

Д. Д. Некрасов

СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АМИНО-4-ОКСАЗОЛИНОВ 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.

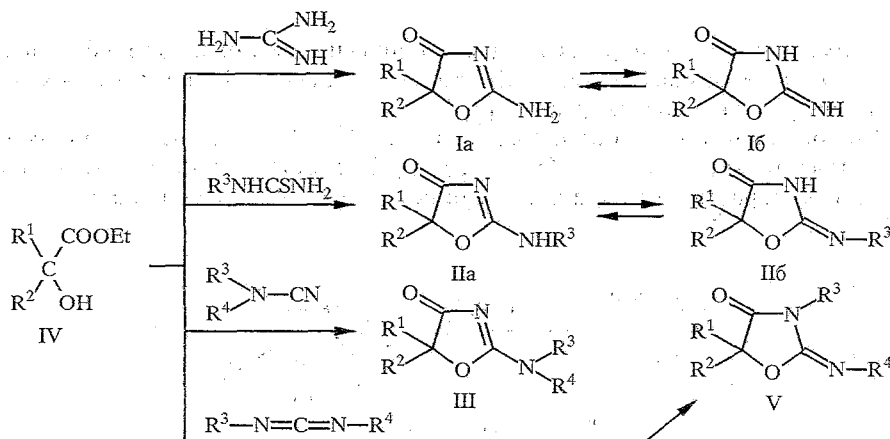
Активный интерес к указанному производным появился после сообщения в 1956 г. о стимулирующем действии на центральную нервную систему 2-амино-5-фенил-4-оксазолинона [3, 4]. С этого времени начался заметный рост числа публикаций, посвященных исследованию биологических свойств его структурных аналогов. 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 гидроклоридом 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%.

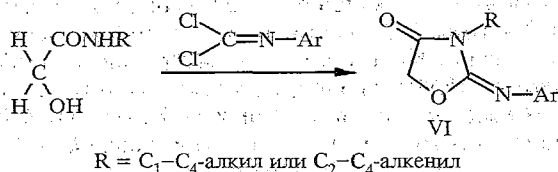
При реакции с тиомочевинами в присутствии этилата натрия выходы продуктов II меньше (43...68%) вследствие образования в качестве примеси 2-тио-4-оксазолидона.

Взаимодействие эфиров IV с диалкилцианамидами в присутствии каталитических количеств гидроксида 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.

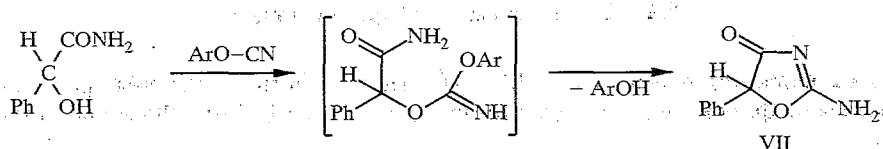
Карбодиимиды реагируют с эфирами IV в присутствии гидроксида натрия или хлорида меди (II). Продуктами реакции являются иминооксазолидоны V. Синтез требует продолжительного нагревания (~56 ч). Соединения V могут быть также синтезированы из карбодиимидов, получаемых *in situ* из N,N'-дизамещенных тиомочевин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

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

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

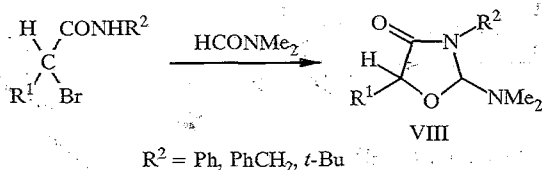


Из амида миндальной кислоты и фенилцианата синтезирован 5-фенил-2-амино-4-оксазолинон (VII) [24].



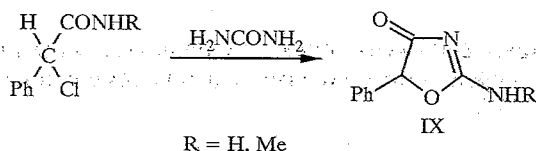
Взаимодействие α -гидроксиамидов с цианамидами приводит к образованию тех же аминноксазолинонов III, что и с α -гидроксиэфирами, но выходы этих продуктов снижаются до 30% [17].

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-оксазолинонов (VIII) [25].



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

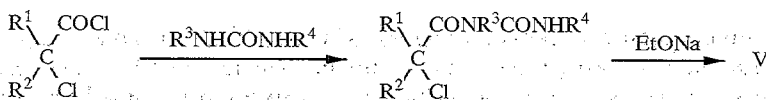
Сплавлением или длительным кипячением в толуоле (36...48 ч) фенолхлорацетамида или N-метилфенолхлорацетамида с мочевиной получают 2-амино-5-фенил-4-оксазолиноны (IX) [26].



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

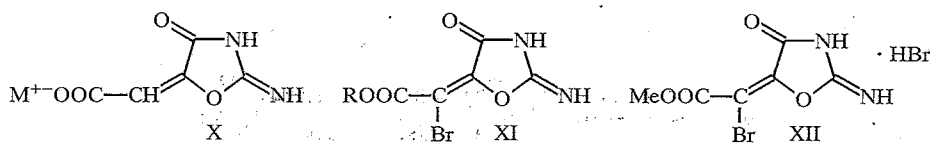
При нагревании хлорангидридов α -хлоркарбоновых кислот с замещенными мочевинами образуются уреиды α -хлоркарбоновых кислот, которые циклизуются в присутствии этилата натрия в 2-имино-4-оксазолидоны V [28—40].



Циклизация уреидов, полученных из симметричных мочевины, 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-карбоксиметилиден-4-оксазолидона (X) [41].

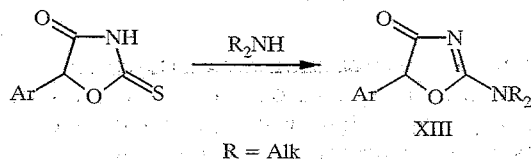


$R = H, Me$

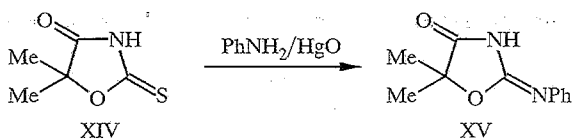
Бромирование метилового эфира моноуреида малеиновой кислоты в водном растворе приводит к образованию 5- [бром (метоксикарбонил) метил]-4-оксазолидона XI [42], а в дихлорэтано — к его бромистоводородной соли (XII) [43].

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

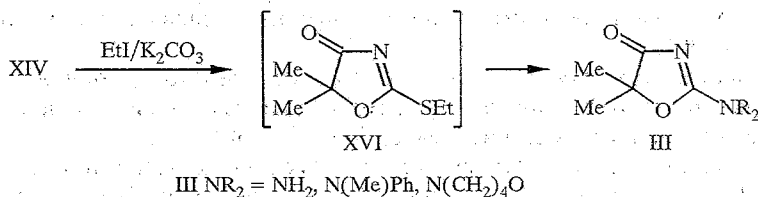
Аминолиз 5-арил-2-тиоксо-4-оксазолидонов вторичными аминами позволяет получать с умеренными выходами 2-аминозамещенные 5-арил-4-оксазолины (XIII) [17].



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].

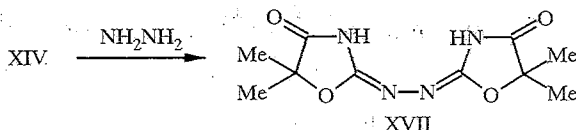


Этилированием тиюксооксазолидона XIV йодистым этилом в присутствии карбоната калия получают S-этилпроизводные (XVI), которые без выделения обрабатывают газообразным аммиаком, морфолином или N-метиланилином с образованием соответствующих 2-амино-4-оксазолинов III [44].



Ранее соединения III были получены непосредственным взаимодействием оксазолинона XVI с аминами [45].

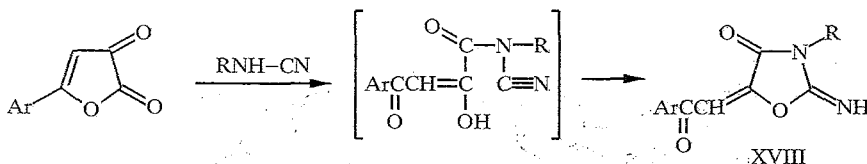
Обработкой соединения XIV 80% гидразином в спирте в течение 24 ч получают бис(4-оксо-5,5-диметил-оксазолидинил-2)азин (XVII) [44].



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

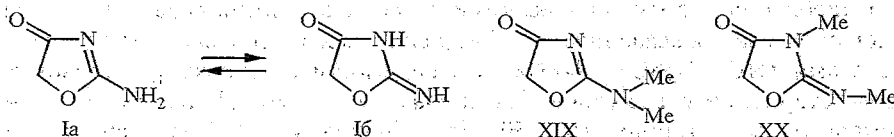
Метод прост в исполнении, дает высокие выходы продуктов, позволяет варьировать заместители в положении 3 гетероцикла, но имеет ограничения в выборе цианамидов. Так, наличие в реагенте объемного радикала (R = *tert*-бутил) или акцепторных заместителей (R = PhCO, 2-бензимидазолил) приводит не к иминооксазолидонам 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 amino-имино таутомерия, *E/Z*-изомерия и энантиомерия.

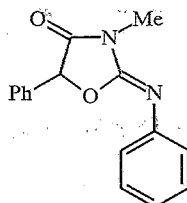
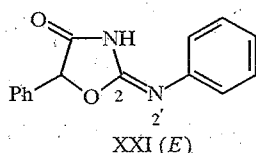
На основании сопоставления данных УФ, ИК и ПМР спектров 2-амино-4-оксазолинона I (R¹ = R² = H), потенциально существующего в одной из таутомерных форм Ia или Ib и фиксированных метилзамещенных (XIX и XX), моделирующих amino- и иминоформу, сделано заключение о преимущественном или исключительном существовании 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 аминотформа [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 $\pi-\pi$ - и $p-\pi$ -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 рацемизируются [59, 60].

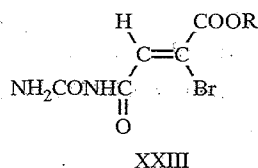
3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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

3.1. Реакции гетероцикла

Наиболее полно изучены реакции гидролиза и аминолитиз аминоксазолинонов и иминоксазолинонов. Гидролиз разбавленными минеральными кислотами (HCl, H₂SO₄, H₃PO₄) 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 гидролизруется легче, чем соединение V [15, 16].

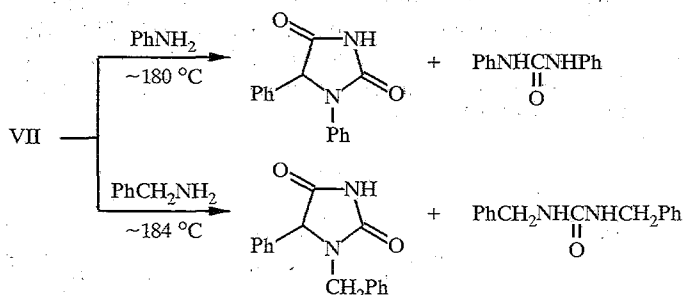
Метилловый эфир XI при действии эквимолярного количества гидроокиси калия образует продукт раскрытия оксазольного цикла — моноуреид 2-бромфумаровой кислоты (XXIII) [42].



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.

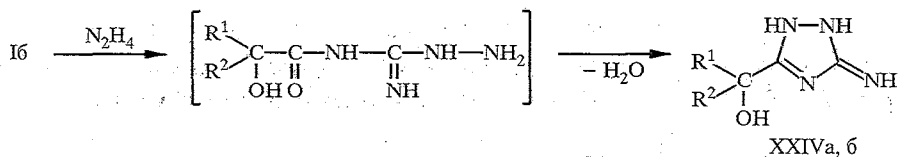
На аминолиз оксазолинона VII первичными аминами влияют температура и условия реакции. Так, его кипячение с анилином и бензиламином при температуре 180...184 °C приводит к образованию соответствующих изомерных гидантоинов и 1,3-замещенных мочевины.



Вероятно, направление реакции включает нуклеофильную атаку первичного амина по атому C(5) оксазолинового цикла с образованием интермедиата типа PhCH(NHR)CONHCONHR, одна часть которого циклизуется с образованием гидантоина, а другая подвергается дальнейшему аминолизу с образованием соответствующей мочевины [17].

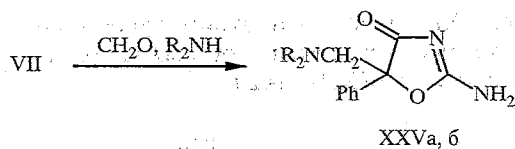
Проведение реакции в более мягких условиях (кипячение в спирте) приводит к оксазолинону XXI и 2-бензиламино-5-фенил-4-оксазолинону. Аналогично протекает реакция с неперелечными первичными аминами [39].

Гидразингидрат раскрывает цикл 5-замещенных иминоксазолинонов I6 с образованием промежуточных ациламиногуанидинов, которые в условиях реакции отщепляют воду и циклизируются в 5-(α-оксиалкил)-1,2,4-триазилины (XXIV) [44].



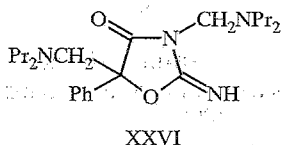
I6, XXIVa R¹ = R² = Me; XXIV6 R¹ = H, R² = CHMe₂

Неоднозначно протекает аминотетилирование оксазолинового цикла. Структура образующихся оснований Манниха (XXV—XXIX) впрямую зависит от природы аминоконпонента. Так, при реакции оксазолинона VII с вторичными аминами и формалином в кислой среде выделены его R₂NCH₂-замещенные (XXV) [63].



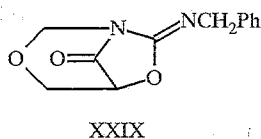
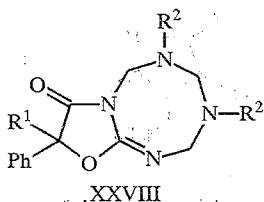
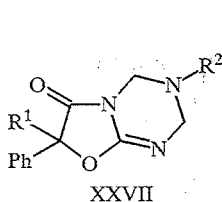
XXVa R = Et, б R₂ = (CH₂)₅

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



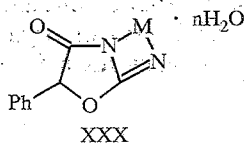
Считается, что и образование соединений XXV идет через промежуточные 3,5-бис(диалкиламинометил)производные, однако вследствие меньшей устойчивости к сольволизу в условиях реакции они отщепляют диалкиламинометильную группу в положении 3, что, в конечном счете, приводит не к бис-, а к монопроизводному.

С первичными аминами в реакцию Манниха вовлекаются не только оксазолиновый цикл, но и аминогруппа. При использовании в качестве аминоконпонента бутиламина, *трет*-бутиламина, N,N-диметил-1,3-диаминпропана 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].



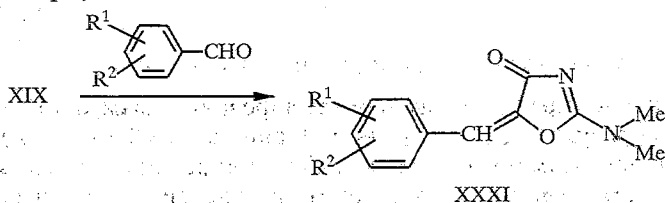
В случае бензиламина вместо продукта аминотетирования был выделен 7-бензиламино-8-оксо-5-фенил-1-аза-3,6-диоксацикло[3.2.1]октан (XXIX) [64]. Его образование, по-видимому, обусловлено последовательно идущими реакциями переаминирования, бисоксиметилирования и дегидратации.

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



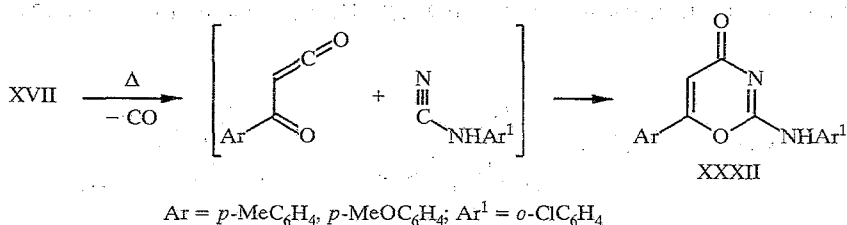
M = Mg, FeOH, Cu; n = 2 (M = Cu); n = 3 (M = Mg, FeOH)

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



R¹ = R² = H, OH, Alk, AlkO, Hal

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

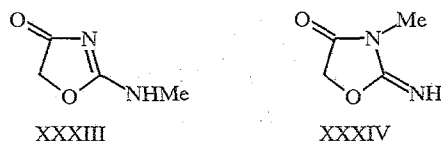


Гидрогенолиз иминоксазолидонов XI в воде приводит к уреиду малеиновой кислоты, а в спирте — к уреиду янтарной кислоты [73].

3.2. Реакции, протекающие по аминогруппе

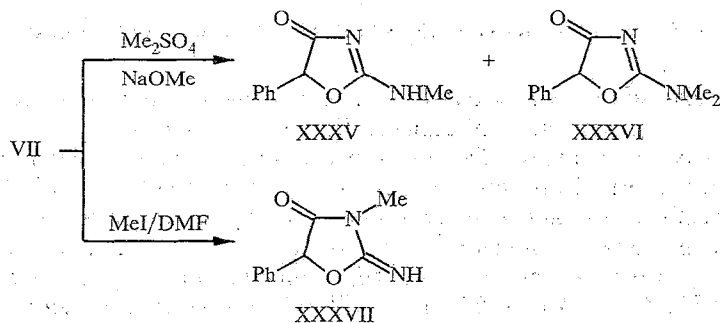
Наиболее полно изученные реакции алкилирования и ацилирования не всегда протекают региоселективно. В большинстве случаев в алкилировании участвует как экзо-, так и эндоциклический атом азота, что приводит к образованию смеси гомологов. Вариацией алкилирующих реагентов, их количеств и растворителей удастся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

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



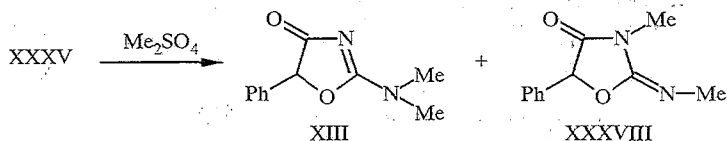
При значительном избытке диазометана выделен только один продукт XIX.

В результате алкилирования аминоксазолинона 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 : $\text{Me}_2\text{SO}_4 = 1 : 1$ выходы продуктов XXXV и XXXVI составляют 20 и 16%, а при соотношении 1 : 2 — 9 и 32% соответственно.

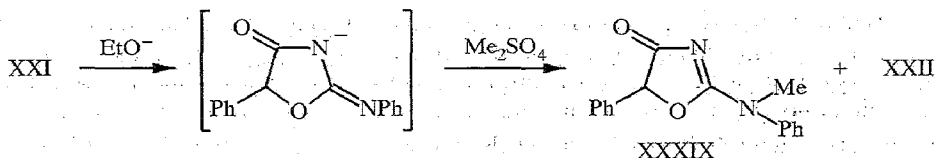


Реакция с йодистым метилом протекает исключительно с участием эндоциклического атома азота, что приводит к образованию 2-имино-3-метил-4-оксазолидона (XXXVII) [8, 21].

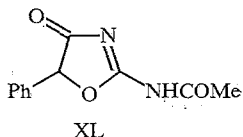
В отличие от незамещенного по аминогруппе оксазолинона VII алкилирование диметилсульфатом 2-метиламинопроизводного XXXV осуществляется по аминогруппе и по атому азота гетероцикла одновременно с образованием смеси изомеров XIII и XXXVIII в соотношении 10 : 1 [21, 58].



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



Ацилирование аминоксозолинона VII уксусным ангидридом [76] или ацетилхлоридом в бензоле в присутствии триэтиламина [77] протекает с образованием 2-ацетиламинопроизводного (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-имино-4-оксазолидона Ib.

4.1. Биологическая активность аминоксозолинонов

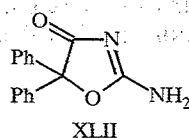
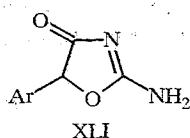
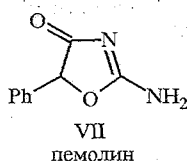
О воздействии на живой организм родоначальника ряда — 2-амино-4-оксазолинона — ранее не сообщалось. Как упоминалось выше, первым его производным, проявившим биологическую активность и вызвавшим интерес фармакологов, был 2-амино-5-фенил-4-оксазолинон (VII) [3, 4]. Оказалось, что он возбуждает центральную нервную систему, ослабляет действие гексенала и подобно другим стимуляторам ЦНС влияет на аппетит и усиливает у животных диурез. Его ЛД₅₀ 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 триптофангидроксилазы [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 внутриклеточной магниевой соли XXX (Mg-пемолина) сохраняет психотропные свойства [65—68], положительно сказывается на процессах обучения и запоминания [87, 88], увеличивает радиопротекторное действие [89].

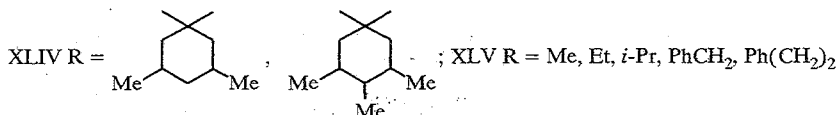
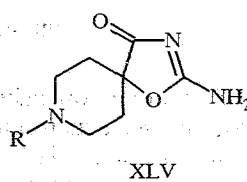
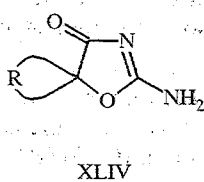
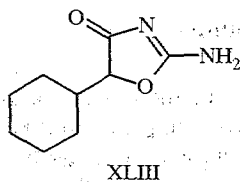
Замена фенильного радикала в оксазолиноне VII на любой другой приводит к ослаблению или потере возбуждающих свойств, а чаще — к проявлению угнетающего действия. Так, близкие пемолину по структуре соединения XLI оказывают подавляющее воздействие на активность мышей [7].



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].

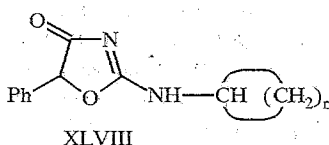
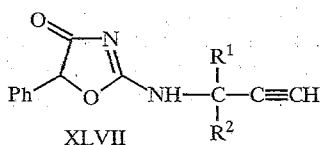
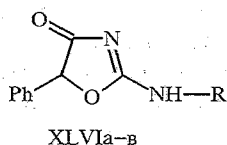
Соединение XLIII с циклогексильным заместителем в положении 5 фармакологической активности не проявило [8]. Спиросоединения XLIV и XLV (R = Me) по возбуждающему действию уступают пемолину [10].



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].

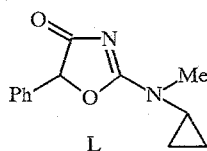
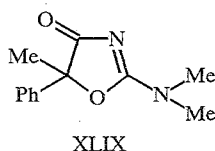


XLVIa R = Me, б R = Et, в R = Pr

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

При исследовании аминоксазолинонов 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].

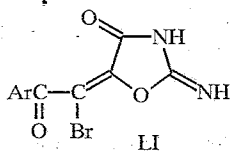
Биологические свойства N-дизамещенных оксазолинонов в литературе отражены в меньшей степени, чем других производных. Сообщается, что соединение XXXVI является мягким стимулятором [17, 62].



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 арилиденный заместитель (соединение XXXI) — к смене возбуждающего действия на угнетающее [70].

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

В отличие от аминоксазолинонов, производные иминоксазолидонов 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 антимикробных [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 альгицидную активность [23, 40].

Изложенный выше материал показывает, что для большинства производных 2-амино-4-оксазолинона и 2-имино-4-оксазолидонона 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 В₁₃) [41] и антибиотика индолмицина [95]. Обнаружение новых видов активности (антигипоксической, 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., Кульневич 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. / Joulty 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. Chem. — 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 Cyansaureestern. — 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 Kemistiseurau tiedonantoja. — 1960. — Vol. 69, N 3—4. — P. 123; РЖХим. — 1962. — 14Ж266.
27. Aspelund H. // Suomen Kemistiseurau 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. 191Cam Fr. / РЖХим. — 1970. — 6Н491П.
39. Pat. 3578672 USA / Ли С. М., Ноттон В. В. // РЖХим. — 1972. — 4Н354П.
40. Пат. 1556539 SU / Велинга К., Эссен Я. Х. Х. // Б. И. — 1990. — № 13.
41. А. с. 549463 СССР / Юргевич И. К., Мукстайс У. М. // Б. И. — 1977. — № 9.
42. Юргевич И. К., Купче Э. Л., Мукстайс У. М. // ХГС. — 1979. — № 7. — С. 972.
43. Юргевич 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., Шенетько 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., Коршенинникова М. И., Колла В. Э., Нишулина 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. Рамзи 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. Рамзи С. М., Храброва Е. С., Шамина Л. П. // ХГС. — 1990. — № 12. — С. 1670.
64. Рамзи 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. Юргевич И. К., Озол А. И., Купче Э. Л., Мукстайс 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. Рамзи 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. Рамзи С. М., Желтоногов Н. Г., Шамина 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. — 2Ф2009.
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., Najer 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