

В. К. Брель\*

### СИНТЕЗ 3-АРИЛ-5-ДИЭТОКСИФОСФОРИЛЭТИН- 4,5-ДИГИДРОИЗОКСАЗОЛОВ

Разработан удобный препаративный способ получения фосфорилированного винилацетиленфосфоната. Показано, что при взаимодействии арилнитрилоксидов с 4-(диэтилфосфорил)-2-метилбут-1-ен-3-ином реализуется региоселективный процесс 1,3-диполярного циклоприсоединения, проходящий исключительно по терминальной двойной связи винилацетиленфосфоната.

**Ключевые слова:** арилнитрилоксиды, винилацетилены, 4,5-дигидроизоксазолы, фосфонаты, 1,3-диполярное циклоприсоединение.

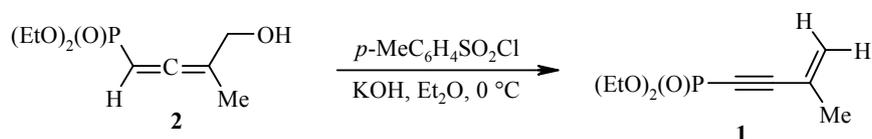
Замещённые изоксазолы и изоксазолины являются хорошо известными фармакофорами, широко используемыми при конструировании физиологически активных соединений [1]. На их основе получены эффективные ингибиторы протеинкиназ [2], а также нестероидные противовоспалительные [3] и гипертензивные препараты [4]. Производные изоксазолов входят в состав многих лекарственных препаратов, применяемых при лечении депрессии, остеоартритов и ревматоидных артритов [5, 6]. Кроме того, в силу своей химической лабильности, изоксазолы и изоксазолины являются удобными синтетическими блоками для синтеза органических молекул ациклического строения [7]. Поэтому развитие синтетических приёмов, связанных с введением функциональных групп в различные положения изоксазольного кольца, остаётся востребованным и активно развиваемым направлением медицинской химии и химии гетероциклических соединений [8, 9].

К настоящему моменту известно большое количество функционально замещённых изоксазолов и изоксазолидинов [7], однако фосфорилированные производные практически не изучены. Конструирование молекулярных гетероциклических систем, замещённых фосфорорганическим фрагментом посредством связи С–Р, является важной задачей, имеющей прикладное значение. Это наиболее наглядно продемонстрировано при создании новых перспективных противовирусных препаратов на основе циклических и ациклических аналогов природных нуклеотидов с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями [9]. Развивая систематические исследования в области химии высоконепредельных фосфонатов [10], мы занялись конструированием изоксазолов и изоксазолидинов, имеющих в своём составе фосфорорганический фрагмент. Ранее нами было показано, что 3-азидо-1,3-алкадиенилфосфонаты являются удобными исходными соединениями для синтеза фосфорилированных изоксазолов, изоксазолидинов и азиринов [11, 12].

С целью создания новых гетероциклических соединений, имеющих в своём составе фосфорорганический фрагмент, мы приступили к изучению реакционной способности 4-(диэтилфосфорил)-2-метилбут-1-ен-3-ина (**1**). Это соединение является удобным синтетическим блоком, поскольку содержит два взаимовлияющих реакционных фрагмента: электроноакцепторную группу

(EtO)<sub>2</sub>P(O) и сопряжённую систему, состоящую из тройной и двойной связей. Разработка удобных методов синтеза фосфоната **1** и поиск региоселективных процессов трансформации его винилацетиленового скелета составляют основную цель данной работы.

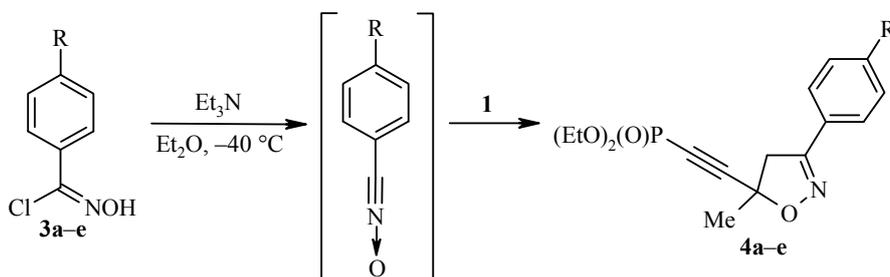
Винилацетиленовый фосфонат **1** ранее получен нами как побочный продукт при алкилировании пуриновых и пиримидиновых оснований 4-(диэтилфосфорил)-1-хлорбута-2,3-диеном [13]. Реакция протекает при 80 °С в ДМФА в присутствии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Однако данный подход не может быть рекомендован в качестве препаративного способа получения фосфоната **1**, поскольку его выделение из реакционной смеси достаточно затруднительно. В связи с этим нами предложен иной, более удобный, способ с использованием 4-(диэтилфосфорил)-2-метил-2,3-пентадиен-1-ола **2** [14] в качестве исходного соединения. Взаимодействие производного **2** с *para*-толуолсульфохлоридом в присутствии избытка порошкообразного КОН при 0 °С в диэтиловом эфире приводит к образованию продукта **1** с выходом 96%.



Строение соединения **1** установлено ЯМР спектроскопией на ядрах <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>31</sup>P. Так, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H присутствуют сигналы характерные для протонов терминальной метиленовой группы, метильной группы, связанной с *sp*<sup>2</sup>-гибридизованным атомом углерода, а также этоксигрупп фосфорсодержащего фрагмента. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C присутствуют сигналы двух *sp*-гибридизованных атомов углерода, двух атомов углерода двойной связи, а также атомов углерода метильной и C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O групп. В спектре ЯМР <sup>31</sup>P имеется сигнал, характерный для атома фосфора, связанного с тройной связью.

Синтезированный винилацетилен **1** вводили в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, используя нитрилоксиды в качестве 1,3-диполя. Поскольку в исходном фосфонате **1** присутствуют двойная и тройная связи, предполагалось выяснить направление и селективность циклоприсоединения.

Нитрилоксиды получали двустадийным синтезом, включающим хлорирование оксимов *N*-хлорсукцинимидом [15] с последующей обработкой полученных хлорангидридов арилгидроксамовых кислот **3a–e** триэтиламино [16].



a R = H, b R = F, c R = Cl, d R = Me, e R = OMe

Конденсацию винилацетилена **1** с образующимися *in situ* нитрилоксидами проводили медленным добавлением раствора триэтиламина к смеси соединений **1** и **3a–e** в диэтиловом эфире. Реакция протекала с образованием

4,5-дигидроизоксазолов **4a–e** с выходами 75–79% исключительно по терминальной двойной связи винилацетилена **1**, в то время как тройная связь в данных условиях не реагировала. В индивидуальном виде продукты **4a–e** выделены методом колоночной хроматографии. Региоселективность циклоприсоединения и структура полученных соединений установлены спектральными методами. Так, в пользу циклоприсоединения нитрилоксидов по двойной связи однозначно свидетельствует присутствие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **4a–e** сигналов протонов 4- $\text{CH}_2$  группы в виде АВ-системы, и отсутствие в области 5.50–5.65 м. д. сигналов терминальной  $=\text{CH}_2$  группы с характерными константами спин-спинового взаимодействия с атомом фосфора. Химический сдвиг фосфора в области –6 м. д., также указывает на циклоприсоединение по метилвинильному фрагменту соединения **1**, поскольку, в случае присоединения по тройной связи, он должен быть в области 18–25 м. д.

Таким образом, предложен способ получения 4-(диэтилфосфорил)-2-метилбут-1-ен-3-ина и изучено его взаимодействие с арилнитрилоксидами. Показано, что при этом реализуется региоселективный процесс 1,3-дипольного циклоприсоединения, проходящий исключительно по терминальной двойной связи винилацетиленфосфоната и приводящий к образованию фосфорилированных 3-арил-4,5-дигидроизоксазолов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{31}\text{P}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker СХР-200 (200, 50 и 81 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$  с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта (спектр ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) и 85% водн.  $\text{H}_3\text{PO}_4$  в качестве внешнего стандарта (спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ). Элементный анализ проведён на анализаторе vario MICRO cube. Используются коммерчески доступные оксимы бензальдегидов (Aldrich). Очистка и сушка растворителей проводилась по известным методикам [17].

**Диэтил-(3-метилбут-3-ен-1-инил)фосфонат (1)**. К раствору 1.10 г (0.005 моль) диэтил-(4-гидрокси-3-метилбута-1,2-диенил)фосфоната (**2**) в 25 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  при  $-10^\circ\text{C}$  и при перемешивании прибавляют 2.80 г (0.050 моль) порошкообразного КОН. К суспензии прибавляют раствор 1.14 г (0.006 моль) *p*- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$  в 20 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  и выдерживают 30 мин, затем медленно нагревают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют воду со льдом. Органический слой отделяют, промывают три раза холодной водой до pH 7–8, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают. Остаток очищают хроматографически (силикагель, элюент  $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ , 10:0.3). Выход 0.96 г (95%), бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.37 (6H, т,  $J = 7.1$ ,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.90–1.95 (3H, м,  $=\text{CCH}_3$ ); 4.10–4.20 (4H, м,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5.53 (1H, д. д. к,  $J = 1.6$ ,  $J = 1.3$ ,  $J_{\text{H-P}} = 1.1$ ) и 5.61 (1H, д. д. к,  $J = 1.0$ ,  $J = 1.3$ ,  $J_{\text{H-P}} = 1.2$ ,  $=\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 16.0 (д,  $J_{\text{C-P}} = 7.0$ ,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 22.0 (д,  $J_{\text{C-P}} = 1.7$ ,  $=\text{CCH}_3$ ); 63.0 (д,  $J_{\text{C-P}} = 5.6$ ,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 77.1 (д,  $J_{\text{C-P}} = 299.6$ ,  $\text{P--C}\equiv$ ); 100.0 (д,  $J_{\text{C-P}} = 52.0$ ,  $\text{C--C}\equiv$ ); 124.1 (д,  $J_{\text{C-P}} = 5.8$ ,  $\text{C--C}\equiv$ ); 127.7 (д,  $J_{\text{C-P}} = 3.3$ ,  $\text{H}_2\text{C}\equiv$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м. д.: –4.8 (с). Найдено, %: С 53.50; Н 7.53.  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{P}$ . Вычислено, %: С 53.46; Н 7.48.

**Диэтил-(3-арил-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)этинилфосфонаты 4a–e** (общая методика). К раствору 0.2 г (1.0 ммоль) диэтил-(3-метилбут-3-ен-1-инил)фосфоната (**1**) в 10 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ , при  $-40^\circ\text{C}$  при перемешивании прибавляют раствор (1.5 ммоль) хлорангидрида арилгидроксамовой кислоты в 5 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ . Затем в течение 2 ч прибавляют раствор 0.3 г (3.0 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  в 10 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ . Реакционную смесь перемешивают до полного исчезновения исходного фосфоната **1** (контроль ТСХ и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопией). После этого температуру повышают до  $0^\circ\text{C}$ , добавляют 10 мл насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , отделяют органический слой, водный

слой экстрагируют  $3 \times 10$  мл  $\text{Et}_2\text{O}$  и сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После упаривания остаток очищают хроматографически (силикагель, элюент  $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ , 10:0.2).

**Диэтил-[5-метил-3-фенил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]этинилфосфонат (4а).** Выход 0.24 г (75%), бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.30–1.35 (6H, м,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.80 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 3.32 (1H, д,  $J = 12.0$ ) и 3.70 (1H, д,  $J = 12.0$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 4.08–4.12 (4H, м,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.20–7.22 (2H, м, H Ph); 7.24–7.25 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 15.7 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.0$ ,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 26.6 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.0$ , 5- $\text{CH}_3$ ); 47.9 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.5$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 63.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 5.5$ ,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 74.7 (д,  $J_{\text{C,P}} = 293.3$ , P-C $\equiv$ ); 78.4 (д,  $J_{\text{C,P}} = 4.0$ , C-O); 99.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 50.2$ , C-C $\equiv$ ); 124.8 (д,  $J_{\text{C,P}} = 3.0$ , C=N); 127.3 (с, C Ph); 129.2 (2C, с, C Ph); 130.8 (с, C Ph). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м. д.: -5.9 (с). Найдено, %: C 59.84; H 6.31.  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$ . Вычислено, %: C 59.81; H 6.27.

**Диэтил-[5-метил-3-(4-фторфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]этинилфосфонат (4б).** Выход 0.27 г (79%), бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.28–1.31 (6H, м,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.78 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 3.30 (1H, д,  $J = 12.0$ ) и 3.75 (1H, д,  $J = 12.0$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 4.15–4.22 (4H, м,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.10–7.14 (2H, м, H Ar); 7.58–7.67 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 15.8 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.0$ ,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 26.6 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 47.8 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.5$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 63.2 (д,  $J_{\text{C,P}} = 5.5$ ,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 74.6 (д,  $J_{\text{C,P}} = 296.8$ , P-C $\equiv$ ); 78.4 (д,  $J_{\text{C,P}} = 4.0$ , C-O); 99.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 50.0$ , C-C $\equiv$ ); 116.4 (д,  $J_{\text{C,F}} = 25.0$ , C Ar); 124.8 (д,  $J_{\text{C,P}} = 3.0$ , C=N); 128.5 (д,  $J_{\text{C,F}} = 8.0$ , C Ar); 154.9 (д,  $J_{\text{C,F}} = 1.0$ , C Ar); 163.8 (д,  $J_{\text{C,F}} = 250.0$ , C Ar). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м. д.: -6.4 (с). Найдено, %: C 56.66; H 5.65.  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FNO}_4\text{P}$ . Вычислено, %: C 56.64; H 5.64.

**Диэтил-[5-метил-3-(4-хлорфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]этинилфосфонат (4с).** Выход 0.28 г (78%), жёлтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.28–1.32 (6H, м,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.75 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 3.35 (1H, д,  $J = 11.8$ ) и 3.65 (1H, д,  $J = 11.8$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 4.18–4.23 (4H, м,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.10–7.12 (2H, м, H Ar); 7.52–7.58 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 15.8 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.0$ ,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 26.6 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.0$ , 5- $\text{CH}_3$ ); 47.8 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.8$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 63.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 6.0$ ,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 74.6 (д,  $J_{\text{C,P}} = 294.2$ , P-C $\equiv$ ); 78.4 (д,  $J_{\text{C,P}} = 4.2$ , C-O); 99.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 50.0$ , C-C $\equiv$ ); 115.3 (с, C Ar); 124.8 (д,  $J_{\text{C,P}} = 3.0$ , C=N); 125.1 (с, C Ar); 128.3 (с, C Ar); 159.5 (с, C Ar). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м. д.: -6.0 (с). Найдено, %: C 54.41; H 5.45.  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4\text{P}$ . Вычислено, %: C 54.02; H 5.38.

**Диэтил-[5-метил-3-(4-метилфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]этинилфосфонат (4д).** Выход 0.25 г (76%), жёлтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.28–1.32 (6H, м,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.80 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 2.40 (3H, с, Ar $\text{CH}_3$ ); 3.34 (1H, д,  $J = 12.0$ ) и 3.61 (1H, д,  $J = 12.0$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 4.18–4.23 (4H, м,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.24–7.28 (2H, м, H Ar); 7.42–7.48 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.7 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.0$ ,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 21.4 (с,  $\text{CH}_3$ ); 26.6 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.0$ , 5- $\text{CH}_3$ ); 47.7 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.5$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 63.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 5.8$ ,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 74.9 (д,  $J_{\text{C,P}} = 294.7$ , P-C $\equiv$ ); 78.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 4.0$ , C-O); 99.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 50.0$ , C-C $\equiv$ ); 118.6 (с, C Ar); 124.7 (д,  $J_{\text{C,P}} = 3.0$ , C=N); 126.0 (с, C Ar); 126.7 (с, C Ar); 129.6 (с, C Ar). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): -5.9 (с). Найдено, %: C 60.65; H 6.64.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{P}$ . Вычислено, %: C 60.89; H 6.61.

**Диэтил-[5-метил-3-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]этинилфосфонат (4е).** Выход 0.26 г (75%), жёлтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.29–1.34 (6H, м,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.71 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 3.31 (1H, д,  $J = 11.8$ ) и 3.67 (1H, д,  $J = 11.8$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 3.80 (3H, с, O $\text{CH}_3$ ); 4.18–4.23 (4H, м,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.22–7.28 (2H, м, H Ar); 7.56–7.64 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 15.7 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.0$ ,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 26.6 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.0$ , 5- $\text{CH}_3$ ); 47.9 (д,  $J_{\text{C,P}} = 2.0$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 55.3 (с, O $\text{CH}_3$ ); 63.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 6.0$ ,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 74.7 (д,  $J_{\text{C,P}} = 295.8$ , P-C $\equiv$ ); 78.4 (д,  $J_{\text{C,P}} = 4.0$ , C-O); 99.4 (д,  $J_{\text{C,P}} = 50.0$ , C-C $\equiv$ ); 125.1 (д,  $J_{\text{C,P}} = 3.0$ , C=N); 126.8 (с, C Ar); 127.0 (с, C Ar); 128.2 (с, C Ar); 137.2 (с, C Ar). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м. д.: -5.9 (с). Найдено, %: C 58.34; H 6.35.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{P}$ . Вычислено, %: C 58.12; H 6.31.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 12-03-00162).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. S. D. Kurmar, M. M. Ho, J. M. Leung, T. Toyokuni, *Adv. Synth. Catal.*, **344**, 1146 (2002).
2. Y. Hagiwara, M. Tanaka, A. Kajitani, S. Yasumoto, Jpn. Pat. Appl. 3220180; *Chem. Abstr.*, **116**, 128944s (1992).
3. N. Minami, M. Sato, K. Hasumi, N. Yamamoto, K. Keino, T. Matsui, A. Kaneda, S. Ota, N. Saitou, S. Sato, A. Asau, S. Doi, M. Kobayashi, J. Sato, S. Asano, Jpn. Pat. Appl. 2000086657; *Chem. Abstr.*, **132**, 251139r (2000).
4. G. Dannhardt, P. Dominiak, S. Laufer, *Arzneim. Forsch.*, **43**, 441 (1993).
5. P. Skolnick, *J. Clin. Psychiatry*, **63**, 19 (2002).
6. A. J. Scheen, M. Malaise, *Rev. Med. Liege*, **59**, 251 (2004).
7. Q. Chen, F. Liu, F. Xu, C. Yang, *J. Heterocycl. Chem.*, **45**, 77 (2008).
8. R. Eskandari, L. Navidpour, M. Amini, H. Shafaroodi, A. Shafiee, *J. Heterocycl. Chem.*, **44**, 449 (2007).
9. E. de Clercq, *Biochem. Pharmacol.*, **82**, 99 (2011).
10. V. K. Brel, *Heteroat. Chem.*, **17**, 547 (2006).
11. V. K. Brel, *Synthesis*, 2674 (2007).
12. V. K. Brel, *Synthesis*, 3405 (2009).
13. V. K. Brel, V. K. Belsky, A. I. Stash, V. E. Zavodnik, P. J. Stang, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 4220 (2003).
14. V. K. Brel, *Synthesis*, 463 (1999).
15. K.-C. Liu, B. R. Shelton, R. K. Howe, *J. Org. Chem.*, **45**, 3916 (1980).
16. T. Olsson, K. Stern, S. Sundell, *J. Org. Chem.*, **53**, 2468 (1988).
17. А. Вейсбергер, Э. Проскауэр, Дж. Риддик, Э. Тупс, *Органические растворители*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1958.

Институт физиологически активных веществ РАН,  
Северный пр., 1, Черноголовка 142432, Россия  
e-mail: brel@ipac.ac.ru

Поступило 12.09.2011