

И. А. Паршиков, П. Б. Терентьев, Л. В. Модянова

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ В РЯДУ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

(ОБЗОР)

Обобщены литературные данные по трансформации ароматических и гидрированных гетероциклов. Показано, что в некоторых случаях процессы осуществлялись регио- и стереоселективно с препаративными выходами.

Под микробиологической трансформацией понимают неполное превращение органических соединений ферментами микроорганизмов, сопровождающееся накоплением в среде продуктов этого превращения. Реакции осуществляются одним или несколькими ферментами и не приводят к значительным изменениям структуры субстрата [1]. Продукты частичного превращения (трансформации) многих органических соединений обладают ценными практическими свойствами. Кроме того, решение проблем экологии, с одной стороны, и возможность изыскания достаточно простых способов синтеза химически труднодоступных веществ — с другой, обуславливают необходимость привлечения микробиологических методов в сферу химического производства и биотехнологии [1, 2].

В отличие от химических реакций биотрансформация менее трудоемка и более экономична, а также обеспечивает высокую регио- и стереоселективность реакций. В связи с этим возрастает целесообразность капиталовложений в эту область, поскольку увеличивается потребность во многих соединениях, полученных методом биотрансформации, для органического синтеза, биотехнологических и фармакологических производств, например потребность в оптически активных интермедиатах [3—4].

Преимущества метода микробиологической трансформации перед химическими реакциями заключаются в следующем.

1. В специфичности действия ферментов, что позволяет осуществлять весьма тонкие перестройки молекул органических соединений с использованием простых технологических схем, в то время как аналогичные химические превращения обычно требуют трудоемких многостадийных синтезов.

2. В «мягких» условиях действия ферментов, так как последние функционируют обычно в водных неагрессивных средах и при температуре не выше 100 °С.

3. В небольших количествах вредных для биосферы отходов и побочных продуктов [5].

Процессы микробиологической трансформации могут включать окисление, восстановление, декарбоксилирование, гидролиз, метилирование, конденсацию, этерификацию, галогенирование, расщепление на энантиомеры, изомеризацию, аминирование, синтез нуклеотидов из предшественников [1, 6].

В настоящее время наиболее изученными являются реакции трансформации стероидов, органических кислот, карбоциклических углеводородов, терпенов, ароматических соединений [7]. В значительно меньшей

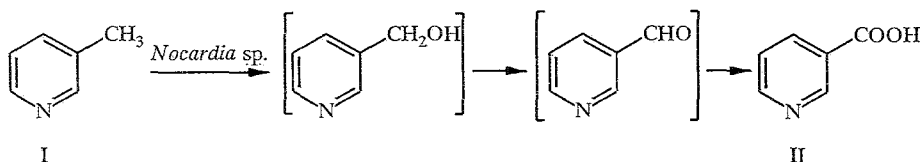
степени изучены процессы микробиологической трансформации гетероциклических соединений, особенно азотсодержащих гетероциклов. Так, в книге Фонкена и Джонсона [8] из более чем 650 упоминающихся работ лишь около 100 в той или иной степени касались трансформации этих соединений. В монографии Скрыбина и Головлевой [1] этому посвящена целая глава, но и в ней число цитированных работ не превышает 150. Последний обзор по этой теме [9] был опубликован более 15 лет назад. Между тем, особенно в последние годы, появился ряд новых исследований по микробиологической трансформации, преимущественно гидроксигированию азинов и некоторых других азотистых гетероциклов.

1. ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ МОНОЦИКЛИЧЕСКИХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

1.1. Гидроксигирование азинов

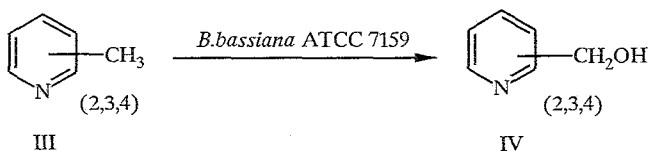
В 1968 году впервые была обнаружена возможность окисления метильной группы 3-метилпиридина до карбоксильной клетками *Nocardia*, *Candida*, *Mycobacterium*, *Arthrobacter* из коллекции ИБФМ [10].

Микроорганизмы выращивались на *n*-парафинах (*n*-гексадекан и др.), среда для трансформации содержала 3-метилпиридин и *n*-парафин (кометаболизм). В данном случае *n*-парафин являлся ростовым субстратом, а 3-метилпиридин (I) окислялся до никотиновой кислоты (II) с выходом до 80% [11].



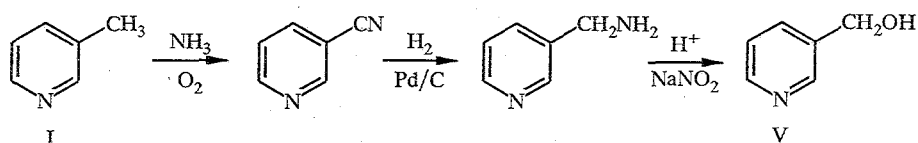
В отсутствие *n*-парафинов окисление не происходило.

В отличие от указанных микроорганизмов гриб *Sporotrichum sulfurescens* ATCC 7159 (*Beauveria bassiana* ATCC 7159)* окислял 3-метилпиридин и его изомеры III до соответствующих спиртов IV. Процесс трансформации одностадийный, полученные гидроксиметилпиридины далее не метаболизируются [14—16]:



Так, 3-, 2- и 4-гидроксиметилпиридины получают с помощью отмытой клеточной суспензии *B. bassiana* ATCC 7159, выращенной на среде с глюкозой и кукурузным экстрактом, с выходами до 40% [15]. Химический же синтез 3-гидроксиметилпиридина сложен и осуществляется в три стадии [17]:

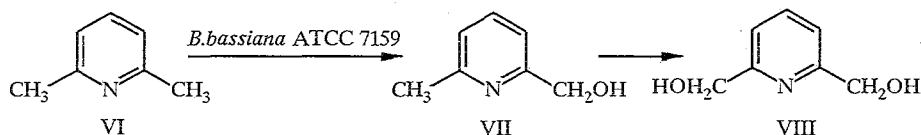
* В 1970 году этот штамм был переклассифицирован и стал называться *Beauveria bassiana* ATCC 7159 или *Beauveria sulfurescens* ATCC 7159 [12, 13]. В дальнейшем мы называем его *Beauveria bassiana* ATCC 7159.



Этот способ требует использования дорогих и агрессивных реагентов (Pd, H₂O₂), неудобен для промышленности. Кроме того, химический способ получения 3-гидроксиметилпиридина непригоден для синтеза аналогичных соединений, содержащих вторую метильную группу в других положениях пиридинового кольца, так как она тоже может подвергаться окислительному аммонолизу [15].

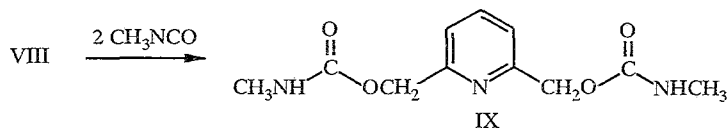
Следует отметить, что описанный здесь одностадийный микробиологический синтез представляет значительный интерес, потому что получаемые в результате пиридилкарбинолы и их производные являются физиологически активными соединениями, например тартрат 3-гидроксиметилпиридина является лекарственным препаратом Ronicol® (Roche), который регулирует липидный обмен в организме человека [17, 18]. Некоторые производные (эфиры) 2-гидроксиметилпиридина понижают уровень холестерина, липидов и триглицеридов у мышей [15].

Микроорганизмы трансформируют не только моно-, но и диалкилпиридины. Например, гриб *B. bassiana* ATCC 7159, выращенный на среде с глюкозой и кукурузным экстрактом, гидроксилирует 2,6-диметилпиридин (VI) с образованием 2-метил-6-гидроксиметилпиридина (VII) с выходом 88% и следовых количеств 2,6-дигидроксиметилпиридина (VIII) [14, 15].

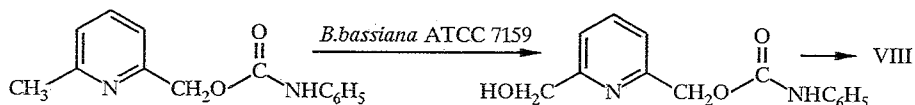


Трансформацию можно осуществлять как растущей культурой, так и суспензией неразмножающихся клеток в буферном растворе.

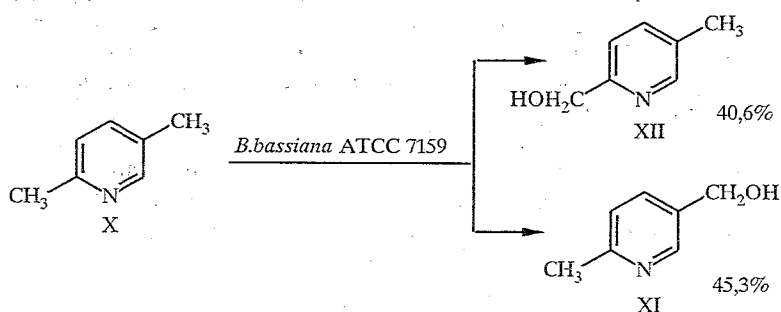
Следует отметить, что химический синтез спиртов VII и VIII — довольно сложный многостадийный процесс, подробно описанный в литературе [17]. Оба эти соединения имеют практический интерес: спирт VII используется в синтезе краун-эфиров [19]; 2,6-дигидроксипроизводное VIII является ключевым полупродуктом в синтезе антисклеротического препарата Пармидин (IX) [20, 21]:



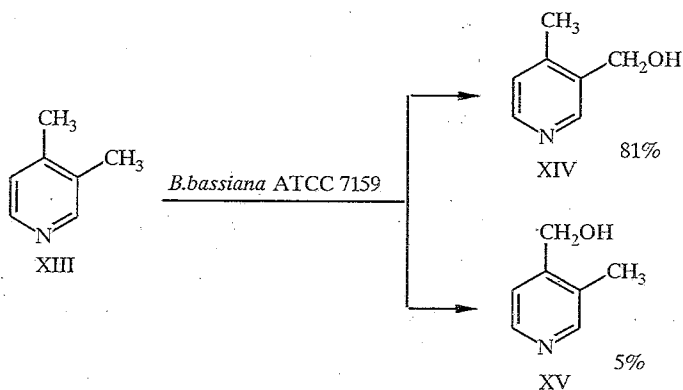
Необходимый для синтеза этого лекарственного препарата 2,6-дигидроксиметилпиридин (VIII) авторам удалось получить с выходом 34% при использовании в качестве исходного субстрата соединения с модифицированной оксиметильной группой — N-фенилкарбамата 2-метил-6-гидроксиметилпиридина [22, 23]. Гидроксилирование субстрата и последующий гидролиз осуществляется клетками *B. bassiana* ATCC 7159 в одну стадию:



Ранее в ряде работ была изучена трансформация этим грибом и других изомерных диметилпиридинов. В частности было установлено, что гидроксилирование 2,5-диметилпиридина (X) приводит к смеси 2-метил-5-гидроксиметилпиридина (XI) и 3-метил-6-гидроксиметилпиридина (XII) [14, 15]:

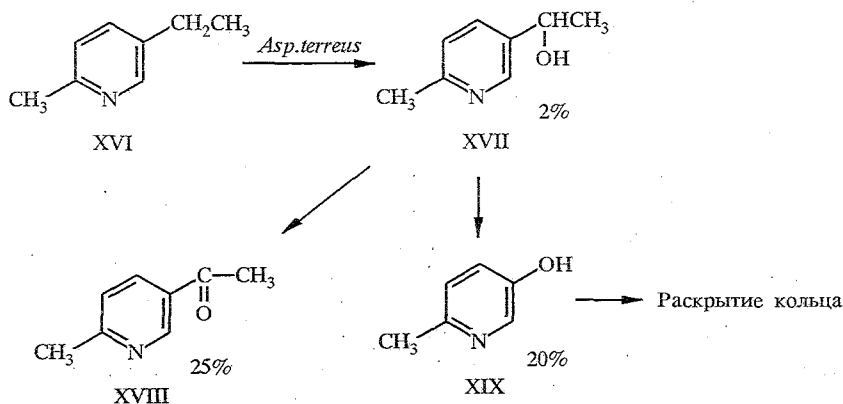


При окислении 3,4-диметилпиридина (XIII) также образуются два изомера, однако выход 4-метил-5-гидроксиметилпиридина (XIV) значительно выше, чем 3-метил-4-гидроксиметилпиридина (XV):



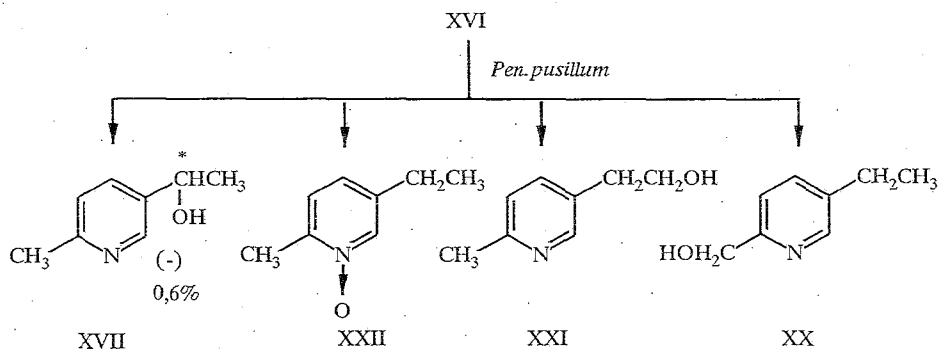
При этом показано, что продукты трансформации далее грибом не превращаются и не потребляются. Интересно отметить, что этот штамм не гидроксилирует ароматическое кольцо метилпиридинов, а окисляет только метильные группы; окисление по атому азота также не отмечалось.

Еще ранее было обнаружено, что грибы *Penicillium pusillum* и *Aspergillus terreus*, выделенные авторами из природных источников и выращенные на среде с глюкозой, способны использовать 2-метил-5-этилпиридин (XVI) в качестве источника азота [24]. Культуры утилизировали до 40% субстрата. При этом более активной оказалась культура *Asp. terreus*:



Процесс происходил с образованием 2-метил-5-(1-гидроксиэтил)-пиридина (XVII) (выход 2%), который затем превращался в 2-метил-5-ацетилпиридин (XVIII) с выходом 25% в первом случае, а во втором случае с выходом 20% образовывался 6-метил-3-гидроксипиридин (XIX), после чего происходило раскрытие пиридинового кольца.

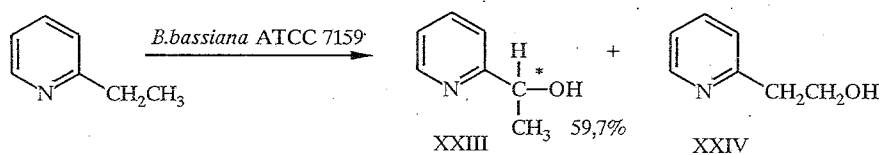
Культура гриба *Pen. pusillum* в течение 4 сут превращала 2-метил-5-этилпиридин в смесь 2-гидроксиметил-5-этилпиридина (XX), 2-метил-5-(2-гидроксиэтил)пиридина (XXI), 2-метил-5-(1-гидроксиэтил)-пиридина (выход 0,6%) и N-оксида 2-метил-5-этилпиридина (XXII):



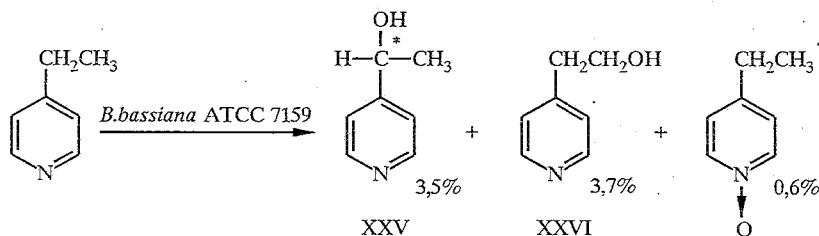
В описанном выше случае (*Asp. terreus*) образуется вторичный спирт, содержащий асимметрический атом углерода. Однако присутствие оптически активных соединений отмечено не было. Между тем в литературе описаны многочисленные примеры образования в процессе микробиологической трансформации только одного или преимущественно одного из энантиомеров. При этом возможны три варианта: а) энантиоселективное гидроксирование одного из энантиомеров рацемической смеси; б) стереоселективное гидроксирование прохирального центра субстрата; в) энантиоселективное превращение одного из энантиомеров рацемата в неактивное состояние [25]. С двумя из этих возможных превращений авторы встретились при исследовании трансформации 2-метил-5-этилпиридина грибом *Pen. pusillum*, осуществлявшим преимущественно гидроксирование метиленовой группы с образованием левовращающего энантиомера [26]. Кроме того, присутствие в культуральной жидкости продукта дальнейшего окисления вторичного спирта до 2-метил-5-ацетилпиридина побудило авторов к исследованию возможности получения правовращающего энантиомера того же спирта при выращивании того же гриба на рацемическом 2-метил-5-(1-гидроксиэтил)пиридине в качестве субстрата.

Действительно, в данной ситуации в кетон окислялся преимущественно левовращающий изомер, а в смеси накапливался его (+)-стереоизомер [27]. В обоих случаях выход оптически активных карбинолов составлял 17...25%. Заметим, что β -диалкиламиноэтиловые эфиры пиридилкарбинолов, аналогичных 2-метил-5-(1-гидроксиэтил)пиридину, обладают антигистаминной активностью, а 6-метил-3-гидроксипиридин перспективен как геропротектор [9].

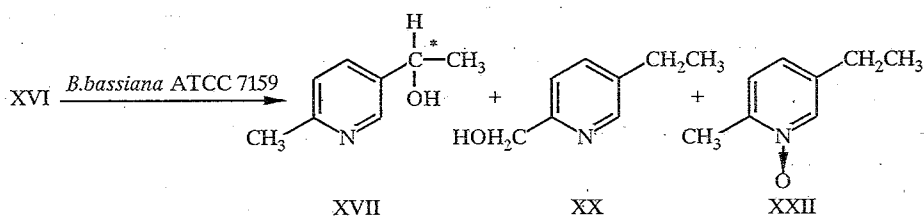
В дальнейшем было показано, что штамм *B. bassiana* ATCC 7159 способен еще более стереоселективно гидроксилировать 2-метил-5-этилпиридин, а также изомерные 2- и 4-этилпиридины [28, 29]. При использовании 2-этилпиридина в качестве основного продукта трансформации был выделен оптически активный (-)-2-(1-гидроксиэтил)пиридин (XXIII) с выходом 60%, причём он имел 100% оптическую чистоту. В следовых количествах образовывался 2-(2-гидроксиэтил)пиридин (XXIV) [29]:



В процессе микробиологической трансформации 4-этилпиридина тем же штаммом получен также оптически активный (-)-4-(1-гидроксиэтил)пиридин (XXV) (с выходом не выше 4%), который, в соответствии с литературными данными, имел *S*-конфигурацию [30]. В сравнимых количествах выделен второй продукт гидроксилирования — 4-(2-гидроксиэтил)пиридин (XXVI), также представляющий практический интерес [31]. В следовых количествах был выделен N-оксид 4-этилпиридина. Таким образом, в случае 4-этилпиридина процесс проходил нерегио-селективно [29]:

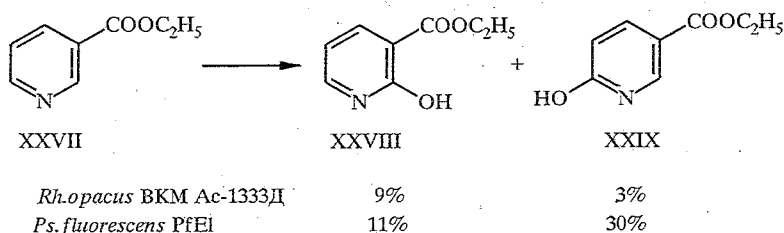


Трансформация 2-метил-5-этилпиридина грибом *B. bassiana* ATCC 7159 привела к окислению метиленовой группы этого соединения, причем с выходом 10% был получен оптически активный (-)-2-метил-5-(1-гидроксиэтил)пиридин (XVII). Величина его удельного вращения была сравнима с известными данными для близкого по строению (-)-3-(1-гидроксиэтил)пиридина [30, 32], что свидетельствует о высокой оптической чистоте полученного соединения. В отличие от трансформации 4-этилпиридина не наблюдалось продуктов терминального окисления этильной группы 2-метил-5-этилпиридина. В то же время гидроксилированию подвергалась и метиленовая группа в положении 2 пиридинового кольца, что приводило к образованию 2-гидроксиметил-5-этилпиридина (XX), выход которого был соизмерим с выходом вторичного спирта XVII. Как и в случае 4-этилпиридина, при окислении 2-метил-5-этилпиридина образовывалось небольшое количество соответствующего N-оксида [29]:

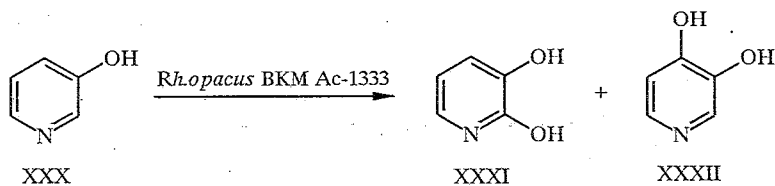


Таким образом, при трансформации 2-метил-5-этилпиридина, как и в случае 2,5-диметилпиридина, окислению подвергаются оба алкильных заместителя.

В более поздних исследованиях [33] в качестве субстратов для трансформации использованы пиридинкарбоновые кислоты, поскольку гидроксипроизводные изомерных пиридинкарбоновых кислот обладают ценными фармакологическими свойствами [34]. Установлено, что *R*-вариант клеток диссоциантов штамма *Rhodococcus opacus* ВКМ Ас-1333Д и штамм *Pseudomonas fluorescens* PflE1, утилизирующие пиридин и нафталин в качестве ростового субстрата, способны гидроксилировать этиловый эфир никотиновой кислоты (XXVII) до изомерных 2- и 6-гидроксипроизводных (XXVIII и XXIX) в суспензии неразмножающихся клеток [33]:



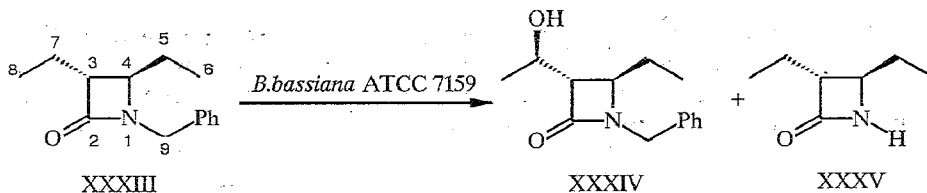
Кроме того, установлено [33], что клетки диссоциантов *S*- и *M*-вариантов *Rh. opacus* ВКМ Ас-1333Д проводили гидролиз сложноэфирной связи с образованием никотиновой кислоты, затем клетки *M*-варианта трансформировали никотиновую кислоту до 3-гидроксипиридина (XXX), последующее окисление которого приводило к образованию изомерных диолов 2,3- и 3,4-дигидроксипиридинов (XXXI и XXXII) с выходами 12 и 34% соответственно [33, 35]:



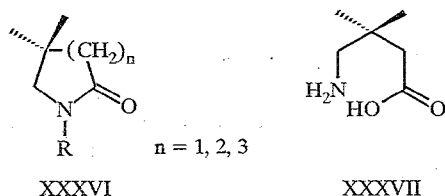
1.2. Трансформация насыщенных моноциклических азотсодержащих гетероциклических соединений

Среди восстановленных азотсодержащих гетероциклов большой интерес представляет трансформация моноциклических β -лактамов, так как они зачастую обладают интересными фармакологическими свойствами. Кроме того, такие циклы содержатся в структуре ряда антибиотиков.

При трансформации моноциклического β -лактама XXXIII грибом *B. bassiana* ATCC 7159, растущим на среде с глюкозой и кукурузным экстрактом [25], гидроксильная группа вводилась в положение 7. Выход гидроксипроизводного XXXIV составлял 10%; второй продукт трансформации XXXV образовывался при отщеплении бензильного радикала с выходом 20% [25]:

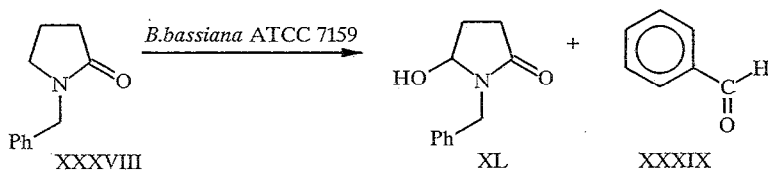


С фармакологической точки зрения значительный интерес представляют гидроксисоединения, имеющие пять или более атомов в гетероциклическом кольце с общей формулой XXXVI:

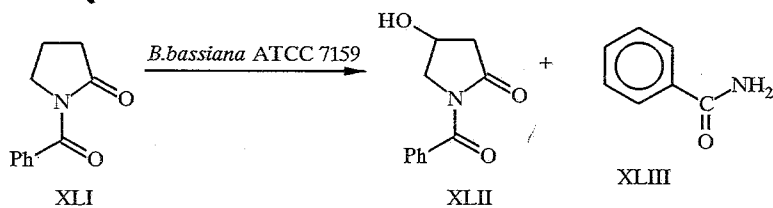


Они могут рассматриваться как аналоги γ -амино- β -гидроксиасляной кислоты (XXXVII) [36], имеющей важное медицинское значение. Кроме того, пирролидиновое гетерокольцо является фрагментом молекулы алкалоида — никотина, пиперидиновое — молекулы алкалоида анабазина [37]. Эти азотистые гетероциклы являются фрагментами молекул многих других природных алкалоидов [38] и токсинов, таких, как лобелин, гиосциамин, скополамин [39], батрахотоксин, пумилитоксины-A и C, хистриотоксины и др. [40—43]. Поэтому микробиологические методы получения гидроксильрованных производных пирролидина и пиперидина могут иметь важное фармакологическое значение.

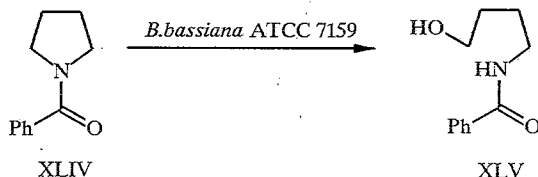
Изучена возможность гидроксильрования N-замещенных пирролидинов, пирролидонов, пиперидинов, пиперидонов и их аналогов грибом *B. bassiana* ATCC 7159 [36, 44]. При проведении процесса на среде с кукурузным экстрактом гидроксильрование 1-бензилпирролидона-2 (XXXVIII) не наблюдалось, а продуктом трансформации был бензальдегид (XXXIX). При осуществлении трансформации на среде с соевой мукой и дрожжевым экстрактом образовывались оптически активный 1-бензоил-5-гидрокси-пирролидон-2 (XL) с выходом 12% и бензальдегид с выходом 2%:



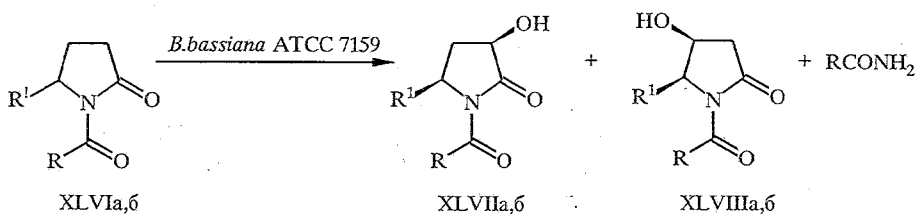
В случае 1-бензоилпирролидона-2 (XLI) на среде с кукурузным экстрактом и глюкозой продуктов трансформации обнаружено не было, при проведении же процесса на среде с соевой мукой и дрожжевым экстрактом в инкубационной смеси был обнаружен оптически активный 1-бензоил-4-гидрокси-пирролидон-2 (XLII) (выход 21%) в смеси с бензамидом (XLIII) [44]:



При использовании в качестве субстрата 1-бензоилпирролидина (XLIV) на среде с соевой мукой и дрожжевым экстрактом происходило гидроксирование углеродного атома в положении 2 с раскрытием цикла и образованием N-(4-гидроксипентил)бензамида (XLV) с выходом 8% [36]:

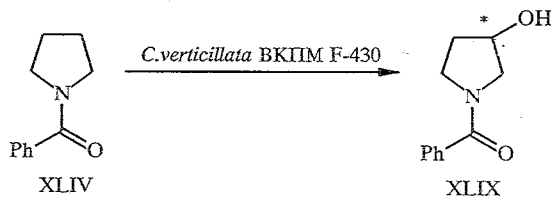


Дальнейшее изучение гидроксирования серии замещенных пирролидонов XLVIa—б культурой *B. bassiana* ATCC 7159 [44] показало, что на среде с соевым и дрожжевым экстрактами стереоселективному гидроксированию подвергаются как положение 3 (XLVIIa—б), так и положение 4 гетерокольца (XLVIIIa—б), однако выходы соответствующих оптически активных спиртов не превышают 10...12% [44]:

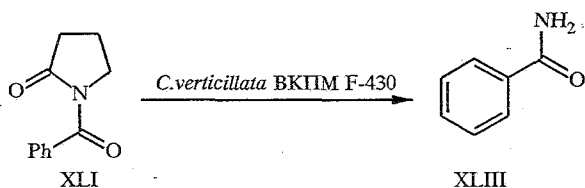


XLVIa R = CH₂Ph, R¹ = H; XLVII a R = CH₂Ph, R¹ = H (10%); б R = Ph, R¹ = CH₃ (5%);
 XLVIII a R = CH₂Ph, R¹ = H (11%); б R = Ph, R¹ = CH₃ (12%)

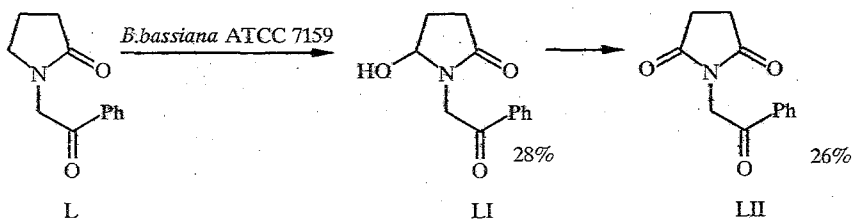
В то же время использование для трансформации 1-бензоилпирролидина (XLIV) и 1-бензоилпирролидона-2 (XLI), выделенного из природных источников гриба *Cunninghamella verticillata* ВКПМ F-430 [45], привело к иным результатам — первое из этих соединений обеспечило получение оптически активного (-)-1-бензоил-3-гидроксипирролидина (XLIX) с выходом 38% [46]:



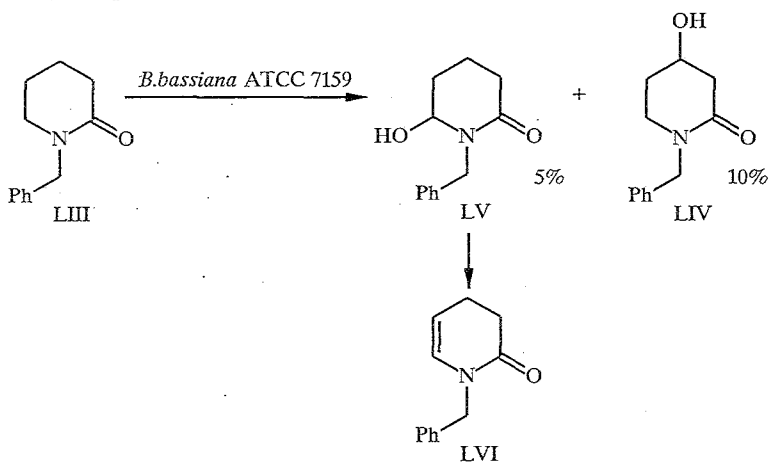
Процесс протекал с препаративным выходом только в случае растущей культуры, тогда как в суспензии неразмножающихся клеток выход спирта XLIX составлял лишь 13%. При трансформации тем же грибом 1-бензоилпирролидона-2 (XLI) в инкубационной смеси идентифицированы лишь бензамид (XLIII) и большая гамма продуктов, что указывает на неспецифичность процесса, сопровождаемого деструкцией субстрата [46]:



При гидроксировании 1-фенацилпирролидона-2 (L) грибом *B. bassiana* ATCC 7159 процесс протекал через стадию образования промежуточного соединения — 1-фенацил-5-гидроксипирролидон-2 (LI), а конечный продукт реакции — 1-фенацилпирролидиндион (LII) (N-фенацилсукцинимид) образовывался с выходом 23% [44]:

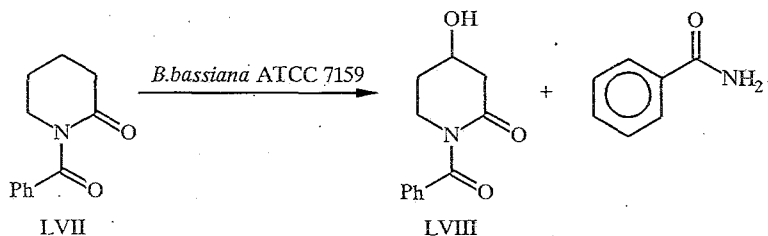


Увеличение гетерокольца на одну CH_2 группу приводит к частичному изменению направленности введения гидроксильной группы. Так, при выращивании того же гриба в присутствии 1-бензилпиперидона (LIII) (на среде с кукурузным экстрактом) в культуральной жидкости наряду с 1-бензил-4-гидроксипиперидоном-2 (LIV) (выход 10%) был обнаружен нестабильный 1-бензил-6-гидроксипиперидон-2 (LV) (выход 5%), который затем спонтанно превращался в продукт его дегидратации (1-бензил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин) (LVI) [36]:



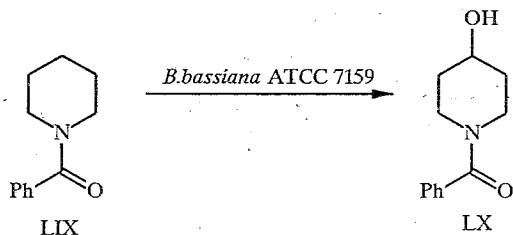
Отметим, что на среде с соевым и дрожжевым экстрактом процесс идет с образованием только одного нестабильного соединения LV.

При гидроксировании 1-бензоилпиперидона-2 (LVII) грибом *B. bassiana* ATCC 7159 на среде с кукурузным экстрактом из реакционной смеси наряду с бензамидом был выделен оптически активный 1-бензоил-4-гидроксипиперидон-2 (LVIII) с выходом 27% [36]:

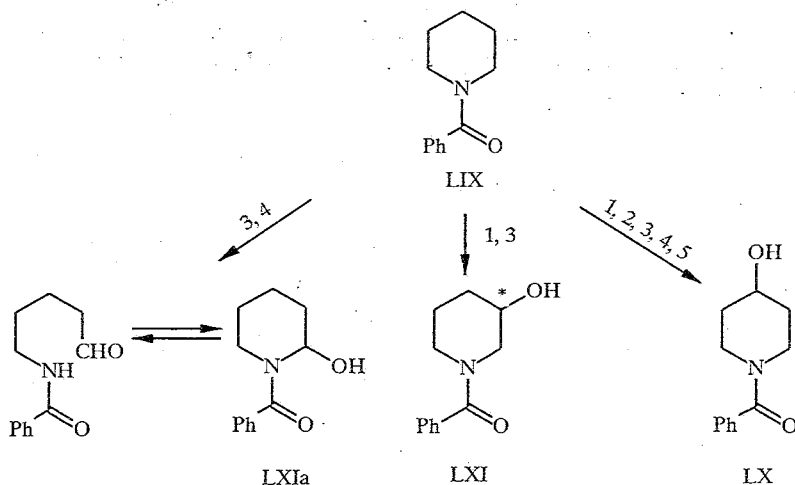


При осуществлении процесса на среде с соевым и кукурузным экстрактами продуктом гидроксилирования также являлся пиперидиол-4 (выход 26%), но наряду с ним из культуральной жидкости с выходом 6% был выделен бензамид.

Использование в качестве субстрата 1-бензоилпиперидина (LIX) не изменило направления гидроксилирования — на обоих упомянутых средах с небольшим выходом (7%) выделен 1-бензоил-4-гидроксипиперидин (LX) [36]. Аналогичные результаты были получены более 20 лет назад [47], но при проведении процесса на среде, включающей глюкозу и кукурузный экстракт, выход спирта достигал 18%:



При использовании других штаммов микроорганизмов для трансформации 1-бензоилпиперидина (LIX) установлено, что помимо 4-гидроксиизомера LX образуются также оптически активный (+)-3-гидрокси-1-бензоилпиперидин (LXI) и 2-гидрокси-1-бензоилпиперидин (LXIa) [46, 48]:

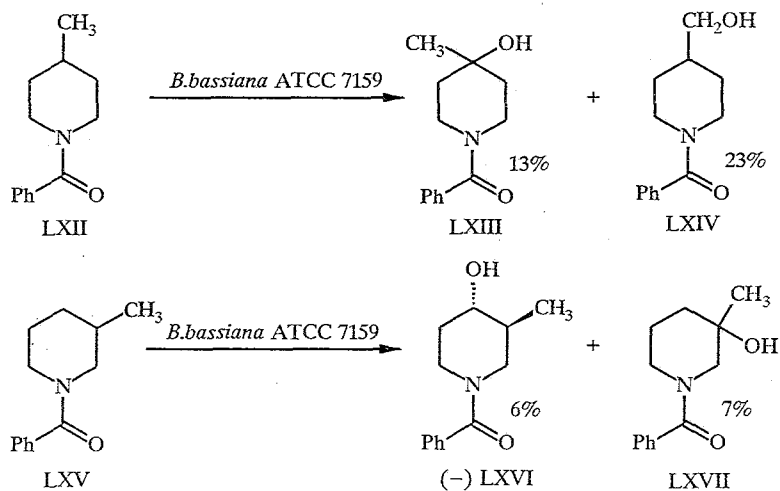


- 1 — *Beauveria bassiana* ВКМ F-3111Д; 2 — *Aspergillus niger* ВКМ F-1119;
 3 — *Penicillium simplicissimum* КМ-16; 4 — *Aspergillus awamori* ВКМ F-758;
 5 — *Cunninghamella verticillata* ВКПМ F-430

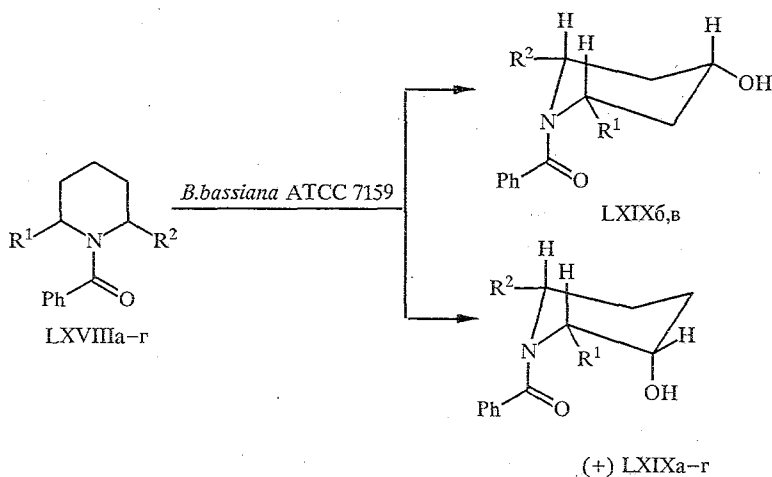
При этом только два из исследованных штаммов — *Asp. niger* ВКМ F-1119 (2) и *C. verticillata* ВКПМ F-430 (5) — осуществляли процесс региоселективно с образованием 4-гидроксиизомера LX с выходами 80 и 20% соответственно. Важно отметить, что штаммы *B. bassiana* ВКМ F-3111Д (1), *Asp. niger* ВКМ F-1119 (2) и *Asp. awamori* ВКМ F-758 (4) более активны в растущей культуре, чем в суспензии неразмножающихся клеток, что позволило повысить выход 1-бензоил-4-гидроксипиперидина до 60, 80 и 34% соответственно.

При замене субстрата на 1-бензоилалкилпиперидины процесс трансформации идет более разнообразно. Так, в случае 1-бензоил-4-метилпиперидина (LXII) наряду с ожидаемым 4-гидроксипроизводным LXIII был получен 1-бензоил-4-гидроксиметилпиперидин (LXIV), а изомерный

1-бензоил-3-метилпиперидин (LV) гидроксировался как в положении 4 (LXVI), так и в положении 3 (LXVII) гетерокольца, причем 1-бензоил-4-гидрокси-3-метилпиперидин (LXVI) образовывался в виде оптически активного левовращающего энантиомера [49]:



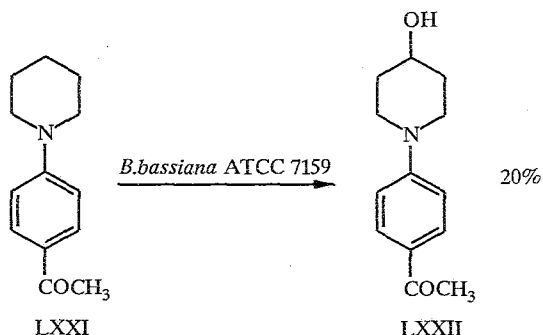
Аналогичные направления преимущественного 3-гидроксилирования этим грибом сохранялись в принципе и в случае 1-бензоил-2-алкилпиперидинов (LXVIIIa–г), причем выходы *цис*-3-гидроксиизомера LXIXa–г (всегда оптически активного) с увеличением длины цепи заместителя R¹ уменьшаются, а выходы рацемического *цис*-4-гидроксиизомера LXIXб,в не изменяются. Отметим, что в случае 1-бензоилкониина (R = C₃H₇) в инкубационной смеси обнаружено также небольшое количество (2%) рацемического 1-бензоил-2-(2-гидроксипропил)пиперидина [49]:



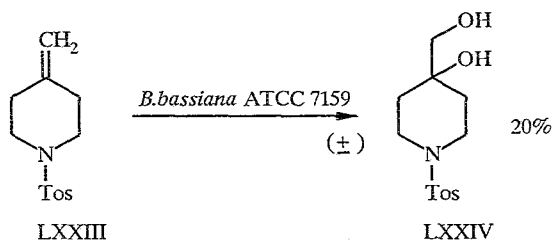
LXIX a R¹ = CH₃, R² = H; б R¹ = C₂H₅, R² = H (8 %); в R¹ = C₃H₇, R² = H (8 %);
 г R¹ = R² = CH₃; LXX a R¹ = CH₃, R² = H (36%); б R¹ = C₂H₅, R² = H (20%);
 R¹ = C₃H₇, R² = H (14 %); г R¹ = R² = CH₃ (49%)

В более поздних исследованиях [50] была изучена трансформация 1-(4-ацетилфенил)пиперидина (LXXI) и 4-метилен-1-тозилпиперидина (LXXIII) растущей культурой *B. bassiana* ATCC 7159 в стандартных условиях [47].

Процесс трансформации соединения LXXI проходил региоселективно с образованием 4-гидрокси-1-(4-ацетилфенил)пиперидина (LXXII) с выходом 20% [50]:



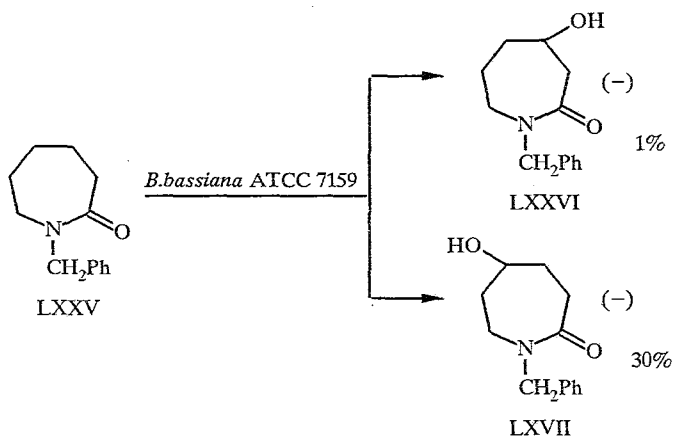
При трансформации пиперидина LXXIII процесс шел также региоселективно с образованием рацемического 4-гидрокси-4-гидроксиметил-1-тозилпиперидина (LXXIV) с выходом 20% [50]:



Пристальный интерес к гидроксипиперидинам связан, видимо, с тем, что среди пиперидинов обнаружено значительное количество физиологически активных препаратов [20, 51], причем недавно установлено, что они могут быть использованы в качестве компонентов косметических средств [52].

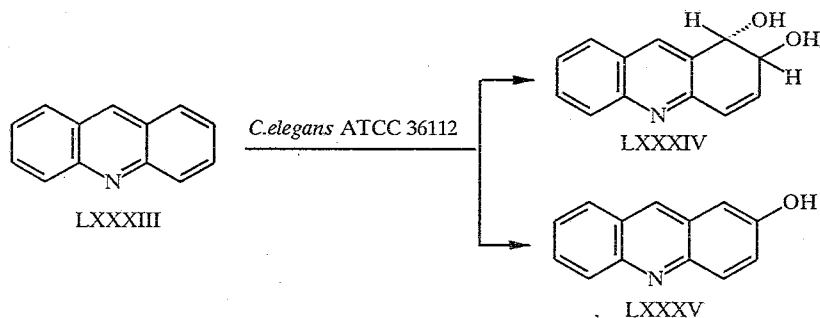
Таким образом, гриб *B. bassiana* ATCC 7159 и некоторые другие грибы и бактерии осуществляют гидроксирование производных пиперидина преимущественно в положениях 3 и 4, а в ряде случаев процесс идет стереоселективно.

Установлено, что процесс гидроксирования 1-бензилкапролактама (LXXV) грибом *B. bassiana* ATCC 7159 протекает аналогично, в результате чего образуются оптически активные изомерные гидроксипроизводные LXXVI и LXXVII, выход которых при выращивании клеток гриба на среде с кукурузным экстрактом выше, чем при культивировании того же гриба на соевом и дрожжевом экстрактах [36]:

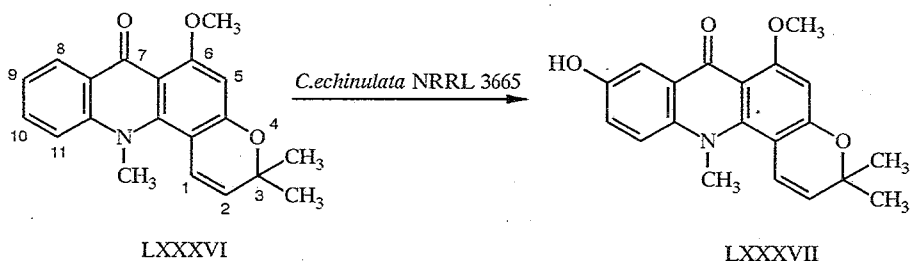


процессы микробиологической трансформации алкилзамещенных хинолинов связаны с гидроксированием как ароматического кольца, так и заместителей.

Так, недавно американскими учеными было показано, что трансформация акридина (LXXXIII) растущей культурой гриба *Cunninghamella elegans* ATCC 36112 приводит к образованию преимущественно акридин-транс-1,2-дигидродиола (LXXXIV) и небольших количеств 2-гидроксиакридина (LXXXV) [57]:



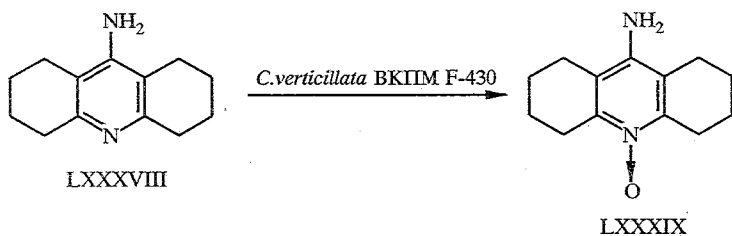
Гидроксирование бензольного кольца наблюдалось также при окислении противоопухолевого препарата акроницина LXXXVI грибами рода *Cunninghamella*. При этом наиболее активный штамм *Cunninghamella echinulata* NRRL 3665 превращал акроницин (выход 30%) в 9-гидроксиакроницин (LXXXVII) [58]:



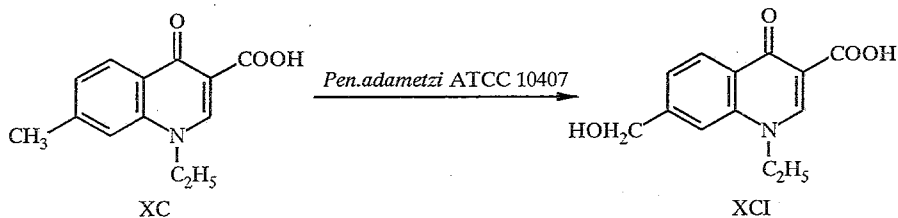
Штамм *Cunninghamella bainieri* ATCC 9244 трансформировал соединение LXXXVI, образуя наряду с фенолом LXXXVII целую серию метаболитов: 11-гидроксиакроницин, 9,11-дигидроксиакроницин, 3-гидроксиметил-11-гидроксиакроницин. Все эти соединения обнаруживаются в организме животных как продукты метаболизма вещества LXXXVI [59]. Это неудивительно, так как показано, что штамм *C. bainieri* ATCC 9244 проявляет монооксигеназную активность, сходную с активностью микросомальной фракции печени крыс при окислении различных ароматических соединений [60].

В результате реакции микробиологического окисления акроницина в соединение LXXXVII с одной стороны моделирует процесс превращения препарата в организме человека и животных, а с другой — является методом получения препаративных количеств этого потенциально активного метаболита [58].

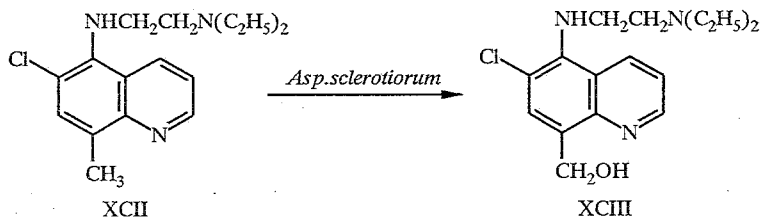
Отметим, что частично гидрированный 9-амино-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин (LXXXVIII), являющийся аналогом лекарственного препарата Такрин, превращался суспензией неразмножающихся клеток гриба *S. verticillata* ВКПМ F-430 только в его 10-оксид LXXXIX с выходом 90% [61, 62]:



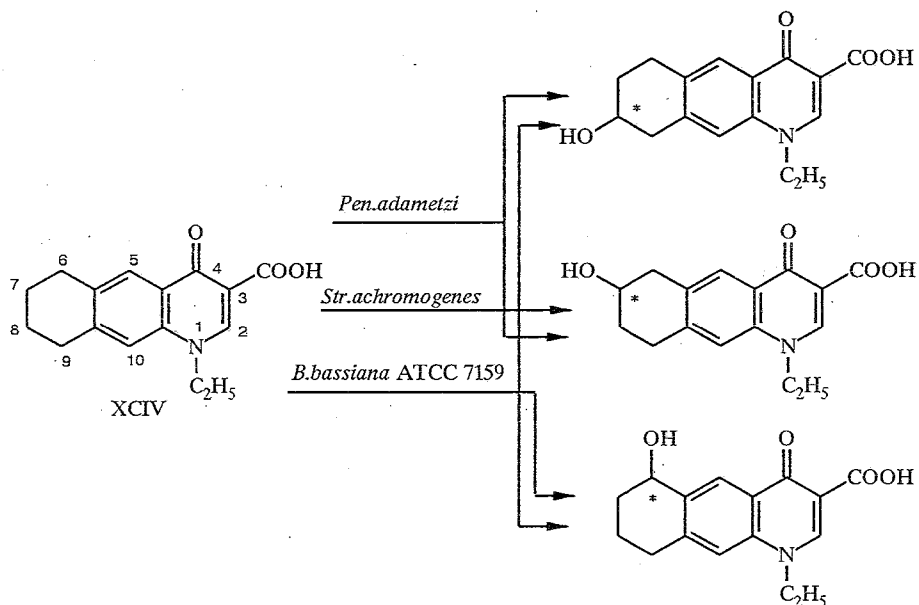
Напротив, в растущей культуре гриба *Pen. adametzi* ATCC 10407 наблюдается преимущественное окисление метильной группы 3-карбокси-7-метил-1-этилхинолона-4 (XC) до спиртовой (соединение XCI) [63], тогда как ароматические атомы углерода не затрагиваются:



При окислении соединения XCII, являющегося противомаларийным препаратом, грибом *Aspergillus sclerotiorum* гидроксيليруется также лишь метильная группа бензольной части молекулы с образованием спирта XCIII [64]:



Аналогичная картина наблюдается при окислении более сложного производного хинолина, содержащего конденсированный с бензольным гидрированный цикл — 1-этил-4-оксо-1,4,6,7,8,9-гексагидробензо- $[\gamma]$ -хинолин-3-карбоновой (XCIV) кислоты, различными микроорганизмами [63]:



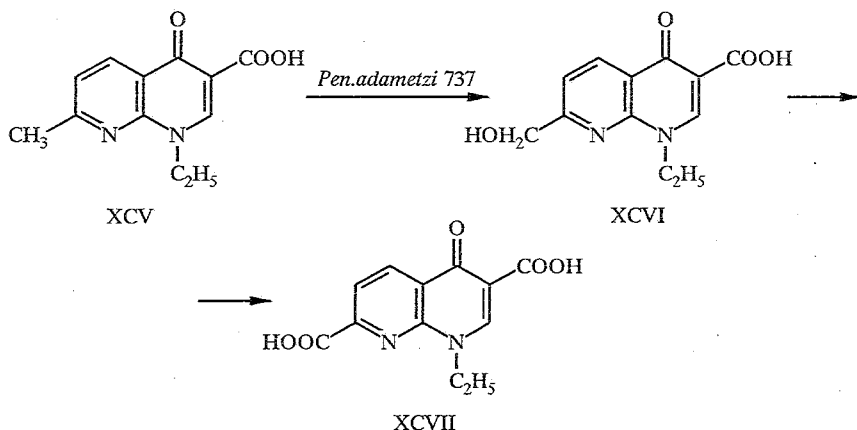
Гриб *Pen. adametzi* вводит гидроксильную группу в положения 7 и 8, клетки *Streptomyces achromogenes* — в положения 6, 7 и 8, а гриб *B. bassiana* ATCC 7159 — только в положение 6. Во всех случаях окисляются метиленовые группы гидрированного цикла. Штамм *B. bassiana* ATCC 7159 проводит реакцию гидроксирования региоспецифично, в то время как клетки других микроорганизмов катализируют образование двух или трех изомерных соединений.

Таким образом, при микробиологическом окислении хинолина, акридина и их замещенных производных наблюдается как гидроксирование пиридинового и бензольного колец, так и окисление атома азота гетероцикла или различных алкильных заместителей, причем в последнем случае региоспецифичность окисления зависит от используемого для трансформации микроорганизма.

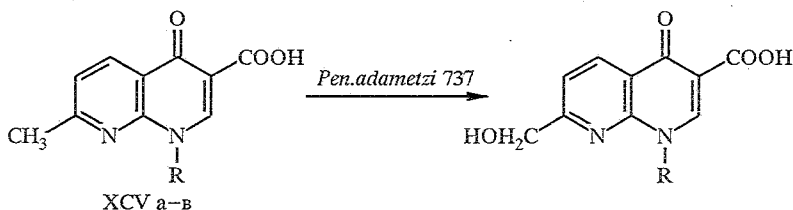
2.1.2. Нафтиридины

С целью изучения превращений в организме человека налидиксовой кислоты — антибиотика, применяемого при лечении инфекций мочевыводящих путей, — исследована трансформация ее микроорганизмами.

Гриб *Pen. adametzi* 737 превращает налидиксовую кислоту (XCV) в гидроксиметильное производное XCVI с выходом, достигающим 60%, а его дальнейшее окисление приводит к образованию 3,7-дикарбоновой кислоты XCVII [65]:



Гидроксирование налидиксовой кислоты с образованием карбинола XCVI происходит и в организме человека, причем этот спирт показывает *in vitro* тот же порядок активности, что и исходный субстрат [66], т. е. это лекарство пролонгированного действия. Последовательное окисление кислоты XCV до дикарбоновой кислоты XCVII, осуществляемое помимо *Pen. adametzi* 737 сорока семью грибами из шести порядков, моделирует пути метаболизма ее в организме человека [65]. Гидроксиметильные производные образуются также при окислении грибом *Pen. adametzi* 737 аналогов налидиксовой кислоты XCVa—в [8]:

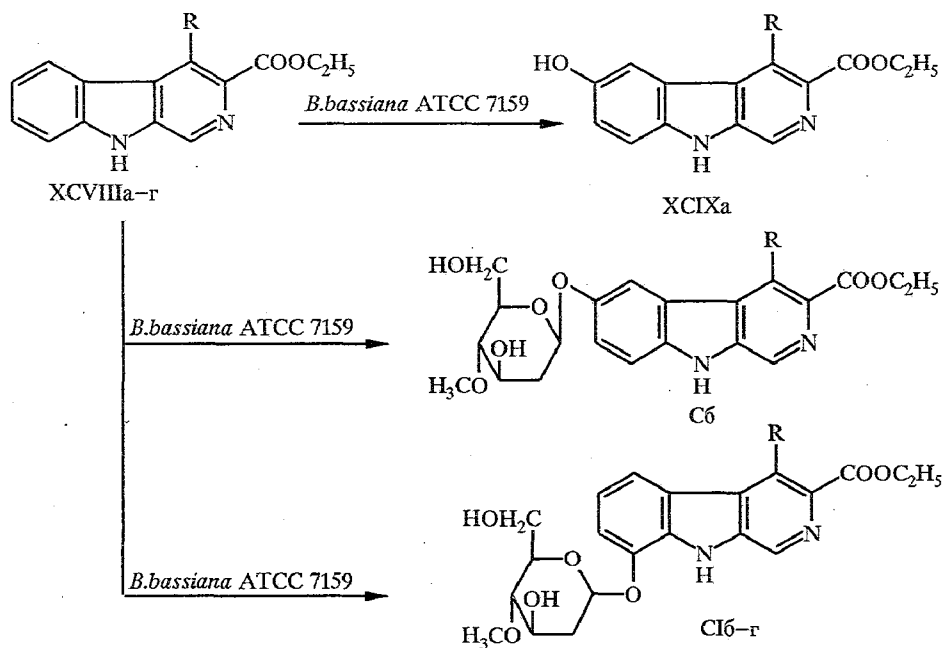


R а $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (62%); б $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (62%); в $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ (17%)

Во всех случаях окисляется метильная группа, но выход продукта гидроксилирования уменьшается с увеличением длины цепи заместителя в положении 1.

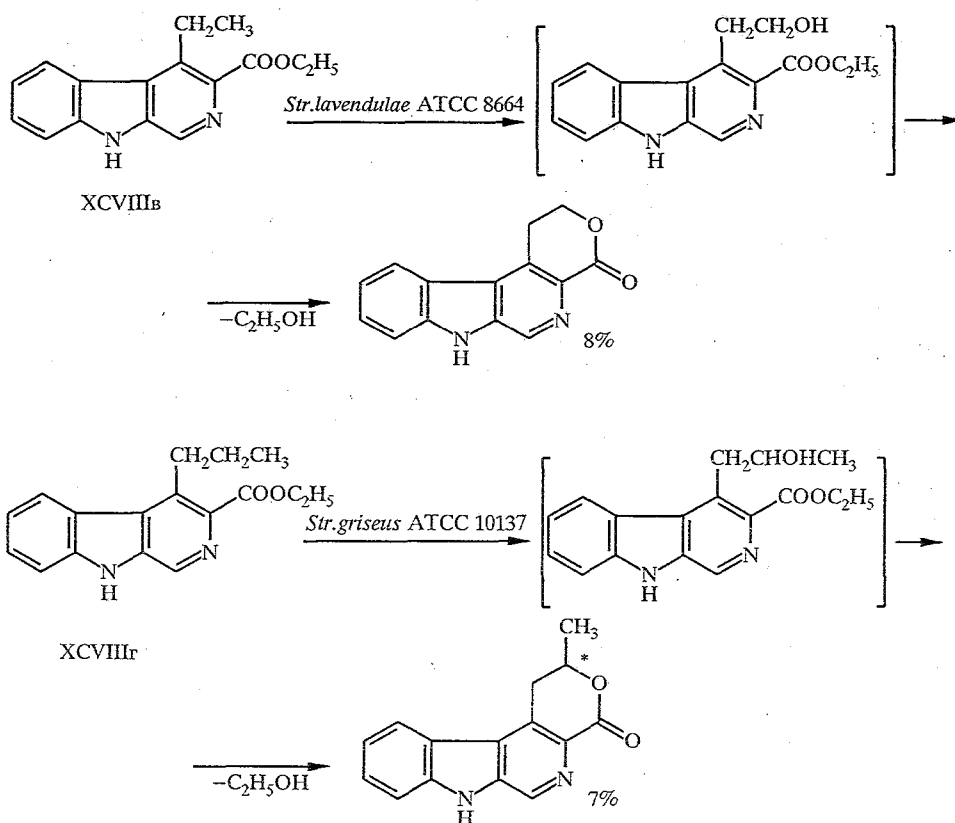
2.1.3. β -Карболин, его производные и γ -карболин

В плане изучения функций и путей метаболизма β -карболина и его производных в организме человека были исследованы превращения этих соединений грибами и актиномицетами. Обнаружено, что клетки микроорганизмов — *B. bassiana* ATCC 7159, *Streptomyces lavendulae* ATCC 8664, *Streptomyces griseus* ATCC 10137 обладают способностью гидроксилировать 3-этоксикарбонил-4-R- β -карболины ХСVIIIа-г с препаративными выходами [67]. Наиболее активным оказался гриб *B. bassiana* ATCC 7159. Такой случай гидроксилирования бензольного кольца необычен для этого штамма. Как правило, *B. bassiana* ATCC 7159 гидроксилирует только алкильные заместители различных субстратов, не затрагивая ароматического кольца. Окисление β -карболина и других соединений этого ряда — единственный пример введения гидроксильной группы в ароматическое кольцо. Часть продуктов гидроксилирования можно выделить из инкубационной смеси в виде гликозидов, причем для гликозилирования культура использует компоненты ростовой среды. Негликозилированное 6-гидрокси-производное ХСIXа образуется с выходом 62% только из 4-незамещенного карболина ХСVIIIа. При введении алкильного заместителя в молекулу субстрата (соединения ХСVIIIб-г) продукты гидроксилирования полностью гликозилированы и представлены 6- и 8-гликозидами (С6 и СI6-г соответственно). Кроме того, увеличение длины цепи алкильного заместителя в положении 4 приводит к преимущественному образованию 8-гликозида.



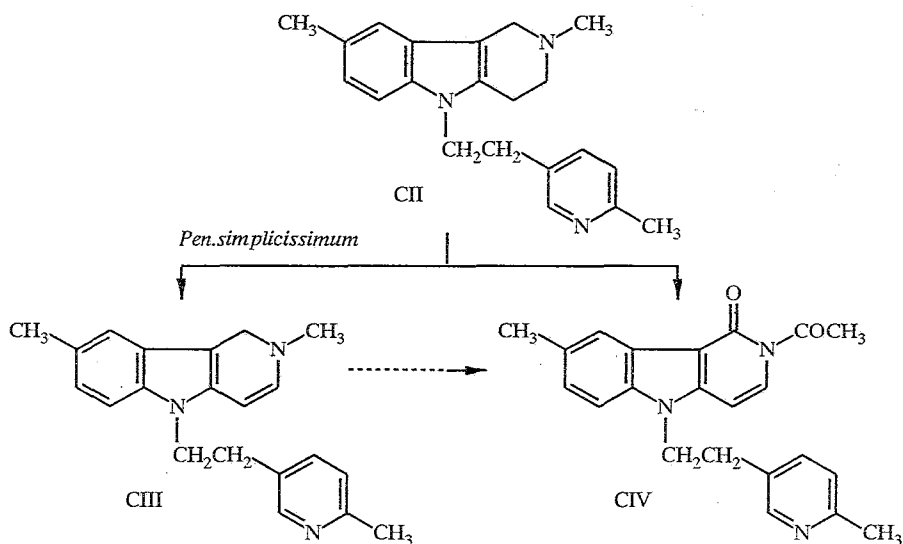
ХСIX а R=H (62%); С 6 R=CH₃ (20%); СI 6 R=CH₃ (18%),
в R=C₂H₅ (70%), г R=C₃H₇ (68%)

В отличие от гриба *B. bassiana* ATCC 7159 клетки актиномицетов *Str. lavendulae* ATCC 8664 и *Str. griseus* ATCC 10137 осуществляют гидроксирование алкильного заместителя соединений XCVIII_b и г в β-положение алкильной группы, что сопровождается образованием соответствующих лактонов вследствие последующей реакции переэтерификации. Выход продуктов таких реакций невысок и составляет 7...8% [67]:



Таким образом, процессы микробиологического гидроксирования конденсированных гетероциклов, содержащих индольное и пиридиновое ядро, протекают преимущественно по алкильным группам последнего (в α- и β-положении к ядру), хотя в ряде случаев возможно введение гидроксильной группы и в ароматическое кольцо.

При изучении процесса микробиологической трансформации 3,6-диметил-9-[2-(2-метилпиридин-5)этил]-1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболина дигидрохлорида (CII) — эффективного антигистаминного препарата Димебон (СССР) — различными грибами было установлено, что штаммы *Aspergillus awamori* ВКМ F-758, *Aspergillus niger* ВКМ F-1119, *B. bassiana* ВКМ F-3111Д и *Cunninghamella verticillata* ВКПМ F-430 не трансформируют этот субстрат и только гриб *Penicillium simplicissimum* как в суспензии неразмножающихся клеток, так и в растущей культуре осуществляет процесс трансформации Димебона с образованием соединений CIII и CIV с выходами по 10% [68]:

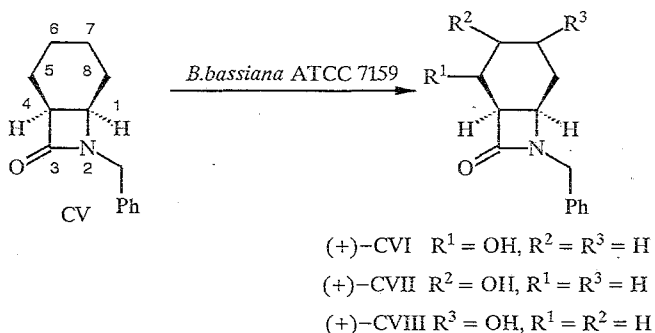


Можно полагать, что соединение CIV образовалось в результате дальнейшего деметилирования и окисления дегидропроизводного СIII с последующим ацетилированием атома азота пиридинового цикла.

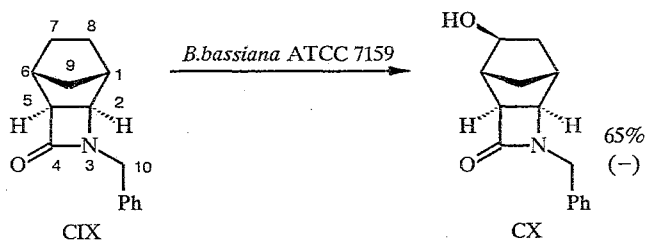
2. 2. Насыщенные полициклические азотистые гетероциклы. Гидроксилирование би- и трициклических лактамов и амидов

Как уже отмечалось, β -лактамовый цикл входит в структуру многих антибиотиков [25]. В связи с этим большой интерес представляет гидроксилирование би- и трициклических β -лактамов, так как введение гидроксильной группы в молекулу антибиотика может придать ему новые антимикробные свойства. Кроме того, при этом можно получить соединение, обладающее оптической активностью.

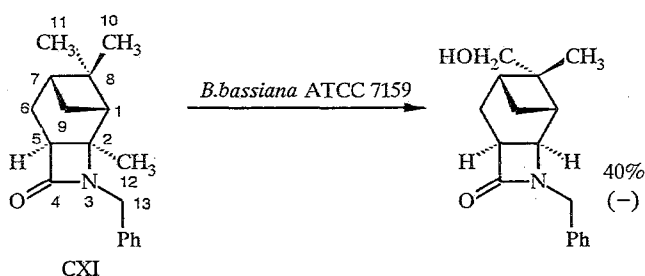
При гидроксилировании бициклического β -лактама (CV) грибом *B. bassiana* ATCC 7159, растущим на среде с глюкозой и кукурузным экстрактом, образуются три оптически активных гидроксипроизводных, содержащих группу OH в положениях 5 (CVI) (выход 8%); 6 (CVII) (выход 23%) и 7 (CVIII) (выход 15%) [25]:



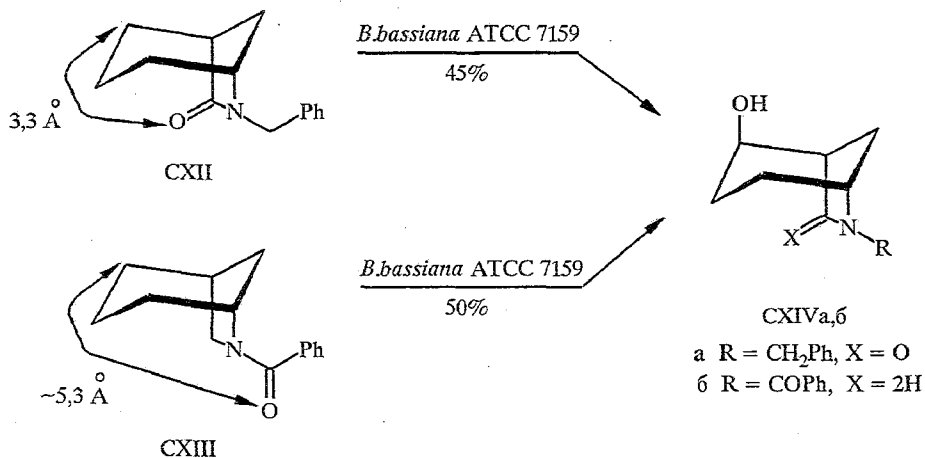
Гидроксилирование трициклического β -лактама СIХ норбонанного типа происходит стерео- и региоселективно в алициклическое кольцо с образованием одного левовращающего спирта СХ с выходом 65%:



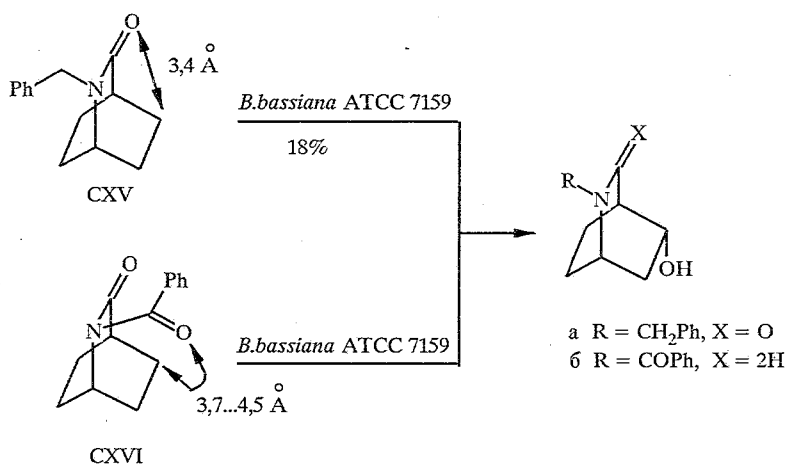
В случае же триметилзамещенного трициклического лактама CXI, включающего фрагмент со структурой пинана, молекула которого, по мнению авторов, ориентируется на активном центре фермента по пинановому типу, строго регио- и стереоселективно гидроксильруется только *эндо*- (по отношению к мостику) метильная группа [25]:



Французскими учеными [69], исследовавшими гидроксильрующую активность гриба *B. bassiana* ATCC 7159 на примере амидов и лактамов группы азабициклооктана, было установлено, что при использовании как 2-бензил-2-аза-3-оксибицикло-1,3,2-октана (лактам) (CXII), так и 2-бензоил-2-азабицикло-1,3,2-октана (амид) (CXIII) процесс идет строго регио-селективно с образованием 6-*эндо*-гидроксипроизводных CXIVa—б с препаративными выходами:

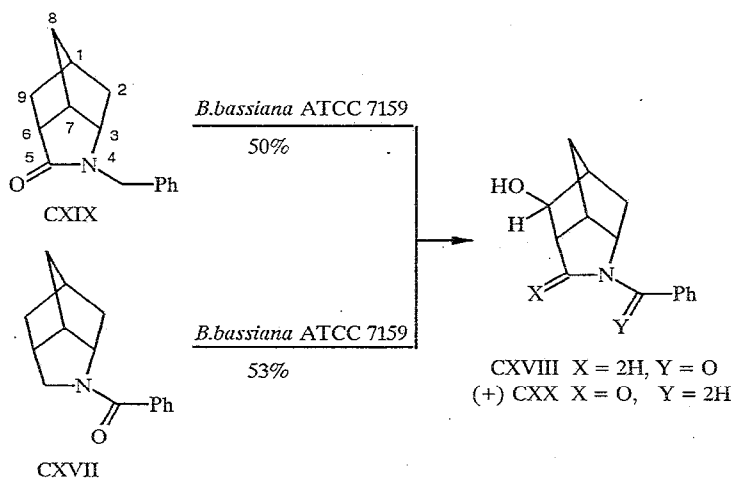


Аналогичные *эндо*-гидроксипроизводные образуются при использовании в качестве субстрата «лактама» CXV и «амида» CXVI изомерного 2-азабицикло-2,2,2-октана [69]:



Ранее была выдвинута гипотеза, что региоселективность гидроксилирования моноциклических амидов зависит от расстояния между карбонильным кислородом и гидроксилируемым атомом углерода, которое равно 5,5 Å [70]. Расстояние между карбонильным атомом кислорода и гидроксилируемым атомом углерода в приведенных примерах, по данным авторов работы [69], составляет 3,3...3,4 Å для лактамов и 3,7...5,3 Å — для амидов, что позволило авторам отвергнуть упомянутую выше гипотезу как несостоятельную.

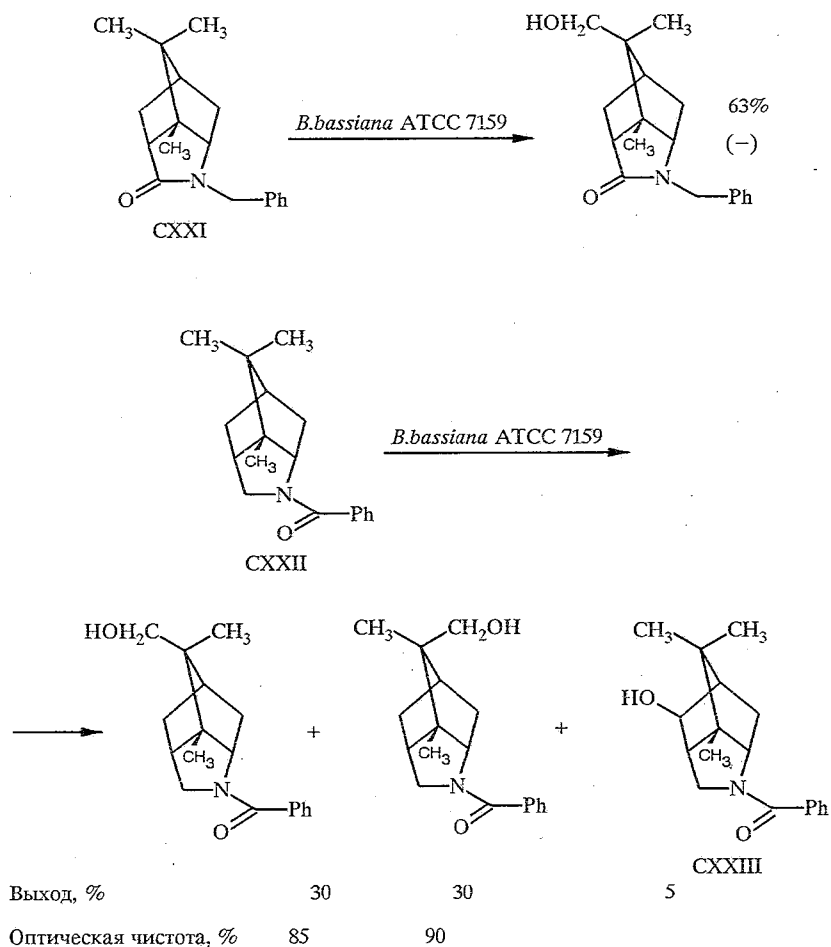
Интересные результаты были получены при гидроксилировании конденсированных амидов и лактамов — производных 7-азабрендана и 6-азатвистана грибом *B. bassiana* ATCC 7159, растущим на среде с глюкозой и кукурузным экстрактом [71]. Выяснено, что эти соединения подвергаются региоселективному *эндо*-гидроксилированию у неактивированного атома углерода в положении 9. Например, «амид» типа CXVII окисляется в рацемический карбинол CXVIII с выходом 53% [71], тогда как «лактама» CXIX стерео- и региоселективно гидроксилируется до правовращающего трициклического спирта CXX с выходом 50%:



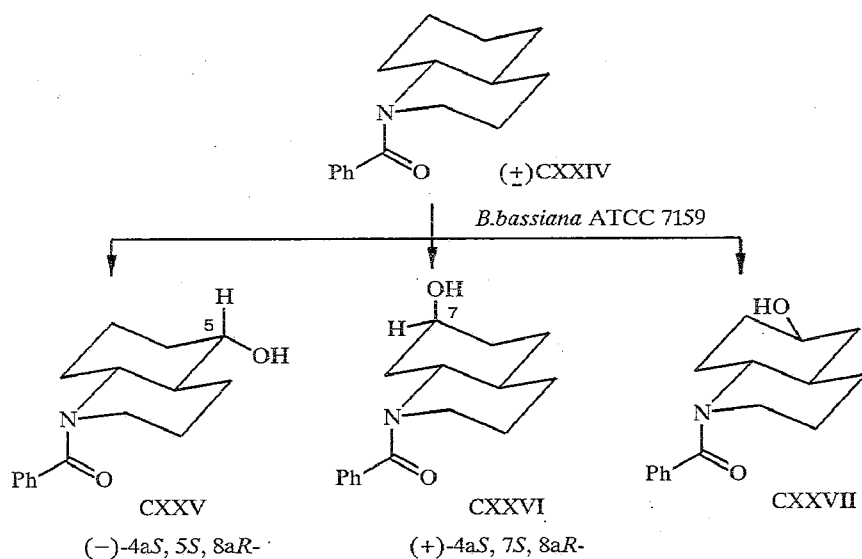
Таким образом, несмотря на заметную пространственную затрудненность, эти структуры являются хорошими субстратами для гидроксилирующих грибов, причем разное положение карбонильного кислорода у «амидов» «лактамов» не оказывает влияния на региоселективность гидроксилирования, но в случае «лактама» процесс идет стереоселективно [71, 36].

В более поздних работах названные авторы показали, что региоселективность гидроксирования этих субстратов все же зависит от расстояния ($\sim 3,4 \pm 0,6 \text{ \AA}$) от гидрокслируемого атома углерода до атома азота [72, 73], причем, как следует из приведенных фактов, расположение атома кислорода карбонильной группы в цикле или вне цикла не оказывает влияния на региоселективность процесса, но влияет на ее энантиоселективность.

Различия в стереоселективности связаны с возможностью ротации у амидов вокруг связи $\text{CO}-\text{N}$ и отсутствием таковой у лактамов [72]. Однако такая точка зрения, видимо, не отвечает истинному положению вещей, поскольку позднее те же авторы показали, что тот же штамм осуществляет регио- и стереоселективное гидроксирование не только 3-бензил-1,8,8-триметил-3-аза-4-оксобрендана (СХХI), но и 3-бензоил-1,8,8-триметил-3-азабрендана (СХХII), причем гидроксированию подвергаются преимущественно метильные группы в положении 8, а выход 6-гидроксипроизводного СХХIII не превышает 5% [25]:



Пространственно менее затрудненный изомерный азабрендану *транс*-1-бензоилпергидрохиолин (СХХIV) (рацемический) превращается в смесь двух оптически активных 5- и 7-гидроксипроизводных СХХV и СХХVI с примесью рацемического 6-гидрокси соединения СХХVII с общим выходом 80...90% [74]:



Из сравнения данных по аналогичному гидроксированию каждого из энантимеров субстрата авторы пришли к выводу о том, что левовращающий энантиомер гидроксивируется преимущественно в положении 5 и в меньшей степени — положении 6. В то же время (+)-энантиомер образует несколько предпочтительнее 6-гидроксипроизводное и менее вероятно — 7-энантиомер [74].

Таким образом, из приведенного материала следует, что среди разнообразных микроорганизмов, осуществляющих гидроксирование азотистых гетероциклов, наиболее универсальным и вместе с тем разнообразным действием на органические соединения обладает ферментная система гриба *B. bassiana* ATCC 7159, проявляющая наибольшую регио- и стереоспецифичность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скрябин Г. К., Головлева Л. А. Использование микроорганизмов в органическом синтезе. — М.: Наука, 1976. — 327 с.
2. Ghisalba O., Schar H.-P., Ramos Tombo G. M. // Nachr. Chem. Tech. Lab. — 1986. — Vol. 34. — P. 937.
3. Walker G. // World Biotech. Rept., 1986. — Proc. Biotech. London, May, 1986. — Vol. 1. — London; New York, 1986. — A13-A19.
4. Baker P. // Lab. Pract. — 1987. — Vol. 36. — P. 46.
5. Goodhue C. T., Peruzzotti G. P. // World Biotech. Rept., 1986. — Proc. conf. San Francisco, Nov., 1986. — Vol. 2, Pt. 3. — New York; London, 1986. — P. 35.
6. Аркадьева З. А., Безбородов А. М., Блохина И. Н. Промышленная микробиология / Под ред. Н. С. Егорова. — М.: Высшая школа, 1989. — 688 с.
7. Sariaslani F. S., Rozazza J. P. N. // Enzyme Microb. Technol. — 1984. — Vol. 6. — P. 242.
8. Фонкен Г., Джонсон Р. Микробиологическое окисление. — М.: Мир, 1976. — 239 с.
9. Кост А. Н., Модянова Л. В. // ХГС. — 1978. — № 10. — С. 1299.
10. А. с. 228688 СССР / Головлева Л. А., Скрябин Г. К., Кост А. Н., Терентьев П. Б. // Б. И. — 1968. — № 32. — С. 14.
11. Скрябин Г. К., Головлева Л. А., Крупяно В. И. // Изв. АН СССР. Сер. биол. — 1969. — № 5. — С. 660.
12. Schwab I. M., Wu-bo Li, Thomas L. P. // J. Amer. Chem. Soc. — 1983. — Vol. 105. — P. 4800.
13. Taylor I. I. // Mycologia. — 1970. — Vol. 62. — P. 797.
14. А. с. 803369 СССР / Кост А. Н., Воробьева Л. И., Шибилкина О. К., Терентьев П. Б., Модянова Л. А. // Б. И. — 1987. — № 18. — С. 271.
15. Модянова Л. В., Воробьева Л. И., Шибилкина О. К., Довгилевич Е. В., Терентьев П. Б., Кост А. Н. // Биотехнология. — 1990. — № 3. — С. 24.
16. Zefirov N. S., Terentiev P. B., Modyanova L. V., Dovgilevich E. V. // Ind. J. Chem. — 1993. — Vol. 32B. — P. 54.
17. Kleeman V. A. // Chem. Zeit. — 1977. — Bd 101. — S. 389.

18. Германе С. К., Лейтис Л. Я., Шиманская М. В., Янсоне Д. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1984. — № 3. — С. 312.
19. Newcomb M., Gokel G. W., Cram D. I. // J. Amer. Chem. Soc. — 1974. — Vol. 96. — P. 6810.
20. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1978. — Т. 2. — С. 16.
21. Яхонтов Л. Н., Глушков Р. Г. Синтетические лекарственные средства. — М.: Медицина, 1983. — С. 134.
22. Егоров Н. С., Воробьева Л. И., Довгилевич Е. В., Терентьев П. Б., Модянова Л. В., Шибилкина О. К., Куликов Н. С., Мессинаова О. В. // Прикл. биохим. и микробиол. — 1985. — Т. 21. — С. 349.
23. А. с. 1094288 СССР / Егоров Н. С.; Воробьева Л. И., Бундель Ю. Г., Терентьев П. Б., Довгилевич Е. В., Модянова Л. В., Мессинаова О. В. // Б. И. — 1987. — № 17.
24. Кост А. Н., Терентьев П. Б., Куплетская М. Б., Модянова Л. В., Демина А. С., Ховрычев М. И., Шушеначева Е. В. // ДАН. — 1974. — Т. 214. — С. 947.
25. Archelas A., Furneron I. D., Furstoss R. // Tetrah. Lett. — 1988. — Vol. 29. — P. 6611.
26. А. с. 615652 СССР / Терентьев П. Б., Кост А. Н., Модянова Л. В., Куплетская М. Б. // Б. И. — 1987. — № 18. — С. 271.
27. А. с. 463670 СССР / Терентьев П. Б., Кост А. Н., Модянова Л. В., Куплетская М. Б., Шушеначева Е. В. // Б. И. — 1975. — № 10.
28. А. с. 1364621 СССР / Довгилевич Е. В., Модянова Л. В., Паршиков И. А., Терентьев П. Б., Воробьева Л. И., Бундель Ю. Г. // Б. И. — 1988. — № 1.
29. Воробьева Л. И., Паршиков И. А., Дорре М., Довгилевич Е. В., Модянова Л. В., Терентьев П. Б., Никушиова Н. Г. // Биотехнология. — 1990. — № 4. — С. 24.
30. Imuta M., Ziffer H. // J. Org. Chem. — 1978. — Vol. 43. — P. 3530.
31. Pat. 78147076 Jpn / Iasuda S., Asahi S., Kioto S. // С. А. — 1979. — Vol. 90. — 152005.
32. Gottarely G., Samori B. // Tetrah. Lett. — 1970. — N 24. — P. 2055.
33. Зефирова Н. С., Оюунцэцэг А., Пискунова Н. Ф., Модянова Л. В., Терентьев П. Б., Булахов Г. А., Свешников Н. Н. // Микробиология. — 1994. — Т. 3. — С. 59.
34. Pat. 8601202 USA / Shout D. M., Хататото Д. М. // С. А. — 1989. — Vol. 111. — 1906061.
35. Зефирова Н. С., Модянова Л. В., Оюунцэцэг А., Пискунова Н. Ф., Терентьев П. Б., Багрова В. В., Овчаренко В. В. // ХГС. — 1993. — № 6. — С. 847.
36. Archelas A., Furstoss R., Srairi D., Maurey G. // Bull. soc. chim. Fr. — 1986. — N 2. — P. 234.
37. Насиров С. Х., Хазбиевич И. С. Фармакология алкалоидов *Anabasis aphylla* L. и клиническое применение анабазина гидрохлорида. — Ташкент: ФАН, 1982. — 160 с.
38. King D. A., Reddy G. S., Vatvars A. A. // Appl. and Environ. Microbiol. — 1985. — Vol. 50. — P. 831.
39. Орлов Б. Н., Гелашивили Д. Б., Ибрагимов А. К. Ядовитые животные и растения СССР. — М.: Высшая школа, 1990. — 272 с.
40. Mensan-Dwuman M., Daly J. W. // Toxicop. — 1968. — Vol. 16. — P. 189.
41. Daly J. W., Brown G. B., Mensan-Dwuman M., Myers C. W. // Toxicop. — 1978. — Vol. 16. — P. 163.
42. Daly J. W. // J. Toxicol. Toxin reviews. — 1982. — Vol. 1. — P. 33.
43. Корпачев В. В. Целебная фауна. — М.: Наука, 1989. — 189 с.
44. Srairi D., Maurey G. // Bull. soc. chim. Fr. — 1987. — N 2. — P. 297.
45. А. с. 1789557 СССР / Паршиков И. А., Воробьева Л. И., Модянова Л. В., Довгилевич Е. В., Терентьев П. Б., Хофманн Х. // Б. И. — 1993. — N 3.
46. Паршиков И. А., Модянова Л. В., Довгилевич Е. В., Терентьев П. Б., Воробьева Л. И., Гришина Г. В. // ХГС. — 1992. — № 2. — С. 195.
47. Johnson R. A., Herr M. E., Murray H. C., Fonken G. S. // J. Org. Chem. — 1968. — Vol. 33. — P. 3187.
48. А. с. 1822886 СССР / Паршиков И. А., Воробьева Л. И., Модянова Л. В., Довгилевич Е. В., Терентьев П. Б., Хофманн Х. // Б. И. — 1993. — № 23.
49. Johnson R. A., Murray H. C., Reineke L. M., Fonken G. S. // J. Org. Chem. — 1969. — Vol. 34. — P. 2279.
50. Johnson R. A., Herr M. E., Murray H. C., Chidester C. G., Han F. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57. — P. 7209.
51. Malik M. S., Sangwan N. K., Rastogi S. N. // Chim. Acta Turc. — 1986. — Vol. 14. — P. 397.
52. Pat. 2590897 Fr / Saccani R., Mattac M., Saccani E. // С. А. — 1988. — Vol. 109. — 93038.
53. Довгилевич Е. В. Автореф. дис.... канд. биол. наук. — М., 1985. — 21 с.
54. Дзумедзей Н. В., Шевченко А. Г., Туровский А. А., Старовойтов И. И. // Микробиология. — 1983. — Т. 52. — С. 209.
55. Grant D. J., Al-Najjar T. R. // Mikrobiol. — 1976. — Vol. 15. — P. 177.
56. Sutherland J. B., Freeman J. P., Williams A. J., Cerniglia C. E. // Submit. Exp. Mycol. — 1994 (in press).
57. Sutherland J. B., Evans F. E., Freeman J. P., Williams A. J., Cerniglia C. E. // Mycologia. — 1994. — Vol. 86. — P. 117.
58. Betts R. E., Walters D. E., Rosassa J. // J. Med. Chem. — 1974. — Vol. 17. — P. 599.
59. Smith R. V., Rosazza J. P. // Arch. Biochem. Biophys. — 1974. — Vol. 161. — P. 551.

60. Ferris J. P., Fasco M. J., Staylienopoulon F. L., Jerina D. M., Daly J. W., Jeffrey A. M. // Arch. Biochem. Biophys. — 1973. — Vol. 156. — P. 97.
61. Довгилевич Е. В., Модянова Л. В., Паришков И. А., Терентьев П. Б., Дудучава М. Р. // Тез. докл. Всесоюз. конф. по химии азотсодержащих гетероциклических соединений. — Черноголовка, 1991. — Ч. 1. — С. 118.
62. Паришков И. А., Терентьев П. Б., Модянова Л. В., Дудучава М. Р., Довгилевич Е. В., Бутаков К. А. // ХГС. — 1994. — № 5. — С. 112.
63. Kieslich K., Wiegler H., Hoyer G.-A., Rosenberg D. // Chem. Ber. — 1973. — Bd 106. — S. 2636.
64. Pat. 680816709 SAR / Archer S., Bailey D. M., Rosi D., Dennis E. W. // C. A. — 1970. — Vol. 72. — 65415.
65. Hamilton P. B., Rosi D., Peruzzotti G. P., Nielson E. D. // Appl. Microbiol. — 1969. — Vol. 17. — P. 237.
66. Feldman N. A., Melnyk C. // Antimicrobial agents and chemotherapy, 1964: Proc. of the Porh Intersc. Conf. of antimicrobial agents and chemotherapy. — New York, 1965. — P. 440.
67. Neef G., Eder U., Petzoldt K., Seeger A., Wiegler H. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1982. — N 6. — P. 366.
68. Dovgilevich E. V., Parshikov I. A., Modyanova L. V., Terent'ev P. B., Bulakhov G. A. // Mendeleev Commun. — 1991. — N 2. — P. 42.
69. Furstoss R., Archelas A., Waegel B. // Tetrah. Lett. — 1981. — Vol. 22. — P. 445.
70. Fonken G. S., Herr M. E., Murray H. C., Reineke L. M. // J. Amer. Chem. Soc. — 1967. — Vol. 89. — P. 672.
71. Furstoss R., Archelas A., Waegel B. // Tetrah. Lett. — 1980. — Vol. 21. — P. 451.
72. Archelas A., Furstoss R., Waegel B., Petit I., Deveze L. // Tetrahedron. — 1984. — Vol. 40. — P. 355.
73. Archelas A., Furneron I. D., Furstoss R. // J. Org. Chem. — 1988. — Vol. 53. — P. 1797.
74. Johnson R. A., Murray H. C., Reineke L. M., Fonken G. S. // J. Org. Chem. — 1968. — Vol. 33. — P. 3207.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 24.10.94