

А. К. Гаркушенко, Г. П. Сагитуллина*

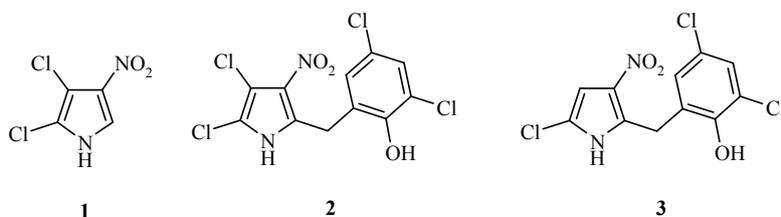
**СИНТЕЗ β -НИТРОПИРРОЛОВ
НА ОСНОВЕ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ
(ОБЗОР)**

Обобщены литературные данные по синтезу замещенных β -нитропирролов на основе алифатических, алициклических и гетероциклических соединений.

Ключевые слова: 2-алкил(арил)-2-алкилсульфанилнитроэтилены, динитробутадиен, 1-метилнитропиримидон, нитроацетон, нитроенамины, нитроизоксазолон, нитрокетендитиоацеталь, нитромалоновый диальдегид, нитрометан, β -нитропирролы, 3-нитрохромон, нитроциклопропилкетоны, тринитропропионовый альдегид, этоксинитроэтилен.

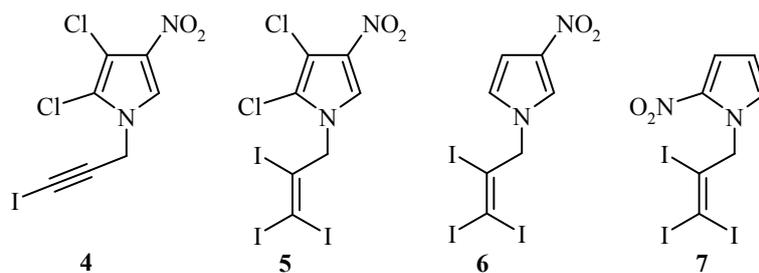
Химия пиррола – постоянно развивающаяся область гетероциклической химии. Это связано с биологической и синтетической значимостью структуры пиррола [1–8].

Антибиотики пирроломицин А (1), пирроломицин В (2) и пирроломицин Е (3) являются алкалоидами пиррольного ряда и представляют собой хлорзамещенные нитропирролы. Природные нитропирролы являются метаболитами бактерии *Actinosporangium vitaminophilum* [9, 10].

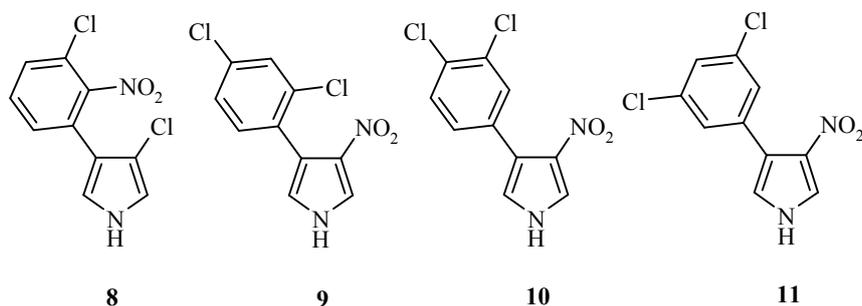


Введение в пирроломицин А иодсодержащих непредельных заместителей при атоме азота обеспечивает проявление соединениями 4, 5 противогрибковой активности, которая превышает активность известного препарата Клотримазол. Удовлетворительную противогрибковую активность проявляют также нитропирролы 6, 7 [11].

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.



Заменой атома хлора на нитрогруппу в пиррольном ядре природного антибиотика Пирролнитрина **8** были получены его структурные аналоги **9–11**, обладающие противотуберкулёзной активностью [12].



Галогензамещённые 2- и 3-нитропирролы проявляют инсектицидные, акарицидные и моллюскоцидные свойства [13].

Электроноизбыточный по Альберту [14, 15] пиррол легко вступает в реакции электрофильного замещения с сильными и слабыми электрофилами. Большинство реакций электрофильного замещения пиррола имеют препаративное значение [16, 17].

Нитрование ацидофобного пиррола ацетилнитратом в уксусном ангидриде при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ протекает со значительным осмолением реакционной смеси и приводит к получению 2-нитропиррола в качестве основного продукта реакции с выходом 25% и с небольшой примесью 3-нитропиррола. При замене ацетилнитрата на смесь 98% $\text{HNO}_3\text{--Ac}_2\text{O}$, 1:1, суммарный выход изомерных нитропирролов при температуре нитрования $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ составляет 64%, а их соотношение – 4:1 [2, 18–20].

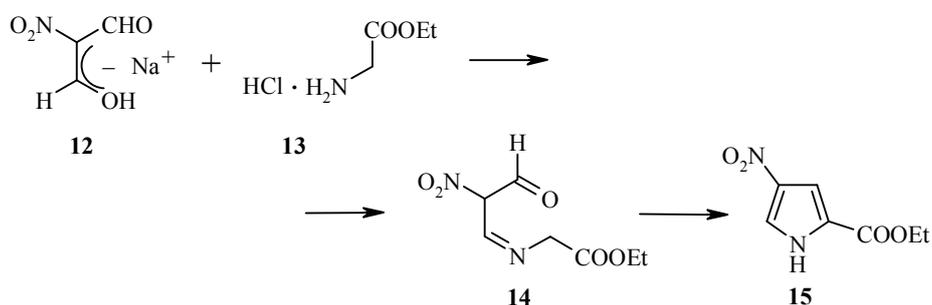
Региоселективное нитрование пиррола с преимущественным образованием 3-изомера осуществляется при наличии у атома азота *tert*-бутильной группы. Полное подавление образования изомерного 2-нитропиррола происходит при наличии у атома азота легкоудаляемых триизопропилсилильной и фенилсульфонильной групп [21–23].

Разработан метод прямого нитрования 1-незамещённых и 1-метилпирролов концентрированной азотной кислотой в трифторуксусном ангидриде, протекающего по положению 3 ядра с одновременным ацилированием по положению 2 пиррола [24, 25].

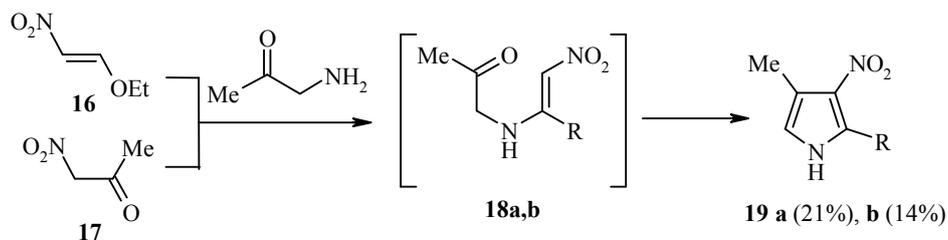
Введение заместителей в пиррольное кольцо (COOH , COMe , COOR , NO_2) лишает пиррол ацидофобности и позволяет использовать при нитровании 70% азотную кислоту и нитрующую смесь [1, 26–29].

Синтез нитропирролов на основе алифатических нитросоединений

Впервые синтез нитропиррола на основе алифатического нитросоединения был осуществлён в начале XX века Хейлом и Хойтом. Взаимодействием натриевой соли нитромалонового диальдегида (**12**) с гидрохлоридом этилового эфира глицина (**13**) был получен этил-4-нитропиррол-2-карбоксилат (**15**) [30]. Реакция проходит в две стадии через промежуточное образование основания Шиффа **14** нитромалонового диальдегида, которое далее в щелочной среде подвергается внутримолекулярной альдольнокротоновой конденсации с образованием пиррола **15** с выходом 75%. В работе [31] нитропиррол **15** был получен в одну стадию без промежуточного выделения основания Шиффа **14**.



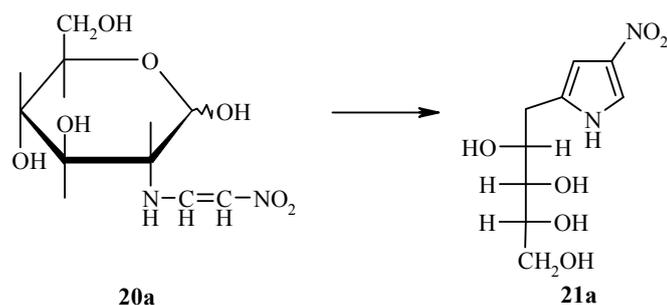
Важным методом синтеза нитропирролов является реакция 1-нитро-2-этоксиэтилена (**16**) и нитроацетона (**17**) с α -аминокетонами [32, 33]. В частности, при использовании аминокетона с нитросоединениями **16** и **17** получены 3-метил-4-нитропиррол (**19a**) и 2,4-диметил-3-нитропиррол (**19b**).



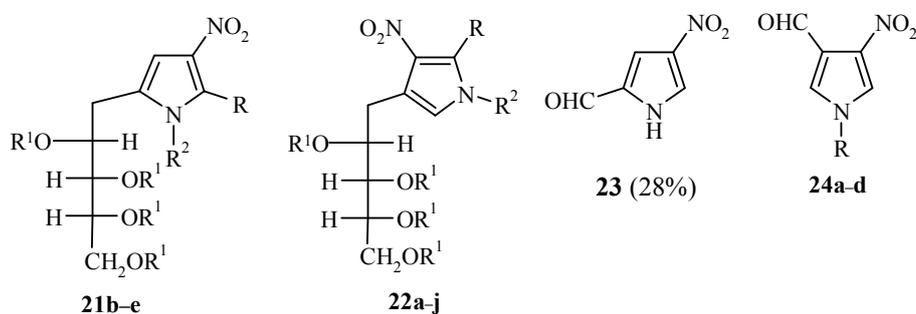
18, 19 a R = H, **b** R = Me

Попытки выделить промежуточные нитроенамины **18a,b** оказались безуспешными, поскольку они легко самопроизвольно циклизуются в нитропирролы **19a,b** в нейтральной или слабоосновной среде [32, 33].

Однако реакция 2-амино-2-дезоксид-D-глюкозы с нитроацетоном в метаноле при 0 °C приводит к 2-дезоксид-2-[(2-нитровинил)амино]- α,β -D-глюкопиранозе (**20a**) в виде аморфной смеси *Z*- и *E*-изомеров с количественным выходом. При нагревании геометрических изомеров **20a** в метаноле образуется пиррол **21a** [32, 33].



Аналогичным способом были получены нитропирролы **21b–e** и **22a–j** [32, 33]. Углеводный фрагмент нитропирролов **21b**, **22a,e,g,i** легко окисляется периодатом натрия, что приводит к труднодоступным нитроформилпирролам **23** и **24a–d** [32, 33].

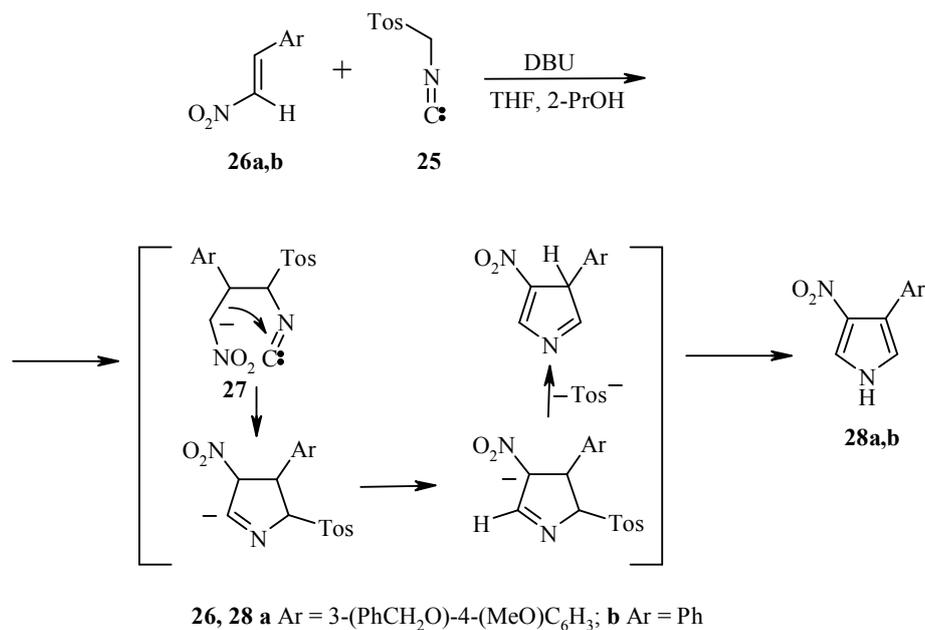


21 b R = Me, R¹ = Ac, R² = H; **c** R = R² = H, R¹ = Ac;
d R = R¹ = H, R² = Bu; **e** R = H, R¹ = Ac, R² = Bu

22 a R = R¹ = R² = H; **b** R = Me, R¹ = R² = H; **c** R = Me, R¹ = Ac, R² = H;
d R = R² = H, R¹ = Ac; **e** R = R¹ = H, R² = Me; **f** R = H, R¹ = Ac, R² = Me;
g R = R¹ = H, R² = Bu; **h** R = H, R¹ = Ac, R² = Bu; **i** R = R¹ = H, R² = 4-MeC₆H₄;
j R = H, R¹ = Ac, R² = 4-MeC₆H₄

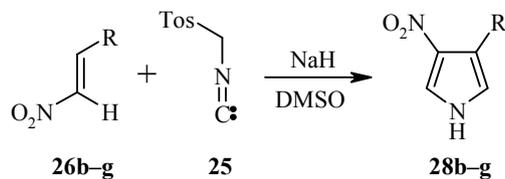
24 a R = H (8%); **b** R = Me (66%); **c** R = Bu (38%); **d** R = 4-MeC₆H₄ (84%)

Большая серия работ разных авторов посвящена синтезу нитропирролов реакцией ван Лёйзена с использованием нитроолефинов и тозилметилизоцианида (**25**, TosMIC) [12, 34–41]. Впервые TosMIC **25** в качестве реагента в синтезе нитропиррола был использован в работе [34]. Схема синтеза включает депротонирование метиленовой группы тозилметилизоцианида **25** под действием основания 1,8-дiazобисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) и сопряжённое присоединение аниона TosMIC к активированной двойной связи нитроалкена **26** (по Михаэлю). Образование нитропиррольного цикла соединений **28a,b** протекает через стадии нуклеофильной атаки аниона интермедиата **27** по углеродному атому изонитрильной группы, 1,2-сдвига протона и элиминирования тозильной группы. Выход 4-арил-3-нитропиррола **28a** составил в этой реакции 14%. В работе [35] на основе нитростирола **26b** в аналогичных условиях нитропиррол **28b** был получен с выходом 27%.



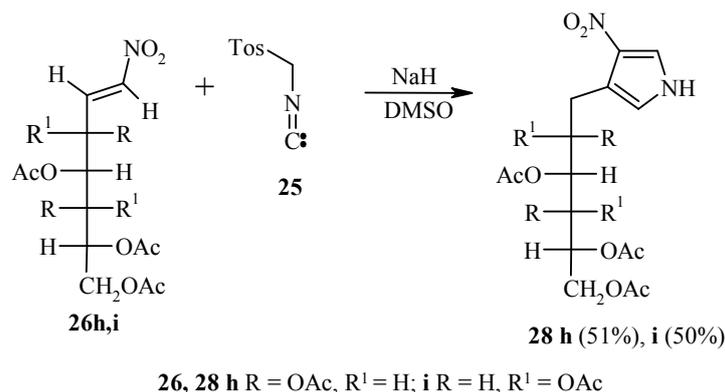
В том же году была опубликована работа [36] по оптимизации условий этой реакции. При использовании в синтезе в качестве растворителя ДМСО, а в качестве основания – NaH удалось повысить выход нитропирролов **28b–g** до 40–60%.

Учитывая, что исходные нитроалкены **26b–g** являются доступными соединениями (продукты конденсации нитрометана с альдегидами), эту реакцию можно считать удобным методом синтеза 3-арил(гетарил)-4-нитропирролов **28**.



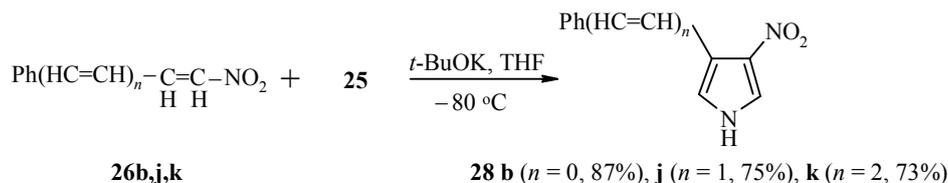
Соединение	R	Выход, %
28b	Ph	55
28c	4-MeC ₆ H ₄	44
28d	4-MeOC ₆ H ₄	58
28e	2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	40
28f	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	38
28g	2-тиенил	43

При введении в реакцию 1-нитроалкенилсахаров **26h,i** в аналогичных условиях были получены 3-С-гликозил-4-нитропирролы **28h,i** [37].

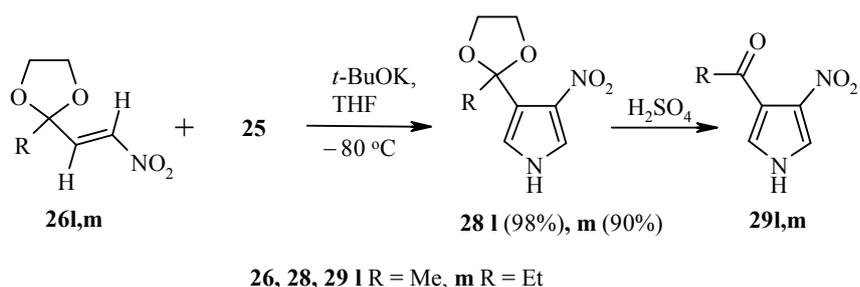


Позднее авторы работы [38] исследовали влияние основания на выход нитропирролов. Было установлено, что при замене основания ДБУ на NaH в ДМСО выход нитропиррола **28b** составил 55%, а при использовании *t*-BuOK в ТГФ выход нитропиррола **28b** составил 87%.

3-Нитро-4-фенил-, (*E*)-3-нитро-4-(2-фенилэтенил)- и (*E,E*)-3-нитро-4-(4-фенилбута-1,3-диенилпирролы **28b,j,k** были получены с высокими выходами реакцией нитроалкенов **26b,j,k** с TosMIC **25** в ТГФ с использованием *t*-BuOK [38].

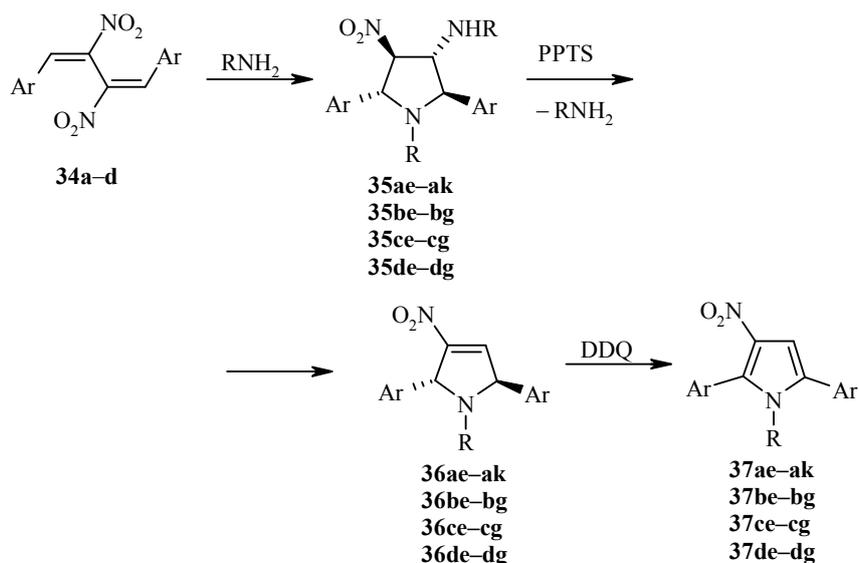


В синтезе 3-ацил-4-нитропирролов **29l,m** в качестве исходного нитросоединения использовали этиленацеталь β-нитроенона **26l,m** [39]. Следует отметить, что при использовании самого β-нитроенона пиррол **29l** был получен с выходом 14%.



В синтезе нитропирролов **28b,d,n,o** был использован нитрометан и производное тозилметилизоцианида **30b,d,n,o** (продукт реакции TosMIC с альдегидами). Этот вариант синтеза позволил получить нитропирролы **28b,d,n,o** с количественными выходами. Вероятно, такое различие в выходах можно объяснить большей устойчивостью производных TosMIC **30b,d,n,o** в основной среде, чем нитроолефина [35].

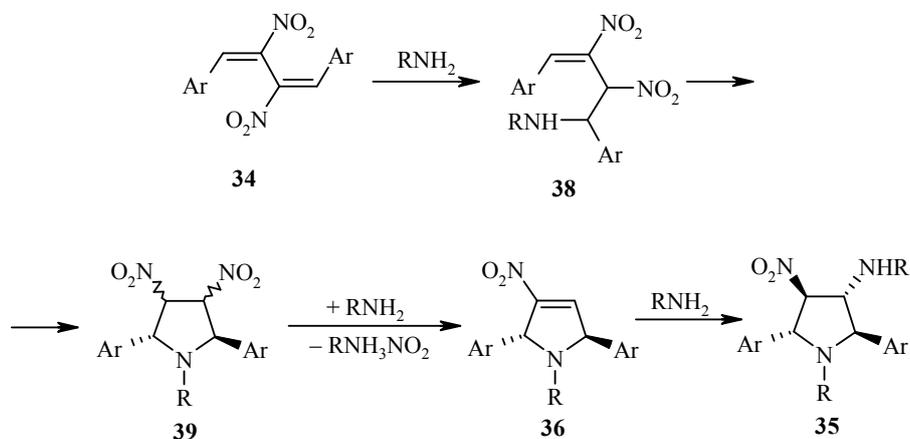
Реакцией [4+1]-присоединения первичных аминов к активированным динитробутадиенам **34a–d** синтезированы 2,5-диарил-3-нитропирролы **37** [42]. На первой стадии синтеза образуется пирролидин **35**, обработка которого *n*-толуолсульфонатом пиридиния (PPTS) в дихлорметане при комнатной температуре приводит к элиминированию молекулы алкиламина с образованием нитропирролина **36**. Дальнейшее окисление соединения **36** в ароматический нитропиррол **37** осуществляется с использованием 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ).



Ar	R	Соединение, выход, %	Соединение, выход, %	Соединение, выход, %
34a: 4-Me-C ₆ H ₄	e: Me	35ae, 98	36ae, 61	37ae, 83
34a	f: Bu	35af, 98	36af, 74	37af, 86
34a	g: CH ₂ Ph	35ae, 98	36ae, 63	37ae, 98
34a	h: CH ₂ CH=CH ₂	35ah, 98	36ah, 55	37ah, 60
34a	i: CH ₂ C≡CH	35ai, 98	36ai, 32	37ai, 98
34a	j: <i>cyclo</i> -Hex	35aj, 98	36aj, 20	37aj, 62
34a	k: CH ₂ CH ₂ OH	35ak, 98	36ak, 35	37ak, 92
34b: 4-MeO-C ₆ H ₄	e: Me	35be, 98	36be, 50	37be, 98
34b	f: Bu	35bf, 90	36bf, 41	37bf, 61
34b	g: CH ₂ Ph	35bg, 98	36bg, 36	37bg, 73
34c: 2-тиенил	e: Me	35ce, 98	36ce, 35	37ce, 85
34c	f: Bu	35cf, 98	36cf, 34	37cf, 80
34c	g: CH ₂ Ph	35cg, 98	36cg, 60	37cg, 60
34d: 1-нафтил	e: Me	35de, 85	36de, 77	37de, 77
34d	f: Bu	35df, 42	36df, 72	37df, 70
34d	g: CH ₂ Ph	35dg, 45	36dg, 54	37dg, 80

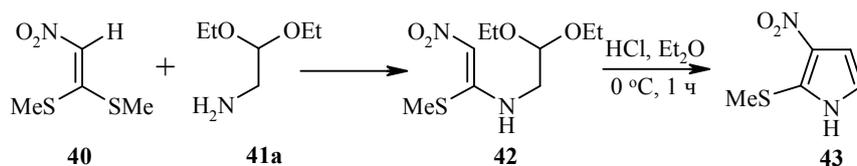
Увеличение объёма арильного заместителя в динитробутадиене **34** приводит к снижению выхода пирролидина **35**, что связано со стерическими факторами. В частности, наименьший выход соединений **35de-g** был получен из 1,4-динафтилбутадиена **34d**.

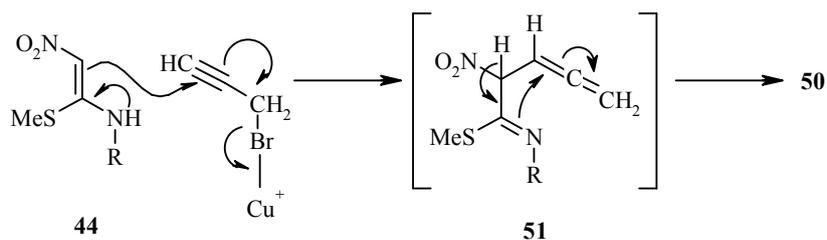
Авторами этой работы был предложен механизм образования 3-алкил-амино-4-нитропирролидина **35** [42]. Реакция начинается с сопряжённого присоединения 1 моль первичного амина по положению 1 динитробутадиена **34** с последующей внутримолекулярной циклизацией с участием вторичной аминогруппы и нитровинильной группы, происходящей по механизму 5-эндо-триг-присоединения. В присутствии свободного амина происходит элиминирование нитрогруппы пирролидина **39** в виде азотистой кислоты, что приводит к образованию нитропирролина **36**, который присоединяет вторую молекулу амина по двойной связи пирролина **36** с образованием пирролидина **35**.



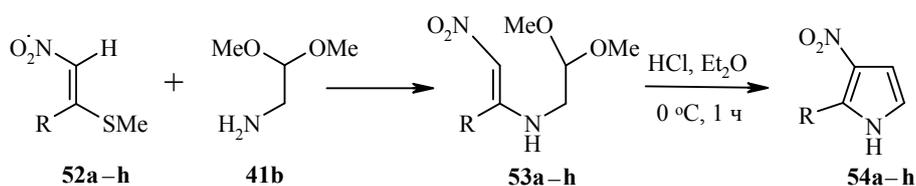
Ряд нитропирролов получен на основе нитрокетендитиоацетала **40**, его аминопроизводных – нитрокетен-*S,N*-аминалей **44a-e** и 2-алкил(арил)-2-алкилсульфанилнитроэтилена **52a-h**. Синтез этих нитросоединений описан в работах [43–48].

Взаимодействием нитрокетендитиоацетала **40** с диэтилацеталем альдегида (**41a**) синтезирован 2-метилсульфанил-3-нитропиррол (**43**) с выходом 55% [49]. Реакция идёт через промежуточное образование нитрометилсульфаниламинovinильного соединения **42** с выходом 62%, которое в дальнейшем циклизуется под действием эфирного раствора хлорводорода в нитропиррол **43**.





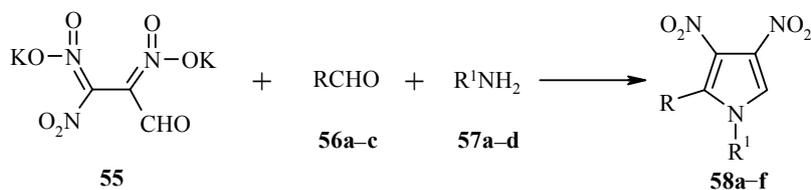
Эффективный синтез 2-алкил(арил)-3-нитропирролов **54a–h** был осуществлён на основе 2-алкил(арил)-2-алкилсульфанилнитроэтиленов **52a–h** и диметилацетала аминокетальдегида (**41b**) [48]. Синтез исходных 2-алкил(арил)-2-алкилсульфанилнитроэтиленов **52a–h** был разработан авторами этой публикации.



Соединение	R	Выход, %	Соединение	R	Выход, %
54a	Et	50	54e	Hex	66
54b	Pr	59	54f	PhCH ₂	57
54c	<i>i</i> -Pr	52	54g	Ph	64
54d	Bu	69	54h	4-MeC ₆ H ₄	80

Описан синтез замещённых 3,4-динитропирролов **58a–f** взаимодействием дикалиевой соли тринитропропионового альдегида (**55**) с различными альдегидами **56a–c** и первичными аминами **57a–d** [53, 54]. В реакцию с дикалиевой солью тринитропропионового альдегида (**55**) и формальдегидом (**56a**) были введены амины с различными функциональными группами и получены замещённые при атоме азота динитропирролы **58a–d**.

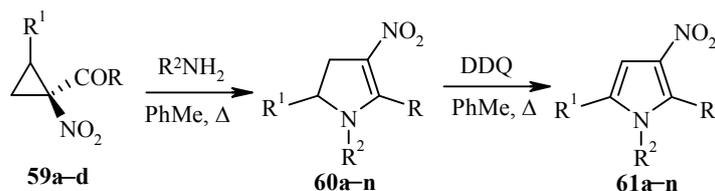
Заменой формальдегида на его простейшие гомологи – уксусный и пропионовый альдегиды **56e,f** – были получены 1,2-диметил-3,4-динитропиррол (**58e**) и 1-метил-3,4-динитро-2-этилпиррол (**58f**).



Соединение	R	R ¹	Выход, %
58a	H	Me	40
58b	H	PhCH ₂	18
58c	H	(CH ₂) ₂ OH	17
58d	H	CH ₂ CO ₂ Et	12
58e	Me	Me	4
58f	Et	Me	13

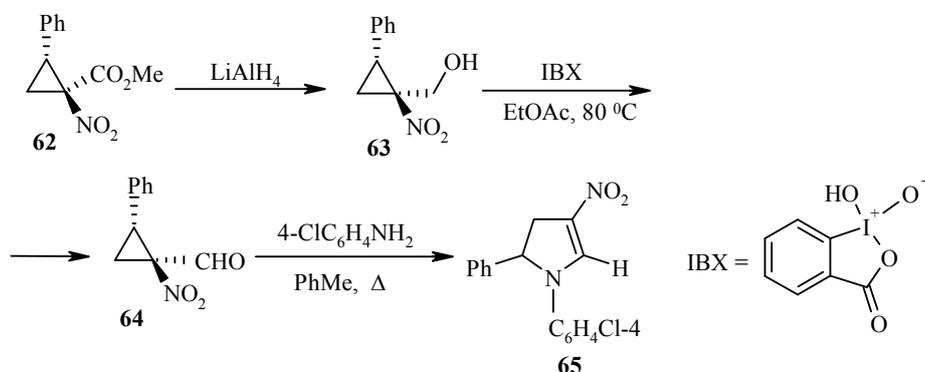
Синтез нитропирролов на основе алициклических нитросоединений

Описан эффективный двухстадийный синтез нитропирролов **61** реакцией (1-нитроциклопроп-1-ил)кетонов **59a–d** с первичными аминами [55, 56]. Дважды активированные нитроциклопропилкетоны **59a–d** региоспецифично взаимодействуют с первичными аминами (предпочтительно с ароматическими) в кипящем толуоле с образованием 4-нитропирролинов **60a–n** с высокими выходами. Окислением 4-нитропирролинов **60a–n** DDQ получены ароматические нитропирролы **61a–n**.

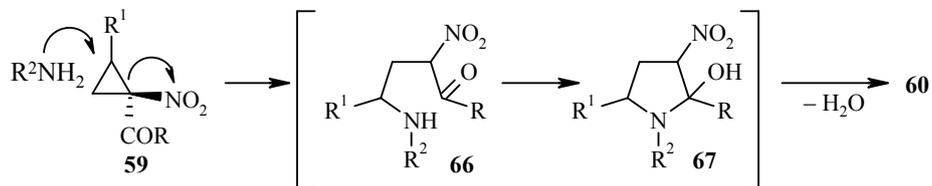


Соединение	R	R ¹	R ²	Выход, %
60a	Me	Ph	Ph	91
60b	Pr	Ph	Ph	78
60c	Ph	Ph	Ph	91
60d	<i>c</i> -Pr	Ph	Ph	79
60e	<i>c</i> -Pr	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	97
60f	Me	Ph	аллил	48
60g	Me	Ph	Vn	35
60h	Me	Ph	α -метилбензил	84
60i	Me	Ph	<i>t</i> -Bu	47
60j	Me	Ph	4-ClC ₆ H ₄	95
60k	Ph	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	96
60l	Me	4-FC ₆ H ₄	Ph	99
60m	Me	1-нафтил	Ph	84
60n	Me	фенэтил	Ph	18

При использовании нитроциклопропилкарбоксальдегида **64** был получен незамещённый по положению 5 нитропирролин **65** с выходом 79% [55]. Исходный альдегид **64** получен восстановлением сложноэфирной группы нитроциклопропана **62** с последующим окислением нитроциклопропилметанола **63** 2-иодоксибензойной кислотой (IBX) [57].

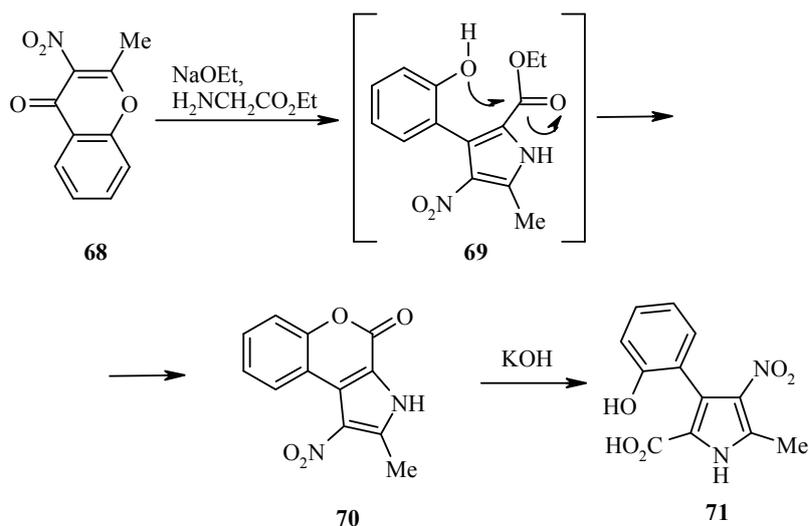


Механизм образования нитропирролина включает нуклеофильное раскрытие циклопропанового кольца при атаке первичного амина по положению 2 с последующей внутримолекулярной гетероциклизацией с участием вторичной аминогруппы и карбонильной группы интермедиата **66**.

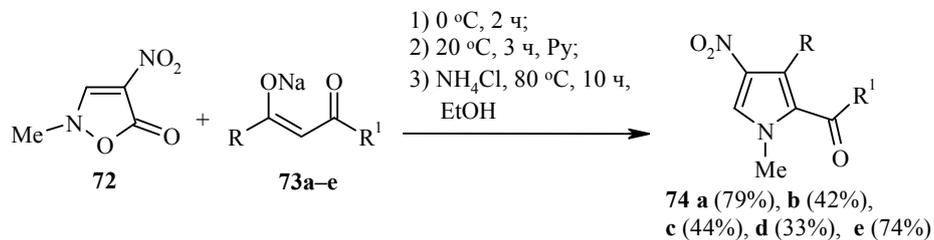


Синтез нитропирролов на основе гетероциклических нитросоединений

3-Нитрохромон был использован в качестве ключевого соединения в синтезе ряда азотистых гетероциклов с нитрогруппой в ядре, в том числе нитропирролов [58–60]. 3-Нитрохромон **68** являясь активным акцептором Михаэля легко присоединяет различные нуклеофилы по положению 2 с последующим разрывом связи углерод–кислород и замыканием нового цикла с включением реагента. Рециклизация структуры нитрохромона **68** в нитропиррол **71** происходит в кипящем растворе этилата натрия в спирте в присутствии гидрохлорида этилового эфира глицина. На первой стадии реакции путём внутримолекулярной переэтерификации сложноэфирной группы в положении 2 пиррольного цикла интермедиата **69** образуется 2-метил-1-нитрохромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-он (**70**). Обработкой соединения **70** гидроксидом калия была получена 3-(2-гидроксифенил)-5-метил-4-нитропиррол-2-карбоновая кислота (**71**) [60].

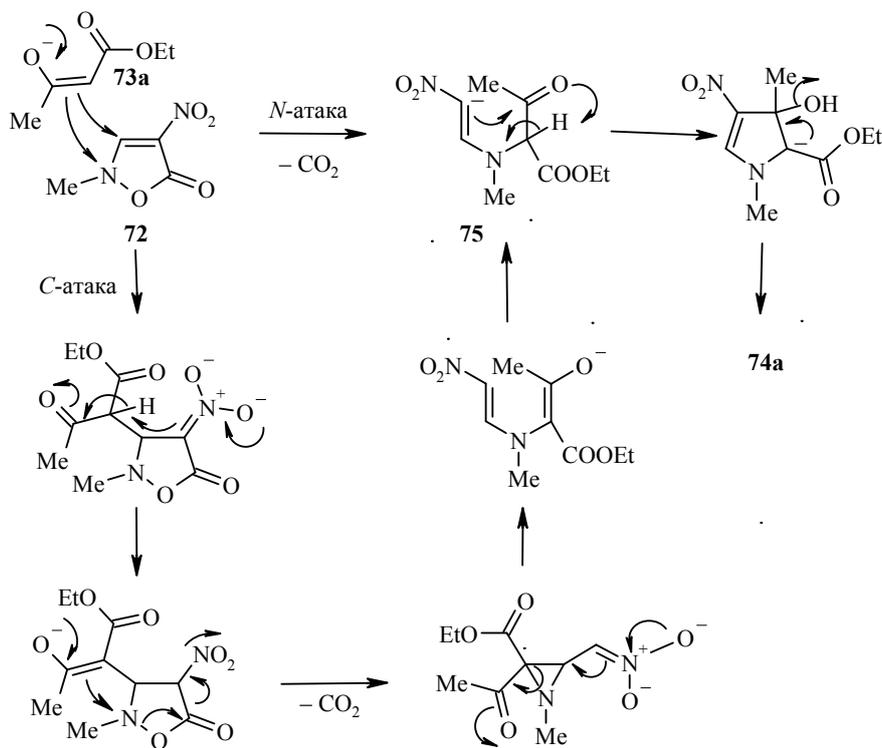


Синтез 2,3-дифункционально замещённых 4-нитропирролов **74a–e** был осуществлён взаимодействием нитроизоксазолона **72** с различными β-кетоксидами **73a–e**. Структура нитроизоксазолона **72** рассматривалась авторами как скрытая форма замещённого нитроенамина [61].

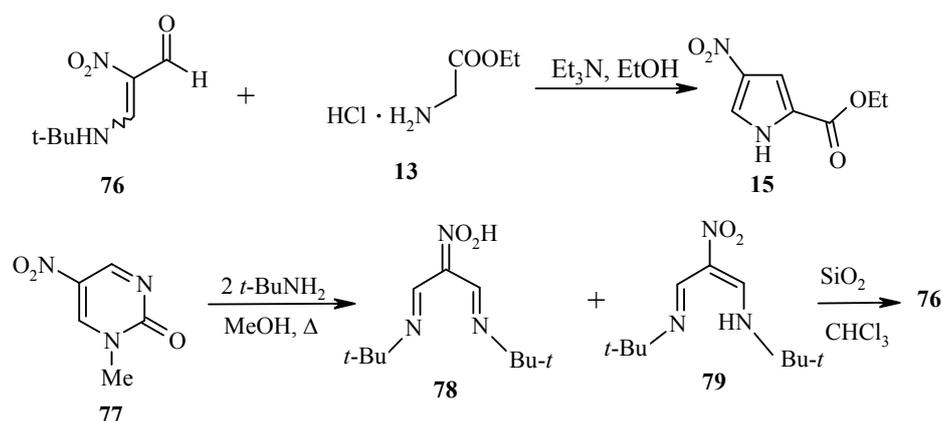


73, 74 a R = Me, R¹ = OEt, **b** R = R¹ = Me, **c** R = Me, R¹ = Ph,
d R = CH₂CO₂Et, R¹ = OEt, **e** R = CO₂Et, R¹ = OEt

Авторами этой работы предложены два возможных варианта схемы протекания реакции: через атаку енолятом по атому азота (*N*-атака) и атому углерода C-3 (*C*-атака) ядра нитроизоксазолона. Оба направления атаки инициируют раскрытие ядра изоксазолона **72** по связи O–N с одновременным декарбоксилированием. В обоих вариантах схемы реакции замыкание пиррольного цикла происходит через промежуточное образование дизамещённого по атому азота нитроенамина **75**.



Этиловый эфир 4-нитропиррол-2-карбоновой кислоты **15** был получен взаимодействием енамина нитромалонового диальдегида **76** с гидроклоридом этилового эфира глицина (**13**) с выходом 56% [62]. Синтез енамина нитромалонового диальдегида **76** осуществлён гидролизом на силикагеле ациформы диимина **78**, который был получен с небольшой примесью азидамина **79** при нагревании *N*-метилнитропиримидона **77** со спиртовым раствором *tert*-бутиламина [63].

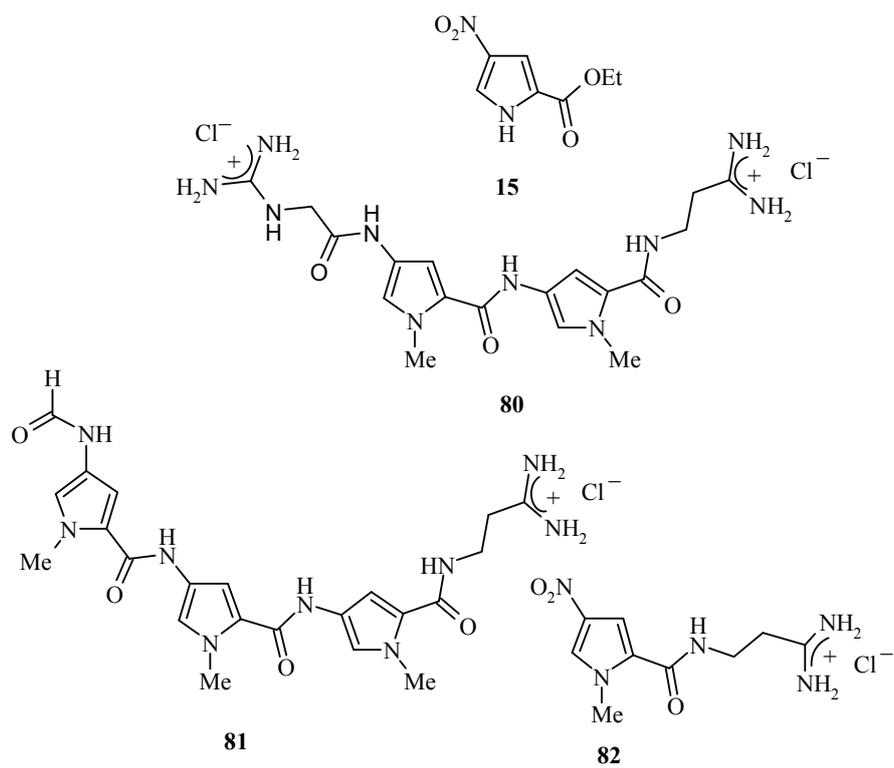


Нитропирролы в синтезе биологически активных соединений

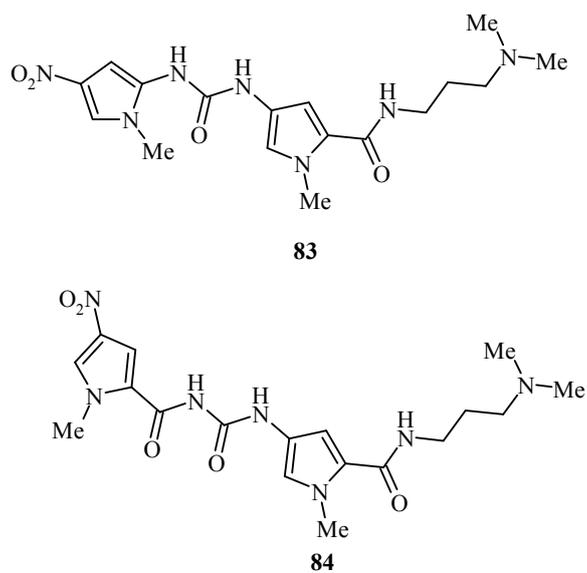
Нитропирролы являются важными промежуточными продуктами в синтезе природных соединений и нитропорфиринов, противоопухолевых олигопептидов, в качестве гетеродиенофилов в реакции Дильса–Альдера, в синтезе олигонуклеотидных праймеров и пептидно-нуклеиновых кислот [64–74].

Полный синтез природных антибиотиков Нетропсина **80** и Дистамицина А **81**, обладающих также противоопухолевой активностью, был осуществлён на основе нитропиррола **15** [75, 76]. Близкие по структуре антибиотики **80** и **81** образуют с двухспиральной ДНК прочный комплекс. Механизм их биологического действия обусловлен ингибированием деятельности ферментов, обеспечивающих функционирование генетического аппарата микроорганизмов и опухолевых клеток [77, 78].

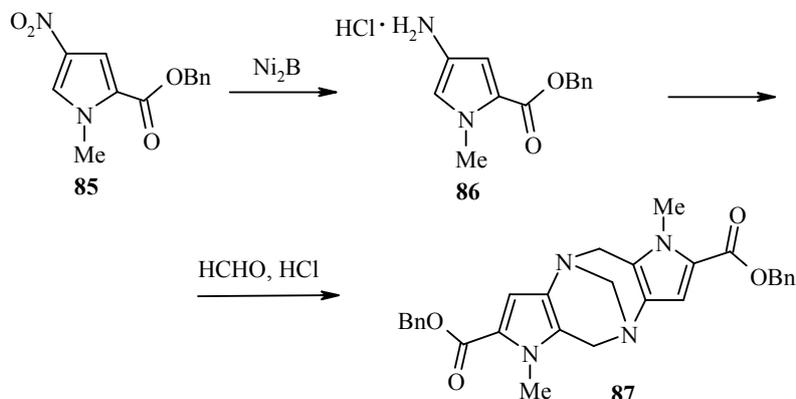
Монопиррольное производное гидроклорид 3-амино-3-иминопропил-амида 1-метил-4-нитро-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**82**) проявляет антивирусную активность сравнимую с Дистамицином при малой токсичности [79].



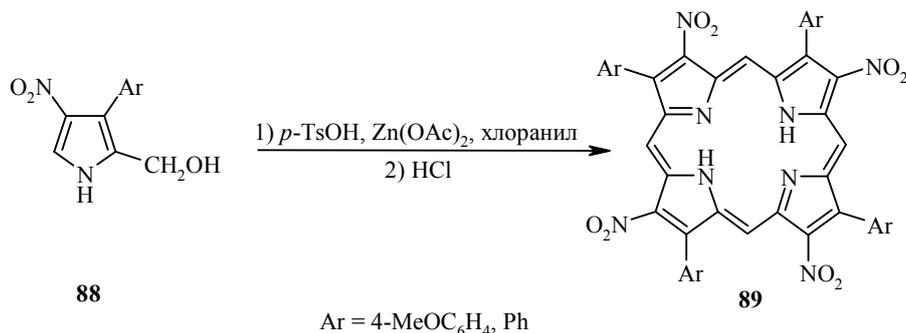
На основе 3-нитропиррола были получены мочевиновые и карбонил-мочевиновые аналоги Нетропсина **83** и **84**, в которых имеются две NH группы для связывания с основаниями ДНК [80].



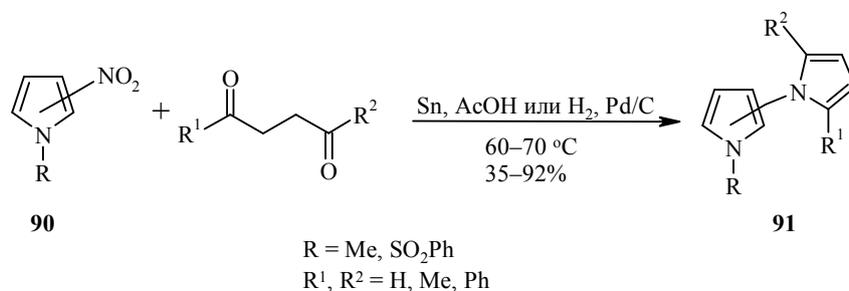
На основе бензилового эфира 4-нитропиррол-2-карбоновой кислоты **85** синтезировано основание Трёгера **87**, используемое в синтезе бисдистамидина [81, 82].



Тетрамеризацией β -нитропирролов **88** синтезированы мезо-незамещённые β -нитропорфирины **89**, которые не могут быть получены прямым нитрованием порфиринов. Известно, что порфирины применяются в синтезе противоопухолевых препаратов, а также органических материалов с нелинейными оптическими свойствами [66, 83–86].

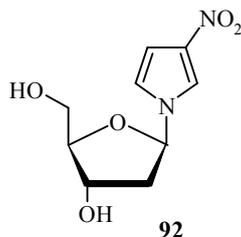


Нитропирролы **90** являются предшественниками в синтезе бипирролов **91**, на основе которых получены полигалогенированные 2,2'- и 1,2'-бипирролы, найденные в морских организмах [65].



Описан синтез индолов по реакции Дильса–Альдера с участием *N*-тозил-2-нитро- и 3-нитропирролов в качестве гетеродиенофилов [68, 69].

3-Нитропиррол **92** используется в качестве универсального азотистого гетероцикла в синтезе олигонуклеотидных праймеров, используемых для амплификации фрагментов ДНК (методом полимеразной цепной реакции), при секвенировании ДНК [70–74]. Универсальность 3-нитропиррола обусловлена комплементарностью молекулы нитропиррола любому из азотистых оснований ДНК [70].



Представленный в обзоре материал позволяет заключить, что синтезы нитропирролов с использованием алифатических, алициклических и гетероциклических нитросоединений являются важным дополнением реакции электрофильного нитрования пирролов.

Синтез 4-нитро-2-этоксикарбонилпиррола циклоконденсацией нитромалонового диальдегида с этиловым эфиром глицина, которому 100 лет, не утратил своего значения и сегодня [67].

Наиболее общим из изложенных современных методов синтеза нитропирролов является реакция ван Лёйзена [35, 38, 40, 41]. Доступность исходных нитроалкенов и тозилметилизоцианида, мягкие условия её протекания и возможность синтеза труднодоступных 2- и 2,5-незамещённых нитропирролов позволяют поставить реакцию ван Лёйзена в один ряд с известными классическими методами.

Препаративное значение имеет также синтез 2,5-диарилзамещённых нитропирролов на основе нитробутадиенов и 1-(1-нитроциклопропил)-кетонов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Фишер, Г. Орт, *Химия пирролов*, ОНТИ, Ленинград, 1937, т. 1.
2. А. Корвин, в кн. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1953, т. 1, с. 219.
3. A. Gossauer, *Die Chemie der Pyrrole*, Springer-Verlag, Berlin, 1974.
4. R. A. Jones, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky (Ed.), Acad. Press, New York, 1970, vol. 11, p. 383.
5. А. Г. Джексон, в кн. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1985, т. 8, с. 332.
6. R. J. Sundberg, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, C. W. Rees (Eds), Pergamon, Oxford, 1997, vol. 4, p. 314.
7. J. M. Patterson, *Synthesis*, 281 (1976).
8. H. J. Anderson, C. E. Loader, *Synthesis*, 353 (1985).

9. N. Ezaki, M. Koyama, T. Shomura, T. Tsuruoka, S. Inouye, *J. Antibiot.*, **36**, 1263 (1983).
10. В. М. Дембицкий, Г. А. Толстиков, *Химия в интересах устойчивого развития*, **9**, 169 (2001).
11. M. Koyama, N. Ohtani, F. Kai, I. Moriguchi, S. Inouye, *J. Med. Chem.*, **30**, 552 (1987).
12. R. Di Santo, R. Costi, M. Artico, S. Massa, G. Lampis, D. Deidda, R. Pompei, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 2931 (1998).
13. D. G. Brown, R. E. Diehl, G. T. Lowen, D. P. Wright, Jr., C. F. Kukel, R. A. Herman, R. W. Addor, US Pat. Appl. 5204332 (1993).
14. А. Ф. Пожарский, *ХГС*, 723 (1977). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **13**, 583 (1977)].
15. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985, с. 53.
16. Т. Джилкрист, *Химия гетероциклических соединений*, Мир, Москва, 1996, с. 229.
17. Дж. Джоуль, К. Миллс, *Химия гетероциклических соединений*, Мир, Москва, 2004, с. 309.
18. K. J. Morgan, D. P. Morrey, *Tetrahedron*, **22**, 57 (1966).
19. A. R. Cooksey, K. J. Morgan, D. P. Morrey, *Tetrahedron*, **26**, 5101 (1970).
20. K. J. Morgan, D. P. Morrey, *Tetrahedron*, **27**, 245 (1971).
21. D. V. Nguyen, R. A. Schiksnis, E. L. Michelotti, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 6807 (2009).
22. J. M. Muchowski, D. R. Solas, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3455 (1983).
23. R. X. Xu, H. J. Anderson, N. J. Gogan, C. E. Loader, R. McDonald, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4899 (1981).
24. H. Oda, T. Hanami, T. Iwashita, M. Kojima, M. Itoh, Y. Hayashizaki, *Tetrahedron*, **63**, 12747 (2007).
25. A. R. Katritzky, E. F. V. Scriven, S. Majumder, R. G. Akhmedova, N. G. Akhmedov, A. V. Vakulenko, *ARKIVOC*, 179 (2005).
26. A. M. Molins-Pujol, C. Moranta, C. Arroyo, M. T. Rodriguez, M. Carmen Meca, M. Dolores Pujol, J. Bonal, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2277 (1996).
27. A. M. Redman, J. S. Johnson, R. Dally, S. Swartz, H. Wild, H. Paulsen, Y. Caringal, D. Gunn, J. Renick, M. Osterhout, J. Kingery-Wood, R. A. Smith, W. Lee, J. Dumas, S. M. Wilhelm, T. J. Housley, A. Bhargava, G. E. Ranges, A. Shrikhande, D. Young, M. Bombara, W. J. Scott, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 9 (2001).
28. D. Korakas, G. Varvounis, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 611 (1996).
29. E. Aiello, G. Dattolo, G. Cirrincione, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1 (1981).
30. W. J. Hale, W. V. Hoyt, *J. Am. Chem. Soc.*, **37**, 2538 (1915).
31. C. Hotzel, A. Marroto, U. Pindur, *Eur. J. Med. Chem.*, **37**, 367 (2002).
32. A. Gómez-Sánchez, F.-J. Hidalgo, J.-L. Chiara, *Carbohydr. Res.*, **167**, 55 (1987).
33. J.-L. Chiara, A. Gómez-Sánchez, F.-J. Hidalgo, I. Yruela, *Carbohydr. Res.*, **188**, 55 (1989).
34. D. H. R. Barton, J. Kervagoret, S. Z. Zard, *Tetrahedron*, **46**, 7587 (1990).
35. D. van Leusen, E. Flentge, A. M. van Leusen, *Tetrahedron*, **47**, 4639 (1991).
36. N. Ono, E. Muratani, T. Ogawa, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 2053 (1991).
37. J. L. del Valle, C. Polo, T. Torroba, S. Marcaccini, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 899 (1995).
38. R. ten Have, F. R. Leusink, A. M. van Leusen, *Synthesis*, 871 (1996).
39. J. Boëlle, R. Schneider, P. Gëardin, B. Loubinoux, *Synthesis*, 1451 (1997).
40. F. R. Leusink, R. ten Have, K. van der Berg, A. M. van Leusen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1401 (1992).
41. R. ten Have, A. M. van Leusen, *Tetrahedron*, **54**, 1913 (1998).

42. C. Dell'Erba, A. Mugnoli, M. Novi, M. Pani, G. Petrillo, C. Tavani, *Eur. J. Org. Chem.*, 903 (2000).
43. E. Freund, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **52**, 542 (1919).
44. R. Gompper, H. Schaefer, *Chem. Ber.*, **100**, 591 (1967).
45. M. Sone, Y. Tominaga, Y. Matsuda, G. Kobayashi, *Yakugaku Zasshi*, **97**, 262 (1977).
46. H. Schäfer, B. Bartho, K. Gewald, *J. Prakt. Chem.*, **319**, 149 (1977).
47. Y. Tominaga, Y. Matsuda, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 937 (1985).
48. N. Terang, B. K. Mehta, H. Ila, H. Junjappa, *Tetrahedron*, **54**, 12973 (1998).
49. A. Kumar, H. Ila, H. Junjappa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 593 (1976).
50. R. C. Young, R. C. Mitchell, T. H. Brown, C. R. Ganellin, R. Griffiths, M. Jones, K. K. Rana, D. Saunders, I. R. Smith, N. E. Sore, T. J. Wilks, *J. Med. Chem.*, **31**, 656 (1988).
51. A. K. Gupta, R. T. Chakrasali, H. Ila, H. Junjappa, *Synthesis*, 141 (1989).
52. A. K. Gupta, K. R. Reddy, H. Ila, H. Junjappa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1725 (1995).
53. С. С. Новиков, Э. Н. Сафонова, В. М. Беликов, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1053 (1960).
54. С. С. Новиков, В. М. Беликов, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1098 (1959).
55. R. P. Wurz, A. B. Charette, *Org. Lett.*, **7**, 2313 (2005).
56. Е. Б. Аверина, Н. В. Яшин, Т. С. Кузнецова, Н. С. Зефилов, *Успехи химии*, **78**, 963 (2009).
57. R. K. Boeckman, Jr., P. Shao, J. J. Mullins, *Org. Synth. Coll. Vol.*, **10**, 696 (2004).
58. G. Haas, J. L. Stanton, T. Winkler, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 619 (1981).
59. M. Tanaka, Y. Murakami, H. Morita, K. Takagi, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2129 (1985).
60. K. Takagi, M. Tanaka, Y. Murakami, K. Ogura, K. Ishii, H. Morita, T. Aotsuka, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1003 (1987).
61. N. Nishiwaki, M. Nakanishi, T. Hida, Y. Miwa, M. Tamura, K. Hori, Y. Tohda, M. Ariga, *J. Org. Chem.*, **66**, 7535 (2001).
62. N. Nishiwaki, T. Ogihara, T. Takami, M. Tamura, M. Ariga, *J. Org. Chem.*, **69**, 8382 (2004).
63. N. Nishiwaki, Y. Tohda, M. Ariga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 1997 (1996).
64. О. Н. Зефилова, Н. С. Зефилов, *Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия*, **43**, 251 (2002).
65. L. Fu, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 3545 (2008).
66. N. Ono, E. Muratani, Y. Fumoto, T. Ogawa, K. Tazima, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3819 (1998).
67. X. Han, C. Li, M. D. Mosher, K. C. Rider, P. Zhou, R. L. Crawford, W. Fusco, A. Paszczyński, N. R. Natale, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 1671 (2009).
68. C. Della Rosa, M. Kneeteman, P. Mancini, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 1435 (2007).
69. M. Victoria Gómez, A. I. Aranda, A. Moreno, F. P. Cossío, A. de Cózar, Á. Díaz-Ortiz, A. de la Hoz, P. Prieto, *Tetrahedron*, **65**, 5328 (2009).
70. P. Zhang, M. Egholm, N. Paul, M. Pingle, D. E. Bergstrom, *Methods*, **23**, 132 (2001).
71. D. Loakes, D. M. Brown, S. Linde, F. Hill, *Nucleic Acids Res.*, **23**, 2361 (1995).
72. J. S. Oliver, K. A. Parker, J. W. Suggs, *Org. Lett.*, **3**, 1977 (2001).
73. D. E. Bergstrom, P. Zhang, W. T. Johnson, *Nucleic Acids Res.*, **25**, 1935 (1997).
74. С. И. Анцыпович, *Успехи химии*, **71**, 81 (2002).
75. J. W. Lown, K. Krowicki, *J. Org. Chem.*, **50**, 3774 (1985).
76. С. Л. Гроховский, А. Л. Жузе, Б. П. Готтих, *Биоорг. химия*, **1**, 1616 (1975).
77. M. Lee, D. M. Coulter, J. W. Lown, *J. Org. Chem.*, **53**, 1855 (1988).
78. С. Л. Гроховский, С. М. Никитин, А. А. Хорлин, А. Л. Жузе, А. С. Крылов, М. В. Михайлов, А. С. Заседателев, Г. В. Гурский, Б. П. Готтих, в кн.

- Механизмы биосинтеза антибиотиков*, под ред. Г. К. Скрябина, С. М. Навашина, Наука, Москва, 1986, с. 202.
79. M. Bialer, B. Yagen, R. Mechoulam, Y. Becker, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 1334 (1980).
80. M.-C. Liu, C. W. Ong, *Tetrahedron*, **65**, 8389 (2009).
81. M. Valík, B. Dolenský, E. Herdtweck, V. Král, *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 1969 (2005).
82. M. Valík, J. Malina, L. Palivec, J. Foltynova, M. Tkadlecova, M. Urbanova, V. Brabec, V. Král, *Tetrahedron*, **62**, 8591 (2006).
83. A. Sen, V. Krishnan, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5421 (1996).
84. S. M. LeCours, H.-W. Guan, S. G. DiMagno, C. H. Wang, M. J. Therien, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 1497 (1996).
85. L. Karki, F. W. Vance, J. T. Hupp, S. M. LeCours, M. J. Therien, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 2606 (1998).
86. А. А. Семенов, В. Г. Карцев, *Основы химии природных соединений*, МБФНП, Москва, 2009, т. 2, с. 30.

Омский государственный университет
им. Ф. М. Достоевского,
пр. Мира, 55а, Омск 644077, Россия
e-mail: Sagitullina@orgchem.univer.omsk.su

Поступило 24.05.2011