

УДК 547.859.1

ФУРО-, ТИЕНО- И ПИРРОЛО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНЫ

Мелик-Оганджанян Р. Г., Хачатрян В. Э., Гапоян А. С.

Описаны методы синтеза, химические и биологические свойства фуро-, тиено- и пирроло[2,3-*d*]пириимидинов.

Библиография — 201 ссылка.

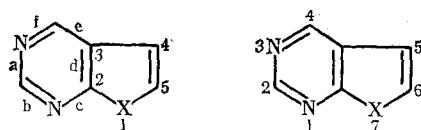
ОГЛАВЛЕНИЕ

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 фуро-, тиено- и пирроло[2,3-*d*]пириимидинов, 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 фуро-, тиено- и пирроло[2,3-*d*]пириимидинов 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

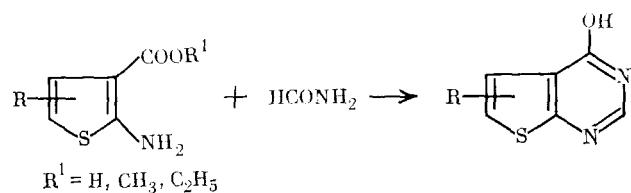
Хотя первое сообщение о синтезе пирроло[2,3-*d*]пириимицина появилось еще в 1911 г. [1], систематические исследования в ряду фуро-, тиено- и пирроло[2,3-*d*]пириимидинов были начаты 20—25 лет назад. Методы синтеза этих соединений можно разделить на две группы: исходя из производных пятичленного гетероцикла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

II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА

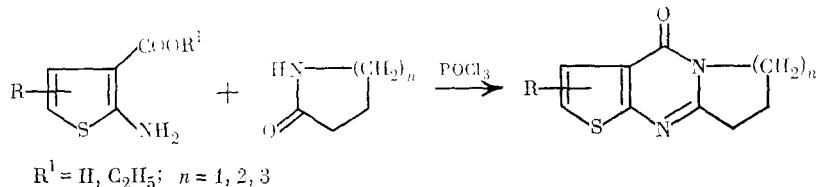
1. Методы синтеза, исходя из пятичленного гетероцикла

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-

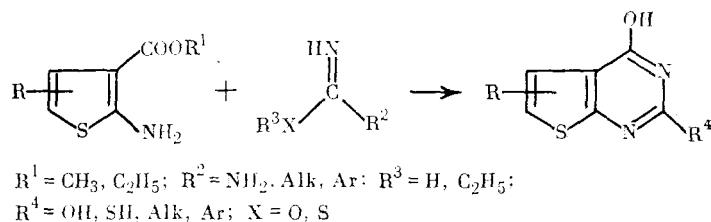
зуются 4-окситиено[2,3-d]пиrimидины [2—8].



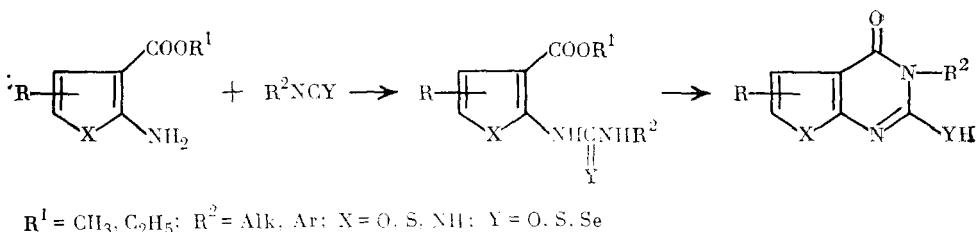
Авторы работы [9] вместо формамида использовали соответствующие лактамы; выход тиенопирамидина составлял 40—90%.



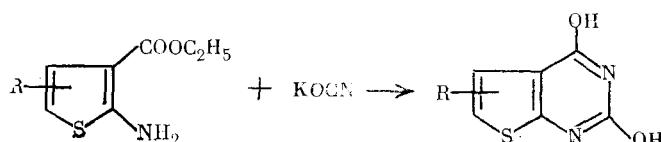
Эфиры 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты вступают во взаимодействие с мочевиной [6, 10], тиомочевиной [11], иминоэфирами [11, 13], образуя соответствующие 2-замещенные 4-окситиено[2,3-d]пиrimидины.



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]пиrimидины. Аналогичная реакция с изоцианатом известна для 2-амино-3-карбметоксифурана [27] и пиррола [28].

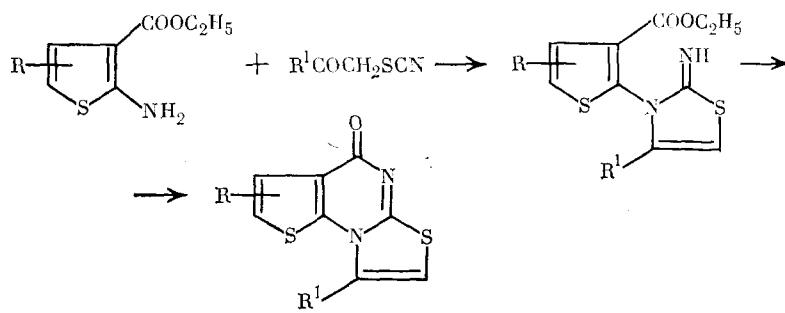


В водном растворе цианата калия 2-амино-3-карбэтокситиофен циклизуется в 2,4-диокситиенопирамидин с выходом 70% [29].

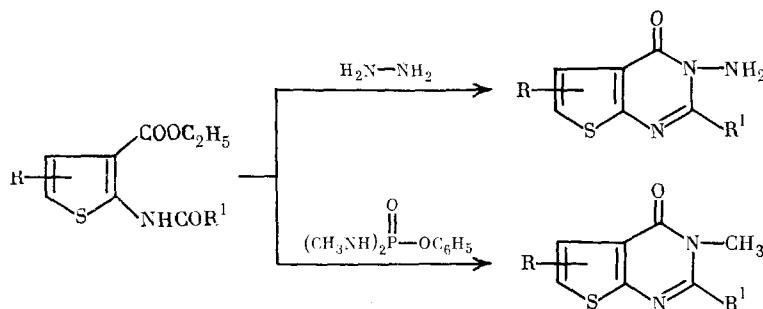


Интересна реакция 2-амино-3-карбэтокситиофена с α -тиоцианоацетоном [30] или ацетофеноном [31], в результате которой образуется три-

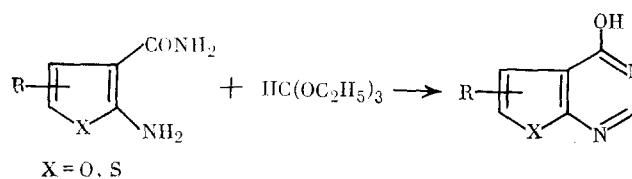
циклическая система тиазолотиенопиримидина.



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-оксотиено[2,3-d]пириимины соответственно.

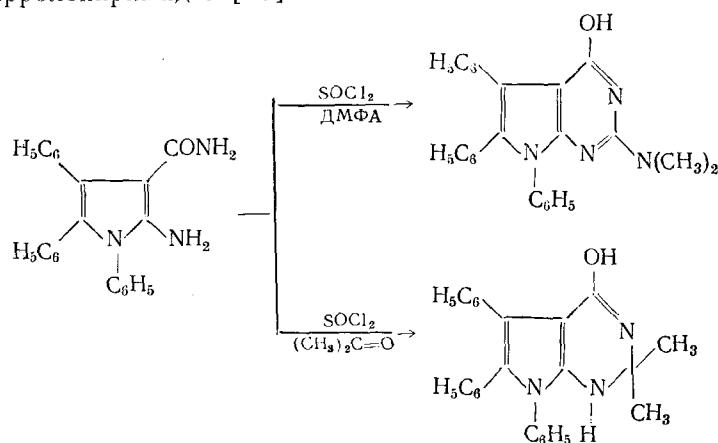


В реакциях циклизации можно использовать также 3-карбамидопроизводные пятичленных гетероциклов. Так, 2-амино-3-карбамидофураны [34, 35] и тиофены [5] с ортоэфиром муравьиной кислоты или с самой кислотой [6] образуют соответствующие 4-оксипроизводные

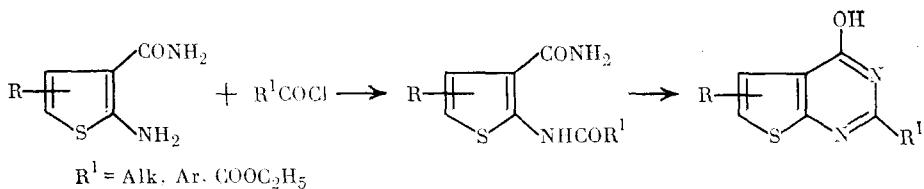


$X = O, S$

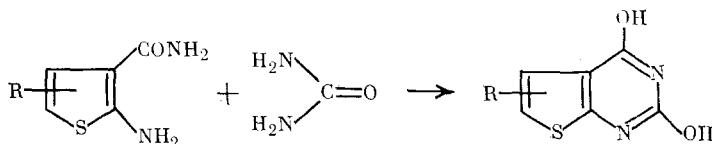
1,4,5-Трифенил-2-амино-3-карбамидопиррол под действием хлористого тионила в диметилформамиде циклизуется в 2-диметиламино-4-оксипирроло[2,3-d]пириимидин, а в ацетоне — в 2,2-диметил-2,2-дигидро-4-оксипирролопириимидин [36].



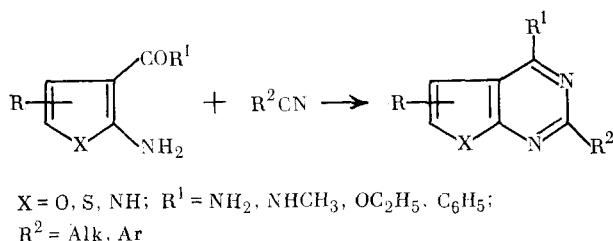
2-Замещенные-4-окситиенопиримидины можно синтезировать, исходя из 2-ациламино-3-карбамидотиофенов [6, 37—39].



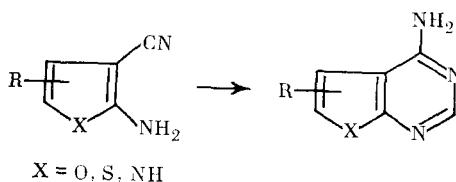
При нагревании 2-амино-3-карбамидотиофена с мочевиной образуется 2,4-диокситиено[2,3-d]пиридин с выходом 40% [6].



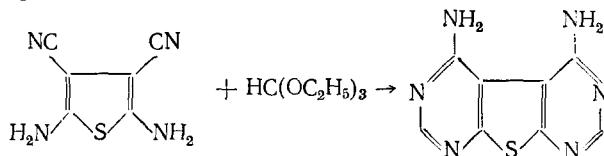
2-Амино-3-карбамидо-, карбэтокси-, бензоилфураны, тиофены и пирролы вступают в реакцию с различными нитрилами, образуя соответствующие бициклы с выходами 50—85% [40].



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

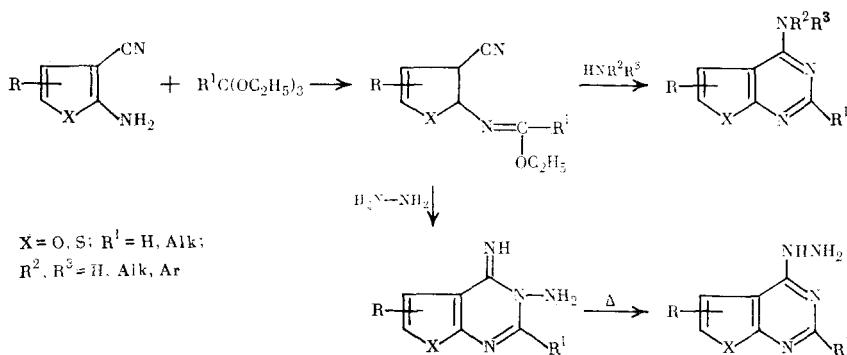


2,5-Диамино-3,4-дицианотиофен с ортоэфиrom муравьиной кислоты в присутствии аммиака циклизуется в 4,4'-диаминотиено[2,3-d; 2',3'-d]дипиримидин [48].

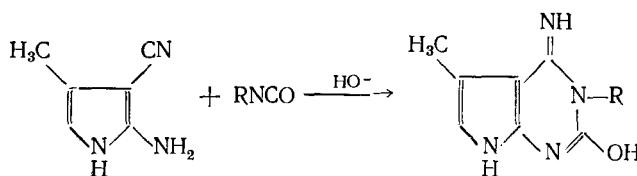


Обычно в ходе реакции соответствующего фурана или тиофена с ортоэфиrom муравьиной кислоты в присутствии аммиака на первой стадии образуется 2-алкоксиэтиленамино-3-цианфуран (тиофен), который можно вводить в реакцию с гидразином [52] или замещенными амина-

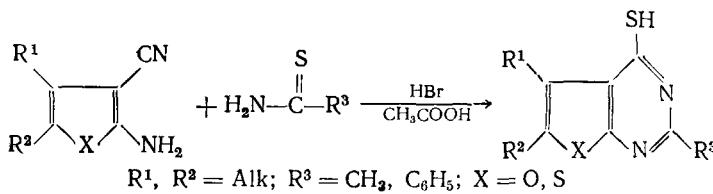
ми [53—56], получая соответствующие 4-аминопроизводные.



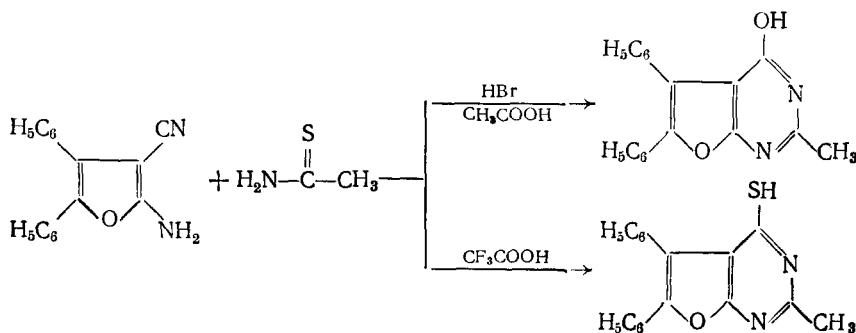
2-Амино-3-цианпиррол циклизуется под действием изоцианатов в щелочной среде в 2-оксо-3-алкил-4-аминопирроло[2,3-*d*]пиrimидин [28].



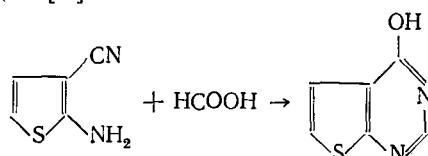
При изучении реакции 2-амино-3-цианфуранов и тиофенов с тиоамидами установлено, что 4,5-диалкилпроизводные этих циклов в кислой среде образуют 4-меркаптофуро- и тиенопиrimидины [57].



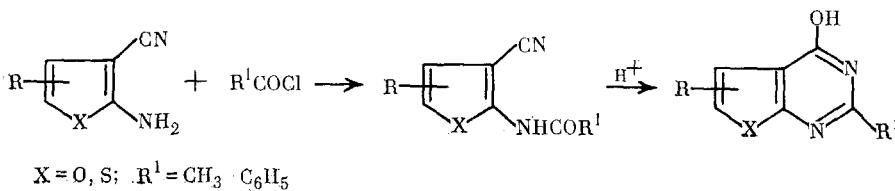
2-Амино-3-циан-4,5-дифенилфуран в указанных выше условиях с тиоацетамидом образует 4-оксифуропириимидин, а в присутствии трифторуксусной кислоты циклизуется в 4-меркаптофуропириимидин:



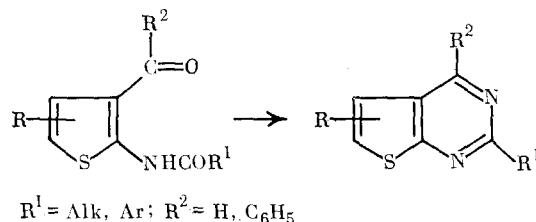
Следует отметить, что 2-амино-3-циантрофен под действием муравьиной кислоты в присутствии ацетата натрия также циклизуется в 4-окситиено[2,3-*d*]пиrimидин [6].



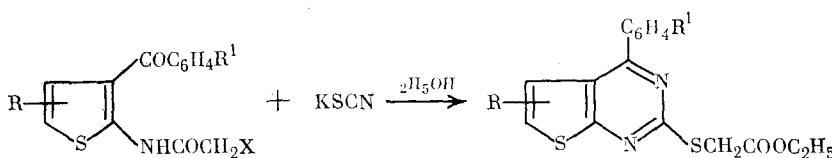
2-Ациламино-3-цианфураны и тиофены в кислой среде образуют соответствующие 4-оксипроизводные [57].



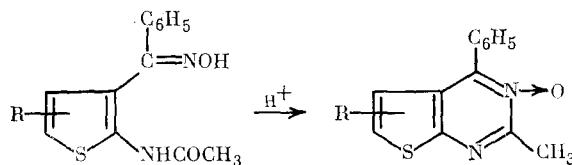
В синтезах тиено[2,3-d]пиrimидинов нашли применение 2-аминотиофен-3-карбальдегиды и кетоны, которые с ацетатом аммония, амиаком или формамидом циклизуются в 2,4-диалкил(арил)тиенопиrimидины [6, 58—62].



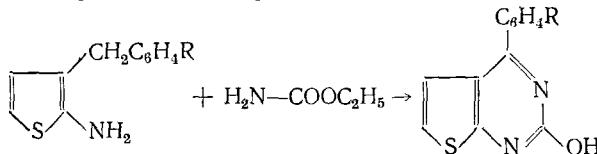
Реакция 2- α -галогенациламино-3-бензоилтиофена с роданистым калием приводит к образованию 2-алкилмеркапто-4-фенилтиено[2,3-d]пиrimидина [63].



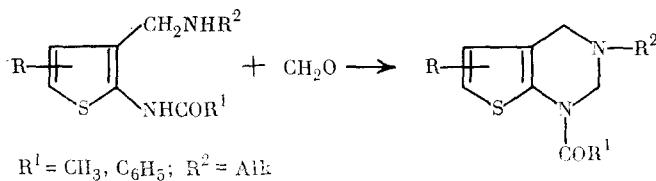
Оксими 2-ациламино-3-бензоилтиофенов циклизуются в кислой среде в соответствующие N-окиси [64, 65].



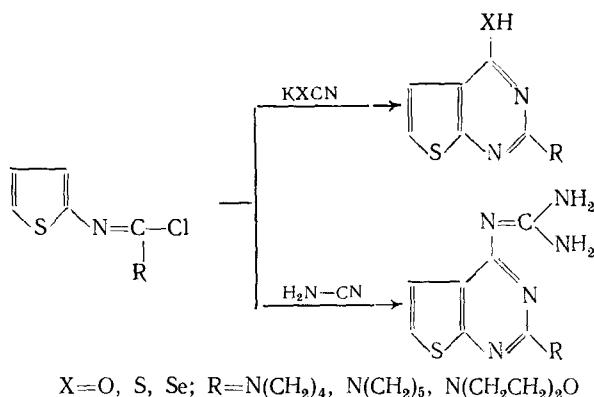
В заключение можно привести несколько нестандартных реакций, позволяющих переходить от тиофенов и пирролов к тиено- и пирролопиrimидинам. Так, нагреванием 2-амино-3-бензилтиофена с уретаном получены 2-окси-4-фенилтиенопиrimидины [66].



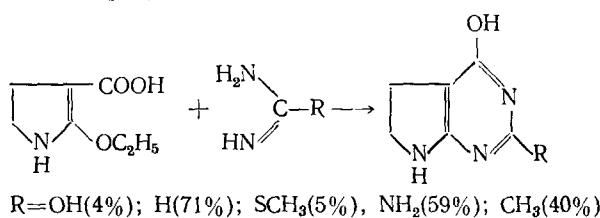
2-Ациламино-3-аминометилтиофены под действием формальдегида циклизуются в 1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиrimидины [67].



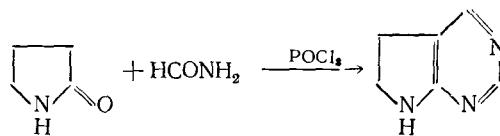
Исследование реакции N-(2-тиенил)хлорформальдегидов с изоцианатами и цианамидом привело к получению ряда 2-амино-4-замещенных тиенопиримидинов [68].



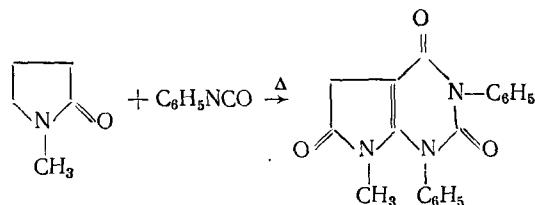
2-Этокси-3-карбокси-4,5-дигидропиррол образует с мочевиной, тиомочевиной или ацетамидином соответствующие пирролопиримидины, причем выход продукта колеблется в пределах от 5 до 70% в зависимости от характера реагента [69, 70].



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



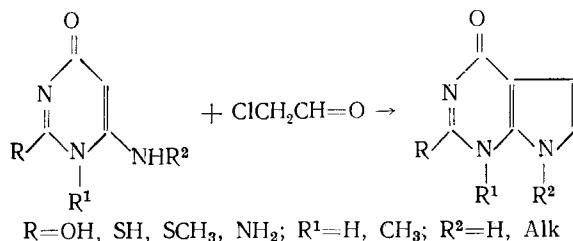
При нагревании 1-метил-2-пирролидона с фенилизоцианатом образуется 5,6-дигидропирролопиримидин [72].



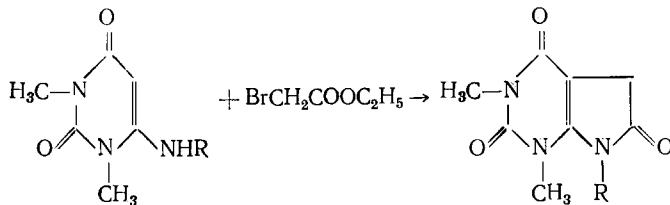
2. Методы синтеза, исходя из шестичленного гетероцикла

В этом методе синтеза обычно используются либо пиримидины, не имеющие заместителей у атома C(5), но содержащие различные функциональные группы (окси-, меркапто-, амино-) у C(2), C(4) и C(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 C(5) пиримидинового ядра, так и за счет 6-окси-, меркапто- или аминогруппы. Так, 2-замещенные 4-окси-6-аминопиримидины реагируют с хлорацетальдегидом, образуя соответ-

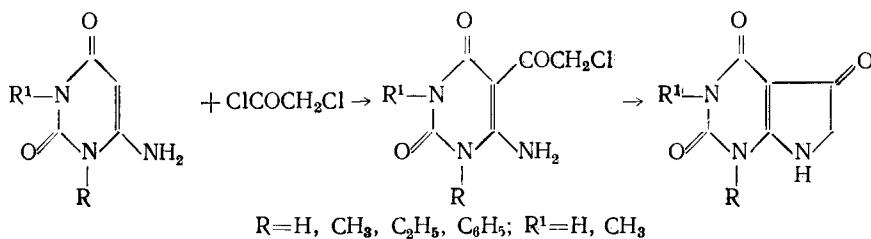
ствующие пирролопиримидины [73—75]:



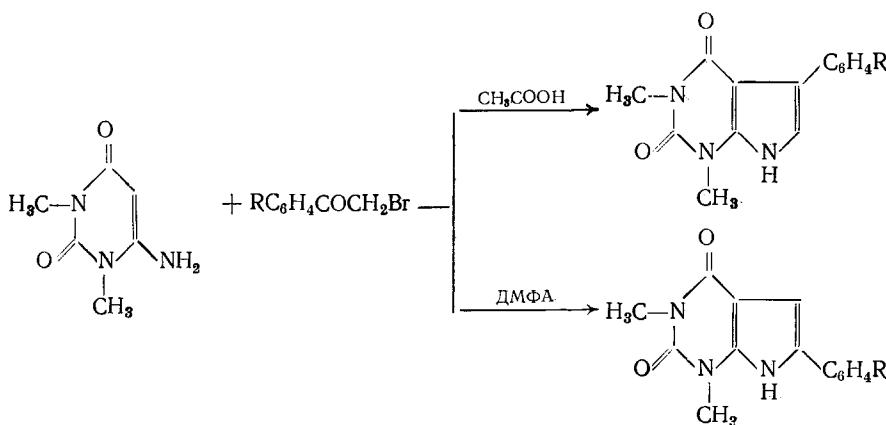
1,3-Диметил-6-аминоурацил под действием эфира бромуксусной кислоты циклизуется в 2,4,6-триоксопирролопиримидин [76].



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



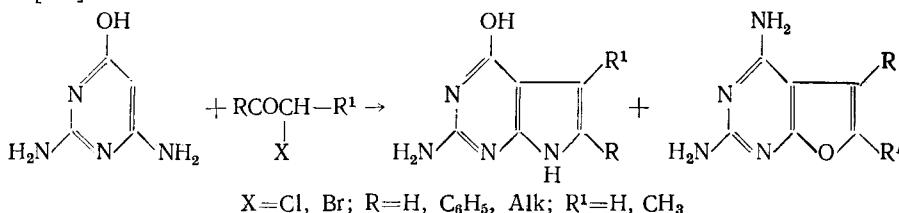
Японские авторы [76, 78] показали, что 1,3-диметил-6-аминоурацил, в зависимости от условий, реагирует с фенацилбромидами по двум направлениям. В присутствии уксусной кислоты образуется 5-фенил-, а в диметилформамиде — 6-фенилпирроло[2,3-*d*]пириимидин.



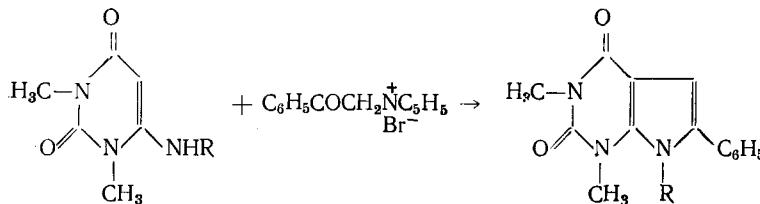
Очевидно, в первом случае молекула бромистого водорода отщепляется за счет аминогруппы, а во втором — за счет связи C(5)—H пиримидинового кольца.

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

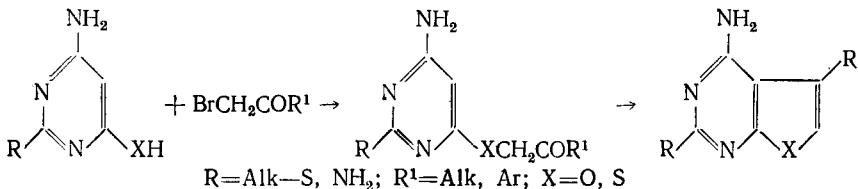
либо смесь этих соединений, либо только один из возможных продуктов [79].



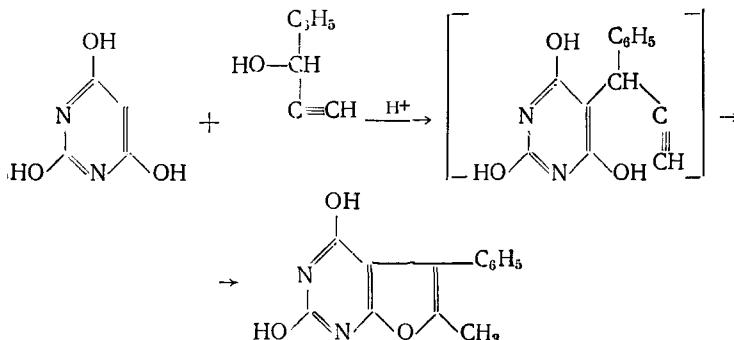
Иногда вместо α -галогенкарбонильных соединений применяются α -хлорпиридиниевые соли. Так, 1,3-диметил-6-аминоурацил вступает в реакцию с бромидом фенацилпиридиния, образуя 6-фенилпирролопиридин [80].



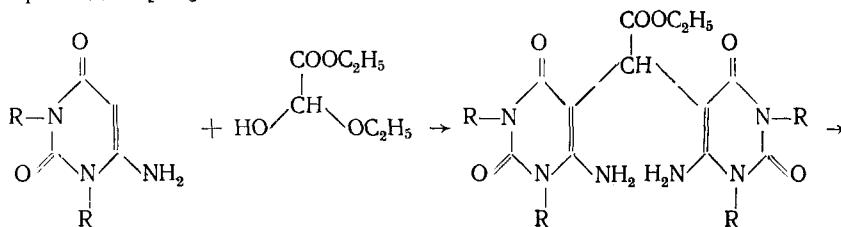
Некоторые 6-окси- и 6-меркаптопириимины можно алкилировать по окси-, меркаптогруппе с последующей циклизацией в соответствующий фуро- [81] или тиенопиридин [82, 83].

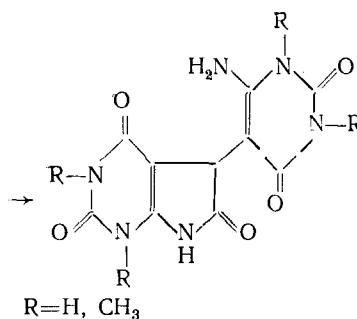


Известны примеры использования реакционноспособных оксиоединений в синтезах фуро- и пирролопирииминых. Так, при нагревании α -фенилпропаргилового спирта с барбитуровой кислотой в присутствии серной кислоты или трехфтористого бора образуется 2,4-диокси-5-фенил-6-метилфуро[2,3-d]пиридин с выходом 75% [84]:

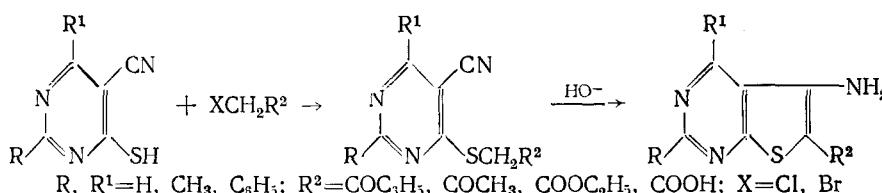


Реакция этилового эфира глиоксалевой кислоты с 6-аминоурацилами проходит по типу альдольной конденсации, и образуется *бис*-пиридин, который, под действием бикарбоната натрия циклизуется в пирроло[2,3-d]пиридин [85]

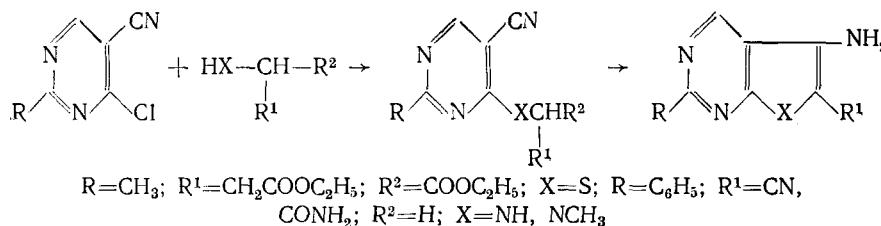




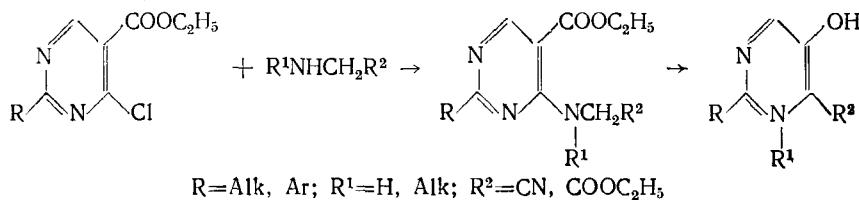
Из пиримидинов, содержащих заместитель у атома С(5) пиримидинового кольца, в синтезах тиено- и пирролопиримидинов используются 5-циано- и 5-карбетоксипроизводные. Так, 6-меркапто-5-цианопиримидины можно алкилировать галогеналкилами, содержащими активную метиленовую группу, получая 5-алкилпроизводные. Последние легко циклизуются в щелочной среде в 5-аминотиено[2,3-d]пиримидины [86, 87]:



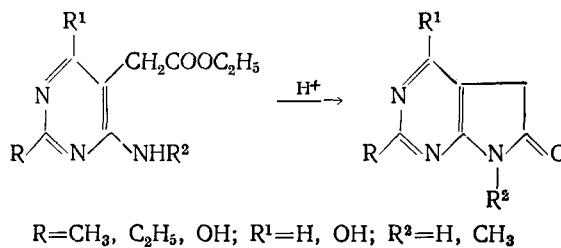
При взаимодействии 5-циано-6-хлорпиримидинов с соответствующими меркапто- или аминопроизводными образуются промежуточные 6-алкилмеркапто- или 6-алкиламино-5-цианопиримидины, которые можно подвергнуть циклизации аналогично приведенной выше [88, 89]:



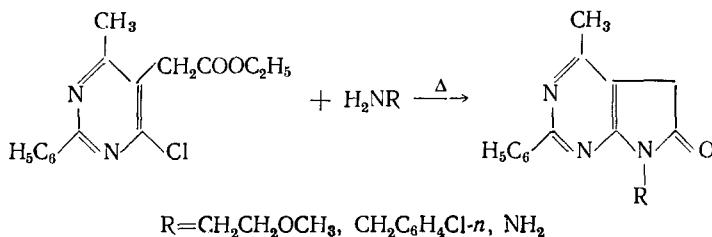
Реакция 5-карбетокси-6-хлорпиримидинов с производными глицина приводит к образованию 5-оксипирроло[2,3-d]пиримидинов [90—95]:



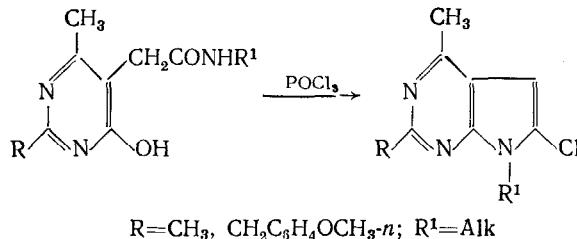
Широкое применение для получения пирроло[2,3-d]пиримидинов нашли производные пиримидил-5-уксусных альдегидов и кислот. Как указывалось ранее [1], первый синтез пирроло[2,3-d]пиримидина был осуществлен исходя из эфира 4-аминопиримидил-5-уксусной кислоты. Имеется еще несколько ранних работ в этой области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



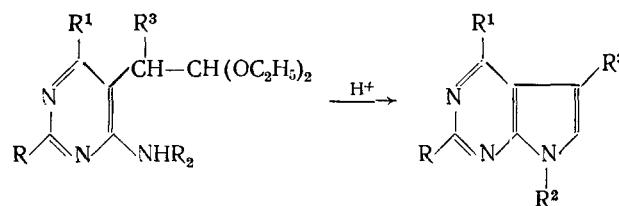
При кипячении этилового эфира 6-хлорпиримидил-5-уксусной кислоты с аминами также образуется 6-оксопирролопирамиды [100, 101].



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

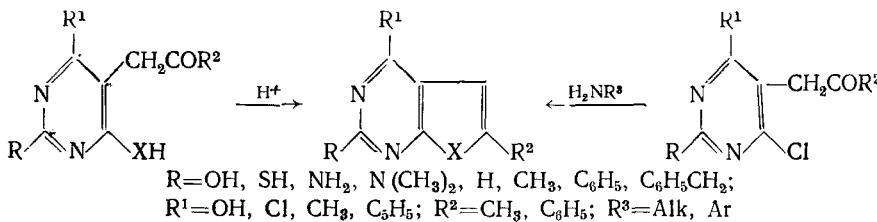


В литературе имеется также много примеров синтеза пирроло[2,3-d]пирамидинов из ацеталей 6-аминопиримидил-5-уксусных альдегидов [105—115].

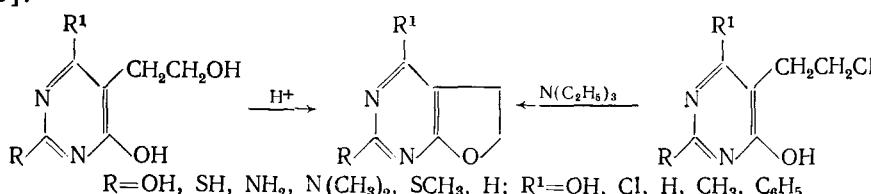


R=OH, SH, NH₂, H, Alk; R¹=H, OH, NH₂, Cl; R²=H, Alk; R³=H, CH₃

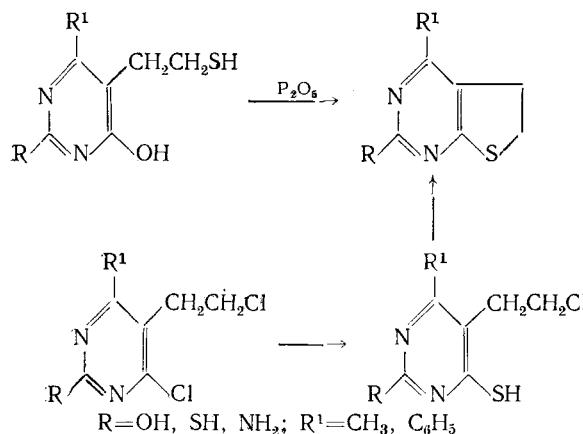
Аналогичной реакции в кислой среде подвергаются 5-ацетонил-6-окси-меркапто-аминопиримидины [104, 116—120]. С другой стороны, нагревание 5-ацетонил-6-хлорпиримидинов с аминами приводит к получению пирролопирамидинов [118, 121]:



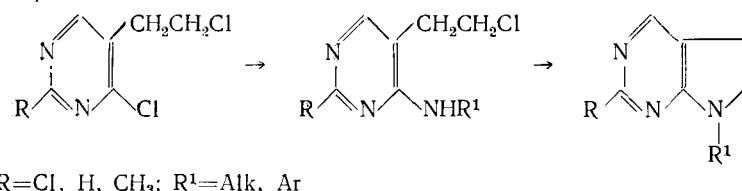
В синтезах 5,6-дигидрофуро-, тиено- и пирроло[2,3-d]пирамидинов нашли применение 5-β-окси-, галогено-, меркаптоалкиламино-, этил-6-окси-, амино- или хлорпиримидины. Так, β-оксиэтил-6-оксипиримидин под действием хлористого тионила или серной кислоты циклизуется в 5,6-дигидрофуропирамидин [122—127]. Это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



5,6-Дигидротиено[2,3-d]пирамидины были получены как из 5- β -меркаптоэтил-6-оксипирамидина действием пятиокиси фосфора, так и из 5- β -хлорэтил-6-хлорпирамидина реакцией с тиомочевиной [130—132].

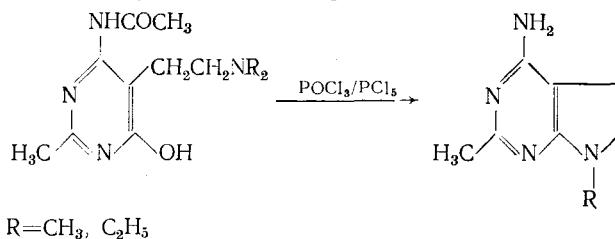


5- β -Хлорэтил-6-хлорпирамидины можно вводить в реакцию с аминами, получая 6-аминопроизводные, которые циклизуются в 5,6-дигидропирамидины [123, 133—135]:



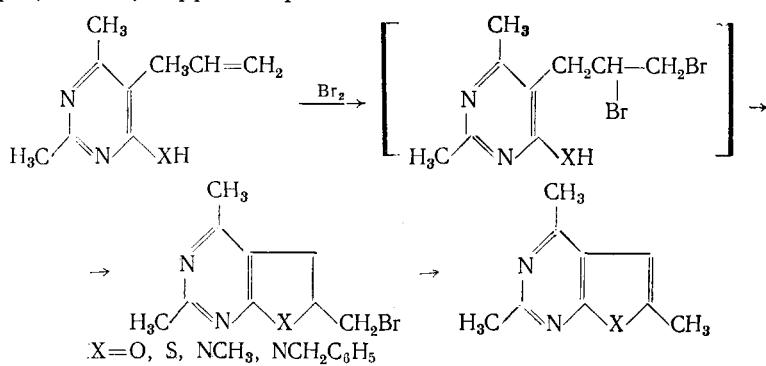
R=Cl, H, CH₃; R¹=Alk, Ar

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

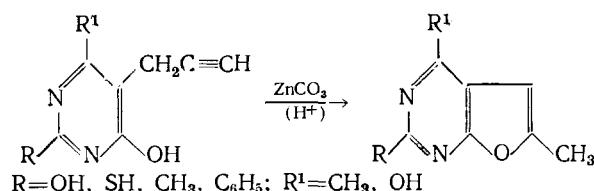


R=CH₃, C₂H₅

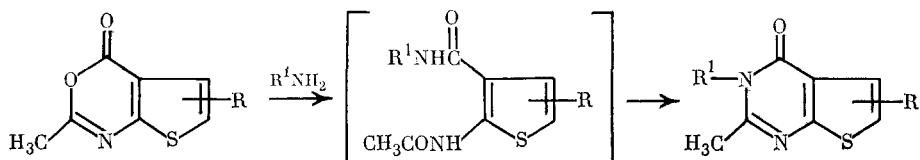
Недавно найден удобный метод синтеза фуро-, тиено- и пирамидо[2,3-d]пирамидинов исходя из 5-аллил-6-окси-, меркапто-, аминопирамидина [137—139]. При бромировании последних образуются 5-(2',3'-дигромопропил)пирамидины, которые циклизуются при кипячении в спирте или диметилформамиде в соответствующие 6-бромметил-5,6-дигидропроизводные. Эти соединения под действием метилата натрия образуют 6-метилфуро-, тиено-, пирамидо[2,3-d]пирамидины.



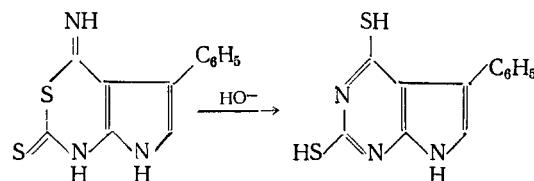
Известно [140], что 2,4-диметил- и 2-фенил-5-пропаргил-6-оксипиридин под действием карбоната цинка превращаются в 6-метилфуро[2,3-d]пиридин. Аналогичная реакция наблюдается в случае 5-пропаргилбарбитуроевой и тиобарбитуроевой кислот в присутствии серной кислоты.



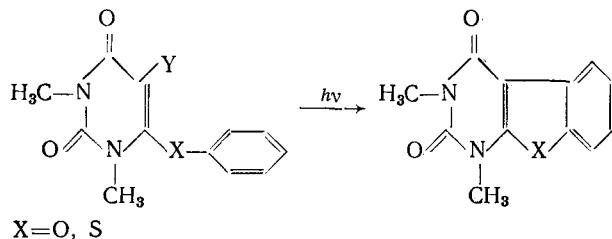
В литературе имеется всего несколько примеров синтеза тиенопиридинов из тиено[2,3-d]оксазинов [141—145]. При этом иногда выделяют промежуточные 2-ациламино-3-карбамидотиофены, которые циклизуются в тиенопиридины под действием фосфорной кислоты.



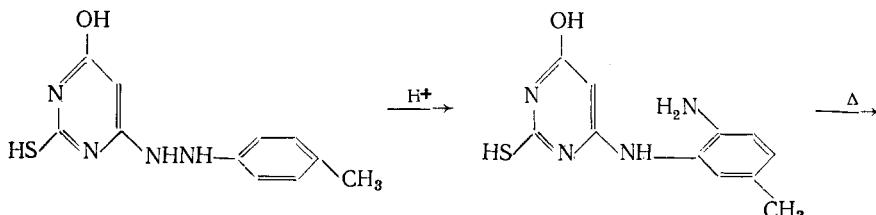
2-Тио-4-имино-5-фенилпирроло[2,3-d]тиазин под действием щелочи перегруппированывается в 2,4-димеркапто-6-фенилпирроло[2,3-d]пиридин [146].

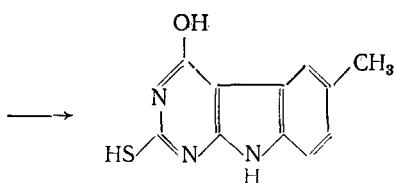


Обнаружено [147], что при фотолизе 5-иод-6-фенокси-1,3-диметилурацила образуется фуропиридин с выходом 1%, однако 6-фенилмеркапто-аналог циклизуется в соответствующий тиенопиридин с выходом 42%.

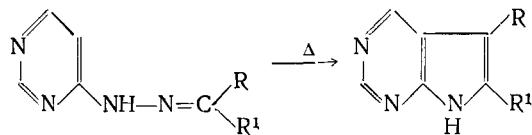


Следует отметить также метод получения пирролопиридинов из пиридинилгидразинов и гидразонов по аналогии с методом получения индола по Фишеру. Так, 6-*n*-толилгидразино-2-тиоурацил под действием кислот образует стабильный 6-*o*-аминоанилино-2-тиоурацил, который подвергается внутримолекулярной циклизации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

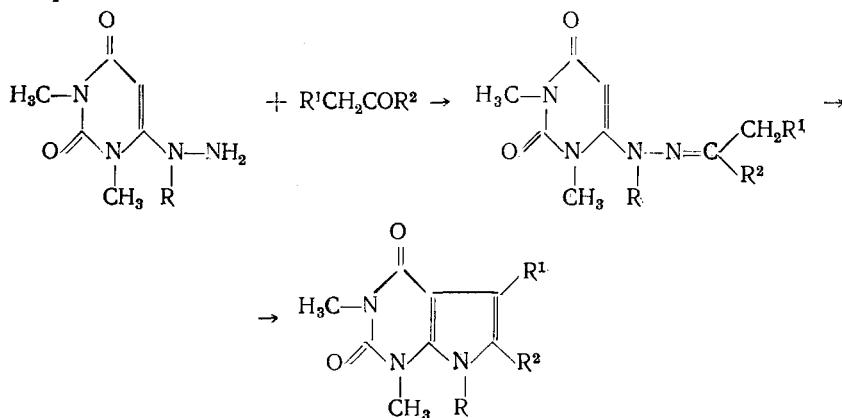




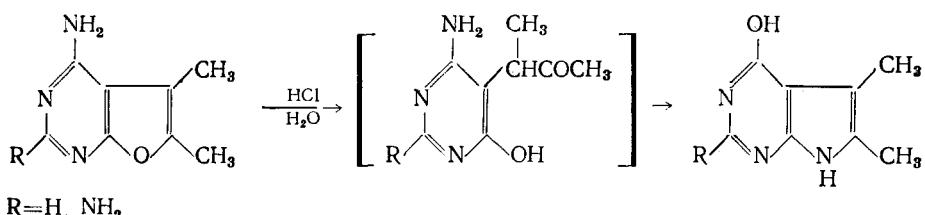
Аналогичной реакции подвергаются 4-пириимидинилгидразоны при кипячении в этиленгликоле, однако выходы при этом низкие [149].



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



При попытке гидролизовать соляной кислотой 4-аминофуро[2,3-*d*]пириимидин в 4-оксианалог, получен [152] 4-оксипирроло[2,3-*d*]пириимицин. 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*]пириимидин [79].



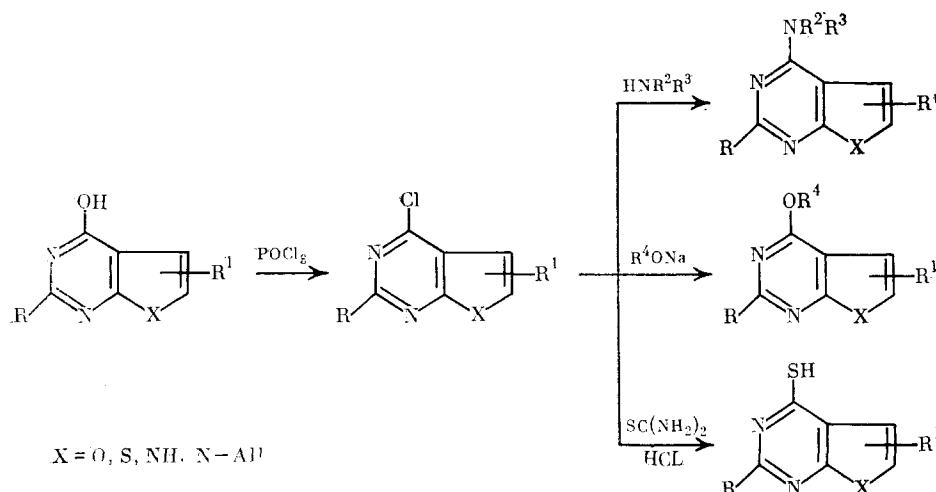
R=H, NH₂

III. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

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

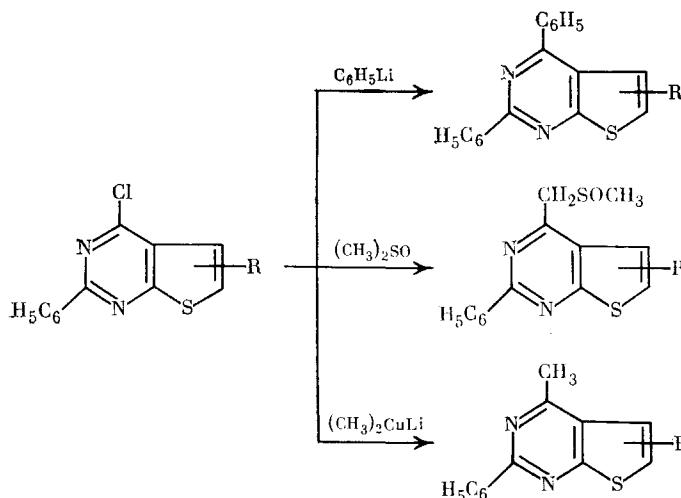
Так, пириимидиновая часть молекулы легко вступает в реакции, характерные для пириимидинов. 4-Оксифуро-, тиено- или пирролопириимины под действием хлорокиси фосфора легко превращаются в 4-хлорпроизводные [4, 8, 13, 16, 34, 38, 73, 97, 106—109, 117—119, 121, 153—157]. Далее из этих соединений известными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

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

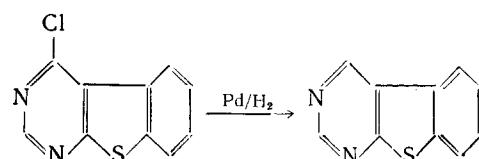


2,4-Диокситиено[2,3-d]пириимины с хлоркисью фосфора образуют 2,4-дихлорпроизводные, которые со спиртовым раствором аммиака при 100° превращаются в смесь 2-хлор-4-амино- и 2-амино-4-хлортиено[2,3-d]пириимидинов [156].

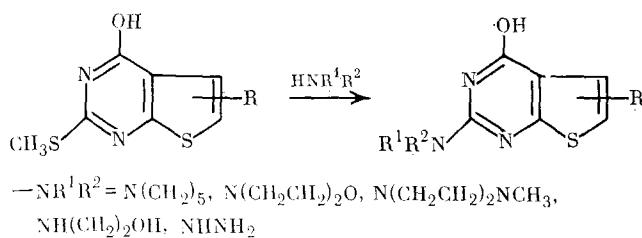
2-Фенил-4-хлортиено[2,3-d]пириimidин вступает в реакцию с фениллитием, образуя 2,4-дифенилпроизводное с выходом 65%, с диметилсульфоном — 4-метилсульфонометиловое производное (80%); с диметиллитийкупратом — 4-метилпроизводное (82%) [16].



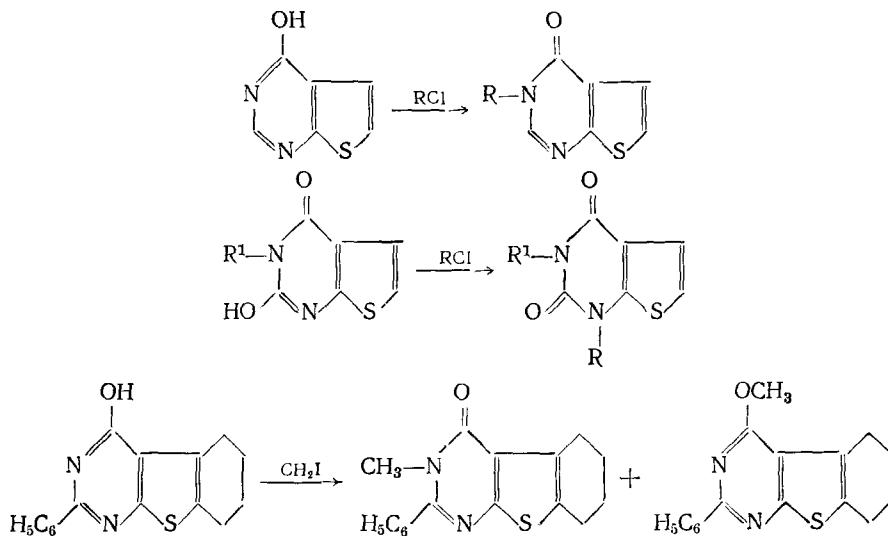
4-Хлорбензотиено[2,3-d]пириimidин под действием палладиевого катализатора теряет атом хлора и восстанавливается в бензотиено[2,3-d]пириimidин [8].



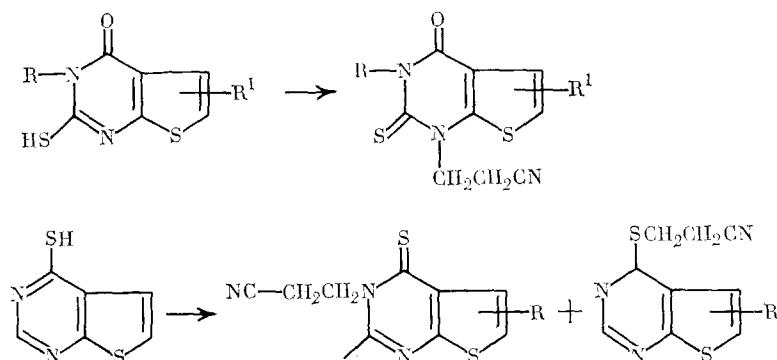
При действии на 2-метилмеркапто-4-окситиено[2,3-d]пирамидин различных аминов получаются соответствующие 2-аминопроизводные [165].



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

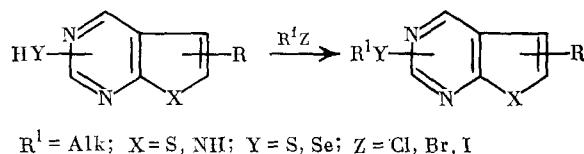


Реакция цианэтилирования 2-меркапто-3-алкил-4-окситиено[2,3-d]пирамидина протекает по атому азота пирамидинового кольца [18], в то время как 4-меркаптотиенопирамидин с акрилонитрилом образует смесь N- и S-алкилпроизводных [166].

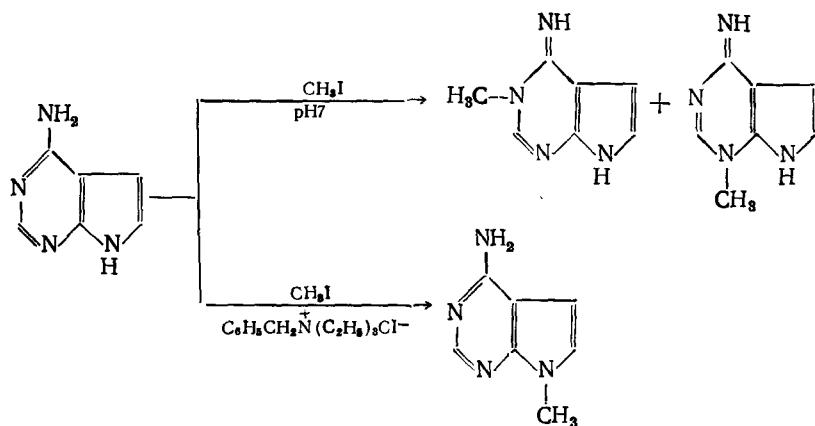


4-Меркаптотиено-, 2-меркаптотиено-, 2-селенотиено- и 4-меркаптопирроло[2,3-d]пирамидины с алкилгалогенидами образуют только S(Se)-ал-

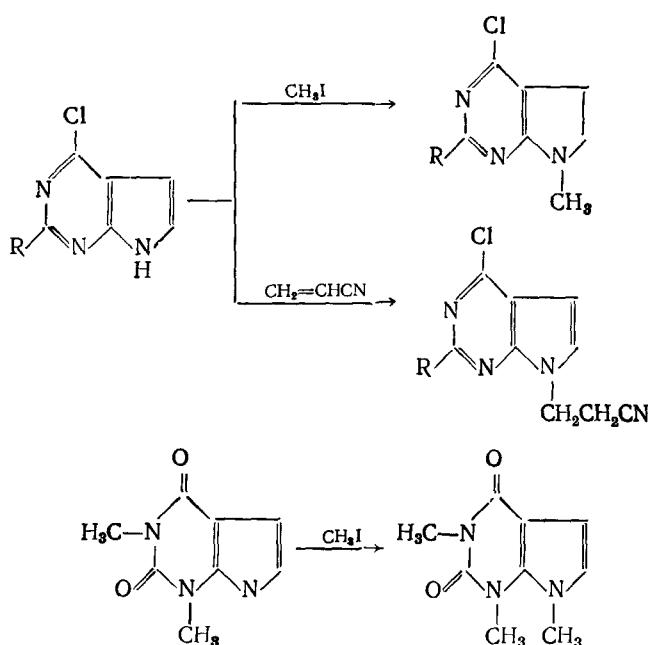
килпроизводные [10, 17, 20, 26, 156, 166—169].



При исследовании реакции алкилирования 4-аминопирроло[2,3-d]пиридинина 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].

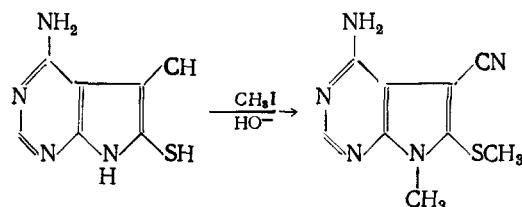


4-Хлорпирроло[2,3-d]пиридинин, так же как и 1,3-диметил-2,4-диоксипирроло[2,3-d]пиридинин метилируется или цианэтилируется в щелочной среде по атому азота пиррольного кольца [107, 170—172].

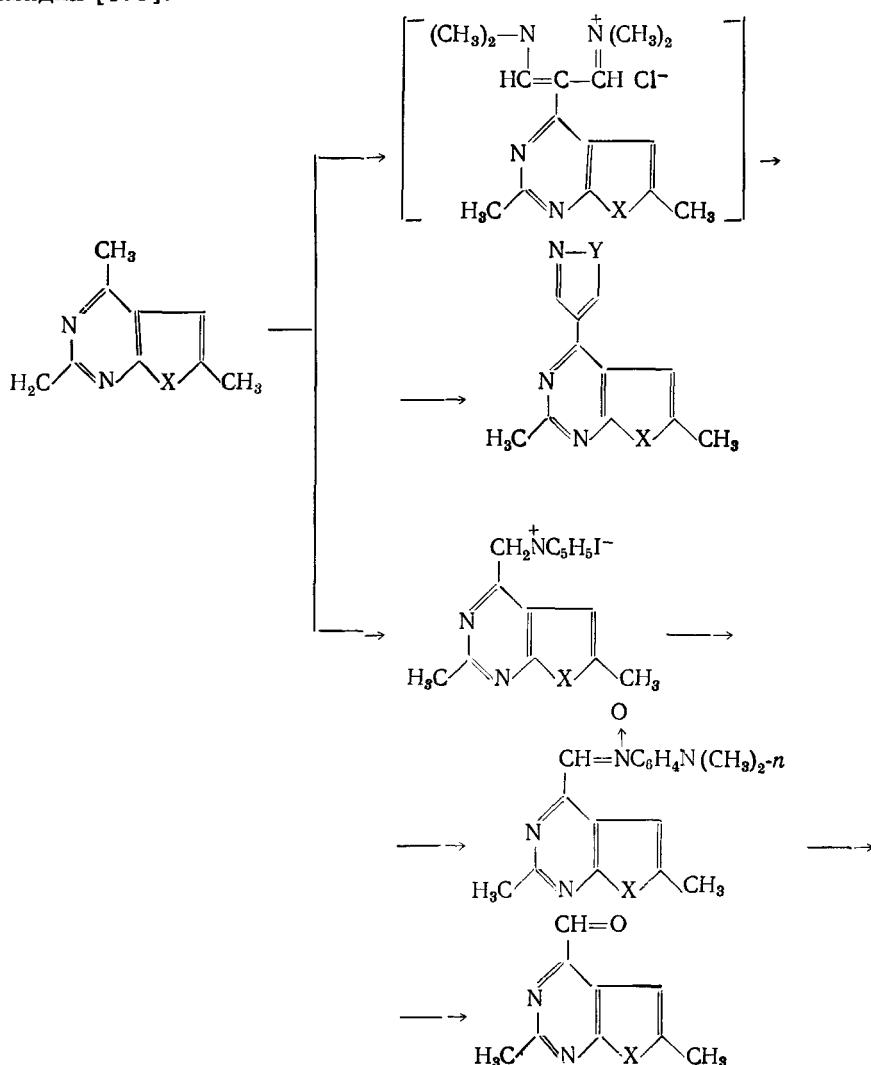


При взаимодействии 4-амино-5-циано-6-меркаптопирроло[2,3-d]пиридинина с иодистым метилом образуется 6-метилтио-7-метилпирролопири-

мидин [45].



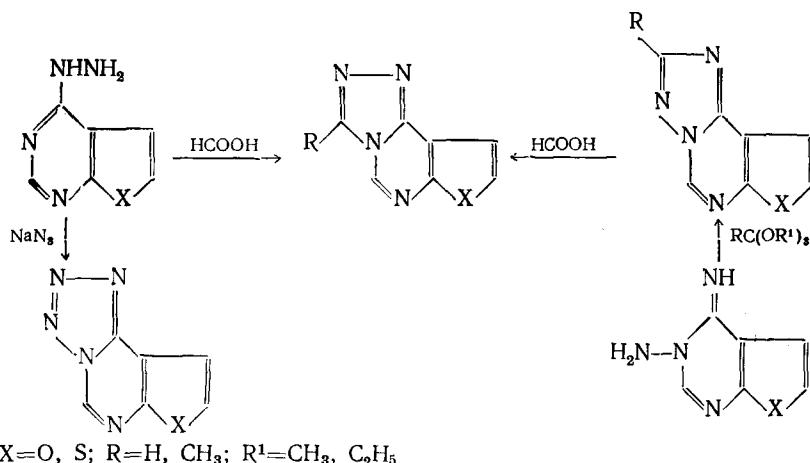
Изучены некоторые реакции метильной группы в 2,4,6- trimethylfuro- и тиено[2,3-d]пирамидинах. Так, по методу Закса — Кренке из этих соединений были получены соответствующие пирамидил-4-альдегиды. С помощью ПМР-спектров доказано, что в результате этой реакции окисляется наиболее активная метильная группа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



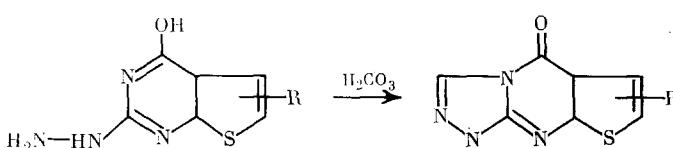
$\text{X}=\text{O}, \text{S}; \text{Y}=\text{O}, \text{NH}, \text{NC}_6\text{H}_5$

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

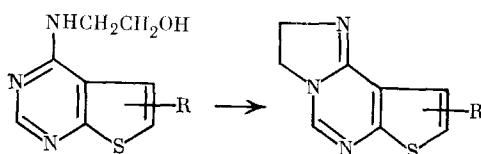
ров образуют триазолотиенопиримидины [10, 38, 52, 156, 174—176], а под действием азida натрия — тетразолотиенопиримидины [10, 38, 156, 174, 175], 3-амино-4-иминофуро- и тиенопиримидины с ортоэфирами муравьиной или уксусной кислоты циклизуются в изомерные триазолопроизводные, которые под действием муравьиной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



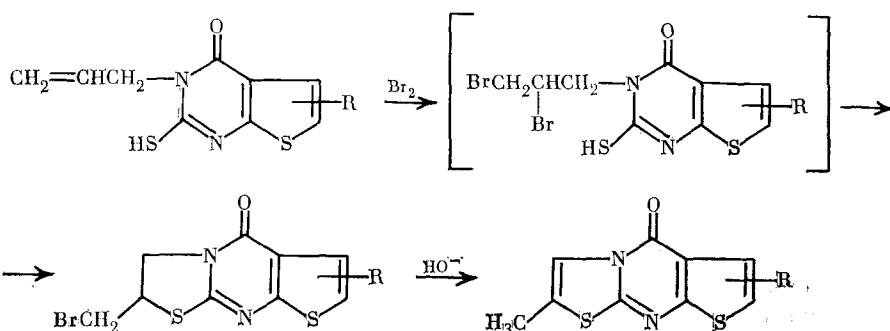
2-Гидразино-4-окситиено[2,3-d]пиrimидин под действием угольной кислоты также циклизуется в соответствующий триазолотиенопиримидин [165].



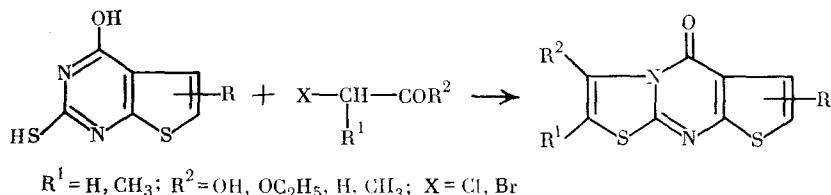
Из 4- β -оксиэтиламинотиено[2,3-d]пиrimидина получен имидазолинтиенопиримидин [38, 175].



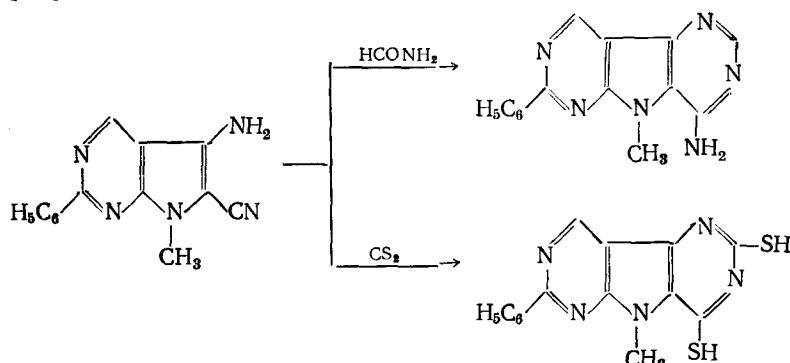
2-Меркапто-3-аллил-4-оксотиено[2,3-d]пиrimидины являются удобными исходными веществами в синтезах тиазолотиенопиримидинов. Под действием брома эти соединения образуют соответствующую трициклическую систему [18, 23—25, 177, 178].



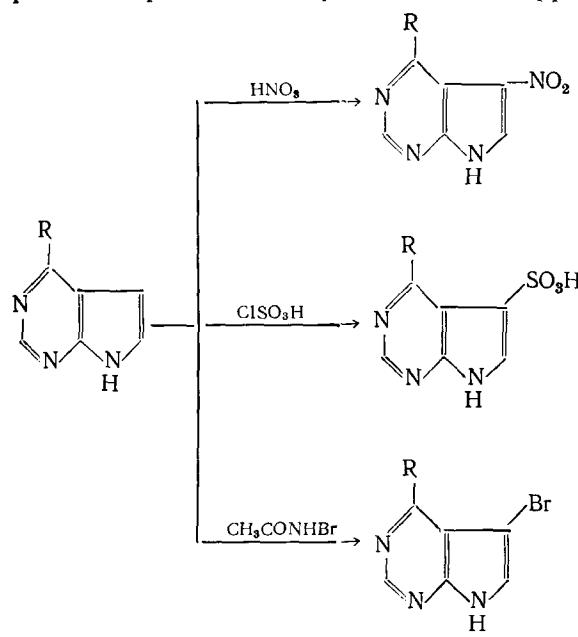
Эту же систему можно получить реакцией α -галогенокарбонильных соединений с 2-меркапто-4-окситиено[2,3-d]пиrimидинами [179].



Трициклические гетероатомные системы были синтезированы и с участием заместителей пятичленного кольца. Так, 2-фенил-5-амино-6-циан-пиrrоло[2,3-d]пиrimидин с формамидом образует соответствующий аминопиrrоло[2,3-d; 4,5-d']дипиrimидин, а с сероуглеродом — дитиопроизводное [89].



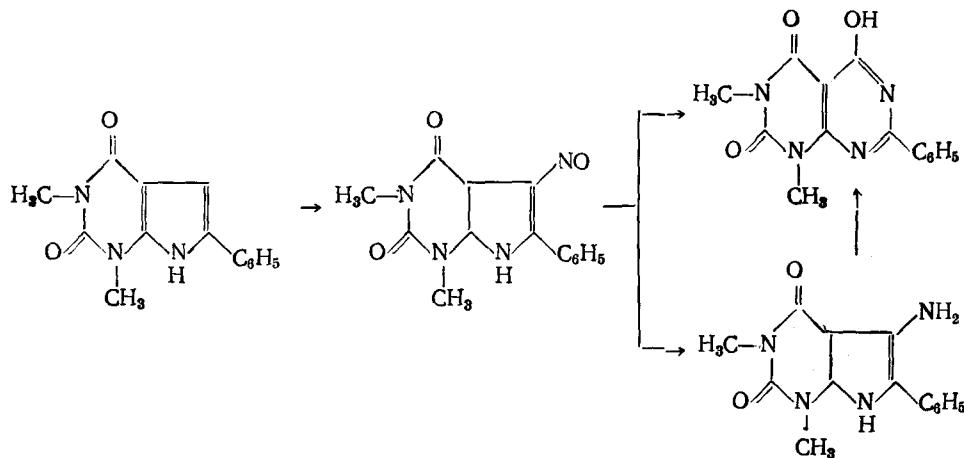
При рассмотрении реакции электрофильного замещения пиrrольного кольца следует отметить работу [157], в которой нитровали, сульфохлорировали и бромировали 4-окси- и 4-хлорпиrrоло[2,3-d]пиrimидин. Во всех случаях реакция протекала по β -положению пиrrольного кольца.



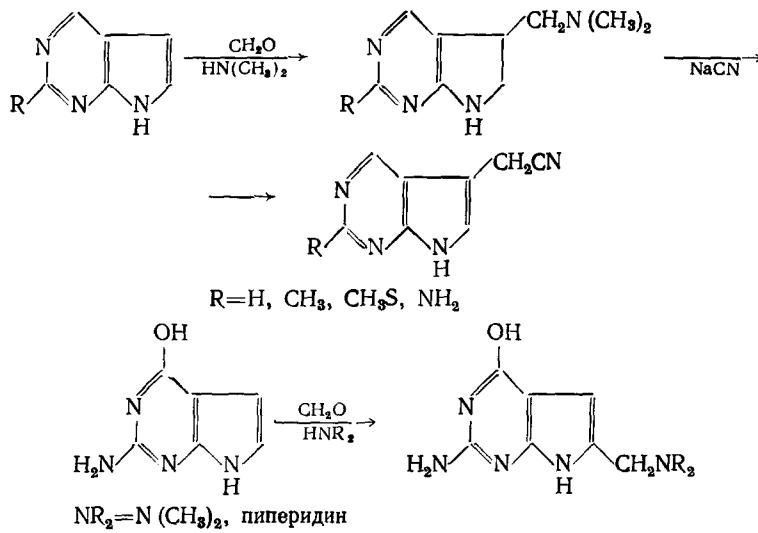
$R = HO, Cl$

Нитровирование 1,3-диметил-6-фенилпиrrоло[2,3-d]пиrimидина также протекает по β -положению пиrrольного кольца [78]. Далее 5-нитрозопроизводное может подвергаться перегруппировке Бекмана с образованием пиrimидопиrimидина. При восстановлении нитрозогруппы образ-

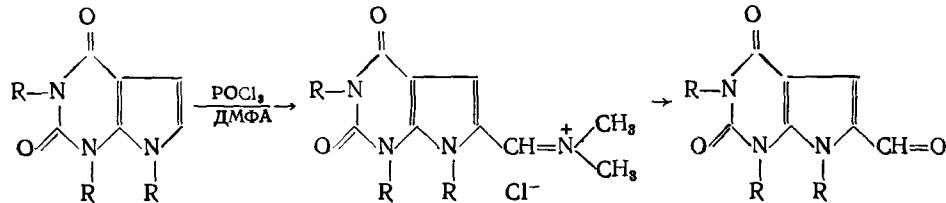
зуется 5-аминопирролопиrimидин, который под действием уксуснокислого свинца также перегруппированывается в пиримидинопиrimидин [180].



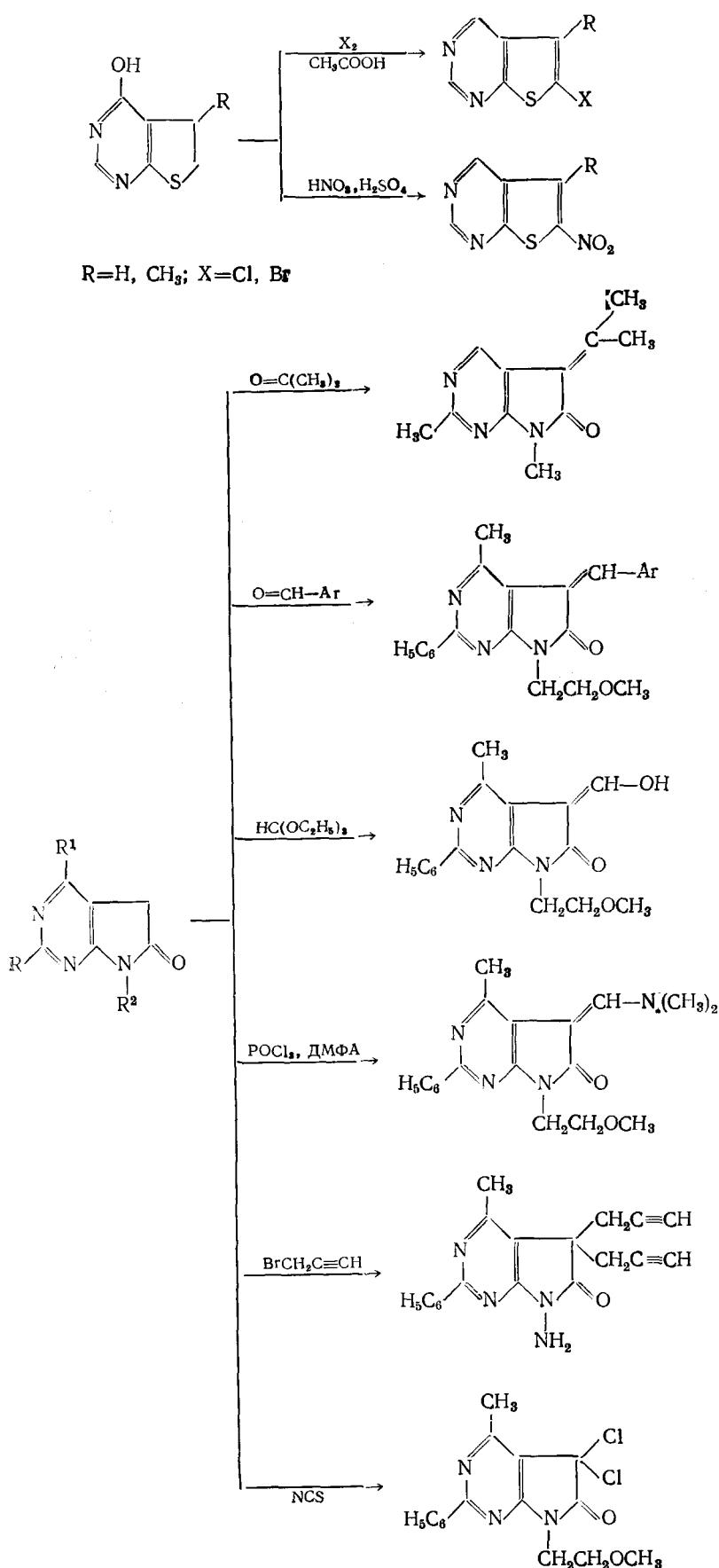
Пирролопиридины вступают в реакцию Манниха, однако сведения, имеющиеся в литературе, несколько противоречивы. 2-Замещенные пирроло[2,3-*d*]пиридины с формальдегидом и диметиламином в присутствии ацетата натрия образуют 5-диметиламинометиленовые производные [181], которые могут быть превращены в 5-цианометиленопирролопиридины.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



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

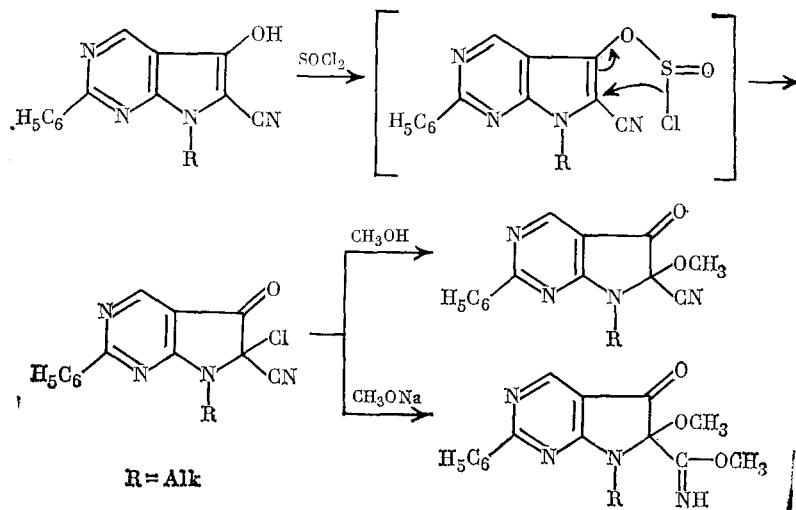


В работах [6, 61, 174] исследованы некоторые реакции электрофильтного замещения 4-окситиено[2,3-*d*]пиридинов, которые протекают по α -положению тиофенового кольца.

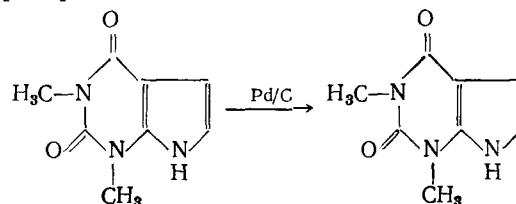


Обнаружено, что метиленовая группа пиррольного кольца 6-оксопирролопиримидинов очень активна и вступает в реакцию с альдегидами [101], кетонами [98], пропаргилбромидом [100], ортоэфиром муравьиной кислоты, реагентом Вильсмейера, хлорсукцинидом [101], образуя соответствующие 5-замещенные 6-оксопирроло[2,3-d]пирамидины.

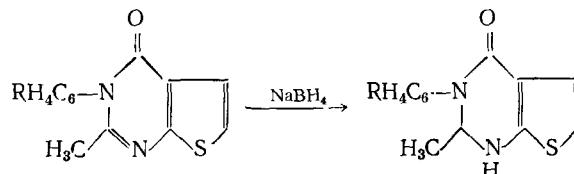
Авторы работ [183, 184] исследовали реакцию тионилхлорида с 2-фенил-6-циан-5-оксо-7-алкилпирроло[2,3-d]пирамидинами и установили, что при этом происходит окислительное хлорирование по α -положению пиррольного кольца.



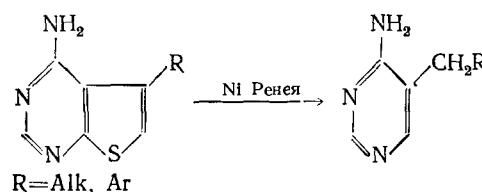
В литературе имеется несколько примеров восстановления тиено- и пирролопиримидинов в присутствии различных катализаторов. При действии палладиевого катализатора на 1,3-диметил-2,4-диоксопирроло[2,3-d]пирамидин образуется соответствующее 5,6-дигидропроизводное с выходом 66% [185]:



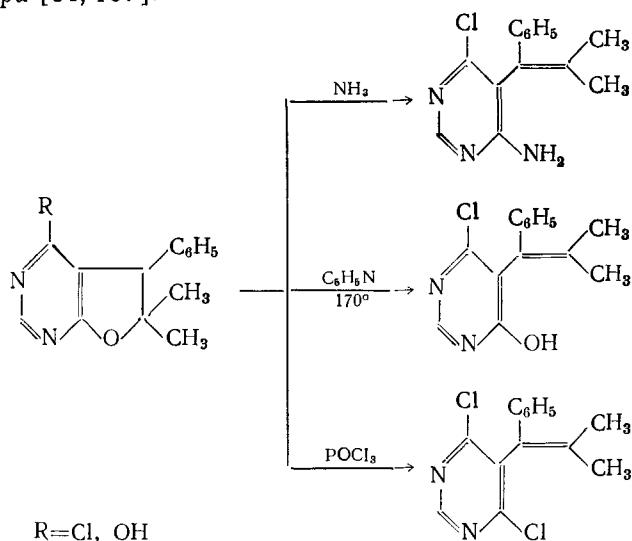
Боргидрид натрия восстанавливает 2-метил-3-фенил-4-оксотиено-[2,3-d]пирамидин до 1,2-дигидропроизводного [186].



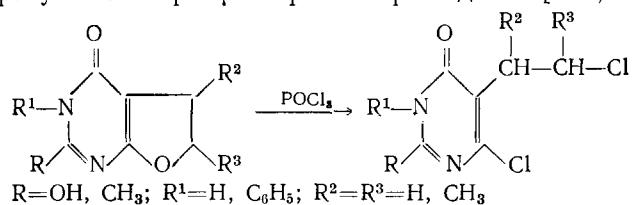
4-Аминотиено[2,3-d]пирамидин, содержащий заместитель в пятом положении тиенового кольца, под действием никеля Ренея образует 4-амино-5-замещенный пирамидин [47–49].



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

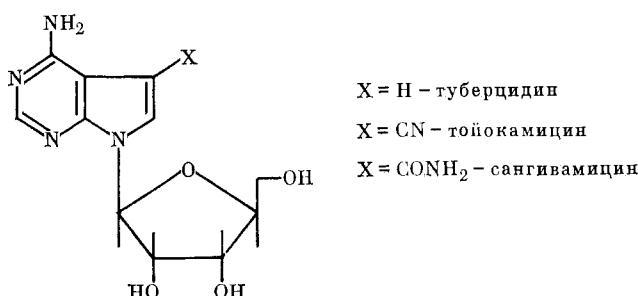


Некоторые 5,6-дигидрофуропириимины под действием хлорокиси фосфора образуют 6-хлор-5- β -хлорэтилпириимины [130, 188].



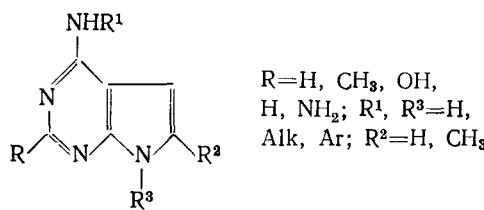
IV. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФУРО-, ТИЕНО- И ПИРРОЛО[2,3-d]ПИРИМИДИНОВ

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

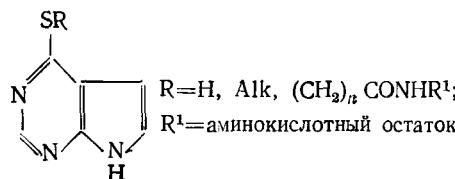


Тойокамицин активно тормозит рост различных микроорганизмов, [192—194], так же как и туберцидин [195, 196], а сангивамицин обладает выраженной противоопухолевой активностью, включаясь в процессы синтеза ДНК и РНК [191, 197]. Имеется хороший обзор по этим антибиотикам [198].

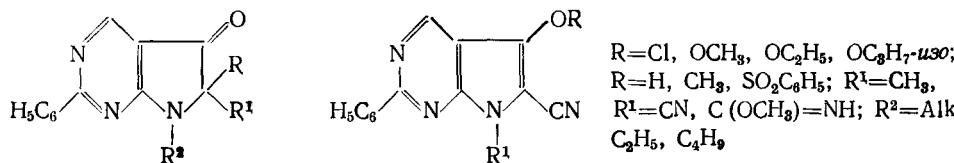
4-Аминопирроло[2,3-d]пириимидин также является ингибитором роста различных микроорганизмов [73], а его производные обладают бактерицидными [111], гипотензивными, антиконвульсивными, трансквилизирующими свойствами [107, 160], проявляют антимитотическую активность [121].



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

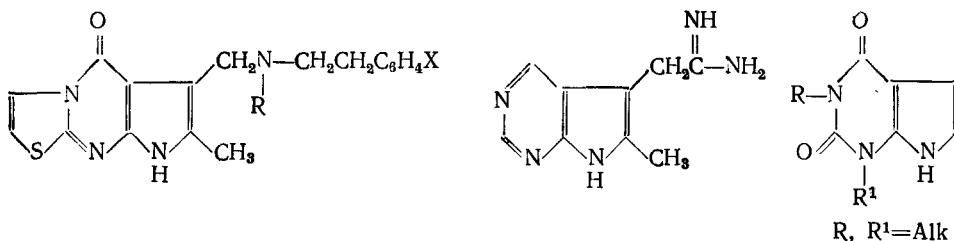


Среди 2-фенил-5-оксипирроло[2,3-*d*]пиrimидинов были обнаружены соединения, действующие на центральную нервную систему в качестве депрессантов [92—95, 184].

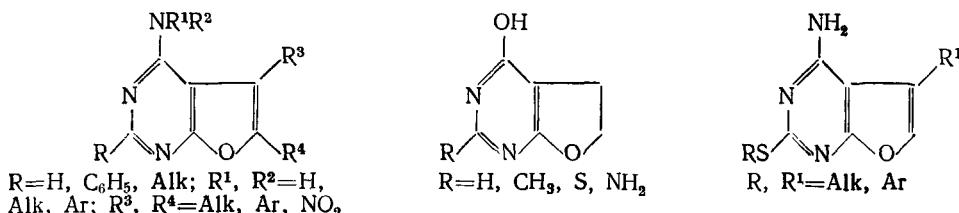


5-Алкиламинометильные производные тиазолопирролопиrimидинов препятствуют образованию тромбов в крови [199], а ацетамидин 5-пирроло[2,3-*d*]пиrimидина проявляет сильное ганглиостимулирующее действие [200].

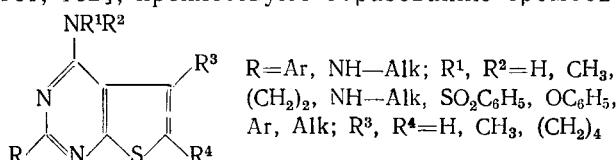
Сообщается также, что 1,3-диалкил-2,4-диоксипирроло[2,3-*d*]пиrimидины обладают седативной и жаропонижающей активностью [151].



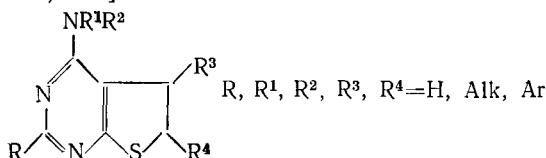
Биологически активные соединения имеются и в ряду фуро[2,3-*d*]пиrimидинов. Так, 4-аминофуро[2,3-*d*]пиrimидины являются мышечными релаксантами [119], проявляют седативные, антигистаминные, диуретические свойства [53, 54]. 2-Замещенный 4-окси-5,6-дигидрофуропиrimидин понижает содержание холестерина в крови [127], а 2-алкилмеркапто-4-аминофуро[2,3-*d*]пиrimидин обладает противозвездной активностью [81].



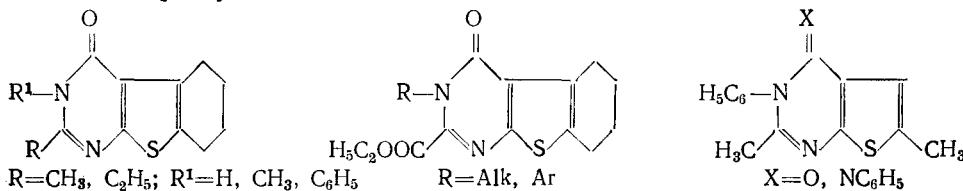
Среди синтетических тиенопиримидинов выявлено множество соединений, обладающих самыми различными видами физиологической активности. Производные 4-аминотиено[2,3-d]пирамидинов проявляют бактерицидные, трихомонацидные [13], антирадиационные, антималярийные [43], антигистаминные [153], акарицидные, инсектицидные,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



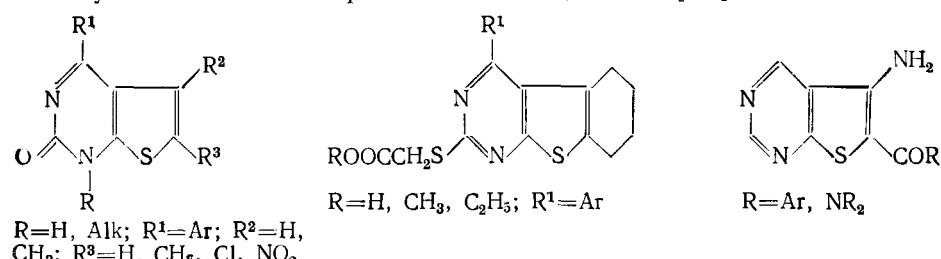
4-Амино-5,6-дигидротиено[2,3-d]пирамидины обладают седативной, диуретической, антигистаминной активностью, являются мышечными релаксантами [56, 163, 164].



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



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]пирамидин проявляет бактерицидную, анальгетическую, диуретическую активность и жаропонижающее действие [86].



Таким образом, из приведенного выше можно заключить, что производные фуро-, тиено- и пирроло[2,3-d]пирамидинов 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., Рыжкова В. К., Гринев А. Н. Химия гетероциклических соединений. 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., Queguiner 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 Cervicourt C. M. Compt. rend., С. 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. Capuano 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. Смолянко И. В., Добош А. А., Хрипак С. М. Там же, 1973, с. 1289.
20. Добош А. А., Хрипак С. М., Смолянко И. В. Там же, 1974, с. 486.
21. Добош А. А., Смолянко 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., Padhye 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. Смолянко 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. Nielsen 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., Quequier 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., Bhadti 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. Великобритании 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., Несторов В. М., Сафонова Т. С.* Химия гетероциклических 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. *Pfleiderer 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. *Jhonsen T. B., Kohmann E. F.* *Amer. Chem. J.*, 1913, v. 49, p. 184.
97. *Foldi Z., Halmos J., Demijen J., Izekeres 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-Оганджанян Р. Г., Хачатрян В. Э., Мирзоян В. С., Охикян В. М., Манукян Ж. С., Амирзагов Дж. Г., Костанян А. В., Папоян С. А.* Арм. хим. ж., 1979, т. 32, с. 33.
105. Пат. ЧССР 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. *Wolters 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 Н. И., Родянская Н. С., Магидсон О. Ю.* Химия гетероциклических 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., Buděšínský Z., Vavřina J.* *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1967, v. 32, p. 1582.
127. Пат. ЧССР 122197 (1967); С. А., 1968, v. 68, 105228.
128. *Swissman E., Robinson R. A., Matuszak 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. *Kiwayama 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., Родянская 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 гетероциклических соед., 1969, с. 145.
136. Пат. ФРГ 1109698 (1959); С. А., 1962; v. 56, 8277.
137. *Мелик-Оганджанян 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-Оганджанян Р. Г., Гапоян А. С., Хачатрян В. Э., Мирзоян В. С.* Химия гетероциклических соед., 1982, с. 118.
139. *Мелик-Оганджанян 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. *Youssefeyeh 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., Pernandez-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., Gugnon M. S.* Bull. Soc. chim. France, 1975, p. 592.
156. *Robba M., Lecomte J. M., Gugnon 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. *Hammer 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., Gugnon 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., Gugnon 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.* Afrinadid, 1973, v. 30, p. 225.
187. *Campagne 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., Nichol C. A.* Biochim. Biophys. Acta, 1967, v. 138, p. 10.
197. *Rao K. V., Renn D. W.* In: *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 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., Gonolan E., Tornos M. E., Colome J.* Afrinadid, 1973, v. 30, p. 119.

Институт тонкой органической химии
АН Арм. ССР, Ереван