

А. Г. Михайловский

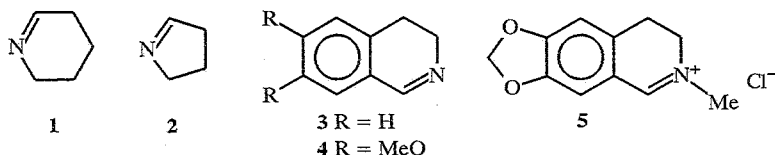
 ЦИКЛИЧЕСКИЕ АЗОМЕТИНЫ  
И ИХ ГИДРИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(ОБЗОР)

Обобщены литературные данные по методам синтеза и химическим свойствам циклических азометинов, преимущественно производных изохинолина. Приведены примеры биологически активных соединений ряда 3,4-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

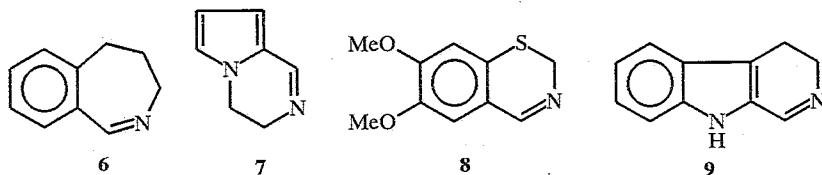
Ключевые слова: циклические азометины, производные 3,4-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, методы получения, реакции с нуклеофилами, карбенами, циклоприсоединение, синтез полициклических систем, биологическая активность.

Циклические азометины нашли широкое применение в органическом синтезе. Простейшими представителями соединений этого типа являются 3,4,5,6-тетрагидропиридин (1) и 1-пирролин (2). В природных условиях азометины 1 и 2, образуемые в результате окислительного дезаминирования и декарбоксилирования лизина и орнитина, участвуют в биосинтезе алкалоидов [1].



Производные изохинолина типа 3 и 4 встречаются в природе в составе вытяжки из кактусов, простейшим из них является алкалоид дегидрогелиамин 4 [2—4]. Гидрастинин 5 представляет собой продукт окисления алкалоида гидрастина [5]. Аналогичной реакцией окисления был получен котарнин (8-метоксигидрастинин) [5], являющийся лекарственным препаратом [6, 7]. Среди алкалоидов, не замещенных в положении 1 изохинолинового цикла, известны 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины, например, корипаллин [8, 9], сальсамин [10] и ряд других [11—13].

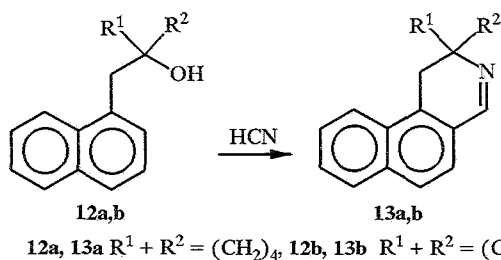
Из циклических азометинов, имеющих синтетическое применение, известны также производные бензазепина [14] (соединение 6) пирроло[1,2-*a*]-пиазина [15] (вещество 7), серусодержащий аналог изохинолина 8 [16], производное  $\beta$ -карболина 9 [17] и др.



Фактором, определяющим роль и место циклических азометинов в химии гетероциклических соединений, является наличие в их структуре двойной связи С=N, которая по своим функциональным возможностям соперничает с карбонильной группой [18—20]. Несмотря на теоретическую и практическую значимость циклических азометинов, работ, обобщающих свойства этих соединений, до настоящего времени в литературе не было. Целью данного обзора является обобщение вопросов их химии и практического применения.



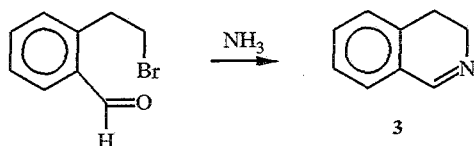
Исследования в этой области были распространены на получении спиропроизводных циклических азометинов ( $R^1+R^2$ =циклопентил или циклогексил) [57—59]. В этих же работах описана аналогичная циклизация с участием нафталинсодержащих карбинолов:



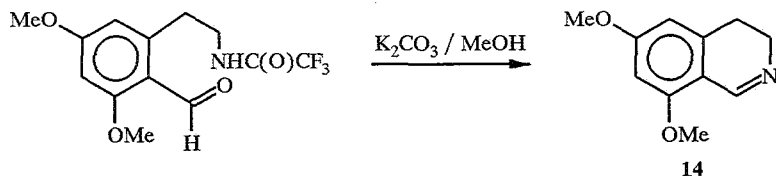
В последнем случае выходы продуктов реакции отражают факт повышенной активности нафталинового цикла по сравнению с неактивированным бензольным в реакциях электрофильного замещения [57].

Исследования механизма циклизации по Риттеру и ее возможных интермедиатов немногочисленны. Примером изысканий такого рода является работа [60], авторы которой устанавливают корреляции родственных реакций, протекающих через нитрильные соли. Исследования, проведенные авторами работы [61], показали возможность участия в циклизации не только карбинолов, но и кетонов, например 3,4-диметокси-фенилацетона, причем в качестве наиболее вероятного интермедиата реакции рассматривается также нитрильный ион.

Остальные методы синтеза 3,4-дигидроизохинолинов без заместителя в положении 1 представлены в основном единичными примерами. Наиболее давним среди них является метод, заключающийся в действии аммиака на 2-галогеноэтилбензальдегид [62, 63]:

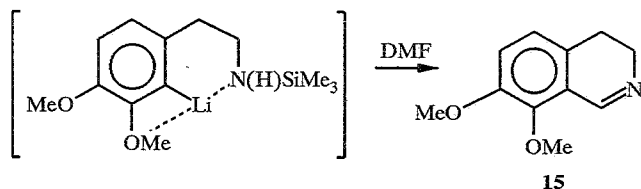


В результате аналогичной циклизации, протекающей при 20 °С, с количественным выходом образуется соединение 14:



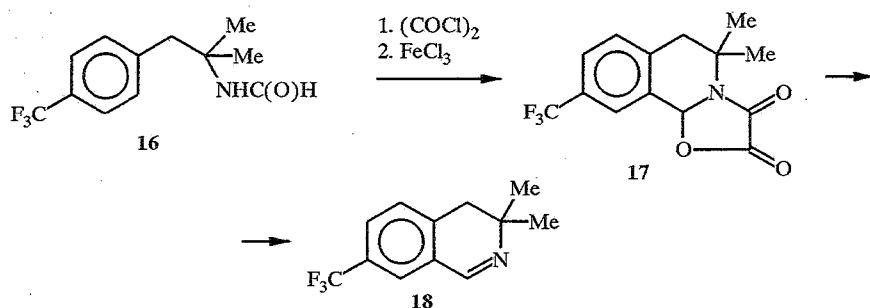
Внутримолекулярная циклизация по альдегидной группе в аналогичных реакциях может протекать в мягких условиях, например при кипячении в хлористом метиле [64].

Методы, в основе которых лежит электрофильная циклизация (реакции Бишлера—Напиральского и Риттера), не позволяют получить 7,8-диалкоксиизохинолины, так как соответствующее направление циклизации не отвечает правилам ориентации в бензольном ядре. Авторами работы [65] разработан новый оригинальный региоселективный метод синтеза соединений такого типа, осуществляемый путем металлирования  $\beta$ -фенэтиламина. Атом азота в молекуле исходного гомовератриламина может быть защищен с помощью триметилхлорсилана. Последующая обработка *n*-бутиллитием приводит к образованию литийорганического интермедиата, который, взаимодействуя далее с ДМФА, образует соединение 15:



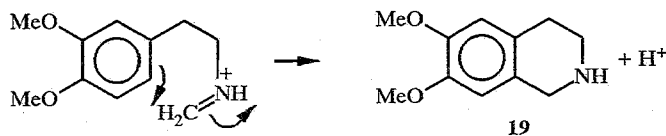
Предложенный метод представляет собой путь к 7,8-диалкоксизамещенным изохинолинам, являющимся структурной единицей кулариновых алкалоидов [65].

Понижение активности ароматического ядра за счет введения акцепторных заместителей делает синтез по Бишлеру—Напиральскому и другие электрофильные реакции фактически невозможными. В работе [66] приведен пример получения производного 3,4-дигидроизохинолина, содержащего в положении 7 трифторметильный остаток. Соединение 16 при последовательной обработке оксалилхлоридом и  $\text{FeCl}_3$  дает конденсированный оксазолидин-4,5-дион 17, при нагревании которого происходит деструкция с образованием имина 18:



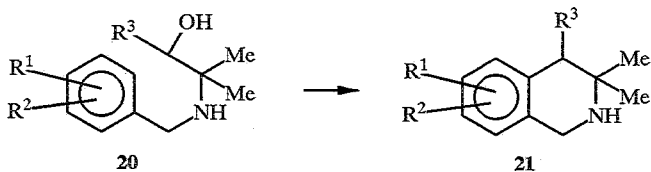
## 1.2. Циклизация с образованием 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов и методы окисления до 3,4-дигидроизохинолинов

Основным классическим методом получения 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов без заместителя в положении 1 является реакция Пикте—Шпенглера [1, 21, 22, 24], которая, согласно Джилкристу, является *эндо-триг*-процессом [24]. Интермедиатом в этой реакции служит имин, образующийся при конденсации  $\beta$ -фенилэтиламина с альдегидом:



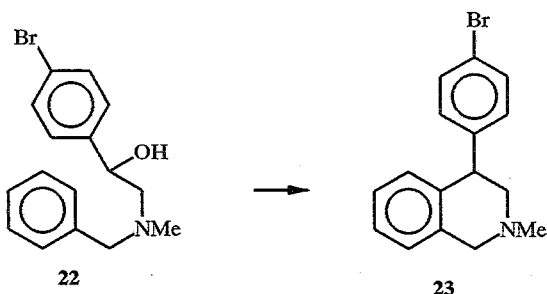
При получении производного изохинолина без заместителя в положении 1 (соединение 19) в качестве альдегида используют формальдегид.

Обширную группу методов получения производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина представляют разнообразные варианты циклизации N-бензильных производных этаноламинов. Так, например, циклизация соединений общей формулы 20 ( $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{R}^3 = \text{Ar}$ ) под действием ПФК или  $\text{BF}_3$  приводит к соединениям общей формулы 21 [67]:



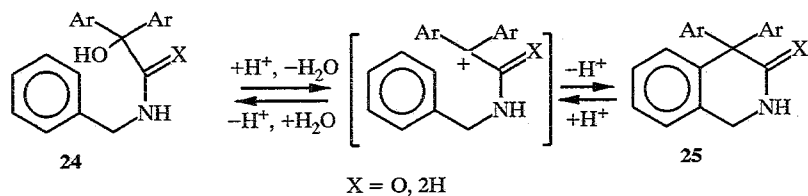
Наиболее активной циклизация такого рода является в том случае, если  $R^3 = \text{Ar}$  [67—70]. Осуществлена аналогичная реакция с применением трифторуксусной кислоты [71].

Авторами работы [72] разработаны оптимальные условия процесса циклизации карбинола **22** до изохинолина **23**:



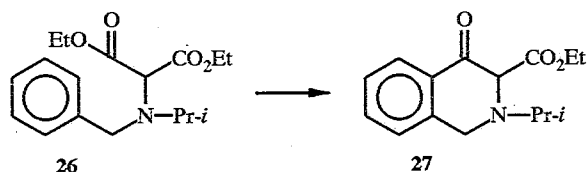
Для разработки этого процесса были использованы математическое планирование эксперимента и симплексный метод. В результате выявлены оптимальные условия проведения реакции: температура  $-8^\circ\text{C}$ , среда дихлорэтан —  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , время 2,5 ч.

Отдельного внимания заслуживает циклодегидратация N-замещенных бензиламинов диарилгликолевых кислот и диариламиноэтанола, продуктами которой являются 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины [73]:

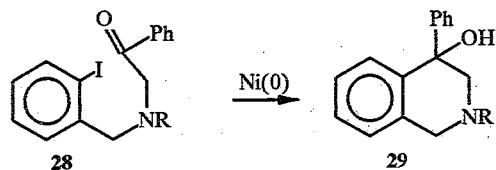


Авторами детально исследованы ИК и электронные спектры исходных карбинолов [74—77], изучена кинетика циклизации бензиламинов диарилгликолевых кислот [78].

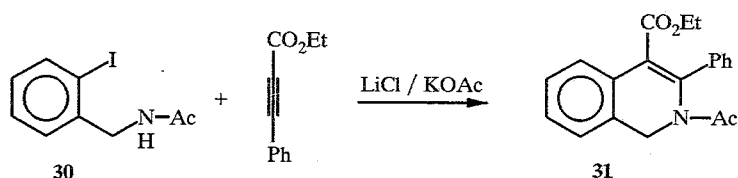
Заслуживают внимания ряд других методов, ведущих к построению системы 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Так, например, обработка соединения **26** раствором  $\text{HCl}$  приводит к кетону **27** [79]:



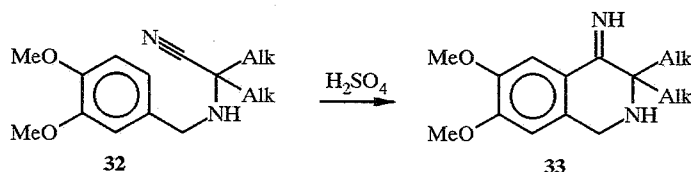
Известна также каталитическая циклизация под действием производных переходных металлов, например никеля [80]:



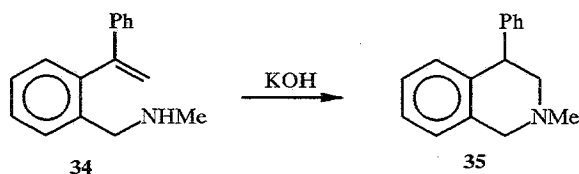
Реакция иодпроизводных бензиламинов сходного строения, например соединения 30, с алкинами в присутствии LiCl и AcOK приводит к соединению 31 [81]:



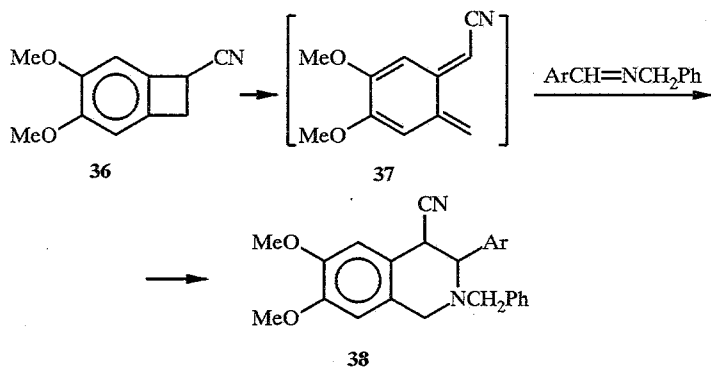
Сущность метода [82] заключается во внутримолекулярной циклизации бензиламиноацетонитрилов. При этом образуются 3,3-диалкиламещенные производные изохинолина:



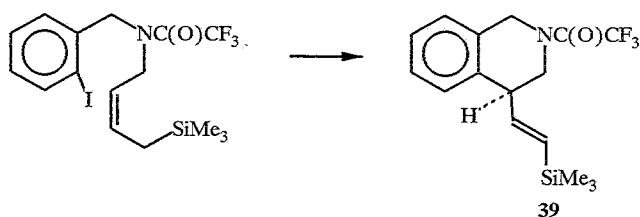
Внутримолекулярное присоединение по Михаэлю в  $\alpha$ -фенил(*o*-метиламино-этил)стирол также ведет к получению 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов [83]:



Несомненна оригинальность метода [84], сущность которого заключается в реакции [4+2]-циклоприсоединения шиффовых оснований к *орто*-хинон-метидам типа 37, генерируемым *in situ* электролитическим раскрытием циклобутенов 36, что позволяет осуществить регио- и стереоспецифический синтез тетрагидроизохинолинов 38. Легкость протекания этих превращений может быть обусловлена как наличием электроноакцепторной группы (цианогруппа) в диене, так и выигрышем в энергии вследствие ароматизации:



Авторами работы [85] осуществлена регио- и энантиоселективная внутримолекулярная реакция Хека с терминальной кремнийсодержащей группой. В качестве катализатора в этой реакции выступает комплекс  $Pd(OAc)_2/PPh_3/KOAc/NPr_4Br$ . Продуктом реакции является соединение 39:



Полученные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины могут быть легко окислены до соответствующих 3,4-дигидроизохинолинов. В качестве реагентов окисления в этой реакции известны сера [86], N-бромсукцинимид [87], изоамиленитрит [88], молекулярный кислород или пероксиды при катализе комплексами переходных металлов [89—94], дифенилселеноксид [95, 96], церийаммонийнитрат [97], соль Фреми [98], фосфористая кислота [99], хлорид титана [100], бис(трифторацетокси)дифенилселен [101], иодпроизводные бензола и их комбинации с другими реагентами [102, 103], комплекс мочевины с пероксидом водорода [104] и др.

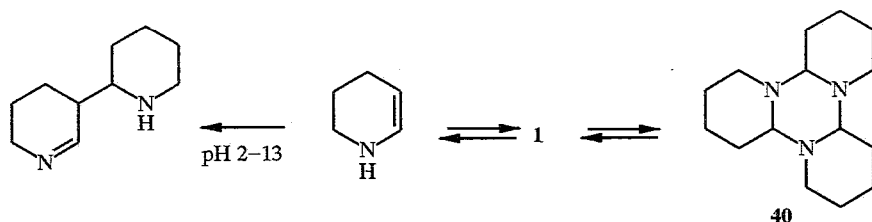
## 2. СВОЙСТВА ЦИКЛИЧЕСКИХ АЗОМЕТИНОВ

### 2.1. Физико-химические свойства

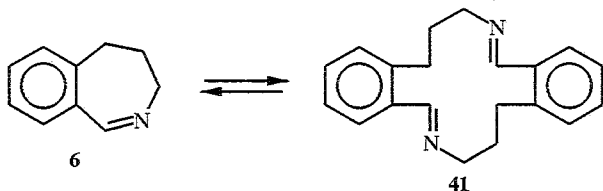
Исследованию физико-химических свойств циклических азометинов посвящены специальные работы. Изучены дипольные моменты молекул 3,4-дигидроизохинолина [105]. Теми же авторами исследованы их УФ спектры и дана квантово-химическая интерпретация полученных данных [106]. Работы [107—110] посвящены исследованиям спектров ЯМР этих соединений.

Работа [111] посвящена исследованиям ИК спектров производных 3,4-дигидро-6,7-диметоксиизохинолина. Авторами осуществлены теоретические расчеты; при этом использованы силовые постоянные, известные для ароматических и насыщенных углеводородов. Изучены зависимости между положением и интенсивностью линий в спектре и структурой производных изохинолина.

На основании данных ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров показано, что основания рассматриваемых азометинов в растворах могут претерпевать различного рода превращения. Так, 3,4,5,6-тетрагидропиридин **1** и 1-пирролин **2** образуют тримеры за счет нуклеофильного присоединения кольцевого атома азота одной молекулы к азометиновому атому углерода второй и т. д. Наличие небольшого количества енаминной формы в таутомерном равновесии приводит к образованию связей С—С путем самоконденсации, в которой одна молекула реагирует как имин, а вторая — как енамин. В качестве одного из продуктов превращений рассматривается трициклическое соединение **40** [1]:



Для ближайшего аналога 3,4-дигидроизохинолина — 3,4-дигидро-5Н-2-азепина (соединение 6) показана возможность димеризации [14, 112—114]:

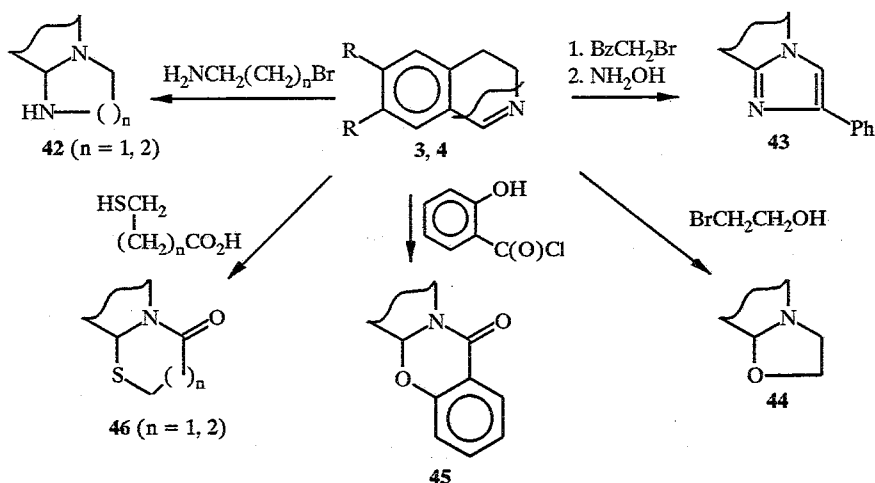


Кристаллический димер 41 образуется при стоянии вещества 6 в течение 16 ч. Наблюдение спектра ЯМР  $^1\text{H}$  этого димера в хлороформе показало возможность обратного превращения, которое ускоряется действием кислот. Для объяснения стабильности димера 41 авторами рассмотрены возможные геометрические и конформационные модели.

## 2.2. Гидрирование и реакции с нуклеофилами

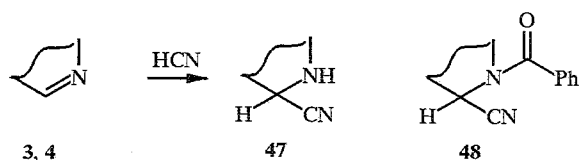
Восстановление циклических азометинов легко осуществляется действием литийаломогидрида [115]. Описано также применение для этой цели теллургидрида натрия [116].

Наиболее простыми для рассматриваемых азометинов являются реакции с нуклеофилами. Взаимодействие этих соединений с N-нуклеофилами, например  $\beta$ - и  $\gamma$ -галлоидзамещенными алифатическими аминами, приводит к соединениям 42 [117]. Последовательная обработка соединения 3  $\alpha$ -бромацетофеноном и гидроксиламином ведет к аннелированию имидазольной системы [118] (вещество 43). В такой же степени понятны реакции азометиновой группы с O-нуклеофилами:  $\beta$ -бромэтанол и хлорангидрид салициловой кислоты образуют с этими реагентами соответствующие трициклические соединения 44 [119] и 45 [120]. Аналогичное аннелирование по азометиновому фрагменту наблюдалось и в случае S-нуклеофилов, при этом были получены вещества общей формулы 46 [121, 122].



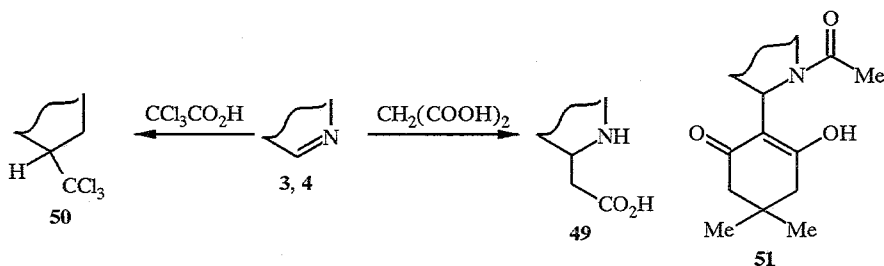


Простейшей реакцией азометинов 3, 4 с С-нуклеофилами является взаимодействие с синильной кислотой с образованием нитрила формулы 47 [123]:

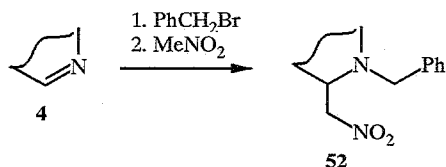


В случае образования соединений Райссера типа 48 присоединение цианид-иона происходит при активировании азометиновой группы, что обычно осуществляется с помощью бензоилхлорида [123—127]. Активация может быть также достигнута путем N-алкилирования [118].

Реакции 3,4-дигидроизохинолинов с другими СН-кислотами требуют активации азометиновой группы. Авторы работы [128] приводят в качестве примера присоединение ацетона к гидрохлориду 3,4-дигидроизохинолина, осуществляемое за 14 дней при 20 °С в присутствии пиридина. Легко протекает аналогичное присоединение малоновой или циануксусной кислоты [129, 130], что может быть объяснено кислотным автокатализом. При этом образуются соединения типа 49. Реакция с трихлоруксусной кислотой приводит к соединению 50 [131]. При использовании в качестве СН-кислот 1,3-дикарбонильных соединений положительные результаты были достигнуты в том случае, когда последние применялись в виде енолацетатов



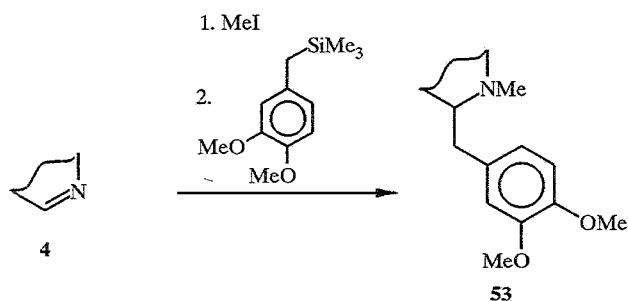
[132—134]. Например, ацилат циклогексенона при кипячении в диоксане дает соединение 51 [134]. Авторы работы [135] получили продукт присоединения нитрометана 52:



В работе [136] представлены реакции 3,4-дигидроизохинолина с разнообразными СН- и NH-кислотами: циклогександионами, производными малоновой кислоты, ацетофенонами, амидами, сульфонидами в присутствии  $\text{As}_2\text{O}$  и  $\text{AsOH}$  и показано, что реакция может идти с раскрытием азотистого цикла.

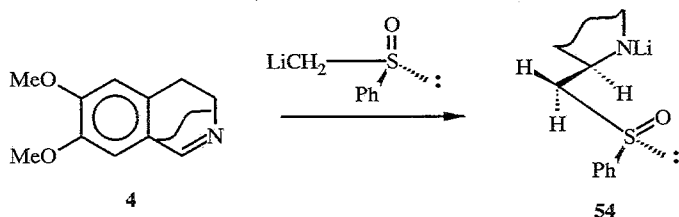
Действием литийдиизопропиламида (ЛДА) может быть осуществлено прямое сочетание фталид-иона с солями 3,4-дигидроизохинолина [137]. Аналогично под действием ЛДА протекает реакция с метилтетронатом [138]. Иодметилат сходной структуры реагирует в присутствии этилата натрия с 2-метокси-6-нитротолуолом, выступающим в качестве СН-кислоты [139]. Полученное при этом соединение служит для конструирования апорфиновой системы.

Реакция иодметилата соединения 4 с триметилбензилсиланом ведет к веществу 53 [140]:



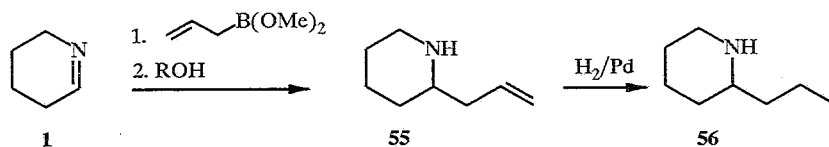
Примеры реакций рассматриваемых соединений с СН-кислотами содержатся также в работах [141—158].

Отдельного рассмотрения заслуживают реакции дигидрохинолинов с металлоорганическими реагентами. Как и следовало ожидать, легче всего протекает присоединение литийорганических анионов [159, 160]. Диастереоселективное присоединение сульфоксидных анионов позволяет осуществить асимметрический синтез, например [160]:

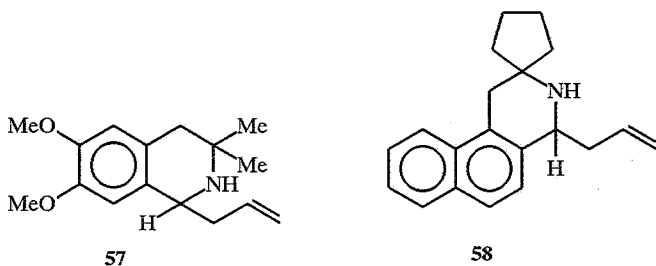


Синтезы с реактивами Гриньяра в случае, когда иминогруппа активирована путем иод- или хлорметилирования [161], протекают достаточно гладко. Активация может быть также осуществлена с помощью кислот Льюиса, таких, как трифторметилсульфонат [162]. В случае, когда иминогруппа не активирована, магниорганические синтезы проводятся в довольно жестких условиях [62, 163, 164] и часто сопровождаются осмолением, радикальной димеризацией и другими побочными процессами, резко снижающими выход [18, 165—167].

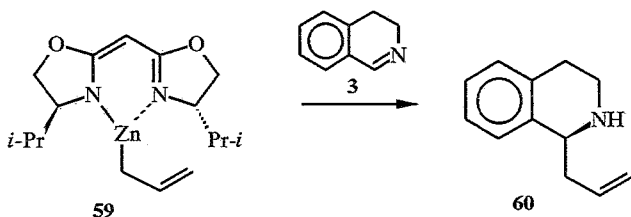
Присоединение аллильного остатка к азометинам легко осуществляется действием аллилборанов. Это хорошо видно на примере синтеза ( $\pm$ )-кониина 56 [168], при котором выход соединения 55 составляет 90%:



Выход  $\alpha$ -аллилпиперидина 55 из имина 1 и аллиллития не превышает 10—12%, при взаимодействии соединения 1 с пропиллитием соединение 56 образуется с выходом всего 25% [168]. Вообще аллилборирование азометинов всегда протекает гладко и сопровождается высокими выходами [168—174]. Нами были изучены реакции триаллилбора с 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинами [175—176], при этом получены аллилпроизводные изохинолина типа 57 [175] и 58 [176]:



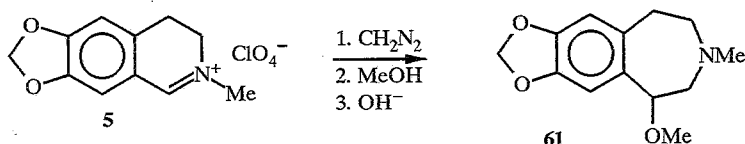
Известны реакции циклических азометинов с цинкорганическими соединениями. Осуществлено энантиоселективное аллилирование 3,4-дигидроизохинолинов с помощью анионного бисоксазолинового лиганда **59** [177—180]:



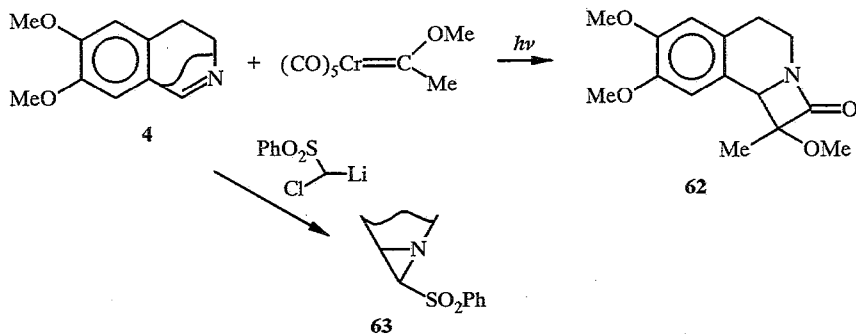
В приведенном синтезе были использованы разнообразные азометины, в том числе соединения **1—4, 9**. Энантиоселективность в этом методе достигает величины 88—99% [180].

### 2.3. Реакции с карбенами

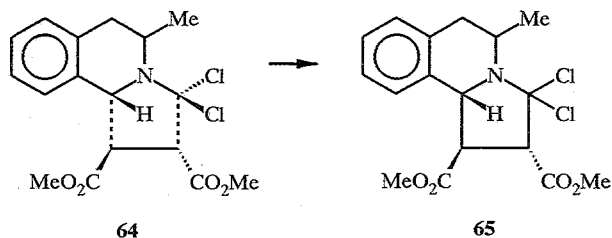
Значимость реакций циклических азометинов с карбенами определяется в первую очередь тем, что они часто ведут к расширению цикла с образованием бензазепиновой системы. Например, взаимодействие перхлората 2-метилгидрастинина **5** с диазометаном приводит к соединению **61** [181]:



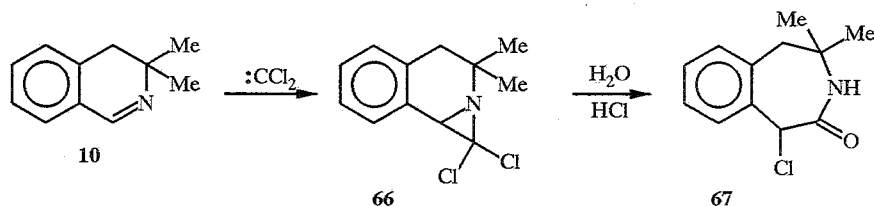
В работах [182—184] показано, что пентакарбонилметоксиметилхромовый комплекс, являющийся карбеновым реагентом, при фотолизе видимым светом образует с азометинами  $\beta$ -лактамы **62**.  $\alpha$ -Галогеносульфонильные производные лития образуют с 3,4-дигидроизохинолинами аннелированные азиридины **63** [185]:



Отдельного внимания заслуживают реакции 3,4-дигидроизохинолинов с дихлоркарбенами [186—189]. В этом случае характер превращений зависит от структуры циклического азометина. Так, азометины без заместителя в положении 3 или содержащие в этом положении метильный радикал образуют с дихлоркарбеном азометинилиды, реагирующие обычным образом с диполярфилами, например [188]:



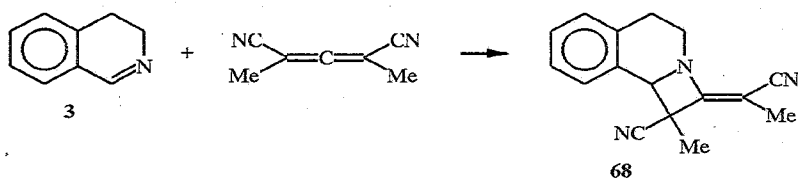
По мнению авторов [189], ароматический цикл в илде **64** находится в плоскости CNC, реакция протекает *эндо*-селективно. В той же работе показано, что соединение **10** присоединяет дихлоркарбен с образованием азиридиноизохинолина **66**, который при гидролизе в присутствии соляной кислоты превращается в 3-бензазепин-2-он **67**:



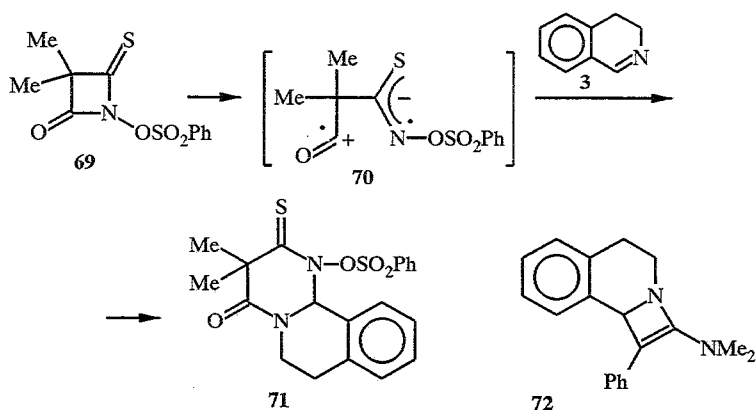
## 2.4. Реакции циклоприсоединения

### 2.4.1. Циклоприсоединение азометиновой группы

Характерной реакцией азометинов является взаимодействие с алленами. При этом образуются аннелированные азетидины, например [190—193]:

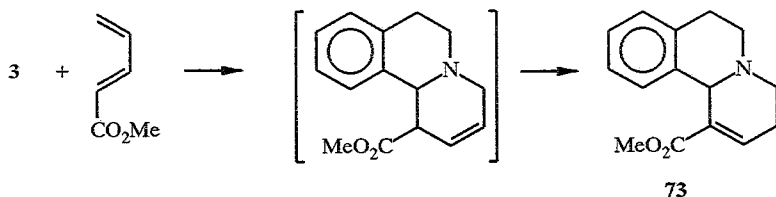


В качестве алленов могут быть использованы различные гетерокумулены, например тиокетены, генерируемые из алкилиденфосфоранов и сероуглерода [194]. Тиокетены, реагируя с изоцианатами, дают в качестве продуктов четырехчленные лактамы типа **69**, образующие цвиттер-ион **70**, который при реакции с азометином **3** образует соединение **71** [195]:

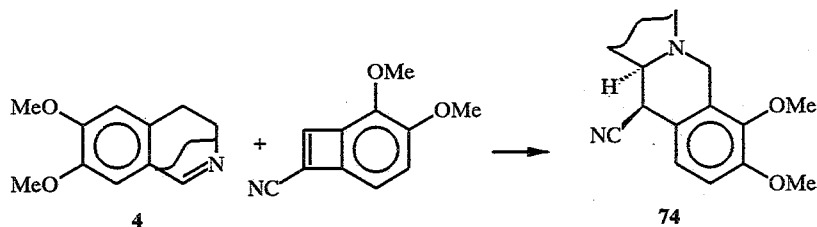


[2+2]-Циклоприсоединение диметиламинофенилацетилена приводит к образованию структуры 72, которая далее может трансформироваться в восьмичленный цикл [196]. Иначе протекает реакция того же фенилацетилена с иодметилатом соединения 3: при этом происходит присоединение по иминогруппе с последующим рядом превращений, которые включают повторное присоединение инамина, ведущее к аннелированию 10-членного цикла [197].

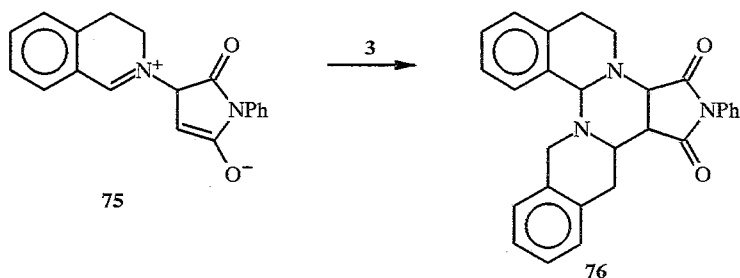
Столь же характерными для азометиновой группы являются реакции [4+2]-циклоприсоединения. Простейшим примером этой реакции служит присоединение бутадиенкарбоновой кислоты, ведущее к соединению 73 [198]:



Межмолекулярная реакция типа Дильса—Альдера наблюдается при взаимодействии имина 4 с бензоциклобутеном, являющимся потенциальным диеном [199—201]. Метод оказался полезным для конструирования бербериновой системы (соединение 74) [199]:



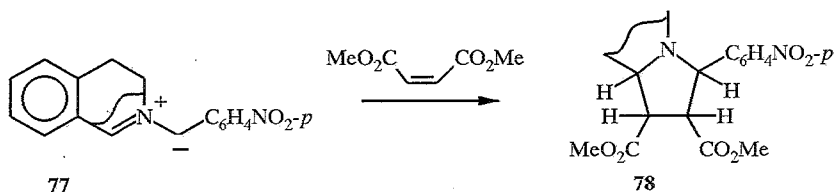
При взаимодействии имина 3 с N-фенилмалеинимидом образуется вещество структуры 75, которое при повторном присоединении молекулы имина дает полициклическое соединение 76 [202]:



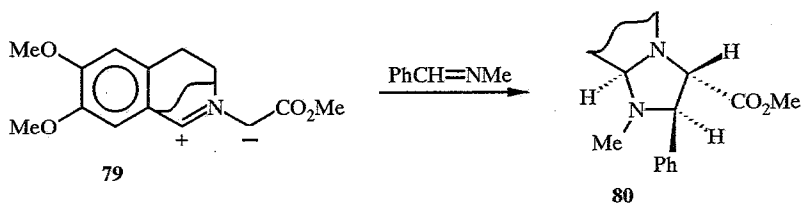
Приведенная реакция является примером 1,4-диполярного циклоприсоединения. К тому же типу реакций принадлежит присоединение к имину 3 ацетилендикарбоновых эфиров [203].

#### 2.4.2. Диполярное циклоприсоединение илидов 3,4-дигидроизохинолина

В четырех обзорах [204—207], являющихся, по существу, монографией, химия циклических азотистых илидов представлена в исчерпывающем объеме. Следует, однако, сказать, что цитируемый в них материал касается, за небольшим исключением, гетероароматических систем. В то же время первая работа по диполярному циклоприсоединению в ряду производных изохинолина [208] была осуществлена с илидами ряда 3,4-дигидроизохинолина:



Обзор методов, включающих диполярное [2+3]-циклоприсоединение, ведущее к пирроло [2,1-*a*]изохинолинам, представлен нами в работе [124]. Реакции илидов 3,4-дигидроизохинолина с олефинами рассмотрены в работах [209—211]. Взаимодействие солей 3,4-дигидро-2-бензлизизохинолина с сероуглеродом приводит к аннелированию производных тиазола [211]. Изучено взаимодействие илидов 3,4-дигидроизохинолина с азометинами [212, 213], например:

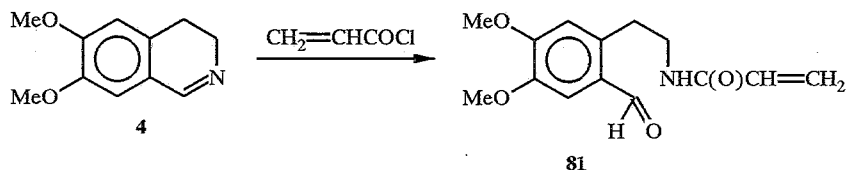


Региоселективность и стереохимия присоединения иминов к соединениям типа 79 обоснована теорией ВМО с применением приближений CNDO/2 и CNDO/S; рассмотрено соотношение *эндо/экзо*-изомеров [213, 214].

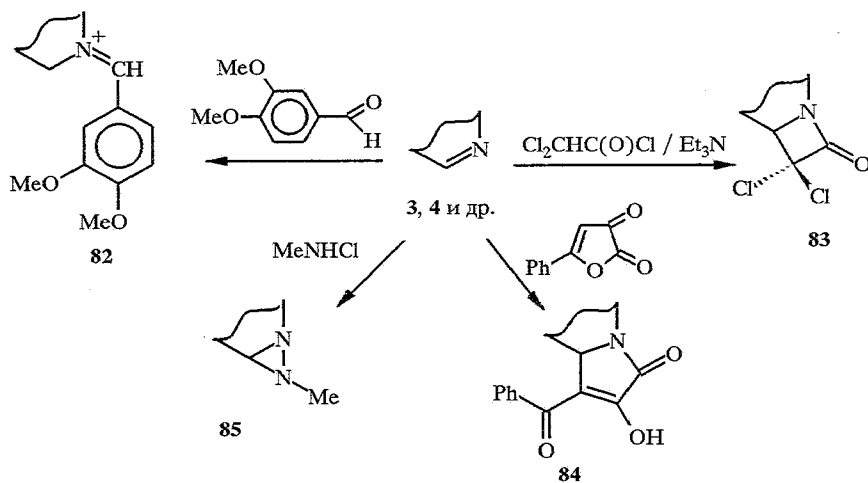
## 2.5. Другие реакции

В литературе известны отдельные примеры других реакций циклических азометинов. Простейшая из них — дегидрирование, ведущее к ароматической системе изохинолина, которое может быть осуществлено с помощью палладиевого катализатора [215].

Известны различные методы расщепления азотистого цикла в 3,4-дигидроизохинолинах. Это, например, простое гофмановское расщепление четвертичных аммониевых солей [216]. Известен метод расщепления цикла с помощью хлорангидридов. Так, обработка соединения 4 хлорангидридом акриловой кислоты в среде хлористый метилен—бикарбонат натрия приводит к альдегиду 81 [217]:



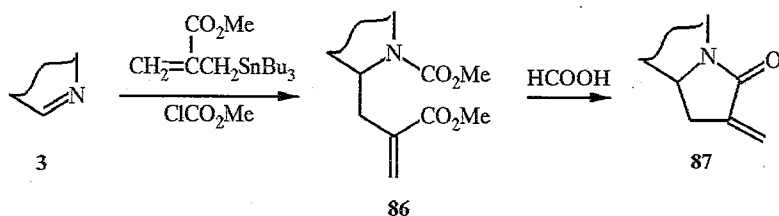
Аналогичное расщепление наблюдается при действии бензоилхлорида на соль N-бензилизохинолиния [218], а также при действии на гидрохлорид изохинолина 3 хлорангидрида коричневой кислоты [219].



Для N-алкилирования иминогруппы предложен метод, согласно которому при действии на изохинолин спироциклогексан-1,3'-оксазиридином с последующей обработкой 3,4-диметоксибензальдегидом образуется соль 82 [220].

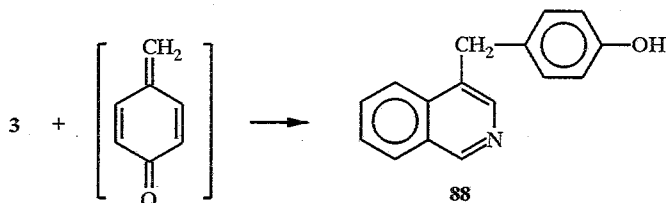
Циклический азометин типа 3, имеющий в положении 4 фенильный радикал, взаимодействует с хлорангидридом дихлоруксусной кислоты с образованием производного азето[2,1-а]изохинолина 83 [221]. Согласно классическим представлениям [222], реакции такого рода могут протекать с участием кетенов. Реакция имина 4 с 5-фенил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионом приводит к аннелированию пиррольного цикла с образованием соединения 84 [223]. Показано, что имины типа 3 могут реагировать с хлораминами с образованием диазиридинов (соединение 85) [224].

Авторами работ [225, 226] представлен удобный способ введения аллильного остатка в 3,4-дигидроизохинолины с применением производных трибутилолова, например [225]:

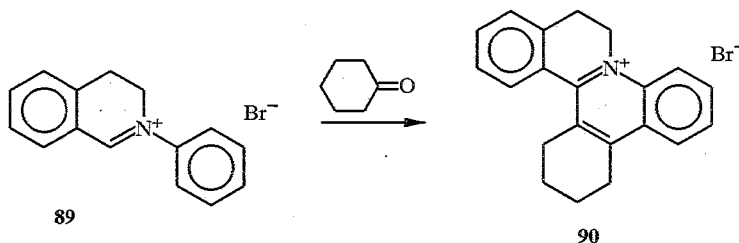


Образующийся в этой реакции эфир **86** под действием  $\text{HCOOH}$  дает лактам **87**.

Несомненна оригинальность метода [227], представляющего собой новый подход к 4-бензилизохинолинам. Сущность реакции заключается во взаимодействии 3,4-дигидроизохинолина с соединениями хиноидной структуры, генерируемыми *in situ* из *o*- или *p*-оксibenзилового спирта. В результате происходит ароматизация обеих молекул с образованием вещества **88**:



*N*-Арилпроизводные 3,4-дигидроизохинолина при взаимодействии с кетонами образуют производные хинолизидина (вещество **90**) [228]:



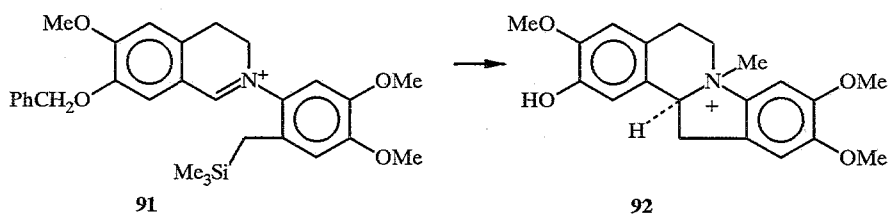
Известны реакции нуклеофильного замещения метоксигрупп в 3,4-дигидроизохинолинах на аминогруппу [229, 230].

В данном обзоре не затронуты свойства *N*-окисей (нитронов), производных циклических азометинов. Свойства нитронов, производных гетероароматических систем, рассмотрены в ряде фундаментальных монографий и обзоров [231—234]. Химия азометинов, в том числе производных 3,4-дигидроизохинолина, во многом аналогична [18, 235, 236]. В данном обзоре не рассматриваются также 1-алкил-3,4-дигидроизохинолины, которые обладают свойствами енаминов [124, 237 и др.]. Химия этих соединений по своему объему и синтетической значимости могла бы стать предметом отдельного обзора.

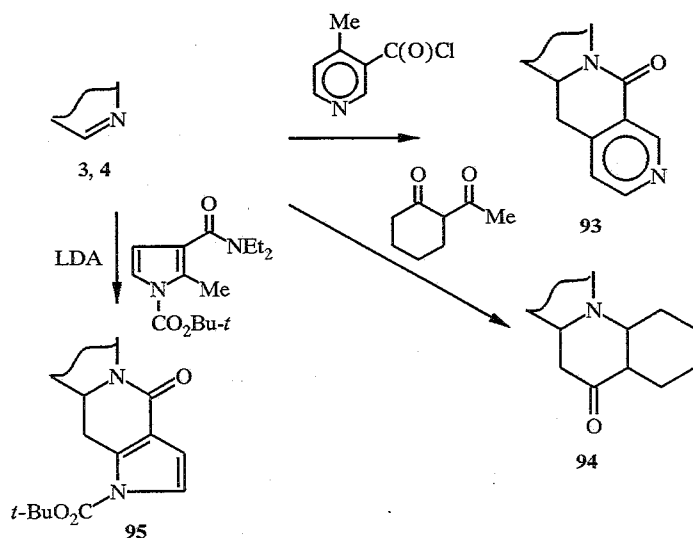
## 2.6. Применение циклических азометинов в синтезе полициклических систем

Особое значение циклических иминов в органическом синтезе заключается в том, что они могут служить строительными блоками для получения сложных конденсированных систем, составляющих основу структуры природных соединений и их аналогов. В наиболее простом случае это могут быть уже упомянутые пирролы [2, 1-*a*] изохинолины [124]. Достоин внимания простой синтез криптаустолина **92**, заключающийся в циклизации с участием кремнийорганического фрагмента  $\text{SiH}$  соединения **91** [238]:

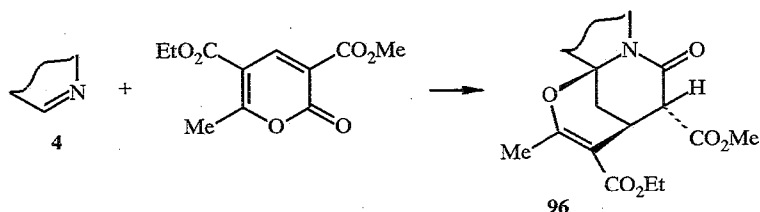




Реакция соединения 4 с 4-метилникотиноилхлоридом ведет к конденсированному нафтиридону 93 [239], а конденсация этого имина с 2-ацетилциклогексаноном приводит к бензо[*a*]хинолизидину 94 [240]. Авторы работы [241] осуществили синтез более сложной системы 95. Конденсация иминов типа 3 и 4 с гомофталевыми ангидридами приводит к скелету протоберберина [242].

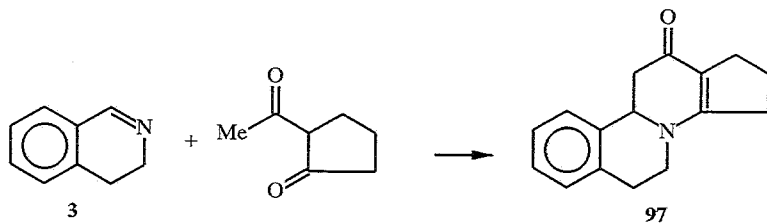


Двойное аннелирование соединения 4 с эфиром 6-метилпиран-2-он-3,5-дикарбоновой кислоты приводит к структуре 96 [243].

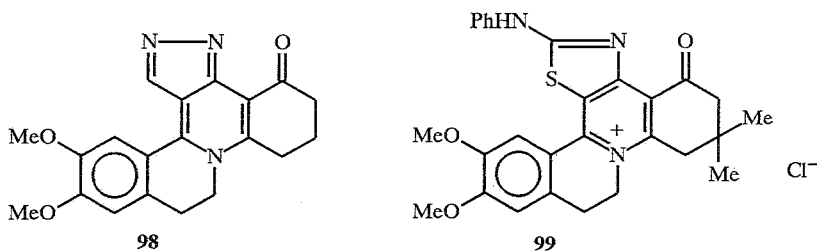


Многочисленные примеры аналогичных реакций аннелирования с образованием производных хинолизида представлены в работах [244—256].

Отдельного внимания заслуживают реакции циклических азометинов, ведущие к 8-азастероидам. В наиболее простом случае синтез стероидной системы (соединение 97) заключается в конденсации 3,4-дигидроизохинолина с 2-ацетилциклоалканонами, например [256]:

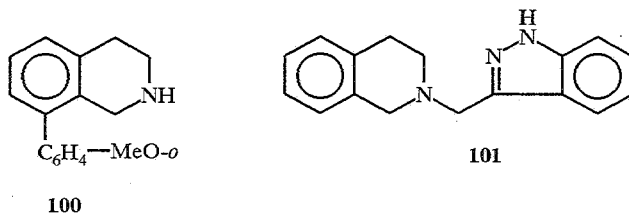


В большинстве работ по синтезу 8-азастероидов с использованием циклических азометинов схема реакции аналогична приведенной модифицируют обычно карбонильные составляющие [257—271]. Важным достижением авторов этих работ является доказательство стереохимии полученных аза-стероидов и их производных. Разработан подход к синтезу 8-азастероидов, основанный на взаимодействии с шиффовыми основаниями не только самих кетонов, но и их производных по карбонильным группам [272]. Применение для конденсации такого рода циклических  $\beta$ -дикетонов, имеющих в своей структуре соответствующие гетероциклические фрагменты, позволило синтезировать новые оригинальные структуры, такие, как 98 [273], 99 [274] и др.



### 3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЗОМЕТИНОВ И ИХ ГИДРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Основная масса публикаций по биологической активности названных соединений посвящена 1,2,3,4-тетрагидроизохинолину. Известно химическое и фармакологическое родство молекул ряда биогенных аминов (тирозина, дофамина, норадреналина [6]) и изохинолина. Показана роль 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в дофаминергических процессах [275—284]. Некоторые более сложные по структуре производные изохинолина, например 100 [285] и 101 [286], известны в качестве психотропных антагонистов дофамина.

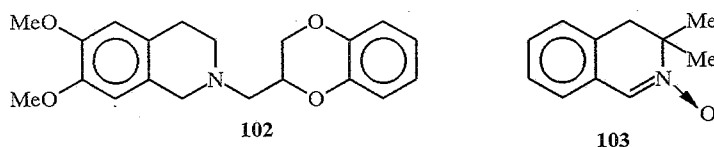


Производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина без заместителя в положении 1 могут быть ингибиторами моноаминооксидазы [287—289], а также проявлять различное действие в отношении адренорецепторов [290—293].

В одном ряду с перечисленными видами действия, связанного с биогенными аминами, можно рассматривать ингибирование фенилэтанол-амин-N-трансферазы [294] и антигистаминное действие [295]. Среди тетрагидроизохинолинов без заместителя в положении 1 известны антагонисты ангиотензина [296—299], антагонисты кальция, [300, 301], субстрат для измерения активности сульфотрансферазы печени [302].

Биологическое действие рассматриваемых 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов очень разнообразно, что во многом объясняется легкой доступностью исходного изохинолина и поэтому неисчерпаемым разнообразием веществ, в которые он может быть введен в качестве структурного фрагмента. Названные производные изохинолина известны как антидепрессанты [303], гипотензивные средства [304—307], анальгетики и средства, улучшающие память [308], антиконвульсанты [309, 310], психотропные агенты [311—313], ингибиторы биосинтеза холестерина [314—316], стимуляторы выделения желчи [317], вещества противоопухолевого действия [318, 319], соединения, влияющие на активность окситоцина [320] и кортикотропина [321], улучшающие кровоснабжение миокарда [322] и антиаритмики [323]. Известны также вещества противомикробного действия [324], противовирусные агенты [325, 326], ингибиторы холинэстеразы [327—329], ингибиторы неоплазмы [330].

Известны изохинолины без заместителя в положении 1, влияющие на процессы свертывания крови. Так, вещество 102 [331] и ряд других производных изохинолина [54, 59, 176, 305, 307] являются ингибиторами агрегации тромбоцитов. Известны 3,4-дигидроизохинолины [332] и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины [333], обладающие антитромбиновым действием, а также ингибиторы тромбосансинтазы [334].



Циклические нитроны, например соединение 103, нашли применение в качестве спиновых ловушек [335] и средств для лечения шока [336].

Среди производных рассматриваемых соединений известны цитостатики [337], противогрибковые средства [338], вещества антисклеротического действия [339], антибиотики [340] и др.

Практическое применение гидрированных изохинолинов не ограничивается медициной. Так, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин был использован в качестве модельного соединения для изучения топливных свойств нефти [339].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дж. Джоуль, Г. Смит, *Основы химии гетероциклических соединений*, Мир, Москва, 1975, 398 с.
2. N. R. Ferrigni, S. A. Sweetana, J. L. McLaughlin, K. E. Singleton, R. G. Cooks, *J. Nat. Prod.*, 47, 839 (1984).
3. S. Nakkady, M. Shamma, *Egypt. J. Pharm. Sci.*, 2, 53 (1988).
4. C. Ordaz, N. R. Ferrigni, J. L. McLaughlin, *Phytochemistry*, 22, 2101 (1983).
5. А. П. Орехов, *Химия алкалоидов*, Изд-во АН СССР, Москва, 1955, 282.
6. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1993, Т. 1, 736 с.
7. *Государственная фармакопея СССР*, 10-е изд., Медицина, Москва, 1968, 216.
8. Т. Иргашев, И. А. Исраилов, Д. Батсурен, М. С. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, № 4, 490 (1983).
9. H. G. Theuns, E. J. Vlietstra, C. A. Salemiuk, *Phytochemistry*, 22, 247 (1983).
10. С. А. Юнусов, *Алкалоиды*, Фан, Ташкент, 1981, 420 с.
11. S. F. Dyke, in *Rodds Chemistry of Carbon Compounds*, Ed. S. Coffey, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, 1978, 4, 3.
12. R. Suau, M. V. Silva, I. Ruiz, M. Valpuesta, *Phytochemistry*, 36, 241 (1994).
13. B. Sener, H. Temizer, *Gazi Univ. Eczacilik Fak. Derg.* (Ankara), 5, 9 (1988); *Chem. Abstr.*, 110, 21083 (1989).

14. I. M. Goldman, J. K. Larson, J. R. Tretter, E. G. Andrews, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 4941 (1969).
15. I. Jirkovsky, R. Baudy, *Synthesis*, N 6, 481 (1981).
16. Б. У. Минбаев, *Шиффовы основания*, Наука, Алма-Ата, 1989, 140 с.
17. *Chemistry of the carbon-nitrogen double bond*, Ed. S. Patai, Interscience Publishers, London, 1970, 793 p.
18. Дж. Тэннант, *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартова, У. Д. Уоллиса, Химия, Москва, 1982, 3, 476.
19. S. Takano, K. Shishido, Y. Imamura, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **19**, 83 (1982).
20. L. Fodor, M.-S. El-Gharib, J. Szabo, G. Bernath, P. Sohar, *Heterocycles*, **22**, 537 (1984).
21. В. Д. Генслер, в кн. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, ИЛ, Москва, 1965, 4, 264.
22. В. М. Уэли, Т. Р. Говиндачари, *Органические реакции*, ИЛ, Москва, 1953, 6, 98.
23. T. J. Kametani, K. Fukumoto, in *Isoquinolines*, Ed. G. Grethe, Wiley-Interscience, New York, 1981, 139.
24. Т. Джилкрист, *Химия гетероциклических соединений*, Мир, Москва, 1996, 190.
25. W. M. Whaley, M. Meadow, *J. Chem. Soc.*, N 4, 1067 (1953).
26. S. D. Young, J. M. Wiggins, J. R. Huff, *J. Org. Chem.*, **53**, 1114 (1988).
27. D. Beaumont, R. D. Waigh, *J. Chem. Res. Synop.*, N 10, 3264 (1979).
28. K. Takacs, E. M. Puskas, T. Marmarosi, A. Simay, K. J. Ajzert, M. Pap, N. P. Literati, L. Toth, *Hung. Pat.* 25548; *Chem. Abstr.*, **100**, 51462 (1984).
29. F. Füllör, J. Tari, G. Bernáth, P. Sohár, *Heterocycles*, **43**, 1605 (1996).
30. K. K. Mayer, G. Stöber, W. Wiegrebe, *Arch. Pharm.*, **316**, 862 (1983).
31. Е. Н. Зильберман, *Усп. химии*, **29**, 709 (1960).
32. Е. Н. Зильберман, *Реакции нитрилов*, Химия, Москва, 1972, 23.
33. К. В. Вацуро, Г. Л. Мищенко, *Именные реакции в органической химии*, Химия, Москва, 1976, 355.
34. P. J. Beeby, S. Sternhell, *Austral. J. Chem.*, **24**, 809 (1971).
35. L. I. Krimen, D. J. Cota, *Organic Reactions*, J. Wiley, New York, 1969, 17, 213
36. M. Lora-Tomayo, R. Mandroño, G. G. Muñoz, *Chem. and Ind.*, N 29, 657 (1956).
37. M. Lora-Tomayo, R. Mandroño, G. G. Muñoz, *Chem. Ber.*, **93**, 289 (1960).
38. W. Engel, E. Seeger, H. Teufel, H. Machleidt, *Chem. Ber.*, **104**, 248 (1971).
39. E. Seeger, W. Engel, R. Kadatz, Австралии Пат. Австралии 433182; *РЖХим.*, 14 Н414П (1974).
40. E. Seeger, W. Engel, H. Teufel, H. Machleidt, *Chem. Ber.*, **103**, 1674 (1970).
41. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, Г. И. Леготкина, М. И. Вахрин, М. С. Гаврилов, А. Г. Михайловский, *ХГС*, № 11, 1560 (1983).
42. Б. Б. Александров, М. С. Гаврилов, М. И. Вахрин, В. С. Шкляев, *ХГС*, № 6, 794 (1985).
43. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, М. И. Вахрин, Г. И. Леготкина, А. с. СССР 771093; *Б. И.*, № 38, 126 (1980).
44. М. Ю. Дормидонтов, Б. Я. Сыропятов, Р. З. Даутова, Б. Б. Александров, В. С. Шкляев, М. И. Вахрин, А. Г. Михайловский, *Хим.-фарм. журн.*, № 12, 22 (1990).
45. Р. З. Даутова, В. С. Шкляев, Б. Я. Сыропятов, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *Хим.-фарм. журн.*, № 2, 172 (1989).
46. Е. С. Бороненкова, Б. Я. Сыропятов, А. А. Горбунов, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, *Хим.-фарм. журн.*, № 8, 18 (1994).
47. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, № 7, 963 (1987).
48. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, № 9, 1239 (1989).
49. М. Ю. Дормидонтов, А. С. Закс, Н. З. Бурди, А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, *Хим.-фарм. журн.*, № 8, 929 (1989).
50. Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, в кн. Тез. докл. I Уральской конф. *Енамины в органическом синтезе*, Пермь, 1986, 49.
51. Б. Б. Александров, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, *ХГС*, № 3, 375 (1992).
52. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, Г. А. Вейхман, М. И. Вахрин, *ХГС*, № 10, 1374 (1993).
53. Б. Б. Александров, М. Ю. Дормидонтов, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, *ХГС*, № 7, 995 (1990).
54. А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов, В. С. Шкляев, Ю. П. Тимофеева, А. В. Долженко, *Хим.-фарм. журн.*, № 8, 21 (1998).
55. H. Wollweber, R. Hiltmann, *Angew. Chem.*, **72**, 1001 (1960).
56. А. Г. Михайловский, Б. Б. Александров, М. И. Вахрин, *ХГС*, № 8, 1144 (1992).
57. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, Е. В. Фешина, *ХГС*, № 2, 236 (1998).

58. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, Б. Я. Сыропятов, М. И. Вахрин, Е. В. Фешина, в кн. Тез. докл. 10-й Всерос. конф. *Реактив-97*, Москва, 1997, 21.
59. А. Г. Михайловский, Ю. Н. Бубнов, Б. Я. Сыропятов, М. И. Вахрин, А. В. Долженко, Ю. П. Тимофеева, в кн. *Тез. докл. XVIII Украинской конф. по органич. химии*, Днепропетровск, 1998, 266.
60. G. Födor, S. Nagubandi, *Tetrahedron*, **36**, 1279 (1980).
61. В. Г. Бровченко, Н. В. Шибаева, А. И. Пыщев, Е. В. Кузнецов, *ХГС*, № 3, 363 (1992).
62. E. Schmitz, *Chem. Ber.*, **91**, 1133 (1958).
63. R. W. Gray, A. S. Dreiding, *Helv. chim. acta.*, **63**, 315 (1980).
64. M. Schlosser, G. Simig, *Tetrah. Lett.*, **32**, 1965 (1991).
65. C. Lamas, L. Castedo, D. Dominguez, *Tetrah. Lett.*, **29**, 3865 (1988).
66. R. C. Bernotas, G. Adams, T. R. Nieduzak, *Synth. Commun.*, **26**, 3471 (1996).
67. G. Bobowski, J. M. Gottlieb, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 21 (1982).
68. G. Ehrhart, K. Schitt, I. Hoffman, H. Ott, Пат. ФРГ 1670849; *РЖХим.*, 5 О163П (1979).
69. T. J. Schwan, G. S. Loughheed, S. E. Burrous, *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 807 (1974).
70. R. M. Riggs, D. E. Nichols, M. M. Foreman, L. L. Truex, *J. Med. Chem.*, **30**, 1887 (1987).
71. X. Zhao, X. Wan, *Org. Prep. Proced. Int.*, **27**, 513 (1995).
72. Е. Петрова, Г. Станева, С. Кафеджийски, *Фармация* (Бълг.), **43**, 8 (1995).
73. Б. Б. Александров, Автореф. дис. канд. хим. наук, Пермь, 1978, 21 с.
74. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, № 11, 1823 (1975).
75. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, *Реакц. способн. органич. соедин.* (Тарту), **12**, 563 (1975).
76. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, *Реакц. способн. органич. соедин.* (Тарту), **12**, 301 (1975).
77. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, *Реакц. способн. органич. соедин.* (Тарту), **13**, 407 (1976).
78. В. С. Шкляев, А. В. Милютин, Б. Б. Александров, *Реакц. способн. органич. соедин.* (Тарту), **13**, 95 (1976).
79. J. Qian, G. Jiang, *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **12**, 1620 (1991); *Chem. Abstr.*, **117**, 233814 (1992).
80. M. Kihara, M. Kashimoto, Y. Kobayashi, Y. Nagao, H. Moritoki, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 67 (1994).
81. R. C. Laroock, E. K. Yum, M. J. Doty, K. K. C. Sham, *J. Org. Chem.*, **60**, 3270 (1995).
82. R. D. Waigh, D. N. Harcourt, *J. Chem. Soc.*, N 5, 967 (1971).
83. K. Freter, E. Dubois, A. Thomas, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 159 (1970).
84. T. Kametani, T. Takahashi, K. Ogasawara, K. Fukumoto, *Tetrahedron*, **30**, 1047 (1974).
85. L. F. Tietze, R. Schimpf, *Angew. Chem.*, **106**, 1138 (1994).
86. K. Takacs, I. K. Ajzert, T. Marmarosi, J. Fleischer, J. Rimai, P. M. Ecseri, PCT Int. Appl. WO 8800586; *Chem. Abstr.*, **109**, 149372 (1988).
87. E. Eckhart, *Magy. kém. folyóirat*, **70**, 296 (1964).
88. K. Sakane, K. Terayama, E. Haruki, Y. Otsuji, E. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **47**, 1297 (1974).
89. A. Goti, M. Romani, *Tetrah. Lett.*, **35**, 6567 (1994).
90. S.-J. Murahashi, T. Naota, H. Taki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, N 9, 613 (1985).
91. Y. Nishiyama, K. Nakayama, Y. Ishii, in *Proc. 5 Int. Symp. Act. Dioxygen Homogeneous Catal. Oxyd.*, Plenum, New York, 1993, 473; *Chem. Abstr.*, **121**, 254926 (1994).
92. K. Nakayama, M. Hamamoto, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *Chem. Lett.*, N 10, 1699 (1993).
93. M. Shimizu, H. Orita, T. Hayakawa, K. Suzuki, K. Takehira, *Heterocycles*, **41**, 773 (1995).
94. S. Yamazaki, *Chem. Lett.*, N 5, 823 (1992).
95. D. H. R. Barton, X. Lusinch, P. Milliet, *Tetrahedron*, **41**, 4727 (1985).
96. D. H. R. Barton, X. Lusinch, P. Milliet, *Tetrah. Lett.*, **23**, 4949 (1982).
97. I. Badea, P. Cotelte, J.-P. Catteau, *Synth. Commun.*, **25**, 2591 (1995).
98. P. A. Wehrli, B. Schaer, *Synthesis*, N 4, 288 (1974).
99. D. Redmore, *J. Org. Chem.*, **43**, 996 (1978).
100. Y. Kodera, S. Watanabe, Y. Imada, S.-I. Murahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 2542 (1994).
101. J. P. Marino, R. D. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4642 (1981).
102. P. Magnus, J. Lacour, W. Weber, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9347 (1993).
103. M. Ochiai, K. Ito, Y. Masaki, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6269 (1992).
104. E. Marcantoni, M. Petrini, O. Polimanti, *Tetrah. Lett.*, **36**, 3561 (1995).
105. D. Pitea, P. L. Beltrame, A. Ferrazza, R. Todeschini, G. Favini, *Gazz. chim. ital.*, **114**, 35 (1984).
106. D. Pitea, A. Ferrazza, G. Favini, *Gazz. chim. ital.*, **114**, 41 (1984).
107. S. Narayanaswami, S. Rajeswari, B. R. Pai, K. Nagarajan, W. J. Richter, S. J. Shenoy, *Proc. Indian Acad. Sci. Chem. Sci.*, **93**, 145 (1984).
108. M. Salazar, A. S. Zektzer, G. E. Martin, *Magn. Reson. Chem.*, **26**, 24 (1988).
109. F. Santavy, I. Válka, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **45**, 1950 (1980).
110. C. Verchere, D. Rousselle, C. Viel, *Org. Magn. Reson.*, **11**, 395 (1978).

111. I. Fórián-Szabó, G. Varsányi, *Acta chim. Acad. sci. Hung.*, **95**, 13 (1977).
112. I. M. Goldman, *J. Org. Chem.*, **34**, 1979. (1969)
113. N. S. Hjelte, T. Agback, *Acta chem. scand.*, **18**, 191 (1964).
114. M. E. Derieg, R. M. Schweininger, R. I. Fryer, *J. Org. Chem.*, **34**, 179 (1969).
115. А. Г. Михайловский, Б. Б. Александров, М. И. Вахрин, *ХГС*, № 6, 780 (1993).
116. D. H. R. Barton, L. Bohé, X. Lusinchi, *Tetrah. Lett.*, **29**, 2571 (1988).
117. D. Beke, L. Töke, *Magy. kém. folyóirat.*, **68**, 419 (1962).
118. H. Möhrle, B. Grimm, *Arch. Pharm.*, **319**, 325 (1986).
119. W. Schneider, B. Müller, *Arch. Pharm.*, **294**, 360 (1961).
120. E. Ziegler, Th. Kappe, G. Kollenz, *Monatsh. Chem.*, **99**, 2024 (1968).
121. J. C. Menendez, A. Delgado-Iribarren, M. M. Solhuber, *An. R. Acad. Farm. (Madrid)*, **53**, 238 (1987); *Chem. Abstr.* **110**, 114772 (1989).
122. W. Schneider, E. Kämmerer, *Arch. Pharm.*, **299**, 846 (1966).
123. H. Böhme, R. Schweitzer, *Arch. Pharm.*, **303**, 225 (1970).
124. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *ХГС*, № 3, 291 (1997).
125. J. W. Elliot, J. O. Leflore, *J. Org. Chem.*, **28**, 3181 (1963).
126. Y. A. Jackson, E. K. Stephenson, M. P. Cava, *Heterocycles*, **36**, 1047 (1993).
127. M. Shamma, C. D. Jones, *J. Org. Chem.*, **35**, 3119 (1970).
128. W. Schneider, E. Kämmerer, K. Schilken, *Pharmazie*, **21**, 26 (1966).
129. A. Buzas, F. Cossais, J.-P. Jacquet, A. Merour, *Bull. Soc. chim. France*, N 12, 3476 (1973).
130. F. Fülöp, H. Wamhoff, P. Sohár, *Synthesis*, N 7, 863 (1995).
131. S. Queroix, J. Gardent, *C. r. Acad. Sci.*, **276C**, 703 (1973).
132. А. А. Ахрем, Е. В. Борисов, Ю. Г. Чернов, *ЖОрХ*, **31**, 1715 (1995).
133. А. А. Ахрем, Е. В. Борисов, Ю. Г. Чернов, *ЖОрХ*, **31**, 1241 (1995).
134. А. А. Ахрем, Ю. Г. Чернов, *ДАН*, **291**, 603 (1986).
135. D. Beaumont, R. D. Waigh, M. Sunbhanich, M. W. Nott, *J. Med. Chem.*, **26**, 507 (1983).
136. E. Ziegler, W. Leitner, H. Sterk, *Z. Naturforsch.*, **33**, 640 (1978).
137. R. Marsden, D. B. MacLean, *Can. J. Chem.*, **62**, 306 (1984).
138. R. J. Rafka, W. A. Szarek, D. B. MacLean, *Heterocycles*, **22**, 2019 (1984).
139. V. Sharma, D. P. Joshi, *Indian J. Chem. Soc.*, **61**, 71 (1984).
140. S. Takano, H. Numata, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, N 13, 769 (1982).
141. G. Dai-Ho, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.*, **53**, 5113 (1988).
142. R. Marsden, D. B. MacLean, *Tetrah. Lett.*, **24**, 2063 (1983).
143. R. Marsden, D. B. MacLean, *Can. J. Chem.*, **62**, 1392 (1984).
144. J. C. Rohloff, N. H. Dyson, J. O. Gardner, Th. V. Alfredson, M. L. Sparacino, J. Robinson, *J. Org. Chem.*, **58**, 1935 (1993).
145. T. Shono, Y. Usui, T. Mizutani, H. Hamaguchi, *Tetrah. Lett.*, **21**, 3073 (1980).
146. Ю. Г. Чернов, А. А. Ахрем, в кн. *Тез. докл. II Всесоюз. конф. по химии гетероциклов*, Рига, 1979, **1**, 149.
147. T. Shono, M. Sasaki, K. Nagami, H. Hamaguchi, *Tetrah. Lett.*, **23**, 97 (1982).
148. D. Beke, C. Szántay, *Magy. kém. folyóirat.*, **68**, 426 (1962).
149. B. R. Pai, S. Natarajan, H. Suguna, S. Rajeswari, S. Chandrasekaran, K. Nagarajan, *Indian J. Chem.*, **21B**, 607 (1982).
150. Z. Kiparissides, R. H. Fichthner, J. Poplawski, B. C. Nalliah, D. B. MacLean, *Can. J. Chem.*, **58**, 2770 (1980).
151. N. Jahangir, D. B. MacLean, M. A. Brook, H. L. Holland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **21**, 1608 (1986).
152. G. Dai-Ho, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.*, **52**, 704 (1987).
153. J. C. Pelletier, M. P. Cava, *J. Org. Chem.*, **52**, 616 (1987).
154. J. C. Pelletier, M. P. Cava, *Synthesis*, N 5, 474 (1987).
155. М. А. Наймова, N. M. Mollov, S. C. Ivanova, A. I. Dimitrova, *Tetrahedron*, **33**, 331 (1977).
156. W. J. Houlihan, R. E. Mannin, Пат. США 3530129; *РЖХим.*, 11Н412П (1971).
157. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, В. Н. Пшеничный, О. Ф. Лахвич, Б. Б. Кузьмицкий, С. Ф. Горбатенко, А. с. 636235 СССР; *РЖХим.*, 16 О167П (1979).
158. B. E. Maryanoff, US Pat. 4713386, *Chem. Abstr.*, **109**, 22850 (1988).
159. M. Chrzanowska, *J. Natur. Prod.*, **58**, 401 (1995).
160. S. G. Pyne, B. Dikic, *J. Org. Chem.*, **55**, 1932 (1990).
161. H. W. Bersch, D. Hoff, D. Schon, *Arch. Pharm.*, **311**, 1029 (1979).
162. M. A. Brook, Jahangir, *Synth. Commun.*, **18**, 893 (1988).
163. F. E. Scully, Jr, J. J. Schlager, *Heterocycles*, **19**, 653 (1982).
164. E. Schmitz, *Chem. Ber.*, **91**, 1133 (1958).
165. R. W. Layer, *Chem. Rev.*, **63**, 489 (1963).

166. G. Stork, S. R. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2178 (1963).
167. H. Thies, H. Schoenenberger, *Chem. Ber.*, **89**, 1918 (1956).
168. R. W. Hoffmann, G. Eichler, A. Endesfelder, *Lieb. Ann. Chem.*, N 11, 2000 (1983).
169. A. Meller, W. Gerger, *Monatsh. Chem.*, **105**, 684 (1974).
170. Ю. Н. Бубнов, В. И. Желудева, Т. Ю. Рудашевская, Т. С. Кузнецова, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, № 5, 1179 (1989).
171. Y. Yamamoto, T. Komatsu, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5031 (1984).
172. Y. Yamamoto, T. Komatsu, K. Maruyama, *J. Org. Chem.*, **50**, 3115 (1985).]
173. Y. Yamamoto, S. Nishii, K. Maruyama, T. Komatsu, W. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7778 (1986).
174. Ю. Н. Бубнов, В. И. Желудева, Л. И. Лавринович, М. Ю. Этингер, в кн. «*Новые методы и реагенты в тонком органическом синтезе*», Тез. V докл. Всесоюз. симп. по органич. синтезу Наука, Москва, 1988, 13.
175. Ю. Н. Бубнов, А. Ю. Зыков, А. В. Игнатенко, А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, *Изв. РАН. Сер. хим.*, № 4, 935 (1996).
176. А. Г. Михайловский, Ю. Н. Бубнов, Б. Я. Сыропятов, А. В. Долженко, Ю. П. Тимофеева, *Хим.-фарм. журн.*, № 3, 15 (1999).
177. J. Hall, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Helv. chim. acta.*, **74**, 1 (1991).
178. D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 726 (1991).
179. R. E. Lowental, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrah. Lett.*, **31**, 6005 (1990).
180. M. Nakamura, A. Hirai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8489 (1996).
181. V. Göber, S. Pfeifer, V. Hanuš, G. Engelhardt, *Arch. Pharm.*, **301**, 763 (1968).
182. V. Göber, G. Engelhardt, *Pharmazie*, **24**, 423 (1969).
183. L. S. Hegedus, M. A. Mc Guire, L. M. Shultze, C. Yijun, O. P. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2680 (1984).
184. L. Hegedus, *Pure Appl. Chem.*, **55**, 1745 (1983).
185. M. A. Mc Guire, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5538 (1982).
186. V. Reutrakul, V. Prapansiri, C. Panyachotipun, *Tetrah. Lett.*, **25**, 1949 (1984).
187. Т. Ю. Костина, Р. Р. Костиков, А. Ф. Хлебников, в кн. *Тез. докл. 5 конф. по химии карбенов с междунар. участием*, Москва, 1992, 33.
188. Р. Р. Костиков, А. Ф. Хлебников, в кн. *Енамины в органическом синтезе*, Сб. научн. тр., УрО АН СССР, Свердловск, 1989, 23.
189. А. Ф. Хлебников, Т. Ю. Никифорова, Р. Р. Костиков, *ЖОрХ*, **32**, 746 (1996).
190. E. Schaumann, H. Mrotzek, *Tetrahedron*, **35**, 1965 (1979).
191. E. Schaumann, U. Wriede, G. Adiwidjaja, *Chem. Ber.*, **117**, 2205 (1984).
192. E. Schaumann, *Chem. Ber.*, **109**, 906 (1976).
193. E. Schaumann, F. F. Grabley, *Chem. Ber.*, **113**, 3024 (1980).
194. E. Schaumann, F.-F. Grabley, *Lieb. Ann. Chem.*, N 11, 1702 (1979).
195. E. Schaumann, M. Möller, G. Adiwidjaja, *Chem. Ber.*, **121**, 689 (1988).
196. H. G. Viehe, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, **6**, 767 (1967).
197. R. Fuks, R. Merenyi, H. G. Viehe, *Bull. Soc. chim. belg.*, **85**, 892 (1976).
198. F. Böhlmann, D. Habeck, E. Poetsch, D. Schumann, *Chem. Ber.*, **100**, 2742 (1967).
199. T. Kametani, H. Yukava, Y. Suzuki, R. Yamaguchi, T. Honda, *Heterocycles*, **22**, 1067 (1984).
200. T. Kametani, H. Yukava, Y. Suzuki, R. Yamaguchi, T. Honda, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*, N 10, 2151 (1985).
201. Т. Каметани, Пат. Японии 563871; *РЖХим.*, 3 О142П (1982).
202. M. Morikawa, R. Huisgen, *Chem. Ber.*, **100**, 1616 (1967).
203. R. Huisgen, K. Herbig, *Lieb. Ann. Chem.*, **688**, N 1, 98 (1965).
204. В. П. Литвинов, *ЖОрХ*, **29**, 2070 (1993).
205. В. П. Литвинов, *ЖОрХ*, **30**, 1572 (1994).
206. В. П. Литвинов, *ЖОрХ*, **31**, 1441 (1995).
207. В. П. Литвинов, А. М. Шестопапов, *ЖОрХ*, **33**, 975 (1997).
208. R. Huisgen, R. Grashey, E. Steingruber, *Tetrah. Lett.*, N 22, 1441 (1963).
209. G. Tóth, J. Frank, Z. Bende, L. Weber, K. Simon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, N 9, 1961 (1983).
210. R. Grigg, F. Heaney, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, N 1, 188 (1989).
211. J. A. Duncan, M. L. Bosse, J. M. Masnovi, *J. Org. Chem.*, **45**, 3176 (1980).
212. Z. Bende, I. Bitter, L. Töke, L. Weber, G. Tóth, F. Janke, *Lieb. Ann. Chem.*, N 12, 2146 (1982).
213. Z. Bende, L. Töke, L. Weber, G. Tóth, F. Janke, G. Csonka, *Tetrahedron*, **40**, 369 (1984).
214. M. Baudi, A. Robert, G. Guimon, *Tetrahedron*, **38**, 1241 (1982).
215. R. G. Kinsman, S. F. Dyke, J. Mead, *Tetrahedron*, **29**, 4303 (1973).
216. D. Beke, K. Harsanyi, P. Kolonits, *Magy. kém. folyóirat.*, **68**, 399 (1962).
217. M. Ihara, T. Kirihara, A. Kawaguchi, K. Fukumoto, T. Kametani, *Tetrah. Lett.*, **25**, 4541 (1984).

218. M. Shamma, L. Töke, *Tetrahedron*, **31**, 1991 (1975).
219. M. Ihara, M. Yamada, Y. Ishida, Y. Tokunaga, K. Fukumoto, *Heterocycles*, **44**, 531 (1997).
220. E. Schmitz, S. Schramm, C. Szántay, Z. Kardos, *Lieb. Ann. Chem.*, N 6, 1043 (1983).
221. S. O. Nortey, D. F. McComsey, B. E. Maryanoff, *Heterocycles*, **35**, 1075 (1993).
222. *Органикум*, под ред. Г. Беккер, Г. Домпке, Э. Фангхенель, Мир, Москва, **2**, 105 (1979).
223. З. Г. Алиев, С. Н. Шуров, В. А. Глушков, Л. Н. Карпова, Ю. С. Андрейчиков, Л. О. Атовмян, *Изв. РАН. Сер. хим.*, № 10, 1845 (1997).
224. E. Schmitz, R. Ohme, *Chem. Ber.*, **95**, 2012 (1962).
225. R. Yamaguchi, K. Mochizuki, S. Kozima, H. Takaya, *Chem. Lett.*, N 10, 1809 (1994).
226. R. Yamaguchi, A. Otsuji, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2186 (1988).
227. U. Berger, T. Burgemeister, G. Dannhardt, K. K. Mayer, W. Wiegrebe, *Tetrahedron*, **40**, 215 (1984).
228. R. Salsmans, G. van Binst, *Tetrahedron*, **30**, 3059 (1974).
229. В. И. Теренин, Т. А. Афанасьева, А. Л. Курц, Ю. Г. Бундель, *ЖОрХ*, **28**, 836 (1992).
230. В. И. Теренин, Т. А. Афанасьева, А. Л. Курц, А. В. Блохин, Ю. Г. Бундель, *Вестник МГУ. Сер. хим.*, **32**, 397 (1991).
231. M. Lounasmaa, A. Koskinen, *Heterocycles*, **22**, 1591 (1984).
232. P. de Shong, S. W. Lander, J. M. Leginus, C. M. Dicken, in *Advances in Cycloaddition*, Ed. D. P. Curran, Press Inc., London, 1988, **1**, 87.
233. A. Padwa, A. M. Shoffstall, in *Advances in Cycloaddition*, Ed. D. P. Curran, Press Inc., London, 1990, **2**, 1.
234. Y. Kurasava, A. Takada, H. S. Kim, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1085 (1995).
235. O. Tsuge, K. Sone, S. Urano, K. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **47**, 5171 (1982).
236. R. Gandolfi, G. Tonoletti, A. Rastelli, M. Bagatti, *J. Org. Chem.*, **58**, 6038 (1993).
237. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, М. С. Гаврилов, А. Г. Михайловский, в кн. *Енамины в органическом синтезе*, Сб. научн. тр., УрО АН СССР, Свердловск, 1989, **60**.
238. S. Takano, S. Satoh, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **26**, 1483 (1987).
239. K. Nagarajan, P. J. Rodrigues, M. Nethaji, M. Voehler, W. von Philipson, *Helv. chim. acta.*, **77**, 155 (1994).
240. M. Strandtmann, M. P. Cohen, J. Shavel, *J. Org. Chem.*, **31**, 797 (1966).
241. R. D. Clark, J. T. Nelson, D. B. Repke, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 829 (1993).
242. M. Cushman, J. Gentry, F. W. Dekov, *J. Org. Chem.*, **42**, 1111 (1977).
243. M. Ihara, K. Noguchi, Ohsava T., K. Fukumoto, T. Kametani, *Heterocycles*, **19**, 1829 (1982).
244. K. Iwasa, Y. P. Gupta, M. Cushman, *Tetrah. Lett.*, **22**, 2333 (1981).
245. Jahangir, D. B. MacLean, H. Holland, *Can. J. Chem.*, **65**, 727 (1987).
246. S. Ruchirawat, W. Lertwanawatana, S. Thianpatanagul, J. L. Cashaw, V. E. Davis, *Tetrah. Lett.*, **25**, 3485 (1984).
247. С. А. Lundberg, Пат. США 3983122; *РЖХим.*, 10 О110П (1977).
248. C. Szantay, L. Szabo, L. Toeke, I. Toth, S. Virag, E. Kanyo, A. David, USA Pat. 4342871; *Chem. Abstr.*, **97**, 216035 (1982).
249. F. D. Popp, R. F. Watts, *J. Pharm. Soc.*, **67**, 871 (1978).
250. L. Szabó, K. Nógrádi, I. Tóth, C. Szántay, L. Radics, S. Virág, E. Kanyó, *Acta chim. Acad. sci. Hung.*, **100**, 19 (1979).
251. V. C. Maiti, S. C. Pakrashi, *Heterocycles*, **22**, 2043 (1984).
252. K. Lénárd, P. Bite, *Acta chim. Acad. sci. Hung.*, **38**, 57 (1963).
253. Е. Н. Рожков, Б. И. Брянцев, Е. П. Прокофьев, А. Я. Страков, А. М. Моисеенков, *ХГС*, № 12, 1662 (1981).
254. А. А. Ахрем, Ю. Г. Чернов, *ДАН*, **255**, 865 (1980).
255. А. Я. Страков, Е. Н. Рожков, А. М. Моисеенков, Б. С. Эльянов, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, № 3, 372 (1980).
256. Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, А. А. Ахрем, *Усп. химии*, **53**, 1014 (1984).
257. А. А. Ахрем, А. М. Моисеенков, В. А. Криворучко, Ф. А. Лахвич, А. И. Поселенов, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, № 9, 2078 (1972).
258. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, В. Н. Пшеничный, О. Ф. Лахвич, Б. Б. Кузьмицкий, *ДАН*, **240**, 595 (1978).
259. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, В. Н. Пшеничный, Л. Г. Лис, Б. Б. Кузьмицкий, Н. А. Мизуло, А. с. 636236 СССР; *РЖХим.*, 16О166П (1979).
260. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, В. Н. Пшеничный, *ЖОрХ*, **15**, 1396 (1979).
261. А. М. Moiseenkov, E. N. Rozhkov, A. Ya. Strakov, *J. prakt. Chem.*, **322**, 554 (1980).
262. A. Vedres, G. Balogh, G. Tóth, Cs. Szántay, *Acta chim. Acad. sci. Hung.*, **109**, 139 (1982).
263. A. Vedres, J. Kolonits, Cs. Szántay, *Acta chim. Acad. sci. Hung.*, **109**, 111 (1982).
264. A. Vedres, G. Tóth, Cs. Szántay, *Acta chim. Acad. sci. Hung.*, **109**, 129 (1982).



265. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, А. А. Зенюк, А. В. Корчик, Л. Г. Лис, Л. И. Ухова, В. А. Хрипач, А. А. Ахрем, *ДАН*, **317**, 1397 (1991).
266. О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, А. А. Ахрем, *ХГС*, № 9, 1239 (1993).
267. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, А. А. Зенюк, Ю. В. Шкляев, В. С. Шкляев, А. А. Ахрем, *ЖОХ*, **63**, 1891 (1993).
268. Н. А. Конопля, О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, Б. Б. Кузьмицкий, *Вестн АН Беларуси. Сер. хім. навук*, № 3, 91 (1994).
269. О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, А. А. Ахрем, *ХГС*, № 2, 266 (1995).
270. О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, А. И. Веренич, Д. Б. Рубинов, А. А. Зенюк, А. А. Ахрем, в кн. *Енамины в органическом синтезе*: Сб. научн. тр. Екатеринбург, УрО РАН, 1996, 111.
271. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, Д. Б. Рубинов, И. Л. Рубинова, *ЖОРХ*, **34**, 956 (1998).
272. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, Д. Б. Рубинов, И. Л. Рубинова, А. А. Ахрем, *ХГС*, № 2, 232 (1999).
273. О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, *ЖОХ*, **65**, 166 (1995).
274. О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, *ЖОРХ*, **31**, 302 (1995).
275. A. Ayala, J. Parada, J. Cano, A. Machado, *Brain Res.*, **638**, 334 (1994).
276. M. A. Collins, *Trends Pharmacol. Sci.*, **638**, 334 (1994).
277. T. Niwa, K. Maeda, N. Takeda, H. Yoshizumi, A. Tatematsu, M. Yoshida, P. Dostert, M. Naoi, T. Nagatsu, *Nippon Iyo Masu Supekutoru Gakkai Koenshu*, **16**, 117 (1991); *Chem. Abstr.*, **119**, 92931 (1993).
278. M. Z. Wrona, Fa Zhang, G. Dryhurst, *J. Chin. Chem. Soc.*, **41**, 231 (1994).
279. T. Fukuda, *Brain Res.*, **639**, 325 (1994).
280. K. St. P. McNaught, C. Altomare, S. Cellamare, A. Carotti, U. Thull, P.-A. Carrupt, B. Testa, P. Jenner, C. D. Marsden, *Neuro Report.*, **6**, 1105 (1995).
281. A. Moser, D. Koempf, *Life Sci.*, **50**, 1885 (1992).
282. F. Musshoff, T. Daldrup, W. Bonte, *J. Chromatogr. Biomed. Appl.*, **619**, 235 (1993).
283. T. Niwa, M. Naoi, M. Yoshida, T. Nagatsu, *Tech. Behav. Neural. Sci.*, N 11, 255 (1993); *Chem. Abstr.*, **120**, 263096 (1994).
284. Ch. R. Ellefson, K. Prodan, L. Brougham, A. Miller, *J. Med. Chem.*, **23**, 977 (1980).
285. H. Rommelspacher, T. May, R. Susilo, *Planta Med.*, **57**, 85 (1991).
286. R. Baker, J. J. Kulagowski, P. D. Leeson, A. L. Smitd, W. M. Welch, PCT Int. Appl. WO 9421626, *Chem. Abstr.*, **121**, 300926 (1994).
287. W. Maruyama, D. Nakahara, P. Dostert, A. Takahashi, M. Naoi, *J. Neural. Transm. Gen. Sect.*, **94**, 96 (1993).
288. U. Thull, B. Testa, *Biochem. Pharmacol.*, **47**, 2307 (1994).
289. M. Naoi, W. Maruyama, M. Minami, P. Dostert, S. H. Parvez, T. Nagatsu, *Biog. Amines*, **9**, 367 (1993).
290. J. F. Stambach, I. Kanmacher, L. Jung, C. Schott, C. Heitz, J. C. Stoclet, *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 427 (1993).
291. V. L. Ponzo, T. S. Kaufman, *Synlett.*, N 11, 1149 (1995).
292. T. Zawadowski, J. Kossakowski, *Acta pol. pharm.*, **50**, 269 (1993).
293. A. J. Bojarski, M. J. Mokrosz, M. H. Paluchkovska, *Pharmazie*, **50**, 569 (1995).
294. R. M. De Marinis, Пат. США 4242346; *РЖХим.*, 21 0135П (1981).
295. K. A. Trumm, S. Postius, I. Szelenyi, W. Schunack, *Arzneim. Forsch.*, **36**, 1169 (1986).
296. R. Becker, R. Henning, V. Teetz, H. Urbach, Eur. Appl. 488059; *Chem. Abstr.*, **117**, 143453 (1992).
297. M. K. van Atten, C. L. Ensinger, A. T. Chiu, D. E. Mc Call, T. Nguen Tam, R. R. Wexler, P. M. Timmermans, *J. Med. Chem.*, **36**, 3985 (1993).
298. C. J. Blankley, J. C. Hodges, S. Klutchko, Пат. США 5350757; *РЖХим.*, 4 052П (1996).
299. C. J. Blankley, J. C. Hodges, S. Klutchko, Пат. США 5489686; *РЖХим.*, 18 067П (1997).
300. H. Dong, *Shengli Kexue Jinzhan.*, **25**, 141 (1994); *Chem. Abstr.*, **121**, 169515 (1994).
301. G. Butora, L. Bláha, M. Rajšner, I. Helfert, *Collect. Czechosl. Chem. Commun.*, **57**, 1967 (1992).
302. G. M. Pacifici, A. Temellini, M. Castiglioni, *Chem. Biol. Interact.*, **92**, 219 (1994).
303. A. Rheiner, Пат. Швейц. 527194; *РЖХим.*, 9 Н319П (1973).
304. W. Grell, G. Griss, M. Kleeman, E. Kutter, Пат. Рум. 62631; *РЖХим.*, 4 0157П (1979).
305. Е. С. Бороненкова, Р. З. Даутова, Б. Я. Сыропятов, Б. Б. Александров, М. И. Вахрин, А. А. Горбунов, А. Г. Михайловский, Е. В. Фешина, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, в кн. *Тез. докл. конф. Башкирского мед. ун-та «Фармация — здравоохранению»*, Уфа, 1996, 89.
306. M. Shino, S. Natapo, Пат. США 5292521; *РЖХим.*, 8 071П (1995).
307. А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов, В. С. Шкляев, М. И. Вахрин, А. В. Долженко, Ю. П. Тимофеева, в кн. *«Клиническая фармакология — практическому здравоохранению»* Тез. докл. межвуз. конф., Саратов, 1998, 31.

308. R. L. Hamer, G. C. Helsley, E. J. Glamkowski, Y. Chiang, B. S. Freed, B. S. Kurys, Pat. 5187165 USA; *Chem. Abstr.*, 119, 160617 (1993).
309. B. Gutkovska, E. Hellman, W. Kostovski, P. Krzascik, *Acta pol. pharm.*, 50, 243 (1993).
310. Ch. Ellefson, K. Prodan, Пат. США 4220778; *РЖХим.*, 110111П (1981).
311. H. Laborit, R. Zerbib, P. Dostert, Eur. Pat. Appl. WO 578560; *Chem. Abstr.*, 120, 244714 (1994).
312. A. B. Reitz, PCT Int. Appl. WO 9304684; *Chem. Abstr.*, 119, 95555 (1993).
313. D. E. Tupper, W. G. Prowse, *J. Heterocycl. Chem.*, 33, 1123 (1996).
314. S. Dugar, T. Kogan, US Pat. 5124337; *Chem. Abstr.*, 117, 150904 (1992).
315. S. Dugar, T. Kogan, Пат. США 5238935; *РЖХим.*, 2 045П (1995).
316. M. W. Wannamaker, W. A. van Sickle, W. R. Moore, Пат. США 5278171; *РЖХим.*, 8 060П (1995).
317. B. И. Виноградова, А. Н. Набиев, *Химия природ. соедин.*, № 3, 403 (1994).
318. B. A. Dumaitre, N. Dodic, Eur. Pat. Appl. 494623; *Chem. Abstr.*, 117, 233873 (1992).
319. J. W. Coe, A. F. Fliri, T. Kaneko, E. R. Larson, PCT Int. Appl. WO 9207844; *Chem. Abstr.*, 117, 90317 (1992).
320. M. G. Bock, B. E. Evans, D. W. Hobbs, P. D. Williams, P. S. Anderson, R. M. Freidinger, D. J. Pettibone, Appl. PCT Int. WO 9502405; *Chem. Abstr.*, 123, 276051 (1995).
321. G. M. Bright, W. M. Welch; PCT Int. Appl. WO 9413661; *Chem. Abstr.*, 121, 255791 (1994).
322. A. Bomhard, J. Heider, M. Psiorz, N. Huel, B. Narr, K. Noll, Ch. Lilliech, W. Kobinger, W. Diederer, Eur. Pat. Appl. 269968, *Chem. Abstr.*, 110, 23726 (1989).
323. Г. К. Айрапетян, А. П. Микаэлян, К. Ж. Маркарян, О. С. Норавян, Э. А. Маркарян, *Хим.-фарм. журн.*, № 1, 22 (1994).
324. B. Kohl, G. Grundler, W. Opferkuch, J. Senn-Bilfinger, PCT Int. Appl. WO 9515324; *Chem. Abstr.*, 123, 313965 (1995).
325. L. Strekowski, R. L. Wydra, S. E. Patterson, R. F. Schinazi, US Pat. 5304554; *Chem. Abstr.*, 121, 50080 (1994).
326. D. G. Clearly, M. Cory, P. A. Sherman, PCT Int. Appl. WO 9508540; *Chem. Abstr.*, 123, 112063 (1995).
327. G. E. Lee, T. B. K. Lee, D. M. Borek, Can. Pat. 2100908; *Chem. Abstr.*, 121, 109366 (1994).
328. S. Lappa, P. G. Pagella, E. Ferrari, S. Maiorana, D. Marchesini, Eur. Pat. 575954; *Chem. Abstr.*, 120, 323985 (1994).
329. D. G. Wettlaufer, P. A. Nemoto, US Pat. 5338739; *Chem. Abstr.*, 121, 280538 (1994).
330. J. W. Coe, A. F. J. Fliri, T. Kaneko, E. R. Larson, PCT Int. Appl. WO Pat. 9317021; *Chem. Abstr.*, 120, 134508 (1994).
331. H. Gruener, D. Lohmann, M. Muehlstaedt, E. Glusa, A. Hagen, Ger. (East) DD Pat. 250930; *Chem. Abstr.*, 109, 6528 (1988).
332. J. Nickl, E. Müller, B. Narr, H. Ballhause, W. Haarmann, Ger. Offen DE 3407955; *Chem. Abstr.*, 104, 95460 (1986).
333. H. Najer, Заявка Фр. 2426046; *РЖХим.*, 21 095П (1980).
334. E. Wagner, Пат. США 4584379; *РЖХим.*, 20 0115П (1987).
335. A. A. Carr, C. E. Thomas, R. C. Bernotas, G. Ku, Eur. Pat. 532027; *Chem. Abstr.*, 119, 72506 (1993).
336. A. A. Carr, C. E. Thomas, R. C. Bernotas, G. Ku, US Pat. 5292746; *Chem. Abstr.*, 121, 9168 (1994).
337. V. J. Aran, M. Flores, P. Munoz, J. R. Ruiz, P. Sanchez-Verdu, M. Stud, *Lieb. Ann. Chem.*, N 5, 817 (1995).
338. J. Binet, S. Samreth, D. De Fomel, T. Boucher, P. Renaut, Заявка Фр. 2697252; *РЖХим.*, 1 067П (1997).
339. C. J. Blankley, J. C. Hodges, S. Klutchko, Пат. США 5246943; *РЖХим.*, 1 049П (1995).
340. M. Litaudon, F. Trigalo, M.-T. Martin, F. Frappier, M. Guyot, *Tetrahedron*, 50, 5323 (1994).
341. L. Vivier, P. D'Araujo, G. Perot, S. Kasztelan, *Prepr.-Am. Chem. Soc., Div. Pet. Chem.*, 37, 710 (1992).