

УДК 547.859.1

ФУРО-, ТИЕНО- И ПИРРОЛО[2,3-d]ПИРИМИДИНЫ*Мелик-Оганджян Р. Г., Хачатрян В. Э., Гапоян А. С.*

Описаны методы синтеза, химические и биологические свойства фууро-,
тиено- и пирроло[2,3-d]пиримидинов.

Библиография — 201 ссылка.

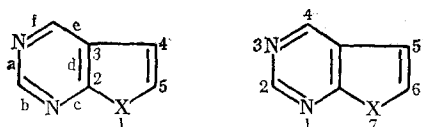
ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	450
II. Методы синтеза	450
III. Химические превращения	463
IV. Биологические свойства	473

I. ВВЕДЕНИЕ

Среди различных гетероатомных бициклических систем важное место занимают производные фууро-, тиено- и пирроло[2,3-d]пиримидинов, поскольку среди них имеются соединения, обладающие различными видами биологической активности. Кроме того, эти бициклы в большей или меньшей степени представляют собой структурные аналоги биогенных пуринов и с этой точки зрения могут рассматриваться как потенциальные антиметаболиты нуклеинового обмена. Эти данные служили и служат предпосылкой для синтеза разнообразных производных фууро-, тиено- и пирроло[2,3-d]пиримидинов с целью выявления в их ряду новых физиологически активных веществ.

Ниже приведена номенклатура ИЮПАК и нумерация для этих бициклических систем, которую мы и будем использовать в настоящем обзоре.



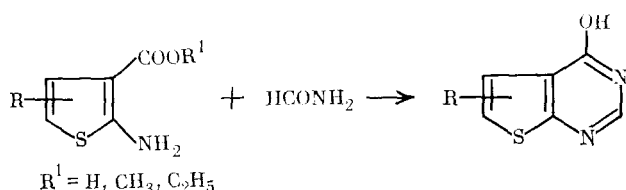
X = O, S, NH

Хотя первое сообщение о синтезе пирроло[2,3-d]пиримидина появилось еще в 1911 г. [1], систематические исследования в ряду фууро-, тиено- и пирроло[2,3-d]пиримидинов были начаты 20—25 лет назад. Методы синтеза этих соединений можно разделить на две группы: исходя из производных пятичленного гетероцикла (фурана, тиофена, пиррола) и исходя из производных шестичленного гетероцикла (пиримидина, оксазола, тиазола).

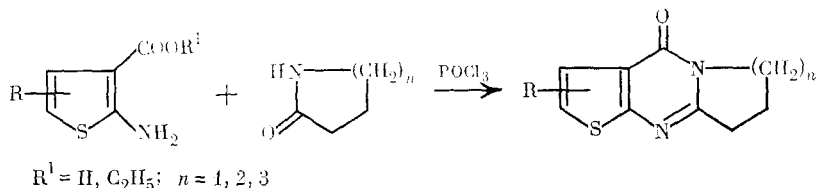
II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА**1. Методы синтеза, исходя из пятичленного гетероцикла**

В качестве исходных соединений для синтеза намеченных бициклов широкое применение нашли производные 2-аминофуранов, тиофенов и пирролов, содержащие карбонильную или цианогруппу в положении 3 пятичленного кольца. Так, при нагревании 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты или ее эфиров с формамидом с высокими выходами обра-

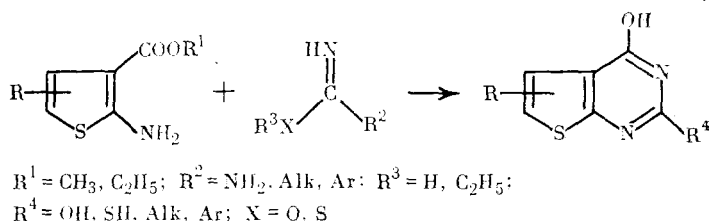
зуются 4-окситиено[2,3-d]пиримидины [2—8].



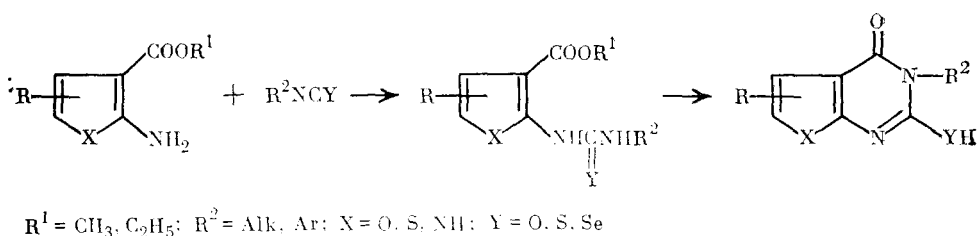
Авторы работы [9] вместо формамида использовали соответствующие лактамы; выход тиенопиримидина составлял 40—90%.



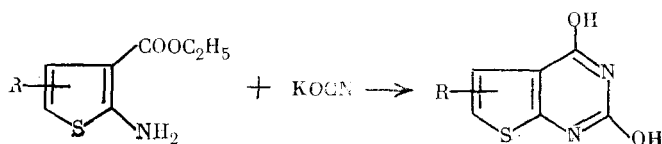
Эфиры 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты вступают во взаимодействие с мочевиной [6, 10], тиомочевиной [11], иминоэфирами [11, 13], образуя соответствующие 2-замещенные 4-окситиено[2,3-d]пиримидины.



Реакция 2-амино-3-карбэтокситиофена с изоцианатами [14, 15], изотиоцианатами [11, 16—25], изоселеноцианатами [26] приводит к образованию промежуточных 3-карбэтокситиофен-2-мочевин (тиомочевин, селеномочевин), которые циклизуются в щелочной среде в соответствующие 2-замещенные 3-алкил(арил)-4-окситиено[2,3-d]пиримидины. Аналогичная реакция с изоцианатом известна для 2-амино-3-карбметоксифурана [27] и пиррола [28].

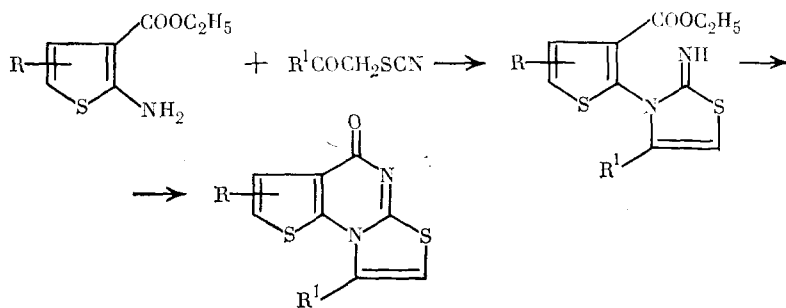


В водном растворе цианата калия 2-амино-3-карбэтокситиофен циклизуется в 2,4-диокситиенопиримидин с выходом 70% [29].

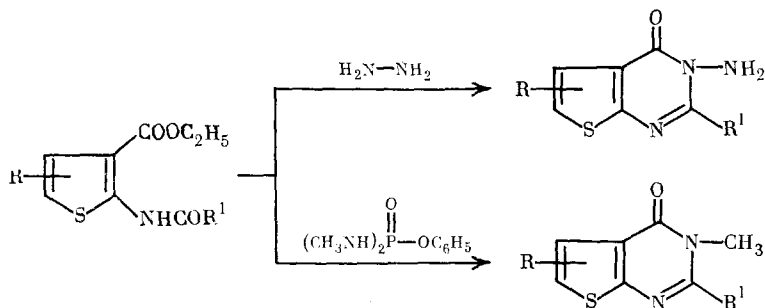


Интересна реакция 2-амино-3-карбэтокситиофена с α-тиоцианоацетоном [30] или ацетофеноном [31], в результате которой образуется три-

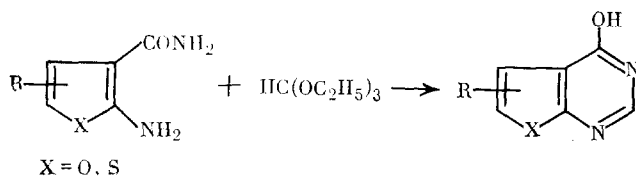
циклическая система тиазолотиенопиримидина.



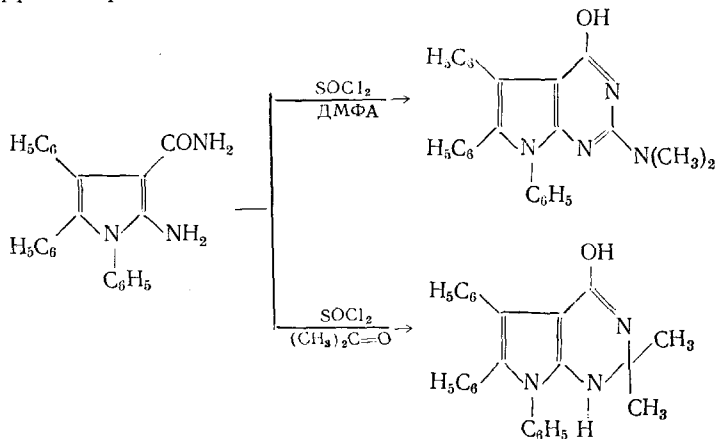
При взаимодействии 2-ациламино-3-карбэтокситиофена с гидразин-гидратом [32] или ди(метиламино)феноксифосфорной кислотой [33] образуются 2-алкил-3-амино- или 3-метил-4-оксотieno[2,3-d]пиримидины соответственно.



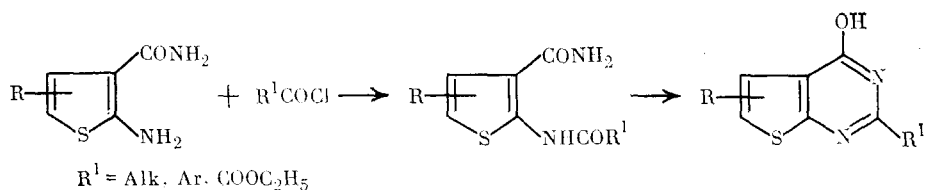
В реакциях циклизации можно использовать также 3-карбамидопроизводные пятичленных гетероциклов. Так, 2-амино-3-карбамидофураны [34, 35] и тиофены [5] с ортоэфиром муравьиной кислоты или с самой кислотой [6] образуют соответствующие 4-оксипроизводные



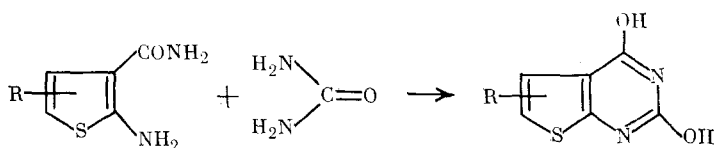
1,4,5-Трифенил-2-амино-3-карбамидопиррол под действием хлористого тионила в диметилформамиде циклизуется в 2-диметиламино-4-оксипирроло[2,3-d]пиримидин, а в ацетоне — в 2,2-диметил-2,2-дигидро-4-оксипирролопиримидин [36].



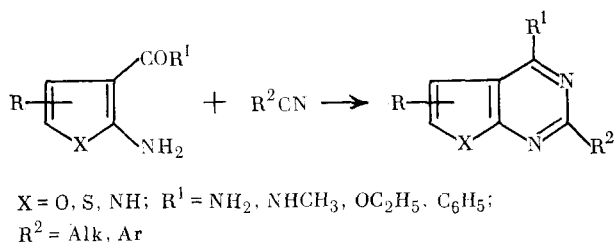
2-Замещенные-4-окситиенопиримидины можно синтезировать, исходя из 2-ациламино-3-карбамидотиофенов [6, 37—39].



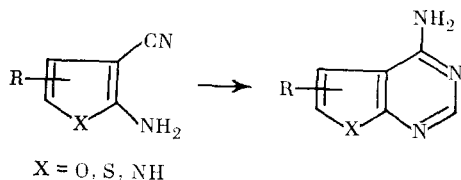
При нагревании 2-амино-3-карбамидотиофена с мочевиной образуется 2,4-диокситиено[2,3-d]пиримидин с выходом 40% [6].



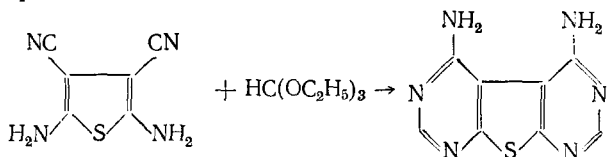
2-Амино-3-карбамидо-, карбэтокси-, бензоилфураны, тиофены и пирролы вступают в реакцию с различными нитрилами, образуя соответствующие бициклы с выходами 50—85% [40].



Если в синтезах намеченных бициклов использовать 2-амино-3-цианофураны, тиофены или пирролы, то можно получать системы, содержащие аминогруппу у атома С(4) пиримидинового ядра. Так, нагреванием 2-амино-3-цианофурана, тиофена или пиррола с формамидом [41—44], ортоэфиром муравьиной кислоты в присутствии аммиака [45—49] или ацетатом формамида [50, 51] получены соответствующие 4-аминопроизводные:

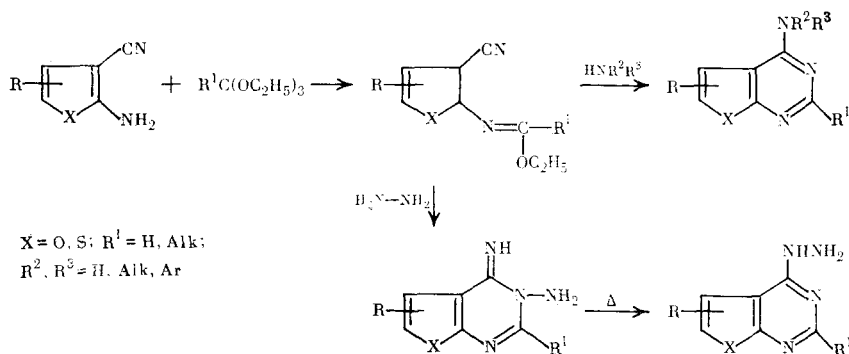


2,5-Диамино-3,4-дицианотиофен с ортоэфиром муравьиной кислоты в присутствии аммиака циклизуется в 4,4'-диаминотиено[2,3-d; 2',3'-d]дипиримидин [48].

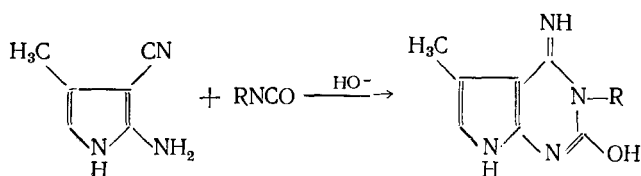


Обычно в ходе реакции соответствующего фурана или тиофена с ортоэфиром муравьиной кислоты в присутствии аммиака на первой стадии образуется 2-алкоксиэтиленимино-3-цианфуран (тиофен), который можно вводить в реакцию с гидразином [52] или замещенными амина-

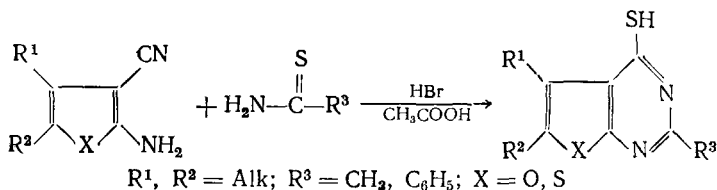
ми [53—56], получая соответствующие 4-аминопроизводные.



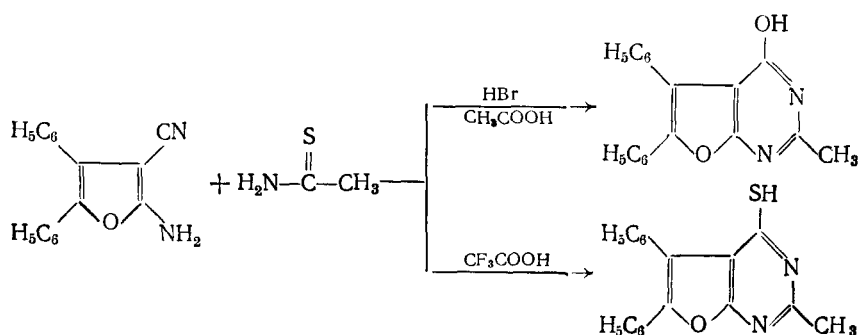
2-Амино-3-цианпиррол циклизуется под действием изоцианатов в щелочной среде в 2-оксо-3-алкил-4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин [28].



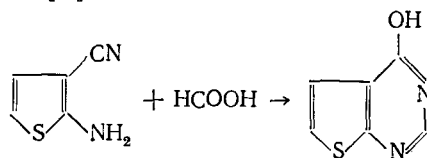
При изучении реакции 2-амино-3-цианфуранов и тioenов с тиоамидами установлено, что 4,5-диалкилпроизводные этих циклов в кислой среде образуют 4-меркаптофуру- и тиенопиримидины [57].



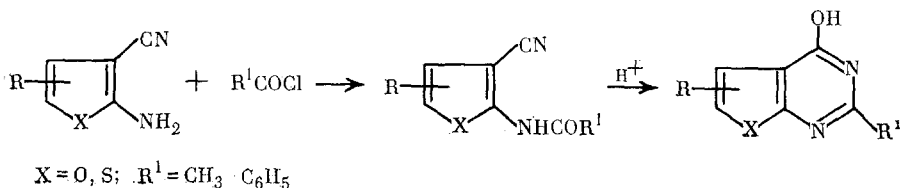
2-Амино-3-циан-4,5-дифенилфуран в указанных выше условиях с тиоацетамидом образует 4-оксифуropyримидин, а в присутствии трифторуксусной кислоты циклизуется в 4-меркаптофуropyримидин:



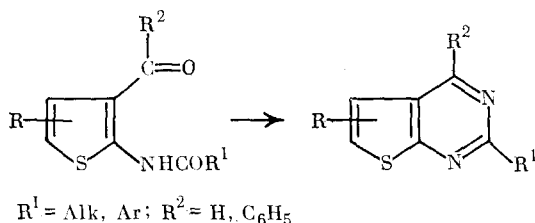
Следует отметить, что 2-амино-3-циантиофен под действием муравьиной кислоты в присутствии ацетата натрия также циклизуется в 4-окситиено[2,3-d]пиримидин [6].



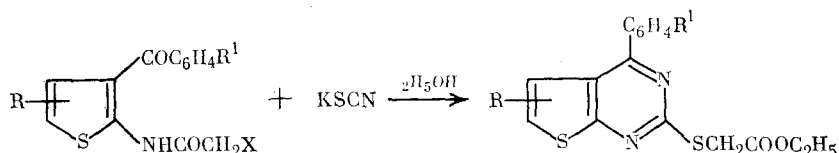
2-Ациламино-3-цианфураны и тиофены в кислой среде образуют соответствующие 4-оксипроизводные [57].



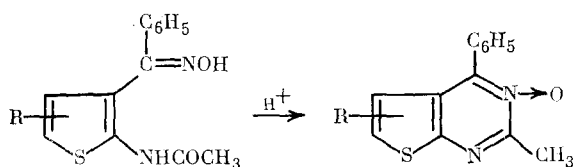
В синтезах тиено[2,3-d]пиримидинов нашли применение 2-аминотио-
фен-3-карбальдегиды и кетоны, которые с ацетатом аммония, аммиаком
или формамидом циклизуются в 2,4-диалкил(арил)тиенопиримидины [6,
58—62].



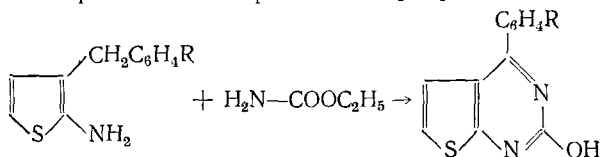
Реакция 2- α -галогенациламино-3-бензоилтиофена с роданистым калием приводит к образованию 2-алкилмеркапто-4-фенилтиено[2,3-d]пиримидина [63].



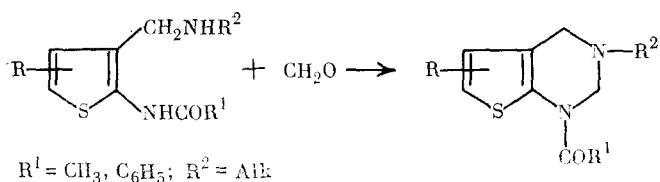
Оксимы 2-ациламино-3-бензоилтиофенов циклизируются в кислой среде в соответствующие N-окиси [64, 65].



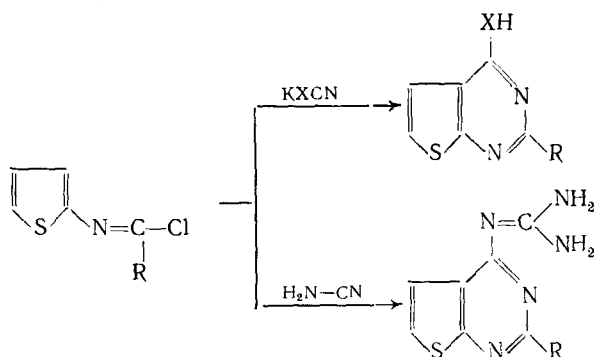
В заключение можно привести несколько нестандартных реакций, позволяющих переходить от тиофенов и пирролов к тиено- и пирроло-пиримидинам. Так, нагреванием 2-амино-3-бензилтиофена с уретаном получены 2-окси-4-фенилтиенопиримидины [66].



2-Ациламино-3-аминометилтиофены под действием формальдегида циклизуются в 1,2,3,4-тетрагидротieno[2,3-d]пиримидины [67].

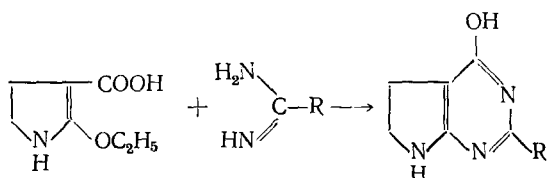


Исследование реакции N-(2-тиенил)хлорформальдегидов с изоцианатами и цианамидом привело к получению ряда 2-амино-4-замещенных тиенопиримидинов [68].



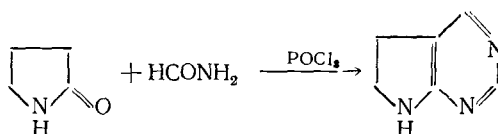
X=O, S, Se; R=N(CH₂)₄, N(CH₂)₅, N(CH₂CH₂)₂O

2-Этоксi-3-карбокси-4,5-дигидропиррол образует с мочевиной, тиомочевинной или ацетамидом соответствующие пирролопиримидины, причем выход продукта колеблется в пределах от 5 до 70% в зависимости от характера реагента [69, 70].

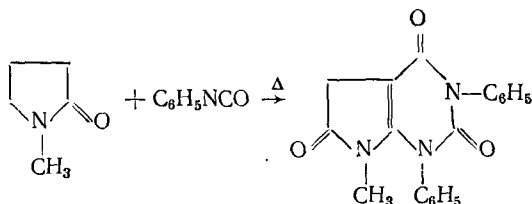


R=OH(4%); H(71%); SCH₃(5%), NH₂(59%); CH₃(40%)

2-Пирролидон под действием формамида в присутствии хлорокиси фосфора превращается в 5,6-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин [71]:



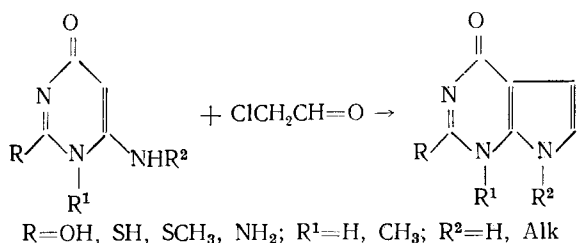
При нагревании 1-метил-2-пирролидона с фенилизотиоцианатом образуется 5,6-дигидропирролопиримидин [72].



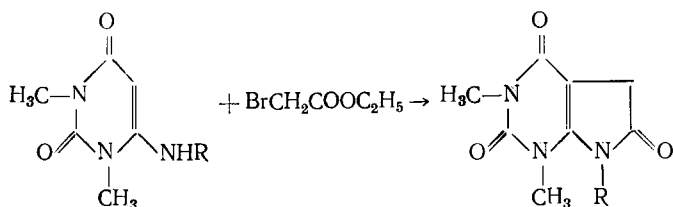
2. Методы синтеза, исходя из шестичленного гетероцикла

В этом методе синтеза обычно используются либо пиримидины, не имеющие заместителей у атома С(5), но содержащие различные функциональные группы (окси-, меркапто-, амино-) у С(2), С(4) и С(6) пиримидинового кольца, либо соответствующие 5-замещенные 6-окси-, амино-, меркаптопиримидины. В первом случае в качестве второго компонента применяют α-галогенкарбонильные соединения, причем реакция с ними может протекать как за счет атома С(5) пиримидинового ядра, так и за счет 6-окси-, меркапто- или аминогруппы. Так, 2-замещенные 4-окси-6-аминопиримидины реагируют с хлорацетальдегидом, образуя соответ-

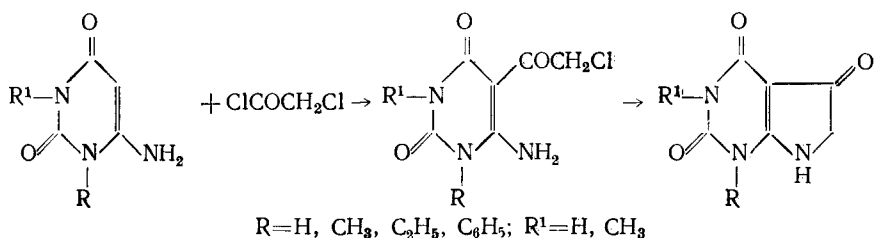
ствующие пирролопиримидины [73—75]:



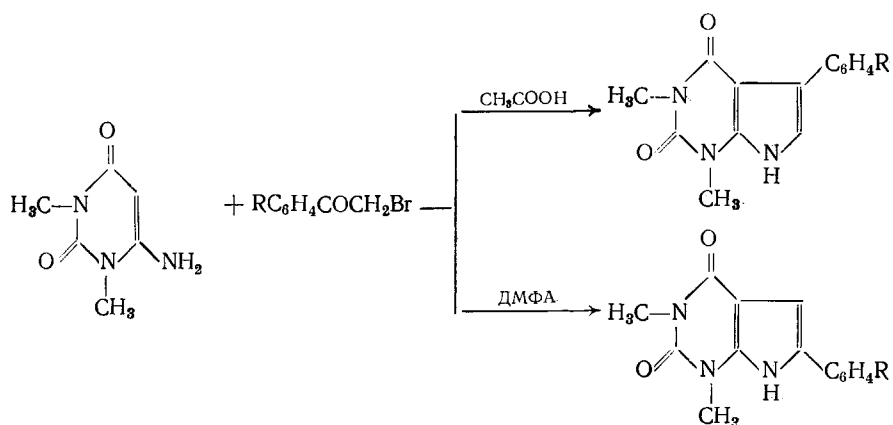
1,3-Диметил-6-аминоурацил под действием эфира бромуксусной кислоты циклизуется в 2,4,6-триоксопирролопиримидин [76].



Хлорацетилхлорид также реагирует с 6-аминоурацилами, образуя 5-ацилпроизводные, которые циклируются в 2,4,5-триоксопирролопиримидины [75, 77]:



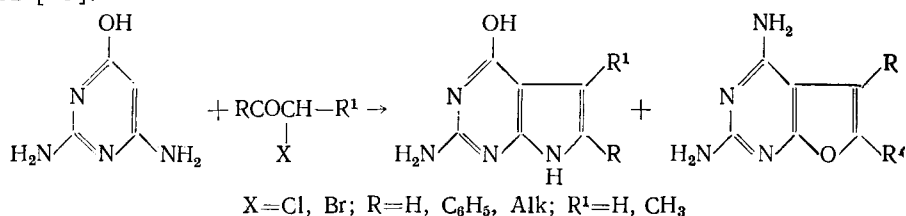
Японские авторы [76, 78] показали, что 1,3-диметил-6-аминоурацил, в зависимости от условий, реагирует с фенацилбромидом по двум направлениям. В присутствии уксусной кислоты образуется 5-фенил-, а в диметилформамиде — 6-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин.



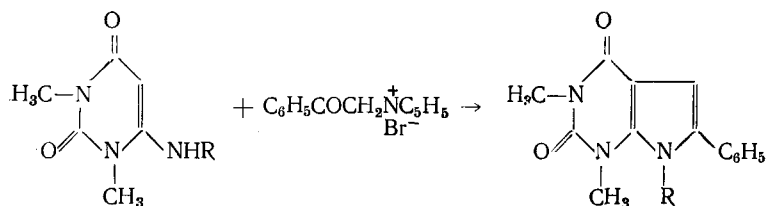
Очевидно, в первом случае молекула бромистого водорода отщепляется за счет аминогруппы, а во втором — за счет связи С(5)—Н пиримидинового кольца.

При взаимодействии 2,4-диамино-6-оксипиримидина с α-галогенкетонами возможно образование как пирроло-, так и фуро[2,3-d]пиримидина. И, действительно, в зависимости от характера кетона образуется

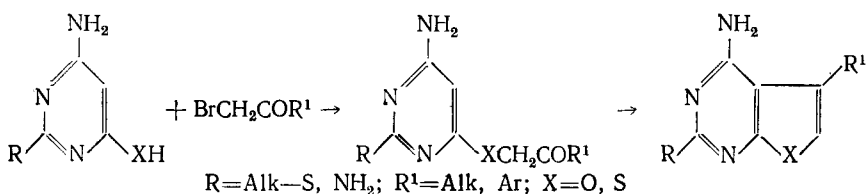
либо смесь этих соединений, либо только один из возможных продуктов [79].



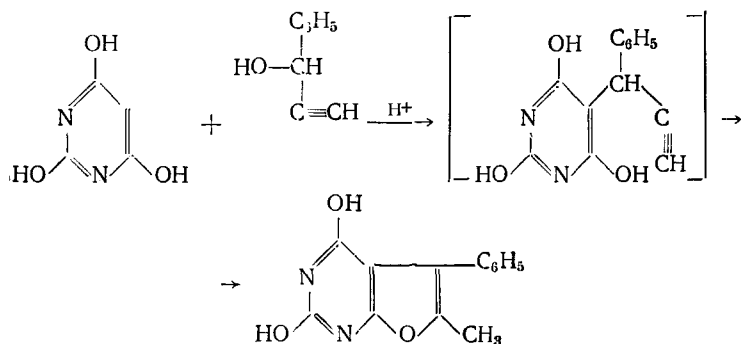
Иногда вместо α -галогенкарбонильных соединений применяются их пиридиниевые соли. Так, 1,3-диметил-6-аминоурацил вступает в реакцию с бромидом фенацилпиридиния, образуя 6-фенилпирролопиримидин [80].



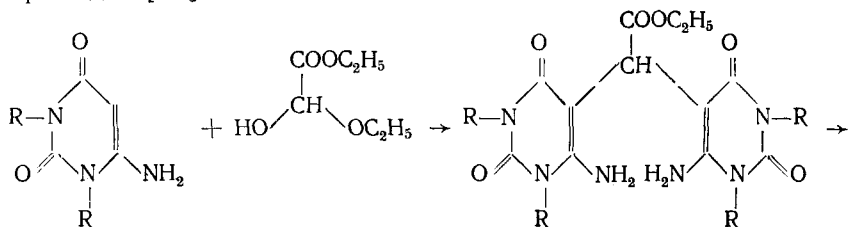
Некоторые 6-окси- и 6-меркаптопиримидины можно алкилировать по окси-, меркаптогруппе с последующей циклизацией в соответствующий фуру- [81] или тиенопиримидин [82, 83].

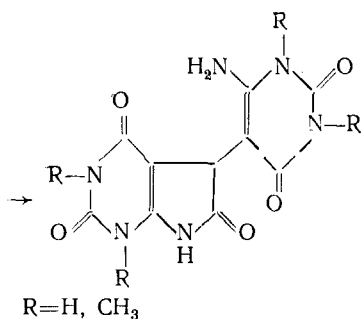


Известны примеры использования реакционноспособных оксисоединений в синтезах фуру- и пирролопиримидинов. Так, при нагревании α -фенилпропаргилового спирта с барбитуровой кислотой в присутствии серной кислоты или трехфтористого бора образуется 2,4-диокси-5-фенил-6-метилфуро[2,3-d]пиримидин с выходом 75% [84]:

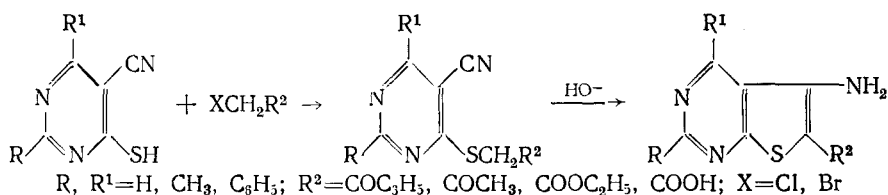


Реакция этилового эфира глиоксальной кислоты с 6-аминоурацилами проходит по типу альдольной конденсации, и образуется бис-пиримидин, который, под действием бикарбоната натрия циклизуется в пирроло[2,3-d]пиримидин [85]

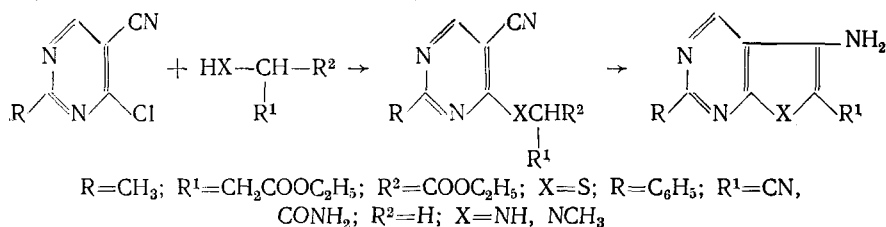




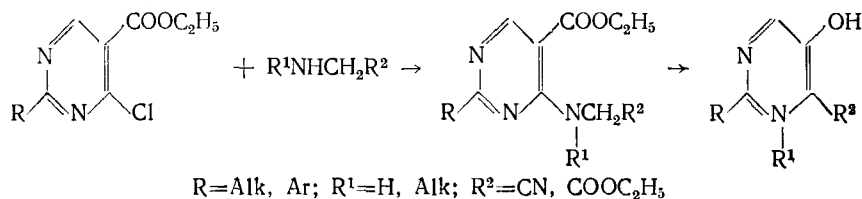
Из пириимидинов, содержащих заместитель у атома С(5) пириимидинового кольца, в синтезах тиено- и пирролопириимидинов используются 5-циано- и 5-карбэтоксипроизводные. Так, 6-меркапто-5-цианопириимидины можно алкилировать галогеналкилами, содержащими активную метиленовую группу, получая 5-алкилпроизводные. Последние легко циклизируются в щелочной среде в 5-аминотиено[2,3-d]пириимидины [86, 87]:



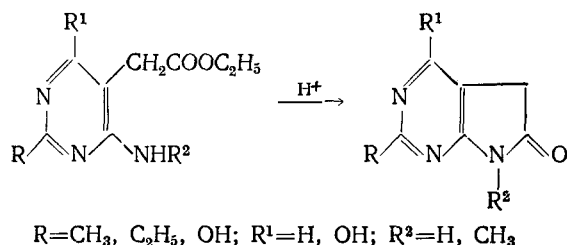
При взаимодействии 5-циан-6-хлорпириимидинов с соответствующими меркапто- или аминопроизводными образуются промежуточные 6-алкилмеркапто- или 6-алкиламино-5-цианпириимидины, которые можно подвергнуть циклизации аналогично приведенной выше [88, 89]:



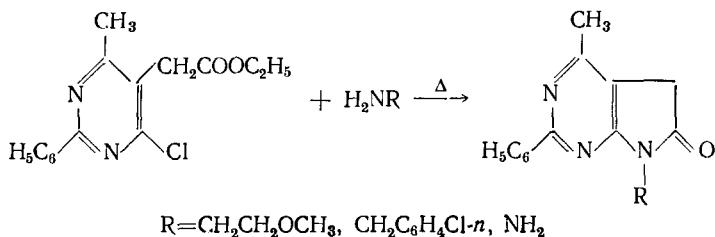
Реакция 5-карбэтокси-6-хлорпириимидинов с производными глицина приводит к образованию 5-оксипирроло[2,3-d]пириимидинов [90—95]:



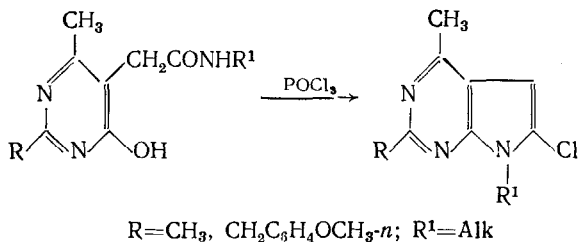
Широкое применение для получения пирроло[2,3-d]пириимидинов нашли производные пириимидил-5-уксусных альдегидов и кислот. Как указывалось ранее [1], первый синтез пирроло[2,3-d]пириимидина был осуществлен исходя из эфира 4-аминопириимидил-5-уксусной кислоты. Имеется еще несколько ранних работ в этой области [96—99].



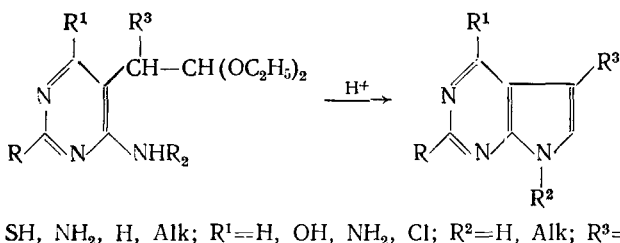
При кипячении этилового эфира 6-хлорпиримидил-5-уксусной кислоты с аминами также образуется 6-оксопирролопиримидины [100, 101].



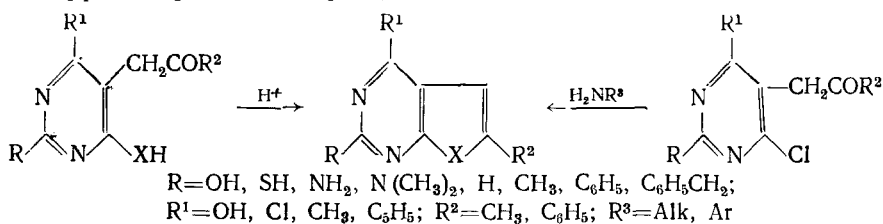
Амиды 6-оксипиримидил-5-уксусных кислот под действием хлорокиси фосфора циклизируются в 6-хлорпирроло[2,3-d]пиримидины [102—104].



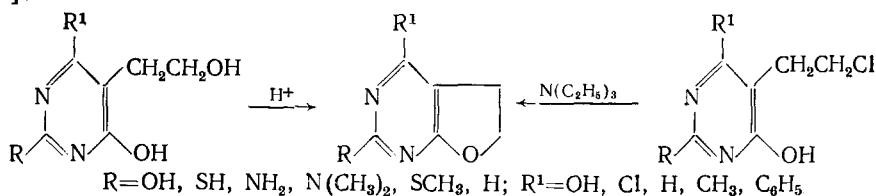
В литературе имеется также много примеров синтеза пирроло[2,3-d]пиримидинов из ацеталей 6-аминопиримидил-5-уксусных альдегидов [105—115].



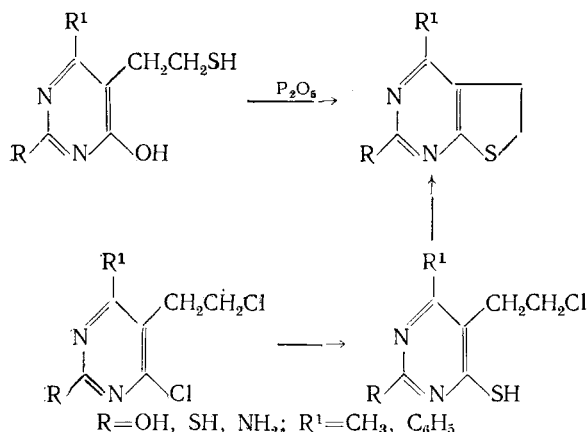
Аналогичной реакции в кислой среде подвергаются 5-ацетонил-6-окси-меркапто-аминопиримидины [104, 116—120]. С другой стороны, нагревание 5-ацетонил-6-хлорпиримидинов с аминами приводит к получению пирролопиримидинов [118, 121]:



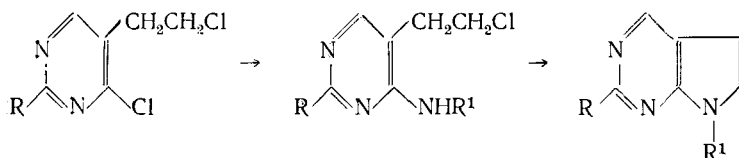
В синтезах 5,6-дигидрофуоро-, тиено- и пирроло[2,3-d]пиримидинов нашли применение 5-β-окси-, галогено-, меркаптоалкиламино-, этил-6-окси-, amino- или хлорпиримидины. Так, β-оксипиримидин под действием хлористого тионила или серной кислоты циклизуется в 5,6-дигидрофуоропиримидин [122—127]. Это же соединение можно получить действием триэтиламина на 5-β-хлорэтил-6-оксипиримидин [128—130]:



5,6-Дигидротieno[2,3-d]пиримидины были получены как из 5-β-меркаптоэтил-6-оксипиримидина действием пятиокси фосфора, так и из 5-β-хлорэтил-6-хлорпиримидина реакцией с тиомочевинной [130—132].

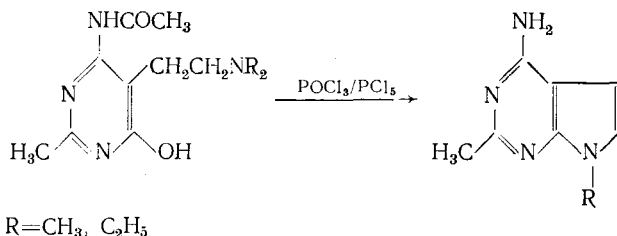


5-β-Хлорэтил-6-хлорпиримидины можно вводить в реакцию с аминами, получая 6-аминопроизводные, которые циклизуются в 5,6-дигидропирролопиримидины [123, 133—135]:

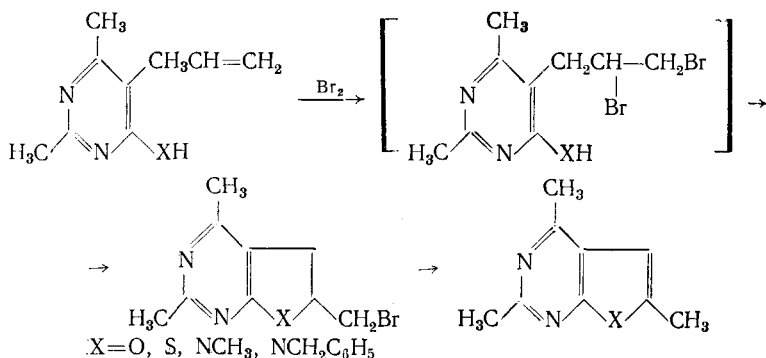


$R = \text{Cl}, \text{H}, \text{CH}_3; R^1 = \text{Alk}, \text{Ar}$

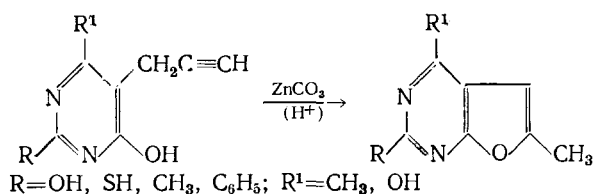
Интересно отметить, что нагреванием 5-β-диалкиламиноэтил-6-оксипиримидина с хлорокисью фосфора и пятихлористым фосфором при 110° был получен 7-алкилпирроло[2,3-d]пиримидин [136].



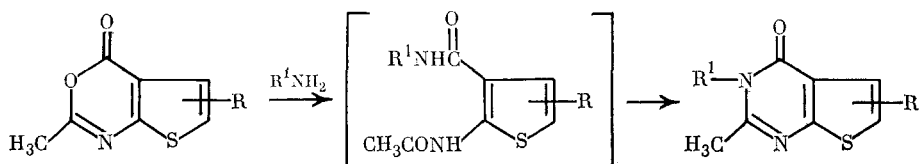
Недавно найден удобный метод синтеза фууро-, тиено- и пирроло[2,3-d]пиримидинов исходя из 5-аллил-6-окси-, меркапто-, аминопиримидина [137—139]. При бромировании последних образуются 5-(2',3'-дибромпропил)пиримидины, которые циклизуются при кипячении в спирте или диметилформамиде в соответствующие 6-бромметил-5,6-дигидропроизводные. Эти соединения под действием метилата натрия образуют 6-метилфууро-, тиено-, пирролопиримидины.



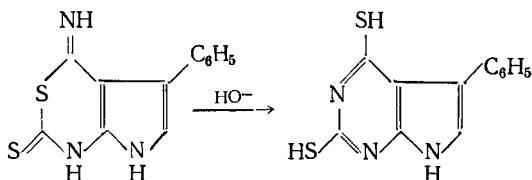
Известно [140], что 2,4-диметил- и 2-фенил-5-пропаргил-6-оксипиридин под действием карбоната цинка превращаются в 6-метилфуро[2,3-d]пиридин. Аналогичная реакция наблюдается в случае 5-пропаргил-барбитуровой и тиобарбитуровой кислот в присутствии серной кислоты.



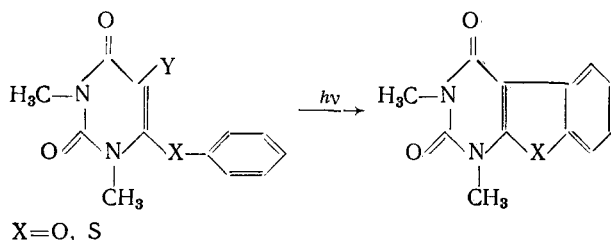
В литературе имеется всего несколько примеров синтеза тиенопири-мидинов из тиено[2,3-d]оксазинов [141—145]. При этом иногда выделяют промежуточные 2-ациламино-3-карбамидотиофены, которые циклизуются в тиенопириимидины под действием фосфорной кислоты.



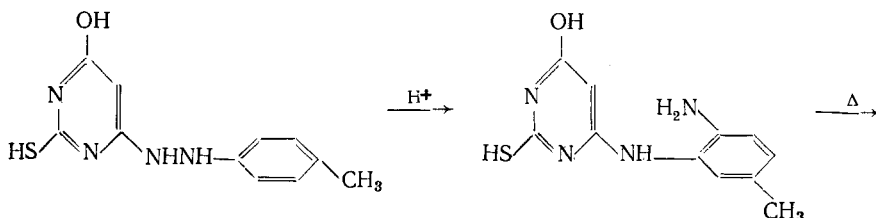
2-Тио-4-имино-5-фенилпирроло[2,3-d]тиазин под действием щелочи перегруппировывается в 2,4-димеркапто-6-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин [146].

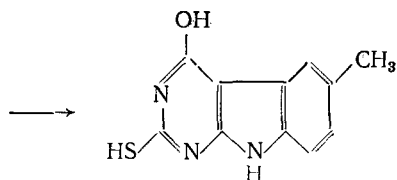


Обнаружено [147], что при фотолизе 5-иод-6-фенокси-1,3-диметилурацила образуется фуропириимидин с выходом 1%, однако 6-фенилмеркапто-аналог циклизуется в соответствующий тиенопириимидин с выходом 42%.

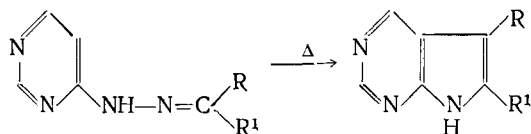


Следует отметить также метод получения пирролопириимидинов из пириимидинилгидразинов и гидразонов по аналогии с методом получения индола по Фишеру. Так, 6-*n*-толилгидразино-2-тиоурацил под действием кислот образует стабильный 6-*o*-аминоанилино-2-тиоурацил, который подвергается внутримолекулярной циклизации [148].

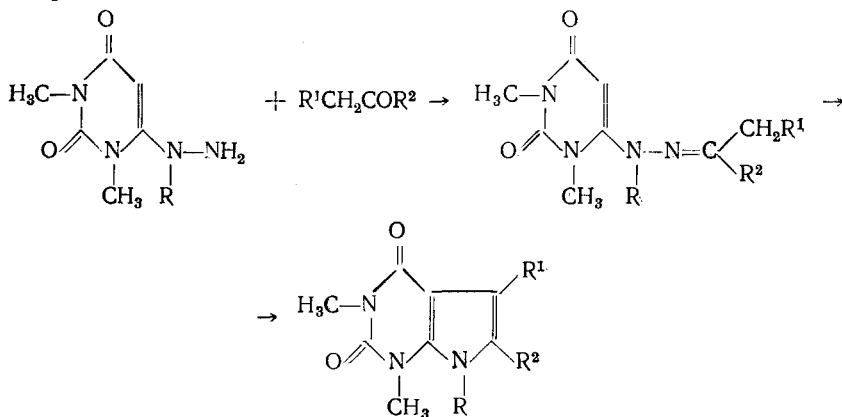




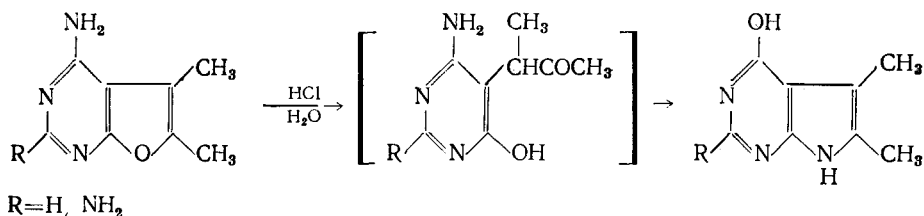
Аналогичной реакции подвергаются 4-пиридинилгидразоны при кипячении в этиленгликоле, однако выходы при этом низкие [149].



Взаимодействие 1,3-диметил-6-гидразиноурацила с кетонами в этиленгликоле также приводит к получению пирроло[2,3-d]пиридина [150, 151].



При попытке гидролизовать соляной кислотой 4-аминофуро[2,3-d]пиридин в 4-оксианалог, получен [152] 4-оксипирроло[2,3-d]пиридин. Очевидно, в ходе реакции происходит раскрытие фуранового цикла с последующим замыканием пиррольного кольца. Этой же реакции подвергается и 2,4-диамино-5,6-диметилфуро[2,3-d]пиридин [79].

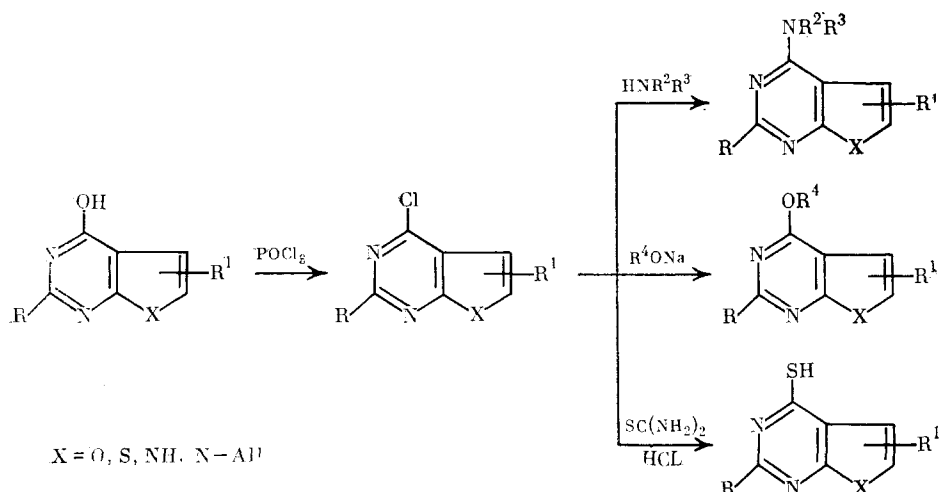


III. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

При рассмотрении электронной структуры фуоро-, тиено- и пирроло[2,3-d]пиридинов можно отметить, что пиридиновое кольцо в этих соединениях способно к нуклеофильному замещению, в то время как атомы С(5) и С(6) пятичленного ряда восприимчивы к электрофильным реагентам.

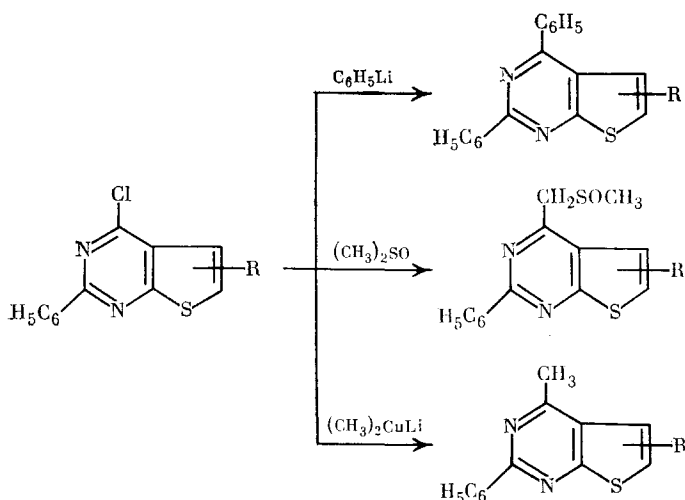
Так, пиридиновая часть молекулы легко вступает в реакции, характерные для пиридинов. 4-Оксифуро-, тиено- или пирролопиридинны под действием хлорокси фосфора легко превращаются в 4-хлорпроизводные [4, 8, 13, 16, 34, 38, 73, 97, 106—109, 117—119, 121, 153—157]. Далее из этих соединений известными методами можно получить 4-амино-, 4-гидразино-, 4-алкокси-, 4-меркаптофуоро-, тиено- и пирроло[2,3-d]

пиримидины [4, 10, 13, 16, 34, 38, 106, 107, 117—119, 121, 153—158, 163, 164].

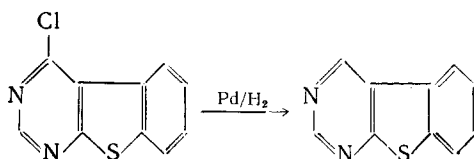


2,4-Диокситиено[2,3-d]пиримидины с хлорокисью фосфора образуют 2,4-дихлорпроизводные, которые со спиртовым раствором аммиака при 100° превращаются в смесь 2-хлор-4-амино- и 2-амино-4-хлортиено[2,3-d]пиримидинов [156].

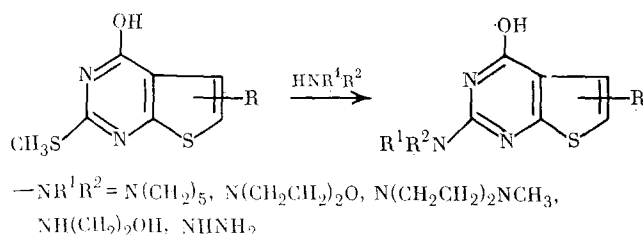
2-Фенил-4-хлортиено[2,3-d]пиримидин вступает в реакцию с фениллитием, образуя 2,4-дифенилпроизводное с выходом 65%, с диметилсульфоном — 4-метилсульфометилловое производное (80%); с диметиллитийкупратом — 4-метилпроизводное (82%) [16].



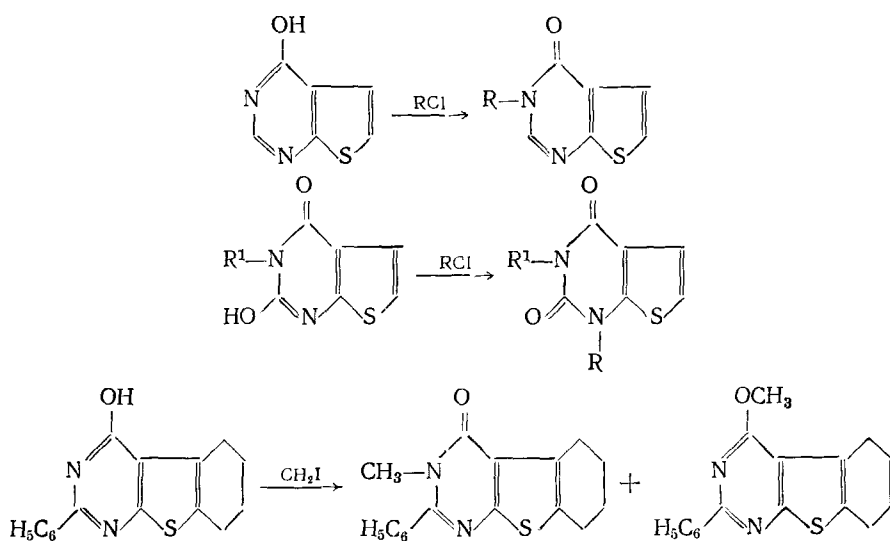
4-Хлорбензотиено[2,3-d]пиримидин под действием палладиевого катализатора теряет атом хлора и восстанавливается в бензотиено[2,3-d]пиримидин [8].



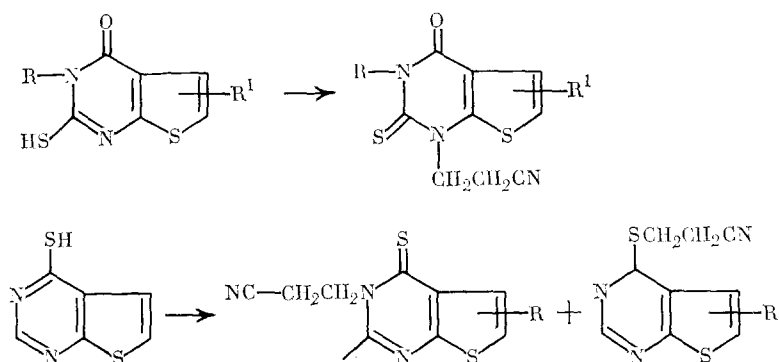
При действии на 2-метилмеркапто-4-окситиено[2,3-d]пиримидин различных аминов получаются соответствующие 2-аминопроизводные [165].



При изучении реакции алкилирования окситиспо[2,3-d]пиримидинов были получены следующие результаты: 4-окситиено- и 4-оксо-2-окситиенопиримидины с алкилгалогенидами образуют N-производные, однако 2-фенил-4-окситиенопиримидин с иодистым метилом в присутствии гидрида натрия образует смесь N(3) и O-метилпроизводных в соотношении 1 : 1 [6, 16].

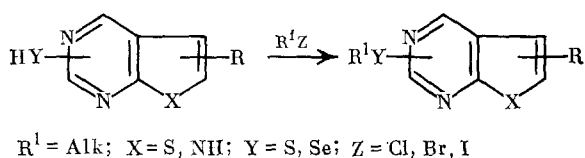


Реакция цианэтилирования 2-меркапто-3-алкил-4-окситиено[2,3-d]пиримидина протекает по атому азота пиримидинового кольца [18], в то время как 4-меркаптотиенопиримидин с акрилонитрилом образует смесь N- и S-алкилпроизводных [166].

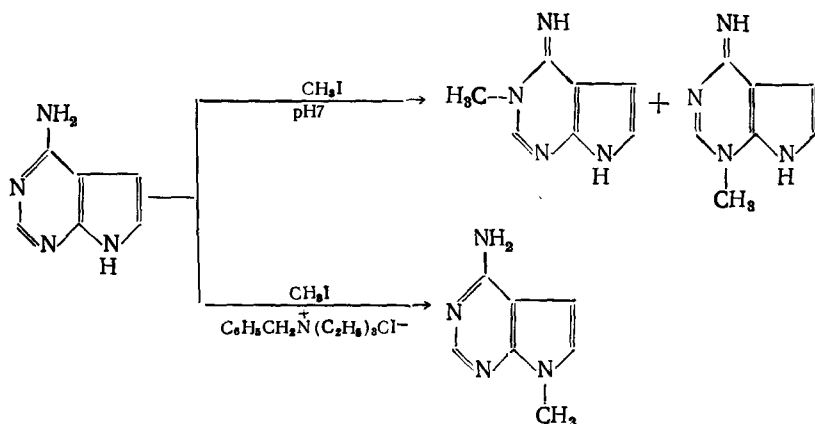


4-Меркаптотиено-, 2-меркаптотиено-, 2-селенотиено- и 4-меркаптопироло[2,3-d]пиримидины с алкилгалогенидами образуют только S (Se)-ал-

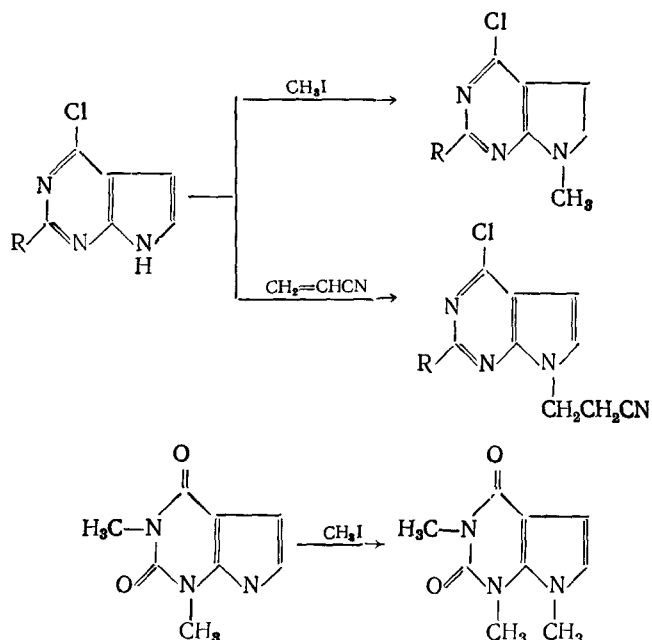
килпроизводные [10, 17, 20, 26, 156, 166—169].



При исследовании реакции алкилирования 4-аминопирроло[2,3-d]пиримидина иодистым метилом получена смесь N(1)- и N(3)-метилпроизводных в соотношении 1:1. Однако селективное метилирование этого соединения протекает по азоту пиррольного кольца [114].

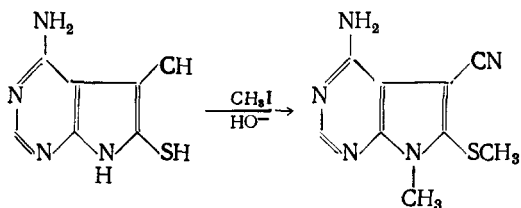


4-Хлорпирроло[2,3-d]пиримидин, так же как и 1,3-диметил-2,4-диоксипирроло[2,3-d]пиримидин метилируется или цианэтилируется в щелочной среде по атому азота пиррольного кольца [107, 170—172].

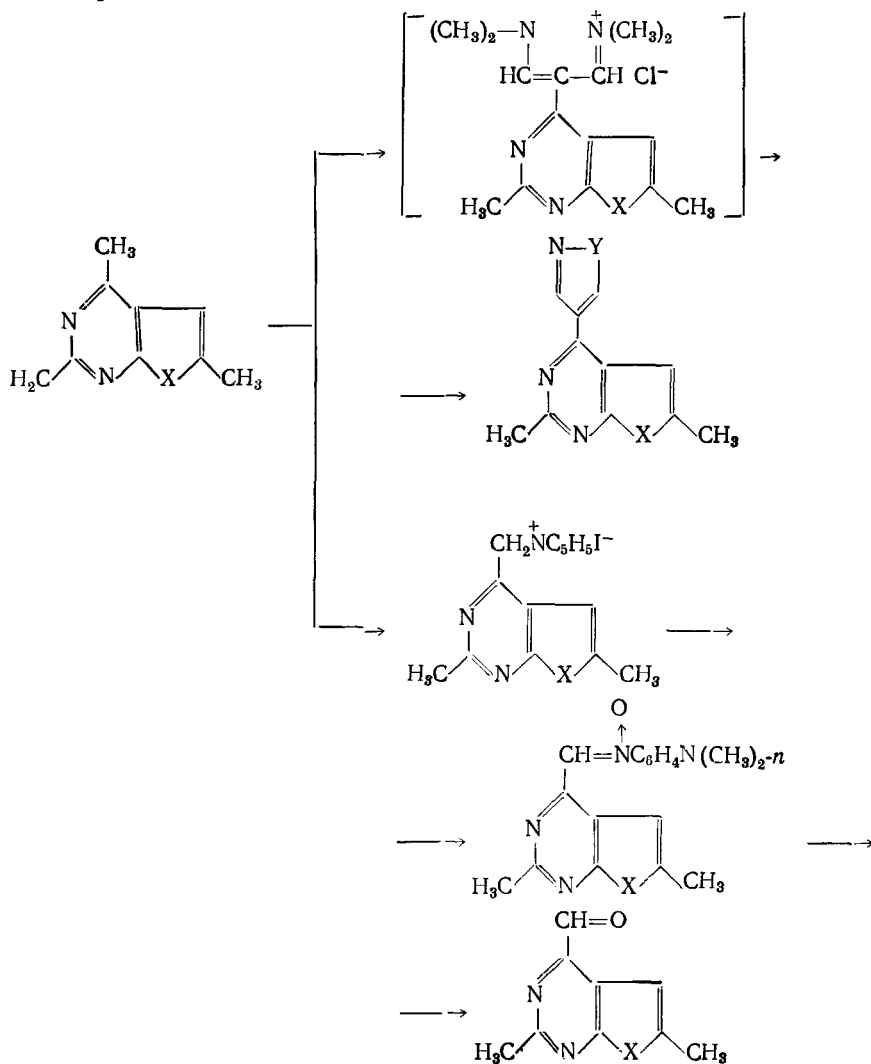


При взаимодействии 4-амино-5-циано-6-меркаптопирроло[2,3-d]пиримидина с иодистым метилом образуется 6-метилтио-7-метилпирролопиримидин

мидин [45].



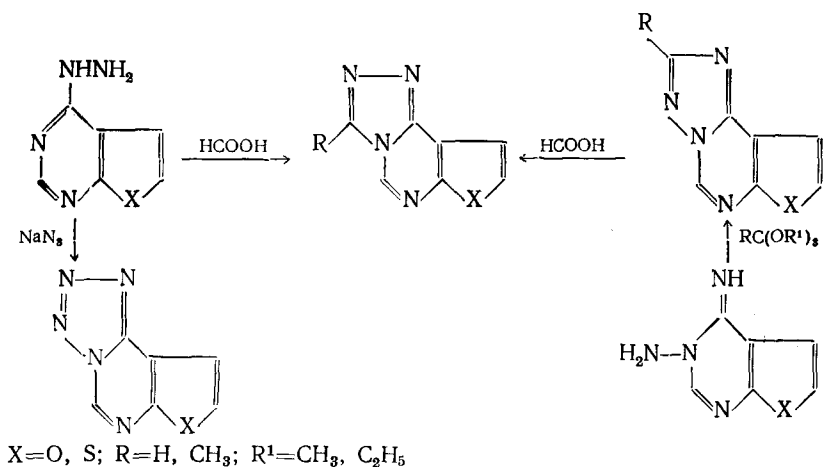
Изучены некоторые реакции метильной группы в 2,4,6-триметилфуоро- и тиено[2,3-d]пиримидинах. Так, по методу Закса — Кренке из этих соединений были получены соответствующие пиримидил-4-альдегиды. С помощью ПМР-спектров доказано, что в результате этой реакции окисляется наиболее активная метильная группа атома С (4) пиримидинового ядра. Эта же метильная группа вступает в реакцию с реагентом Вильсмайера, образуя неустойчивое производное малонового диальдегида, которое под действием гидроксилamina или гидразина циклизуется в 4-(4'-оксазоло)- или 4-(4'-пиразоло)-2,6-диметилфуоро-(тиено-) [2,3-d]пиримидин [173].



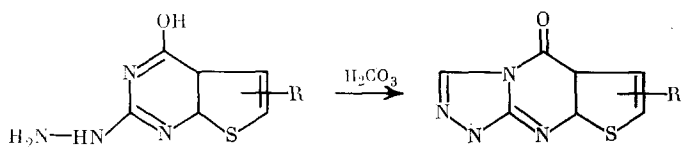
X=O, S; Y=O, NH, NC₆H₅

Из некоторых фуоро- и тиенопиримидинов можно получать трициклические системы за счет заместителей у пиримидинового ядра. Так, 4-гидразинопроизводные под действием муравьиной кислоты или ее ортоэфи-

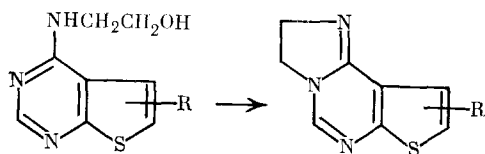
ров образуют триазолотиенопиримидины [10, 38, 52, 156, 174—176], а под действием азид натрия — тетразолотиенопиримидины [10, 38, 156, 174, 175], 3-амино-4-иминофуоро- и тиенопиримидины с ортоэфирами муравьиной или уксусной кислоты циклизируются в изомерные триазолопроизводные, которые под действием муравьиной кислоты подвергаются перегруппировке, которая представлена на схеме [52, 176]:



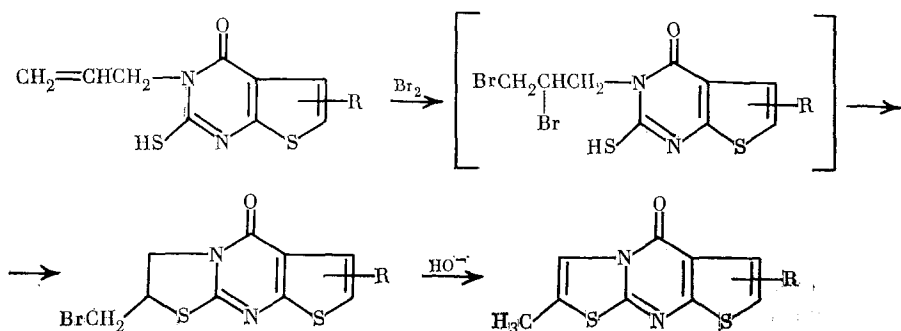
2-Гидразино-4-окситиено[2,3-d]пиримидин под действием угольной кислоты также циклизуется в соответствующий триазолотиенопиримидин [165].



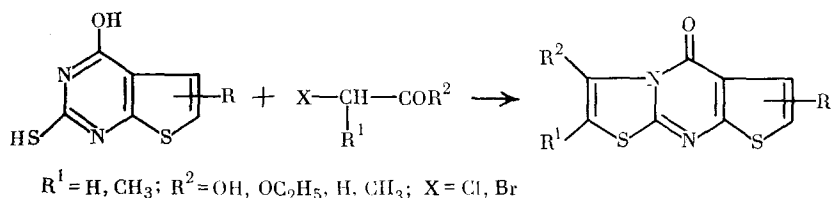
Из 4-β-оксиэтиламинотиено[2,3-d]пиримидина получен имидазолин-тиенопиримидин [38, 175].



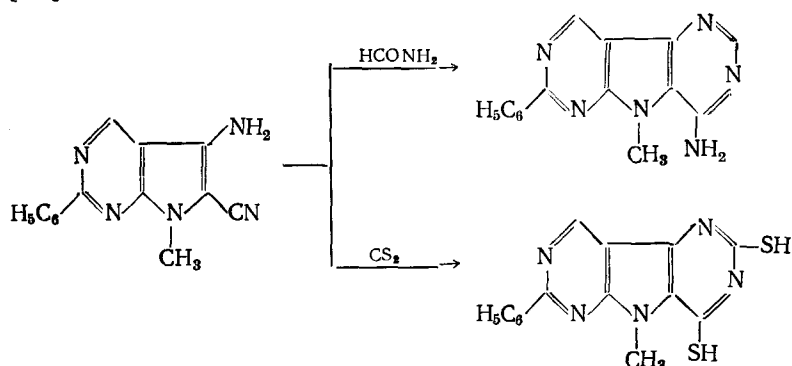
2-Меркапто-3-аллил-4-окситиено[2,3-d]пиримидины являются удобными исходными веществами в синтезах тиазолотиенопиримидинов. Под действием брома эти соединения образуют соответствующую трициклическую систему [18, 23—25, 177, 178].



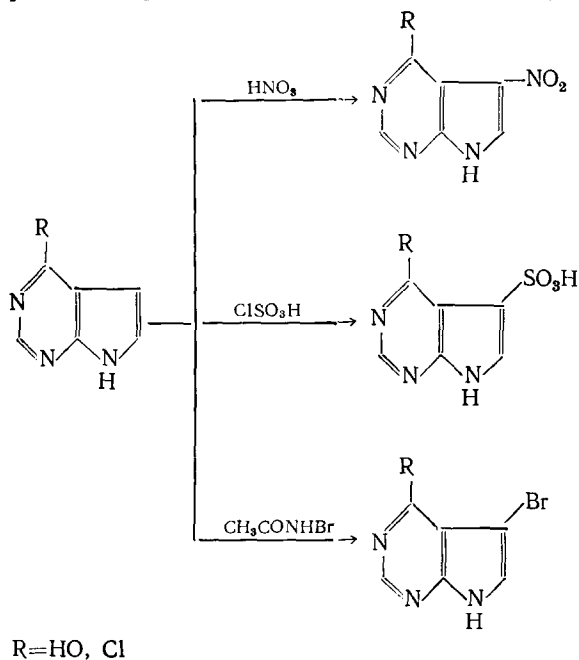
Эту же систему можно получить реакцией α -галогенокарбонильных соединений с 2-меркапто-4-окситиено[2,3-d]пиримидинами [179].



Трициклические гетероатомные системы были синтезированы и с участием заместителей пятичленного кольца. Так, 2-фенил-5-амино-6-цианпирроло[2,3-d]пиримидин с формамидом образует соответствующий аминопирроло[2,3-d; 4,5-d']дипиримидин, а с сероуглеродом — дитиопроизводное [89].

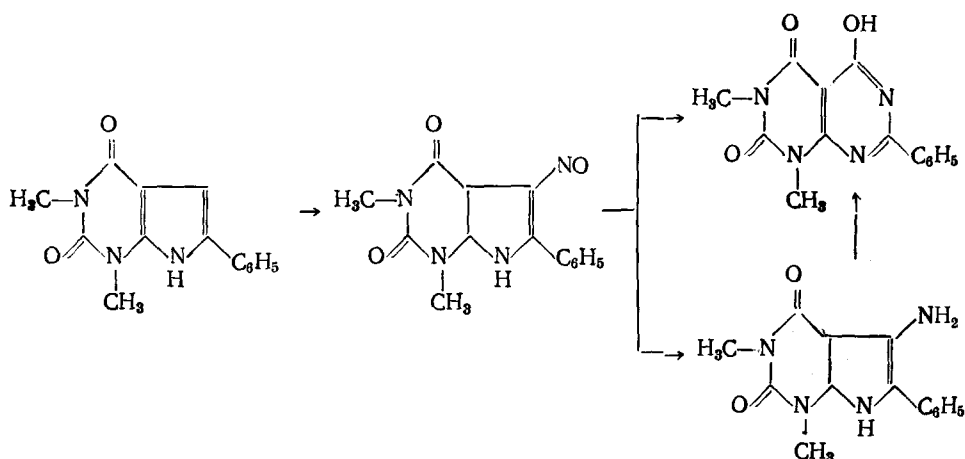


При рассмотрении реакции электрофильного замещения пиррольного кольца следует отметить работу [157], в которой нитровали, сульфохлорировали и бромировали 4-окси- и 4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин. Во всех случаях реакция протекала по β -положению пиррольного кольца.

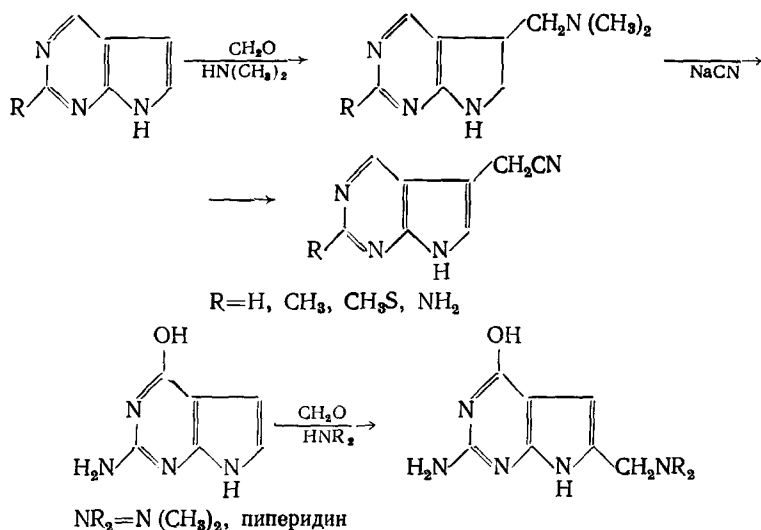


Нитрозирование 1,3-диметил-6-фенилпирроло[2,3-d]пиримидина также протекает по β -положению пиррольного кольца [78]. Далее 5-нитропроизводное может подвергаться перегруппировке Бекмана с образованием пиримидопиримидина. При восстановлении нитрозогруппы обра-

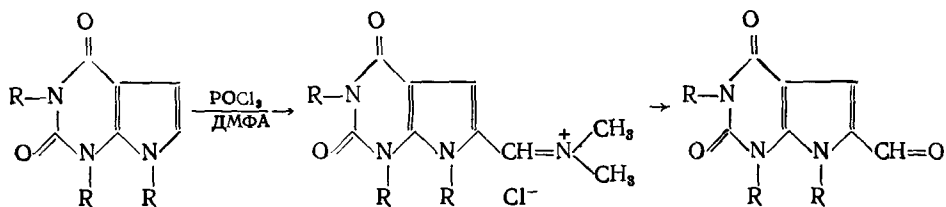
зуется 5-аминопирролопиримидин, который под действием уксуснокислого свинца также перегруппировывается в пиримидинопиримидин [180].



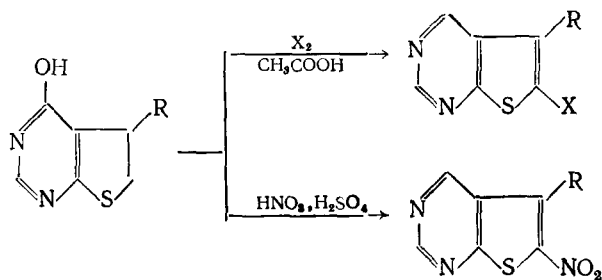
Пирролопиримидины вступают в реакцию Манниха, однако сведения, имеющиеся в литературе, несколько противоречивы. 2-Замещенные пирроло[2,3-d]пиримидины с формальдегидом и диметиламином в присутствии ацетата натрия образуют 5-диметиламинометиленовые производные [181], которые могут быть превращены в 5-цианометиленопирролопиримидины. Однако в работе [113] сообщается, что 2-амино-4-оксипирроло[2,3-d]пиримидин с формальдегидом и диалкиламинами в присутствии уксусной кислоты дает 6-диалкиламинометиленопроизводное.



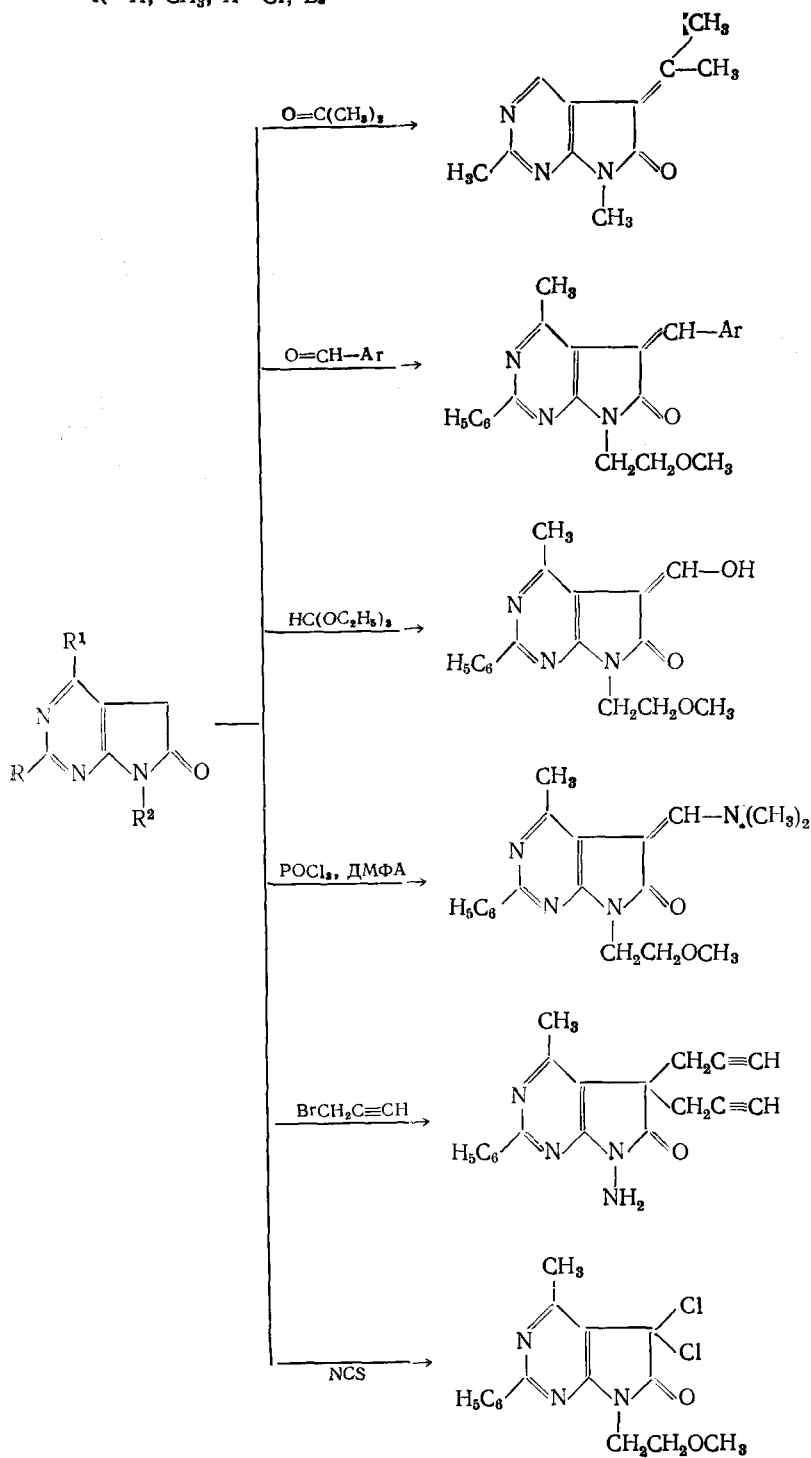
1,3,7-Триалкил-2,4-диоксипирроло[2,3-d]пиримидин с реагентом Вильсмайера также реагирует по α -положению пиррольного кольца, образуя соответствующий альдегид [182].



В работах [6, 61, 174] исследованы некоторые реакции электрофильного замещения 4-окситиено[2,3-d]пиримидинов, которые протекают по α -положению тиофенового кольца.

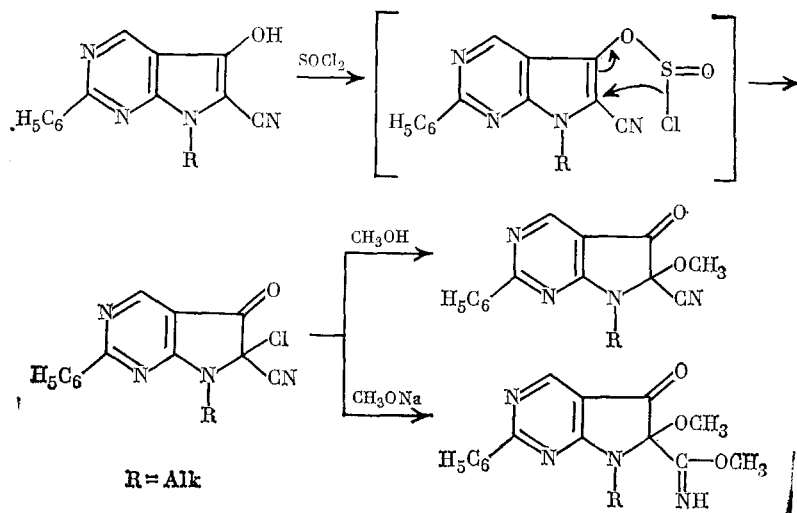


$\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3; \text{X}=\text{Cl}, \text{Br}$

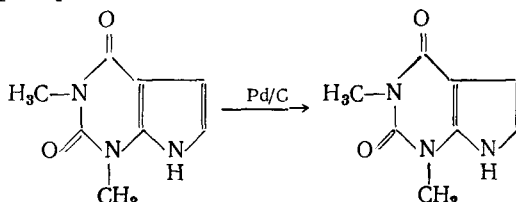


Обнаружено, что метиленовая группа пиррольного кольца 6-оксопирролопиримидинов очень активна и вступает в реакцию с альдегидами [101], кетонами [98], пропаргилбромидом [100], ортоэфиром муравьиной кислоты, реагентом Вильсмейера, хлорсукцинимидом [101], образуя соответствующие 5-замещенные 6-оксопирроло[2,3-d]пиримидины.

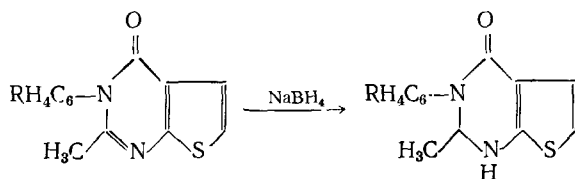
Авторы работ [183, 184] исследовали реакцию тионилхлорида с 2-фенил-6-циан-5-оксо-7-алкилпирроло[2,3-d]пиримидинами и установили, что при этом происходит окислительное хлорирование по α -положению пиррольного кольца.



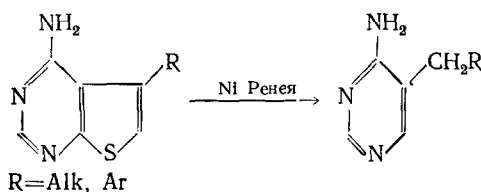
В литературе имеется несколько примеров восстановления тиено- и пирролопиримидинов в присутствии различных катализаторов. При действии палладиевого катализатора на 1,3-диметил-2,4-диоксопирроло[2,3-d]пиримидин образуется соответствующее 5,6-дигидропроизводное с выходом 66% [185]:



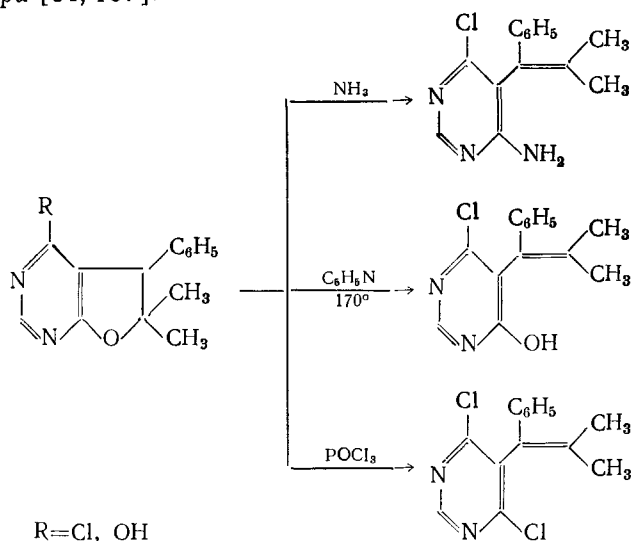
Боргидрид натрия восстанавливает 2-метил-3-фенил-4-оксотieno[2,3-d]пиримидин до 1,2-дигидропроизводного [186].



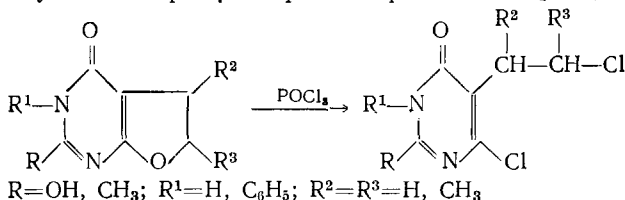
4-Аминотиено[2,3-d]пиримидин, содержащий заместитель в пятом положении тиенового кольца, под действием никеля Ренея образует 4-амино-5-замещенный пиримидин [47—49].



Из других реакций раскрытия пятичленного цикла можно отметить образование 5-винилпиримидинов из соответствующих 5-фенил-5,6-дигидро-6,6-диметилфуропиримидинов под действием аммиака при хлорокиси фосфора [34, 187].

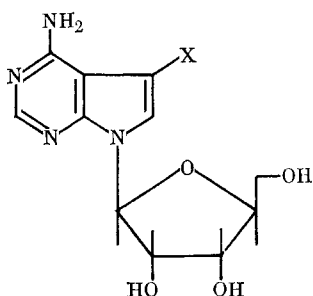


Некоторые 5,6-дигидрофуо-пиримидины под действием хлорокиси фосфора образуют 6-хлор-5-β-хлорэтилпиримидины [130, 188].



IV. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФУРО-, ТИЕНО- И ПИРРОЛО[2,3-d]ПИРИМИДИНОВ

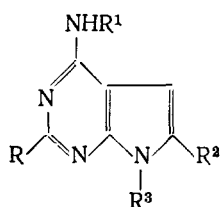
В 1960-х годах было найдено, что антибиотики туберцидин, тойокамицин и сангивамицин являются производными пирроло[2,3-d]пиримидина [51, 189—191].



$X = \text{H}$ — туберцидин
 $X = \text{CN}$ — тойокамицин
 $X = \text{CONH}_2$ — сангивамицин

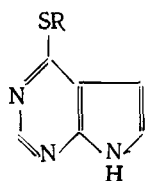
Тойокамицин активно тормозит рост различных микроорганизмов, [192—194], так же как и туберцидин [195, 196], а сангивамицин обладает выраженной противоопухолевой активностью, включаясь в процессы синтеза ДНК и РНК [191, 197]. Имеется хороший обзор по этим антибиотикам [198].

4-Аминопирроло[2,3-d]пиримидин также является ингибитором роста различных микроорганизмов [73], а его производные обладают бактерицидными [111], гипотензивными, антиконвульсивными, транквилизирующими свойствами [107, 160], проявляют антимиотическую активность [121].



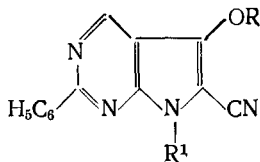
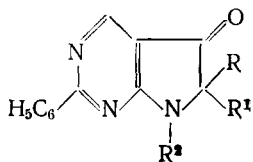
R=H, CH₃, OH,
H, NH₂; R¹, R³=H,
Alk, Ar; R²=H, CH₃

4-Меркаптопирроло[2,3-d]пиримидин является 5-деазааналогом известного противоопухолевого препарата 6-меркаптопурина, однако не обладает выраженной противораковой активностью. Тем не менее, 4-алкилмеркаптопирролопиримидины проявляют антинеопластические свойства [167—169].



R=H, Alk, (CH₂)_n CONHR¹;
R¹=аминокислотный остаток

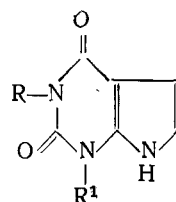
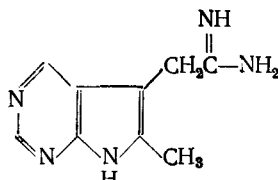
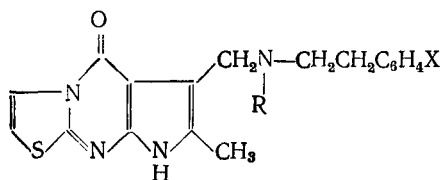
Среди 2-фенил-5-оксипирроло[2,3-d] пиримидинов были обнаружены соединения, действующие на центральную нервную систему в качестве депрессантов [92—95, 184].



R=Cl, OCH₃, OC₂H₅, OC₃H₇-изо;
R=H, CH₃, SO₂C₆H₅; R¹=CH₃,
R¹=CN, C (OCH₃)=NH; R²=Alk
C₂H₅, C₄H₉

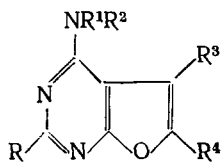
5-Алкиламинотетильные производные тиазолопирролопиримидинов препятствуют образованию тромбов в крови [199], а ацетамидин 5-пирроло[2,3-d]пиримидина проявляет сильное ганглиостимулирующее действие [200].

Сообщается также, что 1,3-диалкил-2,4-диоксипирроло[2,3-d]пиримидины обладают седативной и жаропонижающей активностью [151].

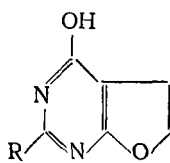


R, R¹=Alk

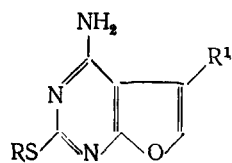
Биологически активные соединения имеются и в ряду фуру[2,3-d]пиримидинов. Так, 4-аминофуру[2,3-d]пиримидины являются мышечными релаксантами [119], проявляют седативные, антигистаминные, диуретические свойства [53, 54]. 2-Замещенный 4-окси-5,6-дигидрофуруопиримидин понижает содержание холестерина в крови [127], а 2-алкилмеркапто-4-аминофуру[2,3-d]пиримидин обладает противоязвенной активностью [81].



R=H, C₆H₅, Alk; R¹, R²=H,
Alk, Ar; R³, R⁴=Alk, Ar, NO₂

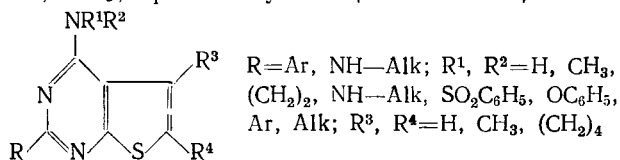


R=H, CH₃, S, NH₂

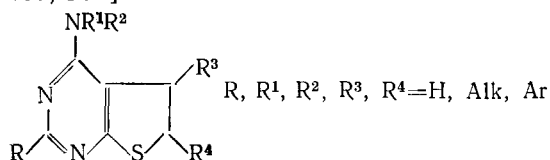


R, R¹=Alk, Ar

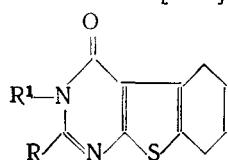
Среди синтетических тиенопиримидинов выявлено множество соединений, обладающих самыми различными видами физиологической активности. Производные 4-аминотиено[2,3-d]пиримидинов проявляют бактерицидные, трихомонацидные [13], антирадиационные, антималярийные [43], антигистаминные [153], акарицидные, инсектицидные, фунгицидные свойства [161, 162], препятствуют образованию тромбов [29].



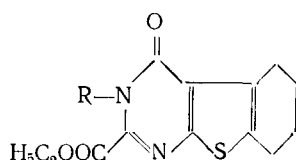
4-Амино-5,6-дигидротиено[2,3-d]пиримидины обладают седативной, диуретической, антигистаминной активностью, являются мышечными релаксантами [56, 163, 164].



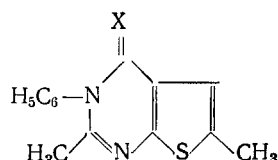
Среди 4-оксотиенопиримидинов обнаружены депрессанты центральной нервной системы, диуретики, гипотензивные, жаропонижающие [144, 145], анальгетические, седативные [30], антиаллергические [37, 39], гипнотические [201] вещества.



$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5; R^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$

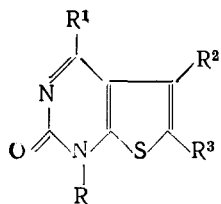


$R = \text{Alk}, \text{Ar}$

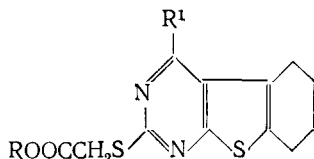


$X = \text{O}, \text{NC}_6\text{H}_5$

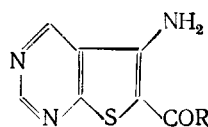
2-Оксо-4-арилтиенопиримидины также обладают анальгетической и диуретической активностью [58, 66]; 2-алкилмеркапто-4-арилпроизводные — антитромбоцитным, жаропонижающим, анальгетическим действием, понижают содержание сахара в крови [63]. 6-Карбокси-5-аминотиено[2,3-d]пиримидин проявляет бактерицидную, анальгетическую, диуретическую активность и жаропонижающее действие [86].



$R = \text{H}, \text{Alk}; R^1 = \text{Ar}; R^2 = \text{H}, \text{CH}_3; R^3 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Cl}, \text{NO}_2$



$R = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5; R^1 = \text{Ar}$



$R = \text{Ar}, \text{NR}_2$

Таким образом, из приведенного выше можно заключить, что производные фуру-, тиено- и пирроло[2,3-d]пиримидинов представляют значительный интерес в качестве физиологически активных веществ, что привлекает внимание широкого круга исследователей к этим соединениям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnson T. B. J. Amer. Chem. Soc., 1911, v. 33, p. 758.
2. Шведов В. И., Рыжова В. К., Гринев А. Н. Химия гетероцикл. соед., 1967, с. 459.
3. Авт. свид. СССР 179322 (1966); Бюл. изобр., 1966, № 5, с. 24.
4. Robba M., Lecomte J. M. Compt. rend., C, 1967, v. 264, p. 207.
5. Arya V. P., Ghate S. P. Indian J. Chem., 1971, v. 9, p. 1209.
6. Robba M., Lecomte J. M., de Servicort M. C. Bull. Soc. chim. France, 1975, p. 587.
7. Bourguignon J., Moreau M., Quequiner G., Pastour P. Bull. Soc. chim. France, 1976, p. 676.
8. Robba M., Touzot P., Riquelme R. M. Tetrahedron Letters, 1972, v. 44, p. 4549.

9. Шведов В. И., Харизоменова И. А., Гринев А. Н. Химия гетероцикл. соед., 1975, с. 765.
10. Robba M., Lecomte J. M., de Cervicort C. M. *Compt. rend.*, C, 1968, v. 266, p. 128.
11. Sauter F., Deinhammer W. *Monatsch. Chem.*, 1973, B. 104, S. 1593.
12. Ried W., Giese R. *Ann.*, 1968, v. 713, p. 143.
13. Пат. ФРГ 2117658 (1972); С. А., 1973, 78, 16214.
14. Caruano L., Welter M., Lander P. *Chem. Ber.*, 1969, B. 102, S. 3968.
15. Cruceyra A., Gomez-Parra V., Mardonero R. *An. Quim.*, 1977, v. 73, p. 265.
16. Manhas M. S., Sharma S. D. *J. Het. Chem.*, 1971, v. 8, p. 1051.
17. Смоленко И. В., Добош А. А. *Укр. хим. ж.*, 1973, т. 39, с. 402.
18. Хрипак С. М., Добош А. А., Смоленко И. В. Химия гетероцикл. соед., 1973, с. 567.
19. Смолянюк И. В., Добош А. А., Хрипак С. М. Там же, 1973, с. 1289.
20. Добош А. А., Хрипак С. М., Смолянюк И. В. Там же, 1974, с. 486.
21. Добош А. А., Смолянюк И. В., Хрипак С. М. Там же, 1974, с. 134.
22. Devani M. B., Shishoo C. J., Pathak C. I., Shama B. G., Cokhale S. V., Padhya A. C. *Indian J. Chem.*, B, 1977, v. 15B, p. 575.
23. Gakhar H. K., Bhardwaj S., Baveja P. *Ibid.*, 1977, v. 15B, p. 347.
24. Gakhar H. K., Madan A., Khanna A., Kumar N. *J. Indian Chem. Soc.*, 1978, v. 55, p. 705.
25. Авт. свид. СССР 767109 (1980): Бюл. изобр., 1980, № 36, с. 120.
26. Смолянюк И. В., Хрипак С. М., Цейкан А. А., Добош А. А. Химия гетероцикл. соед. 1977, с. 753.
27. Campaigne E., Ellis R. L., Bradford M., Ho J. J. *Med. Chem.*, 1969, v. 12, p. 339.
28. Wamhoff H., Wehling B. *Chem. Ber.*, 1976, B. 109, S. 2983.
29. Пат. ФРГ 2200764 (1972); С. А., 1973, v. 79, 92270.
30. Пат. ФРГ 2264222 (1972); С. А., 1973, v. 79, 78837.
31. Gakhar H. K., Madan A., Kumar N. *Indian J. Chem.*, B, 1980, v. 19B, p. 280.
32. Испанск. пат. 371373 (1972); С. А., 1973, v. 79, 92269.
33. Niclsen K. E., Pedersen E. B. *Acta Chem. Scand.*, B, 1978, v. B32, p. 303.
34. Campaigne E., Ellis R. L. *J. Het. Chem.*, 1970, v. 7, p. 43.
35. Campaigne E., Ho J., Bradford M. *Ibid.*, 1970, v. 7, p. 257.
36. Kim-Su M., Eger K., Roth H. J. *Arch. Pharm.*, 1976, v. 309, p. 721.
37. Пат. США 4054656 (1977); С. А., 1978, v. 88, 37830.
38. Bourguignon J., Gougeon E., Quequiner B., Pastour P. *Bull. Soc. chim. France*, 1975, p. 815.
39. Бельг. пат. 859818 (1978); С. А., 1979, v. 80, 38952.
40. Dave K. G., Shishoo C. J., Devani M. B., Kalyanaraman R., Ananthan S., Ullas G. V., Bhadli V. S. *J. Het. Chem.*, 1980, v. 17, p. 1497.
41. Gewald K. *Chem. Ber.*, 1966, B. 99, S. 1002.
42. Шаранин Ю. А., Караван В. С., Темникова Т. И. *Ж. орг. химии*, 1966, т. 3, с. 1987.
43. Foye W. O., Mickles J., Boyce G. M. *J. Pharm. Sci.*, 1970, v. 59, p. 1348.
44. Шаранина Л. Г., Баранов С. Н. Химия гетероцикл. соед., 1974, с. 196.
45. Taylor E. C., Hendess R. W. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, v. 86, p. 951.
46. Taylor E. C., Hendess R. W. *Ibid.*, 1965, v. 87, p. 1995.
47. Taylor E. C., Berger I. G. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1966, v. 5, p. 131.
48. Taylor E. C., Berger I. G. *J. Org. Chem.*, 1967, v. 32, p. 2376.
49. Taylor E. C., Berger I. G. *Angew. Chem.*, 1966, v. 78, p. 144.
50. Tolman R. L., Robins R. K., Townsend L. B. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, v. 90, p. 524.
51. Tolman R. L., Robins R. K., Townsend L. B. *Ibid.*, 1969, v. 91, p. 2102.
52. Sakachi H., Matsuo J., Matsuda T. *Yakugaku Zasshi*, 1969, v. 89, p. 1439; С. А. 1970, v. 72, 12673.
53. Яп. пат. 7381894 (1973); С. А., 1974, v. 80, 48031.
54. Яп. пат. 7381893 (1973); С. А., 1974, v. 80, 37150.
55. Яп. пат. 7378199 (1973); С. А., 1974, v. 80, 96012.
56. Яп. пат. 7411895 (1974); С. А., 1974, v. 80, 108567.
57. Manhas M. S., Rao V. V., Seetharaman P. A., Succardi D., Pazdera J. *J. Chem. Soc.*, C, 1969, v. 14, p. 1937.
58. Пат. ФРГ 2310016 (1972); С. А., 1973, v. 79, 137191.
59. Авт. свид. СССР 355167 (1972); Бюл. изобр., 1972, № 31, с. 80.
60. Шведов В. П., Харизоменова И. А., Гринев А. Н. Химия гетероцикл. соед., 1974, с. 58.
61. Robba M., de Servicourt M. G. *Bull. Soc. chim. France*, 1976, p. 761.
62. Corral C., Mardonero R., Ulecia N. *Afinidad*, 1978, v. 35, p. 129.
63. Яп. пат. 7746095 (1977); С. А., 1977, v. 87, 117896.
64. Fortea J. J. *Prakt. Chem.*, 1975, v. 317, p. 705.
65. Fortea J. *Afinidad*, 1974, v. 31, p. 133.
66. Пат. ФРГ 2323149 (1973); С. А., 1974, v. 80, 70825.
67. Шведов В. И., Харизоменова И. А., Медведева М. В., Гринев А. М. Химия гетероцикл. соед., 1975, с. 918.
68. Ried W., Christ R. *Ann.*, 1980, № 5, p. 699.
69. Авт. свид. СССР 196864 (1967); Бюл. изобр., 1967, № 12, с. 39.
70. Граник В. Г., Глушков Р. Г. *Хим.-фарм. ж.*, 1967, т. 1, с. 16.
71. Morita R., Kobayashi S., Shimadzu H., Ochiai M. *Tetrahedron Letters*, 1970, v. 42, p. 861.
72. Richter R., Ulrich H. *J. Org. Chem.*, 1973, v. 38, p. 2614.
73. Пат. Великобритания 812366 (1959); С. А., 1960, v. 54, 592.
74. Tolman R. L., Tolman G. L., Robins R. K., Townsend L. B. *J. Het. Chem.*, 1970, v. 7, p. 799.

75. Noell C. W., Robins R. K. Ibid., 1964, v. 1, p. 34.
76. Ogura H., Sakaguchi M., Takeda K. Chem. Pharm. Bull., 1972, v. 20, p. 404.
77. Смирнова Н. М., Линберг Л. Ф., Нестеров В. М., Сафонова Т. С. Химия гетероцикл. соед., 1978, с. 537.
78. Yoneda F., Higuchi M., Senga K., Kobahori M. Chem. Pharm. Bull., 1973, v. 21, p. 473.
79. Sai-Ho P. L. Dissertation, Ohio State University, 1978.
80. Taylor E. C., Garcia E. E. J. Org. Chem., 1965, v. 30, p. 655.
81. Яп. пат. 7812888 (1978); С. А., 1978, v. 89, 6341.
82. Roth S. J. Med. Chem., 1969, v. 12, p. 227.
83. Пат. США 3470183 (1969); С. А., 1969, v. 72, 21706.
84. Reisch J. Angew. Chem., 1962, v. 74, p. 783.
85. Pfeleiderer W., Groesinger L., Sagi F. Chem. Ber., 1966, B. 99, S. 3524.
86. Яп. пат. 75140487 (1975); С. А., 1975, v. 85, 21428.
87. Пат. ГДР 136500 (1979); С. А., 1980, v. 92, 58807.
88. Santilli A. A., Scotese A. C. J. Het. Chem., 1977, v. 14, p. 361.
89. Kim D. H., Santilli A. A. Ibid., 1971, v. 8, p. 715.
90. Kim D. H., Santilli A. A. Ibid., 1969, v. 6, p. 819.
91. Пат. США 3575979 (1971); С. А., 1971, v. 75, 36108.
92. Пат. США 3703516 (1973); С. А., 1973, v. 78, 29801.
93. Пат. США 3703517 (1973); С. А., 1973, v. 78, 29802.
94. Пат. США 3732227 (1973); С. А., 1974, v. 79, 18759.
95. Пат. США 3575977 (1971); С. А., 1971, v. 75, 36110.
96. Jhonson T. B., Kohmann E. F. Amer. Chem. J., 1913, v. 49, p. 184.
97. Foldi Z., Halmos J., Demijen J., Izekeeres H. Ber., 1942, B. 75B, S. 755.
98. Nesbitt P., Sykes P. J. Chem. Soc., 1954, p. 3057.
99. Biggs J., Sykes P. Ibid., 1959, p. 1849.
100. Santilli A. A., Scotese A. C., Kim D. H. J. Het. Chem., 1975, v. 12, p. 1291.
101. Santilli A. A., Scotese A. C., Kim D. H. Ibid., 1976, v. 13, p. 135.
102. Пат. США 3296261 (1967); С. А., 1967, v. 66, 55508.
103. Пат. США 3311628 (1968); С. А., 1968, v. 67, 64432.
104. Мелик-Оганджян Р. Г., Хачатрян В. Э., Мирзоян В. С., Охикян В. М., Манукян Ж. С., Амирагов Дж. Г., Костанян А. В., Папоян С. А. Арм. хим. ж., 1979, т. 32, с. 33.
105. Пат. СССР 97821 (1960); С. А., 1962, v. 56, 4781.
106. Davoll J. J. Chem. Soc., 1960, p. 131.
107. West R. A., Beauchamp L. J. Org. Chem., 1961, v. 26, p. 3809.
108. West R. A. Ibid., 1961, v. 26, p. 4959.
109. Пат. Великобритании 915304 (1963); С. А., 1963, v. 59, 2836.
110. Montgomery J. A., Hewson K. J. Med. Chem., 1967, v. 10, p. 665.
111. Пат. Великобритании 812366 (1959); С. А., 1960, v. 54, 592.
112. Lee T. C., Salemnik G., Brown G. B. J. Org. Chem., 1974, v. 39, p. 2963.
113. Seela F., Lupke U. Chem. Ber., 1977, B. 110, S. 1462.
114. Seela F., Bussmann W. Ibid., 1981, B. 114, S. 2056.
115. Westphal G., Stroh H. H. Ann., 1968, v. 711, p. 124.
116. Bisagni E., Marquet J. P., Louisfert J. A. Bull. Soc. chim. France, 1969, p. 803.
117. Marquet J. P., Louisfert J. A., Bisagni E. Ibid., 1969, p. 4344.
118. Bisagni E., Marquet J. P., Louisfert J. A. Ibid., 1969, p. 4338.
119. Пат. ФРГ 1817146 (1969); С. А., 1970, v. 72, 31834.
120. Wolfers H., Kraatz U., Korte F. Chem. Ber., 1973, B. 106, S. 874.
121. Bisagni E., Marquet J. P., Louisfert J. A. Chim. Ther., 1971, v. 6, p. 427.
122. Чхиквадзе К. А., Магидсон О. Ю. Ж. общ. химии, 1964, т. 34, с. 2577.
123. Чхиквадзе К. А., Корецкая П. И., Роднянская Н. С., Магидсон О. Ю. Химия гетероцикл. соед., 1969, с. 138.
124. Schrage A., Hitchings G. H. J. Org. Chem., 1951, v. 16, p. 1153.
125. Wagle H. V., Kulkarni K. D. Indian J. Pharm., 1968, p. 254.
126. Svab A., Budesinsky Z., Vavrina J. Coll. Czech. Chem. Commun., 1967, v. 32, p. 1582.
127. Пат. СССР 122197 (1967); С. А., 1968, v. 68, 105228.
128. Suissman E., Robinson R. A., Maluszak A. J. J. Org. Chem., 1970, v. 35, p. 3823.
129. Furukawa S., Takada M., Castele R. N. J. Het. Chem., 1981, v. 18, p. 581.
130. Wamhoff H., von Valdow C. Chem. Ber., 1974, B. 107, S. 2265.
131. Wamhoff H., Korte F. Ibid., 1966, v. 99, p. 872.
132. Kuwayama Y. Yakugaku Zasshi, 1962, v. 82, p. 1028; С. А., 1962, v. 58, 5687.
133. Авт. свид. СССР 194829 (1967); Бюл. изобр., 1967, № 9, с. 45.
134. Корецкая Н. И., Чхиквадзе К. А., Роднянская Н. С., Магидсон О. Ю. Хим.-фарм. ж., 1968, т. 2, с. 5.
135. Яхонтов Л. Н., Соколова М. С., Корецкая Н. И., Чхиквадзе К. А., Магидсон О. Ю., Рубцов М. В. Химия гетероцикл. соед., 1969, с. 145.
136. Пат. ФРГ 1109698 (1959); С. А. 1962; v. 56, 8277.
137. Мелик-Оганджян Р. Г., Гапоян А. С., Хачатрян В. Э., Мирзоян В. С., Манукян Ж. С., Папоян С. А. Арм. хим. ж., 1980, т. 33, с. 1020.
138. Мелик-Оганджян Р. Г., Гапоян А. С., Хачатрян В. Э., Мирзоян В. С. Химия гетероцикл. соед., 1982, с. 118.
139. Мелик-Оганджян Р. Г., Гапоян А. С., Хачатрян В. Э., Мирзоян В. С. Там же, 1982, с. 1686.

140. Shulte K. E., Reisch J., Mock A., Kauder K. H. Arch. Pharm., 1963, v. 296, p. 235.
141. Lorente L., Mardonero P. R., Vega S. An. Quim., 1974, v. 70, p. 974.
142. El-Telbany F. A. Pharmazie, 1980, v. 35, p. 326.
143. Испанск. пат. 425699 (1977); C. A., 1977, v. 87, 102375.
144. Яп. пат. 7342271 (1973); C. A., 1973, v. 78, 29795.
145. Kulshreshtha M. J., Bhatt S., Pardasani M., Khanna N. M. J. Indian Chem. Soc., 1981, v. 58, p. 982.
146. Duffy T. D., Wilberley D. G. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1974, v. 1, p. 1921.
147. Youssefjeh R. D., Weisz M. Tetrahedron Letters, 1973, v. 44, p. 4317.
148. Wright G. E., Gambino I. J. Het. Chem., 1979, v. 16, p. 401.
149. Creeks P. A., Robinson B. Chem. Ind., 1967, p. 547.
150. Sendo S., Hirota K. Chem. Letters, 1972, p. 367.
151. Яп. пат. 7308799 (1973); C. A., 1973, v. 78, 111351.
152. Isidor I. L. Ph. D. Thesis Univ. of N. Carolina, 1971.
153. Darias V., Fernandez-Tome M. P., Mardonero R., Del-Rio J., Vila-Coro G. Chim. Ther., 1972, v. 4, p. 224.
154. Испанск. пат. 381459 (1973); C. A., 1973, v. 79, 92280.
155. Robba M., Lecomte J. M., Guignon M. S. Bull. Soc. chim. France, 1975, p. 592.
156. Robba M., Lecomte J. M., Guignon M. S. Compt. rend., C, 1968, v. 266, p. 128.
157. Gerster J. F., Hinshaw B. C., Robins R. K., Townsend L. B. J. Het. Chem., 1969, v. 6, p. 207.
158. Hamner R. H. J. Pharm. Sci., 1966, v. 55, p. 1096.
159. Пат. Великобритании 915303 (1963); C. A., 1963, v. 59, 3937.
160. Пат. США 3037980 (1962); C. A., 1962, v. 57, 15129.
161. Пат. ЮАР 8000822 (1981); C. A., 1981, v. 95, 169206.
162. Пат. ФРГ 2465090 (1977); C. A., 1977, v. 87, 128906.
163. Яп. пат. 7411895 (1974); C. A., 1974, v. 80, 108567.
164. Яп. пат. 7413198 (1974); C. A., 1974, v. 80, 108565.
165. Sauter F., Deinhammer W. Monatsch. Chem., 1974, B. 105, S. 558.
166. Robba M., Guignon M. S. J. Het. Chem., 1975, v. 12, p. 921.
167. Пат. Великобритании 960613 (1964); C. A., 1964, v. 61, 5664.
168. Kotva R., Cerny A., Semonsky M. Coll. Czech. Chem. Commun., 1973, v. 38, p. 1438.
169. Cerny A., Semonsky M., Jelinek V. Ibid., 1971, v. 36, p. 2248.
170. Яп. пат. 7225191 (1972); C. A., 1973, v. 78, 4267.
171. West R. A. J. Org. Chem., 1963, v. 28, p. 1991.
172. Пат. Великобритании 950515 (1965); C. A., 1965, v. 63, 13280.
173. Гапоян А. С., Фаградян С. А., Мирзоян В. С., Хачатрян В. Э. Тез. докл. VI Молодежн. конф. по синтетическим и природным физиологическим активным соединениям. Ереван, 1982, с. 62.
174. Robba M., Lecomte J. M., Le Guen Y. Compt. rend., C, 1968, v. 266, p. 1706.
175. Robba M., Guignon M. S., Lecomte J. M. J. Het. Chem., 1975, v. 12, p. 525.
176. Shishoo C. J., Devani M. B., Ullas G. V., Ananthan S., Bhadit V. S. Ibid., 1981, v. 18, p. 43.
177. Sauter F., Deinhammer W., Danksagmueller K. Monatsch. Chem., 1974, B. 105, S. 863.
178. Sauter F., Deinhammer W., Danksagmueller K. Ibid., 1974, B. 105, S. 882.
179. Sauter F., Deinhammer W., Stanetty P. Ibid., 1974, B. 105, S. 1258.
180. Yoneda F., Higuchi M. Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, v. 46, p. 3849.
181. Пат. Великобритании 981458 (1965); C. A., 1965, v. 63, 4308.
182. Яп. пат. 7234299 (1972); C. A., 1973, v. 78, 29796.
183. Kim D. H., Santilli A. A. Tetrahedron Letters, 1971, v. 26, p. 2441.
184. Пат. США 3775412 (1975); C. A., 1974, v. 80, 70826.
185. Яп. пат. 7225192 (1972); C. A., 1973, v. 78, 4272.
186. Fortea G. Afrinidad, 1973, v. 30, p. 225.
187. Campaigne J. E., Bradford M. J. Het. Chem., 1970, v. 7, p. 257.
188. Яп. пат. 7307637 (1973); C. A., 1973, v. 79, 53363.
189. Mizuno Y., Ikehara M., Watanabe K. A., Suzuki S., Iton T. J. Org. Chem., 1963, v. 28, p. 3329.
190. Nishimura H. J. Antibiotics, 1956, v. 9A, p. 60.
191. Rao K. V. J. Med. Chem., 1968, v. 11, p. 939.
192. Matsuoka M. J. Antibiotics, 1960, v. 13A, p. 121.
193. Matsuoka M., Umezawa H. Ibid., 1960, v. 13A, p. 114.
194. Saneyoshi M., Tokuzen R., Furuoka F. Gann, 1965, v. 56, p. 219; C. A., 1965, v. 63, 7524.
195. Anzai K., Marumo S. J. Antibiotics, 1957, v. 10A, p. 201.
196. Bloch A., Leonard K. J., Nchol C. A. Biochim. Biophys. Acta, 1967, v. 138, p. 10.
197. Rao K. V., Renn D. W. In: Antimicrobial Agents Chemiotherapy, Maywood — New-York: Chas. Pfizer, 1963, p. 77.
198. Suhadolnik R. J. In: Nucleoside Antibiotics. New-York: Wiley Interscience, Inc., 1970, p. 298.
199. Пат. ФРГ 2042253 (1971); C. A., 1971, v. 74, 141847.
200. Пат. ФРГ 1936791 (1970); C. A., 1970, v. 72, 111499.
201. Fortea J., Gonolon E., Tornos M. E., Colome J. Afrinidad, 1973, v. 30, p. 119.

Институт тонкой органической химии
АН Арм. ССР, Ереван