

УДК 547.466

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА α -АМИНОНИТРИЛОВ*Шафран Ю. М., Бакулев В. А., Мокрушин В. С.*

Систематизированы сведения о синтезе, химических, физико-химических и биологических свойствах, а также стереохимии α -аминонитрилов.
Библиография — 283 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	250
II. Методы синтеза	250
III. Стереохимия	257
IV. Химические свойства	259
V. Физико-химические свойства	269
VI. Биологическая активность	269

I. ВВЕДЕНИЕ

В течение уже более 130 лет со времени открытия α -аминонитрилы (АН) являются предметом изучения исследователей из различных стран. Столь постоянный интерес к этому классу соединений вызван в первую очередь тем, что они представляют собой промежуточный продукт в препаративно удобных методах получения α -аминокислот [1] и азотсодержащих гетероциклов [2], являющихся биологически важными веществами. В последнее время появилось сообщение о возможности предбиологического синтеза простейшего представителя АН — аминоацетонитрила — в межзвездной среде [3], а также в условиях, моделирующих первичную атмосферу Земли [4]. Теоретический интерес вызывают механизмы реакций, используемых в синтезе АН, а также особенности реакционной способности амино- и цианогрупп, связанные с их близким соседством в АН.

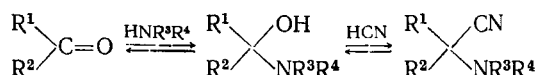
Краткий обзор методов синтеза АН дан в книге [5]. Использование реакции Штреккера для получения АН рассмотрено в [6]. Еще один обзор по АН опубликован на датском языке [7] в малодоступном литературном источнике. Классификация реакций с участием АН и их примеры приведены в работе [8]; эта работа, однако, охватывает далеко не все известные типы реакций АН. Применение АН в органическом синтезе — тема обзора [9], вышедшего на японском языке в малодоступном в СССР журнале.

Настоящий обзор освещает практически все аспекты синтеза АН и их свойств, включая физико-химические, а также биологическую активность.

II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА

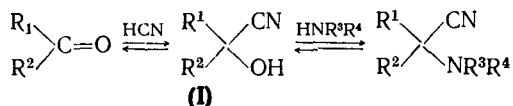
1. Реакция Штреккера

В 1850 г. Штреккер [10] провел синтез глицина и аланина обработкой формальдегида и ацетальдегида водными растворами аммиака и синильной кислоты с последующим гидролизом образующихся α -аминоацетонитрила и -пропионитрила. В дальнейшем эта реакция была распространена на кетоны и амины и получила имя Штреккера [11].

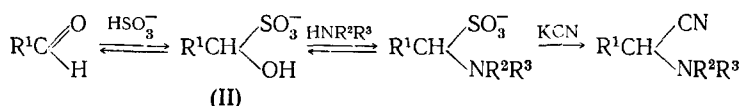


Замена летучих синильной кислоты и аммиака смесью цианистого калия или натрия с солями аммония предложена Зелинским и Стадниковым [11]. Хлориды или сульфаты аммония при этом вводят в реакцию непосредственно или готовят *in situ*.

Модификация реакции Штреккера, предложенная Тиманом [11], заключается в изменении порядка смешения реагентов. Предполагают, что часто наблюдающееся при этом увеличение выхода АН связано с участием в реакции α -гидроксинитрилов (циангидринов) (I).



В случае малой реакционной способности альдегидов в реакцию Штреккера вводят их бисульфитные аддукты (II). При получении первичных и вторичных АН реакцию проводят в воде с солями аммония или алкиламмония в присутствии избыточного количества свободного основания. Этот вариант реакции Штреккера получил название [6] метода Кневенагеля — Бухерера. Его наиболее близким аналогом в отечественной литературе [11] являются две первые стадии реакции Бухерера — Бергса [12], в которой также часто используют аддукты (II).

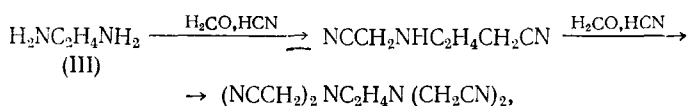


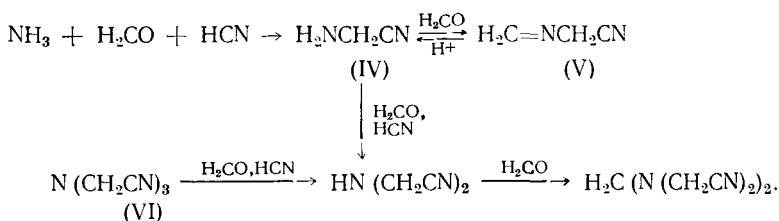
В последнее время собственно реакция Штреккера [13—29], а также модификации Зелинского — Стадникова [6, 16, 30—48], Тимана [12, 52—55] и Кневенагеля — Бухерера [6, 55—58] были многократно воспроизведены на других объектах. Более того, реакция Штреккера в широком смысле была значительно расширена за счет использования других растворителей и источников амино- и цианогрупп.

Ряд синтезов АН проведен в безводных условиях — в спиртах [29, 59—64], в тетрагидрофуране [65], бензоле [66], в избытке амина [67], а также вообще без растворителя [68]. Проведение синтеза в жидком аммиаке требует использования низкой температуры и высокого давления [12, 52, 69], что затрудняет получение этим способом первичных АН [68]. Применение в качестве растворителя наряду с водой и воднометанольной смесью (1:1) систем ДМСО—H₂O (9:1, 19:1 и 20:1) позволило повысить выход ряда АН за счет увеличения растворимости исходных альдегидов [70].

Роль воды в реакции Штреккера не сводится к функции растворителя. Показано [67], что вода, включая образующуюся в ходе реакции, резко ускоряет эпимеризацию кинетически контролируемого АН и является, таким образом, катализатором процесса.

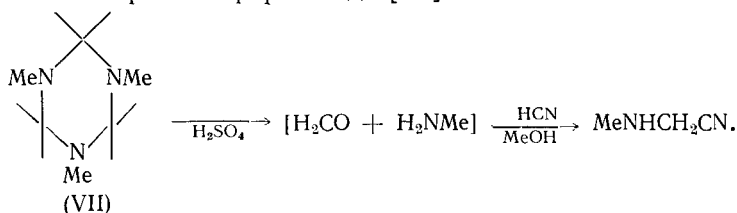
Большое влияние на природу продуктов в реакции Штреккера оказывают величина рН среды, соотношение реагентов и температура реакции. Первоначально образующиеся в ней первичные или вторичные АН способны затем опять вступать в реакцию N- α -цианоалкилирования [22—25, 33—48, 71, 72]. При этом в диамине (III) в первую очередь замещаются атомы водорода первичных, а уже затем — вторичных аминогрупп [71]. Высокое значение рН среды способствует выведению первичного АН (IV) из реакции в виде азометина (V) [25, 73]. Остановить процесс на первой или второй стадиях можно также подбором соотношения реагентов [23, 36, 39, 41, 72] или температуры реакции [34, 41]. Исчерпывающее цианометилирование аммиака с образованием нитрило-триацетонитрила (VI) описано в многочисленных патентах [22, 23, 33—48].





Реакции N- α -полицианоалкилирования катализируются цианидами щелочных металлов [71].

Вместо формальдегида в синтезе АН (VI) можно использовать параформ [38]. Уротропин [37, 41—43, 45, 74] и 1,3,5-триметилгексагидросимм-триазин (VII) [49] могут служить одновременно источниками и формальдегида, и аммиака или метиламина. Удобным в препаративном отношении способом генерирования смеси цианистого водорода и аммиака является термолит формамида [75].

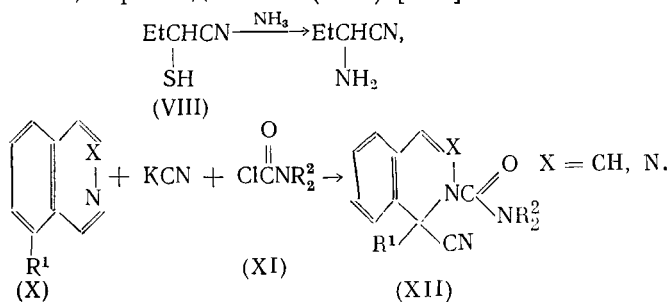


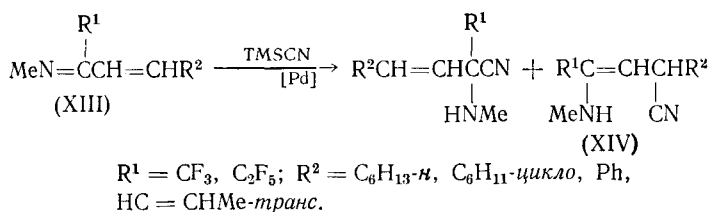
Наиболее существенное расширение реакции Штреккера связано с внедрением в синтетическую практику новых источников цианогруппы. В этом качестве использованы ацетонциангидрин [67, 76, 77], изобутиральциангидрин [78], бензоилцианид [79], диэтилфосфоноцианид [65] и триметилсилилцианид (TMSCN) [59, 60, 68, 80]. Присоединение TMSCN к альдегидам катализируется кислотами Льюиса, в частности, иодистым цинком [59] и позволяет получать ранее не доступные АН. Однако этот реактив подвержен гидролизу, и поэтому для работы с ним необходимы абсолютно безводные условия. Наиболее приемлемые способы синтеза TMSCN приведены в работах [83, 84].

С учетом этих изменений составлена схема расширенной реакции Штреккера (с. 254).

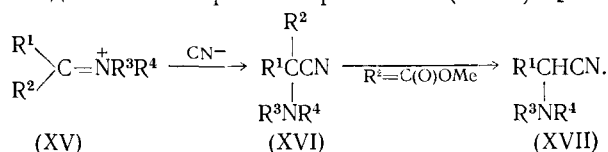
Все реакции, расположенные на схеме выше сплошными линиями, являются обратимыми. Кроме того, синтез АН осуществлен также из индивидуальных соединений, приведенных на схеме между горизонтальными пунктирной и сплошными линиями. Так, например, как частный случай реакции Тимана можно рассматривать аминирование циангидринов (I) аммиаком или аминами [12, 25, 30, 52, 53, 60, 62, 64, 69, 85—96] и даже взаимодействие с аммиаком α -меркаптобутиронитрила (VIII) [30].

Описано использование в качестве субстратов ионов CN^- оснований Шиффа типа (IX) [3, 19, 21, 77, 79, 80, 97—100] и гидразонов [101—103]. Ароматические азотсодержащие гетероциклы (X) можно рассматривать как основания Шиффа с эндоциклической связью $\text{C}=\text{N}$; при их обработке цианистым калием и N,N-дизамещенными карбамоилхлоридами (XI) получены аналоги соединений Райссера (XII) [104]. В реакции с TMSCN в присутствии соединений палладия азометины (XIII) проявляют также свойства 1-аза-1,3-диенов, что приводит к образованию побочных продуктов 1,4-присоединения (XIV) [100].





По модифицированному методу Полоновского — Потье [105] полученные *in situ* соли иминия типа (XV) обрабатывают KCN. При наличии у реакционного центра метоксикарбонильной функции, последняя может элиминироваться, и в результате реакции наряду с АН (XVI) образуются продукты деметоксикарбонилирования (XVII) [106, 107].

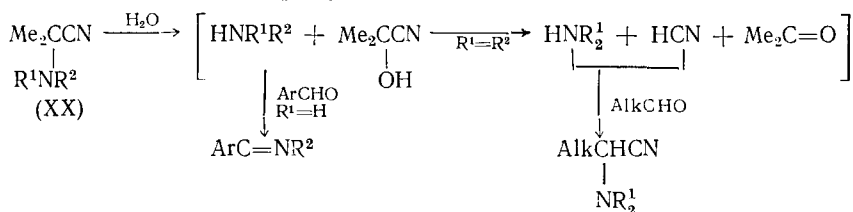


Присоединение синильной кислоты к енаминам типа (XVIII) в основной среде тоже приводят к АН [108]. Все это делает закономерным вопрос о механизме расширенной реакции Штреккера.

Наиболее основательно эта проблема исследована в работах [67, 96]. Однако полученные в них результаты неоднозначны. Так, например, в статье [96] АН, полученные по Штреккеру и по Тиману, имеют одинаковую оптическую чистоту. На основании этого эксперимента авторы отвергли механизм стереохимического контроля реакции за счет стерических затруднений при атаке циангидринов (I) и сочли более вероятным стереоселективное присоединение HCN к геометрическим изомерам оснований Шиффа типа (IX). В другой работе [67] сделан вывод о том, что цианид-ионы наиболее вероятно присоединяются к кетениминиевым катионам типа (XV), наличие которых в реакционной смеси надежно доказано. Вместе с тем, авторы не исключают возможности образования АН при $\text{S}_\text{N}2$ атаке CN^- аминоспиртов типа (XIX).

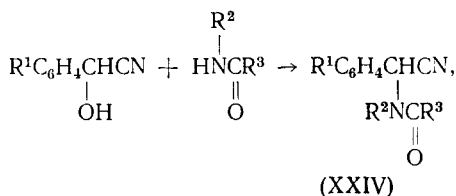
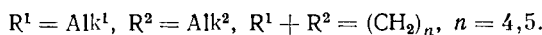
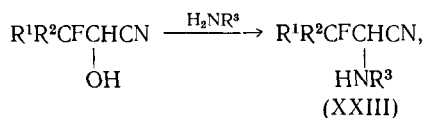
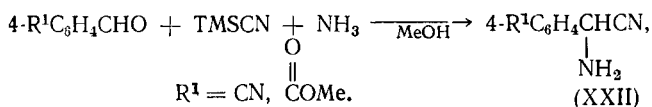
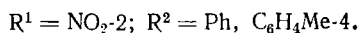
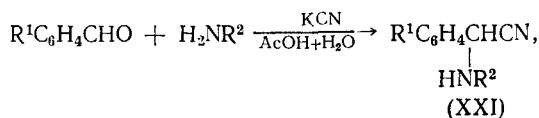
Ценная информация о механизме обсуждаемой реакции была получена при анализе «ретро-штреккерского» разложения АН. Этот процесс наблюдался в воде при различных значениях pH [109, 110], в условиях масс-спектрального эксперимента [111], при вакуумном флеш-термолизе, газофазном пиролизе и термолизе [112]. Показано, что в воде разложение N,N-диалкилАН идет через кетениминиевые ионы типа (XV) [109]. В случае первичных и вторичных АН также образуются промежуточные продукты типа (XV), однако они идентифицируются гораздо хуже, по-видимому, из-за быстрого превращения в основания Шиффа.

Молекулярные ионы, генерируемые из первичных и вторичных АН, элиминируют HCN с образованием оснований Шиффа, и лишь в случае третичных АН преобладает отщепление аминогруппы, что соответствует «ретро-тимановской» реакции [111]. Последний тип распада показан также для водных растворов изобутиронитрилов (XX) с помощью химического связывания его продуктов [113].



Надежно определить механизм реакции Тимана позволяет сравнение выхода АН, полученных этим и другими методами. В работе [63] показано, что выход ряда АН из циангидринов типа (I) неизменно выше,

17 и 90—99% соответственно) [59]. АН с сильными электроакцепторами в положении 2, синтезированные из циангидринов, также составляют малую долю от общего числа соединений, полученных таким способом, и все же к ним относятся десять нитрилов 2-амино-2-фторокарбоновых кислот (XXIII) [86] и шесть 2-карбониламино-2-(2-, 3- и 4-нитрофенил)ацетонитрилов (XXIV) [66].



Следует отметить, что в последней реакции в качестве аминоконпоненты использованы такие малоосновные соединения, как уретан и мочевины. Кроме мочевины и уретанов [62, 66] в реакцию с циангидринами вступают также бензамид [54] и формамид [91, 92].

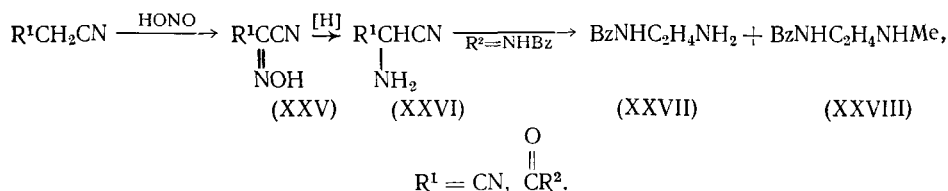
Сравнение двух других вариантов реакции Штреккера — методов Зелинского — Стадникова и Кневенагеля — Бухерера на восьми объектах проведено в статье [6]. Оно показало, что первый метод пригоден для получения N-адамантильных и N-бензильных производных АН, а для синтеза первичных АН целесообразно использовать катализ метабисульфитом натрия. При этом 2-метиламино-2-(4-бензилоксифенил)ацетонитрил удалось получить только по Кневенагелю — Бухереру. Эти данные говорят о том, что выбор конкретного варианта реакции Штреккера может быть обусловлен также и природой заместителя в аминоконпоненте.

Таким образом, реакция Штреккера и ее модификации с использованием различных источников цианогруппы, катализаторов и растворителей позволяют получать относительно простым способом разнообразные АН, однако мало пригодны для синтеза АН с сильными электроакцепторами в положении 2.

2. Другие методы

Еще одно ограничение реакции Штреккера связано с малодоступностью α -оксо- и α -цианоальдегидов, что не позволяет получать с ее помощью производные 2-амино-3-оксопропионитрила и 2-аминомалононитрила. В этом случае синтез первичных АН осуществляется восстановлением доступных 2-гидроксииминоацетонитрилов (XXV) дитионитом натрия [114, 115], амальгамой алюминия [116—120] и бис-(2-метоксиэтокси)алюминий гидридом [121]. Последняя реакция осложняется перегруппировкой промежуточного АН (XXVI) с образованием этилен-

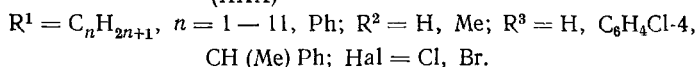
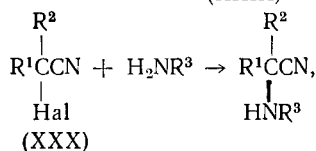
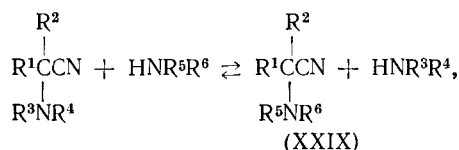
диаминов (XXVII) и (XXVIII) ($R^2 = \text{NHBz}$).



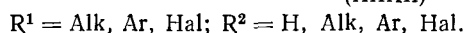
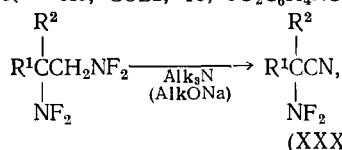
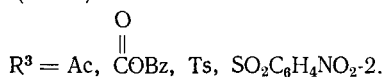
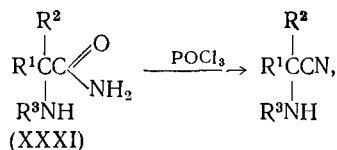
Восстановление производных 2-гидроксимино-2-циануксусной кислоты дитионитами щелочных металлов [122], водородом на платине [123] и цинковой пылью [124, 125] в среде низших органических кислот или их ангидридов приводит к образованию N-ацилированных АН. При проведении этих реакций следует иметь в виду, что цианогруппа образующихся АН также подвержена восстановлению.

Непосредственное введение аминогруппы в положение 2 малонодинитрила достигается его обработкой О-(2,4,6-триметоксифенилсульфонил)гидроксиламином [126].

Расширение ряда АН может быть достигнуто при их трансаминировании; выход вторичных соединений (XXIX) при этом составляет 13—82% [127]. Введение аминогруппы происходит также при обработке 2-галогеноацетонитрилов (XXX) двукратным избытком аммиака или первичного амина [128].



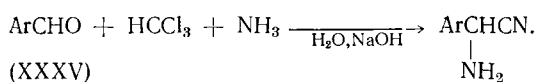
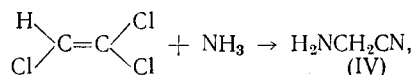
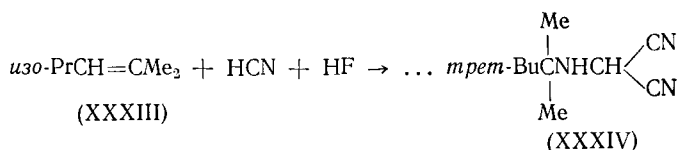
Другую группу методов синтеза АН составляют реакции, формирующие в аминах цианогруппу. В нее входит, например, дегидратирование N-защищенных α -аминоамидов (XXXI) хлорокисью фосфора [129]. Этот способ, однако, не имеет синтетического значения, поскольку исходные амиды (XXXI), в свою очередь, обычно получают из АН. Процесс, являющийся формально обратным восстановлению АН, лежит в основе получения N,N-дифтороАН (XXXII) [130].



Одновременное введение amino- и цианогрупп достигается при взаимодействии олефина (XXXIII) с синильной и фтористоводородной кислотами. Среди продуктов этой реакции зафиксирован 2-N-алкиламино-

малононитрил (XXXIV) [131]. Обработка 1,2,2-трихлорэтилена аммиаком при повышенном давлении является наиболее эффективным методом синтеза аминокетонитрила [132, 133].

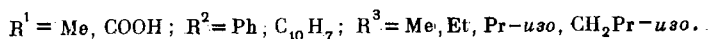
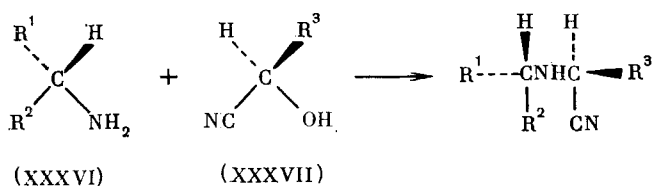
Особо следует отметить синтез первичных АН из альдегидов ароматического ряда (XXXV), хлороформа, аммиака и воды в присутствии щелочи при повышенных давлении и температуре [134]. Изучение механизма этой реакции может показать, является ли ее сходство с реакцией Штреккера чисто внешним. Область применения метода [134], однако, ограничена альдегидами (XXXV), хорошо растворимыми в хлороформе.



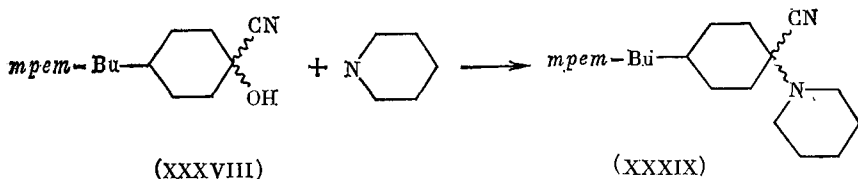
III. СТЕРЕОХИМИЯ

α -Аминонитрилы широко используются для синтеза α -аминокислот, биологическая активность которых коренным образом зависит от их конфигурации [1]. Большое внимание синтетиков поэтому привлекают стереоселективные методы получения АН.

Оптически активные продукты реакции Тимана удалось получить за счет введения в нее хотя бы одного оптически чистого реагента. Так, например, взаимодействие оптически чистых циангидринов с аммиаком или аминами идет со значительной степенью обращения хирального центра [86]. В реакцию с *S*-аминами (XXXVI) вступает преимущественно *R*-форма из рацемической смеси циангидринов (XXXVII) [96]. Проведение последней реакции по Штреккеру также привело к оптически активному продукту, оптическая чистота которого несколько отличалась от достигнутой в первом варианте (36—51 и 44—48% соответственно) [96].

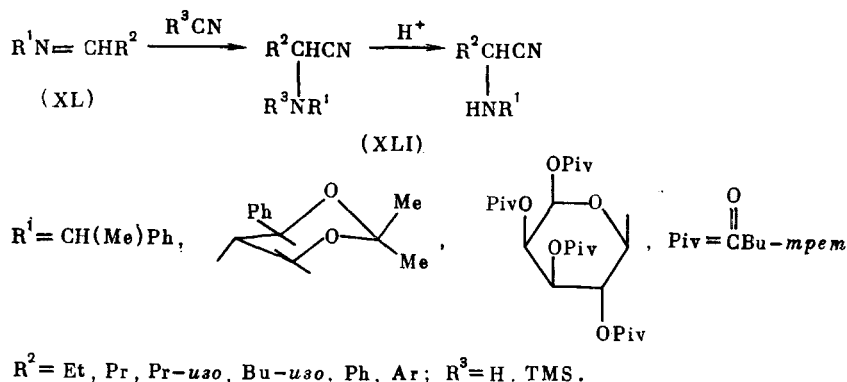


В квазикипящих условиях пиперидин преимущественно аксиально атакует конформер 4-трет-бутилциклогексанонциангидрина (XXXVIII) с экваториальным расположением цианогруппы [67]. В присутствии воды кинетически контролируемый АН (XXXIX) быстро эпимеризуется [67].

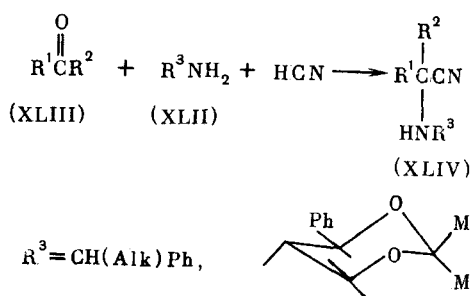


Совпадение термодинамических характеристик рацемизации оптически чистых вторичных АН и их распада на основании Шиффа и синильную кислоту указывает на общий механизм этих двух процессов [135].

Присоединение HCN и TMSCN к связи C=N оснований Шиффа (XL) также идет стереоселективно; оптическая чистота АН (XL) повышается при введении в соединения (XL) объемистого заместителя R¹ и при присоединении TMSCN в присутствии кислот Льюиса [4, 20, 61, 97, 98, 136—139].



Для получения оптически активных α-аминокислот также широко применяют асимметрический синтез Штреккера [20, 61, 96, 136—140]. В качестве аминокомпоненты в нем используют амины, легко разделяющиеся на энантиомеры, и с такими заместителями, которые легко отщепляются от целевых α-аминокислот. К таким заместителям относятся N-фенилалкильные, удаляемые гидрированием на палладии, и N-(2,2-диметил-4-фенил-1,3-диоксан-5-ил), отщепляющийся при окислении. Наличие в амине (XLII) последнего заместителя дает лучшие результаты [20, 61, 136—140]. При этом из амина (XLII) с конфигурацией [4S,5S]-(+)-получают S(—)-, а из 4R,5R-(—)-амина (XLII)—R(+)-α-аминокислоты. Следует отметить, что для проведения асимметрического синтеза пригодны только кетоны (XLIII) (R¹, R² ≠ H); в противном случае в процессе реакции происходит асимметрическая трансформация образующегося центра хиральности в АН (XLIV) [136].

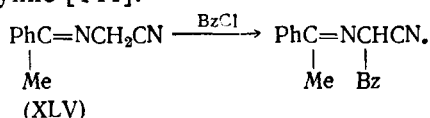


В отличие от реакции Тимана, дегидратация α-аминоамидов идет с сохранением конфигурации [128].

В остальных случаях образуется рацемическая смесь энантиомерных АН. Для ее разделения используют либо дробную кристаллизацию [135], либо солеобразование с оптически чистыми органическими кислотами, например, винной [57, 141—143] и ее производными [143] и бруцином [89]. При этом в работе [141] индивидуальные изомеры удалось получить только при проведении этой реакции в присутствии кетонов.

IV. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

α -Аминонитрилы могут содержать различное число реакционных центров. Так, например, С-бензилирование соединения (XLV) идет по его метиленовой группе [144].



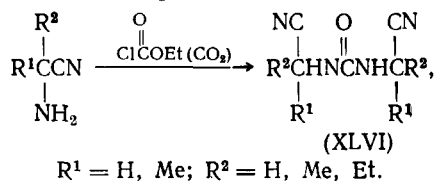
Описаны также С-алкилирование [145], -бромирование [146] и внутримолекулярное взаимодействие циано- и метиленовой групп [147]. Аммиак [148] и гидразин [149] замещают этоксигруппу в этиловом эфире 2-амино-2-циануксусной кислоты.

Однако подавляющее большинство реакций АН связано с их амино- и цианогруппами. Для удобства изложения материала эти два ряда реакций приведены в соответствующих разделах. Синтезы, затрагивающие и амино- и цианогруппы, также проливают свет на реакционную способность этих функций в АН. Более того, в некоторых из них выделены промежуточные продукты. Однако учитывая важность АН для химии гетероциклов, реакции последнего типа выделены в самостоятельный раздел обзора.

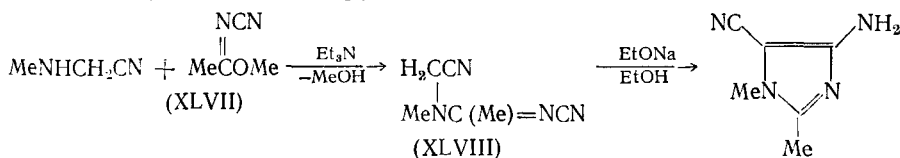
1. Реакции по аминогруппе

Аминогруппа АН достаточно основна и поэтому легко вступает в характерные реакции. Первичные и вторичные АН N-ацилируются [26, 58, 77, 84, 90, 120, 123, 124, 135, 142, 150—155], что создает предпосылки для их использования в пептидном синтезе [156, 157]. Снятие защитной группировки вызывает некоторые затруднения, поскольку цианогруппа АН чувствительна к действию как кислот, так и оснований. С этой точки зрения удобным является применение 2-нитрофенилсульфенильной защиты, легко уходящей под действием соляной кислоты [128].

Обработка первичных АН половинным количеством хлоругольного эфира [158] или эквимольным количеством двуокиси углерода [12, 159] позволяет получать симметричные мочевины (XLVI).

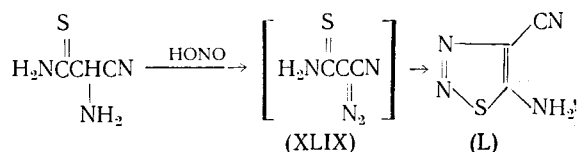


Синтез несимметричных мочевин и тиомочевин исходя из АН может быть осуществлен с помощью изоцианатов [160] изотиоцианатов [149, 161] соответственно. Взаимодействие первичных АН с альдегидами [70, 73, 162] и кетонами [163—165] приводит к образованию азометинов. При обработке первичных АН орто- и иминоэфирами в мягких условиях были получены соответствующие N-замещенные имидаты [166—172]. Напротив, основно-катализируемое присоединение N-цианоимидата (XLVII) к N-метиламиноацетонитрилу приводит к элиминированию метоксигруппы с образованием амидина (XLVIII), циклизующегося в этих условиях без участия цианогруппы исходного АН [173].



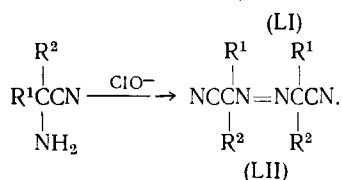
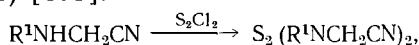
N-Алкилирование первичных и вторичных АН было осуществлено с помощью производных акриловой кислоты [174—176]; третичные АН кватернизованы галогеноалкилами в пропанол и ацетоне [177]. Производные 9-хлороакридина арилируют аминогруппу первичных АН [178,

179]. Диазотирование первичных АН приводит к образованию 2-диазонитрилов [117, 150, 180—183]; генерируемый таким образом диазотиоамид (XLIX) в ходе реакции замыкается в 5-амино-1,2,3-тиадиазол (L) [184, 185].



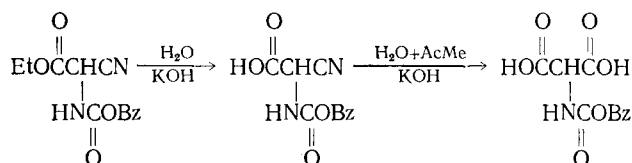
Первичные АН вступают в азоаминосочетание с солями диазония с образованием триазенов, замыкающихся затем в гетероциклы, содержащие три атома азота [186, 187].

N-Хлорирование первичных и вторичных АН происходит под действием хлора [188] и хлорида изопропилоксония [189]. Замещение атомов водорода аминогруппы АН на цианогруппы производят с помощью хлорциана [190]. Взаимодействие вторичных АН с 98%-ной азотной кислотой приводит к образованию N-нитропроизводных [191]. Синтез диаминодисульфидов (LI) из вторичных АН и однохлористой серы описан в патенте [192]. Окисление первичных АН гипохлоритами щелочных металлов в среде органического растворителя приводит к образованию азобиснитрилов (LII) [193].



2. Реакции по цианогруппе

Исторически первым и наиболее важным применением АН является их гидролиз до соответствующих α -аминокислот [1], широко используемых в органическом синтезе, медицине, сельском хозяйстве и других областях народного хозяйства. Процесс гидролиза осуществляют в водных и водно-этанольном [99] растворах минеральных кислот (галогеноводородных [50, 51, 71, 80, 86, 88, 96—99, 141] или серной [71]), а также оснований [10, 47, 71, 72, 133, 142, 194—199]. В патенте [200] описана гидратация АН на полимер-связанных N-ацил-4-пиперидонах. При наличии в молекуле АН других групп, подверженных гидролизу, реакцию можно провести избирательно подбором подходящего растворителя [201].

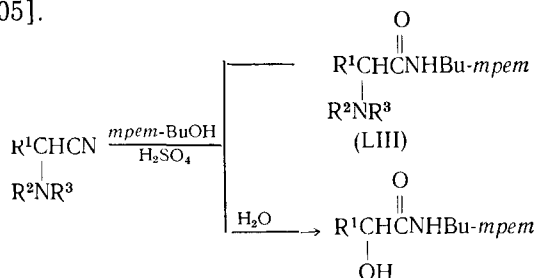


Реакция АН с водой катализируется соединениями и сплавами цинка, кадмия и бора [64, 87], а также хлоридом железа (III) [90].

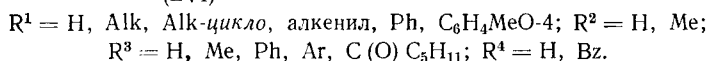
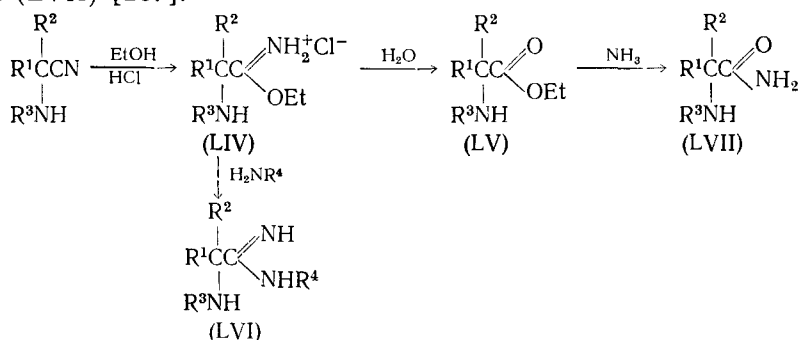
Подбор соответствующих условий (концентрированная серная кислота при комнатной температуре [202] или водная щелочь в присутствии кетонов [197, 203]) позволяет прервать гидролиз АН на стадии α -аминоамидов. И наоборот, разбавление серной кислоты и повышение температуры реакции [202] или увеличение времени контакта со щелочью [197] приводит к дальнейшему превращению аминоксидов в аминокислоты.

Целенаправленный синтез α -аминоамидов проводят обработкой АН водной перекисью водорода [204]. Этот метод позволяет избирательно гидратировать одну цианогруппу в полицианометиламинах [204].

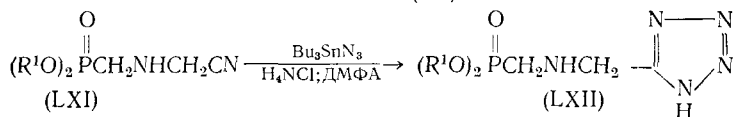
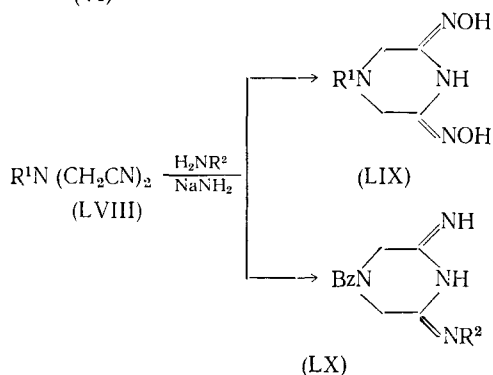
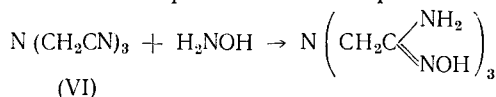
N-трет-Бутильные α -аминоамиды (LIII) были получены реакцией Риттера, которая в ряде случаев осложняется гидролизом третичной аминогруппы [205].



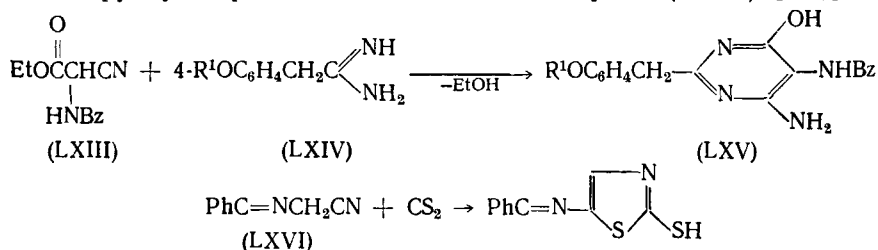
Взаимодействие АН со спиртами в присутствии галогеноводородов в безводных условиях приводит к образованию соответствующих иминоэфиров (LIV) [86, 206, 207], которые затем могут быть превращены в сложные эфиры (LV) [128] или амидины (LVI) [206]. В водном этаноле в присутствии хлористого водорода образующиеся первоначально иминоэфиры (LIV) спонтанно гидролизуются до сложных эфиров (LV) [27], которые без выделения могут быть переведены в соответствующие амиды (LVII) [207].



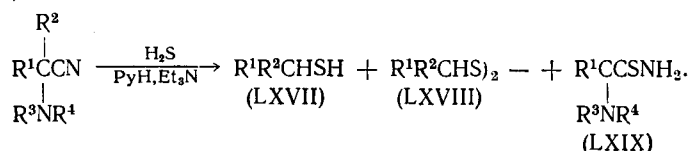
Нитрилотриацетонитрил (VI) способен непосредственно присоединять 3 моль гидроксилана [208]. В присутствии амида натрия дицианометиламина (LVIII) присоединяют первичные амины с образованием 2,5-дииминопиперазинов (LIX) и (LX) [208]. α -Аминонитрилы (LXI) присоединяют азид-ионы с образованием тетразолов (LXII) [209].



N-Бензильная защита исключает аминогруппу соединения (LXIII) из реакции с амидами (LXIV), приводящей к образованию пиримидинов (LXV) [210]. Аналогично, сероуглерод не затрагивает бензильденаминогруппу в производном аминацетонитрила (LXVI) [164].

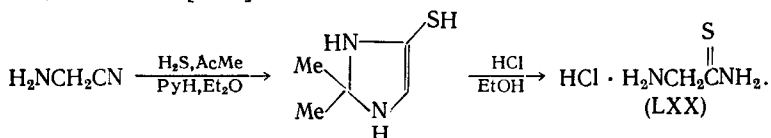


В приведенных примерах АН вступают в реакции, характерные для нитрилов в общем [211, 212]. С другой стороны, присоединение к АН сероводорода приводит в общем случае к смеси тиолов (LXVII), дисульфидов (LXVIII) и α -аминотиоамидов (LXIX) [26, 56, 120]. При этом последний компонент зафиксирован только при $\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{Ph}, \text{H}, \text{Pr-изо}$; $\text{C}_6\text{H}_3(\text{MeO})_{2-3}, 4, \text{H}, \text{Me}$; $\text{C}_6\text{H}_3(\text{MeO})_{2-3}, 4, \text{Me}, \text{Me}$; $\text{Ph}, \text{Me}, \text{Me}$; $\text{C}_6\text{H}_3(\text{MeO})_{2-3}, 4, \text{H}, \text{Ph}$; $\text{Ph}, \text{H}, \text{H}$; $\text{C}(\text{O})\text{Bu-трет}$, $\text{R}^3 + \text{R}^4 = \text{Phth}$

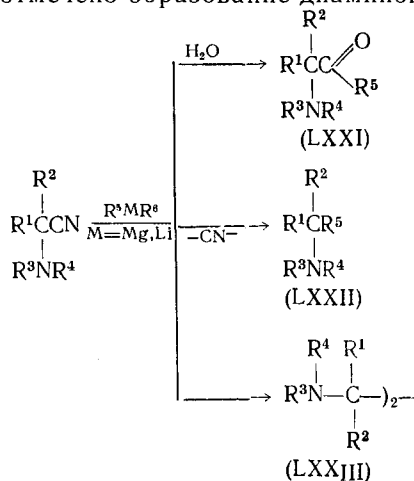


В патенте [213] описано сульфгидрирование АН с последующим окислением первоначально образующихся тиолов, позволяющее целенаправленно получать дисульфиды (LXVIII).

Синтез гидрохлорида 2-аминотиоацетамида (LXX) удалось осуществить в две стадии [214].

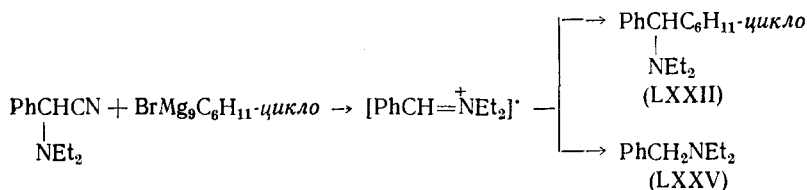


Своеобразно протекают также реакции АН с металлоорганическими соединениями. Так, например, в реакции АН с реактивами Гриньяра и литийалкилами зафиксированы продукты «нормального» строения — α -аминокетоны (LXXI) [77, 215]. Однако более характерным направлением взаимодействия АН с металлоорганическими соединениями является замещение цианогруппы на радикал R^5 , приводящее к образованию аминов (LXXII) [77, 216, 217]. В работах [218, 219] в реакции АН с реактивами Гриньяра отмечено образование диаминов (LXXIII).



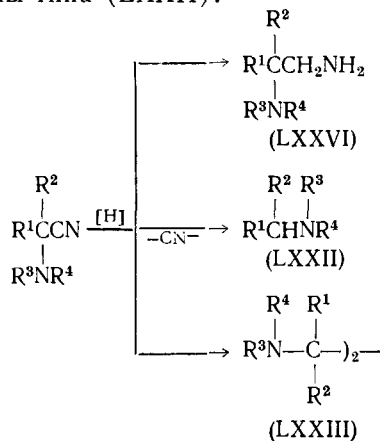
Общие закономерности взаимодействия АН с металлоорганическими соединениями обсуждены в обзоре [220]. Они определяются природой как самих АН, так и реагентов. Так, например, отмечено, что увеличение степени замещения АН и объема заместителей R^3 и R^4 приводит к изменению соотношения аминокетонов (LXXI) и аминов (LXXII) в пользу первых [219]; единственными продуктами реакции N-ацетилАН с реактивами Гриньяра и алкиллитием являются соединения (LXXI) [77]. Не замещенные по атому углерода производные аминокетонитрила реагируют с алкилмагнигалогенидами преимущественно с образованием продуктов замещения (LXXII) [77]. В общем случае замена реагентов Гриньяра на алкиллитий [77] и диалкилмагни [215] способствует получению продуктов присоединения по цианогруппе (LXXI).

В работе [218] с помощью дейтериевой метки определен механизм реакции АН (LXXIV) с циклогексилмагнибромидом, приводящей к соединению типа (LXXII) и продукту восстановления (LXXV).



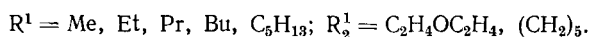
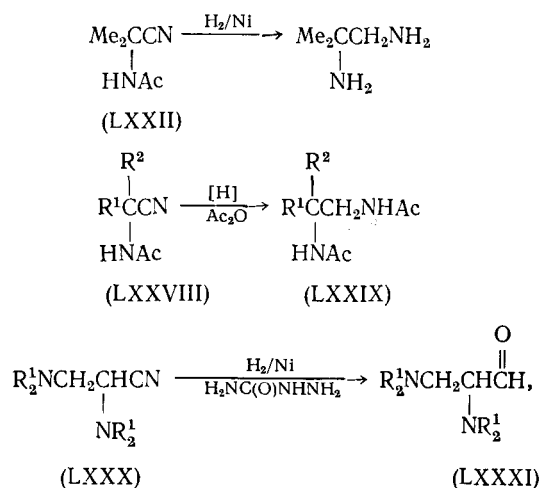
Другой группой реакций по цианогруппе, близко примыкающей к только что рассмотренной, является взаимодействие АН с восстановителями. Так, например, при восстановлении АН натрием в водноэфирной эмульсии [221, 222] и кипящем толуоле [223], водородом на никеле Ренея, платине и палладии [224], а также литийалюмогидридом [225] образуются те же побочные продукты (LXXII, LXXIII), что и в реакции с металлоорганическими соединениями. Вообще, перечисленные восстановители можно в принципе рассматривать как частный пример «металлоорганических» соединений, в которых роль металла выполняют водород или алюминий, а «органический» радикал представлен H^\cdot .

В то же время описано восстановление АН водородом на никеле Ренея [58, 224], платине и палладии [224], литийалюмогидридом [70, 142], а также дибораном и диизопропилбутиалюминием [70], приводящее исключительно к «нормальным» продуктам — этилендиаминам (LXXVI). Водород в момент выделения восстанавливает АН до соединений типа (LXXVI) только при $R^1, R^2 = \text{Ar}$ [221]. В противном случае наблюдается образование продуктов восстановительного элиминирования цианогруппы (LXXII) [221—223] и их димеров (LXXIII) [222, 223]. Гидрирование АН на никеле Ренея, платине и палладии [224] также приводит в общем случае к смеси соединений типа (LXXVI) и (LXXIII). Проведение реакции в спиртовом растворе аммиака препятствует образованию димеров типа (LXXIII) [226]. Под действием борогидрида натрия [227, 228] и водорода на окиси палладия в 0,5 N соляной кислоте [54] АН избирательно превращаются в продукты восстановительного элиминирования цианогруппы типа (LXXII).

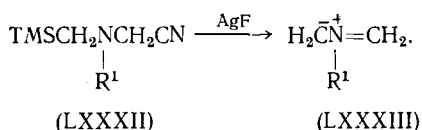


При взаимодействии АН с литийалюмогидридом образованию диаминнов типа (LXXVI) способствует избыток восстановителя [218], аминов типа (LXXII) — присутствие хлористого алюминия [229], а димеров типа (LXXIII) — избыток исходного АН [225] и высокая температура реакции [230]. Направление реакции связано также со стерическими факторами [231].

Восстановление цианогруппы АН может сопровождаться побочными реакциями. Так, например, гидрирование N-ацетилАН (LXXVII) на никеле Ренея приводит одновременно к снятию защиты [232]. Восстановление ацетильного производного (LXXVIII) в среде уксусного ангидрида, напротив, приводит к диацилированному продукту (LXXIX) [233]. Исключением из общей схемы взаимодействия АН с восстановителями является гидрирование соединений (LXXX) на никеле Ренея в присутствии семикарбазида, приводящее к α -аминоальдегидам (LXXXI) [234].



Обработка N-триметилсилильных АН (LXXXII) фтористым серебром приводит к элиминированию триметилсилильной и цианогрупп с образованием азометинилидов (LXXXIII) [235, 236].

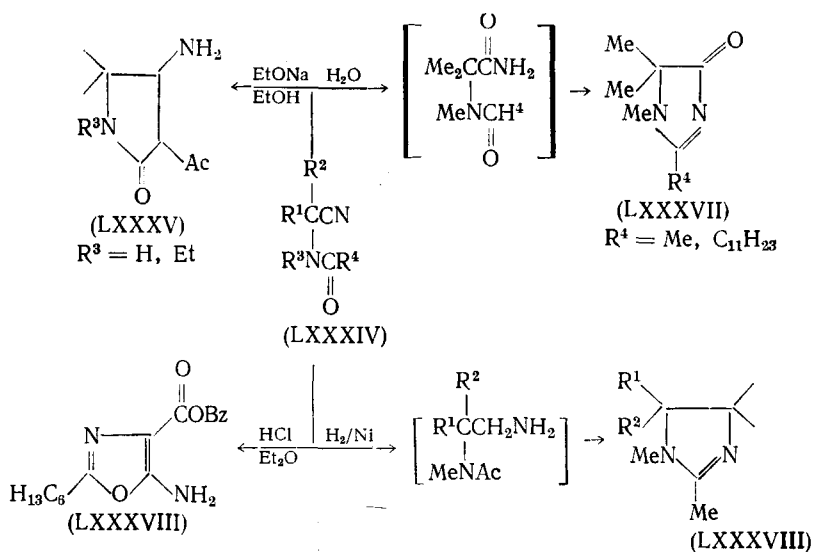


3. Реакции по amino- и цианогруппам

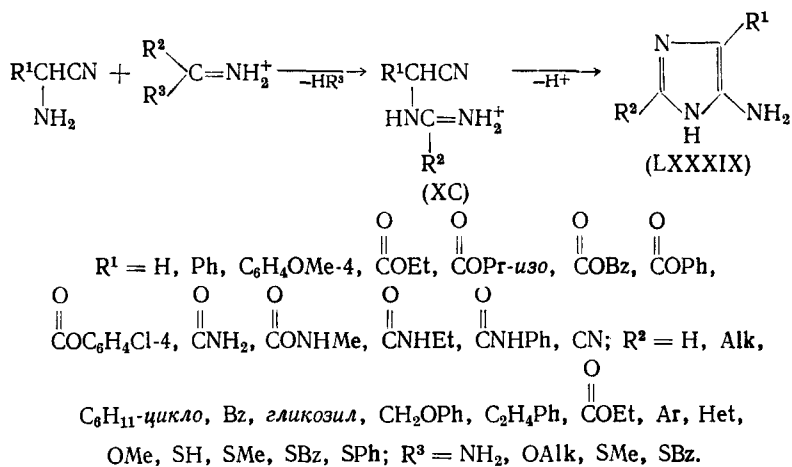
а) α -Аминонитрилы в синтезе гетероциклов

При гетероциклизации АН обычно сохраняются оба атома азота исходной молекулы, при этом один из них может переходить в экзоциклическую аминифункцию. Этот атом азота всегда происходит от цианогруппы АН.

В гетероциклизацию вступают АН, содержащие в аминифункции не менее одной двойной связи. Так, например, N-ацилированные АН (LXXXIV) способны, в зависимости от условий, циклизироваться в пирролидоны (LXXXV) [237], оксазол (LXXXVI) [238], имидазолиноны (LXXXVII) [38, 238] или имидазолины (LXXXVIII) [58].

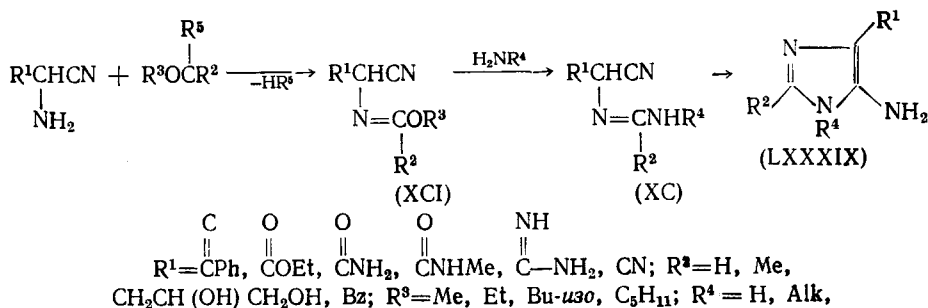


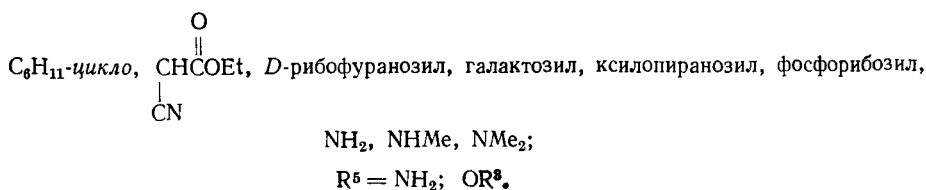
Для синтеза 5(4)-аминоимидазолов (LXXXIX) широко используются реакции первичных АН с солями иммония. Взаимодействие АН с амидами [90, 149, 239], иминоэфирами [240—244] и тиоиминоэфирами [242, 245, 246] сопровождается элиминированием аммиака, спиртов и меркаптанов соответственно. В работе [242] промежуточный продукт типа (XC) выделен в индивидуальном виде



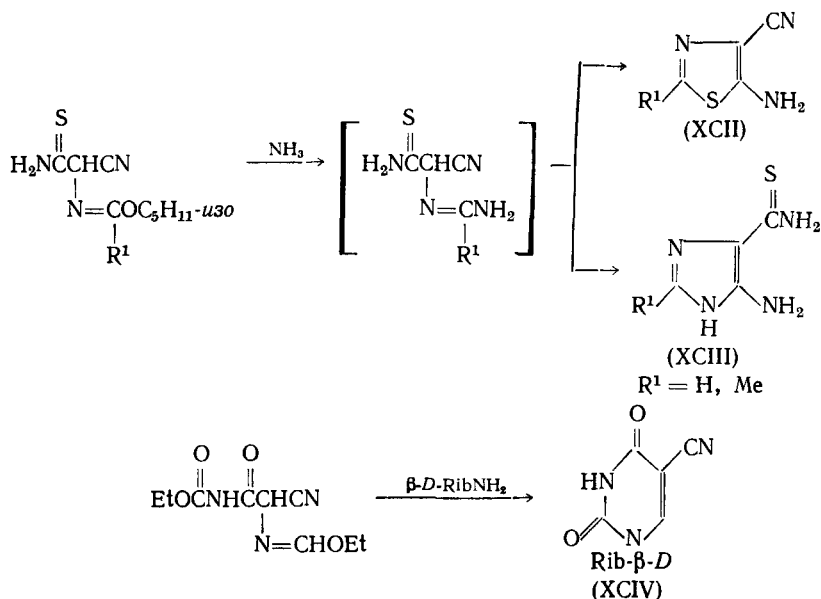
Следует, однако, отметить, что удовлетворительный выход имидазолов (LXXXIX) был достигнут только при конденсации АН с **тиоиминоэфирами**.

«Линейные имидаты» (XCI), полученные из первичных АН и иминоэфиров в мягких условиях или АН и ортоэфиров, под действием первичных аминов также превращаются в амидины типа (XC) и циклизуются затем в аминимидазолы типа (LXXXIX) [93, 168, 169, 247, 248].

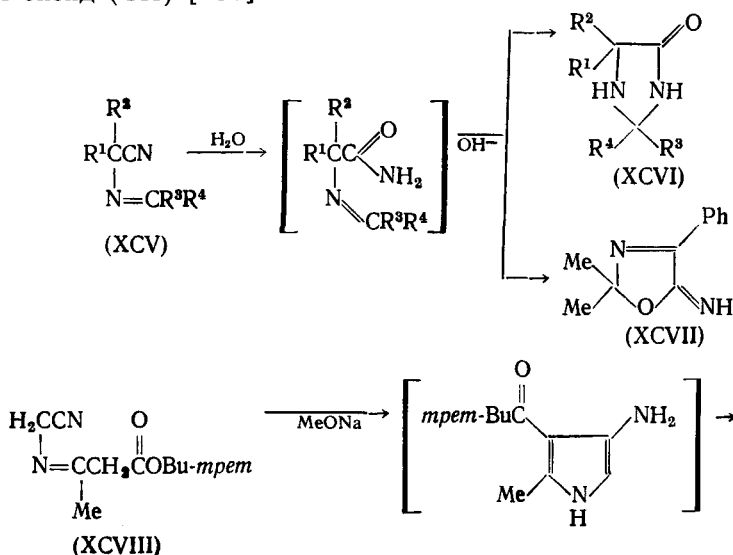


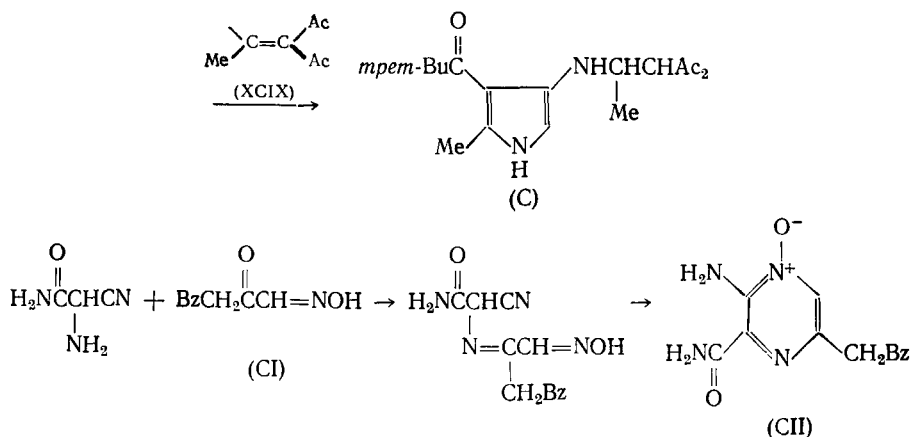


При наличии в молекуле «линейного имидата», помимо циано-других реакционноспособных групп, возможны альтернативные направления их циклизации, приводящие, например, к тиазолам (XCII) или имидазолам (XCIII) [249] и пиримидиндионам (XCIV) [250].

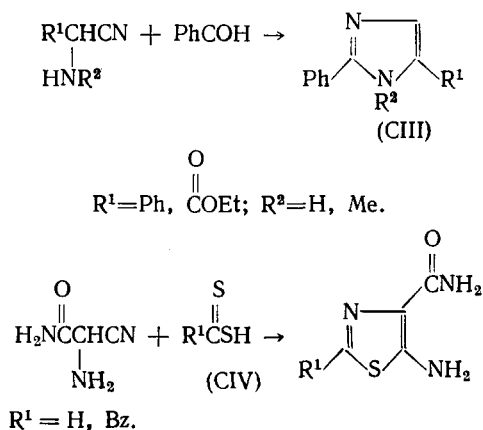


В водных щелочах азометины (XCV) циклизуются либо в имидазолы (XCVI), либо в оксазолимин (XCVII) [164]. Первой стадией в реакции азометина (XCVIII) с этиленом (XCIX) в присутствии метилата натрия, приводящей, в конечном итоге, к пирролу (C), является, по-видимому, внутримолекулярная атака метиленовой группой атома углерода цианогруппы в соединении (XCVIII) [163]. α -Гидроксииминокетон (CI) способен замыкать первичный АН в отсутствие воды в 2-аминопирозин-1-оксид (CII) [251].

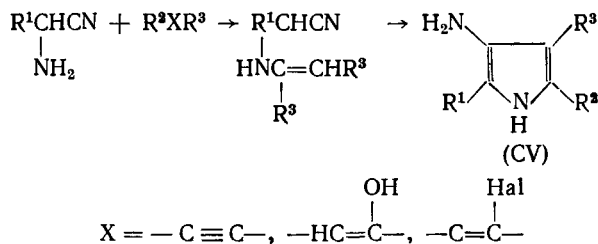




По-другому протекает синтез имидазолов (CIII) из вторичных АН и бензальдегида [164]. Еще один тип конденсирующих реагентов для АН — дитиокарбоновые кислоты (CIV) [149].

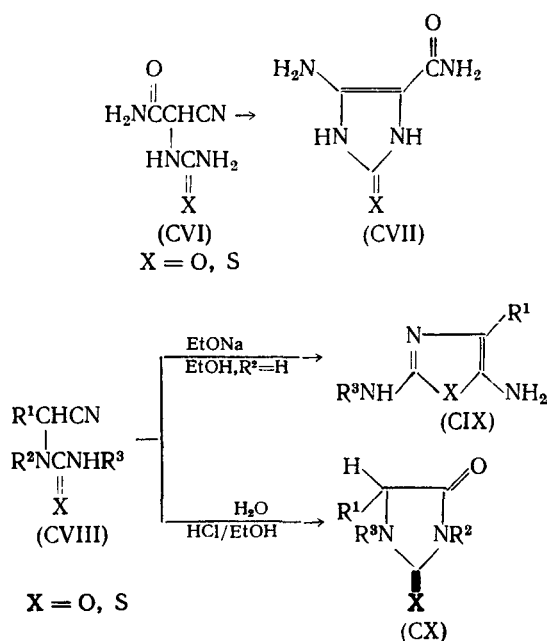


При взаимодействии АН с ацетиленами или олефинами, способными к *цис*-элиминированию воды или галогеноводородов, образуются, в конечном итоге, 3-аминопирролы (CV) [252].

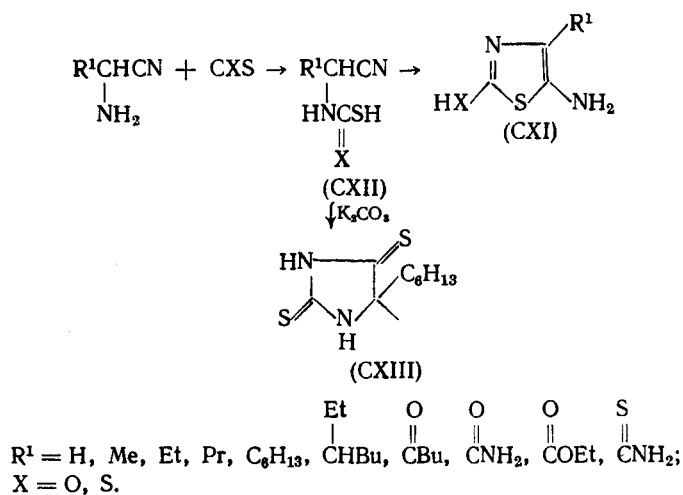


Большую группу реагентов, взаимодействующих как с амино-, так и с цианогруппами АН, составляют гетерокумулены. Особенность этих реагентов состоит в том, что они непосредственно превращают АН в ароматические 5-членные гетероциклы. Так, например, монозамещенные мочевины и тиомочевины (CVI), полученные из амида 2-амино-2-циануксусной кислоты и цианата и роданида калия соответственно, циклизуются в амиды 2-оксо- [253] и 2-тио-5-аминоимидазол-4-карбоновой кислоты (CVII) [254]. В свою очередь, N,N-дизамещенные мочевины и тиомочевины (CVIII) в этанольном растворе этилата натрия циклизуются в 5-аминооксазолы [160] и -тиазолы (CIX) [148]. В присутствии хлористого водорода соединения (CVIII), напротив, превращаются в про-

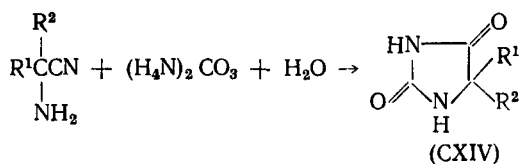
изводные гидантоина [160] и тиогидантоина (CX) [161].



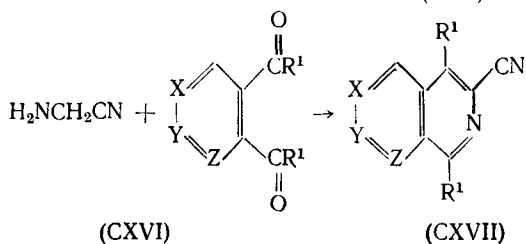
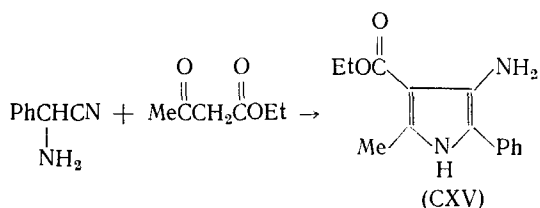
Под действием сероуглерода [149, 159, 197, 242] и сераокси углерода [255] первичные АН превращаются в 2-мерkapто- и 2-гидрокси-5-амино-тиазолы (CXI). В присутствии поташа дитиокарбамат типа (CXII) циклизуется в дитиогидантоин (CXIII) [256].



Конечными продуктами реакции Бухерера — Бергса [103, 157] являются гидантоины (CXIV).

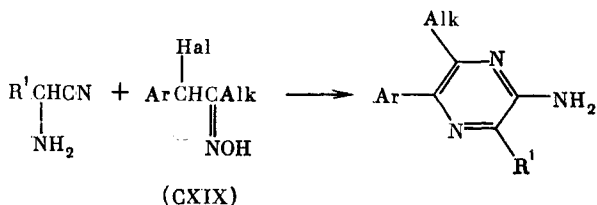
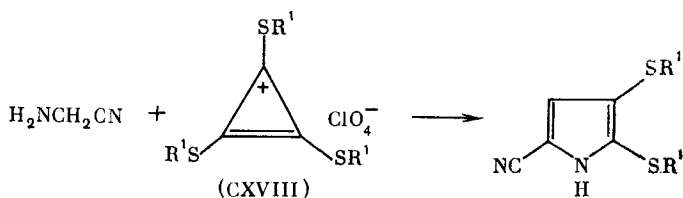


Конденсация 2-фенил-2-аминоацетонитрила с ацетоуксусным эфиром приводит к образованию аминопиррола (CXV) [257]. По-другому идет взаимодействие аминаацетонитрила с о-дикарбонильными соединениями (CXVI), приводящее к конденсированным пиридинам (CXVII)



X, Y, Z = CH, N.

Для гетероциклизации АН применяют и другие бисфункциональные реагенты, например, циклопропенильные катионы (CXVIII) [262] и оксимы (CXIX) [263].



V. ФИЗИКОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА α -АМИНОНИТРИЛОВ

Валентные колебания цианогруппы АН проявляются в их ИК спектрах в области 2210—2250 см⁻¹ [98, 101, 117, 128, 150, 153]. При наличии в молекуле АН гидроксид- или ацетильной групп интенсивность этой полосы значительно снижается [211]. Таким образом, ИК-спектроскопия не всегда является надежным средством подтверждения строения АН; в этом отношении более перспективным методом может быть масс-спектрометрия [111].

Описаны ¹H, ¹³C ЯМР [20, 136, 138, 140], микроволновые [3] и ЭПР [264] спектры АН. В работе [265] приведены данные о кислотно-основных свойствах аминокетонитрила. Показано, что экспериментальное значение рK_a (5, 17) хорошо согласуется с результатами квантовохимических расчетов зарядов атомов.

VI. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ α -АМИНОНИТРИЛОВ

В настоящее время биологические и биохимические свойства АН изучены довольно широко. Обнаружено, например, что аминокетонитрил ингибирует различные ферменты, в том числе моноаминоксидазу [266—268], деметилазу [269—271], глициндекарбоксилазу [272, 273] и нитрилазу [258, 274]. Аминокетонитрил также оказывает влияние на эластичность мышц [275—277], механические свойства костей [278—280], препятствует введению галлия в ткани [281].

В 1983 г. были опубликованы первые сведения о противоопухолевой активности производных 2-амино-2-фенилацетонитрила [66]. Три соединения этого ряда в клиническом эксперименте оказались высокоэффективными в отношении различных карцином и сарком.

Ряд АН проявляет фунгицидную [282] и гербицидную [144, 154, 283] активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джонс Д.//Общая органическая химия. М.: Химия, 1983. С. 233.
2. Иванский В. И.//Химия гетероциклических соединений. М.: Высш. шк., 1978. С. 147.
3. Guillemain J. C., Denis J. M., Bogy M., Destombes J. L.//Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 10. P. 1147.
4. Miller S. L., Schlesinger G.//Adv. Space Res. 1983. V. 3. № 9. P. 47.
5. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. Ч. 2. М.: Мир, 1973.
6. Iruere P. J., Herbera E. R., Sanchez B. F. et al.//Afinidad. 1985. V. 42. № 397. P. 270.
7. Van Daele P.//Mededel Vlaam. Chem. Ver. 1961. B. 23. S. 163; C. A. 1962. V. 57. 16365.
8. Fleury J.-P., Baysang A., Clerin D.//Bull. Soc. chim. France. 1969. № 11. P. 4108.
9. Takahashi K.//Senryo to Yakugin. 1985. V. 30. № 5. P. 128; C. A. 1985. V. 100. 87191.
10. Strecker A.//Ann. Chem. Pharm. 1850. B. 75. S. 27.
11. Банько К. В., Мищенко Г. Л.//Именные реакции в органической химии. М.: Химия, 1976. С. 495.
12. Bucherer H. T., Steiner W.//J. prakt. Chem. 1934. B. 140. S. 291.
13. Takahashi K., Saitoh H., Ogura K., Iida H.//Heterocycles. 1986. V. 24. № 10. P. 2905.
14. Distler H., Schlecht H. Пат. 2625935 ФРГ//С. А. 1978. V. 88, 105785.
15. Dave M. P., Patel J., Laugalia N. A., Thaker K. A.//J. Inst. Chem. (India). 1985. V. 57. № 3. P. 113.
16. Seel F., Dessauer A., Simon G., Eder U. Z.//Naturforsch. 1982. V. 37B. № 12. S. 1540.
17. Walther R., Hübner R.//J. prakt. Chem. 1916. B. 93. S. 119.
18. Iyer R. P., Ratham R. K., Kulkarni S. P., Sonaselth M. S.//J. Heterocycl. Chem. 1986. V. 24. № 4. P. 991.
19. Koballa T. E., Schmitz E. E.//Res. Discl. 1985. V. 253. P. 265; C. A. 1985. V. 103, 37084.
20. Weinges K., Klotz K. P., Droste H.//Chem. Ber. 1980. B. 113. № 2. S. 710.
21. Mussim M., Beker I., Ungar M. Пат. 59048 Израиль//С. А. 1985. V. 102, 149784.
22. Stepek W. J., Nigro M. M. Пат. 8402266 ЮАР//С. А. V. 105, 148198.
23. Chuberek S. ПАТ 1521741 Франция//С. А. 1969. V. 71, 12611.
24. Menedez J. C., Trigo G. G., Solthuber M. M.//Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 28. P. 3285.
25. Saunders K. W., Montgomery W. H., Freuch J. C. Пат. 3167580 США//С. А. 1965. V. 62, 13052.
26. Spaltenstein A., Holler T. P., Hopkins P. B.//J. Org. Chem. 1987. V. 52. P. 2977.
27. Baer T. A. Пат. 4517130 США//С. А. 1985. V. 103, 104732.
28. Boucher J. L., Stella L.//Tetrahedron. 1985. V. 41. № 5. P. 875.
29. Pandya U. H., Astik R. R., Thaker K. A.//J. Inst. Chem. (India). 1979. V. 51. P. 127.
30. Commeyras A., Taillades J., Mion L. et al. Пат. 2405924 Франция//С. А. 1979. V. 91, 140371.
31. Stout D. M., Black L. A., Matier W. L.//J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 26. P. 5369.
32. Синтезы органических препаратов. Сб. 3. М.: Изд-во иностр. лит., 1952.
33. Honda T., Dosono T., Ohashi H., Aoki K. Заявка 7203606 Япония//С. А. 1972. V. 76, 176426.
34. Becke F., Gnad J., Jung J. Пат. 2044642 ФРГ//С. А. 1972. V. 76, 152634.
35. Wakabayashi K., Ito M., Imai Y., Oya J. Заявка 7106615 Япония//С. А. 1971. V. 75, 48474.
36. Firestone R. A., Reinhold D. F., Sletzigier M., Chermerda J. M. Пат. 1493965 ФРГ//С. А. 1971. V. 74, 141326.
37. Gandhi A. N. Пат. 1575104 Франция//С. А. 1970. V. 73, 14241.
38. Machacek V., Svobodova G., Sterba V.//Collekt. Czech. Chem. Commun. 1987. V. 52. № 1. P. 140.
39. Chabereck S. Пат. 1902934 ФРГ//С. А. 1970. V. 72, 12160.
40. Senda Y., Kajitani N. Заявка 7205242 Япония//С. А. 1972. V. 76, 112746.
41. Grace W. R. Пат. 1163684 Великобритания//С. А. 1970. V. 72, 21354.
42. Morgan C. P., Gadjrey J. J. Пат. 1561020 Франция//С. А. 1970. V. 72, 54811.
43. Davis K. E., Shim K. S. Пат. 1805404 ФРГ//С. А. 1969. V. 71, 170146.
44. Greco C. E., Stamm W. Пат. 1815110 ФРГ//С. А. 1969. V. 71, 101351.
45. Mesiah R. N. Пат. 1532168 Франция//С. А. 1969. V. 71, 49340.
46. Harper J. Z., Daniesl D. A. Пат. 1513031 Франция//С. А. 1969. V. 70, 87078.
47. Singer J. J., Weisberg M. Пат. 3061628 США//С. А. 1963. V. 58, 7836.
48. Foremen R. W., Meloy G. K. Пат. 1501552 Франция//С. А. 1969. V. 70, 3322.
49. Daniels D. A., Harper J. L., Steadman T. R. Пат. 347387 США//С. А. 1970. V. 72, 21348.
50. Силаев А. Б., Светлаева В. М., Терентьев А. П.//Вестн. МГУ. Сер. физ.-мат. и естеств. наук. 1955. Т. 10. Вып. 10. С. 115.
51. Силаев А. Б., Светлаева В. М., Терентьев А. П.//Там же. 1955. Т. 10. Вып. 12. С. 109.

52. *Glund W., Klempt W., Brodkorb F.* Пат. 656349 Германия//С. А. 1938. V. 32, 3423.
53. *Osamu F., Wada K., Mihara W.* Заявка 7414423 Япония//С. А. 1974. V. 80, 145485.
54. *Kuhn R., Kirshenlohr W.*//Angew. Chem. 1955. B. 67. S. 786.
55. *Takahashi K., Suenobu K., Ogura K., Iida H.*//Chem. Lett. 1985. P. 1487.
56. *Takahashi K., Tachiki A., Ogura K., Iida H.*//Heterocycles. 1986. V. 24. № 10. P. 2835.
57. *Iwata R., Ido T., Takahashi T. et al.*//Appl. Radiat. Isol. 1987. V. 38. № 2. P. 97102.
58. *Kozakowska A., Kula W., Tkaczynsky T.*//Acta pol. pharm. 1974. V. 31. № 5. P. 595; С. А. 1975. V. 83, 28153.
59. *Mai K., Patil G.*//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 41. P. 4583.
60. *Mai K., Patil G.*//Org. Prep. Proced. Int. 1985. V. 17. № 3. P. 183.
61. *Weinges K., Blackholm H.*//Chem. Ber. 1980. B. 113. № 9. S. 3098.
62. *Gvozdjakova A., Schnittova J.*//Acta Fac. Rerum Natur. Univ. Comenianae Chim. 1966. B. 11. S. 59.
63. *Sandhu J. S., Sethi P. S., Suresh M. J.*//Ind. Chem. Soc. 1971. V. 48. № 1. P. 91.
64. *Murao Y., Ochiai T., Nakanome T.* Заявка 7946717 Япония//С. А. 1979. V. 91, 57536.
65. *Harasawa S., Hamada Y., Shioiri T.*//Tetrahedron Lett. 1979. P. 4663.
66. *Niepper H. A., Köhler F.* Пат. 637828 Швейцария//С. А. 1983. V. 100, 96704.
67. *Geneste P., Kamenka J.-M., Dessapt P.*//Bull. Soc. chim. France. 1980. № 3—4 (Pt 2). P. 187.
68. *Mai K., Patil G.*//Synth. Commun. 1985. V. 15. № 2. P. 157.
69. *Waki S., Nakata S., Dandan H.* Заявка 7988220 Япония//С. А. 1979. V. 91, 210929.
70. *Matier W. L., Owens D. A., Comer W. T.*//J. Med. Chem. 1973. V. 16. № 8. P. 901.
71. Пат. 482352 Великобритания//С. А. 1938. V. 32, 6668.
72. *Reinhold F., Heinrich U.* Пат. 673590 Германия//С. А. 1939. V. 33, 6347.
73. *Kotelko A., Zajczkowska B.*//Acta pol. pharm. 1962. V. 19. P. 223; С. А. 1963. V. 59, 7370.
74. *Distler H., Hock K. L.* Заявка 45496 Европа//С. А. 1982. V. 97, 38510.
75. Пат. 669808 Германия//С. А. 1939. V. 33, 5415.
76. *Яновская Л. А., Козыркин Б. И., Кучеров В. Ф.*//А. с. 191526 СССР//Б. И. 1967. № 4. С. 28.
77. *Yoshimura J., Ogo Y., Sato T.*//Bull. Chem. Soc. Jap. 1965. V. 38. № 11. P. 1809.
78. *Виттал Е. Е., Гибин А. С., Домбровский А. В.*//Журн. общ. химии. 1975. Т. 45. № 8. С. 1872.
79. *Gardent J.*//Compt. rend. 1963. V. 256. P. 3140.
80. *Barton D. N. R., Billion A., Boivin J.*//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 9. P. 1229.
81. *Evers E. C., Freitag W. O., Keith J. N. et al.*//J. Amer. Chem. Soc. 1959. V. 81. № 17. P. 4493.
82. *Evans D. A., Carroll G. L., Truesdale L. K.*//J. Org. Chem. 1974. V. 39. № 7. P. 914.
83. *Zubrick J. W., Dunbar B. I., Durst H. D.*//Tetrahedron Lett. 1975. № 1. P. 71.
84. *Uznanshi B., Stec W. J.*//Synthesis. 1978. № 2. P. 154.
85. *Brunnmueler F., Kroner M.* Пат. 3242193 ФРГ//С. А. 1984. V. 101, 210589.
86. *Ayi A. I., Guedj R.*//J. Fluor. Chem. 1984. V. 24. № 2. P. 137.
87. *Murao Y., Ochiai T., Nakanome T.* Заявка 7946716 Япония//С. А. 1979. V. 91, 57537.
88. *Чехун В. П., Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П.* А. с. 438257 СССР//Б. И. 1976. № 7. С. 201.
89. *Dhanani M. L., Undavia N. K., Thaker K. A.*//J. Inst. Chem. (India). 1974. № 46. Pt 6. P. 187.
90. *Bourgeois J.-M.*//Helv. Chim. acta. 1975. V. 59. Fasc. 2. P. 363.
91. *Becke F., Pässler P.* Пат. 1950280 ФРГ//С. А. 1971. V. 75, 6346.
92. *Becke F., Pässler P.*//Ann. 1970. B. 733. S. 27.
93. *Mai K. H. X., Patil G.* Пат. 4551537 США//С. А. 1986. V. 104, 168194.
94. *Mai K. H. X., Patil C.* Пат. 4551537 США//С. А. 1986. V. 104, 168195.
95. *Mai K., Patil G.*//Synth. Commun. 1984. V. 14. № 14. P. 1299.
96. *Apsimon J. W., Seguin R. P.*//Tetrahedron. 1979. V. 35. P. 2797.
97. *Horst K., Sager W.*//Angew. Chem. 1987. B. 99. № 6. S. 595.
98. *Моррисон Дж.*//Асимметрический синтез. Аналитические методы. М.: Мир, 1987. С. 21.
99. *Naim S. S., Khan N. H., Siddiqui A. A.*//Ind. J. Chem. Sec. B. 1980. V. 19. № 7. P. 622.
100. *Yamasaki Y., Mackawa T., Ishihara T., Ando T.*//Tetrahedron Lett. 1985. № 9. P. 1387.
101. *Cowper A. J., Astik R. R., Thaker K. A.*//J. Inst. Chem. (India). 1981. V. 53. Pt 4. P. 195.
102. *Huang J., Bushey D. F., Graves M. D. et al.*//J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. P. 1.
103. *Pedragal C., Trigo G. G., Espada M. et al.*//Ibid. 1984. V. 21. P. 1527.
104. *Kant J., Popp F. D., Uff B. C.*//Ibid. 1985. V. 22. P. 1065.
105. *Potier P.*//Rev. Latinoamer. Quim. 1978. V. 9. P. 47.
106. *Lounasmaa M., Koskinen A.*//Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. P. 349.
107. *Koskinen A., Lounasmaa M.*//Tetrahedron. 1983. V. 39. № 9. P. 1627.
108. *Nomura Y., Shimura T., Takeuchi Y.*//Bull. Chem. Soc. Jap. 1964. V. 37. № 6. P. 892.
109. *Taillades J., Commeyras A.*//Tetrahedron. 1974. V. 30. № 1. P. 127.
110. *Beaud M., Mion L., Taillades J., Commeyras A.*//Ibid. 1975. V. 31. № 5. P. 403.
111. *Sandhu J. S., Mohan S., Schroll G.*//Acta Chem. Scand. 1971. V. 25. Fasc. 2. P. 590.
112. *Guillemin J. C., Denis J. M.*//Chem. Commun. 1985. P. 951.
113. *Yanovskaya L. A., Shakhidayatov Kh., Prokof'ev E. P. et al.*//Tetrahedron. 1968. V. 24. № 13. P. 4677.
114. *Logemann F. L., Shaw G.*//Chem. Ind. 1980. № 13. P. 541.

115. Домкин В. Д., Курьянович А. А.//Журн. орган. химии. 1976. Т. 12. Вып. 4. С. 908.
116. Kadir K., Shaw G., Wright G.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1980. № 12. P. 2728.
117. Хохлов П. С., Кашиemiров В. А., Микитюк А. Д. и др.//Журн. общ. химии. 1984. Т. 54. Вып. 11. С. 2641.
118. Brown T., Shaw G., Durant G. J.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1980. № 10. P. 2310.
119. Catalucci E. Пат. 2700733 ФРГ//С. А. 1977. V. 87, 117596.
120. Duguay G., Guemas J. P., Meslin J. C.//J. Heterocycl. Chem. 1980. V. 17. P. 767.
121. Darling C. M., Chen C. P.//J. Pharm. Sci. 1978. V. 67. № 6. P. 860.
122. Tullar N. F. Пат. 2393723 США//С. А. 1946. V. 40, 2465.
123. Fields M., Walz D. E., Rothchild S. J. Amer. Chem. Soc. 1951. V. 73. P. 1000.
124. Weiss H. J. F. Пат. 583307 Великобритания//С. А. 1947. V. 41, 2747.
125. Otsuka Y. Заявка 7441317 Япония//С. А. 1974. V. 81, 169159.
126. Шахидаятов Х.//Журн. орган. химии. 1973. Т. 9. Вып. 7. С. 1373.
127. Bauer O. W., Teter J. W. Пат. 2552026 США//С. А. 1951. V. 45, 9074.
128. Kawashiro K., Yoshida H., Marimoto S.//Bull. Chem. Soc. Jap. 1977. V. 50. № 1. P. 2956.
129. Taylor E. C., Sun J. H.//Synthesis. 1986. № 10. P. 801.
130. Косырев Ю. М., Новоселов Н. П., Кириченко Н. И. и др.//А. с. 232233 СССР/Б. И. 1969. № 1. С. 21.
131. De Vries L.//J. Org. Chem. 1971. V. 36. № 22. P. 3442.
132. Пат. 95952 Япония//С. А. 1982. V. 97, 162405.
133. Inoue M., Enomoto S.//Bull. Chem. Soc. Jap. 1982. V. 55. № 1. P. 33.
134. Ciabatti R. Заявка 97839 Европа//С. А. 1984. V. 101, 68534.
135. Jochims J. C.//Chem. Ber. 1963. B. 96. S. 980.
136. Weinges K., Kromm F.//Lieb. Ann. Chem. 1985. № 1. S. 90.
137. Sarges R., Howard H. R., Kelbaugh P. R.//J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 21. P. 4081.
138. Weinges K., Brune G., Droste H.//Lieb. Ann. Chem. 1980. № 1. C. 212.
139. Subrmanian P. K., Woodard R. W.//Synth. Commun. 1986. V. 16. № 3. P. 337.
140. Weinges K., Brachmann H., Stahrecker P. et al.//Lieb. Ann. Chem. 1985. № 3. S. 566.
141. Hylton T. A., Shenton F. L. Пат. 4072698 США//С. А. 1978. V. 88, 152276.
142. Kung H. F., Yu C. C., Billings J. et al.//J. Med. Chem. 1985. V. 28. № 9. P. 1280.
143. Acs M., Fogassy E., Faigl F.//Tetrahedron. 1985. V. 41. № 12. P. 2465.
144. Kametaka N., Nagato N., Hirimeto K. et al. Заявка 3531084 ФРГ//С. А. 1986. V. 105, 173046.
145. Makossa M., Winiarsky J.//Bull. Soc. chim. belg. 1987. V. 49. № 4. P. 303.
146. Tanaka Y., Sakai K., Kouno T. et al. Пат. 171768 Европа//С. А. 1986. V. 104, 163736.
147. Lim M., Klein R. S.//Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 1. P. 25.
148. Cook A. H., Heilbron I., Smith E.//J. Chem. Soc. 1949. P. 1440.
149. Колобов М. Ю., Бакулев В. А., Мокрушин В. С., Лебедев А. Т.//Химия гетероцикл. соединений. 1987. № 11. С. 1503.
150. Mooze J. F. Пат. 4260624 США//С. А. 1981. V. 95, 25080.
151. Winkler T., Lutz W., Kristinson H.//Lieb. Ann. Chem. 1985. № 2. S. 433.
152. Kreher R. P., Pfister J.//Chem. Ztg. 1984. B. 108. № 9. S. 275.
153. Willard M. W.//J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 5. P. 886.
154. Schapira J., Pecheur J., Jacquier R. Заявка 3001433 ФРГ//С. А. 1981. V. 94, 65307.
155. Суворов Б. В., Кричевский Л. А., Казаков В. М. и др. Химические синтезы на основе одноуглеродных молекул. М., 1987.
156. Kamaluddin, Janagawa H., Egami F., Iudia J.//Biochem. Biophys. 1981. V. 18. № 3. P. 215.
157. Irikura T., Nishino K., Suzue S. et al. Пат. 10206 Япония//С. А. 1968. V. 68, 30062.
158. McKay A. F., Paris G. Y., Garmaise D. L.//J. Amer. Chem. Soc. 1958. V. 80. P. 6276.
159. Cook A. H., Heilbron I. M., Levy A. L.//J. Chem. Soc. 1947. P. 1598.
160. Cook A. H., Hunter G. D.//Ibid. 1952. P. 3785.
161. McKay A. F., Podesva C., Kreling M.-E.//Ibid. 1962. V. 27. P. 2884.
162. Young E. R. Заявка 2940037 ФРГ//С. А. 1980. V. 93, 132092.
163. Ross J. R., Sowell J. W.//J. Heterocycl. Chem. 1985. V. 22. P. 817.
164. Davis A. C., Levy A. L.//J. Chem. Soc. 1951. P. 3749.
165. Leussing D. L., Ryghavan N. V.//J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 17. P. 5635.
166. Hosmane R. S.//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 4. P. 363.
167. Hosmane R. S., Burnett F. N., Albert M. S.//J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 7. P. 1212.
168. Павлова Л. А., Давидович Ю. А., Рогожин С. В.//Успехи химии. 1986. Т. 55. Вып. 11. С. 1803.
169. Brown T., Shaw G.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1983. № 4. P. 809.
170. Ruiner B., Tapiro C., Imbach J. Z.//J. Carbohydrates, Nucleosides, Nucleotides. 1976. V. 9. № 1—2. P. 1.
171. Montero J. L., Dhainaut A., Imbach J. Z.//Heterocycl. Chem. 1978. V. 15. № 6. P. 929.
172. Robinson D. H. Заявка 66909 Европа//С. А. 1983. V. 98, 143429.
173. Edenhofer A.//Helv. Chim. acta. 1975. V. 58. Fasc. 7. P. 2192.
174. Teitel T.//Austral. J. Chem. 1983. V. 36. № 11. P. 2307.
175. Ranganathan D., Ranganathan S., Bamezai S.//Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. № 27. P. 2789.
176. Barnett C. J. Пат. 4199525 США//С. А. 1980. V. 93, 94970.
177. Luten D. B. jr.//J. Org. Chem. 1939. V. 3. P. 588.
178. Goldberg A., Kelly W. Пат. 2493578 США//С. А. 1950. V. 44, 3535.
179. Goldberg A. A., Kelly W. Пат. 593753 Великобритания//С. А. 1948. V. 42, 2289.

180. *Hamamoto T., Harada K.* Заявка 53400 Европа//С. А. 1982. V. 97, 181771.
181. *Nakai M., Harada K., Mori Y.* Пат. 4269982 США//С. А. 1981. V. 95, 62231.
182. *Константинова Н. В. А.* с. 956476 СССР//Б. И. 1982. № 33. С. 103.
183. *Шафран Ю. М., Бакулев В. А., Мокрушин В. С., Алексеев С. Г.*//Химия гетероцикл. соединений. 1984. № 9. С. 1266.
184. *Шафран Ю. М., Бакулев В. А., Мокрушин В. С., Кондратьев П. Н. А.* с. 1055741 СССР//Б. И. 1983. № 43. С. 79.
185. *Бакулев В. А., Мокрушин В. С.*//Химия гетероцикл. соединений. 1986. № 8. С. 1011.
186. *Voughan K., La France R. J., Tamp Y., Hooper D. L.*//Can. J. Chem. 1985. V. 63. № 9. P. 2455.
187. *Hooper D. L., Manning H. W., La France R. J., Voughan K.*//Ibid. 1986. V. 64. № 2. P. 250.
188. *Пинчук А. М., Марковский Л. Н., Левченко Е. С., Шевченко В. И.*//Журн. общ. химии. 1967. Т. 37. Вып. 4. С. 852.
189. *Пинчук А. М., Марковский Л. Н., Козинская И. М.*//Там же. 1968. Т. 38. Вып. 5. С. 1008.
190. *De Benneville P. L.* Пат. 2743291 США//С. А. 1956. V. 50, 16826.
191. *Denkstein J., Kadarabek V.*//Coll. Czech. Chem. Commun. 1966. V. 31. № 7. P. 2915.
192. *Hartman M. W.* Пат. 2649470 США//С. А. 1954. V. 48, 7629.
193. *Yamashita K., Koen K., Nagaoka J.* Заявка 7514813 Япония//С. А. 1976. V. 84, 135142.
194. *Mitsui T.* Пат. 59130246 Япония//С. А. 1984. V. 101, 192477.
195. *Ynasa B.* Заявка 81118047 Япония//С. А. 1982. V. 96, 35722.
196. *Nakayasu, Furaya B., Hasaki Y.* Пат. 4299978 США//С. А. 1982. V. 96, 104768.
197. *Cook A. H., Cox S. F.*//J. Chem. Soc. 1949. P. 2337.
198. *Tolksdorf E.* Пат. 2717371 ФРГ//С. А. 1979. V. 90, 138201.
199. Пат. 57158743 Япония//С. А. 1983. V. 98, 107779.
200. *Commeyras A., Taillades J., Brugidou J. et al.* Пат. 2565225 Франция//С. А. 1986. V. 105, 153543.
201. *Warren C. B., Minard R. D., Matthews C. N.*//J. Org. Chem. 1974. V. 39. № 23. P. 3375.
202. *Undavia N. K., Dhanani M. L., Thaker K. A.*//J. Inst. Chem. (India). 1978. V. 50. № 1. P. 41.
203. *Boesten W. H. J.* Пат. 2637204 ФРГ//С. А. 1977. V. 87, 39839.
204. *Hillman M. E. D.* Пат. 3560551 США//С. А. 1971. V. 74, 87447.
205. *Giraud-Clenet D., Anatol J.*//Compt. rend. Ser. C. 1966. V. 262. № 2. P. 224.
206. *Wooley D. W., Hershey J. W. B., Jodlowski H. A.*//J. Org. Chem. 1963. V. 28. № 8. P. 2012.
207. *Ewig D. F., Neilson D. G.*//J. Chem. Soc. Sec. C. 1966. № 4. P. 390.
208. *Barot N. R., Elvidge J. A.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1972. № 7. P. 1009.
209. *Kraus J. L.*//Synth. Commun. 1986. V. 16. № 7. P. 827.
210. *Мелик-Огаджанян Р. Г., Мирзоян Р. Г., Ароян А. А.*//Арм. хим. журн. 1975. Т. 28. Вып. 1. С. 53.
211. *The Chemistry of the Cyano Group*/Ed. by Rappoport Z. London — New York — Syndhey — Toronto: Intersci. Publ., 1970.
212. *Зильберман Е. Н.* Реакции нитрилов. М.: Химия, 1972.
213. *Curran A. C. W., Crossley R.* Пат. 3907899 США//С. А. 1976. V. 84, 30643.
214. *Paventi M., Edward J. T.*//Can. J. Chem. 1987. V. 65. № 2. P. 282.
215. *Welwart Z.*//Compt. rend. 1960. V. 250. P. 1870.
216. *Ahlbrecht H., Dollinger H.*//Synthesis. 1985. № 8. P. 743.
217. *Overman Z. E., Burk R. M.*//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 16. P. 1635.
218. *Sansoulet J., Tackx C., Welwart Z.*//Compt. rend. 1960. V. 250. P. 4370.
219. *Thomson T., Stevens T. S.*//J. Chem. Soc. 1932. P. 2607.
220. *Epztein R., Le Coft N.*//Tetrahedron. 1985. V. 41. № 22. P. 5349.
221. *McMeeking W., Stevens T. S.*//J. Chem. Soc. 1933. P. 347.
222. *Thies H., Schönenberger H., Qasba P. H.*//Arch. Pharm. 1969. B. 302. № 11. S. 803; C. A. 1970. V. 72. 42998.
223. *Thies H., Schönenberger H., Qasba P. H.*//Tetrahedron Lett. 1965. № 3. P. 163.
224. *Münch E., Schlichting O.* Пат. 561156 Германия//С. А. 1933. V. 27, 995.
225. *Welwart Z.*//Congr. Int. Aluminium. Paris. 1955. V. 1. P. 97; C. A. 1958. V. 52. 19926.
226. *Kotelko A.*//Acta pol. pharm. 1962. V. 19. P. 109; C. A. 1963. V. 59, 1482.
227. *Yamada S., Akimoto H.* Заявка 74 19243 Япония//С. А. 1965. V. 82, 97816.
228. *Yamada S., Akimoto H.*//Tetrahedron Lett. 1969. № 36. P. 3105.
229. *Le Ny G., Welwart Z.*//Compt. rend. 1957. V. 245. P. 434.
230. *Welwart Z.*//Ibid. 1951. V. 233. P. 1121.
231. *Welwart Z.*//Ibid. 1954. V. 238. P. 2536.
232. *Granger R., Orzalessi H., Robbe Y.*//Trav. Soc. Pharm. Montpellier. 1967. V. 27. № 1. P. 15; C. A. 1968. V. 68, 77818.
233. *Reihlen H., Hessling G., Hühn W., Weinbrenner E.*//Lieb. Ann. Chem. 1932. B. 493. S. 20.
234. *Gaiffe A., Padovani A.*//Compt. rend. Ser. C. 1969. V. 269. № 2. P. 144.
235. *Padwa A., Chen Y. Y., Chiacechio U., Dont W.*//Tetrahedron. 1985. V. 41. № 17. P. 3529.
236. *Otohiko T., Kazumori U., Shuji K., Kiyotaka Y.*//Bull. Chem. Soc. Jap. 1980. V. 59. P. 1809.

237. Kato T., Sato M.//Yakugaku Zasshi. 1972. V. 92. № 12. P. 1515; C. A. 1973. V. 78, 97451.
238. Verschave P., Vekemans J., Hoornaert G.//Tetrahedron. 1984. V. 40. № 12. P. 2395.
239. Ganthier J. A., Jirkovsky I. Z. Пат. 4492697 США//С. А. 1985. V. 102, 132054.
240. Cusack N. J., Shaw G., Zogemann F. I.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1980. № 10. P. 2316.
241. Crhistensen B. G., Hannah J., Shih D. H. Пат. 4189493 США//С. А. 1980. V. 93, 8012.
242. Elnagdi M. H., Sherif S. M., Mohareb R. M.//Heterocycles. 1987. V. 26. № 2. P. 497.
243. Gomez E., Evendafio C., McKillop A.//Tetrahedron. 1986. V. 42. P. 2634.
244. Avendano C., Ramos T., Gomez-Moliner E.//J. Heterocycl. Chem. 1985. V. 22. P. 537.
245. Heyes J., Ward N. Пат. 1373347 Великобритания//РЖХим. 1975. 21 084.
246. Rose C. J., Ainsworth A. T. Пат. 1421787 Великобритания//РЖХим. 1976. 18 083.
247. McKenrie T. C., Rolles S. M.//J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. P. 859.
248. Chu C. K., Cutler S. Y.//Ibid. 1986. V. 24. № 2. P. 289.
249. Shaw G., Butler D. N.//J. Chem. Soc. 1959. Y. 4040.
250. Cusack N. J., Shaw G.//Chem. Commun. 1970. № 17. P. 1114.
251. Lever O. W., Vessal B. R.//J. Heterocycl. Chem. 1985. V. 22. P. 5.
252. Giorgio T., Gianbattista P.//Пат. 4198502 США//С. А. 1980. V. 93, 220579.
253. Smith L. H. jr., Yates P.//J. Amer. Chem. Soc. 1954. V. 76. P. 6080.
254. Weitzel G., Schneider F., Guglielmi H., Sander J.//J. Physiol. Chem. 1966. V. 346. P. 208.
255. Cook A. H., Hunter G. D.//J. Chem. Soc. 1949. P. 1443.
256. Ainley A. D., Sexton A.//Biochem. J. 1948. V. 43. P. 468.
257. Tarzia G., Pansone G. Пат. 4212806 США//С. А. 1981. V. 94, 83936.
258. Macadam A. M., Knowles C. J.//Biotechnol. Lett. 1985. V. 7. № 12. P. 865.
259. Mataka S., Takahashi K., Tashiro M.//J. Heterocycl. Chem. 1983. V. 20. № 4. P. 971.
260. Mataka S., Takahashi K., Tsuda Y.//Synthesis. 1980. № 10. P. 842.
261. Mataka S., Takahashi K., Tsuda Y., Tashiro M.//Heterocycles. 1980. V. 14. № 6. P. 789.
262. Yoneda S., Hirai H., Yoshida Z.//Ibid. 1981. V. 15. № 2. P. 865.
263. Barnett C. J., Emmick T. L., Hoging R. C. Пат. 4211870 США//С. А. 1980. V. 93, 220777.
264. Griller D., Nouhebel D. C., Walton J. C.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1983. № 9. P. 1373.
265. Hancock R. D., Nakani B. S., Marsicano F.//Inorg. Chem. 1983. V. 22. № 18. P. 2531.
266. Rowland I. R., Lake B. G., Philips J. C., Gandolli S. D.//Mutant Res. 1980. V. 72. № 1. P. 63.
267. Seiler N., Knoedyn B., Buik G., Sarhau S., Bolkenius F.//Adv. Polym. Res. 1983. V. 4. P. 135.
268. Lake B. G., Rowland I. R., Harris R. A. et al.//Adv. Exp. Med. Biol. 1982. V. 136. Pt. B. P. 1143.
269. Kawanishi T., Ohno Y., Takahashi A. et al.//Arch. Toxicol. 1984. V. 56. № 1. P. 7.
270. Diaz G., Maric I., Goday H. M., Castro J. A.//Ibid. 1981. V. 47. № 3. P. 159.
271. Stephen C., Neuburger B. J., Argus M. F.//Cancer Lett. 1980. V. 9. № 2. P. 161.
272. Walker G., Sarogini G., Oliver D. Y.//Biochem. Biophys. Res. Commun. 1982. V. 107. № 3. P. 856.
273. Behavides J., Croci N., Benedetti M. S.//Biochem. Pharmacol. 1983. V. 32. № 2. P. 287.
274. Macadam A. M., Knowles C.//J. Biotechnol. Lett. 1985. V. 7. № 12. P. 865.
275. Minami K., Shika K.//Yakugaku Zasshi. 1984. V. 26. № 3. P. 882; C. A., 1985. V. 102, 91189.
276. Schmidt W., Wiss Z.//Ernst-Moritz-Arndt-Univ. Greifsw. Med. Reihe. 1983. B. 32. № 1—2. S. 27; C. A. 1984. V. 101, 49894.
277. Vogel H. G.//Arneim. Forsch. 1984. B. 34. № 2. S. 213.
278. Oshima S.//Tsurumi Shigaku. 1982. V. 8. № 3. P. 345; C. A. 1983. V. 98, 29173.
279. Schmidt W., Wendler D.//Folia Morphol. 1982. V. 30. № 2. P. 146.
280. Wendler D., Schmidt W., Gabler W.//Anat. Anz. 1980. V. 147. № 5. P. 413; C. A. 1982. V. 96, 81093.
281. Kojima S., Hamo Y., Sasaki T., Kubodera A.//Fur. J. Nucl. Med. 1983. V. 98, 212186.
282. Kirino O., Oishi T., Kameda N. et al. Пат. 2442239 ФРГ//С. А. 1975. V. 83, 27636.
283. Bauer K., Bieringer H., Frisch G. et al.//Заявка 2948095 ФРГ//С. А. 1982. V. 96, 7068.

Уральский политехнический институт
им. С. М. Кирова, Свердловск