

Имидазо [1,2-*a*] пиазины

В.А.Басюк

Институт ядерных исследований, Национальный автономный университет Мехико
Сиркуито Экстериор, Университетский городок, п/я 70–543
04510 Мехико, Федеральный округ, Мексика, факс (52–5)616–2233

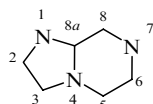
Обобщены данные по методам синтеза и реакциям имидазо[1,2-*a*]пиазинов и их нахождению в природе, а также краткая информация о других их свойствах и областях применения.
Библиография — 273 ссылки.

Оглавление

I. Введение	207
II. Нахождение в природе	207
III. Синтез	208
IV. Реакции	217
V. Спектральные и другие свойства	219
VI. Применение	219
VII. Заключение	220

I. Введение

К классу имидазо[1,2-*a*]пиазинов (далее — имидазопиазины) относятся гетероциклические соединения, содержащие в своей основе конденсированную бициклическую систему с атомом азота в голове моста.



Эти соединения, несмотря на кажущуюся простоту, до недавнего времени не были известны. Первый представитель данного класса был описан лишь в 1957 г.¹ Однако в последующие четыре десятилетия химия имидазопиазинов развивалась чрезвычайно интенсивно. Безусловно, основное внимание уделялось поиску удобных методов синтеза имидазопиазинов, изучению их реакций, выяснению особенностей физических свойств, разносторонним спектральным характеристикам, практическому применению и т. п. Огромную роль в развитии химии имидазопиазинов сыграло открытие нескольких имидазопиазиновых люциферин, отвечающих за биолуминесцентные свойства разнообразных морских организмов. За этим последовали работы по исследованию их структуры и механизмов био- и хемилюми-

несценции, заметно отличающиеся от традиционных публикаций в области химии имидазопиазинов. Немаловажным обстоятельством оказался и синтез так называемых «азациклов» (продуктов циклизации активированных эфиров трипептидов) и других имидазопиазинов, содержащих остатки аминокислот в качестве структурных фрагментов — эти работы можно рассматривать в качестве важного связующего звена между химией имидазопиазинов, циклических пептидов и лизергиновых алкалоидов.

Перечисленные три общих направления развивались совершенно обособленно. Если использовать в качестве формального критерия целостности научного направления наличие литературных обзоров, то оказывается, что таковые охватывают главным образом химию и люминесцентные свойства имидазопиазиновых люциферин (см., например,^{2–4}). Из работ, в которых предпринимались попытки более широкого обобщения, автору известен лишь обзор⁵, опубликованный в 1979 г. Изложенные выше обстоятельства побудили автора к написанию настоящего обзора по химии имидазо[1,2-*a*]пиазинов. Родственные конденсированные гетероциклические системы, в частности имидазо[1,2-*a*]хин-оксалины,⁶ из-за специфики свойств и особых подходов к их синтезу, в настоящей работе анализироваться не будут. Главной целью обзора является обсуждение методов синтеза и реакций имидазопиазинов (т. е. чисто химические аспекты), в то время как при рассмотрении физико-химических особенностей (спектры, структура, кинетика реакций и т. д.) и областей практического использования автор ограничился лишь общей ориентацией читателя на содержащуюся в литературе информацию.

II. Нахождение в природе

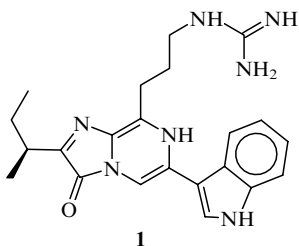
Еще в 1917 г. была обнаружена биолуминесцентная реакция, протекающая с участием люциферазы и люциферина неустановленной структуры, выделенного из морских ракообразных рода *Cypridina*.⁷ Строение люциферина (1) было установлено в середине 60-х годов методами масс-спектро-

В.А.Басюк. Профессор-исследователь лаборатории химии плазмы и планетных исследований отдела радиационной химии и радиохимии Института ядерных исследований.
e-mail: basiuk@nuclecu.unam.mx

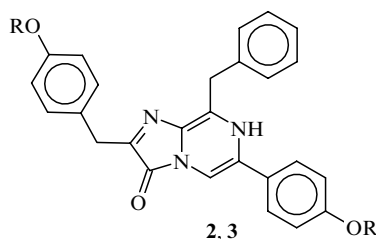
Область научных интересов: органические реакции на поверхности неорганических оксидов, термодинамика адсорбции, роль гетерогенных процессов в молекулярной эволюции, термохимия аминокислот.

Дата поступления 13 сентября 1996 г.

метрии (МС) высокого разрешения с полевой десорбцией, ЯМР и аминокислотного анализа, а также подтверждено полным химическим синтезом.^{8–13}



Тот же имидазопиразиновый фрагмент составляет основу молекулы коэлентеразина (**2**).^{14–16}



R = H (**2**), SO₃H (**3**).

Коэлентеразин, в свою очередь, является простетической группой люминесцентного белка экворина,^{16,17} который впервые был выделен из медуз рода *Aequorea*.¹⁸ Обычно коэлентеразин называют «люциферин *Oplophorus*», что связано с относительным удобством его выделения из креветок *Oplophorus spinosus*. В целом же оказалось, что данное соединение чрезвычайно широко распространено в морской фауне. К настоящему моменту, коэлентеразин обнаружен в тканях светящихся морских организмов, относящихся по крайней мере к шести различным классам, — от относительно примитивных радиолярий до рыб.^{19–30}

Третий известный имидазопиразиновый люциферин, обуславливающий биолюминесценцию головоногих моллюсков *Watasenia scintillans*,^{15,31,32} представляет собой дисульфат коэлентеразина (**3**).

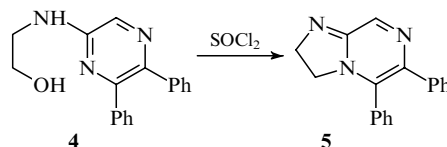
III. Синтез

1. Создание имидазольного цикла на основе производных пиразина

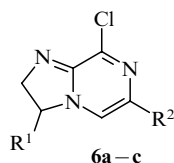
Стратегия создания имидазольного цикла при уже имеющемся пиразиновом цикле получила наибольшее распространение в синтезе имидазопиразинов. Особенно удобным этот подход оказался для синтеза люциферинов.

Здесь можно выделить частные подходы в зависимости от природы функциональных групп, участвующих в циклизации.

Исторически первым подходом к синтезу имидазопиразинов была циклизация *N*-(β-гидроксиэтил)аминопиразина (**4**) при действии тионилхлорида¹ с образованием 5,6-дифенил-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразина (**5**).



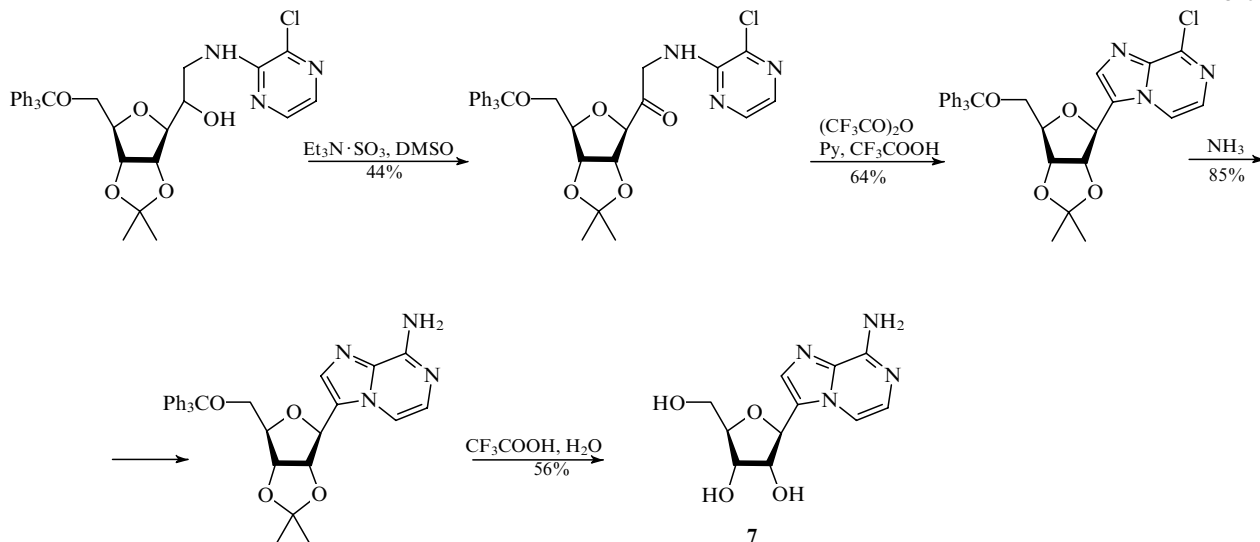
Аналогично были получены хлордигидроимидазопиразины **6a–c**.^{33,34}



6	R ¹	R ²	Выход, %	Ссылки
a	H	Cl	46	33
b	H	H	89	34
c	Me	H	45	34

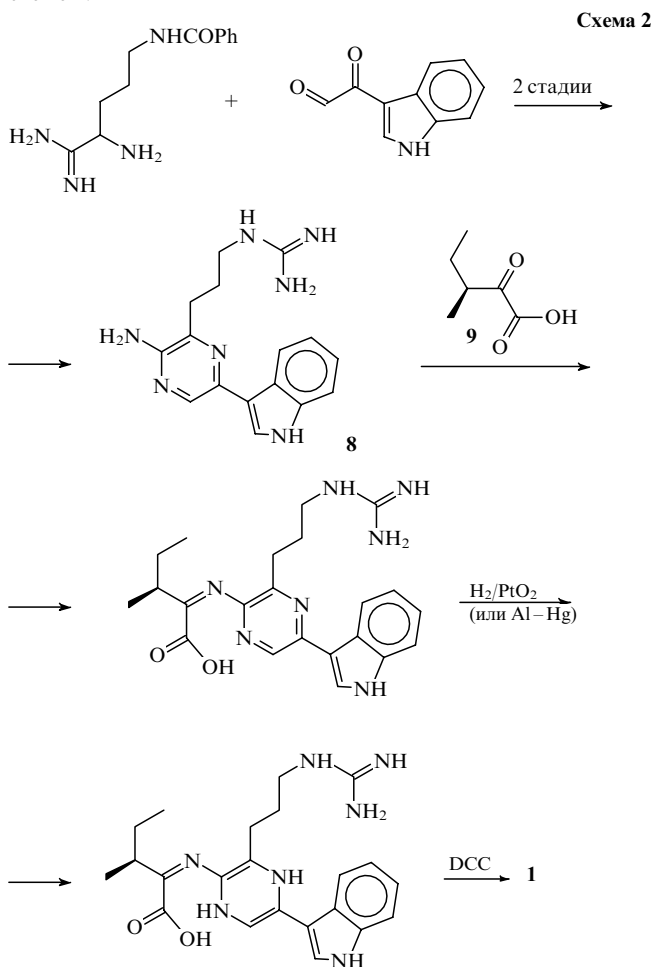
В качестве модификации этого метода можно рассматривать циклизацию оксопроизводных, полученных окислением гидроксильных групп, действием трифторуксусного ангидрида. Так были синтезированы 2,3-дегидропроизводные соединений **6**.^{33,34} Схема синтеза имидазопиразиновых аналогов нуклеозидов, например **7**,^{35–37} также включает стадию циклизации β-оксоалкиламинов с участием атома N(1) пиразинового цикла³⁷ (схема 1).

Схема 1



Описано использование *N*-(β -оксоэтил)аминопиразина в форме диэтилацетала, омыляемого *in situ*, для получения аналога 2,3-дигидроимидазопиразина **5**, не содержащего фенильных заместителей (выход 7%).³⁸

Полный синтез люциферина (**1**) был осуществлен по схеме 2.^{10, 39}



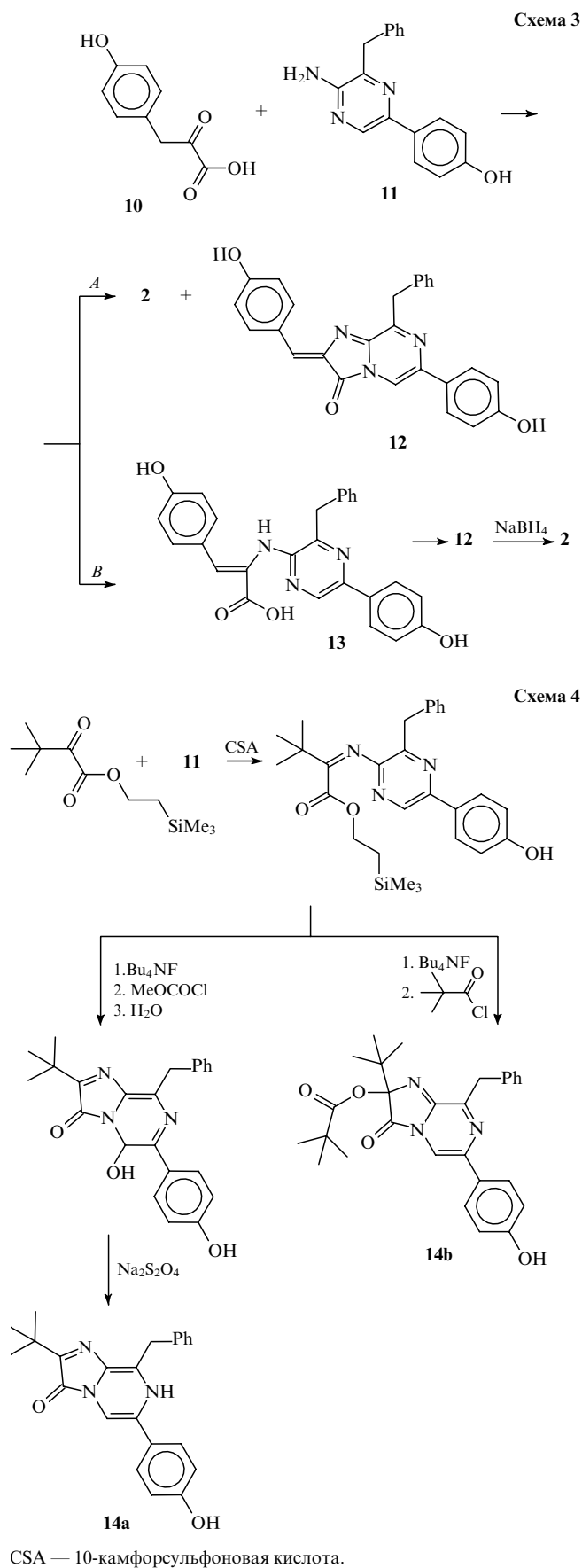
DCC — дициклогексилкарбодиимид.

Интересно, что начиная с этилюциферина (**8**), синтез проводили без выделения и очистки интермедиатов. Выход люциферина (**1**), полученного из этилюциферина (**8**), весьма низок (< 1%).

Метод создания имидазольного фрагмента на основе α -оксокислот был использован и для получения природного коэнлентеразина, причем в двух вариантах (схема 3).⁴⁰ В варианте *A* нагревание α -оксокислоты **10** и аминокпиразина **11** в смеси Bu^tOH и диоксана при 140°C в течение 25 мин приводит к коэнлентеразину **2** (выход 49%) и его дегидропроизводному **12** (8.4%) в качестве побочного продукта. В варианте *B* смесь исходных реагентов **10** и **11** в пиридине нагревают при 80°C в течение 5 ч, получая при этом пиразиниламинокислоту **13** с выходом 49%. Обработка последней дегидратирующим агентом (например, As₂O₃), а затем NaBH₄ приводит к коэнлентеразину (**2**).

Частным случаем последнего подхода можно считать метод синтеза соединений **14a** и **14b**, в котором в качестве дикарбонильной компоненты используется сложный эфир (схема 4).⁴¹

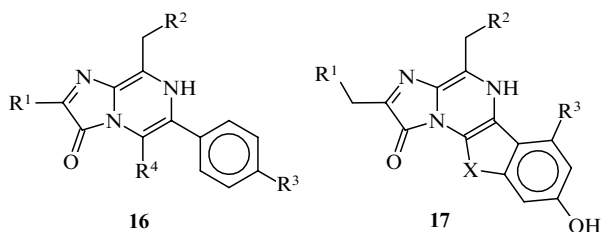
Дальнейшего развития данный подход не получил ни в синтезе люциферина, ни в синтезе более простых имидазопиразинов.



Методика синтеза люциферина была значительно улучшена введением в реакцию рацемического α -оксоальдегида — 3-метил-2-оксопентаналь (**15**)^{42, 43} — вместо оптически активной α -оксокислоты **9**, что позволило увеличить

выход люциферина до 30%. Полученный таким образом продукт оптической активностью, естественно, не обладал. Тем не менее его биолюминесцентная активность оказалась приблизительно такой же, как и у природного люциферина.

Этот же метод, основанный на конденсации аминопиразинов с глиоксалями,^{42–45} позволил достичь впечатляющих результатов в синтезе коэлютеразина (**2**) и его аналогов.^{15, 41, 46–53} Плодотворность подхода наглядно иллюстрируется многообразием синтезированных соединений **16** и мостиковых аналогов коэлютеразина **17**, структуры которых приведены в табл. 1 и 2. Мостиковые аналоги **17** образуются с относительно низкими выходами (обычно ~ 10%), тогда как выходы соединений **16** достигают 85%.



Как видно из изложенного, в области химического синтеза коэлютеразина, люциферина *Cypridina* и их аналогов достигнуты значительные успехи. По-видимому, следует ожидать дальнейшего развития этого направления. Тем не менее уже наметилась и другая тенденция, которая в скором времени сможет стать серьезной альтернативой химическому синтезу:

Таблица 1. Аналоги коэлютеразина **16**, полученные циклизацией аминопиразинов с глиоксалями.

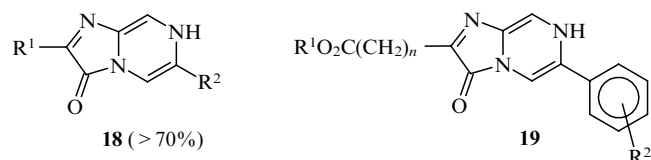
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ссылки
Me	Ph	OH	H	52
Me	Ph	OMe	H	48
PhCH ₂	Ph	OH	H	50
PhCH ₂	Ph	OMe	H	47
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ CH ₂	Ph	OH	H	15, 52
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ CH ₂	Ph	NH ₂	H	49
<i>p</i> -FC ₆ H ₄ CH ₂	Ph	OH	H	51
<i>m</i> , <i>p</i> -F ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	Ph	OH	H	50
C ₆ F ₅ CH ₂	Ph	OH	H	50
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂	Ph	OH	H	50
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₂	Ph	OH	H	50
<i>p</i> -IC ₆ H ₄ CH ₂	Ph	OH	H	50
β-C ₁₀ H ₆ CH ₂	Ph	OH	H	50
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ CH ₂	Me(CH ₂) ₃	OH	H	50
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ CH ₂	Pr ⁱ	OH	H	50
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ CH ₂	cyclo-C ₃ H ₉	OH	H	50
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ CH ₂	cyclo-C ₆ H ₁₁	OH	H	50
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ CH ₂	cyclo-C ₆ H ₁₁ CH ₂	OH	H	50
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ CH ₂	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	OH	H	50
<i>p</i> -FC ₆ H ₄ CH ₂	Me(CH ₂) ₃	OH	H	50
<i>p</i> -FC ₆ H ₄ CH ₂	Pr ⁱ	OH	H	50
PhCH ₂	cyclo-C ₃ H ₉	OH	H	50
<i>p</i> -FC ₆ H ₄ CH ₂	cyclo-C ₃ H ₉	OH	H	50
PhCH ₂	cyclo-C ₆ H ₁₁	OH	H	50
<i>p</i> -FC ₆ H ₄ CH ₂	cyclo-C ₆ H ₁₁	OH	H	50
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ CH ₂	Ph	OH	Me	50, 51
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ CH ₂	Ph	OH	HO(CH ₂) ₂	51
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ CH ₂	Ph	OMe	H	51
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ CH ₂	Ph	NMe ₂	H	51
Ph	Ph	OH	H	52, 53
Ph(CH ₂) ₂	Ph	OH	H	52, 53
Ph(CH ₂) ₃	Ph	OH	H	52, 53
Bu ^t	Ph	OH	H	41

Таблица 2. Мостиковые аналоги коэлютеразина **17**, полученные циклизацией аминопиразинов с глиоксалями.

R ¹	R ²	R ³	X	Ссылки
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄	Ph	H	CH ₂	49, 51
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄	Ph	H	CH = CH	49
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄	Ph	H	(CH ₂) ₂	49–51
Ph	Ph	H	(CH ₂) ₂	50
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	Ph	H	(CH ₂) ₂	50
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄	cyclo-C ₆ H ₁₁	H	(CH ₂) ₂	50
Ph	cyclo-C ₆ H ₁₁	H	(CH ₂) ₂	50
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	cyclo-C ₆ H ₁₁	H	(CH ₂) ₂	50
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄	cyclo-C ₃ H ₉	H	(CH ₂) ₂	50
Ph	cyclo-C ₃ H ₉	H	(CH ₂) ₂	50
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	cyclo-C ₃ H ₉	H	(CH ₂) ₂	50
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄	Ph	H	(CH ₂) ₃	51
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄	Ph	OH	(CH ₂) ₂	51

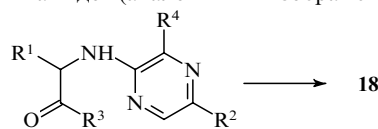
недавно был запатентован⁵⁴ способ получения коэлютеразина с использованием техники генной инженерии.

Метод, базирующийся на использовании α-оксоальдегидов, оказался удобным и для синтеза упрощенных аналогов люциферина *Cypridina* — соединений **18**,^{42–45} а также более сложных производных **19** — зондов для хемилюминесцентного иммуноанализа⁵⁵



R¹ = Me, Ph; R² = H, Me, Ph, *p*-MeOC₆H₄, 2-нафтил, 3-индолил; R¹ = H, Alk (C_{1–10}), сукцинимидо; R² = H, Alk (C_{1–4}), AlkO; n = 1–10

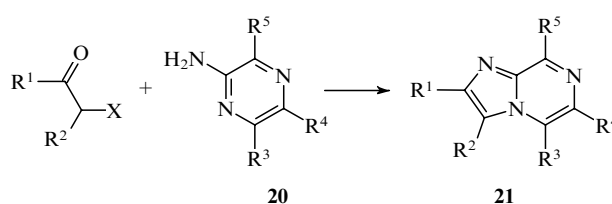
В синтезе соединений **18** результативен также подход, основанный на циклизации пиразиниламинокислот, их сложных эфиров и амидов (аналогичный изображенному на схеме 2).^{56–58}



R¹ = H, Me, Ph; R² = H, Ph; R³ = OH, NH₂, OMe, OEt; R⁴ = H, Me.

Более ограниченное применение нашел метод с использованием альдегидов (в виде их аддуктов с NaHSO₃) и KCN в качестве блоков для формирования имидазольного фрагмента. Этим методом было получено соединение **18** с R¹ = R² = H, а также 3-аминоимидазо[1,2-*a*]пиразин в качестве побочного продукта.⁵⁹

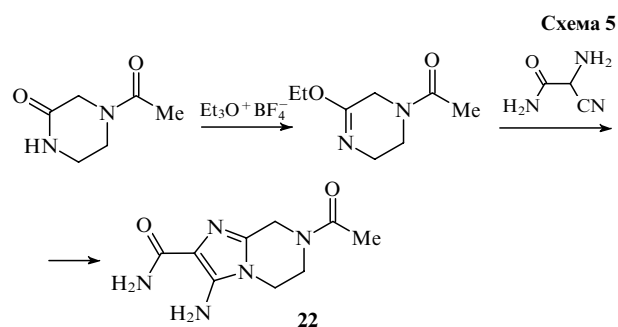
Наибольшее распространение в синтезе простых имидазопиразинов приобрел метод с использованием α-галогенокарбонильных интермедиатов (частный случай реакции Чичибабина).^{33, 34, 37, 60–87} В общем виде схема реакции может быть представлена следующим образом:



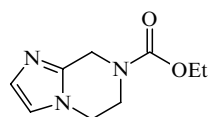
Если α -галогенокарбонильные соединения неустойчивы (в частности, при хранении), их можно вводить в реакционную среду в виде соответствующих ацеталей и гидролизовать непосредственно перед добавлением 2-аминопиразина **20** (см., например, ^{86, 87}). Синтез проводят в полярных растворителях (низших алифатических спиртах или ДМФА), обычно при нагревании, но иногда и при комнатной температуре. Для связывания выделяющегося галогеноводорода добавляется Na_2CO_3 или NaHCO_3 (до смешения реагентов или после окончания реакции). Таким образом было синтезировано большое число имидазопиразинов **21**, примеры которых приведены в табл. 3.

В противоположность описанному подходу, метод с использованием глиоксала, столь результативный при получении люциферинов и их аналогов, по не вполне понятным причинам не пользуется успехом в синтезе более простых имидазопиразинов. Немногочисленными примерами служат работы ^{88, 89}, в которых сообщалось о синтезе соединений типа **18** с $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ и $\text{R}^2 = \text{H}$. В работах ^{83, 90} описано получение продуктов типа **21** со следующими заместителями: $\text{R}^1 = p\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{MeO}$, $\text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Cl}$ (**21w**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{OH}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{OH}$ (**21x**).

Другие подходы к созданию имидазольного фрагмента на основе имеющегося шестичленного цикла представлены лишь единичными примерами. Так, обработкой 4-ацетилпиперазин-2-она борфторидом триэтилоксония с последующим кипячением с α -амино- α -цианоацетамидом был получен тетрагидроимидазопиразин **22** (схема 5).^{91, 92}



Сходным образом синтезировали другой представитель ряда полигидроимидазопиразинов:⁹³



Последовательное действие на β -аминоакрилат **23** борфторида фенилдиазония и триэтиламина дает тетрагидроимидазопиразин **24**.⁹⁴

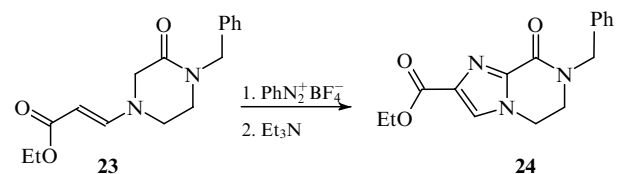


Таблица 3. Имидазопиразины **21a–v**, полученные конденсацией α -галогенокарбонильных соединений с 2-аминопиразинами **20**.

21 (см. ^a)	R^1	R^2 (см. ^b)	R^3 (см. ^b)	R^4	R^5 (см. ^b)	X	Выход, %	Ссылки
a	H	H	H	H	H	Br Cl	41 39	63 86
b	H	H	H	Cl	H	Br	68	33
c	H	Me	H	Cl	Br	Br	37	33
d	H	H	H	Ph	Br	Br	73	33
	H	Et	H	H	Cl	Br	59	34
	H	Et	Me	H	Cl	Br	59	34
	Ph	H	H	H	Me	Br	17	34
e	Me	H	H	H	H	Cl Br	15 20	61 71
f	H	Me	H	H	H	Br Cl	25 50	71 61
	H	H	OH(Cl)	Cl	NO_2	Br	66	66
	Ph	NO(NOH)	H	H	H	Cl	55	68
	$p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	NO(NOH)	H	H	H	Cl	60	68
g	H	H	H	Br	Br	Cl	45	71
h	CH_2Cl	H	H	H	H	Cl	45	71
i	CO_2Et	H	H	H	H	Br	30	71
j	H	H	H	H	CO_2Et	Br	10	71
k	CO_2Et	H	H	Br	Br	Br	40	71
l	CO_2Me	H	H	H	H	Br	10	71
m	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	H	H	Br	Br	Cl	42	71
n	Me	H	H	H	Cl	Cl	37	78
o	Me	H	H	H	OCH_2Ph	Cl	43	78
p	$2,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$	H	H	H	H	Br	6	80
q	$2\text{-MeO-4-MeSC}_6\text{H}_3$	H	H	H	$\text{H (CO}_2\text{Me)}$	Br	9	80
r	$2\text{-MeO-4-MeSO}_2\text{C}_6\text{H}_3$	H	H	H	Cl	Br	30	80
s	Me	Me	H	H	Cl	Br	4	82
t	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4$	H	H	Cl	H	Br	3	83
u	H	CH_2OMe	H	Br	NMeH	Br	не указан	87
v	H	CH_2OEt	H	Br	NMeH	Br	18	87

^a Буквенные обозначения приведены только для тех соединений, которые впоследствии будут рассматриваться.

^b В скобках приведен заместитель в исходном соединении **20**.

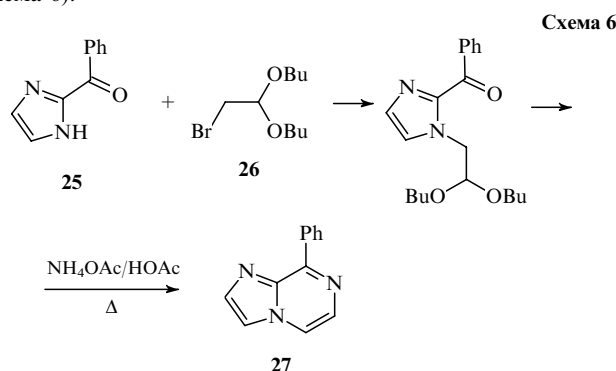
Реакцией 2-амино-3-бензилоксипиразина с ацетальдегидом и цианидом натрия был получен имидазопиразин типа **21y** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{NH}_2$, $R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{OCH}_2\text{Ph}$).⁷⁸

При конденсации 2,3-эпоксибутанала с 2-аминопиразином в присутствии оксида алюминия образуется 3-(1-гидроксиэтил)имидазо[1,2-*a*]пиразин **21z** ($R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}(\text{OH})\text{Me}$) с выходом 26%.⁹⁵

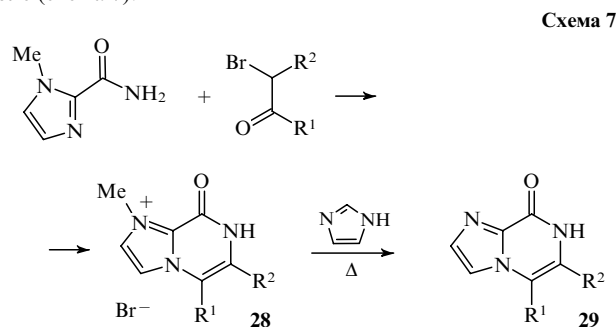
2. Создание пиразинового цикла на основе производных имидазола

По сравнению со стратегией, изложенной в предыдущем разделе, конденсация замещенных имидазолов используется в синтезе имидазопиразинов значительно реже.^{96–104}

Первый пример такого синтеза был описан российскими авторами,⁹⁶ которые взаимодействием 2-бензоилимидазола (**25**) в виде натриевой соли и бромацетата **26** с последующим кипячением с ацетатом аммония в уксусной кислоте получили 8-фенилимидазо[1,2-*a*]пиразин (**27**, выход 83%) (схема 6).

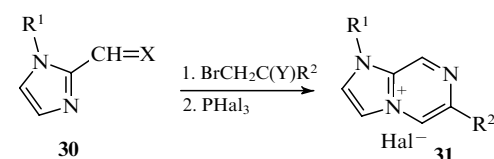


α -Галогенокарбонильные соединения вступают в конденсацию с 1-алкилимидазол-2-карбоксамидами^{97–99} с образованием в качестве промежуточных продуктов имидазопиразиниевых солей **28**, которые в свою очередь могут быть превращены в имидазопиразин-8-оны **29** кипячением в имидазоле (схема 7).



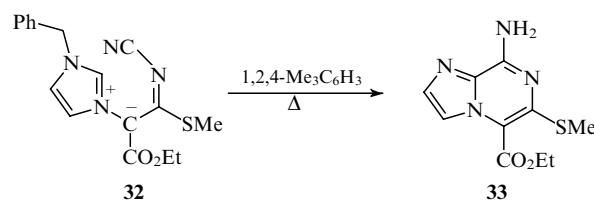
$R^1 = \text{H}$, Alk, Ph; $R^2 = \text{Ph}$, нафтил, пиридил, фурил.

Кватернизацией этиленацеталей и оксимов имидазол-2-карбоксальдегидов **30** при действии α -галогенокарбонильных соединений и их оксимов с последующим деоксигенированием интермедиатов тригалогенидами фосфора получены имидазопиразиниевые соли **31**.¹⁰⁰

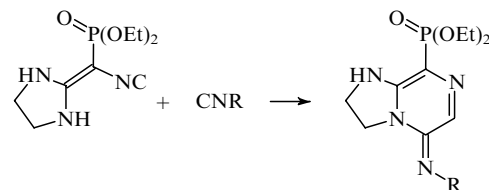


$R^1 = \text{Me}$, PhCH_2 ; $R^2 = \text{H}$, Me , Ph ; $\text{X} = \text{NOH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$; $\text{Y} = \text{O}$, NOH ; $\text{Hal} = \text{Cl}$, Br .

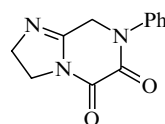
Илид **32** при кипячении в 1,2,4-триметилбензоле подвергается 1,6-циклизации с одновременным дебензилированием, образуя имидазопиразин **33**.¹⁰²



Интересная реакция кетен-*N,N*-ацеталей, при которой в образовании пиразинового цикла участвуют две изоцианидные группы, описана в работе¹⁰³.



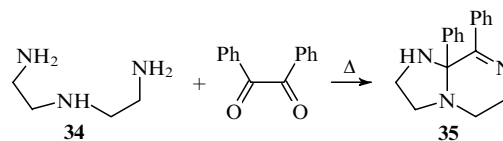
Наконец, взаимодействием бинуклеофильных 2-(ариламинометил)имидазолинов с оксалилхлоридом получено 5,6-диоксиимидазопиразиновое производное¹⁰⁴



3. Одновременное образование имидазольного и пиразинового циклов из нециклических предшественников

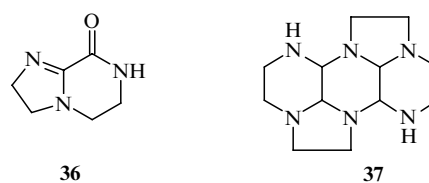
Методы синтеза имидазопиразинов из нециклических предшественников применяются сравнительно редко, как и методы, рассмотренные в разделе 2.

Недавно была обнаружена реакция диэтилентриамин (**34**) с бензилом^{105–107}, приводящая к образованию 1,2,3,5,6,8а-гексагидро-8,8а-дифенилимидазо-[1,2-*a*]пиразина (**35**).

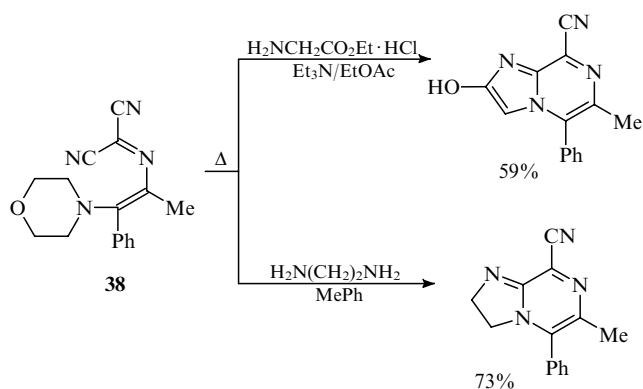


Реакцию проводят при кипячении в метаноле в присутствии хлорида ртути (выход 60%).¹⁰⁷

Тот же амин **34** при конденсации с диэтилоксалатом дает имидазопиразин **36**,¹⁰⁸ а с глиоксалем или *N,N'*-дициклогексилэтилендиимин — полициклический полиамин **37**, включающий два имидазопиразиновых структурных фрагмента.¹⁰⁹

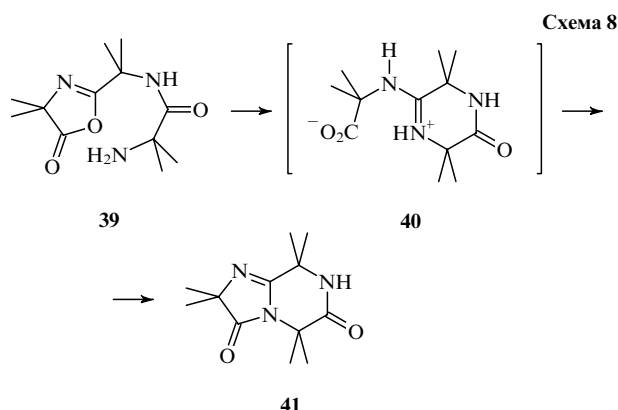


Этиленмин **38** образует замещенные имидазопиразины при действии на него этилового эфира глицина или этилендиамина.^{110, 111}

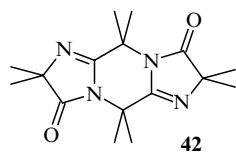


Особое место в данной группе методов занимает получение имидазопиразинов из трипептидных (как правило, линейных) производных. Это направление развивалось в рамках химии аминокислот и пептидов обособленно от химии гетероциклических соединений как таковой, поэтому в нем укоренилась «пептидная» терминология.

Образование имидазопиразинов из производных линейных пептидов впервые было описано в работах^{112, 113}. Установлено, что оксазолоновое производное **39** трипептида AIB—AIB—AIB (AIB — α -аминоизомасляная кислота или α -метилаланин) легко (при комнатной температуре в этилацетате) и с высоким выходом (95%) изомеризуется в имидазопиразин **41**. Реакция протекает предположительно через образование моноциклического амидина **40** (схема 8).



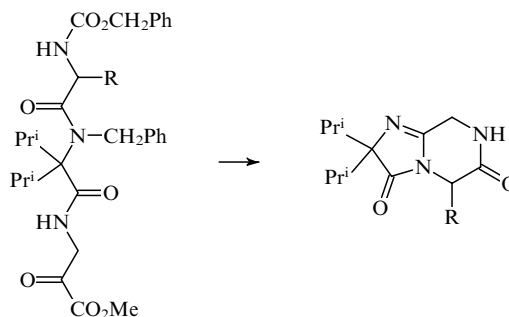
Сходным по сути методом синтеза имидазопиразина **41** является обработка три-, тетра- и пентапептидов AIB пентахлоридом фосфора или хлористым тионилем в ацетилхлориде с последующей циклизацией промежуточно образующихся хлорангидридов в пиридине.^{114–117} При этом выходы соединения **41** оказываются значительно ниже (11–26%). Интересной особенностью описанных реакций тетра- и пентапептидов является параллельное образование бисимидазопиразина **42** с выходами 4–10%.



Сообщалось также о синтезе данным методом полидегидрированных аналогов соединений **41** и **42**.^{115, 116}

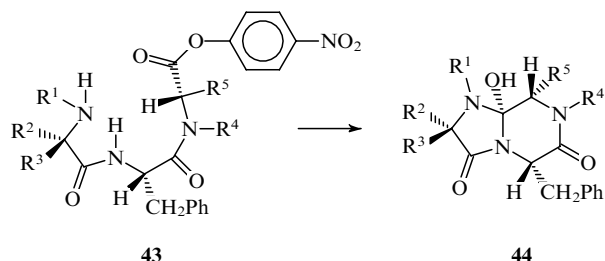
Описанные выше реакции отражают стереохимическую специфику производных α, α -диалкиламино кислот (в частности, AIB) — определенную конформационную жесткость углеводородного скелета — и нехарактерны для обычных природных α -аминокислот. Тем не менее разработаны

методы получения имидазопиразинов типа **41**, содержащих структурные фрагменты Gly, Ala, Val и т. п. Так, описанный в работе¹¹⁸ каталитический гидрогенолиз карбобензоксипроизводных метиловых эфиров трипептидов позволяет получать имидазопиразины типа **41**, включающие остатки Gly, Ala, Val, Leu и Phe.



R = H, Me, Prⁱ, Buⁱ, CH₂Ph

Циклизации активированных эфиров трипептидов посвящены детальные исследования итальянских авторов.^{119–128} Однако полученные ими соединения, хотя и относятся к тому же классу имидазо[1,2-*a*]пиразинов, характеризуются важной особенностью, отличающей их от амидинов типа **41**: вместо фрагмента C(8a)=N(1) в их молекулах имеется фрагмент C(8a)OH—N(1)R¹. Благодаря последнему обстоятельству этим соединениям было присвоено название «азациклолы». Как правило, при их синтезе исходят из 4-нитрофеноловых эфиров трипептидов **43**. Типичная методика включает выдерживание трипептида **43** в смеси диоксан—водный карбонатный буферный раствор (0.1 M NaHCO₃ + 0.1 M Na₂CO₃) (1:1) в течение 1–2 ч при комнатной температуре. Ряд имидазопиразинов **44**, полученных таким способом, приведен в табл. 4.



Безусловно, именно мягкие условия проведения реакции способствуют сохранению в молекулах группы C(8a)OH, в противном случае (повышенные температуры) следовало бы ожидать образования амидиновых аналогов **41** в результате элиминирования молекулы воды.

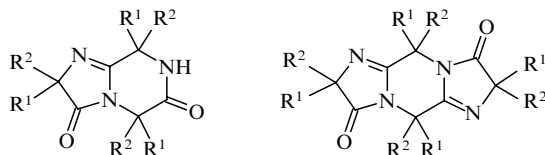
Учитывая то обстоятельство, что основными структурными элементами соединений **41** и **44** являются аминокислотные остатки, логично было бы предположить, что образование данных имидазопиразинов в принципе возможно и при межмолекулярной конденсации аминокислот или их активированных производных. Однако до настоящего времени такие методы синтеза имидазопиразинов **41** и **44** разработаны не были. Тем не менее в ходе исследования продуктов высокотемпературной (200–250°C) конденсации парообразных аминокислот (Ala, Val, Nva и Leu), катализируемой силикагелем,^{129–131} было обнаружено образование соединений, более дегидратированных, чем циклические дипептиды — пиперазин-2,5-дионы. Последние часто называют «ангидридами аминокислот», поскольку они могут быть получены непосредственно из α -аминокислот (хотя на практике это редко используют в синтетических целях). При

Таблица 4. Азациклолы **44**, полученные циклизацией *p*-нитрофениловых эфиров трипептидов **43**.

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход, %	Ссылки
PhCH ₂ OCO	Me	H	—(CH ₂) ₃ —		70	119
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₂ OCO	Me	H	—(CH ₂) ₃ —		50	119
PhCH ₂ OCO	=CH ₂		—(CH ₂) ₃ —		80	120
CH ₂ =CHCH ₂ OCO	Me	H	—(CH ₂) ₃ —		45	121
PhCH ₂ OCO	Me	H	—(CH ₂) ₂ —		не указан	122
PhCH ₂ OCO	Me	H	Me	H	—	122
—(CH ₂) ₃ — ^a		H	—(CH ₂) ₃ —		8.5	123
H ^a	Me	H	—(CH ₂) ₃ —		—	124
—COCH ₂ SCH ₂ — ^b		H	—(CH ₂) ₃ —		50	125, 126

^a В виде соли CF₃COOH.^b В исходном трипептиде R¹ = ClCH₂CO, R³ = CH₂SSBu^t; при циклизации использовалось снятие защиты *in situ* (Bu₃P и NaHCO₃ в водно-пропанольном растворе).

гидролизе они вновь превращаются в аминокислоты. Но если на каждую аминокислотную молекулу при образовании пиперазин-2,5-дионов приходится одна уходящая молекула воды (то же соотношение 1 : 1 характерно и для других циклических пептидов), то обнаруженные продукты^{129–131} получаются более дегидратированными, чем соответствующие пиперазин-2,5-дионы. Отношение числа образующих их остатков аминокислот к числу удаляемых при дегидратации молекул воды составляет 3 : 4 и 4 : 6. Исследование методом масс-спектрометрии с бомбардировкой быстрыми атомами¹²⁹ и методом сопряженной ВЭЖ/МС и ГХ/ИК/МС со вспомогательным компьютерным моделированием ИК-спектров^{130, 131} позволило идентифицировать данные соединения как имидазопиразины и бисимидазопиразины.

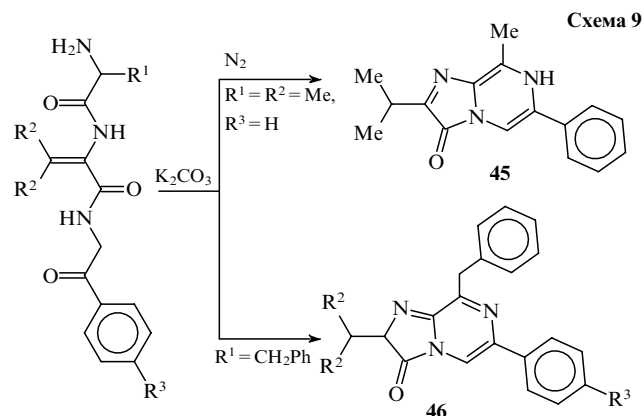
R¹ = H, R² = Me(Ala), Prⁱ(Val), Prⁿ(Nva), Bu^t(Leu).

Упомянутые выше производные AIB **41** и **42** (R¹ = R² = Me) являются частным случаем рассматриваемых соединений. По предварительным оценкам, выход имидазопиразинов может достигать 20%, однако они сильно загрязнены продуктами термической деструкции, протекающей сразу же после их образования. Таким образом, описанные реакции вряд ли могут представлять синтетическую ценность.

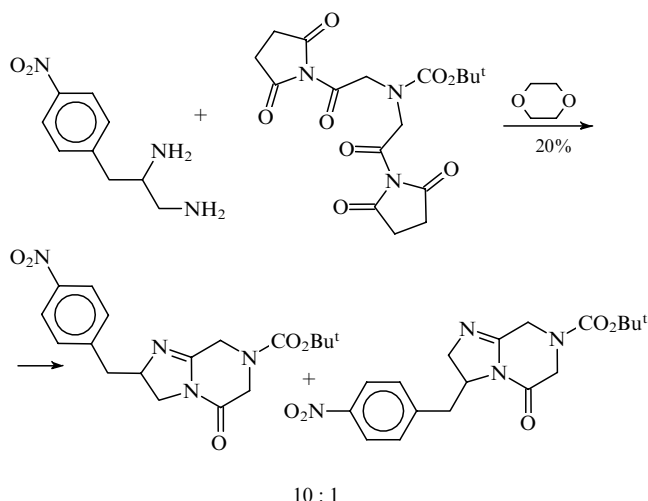
Известны работы^{132, 133}, направленные в основном на моделирование биосинтеза имидазопиразиновых люциферин. Авторы предположили, что биосинтетическими предшественниками всех люминесцентных систем (кишечно-полостных, ракообразных и т. п.) являются модифицированные трипептиды. Аргументом в пользу этого предположения стал успешно осуществленный синтез соединений **45**¹³² и **46**¹³³ — аналогов люциферина *Cypridina* и коэлюциферина — по схеме 9.

Типичная методика заключается в нагревании соединений типа трипептидов в ДМФА в присутствии K₂CO₃. В случае соединения **45** циклизацию проводили в инертной атмосфере (N₂; выход 58%).

Наконец, последний из известных автору примеров одновременного образования имидазольного и пиразинового циклов из нециклических предшественников оказался, скорее, случайным наблюдением в области синтеза полиазамакроциклических лигандов. При конденсации (4-нитро-

R² = Me; R³ = OCH₂Ph, OH, H;R² = H; R³ = OH, H.

бензил)этилендиамина и *N,N'*-[*N*-(*m*-мет-бутоксикарбонил)иминодиацетил]дисукцинимид вместо ожидаемого 9-членного макроциклического диамида была получена смесь двух изомерных имидазопиразинов.¹³⁴



10 : 1

4. Введение и модификация заместителей при имидазопиразиновом ядре

Из реакций с участием имидазопиразинового ядра наибольшее значение имеют реакции галогенирования имидазопиразинового ядра,^{33, 34, 71, 86, 135, 136} поскольку они позволяют не только вводить атомы галогенов, но и производить впоследствии их замену на другие группы.

При действии брома в ледяной уксусной кислоте на незамещенный имидазо[1,2-*a*]пиазин (**21a**; табл. 3) происходит бромирование в положения 3 и 5.^{71, 135, 136} Выходы 3-бром-, 5-бром- и 3,5-дибромзамещенных составляют 5, 81 и 5% соответственно.⁷¹

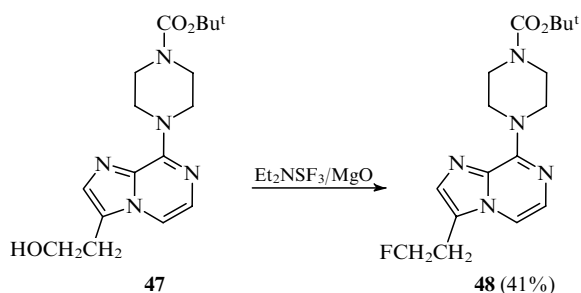
Лучшая селективность достигается при использовании *N*-бромсукцинимид. Как показано на примере бромирования имидазопиразинов **21a** и **21g**, замещение протекает в положение 3, соответствующие продукты образуются с выходами 44–72%.^{86, 136} В то же время при действии *N*-бромсукцинимид на 8-(4-*m*-мет-бутоксикарбонилпиперазино)имидазо[1,2-*a*]пиазин³⁴ атака происходит в первую очередь по атому C(5) (выход 5-бромзамещенного производного составляет 55%), и лишь при использовании избытка *N*-бромсукцинимид образуется 3,5-дибромпроизводное (выход 59%).

Обработка имидазопиразина **21b** и 6-хлор-8-бромимидазо[1,2-*a*]пирозина *N*-хлорсукцинимидом дает, наоборот, 3-хлорпроизводные с выходами 72 и 90% соответственно.³³

Исчерпывающее хлорирование достигается при действии пентахлорида фосфора. Например, из имидазопиразина **21a** образуется 2,3,5,6,8-пентахлоримидазо[1,2-*a*]пирозин (55%),⁸⁶ а из **21i** — 3,5,6,8-тетрахлорпроизводное (10%).⁷¹

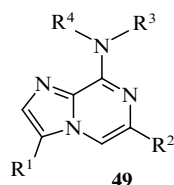
Селективное замещение атома хлора в положении 8 на атом брома (с сохранением атома хлора в положении 6) в 3-метил-6,8-дихлоримидазо[1,2-*a*]пирозине проводили кипячением последнего с NaBr/HBr в бутаноне.³³ Выход 8-бромпроизводного составил 67%.

Наконец, действием трифторида диэтиламиносеры на 3-(2-гидроксиэтил)-8-(4-*tert*-бутоксикарбонилпиперазино)-имидазо[1,2-*a*]пирозин (**47**) в присутствии оксида магния как катализатора была осуществлена замена гидроксигруппы на атом фтора,³⁴ что привело к синтезу фторпроизводного **48**.



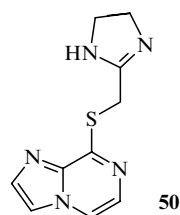
Как уже говорилось выше, замена атомов галогенов — удобный путь введения других заместителей в имидазопиразиновое ядро, чаще всего реакция замещения используется для введения аминогрупп.

Обменная реакция достаточно селективна, и при одновременном присутствии в ядре атомов галогенов в положениях 3, 8 или 6, 8 замещение протекает в положение 8, при этом образуются соединения **49a–i** (табл. 5).^{33, 34, 65, 87, 135, 137}



Для защиты групп NH пиперазинового цикла вводят *tert*-бутоксикарбонильную группу (соединения **47**, **48**, **49i**, **m**).³⁴

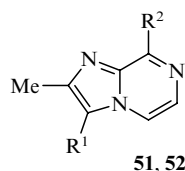
Замещение атомов галогенов использовали в синтезе ряда 8-(2-имидазолилметокси)-, 8-(2-имидазолилметилтио)- и 8-(2-имидазолилметиламино)имидазо[1,2-*a*]пирозин.¹³⁸ Например, обработкой 8-хлоримидазо[1,2-*a*]пирозина тиомочевинной с последующим гидролизом карбонатом калия получено 8-меркаптопроизводное, из которого, в свою очередь, реакцией с метилатом натрия и 2-(хлорметил)имидазолом получен имидазопиразин **50**.



Действием реактива Гриньяра (фенэтилмагнийбромида) и фенилацетиленида меди(I) на 8-хлоримидазо[1,2-*a*]пирозины **21e** и **21s** получены соответствующие замещенные имидазопиразины **51** и **52**.^{78, 82}

Таблица 5. Имидазопиразины **49a–m**, полученные заменой атомов брома в положении 8 на аминогруппу.

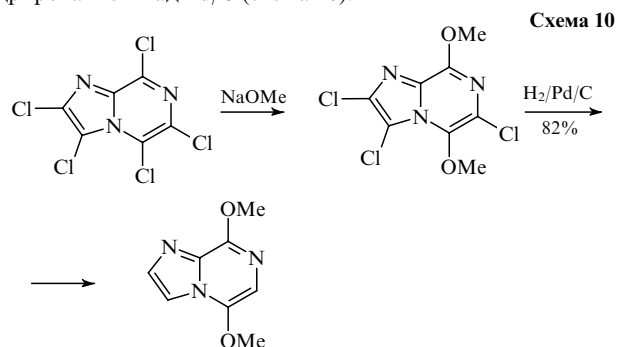
49	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ссылки
a	Br	H	H	H	87
b	Br	H	H	Me	87
c	Br	H	H	Et	87
d	H	Br	H	H	87
e	H	Br	H	Me	87
f	H	Br	H	Et	87
g	H	Br	–(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ –		87
h	H	Cl	–(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ –		65
i	Me	Cl	–(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ –		33
j	H	Ph	–(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ –		33
k	H	H	–(CH ₂) ₂ NMe(CH ₂) ₂ –		34
l	H	Me	–(CH ₂) ₂ N(CO ₂ Bu ^t)(CH ₂) ₂ –		34
m	Me	Me	–(CH ₂) ₂ N(CO ₂ Bu ^t)(CH ₂) ₂ –		34



51: R¹ = H; R² = CH₂CH₂Ph (62%);
52: R¹ = Me; R² = C≡CPh (68%).

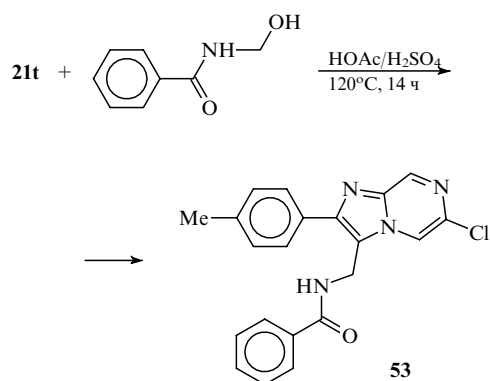
Этильная группа в соединении **52** может быть восстановлена в этеновую (выход 41%) гидрированием на катализаторе Линдлара (5% Pd/CaCO₃, отравленный свинцом).⁸²

Замена атомов хлора и брома на метоксигруппы может быть осуществлена обработкой метилатом натрия.^{86, 136} В случае полигалогенимидазопиразинов преимущественно замещаются атомы галогена в положениях 5 и 8. О том, какое из них является предпочтительным, данных не приводится. Оставшиеся атомы галогена могут быть удалены гидрированием над Pd/C (схема 10).^{86, 136}

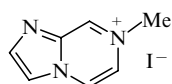


В то же время в 6,8-дибромимидазо[1,2-*a*]пирозине замещается только атом брома в положении 8, атом брома в положении 6 не затрагивается, в результате образуется 6-бром-8-метоксимидазо[1,2-*a*]пирозин.¹³⁶

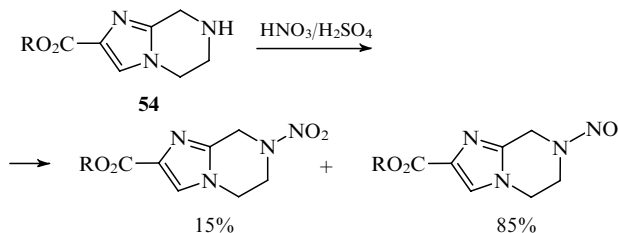
В имидазопиразиновое ядро могут быть введены и другие заместители. В частности, при взаимодействии незамещенного имидазо[1,2-*a*]пирозина **21a**¹³⁹ и 6-бром-8-метоксимидазо[1,2-*a*]пирозина⁸⁷ с формальдегидом наблюдается регио-селективное гидроксиметилирование в положение 3. Аминогруппу в положение 3 8-бензилокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пирозина (**21o**) вводили нитрозированием нитритом натрия с последующим восстановлением нитрозопроизводного металлическим цинком.⁷⁸ Синтез 3-бензамидометильного производного **53** описан в работе⁸³.



Алкилирование пиазинового азота также было использовано в синтетических целях. Так, при действии MeI (метанол, 5 дней, комнатная температура) на соединение **21a** образуется имидазопиазиниевая соль с выходом 11%.¹³⁶

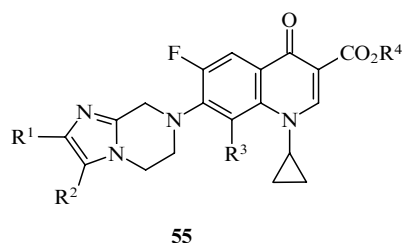


Нитрозирование и нитрование тетрагидроимидазопиазинов **54** также протекает по атому N(7),⁷⁰ причем при действии HNO₃/H₂SO₄ образуется смесь 7-нитро- и 7-нитрозопроизводных.



R = Me, Et.

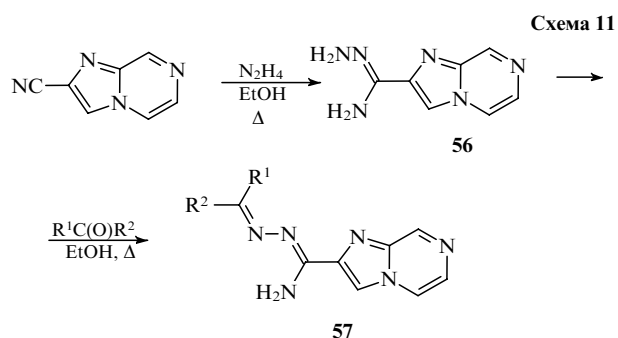
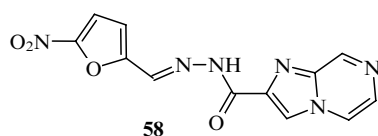
Аналогично арилированием тетрагидроимидазопиазинов **54** получен ряд 7-замещенных производных общей формулы **55**.^{140–142}



R¹, R² = H, Alk, Ph; R³ = Hal; R⁴ = H, Alk.

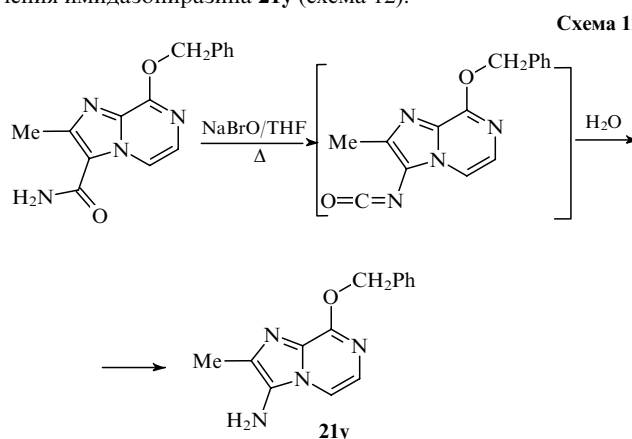
Сложноэфирные производные **21i,k,l** могут быть гидролизованы до соответствующих карбоновых кислот или же превращены в соответствующие амиды обработкой NH₄OH (а также в гидразиды с помощью N₂H₄), а затем в нитрилы действием POCl₃.⁷¹ Из последних последовательно синтезировали амидразоны **56** и **57** по схеме 11.^{71,143}

Дальнейшая функционализация гидразида привела к нитрофурановому производному **58**.¹⁴⁴



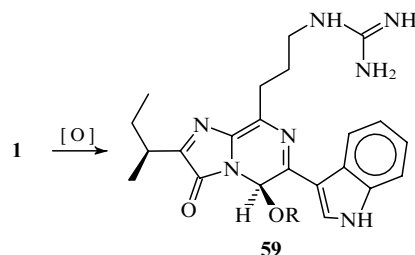
R¹ = H, Me; R² = Me, Ac, Ph, *p*-O₂NC₆H₄, анизил, фурил;
R¹ R² = -(CH₂)₅-.

Возможно превращение амидов в соответствующие амины, как это было проиллюстрировано на примере получения имидазопиазина **21y** (схема 12).¹⁴⁵



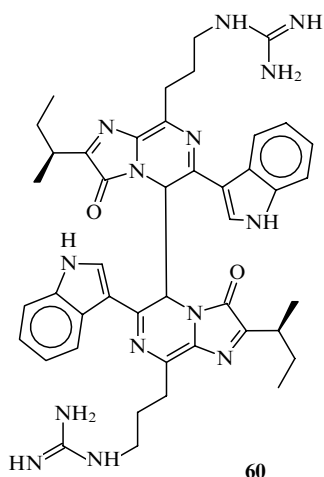
Описано замещение 2-хлорметильных групп в имидазопиазиновом ядре на гидроксиметильные (кипячение в водном растворе Na₂CO₃),⁷¹ 2-бензоилоксиэтильных на гидроксизтильных (кипячение в водно-метанольном растворе MeNH₂),³⁴ 8-метоксигрупп на метиламиногруппы (кипячение в водном растворе MeNH₂),⁸⁷ а также окисление имидазопиазина **21z** (R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = H; R² = CH(OH)Me) диоксидом марганца до соответствующего кетона.⁹⁵

Из реакций с участием природных имидазопиазиновых люциферинов и их аналогов следует отметить окисление люциферина **1** до люциферилов **59**.¹⁴⁶

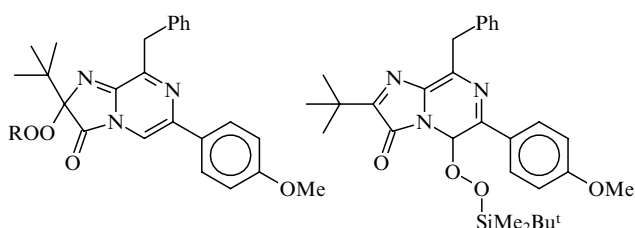


R = H, Me, Prⁱ, Buⁿ.

При использовании в качестве растворителей спиртов, а в качестве окислителя PbO₂ образуются простые эфиры люциферила **59** (R = Alk). Соответствующий спирт **59** (R = H) может быть получен более мягким окислением дифенилпикрилгидразилом в апротонных средах (например, ДМФА). Интермедиатом в последнем процессе является димерный билуциферил **60**, который может быть выделен при окислении люциферина **1** K₃[Fe(CN)₆].¹⁴⁷ Восстановление соединения **59** (R = H) и **60** с помощью Na₂S₂O₄ дает исходный люциферин **1**.^{146,147}



Введение и/или модификация боковых заместителей при уже имеющемся имидазопиразиновом ядре были использованы в синтезе аналогов коэленτεραзина. Так, радикальное окисление *O*-метильного производного соединения **14a** в положение 2^{148, 149} или 5¹⁵⁰ приводит к следующим перекисным соединениям:



R = Me₃C, Me₃Si.

Сами по себе 4'-метоксигруппы в *O*-метильном производном соединения **14a** и подобного рода соединениях часто выполняют лишь защитную роль и могут быть впоследствии удалены обработкой гидрохлоридом пиридина при

210°C в течение 2 ч в атмосфере аргона.⁴⁸ Кроме того, свободные фенольные группы могут быть защищены ацетилированием уксусным ангидридом в присутствии каталитических количеств H₂SO₄.¹⁵¹ Этот подход был использован в синтезе β-D-глюкуронопиранозида коэленτεραзина (**61**),²³ обладающего биологическими свойствами (схема 13).

Обработкой коэленτεραзина уксусным ангидридом в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты при комнатной температуре получали его три-*O*-ацетильное производное (выход 86%).⁶⁰ Последующий селективный гидролиз и обработка комплексом Ru·SO₃ в пиридине при комнатной температуре приводит к замещению енольного остатка при имидазольном ядре на сульфатную группу. Оставшиеся две ацетатные группы селективно отщеплялись. В результате этих реакций получен енольный моносульфат коэлентеразина.⁶⁰

IV. Реакции

Рассмотренные в предыдущей главе методы получения имидазопиразинов посредством введения и модификации боковых заместителей (раздел III.4) дают достаточно подробное представление об известных реакциях имидазопиразинов, хотя рассмотренные работы были посвящены именно разработке синтетических методик. Что касается реакций, не имеющих препаративных приложений, то за исключением изучения механизмов люминесценции люциферинов (см. ниже) в этой области систематических исследований не проводилось.

Взаимодействие имидазопиразина **21a** с гидразином приводит к смеси 2-метилимидазола и 1-этил-2-метилимидазола в отношении 5:4.⁶³ На основании этих данных было высказано предположение, что механизм реакции включает атаку молекулы имидазопиразина гидразином либо в положение 5, либо в положение 8 (схема 14).

Фениллитий с соединением **21a** дает 8-фенилзамещенный имидазо[1,2-*a*]пиразин **27** и 5,6-дигидро-8-фенилимидазо[1,2-*a*]пиразин в отношении 1:3.¹⁵² Аналогично реагирует с имидазопиразином **21a** метиллитий.¹⁵³

Схема 13

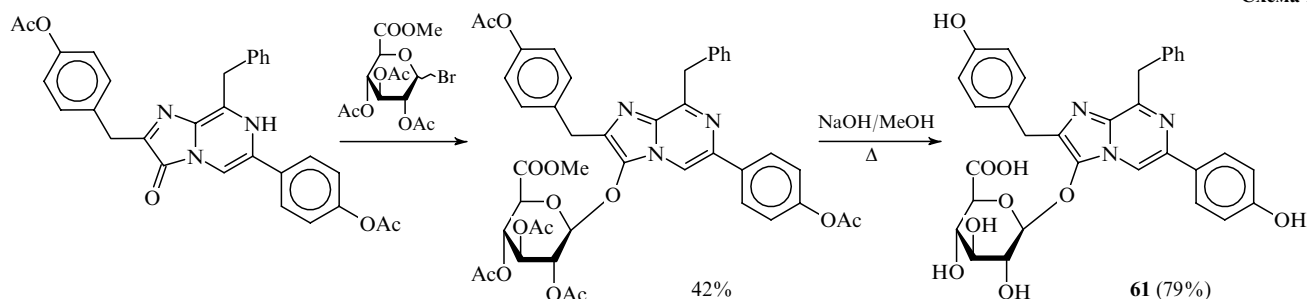
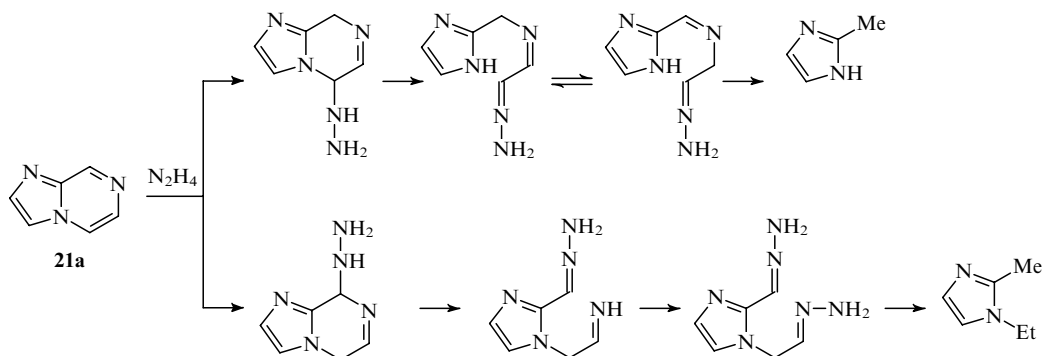


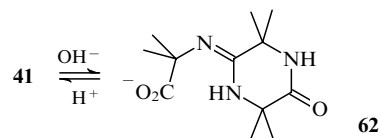
Схема 14



Установлено, что в отличие от имидазо[1,2-*a*]- и имидазо[1,2-*c*]пиримидинов 2- и 3-метилимидазо[1,2-*a*]пиразины не претерпевают перегруппировки Димрота.^{61, 154}

Бисимидазопиразин **37** образует при каталитическом гидрировании *N*-(2-аминоэтил)пиразин.¹⁰⁹

В работе¹¹⁵ изучали гидролитическое поведение имидазопиразина **41**. Несмотря на присутствие в его молекулах аминокислотных структурных фрагментов, обуславливающих некоторое сходство соединения **41** с циклическими пептидами, оказалось, что имидазопиразин значительно более гидролитически стабилен, чем пептиды. В частности, в водно-метанольном щелочном растворе гидролиз **41** останавливается на стадии образования соли «амидинокислоты» **62**, легко превращающейся в исходное соединение **41** в кислых или даже нейтральных растворах.



С целью установления структуры люциферина **1** исследовали^{8,9} продукты гидролиза его самого, а также его 1,2,5,6,7,8-гексагидроаналога (6N HCl при 100°C). В гидролизатах самого люциферина **1** были обнаружены аминокислоты Gly, Arg, Ile, *allo*-Ile и γ-гуанидино-α-оксомасляная кислота, а в гидролизатах его гексагидроаналога — Gly, Pro, Ile и *allo*-Ile. На основании этого авторы предложили механизмы гидролиза названных соединений (схемы 15 и 16).

Схема 15

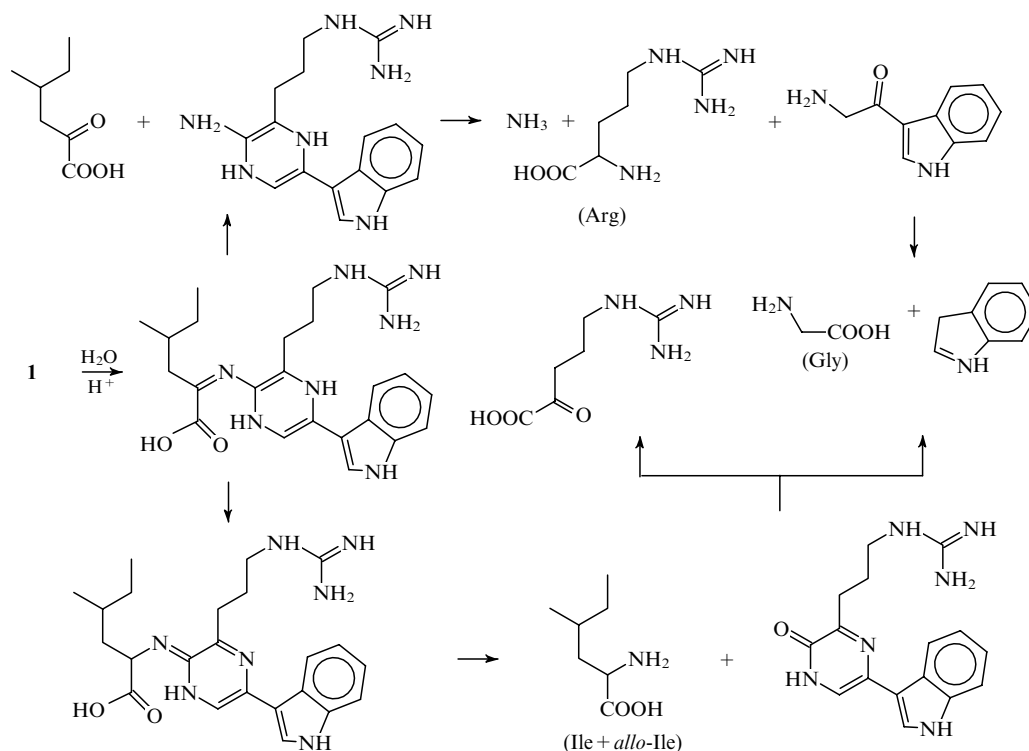
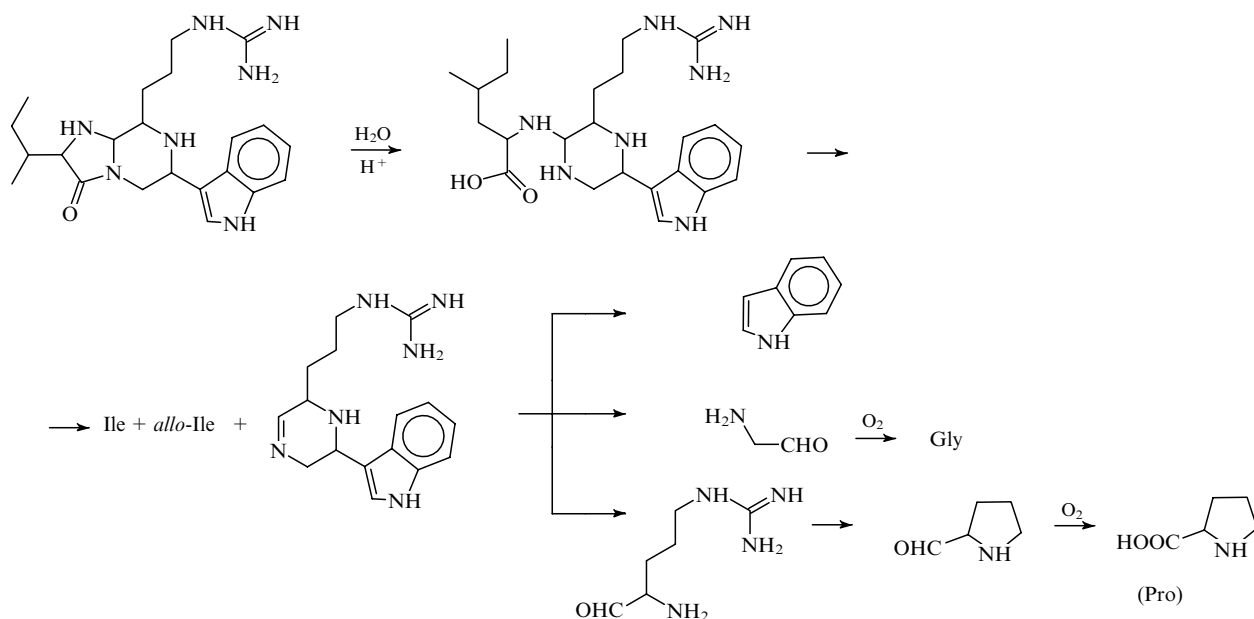
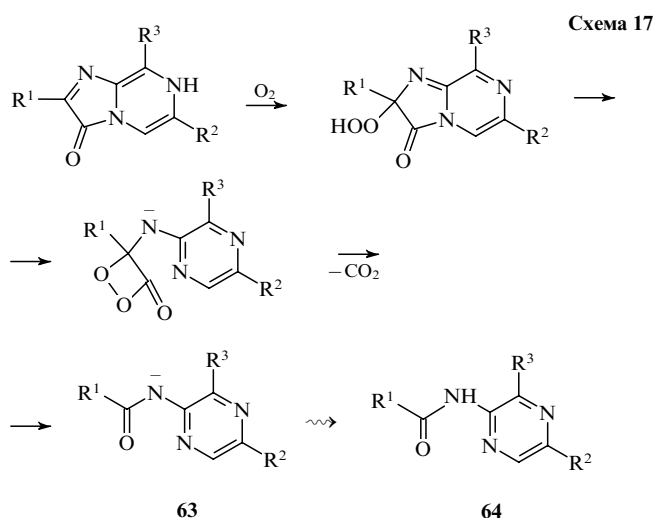


Схема 16



Установление механизма люминесценции (био- и хемилюминесценции в различных молекулярных системах) люциферинов и их аналогов оказалось самой сложной задачей в области исследования реакций имидазопиразинов. Работы в этом направлении были начаты более 30 лет назад. Их результаты были изложены во впечатляющем числе оригинальных и обзорных публикаций.^{2–4, 16, 17, 45, 47–49, 51–53, 58, 59, 133, 148, 155–189} Однако в настоящее время специалисты признают, что молекулярный механизм «все еще не ясен» и его обсуждение ведут в терминах «рабочей гипотезы» (см., например,¹⁴⁸).

Тем не менее на основании накопленных данных сделан вывод, что хемилюминесценция люциферина **1**, коэлюциферина **2** и их синтетических аналогов, содержащих структурный фрагмент 3,7-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-3-она (соединения **14**, **16–18**, **45**, **46**), подчиняется одним и тем же закономерностям и протекает в соответствии со следующим упрощенным механизмом (схема 17).^{47, 58, 148, 158, 161, 167}



Эмиттером света является возбужденный анион **63** оксилуциферина **64** (коэлюциферамида в случае люминесценции коэлюциферина), который может быть выделен в свободном состоянии после окончания реакции. Хемилюминесценция наблюдается в апротонных растворителях (диметилловый эфир этиленгликоля, ацетонитрил, метилхлорид, ДМСО и т.п.) в присутствии оснований. Для биолюминесценции люциферина **1** и его аналогов необходимо присутствие люциферазы. Коэлюциферин, как уже говорилось, является простетической группой кальцийсвязывающего белка экворина, биолюминесценция которого инициируется введением ионов кальция.^{16, 17, 49, 148}

Об исследовании эффективности хемилюминесценции и определении констант реакции аналогов люциферина **1** с пероксид-анионом и синглетным кислородом в различных молекулярных системах сообщалось также в работах^{190–201}.

V. Спектральные и другие свойства

Как правило, публикации по синтезу и реакциям имидазопиразинов, как и любые традиционные работы в области органической химии, включают в качестве характеристик полученных соединений данные ЯМР, УФ-, ИК-спектроскопии, МС и РСА, поэтому интересующийся читатель может обратиться за ними к оригинальной литературе.

Существуют в то же время работы, в которых основное внимание уделяется именно спектральным и структурным исследованиям отдельных имидазопиразинов. Так, например, из числа публикаций по спектральным (в основном люминесцентным) свойствам люциферинов, процитированным в предыдущем разделе, следует выделить работы^{163, 165},

где методами ЯМР и УФ-спектроскопии детально исследовалась таутомерия природных люциферинов и их аналогов. В выяснении механизмов люминесценции данных соединений большую роль сыграли масс-спектрометрические методы.^{9, 13, 176}

Для доказательства необычного строения азациклолов **44** привлекался ряд физических методов анализа (УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопия и МС).^{119–128} Кроме того, их исследованию с использованием рентгеноструктурного анализа специально посвящены работы^{202, 203}. Методом РСА была охарактеризована структура 1,2,3,5,6,8а-гексагидро-8,8а-дифенилимидазо[1,2-*a*]пирозина (**35**).¹⁰⁷

Использование спектроскопии ЯМР (обычно ЯМР ¹H) для изучения различных аспектов строения и реакционной способности имидазопиразинов описано в работах^{61, 86, 88, 89, 204–208}. Выяснению структурных условий перегруппировки Димрота для серии имидазодиазинов (в том числе имидазопиразинов **21e,f**, для которых перегруппировка не протекает) посвящена работа⁶¹. Места протонирования и таутомерные равновесия ряда соединений типа **18** и **21** изучались методами ЯМР ¹H (см.^{88, 89}), ¹³C (см.^{205, 206}) и ¹⁵N (см.²⁰⁵). Корреляция между положением кольцевых атомов азота в различных азолазинах (в том числе в имидазопиразине **21a**) и соответствующими значениями химического сдвига была установлена в работе²⁰⁷. Еще одним применением спектроскопии ЯМР (¹H и ¹⁵N) является определение мест нуклеофильного замещения в молекулах имидазопиразинов типа **21**.^{86, 204, 208}

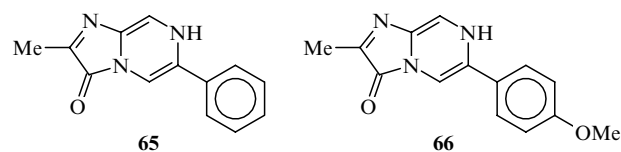
Для выяснения мест протонирования в молекуле **21a** использовали методы магнитного кругового дихроизма²⁰⁹ и УФ-спектроскопии.³⁸ Обсуждению электронного строения этого же соединения (в числе прочих конденсированных пяти-шестичленных азаетероциклов) на основании данных УФ-спектроскопии посвящены работы^{210, 211}.

VI. Применение

Не будет преувеличением сказать, что из всех известных представителей класса имидазо[1,2-*a*]пирозин-3-онов самыми необычными свойствами обладают люциферин (**1**) и коэлюциферин (**2**), а также их синтетические аналоги. Их способность к люминесценции при действии окислителей и влияние на этот процесс разнообразных факторов позволили разработать ряд весьма специфических аналитических методик.

В частности, люциферин и его синтетические аналоги использовались для хемилюминесцентного определения пероксидов (в том числе органических),^{212–219} кислорода,²²⁰ оксидазы,²²¹ пероксидазы,²²² глюкозооксидазы,²²³ галактозидазы,²²⁴ АТФ,²²⁵ исследования реакций аминокислот и родственных соединений с пероксид-анионами,²²⁶ образования пероксид-анионов в клетках крови человека,^{227–229} в других цитологических исследованиях,^{230–234} хемилюминесцентном иммуноанализе,⁵⁵ а также в разработке сенсоров на основе иммобилизованных ферментов.^{235, 236}

Наиболее широкоиспользуемыми аналогами люциферина **1** являются соединения **65** и **66**, для обозначения которых приняты аббревиатуры CLA и MCLA соответственно.



В свою очередь отмечалось (см., например,^{45, 237}), что для детектирования окислителей, образующихся в ходе ферментативных реакций, MCLA является лучшим, чем CLA, благодаря более высокому квантовому выходу и тому обстоятельству, что максимум его люминесценции более

сдвинут в видимую область (для CLA $\lambda_{\max} = 455 \text{ нм}$,⁵⁸ для MCLA — 465 нм ⁴⁵).

Сообщалось, что введение одного из аналогов люциферина *Cypridina* в ткани сердца крыс уменьшает вероятность фибрилляции, индуцированной ишемией и реперфузией.²³⁸

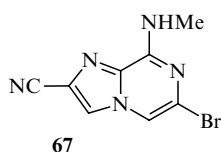
Основной областью применения коэлентеразина и его синтетических аналогов оказалось люминесцентное определение ионов кальция. Как уже говорилось, непосредственным носителем биолуминесцентных свойств является белок экворин, в котором молекула коэлентеразина играет роль простетической группы. Биолуминесценция наблюдается только в присутствии ионов кальция,^{16, 17, 49, 50, 148, 239, 240} в отсутствие же их белок очень стабилен.

Метод исследования динамики ионов кальция в живых клетках основан на образовании в тканях рекомбинантного экворина из коэлентеразина или его аналогов и производимого в клетках белка апоэкворина.^{241, 242} При сравнительном изучении природного коэлентеразина **2** и его синтетических аналогов было установлено, что рекомбинация экворина протекает наиболее быстро при использовании природного коэлентеразина.^{243, 244}

Несвязанный коэлентеразин может быть использован в отсутствие белка в качестве люминесцентного зонда пероксид-ионов,²⁴⁵ а также для исследования трансляции в бесклеточных системах.²⁴⁶

Основной областью применения синтетических имидазопиразинов, не имеющих природных аналогов, является фармакология. Некоторые соединения этого класса способны подавлять секрецию желудочного сока, благодаря чему они могут использоваться в качестве противоязвенных препаратов.^{78, 79, 82, 145, 247–252} Из упоминавшихся в настоящем обзоре имидазопиразинов наибольшую активность проявляет производное **21y**, известное под кодовым названием SCH 32651.^{78, 145, 247–249}

Другим типом фармакологической активности, выявленной у некоторых представителей рассматриваемого класса соединений, является способность расслаблять гладкую мускулатуру.^{71, 87, 135, 253–258} Например, авторы работ^{71, 87} показали, что имидазопиразины **21k–m**, **49a–g** и некоторые другие обладают более выраженными бронхоспазмолитическими свойствами, чем теofilлин; активность соединений, как правило, повышается при введении атомов брома в качестве заместителей. Для проведения систематических фармакологических испытаний был отобран нитрил 6-бром-8-метиламиноимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоновой кислоты (**67**), названный SCA 40.^{254–258}



67

Кардиотонические свойства (т.е. способность усиливать сердечные сокращения) выявлены у производных, содержащих метоксифенильные и другие ароматические заместители в положении 2 гетероциклического ядра,^{72, 76, 77, 80, 259–261} например, у имидазопиразинов **21p–r**.

В качестве антибактериальных препаратов предложено использовать более сложные соединения типа **55**,^{140–142} **58**,¹⁴⁴ а также пенициллины^{262, 263} и цефемовые²⁶⁴ антибиотики, содержащие имидазопиразиновые заместители.

Противовоспалительную активность проявляют некоторые имидазо[1,2-*a*]пиразин-2- и -3-карбоновые кислоты^{62, 64, 73, 84, 265} и аналог аденозина **7**.³⁷ У некоторых карбоксильных замещенных также отмечены анальгезирующие свойства.

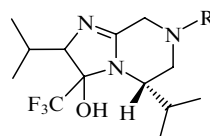
Имидазопиразиновые аналоги нуклеозидов могут оказаться эффективными противовирусными препаратами и

иммуномодуляторами.^{36, 37, 266} Например, соединение **7** ингибировало пролиферацию вируса ВИЧ в Т-клетках на 70%.³⁶

Пиперазинопроизводные **49h–k** и другие предложено использовать для подавления аппетита, в качестве антидепрессантов, антигипертензивных, анальгезирующих и антиаритмических препаратов, а также в борьбе с курением.^{33, 65, 267} 8-Пиперазиноимидазо[1,2-*a*]пиразин проявлял гипогликемическую активность.^{34, 268}

Этиловый эфир 2,3,5,6,7,8-гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7-карбоновой кислоты оказался полезен для лечения шизофрении.⁹³

Трифторметилированные имидазо[1,2-*a*]пиразины **68** оказались эффективными ингибиторами эластазы. Их рассматривают в качестве потенциальных препаратов для лечения эмфиземы легких и родственных заболеваний.^{269, 270}



68

R = 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH₂CH₂, 2-инданил, циклооктил.

Запатентованы препараты для лечения острого инфаркта миокарда, остеопороза и опухолей, которые представляют собой производные оксохинолин- и оксонафтиридинкарбоновых кислот, содержащие имидазопиразиновые заместители.²⁷¹

Примеры практического применения синтетических имидазопиразинов, не относящиеся к фармакологии, немногочисленны. Автору известно лишь о запатентованном способе экстракции ионов металлов (Mo, Cr, Pb, Au, Ag, Pt, U и др.) с использованием соединения **36**¹⁰⁸ и о разработке материалов для цветной фотографии на основе 5-гидроксиимидазо[1,2-*a*]пиразинов.^{272, 273}

VII. Заключение

Проведенный анализ литературных данных показывает, что за четыре десятилетия исследований в области химии и применения имидазо[1,2-*a*]пиразинов достигнуты значительные успехи.

Разработан ряд методов синтеза соединений данного класса, позволяющих получать продукты с различной степенью насыщенности имидазопиразинового ядра и боковыми заместителями разнообразной природы. Наибольшее распространение при этом получил подход, основанный на создании имидазольного ядра на основе имеющегося пиразинового фрагмента. Из используемых для этой цели реагентов наилучшие результаты в целом достигаются при конденсации пиразинов с α -галогенокарбонильными соединениями. При получении природных люциферинных и моделирующих их соединений незаменимыми оказались глиоксали.

Совершенно самостоятельной задачей стал синтез «аза-циклолов», который был осуществлен с использованием реагентов и методик, заимствованных из области химии пептидов. Особая сложность задачи связана с наличием хиральных центров у аминокислотных остатков — структурных фрагментов «аза-циклолов» — и лабильностью группы C(8 α)ОН.

Современные представления о реакциях имидазопиразинов базируются в основном на данных, полученных при синтезе новых соединений этого класса путем введения боковых заместителей в гетероциклическое ядро и их последующей модификации. Систематические исследования реакционной способности имидазопиразинов практически не проводились, если не считать работ по установлению струк-

туры люциферинов и изучению механизмов их люминесценции.

Исследования спектральных свойств и особенностей электронной и пространственной структуры представителей класса имидазо[1,2-*a*]пирозина самостоятельного значения, как правило, не имеют, они лишь дополняют синтетические работы стандартным набором аналитических данных для вновь полученных соединений. Работы, в которых этим аспектам уделяется основное внимание, (например, исследования таутомерии, мест протонирования, реакционной способности, доказательство необычной структуры и т. п.), весьма немногочисленны.

Около четверти всех публикаций (включая патенты) по имидазопирозинам непосредственно посвящены их использованию или содержат указания на возможные области их применения (главным образом, аналитической химии, биохимии и фармакологии).

Анализ литературных данных позволяет выделить некоторые специфические особенности в развитии этой области химии гетероциклических соединений. Как уже говорилось во Введении, можно выделить три совершенно обособленных направления, посвященных синтезу имидазопирозина и их исследованиям:

- 1) природные люциферины и их аналоги;
- 2) «циклололы» и другие производные циклических трипептидов;
- 3) имидазопирозины, не имеющие природных аналогов.

Исследования в первой области были инициированы, по сути дела, обнаружением в животных организмах люциферина *Cypridina* и коэнтеразина. И хотя это всего лишь два представителя огромного класса имидазопирозина, однако они обладают настолько интересными свойствами, что публикации по синтезу их аналогов и окончательному выяснению механизмов их люминесценции появляются в литературе и до настоящего времени. Работы в этой области занимают значительное место среди всех работ по химии имидазопирозина вообще.

Несколько неожиданной и необъяснимой для автора настоящего обзора оказалась судьба второго направления. Первые работы по синтезу «азациклолов» были опубликованы в начале 70-х годов; последние — в середине 80-х. Несмотря на исключительно интересные свойства этих соединений, это направление оказалось «тупиковым» и прекратило развиваться около десяти лет назад, не породив даже рекомендаций по практическому использованию «азациклолов». По мнению автора, разработка более общих и удобных методов их синтеза (включая, например, получение фторированных производных) и надлежащие фармакологические испытания позволили бы восполнить не только пробел в чисто практическом аспекте, но и внесли бы весомый вклад в химию пептидов. Возможность синтеза других имидазопирозина аналогов циклических трипептидов непосредственно из аминокислот также заслуживает более детального рассмотрения.

Что касается химии синтетических имидазопирозина, не имеющих природных аналогов, ее развитие идет по традиционному для большинства классов органических соединений пути. Так как многие из синтезированных соединений проявили ценные фармакологические свойства, то ведется поиск новых производных среди соединений этого класса. И хотя фармакология не исчерпывает, по-видимому, всех возможных областей их использования, однако другие практические аспекты представлены в научной и патентной литературе довольно скудно.

Литература

1. R.H.Martin, Z.Tarasiejska. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **66**, 136 (1957)
2. F.McCapra. *Pure Appl. Chem.*, **24**, 611 (1970)
3. F.McCapra. *Acc. Chem. Res.*, **9**, 201 (1976)

4. T.Goto. *Pure Appl. Chem.*, **17**, 421 (1968)
5. G.W.H.Cheeseman, R.F.Cookson. *Condensed Pyrazines. Vol.35, Ch.21. (Ser. The Chemistry of Heterocyclic Compounds.)* (Eds A.Weissberger, E.C.Taylor). Wiley, New York, 1979
6. G.W.H.Cheeseman, R.F.Cookson. *Condensed Pyrazines. Vol.35, Ch.36. (Ser. The Chemistry of Heterocyclic Compounds.)* (Eds A.Weissberger, E.C.Taylor). Wiley, New York, 1979
7. E.N.Harvey. *Am. J. Physiol.*, **42**, 318 (1917)
8. Y.Kishi, T.Goto, Y.Hirata, O.Shimomura, F.H.Johnson. *Tetrahedron Lett.*, 3427 (1966)
9. Y.Kishi, T.Goto, S.Eguchi, Y.Hirata, E.Watanabe, T.Aoyama. *Tetrahedron Lett.*, 3437 (1966)
10. Y.Kishi, T.Goto, S.Inoue, S.Sugiura, H.Kishimoto. *Tetrahedron Lett.*, 3445 (1966)
11. Y.Kishi, T.Goto, Y.Hirata, O.Shimomura, F.H.Johnson. *Biolumin. Progr., Proc., Kanagawa-Ken, Jpn.*, 89 (1965); *Chem. Abstr.*, **67**, 32674x (1967)
12. Y.Hirata, T.Goto. *Kagaku*, **37**, 640 (1967); *Chem. Abstr.*, **68**, 46251q (1968)
13. M.Isobe, T.Goto. *Nippon Denshi Nyusu*, **16**, 6 (1976); *Chem. Abstr.*, **87**, 210133t (1977)
14. S.Inoue, H.Kakoi, T.Goto. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1056 (1976)
15. S.Inoue, S.Sugiura, H.Kakoi, K.Hasizume, T.Goto, H.Iio. *Chem. Lett.*, 141 (1975)
16. O.Shimomura, F.H.Johnson. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 2611 (1978)
17. B.Musicki, Y.Kishi, O.Shimomura. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1566 (1986)
18. O.Shimomura, F.H.Johnson, Y.Saiga. *J. Cell Comp. Physiol.*, **59**, 223 (1962)
19. O.Shimomura, F.H.Johnson. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**, 1546 (1975)
20. O.Shimomura, S.Inoue, T.Goto. *Chem. Lett.*, 247 (1975)
21. S.Inoue, K.Okada, H.Kakoi, T.Goto. *Chem. Lett.*, 257 (1977)
22. O.Shimomura, S.Inoue, F.H.Johnson, Y.Haneda. *Comp. Biochem. Physiol.*, **65B**, 435 (1980)
23. S.Inoue, K.Okada, H.Tanino, H.Kakoi. *Chem. Lett.*, 417 (1987)
24. A.K.Campbell, P.J.Herring. *Mar. Biol.*, **104**, 219 (1990)
25. J.F.Rees, E.M.Thompson, F.Baguet, F.I.Tsuji. *Comp. Biochem. Physiol.*, **96A**, 425 (1990)
26. J.F.Rees, E.M.Thompson, F.Baguet, F.I.Tsuji. *Mol. Mar. Biol. Biotechnol.*, **1**, 219 (1992)
27. H.Takahashi, M.Isobe. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3**, 2647 (1993)
28. H.Nakamura, Y.Oba, K.Fujimaki, M.Funahashi, A.Murai. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, **35**, 783 (1993); *Chem. Abstr.*, **121**, 129815r (1994)
29. C.M.Thomson, P.J.Herring, A.K.Campbell. *J. Mar. Biol. Assoc. UK*, **75**, 165 (1995); *Chem. Abstr.*, **122**, 287036n (1995)
30. S.Inoue, H.Taguchi, M.Murata, H.Kakoi, K.Hasizume, T.Goto. *Chem. Lett.*, 259 (1977)
31. T.Goto, H.Iio, S.Inoue, H.Kakoi. *Tetrahedron Lett.*, 2321 (1974)
32. S.Inoue, H.Kakoi, T.Goto. *Tetrahedron Lett.*, 2971 (1976)
33. W.C.Lumma, W.C.Randall, E.L.Cresson, J.R.Huff, R.D.Hartman, T.F.Lyon. *J. Med. Chem.*, **26**, 357 (1983)
34. L.C.Meurer, R.L.Tolman, E.W.Chapin, R.Saperstein, P.P.Vicario, M.M.Zrada, M.MacCoss. *J. Med. Chem.*, **35**, 3845 (1992)
35. J.A.Deceuninck, P.Verschave, D.K.Buffel, M.Tutonda, G.J.Hoornaert. *Nucleic Acid Chem.*, **4**, 144 (1991)
36. Пат. 480713 Европа; *Chem. Abstr.*, **117**, 90713w (1992)
37. M.MacCoss, L.C.Meurer, K.Hoogsteen, J.P.Springer, G.Koo, L.B.Peterson, R.L.Tolman, E.Emini. *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1213 (1993)
38. W.L.F.Armarego. *J. Chem. Soc.*, 2778 (1965)
39. Y.Kishi, S.Sugiura, S.Inoue, T.Goto. *Yakugaku Zasshi*, **89**, 1657 (1969); *Chem. Abstr.*, **72**, 90406a (1970)
40. S.Inoue, K.Okada, H.Tanino, H.Kakoi. *Chem. Lett.*, 299 (1980)
41. K.Teranishi, M.Isobe, T.Yamada, T.Goto. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1303 (1992)
42. S.Inoue, S.Sugiura, H.Kakoi, T.Goto. *Tetrahedron Lett.*, 1609 (1969)
43. S.Sugiura, S.Inoue, T.Goto. *Yakugaku Zasshi*, **90**, 707 (1970); *Chem. Abstr.*, **73**, 98904c (1970)

44. S.Sugiura, H.Kakoi, S.Inoue, T.Goto. *Yakugaku Zasshi*, **90**, 441 (1970); *Chem. Abstr.*, **73**, 45462a (1970)
45. Y.Toya, T.Kayano, K.Sato, T.Goto. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 2475 (1992)
46. Y.Kishi, H.Tanino, T.Goto. *Tetrahedron Lett.*, 2747 (1972)
47. K.Hori, J.E.Wampler, J.C.Matthews, M.J.Cormier. *Biochemistry*, **12**, 4463 (1973)
48. K.Hori, M.J.Cormier. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **70**, 120 (1973)
49. O.Shimomura, B.Musicki, Y.Kishi. *Biochem. J.*, **251**, 405 (1988)
50. O.Shimomura, B.Musicki, Y.Kishi. *Biochem. J.*, **261**, 913 (1989)
51. K.Teranishi, T.Goto. *J. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 3132 (1990)
52. C.F.Qi, Y.Gomi, M.Ohashi, Y.Ohmiya, F.I.Tsuji. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1307 (1991)
53. C.F.Qi, Y.Gomi, T.Hirano, M.Ohashi, Y.Ohmiya, F.I.Tsuji. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1607 (1992)
54. WO PCT Int. Appl. 95/21191; *Chem. Abstr.*, **123**, 309905 (1995)
55. Пат. 05286976 Япония; *Chem. Abstr.*, **120**, 269942j (1994)
56. S.Sugiura, S.Inoue, T.Goto. *Yakugaku Zasshi*, **90**, 423 (1970); *Chem. Abstr.*, **73**, 45459e (1970)
57. S.Sugiura, S.Inoue, T.Goto. *Yakugaku Zasshi*, **90**, 431 (1970); *Chem. Abstr.*, **73**, 45460y (1970)
58. F.McCapra, Y.C.Chang. *Chem. Commun.*, 1011 (1967)
59. T.Goto, S.Inoue, S.Sugiura. *Tetrahedron Lett.*, 3873 (1968)
60. L.M.Werbel, M.L.Zamora. *J. Heterocycl. Chem.*, **2**, 287 (1965)
61. P.Guerret, R.Jacquier, G.Maury. *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 643 (1971)
62. E.Abignente, F.Arena, P.De Caprariis, L.Parente. *Farmaco, Ed. Sci.*, **30**, 815 (1975); *Chem. Abstr.*, **84**, 43933h (1976)
63. B.Vercek, B.Stanovnik, M.Tisler. *Heterocycles*, **4**, 943 (1976)
64. E.Abignente, F.Arena, P.De Caprariis, R.Nuzetti, E.Marmo, E.Lampa, F.Rossati, R.Ottavo. *Farmaco, Ed. Sci.*, **36**, 61 (1981); *Chem. Abstr.*, **94**, 156866p (1981)
65. Пат. 13914 Европа; *Chem. Abstr.*, **94**, 84167m (1981)
66. G.D.Hartman, R.D.Hartman. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 1089 (1983)
67. Пат. 68378 Европа; *Chem. Abstr.*, **99**, 38461h (1983)
68. C.Parkanyi, A.O.Abdelhamid, J.C.S.Cheng, A.S.Shawali. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 1029 (1984)
69. S.Podergajs, B.Stanovnik, M.Tisler. *Synthesis*, 263 (1984)
70. P.A.Bonnet, C.Sablayrolles, J.P.Chapat. *J. Chem. Res. (S)*, 28 (1984)
71. C.Sablayrolles, G.H.Cros, J.C.Milhavet, E.Rechencq, J.-P.Chapat, M.Boucard, J.J.Serrano, J.H.McNeill. *J. Med. Chem.*, **27**, 206 (1984)
72. Пат. 210689 ГДР; *Chem. Abstr.*, **101**, 230568z (1984)
73. E.Abignente, F.Arena, P.De Caprariis, R.Pascot, E.Marmo, E.Lampa, F.Rossi. *Eur. J. Med. Chem.*, **20**, 79 (1985)
74. Пат. 154494 Европа; *Chem. Abstr.*, **104**, 68884n (1986)
75. E.Abignente, P.De Caprariis, R.Pascot, A.Sacchi. *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1031 (1986)
76. Пат. 3446778 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **105**, 172459j (1986)
77. Пат. 3446812 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **105**, 153064k (1986)
78. J.J.Kaminski, J.M.Hilbert, B.N.Pramanik, D.M.Solomon, D.J.Conn, R.K.Rizvi, A.J.Elliott, H.Guzik, R.G.Lovey, M.S.Domalski, S.-C.Wong, C.Puchalski, E.H.Gold, J.F.Long, P.J.S.Chiu, A.T.McPhail. *J. Med. Chem.*, **30**, 2031 (1987)
79. Пат. 204285 Европа; *Chem. Abstr.*, **106**, 138443k (1987)
80. W.A.Spitzer, F.Victor, G.D.Pollock, J.S.Hayes. *J. Med. Chem.*, **31**, 1590 (1988)
81. A.O.Abdelhamid, F.A.Khalifa, S.S.Ghabrial. *Phosphorus Sulfur*, **40**, 41 (1988)
82. J.J.Kaminski, C.Puchalski, D.M.Solomon, R.K.Rizvi, D.J.Conn, A.J.Elliott, R.G.Lovey, H.Guzik, P.J.S.Chiu, J.F.Long, A.T.McPhail. *J. Med. Chem.*, **32**, 1686 (1989)
83. G.B.Barlin, L.P.Davies, S.J.Ireland, M.M.L.Ngu, J.Zhang. *Aust. J. Chem.*, **45**, 877 (1992)
84. E.Abignente, P.De Caprariis, M.G.Rimoli, F.Capasso, G.Autore. *Farmaco, Ed. Sci.*, **47**, 919 (1992); *Chem. Abstr.*, **117**, 225917p (1992)
85. G.A.McCort, J.C.Pascal. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4443 (1992)
86. M.F.DePompei, W.W.Paudler. *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 861 (1975)
87. P.A.Bonnet, A.Michel, F.Laurent, C.Sablayrolles, E.Rechencq, J.C.Mani, M.Boucard, J.P.Chapat. *J. Med. Chem.*, **35**, 3353 (1992)
88. G.B.Barlin, D.J.Brown, Z.Kadunc, A.Petric, B.Stanovnik, M.Tisler. *Aust. J. Chem.*, **36**, 1215 (1983)
89. B.Alcaide, J.Plumet, M.A.Sierra, C.Vicent. *J. Org. Chem.*, **54**, 5763 (1989)
90. M.Doise, D.Blondeau, H.Sliwa. *Heterocycles*, **34**, 2065 (1992)
91. А.с. 196876 СССР; *Бюл. изобрет.*, **44**, 41 (1967)
92. В.Г.Граник, Р.Г.Глушков. *Хим.-фармацевт. журн.*, **1**, 16 (1967)
93. Пат. 3973017 США; *Chem. Abstr.*, **86**, 29874z (1977)
94. C.B.Kanner, U.K.Pandit. *Tetrahedron*, **37**, 3519 (1981)
95. W.C.Lumma, J.P.Springer. *J. Org. Chem.*, **46**, 3735 (1981)
96. В.И.Шведов, Л.Б.Алтухова, Л.А.Чернышкова, А.Н.Гринев. *Хим.-фармацевт. журн.*, **3**, 15 (1969)
97. D.D.Davey. *J. Org. Chem.*, **52**, 4379 (1987)
98. PCT Int. Appl. WO 95/12597; *Chem. Abstr.*, **123**, 256766 (1995)
99. Пат. 2707645 Франция; *Chem. Abstr.*, **122**, 214107b (1995)
100. E.E.Glover, J.Adamson. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2748 (1971)
101. K.Nagarajan, M.V.P.Arya, S.J.Shenoy, R.K.Shah, A.N.Goud, G.A.Bhat. *Indian J. Chem.*, **15B**, 629 (1977)
102. Y.Matsuda, H.Gotou, K.Katou, H.Matsumoto, M.Yamashita, K.Takahashi, S.Ide, K.Furuno, K.Toritsu. *Heterocycles*, **32**, 2217 (1991)
103. M.Schnell, M.Ramm, A.Koecktritz. *J. Prakt. Chem.*, **226**, 29 (1994)
104. Е.Е.Коршин, Л.И.Сабирова, Т.А.Зябликова, И.Е.Исмаев, Я.А.Левин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 480 (1994)
105. Z.Lin, H.Zhuang, C.Lu. *Gaoeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **14**, 1547 (1993); *Chem. Abstr.*, **120**, 323486d (1994)
106. T.Okawara, K.Uchiyama, Y.Okamoto, T.Yamasaki, M.Furukawa. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1385 (1990)
107. D.S.Parihar, R.Bohra, R.N.Prasad, P.N.Nagar. *Acta Crystallogr., Sect. C, Cryst. Struct. Commun.*, **51**, 482 (1995)
108. Пат. 5324838 США; *Chem. Abstr.*, **121**, 134156f (1994)
109. C.A.Mirkin, J.E.Premecz, M.E.Ford, T.A.Johnson. *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 839 (1993)
110. M.Lang, A.Lacroix, C.Pont, J.-P.Fleury. *Helv. Chim. Acta*, **69**, 1025 (1986)
111. D.Legrout, J.P.Schoeni, C.Pont, J.P.Fleury. *Helv. Chim. Acta*, **70**, 187 (1987)
112. D.S.Jones, G.W.Kenner, R.C.Sheppard. *Experientia*, **19**, 126 (1963)
113. D.S.Jones, G.W.Kenner, J.Preston, R.C.Sheppard. *Tetrahedron*, **21**, 3209 (1965)
114. K.Titlestad. In *Chemistry and Biology of Peptides. The 3rd American Peptide Symposium*, 1972. P.59; *Chem. Abstr.*, **85**, 143466x (1976)
115. M.Y.Ali, J.Dale, K.Titlestad. *Acta Chem. Scand.*, **27**, 1509 (1973)
116. M.Y.Ali, A.Khatun. *Tetrahedron*, **41**, 451 (1985)
117. M.Y.Ali. In *Protein Structure-Function, Proceedings of the International Symposium*, 1989. P.209; *Chem. Abstr.*, **116**, 84151z (1992)
118. T.Yamada, A.Iwamoto, T.Yanagi, T.Miyazawa, S.Kuwata, M.Saviano, V.Pavone. *Pept. Chem.*, **31**, 65 (1993)
119. G.Lucente, A.Romeo. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1605 (1971)
120. G.Lucente, A.Romeo, G.Zanotti. *Gazz. Chim. Ital.*, **102**, 941 (1972)
121. G.Lucente, A.Romeo, G.Zanotti. *Experientia*, **31**, 17 (1975)
122. G.Lucente, F.Pinnen, G.Zanotti. *Tetrahedron Lett.*, 1009 (1978)
123. G.Lucente, F.Pinnen, G.Zanotti, S.Cerrini, W.Fedeli, E.Gavuzzo. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3671 (1981)
124. G.Lucente, F.Pinnen, A.Romeo, G.Zanotti. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1127 (1983)
125. G.Zanotti, F.Pinnen, G.Lucente. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5481 (1985)
126. G.Zanotti, F.Pinnen, G.Lucente, S.Cerrini, E.Gavuzzo. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2647 (1988)
127. F.Conti, G.Lucente, A.Romeo, G.Zanotti. *Int. J. Pept. Protein Res.*, **5**, 353 (1973)
128. G.Zanotti, F.Pinnen, G.Lucente, S.Cerrini, E.Gavuzzo, F.Mazza. *Int. J. Pept. Protein Res.*, 410 (1983)
129. V.A.Basiuk. *Origins Life Evol. Biosphere*, **22**, 333 (1992)
130. V.A.Basiuk, R.Navarro-Gonzalez. In *Abstracts of Reports of the XIIth Symposium-School «High Resolution Molecular Spectroscopy»*, Peterhof, 1996. P.65
131. V.A.Basiuk, R.Navarro-Gonzalez. In *Abstracts of Reports of the 11th International Conference on the Origins of Life (ISSOL'96)*. Orleans, 1996. P.77
132. F.McCapra, M.Roth. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 894 (1972)
133. F.McCapra, M.J.Manning. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 467 (1973)

134. T.J.McMurry, M.Brechbiel, K.Kumar, O.A.Gansow. *Bioconjugate Chem.*, **3**, 108 (1992)
135. WO PCT Int. Appl. 88/04298; *Chem. Abstr.*, **109**, 231072k (1988)
136. J.Bradac, Z.Furek, D.Janezic, S.Molan, I.Smerkolj, B.Stanovnik, M.Tisler, B.Vercek. *J. Org. Chem.*, **42**, 4197 (1977)
137. Пат. 4242344 США; *Chem. Abstr.*, **95**, 25124t (1981)
138. Пат. 4483858 США; *Chem. Abstr.*, **102** 113532t (1985)
139. J.C.Teulade, P.A.Bonnet, J.N.Rieu, H.Viols, J.P.Chapat, G.Grassy, A.Carpy. *J. Chem. Res. (S)*, 202 (1986)
140. Пат. 0147785 Япония; *Chem. Abstr.*, **111**, 78030q (1989)
141. Пат. 0147790 Япония; *Chem. Abstr.*, **111**, 78031r (1989)
142. Пат. 01203383 Япония; *Chem. Abstr.*, **112**, 158272f (1990)
143. P.A.Bonnet, C.Sablavrolles, J.P.Chapat, B.Soulie, M.Simeon de Buochberg, G.Dusant, M.Attisso. *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ter.*, **18**, 413 (1983)
144. Пат. 252809 Европа; *Chem. Abstr.*, **110**, 135070h (1989)
145. Пат. 537947 Испания; *Chem. Abstr.*, **105**, 226651m (1986)
146. Y.Toya, S.Nakatsuka, T.Goto. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5753 (1983)
147. Y.Toya, S.Nakatsuka, T.Goto. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 239 (1985)
148. K.Teranishi, K.Ueda, H.Nakao, M.Hisamatsu, T.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8181 (1994)
149. K.Teranishi, K.Ueda, M.Hisamatsu, T.Yamada. *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, **59**, 104 (1995)
150. K.Teranishi, M.Isobe, T.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2565 (1994)
151. S.Inoue, H.Kakoi, M.Murata, T.Goto, O.Shimomura. *Tetrahedron Lett.*, 2685 (1977)
152. A.Gueiffier, H.Viols, Y.Blache, O.Chavignon, J.-C.Teulade, A.Aumelas, J.-P.Chapat. *Heterocycles*, **38**, 551 (1994)
153. A.Gueiffier, H.Viols, C.Galtier, Y.Blache, O.Chavignon, J.-C.Teulade, J.-C.Debouzy, J.-P.Chapat. *Heterocycl. Commun.*, **1**, 83 (1994)
154. J.Arriau, O.Chalvet, A.Dargelos, G.Maury. *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 1013 (1974)
155. T.Goto, S.Inoue, S.Sugiura, K.Nishikawa, M.Isobe, Y.Abe. *Tetrahedron Lett.*, 4035 (1968)
156. S.Sugiura, S.Inoue, H.Fakatsu, T.Goto. *Yakugaku Zasshi*, **90**, 1475 (1970); *Chem. Abstr.*, **74**, 141691r (1971)
157. M.DeLuca, M.Dempsey, K.Hori, J.E.Wampler, M.J.Cormier. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **68**, 1658 (1971)
158. O.Shimomura, F.H.Johnson. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **44**, 340 (1971)
159. O.Shimomura, F.H.Johnson. *Tetrahedron Lett.*, 2963 (1973)
160. K.Hori, J.E.Wampler, M.J.Cormier. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 492 (1973)
161. T.Goto, M.Isobe, D.A.Coviello, Y.Kishi, S.Inoue. *Tetrahedron*, **29**, 2035 (1973)
162. O.Shimomura, F.H.Johnson, H.Morise. *Biochemistry*, **13**, 3278 (1974)
163. T.Goto, M.Isobe, Y.Kishi, S.Inoue, S.Sugiura. *Tetrahedron*, **31**, 939 (1975)
164. W.W.Ward, M.J.Cormier. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**, 2530 (1975)
165. K.Hori, J.M.Anderson, W.W.Ward, M.J.Cormier. *Biochemistry*, **14**, 2371 (1975)
166. I.Yamaguchi. *Biochem. J.*, **151**, 9 (1975)
167. T.Goto, H.Nakamura. *Tetrahedron Lett.*, 4627 (1976)
168. J.C.Matthews, K.Hori, M.J.Cormier. *Biochemistry*, **16**, 5217 (1977)
169. F.I.Tsuji, M.DeLuca, P.D.Boyer, S.Endo, M.Akutagawa. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **74**, 606 (1977)
170. K.Hori, H.Charbonneau, R.C.Hart, M.J.Cormier. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 4285 (1977)
171. R.C.Hart, K.E.Stempel, P.D.Boyer, M.J.Cormier. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **81**, 980 (1978)
172. T.Goto, T.Takagi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 833 (1980)
173. K.Teranishi, T.Goto. *Chem. Lett.*, 1423 (1989)
174. T.Hirano, T.Gomi, T.Takahashi, K.Kitahara, C.F.Qi, I.Mizoguchi, S.Kyushin, M.Ohashi. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5771 (1992)
175. K.Fujimori, H.Nakajima, K.Akutsu, M.Mitani, H.Sawada, M.Nakayama. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2405 (1993)
176. T.Hirano, S.Nishibuchi, M.Yoneda, K.Tsujimoto, M.Ohashi. *Tetrahedron*, **49**, 9267 (1993)
177. T.Hirano, S.Kurono, M.Yamaguchi, I.Mizoguchi, F.Q.Chen, M.Ohashi, Y.Ohmiya, F.I.Tsuji. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, **35**, 551 (1993); *Chem. Abstr.*, **121**, 200005j (1994)
178. H.Takahashi, M.Isobe. *Chem. Lett.*, 843 (1994)
179. T.Hirano, I.Mizoguchi, M.Yamaguchi, F.Chen, M.Ohashi, Y.Ohmiya, F.I.Tsuji. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 165 (1994)
180. H.Takahashi, Y.Yasuda, M.Isobe. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, **36**, 144 (1994); *Chem. Abstr.*, **123**, 165472 (1995)
181. F.Q.Chen, J.L.Zheng, T.Hirano, H.Niwa, Y.Ohmiya, M.Ohashi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2129 (1995)
182. K.Akutsu, H.Nakajima, T.Katoh, S.Kino, K.Fujimori. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1699 (1995)
183. T.Goto, Y.Kishi. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **7**, 407 (1968)
184. T.Goto. *Kagaku To Seibutsu*, **7**, 445 (1969); *Chem. Abstr.*, **72**, 62631b (1970)
185. *Chemiluminescence and Bioluminescence*. (Eds M.J.Cormier, D.M.Hercules, J.Lee). Plenum Press, New York, 1973
186. T.Goto. *Stud. Org. Chem.*, **33**, 367 (1988)
187. O.Shimomura. *Int. Congr. Ser. — Excerpta Med.*, **1021**, 249 (1993); *Chem. Abstr.*, **119**, 133602v (1993)
188. H.Sawada, T.Matsumoto. *Kobunshi Kako*, **41**, 172 (1992); *Chem. Abstr.*, **117**, 186701s (1992)
189. Y.Toya. *Nippon Nokei Kagaku Kaishi*, **66**, 742 (1992); *Chem. Abstr.*, **117**, 23473e (1992)
190. H.Sawada, K.Masuyama, M.Nakayama. *Yukagaku*, **39**, 47 (1990); *Chem. Abstr.*, **113**, 5554v (1990)
191. N.Suzuki, K.Suetsuna, S.Mashiko, T.Nomoto, Y.Toya, B.Yoda, H.Inaba. *Chem. Express*, **5**, 537 (1990)
192. N.Suzuki, S.Mashiko, Y.Takasu. *Suisan Daigakko Kenkyu Hokoku*, **39**, 17 (1992); *Chem. Abstr.*, **116**, 250778f (1992)
193. N.Suzuki, K.Hara, S.Matsubara, N.Chiba, M.Kochi, T.Nomoto, M.Namiki, K.Nakamura, B.Yoda. *Int. Congr. Ser. — Excerpta Med.*, **998**, 691 (1992); *Chem. Abstr.*, **119**, 42842g (1993)
194. N.Suzuki, I.Mizumoto, Y.Toya, T.Nomoto, S.Mashiko, H.Inaba. *Agric. Biol. Chem.*, **54**, 2783 (1990)
195. N.Suzuki, K.Ogawa, B.Yoda, T.Nomoto, Y.Toya, H.Inaba. *Chem. Express*, **5**, 753 (1990)
196. N.Suzuki, K.Suetsuna, S.Mashiko, B.Yoda, T.Nomoto, Y.Toya, H.Inaba, T.Goto. *Agric. Biol. Chem.*, **55**, 157 (1991)
197. S.Mashiko, N.Suzuki, S.Koga, M.Nakano, T.Goto, T.Ashino, I.Mizumoto, H.Inaba. *J. Biolumin. Chemilumin.*, **6**, 69 (1991)
198. N.Suzuki, K.Ogawa, B.Yoda, T.Nomoto, H.Inaba, T.Goto. *Nippon Suisan Gakkaishi*, **57**, 1711 (1991); *Chem. Abstr.*, **115**, 274968y (1991)
199. I.Mizumoto, S.Mashiko, N.Suzuki. *Bunko Kenkyu*, **42**, 244 (1993); *Chem. Abstr.*, **120**, 331535j (1994)
200. N.Suzuki, N.Kanamori, S.Mashiko, Y.Takasu. *Suisan Daigakko Kenkyu Hokoku*, **42**, 81 (1994); *Chem. Abstr.*, **122**, 259195v (1995)
201. T.Hirano, R.Negishi, M.Yamaguchi, F.Q.Chen, Y.Ohmiya, F.I.Tsuji, M.Ohashi. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1335 (1995)
202. S.Cerrini, W.Fedeli, F.Mazza. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1607 (1971)
203. G.Lucente, A.Romeo, S.Cerrini, W.Fedeli, F.Mazza. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 809 (1980)
204. W.W.Paudler, R.M.Sheets, B.Goodson. *Org. Magn. Reson.*, **18**, 87 (1982)
205. P.N.Sanderson, R.D.Farrant, J.C.Lindon, P.Barraclough. *Magn. Reson. Chem.*, **28**, 874 (1990)
206. P.Barraclough, D.Firmin, J.C.Lindon, M.S.Nobbs, P.N.Sanderson, S.Smith, J.M.Gillam. *Magn. Reson. Chem.*, **29**, 468 (1991)
207. R.J.Pugmire, J.C.Smith, D.M.Grant, B.Stanovnik, M.Tisler, B.Vercek. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 805 (1987)
208. P.A.Bonnet, C.Sablavrolles, J.P.Chapat. *Aust. J. Chem.*, **37**, 1357 (1984)
209. J.W.Downing, J.W.Waluk, B.Stanovnik, M.Tisler, B.Vercek, J.Michl. *J. Org. Chem.*, **50**, 302 (1985)
210. V.Galasso, G.De Alti, A.Bigotto. *Theor. Chim. Acta*, **9**, 222 (1968)
211. E.M.Evleth. *Theor. Chim. Acta*, **16**, 22 (1970)
212. S.Koga, M.Nakano. In *Bioluminescence Chemiluminescence. Proceeding of the 6th International Symposium*, 1991. P.441; *Chem. Abstr.*, **117**, 127578j (1992)

213. H.Sawada, K.Masuyama, M.Mitani, M.Nakayama. *Bunseki Kagaku*, **39**, 573 (1990); *Chem. Abstr.*, **114**, 55055z (1991)
214. M.Nakano. *Int. Congr. Ser. — Excerpta Med.*, 119 (1994); *Chem. Abstr.*, **123**, 137828 (1995)
215. Пат. 03102246 Япония; *Chem. Abstr.*, **115**, 222485u (1991)
216. Пат. 03245057 Япония; *Chem. Abstr.*, **116**, 207166t (1992)
217. Пат. 0412253 Япония; *Chem. Abstr.*, **117**, 62001u (1992)
218. Пат. 0552756 Япония; *Chem. Abstr.*, **119**, 67273k (1993)
219. Пат. 0560697 Япония; *Chem. Abstr.*, **121**, 49458m (1994)
220. Пат. 389437 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 164278v (1991)
221. Пат. 0515398 Япония; *Chem. Abstr.*, **118**, 229167n (1993)
222. M.Mitani, Y.Yokogama, S.Ichikawa, H.Sawada, T.Matsumoto, K.Fujimori, M.Kosugi. *J. Biolumin. Chemilumin.*, **9**, 355 (1994)
223. M.Mitani, Y.Koinuma, M.Kosugi. *Anal. Sci.*, **10**, 267 (1994)
224. M.Mitani, S.Sakaki, Y.Koinuma, Y.Toya, M.Kosugi. *Anal. Sci.*, **10**, 813 (1994)
225. H.Ito. *Chiba-ken Suishitsu Hozen Kenkyusho Nenpo* 1992, 33, (1993); *Chem. Abstr.*, **120**, 252879w (1994)
226. N.Suzuki, T.Itagaki, A.Goto, S.Masahiko, Y.Takasu. *Suisan Daigakko Kenkyu Hokoku*, **40**, 11 (1991); *Chem. Abstr.*, **119**, 23461r (1993)
227. Y.Igarashi, M.Kurosawa, K.Hanawa, S.Kobayashi, K.Sugioka, M.Nakano. *Ensho*, **9**, 209 (1989); *Chem. Abstr.*, **112**, 137254m (1990)
228. M.Kurosawa, Y.Igarashi, S.Kobayashi, M.Nakano, K.Nishimura. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **8**, 217 (1990)
229. L.Pronai, H.Nakazawa, K.Ichimori, Y.Saigusa, T.Ohkubo, K.Hiramatsu, S.Arimori, J.Feher. *Inflammation*, **16**, 437 (1992)
230. M.Nakano. *Methods Enzymol.*, **186**, 227 (1990)
231. A.Nishida, H.Kimura, M.Nakano. *Biol. Neonate*, **61**, 253 (1992)
232. K.Uehara, N.Maruyama, C.-K.Huang, M.Nakano. *FEBS Lett.*, **335**, 167 (1993)
233. E.Suzaki, E.Kawai, Y.Kodama, T.Suzaki, T.Masujima. *Biochim. Biophys. Acta*, **1201**, 328 (1994)
234. T.Lee, N.Gotoh, E.Niki, K.Yokoyama, M.Tsuzuki, T.Takeuchi, I.Karibe. *Anal. Chem.*, **67**, 225 (1995)
235. Пат. 81109597 Япония; *Chem. Abstr.*, **96**, 48633t (1982)
236. T.Kobayashi, K.Saga, S.Shimizu, T.Goto. *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 1403 (1981)
237. Пат. 07190936 Япония; *Chem. Abstr.*, **123**, 278570 (1995)
238. M.Kanashiro, T.Matsubara, T.Goto, N.Sakamoto. *Jpn. J. Pharmacol.*, **63**, 47 (1993)
239. O.Shimomura, F.H.Johnson. *Nature (London)*, **256**, 236 (1975)
240. O.Shimomura, S.Inoue, B.Musicki, Y.Kishi. *Biochem. J.*, **270**, 309 (1990)
241. J.Nakajuma-Shimada, H.Iida, F.I.Tsuji, Y.Anraku. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 6878 (1991)
242. M.R.Knight, N.D.Read, A.K.Campbell, A.J.Trewavas. *J. Cell. Biol.*, **121**, 83 (1993); O.Shimomura. *Biochem. J.*, **306**, 537 (1995)
243. Y.Ohmiya, K.Teranishi, M.Akutagawa, M.Ohashi, F.I.Tsuji. *Chem. Lett.*, 2149 (1993)
244. O.Shimomura, Y.Kishi, S.Inoue. *Biochem. J.*, **296**, 549 (1993)
245. M.Lucas, F.Solano. *Anal. Biochem.*, **206**, 273 (1992)
246. S.V.Matveev, B.A.Illarionov, E.S.Vysotski, V.S.Bondar, S.V.Markova, Yu.B.Alakov. *Anal. Biochem.*, **231**, 34 (1995)
247. C.K.Scott, E.Sundell, L.Castrovilly. *Biochem. Pharmacol.*, **36**, 97 (1987)
248. W.Beil, U.Starr, K.F.Sewing. *Eur. J. Pharmacol.*, **139**, 349 (1987)
249. J.J.Kaminski, D.G.Perkins, J.D.Frantz, D.M.Solomon, A.J.Elliott, P.J.S.Chiu, J.F.Long. *J. Med. Chem.*, **30**, 2047 (1987)
250. Пат. 290003 Европа; *Chem. Abstr.*, **110**, 154298e (1989)
251. G.Klopman, S.Srivastava. *Mol. Pharmacol.*, **37**, 958 (1990)
252. J.J.Kaminski, B.Wallmark, C.Briving, B.M.Andersson. *J. Med. Chem.*, **34**, 533 (1991)
253. C.Levallois, J.-C.Bonnafoos, M.-A.Francoise, C.Sablayrolles, J.-P.Chapat, J.-C.Mani. *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 2253 (1984)
254. A.Michel, F.Laurent, J.Bompard, K.Hadj-Kaddour, J.P.Chapat, M.Boucard, P.A.Bonnet. *Br. J. Pharmacol.*, **110**, 1031 (1993)
255. F.Laurent, A.Michel, P.A.Bonnet, J.Bompard, J.P.Chapat, M.Boucard. *C. R. Seances Soc. Biol. Ses Fil.*, **187**, 526 (1993); *Chem. Abstr.*, **120**, 210411g (1994)
256. F.Laurent, A.Michel, P.A.Bonnet, J.P.Chapat, M.Boucard. *Br. J. Pharmacol.*, **108**, 622 (1993)
257. S.J.Cook, K.Archer, A.Martin, K.H.Buchheit, J.R.Fozard, T.Muelle, A.J.Miller, K.R.F.Elliott, R.W.Foster, R.C.Small. *Br. J. Pharmacol.*, **114**, 143 (1995)
258. S.Macmillan, R.D.Sheridan, E.R.Chilvers, L.Patmore. *Br. J. Pharmacol.*, **116**, 1656 (1995)
259. Пат. 166609 Европа; *Chem. Abstr.*, **104**, 224913d (1986)
260. J.Kosary, E.Kasztreiner, G.Rabloczky, M.Kurthy. *Eur. J. Med. Chem.*, **24**, 97 (1989)
261. P.Barraclough, J.W.Black, D.Cambridge, V.P.Gerskowitch, H.Giles, R.C.Glen, R.A.D.Hull, R.Iyer, W.R.King. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3**, 509 (1993)
262. Пат. 07101959 Япония; *Chem. Abstr.*, **123**, 111747 (1992)
263. I.S.Bennett, N.J.P.Broom, K.Coleman, S.Coulton, P.D.Edwards, I.Francois, D.R.J.Griffin, N.F.Osborne, P.M.Woodall. *J. Antibiot.*, **44**, 338 (1991)
264. Пат. 225634 Европа; *Chem. Abstr.*, **108**, 37498t (1988)
265. E.Abignente, P.De Caprariis, M.G.Rimoli, L.Avallone, L.Gomez Paloma, F.Rossi, M.D'Amico, V.Calderaro, C.Parillo. *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 337 (1993)
266. B.Kobe, J.Kobe, D.F.Smee, B.Jerman-Blazic-Dzonova, T.Solmajer. *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 259 (1992)
267. Пат. 4376772 США; *Chem. Abstr.*, **98**, 185601m (1983)
268. R.Saperstein, E.W.Chapin, E.J.Brady, E.E.Slater. *Metab., Clin. Exp.*, **39**, 445 (1990)
269. Пат. 5166154 США; *Chem. Abstr.*, **118**, 191767t (1993)
270. J.W.Skiles, V.Fuchs, S.F.Leonard. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1**, 69 (1991)
271. Пат. 614664 Европа; *Chem. Abstr.*, **121**, 272191q (1994)
272. Пат. 04190232 Япония; *Chem. Abstr.*, **117**, 261567h (1992)
273. Пат. 04191736 Япония; *Chem. Abstr.*, **117**, 261569k (1992)

IMIDAZO[1,2-a]PYRAZINES

V.A.Basiuk

Instituto de Ciencias Nucleares, Universidad Nacional Autonoma de Mexico,

Circuito Exterior C.U., A.Postal 70-543, 04510 Mexico, D.F., Mexico, Fax (52-5) 616-2233

Published data are summarised on natural occurrence, methods of synthesis and chemical reactions of imidazo[1,2-a]pyrazines. Brief information on their other properties and applications is given.

Bibliography — 273 references.

Received 13th September 1996