

Д. Д. Некрасов

СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АМИНО-4-ОКСАЗОЛИНОНОВ И ТАУТОМЕРНЫХ ИМ 2-ИМИНО-4-ОКСАЗОЛИДОНОВ

(ОБЗОР)

Обобщены данные по методам синтеза, химическим и фармакологическим свойствам 2-амино-4-оксазолинонов и 2-имино-4-оксазолидонов.

Впервые 2-амино-4-оксазолинон (псевдогидантоин, Ia, $R^1 = R^2 = H$) синтезировали В. Траубе и Р. Ашер в 1913 г. [1]. Из-за склонности этого соединения к таутомерии ему длительное время ошибочно приписывали строение 2-имино-4-оксазолидона (Iб) [2]. Производные таутомеров Ia, б образуют отдельные ряды соединений с присущими им характерными химическими и физико-химическими свойствами.

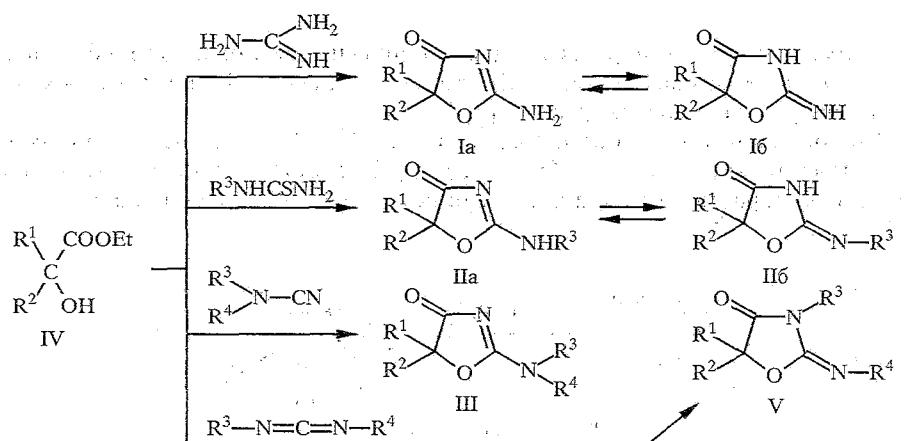
Активный интерес к указанным производным появился после сообщения в 1956 г. о стимулирующем действии на центральную нервную систему 2-амино-5-фенил-4-оксазолинона [3, 4]. С этого времени начался заметный рост числа публикаций, посвященных исследованию биологических свойств его структурных аналогов. Обобщение литературы, посвященной 2-амино-4-оксазолинонам и 2-имино-4-оксазолидонам, не проводилось. Некоторые их превращения и биологические свойства рассматриваются в обзорах [5, 6].

Целью настоящего обзора является систематизация данных по методам синтеза 2-амино-4-оксазолинонов и 2-имино-4-оксазолидонов, анализ их фармакологической активности и перспектив разработки лекарственных препаратов в указанных рядах соединений.

1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ

1.1. С участием α -гидроксиэфиров

Аминооксазолиноны Ia, IIa, III могут быть получены реакцией α -гидроксиэфиров (IV) с гуанидином [1, 7—11], N-монозамещенными



тиомочевинами [12—16] и диалкилцианамидами [17, 18], а иминооксазолидоны (V) — с карбодиимидами [19—22].

Конденсация эфиров IV с гидрохлоридом гуанидина в присутствии этилата натрия является одним из первых и самых распространенных методов синтеза соединений I. В зависимости от используемого α -гидроксиэфира выходы продуктов I находятся в пределах 70...90%.

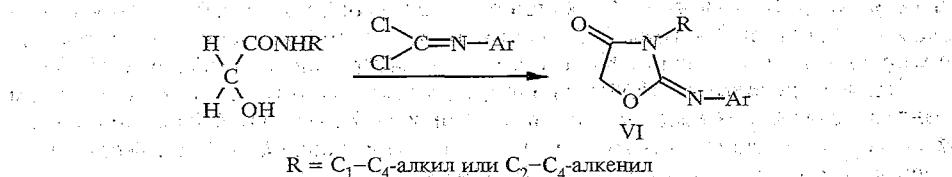
При реакции с тиомочевинами в присутствии этилата натрия выходы продуктов II меньше (43...68%) вследствие образования в качестве примеси 2-тио-4-оксазолидона.

Взаимодействие эфиров IV с диалкилцианамидами в присутствии катализитических количеств гидрида натрия приводит к образованию 2-диалкиламино-4-оксазолинонов III с выходами 30...61%. Реакция с диметилцианамидом протекает в течение 1,5 ч, тогда как с этилметил-, диэтил- и дибутилцианамидом требуется увеличение времени до 20 ч.

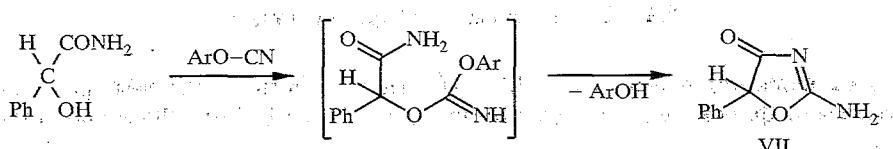
Карбодиимиды реагируют с эфирами IV в присутствии гидрида натрия или хлорида меди (II). Продуктами реакции являются иминооксазолидоны V. Синтез требует продолжительного нагревания (~56 ч). Соединения V могут быть также синтезированы из карбодиимидов, получаемых *in situ* из N,N'-дизамещенных тиомочевин в присутствии окиси ртути (II) [21].

1.2. С участием α -гидрокси- и α -галогенамидов

Взаимодействием α -гидроксиамидов с N-дихлорметиленариламинами в присутствии органического основания получают 2-ариламино-4-оксазолидоны (VI) [23].

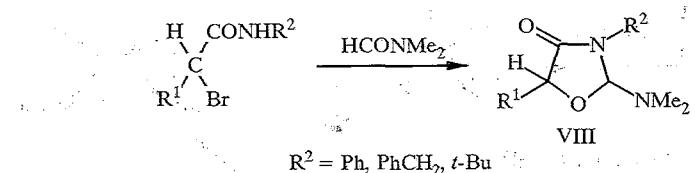


Из амида миндальной кислоты и фенилцианата синтезирован 5-фенил-2-амино-4-оксазолинон (VII) [24].



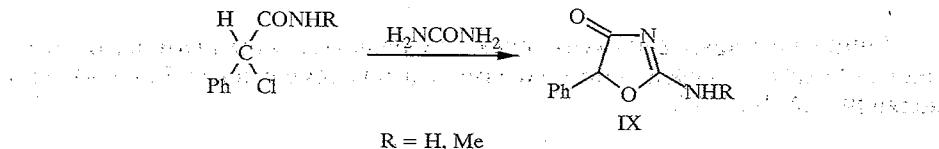
Взаимодействие α -гидроксиамидов с цианамидами приводит к образованию тех же аминооксазолидонов III, что и с α -гидроксиэфирами, но выходы этих продуктов снижаются до 30% [17].

Циклоконденсация α -бромпропанамидов ($\text{R}^1 = \text{Me}$) с диметилформамидом в присутствии окиси серебра (~20 °C, 1...5 сут) приводит с хорошим выходом к образованию 2-диметиламино-5-метил-4-оксазолидонов (VIII) [25].



В аналогичных условиях выходы продуктов VIII из α -бромоацетамидов ($R^1 = H$) не превышают 5%, что, по-видимому, связано с их легким гидролизом.

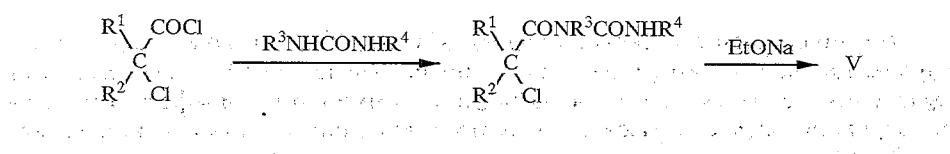
Сплавлением или длительным кипячением в толуоле (36...48 ч) фенилхлорацетамида или N-метилфенилхлорацетамида с мочевиной получают 2-амино-5-фенил-4-оксазолиноны (IX) [26].



N-Замещенные мочевины в этой реакции образуют смесь соответствующих 1-R-фенилгидантоина, 5-фенилоксазолидин-2,4-диона и некоторых веществ неустановленного строения. При взаимодействии дифенилхлорацетамида или N-метилдифенилхлорацетамида с мочевиной и ее производными ожидаемых 2-имино-4-оксазолидонов получить не удалось [27].

1.3. Циклизацией уреидов α -галогенкарбоновых кислот

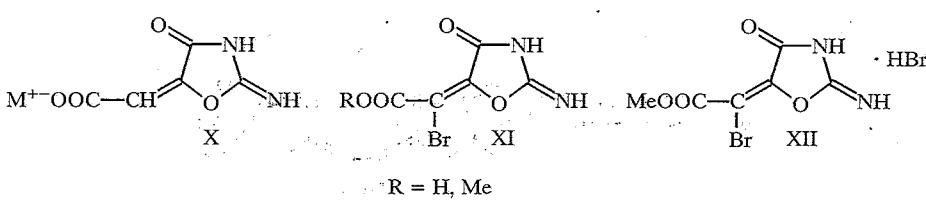
При нагревании хлорангидридов α -хлоркарбоновых кислот с замещенными мочевинами образуются уреиды α -хлоркарбоновых кислот, которые циклизуются в присутствии этилата натрия в 2-имино-4-оксазолидоны V [28—40].



Циклизация уреидов, полученных из симметричных мочевин, осложняется побочными процессами, поэтому выходы целевых продуктов V не превышают 30%.

В качестве циклизующих агентов помимо этилата натрия могут быть использованы триэтиламин, щелочи, гидрокарбонат натрия. Использование последнего позволяет увеличить выход V на 20...30 % [32].

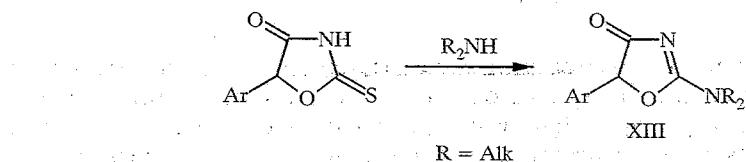
Значительно легче циклизуются моноуреиды α -галогендикарбоновых кислот. Так, калиевая или натриевая соль моноуреида 2-броммалеиновой кислоты циклизуется при перемешивании в ацетатном буфере в течение 2 ч в соответствующую соль 2-имино-5-карбоксиметилен-4-оксазолидона (X) [41].



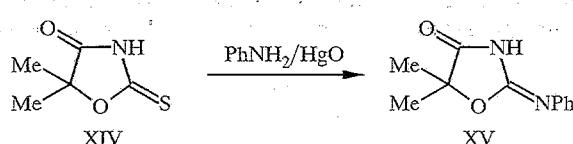
Бромирование метилового эфира моноуреида малеиновой кислоты в водном растворе приводит к образованию 5-[бром(метоксикарбонил)метил]-4-оксазолидона XI [42], а в дихлорэтане — к его бромистоводородной соли (XII) [43].

1.4. Аминолизом и гидразинолизом производных 2-тиоксо-4-оксазолидонов

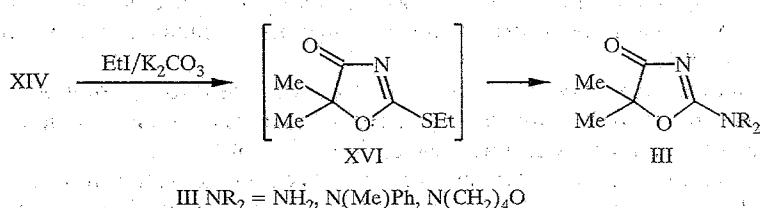
Аминолиз 5-арил-2-тиоксо-4-оксазолидонов вторичными аминами позволяет получать с умеренными выходами 2-аминозамещенные 5-арил-4-оксазолидоны (XIII) [17].



Применение первичных аминов зачастую приводит к деструкции оксазолинового цикла. Проведение реакции в присутствии окиси ртути (II) позволяет этого избежать. Так, из 5,5-диметил-2-тиоксо-4-оксазолидона (XIV) и анилина был получен 5,5-диметил-2-фенилимино-4-оксазолидон (XV) [44].

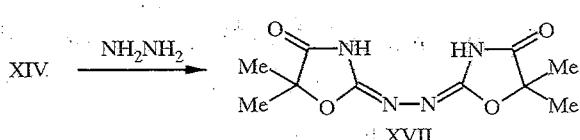


Этилированием тиоксооксазолидона XIV ѹодистым этилом в присутствии карбоната калия получают S- этилпроизводные (XVI), которые без выделения обрабатывают газообразным аммиаком, морфином или N-метиланилином с образованием соответствующих 2-амино-4-оксазолинонов III [44].



Ранее соединения III были получены непосредственным взаимодействием оксазолиона XVII с аминами [45].

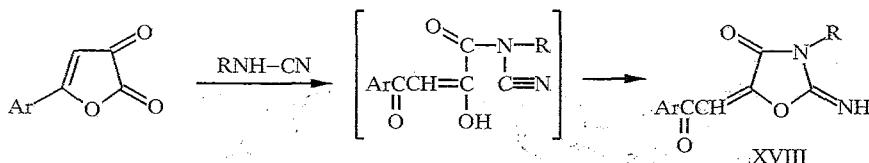
Обработкой соединения XIV 80% гидразином в спирте в течение 24 ч получают бис(4-оксо-5,5-диметилоксазолидинил-2)азин (XVII) [44].



1.5. Рециклизацией

5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов, цианамидами

Нами разработан метод синтеза 2-имино-5-фенацилиден-4-оксазолидонов (XVIII), основанный на реакции 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с цианамидом или его монозамещенными производными [46—51]:



XVIII Ar = Ph, *p*-MeC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄, *p*-ClC₆H₄; R = H, *i*-Pr, Ph, *o*-MeC₆H₄, *o*-ClC₆H₄, C(=NH)NH₂

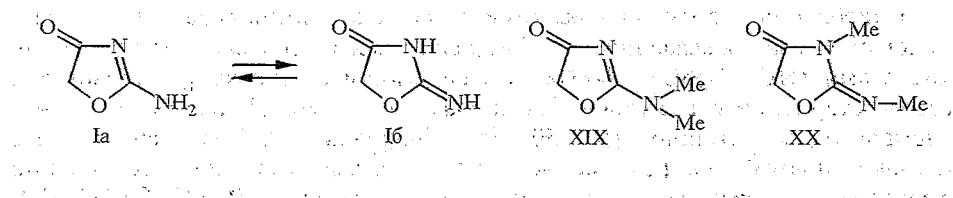
Метод прост в исполнении, дает высокие выходы продуктов, позволяет варьировать заместители в положении 3 гетероцикла, но имеет ограничения в выборе цианамидов. Так, наличие в реагенте объемного радикала (R = *трет*-бутил) или акцепторных заместителей (R = PhCO, 2-бензимидазолил) приводят не к иминооксазолидонам XVIII, а к соответствующим производным 1,3-оксазин-4-она [50, 52].

Образование соединения XVIII (R = C(=NH)NH₂) из фурандиона и дицианамида возможно только в уксусной кислоте и при полном отсутствии в ней воды [53, 54]. При несоблюдении этих условий продукт XVIII подвергается гидролизу с отщеплением амидинового фрагмента и рециклизации в изомерные гидантоины [54].

2. ТАУТОМЕРИЯ, ГЕОМЕТРИЧЕСКАЯ И ОПТИЧЕСКАЯ ИЗОМЕРИЯ

Соединения I—III, V являются удобными объектами для стереохимического изучения. На различных гомологах изучались прототропная амино-имино таутомерия, *E/Z*-изомерия и энантиомерия.

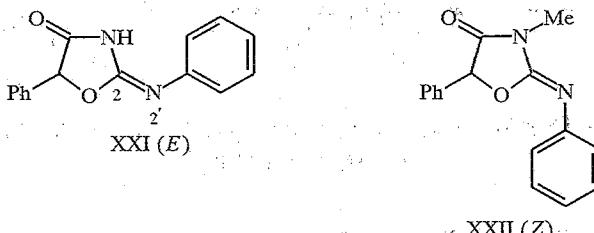
На основании сопоставления данных УФ, ИК и ПМР спектров 2-амино-4-оксазолиона I (R¹ = R² = H), потенциально существующего в одной из таутомерных форм Ia или Ib и фиксированных метилзамещенных (XIX и XX), моделирующих амино- и иминоформу, сделано заключение о преимущественном или исключительном существовании соединения I в растворах в форме аминотаутомера Ia [2, 55].



Аналогичное сравнение спектральных характеристик 5-арилзамещенных I (R¹ = H, R² = Ar) указывает на то, что независимо от донорных или акцепторных заместителей в фенильном кольце у них также преобладает аминоформа [21, 22, 56]. Спектральные данные этих соединений коррелируют с величинами основности [22]. Строение Ia имеют и их 2-N-алкилзамещенные [57]. Однако замена алкильного заместителя в положении 2 на фенильный (соединение XXI) приводит к «обращению»

таутомерного равновесия в сторону иминоформы [21], что, по мнению авторов работы [58], обусловлено эффектами π — π - и p — p -сопряжения с участием фенильного кольца при экзоциклическом атоме азота $N(2')$, связи $C(2)=N(2')$ и атомов $O(1)$, $N(2')$ и $N(3)$.

Анализ спектров ПМР 5-фенил-2-фенилимино-4-оксазолидона XXI и 3-метил-5-фенил-2-фенилимино-4-оксазолидона (XXII) показал, что, несмотря на структурное сходство, для первого наиболее устойчивым является *E*-изомер, а для второго — *Z*-изомер [58].



Различия в конфигурации этих соединений связаны со стерическим отталкиванием заместителей Me и Ph в оксазолидоне XXII.

При наличии в положении 5 соединений I—III, V двух разных заместителей ($R^1 \neq R^2$) атом углерода становится хиральным, что делает эти соединения оптически активными. Это подтверждено стереонаправленным синтезом *D*(+)- и *L*(-)-2-амино-5-фенил-4-оксазолинона с показателями угла вращения $[\alpha]_D^{25} +164^\circ$ и -164° соответственно. При добавлении в раствор кислоты или щелочи оба антипода рацемизуются [59, 60].

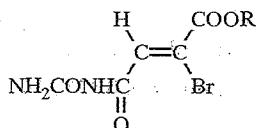
3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Большинство химических реакций соединений I—III, V протекает с участием амино- или иминогруппы и гетероцикла (иногда это происходит одновременно). Карбонильная группа, как правило, непосредственно в химических превращениях не участвует, но ее влияние оказывается на реакционной способности как амино- и иминогрупп, так и гетероцикла.

3.1. Реакции гетероцикла

Наиболее полно изучены реакции гидролиза и аминолиза аминооксазолинонов и иминооксазолидонов. Гидролиз разбавленными минеральными кислотами (HCl , H_2SO_4 , H_3PO_4) в зависимости от структуры приводит к соответствующим оксазолидин-2,4-дионам [7, 17, 26, 31, 33, 34, 61] или к изомерным гидантоинам [49, 50, 54]. Гидролиз $NaOH$ протекает более глубоко, поэтому из реакционной смеси помимо указанных соединений выделены продукты расщепления цикла: $R^1R^2C(OH)COOH$, $R^1R^2C(OH)CONH_2$, $R^3NHCONHR^4$. Обнаружены некоторые закономерности щелочного гидролиза соединений III и V, связанные с их структурой. Так, легкость гидролиза соединений III ($R^3 = H$) или V ($R^3 = H$) уменьшается в зависимости от R^4 в ряду $Me > H > Ph$, а при $R^1 = R^2$ в зависимости от R^3 в ряду $Me > Et > PhCH_2$; при $R^1 = R^2 = H$ устойчивость к гидролизу увеличивается. При $R^3 \neq R^4$ соединение III гидролизуется легче, чем соединение V [15, 16].

Метиловый эфир XI при действии эквимолярного количества гидроокиси калия образует продукт раскрытия оксазольного цикла — моноуреид 2-бромфумаровой кислоты (XXIII) [42].

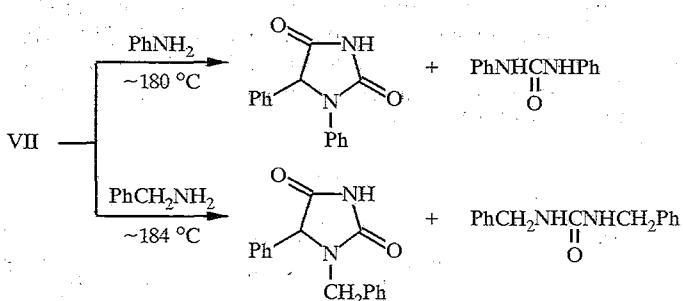


XXIII

Аминолиз 5-замещенных 2-амино-4-оксазолинона VII вторичными аминами приводит к их переаминированию с образованием 2-диалкиламино-4-оксазолинонов III [8, 17, 34, 62].

Диалкиламины с разветвленной или длинной алкильной цепочкой реагируют значительно труднее.

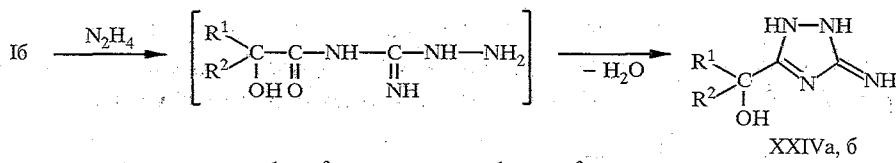
На аминолиз оксазолинона VII первичными аминами влияют температура и условия реакции. Так, его кипячение с анилином и бензиламином при температуре 180...184 °С приводит к образованию соответствующих изомерных гидантонов и 1,3-замещенных мочевин.



Вероятно, направление реакции включает нуклеофильную атаку первичного амина по атому C₅ оксазолинового цикла с образованием интермедиата типа PhCH(NHR)CONHCONHR, одна часть которого циклизуется с образованием гидантонина, а другая подвергается дальнейшему аминолизу с образованием соответствующей мочевины [17].

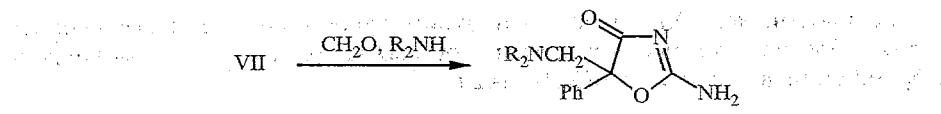
Проведение реакции в более мягких условиях (кипение в спирте) приводит к оксазолинону XXI и 2-бензиламино-5-фенил-4-оксазолинону. Аналогично протекает реакция с непредельными первичными аминами [39].

Гидразингидрат раскрывает цикл 5-замещенных иминооксазолидонов Iб с образованием промежуточных ациламиногуанидинов, которые в условиях реакции отщепляют воду и циклизуются в 5-(α -оксиалкил)-1,2,4-триазолины (XXIV) [44].



I6, XXIVa $R^1 = R^2 = \text{Me}$; XXIV6 $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CHMe}_2$

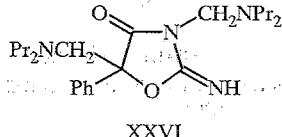
Неоднозначно протекает аминометилирование оксазолинового цикла. Структура образующихся оснований Манниха (XXV—XXIX) впрямую зависит от природы аминокомпонента. Так, при реакции оксазолиона VII с вторичными аминами и формалином в кислой среде выделены его R_2NCH_2 -замещенные (XXV) [63].



XXVa, 6

XXVa R = Et, б R₂ = (CH₂)₅

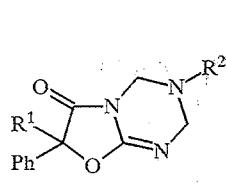
В аналогичных условиях с дипропиламином получено 3,5-бис(дипропиламинометил) производное XXVI.



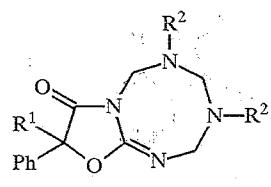
XXVI

Считается, что и образование соединений XXV идет через промежуточные 3,5-бис(диалкиламинометил) производные, однако вследствие меньшей устойчивости к сольволизу в условиях реакции они отщепляют диалкиламинометильную группу в положении 3, что, в конечном счете, приводит не к бис-, а к монопроизводному.

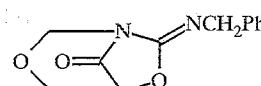
С первичными аминами в реакцию Манниха вовлекаются не только оксазолиновый цикл, но и аминогруппа. При использовании в качестве аминокомпонента бутиламина, *трет*-бутиламина, N,N-диметил-1,3-диаминопропана и анилина образуются оксазоло[3,2-*a*]-1,3,5-триазины (XXVII), применение метиламина и циклогексиламина приводит к оксазоло[3,2-*a*]-1,3,5,7-тетразоцинам (XXVIII) [63].



XXVII



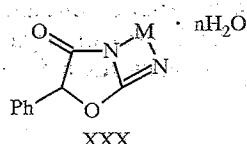
XXVIII



XXIX

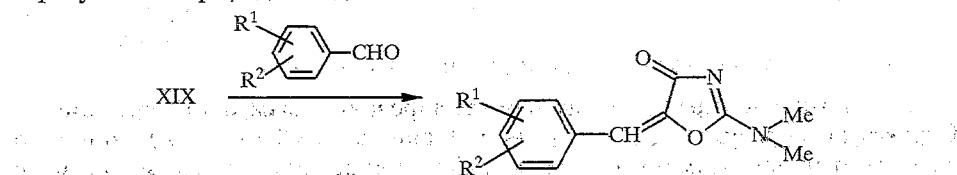
В случае бензиламина вместо продукта аминометилирования был выделен 7-бензиламино-8-оксо-5-фенил-1-аза-3,6-диоксабицикло[3.2.1]октан (XXIX) [64]. Его образование, по-видимому, обусловлено последовательно идущими реакциями переаминирования, бисоксиметилирования и дегидратации.

С участием атомов азота гетероцикла и аминогруппы связано образование внутрикомплексных солей XXX [65–69].



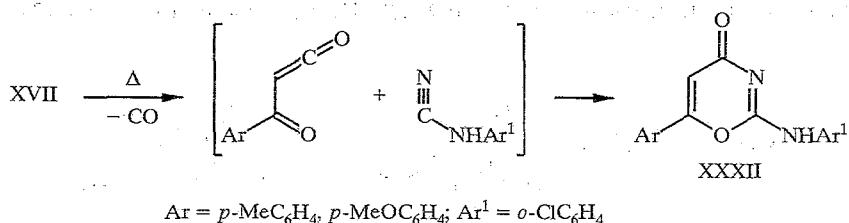
M = Mg, FeOH, Cu; n = 2 (M = Cu); n = 3 (M = Mg, FeOH)

При конденсации оксазолинонов XIX с ароматическими альдегидами образуются 5-аридиден-2-диметиламино-4-оксазолиноны (XXXI) [70].



$R^1 = R^2 = H, OH, Alk, AlkO, Hal$

В целом оксазолиновый цикл аминооксазолинонов и иминооксазолидонов устойчив к воздействию температуры. Однако при термолизе соединений XVII (120...130 °C) происходит деструкция оксазолидинового цикла с выделением окиси углерода. Образующиеся при этом ароилкетен и арилцианамид вступают в гетеропреакцию Дильса—Альдера, что приводит к производным 1,3-оксазин-4-онов (XXXII) [71, 72].

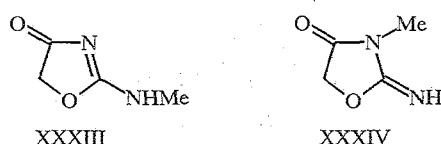


Гидрогенолиз иминооксазолидонов XI в воде приводит к уреиду малеиновой кислоты, а в спирте — к уреиду янтарной кислоты [73].

3.2. Реакции, протекающие по аминогруппе

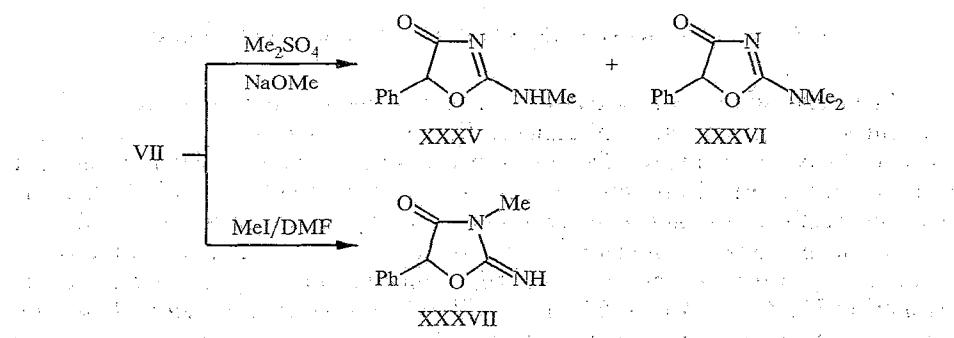
Наиболее полно изученные реакции алкилирования и ацилирования не всегда протекают региоселективно. В большинстве случаев в алкилировании участвует как экзо-, так и эндоциклический атом азота, что приводит к образованию смеси гомологов. Вариацией алкилирующих реагентов, их количеств и растворителей удается добиться селективности за счет участия в реакции одного из атомов азота [75].

При взаимодействии соединения I ($R^1 = R^2 = H$) с диазометаном образуются 2-метиламино-4-оксазолинон (XXXIII) и 3-метил-2-амино-4-оксазолидон (XXXIV) [55].



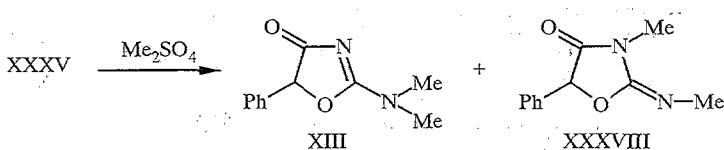
При значительном избытке диазометана выделен только один продукт XIX.

В результате алкилирования аминооксазолинона VII диметилсульфатом образуется смесь его 2-монометил- и 2-диметилпроизводных (XXXV и XXXVI). Их выход изменяется в зависимости от соотношения реагентов [17, 21, 74]; так, при $VII : Me_2SO_4 = 1 : 1$ выходы продуктов XXXV и XXXVI составляют 20 и 16%, а при соотношении 1 : 2 — 9 и 32% соответственно.

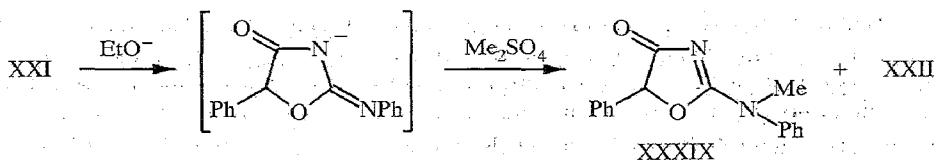


Реакция с йодистым метилом протекает исключительно с участием эндоциклического атома азота, что приводит к образованию 2-имино-3-метил-4-оксазолидона (XXXVII) [8, 21].

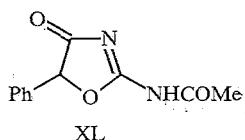
В отличие от незамещенного по аминогруппе оксазолинона VII алкилирование диметилсульфатом 2-метиламиноизводного XXXV осуществляется по аминогруппе и по атому азота гетероцикла одновременно с образованием смеси изомеров XIII и XXXVIII в соотношении 10 : 1 [21, 58].



Метилирование 2-фенилиминопроизводного XXI менее селективно, так как в этом случае соотношение продуктов реакции XXXIX : XXII = 3 : 1 [58].



Ацилирование аминооксазолинона VII уксусным ангидридом [76] или ацетилхлоридом в бензole в присутствии триэтиламина [77] протекает с образованием 2-ацетиламиноизводного (XL).



4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

В соответствии со структурой описываемых соединений фактический материал по их биологической активности разделен нами на две части. В первой последовательно рассматриваются свойства N-незамещенных, N-монозамещенных и N-дизамещенных 2-амино-4-оксазолинонов Ia, во второй — производных 2-амино-4-оксазолидона Iб.

4.1. Биологическая активность аминооксазолинонов

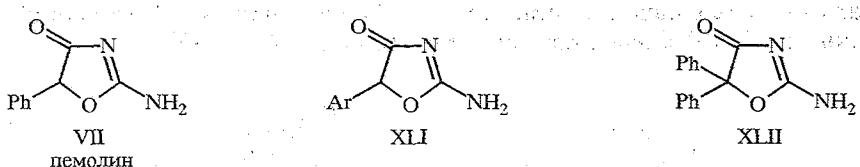
О воздействии на живой организм родоначальника ряда — 2-амино-4-оксазолинона — ранее не сообщалось. Как упоминалось выше, первым его производным, проявившим биологическую активность и вызвавшим интерес фармакологов, был 2-амино-5-фенил-4-оксазолинон (VII) [3, 4]. Оказалось, что он возбуждает центральную нервную систему, ослабляет действие гексенала и подобно другим стимуляторам ЦНС влияет на аппетит и усиливает у животных диурез. Его LD₅₀ при введении внутрь составила для мышей 1150 мг/кг, крыс — 630 мг/кг [78]. D(+)-2-амино-5-фенил-4-оксазолинон и рацемат вызывают у мышей одинаковое повышение моторной

активности. $L(-)$ -форма этого эффекта не вызывает [59, 60]. Нейрохимическими исследованиями установлено избирательное влияние соединения VII на активность триптофанидроксилазы [79]. Медицинский препарат, включающий в качестве основного действующего начала оксазолинон VII, имеет несколько названий — дельтамин [80], традон [81], пемолин [78], из которых наибольшее распространение получило последнее.

Испытания пемолина в клинических условиях показали положительное психотропное действие и не выявили существенных побочных эффектов [80—82]. В качестве индивидуального соединения он был рекомендован для лечения депрессивных состояний [83], а в комбинации с *L*-ДОПА — болезни Паркинсона [84—86].

Дальнейшие исследования показали, что применение соединения VII в виде внутримарлевской магниевой соли XXX (Mg-пемолина) сохраняет психотропные свойства [65—68], положительно сказывается на процессах обучения и запоминания [87, 88], увеличивает радиопротекторное действие [89].

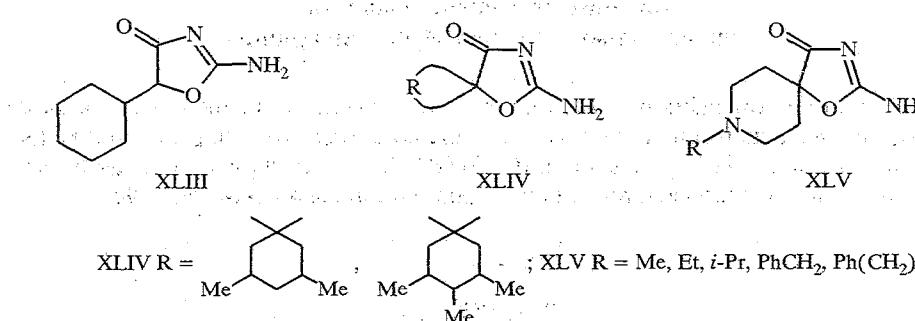
Замена фенильного радикала в оксазолиноне VII на любой другой приводит к ослаблению или потере возбуждающих свойств, а чаще — к проявлению угнетающего действия. Так, близкие пемолину по структуре соединения XLI оказывают подавляющее воздействие на активность мышей [7].



XLI Ar = *o*-ClC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *o*-MeOC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄, 2,3-(MeO)₂C₆H₃, 3,4-(MeO)₂C₆H₃

Введение второго фенильного заместителя в положение 5 оксазолинового цикла приводит к проявлению у соединения **XLII** анальгетической активности [11].

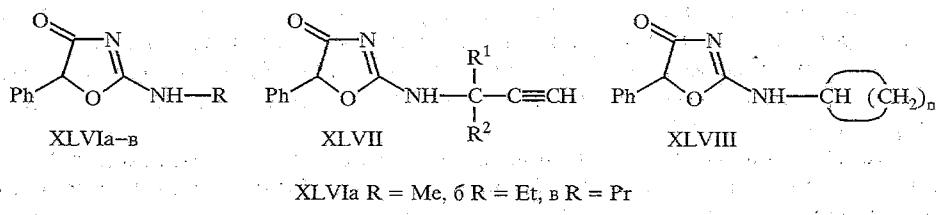
Соединение XLIII с циклогексильным заместителем в положении 5 фармакологической активности не проявило [8]. Спиросоединения XLIV и XLV ($R = Me$) по возбуждающему действию уступают пемолину [10].



Изменение величины циклоалкильного кольца в соединениях XLIV или алкильной цепи в соединениях XLV приводит к инверсии возбуждающего эффекта на угнетающий. Теоретическая возможность наличия противоречивой активности у оксазолинонов XLIV и XLV не подтвердилась в эксперименте [90].

Сравнительное исследование N-монозамещенных оксазолинонов XLVI показало, что стимулируют ЦНС только их N-метил-, N- этил- и

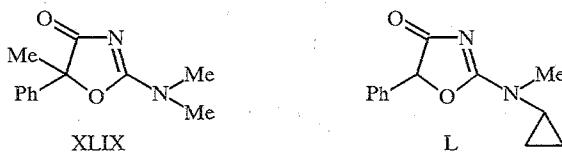
N-пропилпроизводные [91]. Дальнейшее увеличение алкильной цепи или введение арильного заместителя приводит к смене возбуждающего действия на угнетающее [33]. По заключению авторов, замена атома водорода в аминогруппе на Me, Et, Pr усиливает воздействие на центральную нервную систему [91].



Соединения XLVII с ненасыщенным алкинильным заместителем сохраняют стимулирующие свойства [39].

При исследовании аминооксазолинонов XLVIII, содержащих циклоалкильный радикал, было установлено, что свойством возбуждать ЦНС обладают только соединения, содержащие циклопропильный заместитель ($n = 2$). Эти свойства исчезают полностью, когда циклоалкильный радикал содержит более трех атомов углерода [35, 37].

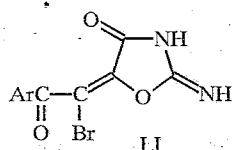
Биологические свойства N-дизамещенных оксазолинонов в литературе отражены в меньшей степени, чем других производных. Сообщается, что соединение XXXVI является мягким стимулятором [17, 62].



Его гомолог по проявляемым свойствам скорее депрессант, чем стимулятор [17]. Замена одного из метильных заместителей в соединении XXXVI на циклопропильный (соединение L) приводит к усилению стимулирующих свойств [38], а фенильного кольца на арилиденовый заместитель (соединение XXXI) — к смене возбуждающего действия на угнетающее [70].

4.2. Биологические свойства производных 2-имино-4-оксазолидонов

В отличие от аминооксазолинонов, производные иминооксазолидонов обладают меньшей направленностью и более широким спектром биологического действия. Так, у соединений XVIII ($R = H$) наряду с седативным обнаружены противовоспалительное и анальгетическое действие [92].



Введение в эти соединения атома брома (LI) приводит к проявлению у них antimикробных [92] и пестицидных [93] свойств; а наличие в положении 3 гетероцикла алкильного или арильного заместителей снижает все виды активности [50]. Последний эффект наблюдается и при введении препаратов *per os* [94].

2-Фенилимино-4-оксазолидоны VI проявляют гербицидную и/или альгидную активность [23, 40].

Изложенный выше материал показывает, что для большинства производных 2-амино-4-оксазолиона и 2-имино-4-оксазолидона характерно выраженное психотропное действие активирующей или депримирующей направленности. Два из наиболее активных соединений (пемолин и Mg-пемолин) нашли применение в медицине в качестве психостимуляторов. Химические свойства описываемых соединений использованы в синтезе оротовой кислоты (витамин B13) [41] и антибиотика индолмицина [95]. Обнаружение новых видов активности (антагипоксической, противовоспалительной) свидетельствует о перспективности поиска лекарственных препаратов в указанных рядах соединений. Иминооксазолидоны с пестицидной активностью могут найти применение в сельском хозяйстве.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Traube W., Ascher R.* // Ber. — 1913. — Bd 46. — S. 2077.
2. *Rapi G., Ginanneschi M., Belgodere E.* // Chim. e ind. — 1970. — Vol. 52. — P. 1126.
3. *Schmidt L.* // Arzneim.-Forsch. — 1956. — Bd 6. — S. 423.
4. *Lienert G. A., Janke W.* // Arzneim.-Forsch. — 1957. — Bd 7. — S. 436.
5. *Clark-Lewis J. W.* // Chem. Rev. — 1958. — Vol. 58. — P. 63.
6. *Рябухин Ю. И., Фалеева Л. Н., Косулина Т. П., Кульнович В. Г.* // ХГС. — 1991. — № 6. — С. 723.
7. *Najer H., Gindicelli R., Joannic-Voisinet E., Joannic M.* // Bull. soc. chim. France. — 1961. — N 6. — P. 1226.
8. *Najer H., Gindicelli R., Menin J.* // Bull. soc. chim. France. — 1963. — N 2. — P. 328.
9. Pat. 1260002 Fr. / *Jouly A.* // РЖХим. — 1962. — 14Л195.
10. Pat. 4119M Fr. / *Aron—Samuel J. M. D.* // РЖХим. — 1968. — 17Н367П.
11. *Harnden M. R., Rasmussen R. R.* // J. Med. Chem. — 1969. — Vol. 12. — P. 919.
12. *Clemmensen E., Heitman A. H. C.* // Amer. Chem. J. — 1908. — Vol. 40. — P. 280.
13. *Clemmensen E., Heitman A. H. C.* // Amer. Chem. J. — 1909. — Vol. 42. — P. 319.
14. *Elmore D. T., Ogle J. R.* // Tetrahedron. — 1958. — Vol. 3. — P. 310.
15. *Aspelund H.* // Acta Acad. aboensis. — 1965. — Bd 25, N 5. — S. 21; РЖХим. — 1967. — 1Ж324.
16. *Aspelund H.* // Acta Acad. aboensis. — 1967. — Bd 26, N 8. — S. 13; РЖХим. — 1968. — 3Ж376.
17. *Howell Ch. F., Quinones N. Q., Hardy R. A.* // J. Org. Chém. — 1962. — Vol. 27. — P. 1679.
18. *Howell Ch. F., Fulmor W., Quinones N. Q., Hardy R. A.* // J. Org. Chem. — 1964. — Vol. 29. — P. 370.
19. *Schmidt E., Care N.* // Ann. — 1961. — Bd 639. — S. 24.
20. *Rapi G., Sbrana G., Gelsomini N.* // J. Chem. Soc. — 1971. — C, N 22. — P. 3827.
21. *Howell Ch. F., Quinones N. Q., Hardy R. A.* // J. Org. Chem. — 1962. — Vol. 27. — P. 1686.
22. *Najer H., Gindicelli R., Menin J., Voronine N.* // Bull. soc. chim. France. — 1967. — N 1. — P. 207.
23. Пат. 1574172 SU / *Велинга К., Эссен Я. Х. Х.* // Б. И. — 1990. — № 23.
24. *Martin D., Bacaloglu R.* // Organische Synthesen mit Cyansäureestern. — Berlin: Akad. Verlag, 1980. — S. 62.
25. *D'Angeli F., Cavicchioni G., Catelani G., Marchetti P., Marau F.* // Gazz. chim. ital. — 1989. — Vol. 119. — P. 471.
26. *Aspelund H.* // Suomen Kemistiseuran tiedonantoja. — 1960. — Vol. 69, N 3—4. — P. 123; РЖХим. — 1962. — 14Ж266.
27. *Aspelund H.* // Suomen Kemistiseuran tiedonantoja. — 1960. — Vol. 69, N 3—4. — P. 133; РЖХим. — 1962. — 15Ж235.
28. *Aspelund H.* // Acta Acad. aboensis. — 1939. — Bd 11. — S. 14; Chem. Zbl. — 1939. — 110 [II]. — S. 3092.
29. *Aspelund H.* // Acta Acad. aboensis. — 1939. — Bd 12. — S. 5; C. A. — 1947. — Vol. 41. — 2413.
30. *Aspelund H.* // Finska Kemistsamfundets Medd. — 1940. — Vol. 49. — P. 49.; C. A. — 1941. — Vol. 35. — 2143.
31. *Aspelund H.* // Acta Acad. aboensis. — 1967. — Bd 27, N 7. — S. 8; РЖХим. — 1968. — 12Ж195.
32. *Aspelund H.* // Acta Acad. aboensis. — 1967. — Bd 26, N 11. — S. 12; РЖХим. — 1968. — 3Ж368.
33. *Najer H., Gindicelli R.* // Bull. soc. chim. France. — 1961. — N 6. — P. 1231.
34. *Najer H., Gindicelli R., Menin J.* // Bull. soc. chim. France. — 1962. — N 6. — P. 1186.

35. *Najer H., Gindicelli R., Menin J.* // *Bull. soc. chim. France.* — 1963. — N 8—9. — P. 1810.
36. А. с. 161760 СССР / Смолянка И. В., Хрипак С. М. // Б. И. — 1964. — № 8.
37. Pat. 4827M Fr. / РЖХим. — 1969. — 2Н329П.
38. Pat. 191Cам Fr. / РЖХим. — 1970. — 6Н491П.
39. Pat. 3578672 USA / *Lu Ch. M., Norton B. W.* // РЖХим. — 1972. — 4Н354П.
40. Пат. 1556539 SU / Велинга К., Эссен Я. Х. Х. // Б. И. — 1990. — № 13.
41. А. с. 549463 СССР / *Юргевиц И. К., Микстайс У. М.* // Б. И. — 1977. — № 9.
42. *Юргевиц И. К., Купче Э. Л., Микстайс У. М.* // ХГС. — 1979. — № 7. — С. 972.
43. *Юргевиц И. К., Купче Э. Л.* // ХГС. — 1980. — № 11. — С. 1474.
44. *Leistner S., Wagner G., Richter H.* // *Z. Chem.* — 1974. — Bd 14. — S. 267.
45. *Davies I. S. H., Hook W. H., Long F.* // *J. Chem. Soc.* — 1950. — P. 36.
46. А. с. 1057498 СССР / *Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д., Шепетъко Н. Н., Богачев Ю. С.* // Б. И. — 1983. — № 44.
47. *Nekrasov D. D., Rudenko M. A.* // VI International Conference on Organic Synthesis. Abstr. — Moscow, 1986. — P. 155.
48. *Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д.* // ЖОрХ. — 1984. — Т. 20, вып. 8. — С. 1755.
49. *Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д.* // ХГС. — 1985. — № 2. — С. 166.
50. *Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д., Закс А. С., Кориценинникова М. И., Колла В. Э., Нижулина С. Н.* // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 2. — С. 157.
51. *Некрасов Д. Д.* // ХГС. — 1994. — № 9. — С. 1155.
52. *Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д.* // ЖОрХ. — 1988. — Т. 24. — С. 2237.
53. *Nekrasov D. D., Rudenko M. A., Andreichikov Yu. S.* // V International Symposium on Furan Chemistry. Abstr. — Riga, 1988. — P. 131.
54. *Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д., Руденко М. А., Налимова Ю. А.* // ХГС. — 1988. — № 10. — С. 1411.
55. *Rapi G., Ginannesci M., Belgodere E., Chelli M.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1972. — Vol. 9, N 2. — P. 285.
56. *Najer H., Gindicelli R., Menin J.* // С. г. — 1962. — Vol. 254. — P. 2591.
57. *Najer H., Gindicelli R., Menin J., Loiseau J.* // С. г. — 1962. — Vol. 254. — P. 2173.
58. *Рами С. М., Храброва Е. С., Гинак А. И.* // ХГС. — 1989. — № 3. — С. 388.
59. *Najer H., Gindicelli R., Menin J., Loiseau J.* // *Bull. soc. chim. France.* — 1964. — N 1. — P. 47.
60. Pat. 2551M Fr. / РЖХим. — 1967. — 12Н368П.
61. *Auterhoff H., Stirle J.* // *Arch. Pharm. und Ber. Dtsch. pharm. Ges.* — 1970. — Bd 303. — S. 237; РЖХим. — 1970. — 17Ж453.
62. Pat. 3313688 USA / *Hardi R. A., Charles F., Quinones N. Q.* // С. А. — 1967. — Vol. 67. — 90791п.
63. *Рами С. М., Храброва Е. С., Шамшина Л. П.* // ХГС. — 1990. — № 12. — С. 1670.
64. *Рами С. М., Храброва Е. С., Гинак А. И.* // ХГС. — 1987. — № 12. — С. 1700.
65. Pat. 3108045 USA / *Candon B. H., Chessin M., Lange W. E.* // РЖХим. — 1965. — 12Н244П.
66. Pat. 233020 Aust. / РЖХим. — 1965. — 10Н201П.
67. Pat. 1343484 Fr. / РЖХим. — 1966. — 1Н147П.
68. Pat. 400156 Швейц. / *Candon B. H., Chessin M., Lange W. E.* // РЖХим. — 1967. — 21Н262П.
69. Pat. 301477 Швед. / *Candon B. H., Chessin M., Lange W. E.* // РЖХим. — 1970. — 7Н386П.
70. Pat. 3321470 USA / *Howell Ch., Hardi R. A., Quinones N. Q.* // РЖХим. — 1969. — 5Н267П.
71. А. с. 1051084 СССР / *Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д., Коновалов А. Ю.* // Б. И. — 1983. — № 40.
72. *Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д.* // ЖОрХ. — 1984. — Т. 20. — С. 217.
73. *Юргевиц И. К., Озольс А. И., Купче Э. Л., Микстайс У. Я.* // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1982. — № 3. — С. 372.
74. Pat. 3047461 USA / *Hardi R. A., Howell Ch., Quinones N. Q.* // РЖХим. — 1964. — 6Н225П.
75. *Рами С. М., Гинак А. И.* // Тез. докл. III Всесоюз. конф. по химии азотсодержащих гетероциклических соединений. — Ростов-на-Дону, 1983. — С. 214.
76. Pat. 1237570 Germ. / *Hansen W., Masch L.-W.* // РЖХим. — 1969. — 1Н241П.
77. *Рами С. М., Желтонон Г. Г., Шамшина Л. П., Басова Ю. Г., Гинак А. И.* // // ХГС. — 1983. — № 5. — С. 601.
78. *McColl J. D., Rice W. B.* // *Canad. J. Biochem. Biophys.* — 1962. — Vol. 40, N 4. — P. 501; РЖБиохим. — 1962. — 21С1365.
79. *Corgier M., Pacheco H.* / *Therapie.* — 1973. — Vol. 28. — P. 639; РЖБиохим. — 1974. — 2Ф209.
80. *Bugard P.* // *Presse med.* — 1960. — Vol. 68. — P. 1785; РЖБиохим. — 1961. — 11С1263.
81. *Kniek B.* // *München med. Wochenschr.* — 1960. — Bd 102. — S. 2102; РЖБиохим. — 1961. — 18С1070.
82. *Bugard P.* / *Therapie.* — 1961. — Vol. 17. — P. 63; РЖБиохим. — 1962. — 18С1387.
83. *Hassar D.* // *Amer. J. Pharm.* — 1976. — Vol. 148. — P. 6; РЖБиохим. — 1977. — 7Ч407.
84. Pat. 3686409 USA / *Plotnikoff N. P.* // РЖХим. — 1973. — 10Н448П.
85. Pat. 3689643 USA / *Plotnikoff N. P.* // РЖХим. — 1973. — 11Н432П.
86. Pat. 3689644 USA / *Plotnikoff N. P.* // РЖХим. — 1973. — 11Н433П.

87. Advances in pharmacology and chemotherapy. Vol. 9. Eds. Garattini S., Hawking F., Goldin A., Kopin S. —New York; London: Academic Press, 1971. — 357 p.
88. Rahwan R. G. // Agents and Actions. — 1971. — Vol. 2, N 3. — P. 87; РЖБиохим. — 1972. — 9Ф2160.
89. Levan H., Hebron D. L. // J. Pharm. Sci. — 1968. — Vol. 57. — P. 1033; РЖХим. — 1969. — 9Ф2091.
90. Ulbricht H. // Pharmazie. — 1987. — Bd 42, N 9. — S. 598.
91. Gindicelli R., Najar H., Proteau M., Sarret M. // C. r. Acad. Sci. — 1962. — Vol. 254. — P. 2862.
92. Некрасов Д. Д., Андрейчиков Ю. С., Марданова Л. Г., Колла В. Э. // Хим.-фарм. журн. — 1993. — № 7. — С. 46.
93. Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д., Руденко М. А. // Тез. докл. регион. научно-техн. конф. «Синтез и применение пестицидов и кормовых добавок в сельскохозяйственном производстве». — Волгоград, 1988. — С. 19.
94. Некрасов Д. Д., Руденко М. А., Андрейчиков Ю. С., Колла В. Э., Марданова Л. Г. // Тез. конф. «Биологически активные соединения: способы получения, промышленный синтез и применение». — Пенза, 1995. — С. 5.
95. Dirlam J. P., Clark D. A., Hecker S. J. // J. Org. Chem. — 1986. — Vol. 51. — P. 4920.

Институт технической химии
Уральского отделения РАН,
Пермь 614600

Поступило в редакцию 16.08.95