

α -Ациллактаммы в синтезе физиологически активных веществ

В.Г.Ненайденко, Е.П.Закурдаев, Е.С.Баленкова

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Химический факультет
119991 Москва, Ленинские горы, факс (495) 932–8846

Обобщены и систематизированы данные по методам получения и реакционной способности α -ациллактаммов. Особое внимание уделено современным достижениям в синтезе гетероциклических соединений и биологически активных веществ из α -ациллактаммов и получаемых из них циклических иминов.

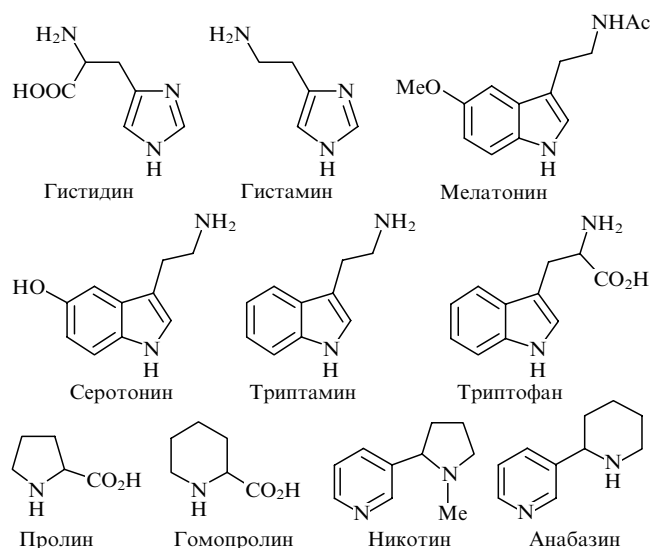
Библиография — 168 ссылок.

Оглавление

I. Введение	466
II. Методы синтеза α -ациллактаммов	467
III. Кето-енольная таутомерия α -ациллактаммов	476
IV. Использование α -ациллактаммов в органическом синтезе	477

I. Введение

α -Ациллактаммы представляют собой удобные строительные блоки для получения аминокарбонильных соединений и циклических иминов, которые, в свою очередь, используются в синтезе гетероциклических соединений с аминоалкильной группой, а также молекул, содержащих фрагмент циклического амина. К таким производным относятся многие природные аминокислоты, алкалоиды, физиологически активные вещества и лекарственные препараты. Гетероароматические соединения с аминоалкильным фрагментом представляют особый интерес благодаря их высокой биологической активности, обусловленной эффективным взаимодействием с серотонинергическими, мелатонинергическими, адренергическими и другими рецепторами. Структуры некоторых природных молекул, содержащих гетероароматические циклы или фрагменты циклических аминов, приведены ниже.



В.Г.Ненайденко. Доктор химических наук, профессор кафедры химии нефти и органического катализа химического факультета МГУ. Телефон: (495)939–2276, e-mail: nen@acylium.chem.msu.ru
Е.П.Закурдаев. Кандидат химических наук, выпускник аспирантуры той же кафедры. e-mail: zakurdaev@gmail.com

Е.С.Баленкова. Доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник той же кафедры. Телефон: (495)939–2276, e-mail: balenkova@mail.ru

Область научных интересов авторов: органический синтез, металлокомплексный катализ, электрофильное присоединение и замещение, химия фторсодержащих и гетероциклических соединений.

Дата поступления 2 марта 2009 г.

К важным задачам современной органической химии относятся создание новых гетероциклических систем, изучение их свойств, а также разработка эффективных и удобных методов синтеза уже известных гетероциклов. Среди гетероциклических соединений наиболее распространены азотсодержащие гетероциклы, которые входят в структуру большинства алкалоидов, многих биологически активных веществ и лекарственных средств. Для синтеза гетероциклов широко используются карбонильные соединения, использование аминокарбонильных соединений открывает прямой путь к гетарилалкиламинам.

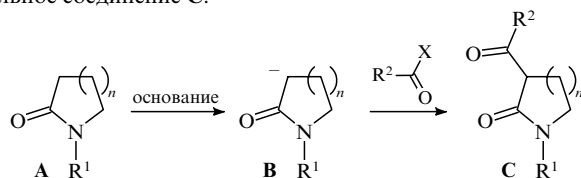
Лактамы содержат аминоалкильный фрагмент и удобную для модифицирования амидную группу. Многие лактамы являются дешевыми, доступными промышленными

реагентами. Ацилирование анионов лактамов позволяет синтезировать α -ациллактамы, содержащие 1,3-дикарбонильную систему, в которой карбонильные группы сильно различаются по реакционной способности. Это открывает возможность хемо- и региоселективной гетероциклизации в реакции с несимметричными бинуклеофилами. В то же время модифицирование лактамов позволяет синтезировать аминокарбонильные соединения, а из них — гетероциклические соединения с аминоалкильным фрагментом.

II. Методы синтеза α -ациллактамов

1. Ацилирование лактамов

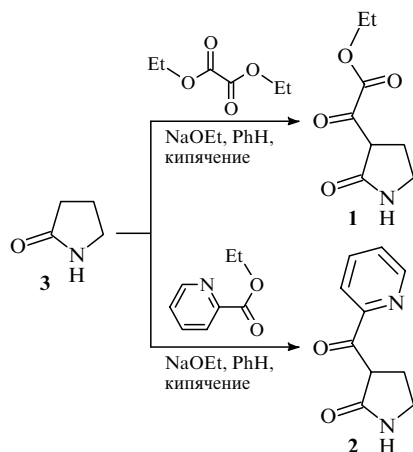
Методы введения ацильной группы в молекулу лактама удобно классифицировать в зависимости от природы электрофильной частицы, атакующей карбанионный атом углерода в α -положении лактама. В общем виде реакцию можно представить следующей схемой: депротонирование *N*-защитного циклического амида **A** сильным основанием приводит к образованию *S*-карбаниона **B**, который при взаимодействии с ацилирующим агентом образует 1,3-дикарбонильное соединение **C**.



$R^1, R^2 = \text{Alk, Ar}$.

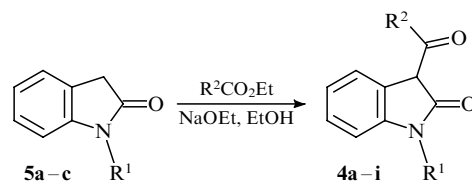
а. Ацилирование сложными эфирами и их производными

В первых синтезах ациллактамов **1**, **2** ацилирующими агентами служили сложные эфиры. В силу своей доступности сначала использовались *N*-незащищенные лактамы, например пирролидон (**3**), в реакции с диэтилоксалатом¹ или этилпиколинатом.²



Синтез 3-ацилиндолин-2-онов **4** привлекал внимание многих исследователей из-за наличия в продуктах индольного ядра и доступности исходных соединений. Чаще всего для конденсации с разнообразными сложными эфирами

использовали *N*-незамещенный индолин-2-он (**5a**), но иногда реакцию проводили с его *N*-Me- или *N*-Et-производным.

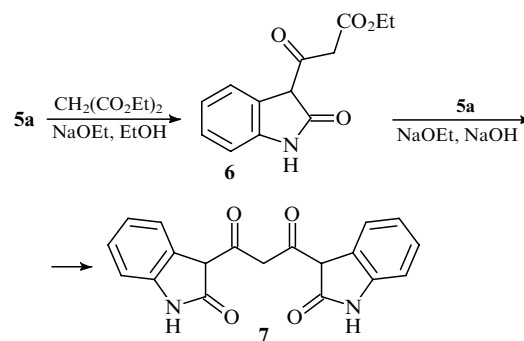


$R^1 = \text{H (a), Me (b), Et (c)}$.

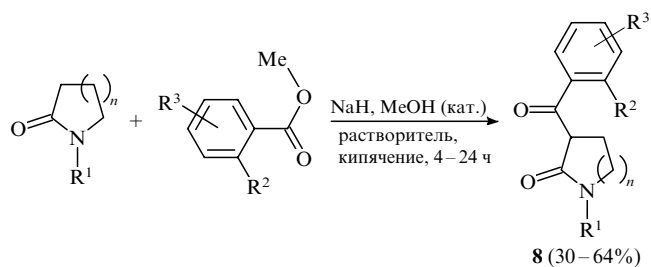
Соединение 4	R^1	R^2	Выход, %	Ссылки
a	H	PhCH ₂	90	3
b	H	EtCO ₂ CH ₂	90	4
c	H	EtCO ₂	95	5
d	H	Me	25	5
e	H	NCCH ₂	41	5
f	H	HOCH ₂	—	5
g	H	MeOCH ₂	—	5
h	Me	EtCO ₂	100	6
i	Et	Me	56	7

Применялись также другие сильные основания, например: NaOMe в MeOH,⁵ KOEt в Et₂O.⁸ Введение в реакцию этиловых эфиров *N,N*-диметилглицина,⁹ пиперидиноуксусной кислоты¹⁰ позволяет синтезировать производные оксидола с аминокислотным заместителем.

При избытке лактама и бифункциональных ацилирующих агентах полученный *in situ* ациллактам **6** вступает в дальнейшее превращение. Таким образом было получено⁵ производное **7**.

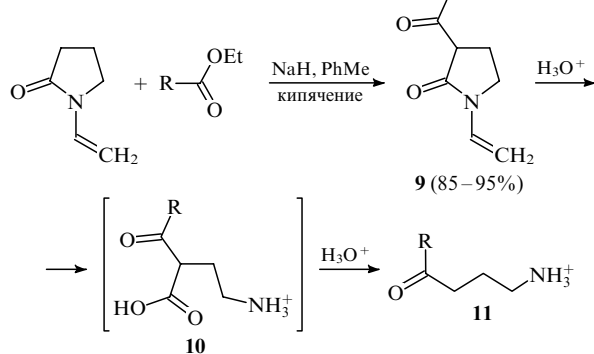


Для синтеза производных салициловой¹¹ и антраниловой кислот¹² **8** (с HO- и NH-группами) оптимальным оказалось применение NaN в присутствии каталитических количеств метанола. Введение *o*-метоксигруппы при прочих равных условиях требует использования растворителя с более высокой температурой кипения (замены бензола на толуол) и увеличивает время проведения реакции из-за снижения электроноакцепторности сложноэфирной группы. В случае бензойных кислот, содержащих амино- и амидогруппы, в качестве растворителя применяли ТГФ. Замена метиламиногруппы на ацетамидную ускоряет реакцию и немного повышает выход продукта, а увеличение размера цикла сильно снижает выход, особенно в случае капролактама ($n = 3$).



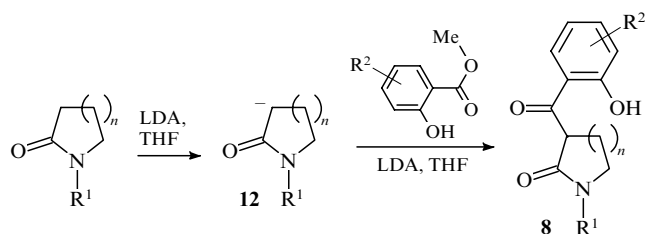
$R^1 = \text{Me, Ph, Bn}$; $R^2 = \text{HO, MeO, MeNH, AcHN}$;
 $R^3 = \text{H, 4-Ph, 5-MeO}$; $n = 1-3$.

С развитием химии лактамов в промышленности стали доступны такие реагенты, как *N*-винилпирролидон. Винильный заместитель по сравнению с другими защитными группами обладает важным преимуществом: при нагревании α -ациллактамов **9** в растворах минеральных кислот он легко удаляется, одновременно происходит гидролиз лактама, приводящий к кетокислоте **10**, которая затем претерпевает декарбоксилирование и превращается в аминокетон **11**.¹³



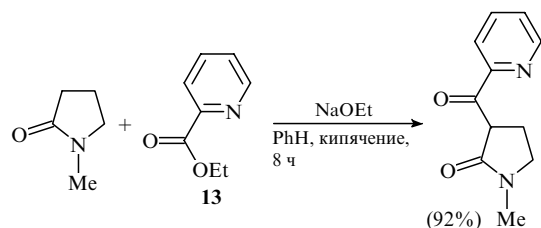
$R = \text{Alk, Ar}$.

Использование диизопропиламида лития (LDA) — сильного основания и слабого нуклеофила — дает возможность получать литиевые еноляты *N*-защищенных лактамов **12**, которые реагируют с различными ацилирующими агентами даже при низких температурах. Применение LDA позволяет добиться увеличения выхода целевых продуктов **8** даже в случае более слабых электрофилов — эфиров дигидроксibenзойных кислот. Варьирование времени проведения и температуры процесса показало, что стадия депротонирования лактама является скоростноопределяющей.

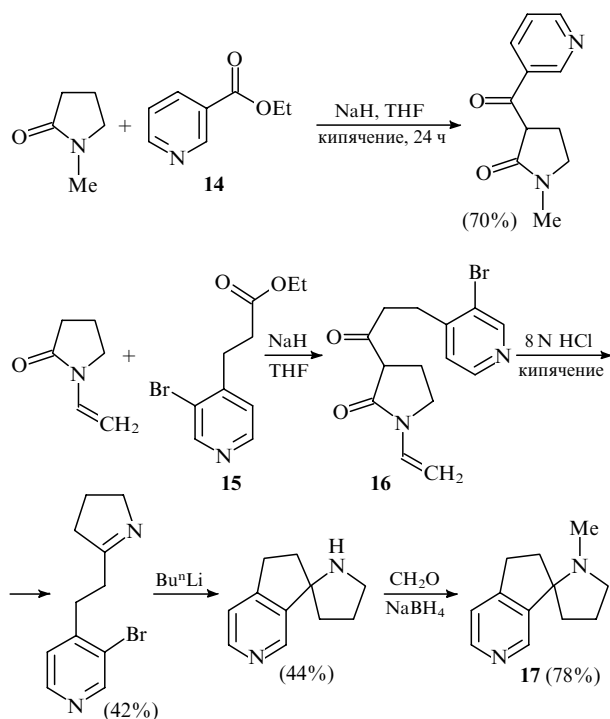


$n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 3\text{-Me-4-OH}$ (30%);
 $n = 2$; $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$ (87%); $R^1 = 4\text{-MeO(CH}_2)_4$, $R^2 = \text{H}$ (82%).

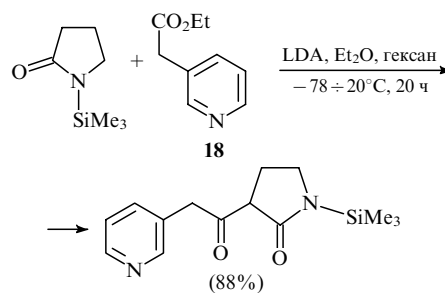
В одной из первых работ по синтезу ациллактамов были получены производные пиридина как исходные вещества для синтеза аналогов никотина и анабазина.¹⁴ В дальнейшем в реакцию с *N*-метилпирролидоном в бензоле вводили этилпиридинат (**13**) и этиловый эфир 2-хиолинкарбоновой кислоты в присутствии этилата натрия.¹⁵

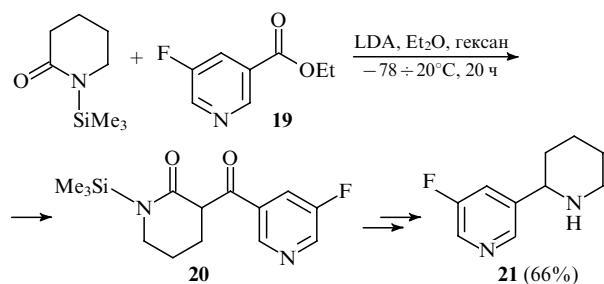


Гидрид натрия в тетрагидрофуране также оказался удобным конденсирующим агентом для синтеза производных никотиновой (**14**)¹⁶ и 3-(3-бром-4-пиридил)пропионой (**15**)¹⁷ кислот. Ациллактам **16** был использован для синтеза спиросочлененного производного никотина **17**. Для ряда соединений была изучена способность замещать [³H]цитизин (на препаратах из переднего мозга крысы), веществом сравнения служил (–)-никотин. Оказалось, что *S*-энантиомер соединения **17** обладает высоким сродством к сайтам связывания цитизина (соответствующая константа $K_1 = 4.79$ нмоль), в то же время его *R*-энантиомер не обладает такой особенностью.

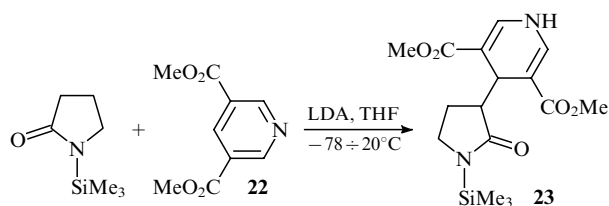


В то же время для синтеза производных 3-пиридилуксусной (**18**)¹⁸ и 5-фторникотиновой (**19**)¹⁹ кислот оказалось удобнее применять LDA. Соединение **20** было использовано для получения 5-фторанабазина (**21**).

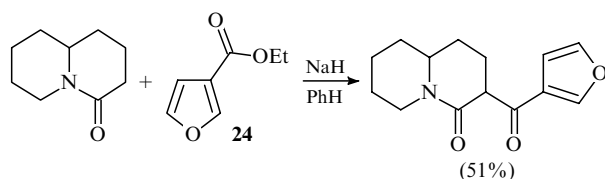




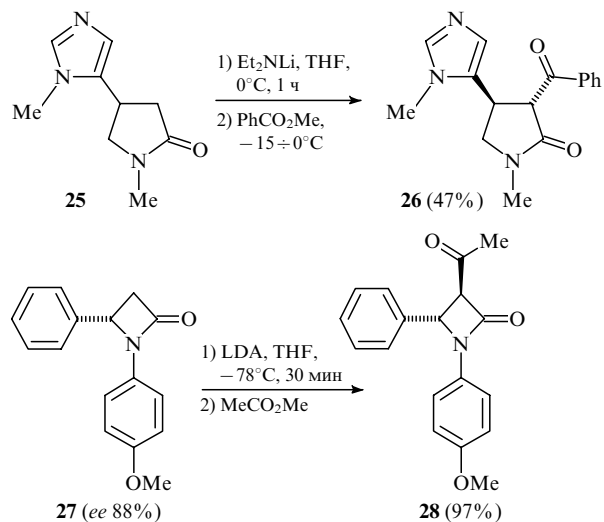
В некоторых случаях реакция протекает по необычному пути: конденсация аниона *N*-триметилсилилпирролидона с производным пиридина **22** не приводит к соответствующему ациллактам, а протекает как атака карбаниона в положение 4 пиридинового цикла с образованием продукта **23**.²⁰



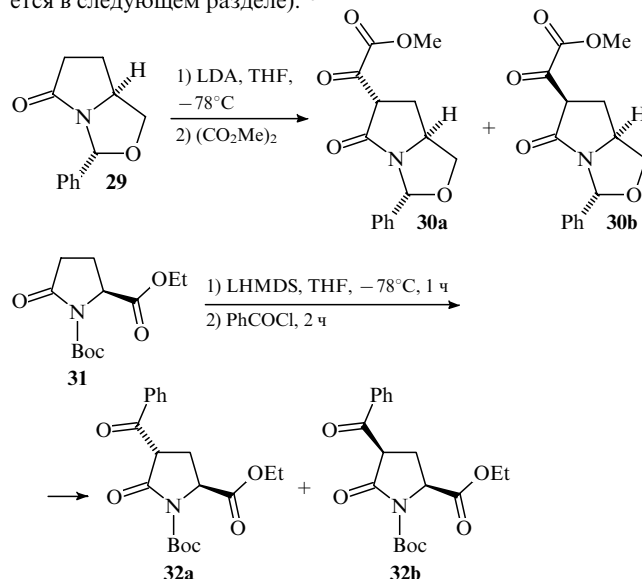
Кроме сложных эфиров азагетероциклических кислот в реакцию вводили также эфиры фуранкарбоновой кислоты (например, эфир **24**).²¹



Заместители в лактамном цикле создают определенные стерические препятствия для взаимодействия аниона лактама с электрофилом. Как правило, атака ацилирующего агента приводит к *транс*-расположению заместителей в лактаме. Например, замещенный пирролидон **25** реагирует с метилбензоатом с образованием исключительно *транс*-производного **26**.²² Использование хиральных лактамов позволяет получить индивидуальные диастереомеры ациллактамов: так, *S*-лактam **27** дает α -ацетилпроизводное **28** с высоким выходом.²³

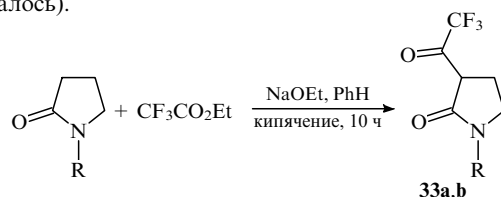


Увеличение расстояния между ацилируемым атомом лактама и асимметрическим центром сильно снижает диастереоселективность процесса. Например, в случае ацилирования бициклического лактама **29** диметилкоксалатом соотношение изомеров продукта **30** составило 2.6:1 (общий выход 25%),²⁴ а в реакции производного пироглутаминовой кислоты **31** с бензоилхлоридом вообще не наблюдалось стереоселективности при ацилировании (соотношение продуктов **32a**:**32b** = 1:1, общий выход 75%) (подробнее ацилирование галогенангидридами карбоновых кислот обсуждается в следующем разделе).²⁵



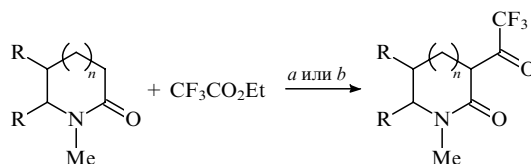
Boc — *трет*-бутоксикарбонил,
LHMDS — гексаметилдисилазид лития.

В связи с бурным развитием химии фторсодержащих соединений синтез трифторацетиллактамов **33** привлек внимание многих исследователей. Одной из первых по этой тематике была работа²⁶ (отметим, что с этиловым эфиром перфтормасляной кислоты осуществить данную реакцию не удалось).



R = Me (**a**, 62%), Et (**b**, 59%).

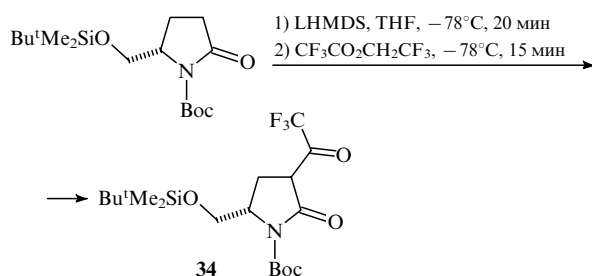
В дальнейшем этот подход к синтезу трифторацетилпроизводных лактамов получил широкое распространение.²⁷



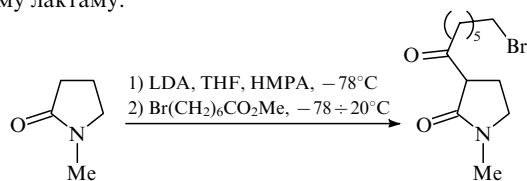
Условия *a*: R = H, *n* = 0, 1 или R—R — бензо, *n* = 1; 1) NaH, THF, кипячение; 2) CF₃CO₂Et (1.5 экв.);
Условия *b*: R = H, *n* = 2 или R—R — бензо, *n* = 2; 1) LDA, -78°C; 2) CF₃CO₂Et (1.2 экв.), -20°C.

Сочетание гексаметилдисилазида лития (сильного и стерически затрудненного основания) с более активным электрофилом — трифторэтилтрифторацетатом — позво-

ляет при низких температурах и за короткое время вводить трифторацетильную группу в хиральные лактамы, получая продукты с количественными выходами (например, производное **34**).²⁸ В случае метилформиата в тех же условиях образуются 3-формиллактамы.²⁹

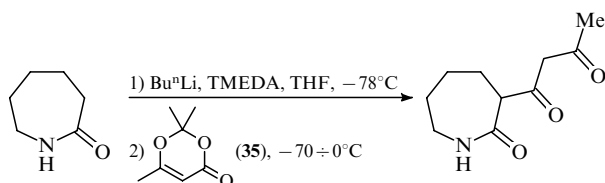


Использование метилового эфира 7-бромгептановой кислоты, к удивлению авторов, привело не к желаемому продукту алкилирования, а исключительно к ацилированному лактаму.³⁰

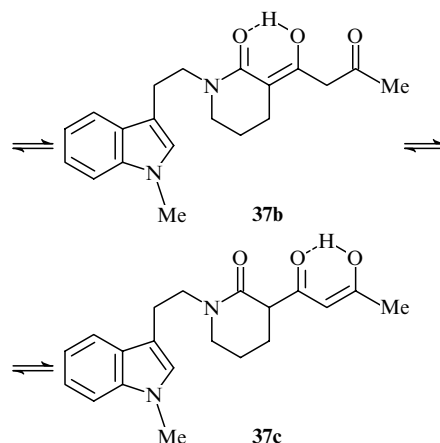
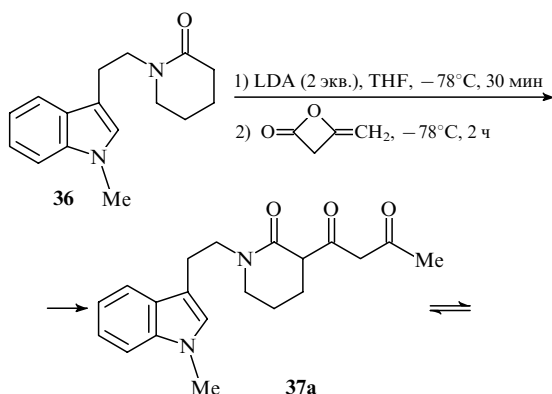


HMPA — гексаметилфосфорамид.

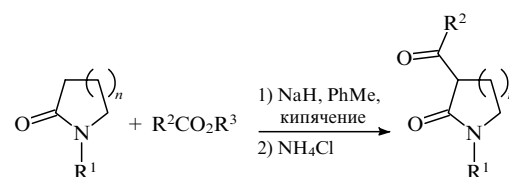
n-Бутиллитий в присутствии тетраметилэтилендиамина (TMEDA) можно использовать для депротонирования незащищенных лактамов. Отметим, что в роли электрофила выступает производное ацетоуксусного эфира **35**.³¹



В реакцию с производным индола **36** вводили дикетен.^{32, 33} Продукт **37** (выход 35%) содержит 1,3,5-трикарбонильную систему и существует в виде смеси кетонной (**37a**) и двух енольных (**37b,c**) форм. Химические сдвиги (δ) енольного протона в спектре ЯМР ^1H равны 15.20 и 15.36 м.д. для енолов **37b** и **37c** соответственно.

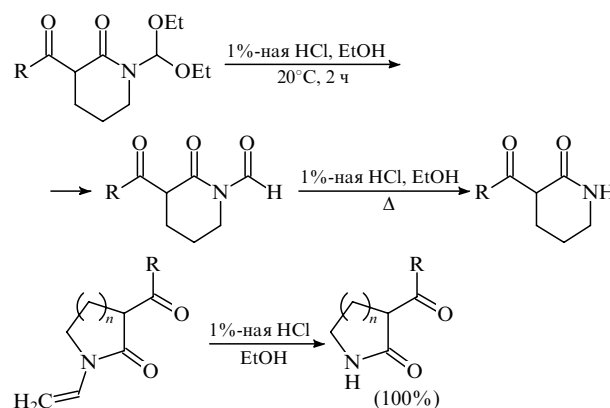


В работе³⁴ проведено комплексное изучение влияния характера защитной группы, размера цикла и природы сложного эфира на синтез α -ациллактамов под действием NaH. Получен широкий ряд продуктов с 5-, 6- и 7-членными циклами и различными ацильными группами: (гетеро)ароматическими (с донорными и акцепторными заместителями), алифатическими, стерически затрудненными и каркасными. Скорость реакции и выходы наиболее сильно зависят от природы сложного эфира; размер цикла также оказывает влияние на выход: выходы семичленных ациллактамов на 5–8% ниже, чем в случае пятичленных циклов с такими же заместителями.



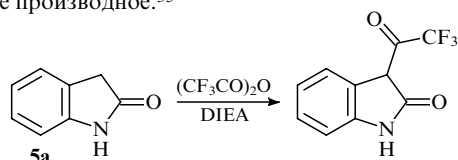
$n = 1, 2, R^1 = \text{CH}_2=\text{CH}$; $n = 3, R^1 = \text{CH}(\text{OEt})_2$; $R^2 = \text{Het, Ar, Alk, cyclo-Alk}$; $R^3 = \text{Me, Et}$.

Разработан³⁴ препаративный метод снятия защитных групп с атома азота ациллактамов. Диезоксиметильная группа может быть частично гидролизована до формильной, возможен и ее полный гидролиз (кипячением с 1%-ной HCl). Кипячение с разбавленной соляной кислотой позволяет также снять винильную группу с пяти- или семичленного ациллактама, при этом с количественным выходом получается *N*-незамещенный ациллактам (отметим, что раскрытие лактамного цикла в этих условиях не происходит).



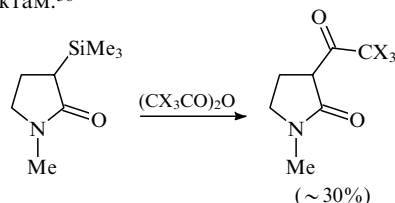
б. Ацилирование ангидридами и галогенангидридами карбоновых кислот

В качестве ацилирующего агента могут быть использованы и более активные производные карбоновых кислот — ангидриды и галогенангидриды. Например, при попытке ввести защитную группу к атому азота в индолин-2-оне (**5a**) получили в качестве единственного продукта 3-трифторацетильное производное.³⁵



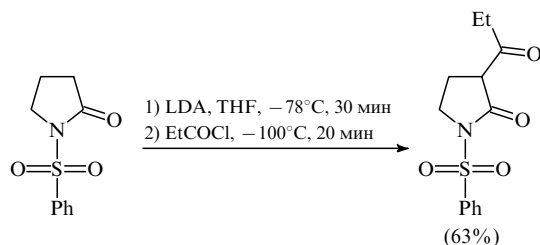
DIEA — *N,N*-диизопропилэтиламин.

В случае 3-триметилсилилпирролидонов ацилирование можно проводить в отсутствие основания и растворителя, при этом происходит разрыв связи C—Si и образуется ацил-лактам.³⁶

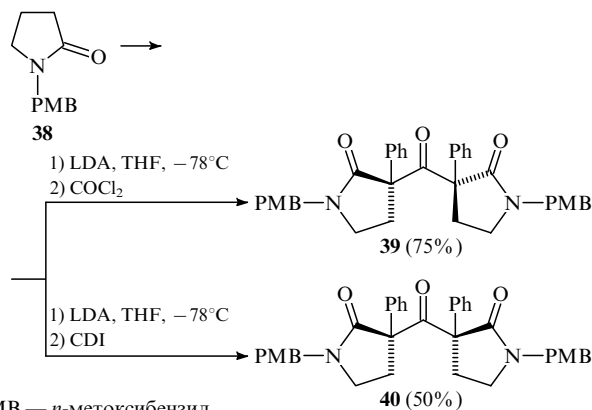


X = F, Cl.

Применение хлорангидридов кислот как ацилирующих агентов позволяет проводить реакции при более низких температурах (в присутствии LHMDS³⁷ или LDA³⁸ при -78°C) по сравнению со сложными эфирами и ангидридами, что уменьшает число и глубину побочных реакций.³⁹

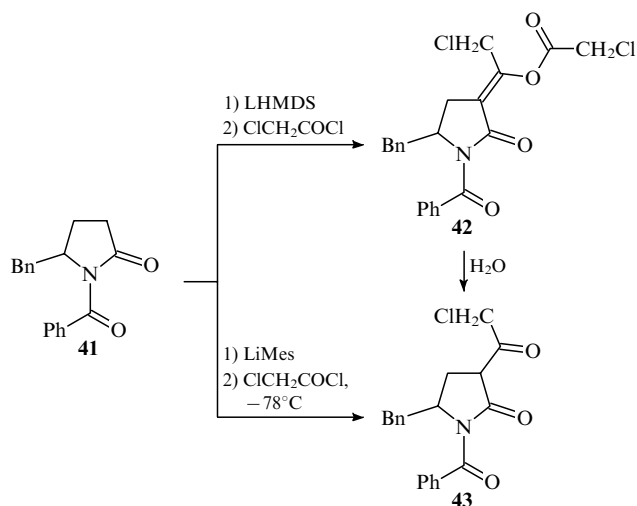


Взаимодействие фосгена с анионом, генерированным под действием LDA из замещенного лактама **38**, диастереоселективно приводит к ацил-лактаму **39** (в виде рацемической смеси). Следует отметить, что реакция с карбонилдидимидазолом (CDI) также диастереоселективно приводит к ацил-лактаму **40** с другой конфигурацией (*мезо*-форма).⁴⁰

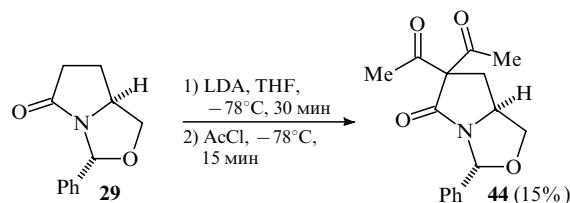


PMB — *p*-метоксibenзил.

При взаимодействии защищенных лактамов **41** с галогенангидридами галогензамещенных кислот в присутствии сильных оснований происходит исключительно ацилирование, продуктов алкилирования не обнаружено. В зависимости от используемого основания можно получить два различных продукта:⁴¹ реакция с LHMDS и последующее добавление хлорацетилхлорида дают хлорацетат енола **42**, легко гидролизующийся до продукта *C*-ацилирования **43** (выход 77%); последний может быть также получен (почти количественно) из исходного лактама при помощи более стерически затрудненного основания — мезитилития (LiMes).⁴²



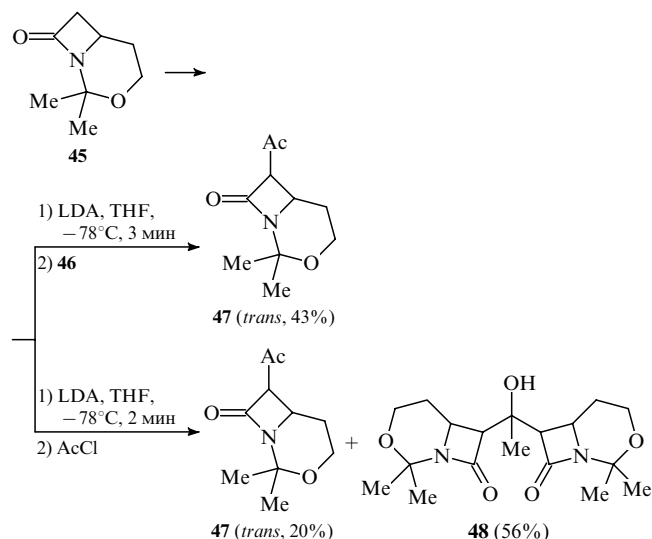
В некоторых случаях применение ацилгалогенидов приводит исключительно к продуктам диацелирования: например, бициклический лактам **29** превращается в продукт **44**.⁴³



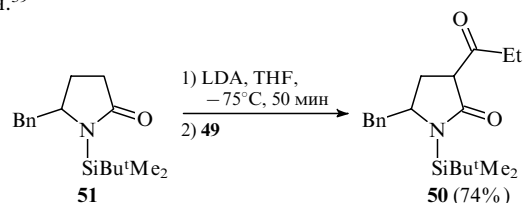
В целом ацилирование лактамов ацилгалогенидами и ангидридами кислот — удобная реакция для синтеза α -ацил-лактамов, но требует тщательного подбора условий (температуры, растворителя и основания).

в. Ацилирование *N*-ацилимидазолами и лактамами

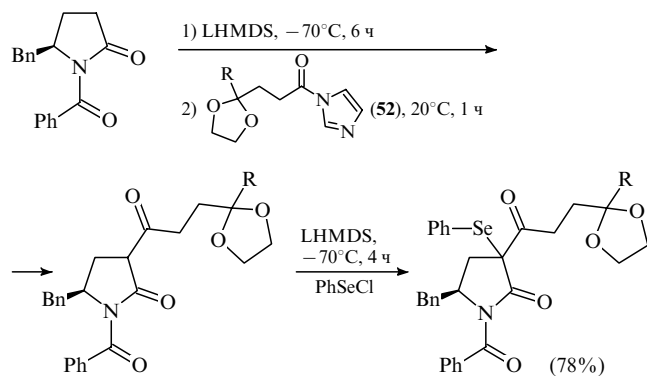
Благодаря низкой электрофильности карбонильного атома углерода амидов они нашли широкое применение в синтезе ацил-лактамов, если субстраты содержат лабильные функциональные группы (использование галогенангидридов или сложных эфиров в этой ситуации приводит к побочным продуктам). Например, в случае лактама **45** введение 1-ацетилимидазола (**46**) в качестве ацилирующего агента (вместо AcCl) позволило повысить выход целевого продукта **47** в два раза и избежать образования биспроизводного **48**.⁴⁴



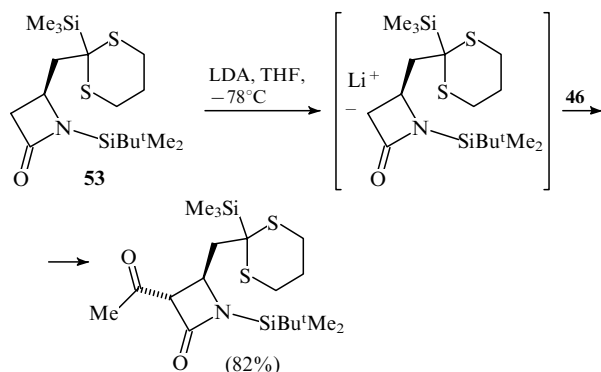
При использовании 1-пропионилимидазола (**49**) образование ациллактама **50** из лактама **51** гладко протекает в течение 1 ч.³⁹



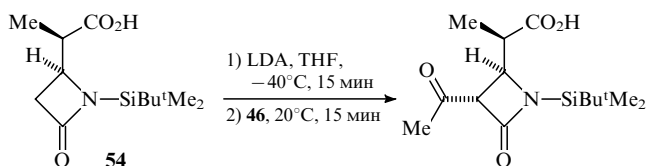
Для защиты карбонильной группы в *N*-ацилимидазоле **52** и лактаме **53** использовали диоксолановую⁴⁵ и дитиановую группы соответственно, устойчивые в мягких условиях ацилирования лактамов (LHMDS в ТГФ).⁴⁶



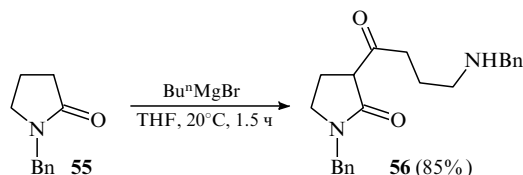
R — 2,8-диметилдека-4,6,8-триенил.



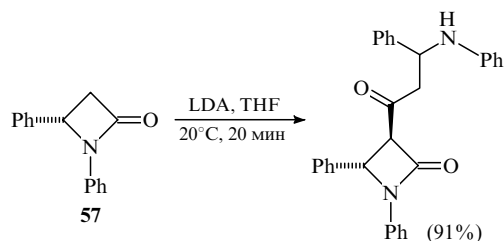
N-Ацилимидазолы хорошо зарекомендовали себя в случае реакций с хиральными лактамами (например, с четырехчленным лактамом **54**).⁴⁷



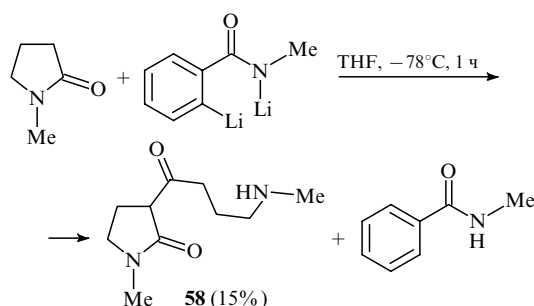
В отсутствие ацилирующего агента *N*-защищенный пирролидон **55** при действии Bu^nMgBr дает продукт самоконденсации — α -ациллактама **56**.⁴⁸



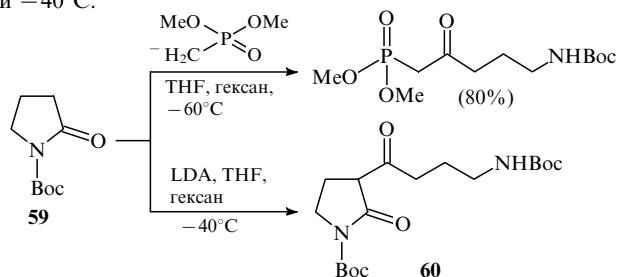
Подобная реакция наблюдалась и для четырехчленного лактама **57** под действием LDA.⁴⁹



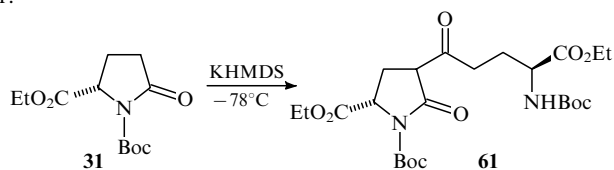
При обработке *N*-метилпирролидона литиевым дианионом *N*-метилбензамида также выделен только продукт самоконденсации **58**, а целевой реакции (присоединения ArLi по амидной группе) не наблюдалось.⁵⁰



Авторы работы⁵¹ сравнили реакцию литиевой соли диметилметилфосфоната с конкурентной самоконденсацией *N*-защищенного пирролидона **59** и показали, что последний (побочный) процесс, приводящий к продукту **60**, протекает при -40°C .



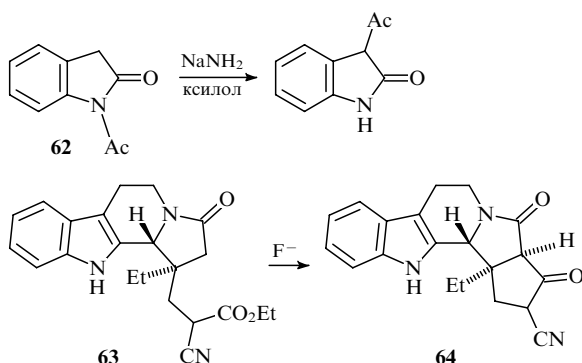
Производное пироглутаминовой кислоты **31** также способно к самоконденсации с образованием полифункционального соединения **61**, если для конденсации использовать KHMDS, генерирующий более реакционноспособный енолят.²⁵



Использование амидов, особенно генерируемых *in situ*, в качестве ацилирующих агентов благодаря их невысокой активности позволяет избежать во многих случаях побочных реакций, поэтому область их применения с каждым годом расширяется. Реакция самоконденсации лактамов — удобный препаративный метод получения α -аминоалкилациллактамов, малодоступных другими методами синтеза.

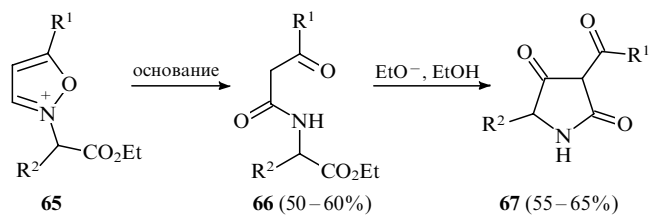
г. Внутримолекулярное ацилирование

Известно несколько примеров внутримолекулярного ацилирования лактамов, в том числе перенос ацетильной группы в индолин-2-оне **62** (см.⁵²) и конденсация Дикмана под действием фторид-иона для производного β -карболина **63**, в результате которой образуется пентациклическое соединение **64**.⁵⁴



2. Синтез α -ациллактамов реакциями циклизации

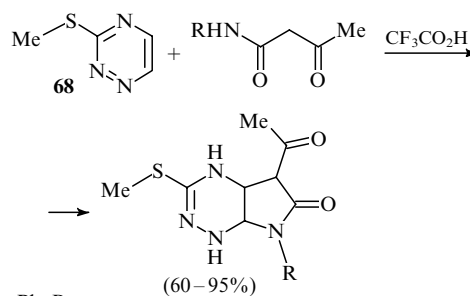
Механизм раскрытия цикла и рециклизации реализуется при превращении изоксазольевых солей **65**, которые могут раскрываться под действием различных оснований (NaOH, Na₂CO₃) при комнатной температуре, а образующийся нестабильный β -кетоамид **66** циклизуется в производное тетрамовой кислоты **67**.⁵⁴



R¹ = Me, Ph; R² = H, Me.

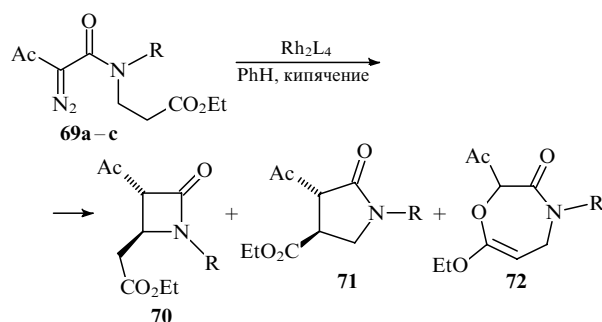
Соли 1,4-дiazинов и 1,2,4-триазины присоединяют *N*-замещенные амиды ацетоуксусной кислоты с образова-

нием конденсированных α -ациллактамов.⁵⁵ Примером может служить реакция триазины **68**.



R = Ph, Bn.

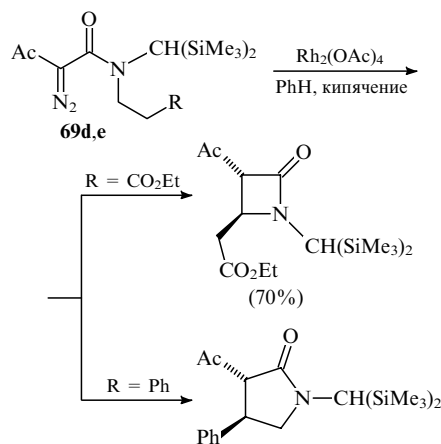
Соли родия(II) являются эффективными катализаторами внутримолекулярной циклизации *N,N*-дизамещенных диазоацетоацетамидов **69a-c** с образованием трех возможных продуктов циклизации **70-72**.⁵⁶



R = Bu^t (a), CH₂Bu^t (b), Buⁿ (c).

Соединение 69	L	Выход, %		
		70	71	72
a	AcO	96	0	0
b	C ₃ F ₇ CO ₂	20	4	76
c	AcNH	14	71	15

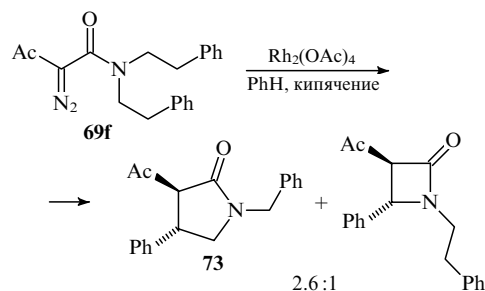
N-Бис(триметилсилил)метильная группа позволяет контролировать стереоселективность внедрения карбена, генерируемого из диазоамидов **69d,e** под действием ацетата родия. В зависимости от строения исходного амида реакция



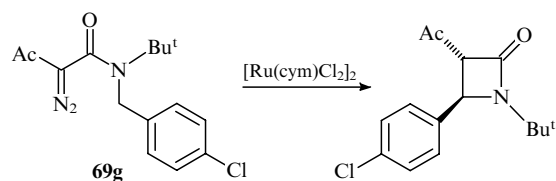
R = CO₂Et (d), Ph (e).

может приводить как к четырех-, так и к пятичленным ациллактам.^{57, 58}

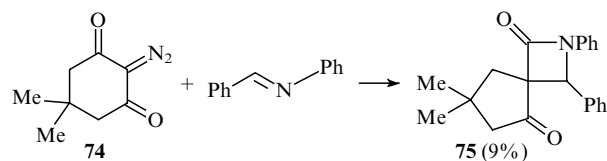
Если в соединении **69e** заменить группу $\text{CH}(\text{SiMe}_3)_2$ на Bu^t , реакция становится неселективной и два лактама образуются в соотношении 1 : 1 (при общем выходе 94%).⁵⁹ Аналогичное образование смеси лактамов (выход 73%) наблюдается для дифенилзамещенного амида **69f**.⁶⁰ Пятичленный лактам **73** был использован для получения антидепрессанта ролипрама.



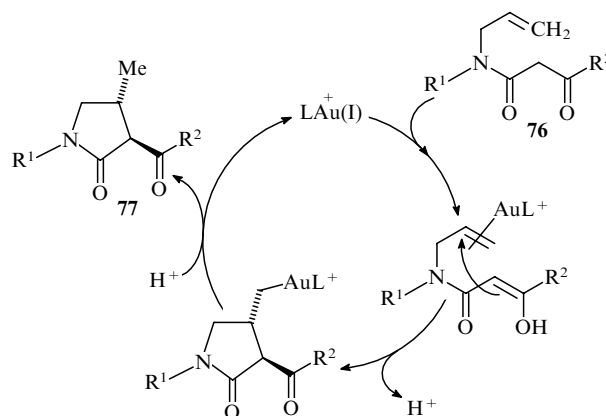
Стереоселективная циклизация диазоамида **69g** была осуществлена под действием $[\text{Ru}(\text{cym})\text{Cl}_2]_2$ (сум — *n*-цимол) в качестве катализатора. Реакция протекает с высоким выходом (99%) и стереоспецифично.⁶¹ Другие рутениевые катализаторы также катализируют данное превращение.⁶²



Реакция 2-диазодимедона (**74**) с бензилиденанилином приводит к четырехчленному ациллактам **75**, правда, с низким выходом.⁶³

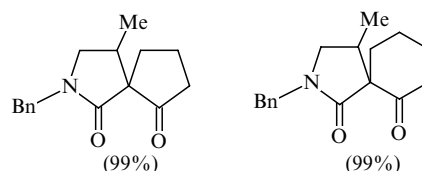


Недавно описаны циклизации алиламинов кетокислот **76**, катализируемые различными переходными металлами. Например, под действием комплексов золота(I) (система $[\text{Au}\{\text{P}(\text{Bu}^t)_2(o\text{-biphenyl})\}]\text{Cl} - \text{AgOTf}$) в мягких условиях происходит региоселективное образование пятичленных ациллактам **77**.⁶⁴ Следует отметить, что, как правило, циклизация протекает с выходом, близким к количественному, и стереоселективно.

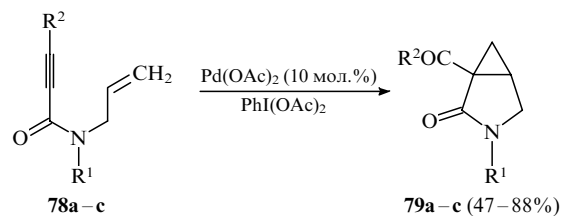


R ¹	R ²	Выход 77 , %
Bn	Me	99
Me	Me	94
Bn	Ph	99

Из алиламинов циклоалканонкарбоновых кислот получают спироциклические производные со столь же высокими выходами (в виде смеси диастереомеров).

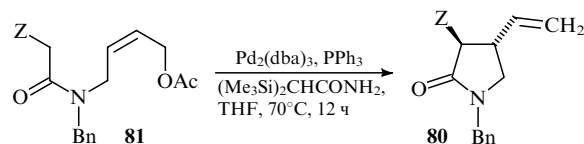


Несколько иная домино-циклизация для 1,6-енинов **78** позволяет синтезировать пятичленные лактамы **79**, содержащие циклопропановый фрагмент.^{65, 66}



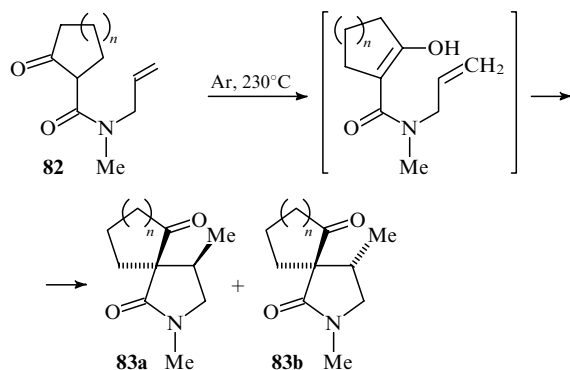
R¹ = Me, R² = Ph (**a**); R¹ = Ts; R² = Ph (**b**), Buⁿ (**c**).

3,4-Дизамещенные пирролидоны **80** были получены внутримолекулярным алильным алкилированием стабильных енолят-анионов ацетамидов **81**, содержащих электроноакцепторный заместитель Z. Во всех случаях наблюдалось образование только *транс*-стереоизомеров.⁶⁷



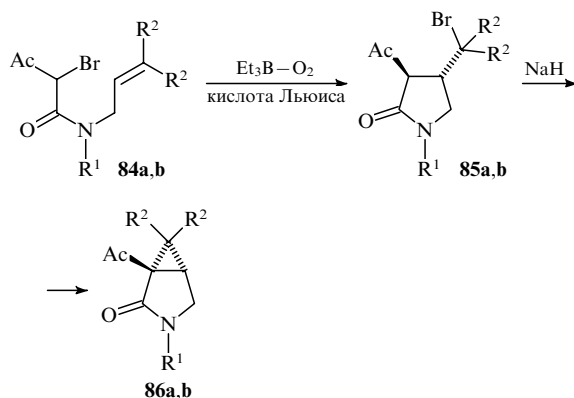
dba — дибензилиденацетон; Z = Ac (77%), CN (70%), PhSO_2 (78%), $(\text{EtO})_2\text{PO}$ (80%).

N-Аллилами́ды 2-оксоциклопентан- и -циклогексан- карбоновых кислот **82** подвергаются термической перегруппировке с образованием спиролактамов **83a,b**; в обоих случаях ($n = 1, 2$) получается смесь диастереомеров (**83a** : **83b** = 9 : 1).⁶⁸



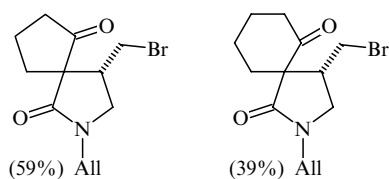
$n = 1$ (15%), 2 (57%).

На основе реакций циклизации разработан ряд удобных методов синтеза разнообразных производных лактамов благодаря широкому выбору исходных ациклических соединений. Например, радикальная циклизация *N*-замещенных аллилами́дов α -бромкетокислот **84** протекает под действием системы триэтилборан–кислород и катализируется различными кислотами Льюиса. В случае $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ или $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ реакция протекает *транс*-стереоселективно с замыканием пятичленного цикла лактамов **85**. Последующая обработка бромалкильных производных **85** основанием приводит к бициклическим ациллактамам **86**, содержащим трехчленный цикл. В случае аллилами́да **84a** уже на первой стадии образуется смесь продуктов **85a** и **86a** с суммарным выходом 64–73% в зависимости от природы кислоты Льюиса.



$\text{R}^1 = \text{All}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (a); $\text{R}^1 = \text{Bu}^t$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (b).

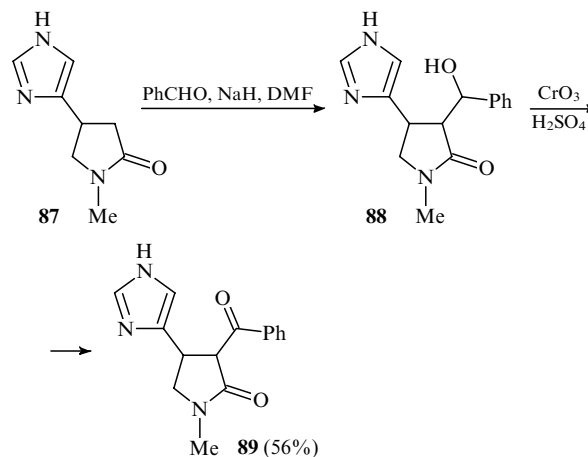
Если исходный амид кетокислоты содержит циклический кетонный фрагмент, аналогичная циклизация приводит к спиролактамам с достаточно высокими выходами.



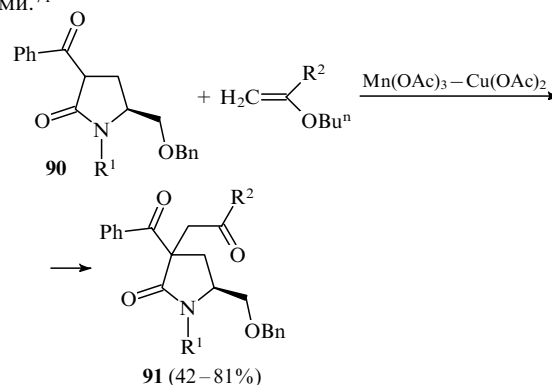
Описанные выше бициклические лактамы весьма привлекательны для конструирования физиологически активных веществ, поскольку подобные структурные фрагменты входят в молекулы многих природных или лекарственных веществ.⁶⁹

3. Другие методы синтеза α -ациллактамов

Гидроксиалкилирование *N*-замещенного лактама **87** бензальдегидом и последующее окисление продукта **88** реактивом Джонса приводит к соответствующему α -бензоиллактам **89**.⁷⁰

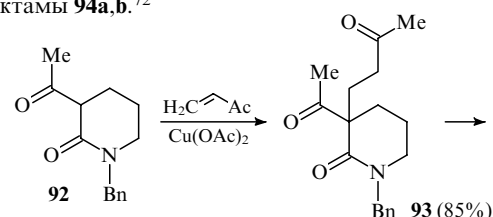


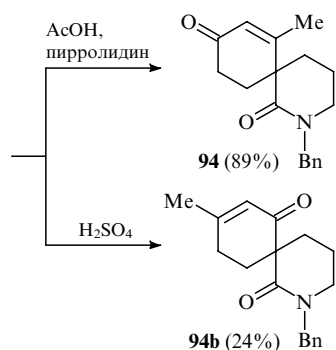
Алкилирование α -ациллактамов **90** винилбутиловым эфиром под действием каталитической системы ацетат марганца(III)–ацетат меди позволяет получать замещенные лактамы **91**, содержащие четвертичный атом углерода. Радикальное алкилирование протекает диастереоселективно с высокими выходами и дает возможность получать замещенные пирролидоны **91** с двумя карбонильными фрагментами.⁷¹



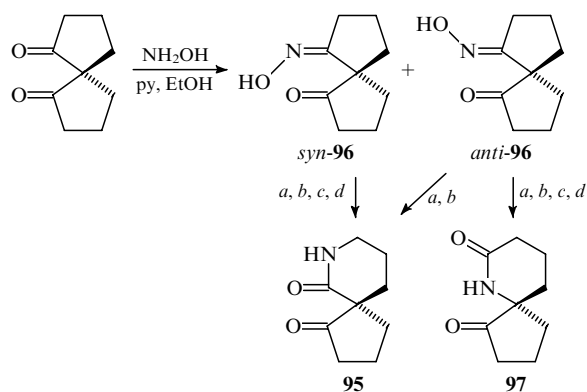
$\text{R}^1 = \text{Me}$, Bn ; $\text{R}^2 = \text{H}$, Me , Ph .

Аналогичное алкилирование ациллактама **92** осуществлено действием винилметилкетона в присутствии ацетата меди. Полученный диациллактам **93** в зависимости от условий проведения реакции конденсируется в спироциклические лактамы **94a,b**.⁷²



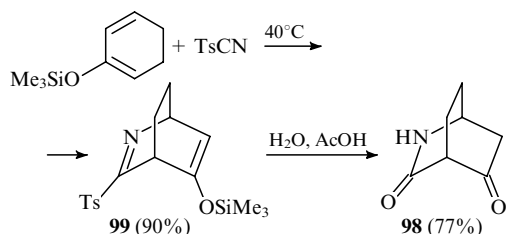


Хиральный спироциклический ациллактам **95** получен в результате перегруппировки Бекмана из энантиомерно чистого бициклического оксима *syn*-**96**. Из его изомера *anti*-**96** в зависимости от условий реакции образуется только изомерный лактаму **95** лактаму **97** или смесь обоих изомерных соединений. При этом оптическая чистота продуктов сохраняется.⁷³ Наибольшие выходы и селективность наблюдаются в случае использования этилового эфира PPA (P₂O₅ + Et₂O).

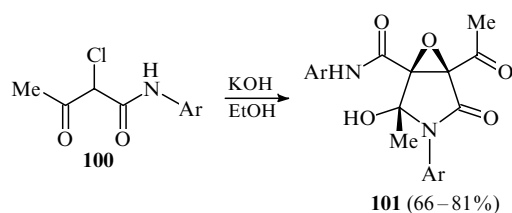


a — полифосфорная кислота (PPA), 120°C;
b — P₂O₅ (8%) в MeSO₃H, 20°C;
c — P₂O₅ + Et₂O, PhH, 20°C;
d — триметилсилиловый эфир PPA, PhH, 20°C; py — пиридин.

Бициклический ациллактам **98** получен недавно в результате гетеро-реакции Дильса–Альдера тозилцианида с триметилсилиловым эфиром енола циклогексенона. Гидролиз образующегося в результате циклоприсоединения аддукта **99** приводит к целевому кристаллическому α-ациллактаму **98** с хорошим выходом.⁷⁴



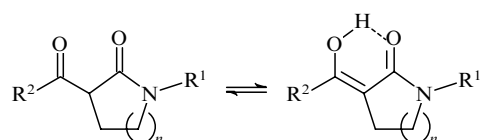
Необычная димеризация α-хлорацетоацетанилидов **100** в основных условиях приводит к полизамещенным ациллактам **101** с высокими выходами.⁷⁵



Ar = Ph, 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-CNC₆H₄, 2,4-Me₂C₆H₃, 2,6-Cl₂C₆H₃.

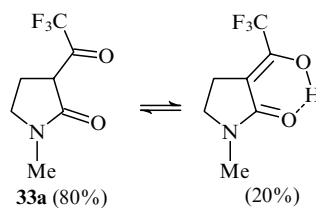
III. Кето-енольная таутомерия α-ациллактамов

Кето-енольная таутомерия 5–7-членных α-ациллактамов изучена методами спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C.³⁴ Показано, что шестичленные α-ациллактам существуют преимущественно в енольной форме, в которой двойная связь сопряжена с ароматическим кольцом и амидной карбонильной группой. Енольная форма может существовать в виде *цис*- и *транс*-изомеров, однако, поскольку *цис*-расположение карбонильной группы стабилизируется внутримолекулярной водородной связью, присутствует только один изомер, что подтверждается данными ЯМР ¹H и ¹³C. Исследована зависимость кето-енольной таутомерии от размера цикла, природы ацильной и защитной групп. В случае семичленных ациллактам образование енола зафиксировано не было. Для пятичленных ациллактам енол является минорным таутомером. На образование енола в первую очередь влияет размер цикла ациллактама и акцепторные свойства ацильного заместителя. Вероятно, формирование нового шестичленного цикла при участии енольного атома водорода менее всего искажает геометрию α-ациллактам именно в случае шестичленных пиперидин-2-онов. В меньшей степени на таутомерное равновесие оказывает влияние заместитель при атоме азота α-ациллактама: полярные акцепторные группы повышают долю енола в смеси.



R¹ = H, Me, CH=CH₂, CHO, CH(OEt)₂; R² = Alk, Ar; *n* = 1, 2.

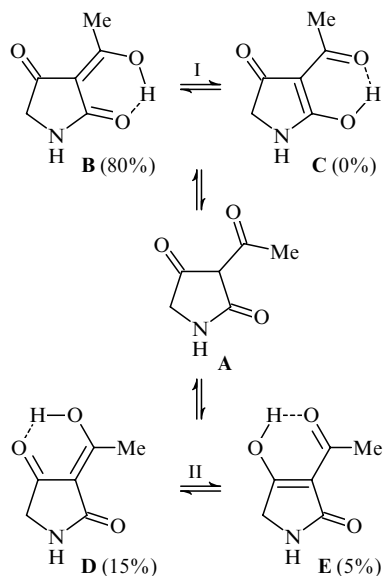
Ранее была изучена кето-енольная таутомерия для *N*-метил-3-трифторацетилпирролидин-2-она (**33a**)²⁶ и *N*-замещенного α-ацетоацетилвалеролактама (**37**) (см. раздел II.1.а).³³ В данном случае существование енолов объясняется наличием сильной электроноакцепторной группы CF₃ и 1,3,5-трикарбонильной системы соответственно.



Более тщательно подобное равновесие было изучено в случае 3-ацетилпирролидин-2,4-диона (схема 1).^{76,77} Полуэмпирические квантово-химические расчеты (метод AM1) показали, что по величинам теплот образования таутомер **B**

устойчивее **D**, а таутомеры **C** и **E** еще менее стабильны.⁷⁸ Эти результаты хорошо согласуются с экспериментальными данными, приведенными на схеме 1. При этом форма **A** постулируется лишь как переходная между двумя быстрыми равновесиями (**I** и **II**).

Схема 1

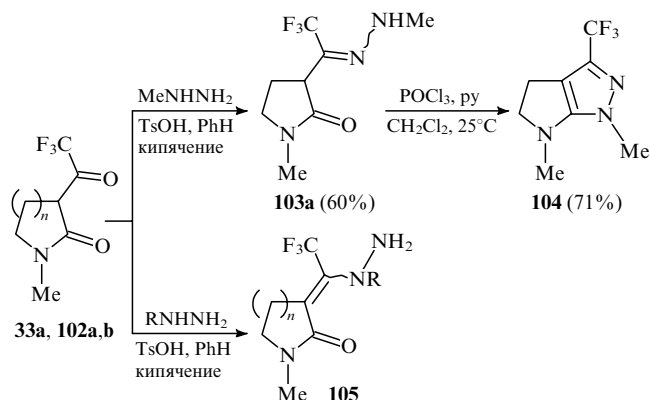


IV. Использование α -ациллактамов в органическом синтезе

1. Реакции ациллактамов с бинуклеофилами. Синтез аминоклизамещенных гетероциклов

Карбонильные группы 1,3-дикарбонильной системы α -ациллактамов сильно различаются по реакционной способности, что открывает возможность хемо- и региоселективных гетероциклизаций в случае несимметричных бинуклеофилов. Следует отметить, что реакции α -ациллактамов с бинуклеофилами позволяют получать разнообразные гетероциклические производные, содержащие аминоклильный заместитель, что делает такие соединения весьма привлекательными для изучения физиологической активности и поиска новых лекарств.

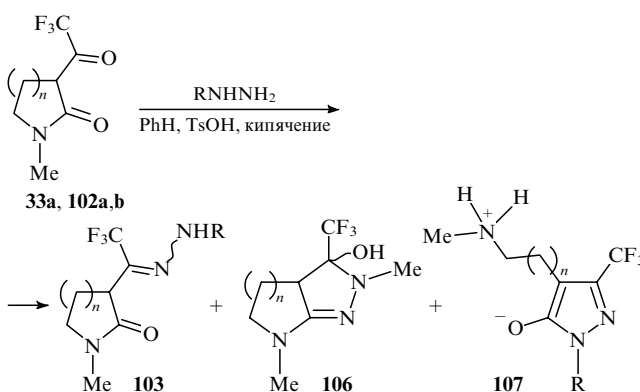
Описана реакция лактамов **33a**, **102a,b** с производными гидразина. Отметим, что гидразон **103a** подвергался циклизации под действием POCl_3 , при этом с высоким выходом был получен пиразол **104**.²⁷ В случае $\text{R} = \text{H}$, Ph , $n = 1-3$ или



$n = 1$ (**33a**), 2 (**102a**), 3 (**102b**); $\text{R} = \text{H}$; $n = 1-3$; $\text{R} = \text{Me}$, $n = 2, 3$; $\text{R} = \text{Ph}$, $n = 1$ (46–74%).

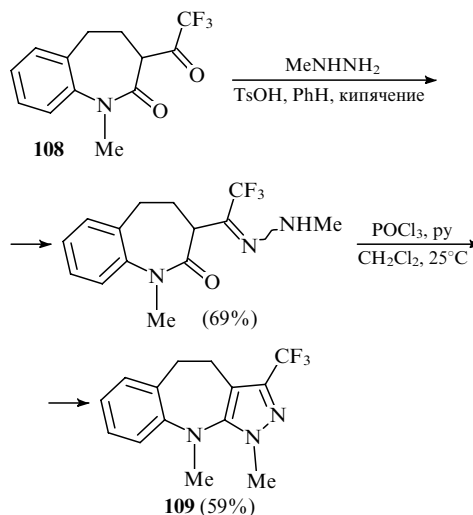
$\text{R} = \text{Me}$, $n = 2, 3$ продукты получались в форме энгидразинов **105** и их циклизацию провести не удалось.

Позднее те же авторы всесторонне исследовали состав продуктов гетероциклизации ациллактамов **33a**, **102a,b** в зависимости от природы гидразинов.⁷⁹ Оказалось, что гидразон **103** легко образуется только для $\text{R} = \text{H}$, $n = 1$ (выход 74%). При $\text{R} = \text{Me}$, $n = 1$ гидразон **103a** можно выделить (выход 60%), если использовать вместо перегонки хроматографическое разделение продуктов; одновременно получается ~4% соединения **106** (в виде смеси диастереомеров). В остальных случаях образуются продукты раскрытия исходного цикла **107**. Все попытки циклизации гидроксипиразолов **107** в пирролинопиразол (POCl_3 , SOCl_2 и PPA в присутствии пиридина) оказались неудачными.



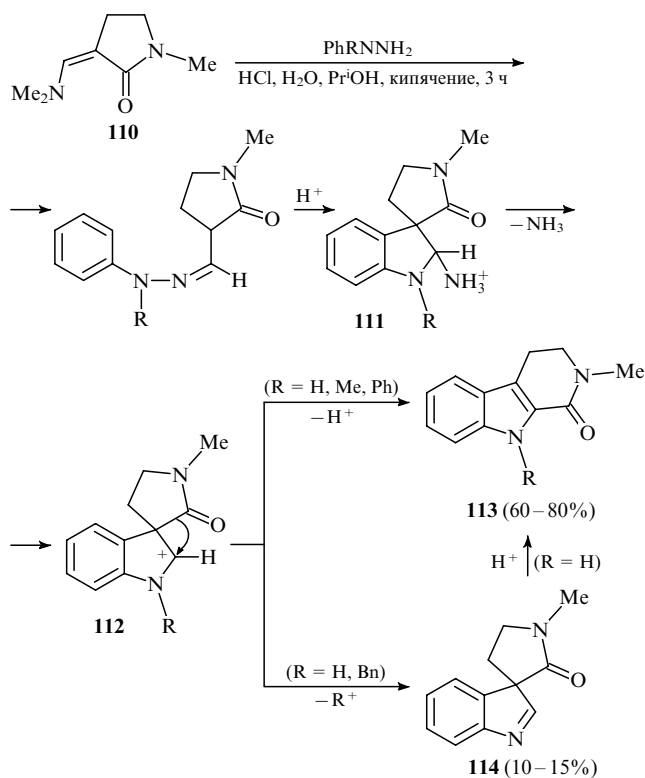
R	n	Выход 107 , %	R	n	Выход 107 , %
H	1	0	Me	2	73
Me	1	72	H	2	59
Ph	1	67	H	3	73

В случае семичленного ациллактама **108** при использовании MeNHNH_2 также происходит гетероциклизация с образованием пиразола **109**.²⁷

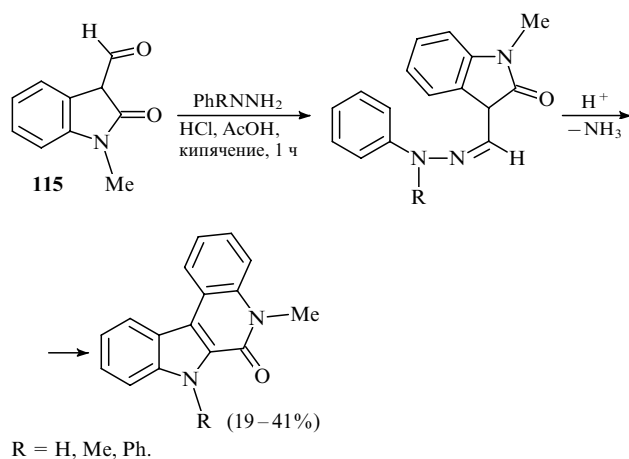


Неожиданные результаты были получены при изучении взаимодействия енамина *N*-метил-3-формилпирролидона **110** с различными арилгидразинами. В результате реакции Фишера сначала получается катион **111**, который отщепляет молекулу NH_3 и превращается в катион спироиндолина **112**. Последний стабилизируется выбросом H^+ с

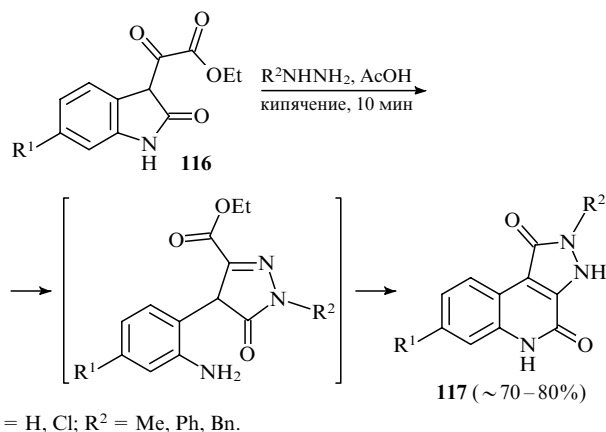
последующей миграцией одной из связей спиролактама. Авторы показали, что мигрирует амидная часть лактама и образуются тетрагидро- β -карболины **113**.⁸⁰ В случае $R = \text{Bn}$ происходит также частичное отщепление PhCH_2^+ от катиона **112**. Получающийся при этом индоленин **114** перегруппировывается в *N*-незамещенный тетрагидро- β -карболин **113**.



Аналогично протекает реакция индолин-2-она **115** с арил-гидразинами, но в более жестких условиях и с низкими выходами. По мнению авторов, это связано с тем, что расширение оксиндольного цикла, обладающего определенной ароматичностью, происходит труднее, чем лактамного цикла.⁸¹

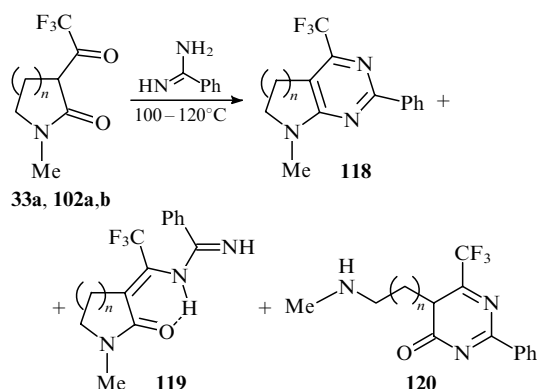


Ациллактамы на основе индолин-2-она **116** также использовались в реакциях гетероциклизации; таким путем синтезированы производные пиразолохинолина **117**.⁸²



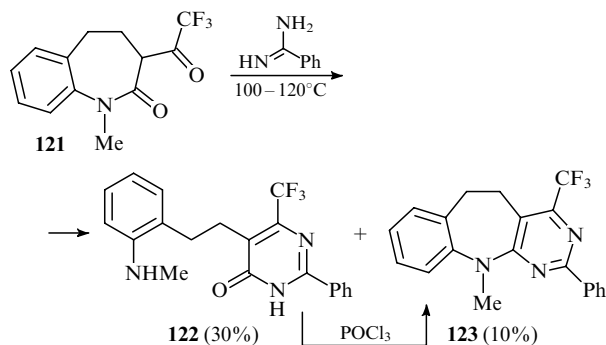
$R^1 = \text{H, Cl}$; $R^2 = \text{Me, Ph, Bn}$.

Нагревание бензамидина с пяти-, шести- и семичленными α -трифторацетиллактамами приводит к гетероциклизации, причем для пятичленного ациллактама выходы продукта **118** ниже, чем для шестичленного.⁸³ Реакция сопровождается образованием побочных продуктов **119** и **120**. Попытки ввести в реакцию тиомочевину или ацетамидин не увенчались успехом. При замене трифторметильной группы на фенильную и 4-(трифторметил)фенильную получается смесь продуктов с низким общим выходом (~5%).



<i>n</i>	Выход, %		
	118	119	120
1	14	3	0
2	40	0	0
3	0	31	41

В случае семичленного бензолактама **121** гетероциклизация с раскрытием цикла также является предпочтительным процессом. Выделенный пиридин-4-он **122** кипячением в избытке POCl_3 превращен в продукт **123** с выходом 70%.



Использование в качестве 1,3-бинуклеофилов 2-аминоазолов **124**, **125** позволило получить ряд конденсированных гетероциклов **126**, **127**, содержащих аминоалкильный фрагмент. В случае 2-аминопиридина единственным продуктом реакции был соответствующий енамин **128**. Отметим, что для соединения **127** оказалось возможным провести циклизацию кипячением в POCl_3 , а для продуктов **126** — нет (схема 2).⁸⁴

Четырехчленный лактам **129** региоселективно реагирует с широким кругом 1,2- и 1,3-N,N-бинуклеофилов как 1,3-дикарбонильное соединение по формильной и амидной группам с сохранением хиральности. Таким образом были получены гетарилзамещенные L-глицины **130–135**, защищенные по амино- и карбоксигруппе. Однако в реакции с гидросиламином образуется сложная смесь соединений (схема 3).⁸⁵

Универсальный подход к синтезу аминоклпроизводных пиразола и оксазола на основе реакции α -ациллактамов с различными бинуклеофилами разработан авторами

работы⁸⁶. Для изучения влияния природы ацильной и защитной групп на протекание реакции был использован ряд 5–7-членных α -ациллактамов **136** с ароматическими, гетероароматическими, алифатическими, стерически затрудненными и каркасными ацильными группами. Реакция с гидразином протекает в мягких условиях и приводит к 5-замещенным 4-аминоалкилпиразол-3-онам **137** практически с количественным выходом. Реакция носит общий характер: природа ацильной группы и размер цикла ациллактама не оказывают влияния на выход и направление реакции. Во всех случаях защитная группа R^1 у атома азота полностью удаляется в ходе реакции. Для изучения степени общности гетероциклизации ациллактамов были использованы и другие нуклеофилы — семикарбазид, тиосемикарбазид и аминокуанидин, которые являются как 1,2-, так и 1,3- и 1,4-бинуклеофилами. Во всех случаях были получены соединения, отвечающие 1,2-бинуклеофильному характеру реагентов.

Схема 2

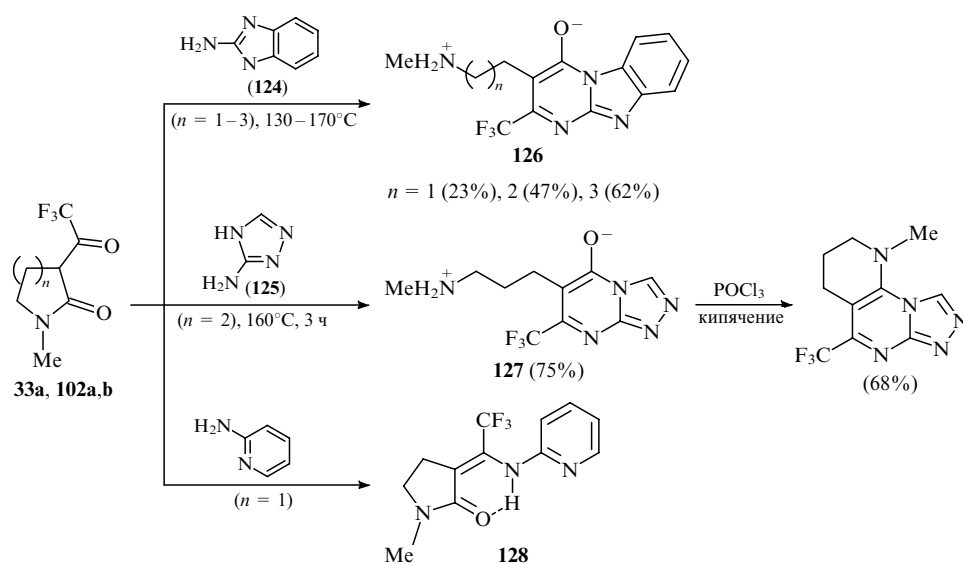
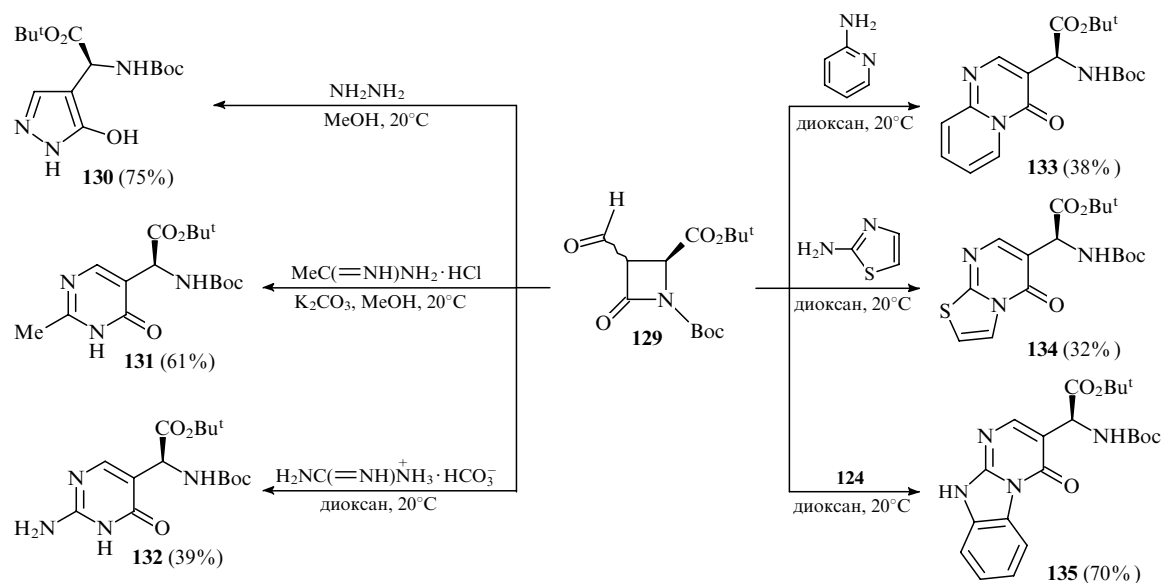
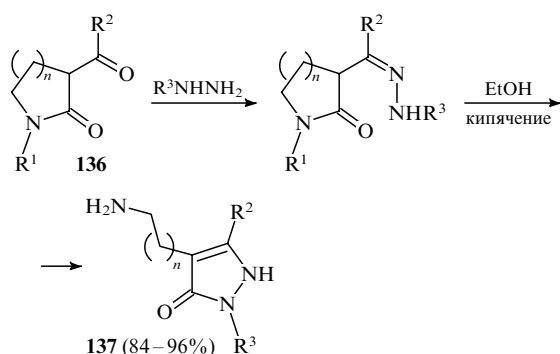


Схема 3





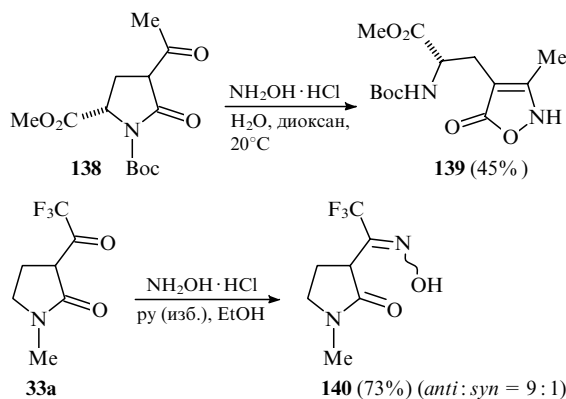
$R^1 = CH=CH_2$ ($n = 1, 3$), $CH(OEt)_2$ ($n = 2$); $R^2 = Ar, Het, Alk$, 1-Ad, Cy; $R^3 = NHNH_2, C(O)NH_2, C(=S)NH_2, C(=NH)NH_2$; Ad — адамантил.

N-Метилированные α -ациллактамы аналогичным образом взаимодействуют с гидразином и фенилгидразином, давая *N*-метилпроизводные замещенных пиразолов.

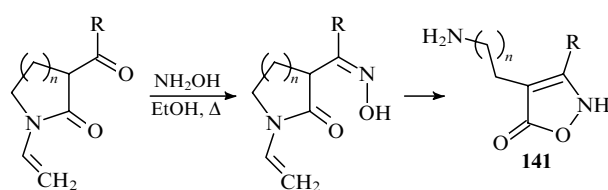


$R = Ph$ ($n = 1$, 88%), H ($n = 2$, 92%).

Реакция α -ациллактама **138** с гидроксиламином использовалась для синтеза аналогов нового противогрибкового антибиотика **139**.⁸⁷ Обработка гидроксиламином лактама **33a** приводит исключительно к оксиму **140**.³⁰ Гетероциклизацию с образованием производных изоксазола авторам осуществить не удалось.

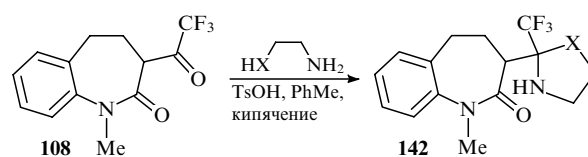


Более подробно взаимодействие α -ациллактамов с гидроксиламином изучено в работе⁸⁶. Установлено, что размер цикла и особенно природа ацильной группы лактама оказывают сильное влияние на выход и протекание гетероциклизации. Так, если $R = 3\text{-Py}$ или 4-Py (Py — пиридил) образуются изоксазолы **141**, тогда как в случае $R = 2\text{-Py}$ или пиазинил подобрать условия для гетероциклизации не удалось. Использование *N*-метилированных лактамов также не приводит к изоксазолам, реакция останавливается на стадии образования оксимо.

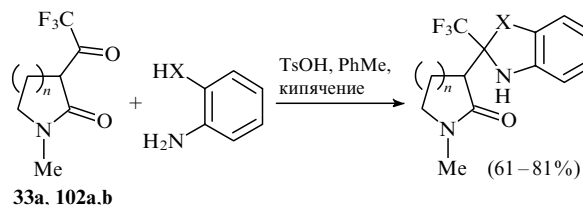


$n = 1$: $R = Ph, 3\text{-BrC}_6H_4, 3\text{-Py}, 4\text{-Py}$ (61–89%); $n = 3$, $R = Ph$ (35%).

Изучение реакций семичленного α -трифторацетиллактама **108** с 2-аминоэтанолом и этилендиамином показало, что происходит замыкание насыщенных пятичленных гетероциклов и образуются продукты **142**.^{88,89} В продолжение исследования гетероциклизации авторы ввели в реакцию с разными лактамами *o*-аминофенол и *o*-аминотиофенол.⁹⁰ Во всех случаях наблюдалась циклизация только по ацильной группе.

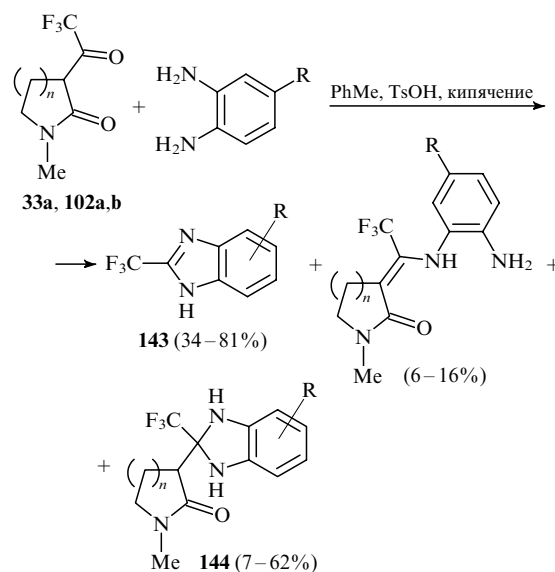


$X = NH$ (76%), O (65%).



$X = O, S$.

Использование замещенных *o*-фенилендиаминов приводит к дезацилированию ациллактамов и образованию бензимидазолов **143**. Однако для фенилендиаминов с акцепторными заместителями (Cl, COPh, NO_2) основным продуктом является соответствующий бензимидазолин **144**.

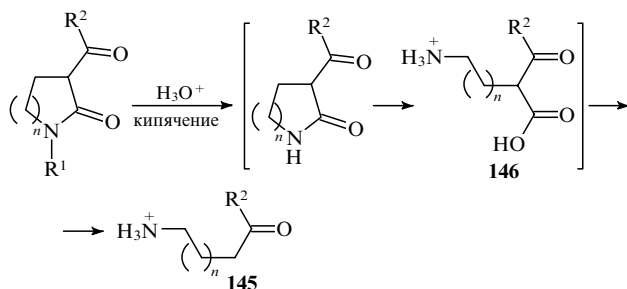


$R = H, Me, PhCO, Cl, NO_2$; $n = 1-3$.

2. Получение аминокетонов и циклических иминов и их реакции

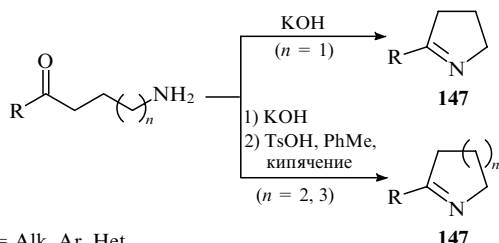
а. Синтез и циклизация аминокетонов

Одной из наиболее широко используемых в препаративных целях реакций α -ациллактамов является гидролиз, сопровождающийся декарбоксилированием. В результате образуются аминокетоны **145**, из которых могут быть получены 2-замещенные циклические имины.^{13, 17}



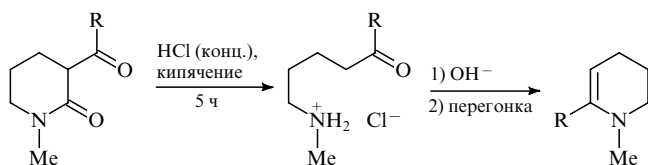
R^1 — защитная группа; $R^2 = \text{Alk, Ar, Het}$.

Реакция протекает последовательно через стадии удаления защитной группы в условиях кислотного катализа и последующего гидролиза лактама до α -ацил- ω -аминокислоты **146**. Дальнейшее нагревание приводит к ее декарбоксилированию с образованием соли аминокетона **145**.⁹¹ Обработка данной соли сильным основанием приводит либо непосредственно к циклическому имину **147** в случае пятичленного цикла, либо к смеси аминокетона и циклического имина, которая может быть превращена целиком в циклический имин.



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

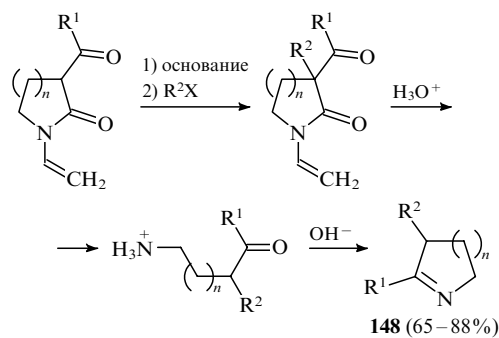
Если защитная группа с атома азота не удаляется в условиях реакции, то при декарбоксилировании лактама образуются 2-замещенные тетрагидропиридины.⁹²



$R = 3\text{-Py (76\%), 4-Py (90\%)}$.

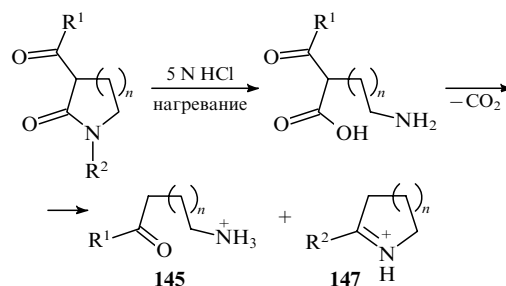
Важным достоинством синтеза аминокетонов из α -ациллактамов является возможность получения 2,3-дизамещенных циклических иминов **148** раскрытием алкилированных ациллактамов. Этот метод позволяет получать целевые вещества с хорошими выходами, исходными реагентами служат доступные лактамы и сложные эфиры, а продукты легко выделяются из реакционной смеси. Однако субстраты с неустойчивыми в кислой среде заместителями (например, фенокси-, бензилокси-, фурильная и циклопропильная

группы) не могут быть использованы для получения циклических иминов этим методом.^{13, 93}

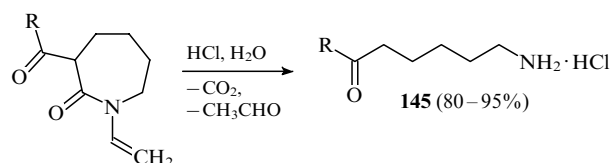


$R^1 = \text{Alk, Ar; } R^2 = \text{Me, Et, Bn; } n = 1-3$.

α -Ациллактамы являются удобными предшественниками аминокарбонильных соединений. Методом спектроскопии ЯМР показано,⁹⁴ что в случае пятичленных α -ациллактамов гидролиз приводит к гидрохлоридам циклических иминов с примесью аминокетонов, а в случае шестичленных лактамов количество линейной и циклической форм примерно одинаково. В то же время для семичленных ациллактамов получены чистые гидрохлориды аминокетонов с высоким выходом.

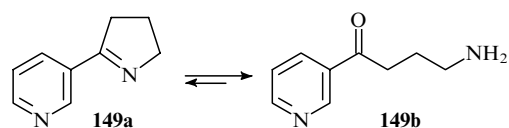


$R^1 = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{Bn, Et, 3-Py, 4-Py}$;
 $R^2 = \text{CH=CH}_2, \text{CHO; } n = 1, 2$.

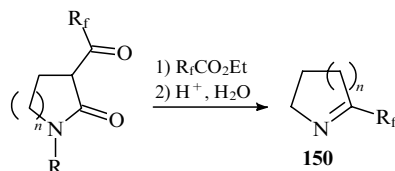


$R = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{Bn, Et, 3-Py, 4-Py}$.

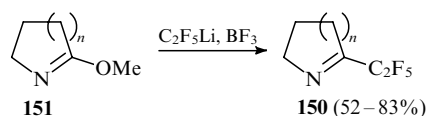
Характер реакционной способности аминокарбонильного соединения зависит от того, в какой форме — циклического имина или аминокетона — оно находится. Так, миосмин (**149**) реагирует с гидразином и гидроксиламином в водных растворах как аминокетон **149b**.⁹⁵ Детальное исследование равновесия в зависимости от pH среды методом ЯМР ^1H и ^{13}C показало,^{96, 97} что равновесие аминокетон — циклический имин в нейтральных условиях смещено в сторону циклической формы и только в сильнокислой среде сдвигается к ациклической.



Циклические имины **150**, содержащие в α -положении перфторированный заместитель (R_f), перспективны для синтеза соединений с несколькими фармакоформными фрагментами. Некоторые такие производные получены из перфторацилзамещенных лактамов. В качестве альтернативного подхода к синтезу пентафторэтильных производных использовалось присоединение пентафторэтиллития к циклическим имидатам **151**.^{98–100}



$R = \text{CH}=\text{CH}_2, \text{CH}(\text{CO}_2\text{Et}), \text{SiMe}_3; R_f = \text{CF}_3, \text{C}_2\text{F}_5; n = 1-3.$



$n = 1-3.$

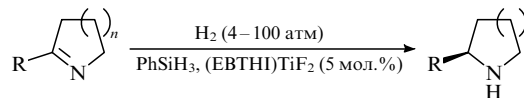
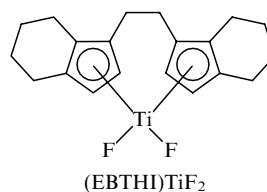
Имины являются аналогами карбонильных соединений, поэтому их химические свойства похожи. Наиболее характерные реакции иминов — присоединение нуклеофилов, электрофилов, циклоприсоединение, восстановление.

6. Синтез производных циклических аминов

Поскольку пирролидиновый и пиперидиновый циклы входят в молекулы многих физиологически активных веществ и алкалоидов (никотина, анабазина, кониина), разработано достаточно большое число методов восстановления циклических иминов. Наиболее распространенным лабораторным методом является восстановление циклических иминов в амины комплексными гидридами. Циклические амины с хорошими выходами получаются при восстановлении иминов цианоборогидридом натрия в метаноле, борогидридом натрия в смеси метанол–уксусная кислота (4:1),¹⁰¹ в этаноле,¹⁰² метаноле,¹⁰³ уксусной кислоте,¹⁰⁴ воде и смеси диоксан–вода.¹⁰⁵ Диизобутилалюминийгидрид¹⁰⁴ и алюмогидрид лития в эфире^{106, 107} также восстанавливают циклические имины в амины.

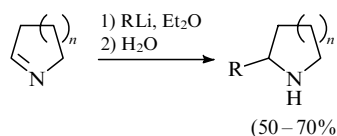
Каталитическое гидрирование циклических иминов до аминов лишено многих недостатков, характерных для восстановления комплексными гидридами. Для превращения иминов в амины при давлении водорода от 1 до 20 атм использовали оксид платины в уксусной кислоте,¹⁰⁸ палладий на угле в 10%-ной соляной кислоте,¹⁰⁴ никель Ренея в этаноле.¹⁰⁷

Поскольку современная медицинская химия и фармакология испытывают постоянную потребность в энантиомерно чистых органических соединениях, разработано несколько методов асимметрического восстановления циклических иминов в хиральные амины. Наилучшие результаты получены при использовании в качестве катализаторов различных производных этилен[бис(тетрагидроинденил)]титаноцена, например (EBTHI)TiF₂.^{109–111} 2-замещенные 5–7-членные циклические амины синтезированы с хорошими выходами и энантиомерной чистотой 99%.



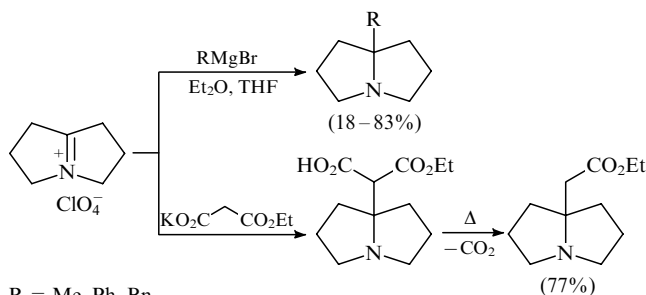
$R = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}, \text{Bn}; n = 1-3.$

Литийорганические соединения легко присоединяются к пирролинам и пиперидинам.¹¹² Эта реакция служит важным методом синтеза производных циклических аминов.



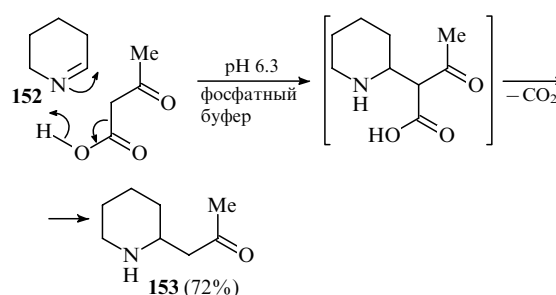
$R = \text{Ph}, \text{Py}, \text{Bu}^n, \text{Bu}^t; n = 1, 2.$

Реактивы Гриньяра и СН-кислоты присоединяются к циклическим имином и бициклическим иминовым солям.¹¹³

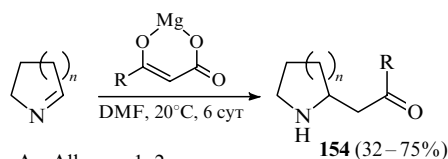


$R = \text{Me}, \text{Ph}, \text{Bn}.$

Пиперидин (**152**) при обработке ацетоуксусной кислотой образует изопельтерин (**153**).¹¹⁴

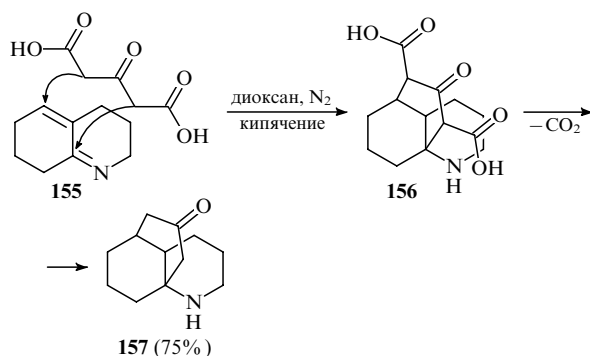


Взаимодействие магниевых енолятов ацилуксусных кислот с 2-незамещенными циклическими имином позволяет получать аминокетоны **154**.¹¹⁵

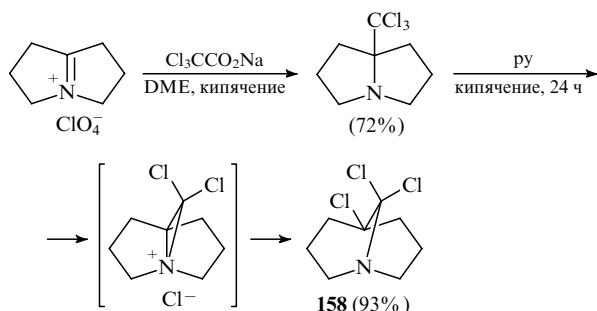


$R = \text{Ar}, \text{Alk}; n = 1, 2.$

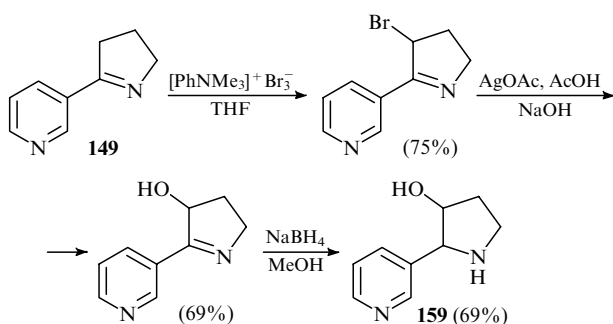
Как и для α,β -непредельной карбонильной системы, для сопряженных иминов **155** известны реакции 1,3-присоединения с образованием каркасных структур **156** и **157**.¹¹⁶



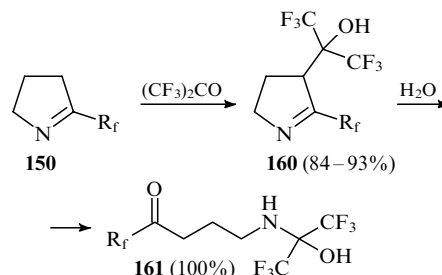
Описано присоединение трихлорметил-аниона, получаемого *in situ* кипячением трихлорацетата натрия в 1,2-диметоксизтане (DME), к бициклической иминовой соли.¹¹⁷ Из продукта присоединения в результате последовательности превращений образуется бициклическое соединение **158**.



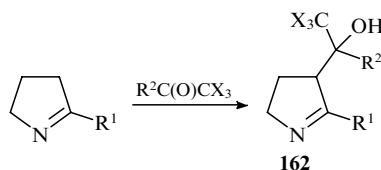
Под действием трибромида триметиланилина миосмин (**149**) превращается в 3'-броммиосмин, из которого можно получить 3'-гидроксимиосмин; восстановление последнего приводит к 3-гидроксиноринкитину (**159**).¹⁰³



Циклические имины **150**, содержащие перфторалкильный заместитель, в мягких условиях (без катализатора и нагревания) вступают в реакции с активированными карбонильными соединениями, содержащими трифторметильную или трихлорметильную группу (гексафторацетоном, хлоралем, метилтрифторпируватом). Реакция протекает по типу альдольной конденсации и приводит к иминоспиртам **160**. Продукты реакции с гексафторацетоном при обработке водой претерпевают раскрытие цикла с образованием полуаминалей **161**.¹¹⁸

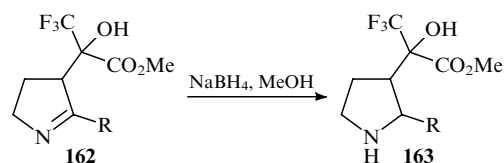


Аналогичные продукты конденсации **162** образуются при взаимодействии циклических иминов с хлоралем и метилтрифторпируватом. Следует отметить, что реакция протекает с высокой диастереоселективностью (*de* до 97%). Преимущественно образуется термодинамически более устойчивый диастереомер спирта **162**, имеющий *син*-(эритро)-конфигурацию.

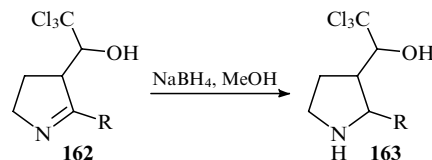


R^1	Выход, %	<i>de</i> , %	R^1	Выход, %	<i>de</i> , %
$R^2 = CO_2Me, X = F$					
Bu ^t	71	94	Bu ^t	69	96
Ph	81	89	Ph	87	92
4-MeC ₆ H ₄	90	90	4-MeC ₆ H ₄	85	94
4-MeOC ₆ H ₄	89	93	4-MeOC ₆ H ₄	85	95
4-FC ₆ H ₄	92	74	4-FC ₆ H ₄	84	80
2-Фурил	78	94	2-Фурил	75	97
4-Py	91	88	4-Py	90	90
$R^2 = H, X = Cl$					

Иминоспирты **162** являются предшественниками замещенных пирролидинов **163**, содержащих спиртовый фрагмент в β -положении. Восстановление борогидридом натрия в метаноле позволяет получить соединения **163** с умеренной диастереоселективностью.



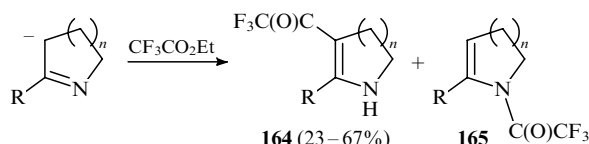
R	Выход, %	<i>trans</i> - 163 , %
4-MeOC ₆ H ₄	82	57
4-FC ₆ H ₄	87	82
2-Фурил	80	78



R	Выход, %	<i>trans</i> - 163 , %
4-MeOC ₆ H ₄	89	71
4-FC ₆ H ₄	91	70
2-Фурил	89	72
4-Py	67	88

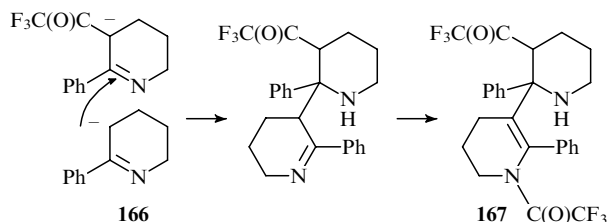
в. Синтез енаминокетонов и гетероциклизации на их основе

При изучении трифторацетилирования циклических иминов оказалось,¹¹⁹ что обработка двумя эквивалентами трифторуксусного ангидрида в присутствии пиридина приводит к образованию лишь *N*-трифторацетильных производных,¹²⁰ а дальнейшего *C*-трифторацетилирования не происходит, что, вероятно, связано с сильными электроноакцепторными свойствами CF_3CO -группы, значительно снижающими нуклеофильность двойной связи. Однако использование альтернативного одностадийного подхода, основанного на трифторацетилировании енамидов щелочных металлов,¹²¹ позволило получить *C*-трифторацетильные производные циклических иминов.¹¹⁹ Трифторацетилирование енамида лития ведет к смеси продуктов *C*- и *N*-трифторацетилирования (**164** и **165**) в соотношении 9:1. Примесь *N*-трифторацетильного производного **165** можно легко отделить. Необходимо применение двух эквивалентов металлирующего агента, поскольку в противном случае выход продукта не превышает 35–40%. Причина в том, что образующийся при трифторацетилировании аминенон обладает большей кислотностью, чем исходный имин, и поэтому протонирует енамид, выводя его из сферы реакции.

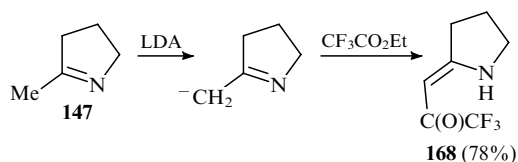


R = Ar, Buⁿ; n = 1–3.

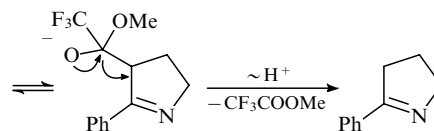
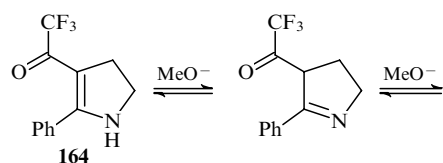
При трифторацетилировании шестичленного имина **166** наблюдается образование побочного продукта **167** (до 25%). Проведение реакции при большем разбавлении позволяет повысить выход целевого продукта **164** до 67%.



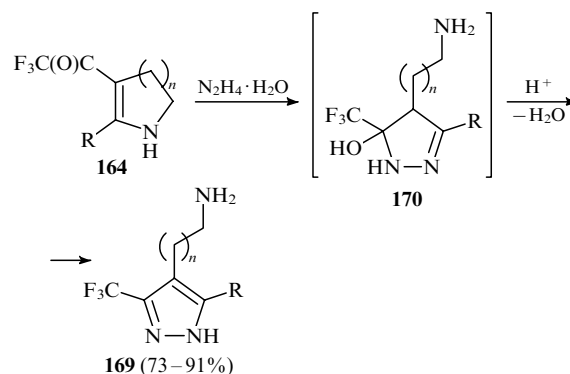
Следует отметить, что трифторацетилирование имина **147** (R = Me) идет по метильной группе и с выходом 78% образуется енаминокетон **168**.



При действии метилата натрия в метаноле трифторацетилпроизводное енамина **164** легко претерпевает *C*-деацетилирование до соответствующего имина.

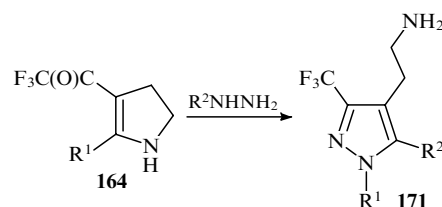


β -(Трифторацетил)енамины **164** использовали в реакциях с гидразином и гидроксиламином для получения пиразолов и изоксазолов, содержащих трифторметильную группу и аминоалкильный фрагмент. Подобные соединения являются важными объектами исследования органической и медицинской химии благодаря их высокой биологической активности.^{122, 123} Взаимодействие аминенон **164** с гидразином приводит к соответствующим пиразолам **169** через промежуточное образование пиразолинов **170**. Обработка реакционной смеси кислотой позволяет с высокими выходами получить целевые пиразолы в качестве единственного продукта.



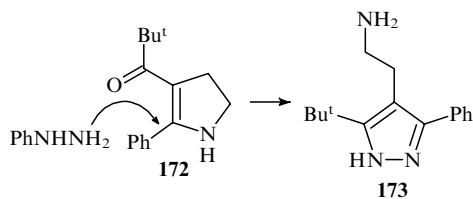
R = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄; n = 1–3.

Несмотря на наличие двух электрофильных центров в молекуле аминенона **164** (n = 1) реакция с замещенными гидразинами приводит к образованию только одного изомера пиразола **171**, соответствующего присоединению арилгидразина по трифторацетильному фрагменту молекулы.¹¹⁹

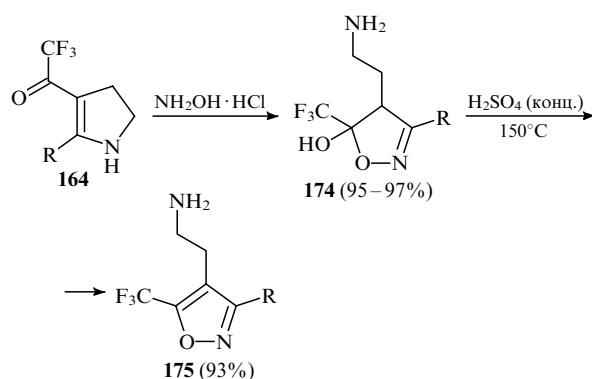


R ¹	R ²	Выход, %	R ¹	R ²	Выход, %
Ph	Ph	85	Ph	Бензодиоксан-6-ил	92
Ph	4-BrC ₆ H ₄	90	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	Ph	90
Ph	3-ClC ₆ H ₄	92	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	88
Ph	3-CF ₃ C ₆ H ₄	60	Ph	Me	84
Ph	2,4-F ₂ C ₆ H ₃	82	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	Me	82
Ph	4-MeOC ₆ H ₄	91	4-MeOC ₆ H ₄	Me	77

В отличие от фторированного производного **164** реакция с нефторированным аналогом **172** протекает не по карбонильной группе, а по иминному фрагменту, т.е. наблюдается обратная региохимия гетероциклизации, и получается продукт **173**.



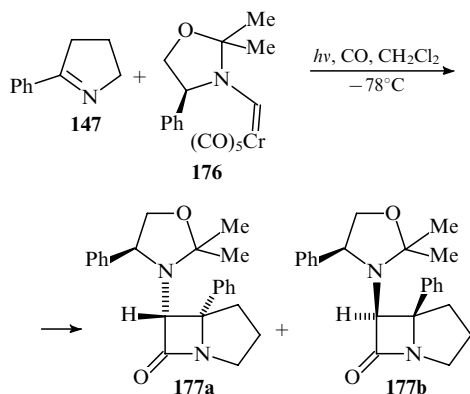
Взаимодействие енаминокетонов **164** ($n = 1$) с гидроксидом гидросиламина в спирте приводит к изоксазолинам **174**. Гидроксилламин первоначально атакует субстрат кислородным центром, и образуется единственный диастереомер изоксазолина. Продукты очень устойчивы к действию дегидратирующих агентов и не переходят в соответствующие изоксазолы при кипячении в толуоле с *n*-толуолсульфокислотой, действии концентрированной серной кислоты при нагревании до 80°C , а также полифосфорной кислоты. Однако длительное нагревание соединений **174** в концентрированной серной кислоте при 150°C позволяет получить изоксазолы **175** с высокими выходами.¹¹⁹



$R = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4.$

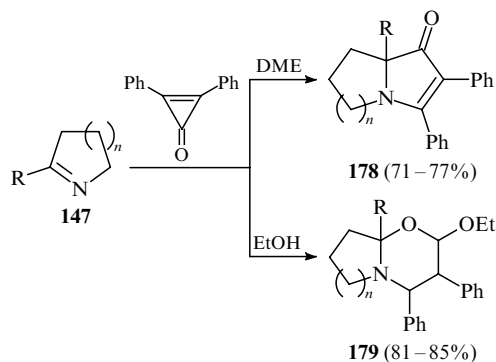
г. Реакции циклоприсоединения

Циклические имины вступают в различные реакции циклоприсоединения. Так, при взаимодействии имида **147** ($R = \text{Ph}$, $n = 1$) с оптически активным карбеновым комплексом хрома **176** получена смесь диастереомерных бициклических лактамов **177a,b** (общий выход 70%) с преобладанием продукта **177b** (соотношение 1:2), в процессе образования которого меньше стерические затруднения.¹²⁴



Результат реакции дифенилциклопропенона с имидами **147** зависит от среды: в апротонном растворителе

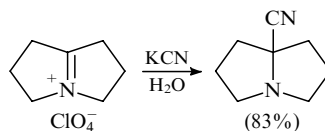
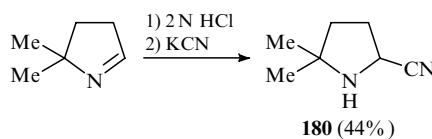
продуктом является пирролинон **178**, а в спирте — оксазины **179**.¹²⁵



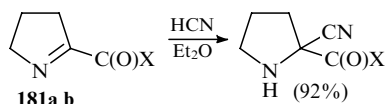
$R = \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeSC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3; n = 1, 2.$

д. Синтез производных карбоновых и фосфовых аминокислот

Одной из наиболее важных реакций циклических иминов является присоединение цианид-аниона. Получаемые при этом α -аминонитрилы (например, соединение **180**) могут быть далее превращены в аминокислоты или эфиры аминокислот, а также восстановлены в альдегиды или первичные амины. 2-Замещенные иминовые соли, обладая сильно поляризованной двойной связью, легко присоединяют цианид-анион.^{126, 127}

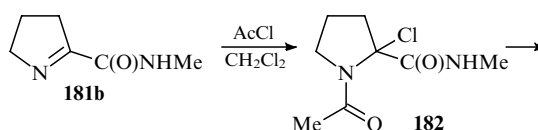


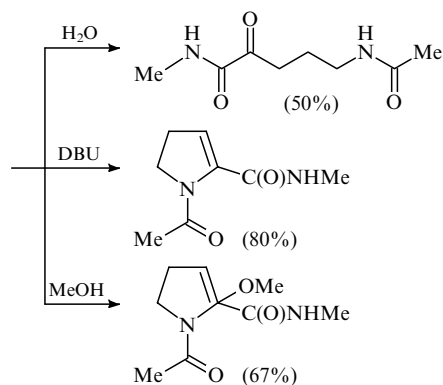
Присоединение цианидов к 2-алкил- или 2-арилзамещенным циклическим имидам в литературе не описано, однако имеются данные о присоединении газообразной синильной кислоты в диэтиловом эфире к производным дегидропролина **181**.¹²⁸



$X = \text{OMe (a)}, \text{NHMe (b)}.$

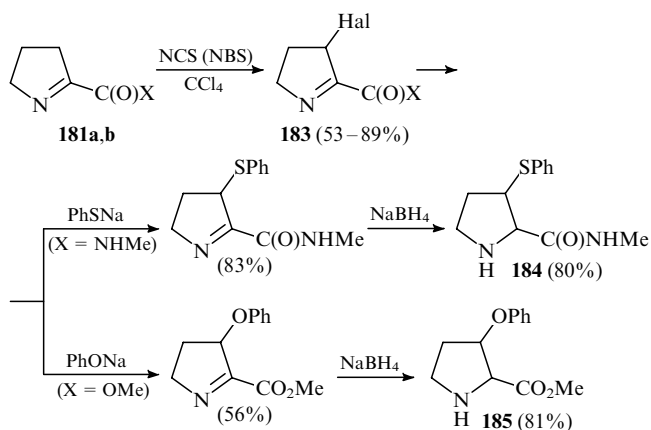
Изучено¹²⁸ электрофильное присоединение различных ацилхлоридов к производным дегидропролина **181**. Образующиеся при этом 2-хлорамины **182** могут быть далее превращены в различные циклические или линейные продукты.





DBU — 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен.

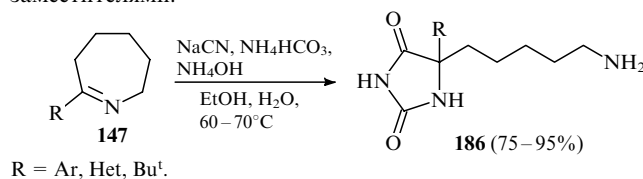
Из производных дегидропролина **181** можно синтезировать соответствующие 3-галогенпроизводные обработкой *N*-хлор- (NCS) или *N*-бромсукцинимидом (NBS) в тетрагидрофуране. Галогенпроизводные циклических иминов **183** легко вступают в реакцию с различными нуклеофилами (гидроксид-, алколят- и тиолят-анионами) и затем восстанавливаются до соответствующих 2,3-дизамещенных циклических аминов **184**, **185**.^{105, 129}



Циклические имины и аминокетоны, полученные на основе ациллактамов, были использованы для синтеза гидантоинов, из которых затем получали 2-замещенные аналоги аминокислот орнитина, лизина и гомолизина.¹³⁰ 5,5-Дизамещенные гидантоины привлекают к себе внимание не только как удобные предшественники для синтеза α -аминокислот, но и из-за широкого спектра биологической активности, в том числе как антипаразитарные, антиконвульсантные и антиаритмические средства.¹³¹ Новейшие исследования показали их высокую активность как ингибиторов альдозоредуктазы.¹³² Кислотный или основной гидролиз 5,5-дизамещенных гидантоинов приводит к α -замещенным аналогам природных аминокислот, которые представляют интерес для современной биоорганической и медицинской химии и фармакологии; они также важны как основа многих алкалоидов, биологически активных веществ и современных лекарственных препаратов.¹³⁰ Наиболее удобным методом синтеза гидантоинов является реакция Штрекера в модификации Бухера – Бергса.¹³³

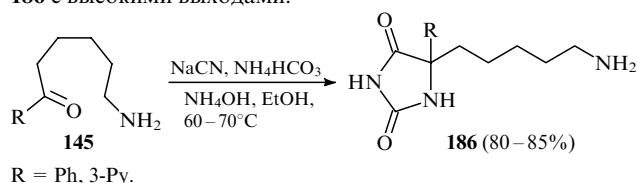
Введение пяти- и шестичленных циклических иминов **147** ($R = \text{Ph}$, $n = 1,2$) в реакцию Бухера – Бергса приводит к сложной смеси продуктов, основным из которых является исходный имин. Но в случае семичленного циклического

имина ($R = \text{Ph}$, $n = 3$) соответствующий гидантоин, а именно 5-(5-аминопентил)-5-фенилимидазолидин-2,4-дион (**186**, $R = \text{Ph}$), был получен с выходом 87%. Реакция носит общий характер, в нее могут быть введены имины с ароматическими, гетероароматическими и объемными алкильными заместителями.¹³⁰



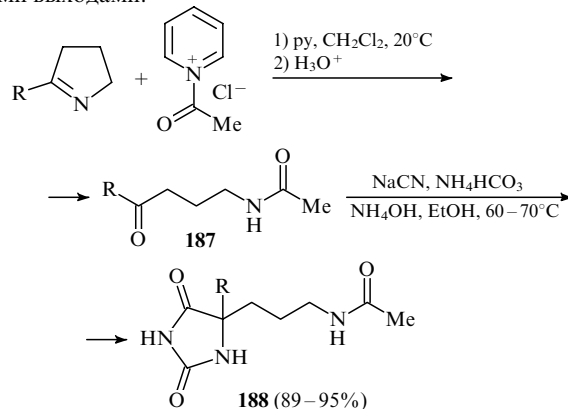
$R = \text{Ar, Het, Bu}^t$.

Авторы работы¹³⁰ сделали предположение, что в условиях реакции семичленные имины частично гидролизуются до аминокетонанов и именно аминокетонная форма **145** вступает в реакцию образования гидантоина **186**. Показано, что 6-аминокетонанов **145** действительно дают гидантоины **186** с высокими выходами.



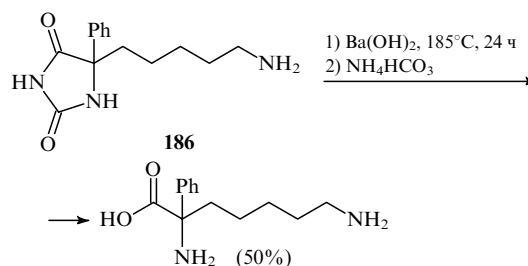
$R = \text{Ph, 3-Py}$.

Использование амидокетонанов вместо пятичленных циклических иминов облегчает протекание реакции Бухера – Бергса. Так, 5-фталимидопентан-2-он образует соответствующий гидантоин с выходом 80%.¹³⁴ Оказалось, что и *N*-(3-ацилпропил)ацетамиды **187**, полученные ацилированием циклических иминов, образуют гидантоины **188** с высокими выходами.¹³⁰

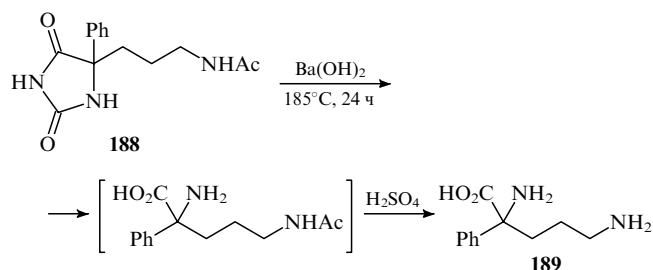


$R = \text{Ar, Het, Alk}$.

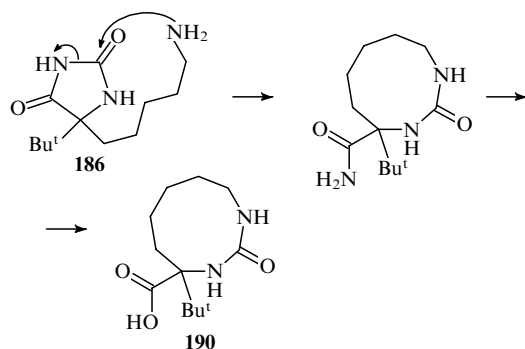
5,5-Дизамещенные гидантоины очень устойчивы как к кислотному, так и к щелочному гидролизу.¹³⁵ Однако гидролиз гидантоина **186** ($R = \text{Ph}$) удается осуществить нагреванием в насыщенном растворе $\text{Ba}(\text{OH})_2$ в автоклаве при 185°C в течение 24 ч.



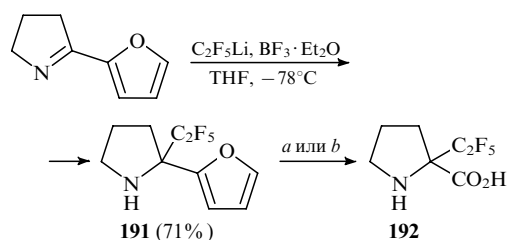
В случае гидантоина **188** ($R = Ph$) ацетамидная группа гидролизуеться при обработке реакционной смеси стехиометрическим количеством H_2SO_4 с образованием аминокислоты **189**.



При гидролизе в этих условиях имидазолидин-2,4-диона **186** ($R = Bu^t$) неожиданно образуется девятичленное циклическое производное мочевины **190**, что можно объяснить внутримолекулярной атакой аминопентильного фрагмента по карбамидной карбонильной группе и последующим гидролизом экзоциклической амидной группы.¹³⁰



Пентафторэтилзамещенный 2-(2-фурил)пирролидин **191** был использован в синтезе α -пентафторэтилпролина (**192**). Селективное окисление фурильной группы осуществлено действием озона или системой периодат натрия–хлорид рутения. В случае озонлиза целевая аминокислота **192** может быть получена с большим выходом.⁹⁹

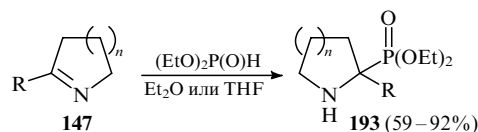


$a - O_3, MeOH, -78^\circ C$ (84%);

$b - NaIO_4, RuCl_3, MeCN - CCl_4 - H_2O$ (41%).

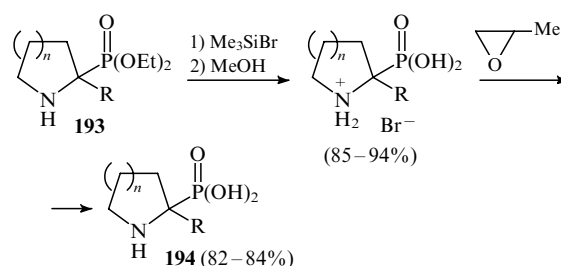
α -Аминофосфонаты и соответствующие аминокислоты многие годы привлекают внимание исследователей благодаря их высокой биологической активности. Многие соединения этого ряда уже нашли практическое применение.¹³⁶ Пяти-, шести- и семичленные циклические имины гладко реагируют с диэтилфосфитом при комнатной температуре, давая соответствующие α -аминофосфо-

наты **193** с высокими выходами. Реакцию ускоряет использование эфира трифторида бора в качестве катализатора. Оказалось, что реакция очень чувствительна к стерическому фактору: например, получить фосфонаты из *трет*-бутилзамещенных иминов не удается.¹³⁷



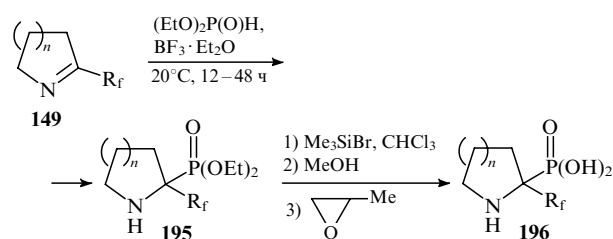
$R = Alk, Ar; n = 1-3$.

Аминофосфонаты **193** были переведены в соответствующие кислоты **194** обработкой триметилбромсиланом в метаноле и затем пропиленоксидом. ИК-Спектры кислот **194** свидетельствуют о том, что они существуют в цвиттер-ионной форме.



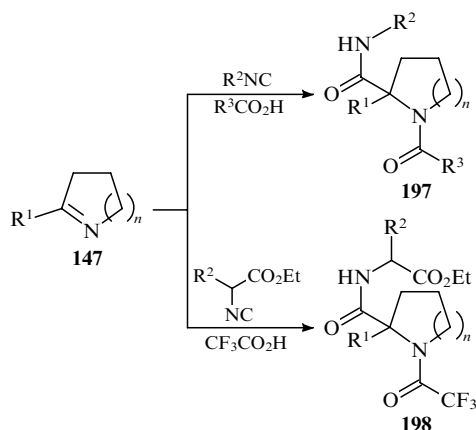
$R = Alk, Ar, Het; n = 1-3$.

Аналогично протекает присоединение диэтилфосфита к имидам **149**, содержащим трифторметильную или пентафторэтилную группу. Однако в этом случае, несмотря на большую электрофильность данных иминов, реакция протекает только в присутствии эфира трифторида бора. Гидролиз фосфонатов **195** также позволяет получить соответствующие кислоты **196** в свободном виде.¹³⁸



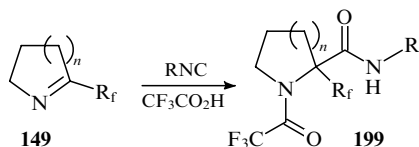
$R_f = CF_3, C_2F_5; n = 1, 2$.

Одна из стратегий создания новых лекарственных средств состоит в модифицировании природных аминокислот, например, введением заместителя в α -положение. В последнее время особенно популярным является подход, основанный на введении трифторметильной группы.¹³⁹⁻¹⁴¹ Реакция Уги — один из наиболее продуктивных методов синтеза производных аминокислот.¹⁴² В случае 2-замещенных циклических иминов **147** эта реакция открывает возможность получения α -замещенных пролинов и их гомологов **197**. При использовании изонитрилов, полученных из природных аминокислот, данный метод приводит к полусинтетическим дипептидам **198**, содержащим остаток природной аминокислоты и замещенного пролина или гомопротина.¹⁴³



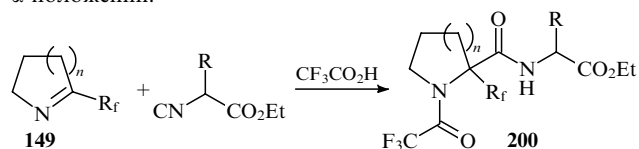
$R^1 = \text{Me}, \text{Pr}^i, \text{Bu}^n, \text{Bu}^t, \text{cyclo-C}_5\text{H}_9, \text{Ph}, \text{Bn}$; $R^2 = \text{Me}, \text{Ph}, \text{CH}_2\text{Cl}, \text{CHCl}_2, \text{CCl}_3, \text{CF}_3$; $R^3 = \text{Bn}, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, \text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3, \text{EtO}_2\text{CCMe}_2$; $n = 1, 2$.

Этот подход хорошо зарекомендовал себя и применительно к иминам **149**, содержащим трифторметильную или пентафторэтильную группу.^{144, 145} В результате были получены производные аминокислот **199**.



n	R_f	R	Выход, %	n	R_f	R	Выход, %
1	CF_3	Bu^t	80	2	CF_3	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	89
1	CF_3	Bn	81	2	C_2F_5	Bn	70
1	C_2F_5	Bu^t	61	2	C_2F_5	4-EtOC ₆ H ₄ CH ₂	71
2	CF_3	Bu^t	63	3	CF_3	Bu^t	59
2	CF_3	Et	75	3	CF_3	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	70

При использовании изонитрилов, синтезированных из аминокислот, удается с хорошими выходами получить соответствующие дипептиды **200**, содержащие остаток пролина или его гомологов с перфторалкильной группой в α -положении.

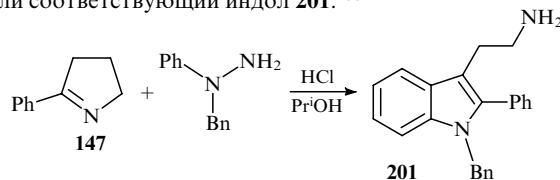


n	R_f	R	Выход, %	n	R_f	R	Выход, %
1	CF_3	Me	61	2	CF_3	H	79
1	CF_3	Bn	60	2	CF_3	Me	56
1	CF_3	$\text{MeS}(\text{CH}_2)_2$	67	2	CF_3	$\text{MeS}(\text{CH}_2)_2$	44
1	CF_3	$\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2$	51	2	CF_3	$\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2$	50
1	CF_3	(Индол-3-ил)-метил	59	2	C_2F_5	Me	50
1	C_2F_5	Me	53	3	CF_3	H	54
				3	CF_3	Me	59

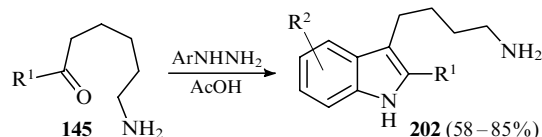
е. Синтез аминокалиндолов и их производных

Широкий круг циклических иминов и их производных — был использован в качестве исходных

веществ для синтеза индолов, содержащих аминокалильный фрагмент.^{146–148} Аминокалиндолы являются основой многих индольных алкалоидов, биологически активных веществ и лекарственных средств.^{149, 150} Производные 2-замещенных 3-аминокалиндолов привлекают к себе большое внимание вследствие их высокой селективности по отношению к серотониновым,^{151, 152} и мелатониновым рецепторам,¹⁵³ а также к рецепторам, контролирующим выбросы гонадотропина.¹⁵⁴ Сообщалось,¹⁵⁴ что 2-фенилпирролин вводили в реакцию с 1-бензил-1-фенилгидразином и получили соответствующий индол **201**.¹⁵⁵

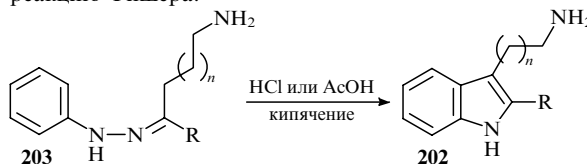


Авторами исследований^{146, 147} разработан новый подход к синтезу 2-замещенных 3-аминокалиндолов **202**, основанный на реакции арилгидразинов с циклическими имином и аминокетонами. Применение такого подхода позволило синтезировать замещенные гомологи триптамина **202** с высокими выходами из доступных исходных соединений в одну стадию.¹⁴⁶



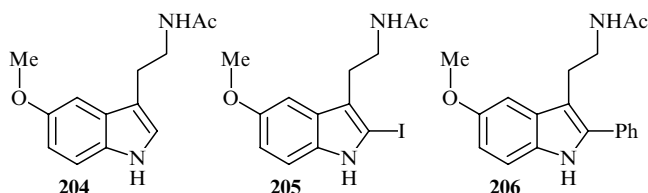
$R^1 = \text{Ph}, 3\text{-Py}$; $\text{Ar} = \text{R}_n^2\text{C}_6\text{H}_{4-n}$ ($R_n^2 = 4\text{-Br}, 4\text{-MeO}, 3,5\text{-Me}_2, 2,4\text{-F}_2, 2,4\text{-Cl}_2$).

Синтез индолов по реакции Фишера включает образование арилгидразонов **203** и последующую их перегруппировку в индолы **202**. Найдено, что возможность протекания перегруппировки Фишера жестко контролируется длиной аминокалильного фрагмента и природой заместителя в арилгидразонах аминокетонных. В случае гидразонов, полученных из семичленных циклических иминов, перегруппировка Фишера происходит независимо от природы заместителя в карбонильном соединении, однако арилгидразоны, полученные из пяти- и шестичленных циклических иминов, не содержащих пиридинового ядра, не вступают в реакцию Фишера.¹⁴⁶

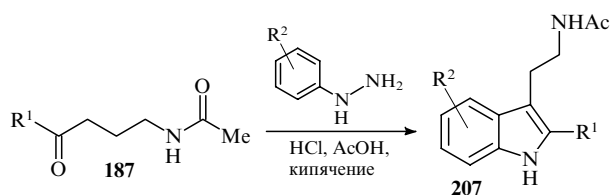


n	R	Выход, %	n	R	Выход, %
1	Ph	0	3	3-MeOC ₆ H ₄	57
1	2-Py	94	3	4-ClC ₆ H ₄	72
1	3-Py	79	3	4-BrC ₆ H ₄	62
1	4-Py	97	3	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	77
1	3-Хинолил	73	3	2-Py	87
2	Ph	0	3	3-Py	88
2	3-Py	80	3	4-Py	82
3	Ph	85	3	2-Тиенил	82
3	3-MeC ₆ H ₄	65			

Наиболее известным представителем *N*-ациламиноалкилиндолов является мелатонин (**204**) — гормон, секретруемый шишковидным телом мозга. Он контролирует циркадный ритм, внутреннюю систему 24-часового биологического цикла и в дополнение к своему гормональному действию является также сильным антиоксидантом.¹⁵⁶ Предварительные исследования позволяют предположить его способность укреплять иммунную систему.¹⁵⁷ Исследовалось также применение мелатонина при психических расстройствах и болезнях сердечно-сосудистой системы.¹⁵⁸ В настоящее время активно изучаются молекулярные механизмы, лежащие в основе нейротекторных¹⁵⁹ и противоопухолевых свойств¹⁶⁰ мелатонина. Введение заместителя в положение 2 индольного цикла мелатонина повышает сродство к рецепторам и эффективность производных¹⁵³ отчасти из-за того, что стерический эффект ограничивает подвижность боковой цепи в положении C(3) и облегчает встраивание молекулы в активный сайт рецептора. Например, 2-нодмелатонин (**205**) и 2-фенилмелатонин (**206**) проявляют приблизительно десятикратное усиление сродства по сравнению с мелатонином по отношению к мелатониновым рецепторам типа ML₁ и ML₂.¹⁶¹



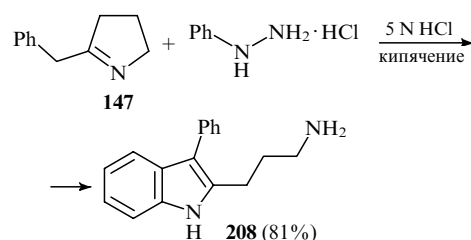
В работе¹⁴⁸ предложен метод превращения циклических иминов в амидокетоны под действием мягкого ацилирующего агента — хлорида *N*-ацетилпиперидина, — позволивший синтезировать с хорошими выходами из пятичленных иминов (а также из шестичленных иминов с бензильными заместителями) ряд амидокетонов, содержащих ароматические и гетероароматические заместители. Оказалось, что амидокетоны **187** легко вступают в реакцию Фишера, при этом были получены соответствующие производные мелатонина **207** с выходами от хороших до практически количественных, если использовать в качестве катализатора HCl в AcOH.



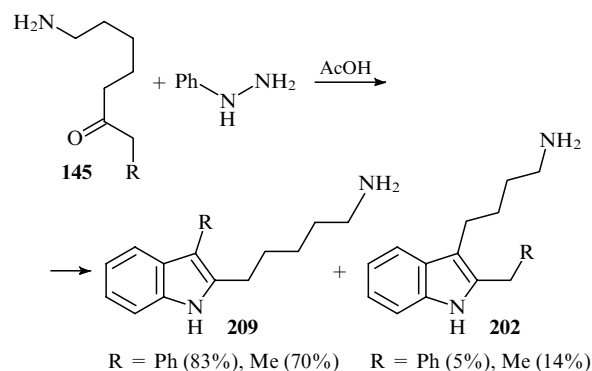
R ¹	R ²	Выход, %	R ¹	R ² (см. ^a)	Выход, %
Ph	H	93	Ph	5-F	64
4-MeC ₆ H ₄	H	95	Ph	5-Cl	87
2,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	H	65	Ph	5-Br	80
2-Фурил	H	43	Ph	5-MeO	85
2-Тиенил	H	66	Ph	7-Et	84

^a Указано положение заместителя в индольном цикле.

2-Аминоалкилиндолы (изотриптамины) исследованы в значительно меньшей степени из-за отсутствия доступных методов синтеза. В соответствии с представлениями о механизме перегруппировки арилгидразонов, введение в реакцию циклических иминов со свободной CH₂-группой в положении 2 или аминокетонов с двумя CH₂-группами в α-положении к карбонильной группе позволяет реакции Фишера реализоваться в двух направлениях.¹⁶² Реакция 2-бензилпирролина (**147**, R = Bn) с фенилгидразином приводит к 2-аминоалкилиндолу **208** — первому представителю ранее неизвестных 3-арилгомотриптаминов. Тщательное изучение состава продуктов реакции позволило установить, что второй изомер не образуется.

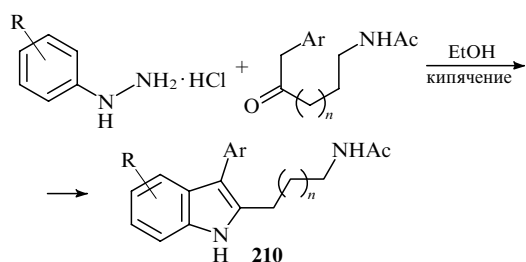


Как и в случае циклического имина **147** (R = Bn), реакция аминокетонных **145** (R = Ph, Me) с фенилгидразином идет преимущественно в сторону более короткой алифатической цепи; в результате впервые получены изотригомотриптамины **209**. Анализ реакционной смеси методом спектроскопии ЯМР ¹H позволил установить, что происходит также образование 2-алкилдигомотриптаминов **202**. В случае R = Ph и Me соотношение продуктов реакции составляет ~17:1 и ~5:1 соответственно. Повышение селективности реакции Фишера при наличии арильных заместителей может быть вызвано сопряжением двойной связи промежуточного энгидразина с ароматическим ядром.



R = Ph (83%), Me (70%) R = Ph (5%), Me (14%)

Аналогичный подход был использован для получения производных изомелатонинов **210**. Благодаря мягким условиям реакции с высокими выходами были получены исключительно индолы, содержащие амидоалкильный фрагмент в положении 2.¹⁶³

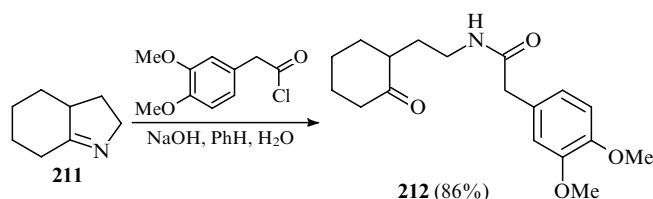


Ar	R (см. ^a)	n	Выход, %	Ar	R (см. ^a)	n	Выход, %
Ph	H	1	77	Ph	5-F	1	87
Ph	5-Me	1	84	Ph	5-Cl	1	83
3-MeC ₆ H ₄	H	1	49	Ph	5-Br	1	90
2-MeC ₆ H ₄	H	2	78	Ph	5-I	1	87
2-MeOC ₆ H ₄	H	2	68	Ph	5-MeO	1	93
4-FC ₆ H ₄	H	2	66	Ph	5-CN	1	32
4-ClC ₆ H ₄	H	1	77	Ph	4- и 6-Br	1	72
4-MeC ₆ H ₄	H	2	81		(1:1)		
4-MeOC ₆ H ₄	H	2	71	Ph	7-CF ₃	1	55

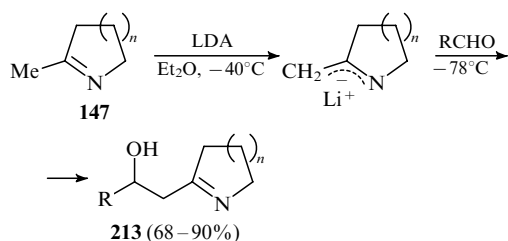
^a Указано положение заместителя в индольном цикле.

ж. Другие превращения

Обработка циклических иминов **211** хлорангидридом арилуксусной кислоты в двухфазной системе приводит непосредственно к амидокетонам **212**.¹⁶⁴

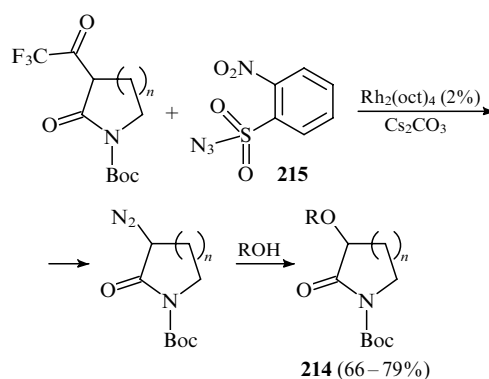


2-Алкил- и 2-бензилзамещенные циклические имины при действии сильных оснований (например, диизопропиламида лития) депротонируются с образованием азаенолятов, которые реагируют с альдегидами. Получаемые иминоспирты **213** могут быть подвергнуты дальнейшим превращениям, например восстановлению до соответствующих аминоспиртов.^{165–167}



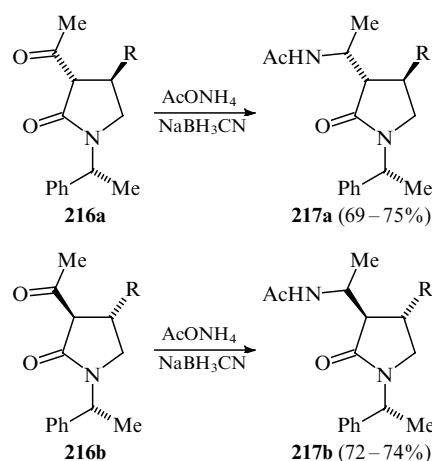
R = Alk, Bn; n = 1, 2.

Алкоксизамещенные пяти- и шестичленные лактамы **214** были получены взаимодействием трифторацетамидов с сульфонилазидом **215** с последующей реакцией со спиртами в присутствии родиевого катализатора. Реакция протекает через образование родий-карбеновых интермедиатов.²⁸



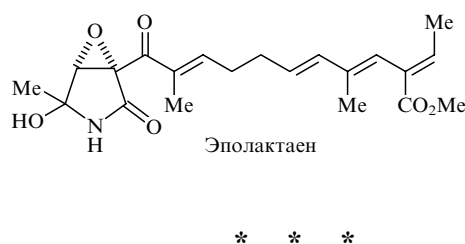
R = Me, Et, Bu^t, cyclo-C₃H₉, Bn; n = 1, 2; oct — октаоат.

транс-4-Алкил-3-ацетилпирролидоны **216a,b** могут быть введены в реакцию восстановительного аминирования в присутствии системы NaBH₃CN—AcONH₄. В результате обработки уксусным ангидридом получают диастереомерно чистые амиды **217a,b**.



R = Alk.

Один из α-ациллактамов — эполактаен — был выделен из мицелия *Penicillium* sp. BM 1689-P. Данное вещество проявляет высокую физиологическую активность и вызывает апоптоз В-клеток человеческой лейкемии.¹⁶⁸



Представленный в обзоре материал наглядно демонстрирует, что α-ациллактамы, которые могут быть получены из промышленно доступных лактамов, обладают большим синтетическим потенциалом и являются полезными исходными веществами для синтеза разнообразных соединений, в том числе обладающих биологической активностью.

Литература

1. G.R.Clemo, T.P.Metcalf. *J. Chem. Soc.*, 1523 (1937)
2. K.Winterfeld, F.W.Holschneider. *Arch. Pharm.*, **273**, 305 (1935)
3. E.Wenkert, B.S.Bernstein, J.H.Udelhofen. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4899 (1958)
4. P.L.Julian, H.C.Printy. *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5301 (1953)
5. L.Horner. *Liebigs Ann. Chem.*, **548**, 117 (1941)
6. J.C.Porter, R.Robinson, M.Wyler. *J. Chem. Soc.*, 620 (1941)
7. R.Adams, L.M.Werbel, M.D.Nair. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3291 (1958)
8. W.Wislicenus, H.Bubeck. *Liebigs Ann. Chem.*, **436**, 113 (1924)
9. L.P.Julian, J.Pikl, E.E.Wantz. *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 2026 (1935)
10. E.Wenkert, J.H.Udelhofen, N.K.Bhattacharyya. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3763 (1959)
11. F.Eiden, E.Baumann, H.Lotter. *Liebigs Ann. Chem.*, 165 (1983)
12. F.Eiden, E.Baumann. *Arch. Pharm.*, **316**, 897 (1983)
13. K.L.Sorgi, C.A.Maryanoff, D.F.McComsey, B.E.Maryanoff. *Org. Synth.*, **75**, 215 (1998)
14. L.Ruzicka, C.F.Seidel, F.Liebel. *Helv. Chim. Acta*, **7**, 995 (1924)
15. K.Winterfeld, F.Holschneider. *Liebigs Ann. Chem.*, **499**, 109 (1932)
16. T.Pathak, N.F.Thomas, M.Akhtar, D.Gani. *Tetrahedron*, **46**, 1733 (1990)
17. T.Ullrich, S.Krich, D.Binder, K.Mereiter, D.J.Anderson, M.D.Meyer, M.Pyerin. *J. Med. Chem.*, **45**, 4047 (2002)
18. H.V.Secor, J.I.Seeman. *Heterocycles*, **24**, 1687 (1986)
19. E.Leete. *J. Org. Chem.*, **44**, 165 (1979)
20. A.Castonguay, H.Van Vunakis. *J. Org. Chem.*, **44**, 4332 (1979)
21. V.Arata, T.Nakanishi, V.Asaoka. *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 675 (1962)
22. T.Honda, R.Takahashi, H.Namiki. *J. Org. Chem.*, **70**, 499 (2005)
23. B.J.Kim, Y.S.Park, P.Beak. *J. Org. Chem.*, **64**, 1705 (1999)
24. J.E.Baldwin, M.G.Moloney, S.B.Shim. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1379 (1991)
25. J.Ezquerro, C.Pedregal, A.Rubio, B.Yrretagoyena, A.Escribano, F.Sánchez-Ferrando. *Tetrahedron*, **49**, 8665 (1993)
26. Ю.М.Бизунов, В.И.Емельянов, И.Л.Кнунянц. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1688 (1986)
27. J.-P.Bouillon, C.Ates, Z.Janousek, H.G.Viehe. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5075 (1993)
28. B.H.Brodsky, J.Du Bois. *Org. Lett.*, **6**, 2619 (2004)
29. D.Coe, M.Drysdale, O.Philips, R.West, D.W.Young. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2459 (2002)
30. P.A.Zoretic, F.Barcelos, J.Jardin, C.Bhakta. *J. Org. Chem.*, **45**, 810 (1980)
31. Y.Yamamoto, Y.Morita. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2555 (1984)
32. D.J.Wilkins, A.H.Jackson, P.V.R.Shannon. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 299 (1994)
33. A.H.Jackson, P.V.R.Shannon, D.J.Wilkins. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4901 (1987)
34. В.Г.Ненайденко, А.М.Гололобов, Е.П.Закурдаев, Е.С.Баленкова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2338 (2003)
35. W.G.Rajeswaran, L.A.Cohen. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7813 (1997)
36. Е.П.Крамарова, Н.А.Анисимова, Ю.Н.Бауков. *Журн. общ. химии*, **61**, 1406 (1991)
37. G.A.Krafft, E.A.Garcia, A.Guram, B.O'Shaughnessy, X.Xu. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2691 (1986)
38. A.Azzouzi, M.Dufour, J.C.Gramain, R.Remuson. *Heterocycles*, **27**, 133 (1988)
39. S.A.Harkin, O.Singh, E.J.Thomas. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1489 (1984)
40. M.J.E.Resendiz, A.Natarajan, M.A.Garcia-Garibay. *Chem. Commun.*, 193 (2008)
41. E.Vedejs, J.G.Reid, J.D.Rodgers, S.J.Wittenberger. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4351 (1990)
42. A.K.Beck, M.S.Hoekstra, D.Seebach. *Tetrahedron Lett.*, **18**, 1187 (1977)
43. M.J.Beard, J.H.Bailey, D.T.Cherry, M.G.Moloney, S.B.Shim, K.A.Statham, M.J.Bamford, R.B.Lamont. *Tetrahedron*, **52**, 3719 (1996)
44. F.A.Bouffard, B.G.Christensen. *J. Org. Chem.*, **46**, 2208 (1981)
45. R.Sauter, E.J.Thomas, J.P.Watts. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1449 (1986)
46. T.N.Salzmänn, R.W.Ratcliffe, B.G.Christensen, F.A.Bouffard. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6161 (1980)
47. Y.Nagao, T.Kumagai, Y.Nagase, S.Tamai, Y.Inoue, M.Shiro. *J. Org. Chem.*, **57**, 4232 (1992)
48. F.Babudri, F.Ciminale, L.Di Nunno, S.Florio. *Tetrahedron*, **38**, 557 (1982)
49. H.-H.Otto, R.Mayrhofer, H.-J.Bergmann. *Liebigs Ann. Chem.*, 1152 (1983)
50. V.G.Gore, M.D.Chordia, N.S.Narasimhan. *Tetrahedron*, **46**, 2483 (1990)
51. N.Yasuda, Y.Hsiao, M.S.Jensen, N.R.Rivera, C.Yang, K.M.Wells, J.Yau, M.Palucki, L.Tan, P.G.Dormer, R.P.Volante, D.L.Hughes, P.J.Reider. *J. Org. Chem.*, **69**, 1959 (2004)
52. H.Behringer, H.Weissauer. *Chem. Ber.*, **85**, 774 (1952)
53. K.Hakam, M.Thielmann, T.Thielmann, E.Winterfeldt. *Tetrahedron*, **43**, 2035 (1987)
54. P.DeShong, N.E.Lowmaster, O.Baralt. *J. Org. Chem.*, **48**, 1149 (1983)
55. S.G.Alexeev, V.N.Charushin, O.N.Chupakhin, G.G.Alexandrov. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1431 (1988)
56. M.P.Doyle, J.Taunton, H.Q.Pho. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5397 (1989)
57. A.G.H.We, S.C.Duncan. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6173 (2002)
58. A.G.H.We, S.C.Duncan. *J. Org. Chem.*, **70**, 8372 (2005)
59. D.L.Flanigan, C.H.Yoon, K.W.Jung. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 143 (2005)
60. C.H.Yoon, A.Nagle, C.L.Chen, D.Gandhi, K.W.Jung. *Org. Lett.*, **5**, 2259 (2003)
61. M.K.-W.Choi, W.Yu, Ch.Che. *Org. Lett.*, **7**, 1081 (2005)
62. M.Grohmann, G.Maas. *Tetrahedron*, **63**, 12172 (2007)
63. J.Xu, L.Chen. *Heteroat. Chem.*, **13**, 165 (2002)
64. C.-Y.Zhou, C.-M.Che. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 5828 (2007)
65. L.L.Welbes, T.W.Lyons, K.A.Cychosz, M.S.Sanford. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 5836 (2007)
66. X.Tong, M.Beller, M.Kin Tse. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 4906 (2007)
67. G.Giambastiani, B.Pacini, M.Porcelloni, G.Poli. *J. Org. Chem.*, **63**, 804 (1998)
68. J.Cossy, A.Bouzide. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2595 (1992)
69. D.Yang, Y.-L.Yan, K.-L.Law, N.-Y.Zhu. *Tetrahedron*, **59**, 10465 (2003)
70. L.Tchissambou, M.Benechie, F.Khuong-Huu. *Tetrahedron*, **38**, 2687 (1982)
71. G.Bar, A.F.Parsons, C.B.Thomas. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 373 (2003)
72. J.Christoffers, B.Kreidler, S.Unger, W.Frey. *Eur. J. Org. Chem.*, 2845 (2003)
73. D.G.Hilmey, L.A.Paquette. *Org. Lett.*, **7**, 2067 (2005)
74. C.K.McClure, J.S.Link. *J. Org. Chem.*, **68**, 8256 (2003)
75. M.Han, K.-D.Nam, H.-G.Hahn, D.Shin. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5217 (2008)
76. T.Yamaguchi, K.Saito, T.Tsujimoto, H.Yuki. *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 533 (1976)
77. M.J.Nolte, P.S.Steyn, P.L.Wessels. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1057 (1980)
78. R.C.F.Jones, M.J.Begley, G.E.Peterson, S.Sumaria. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1959 (1990)
79. J.P.Bouillon, A.M.Frisque-Hesbain, Z.Janousek, H.G.Viehe. *Heterocycles*, **40**, 661 (1995)

80. Г.П.Токмаков, И.И.Грандберг. *Химия гетероцикл. соединений*, 331 (1980)
81. Г.П.Токмаков, Т.Г.Землянова, И.И.Грандберг. *Химия гетероцикл. соединений*, 495 (1994)
82. M.A.MacLeod, S.Grimwood, C.Barton, L.Bristow, K.L.Saywell, G.R.Marshall, R.G.Ball. *J. Med. Chem.*, **38**, 2239 (1995)
83. J.P.Bouillon, V.Bouillon, C.Wynants, Z.Janousek, H.G.Viehe. *Heterocycles*, **37**, 915 (1994)
84. J.P.Bouillon, Z.Janousek, H.G.Viehe, B.Tinant, J.P.J.Declercq. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2907 (1995)
85. K.Papadopoulos, D.W.Joung. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3951 (2002)
86. В.Г.Ненайденко, Е.П.Закурдаев, А.М.Гололобов, Е.С.Баленкова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 215 (2005)
87. N.Tamura, V.Matsushita, T.Iwama, S.Harada, S.Kishimoto, K.Itoh. *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1199 (1991)
88. J.P.Bouillon, C.Ates, Z.Janousek, H.G.Viehe. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **104**, 707 (1995)
89. J.P.Bouillon, Z.Janousek, H.G.Viehe. *Synth. Commun.*, **25**, 3961 (1995)
90. J.P.Bouillon, C.Wynants, Z.Janousek, H.G.Viehe. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **103**, 243 (1994)
91. E.Leete, S.A.S.Leete. *J. Org. Chem.*, **43**, 2122 (1978)
92. K.H.Büchel, F.Korte. *Chem. Ber.*, **95**, 2438 (1962)
93. M.L.Haslego, C.Maryanoff, L.Scott, K.L.Sorgi. *Heterocycles*, **35**, 643 (1993)
94. Е.П.Закурдаев. Дис. канд. хим. наук. МГУ, Москва, 2006
95. P.G.Haines, A.Eisner, C.F.Woodward. *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1258 (1945)
96. S.Brandange, B.Rodriguez. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **37**, 643 (1983)
97. P.K.Glasoe, F.Long. *J. Phys. Chem.*, **64**, 188 (1960)
98. M.H.Königsmann, E.Lork, I.L.Odinets, V.G.Nenajdenko, N.E.Shevchenko, G.-V.Röschenthaler. *Mendeleev Commun.*, 141 (2006)
99. N.E.Shevchenko, V.G.Nenajdenko, G.-V.Röschenthaler. *J. Fluorine Chem.*, **129**, 390 (2008)
100. N.E.Shevchenko, A.V.Gulevich, V.G.Nenajdenko, E.S.Balenkova, G.-V.Röschenthaler. *Tetrahedron Lett.*, **50**, (2009) (in the press)
101. J.Peyton III. *J. Org. Chem.*, **47**, 4165 (1982)
102. S.Wawzonek, J.M.Shradel. *Org. Prep. Proced. Int.*, **9**, 281 (1977)
103. S.S.Hecht, C.-H.B.Chen, D.Hoffman. *J. Med. Chem.*, **23**, 1175 (1980)
104. D.Bacos, J.P.Celerier, E.Marx, S.Rosset, G.Lhommet. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1387 (1990)
105. J.Häusler. *Liebigs Ann. Chem.*, 1073 (1981)
106. C.Palomo, J.M.Aizpurua, J.M.Garcia, M.Legido. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 524 (1991)
107. J.H.Burckhalter, J.H.Short. *J. Org. Chem.*, **23**, 1281 (1958)
108. L.Arsenijevic, V.Arsenijevic. *Croat. Chim. Acta*, **41**, 1 (1969)
109. C.A.Willoughby, S.L.Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8952 (1994)
110. C.A.Willoughby, S.L.Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7562 (1992)
111. C.A.Willoughby, S.L.Buchwald. *J. Org. Chem.*, **58**, 7627 (1993)
112. F.E.Scully Jr. *J. Org. Chem.*, **45**, 1515 (1980)
113. S.Miyano, O.Yamashita, K.Sumoto, K.Shima, M.Hayashimatsu, F.Satoh. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 271 (1987)
114. C.Schöpf, F.Braun, K.Burkhard, G.Dummer, H.Müller. *Liebigs Ann. Chem.*, **626**, 123 (1959)
115. J.M.Grisar, G.P.Glaxton, K.T.Stewart. *Synthesis*, 284 (1974)
116. D.Schumann, H.-J.Müller, A.Naumann. *Liebigs Ann. Chem.*, 1700 (1982)
117. S.Miyano, N.Mibu, M.Irie, S.Fujii, F.Fujisaki, N.Abe, K.Sumoto. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 313 (1987)
118. N.E.Shevchenko, G.-V.Röschenthaler, A.S.Mitiaev, E.Lork, V.G.Nenajdenko. *J. Fluorine Chem.*, **129**, 637 (2008)
119. В.Г.Ненайденко, С.В.Пронин, Е.С.Баленкова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 325 (2007)
120. H.Brunner, A.Kurzinger, S.Mahboobi, W.Wiegrebe. *Arch. Pharm.*, **321**, 73 (1988)
121. S.Fustero, M.G.de la Toore, B.Pina, A.S.Fuentes. *J. Org. Chem.*, **64**, 5551 (1999)
122. R.A.Glennon. *J. Med. Chem.*, **30**, 1 (1987)
123. P.Depreux, D.Lesieur, H.Mansour, P.Morgan, H.E.Howell, P.Renard, D.Caignard, B.Pfeiffer, P.Delagrange, B.Guardiola, S.Yous, A.Demarque, G.Adam, J.Andrieux. *J. Med. Chem.*, **37**, 3231 (1994)
124. L.S.Hegedus, J.Montgomery, Y.Narukawa, D.C.Snustad. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5784 (1991)
125. T.Eicher, D.Krause. *Synthesis*, 899 (1986)
126. S.Miyano, T.Somehara, M.Nakao, K.Sumoto. *Synthesis*, 701 (1978)
127. J.M.Macintosh, L.Z.Pillon, S.O.Acguah, J.R.Green, G.S.White. *Can. J. Chem.*, **61**, 2016 (1983)
128. H.Poisel, U.Schmidt. *Chem. Ber.*, **108**, 2917 (1975)
129. J.Häusler, U.Schmidt. *Liebigs Ann. Chem.*, 1881 (1979)
130. В.Г.Ненайденко, Е.П.Закурдаев, Е.В.Прусцов, Е.С.Баленкова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2749 (2004)
131. M.L.Werbel, E.F.Elslager, P.J.Islip, A.M.D.Closier. *J. Med. Chem.*, **20**, 1569 (1977)
132. J.P.Rizzi, R.C.Shnur, N.J.Hutson, K.J.Kraus, P.R.Kelbaugh. *J. Med. Chem.*, **32**, 1208 (1989)
133. L.G.J.Hammarström, Y.Fu, S.Vail, R.P.Hammer, M.L.McLaughlin. *Org. Synth.*, **81**, 213 (2005)
134. M.M.Abdel-Monem, N.E.Newton, C.E.Weeks. *J. Med. Chem.*, **17**, 447 (1974)
135. K.Hiroi, K.Achiva, S.Yamada. *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 444 (1968)
136. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids*. (Eds V. P.Kukhar, H.R.Hudson). Wiley, New York, 2000
137. I.L.Odinets, O.I.Artyushin, N.E.Shevchenko, P.V.Petrovskii, V.G.Nenajdenko, G.-V.Röschenthaler. *Synthesis*, 577 (2009)
138. I.L.Odinets, O.I.Artyushin, K.A.Lyssenkov, N.E.Shevchenko, V.G.Nenajdenko, G.-V.Röschenthaler. *J. Fluorine Chem.*, **130** (2009) (in the press)
139. M.Moldeni, C.Pesenti, M.Sani, A.Volonterio, M.Zanda. *J. Fluorine Chem.*, **125**, 1735 (2004)
140. B.Koch, N.Sewald, H.-J.Hofmann, K.Burger, H.-D.Jakubke. *J. Pept. Sci.*, **3**, 157 (1997)
141. S.V.Druzhinin, E.S.Balenkova, V.G.Nenajdenko. *Tetrahedron*, **63**, 7753 (2007)
142. A.Dömling. *Chem. Rev.*, **106**, 17 (2006)
143. V.G.Nenajdenko, A.V.Gulevich, E.S.Balenkova. *Tetrahedron*, **62**, 5922 (2006)
144. A.V.Gulevich, N.E.Shevchenko, E.S.Balenkova, G.-V.Röschenthaler, V.G.Nenajdenko. *Tetrahedron*, **64**, 11706 (2008)
145. A.V.Gulevich, N.E.Shevchenko, E.S.Balenkova, G.-V.Röschenthaler, V.G.Nenajdenko. *Synlett*, 403 (2009)
146. Е.П.Закурдаев, Е.С.Баленкова, В.Г.Ненайденко. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1186 (2005)
147. V.G.Nenajdenko, E.P.Zakurdaev, E.S.Balenkova. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 8449 (2002)
148. V.G.Nenajdenko, E.P.Zakurdaev, E.V.Prusov, E.S.Balenkova. *Tetrahedron*, **60**, 11719 (2004)
149. R.A.Glennon, J.M.Jacyno, R.Young, J.D.McKenney, J.D.Nelson. *J. Med. Chem.*, **27**, 41 (1984)
150. H.Person, M.D.Aguila, A.Foucaud. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 281 (1979)
151. G.L.Stevenson, A.L.Smith, S.Lewis, S.G.Michie, J.G.Neduvellil, S.Patel, R.Marwood, S.Patel, J.L.Castro. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 2697 (2000)
152. R.A.Glennon, M.Lee, J.B.Rangisetty, M.Dukat, B.L.Roth, J.E.Savage, A.McBride, L.Rausen, S.Hufeisen, D.K.H.Lee. *J. Med. Chem.*, **43**, 1011 (2000)

153. M.Mor, G.Spadoni, B.Di Giacom, G.Diamantini, A.Bedini, G.Tarzia, P.V.Plazzi, S.Rivara, R.Nonno, V.Lucini, M.Pannacci, F.Fraschini, B.M.Stankov. *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 1045 (2001)
154. T.F.Walsh, R.B.Toupence, F.Ujjainwalla, J.R.Young, M.T.Goulet. *Tetrahedron*, **57**, 5233 (2001)
155. И.И.Грандберг, С.Б.Никитина. *Химия гетероцикл. соединений*, 1201 (1971)
156. R.J.Reiter, D.Tan, J.Cabrera, D.D'Arpa. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **467**, 379 (1999)
157. R.J.Reiter, G.J.Maestron. *J. Mol. Med.*, **77**, 36 (1999)
158. S.Arangino, A.Cagnacci, M.Angiolucci, A.M.Vacca, G.Longu, A.Volpe, G.B.Melis. *Am. J. Cardiol.*, **83**, 1417 (1999)
159. M.Lipartiti, D.Franceschini, R.Zanoni, M.Gusella, P.Giusti, C.M.Cagnoli, A.Kharlamov, H.Manev. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **398**, 315 (1996)
160. G.C.Brainard, R.Kavet, L.I.Kheifets. *J. Pineal Res.*, **26**, 65 (1999)
161. E.J.Molinari, P.C.North, M.L.Dubocovich. *Eur. J. Pharmacol.*, **301**, 159 (1996)
162. Е.С.Баленкова, Е.П.Закурдаев, В.Г.Ненайденко. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2178 (2008)
163. E.P.Zakurdaev, E.S.Balenkova, V.G.Nenajdenko. *Mendeleev Commun.*, 213 (2006)
164. B.Belleau. *Can. J. Chem.*, **35**, 651 (1957)
165. P.-J.Thirel, M.Vaultier, R.Carrié. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1947 (1989)
166. H.W.Gschwend. *Tetrahedron Lett.*, **11**, 2711 (1970)
167. J.Barluenga, M.Tomas, V.Kouznetsov, E.Rubio. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1419 (1992)
168. K.Kuramochi, S.Yukizawa, S.Ikeda, T.Sunoki, S.Arai, R.Matsui, A.Morita, Y.Mizushina, K.Sakaguchi, F.Sugawara, M.Ikekita, S.Kobayashi. *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 5039 (2008)

α -ACYLLACTAMS IN THE SYNTHESIS OF PHYSIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

V.G.Nenajdenko, E.P.Zakurdaev, E.S.Balenkova

*Department of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University
Leninskie Gory, 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)932-8846*

Published data on the methods of synthesis and reactivity of α -acyllactams are described systematically and generalized. The attention is focused on the recent achievements in the synthesis of heterocyclic compounds and biologically active products from α -acyllactams and cyclic imines obtained from α -acyllactams.

Bibliography — 168 references.

Received 2nd March 2009