвовать в различных реакциях. Этот теоретический анализ в конечном итоге является основанием для решения вопроса о применимости ацеталей в тех многоцелевых процессах, которые обуславливают их столь широкое применение в органическом синтезе.

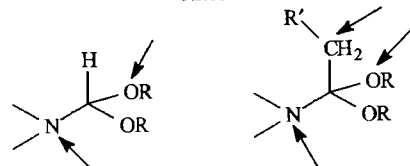
Во второй главе рассмотрены общие и конкретные проблемы синтеза амид- и лактамацеталей, обрисованы особо сложные проблемы их препаративного получения. Очень важным вопросом, по которому максимально полно обобщены имеющиеся в литературе данные, является вопрос о побочных процессах, протекающих при синтезе ацеталей, и о способах, позволяющих избежать осложнений при их получении.

Дальнейшие главы посвящены специальному рассмотрению важнейших вопросов, касающихся основных свойств и превращений ацеталей амидов и лактамов, включающих синтезы различных, по большей части гетероциклических, соединений.

Хочется подчеркнуть, что везде, где это было уместно, автор попытался не упустить не только химические, но и медицинские и фармакологические аспекты, касающиеся обсуждаемого материала.

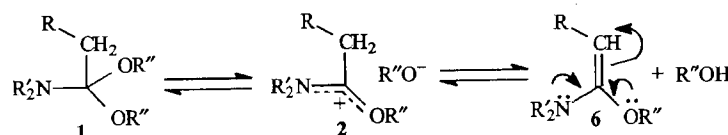
у которых в α -положениях имеются весьма реакционноспособные CH_3 -или CH_2 -группы, наряду со сходством наблюдаются и существенные различия. Так, в случае ацеталей диметилформамида электрофильные агенты могут атаковать лишь N-атом ацетала или RO^- -анион, образующийся при диссоциации. В то же время для ацеталей гомологичных амидов, а также ацеталей лактамов наряду с этими процессами могут протекать реакции (алкилирования, ацилирования и пр.) и по $\alpha\text{-CH}_2(\text{CH}_3)$ -группам (схема 4).

Схема 4



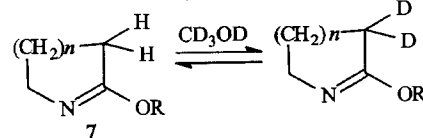
Способность ацеталей амидов кислот и лактамов к α -С-алкилированию (ацилированию) объясняется [50, 55, 56] тем обстоятельством, что амбидентный катион (2) может взаимодействовать с алкокси-анионом с отрывом протона от активированной $\alpha\text{-CH}_2$ -группы в (2) с образованием α -алкоксиенамина (6), который, подобно енаминам [17, 57, 58], должен легко реагировать с электрофильными реагентами (схема 5).

Схема 5



В пользу такого предположения свидетельствуют также данные о значительной подвижности α -протонов в лактимных эфирах (7) (схема 6), структура которых весьма сходна со структурами амбидентных катионов и отличается в основном отсутствием положительного заряда, который, конечно, способствует усилению СН-кислотности α -алкильной группы [59]. Исходя из этого, можно утверждать, что если в лактимных эфирах гладко протекает дейтерообмен α -протонов, то отщепление аналогичных протонов в амбидентных катионах, которому вдобавок еще способствует наличие алкокси-аниона, должно протекать с достаточно высокой скоростью.

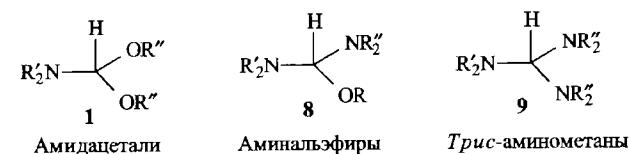
Схема 6



В целом, можно определенно утверждать, что важнейшей характеристикой амидацеталей, которая (как это будет видно из последующего материала) определяет большинство химических процессов с участием этих соединений, является их способность существовать в виде тройственной равновесной смеси, приведенной на схеме 5. И главный фактор, от которого зависит установление и положение этого равновесия, — это способность ацеталей превращаться в амбидентные катионы и алкокси-анионы. Некоторые доказательства существования равновесия между ацеталами и амбидентными катионами и алкокси-анионами были уже приведены выше. Однако проблема существования такой равновесной системы в течение довольно продолжительного периода продолжала занимать химиков-органиков, особенно для выявления структурных факторов, оказывающих решающие эффекты на положение равновесия. Конечно, наиболее важным вопросом при этом был вопрос о том, какие теоретические и синтетические выводы вытекают из этого рода равновесий.

Уже приводились результаты исследований, в которых установлено, что растворы амид- и лактамацеталей обладают электропроводностью, что является серьезным доказательством существования обсуждаемого равновесия. Опубликованная в работе [60] важная информация на эту тему позволяет сравнить структуры ацеталей амидов (1) с родственными типами соединений — аминальэфирами (8) и трисаминометанами (9) (схема 7).

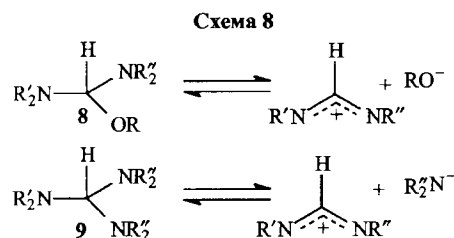
Схема 7



В этом исследовании также была измерена электропроводность рассматриваемых соединений и показано, что трис-аминометаны и аминальэфиры обладают более высокой электропроводностью, что неудивительно, поскольку, как и в любом равновесии, его положение определяется различием энергий исходного и конечного состояний. Для исходных состояний энергию определяют, главным образом, стерические факторы, а именно — несвязанные взаимодействия между тремя группировками при sp^3 -атоме углерода. В этом смысле наиболее стабильны амидацетали, поскольку диалкиламиногруппы по размеру больше алкокси-анионов (с одинаковыми по размеру группами R при гетероатоме).

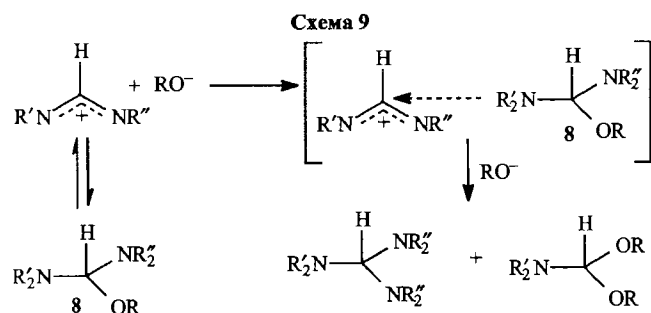
Таким образом, для исходных молекул стабильность падает в ряду (1) > (8) > (9). Для конечных состояний картина иная: образующийся при

диссоциации амидиниевый фрагмент энергетически заметно выгоднее положительно заряженного иминоэфирного, и устойчивость катионов должна снижаться в ряду (8) > (9) > (1). При таком рассмотрении необходимо учитывать и то, что алкокси-анион заметно стабильнее, нежели амид-анион. Суперпозиция указанных эффектов, согласно работе [60], приводит к тому, что электропроводность растворов ацеталей, аминалей и три-аминометанов изменяется в ряду (9) > (8) > (1).



На схеме 8 показана диссоциация двух типов обсуждаемых соединений — аминальэфиров и *трис*-аминометанов (для амидацеталей такое равновесие см. схему 1).

Еще раз подчеркнем, что наличие электропроводности растворов соединений (1, 8, 9) в безводных растворах ДМФА и диметоксиэтана вызвано диссоциацией этих веществ. Отсюда авторы работы [60] сделали вывод о вероятности дисмутации таких соединений в растворах и подробно исследовали дисмутацию аминальэфиров, представленную на схеме 9.



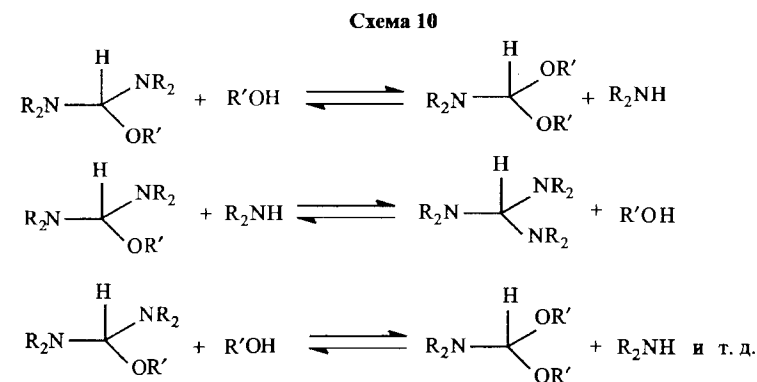
Установлено, что аминальэфиры (8) не дисмутируют в течение недели при 20°C, подвергаются этому процессу частично при перегонке при 50–80°C и весьма заметно при четырехчасовом нагревании при 100°C и далее недельной выдержке при 20°C. Очень важно, что количество остающегося в этих условиях аминальэфира сильно зависит от природы алкоксигруппы OR (табл. 1).

Таблица 1

Результаты дисмутации аминальэфиров (8)

Алкоксигруппа	% остающегося аминальэфира
OMe	66
OEt	63
OPr- <i>n</i>	57
OPr- <i>i</i>	54
OBu- <i>t</i>	33

Другими словами, при увеличении объема алкоксигруппы процесс дисмутации идет дальше из-за меньшей степени стабилизации исходного состояния. В целом дисмутация аминальэфиров в присутствии небольших количеств спирта может быть описана следующим образом (схема 10).



Амидацетали тоже способны к превращению в равновесные смеси, состоящие из ацеталей и аминальэфиров в присутствии *трис*-аминометанов. Так, смесь *трис*-триметиламинометана и ацетала диметилформамида при нагревании при 100°C за 4 ч превращается в аминальэфиры (табл. 2).

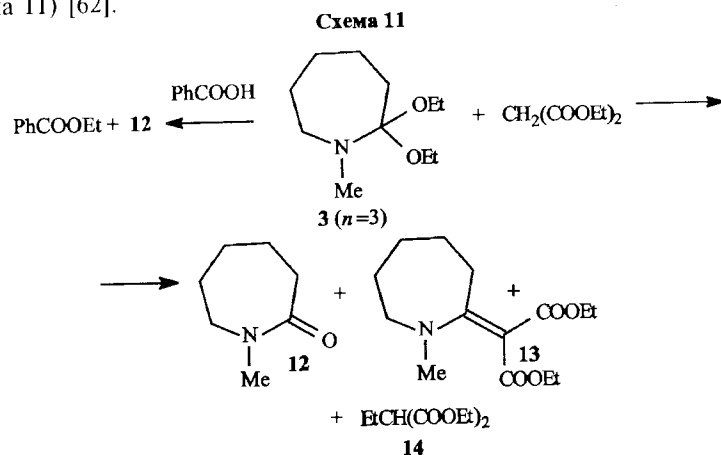
К числу доводов в пользу наличия равновесия между ацеталами амидов и амбидентными катионами можно отнести данные, полученные при сопоставлении ИК-спектров амидхлоридов и амидацеталей [61]. Полосы поглощения хлорида хлор-N,N-диметилиммония (10), тетрахлоралюмината хлор-N,N-диметилиммония (11) и диэтилацетала N,N-диметилформамида (1, R=H, R'=Me, R''=OEt) (1b), относящиеся к имминовой углерод-углеродной связи занимают весьма близкое положение при 1680, 1680 и 1667 см⁻¹ соответственно. Такое сходство спектров свидетельствует об

Таблица 2

Образование аминальэфиров (8) при нагревании
трис-аминометана и ацетала ДМФА

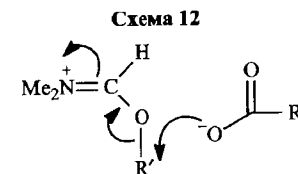
OR-группа	% образовавшегося аминальэфира
$(\text{Me}_2\text{N})_3\text{CH} + \text{Me}_2\text{NCH}(\text{OR})_2$	
MeO	64
EtO	63
<i>i</i> -PrO	52
<i>t</i> -Bu	33

участию амбидентного катиона в равновесии с ацеталем ДМФА. Следствием наличия такого равновесия является также алкилирующая способность ацеталей амидов и лактамов. Описаны, например, реакции алкилирования малонового эфира и этерификации бензойной кислоты при взаимодействии этих соединений с диэтилацеталем N-метилкапролактама (3, $n = 3$) (схема 11) [62].

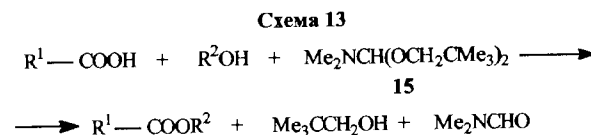


При реакции с диэтилмалонатом соотношение N-метилкапролактама (12):энамина (13):этилмалоновый эфир (14) составляет 53,8:37,7:8,5, при этерификации соотношение (12):этилбензоат равно 51,2:41,2 (соотношения определены методом газожидкостной хроматографии).

В другой работе [63] авторами на основании кинетических и стереохимических исследований показано, что скорость реакции O-алкилирования органических кислот лимитируется стадией атаки амбидентного катиона по карбоксилат-аниону (схема 12).



Отсюда сделан важный практический вывод: при использовании ди-неопентилацетала диметилформамида (15), не склонного к участию в S_N2 -реакциях, и любого спирта возможна этерификация кислот этим спиртом даже без предварительного включения его алкоксигрупп в соответствующий амидацеталь, что не всегда удобно в препаративном отношении (схема 13).



Этим методом с высокими выходами синтезирована большая группа эфиров аминокислот. Тот факт, что ацеталь (15) не может быть использован непосредственно для этерификации кислот показан в работе [64]. Авторами изучено применение для этерификации целого ряда ацеталей диметилформамида (ДМФА), таких как диэтил-, дибензил-, дидодецил- и ди-(+S)-бутилацетали ДМФА. В работе [65] показано, что диэтил- (1, $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{Me}$, $\text{R}'' = \text{Et}$) (1 b) и дибензилацетали ДМФА (1, $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{Me}$, $\text{R}'' = \text{PhCH}_2$) (1 d) являются удобными реагентами для этерификации фенолов и различных карбоновых кислот, как ароматических — нафтойной, салициловой, никотиновой, так и алифатических — адипиновой, фумаровой. Некоторые детали механизма этерификации карбоновых кислот ацетальными амидами рассмотрены в работе [66]. С этой целью объектом для изучения процесса этерификации избран оптически активный (S)-бутанол (16). Для данного спирта показано, что его бензоилирование не ведет к изменению конфигурации. В то же время при этерификации бензойной кислоты (S)-ди-изо-бутилацеталем ДМФА протекает процесс с обращением конфигурации (схема 14, с. 16).

Учитывая это, авторы [66] предложили механизм этерификации, основанный на бимолекулярном S_N2 -механизме и базирующийся на участии в переходном состоянии амбидентного катиона, находящегося в равновесии с амидацеталем и концентрация которого повышается при участии кислоты, подвергающейся этерификации. Механизм процесса может быть представлен следующим образом (схема 15, с. 16).

Схема 14

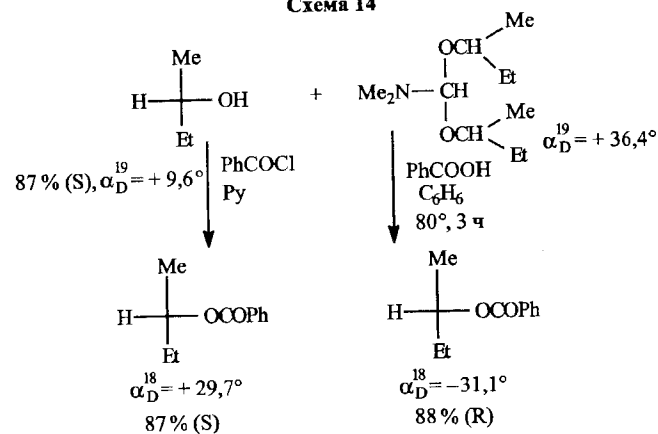
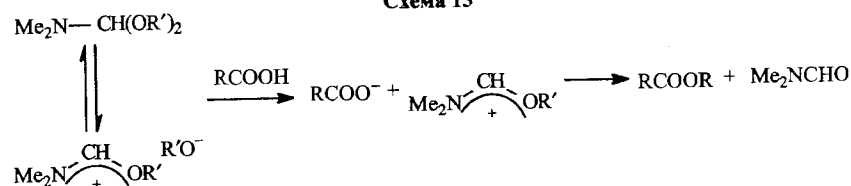
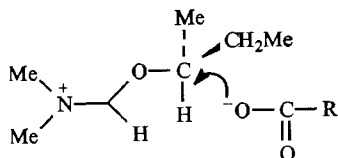


Схема 15



Переходное состояние на примере конкретной, описанной выше реакции, ди-*изо*-бутилацетала ДМФА с кислотами представлено на схеме 16.

Схема 16



Другими словами, здесь мы имеем дело с типичной S_N2 -реакцией и, естественно, механизм, затрудненный по стерическим причинам для неопентилацеталей, практически для них не реализуется (см. схему 13).

Обсуждая вопрос о присутствии в равновесии с ацеталами амбидентных катионов, нельзя, хотя бы коротко, не рассмотреть проблему их реакционной способности в реакциях с различными нуклеофилами (конечно, к этой проблеме мы будем неоднократно обращаться и далее при рассмотрении свойств амидацеталей). Здесь же отметим исследования [67, 68], в которых обобщаются некоторые данные о зависимости реакционной спо-

собности ацеталей от эффективности образования таких катионов. При изучении кинетики реакции ацеталей амидов с дезоксибензоином [67] было установлено, что скорость процесса заметно зависит от строения алкоксигруппы ацетала (схема 17) (табл. 3).

Схема 17

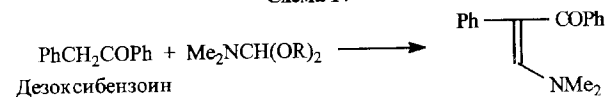


Таблица 3

Соотношение скоростей реакций ацеталей амидов с дезоксибензоином

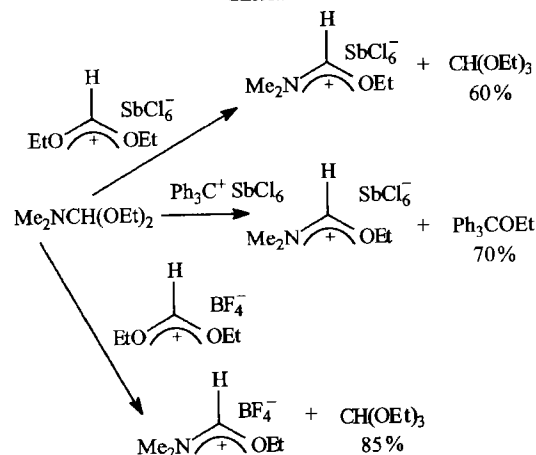
Алкоксигруппа ацетала ДМФА	Период полупревращения, мин.
OMe	1550
OEt	570
OCHMe ₂	163
OCMe ₃	60
OCH=CH ₂	540
CH ₂ CMe ₃	860
CH ₂ Ph	840

Из данных табл. 3 следует, что чем больше (до определенного предела) по объему алкоксигруппы в ацеталах, тем быстрее протекает процесс. Авторы данных исследований делают обоснованное заключение, что именно снятие стерического напряжения, обусловленного несвязанными взаимодействиями геминальных алкоксигрупп, обеспечивает оптимизацию условий для сдвига равновесия в сторону образования амбидентного катиона и соответственно ускорения процесса исследуемой конденсации.

Выше уже отмечалось, что электропроводность растворов аминальэфиров выше, чем амидацеталей. С этими данными хорошо коррелирует и более высокая реакционная способность аминальэфиров. Например, их реакции конденсации по метильной группе ацетона по сравнению с ацеталами диметилформамида протекают намного более успешно [69]. И это обусловлено, несомненно, большим сдвигом равновесия в сторону амбидентного амидиниевого катиона в случае аминальэфиров (схема 18).

Понятно, что наличие равновесия, которое обсуждается в этом разделе, обуславливает образование не только амбидентного катиона, но и алкокси-аниона. Поэтому еще одним доказательством существования такого

Схема 18



равновесия (схема 1) является и способность ацеталей амидов выступать в роли доноров анионов. Этот эффект описан (схема 18) в работе [70].

В данной главе не рассматривается подробно вопрос о третьем компоненте равновесия, которое характерно для ацеталей амидов и лактамов и которое определяет их способность взаимодействовать с электрофильными реагентами. Эти проблемы будут обсуждаться далее. Здесь же мы ограничимся равновесием, связанным с образованием амбидентного катиона, присутствие которого и определяет дальнейшее образование третьей составляющей этого тройственного равновесия — α -алкоксиенамина (6) (схема 5).

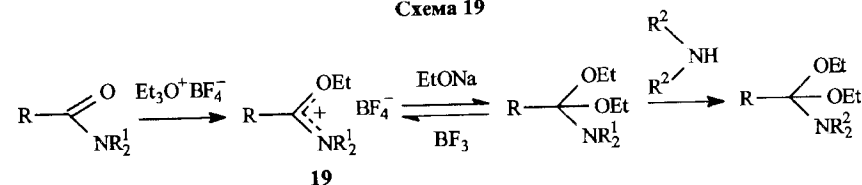
ГЛАВА 2

СИНТЕЗ АЦЕТАЛЕЙ АМИДОВ И ЛАКТАМОВ

Одним из наиболее общих методов синтеза ацеталей амидов кислот и лактамов является взаимодействие амидов или лактамов с алкилирующими и ацилирующими агентами, с последующей обработкой полученных комплексов алкогдами щелочных металлов [50]. В качестве алкилирующих агентов наиболее часто используют фторборат триэтилоксония (17) и диметилсульфат (18).

Хотя количественное сопоставление реакционной способности этих алкилирующих агентов в синтезе амидацеталей до настоящего времени не проведено, следует отметить важное качественное различие между ними, заключающееся в том, что взаимодействие амидов кислот с (17), в отличие от реакции с (18), в обычных условиях представляет собой необратимый процесс [72]. Несмотря на то, что экспериментально при синтезе амидацеталей этот тезис является верным, на самом деле ацетали можно превратить обратно в промежуточные комплексы путем обработки их трехфтористым бором (схема 19) [51].

Схема 19

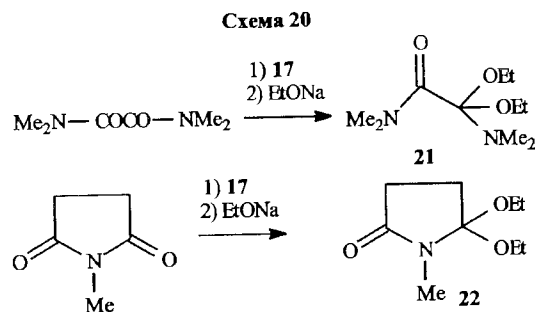


В работах [51, 52] отмечено, что при кипячении низшие диалкиламид-ацетали обмениваются с высококипящими вторичными аминами, такими как, например, морфолин, с образованием с выходами 50–60 % диалкиламид-ацеталей с более высокомолекулярными заместителями R (схема 19).

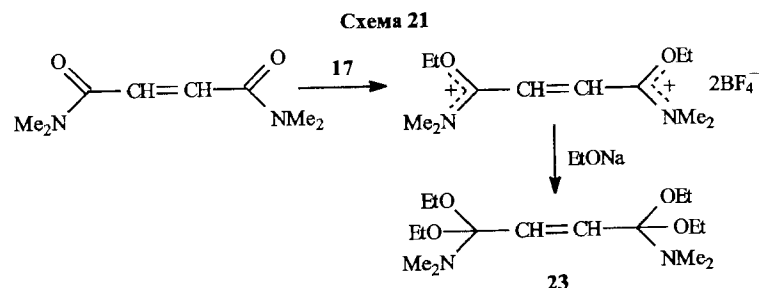
Изучение алкилирования амидов кислот с помощью (17) показало [71], что стерические эффекты заместителей в амидах не оказывают заметного влияния на протекание реакций; исключение из этого правила составляют те случаи, когда стерические затруднения сопровождаются существенной дестабилизацией амбидентного катиона (19) (схема 19).

Так, $\text{Cl}_3\text{CCON}(\text{CH}_3)_2$, в котором амидная группировка связана с весьма объемной и сильно электроотрицательной трихлорметильной группой,

не реагирует с оксониевой солью (17). В тех случаях, когда в молекуле имеются две амидные функциональные группы, «ацетализация» обеих возможна лишь при наличии между ними мостиковых групп [72]. Так, из бис-диметиламида щавелевой кислоты [71] и N-метилсукцинимид [73] с помощью (17) удастся синтезировать только моноацетали (20, 21) (схема 20).



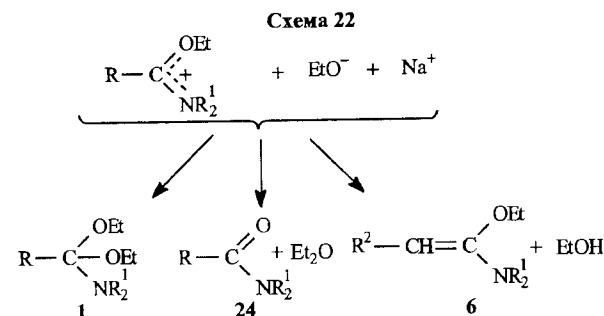
Разделение амидных групп этиленовой группировкой $-\text{HC}=\text{CH}-$ обеспечивает возможность получения бис-ацетала (23) (схема 21) [71].



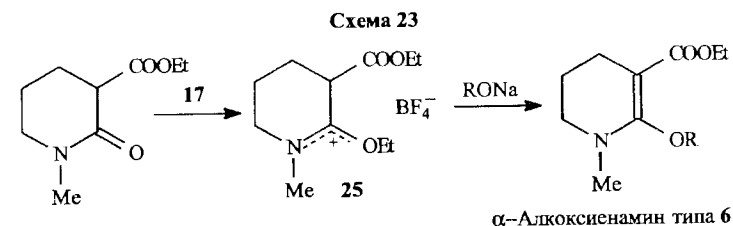
Взаимодействие промежуточных комплексов (19) с алкоголят-ом натрия [71] может протекать по трем направлениям в зависимости от характера заместителя R:

- образование амидацетала (1),
- регенерация исходного амида (24) или
- образование α -алкоксиенамина (6) (схема 22).

Легче всего должна протекать реакция а), в которой имеет место простейшая ассоциация ионов, так как энергия активации этого процесса, по-видимому, будет существенно ниже, чем в случаях б) и в), и образование ацетала (1) должно протекать быстро, если, конечно, не слишком велики стерические препятствия атаке алкоголят-аниона. Если R является объемным заместителем типа *трет*-бутильной или дихлорметильной группы, реакция направляется по термодинамически выгодному пути б) с образова-



нием таких стабильных молекул, как амид (24) и простой эфир. Наконец, если R — относительно небольшая по объему и сильно электроноакцепторная группировка, возможен отрыв протона в α -положении (по отношению к амидной группе) и образование α -алкоксиенамина (6). Следует отметить, что синтез енаминов типа (6) наблюдался и ранее при обработке фторбората 1-метил-2-этокси-3-карбэтокси-3,4,5,6-тетрагидропиридиния (25) алкоголят-ом натрия (схема 23) [74, 75].

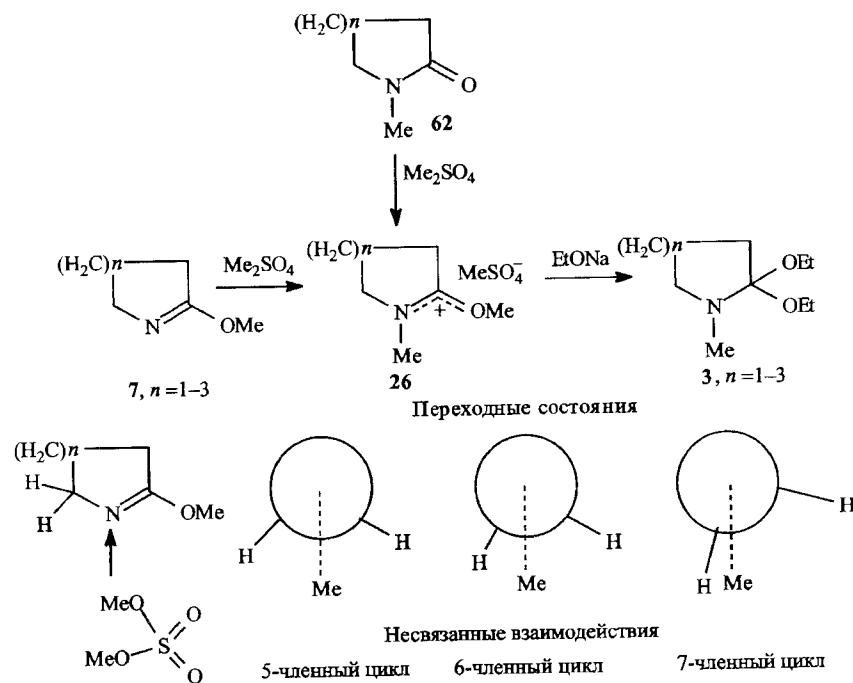


Новым вариантом синтеза ацеталей лактамов (3, $n = 1-3$) явилось использование в качестве исходных соединений лактимных эфиров (7, $n = 1-3$) (схема 24) [75, 76]. Исследование алкилирования (7) диметилсульфатом методом конкурентных реакций с применением ГЖХ для анализа реакционных смесей показало, что скорость образования комплексов (26) существенно зависит от величины цикла (7): наивысшая скорость алкилирования наблюдается в случае O-метилбутиролактама (7 а, $n = 1$), наименьшая — в случае O-метилкапролактама (7 с, $n = 3$). Конкурентная реакция проводилась путем смешения равных молярных эквивалентов лактимных эфиров, взятых в значительном избытке по отношению к диметилсульфату. По окончании реакции методом ГЖХ определялось соотношение не вступивших в реакцию лактимных эфиров, которое оказалось равным 7 а : 7 б ($n = 2$) : 7 с = 1 : 1,13 : 1,36. Другими словами, расход пятичленного лактимного эфира протекает с максимальной по сравнению с другими лактимными эфирами скоростью.

Поскольку при алкилировании N-метиллактамов порядок реакционной способности (определенный тем же способом) оказался близким — соотношение **62 a** : **62 b** : **62 c** = 1 : 1,12 : 1,17, было принято, что переходное состояние для лактимных эфиров по структуре близко к четвертичным солям, образующимся при алкилировании лактамов.

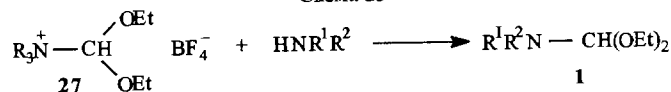
Рассмотрение процесса N-алкилирования лактимных эфиров с помощью молекулярных моделей показало, что различие в скоростях реакций определяется в основном конформационными факторами (схема 24) [76].

Схема 24



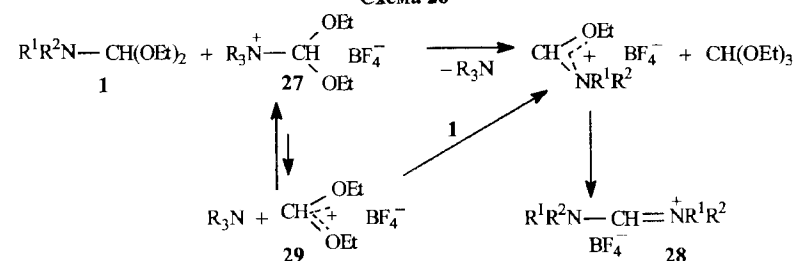
К числу новых методов синтеза ацеталей амидов кислот относится взаимодействие солей диалкоксиметиламмония (27) со вторичными аминами (схема 25) [77].

Схема 25



Ацетали (1) могут далее реагировать с солями (27) с образованием ортомуравьиного эфира и солей амидиния (28) (схема 26).

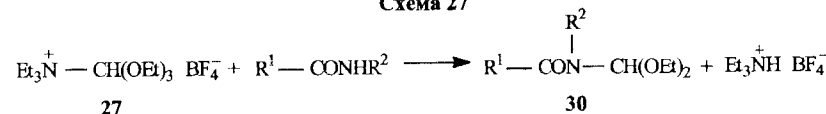
Схема 26



Авторы работы [77] полагают, что указанные побочные процессы протекают вследствие диссоциации диалкоксиметиламмониевых солей (27) на третичный амин и соль диалкоксикарбония (29), которая реагирует с ацеталем (1). Подтверждением этому является тот факт [78], что избыток соответствующего третичного амина, смещающего равновесие в сторону (27), приводит к значительному повышению выхода ацеталей (1).

Взаимодействием солей (27) с амидами кислот были получены N-ациламидацетали (30) (схема 27).

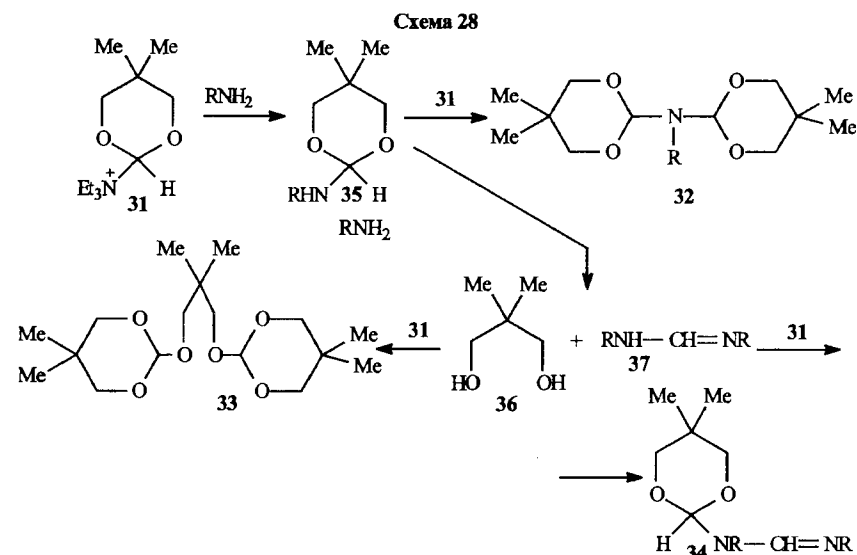
Схема 27



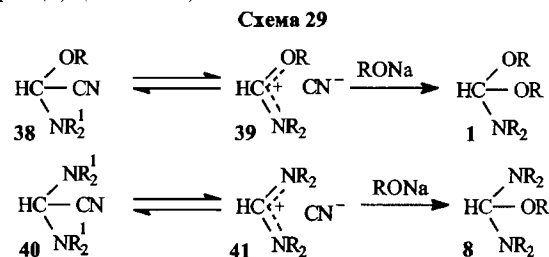
Необычно протекает реакция циклических солей диалкоксиметиламмония (31) с первичными аминами, для которой авторы предлагают следующую схему [79]: при молярном соотношении соли (31) и амина, равном 2:1, основным продуктом реакции является бис-ацеталь (32), а при избытке амина в основном образуются амидацетали (34), в качестве побочного продукта выделен также (33).

Отметим, что интермедиат (35) расщепляется амином до 2,2-диметилпропиленгликоля (36) и амидина (37). Первый под воздействием исходной соли (31) превращается в симметричный димер (33), а второй, реагируя с той же солью, — в иминоамидацеталь (34) (схема 28).

В работе [80] опубликованы новые данные о методе синтеза амид-ацеталей, заключающемся во взаимодействии α -диалкиламино- α -метоксиацетонитрилов (38) с алколят-натрия. Реакция протекает, очевидно, через стадию диссоциации (38) с последующим взаимодействием катиона (39) с алколят-анионом. В пользу этого заключения свидетельствует тот факт, что измерение электропроводности растворов алкоксиаминонитрила (38) и родственного диаминонитрила (40) показало наличие диссоциации этих соединений и, следовательно, их способности к замене



цианогруппы на алкокси- (через катион **39**) или диалкиламиногруппу (через катион **41**). При этом образуются соответственно амидацетали (**1**) и аминальзэфиры (**8**) (схема 29).



Кроме того, описано получение ацеталей ненасыщенных лактамов (**42–44**) при анодном окислении производных пиррола и пиридина в метаноле (схема 30) [81].

В 1960 г. Эллингсфельд с сотр. [82] описали синтез серии амидацеталей из имидоилхлоридов, генерированных из *N,N*-диалкиламидов и фосгена, тионилхлорида и пятихлористого фосфора. Имидоилхлориды (**45**) были превращены в желаемые ацетали (**1**) через промежуточные соединения (**46**) (схема 31).

Тем же методом в работе [61] получены и некоторые новые амидацетали. Выходы и библиография по наиболее используемым в синтетической практике ацеталам приведены в табл. 4, взятой из обзора [46].

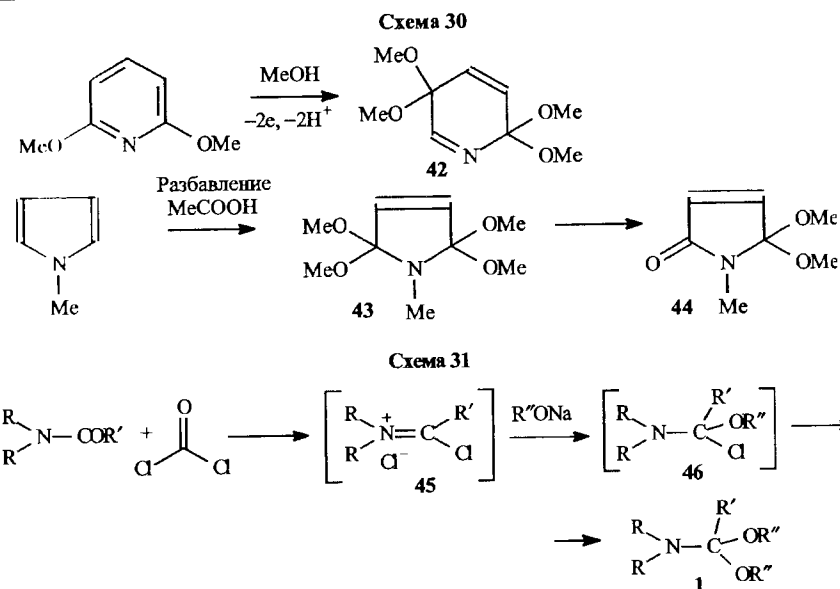
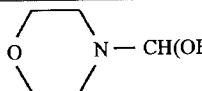
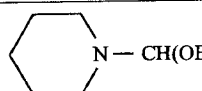


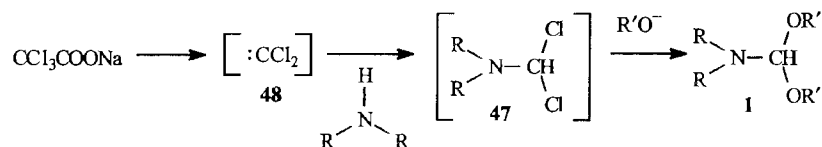
Таблица 4

Формамидацетали, генерированные из *N,N*-диалкилформамидов

Структура	Выход, %	Ссылка
$\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}(\text{OEt})_2$	60	[52]
	73	[51]
$\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}(\text{OMe})_2$	55	[52]
$\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}(\text{OPr-}n)_2$	27	[52]
$\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}(\text{OBu})_2$	—	[51]
$\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}(\text{OEt})_2$	35	[52]
	73	[52]
$\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{10})_2$	52	[51]
	64	[51]
	35	[61]
$\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$	30	[61]

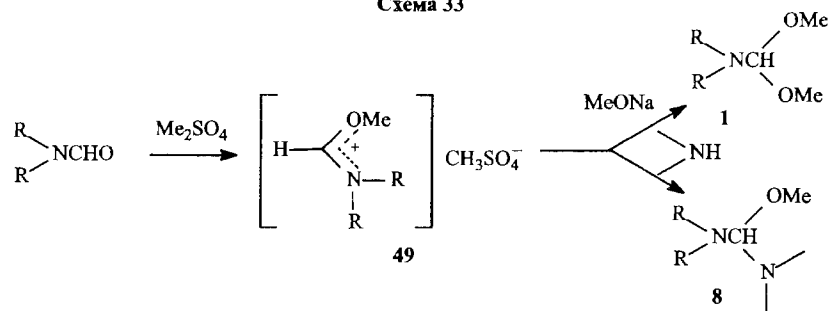
В этом обзоре указано на синтез амидацеталей из промежуточных дихлорамидов (47). Эти интермедиаты приготовлены реакцией дихлоркарбена (48) с диалкиламидами (схема 32).

Схема 32



Как уже отмечалось, алкилирование формамидов диметилсульфатом приводит к катиону (49). Алкоголиз этого катиона дает амидацетали (1), а аминоплиз — аминальэфиры (8) (схема 33) [83, 84]. Следует учесть, что процесс трансформации метилсульфатного комплекса в ацеталь воздействием алкоголят-аниона осложняется параллельно протекающей этерификацией этого аниона, причем образование простого эфира зачастую является доминирующей реакцией. Нужно указать также, что получение удовлетворительных выходов аминальэфиров возможно только при полном отсутствии в среде даже следов спирта.

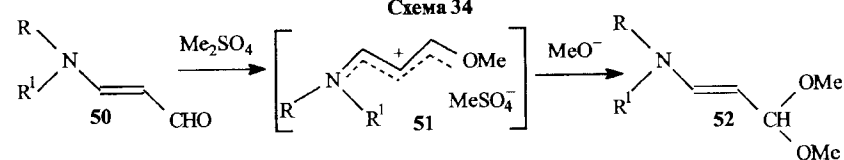
Схема 33



Этот процесс расширен включением в синтез винилогичных амидов [85, 86]. В этом случае между диметилсульфатом и *транс*-диметиламиноакролеином (50) имеет место экзотермическая реакция, в результате которой образуется делокализованный катионный аддукт (51). Этот катион легко реагирует при обычной температуре с алкоксидами до винилогичного ацетала (52) (схема 34).

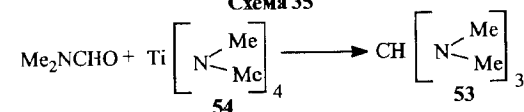
В некоторых отношениях подобно амидацеталам ведут себя *трис*(диалкиламино)метаны, причем они в ряде превращений оказались даже более эффективными агентами. Отсюда, их получение заслуживает отдельных комментариев. Первый синтез такого типа соединений (53) из диметил-

Схема 34



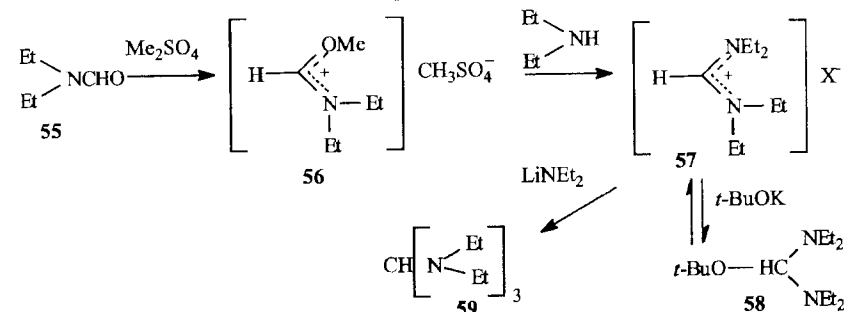
формамида и тетра-*бис*-(диметиламино)титана (54) в эфире при 25°C с выходом 83 % был описан Вайнгартеном и др. (схема 35) в работе [87].

Схема 35



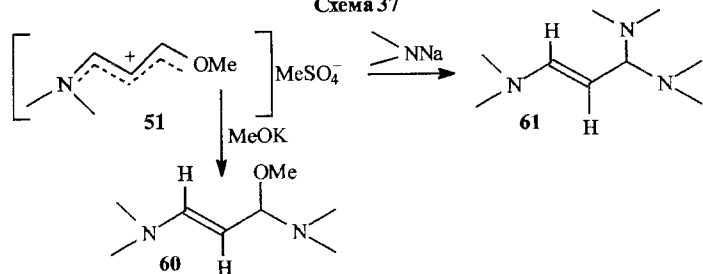
Впоследствии Бредерек и сотр. опубликовали данные о контролируемом и ступенчатом синтезе *трис*(диалкиламино)метанов (59) (схема 36) [88–90].

Схема 36



В этом синтезе реакция диэтилформамида (55) с диметилсульфатом приводит к аддукту (56). Обработка его 1 моль диэтиламина дает стабилизированный резонансом катион (57, X=CH₃SO₄⁻). Когда этот катион обрабатывают *трет*-бутилатом калия, образуется аминальэфир (58). Амидиний-ион (58, X=Cl) может быть регенерирован обработкой соляной кислотой. Когда же (58, X=Cl) вводят в реакцию с диэтиламином лития образуется *трис*(диэтиламино)метан (59). Эти реакции успешно проведены и для получения винилогичных аминальэфиров и амидаминалей. Так, диметил-3-диметиламинопроп-1-енилдиметиламмоний метилсульфат (51) реагирует с метилатом калия с образованием винилогичного аминальэфира (60). Обработка диметиламинидом натрия приводит к винилогичному амид-аминалю (61). И (60), и (61) являются более активными реагентами, чем соответствующие винилогичные амидацетали (52) (схема 37).

Схема 37



Хотя, как видно из предшествующего материала, к настоящему времени описан синтез ацеталей различных амидов, винилогичных амидов, мочевины и лактамов, наиболее подробно исследованы свойства и синтетическое применение ДМФА ацеталей (**1**, $\text{R} = \text{H}$) (**1a**), диметилацетамид (ДМАА) ацеталей (**1**, $\text{R} = \text{Me}$) (**1c**) и ацеталей лактамов (**3a-c**).

На рис. 1. приведены основные структуры используемых в синтетической практике ацеталей амидов, лактамов и родственных соединений.

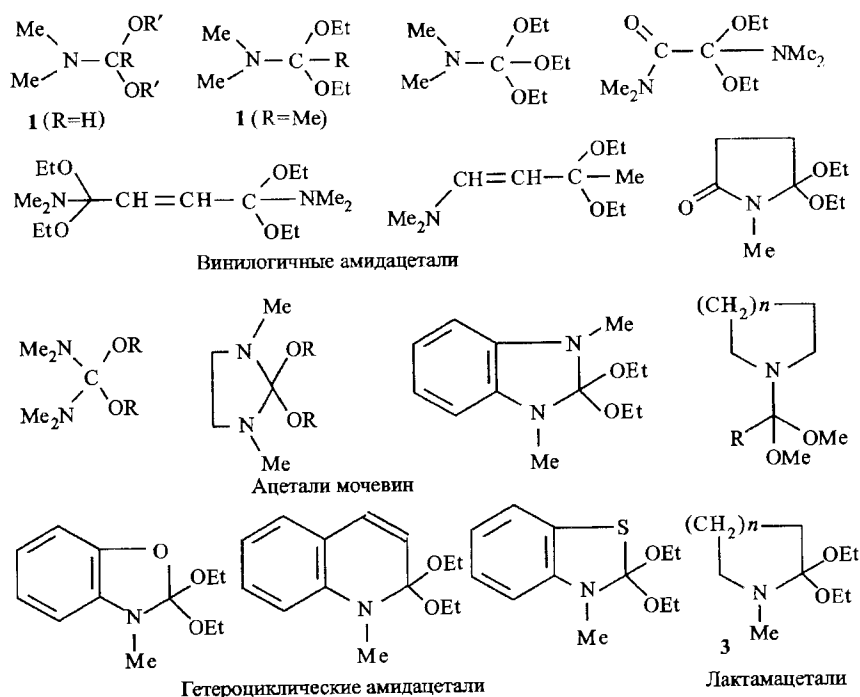
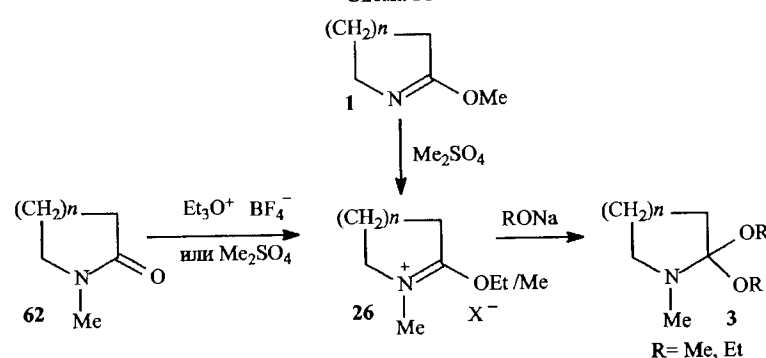


Рис. 1. Некоторые аналоги и соединения, родственные амидацеталам

На данном этапе обобщения материала кажется существенным привести отдельно данные о других синтезах амидацеталей, амидтиоацеталей и, особенно, ацеталей лактамов, поскольку именно на последних в значительной мере базируется получение многих конденсированных гетероциклов, которые будут подробно обсуждаться ниже.

Разработанный Меервейном [51, 52] метод получения ацеталей амидов и лактамов из иммониевых интермедиатов и сегодня остается наиболее общим методом их синтеза. Представляется полезным привести обобщенную схему синтеза ацеталей лактамов (схема 38), хотя частично эти данные уже рассматривались.

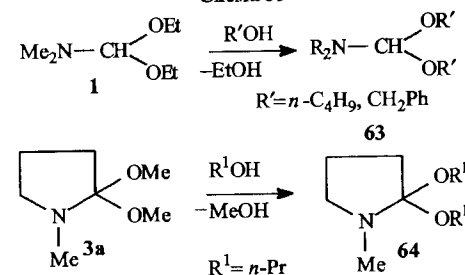
Схема 38



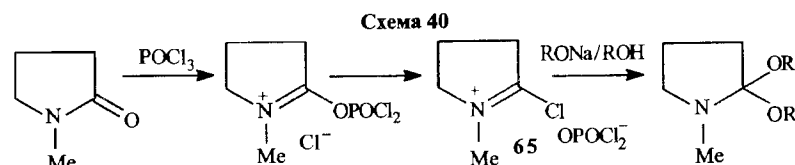
Метод включает алкилирование и лактимных эфиров (**7**), уже обсужденное выше, и лактамов (**62**) фторборатом триэтилоксония или диалкилсульфатом с последующей обработкой полученного катионного интермедиата (**26**) алколятотом натрия.

Лактамацетали (**3**), как и ацетали амидов (**1**), подвергаются *транс*-ацетализации [52, 68] при обработке высококипящими спиртами, при этом образуются соответствующие ацетали (**63**) и (**64**) (схема 39).

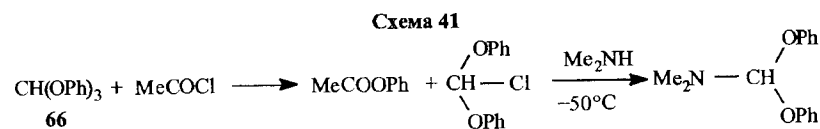
Схема 39



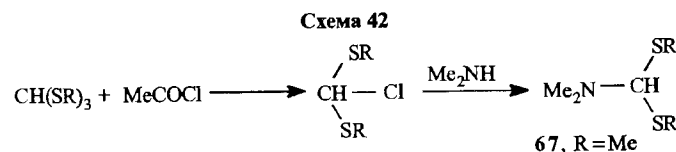
Несмотря на весьма значительный объем работ, посвященных синтезу амид- и лактамацеталей, представляется необходимым еще раз подчеркнуть, что методы, включающие промежуточное образование иммониевых солей путем алкилирования или ацилирования амидов и лактамов, являются и по сей день наиболее препаративными и привлекательными в синтетическом отношении. Вдобавок к уже рассмотренному здесь материалу укажем на исследования, посвященные синтезу так называемых хлорокисных [91] комплексов, которые также являются интермедиатами в синтезе ацеталей амидов и лактамов (схема 40).



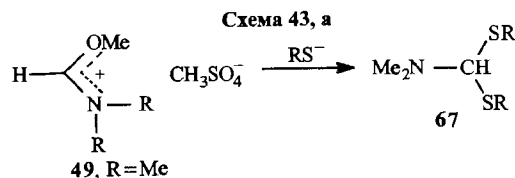
Обратим внимание на необычный способ получения амидацеталей на основе взаимодействия ортоэфира (66) с ацетилхлоридом (схема 41) [92].



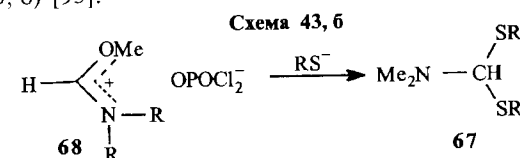
Подобный метод использован в работе [93] для синтеза дитиоаналога диметилформаминацетала (67) (схема 42).



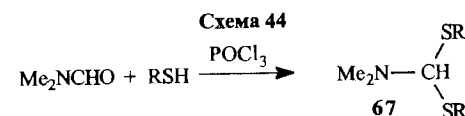
Следует указать, что подходы к синтезу тиацеталей амидов и лактамов (амидмеркапталей) основываются на тех же принципах, которые характерны для получения амид- и лактамацеталей. Так, метилсульфатный комплекс диметилформамида (50) при обработке тиолят-аниона гладко превращается в тиацеталь (67) (схема 43, а) [94].



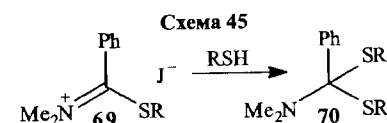
Амидмеркаптали (67) легко образуются и из хлорокисных комплексов (68) (схема 43, б) [95].



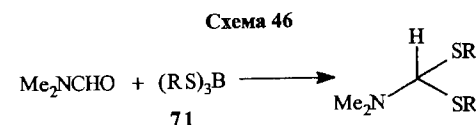
В работе [95] показано также, что для синтеза амидмеркапталей предварительное выделение хлорокисных комплексов не является обязательным (схема 44).



Иодметилаты типа (69) при взаимодействии с алкилмеркаптанами легко превращаются в амидмеркаптали (70) (схема 45) [96, 97].



И совсем нестандартный метод синтеза амидмеркапталей заключается во взаимодействии диметилформамида с тиоборатом (71) (схема 46) [98].



В заключение хотелось бы подчеркнуть, что в этой главе обсуждены только наиболее важные и наиболее употребительные синтезы ацеталей амидов и лактамов. Некоторые другие, реже используемые в синтетической практике, методы синтеза рассматриваемых соединений будут упоминаться по мере дальнейшего изложения, быть может, менее подробно и в связи с обобщением данных, касающихся свойств и превращений амид- и лактамацеталей.

ГЛАВА 3

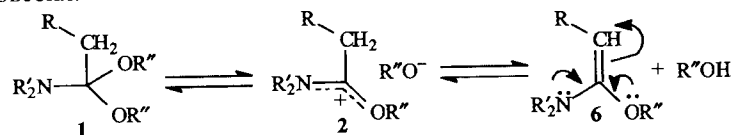
ОБОБЩЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ О СИНТЕТИЧЕСКОМ ПОТЕНЦИАЛЕ АЦЕТАЛЕЙ АМИДОВ И ЛАКТАМОВ. БАЗОВЫЕ РЕАКЦИИ

Рассмотрение литературных материалов, обобщенных в первых двух главах книги, дает возможность уверенно трактовать их как информацию о возможности на основе ацеталей амидов и лактамов реализовать самые разнообразные химические процессы. И хотя в этих главах синтетические подходы обсуждались еще весьма ограниченно, уже базируясь на факте тройственного равновесия, характерного для амид- и лактамацеталей, можно говорить о важнейшем свойстве этих соединений — проявлять значительную активность в процессах, связанных с взаимодействием с нуклеофильными и электрофильными реагентами. Первому вопросу — реакциям с нуклеофилами — некоторое внимание уже было уделено выше: наличие амбидентного катиона в равновесии с амидацеталами уже обсуждалось неоднократно. А вот проблема взаимодействия с электрофилами рассматривалась только поверхностно. Именно поэтому обобщение материалов, касающихся химических свойств амид- и лактамацеталей, здесь решено начать с их реакций с электрофильными реагентами.

3.1. Реакции ацеталей амидов и лактамов с электрофильными реагентами

3.1.1. β -Алкилирование и ацилирование ацеталей амидов и лактамов

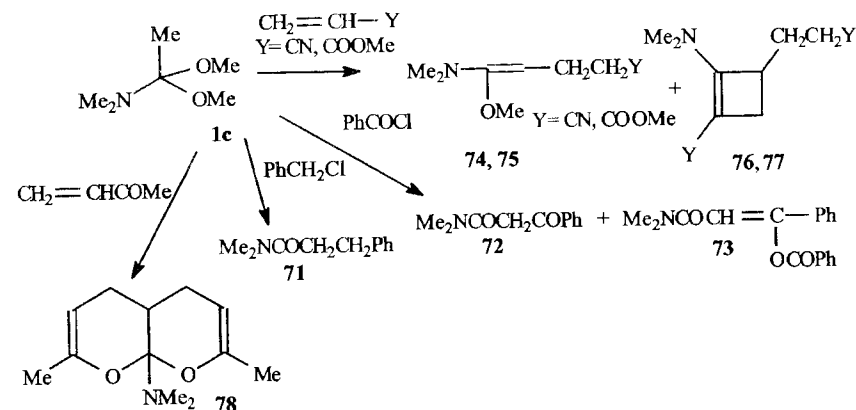
С тем чтобы предметно обсуждать эти вопросы, мы должны вернуться к уже рассмотренной выше схеме 5 и обобщить литературные данные, касающиеся синтетического использования показанного на ней тройственного равновесия.



Так же как равновесное превращение амидацеталей в амбидентный катион (2) и алкокси-анион обуславливает неординарно высокую реак-

ционную способность по отношению к нуклеофилам, наличие α -алкокси-спамина (6) обеспечивает возможность реакций по положению 3 с электрофильными реагентами. Первое краткое сообщение на эту тему появилось в работе [99], которая посвящена изучению алкилирования и ацилирования диметилацетала N,N-диметилацетамида (1с). В качестве реагентов в этой работе использовали бензоилхлорид, бензилхлорид, акрилонитрил, акриловый эфир, винилметилкетон. При воздействии на ацеталь (1с) бензилхлорида получен ожидаемый диметиламид β -фенилпропионовой кислоты (71). Реакция с бензоилхлоридом протекает не так однозначно и, наряду с 3-бензоилироизводным (72), выделен также продукт О-ацилирования спаминокетона (72) — диметиламид β -бензоилоксихлоричной кислоты (73). Неожиданно, при взаимодействии (1с) с акрилонитрилом и метиловым эфиром акриловой кислоты, помимо обычных для реакции с енаминами замещенных этиленов (74, 75) выделены производные циклобутана (76, 77). Интересно отметить, что когда в качестве алкилирующего агента был взят винилметилкетон, в результате образовался интересный бициклический амидацеталь пирано[2,3-б]пирановой структуры (78). На схеме 47 представлены описанные выше превращения.

Схема 47



С помощью анализа реакционных смесей методами тонкослойной и газожидкостной хроматографии были детально изучены [100] реакции диэтилацетала N-метилкапролактама (3, $n = 3$) (3с) с некоторыми электрофильными реагентами. Установлено, что взаимодействие (3с) с хлористым бензоилом приводит к сложной смеси соединений, все компоненты которой выделены и количества их оценены аналитическими методами. Показано, что при этой реакции образуются этилбензоат, N-метилкапролак-

там (79), 3-бензоил-N-метилкапролактam (80) и *цис*- и *транс*-изомеры (81, 82) 3-фенил-бензоилоксиметил-N-метилкапролактама, с преобладанием первого, что доказано путем измерения их дипольных моментов и сравнения полученных экспериментальных значений с расчетными данными. Обработка полученных изомеров щелочью приводит к омылению сложноэфирного фрагмента и образованию 3-бензоил-N-метилкапролактама (80).

Другой электрофильный реагент, изученный в этой работе, — *p*-нитробензилбромид — дает более однозначную картину: образуется смесь N-метилкапролактама (79) и 3-*p*-нитробензил-N-метилкапролактама (83) (схема 48).

При изучении реакции ацетала (3 с) с акрилонитрилом было установлено, что процесс протекает в целом по тому же пути, что и в случае ацетала диметилацетамида (1 с) [101]. При этом было установлено, что соотношение образующихся продуктов (83 а), (84) и (79) составляет 1 : 5 : 4 (схема 49, с. 36).

В работе [101] показано, что в дополнение к тем продуктам реакции бензоилирования ацеталей лактамов (3 а-с), которые уже обсуждены выше (см. схему 48), образуются и N-бензоилпроизводные (85), и установлено, что эта реакция наиболее характерна для ацетала N-метилвалеролактама (3 б). Логично предположить, что соединения типа (85) образуются путем прямого N-ацилирования лактамацетала (схема 50, с. 36), интермедиат (86), а это означает, что при приближении бензоилхлорида возникают несвязанные взаимодействия между входящей N-ацильной группой и α -алкоксигруппами ацетала, которые, как известно [102], минимальны именно для шестичленных циклов.

Различия в реакционной способности лактамацеталей, определяющиеся величиной лактамного цикла, отмечены и в работе [103], посвященной изучению взаимодействия ацеталей с акриловым эфиром, акрилонитрилом и метилвинилкетонem. При введении в эти реакции диэтилацетала N-метилвалеролактама (86) были получены 3,3-дизамещенные N-метилпиперидоны-2 (87) (3-монозамещенные продукты получены только в следовых количествах). Напротив, аналогичные реакции диметилацетала N-метилпирролидона приводят только к 3-монозамещенным N-метиллактамам (88) (схема 51, с. 36).

Отчетливое различие между пяти- и шестичленными ацеталами проявляется в том, что диметилацеталь 3-метилпирролидона-2 (89) не реагирует с метилакрилатом и соответствующий 3,3-дизамещенный бутиролактam (90) не образуется, в то время как диэтилацеталь 3-метилпиперидона-2 (91) в этих условиях гладко дает 3-метил-3- β -метоксикарбонилэтилпиперидон-2 (92) (схема 52, с. 37) [103].

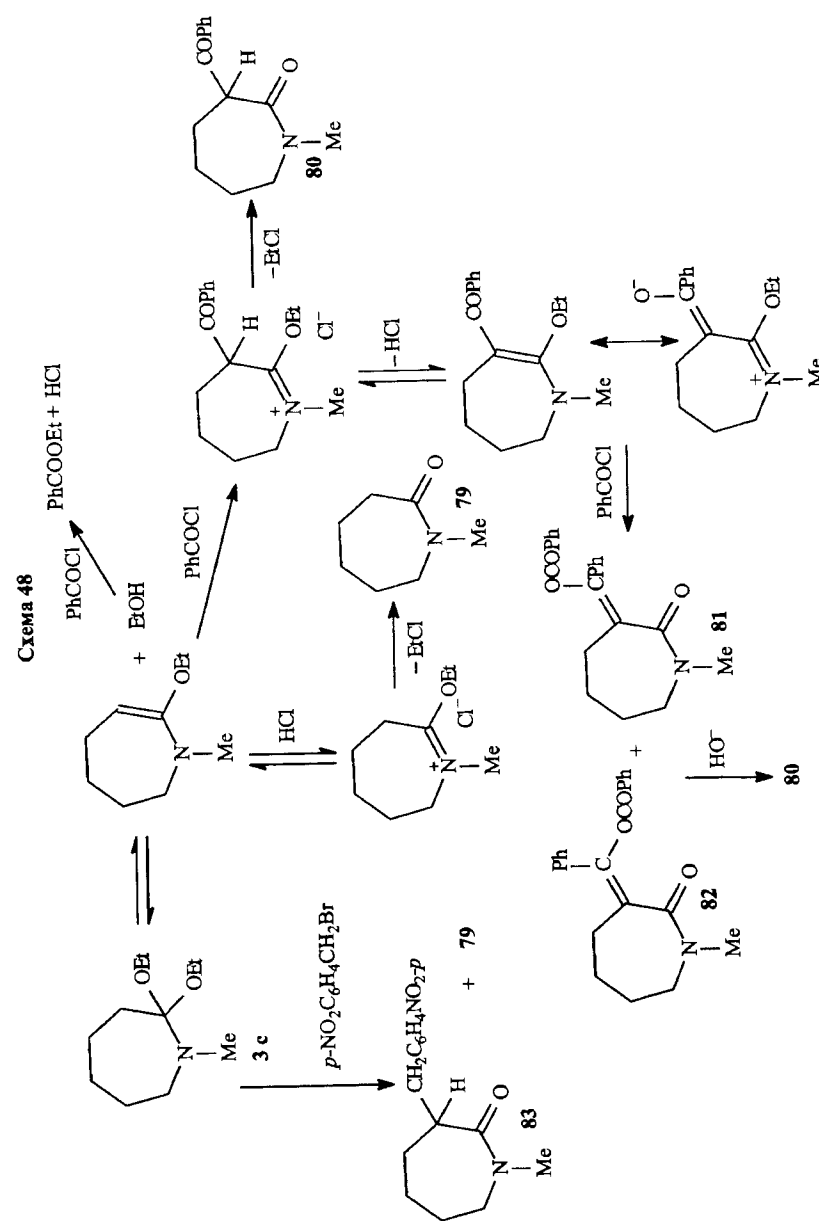


Схема 49

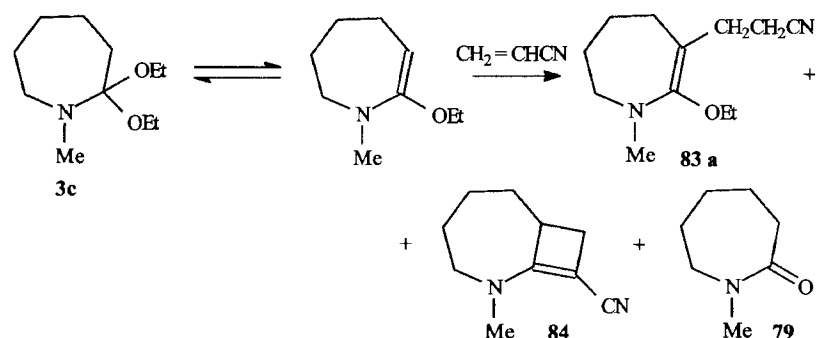


Схема 50

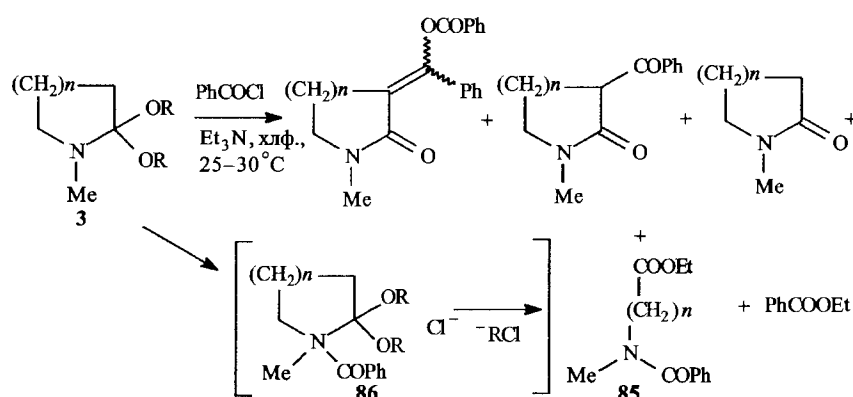


Схема 51

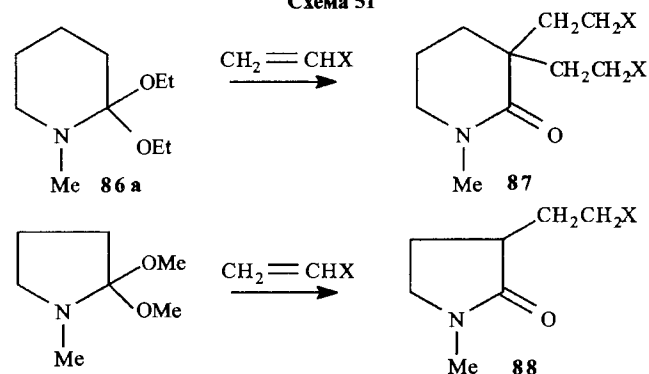
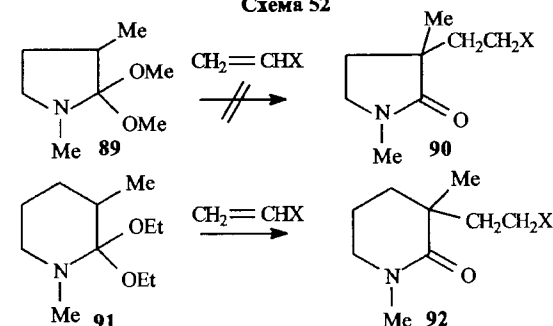
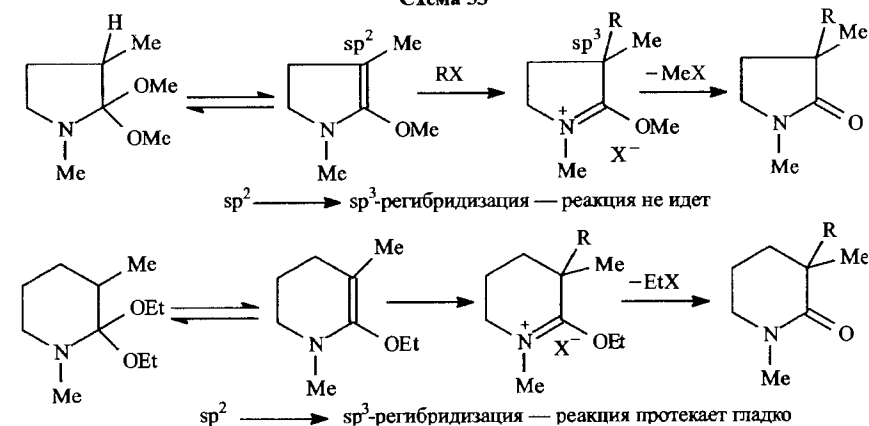


Схема 52



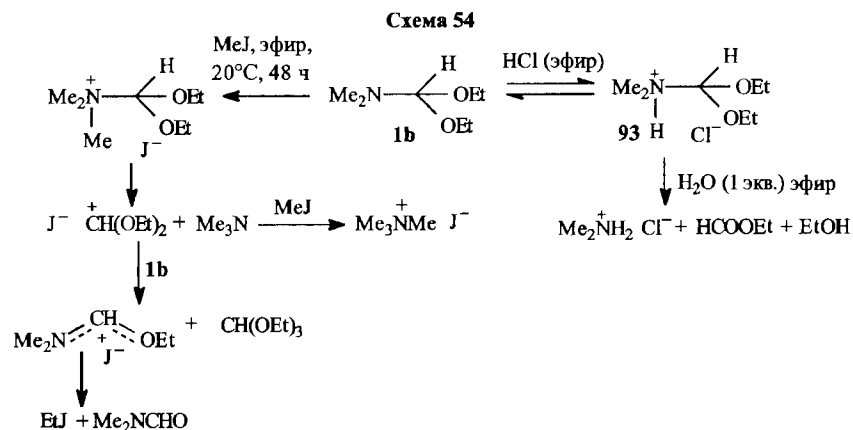
Объяснение указанных различий между пяти- и шестичленными соединениями может быть дано, исходя из концепции I-напряжения [102, 104], если принять, что механизм 3,3-диалкилирования базируется на схеме 53, включающей изменение $sp^2 \rightarrow sp^3$ -гибридизации углеродного атома в положении 3 ацетальных молекул, что, как известно, энергетически выгодно для шестичленных- и невыгодно для пятичленных циклов [102, 104].

Схема 53

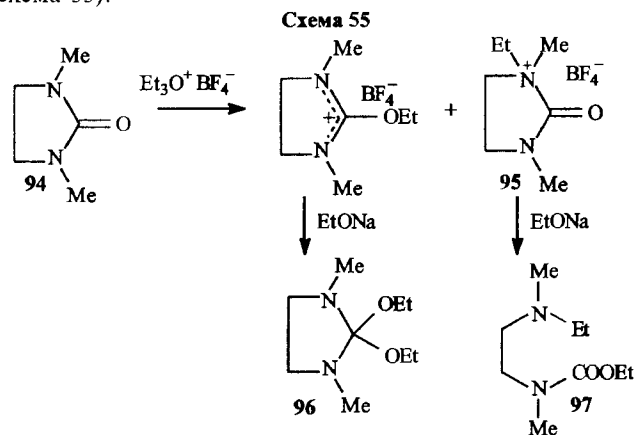


Как следует из работы [101] (схема 50), ацилирование ацеталей лактамов может протекать и по атому азота. В этом плане следует первоначально рассмотреть простейшие электрофильные реакции с участием диэтил-ацетала ДМФА (1b) — протонирование и алкилирование йодистым метилом [52]. Протонирование протекает с образованием N-протонированной формы (93), которая при добавлении 1 моля воды превращается в смесь гидрохлорида диметиламина, этилформиата и спирта. Метилирование (1b) йодистым метилом в эфире также первоначально идет по атому азота.

Результатом этого процесса является смесь тетраметиламмоний йодида, диметилформамида, йодистого метила и ортомуравьинового эфира. Процессы протонирования и метилирования диэтилацетала диметилформамида представлены на схеме 54.



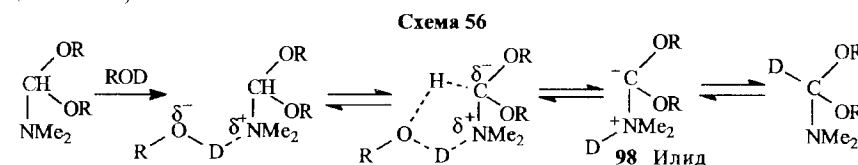
Немного отвлекаясь от основного изложения, укажем, что когда речь идет о синтезе ацетала циклической мочевины — 1,3-диметилимидазолин-2-она (94) [52], ее алкилирование с помощью фторбората триэтилоксония протекает не только по кислороду, что особенно характерно для этого алкилирующего агента [72], но и по азоту с образованием четвертичной соли (95). Обработка полученной смеси этилатом натрия приводит не только к ацеталу (96), но и к 1,4-диметил-1-этил-4-этоксикарбонилэтилендиамину (97) (схема 55).



Подчеркнем, что картина в чем-то напоминает обсужденный выше процесс, происходящий при бензоилировании ацетала N-метилвалеролактама, когда образуются не только C₃- но и N-бензоилпроизводные (например, 85) (см. схему 50).

3.1.2. Дейтерообмен СН-атомов ацеталей амидов и лактамов

Следующий вопрос, который целесообразно обсудить в контексте электрофильных процессов, связанных с амидацетальной тематикой, это дейтерообмен СН-протонов в ДМФА ацеталах (1), поскольку первоначальной стадией этой реакции является электрофильная атака частично положительно заряженного атома дейтерия по N-атому ацетала. Кинетика процесса дейтерообмена изучена в работе [105], где определены скорости реакций в зависимости от алкоксигруппы используемого дейтероспирта (схема 56).



В этой работе предложен вероятный механизм дейтерообмена, включающий промежуточное образование илида (98).

Трактовка механизма CH → CD-обмена как процесса, проходящего через стадию образования илида, подтверждена в работах [106, 107]. Константы скорости дейтерообмена ацеталей (1), согласно работе [106] точно соответствуют результатам, приведенным в табл. 5.

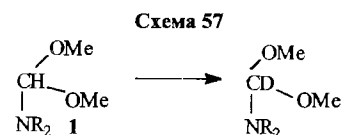
Таблица 5

Константы скорости дейтерообмена

ROD	$k \cdot 10^{-2}, \text{с}^{-1}$	ROD	$k \cdot 10^{-2}, \text{с}^{-1}$	ROD	$k \cdot 10^{-2}, \text{с}^{-1}$
R = Me	1,63	R = <i>n</i> -Pr	1,10	R = <i>n</i> -Bu	0,78
R = Et	1,37	R = <i>i</i> -Pr	0,90		

Показано, что дейтерообмен в дейтерометаноле СН-протона в ацетале (1 а) протекает на 16,5 % за 135 с и на 25,8 % за 196 с, а в дейтеро-*трет*-бутаноле — на 17 % за 450 с и на 26 % за 705 с, т. е. процесс в дейтерометаноле протекает существенно быстрее. Отметим при этом, что кислотность метанола заметно выше кислотности *трет*-бутанола (рK_а равны соответственно 15,09 и 19,9), что, вероятно, и определяет различие в скоростях рассматриваемых реакций, хотя исключать стерический фактор тоже не следует. В работе [106] на примерах диметилацеталей (1 а-и) было показано, что

замещение по азоту тоже заметно влияет на скорость дейтерообмена. Для исследования были выбраны диметилацетали (1 d-i) (схема 57) (табл. 6).



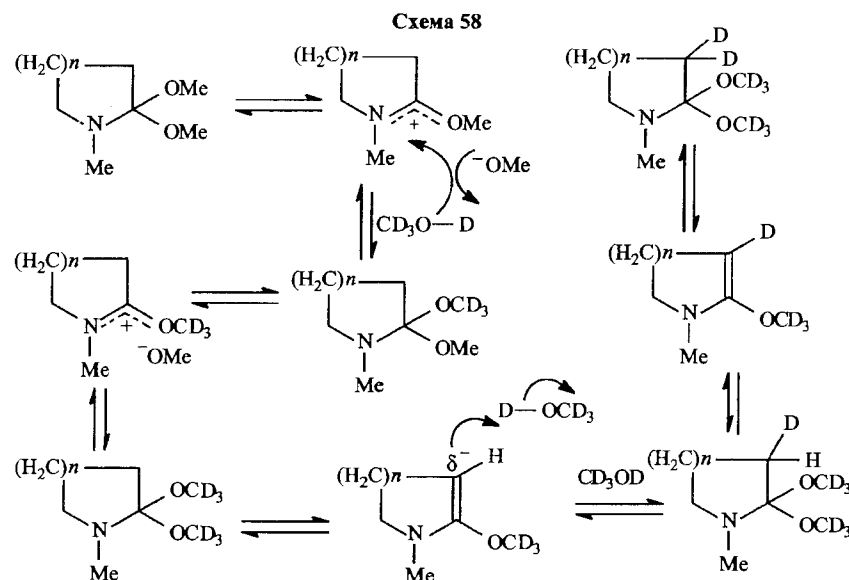
R = Me (a), Et (d), n-Pr (e), i-Pr (f), n-Bu (g), CH₂CH₂OCH₂CH₂ (h), (CH₂)₅ (i)

Константы скорости дейтерообмена соединений (1 d-i)

Ацеталь	(1 a)	(1 d)	(1 e)	(1 f)	(1 g)	(1 h)	(1 i)
$k \cdot 10^{-2}, \text{с}^{-1}$	1,63	4,5	4,21	4,5	1,9	0,8	0,023

Таблица 6

Выше уже указывалось (схема 6) что дейтерообмен 3-CH₂-протонов характерен для лактимных эфиров. Естественно, что этот процесс, но с более высокой скоростью протекает и для лактамацеталей [108]. Общая схема реакций, связанных с дейтерообменом в ацеталях лактамов, согласно [108] может быть представлена следующим образом (схема 58): понятно, что при обработке лактамацеталей дейтерометанолом обмен OCH₃ → OCD₃ (нуклеофильная атака) протекает быстрее, чем электрофильная реакция обмена CH₂ → CD₂.



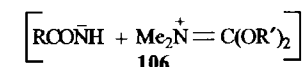
3.1.3. Реакции ацеталей амидов и лактамов с N-галогенамидами

Продолжая обсуждение реакций амидацеталей с электрофильными реагентами, остановимся на их взаимодействии с N-галогенамидами [109, 110, 111]. В работах [109, 110] показано, что N-галогенамиды реагируют с диэтилацеталем ДМФА с выделением тепла и образованием смеси N-ацилизоамочевин (O,N-ацетали изоцианатов) (99) и N-диэтоксиметиленамидов (O,O-ацетали изоцианатов) (100) (схема 59).



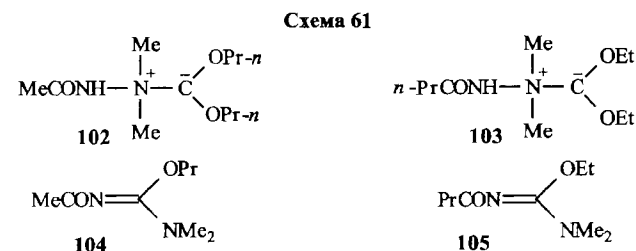
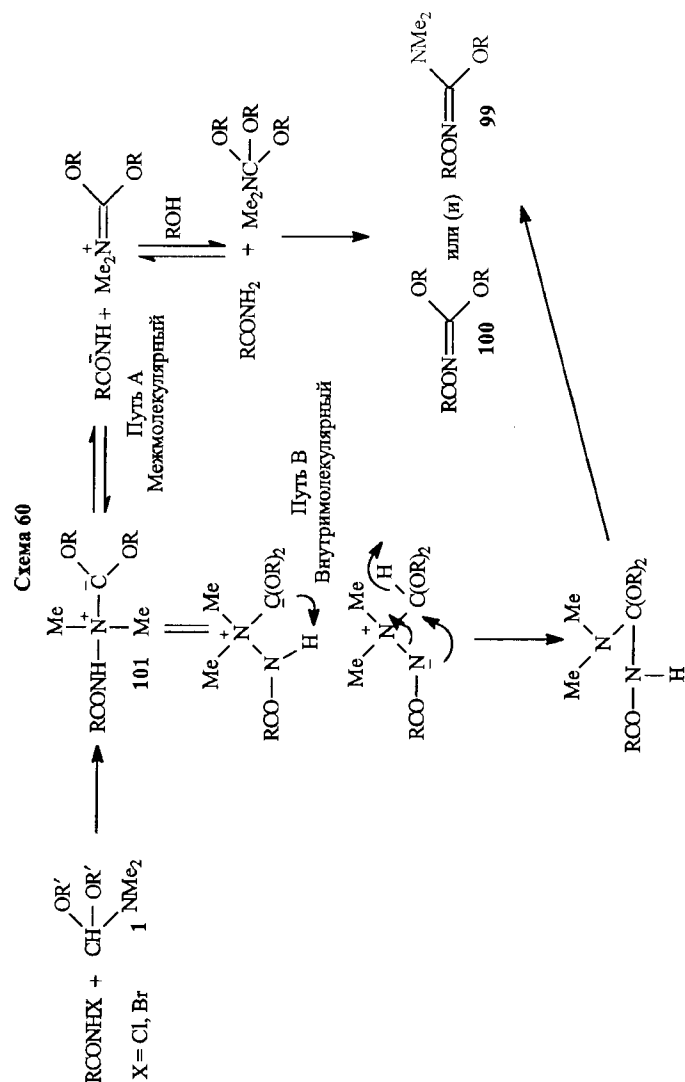
Подробное исследование механизма реакции N-галогенамидов с ацеталами амидов предпринято в работе [111]. Авторами рассмотрен вопрос о двух возможных направлениях этой реакции при предположении, что первоначально всегда образуется илдинный аддукт структуры (101), который может далее расходоваться по различным путям (схема 60, с. 42).

Для выяснения вопроса о том, по какому из путей происходит трансформация илдида (101), были поставлены две реакции (в одном сосуде) с использованием заранее приготовленных комплексов (102, 103) (схема 61, с. 43). В процессе реакций никаких обменов не произошло и были выделены в качестве основных продуктов N,O-ацетали (104, 105), из чего сделан вывод, что наиболее вероятный механизм процесса — внутримолекулярный. Правда авторы не исключают, что реакция может протекать через тесные ионные пары типа (106).

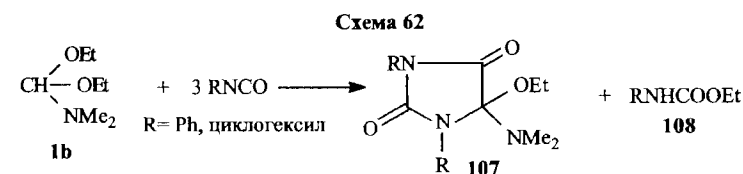


3.1.4. Реакции ацеталей амидов и лактамов с изоцианатами и изотиоцианатами

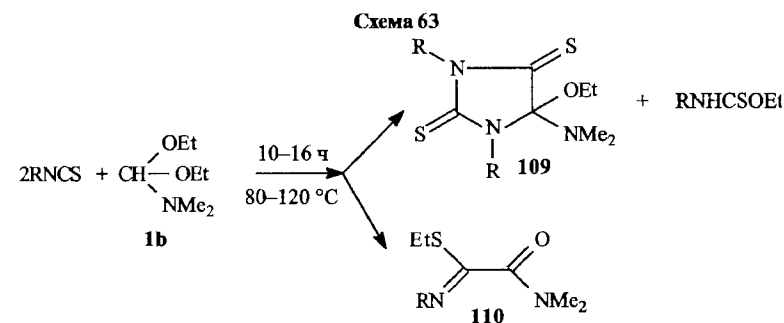
Рассматриваемый материал охватывает также реакции амидацеталей с изоцианатами и изотиоцианатами. Одной из первых работ, посвященных реакциям этого типа, является исследование [112]. В этой статье показано, что многочасовое нагревание компонентов смеси диэтилацетала диме-



тилформамида (**1 b**) и фенил- или циклогексилизотионата при 100–130°C приводит к 1,3-дизамещенным 4-этокси-4-диметиламиноимидазолид-ионам-2,4 (**107**) и соответствующему N-фенил- или N-циклогексилкарбамидным эфирам (**108**) (схема 62).

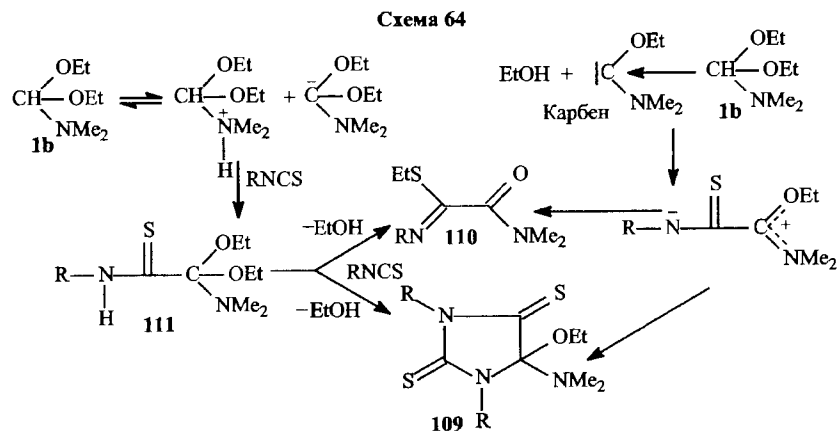


Во многом по сходному пути идет и реакция ацетала (**1 b**) с изотионатами (схема 63) [113]. Природа изотионата оказывает решающее влияние на направление протекающих процессов: для R = Me, Et, *i*-Pr, *n*-Bu выделены только имидазолиддитионы-2,5 (N,O-ацеталь дитиопарабановой кислоты) (**109**), для R = циклогексил — смесь (**109**) (42 %) и тиоамида (**110**) (28 %), и для R = PhCH₂, Ph, нафтил — только (**110**) с выходами 38, 80 и 43 % соответственно.

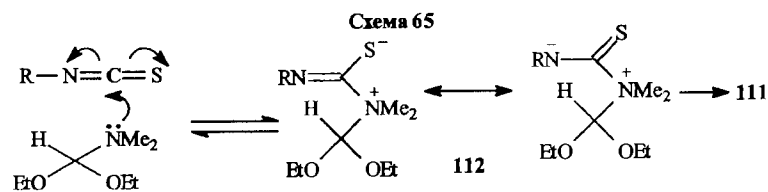


Вывод, который был сделан авторами [114], сформулирован следующим образом: при взаимодействии ацетала (**1 b**) с изотионатами, имеющими небольшие по объему заместители R, образуются N,O-ацетали

(109) и производные тиюретана, а при объемных R образуются изотиоуреидоамиды (110). Предложенные в этой работе вероятные механизмы реакций приведены на схеме 64.



Другой вариант механизма, реализующийся через первоначальное образование аддукта (112), изображен на схеме 65 [114].

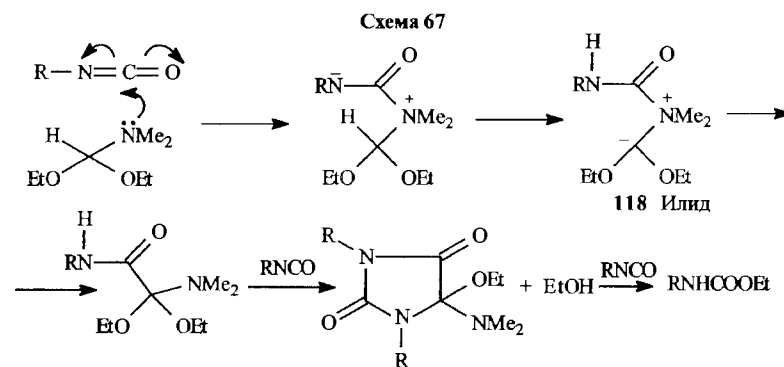
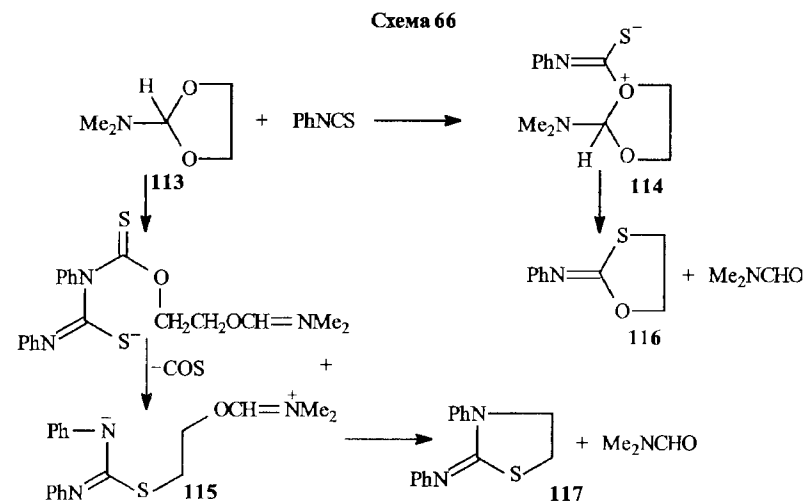


В работе [115] рассматривается реакция фенилизотиоцианата с циклическим амидацеталем (113). Предполагается, что и в этом случае протекают два независимых процесса, в ходе которых образуются цвиттер-ионные интермедиаты (114) и (115), превращающиеся далее соответственно в производные тиаоксолана (116) и тиазола (117) (схема 66).

Общая трактовка данных, касающихся реакции нециклических амид-ацеталей с изотиоцианатами, основана на образовании интермедиата илидной структуры с последующим превращением его в продукты типа (109) и (или) (110) (см. схему 64).

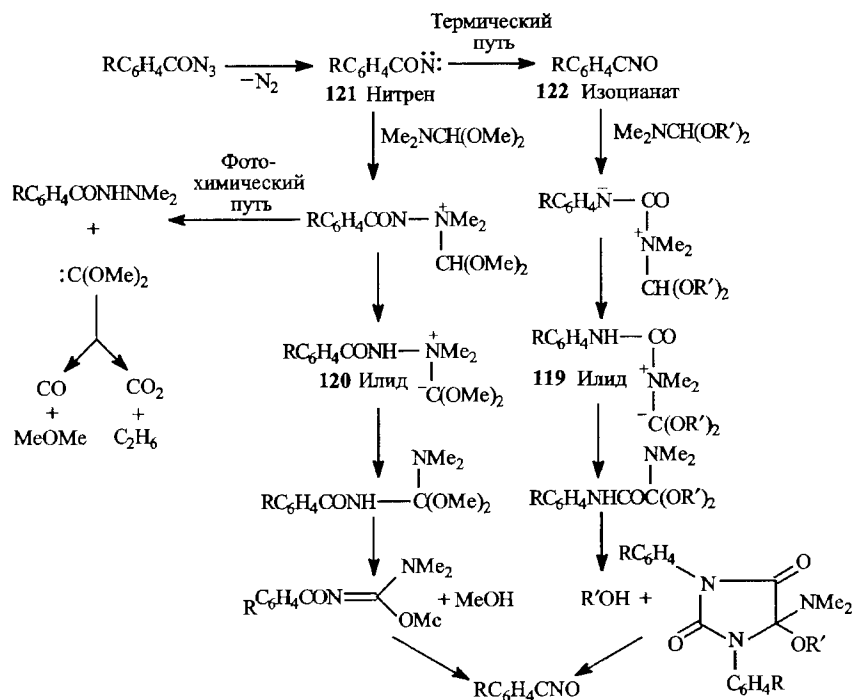
Промежуточное соединение илидной структуры (118) предполагается как главный интермедиат и при взаимодействии ацеталей амидов с изоцианатами (схема 67) [116].

Изоцианаты и илиды являются интермедиатами и в реакциях амид-ацеталей с азидами [117]. Наблюдаемые процессы протекают по различ-



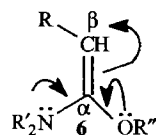
ным направлениям в зависимости от типа реакции (термическая или фотохимическая). На схеме 68 приведены вероятные пути протекания рассматриваемых реакций. Как уже указывалось, оба направления, индуцированные нагреванием (термический процесс) или облучением (фотохимическая реакция), предполагают первоначальное образование, а затем трансформацию промежуточных илидов (119, 120). При этом надо иметь в виду, что пути, связанные с термическим процессом, предусматривают первоначальное образование нитренов (121) и изоцианатов (122), а для фотохимического пути характерно образование в качестве интермедиата только нитрена (121). Немаловажно отметить, что конечные продукты при термическом и фотохимическом процессах различны (схема 68).

Схема 68

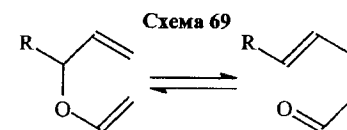


3.1.5. Участие ацеталей амидов в реакции Клайзена — Эшенмозера

В конце этого раздела представляется необходимым рассмотреть так называемую реакцию Клайзена — Эшенмозера, в которую включена в той или иной степени электрофильная атака по положению 3 гомологичных ацеталей, участвующих в данном процессе в виде α-алкоксиениаминов со значительным частичным отрицательным зарядом на β-углеродном атоме, см. структуру (6).



Сначала отвлечемся немного от ацетальной тематики и отметим, что по современным представлениям принято рассматривать перегруппировку Клайзена как [3,3]-сигматропную перегруппировку аллилвиниловых эфиров (схема 69) [118].

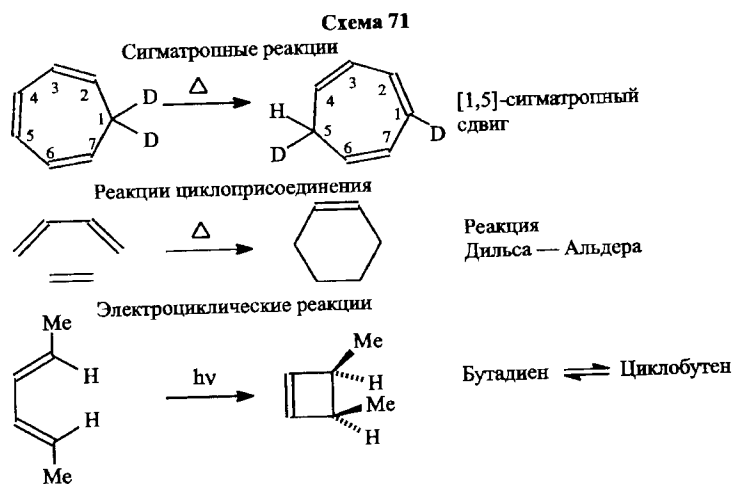
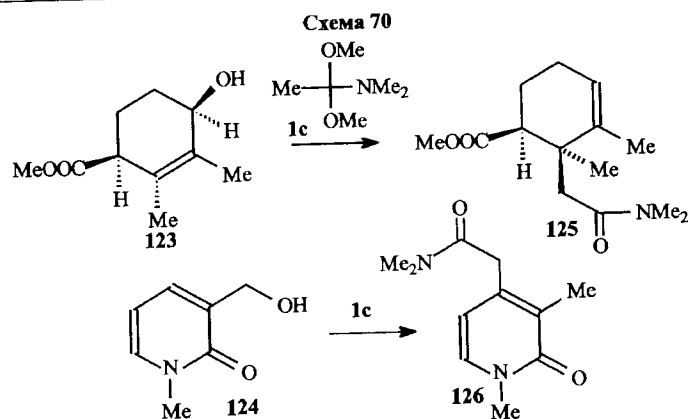


В книге утверждается, что эти реакции обнаруживают характерные признаки согласованных процессов: первый порядок реакции, большие отрицательные величины энтропии активации, сохранение оптической активности при наличии оптической активности исходного эфира, ускорение процесса при переходе от неполярных к полярным растворителям, определенный эффект заместителей (ускорение перегруппировки электронодонорами и замедление электроакцепторами). Нельзя не заметить, и мы будем оговаривать наблюдаемые эффекты при подробном рассмотрении перегруппировки Клайзена — Эшенмозера, что проблемы механизма еще не вполне ясны и во многих случаях нуждаются в дальнейшем углубленном изучении. Особо отметим, что при любых поисковых исследованиях, в том числе и направленных на поиск новых биологически активных веществ, одной из наиболее важных проблем является разработка подходов к функционализации базовых соединений, уже проявивших целевые полезные свойства.

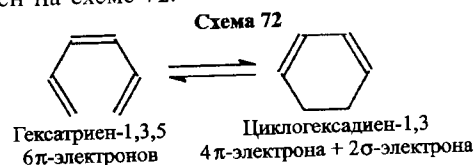
Очевидно, что существует множество способов получения разнообразных веществ, содержащих различные функциональные группы. К числу таких методов, несомненно, относится и перегруппировка Клайзена — Эшенмозера, позволяющая превращать спирты в ненасыщенные амидные производные. Такого рода реакции уже описаны во многих публикациях, которые будут рассмотрены ниже, и к числу характерных примеров такой трансформации относятся реакции замещенных аллиловых спиртов (123) [119] или 1-метил-3-гидроксиметилпиридо-2 (124) [120] с диметилацеталем диметилацетамида (1с), протекающие с образованием диметиламинов (125, 126) (схема 70, с. 48).

Поскольку, как указано выше, при обсуждении перегруппировок Клайзена и Клайзена — Эшенмозера зачастую имеют в виду согласованные процессы, в частности сигматропные перегруппировки, прежде чем детально обсуждать весь массив литературных данных, посвященных этой реакции, кажется целесообразным дать краткую характеристику таких процессов. Это тем более обоснованно, что к некоторым другим реакциям такого рода нам еще придется возвращаться в рамках данной монографии.

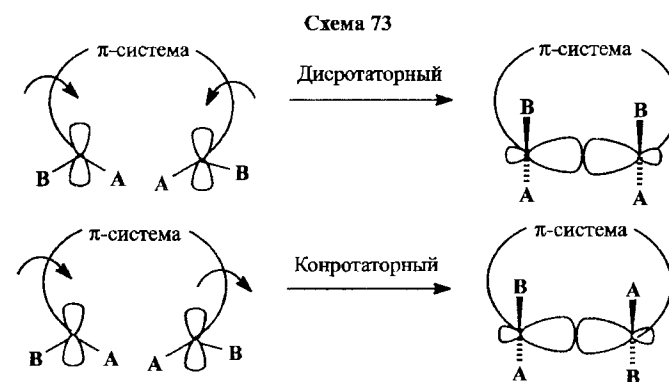
Итак, речь идет о трех основных типах реакций (примеры их показаны на схеме 71, с. 48) — синхронные реакции, циклоприсоединение и электроциклические реакции.



Электроциклическими реакциями называются такие реакции, которые представляют собой циклический процесс, при котором система с n π -электронами превращается в систему с $(n-2)$ π -электронами и двумя σ -электронами. Обычно эти реакции обратимы, и электроциклической также является и обратная реакция. Еще один пример электроциклической реакции приведен на схеме 72.



В этих системах возможны два альтернативных способа циклизации (или раскрытия цикла). Так, если при образовании циклической системы p и d орбитали концевых атомов углерода поворачиваются для образования σ -связи в противоположные стороны, процесс называют *дисротаторным*, в одном и том же направлении — *конротаторным* (схема 73).



Из схемы 73 очевидно, что принципиальным различием для этих процессов является разный стереохимический результат — дисротаторный путь циклизации приводит к *цис*-конфигурации обозначенных заместителей, а конротаторный — к *транс*-конфигурации. Нужно специально указать, что основной стереохимический путь превращения определяется тем, используется ли фотохимическое или термическое инициирование процесса. Правила для электроциклических реакций представлены в табл. 7. Отметим, что системы разделены на две группы, одна из которых содержит $4q$, другая — $(4q+2)$ электронов. Диаметрально противоположное поведение этих двух групп к воздействию внешних факторов объяснено, базируясь на особенностях свойств орбиталей, участвующих в реакции, которые мы здесь рассматривать не будем, но которые подробно освещены в работах [119, 121, 122].

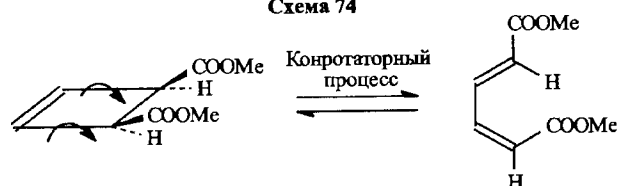
Таблица 7

Правила отбора для электроциклических реакций

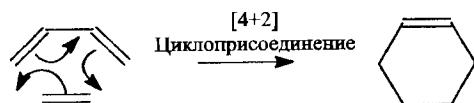
n	Термически разрешен Фотохимически запрещен	Термически запрещен Фотохимически разрешен
$4q$	Конротаторный	Дисротаторный
$4q+2$	Дисротаторный	Конротаторный

В термическом превращении циклобутена в бутадиен участвуют четыре электрона ($n = 4 = 4q$, где $q = 1$) (схема 74).

Схема 74

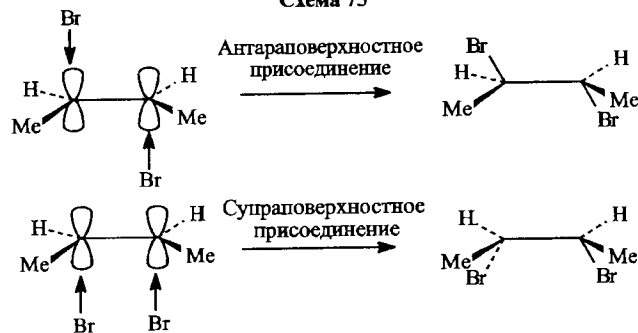


Следующая согласованная реакция, которая кратко будет здесь рассматриваться, — реакция циклоприсоединения. Надо отметить, что с этой реакцией мы в ряде случаев будем иметь дело и в последующем, в частности, при анализе данных, связанных с синтезом различных систем, использующих амидацетали при получении циклических соединений. К реакциям циклоприсоединения относится известная реакция Дильса — Альдера, процесс этот заключается в присоединении m π -электронов к системе n -электронов с образованием нового цикла.



Реакции циклоприсоединения основаны на присоединении к π -фрагментам: к одной стороне π -системы или к ее противоположным сторонам. Эти типы присоединения названы супраповерхностными или антаповерхностными [119, 121, 122]. И здесь тоже речь идет о стереохимических особенностях процесса (схема 75).

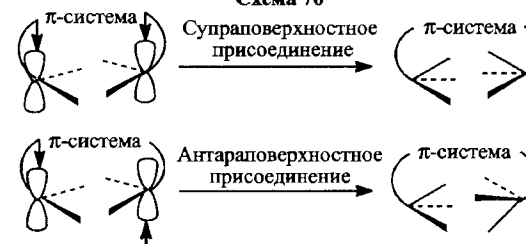
Схема 75



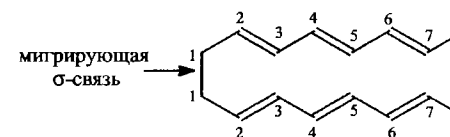
В более общем виде супра- или антаповерхностное присоединение к π -системам представлено на схеме 76.

И, наконец, рассмотрим также сигматропные реакции, которые в ряде случаев напрямую связаны с темой данного раздела — перегруппировкой

Схема 76

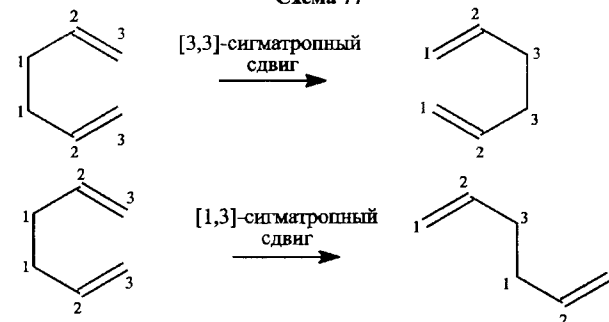


Клайзена — Эшенмозера. Сигматропными называют такие реакции, в результате которых происходит миграция σ -связи, принадлежащей одной или нескольким сопряженным системам, в новое положение внутри этой системы. Система нумеруется с атомов, к которым принадлежит мигрирующая связь.



При миграции связи из положения [1,1] в положение, например, [3,3] процесс называется [3,3]-сигматропным сдвигом, из положения [1,1] в положение [1,3] — [1,3]-сигматропным сдвигом (схема 77):

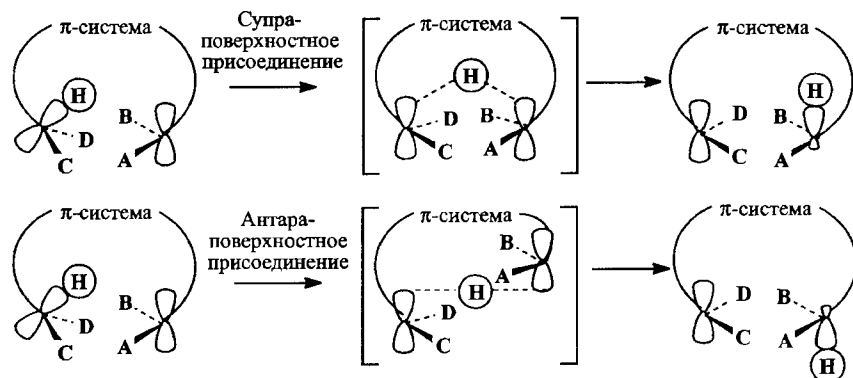
Схема 77



Поскольку в сигматропных реакциях σ -связь мигрирует вдоль сопряженной системы атомов, также возможно образование новой связи на той же самой или на противоположной стороне π -фрагмента.

И здесь соответствующие процессы называются супра- и антаповерхностными. На схеме 78 эти процессы показаны для миграции атома водорода.

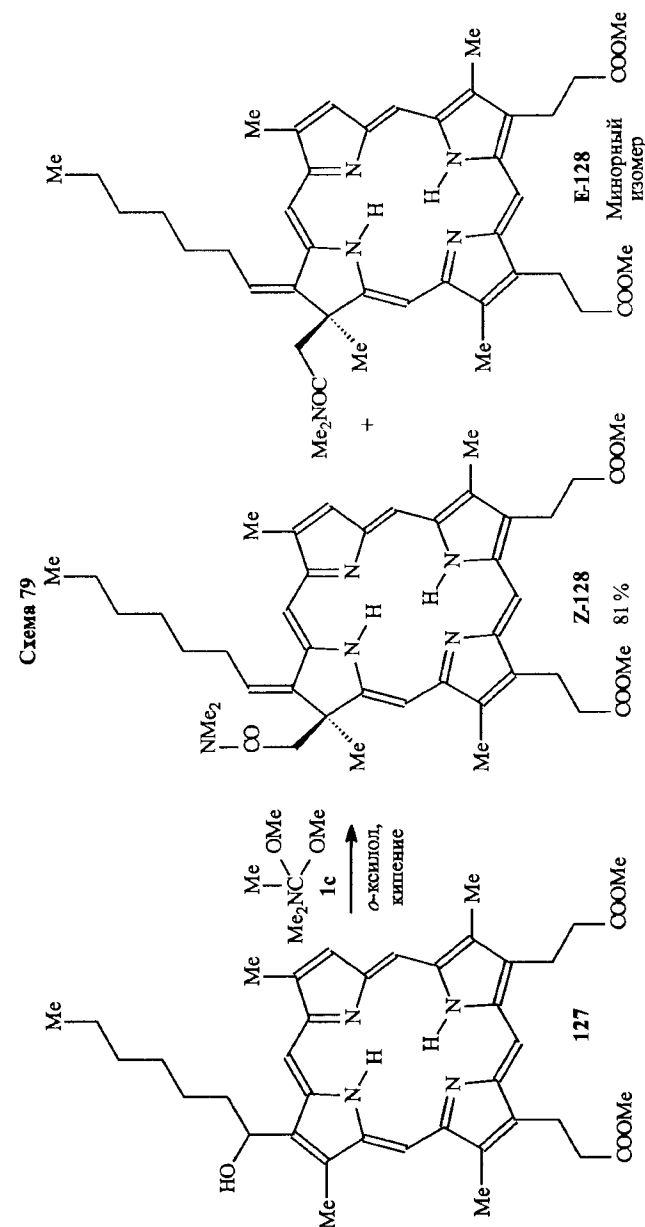
Схема 78



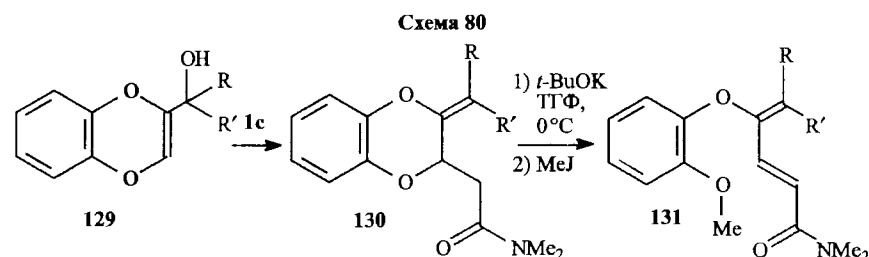
Из рассмотрения данной схемы вытекает, что пространственно супраповерхностная миграция энергетически более выгодна, чем антараповерхностная. Но при большой длине сопряженной цепи миграция соответствующего атома на противоположную сторону сопряженной системы становится возможной.

И теперь, прежде чем перейти к основной теме настоящего раздела — перегруппировке Клайзена — Эшенмозера, напомним о кратко рассмотренной выше классической перегруппировке Клайзена, которая, по мнению [118], «представляет собой [3,3]-сигматропную перегруппировку аллилвиниловых эфиров» (см. схему 69).

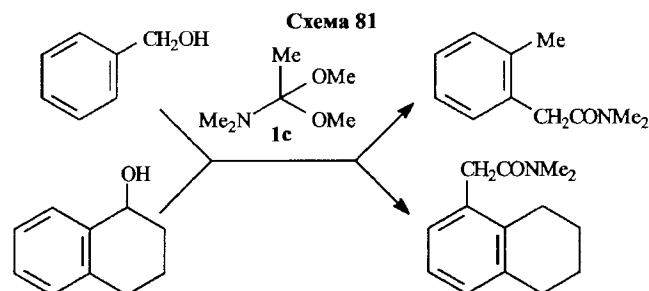
Суть процесса, называемого сейчас реакцией Клайзена — Эшенмозера, заключается во взаимодействии различных спиртов с диалкилацеталами диметилацеталем диметилацетамида (1с), которое первоначально протекает как переэтерификация (процессы такого типа мы будем еще обсуждать в дальнейшем при рассмотрении реакций амидацеталей с нуклеофилами) с последующей перегруппировкой. В таких реакциях уже были использованы как относительно простые спирты, так и спирты сложного строения. Например, в работе [123] рассмотрено превращение гидроксигептилпорфирина (127) в изомерные хлорины (Z- и E-128) (схема 79). Эта работа посвящена синтезу новых липофильных хлоринов для фотодинамической терапии. Эта терапия основана на способности фоточувствительных лекарственных средств селективно накапливаться в опухолевых тканях и при облучении за счет флуоресценции реализуется возможность определения локализации опухоли, что является весьма перспективным диагностическим методом.



Часто перегруппировка Клайзена — Эшенмозера использовалась в гетероциклическом ряду для получения производных бензопирана или бензодиоксина. Например, бензодиоксин (129) по этой реакции превращается в карбаомилметильное производное (130), из которого далее получен диен (131), способный быть исходным соединением для диенового синтеза, относящегося к процессу циклоприсоединения (схема 80) [124].

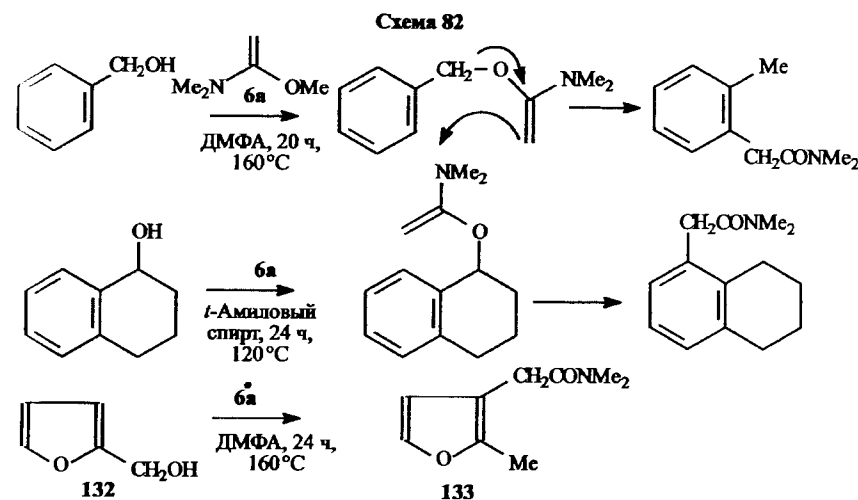


В уже упомянутой базовой работе [119] подробно рассмотрено множество примеров превращений этого типа с применением в качестве исходных соединений ацетала диметилацетамида (1 с) и разнообразных алиловых и бензиловых спиртов (схема 81).



Очень важно, что в следующей работе [125] этой группы авторов показано, что вместо ацетала (1 с) столь же эффективно может использоваться α -алкоксиенамин (6, $R = \text{H}$, $R' = R'' = \text{Me}$) (6 а). Некоторые примеры (схема 82), взятые из данной работы, приведены ниже вместе с информацией о наиболее реальной последовательности событий, характерной для этих синтезов. И здесь хотелось бы подчеркнуть, что хотя во многих случаях при обсуждении реакции Клайзена — Эшенмозера уверенно пишут о сигматропной перегруппировке, необходимые доказательства, как правило, не приводятся.

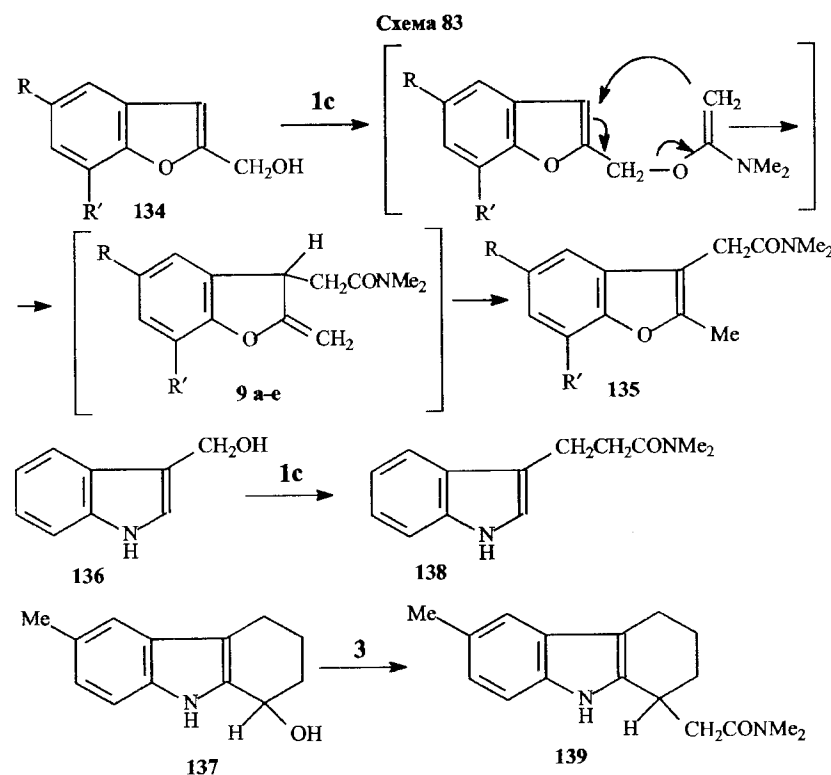
Несмотря на значительный интерес к реакции Клайзена — Эшенмозера, она крайне редко проводилась для гидроксиметилпроизводных аро-



матических гетероциклов. К числу немногочисленных примеров такого рода реакций относится приведенное выше образование диметиламида фурфилуксусной кислоты (133) при взаимодействии фурфуролового спирта (132) с 1-диметиламино-1-метоксиэтиленом (6 а).

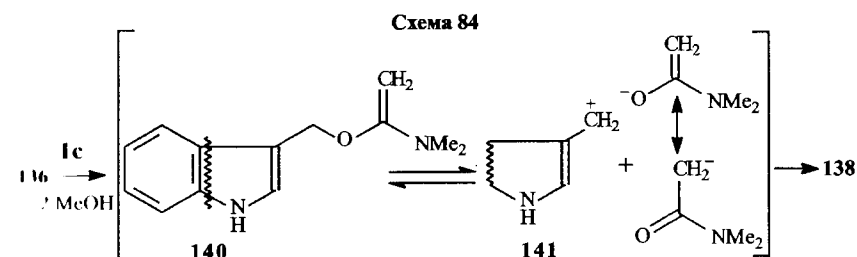
В опубликованном исследовании [126] показано, что диметилацеталь диметилацетамида (1 с) реагирует с 5(7)-замещенными 2-(гидроксиметил)-бензофуранами (134) в ДМФА при кипении с образованием диметиламидов 2-(2-метилбензофуран-3-ил)уксусных кислот (135), а с 3-(гидроксиметил)индолом (136) и 1-гидрокси-6-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазолом (137) при комнатной температуре — диметиламидами 3-(3-индолил)пропионовой (138) и 2-(6-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-1-ил)уксусной кислот (139) соответственно (схема 83, с. 56).

Как видно из приведенной схемы, процесс протекает обычным образом для замещенных бензофуранов (134), а вот для производных индола (136, 137) ситуация иная. Важнейшую роль в реализации реакции Клайзена — Эшенмозера играет второй реагент — диметилацеталь N,N-диметилацетамида (1 с). Эта роль определяется уже рассмотренным выше надежно установленным фактом, что для этого ацетала, равно как и для других амидацеталей, гомологичных ацеталю диметилформамида, характерно наличие тройственного равновесия, включающего, наряду с основной ацетальной формой, амбидентный катион и алкокси-анион, с одной стороны, и α -алкоксиенамин (6) и спирт. Именно наличие в β -положении снамина значительного частичного отрицательного заряда обуславливает возможность рассмотренных выше процессов. Хотя механизм перегруппировки



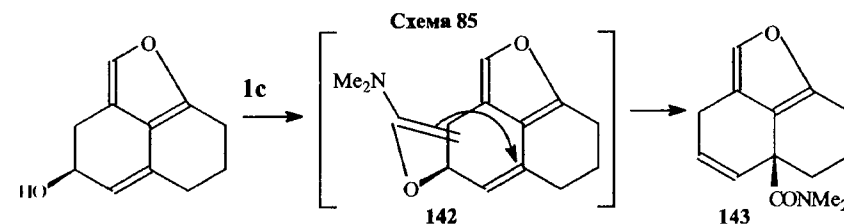
для различных типов исходных карбинолов в деталях не доказывался, было предположено, что в стандартных случаях, подобных наблюдаемому в этой работе для 2-(гидроксиметил)бензофуранов (135), протекает согласованный процесс — [3,3]-сигматропная перегруппировка.

Для соединений индольного ряда (136) и (139), по-видимому, реализуется иной механизм реакции, который в работе [126] рассмотрен на примере 3-(гидроксиметил)индола (136) (схема 84). Поскольку индол существенно более электроноизбыточен, чем бензофуран, представляется вероятным, что для производных индола возникновение катионного или катионоподобного центра создает лучшие условия для стабилизации образующейся частицы, чем в случае бензофуранов. При взаимодействии карбинола (136) и ацетала (1c) сначала, как и для бензофуранов (см. схему 83), протекает хорошо изученная для амидацеталей трансэтерификация до соединения (140), которое далее диссоциирует с образованием катиона (141) и соответствующего аниона, их рекомбинация приводит к образованию амида (138).

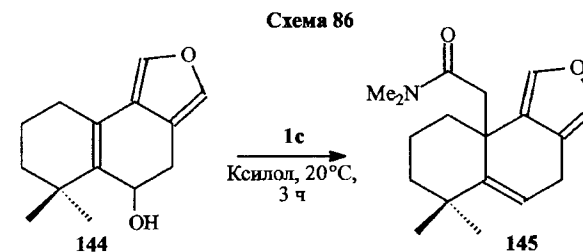


Таким образом, в работе [126] исследованы два типа превращений по Клайзену — Эшменозеру — с переносом остатка диметилацетамида к атому углерода двойной связи аллильного фрагмента в замещенных 2-(гидроксиметил)бензофуранах и с миграцией этого остатка к углероду, связанному с гидроксигруппой в 3-(гидроксиметил)индоле и 1-(гидроксигруппой)-6-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазоле.

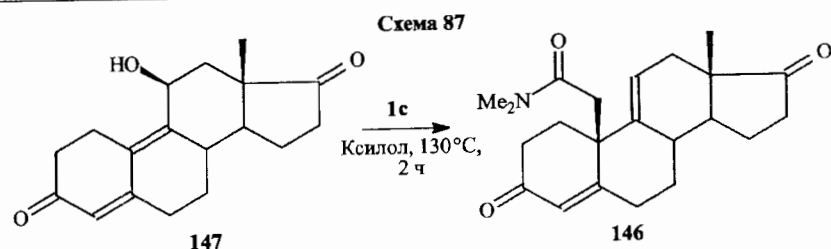
Синтез из бензофуранилаллилового эфира (142) соответствующего карбамоилметильного производного (143) с применением перегруппировки Клайзен — Эшменозера продемонстрирован (схема 85) в работе [127].



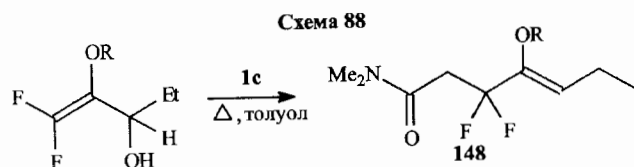
Замещенный гидрированный гидроксинафтофуран (144) в мягких условиях также трансформируется в карбамоилметильное производное (145) (схема 86) [128], практический синтез которого без использования рассматриваемой перегруппировки трудно представить.



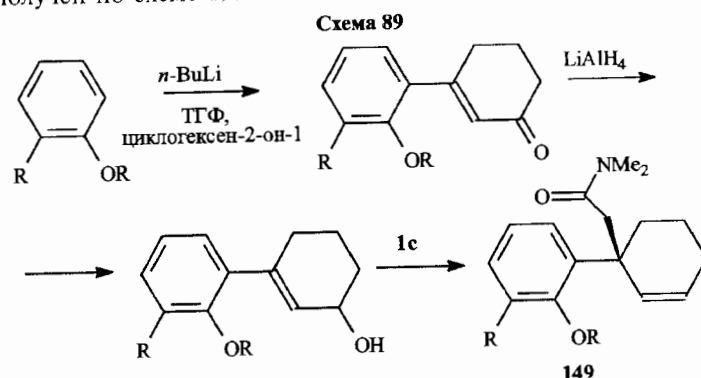
Новый путь к 19-замещенным стероидам (146) из 19-норстероидов (147) иллюстрирует исследование (схема 87) [129].



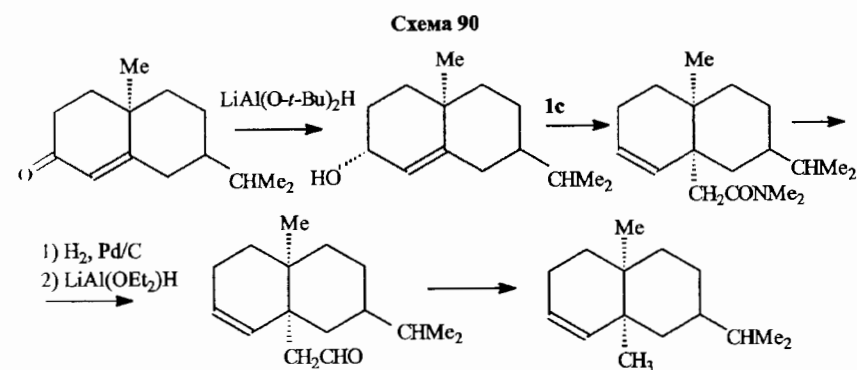
Путь к дифторкарбонилпроизводным (148) также включает реакцию с ацеталем диметилацетамида (1 c) (схема 88) [130].



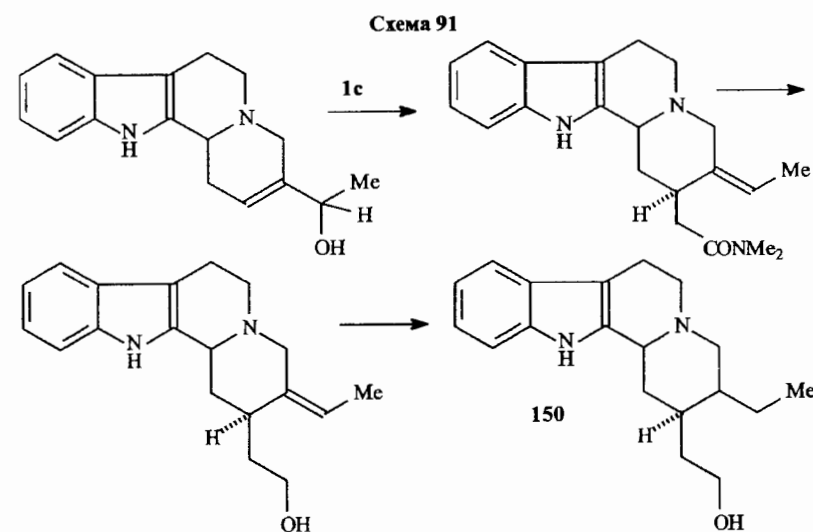
В исследовании [131], направленном на поиск новых соединений, способных проявлять анальгетическую активность, синтезированы в качестве перспективных интермедиатов аралкилциклогексены (149). Синтез базируется на обсуждаемой здесь перегруппировке. Каркасный фрагмент получен по схеме 89.



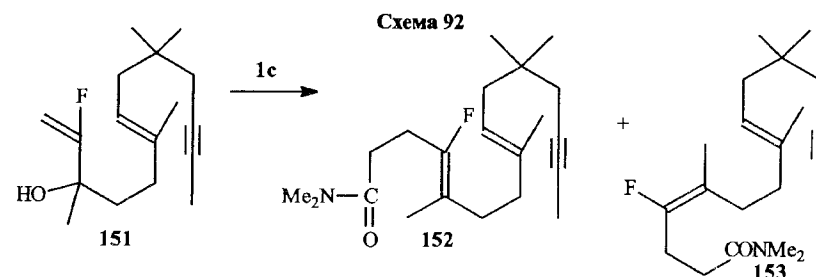
Ценность перегруппировки Клайзена — Эшенмозера в значительной мере обеспечивается возможностью стереоселективного создания в синтезируемых сложных молекулах угловых ацетальдегидных остатков, необходимых для последующего синтеза природных веществ, принадлежащих к терпеновым, стероидным и другим структурам, входящим в состав многих эндогенных соединений и алкалоидов. Такой подход описан, например, (схема 90) в работе [132].



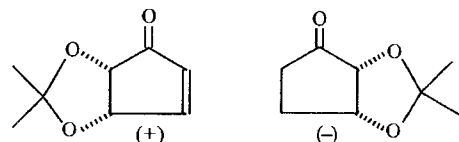
Стереонаправленный синтез конденсированных β-карболинов (150) осуществлен (схема 91) в работе [132].



Третичный аллиловый спирт (151) не вступает в реакцию с триэтил-ортоацетатом (некоторые данные по сопоставлению реакционной способности ортоэфиров и амидацеталей в клайзеновской перегруппировке см. [133]). Однако при высокой температуре и избытке ацетала диметилацетамида удается из (151) получить смесь изомеров (152, 153), содержащих целевой амидный фрагмент. Сложность перегруппировки в этом случае авторы работы [134] объясняют совокупностью стерических трудностей и наличия в цепи электроноакцепторного атома фтора (схема 92).

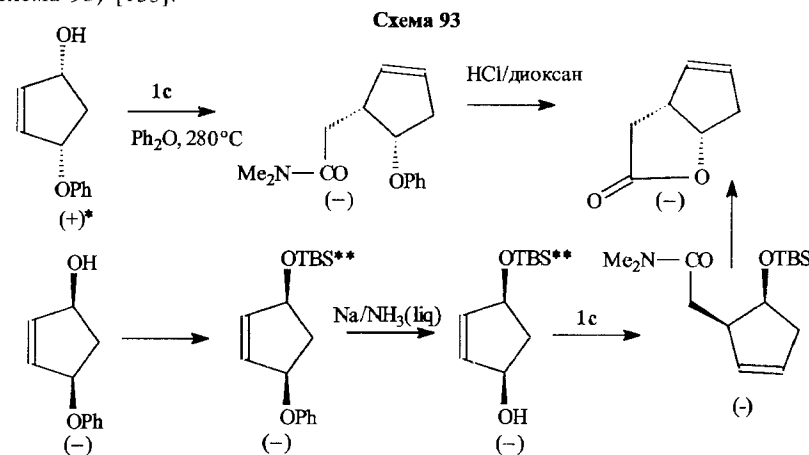


Полиоксигенированные хиральные цикlopентеновые производные типа



служат важными предшественниками для энантиоконтролируемого получения многих природных и неприродных соединений.

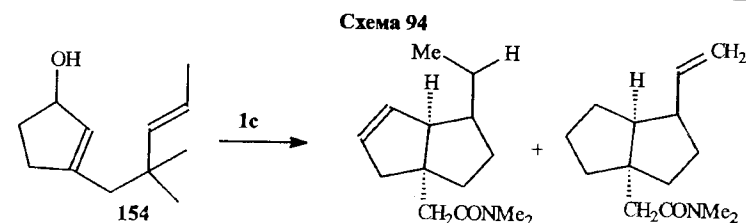
Недавно с применением перегруппировки Клайзена — Эшенмозера описано хиральное получение полиоксигенированных цикlopентаноидов (схема 93) [135].



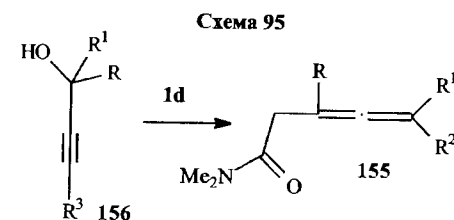
* Направление углов вращения

** TBS = *t*-BuSiMe₂

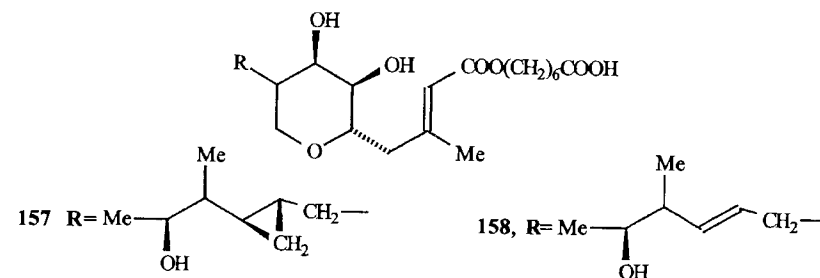
С целью синтеза функционализированных цикlopентаноидов проведено исследование, основанное на использовании замещенного цикlopентен-2-ола (154) (схема 94) [136].



Перегруппировка Клайзена — Эшенмозера явилась ключевой стадией в новом синтезе алленамидов (155), базирующемся на использовании замещенного пропаргилового спирта (156) [137]. В приведенной ниже схеме 95 показано, что процесс протекает путем электрофильной атаки тройной углерод-углеродной связи по β-положению диэтилацетала диметилацетамида (1 d).

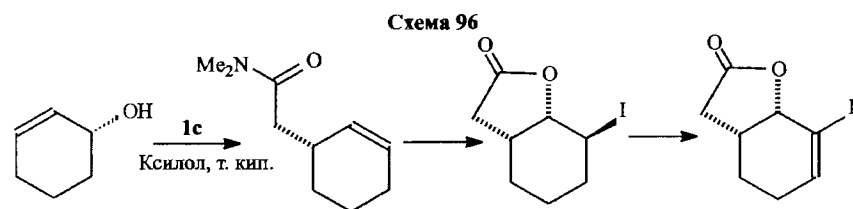


Псевдомоновые кислоты А и С (157, 158) являются примером недавно охарактеризованной группы микробных метаболитов.

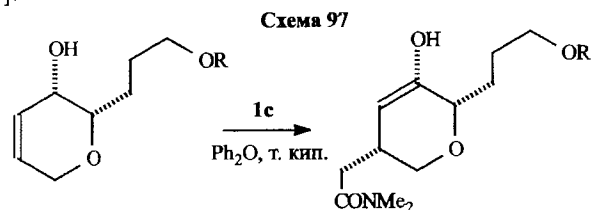


Эти соединения обладают антимикробным и антимикоплазматическим действием (активность против микроорганизмов, образующих характерные колонии на питательных средах, содержащих лошадиную сыворотку и обладающих провоспалительной активностью в органах дыхания и мочеполовых органах).

На пути к синтезу псевдомоновых кислот [138] применена перегруппировка Клайзена — Эшенмозера (схема 96).



Той же теме — диастереоконтролируемому пути построения тетрагидропиранового ядра псевдомоновок кислот — посвящена работа (схема 97) [139].



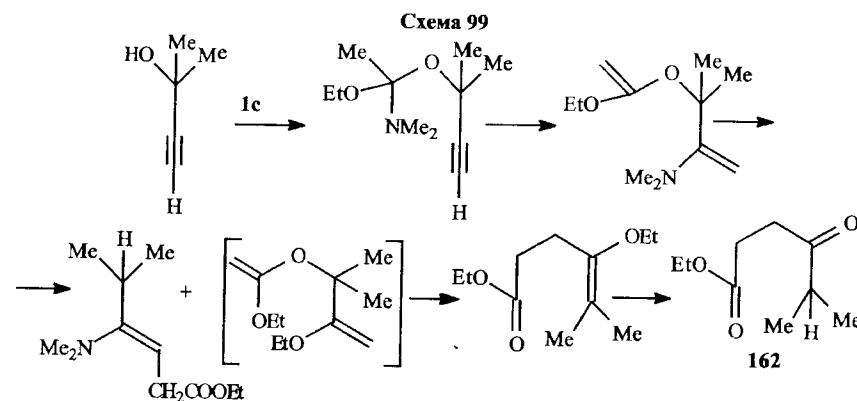
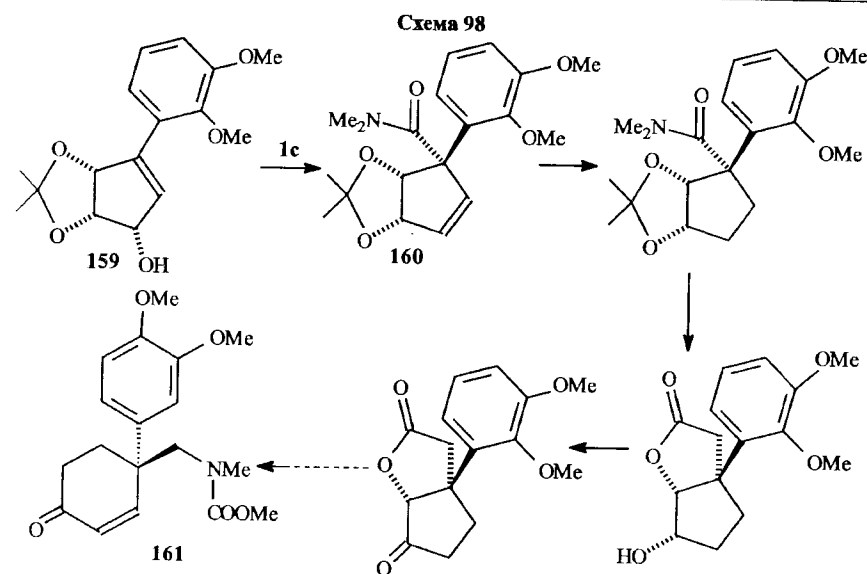
Выше рассматривался подход к синтезу различных производных циклопентана [136], одной из ключевых стадий которого является перегруппировка Клайзена — Эшенмозера.

В другом исследовании, посвященном получению энантиомерно чистых циклопентановых производных, представляющих интерес для синтеза различных алкалоидов [140], использована та же методология, исходя из арилированных диоксолоциклопентанолов (**159**) с целью выхода к γ -лактону (**160**) (схема 98). Этим сложным и многоступенчатым путем реализован синтез замещенного диастереомерно чистого циклогексенона (**161**).

В уже упомянутой работе [137] описано взаимодействие замещенного пропаргильного спирта (**156**) с амидацеталем (**1c**) с образованием алленамидов (**155**). Подробное изучение подобного процесса является предметом и другого исследования [141], где, в частности, показано, что исследуемый процесс может протекать по пути, альтернативному реакции Клайзена, который приводит в конечном итоге к синтезу γ , δ -ненасыщенных карбонильных соединений (**162**) (схема 99).

Перегруппировка Клайзена — Эшенмозера была успешно использована для синтеза интермедиатов в тотальном синтезе алкалоида стенина, применяющегося в медицине в качестве инсектицида, а также противопаразитарного средства (схема 100, с. 64) [142].

В работе [143] исследован полный синтез содержащихся в морях производных бензопирана (**163**, **164**) — (3E)- и (3D)-дактомелинов, которые



представляют интерес для фармакологического исследования. Одной из центральных стадий этого синтеза является перегруппировка Клайзена — Эшенмозера, представленная на схеме 101, с. 64.

Другое содержащееся в море биологически активное соединение — (+)-джасплакенолид (jasplakeneolide), обладающее цитотоксическим, антигельминтным, противогрибковым и инсектицидным действием, также явилось предметом полного синтеза, одна из стадий которого базируется на рассматриваемой перегруппировке (схема 102, с. 64) [144].

Схема 100

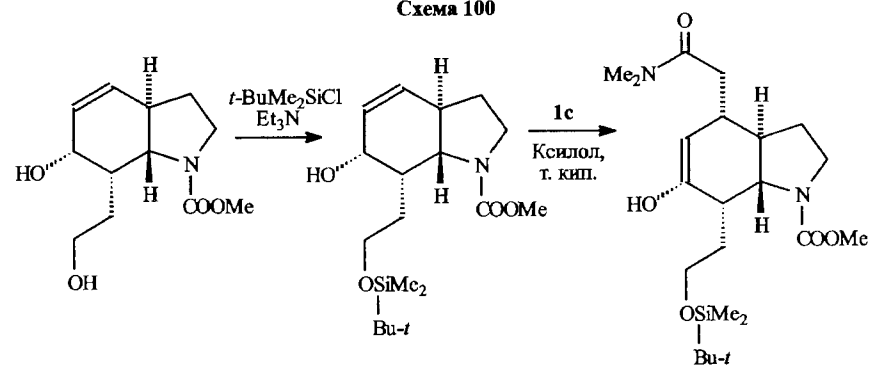


Схема 101

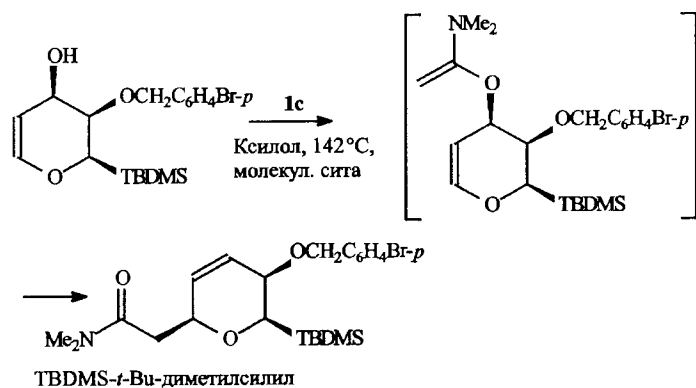
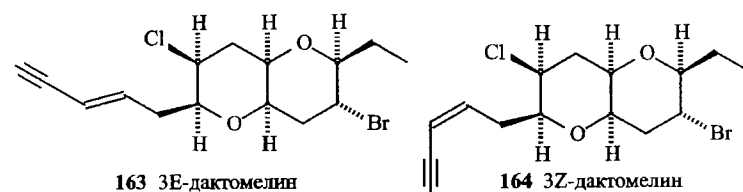
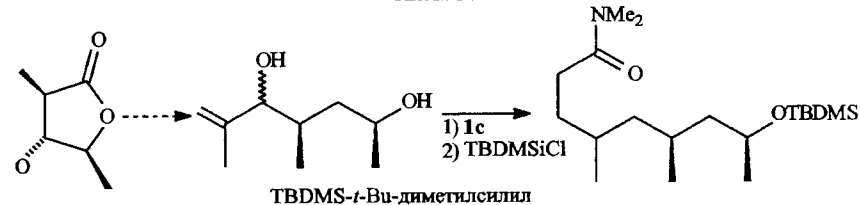
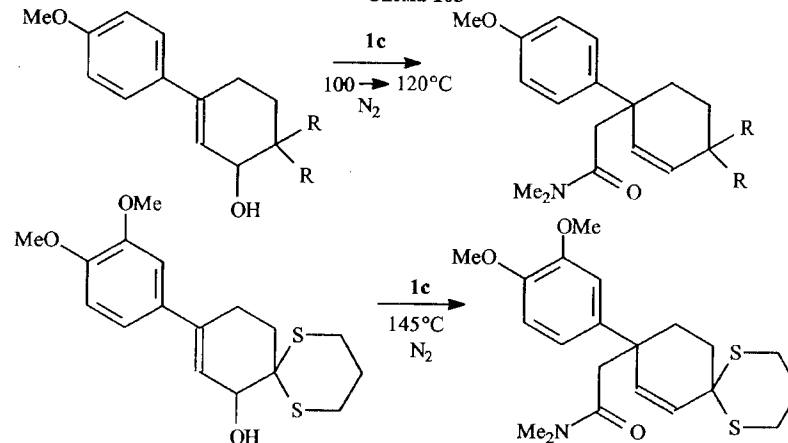


Схема 102



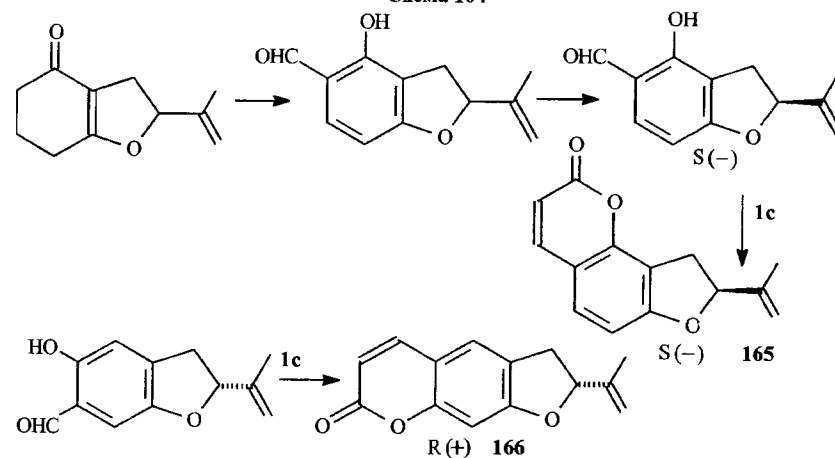
Тотальный синтез алкалоида Рас-метилджоубертиамина (Rac-O-Methyljoubertiamine) включает в качестве одной из стадий сигматропную перегруппировку (так у авторов) Клайзена — Эшенмозера [145, 146] (схема 103).

Схема 103

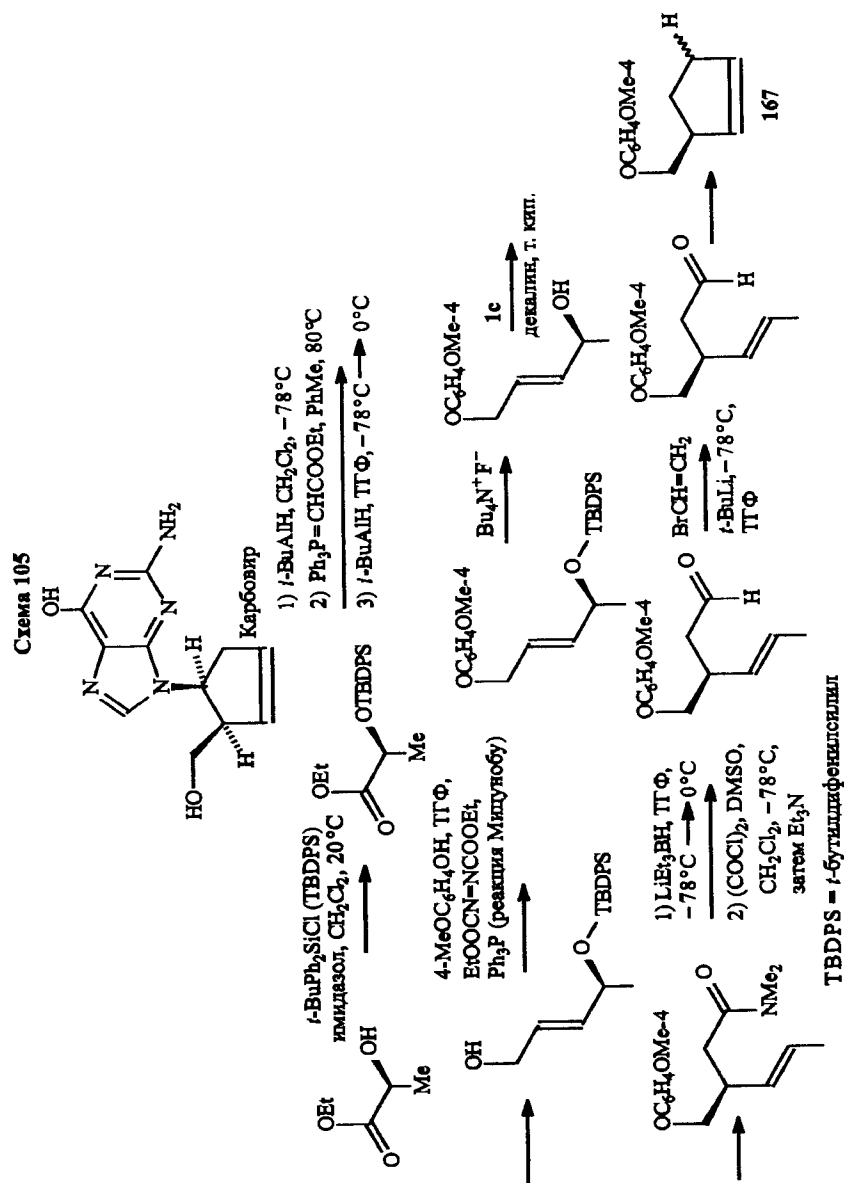


Этот же подход реализован при разработке метода получения природных соединений, содержащих изопропенилдигидробензофурановый фрагмент — (+)-ангеномалина (**165**) и (+)-изоангеномалина (**166**) (схема 104) [147, 148].

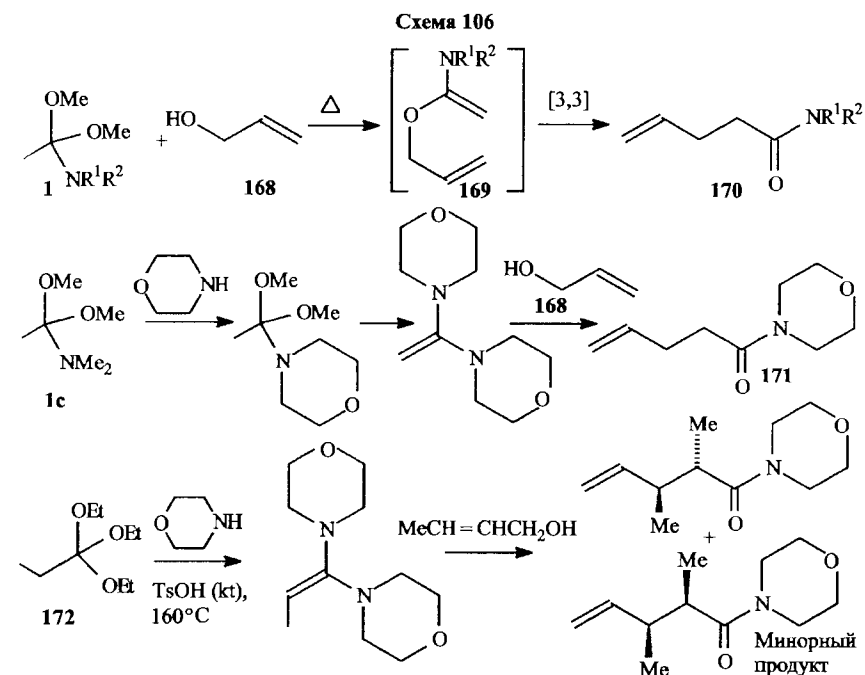
Схема 104



Следующая схема 105 посвящена получению одного из строительных блоков (**167**) для синтеза известного анти-ВИЧ-средства карбовира [149].

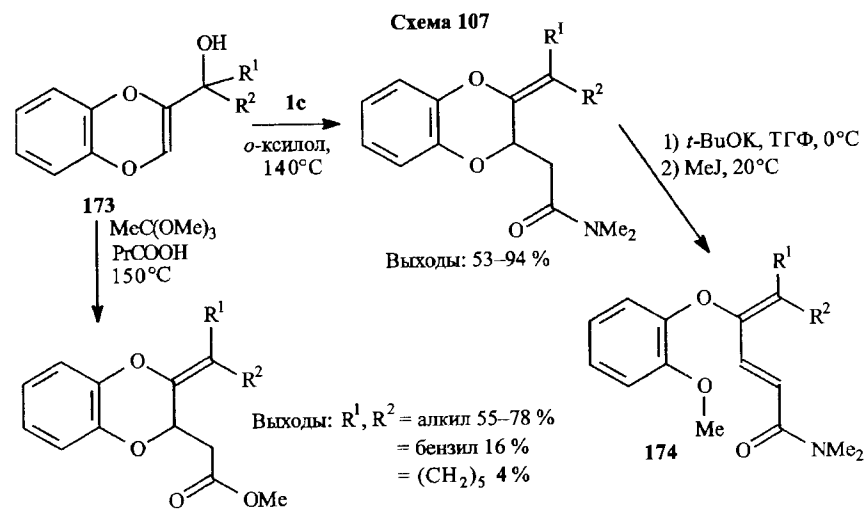


Вполне естественно, что в реакции Клайзена — Эшпенмозера могут участвовать не только диалкилацетали диметилацетамида, такие как (1с), но и соответствующие ортоэфир. В работе [150] показано, что диметилацетали (1) реагируют с аллиловым спиртом (168). При этом, как полагают авторы, сначала образуются смешанные кетенацетали (169), которые затем претерпевают [3,3]-сигматропную перегруппировку до амидов (170) или, в зависимости от исходных соединений, — до амидов структуры (171). В подобные перегруппировки вступают и ортоэфир, например (172) (схема 106).

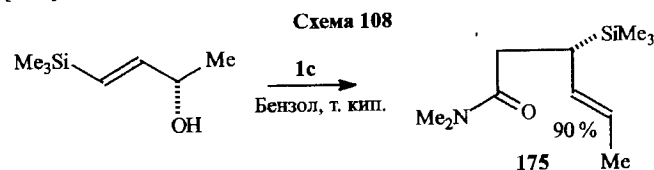


Уже обсуждался вопрос о том, что использование реакции Клайзена — Эшпенмозера в ряде случаев обеспечивает подход к системам, которые могут найти применение для изучения согласованных реакций другого типа, а именно к синтезу 1,3-диенов. Такой синтез реализован из бензодиоксинов (173), причем в качестве исходных соединений изучены как амидацетали, так и ортоэфир.

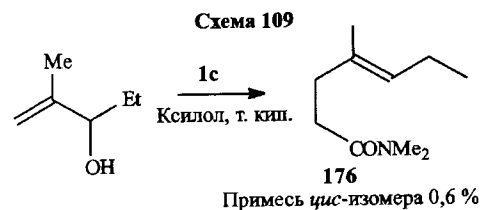
Выше в схеме 106 показано использование ортоэфира (172) в обсуждаемой перегруппировке. В работе [151] дана сравнительная оценка использования ацеталей и ортоэфиров при получении 1,3-диеновых соединений типа (174) (схема 107).



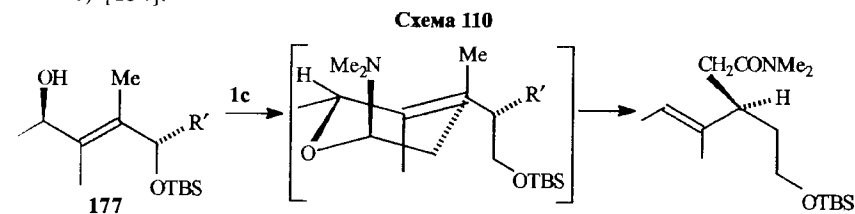
Как видно из приведенных данных, перегруппировке Клайзена — Эшенмозера посвящена весьма большая группа исследований и это вызвано прежде всего тем, что применение ее обеспечивает введение новой функции в молекулы соединений самого различного типа. Из рассмотренных реакций упомянем получение новых аллилсиланов (175) (схема 108) [152].



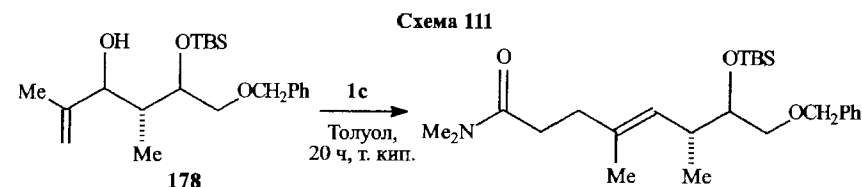
Аллиловые спирты являются одним из основных объектов изучения этой перегруппировки (примеры таких реакций приводились выше). В работе [153] показано, что в результате реакции образуются почти исключительно *транс*-изомеры (176) (схема 109).



Другой аллиловый спирт (177) также вступает в этот процесс, и механизм перегруппировки авторы описывают следующим образом (схема 110) [154].



Подобным же образом протекает реакция замещенного аллилового спирта (178) (схема 111) [155].



В работе [156] определены два направления перегруппировки в ряду алкиналлиловых эфиров (179): согласно первому реализуется синтез алленовых производных (180) и инамидов (181), согласно второму — получение кетоэфиров (182). Интерпретация полученных результатов приведена на схемах 112, а, б.

Первое направление:

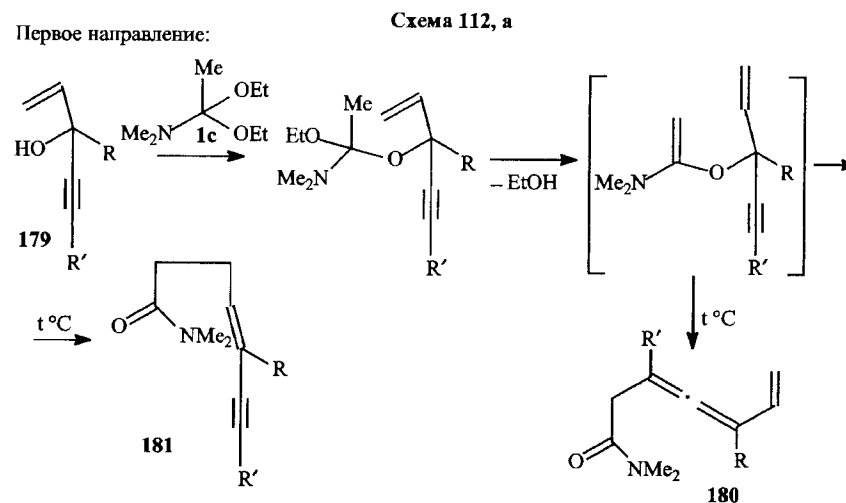
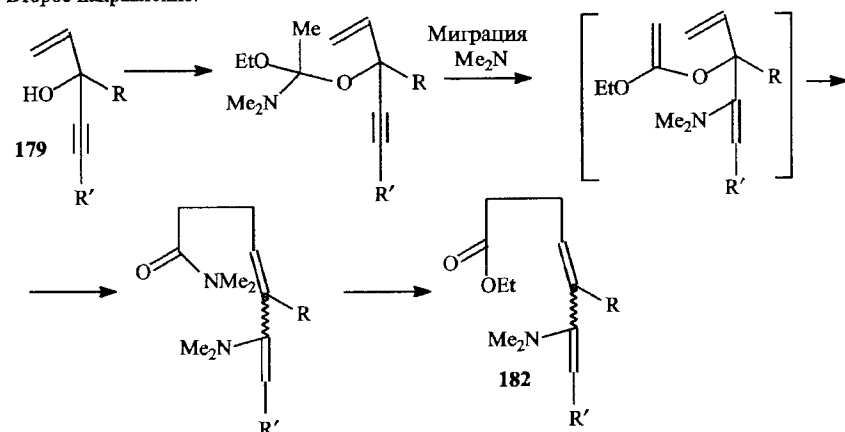
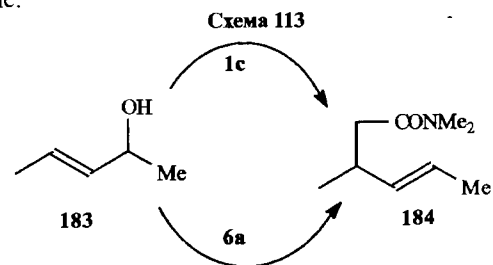


Схема 112, 6

Второе направление:



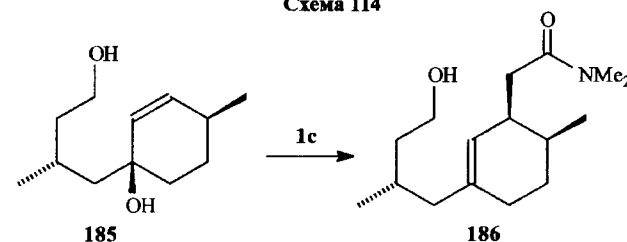
Аллиловый спирт (183) введен во взаимодействие с ацеталем (1с), так же как и α -алкоксиенамином (6а) — в обоих случаях был гладко получен один и тот же продукт — α -замещенный диметилацетамид (184) (схема 113) [157]. Эти данные являются дополнительным доводом в пользу того, что именно α -алкоксиенамины, находящиеся в тройственном равновесии с ацеталами амидов и соответствующими амбидентными катионами и алкокси-анионами, являются действующим началом реакций амидацеталей с электрофильными реагентами, как это уже подробно обсуждалось выше.



Большой материал посвящен в литературе перегруппировке Клайзена — Эшенмозера в ряду алифатических, циклоалифатических спиртов и родственных соединений.

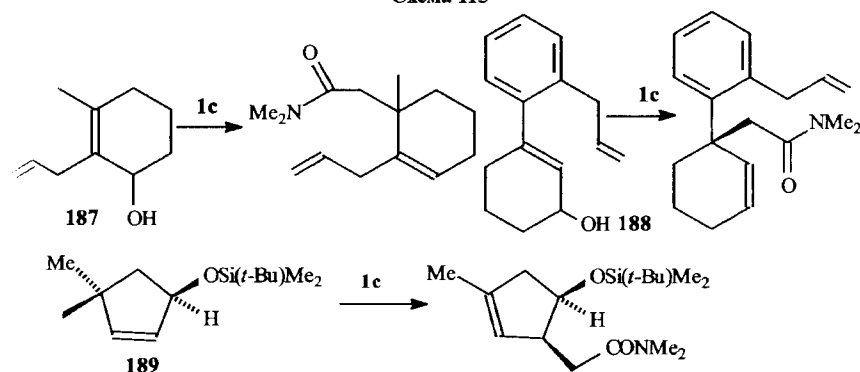
Аллиловый спирт, включающий в свою структуру циклогексеновый фрагмент (185), при взаимодействии с ацеталем диметилацетамида (1с) трансформируется в замещенный циклогексендиметилацетамид (186) (схема 114) [158].

Схема 114



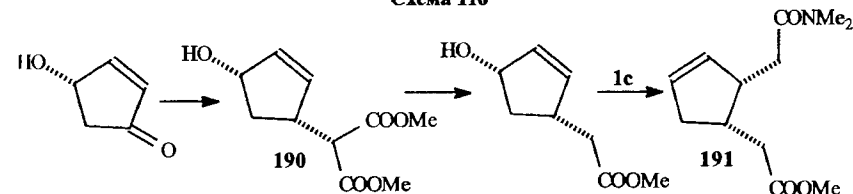
Аналогично ведут себя в подобных реакциях и другие аллиловые спирты циклоалифатической природы (187–189) [159–163] (см. например, схему 115).

Схема 115



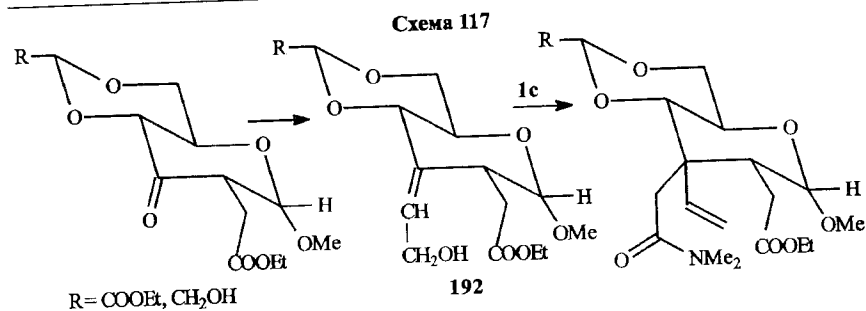
Подобным же образом из производного 3-гидрокси-4,5-дегидроциклопентанона-1 (190) синтезирован амидоэфир (191) (схема 116) [164].

Схема 116

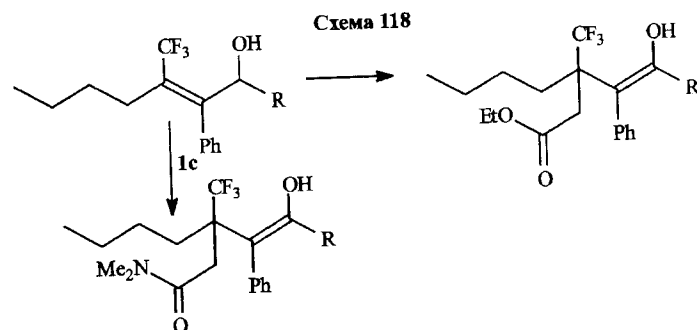


Соединения, содержащие элементы углеводной структуры, также гладко вступают в реакцию Клайзена — Эшенмозера (схема 117) [165].

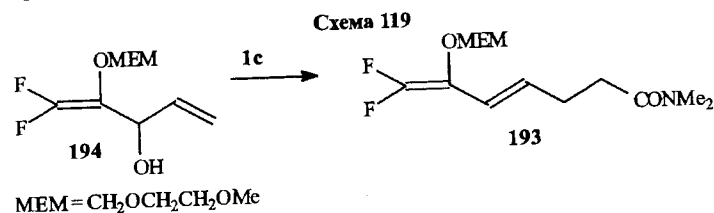
Интересно, что бензиловый спирт и другие арилметильные спирты ведут себя в этом процессе так же, как аллиловые спирты, и превращаются под действием 1-метокси-1-диметиламиноэтилена (6а) в соответствующие производные диметилацетамида. Эти работы упоминались выше [119, 125].



Перегруппировка Клайзена — Эшенмозера дает возможность синтеза самых разных соединений, в том числе и таких, которые содержат силил- и фторсодержащие группировки. При этом в некоторых случаях использовали как ортоэфиры, так и амидацетали [166]. Например, в этой работе исследовали взаимодействие ортоуксусного эфира, с одной стороны, и ацетата диметилацетамида, с другой, с виниловыми спиртами, содержащими в качестве заместителя трифторметильную группу (схема 118).

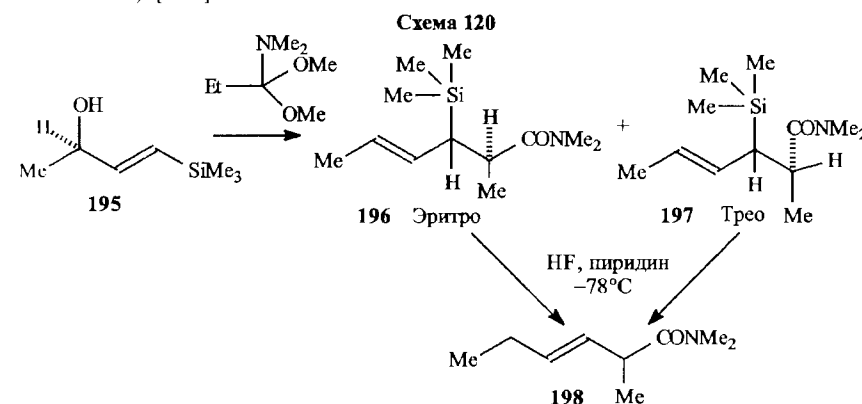


Фторсодержащие 1,3-диеновые соединения (193) получены при реакции гидроксид-1,4-диенов (194) с ацеталем (1 c) (схема 119) [167].

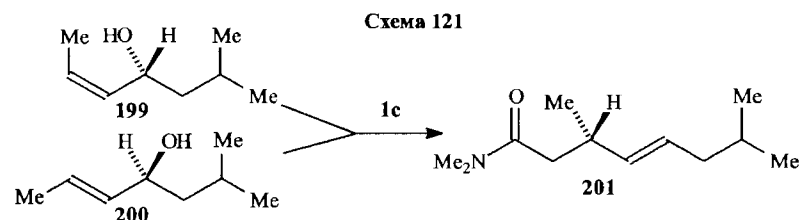


Использование в обсуждаемой реакции силилпроизводных алиловых спиртов (195) обеспечивает подход к синтезу стереоизомерных кремнийсодержащих амидов (196, 197), которые далее могут быть превращены в

диметилацетамида, включающие в свой состав винильный фрагмент (198) (схема 120) [168].



Аллиловые спирты (199, 200), отличающиеся друг от друга стереохимией, при взаимодействии с ацеталем диметилацетамида (1 c) дают один и тот же амид (201) (схема 121) [169].



В ходе тотального синтеза ряда природных соединений, в частности алкалоида туберостимонина, обладающего противотуберкулезной активностью, изучена реакция ацетала (1 c) со сложными полициклическими алиловыми спиртами (202, 203) (схема 122, с. 74) [170, 171].

Другие гетероциклические соединения, включающие в свою структуру гидроксиаллильный фрагмент, тоже многократно использовались как субстраты для перегруппировки Клайзена — Эшенмозера. Так, производные пирана (204) вводились в реакцию с диметилацеталем диметилацетамида (1 c), приводящую к введению диметилацетамидного заместителя в исходную систему (схема 123, с. 74) [172].

Пираносодержащие алиловые спирты (208, 209) в условиях этой реакции превращаются в смеси соответствующих диметилацетамидов (210, 211) в различных соотношениях, в зависимости от структуры исходных соединений (схемы 124, 125) [173].

Схема 122

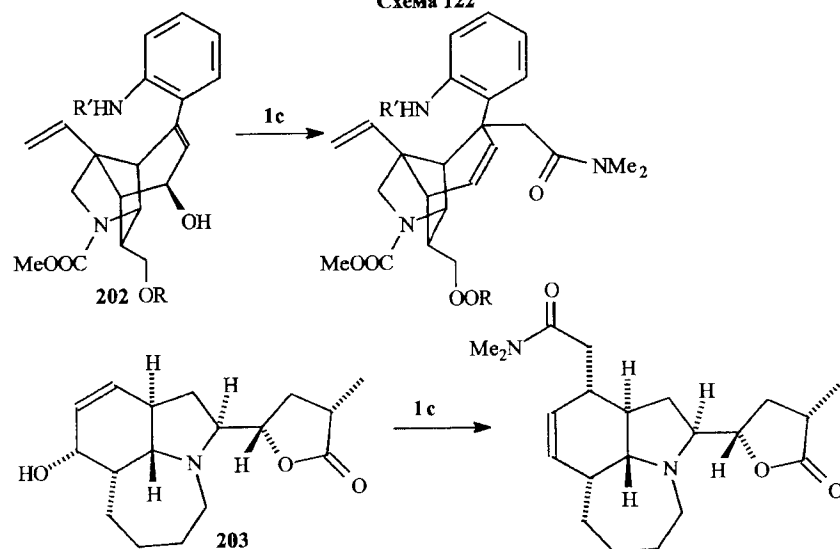


Схема 123

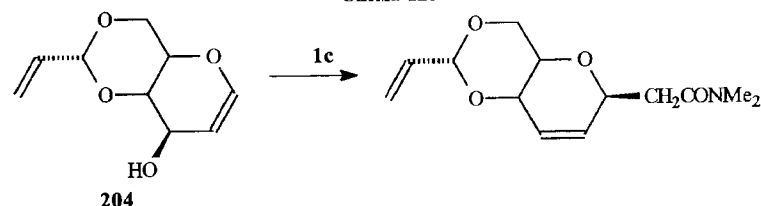


Схема 124

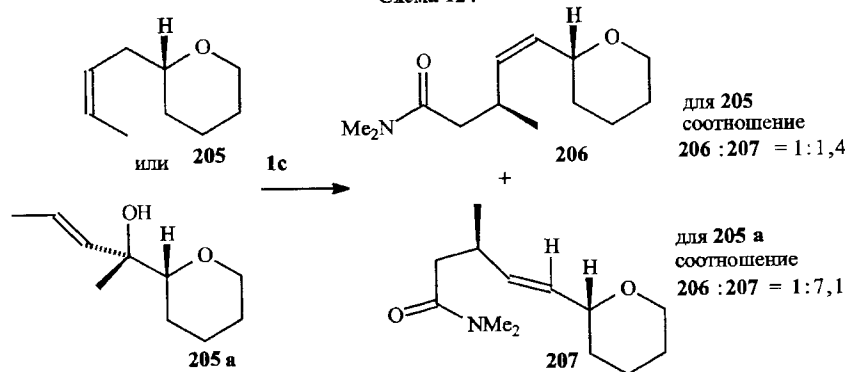
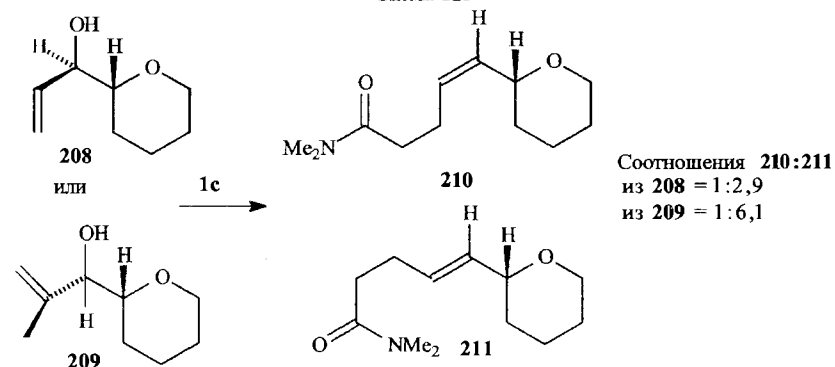
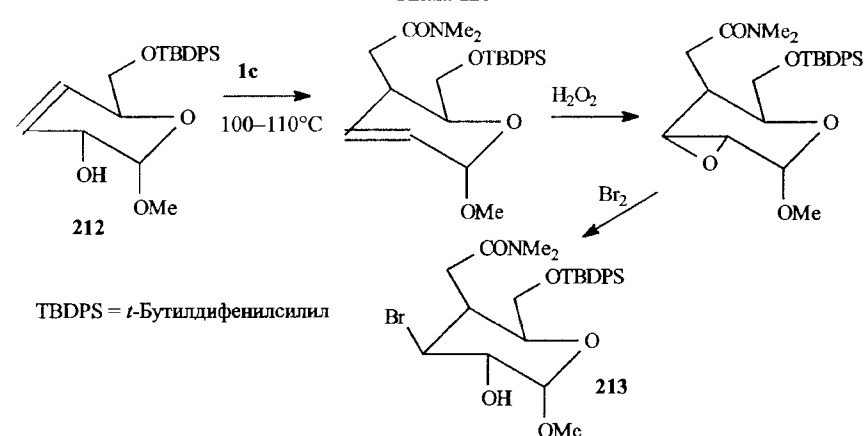


Схема 125



Аналогично реагируют другие аллиловые спирты производных пиранов [173]. Стоит упомянуть также о перегруппировках замещенных аллиловых эфиров тетрагидропиранового ряда, описанных в работе [174]. В частности, базирываясь на соединении (212), найден подход к синтезу пиранового производного (213) — потенциального предшественника гетероциклической части тромбосана A_2 (схема 126) [174].

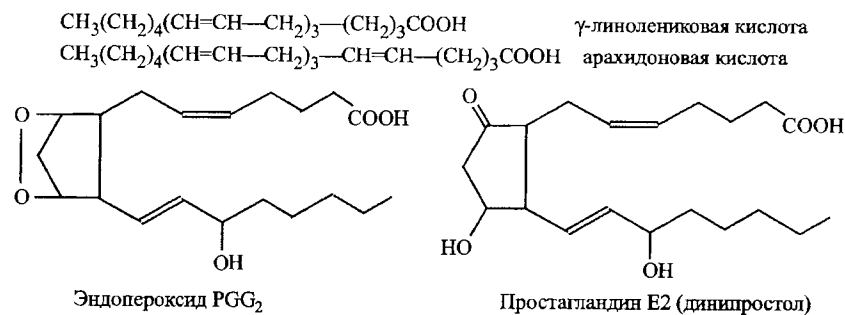
Схема 126



Здесь уместно дать краткую информацию о простагландинах и тромбосанах. С влиянием на биосинтез, метаболизм и высвобождение простагландинов связаны различные (позитивные и негативные) эффекты ацетилсалициловой кислоты. Так, именно с этим связана антиагрегационная активность этого препарата — способность ингибировать агрегацию тром-

боцитов, что находит широкое применение для предотвращения различных тромбозов — послеоперационных, тромбофлебитов, нарушениях мозгового кровообращения, образования тромбов при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда. С другой стороны, торможение синтеза простагландинов приводит к целому ряду осложнений, важнейшим из которых является повышение кислотности желудочного сока, нарушение кровоснабжения слизистой, возникновение диспептических расстройств, желудочных кровотечений, провокации эрозивно-язвенных процессов (ульцерогенное действие). Поскольку такой риск существует не только для ацетилсалициловой кислоты, но и для других нестероидных противовоспалительных средств, которые будут рассматриваться ниже, целесообразно кратко осветить некоторые вопросы, связанные с биосинтезом и ролью простагландинов в живом организме.

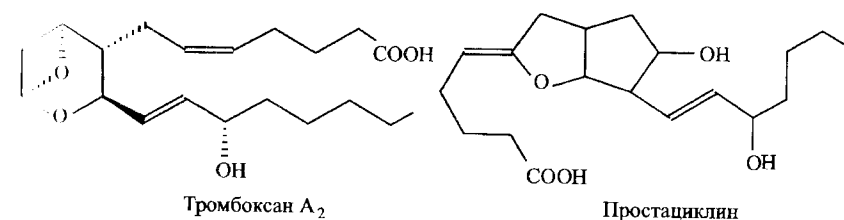
Простагландины — вторичные мессенджеры (нейропередатчики), преобразующие информацию гормонов или нейромедиаторов в соответствующий физиологический ответ. Обычно они действуют сильно, но коротковременно, т. к. разрушение их специфическими дегидрогеназами протекает весьма быстро. Из продуктов питания в организм поступает γ -линолениковая кислота, которая затем превращается в арахидоновую кислоту, накапливающуюся в составе фосфолипидов клеточной мембраны и высвобождающуюся оттуда под действием фермента — фосфолипазы A_2 .



Метаболизм арахидоновой кислоты протекает в двух направлениях. Первое из них приводит под действием фермента циклооксигеназы к эндопероксиду PGG_2 , из которого под действием простагландинсинтетазы образуются простагландины E и F (для простагландинов E характерно наличие оксогруппы в положении 9 и оксигруппы в положении 11, для простагландинов F — и в 9 и в 11 положениях находятся оксигруппы).

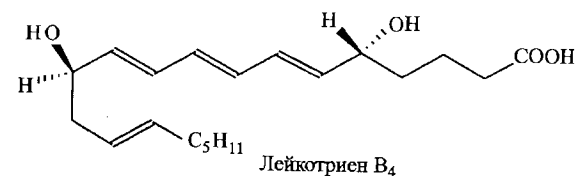
При действии на вышеуказанный эндопероксид другого фермента — тромбоксансинтетазы — образуется тромбоксан A_2 , ответственный за обра-

ование тромбов в сосудах. В то же время третий фермент — простагландинсинтетаза превращает тот же пероксид в эпопростенол (простагиклин), препятствующий тромбообразованию — так создается необходимый для жизнеобеспечения баланс.



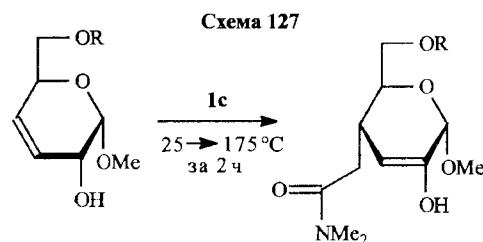
Простагландины играют важнейшую роль в протекании физиологических и патологических процессов в тканях. Поэтому торможение их синтеза в стенке желудка, где простагландины регулируют ее защитные свойства, нормализуя кровоснабжение и снижая секрецию соляной кислоты, приводит к ульцерогенному эффекту.

Второй путь метаболизма арахидоновой кислоты связан с ее трансформацией под действием ферментов — липоксигеназ. В результате образуются лейкотриены (пример приведен ниже), вызывающие воспаление и ответственные за симптомы астмы.

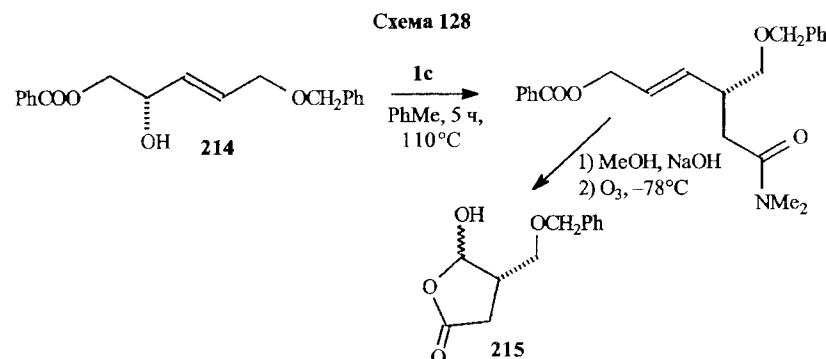


Клинически повышенный уровень лейкотриена B_4 наблюдается у пациентов с воспалительными заболеваниями, включая ревматоидные артриты, язвенные колиты, астму и хронические бронхиты. Необратимое ингибирование нестероидными противовоспалительными препаратами простагландинсинтетазы приводит к побочным эффектам, связанным с желудочными заболеваниями. С другой стороны, уменьшение синтеза простагландинов приводит к нормализации функционирования тканей, пораженных ревматизмом.

Работа [175] посвящена исследованию подходов к синтезу ненасыщенных предшественников сахаров, которые далее используются для получения различных природных соединений. И здесь изучаются пути конструирования моно- и бициклических систем тромбоксана B_2 и тромбоксана A_2 [175] (схема 127).



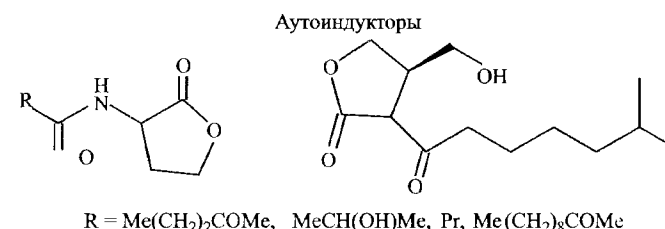
С использованием алиливого спирта (**214**) разработан изящный метод синтеза замещенных бутиролактонов (**215**) (схема 128) [176].



Несколько слов о биологической привлекательности бутиролактонов. Известно, что бактерии «общаются друг с другом» с использованием химических сигнальных молекул. Так же как у высших организмов, информация, поставляемая этими молекулами, критична для синхронизации активности больших групп клеток. В бактериях это общение включает продукцию, высвобождение, детектирование и реакцию по отношению к малым гормоноподобным молекулам, называемым аутоиндукторами. Этот процесс, названный кворум сенсингом (Quorum Sensing) [177], позволяет бактериям контролировать окружающую среду для других бактерий и менять поведение всей популяции в ответ на изменения в числе или видах, участвующих в коммуникациях. Большинство процессов, контролируемых кворум сенсингом, непродуктивно, когда речь идет об индивидуальной бактерии, но становится выгодным, когда выполняется одновременно большим количеством клеток. Таким образом, кворум сенсинг (чувство кворума) смешивает различие между прокариотами и эукариотами из-за способности бактерий действовать подобно многоклеточному организму. Сегодня идет активный процесс изучения архитектуры бактериальной коммуникационной сети; как химическая информация интегрирована, участ-

ствует в процессах, преобразуется в плане контроля генной экспрессии, как достигаются интра- и экстравиды клеточно-клеточных взаимоотношений; интригующей возможности прокариот-эукариот перекрестной коммуникации (связи, общения).

Кворум сенсинг бактерий производит и высвобождает химический сигнал молекул, называемых аутоиндукторами, концентрация которых возрастает как функция повышения плотности клеточной популяции. Бактерия обнаруживает минимальный порог стимуляторной концентрации этих аутоиндукторов и изменяет экспрессию гена и, следовательно, ответное поведение. При использовании системы «сигнал — ответ» бактерии синхронизируют поведение на уровне популяции и функционируют как мультиклеточные организмы. Значительное место среди аутоиндукторов занимают производные бутиролактона, например



Описаны хорошо известные кворум сенсинг системы с целью иллюстрации их подобия и различий. Подобия определяют фундаментальное свойство бактерий — способность к коммуникации. Различие в системах, вероятно, существует потому, что каждая система оптимизирована для стимуляции выживания в специальной нише, в которой каждый вид бактерий проживает. Таким образом, типы сигналов, рецепторов, механизмы сигнальной передачи и мишени каждой системы кворум сенсинга отражают уникальную биологию, относящуюся к конкретному виду бактерий.

Теперь продолжим рассмотрение материала, касающегося перегруппировки Клайзена — Эшенмозера в ряду пятичленных гетероциклов, таких как индолы и бензофураны, но не ароматических соединений, а содержащих гидрированные фрагменты. 1-Ацетил-2-метокси-3-гидроксииндолин (**216**) при реакции с (**1b**) превращается в смесь 1-ацетил-2-метокси-4-диметилацетидаиндолина (**217**) и 4-диметилацетидаиндола (**218**) (схема 129, с. 80) [178, 179].

Подобным же образом процесс протекает и для другого индолинового производного (**219**) (схема 130, с. 80) [180].

Производные дигидробензофурана (**220**), имеющие в конденсированном с фурановым циклом циклогексеном кольцо гидроксигруппу, так-

Схема 129

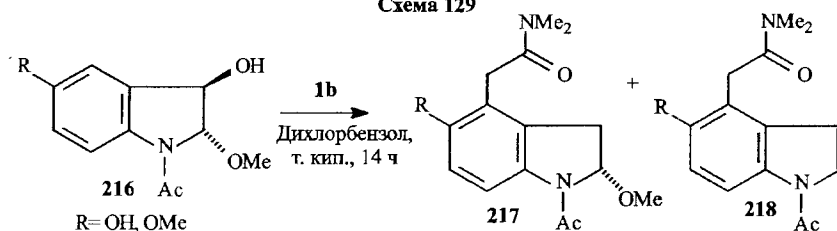
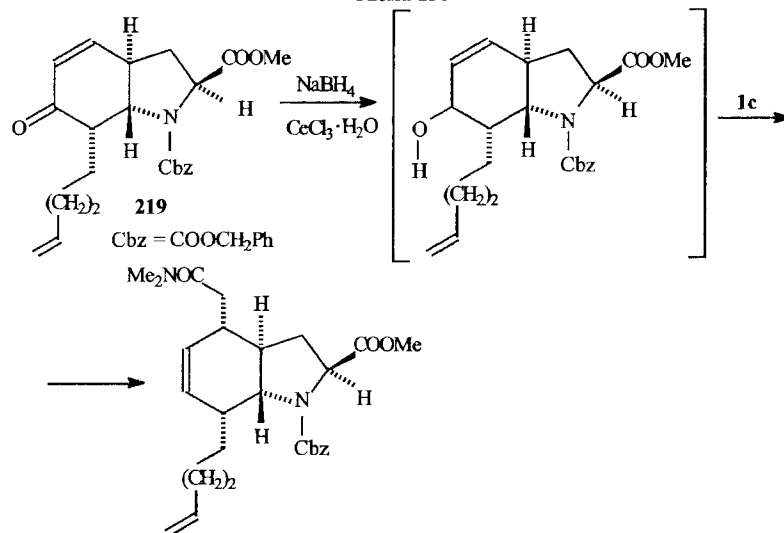
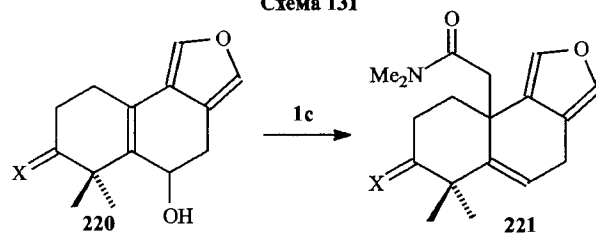


Схема 130



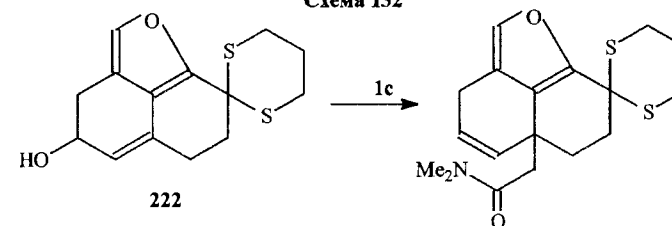
же подвергаются обсуждаемой перегруппировке с выходом к соединениям, содержащим N,N-диметилацетамидный фрагмент (221) (схема 131) [181].

Схема 131



Другие трициклические соединения, содержащие в своей структуре фурановое кольцо (222), также гладко вступают в реакцию Клайзена — Эшенмозера (схема 132) [182].

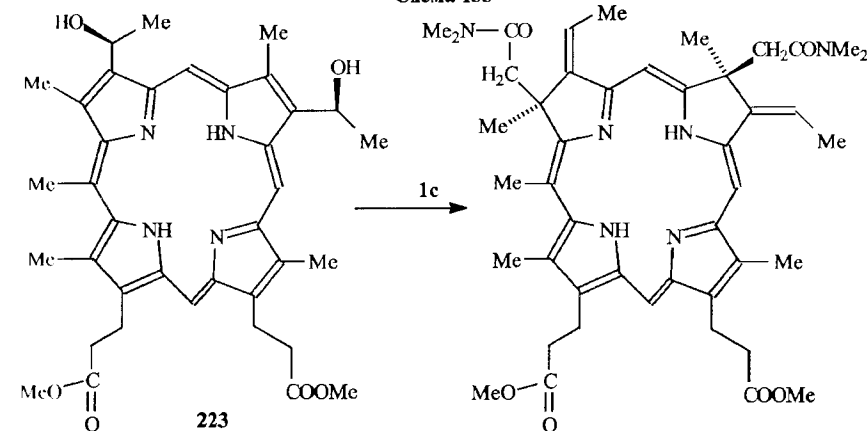
Схема 132



Структурно еще более сложные соединения, такие как дигидрокси-производные порфиринов, например (223), способны по такому же типу реагировать с диметилацеталем диметилацетида (1c) (схема 133) [183].

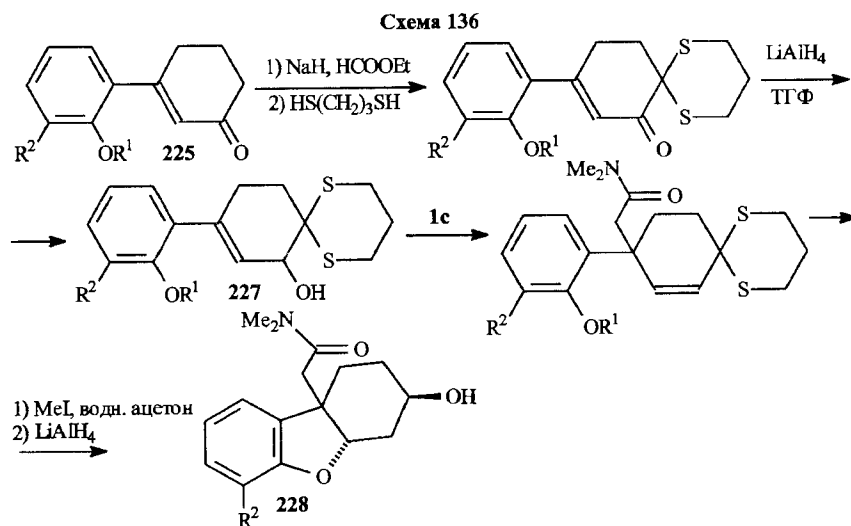
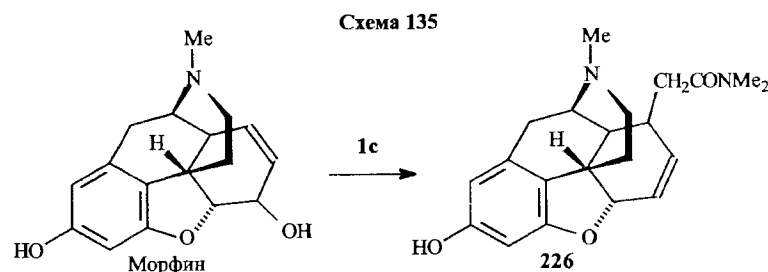
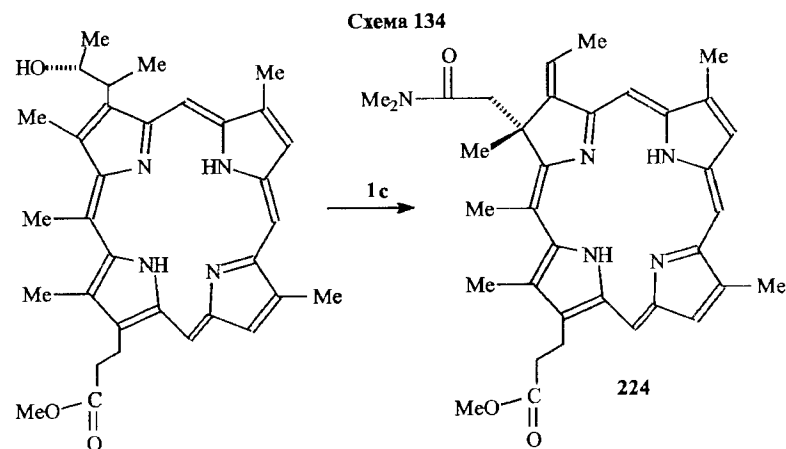
И в этом случае наблюдается образование соединений, содержащих N,N-диметилацетамидный фрагмент в одном из пирролидиновых циклов порфириновой молекулы.

Схема 133



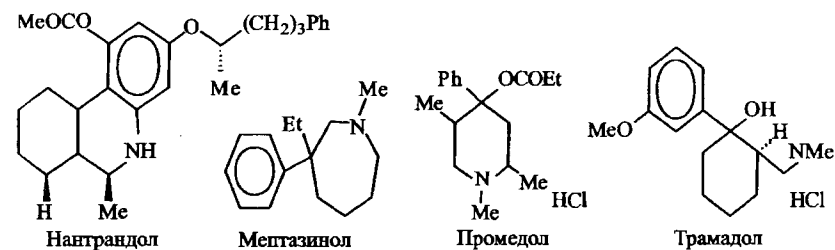
В работе [184] с использованием перегруппировки Клайзена — Эшенмозера осуществлен синтез порфириноидных макроциклов — энантиомерно обогащенных хлоринов (224) (схема 134, с. 82).

Поисковое исследование, направленное на синтез соединений, обладающих аналгетической активностью [185], выполнено на основе замещенных циклогексен-2-онил-3 бензолов (225) с целью получения веществ типа (226), содержащих морфиноподобные структурные фрагменты (схема 135, с. 82). Из соединений (225) синтезированы соответствующие алиловые спирты (227), которые введены в реакцию Клайзена — Эшенмозера, с последующим метилированием и восстановлением и образованием целевых соединений (228) (схема 136, с. 82) [185].



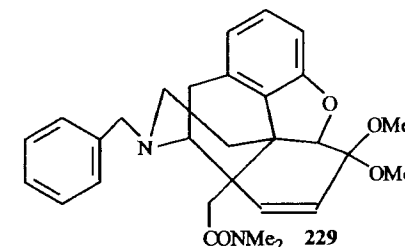
В той же работе [185] отмечено, что полученные соединения проявляют значительную анальгетическую активность. Вообще говоря, в организме человека анальгетики начинают выделяться только как реакция на возникновение боли, т. е. их взаимодействие с опиатными рецепторами может рассматриваться как компенсаторный эффект. У млекопитающих имеется несколько типов опиатных рецепторов. Наиболее важны μ -рецепторы, через которые опосредуется анальгетический эффект морфина. Вблизи от μ -рецепторов локализуются δ -рецепторы. С обоими типами рецепторов способен связываться β -эндорфин, в то время как энкефалины взаимодействуют в основном с δ -рецепторами. Изучение действия опиатов привело к выводу, что морфин ингибирует аденилатциклазу — удаление морфина вызывает мощную активацию этого фермента, в результате чего резко возрастает количество цАМФ. Соединения типа (228) хорошо связываются с μ -рецепторами и именно этим вызвано их анальгетическое действие.

Общезвестен весьма неприятный эффект морфина и его аналогов — возникновение пристрастия (психической зависимости). Поэтому значительные усилия были потрачены на изыскание анальгетиков, не вызывающих эйфории (повышенного благодушного настроения, сочетающегося с беспечностью и некритической оценкой своего состояния). Этого эффекта, по-видимому, в большей мере лишены препараты мептазинол и нантрадол, у промедола и трамадола это свойство присутствует.

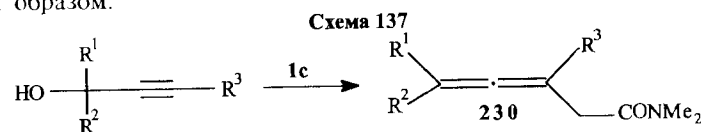


Здесь уместно упомянуть исследование [186], в котором с применением реакции Клайзена — Эшенмозера синтезированы другие морфиноподобные соединения, например (229), которые имеют отчетливое сродство к опиатным рецепторам.

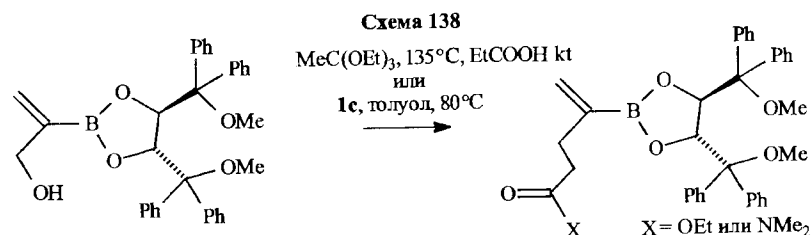
Следующая работа, которую имеет смысл упомянуть, базируется на применении пропаргильных спиртов, при данной перегруппировке дающих аллены (230) [187]. Синтез алленов



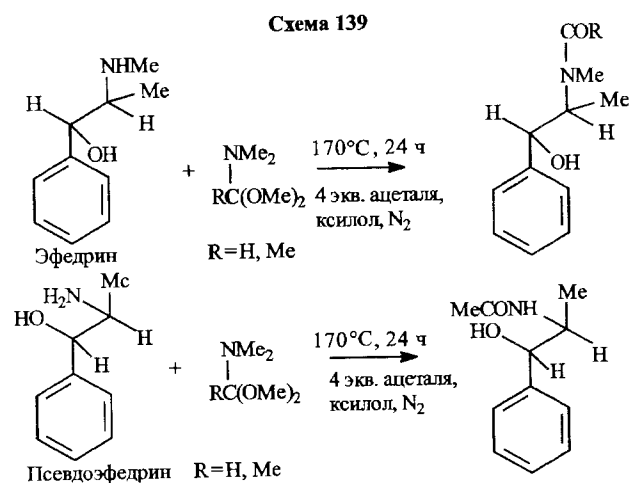
(схема 112) уже рассматривался при обсуждении работы [156]. Реакция спиртов с ацеталем диметилацетамида (**1c**) протекает при нагревании в толуоле, при этом во всех случаях образуются диметилацетамидные производные. Общая схема получения алленов (схема 137) выглядит следующим образом.



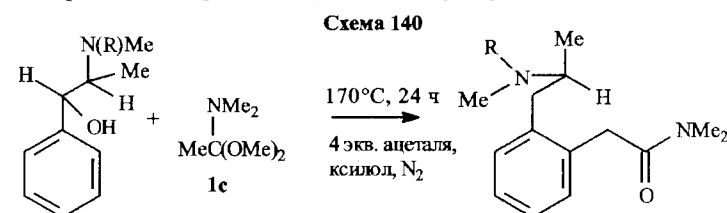
Борорганические соединения также были введены в реакцию Клайзена — Эшенмозера, например (схема 138) [188].



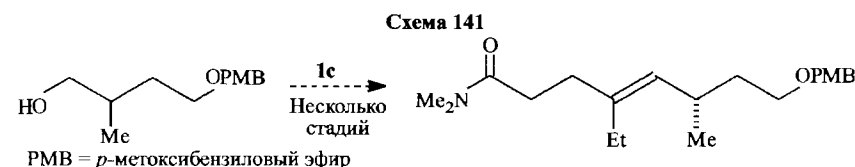
В работе [189] была сделана попытка проведения этой реакции с эфедрином и норпсевдоэфедрином. Оказалось, что эти препараты не вступают в данную реакцию и их взаимодействие как с ацеталем диметилформамида, так и с ацеталем диметилацетамида приводит даже в достаточно жестких условиях только к образованию N-ацилпроизводных (схема 139).



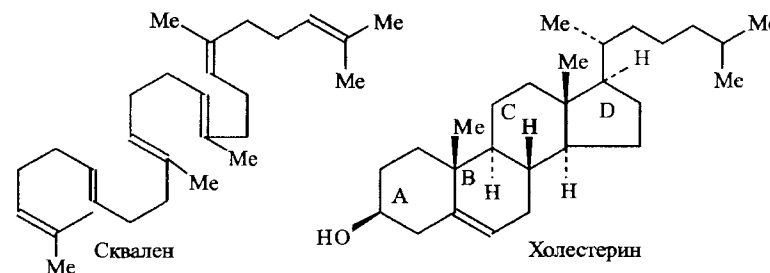
В случаях же использования третичных аминов этого типа перегруппировка протекает нормально (схема 140) [189].



Другой пример из этой серии приведен (схема 141) в работе [190].



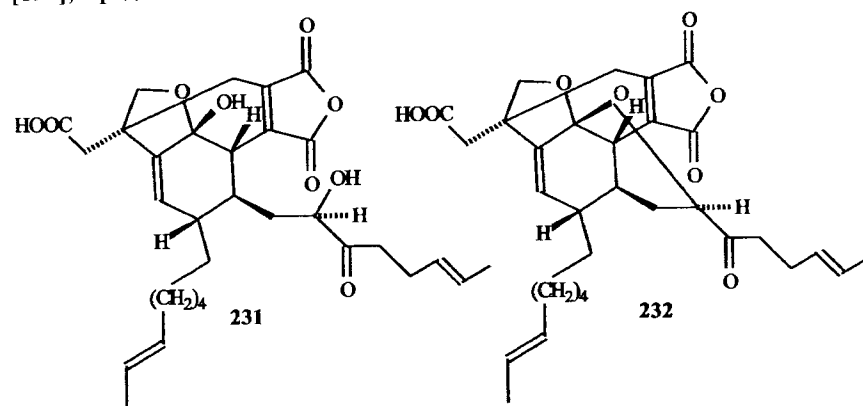
n-Метоксибензиловая защитная группа была использована также при разработке синтеза веществ, подобных известным ингибиторам сквален-синтазы и фарнезилтрансферазы. Сквален — это ненасыщенный углеводород — терпен, который синтезируется в человеческом организме и является исходным соединением в синтезе холестерина. Холестерин — один из наиболее известных и важных липидов, в частности еще и потому, что существует определенная корреляция между его концентрацией в крови и сердечно-сосудистыми болезнями. Менее известна критически важная роль холестерина как структурного элемента многих мембран и как предшественника стероидных гормонов и желчных кислот. Для млекопитающих его поставка в организм с пищевыми продуктами не существенна, т. к. как его биосинтез постоянно реализуется из простых предшественников. Образование сквалена, являющегося близким предшественником холестерина, протекает через промежуточный фарнозил пирофосфат и подробно описано в [30].



Все растущие животные организмы нуждаются в холестерине для мембранного синтеза, некоторые органы (например, железы надпочечников или половые железы) используют холестерин в качестве предшественника для синтеза стероидных гормонов или в качестве исходного для биосинтеза витамина D. Конверсия сквалена в тетрациклические стероидные соединения на примере синтеза холестерина выглядит следующим образом. Первым этапом является получение сквален-2,3-эпоксида при катализе скваленмонооксигеназой. Дальнейшие процессы зависят от вида организмов, в которых они происходят.

В растениях указанный эпоксид трансформируется в несколько стадий в стероид стигмастерин. В грибах конечным результатом серии ферментативных реакций является эргостерин — основной компонент мембран грибов, у млекопитающих — холестерин.

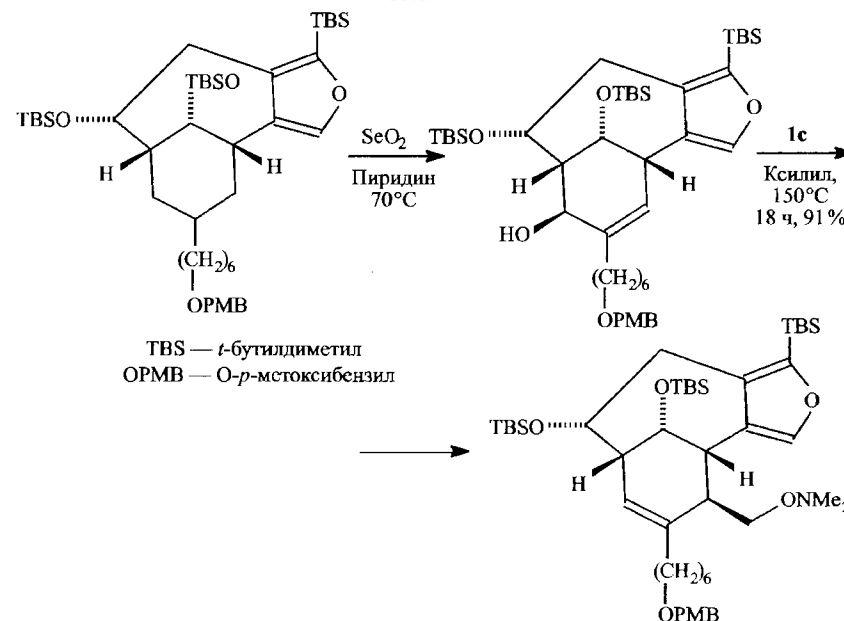
Структуры эффективных ингибиторов (231, 232), которые послужили темплатами для получения подобного типа соединений в работе (схема 142) [191], представлены ниже.



Стратегия синтеза общего ядра указанной системы разработана с помощью ацетального синтеза с применением соответствующих защитных групп, в том числе и *n*-метоксibenзильной (PMB) (схема 143) [191].

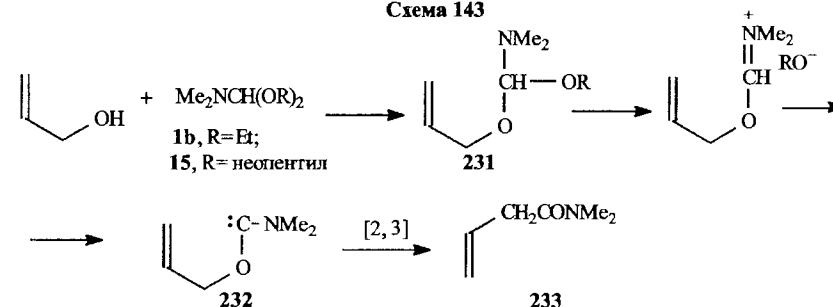
Выше обсуждались перегруппировки, в которых центральную роль играют диалкилацетали диметилацетамида. Но ацетали диметилформамида также применялись для этих целей, хотя, конечно, механизмы реакций сильно зависят от того, какие амидацетали используются. В работе [192] изучено взаимодействие аллилового спирта с диэтил- и динеопентилацеталами диметилформамида (1b, 15). Интерпретация протекающих процессов основана на первоначальной перэтерификации с образованием соответ-

Схема 142

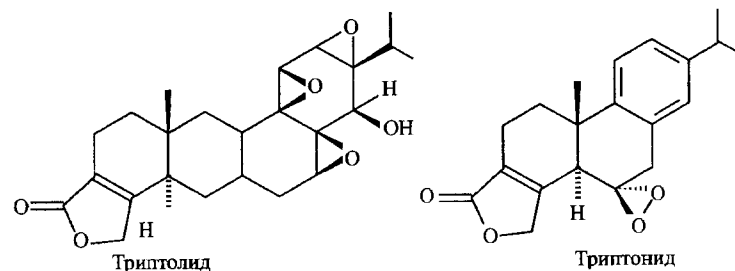


ствующего несимметричного ацетала (231), который далее превращается в карбен (232), претерпевающий [2,3]-сигматропную перегруппировку с образованием целевых гомологичных амидов (233) (схема 143).

Схема 143



Еще в одном исследовании [193] тот же вопрос рассмотрен на более сложных примерах. В этой работе предложен ряд новых методов конструкции бутенолидов, а основным является тотальный синтез перспективных противоопухолевых соединений — триптолида и триптонида, которые ограниченно доступны из природных источников.



Одной из ключевых стадий этого оригинального синтеза является взаимодействие трициклического аллилового спирта (**234**) с димилацеталем диметилформамида (**1 а**). Реакция, по-видимому, также протекает через образование карбена (**235**), [2,3]-сигматропная перегруппировка которого приводит к целевому диметиламиду (**236**) (схема 144).

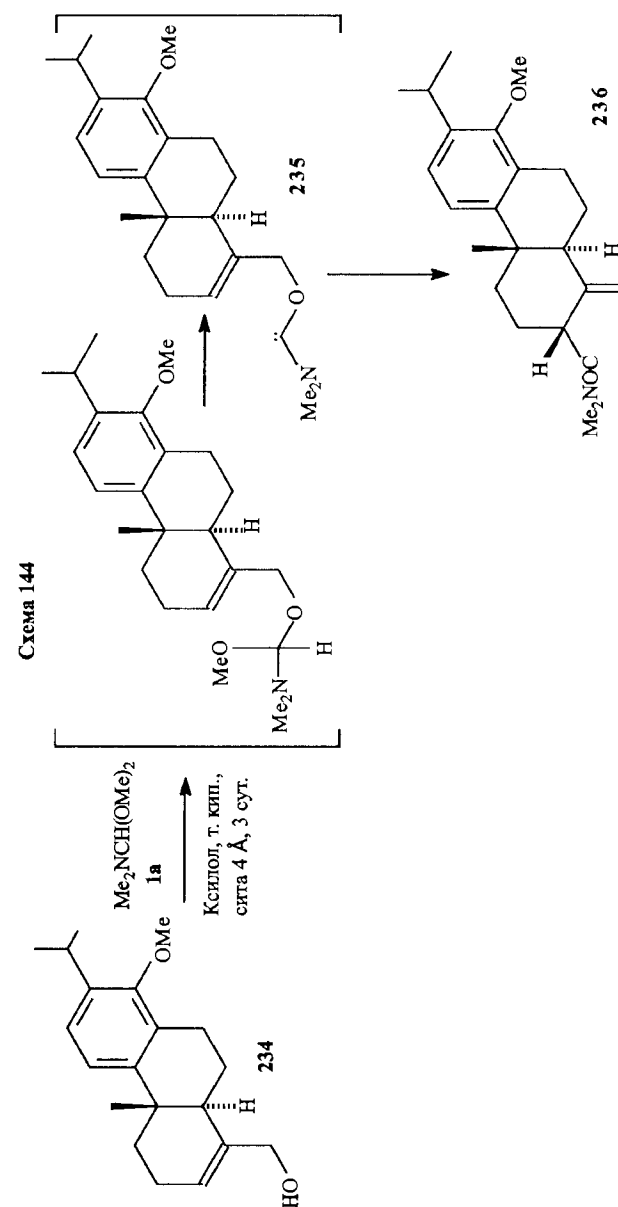
Возможности развития исследований стереохимических особенностей перегруппировки Коупа — Клайзена и сопоставления ее с перегруппировкой Клайзена — Эшенмозера при высокой температуре (пиролиз при температуре выше 300°C) рассмотрены в работе [194].

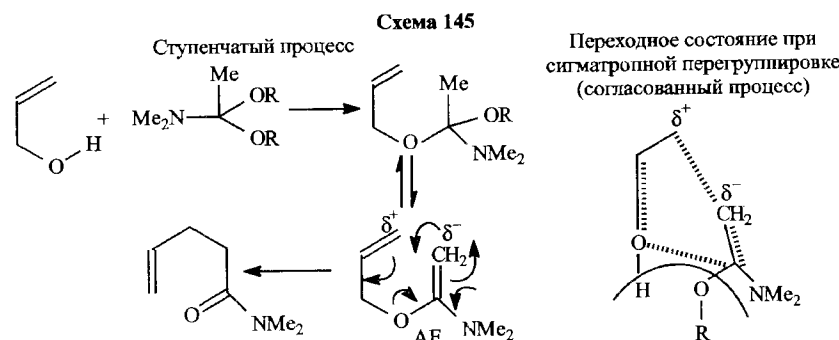
В заключение этого раздела следует обобщить полученные результаты. В сущности, есть два направления рассматриваемой реакции: а) ступенчатый процесс; б) процесс согласованный.

Первый процесс может быть описан следующей схемой, включающей на первой стадии реакцию *trans*-этерификации и далее электрофильную атаку по положению 3 промежуточного α -алкоксиенамина (АЕ), сопровождающуюся разрывом С—О-связи и образованием диметиламидного фрагмента.

Второй процесс не предусматривает разделения на отдельные стадии, а заключается в образовании переходного состояния с участием всех частей молекул, реагирующих между собой. Предполагаемые процессы приведены на схеме 145, с. 90.

Хотелось бы подчеркнуть, что жесткой границы между обозначенными процессами может и не быть. В разд. 3.2.5 подробно рассмотрены характерные признаки согласованных процессов. Надо указать, что во многих обсужденных выше исследованиях, касающихся реакции Клайзена — Эшенмозера, детально механизмы не рассматривались, и решить с определенностью вопрос о том, является ли процесс ступенчатым или согласованным (сигматропная перегруппировка), не всегда представляется возможным. Очень важная деталь, которая весьма существенна именно для нашего рассмотрения, заключается в том, что для Клайзеновских перегруппировок признается определенное разделение зарядов в переходном



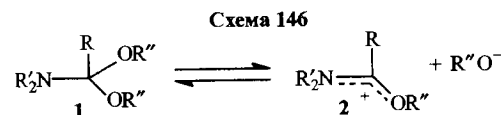


состоянии [118] — именно это позволяет нам относить реакцию Клайзена — Эшенмозера к процессам, в которых наблюдается электрофильная атака по метильной (или метиленовой) группам амидоацеталей.

Конечно, в целом ряде случаев стереохимические особенности обсуждаемых реакций дают возможность достаточно четко характеризовать их как [3,3]-сигматропные перегруппировки, что во многих случаях в оригинальных статьях и делается. Однако подробный анализ данных в этом направлении выходит за рамки настоящей монографии.

3.2. Реакции ацеталей амидов и лактамов с нуклеофильными реагентами

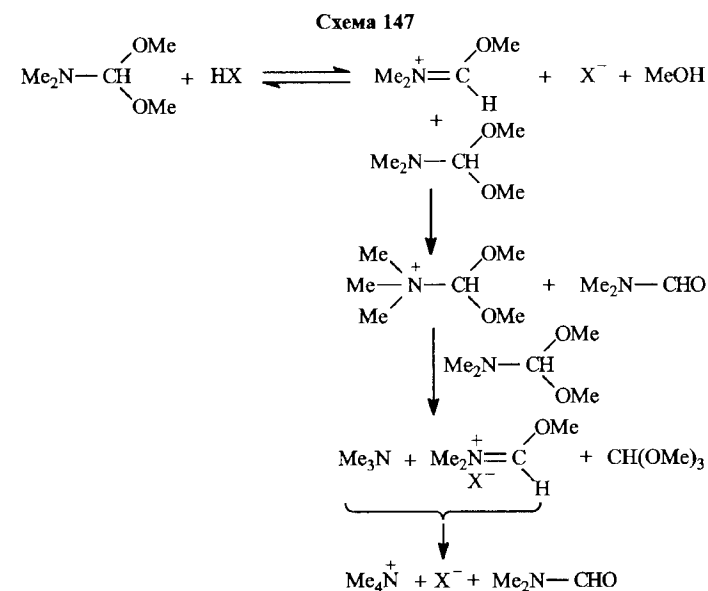
Амид- и лактамацетали являются весьма привлекательными реагентами для взаимодействия с различными нуклеофилами, и именно это их свойство в наибольшей степени используется в органической и особенно гетероциклической химии. Вполне очевидно, что, вступая в реакции с нуклеофильными агентами, сами амидоацетали выступают в качестве электрофилов и, следовательно, должны содержать частичный (или полный) положительный заряд в своей структуре. Поэтому не лишним будет напомнить об обсуждавшемся уже свойстве амид- и лактамацеталей находиться в равновесии с амбиидентным катионом и алкокси-анионом, причем именно этот катион и несет ответственность за способность ацеталей реагировать, зачастую весьма легко, с различными нуклеофилами. Повторим схему, показывающую это равновесие, причем здесь будет изображено только двойственное равновесие, важное именно для реакций с нуклеофилами (схема 146).



3.2.1. Алкилирование амидоацеталими

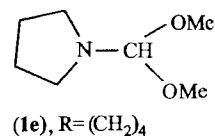
Нужно отметить, что реакция с карбоновыми кислотами является довольно часто используемой в химии ацеталей амидов и лактамов. В гл. 1 такого типа реакции этерификации уже подробно рассматривались (см. схемы 11–16), включая и результаты изучения механизма этих процессов, базирующегося на участии в переходном состоянии амбиидентного катиона, находящегося в равновесии с амидоацеталем, концентрация которого повышается при протонировании ацеталей с участием кислоты, подвергающейся этерификации.

В дополнение к уже обсужденным результатам, касающимся реакций алкилирования с использованием амид- и лактамацеталей в качестве алкилирующих агентов, укажем на исследование [195], в котором проведена эта реакция на примерах большого количества карбоновых кислот и фенолов и с участием различных ацеталей диметилформамида. В этой работе автор указывает на побочный процесс, протекающий параллельно этерификации (схема 147), который надо учитывать при проведении таких реакций. Автор [195] (см. также [52, 196]) предлагает схему взаимодействия амидоацеталей с кислотами, альтернативную процессу этерификации.



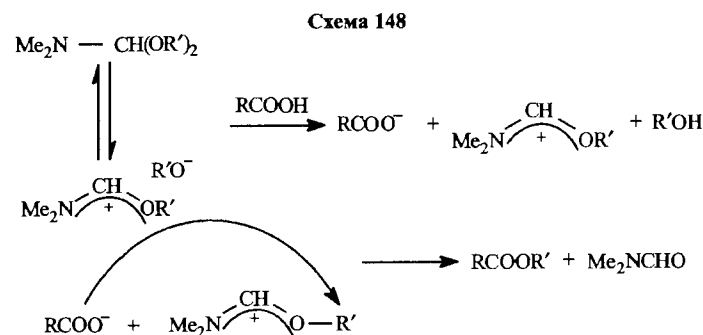
Из приведенной схемы следует, что этот побочный процесс стимулируется при наличии избытка амидоацетала.

Вообще, подбор условий для процесса этерификации играет очень существенную роль. Так, в этой же работе [195] показано, что при проведении реакции димилацетала димилформамида (**1 а**) с *n*-нитробензойной кислотой без растворителя соответствующий сложный эфир образуется с выходом 32 %. При этом выделено 45 % хлорида тетраметиламмония (см. также [196]). За 3 ч прибавления по каплям ацетала к суспензии этой кислоты в хлористом метиле выход сложного эфира поднимается до 70 %, а при пятичасовом прибавлении — до 90 %. Сравнение реакционной способности по отношению к реакции этерификации *n*-нитробензойной кислоты ацетала (**1 а**) и пирролидинового ацетала (**1 е**) показывает большую активность последнего.

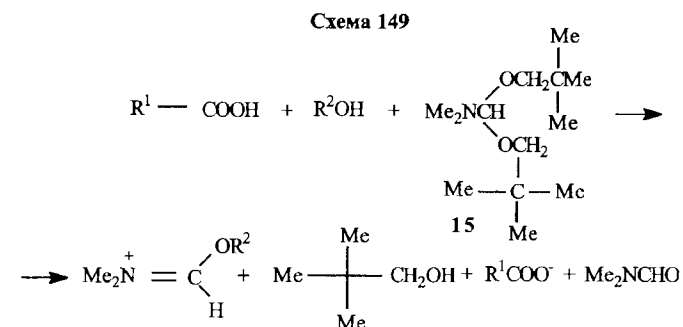


Так, в дихлорэтано за 3 ч (**1 е**) дает *n*-NO₂C₆H₄COOMe с выходом 92 %, а за 25 ч — выход количественный. Для (**1 а**) картина довольно существенно отличается — выход эфира в этих условиях за 4 ч составляет 65 %, за 25 ч — только 70 %. Константы скорости процесса алкилирования равны 0,012 л/моль для (**1 а**) и 0,028 л/моль для (**1 е**).

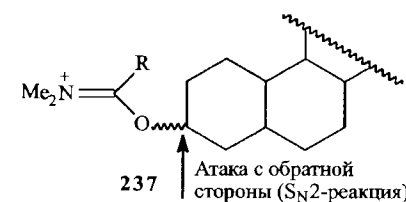
Итак, повторим еще раз основную (но несколько модернизированную) схему механизма этерификации (схема 148).



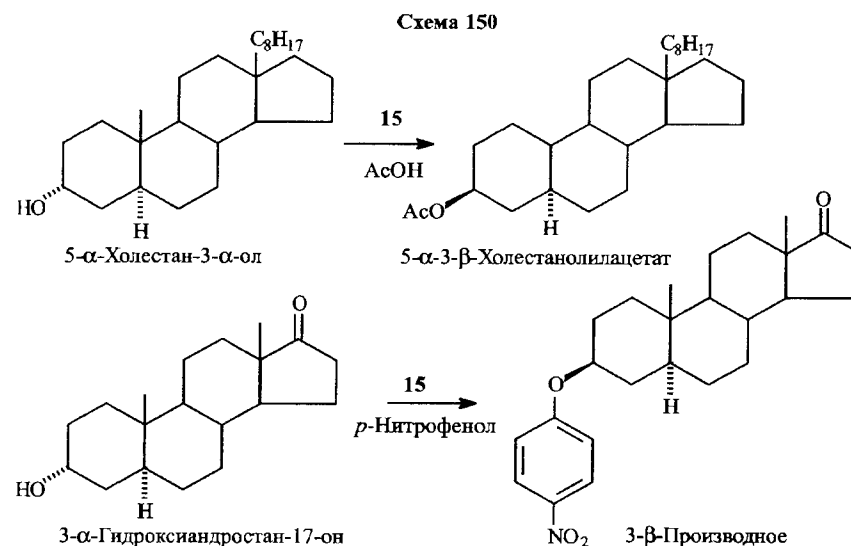
Отметим еще раз, что вторая реакция является типичной S_N2-реакцией, к которой неспособна неопентильная группа, т. е. получение неопентильных эфиров данным способом невозможно или этот процесс реализуется только в самой малой степени. Однако введение в эту реакцию наряду с бис-неопентилформамидацеталем (**15**) почти любого другого спирта приводит к сложному эфиру этого спирта (схема 149) [195].



Если этот другой спирт оптически активен, например спирт, принадлежащий к стероидному ряду, то интермедиатом является соединение (**237**)

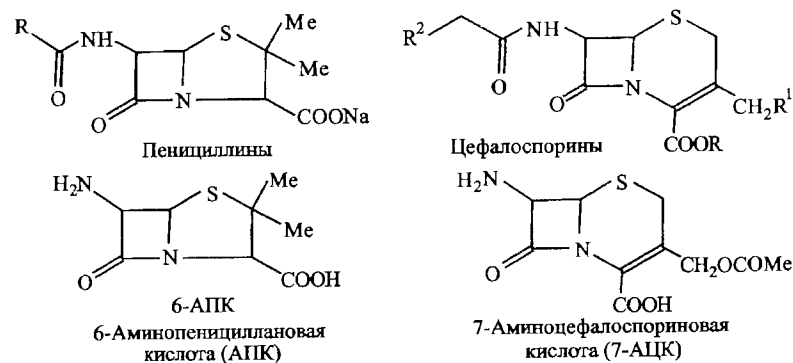


Как показано на рисунке выше, атака RCOO[−] имеет место с обратной стороны — в результате происходит обращение оптически активного центра, например схема 150.

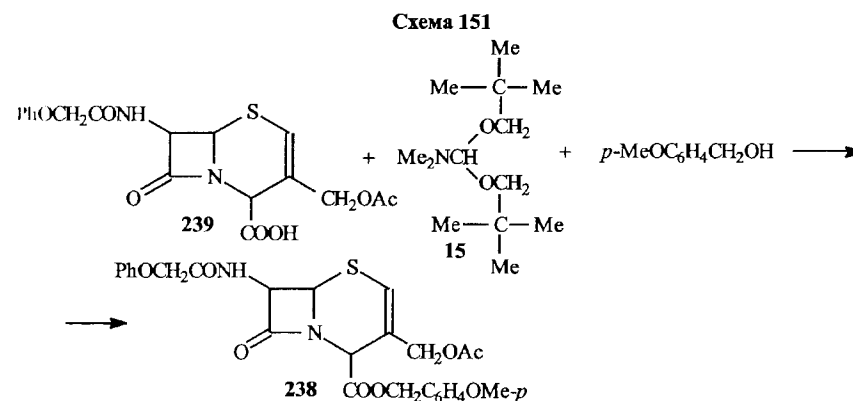


Отметим, что если в положении 3 стероидной молекулы гидроксигруппа занимает аксиальное положение, то в продукте имеется соответствующий экваториальный заместитель, и — наоборот.

В работе [197] изучена возможность трансформации пенициллиновой системы в цефалоспориновую. Краткая информация об этих антибиотиках. Первая группа — пенициллины — препараты, эффективные при инфекциях, вызванных грамположительными бактериями (стрептококки, стафилококки, пневмококки и др.). Пенициллины оказывают выраженный эффект в отношении растущих микроорганизмов (бактерицидное действие), они поражают бактерии в фазе роста, ослабляя их клеточные стенки, что с учетом характерного для бактерий необычайно высокого внутреннего давления приводит к разрыву клеточной стенки и уничтожению бактерий. Цефалоспорины тоже содержат β -лактамное кольцо, но оно аннелировано не с тиазолидиновым, как у пенициллинов, а с 3,4-дигидро-1,3-тиазинным циклом, и если исходной структурой для пенициллинов является 6-аминопенициллановая кислота (6-АПК), то для цефалоспоринов — 7-аминоцефалоспориновая кислота (7-АЦК). Цефалоспорины также проявляют бактерицидную активность за счет блокады D-аланинзатрагивающей полимеразы, ответственной за синтез новой клеточной оболочки бактерий. Главная особенность цефалоспоринов по сравнению с пенициллинами — большая устойчивость первых по отношению к β -лактамазам, цефалоспорины обладают также более широким спектром действия, включая влияние на грамотрицательные микроорганизмы.



В ходе исследования трансформации пенициллиновой системы в цефалоспориновую авторам [197] потребовалось получить *n*-метоксибензиловый эфир (238), который был синтезирован из соответствующей кислоты (239) обработкой динеопентильным ацеталем (15) в присутствии *n*-метоксибензильного спирта (схема 151).



Получению сложных эфиров с помощью амидацеталей посвящено довольно много работ [62, 198]. Представляется целесообразным остановиться на исследовании, посвященном более широкой проблеме, — изучению реакции диметилацетала диметилформамида (1а) с самыми различными кислотными соединениями [199]. В этой фундаментальной работе рассмотрены многочисленные реакции ацетала (1а) с соединениями НХ и обозначены продукты этих реакций и факторы, от которых зависит направление протекающих процессов (табл. 8, 9).

Исходя из этих данных, авторы предложили схемы реакций амидацеталей с кислотными реагентами (схемы 152, 153).

Таблица 8

Реакция диметилацетала ДМФА с кислотными соединениями

НХ	Продукты реакции			
	MeX	Me ₄ N ⁺ X ⁻	Me ₂ N ⁺ N(Me) ₂ X ⁻	Выход, %
1	2	3	4	5
Амиды				
Фталимид	+	—	—	71
TsNHMe	+	—	—	87
TsNHPh	+	+	—	60/14
TsNHTs	—	+	—	78
Фенолы				
PhOH	+	+	—	Только ПМР
2,4,6-Трихлорфенол	+	+	—	Только ПМР
Пикриновая кислота	—	+	—	71

Продолжение табл. 8

1	2	3	4	5
Карбоновые кислоты				
PhCOOH	+	+	-	50/29
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ COOH	+	+	-	32/45
3,5-Динитробензойная кислота	+	+	-	21/53
CF ₃ COOH	-	+	-	68
Фосфосодержащие кислоты				
<i>n</i> -(C ₆ H ₁₃) ₃ POOH	+	+	-	38/следы
	+	+	-	Только ПМР
Сульфокислоты				
TsOH	-	-	+	76
	-	-	+	63
Минеральные кислоты				
HClO ₄	-	-	+	85
HCl	+	+	-	30/7

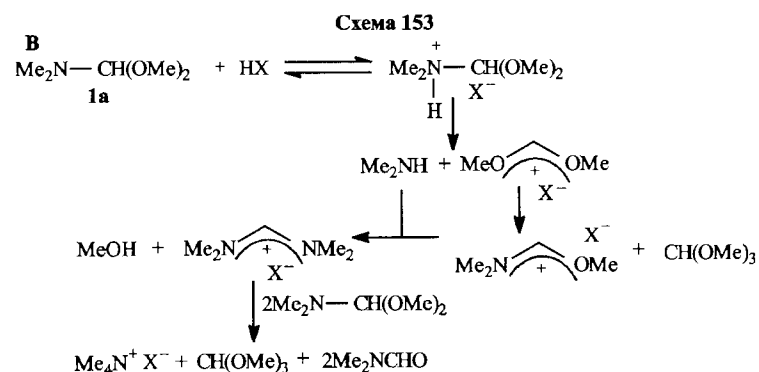
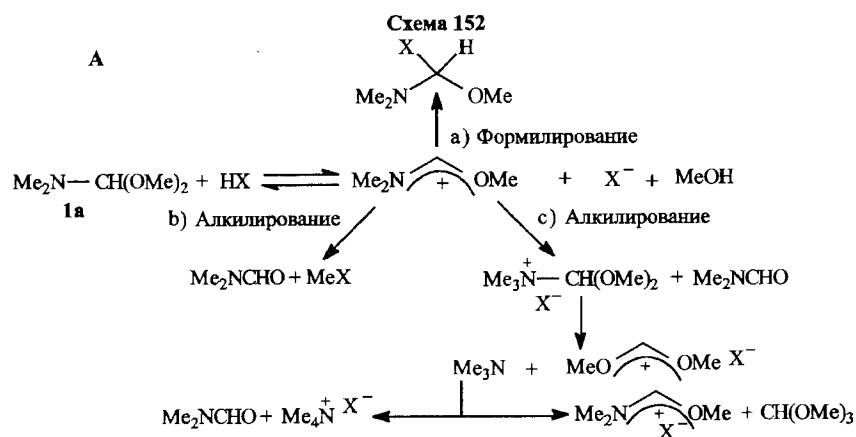


Таблица 9

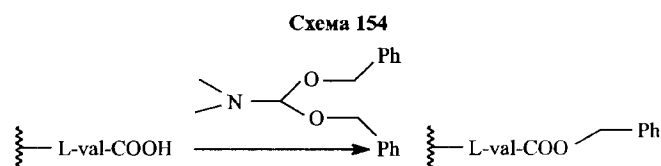
Зависимость направления реакции диметилацеталей ДМФА с кислотными соединениями от их константы ионизации

HX	Конечный продукт	Схема	pK _a (R)
RC=CH		153 (a)	21(Ph)
(RO) ₂ OPH			-
HCN			10,1
AlkOH		153 (a)	18(Et), 16(Me)
AlkSH			10,5/12,0 (Et)
HP(O)(OR) ₂			
R ₂ P(O)H			
HOH		153 (a)	15,7
RNH ₂			27(Ph)
R ₂ CH ₂			13,3(COOEt)
RCOOH			4,75(NH), 4,2(Ph)
ArOH		153 (b)	3,4(<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄)
(RCO) ₂ NH	MeX		2,8(3,5-ди-NO ₂ C ₆ H ₃)
RSO ₂ NR'H			9,95(Ph), 6,4(C ₁₂ C ₆ H ₃)
RCOOH			0,23(CF ₃)
ArOH	Me ₄ N ⁺ X ⁻	153 (c)	
Ar ₂ SO ₂ NHR'			
(RSO ₂) ₂ NH			
HCl			-3
ArSO ₂ OH		154	-5,9
HClO ₄			-10,5

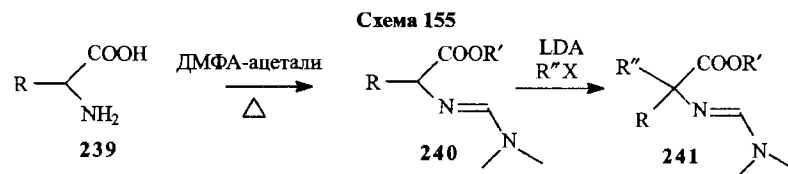
Как видно из данных, приведенных в табл. 8 и 9, и структура субстрата, и кислотность реакционного партнера оказывают определяющее влияние на процесс взаимодействия и строение полученных продуктов при реакциях с амидацеталем.

К числу работ, относящихся к этой проблеме, укажем дополнительно на исследования [65, 200], в которых, в частности проводилась диэтерификация дикарбоновых кислот с применением ДМФА диэтил- и дибензилацеталей с высоким выходом (64–75 %) и при мягких условиях.

Эшенмозер и др. [201, 202] описали использование дибензилацетала диметилформамида для блокирования концевой карбоксильной группы пептидов с целью создания защитной группы, которая может быть затем при необходимости удалена стандартными методами (схема 154).



Конверсия аминокислот (239) в амидиноэфир (240) в одну стадию может быть достигнута кипячением аминокислоты с ацеталем (1a) или (1b). Образующиеся амидиноэфиры менее полярны, чем исходные аминокислоты, и также более летучи и могут быть определены с помощью газовой хроматографии и масс-спектрометрически [203]. Более того, амидиноэфиры можно алкилировать по α-С-атому обработкой литийдиалкиламидом и алкилгалогенидом или Михаэлевским акцептором с выходом к аналогам аминокислоты (241) (схема 155; табл. 10) [204].



Этот процесс во многих случаях значительно легче реализуется по сравнению с другими методами алкилирования [205].

Ацетали диметилформамида были использованы в химии нуклеозидов как алкилирующие агенты. В работах [206, 207] описано N-алкилирование компонентов нуклеиновых кислот ацеталем (1a) и предложен механизм процесса, предусматривающий первоначальную атаку ацеталем по карбонильному кислороду нуклеозида с последующей перегруппировкой (схема 156).

Таблица 10

Образование и алкилирование амидиноэфиров из аминокислот [46]

R (239)	Выход (240), %	Электрофил	R'' (241)	Выход (241), %
H	80	PhCH=CHCH ₂ Br	PhCH=CHCH ₂	65
H		p-ClC ₆ H ₄ CH=CH(COOMe) ₂	p-ClC ₆ H ₄ CH=CH(COOMe) ₂	63
H		p-ClC ₆ H ₄ CH=CHNO ₂	p-ClC ₆ H ₄ CH=CHNO ₂	90
MeSCH ₂ CH ₂	94	p-ClC ₆ H ₄ CH ₂ Cl	p-ClC ₆ H ₄ CH ₂	84
Ph	86	MeI	Me	83
		CH ₂ =CHCOOMe	CH ₂ CH ₂ COOMe	88
PhCH ₂	90	MeI	Me	84
		MeCH ₂ CH ₂ I	MeCH ₂ CH ₂	89

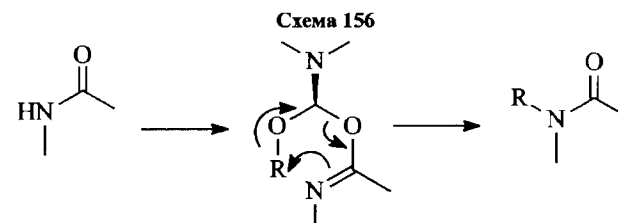
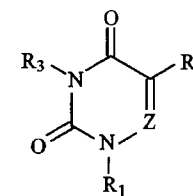


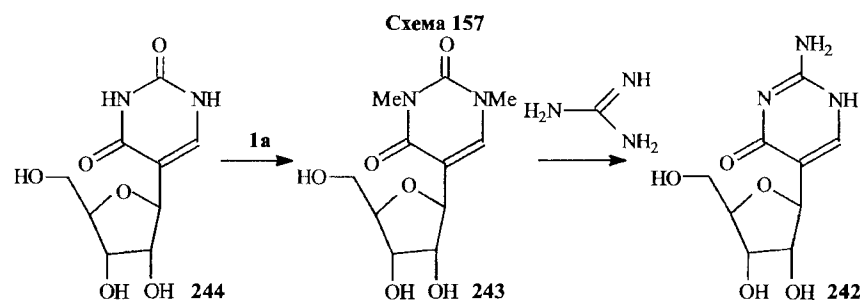
Таблица 11

Алкилирование компонентов нуклеиновых кислот ацеталем А [46]



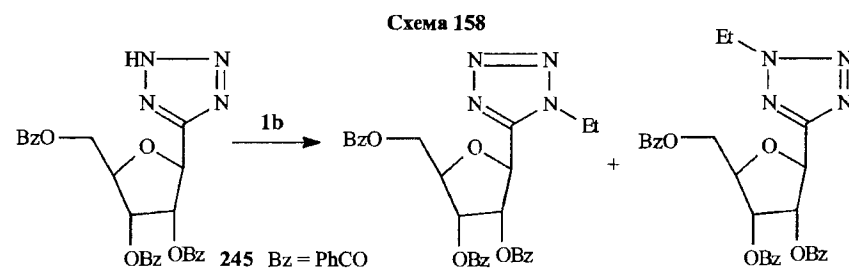
R ₁	R ₂	R ₃	Z	Выход, %
Me	H	Me	CH	88 (без растворителя)
Et	H	Et	N	78 (без растворителя)
β-D-рибофуранозил	H	Me	CH	43 (в ДМФА) 100 (в MeOH)
β-D-рибофуранозил	H	Me	N	61 (без растворителя)
β-D-дезоксирибофуранозил	Me	Me	CH	91 (без растворителя)

В процессе поиска подходов к синтезу ф-изоцитидина (242) — синтетического противолейкозного С-нуклеозида [208] в качестве интермедиата для трансформации кольца был избран 1,3-диметил-ф-уридин (243), получение которого стандартным метилированием с использованием диэтомметана было осложнено из-за процесса О-метилирования. Смесь получали и при использовании в качестве метилирующего агента диметилсульфата. Наилучшим способом получения (243) оказалось метилирование ф-уридина (244) (схема 157) [209] диметилацеталем ДМФА. ф-Изоцитидин (242) получен далее путем пиридин-пиридиновой циклизации при взаимодействии 1,3-диметил-ф-уридина (243) с гуанидином, результатом которого является замещение диметилмочевинного фрагмента в (243) на гуанидиновый в целевом (242).



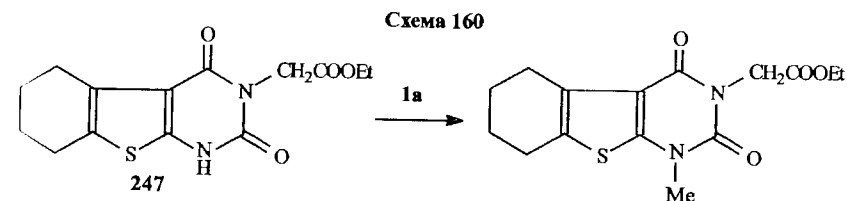
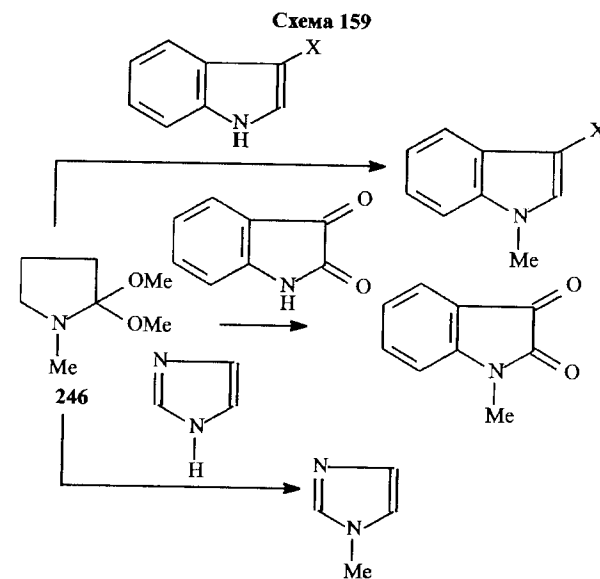
Данные, приведенные в табл. 8, 9, 11, свидетельствуют о том, что способность к N-алкилированию является весьма характерным и употребительным свойством амидацеталей, например:

1. N-Этилирование тетразольного фрагмента соединения (245) диэтилацеталем диметилформамида (1b) (схема 158) [210].

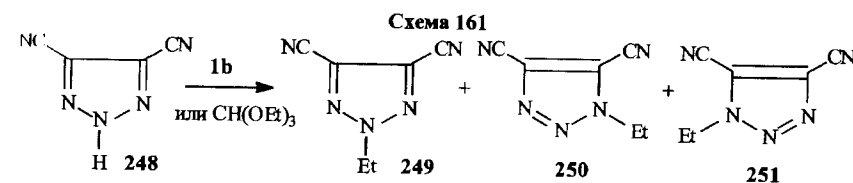


2. N-Метилирование производных индола и имидазола диметилацеталем N-метилпирролидона-2 (246) (схема 159) [211].

3. N-Метилирование гидрированного пиридино[4,5-b]бензотиофена (247) ацеталем (1a) (схема 160) [212].

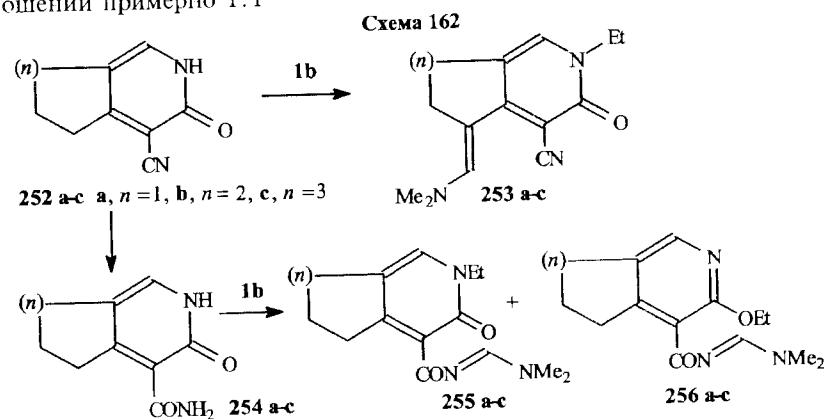


4. N-Этилирование триазолов (схема 161) [213]. В этой работе показано, что, в отличие от пиразолов, для которых амидацетали являются более активными алкилирующими реагентами, в случае триазолов по реакционной способности ортоэфир и ацетали близки между собой. Установлено, что при взаимодействии амидацеталей (или ортоэфиров) с 2,3-дицианотриазолом (248) образуются все три из возможных алкилированных изомеров (249–251).



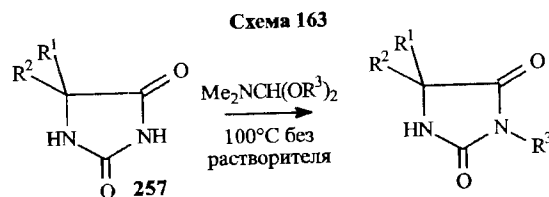
5. Пиридиновая NH-группа также способна подвергаться алкилированию при воздействии амидацеталей. Так, из 4,5-полиметил-3-циано-

пиридонов-2 (**252 a-c**) при нагревании с диэтилацеталем диметилформамида (**1 b**) в спирте гладко образуются N-этилпроизводные (**253 a-c**) (схема 162) [214]. При этом O-этилпроизводные не образуются. В то же время, когда в реакцию с ацеталем (**1 b**) вводят амиды (**254 a-c**), образуются как N- (**255 a-c**), так и O- (**256 a-c**) алкилированные соединения в соотношении примерно 1:1



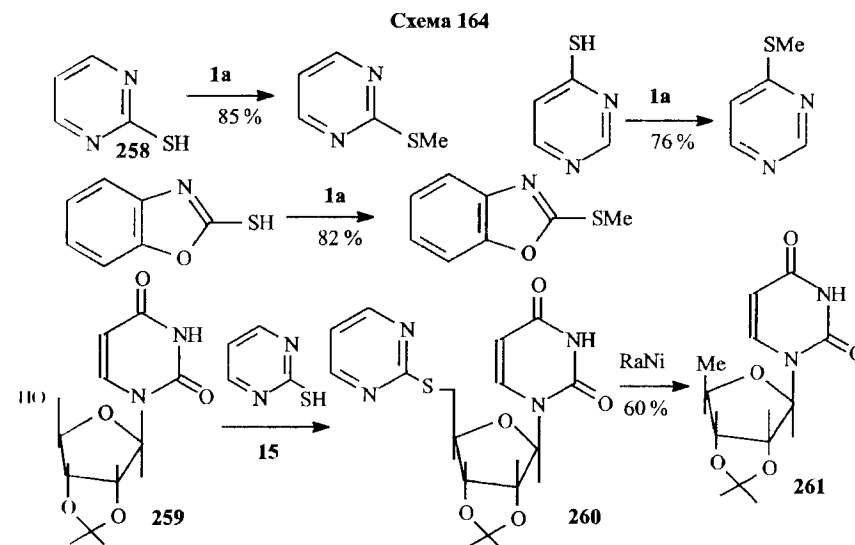
Объяснением этого различия, по мнению авторов [214], является значительная разница в объемах заместителей в положении 3 пиридинового цикла. Для соединений (**253**) — это маленькая палочковая цианогруппа, в соединениях (**255**) объем группировки в положении 3 (карбаминовая группа) значительно больше. Вследствие этого в первом случае имеет место значительная сольватация пиридинового карбонильного фрагмента, создающая заметные стерические препятствия для O-алкилирования, во втором случае — возможность алкилирования по пиридоновому азоту и кислороду уравнивается.

6. Амидоацетали избирательно и количественно N-алкилируют 5,5-замещенные гидантоины (**257**) в положении 3 — такое алкилирование модулирует проявление противоэпилептической активности (схема 163) [215].

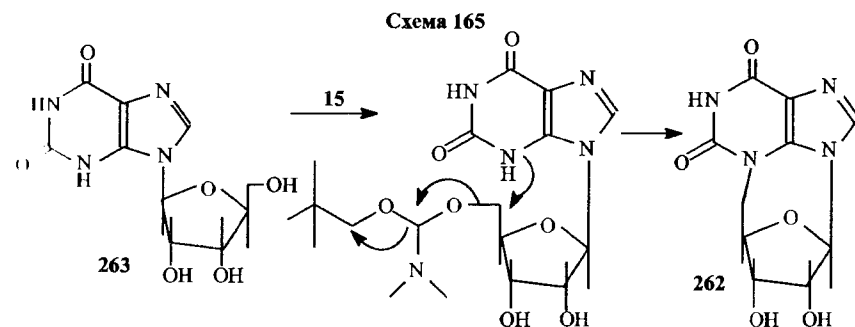


Ацеталь (**1 a**) использован также для получения с высокими выходами (76–86 %) ряда S-метилированных гетероциклов. Особый интерес вызывает

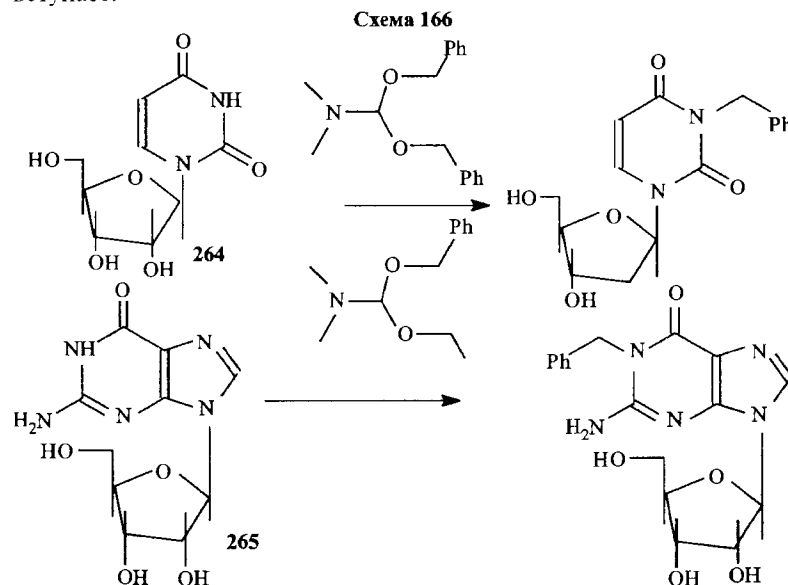
алкилирование 2-меркаптопиридина (**258**) совместно с циклонуклеозидом (**259**). В этом случае нагревание смеси (**259**) с динеопентилацеталем (**15**) в присутствии 2-меркаптопиридина приводит к сульфиду (**260**). Далее обработка никелем Ренея дает 5'-дезоксинуклеозид (**261**) с общим выходом 60 % (схема 164) [216].



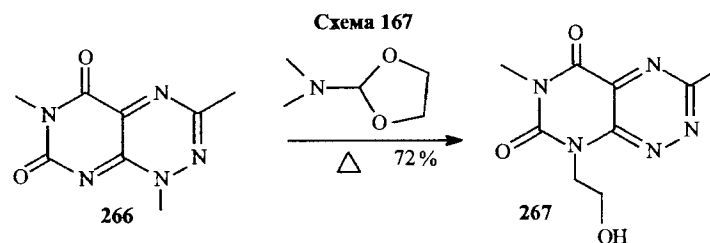
Было также установлено, что атом азота, являющийся частью гетероциклической системы, может быть внутримолекулярно алкилирован при использовании динеопентилацетала (**15**). Например, в [217] показано получение N³-5'-циклонуклеозидного производного (**262**) при реакции ксантоина (**263**) с динеопентилацеталем (**15**) через внутримолекулярную циклизацию (схема 165). Эта необычная трансформация протекает с выходом 88 %.



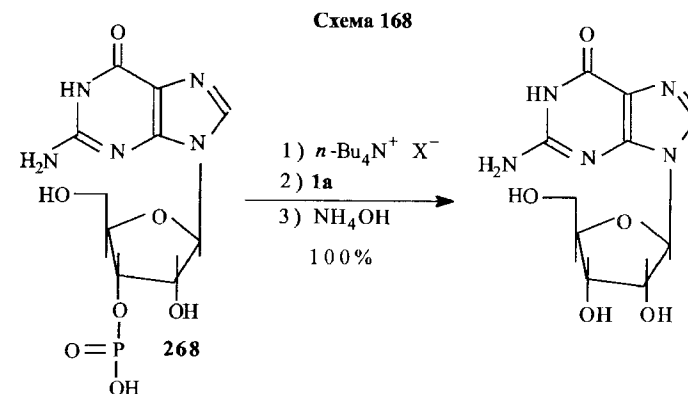
В некоторых случаях желательно блокировать CONH-функцию в уридине (**264**) или гуанозине (**70**). Стандартная процедура бензилирования с применением гидроксида натрия и бромистого бензила дает низкие выходы N-бензилированных соединений [218]. Филипс и Хорвигт показали [218], что в ДМФА дибензилацеталь N,N-диметилформамида количественно превращает уридин (**264**) и гуанозин (**265**) в их бензилированные продукты (схема 166). Отметим, что в то время как (**264**) легко метилируется диметилацеталем N,N-диметилформамида (**1a**), гуанозин (**265**) в эту реакцию не вступает.



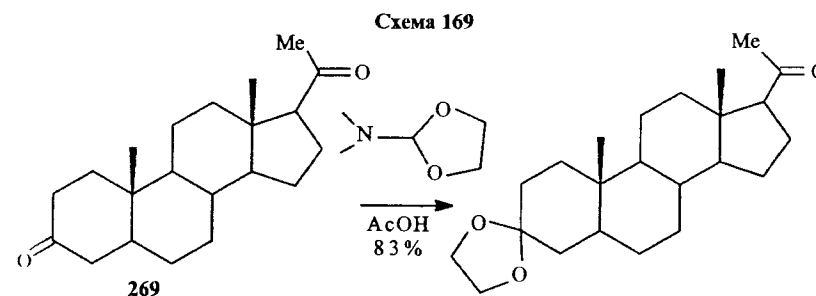
Йонедэ и др. в работе [219] установили, что 3-фенилтоксифлавин (**266**) при слабом кипячении с этиленацеталем ДМФА превращается в 1-(2-гидроксипропил)-3-метил-6-фенил-7-азалопразин (**267**) с выходом 72 %. Интересно, что эта трансформация сопровождается деметилированием (схема 167).



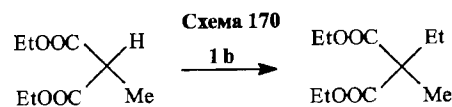
Дифосфорилирование рибонуклеозидов, например (**268**), описано при использовании ацеталей (**1a**) и (**15**) [220]. Механизм этой реакции неизвестен, но он может согласоваться с упомянутым ранее механизмом транс-ацетализации (схема 168).



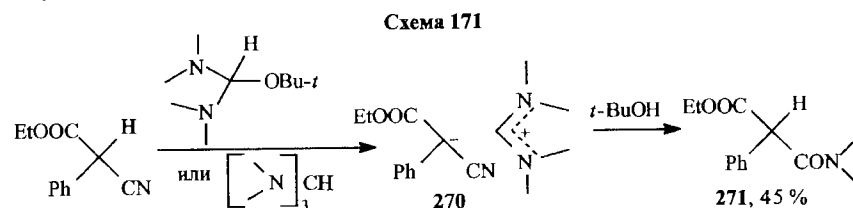
Форбрюгген в работе [195] описал селективную кетализацию 3-кетостероидов (**269**) в присутствии C_{17} или C_{20} кетонных функций (схема 169). Подобная кетализация использована Вентурелла [221] для дериватизации барбитуратов для ВЖХ-анализа.



Выше рассмотрены исследования, посвященные способности амидацеталей выступать в основном в качестве O-, N- и S-алкилирующих реагентов. Таким, однако, алкилирующие возможности соединений данного класса не ограничены, амидацетали могут алкилировать и по атому углерода, и эти процессы характерны, естественно, для СН-кислот. Было обнаружено, что тризамещенные метинпроизводные с двумя или тремя группами, стабилизирующими карбанионы, такими как фенил, циан- и карбоксил- алкилируются диэтилацеталем диметилформамида (**1b**) при температуре 90–140 °C (схема 170) [222].



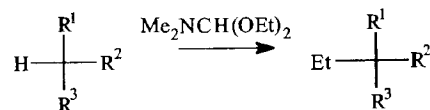
В то же время при использовании *бис*(диметиламино)-*трет*-бутоксиметана (аминальэфира) или *трис*(диметиламино)метана алкилирование не имеет места. При обработке тризамещенных метинпроизводных аминальэфирами или *трис*-аминометанами в мягких условиях (20–60°C) сначала образуются формамидиниевые производные (270), которые при нагревании при 140°C в присутствии *трет*-бутанола превращаются в соответствующие амиды (271) (схема 171) [222].



Данные о реакциях тризамещенных метинпроизводных с ацеталем (1b) приведены в табл. 12

Таблица 12

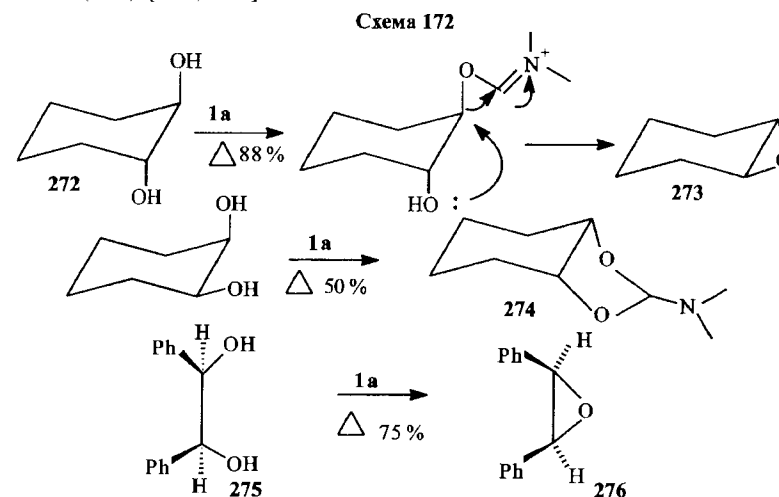
Конденсация активных метиновых соединений с ацеталем (1b) [46]



R ¹	R ²	R ³	Выход, %
Me	COOEt	COOEt	Смесь с исходным
Ph	COOEt	COOEt	Смесь с исходным
Me	COOEt	CN	51
Ph	COOEt	CN	70
Ph	CN	CN	47
COOEt	COOEt	COOEt	81

В уже упомянутой работе [62] исследована реакция диэтилацетала N-метилапролактама (3) (*n* = 3) с малоновым эфиром и показано, что, наряду с образованием ожидаемого енамина (13) в качестве минорного продукта реакции образуется и продукт C-этилирования малонового эфира (14) (см. схему 11).

ДМФА-ацетали способны реагировать с 1,2-диолами [223, 224]. Так, реакция *транс*-циклогексан-1,2-диола (272) с ацеталем (1a) дает циклогексанэпоксид (273) (схема 172). С другой стороны в случае *цис*-циклогексан-1,2-диола образуется продукт *транс*-ацетализации (274), а при проведении этой реакции с *мезо*-углеводородом (275) получается *цис*-стильбенэпоксид (276) [223, 225].



В работе [226] предложен механизм образования (276) термоллизом циклических ацеталей, синтезированных из диола (275) и триэтилортоформата. Возможно, что механизм образования эпоксидов при взаимодействии диолов с ДМФА-ацетальми протекает подобным же образом. В работе [227] осуществлено превращение в олефины ряда вицинальных *цис*-диолов, как циклических, так и нециклических. В качестве типичных примеров можно привести обработку диэтил D-тарtrate (277) избытком (10 экв.) ДМФА-диметилацеталем (1a) в хлористом метиле при 25°C, ведущую к соответствующему диметиламино(метилена)ацеталю (278). При добавлении метилиодида к (278) получена триметиламмониевая соль (279). Термоллиз (279) в толуоле при кипении приводит к диметилфумарату (схема 173). Данные о других полученных олефинах приведены в табл. 13.

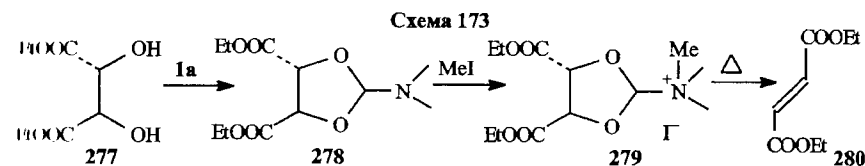


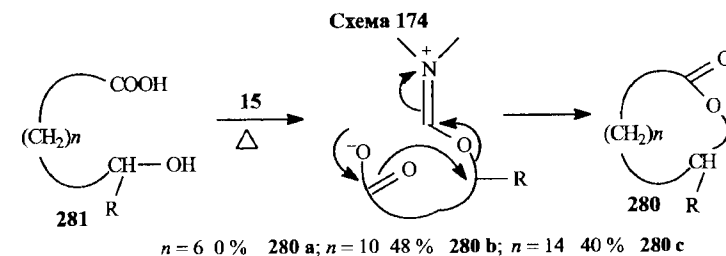
Таблица 13

Олефины из 1-(диметиламино)метиленацеталей [16]

Ацеталь	Олефин	Выход, %
		90
		95
		85
		95
		89

Ацетали диметилформамида также реагируют с ω -гидроксикислотами. Строение соединений, образующихся при этих реакциях, зависит от расстояния между двумя функциональными группами. Например, описано [228]

использование ацеталей (15) как катализатора циклизации для синтеза макроциклических лактонов (280) из соответствующих гидроксикислот (281). В этой реакции толуольный раствор гидроксикислоты и ацетала (15) добавляли постепенно к кипящему толуолу. После обработки требуемые лактоны были получены с 40–50 % выходами вместе с олигомерами (схема 174).



При наличии асимметрического центра на углероде, присоединенном к спиртовому кислороду, циклизация протекает с Вальденовским обращением. Последующее омыление и релактонизация приводит к циклическому эфиру с обратной конфигурацией. В табл. 13 приведены данные о структуре различных олефинов, синтезированных при участии формаминацеталей.

β -Гидроксикарбоновые кислоты, такие как (281), реагируют с ацеталем (1a) (схема 175, с. 110) в мягких условиях с образованием замещенных алкенов типа (282) с выходами 55–92 % (табл. 14) [229]. Два механизма (a и b) предложены для объяснения этих результатов [229]. Первый — путь a — предусматривает образование *транс*-ацетилированного интермедиата (283), который подвергается термической 2+2+2 фрагментации с образованием целевого алкена. Что касается альтернативного пути b, он включает образование имидиниевой соли (284), которая разлагается до лактона (285), из которого далее выплывает CO_2 с образованием алкена (282). Второй вариант механизма, включающий β -лактонный интермедиат, признан менее вероятным, хотя это еще требует дополнительных доказательств.

В родственном по механизму процессе [230] описана деградация α -гидропероксикарбоновых кислот до кетонов в присутствии ацетала А. Авторы и здесь предполагают циклическое шестичленное переходное состояние (283), предшествующее потере углекислого газа (схема 175).

Эшенмозер и др. [231] описали реакцию циклических δ -гидроксикарбоновых кислот (286) с ацеталем (15) с образованием циклогексадиенов (287) с хорошими выходами (схема 176, а, с. 111). Авторы предположили, что процесс протекает через интермедиат (288), из которого высвобождаются углекислый газ и диметилформамид с образованием диена (287), получение которого иными способами труднодоступно.

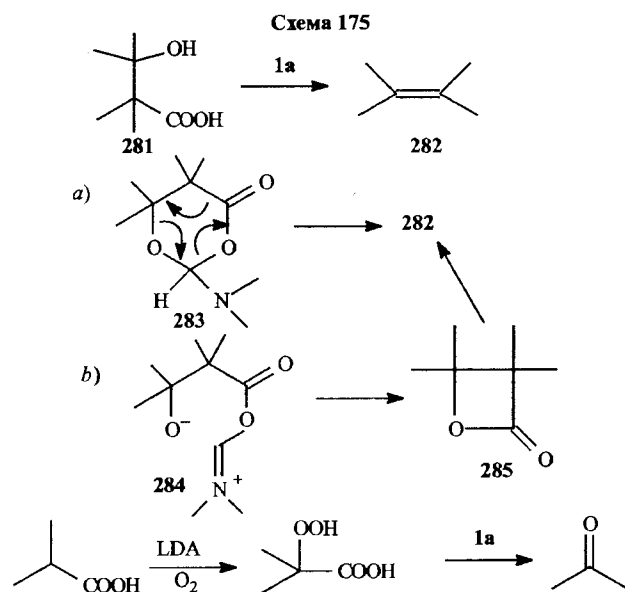
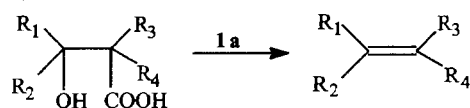
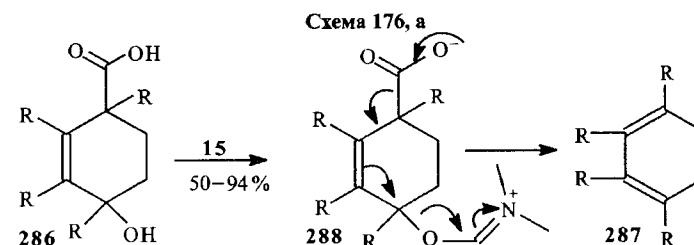


Таблица 14

Образование алкенов при обработке β -гидроксикислот ДМФА димилацеталем ДМФА (1a) [46]

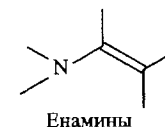


R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Выход, %
—(CH ₂) ₁₁ —		H	H	91
		Me	H	92
		Me	Me	90
—(CH ₂) ₉ —		Ph	H	84
		H	H	55
<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	H	H	H	55
<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	H	Me	Me	63
<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	H	Me	H	90
Ph	Ph	H	H	88
Ph	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	90
	Me	Me	Me	70



3.2.2. Синтез енаминов на основе амидацеталей

К числу наиболее востребованных в органической химии реакций ацеталей амидов и лактамов с нуклеофильными реагентами, безусловно, относится взаимодействие последних с соединениями, включающими в свои структуры активные метиленовые звенья — СН-кислотами. Это — один из наиболее привлекательных и препаративных подходов к синтезу енаминов, класса органических соединений, в состав которых входит фрагмент, содержащий незамещенную (или замещенную) аминогруппу, присоединенную к sp^2 -гибридизованному атому углерода, принадлежащему углерод-углеродной двойной связи.



Енамины — α,β -ненасыщенные амины — являются на сегодняшний день важнейшими соединениями, используемыми в различных областях органической и медицинской химии, их свойства и превращения являются предметом обсуждения большого количества обзорных работ, например [233–241].

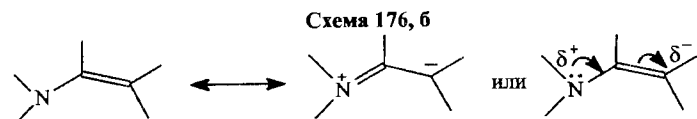
В этом разделе мы не планируем обобщать данные об участии енаминов, синтезированных на основе амидацеталей, в гетероциклическом синтезе, поскольку синтезу соединений гетероциклического ряда будет посвящена специальная глава данной монографии. Здесь же особое внимание будет уделено собственно енаминовому синтезу и различным свойствам енаминов, по возможности не связанных (или связанных в относительно небольшой степени) с получением гетероциклов.

Но сначала — об особенностях структуры енаминов, оказывающих непосредственное влияние на их реакционную способность.

В настоящее время химия енаминов бурно развивается в самых различных синтетических направлениях. С этой точки зрения представляется целесообразным и в данной монографии несколько шире обсудить свой-

ства енаминов, чем это необходимо для обобщения данных по получению этих соединений только на основе амидацеталей.

Важнейшие свойства енаминов непосредственно следуют из их структуры и определяются сопряжением неподеленной электронной пары атома азота с углерод-углеродной двойной связью (схема 176, б).



Как видно из схемы 176, б, на атоме азота локализуется частичный положительный, а на β -углеродном атоме — частичный отрицательный заряд. Из приведенных резонансных структур также очевидно, что порядок связи азот-углерод несколько больше 1, а порядок связи углерод-углерод меньше 2. Следовательно, вращение относительно каждой из этих связей затруднено, причем для поворота вокруг N—C-связи требуется затрата энергии заметно выше, чем для ординарной связи, а для поворота относительно C=C-связи свободная энергия активации много меньше, чем для обычной двойной. Казалось бы, наличие электроноакцепторной двойной связи должно резко снижать основность енаминов по сравнению с насыщенными аминами. Однако, на самом деле, ситуация не так проста и в большинстве случаев енамины — существенно более сильные основания. В табл. 15 приведены константы ионизации енаминов, иминов и насыщенных аминов, которые свидетельствует о более высокой основности первых [242].

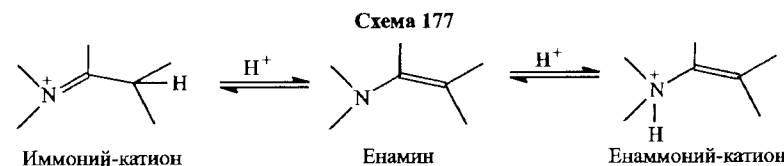
Таблица 15

Константы ионизации енаминов и соответствующих насыщенных аминов

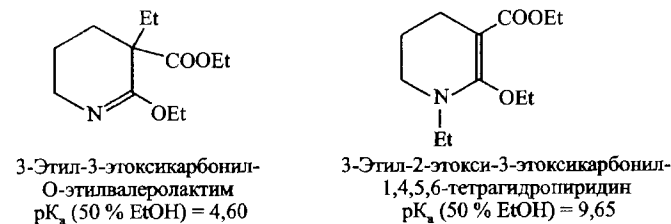
Соединение	pK_a (в воде)	Соединение	pK_a (в воде)
	11,43		11,94
	9,55		7,91
	10,26		10,2

Поэтому возникает вопрос о месте протонирования енаминов. Установлено, что в газовой фазе (в случаях, если нет стерических препятствий для сопряжения неподеленной пары электронов енаминового азота с двойной связью) наблюдается протонирование по β -углеродному атому с образованием иммоний-катиона [232, 243–245].

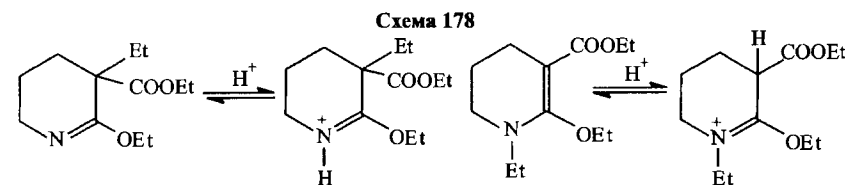
Подробные исследования протонирования енаминов [246, 247] показали, что оно протекает по β -углеродному атому. Хотя при измерении констант ионизации следует иметь в виду, что измеряемая величина отвечает сумме вкладов N-, C- (а в случае енаминокетонов и O-) протонирования, ответственность за высокую основность енаминов несет именно C-протонирование, вследствие образования при этом иммоний-катиона, термодинамически более стабильного, чем енаммоний-катион, возникающий при N-протонировании (схема 177).



В этом плане характерным является различие в основности между 3-этил-3-этоксикарбонил-О-этилвалеролактимом (имин) и 1-этил-2-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидропиридином [248, 249].



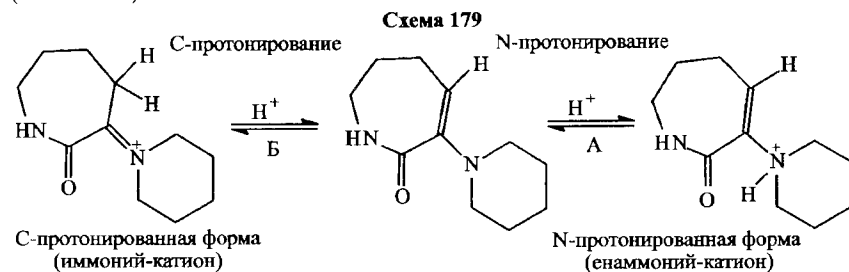
При рассмотрении кислотно-основных равновесий с участием этих изомерных соединений (схема 178)



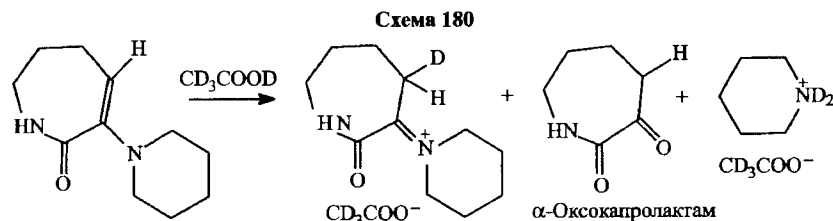
очевидно, что стабилизация иммоний-катиона, образующегося при протонировании циклического енамина, много выше, т. к. энергия C—H-связи

больше, чем N^+H -связи, разрыв первой относительно затруднен, и равновесие во втором случае существенно сдвинуто вправо. Именно это и обуславливает на 5 порядков большую основность енамина по сравнению с имином.

Другой енамин — пиперидиновый енамин α -оксокапролактама — изучен в условиях протонирования методом 1H ЯМР-спектроскопии [250]. Установлено, что в спектре этого соединения в трифторуксусной кислоте при $20^\circ C$ присутствуют сигналы как N-, так и C-протонированной форм (схема 179).



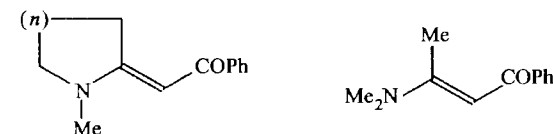
Индивидуальную N-протонированную форму — енаммоний-катион — удастся зафиксировать в CF_3COOH при $-22^\circ C$: в спектре наблюдается сигнал олефинового протона при 7,3 м. д. интенсивностью в 1 протонную единицу. При стоянии раствора при $20^\circ C$ содержание енаммоний-катиона уменьшается и, соответственно, увеличивается количество иммуний-катиона до тех пор, пока первый не исчезнет полностью. При использовании CD_3COOD сигналы енаммоний-катиона зафиксировать не удастся и спектр соответствует присутствию иммуний-катиона в смеси с продуктами гидролиза — α -оксокапролактамом и дейтероацетатом пиперидина. После выдержки при $20^\circ C$ гидролиз происходит полностью (схема 180).



Таким образом, обобщенная схема протонирования енаминов выглядит следующим образом: процессы N- и C-протонирования протекают параллельно, но более высокая электронная плотность на атоме азота обуславливает большую скорость N-протонирования, и в начальный мо-

мент времени в растворе присутствует почти исключительно енаммоний-катион. Дальнейший ход процесса определяется индивидуальными особенностями енамина и свойствами среды. В сильнокислой среде равновесие сдвинуто в сторону N-протонирования, концентрация енамина ничтожно мала и, соответственно, незначительна скорость C-протонирования, поскольку очевидно, что образование иммуний-катиона возможно лишь путем прямого протонирования основания. Далее многое зависит от степени сопряжения неподеленной электронной пары N-атома с углерод-углеродной двойной связью. При наличии эффективного сопряжения скорость C-протонирования достаточно велика (хотя и меньше, чем N-протонирования), при ингибировании сопряжения C-протонирование становится скоростьюлимитирующей стадией процесса гидролиза енаминов.

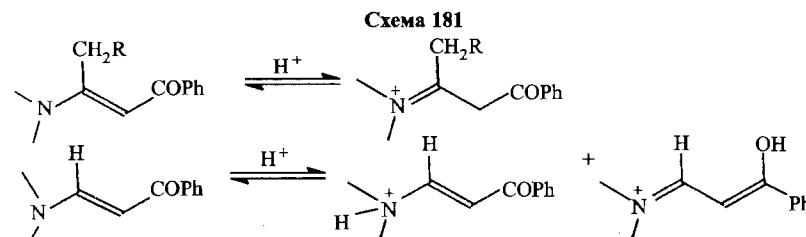
Прежде чем обсудить проблему гидролиза енаминов, приведем еще два типа енаминовых систем, для которых место протонирования достоверно определено методом 1H ЯМР-спектроскопии. Основность енаминов, имеющих в α -положении метиленовую или метильную группу,



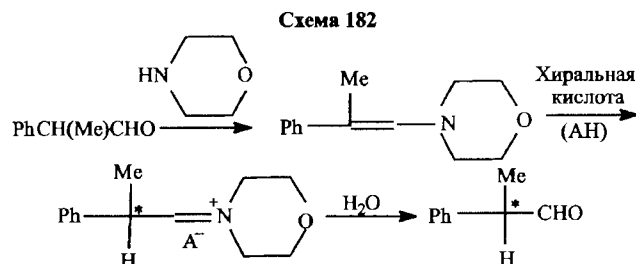
на 2–3 порядка выше, чем основность енаминов, у которых такие группы в этом положении отсутствуют:



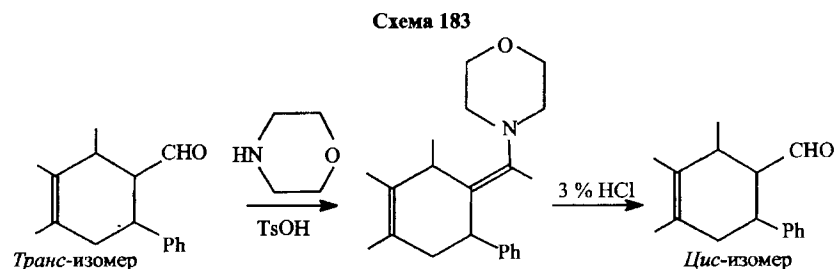
Причиной этого является тот факт, что первые два енаминокетона подвергаются исключительно C-протонированию, в то время как α -незамещенные енаминокетоны в тех же условиях протонируются по кислороду и азоту (схема 181). Соответственно гидролиз этих енаминов протекает с разной скоростью — первые гидролизуются значительно быстрее.



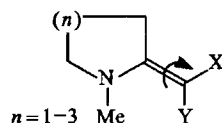
Следует отметить, что гидролиз енаминов — одна из весьма важных реакций, характеризующих свойства и синтетический потенциал соединений этого класса. Енаминовая функция часто играет роль важной защитной функции карбонильных соединений, которая после проведения реакций может быть удалена гидролитически. Впечатляющим примером такого использования енаминов является синтез оптически активных карбонильных соединений. Суть этого метода заключается в том, что енамины, полученный из рацемического альдегида, обрабатывается хиральной кислотой с образованием смеси диастереомерных имониевых солей, диастереомеры разделяют и имониевые соли гидролизуют с образованием оптически активных карбонильных соединений (схема 182) [251].



Или другой пример, приведенный в работе [252]: обычными способами не удалось провести изомеризацию производного *транс*-1-формил-2-фенилциклогексена-4 в *цис*-изомер. Однако подход, связанный с синтезом и дальнейшим гидролизом енамина, оказался успешным (схема 183).



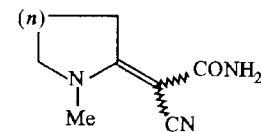
Ранее уже обсуждался вопрос о заторможенном вращении относительно углерод-углеродной двойной связи в циклических енаминах следующего строения:



Следует отметить, что высота активационного барьера этого вращения зависит от размера азаетероцикла, и свободная энергия активации такого процесса уменьшается в ряду шестичленный цикл ($n = 2$) < семичленный цикл ($n = 3$) < пятичленный цикл ($n = 1$). В табл. 16 приведены данные для енаминов с $X = \text{CONH}_2$ и $Y = \text{CN}$.

Таблица 16

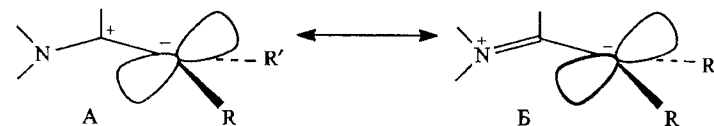
Данные ^1H ЯМР спектров (в CDCl_3) и параметры активации процесса вращения вокруг углерод-углеродной двойной связи в енаминах [253]



n	Содержание изомеров, % (при 20 °C)	ΔG^\ddagger , ккал/моль (кДж/моль)
1	92,5 (<i>цис</i>)	19,1 (80)
	7,5 (<i>транс</i>)	17,4 (73)
2	22 (<i>цис</i>)	13,1 (55)
	78 (<i>транс</i>)	13,7 (327)
3	38 (<i>цис</i>)	16,0 (67)
	62 (<i>транс</i>)	16,3 (68)

^1H *цис*- и *транс*- относится к взаиморасположению N—Me и CN-групп

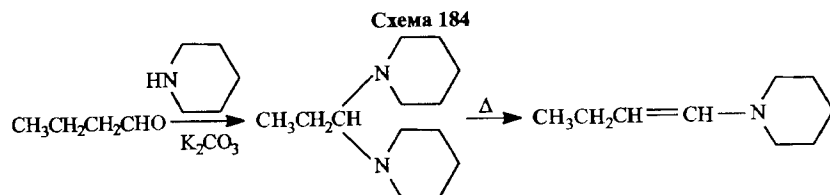
В переходном состоянии, отвечающем повороту относительно $\text{C}=\text{C}$ -связи, на α -углеродном атоме возникает положительный заряд, делокализуемый за счет неподеленной пары атома азота. Поскольку локализация положительного заряда на N-атоме существенно энергетически выгоднее, чем на атоме углерода, то чем больше степень взаимодействия этой пары с вакантной орбиталью, тем выше стабилизация переходного состояния.



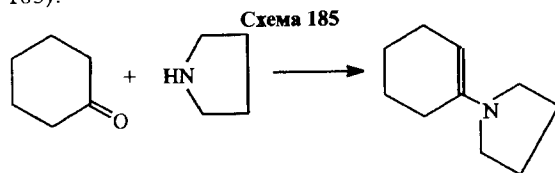
С другой стороны, вклад структуры (Б) в резонансный гибрид должен определяться степенью напряженности системы с эндоциклической двойной связью. Известно, что в циклоолефинах напряженность системы при переходе от циклопентена к циклогексену и далее к циклогептену изменяется [254] от 2,3 до 0 и 0,7 ккал/моль (9,6–2,9 кДж/моль) соответственно. Если допустить, что введение в цикл гетероатома не приводит к резкому изменению этого ряда, то понятно, почему в подобном аза-ряду ΔG^\ddagger

меняется от ~20 (84 кДж/моль) до ~13 (54,5 кДж/моль) и далее до ~16 (67 кДж/моль) ккал/моль. Заметим при этом, что по данным [255] наличие sp^2 -гибридизированных атомов в положениях 1,2 частично гидрированных гетероциклов наиболее выгодно для шестичленных колец, т. к. только в этом случае угол при тригональном атоме сохраняет нормальное значение — 120° . Отметим, что заторможенное вращение относительно формально ординарной N—C-связи в енаминах также специально исследовалось в работе [256].

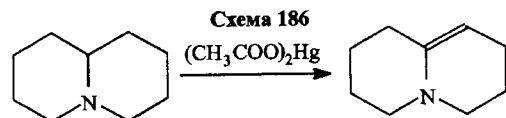
К числу основных синтезов енаминов следует отнести реакции альдегидов и кетонов с вторичными аминами, причем условия процессов весьма разнообразны. При этом надо иметь в виду, что альдегиды обычно реагируют с вторичными аминами без нагревания. Так, при взаимодействии масляного альдегида с пиперидином в присутствии поташа образуется гем-диаминопроизводное, которое при перегонке отщепляет молекулу пиперидина с образованием енамина (схема 184).



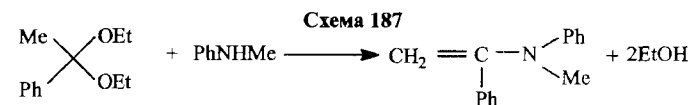
Кетоны реагируют с большим трудом, как правило, при нагревании в присутствии безводной окиси кальция или, иногда, окиси бария. Другой метод — нагревание в присутствии *m*-толуолсульфокислоты. Так, циклогексанон реагирует с пирролидином в бензоле с азеотропной отгонкой воды (схема 185).



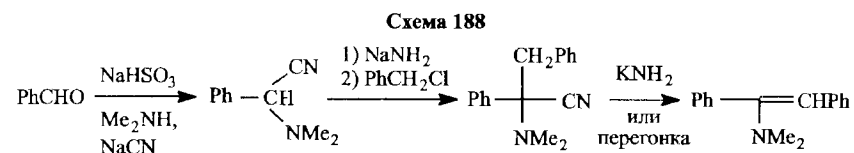
Для различных, в том числе и бициклических, третичных аминов применяется способ синтеза, связанный с окислением ординарной углерод-углеродной связи с помощью ацетата ртути (схема 186).



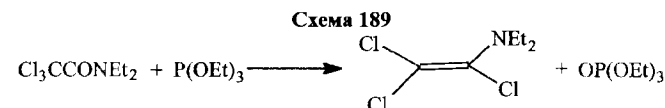
Синтез енаминов, имеющих в качестве аминного фрагмента остаток *N*-метиланилина, осуществляют по методу Хоха — нагреванием смеси этого амина с диэтилацеталем кетона при $140\text{--}240^\circ\text{C}$ с отгонкой образующегося этанола (схема 187).



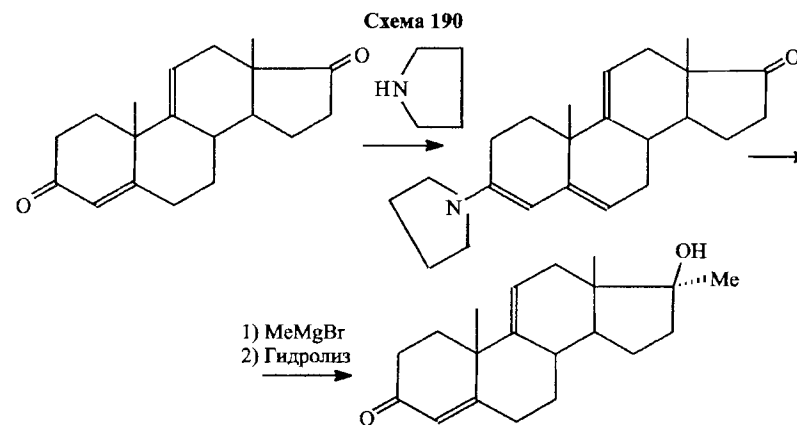
Существует способ синтеза енаминов, связанный с предварительным образованием аминонитрилов (схема 188).



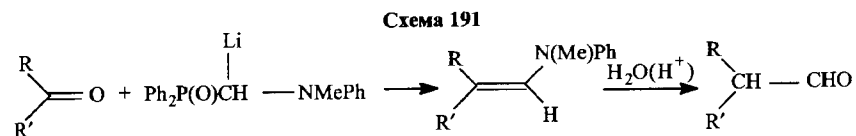
α,β,β -Трихлоренамин получен взаимодействием триалкилфосфитов с *N,N*-диэтил- α -трихлорацетамидом (схема 189).



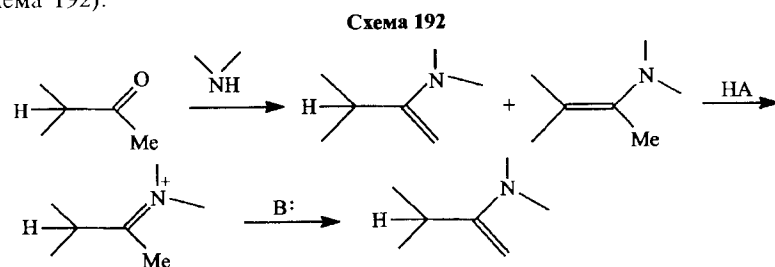
Как уже отмечалось, синтез енаминов часто связан с их использованием в качестве защитных групп. Этот способ применяется в стероидном ряду — сначала защищают один карбонил, проводят реакции с участием другого карбонила и затем следует гидролиз енаминовой функции (схема 190).



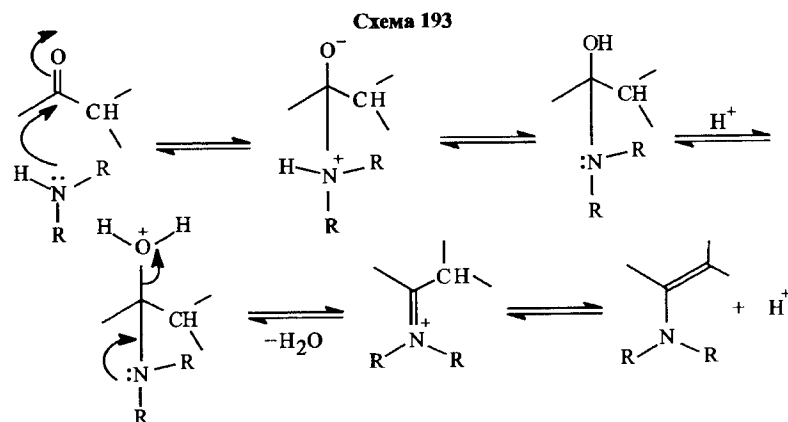
Синтез енаминов является промежуточной стадией получения гомологичных альдегидов из кетонов (схема 191).



В тех случаях, когда исходным соединением является кетон, обе алкильные группы которого содержат атомы водорода, возможно образование изомерных енаминных соединений, которые превращаются в иммониевую соль. Последняя при обработке основаниями превращается в один из изомеров, а именно в тот, который имеет концевую двойную связь (схема 192).

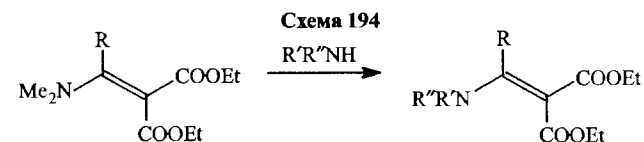


Заклучая этот краткий раздел по синтезу енаминов, приведем общепринятый механизм реакции вторичных аминов с кетонами (схема 193).

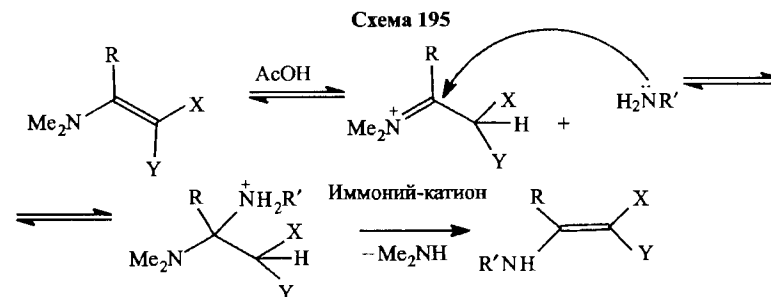


Переходя к химическим свойствам енаминов, следует отметить, что при целом ряде их реакций образуются новые енамины, т. е. эти реакции яв-

ляются одновременно способом получения различных соединений, включающих в свою структуру енаминный фрагмент. Одна из самых используемых в синтезе реакций енаминов — это реакция переаминирования. Весьма удобно проводить переаминирование енаминов, содержащих диметиламиногруппу, т. к. в этом случае выделяется диметиламин — газ, выводимый при нагревании из сферы реакции; при этом образуются новые енамины (схема 194).



Реакции с алифатическими аминами обычно протекают гладко, чаще всего при нагревании в спиртах. Напротив, с ароматическими аминами процесс осложняется, т. к. переаминирование — типичная реакция нуклеофильного замещения и основность амина — один из определяющих факторов, влияющих на скорость реакции. Наилучшие условия для проведения переаминирования с участием низкоосновных ароматических аминов — нагревание компонентов в уксусной кислоте. При этом в реакцию вступает не енамин, а его протонированная форма — иммоний-катион, что приводит к значительному увеличению скорости процесса (схема 195).



В работе [257] сделана попытка выяснить механизм реакции переаминирования различных енаминов при взаимодействии с бензиламином на основе кинетических измерений. Ниже приведены константы скорости реакций переаминирования (схема 196) (табл. 17).

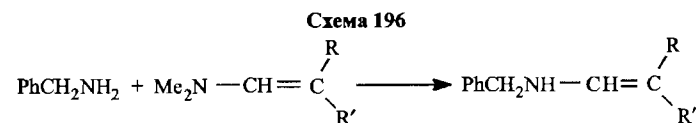
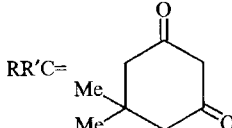


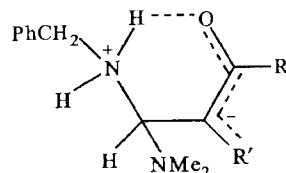
Таблица 17

Константы скорости процесса переаминирования

R	R'	$k \cdot 10^3$ л/моль·с
CN	CONH ₂	2,16±0,13
H	COPh	2,19±0,11
COOEt	COOEt	4,83±0,56
CN	COOEt	4,61±1,22
COCH ₃	COCH ₃	Быстро
		Быстро
CN	CN	Очень медленно

Отметим, что в конечных енамипокарбонильных соединениях пре-
валирующая структура соответствует *цис*-расположению карбонильной и
NH-групп из-за сильной внутримолекулярной водородной связи.

Авторы работы [257] сделали вывод, что скоростью лимитирующая стадия процесса переаминирования — атака по α -положению енамина и структура переходного состояния выглядит, вероятно, следующим образом.



При этом роль Н-связи весьма существенна, на что, в частности, указывают высокие отрицательные значения энтропии активации процесса, найденные при изучении скоростей при различных температурах (табл. 18).

Таблица 18

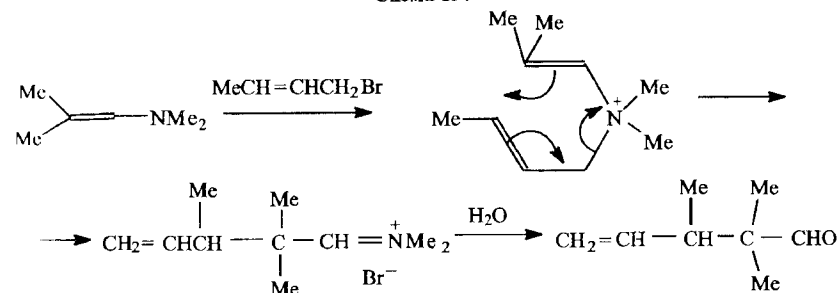
Термодинамические параметры процесса переаминирования

R	R'	$k \cdot 10^3$ л/моль·с					ΔH^\ddagger , кДж/моль	ΔS^\ddagger , Дж/моль·К
		80 °С	90 °С	110 °С	110 °С	120 °С		
COOEt	COOEt	2,06 ±0,3	9,14 ±0,45	4,83 ±0,54	6,32 ±0,18	10,6 ±0,18	47±8	-163±21
CN	COOEt	1,92 ±0,18	—	4,43 ±1,22	5,66 ±0,33	8,14 ±0,51	44±8	-174±21

Значения энтропии активации указывают на бóльшую степень упорядоченности переходного состояния по сравнению с исходным.

Из других реакций аминов отметим важнейшие процессы их алкилирования и ацилирования. Коль скоро речь идет об алкилировании, следует указать, что при необратимом процессе взаимодействия с галогидными солями встает проблема конкурентного N- и C-алкилирования, причем кинетически первое отчетливо преобладает. В ряде случаев считается, что при первоначальном N-алкилировании далее возможна перегруппировка в иммоний-катион, и последующий гидролиз приводит к C-алкилированному карбонильному соединению (схема 197).

Схема 197



Примеров алкилирования енаминов весьма много (отметим, что алкилирование и ацилирование енаминов называются реакциями Сторка [234, 235, 258]) и, например, при кипячении енаминов с бромуксусным эфиром в диоксане после гидролиза образуются 2-этоксикарбонилметиленистоны.

Реакции енаминов с электрофильными олефинами идут исключительно по β -углеродному атому, причем, в случае использования акролеина образуется бициклический продукт (схема 198, с. 124).

Весьма важным является следующее обстоятельство: когда алкилируют β -дикарбонильные соединения, образуются не только моноалкил-, но и диалкилпроизводные. Перевод этих карбонильных соединений в енамины обеспечивает возможность селективного С-моноалкилирования, что часто является весьма существенным в препаративном отношении (схема 199, с. 125).

Ацилирование енаминов избирательно протекает по углероду, в результате после гидролиза образуются α -ациленамины. Аналогично реагируют пиналогениды — в ряде случаев енаминевые интермедиаты могут быть выделены из реакционных смесей. Подобным образом реагируют с енаминами изоцианаты и изотиоцианаты (схема 200, с. 125).

Схема 198

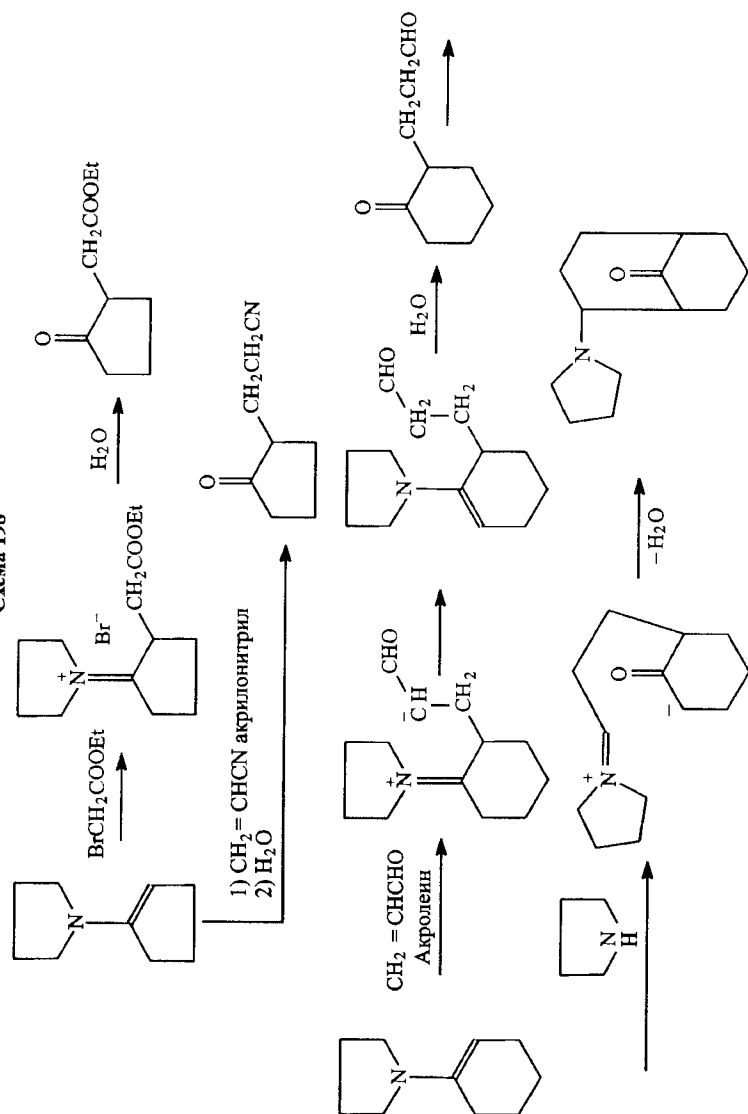


Схема 199

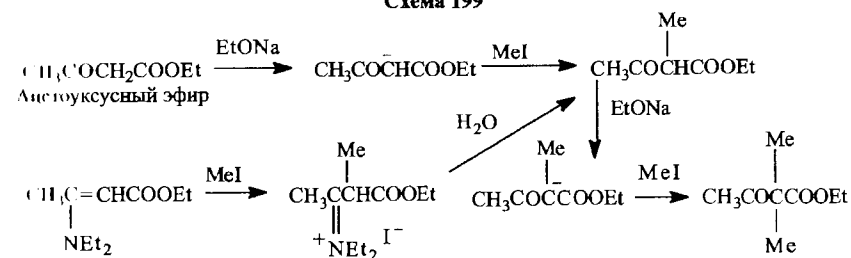
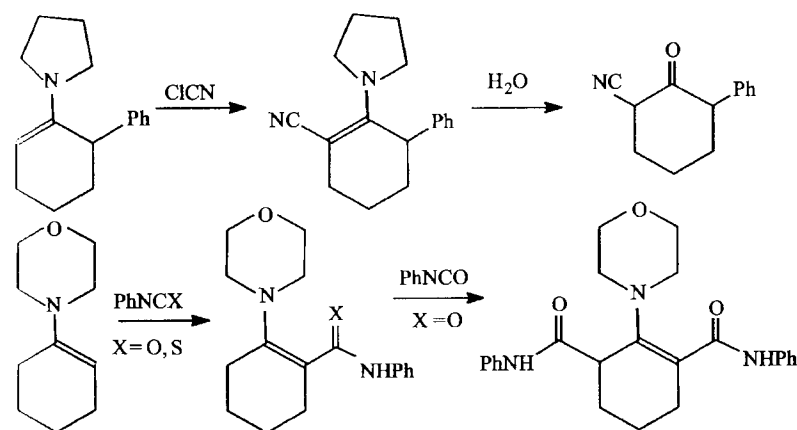
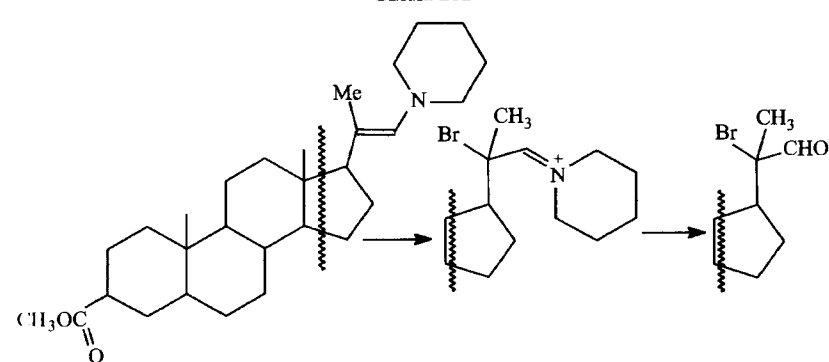


Схема 200

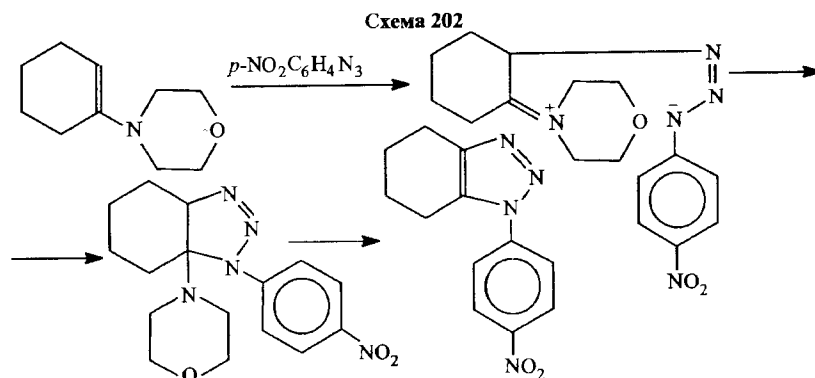


Из других реакций енаминов хотелось бы упомянуть следующие:
а) реакцию галогенирования (схема 201);

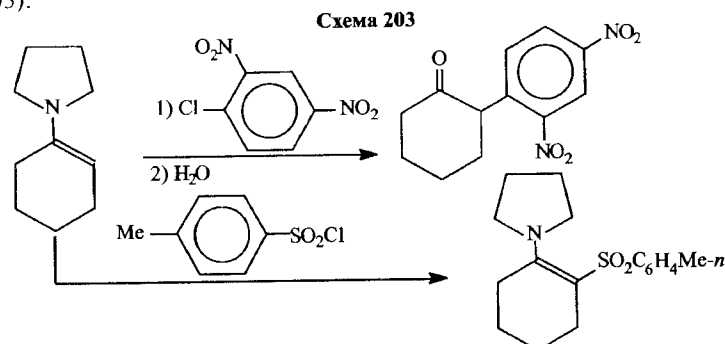
Схема 201



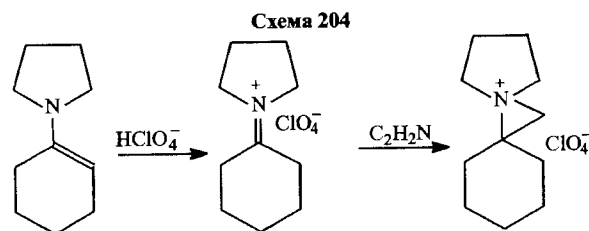
б) взаимодействие с азидами (схема 202);



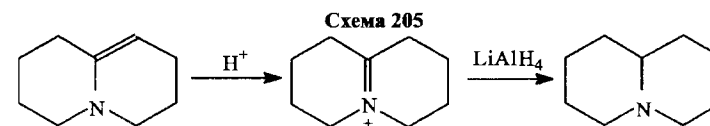
в) реакцию арилирования с участием высокоэффективных арилгалогенидов и взаимодействие с *n*-толуолсульфохлоридом (сульфирование) (схема 203).



И, наконец, укажем на синтез азиридиновых солей при взаимодействии енаминов с диазометаном (схема 204).

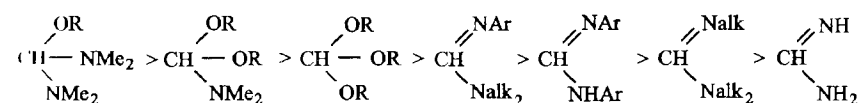


Получение и восстановление иминиевых солей (с образованием насыщенных гетероциклов) путем их взаимодействия с алюмогидридом лития или боргидридом натрия представлено на схеме 205.



Таким образом, можно резюмировать, что енамины являются интересными и важными исходными компонентами для самых разнообразных органических реакций. На их основе можно получать органические соединения с различными функциями, которые могут быть использованы в дальнейшем синтезе. Самые разнообразные направления органического и, особенно, гетероциклического синтеза могут быть реализованы на основе енаминов. Одно из таких направлений — использование енаминов в реакции Неницеску, чему посвящена отдельная монография [28]. В одной из последующих глав гетероциклический синтез на основе амидоацеталей и соответственно енаминов и амидинов и других полученных из ацеталей производных будет подробно рассмотрен отдельно. Здесь же мы дадим дополнительную информацию о синтезе енаминов при использовании в качестве исходных веществ ацеталей амидов и лактамов.

Теперь об ацетальном синтезе соединений, содержащих в своей структуре енаминовые фрагменты. В работе [259] проведено сравнение реакций пентилацетата (**1 b**) и аминальзефира (**8 a** $R = Et$, $R' = R'' = Me$) с соединениями, имеющими активное метиленовое звено (табл. 19). На основании этих данных был сделан вывод, что аминальзефиры (**8 a**) в реакциях этого типа активнее, чем амидацетаты (**1 b**), что наиболее отчетливо следует из сравнения результатов конденсации с ацетоном. Это хорошо согласуется с результатами измерения электропроводности растворов аминальзефиров и амидацетатов, которая выше для первых [60], и с тем, что при диссоциации аминальзефиров образуется более стабильный амбидентный катион за счет возникновения амидиновой системы, много более основной и стабильной, чем иминоэфирная, которая характерна для равновесия амидлацетатов (см. обсуждение схемы 8). В этой же работе приведен ряд реакционной способности сходных соединений при реакции с нуклеофильными партнерами.



В основополагающей работе Меевейна [52] описаны реакции СН-кислот с различными амидацетальями (например, **1 с**), их винилогами (**289**) [46], ацетальями мочевины (**290**), лактам- (**3 а**, **291–293**) и лактон- (**294**) ацетальями (схема 206, с. 129).

Таблица 19

Реакция амидацеталей (1b) и аминальэфиров (8a) с СН-кислотами

СН-кислота	Реагент	Время реакции, ч	t, °C	Продукт	Выход, %
NCCH ₂ COOMe	(1b)	0,5	20	NC-COOMe	84
	(8a)	0,5	20	Me ₂ N-CH=CH-COOMe	89
PhCOMe	(1b)	6	80	Me ₂ N-CH=CH-COPh	72
	(8a)	6	80	Me ₂ N-CH=CH-COPh	76
MeCOCH ₂ Me	(1b)	6	80	Me-COMe	Не дан
	(8a)	6	80	Me-COMe + MeCH ₂ COCH + Me ₂ N-CH=CH-COMe	Не дан
MeCOMe	(1b)	12	60	Me-COMe	29
	(8a)	12	60	Me-COMe	53

Сильные СН-кислоты, содержащие при метиленовых группах эффективные электрооакцепторные заместители, такие как сульфонильные группы, легко реагируют с амидацеталами с выходом к соответствующим енаминам [261], включая и содержащие несколько енаминовых фрагментов, как, например, показано на схеме 207, с. 130.

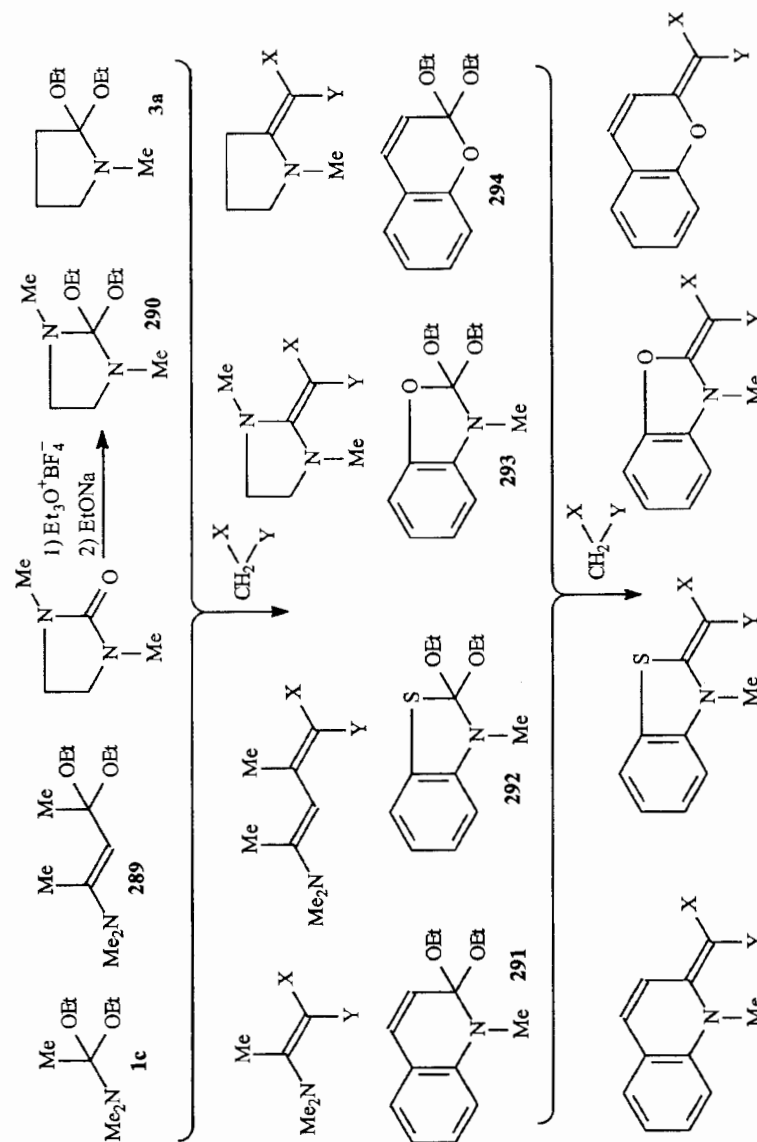
Результаты двух исследований, касающихся важных для синтетических целей свойств енаминов, опубликованы в работах [262, 263]. Речь идет о превращении енаминов, полученных конденсацией амидацеталей с активными метиленовыми соединениями, в соответствующие карбонилпроизводные (295) (схема 208, с. 130).

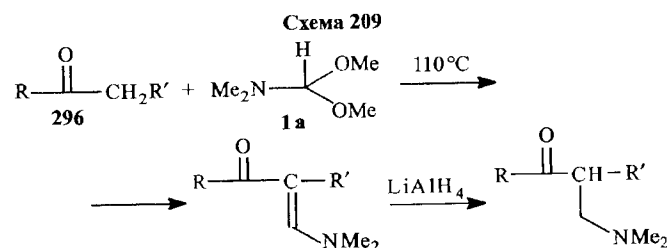
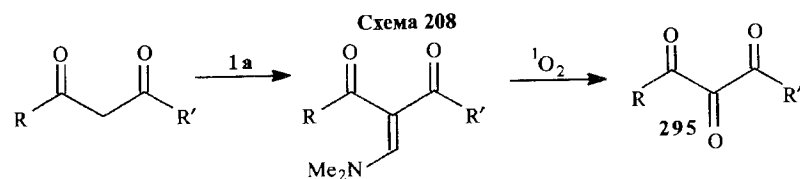
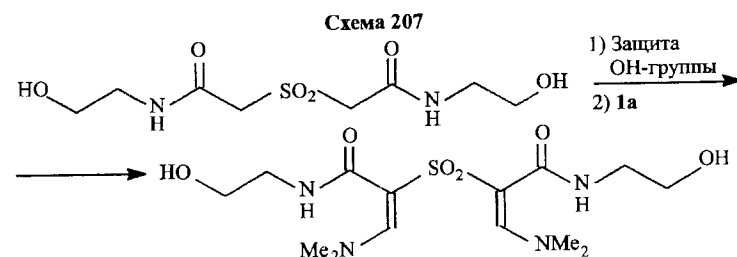
Специально отметим, что целевое окисление в этой работе проводилось синглетным кислородом (¹O₂).

Исследование, целью которого было восстановление енаминокетонов (296) (схема 209, с. 130) с выходом к основаниям Манниха [263], также включает предварительное взаимодействие амидацеталей с СН-кислотами.

Проблема направленной доставки лекарственных препаратов в организм к месту их действия решается в работе [264] путем создания системы,

Схема 206

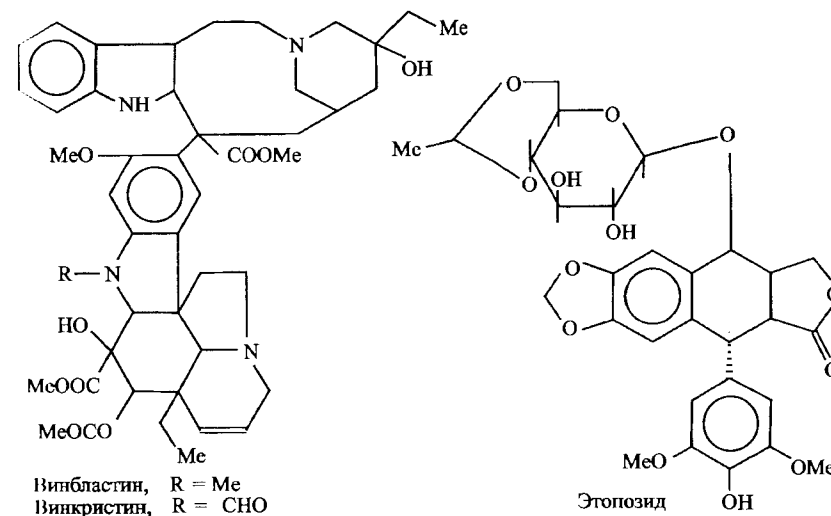




в которой лекарство связано с подходящим остатком за счет спаминового фрагмента, который затем может в организме подвергаться гидролизу с высвобождением выбранного действующего начала. В рассматриваемой работе [264] описан синтез и гидролиз ряда доксорубицинепаминовых соединений (297). Заметим, что доксорубидин относится к ряду противоопухолевых антибиотиков.

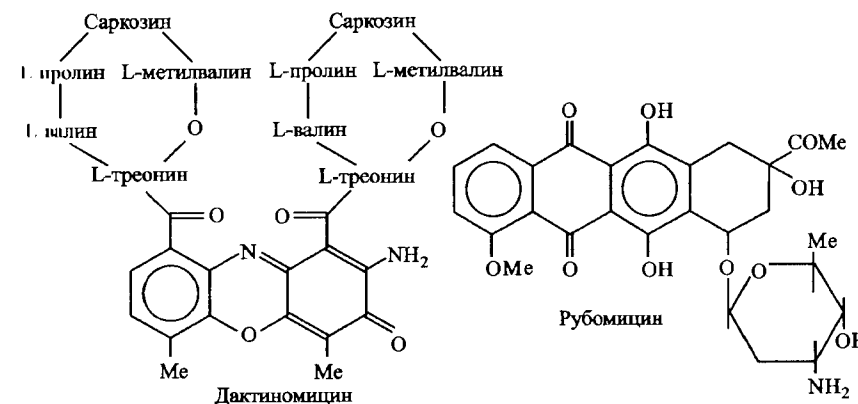
Попутно укажем, что алкалоиды, антибиотики и другие вещества природного происхождения на сегодня являются важнейшими лекарственными средствами, используемыми для противоопухолевой терапии. Приведем здесь наиболее показательные примеры.

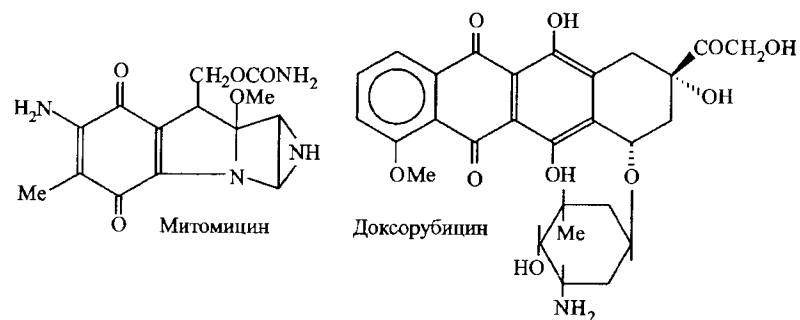
Так, важными антимитотическими агентами, используемыми в химиотерапии опухолей, являются алкалоиды винбластин и винкристин. Несмотря на большое структурное сходство, применение этих алкалоидов в химиотерапии различается: винкристин более эффективен при лечении острой лейкемии, а винбластин применяют при различных солидных опухолях. Механизм действия этих антибиотиков обусловлен способностью связываться с белками — тубулинами, что приводит к блокированию клеточного



деления. Клеточный цикл блокируется также другим растительным препаратом — этопозидом, который ингибирует топоизомеразу II и тем самым поддерживает пролиферацию клеток.

К противоопухолевым антибиотикам относятся дактиномицин (лимфогранулематоз, злокачественные опухоли яичника), рубомицин гидрохлорид (острый лейкоз, ретикулосаркома), доксорубицин гидрохлорид (рак молочной железы, саркомы мягких тканей, рак легкого, лимфосаркома, рак яичника, рак мочевого пузыря, острые лейкозы) и митомицин (аденокарцинома желудка, карцинома шейки матки, кишечника, поджелудочной железы, мочевого пузыря).



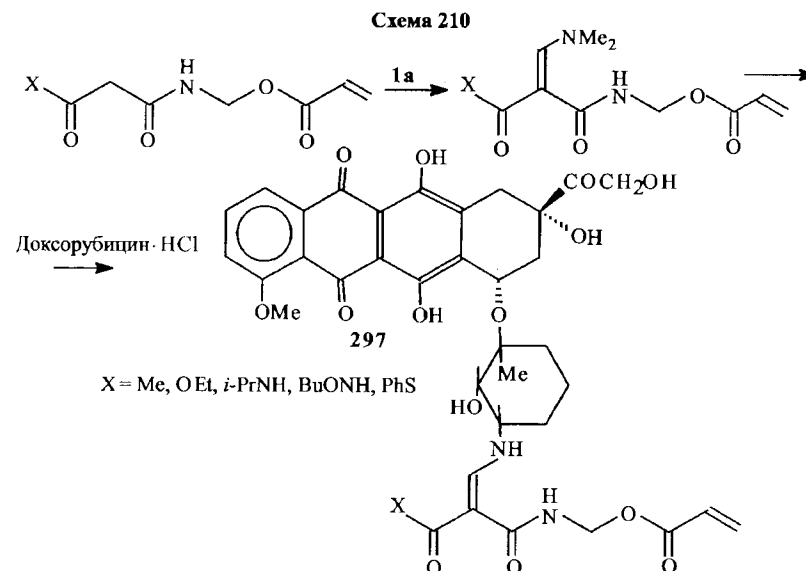


Не останавливаясь подробно на каждом из перечисленных антибиотиков, приведем информацию о механизме действия некоторых из них. Так, дактиномицин избирательно ингибирует синтез рибосомной РНК и не влияет на биосинтез ДНК. Действие митоминина, как предполагается, связано с тем, что компоненты раковых клеток, находящиеся в состоянии сильной гипоксии, способны восстанавливать хинонный фрагмент и образовавшееся производное гидрохинона сшивает две цепи ДНК.

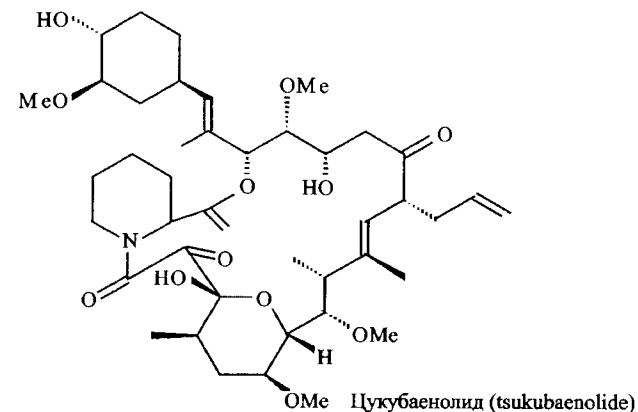
Доксорубинин обладает свойствами интеркалятора. Явление интеркаляции, характерно для многих плоских ионизированных систем. Принятая в настоящее время интерпретация этого явления основана на том, что плоская молекула биологически активного вещества способна вклиниваться между парами оснований ДНК, образуя комплекс, который стабилизируется силами Ван-дер-Ваальса и ионными связями между заряженной аммониевой (или иммониевой) группой и фосфатными анионами ДНК. Отсюда затрудняется (или ингибируется) возможность расплетания двойной спирали, нарушается синтез бактериальных ДНК и РНК с участием полимераз. Такая блокада расплетания ДНК установлена экспериментально.

Аминогруппа доксорубина образует ионную связь с фосфатной группой ДНК, а плоский антрахиноновый цикл вклинивается между слоями оснований. Доксорубинин ингибирует ДНК-зависимые ДНК- и РНК-полимеразы. Кроме того, считается, что этот антибиотик способен и разрушать ДНК путем активации супероксидсмуазы — медьсодержащего окислительного фермента. Предполагают также, что доксорубинин проявляет свое биологическое действие благодаря образованию свободных радикалов, т. е. он может подвергаться одно- и двухэлектронному восстановлению с образованием семихинона и гидрохинона соответственно. При взаимодействии с молекулярным кислородом эти соединения образуют супероксид-анион, перекись водорода и гидроксильный радикал. Восстановление может осуществляться взаимодействием с P450 редуктазой, NADPH и цитохром B5 редуктазой. Возможно, что образование $\cdot\text{OH}$ — это

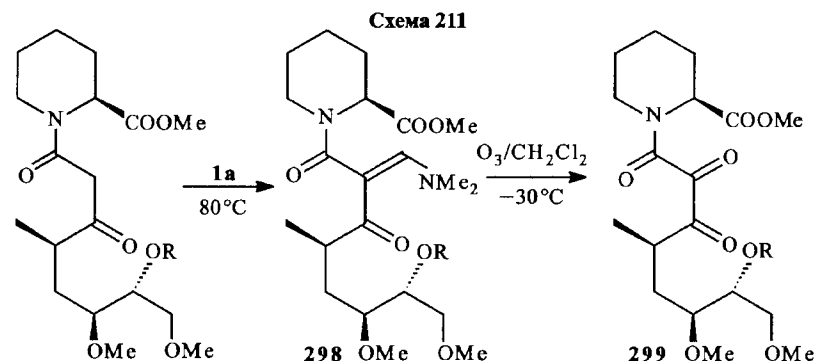
и есть механизм, по которому доксорубинин уничтожает опухолевые клетки при раке молочной железы. Именно производные доксорубина являются предметом цитируемой здесь работы (схема 210) [264].



Теперь укажем еще на одну работу, затрагивающую обсуждаемую тематику и имеющую отчетливую биологическую направленность [265]. Это исследование направлено на синтез цукубаенолида (tsukubaenolide) — эффективного иммунодепрессанта, являющегося потенциальным средством для использования при трансплантации органов.



В ходе синтеза одного из сегментов структуры этого соединения применен диметилацеталь (**1a**) и далее при окислении полученного енаминодикетона (**298**) синтезировано трикарбонильное соединение (**299**) (схема 211).



Заметим, что для превращения енаминового фрагмента в карбонильную группу использован не синглетный кислород, как в работе [262], а озон. Подобный же подход при образовании кетопроизводного на основе енаминкетонного соединения использован и в работе [266] для синтеза сложной структуры нового иммунодепрессанта FK-506. И здесь в качестве окислителя, как и в предыдущем исследовании, был применен озон.

Синтез антибиотика троспектомицина (**300**), обладающего высокой антибактериальной активностью в отношении анаэробных бактерий, также основан на способности амидацеталей трансформировать СН-кислоты в енамины [267]. В этой работе показано, что пириновый фрагмент, содержащий α -метильную группу, способен включаться в реакцию конденсации по этой группе с диметилацеталем диметилформамида (**1a**), и образовавшийся при этой реакции енаминопирон-4 (**301**) может быть трансформирован в 2-пропенилпроизводное (**302**) путем взаимодействия с этилмагнийбромидом. Дальнейшее гидрирование (**302**) обеспечило синтез целевого антибиотика (**300**) (схема 212).

Синтез аминсахаров удалось осуществить с применением в качестве защитной группы енаминотрикарбонильного фрагмента (**303**), полученного на основе реакции 1,3-диметилбарбитуровой кислоты (**304**) с ацеталем (**1a**). В синтезированном таким образом (схема 213, с. 136) соединении (**305**) защитная (1,3-диметил-2,4,6-(1H,3H,5H)триоксопиримидин-5-илиден)метиленовая группа легко снимается при обработке аммиаком, гидразином, гидроксиламином или первичными аминами с высвобождением предварительно модифицированных каким-либо способом аминсахаров [268].

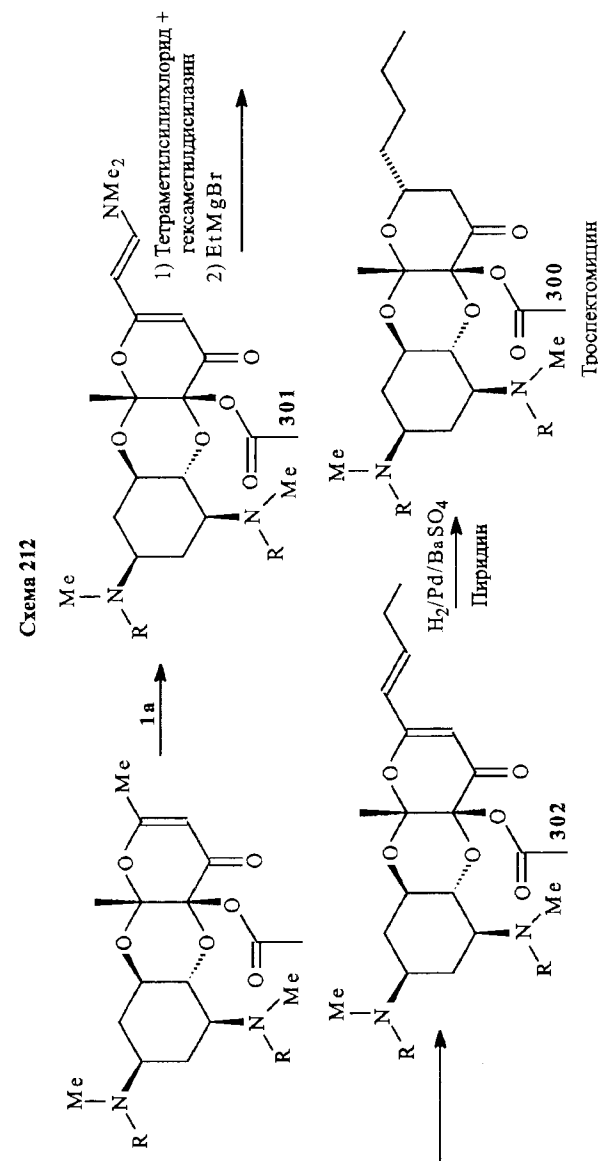
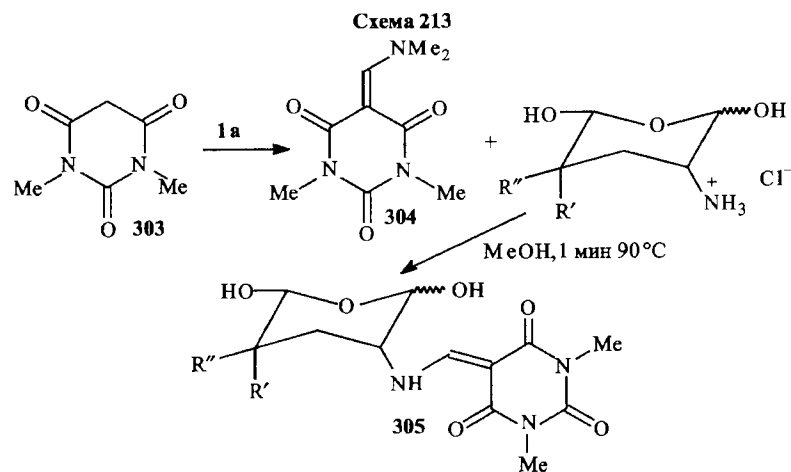
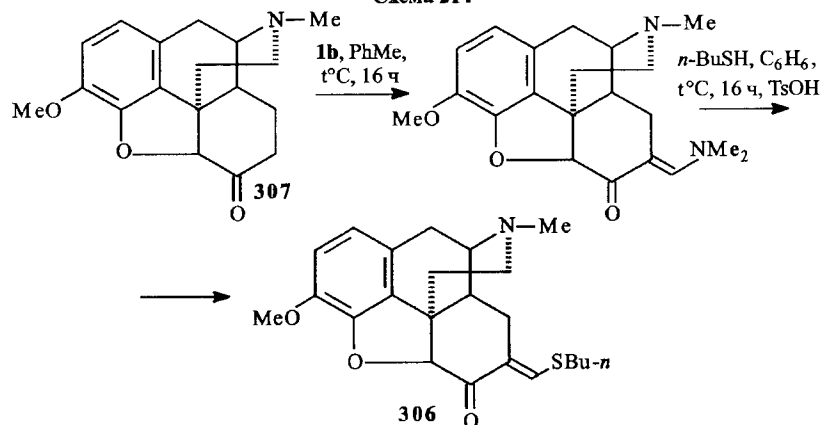


Схема 213



Для исследования анальгетической активности проведен синтез 7-алкил-6,7-дидегидроморфинанов (306) [269], ключевой стадией которого является конденсация диэтилацетала диметилформамида (1b) по активному метилновому звену трициклического кетона (307) (схема 214).

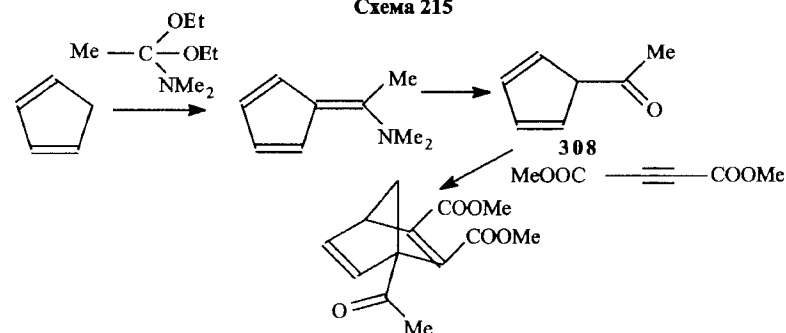
Схема 214



Ацетилированные 1,3-циклопентадиены (308), синтезированные на основе реакции диэтилацетала диметилацетамида (1d) по активному метиленовому звену 1,3-циклопентадиена, оказались привлекательными исходными соединениями для реакции Дильса — Альдера (схема 215) [270].

Новый синтез Е-ретиновых кислот базируется на использовании диенаминоэфирного синтона, полученного с применением ацетального син-

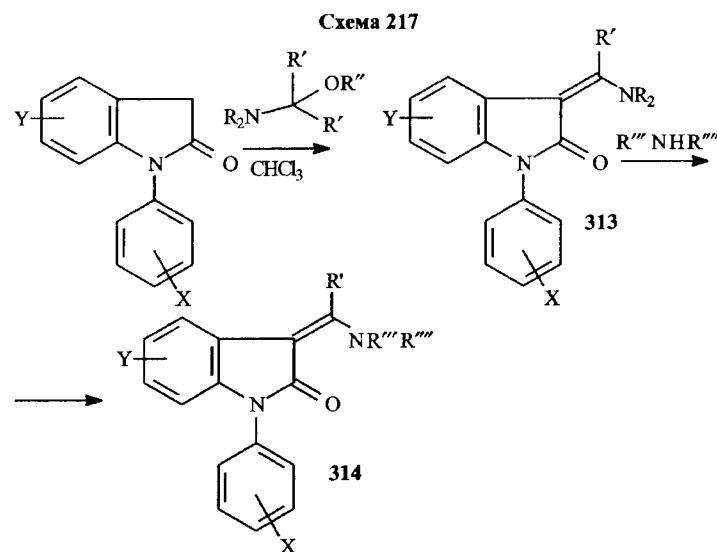
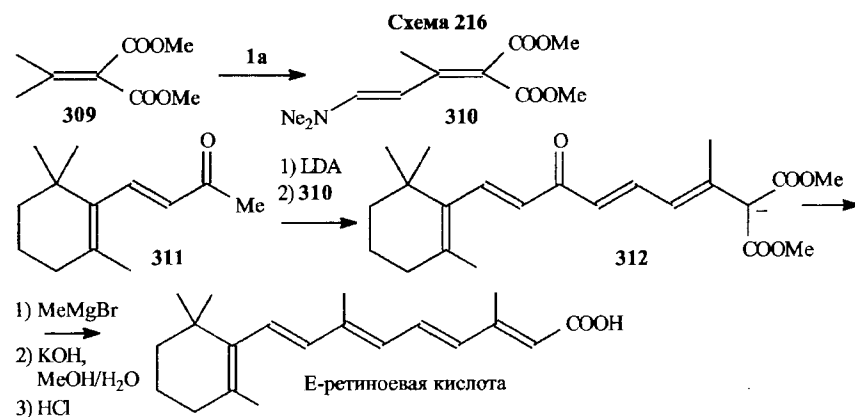
Схема 215



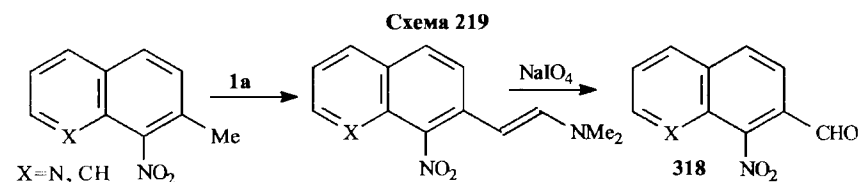
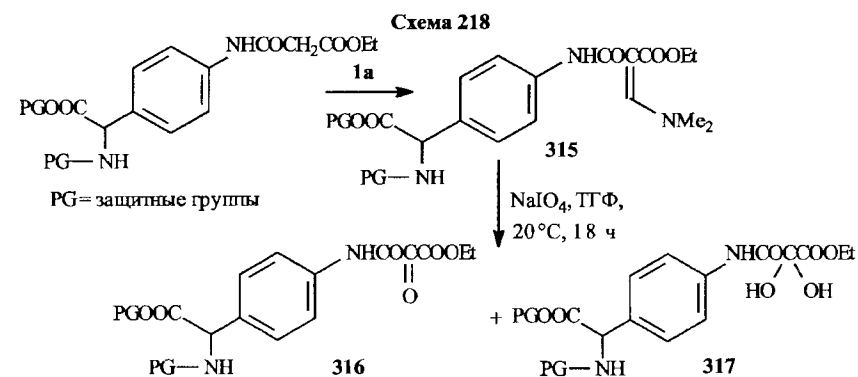
теза. Отметим, что ретиновые кислоты ингибируют рост злокачественных клеток в культуре и *in vivo* на различных животных моделях. Е-Ретиновые кислоты активны при определенных видах лейкемии и злокачественных опухолей кожи. Ретиноиды участвуют в сигнальной передаче, включая регуляцию и дифференциацию клеточных циклов. Недавно установлено, что апоптоз (программированная гибель клеток — фундаментальный процесс в жизнедеятельности многоклеточных организмов) — это активный процесс разрушения клетки. Цель этого процесса клеточной элиминации — удаление нежелательных клеток организма, утративших свои функции при его развитии, старении, и клеток, потенциально опасных для организма, таких как мутантные, инфицированные вирусами и др. Апоптоз, медируемый Е-ретиновыми кислотами в лейкемических клетках, зависит от эффективности воздействия фактора некроза опухолей — специфического белка, вызывающего разрушение опухолевых клеток. Понятно, что столь биологически важные вещества нуждаются в подробном и разноплановом исследовании, а для этого, как правило, требуется разработка препаративно доступных методов их синтеза. Именно такой синтез предлагается в работе (схема 216, с. 138) [271].

Исходное соединение — пропилидендиметилмалонат (309) конденсируется с ацеталем (1a) по метильной группе пропилиденового фрагмента с отгонкой метанола в процессе реакции с образованием диенамина (310) с количественным выходом. Взаимодействием последнего с кетодиеном (311) получен тетраен (312), который далее путем реакции с метилмагний-бромидом превращен в Е-ретиновую кислоту.

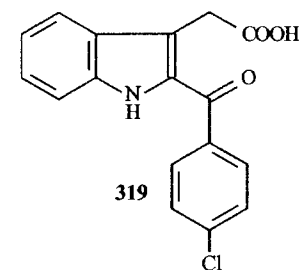
Реакции амидацеталей с производными оксидола с последующим пепреаминированием полученных енаминоамидов (313) приводят к соединениям (314), которые, по мнению авторов (схема 217, с. 138) [272], представляют интерес как активаторы бенздиазепиновых рецепторов и, исходя из этого, как потенциальные антиконвульсанты и анксиолитики.



Выше уже сообщалось о синтезе вицинальных трикарбонильных соединений на основе окисления енаминокетонов с использованием в качестве окислителей синглетного кислорода [262], озона [265, 266]. В работе [273] применен для окисления другой метод: окисление периодатом (схема 218). Енаминодикарбонильное соединение (315), полученное ацетальным методом, трансформируют здесь этим способом в трикарбонильные соединения с высоким выходом (316, 317). Аналогичный метод был использован и в работе [274] для синтеза соединений (318), пригодных для применения в реакции Фридлендера (схема 219).



Периодатный метод применен и в публикации [275] для получения селективного ингибитора циклооксигеназы-2 (COX-2) структуры (319) и его аналогов.



Кратко рассмотрим свойства этих изоферментов. В организме существуют две изоформы COX:

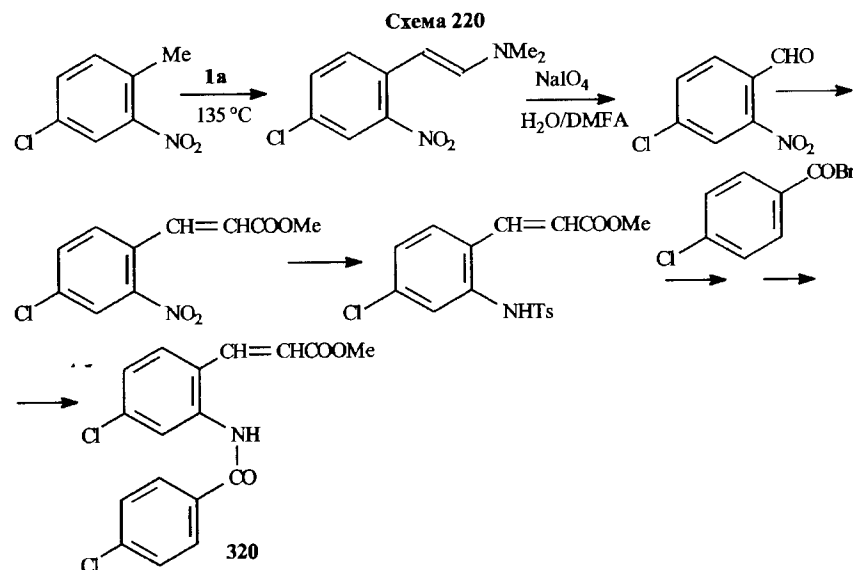
1) конститутивная, т. е. постоянно существующая изоформа, получившая название COX-1;

2) индуцибельная изоформа — COX-2, биосинтез которой запускается в основном при воздействии патологических, в том числе провоспалительных, факторов.

Эти ферменты имеют близкую последовательность аминокислот, но разные функции. COX-1 ответственна за синтез простагландинов, регулирующих секрецию слизи желудка. Селективное ингибирование этого

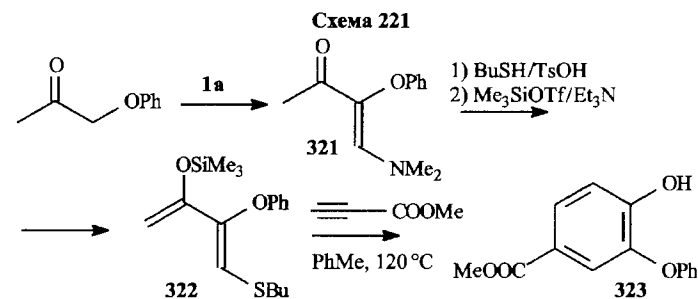
фермента приводит к угнетению биосинтеза простагландинов, обладающих противовоспалительным эффектом, что обуславливает возникновение ulcerогенного эффекта. COX-2 ответственна за образование простагландинов, обладающих воспалительной активностью. Проведенные в последние годы исследования убедительно показали, что гастротоксичность нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) связана преимущественно с неизбирательным снижением активности обеих изоформ COX. Установлено, что при селективном ингибировании COX-2 значительно уменьшается гастротоксический эффект препаратов, при сохранении эффективности противовоспалительного и анальгетического действия.

Оптимальный подход к синтезу ключевого соединения (320) для получения целевого ингибитора (319) представлен на схеме 220.

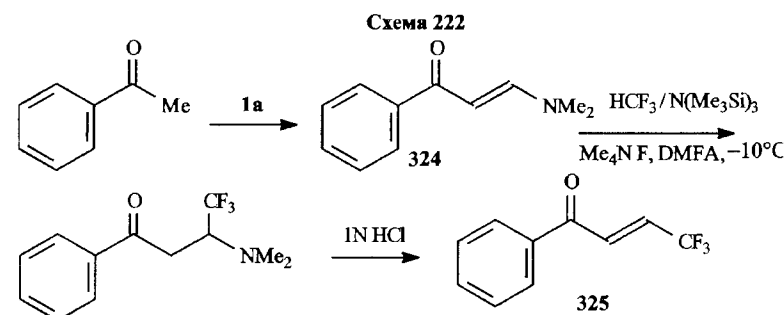


Уже упоминалось, что енаминокетоны и полученные на их основе соединения могут являться удобными «диеновыми» компонентами в реакциях циклоприсоединения. Установлено [276], что при конденсации (1a) по метиленовому звену феноксиацетона образуется енамин (321), из которого легко получается 1,3-бутадиен (322), трансформирующийся далее в диарилловый эфир (323) в условиях циклоприсоединения по Дильсу — Альдеру (схема 221).

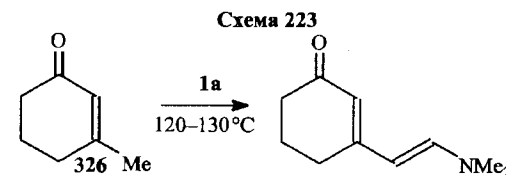
Интересные результаты приведены в работе [277] по трифторметилированию карбонильных соединений через промежуточное получение енами-



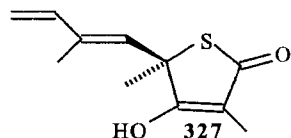
нокетонов (324). Трифторметильные производные (325) синтезированы путем обработки енаминокетонов (324) трифторметаном в присутствии кремнийсодержащих оснований (схема 222).



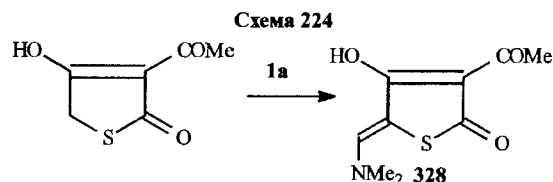
Отметим, что реакции амидацеталей с производными ацетофенона протекают весьма легко, приводя с высокими выходами к соответствующим енаминокетонам. Более трудно и при более высокой температуре амидацетали конденсируются по винилогичной метильной группе таких соединений, как 3-метилциклогексен-2-он (326) (схема 223) [278].



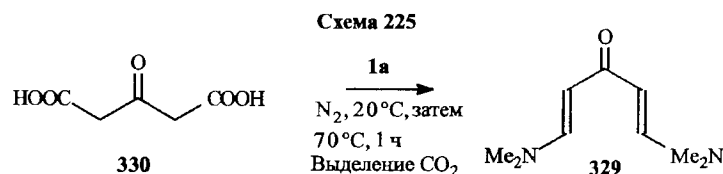
Тиолактомицин (327) — тиолактонный антибиотик, первоначально выделенный из почвенных бактерий и ингибирующий β-кетоацил транспортную протеинкиназу в процессе синтеза жирных кислот бактерий и растений. Эти жирные кислоты являются строительными блоками для биосинтеза мембранных фосфолипидов.



В публикации (схема 224) [279] на основе енаминотиофенона-2 (328) синтезирована большая группа тиолактонов — аналогов тиотетроновой кислоты, показавших высокую антибактериальную активность *in vitro*.



Среди серии синтезов енаминокетонов, енаминоэфиров и енаминитрилов, осуществленных путем конденсации амидацеталей по активным метиленовым звеньям различных исходных реагентов [280–309], отметим специально исследование получения диенаминокетонов (329) из кетодикарбоновой кислоты (330), сопровождающееся *бис*-декарбоксилированием (схема 225) [281].

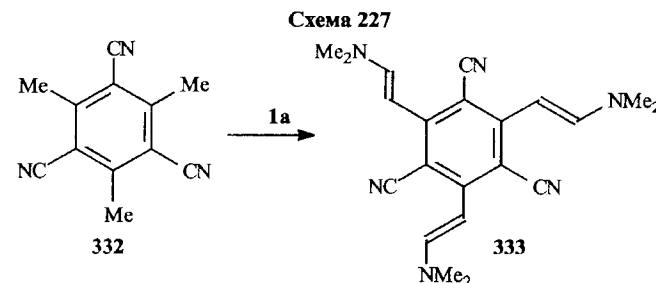


Удобные исходные соединения (331) для синтеза разнообразных гетероциклов получены путем конденсации амидацеталей по метиленовому звену, находящемуся в винилогичном положении по отношению к электроноакцепторным группам (схема 226) [286].

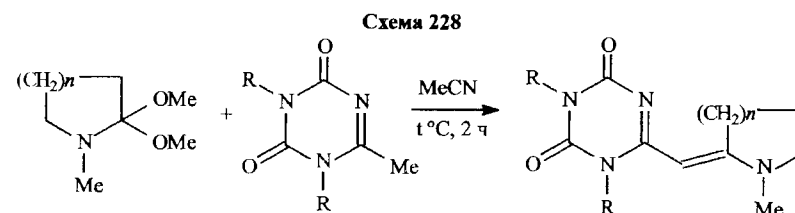


И еще на одной работе из этого списка хотелось бы остановиться отдельно: описана реакция диметилацетала диметилформамида (1a) с 2,4,6-триметил-1,3,5-трицианобензолом (332) [290]. Несмотря на очевидные стерические препятствия, процесс введения трех диметиламинометиленовых групп с образованием *трис*-енамина (333) протекает гладко при кипячении реагентов в диметилформамиде (схема 227).

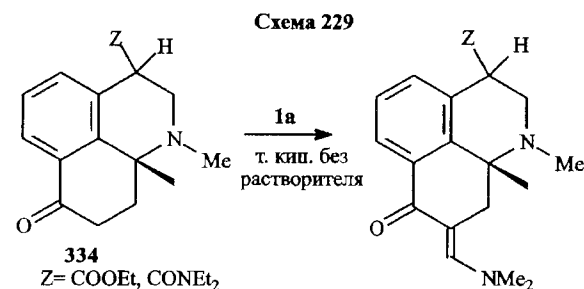
Следует указать, что и ацетали лактамов легко вступают в реакции с CH_2 -кислотами с образованием соответствующих енаминов (схема 228) [292].



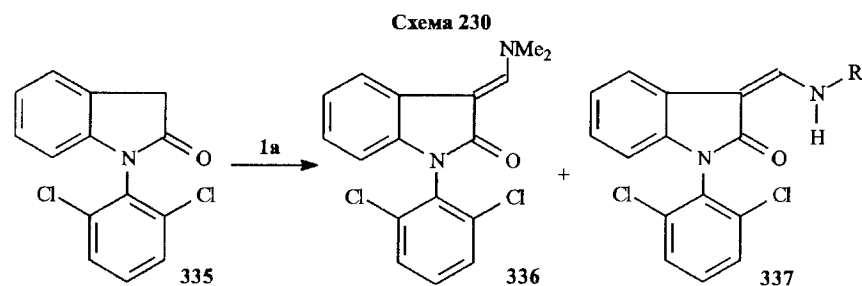
Следует указать, что и ацетали лактамов легко вступают в реакции с CH_2 -кислотами с образованием соответствующих енаминов (схема 228) [292].



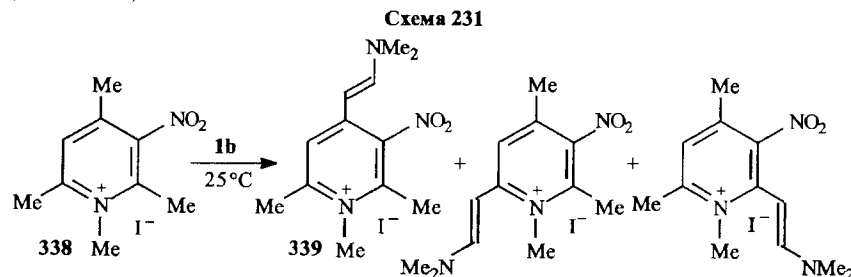
Отметим, что серия соединений — производных лизергиновой кислоты синтезирована с использованием метода, базирующегося на взаимодействии диметилацетала диметилформамида (1a) с активными метиленовыми соединениями (334) (схема 229) [294].



1-*o,o*-Дихлорфенилоксиндол (335) при комнатной температуре реагирует с ацеталем (1a), образуя соответствующий енаминоамид (336), который обычным образом вступает в реакцию переаминирования, с получением серии енаминовых производных (337). Эти соединения проявили седативную, противосудорожную и анальгетическую активность (схема 230) [295].



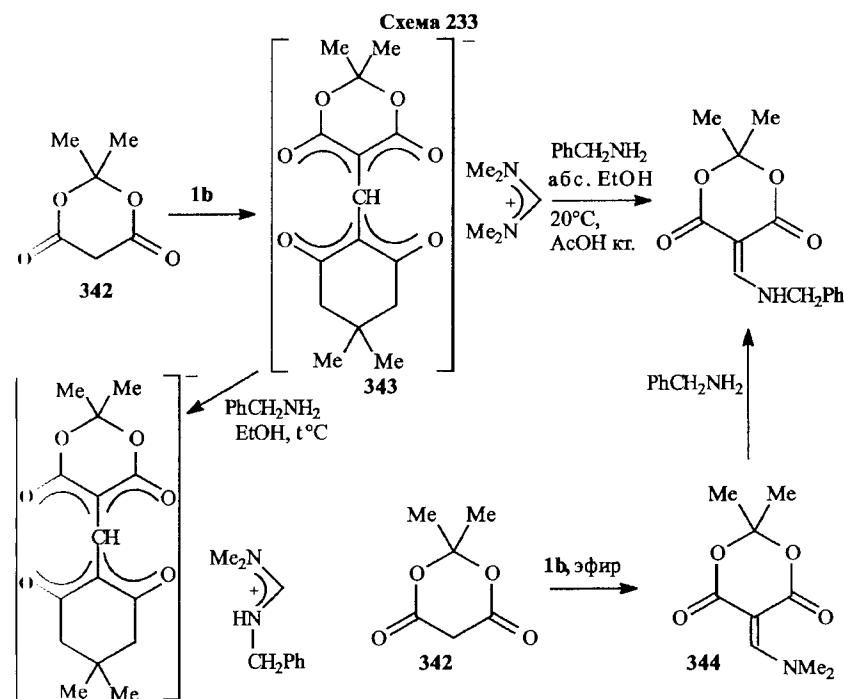
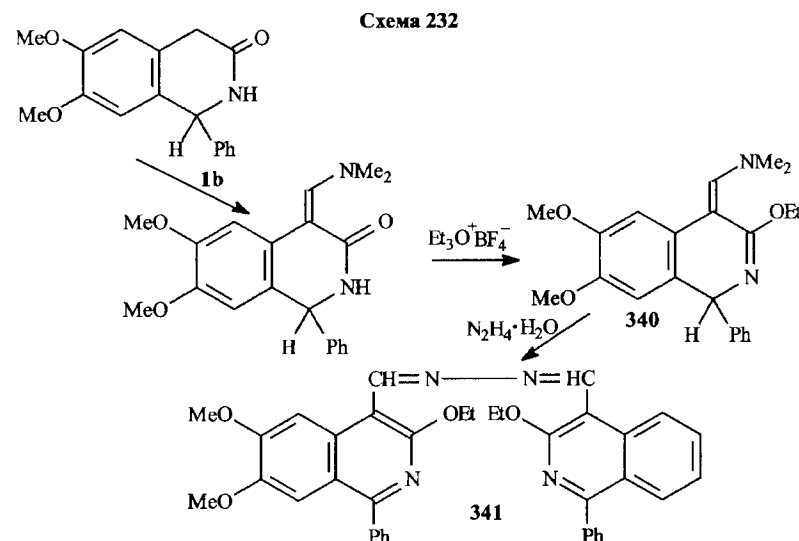
Весьма интересное сопоставление способности 2,3 и 4-метильных групп в 3-нитропиридиниевой соли (**338**) по отношению к конденсации с диэтилацеталем диметилформаида (**1b**) проведено в работе [296], где показано, что реакция направляется в наибольшей степени в положение 4 с образованием 4-диметиламинометиленипроизводного (**339**) в связи с наибольшей стерической доступностью именно 4-метильной группы (схема 231).

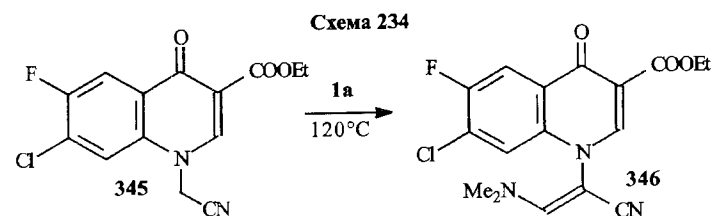


Попытки получения пиразольных производных на основе изохинолинового енамина — 1-фенил-3-этокси-4-диметиламинотилден-6,7-диметоксизохинолина (**340**) — не увенчались успехом, в результате его реакции с гидразингидратом был выделен только азин (**341**) (схема 232) [301].

Интересные данные получены при изучении конденсации диэтилацетата диметилформамида (**1b**) с кислотой Мельдрума (**342**) [303]. При нагревании (**1b**) и (**342**) в спирте наблюдается димеризация с образованием соли (**343**), которая сама может выступать в качестве субстрата для таких реакций, как переаминирование (схема 233). Существенно, что при проведении реакции ацетата с кислотой Мельдрума в эфире, а не в спирте, удастся получить мономерный енамин (**344**).

Серия новых производных хинолонкарбоновых кислот (**345**) — неизвестных ранее аналогов известных антибактериальных лекарственных препаратов — синтезирована путем взаимодействия 1-цианметил-3-этоксикарбонил-6-фтор-7-хлорхинолона-4 (**346**) с ацеталем (**1 а**) (схема 234) [308].





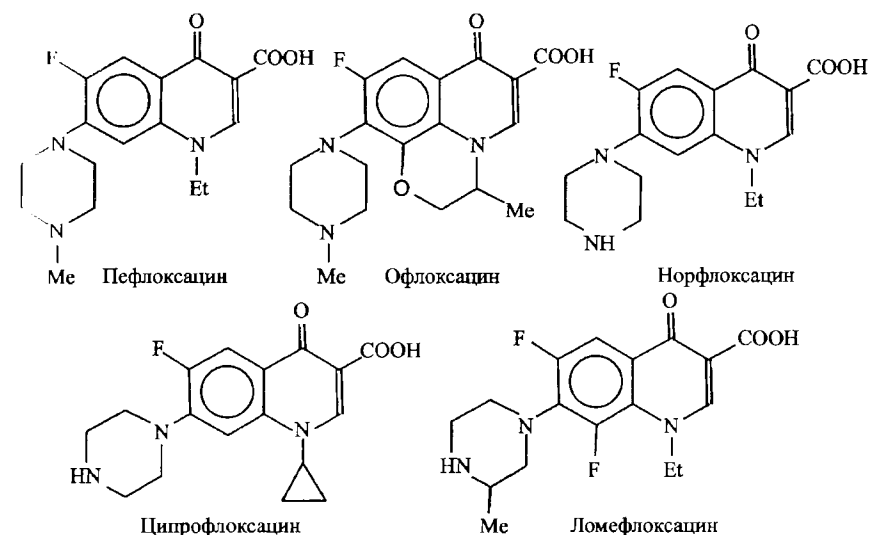
Поскольку хинолонкарбоновые кислоты занимают сейчас важнейшее место в ряду антибактериальных лекарственных препаратов [310], представляется целесообразным коротко остановиться на соединениях этого типа и их биологическом действии.

Соединения этого ряда проявили высокую химиотерапевтическую активность в отношении грамотрицательных бактерий (кишечная, дизентерийная, брюшнотифозная палочки и др.) и оказались значительно менее эффективны (или неэффективны вовсе) по отношению к грамположительным бактериям (стафилококки, стрептококки, пневмококки). К первому поколению этих препаратов принадлежит палидиксовая, пипемидиевая и оксолиниевая кислоты.



Было установлено, что наивысшей активностью среди хинолонкарбоновых кислот отличаются соединения, имеющие атомы фтора, в конденсированном бензольном кольце. Эти соединения, широко применяющиеся сейчас в медицинской практике, называют фторхинолонами.

И фторхинолонкарбоновые кислоты, и нефторированные производные этого класса объединяют общим названием — ингибиторы ДНК-гиразы — фермента бактериальной клетки, ответственного за процесс нормального биосинтеза ДНК. К настоящему времени установлено, что рассматриваемые препараты в качестве мишени действия имеют не один, а два фермента из группы топоизомераз: ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Топоизомераза IV — гомолог ДНК-гиразы. Оба фермента необходимы для нормального синтеза ДНК и соответственно для нормального роста и деления клетки. Высокая бактерицидная активность фторхинолонов связана с ингибированием функций обоих ферментов. В настоящее время



установлено, что в грамотрицательных бактериях первичной мишенью является ДНК-гираза, вторичной — топоизомераза IV. Напротив, в грамположительных бактериях топоизомераза IV — первичная мишень. Именно различные функции и различная чувствительность ферментов-мишеней определяют различную чувствительность бактерий к действию хинолонкарбоновых кислот.

Большая активность фторхинолонов по сравнению с нефторированными аналогами объясняется тем, что фторхинолоны существенно сильнее ингибируют ДНК-гиразу и топоизомеразу IV (именно топоизомеразы, включая ДНК-гиразу, поддерживают ДНК бактериальных клеток в необходимой для нормального функционирования сверхспиральной форме) и способны лучше, чем их нефторированные аналоги проникать внутрь бактериальной клетки. Следует указать, что кроме блокирования синтеза ДНК, в высоких концентрациях хинолонкарбоновые кислоты ингибируют и биосинтез РНК и белков в бактериальных клетках.

Хинолонкарбоновые кислоты и, прежде всего, фторхинолоны применяются при инфекциях дыхательных путей, среднего уха, мягких тканей кожи, костей, суставов, почек и мочевых путей, желудочно-кишечного тракта, при туберкулезе и ревматических заболеваниях.

Другая работа, направленная на поиск новых биологически активных соединений, базируется на структурной модификации производных оксидола [309]. Целью авторов этой работы было создание соединений, являющихся ингибиторами циклинзависимой киназы 2 (cyclin-dependant

Kinase 2 — CDK). Эти ферменты являются ключевыми регуляторами сложного процесса клеточного деления. Цикл состоит из четырех основных фаз:

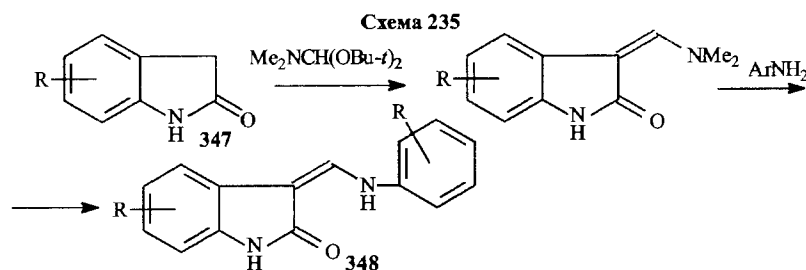
1) G1 (gap 1) — фаза приготовления клетки для синтеза ДНК;
2) S (синтез) — фаза, в которой осуществляется репликация ДНК (синтез дочерней молекулы двухцепочечной ДНК, идентичной родительской двухцепочечной ДНК; копирование родительской ДНК с образованием дочерних молекул);

3) G2 (gap 2) — фаза, в которой подготавливается митоз (основная форма клеточного деления, сущность которой заключается в равномерном распределении хромосом между дочерними клетками);

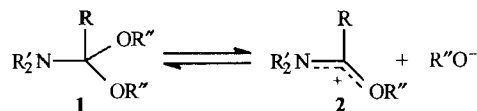
4) M (митоз) — стадия, ведущая к хромосомной сегрегации (разделению) и образованию дочерней клетки.

CDK координирует эти фазы, ее активность зависит от регуляторной субъединицы, называемой циклином. Члены семейства циклинов связываются и активируют своих CDK партнеров. Например, циклины A и B активируют CDK 1, циклины A и F ассоциированы с CDK 2, D-тип циклинов — с CDK 4. В обсуждаемой работе описан новый класс CDK 2 ингибиторов — потенциальных мишеней для лечения пролиферативных заболеваний, таких как рак, псориаз и др.

Синтез таких ингибиторов, в частности основан на реакции замещенных оксиндолов (347) с ди-*трет*-бутоксиацеталем диметилформамида, протекающей с последующим переаминированием различными ариламидами, с образованием соответствующих енаминов (348) (схема 235).



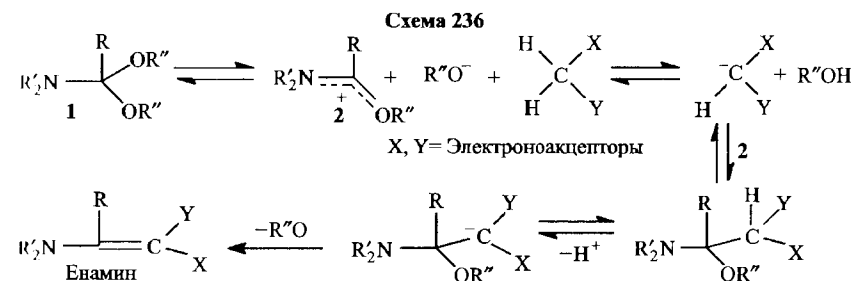
И в заключение этого раздела следует обобщить данные, касающиеся механизма конденсации амидацеталей по активному метиленовому звену. Для этого необходимо повторить схему I, описывающую равновесие амидацеталей с амбидентным катионом и алкокси-анионом.



Из этой схемы с неизбежностью вытекает вывод о том, что при введении в растворы, содержащие амидацетали, кислотных соединений в первую очередь должно происходить отщепление «кислого» протона под воздействием алколят-аниона.

Даже если данная стадия является равновесной, при этом наблюдается сдвиг вправо равновесия, изображенного на схеме 1.

Отсюда повышение концентрации амбидентного катиона, который далее взаимодействует с образовавшимся анионом субстрата (ассоциация понов) и соответственно облегчение реализации енаминового синтеза. В общем виде этот процесс может быть описан схемой 236.



3.2.3. Синтез амидинов на основе амидацеталей

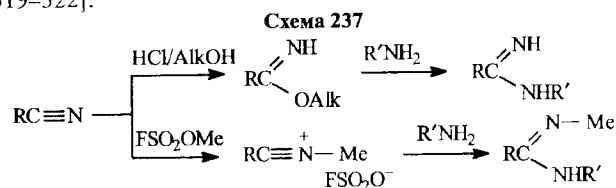
Взаимодействие с различными аминопроизводными также занимает значимое место в химии амидацеталей. И в первую очередь это относится к получению амидиновых производных, химия которых привлекает в настоящее время значительный интерес исследователей в связи с широким использованием этого класса соединений в органическом синтезе и медицинской химии. Число публикаций, касающихся изучения путей синтеза и свойств амидинов, постоянно возрастает, к ним относятся и монография [311], и ряд обзоров [312–318].

Как и в разделе, касающемся химии енаминов, мы не намерены подробно рассматривать данные об участии амидинов, синтезированных на основе амидацеталей, в гетероциклическом синтезе, поскольку синтезу соединений гетероциклического ряда будет посвящена специальная глава данной монографии. Здесь же внимание будет уделено собственно амидиновому синтезу и свойствам амидинов, отличных от получения гетероциклов их основе.

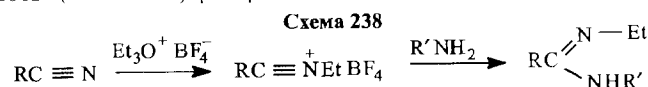
В настоящее время химия амидинов бурно развивается в самых различных синтетических направлениях и с этой точки зрения представляется целесообразным шире обсудить свойства амидинов, чем это непосредственно важно для амидацетальной химии.

Далее будут обсуждаться проблемы амидинового синтеза, базирующиеся на реакциях амидацеталей с различными аминами. Но перед этим необходимо отметить, что традиционными исходными соединениями в амидино-вом синтезе являются нитрилы, которые трансформируются в амидины через промежуточные иминоэфиры.

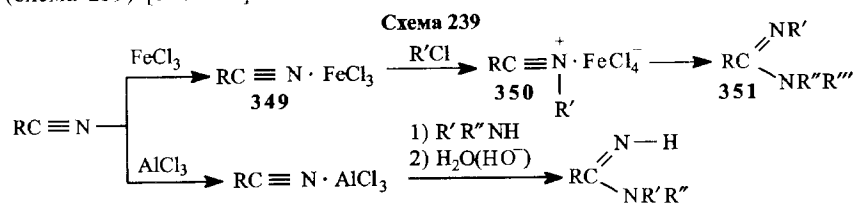
Последние получают обычно воздействием хлористого водорода на нитрилы в спирте и далее вводят в реакции с различными аминами (схема 237) [319–322].



Другой подход базируется на алкилировании нитрилов фторборатом триэтилоксиона [72] с последующей обработкой нитрильных солей аминами (схема 238) [323, 324]. Модификацией этого метода является получение нитрильных солей с помощью метилового эфира фторсульфоно-вой кислоты (схема 237) [325].

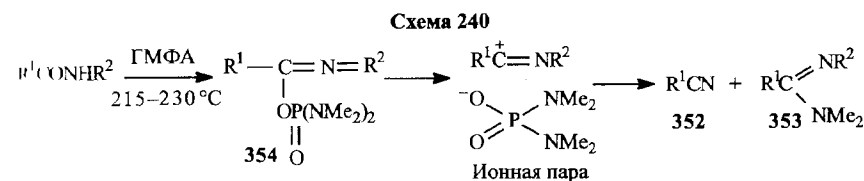


Близкий по сути вариант — взаимодействие нитрилов с кислотами Льюиса с последующей обработкой полученных комплексов аминами (схема 239) [326–330].

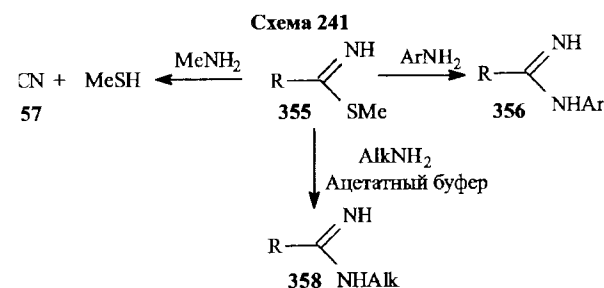


Как видно из приведенной схемы, комплексы нитрилов с хлорным железом(III) (349) могут подвергаться алкилированию с галогеналкилами с образованием соответствующих N-замещенных нитрильных солей (350), которые под воздействием аминов превращаются в N,N,N'-тризамещенные амидины (351).

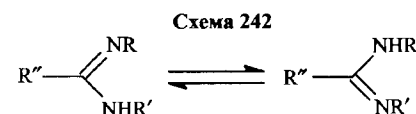
При нагревании амидов с гексаметилфосфортриамидом (ГМФА) образуются нитрилы (352) и амидины (353) через фосфордиамидатпроизводные (354) (схема 240) [331].



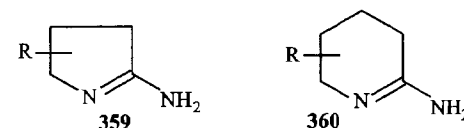
При использовании в аминовом синтезе производных тиимино-эфиров (355) показано, что последние реагируют с ароматическими аминами, давая амидины (356), а с высокоосновными аминами — нитрилы (357) [332]. Однако, если процесс проводить в ацетатном буферном растворе, амидины (358) можно получить и при взаимодействии с алифатическими аминами (схема 241).



Из рассмотрения структуры амидинов следует, что логично предпо- лагать возможность «амидиновой таутомерии», обусловленной переносом протона от одного атома азота к другому (схема 242). Разумеется, эта воз- можность определяется строением конкретных амидинов в основном при- родой заместителей при атомах N.



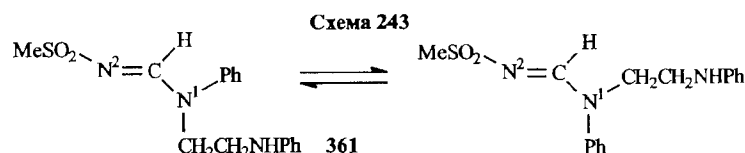
Во многих случаях с помощью физико-химических методов удалось обнаружить только одну из таутомерных форм. Так, для циклических амидинов, производных 2-амино-Δ¹-пирролинов (359) и 2-амино-Δ¹-пи- перидинов (360), установлено, что эти соединения существуют в амино- форме [333].



При наличии у одного из атомов азота электроноакцепторного заместителя доминирует тот таутомер, в котором связь C=N сопряжена с этим заместителем [334, 335]. Например:

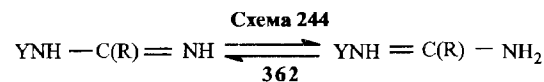


Значительное внимание исследователей привлекла проблема взаимного расположения заместителей относительно связи C=N в амидах. В работах [336, 337] методом ПМР-спектроскопии изучена *син-анти*-изомеризация в амидах различного типа. При исследовании присоединения вторичных аминов к изонитрилам [338, 339] авторы пришли к выводу, что сначала образуются Z-формамидины, которые затем перегруппировываются в термодинамически более стабильные E-изомеры. Напротив, в работе [340] указывается на выделение стабильных E и Z-изомеров N-сульфониламидинов. При исследовании их структуры методами ИК-, ПМР- и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии установлено, что выделенные вещества (361) являются ротамерами относительно связи C-N¹ (схема 243) [341].



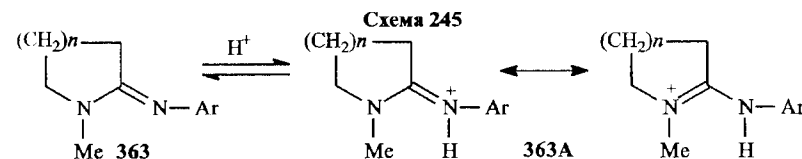
Большое количество работ посвящено изучению заторможенного вращения относительно связи C=N в амидах методом ПМР-спектроскопии [304, 337, 342–346]. Свободные энергии активации процесса (ΔG^\ddagger) обычно не высоки и в зависимости от структуры амида варьируют в пределах 11–21 ккал/моль. Для амидиниевых солей величины ΔG^\ddagger заметно выше [337].

Количественная оценка таутомерного равновесия серии амидинов (схема 244) проведена с помощью УФ-спектроскопии и сопоставления констант ионизации ряда амидинов и соответствующих модельных соединений [347, 348]. При сопоставлении констант таутомерного равновесия (K_T) установлено, что для амидинов (362), где Y = электроноакцепторный заместитель, равновесие заметно сдвинуто вправо и, например, для Y = ацил $K_T \sim 30$, а при Y = SO₂R $K_T \sim 10^7$ [347]. При Y = замещенный фенил равновесие сдвинуто вправо не так заметно и $K_T = 2,4$ (схема 244) [348].



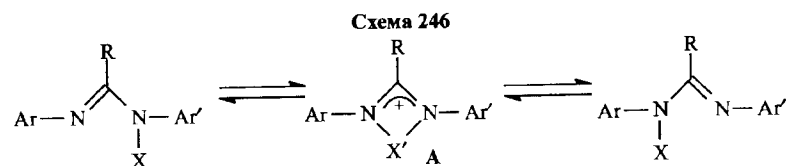
В работах [349–351] измерены константы ионизации ряда циклических амидинов и показано, что величина pK_a существенно зависит от величины цикла (обзор по зависимости свойств органических соединений от размера цикла см. [102]), причем основность падает в ряду C₆ > C₇ > C₈ > C₅ [351]. Это явление объяснено конформационными факторами: для шестичленного соединения реализуется плоскостная конфигурация амидинового фрагмента, которая для пяти-, семи- и восьмичленных циклов энергетически невыгодна из-за несвязанных взаимодействий между протонами циклических метиленовых групп [351]. Согласно корреляции pK_a и σ -констант Тафта [352, 353] сделано заключение, что величина p и вообще основность амидинов (363) зависят больше от заместителей при иминном, чем при аминном атоме азота.

При изучении протонирования амидинов — 2-арилимино-1-азадициклопанов (363) — установлено, что оно протекает по экзоциклическому, иминному атому азота, т. е. только в этом случае возможно сопряжение в протонированной форме (363A) (схема 245).



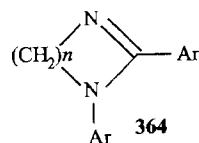
Амидины типа (363) — весьма сильные основания, основность которых также зависит от величины цикла [102, 354]. На основании корреляционного анализа (сопоставления величин pK_a с σ - и σ^- -константами) установлено, что арильное кольцо в этих соединениях повернуто относительно связи C=N примерно на 50–60°. Такой же поворот гетарильного остатка характерен и для производных N-(пиразолил-3)амидинов [355].

Как уже обсуждалось, «амидиновая» таутомерия обусловлена переносом протона от одного атома азота триады к другому. К таутомерии этого типа близко примыкает процесс 1,3-переноса различных группировок внутри амидиновой системы, исследованный методом динамической спектроскопии ПМР [356–360] и путем квантово-химических расчетов [361]. Этот обратимый процесс был изучен для различных заместителей (X = ацил [356, 360], 2,4-динитрофенил, пикрил [357, 360] и сульфенильный остаток [358, 359]). При этом специальными экспериментами [359] было показано, что процесс 1,3-переноса является внутримолекулярным (схема 246).

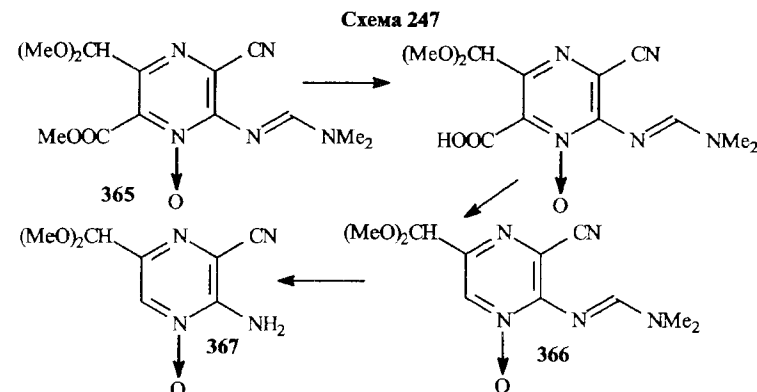


Энергетические характеристики процесса зависят от структуры X, а также от строения заместителей R, Ar, Ar'. Существенно, что для X = ацил энтропия активации (ΔS^\ddagger) является небольшой положительной величиной, что никак не согласуется со структурой (A), как структурой переходного состояния. Отсюда делается вывод, что в этих случаях (A) — промежуточное соединение. Напротив, когда X = SR' величина ΔS^\ddagger составляет от -14 до -24 э. ед., что свидетельствует о существенно большей упорядоченности переходного состояния по сравнению с исходным, а это уже согласуется со структурой (A).

Теперь рассмотрим некоторые реакции амидинов, не связанные с участием амидацеталей. Сначала — о наиболее простой и часто применяемой реакции — гидролизе [301]. Константа скорости этой реакции в щелочной среде для циклических амидинов (364) заметно зависит от величины цикла и уменьшается в ряду $C_5 > C_6 > C_7 > C_8$ [351].



Наибольшую скорость расщепления (364) для $n = 2$ авторы приписывают напряженности пятичленного цикла, а малую скорость гидролиза семи- и восьмичленных амидинов связывают со стерическими препятствиями, возникающими при атаке этих циклов гидроксил-анионом [351]. Сопоставление щелочного и кислотного гидролиза показало, что в первом случае скорость процесса существенно выше. При наличии в молекуле других группировок, способных подвергаться гидролизу, необходимо искать условия для селективного расщепления каждого фрагмента. Примером изыскания условий для сохранения или расщепления амидиновой группы при гидролизе является исследование, отраженное в публикации [362]. Здесь показано, что для пиразинового амидина (365) возможно избирательное омыление метоксикарбонильной группы, а затем и декарбоксилирование при сохранении амидинового фрагмента путем кипячения раствора этого соединения во влажном пиридине в присутствии иодистого лития (схема 247), при этом образуется соединение (366).



Далее требовалось удалить амидиновую группировку, не затрагивая ацилальной. Стандартный метод — обработка водным аммиаком — оказался в этом случае неприемлемым из-за замыкания пиримидинового цикла. Использование водно-кислотной обработки также оказалось невозможным вследствие разрушения ацилальной защиты. Авторы этой работы нашли совершенно нетривиальное решение получения целевого соединения (367). Оказалось, что синтез этого соединения может быть реализован при выдержке формамидина (366) в смеси метанол — метилортоформат (1:1) в присутствии толуолсульфокислоты ($\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$).

В рассмотренном выше случае формамидиновое производное (365) было получено с целью защиты аминогруппы. Подобного рода защитные группы будут подробно рассматриваться ниже, но еще на одном подобном варианте имеет смысл остановиться. Амидиновая защита была введена в молекулу диариламиноантрахинона с образованием соединения (368) с целью получения моно- и динитро- (369, 370) (или монобром и моно-N-ацил) производных антрахинона (схема 248, с. 156) [362–365].

Применение амидиниевой защиты с последующим ее гидролизом позволило синтезировать производные типа (370), имеющие *o*- и *m*-заместители в симметричных арильных заместителях в положениях 1, 4 антрахинонового цикла, весьма труднодоступные другими методами [363]. Гидролиз амидинового фрагмента явился заключительной стадией в новом синтезе имидов (схема 249, с. 156) [366].

Обсуждение рассматриваемых исследований следует завершить указанием на то, что гидролиз циклических амидинов является модельной реакцией для изучения ферментативного переноса одноуглеродных компонентов [367, 368]. Обзор по этому вопросу см. [369]. Одной из весьма важных реакций амидинов или их солей с нуклеофильными реагентами,

Схема 248

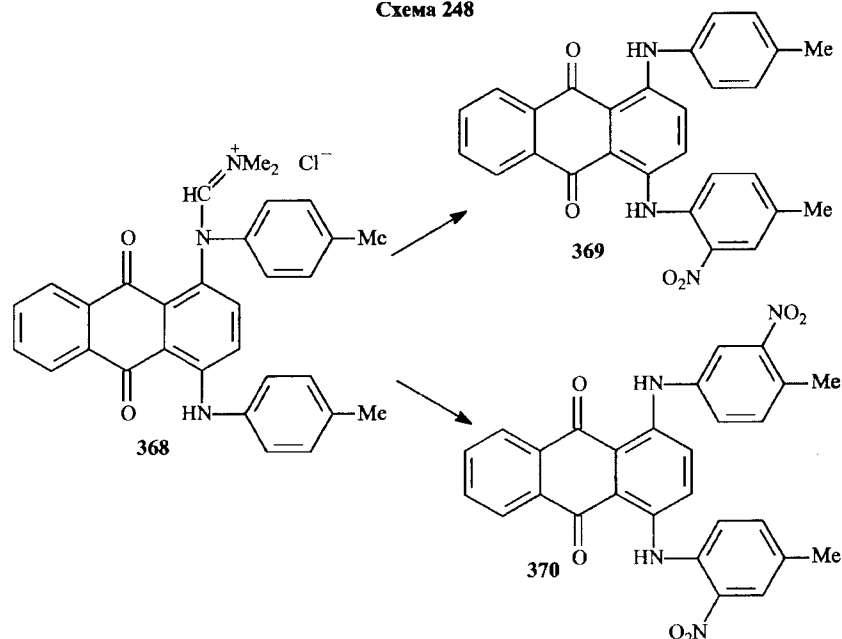
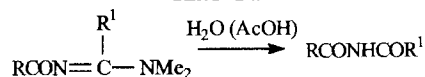
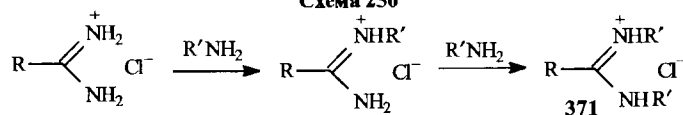


Схема 249



которая применяется как один из этапов гетероциклического синтеза (см. ниже), является реакция переаминирования. Недавно с использованием этой реакции описан синтез N,N'-дизамещенных амидинов (371) (схема 250) [370].

Схема 250



Взаимодействие гетероциклических аминов (например, (372)) с симметричным триазином также сопровождается переаминированием (схема 251) [371].

Весьма интересно протекает реакция амидинов с третичными енаминами, конечным результатом и здесь является переаминирование (схема 252) [372].

Вторичные амины при нагревании также способны вступать в реакции этого типа (схема 253) [373].

Схема 251

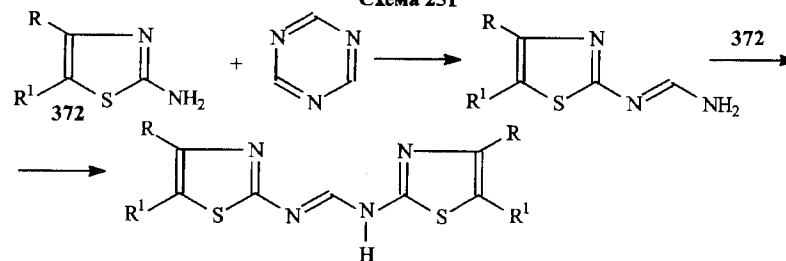


Схема 252

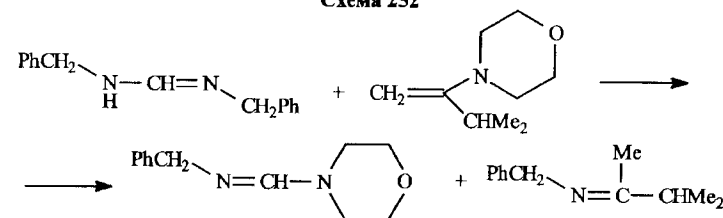
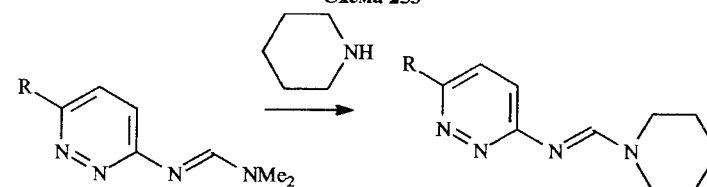
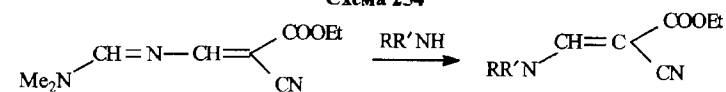


Схема 253

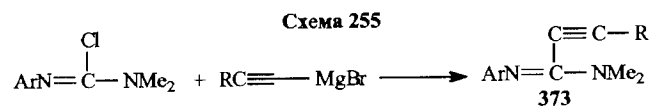


Исследование свойств N-антрахинонилформамидинов показало, что они реагируют с нуклеофильными реагентами только в протонированной форме [374]. При изучении переаминирования в ряду енамидинов было установлено, что реакция протекает не по аминовому мезо-углеродному атому, а по енаминному α-положению с образованием енаминов (а не пиримидинов, как можно было ожидать) (схема 254) [375].

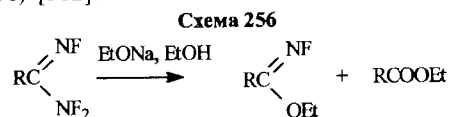
Схема 254



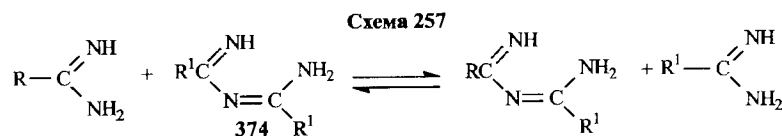
Замещенные хлорформамидины легко реагируют с нуклеофильными реагентами, образуя различного типа гуанидины [376–378], производные мочевины [379], O-алкилизомочевины [380]. Взаимодействие хлорформамидинов с этиллизомочевидом приводит к амидам пропиоловой кислоты (373) (схема 255) [381].



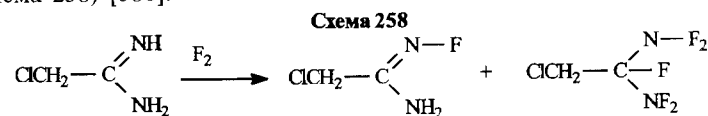
N,N,N'-Трифторамидины в результате обработки алкоголятом натрия при низких температурах дают смесь N-фториминоэфиров и сложных эфиров (схема 256) [382].



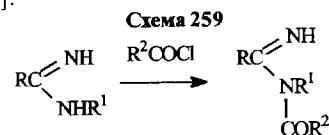
При взаимодействии амидинов с достаточно сильными СН-кислотами образуются соли [383]. Реакция имеет первый порядок по обоим компонентам. Однако, когда вместо СН-кислоты в реакцию вступает ее дейтеро-аналог, наблюдается сложная кинетика, вызванная многочисленными процессами изотопного обмена [383]. Методом ЯМР ^{19}F изучены обменные реакции с участием имидоиламидинов (374), например схема 257 [384, 385].



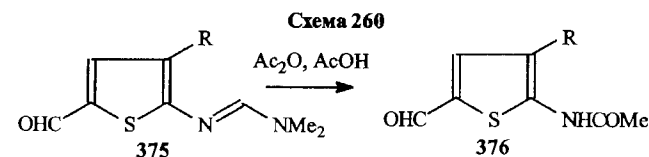
Из реакций амидинов с электрофильными реагентами, изученных в последние годы, отметим в первую очередь фторирование, протекающее в основном с образованием N,N,N'-трифторпроизводных [386], хотя в некоторых случаях выделены и продукты присоединения фтора по C=N-связи (схема 258) [386].



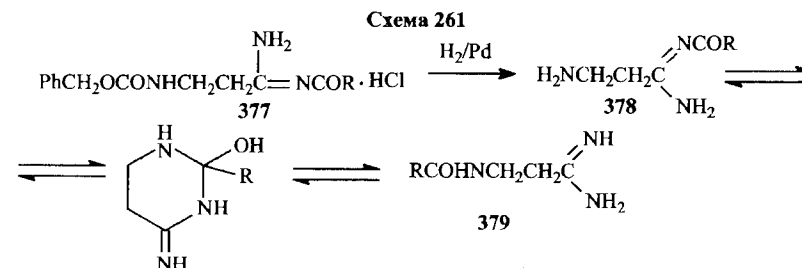
Ряд исследований посвящен ацилированию амидинов. N-Монозамещенные амидины ацилируются ацилхлоридами по замещенному атому азота (схема 259) [387].



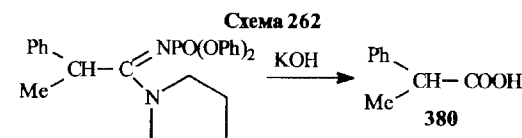
При ацилировании N-гетарил-N,N'-диметилформадинов (375) образуются соответствующие ациламиды (376), например схема 260 [388, 389].



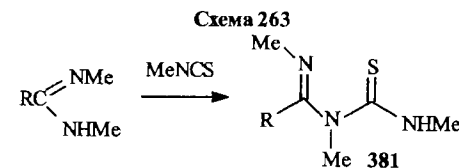
Для соединений, имеющих одновременно амино- и амидиновую группы (377), изучена реакция ацилирования и разработан аналитический метод, позволяющий определить положение ацильной группировки [390]. Весьма интересно наблюдение авторов [390] о переносе ацильной группы в ациламиноамидинах (378) с образованием новых ацилированных амидинов (379) (схема 261).



Ацилирование ацилхлоридами N-дихлорфосфониламидинов протекает по незамещенному атому азота [391]. Взаимодействием амидинов с триэтилфосфитом [392] и пятихлористым фосфором [393, 394] также синтезированы соединения, замещенные по атому N-группами $\text{PO}(\text{OEt})_2$, PCl_3 , PCl_4 . Амидины, замещенные по азоту остатком фосфорной кислоты, явились исходными соединениями в новом синтезе замещенных уксусных кислот (380) (схема 262) [395].



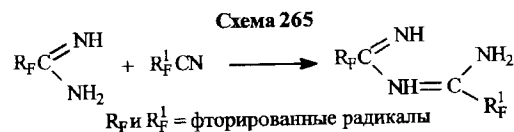
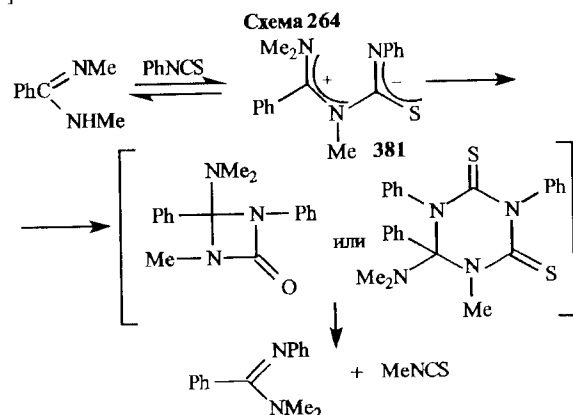
При взаимодействии амидинов с алкилизотиоцианатами образуются N-тиокарбамидамины (381) (схема 263) [396, 397].



Напротив, при взаимодействии N,N,N'-тризамещенных амидинов с арилиотиоцианатами протекает обменная реакция (схема 264) [398].

Предположение о значительных стерических требованиях переходного состояния подтверждается высоким отрицательным значением энтропии активации ($-36,1$ э. ед.) [398].

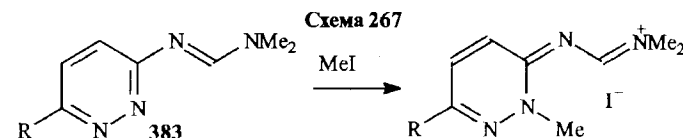
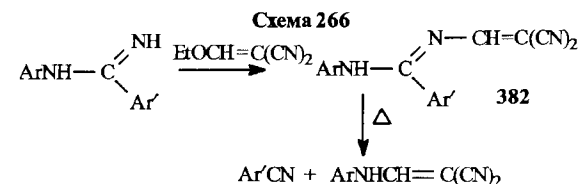
К указанным выше работам близко примыкает исследование синтеза фторированных имидамидинов реакцией амидинов с нитрилами (схема 265) [399].



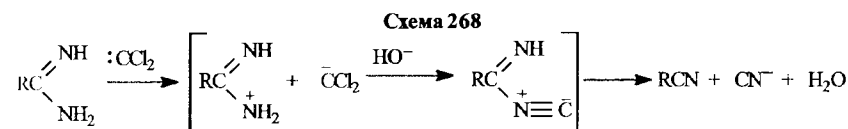
Следует отметить, что эта реакция весьма чувствительна к стерическому фактору и при увеличении объема скорость процесса резко снижается [399].

В немногочисленных исследованиях, посвященных алкилированию амидинов, имеющих NH-группу, показано, что реакция протекает обычно достаточно гладко. Это наблюдается при взаимодействии амидинов с эфиром пропионовой кислоты [400], галоидными алкилами [401] (в последнем случае использовались также Li-соли амидинов) и при реакции с этокси-метилмалонитрилом [400, 402]. Отметим, что образующиеся при этом енамидины (**382**) при нагревании расщепляются на енамины и нитрилы (схема 266) [402].

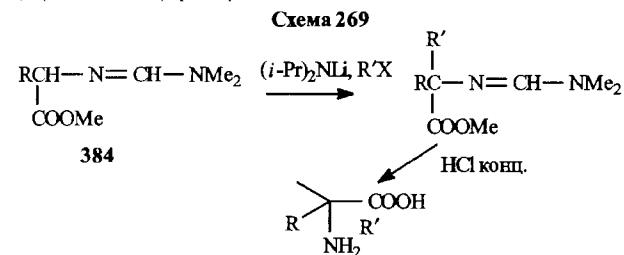
Интересно протекает алкилирование N-(пиридазинил-3)-N',N'-диметилформамида (**383**) йодистым метилом, центром алкилирования в этом случае является N²-атом цикла (схема 267) [373].



Дихлоркарбен также атакует амидины по незамещенному атому азота — конечным результатом процесса (который протекает в условиях межфазного катализа) является нитрил- и цианид-анион (схема 268) [403].



Недавно опубликованы данные о новом методе синтеза α -замещенных аминокислот, основанном на алкилировании N,N,N'-тризамещенных амидинов (**384**) (схема 269) [204].



На аналогичном принципе основан также новый метод получения α -замещенных аминов (схема 270, с. 162) [404].

Далее остановимся на работах, посвященных фотолизу N-*o*-метил-*p*-хлорфенил-N',N'-диметилформамида (**385**). Этот амидин в воде при VФ-облучении превращается в соответствующее формилпроизводное (**386**) и бис-амидиноэфир (**387**) [405]. Фотохимической перегруппировке подвергается также циклический амидин (**388**) [406]. В работе [407] описан термоллиз 1-окси-3-сульфонилимино-1,2-тиазетидина (**389**) (схема 271).

Прежде чем приступить к обобщению данных, касающихся основной темы данной обзорной части, а именно синтезу амидинов на основе амид-

Схема 270

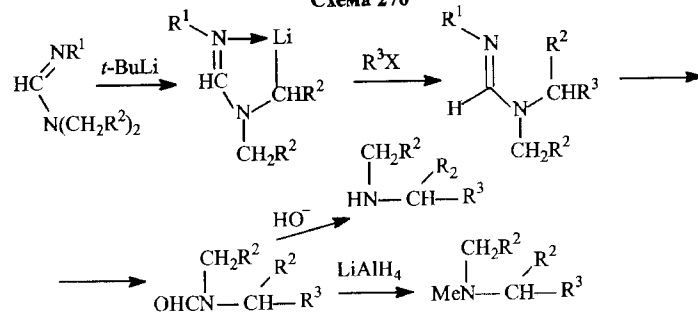
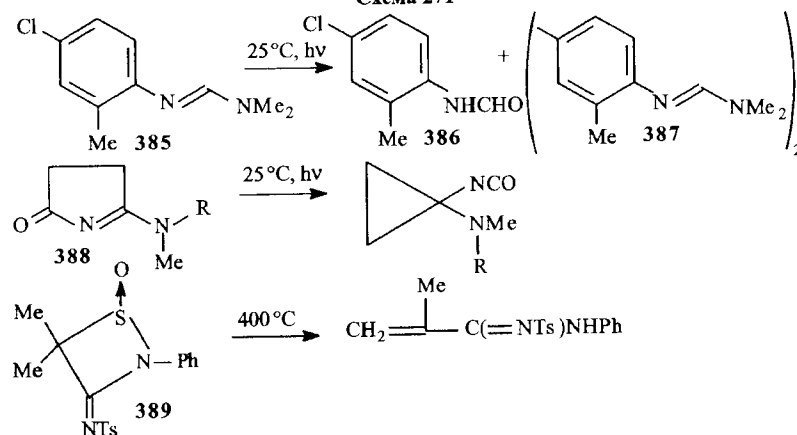
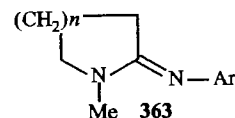


Схема 271

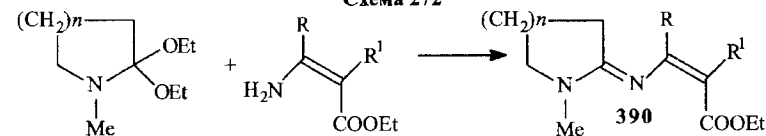


ацеталей и их реакция с электрофилами и нуклеофилами, упомянем о том, что при взаимодействии амидинов с электрофильными реагентами процесс может протекать не только по атому азота, но и по углеродному атому алкильной группы, находящейся при атоме С. Возможность замещения протонов метильной (метиленовой) группы, находящейся при амидиновом *мезо*-углеродном атоме вытекает из сопоставления электроноакцепторного влияния иминоэфирной и амидиновой функций [407]. Способность амидинов (типа (363), схема 245) к реакциям с электрофильными реагентами по $\alpha\text{-CH}_3(\text{CH}_2)$ группировкам была впервые продемонстрирована на примере реакции дейтерообмена [407].



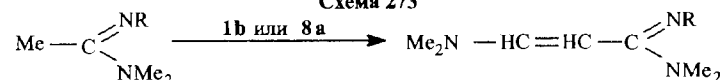
Было установлено, что соединения (363) в мягких условиях (CD_3OD , 20°C) обменивают α -протоны цикла на дейтероны, причем обмен ускоряется в присутствии кислых и основных катализаторов [407]. Циклические α -протоны снмидинов (390), полученных по схеме 272, также обмениваются на дейтерий, правда в более жестких условиях [408].

Схема 272



Недавно опубликован ряд исследований, показывающих, что ацетали амидов и аминальэфиры способны конденсироваться по метильной (метиленовой) группе при амидиновом *мезо*-углеродном атоме (схема 273) [409, 410].

Схема 273



Этот принцип введения заместителей в $\alpha\text{-CH}_3(\text{CH}_2)$ группу, названный «принципом потенциальной снминизации», был использован также при изучении реакций ацеталей амидов и лактамов, а также различных типов снминов с электрофильными реагентами, причем наиболее эффективным оказалось его применение в гетероциклическом синтезе (см., например, [411–414]).

После рассмотрения базовых синтезов, относящихся к амидиновой тематике вообще, далее будут подробно рассмотрены различные амидиновые синтезы с участием амид- и лактамацеталей. В первую очередь имеет смысл обсудить весьма многочисленные исследования, направленные на получение амидинов, используемых в качестве защитных групп в олигонуклеотидном синтезе. Но сначала кратко о структуре, биосинтезе и деградации нуклеотидов в живом организме.

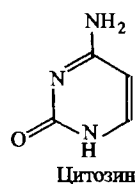
Функции нуклеотидов в живом организме многоплановы и разнообразны. Нуклеотиды являются предшественниками дезоксирибонуклеиновых и рибонуклеиновых кислот, транспортерами химической энергии (здесь по большей части речь идет об аденозин- и гуанозинтрифосфатах), компонентами таких кофакторов, как никотинадениндинуклеотид (НАД), флавинаденинмоно- и динуклеотиды (ФМН и ФАД), S-аденозилметионин, коэнзим А. Из важнейших нуклеотидов отметим и такие биосинтетические интермедиаты, как уридиндифосфатглюкозу, цитидиндифосфатбиацилглицерин. Конечно, приведен только список отдельных примеров (и вовсе

не полный), но необходимо указать еще и на клеточные вторичные мессенджеры — цАМФ и цГМФ, на роли которых мы вкратце остановимся.

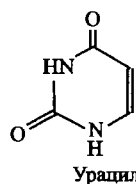
Два главных пути биосинтеза нуклеотидов — это синтез *de novo* и процесс, называемый реутилизацией (подробно см. [30]). Олиго- и полинуклеотиды — это высокомолекулярные соединения, построенные из ряда мононуклеотидных единиц. Короткие нуклеиновые кислоты определяют как олигонуклеотиды — полимеры, содержащие 50 или менее нуклеотидов. Более длинные нуклеиновые кислоты относят к полинуклеотидам.

Здесь кажется целесообразным привести дополнительную информацию о нуклеиновых кислотах, которая полезна при рассмотрении активности различных лекарственных средств, особенно противоопухолевых и противовирусных препаратов. Многие лекарственные препараты действуют непосредственно на нуклеиновые кислоты, останавливая их репликацию, путем, например, интеркаляции, сшивки двух молекул ДНК или ингибирования РНК- и ДНК-полимераз. Есть препараты, которые избирательно ингибируют синтез РНК, блокируют синтезы бактериальных белков, вмешиваются в биосинтез ДНК. Поскольку эти вопросы важны в контексте активности конкретных лекарств, приведем некоторые сведения о строении и функциях нуклеиновых кислот.

Нуклеиновые кислоты — это длинные полимерные цепи соединенных друг с другом мономерных единиц, состоящих из дезоксирибонуклеотидов или рибонуклеотидов. Сначала о ДНК: основная функция ДНК — хранение генетической информации, которая необходима для кодирования структур всех РНК и соответственно всех белков, регулируя биосинтез компонентов клеток. Молекулы ДНК состоят из двух цепей, при этом хромосома прокариотических клеток представляет собой двухцепочечную молекулу ДНК, компактно организованную и не окруженную мембраной. ДНК эукариотических клеток много длиннее, связаны с белками и организованы в хроматиновые волокна внутри ядра, окруженного сложной мембранной системой. Цепи ДНК состоят из остова — остатков дезоксирибозы и фосфорной кислоты, к которому присоединены азотистые основания. Закодированная информация хранится в ДНК в виде последовательности пиримидиновых и пуриновых оснований. К числу главных пиримидиновых оснований относятся цитозин, урацил и тимин.



Цитозин

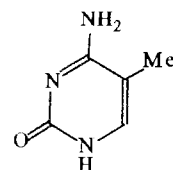


Урацил

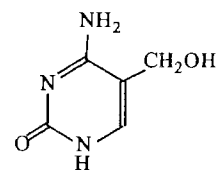


Тимин

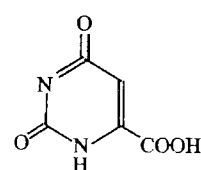
Из нуклеиновых кислот некоторых микроорганизмов и растений выделены и другие основания: 5-метилцитозин, 5-оксиметилцитозин, оротовая кислота и 2,4-диамино-5,6-диоксипиримидин.



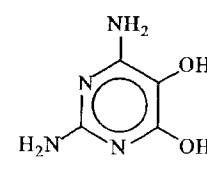
5-Метилцитозин



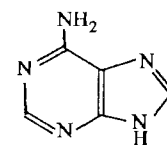
5-Оксиметилцитозин



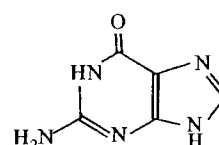
Оротовая кислота

2,4-Диамино-
5,6-диоксипиримидин

Из пуриновых оснований в наибольшей степени в нуклеиновых кислотах представлены аденин и гуанин.

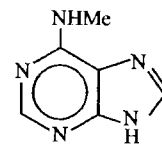
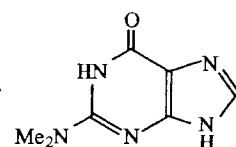
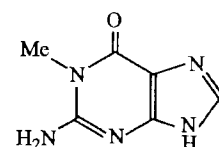
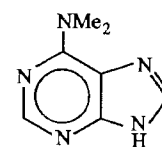


Аденин

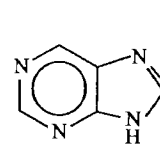


Гуанин

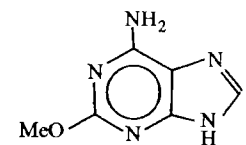
В небольших количествах найдены и другие пурины, такие как 6-метиламинопурин, 2-метил-6-аминопурин, 1-метил-2-оксопурин, 2-метиламино-6-оксопурин, 2-диметиламино-6-оксопурин, 1-метил-2-амино-6-оксопурин и 6-диметиламинопурин.

6-Метил-
аминопурин2-Диметиламино-
6-оксопурин1-Метил-2-амино-
6-оксопурин6-Диметил-
аминопурин

Следует отметить, что из некоторых природных нуклеозидов выделены также незамещенный пурин и 2-метокси-6-аминопурин.



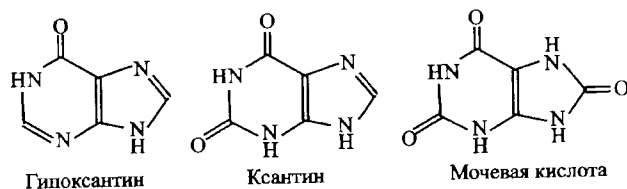
Пури́н



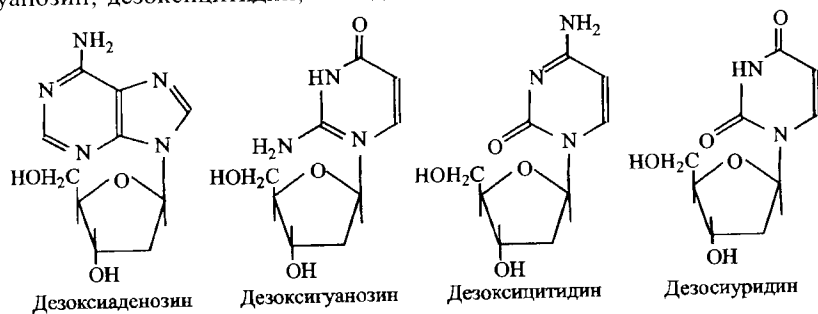
2-Метокси-6-аминопурин

Укажем также на важнейшее значение продуктов дезаминирования аденина и гуанина — гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты, играю-

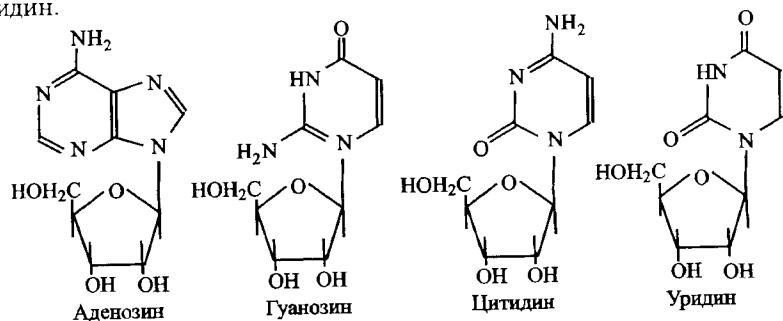
щих значительную роль в процессах обмена веществ. При этом отметим, что гипоксантин найден в составе некоторых нуклеиновых кислот.



Главные нуклеозидные фрагменты ДНК — дезоксиаденозин, дезокси-гуанозин, дезоксцитидин, тимидин.



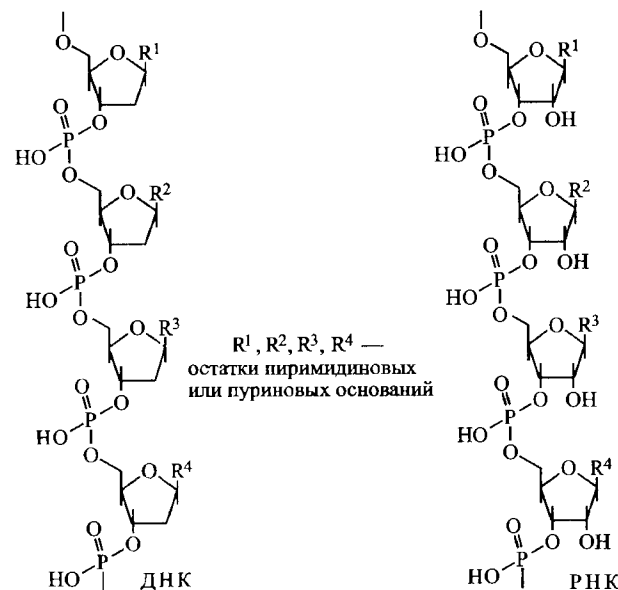
В состав РНК входят соответственно аденозин, гуанозин, цитидин и уридин.



Ниже представлены изображения полимерных цепей ДНК и РНК, где R^1, R^2, R^3, R^4 — остатки пиримидиновых или пуриновых оснований.

Для характеристики соотношений гетероциклических оснований в ДНК очень важны так называемые правила Чарграффа, т. к. обнаружение этих закономерностей оказалось весьма полезным для установления пространственной структуры ДНК. Эти правила гласят:

1. Препараты ДНК из разных тканей одного вида организма имеют одинаковый нуклеотидный состав.



2. Нуклеотидный состав ДНК у данного вида не меняется с возрастом организма, не зависит от питания и изменений окружающей среды.

3. Нуклеотидный состав у различных видов различен.

4. Число адениновых остатков в основаниях цепи ДНК, независимо от организма, равно числу тиминовых остатков, а число гуаниновых — числу цитозиновых. Следовательно, число пиримидиновых оснований равно числу пуриновых оснований. Соответственно количество 4-аминогрупп в основаниях цепи ДНК (адениловая и цитидиловая кислоты) равно количеству 4-оксогрупп (гуаниловая и тимидиловая кислоты).

Эти данные наряду с информацией, полученной при рентгеноструктурном анализе, позволили заключить, что двойная спираль дезоксирибонуклеиновой кислоты — это две цепи ДНК, закрученные в спираль вправо вокруг одной оси. Эти цепи антипараллельны — их межнауклеотидные фосфодиэфирные мостики направлены в разные стороны. На внешней стороне двойной спирали располагаются гидрофильные остовы цепей, состоящие из чередующихся остатков дезоксирибозы и фосфатных групп, заряженных отрицательно. В то же время гидрофобные основания уложены стопкой внутри двойной спирали, их плоские молекулы находятся близко друг от друга и ориентированы перпендикулярно оси. Очень важно, и это прямо следует из правил Чарграффа, что основания одной цепи связаны с основаниями другой цепи (см. правило 4). Очевидно, антипараллельные

цепи двойной спирали не являются идентичными ни по последовательности оснований, ни по нуклеотидному составу, но они комплементарны друг другу (*комплементарность* — *взаимное соответствие, дополняющих друг друга структур*). Всегда, если в одной цепи аденин, напротив него в другой цепи — тимин, в одной гуанин, напротив — цитозин. Цепи, образующие двойную спираль — дуплекс — удерживаются рядом не только за счет водородных связей, но и благодаря гидрофобным взаимодействиям, которые, как полагают, вносят основной вклад в поддержание активности двойной спирали. В ходе деления клетки цепи двойной спирали разделяются и каждая из них становится матрицей, определяющей нуклеотидную последовательность новой комплементарной цепи. При этом образуется (с участием так называемых «репликативных ферментов») дочерняя двойная спираль, полностью идентичная родительской. В процессе копирования участвуют ферменты. Ферментативные реакции образования новой ДНК идут только в присутствии 5'-трифосфатов всех четырех дезоксирибонуклеотидов, а ковалентное связывание этих новых мононуклеотидов катализирует ДНК-полимераза. Процесс имеет место на матрице — другой молекуле ДНК. Некоторые вирусы, в частности, вероятно, онковирусы, имеющие РНК в качестве единственной нуклеиновой кислоты, содержат обратную транскриптазу — полимеразу, которая ответственна за синтез ДНК на матрице, которой является вирусная РНК. Полятно, что ингибирование этого фермента предотвращает размножение вируса и прекращает вирусную инфекцию.

Когда мы говорим об анаболических процессах, следует иметь в виду, что синтез углеводов, липидов, аминокислот, нуклеотидов — это только часть «синтетической работы», происходящей в организме. Важнейшей и необходимой составной частью всех организмов являются белки и именно ДНК, а затем РНК являются обязательными инструментами создания белковых молекул. Процессы, протекающие при белковом синтезе, являются весьма сложными и интригующими, требуемая точность поразительна и, конечно, целый ряд деталей остается и по сей день не вполне понятным. Однако направленность происходящих процессов в настоящее время более или менее ясна и молекулярная генетика выстроена в логическую и отчетливую научно обоснованную схему.

Итак, центральная догма молекулярной генетики определяет три следующих этапа передачи генетической информации.

1. Репликация — копирование родительской ДНК с образованием дочерних молекул. При репликации копируется вся хромосома и образуются дочерние ДНК, идентичные родительской. Родительская ДНК однозначно определяет нуклеотидную последовательность дочерних цепей.

2. Транскрипция — процесс «переписки» генетической информации в форме РНК.

3. Трансляция — генетическая информация, записанная с помощью «четырёхбуквенного кода» в РНК, переводится в рибосомах на двадцатичетырёхбуквенный код белковой структуры.



Рис. 2. Трансляция генетической информации

Репликация гена (*гены* — *наиболее важные в функциональном отношении части молекул ДНК, структурная и функциональная единица наследственности, контролирующая образование какого-либо признака и представляющая собой отрезок ДНК. Это фрагмент генетического материала, определяющий или кодирующий один фермент. Общее правило: один ген — один белок*) является способом передачи последующим поколениям строения той части ДНК, которая заключена в данном гене. Именно это является тем путем, который определяет порядок нуклеотидов в матричной РНК (мРНК) и соответственно порядок аминокислот в белке, который синтезируется на рибонуклеиновой кислоте. Другими словами, на участке ДНК, соответствующем гену, согласно правилам комплементарности осуществляется синтез мРНК, которая соединяется с рибосомами и является источником информации о том, каким образом и в каком порядке будут синтезироваться цепи белков из аминокислот. При этом существенно, что линейный размер гена связан с размером синтезируемой полипептидной цепи, синтез которой контролируется этим геном. В ядре клетки ДНК входит в состав нуклеосом — двойных спиралей из 150 пар оснований, которые закручены вокруг восьми основных белков — гистонов. При митозе (способ деления клеток, обеспечивающий тождественность хромосом в ряду клеточных поколений) нити нуклеосом сливаются в хромосомы — плотные структуры, содержащие ДНК и белки. Как уже указывалось, не только самовоспроизведение, но и роль матрицы для синтеза РНК — основные функции ДНК. РНК — это длинные полимерные цепи из соединенных рибонуклеотидов, по размеру меньшие, чем ДНК. Их общее количество в клетках однако значительно превышает количество ДНК. Каждая РНК — одноцепочечный полирибонуклеотид со строго определенной молекулярной массой,

нуклеотидной последовательностью и биологической функцией. Различают три основных типа РНК.

1. *Матричные* (мРНК) — матрицы, использующиеся рибосомами при переводе генетической информации, хранимой ДНК, в аминокислотную последовательность строящихся белков. Их нуклеотидная последовательность комплементарна генетическому сообщению на участке кодирующей ДНК. В одной эукариотической клетке более 10^4 различных молекул мРНК, каждая из которых кодирует одну или несколько полипептидных цепей.

2. *Транспортные* (тРНК) — одноцепочечные полирибонуклеотиды, образующие свернутые компактные структуры, состоящие из 70–95 рибонуклеотидов. Каждой из двадцати аминокислот, составляющих белковые молекулы, соответствует одна или несколько РНК, которые связывают аминокислоты, переносят их к рибосомам и определяют аминокислотную последовательность построения белков. Каждая тРНК содержит особый триплет нуклеотидов — триплет, который называют антикодоном. Этот триплет комплементарен нуклеотидной последовательности в мРНК — кодону (кодон — единица генетического кода, представляющая собой группу из трех азотистых оснований в молекуле ДНК или РНК, кодирующая включение одной определенной аминокислоты в полипептидную цепь). Последний кодирует аминокислоту, соответствующую данной тРНК.

3. *Рибосомальные* (рРНК), являющиеся основными компонентами рибосом — они составляют до 65 % веса рибосом и играют важную роль в структуре и биосинтетической функции рибосом.

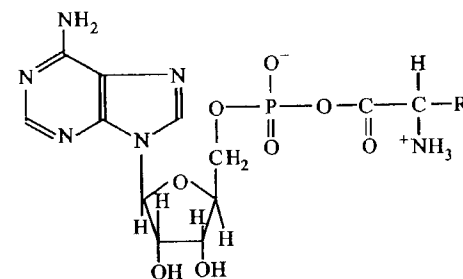
Теперь информация о том, как протекают основные стадии белкового синтеза. Для репликации необходим фермент — ДНК-полимераза, который катализирует ковалентное связывание дезоксирибонуклеотидов. Помимо этого фермента, в процессе участвуют еще более 20 ферментов и белков. Последовательные этапы, из которых состоит репликация, включают узнавание точки ее начала, расплетание родительской пары ДНК-дуплекса, удержание образующихся цепей на нужном расстоянии, инициацию синтеза дочерних цепей, их удлинение, закручивание в спирали и терминацию процесса.

На фазе транскрипции идет ферментативный синтез цепей РНК, нуклеотидная последовательность которых комплементарна последовательности цепи ДНК. При этом образуются мРНК, поступающие в рибосомы и направляющие синтез закодированных геном (или группой генов) полипептидов. При транскрипции не должна обязательно транскрибироваться вся клеточная ДНК — транскрибируются только отдельные гены или группы генов. Основная цель всех указанных этапов — синтез белка и его регуляция. Резюмируя сказанное, можно заключить, что: а) место синтеза

белка — рибосомы, б) аминокислоты ферментативно присоединяются к транспортной РНК — тРНК, в) тРНК является переводчиком (адаптором) четырехбуквенного кода нуклеиновых кислот (по числу пиримидиновых и пуриновых оснований: тимин, цитозин, аденин, гуанин) на двадцатibuквенный (структуру 20 аминокислот см. [25]) язык белка.

Основные этапы белкового синтеза.

1. *Активация* аминокислот — этот процесс протекает не в рибосоме, а в цитозоле (водная фаза цитоплазмы). Каждая из 20 аминокислот присоединяется ковалентно к своей определенной тРНК (используется энергия АТФ, процесс катализируется Mg^{2+} -активирующими ферментами). Очень существенно, что каждый из этих ферментов специфичен по отношению к одной конкретной аминокислоте и соответствующей ей тРНК. В качестве примера приведем аминоацетиладенилат — фрагмент соответствующей тРНК, показывающий способ структурной активации аминокислот.



2. *Инициация* полипептидной цепи. Для этого мРНК, несущая информацию об обсуждаемом полипептиде, связывается с малой субчастицей рибосомы и аминокислотой, соединенной с соответствующей тРНК. Иницирующий комплекс, включающий тРНК и иницирующую аминокислоту, взаимодействует с кодоном мРНК, который сигнализирует о начале полипептидной цепи. Существенно, что энергию предоставляет не АТФ, а гуанозинтрифосфат (ГТФ) и процесс идет при участии трех специфических белков, называемых факторами инициации и присутствующих в цитозоле.

3. *Элонгация* (удлинение) полипептидной цепи протекает путем ковалентного связывания аминокислот, доставляемых к рибосоме в точно определенное положение соответствующей тРНК, образующей комплементарные пары с отвечающей ей кодоном мРНК. Для связывания каждой аминоацил-тРНК (образующихся при связывании тРНК с аминокислотой) и для перемещения рибосомы вдоль мРНК на один кодон (именно в процессе такого перемещения полипептид удлиняется на одно звено) затрачивается энергия, выделяющаяся при гидролизе двух молекул ГТФ.

4. Об окончании синтеза полипептидной цепи сигнализирует терминирующий кодон мРНК, и полипептид высвобождается из рибосомы при участии особых высвобождающих факторов (факторов терминации).

5. И последний этап — это *сворачивание полипептидной цепи* для принятия ей биологически активной нативной формы с определенной пространственной конфигурацией. Перед или после сворачивания синтезированный полипептид может претерпевать процессинг — удаление иницирующих и отщепление лишних аминокислот, а также введение в определенные аминокислотные остатки фосфатных, карбоксильных, метильных и других группировок, присоединение олигосахаридных или простетических групп. Фактически рибосомы играют роль механизмов (молекулярных машин) для синтеза полипептидных цепей. При этом упоминавшиеся выше рибосомные РНК (рРНК) играют роль каркасов, на которых в определенном порядке и жестко крепятся полипептидные цепи. В заключение следует указать, что перечисленные выше процессы синтеза разнообразных белковых молекул обеспечивают нормальное функционирование организма. Как ясно из изложенного, выбор аминокислот определяется последовательностью расположения триплетов азотистых оснований в молекуле мРНК, называемых кодонами, и именно это решает проблему включения (или не включения) той или иной аминокислоты в полипептидную цепь. Набор кодонов — это и есть генетический код. Каждая тРНК (транспортная или адапторная РНК, или другое название РНК-переносчик) имеет функцию специфического связывания и переноса аминокислот и, поскольку транспорт каждой аминокислоты требует свою тРНК, этих рибонуклеиновых кислот существует целое семейство. тРНК участвует в этерификации одной специфической аминокислоты, полученные эфиры в порядке, predetermined мРНК (проходящей в данный момент через рибосому), связываются с рибосомами и рибосома при использовании энергии ГТФ присоединяет каждую новую аминокислоту к концевой карбоксильной группе растущей полипептидной цепи. тРНК — низкомолекулярная РНК (М. м. 25 000–30 000). Высокополимерные (М. м. $1,7 \cdot 10^6$ – $2,1 \cdot 10^6$) рибосомальные РНК входят в состав цитоплазмы и органоидов клетки и образуют рибосомы. рРНК присутствуют в виде соединений с белками — рибонуклеопротеидами и составляют большую часть (75–80 %) РНК клетки.

Знание функций нуклеиновых кислот и процесса их синтеза чрезвычайно важно для поисковых исследований, связанных с созданием новых лекарственных средств.

Это может быть иллюстрировано обсуждением проблем, связанных с различными вирусными инфекциями. Вирусы — неклеточные формы

жизни, обладающие геномом (ДНК или РНК), но лишённые собственного синтезирующего аппарата и способные к самовоспроизведению только в клетках хозяина. В этих условиях развитие возможно при участии ферментов — ДНК или РНК-полимераз, их блокирование может приводить к уничтожению вирусов и соответственно лечению вирусных инфекций.

Подобные примеры весьма многочисленны и имеется целый ряд патологий, лечение которых обеспечивается тем, что многие лекарственные средства ингибируют некоторые стадии синтеза ДНК, т. е. они или ингибируют ДНК-полимеразу, или прерывают синтез необходимых компонентов для синтеза ДНК и РНК, или блокируют процессы расплетания двойных спиралей, или разрушают нуклеиновые кислоты путем активации радиационных ферментных систем.

Исходные соединения для *de novo*-синтеза — это метаболитические предшественники нуклеотидов, такие как аминокислоты, рибозо-5-фосфат, углекислый газ и аммиак. Для реутилизации используются свободные основания и нуклеозиды, высвобождающиеся из нуклеиновых кислот при их деградации. Понятно, что в этом случае предшественниками являются более сложные структуры и для построения нуклеотидных молекул требуется осуществить процессы их циклизации. Оба пути имеют важное значение для клеточного метаболизма. При этом существенно, что первый из них (*de novo*) и в случае пиримидинового, и для пуринового биосинтеза идентичны для большинства организмов. Здесь не происходит, казалось бы естественного, присоединения рибозы к свободным основаниям гуанину, аденину, тимину, цитидину и урацилу, а путь к синтезу базируется на другом принципе — присоединение рибозы идет в процессе общего синтеза. Пиримидиновое кольцо синтезируется в виде оротата, присоединенного к фосфату рибозы и затем происходит конверсия его в основную пиримидиновые нуклеотиды, используемые далее в синтезе нуклеиновых кислот. Таким образом, промежуточными продуктами в путях *de novo* свободные основания не являются. В то же время они являются интермедиатами при некоторых процессах реутилизации.

Сначала о синтезе пиримидинов. Важными предшественниками биосинтеза пиримидинов и пуринов являются фосфорибозилпирофосфат (PRPP), аминокислоты — глицин для пуринов, аспартат для пиримидинов, источником аминокислотной группы является глутамин. Глутамат также является источником аминокислотной группы и дважды используется для этой цели при получении пуринов. Катализ в клетках осуществляют большие мультиферментные комплексы. Клеточные запасы нуклеотидов (кроме АТФ) невелики и составляют не более чем 1 % от количества, требуемого для синтеза клеточных ДНК. Следовательно, синтез нуклеотидов должен продолжаться

и в процессе синтеза нуклеиновых кислот и может лимитировать процессы репликации и транскрипции ДНК. Отсюда понятно, насколько биосинтез нуклеотидов важен для процессов деления клеток и очевидно, что ингибиторы синтеза нуклеотидов могут оказаться весьма важными соединениями для медицины.

Биосинтез пуриновых нуклеотидов *de novo* начинается с PRPP. Источниками пуриновых углеродных атомов являются различные соединения, что доказано синтезами, исходя из меченых ^{14}C и ^{15}N -предшественников (нужно учесть, что формиа́т образуется из N^{10} -формилтетрагидрофолата).

Путь пуринового биосинтеза включает перенос аминогруппы от глутамина к PRPP для создания C₁-атома. Образующийся 5-фосфорибозиламин — нестабильное соединение с временем полужизни 30 с при pH 7,5.

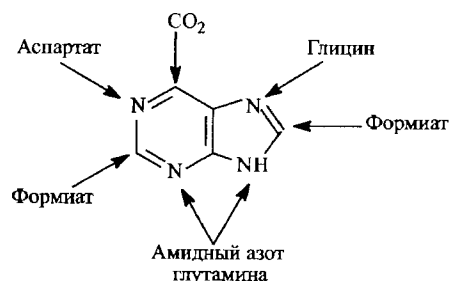
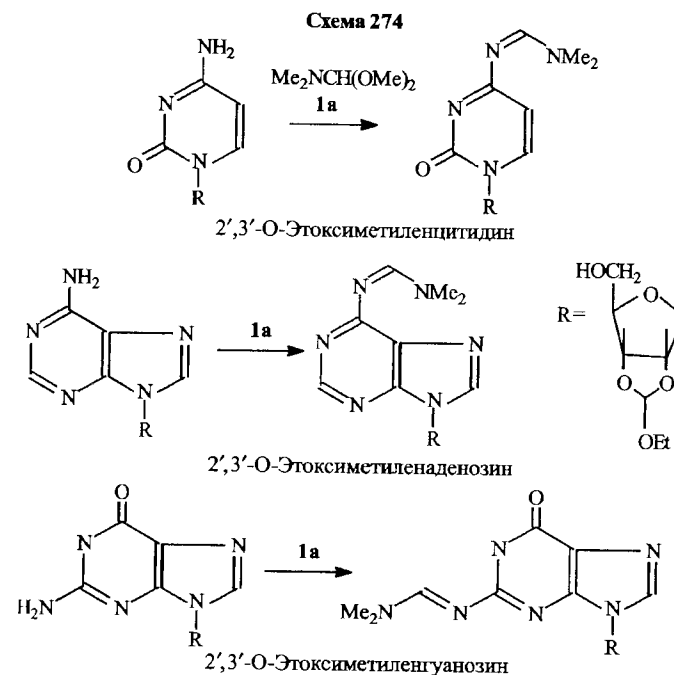


Рис. 3. Схема образования 5-фосфорибозиламина

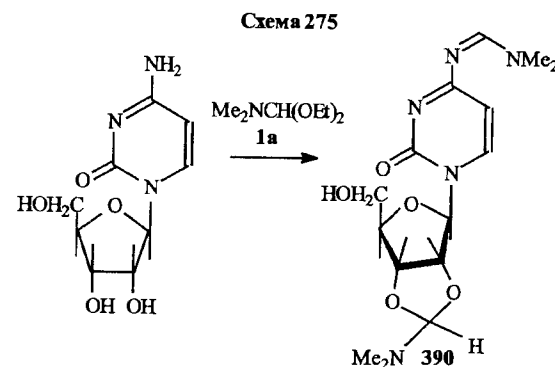
Когда речь идет о химическом синтезе межнуклеотидных связей важнейшим моментом является подбор защитных группировок для блокирования свободных гидроксильных групп углеводных фрагментов и аминогрупп гетероциклических оснований нуклеозидных и нуклеотидных компонентов [415]. Защита аминогрупп необходима для устранения побочных процессов, таких как фосфорилирование с образованием соответствующих фосфамидов.

В настоящее время для этой цели широко используется ацетальная защита, которой посвящено весьма большое количество исследований [416-466]. Весь большой блок работ, посвященный этой проблеме, рассматривать в данной монографии нецелесообразно, но наиболее важные исследования будут обобщены ниже.

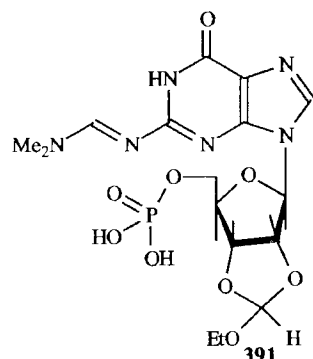
Так, синтез олигонуклеотидов на основе аминокпроизводных пурина и пиримидина осуществлен путем защиты первичных аминогрупп с помощью диметилацетата диметилформамида (**1 а**) [416]. Важно, что защита легко удаляется при кипячении полученного амидина в этаноле или разбавленном аммиаке (схема 274).



В работе [417] описано взаимодействие диметилацетата диметилформамида (**1 b**) с различными гетероароматическими аминами пиримидинового ряда с образованием соответствующих амидинов. Показано, что рибонуклеозиды способны подвергаться такой же реакции, но помимо защиты аминогруппы из рибонуклеозидов образуются еще и 2',3'-диметиламминетиленпроизводные (**390**) (схема 275).

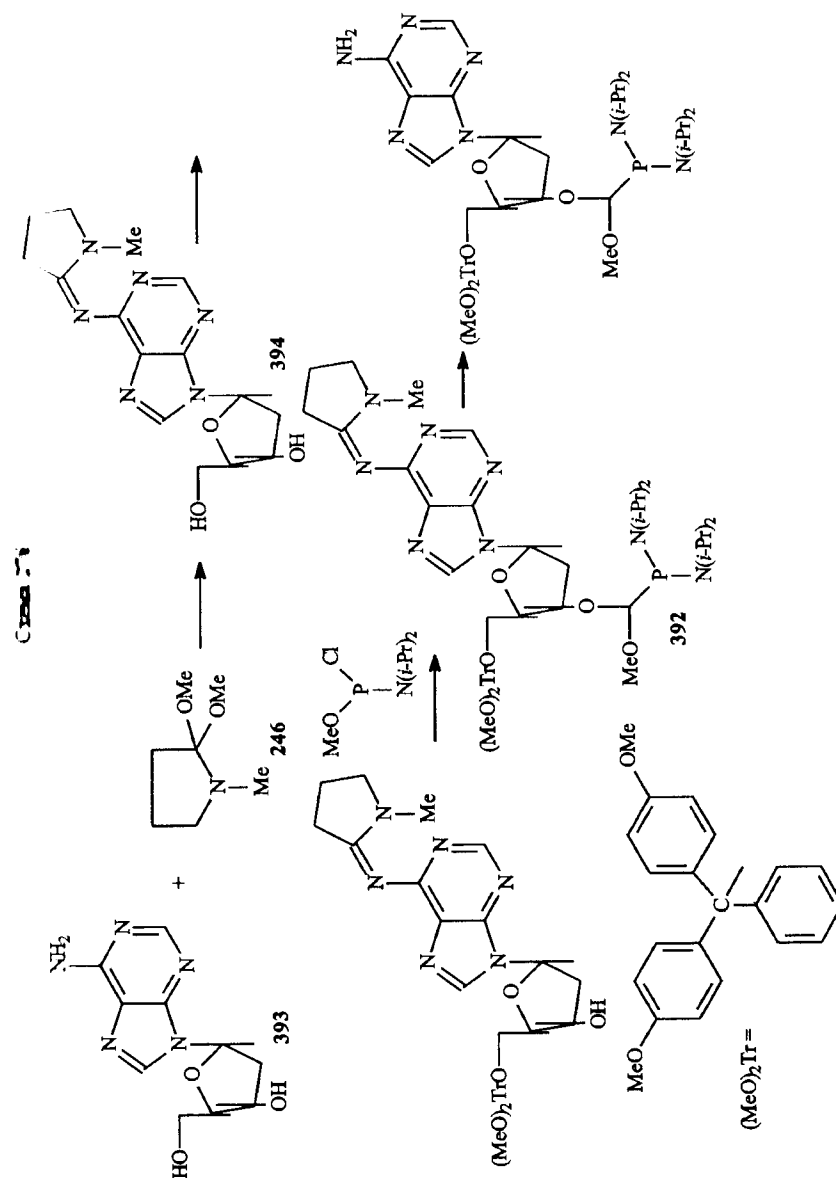


Особо отметим, что ацетальная часть соединения (390) легко удаляется при нагревании в воде, а амидиновая — при обработке метанольным аммиаком. Создание подобного рода защитных групп описано в работах [418–420]. Отдельно остановимся на исследовании [421]: в этой работе проведена последовательная защита углеводных 2',3'-гидроксигрупп гуанозин-5'-фосфата путем взаимодействия с ортомуравьиным эфиром (20°C, 15 ч) и затем аминогруппы конденсацией с ацеталем (1 а). В результате синтезирован полностью «защищенный» фосфат (391).

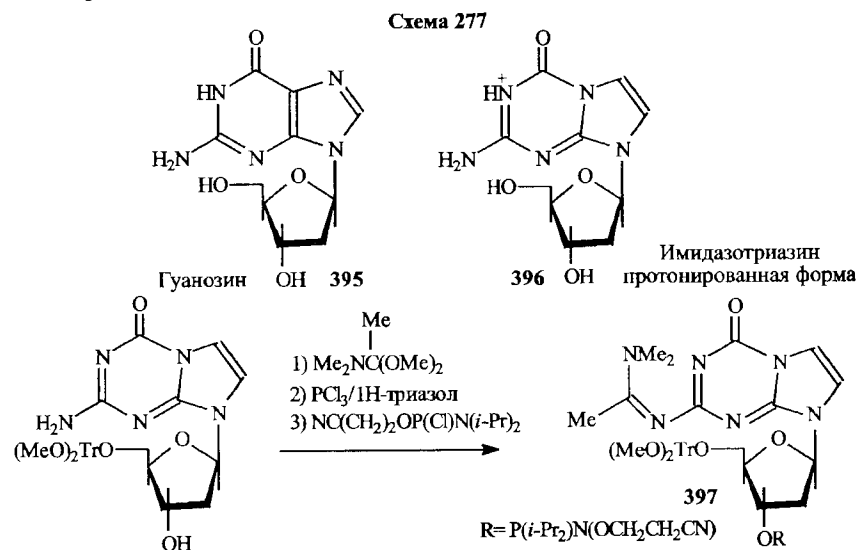


Одной из важнейших проблем, возникающих при синтезе олигонуклеотидов, является необходимость снятия тритильной защиты, что может быть осуществлено только при наличии стабильной защитной группировки при аминогруппе нуклеотида. В противном случае эта группировка снимается одновременно с тритильной, что создает непреодолимые трудности при дальнейшем синтезе, например дезоксинуклеотида фосфорамидитов типа (392). Попытки защитить аминогруппу дезоксиаденозина (393), используя диметилацеталь диметилформамида, оказались безуспешными, т. к. образующаяся в этом случае диметиламинометиленовая группировка быстро гидролизует в качестве защитной группы неприемлема. Выход из положения был найден путем использования диметилацетала N-метилпирролидона-2 (246) [422]. Полученная при этом амидиновая группа в соединении (394) не снимается в условиях гидролиза тритильной защиты, но может быть легко удалена обработкой водным аммиаком или смесью этилендиамин — фенол — вода (10 : 40 : 4). Отсюда сделан вывод об особой привлекательности именно этой защитной группы. Описанный выше синтез представлен на схеме 276.

Проводимые исследования по модификации оснований 2'-дезоксирибонуклеозидов чрезвычайно важны для развития биотехнологии и соответственно для поисковых исследований в области медицинской химии.

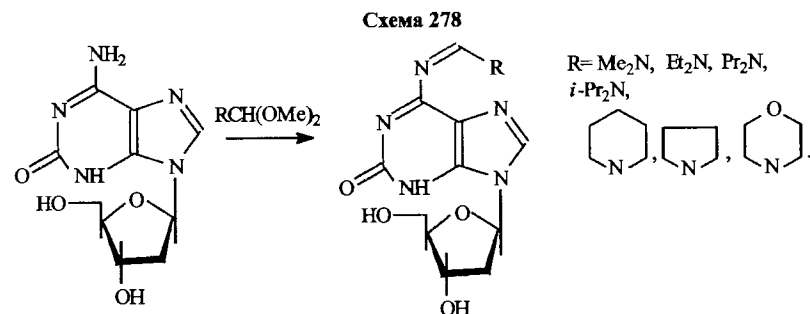


В наше время стало достаточно доступным создание новых модифицированных ДНК. В работе [423] высказано предположение о подобии структуры гуанозина (395) и нуклеозида из протонированной формы имидазотриазина (396), что создает предпосылки для подхода к новым ДНК. Исходя из этого, проведен синтез нового нуклеозида (397) (схема 277) и изучены некоторые его свойства.

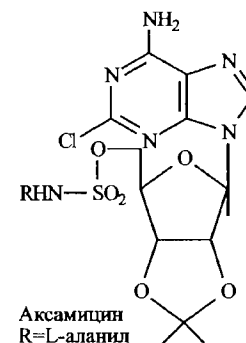


Интересно, что нуклеотиды, полученные на основе (397), способны подобно ДНК образовывать антипараллельные скрученные дуплексы, стабилизированные водородными связями.

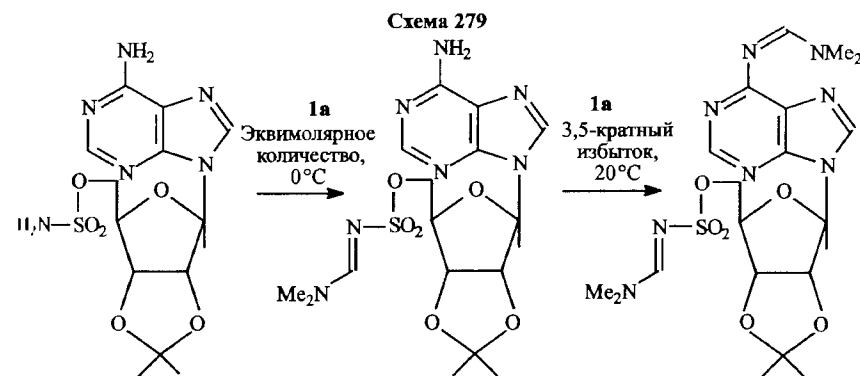
В публикации [424] также описано взаимодействие амидацеталей с дезоксицитидином. Но цель этой работы была иной — авторы добивались увеличения липофильности исходного нуклеозида (схема 278).



В ходе синтеза нового нуклеозидного антибиотика аскамицина, проявляющего высокую антибактериальную активность, ацеталь (1a) был использован для получения защитных групп по отношению к сульфамидному фрагменту и адениновой аминогруппе [425].



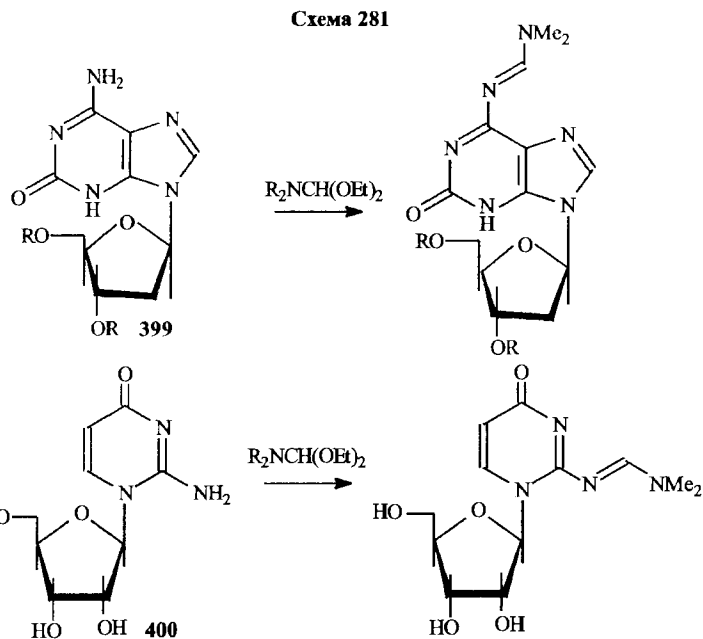
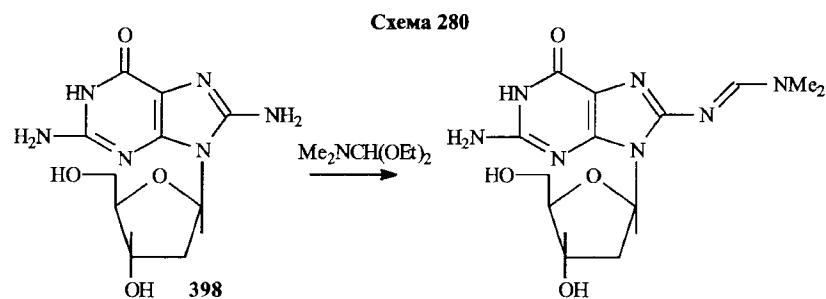
Очень интересно, что конденсацию ацетала по сульфамидной и аминогруппе можно провести раздельно, по первой — при пониженной температуре, по второй — при комнатной и при использовании избытка амидацетала (схема 279).



7-Гликозиды 8-аминогуанина (398) также вступают в реакцию с диэтилацеталем диметилформамида (1b), при этом найдены условия, при которых в процесс вступает только аминогруппа, находящаяся в имидазольном цикле (схема 280) [426].

Защита аминогрупп ацетальным методом осуществлена и на примерах иногуанина (399) и изоцитозина (400) (схема 281) [427].

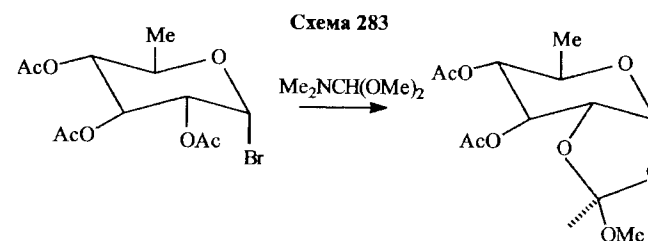
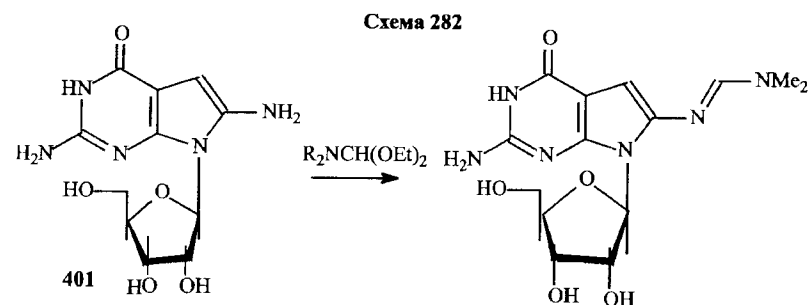
Для выяснения роли N₇ в гуанозине и аденозине получены 7-дезагуанозин (401) и 7-дезааденозин, с которыми были проведены конден-



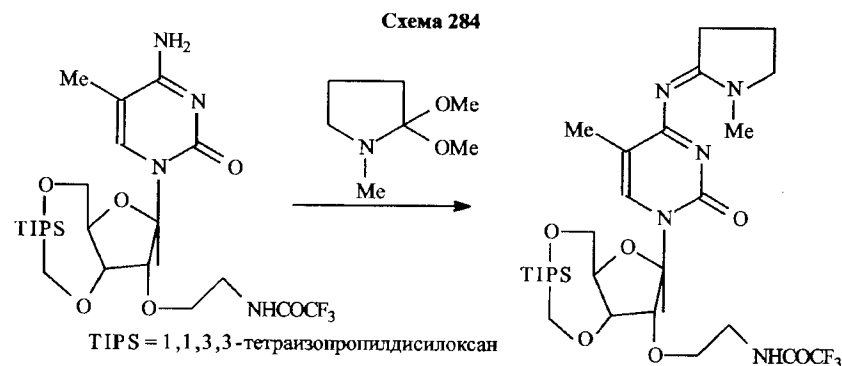
сацией с диэтилацеталем диметилформамида (**1 b**). Полученные нуклеозиды использованы для синтеза нуклеотидов и олигонуклеотидов, например схема 282 (для амингуанозина) [428, 429].

В работе [430] показано, что ацетали могут участвовать в защите не только нуклеозидов и нуклеотидов, но и углеводов, свободных от пиримидиновых или пуриновых оснований. Примером этого является реакция, представленная в схеме 283.

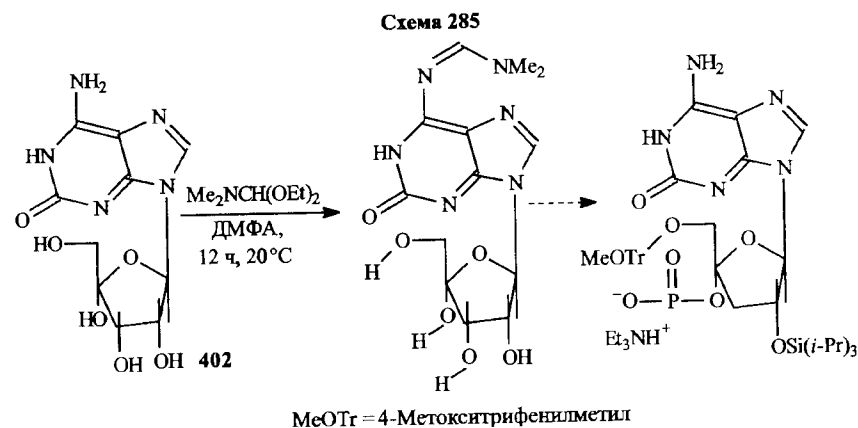
В попытках создания новых модифицированных нуклеотидов, имеющих повышенное сродство к дезоксирибонуклеиновым кислотам, в молекулу 5-метилцитозина был введен дополнительный заместитель, содержащий



трифторацетильный фрагмент (схема 284) [431]. На одной из промежуточных стадий синтеза осуществлена реакция с диэтилацеталем N-метилпирролидона (**246**) для защиты метилцитозиновой аминогруппы. Как уже упоминалось (см. схему 276), использование такой циклической енаминовой защиты приводит к повышению стабильности енаминового фрагмента.



Синтез полностью по всем функциональным группам защищенных олигонуклеотидов реализован в работе [432], причем первой стадией, обеспечивающей дальнейшие возможности введения защитных групп, является именно реакция нуклеозида, синтезированного на основе изогуанина (**402**), с диэтилацеталем диметилформамида (**1 b**) (схема 285).



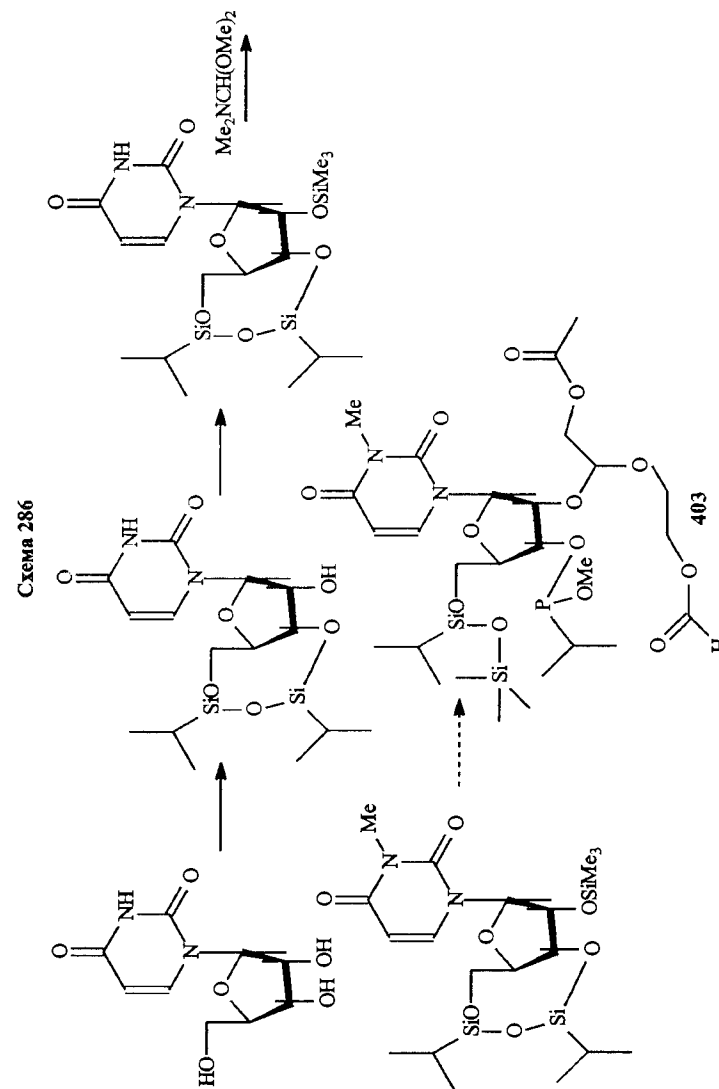
В работе [433] осуществлен синтез 5'-О-[бензгидрил]окси-бис-(три-метилсилил)-2'-О-[бис-(2-ацетокси)метилуридин-3'-(метил-N,N-диизопропил)фосфорамидита] (403) (схема 286), базируясь на котором получена соответствующая РНК.

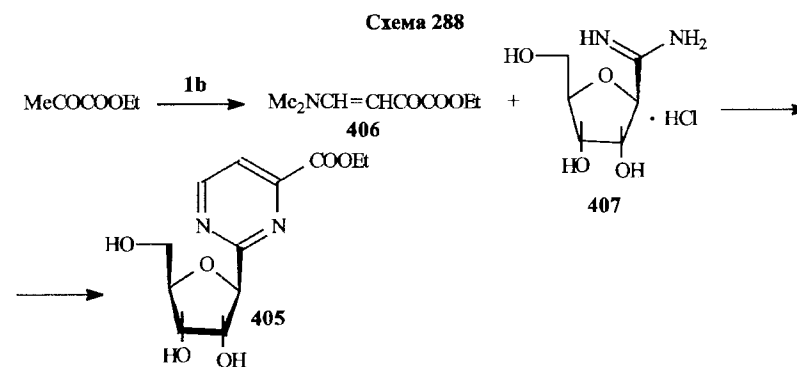
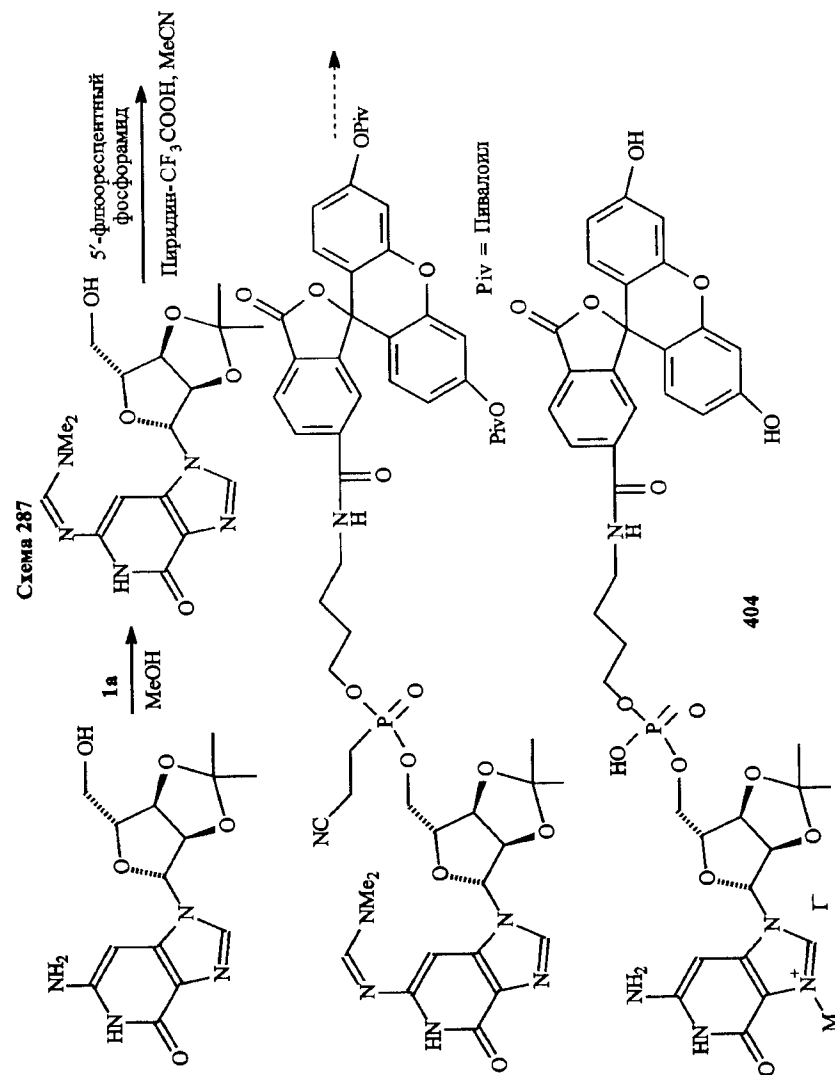
Инициирование трансляции играет критическую роль при клеточном росте. При наличии аномально высокого уровня фактора инициации, обозначаемого как eIF4E в некоторых видах злокачественных опухолей у людей, предполагается, что фрагмент этого фактора, в котором 5,5'-трифосфатный мостик связан 7-метилгуанозином, является перспективной мишенью для противоопухолевых средств.

С целью создания возможности для идентификации этого связывания синтезировано флуоресцирующее производное 7-метилгуанозинфосфата и изучено его дозозависимое связывание с очищенным человеческим фактором инициации. Ниже показан синтез целевого соединения (404) (схема 287, с. 184) [434].

Новый класс нуклеозидов — 2(β-D-рибофуранозил)пиримидины (405) создан, исходя из пировиноградного эфира, его конденсацией с ацеталем (1b) с последующей циклизацией полученного сенамиокарбонильного соединения (406) путем его обработки углеводсодержащим амидиновым производным (407) (схема 288, с. 185) [435].

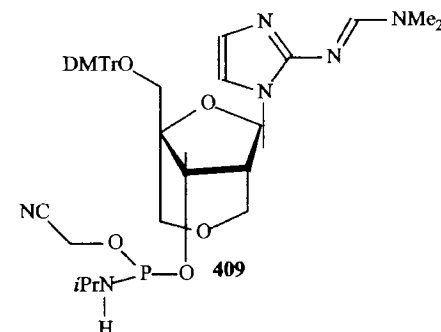
Циклическая бис(3'-5')дигуаниловая кислота (c-di-GMP) (408) — природный нуклеотид, привлекающий в настоящее время значительное внимание исследователей в связи с тем, что регулирует целлюлозный синтез у бактерий *Acetobacter xylinum*, ускоряет синтез ДНК. Есть предположение, что (408) может проявлять противоопухолевую активность.





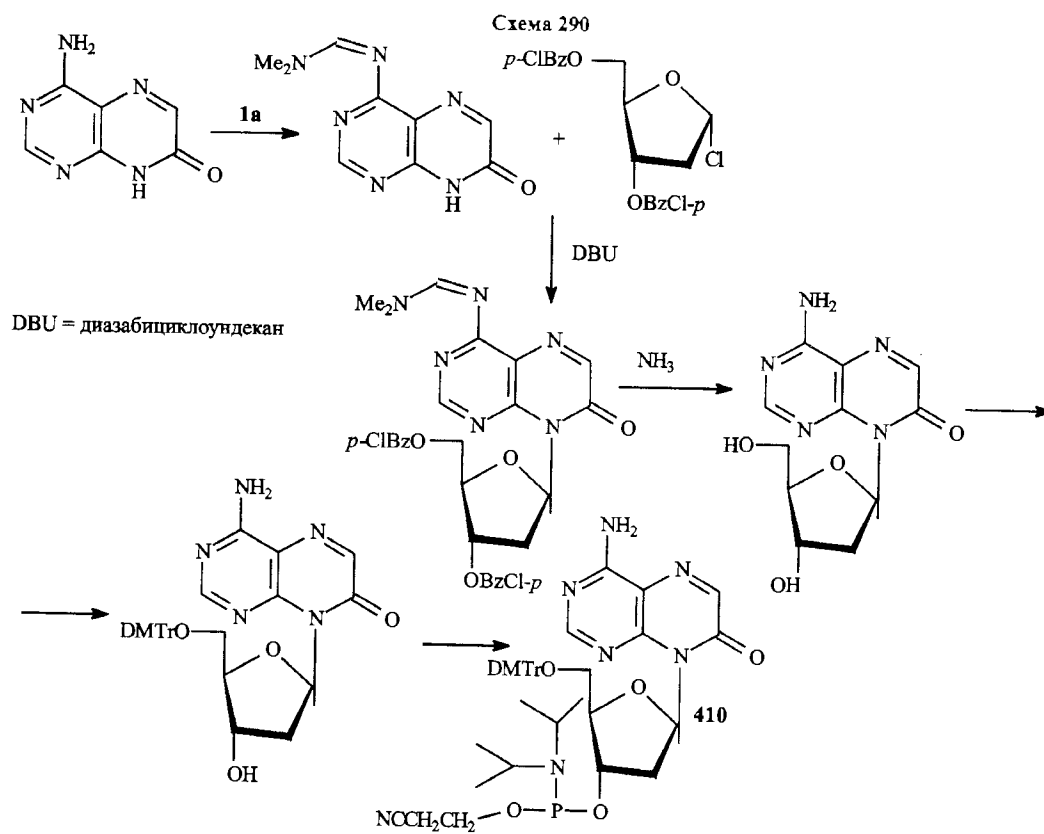
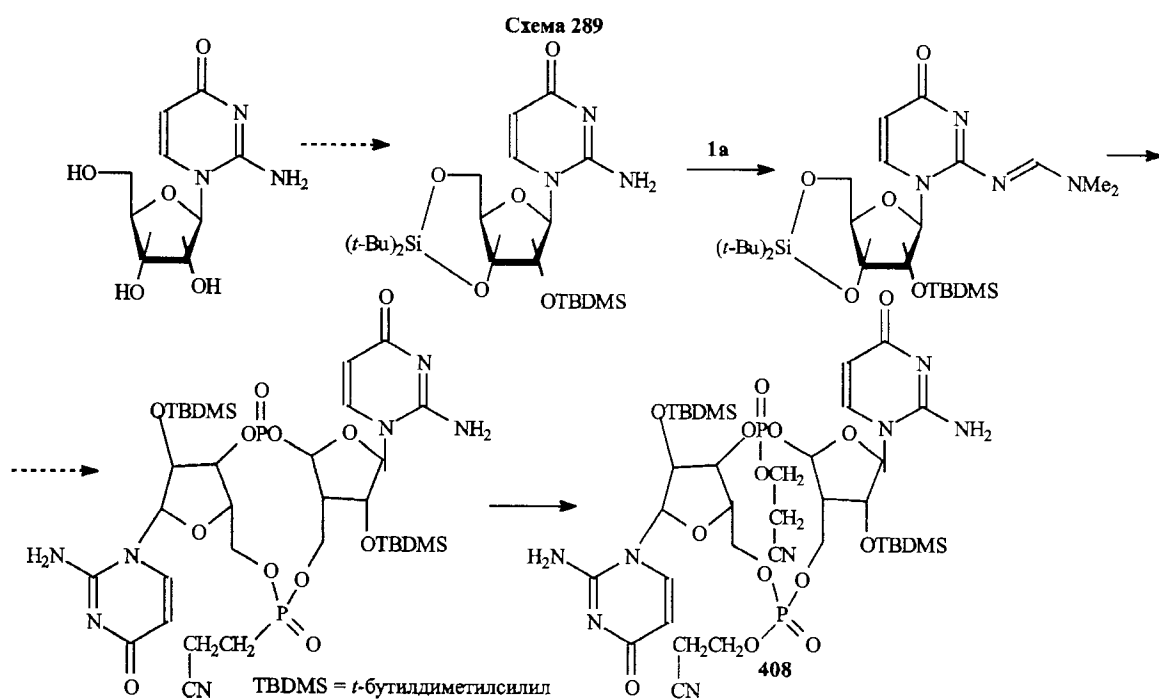
При реализации синтеза этого нуклеотида [436] в качестве защитной группы используется формамидиновый фрагмент, получаемый с участием диметилацетата диметилформамида (1a) (схема 289, с. 186).

Амидиновая защита применена также и для олигонуклеозидов на основе не природных имидазольных систем [437] типа (409).



Неприродные (410) нуклеотиды синтезированы также на основе птеридинов, и здесь использована амидиновая защитная группа (схема 290, с. 187) [438].

И еще одно исследование, на котором целесообразно остановиться в плане обсуждаемого материала, касающегося защитных группировок, — это синтез 2'-цианэтилированных рибонуклеозидов и рибонуклеотидов [439]. И здесь сначала стоит дать информацию о так называемых микро-РНК — интереснейшей области биологии, получающей новое развитие в настоящее время [440]. Небольшие РНК-гиды — это микроРНК, маленькие интерферирующие (интерференция — взаимоподавление одновременно выполняемых процессов, например для вирусов ингибиторное действие одного вируса на репродукцию другого вируса) РНК и повторно связанные



(объединенные) РНК, от 21 до 30 нуклеотидов длины создают различные клеточные пути от хромосомной архитектуры до сохранения стволовых клеток. Через 15 лет после открытия РНК-интерференции мы только начинаем понимать глубину и сложность того, как эти РНК регулируют экспрессию генов и рассматривать их роль в создании эволюционной истории высших эукариотов.

В 1969 г. Бригген и Давидсон предположили, что РНК специфичны для определенных генов, которые включаются и выключаются в эукариотических клетках. Их идея основана на правилах Уотсона и Крика, решающих проблемы регуляции эукариотических генов. С последующим открытием белково-транскрипционных факторов (их, вероятно, 1850 у людей) идея о том, что разнообразное выстраивание порядка РНК генов определяет профиль экспрессии каждого типа клеток растений или животных, была отброшена. Фактически iРНК — это крошечные РНК, малые интерферирующие РНК (siRNAs) регулируют по меньшей мере треть человеческих генов. Малые РНК, от 21 до 30 нуклеотидов (nt) в длину определяют специфичность значительного диапазона биологических путей. Без этих РНК происходит ускоренное разрушение регуляций (сигнал к разрушению генома), стволовые клетки утрачиваются, мозг и мускулы прекращают развитие, растения становятся жертвой вирусной инфекции, цветы теряют форму и способность привлекать пчел, у клеток исчезают функциональные центромеры и происходит дезрегуляция инсулиновой секреции. Продукция и функции малых РНК требуют общего ряда белков: двухцепочечной РНК (dsRNA) — специфических эндонуклеаз, таких как Dicer, dsРНК-связывающих белков и белков, называемых *Argonaute proteins*, связывающих малые РНК. Совместно малые РНК и ассоциированные с ними белки подавляют пути, которые регулируют транскрипцию, хроматин и, в более общем виде, mРНК-стабильность. Структура геномно нетронутых РНК может быть малой, но их продукция полностью развитой, и регуляторная функция требует участия большого количества белков.

В 1990 г. синтезированы две группы сверхэкспрессированных пигментных ферментов для продукции глубоко пурпурных цветов петунии, но вместо этого были получены преимущественно белые цветы. Этот феномен был вызван косупрессией, поскольку трансгенные и эндогенные гены были координированно репрессированы и их открытие определяется при исследовании заглушения РНК. Такое явление, как подавление функций РНК опознано в широком ряду эукариотов. РНК-интерференция (RNAi) — возможно наилучший из известных путей вмешательства для блокирования экспрессии любых находящихся рядом генов в широком ряду эукариотов при знаниях только части геновых последовательностей. В настоя-

щее время проводятся клинические испытания на людях, тестирующие лекарства, основанные на функциях iРНК. Тот факт, что РНК могут подавлять экспрессию генов в *Caenorhabditis elegans*, является прорывом в РНК-интерференции, что следует из открытия того, что dsRNA является действительно триггером специфической деструкции mRNA, и определяет последовательность, в которой mRNA разрушается. Позднее было обнаружено, что dsRNA превращается в siRNAs — фрагмент исходной dsRNA с длиной от 21 до 25 нуклеотидов, что ведет к белковым комплексам комплексным mRNA мишеням, экспрессия которых интерферируется. Таким образом, действительный механизм действия микро-РНК подобен ранней модели для супрессии растений, которая постулирует, что малые РНК, произведенные из сверхэкспрессивных генов, могут давать толчок к инактивации ко-супрессивных генов (15). В противоположность siRNAs, которые произведены из dsRNA с сотнями и тысячами пар оснований, miRNAs произведены из транскриптов (pri-miRNA), содержащих петлевые или шпильчатые структуры в 70 нуклеотидов длиной. Шпильки вырезают pri-miRNA при участии dsRNA-специфической эндонуклеазы Drosha, действующей совместно с ее dsRNA-связывающим белковым партнером DGCR8 у людей или летающих вредителей с выходом к pre-miRNA. Зрелые miRNA включены в один из miRNA-регистр, входящий в базу данных, которая координирует miRNA-аннотацию, регистрирующую 1650 индивидуальных генов, 1648 из которых были открыты совсем недавно — в XXI в. В то время как siRNAs обнаружены в эукариотах от основания до верхушки филогенетического дерева, miRNAs открыты только в растениях и животных и их вирусах. Сегодня уже несомненно, что miRNAs составляют большой класс риборегуляторов. Человеческий геном может содержать до 1000 miRNAs, часть из которых не только уникальны для людей, но могут также делать каждого из нас уникальным человеком. Недавние усилия определить этот малый РНК-класс в полной мере вскрыли замечательные особенности приматов.

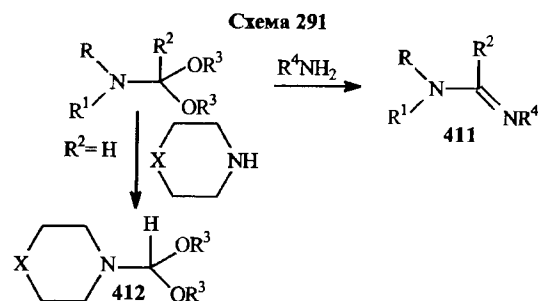
Поскольку miRNAs малы, они могут быстро эволюционировать с новыми miRNA-генами, возникающими путем дупликации и мутации 21 нуклеотида miRNA-последовательности. Малые RNAs действительно минимальны. Не более чем 6 или 7 из 21 нуклеотида внутри miRNA или siRNA дают большую часть образующейся специфичности для малых RNA-белковых комплексов. Малый регион малой РНК, медирующий связывание с мишенью, был назван «начальной последовательностью», термин этот означает, что регион нуклеотид связывания между малой РНК-гидом и ее мишенью и еще 3 региона малой РНК играют роль застежки-молнии с 5 регионами связывающего сайта мишени РНК. Когда siРНК или miРНК

только частично связываются с мишенью, они не могут обеспечивать прямо разрушения матричной РНК. Вместо этого они блокируют трансляцию мРНК и белковый синтез.

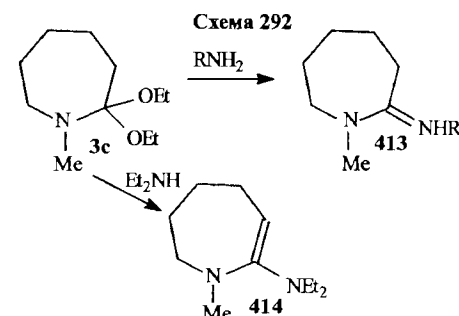
Таким образом, интерферирующие РНК (siRNA) признаны новыми важнейшими элементами, обеспечивающими контроль функций генов и уже используются в генной терапии, имеющей мишенью мРНК. Однако хорошо известно, что матричная РНК (мРНК) быстро деградирует при катализе клеточных ферментов, поэтому естественно — стремление синтезировать новые олигонуклеотиды с повышенной стабильностью. В обсуждаемой работе [439] получены нуклеотиды, функциональные группы которых защищены различными фрагментами, в том числе и формамидиновым (полученным конденсацией амидацеталей по аминогруппам аденин- и гуанилрибонуклеозидов), разработаны депротекция синтезированных нуклеотидов и далее осуществлен олигонуклеотидный синтез. Показана резистентность полученных соединений по отношению к воздействию нуклеаз. В итоге в исследовании [439] разработаны синтезы 2'-О-цианэтилированных рибонуклеозидов и рибонуклеотидов.

Конечно, в данном материале не обсуждается весь обширный блок исследований, посвященных «ацетальной» защите всех изученных нуклеозидов и нуклеотидов, мы стремились рассмотреть только наиболее, с нашей точки зрения, характерные или наиболее интересные. В списке литературы содержится большое количество ссылок, которые имеют прямое отношение к данному материалу, но специально здесь не обсуждаются.

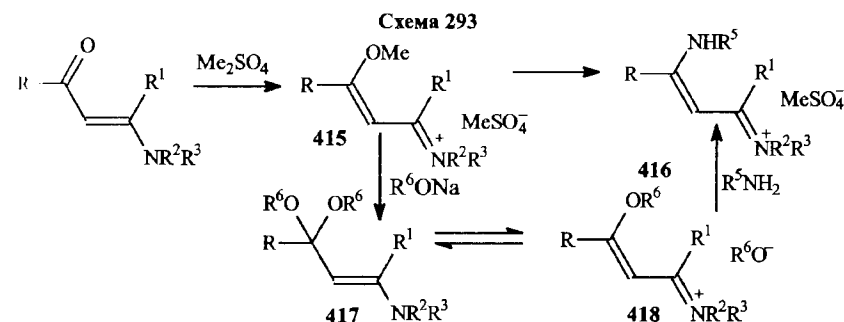
В уже неоднократно упомянутом фундаментальном исследовании Меервейна с сотрудниками [52] рассмотрены реакции амидацеталей с разнообразными аминопроизводными (алифатическими и ароматическими аминами, семикарбазид, замещенные гидразины) с выходом к соединениям, содержащим амидиновый фрагмент (411). На схеме 291 еще раз (см. схему 19) показано, что взаимодействие ацеталей диметилформамида с вторичными аминами приводит к новым амидацеталам (412).



В исследовании [467] изучены реакции диэтилацетала 1-метилкапролактама (3с) с аминами (схема 292). В случае реакций этого лактамацетала с первичными аминопроизводными образуются амидины (413), а с вторичными — диенамины типа (414). Понятно, что для лактамацеталей образование новых ацеталей, подобных (412), как для (1а) невозможно.

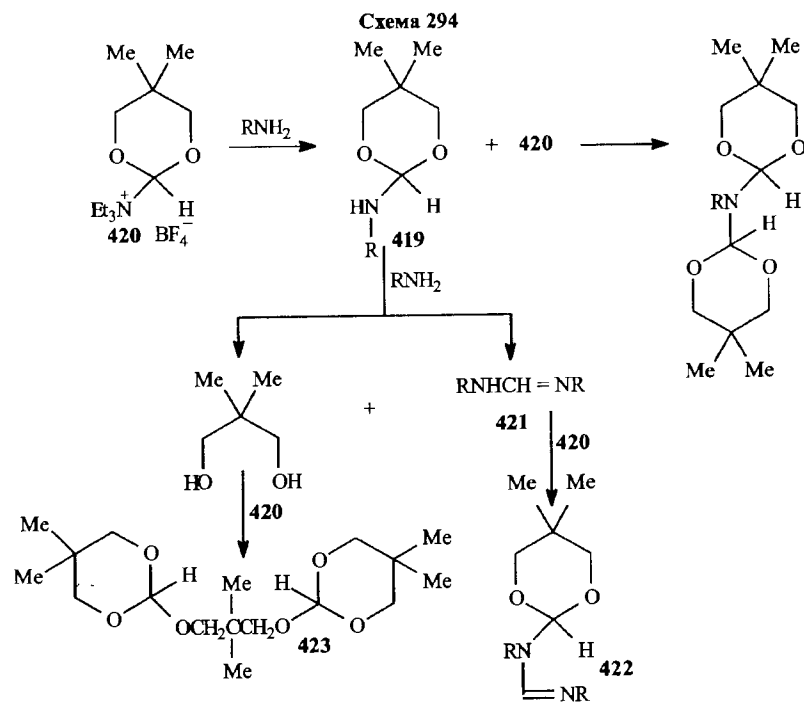


Винилоги ацеталей амидов при реакции с аминами дают винилогичные амидины [86, 260]. Сам подход к таким соединениям реализован реакцией аминокетонов с диметилсульфатом с образованием метилсульфатных комплексов (415), винилогичных тем, которые получены из амидов и Me_2SO_4 . Из этих комплексов можно получать как винилогичные амидины (416), так и винилогичные амидацетали (417). Последние также легко реагируют с аминами с образованием винилогов амидинов (416) (схема 293).

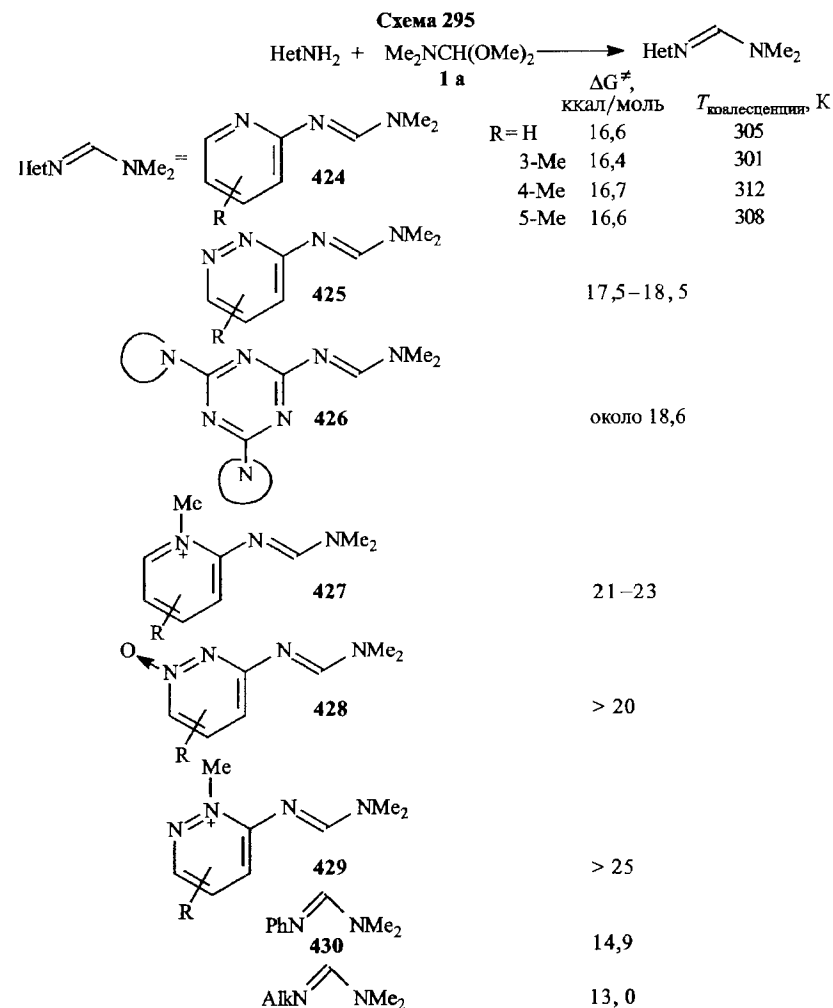


Следует указать, что винилоги амидацеталей (417) во многом сходны с самими ацеталами в отношении реакций с нуклеофильными реагентами, поскольку они способны диссоциировать с образованием винилогичных амидиновых катионов (418) с распространенной сопряженной цепью, обеспечивающей их повышенную стабильность. Наличие катионов (418) обуславливает способность винилогов амидацеталей реагировать с аминами, равно как и с СН-кислотами.

Амидиновый синтез разработан также на основе циклического ацетали (419), получение которого базируется на аммониевой соли (420) [79]. При реакции (419) с первичными аминами образуется сначала амидин (421), который далее при реакции с ацеталем (419) преобразуется в амидиноацеталь (422). Интересно, что авторами в ходе исследования этих процессов выделен и димерный ортоэфир (423) (схема 294).

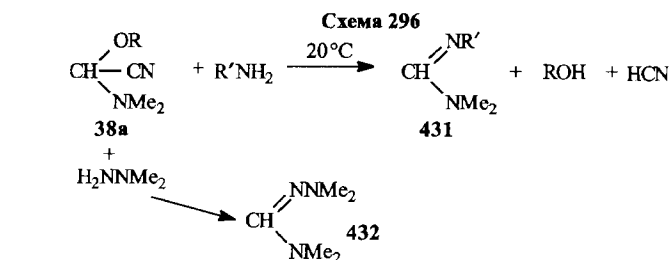


Большая серия амидинов (схема 295) синтезирована путем кипячения различных гетероциклических аминов с диметилацеталем диметилформамида (1 а) в самом ацетале, взятом в качестве растворителя [468]. Для полученных таким образом амидинов (424–429) в сравнении с N-фенил- и N-алкиламидинами (430) изучено заторможенное вращение относительно связи C=N. Как видно из приведенных данных, барьеры вращения около связи C=N, как правило, невысоки, что характеризует сильное сопряжение пары электронов амидиновой диметиламиногруппы с гетероциклическим кольцом. В тех же случаях, когда свободная энергия активации вращения возрастает, это указывает на заметный уровень дезароматизации гетероцикла, обусловленный эффектом сопряжения.



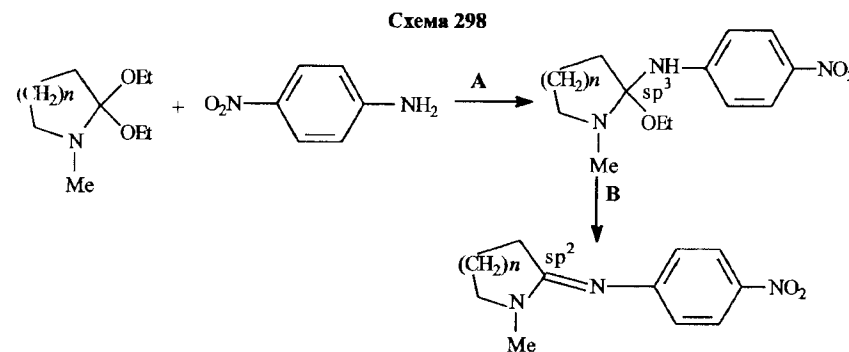
Соединения, обладающие амидацеталеподобными свойствами, такие как диметиламиноалкоксиацетонитрилы (38, R¹=Me, 38 а), легко и в мягких условиях реагируют с первичными аминами и гидразинами с образованием амидинов (431) и гидразинов (432) соответственно (схема 296, с. 194) [469].

Конечно, реакции с аминами (как карбо-, так и гетероциклическими) лактамацеталей (3 а-с, n = 1–3) протекают по тому же пути — с образованием циклических амидинов (433, 434) (схема 297, с. 195) [375, 470].



При обсуждении реакции ацеталей лактамов (3 а-с) с производными анилина в работе [470] отмечено, что этот процесс очень зависим от основности используемого амина. При проведении конкурентных реакций с участием *m*-анизидина и *m*-нитроанилина установлено, что в конденсацию вступает только первый, основность которого существенно выше, чем второго (pK_a *m*-анизидина и *m*-нитроанилина равны 5,29 и 1,00 соответственно). Другой фактор, оказывающий значимое влияние на скорость реакции лактамацеталей и ароматических аминов, — это величина лактамного цикла. Конкурентная реакция ацеталей с *m*-нитроанилином, проведенная с анализом образующихся смесей методом газожидкостной хроматографии, показала, что соотношение образующихся амидинов составило 18:1:8,3, т. е. наиболее активным в этом процессе является пятичленный

ацеталь (3 а), далее следует семичленный (3 б) и наименее реакционноспособен шестичленный лактамацеталь (3 с). Это позволило авторам заключить, что на стадии, лимитирующей скорость реакции, имеет место превращение конфигурации углеродного атома $sp^3 \rightarrow sp^2$, как известно, наиболее выгодно энергетически для пятичленного цикла, а наименее — для шестичленного (согласно концепции I-напряжения) [102]. Другими словами, исходя из этих данных, механизм реакции образования амидинов описывается схемой 298, где именно стадия В лимитирует общую скорость процесса.

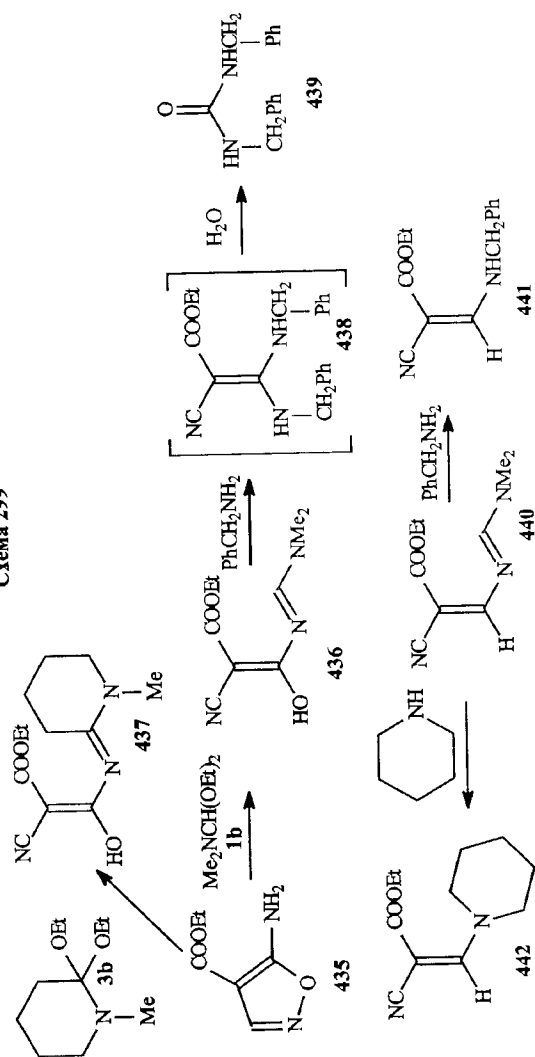


Еще краткая информация о важном результате, полученном в публикации [375]: при взаимодействии 5-амино-4-этоксикарбонилизоксазола (435) с диэтилацеталем диметилформаида (1 б) получен амидин — α -циано- β -гидрокси- β -диметиламинометиленаминоакриловый эфир (436), а с ацеталем-N-метилвалеролактама (3 б) — его циклический аналог (437). При реакции амидина (436) с бензиламином замещение реализуется по енаминовым β положениям, не затрагивая *мезо*-углеродного атома амидина. Кроме того, протекает дальнейший гидролиз образующегося ендиамина (438) и в результате выделена N,N'-добензилмочевина (439). При реакции бензиламина или пиперидина с енамидином (440), не содержащим в β -положении гидроксигруппы, процессы протекают также исключительно по енаминовому β -положению с образованием новых енаминов (441, 442) (схема 299).

Производные нафтиламина [471] и замещенные аминотетрациклы, такие как 2-аминоптеридины [472], 2- и 6-аминопиримидины [473], трициклические аминопиримидины [474], легко и в обычных условиях реагируют с ацеталем диметилформаида (1 а), что приводит к соответствующим амидинам.

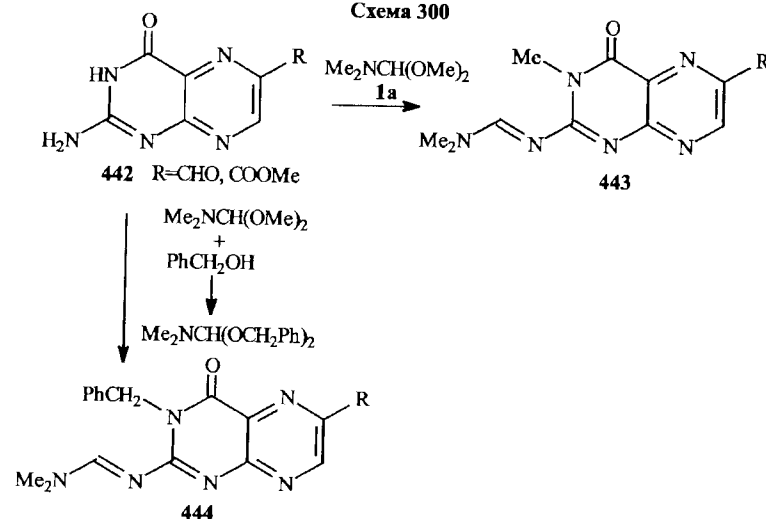
Отметим, что в работе [475] обращено особое внимание на то, что при конденсации (1 а) с замещенными аминоптеридинонами (442) одновременно протекает и N-метилирование пириимидинового фрагмента молекулы

Схема 299

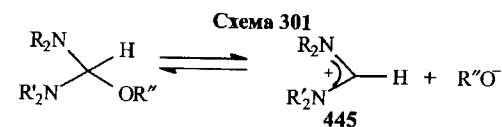


с образованием N-метиламидинов (443). Существенно, что если реакция (442) с ацеталем проводится в присутствии бензильного спирта, через промежуточно возникающий *in situ* дибензилацеталь диметилформамида (1, R = PhCH₂, 1 d), образуются N-бензиламидины (444) (схема 300).

Схема 300

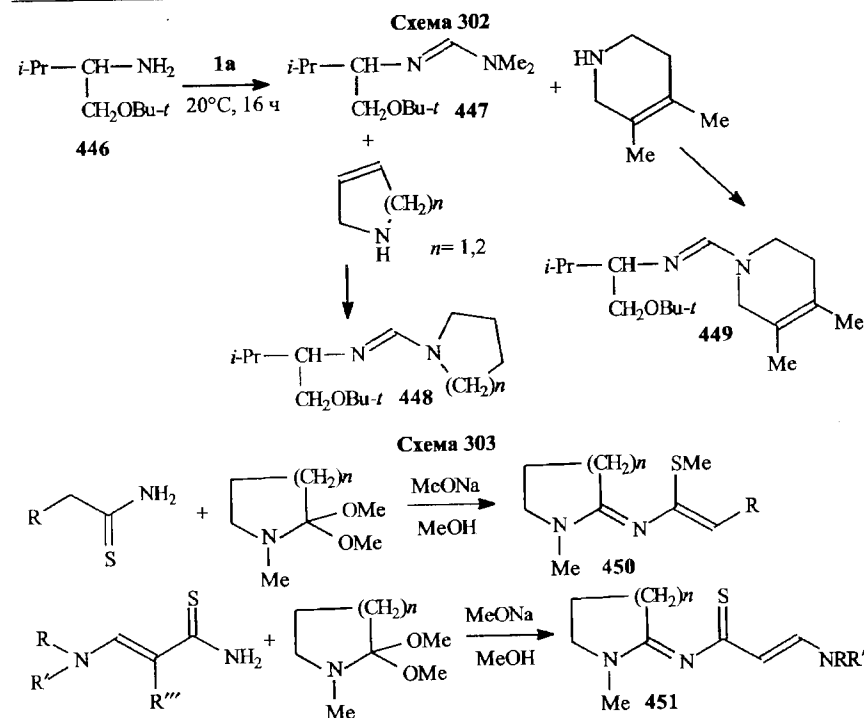


Важное заключение сделано в этой работе [475]: в тех случаях, когда желательно получение только амидинов без сопутствующего N-алкилирования, следует использовать не амидацетали, а аминальэфиры, амбидентные катионы (445) которых не содержат алкоксигрупп и, следовательно, лишены способности к алкилированию (схема 301).

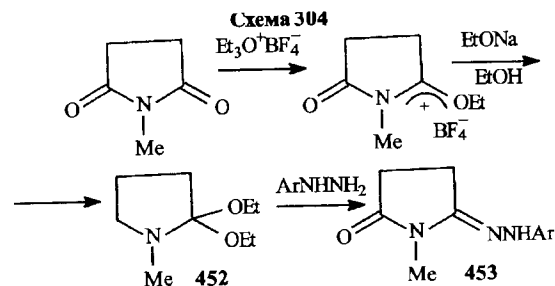


Переаминирование амидинов, протекающее по *мезо*-углеродным атомам, осуществлено в работе [476]. Реакция первичного алифатического амина (446) с ацеталем (1 a) приводит к амидину (447), который при воздействии вторичных циклических аминов превращается в новые амидины (448, 449), содержащие в своем составе дегидропирролидиновый и дегидропиперидиновый фрагменты (схема 302, с. 198).

Синтез енамидинов (450, 451) с участием ацеталей лактамов (3) описан в [477] и включает реакцию диметиламинометилирования, а в случае получения соединения (450) и реакцию S-метилования (схема 303, с. 198).

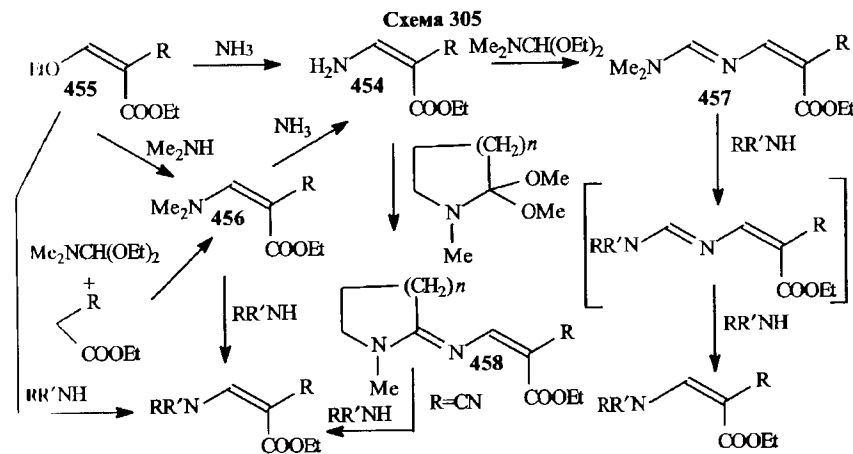


Не только ацетали лактамов, но и другие циклические амидацетали, такие как диэтилацеталь N-метилсукцинимид (452), также способны взаимодействовать с соединениями, содержащими первичную аминогруппу, например с арилгидразинами [478], при этом получены гидразидины (453) (схема 304).



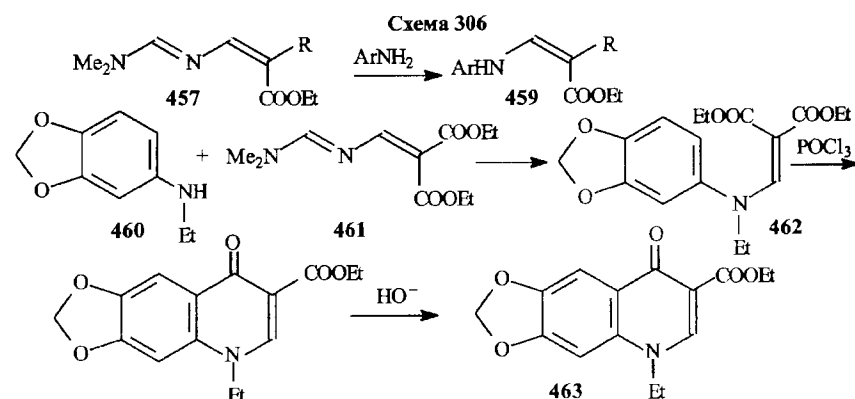
Ранее обсуждалось, что первичные енамины способны взаимодействовать с амидацеталами с образованием енамидинов (схема 303) [477]. Более подробно синтез и некоторые свойства этого типа соединений обсужде-

ны (схема 305) в работе [479]. Синтез первичных енаминоэфиров (454) разработан на основе реакции соответствующих этоксиметиленпроизводных (455) или диметиламинометиленпроизводных (456) с аммиаком. Изучена серия реакций переаминирования енаминов и показано, что енамидины (457, 458), полученные взаимодействием первичных енаминов с амидами или лактамацеталами, при реакциях с аминами подвергаются переаминированию с отщеплением амидиновой группы (схема 305), т. е. и здесь процесс протекает не по мезо-углеродному атому, а по енаминовому α-положению, как и в случае, рассмотренном в работе [375] (см. схему 254).



При взаимодействии енамидинов (457) с ариламинами реакция также протекает с образованием ариленаминов (459). С учетом этого изучена конденсация енамидина (460) с вторичным ариламином (461), в результате которой получен N-ариленамин (462), который далее превращен в антибактериальный препарат оксолиниевую кислоту (463) (схема 306) [480]. Соединения этого ряда (хинолонкарбоновые кислоты) проявили высокую химиотерапевтическую активность в отношении грамотрицательных бактерий (кишечная, дизентерийная, брюшнотифозная палочки и др.) и значительно менее эффективны (или неэффективны вовсе) по отношению к грамположительным бактериям (стафилококки, стрептококки, пневмококки). Оксолиниевая кислота принадлежит к первому поколению этих препаратов.

Одним из важнейших направлений поиска новых соединений, проявляющих антигипертензивное действие, является изыскание новых ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) организма. По современным представлениям, наряду с центральной и периферической нервной и другими системами, в регуляции тонуса сосудов и артериального давления при-



нимает участие калликреинкининовая система, осуществляющая свои функции, в частности, путем выработки мощного прессорного октапептида — ангиотензина II. Последний образуется из малоактивного декапептида — ангиотензина I при каталитическом влиянии фермента дипептидилкарбоксипептидазы, который также называют ангиотензинконвертирующим ферментом (АКФ). Этот фермент не только катализирует процесс трансформации ангиотензина I в ангиотензин II, но и инактивирует депрессорный пептид — брадикинин, т. е. является одним из основных кининразрушающих ферментов, в связи с чем его также называют кининазой. АКФ — это цинксодержащий металлофермент с М. м. = 180000–190000 (оптимальное действие pH 6,8–7,2), отщепляющий дипептид Phe-Arg от С-конца брадикинина и His-Leu от ангиотензина I. Поютно, что суммарный эффект действия фермента — повышение артериального давления.

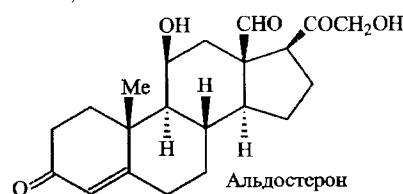
Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg

Брадикинин (тканевый гормон группы гипотензивных пептидов)

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

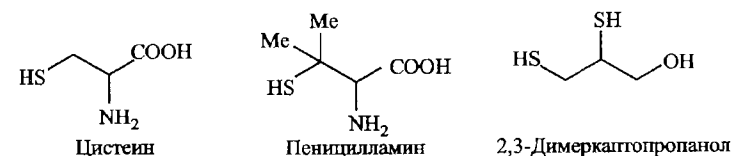
Октапептид ангиотензин II

Повышение артериального давления под действием ангиотензина II связано с сужением сосудов, стимуляцией секреции альдостерона и катехоламинов (увеличение концентрации альдостерона приводит к уменьшению диуреза, выведению Na^+).

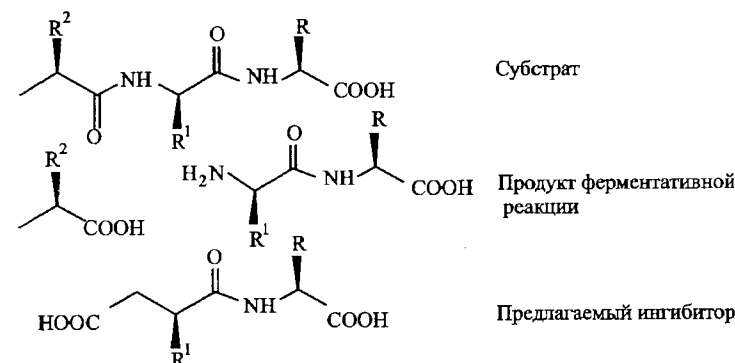


Ангиотензинконвертирующий фермент (АКФ) является ключевым ферментом, осуществляющим контроль за ренин-ангиотензиновой и калликреинкининовой системами организма, которые поддерживают уровень артериального давления за счет воздействия на тонус периферических сосудов, баланс электролитов и воды и влияют на центральные механизмы кровообращения. Именно понимание роли АКФ вызвало к жизни исследования, направленные на поиски ингибиторов этого фермента с целью создания новых антигипертензивных средств, способных прерывать трансформацию ангиотензина I в ангиотензин II и препятствовать разрушению депрессорного (гипотензивного) брадикинина [25, 27, 480, 481].

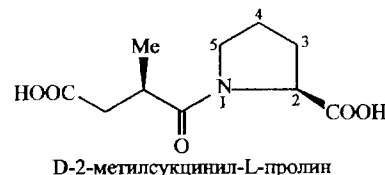
Исходя из знания особенностей строения фермента, был сделан ряд выводов, позволивших провести поиск антигипертензивных лекарственных средств в оптимальном направлении. Во-первых, наличие Zn в активном центре фермента обуславливает возможность получения неспецифических ингибиторов за счет связывания катиона, таких как ЭДТА, о-фенантролин, α, α -дипиридил, т. е. соединений, способных создавать хелатные комплексы с катионами (все указанные вещества проявляют свойства ингибиторов АКФ). Кроме того, было установлено, что тиолы типа цистеина, пеницилламина, 2,3-димеркаптопропанола также ингибируют АКФ и проявляют антигипертензивную активность.



Другой подход — исследование ингибирования фермента пептидами, образующимися при расщеплении субстратов. Если этот процесс условно изобразить в формулах, возникает следующая картина.

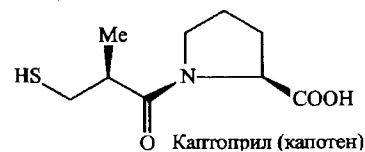


Структура предполагаемого ингибитора схожа со структурой субстрата в той же степени, в которой структуры антиметаболитов подобны структурам метаболитов. Отсюда можно предположить, что такого типа соединения комплементарны активному центру фермента и в то же время разрыв связей (амидная связь заменена на $\text{CH}_2\text{—CO}$ -связь) окажется невозможным и произойдет процесс превращения типа агонист \rightarrow антагонист или субстрат \rightarrow ингибитор. Подробное исследование большого количества соединений, синтезированных по этому принципу, привело сначала к довольно сильному ингибитору — D-2-метилсукцинил-L-пролину.



Было предположено, что именно концевая карбоксильная группа ответственна за взаимодействие с Zn^{2+} фермента. На основе структуры этого соединения был сделан ряд основополагающих выводов: а) необходимы гидрофобные группы в области метиленовых групп пролинового фрагмента и при $\alpha\text{-CH}$ -группе молекулы; б) обязательна возможность связывания в области 2-COOH-группы с положительно заряженными участками энзима (гуанидиновый остаток аргинина) за счет ион-ионного взаимодействия; в) важный вклад в образование комплекса «фермент — ингибитор» вносит водородная связь типа $\text{C=O}\cdots\text{H-энзим}$; г) необходимо взаимодействие какого-либо фрагмента с Zn^{2+} .

Специально было установлено, что α -метильная группа в этом производном пролина весьма важна, при ее отсутствии соединение в 155 раз менее активно. Исходя из изложенных заключений, был синтезирован большой ряд соединений, из которых наиболее активным (как ингибитор АКФ) оказался D-3-меркапто-2-метилпропаноил-L-пролин, названный каптоприлом (капотеном).

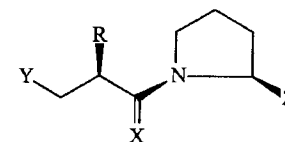


Этот препарат оказался весьма эффективным при гипертензивных состояниях, практически не оказывая влияния на нормотензивных людей и животных. Заслуживает внимания подробный анализ проблемы струк-

тура — биологическая активность, который касается также стереохимических особенностей строения каптоприла. В табл. 20 приведены данные об изменении степени ингибирования фермента при различных заместителях в структуре каптоприла.

Таблица 20

Зависимость активности ингибиторов АКФ от структуры модификаций



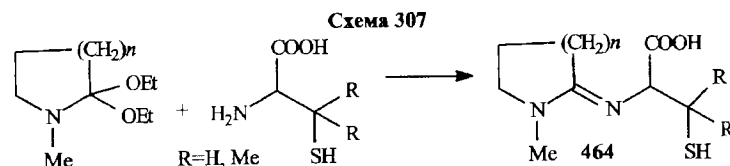
X	Y	Z	R	I_{50}^* , мм
O	COOH	L-COOH	H	330
O	COOH	L-COOH	D-CH ₃	22
O	SH	L-COOH	H	0,15
O**	SH	L-COOH	D-CH ₃	0,023
O	SH	H	D-CH ₃	250
H ₂	SH	L-COOH	H	240
O	OH	L-COOH	H	> 4000

Примечания: * I_{50} — концентрация, вызывающая 50 %-ное торможение активности АКФ из легких кроликов; ** каптоприл.

Из этих данных следует важнейшая роль групп SH в концевом фрагменте, группы C=O и группы L-COOH. Немаловажно наличие группы D-CH₃, ее удаление на порядок снижает активность. Вместо $\text{Y} = \text{SH}$ испытаны другие группировки, способные к координации с Zn^{2+} (прочность этого взаимодействия и определяет величину I_{50}). Наилучшие результаты получены при следующих заместителях: $\text{Y} = \text{NH(O)P(OH)OPh}$ и $\text{Y} = \text{SH}$ (каптоприл). Очень важна стереохимия оптических центров — при замене L-пролина на D-пролин активность падает на 4 порядка (в 10000 раз), а если вместо D-CH₃ иметь группу L-CH₃, получается соединение, на порядок (в 10 раз) менее активное, чем каптоприл.

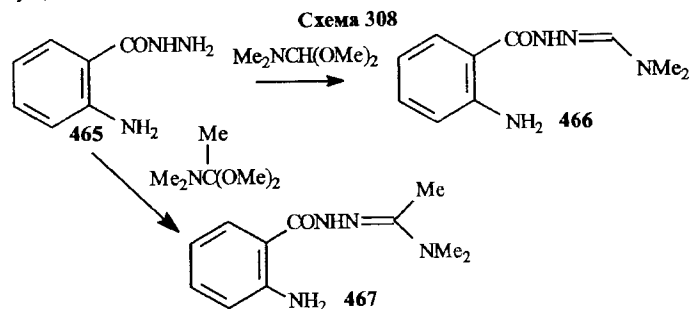
Итак, стерический фактор является чрезвычайно важным для взаимодействия нейромедиаторов с соответствующими рецепторами, для вытеснения медиаторов с мест их связывания в депо и нарушения процесса их обратного захвата, а также для взаимодействия биологически активных соединений с ферментами. Исходя из всех высказанных выше соображений, в работе [482] был предпринят синтез амидиномеркаптокислот (464),

базирующийся на взаимодействии ацеталей лактамов с меркаптоаминокислотами (цистеином и пеницилламином) (схема 307).



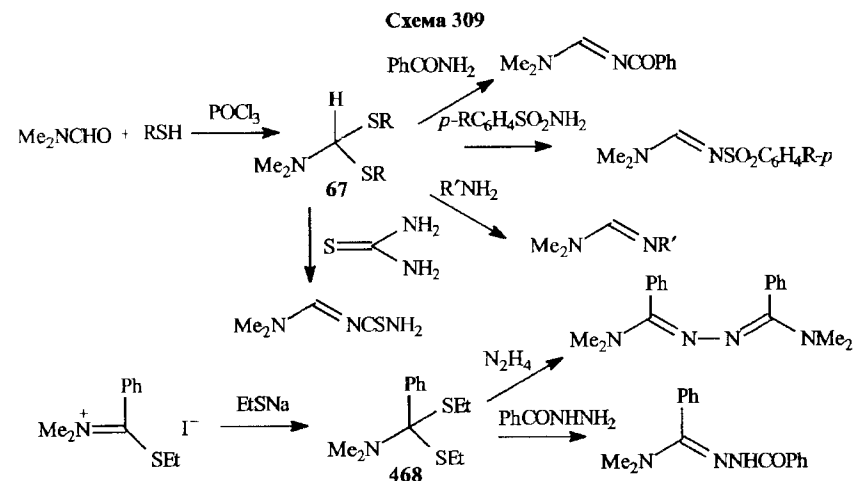
Представляется уместным дать информацию о некоторых исследованиях в этой области, которые привели к получению различных биологических эффектов. Так как все ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента являются производными аминокислот, было предположено, что они могут подвергаться периферическому декарбоксилированию и тем самым инактивироваться *in vivo*. Вследствие этого были проведены эксперименты по использованию каптоприла и новых ингибиторов декарбоксилирования — амидиномеркаптокислот [482] в присутствии ингибиторов декарбоксилирования — различных гидразидов кислот и было установлено, что антигипертензивный эффект указанных соединений (каптоприла и амидиномеркаптокислот) более чем вдвое усиливается и значительно пролонгируется [482, 483].

Из исследований, связанных с синтезом амидиновых соединений, путем ацетальной атаки по первичной аминогруппе укажем на реакцию амидацеталей с гидразидом антралиновой кислоты (465). Интересно, что в этом случае процесс протекает селективно по гидразиновой группе NH_2 с образованием гидразинов (466, 467), не затрагивая ароматическую аминогруппу (схема 308) [484].

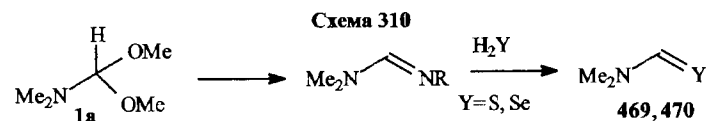


Амидины различного типа получены реакциями тиоацеталей (468) с многочисленными аминоксодержащими соединениями (схема 309) [95–97]. В работе [95] дан сравнительный анализ реакционной способности тиоацеталей по отношению к аминоксодержащим в зависимости от природы

последних. Температуры реакций варьируют: для алифатических аминов — 110–160°C, для ароматических аминов — 130–175°C, для амидов карбоновых кислот — 155–160°C и для сульфамидов — 120–140°C. Выходы образующихся амидиновых производных колеблются от умеренных до высоких и находятся в диапазоне 38–92 %.

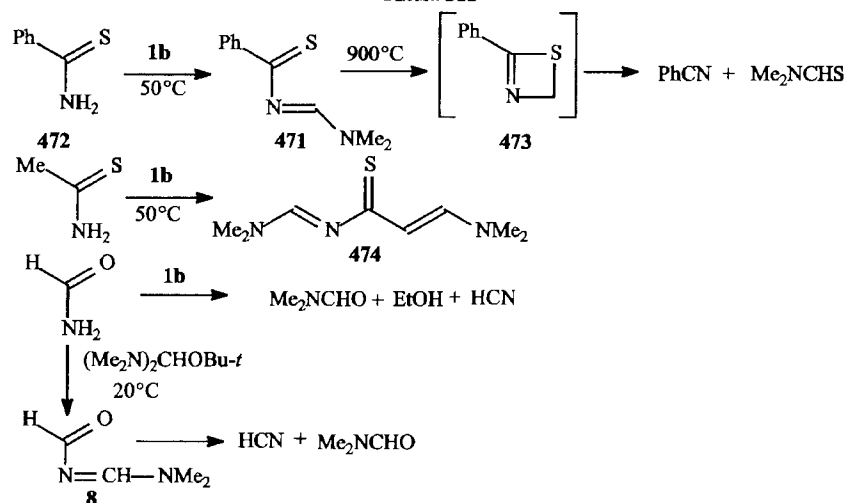


В работе [485] показано, что амидины, полученные из амидацеталей, могут явиться исходными соединениями для нового синтеза тиоформаминов (469) и их селеновых аналогов (470). Процесс протекает гладко при пропускании в раствор амидинов в ацетоне или спирте сероводорода или селеноводорода (схема 310).



Тиоациламин (471) легко образуется при мягком нагревании тиоамида бензойной кислоты (472) с диэтилацеталем диметилформамида (1b) [486]. Интересно, что термолит этого тиоациламина при 900°C приводит к тиоформамиду и бензонитрилу, которые образуются, как предполагают авторы, через промежуточное возникновение тиазетидина (473). При реакции ацетала (1b) с тиоацетамидом процесс протекает не только по аминогруппе, но и по метильной группе с образованием енаминамида (474). И совсем иначе идут реакции ацетала (1b) и аминальэфира (8, R = *t*-Bu, R' = R'' = Me) с формамидом. В этих случаях образуются диметилформамид и цианистый водород (схема 311) [486].

Схема 311

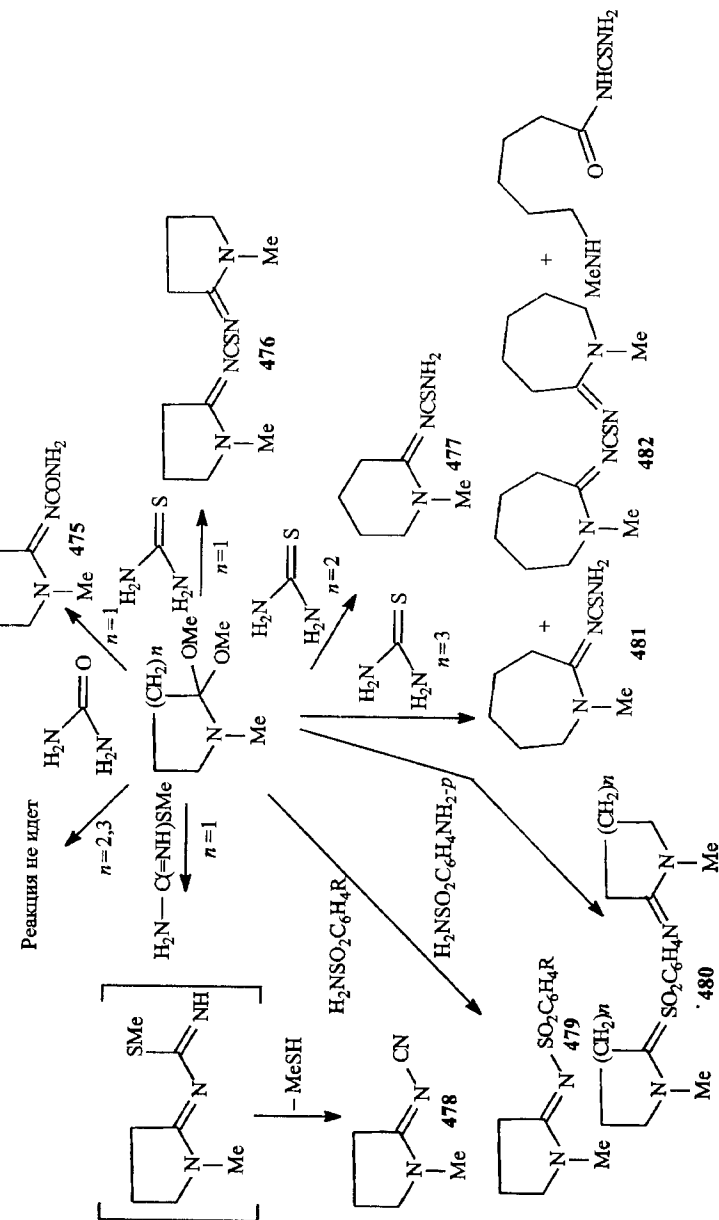


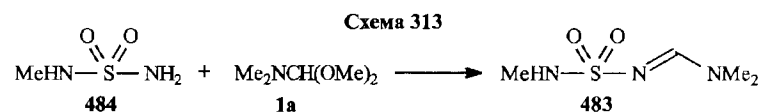
Для синтеза замещенных амидинов (475–482) подробно исследованы конденсации ацеталей лактамов с самыми разнообразными аминопроизводными [487]. В качестве веществ, содержащих в своем составе первичную аминогруппу, использованы сульфонамиды, мочевины, тиомочевины, изотиомочевины. Среди полученных амидинов обнаружены вещества, обладающие противовоспалительным, диуретическим и антидепрессивным действием. Интересно, что в случае реакции с мочевиной, целевой продукт образуется только при использовании пятичленного ацетала — диметилацетала N-метилбутиролактама. Менее активные шестичленный и семичленный ацетали (диметилацетали N-метилвалеро- и капролактама) в реакцию с мочевиной не вступают. При реакции с тиомочевиной пяти- и семичленные ацетали способны конденсироваться по обеим NH_2 -группам с образованием бис-амидинов (476, 482), а шестичленный ацеталь дает только моноамидиновое производное (477). На схеме 312 приведены эти и некоторые другие реакции.

Наличие в молекуле сульфамидного заместителя, который обладает заметной кислотностью, создает условия для протекания в мягких условиях реакции с амидацетатами и образования соответствующих производных амидинов (**483**) [488, 489]. Так, сульфон (**484**) реагирует с ацеталем (**1 а**) в метаноле при комнатной температуре (схема 313).

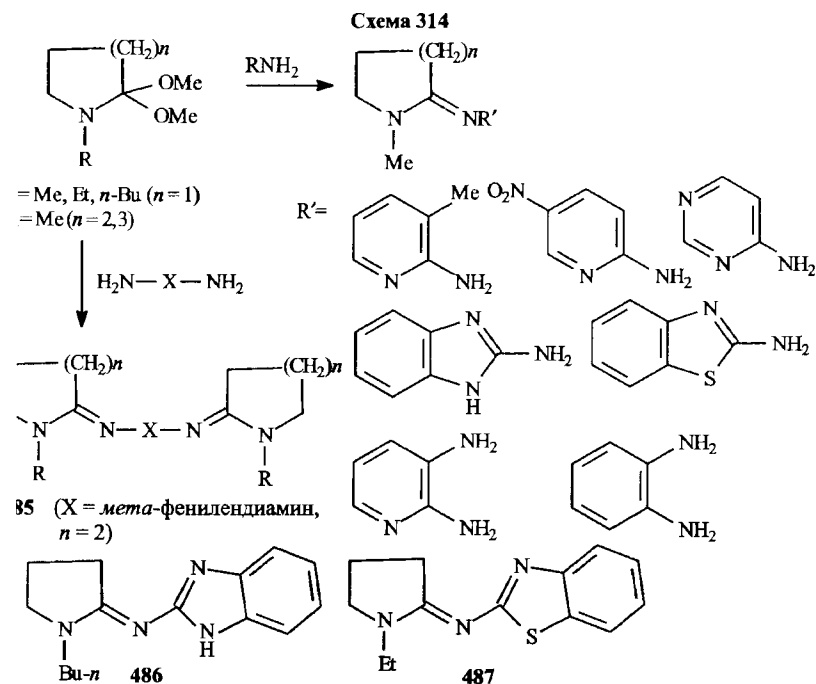
Исследование [490] специально посвящено изучению реакций ацеталей лактамов с арилами́нами и гетероциклическими аминами, которые проводились либо в эфире при комнатной температуре, либо в случае менее

Схема 312



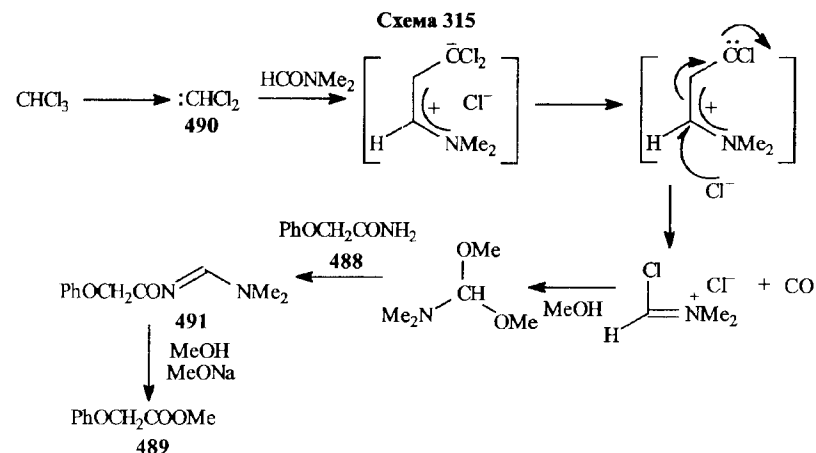


основных аминов при кипячении в тетрагидрофуране. Показано, что когда в реакцию вводятся диамины, процесс может протекать по обеим аминогруппам с образованием бис-соединений типа (485). Отмечено, что соединение (485) обладает противовоспалительным, а амидины (486, 487) — диуретическим действием (схема 314).



Интересная новая реакция открыта при изучении взаимодействия феноксиацетамида (488) со смесью диметилформамида и хлороформа в метаноле в присутствии метилата натрия [491]. В этих условиях амид (488) превращается в метиловый эфир феноксиуксусной кислоты (489). При исследовании этой неожиданной и необычной реакции авторы установили, что в отсутствие хлороформа указанный процесс места не имеет. При этом установлено, что при указанных условиях хлороформ при взаимодействии с диметилформамидом в присутствии метилата натрия в метаноле превращается в смесь диметилацетала диметилформамида (1a) (91 %) и ортоме-

тилформиата (3 %). Из этих результатов был сделан вывод, что участником протекающих процессов является дихлоркарбен (490), который и трансформирует диметилформамид в ацеталь (1a). Далее ацеталь конденсируется по аминогруппе амида (488) с образованием ациламида (491), который затем при воздействии метилата натрия в метаноле превращается в эфир (489) (схема 315).



Вещества, содержащие 2-аза-1,3-диеновую систему, представляют интересный класс соединений, вследствие возможности их использовать в циклоприсоединении по Дильсу — Альдеру и других реакциях электроциклизации и 2+2-циклоприсоединения. В работе [492] описана новая методология синтеза соединений этого типа, включающая применение пропаргиламина (492) и ацетала (1a) (схема 316, с. 210). Из образовавшегося амидина (493) получено бис-силированное производное (494), которое далее путем снятия одной защитной группы превращено в пропаргиламин (495). При реакции его с альдегидами с последующим десилилированием синтезированных диенов (496) обработкой фтористым цезием синтезированы целевые азилены (497). Ацетальный синтез использован для получения ряда нитропиразол- (499) и бензимидазосодержащих (500) амилинов [493, 494] (схема 317, с. 210).

Интересно отметить, что при взаимодействии нитродиаминопиразола (498) с триэтилортоформиатом протекает только N-этирование, а аминогруппы не затрагиваются.

Амидины являются весьма удобными исходными соединениями для получения N-алкилпроизводных. Так, в работе [496] показано, что производные аминоэфиров (501) могут быть использованы в синтезе N-алки-

Схема 316

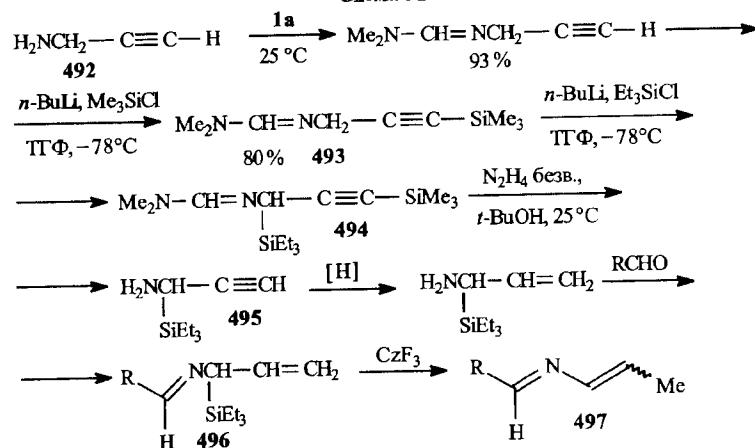
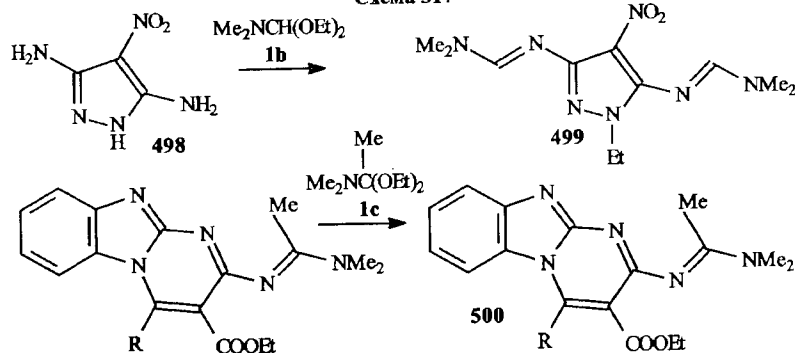
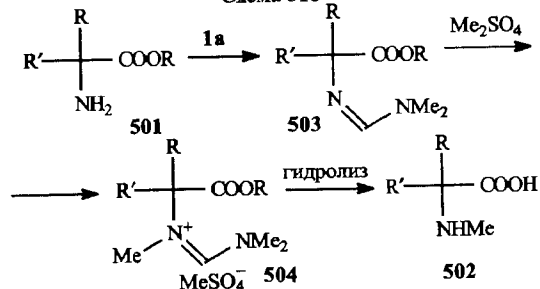


Схема 317



ламинокислот (502) через стадии получения амидинов (503), их алкилирования до иммониевых солей (504) и гидролиза последних (схема 318).

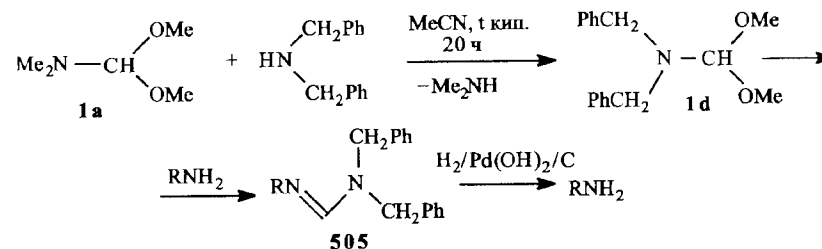
Схема 318



Отметим, что N-алкиламинокислоты — важный класс аминокислот, который находит применение и в синтезе биологически активных веществ [497], и при получении пептидных аналогов [498], и при изучении конформационных особенностей пептидов [499]. Относительно обсуждаемого синтеза надо обратить внимание на то, что алкилирование избирательно протекает не по терминальной диметиламиногруппе, а по имидному азоту амидина.

Новой защитной группой для первичных аминов явились N,N-дибензилформамидиновые производные (**505**), образующиеся при взаимодействии диметилацетата диметилформамида (**1 а**) с дибензиламином и полученный при этом диметилацеталь N,N-дибензилформамида (**1 d**) с первичным амином даст амидин (**505**), который при гидрировании над $\text{Pd}(\text{OH})_2$ на угле превращается в соответствующий амин. Таким образом, установлено, что N,N-дибензилформамидиновая группа является эффективным протективным фрагментом для первичных аминов, т. к. она резистентна в различных условиях, но может быть удалена при каталитическом гидрировании (схема 319) [500, 501].

Схема 319



Новый эффективный способ восстановительного алкилирования ароматических аминов через амидиновые интермедиаты разработан в работе [502] согласно схеме 320, с. 212. В целях синтеза соединений, обладающих диуретическим действием, — производных 5-сульфоамилантраниловой кислоты (**506**), являющихся аналогами известного диуретика — фуросемида (**507**), использована амидиновая защита сульфамидного фрагмента с образованием соединения (**508**) [503]. Модификация структуры амидина (**508**) позволила синтезировать ряд активных диуретиков. Пример основного синтеза приведен в схеме 321, с. 212. Но сначала несколько слов о роли диуретиков, и в частности препарата фуросемида, в фармакологии [25].

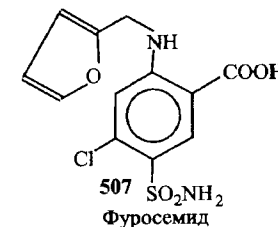


Схема 320

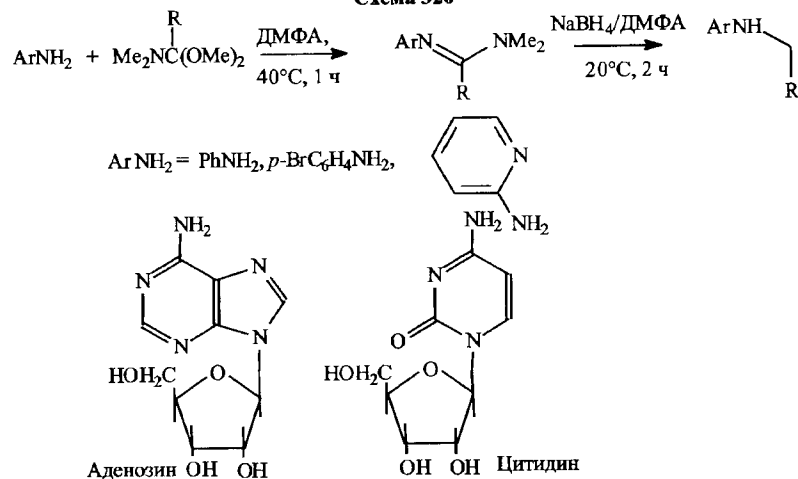
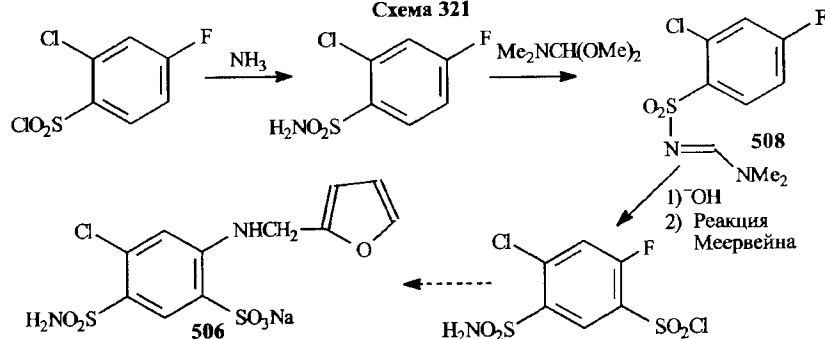


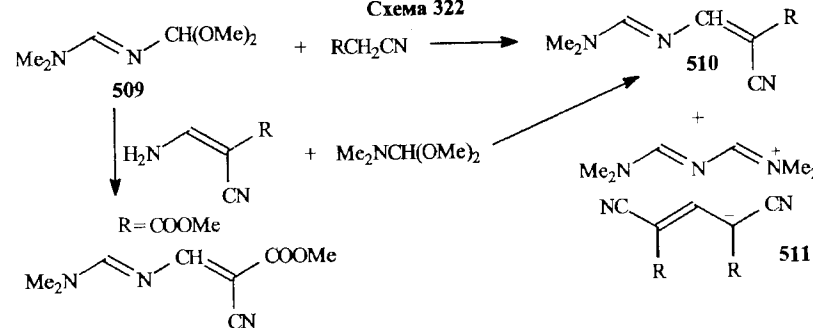
Схема 321



Использование диуретиков (часто в сочетании с другими гипотензивными средствами) — одно из наиболее используемых направлений лечения гипертонической болезни. Диуретики уменьшают ресорбцию ионов натрия и других электролитов и воды в почечных канальцах, увеличивая выведение жидкости из организма. Важнейшая группа мочегонных препаратов — это, так называемые, салуретики, которые способствуют интенсивному выделению ионов натрия и хлора. Эти препараты применяются в качестве противоотечных средств при застойной сердечной недостаточности, нарушении выделительной функции почек, при лечении гипертонии, заболеваниях печени. Основные представители этого класса соединений — тиазидные диуретики, производные сульфамойлантраниловой кислоты, такие как фуросемид и др.

Синтез и изучение некоторых реакций амидиноацеталей (509) реализованы в работе [504] согласно схеме 322. Интересно, что при взаимодействии таких ацеталей с CH -кислотами получены наряду с спамидинами типа (510) еще и соли, такие как (511), содержащие в качестве катионов диметиламинометиламидиниевый фрагмент, а в качестве анионов — фрагмент депротонированной α - CH -кислоты.

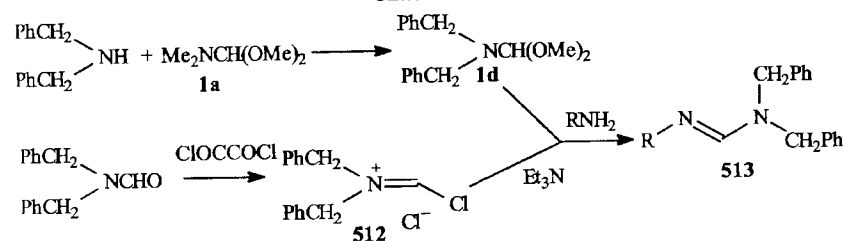
Схема 322



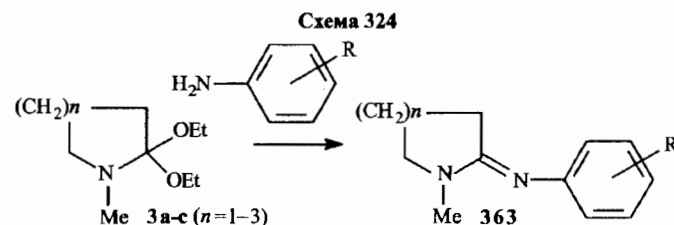
Выше обсуждался вопрос о выгодах применения для защиты различных групп N,N -дибензилацеталь диметилформамида (1 d). В работе [505] проведено изучение реакционной способности этого ацетала при реакции с иммоний-катионом (512) и показано, что с первичными аминами реакция (1 d) протекает легко и гладко при 20°C и с выходом к соответствующим формамидинам (513).

Иммониевая соль (512) более реакционноспособна в реакциях с аминами, чем ацеталь (1 d), и реагирует с более высокими выходами при 0°C за 2 ч. Для реакций с замещенными анилинами и с (1 d), и с (512) получены сравнимые и высокие результаты, а вот для реакций с гидроксилсодержащими аминами ацетальный метод лучше. Кроме того, при взаимодействии с гуадозином применение ацетала дает выход 70 %, а иммоний-катиона (512) — только 8 %. Соответствующие процессы приведены на схеме 323.

Схема 323



Ряд амидинов синтезирован посредством реакций диметилформамид-, N-формилпиперидин- и N-формилморфолиндиметилацеталей с ароматическими аминами, измерены константы основности образовавшихся амидинов и получена хорошая корреляция величин pK_a с σ -константами Гаммета. Подобного типа работа, уже упомянутая выше [354], выполнена на основе реакции ацеталей лактамов с замещенными анилинами. При конденсации амидацеталей (3 а-с) с аминами для полного проведения реакций требуются различные температурно-временные условия, и заметное влияние оказывают как величина лактамного цикла, так и характер заместителей в ароматическом кольце (схема 324).



По тем же причинам меняются и электронные спектры поглощения синтезированных амидинов. При этом шести- и семичленные амидины имеют сходные спектры, которые отличны от пятичленных аналогов. Сравнение ИК-спектров оснований амидинов и их гидрохлоридов показывает, что в последних полосы поглощения C=N-связей сдвинуты в высокочастотную область. На основании температурных измерений ПМР-спектров ясно, что поворотная изомеризация в амидинах осуществляется с низким энергетическим барьером. Данные, полученные при измерении констант ионизации амидинов (363), приведены в табл. 21.

Как видно из табл. 21, основность амидинов в зависимости от величины цикла уменьшается в ряду 6 > 7 > 5. Этот вопрос уже обсуждался в разд. 3.2.3. Еще одна работа, непосредственно касающаяся амидинового синтеза на основе амидацеталей, связана с изучением производимых ферментативно противораковых антибиотиков — митомицина С и митомицина А [507].

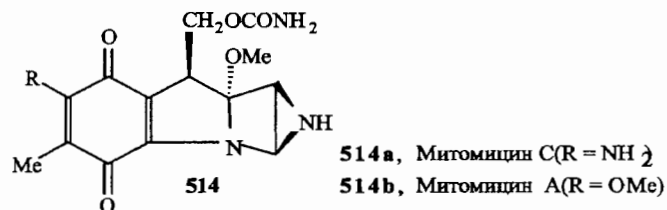
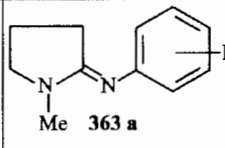
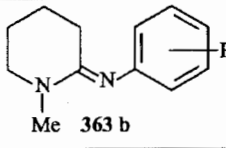
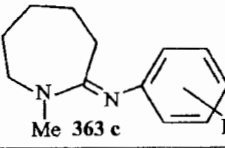


Таблица 21

Значения pK_a (50 % спирт) 1-метил-2-арилиминопирролидинов (363 а), пиперидинов (363 б) и гексагидроазепинов (363 с)

R	 363 а	 363 б	 363 с
H	8,91	9,28	8,73
<i>p</i> Me	9,44	9,61	9,13
<i>p</i> OMe	9,61	9,86	9,23
<i>p</i> Cl	8,12	8,69	8,12
<i>p</i> NO ₂	6,31	6,96	6,41
<i>m</i> NO ₂	6,90		
<i>m</i> F	7,89		
<i>p</i> COOEt	7,44		
<i>m</i> COOEt	7,21		

В дополнение к материалу, уже обсужденному (см. с. 131 и далее), приведем данные о некоторых реакциях, применяющихся в настоящее время в медицине с участием противоопухолевых антибиотиков (более подробно см. [25, 27, 43–45]). Как уже указывалось, действие митомицина, вероятно, связано с тем, что компоненты раковых клеток, находящиеся в состоянии сильной гипоксии, способны восстанавливать хиноновый фрагмент и образовывавшееся производное гидрохинона сшивает две цепи ДНК.

С целью осуществления новых путей функционализации молекулы митомицина С был проведен гидролиз аминогруппы в хиноновом кольце. Далее планировалось использование полученного гидроксипроизводного (514, R = OH, 514 с) в различных реакциях, включающих гидроксигруппу, для синтеза новых аналогов митомицина. Неожиданно при взаимодействии (514 с) с диметилацеталем диметилформамида (1 а) процесс конденсации протекал по карбамоильному фрагменту с образованием амидинового производного (515) (схема 325, с. 216) [507].

Изучение реакции (514 а) с ацеталем (1 а) начато с проведения ее в мягких условиях — в хлороформе при 50 °С в течение 1 ч при восьмикратном молярном избытке ацетала и установлено, что, несмотря на наличие в субстрате первичной аминогруппы в хиноновом кольце, процесс конденсации селективно протекал по карбамоильной группе (схема 326, с. 216) с образованием соединения (516) с выходом 65 %.

Схема 325

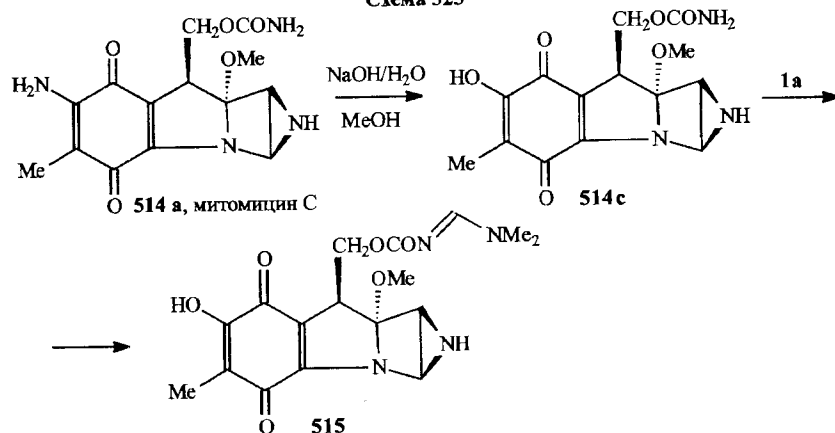
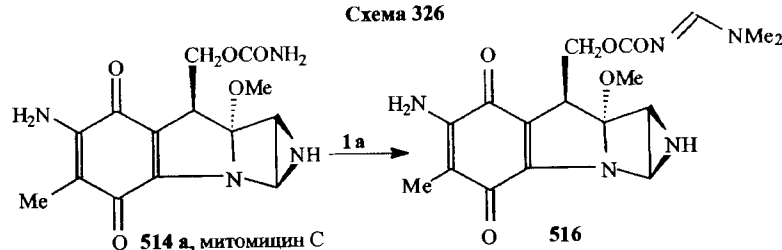


Схема 326



При использовании 50-кратного избытка ацетала (60°C , 2 ч) получена смесь амидиновых производных (517) и (518) в соотношении 2:1 с общим выходом 78 % (схема 327). Другими словами, только при большом избытке ацетала процесс амидирования аминогруппы, находящейся в хиноновом кольце, ускоряется настолько, что его скорость становится сравнимой со скоростью образования амидина за счет конденсации по карбоамидной группе. Вызвано это тем, что основность аминогруппы в бензохиноновом цикле резко снижена из-за сильного электроноакцепторного влияния хиноновых оксогрупп, одна из которых связана с аминогруппой посредством и индуктивного, и сопряженного эффектов. При реакциях диамида (517) с различными аминами наблюдается элиминирование амидинового фрагмента, локализованного на карбоамидном заместителе с образованием моноамидинов типа (519).

Взаимодействие (514а) с другими амид- и лактамацеталами (1b) и (3a) также протекает по обеим первичным аминогруппам с образованием диамидинов (520, 521).

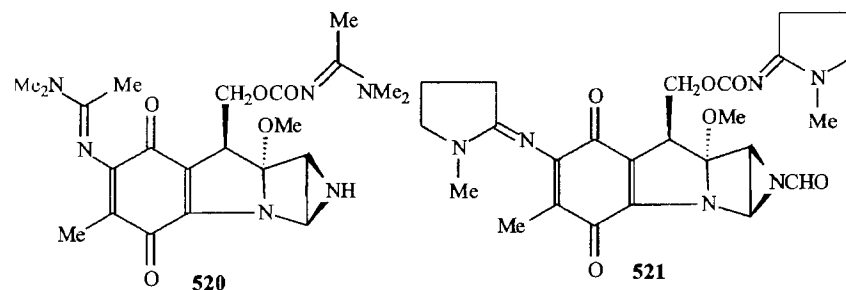
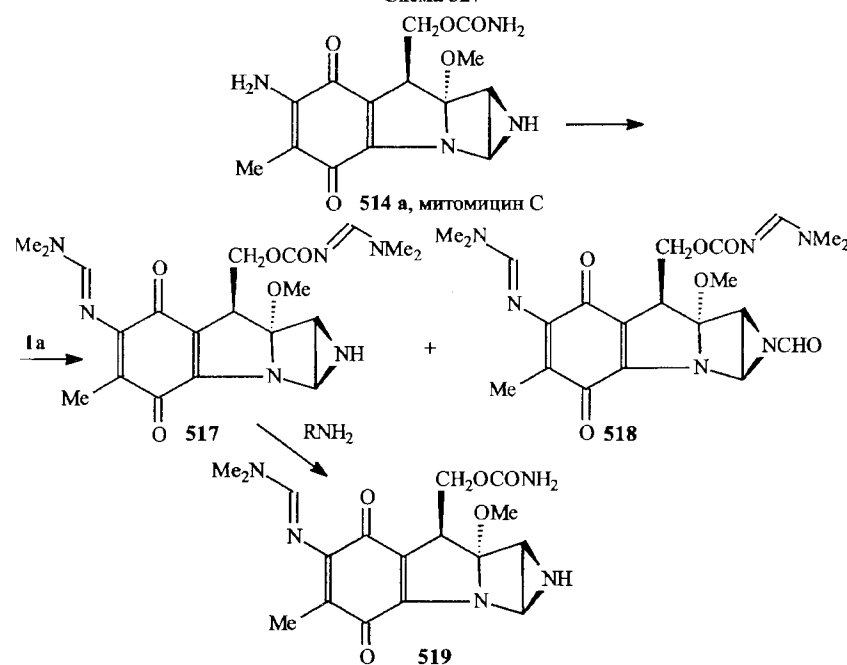
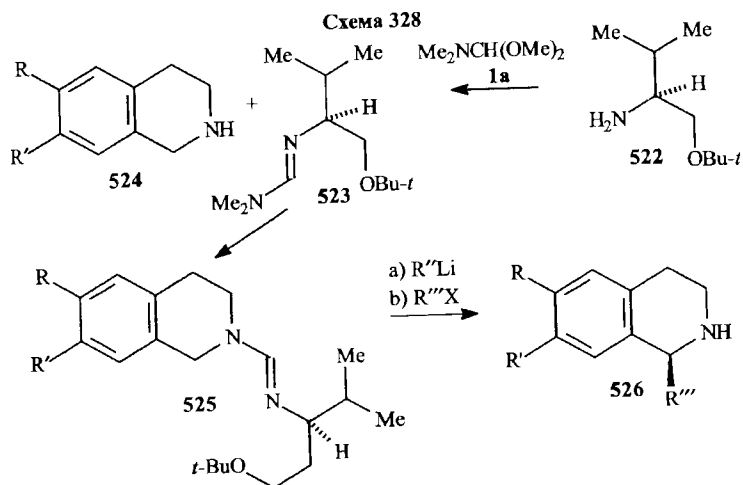


Схема 327



Амидиновая группировка, в структуре которой имеется асимметрический центр, используется как защитная функция в ряду гидрированных изохинолинов и, при наличии такого амидинового фрагмента, в этой системе возможно проведение асимметрического синтеза 1-замещенных изохинолинов [508]. Оптически активный 1-изопропил-2-*трет*-бутоксипропан-2-амин введен в реакцию с ацеталем (1а) и полученный амидин (523) подвергнут переаминированию при взаимодействии с замещенными 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинами (524). Синтезированные таким образом амиди-

новые производные (525) превращаются в литиевые соли, которые далее алкилируют галогеналкилами с выходом к оптически активным 1-замещенным 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинам (526) (схема 328).



Публикация [509] посвящена обсуждению исследования взаимодействия амидацеталей с замещенными анилинами.

В этой работе измерены константы скорости соответствующих конденсаций и показана зависимость скоростей этих реакций от природы алкоксигруппы ацеталей. Установлено также, что процесс синтеза амидинов достаточно отчетливо зависит от используемого растворителя, в котором проводится реакция. В табл. 22 и 23 приведены данные, полученные при измерении констант скоростей исследуемых реакций (схема 329).

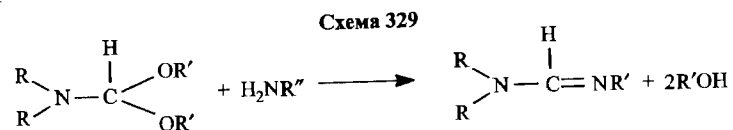


Таблица 22
Зависимость констант скорости (k) реакций амидацеталей с замещенными анилинами от строения ацетальной алкоксигруппы (при $\text{R} = \text{Me}$)

R'	Бензол	Хлороформ	R'	Бензол	Хлороформ
Me	$2,07 \pm 0,22$	$0,80 \pm 0,16$	Et	$17,50 \pm 3,50$	$6,52 \pm 0,58$
CH_2Ph	$2,73 \pm 0,48$	$0,87 \pm 0,17$	Pr- <i>i</i>	$17,83 \pm 2,67$	$15,15 \pm 1,63$

Примечание: 25°C .

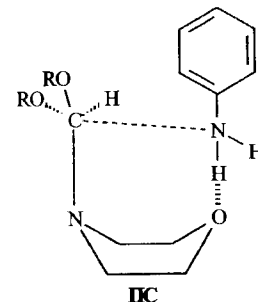
Таблица 23

Зависимость констант скорости (k) реакций амидацеталей с анилином от строения аминного ацетального фрагмента (25°C , бензол, $\text{OR} = \text{OMe}$)

R_2N	$10^3 k, \text{л}^3 \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	Гексагидроазепино	$4,02 \pm 0,55$
Me_2N	$2,07 \pm 0,22$	Морфолино	$18,00 \pm 2,00$
Пиперидино	$3,40 \pm 0,63$		

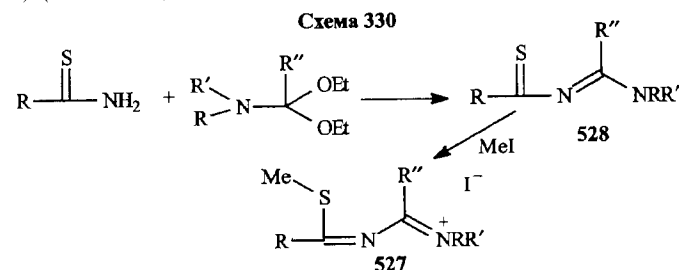
Как видно из приведенных результатов кинетического исследования, увеличение размеров алкоксигруппы приводит к повышению скорости реакции синтеза амидинов, хотя относительно низкое значение для дибензилацетала (см. табл. 22) указывает на необходимость дальнейшего изучения данного процесса.

Но особенно интригующей выглядит весьма большое повышение скорости для морфолинового ацетала (см. табл. 23) по сравнению с пиперидиновым. Авторы работы [509] предполагают в этом случае возникновение переходного состояния (ПС), стабилизированного за счет межмолекулярной водородной связи между анилиновой NH -группой и кислородом морфолина. Отсутствие серьезных доводов в пользу такой точки зрения не дает возможности оценивать эту интерпретацию без специальных экспериментальных обоснований.

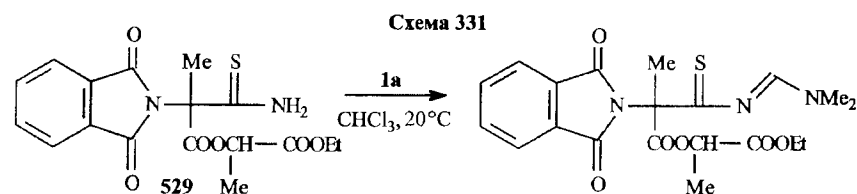


Касаясь простых реакций амидацеталей с аминами, следует указать на работу [510], в которой авторы обнаружили, что при использовании слабосредственных аминов скорость образования амидинов может быть резко увеличена при использовании в качестве растворителя пиридина.

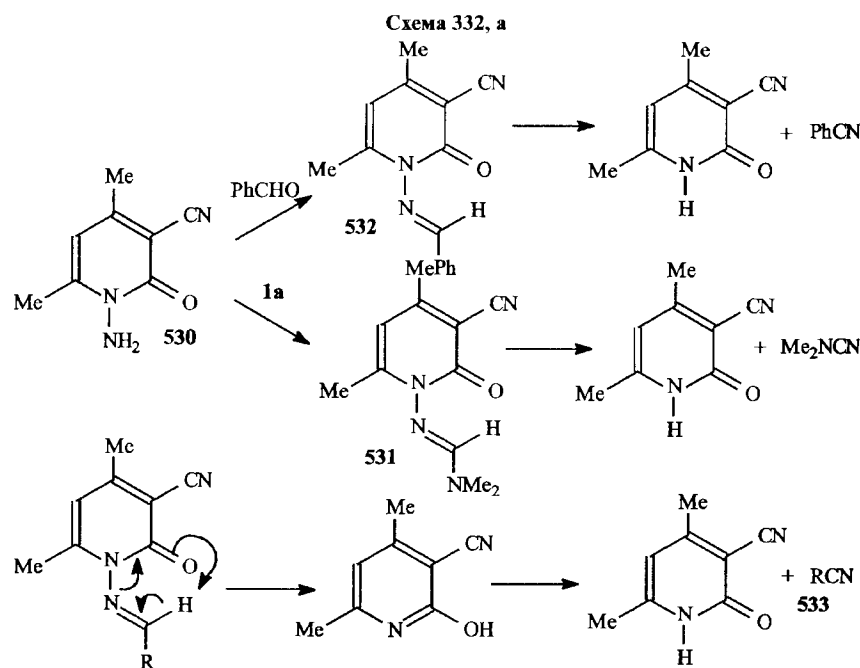
Важной реакцией амидацеталей, позволяющей осуществить синтез высоко реакционноспособных винамидиновых солей (527), является их конденсация по аминогруппе тиаминов [511], приводящая к тиамидаминам (528) (схема 330).



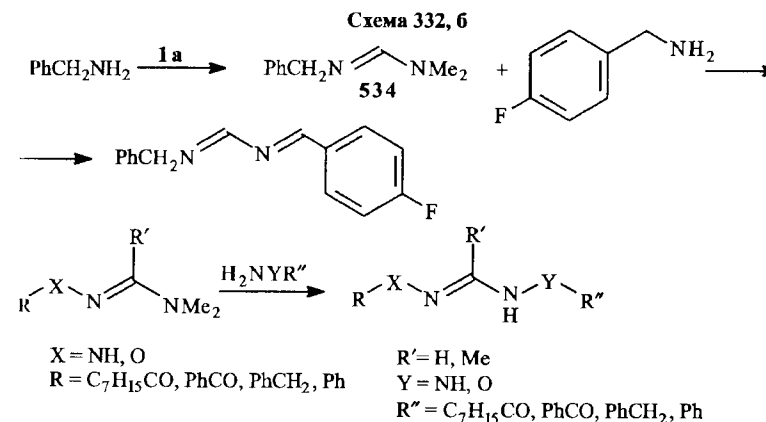
Отметим, что в работе [512] показано, что реакция оптически активного тиамида (529) с ацеталем (1 а) протекает без эпимеризации (схема 331).



N-Замещенный пиридон-2 (530) легко реагирует с ацеталем (1 а) с образованием амидина (531). В работе [513] проведено сопоставление скорости пиролиза этого соединения со сходным по строению основанием Шиффа (532) и показано, что последнее разлагается при 600°C в 7 раз быстрее. Авторы [513] предлагают возможный механизм термического расщепления соединений подобного типа, из которого следует, что процесс может замедляться при наличии электронодоноров и в связи с этим, электронодонорный эффект амидиновой диметиламиногруппы приводит к снижению скорости образования конечного цианопроизводного (533) (схема 332, а).



В присутствии слабых кислот изучено персаминарование большой группы различных формамидинов (534), полученных с применением амид-ацеталей [514]. Условия: нагревание формамидинов с соответствующими ароматическими аминами (или другими аминопроизводными) в толуоле или других растворителях (метанол, ацетонитрил, тетрагидрофуран) в течение 5–15 ч (схема 332, б).



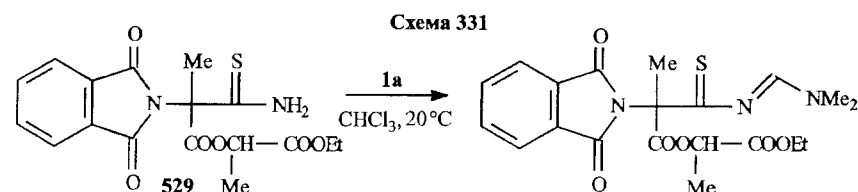
Существенно, что оптимально использовать 3 эквивалента кислотных катализаторов, в качестве которых применялись C_3H_7COOH , CF_3COOH , $HOOCOH$, $AsOH$, при этом уже с трифторуксусной кислотой выход уменьшается, а в присутствии сильных неорганических кислот (HCl , H_2SO_4) падает до нуля.

Изучение реакций амидацеталей со вторичными аминами привело авторов работы [515] к заключению, что имеются два пути, характеризующие эти процессы. Первый из них (путь а) приводит к образованию амидинофилов (8), второй (путь б) — к переацетализации. Отмечено, что для реакции с пирролидином единственное направление — путь б (схема 333, с. 222).

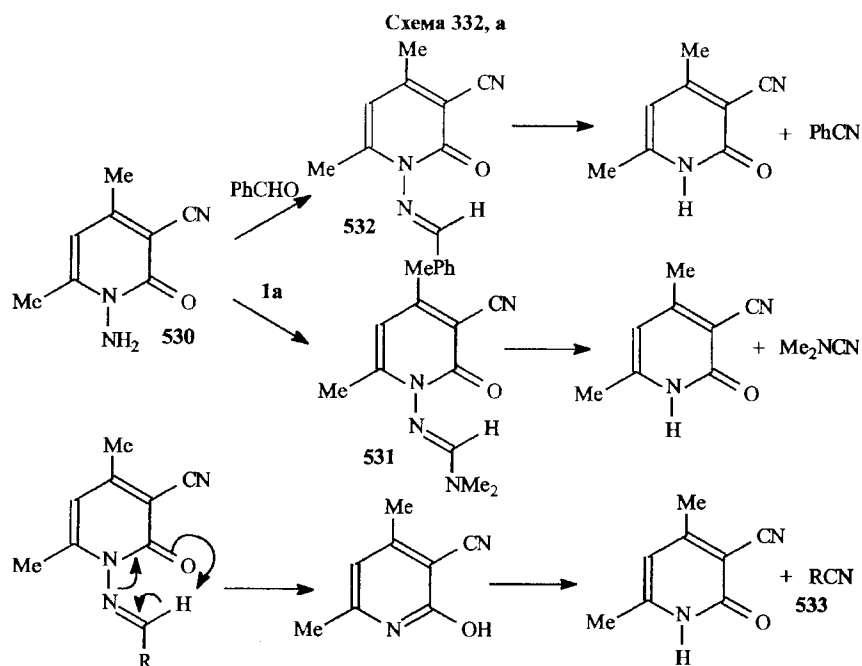
Наличие в молекуле фрагментов этилендиамина, включающих в свой состав вторичные NH-группы, обеспечивает возможность взаимодействия этих соединений (535) с амидацеталами, сопровождающегося сначала процессами циклизации в гидрированные конденсированные имидазольные производные (536) и затем процессом N-формилирования с образованием соединений (537) (схема 334, с. 222) [516, 517].

Подобного типа N-формилирование наблюдается и при реакции производного 4,6-диаза-1-тиаациклонанана (538) с диметилацеталем диметил-формамида (1 а) (схема 335, с. 222) [518].

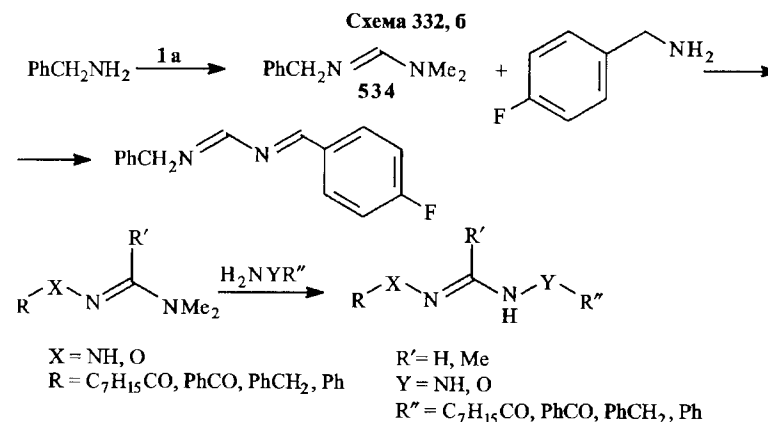
Отметим, что в работе [512] показано, что реакция оптически активно-го тиамида (529) с ацеталем (1 а) протекает без элимеризации (схема 331).



N-Замещенный пиридон-2 (530) легко реагирует с ацеталем (1 а) с образованием амидаина (531). В работе [513] проведено сопоставление скорости пиролиза этого соединения со сходным по строению основанием Шиффа (532) и показано, что последнее разлагается при 600°C в 7 раз быстрее. Авторы [513] предлагают возможный механизм термического расщепления соединений подобного типа, из которого следует, что процесс может замедляться при наличии электронодопоров и в связи с этим, электронодонорный эффект амидиновой диметиламиногруппы приводит к снижению скорости образования конечного цианопроизводного (533) (схема 332, а).



В присутствии слабых кислот изучено переаминирование большой группы различных формамидинов (534), полученных с применением амид-ацеталей [514]. Условия: нагревание формамидинов с соответствующими ароматическими аминами (или другими аминопроизводными) в толуоле или других растворителях (метанол, ацетонитрил, тетрагидрофуран) в течение 5–15 ч (схема 332, б).

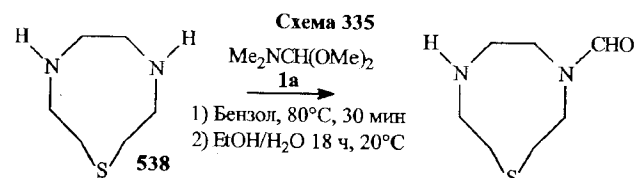
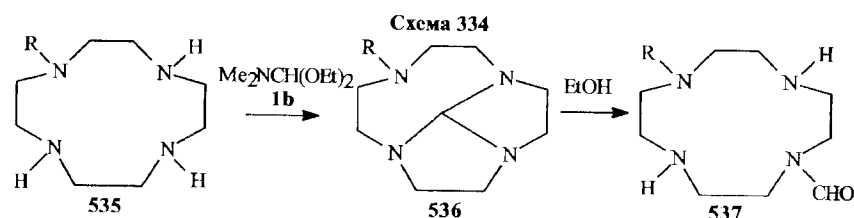
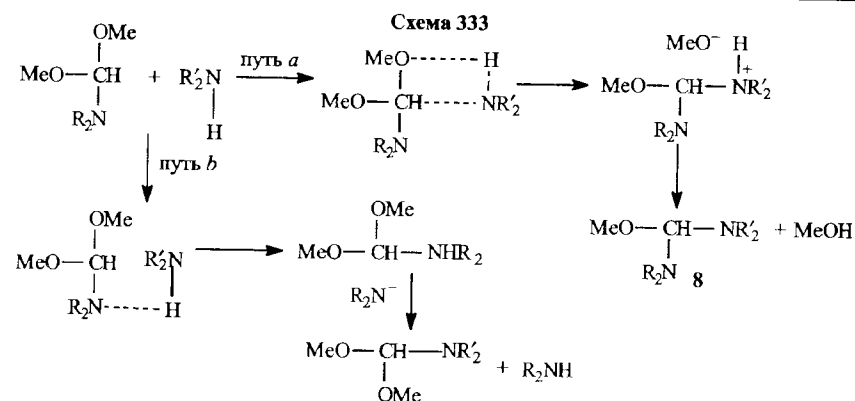


Существенно, что оптимально использовать 3 эквивалента кислотных катализаторов, в качестве которых применялись $\text{C}_3\text{H}_7\text{COOH}$, CF_3COOH , HCOOH , AcOH , при этом уже с трифторуксусной кислотой выход уменьшается, а в присутствии сильных неорганических кислот (HCl , H_2SO_4) падает до нуля.

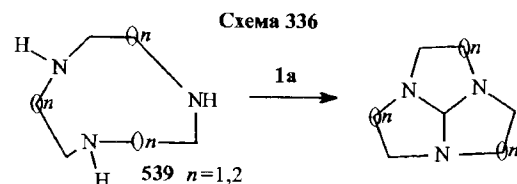
Изучение реакций амидацеталей со вторичными аминами привело авторов работы [515] к заключению, что имеются два пути, характеризующие эти процессы. Первый из них (путь а) приводит к образованию амид-эфиров (8), второй (путь б) — к переацетализации. Отмечено, что для реакции с пирролидином единственное направление — путь б (схема 333, с. 222).

Наличие в молекуле фрагментов этилендиамина, включающих в свой состав вторичные NH-группы, обеспечивает возможность взаимодействия этих соединений (535) с амидацеталами, сопровождающегося сначала процессами циклизации в гидрированные конденсированные имидазольные производные (536) и затем процессом N-формилирования с образованием соединений (537) (схема 334, с. 222) [516, 517].

Подобного типа N-формилирование наблюдается и при реакции производного 4,6-диаза-1-тиагидантоина (538) с диметилацеталем диметил-формамида (1 а) (схема 335, с. 222) [518].



Другая работа подобного типа [519] посвящена селективной защите вторичных аминогрупп в средних циклах путем замыкания новых циклических систем реакцией триаминопроизводных (539) с ацеталем (1a) (схема 336).



И в заключение вернемся к информации, посвященной проблемам, связанным с новыми представлениями о роли рибонуклеиновых кислот и соответственно нуклеозидов и нуклеотидов в важнейших процессах,

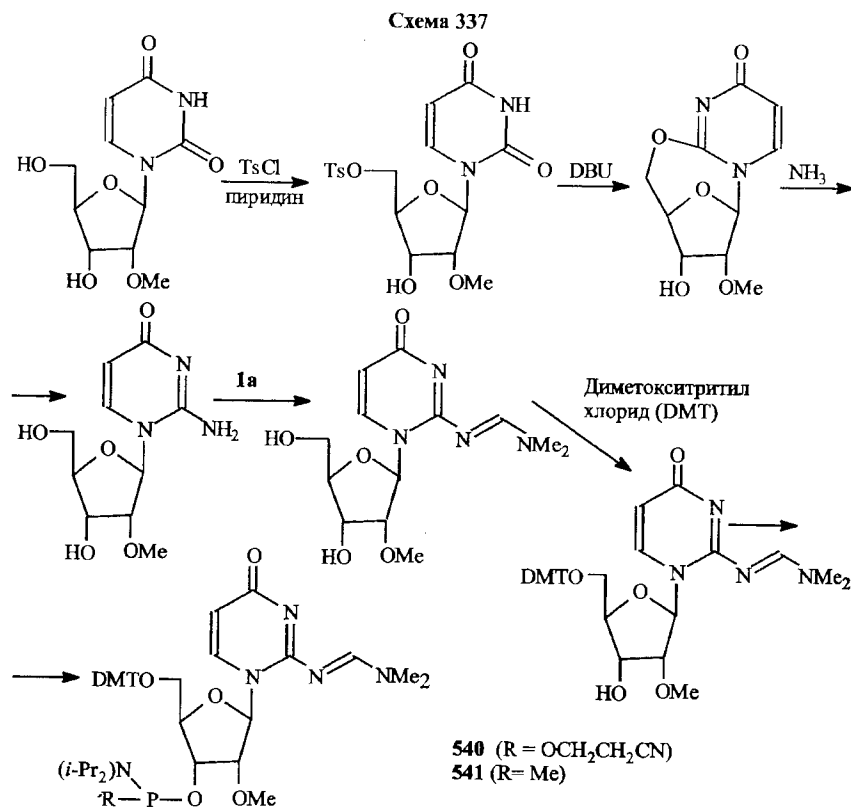
происходящих в клетке, и основанных на этих знаниях синтетических подходах к развитию оригинальной стратегии получения новых терапевтических агентов [520, 521]. В монографии [520] отмечается, что кроме генов, кодирующих белки, геном содержит гены, которые синтезируют не мРНК, а другие РНК, выполняющие в клетках самостоятельные функции, отличные от трансляции, но участвующие в других клеточных процессах. Это — рибосомные РНК (рРНК), которые входят в состав рибосом и являются компонентами их структурной организации, транспортные тРНК, класс молекул РНК, каждая из которых на первом этапе синтеза белка соединяется со специфическими аминокислотами, переносит их к рибосоме, определяет аминокислотную последовательность построения белков и таким образом обеспечивает аппарат трансляции. Изучение свойств РНК привело к выводу, что не только белки (ферменты) определяют каталитические функции в организме, как считалось раньше, но в природе имеются виды РНК, обладающие специфическими каталитическими свойствами. Сегодня уже очевидно, что в геноме участвует множество генов, производящих РНК, не способные кодировать белки, но принимающие участие в таких важнейших клеточных процессах, как регуляция транскрипции ДНК и трансляция мРНК. К таким процессам относится и сплайсинг: первичные транскрипты эукариотических мРНК содержат некодирующие регионы — интроны, кодирующие — экзоны, первые при процессинге — созревании РНК удаляются из первичного транскрипта, вторые, соединяясь, формируют последовательность, определяющую структуру функциональных полипептидов. Сплайсингом называют удаление интронов и ферментативное соединение экзонов.

Рибонуклеиновые кислоты, не кодирующие белки, модулируют их функции. Эти функции РНК определяют их новое позиционирование; эти РНК сейчас называют биорегуляторами. В ряде случаев РНК-кодирующие гены контролируют работу белок-кодирующих генов и РНК-продукт кодируется тем же самым геном, который он регулирует, но его образование осуществляется на другой нити ДНК. В результате так называемый антисмысловой РНК-продукт способен взаимодействовать с мРНК, образуя гибриды, не способные к трансляции в рибосомах с образованием белка.

Все эти заключения весьма важны и открывают новые страницы в синтетической органической химии, связанной с получением разнообразных нуклеозидов и нуклеотидов и олигомеров на их основе. Отметим, что многочисленные работы, посвященные амидацеталам, выступающим в качестве исходных соединений для создания защитных групп в пиримидиновых и пуриновых основаниях нуклеиновых кислот, уже достаточно подробно рассматривались выше.

Кроме природных нуклеозидов в настоящее время исследуется группа неприродных нуклеозидов, и в работе [521] рассматривается вопрос о том, что изоцитидин может составлять пару с изогуанозинном. Такая гибридизация уже была продемонстрирована в [522]. В [521] предположено, что изоцитидин способен являться основой для конструирования двойных и тройных олигонуклеотидных комплексов. Предполагается также, что 2'-дезоксизитидинсинтоны и 2'-О-метилизоцитидинсинтоны могут обладать большей устойчивостью по отношению к химической деградации и более высоким сродством к РНК-мишени, когда они будут включены в олигомеры.

Исходя из этого, 2'-О-метилизоцитидин фосфорамидит (540) и метилфосфорамидит (541) получены согласно схеме 337 и на их основе проведен синтез соответствующих олигомеров, биологическое действие которых предполагается далее исследовать.

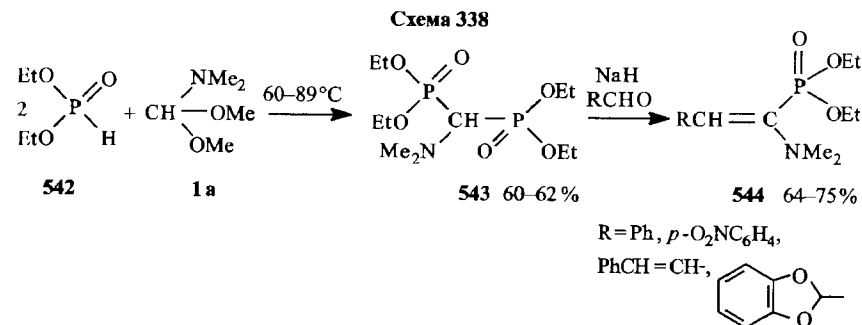


3.2.4. Синтезы негетероароматических соединений других типов на основе амидацеталей

Этот раздел посвящен реакциям амидацеталей с фосфор- и серусодержащими органическими соединениями, а также с реагентами, которые не могут быть отнесены к каким-либо соединениям обычных рядов.

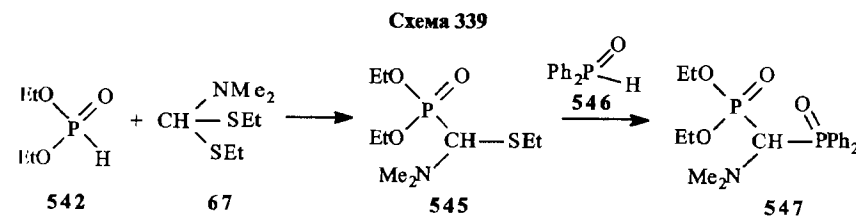
Сначала рассмотрим ряд реакций амидацеталей с фосфорорганическими соединениями, которые занимают значительное место (хотя, конечно, не такое большое, как реакции с активными метиленовыми соединениями и аминами) в амидацетальной химии.

Активация фосфоната (542) путем взаимодействия с амидацеталем (1a) приводит к тетраэтилдиметиламинометилendifосфонату (543), который при воздействии гидрида натрия и альдегидов дает фосфорсодержащие снанины (544) (схема 338) [523].



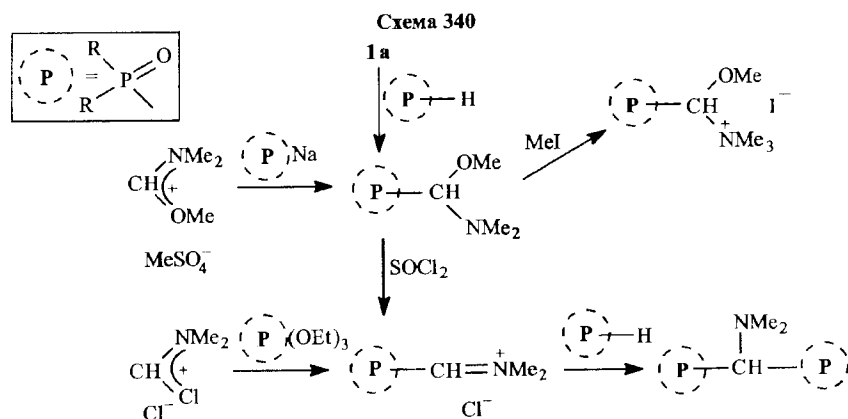
Избежать образования димерных продуктов типа (543) удастся при использовании дитиоацеталей (67) [524].

В этом случае образуется тиоэтильное производное (545), которое гладко реагирует с дифенилфосфиноксидом (546) с образованием дифосфорного соединения (547) (схема 339).



Разнообразные фосфорорганические соединения — эфиры формилфосфоновой кислоты образуются на основе реакций диметилацеталь диметилформамида (1a) с фосфиноксидами [525].

Многочисленные реакции, базирующиеся на взаимодействии (1 а) с соединениями, содержащими атом фосфора, приведены на схеме 340.

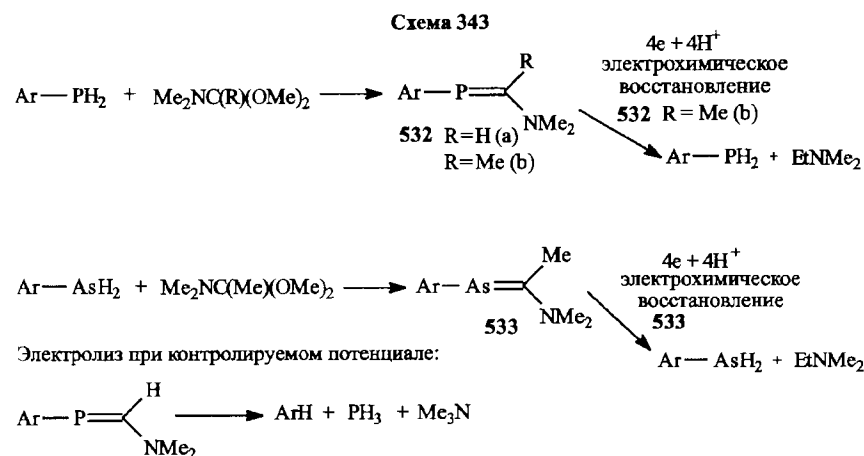
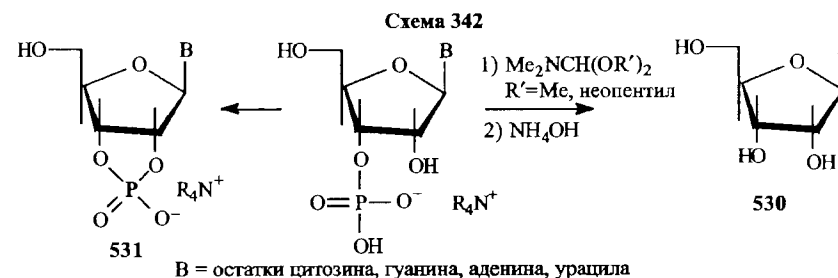
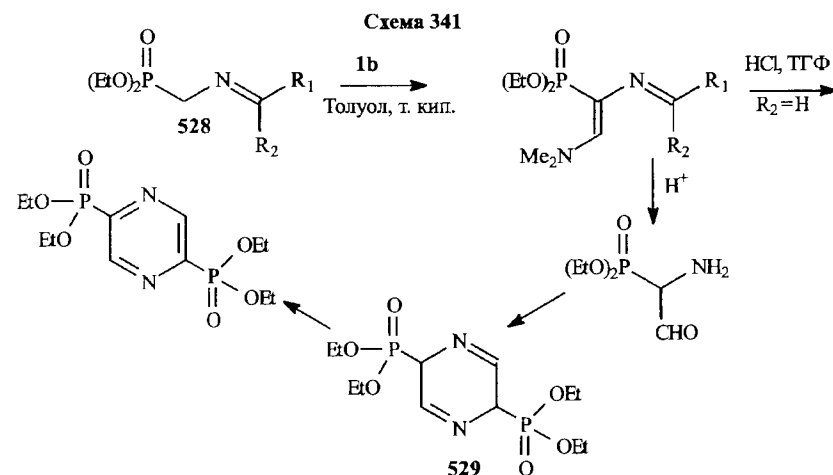


Замещенные 2-азабутадиеновые системы — ключевые интермедиаты в органическом синтезе [526].

α -Аминофосфонаты рассматриваются как имитаторы α -аминокислот и используются в качестве гаптен-ов (фрагмент биополимера или синтезированное химическое соединение, способное взаимодействовать с антигенами, но, в отличие от антигена, неспособное вызывать их образование) для генерации каталитических аптител [527] — ингибиторов ферментов и антибактериальных агентов.

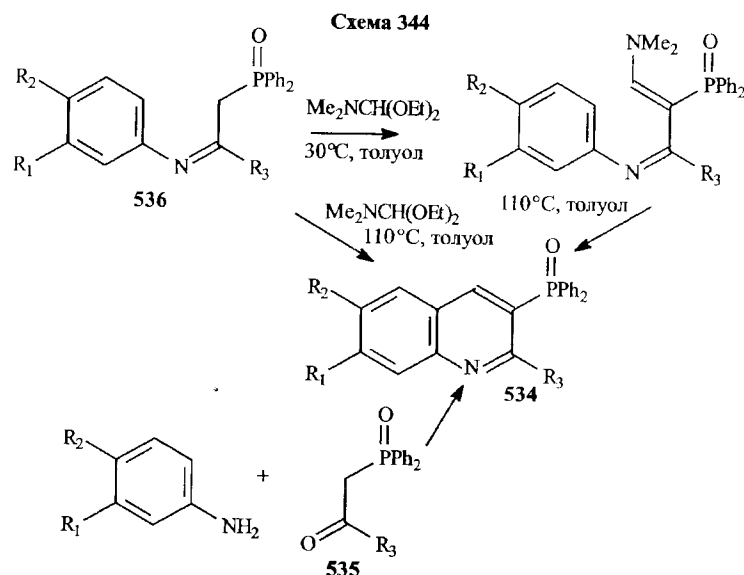
В работе [528] разрабатывалась стратегия получения 2-азадиенов, имеющих в своем составе электронодонорные и электроноакцепторные заместители, основанная на конденсации диэтилацетала диметилформамида (1b) с фосфорилалкиладиминами (528) с последующим пиразиновым синтезом, приведшим к производным пиразинфосфонатов (529) (схема 341). Амидацетали выступают также и в роли агентов, обеспечивающих дефосфорилирование рибонуклеозидфосфатов. Исходный рибонуклеозид превращают в соответствующую четвертичную соль, которую затем нагревают в диметилформамиде с ацеталем (2 моля на 1 моль нуклеозида). При этом подобраны условия, при которых возможны или дефосфорилирование с образованием нуклеозидов, не содержащих фосфорного остатка (530), либо образование фосфорсодержащего цикла (531) (схема 342) [529].

Синтез фосфорных и мышьяковых аналогов амидинов (532 а, б, 533) осуществлен по обычной схеме, но в анаэробных условиях. Проведено электрохимическое восстановление полученных соединений и электролиз (532 а) при контролируемом потенциале (схема 343) [530].



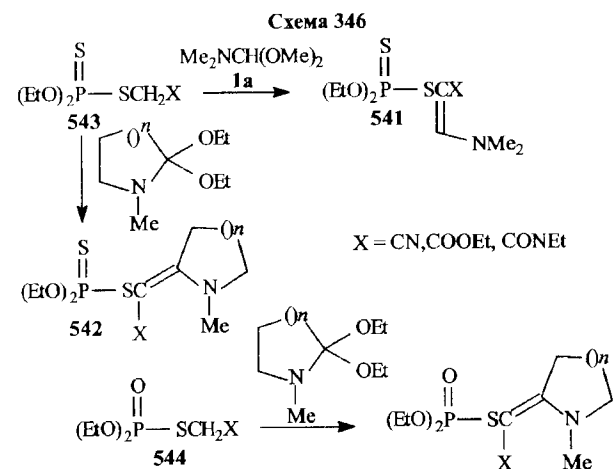
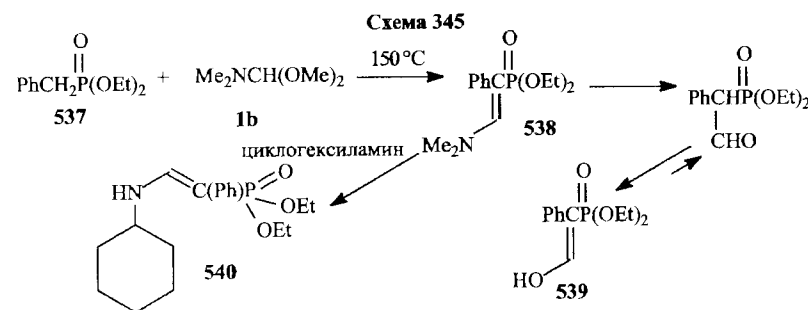
Ацетальный способ для синтеза диметиламиностиленфосфина — (532, R = H, Ar = Ph) и диалкиламиноэтилиденфосфинов типа (533) также нашел применение в работах [531, 532].

Фосфорсодержащие производные хинолинов (534) синтезированы путем циклизации диметиламинотиленовых производных, полученных из фосфиноксидов (535) и фосфонатов (536) (схема 344) [533].



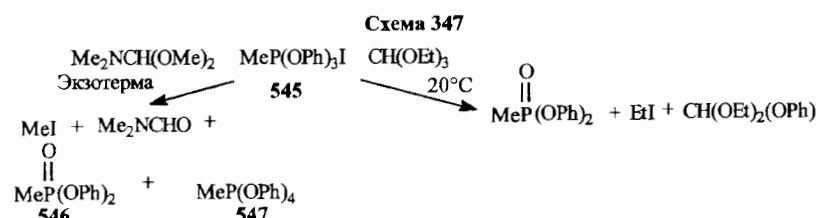
Введение диметиламинотиленового звена осуществлялось путем нагревания исходных соединений, содержащих в структуре активное метиленовое звено, с диэтилацеталем ДМФА (1b) в толуоле при кипячении, как это характерно для получения енаминов и подробно рассмотрено в разд. 3.2.2. Подобное введение диметиламинотиленового фрагмента описано [534] и для диэтилового эфира бензилфосфоновой кислоты (537); образующийся фосфорсодержащий енамин (538) превращен далее в формильное производное, существующее в основном в енольной форме (539). Показано также, что енамин (538) подвергается переаминированию с образованием другого енамина (540) при нагревании при 130–140°C с циклогексиламином (схема 345).

Синтез дитиофосфорилвиниламинов (541, 542) реализован путем конденсации амид- или лактамацеталей по активному метиленовому звену дитиофосфорильных эфиров (543) (схема 346) [535]. Монотиопроизводные (544) реагируют с лактамацеталами аналогично.

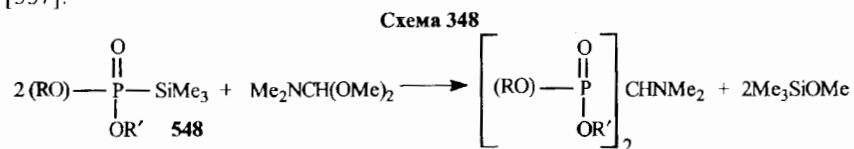


Следует отметить, что для такого рода фосфорсодержащих енаминов, например для (542), изучена *цис-транс*-изомеризация относительно енаминной углерод-углеродной связи и показано, что, как и для других енаминов, имеющих в β-положении электроакцепторные группы, барьер изменения конфигурации невысок (свободная энергия активации не превышает 15 ккал/моль) и равновесие смещено в сторону изомера с *транс*-ориентацией дитиофосфорильной и N-метиламиногруппы.

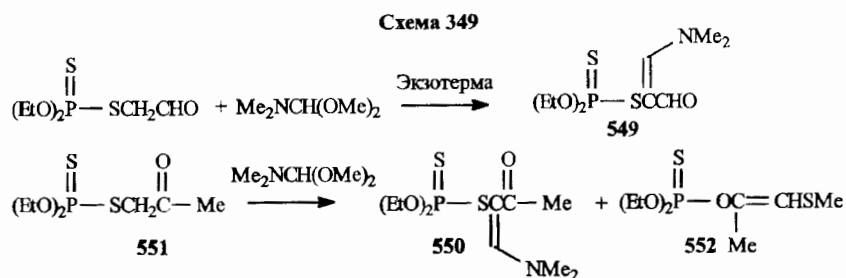
Интересно протекают реакции иодистого метилтрифеноксифосфония (545) с ортомуравьиным эфиром и ацеталем (1a). Отметим сразу отчетливое различие реакционной способности используемых реагентов — только при использовании ацетала наблюдается сильная экзотермическая реакция. В остальном же направления протекающих процессов весьма сходны (схема 347) [536]. Укажем, что при взаимодействии (545) с ацеталем образуются дифенилметилфосфонат (546) и метилтетрафеноксифосфорин (547).



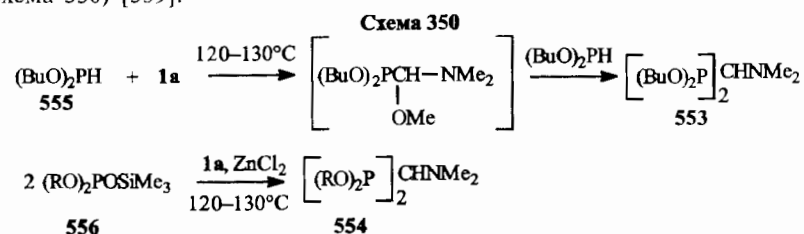
Амидацеталь (**1a**) легко реагирует с силлфосфитами (**548**) (схема 348) [537].



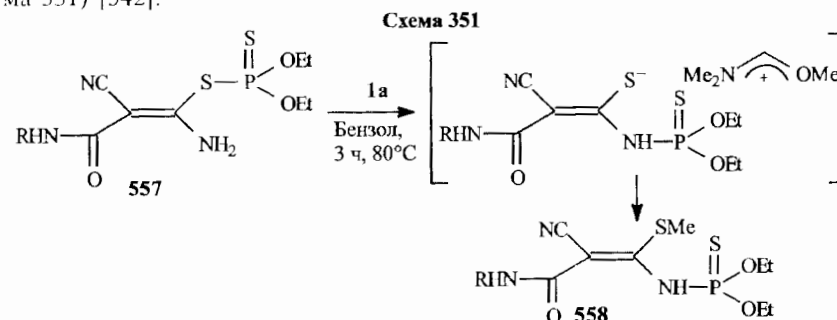
С участием ацетала ДМФА синтезированы тиофосфорилированные винилсульфиды (**549**, **550**) (схема 349) [538]. При реакции с ацеталем тиофосфорилтиоацетона (**551**) наблюдается образование производного (**552**), которое формально может трактоваться как миграция тиофосфорильной группировки от атома S к атому кислорода.



Синтез тетраалкиловых эфиров диметиламинометилendifосфорсодержащих кислот (**553**, **554**) реализован путем взаимодействия ацеталей (**1 а**) с бутоксифосфитом (**555**) или диалкил(триметилсилил)фосфитами (**556**) (схема 350) [539].

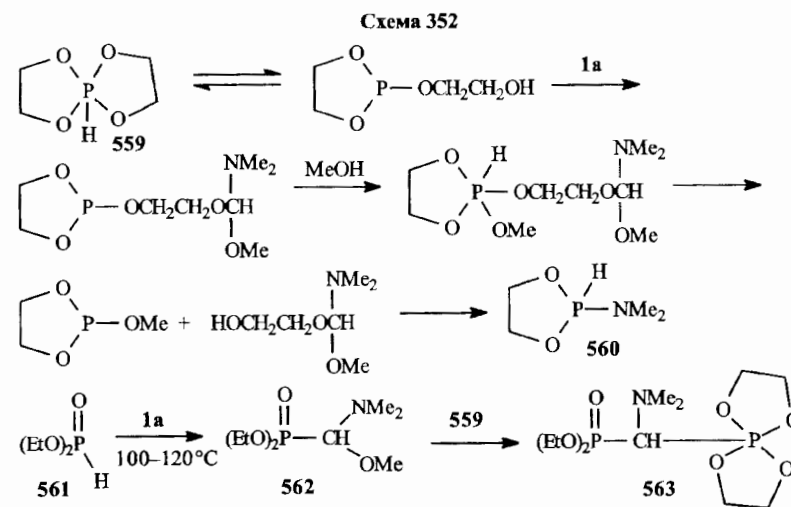


Подобные фосфорсодержащие производные получены также в работах [540, 541]. Отщепление S-тиофосфорильного остатка от енамиоамидных производных (**557**) с образованием замещенных кетен-S,N-ацеталей (**558**) под воздействием ацетата ДМФА продемонстрировано в работе (схема 351) [542].



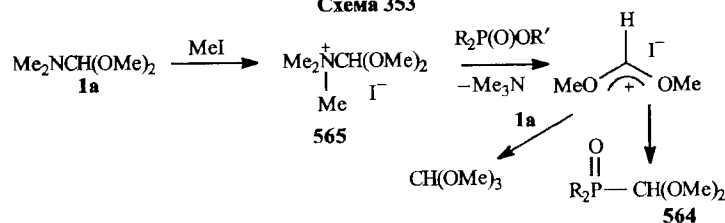
В работе [543] описаны подходы к синтезу новых типов аминотетра-
ных фосфорорганических соединений. Так, реакция гидропирофосфора-
на (559) с ацеталем (1 а) приводит к 2-диметиламинопроизводному (560).

Оксид (**561**) при нагревании с (**1a**) дает диметиламинотоксинпроизводное (**562**), которое далее при взаимодействии с (**559**) превращается в аминотильное фосфорсодержащее соединение (**563**) (схема 352).



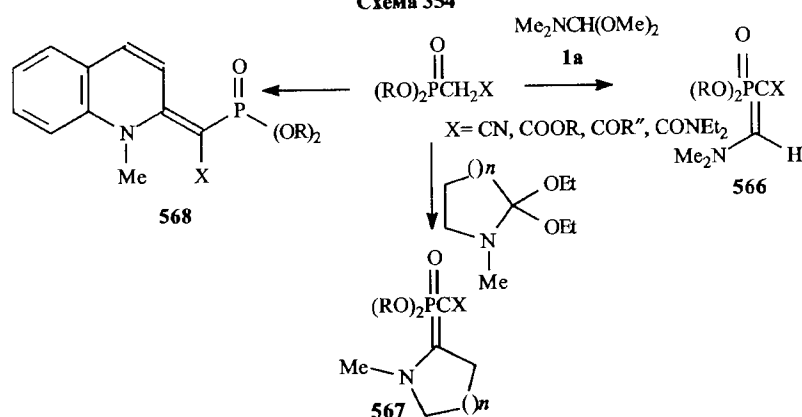
α -Замещенные фосфонаты (564) получены [544] с использованием N-метилированных амидацеталей (565) согласно схеме 353.

Схема 353



Ацетали амидов и лактамов использованы в работе [545, 546] в синтезе β -фосфорилированных спаминов (**566**, **567**) (схема 354).

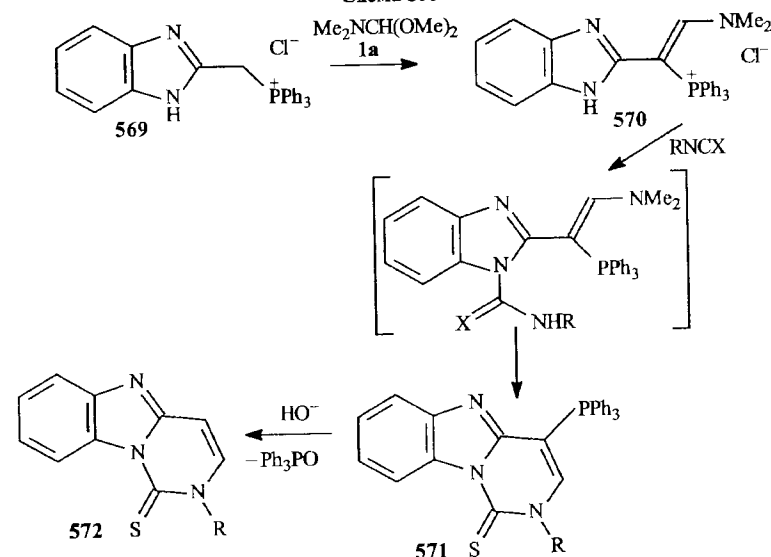
Схема 354



Отметим, что помимо ацеталей диметилформамида и ацеталей насыщенных лактамов, которые, как правило, используются при получении енаминов, в этой работе в реакцию конденсации включен и ацеталь «ароматического» лактама — диэтилацеталь N-метилхинолона-2, синтезированный впервые в основополагающей работе Меервейна с сотр. [52]. В этом случае получен енамин (**568**), содержащий в структуре в качестве аминной компоненты дигидрохинолиновый фрагмент (схема 354).

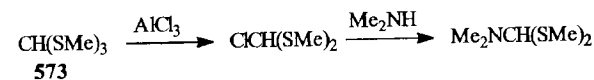
Исследован также вопрос о получении фосфорсодержащую группировку, содержащих в качестве заместителя фосфорсодержащую группировку, и способ удаления этой группы из гетероцикла [547, 548]. Синтез проведен, исходя из замещенного бензимидазола (**569**), в результате получен фосфорсодержащий енамин (**570**), циклизация которого приводит к производному пиримидобензимидазола (**571**). Последний для отщепления фосфорсодержащего остатка обрабатывают щелочью с выходом к трициклическому соединению (**572**) (схема 355).

Схема 355



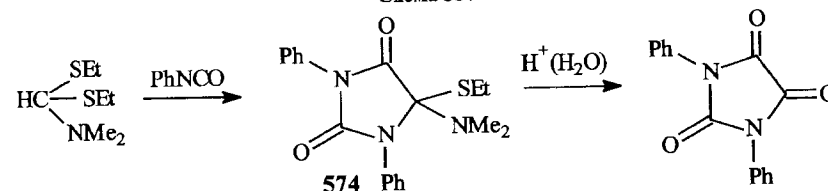
В той мере, в какой здесь будет рассматриваться возможность синтеза серусодержащих соединений на основе амидацеталей, вначале логично вернуться к вопросу об использовании в синтетических целях дитиоамид-ацеталей. В гл. 2 уже рассматривались эти соединения (см. [93], схема 42, [94], схема 43, [96], схема 45 и [98], схема 46). Указанные работы касаются синтеза ацеталей типа (**67**), равно как и исследование [549], в котором дитиоацетали получены из тритиоортоэфиров (**573**) (схема 356).

Схема 356

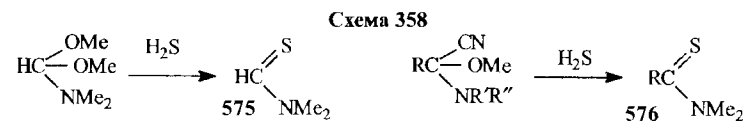


А вот в работе [550] дитиоацеталь (**67**) при реакции с фенилизотиона-том дает содержащий S-этилтиозамещенный имидазолилдион-2,5 (**574**) (схема 357), который далее гидролизуют до трикетосоединения.

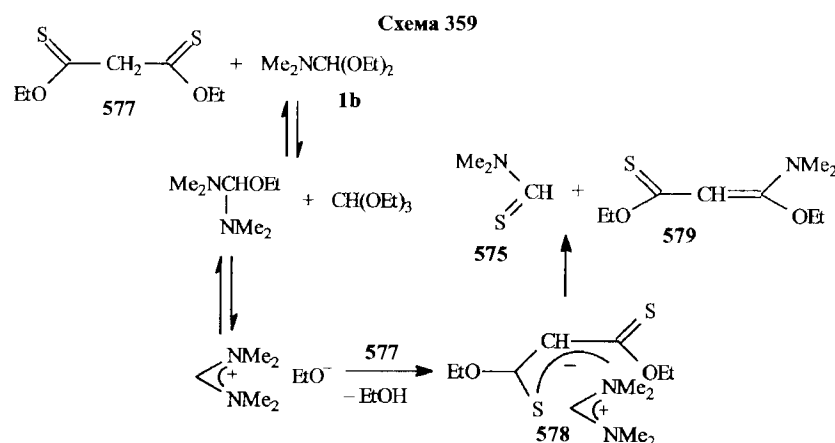
Схема 357



Тиоамиды (575, 576) синтезированы из амидацеталей или цианометоксиалкиламинопроизводных путем их взаимодействия с сероводородом. Таким образом, получена целая группа соединений этого типа (схема 358) [551, 552].



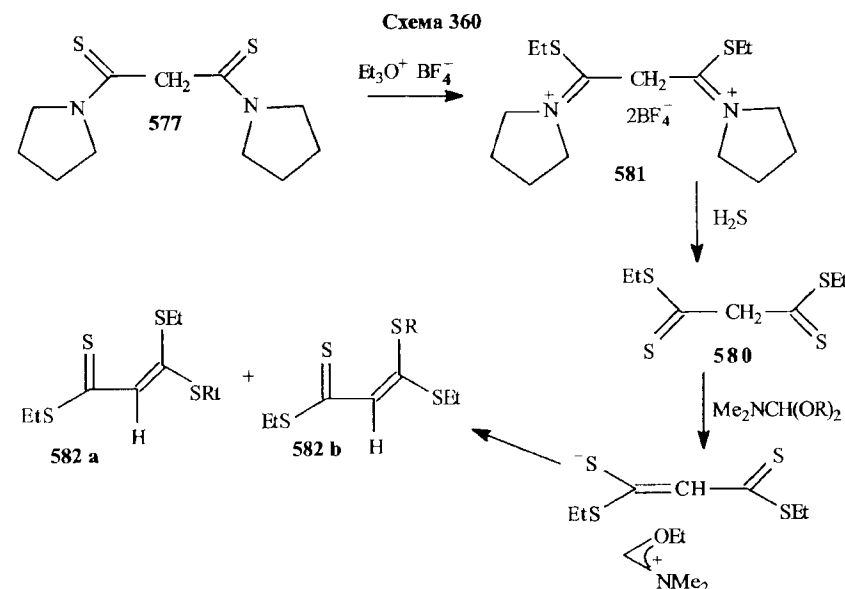
Реакция дитиомалонового эфира (577) с диэтилацеталем диметилформамида (1b) в эфире приводит к тетраметилформамидиновой соли (578), которая далее превращена в смесь N,N-диметилтиоформамида (575) и α-этоксисенаминотиоэфира (579) (схема 359) [553].



S,S-Диэтиловый эфир дитиомалоновой кислоты (580) при реакции с амидацеталами также дает соли (581), подобные (579), которые далее трансформированы в изомерные тетратиопроизводные (582 a, b) (схема 360) [554].

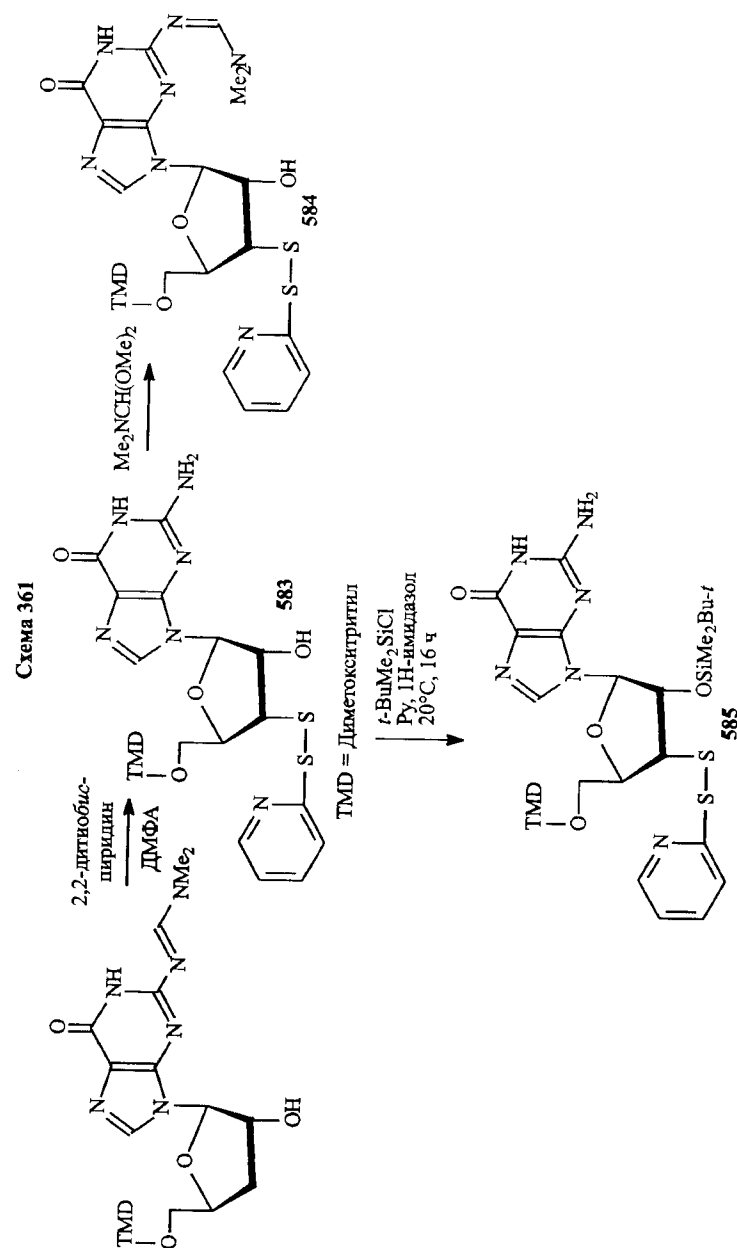
С целью получения тиофосфоримидитов и олигонуклеотидов, содержащих 3'-S-фосфордитионатную связь (спенсер), которые привлекательны для взаимодействия с нуклеиновыми кислотами и некоторыми ферментами, осуществлен синтез дисульфидных производных гуанозинового нуклеозида — 5'-O-(4,4'-диметокситритил)-3'-(пиридин-2-илтио)-3'-тиогуанозина (583) и его диметиламинометиленового (584) и *трет*-бутилдиметилсилильного производного (585) (схема 361, с. 236) [555].

Хотя в основном гетероциклический синтез на основе амидацеталей будет рассматриваться в следующей главе монографии, целесообразно обсудить соответствующие реакции известного ноотропного препарата пираце-

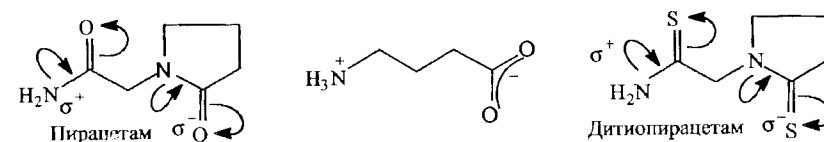


тама (ноотронила) и его серусодержащего аналога — дитиопирацетама. Но сначала краткая информация о ноотропных препаратах. Термин «ноотропы» происходит от двух греческих слов — «ноо» — мышление и «тропос» — направление. Ноотропные препараты — это весьма своеобразные лекарственные средства, не оказывающие отчетливого психотропного эффекта. Эти соединения, в первую очередь речь идет о препарате пирацетам, облегчают передачу информации между двумя полушариями головного мозга, улучшают процессы обучения, повышают сопротивление мозговых клеток гипоксии, улучшают энергетические процессы и кровоснабжение мозга.

Установлена эффективность пирацетама при различных формах церебральной гипоксии и травмах головного мозга, инсульте, нарушениях памяти и интеллекта, хроническом алкоголизме и различных интоксикациях. Препараты этого типа улучшают познавательные (когнитивные) функции. К числу основных гипотез, касающихся механизма действия ноотропов, относятся ГАМК-ергические эффекты этих соединений, усиливающие действие тормозных процессов. Нельзя исключить также влияние ноотропов и на другие нейромедиаторные системы мозга. Известно, что пирацетам усиливает синтез дофамина, способствует накоплению норадреналина в мозге, предполагается взаимодействие ноотропов с одним из подтипов глутаматных рецепторов. Под действием ноотропов увеличивается содержание ацетилхолина в синапсах, в некоторых случаях повышается содержание



в мозге серотонина. Пирацетам неспецифически ускоряет нейрональный метаболизм, активируя ферменты обмена АТФ, активирует синтез РНК и белковый синтез. Исходя из того, что в организме, возможно, осуществляется взаимодействие пирацетама с теми же или близкими по строению структурами (рецепторами), которые ответственны за связывание ГАМК, рассмотрено сходство этих соединений в структурном отношении (часто высказываемое предположение, что активность пирацетама обусловлена его близостью к циклической форме ГАМК, имеет под собой мало оснований — пирацетам практически не метаболизируется, вероятность замыкания стабильного пятичленного лактамного цикла невелика). Электронные особенности обеих структур (с учетом цвиттер-ионной природы ГАМК) имеют определенное сходство.



Другими словами, в цепи атомов пирацетама на атоме азота концевой амидной группы локализован частичный положительный заряд, а на лактамном атоме кислорода — частичный отрицательный; эти заряды занимают области, близкие по своему расположению к местам локализации положительного и отрицательного зарядов в ГАМК. Понятно, однако, что в ГАМК речь идет о целочисленных зарядах и казалось целесообразным сделать попытку так модифицировать молекулу пирацетама, чтобы эти частичные заряды увеличить. Ввиду того, что атом серы лучше удерживает отрицательный заряд, чем атом кислорода, был синтезирован дитиопирацетам, в котором в нужных местах локализованы большие положительный и отрицательный заряды. В результате было получено соединение, дитиопирацетам, обладающее существенно большей биологической активностью, чем пирацетам. Дитиопирацетам вдвое ускоряет (в дозе 250 мг/кг) процесс выработки и закрепления условного рефлекса, оказывает положительное влияние на выполнение выработанного условного рефлекса избегания, уменьшая латентный период более чем вдвое по сравнению с контролем (что соответствует пирацетаму в дозе 1000 мг/кг).

Дитиопирацетам оказывает положительное влияние на процессы консолидации памяти в дозах, в 4–5 раз меньших, чем пирацетам. Он удлиняет латентный период возникновения судорог при применении тиосемикарбазида на 25–30 % и увеличивает период до наступления гибели на 45–50 % по сравнению с контролем (пирацетам даже при увеличенных вчетверо

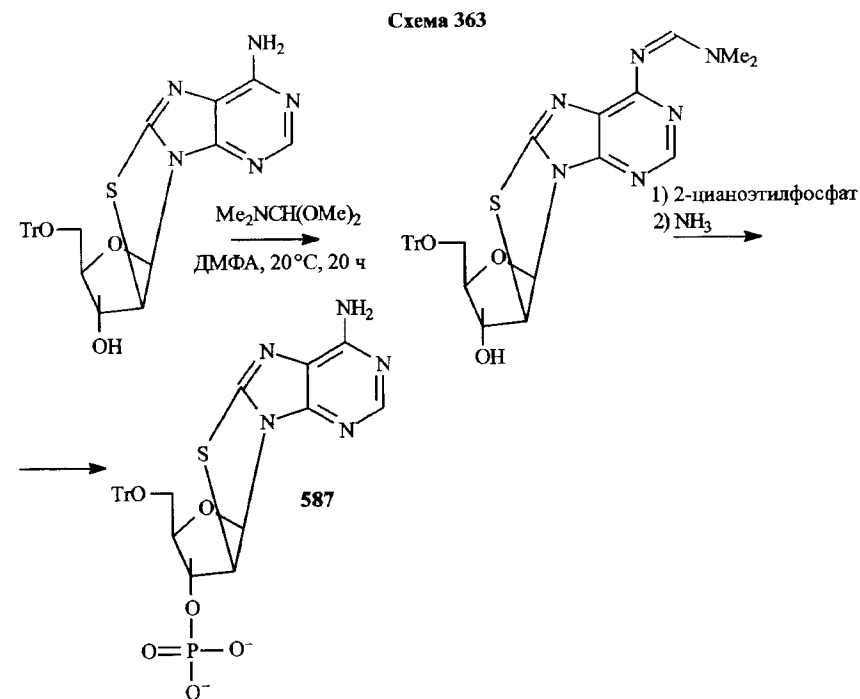
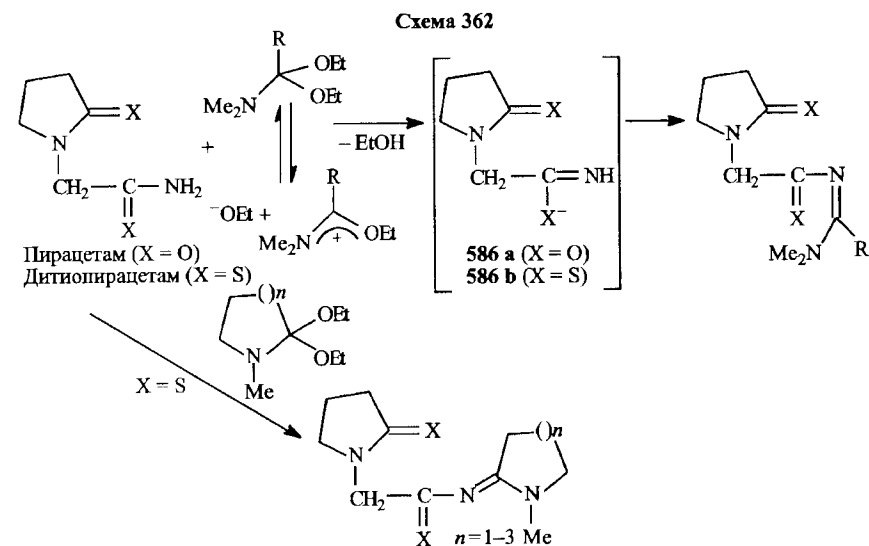
дозах дает цифры 10 и 17 % соответственно). В дозе 100 мг/кг дитиопирацетам увеличивает продолжительность жизни мышей при острой гипоксической гипоксии в 2 раза (пирацетам делает это в дозе 2000 мг/кг), при гипобарической гипоксии он в 3–4 раза эффективнее пирацетама, проявляет значительную активность и при асфиксической гипоксии.

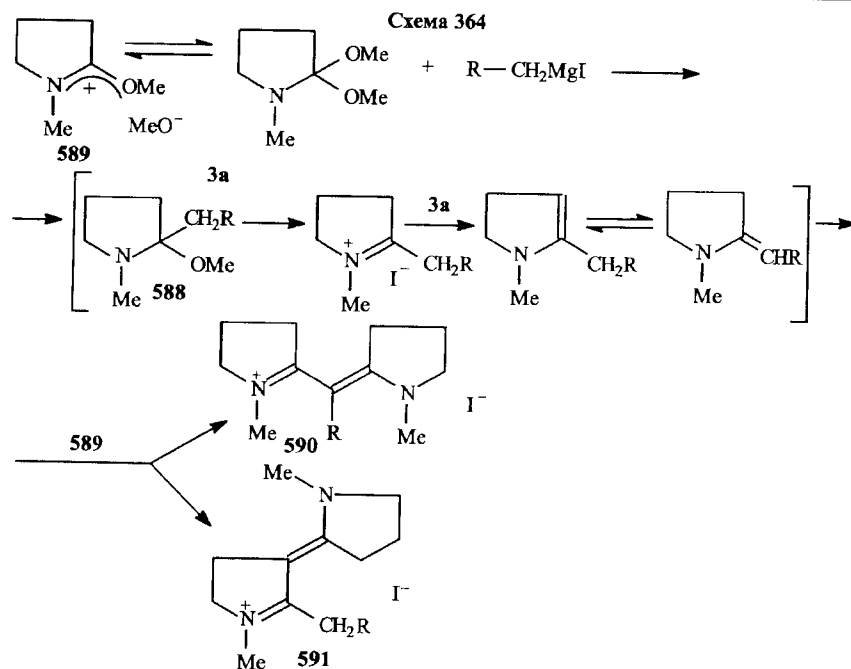
К сожалению, это действительно весьма перспективное ноотропное средство с особо выраженными антигипоксическими эффектами не вошло в практику из-за побочного тератогенного действия. Однако теоретическая значимость работ, связанная со структурным подходом к действию ноотропов, по-видимому, достаточно существенна и открывает новые подходы к синтезу новых эффективных препаратов.

Реакционная способность дитиопирацетама в сравнении с пирацетамом исследована на примере реакции с диэтилацетальми диметилформамида и диметилацетамида [556]. Для введения диметиламиногруппы по первичной аминогруппе карбамидного заместителя пирацетама требуется нагревание в ксилоле при 110–140°C. Аналогичный процесс в случае дитиопирацетама протекает при комнатной температуре в течение 1 ч. Объяснение этого различия по мнению авторов [556] заключается в том, что лимитирующей стадией процесса конденсации в обоих случаях является образование анионов (**586 a, b**) путем отрыва протонов от групп CONH₂ и CSNH₂, которое значительно более энергетически выгодно для тиаомидного фрагмента из-за большей стабильности S-аниона (схема 362). Дитиопирацетам также гладко реагирует и с ацетальми лактамов.

Еще одна работа, которую следует обсудить в этом контексте, посвящена синтезу динуклеозид-монофосфата аденин-8-тиоциклонуклеозида (**587**) [557]. Получение (**587**) включает использование ацеталя (**1 a**) для защиты аминогруппы согласно схеме 363.

И в заключение этого раздела приведем сведения о новой и необычной реакции ацетала N-метилбутиролактама с магниорганическими соединениями, которая не имеет ничего общего с исследованием фосфор- и серусодержащих соединений и которую следует отнести к разным реакциям с участием амид- и лактамацеталей [558], классифицировать которые не имеет смысла из-за их малочисленности. По мнению авторов, на первом этапе этой реакции образуется 1-метил-2-алкил-2-метоксипирролидин (**588**), который далее взаимодействует с исходным ацеталем и затем превращается при воздействии амбидентного катиона (**589**), находящегося в равновесии с лактамацеталем (**3 a**), в иммониевые соли димерного строения (**590, 591**) (схема 364, с. 240).

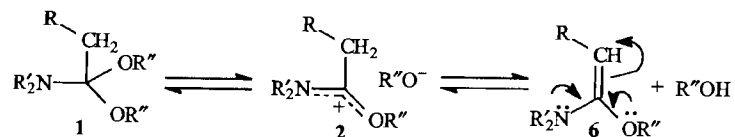




Некоторые заключительные замечания к главам 1–3

В предыдущих главах рассмотрены основные базовые реакции, характерные для амид- и лактамацеталей, и фундаментальные свойства этих соединений, дающие понимание их неожиданно экстраординарно высокой активности по отношению к различным нуклеофильным и электрофильным реагентам. В данном заключении хотелось бы обобщить некоторые важные вопросы, относящиеся к свойствам этих соединений, обусловившие их незаурядную популярность в качестве эффективных исходных соединений для разнообразных органических синтезов.

Для начала следует повторить схему 5 (гл. 1), показывающую, как наличие тройственного равновесия отражает способность амид- и лактамацеталей вступать во взаимодействие с различными реагентами.



Целесообразно более подробно и критически обобщить материалы одной из самых важных ацетальных реакций — реакции с СН-кислотами, приводящей к одному из наиболее препаративных синтезов енаминов. Вполне очевидно, что этот синтез начинается с отрыва протона от углеродного атома СН-кислоты и далее ассоциации двух ионов — амбидентного катиона и образовавшегося карбаниона. Очевидно также, что такой отрыв неизбежно происходит под действием алкокси-аниона, находящегося вместе с амбидентным катионом, в равновесии с амидацеталем. Из общих соображений также очевидно, что в данном случае критическую роль должна играть сила вводимой в процесс конденсации СН-кислоты.

Таблица 24

Константы ионизации ряда СН-кислот

СН-кислота	pK _a	Лит. ссылка
	5,25	[559]
MeCOCH ₂ COMe	8,94	[559]
NCCH ₂ COOEt	9,0	[560]
MeNO ₂	10,29	[560]
MeCOCH ₂ COOEt	10,49	[559]
CH ₂ (CN) ₂	11,81	[560]
MeCOMe	≈20	[561]
MeCOOEt	24,5	[560]
MeCN	≈25	[561]

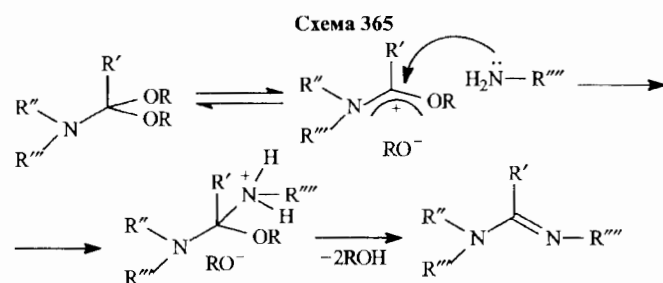
Как видно из табл. 24, различия в кислотности соединений, имеющих активное метиленовое звено, достигают гигантских величин (более чем 10 порядков). Конечно, реакции ацеталей с димедоном, ацетоуксусным эфиром, малондинитрилом, нитрометаном и другими соединениями, обладающими достаточно высокой кислотностью, протекают весьма легко, как правило, уже при комнатной температуре. А вот с ацетоном требуется и нагревание, и длительное время реакции (при низком выходе конечного продукта). Что касается еще менее «кислых» этилацетата и ацетонитрила, то провести с ними конденсацию просто не удастся.

Другими словами, существует, по-видимому, определенная пороговая величина pK_a, при которой даже столь реакционноспособные соединения,

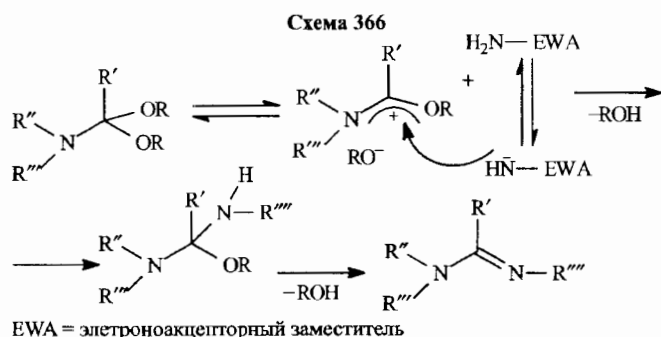
как амидацетали, уже не реагируют с образованием енаминов или для проведения таких реакций требуются особо жесткие условия (температура, давление и т. д.).

Рассмотрим теперь с этой же точки зрения амидиновый синтез.

Здесь ситуация явно усложняется. В случае СН-кислот понятно, что атаковать *мезо*-углеродный атом амбидентного катиона может только анион этой кислоты. Что касается аминопроизводных, то просматриваются две отчетливые возможности: для достаточно основных аминов присоединение может осуществляться путем атаки по углеродному атому, несущему частичный положительный заряд за счет неподеленной пары электронов основного аминного азота (схема 365).



Однако в тех случаях, когда аминогруппа соседствует с сильным электроноакцептором и основность ее незначительна, но кислотность достаточно велика, как, например, в сульфонидах, механизм реакции с ацеталем кардинально меняется и становится сходным с механизмом, описанным выше для СН-кислот (схема 366).



Данные по константам основности некоторых аминов приведены в табл. 25 и по константам кислотности ряда аминопроизводных — в табл. 26, в частности сульфонидах и амидах карбоновых кислот.

Таблица 25

Константы ионизации некоторых алифатических, ароматических и гетероциклических аминов (присоединение протона — основность) [9, 559]

Амин	pK_a^*	Амин	pK_a^*	Амин	pK_a^*
Пиперидин	11,22	<i>n</i> -Голуидин	4,69	3-Фторпирдин	2,97
Метиламин	10,63	Анилин	4,60	3-Нитропирдин	0,81
Этаноламин	9,50	<i>n</i> -Хлоранилин	3,99	Пиримидин	1,30
Бензиламин	9,37	<i>o</i> -Фторанилин	2,96	4-Метилпиримидин	1,98
Морфолин	8,36	<i>n</i> -Нитроанилин	1,00	Цианамид	1,1
Гидразин	8,11	4-Аминопирдин	9,17	Ацетамид	0,11
Этиленмин	8,04	2-Аминопирдин	6,86	2-арбамоилпирдин	2,10
<i>n</i> -Аминофенол	5,50	2-Метилпирдин	5,97	3-арбамоилпирдин	3,35
N-Метиланилин	4,85	Пиридин	5,23	4-арбамоилпирдин	3,61

Примечание: * Увеличение значений соответствует повышению основности.

Таблица 26

Константы ионизации некоторых амидов (отщепление протона — кислотность)

Амиды	pK_a	Амиды	pK_a	Амиды	pK_a
MeCONH ₂	25,5 [562]	PhCSNH ₂	16,9 [564]	CF ₃ SO ₂ NH ₂	9,7 [564]
PhCONH ₂	23,3 [563]	MeSO ₂ NH ₂	17,5 [564]	PhSO ₂ NH ₂	16,1 [565]
CF ₃ CONH ₂	17,2 [564]				

Примечание: * Увеличение значений соответствует снижению кислотности.

Как видно из приведенных данных, в первую очередь данных табл. 24 и 26, кислотность обычных амидов, как правило, меньше, чем у наиболее сильных СН-кислот, тиамины занимают промежуточное положение, а вот сульфамиды, например, амид трифторметилсульфоновой кислоты, по кислотности весьма сходны с такими соединениями, как нитрометан и цианусусный эфир. Возможно, что ацетамид и бензамид при взаимодействии с амидацеталами реагируют по направлению, описываемому схемой 365, а наиболее кислые сульфонидах сначала подвергаются отрыву NH-протона и затем далее происходит ассоциация ионов, подобно тому, как это описано на схеме 366. Амиды метансульфо- и бензолсульфо-кислоты, занимающие по уровню кислотности место между наиболее сильными СН-кислотами и алифатическими амидами, могут, вероятно, участвовать в рассматриваемых конденсациях по обоим механизмам, рассмотренным на схемах 365 и 366, хотя утверждения такого рода требуют особого, и предпочтительно кинетического, исследования.

ГЛАВА 4

АМИД- И ЛАКТАМАЦЕТАЛИ В СИНТЕЗЕ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

4.1. Пятичленные гетероциклы

4.1.1. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

4.1.1а. Фураны

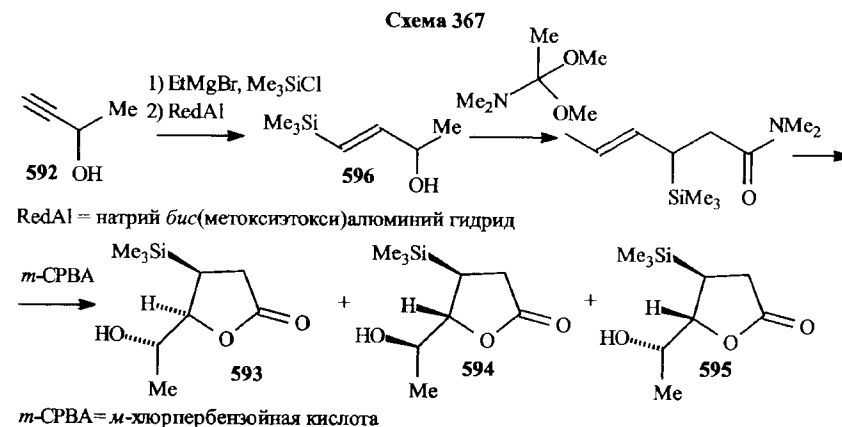
При обсуждении проблемы синтеза того или иного гетероцикла на основе амидацеталей мы рассматриваем преимущественно те исследования, в которых изучаются способы циклизации, обеспечивающие получение именно данного гетероцикла, а не те работы, в которых он присутствует в молекуле изначально. Эти исследования обсуждаются в плане получения гетероцикла, который синтезируется заново, пусть даже новый синтез основан на соединениях, уже имеющих в своем составе гетероциклическое ядро другого строения, по сравнению с тем, которое запланировано для рассмотрения. Например, если раздел посвящен получению фуранов, обсуждаются по большей части те реакции, в которых реализуется именно фурановый синтез, а не те, в которых фурановое кольцо уже является структурным элементом исходных соединений.

В работе [566] использована способность гидроксипроизводных амид-силанов к превращению в бутиролактоны с помощью реакции Клайзена — Эшенмозера и последующего окисления.

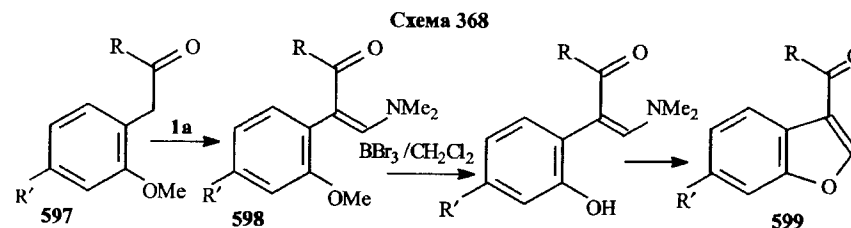
Выше мы уже обсуждали склонность различного типа бутиролактонов выступать в роли аутоиндукторов, которые накапливаются в культуре при высоких плотностях популяции бактерий и взаимодействуют с рецепторными регуляторными белками. Повторим, что Quorum sensing (QS) системы являются глобальными факторами экспрессии бактериальных генов, они играют ключевую роль в регуляции многих метаболических процессов клетки, в том числе в регуляции вирулентности бактерий.

Уже указывалось, что в настоящее время обсуждаются перспективы использования QS регуляции в качестве принципиально новой мишени для борьбы с инфекционными заболеваниями, вызываемыми бактериями. Этот подход рассматривается как новая альтернативная стратегия анти-микробной терапии, направленная на создание лекарств непосредственно

против патогенности бактерий, подавляющих QS регуляцию (антипатогенные лекарства). Подобная стратегия позволяет избежать широкого распространения резистентных к антибиотикам форм патогенных бактерий и формирования биопленок, многократно повышающих устойчивость бактерий к лекарственным препаратам. И с этой точки зрения подходы к синтезу бутиролактонов различного строения вызывают особый интерес. На схеме 367 показано превращение гидроксипроизводного (592) в замещенные изомерные бутиролактоны (593–595), одна из стадий которого включает взаимодействие силильного гидроксипроизводного (596) с диметилацеталем диметилацетамида [566].

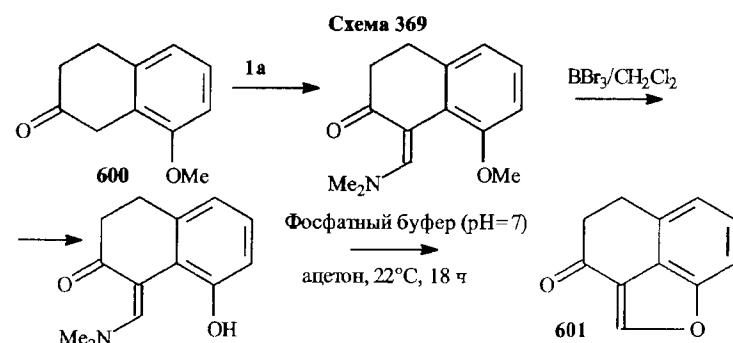


Базирясь на способности ацетофенонов гладко реагировать с ацетальными ДМФА, в работе [567] из 2-метокси-4-замещенных ацетофенонов (597) получены соответствующие енаминокетоны (598), превращение метоксигруппы которых в фенольную обеспечило возможность циклизации с образованием фуранового цикла с получением 3-ацилбензофуранов (599) (схема 368).

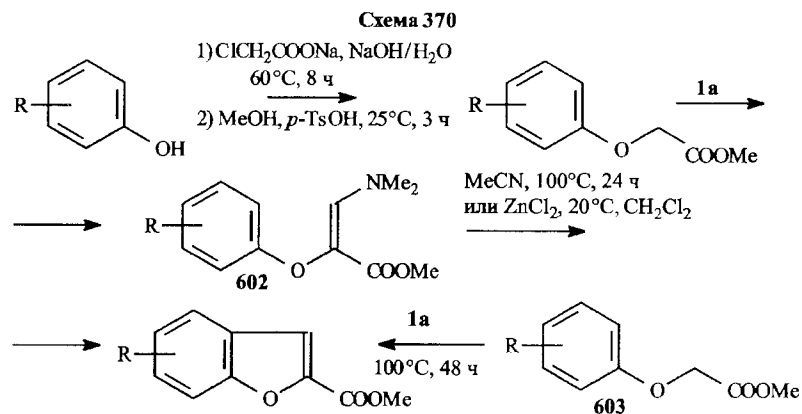


В той же работе [567] с использованием в сущности аналогичного подхода из 4-метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-6-она (600) синтезиро-

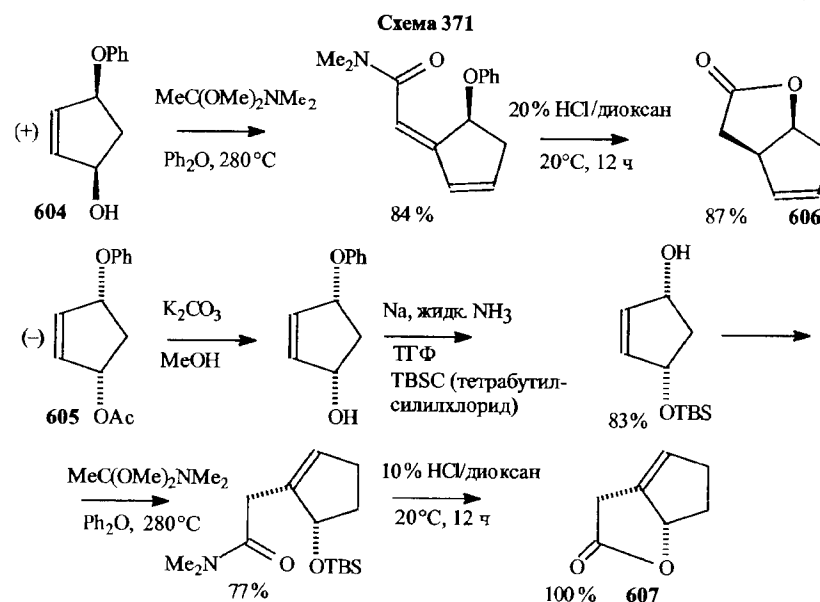
вано трициклическое производное (**601**), включающее в свою структуру аннелированное фурановое кольцо (схема 369).



Относительно недавно опубликована работа [568], в которой синтез бензофуранов осуществлен «с другой стороны» путем построения β-арилоксиенаминового фрагмента с дальнейшей циклизацией полученного нециклического интермедиата (**602**) по бензольному кольцу. Показано, что этот синтез может быть реализован и без выделения промежуточных продуктов — конденсацией эфиров арилоксиуксусных кислот (**603**) с ацеталем (**1a**) (схема 370).



Амидацетальные синтезы гидрированных конденсированных фуранов использованы также в работе [569]. Здесь, как и в исследовании [566], применена реакция Клайзена — Эшменозера. Основываясь на оптически активных производных дигидроксипентендиола (**604**, **605**), в работе [569] реализованы синтезы изомерных оптически активных окса-бицикло[3,3,0]окт-6-ен-3-онов (**606**, **607**) (схема 371).



Отметим, что бицикл (**607**) представляет собой важный блок для синтеза простагландинов.

Фотохромные, термически стабильные дигетарилэтены интенсивно исследуются как элементы оптической памяти, фотопереключатели, дозиметры и др. В публикации [570] обсуждается синтез и фотохромные свойства дитиенилэтенных, включающих в свой состав фурановые (**608**) и фуропиримидиновые (**609**) мостиковые группировки. Синтез обоих типов этих соединений описан в работе [570], причем фуропиримидиновый фрагмент получен, исходя из дитиенилэтенных, имеющих в качестве мостика 2-амино-3-цианофурановую группу. Исходным соединением для указанных синтезов был избран 1,2-бис(2,5-диметилтиенил-3)-1-гидрокси-2-оксоэтан (**610**), который конденсацией с малондинитрилом в присутствии DBU превращен в (**608**). Далее реакция последнего с ацеталем (**1a**) привела к амидину (**611**) и при последующем взаимодействии с гидросиламином получен (**609**) (схема 372, с. 248).

Одним из наиболее привлекательных методов построения бензофуранового цикла, содержащего в положении 5 гидроксигруппу, является реакция Неницеску [28]. Эта реакция была использована в работе [571] для синтеза большого ряда 3-бензоил-5-гидрокси-2-метилбензофуранов (**612**), исходя из замещенных диметиламиноэтилиденбензофенонов (**613**) (схема 373, с. 248).

Схема 372

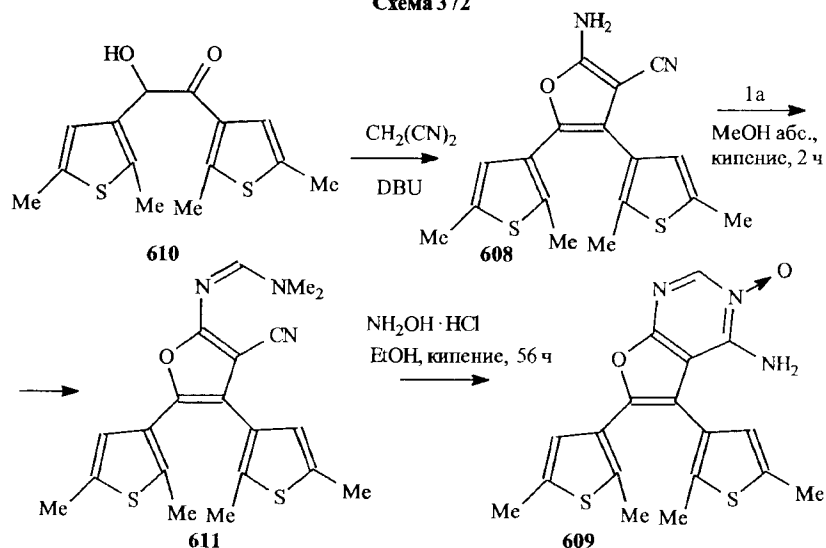
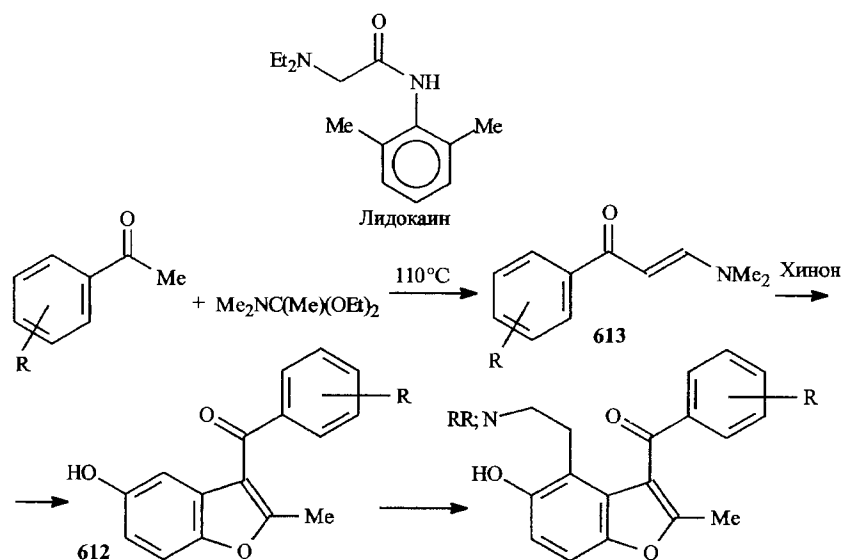


Схема 373



Среди синтезированных бензофурановых производных найдены соединения, обладающие высокой местноанестезирующей активностью, превосходящей, например, известный лекарственный препарат лидокаин.

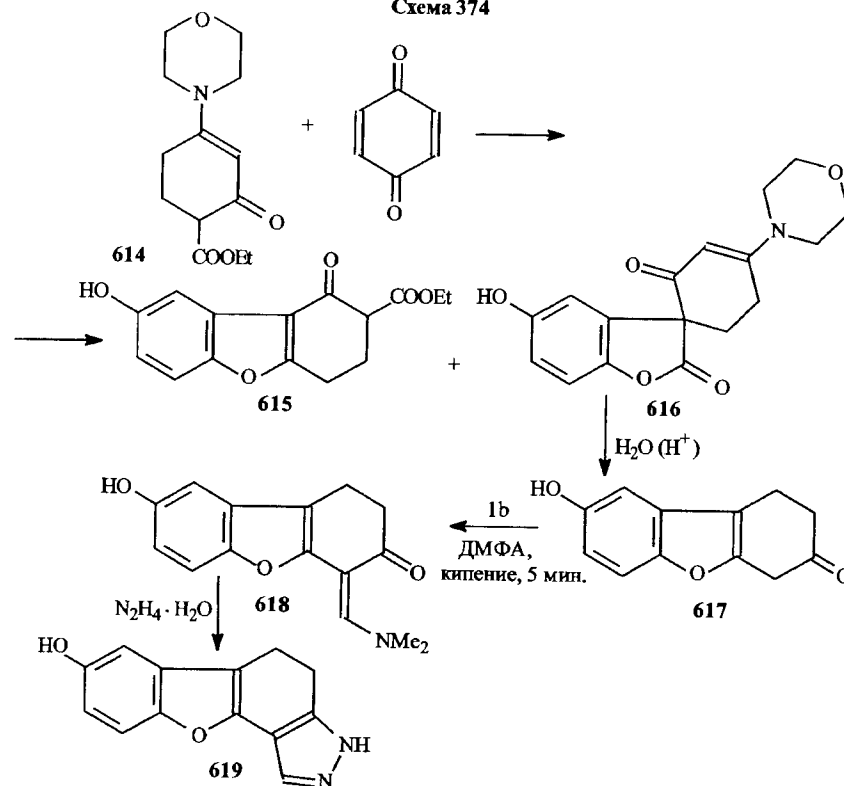
К сожалению, при подкожном и внутримышечном введении соединения (**613**) оказывают местное раздражающее действие, что сделало невозможным их дальнейшее продвижение в медицинскую практику.

В другом исследовании реакция Неницеску была использована для бензофурановых циклизаций, базирующихся на взаимодействии енаминоктонов (**614**) с бензохиноном [572].

В этом случае образуется смесь частично гидрированного дибензофурана (**615**) и спиросоединения, включающего лактонный цикл (**616**), которое при кислотной обработке гладко превращается в 5-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидродибензофуран-3 (**617**).

Последний вступает в реакцию с диэтилацеталем диметилформамида (**1b**) и образующийся при этом бензофурановый енаминокстон (**618**) легко циклизуется при воздействии гидразингидрата в пиазолодигидродибензофуран (**619**) (схема 374).

Схема 374



Новые производные диметиламинометил-3-ацетил-5-метоксибензофуранов (620, 621) получены реакцией 2-метил-3-ацетил-5-метоксибензофурана (622) с диэтилацеталем ДМФА. В этом случае интересно, что диэтилацеталь конденсируется не только по метильной группе ацетильного фрагмента, но и по бензофурановой 2-метильной группе. Реакция с аминокетона (620) с бензохиноном приводит к образованию бис-бензофуранилкетона (623). Другой третиичный енамин (624) реагирует с бензохиноном с образованием 5-гидоксибензофурана (625), который далее введен в реакцию метилирования и затем в конденсацию с диэтилацеталем ДМФА (схема 375) [573].

Большой блок исследований посвящен изучению взаимодействия бензохинона и его производных с β -нитроенаминами (обобщение этих материалов см. в работе [28]). Исходные нитроенамины (например, (626) и синтезированные далее путем переаминирования (627)) были получены конденсацией амид- или лактамацеталей с нитрометаном, которая протекает гладко и с высокими выходами. В работе [574] показано, что конденсация (627) с хиноном приводит к производному 5-гидоксибензофурана (628) и, неожиданно (интерпретация подробно дана в [28]), к 6-(а не 5-)гидроксинидолу (629) (схема 376, с. 252).

Первым примером конденсации α -функционально незамещенных β -нитроенаминов с хинонами явилась работа, в которой были использованы 2-диметиламино- и 2-диметиламино-2-метилнитроэтилены (630 а, б) [575]. Конденсация их с хинонами протекает в разных условиях: для 2-метиламещенных ($R' = Me$) (630 б) эта реакция проводилась в уксусной кислоте, тогда как для 2-незамещенных ($R' = H$) (630 а) требовалось добавление к уксуснокислому раствору *n*-толуолсульфокислоты (*n*-TsOH). Результатом реакций является синтез 3-нитро-5-гидоксибензофуранов (631) (схема 377, с. 252). Полученные 2-метилбензофураны (631) были использованы для синтеза бензофуриленаминов (проявивших заметную противовирусную активность) [576].

Как уже было указано, условия синтеза 3-нитро-5-гидоксибензофуранов существенно зависят от структуры исходного енамина. Оказалось, что в тех случаях, когда в α -положении енамина отсутствуют заместители (или $R' = NMe_2$) для получения хороших выходов необходимо добавление в АсОН *n*-толуолсульфокислоты. Для тех енаминов, которые в α -положении содержат метильную группу, критически важна безводная среда — для ее обеспечения в АсОН добавляют ~10 % уксусного ангидрида. Ранее было установлено, что α -метиленамины ($R' = Me$) существенно более основны, чем незамещенные енамины ($R' = H$), значительно быстрее подвергаются С-протонированию, а поэтому легче гидролизуются [577, 578], что и обу-

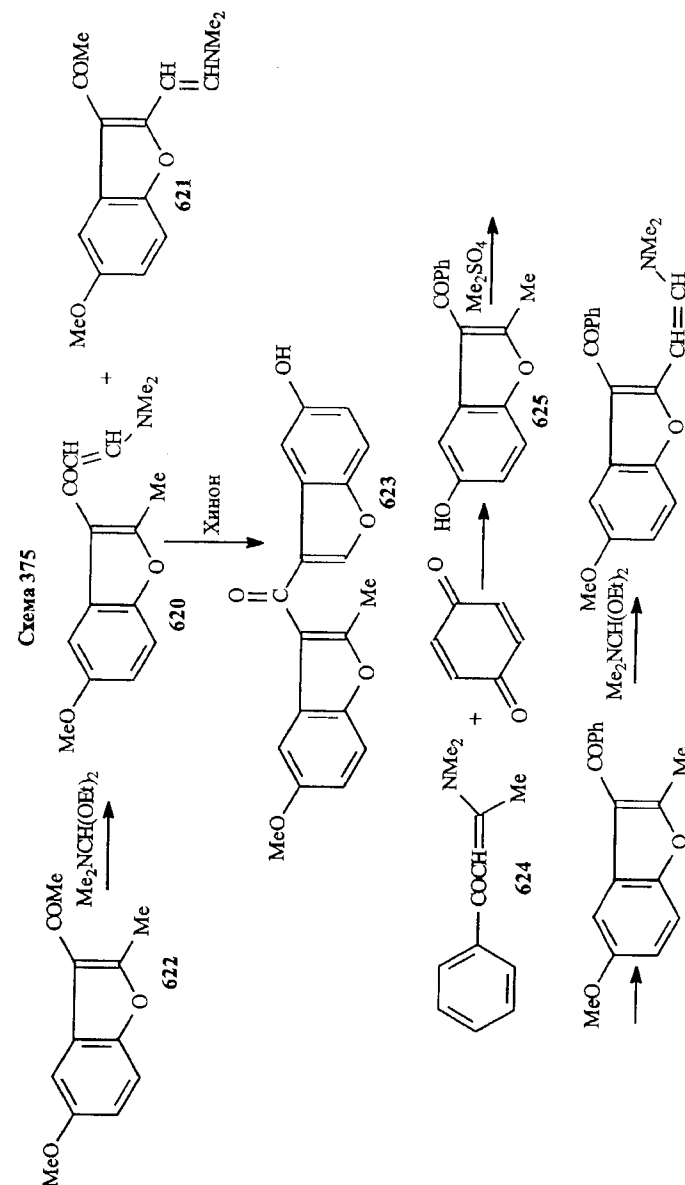


Схема 376

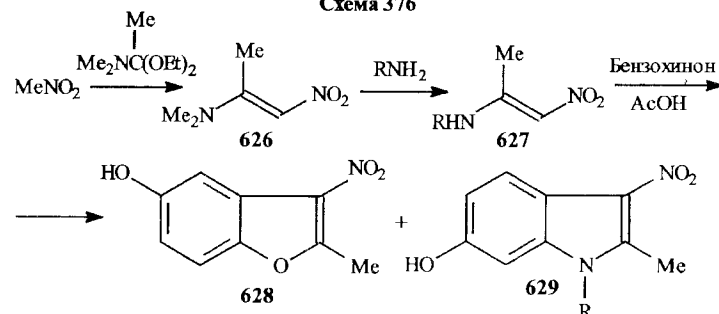
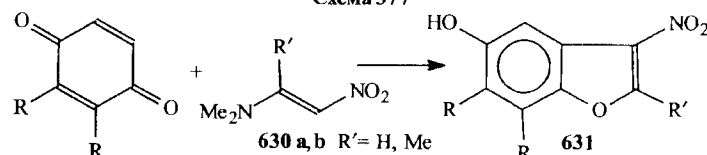
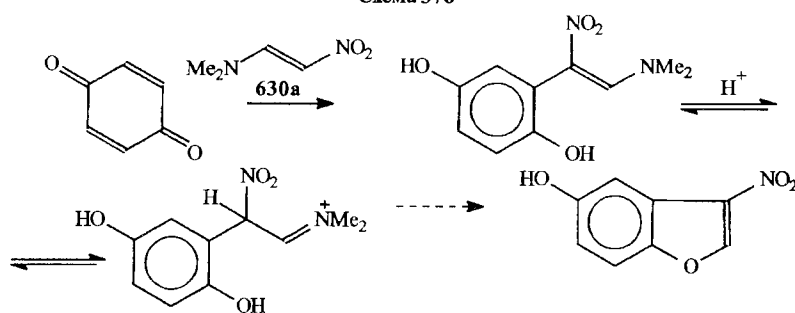


Схема 377



славливает жесткие требования к обезвоживанию среды. Именно относительно низкой активностью α -п-замещенных енаминов объясняется необходимость добавления сильной кислоты ($n\text{-TsOH}$), ускоряющей процесс С-протонизации, необходимой для бензофурановой циклизации (схема 378).

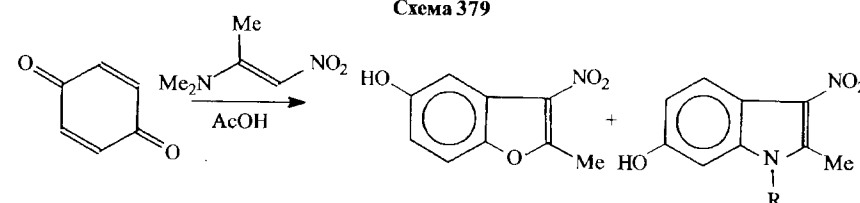
Схема 378



Очевидно, что использование третичных енаминов в реакции Неницеску может приводить только к синтезу производных бензофурана [208], а для изучения возможности получения 3-нитроиндолов необходимо применение первичных или вторичных енаминов. При взаимодействии бензохинона с $\text{RNHC}(\text{Me})=\text{CHNO}_2$ в уксусной кислоте обнаружено [578], что выходы бензофуранового и индольного производных определяются строением заместителя R . При $\text{R} = \text{H}$ образуется только 5-гидроксibenзофуран

с выходом 57 %, при $\text{R} = \text{Me}$ выделено 67 % бензофурана и 7 % индола, при $\text{R} = \text{PhCH}_2$ соотношение 50:16. Относительное содержание индольного соединения еще более повышается при $\text{R} = \text{Ar}$. При этом во всех случаях получены и идентифицированы только производные 6-гидроксииндола, образование 5-гидроксииндолов в данной работе не наблюдалось, несмотря на тщательный анализ полученных смесей. Для уточнения соотношения индол : бензофуран, количества продуктов в смеси были оценены методом ^1H ЯМР-спектроскопии (до их выделения) и установлено, что это соотношение равно 0,07:1,0 (для $\text{R} = \text{Me}$) и 4,7:1,0 (для $\text{R} = n\text{-метоксифенил}$) (схема 379).

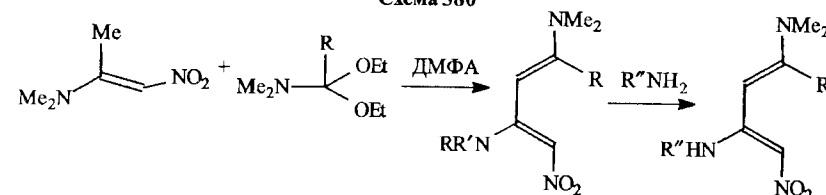
Схема 379



Подчеркнем еще раз, что пути образования 6-(а не 5-)-гидроксииндола подробно обсуждены в работе [28].

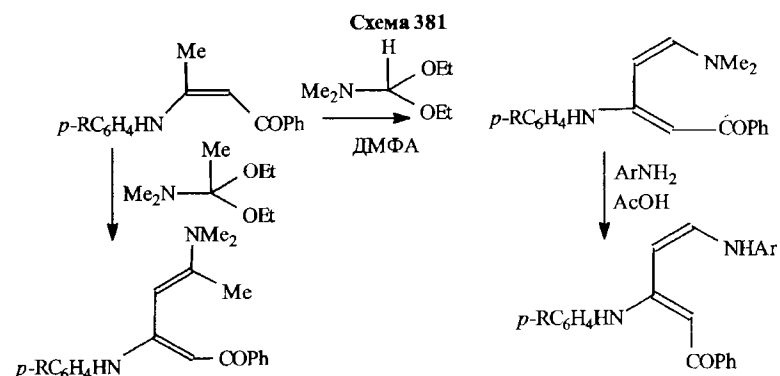
Еще один тип соединений, который успешно введен в реакцию Неницеску, — это диендиамины, концевой углеродный атом которых соединен с нитрогруппой, карбонильной группой или остатком циануксусного эфира. Эти соединения синтезированы, исходя из соответствующих енаминов, имеющих α -метильную группу, путем конденсации с диэтилацетатами диметилформамида и диметилацетамида (схема 380) [579].

Схема 380

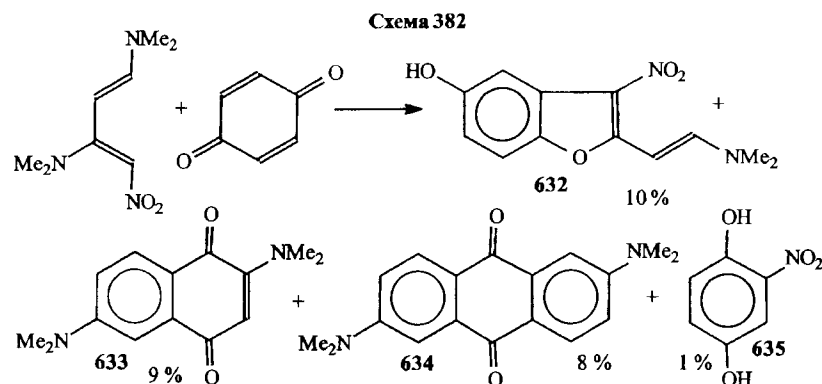


Интересные результаты получены при исследовании синтеза и изучении химических свойств диендиаминодикетонов [579, 580], которые синтезированы путем конденсации амидацеталей по α -метильной группе N-ариленаминокетонов, согласно схеме 381.

Синтезированные данным методом диендиамины оказались весьма интересными соединениями в качестве компонентов для реакции Неницеску [580–584].



При взаимодействии нитродиедиаминов с бензохиноном получена сложная смесь веществ, состоящая из 2-(β-диметиламино)винил-3-нитро-5-гидроксибензофурана (632), 2,6-бис-диметиламинонафтохинона (633), 2,6-бис-диметиламиноантрахинона (634) и 2-нитрогидрохинона (635) (схема 382) [580, 581].



Образование указанных продуктов вызвано тем, что исходные компоненты участвуют в реакциях двух типов — реакции Неницеску и реакциях [4+2]-циклоприсоединения. Первый процесс протекает через гидрохинон-аддукт (636) (схема 383).

Циклоприсоединение может быть изображено следующим образом: диенофилом в данном случае является бензохинон, а дальнейшие процессы связаны с отщеплением азотистой кислоты и диметиламина и, с другой стороны, присоединением молекулы диметиламина к хиноновому фрагменту образовавшегося интермедиата. Образующаяся азотистая кислота присоединяется к хинону, в результате чего получается нитрогидрохинон.

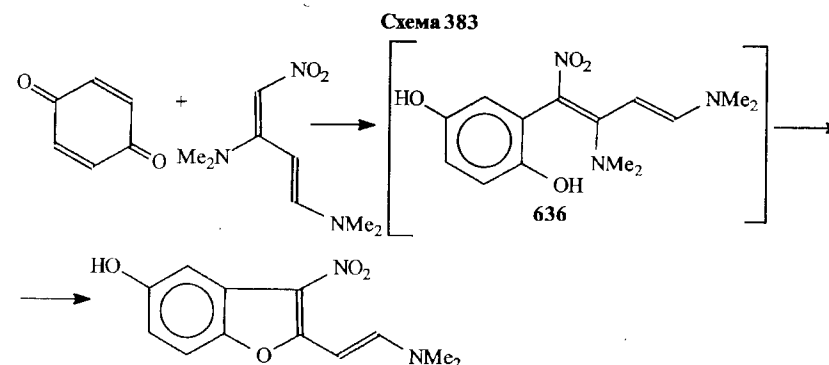
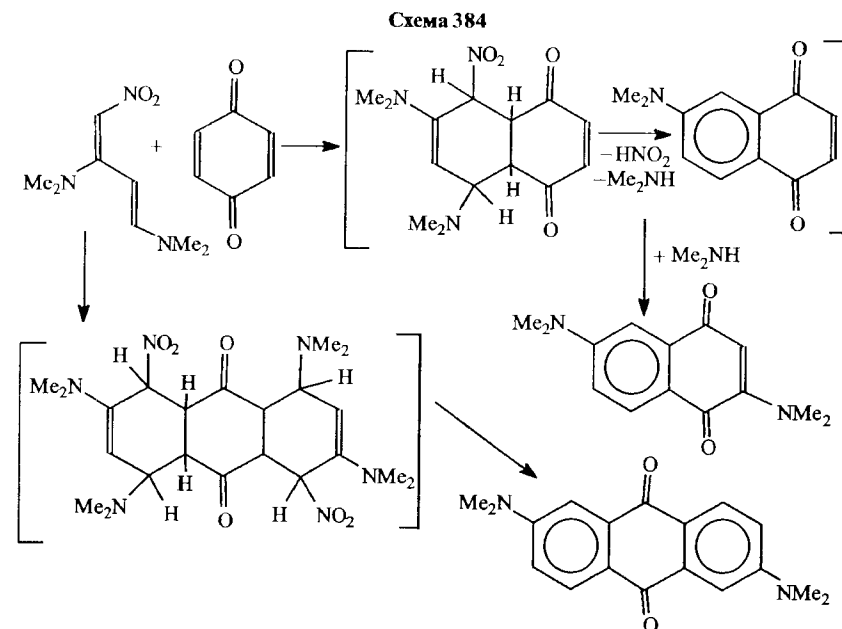
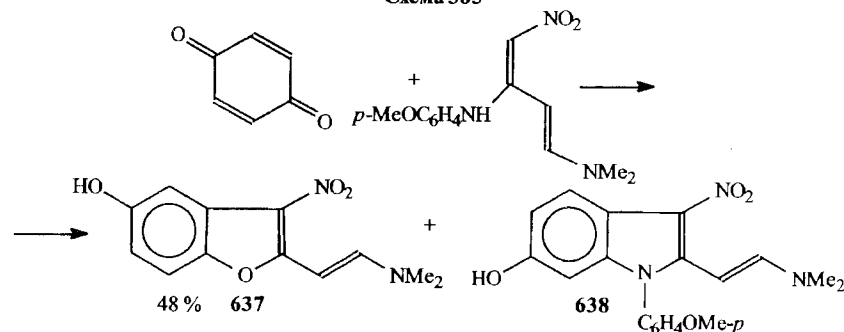


Схема 384 включает описание приведенных выше предполагаемых процессов.



В продолжение этой работы, нитродиедиамин, имеющий в качестве фрагмента *p*-метоксифениламиногруппу, был также введен в реакцию с хиноном. И в этом случае основной полученный продукт — 2-β-диметиламиновинил-3-нитро-5-гидроксибензофуран (637); но в незначительной степени при этой реакции образуется также соответствующий 6-гидроксииндол (638) (схема 385) [581].

Схема 385

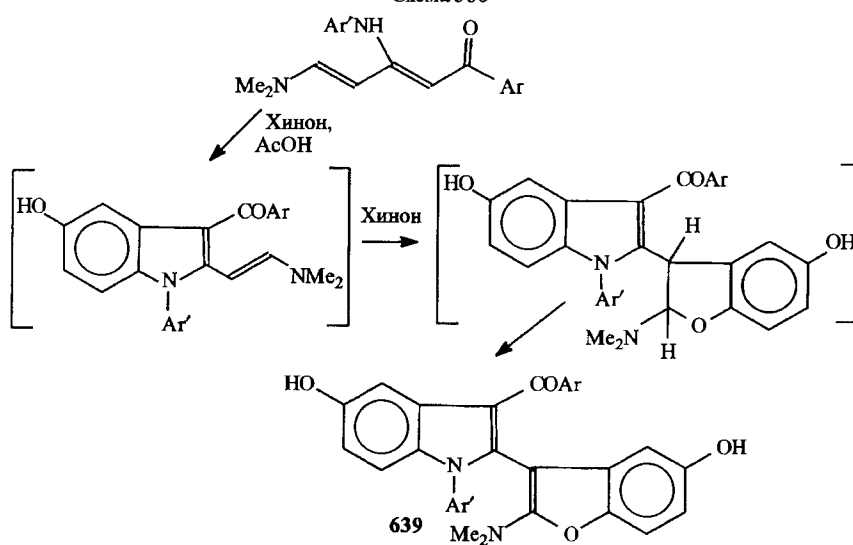


Бензофурановый синтез преобладает и при использовании в качестве хинонной компоненты 2,6-дибромхинона [581].

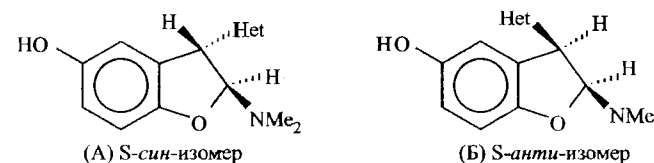
Совершенно необычное явление обнаружено при изучении реакций диендиаминокетонов с бензохиноном. В этих случаях наблюдается каскадный процесс, состоящий из конденсации хинона сначала с диендиамином, затем с диметиламиновинилиндолом с образованием, в конечном итоге, производного 2-(бензофурил-3)индола (639) [582, 583].

Как видно из схемы 386, при замыкании бензофуранового кольца не наблюдается свойственного для реакции Неницеску отщепления диметиламина, а образуются 2-диметиламинопроизводные.

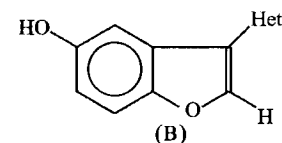
Схема 386



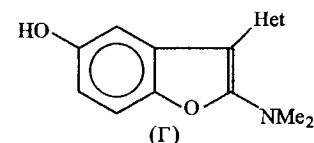
Данный феномен был объяснен [584] (эти же проблемы обсуждены и в [585]) хорошо известным предпочтением *S-анти*-1,2-элиминирования над *S-син*-1,2-элиминированием.



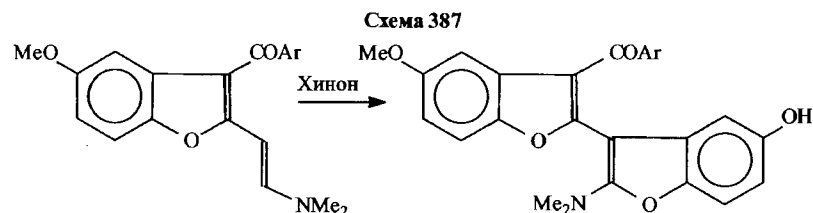
Исходя из этого различия можно было ожидать, что в ходе реакции Неницеску стереохимия интермедиатов играет важную роль. В (А)-типе соединений большие по объему заместители Me_2N - и Het (Het — в данном контексте индолильный фрагмент) в положении 2 и 3 дигидробензофуранового кольца ориентированы таким образом, что они максимально удалены друг от друга. Следовательно, их стерическое взаимодействие существенно ниже, чем в (В), где они находятся по одну сторону пятичленного цикла (в *син*-перипланарной конформации). С другой стороны, 1,2-элиминирование (с высвобождением диметиламина) для изомера (А) запрещено, т. к. диметиламиногруппа в положении 2 и протон в положении 3 ориентированы *S-син*- по отношению друг к другу. Напротив, в изомере (В) 1,2-элиминирование значительно облегчено (*S-анти* положение 2- Me_2N - и 3- H -групп), результатом чего является обычное для реакции Неницеску образование бензофурана (В).



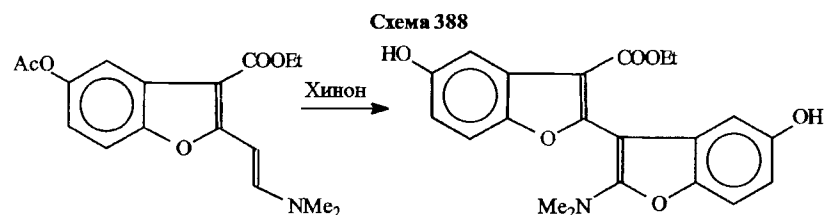
Конечно, в (В) Me_2N - и Het -группы претерпевают неблагоприятное стерическое взаимодействие — это особенно ярко проявляется, когда Het содержит весьма объемные заместители. В обсуждаемой реакции стерические затруднения повышают энергию (В)-системы и вызывают преимущественное (или исключительное) образование изомера (А), поэтому элиминирование диметиламина не наблюдалось и реакция протекала путем легирования с образованием диметиламинопроизводных (Г).



При исследовании реакций подобного типа было показано, что из 2-β-диметиламиновинил-3-ароил-5-метоксибензофуранов, независимо от характера заместителя в ароильном остатке, образуются новые бензофураны с сохранением диметиламиногруппы в фурановом кольце (схема 387). При этом, даже следов веществ, не содержащих диметиламиногруппы в положении 2, в продуктах реакции обнаружить не удалось.



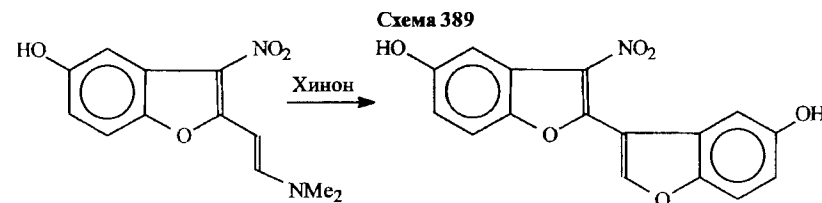
В тех случаях, когда в реакцию с хиноном вводились диметиламиновинилбензофураны, в положении 3 которых находилась этоксикарбонильная группа, направление процесса не изменялось (схема 388). Другими словами, в рассмотренных случаях стереоселективность процессов оставалась постоянной.



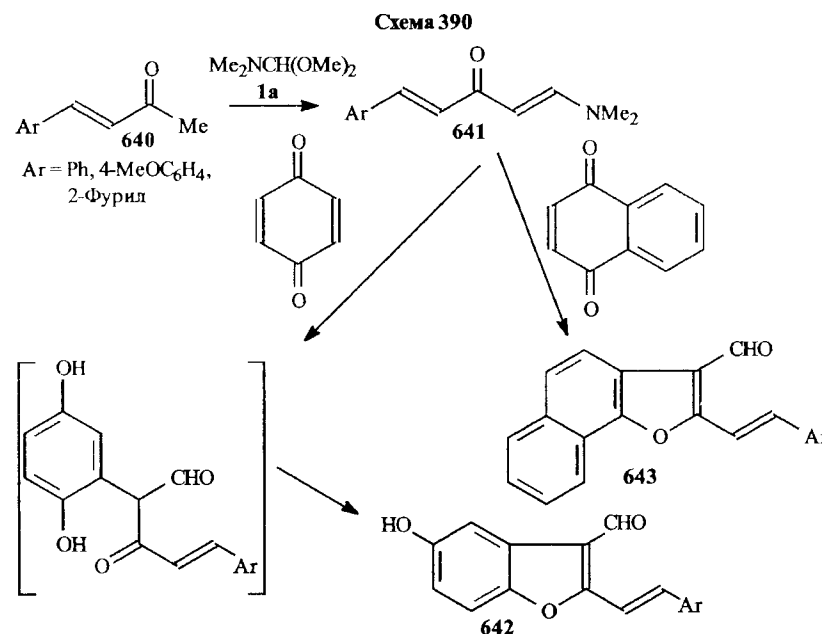
В противоположность этому, реакция 2-β-диметиламиновинил-3-нитро-5-метоксибензофурана с бензохиноном приводит к замыканию бензофуранового цикла, не содержащего заместителя в положении 2', т. е. в этом случае наблюдается выделение диметиламина, а не дегидрирование.

Таким образом, введение в реакцию Неницеску гетериленамина, имеющего в гетероциклическом кольце менее объемный и более электроноакцепторный заместитель (NO_2 вместо ароил или этоксикарбонильной группы), приводит к кардинальному изменению направления процесса (схема 389). Подробная интерпретация приведенных выше данных рассмотрена в монографии [28].

Продолжая обзор замыкания фуранового цикла с участием амидацеталей, укажем на работу [586], в которой описана реакция ненасыщенных кетонов (**640**) с ацеталем (**1 а**) при кипячении компонентов в ксиоле в течение 3 ч, приводящая к диметиламинотилепроизводным (**641**).



Полученные соединения вступают в реакцию с бензо- и нафтохиноном (реакция Неницеску), сопровождающуюся гидролизом с аминного фрагмента и образованием замещенных 5-гидрокси-3-формил-бензо- (**642**) или нафтофуранов (**643**) (схема 390).

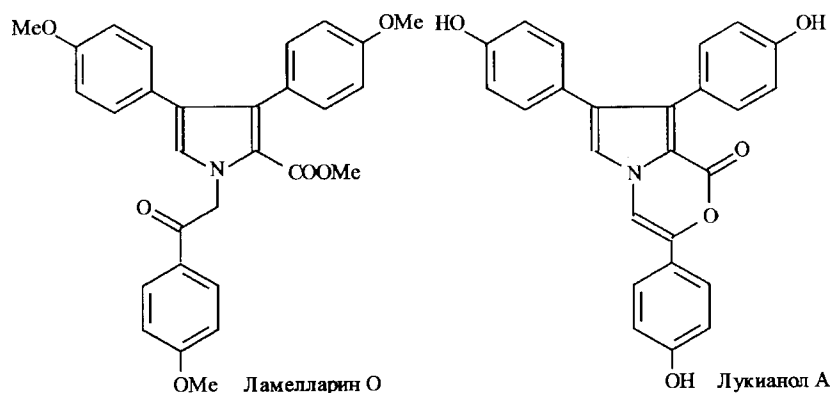


4.1.1b. Пирролы

Винилогичные имминиевые соли (**644**) являются важными исходными соединениями в недавно открытом подходе к синтезу замещенных пиррольных соединений [587–590]. Исходные соединения для этого синтеза — замещенные ацетофеноны — вводятся в конденсацию с диметилацеталем диметилформамида (**1 а**), и образующиеся с аминокетоны (**645**) при воздействии реагента Вильсмейера превращаются в (**644**). Реакция этих солей с аминами приводит к аминиминиевым солям (**646**), которые далее при

обработке щелочными агентами дают енаминокетоны (647), а при взаимодействии с эфиром глицина в диметилформамиде в присутствии гидрида натрия — 2,5-дизамещенные пирролы (648). На схеме 391 приведен пример этого пиррольного синтеза, описанный в работе [587].

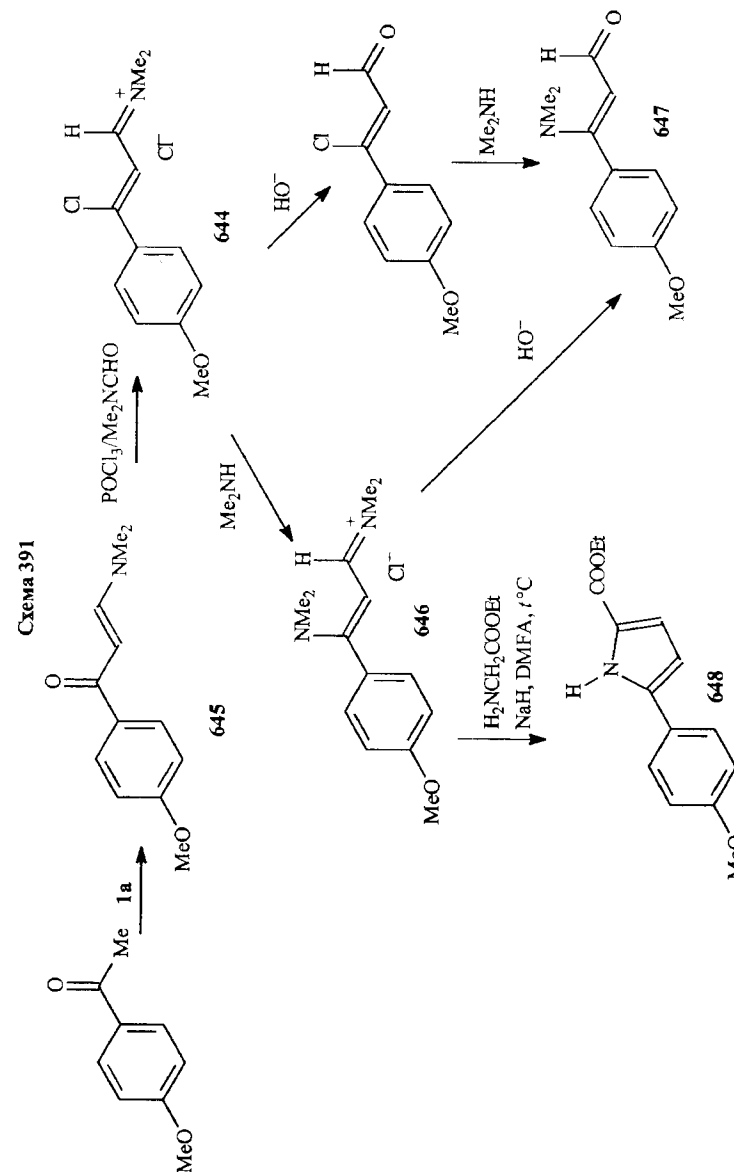
В работе [589] указано, что целый ряд природных соединений, включающих в свой состав пиррольный фрагмент, проявляют значимую цитотоксическую активность в отношении различных линий раковых клеток. Эти вещества активны против мультитекаственной устойчивости различных клеточных линий и способны проявлять подобную резистентность при совместном применении с другими химиотерапевтическими агентами. К таким алкалоидам относятся ламменарил О и лукианол А.

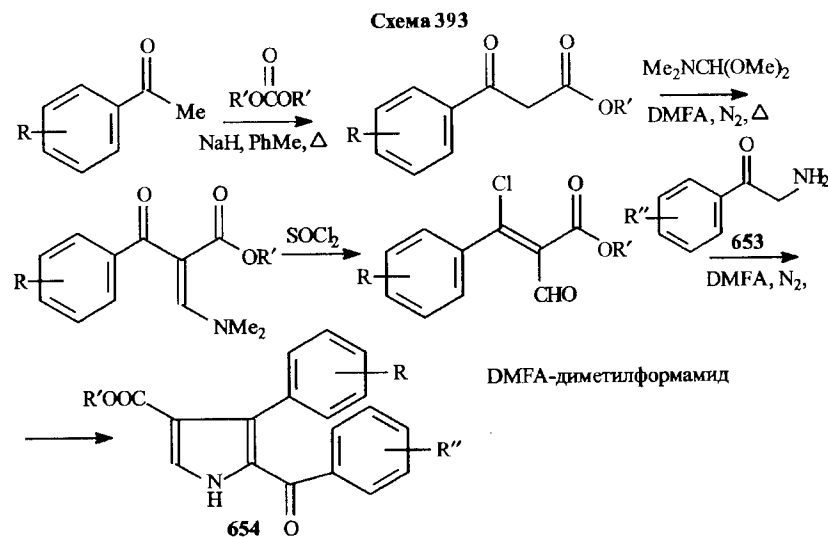
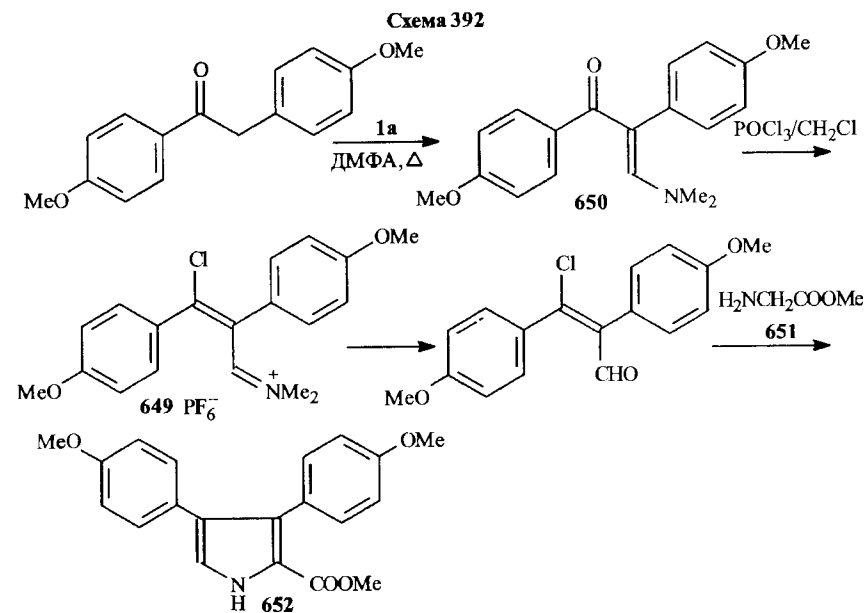


В исследовании [589] на основе разработанного и рассмотренного выше метода синтеза замещенных пирролов предпринят синтез аналогов лам-менарила О и лукианола А. Здесь так же, как и в предшествующих работах [587, 588], синтез целевых соединений базируется на получении и использовании имминиевых солей (649), которые образуются при обработке натрийгексафторфосфатом интермедиатов реакции енаминкетонов (650) с хлорокисью фосфора. Дальнейший синтез включает взаимодействие этих имминиевых солей с эфирами глицина (651).

На схеме 392, с. 262 на одном примере представлен такой синтез, который является основой для получения различных производных Ламменарила путем N-алкилирования конечных продуктов — 2,3,4-тризамещенных пирролов (**652**) по пиррольному атому азота.

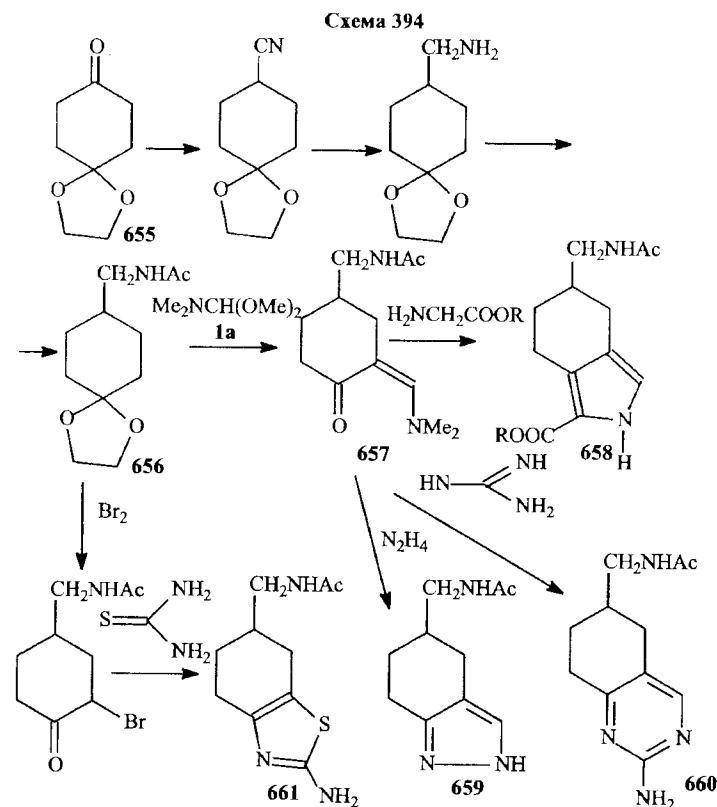
При использовании в качестве исходных соединений не эфиров глицина, а ω -аминокетонов (**653**) получены 2-бензоил-3-арил-4-алкоксикарбонилпирролы (**654**), проявившие в фармакологическом эксперименте высокую гиполлипидемическую активность (схема 393, с. 262) [590].



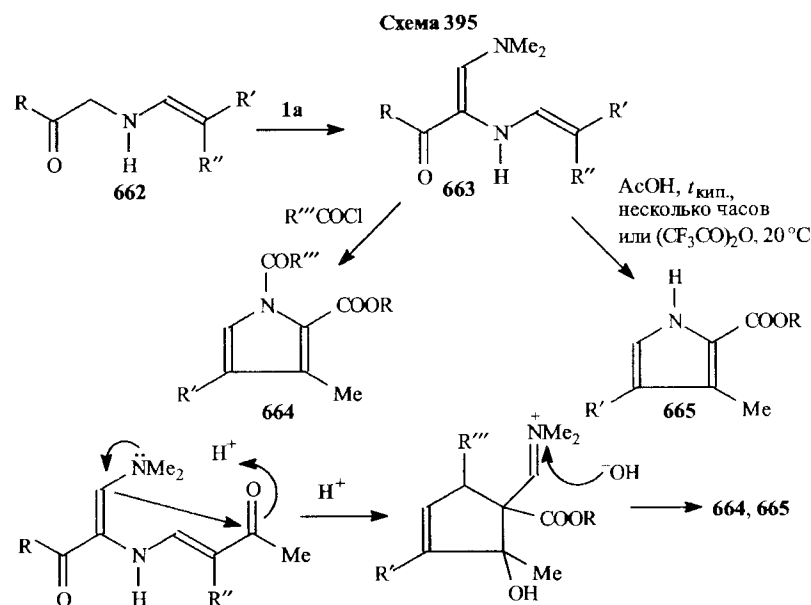


По такому же принципу проведен синтез и других пиррольных соединений, которые рассматриваются как перспективные потенциальные противоопухолевые соединения [591, 592].

Частично насыщенные бициклические системы, включающие в свой состав различные гетероциклы, в том числе и пиррольное кольцо, синтезируются исходя из монокетала циклогексантиона-1,4 (655). На одном из этапов этих синтезов применен ацеталь (1a) и ключевым соединением, обеспечившем реализацию этого подхода, явился спаминокетон (657), который использован также для получения конденсированных пиррола (658), пиразола (659), пиримидина (660) и тиазола (661) (схема 394) [593].

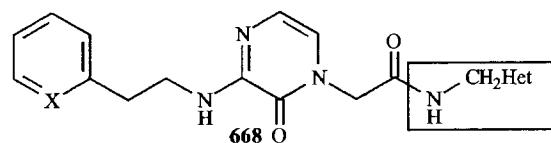


Авторами работы [594] установлено, что N-этоксикарбонилметилспамины (662) при взаимодействии с ацеталем (1a) довольно легко конденсируются по метиленовому звену и образовавшийся бис-спамин (663) в условиях ацилирования трансформируется в пиррольные производные (664), (665). Следует указать, что это новый и весьма интересный способ получения пирролов. На схеме 395 изображен предполагаемый авторами механизм этой интересной циклизации.

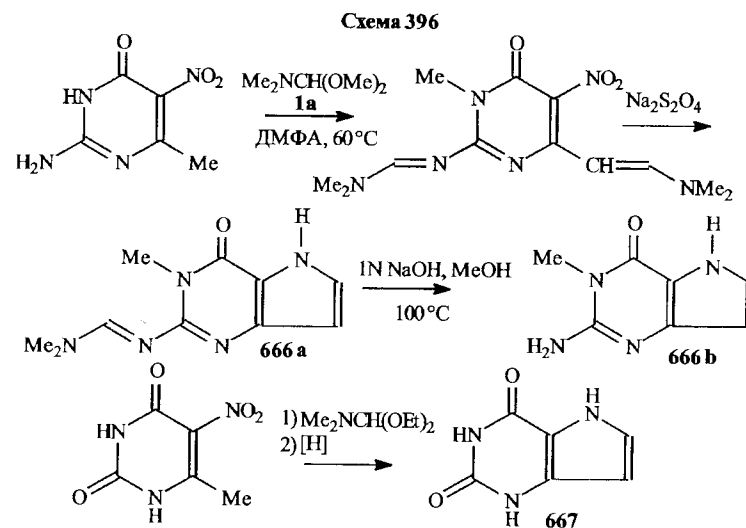


Известная реакция Леймгрубера — Бачо будет рассматриваться далее достаточно подробно в связи с синтезом разнообразных производных индола. Поскольку сам процесс заключается в замыкании пиррольного кольца, возможность реализации этой реакции не ограничивается синтезом только индолов, но применяется и при получении самых различных конденсированных пирролов [595]. Так, используя этот подход, реализован синтез пирроло[3,2-d]пиримидинов (**666 a, b**), имеющих диметиламинотилени- и аминзаместители в положении 2 пиримидинового цикла [595], и аналогично на основе нитрометилурацила получен диоксопирроло[3,2-d]-пиримидин (**667**) (схема 396) [596].

Подобный синтез азаиндолов осуществлен с целью поиска новых селективных ингибиторов тромбина [597] общей формулы (**668**).



Тромбин играет главную роль в инициировании тромбозов. Тромбин — это сериновая протеаза с М. м. 34000, состоящая из двух полипептидных цепей. Под действием этого фермента из фибриногена — фактора свер-



тывания крови — растворимого белка, присутствующего в плазме крови, на заключительном этапе свертывания крови образуется нерастворимый белок фибрин. Фибрин является конечным продуктом свертывания крови, его мономер полимеризуется с образованием фибриновой сети — основы кровеносного сгустка, закрывающего поврежденный кровеносный сосуд. Известно, что внезапный тромбоз сосудов может иметь опасные и даже катастрофические последствия и по этой причине ингибирование тромбина — привлекательная мишень для предотвращения тромбозов. Отсюда активность тромбина в организме должна тщательно контролироваться и часто необходимы селективные ингибиторы его ферментативного действия.

Среди выбранных для этой реакции синтеза гетарилметиламинозаместителей были синтезированы производные аминотилпирроло[2,3-b]пиридина, среди которых, в частности, ацетальным синтезом из 6-метил-5-нитропиридона-2 (**669**) через промежуточный 2-циано-5-нитро-6-метилпиридин (**670**) было получено 5-аминометилзамещенное соединение (**671**) (схема 397, с. 266).

Продолжая обсуждение построения пиррольного кольца на основе реакции Леймгрубера — Бачо, остановимся на работе [598], в которой синтезировано производное дигидропирролобензофурана (**672**) из 5-нитро-6-метил-7-хлорбензофурана (**673**) (схема 398, с. 266).

Аналогично синтезирован и пирролопиридопиримидин (**674**) (схема 399, с. 266) [599].

Схема 397

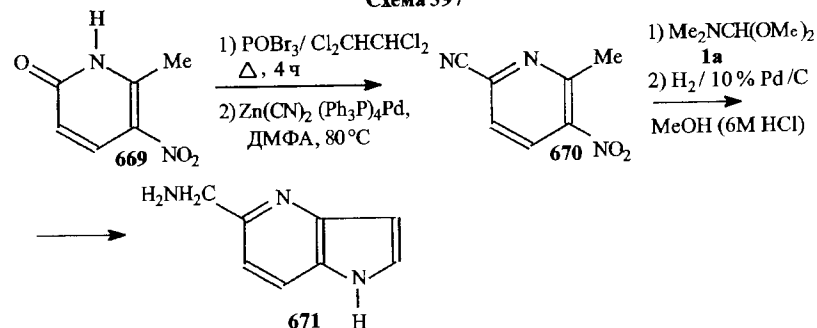


Схема 398

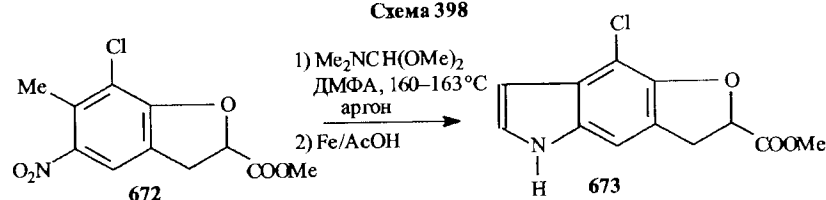
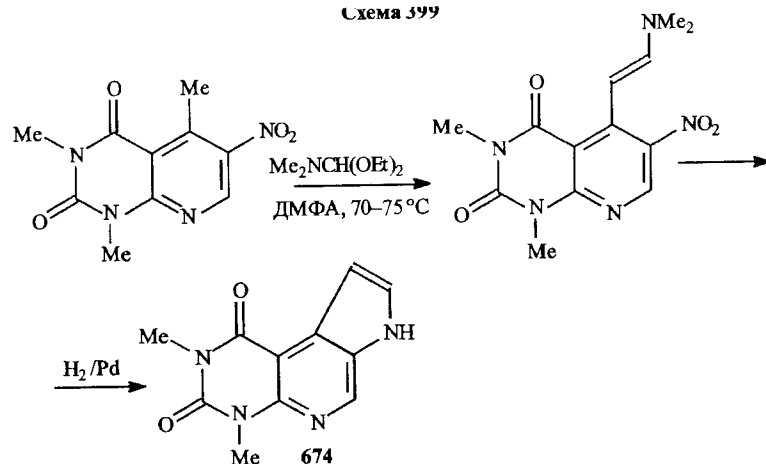
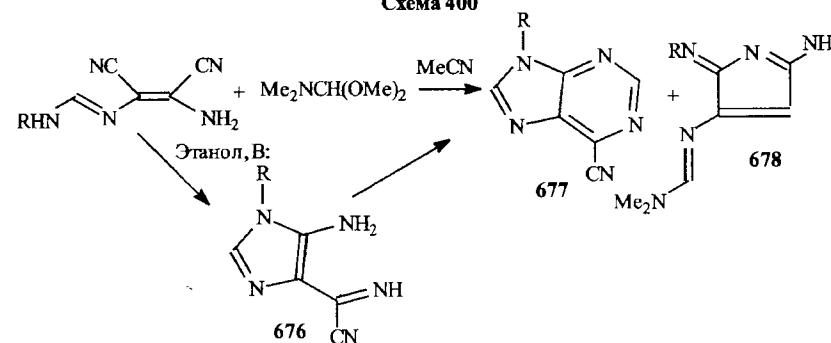


Схема 399



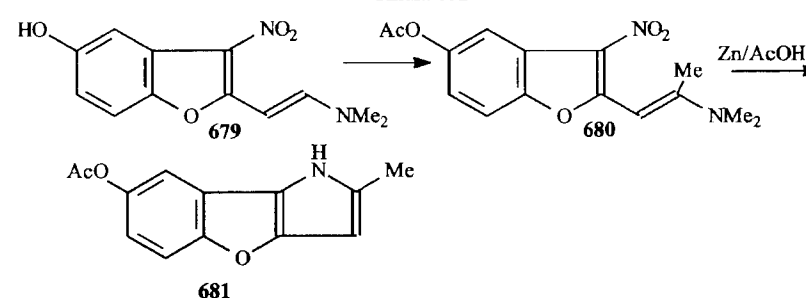
В интересной работе, основанной на взаимодействии ацетала (1a) с аминоксанидином (675), показано, что путь гетероциклизации в этом случае зависит от применяемого растворителя: в этаноле в присутствии основания образуется замещенный имидазол (676), который затем циклизуется в цианопуриновое производное (677), а в ацетонитриле получена смесь (677) и тризамещенного пиррольного соединения (678) (схема 400) [600].

Схема 400

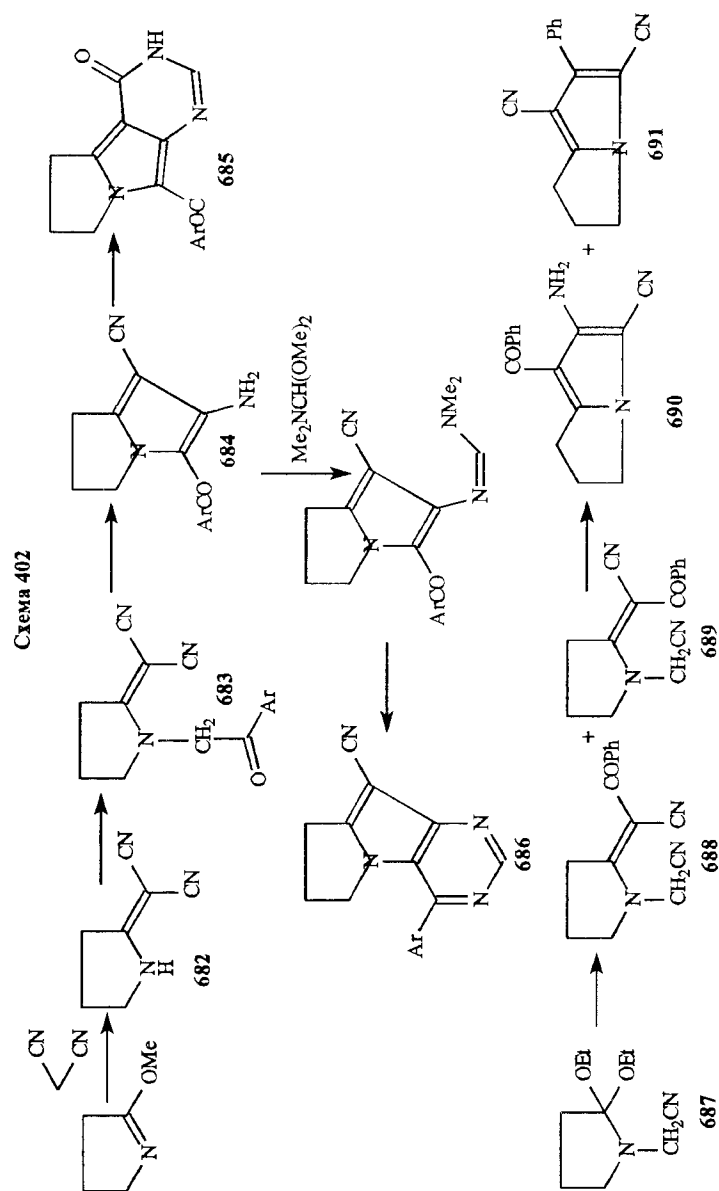


В уже цитированной работе [576] было установлено, что 3-нитро-2-метил-5-гидроксibenзофураны (679) могут участвовать после О-ацетилирования до соединения (680) в реакции типа Леймгрубера — Бачо, результатом чего явился синтез пирроло[3,2-b]бензофурана (681) (схема 401).

Схема 401

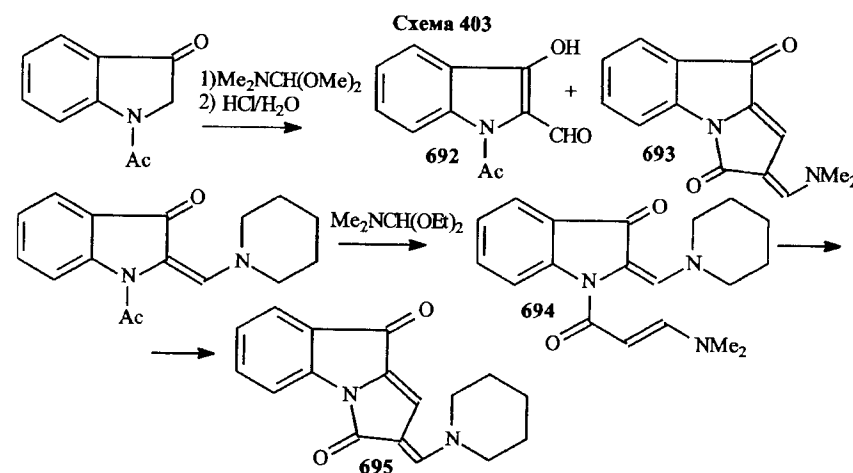


Еще один путь к пиррольному синтезу обнаружен при исследовании свойств и превращений циклических енаминодинитрилов (682) [601]. N-Алкилированием этих соединений получены N-ароилметиленовые производные (683), циклизация которых приводит к аминоксанилпирролопирролам (684). Последние при нагревании в муравьиной кислоте превращаются в конденсированные пиримидиновые производные (685), а при конденсации с диэтилацеталем ДМФА — в амидины, которые далее циклизуют в изомерные пиримидопирролизины (686). При взаимодействии диэтилацетала N-цианометилпирролидона-2 (687) с бензоилцианометаном получена смесь енаминокетон (688, 689), которая далее под воздействием этилата натрия трансформируется в смесь (1:1) пирролизинов (690, 691), т. е. параллельно протекают циклизации по Торпу — Циглеру (соединение 690) и по Дикману (соединение 691) (схема 402).



При реакции N-ацетилиндоксила с ацеталем (**1 а**) с последующей обработкой водной соляной кислотой образуется смесь 2-формил-3-гидрокси-1-ацетилиндола (**692**) и 3,9-диоксо-2-диметиламинометилена пирроло[1,2-а]индола (**693**). Интересно, что при реакции (**1 а**) с енаминкетонем, полученным из 1-ацетилиндоксила и диэтилацетата N-формилпиперидина, синтезировано соответствующее бис-спаминовое производное (**694**), которое далее циклизуется в замещенный пирроло[1,2-а]индол (**695**) (схема 403) [602]. Следует отметить, что соединения, полученные на основе замещенных пирроло[1,2-а]индолов проявили положительное инотропное действие. Механизм кардиотонического действия (положительного инотропного действия) синтетических негликозидных кардиотоников не связан ни со стимуляцией адренорецепторов и гистаминовых H_2 -рецепторов сердца, ни с высвобождением катехоламинов и гистамина, ни с ингибированием Na^+/K^+ -АТФазы; они не влияют на высвобождение и захват Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме. Сейчас считают, что один из основных механизмов кардиотонического и сосудорасширяющего действия кардиотоников негликозидной и некатехоламиновой структуры — ингибирование цАМФ-зависимой фосфодиэстеразы (PDE 3) (осуществляющей гидролиз цАМФ в 5-АМФ) миокарда и сосудов. Накапливаясь, цАМФ способствует повышению содержания свободного Ca^{2+} , играющего наряду с АТФ ключевую роль в сокращении мышцы сердца. В 1984 г. была предложена «пятиточечная модель», согласно которой в структуре кардиотоников должны присутствовать:

- а) сильный карбонильный диполь на одном конце молекулы;
- б) липофильная область (например, Me-группы);



в) соседний слабокислый фрагмент, например, протон в амидной группе $\text{HN}-\text{C}=\text{O}$;

г) основной центр или Н-связывающий акцептор на противоположном по отношению к карбонилу конце молекулы;

д) общая плоскостная (или близкая к плоскостной) топография.

Надо отметить, что структуры полученных в работе [602] производных пирролоиндолов согласуются с этими представлениями «пятиточечной модели» и, в сущности, были синтезированы, исходя из этой модели.

Относительно апетальных реакций, приведенных на схеме 403, уточним, что конденсация амиданетали по метильной группе N-ацетильного заместителя представляет собой весьма редкий, а возможно и уникальный, для химии апеталей случай.

В работе [603] с-аминодинитрилы (696), синтезированные из соответственно замещенных с-аминоамидов (697) путем алкилирования и дальнейшей циклизации по Торпу — Циглеру полученных N,N-диалкилпроизводных (698), превращены в 3-амино-4-цианопирролы (699), которые затем при конденсации с диэтилацеталем ДМФА с последующей реакцией с первичными аминами трансформированы в пирроло[3,2-d]пиримидины (700) (схема 404).

Диметилацеталь N-метилпирролидона (3 а) явился исходным соединением в синтезе 1,4,7-триметилдипирроло[2,3-a:2',3'-c]карбазолов (701) (схема 405, с. 272) [604].

Особый интерес в этом синтезе представляет гладкая конденсация лактамацетали по положению 3 индола с образованием циклического β-иминоспина (702), который далее подвергается термической циклизации с образованием целевого продукта (701). Предполагаемый механизм этой циклизации показан на схеме 405.

Диэтилацетали N-цианометиллактамов (702 а-с), полученные обычным способом из соответствующих лактамов (703 а-с) и фторбората триэтилоксида, легко реагируют с циануксусным эфиром и малондинитрилом с образованием с-аминов (704 а-с), которые при воздействии этилата натрия циклизуются в конденсированные пиррольные производные (705 а-с).

Последние далее вводят в конденсацию с ацеталем ДМФА и полученные амидины (706 а-с) при воздействии первичных аминов вступают обычным образом в пиримидиновую циклизацию, которая сопровождается перегруппировкой Димрота и образованием гетеротрициклов (707 а-с) (схема 406, с. 272) [605]. Некоторые из полученных соединений слабо (на 30–40 %) или умеренно (на 60 %) тормозят рост солидных опухолей.

Пиррольный цикл также построен при с-аминовой циклизации в рядах 2-метилпиридинов и 2-метилпиперазинов. Первым этапом реакций является

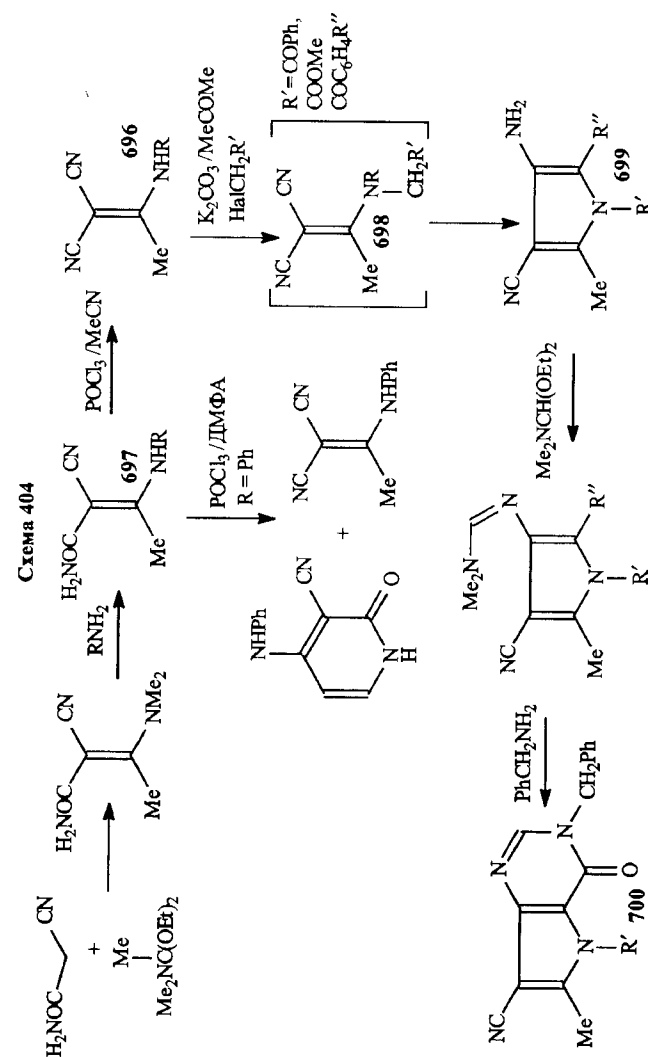


Схема 405

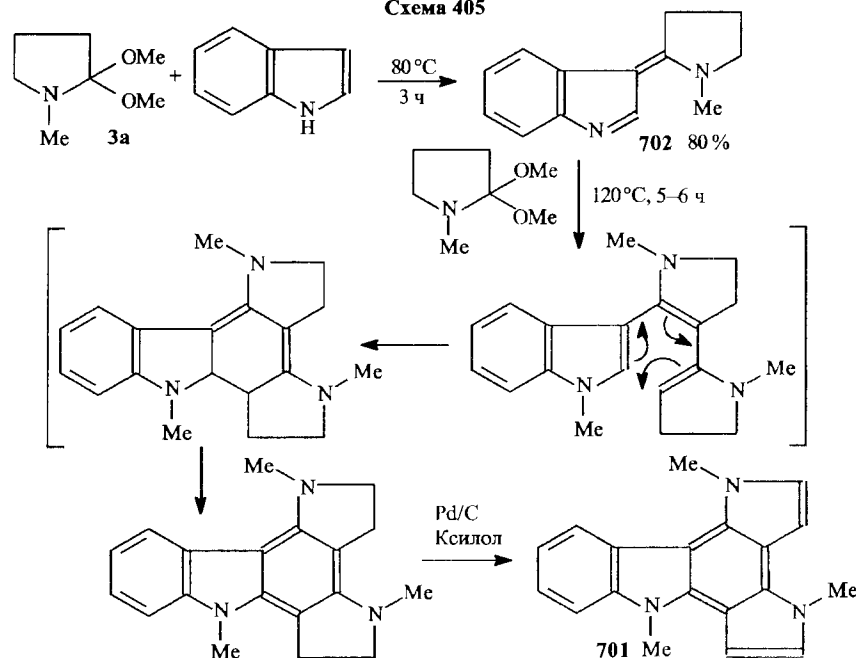
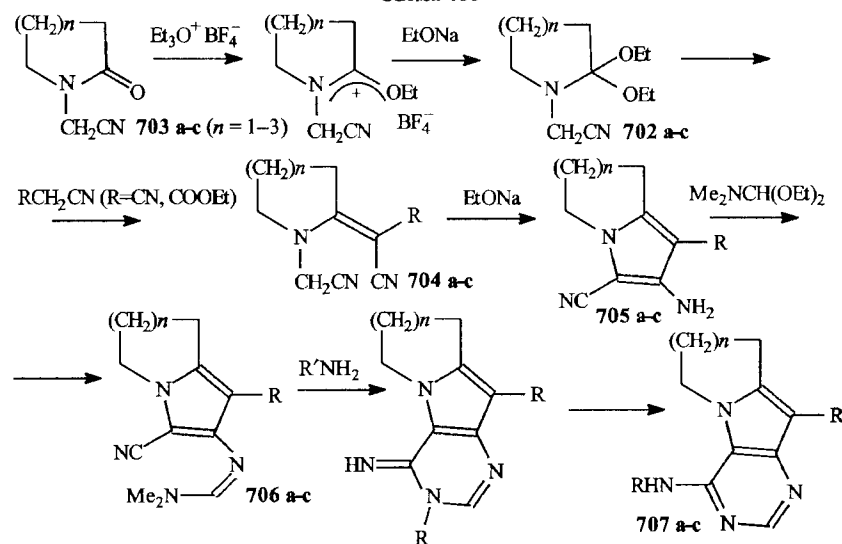
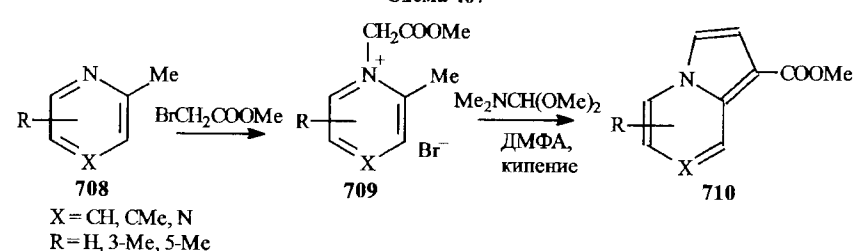


Схема 406



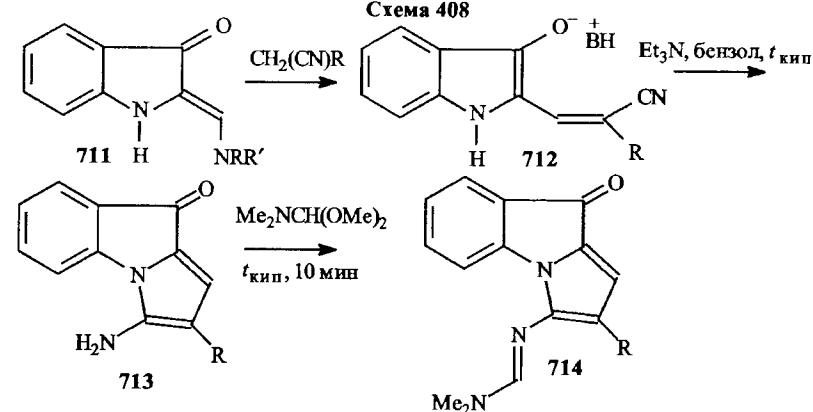
кватернизация исходных гетероциклических соединений (708) и затем конденсация полученных четвертичных солей (709) с ацеталем диметилформамида (1a), которая сопровождается образованием бициклических пирролсодержащих соединений (710) (схема 407) [606].

Схема 407



Полученные на основе ацетального синтеза енамины индоксильного ряда (711), которые уже фрагментарно обсуждались выше (см. схему 403), легко вступают в реакцию с малондинитрилом и подобными СН-кислотами с образованием солей (712), которые при нагревании в присутствии триэтиламина циклизируются в пиридоиндолы (713) и способны далее давать амидины (714) путем конденсации с амидацетальными (схема 408) [607].

Схема 408



4.1.1b1. Индолы

Понятно, что построение пиррольного цикла без сомнения включает во многих случаях (показано выше) создание индольного бицикла. Поскольку индольные соединения играют важнейшую роль в химии гетероциклических соединений и имеют не только теоретическую, но и практическую зна-

чимось (что в первую очередь относится к синтезу лекарственных средств), в этой главе целесообразно выделить индолы в отдельный подраздел.

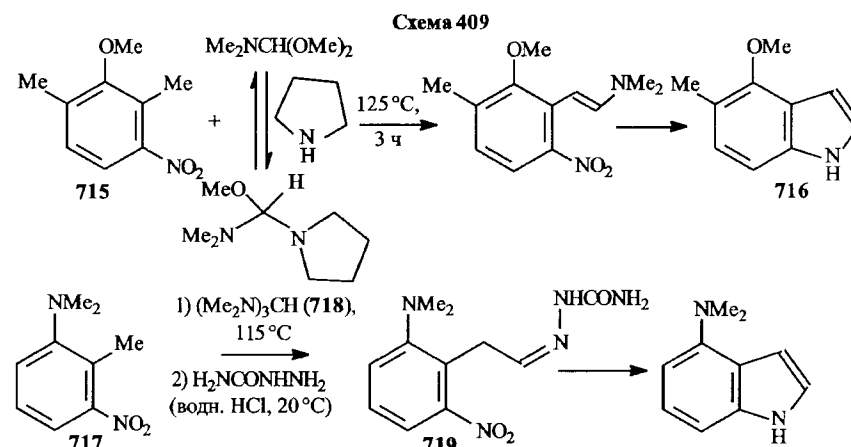
Выше был приведен ряд примеров синтеза индольных соединений, базирующегося на применении стратегии Леймгрубера — Бачо, заключающейся во взаимодействии соединений, имеющих в своей структуре *o*-нитротолуольный фрагмент, с амидацеталами и циклизацией полученных спаинов при восстановлении нитрогруппы, сопровождающимся внутримолекулярным переаминированием. Понятно, что применение в качестве исходных соединений аннелированных нитротолуолов приводит к синтезу различных конденсированных индолов.

Поскольку данный метод оказался весьма эффективным с препаративной точки зрения, в литературе опубликовано множество работ [608–636], посвященных именно такому индольному синтезу. Некоторые из работ, в которых содержатся необычные данные, следует отдельно обсудить в данной монографии. При этом следует подчеркнуть, что мы стремились привести максимально полный библиографический реестр, посвященный рассматриваемой реакции, но надо иметь в виду, что некоторые из отмеченных работ, представленных в ссылках, обсуждаются очень кратко или не обсуждаются вовсе. С другой стороны, наиболее значимые, с нашей точки зрения, исследования обсуждаются достаточно подробно.

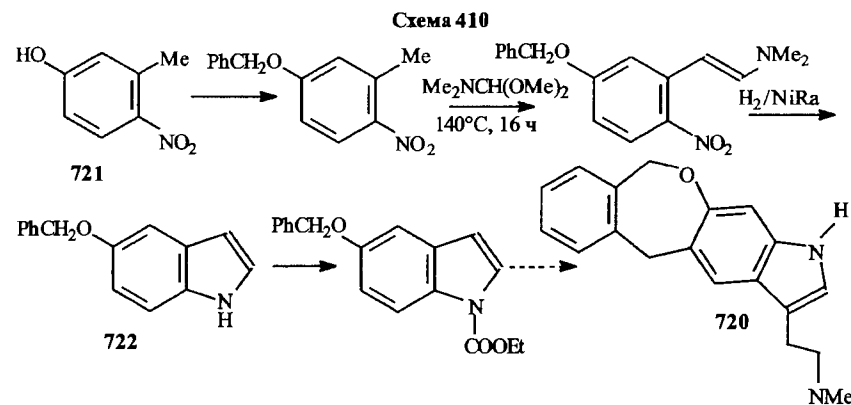
Так, в работе [609] описана реакция 2-метоксн-6-нитро-*m*-ксилола (**715**) с ацеталем (**1a**), причем для эффективного проведения процесса потребовался катализ — участие в реакции пирролидина (об ускорении образования спаинов под действием пирролидина или триэтиламина см. также [611]), который способствует трансформации ацетала в более реакционно-способный аминальэфир. Необходимость этого диктуется, по-видимому, значительными стерическими трудностями, связанными с тем, что атака *ortho*-метильной (по отношению к NO₂-группе) группы осложнена наличием в другом *ortho*-положении метоксигруппы. Дальнейшее восстановление нитрогруппы сопровождается переаминированием с выходом к замещенному индолу (**716**).

Интересно, что для того чтобы провести индольный синтез, исходя из 2-нитро-6-диметиламинотолуола (**717**), пришлось заменить неэффективный в этом процессе ацеталь (**1a**) на *трис*-диметиламинометан (**718**) и использовать и другую модификацию обычного метода — ввести в интермедиат (**719**) перед восстановлением в качестве переаминируемой группировки семикарбазидный фрагмент (схема 409).

В работе [610] в качестве основной цели была предпринята попытка синтезировать 1-[(2-диметиламино)этил]-7,8-дигидро-3H-[2]-бензоксепино[4,3-*e*]индол (**720**) в качестве потенциального антидепрессанта.

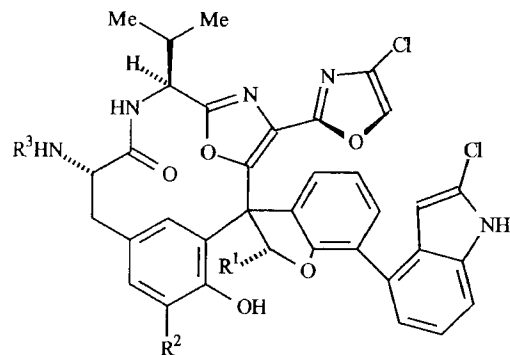


Для этого основным исходным соединением был избран 3-метил-4-нитрофенол (**721**), который после защиты фенольной группы был введен в реакцию Леймгрубера — Бачо. Полученный таким образом замещенный индол (**722**) превращен в целевое тетрациклическое соединение (**720**) обычными методами (схема 410).



Попытка индольного синтеза по обсуждаемой методологии для 2-нитро-4-циклогексилтолуола (**723**) оказалась осложненной тем, что конденсация с использованием диметилацетала диметилформамида (**1a**) протекает только в жестких условиях (140–170°C) и дает продукт с низким выходом. Замена ацетала на аминальэфир (**8**, R = *t*-Bu, R' = R'' = Me) (**8a**) позволяет получить целевой енамин (**724**) при 60–80°C (1–2 дня) и с хорошим выходом [612].

В этой же работе впервые в реакцию Леймгрубера — Бачо были взяты этилбензолы (725), а выбор в качестве исходного соединения нитротетралина (726) обеспечил подход к получению трициклической индолсодержащей системы (727) (схема 411). Для разработки подходов к синтезу противоопухолевых агентов диазоамидов требовалось изучить возможность оптимизации методов получения 4-арилиндолов, которая здесь реализована сочетанием методологии Леймгрубера — Бачо и реакции Сузуки.

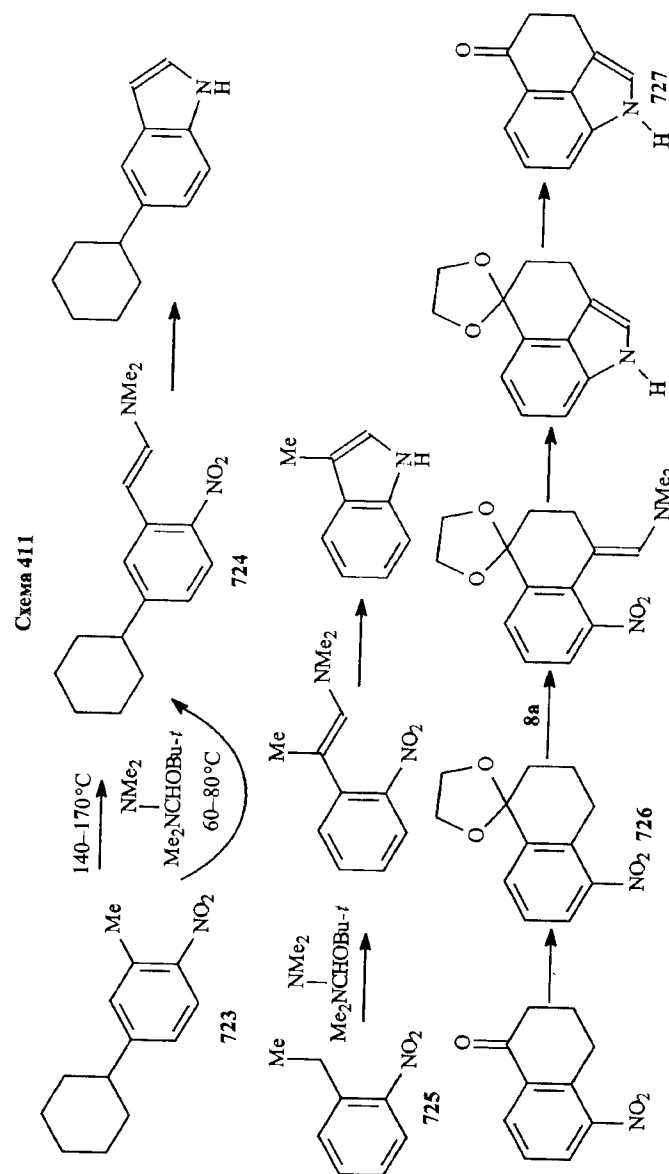


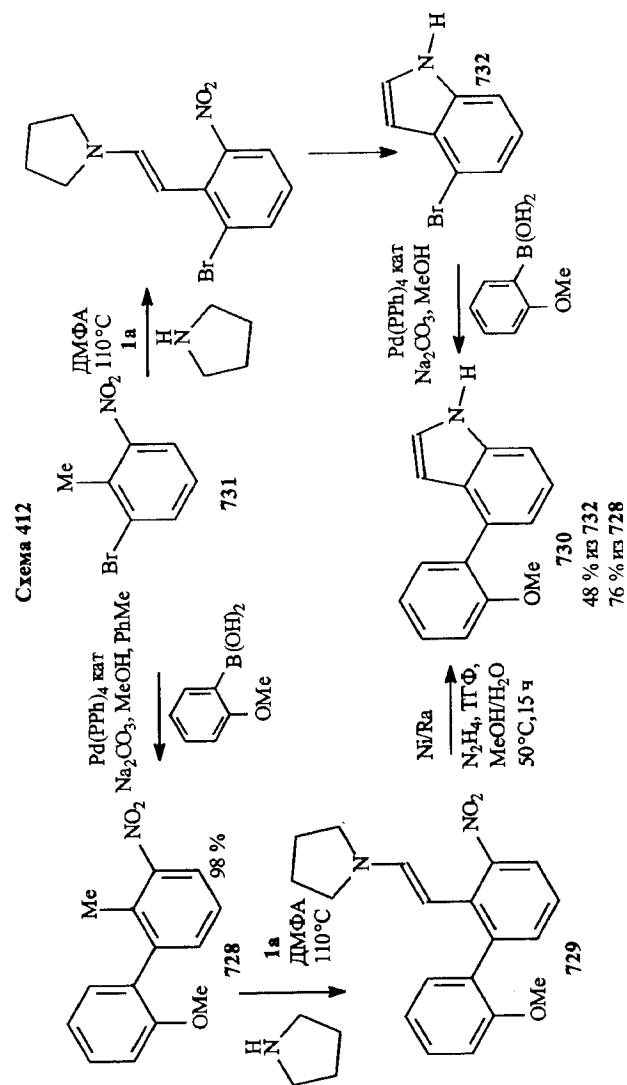
Диазоамид А, $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CHMe}$
Диазоамид В, $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{Br}$, $R^3 = \text{H}$

Конструирование сложных систем часто осуществляется «блоковым методом», т. е. созданием отдельных блоков, из которых эти системы состоят и затем их объединением. Диазоамиды содержат в качестве фрагмента 4-арилиндольную часть, получение которой представляло большую сложность из-за низких выходов на стадиях их синтеза. Именно с целью создания препаративного подхода к 4-арилиндолам в работе [613] использована методология Леймгрубера — Бачо. Реакцией 2-нитро-6-*о*-метоксифенилтолуола (728) с ацеталем (1 а) в диметилформамиде в присутствии пирролидина при 110°C в течение 18 ч получен 1-пирролидинометил-2-нитро-6-*о*-метоксифенилбензол (729), при восстановлении которого гидразингидратом в присутствии никеля Ренея синтезирован 4-*о*-метоксифенилиндол (730) с хорошим выходом.

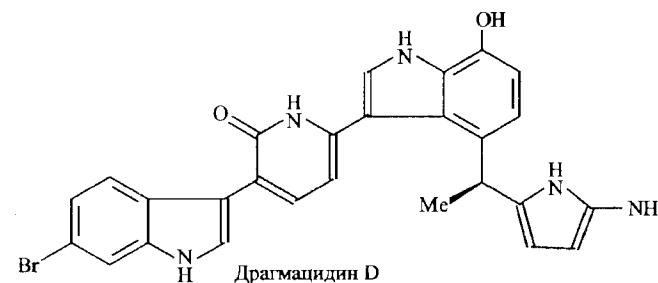
Исходный (728) получен по реакции Сузуки из 2-метил-3-нитробромбензола (731), который со своей стороны тоже реагирует с ацеталем (1 а) в присутствии пирролидина и затем превращается в 4-броминдол (732).

Взаимодействием последнего с *о*-метоксифенилбороновой кислотой получен описанный выше (730) (схема 412, с. 278), который явился основной исходной «заготовкой» для дальнейшего синтеза, направленного на получение диазоамидов.

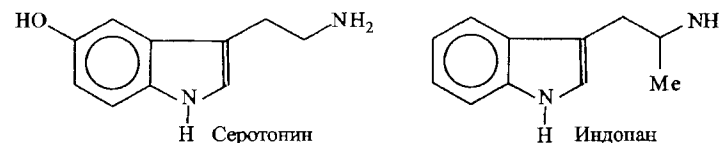




Синтез аминоксимидазольного сегмента (734) структуры природного соединения драгмаидина D (выделен из морской губки) [614] осуществлен из 2-нитро-3-метилфенола согласно схеме 413, с. 280. По этому методу сначала реализуется получение индольного соединения, которое далее превращают в β -галогенкетонпроизводное (735), способное конденсироваться с «амидиновыми компонентами» и, в частности с N-ацетилгуанидином с образованием оксимидазольного цикла. Именно это и обеспечивает создание оксимидазолилиндольного сегмента драгмаидина D.



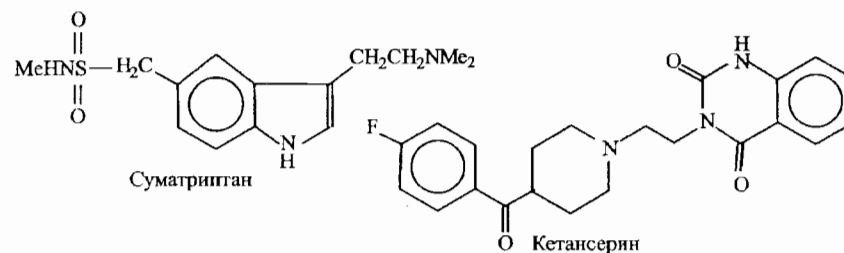
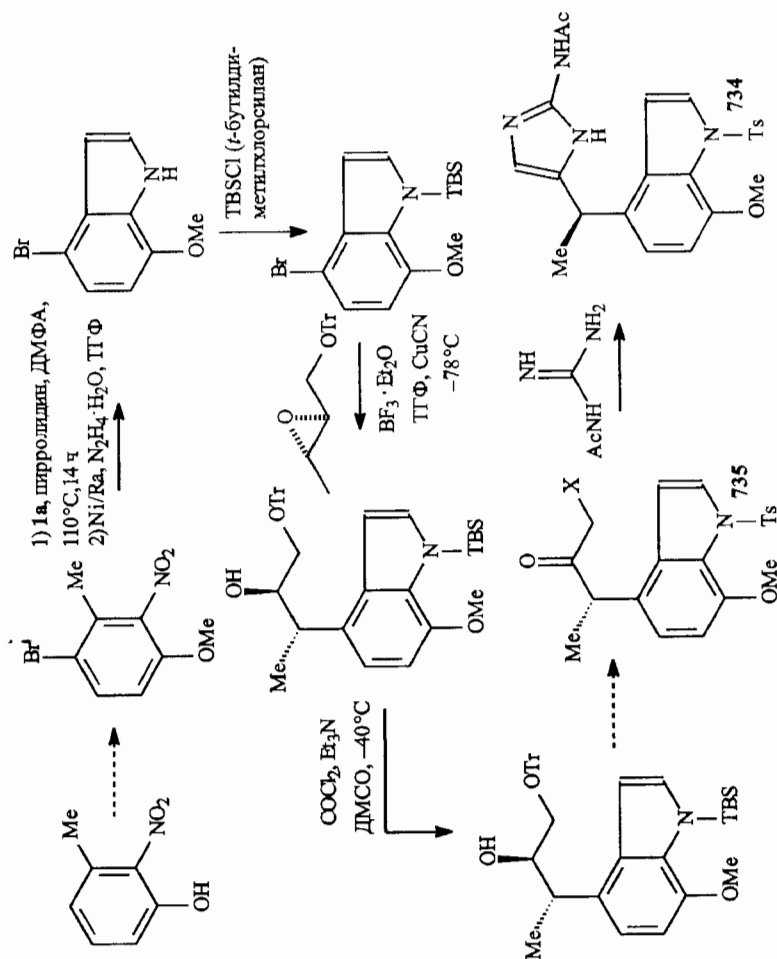
Фундаментальный прогресс в нейрофармакологии связан с открытием медиаторной роли серотонина.



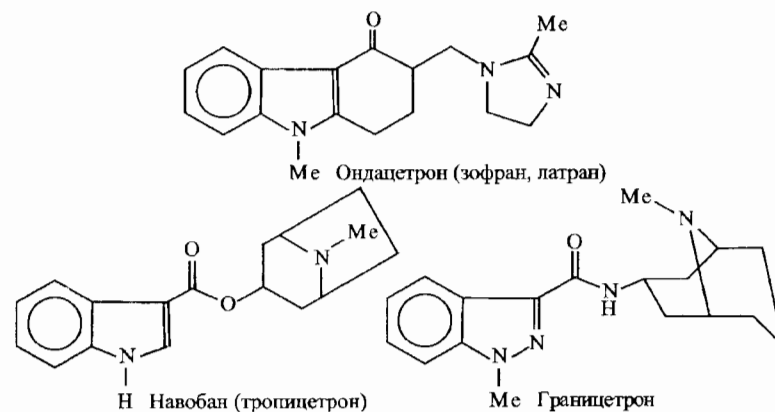
Эффект серотонина медируется по меньшей мере 14 рецепторами (обозначение 5-HT происходит от английского названия серотонина: 5-Hydroxy Tryptamine). Эндогенный и экзогенный серотонин вызывает сокращение гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, желудочно-кишечного тракта, бронхов, сужение периферических сосудов, повышение артериального давления, отек тканей, свертывание крови. Агонист серотониновых рецепторов — индопан, структурно близкое к серотонину соединение, оказывает психостимулирующее и антидепрессивное действие. Другой агонист серотониновых 5-HT_{1B/1D}-рецепторов — суматриптан — используется как средство против мигрени, а блокатор серотониновых 5-HT₂-рецепторов кетансерин является антигипертензивным средством.

Все большее значение, особенно в онкологии, приобретают сейчас противорвотные препараты — навобан, зофран и гранisetрон, являющиеся блокаторами 5-HT₃-серотониновых рецепторов. Эти препараты исполь-

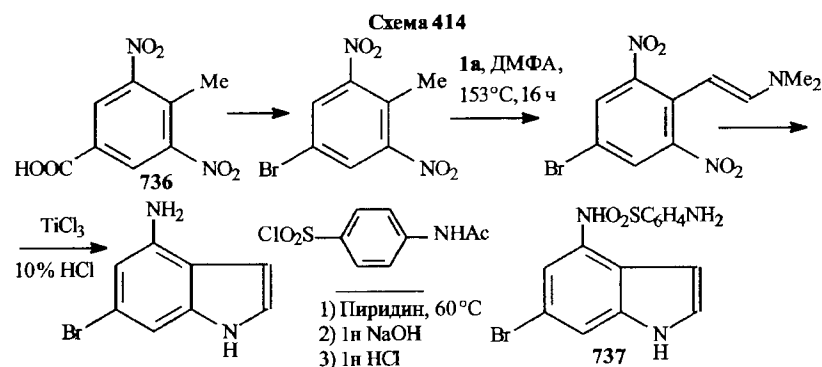
Схема 413



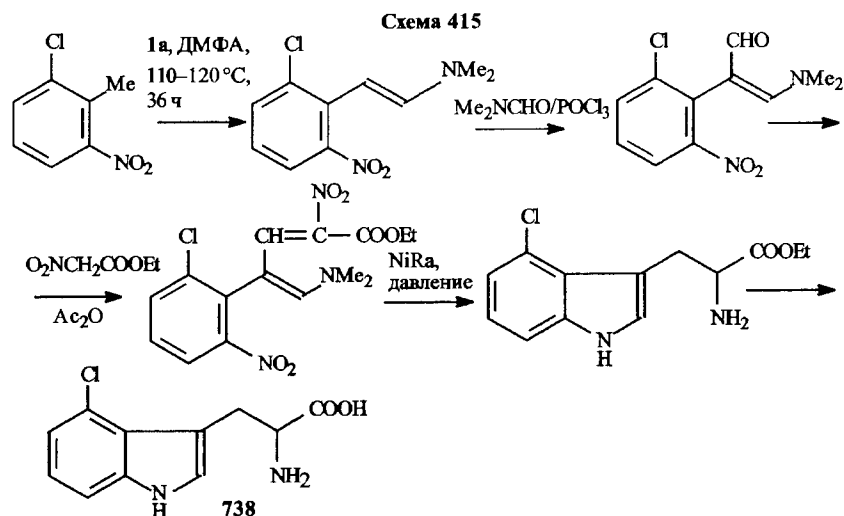
зуются для профилактики и терапии осложнений, вызванных химио- и лучевой терапией, и в настоящее время они нашли широкое применение в клинической практике.



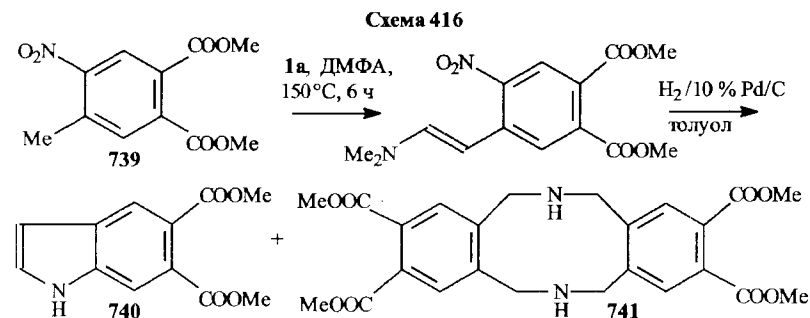
Недавно установлено, что производные 4-(n-аминосульфонил)аминоиндолов проявляют антагонизм к НТ₆-рецепторам и, исходя из этого, осуществлен новый синтез соединений подобного типа [616], включающий использование реакции Леймгрубера — Бачо. Для этой цели исходным соединением избрана 3,5-динитро-n-толиловая кислота (736). Дальнейший синтез, требующий участия диметилацетата диметилформамида (1a), основан на одновременном восстановлении двух нитрогрупп до аминогрупп, одна из которых вступает в процесс переаминирования и замыкания индольного цикла, а другая становится объектом трансформации в целевые сульфонамидные соединения, например в (737) (схема 414, с. 282). Проницаемость полученных соединений в мозг определяется их гидрофобностью. По тесту «условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ) соединение (737) показало значимый эффект в дозе *per os* 10 мг/кг (крысы). Для сравнения укажем, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы как донепезил или ривастигмин проявляют эффект в дозах 3 и 0,3 мг/кг соответственно.



4-Хлориндолил-3-уксусная кислота, являющаяся природным гормоном растений, возможно, по мнению авторов работы [617], является биосинтетическим предшественником 4-хлортриптофана (738). Для изучения правильности этого предположения последний синтезирован по схеме 415.



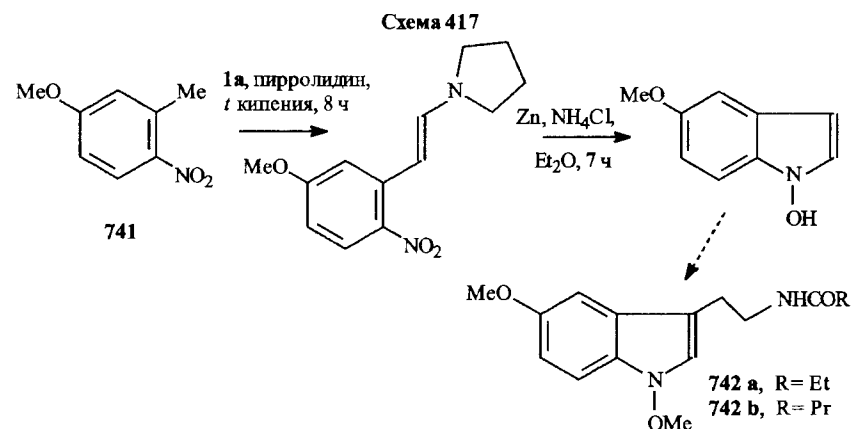
С целью изыскания новых антагонистов рецепторов пептидных гормонов гастрина и холецистокинина была изучена возможность индолизации на основе эфира метилнитрофталевой кислоты (**739**) [618]. Его реакция с ацеталем (**1a**) с последующим восстановлением нитрогруппы показала довольно редкие особенности. На схеме 416 показано, что в ходе этого процесса образуется смесь целевого диметоксикарбонилиндола (**740**) и 10-членного димерного продукта (**741**).



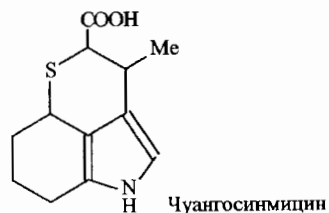
Весьма интересен тот факт, что при проведении реакции в концентрированном толуольном растворе преимущественным направлением процесса является образование димера (**741**). В то же время в разбавленном растворе единственный продукт реакции, выделенный с почти количественным выходом, — индол (**740**).

Одной из важных модификаций реакции Леймгрубера — Бачо является найденная в работе [619] возможность так восстанавливать промежуточный нитросамин, чтобы при этом образовывался не N-незамещенный индол, как это происходит в большинстве случаев, а N-гидроксинидол (аналогичная возможность реализована тем же способом и в [624]).

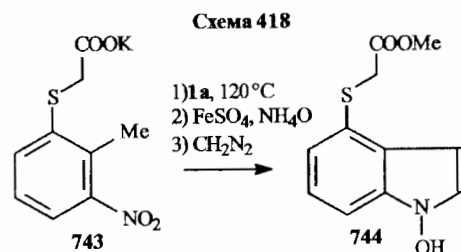
Для этого в цитируемой работе восстановление проводили цинком в растворе хлористого аммония в эфире. В ходе этого исследования авторы, исходя из метоксицитротолуола (**741**), получили два новых N-метоксинидольных соединения (**742 a, b**), проявивших свойства высокоактивных агонистов мелатониновых рецепторов (схема 417).



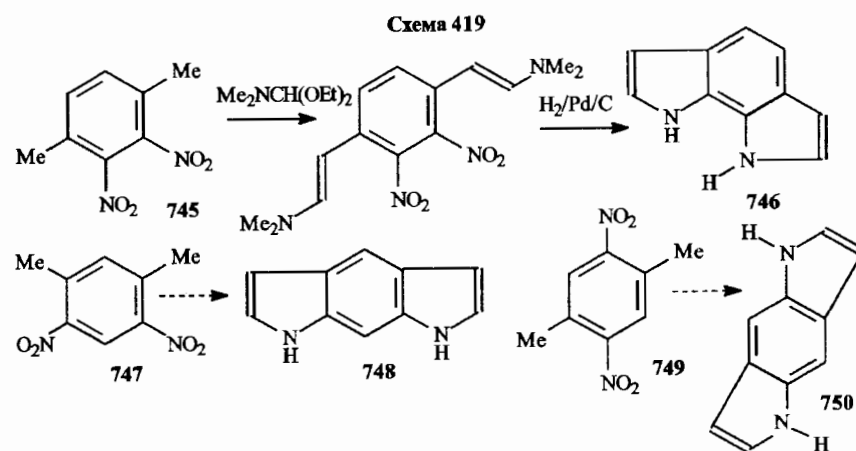
Рассматриваемая в этом разделе методология была удачно использована для получения алкалоида чуангосинмицина [621, 622], применяемого для лечения инфекционных заболеваний мочеполовой системы и печени.



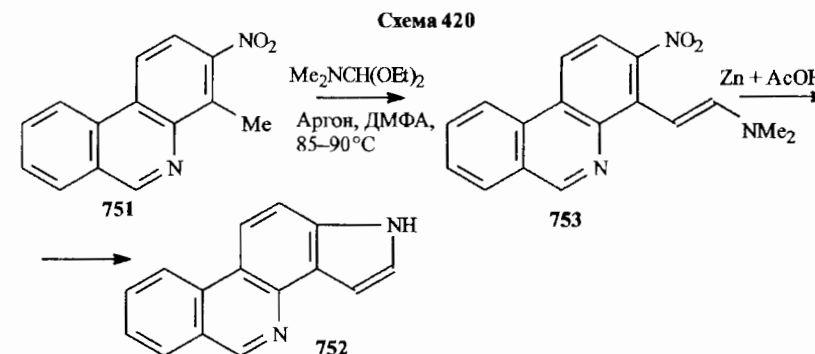
Одним из начальных этапов разработанного процесса является превращение калиевой соли 2-нитро-6-карбоксиметилмеркаптобензола (743) в 1-гидрокси-4-метоксикарбонилметилмеркаптоиндол (744) (схема 418).



Пирроло[3,2-f]индол (746) получен в работе [625], исходя из 2,3-динитро-*n*-ксилола (745). Аналогичные изомерные бициклы (748, 750) синтезированы из изомерных динитроксилолов (747, 749) (схема 419).



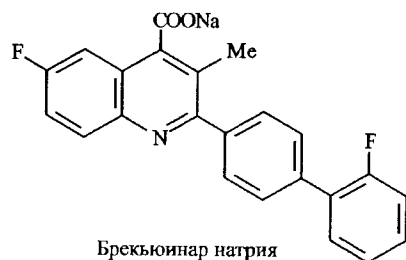
К числу полициклических соединений, полученных путем достройки индольного цикла по реакции Леймгрубера — Бачо, относится синтез пирролофенантридинов. Исходной предпосылкой поисковых исследований в данном направлении явились литературные материалы, указывающие на значительную антилейкемическую активность ряда бензо[с]нафтиридинов. Одним из исходных соединений для синтеза целевых пирролофенантридинов (752) был выбран 1-метил-2-нитронафтиридин (751) (схема 420) [627].



Авторы показали, что в зависимости от того, в каких положениях фенантридинового цикла находятся метильная и нитрогруппа, изменяются условия реакции получения енаминов. Например, из (751) енамин (753) образуется при нагревании с диэтилацеталем диметилформамида при 85–90°C без участия какого-либо катализатора, для проведения аналогичной реакции с 3-нитро-4-метилфенантридином требуется катализатор — триэтиламин. Напомним, что в более сложных случаях ускорению синтеза енаминов наилучшим образом способствует пирролидиновый катализ. Установлено, что уменьшение количества восстановителя приводит к образованию *N*-гидрокси-пирролонафтиридинов.

Среди синтезированных соединений найдены вещества, обладающие противолейкемической активностью, сопоставимой с активностью бензо-нафтиридиновых алкалоидов. Активность соединений этого типа связывают с явлением интеркаляции — вклиниванием соединений между парами оснований ДНК за счет своей плоской структуры. Образующийся комплекс стабилизирован силами Ван-дер-Ваальса, ионными силами и интеркаляция препятствует расплетанию цепей ДНК и, следовательно, их нормальному функционированию. При опухолевых заболеваниях введение в клетку веществ, обладающих интеркалирующими свойствами, приводит к снижению способности опухолевых клеток к делению и тем самым ослаблению патологического процесса.

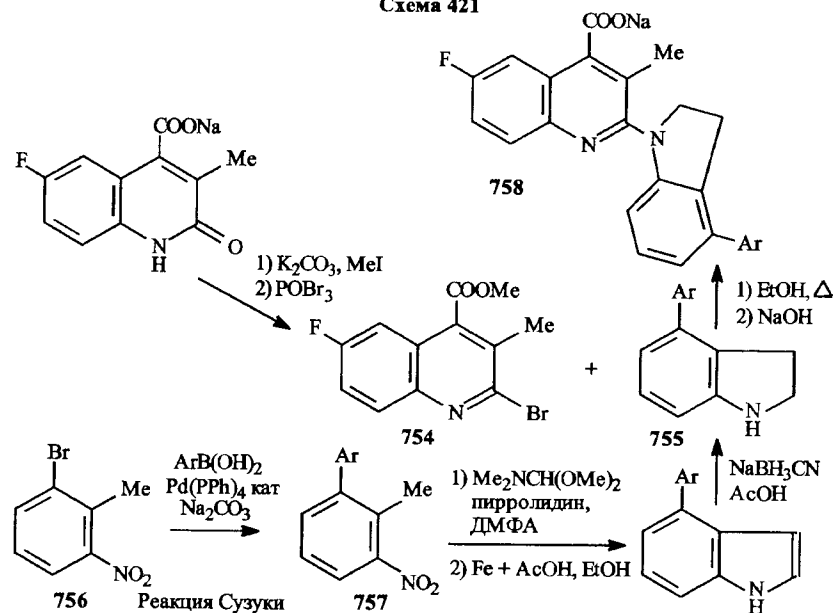
В работе [630] разработан синтез аналогов лекарственного препарата брекьюинар натрия (brequinar sodium).



Брекьюинар натрия

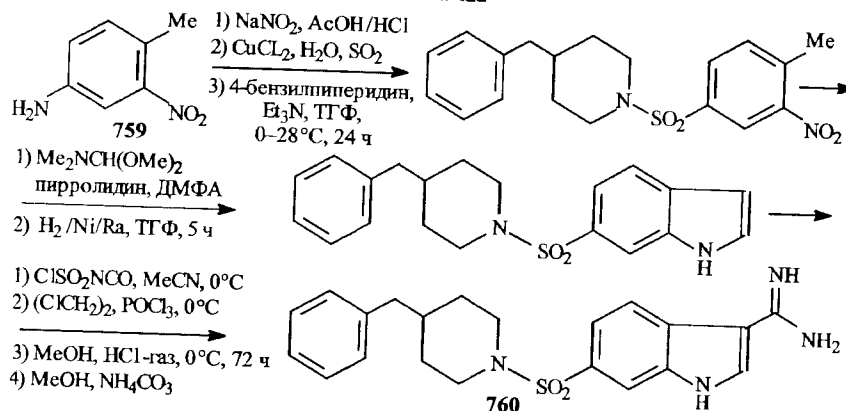
Основная идея этого нового синтеза заключалась в том, чтобы оставить хинолиновую часть неизменной, а вместо фтордифенильного фрагмента ввести 4-арилиндолный заместитель. На ключевой стадии данного синтеза проводится конденсация 2-бром-3-метил-4-метоксикарбонилхинолина (754) с 4-арилиндолинами (755), полученными сочетанием реакций Сузуки и Леймгрубера — Бачо (см. описанную выше реакцию, схема 412) в [613]. Последние получены обычным путем из 2-бром-6-нитротолуола (756) через промежуточный 2-арил-6-нитротолуол (757). В результате получены целевые аналоги брекьюинара натрия (758) (схема 421).

Схема 421

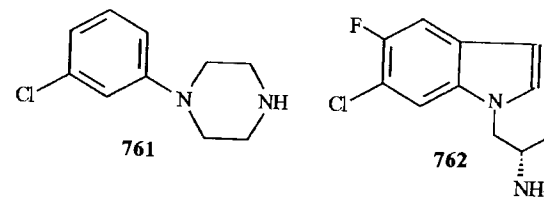


В работе [631] из *m*-нитро-*n*-толуидина (759) разработан подход к аминиоиндолам (760) — потенциальным селективным ингибиторам тромбина (схема 422).

Схема 422

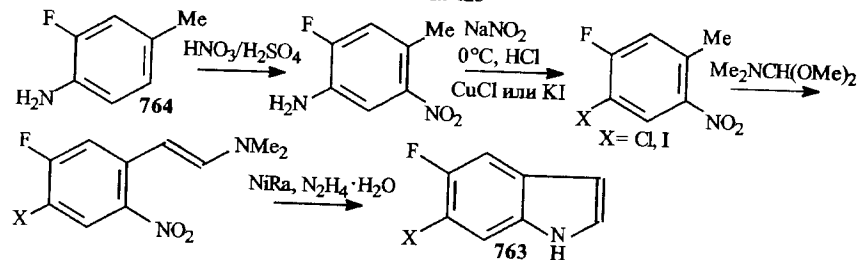


Некоторые классы 5-HT_{2c}-рецепторных агонистов, таких как, например, (761) и (762), потенциально пригодны в качестве средства от ожирения.

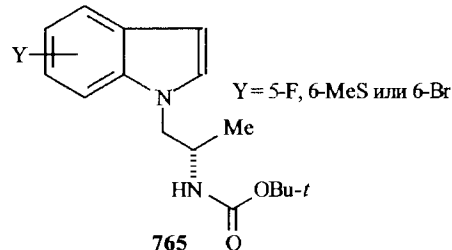


В публикации [635] описан синтез серии дигалогензамещенных индолов (763) с целью получения на их основе средств, предназначенных для лечения указанной патологии. В качестве исходных соединений для этой цели был избран *o*-фтор-*n*-толуидин (764), который по схеме 423 превращен в производные индола (763).

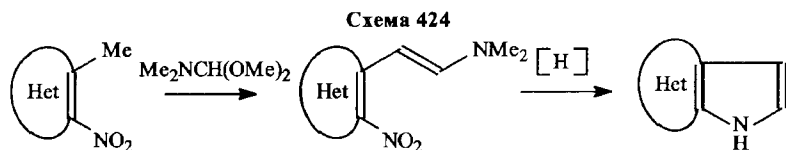
Схема 423



Исходя из полученных соединений, была синтезирована группа веществ (**765**) [635], которые проявили высокую селективность по отношению к 5-HT_{2c}-рецепторам, в фармакологическом эксперименте показано, что они снижают потребление пищи экспериментальными животными и рассматриваются как потенциальные вещества для использования в терапии против ожирения.



Резюмируя обсужденный материал, нужно отметить, что классическая реакция Леймгрубера — Бачо основана на реакции *o*-нитротолуолов с амидацетальями и последующей циклизации полученных енаминов после восстановления нитрогруппы в производные индола. Естественно, что этот процесс может базироваться не только на производных толуола, и бензольный цикл может быть заменен на подходящий гетероцикл (схема 424).



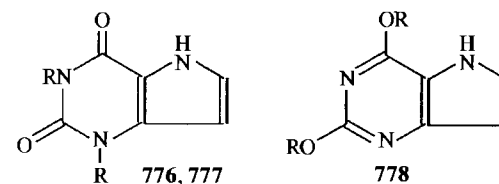
Синтез 1-метил-9-дезазагуанина — 1-метил-2-амино-4(3H)-оксо-5H-пирроло[3.2-d]пиримидина [637] (**766**) разработан, исходя из 2-амино-4-метил-5-нитропиримидин-6-она (**767**).

При взаимодействии с ацеталем (**1 а**) в диметилформамиде при нагревании конденсация протекает как по амино-, так и по метильной группам, и образовавшийся енаминоамидин (**768**) при восстановлении претерпевает пиррольную циклизацию до (**769**). Щелочной гидролиз амидиновой группы приводит к дезазагуанину (**766**). Заметим, что в указанных условиях, помимо образования амидина и енамина, наблюдается и N-алкилирование по положению 1 пиримидинового цикла.

В отличие от реакций в диметилформамиде, N-метилирование в хлористом метиле не имеет, и реакция с ацеталем (**1 а**) протекает только по первичной аминогруппе с образованием амидина (**770**). Взаимодействие этого амидина с хлорметилпivalоатом (**771**) протекает преимущественно

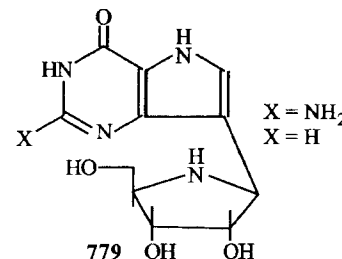
по по положению 1 до производного (772). Отметим, что одновременно наблюдается и алкилирование по атому кислорода с образованием соединения (773).

Реакция амидина (**770**) с (**1 а**) в диметилформамиде дает енамиг (**774**), который далее по процедуре типа Леймгрубера — Бачо превращается в 9-дезазагуанин (**775**) (схема 425, с. 290) [637]. Аналогично синтезированы дезазаксантины (**776**, **777**) (в поисковых исследованиях, направленных на создание антагонистов аденозиновых рецепторов, проявляющих диуретическую, сердечно-сосудистую активность и стимулирующую в отношении ЦНС активность) [638, 639], других 9-дезапуринов (**778**) [640].

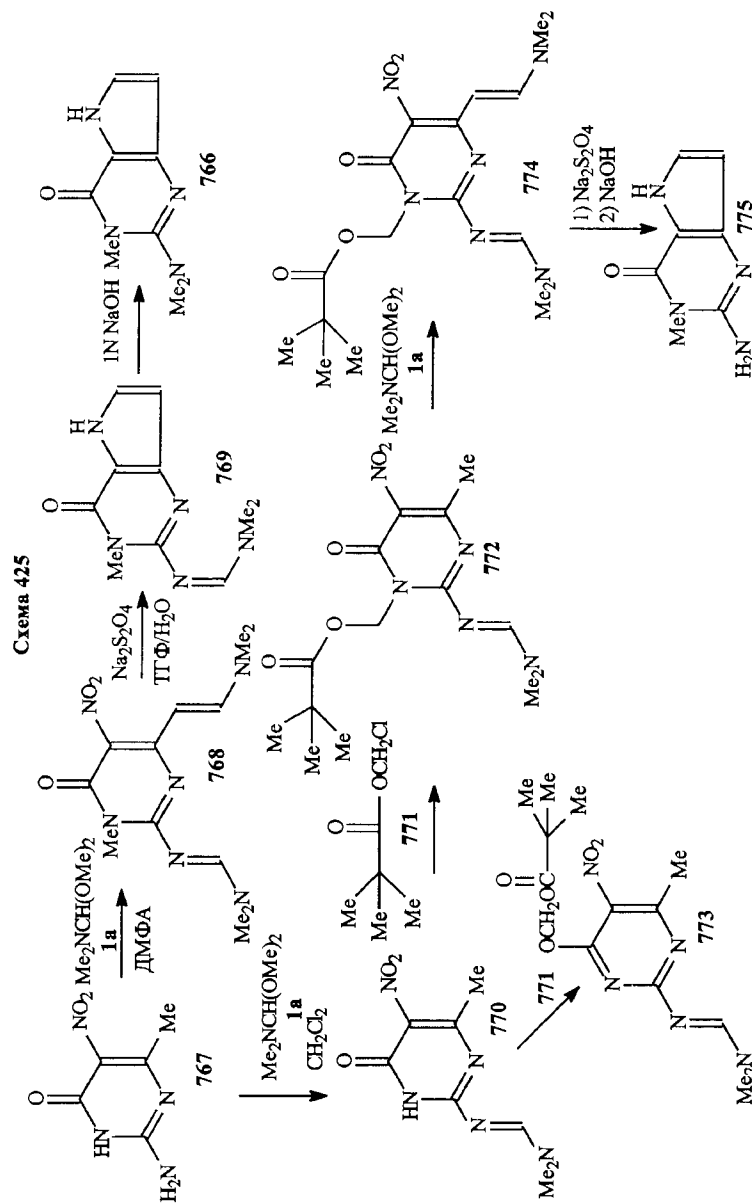


Последние (778) получены как интермедиаты синтеза С-нуклеозидов (иммуциллинов) (779). Эти соединения и их 5'-монофосфаты являются очень сильными ингибиторами человеческой пурииннуклеозидфосфорилазы (PNP), которая селективно контролирует пролиферацию Т-клеток и их функции (Т-лимфоциты участвуют в защите от вирусных инфекций и способны распознавать и уничтожать некоторые злокачественные клетки).

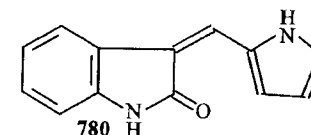
Подобные ингибиторы участвуют в лечении таких патологий, как ревматоидный артрит, псориаз и другие аутоиммунные заболевания, связанные с тем, что иммунная система начинает реагировать на собственные ткани организма и вырабатывать атакующие их патологические антитела (аутоантитела).



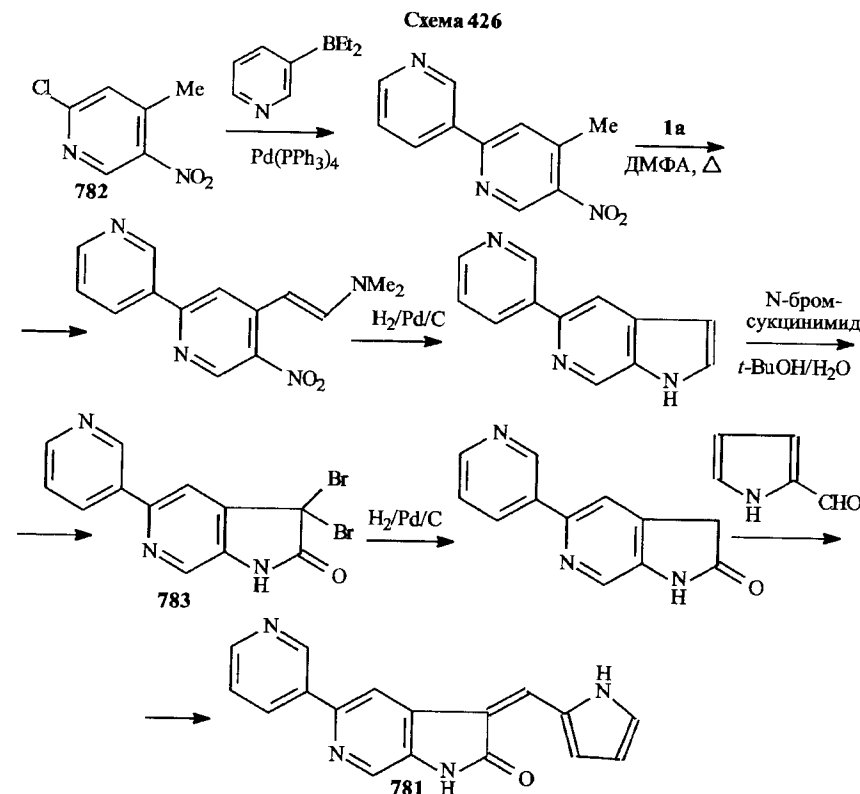
Синтезы азаиндолов и других замещенных пирроло[3,2-d]пиримидинов описаны также в [641]. Целью данной работы был поиск агонистов 5-HT₁-рецепторов. Одной из предпосылок этого исследования явилось введение в медицинскую практику упомянутого выше лекарственного пре-



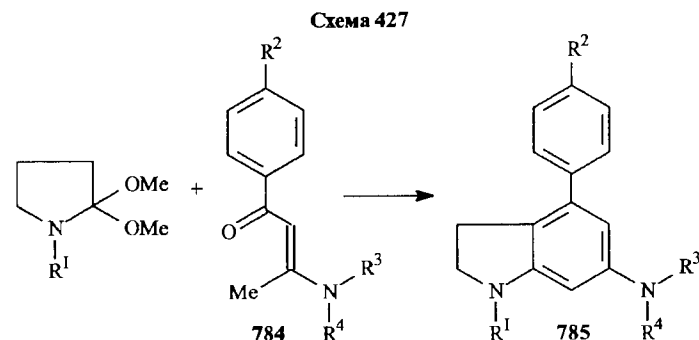
препарата индольного ряда суматриптана. Подходы к синтезу целсвых соединений основаны на реакции Леймгрубера — Бачо. Базируясь на этом же подходе, предпринимаются интенсивные усилия [642] по поиску ингибиторов киназ, по типу ранее открытого ингибитора, представляющего собой пирролил-2-метиленоксидол (780).



Синтез одного из его аналогов (781) описан по схеме 426, исходя из 2-хлор-3-нитро-4-метилпиридина (782) через промежуточный 5-(пиридил-3)-6-азаоксидол (783). Полученный продукт (781) проявил высокую ингибирующую активность по отношению к киназам.



Несмотря на очевидную эффективность применения, метод Лейм-грубера — Бачо, конечно, не является единственным синтетическим подходом к индольным производным, в ходе которых используются амид- и лактамацетали. В работе [643] изучена реакция ацетала N-метилпирролидола-2 с енаминокетонами (784), в результате чего разработан новый метод синтеза 4-арил-аминозамещенных индолинов (785) (схема 427).



Другой индольный синтез реализован [644] исходя из сенаминокетона (786), полученного конденсацией диэтилацетата диметилформамида (1b) по активному метиленовому звену димедона. Соединение (786) последовательно превращено в 2-цианодимедон (787), 3-этокси-2-циано-5,5-диметилциклогексен-2-он (788) и 3-этоксикарбонилметиламино-2-циано-5,5-диметилциклогексен-2-он (789). Циклизацией последнего в условиях реакции Торпа — Циглера синтезирован 2-этоксикарбонил-3-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидроиндолон-4 (790), из которого далее реакциями с амидацеталем (1b) и аминами получены производные пиримидо[5,4-b]-индола (791) (схема 428).

Синтез по Торпу — Циглеру применен также в работе [645] для получения 1-метил-2-этоксикарбонил-3,5-диаминоазаиндола (792) из 2-хлор-3-циано-5-нитропиридина (793). Далее с использованием ацетального синтеза через диаимидин (794), полученный конденсацией с ацеталем (1b), получен 5-аминопиримидо[5,4-b]азаиндол (795) (схема 429).

Амид- и лактамацетали оказались весьма привлекательными исходными соединениями для построения пиридинового и бензольного циклов. Соответственно использование ацеталей лактамов (3 a-c) в реакциях с первичными енаминами, например, с β-аминокротоновым эфиром (796), обеспечивает практичный подход к синтезу конденсированных пиридинов-4 (797 a-c), в том числе и пиридонов, аннелированных с пятичленным пиррольным циклом, т. е. 7-азаиндолов (797 a) (схема 430, с. 294) [408, 646].

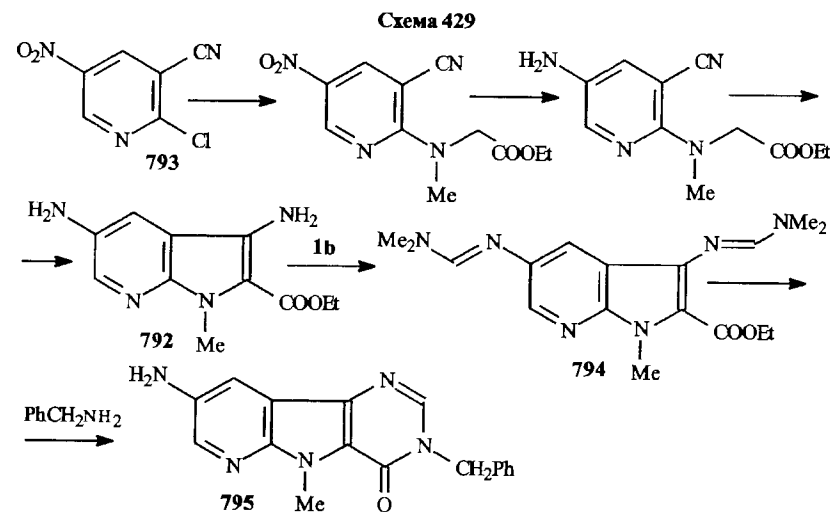
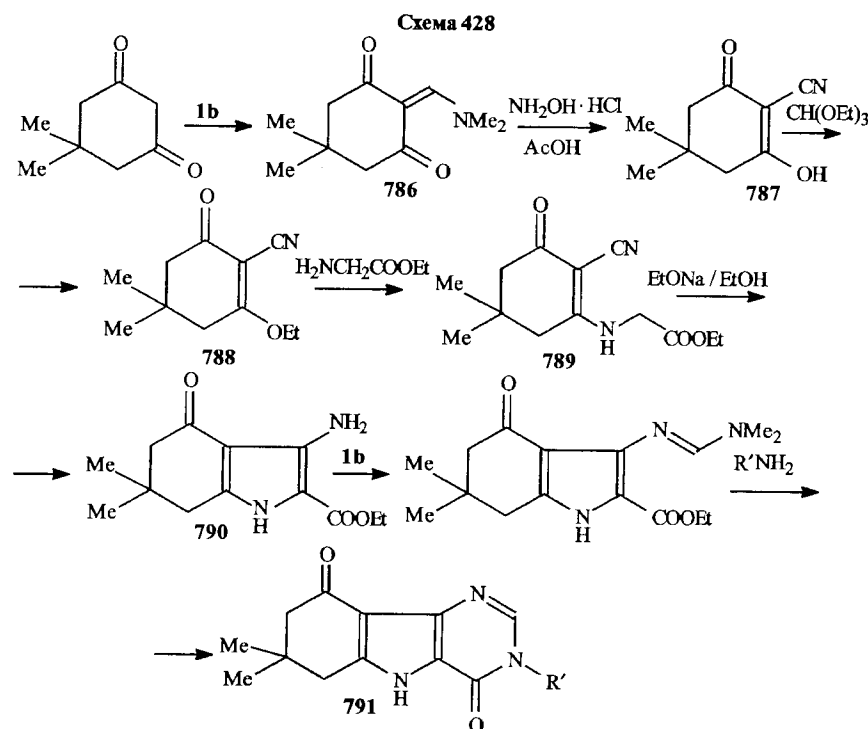
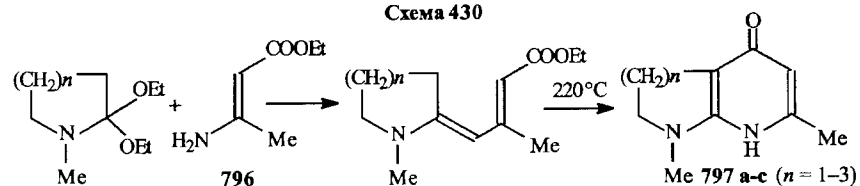


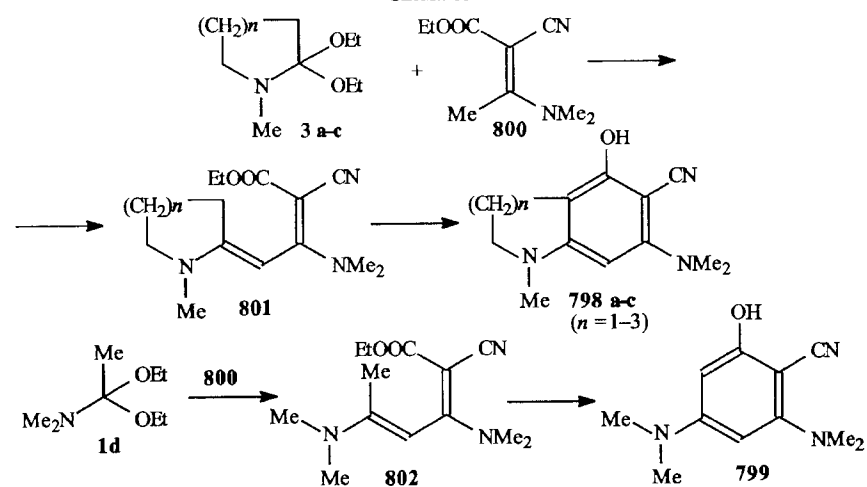
Схема 430



Подобного типа реакция получения замещенных, но не конденсированных пиридонов-4, гладко протекает и при применении диэтилацетата *N,N*-диметилацетамида (**1 d**).

В сущности та же методология, что и для получения конденсированных (и не конденсированных) пиридонов-4 (**797**), была использована и для синтеза конденсированных бензолов — индолов, хинолинов и бензазепинов (**798 a-c**), равно как и для создания тетразамещенных производных бензола (**799**) [647]. В этой работе изучены реакции лактам- (**3 a-c**) и амид-ацеталей (**1 d**) с третичными енаминоэфрами (**800**) и циклизации (в частности и в индолы) полученных диендиаминов (**801**, **802**) (схема 431).

Схема 431



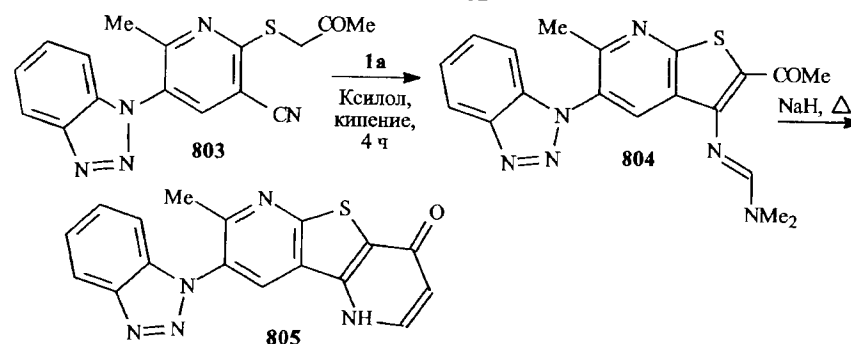
4.1.1с. Тиофены

Синтезы тиофенового ядра с использованием амидацеталей весьма немногочисленны. В данной монографии приведем следующие исследования.

1. Циклизация по Торпу — Циглеру 2-ацетилметилтио-3-циано-5-1-бензотриазолил-6-метилпиридина (**803**), протекающая под воздействием ацетала (**1 a**) с последующим аминировым синтезом, приводит к замыка-

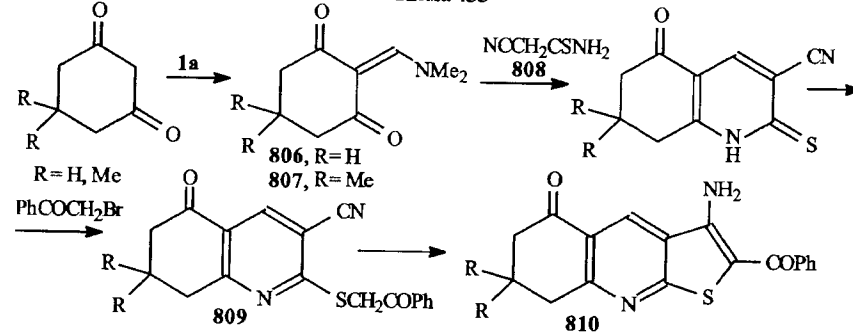
нию тиофенового цикла с образованием 2-ацетил-3-диметилформамидино-5-1-бензотриазолил-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридина (**804**) [648]. Циклизация последнего при нагревании с гидридом натрия обеспечила синтез гетеротрицикла (**805**) (схема 432).

Схема 432



2. В работе [649] диметиламиностиленпроизводные циклогексано-1,3 (**806**) и димедона (**807**) при конденсации с тиоцианацетамидом (**808**) дают замещенные 3-цианохинолинттионы-2 (**809**), *S*-алкилированием которых бромацетофеноном получены 2-бензоил-3-амино-5,6,7,8-тетрагидротieno[2,3-*b*]хинолины (**810**) (схема 433).

Схема 433



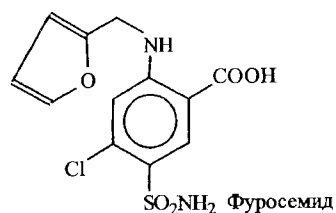
4.1.1d. Реакции амидацеталей с производными пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом

Предыдущие разделы гл. 4 посвящены участию амидацеталей в конструировании пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом. Следует, однако, отметить, что значительное число исследований посвящено модификации структур, уже синтезированных другими методами, гетероцик-

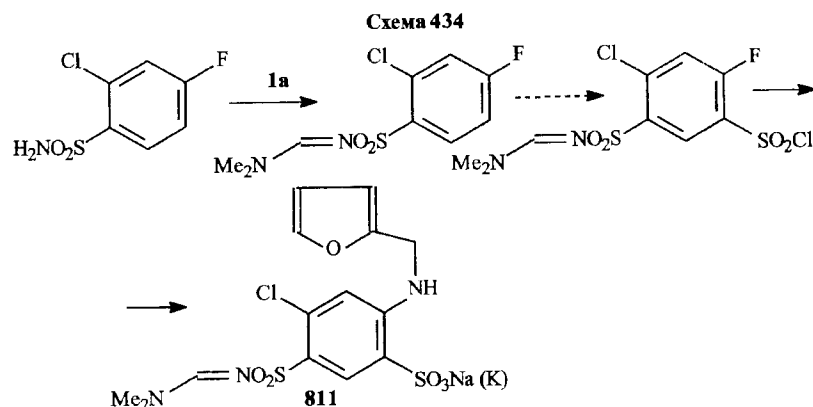
лических соединений при реакциях с ацетальми амидов и лактамов. Именно такие процессы будут рассмотрены в данном разделе, причем порядок изложения будет сохранен (от фуранов к тиюфенам) и в ряде случаев в этом материале будут приводиться сведения о получении других (часто не пятичленных) гетероциклов, которые, естественно, не будут включены в последующие главы, специально посвященные этим гетероциклам.

4.1.1d1. Фураны

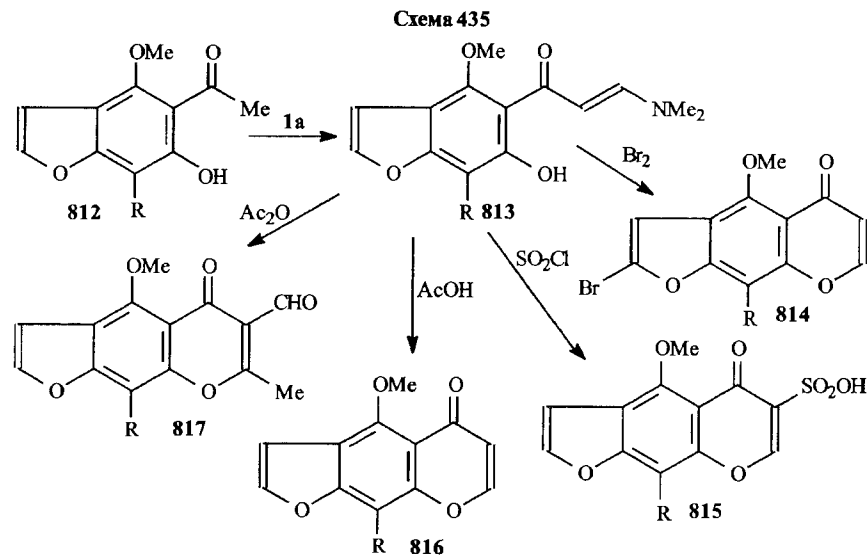
В работе [650] описан синтез ряда аналогов известного диуретика фуросемида, о котором уже приведена информация в разд. 3.2.3 (см. схему 321).



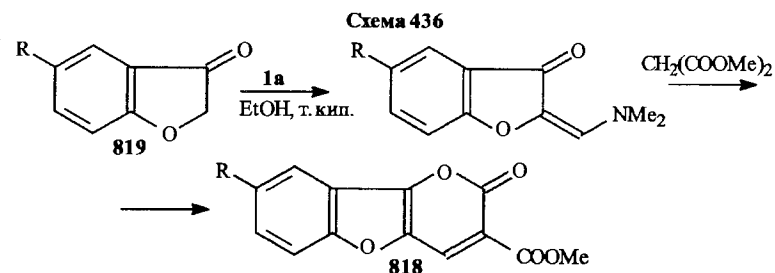
На схеме 434 показан путь к новым соединениям этого типа (**811**), среди которых обнаружен ряд высокоактивных веществ. Схема включает реакцию ацетала (**1a**) по сульфонамидной группе, которая гладко протекает в мягких условиях (ДМФА, 60°C, 30 мин.).



Бензофураны, содержащие ацетильный заместитель в положении 5 и гидроксигруппу в положении 6 бицикла (**812**), реагируют с ацеталем (**1a**) с образованием *o*-гидроксиенаминокетона (**813**) ключевого исходного для синтеза пирано[2,3-*f*]бензофуранов (**814–817**) (схема 435) [651]. Аналогичные синтезы описаны также в публикациях [652, 653].



По тому же принципу, но для синтеза 2-оксопиранобензофуранов (**818**), использованы бензофураноны-3 (**819**) (схема 436) [654].



Гидрированные фуридиоксоланы (**820**) синтезированы путем замыкания диоксоланового цикла при нагревании дигидроксифурановых производных с диэтилацеталем диметилформамида (**1b**) (схема 437, с. 298) [655].

Конденсированные с фурановым и тиюфеновым циклами пиридоны-4 (**821**) и 4-ариламинопиридины (**822**) синтезированы по схеме 438, с. 298, исходя из 2-карбалкокси-3-аминобензофуранов (**823**) и 2-карбалкокси-3-аминобензотиофенов (**824**) путем конденсации с ацеталем (**1a**) с последующей циклизацией в присутствии бутиллития [657].

Важный способ синтеза конденсированных фуранов основан на реакции бутиролактона с ацеталем (**1b**), и полученный енаминолактон (**825**) алкилировали фторборатом триэтилоксония (**826**), и полученную при этом

Схема 437

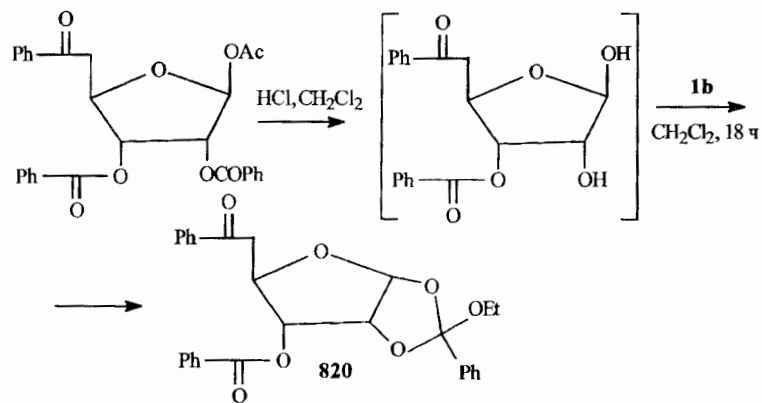
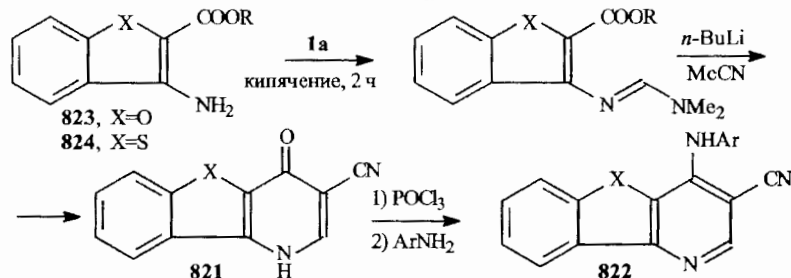
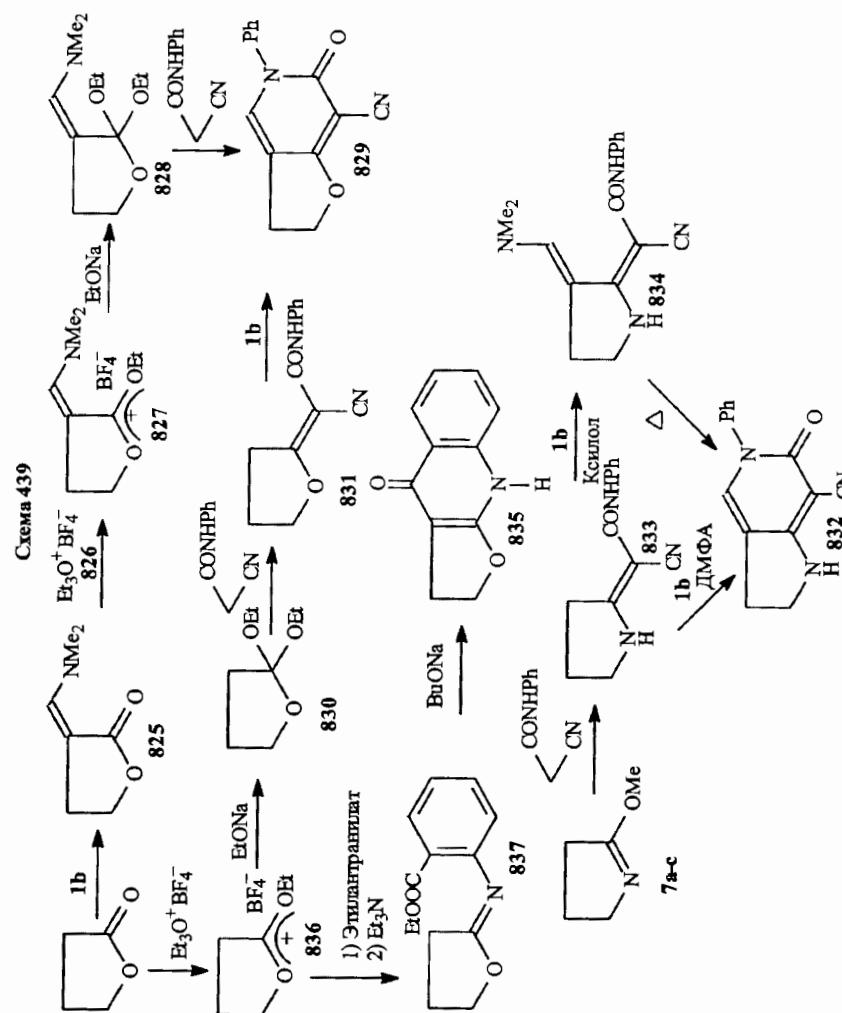


Схема 438



оксониевую соль (827) превращают в ацеталь (828), который одновременно является и винологичным амидацеталем, и лактонацеталем. Реакция этого активированного соединения с N-фенилцианацетамидом гладко приводит к фуропиридону (829). Альтернативный метод синтеза бицикла (829) разработан путем превращения бутиролактона в диэтилацеталь (830), который при нагревании с N-фенилцианацетамидом превращается в замещенный виниллактон (831), и последний при нагревании с ацеталем (1b) циклизуется в целевой (829) (схема 439).

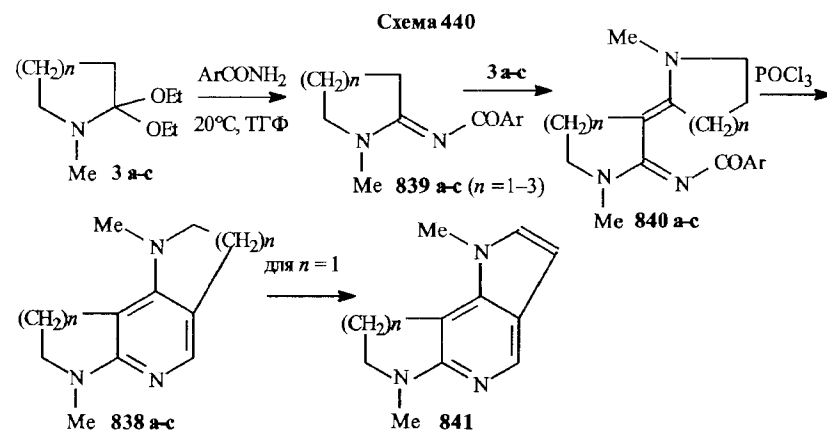
Следует сказать, что подобный метод, но на основе лактимных эфиров (7a-c), дал возможность разработать новый метод синтеза производных пирроло-, пиридо- и азапино[3,2-c]пиридонов (832). В этих случаях конденсация лактимных эфиров с цианацетамидами приводит к циклическим вторичным енаминам (833), при конденсации которых с диэтилацеталем (1b) образуются диендиамины (834), если компоненты нагревают в ксилоле, или сразу бициклы (832), если нагрев ведут в диметилформамиде (схема 439) [657].



Продолжая обсуждение ацеталей лактонов, а именно ацеталя (830), следует указать, что он не реагирует (в отличие от ацеталей лактамов, см. ниже) с эфирами антраниловой кислоты [658]. Поэтому в этой работе был найден альтернативный подход к синтезу фурухиполонов (835) (схема 439), заключающийся во введении в реакцию с антраниловым эфиром борфторидного комплекса (836). Полученный иминоэфир (837) при нагревании в бутиловом спирте в присутствии бутилата натрия легко трансформируется в (835).

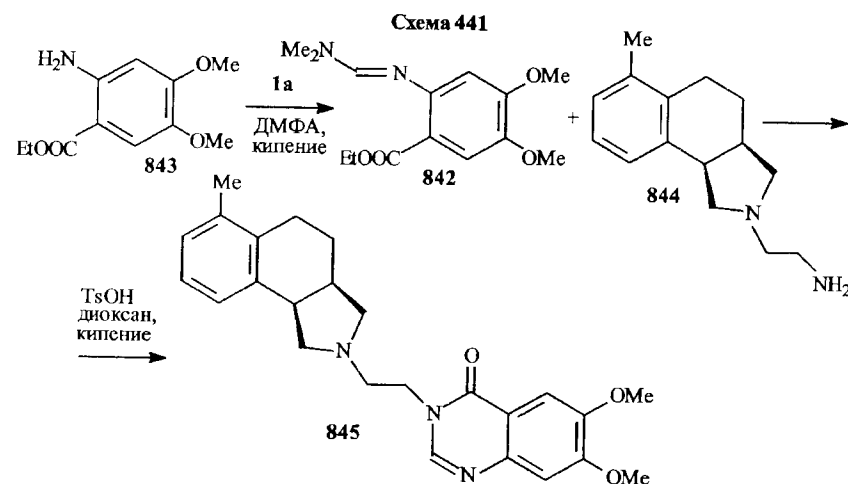
4.1.1d2. Пирролы

Новый синтез ди(1-метилазациклоалкено)[2,3-b:2',3'-d]пиридинов (838) разработан на основе взаимодействия ацеталей лактамов (3 а-с) с первичными амидами. Первоначально при этом образуются ациламидины (839 а-с), которые, уже как СН-кислоты, способны далее вступать в конденсацию с лактамацеталами с выходом к циклическим енаминоамидинам (840 а-с). Циклизация последних при нагревании с хлорокисью фосфора приводит к трициклам (838 а-с). В случае, когда в реакцию вводился диметилацеталь N-метилпирролидона (3 а), удалось провести ароматизацию (838 а) и в качестве конечного продукта выделить азаиндол, аннелированный с пирролидиновым циклом (841) (схема 440) [659].



В исследовании [660], направленном на поиск новых антагонистов α_{1A} -адренорецепторов, в качестве «заготовки» использован амидин (842), полученный путем взаимодействия 4,5-диметоксидантранилового эфира (843) с диметилацеталем (1 а). Взаимодействием этого амидина с бензиоиндолным соединением (844), имеющим в качестве заместителя при пиррольном азоте аминоэтильную группу, синтезировано целевое соеди-

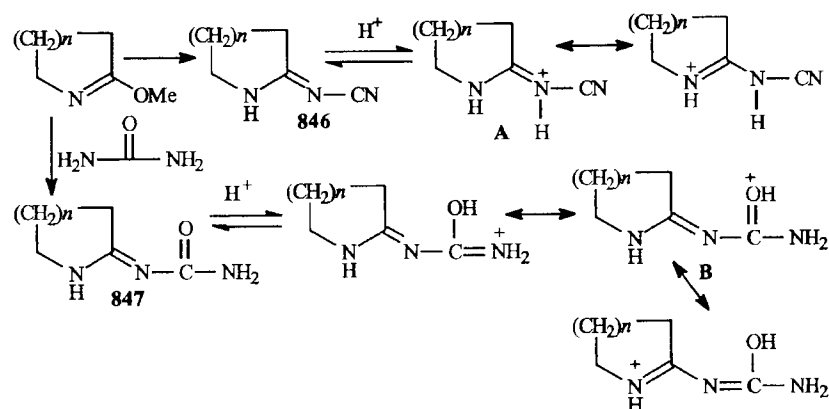
нение, содержащее пиримидиновый цикл (845), возникающий в процессе конденсации соединений (842) и (844) (схема 441).



Публикация [661] посвящена исследованию гетероциклизаций N-циано- и N-карбамидаминов (846, 847), протекающих под воздействием диэтилацетала диметилформамида (1 b). Указанные амидины получены реакцией лактимных эфиров (7 а-с) с цианамидом и мочевиной, а их реакции с ацеталем (1 b) идут по различным направлениям — в случае (846) путем конденсации по положению 3 насыщенного азатетрацикла с образованием енаминоамидина (848). В случае же амидина (847) ацеталь атакует по первичной аминогруппе, в результате чего возникает N-диметиламино-метиленовое производное (849). При циклизации (846) получены конденсированные пиримидины, содержащие 2-аминогруппу в пиримидиновом цикле (850), из (847) синтезированы аннелированные пиримидиноны-2 (851). Прежде чем изобразить эту схему, хотелось бы обратить внимание на принципиальные структурные отличия N-цианпроизводных (846) и N-карбамидопроизводных (847), которые в работе выявлены путем измерения их основности. Оказалось, что по основной силе эти амидины драматически отличны друг от друга — первые несравнимо менее основны. Если рассмотреть протонирование каждого из амидинов, это становится понятным (схема 442, с. 302).

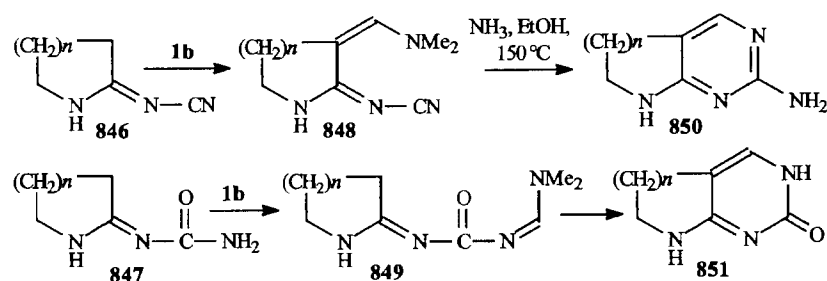
Более пространное сопряжение в резонансном гибриде В, чем в А, указывает на большую стабилизацию катиона, образующегося из (847), что и обуславливает большую основность этого амидина. По-видимому, в структурных различиях кроется и причина того, что амидин (846) выступает

Схема 442



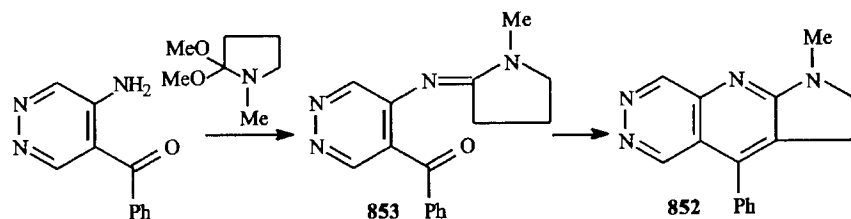
в реакции с амидацеталем как СН-кислота, а амидин (847) — как аминио-производное. Теперь приведем схему 443, показывающую синтез пиримидиновых производных (850 и 851) из обсуждаемых амидинов.

Схема 443



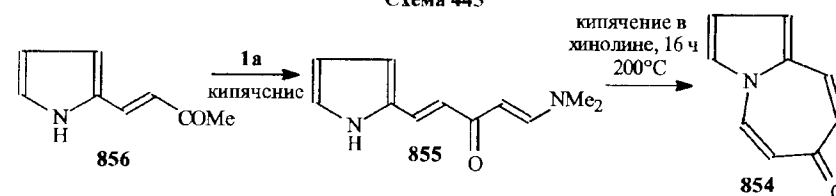
Достаточно обычный ацетальный синтез пирролопиридопиридазинов (852) [662] с участием ацетала N-метилпирролидона-2 через соответствующий амидин (853) представлен на схеме 444.

Схема 444



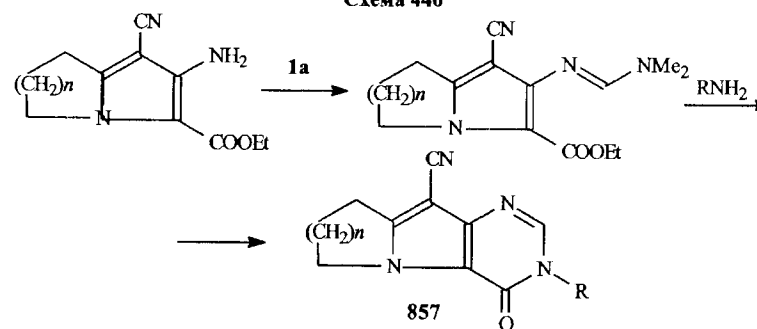
Не останавливаясь на всех опубликованных исследованиях, посвященных реакциям амидацеталей с пирролсодержащими соединениями [663], [664–680], отметим интересное замыкание азепинового цикла (854) при высокотемпературном режиме пиррольного аминокетодиена (855), полученного взаимодействием 2-ацетилвинилпиррола (856) с ацеталем (1a) (схема 445) [664].

Схема 445

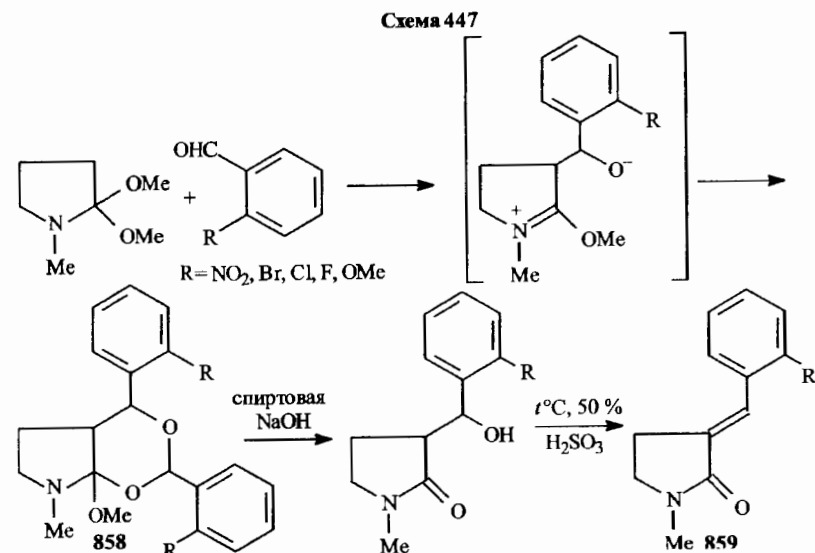


Конденсированные пирроло[3,2-d]пиримидины (857), проявившие в биологическом эксперименте противогерпесное действие, синтезированы обычным образом (схема 446) [665].

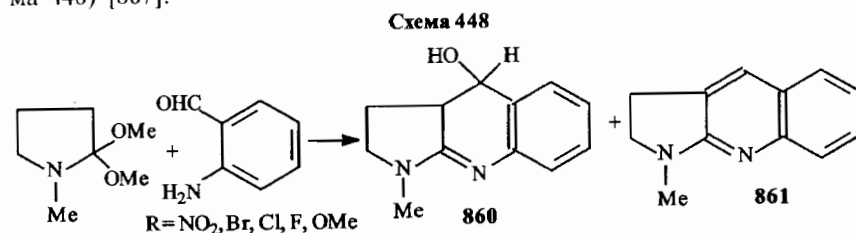
Схема 446



Получение пирроло[2,3-d]пиримидинов описано также в другой работе [666]. Исследование, посвященное реакциям лактамацеталей с замещенными бензальдегидами, подтверждает склонность ацеталей лактамов к электрофильному замещению в положении 3. Показано [667], что диметилацеталь N-метилпирролидона-2 вступает в реакции с бензальдегидами, замещенными как электронодонорными, так и электроноакцепторными заместителями с образованием гидрированных пирроло[2,3-d]-1,3-диоксанов (858), которые далее могут быть превращены в β-арилвинилпирролидоны-2 (859) (схема 447, с. 304). Предложенный метод является весьма привлекательным способом получения таких арилвиниллактамов, что не так легко достичь с применением других подходов.

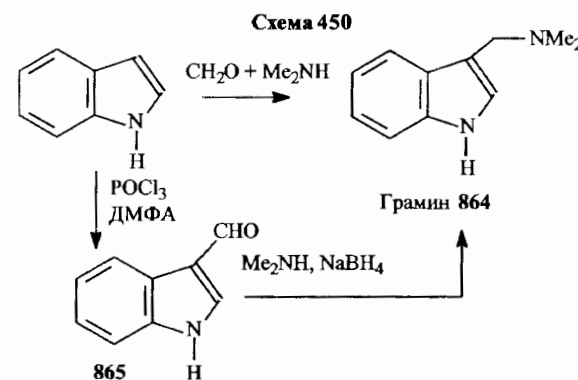


Интересно, что когда в реакцию с лактамацеталами вводят *o*-аминобензальдегид, образуется смесь 4-гидрокси-2,3,4,8-тетрагидропирроло[2,3-*b*]хинолина (**860**) и 2,3-дигидропирроло[2,3-*b*]хинолина (**861**) (схема 448) [667].



При нагревании диметацеталей *N*-метил- и *N*-этилпирролидона при 120–130°C в течение 12 ч с енаминокетонами (**862**) образуются 2,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридины (**863**) (схема 449) [668].

Частичный отрицательный заряд в положении 3 незамещенного индола достаточен, чтобы обеспечивать возможность атаки электрофильных реагентов по этому положению. Хорошо известны такие реакции индолов как реакция Манниха, приводящая к грамину (**864**) или формилирование по Вильсмайеру по которой синтезировано 3-формилиндол (**865**) [669] (схема 450):



Лактамацетали также конденсируются по положению 3 индола, как это показано на схеме 405 выше.

Уже отмечалось, что β-дикарбонильные соединения, являющиеся достаточно сильными СН-кислотами, легко и с высокими выходами при взаимодействии с амидацеталами превращаются в енаминодикарбонильные синтоны. Весьма привлекательным объектом для таких исследований является тетраминовая кислота (**866**) и ее производные. Попытка получить на их основе соединения, структурно близкие к известному ноотропному препарату пирацетаму (ноотропил, см. разд. 3.2.4) предпринята в работе [670].

Базовым соединением для изучения возможности синтеза новых соединений, способных проявлять ноотропное действие, в работе [670] был избран *N*-этоксикарбонилметилпирролидиндион-2,4 (**867**), полученный из тетраминовой кислоты (**866**). Реакция (**867**) с диэтилацеталем ДМФА (**1 b**) протекает в мягких условиях, и полученное диметиламинотиленовое производное (**868**) легко вступает в различные реакции переаминирования, в частности в реакцию с фенолгидразином.

Синтезированный этим методом 1-этоксикарбонил-3(β-фенилгидразино)метилпирролидиндион-2,4 (**869**) легко трансформирован в производное пирролотриазола (**870**). Этоксикарбонильная группа (**867**) превращена в карбамидометильную (**871**) (одновременно при этом диметиламиногруппа енаминового фрагмента замещается на аминогруппу) и дальнейшим переаминированием с бензиламином синтезирован 4-оксо-3-бензилами-

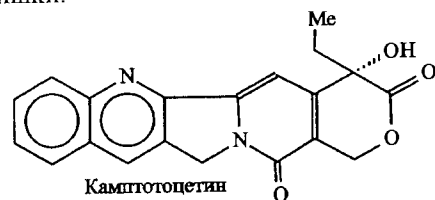
нозамещенный пирацетам (**872**) (схема 451), который проявил активность (в дозе 400 мг/кг) как активатор когнитивных функций — свойство, в целом характерное для ноотропов.

Частично гидрированные аминоксикарбонилпирроло[1,2-а]имидазолы (**873 а**) (в этой же работе использовались и соответствующие пиридоимидазолы и азепиноимидазолы (**873 б, в**) на основе амидинового синтеза с участием амидоацетала (**1 б**) гладко превращаются в пирроло (пиридо- и азепино-) пурины (**874 а-в**). Некоторые из полученных при дальнейших структурных модификациях производных проявили противовирусную и гипотензивную активность (схема 452, с. 308) [672].

Синтез новых производных пирроло[3,2-с]пиридинов (**875**) включает первоначальное получение циклических спаминоэфиров с помощью конденсации ацетала (**1 б**) по активной метильной группе 2-метил-3-этоксикарбонил-4-оксо-5-арилметил-4,5-дигидропиррола (**876**) с последующей циклизацией, которой предшествует процесс переаминирования (схема 453, с. 308) [673].

Подход к синтезу производных камптотецина — алкалоида с противоопухолевой активностью — также разработан на основе спаминокетона (**877**), синтезированного с применением амидоацетала (**1 а**) [675].

Камптотецин — препарат, ингибирующий синтез ДНК и приводящий к гибели опухолевых клеток. Применяется для лечения рака легких, яичника и прямой кишки.



Обширный поиск производных, проведенный в этом ряду соединений, выявил новый препарат, используемый и для лечения лейкемии — иринотекан.

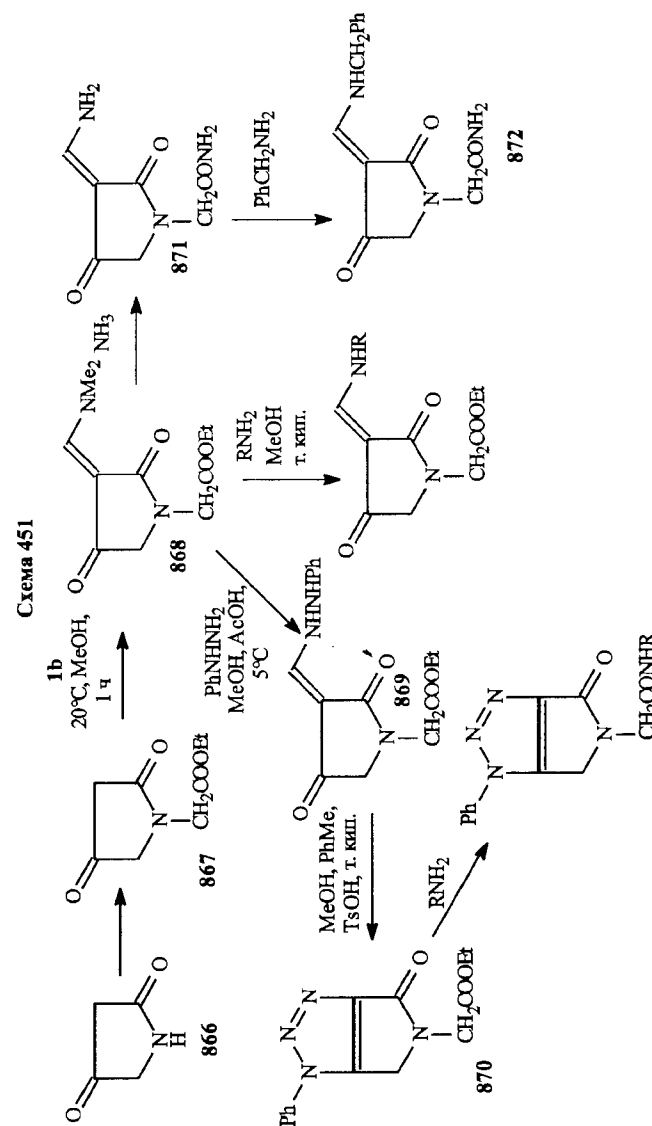
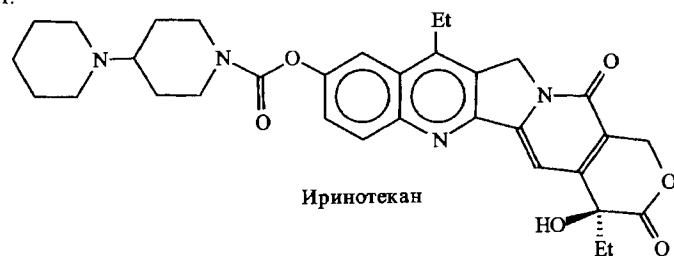


Схема 452

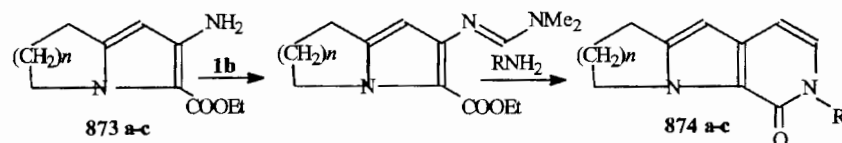
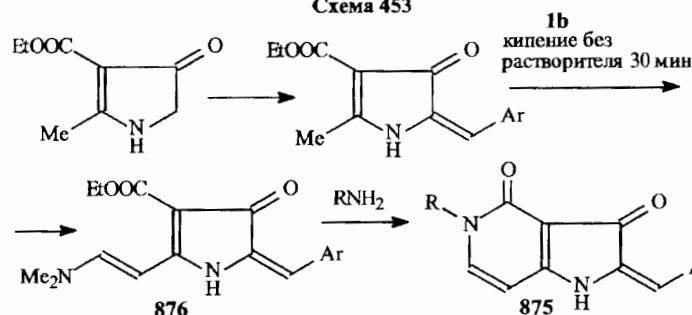


Схема 453



В работе [675] пирролопиродопирановое соединение (878) при конденсации с диметилацеталем диметилформамида превращено в енаминокетон (877). Это соединение при взаимодействии с такими гетероароматическими аминами, как 1-метил-3-аминопиразол (879) или 2,4-диаминопиримидин-6 (880), превращено в пентациклические соединения (881, 882), родственные по основной базовой структуре соединениям камптотецинового ряда (схема 454).

Интересный результат получен при изучении реакций 1-R-2-амино-3-карбамидо(тиокарбамидо)пирроло[1,2-a]имидазолов (883 a, b) с ацеталем (1b) [677], направленных на синтез пирролизинопиримидинов (884). Оказалось, что конденсация протекает не по аминогруппе в положении 1, а по карбамидной (тиокарбамидной) аминогруппе (схема 455). Это, вероятнее всего, объясняется тем, что основность кольцевой аминогруппы столь мала (надо учесть, что R — сильные электроноакцепторы), что нуклеофильная атака по ней амбидентного катиона сильно замедлена. Напротив, кислотность амидной и тиоамидной групп сильно повышена, и этоксианион, находящийся в равновесии с ацеталем (1b), быстро захватывает NH-протон, и процесс далее протекает по приведенной схеме 455. Проблема выбора механизма в реакциях амидацеталей с нуклеофилами подробно рассматривалась выше в разд. «Некоторые заключительные замечания к главам 1–3».

Другие пирролсодержащие анелированные гетероциклы, а именно частично гидрированные пирроло[2,3-b]-1,8-нафтиридины (равно как и пи-

Схема 454

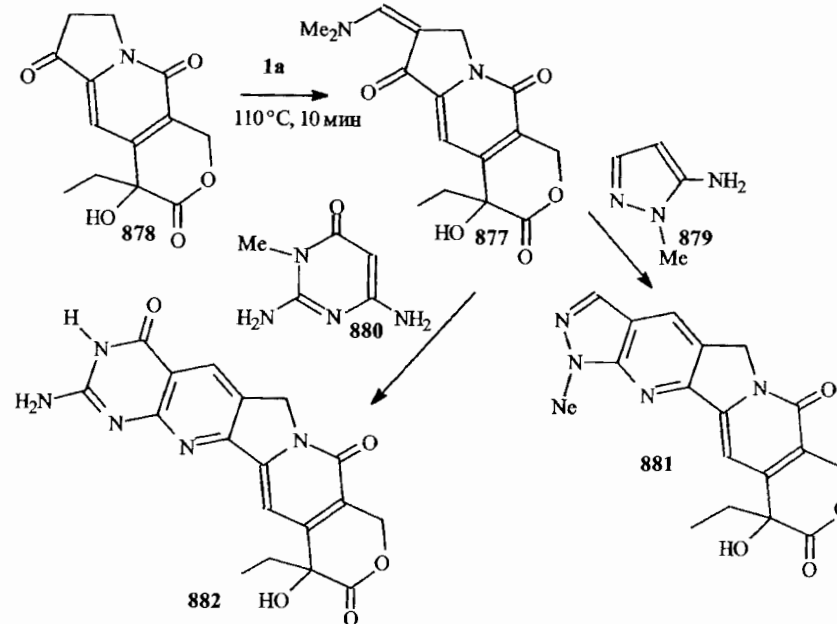
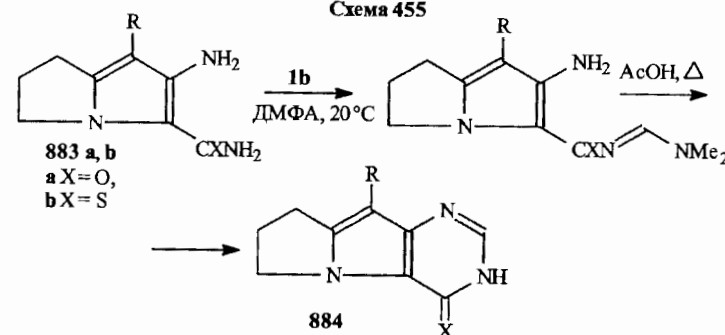


Схема 455

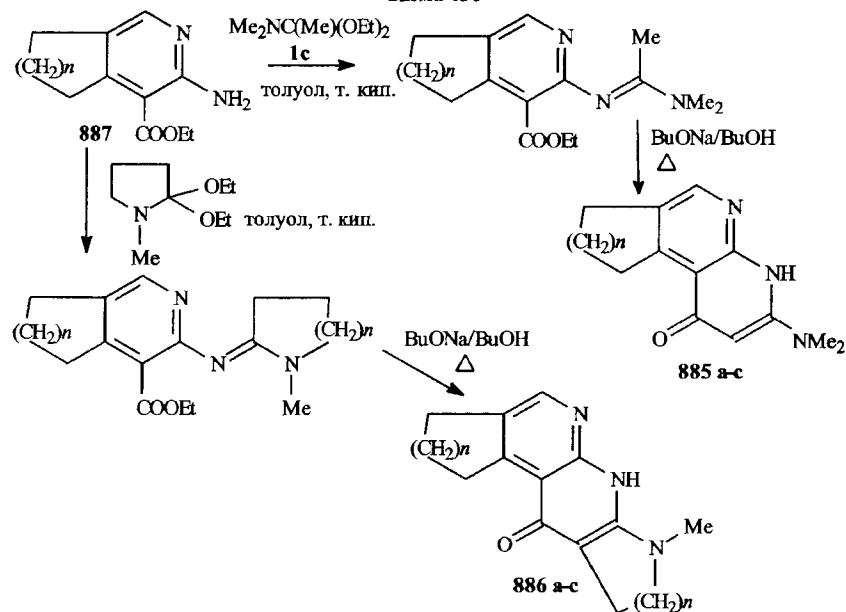


ридо- и азелинонафтиридины) (885 a-c, 886 a-c) синтезированы реакцией ацеталей амидов и лактамов с 2-амино-3-этоксикарбонил-4,5-циклоалканопиридинами (887) (схема 456, с. 310) [678].

4.1.1d3. Тиофены

Информация о синтезе дитиенилфуранов и дитиенилфуропиримидинов уже обсуждалась (схема 372) [570]. Интересная работа, основанная на реакциях 1,3-диметилциклогексано[b]тиофенона-4 (888) с целью получения

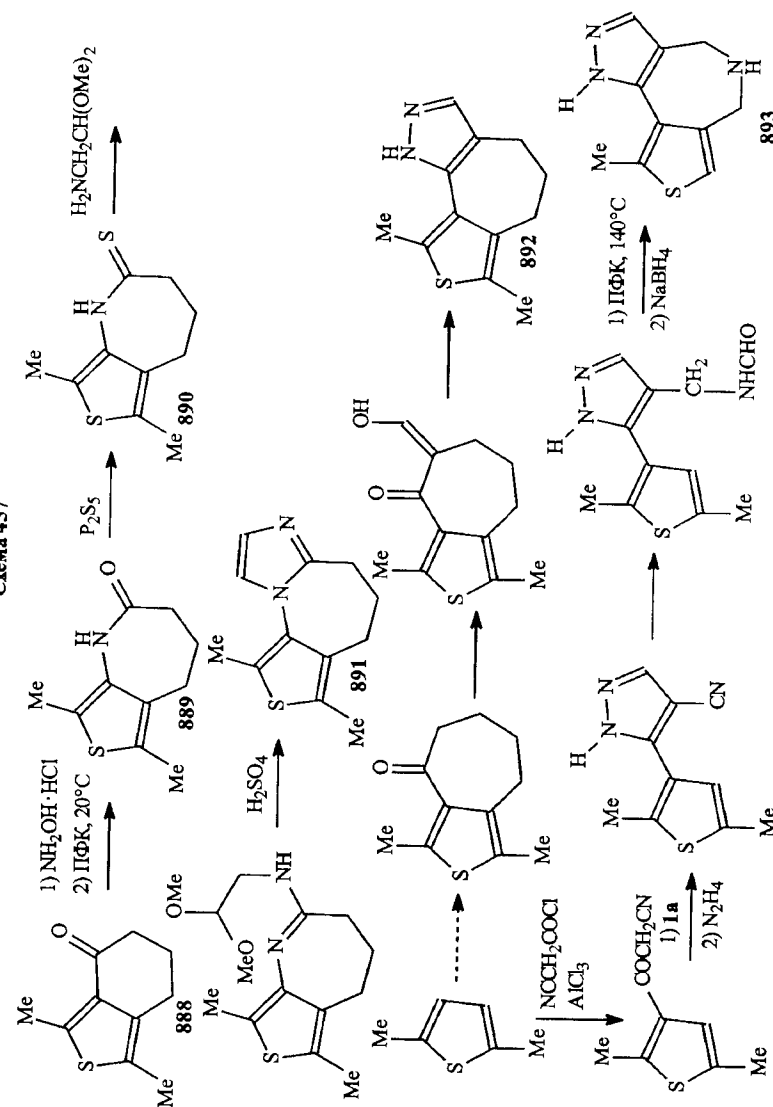
Схема 456



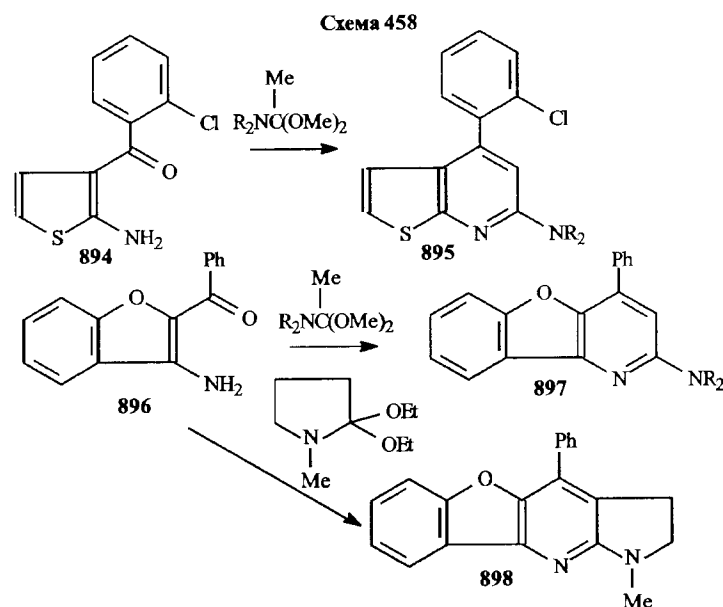
большой группы 1H-пиразоло[3,4-с]циклопента[1,2-с]тиофенов, опубликована в [681]. Исходным явилось предположение, что селективные блокаторы D_4 (недавно открытый подтип дофаминовых рецепторов) рецепторов могут проявлять атипичные нейрорептические свойства. Для синтеза целевых веществ кетон (**888**) превращен в оксим, который далее подвергнут перегруппировке Бекмана, протекающей с образованием тиено[3,4-*b*]-азепинона-5 (**889**), из которого далее получен соответствующий тиолактам (**890**). Модификация структуры последнего обеспечила, в частности, возможность подхода к конденсированным имидазолам (**891**). Другое направление этой работы — изучение возможности синтеза трициклических пиразолов, включающих в свою структуру тиофеновое кольцо (**892**), (**893**). Одно из полученных соединений этого ряда (**892**) проявило заметную селективность по отношению к D_4 -рецепторам по сравнению с D_2 -рецепторами и другими родственными рецепторами ЦНС.

Авторы монографии [681] полагают, что уникальная структура (**892**), наряду с отличиями его физико-химических свойств от других антагонистов D_4 -рецепторов, может сыграть заметную роль в оценке биологической активности соединений этого типа. Синтетическая часть этого исследования, включающая участие амидацетала (**1a**), представлена на схеме 457.

Схема 457

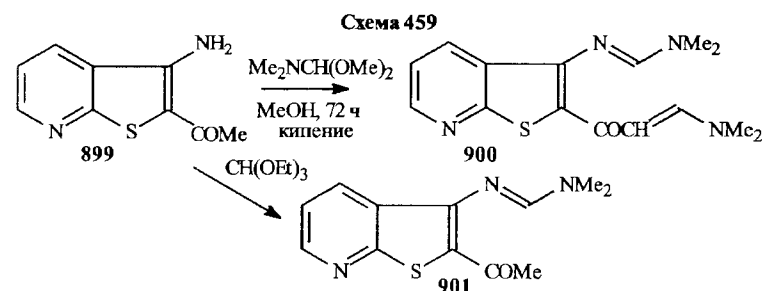


Исследование реакций гетероароматических аминокетонс с амид- и лактамацеталами [682] обеспечивает подход к различным аннелированным аминопиридинам, включающим в свою структуру тиофеновый, фурановый и пирролидиновый циклы. Так, конденсация ацеталей диметилацетамиды по аминогруппе 2-амино-3-*o*-хлорбензоилтиофена (**894**) приводит к 4-*o*-хлорфенил-6-ди-*R*-аминотиено[2,3-*b*]пиридину (**895**). Аналогично, исходя из 2-амино-3-бензоилбензофурана (**896**), при взаимодействии с теми же ацеталами получен 2-ди-*R*-амино-4-фенилпиридо[3,2-*b*]бензофуран (**897**), а с диэтилацеталем *N*-метилпирролидона-2 — 1-метил-4-фенил-2,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридо[2',3'-*b'*]бензофуран (**898**) (схема 458).

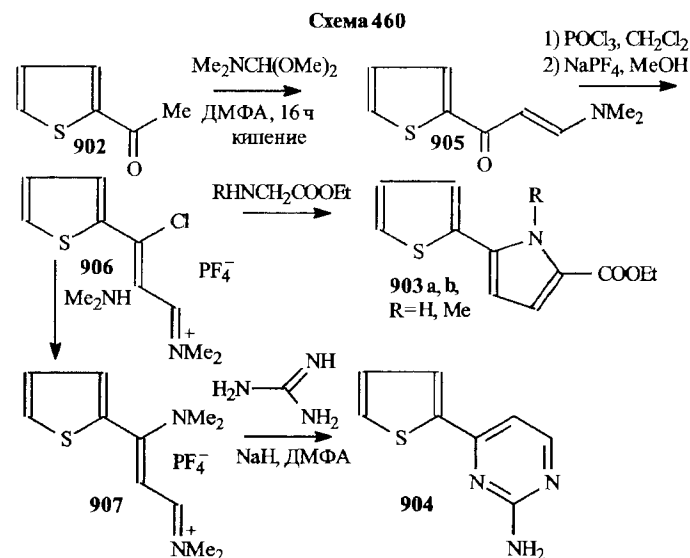


Реакция аминокетона — 2-ацетил-3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина (**899**) с ацеталем (**1 а**) описана в [683] — в этом случае процесс протекает с образованием енаминоамидина (**900**) и по аминогруппе, и по метильной группе ацетильного остатка. Интересно, что при реакции (**899**) с ортомуравьиным эфиром образуется продукт конденсации (**901**) только по аминогруппе (схема 459).

2-Ацетилтиофен (**902**) использован исследователями для построения производных 2-(пирролил-2)тиофенов (**903**) и 2-(2-аминопиримидил-4)тиофенов (**904**) [683]. На первом этапе (**902**) вводили в реакцию с диметилацеталем ДМФА (**1 а**), далее полученный енаминокетон (**905**) превращали



в хлоримманиевую соль (**906**), из которой при взаимодействии с эфирами глицина и саркозина получены (**903 а, b**). Другая имманиевая соль (**907**), содержащая вместо атома хлора диметиламиногруппу, при воздействии гуанидина превращается в (**904**) (схема 460).



При поиске новых базовых соединений для создания ингибиторов киназ проведены реакции 2-алкоксикарбонил-3-амино-бензотиофена (**908**) и -бензофурана (**909**) с ацеталем (**1 а**) и получены амидины (**910**) превращены в производные пиридо[3,2-*b*]бензотиофена (**911**, **912**) и пиридо[3,2-*b*]бензофурана (**913**, **914**) (схема 461, с. 314) [684].

Подобный подход использован в работе [685] для получения пирано[3,2-*b*]бензотиофена (**915**) из 2-ацетил-3-гидроксибензотиофена (**916**) (схема 462, с. 314).

Схема 461

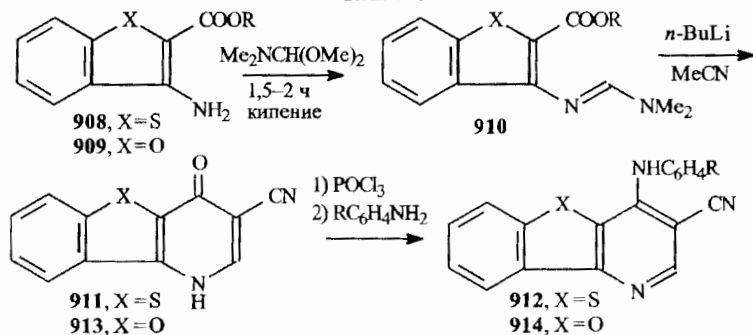
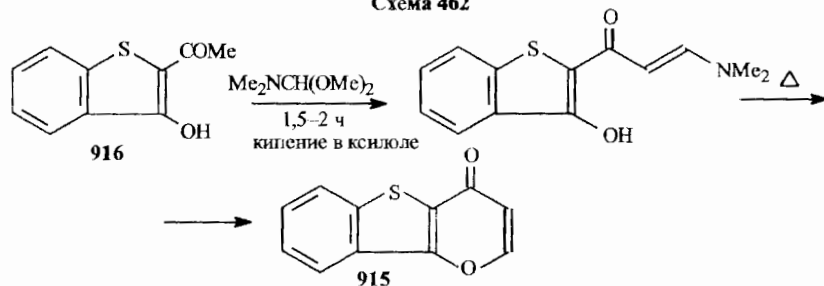


Схема 462



4.1.1d4. Индолы

Замещенные 3-ацетилиндолы (916) являются удобными исходными соединениями для синтеза 3-пиримидилпроизводных, поскольку конденсация по метильной группе ацетильного заместителя позволяет гладко превращать их в соответствующие енаминокстоны (917), на структурных особенностях которых и базируется возможность замыкания нового пиримидинового цикла (схема 463) [686].

Подобная пиримидиновая циклизация была осуществлена, исходя из 4-ацетилиндола (918). В результате получены фторсодержащие 1-аминопропил-4-(2-ариламинопиримидил-4)индолы, например, (919), обладающие противолейкемической активностью (схема 464) [687].

Среди разнообразных работ, посвященных реакциям индольных производных с амидацеталами [689–697], отметим исследование [697], посвященное реакциям лактамацеталей с производными изатина (920).

Оказалось, что, когда в реакцию с изатином и замещенными изатинами вводят диметилацеталь N-метилбутиролактама, происходит раскрытие изатинового цикла и образуются трикарбонильные соединения (921). Реакция производных изатина с ацеталами N-метилвалеро- и капролактама

Схема 463

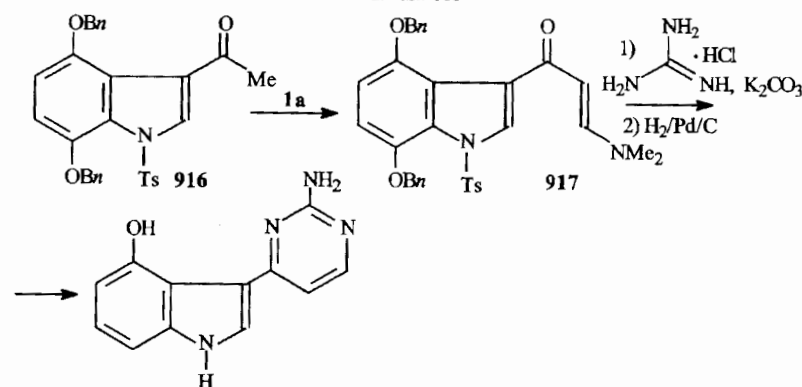
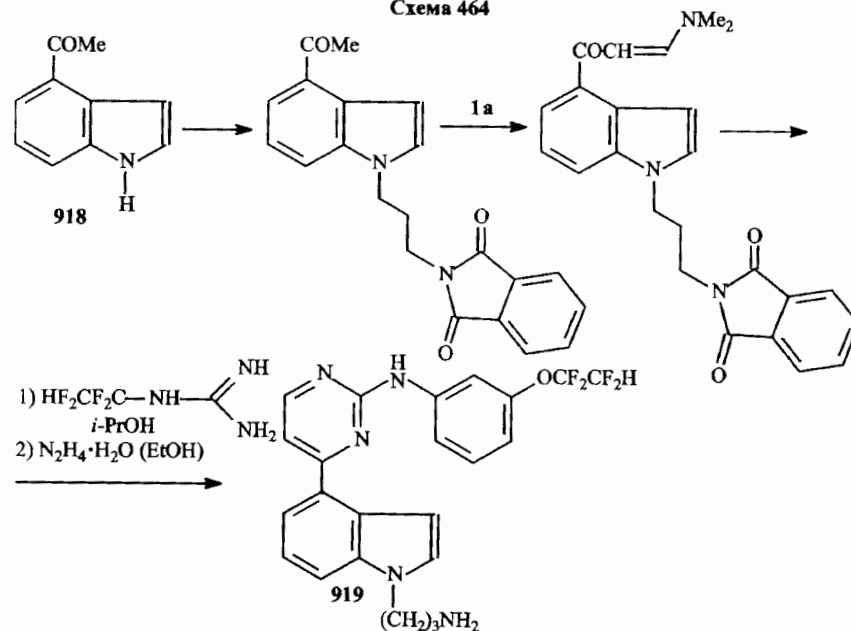


Схема 464



потокает по-иному и в результате образуются только N-метилизатины (922) (схема 465, с. 316). На той же схеме представлены реакции ацеталей N-метилбутиро- и валеролактамов с замещенными в бензольном кольце N-ацетилизатинами (923), в результате которых синтезированы гидрированные производные бензаиндолов и бензоафтиридинов (924, 925) [697]. Некоторые модификации структуры первых также показаны на схеме 465.

Схема 465

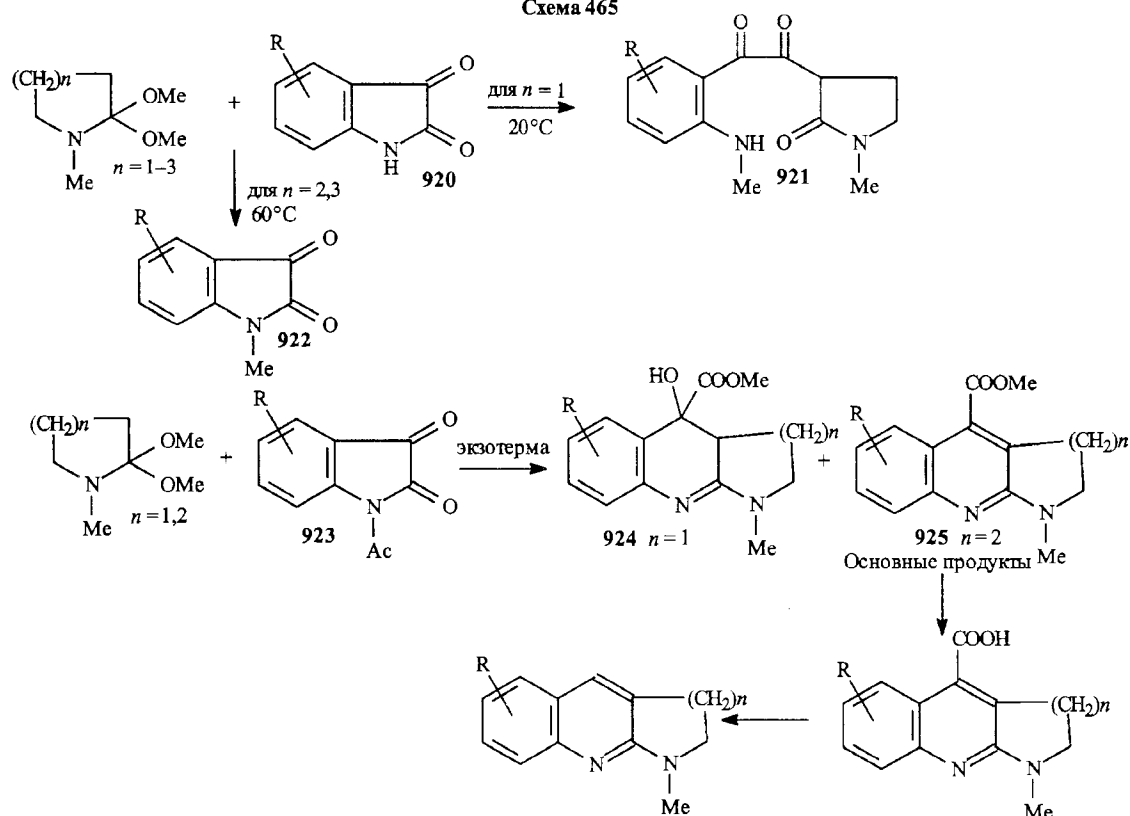
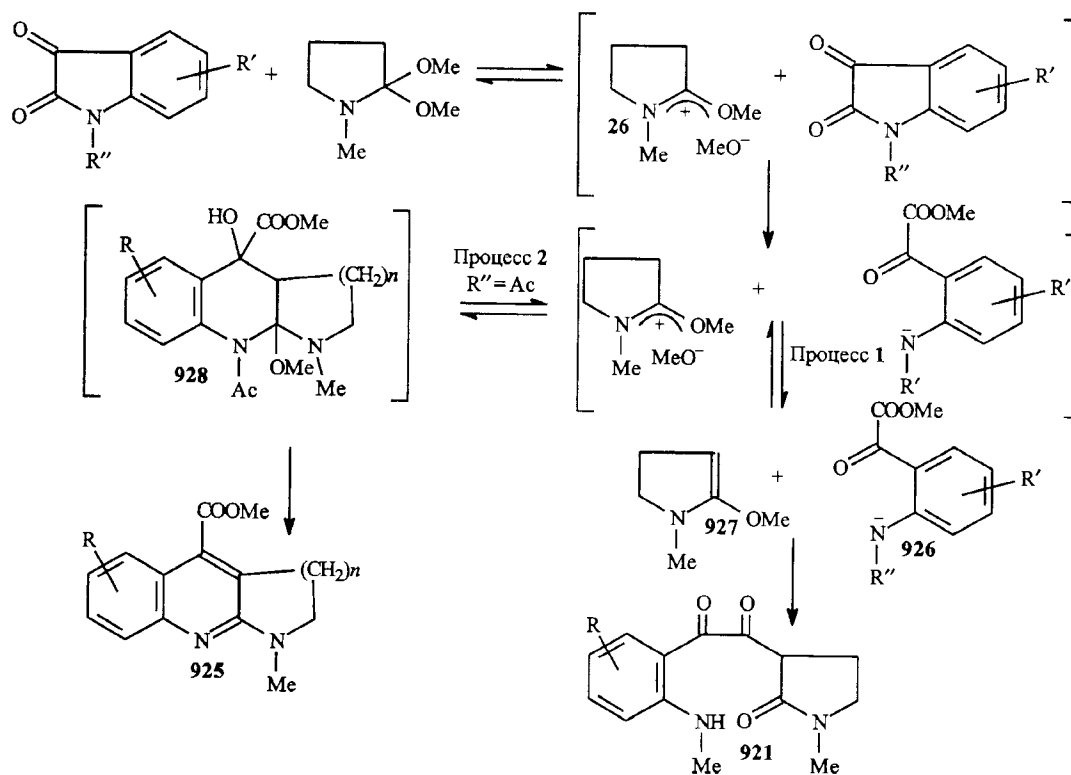
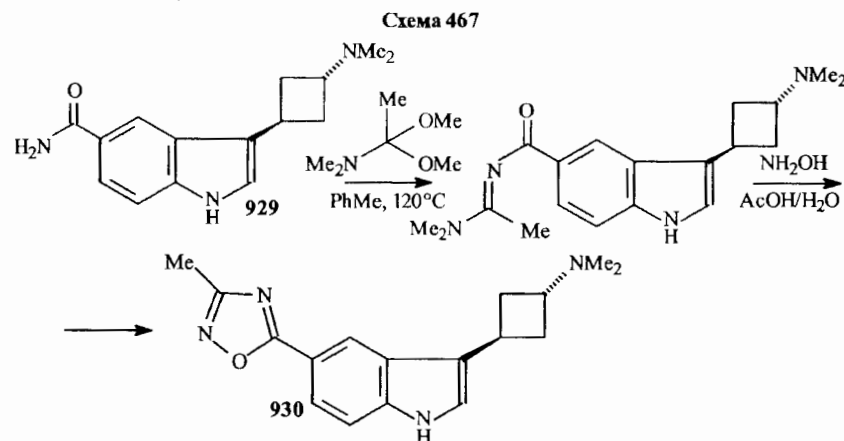


Схема 466



Приведенный на схеме 465 вероятный механизм превращений по мнению авторов [697] описывается следующим образом: согласно процессу 1, на первом этапе при взаимодействии ацеталей лактамов с изатинами происходит расщепление N-C₂-связи последних вследствие нуклеофильной атаки метилат-аниона. Далее образовавшийся анион кетокислоты (926) атакует β-положение α-алкоксисамина (927) с отщеплением метилат-аниона и образованием упомянутого выше трикетона (921). Процесс 2 основан на конденсации аниона (926) по положению 3 амбидентного катиона (26), результатом чего является трициклическое соединение (928), трансформирующееся затем в (925) (схема 466, с. 317).

Превращение 5-карбамоильной группы производного (929) в оксадиазольный цикл (930) при конденсации с ацеталем диметилацетамида с последующей реакцией с гидроксиламином продемонстрировано в работе (схема 467) [698].

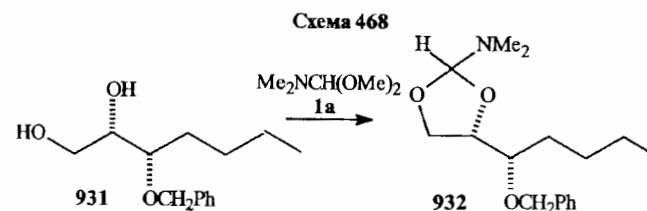


4.1.2. Пятичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами

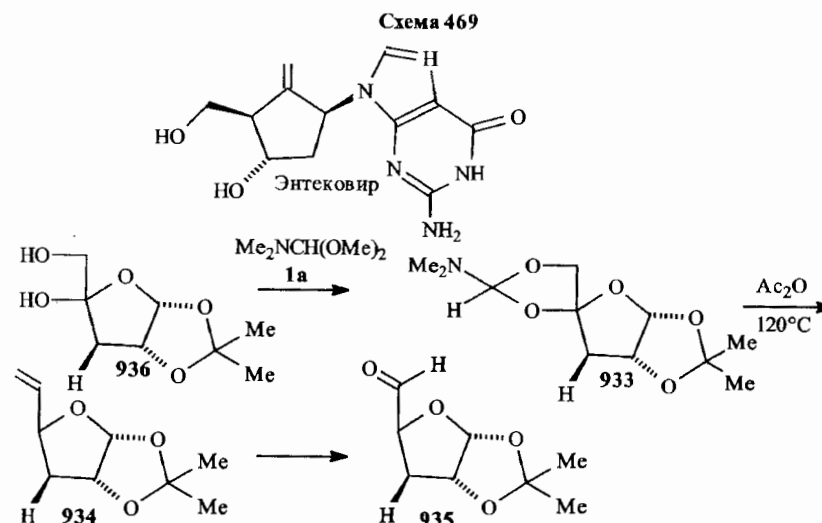
4.1.2а. Диоксолы

В ходе разработки синтеза алкалоида (+) мономорина было показано, что вицинальные дигидроксипроизводные (931) легко вступают в реакцию (с сохранением стереохимии) циклизации с диметилацеталем диметилформамида (1a), в результате которой образуется циклический ацеталь (932) (схема 468) [699, 700].

Вообще, ситуация, когда в молекуле в соседних положениях присутствуют две гидроксиметильные группы, создает условия для замыкания диоксоланового цикла с помощью ацетального синтеза. Это использовано,



например, в процессе изучения подхода к получению синтетического карбоциклического нуклеозида энтекавира, являющегося активным (на наномолекулярном уровне) средством для лечения гепатита В. Интермедиаты его синтеза (933–935) получены по схеме 469 [701] из тетрагидрофуранового производного (936).



Стереоспецифический метод дезоксигенирования 1,2-диолов с образованием олефинов (937) также основан на первоначальной их реакции с амидацеталем (1a) (схема 470, с. 320) [702].

На этом методе — взаимодействии амидацеталей с *цис*-1,2-диолами — базируется также подход к синтезу стерически напряженных оксиранов (938) (схема 471, с. 320) [703].

Одно из промежуточных соединений (939) при получении уже упомянутого противоопухолевого препарата иринотекина синтезировано по тому же принципу (схема 472, с. 320) [704].

Изоамбреттолид (940) и метиловый эфир 6-ацетокси-9-гексадекановой кислоты (941), являющиеся важными материалами для парфюмерной

Схема 470

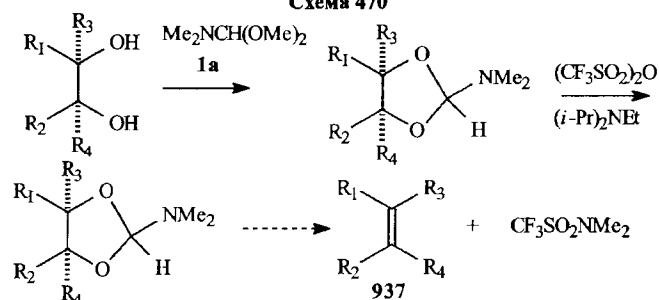


Схема 471

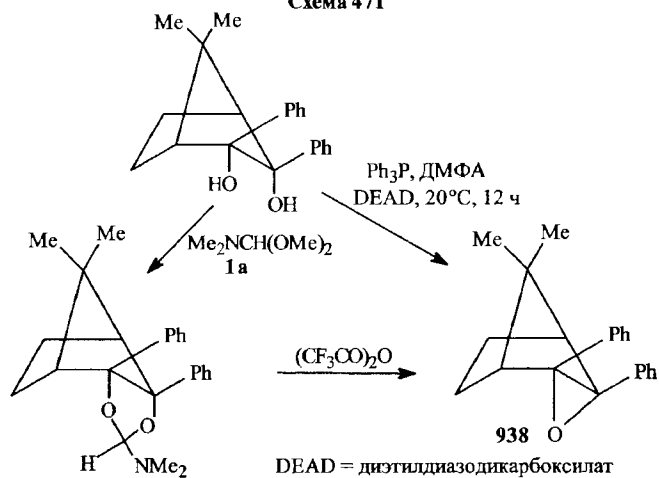
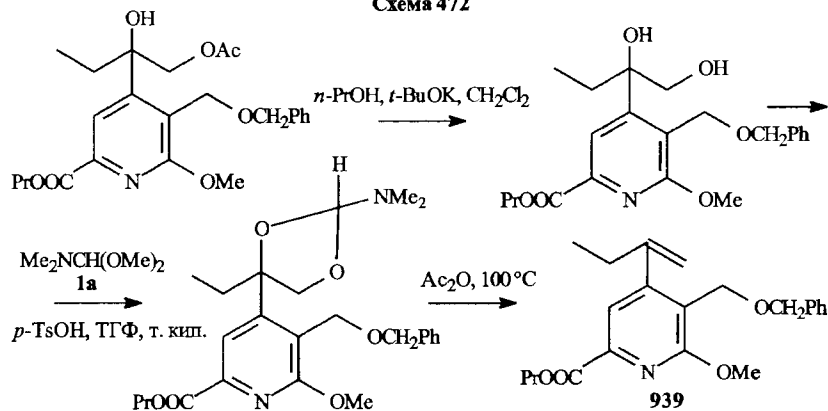
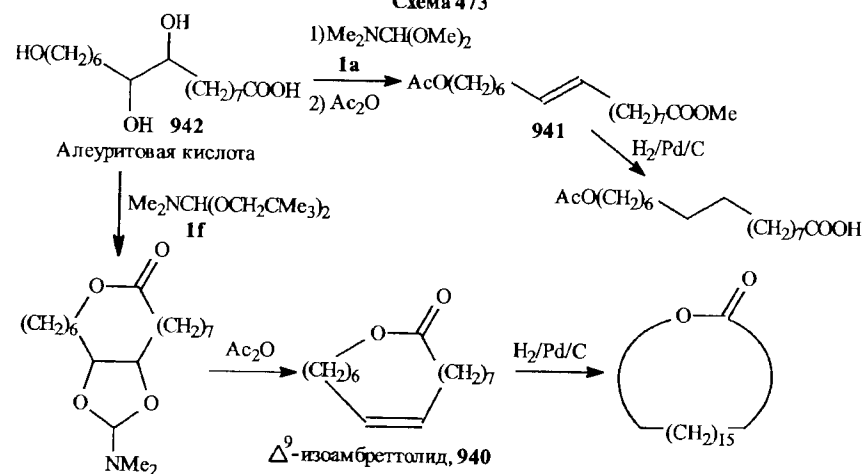


Схема 472



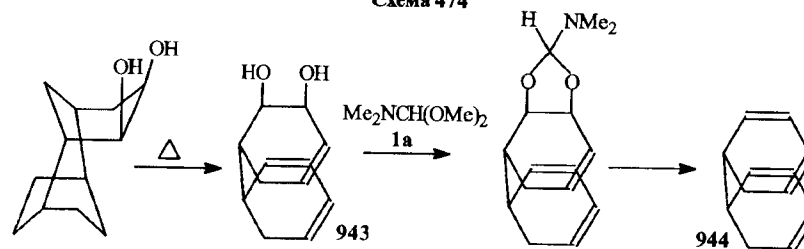
промышленности, получены из алеуритовой кислоты (942) с участием бис-2,2-диметилпропилацетала ДМФА (1f) и (1a) соответственно [705]. Следует отметить, что процесс лактонизации с образованием (940) превалирует именно при использовании стерически затрудненного амидацетала (1f) (схема 473).

Схема 473



Рассматриваемый метод образования олефинов из дигидроксисоединений позволяет синтезировать весьма сложные системы, получение которых другими способами трудно доступно. На схеме 474 представлен такой синтез соединений (943, 944), описанный в публикации [706].

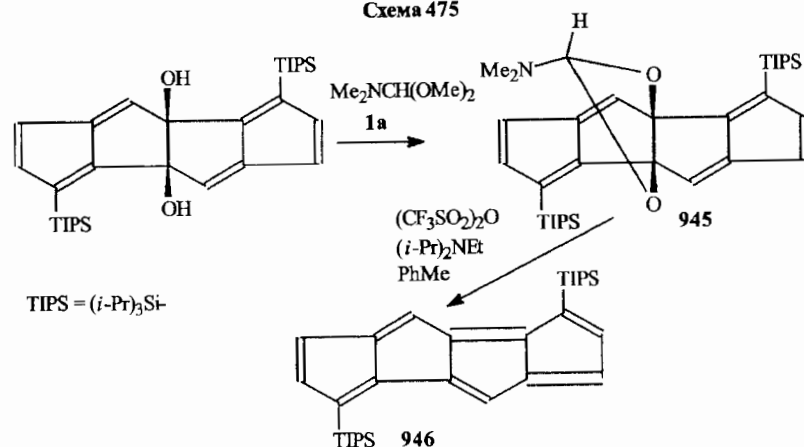
Схема 474



Промежуточное получение диоксоланов (945) обеспечивает возможность синтеза различных поликарбоциклических соединений, в том числе и ароматических, таких как например тетрацикл (946) [707, 708]. В качестве примера приведена схема 475, с. 322, взятая из работы [707].

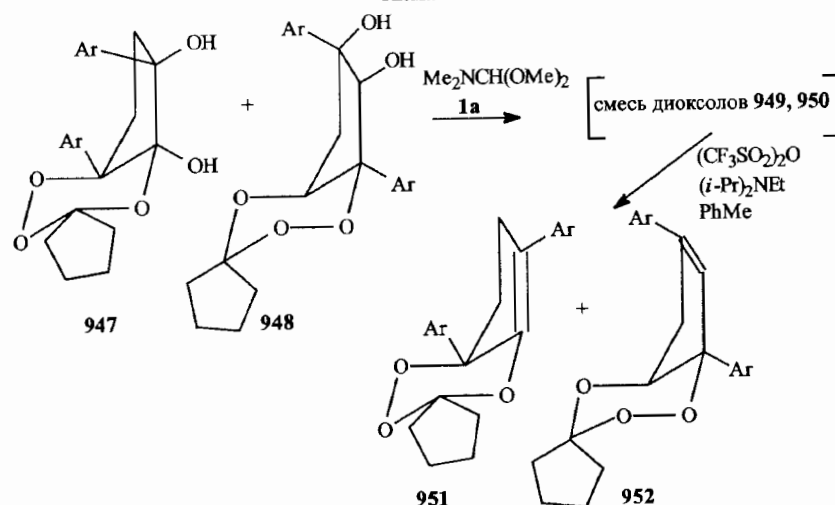
Среди большой группы исследований, направленных на применение амидацеталей в синтезе диоксоланов и их модификации в различные орга-

Схема 475



нические соединения [709–714], выделим специально работу, посвященную синтезу алкенов на основе триоксолапов [709]. Смесь диолов этого ряда (947, 948) в соотношении 51,3:8,7 обрабатывали ацеталем (1 а) и полученные диоксолапы (949, 950) обычным методом превращали в смесь циклоалкенов (951, 952), образующуюся в соотношении 59,8:10,2 (схема 476).

Схема 476



И еще одну работу [714] хотелось бы упомянуть особо. В ней разработан метод синтеза производного N-ацетилнейраминовой кислоты (953). Необходимо отметить, что N-ацетилнейраминовая кислота (953) (одна из

сиаловых кислот) входит в состав гликопротеинов и ганглиозидов (сложных сфинголипидов, содержащих различные сахара, аминсахара, сиаловую кислоту и входящих в состав нервных волокон, особенно в синапсах и коре головного мозга). Известно, что мембраны состоят из липидов и белков и, в частности, липопротеинами богаты митохондрии, они обнаружены также в плазме крови. Многие белки содержат в той или иной степени обширные углеводные вставки, такие как глюкоза, галактоза, манноза и др., а также сиаловые кислоты. Вследствие этого во многих исследованиях проявляется постоянный интерес к этим важнейшим структурам и их функциям в организме. С этой точки зрения изучение подходов к синтезу производных (953) представляется важной научной проблемой. В работе [714] исходным соединением для получения целевых веществ избран диоксолан (954), который введен в конденсацию с ацеталем (1 а). Дальнейший синтез вплоть до производного N-ацетилнейраминовой кислоты (955) представлен на схеме 477, с. 324.

Отметим, что соединение (955) было получено встречным синтезом и из природной N-ацетилнейраминовой кислоты.

4.1.2b. Оксазолы

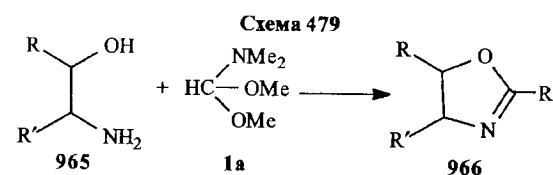
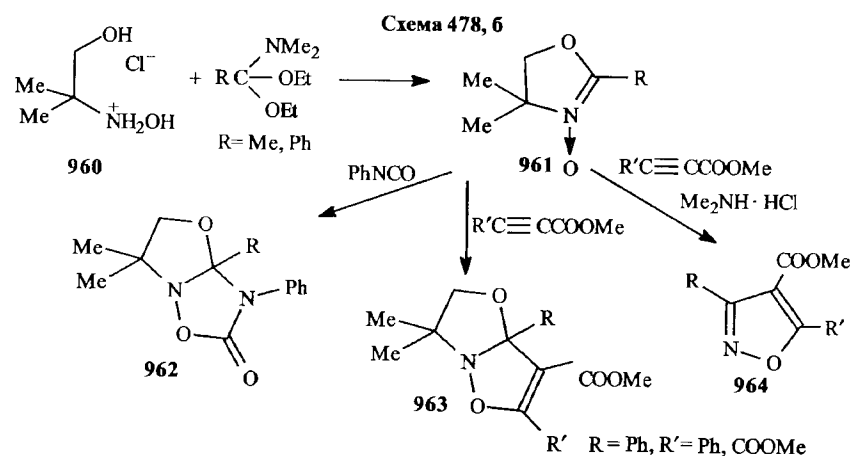
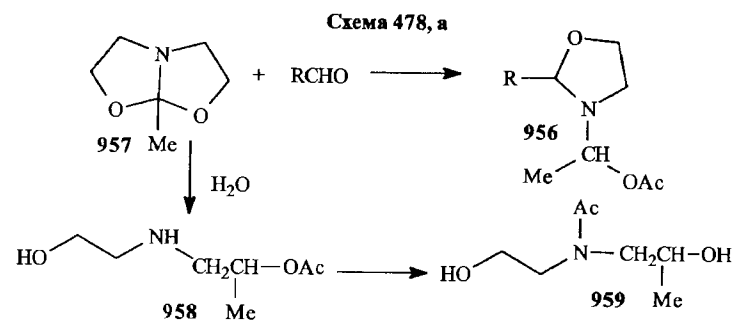
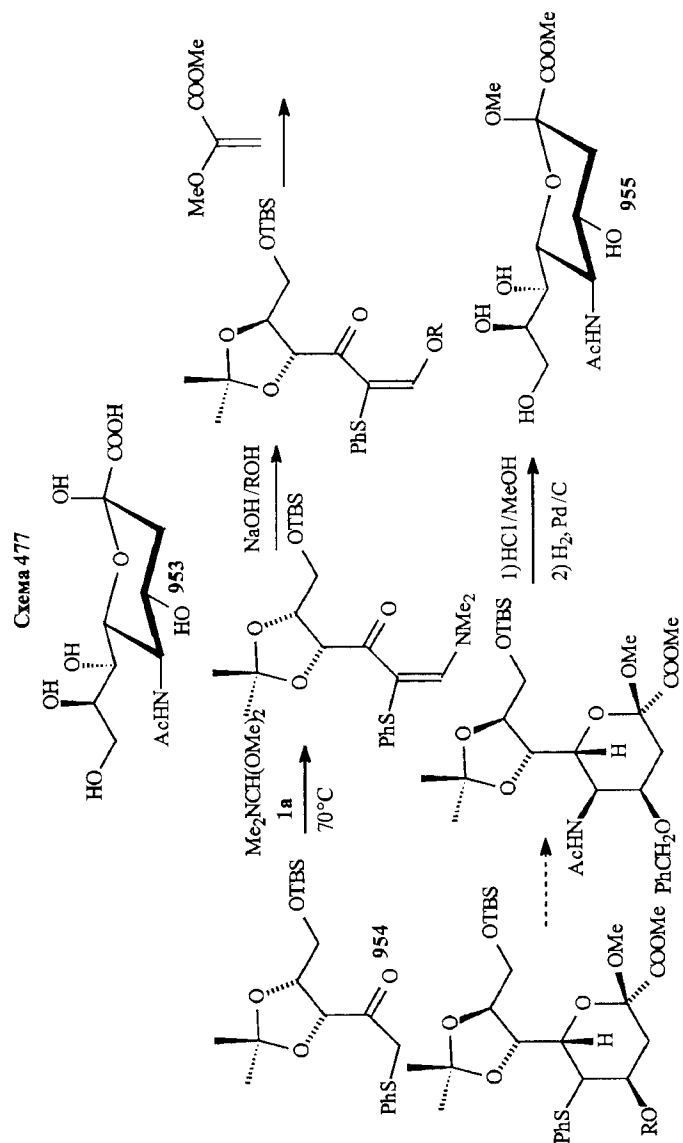
К числу первых работ, в которых амидацетали использовались для оксазольного синтеза, относится исследование [715], в котором производное оксазолидина (956) получено взаимодействием циклических ацеталей амидов (957) [716] с альдегидами.

Заметим, что в той же работе показано, что гидролиз таких ацеталей приводит к ацетоксипроизводным (958), для которых наблюдается быстрая O → N-миграция с образованием N-ацетил-N-2-пропилэтанолamina (959) (схема 478, а, с. 325).

Очень интересное применение ацеталей амидов найдено в работе [717], в которой установлено, что при взаимодействии гидрохлорида 3-метил-3-гидроксиламинопропанола (960) с диэтилацетальами N,N-диметилацетамида и N,N-диметилбензамида образуются оксазолин-N-оксиды (961) — циклические нитроны. Их применение при введении в различные реакции [3+2] диполярного циклоприсоединения обеспечивает возможность получения производных оксазолинооксадиазолов (962), оксазолиооксазолов (963) и замещенных изоксазолов (964) (схема 478, б, с. 325).

Вполне очевидно, что наличие в молекуле амино- и гидроксигрупп в инициальном положении является предпосылкой для замыкания оксазольного цикла ацетальным методом.

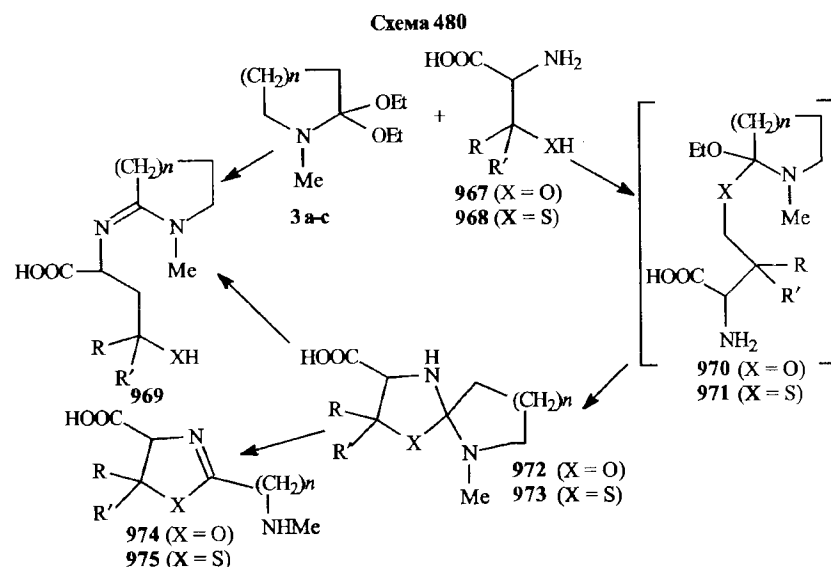
Так, показано [718], что замещенные этаноламины (965) легко реагируют с ацеталем (1 а) с образованием оксазолинов (966) (схема 479, с. 325).



1-Амино-2-гидрокси- (967) и -меркапто- (968) кислоты при взаимодействии с ацетальми лактамов превращаются в два типа соединений — амидины (969) и О- (970) или S-замещенные ацетали или монотиоацетали (971). Эти ацетальные (тиоацетальные) производные способны циклизироваться до спирособоединений, содержащих оксазолидиновые или тиазолидиновые циклы (972, 973 соответственно). Спирособоединения с раскрытием одного из циклов могут трансформироваться в амидины (969) или подвергаться дегидрированию с образованием оксазолинов (974) или тиазолинов (975).

Безусловно существенно, что в результате этих реакций образуются функционально замещенные циклические соединения, имеющие карбоксильную и ω -аминогруппу, что позволяет использовать их для дальнейших синтетических превращений.

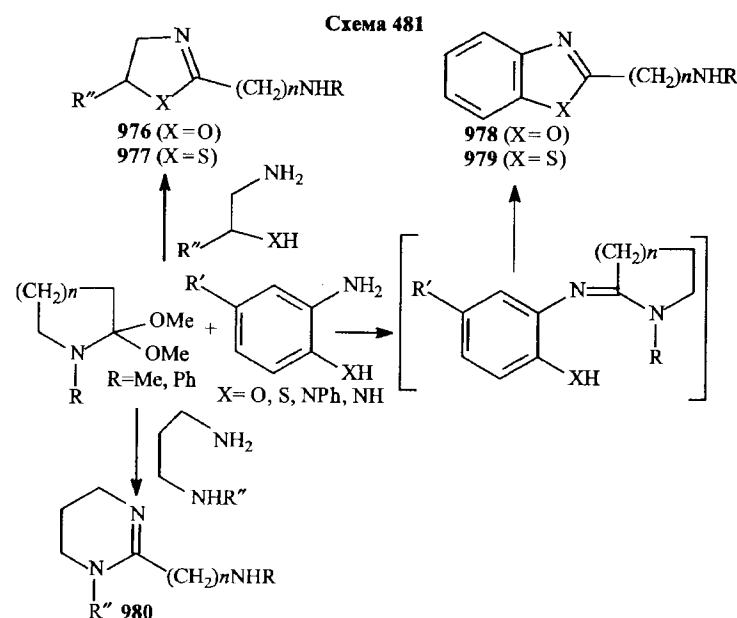
Подчеркнем еще раз, что, как показано в этой работе, при наличии в одной молекуле одновременно аминогруппы наряду с гидроксид- и меркапто- группами, ацетали лактамов реализуют обе свои функции при взаимодействии с нуклеофильными реагентами — и способность превращаться в амидины, и склонность к реакции перацетализации (схема 480) [719].



Замещенные анилины, содержащие в *орто*-положении кольца фенольную, меркапто- и замещенные аминогруппы также реагируют с лактамацеталами по различным направлениям, в результате чего образуются производные оксазолов (976), тиазолов (977) их бензопроизводных (978, 979) и пиримидинов (980) (схема 481) [720].

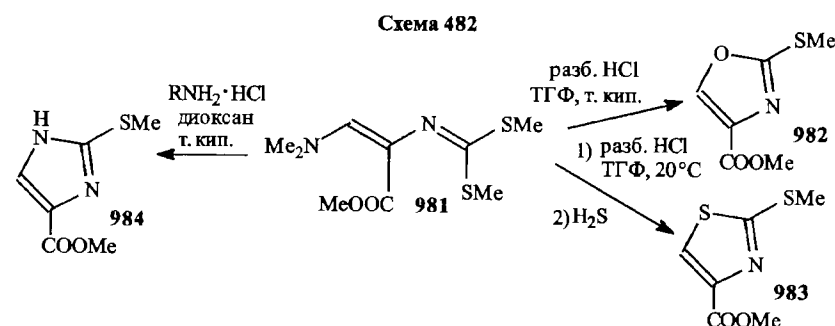
Енамин (981), сочетающий в своей структуре диметиламинотиле-новый фрагмент, включенный в структуру эфира аминокислоты, с азаке-тен-S,S-ацетальным фрагментом при обработке разбавленной соляной кислотой в тетрагидрофуране превращается в 2-метилмеркапто-4-меток-сикарбонилноксазол (982).

В тех же условиях, но при последующем воздействии сероводорода, синтезирован тиазол (983), имеющий те же заместители.



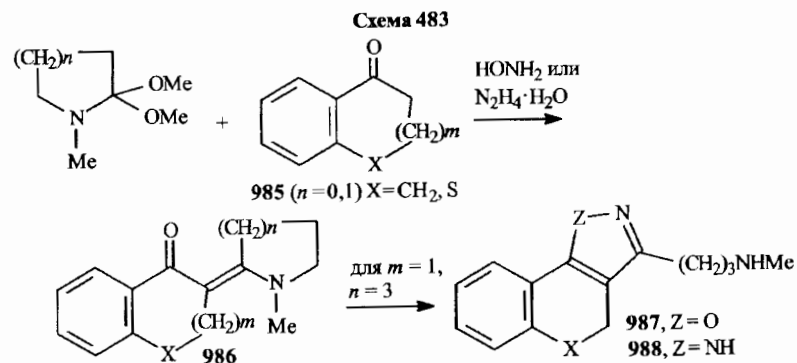
И, наконец, включение в реакцию первичных аминов обеспечивает подход к синтезу 2-метилмеркапто-5-метоксикарбонилимидазола (984).

Таким образом, (981) представляет собой удобный и привлекательный синтон для получения пятичленных гетероциклов с двумя гетероатомами в гетероароматическом кольце (схема 482) [721].

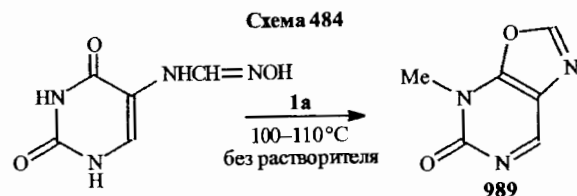


Лактамацетали использовались также и для получения изомерных, по отношению к оксазолам, пятичленных гетероциклов. Так, при взаимодействии ацеталей лактамов с инданом, тетралом-4 и 6-тиохроманом (985) получены циклические енаминокетоны (986), в которых при реак-

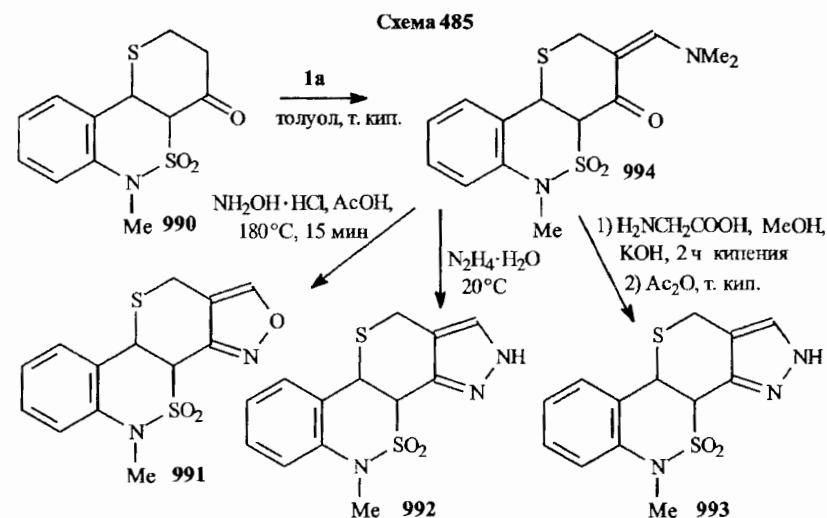
ции с гидроксиламином и гидразином раскрывается «бывший лактамный цикл» и при этом образуются конденсированные изоксазолы или пиразолы (987, 988 соответственно) (схема 483) [722].



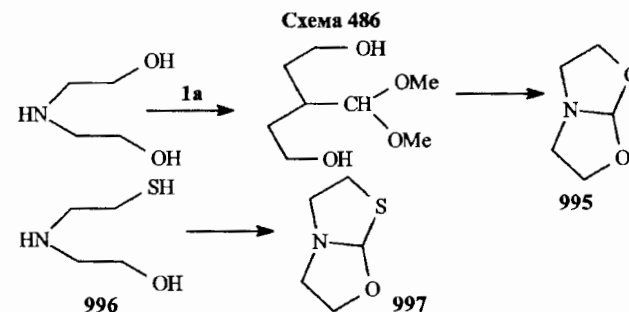
N-Гидроксиамидины, имеющие в соседнем положении подходящие функциональные группировки, например оксогруппы, достаточно гладко циклизируются, образуя оксазольный цикл. Именно исходя из этого, разработан синтез оксазолопиримидинов (989). Циклизующим агентом в данном случае выбран диметилацеталь диметилформамида (1a) (схема 484) [723].



Отметим, что в указанных условиях наряду с циклизацией протекает и N-метилирование, которое является весьма характерным для реакции амидацеталей с различными, в том числе и слабыми кислотами, такими как амиды. Близкие по замыслу и исполнению исследования, приведшие к синтезу оксазоло[4,5-с]- и [4,5-d]-пиридазинов, опубликованы в [724, 725]. 5-S,S-Диоксид 6-метил-4-оксобенз[б]-1,2-тиазино[4,5-б]тиазинона-4 (990) явился исходным соединением в синтезе оксазоло- (991), пиразоло- (992) и пирроло- (993) тетрациклических производных, которые авторы [726] рассматривают как дитиоазанаологи стероидов. Метод получения этих соединений, который включает в качестве ключевого интермедиата енаминокетон (994), приведен на схеме 485. Енаминокетон (994) синтезирован путем обычной конденсации ацетала (1a) по метиленовому звену, связанному с карбонильным углеродом.

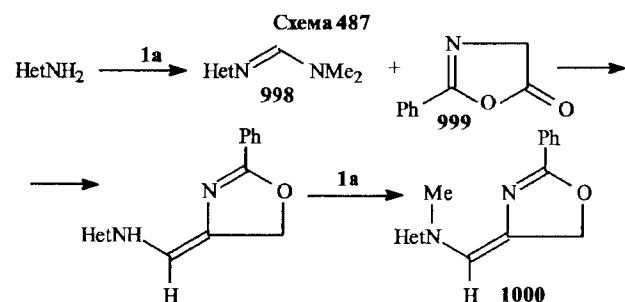


Реакция диэтанолamina с ацеталем (1a) (и рядом других ацеталей) приводит к переаминированию и затем внутримолекулярной переацетализации с участием обеих гидроксигрупп. В результате реализуется образование оксазоло[2,3-а]оксазола (995), являющегося фактически бициклическим амидацеталем. Если в данный процесс вводится N-β-меркаптоэтилэтанолamin (996), образуется представитель новой гетероциклической системы — 1-аза-4-окса-6-тиабицикло[3,3,0]октана (бициклический амид — монотиоацеталь) (997) (схема 486) [727].

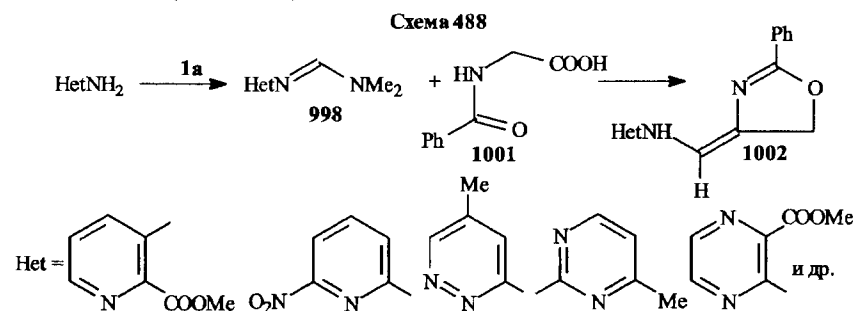


Разнообразные аминогетероциклы легко реагируют с амидацеталами, давая соответствующие амидины, которые используются в реакциях с азлактонами. В этих работах [728-733] не разрабатываются подходы для конструирования новых оксазольных соединений, а образуются замещенные оксазолы, наличие пятичленного гетероцикла в которых обусловлено при-

менением ацилглицинов или азлактонов в качестве исходных соединений. Так, амидины (998), получающиеся при взаимодействии аминогетероциклов с ацеталем (1a), дают с азлактоном (999) серию новых гетерил-аминометиленоксазолонов (1000) (схема 487) [728].



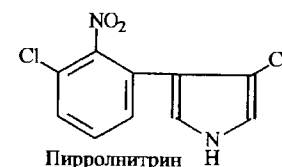
Подобного типа соединения, полученные в работах [730, 731], исследовали в плане поиска иммуномодулирующих свойств. Модификация этого амидиноазлактонного синтеза осуществлена в работе [733], в которой в реакцию с гетериламидинами (998) вводили не азлактон, а гиппуровую кислоту (1001), которая превращалась в азлактон (999) прямо в процессе конденсации (схема 488).



4.1.2с. Изоксазолы

В ходе изучения возможности синтеза аналогов антибиотика пирролнитрина, содержащих иной, а не пиррольный цикл, была проведена конденсация диэтилацетала ДМФА (1b) по активной метильной группе 3-хлор-2-нитротолуола (1003) и предпринята попытка ацилирования полученного енамина (1004) бром ацетилбромидом в присутствии пиридина. В этом случае однако протекает только димеризация с образованием ненасыщенного соединения (1005). При использовании соды в качестве акцептора бромистого водорода синтезирован 2-нитро-3-(2,3-дигидро-3-оксофурил-4)-

хлорбензол (1006), в который однако не удалось ввести атом хлора с хлор-окисью фосфора и соответственно его ароматизировать и тем самым превратить в фурановый аналог пирролнитрина.



Если в качестве исходного соединения был использован 2-нитро-3-хлорацетофенон (1007), при его конденсации с ацеталем (1b) получен енаминокетон (1008), превращенный далее путем взаимодействия с гидроксиламином в изоксазольный (1009), а с гидразингидратом (1010) в пиразольный аналоги пирролнитрина (схема 489, с. 332) [734].

Реакции енаминодикетонных (1011) с гидроксиламином, фенилгидразином и амидинами при микроволновом облучении, приводящие к изоксазолам, пиразолам и пиримидинам (1012–1014) соответственно, описаны (схема 490, с. 333) в [735].

Гетероциклические амидоксимы являются перспективными соединениями для получения конденсированных изоксазолов и пиразолов. Так, пиразиновый амидоксим (1015) при конденсации с 1 эквивалентом ацетала (1a) дает смесь 3-диметиламинометиленаминоизоксазола[4,5-b]-пиридина (1016) и оксапиразолил-3-пиразиона-2 (1017) в соотношении 21:13. В 5 % щелочи первый с высокой скоростью гидролизует до 3-аминоизоксазола[4,5-b]пиридина (1018). Амидоксим (1019) реагирует с ацеталем (1a) с образованием смеси трех веществ — 3-формиламинопиразоло[4,5-b]пиридина (1020), 2-диметиламинометиленамино-3-цианопиридина (1021) и N,N-диметилмочевины (1022), причем соотношение этих соединений в смеси зависит от избытка взятого в конденсацию амидацетала (схема 491, с. 333, и табл. 27) [736].

Трансформация енаминкетонного фрагмента в изоксазольный и пиразольный циклы сегодня является одним из стандартных и продуктивных способов синтеза производных этих пятичленных гетероциклов. В работе [737] этот подход использован для получения сразу двух гетероциклических фрагментов в одной молекуле. Исходным соединением для этой цели был выбран *n*-ацетилацетофенон (1023), реакция которого с ацеталем (1a) протекает по обеим активным метильным группам с образованием бис-енаминкетона (1024). Взаимодействием этого соединения с гидроксиламином и гидразином синтезированы бис-изоксазольное (1025) и бис-пиразольное (1026) бензольные производные (схема 492, с. 334). По тому

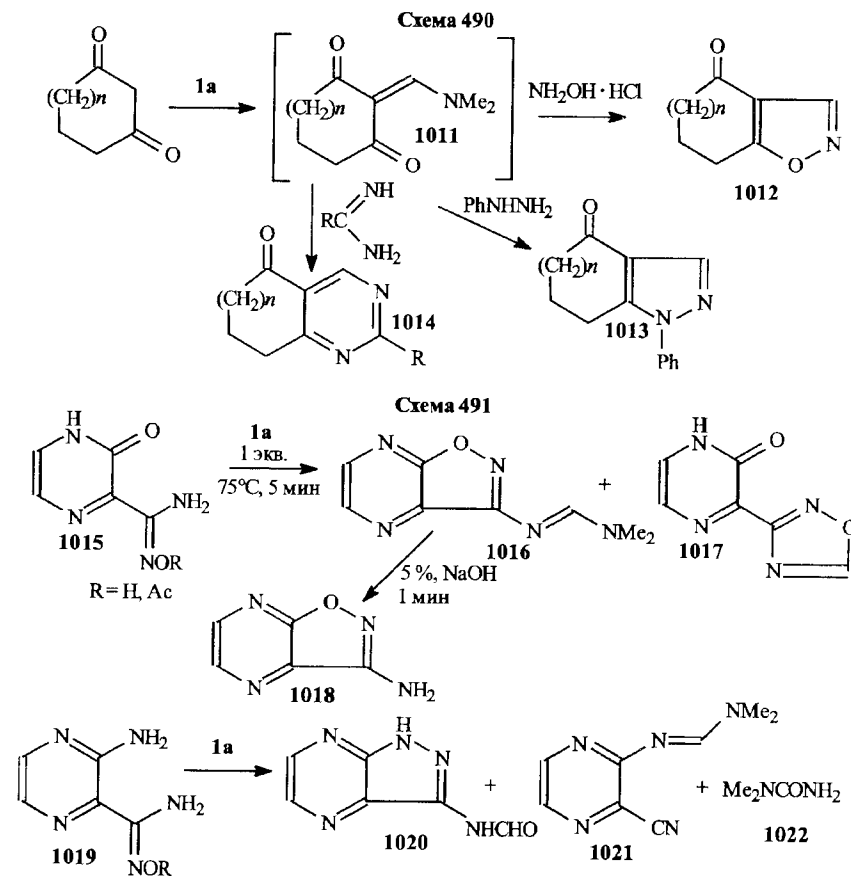
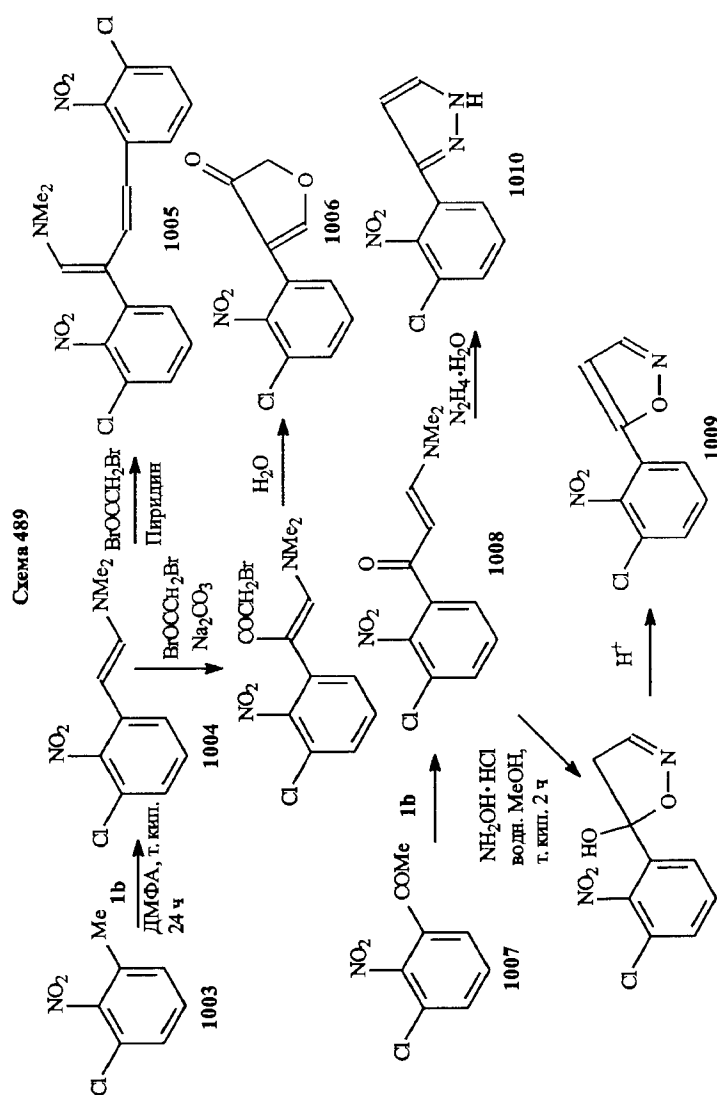


Таблица 27

Зависимость соотношения (1020), (1021), (1022) от избытка ацетала (1a)

Количество взятого ацетала, моль	Выход (1020), %	Выход (1021), %	Выход (1022), %
1,2 (3 ч кипения в толуоле)	36	14	8
2,3 (6 ч кипения в толуоле)	35	28	10
Большой избыток (5 мин., 75 °С, без растворителя)	—	66	12

же принципу изоксазольное производное (1027) синтезировано, исходя из 4-ацетилтерфенила (1028) (схема 493, с. 334) [739].

Еще ряд новых данных, касающихся изоксазольных синтезов из енаминокетонов, опубликован в работе [739].

Схема 492

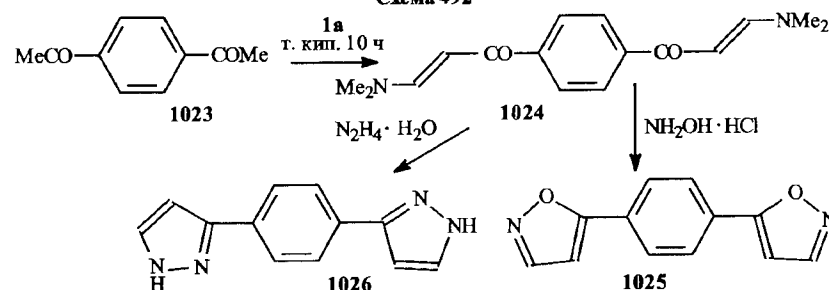
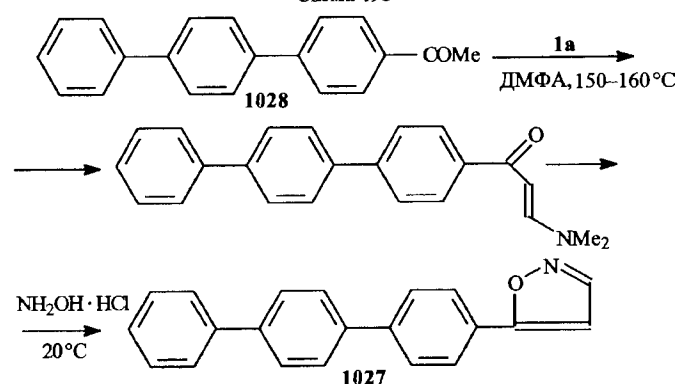
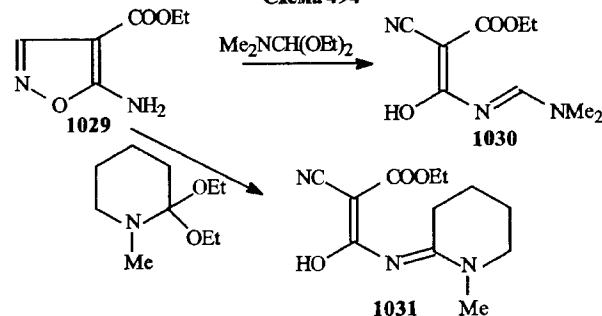


Схема 493



И уже обсужденная работа [375], которую целесообразно упомянуть в данном контексте, касается не синтеза, а свойств 2-амино-3-этоксикарбонилизоксазола (**1029**), который при реакции с амид- и лактамацеталами подвергается характерному для изоксазолов [740] раскрытию цикла с образованием соответствующих амидинов (**1030**, **1031**) (схема 494).

Схема 494



4.1.2d. Тиазолы

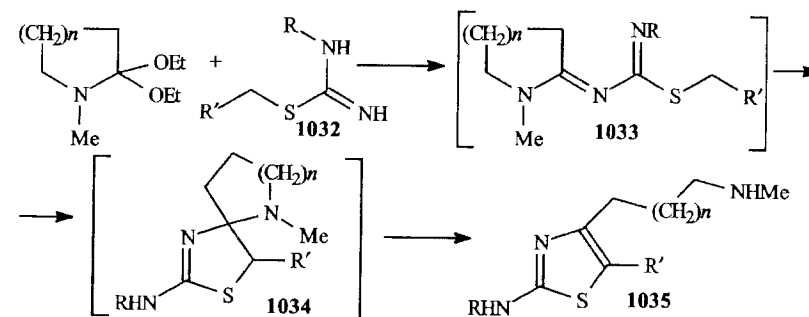
Как следует из материала, приведенного выше, соединения тиазольного ряда достаточно часто образуются при синтезе оксазолов и родственных соединений.

Данный раздел посвящен синтезу производных тиазола, в том числе и конденсированных тиазолов, в котором ацетали амидов и лактамов принимают непосредственное участие.

При этом приведенные ранее работы, касающиеся гетероциклов, будут специально обсуждаться только в тех случаях, когда они принципиально отличны от обычных методов получения тиазольных соединений и их свойств, связанных с применением амидацеталей. Начнем с подробно рассмотренной ранее работы (схема 394) [593], в которой описан синтез конденсированных частично насыщенных пятичленных гетероциклов, включая 2-аминотиазолы из замещенного спиродиноксиоланопиклогексанона.

В работе [741] для получения производных тиазола использована реакция ацеталей лактамов с замещенными изотиомочевинами (**1032**). В этом случае вначале образуются амидиновые производные (**1033**), которые, по мнению авторов, при раскрытии лактамных циклов превращаются в спиро-пирролидинотиазолиновые соединения (**1034**) и затем в 2-амино-4-(ω-метиламиноалкил)тиазолы (**1035**) (схема 495).

Схема 495

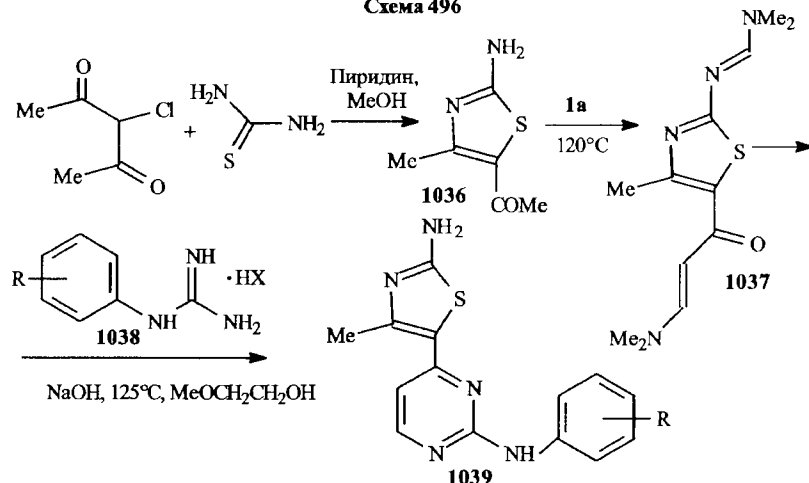


Исследование [742] посвящено поиску ингибиторов циклинзависимой киназы 2 (CDK 2), которые способны вызывать антипролиферативные и проапоптотические эффекты и соответственно могут использоваться как противоопухолевые агенты.

Вообще киназы — это ферменты, катализирующие фосфорилирование молекулы-акцептора при помощи АТФ или других нуклеозидтрифосфатов. В данной работе синтезированы 2-амино-4-метил-5-ацетилтиазолы (**1036**), которые реакцией с диметилацеталем диметилформамида (**1a**) превращены

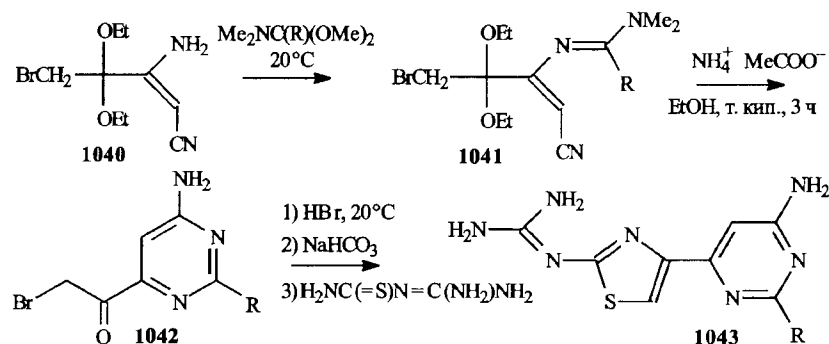
в замещенные енаминокетоны тиазольного ряда (**1037**), которые при взаимодействии с N-арилгуанидинами (**1038**) превращены в 4-(тиазолил-5)пиримидины (**1039**), проявляющие киназингибирующее действие (схема 496).

Схема 496



Тиазолилпиримидины другой структуры синтезированы на основе реакции амидацеталей с первичными спаминонитрилами (**1040**). Полученные этим путем снамидины (**1041**) превращены в замещенные 4-амино-6-бромацетилпиримидины (**1042**), которые далее трансформированы в тиазолилпиримидины (**1043**) (схема 497) [743].

Схема 497



Изоцианиды являются достаточно сильными СН-кислотами для реакции с амидацеталами — при этом образуются соответствующие енамины (**1044**). Последние подвергаются трехкомпонентной реакции с участием

аминотиокислот (**1045**) и альдегидов (**1046**), в результате которой образуются соединения (**1047**), включающие в свой состав β-лактамный цикл и тиазольный фрагмент [745]. Вероятное объяснение возникновения в процессе реакции именно таких конечных продуктов дано на схеме 498, а, с. 338.

На основании литературных данных об активности некоторых производных тиазола[3,2-а]пиримидина по отношению к HIV-1 (антиВИЧ-действие) и в качестве противовоспалительных агентов в работе [744] предпринята попытка синтеза новых подобного типа соединений с использованием амидацеталей.

Предложенная схема синтеза базируется на реакции диметилацетала диметилформамида (**1a**) с тиомочевинной, протекающая по обеим первичным аминогруппам, дальнейшей циклизации полученного диамидина (**1048**) при обработке замещенным бромацетофеноном (**1049**) с образованием амидинотиазола (**1050**). Последний вступает в реакцию [4+2] циклоприсоединения с метилвинилкетонам, в результате которой получен тиазолпиримидин (**1051**) (схема 498, б, с. 339). Метод синтеза тиазолпиримидинов, подобный описанному выше, реализован в работе [745] с применением кетена в качестве диснофила.

Такой же тип тиазольной циклизации применен для амидинов (**1052**), полученных конденсацией амидацеталей с N-монозамещенными тиомочевинами (**1053**). Понятно, что для N-замещенных тиомочевин реакция с ацеталами протекает только по одной аминогруппе. Циклизацией (**1052**) получены тиазолы (**1054**) (схема 499, с. 339) [746].

Взаимодействие эфира монотиокарбаминной кислоты (**1055**) с диметилацеталем N,N-диметилацетамида приводит к амидину (**1056**), который при реакции с триметилсульфонийлидом (**1057**) в диметилсульфоксиде (ДМСО) при 0°C превращается в тризамещенный тиазолин (**1058**). Метилированием полученного соединения с последующим действием трехбромистого фосфора в толуоле при кипячении и дальнейшей водной обработкой был получен тиазолон-2 (**1059**) (схема 500, с. 399) [747].

Другие серусодержащие соединения (**1060**) при алкилировании ω-галогенацетоуксусными эфирами (**1061**) превращаются в функциональнозамещенные 2-метилмеркапто-4-амино-5-этоксикарбонилтиазолы (**1062**) или соответствующие производные тиафена — (**1063 a, b**). Последние под воздействием амидацетала (**1a**) трансформируются с элиминированием диметилформамида в тиазола[4,5-б]пиридины (**1064**) или тиено[3,2-б]пиридины (**1065**) (схема 501, с. 340) [748].

Приведем краткую информацию о тиазолсодержащих гетероциклах, в синтезе которых принимали участие амидацетали, но которые получены из исходных соединений, уже содержащих тиазольный цикл.

Схема 498, а

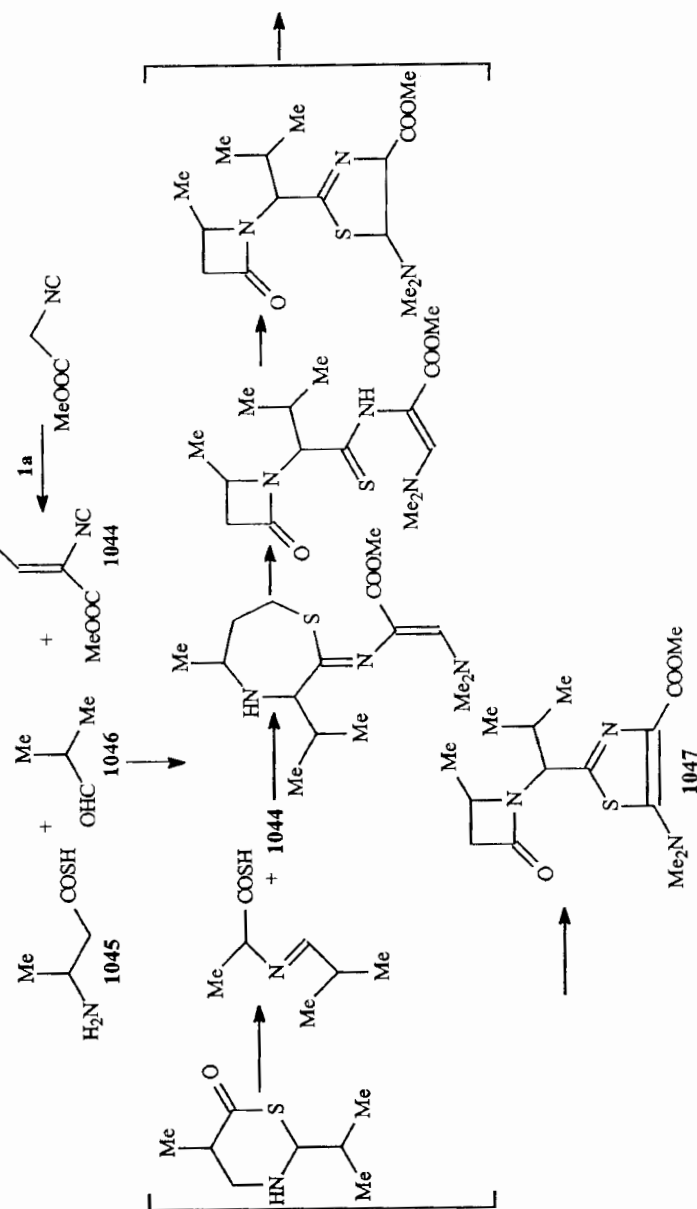


Схема 498, б

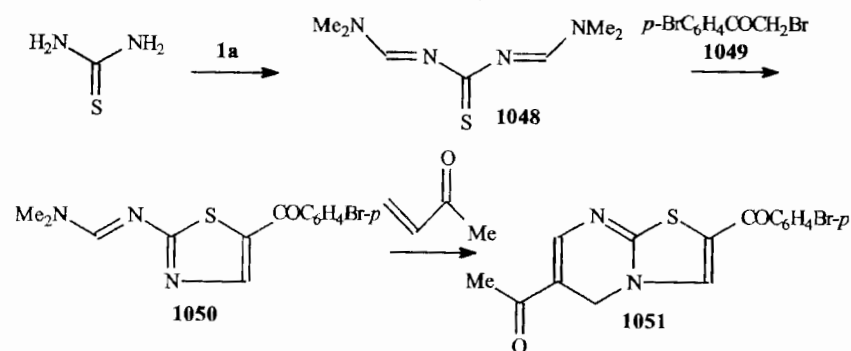


Схема 499

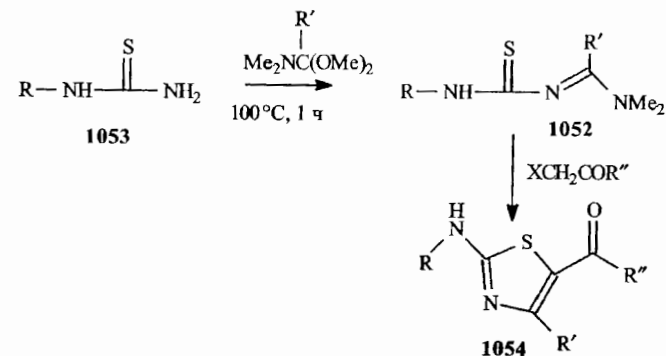


Схема 500

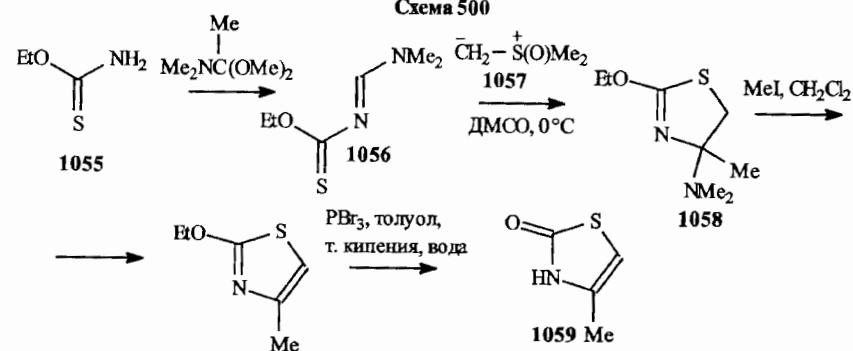
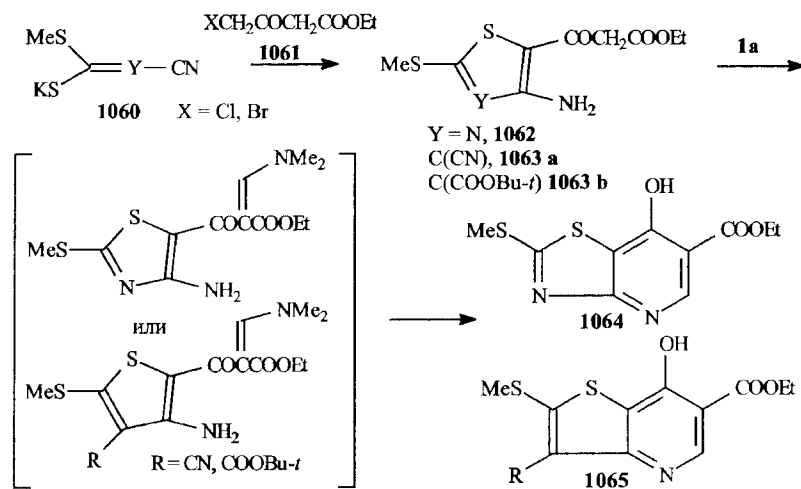
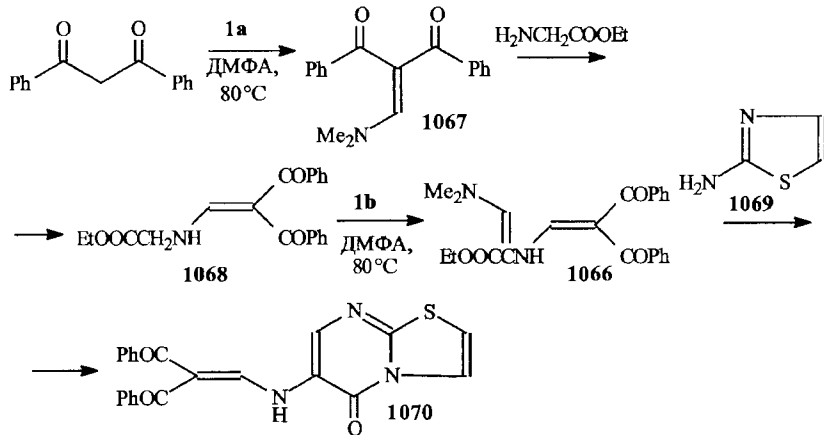


Схема 501



Диендиаминопроизводное (1066) синтезировано реакцией дибензилметана с ацеталем (1a) с последующим переаминированием полученного третичного енамина (1067) эфиром глицина и реакцией образовавшегося вторичного енамина (1068) с диэтилацеталем диметилформамида (1b). Далее это соединение введено во взаимодействие с 2-аминотиазолом (1069). Результатом этих превращений явился синтез замещенного с аминами фрагментом тиазола[2,3-б]пиримидина (1070) (схема 502) [749].

Схема 502

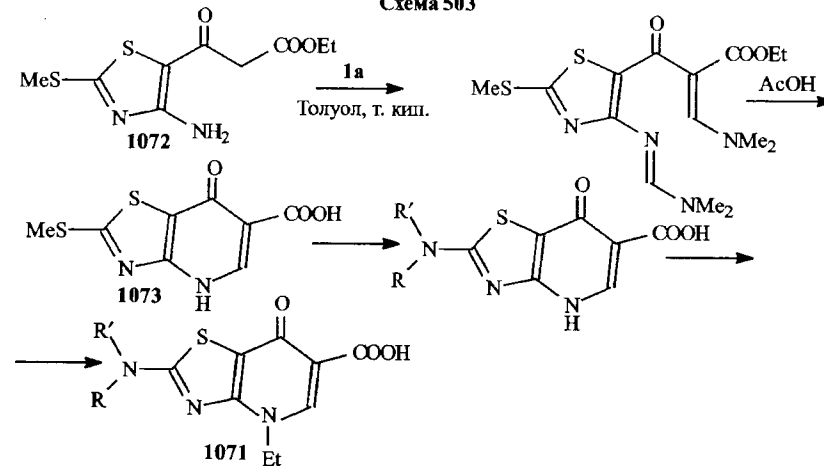


Подобный подход к синтезу тиазопиримидинов использован в работе [750]. В целом близкий путь к синтезу применен в работе [751] для получения тиазола[4,5-б]пиридиновых аналогов налидиксовой кислоты (1071).



Синтез целевых продуктов включает конденсацию этилового эфира 2-метилмеркапто-4-малонил-5-аминотиазола (1072) с ацеталем (1a), которая протекает и по активному метиленовому звену, и по аминогруппе, с дальнейшей циклизацией в тиазольный аналог хинолонкарбоновой кислоты (1073). N-этирование этого соединения по хинолоновой NH-группе привело к получению близких аналогов (1071) налидиксовой кислоты и других препаратов этого ряда (схема 503).

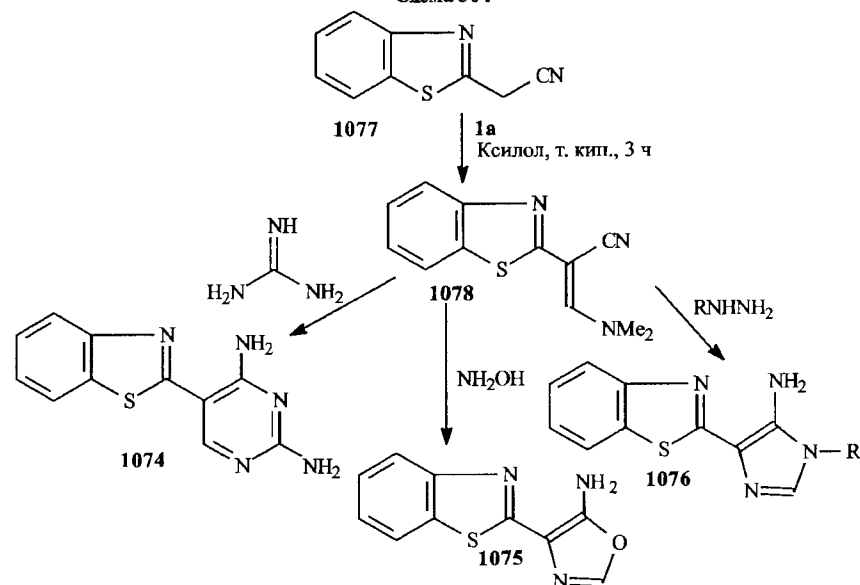
Схема 503



2-Гетерилбензтиазолы (1074–1076) синтезированы, исходя из 2-цианметилбензтиазола (1077), реакцией с ацеталем (1a) и последующим взаимодействием полученного бензтиазолил-2-сминамонитрила (1078) с гуанидином, гидроксиламином и гидразинами (схема 504, с. 342) [752].

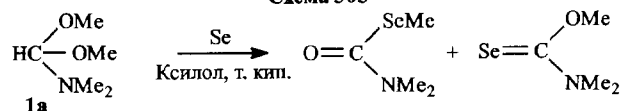
В этом контексте, по-видимому, целесообразно обсудить синтез селенозолов, описанный в работе [753] и заключающийся в реакции замещенной

Схема 504



селеномочевины (**1079**) с ацеталем (**1a**), протекающей с образованием амида (**1080**). Отметим, что некоторые простые селеносодержащие производные получены с использованием амидацеталей [754] по схеме 505.

Схема 505

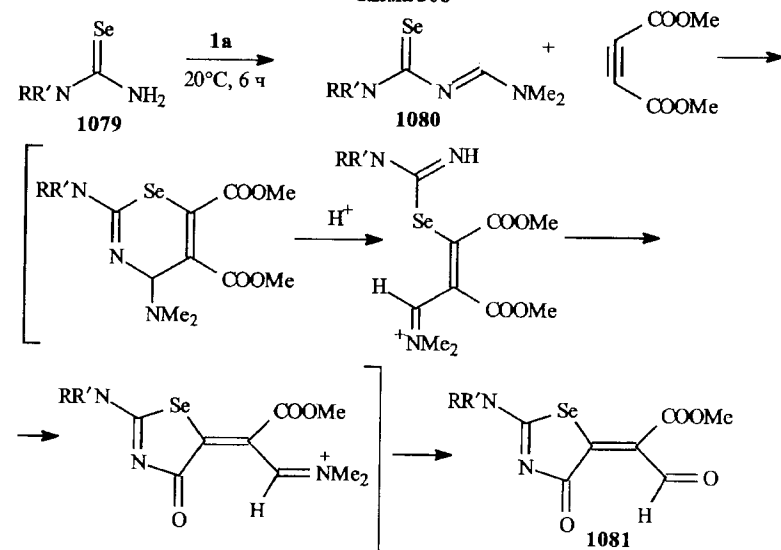


Амидин (**1080**) представляет собой селеноазидиен, который служит удобным исходным соединением для гетеродиеновой реакции Дильса — Альдера и способен реагировать с диметилловым эфиром ацетиленди-карбоновой кислоты, выступающим в этом процессе в качестве диенофила. В результате этого взаимодействия синтезирован селенозол (**1081**) (схема 506).

4.1.2е. Имидазолы

Для полноты картины необходимо некоторое повторение сведений, уже приведенных в гл. 3. К числу первых работ, посвященных синтезу гетероциклов на основе амид- и лактамацеталей, относится сообщение [113], которое кратко обсуждалось выше (схема 63), посвященное взаимодействию диэтилацетала диметилформамида с изотиоцианатами. Реакция

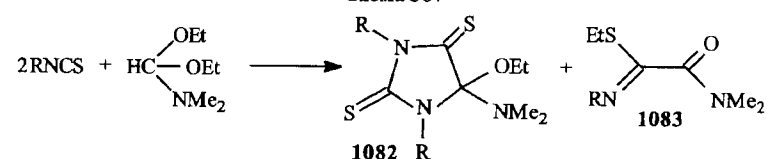
Схема 506



протекает 10–16 ч при 80–120°C, и в зависимости от структуры применяемых изотиоцианатов в результате образуются 1,3-дизамещенные-2,5-дитио-оксо-4-этокси-4-диметиламиноимидазолидины (**1082**) и 2-этилмеркапто-2-R-имино-N,N-диметилацетамиды (**1083**).

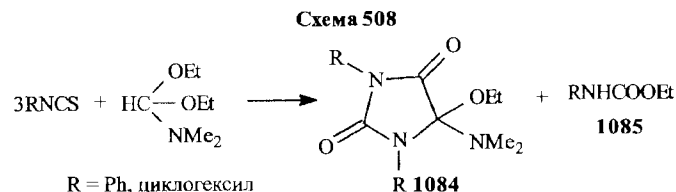
Соотношение выходов образовавшихся веществ определяется природой используемых изотиоцианатов: для R = метил, этил, *изо*-пропил, *н*-бутил образуются только (**1082**) с выходами 57–65 %, для R = циклогексил выделены и (**1082**), и (**1083**) с выходами соответственно 42 и 28 %, для R = бензил, фенил, нафтил получены только (**1083**) с выходами 34, 80 и 43 % соответственно (схема 507).

Схема 507

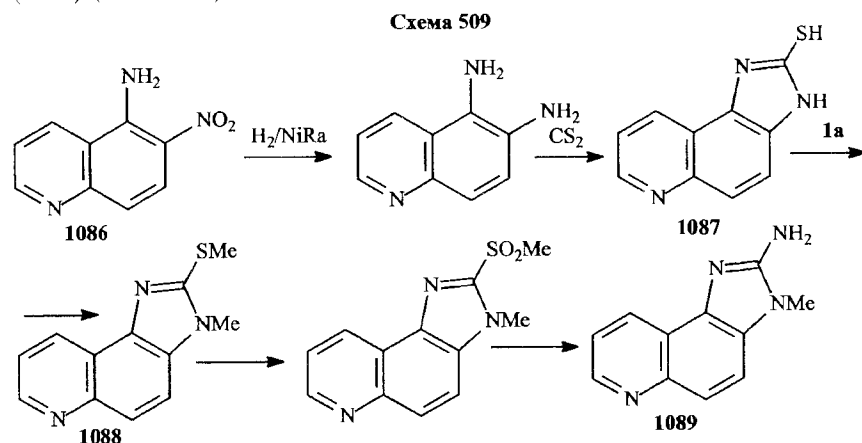


Подобная реакция, но с изотиоцианатами, проводилась и в более ранней работе (схема 64) [114]. Согласно данным этого исследования для R = фенил и циклогексил при нагревании компонентов при 100–130°C были получены O,N-ацетали парабановой кислоты (**1084**) и эфиры замещенных карбаминовых кислот (**1085**), образующиеся при реакции выделяющегося

спирта с изоцианатами (схема 508). Аналогичные тиоуретаны обнаружены и в работе [113] (см. также схему 62).

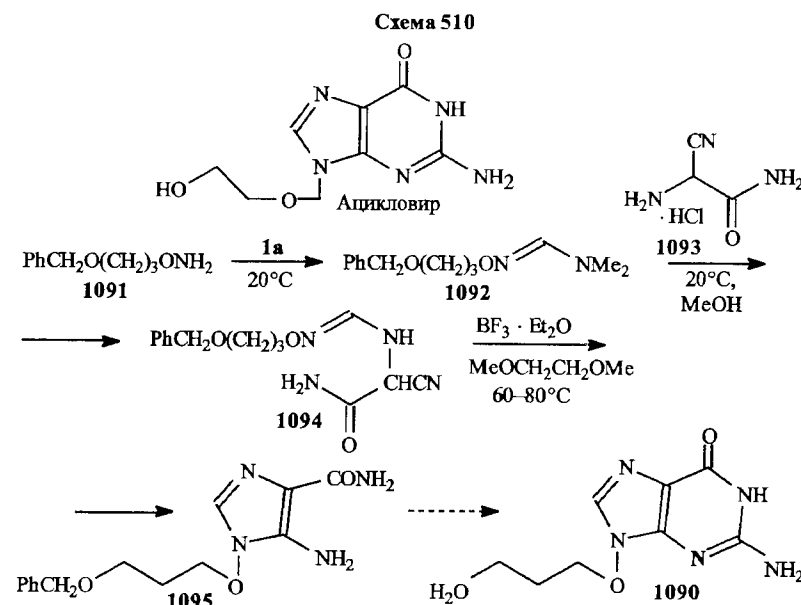


Конструирование имидазольного цикла предусматривает наличие в одном исходном соединении двух аминогрупп и способность второго исходного соединения внедрять в молекулу один одноуглеродный фрагмент. Представляется логичным иметь *o*-фенилендиаминовую систему и обеспечить ее замыкание в имидазольное кольцо каким-либо обычным способом и далее модифицировать полученное соединение с целью синтеза целевых соединений. В работе [755] в качестве исходного выбран 5-амино-6-нитрохинолин (**1086**), восстановление нитрогруппы которого приводит к диаминохинолину. Реакция последнего с сероуглеродом дала 2-меркаптоимидазо[4,5-*f*]хинолин (**1087**), который был S,N-диметилирован (**1088**) при нагревании с ацеталем (**1a**) и далее рядом последовательных реакций превращен в мутагенный 2-амино-3-метилимидазо[4,5-*f*]хинолин (**1089**) (схема 509).



Вполне очевидно, что потребность введения в молекулу одноуглеродного фрагмента диктует, зачастую, желательность применения ацетального синтеза на стадии, предшествующей циклизации, или самой циклизации. Именно такая стратегия использовалась в работе [756] для синтеза ново-

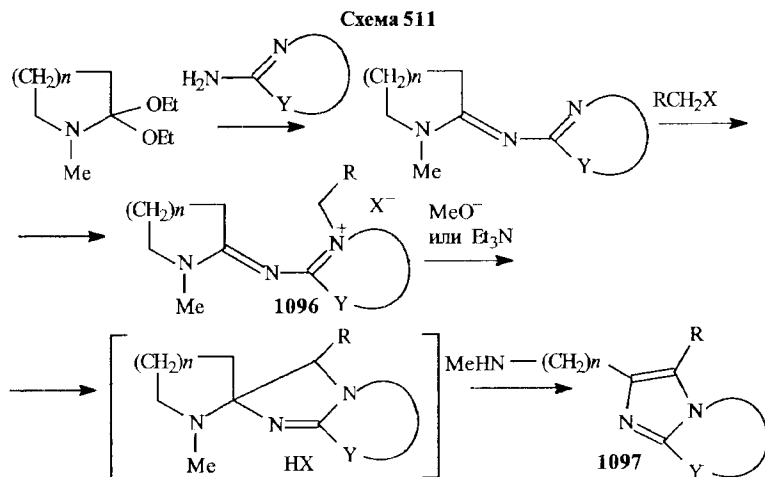
го противовирусного ацилнуклеозида, представляющего собой 9-(3-гидроксипропокси)гуанин (**1090**) — изомер известного противовирусного препарата ацикловира. В качестве исходного в этом исследовании применен О-бензилгидроксипропилгидроксиламин (**1091**), который легко вступает во взаимодействие с димилацеталем диметилформамида (**1a**) с образованием соответствующего амидина (**1092**) и затем с α -аминоцианакетамидом (**1093**). Полученный при этом N-бензилоксипропилокси-N'-цианкарбамидометилформамидин (**1094**) циклизуется при нагревании в диметоксиэтаноле в присутствии эфира трехфтористого бора до 1-(3-бензилоксипропокси)-4-карбамоил-5-аминоимидазола (**1095**), который обычными способами, например, конденсацией с бензоилизотиоцианатом с последующим элиминированием бензильной группы гидрированием над палладиевым катализатором превращен в целевой (**1090**) (схема 510). Подобный путь синтеза имидазолов реализован и в работе [757]. В той же роли, что и амидацетали, могут выступать и ацетали лактамов.



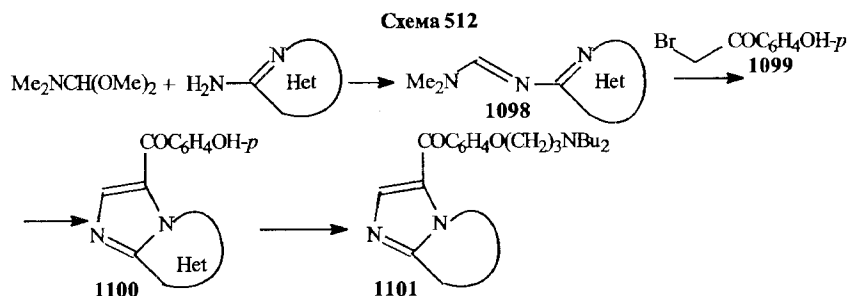
И именно этому посвящена публикация [758], в которой 2-аминотиазол, 2-аминохинолин и 2-аминопиридин конденсировали с лактамацеталами с образованием соответствующих амидинов (**1096**).

При алкилировании полученных соединений образуются четвертичные соли, которые при воздействии оснований превращаются в спиро-

соединения, из которых при дальнейшем раскрытии насыщенного аза-гетероцикла образуются конденсированные имидазолы (**1097**), имеющие в качестве заместителей метиламиноалкильные группировки (схема 511).

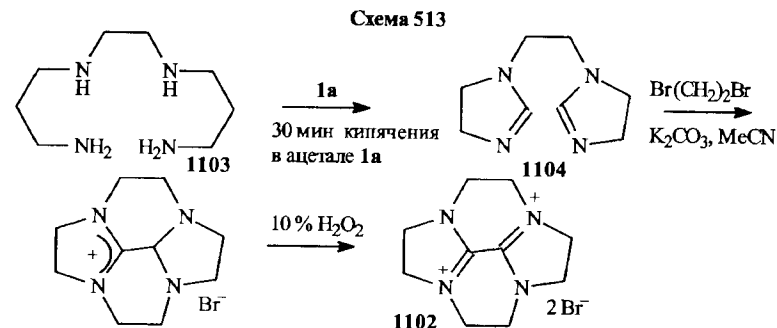


Другой подход к использованию в имидазольном синтезе гетериламидинов предложен в работе [759]. Получение амидинов (**1098**) проведено обычным способом — конденсацией гетериламинов с амидоацеталем (**1a**), далее алкилирование реакцией с *n*-гидроксидибромбензофеноном (**1099**), которое сопровождается циклизацией до конденсированного имидазола (**1100**). Следующий этап — О-алкилирование по фенольному гидроксилу 3-ди-*n*-бутилпропилбромидом. Образующиеся при этом соединения (**1101**) проявили свойства местных анестетиков и кальций-блокаторов (схема 512).



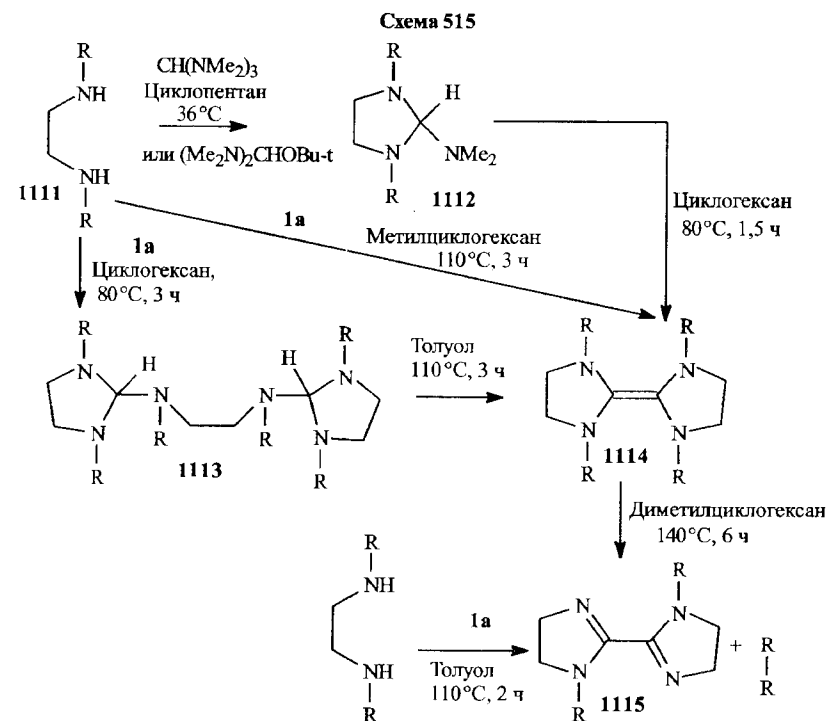
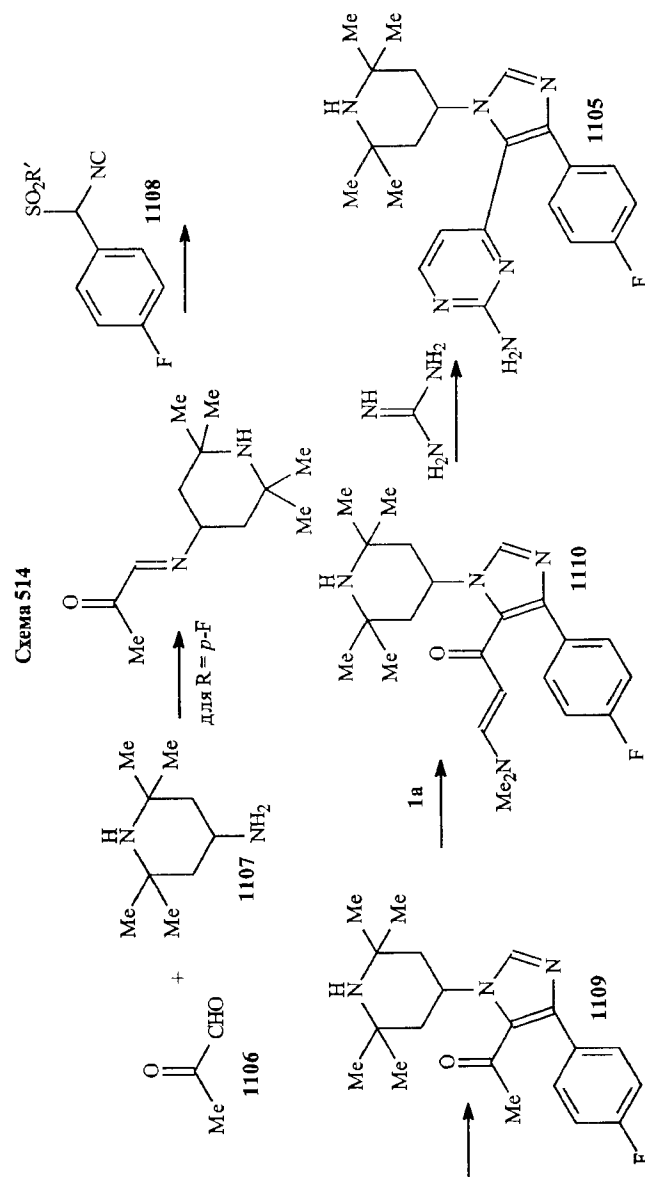
За последнее десятилетие циклен — 1,4,7,10-тетраазациклододекан (**1102**) — стал важным интермедиатом для получения ряда диагностических и терапевтических фармацевтических агентов. Развитие методов полу-

чения агентов и пептидов для получения противоопухолевых соединений вызвало интерес в плане терапии к бифункциональным хелатирующим агентам, основанным на циклене. Новый подход к его синтезу заключается в применении *трис*-диэтиленаминового производного (**1103**) в конденсации с ацеталем (**1a**). Полученный при этом *бис*-имидазолилэтан (**1104**) превращен в бромид путем алкилирования с дибромэтаном и далее в циклен (**1102**) при окислении перекисью водорода (схема 513) [760].

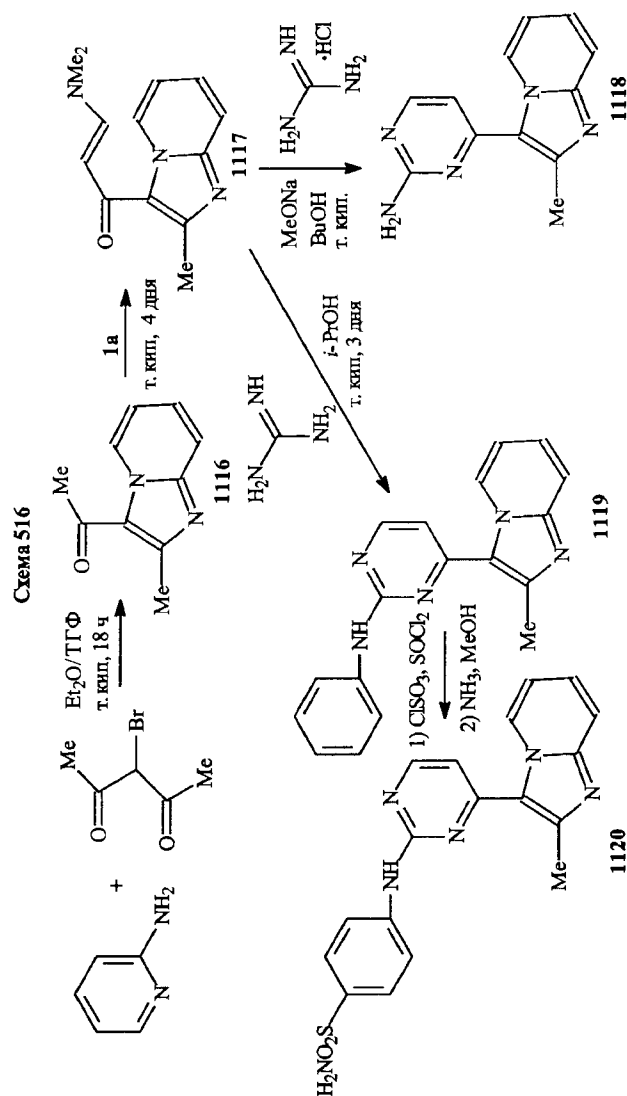


1,4,5-Тризамещенные имидазолы (**1105**) — общий класс соединений, проявляющих сильное сродство к р38 MAP-киназам — протеинкиназам, включенным в воспалительные регуляторные пути. Синтез таких соединений осуществлен на основании реакции метилглиоксаля (**1106**) с 4-амино-2,2,6,6-пиперидином (**1107**) и далее с изонитрилом (**1108**) с образованием 1-(2,2,6,6-пиперидинил-4)-4-*R*-фенил-5-ацетилимидазола (**1109**). Последний при конденсации с ацеталем (**1a**) превращен в енаминкетон (**1110**), который при конденсации с гуанидином трансформирован в целевые 1-(2,2,6,6-пиперидинил-4)-4-*R*-фенил-5-(2-аминопиримидил-4)-имидазолы (**1105**), (схема 514, с. 348) [761].

Реакция *N,N'*-дизамещенных этилендиаминов (**1111**) с *трис*-диметиламинометаном или *трет*-бутиламинальэфиром при комнатной температуре приводит к 1-*R*-4-*R*-2-диметиламиноимидазолидину (**1112**). При взаимодействии ацетала (**1a**) с (**1111**) процесс протекает по обеим NH-группам и наблюдается образование двух имидазольных циклов. Образующийся при этом *бис*-имидазолилэтилендиамин (**1113**) при нагревании в толуоле превращается в циклический ентетрамин (**1114**), который образуется также и из соединений (**1111**, **1112**) в условиях, показанных на схеме 515, с. 349. Ентетрамин (**1114**) может подвергаться дезалкилированию при нагревании с образованием циклического диимина (**1115**), который может быть получен непосредственно и из исходного (**1111**) и ацетала (**1a**) при нагревании компонентов в толуоле.



Выше рассматривался вопрос о циклинзависимых киназах (CDK). Повторим, что это — семейство серин/треонин киназ, важных для контроля входа в каждую фазу клеточного цикла и функционирования этого цикла. Клеточная активность четко регулируется рядом различных механизмов, к которым относится фосфорилирование киназами и дефосфорилирование фосфатазами, связывание со специфическими активирующими белками, называемыми циклинами, и с ингибиторными белками. Циклин D1-CDK-4/6 pR_p сигнальная система — ключевой медиатор контроля роста нормальных клеток и мишень для мутаций в опухолях и для ингибирования пролиферации клеток. Изыскание ингибиторов этих процессов может оказаться весьма важным для достижения селективной гибели опухолевых клеток, т. е. это — перспективный подход к созданию противоопухолевых препаратов. К группам гетероциклов, проявляющих такие свойства, относятся производные имидазо[1,2-а]пиридинов, и в работе [763] осуществлена разработка синтетических подходов к получению соединений этого класса, включающая и процессы, связанные с использованием амидацеталей (схема 516).



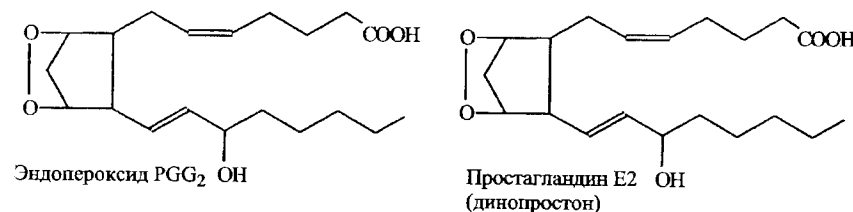
Как видно из схемы 516, синтез основан на реакции 2-аминопиридина с бромацетилацетоном, в результате которой образуется ацетильное производное имидазопиридина (1116), из которого при конденсации с ацеталем (1a) получен енаминокетон (1117). Последний является базовым соединений для синтеза пириимидилсодержащих соединений (1118, 1119). Сульфохлорирование (1119) с последующей обработкой аммиаком приводит к сульфонамидному производному (1120). Таким путем получена большая группа замещенных имидазо[1,2-а]пиридинов, оказавшихся сильными ингибиторами киназ CDK4 и CDK2.

В работе [764] подобным же образом синтезированы новые имидазо[1,2-а]пиридины, перспективные в плане изыскания соединений, обладающих противогерпесной активностью.

Имидазо[1,5-а]пиридины — высокоспецифичные соединения, являющиеся ингибиторами тромбосан- A_2 -синтазы и ароматазы.

Сначала, в дополнение к приведенным данным (разд. 3.1.5), — информация об этих ферментах. К числу ферментов, активно участвующих в метаболических трансформациях ксенобиотиков, относятся ароматазы. Под воздействием этих митохондриальных ферментов (требующих наличия кофермента А, ФАД и кислорода) ксенобиотики, содержащие, например, фрагмент циклогексанкарбоновой кислоты, превращаются в производные бензойных кислот. При окислении альдегидов при катализе ароматазой реализуются два процесса: образование карбоновых кислот и деформилирование до олефинов. Для первого пути специальными экспериментами установлено, что поставщиком атома кислорода является O_2 , а не H_2O . Второй путь важен физиологически, поскольку он катализируется ароматазой — изоферментом цитохрома P450 — CYP19, который участвует в трансформации андрогенов в эстрогены.

Тромбосансинтаза (P450-5) взаимодействуют с простагландином H_2 , образуя простагландин I_2 и тромбосан A_2 .

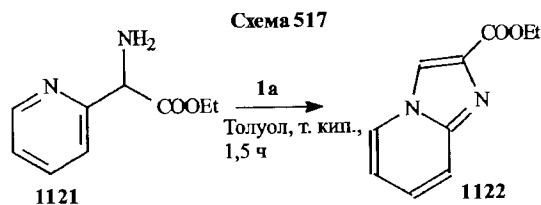


Тромбосансинтаза, присутствующая в тромбоцитах, превращает PGH_2 в тромбосан A_2 из которого производятся другие тромбосаны. Тромбосаны индуцируют сужение кровеносных сосудов и агрегацию тромбоци-

тов на стадиях свертывания крови. Тромбоксаны, подобно простагландинам, содержат пяти- и шестичленные циклы.

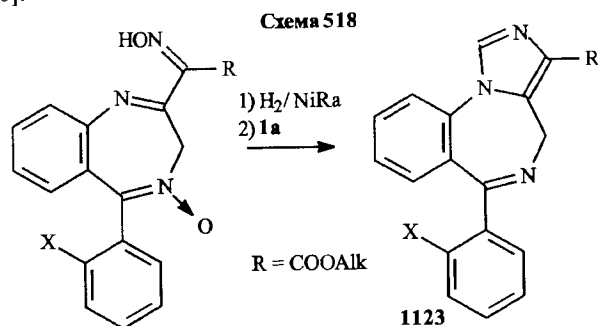
При действии на вышеуказанный эндопероксид другого фермента — тромбоксансинтетазы — образуется тромбоксан A_2 , ответственный за образование тромбов в сосудах.

В работе [765] предложен новый путь синтеза рассматриваемых имидазопиридинов (**1122**), например из доступного эфира пиридилглицина (**1121**) (схема 517).



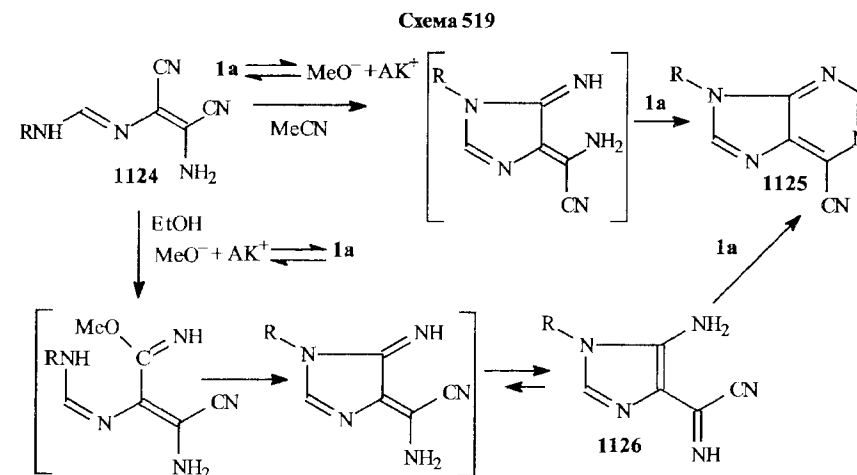
Отметим, что выход (**1122**) в этой реакции составляет 87 %. В то же время при использовании для циклизации ортомуравьиного эфира выход много ниже (31 %).

Группа имидазо[3,4-а]бенздиазепинов (**1123**) синтезирована по схеме 518 [766].

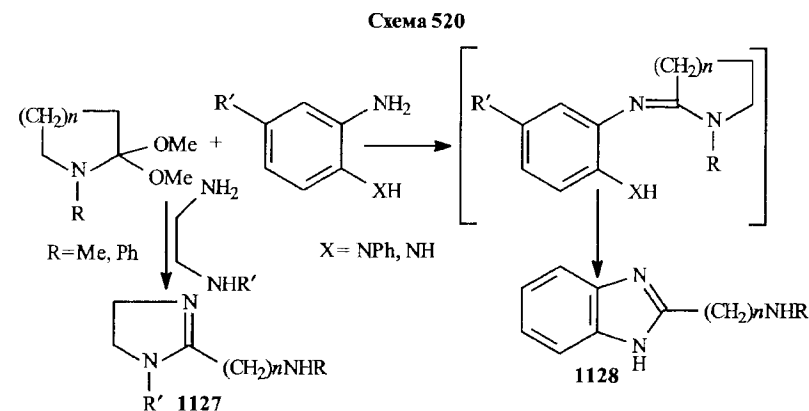


Енамидины (**1124**) при взаимодействии с амидацеталем (**1 a**) легко превращаются в производное имидазо[4,5-*b*]пиримидина (**1125**). При обработке (**1124**) основанием в спирте образуется 1-*R*-4-цианимино-5-аминоимидазол (**1126**), который при конденсации с тем же ацеталем диметилформамида превращается в (**1125**) (схема 519) [767]. Нужно отметить, что механизм образования производных (**1125**) и (**1126**) в указанных условиях вполне тривиальным не является. Для понимания того, как эта циклизация может происходить, требуется привлечение факта (уже подробно рассмотренного выше), согласно которому амидацетали в растворах находятся

в равновесии с амбидентным катионом (AK) и алкокси-анионом. Синтез имидазольных производных представлен на схеме 519.

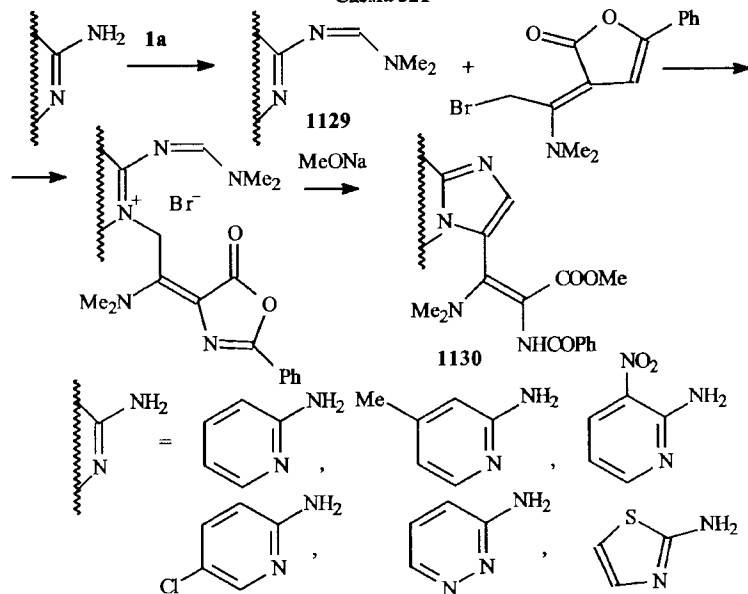


Выше уже обсуждалась возможность синтеза различных гетероциклов, исходя из замещенных анилинов и ацеталей лактамов (схема 481) [720]. Этот способ был применен и для получения замещенных имидазолов (**1127**) и бензимидазолов (**1128**) (схема 520).



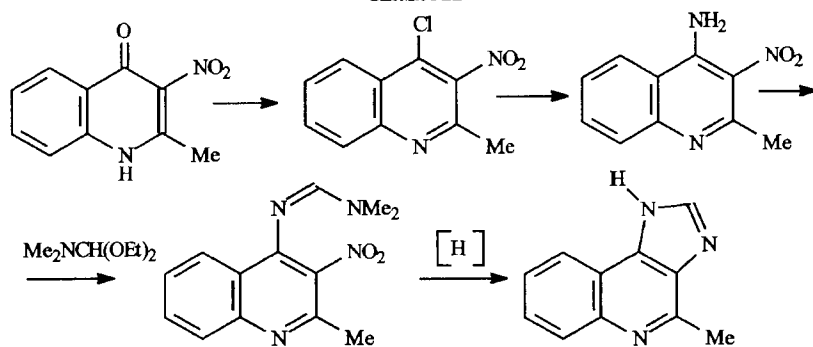
Уже обсуждалась проблема синтеза имидазолов из енаминоиминов [721] (схема 482). Амидины (**1129**), синтезированные «ацетальным методом» из различных аминопиридинов, аминопиридазинов и аминотиазолов, трансформируются в конденсированные имидазолы (**1130**) по схеме 521.

Схема 521



Наличие в ароматическом кольце в *o*-положении нитро- и аминогрупп создает отчетливую возможность создания имидазольного цикла путем использования амидацетала для получения амидинового фрагмента рядом с нитрогруппой, восстановление последней, как правило, сопровождается переаминированием (схема 522) [769].

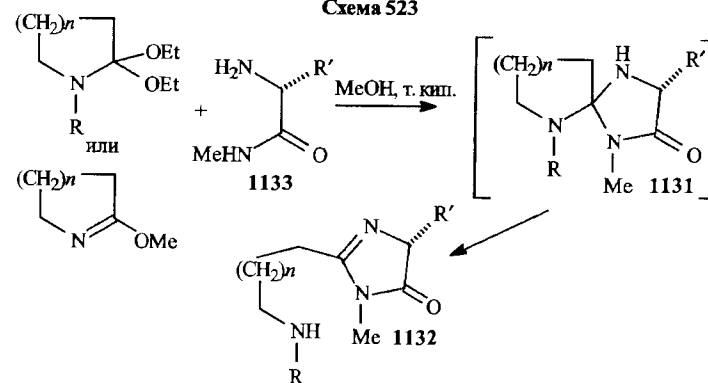
Схема 522



Образование промежуточных спиросоединений (**1131**) предполагает основным механизмом получения новых замещенных производных

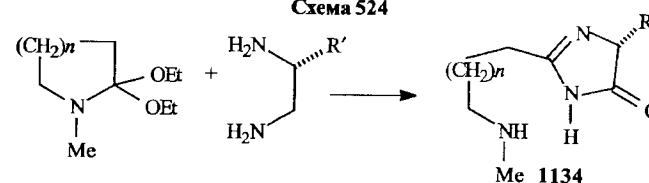
имидазола (**1132**) при взаимодействии ацеталей лактамов или лактимных эфиров с аминоамидами (**1133**) (схема 523) [770].

Схема 523



По близкому сценарию при реакции лактамацеталей с алканолaminaми в этаноле в присутствии *p*-толуолсульфокислоты в качестве катализатора получены замещенные имидазолы (**1134**) (схема 524) [771].

Схема 524



Выше (схема 516) обсуждался синтез производных имидазо[1,2-а]-пиридинов в поиске ингибиторов циклинзависимых киназ (CDK) — ферментов, участвующих в контроле клеточного цикла, с целью достижения селективной гибели опухолевых клеток и соответственно разработки подхода к созданию противоопухолевых препаратов. В работе [772] с той же целью изучен синтез имидазо[1,2-б]пиридазинов, исходя из 2-амино-6-хлорпиридазинов (**1135**) и амидацеталей. Полученные при их конденсации амидины (**1136**) подвергаются серии превращений с выходом в конечном итоге к пиримидилпроизводным (**1137**), имеющим в положении 2 пиримидинового цикла *n*-сульфамидофениламиногруппу, в ряду которых найдены сильные и селективные ингибиторы киназ (CDK) (схема 525, с. 356).

Производное (**1138**), которое можно отнести к ряду тетразафульвенов, при взаимодействии с ацеталем (**1a**) претерпевает циклизацию, сопровождающуюся окислением и образованием имидазолонового цикла (**1139**) (схема 526, с. 356) [773].

Схема 525

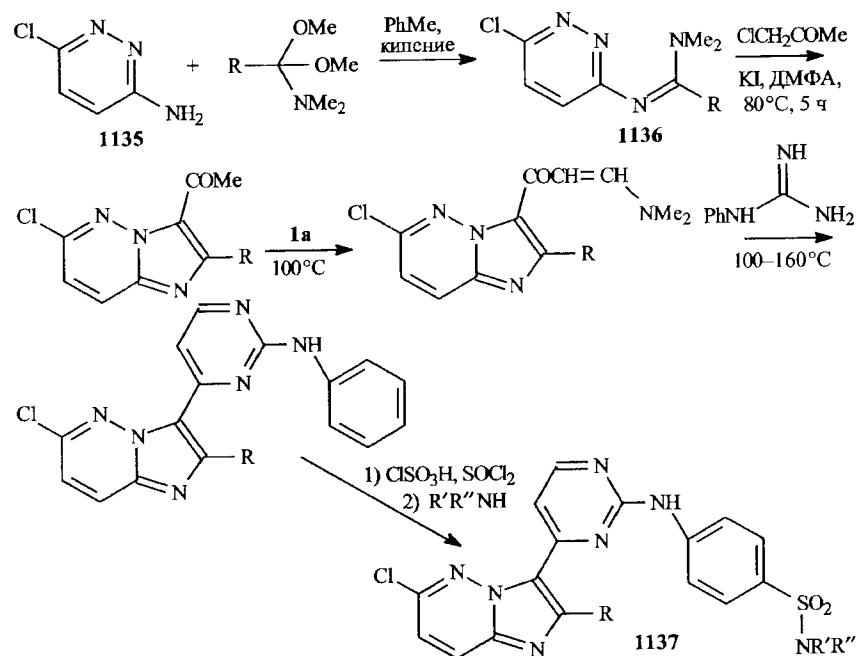
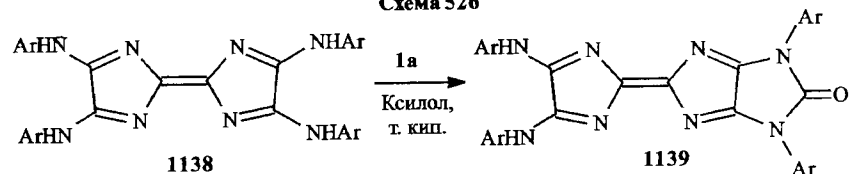


Схема 526



Ранее была упомянута работа, согласно которой серия оксимов была превращена в ряд имидазо[3,4-а]бенздиазепинов, содержащих в положении 4 имидазольного цикла карбалкоксигруппы (схема 518) [766]. Для получения 4-цианопроизводного (1140) схема была несколько модифицирована (схема 527).

Так называемый одноколбовый синтез имидазо[1,2-а]пиридинов и имидазо[1,2-а]пиримидинов разработан в [774], базируясь на стандартном аминовом синтезе с участием амидацеталей (схема 528).

И далее, как уже сложилось в данной книге, обсудим несколько исследований, в которых уже синтезированные производные имидазола принимают участие в реакциях с амид- и лактамацеталами.

Схема 527

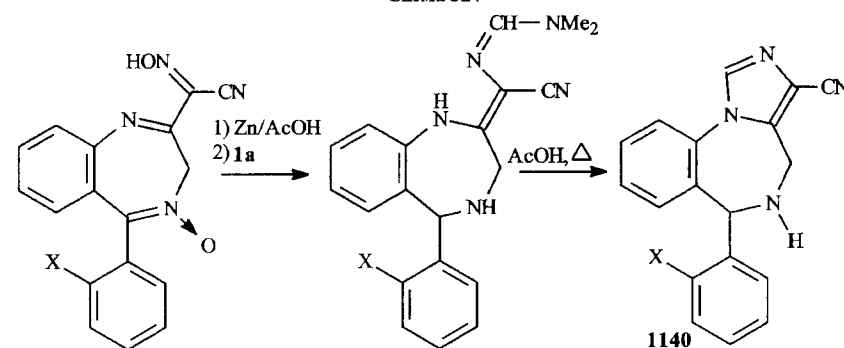
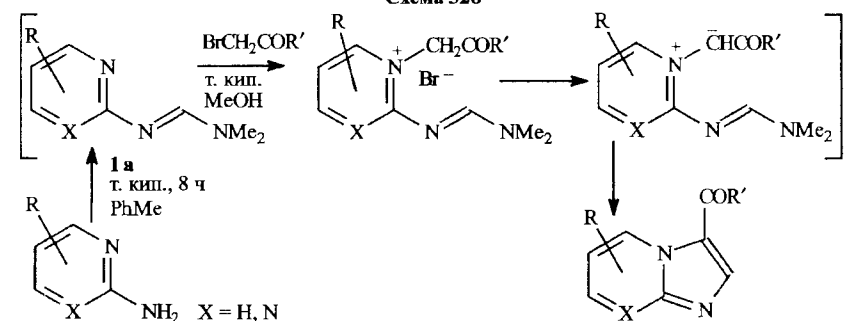
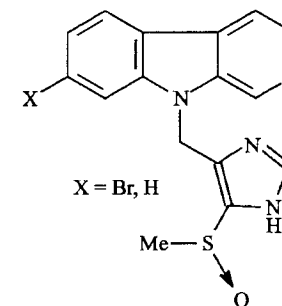


Схема 528



Относительно недавно обнаружен новый класс неизвестных ранее алкалоидов (дидемнолины — *Didemnolines*), в структуру которых входят β -карболиновое и имидазольное ядра и обладающих высокой биологической активностью: цитотоксичностью, антимикробной активностью.

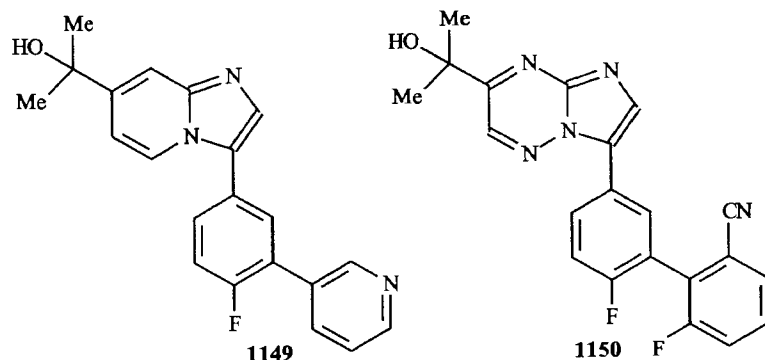


Исходя из этого была предпринята попытка синтеза этих алкалоидов [775] по двум направлениям — синтез имидазольного промежуточного

соединения (1141), которое затем вводят в реакцию с карболиновой составляющей (1148). Последняя синтезирована с участием ацетала (1a) по схеме 529.

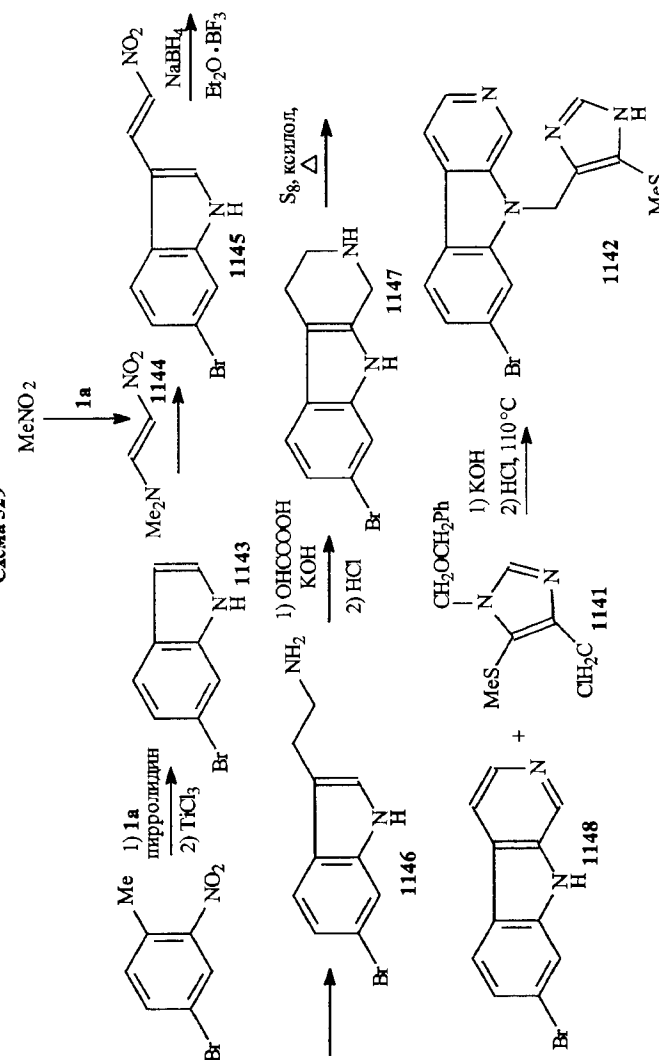
Согласно этой схеме 2-нитро-4-бромтолуол по реакции Леймгрубера — Бачо превращен в 6-броминдол (1143), который при конденсации с нитро-с-амином (1144) (получен из ацетала диметилформамида и нитрометана) дает 3-нитровинилпроизводное (1145). Последнее восстанавливается боргидридом натрия в присутствии эфира трехфтористого бора до соответствующего триптамина (1146), циклизующегося по Бишлеру — Ниперальскому в тетрагидро- β -карболиновое соединение (1147), дегидрирование которого приводит к 8-бром- β -карболину (1148). Алкилирование (1148) по индольному атому азота заранее приготовленным хлорметилимидазолом (1141) приводит к целевому соединению (1142), являющемуся ключевым в синтезе различных производных и аналогов алкалоидов ряда дидемнолинов.

При изучении подходов к синтезу алкалоида агеластатина А, диметилацеталь диметилацетамида применен для моно-N-метилирования гидантоина [776]. ГАМК_A — главный тормозной медиатор в мозге, который медирует, ко всему прочему, седативный и мышечно-расслабляющие эффекты бензодиазепиновых препаратов. На сегодняшний день установлено, что производные имидазо[1,2-а]пиридина (1149) и имидазо[1,2-а]-[1,2,4]триазина (1150) являются довольно селективными ГАМК_A-агонистами, что открывает возможность поисковых исследований в ряду структурно сходных систем с лучшей функциональной селективностью и более подходящими фармакокинетическими свойствами.

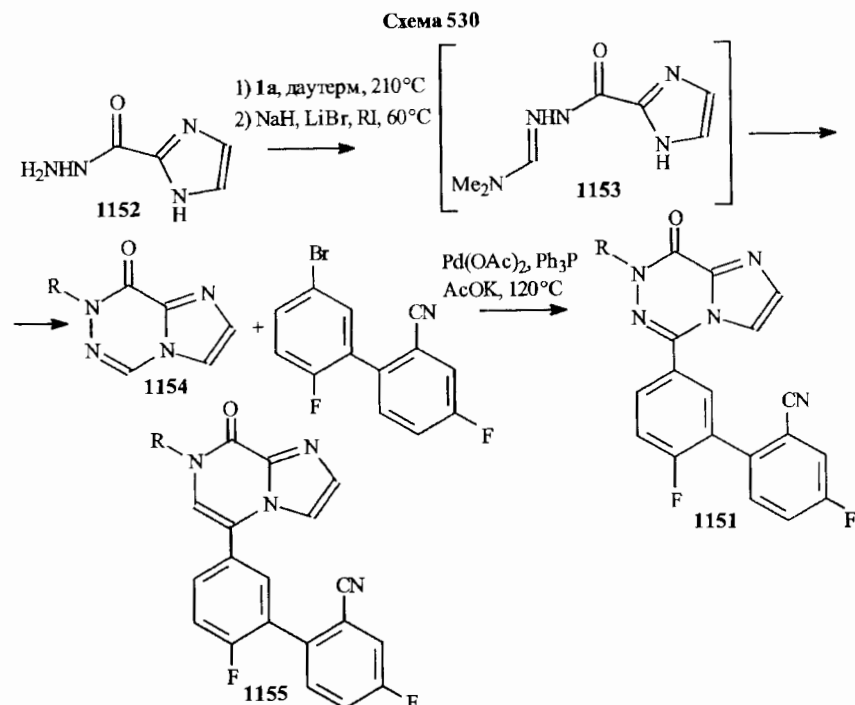


Избранный в работе [777] подход к синтезу новых имидазо[2,1-f]-[1,2,4]триазин-8-онов (1151) заключается в реакции гидразида имидазол-2-карбоновой кислоты (1152) с ацеталем (1a), в ходе которой происходит

Схема 529



конденсация по гидразиновой и первичной аминогруппе. Поскольку процесс протекает в весьма жестких условиях (дауртерм, 210°C), образующийся гидразидин (1153) циклизуется с выходом к имидазотриазинону (1154). Последний алкилируют по азоту триазинонового фрагмента и затем арилируют по положению 3 с образованием целевых (1151) (схема 530).

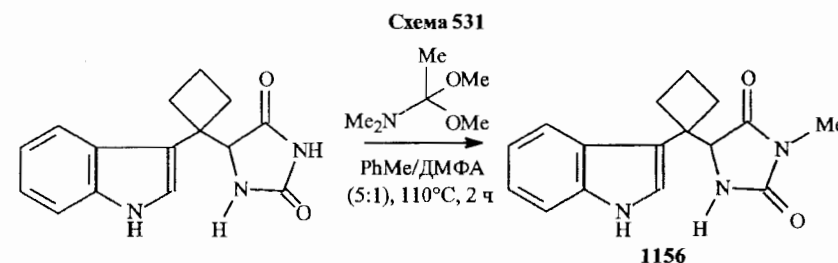


Заметим дополнительно, что в этой работе синтезирован также ряд имидазо[1,2-а]пирозин-8-онов и при исследовании полученных соединений было установлено, что производное (1155) является селективным ГАМК_A-α2/α3-агонистом, и orally доступным, и не приводящим к седативному эффекту анксиолитическим агентом (на моделях экспериментальных животных).

Несколько исследований посвящено применению амидацеталей в качестве агентов, алкилирующих NH-группы имидазольных производных, или простой конденсации по первичной аминогруппе в имидазольном и аннелированном с имидазолом гетероцикле [778–783]. Обе эти реакции уже заняли значительное место в данной монографии. Проблемы использования ацеталей амидов и лактамов для получения различных замещенных

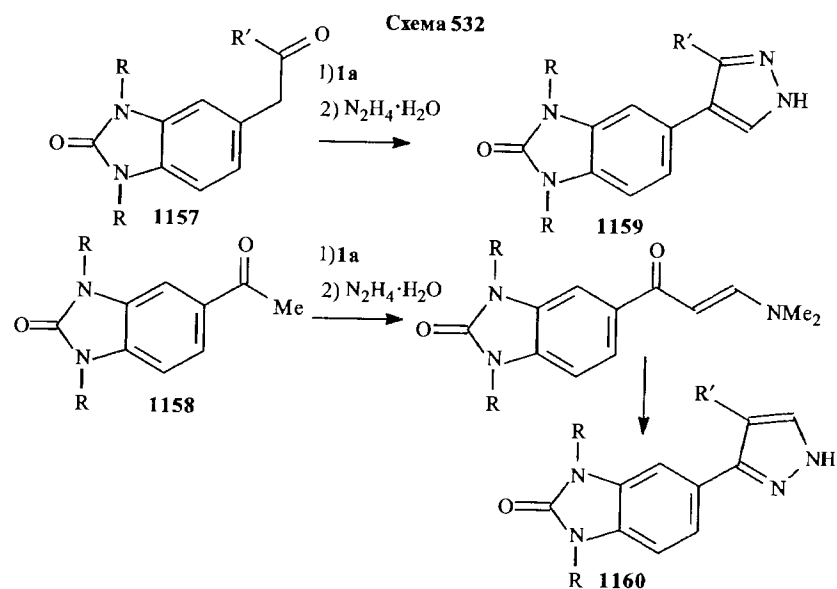
амидинов и для алкилирования различного типа соединений уже обобщены выше и специальное их рассмотрение далее мы не планируем. Но работу [778] следует отметить особо и посвятить ей несколько слов отдельно. В синтетическом плане эта работа посвящена получению соединений типа (1156), которые предполагается изучать как перспективные соединения для поиска новых лекарств.

В этом исследовании обсуждается явление апоптоза и указывается, что этот хорошо отрегулированный в норме процесс при некоторых патологиях активируется и ведет к клеточной смерти и дисфункции. В ряде современных исследований показано, что ингибирование апоптоза не полностью блокирует клеточную гибель, но чаще выражается в морфологических изменениях, напоминающих некроз, и такие механизмы называются сейчас некроптозом. Именно с целью ингибирования некроптоза, индуцируемого фактором некроза опухолей TNF-α, синтезированы соединения типа (1156) и установлено, что некоторые их аналоги проявляют эффективность на модели ишемического повреждения мозга. По-видимому, важно, что в этих случаях необходимо моно-N-алкилирование и не случайно, что для этой цели используется не ацеталь (**1a**), а диметилацеталь диметилацетамида (схема 531).

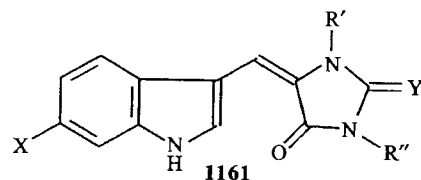


Провоспалительные цитокины (растворимые факторы, производимые клетками для биологического действия на близлежащие клетки) интерлейкин-1 (IL-β) и фактор некроза опухолей TNF-α играют критическую роль в развитии ревматоидного артрита (поражения суставов воспалительного характера; одного сустава — моноартрит, нескольких — полиартрит). Ингибиторы митоген (любое вещество, стимулирующее начало клеточного деления) активированных белков (MAP) киназ p38α путем блокады продукции IL-β, TNF-α и циклооксигеназы 2 (COX2) и мобилизации цикла арахидоновой кислоты имеют большой терапевтический потенциал. К такого рода ингибиторам принадлежат производные гетерилимидазолонов, и исследование [784] посвящено разработке методов синтеза пирозолибензимидазолонов. Реакция N,N-дизамещенных 5-ацилметил- или 5-ацетилбен-

имидазолонов-2 (**1157**, **1158**) с диметилацеталем (**1a**) и далее с гидразином приводит к 5-(пиразолил-4)бензимидазолонам-2 (**1159**) и 5-(пиразолил-3)бензимидазолонам-2 (**1160**) соответственно (схема 532).

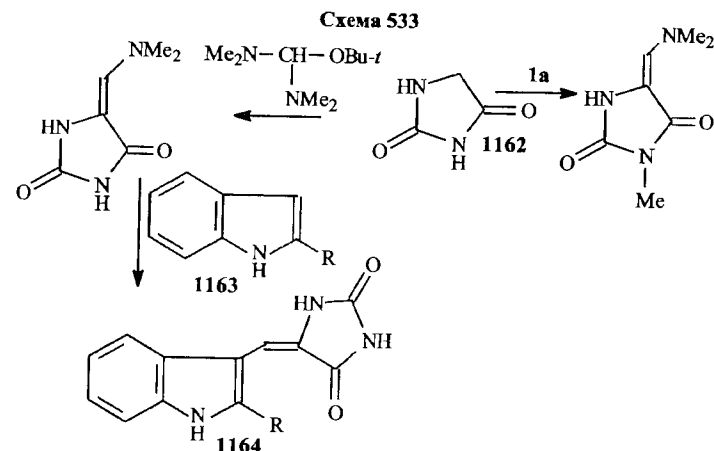


Производные природного соединения аплизинопсина (Aplysinopsin) (**1161**) проявляют биологическую активность — специфическую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам и действуют подобно некоторым нейротрансмиттерам.

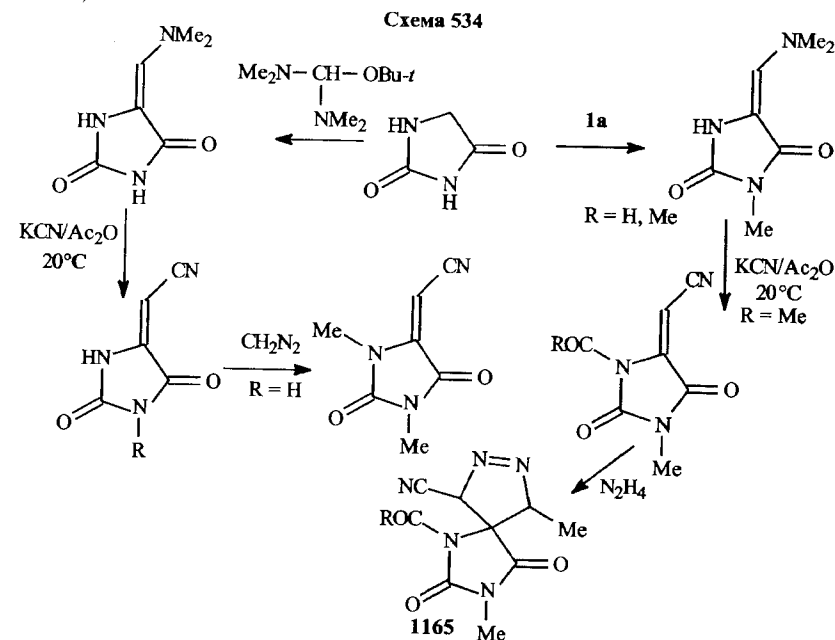


В публикации [785] приведены данные по синтезу соединений этого типа, исходя из имидазолидиндиона-2,4 (**1162**) и замещенных индолов (**1163**). Попытки конденсации (**1162**) с диметилацеталем диметилформамида (**1a**) по положению 4 имидазольного кольца были осложнены нежелательным в данном случае параллельным протекающим N-метилированием. Избежать этого удалось путем использования в качестве конденсирующего агента *трет*-бутоксаминальефира. Полученное при его использовании диметиламинометиленовое производное введено в реакцию с индолом

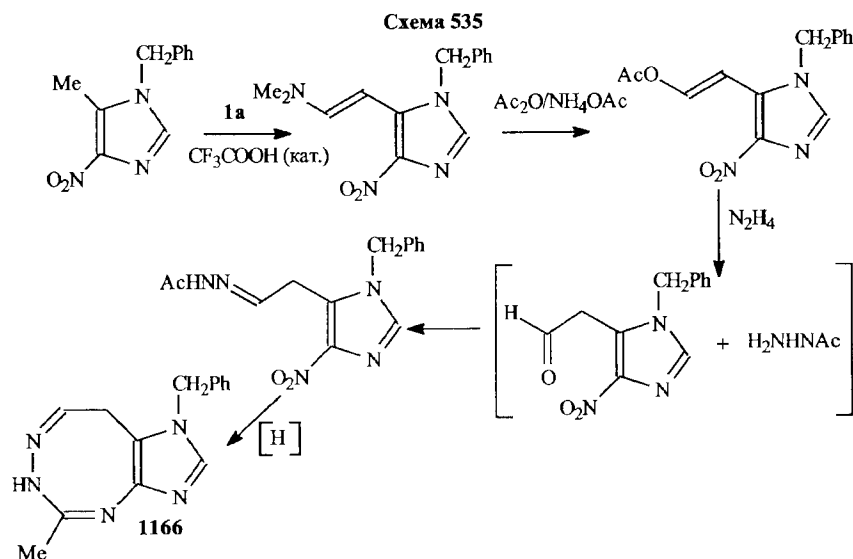
и его 2-замещенными (**1163**), в результате чего получены целевые 5-(β-индолил-3-випил)имидазолидиндионы-2,4 (**1164**) (схема 533).



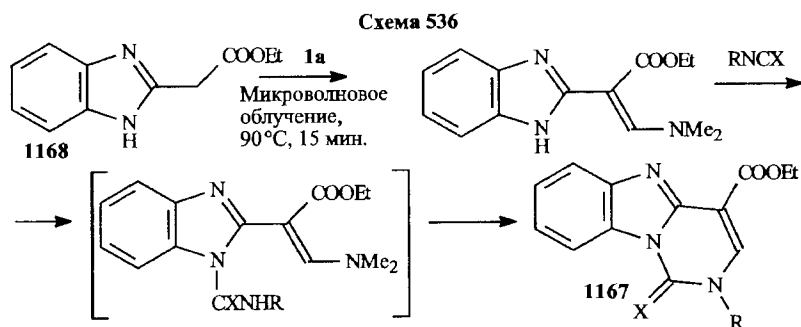
В упомянутой выше работе [783] подобный синтез реализован для получения спироимидазолидиндионгидантоинпроизводных (**1165**) (схема 534).



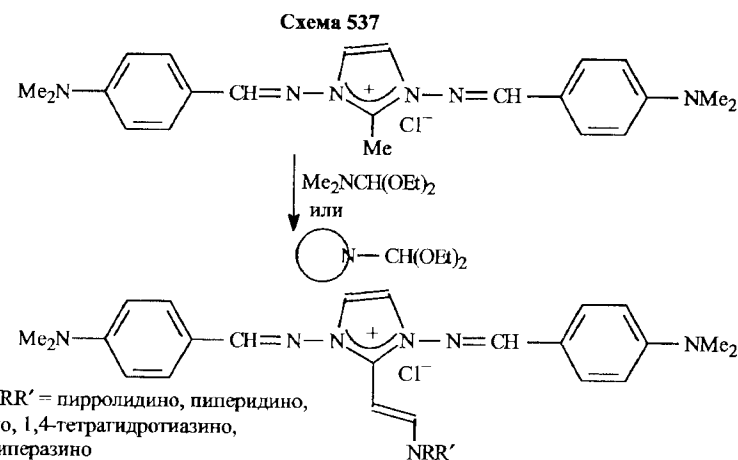
Интересная работа, посвященная получению 5-8-аннелированных производных имидазо[4,5-*b*][1,2,4]триазиопиновой системы (**1166**) опубликована (схема 535) в [786].



Новый путь к синтезу этилового эфира 1-оксо-1,2-дигидропиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-4-карбоновой кислоты (**1167**) [788] разработан на основе реакции этилового эфира бензимидазол-2-уксусной кислоты (**1168**) с ацеталем (**1a**) при проведении процесса без растворителя и при микроволновом облучении (схема 536).

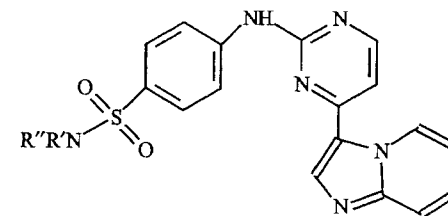


Имидазолиевые соли реагируют с амидацеталами, как это свойственно другим СН-кислотам, с образованием енаминового фрагмента (схема 537) [789].



И вновь вернемся к циклинзависимым киназам (CDK), которые, как уже упоминалось, регулируют нормальный процесс клеточного деления. Помимо тех исследований, которые обсуждались в плане поиска ингибиторов CDK [763, 772], укажем еще на одну работу [789], которая посвящена синтезу новых соединений типа (**1120**), сходных по структуре и подходу к их получению на схеме 516.

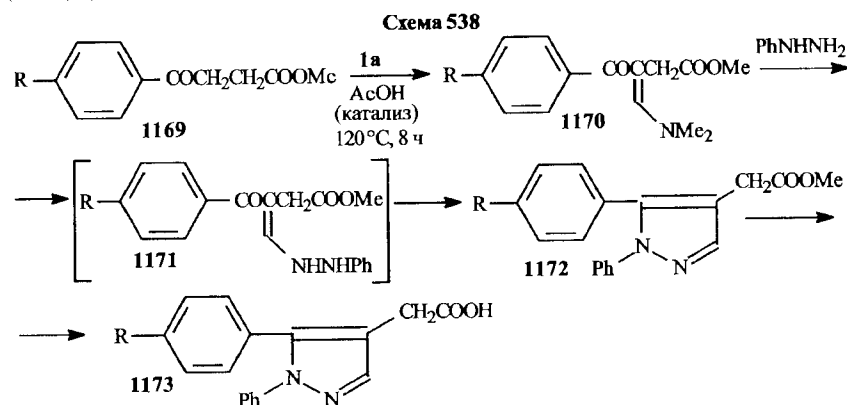
Укажем, что среди этих вновь синтезированных веществ обнаружены сильные ингибиторы CDK-ферментов, которые авторы [789] считают возможным назвать ведущими соединениями (lead compounds) для открытия новых orally активных целевых блокаторов. Повторим только общую структуру найденных ингибиторов.



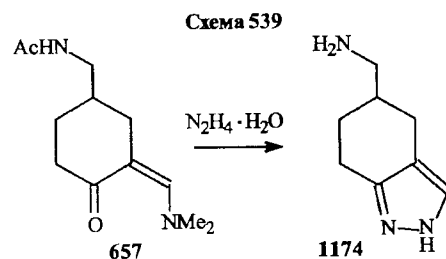
4.1.2f. Пиразолы

Введение енаминового фрагмента путем реакции амидацеталей с кетонами, приводящее к енаминокетонам, является естественным способом синтеза пиразольных соединений с применением гидразинов, которые участвуют в циклизации, включающей енаминовые и кетонные группировки. Типичным примером такого подхода является конденсация производных

β -бензоилпропионовых эфиров (1169) с диметилацеталем диметилформамида (1a) с образованием енаминодикарбонильного соединения (1170), которое реагирует с фенилгидразином только по одному направлению (не затрагивая метоксикарбонильную группу). В результате протекает быстрая реакция переаминирования (1171) с последующим выходом к пиразолилуксусному эфиру (1172), который далее превращается в кислоту (1173) (схема 538) [790].

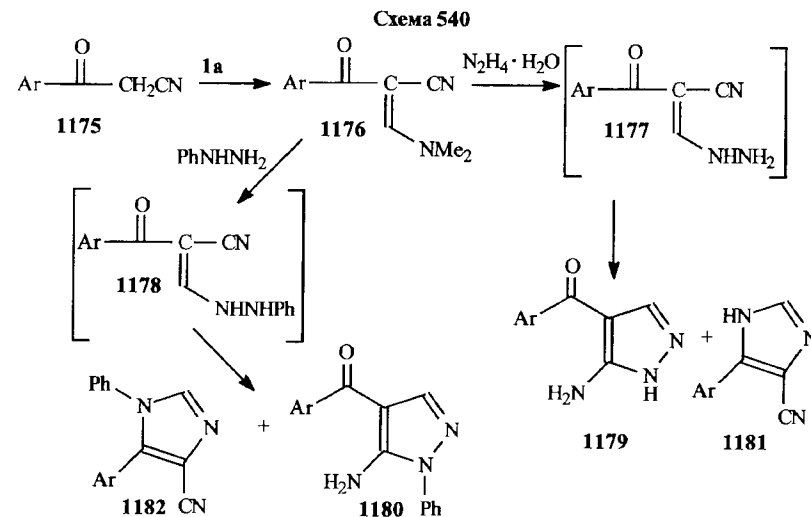


Другой енаминокетон (657), который тоже получен с применением ацетала (1a) и реакционная способность которого уже подробно обсуждалась, правда не в плане пиразольного синтеза (см. схему 394, [593]), также гладко реагирует с гидразингидратом с образованием 4,5,6,7-тетрагидро-5-аминометилиндазола (1174) (схема 539) [593].



Производные бензоилацетонитрила (1175) при взаимодействии с ацеталем (1a) превращаются в енамин (1176), содержащий в β -положении замещенную бензоильную- и цианогруппы [791]. При введении этого енамина в реакции с гидразингидратом или фенилгидразином после первоначального переаминирования с образованием новых енаминов (1177), (1178) наблюдаются две конкурентные циклизации — с участием либо

карбонильной, либо цианогрупп. В результате этих превращений образуются 4-бензоил-5-аминопиразолы (1179, 1180) и арилцианопиразолы (1181, 1182) (схема 540).



Енаминофосфонаты (1183), образующиеся при конденсации ацетала (1a) по активному метиленовому звену соединений (1184), содержащих при CH_2 -группе фосфонатную группу вместе с другими сильными электроноакцепторами, гладко реагируют с различными бинуклеофилами, такими как гидразины (с образованием пиразолов (1185)), гуанидины и *o*-фенилендиамин (с выходом к пиримидинам и диазепинам (1186) и (1187) соответственно) (схема 541, с. 368) [792].

Дикарбонильные соединения являются часто применяемыми и удобными объектами для получения на их основе диметиламинометиленипроизводных (путем конденсации с амидацеталами) и далее для создания пиразольного кольца [737, 739, 793–812].

В качестве примера выше приведена работа [813], в которой с использованием данного подхода осуществлен синтез пиразолов и конденсированных пиразолов (1188–1190) (схема 542, с. 368).

Работа [814] посвящена поиску новых противогерпетических соединений. Но сначала — некоторая общая информация. Повторим, что вирусы — это внеклеточная форма жизни, структурно более простая, чем бактерии. Существующий вне клетки инфекционный вирус (вирион) содержит ядро, состоящее из ДНК или РНК, покрытое защитной оболочкой (капсидом), построенной из одного или двух белков. Компоненты вируса

Схема 541

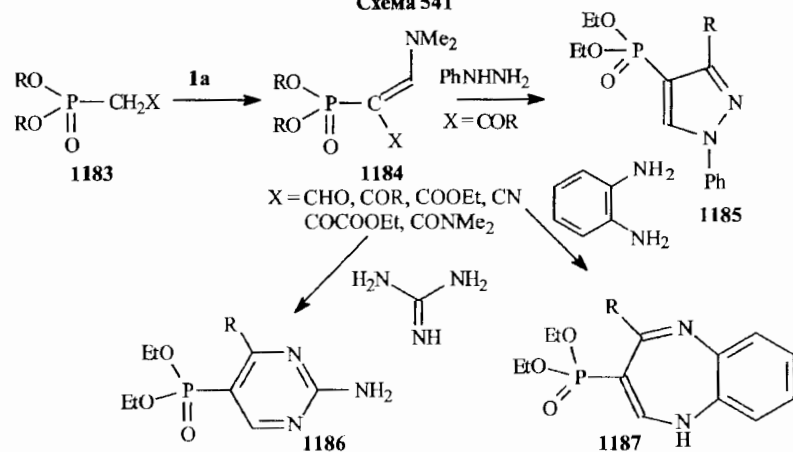
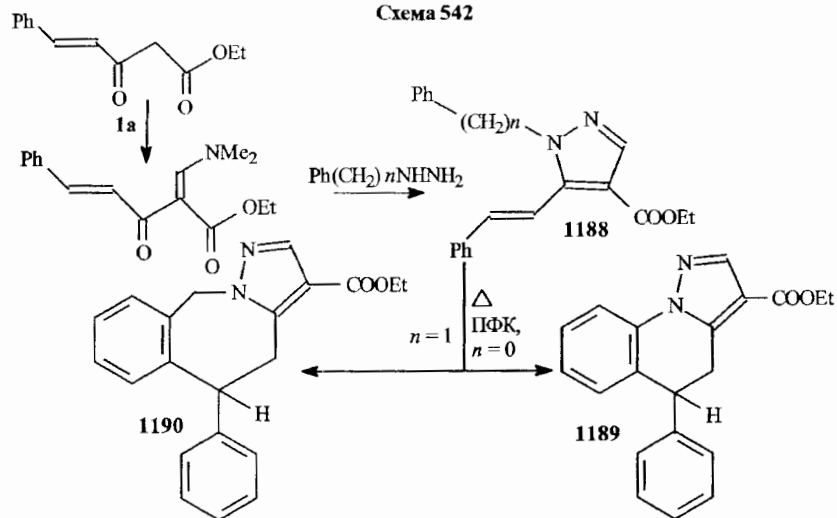


Схема 542



размещены в высокой степени упорядоченно. Большинство вирусов имеет форму икосаэдров (20-гранников), т. е. почти сферическую, хотя вирусы кори и гриппа имеют спиралевидную форму. У вируса гриппа капсид образован двумя белками — нейраминидазой и гемагглютинином, окруженными липидами. Внутри этой оболочки — спирально закрученная рибонуклеиновая кислота. Типичные ДНК-содержащие вирусы — аденовирусы, поражающие слизистые оболочки глаз и кишечника, поксовирусы (например, оспа), вирусы герпеса, РНК-содержащие вирусы — миксови-

русы гриппа (род вирусов, вызывающих острые инфекционные заболевания дыхательных путей (грипп, парагрипп, чума), парамиксовирусы (свинка, корь), вирусы желтой лихорадки и энцефалита. Обычно капсиды покрыты липидами, но аденовирусы и реовирусы (вызывающие острые респираторные заболевания и поражение кишечника) липидов не содержат. Часто в вирусах встречаются и ферменты.

Трудности поиска и применения противовирусных средств характерны для химиотерапевтических средств. Необходимо избирательное и специфическое подавление репродукции вирусов, не затрагивающее процессов жизнедеятельности клеток, систем и целостного организма хозяина. Следует отметить, что различие между фармакологией и химиотерапией определяется тем, что фармакология изучает избирательное действие токсических агентов на вредные и полезные клетки, принадлежащие только одному организму, химиотерапия исследует явления избирательной токсичности в тех случаях, когда вредные структуры представляют собой организмы, отличные от полезных. Поэтому эффекты фармакологически активных веществ должны быть обратимы, напротив, для химиотерапии наиболее ценны агенты с максимально необратимым действием. Фармакологические средства должны вызывать различную по интенсивности реакцию различных структур организма. Для химиотерапевтических средств желателен эффект: все или ничего. Разумеется, что столь жесткое деление в определенной мере условно, хотя в целом, конечно, отвечает необходимым требованиям к препаратам. Итак, действие противовирусного препарата должно быть направлено на какой-либо этап развития вирусной инфекции — проникновение вируса в клетку, депротеинизация, транскрипция вирусного генома, синтез специфических белков, снижение активности вирусспецифических полимераз нуклеиновых кислот, и при этом препарат должен быть нетоксичен для хозяина на всех уровнях его применения. Следовательно, основной подход к поиску антивирусных препаратов — строгая направленность, основанная на воздействии на совершенно определенные мишени — вирусный геном, вирусспецифичные ферменты, ДНК и РНК-полимеразы вирусов, тимидинкиназы и нейраминидазы. При воздействии тем или иным способом на ферментный аппарат вирусных частиц и их репродукцию достигается блокада синтеза вирусных нуклеиновых кислот. Некоторые примеры конкретных вирусов: поксовирусы содержат фермент РНК-полимеразу, проникающую в клетки хозяина при инфицировании. Типичный РНК-содержащий вирус Vaccinia (коровья оспа) в цитоплазме клетки-хозяина синтезирует из своей РНК комплементарную ДНК, на ней синтезируется вирусная РНК (при репрессии — подавлении ДНК клетки-хозяина), на рибосомах хозяина

начинается синтез вирусспецифических белков и быстрое размножение вирусных частиц в клетке-хозяине.

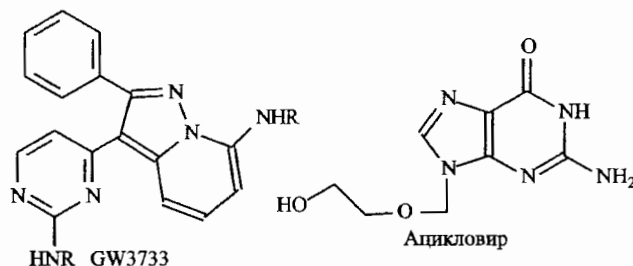
Вирусы герпеса (Herpes Simplex) состоят на 70 % из белков, на 22 % — фосфолипидов, на 6 % — ДНК и углеводов. К настоящему времени известно восемь патогенных вирусов герпеса человека, которые разделяются на три подсемейства в зависимости от типа клеток, в которых протекает инфекционный процесс, характера репродукции вируса, структуры генома, молекулярно-биологических и иммунологических особенностей. В табл. 28, взятой из работы [122], дана краткая характеристика типов герпеса и патологий, ими вызываемых.

Таблица 28

Вирусные патологии

Вид герпеса	Болезни
Вирус простого герпеса 1-го типа	Язвенный стоматит, герпесный дерматит, экзема, конъюнктивит др.
Вирус простого герпеса 2-го типа	Генитальные поражения слизистых, менингит
Вирус ветряной оспы	Ветряная оспа, опоясывающие поражения по ходу чувствительных нервных окончаний
Вирус Эпштейна — Барра	Гепатит, инфекционный мононуклеоз, карцинома и др.
Цитомегаловирус	Тератогенный эффект, иммунодефицит, поражения печени, почек, легких, лимфоузлов, ЦНС
Вирус герпеса человека 6-го типа	Энцефалит, кофактор развития ВИЧ-инфекции, карцинома
Вирус герпеса человека 7-го типа	Синдром хронической усталости и др.
Герпесвирус, связанный с саркомой Капоши	Саркома Капоши, первичная лимфома

В пуриновой серии наиболее известен антигерпетический препарат ацикловир. Относительно недавно открыто новое антигерпетическое средство (GW3733).



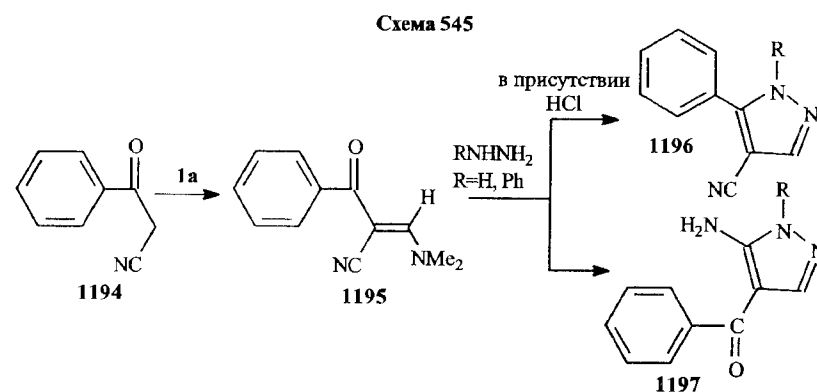
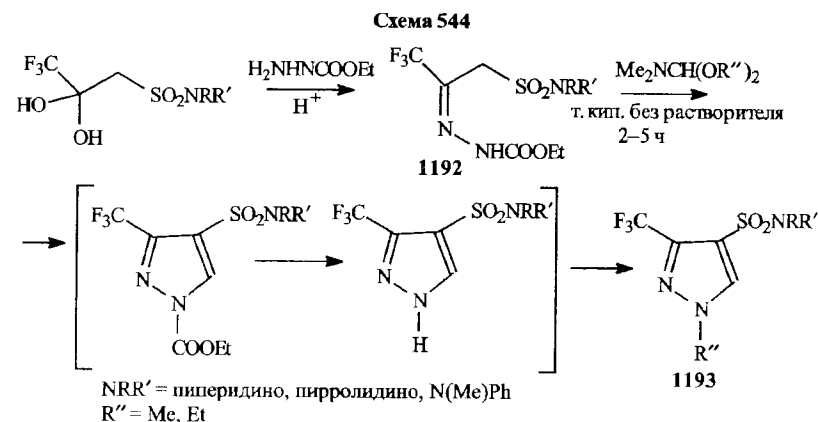
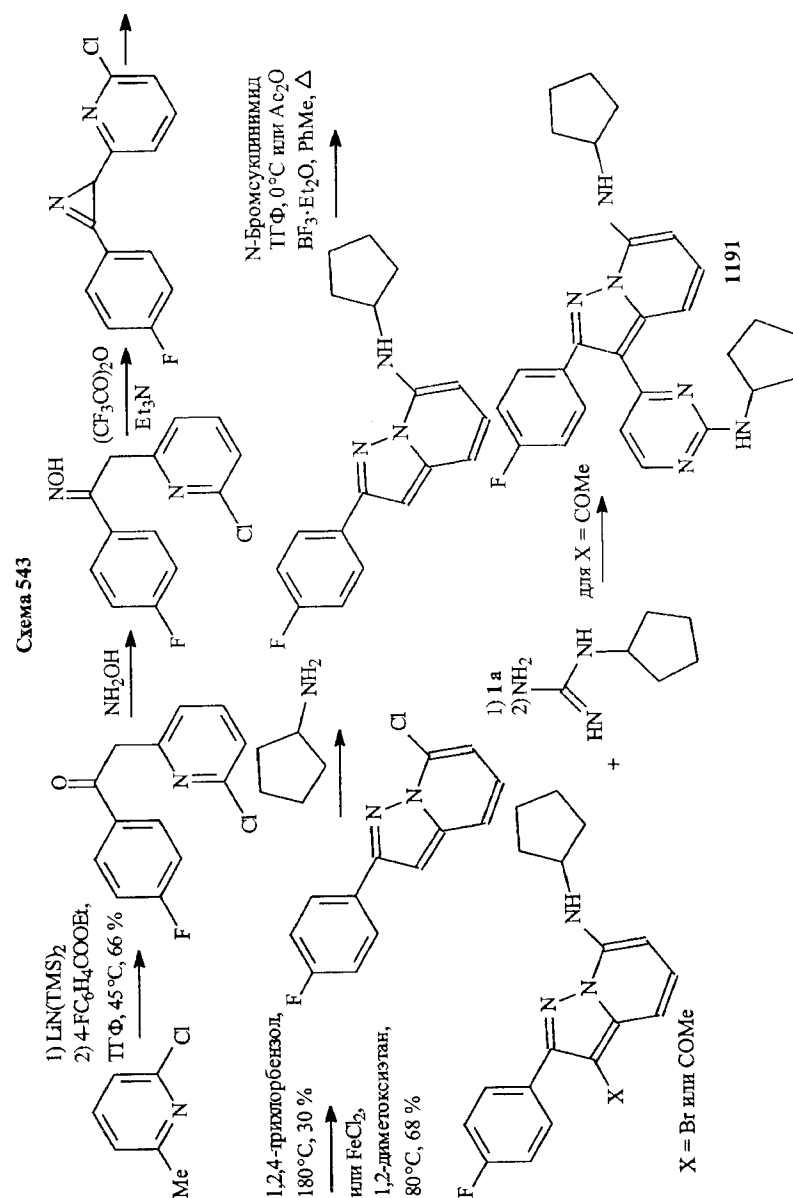
Исходя из структуры этого соединения, в рассматриваемой работе [814] разработан синтез такого типа пиримидилпиразоло[2,3-а]пиридинов (**1191**) с участием амидацетала (**1 а**) на стадии пиримидиновой циклизации (схема 543, с. 372).

Модификация общего принципа пиразольного синтеза с включением получения диметиламинометилевого производного (**1192**) на одной из заключительных стадий реализована в работе [815] — в результате получены 1-алкиламзамещенные 3-трифторметил-4-сульфамидопиразолы (**1193**) (схема 544, с. 373). Близкий подход реализован в публикации [816].

Цианацетофенон (**1194**) является весьма привлекательным сыптомом для 1,4,5-замещенных пиразолов. Так, спаминопитрил (**1195**), полученный из (**1194**) и ДМФА-ацетала (**1 а**) при взаимодействии с гидразином и фенилгидразином, превращается в зависимости от условий либо в цианофенилпиразол (**1196**), либо в аминокбензолпиразол (**1197**) (схема 545, с. 373) [817].

В уже упомянутой выше работе (схема 483) [722] показано, что аннелированные пиразолы, наряду с различными аннелированными гетероциклами, могут быть получены на основе ацеталей лактамов. Выше также была подробно обсуждена работа (схема 491) [736], в которой, в частности, были синтезированы производные пиразоло[3,4-б]пиразина (**1020**). По близкому способу в [818] исследована возможность синтеза соединений, являющихся ингибиторами развития атеросклероза. Сначала об этой патологии. гиперхолестеринемия — повышенное содержание холестерина в крови, приводящее к образованию атером и развитию атеросклероза — заболевания, сопровождающегося образованием жировых бляшек на внутренних стенках артерий, их закупорке и затруднению кровотока — один из главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Для улучшения функции эндотелия и снижения атеротромбоза и гиперхолестеринемии применяется антиоксидантная терапия, ограничивающая концентрацию активных форм кислорода (АФК), таких как супероксид-анион-радикал, перекись водорода, перекиси липидов, гидроксидрадикал, пероксинитрит.

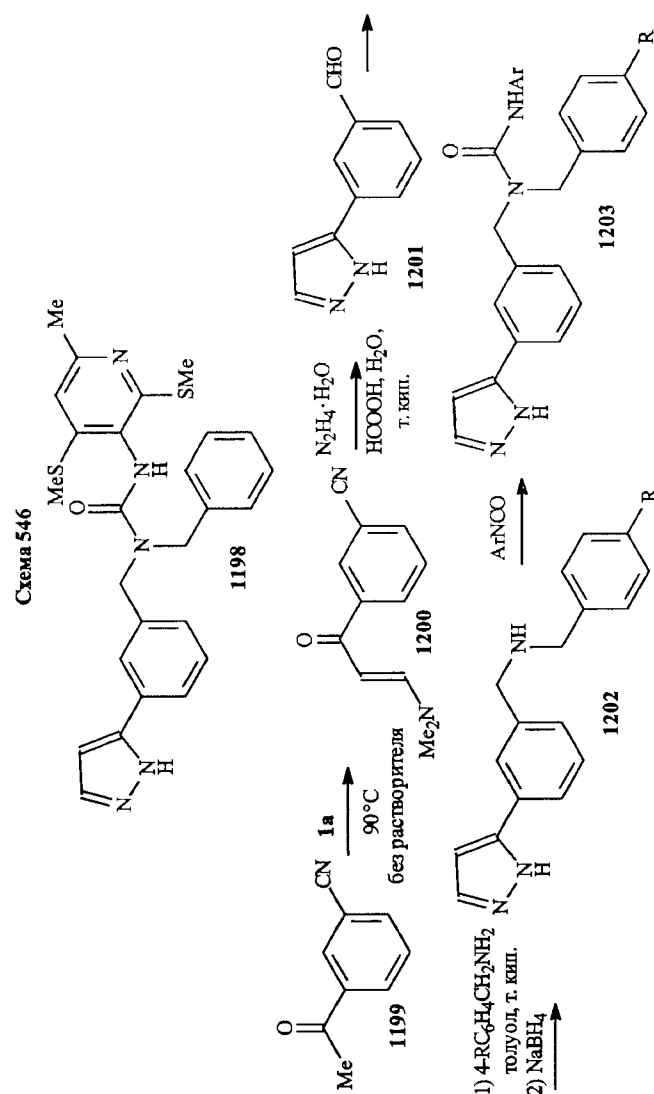
Ацил-CoA: холестерин-О-ацитлтрансфераза — межклеточный фермент, катализирующий этерификацию холестерина, и ингибирование этого фермента снижает абсорбцию холестерина, плазменный уровень липидов и тем самым снижает уровень атеросклеротических повреждений. Поиск таких ингибиторов привел к активному соединению (**1198**), на основании структуры которого была предпринята разработка получения веществ этого типа [818]. Эти исследования должны прояснить, какие мишени должны быть найдены для реализации направленного поиска новых лекарственных средств, эффективных для лечения атеросклеротических явлений. В обсуждаемой работе в качестве исходного соединения избран *m*-цианоацето-



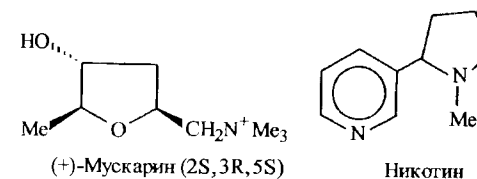
фенон (**1199**), который как достаточно сильная СН-кислота гладко реагирует с ацеталем (**1 а**) с образованием енаминкетона (**1200**). Далее следует стандартная для пиразольного синтеза реакция с гидразингидратом и в полученном пиразольном производном циангруппа превращена в формильную с образованием *м*-формилфенилпиразола (**1201**).

Последний далее превращен в 3-(N-бензиламинометил)фенилпиразол (1202), взаимодействием которого с арилизоцианатами синтезирован ряд мочевин — аналогов ведущего соединения (lead compound) (1198), представляющих собой N-арил-N'-замещенный бензил-N'-м-пиразолил-3-бензилмочевину (1203) (схема 546, с. 374) [818].

Теперь — о других заболеваниях, связанных с холинергической системой. Агонисты мускариновых рецепторов (M_3) весьма интересны для терапевтических агентов, предназначенных для лечения когнитивного дефицита, например при болезни Альцгеймера.



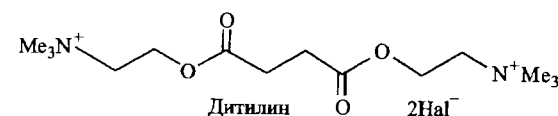
Укажем здесь, что ацетилхолин — возбуждающий медиатор в нервно-мышечном соединении (деполяризация и возбуждение нервных клеток, сокращение мышц) и тормозной, ингибирующий медиатор в сердце. Ацетилхолин является медиатором не только на периферии, но и в ЦНС. Известно, что холинорецептор является не ферментом, а белковым комплексом, называемым пермеазой. Следует отметить, что существуют два вида холинорецепторов, один из которых избирательно возбуждается мускарином, другой — никотином.



Никотин — агонист в ганглионарных и произвольно-мышечных окончаниях, оказывает наркотическое и эйфорическое действие (влияние на ЦНС), имитирует действие ацетилхолина в синапсах нерв → мышца и нерв → нерв. Никотиновый холинорецептор — гликопротеид с $M. m. > 50000$, быстрее мускаринового рецептора реагирует на появление стимула. Никотиноподобными свойствами обладает карбахолин, однако чистые никотиновые агонисты в медицине не используются.

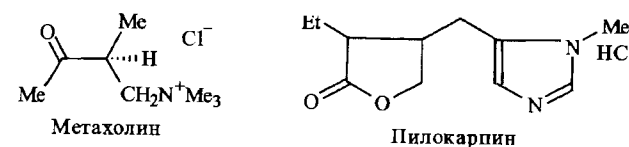


А вот в хирургии широко применяются антагонисты никотиновых рецепторов, которые позволяют достичь мощного расслабления мышц и соответственно снижения доз общих анестетиков. Это в первую очередь — дитилин.



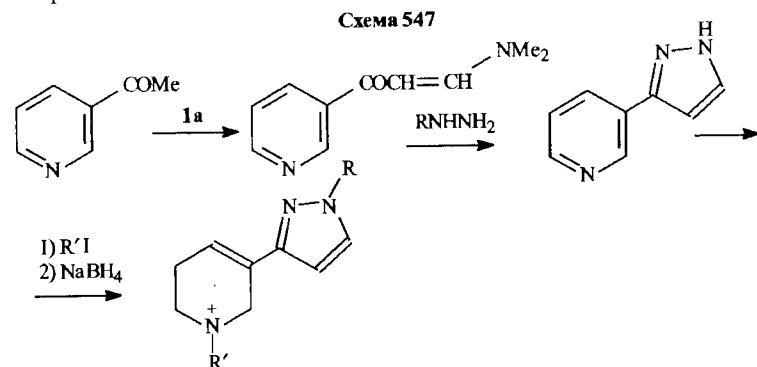
Мускариновый рецептор (выделен из мозга быка) активно блокируется специфическим антагонистом — атропином, который связывается с рецептором обратимо и может быть вытеснен с рецептора ацетилхолином.

Наиболее типичные агонисты мускариновых рецепторов — метахолин, пилокарпин.



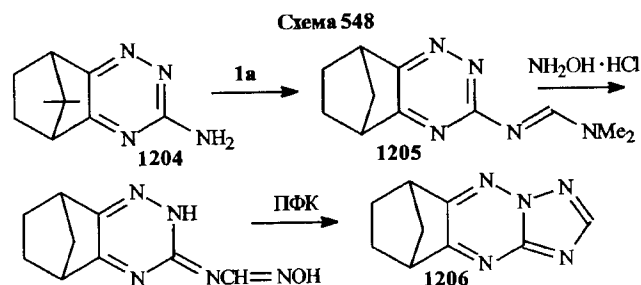
Метахолин имеет преимущество перед ацетилхолином — он медленно гидролизуется ацетилхолинэстеразой. Мускарин имитирует действие ацетилхолина, в основном в парасимпатических постганглионарных синапсах.

К числу агонистов мускариновых рецепторов (как M_1 , так и M_3) относятся производные пиразолилтетрагидропиридинов, которые в работе [819] синтезированы по схеме 547.



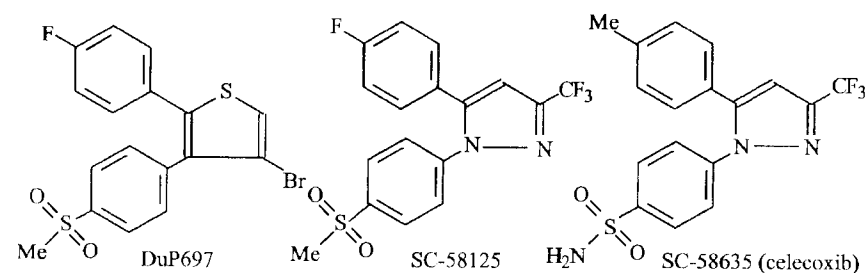
Подобным же методом через промежуточное получение с-аминокетонов из 2-N,N-дизамещенных-4-метил-6-гидроксиацетофенонов получены соответствующие арилпиразолы [820].

Конденсированный камфанотриазин, имеющий в триазиновом цикле аминогруппу (1204), через образование амидина (1205), полученного с участием амидацетала (1a), превращен в тетрациклические производные (1206). Среди них обнаружены вещества, обладающие центральным стимулирующим действием (схема 548) [821].



Нестероидные противовоспалительные препараты блокируют образование провоспалительных простагландинов путем ингибирования фермента циклооксигеназы (COX). Ингибирование этого фермента вызывает

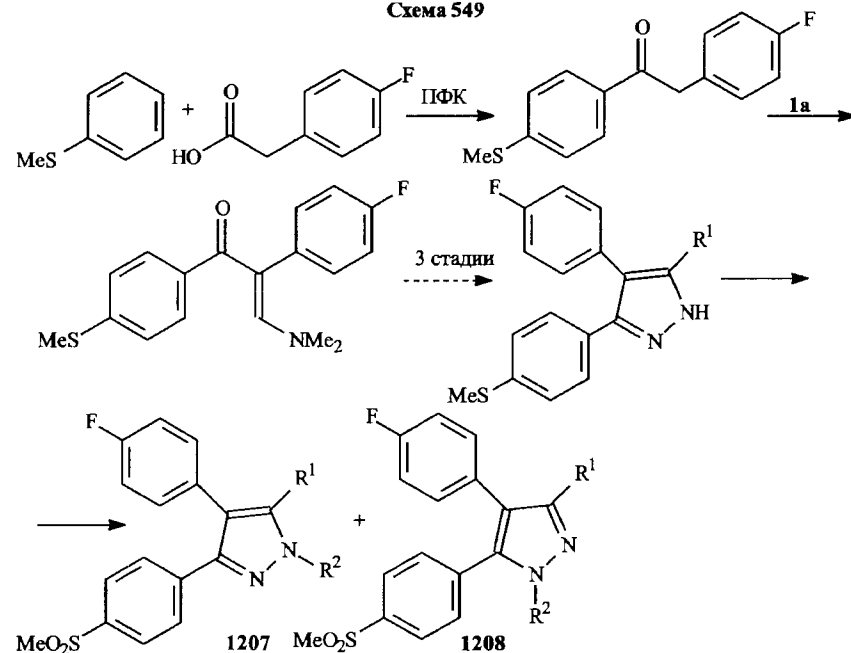
противовоспалительный, анальгетический и антипиретический эффекты. Циклооксигеназа представляет собой два фермента — конститутивный (COX-1) и индуцибельный (COX-2). Выдвинута гипотеза, что селективные ингибиторы COX-2 обладают противовоспалительным действием без тех побочных эффектов, которые характерны для COX-1 (речь в основном об ulcerогенном действии — возникновении язвы желудка и двенадцатиперстной кишки). Относительно недавно появились данные о новых селективных ингибиторах COX-2 (Du P 697, SC-58125 и SC-58635 — целекоксиб), среди которых в медицинскую практику уже введен целекоксиб (celecoxib), применяющийся при ревматоидном и остеоартрите [822].



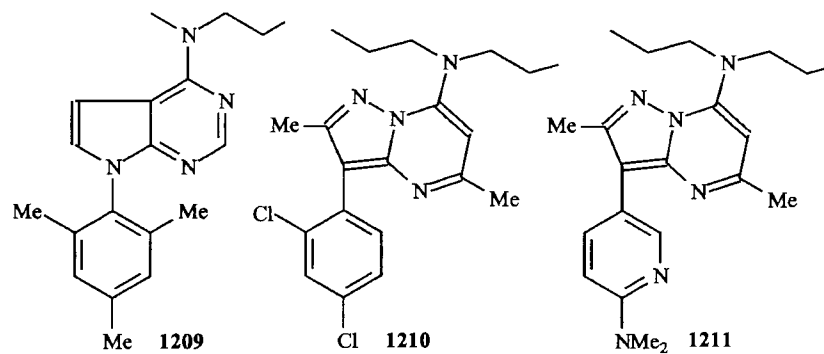
В работе [822] описан синтез (схема 549, с. 378) соединений, обладающих сильным и селективным ингибирующим действием по отношению к COX-2. Активность полученных 3,4-диарилпиразолов (1207, 1208) была изучена *in vivo* при введении крысам.

Синтез и исследование действия новых соединений на кортикотропинвысвобождающий фактор (CRF) реализованы в работе [823]. Но сначала — информация о пептидных гормонах. Секретируемые гипоталамусом гормоны не поступают в общий кровоток, а по специальным кровеносным сосудам попадают в гипофиз, состоящий из двух долей — передней и задней. В передней доле производятся длинные пептиды, такие как кортикотропин (39 аминокислот), соматотропин (191 аминокислота), фолликулостимулирующий гормон (М. м. 36000), лютеинизирующий гормон, пролактин (М. м. 26000), липотропин (83–93 аминокислоты), тиротропин. Эти гормоны обладают стимулирующим действием. Так, кортикотропин стимулирует кору надпочечников, тиротропин — щитовидную железу. Отметим, что кортикотропин используется в медицине для восполнения необходимых для организма количеств гормона при нарушении его секреции. Кортикотропинвысвобождающий фактор (CRF) — 41-аминокислотный пептид производится в гипоталамусе и действует на CRF-рецепторы в железах и модулирует эффекты на различные стрессы. Слишком большая

Схема 549

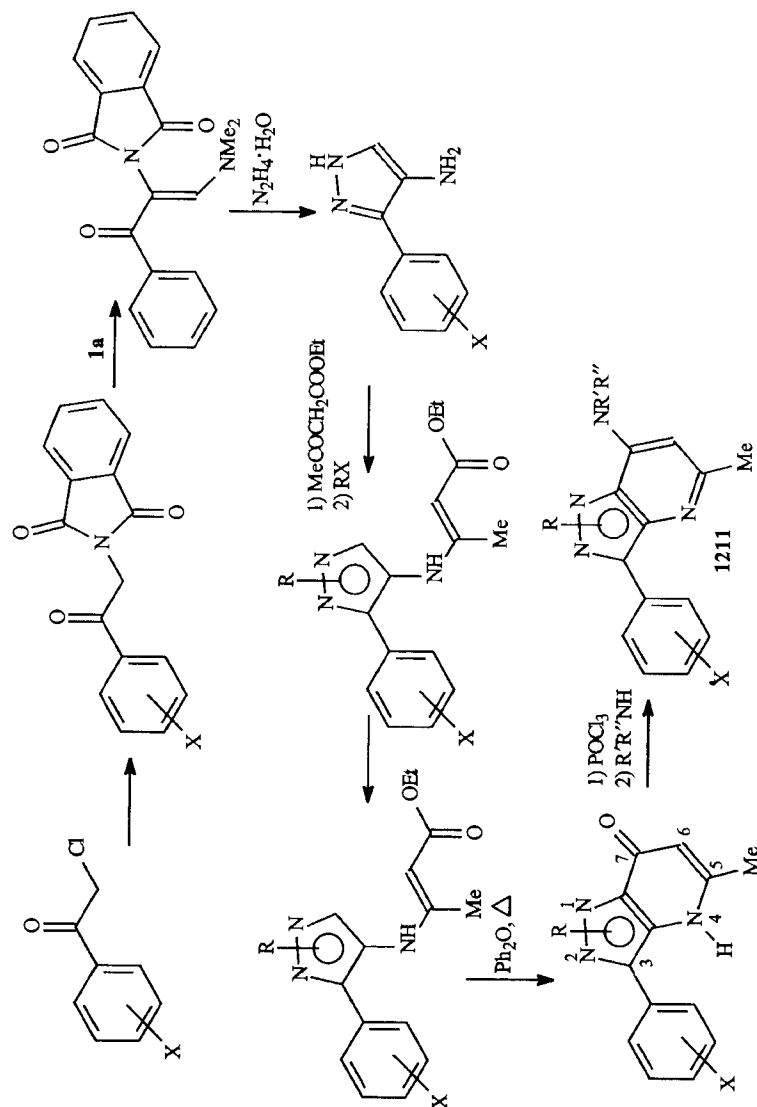


стимуляция CRF приводит к некоторым нейропсихиатрическим заболеваниям, включая депрессию, тревогу и другие стрессовые патологии. Из числа непептидных антагонистов CRF отметим производные пирроло- (1209) и пироло- (1210, 1211) пиримидинов.

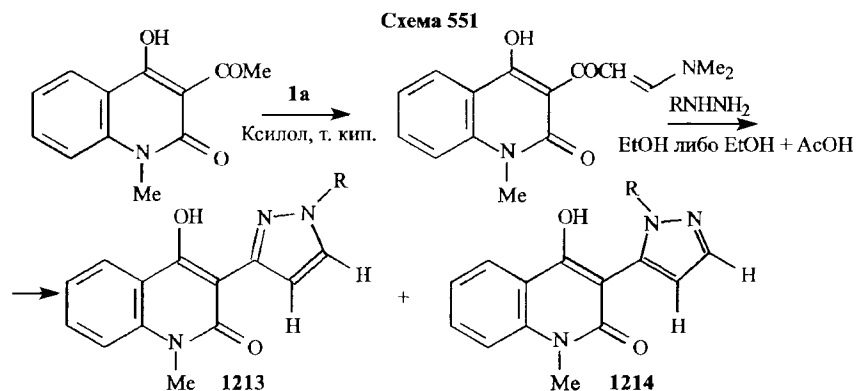


Синтез потенциальных ингибиторов CRF осуществлен по схеме 550 [824]. При этом показано, что 2-алкилпроизводные менее активны, чем 1-алкилпроизводные (1211).

Схема 550



Уже из этой работы очевидно, что при пиразольном синтезе вполне реально образование изомерных соединений. Так и происходит при взаимодействии с 1-метил-3-ацетил-4-гидроксихинонон-2-оном (**1212**) с ацеталем (**1a**) с последующей реакцией с гидразинами, при этом образуются изомерные пиразолилхинолоны (**1213**, **1214**) (схема 551) [824].



Отметим, что соотношение образующихся изомеров (**1213**) и (**1214**) определяется условиями процесса (табл. 29).

Таблица 29

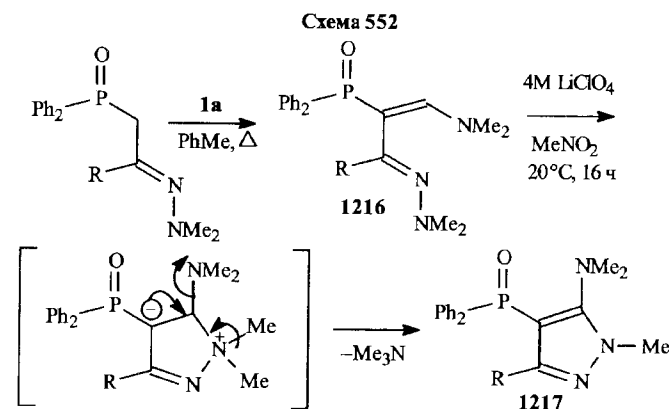
Соотношения (**1214**):(**1213**) при синтезе пиразолилхинолонов

R	Общий выход, %		Соотношение (1214):(1213)	
Me	86 (EtOH)	90 (EtOH + AcOH)	45:55 (EtOH)	55:44 (EtOH+AcOH)
Ph	70 (EtOH)	60 (EtOH + AcOH)	0:100 (EtOH)	100:0 (EtOH+AcOH)

Необычный синтез пиразольных производных описан в работе [825]: гидразоны (**1215**) при взаимодействии с диметилацеталем диметилформамида (**1a**) превращаются в енаминогидразоны (**1216**), которые при выдержке в ацетонитриле в присутствии перхлората лития гладко превращаются в замещенные пиразолы (**1217**) с отщеплением триметиламина (схема 552).

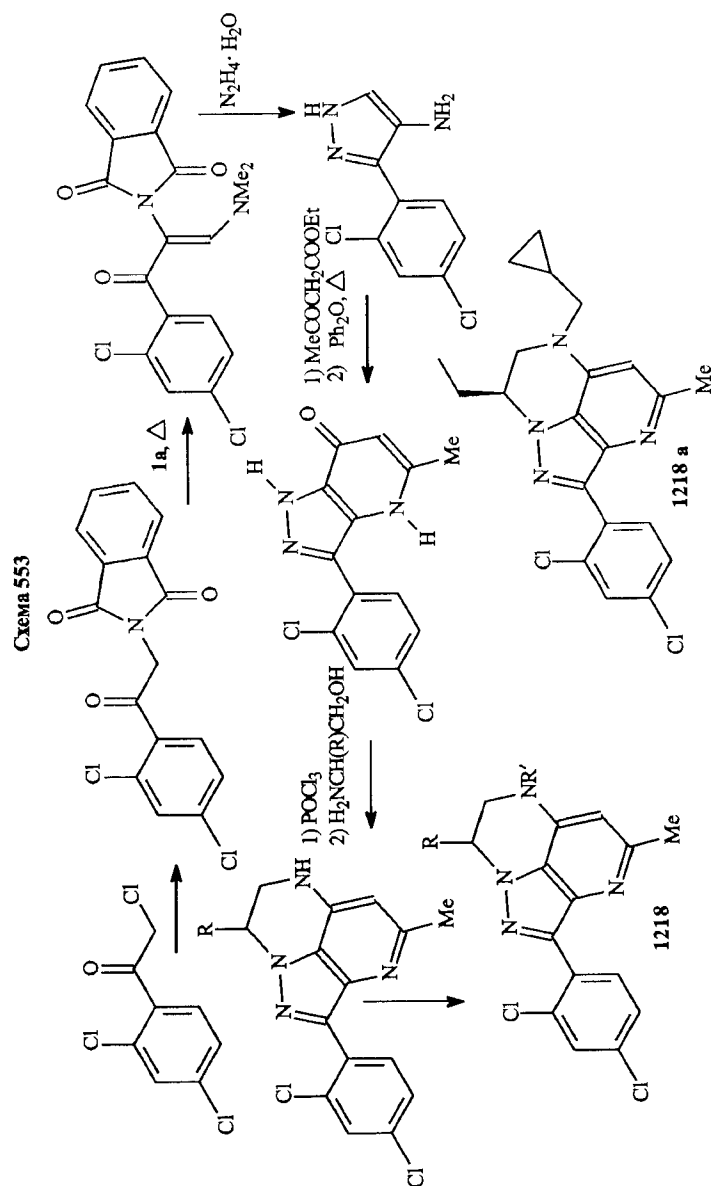
Выше уже шла речь о кортикотропинвысвобождающем факторе (CRF) (схема 550) [823] — нейропептиде, являющемся первичным медиатором адrenaльного стрессового ответа слизистой гипоталамуса (HPA). Предполагается, что кортикотропин играет важную роль в развитии эндокринных, нейropsychиатрических и нейродегенеративных заболеваний.

CRF является регулятором высвобождения адренокортикотропного гормона, что привело к заключению о том, что гиперсекреция CRF может вызывать эмоциональные и анксиолитические эффекты, и не исключено, что CRF играет фундаментальную роль в этиологии депрессий.

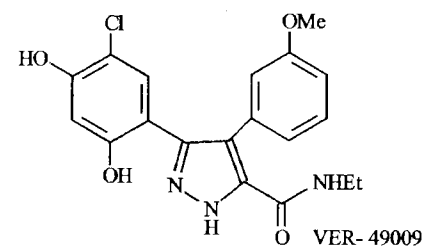


Выше приведены примеры (соединения (**1209**)–(**1211**)) ряда нейропептидных CRF рецепторных антагонистов *in vitro* и *in vivo*. В работе [826] осуществлен синтез новых соединений пиразолопиридинового ряда в плане поиска антагонистов CRF. Получение пиразолопиридинов реализовано обычным методом (см., например, схему 550)), а далее осуществлено наращивание пиперазинового цикла с выходом к трициклическим производным (**1218**), среди которых обнаружен ряд антагонистов CRF и *in vitro*, и *in vivo*, причем наиболее активным является соединение (**1218a**) (схема 553, с. 382) [826].

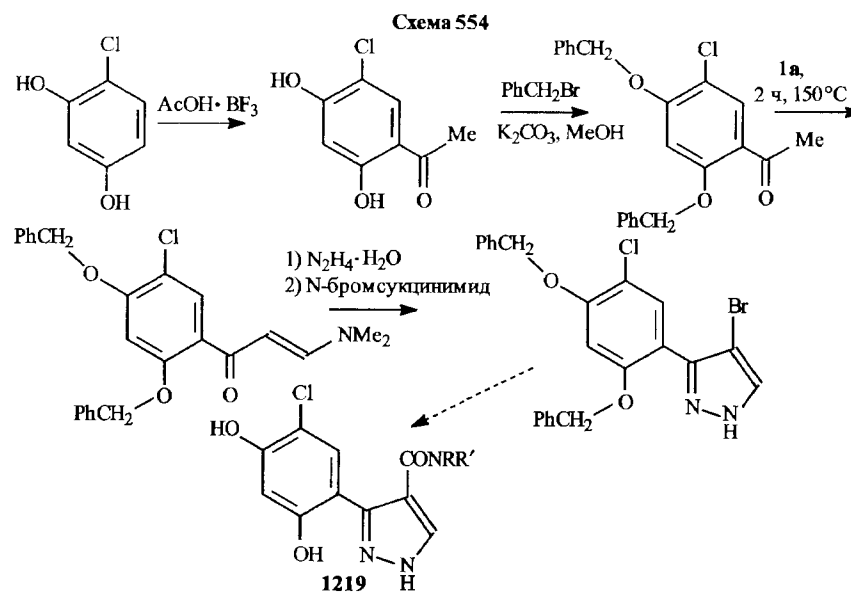
Молекулярные шапероны — семейство внутриклеточных специализированных белков, роль которых заключается в обеспечении быстрого нахождения правильной пространственной структуры белковых молекул. Они узнают и связываются с частично свернутыми белками, стабилизируют такие белки до момента правильного фолдинга (сворачивание крупных молекул белка), и только при завершении этого процесса создается благоприятная ситуация для диссоциации связей шаперонов с белками. Для такой диссоциации требуется энергия и в процессе принимает участие ее источник — АТФ. Кроме указанных выше эффектов, шапероны в организме выполняют и ряд других функций. Выяснено, что шапероны являются белками теплового шока (другое название — белки стресса — Hsp 90), синтез которых индуцируется под действием таких факторов, как чрезмерное тепло, повышенное воздействие окислительных агентов, ионизирующее и ультрафиолетовое облучение. Роль шаперонов сводится в этих случаях к защите клеточных структур. Шапероны нужны и для переноса белков через митохондриальные мембраны, и для сборки олигомерных белковых комплексов. Следовательно, шапероны — белки, которые играют ключевую роль в поддержании конформации, стабильности и функций белков



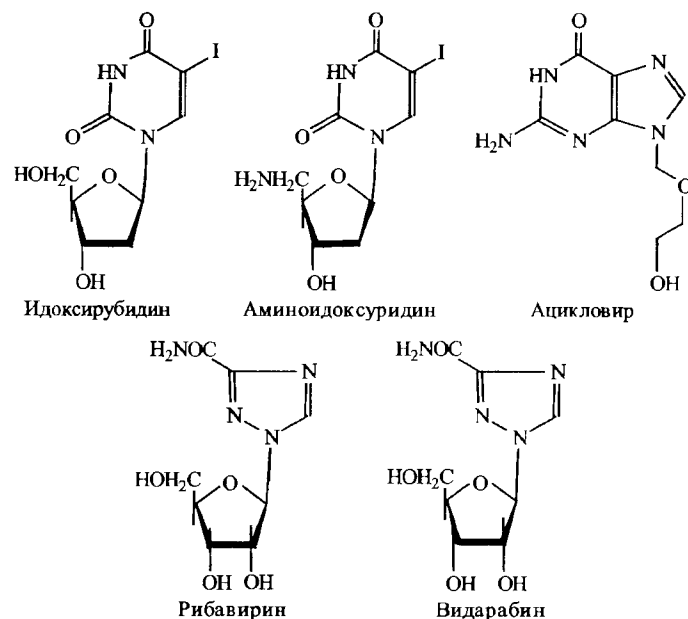
внутри клетки. Hsp 90 включен в сигнальные передачи, регуляцию клеточного цикла и апоптоз некоторых онкогенных белков. На сегодняшний день белки теплового шока рассматриваются как мишень для поиска противоопухолевых препаратов. Один из наиболее сильных ингибиторов Hsp 90 — производное пиразола VER-49009.



Подходы к синтезу такого типа соединений (1219) разработаны (схема 554) в [827].



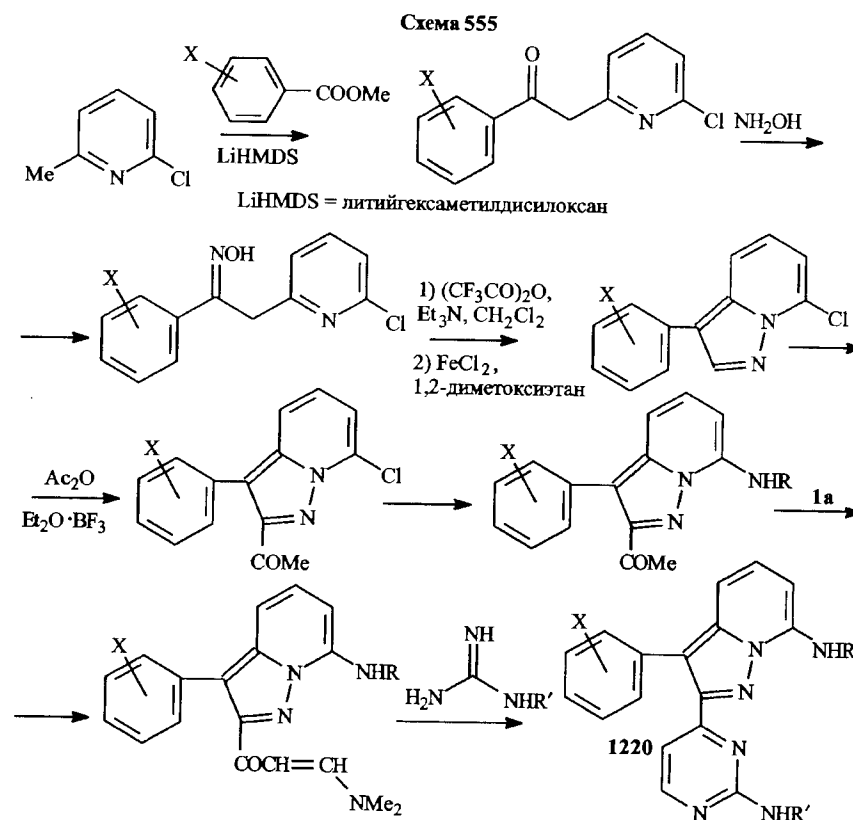
Выше мы уже обсуждали известные вирусы герпеса (см. табл. 28); поиск активных соединений для борьбы с герпесными вирусами был ранее сфокусирован на нуклеозидах типа идоксирубина, видарабина, трифлуридина, мишенью которых является вирусная полимераз. Известно, что ацикловир (zovirax) является сильным, специфичным и хорошо переносимым ингибитором.



Нуклеозиды составляют отдельную группу противовирусных средств. Идоксирубидин и аминоидоксирубидин — препараты, которые под действием киназы вируса герпеса превращаются в трифосфаты, обладающие свойствами сильных цитостатиков. В клетках, инфицированных вирусом герпеса, эти препараты включаются в ДНК вируса и прерывают ее репликацию. Другой важный представитель этого ряда — рибамидил (рибавирин) эффективен как против ДНК, так и против РНК-содержащих вирусов (грипп А и В, опоясывающий герпес, корь, ветряная оспа, гепатит А, В). *In vivo* это соединение превращается в 5'-монофосфат, являющийся ингибитором фермента инозиндегидрогеназы. В результате прекращается синтез гуаниловой кислоты, необходимой для образования ДНК и РНК. Подобным образом действует и препарат видарабин — *in vivo* он трифосфорилируется, ингибирует ДНК-полимеразу, воздействуя на фермент вируса герпеса значительно сильнее, чем на фермент хозяина. Следует отметить, что основным недостатком видарабина — способность дезаминироваться ферментом — аденозиндеаминазой.

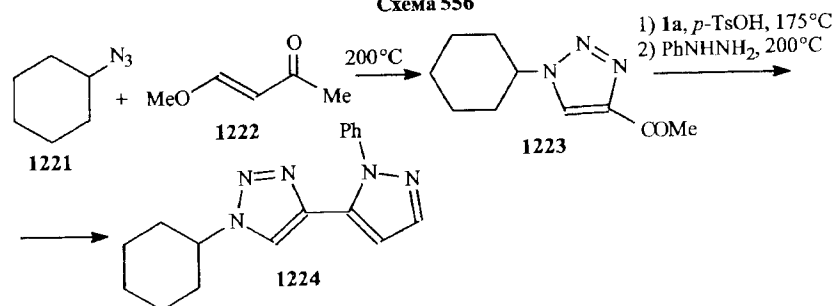
Очень важным препаратом для лечения вирусов простого герпеса и опоясывающего герпеса (лишай) является ацикловир. Ацикловир монофосфорилируется вирусспецифической тимидинкиназой, монофосфат фосфорилируется до трифосфата, конкурирующего в инфицированных

клетках с дезоксигуанозинтрифосфатом за вирусспецифическую ДНК-полимеразу, что приводит к ингибированию синтеза ДНК вируса в клетках и блокированию репликации вируса. Весьма важно, что в здоровых клетках млекопитающих фосфорилирование ацикловира места не имеет и на репликацию клетки-хозяина ацикловир не влияет. В работе [828] предложен новый класс негликозидных противогерпесных соединений (1220), синтезируемых по схеме 555.



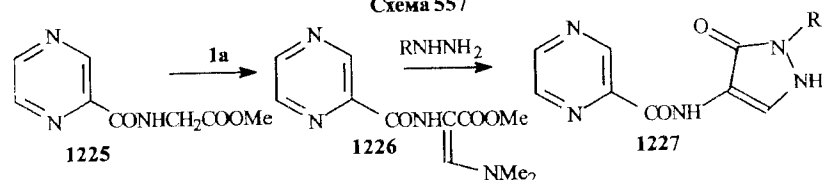
Изучение реакции циклоприсоединения азидов (1221) по углерод-углеродной двойной связи метоксивинилпроизводного (1222) и функционализация полученных 1,2,3-триазолов (1223) путем их превращения в пиазолилтриазолы (1224) с применением диметилацетата диметилформамида (1a) с последующим взаимодействием промежуточного енаминокетона с фенилгидразином явились предметом исследования [829] (см., например, схему 556).

Схема 556



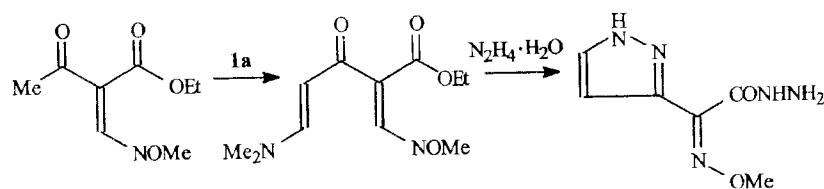
Реакция N-карбометоксиметилпиразин-2-карбоксамида (1225) с ацеталем (1a) приводит к енаминоэфиру (1226), который при взаимодействии с гидразинами превращается в пиразольное производное (1227) (схема 557) [830].

Схема 557



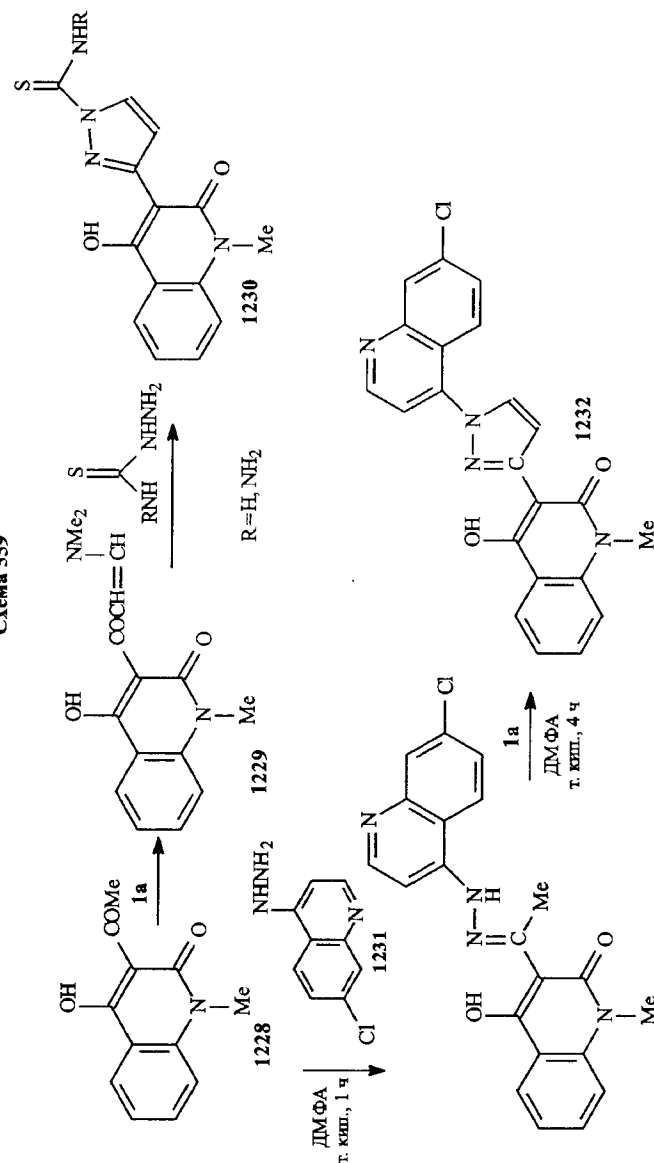
Енаминокетоны, содержащие в своей структуре сложноэфирную и О-метилоксимную группы, при взаимодействии с гидразинами превращаются в пиразолы, содержащие гидразидные и алкилоксимные фрагменты (схема 558) [831].

Схема 558



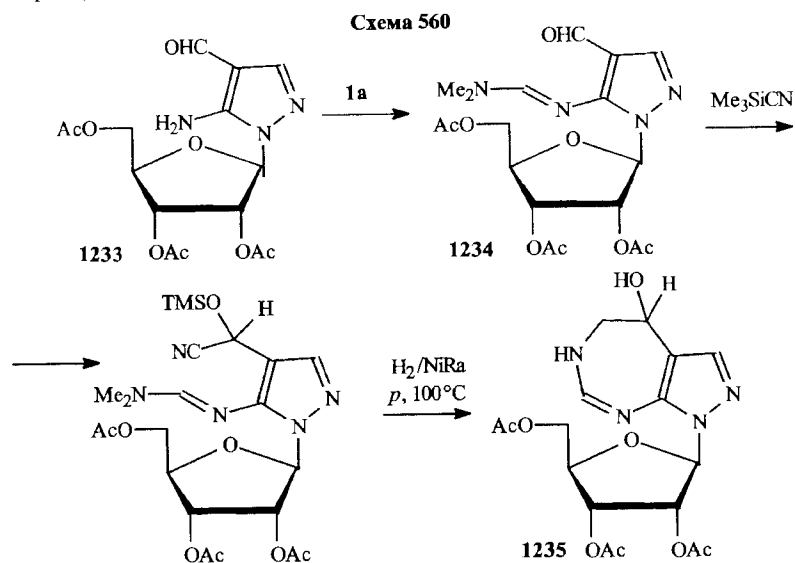
1-Метил-3-ацетил-4-гидроксихинолон-2 (1228) при кипячении в уксусной кислоте с амидацеталем (1a) превращается в диметиламинотиленипроизводное (1229), из которого реакцией с тиосемикарбазидами получен пиразолил-3-хинолон (1230), а при взаимодействии с 7-хлор-4-гидразинокхинолином (1231) — замещенный 1-(хинолил-4)-3-(хинолинон-2-ил-3)пиразол (1232). Последний получен также встречным синтезом по реакции (1228) с (1231), с последующей конденсацией с ацеталем (1a) [832] (схема 559).

Схема 559



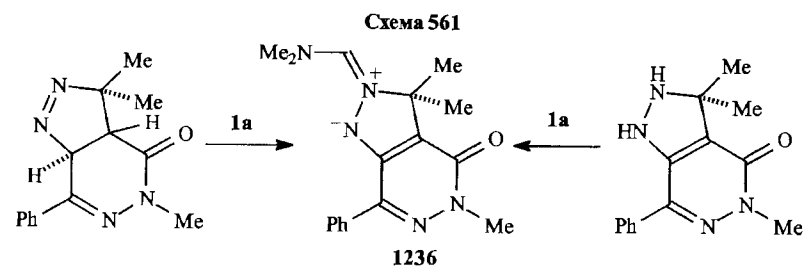
Разнообразные пиразольные производные неоднократно вводились в реакции с амидацеталами [375, 681, 833–856], и на некоторых из этих работ имеет смысл остановиться подробнее.

Рибонуклеозид (1233) при взаимодействии с ацеталем (1a) превращен в амидин (1234), из которого по схеме 560 получен гетероциклический аналог антибиотика коформинина — производное пиразоло[3,4-d]дiazе-пина (1235). Установлено, что это соединение является сильным ингибитором фермента аденозиндезаминазы (дезаминазы — ферменты, катализирующие при метаболических превращениях гидролитическое дезаминирование субстратов, в данном случае производных аденозина, что приводит к потере биологической активности, т. е. ферментативной дезактивации субстрата) (схема 560) [836].

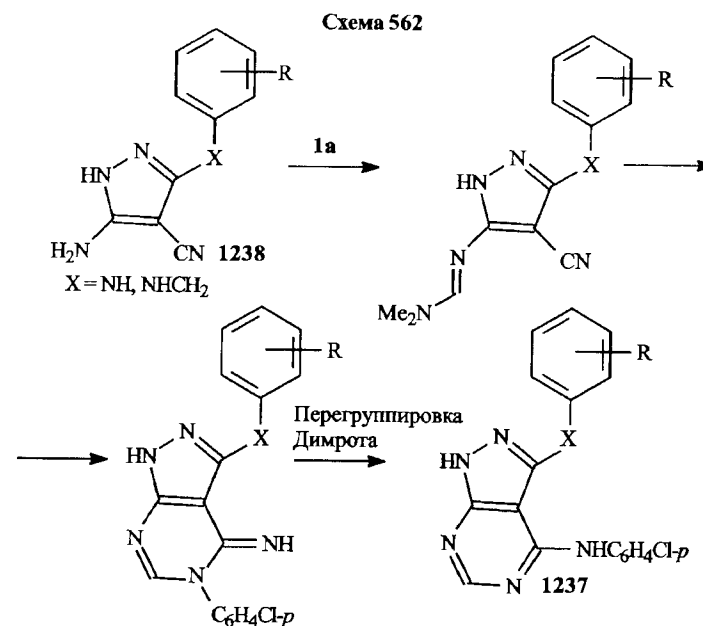


В публикации [833] исследовали реакции 1-метил-4-этоксикарбонил-5-аминопиразола с ортоэфирами и амидацеталами и показано, что процесс получения амидина с ацеталами протекает в метаноле при кипении, а с ортоэфирами необходимы значительно более жесткие условия — кипение в самом ортоэфире, а в метаноле процесс не имеет места.

Чрезвычайно интересная реакция амидацеталей отмечена (схема 561) в работе [834] — получены бициклические стабильные азометинимины (1236). Целесообразно здесь упомянуть также работу [837], посвященную поиску ингибиторов протеинтирозинкиназ, играющих фундаментальную роль в путях сигнальной передачи. Повышенная активность этих фермен-

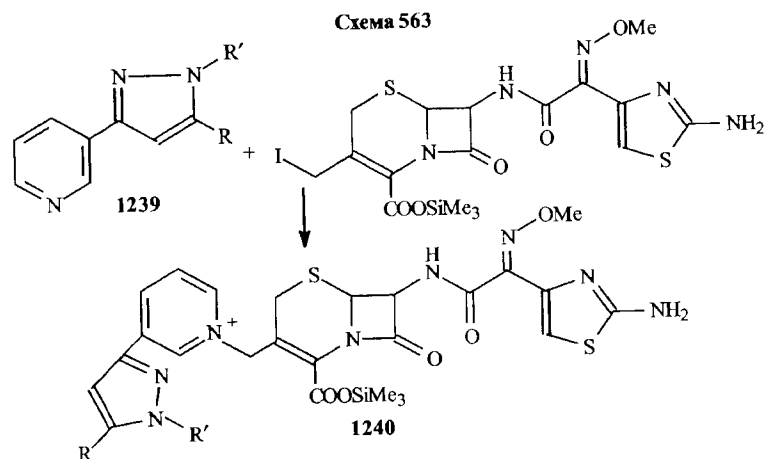


тов наблюдается при многих заболеваниях, связанных с высокой пролиферацией клеток, таких как рак, псориаз и др. Следовательно, ингибиторы ростовых факторов протеинтирозинкиназ имеют большой терапевтический потенциал для лечения опухолевых эпителиальных заболеваний. Такие ингибиторы обнаружены [837] в ряду пиразоло[3,4-d]пиримидинов (1237), синтезированных исходя из 3-амино-4-циано-5-арил(или бензил)-аминопиразолов (1238) (схема 562).



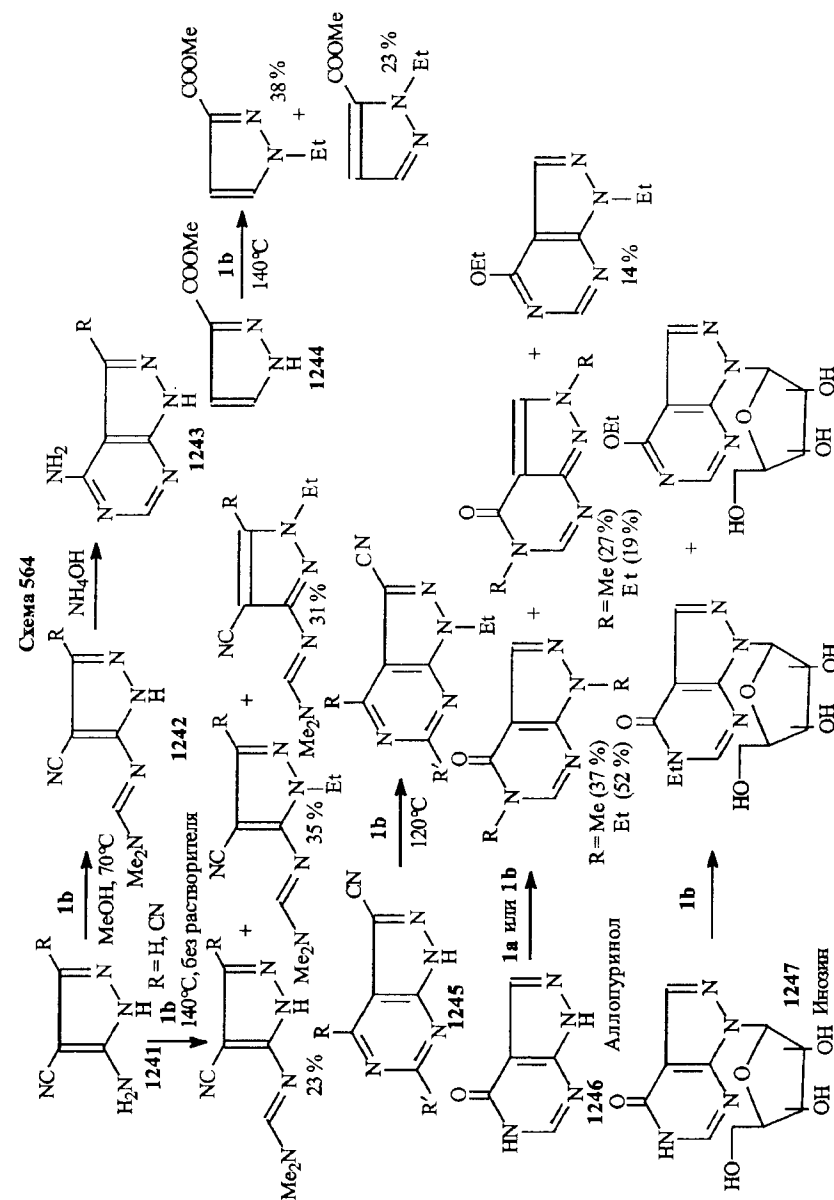
Другие пиразоло[2,3-a]пиримидины [839] и пиразоло[5,1-c][1,2,4]бензотриазин-5-оксиды [838] синтезированы стандартными методами. Стандартный же метод получения пиразолил-1-пиридил-3 кетонов (1239) был реализован [839] из соответствующих енаминокетонов, полученных из

3-ацетилпиридина конденсацией с ацеталем (**1a**). Соединения (**1239**) оказались удобными исходными для получения четвертичных аммониевых цефалоспоринов (**1240**). Широкий спектр активности антибиотиков, относящихся к пиридинийцефалоспориам, вызывает особый интерес к соединениям этого типа, проявляющим активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам. Очень важно, что синтез новых соединений этой структуры, по мнению ряда исследователей, позволяет надеяться на возможное устранение развития мультилекарственной резистентности при их применении (схема 563) [840].

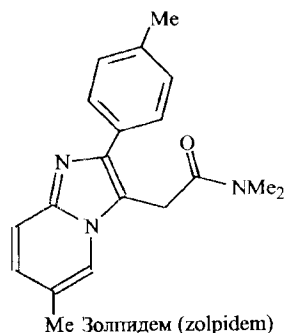


В работах [847–849] рассмотрены реакции диэтилацетала диметилформамида (**1b**) с производными пиразола. Показано, что при взаимодействии (**1b**) с 3-замещенными-4-циано-5-аминопиразолами (**1241**) при кипении в метаноле образуются ожидаемые амидины (**1242**), которые при обработке водным аммиаком превращаются в 3-R-4-аминопиразоло[3,4-d]пиримидины (**1243**). Однако при нагревании (**1241**) с ацеталем при 140°C без растворителя эти амидины подвергаются процессам N-алкилирования по обоим атомам азота пиразольного цикла [847].

В тех же условиях протекает N-алкилирование и 3-метоксикарбонилпиразола (**1244**), при несколько пониженной температуре (120°C) и производных пиразоло[3,4-d]пиримидинов (**1245**) [848]. В другой работе [849], рассматривающей ту же проблему — алкилирования по NH-группам пиразольного цикла, авторы показали, что для соединений, содержащих в своей структуре аннелированный пиримидиновый цикл (**1246**, **1247**), протекают процессы и N-, и O-алкилирования по этому амидному фрагменту (схема 564).



И еще на одной из недавних работ, посвященной синтезу и биологическому исследованию новых нейроактивных производных пиразоло-[3,4-b]пирроло[3,4-d]пиридина [854], хотелось бы остановиться в этом разделе. Известно, что производное имидазо[1,2-a]пиридина — золпидем — способен действовать как агонист бензодиазепиновых рецепторов. Этот препарат используется для лечения тревожных состояний, т. е. по эффектам напоминает действие тормозного медиатора ЦНС γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Золпидем эффективен как аллостерический модулятор ГАМК_A-рецепторов, ответственных за регуляцию нейрональной гиперполяризацию и снижающие нейрональную возбудимость. Подобные процессы контролируются опиоидной нейротрансмиссией, которая преобразует сниженную нейрональную возбудимость в анальгетический эффект.



Me Золпидем (zolpidem)

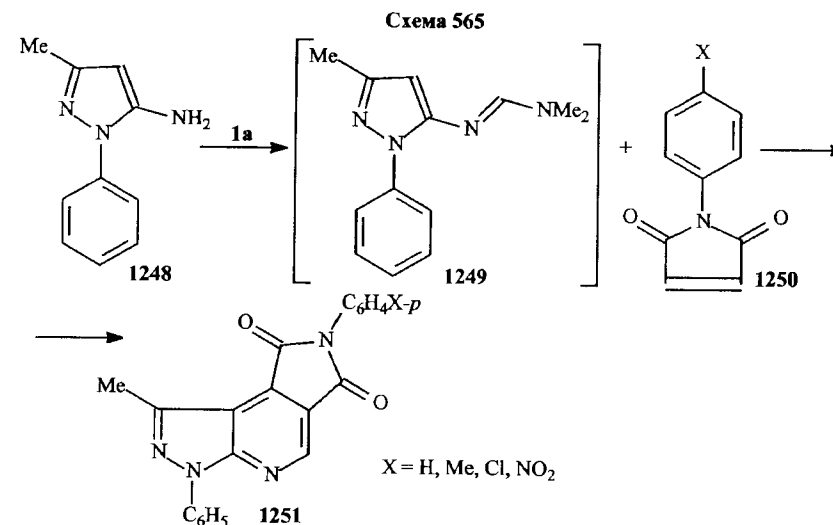
В работе [854] осуществлен поиск новых селективных модуляторов ГАМК-рецепторов для лечения неврологических заболеваний.

Синтез соединений этого типа основан на взаимодействии 1-фенил-3-метил-5-аминопиразола (1248) с ацеталем ДМФА (1a) с последующей реакцией полученного амидина (1249) с замещенными 1-арил-3,4-дегидросукцинимидами (1250) — гетерореакция Дильса — Альдера, в которой в качестве диеновой компоненты выступает амидин (1249).

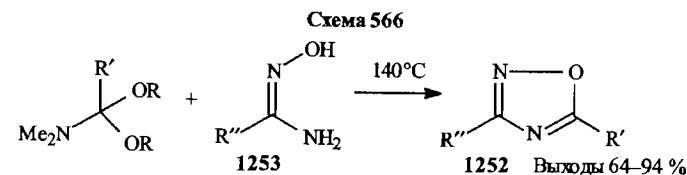
Вариации заместителей в арильном фрагменте соединений (1248) обеспечивают возможность синтеза (схема 565) большого ряда пиразоло-[3,4-b]пирроло[3,4-d]пиридинов (1251), которые при биологическом изучении проявили седативный и сильный анальгетический эффекты.

4.1.2g. Оксадиазолы

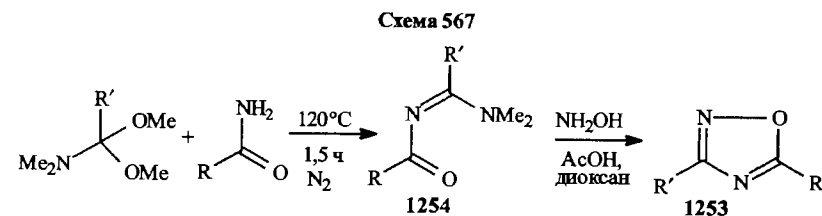
Довольно большой материал (основанный на использовании амид-ацеталей) представлен в литературе по синтезу и изучению некоторых свойств гетероциклов, включающих в свой состав более двух гетероатомов.



Характерным примером подхода к производным окса[2,4]диазолов (1252) является протекающая с хорошими выходами реакция амидоксимов (1253) с ацеталем (1a) и его гомологами, требующая для циклизации довольно высокой температуры (схема 566) [855]. Циклизация включает участие в процессе вицинально расположенных амино- и гидроксигрупп и моноуглеродной компоненты, в качестве которой выступают амидацетали.



По другому вполне доступному методу окса[1,2,4]диазолы (1253) гладко могут быть получены из первичных амидов и амидацеталей путем дальнейшего взаимодействия образовавшихся ациламинов (1254) с гидроксиламином (схема 567) [856].



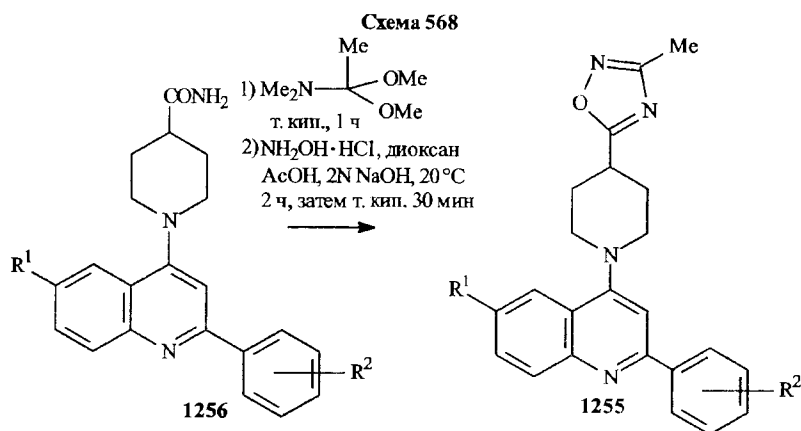
Известно, что 2-арил-4-пиперидинохинолины (**1255**) способны замещать ^3H -дiazepam, вытесняя его с бензодиазепинового рецептора.

Бензодиазепиновые транквилизаторы обладают анксиолитическим (противотревожным), гипнотическим, миорелаксантным и противосудорожным. При этом наиболее важная функция этих препаратов — анксиолитический эффект.

Они действуют на ГАМК-ергические системы, усиливая тормозной эффект ГАМК. Поскольку в клетках ЦНС обнаружены специальные бензодиазепиновые рецепторы, находящиеся в тесной связи с ГАМК-рецепторами, бензодиазепины являются экзогенными лигандами этих рецепторов. Наиболее эффективные транквилизаторы принадлежат к бензодиазепиновому ряду. Одним из них является diazepam.

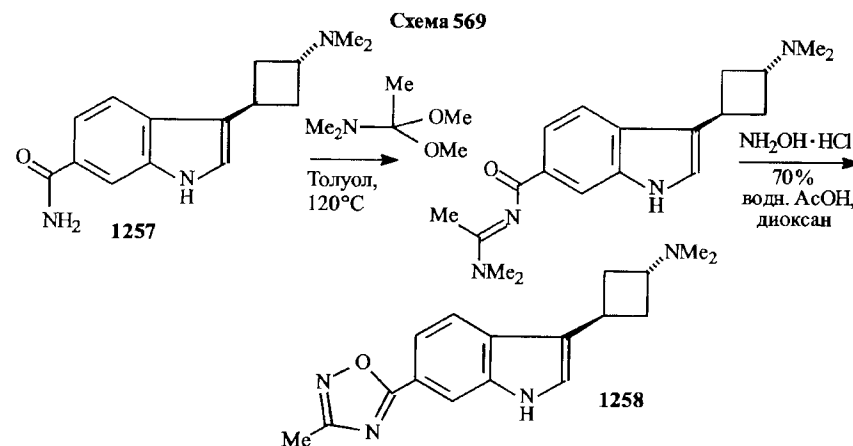
С другой стороны, известно, что оксадиазолы способны успешно заменять сложноэфирные группы в бензодиазепиновых лигандах с высокой эффективностью *in vivo*. Вследствие этого в исследовании [857] разработан метод синтеза соединений (**1255**), в которых структура 4-пиперидинохинолинов комбинируется с оксадиазольным фрагментом.

В качестве исходных соединений здесь выбраны 2-арил-4-(4-карбамоил)пиперидино-6-замещенные хинолины (**1256**), карбамоильный фрагмент которых и явился основой для построения окса[1,2,4]диазолильного заместителя (схема 568).

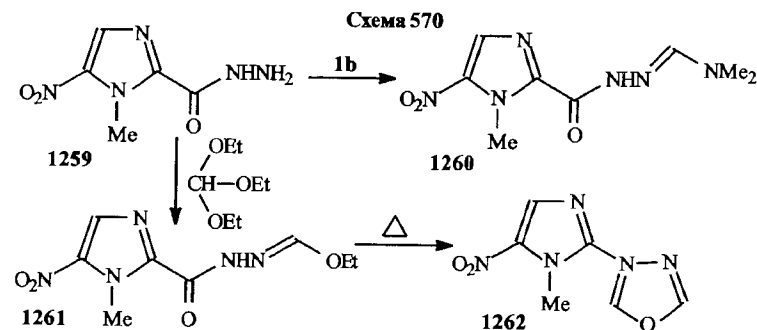


Аналогично из 5-карбамоиндола (**1257**), имеющего в положении 3 диметиламиноциклобутильный заместитель с характерной *транс*-конфигурацией индолильной и диметиламиногрупп, получено соответствующее

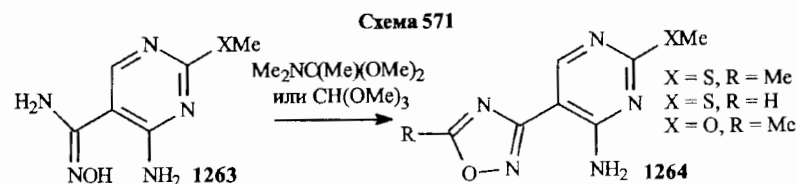
5-окса[1,2,4]диазолилпроизводное (**1258**) (схема 569) [858]. Stereoхимические особенности структуры при конденсации и циклизации сохраняются.



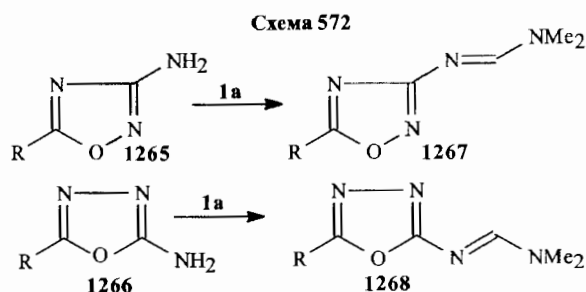
С целью поиска лекарств для лечения тропических болезней исследованы реакции гидрида 1-метил-5-нитрокарбонной-2 кислоты (**1259**) с диэтилацеталем диметилформамида (**1b**) и диэтилортоформиатом. Интересно, что при использовании ацетала конденсация по первичной аминогруппе протекает гладко уже при комнатной температуре с образованием диметиламинометилового производного (**1260**), но провести его дальнейшую циклизацию не удалось. В тоже время полученное с ортоэфиром этоксиметиленпроизводное (**1261**) при нагревании гладко циклизуется в окса[1,3,4]диазолилимидазол (**1262**) (схема 570) [859].



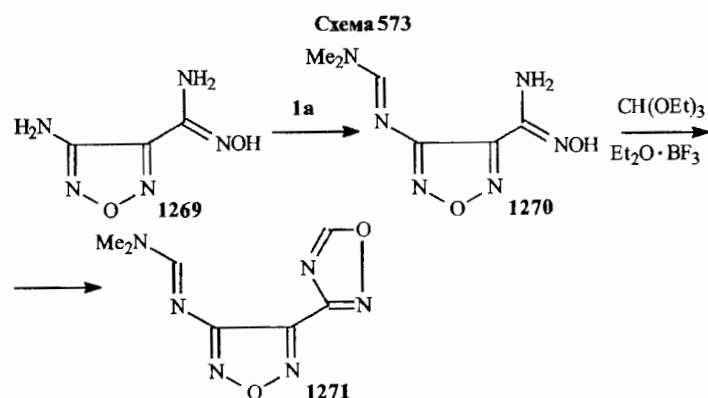
2-Метилтио-4-аминопиримидил-5-амидоксимы (**1263**) при реакции с диметилацетамидацеталем или триметилортоформиатом гладко превращаются в 5-(1,2,4-оксадиазолил-3)пиримидины (**1264**) (схема 571) [860].



Показано, что изомерные аминоксидиазолы, 5-замещенный 2-амино-[1,2,4]оксадиазол (1265) и 5-замещенный 3-амино[1,3,5]оксадиазол (1266), гладко вступают в реакции с ацеталем (1 а) с образованием соответствующих амидинов (1267), (1268) (схема 572) [861, 862 соответственно].

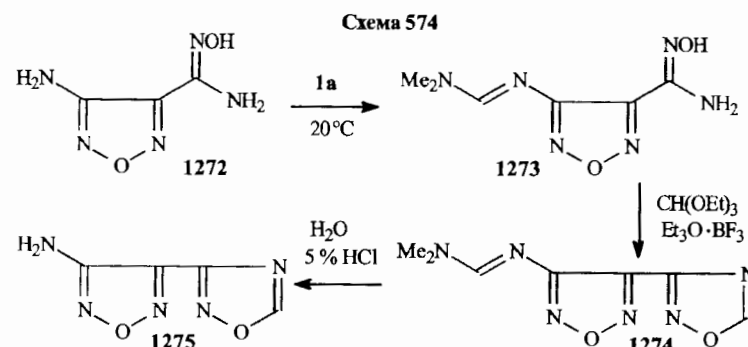


Легко реагирует с ацеталем (1 а) и 3-амино-4-амидоксимо[1,2,5]оксадиазол (1269), и образовавшийся амидин (1270) при взаимодействии с ортомуравьиным эфиром в присутствии эфира трехфтористого бора превращается в 3-диметиламинометиленамино-4-([1,2,4]диоксазолил-3-)[1,2,5]оксадиазол (1271) (схема 573) [863].



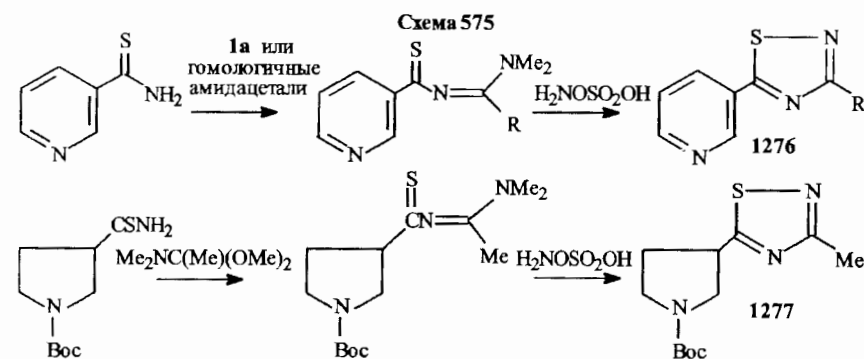
Циклизация 4-аминофуразан-3-карбоксамидоксимо (1272) [864] осуществлена путем первоначальной их конденсации с амидацеталем (1 а),

протекающей с образованием амидиноамидоксима (1273), который после взаимодействия с триэтилформиатом превращается в 3-([1,2,4]оксадиазолил-3)-4-диметиламинометиленаминофуразан (1274). Из последнего при гидролизе амидинового фрагмента получен 3-([1,2,4]оксадиазолил-3)-4-аминофуразан (1275) (схема 574).



4.1.2h. Тиadiaзолаы

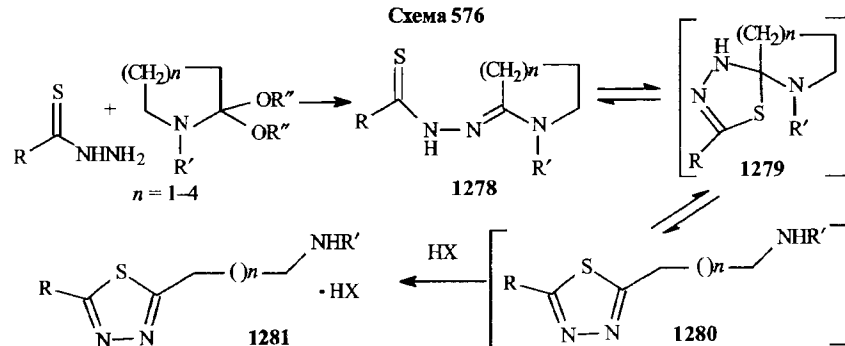
Синтез замещенных [1,2,4]тиадиазолов разработан путем взаимодействия гидросиламин-О-сульфоновой кислоты с N-тиоациламидами (1276, 1277) (схема 575) [865].



По подобной же схеме синтезированы замещенные [1,2,4]тиадиазолы в работах [865, 866].

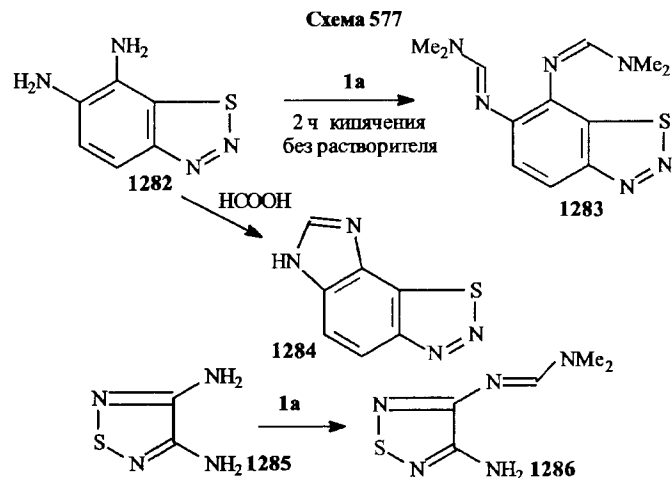
При реакции ацеталей лактамов с тиогидразидами также реализуется образование амидиновых соединений (1278), которые находятся в равновесии со спиросоединениями (1279). Последние претерпевают раскрытие «бывшего» лактамного цикла и дают при кислотной обработке 2-(ω-аминоалкил)-1,2,4-тиадиазолы (1280, 1281) (схема 576) [867].

Схема 576



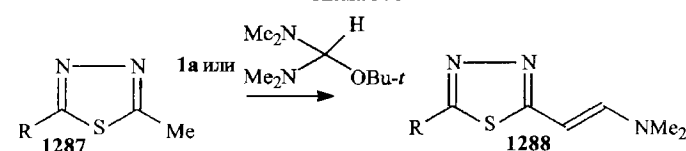
6,7-Диамино[1,2,3]бензотиадиазол (**1282**) при кипячении в течение 2 ч с ацеталем (**1 а**) превращается в диамидин (**1283**) — циклизация нового пятичленного цикла при этом не происходит. Новый имидазольный цикл (**1284**) образуется при нагревании (**1282**) с муравьиной кислотой [868], которая выступает здесь в роли моноуглеродной компоненты. Когда в реакцию с (**1 а**) ввели другое диаминосоединение — 3,4-диамино[1,2,5]тиадиазол (**1285**), образовался только моноамидин (**1286**) [869]. Обсуждаемые реакции отражены на схеме 577.

Схема 577



2-Метил-5-замещенные [1,3,4]тиадиазолы (**1287**) с ацеталем (**1 а**) реагируют весьма медленно, даже при температуре $140^\circ C$. Процесс образования енамина (**1288**) заметно ускоряется при использовании *трет*-бутиламинальэфира, но и в этом случае требуется нагревание до $130-140^\circ C$ (схема 578) [870].

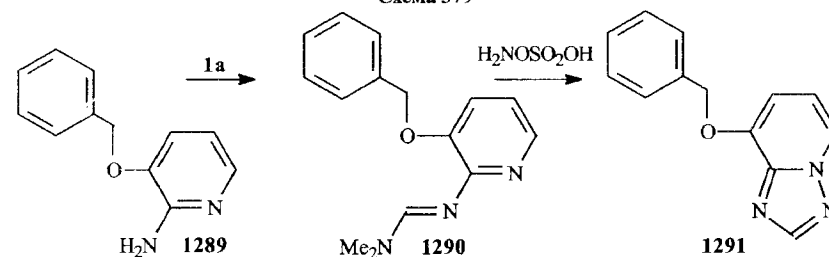
Схема 578



4.1.2i. Триазолы

Синтез других пятичленных гетероциклов, содержащих три гетероатома (N) в цикле, — триазолов часто начинается с создания амидиновой системы рядом с каким-либо азотсодержащим фрагментом, чтобы обеспечить запланированную циклизацию. Примером этого служит 2-амино-3-бензилгидроксипиридин (**1289**), который вводили в реакцию с ацеталем диметилформамида (**1 а**) и образовавшийся амидин (**1290**) циклизовался при нагревании в метаноле с гидроксилан-О-сульфоновой кислотой с участием пиридинового азота в триазоло[3,2-а]пиридиновое производное (**1291**) (схема 579) [871].

Схема 579



Подобный синтез триазоло[2,3-а]пиримидина (**1292**) выполнен, исходя из 2-(замещенного фенил)-4-аминопиримидина (**1293**) (схема 580, с. 400) [872]. Синтез разнообразных триазолов включает конденсацию амидацеталей по первичной аминогруппе гидразидов кислот, переаминирование и дальнейшую циклизацию промежуточных ациламидразонов с образованием триазольного цикла. В общем виде эта серия процессов представлена на одном из примеров (схема 581, с. 400) и обсуждена в публикации [873].

В этом исследовании [873] разработан эффективный одноколбовый метод получения триазолов при одностадийном проведении процесса без выделения интермедиатов и смешении всех исходных соединений в самом начале синтеза. Авторы отмечают, что использование в качестве исходных замещенных анилинов и бензиламинов приводит к выходам триазолов 22–87 %, в то время как с простыми алкиламинами и циклоалкиламинами выходы весьма низки и часто не превышают 10 %.

Схема 580

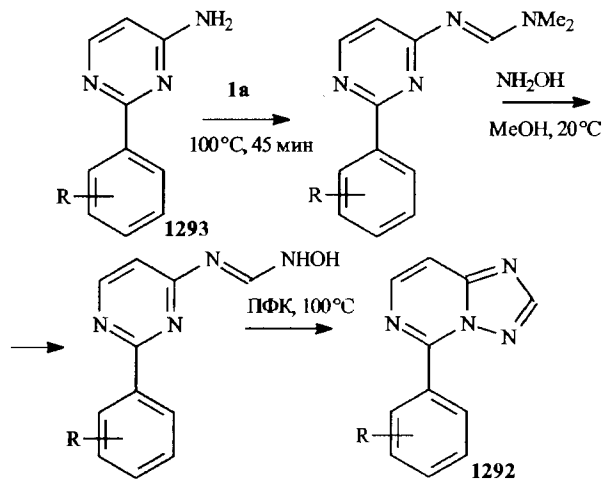
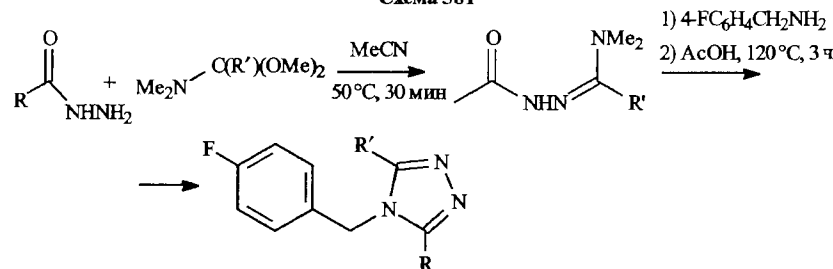
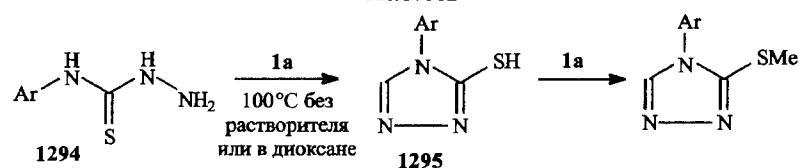


Схема 581



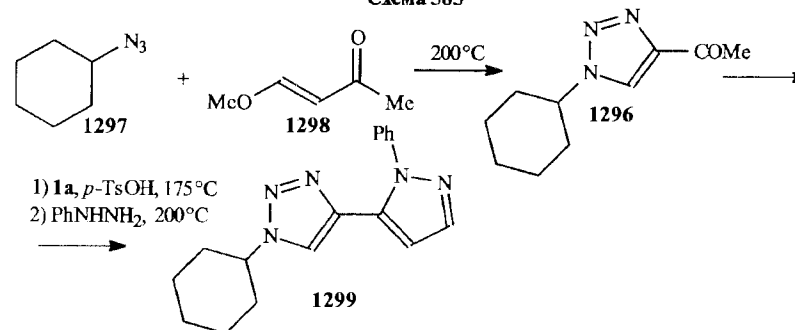
Реакция амидацеталей с N-арилтиосемикарбазидами (1294) приводит к меркаптотриазолам (1295), которые при дальнейшем нагревании с ацетальными подвергаются S-алкилированию (схема 582) [874].

Схема 582



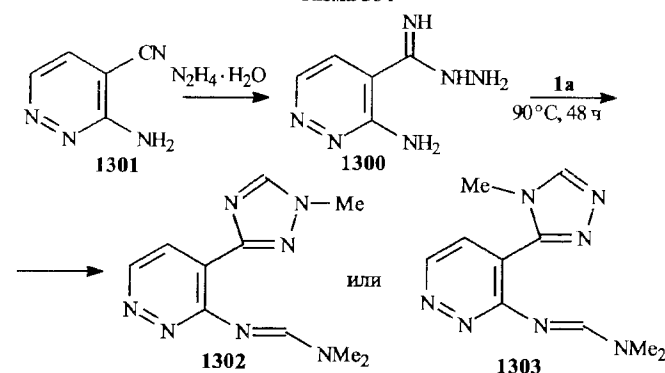
4-Ацетил-[1,2,3]-триазолы (1296) синтезированы путем циклоприсоединения азидов (1297) к енолэфирам (1298). Наличие в триазольном цикле ацетильной группы позволило с помощью ацетального синтеза превратить их в 4-пиразолил-3-[1,2,3]-триазолы (1299) (схема 583) [875].

Схема 583



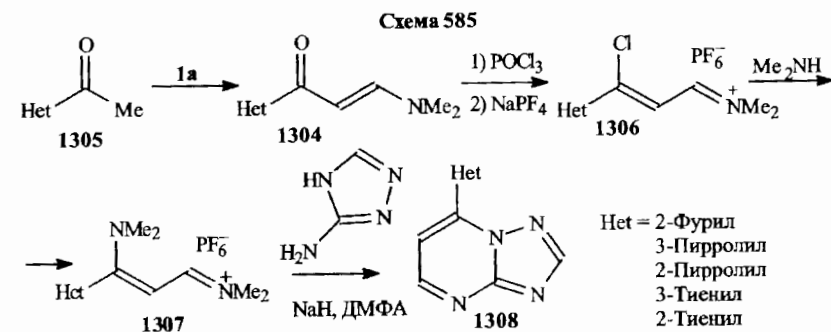
Амидразоны (1300), полученные из 3-амино-4-цианопиридазинов (1301), под воздействием ацетала ДМФА гладко превращаются в триазолипиридазины (1302 или 1303) (схема 584) [876].

Схема 584

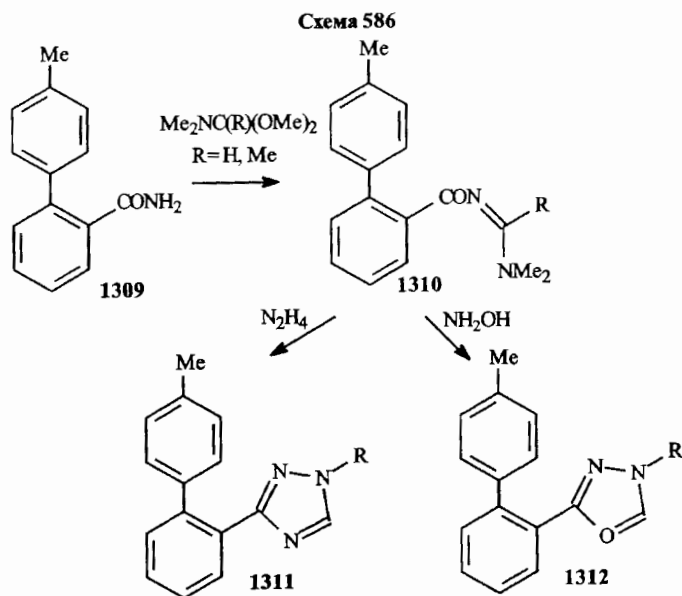


Как видно из рассмотренного выше материала (см., например, [875], (схема 583)), наличие С-ацетильной группы в гетероцикле обеспечивает возможность простого подхода к синтезу гетерилтриазольных производных. На большом числе примеров это продемонстрировано в исследовании [877]. В этой работе енаминокетоны (1304), полученные из ацетилгетероциклов (1305), трансформированы в хлорпропенилиевые (1306) и затем в винамидиевые (1307) соли, которые при взаимодействии с 3-амино[1,2,4]-триазолом превращаются в триазолопиримидины (1308) (схема 585). Подобным же образом синтезированы пиримидотриазолы в работе [878].

Ростовой гормон человека используется для лечения его дефицита в детском возрасте. Исследование [879] посвящено разработке синтеза интермедиатов получения структур, обеспечивающих веществ, способных



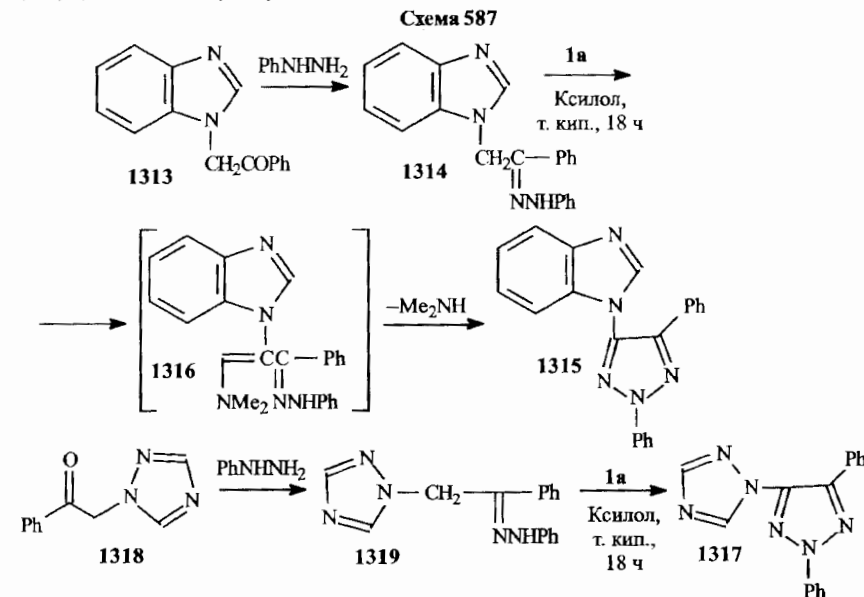
вызывать высвобождение ростового гормона (hGH). В качестве исходного соединения использован 2-карбамоил-4'-метилбифенил (**1309**), реакции которого с диметилформацеталами протекают по амидной аминогруппе, и образующийся ациламин (**1310**) при взаимодействии с гидразином превращается в триазолил- (**1311**), а с гидроксиламином — в оксадиазолил-производные (**1312**) (схема 586).



1-Фенацетилметилбензимидазол (**1313**) при реакции с фенилгидразином превращен в фенилгидразон (**1314**), из которого при взаимодействии с (**1a**) при кипячении в ксилоле синтезированы триазолилбензимидазолы (**1315**). Процесс, вероятнее всего, протекает через промежуточное образование ена-

мила (**1316**) и его дальнейшее переаминирование с участием терминальной гидразоновой NH-группы с выделением диметиламина и образованием целевых продуктов (**1315**).

Пиразолилтриазолы (**1317**) получены из фенацетилтриазолов (**1318**) через промежуточное образование фенилгидразонов (**1319**) и их нагревание с (**1a**) (схема 587) [880].



Условия триазольного синтеза с участием амидацеталей настолько хорошо разработаны, что получение аннелированных триазолов удается осуществлять и в не совсем тривиальных случаях — например для получения второго триазольного цикла, конденсированного с одним и тем же базовым гетероциклом. Так, из 2-амино-триазоло[3,4-а]хиноксалина в обычных условиях удалось получить тетрациклические производные (**1320**), в которых хиноксалиновое ядро аннелировано с триазольными циклами по 1,2- и 3,4-связям (схема 588, с. 404) [881].

Моноаннелированный с триазольным циклом хиноксалин (**1321**) получен из 2-амино-3-метилхиноксалина (**1322**) обычным методом (схема 589, с. 404) [882].

Участие ацеталей лактамов в построении триазольного цикла так же, как в синтезе тиadiaзолов (см. схему 576 [867]), предусматривает промежуточное образование спиросоединений (**1322**) [883]. Результатом этой работы является получение аминокилтриазолов (**1323**) (схема 590, с. 404).

Схема 588

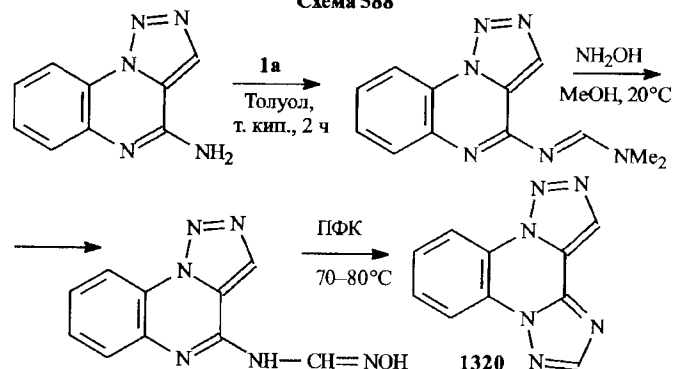


Схема 589

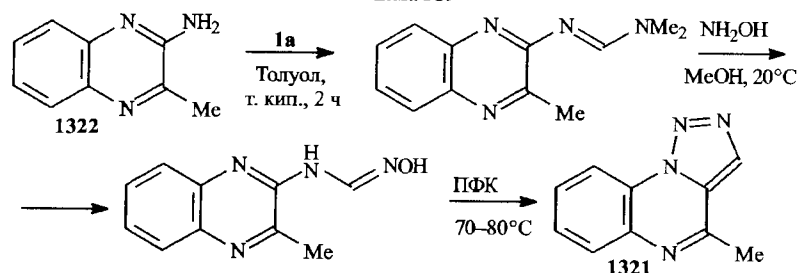
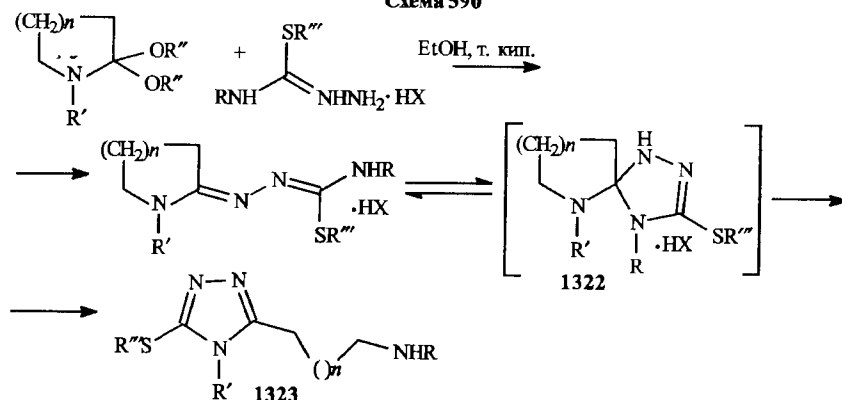


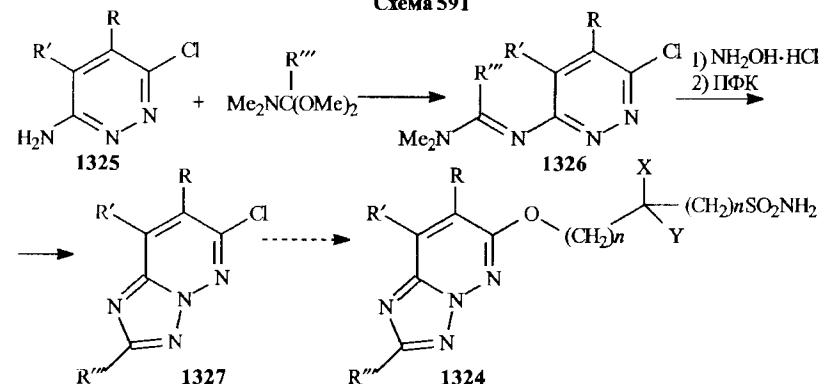
Схема 590



Поскольку в литературе появились данные о том, что ω -сульфоил-алкилоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазины являются новым классом антиастматических бронходилататоров, в монографии [884] предпринята разработка синтеза аналогов этих соединений — [1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридази-

нов (1324), содержащих вместо имидазольного триазольный цикл. Удобными исходными соединениями для синтеза трициклических (1324) явились замещенные 3-хлор-6-аминопиридазины (1325), которые при конденсации с амидацетатами дают амидины (1326), далее обычным образом создают конденсированное триазольное кольцо (1327) и затем, используя подвижный атом хлора в пиридазиновом цикле, получают большую группу целевых аналогов (1324), среди которых найден ряд соединений, обладающих высокой биологической активностью (схема 591).

Схема 591



4.2. Шестичленные гетероциклы

4.2.1 Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

4.2.1а. Производные пиранов

Одним из вполне целесообразных подходов к синтезу пирановых производных является построение структуры, в которой алкоксикарбонильная группа соседствует с енаминоэфирным фрагментом. Именно такая ситуация реализована в работе [885], где при разработке получения природного фульвена — фульвоплюмерна, обладающего антибактериальной активностью, синтезирован содержащий такую енаминную группу диметиламинодиоксоланоциклогексен (1328), который в кислой среде легко превращается в циклогексанопиран-2 (1329) (схема 592, с. 406).

Одноколбовый («one-pot») синтез замещенных 3-бензоиламино-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрокумаринов (1330) разработан на основе трехкомпонентной реакции производных циклогександион-1,3-ов (1331) с гиппуровой кислотой (1332) и ацеталем (1a) (или триэтилортоформиатом) схема 593, с. 406 [886].

Схема 592

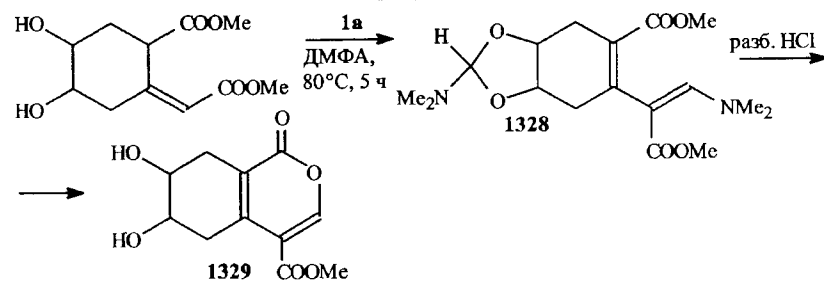
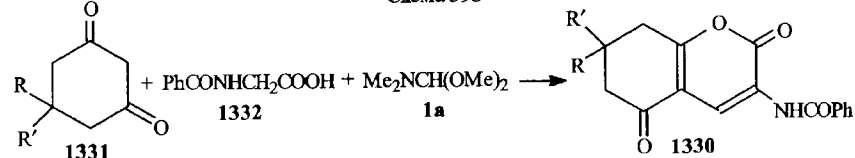
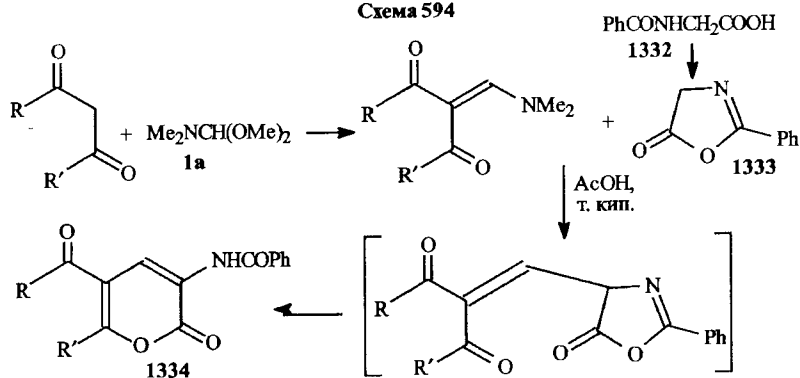


Схема 593



Другие дикетопроизводные также гладко реагируют с амидацеталами и далее с гиппуровой кислотой или образующимся из нее азлактоном (1333). Пример таких процессов приведен в исследовании [887], результатом которого явился синтез замещенного N-бензоиламинопирона (1334) (схема 594).

Схема 594

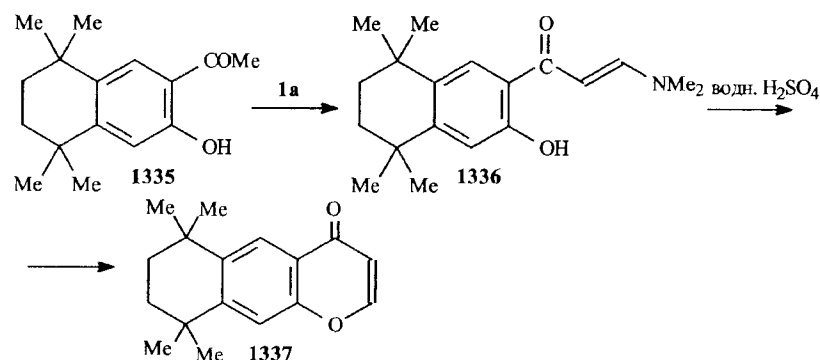


Общая схема данной реакции, находящаяся в хорошем соответствии со схемой 594, в приложении к трехкомпонентному процессу, описанному выше, рассмотрена в [888]. Енаминокетоны при реакции с другими ацилглицинами также дают пираноны [889].

Синтез бензопиранов основан на циклизациях соединений, в которых енаминовый фрагмент расположен в *орто*-положении к фенольной группе. Именно такой синтез описан в работе [890]. Здесь 3-ацетил-5,5,8,8-тет-

раметил-5,6,7,8-тетрагидро-β-нафтол (1335) введен в реакцию с ацеталем (1a) и образующийся спаминокетон (1336) циклизует в 5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-β-нафто[b]пирон-4 (1337) (схема 595).

Схема 595



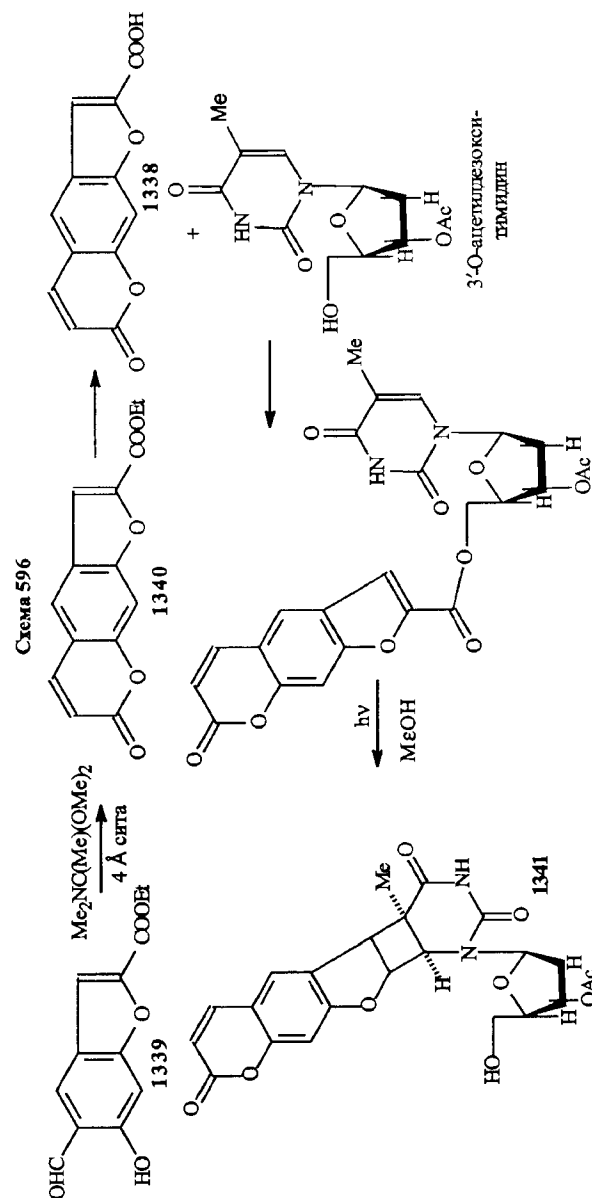
Изучение аддуктов противоопухолевых веществ и ДНК предполагает создание новой генерации агентов, снижающих мутагенный потенциал, не изменяя при этом желательных цитотоксических свойств, необходимых для проявления терапевтического действия. В этом плане была поставлена задача синтезировать фурукумаринтимидинмоноаддукт (заметим здесь, что к числу главных нуклеозидных фрагментов ДНК, наряду с дезоксиаденозином, дезоксигуанозином, дезоксицитидином, относится и тимидин). Эта задача поставлена в связи с тем, что фурукумарины высоко эффективны в терапии кожных заболеваний и кожной лимфомы Т-клеток. В качестве препарата, принадлежащего к ряду фурукумаринов, выбран псорален.



Синтез 2-карбоксипсоралена (1338) для получения тимидинмоноадукта выполнен по обычной схеме, исходя из 2-этоксикарбонил-5-формил-6-гидроксibenзофурана (1339). Его конденсация с диэтилацеталем диметилацетамида приводит к этоксикарбонилпсоралену (1340), гидролизом которого получен (1338).

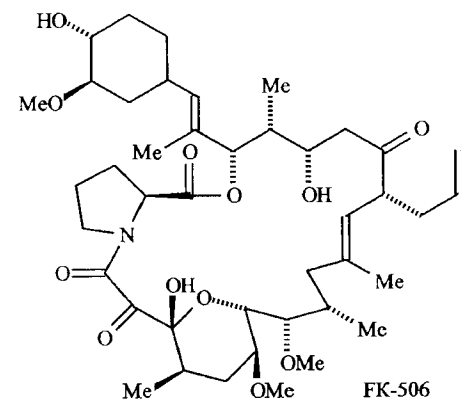
Это соединение было введено в реакцию с О-ацетилдезокситимидином в присутствии 1-[(3-диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида. В результате получен целевой фурукумаринтимидинмоноаддукт (1341) (схема 596, с. 408) [891], на основе которого планируется синтез олигонуклеотидов.

В уже упоминавшейся работе [796], помимо пиразольного синтеза из *о*-гидроксиацетофенона обычным методом через енаминокетон (полученный ацетальным способом) осуществлен и синтез бензопиранона-4. Подоб-

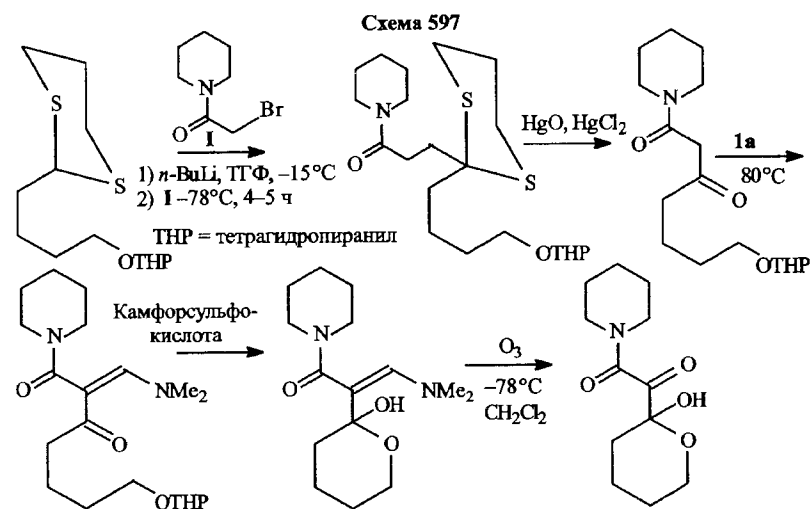


ный подход (но на основе енаминокетона из замещенного *o*-карбоксиацетонилбензола) применен также для получения 4-ацетилизокумарина [892]. Такого же типа подход использован и для получения пиранопиридинов — в этом случае в реакцию с диметилацеталем диметилацетамида вводили 2-пропионил-3-гидрокси-4-*R*-пиридины [893].

Выше уже отмечалось [266], что новый иммунодепрессант FK-506 содержит трикарбонильный фрагмент, включающий в свою структуру тетрагидропирановую часть.



В этой работе предложен синтез трикарбонильных соединений, основанный на применении амидацеталей (схема 597).



Здесь уместно обсудить проблему еще одного тяжелейшего заболевания — шизофрении, для которой характерны такие симптомы, как возбуждение, мания преследования, слуховые галлюцинации. Импульсация клеток мозга (нейронов) зависит от высвобождения нейромедиаторов, оказывающих либо возбуждающее, либо тормозное действие. И при обнаружении того факта, что с позитивными симптомами болезни можно бороться с помощью фенотиазиновых препаратов (подавляющих функционирование дофаминовых D_2 -рецепторов, передающих дофаминовые сигналы внутрь нейронов), была сформулирована дофаминовая теория шизофрении.

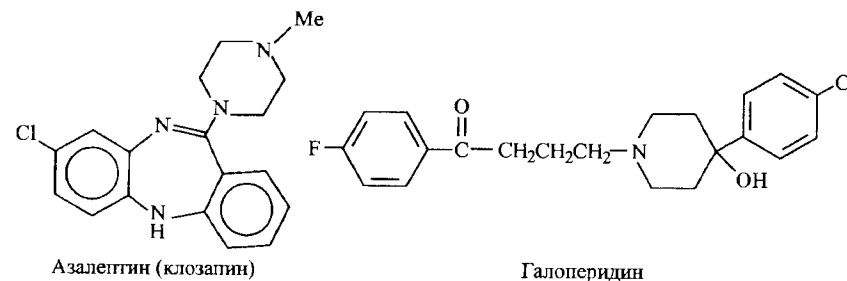


Именно чрезмерное высвобождение дофамина в важнейших отделах мозга — лимбической системе (часть ЦНС, включающая участки коры полушарий большого мозга), вероятно, ведающей эмоциями и мотивациями, и лобных долях, участвующих в мыслительной деятельности, — обусловило предположение о ведущей роли перепродукции дофамина в симптоматике шизофрении.

Однако через некоторое время было установлено, что препараты фенотиазинового ряда не улучшают состояния пациентов с негативными симптомами шизофрении, а также тех, у кого симптомы усугублялись медленно и постепенно. Все это свидетельствовало о том, что дофаминовая теория, по меньшей мере, не достаточна для объяснения указанного явления.

Следующая дофаминовая гипотеза основывалась на том, что негативные и позитивные симптомы шизофрении обусловлены недостатком дофамина в одних отделах головного мозга (например, в лобных долях) и его повышенного содержания в других отделах (например, в лимбической структуре).

Когда было установлено, что клозапин (азалептин) вызывает побочные неврологические эффекты реже, нежели аминазин и галоперидол — препараты, являющиеся более сильными блокаторами дофаминовых рецепторов, стало ясно, что за возникновение шизофрении может быть ответственен не только дофамин, но и другие нейромедиаторы. Было предположено, что на молекулярном уровне эти препараты ухудшают деятельность сиг-



нальных систем мозга и блокируют глутаматную сигнализацию — точнее, один из типов глутаматных рецепторов — NMDA-рецепторы. NMDA-рецепторы участвуют также и в регуляции высвобождения дофамина. Блокада этих рецепторов вызывает нарушения дофаминовой структуры мозга, подобные тем, которые наблюдаются при шизофрении. Возможно, что негативные явления, наблюдающиеся при шизофрении, обусловлены нарушением высвобождения глутамата или образования соединений, блокирующих NMDA-рецепторы. В этом плане перспективными представляются исследования, направленные на поиск соединений, способных стимулировать эти рецепторы.

Несмотря на проведенные исследования, на сегодняшний день пока не найдено надежного лекарственного препарата, способного излечивать шизофрению. И здесь необходимо отметить, что симптомы шизофрении в высшей степени вариабельны и вполне вероятно, что это — целый комплекс различных заболеваний со сходными характеристиками и для их лечения требуется целый комплекс различных лекарственных препаратов.

В работе [894] предпринята попытка синтезировать соединения, способные увеличивать дофаминергическую активацию и антипсихотическую активность и обладающих сродством к дофаминовым D_2 рецепторам. В качестве исходной модели были (на основании литературных данных и теоретических соображений) выбраны замещенные хроменоны, синтез которых предполагает участие амидацеталей. Общая схема получения целевых соединений вполне соответствует обычному ацетальному пирановому синтезу (схема 598, с. 412) и получены соединения (1342), проявившие в эксперименте запланированную атипичную антипсихотическую активность, более высокую, чем известные препараты этого типа.

Другого типа пирановая циклизация была реализована [895] на основе диендиамин (1343), полученного на основе конденсации ацетала (1 а) по активному метиленовому звену N-(цианметил)аминометиленмалондинитрила (1344). Далее реакция (1343) с димедоном привела к производным 3-аминобензохромона-2 (1345, 1346) (схема 599, с. 412).

Схема 598

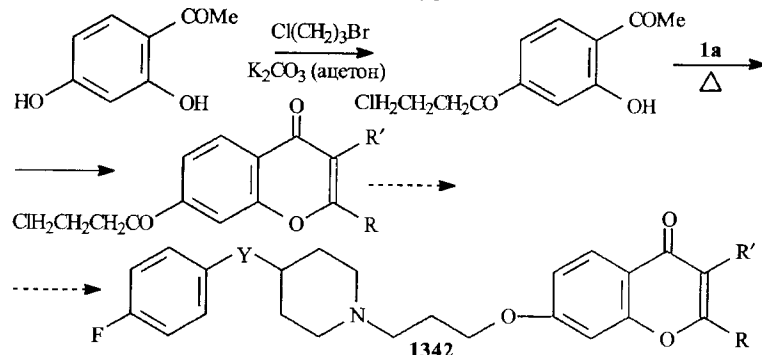
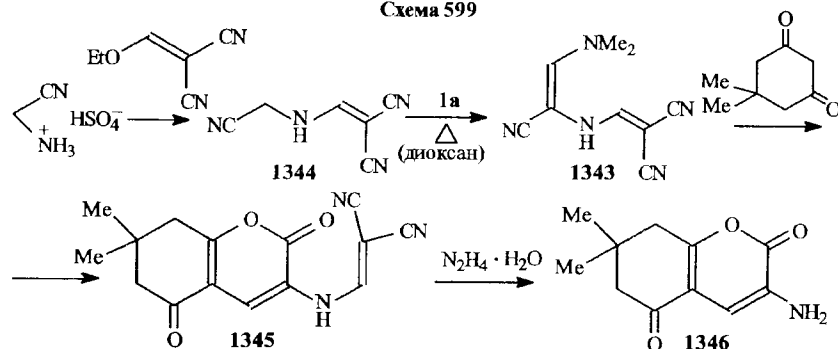
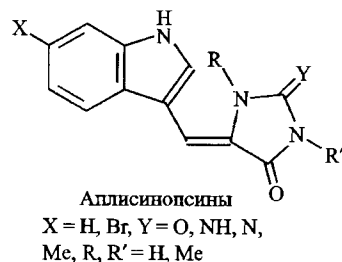


Схема 599



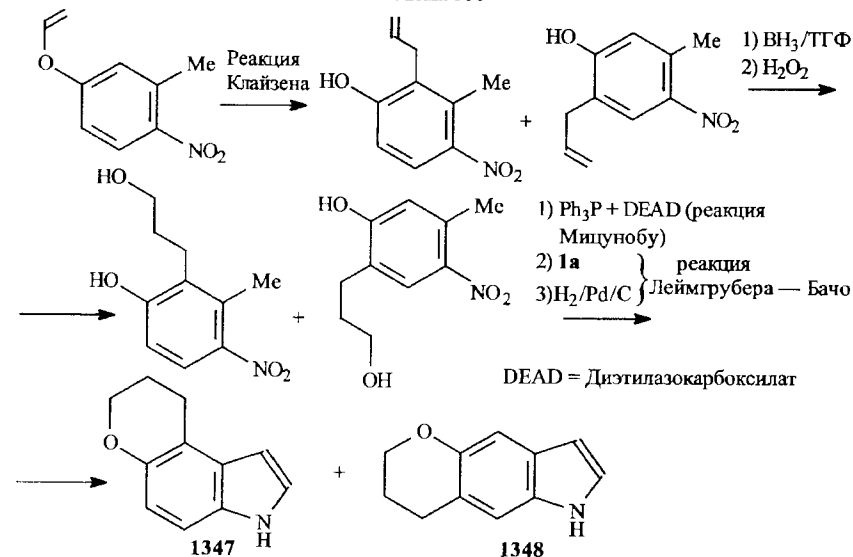
Синтез 3,5-диарилпиранов-4 реализован обычным методом реакцией 1,3-диарилацетонов с ацеталем (1a) с последующей циклизацией образующихся 1,3-бис-диметиламино-1,3-диарилацетонов при обработке метанольной соляной кислотой при комнатной температуре [895]. Синтезы Мицунобу и Леймгрубера — Бачо явились основой получения пирано-[3,2-с]- и [2,3-г]-индолов (1347, 1348) (схема 600) [608].



Уже рассматривались реакции diketoproducts с амидацеталами и гиппуровой кислотой или образующимся из нее азлактоном [887, 888]. Подобные процессы обсуждаются и в [897].

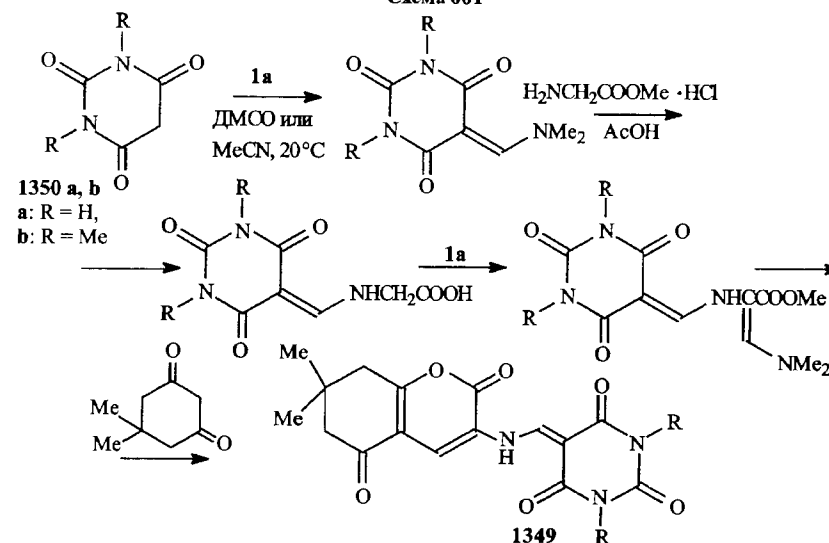
Алкалоиды аплисинопсина представляют значительный интерес в связи с их

Схема 600

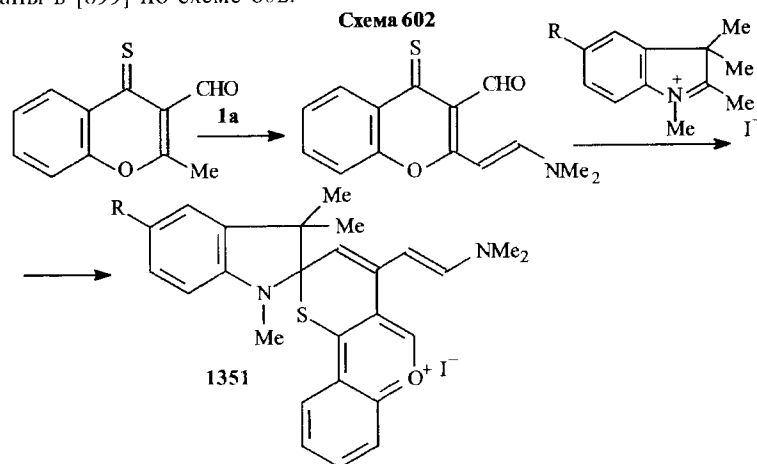


Синтез аналогов этих алкалоидов (1349), в состав которых включен пирановый цикл, осуществлен в [898] исходя из барбитуровой и диметилбарбитуровой кислот (1350 a, b) (схема 601).

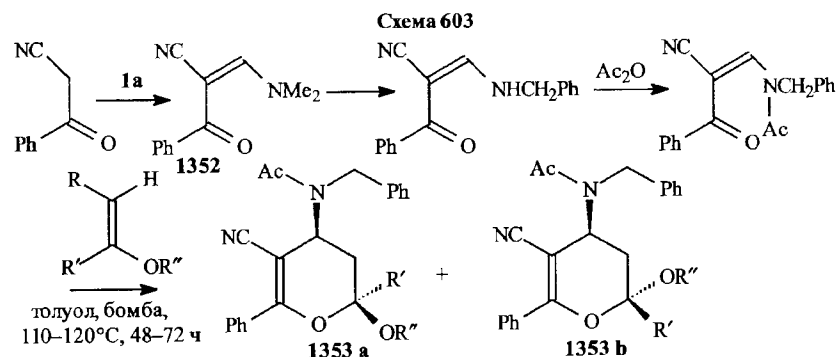
Схема 601



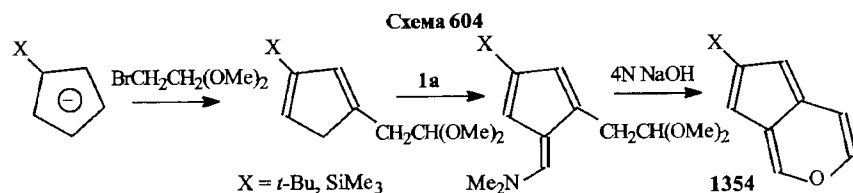
Новые фотохромные спиротиапираноиндолиевые соли (**1351**) синтезированы в [899] по схеме 602.



Гетерореакцией Дильса — Альдера енаминокетонов (**1352**) с эполефирами реализован синтез функционально замещенных 3,4-дигидро-2Н-пиранов (**1353 a, b**) (схема 603) [900].

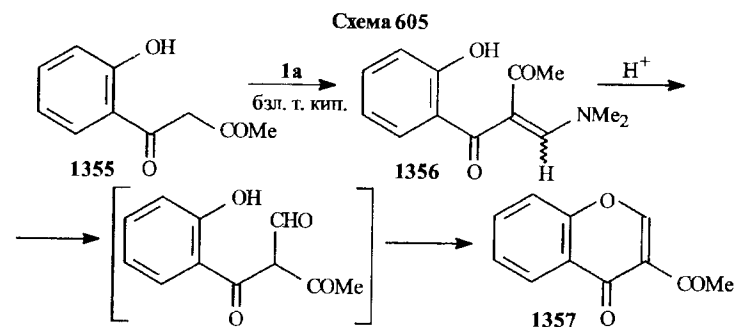


Исходя из замещенных цикlopentadiенил-анионов с помощью ацетального синтеза получены цикlopента[b]пираны (**1354**) (схема 604) [901].



Другие производные этого бицикла, также синтезированные с применением ацетала (**1 a**), описаны в [902].

Реакция 1-(2-гидроксибензил)бутан-1,3-диона (**1355**) с диметилацеталем (**1 a**) приводит к енаминодикетону (**1356**), который в кислой среде циклизуется в бензопиран-4 (**1357**) (схема 605) [903].



Реакцией этоксиметилсмалонового эфира с метиловым эфиром глицина и последующей конденсацией диметилацетала по активному метиленовому звену полученного метоксикарбониленаминоподифира (**1358**) синтезирован диендиамин (**1359**), который далее использовал как весьма перспективный синтон не только для пиранового (**1360**), но и для пиримидинового (**1361**, **1362**) синтеза. Некоторые примеры приведены ниже, на схеме 606, с. 416 [904]. Аналогичные пирановые синтезы описаны в работе [905].

Пиранопиридазины, равно как и пиридопиридазины, синтезированы по стандартной схеме [662, 906] (схема 607, с. 416).

Нестандартный путь реакции типа Неницеску реализован в синтезе бензопиранов-2 (**1363**). На последней стадии использован амидацеталь (**1 a**) для этерификации фенольной гидроксигруппы в (**1363**) — при этом в выбранных условиях аминогруппа в положении 3 пиранового цикла трансформируется в амидиновую. Аналогично синтезированы и нафтопираны-2 (схема 608, с. 416) [907, 908].

Как уже указывалось, наиболее часто для синтеза пирановых (и тиapiрановых) соединений с участием амидацеталей применяются в той или иной степени модифицированные енамино-моно- и дикарбонильные соединения [714, 726, 749, 750, 909–933]. На некоторых из этих исследований целесообразно остановиться отдельно.

В работе [675] разработан подход к синтезу производных уже упоминавшегося выше алкалоида камптотецина, который при воздействии на организм способен ингибировать синтез ДНК, что приводит к гибели опухоле-

Схема 606

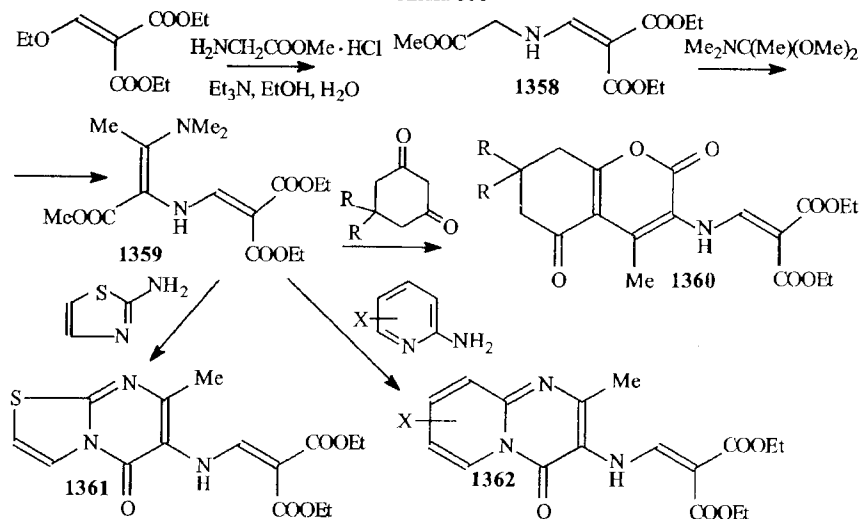


Схема 607

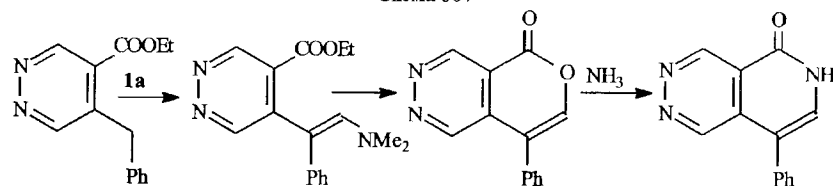
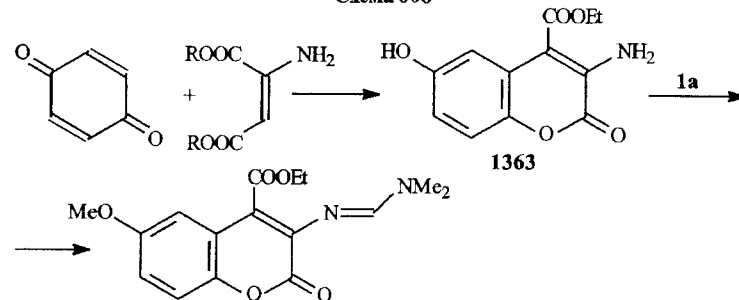


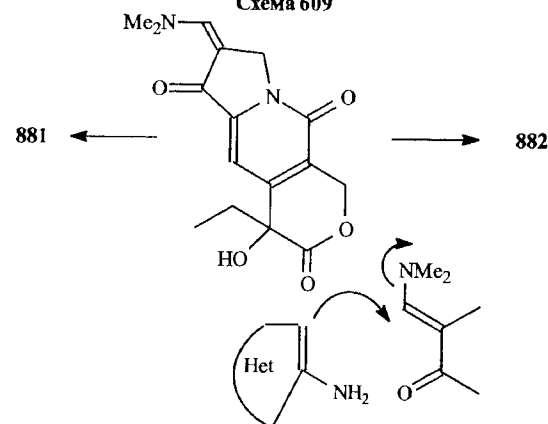
Схема 608



вых клеток. Повторим в сокращенном виде подход к синтезу аналогов каптотецина, включающий применение амидацетала (1a). В рассмотренной выше работе [213] (см. схему 454) на основе уже синтезированных ранее трициклических соединений, содержащих пирановое кольцо, путем использования ацетала диметилформамида (1a) получен енаминкетон,

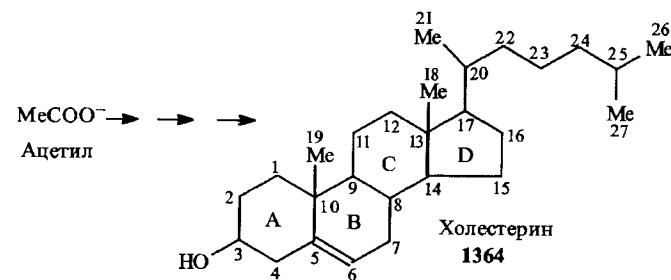
из которого далее синтезированы аннелированные с азгетероциклами аналоги камптотецина. Отметим, что проведение таких процессов обусловлено тем, что енаминокетонный фрагмент легко конденсируется по енаминоподобному фрагменту аминогетероциклов с образованием пиридинового цикла (см. например, [913, 914]) (общая схема 609).

Схема 609

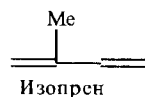


Здесь имеет смысл вернуться к проблемам, связанным с поиском ингибиторов синтеза холестерина, который, как это уже рассматривалось, является одним из наиболее известных и важных липидов, в частности еще и потому, что существует определенная корреляция между его концентрацией в крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Уже указывалось, что для млекопитающих его поставка в организм с пищевыми продуктами не является особо критичным процессом, т. к. его биосинтез постоянно может реализовываться из простых предшественников. Особо важно и интересно, что весь достаточно сложный путь его биосинтеза базируется на одном предшественнике — ацетил-КоА, который, в конечном итоге, и поставляет все 27 атомов углерода холестерина (1364).

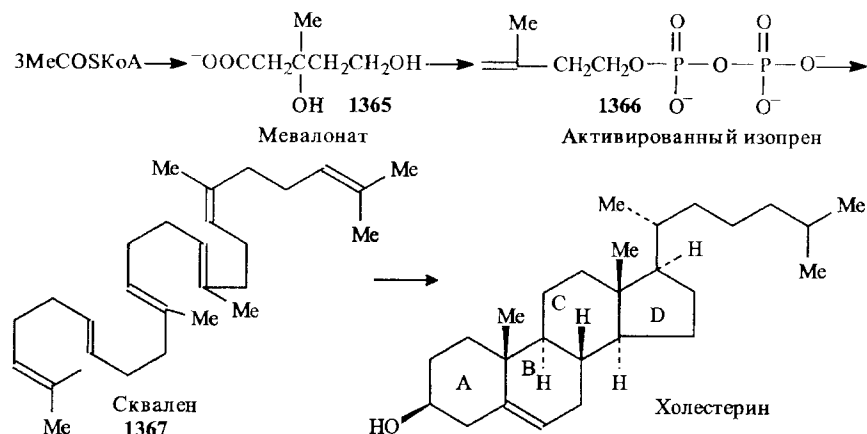


Изучение пути биосинтеза холестерина дает понимание транспорта его и других липидов между органами, процессов, благодаря которым холестерин входит в клетку, способов, по которым внутриклеточная продукция холестерина определяется его количеством, получаемым с пищей, и каким образом плохая регуляция холестеринного синтеза влияет на здоровье. Изопреновая единица, являющаяся ключевым интермедиатом на пути от ацетата к холестерину, входит в состав многих природных липидов, и механизмы полимеризации, обуславливающей их получение, во многих случаях сходны между собой.



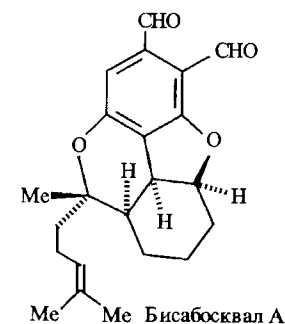
Изучение на животных, получавших ^{14}C -ацетат (в виде ацетил-КоА), приводит к меченому холестерину, что подтверждает, в частности, четырехстадийный способ его биосинтеза (суммарная схема 610).

Схема 610



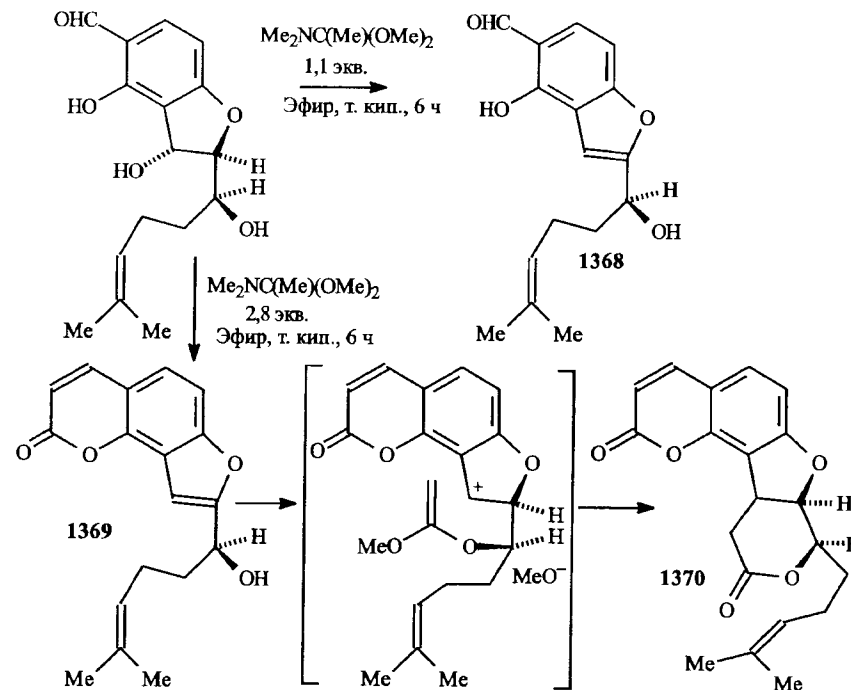
Как видно из этой схемы, предшественником холестерина при биосинтезе является сквален (1367), и недавно из природных источников был выделен ингибитор фермента скваленсинтетазы бисабосквал А (Bisabosqual A). Отметим, что степень ингибирования биосинтеза холестерина у людей различна, но, уменьшая количество холестерина и в пище, и вообще в организме, можно снизить его уровень в крови, что часто приводит к улучшению состояния сердечно-сосудистой системы.

Исходя из структуры бисабосквала А, в [922] были предприняты усилия по разработке синтеза производного 5-формилбензофурана (1368),



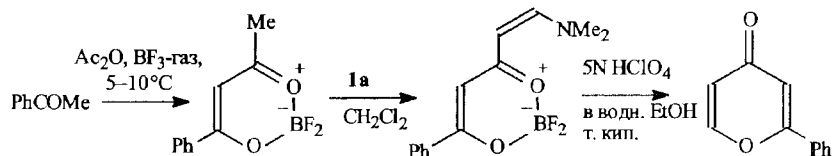
имеющего боковую цепь, подобную бисабосквалу А, а также синтеза бензофуранов, содержащих такой заместитель и аннелированный пирановый цикл (1369, 1370). Для реализации этих целей был применен диметилацеталь N,N-диметилацетамида (схема 611).

Схема 611



И отметим еще один необычный общий синтез пиранов-4, опубликованный (схема 612) в [931].

Схема 612

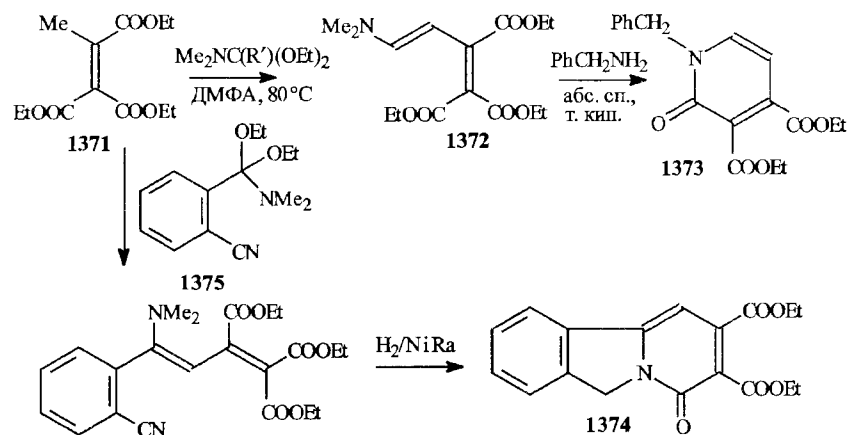


4.2.1b. Производные пиридинов

Среди синтезов разнообразных гетероциклических соединений, протекающих с участием амид- и лактамацеталей, получение производных пиридина занимает, пожалуй, ведущее место.

К числу первых работ, в которых пиридиновый синтез был основан на способности амидацеталей реагировать с СН-кислотами, относится конденсация диэтилацеталей амидов по метильной группе диэтилового эфира 1-метил-2-этоксикарбонилфумаровой кислоты (1371) [934] с образованием диенамино-триэфира (1372), циклизацией которого нагреванием с бензиламином в спирте получен 1-бензил-3,4-дигидро-2H-пиридон-2 (1373). Подобным же образом удалось получить изоиндолонипридон-2 (1374) из ацетала *o*-цианофенилацетамида (1375) (схема 613).

Схема 613



Ацеталь (1375) был получен в этой работе обычным методом — алкилированием соответствующего амида фторборатом триэтилоксония и обработкой полученного комплекса этилатом натрия. Однако получить таким способом диэтилацеталь *N,N*-диметилникотинамида (1376) не удалось, и этот продукт был синтезирован только через амидхлорид, полученный дей-

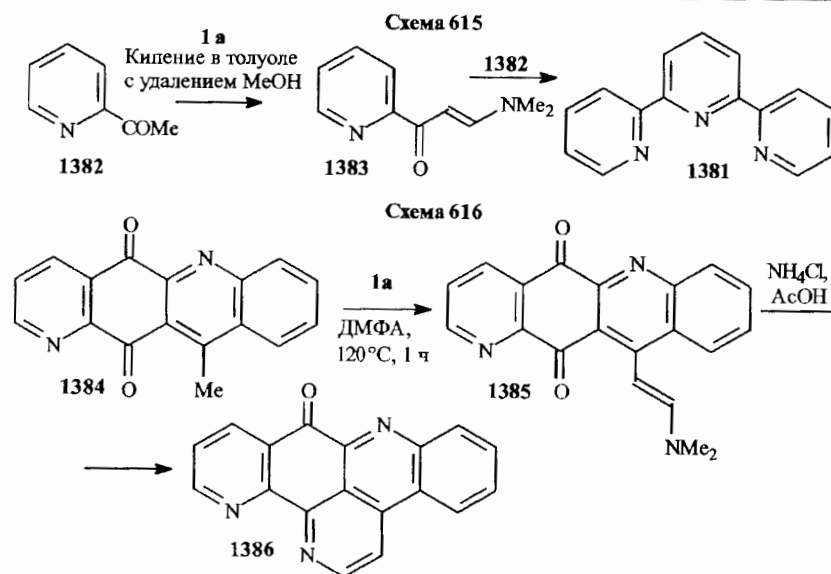
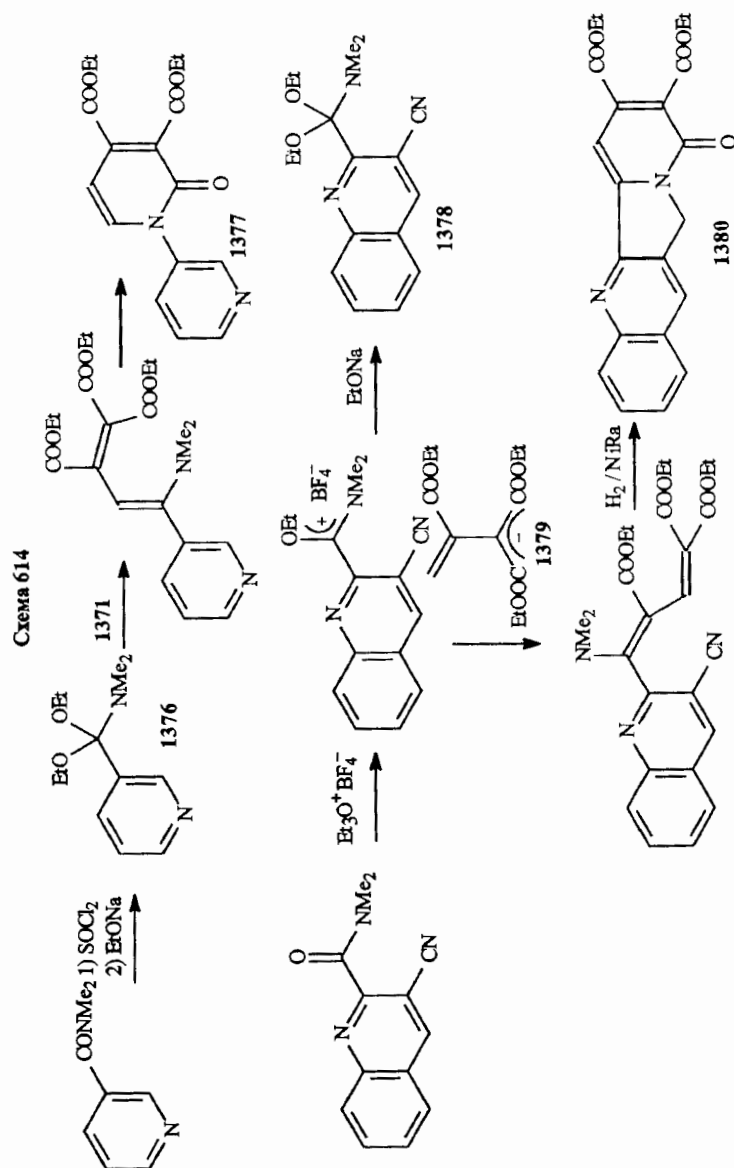
ствием на диметилникотинамид тионилхлоридом, как это описано выше (см. [82]). Использовать в этом случае $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$, по-видимому, невозможно из-за первоначальной кватернизации по пиридиновому азоту.

Из ацетала (1376) получен 1-пиридил-3-3,4-дигидро-2H-пиридон-2 (1377). Синтезировать с помощью фторбората триэтилоксония диэтилацеталь 3-(цианохинолил-2)диметилацетамида (1378) авторам [934] удалось. Предполагается, что кватернизация хинолинового азота в этом соединении стерически затруднена, но сам ацеталь оказался мало реакционноспособным, и выход из положения был найден путем введения промежуточного фторбората в реакцию с анионом (1379) диэтилового эфира 1-метил-2-этоксикарбонилфумаровой кислоты. Дальнейший синтез целевого трициклического пиридона (1380) протекал гладко (схема 614, с. 422).

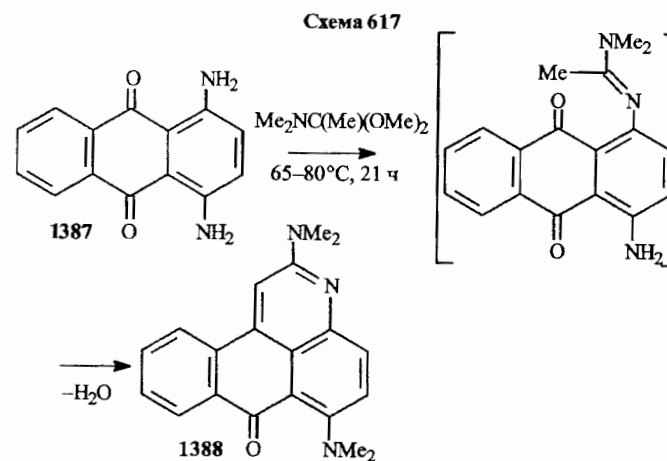
Усовершенствованный метод получения терпиридина (1381) разработан путем нагревания 2-ацетилпиридина (1382) с ацеталем диметилформамида с последующим взаимодействием полученного енаминокетона (1383) с исходным (1382) (схема 615, с. 423) [935].

Поиск потенциальных противоопухолевых соединений, для которых реально проявление интеркалирующей активности, базируется на внутримолекулярной атаке β -аминогруппы енаминокетонов по хинонному карбонилу, сопровождающейся пиридиновой циклизацией. Еще раз подчеркнем, что интеркаляция — это вклинивание соединений между парами оснований ДНК, образующийся комплекс стабилизирован силами Ван-дер-Ваальса и интеркаляция препятствует расплетанию цепей ДНК и, следовательно, их нормальному функционированию. В публикации [936] описана реакция ацетала (1a) с тетрациклическим хиноном (1384), имеющим в своей структуре активную метильную группу с дальнейшим переаминированием образовавшегося енамина (1385), сопровождающегося замыканием нового пиридинового цикла до пентациклического соединения (1386) (схема 616, с. 423).

Построение пиридинового цикла по этому принципу реализовано в большом количестве исследований [937–952]. Учитывая, что публикации, посвященные таким циклизациям, отличаются в основном выбором исходных соединений, но в целом выполняют одинаковые задачи, мы считаем нецелесообразным останавливаться на каждой из них. Однако еще несколько примеров привести все же представляется желательным. В работе [946] в реакцию с ацеталем диметилацетамида введен 1,4-диаминоакридин-5,10-дион (1387), можно было бы ожидать замыкания двух пиридиновых циклов. Однако в выбранных условиях образуется монопиридоакридиновое производное (1388). Следует подчеркнуть, что в этом случае ацеталь атакует не метильную, а аминогруппу, и пиридиновая циклизация

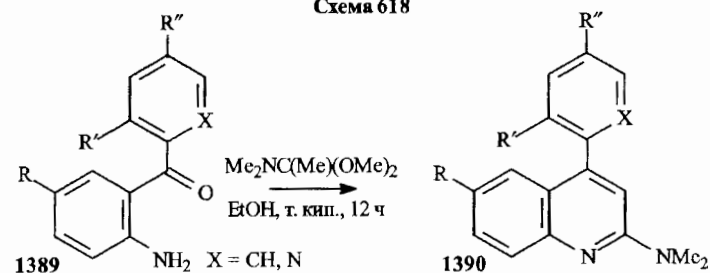


протекает через амидиновый (схема 617), а не енаминовый интермедиат, как это было в случае, описанном выше, при обсуждении работы [936].



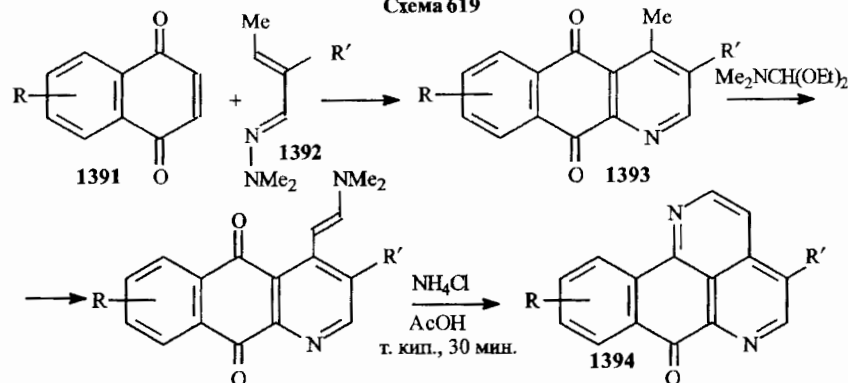
В этом же исследовании [946] было показано, что превосходным синтоном для конструирования пиридинового кольца являются диарил(гетерил)кетоны (1389), которые при взаимодействии с диметилацеталем диметилацетамида превращаются в бициклические 2-диметиламинопиридины (1390) (схема 618).

Схема 618

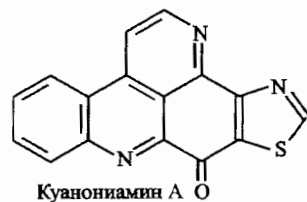


В работе [945] предложен подход к конструированию пиридиновых циклов, разработанный с целью создания исходного соединения, для обсуждаемого хинонового замыкания цикла. Для этого нафтохинон (1391) вводят в реакцию циклоприсоединения с диметилгидразонами кротоновых альдегидов (1392) с образованием пиридоннафтохинонов (1393) и далее следует конденсация с диэтилацеталем диметилформаида и пиридиновая циклизация с выходом к тетрациклическим производным 2,7-нафтиридина (1394) (схема 619).

Схема 619



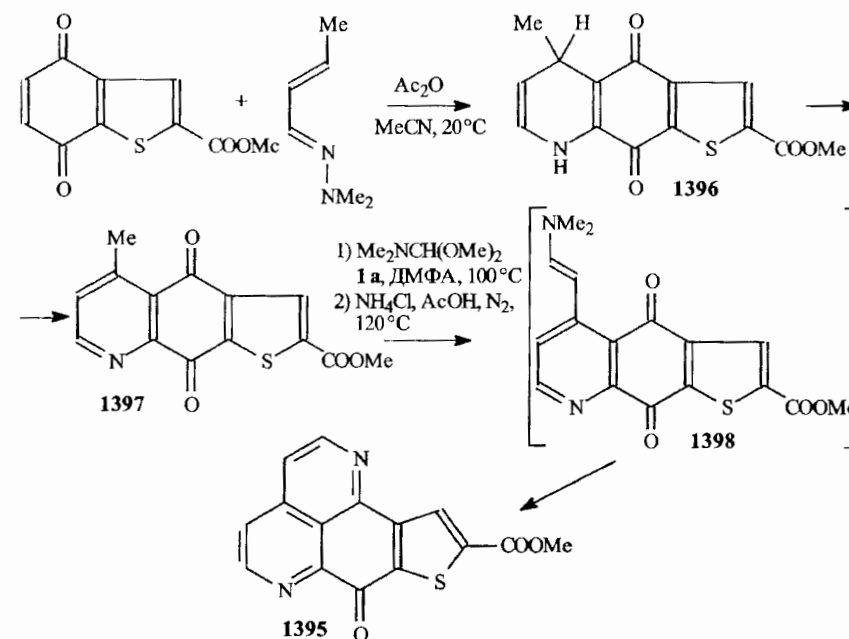
Наконец, отметим работу [949], в которой осуществлен синтез тиофенового аналога алкалоида куанониамин А (kuanoniamine A), обладающего сильной противоопухолевой активностью *in vitro* и *in vivo*.



Куанониамин А

И в этом случае исходный продукт для синтеза аналога (1395) был получен с использованием реакции циклоприсоединения (несколько модифицированной) с образованием тиенодигидропиридобензохинона (1396). Следующий этап — дегидрирование до тиенопиридобензохинона (1397), а далее — снова ацетальный синтез в довольно жестких условиях (нагревание в диметилформамиде) с выходом к енаминокетонному интермедиату (1398) и замыкание пиридинового цикла обработкой хлоридом аммония в уксусной кислоте в токе азота при 120°C (схема 620).

Схема 620

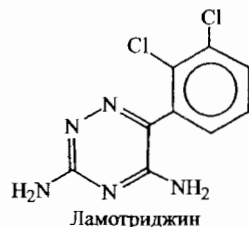


Производные пипеколиновой кислоты, окисленные по положению 4, входят в состав многих природных соединений, в частности антибиотиков, и оптически чистые аминокислоты этого типа являются синтетическими интермедиатами для получения потенциальных терапевтических агентов, относящихся к классам NMDA-агонистов и антагонистов.

Укажем здесь, что НМДА-рецепторы — это специальные глутаматные рецепторы. Блокада их приводит к снижению поступления в нервные клетки Ca^{2+} , что сохраняет их от повреждений и дает лечебный эффект при различных заболеваниях ЦНС. Подавление центрального стимулирующего действия глутамата приводит к стабилизации пресинаптических нейрональ-

ных мембран, блокаде потенциалзависимых натриевых каналов и предотвращению высвобождения возбуждающих аминокислот — глутаминовой и аспарагиновой.

Использование такого подхода привело к синтезу нового высокоэффективного противосудорожного препарата — ламотриджина, являющегося ингибитором высвобождения этих аминокислот.

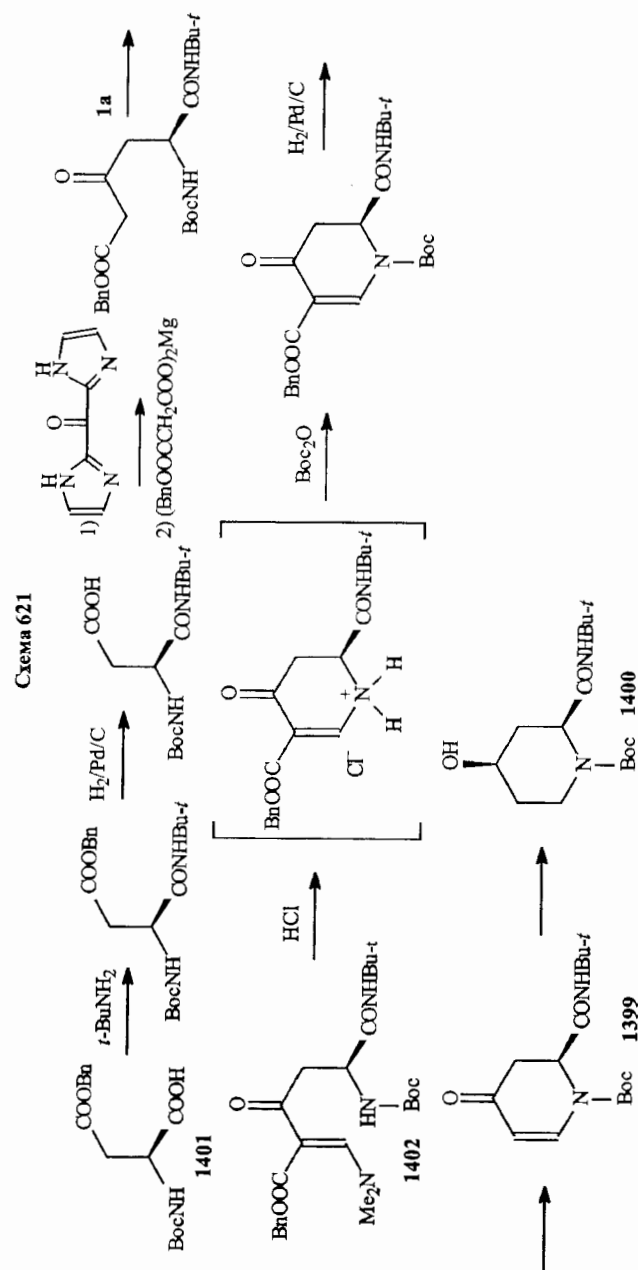


В работе [953] разработан синтез оптически активных 4-оксо- и 4-гидроксипроизводных пипекколиновой кислоты (**1399**, **1400**), исходя из защищенного по N-атому моноэфира аспарагиновой кислоты (**1401**). Многостадийный процесс включает синтез енаминодикарбонильного соединения (**1402**) с применением амидацетала (**1a**) (схема 621).

Конструирование пиридинового цикла с использованием амидацеталей является весьма привлекательным методом с нескольких точек зрения: во-первых, эти способы зачастую препаративны и обеспечивают хорошие выходы целевых соединений. Во-вторых, это обстоятельство позволяет во многих случаях применять подобные способы для синтеза веществ, обладающих значимой биологической активностью, и позволяют создавать группы lead compounds, на которых далее основана работа по поиску новых лекарственных средств. И в третьих, проводимая с использованием этих методов работа позволяет находить пути к пониманию механизмов, на которых базируется биологическое действие синтезированных соединений, что дает стимул к решению теоретических проблем, связанных непосредственно с подходами к синтезу оригинальных лекарственных средств.

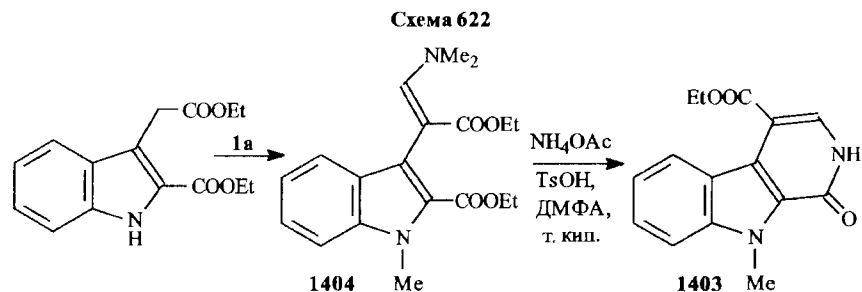
В последующем материале все эти вопросы будут в той или иной степени затронуты и именно на них будет обращено внимание в первую очередь. Перечисление всех исследований, посвященных пиридиновому синтезу или реакциям пиридиновых соединений с ацетальами амидов, не представляется целесообразным, и обсуждать далее мы будем только те работы, которые являются принципиальными в химическом и (или) биологическом отношении.

На первом этапе рассмотрим исследования, основанные на применении различных енаминокарбонильных соединений. Эти исследования

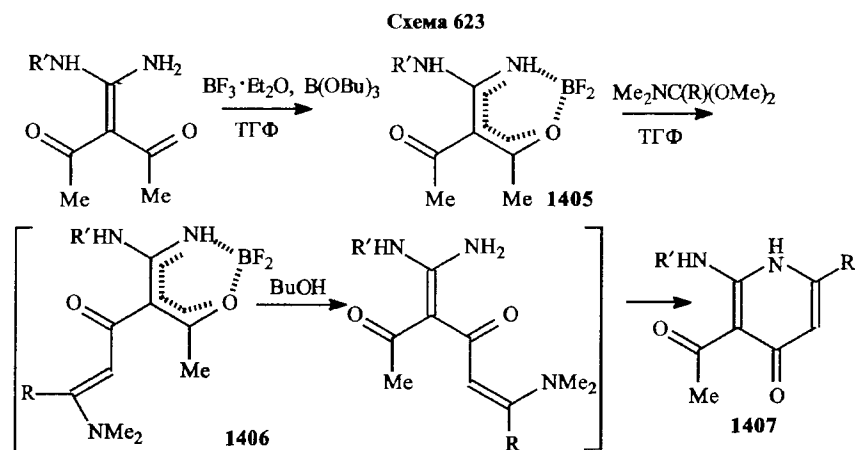


составляют, пожалуй, наиболее представительный блок, по крайней мере в синтетическом отношении. К таким работам относятся публикации [214, 606, 649, 684, 689, 748–750, 819, 823–825, 851, 919, 948, 954–1073].

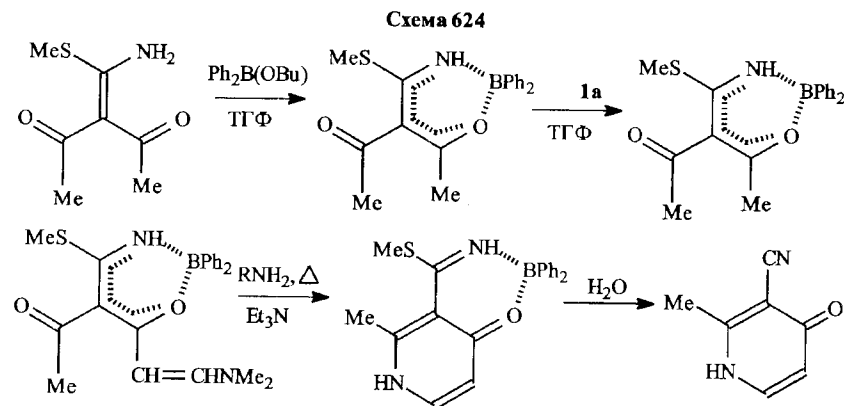
Начнем с достаточно простого варианта — синтеза β -карболинов (**1403**) из 1-метил-2-этоксикарбонил-3-этоксикарбонилметилиндола (**1404**) (схема 622) [954].



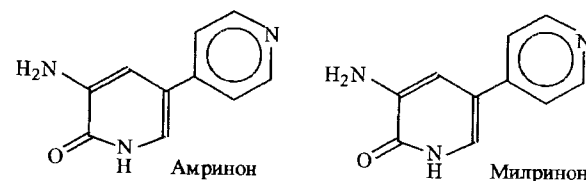
Интересный синтез функционализированных пиридинов реализован с использованием хелатных соединений. Борный хелат (**1405**) при взаимодействии с амидацеталами подвергается конденсации по метильной группе ацетильного заместителя, и полученный енамин (**1406**) циклизует до пиридона (**1407**) (схема 623) [955]. Аминогруппа в хелате защищена комплексообразованием, которое активирует ацетильную группу.



Подобного типа хелатные синтезы 3-цианпиридонов-4 описаны в работах [968, 969] (схема 624). По тому же принципу синтезированы и пиридо[2,3-d]-пиримидины [970].



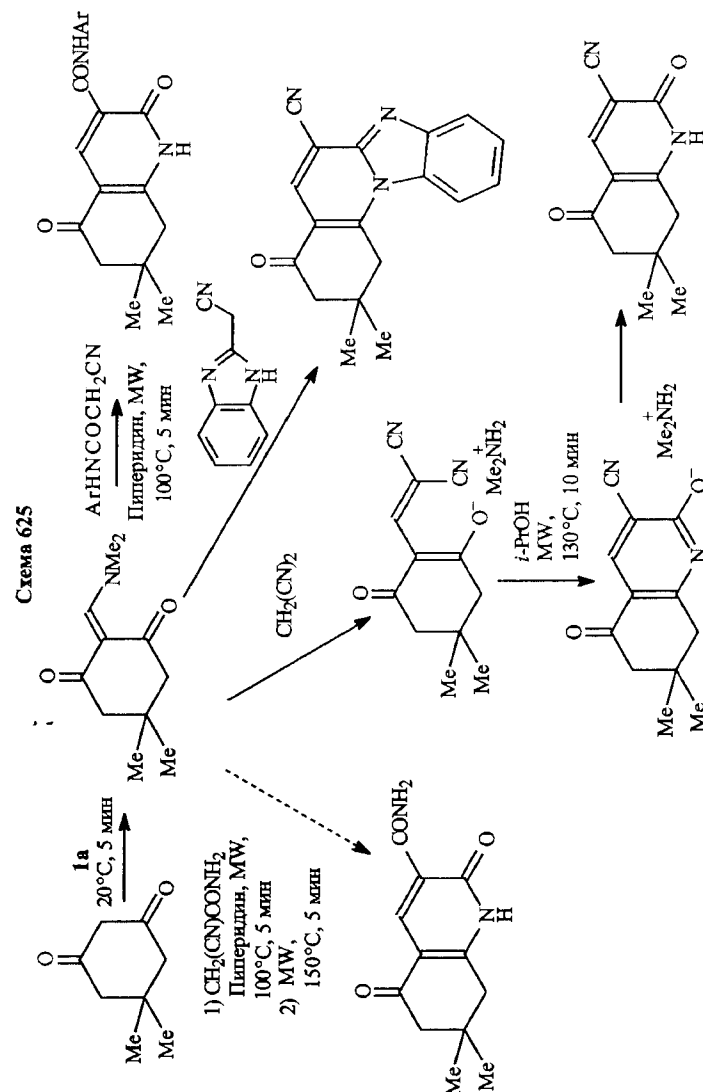
В ряду пиридонов-2 найден ряд высокоактивных веществ и лекарственных препаратов. Отметим среди них пиридон L-697, 661 — ингибитор обратной транскриптазы (HIV-1), синтетические кардиотоники нового поколения милринон и амринон.



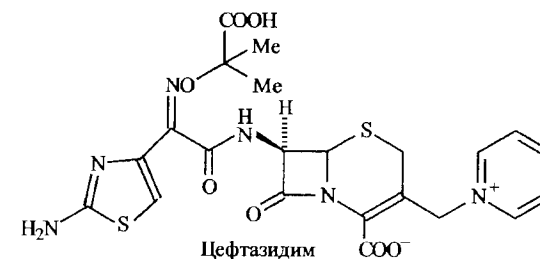
Эти препараты оказывают положительное инотропное, а также сосудорасширяющее действие, у больных с застойной сердечной недостаточностью под их влиянием увеличивается сердечный выброс, понижается давление в легочной артерии, уменьшается периферическое сосудистое сопротивление. Оба препарата, к сожалению, предназначены только для кратковременной терапии острой сердечной недостаточности.

В работе [971] с использованием ацетального синтеза и микроволнового излучения (MW) осуществлено получение большой группы производных пиридонов-2 (схема 625, с. 430).

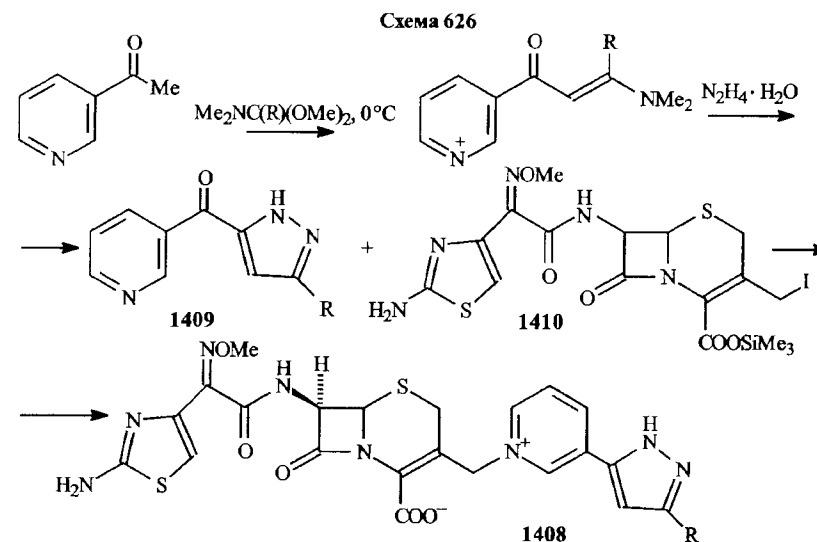
Широкий спектр биологического действия представителя третьей генерации цефалоспориновых антибиотиков — цефтазида (ceftazidime) и его аналогов, относящихся к пиридилий-цефалоспоринов, вызывает значительный интерес к четвертичным аммониевым солям цефалоспоринов, как к соединениям, проявляющим высокую активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам. Уже известные соединения этого типа не предотвращают развития метицил-



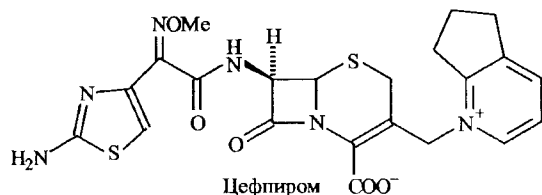
липрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) и главная цель синтеза новых соединений состоит в изыскании возможности избежания мульти- лекарственной резистентности.



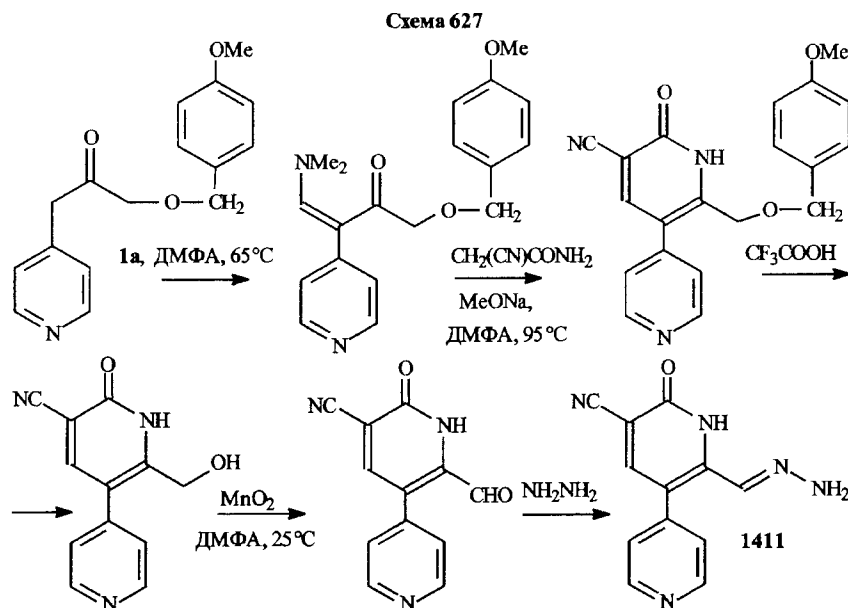
Именно этому вопросу посвящена работа [972] по синтезу новых соединений, в которых осуществлена комбинация пиридиниевого и пиразолильного фрагментов. Целевые вещества (**1408**) синтезированы по схеме 626 из 3-ацетилпиридина путем его конденсации с ацеталем (**1a**) с последующей реакцией с гидразингидратом до пиразолильного производного (**1409**). Далее — реакция (**1409**) с цефалоспориновым интермедиатом (**1410**) с образованием большой группы соединений структуры (**1408**).



Полученные соединения проявили широкий спектр антибактериальной активности *in vitro*, но не имеют явного преимущества перед антибиотиком цефпиромом (cefpirome) в отношении MRSA.



Ингибиторы ядерных серин/протеинкиназ (ферменты, катализирующие фосфорилирование молекулы-акцептора при помощи АТФ) — членов фосфадитилинозитолкиназного (фосфадитилинозитол и эти производные в плазмемной мембране играют центральную роль в сигнальной передаче у эукариотов) семейства рассматриваются как радиозащитные средства и потенциальные препараты для лечения злокачественных опухолей. Синтез потенциальных ингибиторов (**1411**) осуществлен [973] по схеме 627.



Развитие подходов к поиску других киназ — циклинзависимых, которые отвечают за контроль роста нормальных клеток и являются мишенью для ингибирования повышенной их пролиферации и соответственно обеспечение селективной гибели опухолевых клеток, является предметом изучения в [974]. В этой работе с применением обычных методов ацетального синтеза реализован подход к получению новой серии имидазо-

[1,2-а]пиридинов, как перспективных ингибиторов представителей семейства серин/треониновых киназ.

Повышенные продукция и экспрессия рецепторов эпидермального ростового фактора рассматривается как причина многих видов рака у человека. В исследовании [975] показано, что производные анилино[1,7]нафтиридинов заметно более активны в этом отношении, чем ранее изученные [1,8]нафтиридины. На схеме 628, с. 434 показан синтез анилино[1,7]нафтиридинов (**1412**, **1413**) с применением ацетала (**1a**).

Новый региоселективный одноколбовый синтез (Е)-ретиноевой кислоты и ее аналогов (**1414**) разработан из с-аминоэфирного синтона (**1415**) [976]. Ретиноевая кислота — гормон, который отвечает за экспрессию генов в коже и регулирует синтез белков, необходимых для роста или дифференциации клеток. Транс-ретиноевая кислота (Е) обладает селективной биологической активностью для нормального роста и дифференциации эпителия, индуцирует апоптоз лейкемических клеток, медирует паракринное действие фактора некроза опухолей. Обсуждаемый синтез приведен на схеме 629, с. 435.

Синтез фосфорилированных хинолинов — хинолинфосфаноксидов (**1416**) описан (схема 630, с. 436) в [977].

Построение пиридинового цикла подробно исследовано при использовании самых различных исходных соединений, имеющих в соседних положениях гетероцикла первичную аминогруппу и кетонный фрагмент. Реакция таких аминокетонов с амид- и лактамацеталами приводит к образованию конденсированных пиридинов (**1417**, **1418**, **1419**). В качестве примеров приведены конденсации 2-амино-3-о-хлорбензоилтиофена (**1420**) с амидацеталами и 3-амино-2-бензоилбензофурана (**1421**) с теми же ацеталами и диэтилацеталем 1-метилпирролидона-2 (схема 631, с. 436) [985].

Среди имидазо[1,5-а]пиридинов найдены высокоспецифичные ингибиторы тромбосан-А₂-синтазы и ароматазы (см. схему 517). Синтез соединений этого типа (имидазо[1,5-а]пиридинов (**1420**)) из производных пиридил-2-аминоуксусного эфира (**1421**) более подробно представлен на схеме 632, с. 437, [765]; аналогичные синтезы имидазолинов опубликованы в работе [987].

2-Аминобензимидазол (**1422**) при взаимодействии с с-аминокетонами (**1423**), полученными конденсацией амидацеталей с замещенными ацетофенонами (**1424**), дает пиридобензимидазолы (**1425**, **1426**) [989], соотношение которых зависит от того, какой амидацеталь был использован при получении **1423** (схема 633, с. 437).

Регуляция жизнедеятельности организма в значительной мере определяется переносом через мембраны ионов кальция. Проникая в клетки, они активируют внутриклеточные биоэнергетические процессы. Здесь важней-

Схема 628

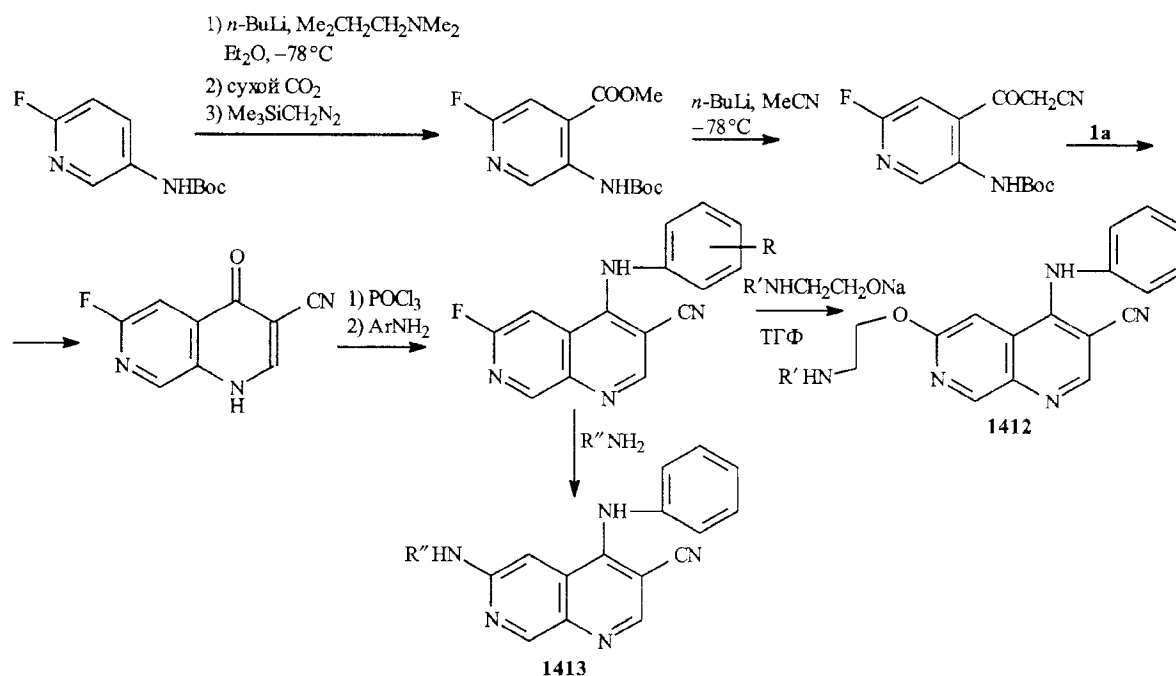


Схема 629

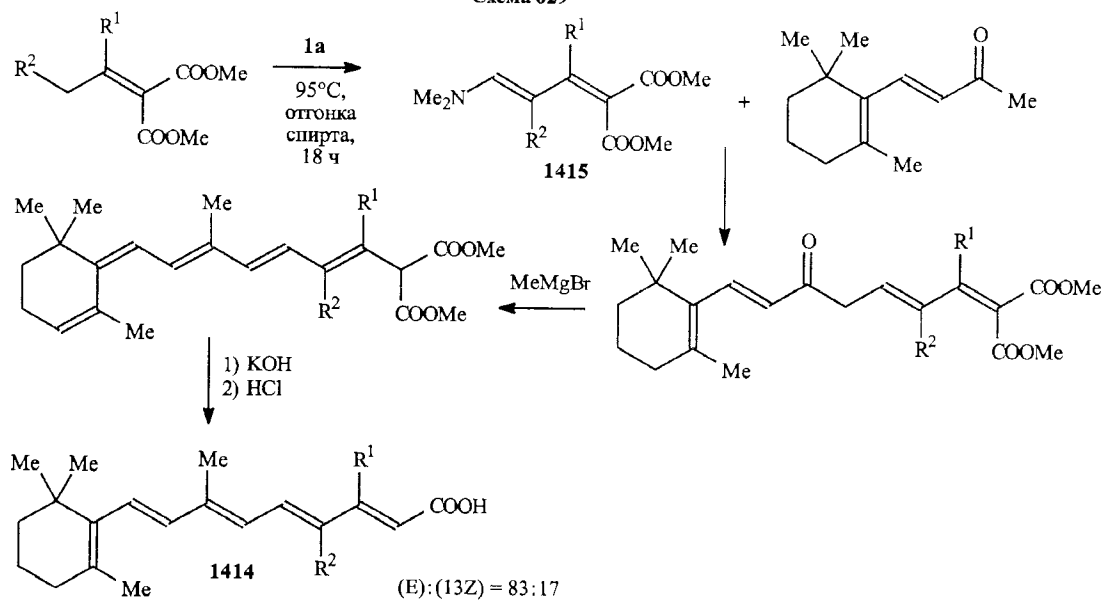


Схема 630

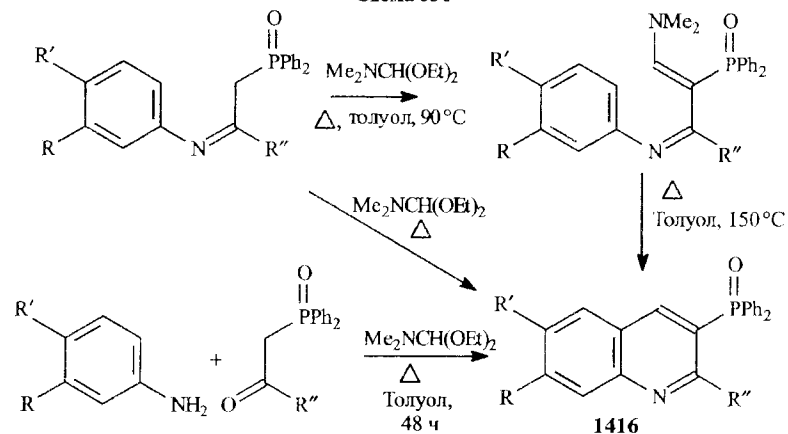


Схема 631

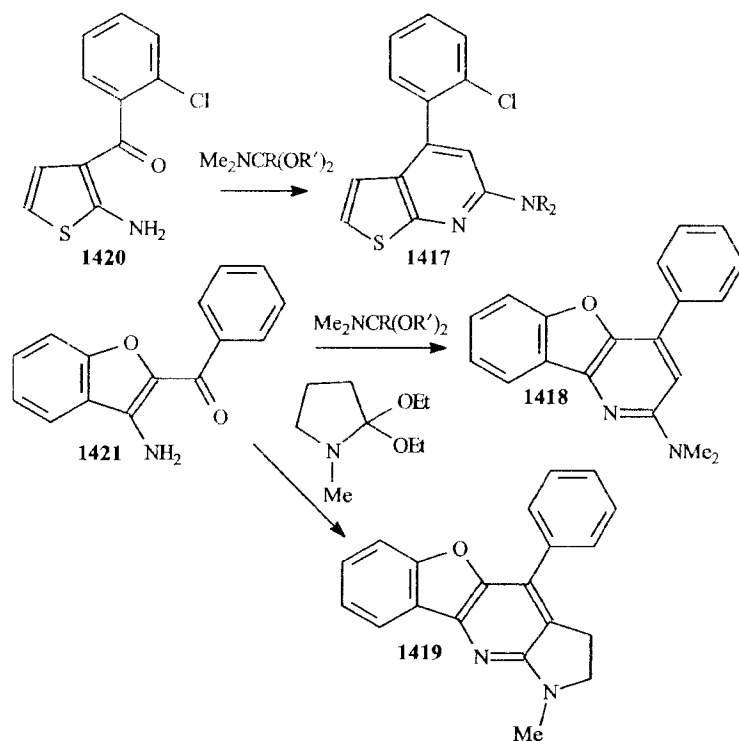


Схема 632

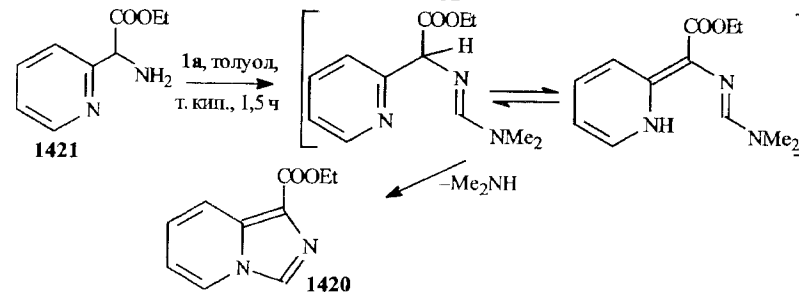
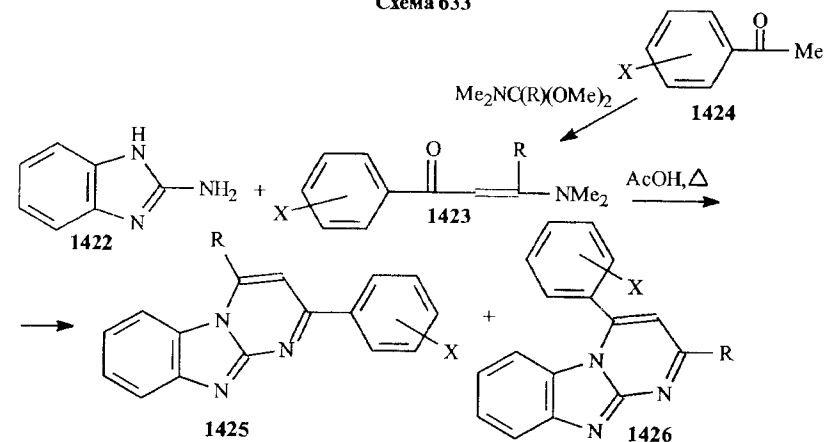


Схема 633

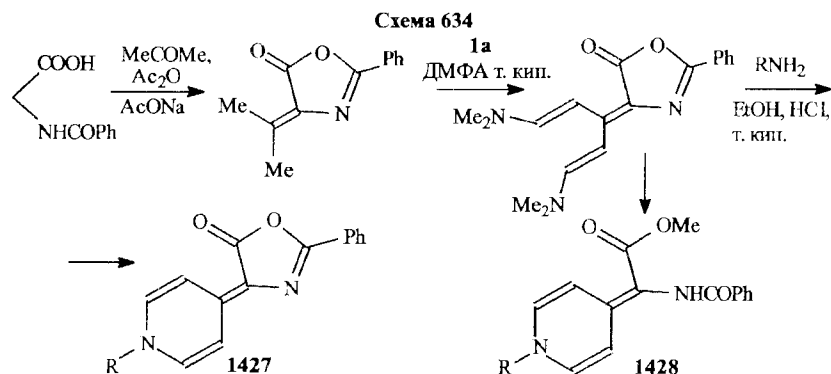


шие биохимические факторы — это фосфорилирование белков и трансформации АТФ в цАМФ с выделением энергии, отсюда — интенсификация внутриклеточных метаболических процессов, повышение функциональной активности различных биологически активных веществ. Ионы кальция принимают участие во многих физиологических процессах — мышечном сокращении, секреторной активности клеток, нервно-мышечной передаче, функции тромбоцитов. Перенос кальциевых ионов в организме протекает через так называемые «медленные каналы» («быстрые» каналы предназначены для транспорта других ионов) и конкурентное блокирование этих потенциалзависимых каналов мембран клеток миокарда (кардиомиоцитов) приводит к экономизации деятельности миокарда.

Кратко рассмотрим лекарственные средства, входящие в класс так называемых антагонистов ионов кальция, к которым относятся производные дигидропиридина — нифедипин и фторидон.

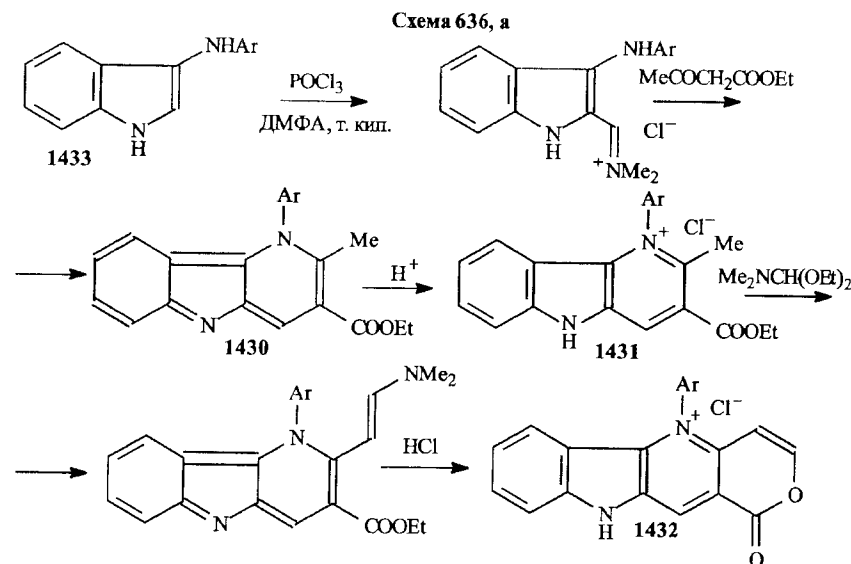
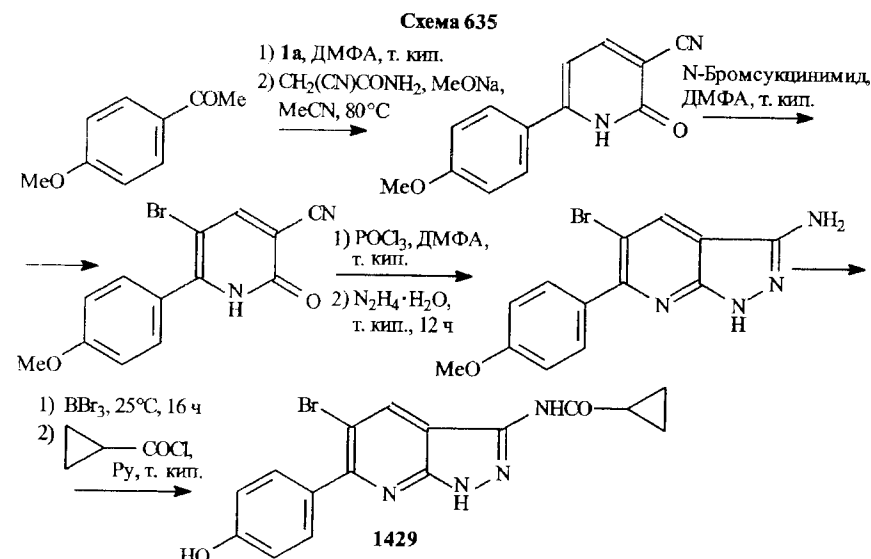
Нифедипин обладает слабой антиаритмической активностью, но существенно сильнее снижает периферическое сосудистое сопротивление и значительно уменьшает артериальное давление. Форидон близок по действию к нифедипину, оказывает гипотензивное, спазмолитическое и коронарорасширяющее действие.

Синтез 1,4-дигидропиридинов (**1427**, **1428**) осуществлен согласно схеме 634 [1993].



Гликоген синтаза киназа (GSK-3) — серинтреониновая киназа, отвечающая за контроль группы регуляторных белков, способная фосфорилировать и инактивировать синтез гликогена. Глюкоза является основным топливом большинства организмов, где она запасается в виде гликогена и легко мобилизуется при необходимости энергетических затрат. Поступая в печень и мышцы, глюкоза накапливается в виде гликогена печени — основного резервуара глюкозы, которая оттуда поступает в кровь. Мышечный гликоген, распадаясь в процессе гликолиза, служит источником энергии для мышечного сокращения. Углеводы, составляющие значительную часть рациона человека, перевариваются в желудочно-кишечном тракте (процесс пищеварения начинается с ротовой полости и желудка, а конечные этапы переваривания пищи и всасывание в кровь образующихся фрагментов происходят в тонком кишечнике). Поиск ингибиторов GSK-3 остается актуальной задачей и на решение этой проблемы направлено исследование [1994], где проведен синтез 6-арилпиразоло[3,4-*b*]пиридинов (**1429**) (схема 635).

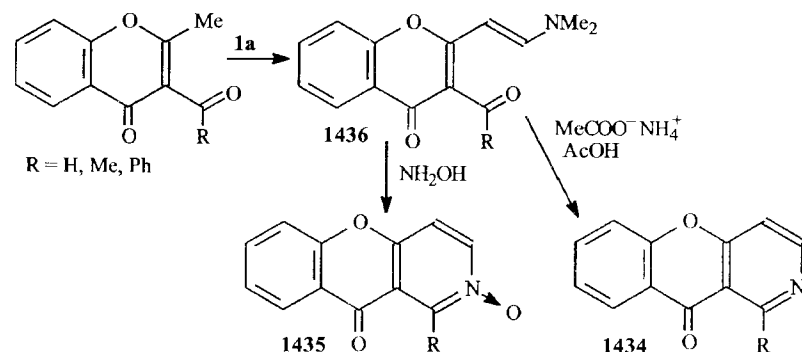
Через промежуточное образование енаминоэфиров (**1430**) протекает, по-видимому, образование пиридо[3,2-*b*]индолов (δ -карболинов) (**1431**) и далее их аннелированных пираноновых производных (**1432**) [1998]. Основными исходными соединениями для этих превращений послужили 3-ариламиноиндолы (**1433**), полученные из 1-ацетилиндоксала (схема 636, а).



Другие пиранопиридиновые производные (**1434**, **1435**) также построены из енаминокетонов (**1436**) по схеме 636, б, с. 440 [1999].

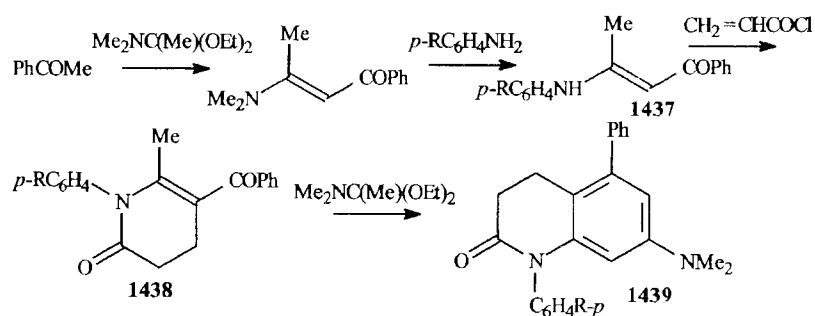
Вторичные енаминокетоны (**1437**) при взаимодействии с акрилоилхлоридом гладко образуют гидрированные производные пиридо-2 (**1438**),

Схема 636, б



которые далее вступают в реакцию с диэтилацеталем диметилацетамида, в результате которой замыкается бензольный цикл с образованием замещенных дигидрокарбостиролов (**1439**) (схема 637) [1001]. Здесь первоначально протекает N-акрилоиллирование енаминокетона, затем алкилирование по енаминному β -положению с замыканием лактамного цикла и, наконец, конденсация ацетала по активированной метильной группе и образование замещенного бензольного кольца.

Схема 637



Циклизации пиридиновых циклов на основе енаминоэфиров приводят к различным аннелированным гетероциклам [1002], таким как производные азаиндолов (**1440**) [1003] или 1,6-нафтиридинов (**1441**) [1004] и другим гетероциклам, как например хинолонам (**1442**) (схема 638) [1005].

Такой же тип конструирования конденсированных пиридинов описан в публикациях [1006–1008]. Ди-N-окиси конденсированных 1,7-нафтиридинов (**1443**) синтезированы через енаминокетонные производные (**1444**). Для полученного (**1443**) показано наличие некоторой антимикотической активности (схема 639, с. 442) [1009].

Схема 638

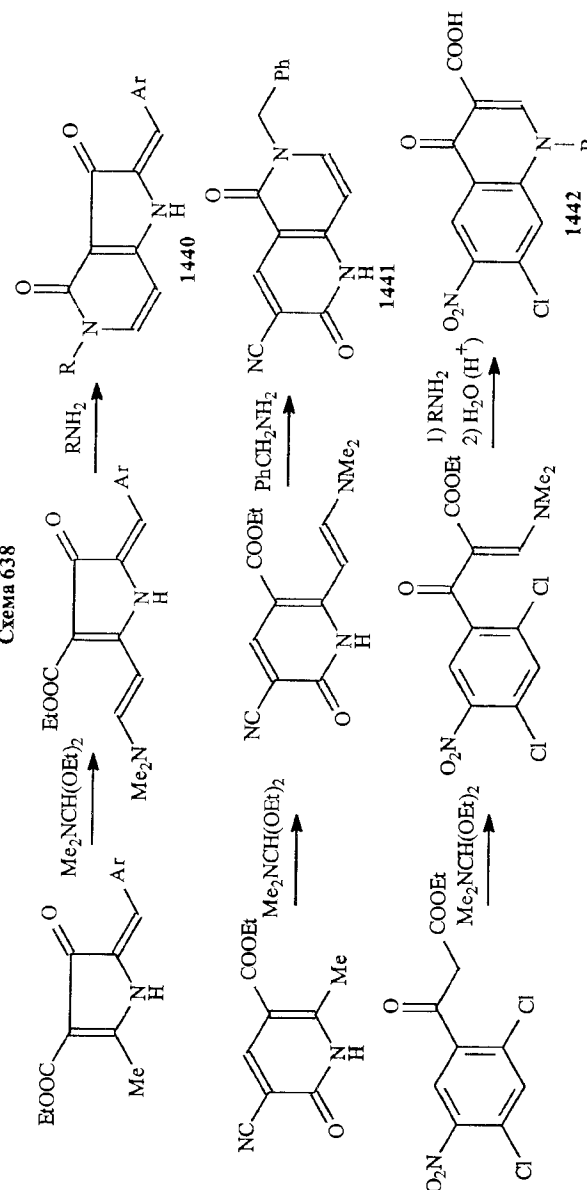
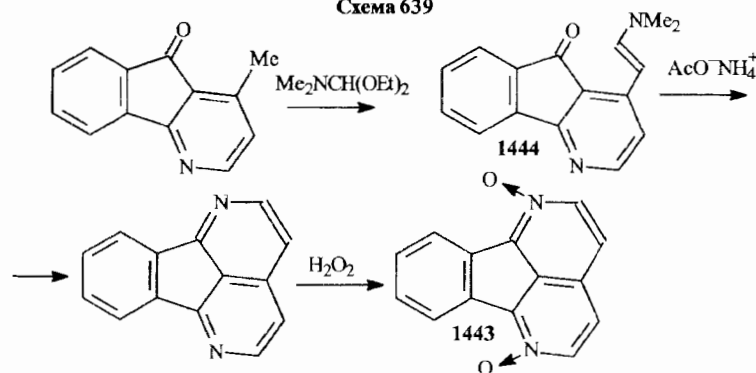
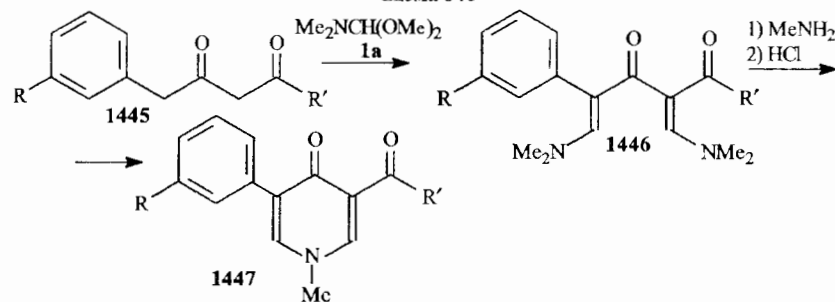


Схема 639

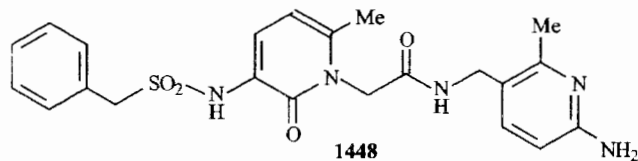


В работе [1010] различного типа аминаокетоны широко использованы для синтеза пиридонов-4. В качестве примера приведем реакцию β-дикетонов (1445) с ацеталем (1a), результатом которой является образование соединений (1446), содержащих в своем составе две аминаокетонные группировки, участие которых в пиридиновой циклизации приводит к 3-ацил-5-арилпиридонам-4 (1447) (схема 640).

Схема 640

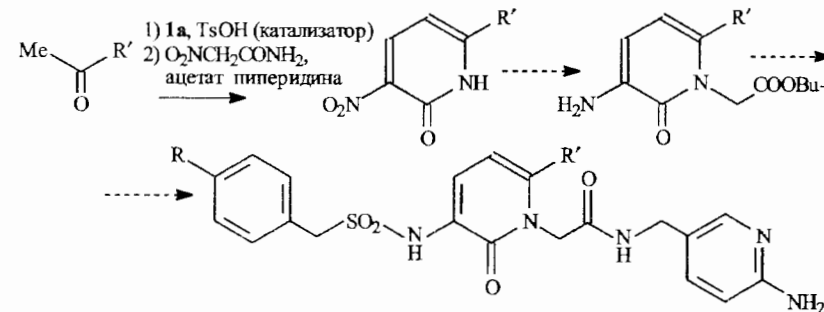


Поиск новых терапевтических агентов для лечения тромбоэмболических болезней (тромбоэмболия — состояние, при котором образовавшийся в кровеносном сосуде тромб отрывается от стенки сосуда, переносится с током крови и застревает в другом сосуде) уже привел к синтезу интересных в этом отношении ингибиторов типа (1448).

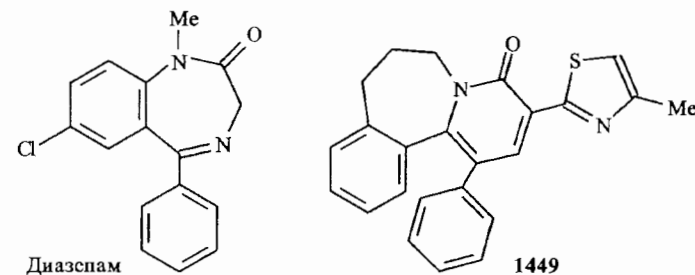


В работе [1011] изучена возможность синтеза соединений подобного типа с применением ацетала (1a) (схема 641).

Схема 641

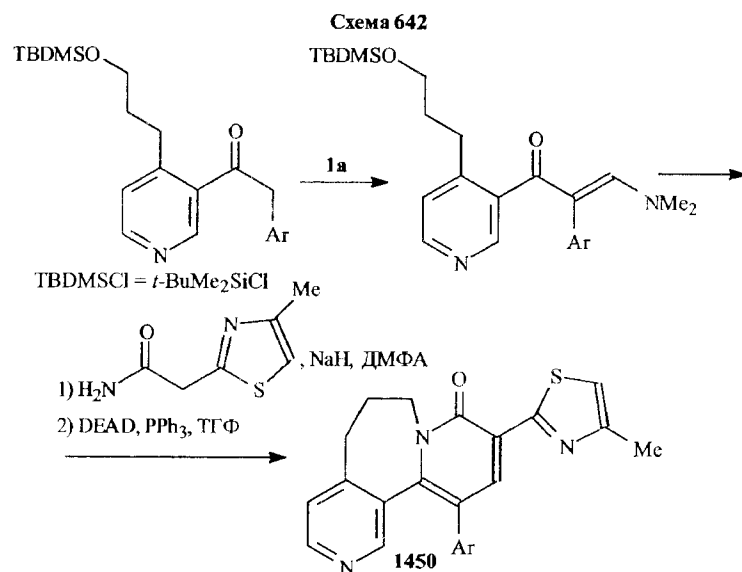


Уже отмечалось, что главный ингибиторный механизм в ЦНС осуществляется через ГАМК_A и ГАМК_C-рецепторные каналы и метаботропные ГАМК_B-рецепторы. ГАМК_A-рецепторные функции связаны с модуляцией таких соединений, как барбитураты и особенно бензодиазепины, которые вызывают различные ответы, включая изменение поведенческой активности, возникновение судорог, седацию, модуляцию когнитивных функций и настроения. Большинство ГАМК_A-рецепторов в мозге содержат большое число субъединиц (α-, β-, γ- и др.) и специфически связывают диазепины. Хотя препарат диазепам эффективен при лечении тревожных состояний, он вызывает ряд побочных эффектов, таких как седация, атаксия, потенцирование алкоголем и риск толерантности и зависимости от хронического применения. Менее выражены побочные эффекты у соединения (1449).

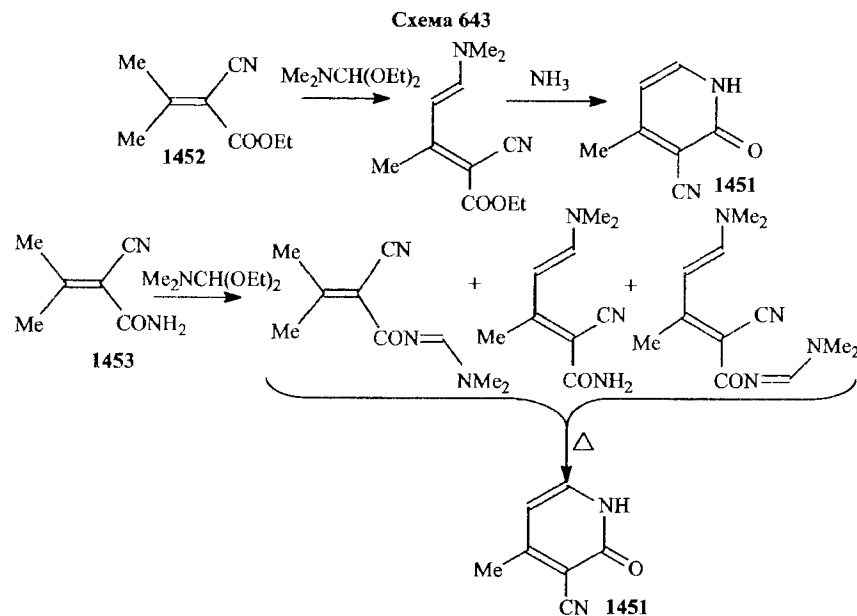


Синтез такого типа соединений (1450) осуществлен по схеме 642, с. 444, в [1011].

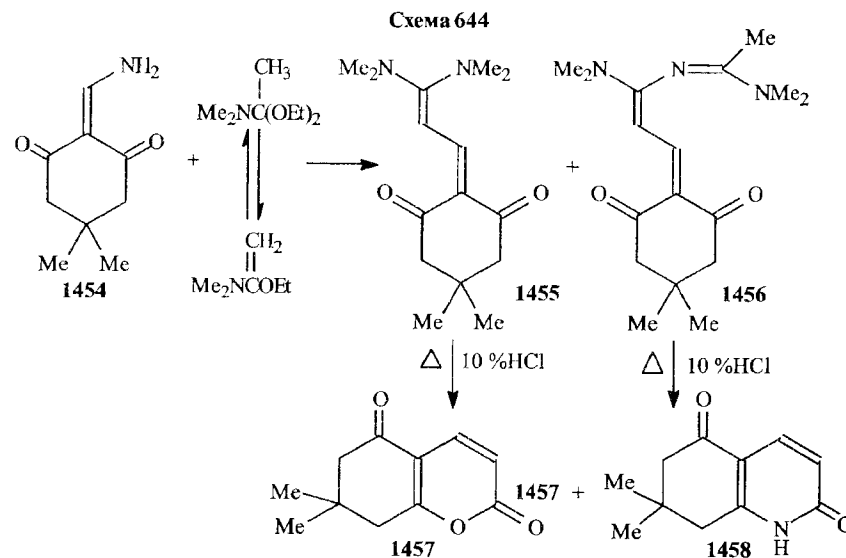
Соединения (1450) проявили высокое сродство к бензодиазепиновому рецептору, эффективны к модели тревоги, введение их не приводит к седации и потенцированию эффекта этанола.



Пиридоны-2 (**1451**) синтезированы из сенаминоэфиров (**1452**) и сенаминоамидов (**1453**) по схеме 643 [1014].



Изучение реакций энаминодикетонов с диэтилацетатом диметилацетамида [1015, 1016] показало, что последний вступает в процесс за счет находящегося в равновесии с ацетатом α -алкоксиенамина (это равновесие мы уже подробно неоднократно обсуждали). Образующиеся дисндиамины превращены далее в различные гетероциклы, в том числе и в конденсированные пиридоны-2. В качестве примера этой новой необычной реакции на схеме 644 приведен процесс на основе первичного енамина (1454) с образованием промежуточных диендиаминов (1455, 1456) и далее тетрагидрохинолона (1457) и бензопиранона (1458).



Уже писалось о том, что наличие в молекуле двух сиаминокарбонильных фрагментов обеспечивает условия для конструирования пиридоновой структуры (см. схему 640). По этому пути пошли и авторы работы [1017], которые ввели диэфир оксодикислоты (**1459**) в реакцию с амидацеталем (**1 а**) и изучили пиридиновую циклизацию полученного дисиаминокетона (**1460**) под воздействием различных аминоксодержащих реагентов (схема 645, с. 446).

Димеризация синаминокетонов при кипячении в уксусной кислоте с последующим нагреванием с ацетатом аммония приводит к замещенному пиридину (**1461**) (схема 646, с. 446) [1018].

Третичные снминоальдегиды индольного ряда (**1462**) гладко циклизуются при нагревании в автоклаве со спиртовым аммиаком с образованием γ -карболинов (**1463**).

Схема 645

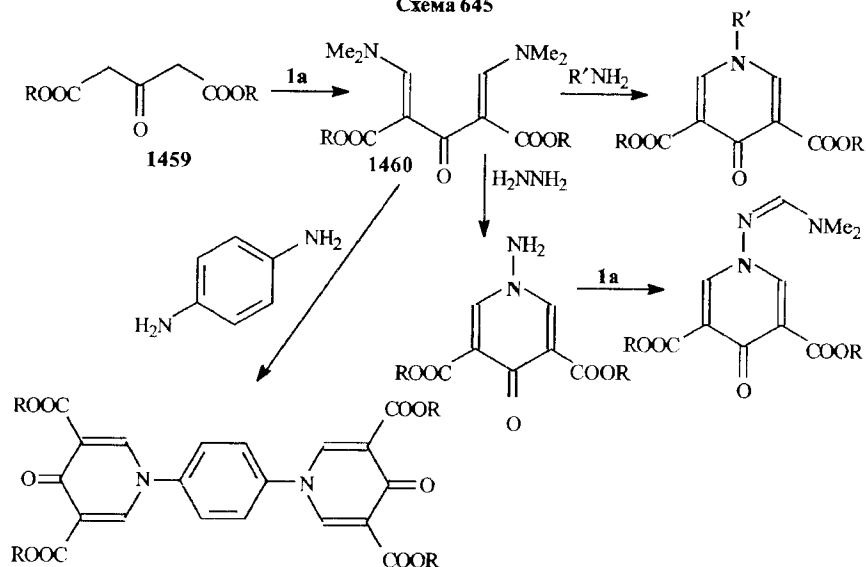
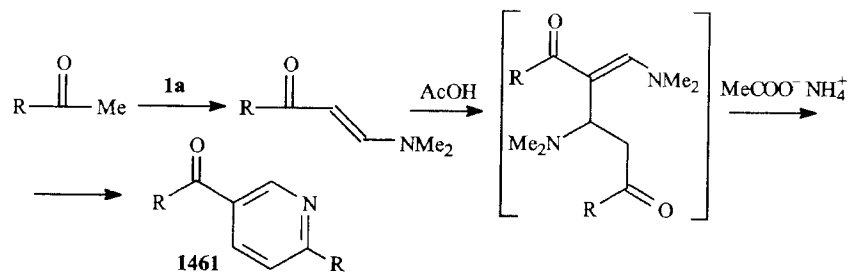


Схема 646



Заметим, что такие сенаминоальдегиды (**1464**), которые получены при воздействии на исходные 2-метил-3-формил-5-пиритриидолы (**1465**), не ацетата диметилформаида, а ацетата диметилацетаида, при кипячении в диметилформаиде превращаются не в пиридиновые соединения, а в соответствующие производные карбазола (**1466**) (схема 647) [1019].

В работе [1020] сенаминоэфир (**1467**) при нагревании с диметилацетатом диметилацетаида превращены в пиридоны-4 (**1468**) (схема 648).

С участием сенаминоэфиров в качестве исходных веществ синтезирована большая группа пиридо[1,2-а]пиридинов и пиридо[1,2-а]пиримидинов [1021]. Подходы к синтезу аналогов антибактериального препарата триптопима, как потенциальных ингибиторов фермента фолатредуктаза,

Схема 647

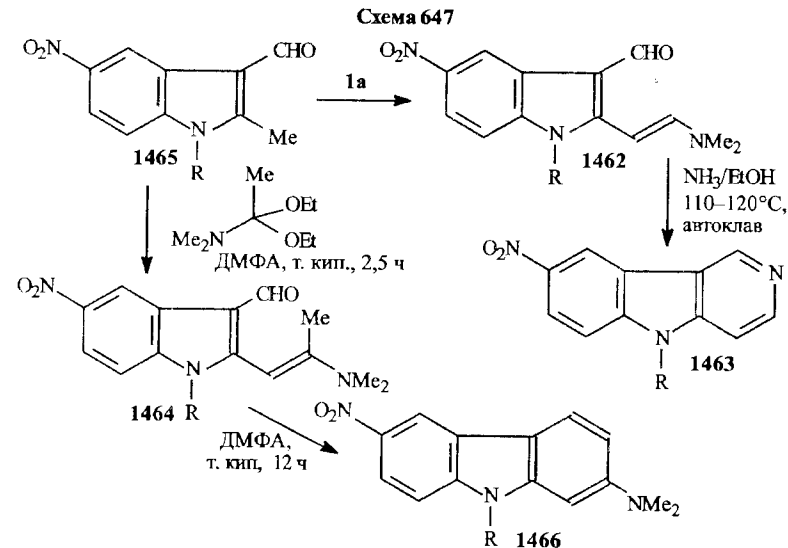
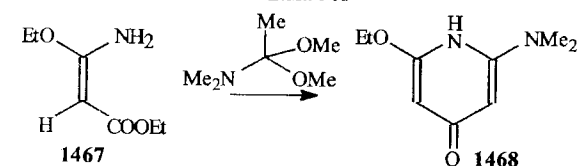
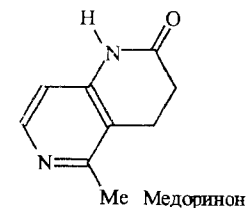


Схема 648

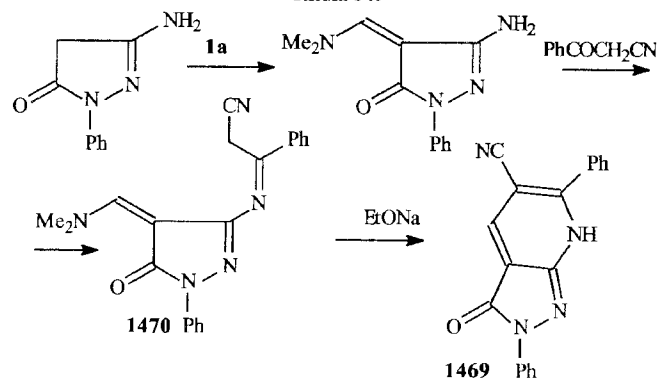


также реализованы ацетальным синтезом необходимых сенаминокетонов [1022]. Сведения о синтезе некоторых полициклических аналогов кардиотоника милрипона опубликованы в работе [1023]. Недавно полученный новый кардиотоник медоринон синтезирован обычным ацетальным методом [1023].



В работе [851] приведен характерный синтез пиразоло[1,5-а]пиридинов (**1469**), здесь следует обратить внимание на стадию завершающей циклизации, базирующейся на атаке α -положения сенамина (**1470**) по активному метиленовому звену (схема 649).

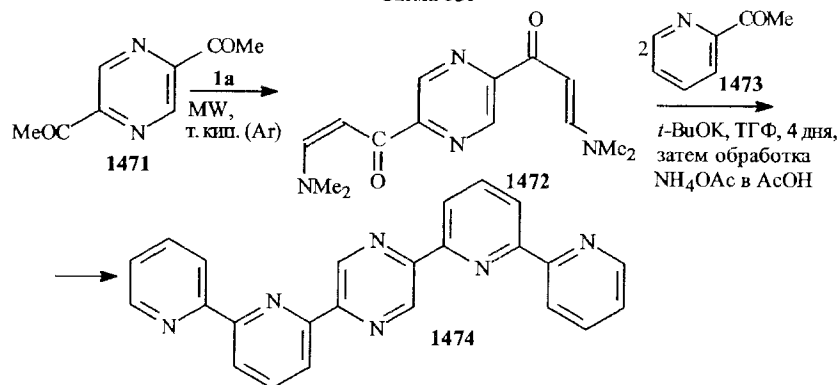
Схема 649



Упомянем также и вполне обычный метод синтеза пиридонов-2, заключающийся в конденсации амидацеталей по активному метиленовому звену β-дикетонных с последующей реакцией с цианацетамидом [1025].

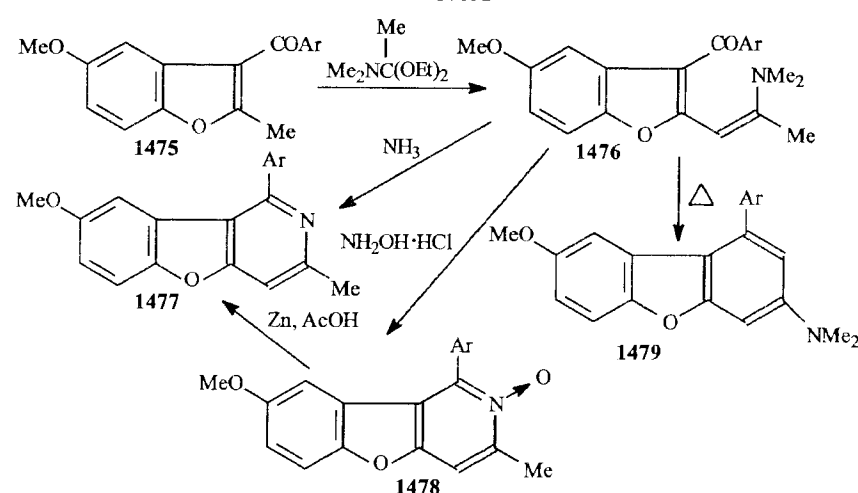
2,5-Диацилпиразины (1471) легко взаимодействуют с ацеталем (1a) при микроволновом облучении с образованием бис-енаминокетона (1472), который далее гладко реагирует при нагревании с 2-ацетилпиридином (1473) с выходом к 2,5-бис-(дипиридил)пиразинам (1474) (схема 650) [1026].

Схема 650



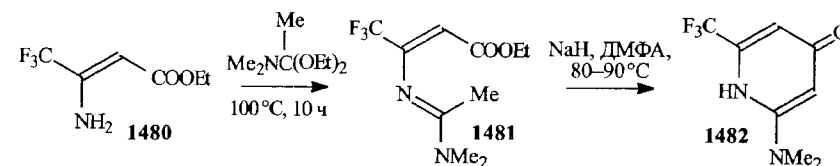
Продукты реакции Ненилеску [28] (с последующим О-метилированием) — 2-метил-3-ароил-5-метоксибензофураны (1475) — при конденсации с ацеталем диметилацетамида дают енаминокетоны (1476), которые при воздействии аммиака или гидроксиламина превращаются в пиридобензофураны (1477, 1478), а при нагревании — в дибензофураны (1479) (схема 651) [1027].

Схема 651



Первичный енаминоэфир (1480) при продолжительном нагревании с ацеталем диметилацетамида превращен в амидиноенамин (1481), циклизацией которого получено производное пиридона-4 (1482) (схема 652) [1028].

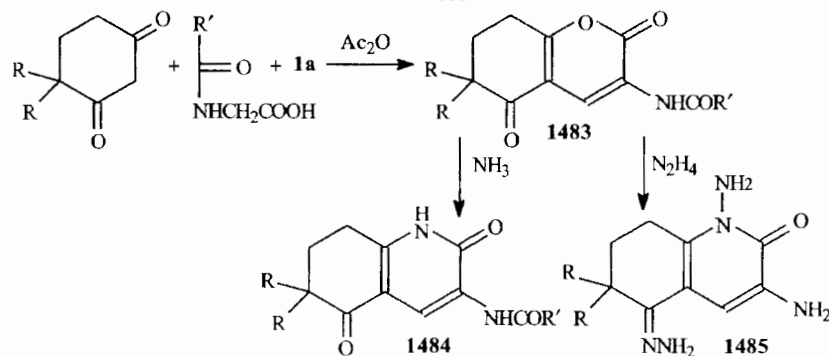
Схема 652



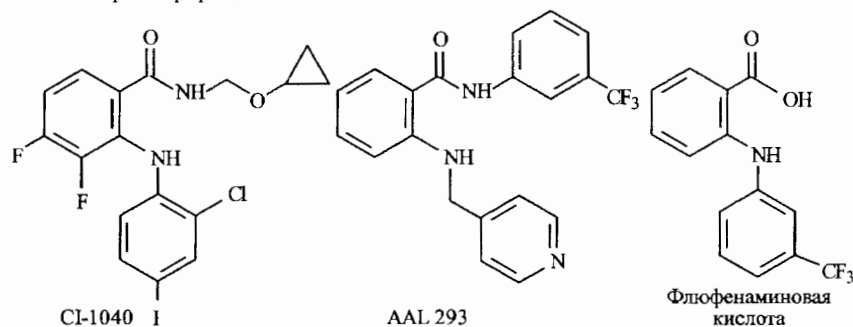
Отметим, что различные дигидропиридиновые производные, имеющие в положении 4 пиридинового цикла аминифенильный остаток, под действием амидацеталей легко превращаются в амидины, а под действием енаминоэфиров — в енаминоэфирные производные 1,4-дигидропиридинового ряда. Учитывая, что к числу дигидропиридиновых производных относится большое число эффективных лекарственных средств, найденные в работе [1029] трансформации могут оказаться полезными при поиске новых лекарственных препаратов этого перспективного ряда гетероциклов.

В другом исследовании [1030] при one-pot-реакции кетонных с производными гиппуровой кислоты или ее аналогами и амидацеталами (или ортоэфирами) синтезированы конденсированные пироны-2 (1483), которые при взаимодействии с различными аминопроизводными трансформируются в конденсированные пиридины (1484, 1485) (схема 653).

Схема 653



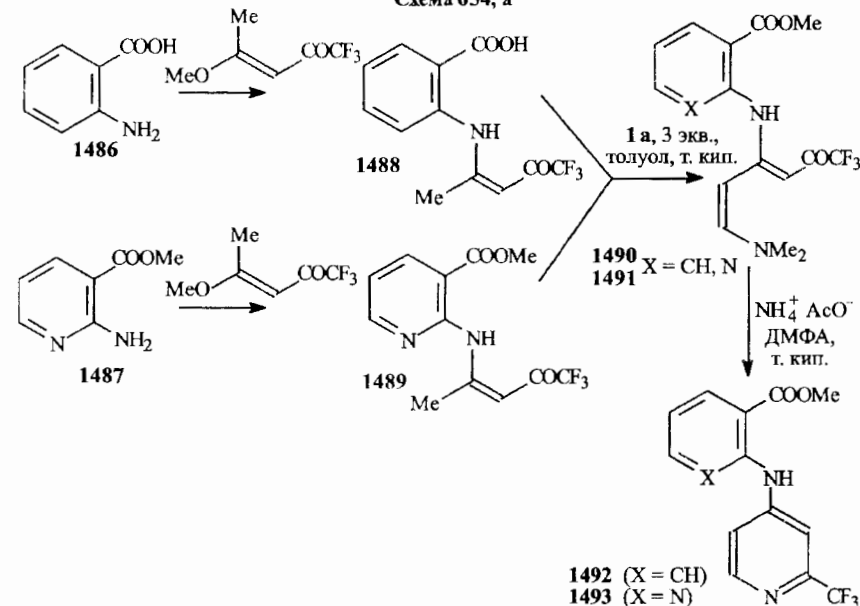
Противоопухолевая активность производного антрапиламида CI-1040 была продемонстрирована на предклинических моделях, особенно для злокачественных опухолей поджелудочной железы, кишки, молочной железы. Активность этого соединения коррелирует с ингибированием каскадного пути митогенактивированной протеинкиназы (митоген — любое вещество, способное стимулировать начало клеточного митоза). Другой антрапиламид AAL 993 описан как lead compound нового структурного класса ингибиторов киназ, проявляющих сильные антиангиогенные (ангиогенез — образование новых кровеносных сосудов; процесс играет важную роль в развитии опухолей, способствуя их росту) и противоопухолевые свойства. Флюофенаминовая кислота — соединение, также принадлежащее к ряду аминокантрапиловых производных и являющееся сильным противовоспалительным агентом, проявляет свойства сильного ингибитора клеточной пролиферации.



Исходя из приведенных данных, в работе [1031] предпринято исследование по модификации флюофенаминовой кислоты с целью изыскания новых активных соединений. В качестве исходных соединений выбраны

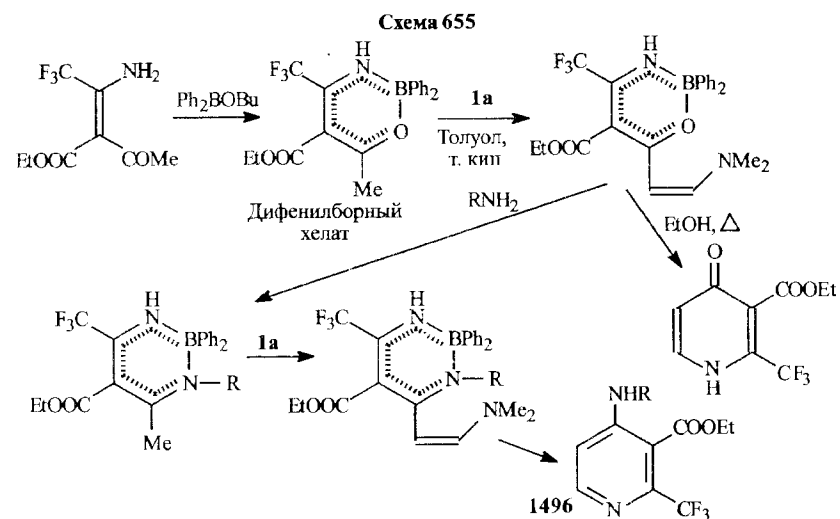
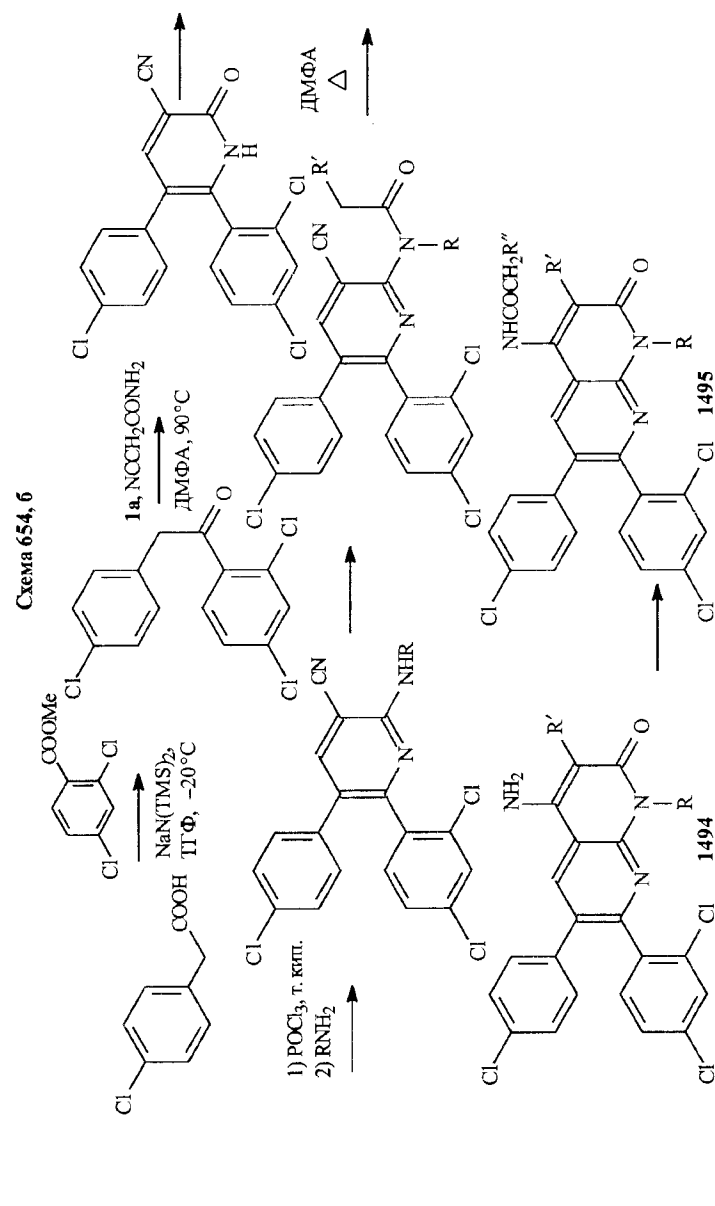
антрапиловая кислота (1486) и метиловый эфир 2-аминопикотиновой кислоты (1487), которые превращены в соответствующие сминанокетоны (1488, 1489), затем конденсацией с ацеталем (1 а) в диендиаминпроизводные (1490, 1491) и, наконец, в пиридиновые аналоги фенфлюораминовой и азафенфлюораминовой кислот (1492, 1493) (схема 654, а). В данной работе сообщается, что синтезированные соединения (1492, 1493) проявили *in vitro* антипролиферативную активность в концентрациях от нано- до микромолярных.

Схема 654, а

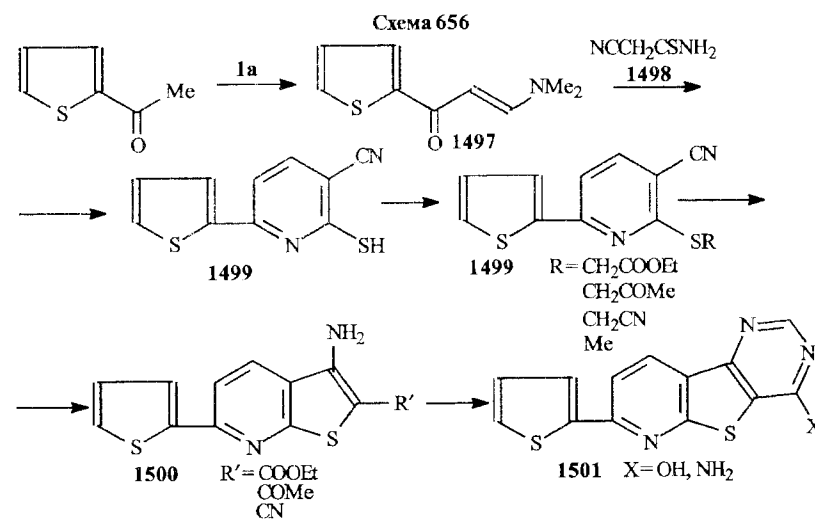


Модулирование каннабиоидного рецептора 1 (CB1), который оказывает доминирующее влияние в ЦНС, оказывает мощный эффект на пищевое потребление человека и других животных. CB1-агонисты стимулируют, а обратные агонисты подавляют пищевое потребление, демонстрируя ингибирование CB1, и являются средствами для лечения ожирения. В работе [1033] разработан метод синтеза таких модуляторов CB1 в ряду 1,8-нафтиринов (1494, 1495) (схема 654, б, с. 452).

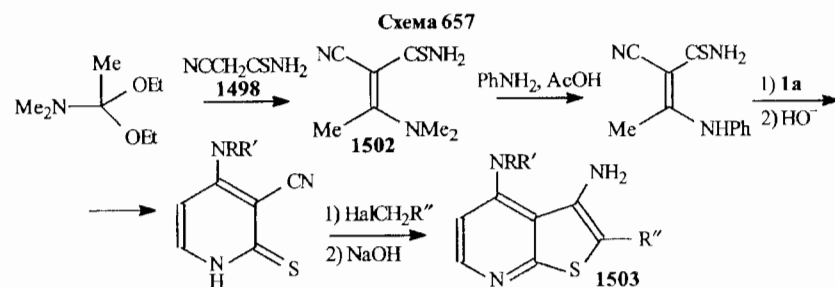
Как уже обсуждалось выше, применение хелатного синтеза оказалось весьма перспективным для получения разнообразных гетероциклов и, в частности, пиридинсодержащих соединений. Этот метод использован в [1034] для синтеза производных 4-амино-2-трифторметилпикотиновой кислоты (1496) (схема 655, с. 453).



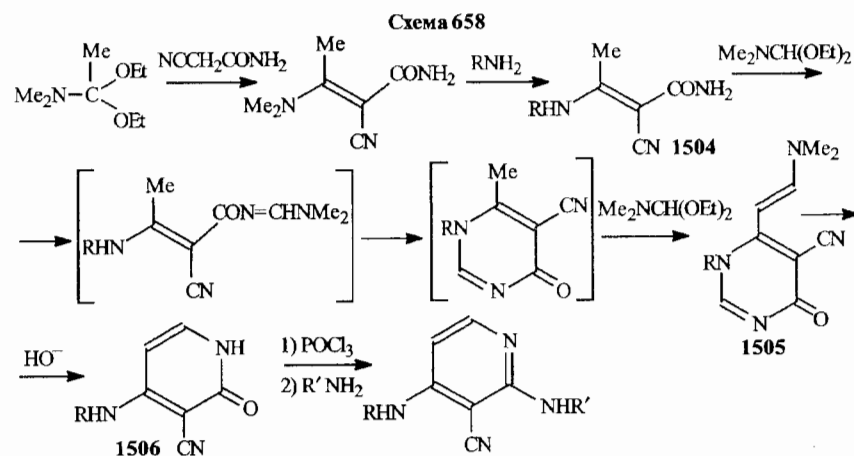
Реакция энаминокетона (**1497**), полученного стандартным синтезом из кетона и амидацетала (**1a**), с тиоцианатамидом (**1498**) приводит к 2-меркапто-3-циано-6-тиенил-2-пирдину (**1499**), из которого с использованием реакции Торна — Циглера, синтезирован тиено[2,3-*b*]пиридин (**1500**), превращенный далее в пиримидотиенопиридин (**1501**) (схема 656) [1035]. Использование тиоцианатамида (**1498**) при реакции с ацеталем диметилацетамида приводит к эминотиоамиду (**1502**), который подобным



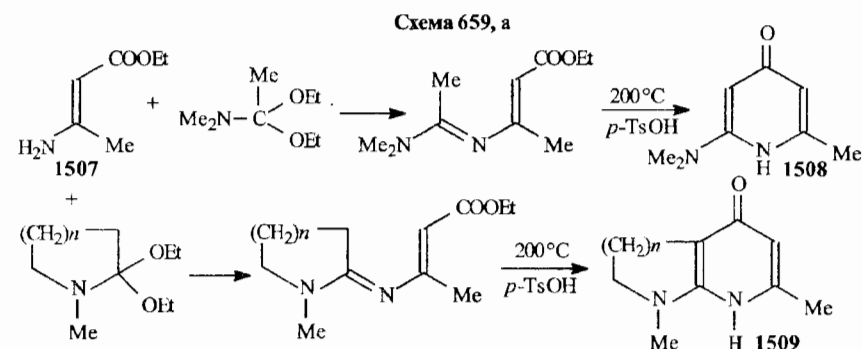
же образом затем превращен в 4,5-диаминопроизводное тиено[2,3-b]-пиридина (**1503**) (схема 657) [1036].



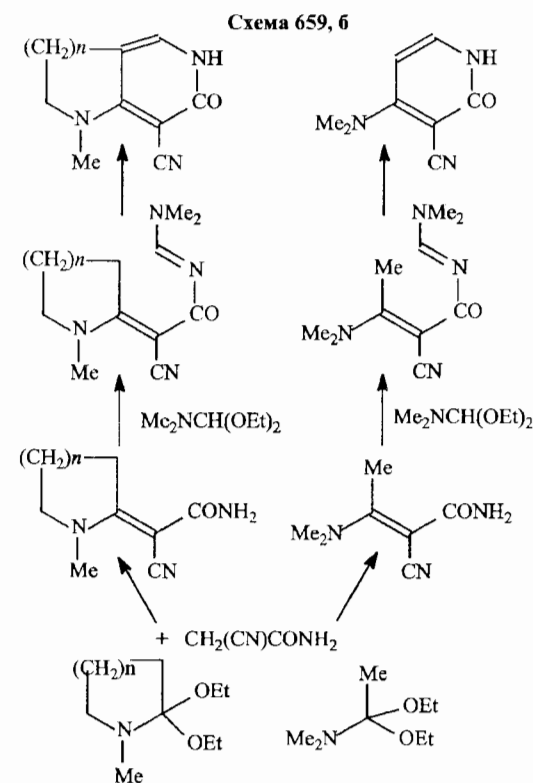
К числу енаминокарбонильных соединений, которые активно используются в пиридиновом синтезе, относятся енаминоамиды. Пиридиновому синтезу в этих случаях часто сопутствует и образование пиримидинов, зачастую как промежуточных соединений. Например, в работе [1037] показано, что вторичные енаминоамиды (**1504**), легко образующиеся в результате ацетального синтеза, способны конденсироваться по первичной енаминоидной группе при воздействии амидацеталей — при этом протекает пиримидиновая циклизация (**1505**) и далее при атаке гидроксил-аниона реализуется пиримидинпиридиновая рециклизация с выходом к замещенным 4-аминопиридон-2-онам (**1506**) (схема 658).



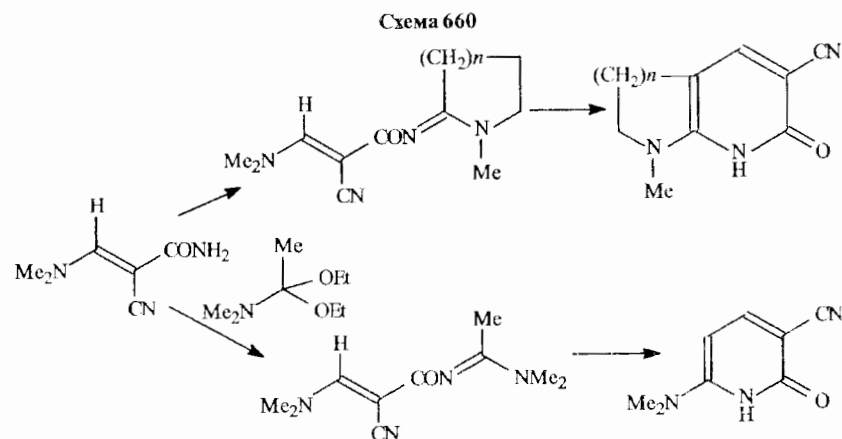
Реакции амид- и лактамацеталей с первичными енаминами (**1507**) являются одним из привлекательных путей синтеза различных пиридиновых (**1508**) и конденсированных пиридиновых (**1509**) соединений (схема 659, а) [408, 1037].



Легкость, с которой третичные енаминоамиды вступают в конденсацию с амидацеталами, обусловила возможность осуществления прямой пиридиновой циклизации (без промежуточного образования пиримидинового производного, как показано на схеме 658) (схема 659, б) [413, 1038].

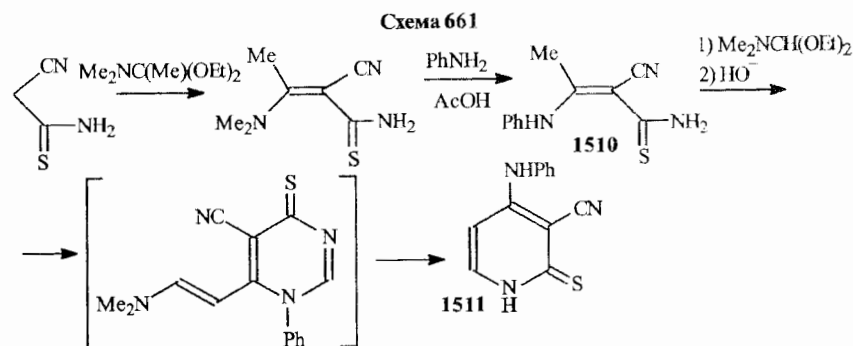


Отмечено, что наиболее легко протекает циклизация шестичленного енаминоациламида. Для количественного сопоставления различных аспектов этих новых реакций циклизации были определены их константы скорости и получены термодинамические характеристики этих процессов [1039]. Установлено, что для циклических енаминоациламинов скорость циклизации в зависимости от величины цикла изменяется в ряду $6 > 7 > 5$. Исследована также «обратная» реакция (схема 660) [646].

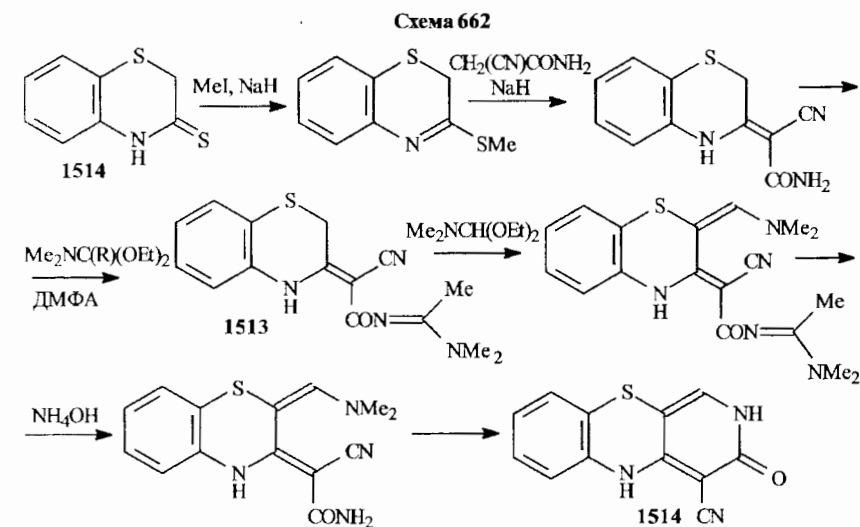


Проведенные кинетические исследования дали возможность получить достоверные сведения о механизме этих необычных циклизаций, который подробно обсужден в [646, 1039].

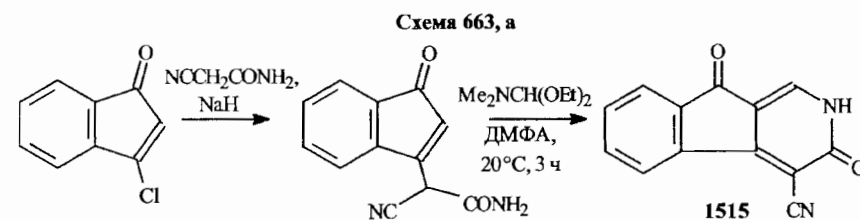
Енаминотиоамиды (**1510**) также способны вступать в аналогичные реакции циклизации-рецикликации с образованием в конечном итоге пиридинтионов-2 (**1511**) (схема 661) [1040]. Подобного типа исследование с некоторыми модификациями обсуждаемого метода опубликовано в [1041].



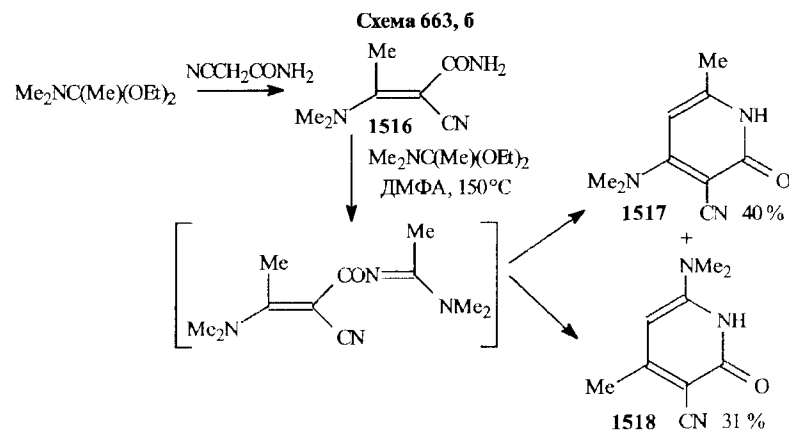
Синтез ацелированных 3-цианопиридонов-2 (**1512**) разработан по аналогичной схеме при использовании в качестве исходного соединения енаминоациламида (**1513**), полученного на основе бензотиазинтиона-3 (**1514**) (схема 662) [1042, 1043].



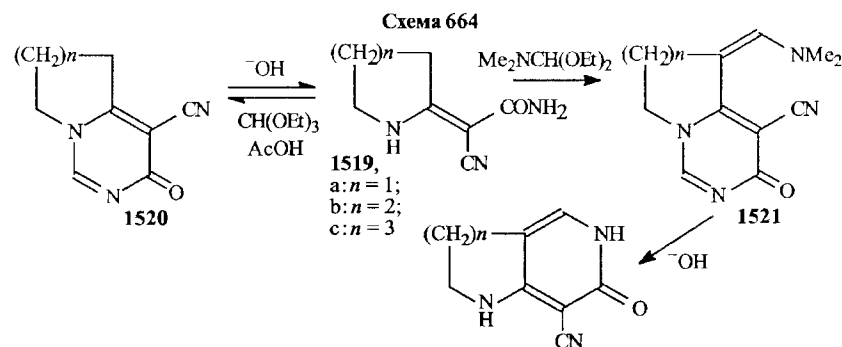
И совсем в другом ряду соединений осуществлен подобный синтез конденсированных пиридинов (**1515**) (схема 663, а) [1044].



В том случае, когда третичный енаминоамид (**1516**), полученный при взаимодействии цианоацетамида с ацеталем диметилацетамида, вводится в реакцию с этим же ацеталем, возникает возможность альтернативных циклизаций с образованием изомерных пиридонов. Так, в работе [1045] показано, что енаминоациламин, полученный из (**1516**), может циклизоваться, как с участием енаминовой метильной группы, так и с участием амидиновой мезо-метильной группы и в результате возникает смесь 3-циано-4-диметиламино-6-метил- (**1517**) и 3-циано-6-диметиламино-4-метил- (**1518**) пиридонов-2 (схема 663, б).



Базируясь на циклизациях такого типа, из монокетала 1,4-циклогексадиона и цианацетамида и далее диэтилацетата диметилформамида в [1046] осуществлен новый синтез 5,6,7,8-тетрагидро-3-цианоизохинолиндиона-2,5, а из 5,6,7,8-тетрагидро-3-карбамоилизохинолина получен 4,5-триметил-2,7-нафтиридион-1,8 [1047]. Аналогично синтезирован 3-циан-4-фенилпиридон-2 [1048]. По этому же методу в синтезы конденсированных пиридинов вовлечены и ацетали лактамов [1049]. На базе енаминоамидов (1519), полученных из лактамацеталей, проведено подробное исследование упомянутой выше пиримидин-пиридиновой рециклизации [1050]. Установлено, что в процессе такой циклизации выделяется муравьиная кислота и по скорости ее выделения измерена кинетика этой рециклизации в 1,5-молярном фосфатном буферном растворе с pH = 8. Кинетика была измерена при различных температурах, что дало возможность получить термодинамические параметры процесса и рассмотреть возможный его механизм (схема 664).



Чтобы не осложнять анализ гидролитических процессов наличием дополнительной диметиламинометильной группы, как это имеет место у соединений (1521), измерения проводили на примере бициклов (1520). Полученные данные приведены в табл. 30.

Таблица 30

Термодинамические данные процесса (1520) → (1519)

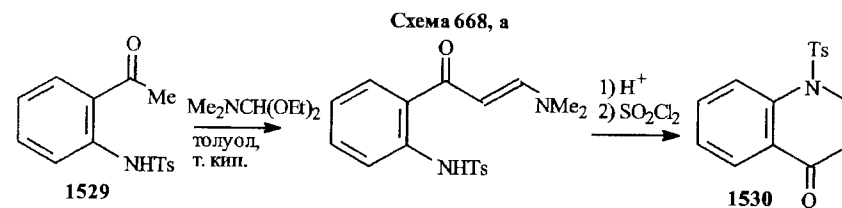
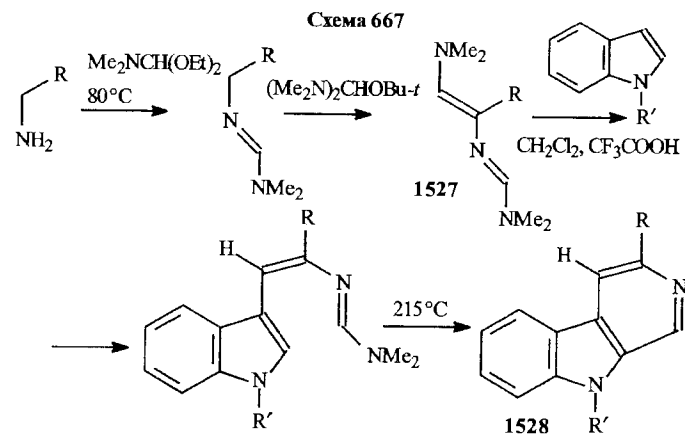
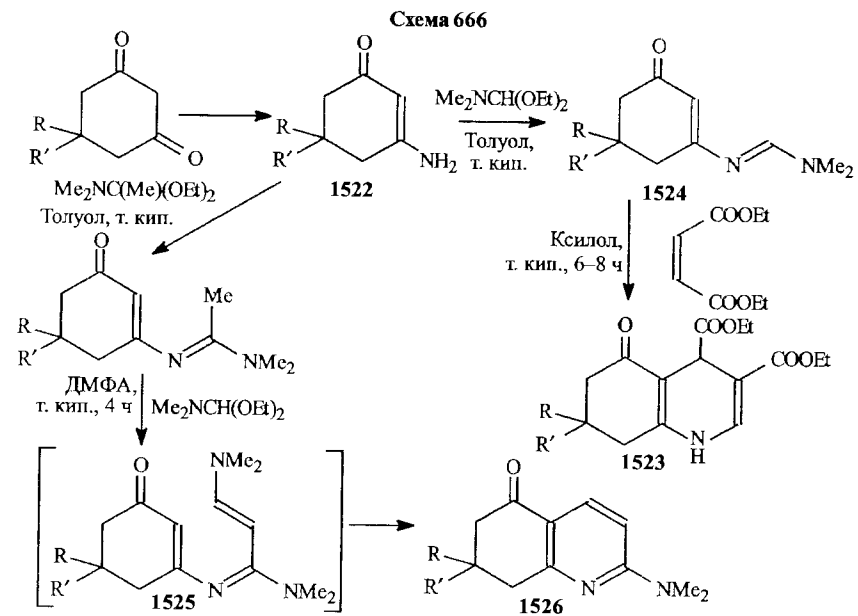
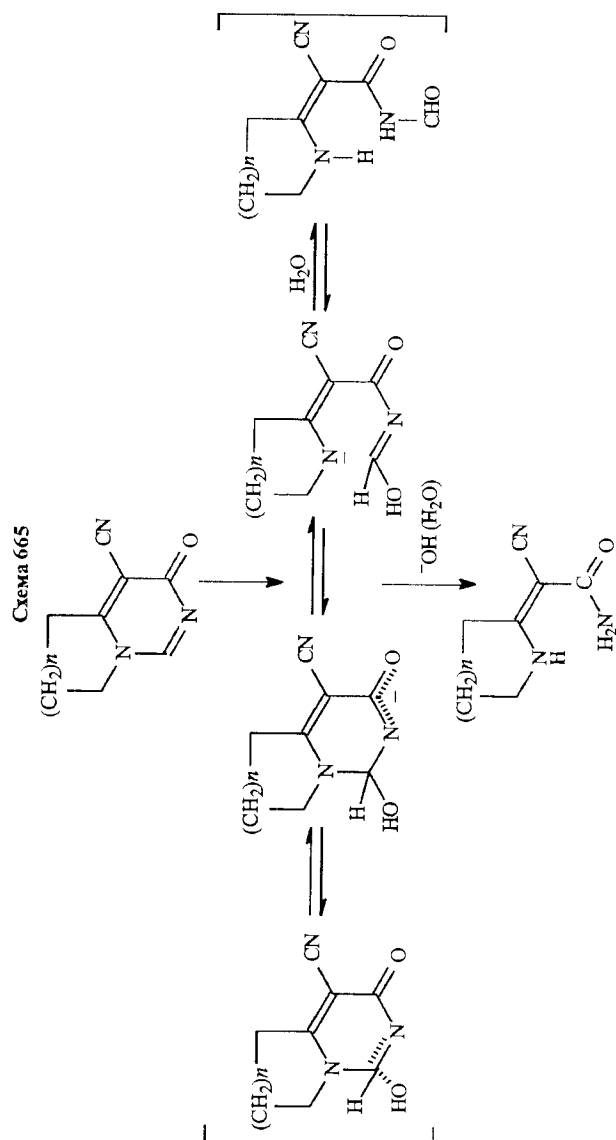
Параметр	Соединения				
	1520 a	1520 b	1520 c		
Температура, °C	80	80	70	80	90
k · 10 ⁻³ , мин ⁻¹	5,58	5,58	1,21	3,53	9,63
ΔH, ккал/моль	24,9 ± 1,2				
ΔS, кал/моль · K	-7,8 ± 3,2				

Из приведенных в табл. 30 данных следует, что стерические требования к расщеплению пиримидинового цикла (а надо помнить, что когда в процессе участвуют соединения типа (1521), наблюдается пиридиновая циклизация с отщеплением диметиламина) в целом невелики, поскольку энтропия активации составляет всего -7,8 энтропийных единиц. Когда переходное состояние представляет собой пространственно затрудненную систему, энтропия активации характеризуются большими отрицательными величинами, часто много выше, чем -25-30 энтропийных единиц.

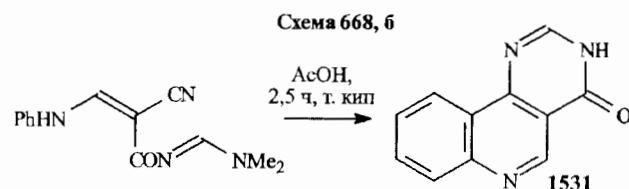
Отсюда следует, что переходное состояние, образующееся при гидролитической дегградации пиримидинового цикла, стерически не слишком нагружено. Исходя из этого, авторы предложили следующий механизм дегградации пиримидинового кольца (схема 665, с. 460).

Енамин (1522) использовался в пиридиновом синтезе и другим оригинальным путем — на основе реакции [2,3]-циклоприсоединения с участием енаминоаминового промежуточного соединения (1524) и далее с образованием конденсированного дигидропиридина (1523). Реализован также пиридиновый синтез через диенаминоаминовый интермедиат (1525), полученный при конденсации диэтилацетата диметилформамида по амидиновой мезо-метильной группе, и дальнейшим замыканием 2-диметиламинопиридинового цикла (1526) (схема 666, с. 461) [1051].

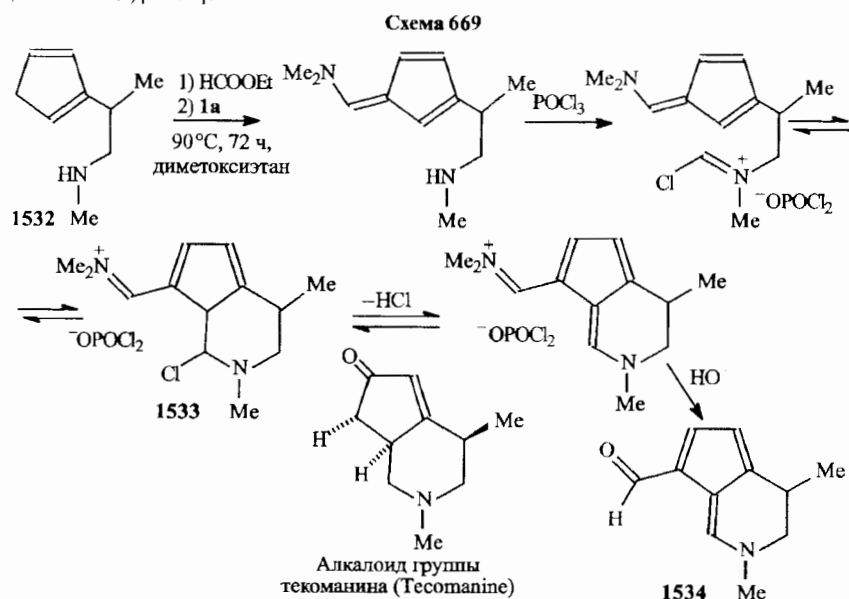
И еще — об участии енаминоамида (1527) в синтезе β-карболина (1528) (схема 667, с. 461) [1052]. Необычная циклизация о-тозиламинодиметиламинометилацетофенона (1529) в 1-тозилхинолон-4 (1530) описана (схема 668, а, с. 461) в [1053]. Ряд синтезов замещенных пиридинов описан с участием амид-, лактам- и лактонацеталей в [1054-1076]. Некоторые дополнительные примеры приведены ниже.



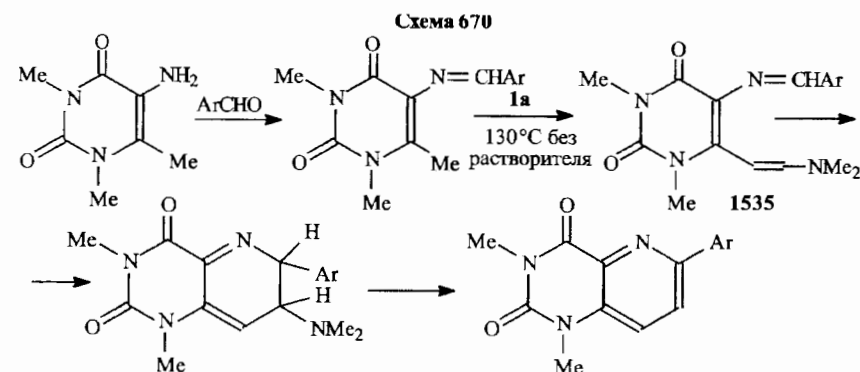
Енаминоациламидины применены в one-pot-синтезе представителя трициклической системы — пиримидо[5,4-с]хинолина (**1531**) (схема 668, б) [1058].



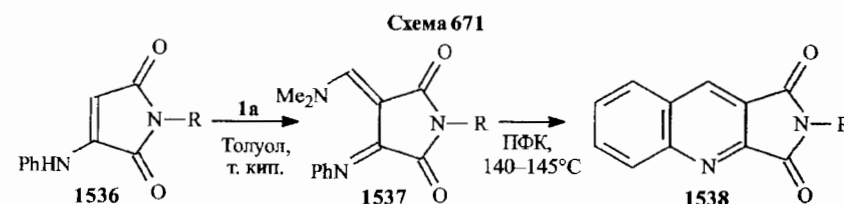
Региоселективное введение двух углеродных атомов в N-метил-2-циклопентадиенилпропиламин (**1532**) достигнуто включением процесса N-формилирования с последующим диметиламинометилированием по β-положению цикlopentadiенового кольца ацеталем (**1a**). Дальнейшая внутримолекулярная циклизация в условиях реакции Вильсмайера — Хаака приводит к промежуточному производному фульвена (**1533**), которое затем путем серии реакций превращено в аминодиеновый синтон (**1534**) для получения монотерпеновых алкалоидов группы текоманина (tesomanine) (схема 669) [1067].



Замыкание пиридинового цикла путем реакции циклоприсоединения на основе 5-бензальамино-6-диметиламинометил-1,3-диметилурацила (**1535**) описано (схема 670) в [1068].



Интересный метод пиридиновой циклизации с участием енаминовой группировки реализован в [1069]. Здесь реакция замещенного 3-фениламиноимидо (**1536**) с амидацеталем (**1a**) приводит к енаминоимину (**1537**), который при нагревании с полифосфорной кислотой (ПФК) превращается в производное пирроло[3,4-b]хинолина (**1538**) (схема 671).



Енаминоиминоэфир (**1539**) также являются перспективными соединениями для конструирования на их основе конденсированных пиридиновых систем. В качестве примера приведем производные оксиндола, содержащие в одной молекуле и енаминовый, и заряженный енаминоэфирный фрагменты (**1539**) [1072, 1073] (схема 672, с. 464).

Весьма значительная группа новых соединений пиридинового ряда, включая и конденсированные пиридины, синтезирована на основе веществ, имеющих в своей структуре енаминовую и нитрильную группы [1074]. Например, 3-циано-4-метилхинолин (**1540**) с использованием ацетального синтеза удается превратить в бензо[с]-1,7-нафтиридин (**1541**) (схема 673, с. 464) [1074].

Синтез аналога (**1542**) кардиотоника медорина разработан, исходя из 2-метил-3-циано-6-метоксипиридина (**1543**) (схема 674, с. 464) [1075].

Глутамат — наиболее распространенный возбуждающий нейромедиатор в ЦНС, модулирует активность многих типов синапсов и активирует G-белки, связанные с рецепторами (GPCR), названными метаботропными

Схема 672

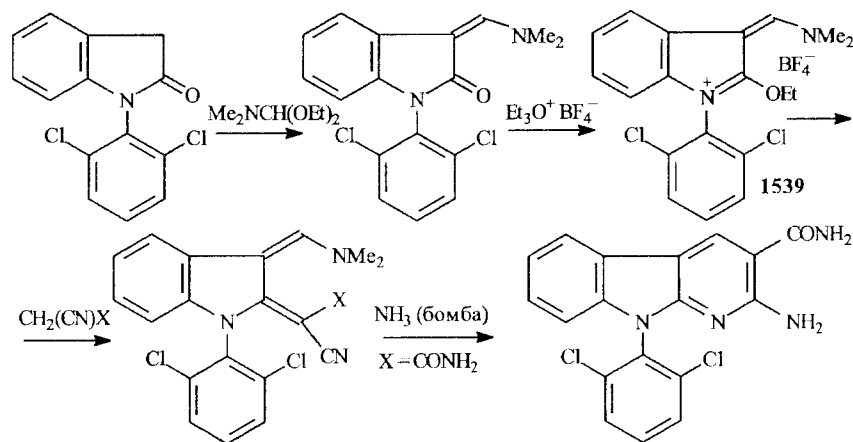


Схема 673

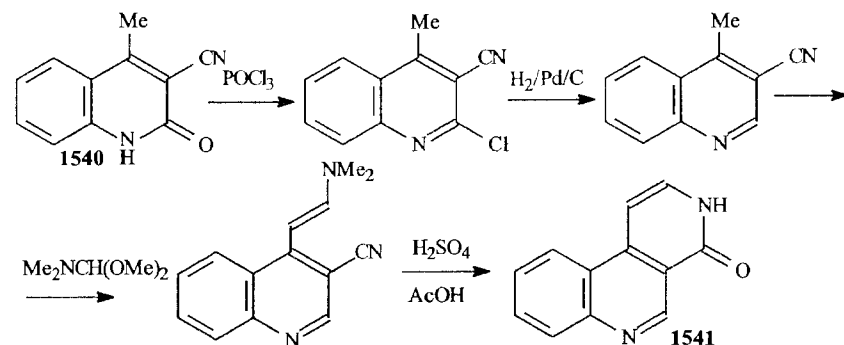
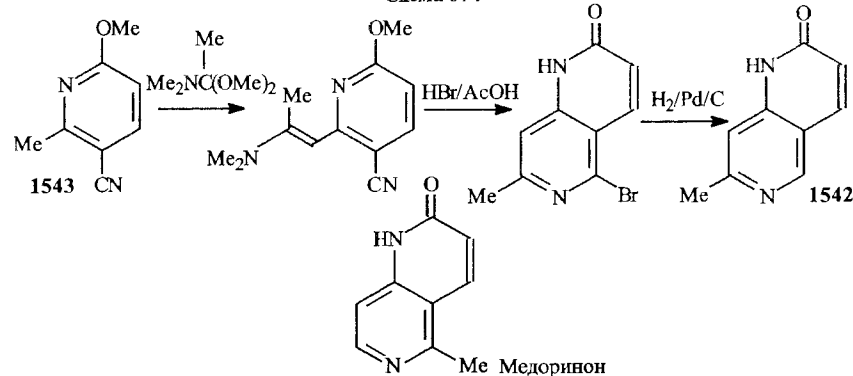
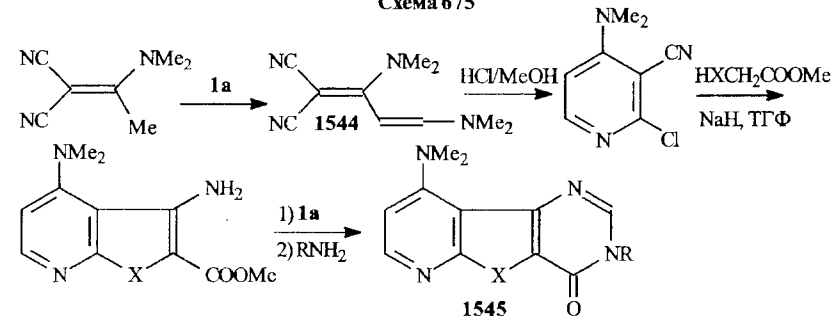


Схема 674



глутаматными рецепторами (mGluR₅). Три группы этих рецепторов имеют восемь отчетливых подтипов, и в болевой чувствительности ключевую роль играет первая группа mGluRI. Глутамат и другие возбуждающие аминокислоты высвобождаются из нервных окончаний на периферии при воспалении и при этом агонисты индуцируют анальгезию, а ингибиторы приводят к нормализации. В работе [1076] осуществлен синтез антагонистов (1545) этих рецепторов, исходя из спаминодинитрилов (1544) (схема 675).

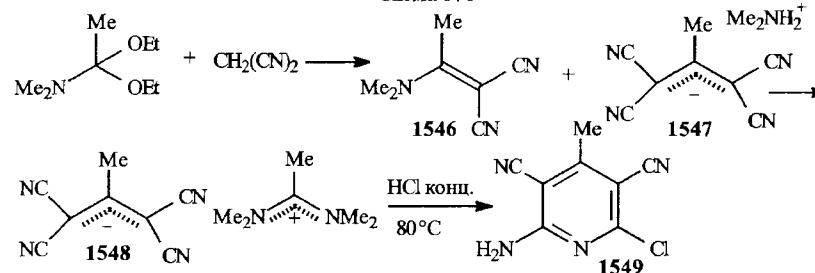
Схема 675



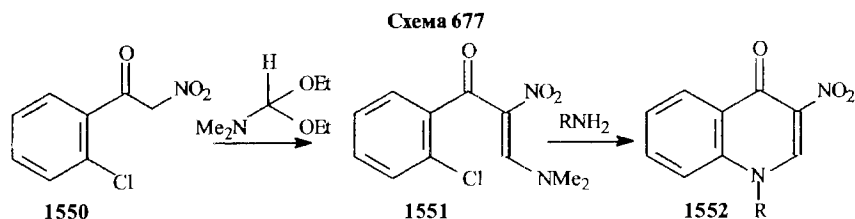
Полученные соединения изучены в качестве анальгетиков. Наиболее активно соединение с $X = S$ и $R = PhCH_2$. Те же основные принципы использования спаминонитрилов в пиридиновом синтезе реализованы еще в целом ряде исследований [1077–1088].

Отдельно касаясь этой темы, стоит кратко остановиться на публикации [1089] (схема 676). В этой работе показано, что при взаимодействии малондинитрила с диэтилацеталем диэтилацетамида, помимо ожидаемого продукта — α -циано- β -диметиламинкритонитрила (1546), образуется и диметиламмониевая соль (1547), которая далее превращается в амидиниевую соль (1548). Последняя при нагревании с концентрированной соляной кислотой претерпевает циклизацию до 2-хлор-4-метил-3,5-дициано-6-аминопиридина (1549).

Схема 676

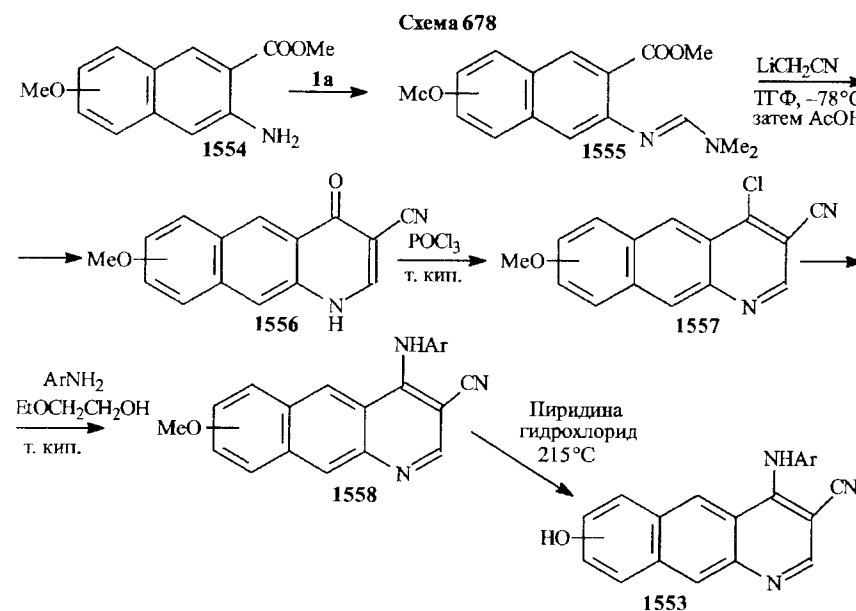


В ряде статей обсуждаются соединения, в которых имеются нитрогруппы и заместители, способные подвергаться атаке амидацеталей (такого типа работы уже рассматривались при анализе реакции Леймгрубера — Бачо) [775, 1090–1094]. Отметим исследование [1093], специально посвященное пиридиновой циклизации на основе *o*-хлор-*o*-нитроацетофенона (**1550**). Реакция этого соединения, имеющего в своей структуре активированную метиленовую группу, с диэтилацеталем диметилформамида протекает гладко при комнатной температуре с образованием нитроенамина (**1551**), который подвергается переаминированию с последующей циклизацией с выбросом хлористого водорода и образованием 1-замещенного-3-нитрохинолона-4 (**1552**) (схема 677).

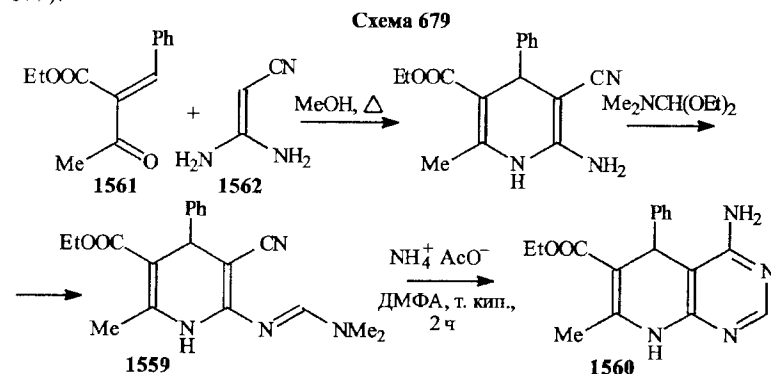


Из изложенного следует, что многие снанины являются весьма привлекательными синтонами для пиридинового синтеза. Быть может, в несколько меньшей степени, но все же весьма значимо, для той же цели используются вещества, содержащие в своем составе амидиновый фрагмент.

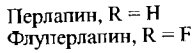
Обсуждение этого материала начнем с работы [1096]: протеинкиназы, переносящие фосфорильные группы от АТФ к тирозиновым, сериновым и треониновым белковым участкам, играют роль сигнальной передачи в регуляции клеточного роста и циклических трансформаций в клетках в ответ на внешние стимулы. Однако при перепродукции этих ферментов возникает их гиперактивация, вызывающая неконтролируемую пролиферацию клеток. Ингибирование активности этих киназ даст уникальную возможность блокировать неконтролируемый клеточный рост и соответственно возможность борьбы с онкологическими заболеваниями. К числу таких блокаторов относятся 3-циан-4-амилинохинолины (**1553**), синтезированные в этой работе по схеме 678. Производные 3-аминонафталинкарбонового эфира (**1554**) при реакции с ацеталем (**1a**) дают амидины (**1555**), которые при воздействии литийацетонитрила циклизуются в бензохинолон-4 (**1556**). Последний по стандартной схеме превращен в 4-хлорпроизводное (**1557**), затем в 4-ариламинопроизводное (**1558**) и, наконец, в целевые гидроксипроизводные (**1553**).



В большой группе работ [1098–1128] описан синтез амидинов реакцией амидацеталей с различными аминокарбоциклами и гетероциклами. Некоторые из этих исследований нуждаются в специальном обсуждении. Отметим, что амидиновый синтез применен для получения производных 2-амино-1,4-дигидропиридинов (**1559**) и далее дигидропиридопиримидинов (**1560**). Исходными соединениями в работе [1114] были выбраны бензальацетоуксусный эфир (**1561**) и β,β-диаминоакрилонитрил (**1562**) (схема 679).



перлопина и антидепрессанта флуперлапина.



На схеме 680 представлен общий синтез аналогов этих препаратов.



с соответствующим аминопиримидином (1562), превращен в производные пиридопиримидина (1563, 1564) (схема 681) [1111].



4.2. Шестичленные гетероциклы

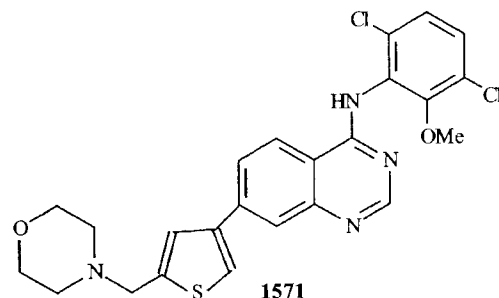
на повышение количества цАМФ, что приводит к ингибированию синтеза провоспалительных медиаторов. Отсюда фосфодиэстеразы — хорошие мишени для лечения воспалений, астмы, эректильной дисфункции. Недавно показано, что соединения RS-25344 и CP-77059 проявляют активность как ингибиторы PDE.



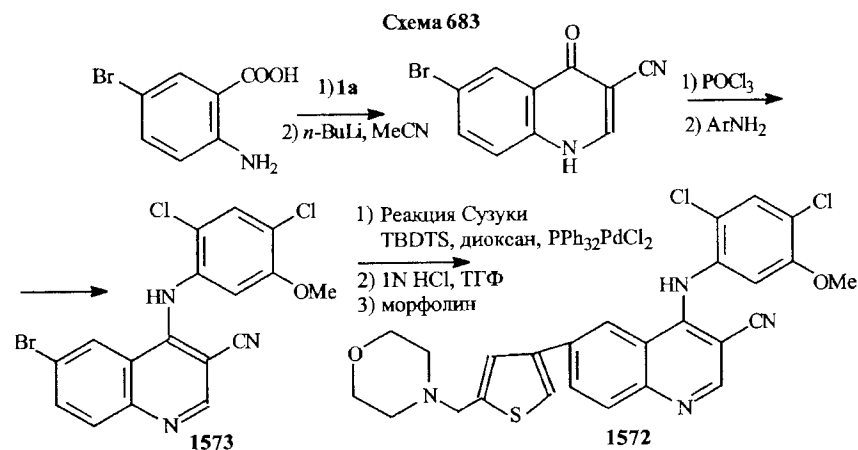
данных соединений. С этой целью 3-метил-4-аминоурацил (**1565**) был введен в реакцию с ацеталем (**1 а**) и полученный амидин (**1566**) подвергнут бензилрованию по положению 1 с образованием (**1567**). Далее последовало йодирование N-йодсукцинимидом до (**1568**) и далее построение пиридинового цикла с выходом к целевым пиридо[2,3-d]пиримидинам (**1569**, **1570**) (схема 682).


$$\text{Ph-CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{I} \end{array} \xrightarrow[\text{DMФА, } 120^\circ\text{C}]{\text{CH}_2=\text{CHR}, \text{Pd(OAc)}_2, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{PPh}_3}$$

Исследование [1120] посвящено поиску ингибиторов тирозинкиназ — ферментов, катализирующих перенос фосфатной группы от АТФ к тирозиновому остатку белков, что обеспечивает межклеточную сигнализацию. Активация, так же как и перепродукция этих ферментов, приводит к опухолевым заболеваниям, остеопорозу, шоковым состояниям. Из найденных к настоящему времени ингибиторов можно указать на соединение (1571).

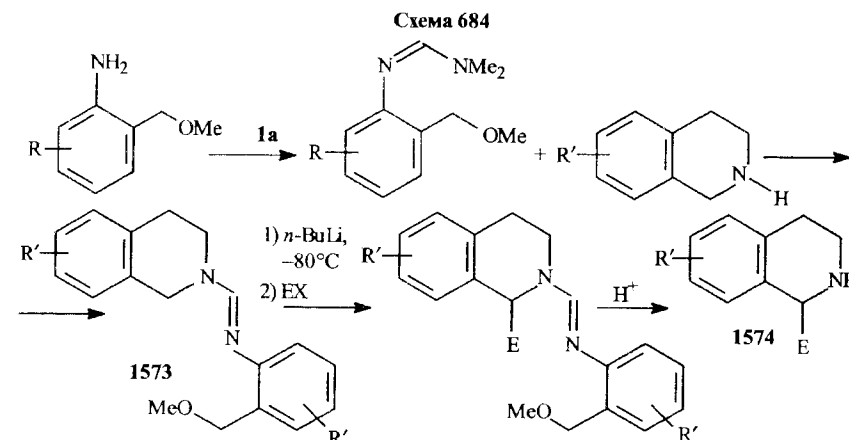


Синтез хинолиновых аналогов (1572) этого соединения, предложенный в [1120], приведен в схеме 683. Синтез базируется на построении пиридинового кольца с последующим образованием 4-ариламинохинолинов (1573) и далее (1572). В полученных рядах соединений типа (1572) обнаружены сильные ингибиторы тирозинкиназ, причем наилучшая активность найдена для соединений, имеющих в боковой цепи не морфолиновый, а N-метилпиперазиновый остаток. Отметим, что подходы к соединениям такого типа разрабатывались также (и с той же целью) в [1105].

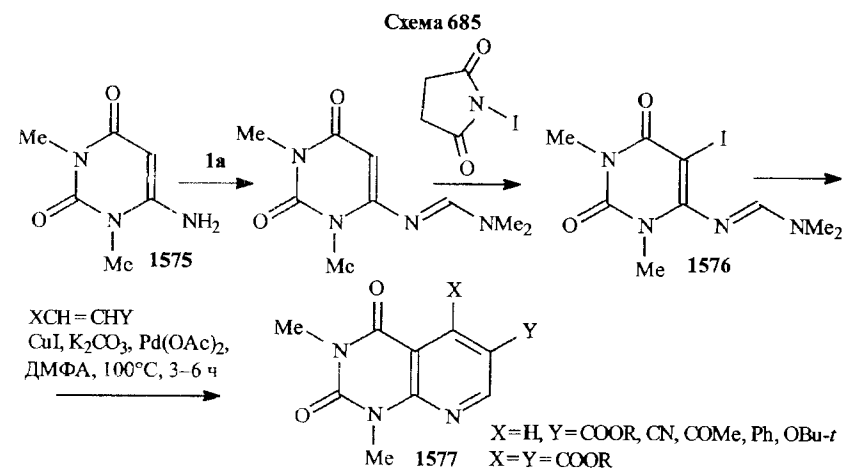


TBDTS = трибутил[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]станнан

Интересные в синтетическом отношении работы [1123, 1124] включают металлизирование формамидинов (1573), алкилирование и далее удаление формамидинового остатка с образованием C-алкилпроизводного (1574) — этот способ стал важной стадией синтеза целого ряда алкалоидов (схема 684).

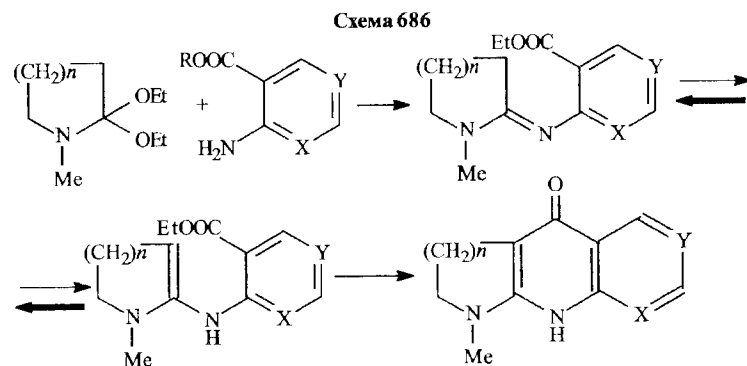


1,3-Диметил-4-аминоурацил (1575) применен для синтеза соединения (1576), в структуру которого входят находящиеся в соседних положениях цикла амидиновая система и атом йода. Использование этого сочетания позволило разработать подход к замыканию пиридинового цикла и синтезу замещенного пиридо[2,3-d]пиримидина (1577) (схема 685) [1118].



X=H, Y=COOR, CN, COMe, Ph, O*t*-Bu
X=Y=COOR

Большая группа исследований, выполненных на основе ацеталей лактамов и ацетала диметилацетамида и некоторых его гомологов, посвящена их взаимодействию с производными антрапилового эфира и эфиров 2-аминопиридин-, пиридин- и подобных аминокислот с выходом к конденсированным пиридопам-4 [355, 646, 1101, 1129–1132]. Основным принципом этой работы, по-видимому, общий характер циклизации, показан (на примере лактамацеталей) на схеме 686.

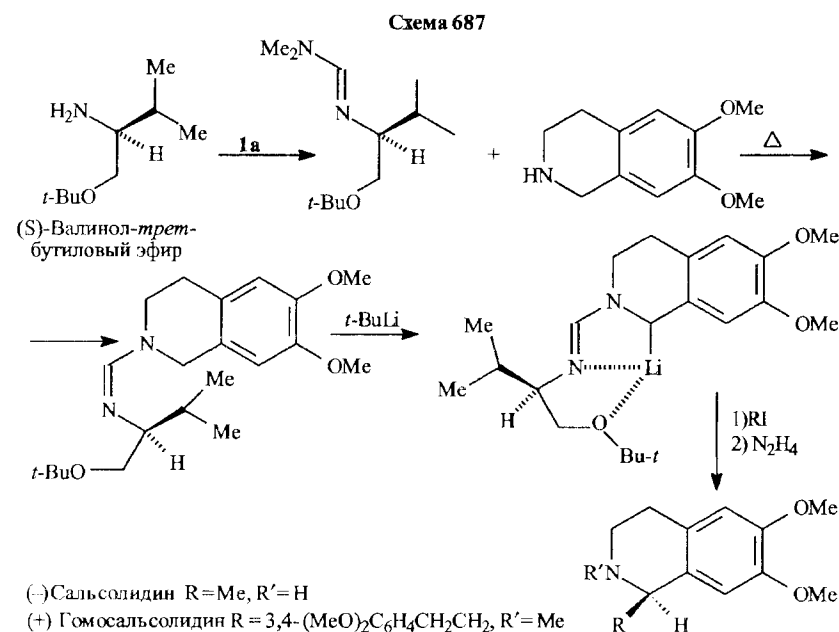


В этом разделе кажется не лишним напомнить о вопросе, который достаточно подробно обсуждался в первых главах монографии: поскольку при гетероциклическом синтезе при участии ацеталей (вне зависимости от того, какого типа исходные соединения вступают в реакции) зачастую образуются оксогетероциклы, имеющие амидный (тиоамидный) фрагмент. Необходимо при этом учитывать возможность N-, O- и S-алкилирования. Не останавливаясь на этом подробно, приведем ряд дополнительных ссылок на литературу, в которой такие реакции упомянуты [755, 800, 807, 1133, 1136].

Представляется уместным напомнить о том, что ацетали лактонов также способны приводить к фурухинолонам и родственным соединениям при взаимодействии с антрапиловым эфиром и, вообще, во многом напоминают свойства лактамацеталей [657, 658, 1054].

И в заключение этого раздела отметим, что амидины использованы в асимметрическом синтезе алкалоидов (–)сальсолина и (+)сальсолидина (схема 687) [1137].

После образования амидина обычным ацетальным способом наиболее важная реакция в получении этих алкалоидов — это переаминирование этого амидина заготовленным заранее 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолином с последующим образованием *O*-*tert*-бутиллитиевого производного, алкилированием и дезамидинированием путем обработки гидразином.



4.2.1с. Производные других гетероциклов

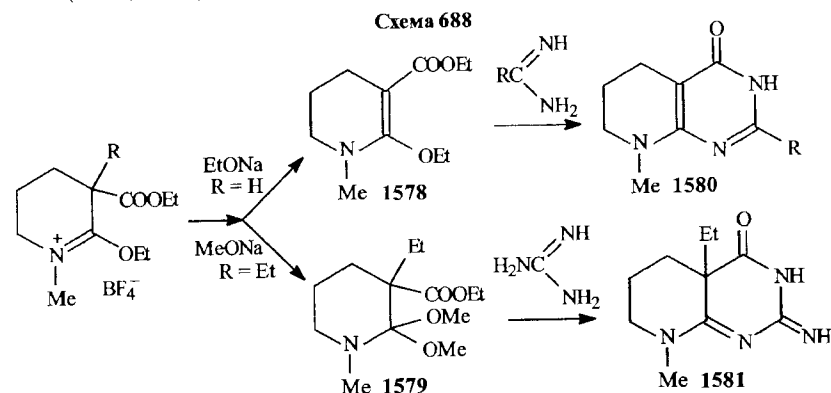
4.2.1с1. Пиримидины

Синтез гетероциклических соединений из синтонов, которые наиболее удобно получать, используя амидацетали, создаст для этих соединений воистину необозримые возможности для применения в синтетической практике. В данном разделе планируется обобщить литературные данные, касающиеся ацетальных синтезов, приводящих в конечном итоге к разнообразным гетероциклам.

И начать целесообразно с пиримидинов. Это вызвано тем, что именно пиридиновые и пиримидиновые соединения нуждаются в применении на начальных стадиях енаминовых и амидиновых исходных, и материал по синтезу пиримидинов сравним по объему с тем огромным материалом, который был обобщен выше для пиридиновых циклизаций. Конечно, при этом надо иметь в виду, что во многих случаях в данной монографии в различном контексте уже приходилось анализировать данные, связанные с получением и свойствами пиримидиновых соединений.

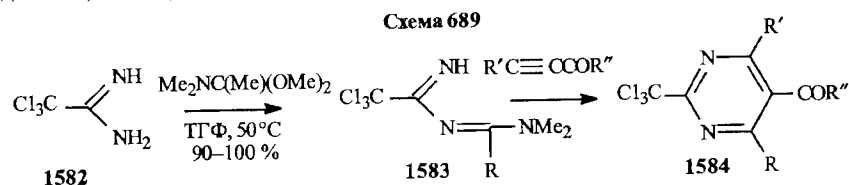
Как и в случае конструирования пиридинового цикла, при пиримидиновом синтезе, включающем участие амидацеталей, в качестве исходных соединений основное применение находят различные амидиновые и

енаминовые системы [74, 75, 635, 661, 677, 683, 720, 835, 887, 888, 1049, 1138–1149]. Во многих случаях пиримидиновые синтезы достаточно типичны, и на каждом из них останавливаться нецелесообразно. Поэтому в последующем тексте выбраны наиболее важные, с точки зрения автора, исследования и отдельно будут рассмотрены особые случаи и те синтезы, которые дали наиболее важные биологические результаты. Начнем с уже упомянутых работ [74, 75], в которых описано О-алкилирование 3-этоксикарбонил- и 3-алкил-3-этоксикарбониллактамов. В первом случае получен α-этоксинамин (1578), во втором — диметилацеталь (1579). Оба этих соединения гладко реагируют с веществами, содержащими в своей структуре амидиновый фрагмент, с выходом к бициклическим пиримидинонам-4 (1580, 1581) (схема 688).

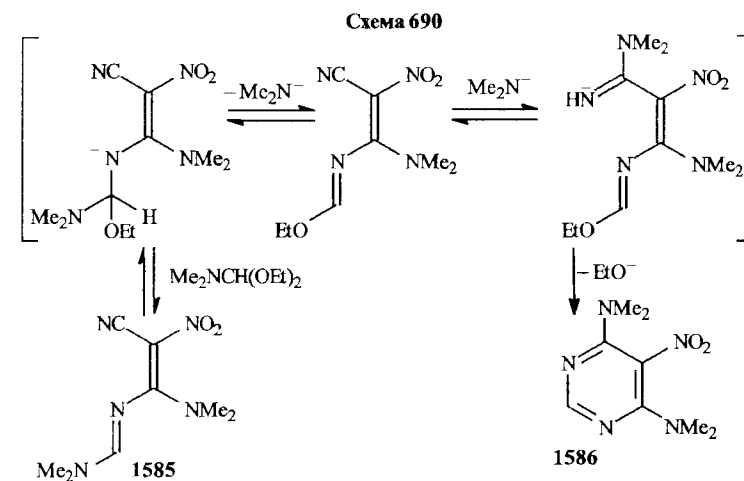


Важная информация, которая приведена в работе [75], касается реакционной способности исследуемых О-алкилпроизводных лактамов. Согласно полученным данным она изменяется в ряду лактамацетали > лактимные эфиры > α-алкоксинамины.

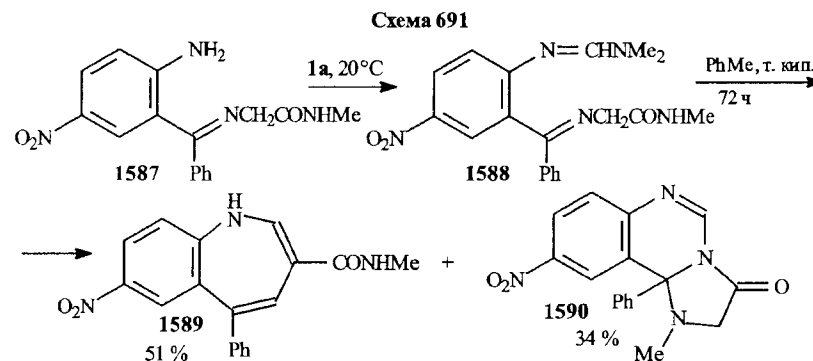
Сами амидацетали в мягких условиях легко реагируют с амидинами — реакция их с трихлорметилформамидином (1582), например, приводит к своеобразному бис-амидину (1583), который вступает в циклоприсоединение с ацетиленовыми производными с выходом к замещенным пиримидинам (1584) (схема 689) [1138].



И еще одна работа [1139], в которой при непосредственном воздействии амидацетали на енаминин (1585) происходит неожиданное образование пиримидинового цикла (1586). Схема 690 дает представление о возможном механизме такой циклизации.

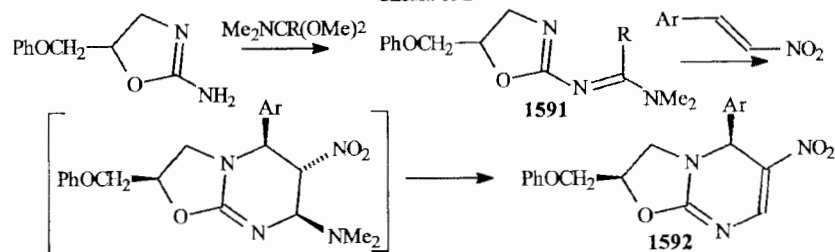


Понятно, что для получения различных пиримидиновых соединений активно используются амидины разной структуры. Так, иминоамидины (1587), полученные ацетальным синтезом из иминоамина (1588) при нагревании, превращаются в смесь бензодиазепина (1589) и имидазохиназолина (1590) (схема 691) [1140].



Другие иминоамидины (1591) при реакциях циклоприсоединения с электрононедостаточными этиленами превращаются в производные пиримидина (например, в (1592)) (схема 692) [1141].

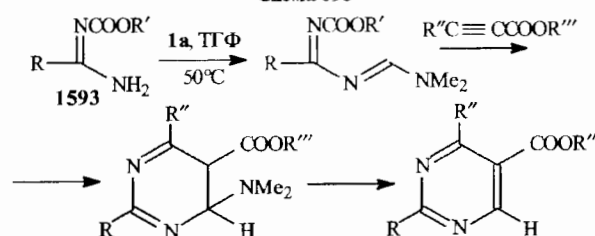
Схема 692



Иминоамидины использованы в пиридиновом синтезе и в работе [1058] путем взаимодействия с кетеном или производными акриловой кислоты.

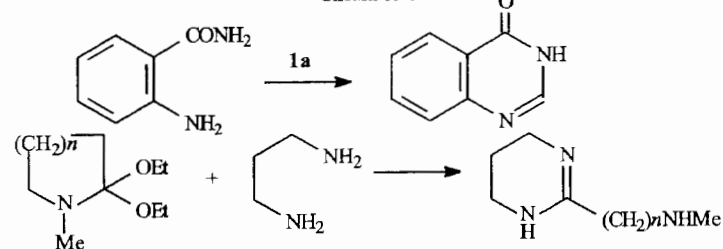
Реакция циклоприсоединения применена также и для замыкания пиридинового цикла из N-карбалкоксииминоамидина (**1593**) (схема 693) [1142].

Схема 693



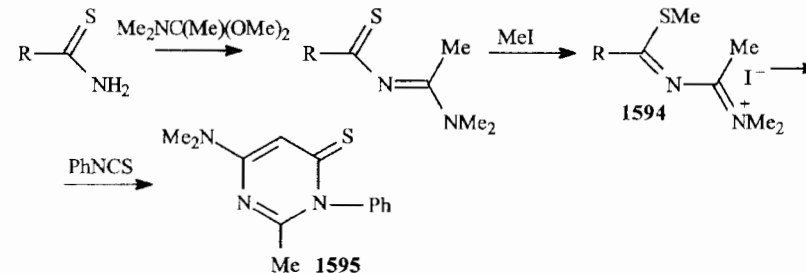
Укажем здесь, что применение амидацеталей в качестве одноуглеродной компоненты является одним из весьма употребительных способов замыкания пиридинового кольца. Такой подход использован в работах [720] (см. схему 481) и [1143] (схема 694).

Схема 694



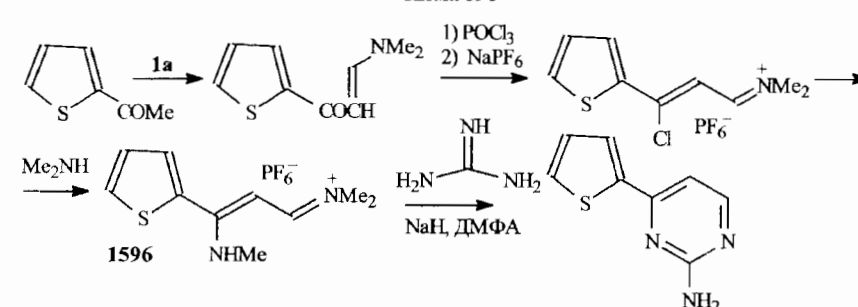
Четвертичные соли (**1594**) полученных тиоациламидинов представляют собой типичную азатиеновую систему, на базе которой возможен синтез тризамещенных пиридинов (**1595**) (схема 695) [1145].

Схема 695



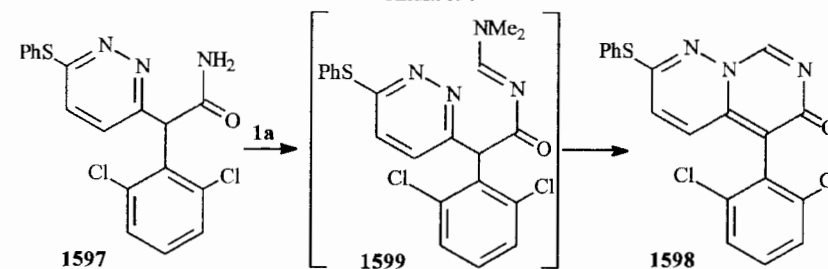
Целая группа исследований, направленных на конструирование пиридинового цикла, основана на применении виламидиеских солей, например (**1596**) (схема 696) [683, 877, 878].

Схема 696

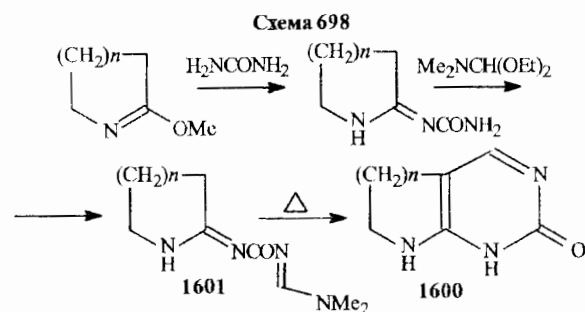


Построение пиридинового цикла во многих случаях базируется на полученных специально или промежуточных ациламидах. Так, в работе [1146] карбамоильное производное замещенного пиридазина (**1597**) при кипячении в толуоле с ацеталем (**1a**) превращается в пиридо[3,4-b]пиридазин (**1598**), при этом несомненно, что интермедиатом является ациламин (**1599**) (схема 697).

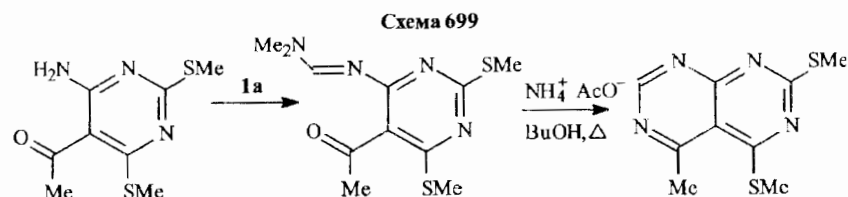
Схема 697



Подобным же образом протекает пиримидиновая циклизация до (**1600**) (схема 698) в работе [1147]. И здесь основным промежуточным продуктом является ациламидин (**1601**). Подобного типа пиримидиновый синтез на основе ациламидинов опубликован также в [661, 677, 1049, 1148].

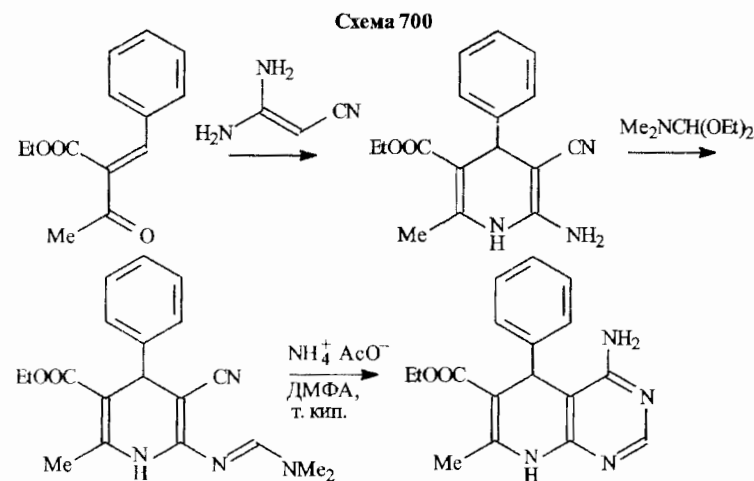


Приведем краткую информацию об амидинокетонах. В публикациях [835, 1149] описано типичное замыкание пиримидинового цикла с участием амидинового фрагмента (полученного ацетальным синтезом) и находящейся в соседнем положении кетогруппы (схема 699).

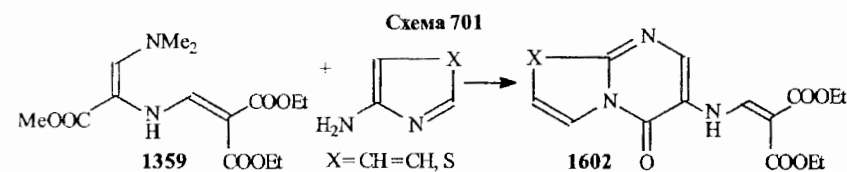


Тот же принцип, при котором соседний с ациламидиновой группой функциональный заместитель принимает участие в терминальной стадии пиримидиновой циклизации, реализуется и для других амидинокарбонильных соединений, например амидиноэфиров [375, 603, 680, 845, 1076, 1084, 1101]. Весьма большой блок исследований посвящен циклизации амидинонитрилов в производные пиримидина. И для этих циклизаций характерно участие амидинового фрагмента и нитрильной группы, которая при замыкании цикла обеспечивает образование аминопиримидиновых производных [744, 1114, 1127, 1150–1154]. В качестве примера (схема 700) приведем работу [1114]. Дополнительные ссылки: на применение в пиримидиновом синтезе амидинокетонов [1155, 1156], амидинонитрилов [1157] и амидиноамидов [1099].

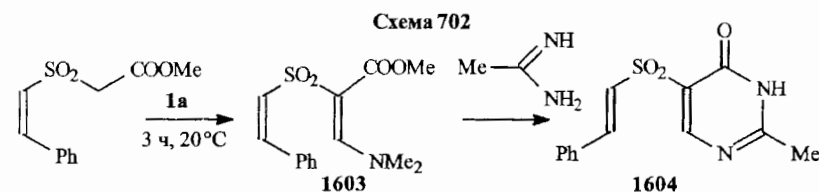
Совершенно очевидно большое сходство синтетических возможностей в структурно сходных замещенных амидинах и енаминах в плане конструирования гетероциклических систем. Вследствие этого подход к пири-



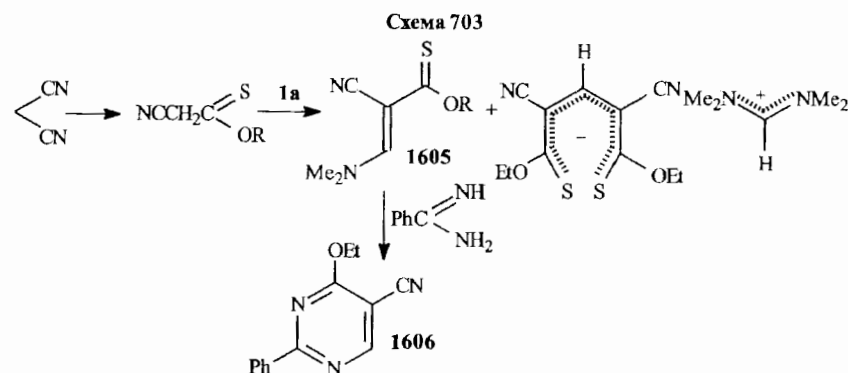
мидинам в общем сходен и для функционально замещенных амидинов и енаминов, например для амидино- и енаминоэфиров [787, 905]. Так, в уже упомянутых выше работах [904, 905] показано, что (см. схему 606) при конденсации енаминоэфира (**1359**) с аминотетрациклами образуются конденсированные пиримидиноны (**1602**), имеющие в положении 6 пиримидинового цикла енаминоэфирный остаток (схема 701).



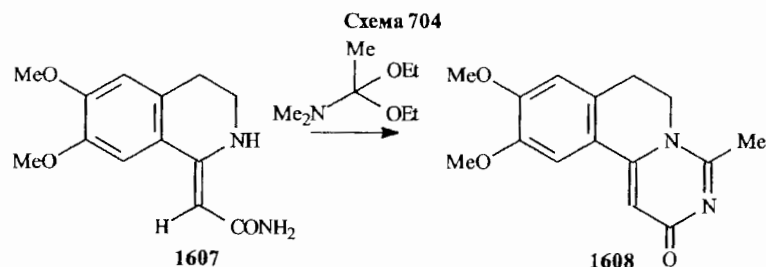
Енаминоэфир (**1603**), в состав которого входит сульфоновая группа, также является удобным объектом для пиримидинового (**1604**) синтеза (схема 702) [1158].



По близкому сценарию осуществлен пиримидиновый синтез в [830], [852] и в [553], в котором был использован енаминоэфир (**1605**) и синтезирован 2-фенил-4-этокси-5-цианпиримидин (**1606**) (схема 703).

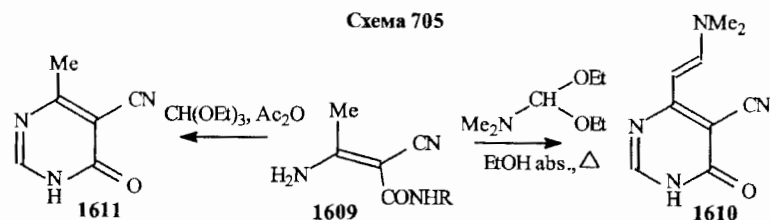


Енаминоамиды при воздействии амидацеталей гладко превращаются в соответствующие пиримидины. В работе [1159] из енаминоамида (1607) получен пиридиноизохинолин (1608) (схема 704).



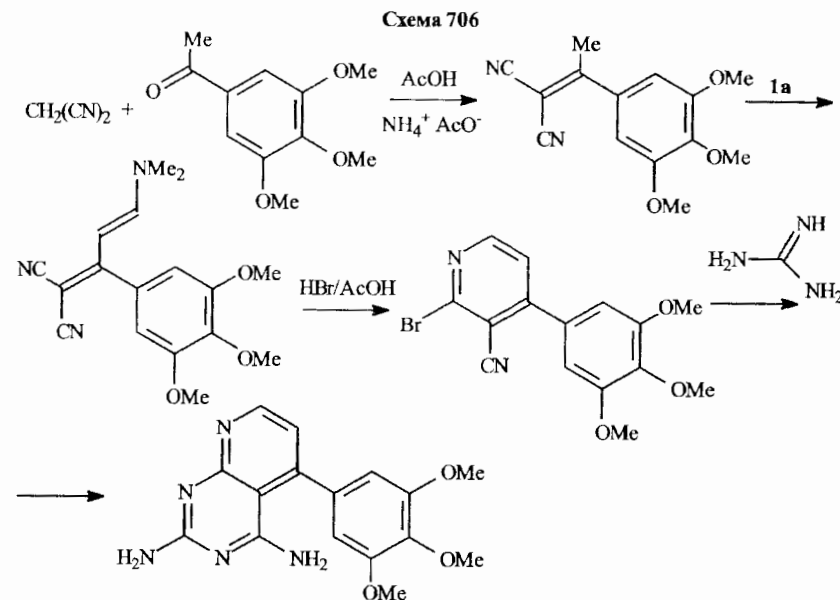
Енаминоамиды — производные α -циан- β -аминокротоны — в целом ряде исследований использованы для получения замещенных пиримидинов [1059, 1160, 1161]. При этом надо иметь в виду, что реакции этих енаминов с амидацеталами и ортоэфирами протекают по-разному.

Так, например, при нагревании кротонамидов (1609) с диэтилацеталем ДМФА в спирте образуется 5-циано-6-диметиламинометиленипиридин-3 (1610), а с триэтилформиатом в уксусном ангидриде — 5-циано-6-метилпиридин-3 (1611) (схема 705) [1161].



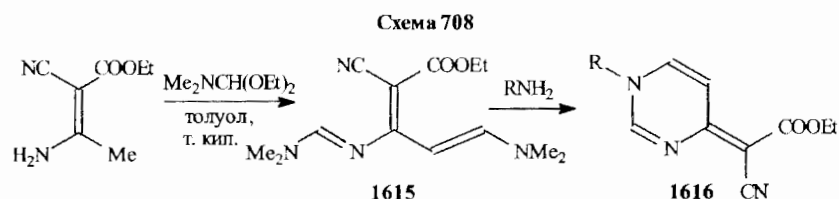
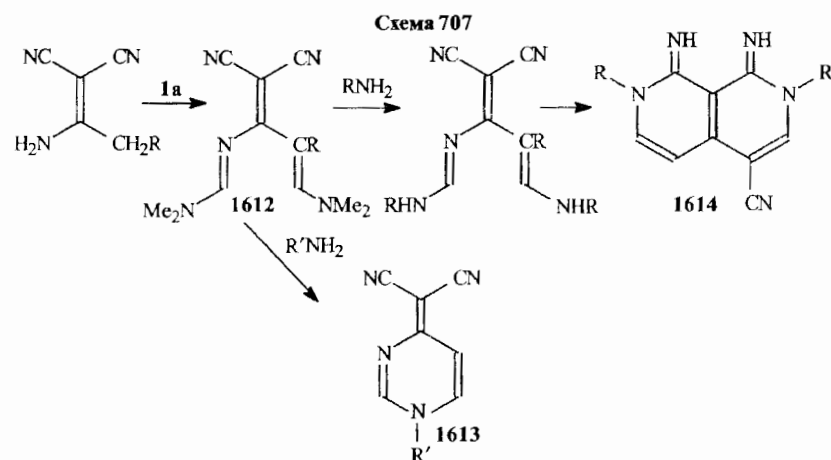
Енаминонитрилы в определенных случаях способны служить исходными соединениями для пиридинового синтеза [601, 1079, 1162, 1163].

Характерный пример из исследования [1162], где разработан подход к синтезу новых ингибиторов бактериальной дигидрофолатредуктазы. Фрагмент этого синтеза, касающийся пиридинового циклизации на основе енаминонитрилов, приведен на схеме 706.



Соединения, объединяющие в своей структуре амидиновый и енаминовый фрагменты, — енаминиды — могут, естественно, использоваться для построения пиридиновых производных. Так, 1-амино-1-*R*-аминометил-2,2-дицианоэтилен уже упоминался в качестве исходного енамина для получения цианопуринового производного (677) в смеси с пиррольным соединением (678) (см. схему 400) [600]. В другом исследовании [1164] аминодиенаминидин (1612) явился удобным синтоном для создания пиридинового и пиридинового циклов с выходом к метиленипиридину (1613) и пиридо[4,3-*d*]пиридину (1614) (схема 707, с. 482).

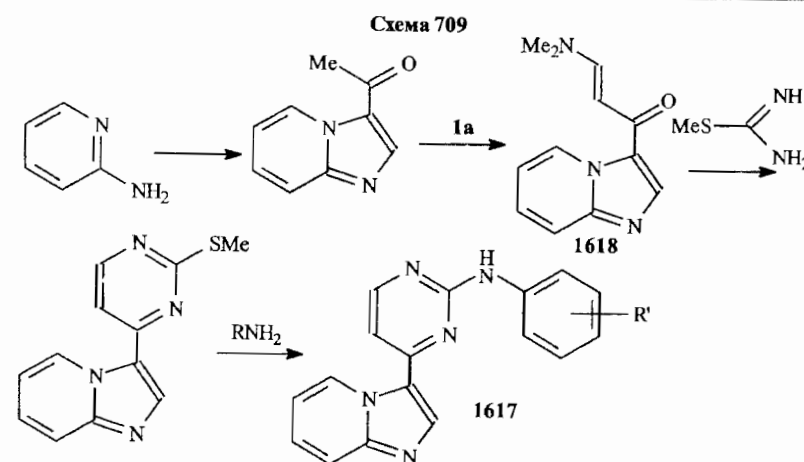
Реакции замыкания пиридинового цикла на основе енаминидов описаны также в [1125, 1165]. В последней работе енаминид (1615), полученный с применением ацетального синтеза при нагревании с первичными аминами, гладко превращается в метиленипиридин (1616), подобно тому как это наблюдается в работе [1164].



Наиболее обширный блок работ по пиридиновой циклизации, исходя из производных енаминов, принадлежит применению для этих целей енаминокетонов [593, 649, 686, 687, 749, 739, 789, 820, 924, 964, 970, 1099, 1101, 1156, 1157, 1166–1182]. Для замыкания пиридинового цикла из енаминокетонов в качестве реагентов используются, как правило, гуанидины, ацетат аммония и иногда формамид. Некоторые из указанных многочисленных ссылок целесообразно рассмотреть более подробно.

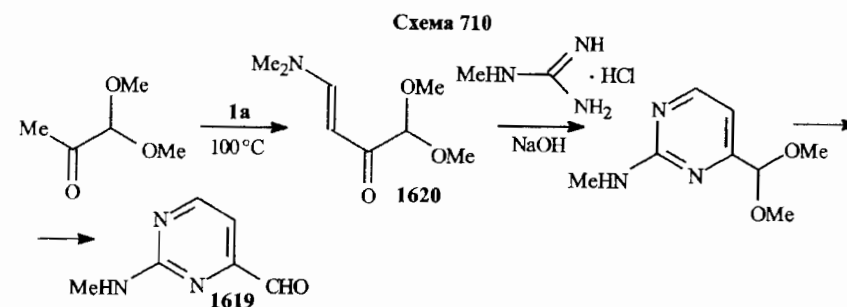
Публикация [789] посвящена синтезу и исследованию эффективных и селективных ингибиторов циклинзависимых киназ. Кратко напомним, что нормальный процесс последовательности событий клеточного цикла жизненно зависим от его регулирования циклинзависимыми киназами (CDK), например, CDK2/-циклин-Е-комплексом, который вносит вклад в процесс фосфорилирования и активирует транскрипционный фактор E2F. В этой работе [789] осуществлен синтез пиридил-2-аминоимидазо[2,3-а]пиридинов (1617), исходя из енаминокетона (1618) (схема 709).

Циклизующим агентом для создания пиридинового цикла в этой работе выбрана такая амидиновая компонента, как S-метилизотиомочевина.



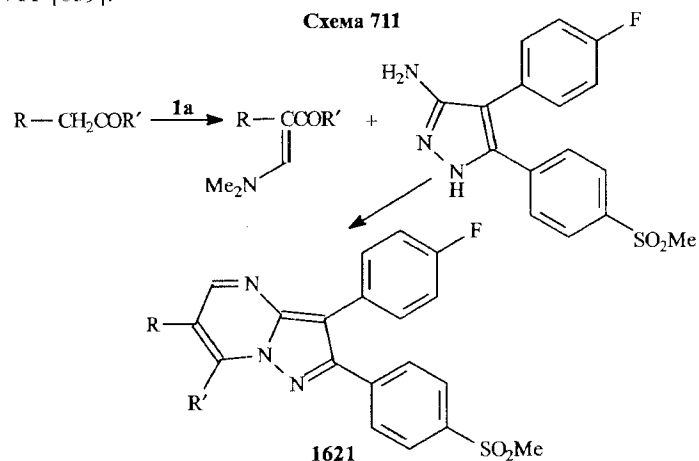
Пиримидилимидазольные ингибиторы стресс-активирующих p38/CSBP MAP киназ, блокирующих синтез провоспалительных цитокинов (например, TL-1 и TNF), проявляют сильную *in vitro* и *in vivo* противовоспалительную активность, что обеспечивает привлекательность этого пути как мишени для лечения хронических воспалений, таких как ревматоидный артрит и воспаления кишечника.

Синтез пиридиновых интермедиатов для получения целевых соединений (1619) основан на получении и использовании енаминокетона (1620) (схема 710) [1168].

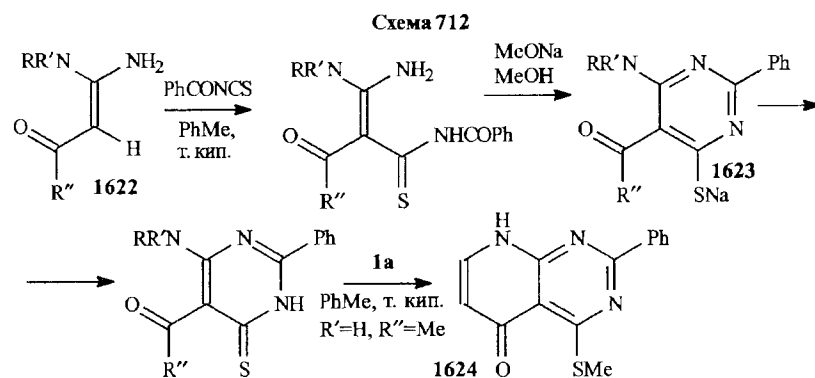


Хорошо известно, что нестероидные противовоспалительные агенты проявляют свою активность, в основном, путем ингибирования циклооксигеназы (COX) — ключевых ферментов арахидонового каскада. Уже писалось о том, что имеется два изофермента циклооксигеназы — COX-1 и COX-2, причем полагают, что селективные ингибиторы COX-2 не вызывают ulcerогенного эффекта. Поиск таких ингибиторов явился предметом исследова-

дования в ряду пиразоло[1,5-а]пиримидинов (**1621**), синтезированных по схеме 711 [839].



Другой подход к конструированию пиримидинового кольца продемонстрирован в [970]. Здесь едидиаминокетон (**1622**) введен в реакцию с бензоилизотиоцианатом и далее в пиримидиновую циклизацию и полученное пиримидиновое производное (**1623**) при конденсации с амидоацеталем превращено в пиридопиримидин (**1624**) (схема 712).

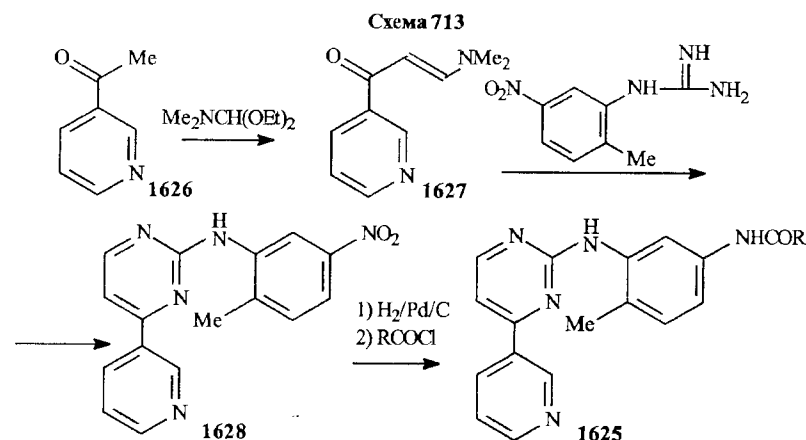


Производимый тромбоцитами ростовой фактор (PDGF) является сильным митогеном (веществом, стимулирующим митоз — основную форму клеточного деления, сущность которой состоит в равномерном распределении хромосом между дочерними клетками) для таких клеток, как фибробласты (специализированные клетки соединительной ткани, синтезирующие

и секретирующие основные компоненты межклеточного вещества — полисахариды, являющиеся предшественниками коллагена — самого распространенного фибриллярного белка у высших животных, из которого состоят соединительные структуры; связки и сухожилия сформированы параллельно расположенными волокнами коллагена).

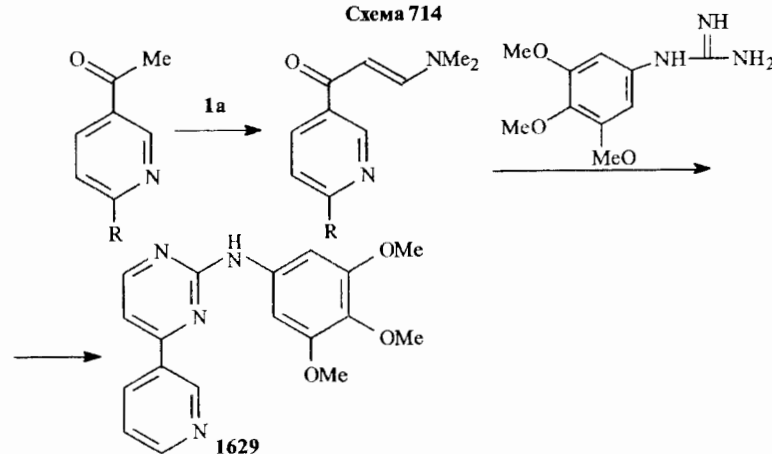
Включение PDGF в пролиферативные заболевания человека стимулирует поиск специфических ингибиторов PDGF-рецепторных протсинкиназ (образование PDGF ведет к активации тирозиновых протсинкиназ).

Найдено, что ингибирование PDGF-киназной рецепторной активности возможно при применении ариламинопиримидинов, которые способны ингибировать клеточное аутофосфорилирование PDGF, что может приводить к получению потенциальных противоопухолевых агентов. Синтез целевых соединений (**1625**) реализован в [1169], исходя из 3-ацетилпиридина (**1626**), путем конденсации с диэтилацеталем диметилформамида и взаимодействия полученного енаминокетона (**1627**) с арилгуанидинами с образованием ариламинопиримидинов (**1628**), ацилированием которых получены **1625** (схема 713).



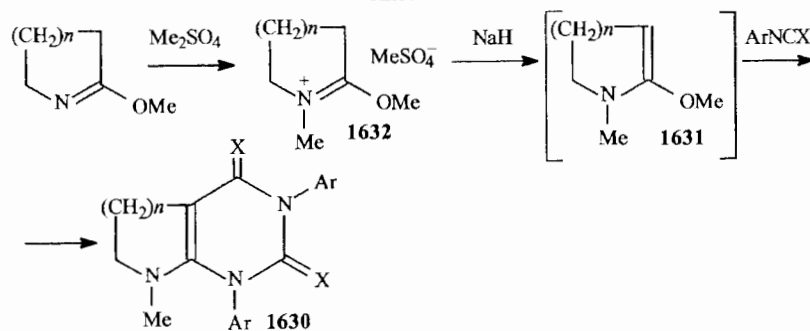
Связывание веществ с Т-клеточным антигенным рецептором (рецептор Т-лимфоцита, части иммунной системы) инициирует сигнальный каскад, ведущий к цитокингеной экспрессии, пролиферации и выполнению эффекторных функций Т-клеток. Решающим фактором преобразования рецепторной Т-клеточной рецепторной сигнализации является фосфорилирование тирозиновых рецепторных остатков. В работе [1179] разработан подход к синтезу специфических ингибиторов тирозинкиназ ZAP 70 (**1629**), ведущий к снижению пролиферативных эффектов (схема 714).

Схема 714



Теперь о синтезе аннелированных пиримидинов (1630), исходя из α -алкоксиаминов (1631), полученных из метилсульфатных комплексов (1632) и без выделения введенных в реакцию с изотиоцианатами и изотиоцианатами (схема 715) [666].

Схема 715



Следует также еще раз вернуться к снминоэфиру (1359) (см. схему 701). В продолжение упомянутых выше работ [904, 905] была проведена работа [1183], в которой это соединение рассматривается как новый реагент для синтеза различных аннелированных гетероциклов, например, оксазоло-, изокеазоло-, бензтиазоло-, индазоло-, пиридопиримидинов и др. (схема 716).

Упомянем еще исследование, посвященное получению пиримидинов (1633), содержащих в положении 5 сульфонильную группу (схема 717) [1184], в качестве циклизующих агентов здесь использованы бензамидин или гуанидин.

Схема 716

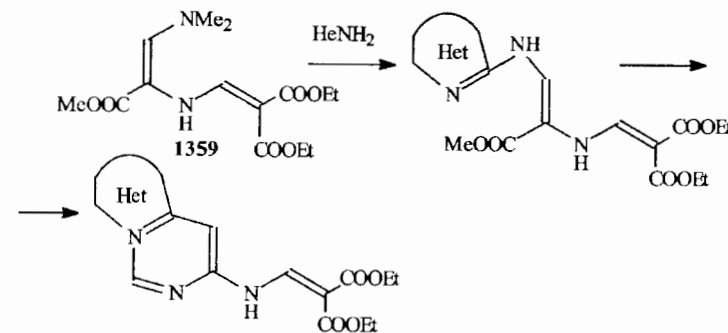
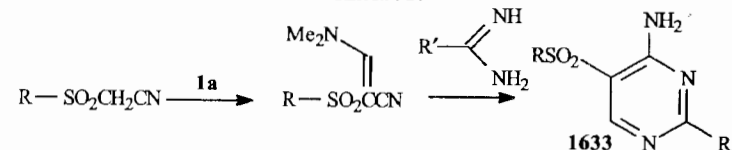
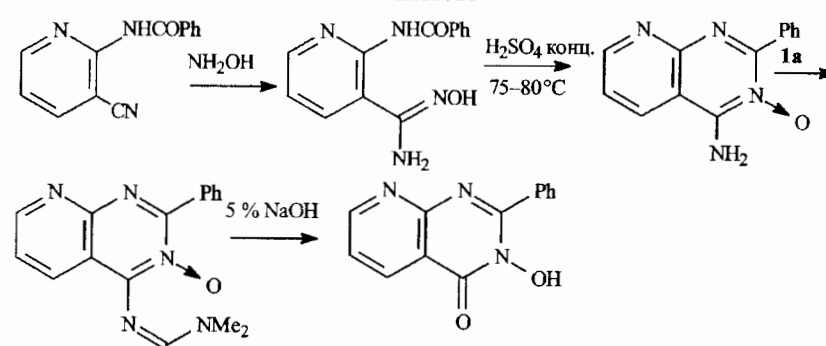


Схема 717



И наконец, в работе [1062] показано, что амидоксимная группа также может участвовать в формировании пиримидинового цикла (схема 718).

Схема 718

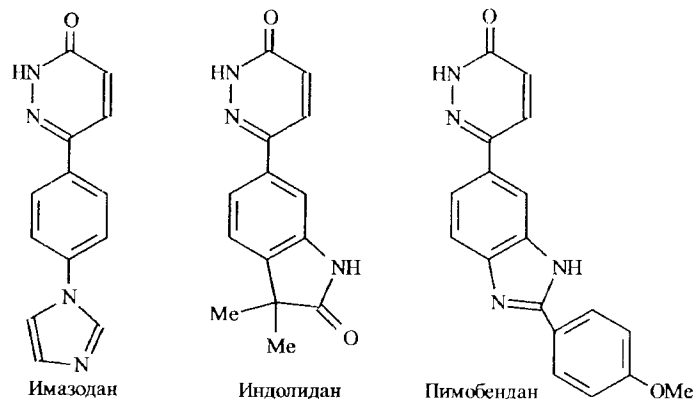


4.2.1c2. Пиридазины

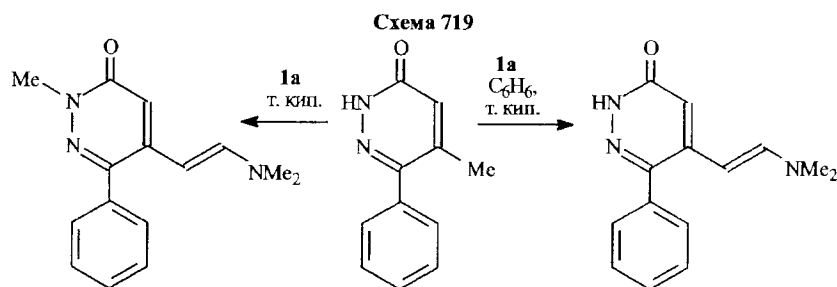
Хотя главенствующее положение пиридиновых и пиримидиновых систем в гетероциклических синтезах, базирующихся на применении амид-ацеталей, не вызывает сомнений, производные других азотсодержащих гетероциклов также занимают достойное место в синтетических исследованиях этого типа.

Достаточно большая группа работ посвящена синтезу и изучению свойств замещенных пиридазинов [21, 662, 722, 724, 725, 772, 834, 846, 781, 874, 876, 965, 979, 1185–1196].

Нужно отметить, что в пиридазиновом ряду найдена серия биологически высокоактивных соединений, в частности новых кардиотоников, таких как имазодан, индолидан и пимобендан.

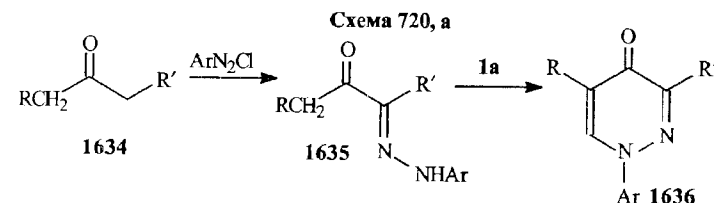


В процессе поиска новых активных соединений в ряду пиридазинов важное место уделяется возможности получения функциональных производных, которые часто синтезируют с применением амидацеталей, например (схема 719) [1189].

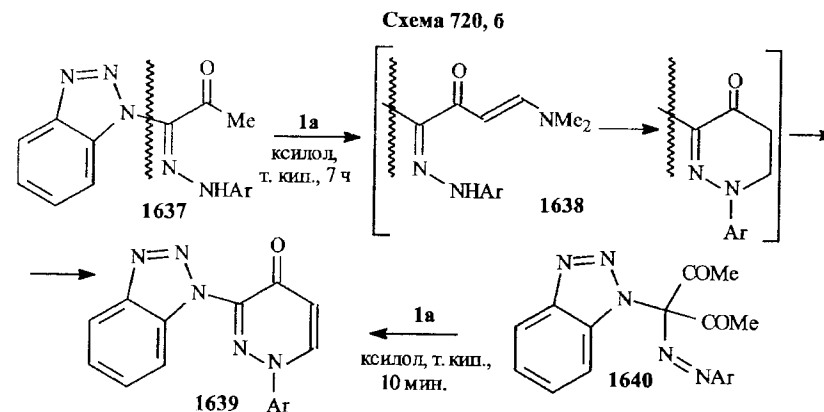


Основная методология, которая используется в синтезе пиридазинов с участием амидацеталей, заключается во взаимодействии СН-кислот (1634) с диазониевыми солями с образованием соответствующих гидразонов (1635), которые далее при нагревании с диметилацеталем ДМФА (1a) циклизуют в пиридазины-4 (1636) (схема 720, а) [1186].

Еще один пример подобного пиридазинового синтеза опубликован в [1195]: бензотриазолилгидразон (1637) по тому же принципу превращен



в гидразон (1638) и далее реакцией с ацеталем (1a) в пиридазинон (1639). Здесь интересна одна деталь, касающаяся реакционной способности амидацеталей, — когда в процесс циклизации было взято С-ацетильное производное азосоединения (1640), произошло заметное ускорение процесса образования пиридазинового цикла — вместо семичасового нагревания в ксилоле потребовалось только 10 мин. Это, по-видимому, связано с ускорением конденсации ацетала по метильной группе остатка COMe в (1640) по сравнению с (1638) (схема 720, б).

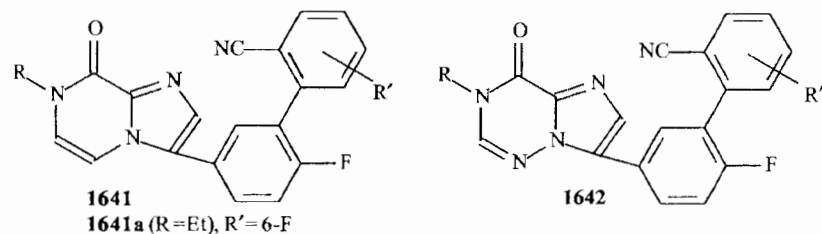


4.2.1с3. Пиразины

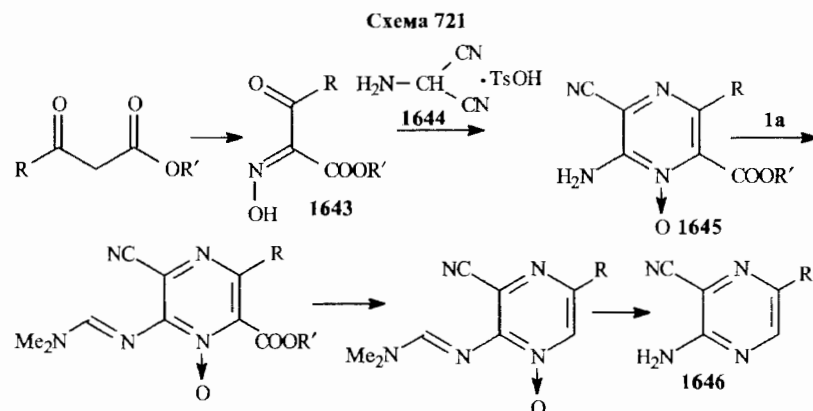
Некоторые вопросы органической и медицинской химии рассмотрены в ходе исследований (с применением амидацеталей), посвященных получению и изучению производных пиразина [362, 736, 777, 1026, 1134, 1197–1201].

Как уже указывалось, ГАМК_A — главный тормозной медиатор в мозге, который медирует, ко всему прочему, седативный и мышечно-расслабляющий эффекты бензодиазепиновых препаратов. Поисковые исследования, направленные на синтез селективных ГАМК_A-агонистов, активно продолжаются в плане изыскания препаратов с лучшей функциональной селективностью и более подходящими фармакокинетическими свойствами.

В работе [777] разработан метод синтеза замещенных имидазо[1,2-а]пирaziнов (**1641**) и имидазо[1,2-д]триазинов (**1642**), и среди первых найдено соединение (**1641a**), идентифицированное как селективный и орально доступный ГАМК_A-агонист.



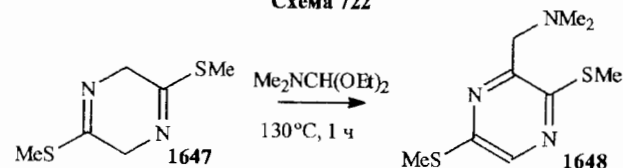
Получение пирaziнов с участием амидацеталей для защиты первичной аминогруппы реализовано в [362] путем реакции монооксидов α -дикарбонильных соединений (**1643**) с аминомалондинитрилом (**1644**) с выходом к N-окиси замещенного 2-амино-3-цианопирaziна (**1645**) и далее к дезоксидованному продукту (**1646**), являющемуся ключевым интермедиатом в синтезе птеридинов (схема 721).



Интересное применение диэтилацетала ДМФА, способствующее превращению дигидропирaziнового производного (**1647**) в замещенный пиразин, опубликовано в [1200]. Здесь показано, что нагревание 2,5-бис-метилмерkapто-3,6-дигидропирaziна с ацеталем (**1b**) при 130°C приводит к образованию 2,5-бис-метилмерkapто-3-диметиламинометилпирaziна (**1648**) (схема 722).

Отметим в этом разделе и то, что амидацетали активно использовались и в функционализации хиноксалиновых производных [881, 882].

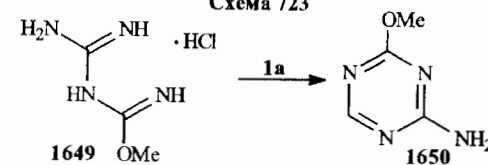
Схема 722



4.2.1с4. Триазин

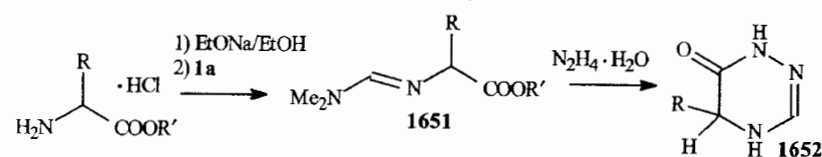
Методы получения и функционализация триазинов занимают заметное место в амидацетальной тематике [292, 732, 838, 841, 1203–1214]. Из синтезов, направленных на образование триазиновых соединений, отметим взаимодействие гидрохлорида гуанил-О-метилизомочевины (**1649**) с ацеталем (**1a**), которое приводит к 2-амино-4-метокси-1,3,5-триазину (**1650**) (схема 723) [1203].

Схема 723



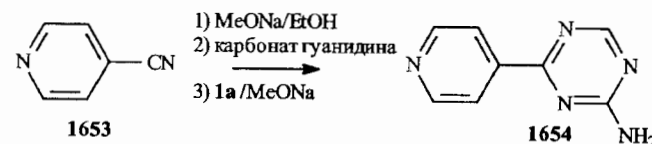
Другой метод основан на циклизации амидиноэфиров (**1651**), полученных реакцией эфиров аминокислот с амидацеталем (**1a**). Амидиноэфиры (**1651**) превращаются в 1,2,4-триазины (**1652**) при нагревании с гидразин-гидратом (схема 724) [1204].

Схема 724

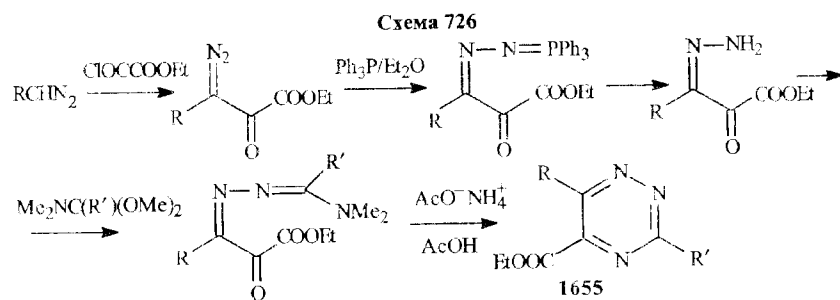


Еще одна возможность синтеза триазинов основана на трансформации цианогрупп. Так, при последовательной обработке изоникотинонитрила (**1653**) метилатом натрия, карбонатом гуанидина и ацеталем (**1a**) получен 2-амино-4-пиридил-2-1,3,5-триазин (**1654**) (схема 725) [1205].

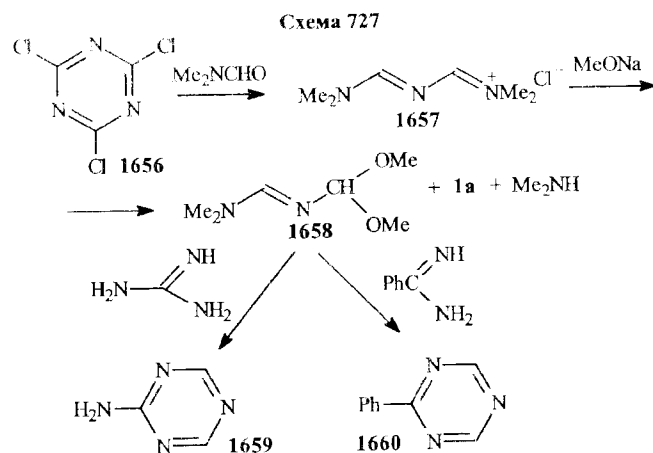
Схема 725



Метод региоселективного синтеза замещенных этиловых эфиров 1,2,4-триазин-5-карбоновой кислоты (**1655**) предложен (схема 726) в [1210].

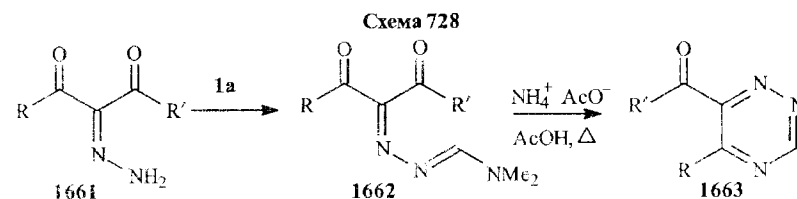


При взаимодействии цианурхлорида (**1656**) с диметилформамидом образуется 3-диметиламино-2-азапропен-2-илиден-1-диметиламмоний хлорид (**1657**), из которого синтезирован амидиноацеталь (**1658**). Последний при взаимодействии с гуанидином или амидинами дает соответственно замещенные 1,3,5-триазины (**1659**, **1660**) (схема 727) [1212].

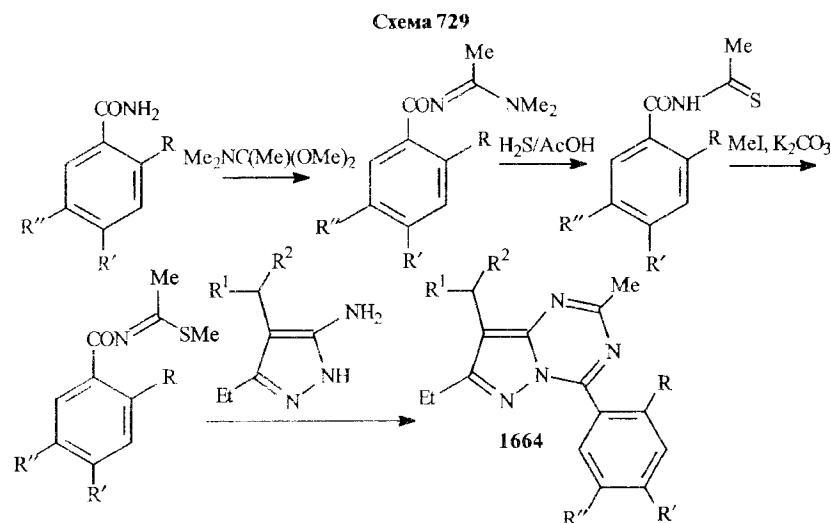


Моногидразоны трикарбонильных соединений (**1661**) при конденсации с ацеталем (**1a**) дают амидиновые производные (**1662**), которые при нагревании с ацетатом аммония в уксусной кислоте превращаются в триазины (**1663**), содержащие ацильные или алкоксикарбонильные заместители (схема 728) [1213].

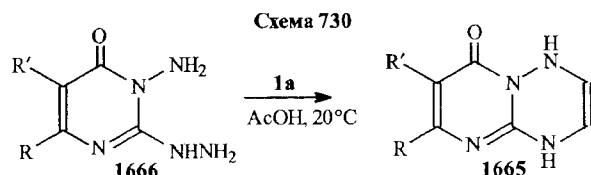
Рецепторы кортикотропинавысвобождающего (кортикотропин-релизинг) фактора в последние годы рассматриваются как мишени для поиска антидепрессантов и анксиолитиков. Кортикотропин — адренокортикот-



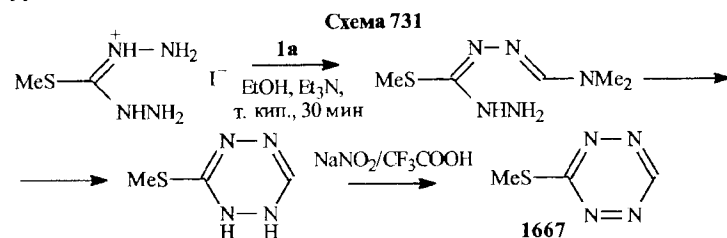
ропный гормон (АКТГ) синтезируется передней долей гипофиза и вырабатывается в больших количествах в ответ на любую стрессовую ситуацию. Некоторая информация о АКТГ уже была дана выше. Здесь повторим, что высвобождение АКТГ контролируется в основном кортикотропин-релизинг фактором (CRF). Подобно другим пептидным гормонам, АКТГ связывается с рецепторами плазматических мембран. При гормонорецепторном взаимодействии происходит значительное увеличение уровня внутриклеточного сАМФ. Этот вторичный мессенджер усиливает гормональный сигнал и значительно стимулирует протекающие метаболические процессы, например путем активирования протеинкиназы. В плане поиска соединений, обладающих родством к рецепторам АКТГ, в работе [1213] принят синтез пиразоло[1,5-а]-1,3,5-триазинов (**1664**) по схеме 729.



В этом же разделе отметим немногочисленные исследования, посвященные синтезу тетразинов при использовании амидацеталей. В [1215] получен пиримидо[1,2-б]тетразин (**1665**) реакцией 2-гидразино-3-аминопиримидинонов-4 (**1666**) с (**1a**) в ледяной уксусной кислоте (схема 730).



Другой синтез тетразинов (1667) представлен на схеме 731 [1216].

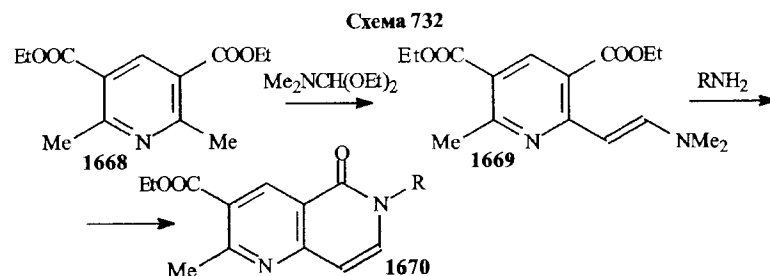


4.2.1с5. Некоторые конденсированные азотсодержащие гетероциклы

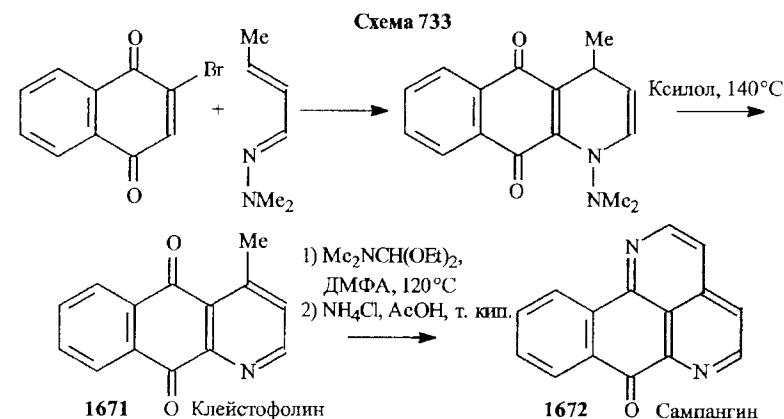
4.2.1с5а. Нафтиридины

В этом разделе речь пойдет о конденсированных шестичленных гетероциклах, содержащих более одного атома азота. Из таких соединений, в синтезе или модификациях которых применялись амидацетали, в литературе в наибольшей степени представлены нафтиридины — именно с них начнется обобщение данных, посвященных этой тематике [214, 678, 945–950, 990, 1004, 1049, 1066, 1081, 1087, 1217, 1218, 1219].

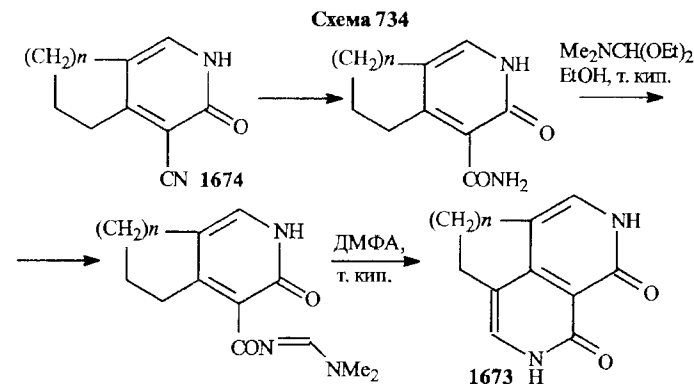
Общий метод, удобный для синтеза 1,6-нафтиридинов (1668), представленный в публикации [990], заключается в конденсации диэтилацетата ДМФА по активированной 2-метильной группе 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонилпиридина (1668) с образованием енамина (1669), который при нагревании с первичными аминами трансформируется в 2-метил-3-этоксикарбонил-6-*R*-1,6-нафтиридин-4-оны (1670) (схема 732). Аналогичный синтез реализован и в работах [949, 990, 1004, 1006].



Гетероциклоприсоединение Дильса — Альдера с последующей конденсацией с тем же амидацеталем использовано для синтеза 2,6-нафтиридин-содержащих алкалоидов клейстофолина (1671) и сампангина (1672) (схема 733) [950]. Подобного типа синтез осуществлен и в работах [945–947, 948, 1009, 1217].



Синтез полиметилен-2,7-нафтиридинов (1673) разработан на базе 4,5-полиметилен-3-цианпиридонов-2 (1674) по схеме 734 [214].



Подобного типа 1,8-нафтиридиновый синтез был реализован (схема 735, с. 496) в [678].

Использование диэтилацетата *N*-метилвалеролактама в реакции с цианоацетамидом с последующим взаимодействием полученного с аминами (1675) с диэтилацеталем *N,N*-диметилацетамида привело к получению гидрированного 1,6-нафтиридинона (1676) (схема 736, с. 496) [1049].

Схема 735

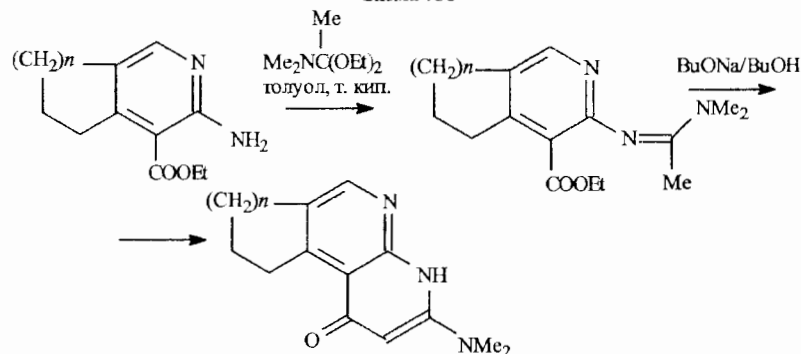
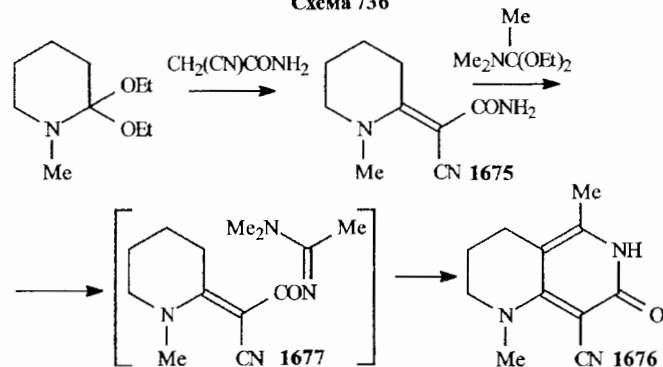


Схема 736



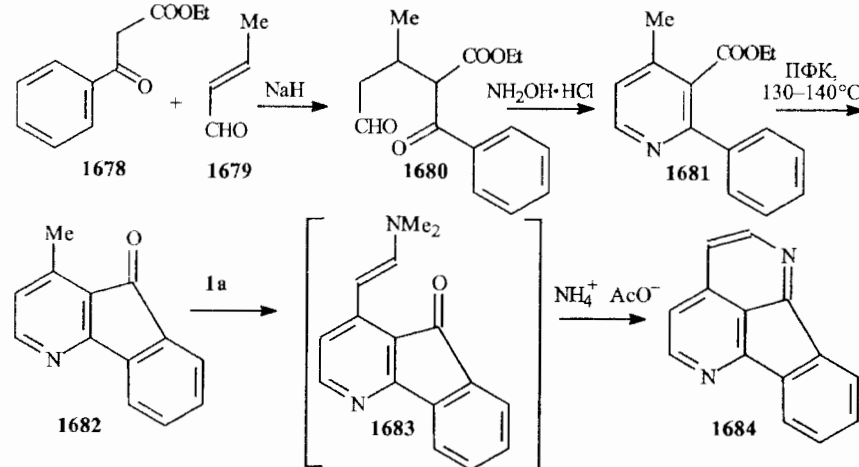
Очевидно, что при взаимодействии с ацеталем сначала образуется енаминоацетилин (1677), который без выделения превращается в производное нафтиридина.

Реакция бензоилуксусного эфира (1678) с β -метилакролеином (1679) приводит к трикарбонильному соединению (1680), которое при обработке гидроксиламином дает 2-фенил-3-этоксикарбонил-4-метилпиридин (1681). Циклизация последнего при нагревании в полифосфорной кислоте (ПФК) приводит к инденопиридину (1682), который конденсируют с амид-ацеталем (1a). В результате без выделения енаминового интермедиата (1683) синтезирован индено-1,6-нафтиридин (1684) (схема 737) [1218].

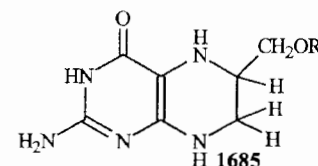
4.2.1с5b. Птеридины и пурины

В работе [1219] в процессе поиска новых ингибиторов нейрональной NO-синтазы осуществлена модификация структур замещенных птеридинов с использованием ацетала (1a) для защиты аминогруппы. Среди полу-

Схема 737



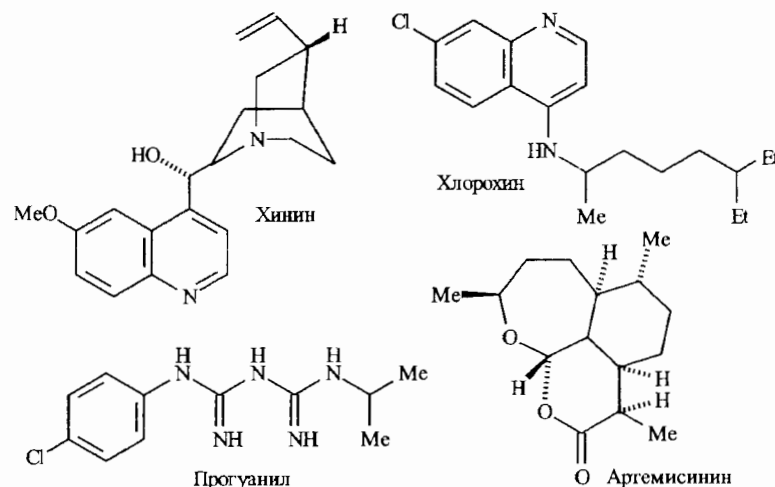
ченных производных птеридина общей формулы (1685) обнаружены довольно сильные ингибиторы этого фермента.



В публикации [472] описана конденсация амидацетала по 2-аминогруппе птеридинов с целью достижения их лучшей растворимости в воде для проведения биологического изучения.

Работа [1220] посвящена поиску новых противомалярийных препаратов. Малярия остается важнейшей проблемой, захватывающей более 500 млн населения и вызывающей 2,5–3 млн летальных исходов в год. Первым природным лекарством для лечения малярии был хинин, который в дальнейшем был заменен хлорохином. Главной проблемой является возникновение резистентности по отношению к этим препаратам, и одним из направлений поиска новых веществ является изыскание соединений, которые этого явления не вызывают.

Антиметаболиты — антифолиевые и антифолиниевые соединения действуют на фолатный биосинтез *de novo*, который необходим для роста малярийных паразитов. Отсюда поиск соответствующих антиметаболитов и ингибиторов обратного захвата *l*-аминобензойной кислоты (ПАБ), как основных мишеней антималярийной химиотерапии. Подчеркнем, что для



бактерий процесс синтеза дигидрофолиевой кислоты на основе ПАБ является жизненно важным — бактерии, в отличие от млекопитающих, могут получать этот продукт только в результате синтеза, а млекопитающие, в частности люди, к синтезу дигидрофолиевой кислоты не способны и получают ее с пищей. Ингибирование этого синтеза приводит к гибели патогенных бактерий, не затрагивая жизненно важных функций организма млекопитающих. Сульфаниламиды близки по структуре, электронным свойствам и размерам молекулы к ПАБ.

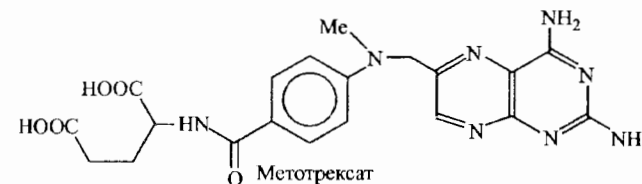


Вмешиваясь в синтез на стадии конденсации ПАБ с глутаминовой кислотой и птеридиновым соединением, сульфаниламиды нарушают синтез дигидрофолиевой кислоты, что в свою очередь тормозит биосинтез тимина и всех пуриновых оснований и ведет к быстрой гибели бактерий, лишенных возможности синтеза собственных ДНК.

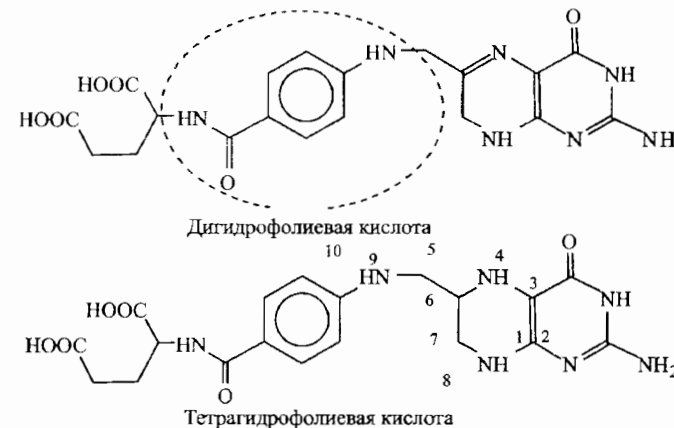
Использование сульфамидов — антиметаболитов ПАБ — в качестве антибактериальных средств обсуждено, например в работе [25].

Другой тип лекарственных препаратов — антиметаболиты самой дигидрофолиевой кислоты, ингибирующие дигидрофолатредуктазу. Они предотвращают восстановление дигидрофолиевой кислоты до тетрагидрофолиевой кислоты, тем самым прерывая синтез пуринов, пиримидинов

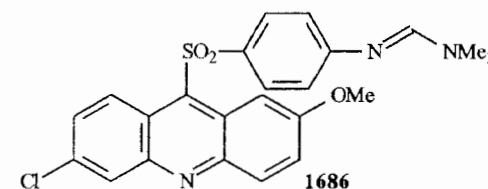
и, в конечном итоге, ДНК. Наиболее известный антиметаболит дигидрофолиевой кислоты — противоопухолевый препарат метотрексат.



Сравнение структур дигидрофолиевой кислоты и метотрексата показывает, что это родственные соединения, способные взаимодействовать с одинаковыми фрагментами активного центра фермента, в данном случае дигидрофолатредуктазы, для которой дигидрофолиевая кислота является субстратом, а метотрексат — ингибитором.

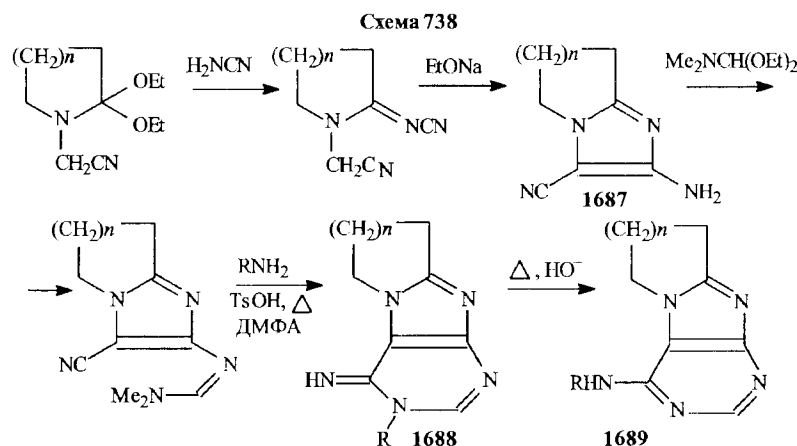


В работе [1220] осуществлен амидацетальный синтез акридинидинил-сульфонов, в частности соединения **1686** и его аналогов, проявивших заметную противомаларийную активность.

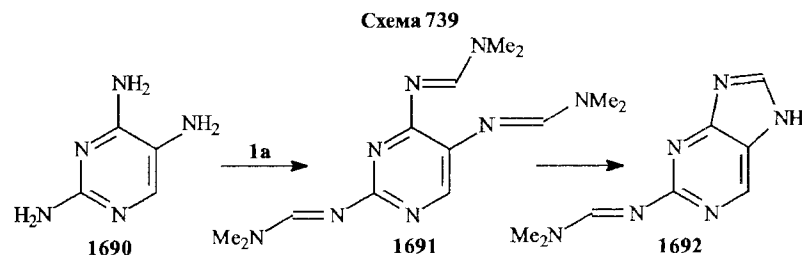


Активность соединений этого типа не зависит от присутствия *n*-аминобензойной кислоты (ПАБ).

Пуриновый синтез обобщен в работах [672, 677, 767, 1154, 1221–1228]. Лактамацетали были эффективно использованы для получения новых производных, включающих в свою структуру пуриновый фрагмент [1154]. Сначала создается «имидазольная заготовка» (1687) и затем с применением диэтилацетала ДМФА реализуется пуриновая (1688) циклизация (схема 738). Вслед за этим следует перегруппировка Димрота с образованием полиметиленипуринов (1689) (см. также [1154]).

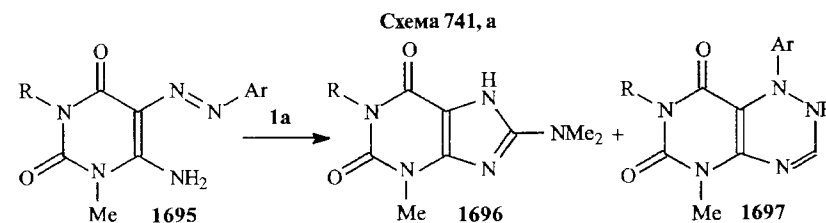
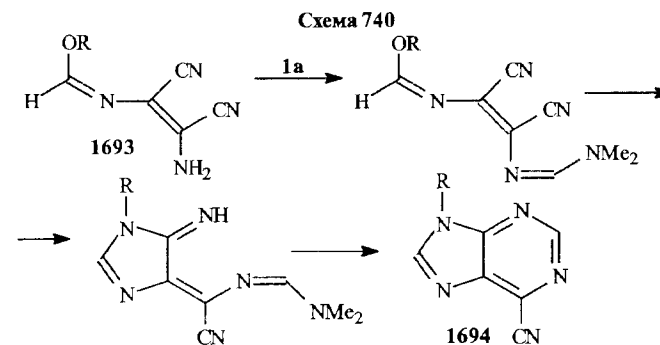


Интересная работа [1222] основана на применении 2,4,5-триаминопиримидина (1690), который при конденсации с ацеталем (1a) превращается в *трис*-амидин (1691) и затем в пуриновый амидин (1692) (схема 739).



Иминоэфир (1693) при конденсации с ацеталем (1a) превращается в амидин, из которого далее по схеме 740 получено производное пурина (1694) [1223].

При взаимодействии 1,3-дизамещенного-5-арилазо-6-аминоурацилов (1695) с (1a) получены пурины (1696) и пиримидотриазины (1697) (схема 741, а) [1224].



1-Бензил-4-нитро-5-метилимидазол (1698) также явился исходным соединением для получения замещенных пуринов (1699) путем использования ацетала для получения соответствующего енамина (1700). На схеме 741, б, с. 502, изображен путь и предполагаемый авторами механизм образования пуриновых соединений [1225].

Остановимся еще на нескольких работах, не вошедших в предшествующее обсуждение и посвященных синтезу азатетрациклов.

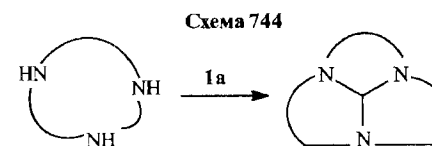
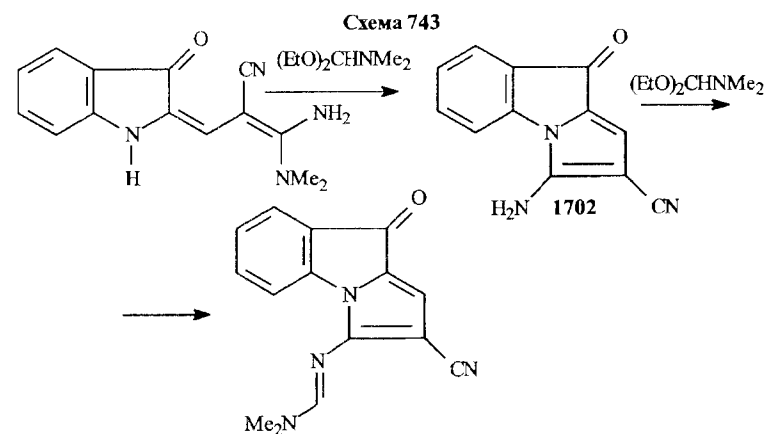
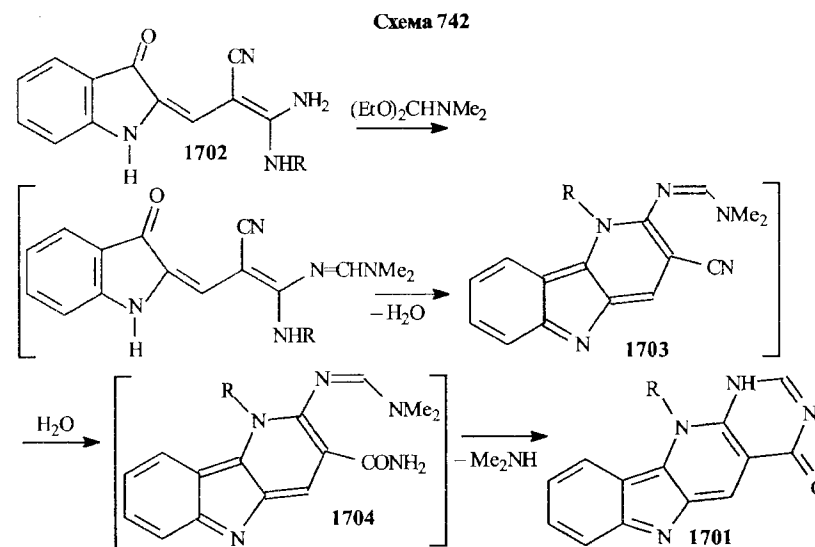
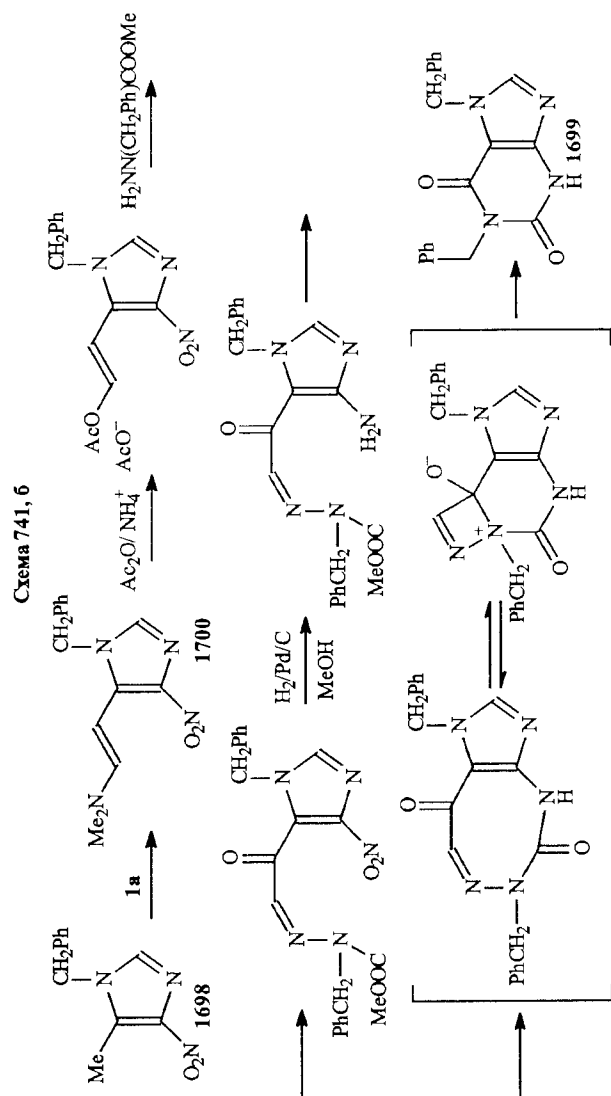
Недавно разработаны синтезы:

1) пиримидо[5',4':,5,6]пиридо[3,2-*b*]индола (1701) (схема 742, с. 503) [1229], в этом случае диендиамин (1702), полученный на основе индоксила, введен в реакцию с ацеталем диметилформамида (1a), при этом имеет место каскадный процесс, состоящий из двух циклизаций, одна из которых приводит к δ -карболину (1703), далее цианогруппа омыляется до карбамидной с образованием (1704), а вторая циклизация приводит к замыканию пиримидинового цикла до (1701);

2) пирроло[1,2-*a*]индола (1702) (схема 743, с. 503) [1230].

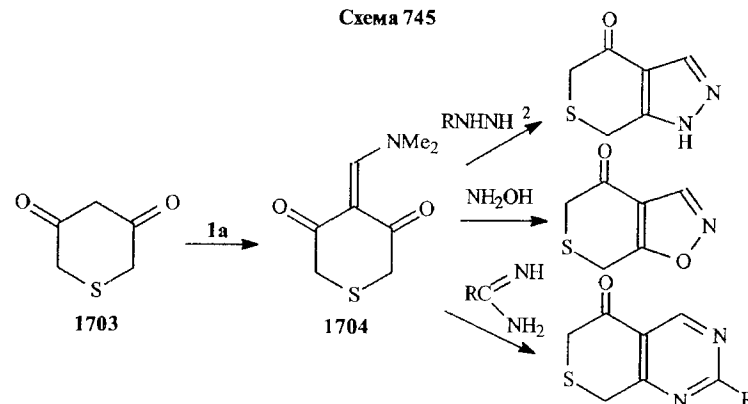
Отметим здесь также работу [1231], в которой синтезированы триазагетероциклы, в том числе и шестичленные. Общая схема 744 приведена на с. 503.

В дополнение к рассмотренному материалу укажем на немногочисленные исследования, посвященные тиапиранам.



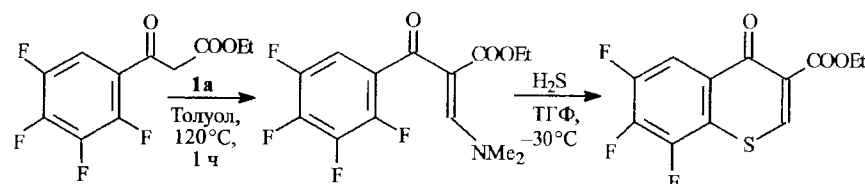
В работе [1232] осуществлен синтез серии конденсированных тиapiранов, исходя из 3,5-диоксопроизводного (1703) и ацетала (1a) (схема 745) через енаминодикетон (1704).

Схема 745



И кратко — еще об одной работе [926], в которой, исходя из тетрафторбензоилуксусного эфира (1705), реализован синтез серусодержащих аналогов антибактериальных фторхинолонов. Метод синтеза базируется на получении сминадиокрбонильного соединения (1706) и его циклизации во фторированный бензотианпирон (1707) (схема 746).

Схема 746



4.2.2. Шестичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами

4.2.2а. Тиазины [1232–1243]

Производные диазатрициклов (1708), имеющие периферическую 14π-электронную систему и включающие в свой состав 1,3-тиазинный фрагмент, синтезированы через серусодержащие сминаэфирные интермедиаты типа (1709), которые циклизуются при нагревании в уксусной кислоте (схема 747) [1232].

1,3-Имидазо[2,1-а]тиазины (1710) получены на основе реакции пена-сaturated кетонс с тиомочевинс с последующей обработкой полученного 2-амино-1,3-тиазина (1711) амидацеталами и взаимодействием синтезированных амидинос (1712) с α-бромкетонами (схема 748) [1233].

Подобного рода 1,3-тиазиновый синтез описан в работах [1234, 1236] и в исследовании [1235], где он применялся для получения селеназинов.

Схема 747

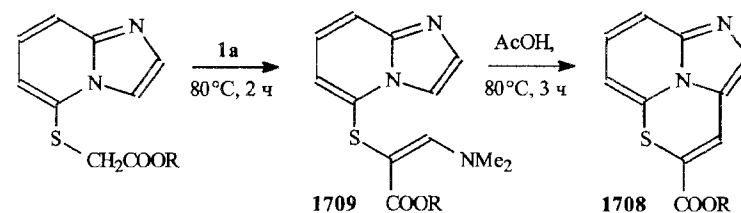
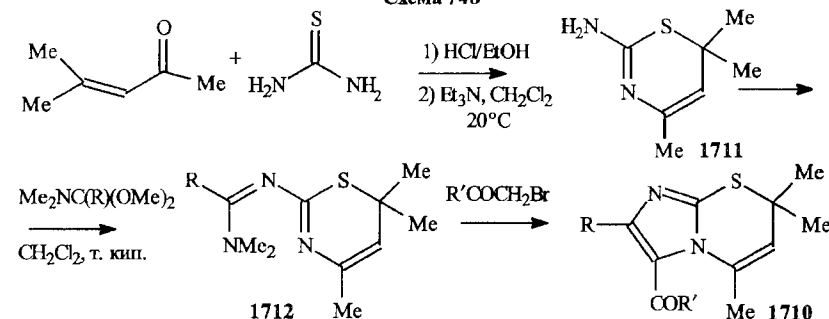
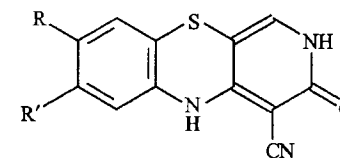


Схема 748



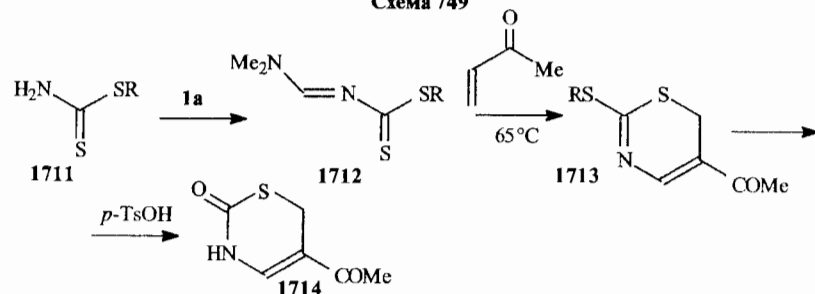
Выше уже описан [1043] синтез фенотиазинов — производных основного класса фармакологических веществ, действующих на ЦНС как нейролептики, анксиолитики и антигистаминные препараты. Замещенные соединения типа (1514) (схема 662), имеющие дополнительные заместители в бензольном кольце, проявили сродство к бензодиазепиновым рецепторам.



[4+2]-Циклоприсоединение метилвинилкетона к амидинотиокарбатам (1711), полученным из амидинотиокарбатов (1712) при воздействии амидацетала (1a), приводит к 2-алкилмеркапто-5-ацетилтиазинам (1713), которые гидролизуются до 5-ацетилтиазинона-2 (1714) (схема 749, с. 506) [747].

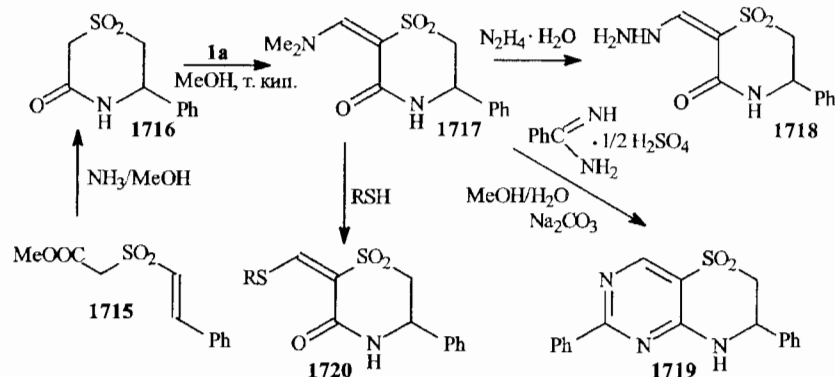
Усиление СН-кислотности метиленового звена в 1-фенил-2-метоксикарбонилметилмеркаптоэтилене достигнуто превращением его в сульфон (1715), который при воздействии метанольного аммиака легко трансформируется в сульфон 5-фенил-5,6-дигидротриазина-3 (1716). Реакция его с ацеталем (1a) по активированной CH₂-группе приводит к 2-диметил-

Схема 749



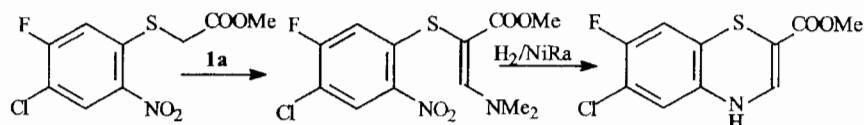
аминометилснроизводному (1717), из которого синтезирована группа новых дигидротиазиновых производных (1718–1720) (схема 750) [1237].

Схема 750



Аналоги фторхинолонкарбоновых кислот с заменой хинолинового цикла на бензотиазиновый (1721) синтезированы в [1238]. По характеру использованных синтетических методов эта работа близка к упомянутому уже выше исследованию (схема 746) [926], в котором получены подобного типа соединения, включающие в свой состав тиацирановый фрагмент. Бензотиазиновые производные, о которых речь идет здесь, синтезированы по схеме 751.

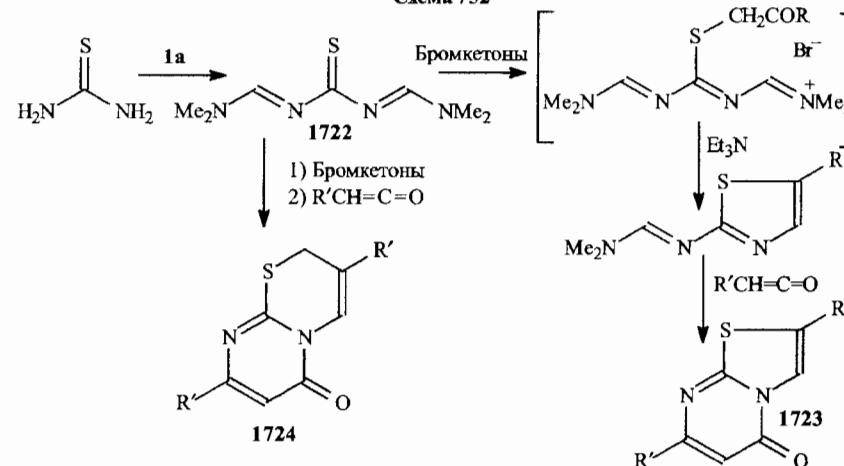
Схема 751



Бис-диметиламинометилентиомочевина (1722) — весьма привлекательное исходное соединение для синтеза различных конденсированных ти-

азолов (1723) и тиазинов (1724). Обобщенная схема 752 этих трансформаций, согласно [1239], приведена ниже.

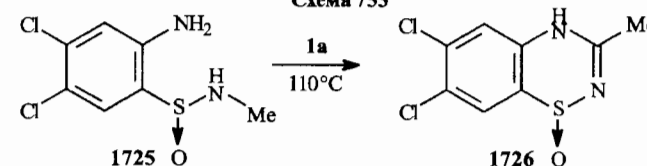
Схема 752



Синтез новых производных фенотиазина в [1240] осуществлен по той же схеме, что описана выше в работе [1043].

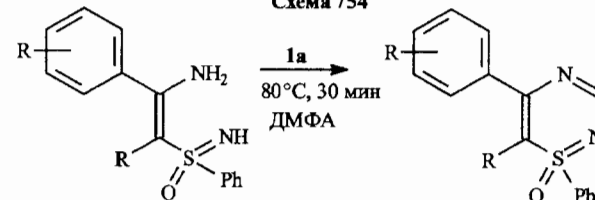
И в заключение — информация о синтезе бензотиадиазинов [1242]. Исходное соединение — сульфинамид (1725) нагревают с ацеталем (1a), результатом чего является образование 6,7-дихлор-2-метил-1,2,4-бензотиадиазин-1-оксид (1726) (схема 753).

Схема 753



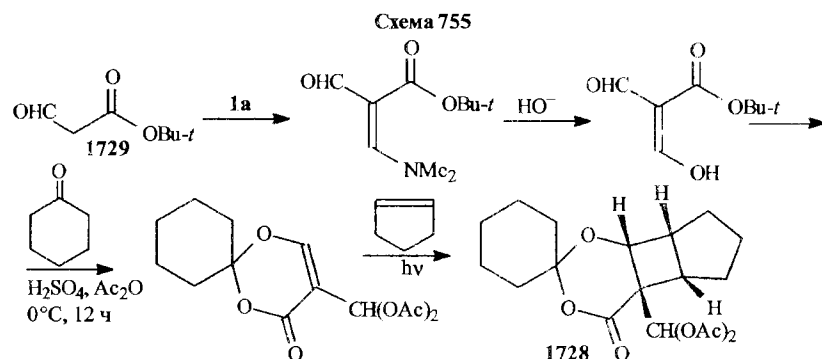
Другая схема 754, представленная ниже, также включает участие ацетала (1a) в синтезе производного тиадиазина (1727) [1243].

Схема 754

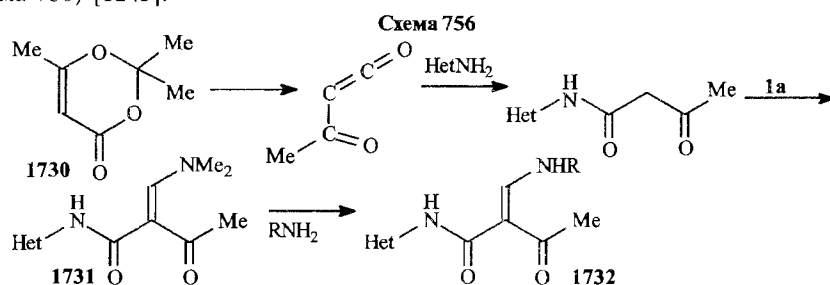


4.2.2b. Диоксаны

В работах [667, 1244, 1245] показана возможность синтеза и модификации диоксанов. Выше описан синтез 1,3-диоксанов из ацеталей лактамов [667] (схема 447). Синтез сложной тетрациклической системы (1728) [1244], содержащей в качестве фрагмента 1,3-диоксанаовый цикл, описан с применением амидацетала (1a) из *трет*-бутилового эфира формулуксусной кислоты (1729) (схема 755).



Модификация диоксановой структуры соединения (1730) путем трансформации этого соединения в сенаминодикетоны (1731, 1732) осуществлена с участием ацетала с последующей реакцией переаминирования (схема 756) [1245].

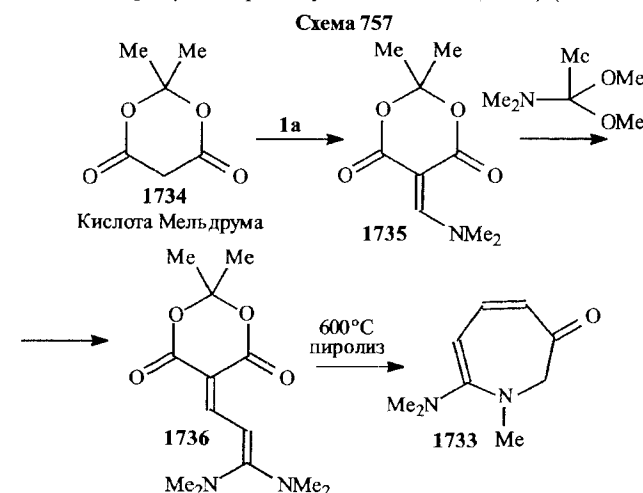


4.2.3. Семичленные гетероциклы

4.2.3a. Азепины

Конечно, количество публикаций, основанных на ацетальном синтезе и посвященных получению пяти- и шестичленных гетероциклов, явно доминирует в литературе. Тем не менее достаточно большой блок работ касается синтеза и свойств соединений с большей величиной цикла. Среди

этих исследований в первой части данного раздела отметим работы, касающиеся свойств и превращений азепинов и их аналогов [664, 680, 681, 1246–1248]. И начнем с синтеза производного азепинона-3 (1733), исходя из кислоты Мельдрума (1734), превращенной сначала в енаминодикарбонильное соединение (1735), затем в диендиаминовое производное (1736), которое было подвергнуто пиролизу с выходом к (1733) (схема 757) [1248].



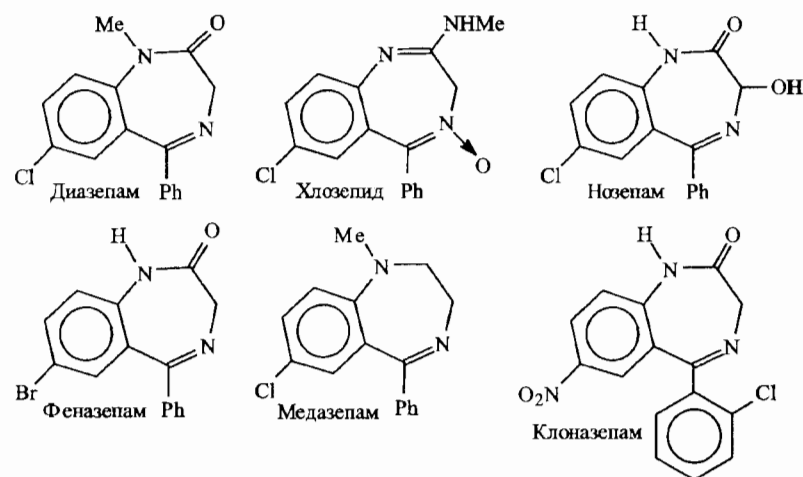
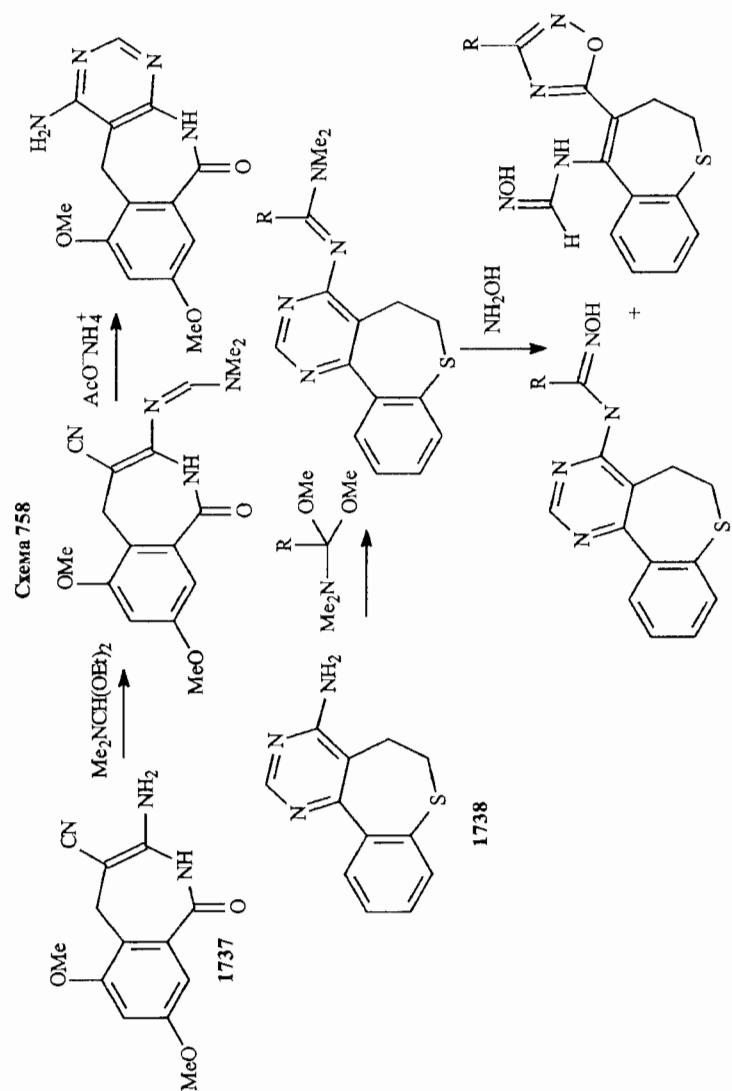
Здесь хотелось бы отметить, что в статье [1248] имеется интересное указание на то, что при кипячении в толуоле соединения (1735) с диметилацеталем диметилацетамида выход (1736) оказался низким, но эффективность процесса конденсации резко увеличивается (достигается 80 % выход) при проведении реакции в присутствии избытка диметиламина в реакционной смеси.

Работы [664, 681] подробно рассмотрены ранее (см. схемы 445, 457 соответственно). Некоторые свойства бензазепинов (1737) и пиримидо-бензотиазепинов (1738) описаны (схема 758, с. 510) в [1246, 1247] — в обоих случаях на первом этапе процессы начинаются с амидинового синтеза путем конденсации соответствующих аминопроизводных с амидацеталами.

4.2.3b. Диазепины

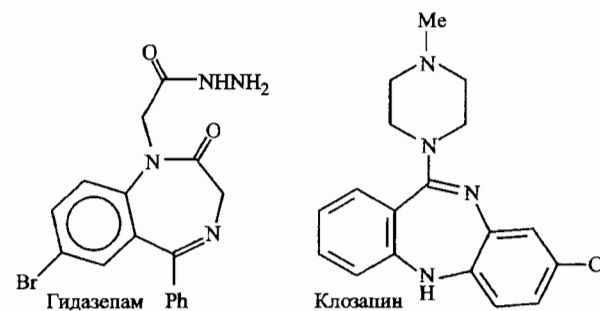
Уже обсуждалось, что наиболее эффективные транквилизаторы принадлежат к бензодиазепиновому ряду. Приведем несколько примеров, применяемых в здравоохранении лекарственных средств этого ряда.

Хотя структуры приведенных выше препаратов во многом сходны, выраженность того или другого физиологического эффекта, конечно, различна — диазепам, нозепам, феназепам проявляют отчетливое седативное



и даже снотворное действие. Напротив, медазепам можно рассматривать как дневной транквилизатор, т. к. он обладает слабым седативным и снотворным эффектом. Выраженным успокаивающим действием обладает гидазепам.

В течение многих лет стратегия лечения шизофрении и психозов была основана применении нейролептиков, таких как галоперидол, флуфеназин. Однако их использование ограничено вредными неврологическими эффектами, включающими заболевания, связанные с ограничением движения и экстрапирамидальными побочными явлениями, такими как паркинсонизм. В качестве прототипа новых средств для лечения указанных патологий сейчас рассматривается препарат клозапин, относящийся к «атипичным антипсихотикам», но ряд побочных эффектов сохраняется.



В целом интерес к бензодиазепиновым системам остается неизменным и большое количество исследований проводится в этом направле-

нии, в том числе и с применением амидацеталей [766, 836, 1113, 1115, 1175, 1249–1255]. Так, в работе [1249] изучены подходы к синтезу гибридов β -карболинов и бензодиазепинов (1739) с целью изыскания соединений, являющихся лигандами бензодиазепиновых рецепторов ЦНС (схема 759). *In vitro* показано, что такого типа гибриды действительно имеют сродство к бензодиазепиновым рецепторам ЦНС.

Флумазенил — селективный блокатор центральных эффектов бензодиазепинов, который применяется для подавления индуцированной ими седации или при их передозировке. Кроме того, этот препарат применяется для активации когнитивных функций у пациентов при болезни Альцгеймера. Синтез флумазенила описан (схема 760, с. 514) в [1251]. Исходным соединением для этой цели выбран 2-хлор-4-метилбензо[1,4]дiazепин-5 и этиловый эфир диметиламинометиленилглицина, полученный реакцией этилглицината с диметилацеталем диметилформамида (1a).

Публикация [1252] посвящена синтезу (\pm)-4-арил-4,5-дигидро-3H-1,3-бензодиазепинов (1740) в качестве потенциальных антидепрессантов (схема 761, с. 514).

Вirusные полипротеины в структурных и функциональных белках РНК-генома человеческого иммунодефицита претерпевают процессинг под действием аспартатных протеаз, генерируемых этим геномом. Ингибирование этих протеаз *in vitro* приводит к продукции прогенных вирионов, которые недоразвиты и не обладают инфекционным действием.

Отсюда кажется рациональной стратегия по поиску подобного типа ингибиторов, обеспечивающих перспективную возможность борьбы с иммунодефицитным синдромом.

В работе [1253] осуществлен синтез новых триазол- и бензодиазепин-содержащих соединений (1741), проявляющих такую активность (схема 762, с. 515).

Эффективный синтез пиразоло[3,4-d]-1,3-дiazепинов (1742) разработан в [1255], исходя из 1-метил-4-формил-5-аминопиразола (1743), путем ряда последовательных реакций (схема 763, а, с. 515):

- 1) конденсации с ацеталем ДМФА (1a) до амидина (1744);
- 2) реакции с триметилсианосилоном с образованием силсилсодержащего амидина (1745);
- 3) и гидрированием над боридом кобальта, сопровождающемся циклизацией diaзепинового кольца с выходом к целевому (1742).

И еще об одной интересной работе [1113]: аргинин вазопрессин (AVP) — циклический nonapeпид, который осуществляет свое действие через три мембраносвязанных G-протеина, соединенных с подтипами рецепторов V_{1a} , V_2 и V_3 (который иногда обозначают как V_{1b}). Аргинин

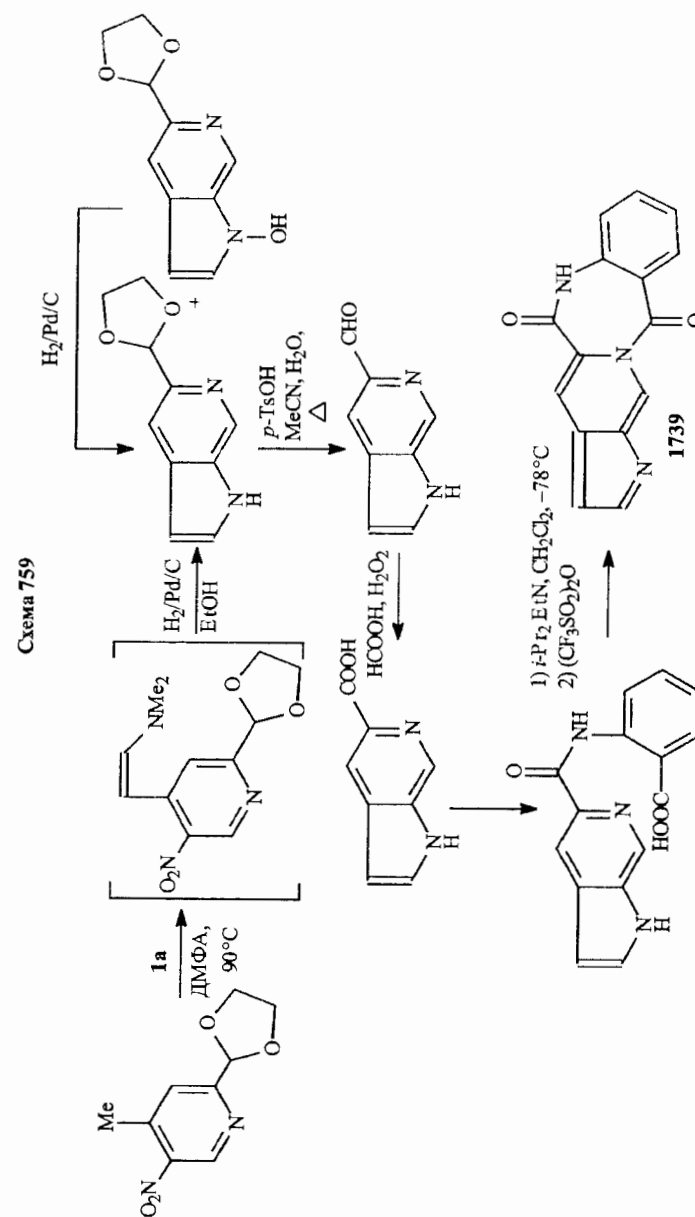


Схема 760

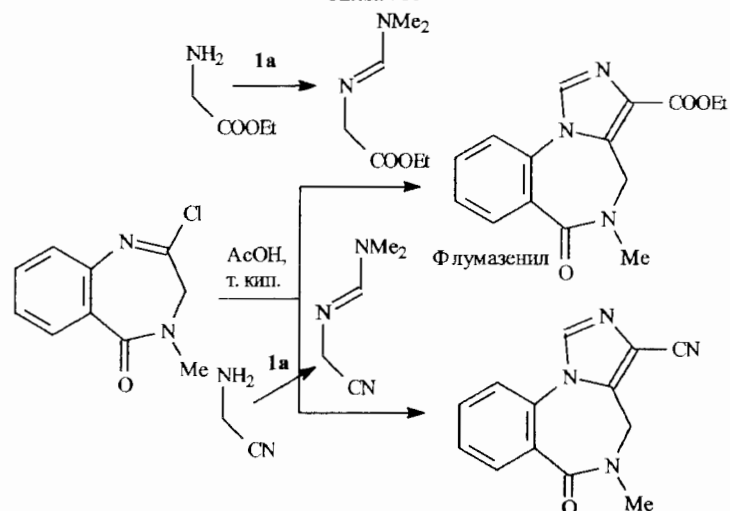


Схема 761

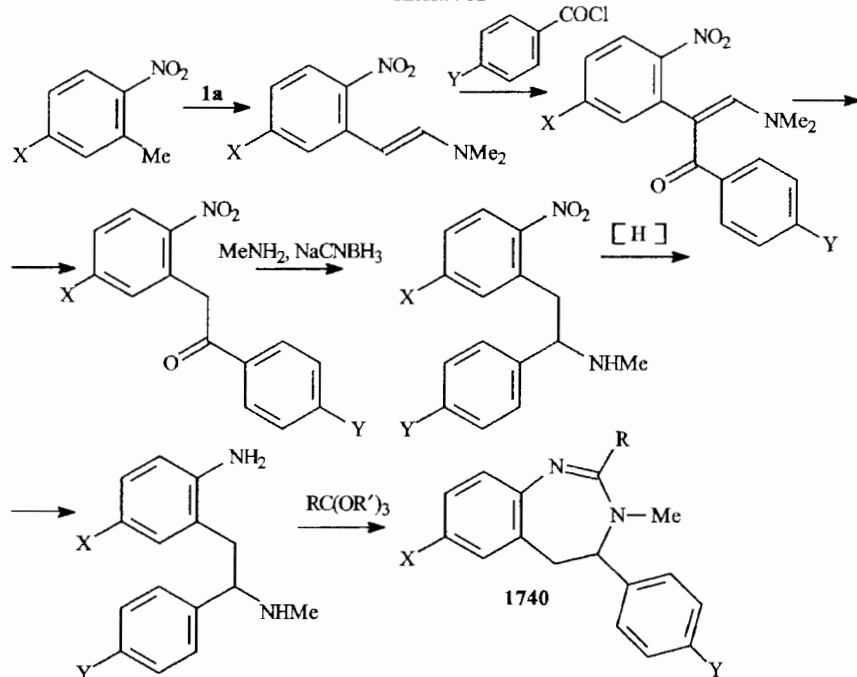


Схема 762

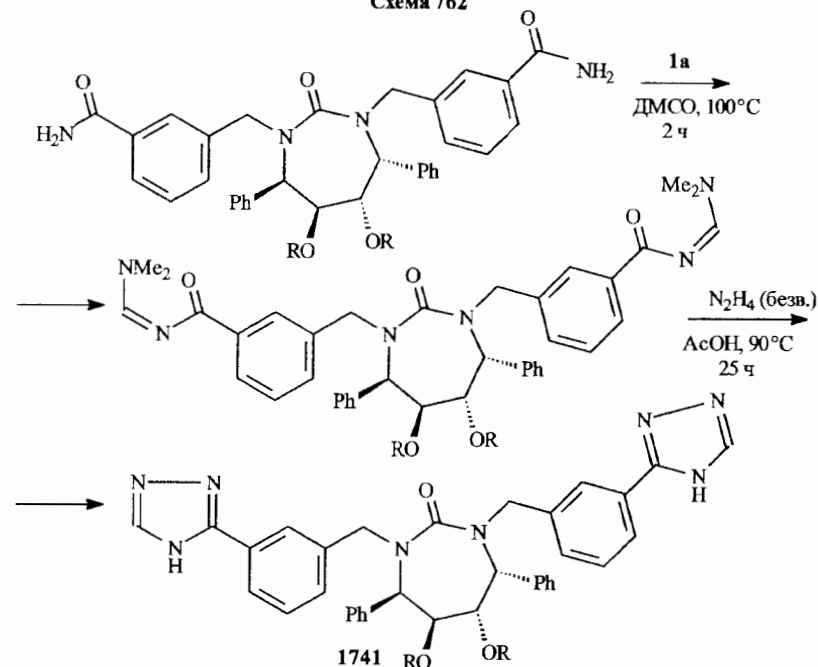
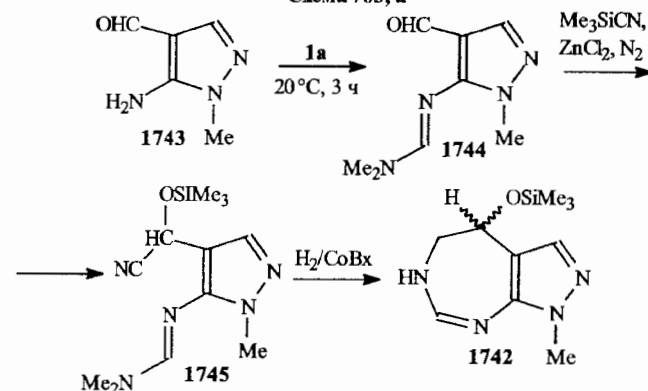
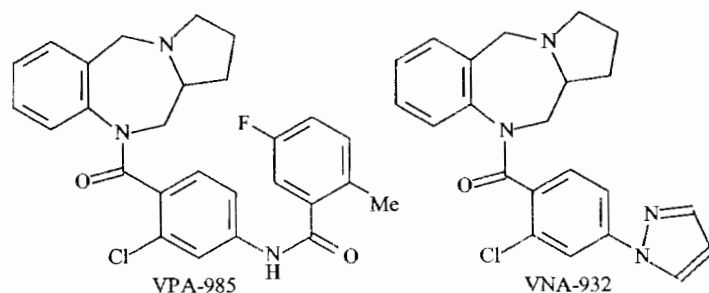


Схема 763, а

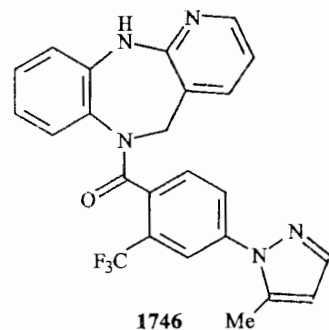


вазопрессин (AVP) является одним из основных гормонов, который регулирует жидкостный и солевой баланс млекопитающих. Он повышает уровень реабсорбции воды, в результате чего снижается объем мочи. Вазопрессин V₂-рецепторные агонисты — это класс антидиуретиков с потенци-

альным использованием для лечения болезней, характеризующихся продукцией больших объемов разбавленной мочи или неадекватными уровнями AVP, такими как диабет (например, несахарный диабет), энурез и никтурия. В настоящее время существует крайне мало средств для лечения несахарного диабета (иногда говорят о наличии только одного препарата — дезмопрессина DDAVP — пептидного агониста вазопрессинового V_2 -рецептора). Имеются данные об orally активных непептидных средствах — V_2 -селективном антагонисте — VPA-985 и селективном агонисте — VNA-932.



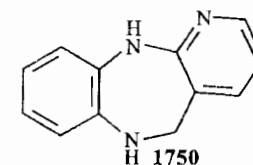
В обсуждаемой здесь публикации [1113] описан синтез (схема 763, б) и данные о биологической активности представителей нового класса непептидных orally активных селективных агонистов V_2 -рецептора, выбор которых основан на недавно найденном кандидате в препараты (lead compound) — (1746). Предполагается, что это соединение покажет высокую эффективность при лечении несахарного диабета и составит конкуренцию пептидному препарату дезмопрессину, о котором речь шла выше.



Что касается обсуждаемых новых синтезов, рассматриваемых в этой работе, то в качестве исходных соединений для получения триазольных

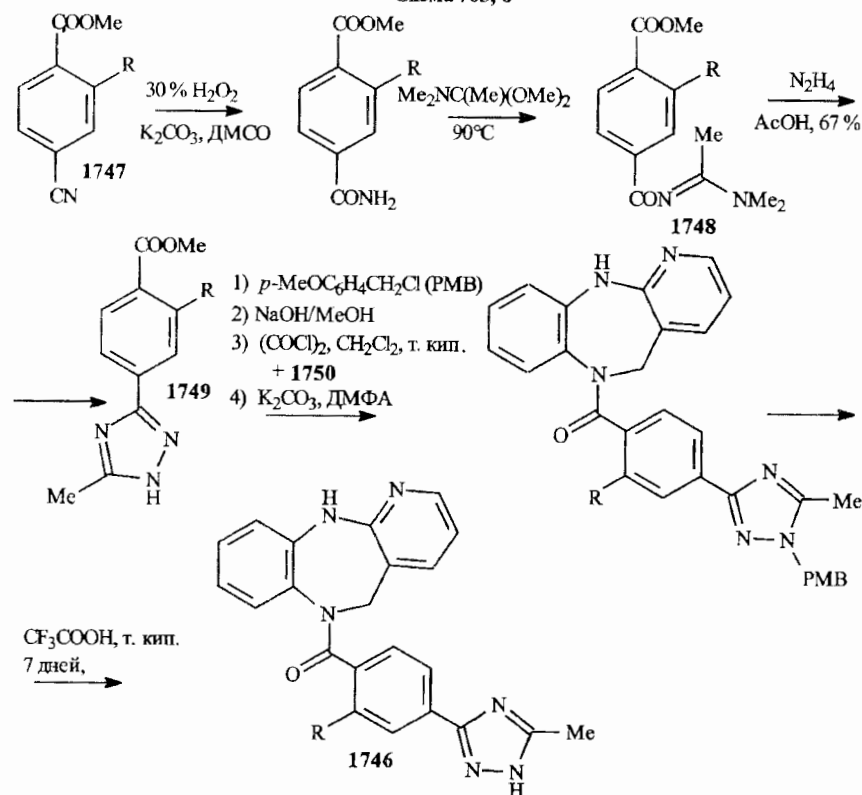
аналогов (1746), здесь выбраны *орто*-замещенные *пара*-цианометилбензоаты (1747), которые амидацетальным синтезом превращены в ациламидины (1748) и далее по схеме 763, б в соответствующие арилтриазолы (1749), из которых и получены целевые триазилилбензонилбензодиазепины (1746).

Процесс превращения (1749) → (1746) требует использования в качестве исходного трицикла (1750), как это показано на схеме 763, б.



Эта общая схема приведена ниже.

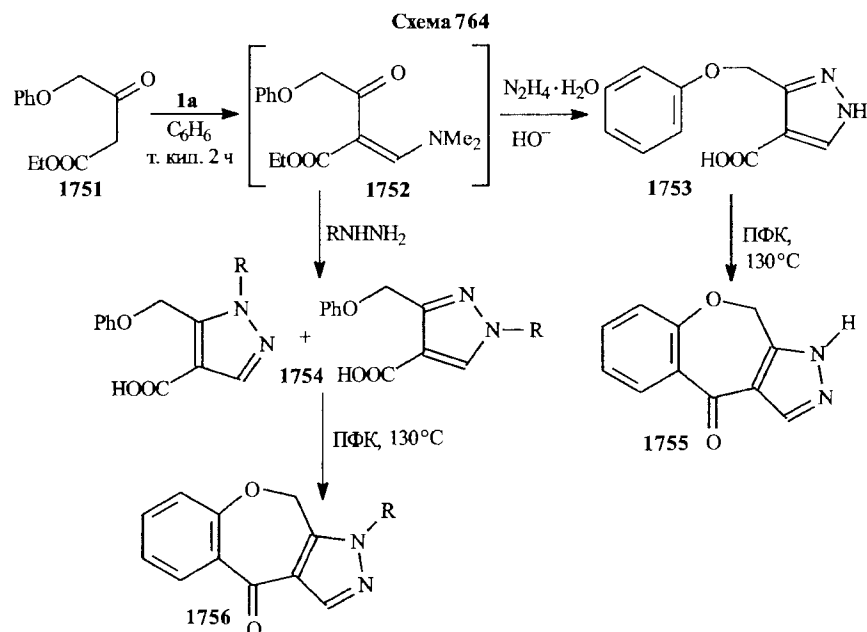
Схема 763, б



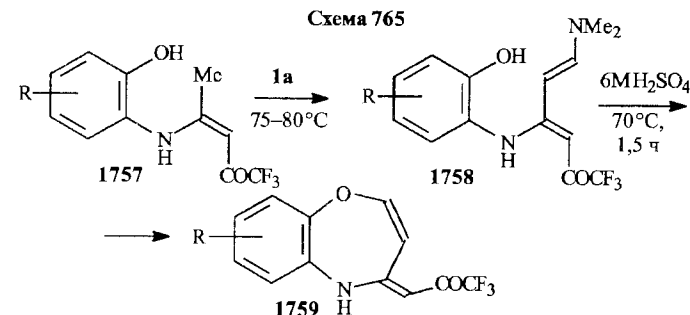
4.2.3с. Семичленные циклы с атомами азота, кислорода, серы

Этот относительно небольшой материал (напомним, что мы рассматриваем только те синтезы и модификации, проведение которых связано с существенным синтетическим вкладом амидацеталей) включает пять исследований [1256–1260].

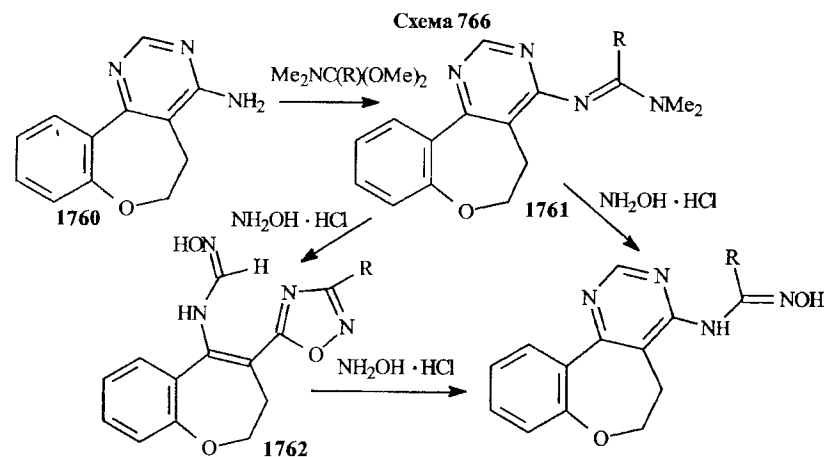
В работе [1256] в качестве исходного соединения выбран ω -феноксипацетоуксусный эфир (1751). Наличие в структуре этого соединения активного метиленового звена позволило провести по нему конденсацию ацетата (1a) и образовавшееся енаминодидикарбонильное соединение (1752) при реакции с гидразингидратом или замещенными гидразинами легко превращено в 3-феноксиметилпиразол-4-карбоновую кислоту (1753) и ее производные (1754). При нагревании с полифосфорной кислотой (ПФК) эти соединения гладко циклизируются с образованием производных пироло[5,4-с]-1-оксазепинов (1755, 1756) (схема 764).



В [1257] замещенные в бензольном кольце 1-трифторацетил-2-(орто-гидроксифениламино)пропилены (1757) при нагревании с избытком ацетата (1a) трансформированы в енаминокетоны (1758), которые при повышенной температуре в присутствии серной кислоты циклизируются в производные 1,5-бензоксазепина (1759) (схема 765).

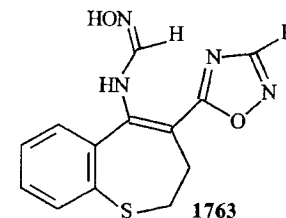


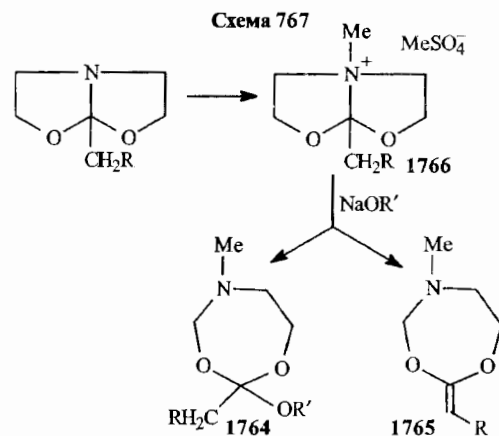
Аминопиримидобензоксепины (1760) легко превращаются в амидины (1761), которые явились исходными соединениями для синтеза соответствующих производных, имеющих в своей структуре оксадиазолильный фрагмент (1762) (схема 766) [1258].



Аналогичным образом, точно по такой же схеме, в работе [1259] из тиааналога трицикла (1760) синтезирован тиазепиновый аналог соединения (1762), обозначенный на приведенной ниже формуле как бензопроизводное (1763).

И в заключение, отметим работу [1260], в которой по схеме 767 осуществлен синтез 4,6-диокса-1-аза-циклоктанов (1764, 1765). Основная стратегия этого нового синтеза базируется на разрыве N—C-связи в N-метилированных циклических амидацеталах (1766) под воздействием алколюлятов натрия.

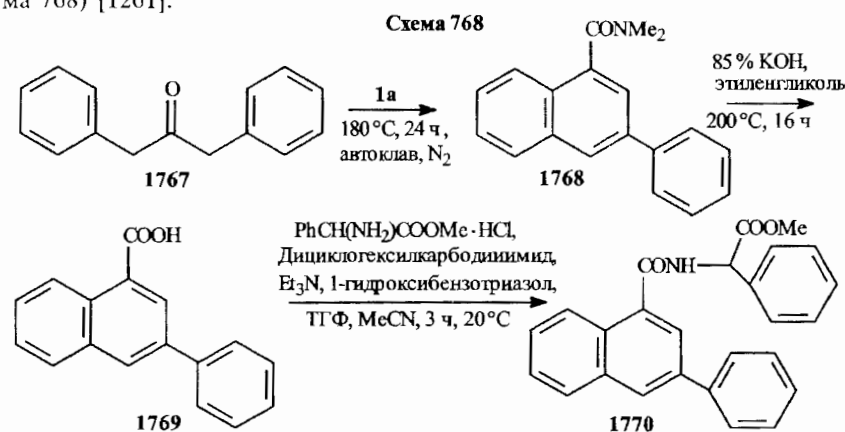




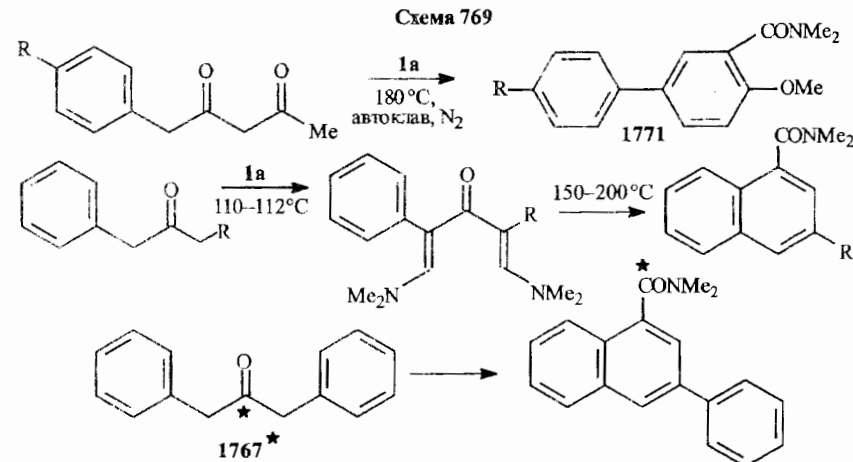
4.2.3d. Синтез некоторых карбоциклических соединений

В этом небольшом разделе рассматриваются те реакции амидацеталей, которые приводят к замыканию карбоциклических фрагментов тех или иных систем без участия в образовании гетероциклов.

Реакция дибензилкетона (1767) с ацеталем (1a) при нагревании приводит к диметиламиду 3-фенилнафталин-1-карбоновой кислоты (1768), из которого получена сама карбоновая кислота (1769) и далее ее амиды (1770), модификацией которых синтезированы соединения, рассматриваемые как вероятные антагонисты человеческого нейрокининового-3-рецептора (схема 768) [1261].

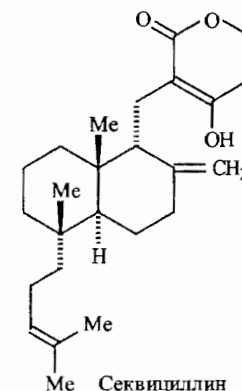


Весьма необычные синтезы производных дифенила (1771) и нафталина (1772) приведены (схема 769) в [1262].



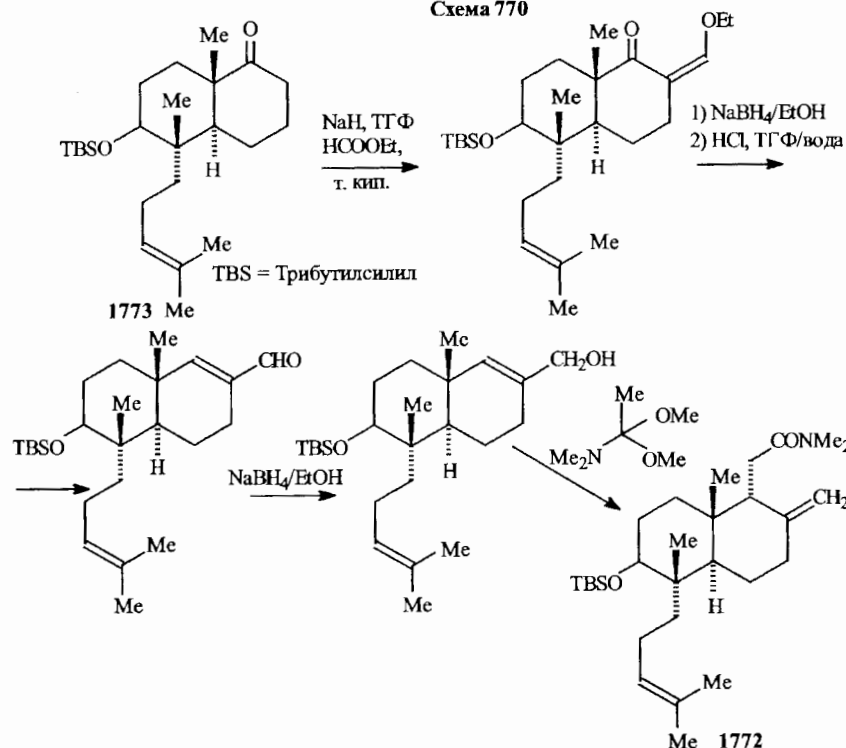
Получение меченого (^{13}C) (1767) по карбонильному атому углерода позволило установить, что меченый углерод локализуется после циклизации на углеродном атоме диметиламидного карбонила.

При разработке метода синтеза глюкокортикоидного антагониста секвицилина — природного вещества, ингибирующего экспрессию глюкокортикоидных генов — для проведения реакции Клайзена — Эшенмозера использован диметилацеталь диметилацетамида [1263].



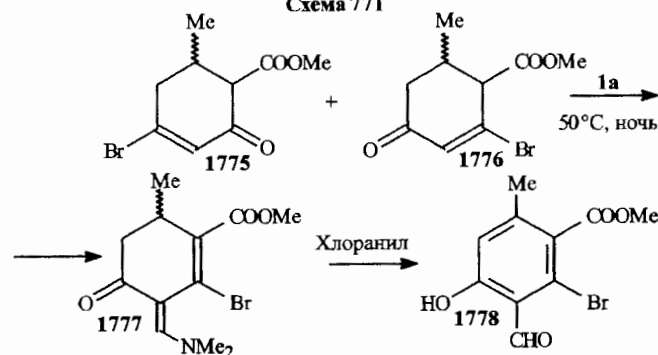
Для синтеза этого соединения была изучена возможность получения «заготовки» (1772), включающей цепь превращений, исходя из кетона (1773) и интермедиатов типа (1774) по схеме 770. Получение ароматического бензольного цикла наблюдается и при взаимодействии смеси изомерных бромкетонов (1775, 1776) с ацеталем (1a).

Схема 770



Дальнейшее окисление образовавшегося при этом енаминокетона (1777) хлоранилом привело к метилому эфиру 2-бром-3-формил-4-гидрокси-6-метилбензойной кислоты (1778) (схема 771) [1264].

Схема 771



ГЛАВА 5

НЕКОТОРЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

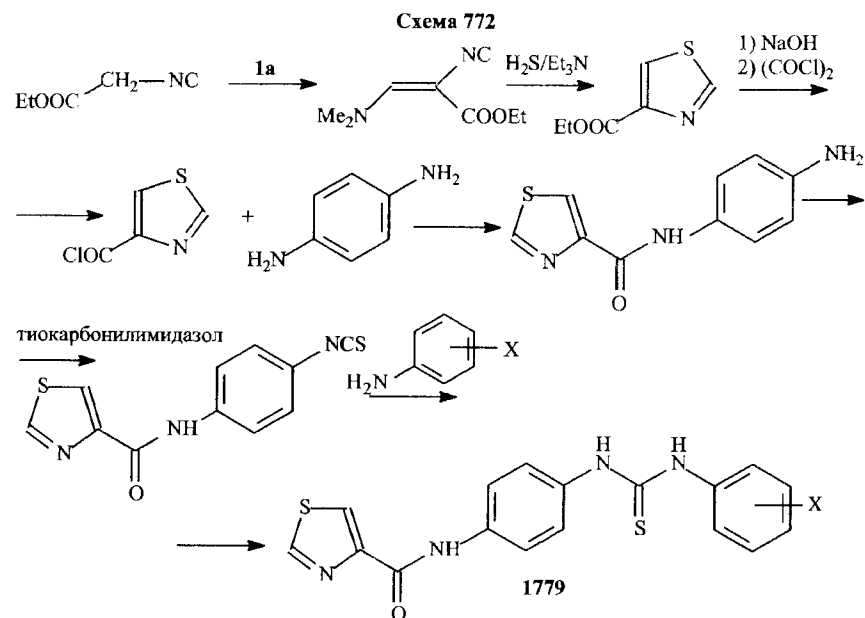
В этом разделе даны краткие сведения о некоторых из тех проблем, которые не затронуты (или затронуты недостаточно) в основном тексте монографии.

Человеческий цитомегаловирус (CMV) принадлежит к вездесущим патогенам, относящимся к семейству герпес-вирусов. Текущая терапия включает ацикловир, ганцикловир, сидофовир, фоскарнет.

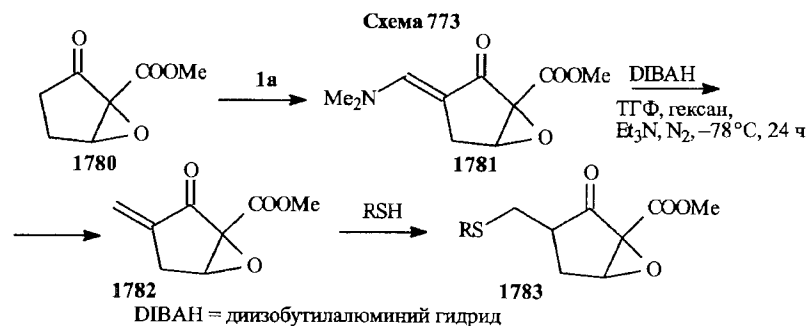
Уже писалось о том, что очень важным препаратом для лечения вирусов простого герпеса и опоясывающего герпеса (лишай) является ацикловир. Выше уже отмечалось (см. разд. 4.1.2с), что ацикловир монофосфорилируется вирусспецифической тимидинкиназой, монофосфат фосфорилируется до трифосфата, конкурирующего в инфицированных клетках с дезоксигуанозинтрифосфатом за вирусспецифическую ДНК-полимеразу, что приводит к ингибированию синтеза ДНК вируса в клетках и блокированию репликации вируса. Весьма важно, что в здоровых клетках млекопитающих фосфорилирование ацикловира места не имеет и на репликацию клетки-хозяина ацикловир не влияет. Аналог ацикловира — ганцикловир более эффективен: действует не только на вирусы герпеса, но и на цитомегаловирус. В клетках, пораженных цитомегаловирусом (вызванные им инфекции — причина тяжелых осложнений — ретиinitы, пневмонии, колиты), ганцикловир превращается в моно-, а затем в трифосфат, который тормозит синтез и репликацию ДНК вируса.

Но все перечисленные лекарства не проявляют достаточно высокой биодоступности. Вследствие этого предпринят поиск в ряду замещенных гетарилтиомочевин (схема 772, с. 524) [1265]. В качестве примера приведено тиазолилкарбонильное производное (1779).

Теперь остановимся на другой теме — о некоторых редко встречающихся реакциях амид- и лактамацеталей. В работе [1266] исследовался вопрос о взаимодействии амидацеталей с оксиранами. Оказалось, что эпокси-группа не является объектом атаки амидацеталей, что создает возможность для модификации эпокси-производных путем введения дополнительного енаминового фрагмента. Так, при реакции ацетала (1a) с 2,3-эпокси-2-метоксикарбонилциклопентаном (1780) гладко образуется диметиламино-

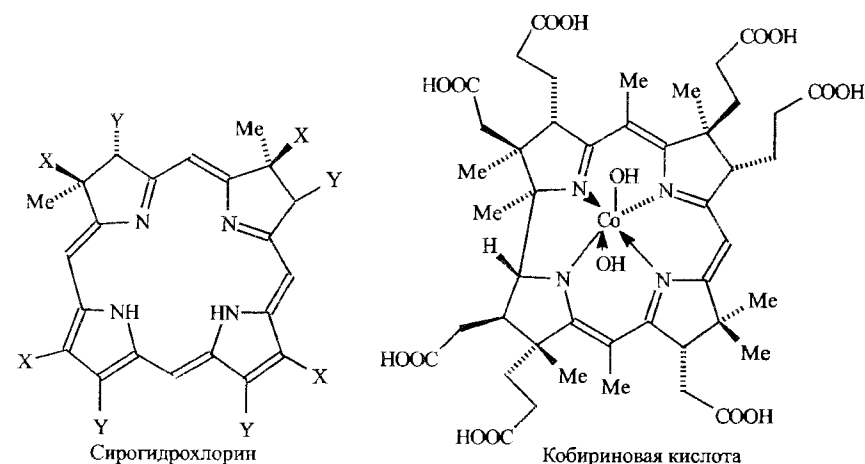


метиленовое производное (1781), которое может быть превращено в метилсикетон, содержащий эпоксидный фрагмент (1782). Последний превращен в меркаптометилпроизводное (1783), также содержащее оксирановый фрагмент (схема 773).

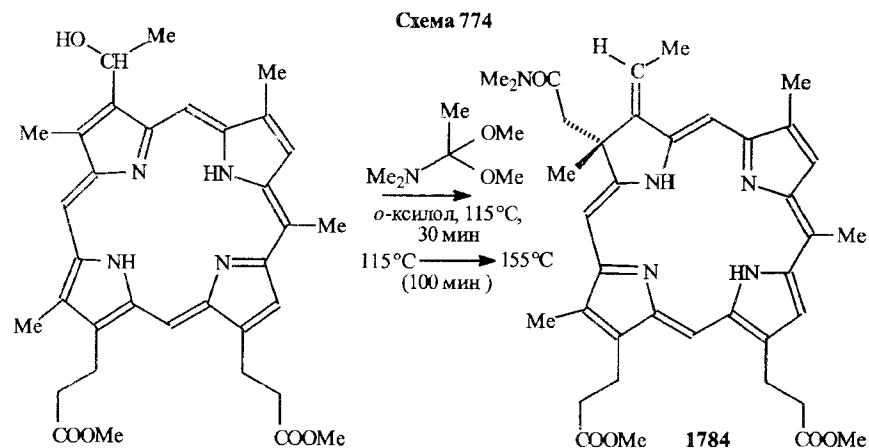


И еще одна работа, которую хотелось бы обсудить [1267] в дополнение к материалу, данному в разд. 3.1.4, касается сирогидрохлорина — порфиноидного пигмента, являющегося ключевым соединением в синтезе витамина B₁₂, обладающего высокой активностью при терапевтическом лечении малокровия.

Железосодержащий сирогидрохлорин функционирует как простетическая группа сульфит- и нитритредуктаз бактерий и растений. После восстановления сирогидрохлорина и серии химических процессов образуются интермедиаты, которые далее трансформируются в кобириновую кислоту, превращающуюся биосинтетически в витамин B₁₂.



Для данного раздела существенно, что на одной из стадий синтеза витамина B₁₂ используется перегруппировка Клайзена — Эшенмозера с применением диметилацетата диметилацетамида, которая в этом случае протекает стереоселективно и обеспечивает образование необходимых для дальнейшего синтеза амидов (1784) (схема 774).



связанные с взаимодействием органических соединений с различными рецепторными системами, в целях совершенствования традиционного органического синтеза.

Автору хочется верить, что изучение проблем, рассмотренных в данной монографии, окажется полезным не только для химиков-синтетиков, но и для биохимиков и фармакологов (а без тесного контакта ученых этих специальностей эффективные поисковые исследования в наше время уже невозможны), которые поставили целью углубление своего понимания процессов, происходящих в живом организме. Быть может, новые знания, полученные при чтении этой книги, окажутся полезными и для направленного синтеза новых эффективных лекарственных средств.

Если приведенный здесь материал даст какие-то импульсы для указанных исследований, цель автора можно будет считать достигнутой.

И последнее, — автору была бы чрезвычайно интересна дискуссия, связанная с проблемами (как химическими, так и биологическими), рассмотренными в этой монографии. Любые замечания и пожелания, которые возникнут в процессе чтения, будут восприняты с благодарностью и учтены в будущем.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Азидиены 209, 226, 342, 476
 Азепины 137, 215, 298, 306, 309, 310, 352, 361, 365, 371, 393, 411, 416, 417, 470, 498, 530, 536–540
 Алкилирующая способность ацеталей амидов и лактамов 10, 14–16, 91–105
 Алкоксиенамины 10, 18, 20, 21, 32–39, 46, 54, 55, 70, 318, 445, 474, 486
 Альцгеймера болезнь 373, 512
 Амбидентные катионы 8–11, 13–19, 32, 55, 70, 90, 127, 148, 191, 197, 238, 241–243, 308, 318, 353
 Амидины 6, 23, 127, 149–163, 175, 176, 181, 182, 191–195, 197, 204–206, 208, 209, 211, 214–216, 219, 220, 226, 238, 240–243, 247, 266, 267, 270, 273, 279, 287, 288, 292, 294, 300–302, 306, 313, 318, 325, 329, 331, 335, 337, 342, 345, 346, 353, 355, 356, 361, 388, 390, 392, 393, 396, 397, 399, 402, 405, 415, 443, 449, 457, 459, 465–467, 469, 472–479, 471, 486, 492, 500, 512, 517, 519
 Амидиномеркаптокислоты 203, 204
 Амидмеркапталы 30, 31
 Аминальэфиры 11–14, 17, 24, 26, 27, 106, 127, 128, 163, 197, 205, 221, 274, 275, 347, 362, 398
 Анальгетики 83, 392, 465
 Ангиотензинконвертирующий фермент (АКФ) 200–204
 Антагонисты ионов кальция 437
 Антибактериальная активность 134, 142, 179, 405, 431
 Антибиотики 94, 130–134, 141, 179, 214, 215, 245, 330, 388, 390, 425, 429, 431

Антиметаболиты 202, 497–499
 Апоптоз 137, 361, 383, 433
 Арахидоновая кислота, метаболизм 76, 77, 361, 483
 Ароматаза 351, 433
 Атеросклероз 371
 Аутоиндукторы 78, 79, 244
 Ацетали имидов 20
 Ацетали мочевины 28, 38, 129
 N-ацетилнейраминная кислота 322
 Ацетилхолин 235, 281, 375, 376

Б

Белковый синтез 190, 237, 433
 Бензодиазепиновые рецепторы 294, 394, 443, 505
 Брадикинин 200, 201
 Бутиролактоны 78, 79, 244, 245, 297

В

Вазопрессин V₂ 512, 515
 Винилогичные амиды 26, 28, 191
 Влияние величины цикла 21, 34–37, 153, 154, 194, 195, 214, 456

Г

N-галогенамиды 41
 ГАМК 235, 237, 358, 360, 392, 394, 443, 489
 Герпес 368, 370, 383, 384, 524
 Гликоген 438
 Глутамат 173, 411, 425, 463, 465
 Гормоны 76, 85, 86, 200, 282, 377, 380, 401, 433, 493, 515

Д

Двойная спираль 132, 167, 168
 Дейтерообмен 9, 10, 39, 40, 162

связанные с взаимодействием органических соединений с различными рецепторными системами, в целях совершенствования традиционного органического синтеза.

Автору хочется верить, что изучение проблем, рассмотренных в данной монографии, окажется полезным не только для химиков-синтетиков, но и для биохимиков и фармакологов (а без тесного контакта ученых этих специальностей эффективные поисковые исследования в наше время уже невозможны), которые поставили целью углубление своего понимания процессов, происходящих в живом организме. Быть может, новые знания, полученные при чтении этой книги, окажутся полезными и для направленного синтеза новых эффективных лекарственных средств.

Если приведенный здесь материал даст какие-то импульсы для указанных исследований, цель автора можно будет считать достигнутой.

И последнее, — автору была бы чрезвычайно интересна дискуссия, связанная с проблемами (как химическими, так и биологическими), рассмотренными в этой монографии. Любые замечания и пожелания, которые возникнут в процессе чтения, будут восприняты с благодарностью и учтены в будущем.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Азидиены 209, 226, 342, 476
 Азепины 137, 215, 298, 306, 309, 310, 352, 361, 365, 371, 393, 411, 416, 417, 470, 498, 530, 536–540
 Алкилирующая способность ацеталей амидов и лактамов 10, 14–16, 91–105
 Алкоксиамины 10, 18, 20, 21, 32–39, 46, 54, 55, 70, 318, 445, 474, 486
 Альцгеймера болезнь 373, 512
 Амбидентные катионы 8–11, 13–19, 32, 55, 70, 90, 127, 148, 191, 197, 238, 241–243, 308, 318, 353
 Амидины 6, 23, 127, 149–163, 175, 176, 181, 182, 191–195, 197, 204–206, 208, 209, 211, 214–216, 219, 220, 226, 238, 240–243, 247, 266, 267, 270, 273, 279, 287, 288, 292, 294, 300–302, 306, 313, 318, 325, 329, 331, 335, 337, 342, 345, 346, 353, 355, 356, 361, 388, 390, 392, 393, 396, 397, 399, 402, 405, 415, 443, 449, 457, 459, 465–467, 469, 472–479, 471, 486, 492, 500, 512, 517, 519
 Амидиномеркаптокислоты 203, 204
 Амидмеркапталы 30, 31
 Аминальзиферы 11–14, 17, 24, 26, 27, 106, 127, 128, 163, 197, 205, 221, 274, 275, 347, 362, 398
 Анальгетики 83, 392, 465
 Ангиотензинконвертирующий фермент (АКФ) 200–204
 Антагонисты ионов кальция 437
 Антибактериальная активность 134, 142, 179, 405, 431
 Антибиотики 94, 130–134, 141, 179, 214, 215, 245, 330, 388, 390, 425, 429, 431

Антиметаболиты 202, 497–499
 Апоптоз 137, 361, 383, 433
 Арахидоновая кислота, метаболизм 76, 77, 361, 483
 Ароматаза 351, 433
 Атеросклероз 371
 Аутоиндукторы 78, 79, 244
 Ацетали имидов 20
 Ацетали мочевины 28, 38, 129
 N-ацетилнейраминная кислота 322
 Ацетилхолин 235, 281, 375, 376

Б

Белковый синтез 190, 237, 433
 Бензодиазепиновые рецепторы 294, 394, 443, 505
 Брадикинин 200, 201
 Бутиролактоны 78, 79, 244, 245, 297

В

Вазопрессин V₂ 512, 515
 Винилогичные амиды 26, 28, 191
 Влияние величины цикла 21, 34–37, 153, 154, 194, 195, 214, 456

Г

N-галогенамиды 41
 ГАМК 235, 237, 358, 360, 392, 394, 443, 489
 Герпес 368, 370, 383, 384, 524
 Гликоген 438
 Глутамат 173, 411, 425, 463, 465
 Гормоны 76, 85, 86, 200, 282, 377, 380, 401, 433, 493, 515

Д

Двойная спираль 132, 167, 168
 Дейтерообмен 9, 10, 39, 40, 162

Диазепины 137, 352, 388, 443, 509, 512
 1,4-Дигидропиридины 438, 449, 467
 Дигидрофолиевая кислота 498, 499
 Дисидиамины 53, 256, 294, 298, 340, 411, 415, 445, 501
 Диметилсульфат 19, 21, 26, 27, 100, 191
 Диоксаны 123, 508
 Диоксолы 62, 297, 318, 321, 323
 Дисмутация 12, 13
 Дитиопирацетам 235, 237, 238
 Диуретики 211, 212, 296, 515
 ДНК 132, 146–148, 164, 166–170, 173, 178, 182, 215, 223, 285, 306, 367, 369, 384, 385, 407, 415, 421, 498, 524
 ДНК-гираза 147
 Дофамин 235, 410, 411

Е

Енамины 6, 111, 112, 120, 121, 123, 127, 134, 160, 191, 198, 225, 250, 263, 273, 336, 466

И

Изоксазолы 323, 328, 330, 331, 333, 334, 486
 Изотиоцианаты 41, 43, 44, 123, 159, 342, 343, 486
 Исоцианаты 41, 44, 45, 123, 343, 486
 Илиды 39, 41, 44, 45
 Имидазолы 43, 100, 179, 185, 221, 233, 266, 279, 306, 342, 346, 347, 353, 355
 Иммунодефицит 512
 Индолы 55, 56, 79, 100, 252, 253, 264, 270, 273–275, 283, 284, 287, 288, 294, 305, 314, 362
 Интеркаляторы 132
 Интерферирующие РНК 188, 190
 Интроны 223
 Ионные каналы 437
 Ирипитекан 306, 319

К

Капотен (каптоприл) 202–204
 Кардиотоники 429, 463, 488

Киназ ингибиторы 147, 355
 Когнитивных функций активаторы 306, 443, 512
 Комплементарность 168–171, 189, 202, 369
 Константы ионизации 97, 112, 153, 241, 243
 Концепция I-напряжения 37, 195
 Кортикотропин 377, 380, 492

Л

β -Лактамазы 94
 Лактимные эфиры 10, 21, 22, 29, 40, 298, 301, 355, 474
 Лактонацетали 298, 459
 Лейкотриены 77
 Липоксигеназы 77

М

Матричные РНК 169, 170, 190
 Метаболизм 75–77, 173, 237
 Метотрексат 499
 Морфиноподобные соединения 81, 83
 Мускарин 373, 375, 376

Н

Нафтиридины 308, 424, 494, 496
 Нейролептики 505, 511
 Нестероидные противовоспалительные препараты 376, 483
 Никотин 163, 375
 Нифедипин 437
 НМДА-рецепторы 425
 Ноотропы 234, 235, 238, 305, 306
 Нуклеиновые кислоты 98, 99, 164, 165, 168, 171–173, 223, 234, 369
 Нуклеозиды 6, 98, 165, 173, 174, 178, 180–182, 190, 222–224, 226, 234, 289, 319, 383, 384, 407
 Нуклеотиды 6, 163, 164, 166, 169, 170, 178, 180, 182, 188–190, 222, 223

О

О-Алкилирование амидов и лактамов 19–31
 Оксадиазолы 392, 394

Оксазолы 323, 326, 327, 329, 335, 486
 Олигонуклеотиды 164, 174, 180, 181, 190, 224, 234, 407
 Ортоэфиры 67, 72, 101, 192, 233, 388, 395, 449, 480

П

Пенициллины 94
 Переаминирования реакция 121, 143, 156, 199, 250, 274, 281, 305, 366, 508
 Пиразолы 101, 328, 331, 365, 367, 371, 386, 390
 Пирацетам (ноотропил) 235–238, 305, 306
 Пиридины 420–473
 Пиримидины 155, 157, 173, 174, 180, 263, 264, 267, 301, 314, 326, 331, 367, 378, 454, 473–486, 498
 Пиримидиновые основания 164, 166, 167, 171, 223
 Пирролы 24, 259, 260, 263, 264, 298, 300, 378
 Полярнографическое поведение лактамацеталей 9
 Производные пиранов 405–420
 Простагландины 75–77, 139, 140, 247, 351, 376
 Противовирусные препараты 164, 345, 369
 Противорвотные препараты 279
 Птеридины 185, 490, 496, 497
 Пуриновые основания 164–167, 171, 180, 223, 498
 Пурины 165, 173, 174, 306, 496, 500
 Пятиочечная модель 269
 Пятичленные гетероциклы 244, 318
 Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом 244

Р

Реакция Дильса — Альдера 50, 136, 342, 392, 414
 Реакция Клайзена — Эшенмозера 46, 51, 52, 55, 57, 67, 71, 80–84, 88, 90, 244, 246, 522
 Реакция Леймгрубера — Бачо 264, 265, 281, 283, 285, 288, 291, 358, 466

Реакция Неницеску 127, 247, 249, 252–254, 256–259, 448
 Реакция Сузуки 276, 286
 Реакция Торпа — Циглера 292, 453
 Реакции амидацеталей с нуклеофильными реагентами 6, 8, 32, 90, 111, 127, 162, 191, 240
 Реакции амидацеталей с электрофильными реагентами 8, 32, 162, 163, 240
 Репликация 148, 168, 169, 170, 384, 385, 524
 Ретиновые кислоты 137, 433
 Рибосомальные РНК 170, 172
 РНК 132, 147, 164, 166, 168–170, 172, 173, 182, 185, 188, 189, 223, 237, 367, 368, 369, 384

С

Семичленные гетероциклы 117, 195, 508
 Семичленные циклы с атомами азота, кислорода, серы 518
 Серотонин 279, 237
 Серусодержащие соединения 225, 233, 337, 238
 Сигматронная перегруппировка 56, 88
 Синтез амидов 149, 467
 Синтез енаминов 21, 111, 119, 120
 Синтез карбоциклических соединений 520
 Сплайсинг 223
 Сульфаниламид 498
 Суматриптан 279, 291

Т

Тетрагидрофолиевая кислота 498
 Тиadiaзол 397, 403
 Тиазины 504
 Тиазол 44, 263, 326, 335, 337, 506
 Тиоамиды 43, 205, 219, 220, 234, 243, 308
 Топоизомераза 146
 Трансацетализация 105
 Транскрипция 169, 170, 174, 188, 223, 369
 Трансляция 169, 223
 Транспортные РНК 170–172, 223

Триазол 101, 399, 403
 Тройственное равновесие
 амидацеталей 7
 Тромбин 264, 265, 287
 Тромбоксан 75, 77
 Тромбоксан A_2 76, 433, 351
 Тромбоксансинтаза 351

У

Ульцерогенное действие 76, 377, 483
 Условный рефлекс пассивного
 избегания 281

Ф

Фибрин 265
 Фосфоэстеразы 269, 469
 Фосфорсодержащее соединение 231
 Фосфорсодержащие снанины 225,
 228, 229
 Фторборат триэтилоксония 19, 270,
 297, 420
 Фторхинолоны 146, 147, 504
 Фторхинолонкарбоновые кислоты
 146, 506
 Фураны 56, 79, 80, 244, 247, 296,
 297
 Фуросемид 296, 211, 212

Х

Хелатный синтез 201, 428, 451

Хинолонкарбоновые кислоты 146,
 147, 199, 341
 Хиноны 132, 215, 250, 254–256, 258,
 421
 Хлорокисные комплексы 30, 31
 Холестерин 85, 86, 371, 417, 418
 Холинорецепторы 375

Ц

Центральная догма молекулярной
 генетики 168
 Цефалоспорины 94, 390, 429, 431
 Циклинзависимые киназы 147, 335,
 349, 432, 482
 Циклоприсоединение 47, 254, 474, 505

Ч

Чарграффа правила 166
 Чувство кворума 78

Ш

Шапероны 381
 Шизофрения 410, 411, 511

Э

Экзоны 223
 Электропроводность растворов
 амидацеталей 12, 17
 Электроциклические реакции 47
 Эндопероксид PGG₂ 76, 352

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беккер Г. Введение в электронную теорию органических реакций. М.: Мир, 1977.
2. Терней А. Современная органическая химия: В 2 т. М.: Мир, 1981.
3. Хюккель В. Теоретические основы органической химии: В 2 т. М.: ИЛ, 1955.
4. Ингольд К. Теоретические основы органической химии. М.: Мир, 1973.
5. Неницеску К. Д. Органическая химия: В 2 т. М.: ИЛ, 1962.
6. Перспективы развития органической химии / Ред. А. М. Толд. М.: ИЛ, 1959.
7. Илиел Э., Аллинджер Н., Энжиа С., Моррисон Г. Конформационный анализ. М.: Мир, 1969.
8. Бреслоу Р. Механизмы органических реакций. М.: Мир, 1968.
9. Физические методы в химии гетероциклических соединений / Ред. А. Р. Катрицкий. М.; Л.: Химия, 1966.
10. Пожарский А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. М.: Химия, 1985.
11. Стрейтвизер А. Теория молекулярных орбит для химиков-органиков. М.: Мир, 1965.
12. Жданов Ю. А., Минкин В. И. Корреляционный анализ в органической химии. Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1966.
13. Пальм В. А. Основы количественной теории органических реакций. Л.: Химия, 1967.
14. Современные проблемы физической органической химии. М.: Мир, 1967.
15. Новые проблемы физической органической химии. М.: Мир, 1969.
16. Ворожцов Н. Н. Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей. М.: Госхимиздат, 1955.
17. The Chemistry of Enamines / Ed. Z. Rapoport. Part 1. Chichester: Wiley, 1994.
18. Серрей А. Справочник по органическим реакциям. Именные реакции в органической химии. М.: Гос. науч.-техн. изд-во хим. лит-ры, 1962.
19. Вацуро К. В., Мищенко Г. Л. Именные реакции в органической химии. М.: Химия, 1976.
20. Смит В., Бочков А., Кейпл Р. Органический синтез. Наука и искусство. М.: Мир, 2001.
21. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений / Ред. М. А. Юровская. М.: Мир, 1996.
22. Сидоров Л. Н., Юровская М. А., Борщевский А. Я., Трушков И. В. и др. Фуллерены. М.: Экзамен, 2004.
23. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений / Под ред. проф. М. Юровской. М.: Мир, 2004.
24. Литвинов В. П., Доценко В. В., Кривоколыско С. Г. Химия тиенопиридинов и родственных систем. М.: Наука, 2006.
25. Граник В. Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. 2-е изд. М.: Вузовская книга, 2006.

26. Жунгисту Г. И., Граник В. Г. Основные принципы конструирования лекарств. Кишинев, 2000.
27. Граник В. Г. Основы медицинской химии. 2-е изд. М.: Вузовская книга, 2006.
28. Граник В. Г. Органическая химия. 2-е изд. М.: Вузовская книга, 2007.
29. Граник В. Г., Григорьев Н. Б. Оксид азота. М.: Вузовская книга, 2004.
30. Граник В. Г. Метаболизм эндогенных соединений. М.: Вузовская книга, 2006.
31. Граник В. Г. Метаболизм экзогенных соединений. М.: Вузовская книга, 2006.
32. Ленинджер А. Основы биохимии: В 3 т. М.: Мир, 1985.
33. Nelson D. L., Cox M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 30-rd ed. Worth Publishers, 2000.
34. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология. М.: МАИК Наука; Интерпериодика, 2002.
35. Крю Ж. Биохимия. Медицинские и биологические аспекты. М.: Медицина, 1979.
36. Рис Э., Стериберг М. Введение в молекулярную биологию. От клеток к атомам. М.: Мир, 2002.
37. Ченцов Ю. С. Введение в клеточную биологию. М.: ИКЦ Академкнига, 2004.
38. Дженкинз М. 101 Ключевая идея: Генетика. М.: Изд. торговый дом Гранд, 2002.
39. Ковов В. П., Шведова В. П. Биохимия. М.: Дрофа, 2004.
40. Voet D., Voet J. G. *Biochemistry*. 2-th ed. N. Y.; Chichester: Bricbana; Toronto; Singapore: John Wiley and Sons Inc., 1995.
41. Альберт А. Избирательная токсичность: В 2 т. М.: Медицина, 1989.
42. Марри Р., Греннер Д., Мейсц П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2 т. М.: Мир, 2004.
43. М. Д. Машиковский. Лекарственные средства: В 2 т. Пособие для врачей. 13-е изд. Харьков: Торгснн, 1997.
44. Машиковский М. Д. Лекарства XX века. М.: Новая волна, 1998.
45. Харкевич Д. А. Фармакология. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999.
46. Abdulla R. F., Brinkmeyer R. S. // *Tetrahedron*. 1979. V. 35. № 67. P. 1675.
47. Anand N., Singh J. // *Tetrahedron*. 1988. V. 19. P. 5975.
48. Граник В. Г., Жидкова А. М., Глушков Р. Г. // *Успехи химии*. 1977. Т. 46. С. 685.
49. Граник В. Г. // *Химия гетероцикл. соедин.* 1992. № 6. С. 762.
50. Gloede J., Haase L., Gross H. Z. // *Chem.* 1969. V. 9. P. 201.
51. Meerwein H., Borner P., Fuchs O., Sasse H. J., Schrod H., Spille J. // *Chem. Ber.* 1956. B. 89. S. 2060.
52. Meerwein H., Florian W., Schon N., Stopp G. // *Liebigs Ann.* 1961. B. 641. S. 1.
53. Граник В. Г., Полиевктов М. К., Глушков Р. Г. // *Журнал орган. химии*. 1971. Т. 7. С. 1431.
54. Brown J. W., Place P. D. // *Chem. Commun.* 1971. P. 533.
55. Граник В. Г., Курятов Я. С., Пахомов В. Л., Граник Е. М., Персианова Н. В., Глушков Р. Г. // *Журнал орган. химии*. 1972. Т. 8. С. 1521.
56. Oishi T., Nakakimura H., Mori M., Ban Y. // *Chem. Pharmac. Bull.* 1972. V. 20. P. 1735.
57. Szmuszkowicz J. // *Adv. Org. Chem.* 1963. V. 4. P. 1.
58. Граник В. Г. // Сб. науч. тр. АН СССР. Уральское отд. Свердловск, 1989. С. 3-9.
59. Granik V. G., Pyatin B. M., Persianova J. V., Peresleni E. M., Kostyuchenko N. P., Glushkov R. G., Sheinker Y. N. // *Tetrahedron*. 1970. V. 26. P. 4367.
60. Simchen G., Hoffman H., Bredereck H. // *Chem. Ber.* 1968. B. 101. № 1. S. 51.

61. Bosshard H. H., Jenny E. // *Helv. Chim. Acta*. 1961. B. 44. № 5. S. 1203.
62. Граник В. Г., Акалаев А. Н., Глушков Р. Г. // *Журнал орган. химии*. 1971. Т. 7. № 11. С. 2429.
63. Buchi H., Steen K., Eshenmoser A. // *Angew. Chem.* 1963. B. 75. № 23. S. 1176.
64. Brechbuhler H., Buchi H., Hatz E., Schreiber J., Eshenmoser A. // *Angew. Chem.* 1963. B. 75. № 6. S. 296.
65. Vorbruggen H. // *Angew. Chem.* 1963. B. 75. № 6. S. 296-297.
66. Brechbuhler H., Buchi H., Hatz E., Schreiber J., Eshenmoser A. // *Helv. Chim. Acta*. 1965. B. 48. № 7. S. 1746.
67. Arnold Z., Kornilov M. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1964. V. 29. № 3. P. 645.
68. Корнилов М. Ю., Арнольд З. // *Журнал орган. химии*. 1964. Т. 34. № 2. С. 700.
69. Bredereck H., Effenberger F., Botsch H. // *Chem. Ber.* 1964. B. 97. № 12. S. 3397.
70. Meerwein H., Hederich V., Morchel H., Wunderlich K. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1960. B. 635. № 1. S. 1.
71. Bredereck H., Kantlehner W., Schweizer D. // *Chem. Ber.* 1971. B. 104. S. 3475.
72. Граник В. Г., Пятин Б. М., Глушков Р. Г. // *Успехи химии*. 1971. Т. 11. № 9. С. 1593.
73. Граник В. Г., Глушков Р. Г. // *Журнал орган. химии*. 1969. № 5. С. 1318.
74. Пятин Б. М., Глушков Р. Г. // *Хим.-фарм. журнал*. 1968. № 10. С. 11.
75. Пятин Б. М., Глушков Р. Г. // *Хим.-фарм. журнал*. 1969. № 6. С. 10.
76. Граник В. Г., Жидкова А. М., Курятов Я. С., Пахомов В. Л., Глушков Р. Г. // *Химия гетероцикл. соедин.* 1973. С. 1532.
77. Tritschler W., Kabusz S. // *Synthesis*. 1972. V. 32.
78. Kabusz S., Tritschler W. // *Synthesis*. 1972. V. 418.
79. Tritschler W., Kabusz S. // *Synthesis*. 1973. V. 423.
80. Kantlehner W., Speh P. // *Chem. Ber.* 1972. V. 105. P. 1340.
81. Weinberg N. L., Brown E. A. // *Org. J. Chem.* 1966. V. 31. P. 4054.
82. Eilingsfeld H., Seefelder M., Weidinger H. // *Angew. Chem.* 1960. B. 72. № 22. S. 836.
83. Bredereck H., Effenberger F., Simchen G. // *Angew. Chem.* 1961. B. 73. № 14. S. 493.
84. Bredereck H., Simchen G., Rehsdat S., Kantlehner W., Horn P., Wahl R., Hoffman H., Greeshaber P. // *Chem. Ber.* 1968. B. 101. № 1. S. 41.
85. Bredereck H., Effenberger F., Zeyfang D. // *Angew. Chem.* 1965. B. 77. S. 219.
86. Bredereck H., Effenberger F., Zeyfang D., I-lirsch K. A. // *Chem. Ber.* 1968. B. 101. S. 4036.
87. Weingarten W., White W. A. // *J. Am. Chem. Soc.* 1966. V. 88. P. 850.
88. Bredereck H., Effenberger F., Brendle T., Muffler H. // *Chem. Ber.* 1968. B. 101. S. 1885.
89. Bredereck H., Simchen G., Schenk H. U. // *Chem. Ber.* 1968. B. 101. S. 3058.
90. Bredereck H., Effenberger F., Brendle T. // *Angew. Chem.* 1966. B. 78. S. 147.
91. Bredereck H., Bredereck K. // *Chem. Ber.* 1961. B. 94. № 8. S. 2278.
92. Bohme H., Neidlein R. // *Chem. Ber.* 1962. B. 95. № 8. S. 1859.
93. Иванова И. А., Федоров Б. П., Стоянович Ф. М. // *Изв. АН СССР. Сер. Хим.* 1965. № 12. С. 2179.
94. Федоров Б. П., Стоянович Ф. М. // *Изв. АН СССР. Сер. Хим.* 1960. № 10. С. 1828.
95. Стоянович Ф. М., Федоров Б. П., Андрианова Г. М. // *ДАН СССР*. 1962. Т. 145. № 11. С. 584.
96. Mikaiyama T., Yamaguchi T. // *Chem. Pharm. Bull.* 1966. V. 14. № 9. P. 2005.

97. *Mikayama T., Yamaguchi T., Nohiro H.* // Chem. Pharm. Bull. 1965. V. 13. № 12. P. 2107.
98. *Дорохов В. А., Михайлов Б. М.* // Изв. АН СССР. Сер. Хим. 1966. № 2. С. 364.
99. *Oishi T., Oshiai M., Nagai N., Ban Y.* // Lett. 1968. V. 9. № 4. P. 497.
100. *Граник В. Г., Курятов Н. С., Пахомов В. П., Граник Е. М., Персианова И. В., Глушков Р. Г.* // Журнал орган. химии. 1972. Т. 8. № 7. С. 1521.
101. *Жидкова А. М., Граник В. Г., Курятов Н. С., Пахомов В. П., Анисимова О. С., Глушков Р. Г.* // Химия гетероцикл. соед. 1974. № 8. С. 1089.
102. *Граник В. Г.* // Успехи химии. 1982. Т. 51. № 2. С. 207–238.
103. *Oishi T., Nakakimura H., Mori M., Ban Y.* // Chem. Pharm. Bull. 1972. V. 20. № 8. P. 2005.
104. *Илиел Э.* Стереохимия соединений углерода. М.: Мир, 1965. С. 256–260.
105. *Simchen G., Rebsdat S., Kantlehner W.* // Angew. Chem. 1967. B. 79. № 19/20. S. 869.
106. *Simchen G., Kantlehner W.* // Tetrahedron. 1972. V. 28. № 15. P. 3535.
107. *Brown J. M., Place B. D.* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1971. № 11. P. 533.
108. *Singh J., Sandana V., Anand N.* // Ind. J. Chem. 1983. V. 22. № 11. P. 1141.
109. *Bredereck H., Simchen G., Porkert H.* // Angew. Chem. 1966. B. 78. № 17. S. 826.
110. *Bredereck H., Simchen G., Porkert H.* // Chem. Ber. 1970. B. 103. № 1. S. 245.
111. *Bredereck H., Simchen G., Porkert H.* // Chem. Ber. 1970. B. 103. № 1. S. 256.
112. *Bredereck H., Simchen G., Goknel E.* // Angew. Chem. 1964. B. 76. № 20. S. 861.
113. *Bredereck H., Simchen G., Rebsdat S.* // Angew. Chem. 1965. B. 77. № 11. S. 507.
114. *Bredereck H., Simchen G., Rebsdat S.* // Chem. Ber. 1968. B. 101. № 5. S. 1863.
115. *Bredereck H., Simchen G., Rebsdat S.* // Chem. Ber. 1968. B. 101. № 5. S. 236.
116. *Bredereck H., Simchen G., Goknel E.* // Chem. Ber. 1970. B. 103. № 1. S. 236.
117. *Bredereck H., Simchen G., Beck G.* // Chem. Ber. 1971. B. 104. № 12. S. 3794.
118. *Джилкрист Т., Сторр З.* Органические реакции и орбитальная симметрия. М.: Мир, 1976.
119. *Wick E., Felix D., Steen K., Eschenmoser A.* // Helv. Chim. Acta. 1964. B. 47. № 8. S. 2425.
120. *Ziegler F. E., Bennet G. B.* // J. Am. Chem. Soc. 1973. V. 95. P. 7458.
121. *Лер Р., Марчанд А.* Орбитальная симметрия в вопросах и ответах. М.: Мир, 1976.
122. *Вудворд Р., Хоффман Р.* Сохранение орбитальной симметрии. М.: Мир, 1971.
123. *Monforts F. P., Meier A., Haake G., Hoper F.* // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 29. P. 3481.
124. *Moreau P., Al Neirabeyeh N., Guilhaumet G., Goudert G.* // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 40. P. 5525.
125. *Felix D., Gschwend-Steen K., Week A. E., Eschenmoser A.* // Helv. Chim. Acta. 1969. B. 52. № 4. S. 1030.
126. *Муханова Т. И., Кукушкин С. Ю., Иванов П. Ю., Алексеева Л. М., Граник В. Г.* // Изв. АН. Сер. Хим. 2007. № 2. С. 314.
127. *Kanematsu K., Nishiraki A., Sato Y., Shia M.* // Tetrahedron Lett. 1992. V. 33. № 34. P. 4967.
128. *Baba Y., Sakamoto T., Soejima S., Kanematsu K.* // Tetrahedron. 1994. V. 50. № 19. P. 5645.
129. *Lesuisse D., Ganu F., Tric B.* // Tetrahedron. 1994. V. 50. № 28. P. 8491.
130. *Patel S. T., Persy J. M., Wilkes R. D.* // Tetrahedron. 1995. V. 51. № 41. P. 11327.

131. *Labidalle S., Min S. Y., Reynet A., Moskowitz H., Veerfond J. M., Meoquie M.* // Tetrahedron. 1988. V. 44. № 4. P. 1159.
132. *Dauson D. J., Ireland R. E.* // Tetrahedron Lett. 1968. № 15. P. 1899.
133. *Bennett B. B.* // Synthesis. 1977. P. 589.
134. *Jonson W. S., Buchanan R. A., Bartlett W. R., Tham F. S., Kullnig R. K.* // J. Am. Chem. Soc. 1993. V. 115. № 2. P. 504.
135. *Nakashima H., Sato M., Taniguchi T., Ogasawara K.* // Synthesis. 2000. № 6. P. 817.
136. *Ziegler F. E., Mencil J. J.* // Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 2. P. 123.
137. *Parker K. A., Kosley R. W.* // Tetrahedron Lett. 1976. № 5. P. 341.
138. *Fleet G. W. J., Spensley C. R. C.* // Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. № 1. P. 109.
139. *Tanigushi T., Ogasawara K.* // Tetrahedron Lett. 2001. V. 42. № 19. P. 3359.
140. *Hayeshi M., Unno T., Tekahashi M., Ogasawa K.* // Tetrahedron Lett. 2002. V. 43. № 8. P. 1461.
141. *Parker K. A., Priraitis J. J., Kosley R. W., Buchwald S. L.* // J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 3. P. 389.
142. *Chen C.-Yi., Hart D. J.* // J. Org. Chem. 1990. V. 55. № 26. P. 6236.
143. *Kozikowski A. P., Lee J.* // J. Org. Chem. 1990. V. 55. № 3. P. 863.
144. *Chu K. C., Negrete G. R., Konopelski J. P.* // J. Org. Chem. 1991. V. 56. № 17. P. 5196.
145. *Strauss H. F., Wiechers A.* // Tetrahedron. 1978. V. 34. № 1. P. 127.
146. *Psotta K., Wiechers A.* // Tetrahedron. 1979. V. 35. № 2. P. 235.
147. *Yamaguchi S., Maro S., Kobajashi M., Myazawa M., Hirai Y.* // J. Org. Chem. 2003. V. 68. № 10. P. 4104.
148. *Carling R. W., Leeson P. D., Moore K. W., Smith J. D., Moyes C., Mawer I. M., Thomas S., Chan T., Baker R., Foster A. C., Grimwood S., Kemp J. A., Marshall G. R., Tricklebank M. D., Saywell K. L.* // J. Med. Chem. 1993. V. 36. P. 3397.
149. *Roulland E., Monneret C., Florent J.-C.* // Tetrahedron Lett. 2003. V. 44. № 21. P. 4125.
150. *Gradi S. N., Kennedy-Smith J. J., Kim J., Trauner D.* // Synlett. 2002. № 3. P. 411.
151. *Moreau P., Neirabeyeh M. A. I., Guillaument G., Goudert G.* // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 40. P. 5525.
152. *Russel A. T., Procier G.* // Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. № 18. P. 2041.
153. *Faulkner D. J., Petersen M. R.* // Tetrahedron Lett. 1969. V. 10. № 38. P. 3243.
154. *Mulzer J., List B., Batz J. W.* // J. Am. Chem. Soc. 1997. V. 119. № 24. P. 5512.
155. *Evans D. A., Ratz A. M., Huff B. E., Sheppard G. S.* // J. Am. Chem. Soc. 1995. V. 117. № 12. P. 3448.
156. *Parker K. A., Kosley R. W.* // Tetrahedron Lett. 1975. № 35. P. 3039.
157. *Hill R. K., Soman R., Sawada S.* // J. Org. Chem. 1972. V. 37. № 23. P. 3737.
158. *Wovkulich P. M., Tang P. C., Chadha N. K., Batcho A. D., Barrish J. C., Muscovic M. P.* // J. Am. Chem. Soc. 1989. V. 111. № 7. P. 2596.
159. *Cairns P. M., Haves C., Jenkins P. R., Rossel D. R., Sherry L.* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1984. № 22. P. 1487.
160. *Cairns P. M., Haves C., Jenkins P. R.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1990. № 3. P. 627.
161. *Chandler M., Persons P. J.* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1984. № 5. P. 322.
162. *Augy-Deorey S., Barton D. H. R., Gero S. G., Quichet B., Sagnand I.* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1993. № 11. P. 960.
163. *Nicolau K. C., Bertinato P., Piscorio A. D., Chakraborty T. K., Minowa N.* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1993. № 7. P. 619.

164. Monforts F. P., Gesing I., Grammeos W., Schneider M., Raumen K. // *Helv. Chim. Acta*. 1989. V. 72. № 6. P. 1852.
165. Tzang R., Frazser-Reid B. // *J. Am. Chem. Soc.* 1986. V. 108. № 8. P. 2116.
166. Bouvet D., Sdassi H., Ourevitch M., Bonnet-Delpon D. // *J. Org. Chem.* 2000. V. 65. № 7. P. 2104.
167. Broadhurst M. J., Brown S. J., Percy J. M., Prime M. A. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 2000. № 19. P. 3217.
168. Jenkins P. R., Gut R., Wetter H., Eshenmoser A. // *Helv. Chim. Acta*. 1979. B. 62. № 6. S. 1922.
169. Chan K.-K., Cohen N., DeNoble J. P., Specian A. C., Saucy G. // *J. Org. Chem.* 1976. V. 41. № 22. P. 3497.
170. Ng F. W., Lin H., Danilofsky S. J. // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. V. 124. № 33. P. 9812.
171. Wipf P., Rectoc S. R., Takahashi H. // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. V. 124. № 50. P. 14848.
172. Holzapfel C., Hayser I. L., van der Merwe T. L. // *Heterocycles*. 1991. V. 32. № 8. P. 1445.
173. Davidson A. H., Wallace I. H. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986. № 24. P. 1759.
174. Cirelli A. F., Moradei O., Thiem J. // *Liebigs. Ann. Chem. Recueil*. 1997. S. 1983.
175. Pelyvas I., Lundhorst T., Thiem J. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1990. S. 761.
176. Mulzer J., Salimi V., Harle H. // *Tetrahedron: Asymm.* 1993. V. 4. № 3. P. 457.
177. Hentzer M., Riedel K., Rasmussen T. B., Heydorn A., Andersen J. B., Parsek M. R., Rice S. A., Ebert L., Molin S., Hoiby N., Kjelleberg S., Givskov M. // *Microbiology*. 2002. V. 148. P. 87.
178. Kawasaki T., Ohtsuka H., Sakamoto M. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990. № 10. P. 781.
179. Kawasaki T., Ohtsuka H., Mihira A., Sakamoto M. // *Heterocycles*. 1998. V. 47. № 1. P. 367.
180. Wipf P., Kim Y., Golstein D. M. // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. V. 117. № 45. P. 11106.
181. Kanematsu K., Soejima S. // *Heterocycles*. 1991. V. 32. № 8. P. 1483.
182. Yamaguchi Y., Hayakawa K., Kanematsu K. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987. № 7. P. 515.
183. Romanowski F., Mai S., Kush D., Monforts F. P., Bais I. W. // *Helv. Chim. Acta*. 1996. B. 79. № 6. S. 1572.
184. Kusch D., Follner E., Lincke A., Monforts E.-P. // *Angew. Chem.* 1995. B. 107. № 7. S. 874.
185. Labidalle S., Zhang Y.-M., Meshoritz H., Rhal C., Miocque M., Degrise M., Forbin M., Delemalle F. // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 1989. V. 24. № 4. P. 385.
186. Freischacker W., Richter B. // *Monatsh. Chem.* 1992. B. 123. № 8/9. S. 837.
187. Trost B. M., Pinkerton A. B. // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. V. 123. № 50. P. 12466.
188. Pietruzka J., Schone N. // *Angew. Chem.* 2003. B. 115. № 45. S. 5796.
189. Kohi M., Spreitzer H., Fleischacker W. // *Monatsh. Chem.* 1992. B. 123. № 10. S. 911.
190. Evans D. A., DiMaro M. // *J. Am. Chem. Soc.* 1986. V. 108. № 9. P. 2476.
191. Kwon O., Su D.-S., Meng D., Deng W., D'Amico D. C., Danilofsky S. J. // *Angew. Chem. Engl. Ed.* 1998. V. 37. № 13/14. P. 1877.
192. Buchi G., Cushman M., Wiest H. // *J. Am. Chem. Soc.* 1974. V. 96. № 17. P. 5563.
193. Garver L. C., van Tamelen E. E. // *J. Am. Chem. Soc.* 1982. V. 104. № 3. P. 867.
194. Ziegler E. E., Piwinski I. M. // *J. Am. Chem. Soc.* 1982. V. 104. № 25. P. 7181.

195. Vorbruggen H. // *Steroids*. 1963. V. 1. P. 45.
196. De Wolfe R. H. // *Organic Chemistry of Carboxylic Ortho Derivatives*. N. Y.: Academic Press, 1969.
197. Webber J. A., Van Heyningen E. M., Vasileff R. T. // *J. Am. Chem. Soc.* 1969. V. 91. № 20. P. 5674.
198. Fohresholtz K. E., Lurie M., Kierstead R. W. // *J. Am. Chem. Soc.* 1967. V. 89. № 23. P. 5934.
199. Gloede J., Costisella B. // *J. Pr. Chem.* 1971. B. 313. № 2. S. 277.
200. Vorbruggen H. // *Liebigs Ann.* 1974. P. 821.
201. Brechbühler H., Bfichi H., Hatz E., Schreiber J. and Eschenmoser A. // *Angew. Chem. Internat. Ed.* 1963. V. 2. P. 212.
202. Buchi H. I., Steen K. and Eschenmoser A. 1964. V. 3. P. 62.
203. Horman I. and Hesford F. // *Biomed. Mass Spectrom.* 1974. V. 1. P. 115.
204. Fitt J. J. and Gschwend H. W. // *J. Org. Chem.* 1977. V. 42. P. 2639.
205. Fieser L. F. and Fieser M. // *Advanced Organic Chemistry*. 1961. P. 1028.
206. Zemlicka J. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1963. V. 28. P. 1060.
207. Zemlicka J. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1970. V. 35. P. 3572.
208. Burchenal J. H., Giovacco K., Kaiaher K., Toole T. O., Keifner R., Dowling M. D., Chu C. K., Watanabe K. A., Hempen I. // *J. Fox Cancer Res.* 1976. V. 36. P. 1520.
209. Pankiewicz K. W., Matsuda A., Watanabe K. A. // *J. Fox Tetrahedron*. 1984. V. 40. № 1. P. 33.
210. Kobe I., Prhavk N., Hohnjec M., Townsend L. B. // *Nucleosid. Nucleotid.* 1994. V. 10. № 10. P. 2209.
211. Singh J., Nigami N. B., Sandana V., Jain P. S., Anand N. // *Ind. J. Chem.* 1981. V. 20B. № 7. 396.
212. Böhm R., Müller R., Rech R. // *Pharmazie*. 1986. V. 41. № 9. P. 661.
213. Булычев Ю. П., Преображенская М. П., Чернышев А. И., Есипов С. Е. // *Химия гетероцикл. соед.* 1988. Т. 24. № 7. С. 920.
214. Гусс Л. Т., Еришов Л. В., Богданова Г. В., Граник В. Г. // *Химия гетероцикл. соед.* 1990. № 2. С. 215.
215. Pauaert J., Smeyers C., Battchor P. // *Bull. Soc. Chem. Belg.* 1985. V. 94. № 5. P. 431.
216. Holy A. // *Tetrahedron Lett.* 1972. P. 585.
217. Zemlicka J. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1968. V. 33. P. 3796.
218. Philips K. D. and Horwitz J. P. // *J. Org. Chem.* 1975. V. 40. P. 1856.
219. Yoneda F. and Nagamatsu T. // *J. Heterocycl. Chem.* 1974. V. 11. P. 271.
220. Zemlicka J., Chladek S. // *Tetrahedron Lett.* 1969. P. 715.
221. Venturella V. S., Gualario V. M. and Lang R. E. // *J. Pharm. Sci.* 1973. V. 62. P. 662.
222. Brederick H., Simchen G. and Horn P. // *Chem. Ber.* 1970. B. 103. S. 210.
223. Neumann H. // *Chimia*. 1969. V. 23. P. 267.
224. Li C.-D. and Zemlicka J. J. // *J. Org. Chem.* 1977. V. 42. P. 7061.
225. Harvey R. G., Gob S. H. and Cortez C. // *J. Am. Chem. Soc.* 1975. V. 97. P. 3468.
226. Crank G. and Eastwood F. W. // *Aust. J. Chem.* 1964. V. 17. P. 1385.
227. Hanessian S., Bargiotti A. and La Rue M. // *Tetrahedron Lett.* 1978. P. 737.
228. Vorbruggen H. and Krolkiewicz K. // *Angew. Chem. Internat. Ed.* 1977. V. 16. P. 876.
229. Hara S., Taguchi H., Yamamoto H. and Nozaki H. // *Tetrahedron Lett.* 1975. P. 1545.
230. Wasserman H. H. and Lipshutz B. H. // *Tetrahedron Lett.* 1975. P. 4611.
231. Rittimann A., Wick A. and Eschenmoser A. // *Helv. Chim. Acta*. 1975. B. 58. S. 1450.

232. Enamines: Synthesis, Structure and Reactions / Ed. A. G. Cook. N. Y.: Dekker, 1988.
233. Шмушкович Д. Дж. Успехи органической химии. М.: Мир, 1966. Т. 4. С. 5.
234. Фрейманис Я. Ф. Химия спаминокетонів, спаминонімінов, спамінонітрилов. Рига: Зінатне, 1974. С. 274.
235. Граник В. Г. // Успехи химии. 1984. Т. 53. С. 651.
236. Hickmott P. W. // Tetrahedron 1982. V. 38. P. 1975.
237. Hickmott P. W. // Tetrahedron. 1982. V. 38. P. 3363.
238. Dieter R. K. // Tetrahedron. 1986. V. 42. P. 3029.
239. Janjappa H., Ila H., Asokan C. V. // Tetrahedron. 1990. V. 46. P. 5423.
240. Granik V. G., Makarov V. A., Parkanyi C. // Advances Het. Chem. 1999. V. 72. P. 283.
241. Granik V. G., Kadushkin A. V., Liebscher C. // Advances Het. Chem. 1999. V. 72. P. 79.
242. Альберт А. Физические методы в химии гетероциклических соединений / Под ред. А. Р. Катрицкого. М.; Л.: Химия, 1966.
243. Alais L., Michelot R., Thoubar B. // Compt. Rend. 1971. V. 273. P. 261.
244. Граник В. Г., Персианова И. В., Костюченко Н. П., Глушков Р. Г., Шейнкер Ю. П. // Журнал орган. химии. 1972. Т. 8. С. 181.
245. Граник В. Г., Киселев С. С., Соловьева Н. П., Персианова И. В., Полиевктов М. К., Шейнкер Ю. П. // Химия гетероцикл. соедин. 1980. С. 344.
246. Elguero J., Jacquier R., Tarrago G. // Tetrahedron Lett. 1965. № 51. С. 4719.
247. Граник В. Г., Персианова И. В., Костюченко Н. П., Глушков Р. Г., Шейнкер Ю. П. // Журнал орган. химии. 1972. Т. 8. С. 181.
248. Граник В. Г., Пятин Б. М., Персианова И. В., Переслени Е. М., Костюченко Н. П., Глушков Р. Г., Шейнкер Ю. П. // Журнал орган. химии. 1970. Т. 6. С. 1177.
249. Granik V. G., Ryatin B. M., Persianova I. V., Peresleni E. M., Kostyuchenko N. P., Glushkov R. G., Sheinker Yu. // Tetrahedron. 1970. V. 26. P. 4367.
250. Граник В. Г., Костюченко Н. П., Смирнова В. Г., Шейнкер Ю. Н., Глушков Р. Г. // Журнал орган. химии. 1973. Т. 9. С. 2299.
251. Граменицкая В. Н., Иноземцева Л. В., Водка В. С., Вульфсон Н. С. // Журнал орган. химии. 1979. Т. 15. С. 2083.
252. Duhamel L., Placinevent J. C. // Tetrahedron Lett. 1977. С. 2285.
253. Костюченко Н. П., Граник В. Г., Жидкова А. М., Глушков Р. Г., Шейнкер Ю. Н. // Химия гетероцикл. соедин. 1974. № 3. С. 385.
254. Зефилов Н. С., Соколов В. И. // Успехи химии. 1967. Т. 36. С. 243.
255. Huisgen R., Brade H., Walz H., Glogger J. // Chem. Ber. 1957. B. 90. № 8. S. 1437.
256. Osman R., Shvo Y. // Tetrahedron. 1978. V. 34. P. 2321.
257. Граник В. Г., Жидкова А. М., Животовская И. С., Соловьева Н. П., Полиевктов М. К. // Журнал орган. химии. 1981. Т. 17. С. 2421.
258. Stork G., Terrel R., Smuszovicz J. // J. Am. Chem. Soc. 1954. V. 76. P. 2029.
259. Bredereck H., Effenberger F., Botsch H. // Chem. Ber. 1964. B. 97. № 12. S. 3397.
261. Bertha C. M., Hosmane H. S. // Tetrahedron Lett. 1992. V. 33. № 24. P. 3425.
262. Wasserman H. H., Han W. T. // Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 34. P. 3743.
263. Shuda P. F., Ebnes C.B., Morean T. M. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 23. P. 2567.
264. Seitz D. E., Ezeurra J. E., Guttman-Carlisle D. L. // Tetrahedron Lett. 1995. V. 36. № 9. P. 1413.
265. Kosienski P., Stocks M., Donald D., Cooper M., Manners A. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 35. P. 4481.

266. Rama Rao A. V., Chakzoborty T. K., Reddy K. L. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 10. P. 1439.
267. White D. R., Cain C. A. // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 12. P. 1469.
268. Dekany C., Bornaghi L., Papageorgiou J., Taylor S. // Tetrahedron Lett. 2001. V. 42. № 17. P. 3129.
269. Quisk J., Herlihy P., Howes J. F. // J. Med. Chem. 1984. V. 27. № 5. P. 632.
270. Grundke G., Hoffmann H. M. R. // J. Org. Chem. 1981. V. 46. № 26. P. 5428.
271. Cartier D., Valla A., Labia R., Le Guillou R., Potier P. // Tetrahedron Lett. 2003. V. 44. № 31. P. 5789.
272. Sarges R., Howard H. R., Koe B. K., Weissman A. // J. Med. Chem. 1989. V. 32. № 2. P. 437.
273. Lai J. H., Pharm H., Hangauer D. G. // J. Org. Chem. 1996. V. 61. № 5. P. 1872.
274. Riesgo E. C., Jin X., Thummel R. P. // J. Org. Chem. 1996. V. 61. № 9. P. 3017.
275. Caron S., Vazques E. // J. Org. Chem. 2003. V. 68. № 10. P. 4104.
276. Olsen R. K., Feng X., Cambell M., Scio R.-I., Math S. K. // J. Org. Chem. 1995. V. 60. № 19. P. 6025.
277. Large S., Roques N., Langlois B. R. // J. Org. Chem. 2000. V. 65. № 26. P. 8848.
278. Красная Ж. А., Стыценко Т. С., Ужинов Б. М., Крашиков С. А., Богданов В. С. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. 1983. № 9. С. 2084.
279. Sakya S. M., Suarez-Contreras M., Dirlam J. P., O'Connell T. M., Hayashi S. F., Santoro S. L., Kamiker B. J., George D. M., Ziegler C. B. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001. V. 11. № 20. P. 1211.
280. Fornefeld E. J., Pike A. J. // J. Org. Chem. 1972. V. 44. № 5. P. 835.
281. Taylor E. C., Stonicki I. S. // Synth. Comm. 1983. V. 13. № 13. P. 1137.
282. Hasenknopf B., Lehn I.-M. // Helv. Chim. Acta. 1996. B. 79. № 6. S. 1643.
283. Norbeck D. W., Kramer J. B. // J. Am. Chem. Soc. 1988. V. 110. № 21. P. 7217.
284. Wasserman H. H., Fukuyama J., Murugesan N., van Duzer J., Lombardo L., Potello V., McCarthy K. // J. Am. Chem. Soc. 1989. V. 111. № 1. P. 371.
285. Danishevsky S., Norris J., Mullen G., Gammill R. // J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 8. P. 2838.
286. Kockritz P., Schmidt L., Libsher J. // J. Prakt. Chem. 1987. B. 329. № 1. S. 150.
287. Muchalik M., Zahn K., Liebscher J. // J. Prakt. Chem. 1989. B. 331. № 1. S. 1.
288. Gelin S., Chantegrel B. // J. Heterocycl. Chem. 1981. V. 18. № 4. P. 663.
289. Huang Ch.-Y., Gabell L. A., Linch V., Anslyn E. V. // J. Am. Chem. Soc. 1992. V. 114. № 5. P. 1900.
290. Cho B. R., Park S. B., Lee S. J., Son K. H., Lee S. H., Lee M. Ja., Yoo J., Lee V. L., Leo G. J., Kang T. I., Cho M., Jeon S. J. // J. Am. Chem. Soc. 2001. V. 123. № 26. P. 6421.
291. Hoppe D. // Justus Liebigs. Ann. Chem. 1976. S. 2185.
292. Kantlehner W., Haug E., Speh P., Browner H.-J. // Liebigs. Ann. Chem. 1985. № 1. S. 65.
293. Gabbutt C. D., Hepworth J. D., Heron B. M. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1980. № 15. P. 1180.
294. Berney D. // Helv. Chim. Acta. B 1982. B. 65. № 6. S. 1694.
295. Исакович И. П., Азимов В. А., Рябова С. Ю., Алексеева Л. М., Паршин В. А., Сюбаев Р. Д., Паримбетова Р. Б., Аспина В. В., Салимова И. С., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1995. Т. 29. № 2. С. 7.
296. Lowe W., Muller B. // Arch. Pharm. (Weinheim). 1986. V. 319. № 3. P. 252.
297. Takana S., Imamura Y., Ogasawara K. // Heterocycles. 1982. V. 19. № 7. P. 1223.

298. Граник В. Г., Сухоручкин А. Г., Курятов Н. С., Пахомов В. П., Глушков Р. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 1973. С. 954.
299. Красная Ж. А., Стыцко Т. С., Богданов В. С., Дворников А. С. // Химия гетероцикл. соедин. 1988. № 10. С. 1325.
300. Юровская М. А., Афанасьев М. З., Орлова Н. А., Чертков В. А. // Химия гетероцикл. соедин. 1993. № 11. С. 1488.
301. Князева В. Ф., Граник В. Г., Глушков Р. Г., Анисимова О. С., Соловьева Н. П. // Химия гетероцикл. соедин. 1981. № 4. С. 511.
302. Сломинский Ю. Л., Попов С. В., Качковский А. В. // Журнал общей химии. 1989. Т. 59. № 8. С. 459.
303. Стежко Т. В., Соловьева Н. П., Кулешова Е. Ф., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 1988. № 2. С. 184.
304. Граник В. Г., Власова Т. Ф., Беляева О. Я., Шейнкер Ю. Н. // Журнал орган. химии. 1979. Т. 15. № 2. С. 272.
305. Сломинский Ю. Л., Радченко И. Д., Попов С. В., Толмачев А. И. // Журнал орган. химии. 1983. Т. 19. № 10. С. 2134.
306. Михальчук А. Л., Гулякевич О. В. // Журнал орган. химии. 1995. Т. 31. № 1. С. 151.
307. Severin T., Kullmer H. // Chem. Ber. 1971. B. 104. № 2. S. 440.
308. Izzo P. T., Lee N. J. // J. Heterocycl. Chem. 1988. V. 25. № 1. P. 289.
309. Bramson H. N., Corona J., Davis S. T., Dickerson S. H., Edelstein M., Frye S. V., Gampe R. T., Harris P. A., Hassel A., Holmes W. D., Hunder R. N., Lackey K. E., Lovejoy B., Luzzio M. J., Montana V., Rocque E. J., Rusnak D., Siewchuk L., Vial J. M., Walker D. H., Kugler L. F. // J. Med. Chem. 2001. V. 44. № 25. P. 4339.
310. Падёйская Е. П., Яковлев В. П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логата, 1998.
311. The Chemistry of amidine and imidates / Ed. S. Patai. L., N. Y., Sydney. Toronto: John Wiley and Sons, 1975.
312. Граник В. Г. // Усп. химии. 1983. Т. 52. № 4. С. 669.
313. Oediger H., Moller F., Eiter K. // Synthesis. 1972. P. 591.
314. Wamhoff H., Korte F. // Synthesis. 1972. P. 151.
315. Mioque M., Fauran C. // Ann. Chim. (Paris). 1972. V. 7. P. 89.
316. Asghar S. S. // J. Mol. Med. 1977. V. 2. P. 4.
317. Lloyd D., McNab // New Synthetic Methods. Weinheim; N. Y.: Verlag Chemie, 1979. V. 5. P. 209.
318. Michailov B. M. // Pure Appl. Chem. 1977. V. 49. P. 749.
319. Wagner G., Wunderlich J. // Pharmazie. 1976. B. 31. S. 766.
320. Wagner G., Voigt B., Daniske D., Liebermann T. // Pharmazie. 1976. B. 31. S. 528.
321. Tiwell R. R., Fox L. L., Geradz J. D. // Biochem. Biophys. Acta. 1976. V. 445. P. 729.
322. Пантев Т., Георгиева Р. // Фармация (София). 1979. Т. 29. С. 1.
323. McCarty J. R. Патент Бельгии 831934 // Chem. Abstr. 1976. V. 85. P. 116817.
324. McCarty J. R. Патент Великобритании 1466047 // Chem. Abstr. 1977. V. 87. P. 117663.
325. Strebelle M., Fux R. // Bull. Soc. Chim. Belg. 1978. V. 87. P. 717.
326. Fuks R. // Tetrahedron. 1973. V. 29. P. 2147.
327. Hoch H., Schewermann H. Патент ФРГ 2604196 (1977) // Chem. Abstr. 1978. V. 88. P. 22333.
328. Fuks R. // Bull. Soc. Chim. Belg. 1973. V. 82. P. 571.
329. Fuks R. // Europ. Polym. Sci. 1973. V. 9. P. 835.

330. Ogonor J. I. // Tetrahedron. 1981. V. 37. P. 2909.
331. Pedersen E. B., Lawesson S. O. // Tetrahedron. 1973. V. 29. P. 4205.
332. Schnur R. C. // J. Org. Chem. 1979. V. 44. P. 3726.
333. Sieveking H. U., Lutke W. // Ann. 1977. S. 189.
334. Jakobsen P., Treppendahl S. // Tetrahedron. 1977. V. 33. P. 3137.
335. Мирононская И. М., Дымова С. Ф., Владимирова И. Л., Мельников И. Н. // Журнал общей химии. 1978. Т. 48. С. 2465.
336. Енгоян А. П., Шейнкер Ю. П., Власова Т. Ф., Курило Г. Н., Гринев А. Н. // Химия гетероцикл. соедин. 1972. С. 225.
337. Соловьева И. П., Переслени Е. М., Немерюк М. П., Травень Н. И., Сафонова Т. С., Шейнкер Ю. П. // Хим. гетероцикл. соедин. 1975. С. 1128.
338. Hegarty A. F., Chandler A. // Chem. Commun. 1980. № 4. P. 130.
339. Hegarty A. F., Chandler A. // Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 9. P. 885.
340. Hocker J., Merten R. // Ann. 1978. № 1. S. 16.
341. Jakobsen P., Treppendahl S. // Tetrahedron. 1981. V. 37. P. 829.
342. Halliday J. D., Symons E. A., Binder P. D. // Canad. J. Chem. 1978. V. 56. P. 1470.
343. Filleux M. L., Nault N., Dirie J. P., Martin C. I., Pomet J., Miginiac L. // Tetrahedron Lett. 1974. P. 1435.
344. Негребский В. В., Бегельфер Л. Я., Кальченко В. И., Синица А. Д., Калинин В. Н. // Докл. АН УССР. Сер. Б. 1980. С. 52.
345. McKennis J. S., Smith P. A. S. // J. Org. Chem. 1972. V. 37. P. 4173.
346. Rappoport Z., Ta-Shm P. // Tetrahedron Lett. 1972. P. 5281.
347. Ches S. O., Cook M. J., Katritzky A. R. J. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1974. P. 546.
348. Cook M. J., Katritzky A. R., Nadjis S. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1976. P. 211.
349. Fernandez B., Perillo L., Lamdan S. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1973. P. 1371.
350. Fernandez B., Perillo L., Lamdan S. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1973. P. 1416.
351. Perillo L., Fernandez B., Lamdan S. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1977. P. 2068.
352. Fisnerova L., Crimova J., Nemecek O. // Cs. Farm. 1980. V. 29. P. 142.
353. Shridhar D. R., Sasry C. V. R. // Ind. J. Chem. 1979. V. 18. P. 254.
354. Граник В. Г., Жадкова А. М., Глушков Р. Г., Персианова И. В., Переслени Е. М., Енгоян А. П., Шейнкер Ю. Н. // Химия гетероцикл. соедин. 1974. С. 1220.
355. Граник В. Г., Сочнева Е. О., Персианова И. В. // Химия гетероцикл. соедин. 1978. С. 379.
356. Минкин В. И., Олехнович Л. П., Жданов Ю. А., Михайлов И. Е., Метлушенко В. П., Иванченко И. М., Борисенко И. И. // Журнал орган. химии. 1976. Т. 12. С. 1260.
357. Минкин В. И., Олехнович Л. П., Жданов Ю. А., Михайлов И. Е., Метлушенко В. П., Иванченко И. М. // Журнал орган. химии. 1976. Т. 12. С. 1271.
358. Олехнович Л. П., Михайлов И. Е., Иванченко И. М., Жданов Ю. А., Минкин В. И. // Журнал орган. химии. 1979. Т. 15. С. 1355.
359. Олехнович Л. П., Минкин В. И., Михайлов И. Е., Иванченко И. М., Жданов Ю. А. // Докл. АН СССР. 1977. Т. 233. С. 874.
360. Олехнович Л. П., Михайлов И. Е., Иванченко И. М., Метлушенко В. П., Минкин В. И., Жданов Ю. А. // Журнал орган. химии. 1973. Т. 14. С. 340.
361. Клецкий М. Е., Миняев Р. М., Минкин В. И. // Журнал орган. химии. 1980. Т. 16. С. 686.
362. Taylor E. C., Dumas D. J. J. // J. Org. Chem. 1980. V. 45. P. 2485.
363. Шапкин В. Л., Попов С. И. // Журнал орган. химии. 1980. Т. 16. С. 1056.
364. Шапкин В. Л., Попов С. И. // Журнал орган. химии. 1980. Т. 16. С. 160.

365. Шапкин В. Л., Попов С. И. // Журнал орган. химии. 1980. Т. 16. С. 230.
366. Y-i Lin, Lang S. A. // Synthesis. 1980. P. 119.
367. Chandler A., Hegarty A. F., McCormick M. T. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1980. P. 1318.
368. Burdick B. A., Benkovic P. A., Benkovic S. J. // J. Am. Chem. Soc. 1977. V. 99. P. 5716.
369. Beneovic S. J. // Acc. Chem. Res. 1978. V. 11. P. 314.
370. Reynaud P., Brion J.-D., Menard G. // Bull. Soc. Chim. Fr. 1978. № 9-10. Part 2. P. 449.
371. Kreutzberger A., Uzbek M. U. // Arch. Pharm. 1972. B. 305. S. 502.
372. Ahlberg P., Ek M. // Chimica Scripta. 1976. V. 10. № 1. P. 47.
373. Zupan M., Stanovnik B., Tisler N. // J. Org. Chem. 1972. V. 37. P. 2960.
374. Краснова Л. В., Попов С. И., Докучин И. С. // Журнал орган. химии. 1973. Т. 9. С. 1494.
375. Граник В. Г., Сочнева Е. О., Соловьева И. П., Шварц Г. Я., Сюбаев Р. Д., Маишковский М. Д. // Хим.-фарм. журнал. 1980. № 6. С. 36.
376. Глушков Р. Г., Дронова Л. Н., Николаева Л. А., Медведев Б. А., Маишковский М. Д., Соловьева И. П., Турчин К. Ф., Персианова И. В. // Хим.-фарм. журнал. 1978. № 6. С. 59.
377. Глушков Р. Г., Дронова Л. Н., Николаева Л. А., Медведев Б. А., Маишковский М. Д. // Хим.-фарм. журнал. 1981. № 6. С. 39.
378. Ried W., Dietschmann H. // App. 1981. S. 1009.
379. Абражанова Е. А., Севастьянов В. Н., Пронский А. Ф. // Журнал орган. химии. 1975. Т. 11. С. 2243.
380. Абражанова Е. А., Севастьянов В. Н. // Журнал орган. химии. 1976. Т. 12. С. 780.
381. Ried W., Weidemann P. // Chem. Ber. 1971. B. 104. S. 3329.
382. Фокин А. В., Столяров В. П., Гуков А. М., Узун А. Т., Комаров В. А. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. 1978. С. 2802.
383. Rogne O. // Chem. Commun. 1977. P. 695.
384. Давтян М. М., Круковский С. П., Игнатенко А. В., Пономаренко В. А. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. 1977. С. 2775, 2784.
385. Давтян М. М., Круковский С. П., Игнатенко А. В., Пономаренко В. А. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. 1980. С. 1414.
386. Фокин А. В., Столяров В. П., Комаров В. А., Узун А. Т. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. 1977. С. 2139.
387. Gautier J. A., Miocque M., Le Cloarec A. Y., Furan C., Raynard G., Pourrias B. Патент Франции 2081556 (1972) // Chem. Abstr. 1972. V. 77. P. 61615.
388. Jurek H., Mittelbach M., Thierrichter B. // Monatsch. Chem. 1979. V. 110. P. 1279.
389. Meth-Cohn O., Narine B. // Synthesis. 1980. P. 133.
390. Barker, P. L., Gendler P. L., Rappoport H. // J. Org. Chem. 1981. V. 46. P. 2455.
391. Кухарь В. П., Кашиева Т. Н. // Журнал общей химии. 1976. Т. 46. С. 1462.
392. Шевченко В. И., Кальченко В. И., Сеница А. Д. // Журнал общей химии. 1977. Т. 47. С. 2157.
393. Маковецкий М. С., Рудаевский В. П., Рогозянский А. В., Шатурский Я. П. // Наукові Праці Уста. 1973. Т. 62. С. 156.
394. Шевченко В. П., Сеница А. Д., Кальченко В. И. // Журнал общей химии. 1976. Т. 46. С. 541.

395. Shioiri T., Kawai N., Ban M. Патент Японии 7959238 (1979) // Chem. Abstr. 1979. V. 91. P. 156827.
396. Veronese A. C., Di Bello C., Filiza F., D'Angeli F. // Gazz. Chim. Ital. 1971. V. 101. P. 569.
397. Schwenker G., Kolb R. // Chem. Ber. 1975. B. 108. S. 1142.
398. Kolb R., Schwenker G. // Tetrahedron Lett. 1972. P. 4699.
399. Толмачева Г. М., Круковский С. П., Берман Е. П., Пономаренко В. А. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. 1976. С. 1963.
400. Hartke K., Wolf H. M. // Arch. Pharm. 1980. B. 313. S. 208.
401. Wolf H. M., Hartke K. // Arch. Pharm. 1980. B. 313. S. 215.
402. Робев Ст. // Докл. Болг. АН. 1980. Т. 33. С. 635.
403. Graeje J. Z. // Chem. 1975. B. 15. S. 301.
404. Meyers A. L., Hoeve W. T. // J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. P. 7125.
405. Su G. C., Zabic M. J. // J. Agricult. Food Chem. 1972. V. 20. № 2. P. 320.
406. Swanson B. J., Crockett G. C., Koch T. H. // J. Org. Chem. 1981. V. 46. P. 1082.
407. Граник В. Г., Жидкова А. М., Власова Т. Ф., Глушков Р. Г., Шейнкер Ю. П. // Химия гетероцикл. соед. 1974. С. 533.
408. Граник В. Г., Марченко Н. Б., Сочнева Е. О., Глушков Р. Г., Власова Т. Ф., Шейнкер Ю. П. // Химия гетероцикл. соед. 1976. С. 805.
409. Kanthlechner W., Wagner F., Bredereck H. // App. 1980. № 3. S. 344.
410. Кайманакова С. И., Кулешова Е. Ф., Соловьева И. П., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1982. С. 1553.
411. Граник В. Г., Жидкова А. М., Анисимова О. С., Глушков Р. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1975. С. 710.
412. Граник В. Г., Марченко Н. Б., Будапова Н. В., Кузовкин В. А., Власова Т. В., Анисимова О. С., Глушков Р. Г. // Журнал орган. химии. 1975. Т. 11. С. 1829.
413. Граник В. Г., Марченко Н. Б., Беляева О. Я., Глушков Р. Г. // Тез. реф. I Моск. конф. по органической химии и технологии. 1975. С. 37.
414. Граник В. Г., Жидкова А. М., Глушков Р. Г., Григорьев А. Б., Полиевктов М. К., Власова Т. В., Анисимова О. С. // Химия гетероцикл. соед. 1977. С. 1348.
415. Химия биологически активных природных соединений / Под ред. Н. А. Преображенского. Р. П. Евстигнеева. М.: Химия, 1970.
416. Zemlicka J., Chladek S., Holy A., Smrt J. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1966. V. 31. № 8. P. 3198.
417. Zemlicka J. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1963. V. 28. № 4. P. 1060.
418. Smrt J. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1968. V. 33. № 5. P. 1462.
419. Smrt J., Sorm F. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1967. V. 32. № 9. P. 3169.
420. Smrt J. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1967. V. 32. № 11. P. 3958.
421. Smrt J. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1967. V. 32. № 9. P. 3380.
422. McBride E. J., Caruthers M. H. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 29. P. 2953.
423. Seela F., Melenewski A. // Eur. J. Org. Chem. 1999. № 2. P. 485.
424. Kerr S. G., Kalman T. I. // J. Pharm. Sci. 1994. V. 83. № 4. P. 582.
425. Castro-Richel J., Garcia-Lopez M. T., De Las Heras F. Ge. // Tetrahedron. 1987. V. 43. № 2. P. 383.
426. Rao T. S., Durland R. H., Revakov G. R. // J. Heterocycl. Chem. 1994. V. 31. № 4. P. 935.
427. Roberts Ch., Bandaru R., Switzer Ch. // J. Am. Chem. Soc. 1997. V. 119. № 20. P. 4640.

428. Seela F., Mersmann K. // *Helv. Chim. Acta*. 1993. B. 76. № 4. S. 1435.
429. Seela F., Mersmann K., Grasby J. A., Gait M. // *J. Helv. Chim. Acta*. 1993. B. 76. № 5. S. 1809.
430. Koch A., Giese B. // *Helv. Chim. Acta*. 1993. B. 76. № 4. S. 1687.
431. Guenoud B., Casset F., Heiskanen D., Natt F., Wolf R. M., Almann K. H., Martin P., Moser H. E. // *Angew. Chem.* 1998. V. 110. № 9. P. 1350.
432. Seela F., Frochlich Th. // *Helv. Chim. Acta*. 1994. B. 77. № 1. S. 399.
433. Chui H. M. P., Meroueh M., Scaringe S. A., Chow C. S. // *Bioorg. Med. Chem.* 2002. V. 10. № 3. P. 325.
434. Natarayan A., Moerke N., Fan Y.-H., Chen H., Christ W. J., Wagner G., Halperin J. A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. V. 14. № 10. P. 2657.
435. Riley A., Hennen W. J., Dalley N. K., Wilson B. E., Robins R. K., Larson S. B. // *J. Heterocycl. Chem.* 1987. V. 24. № 4. P. 955.
436. Iiyodo M., Hayakawa Y. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 2004. V. 77. № 11. P. 2089.
437. Hari Y., Obika S., Inohara H., Ikejiri M., Une D., Inanishi T. // *Chem. Pharm. Bull.* 2005. V. 85. № 7. P. 843.
438. Charubala R., Maurinsh J., Roster A., Melguero M., Jungmann O. // *Nucleosid. Nucleotid.* 1997. V. 16. № 7-9. P. 1369.
439. Saneyoshi H., Seio K., Sekine M. // *J. Org. Chem.* 2005. V. 70. № 25. P. 10453.
440. Zamore P. D., Hailoy B. // *Science*. 2005. V. 309. P. 1549.
441. Okamoto A., Kanatani K., Saito I. // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. V. 126. № 15. P. 4820.
442. Martin P. // *Helv. Chim. Acta*. 1995. B. 78. № 2. S. 486.
443. Seela F., Leonard P. // *Helv. Chim. Acta*. 1996. B. 79. № 2. S. 477.
444. Voegel J. J., Benner S. A. // *Helv. Chim. Acta*. 1996. B. 79. № 7. S. 1881.
445. Seela F., Winter H. // *Helv. Chim. Acta*. 1994. B. 77. № 3. S. 597.
446. Seela F., Lampe S. // *Helv. Chim. Acta*. 1994. B. 77. № 4. S. 1003.
447. Seela F., Wei Ch. // *Helv. Chim. Acta*. 1997. B. 80. № 1. S. 73.
448. Seela F., Leonard P. // *Helv. Chim. Acta*. 1997. B. 80. № 4. S. 1301.
449. Bhadtare Sh., Zemlicka J. // *Am. Chem. Soc.* 1989. V. 111. № 5. P. 5325.
450. Czarnik A. W., Leonard N. J. // *J. Am. Chem. Soc.* 1982. V. 104. № 9. P. 2625.
451. McBride L. J., Koerzek R., Beaucage S. L., Caruthers M. H. // *J. Am. Chem. Soc.* 1986. V. 108. № 8. P. 2040.
452. Keller T. H., Haner R. // *Helv. Chim. Acta*. 1993. B. 76. № 2. S. 884.
453. Seela F., Kaiser K. // *Helv. Chim. Acta*. 1994. B. 77. № 7. S. 1813.
454. Seela F., Driller H. // *Helv. Chim. Acta*. 1988. B. 71. № 5. S. 1191.
455. Joshi R. V., Xu Ze-Oi, Kselati M. B., Kessel D., Corbett T. H., Drach I. C., Zemlicka J. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. 1994. № 8. P. 1089.
456. Bhan P., Bhan A., Hong M., Harwell J. G., Sauders J. M., Hoke G. D. // *Nucleosid. Nucleotid.* 1997. V. 16. № 7-9. P. 1195.
457. Tutonda M. G., Fain H. D., Buckheit R. W., Broom A. D. // *Nucleosid. Nucleotid.* 1997. V. 16. № 1-2. P. 173.
458. Chen C.-S., Ji-Wang Chern // *Nucleosid. Nucleotid.* 1996. V. 15. № 7-8. P. 1253.
459. Holy A., Dvorakova N. // *Nucleosid. Nucleotid.* 1995. V. 14. № 3-5. P. 695.
460. Seela F., Ramzaeva N., Zulauf M. // *Nucleosid. Nucleotid.* 1997. V. 16. № 7-9. P. 963.
461. Holy A., Dvorakova H. // *Nucleosid. Nucleotid.* 1995. V. 14. № 3-5. P. 695.
462. Seela F., Peng X., Li H. // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. V. 127. № 21. P. 7739.
463. Simons C., Chokekijchal S., Mitsuya M. // *Nucleosid. Nucleotid.* 1994. V. 13. № 8. P. 1779.

464. Beijer B., Grotli M., Douglas M. E., Sproat B. S. // *Nucleosid. Nucleotid.* 1994. V. 13. № 9. P. 1905.
465. Koh Y.-h., Shim J. H., Wu J. Z., Zhong W., Hong Z., Grzardet J. L. // *J. Med. Chem.* 2005. V. 48. № 8. P. 2867.
466. Okamoto A., Kanatani K., Ochi Y., Saito Y., Saito I. // *Tetrahedron Lett.* 2004. V. 45. № 34. P. 6059.
467. Граник В. Г., Глушков Р. Г. // *Журнал орган. химии*. 1971. Т. 7. № 6. С. 1146.
468. Zupan M., Pirc V., Pollak A., Stanovnik B., Tisler M. // *J. Het. Chem.* 1974. V. 11. № 4. P. 525.
469. Bredereck H., Simchen G., Kantlehner W. // *Chem. Ber.* 1971. B. 104. № 3. S. 932.
470. Граник В. Г., Жидкова А. М., Курятов И. С., Пахомов В. П., Глушков Р. Г., Медведев Е. А. // *Хим.-фарм. журнал*. 1974. № 12. С. 21.
471. Berger D. M., Birnberg G., DeMorin F., Dutia M., Powell D., Wang V. D. // *Synthesis*. 2003. № 11. P. 1712.
472. Lehbauer J., Pfeleiderer W. // *Nucleosid. Nucleotid.* 1997. V. 16. № 516. P. 869.
473. Oyeler A. K., Sirobel Sc. A. // *J. Am. Chem. Soc.* 2000. V. 122. № 42. P. 10259.
474. Hirota T., Sasaki K., Yamamoto H., Nakayama T. // *J. Heterocycl. Chem.* 1991. V. 28. № 2. P. 257.
475. Dinsmore A., Birks J. H., Garner C. D., Joule J. A. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. 1997. № 6. P. 801.
476. Benbow J., McClure K. F., Danishefsky E. J. // *J. Am. Chem. Soc.* 1985. V. 107. № 26. P. 7974.
477. Patzel M., Knoll A., Stenke Th., van Locois M., Liebsher J. // *J. Prakt. Chem.* 1993. B. 335. № 7. S. 639.
478. Граник В. Г., Глушков Р. Г. // *Журнал орган. химии*. 1971. Т. 5. № 7. С. 1318.
479. Граник В. Г., Дозорова Е. Н., Марченко Н. Б., Буданова Л. И., Кузовкин В. А., Глушков Р. Г. // *Хим.-фарм. журнал*. 1987. Т. 21. № 10. С. 1249.
480. Ondetti M. A., Cushman D. W. // *Biochem. Regul. Blood. Pressure* / Ed. R. Soffer. L.: N. Y.: Wiley. 1981. P. 165-204.
481. Шварц Г. Я., Граник В. Г. // *Хим.-фарм. журнал*. 1984. Т. 18. № 3. С. 271.
482. Граник В. Г., Шварц Г. Я., Гризик С. И., Фаермарк И. Ф., Кугаевская Е. В., Елисеева Ю. Е., Павличина Л. В., Орехович В. Н., Машковский М. Д. // *Хим.-фарм. журнал*. 1987. Т. 21. № 12. С. 1428.
483. Граник В. Г., Шварц Г. Я., Фаермарк И. Ф., Гризик С. И., Машковский М. Д. // *Хим.-фарм. журнал*. 1985. № 7. С. 778.
484. Scheiner P., Frank L., Gusti I., Arwin S., Pearson S. H., Excellent F., Harper A. P. // *J. Heterocycl. Chem.* 1984. V. 21. № 6. P. 1817.
485. Tisler M., Stanovnik B., Zrimsek Z. // *Synthesis*. 1981. № 3. P. 299.
486. Blake A. J., McNab H., Murray E.-A. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. 1989. № 3. P. 589.
487. Ahuja P., Singh J., Asthana M. B., Sandana V., Anand N. // *Ind. J. Chem.* 1989. V. 28. № 10. P. 1034.
488. Dusemund J. // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 1977. V. 310. № 5. P. 404.
489. Dusemund J. // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 1974. V. 307. № 11. P. 881.
490. Ahuja P., Singh J., Nigami N. B., Sandana V., Kar S., Anand N. // *Ind. J. Chem.* 1982. V. 21. № 9. P. 849.
491. Anelli P. L., Brocchetta M., Copez D., Palano D., Visigalli M. // *Tetrahedron*. 1997. V. 53. № 46. P. 15827.

492. Chen S-F., Ho E., Mariano P. S. // *Tetrahedron*. 1988. V. 44. № 23. P. 7013.
493. Макаров В. А., Аюсимова О. С., Граник В. Г. // *Химия гетероцикл. соедин.* 1997. № 3. С. 329.
494. Гордеев М. Ф., Демьянец З. К., Бочкарева М. И., Дорохов В. А. // *Изв. АН СССР. Сер. Хим.* 1991. № 12. С. 2842.
495. Zhang J., Chang H.-M., Kane R. R. // *Synlett*. 2001. V. 5. P. 643.
496. O'Donnell M. J., Bruder W. A. // *Tetrahedron Lett.* 1984. V. 25. № 34. P. 3651.
497. Kemp J. D. // *Mol. Biol. Plant Tumors* / Ed. G. Kahl, J. S. Schell. N. Y.: Academic Press, 1982. P. 461.
498. Zimmerman D.M., Geselchen P. D. // *Ann. Rep. Med. Chem.* 1982. V. 17. P. 21.
499. Kessler H. // *Angew. Chem* // *Int. Ed. Engl.* 1982. V. 21. P. 512.
500. Vincent S., Mons S., Libeau L., Mioskowski C. // *Tetrahedron Lett.* 1997. V. 38. № 43. P. 7527.
501. Vincent S., Mioskowski C., Lebeau L. // *J. Org. Chem.* 1999. V. 64. № 3. P. 991.
502. Zhang J., Chang H.-M., Kane R. R. // *Synlett*. 2001. V. 5. P. 643.
503. Sturm K., Muschawek R., Hropot M. // *J. Med. Chem.* 1983. V. 26. № 8. P. 1174.
504. Красная Ж. А., Богданов В. С. // *Изв. АН. Сер. Хим.* 1992. № 10. С. 2348.
505. Vincent S., Lebau L., Mioskowski C. // *Synth. Comm.* 1999. V. 29. № 2. P. 167.
506. Oszapowice J., Jaroszevska-Manai J. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*. 1991. № 11. P. 1677.
507. Vyas D. M., Chiang Y., Benigni D., Doyle T. W. // *J. Org. Chem.* 1987. V. 52. № 25. P. 5601.
508. Megers R. J., Boes M., Dickman D. A. // *Angew. Chem.* 1984. V. 96. № 6. P. 448.
509. Osek J., Oszczapowicz J., Dzewinski W. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*. 1986. № 12. P. 1961.
510. Oszczapowicz J., Osek J. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. 1998. № 9. P. 1991.
511. Meslin J. C., Peliquet A., Peliquet F., Fea-Goken C. C. // *Hebd Seance Acad. Sci. Ser. C*. 1978. V. 286. P. 397.
512. Hudhomme P., Duguau G. // *Bull. Soc. Chim. France*. 1991. V. 5. P. 760.
513. George B. J., Dib H. H., Abdallah M. R., Ibrahim M. R., Khalil N. S., Ibrahim Y. A., Al-Awadi N. A. // *Tetrahedron*. 2006. V. 62. № 6. P. 1182.
514. Diaz D. D., Lewis W. G., Finn M. G. // *Synlett*. 2005. № 14. P. 2214.
515. Wawer J., Osek J. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*. 1988. № 6. P. 993.
516. Anelli P.L., Calabi L., Dapporto P., Murru M., Paleari L., Paoli P., Uggeri F., Verona S., Virtuani M. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. 1995. № 23. P. 2995.
517. Anelli P. L., Murru M., Ugerri F., Virtuani M. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991. № 18. 1317.
518. Weller H., Siegfried L., Neuburger M., Zehnder M., Kaden Th. A. // *Helv. Chim. Acta*. 1997. B. 80. № 8. S. 2315.
519. Weisman G. R., Vachen D. J., Johnson Van B., Cronbeck D. A. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987. № 12. P. 886.
520. Тарантул В. З. *Геном человека. М.: Языки славянской культуры*. 2003. С. 97–98.
521. Wang D., Ts'o P. O. P. // *Nucleosid. Nucleotid.* 1996. V. 15. № 1–3. P. 387.
522. Ono A., Ts'o P. O. P., Kan L. // *J. Org. Chem.* 1992. V. 57. P. 3225.
523. Gross H., Costisella B. // *Angew. Chem.* 1968. B. 80. № 9. S. 364.
524. Gross H., Costisella B. // *J. Pr. Chem.* 1969. B. 311. № 4. S. 577.
525. Gross H., Costisella B. // *J. Pr. Chem.* 1969. B. 311. № 6. S. 925.
526. Jayacumar S., Ishar M. P. S., Makajan M. P. // *Tetrahedron*. 2002. V. 58. № 1. P. 379.

527. Hershman R., Smith A. B., Taylor C. M., Bencovic R. A., Taylor C. D., Yager K. M., Spengler P.A., Bencovic S. J. // *Science*. 1994. V. 265. P. 234.
528. Palacios F., Ochoa de Retana A. M., de Marigorta E. M., Rodrigues M., Pagalday J. // *Tetrahedron*. 2003. V. 59. № 15. P. 2617.
529. Zemlicka J., Chladek S. // *Tetrahedron Lett.* 1969. № 9. P. 715.
530. Троепольская Т. В., Вагина Г. А., Якушева Э. Н., Ионкин А. С., Николаева Н. В., Арбузов Б. А. // *Изв. АН. Сер. Хим.* 1992. № 8. С. 1754.
531. Ионкин А. С., Ерастов О. А., Арбузов Б. А. // *Изв. АН СССР. Сер. Хим.* 1987. № 9. С. 2116.
532. Ионкин А. С., Арбузов Б. А. // *Изв. АН СССР. Сер. Хим.* 1990. № 7. С. 1639.
533. Palacios F., Aparicio D., Vicario J. // *Eur. J. Org. Chem.* 2002. № 24. P. 4131.
534. Grassberger M. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1974. B. 663. S. 1872.
535. Козлов В. А., Чурусова С. Г., Грапов А. Ф., Негребецкий В. В., Мельников Н. Н. // *Журнал орган. химии*. 1987. Т. 57. № 5. С. 1087.
536. Пестеров Л. В., Крепышева Н. Е. // *Журнал орган. химии*. 1989. Т. 59. № 3. С. 718.
537. Пестеров Л. В., Крепышева Н. Е., Александров Н. А. // *Журнал орган. химии*. 1989. Т. 59. № 3. С. 725.
538. Козлов В. А., Чурусова С. Г., Копонова О. А., Негребецкий В. В., Грапов А. Ф., Мельников Н. Н. // *Журнал орган. химии*. 1989. Т. 59. № 5. С. 1019.
539. Приценко А. А., Ливанцов М. В., Боганова Н. В., Жутский П. В., Луценко И. Ф. // *Журнал орган. химии*. 1989. Т. 59. № 10. С. 2381.
540. Приценко А. А., Ливанцов М. В., Писарнический Д. А., Петросян В. С. // *Журнал орган. химии*. 1991. Т. 61. № 6. С. 1478.
541. Приценко А. А., Ливанцов М. В., Петросян В. С. // *Журнал орган. химии*. 1993. Т. 63. № 8. С. 1902.
542. Желтова Е. В., Чурусова С. Г., Козлов В. А., Грапов А. Ф., Мельников Н. Н. // *Журнал орган. химии*. 1990. Т. 60. № 3. С. 505.
543. Приценко А. А., Ливанцов М. В., Петросян В. С. // *Журнал орган. химии*. 1994. Т. 64. № 8. С. 1316.
544. Costicella B., Gross H. J. // *Prakt. Chem.* 1977. B. 319. № 1. S. 8.
545. Козлов В. А., Чурусова С. Г., Грапов А. Ф., Негребецкий В. В., Мельников Н. Н. // *Журнал орган. химии*. 1983. Т. 53. № 8. С. 1689.
546. Козлов В. А., Чурусова С. Г., Иванченко И. И., Негребецкий В. В., Грапов А. Ф., Мельников Н. Н. // *Журнал орган. химии*. 1986. Т. 56. № 9. С. 2013.
547. Смолий О. Б., Музыка Л. В., Черного А. Н., Драч Б. С. // *Журнал орган. химии*. 2002. Т. 72. № 11. С. 1807.
548. Смолий О. Б., Музыка Л. В., Драч Б. С. // *Журнал орган. химии*. 2002. Т. 72. № 8. С. 1400.
549. Bohme H., Roehr J. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1961. B. 648. S. 21.
550. Bredereck H., Simchen G., Hoffmann H. // *Chem. Ber.* 1973. B. 106. № 11. S. 3725.
551. Kantlehner W., Haug E., Farkas M. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1982. № 8. S. 1582.
552. Kantlehner W., Kugel W., Bredereck H. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1972. № 12. S. 2464.
553. Muller H.G., Harlike K., Kompher Th., Massa W., Hahn F. // *Arch. Pharm.* 1988. B. 321. № 12. S. 873.
554. Harlike K., Afrashteh A. // *Arch. Pharm.* 1988. B. 321. № 12. S. 879.
555. Matulic-Adamic J., Bilgelman L. // *Helv. Chim. Acta*. 1999. B. 82. № 12. S. 2141.

556. Кадушкин А. В., Головкин Т. В., Граник В. Г., Глушков Р. Г., Паримбетова Р. Б., Паришин В. А., Машковский М. Д. // Хим.-фарм. журнал. 1989. Т. 23. № 11. С. 1301.
557. Uesugi S., Yasumoto M., Ikehara M., Fang K. N., Ts'o P. O. P. // J. Am. Chem. Soc. 1972. V. 94. № 15. P. 5480.
558. Singh J., Sandana V., Anand N. // Ind. J. Chem. 1988. V. 27. № 1. P. 78.
559. Установление структуры органических соединений физическими и химическими методами / Под ред. Я. М. Варшавского, И. Ф. Луценко. М.: Химия, 1967.
560. Bell R. P. The Proton in Chemistry. Ithica: Cornell University Press, 1959.
561. Pearson R. G., Dillon R. L. // J. Am. Chem. Soc. 1953. V. 75. P. 2439.
562. Bordwell F. G., Bartmess J. E., Hautala J. A. // J. Org. Chem. 1978. V. 43. P. 3095.
563. Pearson R. G., Dillon R. L. // J. Am. Chem. Soc. 1953. V. 75. P. 2439.
564. Bordwell F. G., Ji G.-Z. // J. Org. Chem. 1992. V. 57. P. 3019.
565. Bordwell F. G., Herbert E., Fried, David L., Hughes, Tsuei-Yun Lynch // J. Org. Chem. 1990. V. 55. P. 5330.
566. Procter G., Russel A. T., Murphy P. J., Tan T. S., Mather A. N. // Tetrahedron. 1988. V. 44. № 13. P. 3953.
567. Hofletiger W., Hausher D. // Synthesis. 1980. № 3. P. 236.
568. Cruz M., Tamariz J. // Tetrahedron. 2004. V. 45. № 11. P. 2377.
569. Nakashima H., Sato M., Takahito T., Ogasawara K. // Synlett. 1999. № 11. P. 1759.
570. Краюшкин М. М., Иванов С. И., Мартышкин А. Ю., Личицкий Б. В., Дудинов А. А., Ужинов Б. М. // Изв. АН. Сер. Хим. 2001. № 12. С. 2315.
571. Муханова Т. И., Граник В. Г., Денисов А. В., Трубицина Т. К., Шварц Г. Я., Машковский М. Д. // Хим.-фарм. журнал. 1994. Т. 28. № 12. С. 23.
572. Любчанская В. М., Саркисова Л. С., Алексеева Л. М., Граник В. Г. Хим.-фарм. журнал. 1997. Т. 31. № 11. С. 41.
573. Муханова Т. И., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 1990. № 7. С. 888.
574. Любчанская В. М., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 1992. № 1. С. 40.
575. Любчанская В. М., Чернов Г. С., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 1989. № 5. С. 704.
576. Любчанская В. М., Богданова Г. А., Николаева И. С., Ильина М. Г., Фомина А. Н., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1990. № 3. С. 34.
576. Nipman R. L. // Tetrahedron. 1968. V. 24. № 1. P. 185.
577. Граник В. Г., Киселев С. С., Соловьева Н. П., Персианова И. В., Полиевктов М. К., Шейнкер Ю. Н. // Химия гетероцикл. соедин. 1980. № 3. С. 344.
578. Любчанская В. М., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 1992. № 1. С. 40.
579. Lyubchanskaya V. M., Muchanova T. I., Panisheva E. K., Alekseeva L. M., Granik V. G. // Mendeleev Commun. 1995. № 1. P. 24.
580. Lyubchanskaya V. M., Alekseeva L. M., Granik V. G. // Mendeleev Commun. 1995. № 2. P. 68.
581. Любчанская В. М., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1995. № 9. С. 44.
582. Muchanova T. I., Alekseeva L. M., Anisimova O. S., Granik V. G. // Mendeleev Commun. 1995. № 2. P. 69.
583. Муханова Т. И., Алексеева Л. М., Анисимова О. С., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1995. № 9. С. 47.

584. Muchanova T. I., Alekseeva L. M., Anisimova O. S., Granik V. G. // Tetrahedron. 1997. V. 53. P. 177.
585. Муханова Т. И., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 2000. № 4. С. 482.
586. Al-Mousavi S., Abdel-Khalik M. M., El-Sherbiny S., John E., Elnagdi M. H. // J. Heterocycl. Chem. 2001. V. 38. № 4. C. 949.
587. Gupton J. T., Petrich S. A., Smith L. L., Bruce M. A., Yu P., Du K. X., Duano E. E., Jones C. R., Sikorski J. A. // Tetrahedron. 1996. V. 52. № 20. P. 6879.
588. Gupton J. T., Krumpe K. E., Burnham B. S., Dvornik K. A., Petrich S. A., Du K. X., Bruce M. A., Yu P., Vargas M., Keertihar K. M., Hosein K. N., Jones K. R., Sikorski J. A. // Tetrahedron. 1998. V. 54. № 20. P. 5075.
589. Gupton J. T., Krumpe K. E., Burnham B. S., Webb T. M., Shuford J. S. // Tetrahedron. 1999. V. 55. № 51. P. 14515.
590. Holub J. M., O'Toole-Colin K., Getzel A., Argenti A., Evans M. A., Smith D. C., Dalglish G. A., Refat S., Wilson D. L., Taylor B. M., Miot U., Glersaye J., Lam K. S., Granor B. J. M., Borhowitz J. D., Miller R. B., Lukens J. R., Krampe K., Gupton J. T., Burnham B. S. // Molecules. 2004. V. 9. № 3. P. 135.
591. Evans M. A., Smith D. C., Holub J. M., Argenti A., Hoff M., Dalglish G. A., Wilson D. L., Taylor B. M., Berkowitz J. D., Burnham B. S., Krumpe W., Gupton J. T., Scarlett T. C., Durham R. W., Half J. H. // Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 2003. V. 336. № 3. P. 181.
592. Burnham B. S., Gupton J. T., Krumpe W., Webb T., Shuford J., Bowers B., Warren A. E., Barnes C., Half J. H. // Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998. V. 331. № 11. P. 337.
593. Peterlin-Macic L., Jurca D., Marincio P., Lancar A., Kikelj D. // Tetrahedron. 2002. V. 58. № 8. P. 1557.
594. Selie L., Stanovnik B. // Synthesis. 1999. № 3. P. 479.
595. Taylor E., Young W. B. // J. Org. Chem. 1995. V. 60. № 24. P. 7947.
596. Модникова Г. А., Туткова Р. М., Глушков Р. Г., Соколова А. С., Силин В. А., Чернов В. А. // Хим.-фарм. журнал. 1988. Т. 22. № 2. С. 185.
597. Sanderson P. E. J., Stanton M. G., Dorsey B. D., Lyle T. A., McDoniugh C., Sanders W. M., Savage K. L., Naylor-Olsen A. M., Krueger J. A., Lewis C. D., Lucas B. J., Lynsch J. J., Yan Y. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13. № 5. P. 795.
598. Plattner J. J., Parks J. A. // Heterocycl. J. Chem. 1983. V. 20. № 4. P. 1059.
599. Быстрыкова И. Д., Смирнова Н. М., Сафонова Т. С. // Химия гетероцикл. соедин. 1993. № 6. С. 800.
600. Alves M. J., Carvalho A. A., Proenca M. F. J. P. P., Booth B. I., Pritchard R. G. J. // Heterocycl. Chem. 1997. V. 34. № 3. P. 739.
601. Мезенцева М. В., Кадушкин А. В., Алексеева Л. М., Соколова А. С., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1991. Т. 25. № 12. С. 19.
602. Рябова С. Ю., Тугушева Н. З., Соловьева Н. П., Южаков С. Д., Денисов А. В., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1993. Т. 27. № 11. С. 21.
603. Рындина С. А., Кадушкин А. В., Соловьева Н. П., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 2000. № 12. С. 1643.
604. Ahuja P., Singh J., Anand N. // Ind. J. Chem. 1983. V. 22B. № 7. P. 723.
605. Кадушкин А. В., Соколова А. С., Соловьева Н. П., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1994. Т. 28. № 11. С. 15.
606. Jukis L., Copar A., Malesic M., Kibavcic A., Svete J., Stanovnik B. // J. Heterocycl. Chem. 1999. V. 36. № 5. P. 1147.

607. Рябова С. Ю., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 1991. № 9. С. 1199.
608. Macor J. E., Ryan K., Newman M. E. // Tetrahedron. 1992. V. 48. № 6. P. 1039.
609. Papageorgiou G., Tcorrie J. E. // Tetrahedron. 2000. V. 56. № 41. P. 489.
610. Dunsdon S. J., Martin J. A. // Tetrahedron. 1985. V. 41. № 14. P. 2919.
611. Harada H., Tujii A., Kato S. // Synth. Comm. 2003. V. 33. № 3. P. 507.
612. Haeflinger W., Knecht H. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 3. P. 285.
613. Chan F., Magnus P., McIver E. G. // Tetrahedron Lett. 2000. V. 41. № 6. P. 835.
614. Yang C.-G., Wang J., Jiang B. // Tetrahedron Lett. 2002. V. 43. № 6. P. 1063.
615. Anderson W. K., Copalaamy A., Reddy P. S. // J. Med. Chem. 1994. V. 37. № 13. P. 1955.
616. Bos M., Sleight A. J., Godel T., Martin J. R., Reimer C., Stadler H. // Eur. J. Med. Chem. 2001. V. 36. № 2. P. 165.
617. Thiruvikraman S., Sakagami Y., Katayama M., Marumo S. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 19. P. 2339.
618. Kalinjian S. B., Buck I. M., Davies J. M. R., Dunstone D. J., Hudson M. L., Low C. M. R., McDonald I. M., Pether M. J., Steel K. I. M., Tozer M. J., Winter J. G. // J. Med. Chem. 1996. V. 39. № 9. P. 1806.
619. Tsotnis A., Eleutheriades A., Hough K., Sugden D. // Chem. Commun. 2003. № 3. P. 382.
620. Buchi G., Lee M., Yang D., Tannenbaum S. R. // J. Am. Chem. Soc. 1986. V. 108. № 14. P. 4115.
621. Kozikowski A. P., Greco M. N., Springer J. P. // J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 26. P. 7622.
622. Kozikowski A. P., Greco M. N., Springer J. P. // J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 3. P. 1165.
623. Gourdouplis C. G. // Synth. Comm. 1993. V. 23. № 16. P. 2241.
624. Hanley B., Parsley K. R., Levis J. A., Fenwick G. R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1990. № 8. P. 2273.
625. Berlin A., Bradamante S., Ferraccioli R., Padani C. A., Sannicola S. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1987. № 15. P. 1176.
626. Collins M. P., Drew M. G. B., Mann J., Finsch H. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1992. № 23. P. 3211.
627. Буянов В. Н., Баберкина Е. П., Самоилова М. Е., Ахведиани Р. П., Фролова Е. П., Курковская Л. Н., Еришова Ю. А., Сафонова Т. С., Коровин Б. В., Суворов Н. Н. // Хим.-фарм. журнал. 1994. Т. 28. № 1. С. 10.
628. Buchanan J. G., Stoddart J., Wightman P. H. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1994. № 11. P. 1417.
629. Somei M., Shoda T. // Heterocycles. 1981. V. 16. № 9. P. 1523.
630. Bait D. G., Petraidis J. J., Sherk S. R., Copeland R. A., Dowling R. L., Taylor T. L., Jones E. A., Magolda R. L., Jaffee B. D. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998. V. 8. № 8. P. 1745.
631. Domingues C., Duffy D. E., Han Qi, Alexander R. S., Galemme R. A., Park J. M., Wong P. C., Amparo E. C., Knabb R. M., Luetgen J., Wexler R. R. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999. V. 9. № 11. P. 925.
632. Дуленко В. И., Николукян Ю. А. // Химия гетероцикл. соедин. 1986. № 1. С. 43.
633. Баберкина Е. Н., Ахведиани Р. П., Буянов В. Н., Кулешова Е. Ф., Суворов Н. Н. // Журнал орган. химии. 1988. Т. 24. № 11. P. 2440.

634. Щекотихин А. Е., Буянов В. Н., Турчин К. Ф., Баберкина Е. П., Авраменко Г. В., Суворов Н. Н. // Химия гетероцикл. соедин. 1996. Т. 32. № 8. С. 1050.
635. Bently J. M., Adams D. R., Babbington D., Benwell K. R., Bickerdike M. J., Davidson J. E. P., Dawson C. E., Dourish C. T., Duncton M. A. J., Gaur S., George A. R., Giles P. E., Hamlyn R. J., Kennett G. A., Maloom C. S., Mansell H. L., Mistra A., Monch N. J. T., Pratt P. M., Quick K., Roffey A. R. A., Vickers S. P., Cliffe L. A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. V. 14. № 9. P. 2367.
636. Repke D. B., Ferguson W. J. // Heterocycl. J. Chem. 1988. V. 19. № 4. P. 845.
637. Taylor E. C., Young W. R., Ward C. C. // Tetrahedron Lett. 1993. V. 34. № 29. P. 4395.
638. Grahner B., Winharter S., Lanzner W., Muller C. E. // J. Med. Chem. 1994. V. 37. № 10. P. 1526.
639. Цупак Е. Б., Ткаченко Ю. Н., Пожарский А. Ф. // Химия гетероцикл. соедин. 1994. № 9. С. 1242.
640. Evans G. B., Furneaux R. H., Hutchison T. L., Kezar H. S., Merris P. E., Stramn V. I., Tiler P. C. // J. Org. Chem. 2001. V. 66. № 17. P. 5723.
641. Fella S. A., Mathes B. M., Johnson K. W., Phebus L. A., Cohen M. L., Nelson N. L., Zyembick J. M., Frickson J. A., Schenck K. W., Wainscott D. B., Brenchok T. A., Schaus J. M. // J. Med. Chem. 2003. V. 46. № 14. P. 3060.
642. Adams C., Aldous D. J., Amendola S., Bamborough P., Bright C., Crowe S., Eastwood P., Fenton C., Foster M., Harrison T. K. P., King S., Lai J., Lawrence C., Natalel J.-P., McHarthy C., Moorcroft N., Page K., Rao S., Redford J., Sadiq S., Smith K., Souness J. E., Thuraiatnam S., Vine M., Wyman B. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13. № 18. P. 3105.
643. Ahuja P., Singh J., Anand N. // Ind. J. Chem. 1983. V. 22B. № 11. P. 1142.
644. Иванов Т. В., Кадушкин А. В., Соловьева Н. П., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1996. Т. 30. № 6. С. 47.
645. Яковлев М. Ю., Кадушкин А. В., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1997. Т. 31. № 7. С. 18.
646. Граник В. Г. Дис. ... д-ра хим. наук. М., 1979.
647. Граник В. Г., Беляева О. Я., Глушков Р. Г., Власова Т. Ф., Григорьев А. Б., Полиевктов М. К. // Химия гетероцикл. соедин. 1977. № 11. С. 1518.
648. Al-Saleh B., Abdelhalik M. M., El-Asaserg M. Ah., Elnagdi M. H. // J. Heterocycl. Chem. 2003. V. 40. № 1. P. 171.
649. Al-Mousawi S., Abdelkhalik M. M., John J., Elnagdi M. H. // J. Heterocycl. Chem. 2003. V. 40. № 4. P. 689.
650. Chorvat R. J., Prodan K. A., Adelstein G. D., Rydzewski R. M., Laughlin K. T., Stamm M. H., Frederick L. G., Schniepp H. C., Stichney J. L. // J. Med. Chem. 1985. V. 28. № 9. P. 1285.
651. Abdel-Rahman A.-R., Keshk E. M., El-Telbani E. M. Z. // Naturforsch. 2002. V. 57B. № 5. P. 557.
652. Yamaguchi S., Saitoh A., Kavase Y. // J. Heterocycl. Chem. 1995. V. 32. № 2. P. 511.
653. Eiden F., Schunnamann J. // Arch. Pharm. (Weinheim). 1983. V. 316. № 3. P. 201.
654. Merour J. Y., Cossais F. // J. Heterocycl. Chem. 1991. V. 28. № 8. P. 1875.
655. McCormick I., Li Y., McCormick K., Duynske H. I., van Engen A. K., van der Marrel A. A., Ganem B., van Boom I. H., Meinwald J. // J. Am. Chem. Soc. 1999. V. 121. № 24. P. 5661.
656. Boshelli D. H., Ye T. // J. Heterocycl. Chem. 2002. V. 39. № 4. P. 783.

657. Ершов Л. В., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 1985. № 7. С. 929.
658. Марченко И. Б., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 1982. № 1. С. 65.
659. Jain S., Jain R., Singh I., Anand N. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 1. P. 131.
660. Chénard B. L., Welch W. M., Blake J. F., Butler T. W., Reibhold A., Ewing F. E., Menniti F. S., Ragnozzi M. // J. Med. Chem. 2001. V. 44. № 11. P. 1710.
661. Дозорова Е. Н., Гризик С. И., Персианова И. В., Шварц Г. Я., Слюбаев Р. Д., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1985. № 2. С. 154.
662. Boamah Ph. Y., Heinisch M., Moshuber J. // J. Heterocycl. Chem. 1988. V. 25. № 3. P. 879.
663. Firoozi F., Javidnia K., Komli M., Fooladi A., Foroumadi A., Shafiee A. // J. Heterocycl. Chem. 1995. V. 32. № 1. P. 123.
664. Flitch W., Hohenhorst M. // Ann. Chem. 1988. S. 275.
665. Кадушкин А. В., Пестерова Н. Н., Головки Т. В., Николаева И. С., Пушкина Т. В., Фомина А. П., Соколова А. С., Чернов В. А., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1990. Т. 24. № 12. С. 18.
666. Singh J., Virmani V., Jain S., Anand N. // Ind. J. Chem. 1980. V. 19B. № 3. P. 195.
667. Singh J., Sandana V., Anand N. // Ind. J. Chem. 1983. V. 22B. № 11. P. 1079.
668. Ahuja P., Singh J., Anand N. // Ind. J. Chem. 1988. V. 27B. № 3. P. 166.
669. Ahuja P., Singh J., Anand N. // Ind. J. Chem. 1983. V. 22B. № 7. P. 723.
670. Сорокина И. К., Паршин В. А., Аспина В. В., Паримбетова Р. Б., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1992. Т. 26. № 1. С. 41.
671. Рябова С. Ю., Трофимкин Ю. И., Алексеева Л. М., Богданова Г. В., Шейнкер Ю. П., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 1990. № 11. С. 1487.
672. Пылов Д. Б., Кадушкин А. В., Кербникова И. Ф., Николаева И. С., Петерс В. В., Гуськова Т. А., Дубинский Р. А., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1995. Т. 29. № 2. С. 27.
673. Рябова С. Ю. Дис. ... д-ра хим. наук. М., 2005.
674. Eiden F., Pluckhan J. // Arch. Pharm. (Weinheim). 1978. V. 311. № 1. P. 18.
675. Sigimori M., Fjima A., Ohsuki S., Matsumoto K., Kowato Y., Yasuoka M., Tagawa H., Terasowa H. // Heterocycles. 1994. V. 38. № 1. P. 81.
676. Гризик С. И. Дис. ... канд. хим. наук. М., 1984.
677. Кадушкин А. В., Соловьева Н. П., Головки Т. В., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 1991. № 3. P. 349.
678. Гусс Л. Т., Хабарова Л. С., Ершов Л. В., Дворянцева Г. Г., Прошина Н. Н., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 1990. № 5. С. 643.
679. Herdeis C., Nagel N. // Heterocycles. 1983. V. 20. № 11. P. 2163.
680. Глушков Р. Г., Стежко Т. В. // Химия гетероцикл. соедин. 1980. Т. 16. № 8. С. 1097.
681. Thurkauf A., Chen Xi., Zhang S., Gao Y., Kyeltyka A., Wasloy L. V. F., Brodbeck R., Greenlee W., Ganguly A., Zhao He. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13. № 17. P. 2921.
682. Eiden F., Berndt K. // Arch. Pharm. 1986. V. 319. № 4. P. 347.
683. Gupton J. T., Hecks F. A., Wilkinson D. R., Petrich S. A. // Heterocycles. 1994. V. 37. № 1. P. 487.
684. Boshelli D. H., Ye T. J. // Heterocycl. Chem. 2002. V. 39. № 4. P. 783.
685. Grolitzer K., Engler E. // Arch. Pharm. (Weinheim). 1980. V. 313. № 5. P. 385.
686. Fresneda P. M., Molina P., Bleda J. A. // Tetrahedron. 2001. V. 57. № 12. P. 2355.
687. Zimmerman J., Buchdunger E., Mett H., Meyer T., Lydon N. B. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997. V. 7. № 2. P. 187.

688. Zimmerman J., Buchdunger E., Mett H., Meyer T., Lydon N. B. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997. V. 7. № 2. P. 187.
689. Расторгуева Н. А., Рябова С. Ю., Лисица Е. А., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Изв. АН. Сер. Хим. 2003. № 10. С. 2036.
690. Головки Т. В., Микерова Н. И., Алексеева Л. М., Богданова Г. А., Паршин В. А., Аспина В. В., Паримбетова Р. Б., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1994. Т. 28. № 4. С. 22.
691. Головки Т. В., Соловьева Н. П., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1994. Т. 28. № 5. С. 48.
692. Исакович И. П., Азимов В. А., Рябова С. Ю., Алексеева Л. М., Паршин В. А., Слюбаев Р. Д., Паримбетова Р. Б., Аспина В. В., Салимова Н. С., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1995. Т. 29. № 2. С. 7.
693. Головки Т. В., Соловьева Н. П., Богданова Г. В., Шейнкер Ю. Н., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 1991. № 9. С. 1190.
694. Bergman J. // J. Heterocycl. Chem. 1985. V. 22. № 2. P. 341.
695. Акалаева Т. В., Богданова Г. А., Боканов А. И., Гуськова Т. А., Падейская Е. П., Радкевич Т. П., Шведов В. И., Шпилюва Л. Д. // Хим.-фарм. журнал. 1994. Т. 28. № 8. С. 28.
696. Саркисова Л. С., Микерова Н. И., Алексеева Л. М., Любчанская В. М., Панишева Е. К., Шейнкер Ю. Н., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соедин. 1991. № 4. С. 468.
697. Singh J., Sandana V., Anand N. // Ind. J. Chem. 1989. V. 28B. № 11. P. 1031.
698. Landu K. S., Barrett V., Brockwell M., Cambridge A., Poster C., Giles H., Glen R. C., Hill A. P., Hobbs H., Honey A., Martin G. R., Salmon J., Smith D., Woollord P., Selwood D. L. // J. Med. Chem. 2001. V. 44. № 5. P. 681.
699. Ito M., Kibayashi C. // Tetrahedron. 1991. V. 47. № 45. P. 9329.
700. Ito M., Kibayashi C. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 35. P. 5065.
701. Ziegler F. E., Sarpong M. A. // Tetrahedron. 2003. V. 59. № 45. P. 9013.
702. King J. L., Posner B. A., Mak K. T., N-chu. C. Yang. // Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. № 34. P. 3919.
703. Palomino E., Schaup A. P., Heeg M. J. // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 49. P. 6797.
704. Henegar K. E., Achford S. W., Baugman T. A., Sih J. C., Gu R. L. // J. Org. Chem. 1997. V. 62. № 19. P. 6588.
705. Villemin D. // Synthesis. 1987. № 2. P. 154.
706. Gan H., Horner M. G., Hrnycz B. I., McCormack Th. R. A., King J. A., Gasyna Z., Chen G., Gleiter R., Yang N-chu. C. // J. Am. Chem. Soc. 2000. V. 122. № 49. P. 12098.
707. Cao H., Flippen-Andersen J., Cook J. M. // J. Am. Chem. Soc. 2003. V. 125. № 11. P. 3230.
708. Noh T., Can H., Halton Sh., Hrnjer B. J., Yang H-Ch. // J. Am. Chem. Soc. 1997. V. 119. № 32. P. 7470.
709. Jefford Ch. W., Timori G. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1995. № 15. P. 1501.
710. Kosley R. W., Cheril R. J. // J. Org. Chem. 1989. V. 54. № 12. P. 2972.
711. Курбанов Д., Курбанов И., Хекимов Ю. К., Злотский С. С., Рахмантулов Д. Л. // Журнал орган. химии. 1991. Т. 27. № 6. С. 1083.
712. Camps P., Fernandez J. A., Varques S., F-Bardía M., Solans X. // Angew. Chem. Ed. Engl. 2003. V. 42. № 34. P. 4049.
713. Bohrer G., Knorr R., Bohrer P., Shubert B. // Liebigs. Ann. Chem. 1997. № 8. S. 193.

714. Haag-Zeino B., Schmidt R. R. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1990. № 12. S. 1197.
715. Feinauer R., Henckel E. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1968. B. 716. S. 135.
716. Feinauer R., Seelinger W. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1966. B. 698. S. 174.
717. Ashburn S. P., Coates R. M. // *Tetrahedron*. 1979. V. 35. № 2. P. 235.
718. Leonard W. R., Romine J. L., Meyers A. I. // *J. Org. Chem.* 1991. V. 56. № 5. P. 1961.
719. Rottman A., Liebsher J. // *J. Pract. Chem.* 1995. B. 337. № 7. S. 548.
720. Botta A. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1978. № 2. S. 306.
721. Gompper R., Heinemann U. // *Angew. Chem.* 1981. V. 93. № 3. P. 297.
722. Singh J., Sandana V., Jain P. C., Anand N. // *Ind. J. Chem.* 1983. V. 22B. № 11. P. 1083.
723. Stanovnik B., Bajt O., Belcic O., Koren B., Pzhave M., Stimac A., Tisler M. // *Heterocycles*. 1984. V. 22. № 7. P. 1545.
724. Meslavic M., Stanovnik B., Tisler M. // *Monatsh. Chem.* 1985. B. 116. № 12. S. 1447.
725. Meslavic M., Stanovnik B., Tisler M. // *Monatsh. Chem.* 1986. B. 117. № 2. S. 221.
726. Cecchetti V., Flavolini A., Schiaffella F. // *J. Heterocycl. Chem.* 1982. V. 19. № 5. P. 1045.
727. Guthrie J. P., Gallant R. T., Jannings M. C. // *Can. J. Chem.* 2004. V. 82. № 2. P. 268.
728. Svete J., Stanovnik B., Tisler M., Golic L., Leban I. // *J. Heterocycl. Chem.* 1989. V. 26. № 1. P. 145.
729. Stanovnik B., Svete J., Tisler M. // *J. Heterocycl. Chem.* 1987. V. 24. № 6. P. 1809.
730. Malesic M., Kabavcic A., Golobic A., Golic L., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* 1997. V. 34. № 1. P. 43.
731. Malesic M., Kabavcic A., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* 1997. V. 34. № 1. P. 49.
732. Adetchessi O., Desor D., Forfar I., Jarry Ch., Leger J. M., Laguerre M., Carpy A. // *J. Heterocycl. Chem.* 1997. V. 34. № 2. P. 429.
733. Aljaz-Rozic M., Svete J., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* 1995. V. 32. № 5. P. 1605.
734. Garcia E. E., Benjamin L. E., Fryer R. I. // *J. Hct. Chem.* 1974. V. 11. № 2. P. 275.
735. Molteni V., Hamilton M. M., Mao L., Grane C. M., Termin A. P., Wilson D. M. // *Synthesis*. 2002. № 12. P. 1669.
736. Kocovar M., Tisler M., Stanovnik B. // *Heterocycles*. 1982. V. 19. № 2. P. 339.
737. Lin W.-i., Lang S. A. // *J. Heterocycl. Chem.* 1977. V. 14. № 2. P. 345.
738. Marchalin S., Cuthan J. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1985. V. 50. № 9. P. 1962.
739. Maya A. B. S., Perez-Melero C., Salvador N., Relaez R., Caballero E., Madazdo M. // *Bioorg. Med. Chem.* 2005. V. 13. P. 6133.
740. Трухачева Л. А., Левина В. И., Григорьев Н. Б., Арзамасцев А. П., Далингер И. Л., Вацадзе И. А., Попова Г. П., Шевелев С. А., Граник В. Г. // *Изв. АН. Сср. Хим.* 2005. № 12. С. 2719–2725.
741. Radies U., Liebsher J., Patzel M. // *Synthesis*. 1992. № 7. P. 673.
742. Wang S., Meades C., Wood G., Osnowski A., Anderson S., Yuill R., Thomas M., Mesna M., Jackson W., Miagley C., Griffiths G., Fleming I., Green S., McNae I., Wu Su-Y., McInnes C., Zheleva D., Walkinshaw M. D., Fisher P. M. // *J. Med. Chem.* 2004. V. 47. № 7. P. 1662.
743. La Mattina J. L., Mubareski C. J., Muse D. E. // *Tetrahedron*. 1988. V. 44. № 11. P. 3073.
744. Landreau C., Deniaud D., Reliquet A., Meslin J. C. // *Eur. J. Org. Chem.* 2003. № 3. P. 421.

745. Landreau C., Deznatid D., Meslin J. C. // *J. Org. Chem.* 2003. V. 68. № 12. P. 4912.
746. Lin Y.-i., Seifert C. M., Kang S. M., Dusza J. P., Lang S. A. // *J. Heterocycl. Chem.* 1979. V. 16. № 7. P. 1377.
747. Ane A., Prestat G., Thiam M., Josse S., Eipelier M., Pradere J. P., Dubreuil D. // *Nucleosid. Nucleotid. Nucleic Acids*. 2002. V. 21. № 4–5. P. 335.
748. Nayakawa T., Tanaka Y. // *Heterocycles*. 1984. V. 22. № 8. P. 1697.
749. Sersak G., Grdadovnik S. G., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* 1988. V. 25. № 6. P. 1275.
750. Selic I., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* 1997. V. 34. № 3. P. 813.
751. Leysen D. C., Haemers A., Bollaert W. // *J. Heterocycl. Chem.* 1984. V. 21. № 5. P. 1361.
752. Dawood K. D., Kandeel Z., Farag A. M. // *J. Chem. Res. (S)*. 1998. V. 108.
753. Kaketsu M., Nada F., Mio T., Ishihara N. // *Heterocycles*. 2003. V. 59. № 2. P. 257.
754. Kantlehner W., Hlauber M., Vettel H. // *J. Prakt. Chem.* 1996. B. 338. № 5. S. 403.
755. Ziv J., Knapp S., Rosen J. // *Synth. Comm.* 1988. V. 18. № 9. P. 973.
756. Harnden M. R., Jennings L. J., McKie C. M. D., Parkin A. // *Synthesis*. 1990. № 10. P. 893.
757. Harden M. R., Parkin A., Wyatt R. G. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 6. P. 701.
758. Bohrisch J., Patzel M., Liebsher J., Maas G. // *Synthesis*. 1997. № 5. P. 521.
759. Sanfillipo R. J., Urbanski M., Press J. B., Dubinski B., Moore J. B. // *J. Med. Chem.* 1988. V. 31. № 11. P. 2221.
760. Athey P. S., Kiefer C. E. // *J. Org. Chem.* 2002. V. 67. № 12. P. 4081.
761. Sisko J. // *J. Org. Chem.* 1998. V. 63. № 13. P. 4529.
762. Cetinskaya B., Cetinskaya E., Chamizo J. A., Hitchcock P. B., Jasim H. A., Kucukbay H., Lappert M. F. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. 1998. № 13. P. 2047.
763. Anderson M., Beattie J., Breault G. A., Breed J., Bith K. F., Culshaw J. D., Ellston R. A., Green S., Minshull C. A., Norman R. A., Paupit R. A., Stanway J., Thomas A. P., Jewsbury P. // *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. V. 13. № 18. P. 3021.
764. Gudmundson K. S., Johns B. A. // *Org. Lett.* 2003. V. 5. № 8. P. 1369.
765. Kolar P., Isler M. Z. // *Naturforsch.* 1991. V. 46B. № 8. P. 1110.
766. Walser A., Flynn T., Mason C., Fryer R. I. // *J. Heterocycl. Chem.* 1986. V. 23. № 5. P. 1303.
767. Alves M. J., Carvalho A. A., Proenca M. F. J. P. P., Booth B. I., Pritchard R. G. // *J. Heterocycl. Chem.* 1997. V. 34. № 3. P. 739.
768. Bratusek U., Hvala A., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* 1998. V. 35. № 4. P. 971.
769. Глушков Р. Г., Давыдова Н. К., Марченко Н. Б. // *Химия гетероцикл. соед.* 1989. № 2. С. 231.
770. Rottmann A., Liebsher J. // *J. Heterocycl. Chem.* 1996. V. 33. № 3. P. 811.
771. Rottmann A., Liebsher J. // *J. Prakt. Chem.* 1996. B. 338. № 4. S. 397.
772. Bith K. F., Cooper N., Culshaw J. D., Heaton D. W., Oakes S. E., Minshull C. A., Norman R. A., Paupit R. A., Tucker J. A., Breed J., Pannifer A., Rowsell S., Stanway J. J., Valentine A. L., Thomas A. P. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. V. 14. № 9. P. 2249.
773. Kapplinger C. // *J. Prakt. Chem.* 1998. B. 340. № 4. S. 323.
774. Georgescu F., Georgescu E., Drachici C., Iuhac P. C., Eilip P. L. // *Rev. Roumaine. Chim.* 2005. V. 50. № 5. P. 349.
775. Schumacher R. M., Davidson B. S. // *Tetrahedron*. 1999. V. 55. № 4. P. 935.
776. Porter M. J., White N. J., Howells G. E., Laffan D. D. F. // *Tetrahedron Lett.* 2004. V. 45. № 35. P. 6541.

777. Goodacre S. C., Hallett D. J., Carling R. W., Cartro J. L., Reynolds D. S., Pike A., Wafford K. A., Newmann R., Attack J. R., Street L. J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. V. 16. P. 1582.
778. Teng X., Degterev A., Jagtap P., Xing X., Choi S., Denu R., Yuan J., Cuny G. D. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. V. 15. P. 5039.
779. Pauaert J., Smeyers C., Battichor P. // *Bull. Soc. Chem. Belg.* 1985. V. 94. № 5. P. 431.
780. Kolar P., Tisler M. // *J. Heterocycl. Chem.* 1992. V. 29. № 5. P. 1241.
781. Chen S. F., Panzico R. P., Dexler D. L., Chu M. Y. W., Czhabres P. // *J. Heterocycl. Chem.* 1982. V. 19. № 2. P. 285.
782. Nogra B. S., Shaw G., Robinson D. H. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985. № 3. P. 459.
783. Groselj U., Drolimic A., Rocnic R., Svete J., Stanovnik B., Golobic A., Lah N., Leban J., Meden A., Golic-Grdadolnik S. // *Helv. Chim. Acta.* 2001. V. 84. № 11. P. 3403.
784. Dombroski M. A., Letavic M. A., McClure K. F., Barberia J. R., Carty T. J., Cortina S. R., Csiki C., Depesa A. J., Elliott N. C., Gabil S. A., Jordan C. K., Labasi J. M., Martin W. H., Peese K. M., Stock J. A., Svensson L., Sweeney F. J., Yu C. H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. V. 14. № 4. P. 919.
785. Selic L., Lukse R., Lample K., Golic L., Golic-Grdadolnik S., Stanovnik B. // *Helv. Chim. Acta.* 2000. V. 83. № 10. P. 2802.
786. Burnett F. N., Hosmane R. S. // *Tetrahedron.* 2001. V. 57. № 30. P. 6627.
787. Meriane M. A. A., Rahmouani M., Bazureau J. P., Hamelin J. // *Synthesis.* 1998. № 7. P. 967.
788. Link H., Klotzer W., Karpitschka E. M. // *Angew. Chem.* 1990. V. 102. № 5. P. 559.
789. Bith K. F., Culshaw J. D., Green S., Oakes S. E., Thomas A. P. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. V. 14. № 9. P. 2245.
790. Achenbach H., Rainer G., Klemm K. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1973. № 11. S. 1919.
791. Tupper D. E., Bray M. R. // *Synthesis.* 1997. № 3. P. 337.
792. Aboujaoude E. E., Collingnon N. // *Tetrahedron.* 1985. V. 41. № 2. P. 427.
793. Olivera R., SanMartin R., Chirruca F., Dominques E. // *J. Org. Chem.* 2002. V. 67. № 21. P. 7215.
794. Deshayes C., Chabannet M., Gelin S. // *Synthesis.* 1982. № 12. P. 1088.
795. Revk D., Jakse R., Golobit A., Golic L., Stanovnik B. // *Heterocycles.* 2003. V. 61. № 1. P. 197.
796. Pleier A. K., Glas H., Groshe M., Sirsch P., Thiel W. R. // *Synthesis.* 2001. № 1. P. 55.
797. Lee C. S., Alwine D. A., Barbehyn M. R., Grega C. C., Dolak L. A., Ford C. W., Jensen R. M., Seest E. P., Hamel J. C., Schuadt N. D., Stapert D., Yagi B. H., Zurenko G. Z., Genin M. // *J. Bioorg. Med. Chem.* 2001. V. 9. № 12. P. 3243.
798. Petrlin-Masic F., Mlinsck G., Solmajer T., Trampus-Bakija A., Siegnar M., Kikely D. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. V. 13. № 5. P. 789.
799. Hernandez S., SanMartin P., Tellitu I., Dominques E. // *Org. Lett.* 2003. V. 5. № 7. P. 1095.
800. Ziv I., Knapp S., Rosen I. D. // *Synth. Comm.* 1991. V. 21. № 18/19. P. 1971.
801. Amoroso A. J., Thompson D. M. C., Jeffery J. C., Jones P. L., McCleverty J. A., Ward M. D. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994. № 24. P. 2751.
802. Halcrow M. A., Meines E. J. L., Mabbs F. E., Sower J. J., Partlin M. Mc., Powell H. R., Davies J. E. // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1997. № 21. P. 4025.
803. Al-Omran F. // *J. Heterocycl. Chem.* 2000. V. 37. № 5. P. 1219.

804. Beck J. R., Lynch M. P. // *J. Heterocycl. Chem.* 1987. V. 24. № 3. P. 693.
805. Beck J. R., Wright F. L. // *J. Heterocycl. Chem.* 1987. V. 24. № 3. P. 739.
806. Menozzi G., Mosti L., Shenone P. // *J. Heterocycl. Chem.* 1987. V. 24. № 6. P. 1669.
807. Shenone P., Mosti L., Menozzi G. // *J. Heterocycl. Chem.* 1982. V. 19. № 6. P. 1119.
808. Brunner H., Schek T. // *Chem. Ber.* 1992. B. 125. № 3. S. 701.
809. Menozzi G., Mosti L., Shenone P. // *J. Heterocycl. Chem.* 1984. V. 21. № 5. P. 1437.
810. Selic V., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* 1998. V. 35. № 6. P. 1527.
811. Hanslowsky A., Jelencic B., Secnik S., Svete J., Golobic A., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* 2003. V. 40. № 3. 487.
812. Ansari M. A., Craig I. C. // *Synth. Comm.* 1991. V. 21. № 18/19. P. 1971.
813. Deshayes C., Chabannet M., Gelin S. // *Synthesis.* 1982. № 12. P. 1088.
814. Johns B. A., Gudmundsson K. S., Turner E. M., Allen S. H., Jung D. K., Sexton C. J., Boud F. L., Peel M. R. // *Tetrahedron.* 2003. V. 59. № 45. P. 9001.
815. Takahashi M., Muta S., Nakazato H. // *J. Heterocycl. Chem.* 1997. V. 34. № 5. P. 1395.
816. Takahashi M., Kotashima H., Saitoh T. // *Heterocycles.* 1993. V. 35. № 2. P. 909.
817. Reddinger C., Dworczak R., Junek H. // *Monatsh. Chem.* 1998. B. 129. № 12. S. 1207.
818. Tanaka A., Terasawa T., Hagihara H., Kinoshita T., Sakuma Y., Ishike N., Sawada M., Takasugi H., Tanaka H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998. V. 8. № 8. P. 81.
819. Plate P., Plaun M. J. M., DeBoer T., Andrews J. S., Paer D. R., Gibson S. // *Bioorg. Med. Chem.* 1996. V. 4. № 2. P. 227.
820. Eiden F., Patzelt G., Buckborn // *Arch. Pharm. (Weinheim).* 1989. V. 322. № 5. P. 589.
821. Nagai S.-i., Veda T., Takamura M., Nagatsu A., Murakami M., Sakakibara J. // *J. Heterocycl. Chem.* 1998. V. 35. № 2. P. 293.
822. Penning T. D., Kramer S. W., Lee L. F., Collins P. W., Coboldt C. M., Seibert K., Veenhuizen A. W., Zhang Y. Y., Isakson P. C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1997. V. 7. № 16. P. 2121.
823. Wilcoxon R., Huang C. Q., McCarthy J. R., Grigoriadis D. G., Chen Ch. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. V. 13. № 19. P. 1183.
824. Chimichi S., Boccacini M., Hassan M. M. M., Viola G., Dall'Acqua F., Curini M. // *Tetrahedron.* 2006. V. 62. № 1. P. 90.
825. Palacios F., Aparicio D., Lopez Y., de los Santos J. M., Ezpeleta J. M. // *Tetrahedron.* 2006. V. 62. № 6. P. 1095.
826. Gross R. S., Gao Z., Dyck B., Coon T., Huang C. Q., Lowe R. W., Marinkowic D., Morjani M., Nelson J., Zamani-Kord S., Grigoriadis D. E., Hoare E. R. J., Crowe P. D., Bu J. H., Haddach M., Carthy J. Mc., Saunders J., Sullivan R., TaKung Chen, Williams J. P. // *J. Med. Chem.* 2005. V. 48. № 18. P. 5780.
827. Brough P. A., Barril X., Beswick M., Dymock B. W., Drysdale M. J., Wright L., Grant K., Massey A., Surgenor A., Workman P. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. V. 15. P. 5197.
828. Gudmundsson K. S., Johns B. A., Wang Z., Turner E. M., H. Allen S., Freeman G. A., Leslie Boyd F., Sexton C. D., Sellseth D. W., Moniri K. R., Greeh K. L. // *Bioorg. Med. Chem.* 2005. V. 13. P. 5346.
829. Roque D. R., Naill J. L., Antoon J. W., Stevens E. P. // *Synthesis.* 2005. № 15. P. 2497.
830. Kepe N., Korjan V., Polanc S., Kocivar M. // *Heterocycles.* 2000. V. 53. № 9. P. 2033.
831. Plescia S., Daidone G., Sprio V. // *J. Heterocycl. Chem.* 1982. V. 19. № 6. P. 1385.
832. Abdel-Megid M., Abass M., Hassan M. // *J. Heterocycl. Chem.* 2007. V. 44. № 2. P. 315.

833. Maquestiau A., Eynde J. J. V. // *Tetrahedron*. 1987. V. 43. № 18. P. 4185.
834. Stanovnik B. // *Tetrahedron*. 1991. V. 47. № 18/19. P. 2925.
835. Дорохов В. А., Комков А. В., Уграк Б. И. // *Изв. АН. Сер. Хим.* 1993. № 8. С. 1429.
836. Acivedo O. L., Krawczyk S. H., Townsend L. B. // *J. Org. Chem.* 1986. V. 51. № 7. P. 1050.
837. Traxler P., Bold G., Frei J., Lang M., Lydon N., Mett H., Buchdunger E., Meyer T., Mueller M., Furet P. // *J. Med. Chem.* 1997. V. 40. № 22. P. 3601.
838. Costanzo A., Guerrini C., Ciciani G., Bruni R., Sella S., Costa B., Martini C., Luiacchini A., Arello P. M., Ipponi A. // *J. Med. Chem.* 1999. V. 42. № 12. P. 2218.
839. Almansa C., de Ariba A. F., Cavalcanti F. L., Gomes L. A., Miralles A., Merlos M., Garcia-Rafanell J., Forn J. // *J. Med. Chem.* 2001. V. 44. № 3. P. 350.
840. Chang K. Y., Kim S. H., Nam G., Sec J. H., Kim J. H., Ha D.-G. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000. V. 10. № 11. P. 1211.
841. Galligan P. J., Folmer B. K., Hartz R. A., Koch S., Nanda N. K., Adreuski S., Lidzgerald L., Miller K., Marshall W. // *J. Bioorg. Med. Chem.* 2003. V. 11. № 18. P. 4093.
842. Глушков Р. Г., Николаева Л. А., Козлова О. В., Дронова Л. Н., Чернов В. А., Минакова С. М. // *Хим.-фарм. журнал*. 1984. Т. 18. № 6. С. 674.
843. Sudarsanam V., Nagarajan K., Gokhale N. G. // *Ind. J. Chem.* 1982. V. 21B. № 12. P. 1087.
844. Bruni F., Chimi S., Cosimelli B., Costanzo A., Guerrini G., Sella S. // *Heterocycles*. 1990. V. 31. № 6. P. 1141.
845. Al-Omran F., El-Hay O. Y. Ald., El-Khair A. A. // *J. Heterocycl. Chem.* 2000. V. 37. № 6. P. 1617.
846. Mohamed M., Abdel-Khalik M. M., Elnagdi M. H. // *J. Heterocycl. Chem.* 2001. V. 38. № 3. P. 685.
847. Булычев Ю. Н., Корбук И. А., Преображенская М. Н., Чернышев А. И., Есинов С. Е. // *Химия гетероцикл. соедин.* 1984. № 10. С. 1321.
848. Булычев Ю. Н., Преображенская М. Н., Чернышев А. И., Есинов С. Е. // *Химия гетероцикл. соедин.* 1988. № 7. С. 914.
849. Булычев Ю. Н., Преображенская М. Н. // *Химия гетероцикл. соедин.* 1988. № 11. С. 1526.
850. Макаров В. А., Тафеенко В. А., Граник В. Г. // *Химия гетероцикл. соедин.* 1998. № 12. С. 1676.
851. Al-Mousavi S., Mohammad M. A., Elnagdi M. H. // *J. Heterocycl. Chem.* 2001. V. 38. № 4. P. 989.
852. Макаров В. А., Рябова О. Б., Алексеева Л. М., Шапков А. С., Граник В. Г. // *Химия гетероцикл. соедин.* 2003. № 2. С. 268.
853. Shen J. K., Katayama H., Takatsu N. // *Chem. Pharm. Bull.* 1994. V. 42. № 2. P. 237.
854. Menegatti R., Silva G. M. S., Zapata-Sudo G., Raimundo J. M., Sudo R. T., Barreiro E. J., Fraga C. A. M. // *Bioorg. Med. Chem.* 2006. V. 14. P. 677.
855. Steglich W. // *Synth. Comm.* 1982. V. 12. № 6. P. 457.
856. Qriek B. S., Blaney F. E., Brown F., Clark M. S. G., Hadley M. S., Hatcher J., Riley G. J., Rosenberg H. E., Wetsworth H. J., Nyman P. // *J. Med. Chem.* 1991. V. 34. № 9. P. 2726.
857. Andersen K. E., Lundt B. F., Jorgensen A. S., Braestup C. // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 1996. V. 31. № 5. P. 417.

858. Landu K. S., Barrett V., Brockwell M., Cambridge A., Poster C., Giles H., Glen R. C., Hill A. P., Hobbs H., Honey A., Martin G. R., Salmon J., Smith D., Woollord P., Selwood D. L. // *J. Med. Chem.* 2001. V. 44. № 5. P. 681.
859. Shafiee A., Vardikarimy B., Sadrai S. // *J. Heterocycl. Chem.* 1989. V. 26. № 5. P. 1341.
860. Stanovnik B., Urleb U., Tisler M. // *Heterocycles*. 1985. V. 23. № 11. P. 2819.
861. Westnhall G., Schmidt R. Z. // *Chem.* 1974. B. 14. № 3. S. 94.
862. Henklein P., Westnhall G. Z. // *Chem.* 1972. B. 12. № 3. S. 103.
863. Андрианов В. Г., Рожков Е. Н., Еремеев А. В. // *Химия гетероцикл. соедин.* 1994. № 4. С. 534.
864. MacLeod A. M., Baker R., Freedman S. B., Patel S., Merchant K. J., Roe M., Saunders J. // *J. Med. Chem.* 1990. V. 33. № 7. P. 2052.
865. Bongartz J. P., Stokbroek R., der Aa M. V., Luyckx M., Willems M., Ceusters M., Meezpoel L., Smets G., Jonsen T., Wouters W., Bowden C., Valetta L., Herb M., Tomimovich R., Tuman R. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. V. 12. № 4. P. 589.
866. Pavlik J. W., Changtong Ch., Tantajanon S. // *J. Heterocycl. Chem.* 2002. V. 39. № 1. P. 237.
867. Radies U., Liebscher J., Ziemer B., Rybakov V. // *Chem. Ber.* 1992. B. 125. № 6. S. 1507.
868. Lenic M., Merslavic M., Polanc S., Stanovnik B., Stavber H., Siruna D., Tisler M. // *J. Heterocycl. Chem.* 1980. V. 17. № 7. P. 1441.
869. Komin A. P., Street R. N., Garmask M. // *J. Org. Chem.* 1975. V. 40. № 19. P. 2749.
870. Kantlehner W., Haug E., Hagen H. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1982. B. 2. S. 298.
871. Moormann A. E., Pitzel B. S., Jones P. H., Gullikson C. W., Albin D., Yu S. S., Bianchi R. G., Sanguinetti E. L., Rabin B., Grebner M., Monroy M., Kellar P., Casler J. // *J. Med. Chem.* 1990. V. 33. № 2. P. 614.
872. Medwin J. B., Paul R., Baker J. S., Brockman J. A., Du M. T., Hallett W. A., Hanfin J. W., Hardy A. A., Tarrant M. E., Torley L. W., Wrenn S. // *J. Med. Chem.* 1990. V. 33. № 4. P. 1230.
873. Stocks M. J., Cheshire D. R., Reynolds R. // *Org. Lett.* 2004. V. 6. № 17. P. 2969.
874. Lin Y.-i., Petty S. R., Lovell F. M., Perkinson M. A., Lang S. A. // *J. Heterocycl. Chem.* 1980. V. 17. № 5. P. 1077.
875. Roque D. R., Naill J. L., Antoon J. W., Stevens E. P. // *Synthesis*. 2005. № 15. P. 2497.
876. Haider N., Heinisch G., Wanko R. // *J. Heterocycl. Chem.* 1991. V. 28. № 5. P. 1441.
877. Gupton T., Petrich S. A., Hicks F. A., Wilkinson D. R., Vugras M., Hesei K. N., Sikorski J. J. A. // *Heterocycles*. 1998. V. 47. № 2. P. 689.
878. Petrich S. A., Qian Z., Santiago L. M., Gupton J. T., Sikorski J. J. A. // *Tetrahedron*. 1994. V. 50. № 42. P. 12113.
879. Ankezen M., Orckhe R., Hansen B. S., Hansen T. K. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1997. V. 7. № 10. P. 1293.
880. Abdel-Megid M., Elnagdi M. H., Negm D. M. // *J. Heterocycl. Chem.* 2002. V. 39. № 1. P. 105.
881. Vogel M., Lippman E. // *J. Prakt. Chem.* 1989. B. 331. № 1. S. 69.
882. Vogel M., Lippman E. // *J. Prakt. Chem.* 1989. B. 331. № 1. S. 75.
883. Radies U., Liebscher J. // *J. Heterocycl. Chem.* 1993. V. 30. № 4. P. 1061.
884. Kuwahara M., Kawano Y., Kajino M., Ashida Y., Miyake A. // *Chem. Pharm. Bull.* 1997. V. 45. № 9. P. 1447.
885. Buchi G., Carlson J. A. // *J. Am. Chem. Soc.* 1968. V. 90. № 19. P. 5336.
886. Kocivar M., Polanc S., Tisler M., Vercek B. *Synth. Comm.* 1989. V. 19. № 9-10. P. 1713.

887. Syte J., Codez Z., Stanovnik B., Tisler M. // *Synthesis*. 1990. № 1. P. 70.
888. Kepe V., Kocevar M., Polanc S. // *Heterocycles*. 1995. V. 41. № 6. P. 1299.
889. Keshk E. M. // *Heteroatom. Chem.* 2004. V. 15. № 1. P. 85.
890. Yoshimura H., Nagai M., Kikuchi S., Abe S., Hido T., Higashi S., Hishenuma I., Yamanaoka T. // *J. Med. Chem.* 1995. V. 38. № 16. P. 3163.
891. Roberts W.R., Essigmann J.M. // *J. Org. Chem.* 1997. V. 62. № 8. P. 2630.
892. Kim S., Fan C.-j., Lee J., Lee J. J., Kim D. // *J. Org. Chem.* 2002. V. 67. № 9. P. 3127.
893. Harikrishnan L. S., Boehm T. L., Showalter H. D. II. // *Synth. Comm.* 2001. V. 31. № 4. P. 519.
894. Boles J., Goubert S., Anglada L., Planas J. M., Burgarolas C., Castello J. M., Sacristan A., Ortiz J. A. // *J. Med. Chem.* 1996. V. 39. № 15. P. 2962.
895. Erian A. W., Sherif S. M., Mohamed N. R. // *Synth. Comm.* 2003. V. 33. № 9. P. 1561.
896. Tao E. V. P. // *Synth. Comm.* 1983. V. 13. № 14. P. 1169.
897. Kepe V., Kocevar M., Polanc S., Verccek B., Tisler M. // *Tetrahedron*. 1987. V. 43. № 8. P. 1747.
898. Selic L., Stanovnik B. // *Tetrahedron*. 2001. V. 57. № 15. P. 3159.
899. Yagi S., Maeda K., Nakazumi N. // *Synthesis*. 2000. № 2. P. 247.
900. Bogdanowicz-Szwegl K., Palasz A. // *Monatsh. Chem.* 1995. B. 126. № 12. S. 1341.
901. Kamchen T., Moddlmog G., Schulz D., Scutz G. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1988. S. 855.
902. Brayer J., Alazard J. P., Thal C. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983. № 6. P. 257.
903. Ghosh C.K., Bhattacharua A. // *Ind. J. Chem.* 1984. V. 23 B. № 11. P. 668.
904. Selic L., Grdadolnik S. G., Stanovnik B. // *Heterocycles*. 1997. V. 45. № 12. P. 2349.
905. Selic L., Grdadolnik S. G., Stanovnik B. // *Helv. Chim. Acta*. 1997. B. 80. № 8. S. 2418.
906. Staunton J. // *Comprehensive Organic Chemistry* / Ed. P. G. Sammes. Pergamon: Oxford, 1979. V. 4. P. 629.
907. Fajgel S., Stanovnik B., Tisler M. // *J. Heterocycl. Chem.* 1990. V. 27. № 5. P. 1447.
908. Fajgel S., Stanovnik B., Tisler M. // *J. Heterocycl. Chem.* 1990. V. 27. № 7. P. 1873.
909. Михальчук А. Л. // *Журнал орган. химии*. 1991. Т. 61. № 1. С. 505.
910. Love W., Brades T. // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 1995. V. 328. № 3. P. 283.
911. Eiden F., Pluckhan J. // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 1978. V. 311. № 1. P. 18.
912. Mitsudera H., Uneme H., Okada Y. // *J. Heterocycl. Chem.* 1990. V. 27. № 5. P. 349.
913. Граник В. Г., Марченко Н. Б., Власова Т. Ф., Глушков Р. Г. // *Химия гетероцикл. соедин.* 1976. № 11. С. 1509.
914. Граник В. Г., Переслени Е. М., Беляева О. Я., Зотова Т. Д., Анисимова О. С., Глушков Р. Г., Шейнкер Ю. Н. // *Химия гетероцикл. соедин.* 1978. № 3. С. 793.
915. Whaley J.L., Bond T. J., Bottling N. P. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998. V. 8. № 8. P. 2569.
916. Lowe W., Braden F. // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 1991. V. 324. № 6. P. 385.
917. Grolitzer K., Engler E. // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 1980. V. 313. № 5. P. 429.
918. Михальчук А. Л. // *Журнал общей химии*. 1991. Т. 61. № 1. С. 261.
919. Schurreit T. // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 1987. V. 320. № 6. P. 500.
920. Eiden F., Schmitz C. // *Arch. Pharm.* 1980. V. 313. № 2. P. 120.
921. Eiden F., Herdeis C., Fenner H., Schikerr W. // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 1978. V. 311. № 6. P. 503.
922. Zou Y., Lobera M., Snider B. B. // *J. Org. Chem.* 2005. V. 70. № 5. P. 1761.
923. Grolitzer K., Vogt R. // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 1990. V. 323. № 5. P. 841.

924. Priofiore G., Marini A. M., Settimo F. Da., Salerno S., Bertini D., Viac L. D., Magnoc S. M. // *J. Heterocycl. Chem.* 2003. V. 40. № 5. P. 783.
925. Kepe V., Kocevar M., Polanc S. // *J. Heterocycl. Chem.* 1996. V. 33. № 6. P. 1707.
926. Cecchetti V., Fravolini A., Fringuelli R., Schiaffella F., Lorenzini M. C., Tabarrini O. // *J. Heterocycl. Chem.* 1993. V. 30. № 4. P. 1143.
927. Yamaguchi S., Muto M., Shimakuku M., Tsuzuki K., Kavase Y. // *J. Heterocycl. Chem.* 1991. V. 28. № 1. P. 119.
928. Davies S. G., Mobbs B. E., Goodwin C. J. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. 1987. № 12. P. 2597.
929. Domingues E., Lete E., Villa M. J., Igartua A., Sotomayer N., Arrieta J. M. // *J. Heterocycl. Chem.* 1991. V. 28. № 8. P. 1885.
930. Eiden F., Fluckhan J. // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 1970. V. 303. № 1. P. 87.
931. Reynolds C. A., Van J. A., Seidel A. K. // *J. Heterocycl. Chem.* 1979. V. 16. № 2. P. 369.
932. Kocevar M., Polanc S., Verccek B., Tisler M. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1990. S. 501.
933. Ho Y.Wen, Yao W.-H. // *J. Chine Chem. Soc.* 2005. V. 52. P. 313.
934. Borch R. F., Grudzinskas C. V., Peterson D. A., Weber L. D. // *J. Org. Chem.* 1972. V. 37. № 8. P. 1141.
935. Jameson D. L., Guse L. E. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. № 18. P. 1999.
936. Lindsay R. S., Christiansen H. C., Copp B. R. // *Tetrahedron*. 2000. V. 56. № 3. P. 497.
937. Delfourne E., Darro F., Fortefaux P., Galaup C., Baussade S., Bouteille A., LeCorre L., Bastide J., Collignon F., Lesur B., Frydman A., Kiss R. // *J. Med. Chem.* 2002. V. 45. № 17. P. 3765.
938. Delfourne E., Kiss R., LeCorre L., Dujoba F., Bastide J., Collignon F., Lesur B., Frydman A., Darro F. // *J. Med. Chem.* 2003. V. 46. № 16. P. 3536.
939. Kitahara Y., Onikura H., Shibano Y., Watanabe S., Mikami Y., Kubo A. // *Tetrahedron*. 1997. V. 53. № 17. P. 6001.
940. Kitahara Y., Nakahara S., Yonezawa T., Nagatsu M., Shibano I., Kubo A. // *Tetrahedron*. 1997. V. 53. № 50. P. 17029.
941. Brahic C., Darro F., Bellois M., Bastide J., Kiss R., Delfourne E. // *Bioorg. Med. Chem.* 2002. V. 10. № 9. P. 2845.
942. Delfourne E., Kiss R., LeCorre L., Merza J., Bastide J., Frydman A., Darro F. // *Bioorg. Med. Chem.* 2003. V. 11. № 20. P. 4351.
943. Bouaziz Z., Gherardi A., Regnier F., Sarsiron M. E., Bertheau X., Fenet B., Walchshefer N., Fillion H. // *Eur. J. Org. Chem.* 2002. № 11. P. 1834.
944. Eiden F., Berndt K. // *Arch. Pharm.* 1986. V. 319. № 4. P. 338.
945. Kitahara Y., Kubo A. // *Heterocycles*. 1992. V. 34. № 6. P. 1089.
946. Kitahara Y., Nakahara Sh., Yonezawa T., Nagatsu N., Kubo A. // *Heterocycles*. 1993. V. 36. № 5. P. 943.
947. Nakahara Sh., Tanaka Y., Kubo A. // *Heterocycles*. 1993. V. 36. № 5. P. 1139.
948. Zvjaviony J. K., Srivastava A. R., Hufford Ch. D., Clark A. M. // *Heterocycles*. 1994. V. 39. № 2. P. 779.
949. Jackson V. A., Hepburn S. A., Reynolds W. F. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. 2001. № 18. P. 2237.
950. Bracher F. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1989. B. 676. S. 87.
951. Bu X. Chen J., Dedy L. W., Smith C. L., Baguley B. C., Greenhalgh D., Yang S., Denny M. A. // *Bioorg. Med. Chem.* 2005. V. 13. P. 3657.

952. Delfourne E., Kiss R., Le Corre L., Dujols F., Bastide J., Collignon F., Lesur B., Frydman A., Darro F. // Bioorg. Med. Chem. 2004. V. 12. P. 3987.
953. Bousquet Y., Anderson P. S., Borgi T., Duceppe J.-S., Grenier L., Guse I. // Tetrahedron. 1997. V. 53. № 34. P. 11645.
954. Bergman J., Rehn S. // Tetrahedron. 2002. V. 58. № 45. P. 9179.
955. Дорохов В. А., Гордеев М. Ф. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. 1989. № 12. С. 2874.
956. Abu-Shanab F.A., Elkholy Y. M., Elnagdi M. H. // Synth. Comm. 2002. V. 32. № 22. P. 3493.
957. Abu-Shanab F. A., Redhouse A. D., Tompson J. R., Wakefield B. J. // Synthesis. 1995. № 5. P. 557.
958. Abu-Shanab F. A., Aly F. M., Wakefield B. J. // Synthesis. 1995. № 8. P. 923.
959. Bejan E., Haddou H. A., Daran J. C., Balavoine G. G. A. // Synthesis. 1996. № 8. P. 1012.
960. Robertson D. W., Beedle E. E., Swartzendruber J. K., Jones N. D., Elseby T. K., Kauffman R. F., Wilson H., Haues J. S. // J. Med. Chem. 1986. V. 29. № 5. P. 635.
961. Taylor E. C., Fletcher S. R., Fitzjohn S. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 7. P. 1010.
962. Gibson K. R., Hitzel L., Mortishire-Smith R. J., Gerhard U., Jelley R. A., Reeve A. J., Rowley M., Nadin A., Owens A.P. // J. Org. Chem. 2002. V. 67. № 26. P. 9354.
963. Revk D., Jukse R., Golobit A., Golic L., Stanovnik B. // Heterocycles. 2003. V. 61. № 1. P. 197.
964. Elmaali T.L., Said S., Elencin N. A., Sofan M., Khodair N. // Polish. J. Chem. 2002. V. 76. № 7. P. 945.
965. Sayed S. M., Khalil M. A., Ahmed M. A., Rasian M. A. // Synth. Comm. 2002. V. 32. № 3. P. 481.
966. Deshayes C., Chabannet M., Gelin S. // Synthesis. 1982. № 12. P. 1088.
967. Johns B. A., Gudmundsson K. S., Turner E. M., Allen S. H., Jung D. K., Sexton C. J., Boud F. L., Peel M. R. // Tetrahedron. 2003. V. 59. № 45. P. 9001.
968. Дорохов В. А., Презент М. А. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. 1992. № 6. С. 1455.
969. Дорохов В. А., Презент М. А., Богданов В. С. // Изв. АН. Сер. Хим. 1995. № 6. С. 1118.
970. Дорохов В. А., Комков А. В., Шапкова Е. М., Богданов В. С., Бочкарева М. Н. // Изв. АН. Сер. Хим. 1993. № 11. С. 1932.
971. Gorobets N. Yu., Yousefi B. H., Belaj F., Kappe C. O. // Tetrahedron. 2004. V. 60. № 39. P. 8633.
972. Chang K. Y., Kim S. H., Nam G., Sec J. H., Kim J. H., Ha D.-G. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000. V. 10. № 11. P. 1211.
973. Stockley M., Clegg W., Fontana G., Golding B. T., Martin N., Rigoreau L. J. M., Smith G. C. M., Griffin R. J. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001. V. 11. № 21. P. 2837.
974. Anderson M., Beattie J., Breault G. A., Breed J., Bith K. F., Culshaw J. D., Ellston R. P. A., Green S., Minshull C.A., Norman R. A., Pauplit R. A., Stanway J., Thomas A. P., Jewsbury P. J. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13. № 18. P. 3021.
975. Wissner A., Hamann P. R., Nilakantan R., Greenberger L. M., Timothy F. Y., Rapuano A., Loganzo F. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. V. 14. № 6. P. 1411.
976. Porcheddu A., Ruda G. F., Sega A., Taddel M. // Eur. J. Org. Chem. 2003. № 5. P. 907.
977. Bejan E., Fontenas C., Ait-Haddou H., Daran J.-C., Balavoine C. C. A. // Eur. J. Org. Chem. 1999. № 10. P. 2485.
978. Palacios F., Aparicio D., Vicario J. // Eur. J. Org. Chem. 2002. № 24. P. 4131.
979. Keshk E. M. // Heteroatom. Chem. 2004. V. 15. № 1. P. 85.

980. Charbonniere L. J., Ziemel R. // Helv. Chim. Acta. 2003. V. 86. № 10. P. 3402.
981. Al-Omran F.F., El-Khair A. A., Elnagdi M.H. // J. Chem. Research (S). 1998. V. 798.
982. Hernandez S., SanMartin P., Tellitu I., Domingues E. // Org. Lett. 2003. V. 5. № 7. P. 1095.
983. Brather F. // Arch. Pharm. 1989. B. 322. № 5. S. 293.
984. Lowe W., Kietzmann A. // Arch. Pharm. 1988. B. 321. № 10. S. 755.
985. Eiden F., Berndt K. // Arch. Pharm. 1986. B. 319. № 4. S. 347.
986. Dunn A. D., Norrie R. // J. Prakt. Chem. 1992. B. 334. № 6. S. 483.
987. Kolar P., Isler M. Z. // Naturforsch. 1991. V. 46B. № 8. P. 1110.
988. Айрис А.К. Карбанионы в органическом синтезе / Под ред. Л. С. Эфрос. Л.: Химия, Ленингр. отд., 1969.
989. Tseng Sh.-Sh., Epstein J. W., Brabander H. J., Fransisco G. // J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. № 3. P. 837.
990. Balogh M., Hermecz I., Simon K., Purztay L. // J. Heterocycl. Chem. 1989. V. 26. № 6. P. 1755.
991. Lowe W., Brown B., Muller B. // J. Heterocycl. Chem. 1994. V. 31. № 6. P. 1577.
992. Constable E. C., Heirzler F., Nanburger N., Zhrnder M. // J. Am. Chem. Soc. 1997. V. 119. № 24. P. 5606.
993. Hvala A., Sorsak L. J., Sorsak G., Bratusek U., Svete J., Lah N., Leban J., Stanovnik B. // Heterocycles. 2002. V. 57. № 5. P. 791.
994. Witherington J., Bordas V., Gaiba A., Garton N. S., Naylor A., Pawlings A. D., Slingsby B. P., Smith D. S., Takle A. K., Ward R. W. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13. № 18. P. 3055.
995. Chelucci G. // Synth. Comm. 1993. V. 23. № 13. P. 1897.
996. Chimici S., Cosimelli B., Bruni F., Costanzo A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1993. № 2. P. 209.
997. Bryson T. A., Donelson D. M., Dunlap N. B., Fisher R. R., Ellis P. D. // J. Org. Chem. 1976. V. 41. № 11. P. 2066.
998. Рябова С. Ю., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 2001. № 8. С. 1086.
999. Ghosh Ch. K., Pal Ch., Maiti J., Sarkar M. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1988. № 6. P. 1489.
1000. Singh J., Sandana V., Anand N. // Ind. J. Chem. 1988. V. 27. № 1. P. 166.
1001. Любчанская В. М., Саркисова Л. С., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1994. Т. 28. № 1. С. 49.
1002. Скударнова Т. И., Бурова О. А., Смирнова Н. М., Челышева Г. М., Сафонова Т. С. // Хим.-фарм. журнал. 1994. Т. 28. № 3. С. 39.
1003. Трофимкин Ю. И., Рябова С. Ю., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1997. Т. 31. № 11. С. 41.
1004. Яковлев М. Ю., Романова О. Б., Гризик С. И., Кадушкин А. В., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1997. Т. 31. № 11. С. 44.
1005. Глушков Р. Г., Марченко Н. Б., Левишин И. Б., Дронова Л. Н. // Хим.-фарм. журнал. 1997. Т. 31. № 5. С. 48.
1006. Vilar J., Quintela J. M., Peinader C., Veiga C., Ojea V. // Heterocycles. 1993. V. 36. № 12. P. 2697.
1007. Bologh M., Hermecz I., Simon K., Pusztay L. // J. Heterocycl. Chem. 1989. V. 26. № 6. P. 1735.
1008. Граник В. Г. // Сб. науч. тр. Уральское отд. АН СССР. Свердловск, 1989. С. 3-9.

1009. Bracher F. // Die Pharmazie. 1993. B. 48. № 7. S. 521.
1010. Abdulla R. F., Morgan L. A., Williams J. C. // Heterocycles. 1983. V. 20. № 11. P. 2189.
1011. Isaacs R. C. A., Kutrana K. J., Newton C. L., Sanderson P. E. J., Solinsky M. G., Baskin E. P., Chen J.-W., Cooper C. M., Cook J. J., Gardell S. J., Lewis S. D., Lucas R. J., Lyle E. A., Lynch J. J., Naylor-Olsen A. M., Stranieri M. T., Vastag K., Vacca I. P. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998. V. 8. № 8. P. 1719.
1011. Crawford J., Atack J. R., Cook S. M., Gibson K. R., Nadin A., Owens A. P., Pike A., Rowley M., Smith A. J., Sohal B., Sternfeld F., Wafford K., Street L. J. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. V. 14. № 7. P. 2083.
1012. Wilcoxon R., Huang C. Q., McCarthy J. R., Grgoriadis D. G., Chen Ch. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13. № 19. P. 1183.
1013. Abu Elmaati T. M., Said S. B., Abu Elenein N. S., Khodeir N. M., Sofan M. M. // J. Heterocycl. Chem. 2003. V. 40. № 3. P. 481.
1014. Смецкая Н. И., Мухина Н. А., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1984. № 6. С. 799.
1015. Шаназаров А. К., Чистяков В. В., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1991. № 2. С. 218.
1016. Шаназаров А. К., Чистяков В. В., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1986. № 1. С. 127.
1017. Zupancic S., Svete J., Stanovnik B. // Heterocycles. 2000. V. 53. № 9. P. 2033.
1018. Al-Saleh B., Abdelhalik M. M., Eltoukhy A. M., Elnagdi M. H. // J. Heterocycl. Chem. 2002. V. 39. № 5. P. 1035.
1019. Кричевский Э. С., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1990. № 11. С. 1483.
1020. Golic L., Stropnik C., Stanovnik B., Tisler M. // J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 25. № 2. P. 347.
1021. Smodis J., Stanovnik B., Tisler M. // J. Heterocycl. Chem. 1994. V. 31. № 1. P. 125.
1022. Troshutz R., Karger A. // J. Heterocycl. Chem. 1996. V. 33. № 6. P. 1815.
1023. Montanari P., Chiarini A., Bydriesi R., Valenti P. // J. Heterocycl. Chem. 1992. V. 29. № 1. P. 259.
1024. Singh B., Leshner G. Y. // J. Heterocycl. Chem. 1990. V. 27. № 7. P. 2085.
1025. Jones W. D., Schnettler R. A., Huber E. W. // J. Heterocycl. Chem. 1990. V. 27. № 3. P. 511.
1026. Bark T., Stoeckl-Evans H., von Zelewsky A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 2002. № 16. P. 1881.
1027. Муханова Т. И., Лыкова О. А., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 2003. № 2. С. 184.
1028. Bouillon J.-L., Maliverney C., Janoušek Z., Viehe H. G. // Bull. Soc. Chim. France. 1997. V. 134. № 1. P. 47.
1029. Simoncic J., Stanovnik B. // J. Heterocycl. Chem. 1997. V. 34. № 6. P. 1725.
1030. Cernigoj-Mrzi A., Polanc S., Kocivar M. // J. Heterocycl. Chem. 1997. V. 34. № 6. P. 1753.
1031. Congiu C., Cocco M. T., Lilliu V., Onnis V. // J. Med. Chem. 2005. V. 48. № 26. P. 8245.
1032. Abass M., Mostafa B. B. // Bioorg. Med. Chem. 2005. V. 13. P. 6133.
1033. Debenham J. S., Madsen-Duggan C. B., Walsh T. F., Wang J., Tong X., Doss G. A., Lao J., Fong T. M., Schaeffer M. T., Xiao J. C., Huang C. R. R., Shen C.-P., Feng Y.,

- March D. J., Stribling D. S., Shearman L. P., Strack A. M., MacIntyre D. E., Van der Ploeg L. H. T., Goulet M. T. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. V. 16. P. 681.
1034. Васильев Л. С., Суржиков Ф. Э., Дорохов В. А. // Изв. АН. Сер. Хим. 2004. № 10. С. 2221.
1035. Abdelhamid A. O., Al-Atoom A. A. // Synth. Comm. 2006. V. 36. № 2. P. 97.
1036. Кадушкин А. В., Фаермарк И. Ф., Шварц Г. Я., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1992. № 11-12. С. 62.
1037. Граник В. Г., Марченко Н. Б., Сочнева Е. О., Григорьев А. Б., Полиевктов М. К., Власова Т. Ф., Глушков Р. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1976. № 11. С. 1505.
1038. Граник В. Г., Беляева О. Я., Глушков Р. Г., Власова Т. Ф., Григорьев А. Б., Полиевктов М. К. // Химия гетероцикл. соед. 1977. № 8. С. 1106.
1039. Граник В. Г., Григорьев А. Б., Полиевктов М. К. // Химия гетероцикл. соед. 1977. № 11. С. 1523.
1040. Кадушкин А. В., Фаермарк И. Ф., Шварц Г. Я., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1992. Т. 26. № 11-12. С. 62.
1041. Еришов Л. В., Кадушкин А. В., Граник В. Г., Долгун О. В., Денисов А. В., Южаков С. Д., Машковский М. Д. // Хим.-фарм. журнал. 1992. Т. 26. № 9-10. С. 51.
1042. Chorvat R. J., Radak S. E. // Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. P. 421.
1043. Chorvat R. J., Dasai R. N., Radak S. E., Bloss J. // J. Med. Chem. 1983. V. 26. № 6. P. 845.
1044. Chorvat R. J., Desai B. N., Lin Y.-i., Seifert C. M., Kang S. M., Duszka J. P. // J. Heterocycl. Chem. 1980. V. 17. № 6. P. 1313.
1045. Мезенцева М. В., Фаермарк И. Ф., Кулешова Е. Ф., Анисимова О. С., Шварц Г. Я., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1991. Т. 25. № 9. С. 29.
1046. Кричевский Э. С., Алексеева Л. М., Кулешова Е. Ф., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1995. Т. 29. № 2. С. 50.
1047. Гусс Л. Т., Еришов Л. В., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1987. № 12. С. 1696.
1048. Mareski P. E., Wemple J. N., Butke G. P. // J. Heterocycl. Chem. 1982. V. 19. № 5. P. 1247.
1049. Граник В. Г., Сочнева Е. О., Соловьева И. П., Кулешова Е. Ф., Анисимова О. С. // Химия гетероцикл. соед. 1980. № 8. С. 1120.
1050. Граник В. Г., Жидкова А. М., Дубинский Р. А. // Химия гетероцикл. соед. 1982. № 4. С. 518.
1051. Муругова Е. Ю., Романова О. Б., Алексеева Л. М., Румянцев Е. А., Фаермарк И. Ф., Шварц Г. Я., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1990. Т. 24. № 9. С. 32.
1052. Buere H., Russe R., Seelen W. // Liebigs. Ann. Chem. 1986. S. 1749.
1053. Lowe W., Kietzmann A. // Arch. Pharm. 1988. V. 321. № 10. S. 755.
1054. Марченко Н. Б., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1983. № 10. С. 1321.
1055. Haider M., Hlinisch G. // Synthesis. 1986. № 10. P. 862.
1056. Ho Y.-Wen, Yao W.-H. // J. China Chem. Soc. 2005. V. 52. P. 313.
1057. Граник В. Г., Гризик С. И., Еришов Л. В. // Химия гетероцикл. соед. 1983. № 10. С. 1691.
1058. Еришов Л. В., Киселев С. С., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1984. № 4. С. 538.
1059. Кричевский Э. С., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 2003. № 3. С. 371.
1060. Chupp J. P., Molyneaux J. M. J. // Heterocycl. Chem. 1989. V. 26. № 3. P. 645.

1061. Showalter H. D., Domagala J. M., Sanchez J. P. // J. Heterocycl. Chem. 1981. V. 18. № 8. P. 1609.
1062. Kocivar M., Koller J., Stanovnik B., Tisler M. // Monatsh. Chem. 1987. B. 118. № 3. S. 399.
1063. Koren B., Stanovnik B., Tisler M. // Monatsh. Chem. 1988. B. 119. № 3. S. 333.
1064. Krishnan R., Lang S. A., Siegel M. M. // J. Heterocycl. Chem. 1986. V. 23. № 6. P. 1801.
1065. Jukic L., Bradusek U., Skof M. // Химия гетероцикл. соед. 1996. № 11/12. P. 1510.
1066. Иванов А. С., Тугушева Н. З., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Изв. АН. Сер. Хим. 2003. № 5. С. 1120.
1067. Abazard J. P., Brayer J.-L., Thal C. // Tetrahedron. 1990. V. 46. № 5. P. 1587.
1068. Senga K., Fukami K., Kanazawa H., Nishigaki S. // J. Heterocycl. Chem. 1982. V. 19. № 4. P. 805.
1069. Maulding D. R. // J. Heterocycl. Chem. 1988. V. 25. № 6. P. 1777.
1070. Molina P., Fresneda P. M. // J. Heterocycl. Chem. 1984. V. 21. № 2. P. 461.
1071. Senga K., Furukawa K., Nishigaki S. // Synthesis. 1980. № 6. P. 479.
1072. Граевская И. П., Рябова С. Ю., Алексеева Л. М., Граник В. Г., Паршин В. А., Асина В. В., Паримбетова Р. Б., Машковский М. Д. // Хим.-фарм. журнал. 1998. Т. 31. № 4. С. 20.
1073. Граевская И. П., Рябова С. Ю., Алексеева Л. М., Каминка М. Э., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1998. Т. 31. № 11. С. 5.
1074. Bracher F. // Arch. Pharm. 1989. B. 322. № 8. S. 511.
1075. Singh B., Leshner G. Y., Brundage R. P. // Synthesis. 1991. № 10. P. 894.
1076. Zheng G., Bhatia P., Daanen J., Kolaza T., Patel M., Lashaw S., El-Kouhen O. F., Chang R., Uchic M. E., Miller L., Nakane M., Lehto S. G. // J. Med. Chem. 2005. V. 48. № 23. P. 7374.
1077. Shonfeld F., Troschütz R. // Heterocycles. 2001. V. 55. № 9. P. 1679.
1078. Смецкая Н. И., Мухина Н. А., Граник В. Г., Шварц Г. Я., Слюбаев Р. Д., Машковский М. Д. // Хим.-фарм. журнал. 1984. № 8. С. 931-935.
1079. Князева В. Ф., Граник В. Г., Глушков Р. Г., Арутюнян Г. С. // Хим.-фарм. журнал. 1981. № 5. С. 44.
1080. Ghosh Ch. K., Pal Ch., Maiti J., Bhattacharyya A. // Ind. J. Chem. 1989. V. 28. № 6. P. 448.
1081. Al-Omran F., Mohareb R. M., El-Khair A. A. // J. Heterocycl. Chem. 2002. V. 39. № 5. P. 877.
1082. Al-Omran F., Elassar A. Z. A., El-Khair A. A. // J. Heterocycl. Chem. 2003. V. 40. № 2. P. 249.
1083. Еришов Л. В., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1985. № 5. С. 646.
1084. Mittelbach M. // Monatsh. Chem. 1987. B. 118. № 6. S. 617.
1085. Граник В. Г., Смецкая Н. И., Мухина Н. А., Персианова И. В., Клименко В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1983. № 9. С. 1279.
1086. Van den Haak H. J. W., van der Plas H. C., van Veldhuizen B. // J. Heterocycl. Chem. 1981. V. 18. № 7. P. 1349.
1087. Bracher F., Papke T. // Liebigs. Ann. Chem. 1996. B. 690. S. 115.
1088. Иванов А. С., Тугушева Н. З., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Изв. АН. Сер. Хим. 2004. № 4. С. 837.
1089. Граник В. Г., Гризик С. И., Соловьева Н. П., Анисимова О. С., Шейнкер Ю. Н. // Журнал орган. химии. 1984. Т. 20. № 4. С. 673.

1090. Andreani A., Leoni A., Locatelli A., Moriga R., Ranabaldi M., Pietra C., Viletti G. // Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 2000. V. 35. № 1. P. 77.
1091. Sanderson P. E. J., Stanton M. G., Dorsey B. D., Lyle T. A., Doniugh C. Mc., Sanders W. M., Savage K. L., Naylor-Olsen A. M., Krueger J. A., Lewis C. D., Lucas B. J., Lynsch J. J., Yan Y. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13. № 5. P. 795.
1092. Son L. K., Son J. K., Jahng Y. // Heterocycles. 2000. V. 57. № 6. P. 1109.
1093. Маслова М. М., Марченко Н. Б., Глушков Р. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1991. Т. 25. № 9. С. 62.
1094. Mahadevan I., Rasmussen M. // J. Heterocycl. Chem. 1992. V. 29. № 2. С. 359.
1095. Ferlin M. G., Chiarello G., Gasparotto V., Via L. D., Pezzi V., Barron L., Palu G., Castagliuolo I. // J. Med. Chem. 2005. V. 48. № 9. P. 3417.
1096. Zhang N., Wu B., Wissner A., Powell D. W., Rabindran S. K., Kohler C., Bjschelli F. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002. V. 12. № 3. P. 423.
1097. Тугушева Н. З., Еришов Л. В., Граник В. Г., Шварц Г. Я., Слюбаев Р. Д., Машковский М. Д. // Хим.-фарм. журнал. 1986. Т. 20. № 7. С. 830.
1098. Schrott W., Dill G., Dung N.-thi Kim, Khoi N.-thi-Mai, Bin P.-thi, Wiskiorvicz H.-J., Hildebrandt A. Z. // Chem. 1974. B. 14. № 2. S. 52.
1099. Исакович И. П., Рябова С. Ю., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1996. Т. 30. № 9. С. 35.
1100. Quiroga J., Viveros G., Insuasty B., Nogueras M., Sanchez A., Gobo J. // J. Heterocycl. Chem. 1999. V. 36. № 2. P. 501.
1101. Марченко Н. Б., Граник В. Г., Власова Т. Ф., Анисимова О. С., Глушков Р. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1976. № 5. С. 665.
1102. Quiroga J., Viveros G., Insuasty B., Nogueras M., Sanchez A., Gobo J. // J. Heterocycl. Chem. 1999. V. 36. № 2. P. 501.
1103. Рябова С. Ю., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 2000. № 3. С. 362.
1104. Mittelbach M., Junek H. // J. Heterocycl. Chem. 1982. V. 19. № 5. P. 1021.
1105. Boschelli D. H., Ye F., Wang Y. D., Dutia M., Johnson S. L., Wu B., Miller K., Powell D., Yaczko D., Young M., Tisler M., Arndt K., Discafani C., Etienne C., Gibbons J., Grod J., Lucas J., Weber J. M., Boschelli F. // J. Med. Chem. 2001. V. 44. № 23. P. 3965.
1106. Georgescu F., Georgescu E., Drachici C., Iuhas P. C., Eilip P. L. // Rev. Roumaine. Chim. 2005. V. 50. № 5. P. 349.
1107. Santelli-Rouvier C., Pradines B., Retholot M. // Europ. J. Med. Chem. 2004. V. 39. P. 1001.
1108. Zhang N., Wu B., Powell D., Wissner A., Floyd M. B., Kovacs E. D., Toral-Barza L., Kohler G. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000. V. 10. № 24. P. 2825.
1109. Mekheimer R. A. // Synthesis. 2001. № 1. P. 103.
1110. Wang V. D., Boschelli D. H., Johnson S., Honores E. // Tetrahedron. 2004. V. 60. № 13. P. 2937.
1111. Комков А. В., Сахаров А. М., Богданов А. С., Дорохов А. В. // Изв. АН. Сер. Хим. 1995. № 7. С. 1324.
1112. Berger D. M., Dutia M., Birnberg C., Powell D., Boschelli D. H., Wang Y. D., Yaczko D., Golas J., Lucas J., Boschelli F. // J. Med. Chem. 2005. V. 48. № 19. P. 5909.
1113. Failli A. A., Shumski J. S., Steffan R. J., Caggiano T. J., Williams D. K., Trybulski E. J., Ning X., Look Y., Tanikella T., Hartmann D., Chan P. S., Park C. H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. V. 16. P. 954.

1114. Troshutz R. // Arch. Pharm. 1989. B. 322. № 5. S. 285.
1115. Troshutz R., Grun L. // Arch. Pharm. 1994. B. 327. № 4. S. 225.
1116. Koitz G., Fobian W., Schmidt H.-W., Junek H. // Monatsh. Chem. 1981. B. 112. № 9. S. 973.
1117. Ammar Y. A., El-Sharief D. M. Sh., Al-Sehemi A. G., Mohamed Y. A., Senussi M. A., El-Gaby M. S. // J. Chine Chem. Soc. 2005. V. 52. P. 553.
1118. Nam G., Yoon C. M., Kim E., Rhee C. K., Kim J. H., Shin J. H., Kim S. H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001. V. 11. № 5. P. 2837.
1119. Roh Y. H., Bal J. W., Nam G. S., Kim J. H., Kim S. H., Yoon C. M. // Synth. Comm. 2000. V. 30. № 1. P. 81.
1120. Boshelli D. H., Wang D. W., Ye F., Yamashita A., Zhang N., Powell D., Weber J., Boshelli F. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002. V. 12. № 15. P. 2011.
1121. Abu-Shanab F. A. // J. Chem. Research (S). 1999. V. 430.
1122. Hassneen H. M., Abdallah T. A. // Molecules. 2003. V. 8. № 3. P. 333.
1123. Gonzales M. A., Meyers A. I. // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 1. P. 43.
1124. Gonzales M. A., Meyers A. I. // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 1. P. 47.
1125. Gompper R., Heinemann U. // Angew. Chem. 1981. V. 93. № 3. P. 298.
1126. Pfeleiderer M., Pfeleiderer W. // Heterocycles. 1992. V. 33. № 2. P. 905.
1127. Molina P., Argues A., Hernandez H. // J. Heterocycl. Chem. 1984. V. 21. № 3. P. 685.
1128. Rho K. Y., Kim J. H., Kim S. H., Yoon Ch. M. // Heterocycles. 1998. V. 48. № 12. P. 252.
1129. Граник В. Г., Жидкова А. М., Глушков Р. Г., Власова Т. Ф., Анисимова О. С., Гуськова Т. А., Першин Г. И. // Химия гетероцикл. соед. 1974. № 5. С. 670.
1130. Граник В. Г., Жидкова А. М., Глушков Р. Г., Полежаева А. И., Машковский М. Д. // Хим.-фарм. журнал. 1976. № 5. С. 18.
1131. Граник В. Г., Марченко Н. Б., Глушков Р. Г. А. с. № 531358. 1976.
1132. Граник В. Г., Марченко Н. Б., Глушков Р. Г. А. с. № 554675. 1976.
1133. Urleb U., Stanovnik B., Tisler M. // J. Heterocycl. Chem. 1990. V. 27. № 2. P. 413.
1134. Agarwal S. K., Saxena A. K., Anand N. // Synthesis. 1981. № 6. P. 465.
1135. Middleton R. W., Monney H., Parrick J. // Synthesis. 1984. № 9. P. 740.
1136. Jarry Ch., Forfar I., Thomas J., Leget J. M., Laguerre M. // Heterocycles. 1993. V. 36. № 11. P. 2465.
1137. Meyers A. I., Dickman D. A., Boes M. // Tetrahedron. 1987. V. 43. № 21. P. 5095.
1138. Guzman A., Romero M., Talamas F. X., Muchowski J. M. // Tetrahedron Lett. 1992. V. 33. № 24. P. 3449.
1139. Макаров В. А., Тафеев В. А., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1997. № 3. С. 343.
1140. Fryer R. I., Earley J. V., Sternbach L. H. // J. Org. Chem. 1967. V. 32. № 12. P. 3798.
1141. Landreau C., Deniaud D., Reliquet A., Meslin J. C. // Synthesis. 2001. № 13. P. 2015.
1142. Guillon J., Leger J.-M., Massib S., The C., Vidaillac C., Monti J.-P., Jarry C. // Synlett. 2002. V. 8. P. 1249.
1143. Guzman A., Romero M., Talamas F. X. // J. Org. Chem. 1996. V. 61. № 7. P. 2470.
1144. Ranganathan D., Farooqui F., Bhattacharyya D., Mehrotra S., Kesavan N. // Tetrahedron. 1986. V. 42. № 16. P. 4481.
1145. Morel G., Marchand E., Pradere J.-P., Toupet L., Sinbandhit S. // Tetrahedron. 1996. V. 52. № 30. P. 10095.
1146. Treu M., Jordis U., Lee V. // J. Molecules. 2001. V. 6. № 12. P. 959.
1147. Кадушкин А. В., Головкин Т. В., Калистратов С. Г., Соколова А. С., Чернов В. А., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1987. Т. 21. № 5. С. 545.

1148. Кадушкин А. В., Соловьева Н. П., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журнал. 1993. Т. 27. № 3. С. 40.
1149. Комков А. В., Сахаров А. М., Богданов А. С., Дорохов А. В. // Изв. АН. Сер. Хим. 1995. № 7. С. 1324.
1150. Selic L., Stanovnik B. // Heterocycles. 1999. V. 51. № 5. P. 1087.
1151. Tsou H.-R., Mamuya N., Johnson B. D., Reich M. F., Gruber B. C., Ye F., Nilakanthan R. L., Shen R., Discasani C., Blane R. D., Davis R., Koehn F. E., Greenberger L. M., Wang Yu-F., Wissner A. // J. Med. Chem. 2001. V. 44. № 17. P. 2719.
1152. Wang Z., Neidein R. // Heterocycles. 1998. V. 48. № 9. P. 1923.
1153. Рындина С. А., Кадушкин А. В., Соловьева Н. П., Граник В. Г. // Изв. АН. Сер. Хим. 2002. № 5. С. 789.
1154. Дозорова Е. И., Кадушкин А. В., Богданова Г. В., Соловьева Н. П., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1991. № 6. С. 754.
1155. Eiden F., Wunsch B. // Arch. Pharm. 1987. B. 320. № 9. S. 813.
1156. Печенина В. М., Мухина Н. А., Клименко В. Г., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1986. № 8. С. 1082.
1157. Mittelbach M., Junek H. J. // Heterocycl. Chem. 1980. V. 17. № 7. P. 1385.
1158. Takahashi M., Yamashita I. // Heterocycles. 1990. V. 31. № 8. P. 1537.
1159. Князева В. Ф., Персианова И. В., Соловьева Н. П., Глушков Р. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1981. № 8. С. 1095.
1160. Граник В. Г., Кайманакова С. И. // Химия гетероцикл. соед. 1983. № 6. С. 816.
1161. Граник В. Г., Еришов Л. В., Гризик С. И., Чистяков В. В. Химия гетероцикл. соед. 1984. № 9. С. 1252.
1162. Kuiper L. F., Garvey J. M., Baccanary D. P., Champness J. N., Stammers D. K., Beddell K. R. // Bioorg. Med. Chem. 1996. V. 4. № 4. P. 593.
1163. Shaw J. T., Acciai G. F., Babin J. E., Sensenig L. A. // J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. № 4. P. 955.
1164. Mittelbach M., Junek H., Furhas Ch. // Liebigs. Ann. Chem. 1983. P. 1107.
1165. Дозорова Е. И., Соловьева Н. П., Граник В. Г. // Химия гетероцикл. соед. 1986. № 8. С. 1109.
1166. Tribulaki E. J., Benjamin L. E., Earley J. V., Fryer R. I., Gilman N. N., Reeder E., Watzer A., Davidson A. B., Horst W. D., Sopiwall J., O'Brien R. A., Dairman W. // J. Med. Chem. 1983. V. 26. № 11. P. 1589.
1167. Almansa C., de Arriba A. F., Cavalcanti F. L., Gomes L. A., Miralles A., Merlos M., Garcia-Rafanell J., Forn J. // J. Med. Chem. 2001. V. 44. № 3. P. 350.
1168. Adams J. L., Boehm J. C., Kassis S., Gorycki P. D., Webb E. F., Hall R., Sorensen M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998. V. 8. № 8. P. 3111.
1169. Zimmerman J., Buchdunger E., Mett H., Meyer T., Lydon N. B., Traxler P. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996. V. 6. № 11. P. 1221.
1170. Quan M. L., Wityak J., Dominguez C., Duncia J. V., Kettner C. A., Ellis C. D., Liauw A. Y., Park J. M., Santella J. D., Knabb R. M., Phoolen M. J., Weber P. C., Wexler R. R. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997. V. 7. № 13. P. 1595.
1171. Михалева М. А., Пенкова М. Н., Мамаев В. П. // Химия гетероцикл. соед. 1985. № 3. С. 378.
1172. Lorthioir O., McKeown S. C., Parr N. J., Washington M., Watson S. P. // Tetrahedron Lett. 2000. V. 41. № 44. P. 8609.

1173. *Taplak R., Zucchini M., Grdadovnik S. G., Stanovnik B.* // *Heterocycles*. 1999. V. 50. № 2. P. 853.
1174. *Jones W. D., Huber E. W., Grisar J. M., Schnettler A. A.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1987. V. 24. № 4. P. 1221.
1175. *Chen W.-Y., Gilman N. W.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1983. V. 20. № 3. P. 663.
1176. *Moffat D., Dovis P., Hutchins M., Davis J., Berg D., Batchelor M., Johnson J., O'Connell J., Martin R., Crabbe T., Delgado J., Pevry M.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999. V. 9. P. 3351.
1177. *Yamanaka M., Miyake K., Suda S., Ohhara H., Ogawa T.* // *Chem. Pharm. Bull.* 1991. V. 39. № 6. P. 1556.
1178. *Kuno A., Sugiyama Y., Katsuta K., Sakai H., Takasagi H.* // *Chem. Pharm. Bull.* 1992. V. 40. № 9. P. 2423.
1179. *Ohkuro M., Kuno A., Sakai H., Sugiyama Y., Takasagi H.* // *Chem. Pharm. Bull.* 1994. V. 42. № 6. P. 1279.
1180. *Lin X., Murrey J. M., Rico A. C., Wang M. X., Chu D. T., Zhou Y., Del Rosario M., Kaufman S., Ma S., Fang E., Crawford K., Jefferson A. B.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. V. 1. № 16. P. 4163.
1181. *Cocco M. T., Congiu C., Onnis V.* // *Chem. Pharm. Bull.* 2001. V. 49. № 6. P. 703.
1182. *Morinko P., Obreza A., Peterlin-Masis L., Krbavcic A., Kikelj D.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2000. V. 37. № 2. P. 405.
1183. *Sorsak G., Sinur A., Golic L., Stanovnik B.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1995. V. 32. № 3. P. 921.
1184. *Takahashi M., Mamiya T., Wakao M.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1986. V. 23. № 1. P. 77.
1185. *Tisler M., Stanovnik B.* // *Adv. Heterocycl. Chem.* 1990. V. 49. P. 385.
1186. *Al-Awdhi H., Al-Omran F., Elnagdi M. H., Infantes L., Foces-Foces C., Lagerovic N.,* // *J. Tetrahedron*. 1995. V. 51. № 46. P. 12745.
1187. *Sotelo E., Ravina E.* // *Synth. Comm.* 2002. V. 32. № 11. P. 1675.
1188. *Stanovnik B., Stibilj V., Tisler M.* // *Synthesis*. 1986. № 10. P. 807.
1189. *Sotelo E., Coelho A., Ravina E.* // *Chem. Pharm. Bull.* 2003. V. 51. № 4. P. 427.
1190. *Haider N., Heinisch G.* // *Pharmazie*. 1992. B. 47. № 9. S. 679.
1191. *Stanovnik B., Stimac A., Tisler M., Vreck B.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1982. V. 19. № 3. P. 577.
1192. *Elassar A. Z. A., Elkholy Y. M.* // *Химия гетероцикл. соедин.* 2002. № 12. С. 1722.
1193. *Ohsumi T., Neinhoeffer H.* // *Heterocycles*. 1992. V. 33. № 2. P. 893.
1194. *Pollak A., Stanovnik B., Tisler M.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1968. V. 5. № 4. P. 513.
1195. *Al-Omran F., Al-Awadl N., Yousef O., Elnagdi M. H.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2000. V. 37. № 1. P. 167.
1196. *Haider N., Heinisch G., Offenberger S.* // *Die Pharmazie*. 1968. B. 99. № 2. S. 847.
1197. *Vreck B., Ogorevc B., Stanovnik B., Tisler M.* // *Monatsh. Chem.* 1983. B. 114. № 6-7. S. 789.
1198. *Kocevar M., Vreck B., Stanovnik B., Tisler M.* // *Monatsh. Chem.* 1982. B. 113. № 6-7. S. 731.
1199. *Kocevar M., Stanovnik B., Tisler M.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1982. V. 19. № 6. P. 1397.
1200. *Gompper R., Breitschaft W.* // *Angew. Chem.* 1981. V. 93. № 3. P. 298.
1201. *Koren B., Stanovnik B., Tisler M.* // *Heterocycles*. 1985. V. 23. № 4. P. 913.

1202. *George T., Perhasarathy P. C., Ananda L., Rao M. K.* // *Ind. J. Chem.* 1989. V. 28B. № 7. P. 556.
1203. *Kavalek J., Panchartek J., Potesil T., Sterba V.* // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1986. V. 51. № 9. P. 1967.
1204. *Smolis J., Zupet R., Petric A., Stanovnik B., Tisler M.* // *Heterocycles*. 1990. V. 30. № 1. P. 393.
1205. *Singh B.* // *Heterocycles*. 1992. V. 34. № 5. P. 929.
1206. *Coper A., Stanovnik B., Tisler M. J.* // *Heterocycl. Chem.* 1995. V. 32. № 2. P. 425.
1207. *Chen C., Dagnino R., McCarthy J. R.* // *J. Org. Chem.* 1995. V. 60. № 26. P. 8428.
1208. *Hosmane R. S., Leonard N. J.* // *J. Org. Chem.* 1981. V. 46. № 7. P. 1457-1465.
1209. *Zupet Z., Tisler M.* // *J. Org. Chem.* 1994. V. 59. № 2. P. 507.
1210. *Ohsumi T., Neunhoeffer H.* // *Tetrahedron*. 1992. V. 48. № 25. P. 5227.
1211. *Bredereck H., Effenberger F., Hofmann A.* // *Chem. Ber.* 1964. B. 97. № 1. S. 61.
1212. *Gold H.* // *Angew. Chem.* 1960. B. 72. № 24. S. 956.
1213. *Ohsumi T., Neunhoeffer H.* // *Tetrahedron*, 1992. V. 48. № 4. P. 651.
1214. *Yoneda F., Higushi M., Nagatsu T.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1974. V. 96. № 17. P. 5563.
1215. *Bitha P., Hlovka J. J., Lin Y.-i.* // *J. Org. Chem.* 1987. V. 52. № 11. P. 2220.
1216. *Fields S. C., Parker M. H., Erickson W. R.* // *J. Org. Chem.* 1994. V. 59. № 26. P. 8284.
1217. *Tong T. H., Wong H. N. C.* // *Synth. Comm.* 1992. V. 22. № 12. P. 1773.
1218. *Bracher F.* // *Arch. Pharm.* 1989. V. 322. № 5. S. 293.
1219. *Groehn V., Froehlich L., Shmidt H. H. W., Pfeleiderer W.* // *Helv. Chim. Acta*. 2000. V. 83. № 10. P. 2738.
1220. *Santelli-Rouvier C., Pradines B., Retholot M., Parzy D., Barbe J.* // *Europ. J. Med. Chem.* 2004. V. 39. P. 735.
1221. *Kelleu J. L., McLean E. W.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1986. V. 23. № 4. P. 1189.
1222. *Tisler M., Stanovnik B., Zrimsek Z.* // *Heterocycles*. 1982. V. 17. Special issue. P. 405.
1223. *Alves M. J., Carvalho M. A., Proenca M. F. J. R. P., Booth B. L., Pritchamol R. G.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1999. V. 36. № 1. P. 193.
1224. *Yoneda F., Higushi M., Nagatsu T.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1974. V. 96. № 17. P. 5607.
1225. *Burnett F. N., Hosmane R. S.* // *Nucleosides, Nucleotides*, 1994. V. 14. № 3-5. P. 325.
1226. *Глушков Р. Г., Овчарова И. М., Коптенкова В. А., Никитин В. Б., Каминка М. Э., Машковский М. Д.* // *Хим.-фарм. журнал*. 1987. Т. 21. № 1. С. 55.
1227. *Нилов Д. Б., Кадушкин А. В., Калистратов С. Г., Соколова А. С., Николаева И. С., Петерс В. В., Крылова Л. Ю., Граник В. Г.* // *Хим.-фарм. журнал*. 1992. Т. 26. № 9-10. С. 63.
1228. *Sproat B. S., Beijer B., Grotli M., Ryder U., Morand K. L., Lamond A. I.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1994. № 4. P. 419.
1229. *Рябова С. Ю., Алексеева Л. М., Лисица Е. А., Мастерова Н. С., Киселев С. С., Евстратова М. И., Граник В. Г.* // *Изв. АН. Сер. Хим.* 2006. № 12. С. 2186-2192.
1230. *Рябова С. Ю., Алексеева Л. М., Мастерова Н. С., Граник В. Г.* // *Изв. АН. Сер. Хим.* 2007. № 8. С. 1529-1535.
1231. *Atkins Th. J.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1980. V. 102. № 20. P. 6364.
1232. *Ikemoto T., Kawamoto T., Wada H., Ishida T., Ito T., Isogami Y., Miyano Y., Mizuno Y., Tomimatsu K., Hamamura K., Takatani M., Wakimasu M.* // *Tetrahedron*. 2002. V. 58. № 3. P. 489.
1233. *Landreau C., Deniaud D., Reliquet A., Meslin J. C.* // *Synthesis*. 2002. № 3. P. 403.

1234. Meslin J. C., Reliquet A., Reliquet F., Quiniou H. // *Synthesis*. 1980. № 6. P. 453.
1235. Dubreril D., Pradere J. P., Ciraudeau N., Coli M., Tannard F. // *Tetrahedron Lett.* 1995. V. 36. № 2. P. 237.
1236. Gokou C. T., Chehna M., Pradere J.-P., Duguau G., Toupet L. // *Phosphorus. Sulfur*. 1986. V. 27. № 3. P. 327.
1237. Takahashi M., Yuda J. // *J. Heterocycl. Chem.* 1996. V. 33. № 2. P. 235.
1238. Cecchetti V., Fravolini A., Tabarrini O., Zhou W., Pagella P. G. // *J. Heterocycl. Chem.* 1992. V. 29. № 2. P. 375.
1239. Landreau C., Deznatid D., Meslin J. C. // *J. Org. Chem.* 2003. V. 68. № 12. P. 4912.
1240. Chorvat R. J., Dasai R. N., Radax S. E., Bloss J., Hirsh J., Tenen J. // *J. Org. Chem.* 1987. V. 52. № 7. P. 1367.
1241. Eiden F., Felbermeir J., Buchhorn H. // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 1983. V. 316. № 11. P. 921.
1242. Finch N., Ricca S., Werner L. H., Rodenbaugh R. // *J. Org. Chem.* 1980. V. 45. № 17. P. 3416-3421.
1243. Jones S. T., Kennewell P. D., Tulley W. K., Westwood R. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. 1990. № 3. P. 447.
1244. Sato M., Abe Y., Takayama K., Sekiguchi K., Kaneko Ch. // *J. Heterocycl. Chem.* 1991. V. 28. № 2. P. 241.
1245. Zupet R., Tisler M., Golic L. // *J. Heterocycl. Chem.* 1991. V. 28. № 7. P. 1731.
1246. Troshutz R. // *Arch. Pharm.* 1991. B. 324. № 8. S. 485.
1247. Zhang Y. X., Sasaki K., Hirota T. // *J. Heterocycl. Chem.* 1999. V. 36. № 3. P. 987.
1248. Cartmell E., Mayo J. E., McNab H., Sadler J.H. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1993. № 18. P. 1417.
1249. Courillon C. D., Dorey G., Poissonet G., Doisy X., Pottier P., Dodd R. H. // *Tetrahedron*. 1990. V. 46. № 9. P. 3245.
1250. Pinto J. C., Fyier R. I. // *J. Heterocycl. Chem.* 1993. V. 30. № 4. P. 939.
1251. Rogers-Evans M., Spurr P., Hennig M. // *Tetrahedron Lett.* 2003. V. 44. № 11. P. 2425.
1252. Martin L.L., Setescak L.L., Worm M., Crichlow C. A., Geyer III H. M., Wilker J. C. // *J. Med. Chem.* 1982. V. 25. № 4. P. 346.
1253. Hin Q., Chang C.-H., Li R., Ru Yu., Jadhav P. K., Lam P. U. S. // *J. Med. Chem.* 1998. V. 41. № 12. P. 2019.
1254. Amari M., Fodili M., Nedjar-Kolli B., Hoffman P., Perie J. // *J. Heterocycl. Chem.* 2002. V. 39. № 4. P. 811.
1255. Acevedo O. L., Krawczyk S. H., Townsend L. B. // *J. Heterocycl. Chem.* 1985. V. 22. № 2. P. 349.
1256. Deshayes Ch., Chabannet M., Gelin S. // *J. Heterocycl. Chem.* 1984. V. 21. № 2. P. 301.
1257. Cocco M. T., Congidi C., Onnis V., Bernard A. M. // *J. Heterocycl. Chem.* 1997. V. 34. № 4. P. 1347.
1258. Sasaki K., Zhang Y.-X., Okuda K., Hirota T. // *J. Heterocycl. Chem.* 2001. V. 38. № 2. P. 425.
1259. Zhang Y.-X., Sasaki K., Hirota T. // *J. Heterocycl. Chem.* 1999. V. 36. № 3. P. 787.
1260. Feinauer R. // *Angew. Chem.* 1968. B. 80. № 17. S. 703.
1261. Giardina G. A. M., Sarau H. M., Farina C., Medhurst A. D., Grugni M., Raveglia L. F., Schmidt D. B., Rigolio R., Luttman M., Vecchiotti V., Hay D. V. P. // *J. Med. Chem.* 1997. V. 40. № 12. P. 1794.

1262. Abdulla R. F., Fuhr K. H., Gajewski R. P., Suhr R. G., Taylor H. M., Hager P. L. // *J. Org. Chem.* 1980. V. 45. № 9. P. 1725-1727.
1263. Zhang F., Danishefsky S. J. // *Angew. Chem.* 2002. B. 114. № 8. S. 1492.
1264. Buchi G., Williard P. G. // *Heterocycles*. 1978. V. 11. Special issue. P. 437.
1265. Bloom J. D., deGrande M. J., Dushin R. G., Karran K. J., Ross A. A., Norton E. B., Terefenko E., Jones T. R., Feld B., Lang S. A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. V. 13. № 17. P. 2929.
1266. Fuji K., Xu H.-J., Tatsumi H., Imahori H., Ito N., Node M., Inaba M. // *Chem. Pharm. Bull.* 1991. V. 39. № 3. P. 685.
1267. Kusch D., Montforts F.-P. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1989. B. 683. S. 83.
1268. Курбанов Д., Пастушенко Е. В., Злотский С. С., Рахмантулов Д. Л. // *Журнал орган. химии*. 1984. Т. 20. № 5. С. 936.
1269. Курбанов Д., Пастушенко Е. В., Злотский С. С., Рахмантулов Д. Л. // *Журнал орган. химии*. 1984. Т. 20. № 6. С. 1348.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ВВЕДЕНИЕ	6
<i>Глава 1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ АМИДАЦЕТАЛЕЙ</i>	8
<i>Глава 2. СИНТЕЗ АЦЕТАЛЕЙ АМИДОВ И ЛАКТАМОВ</i>	19
<i>Глава 3. ОБОБЩЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ О СИНТЕТИЧЕСКОМ ПОТЕНЦИАЛЕ АЦЕТАЛЕЙ АМИДОВ И ЛАКТАМОВ. БАЗОВЫЕ РЕАКЦИИ</i>	32
3.1. Реакции ацеталей амидов и лактамов с электрофильными реагентами	32
3.1.1. β -Алкилирование и ацилирование ацеталей амидов и лактамов	32
3.1.2. Дейтерообмен СН-атомов ацеталей амидов и лактамов	39
3.1.3. Реакции ацеталей амидов и лактамов с N-галогенамидами	41
3.1.4. Реакции ацеталей амидов и лактамов с изоцианатами и изотиоцианатами	41
3.1.5. Участие ацеталей амидов в реакции Клайзена — Эшенмозера	46
3.2. Реакции ацеталей амидов и лактамов с нуклеофильными реагентами	90
3.2.1. Алкилирование амидацеталей	91
3.2.2. Синтез енаминов на основе амидацеталей	111
3.2.3. Синтез амидинов на основе амидацеталей	149
3.2.4. Синтезы негетероароматических соединений других типов на основе амидацеталей	225
Некоторые заключительные замечания к главам 1–3	240
<i>Глава 4. АМИД- И ЛАКТАМАЦЕТАЛИ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ</i>	244
4.1. Пятичленные гетероциклы	244
4.1.1. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом	244
4.1.1a. Фураны	244
4.1.1b. Пирролы	259
4.1.1b1. Индолы	273
4.1.1c. Тиофены	294
4.1.1d. Реакции амидацеталей с производными пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом	295
4.1.1d1. Фураны	296
4.1.1d2. Пирролы	300
4.1.1d3. Тиофены	309
4.1.1d4. Индолы	314

4.1.2. Пятичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами	318
4.1.2a. Диоксолы	318
4.1.2b. Оксазолы	323
4.1.2c. Изоксазолы	330
4.1.2d. Тиазолы	335
4.1.2e. Имидазолы	342
4.1.2f. Пиразолы	365
4.1.2g. Оксадиазолы	392
4.1.2h. Тиадиазолы	397
4.1.2i. Триазолы	399
4.2. Шестичленные гетероциклы	405
4.2.1. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом	405
4.2.1a. Производные пиранов	405
4.2.1b. Производные пиридинов	420
4.2.1c. Производные других гетероциклов	473
4.2.1c1. Пиримидины	473
4.2.1c2. Пиридазины	487
4.2.1c3. Пиразины	489
4.2.1c4. Триазин	491
4.2.1c5. Некоторые конденсированные азотсодержащие гетероциклы	494
4.2.1c5a. Нафтиридины	494
4.2.1c5b. Птеридины и пурины	496
4.2.2. Шестичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами	504
4.2.2a. Тиазины	504
4.2.2b. Диоксаны	508
4.2.3. Семичленные гетероциклы	508
4.2.3a. Азепины	508
4.2.3b. Диазепины	509
4.2.3c. Семичленные циклы с атомами азота, кислорода, серы	518
4.2.3d. Синтез некоторых карбоциклических соединений	520
<i>Глава 5. НЕКОТОРЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ</i>	523
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	527
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	531
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	535

Граник Владимир Григорьевич
АЦЕТАЛИ АМИДОВ И ЛАКТАМОВ

Книга издана в авторской редакции

Ответственный редактор *Н. Г. Карасева*
Технический редактор *П. С. Корсунская*
Корректор *М. И. Горюн*
Компьютерная верстка *Н. С. Супотницкой*

Подписано в печать 28.05.2008 Формат 60 x 84 1/16.
Печать офсетная. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 33,94. Тираж 500 экз.

ЗАО «Издательское предприятие «Вузовская книга»
125993, Москва, А-80, ГСП-3, Волоколамское шоссе, д. 4,
МАИ, Главный административный корпус, к. 301а.
Т/ф (499) 158-02-35. E-mail: vbook@mail.ru; vbook@mai.ru
www.vuzkniga.ru



ИЗДАТЕЛЬСТВО ВУЗОВСКАЯ КНИГА

- ♦ Издательство «Вузовская книга» предлагает большой выбор литературы различной тематики. Более десяти лет успешной работы на рынке издательских услуг позволили ему войти в десятку крупнейших научных издательств страны.
- ♦ Каталог издательства включает монографии, учебные и учебно-методические пособия для вузов и средних специальных учебных заведений, тематические сборники научных статей, справочники, словари, а также научно-познавательные и прикладные издания. Наши книги адресованы абитуриентам, студентам, аспирантам, преподавателям, специалистам и всем любознательным читателям.
- ♦ В числе авторов преподаватели, научные работники, специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Самары, Ростова-на-Дону, Томска, Новосибирска, Якутска и других городов РФ, а также из стран ближнего и дальнего зарубежья.
- ♦ Реализацией книжной продукции издательства занимается торговое предприятие «Вузовская книга», которое много лет взаимодействует с крупнейшими книжными магазинами г. Москвы, а также книготорговыми компаниями как Москвы, так и других городов РФ и стран ближнего зарубежья. Особая программа реализации существует для библиотек и библиотечных систем.



ЗАО «Издательское предприятие «Вузовская книга»
125993, Москва, А-80, ГСП-3, Волоколамское шоссе, д. 4,
МАИ, Главный административный корпус, к. 301а.
Тел/факс: (499) 158-02-35; e-mail: vbook@mail.ru; vbook@mai.ru
www.vuzkniga.ru