

Д. Р. Латыпова, Л. И. Власова, Н. З. Байбулатова, А. Н. Лобов,
Л. В. Спирихин, В. А. Докичев

СИНТЕЗ НЕПРИРОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

Взаимодействием эфира 3-оксоглутаровой кислоты и бис(метоксикарбонилметил)сульфона с формальдегидом и первичными аминокислотами в условиях реакции Манниха синтезированы в одну стадию неприродные аминокислоты, содержащие 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановый фрагмент.

Ключевые слова: бис(метоксикарбонилметил)сульфон 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оны, диэтиловый эфир 3-оксоглутаровой кислоты, неприродные аминокислоты, 9-тиа-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,9-диоксид, реакция Манниха.

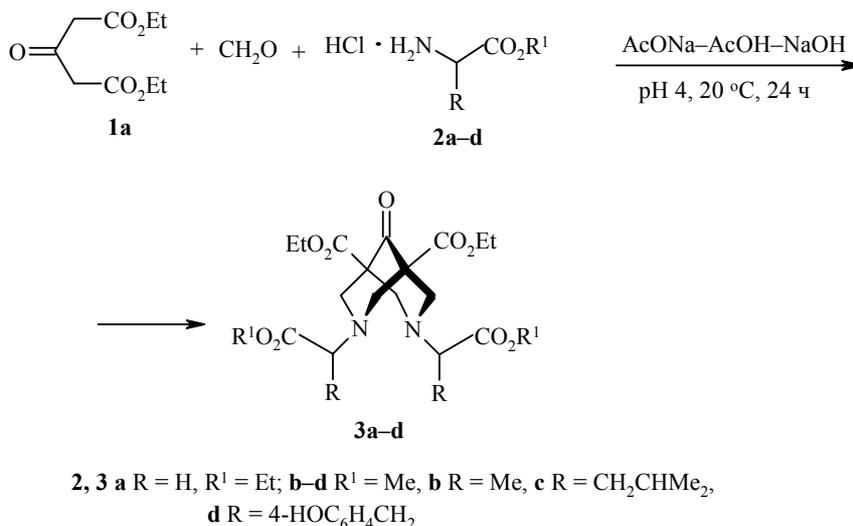
В настоящее время актуальным направлением в области органической и фармацевтической химии является синтез новых конформационно жестких аналогов природных аминокислот [1]. Проявляя сходство по ряду параметров с природными аналогами – классическими двадцатью аминокислотами, эти соединения обладают высоким потенциалом физиологической активности. Ограничивая конформационную подвижность молекулы, можно достигнуть высокой активности и селективности ее взаимодействия с рецептором.

Синтезировано множество конформационно затрудненных и конформационно жестких аминокислот, а на их основе – пептидомиметиков и синтетических пептидов [1]. Однако данные по конформационно жестким циклическим аминокислотам, содержащим 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановый фрагмент, немногочисленны. Большая часть публикаций посвящена синтезу аминокислот путем функционализации природного алкалоида цитизина по атому N-12 [2–4]. Также необходимо отметить работу [5], в которой на примере взаимодействия глицина и L-аланина с параформом и дибензилкетонном были получены два представителя неприродных аминокислот 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанового ряда.

Высокая физиологическая активность (противоопухолевая [6], антиаритмическая [7], инсектицидная [8] и т. д.) производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана предопределяет разработку новых методов и принципов получения аминокислот неприродного происхождения, содержащих 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановый фрагмент и представляющих интерес в качестве перспективных фармацевтических препаратов. Одним из удобных путей синтеза азотистых гетероциклов является реакция СН-кислот с альдегидами и первичными аминами, на основе которой нами разработаны методы получения производных 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана [9, 10] и 9-тиа-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,9-диоксида [11].

В настоящей работе представлен синтез неприродных аминокислот, содержащих 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонановую структуру, на основе конденсации эфира 3-оксоглутаровой кислоты (**1a**) и бис(метоксикарбонилметил)сульфона (**1b**) с формальдегидом и аминокислотами в условиях реакции Манниха. В качестве аминокислот использовали гидрохлориды этилового эфира глицина (**2a**), метиловых эфиров α -аланина (L-изомер или рацемат) **2b**, L-лейцина **2c** и L-тирозина **2d**, а также глицин **2e**.

Известно [12, 13], что направление реакции Манниха в значительной степени определяется кислотностью среды, строением исходных реагентов и природой растворителя. В ходе предварительных исследований установлено, что аминокислоты 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанового ряда на основе диэтилового эфира 3-оксоглутаровой кислоты (**1a**) могут быть получены с достаточно высокими выходами при проведении реакции в системе AcONa–AcOH–NaOH при pH 4. Так, взаимодействие эфира **1a** с 32% водным раствором формальдегида и гидрохлоридом этилового эфира глицина (**2a**) (мольное соотношение 1:4:2) при комнатной температуре в течение 24 ч дает 1,5-ди(этоксикарбонил)-3,7-ди(этоксикарбонилметил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-он (**3a**) с выходом 76%. Следует отметить, что реакция эфира **1a** с аминокислотой **2a** и формальдегидом в среде MeOH–H₂O, 3:1, при комнатной температуре приводит к образованию эфира аминокислоты **3a** с выходом 5%, а повышение температуры до 60 °C дает трудноразделимую смесь продуктов реакции.



В выбранных нами условиях конденсация диэтилового эфира **1a** с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров рацемата α -аланина **2b**, L-лейцина **2c** и L-тирозина **2d** приводит к образованию 1,5-ди(этоксикарбонил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-онов **3b–d** с двумя асимметрическими центрами с выходами 60, 85 и 79% соответственно. Согласно данным ЯМР ¹H и ¹³C, продукты взаимодействия эфира **1a** с формальдегидом и

Т а б л и ц а 1

Спектры ЯМР ^1H эфиров аминокислот 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанового ряда 3а–д, 5

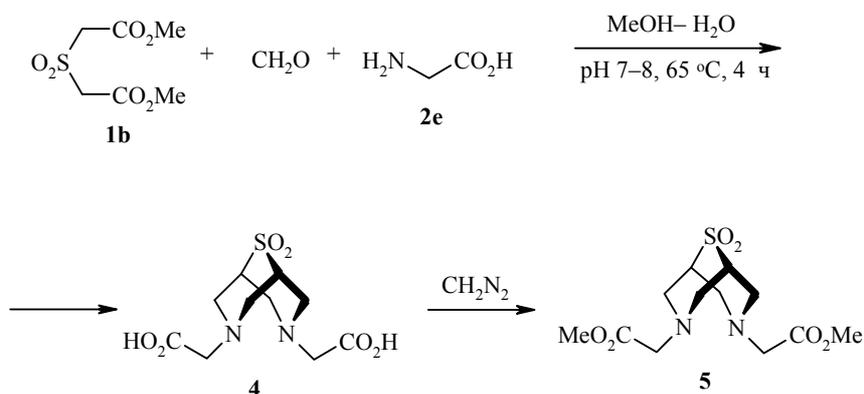
Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*								Другие атомы Н
	Н-2		Н-4		Н-6		Н-8		
	H_{ax}	H_{eq}	H_{ax}	H_{eq}	H_{ax}	H_{eq}	H_{ax}	H_{eq}	
3а	3.33 (д, $J = 11.1$)	3.42 (д, $J = 11.1$)	3.33 (д, $J = 11.1$)	3.42 (д, $J = 11.1$)	3.33 (д, $J = 11.1$)	3.42 (д, $J = 11.1$)	3.33 (д, $J = 11.1$)	3.42 (д, $J = 11.1$)	1.12, 1.14 (оба по 6Н, τ , $^3J = 7.1$, $4\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.21 (4Н, с, $2\text{NCH}_2\text{CO}_2$); 4.01 (4Н, к, $^3J = 7.1$, 2OCH_2); 4.09 (4Н, к, $^3J = 7.1$, $2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
L,L-3b	3.21 (д, д, $J = 11.1$, $J = 1.7$)	3.61 (д, д, $J = 11.1$, $J = 1.2$)	3.34 (д, д, $J = 11.2$, $J = 1.7$)	3.47 (д, д, $J = 11.1$, $J = 1.2$)	3.21 (д, д, $J = 11.1$, $J = 1.7$)	3.61 (д, д, $J = 11.1$, $J = 1.2$)	3.34 (д, д, $J = 11.2$, $J = 1.7$)	3.47 (д, д, $J = 11.1$, $J = 1.2$)	1.29 (6Н, τ , $^3J = 7.1$, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.37 (6Н, д, $^3J = 7.1$, 2CHCH_3); 3.55 (2Н, к, $^3J = 7.1$, 2CH); 3.72 (6Н, с, 2OCH_3); 4.23 (4Н, к, $^3J = 7.1$, 2OCH_2)
D,L-3b	3.59 (д, д, $J = 11.1$, $J = 1.4$)	3.22 (д, д, $J = 11.2$, $J = 1.8$)	3.48 (д, д, $J = 11.1$, $J = 1.4$)	3.31 (д, д, $J = 11.1$, $J = 1.8$)	3.48 (д, д, $J = 11.1$, $J = 1.4$)	3.31 (д, д, $J = 11.1$, $J = 1.8$)	3.59 (д, д, $J = 11.1$, $J = 1.4$)	3.22 (д, д, $J = 11.2$, $J = 1.8$)	1.288, 1.293 (оба по 3Н, τ , $^3J = 7.1$, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.37 (6Н, д, $^3J = 7.1$, 2CHCH_3); 3.55 (2Н, к, $^3J = 7.5$, 2CH); 3.73 (6Н, с, 2OCH_3); 4.23 (2Н, к, $^3J = 7.1$, CH_2); 4.24 (2Н, к, $^3J = 7.1$, CH_2)

3c	3.14 (д. д, $J=11.3,$ $J=1.7)$	3.59 (д. д, $J=11.3,$ $J=1.3)$	3.34 (д. д, $J=11.3,$ $J=1.7)$	3.43 (д. д, $J=11.3,$ $J=1.3)$	3.14 (д. д, $J=11.3,$ $J=1.7)$	3.59 (д. д, $J=11.3,$ $J=1.3)$	3.34 (д. д, $J=11.3,$ $J=1.7)$	3.43 (д. д, $J=11.3,$ $J=1.3)$	0.90, 0.94 (оба по 3H, д, $^3J=6.5,$ 2CH ₃); 1.28 (6H, т, $^3J=7.1,$ 2CH ₂ CH ₃); 1.47 (2H _A , д. д. д, $^3J=13.9,$ $^3J=9.1,$ $^3J=5.9,$ 2CH ₂); 1.72 (2H _B , д. д. д, $^3J=13.9,$ $^3J=9.6,$ $^3J=5.3,$ 2CH ₂); 1.82 (2H, д. д. т. т, $^3J=9.1,$ $^3J=6.5,$ $^3J=6.5,$ $^3J=5.3,$ 2CH); 3.42 (2H, д. д, $^3J=9.6,$ $^3J=5.9,$ 2CHN); 3.70 (6H, с, 2OCH ₃); 4.23 (4H, к, $^3J=7.1,$ OCH ₂)
3d	3.09 (д. д, $J=11.6$ $J=1.5)$	3.57 (д. д, $J=11.6,$ $J=1.5)$	3.24 (д. д, $J=11.1,$ $J=1.5)$	3.44 (д. д, $J=11.1,$ $J=1.5)$	3.09 (д. д, $J=11.6,$ $J=1.5)$	3.57 (д. д, $J=11.6,$ $J=1.5)$	3.24 (д. д, $J=11.1,$ $J=1.5)$	3.44 (д. д, $J=11.1,$ $J=1.5)$	1.26 (6H, т, $^3J=7.1,$ 2CH ₂ CH ₃); 2.85 (2H _A , д. д, $^2J=13.8,$ $^3J=6.6,$ 2CH ₂ Ar); 3.01 (2H _B , д. д, $^2J=13.8,$ $^3J=8.5,$ 2CH ₂ Ar); 3.53 (2H, д. д, $^3J=8.5,$ $^3J=6.6,$ 2CHN); 3.63 (6H, с, 2OCH ₃); 4.22 (4H, к, $^3J=7.1,$ 2OCH ₂); 6.73 (4H, д, $^3J=8.5,$ 4CH _{Ar-m}); 7.04 (4H, д, $^3J=8.5,$ 4CH _{Ar-o})
5	3.55 (д, $J=14.0)$	3.33 (д, $J=14.0)$	3.55 (д, $J=14.0)$	3.33 (д, $J=14.0)$	3.55 (д, $J=14.0)$	3.33 (д, $J=14.0)$	3.55 (д, $J=14.0)$	3.33 (д, $J=14.0)$	2.80 (2H, м, CH); 3.68 (6H, с, 2CH ₃ O); 3.83 (4H, с, 2CH ₂ CO ₂)

* Спектры ЯМР ¹H снимали в C₆D₆ (соединение **3a**) и CDCl₃ (соединения **3b-d** и **5**).

рацематом метилового эфира α -аланина **2b** представляют собой смесь трех D,D-, L,L- и D,L-диастереомерных форм 3,7-ди(1-метоксикарбонил-1-этил)-1,5-диэтоксикарбонил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**3b**) в соотношении 1:1:2. Следует отметить, что мы не обнаружили в реакционных массах пиперидонов – возможных полупродуктов реакции конденсации – даже при соотношении исходных реагентов **1a**–CH₂O–**2a**, 1:2:1 [10].

В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C (табл. 1, 2) соединения **3a** сигналы метиленовых групп бициклононанового скелета проявляются в виде синглета при δ_C 57.5 м. д., а протоны образуют АВ систему с КССВ $^2J = 11.1$ Гц, что указывает на симметричную структуру гетероцикла. Введение ассиметрического центра в заместители при атомах N-3 и N-7 приводит к появлению диастереотопности групп NCH₂. В спектрах ЯМР ¹³C соединения **3c** появляются удвоенные наборы сигналов атомов углерода при δ_C 55.89 и 57.11 м. д., а соединения **3d** – при δ_C 57.17 и 56.39 м. д. (табл. 1). Наличие в протонных спектрах дальних констант $^4J_{aa} = 1.8$ и $^4J_{ee} = 1.3$ Гц между метиленовыми протонами указывает на конформацию 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-она в виде *кресло–кресло* и подтверждает, что при атомах N-3 и N-7 находятся заместители с одинаковой конфигурацией хирального центра. Именно в этом случае аксиальные и экваториальные протоны при атомах C-2, C-8 и C-4, C-6 магнитно неэквивалентны и имеют W-расположение. D,D- и L,L-Энантиомеры **3b** с одинаковыми D- или L-аминокислотными заместителями при атомах N-3 и N-7 имеют аналогичные спектры, как и в предыдущем случае. В случае D,L-диастереомера, когда при атомах N-3 и N-7 находятся заместители разной конфигурации хирального центра, в спектре ЯМР ¹³C наблюдаются соответствующие 2 сигнала метиленовых атомов углерода групп NCH₂ и соответствующие сигналы пары протонов к каждому атому углерода.



Спектры ЯМР ^{13}C эфиров аминокислот 3,7-диазабцикло[3.3.1]нонанового ряда **3a–d**, **5**

Соединение	Химические сдвиги, (CDCl ₃), δ, м. д.*						
	C-1	C-5	C-2	C-4	C-6	C-8	Другие атомы C
3a	59.80	59.80	57.54	57.54	57.54	57.54	14.36 (CO ₂ CH ₂ CH ₃); 14.51 (NCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃); 57.54 (CH ₂ N); 59.39 (CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃); 60.26 (NCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃); 61.39 (CO ₂ CH ₂ CH ₃); 169.46 (CO ₂); 169.56 (CH ₂ CO ₂); 202.57 (C=O)
L,L- 3b	59.62	59.62	55.64	56.96	55.64	56.96	14.13 (CH ₂ CH ₃); 15.27 (CHCH ₃); 51.42 (OCH ₃); 61.08 (CHN); 61.65 (OCH ₂); 170.11 (C=O); 172.89 (CHCO ₂); 202.88 (C=O)
D,L- 3b	59.65	59.57	55.68	57.05	57.05	55.68	14.16 и 14.10 (CH ₂ CH ₃); 15.27 (CHCH ₃); 51.42 (OCH ₃); 61.06 (CHN); 61.54 и 61.72 (OCH ₂); 170.01 и 170.18 (C=O); 172.84 (CHCO ₂); 202.92 (C=O)
3c	59.63	59.63	55.79	56.99	55.79	56.99	14.39 (CH ₂ CH ₃); 21.50, 23.10 (оба CHCH ₃); 24.10 (CH); 37.88 (CH ₂); 51.50 (OCH ₃); 61.53 (OCH ₂); 63.94 (CHN); 169.96 (C=O); 172.31 (CHCO ₂); 202.50 (C=O)
3d	59.64	59.64	57.17	56.39	57.17	56.39	14.04 (CH ₂ CH ₃); 34.67 (CH ₂ Ar); 51.53 (OCH ₃); 61.96 (OCH ₂); 68.35 (CHN); 115.53 (C(Ar)-m), 128.98 (C(Ar)-i); 130.14 (C(Ar)-o); 154.86 (C(Ar)-p); 170.11 (C=O); 171.77 (CHCO ₂); 202.75 (C=O)
5	54.08	54.08	57.24	57.24	57.24	57.24	51.61 (OCH ₃); 170.86 (CO ₂)

* Спектры ЯМР ^{13}C снимали в C₆D₆ (соединение **3a**) и CDCl₃ (соединения **3b–d** и **5**).

В отличие от эфира **1a** взаимодействие бис(метоксикарбонилметил)-сульфона **1b** с формальдегидом и глицином **2e** (мольное соотношение 1:4:2) при pH 4 не приводит к ожидаемому 9-тиа-3,7-диазабицикло[3.3.1]-нонан-9,9-диоксиду **4**. Из реакционной массы был выделен исходный сульфон **1b**. Целевой продукт (**4**) в виде 3,7-ди(метоксикарбонилметил)-9-тиа-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,9-диоксида (**5**) был получен нами с выходом ~10% при проведении реакции в растворе MeOH–H₂O, 2:1, при 65 °С в течение 4 ч.

Как и в работе [11], образование сульфона **5** сопровождается региоселективным гидролизом эфирных групп в положениях 1 и 5 и последующим декарбоксилированием. Гидролиз и декарбоксилирование карбоксильных групп аминокислотных фрагментов молекулы в этом случае не происходят.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно), внутренний стандарт Me₄Si. ИК спектры получали на приборе IR Prestige-21 Shimadzu в тонком слое или в вазелиновом масле, масс-спектры – на спектрометре MX-1300 с температурой баллона напуска 100 °С при ионизирующем напряжении 12 и 70 эВ или на приборе Shimadzu LCMS 2010. Анализ проводили на хроматографических пластинках Silufol (фирма Merck). Препаративное разделение осуществляли с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (фирма Alfa Aesar, 70–230 меш). Температуры плавления определяли на микростолике Boetius. Элементный анализ соединений проводили на CHN-анализаторе HEKAtech GmbH Analysen – Technik's Euro-EA. Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin–Elmer 341 (λ 589 нм) при 20 °С.

Синтез соединений 3a–d (общая методика). К 0.68 г (5 ммоль) AcONa•3H₂O при перемешивании добавляют 0.5 г (2.5 ммоль) диэтилового эфира 3-оксоглутаровой кислоты **1**, 5 ммоль гидрохлорида эфира аминокислоты **2a–d**, 1.4 мл ацетатного буфера (pH 4) и 0.93 г (10 ммоль) 32% водного раствора формальдегида. Смесь выдерживают при комнатной температуре 24 ч и прибавляют 20 мл хлороформа. Органический слой отделяют, промывают водой (3 × 10 мл) и сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляют в вакууме.

1,5-Ди(этоксикарбонил)-3,7-ди(этоксикарбонилметил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (3a) получают с выходом 0.86 г (76%) в виде масла желтого цвета. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 1195, 1265 (CO), 1716, 1743 (C=O). Масс-спектр (ХИАД*), *m/z* (*I*, %): 457 [M + H]⁺, 455 [M–H][–]. Найдено, %: С 55.28; Н 7.00; N 6.12. C₂₁H₃₂N₂O₉. Вычислено, %: С 55.25; Н 7.07; N 6.14.

L,L-3,7-Ди(1-метоксикарбонилэтил)-1,5-ди(этоксикарбонил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (3b) получают с выходом 1.16 г (75%) в виде масла красного цвета. [α]_D²⁰ –23 (*c* 0.0085, CHCl₃). ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 1165, 1195, 1228, 1273 (CO), 1732, 1743 (C=O). Масс-спектр (ХИАД), *m/z*: 457 [M + H]⁺, 455 [M–H][–]. Найдено, %: С 55.30; Н 6.98; N 6.15. C₂₁H₃₂N₂O₉. Вычислено, %: С 55.25; Н 7.07; N 6.14.

* ХИАД – химическая ионизация при атмосферном давлении.

цикло[3.3.1]нонан-9-он (3b) получают с выходом 0.7 г (60%) в виде масла желтого цвета. $[\alpha]_D^{20} +2.9$ (*c* 0.46, CHCl₃). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 1165, 1195, 1228, 1273 (CO), 1732, 1743 (C=O). Масс-спектр (ХИАД), *m/z*: 457 [M + H]⁺, 455 [M-H]⁻. Найдено, %: С 55.30; Н 6.98; N 6.15. C₂₁H₃₂N₂O₉. Вычислено, %: С 55.25; Н 7.07; N 6.14.

L,L-3,7-Ди(3-метил-1-метоксикарбонилбутил)-1,5-ди(этоксикарбонил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (3c) получают 0.9 г с выходом (85%) в виде масла желтого цвета. $[\alpha]_D^{20} -46 \pm 1$ (*c* 0.038, CHCl₃). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 1165, 1192, 1222, 1269 (CO), 1735 (C=O). Масс-спектр (ХИАД), *m/z*: 541 [M + H]⁺. Найдено, %: С 60.02; Н 8.18; N 5.16. C₂₇H₄₄N₂O₉. Вычислено, %: С 59.98; Н 8.20; N 5.18.

L,L-3,7-Ди(2-(4-гидроксифенил)-1-метоксикарбонилэтил)-1,5-ди(этоксикарбонил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (3d) получают с выходом 1.57 г (79%) в виде кристаллов желтого цвета с т. пл. 65–67 °С. $[\alpha]_D^{20} -16 \pm 1$ (*c* 0.015, CHCl₃). ИК спектр (в вазелиновом масле), ν , см⁻¹: 827, 1375, 1516, 1595, 1614 (Ar), 1172, 1201 (CO), 1734 (C=O), 3398 (OH). Масс-спектр (ХИАД), *m/z*: 641 [M + H]⁺, 639 [M-H]⁻. Найдено, %: С 61.90; Н 6.31; N 4.35. C₃₃H₄₀N₂O₁₁. Вычислено, %: С 61.86; Н 6.29; N 4.37.

3,7-Ди(1-метоксикарбонилметил)-9-тиа-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,9-диоксид (5). К раствору 0.72 г (9.6 ммоль) глицина **2e** в 15 мл H₂O и 30 мл MeOH при перемешивании добавляют 1.75 г (19.2 ммоль) 33% водного раствора формальдегида, 1.01 г (4.8 ммоль) бис(метоксикарбонилметил)сульфона **1b** и 20% водного раствора NaOH до pH 7.5–8.0 и кипятят 4 ч. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в 15 мл водного метанола (1 : 1) и обрабатывают эфирным раствором диазометана по методике [14]. После отгонки растворителя в вакууме добавляют к остатку 1 н. HCl до pH 1 и промывают хлороформом (3 × 25 мл). Кислый водный раствор после экстракции нейтрализуют 20% водным раствором NaOH, экстрагируют хлороформом (3 × 25 мл) и сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток хроматографируют на SiO₂ (CHCl₃-*i*-PrOH, 9 : 1). Получают 0.15 г (10%) соединения **5** в виде масла желтого цвета. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 1110, 1292 (SO₂). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z*: 320 [M]⁺. Найдено, %: С 44.95; Н 6.26; N 8.66; S 10.03. C₁₂H₂₀N₂O₆S. Вычислено, %: С 44.99; Н 6.29; N 8.74; S 10.01.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН "Направленный синтез органических веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Комаров, А. О. Григоренко, А. В. Туров, В. П. Хиля, *Успехи химии*, **73**, 849 (2004).
2. А. С. Садыков, Х. А. Асланов, Ю. К. Кушмурадов, *Алкалоиды хинолизидинового ряда*, Наука, Москва, 1975, с. 54.
3. С. С. Voido, В. Tasso, V. Voido, F. Sparatore, *Farmaco*, **58**, 265 (2003).
4. О. А. Пухлякова, Н. З. Байбулатова, И. О. Майданова, Т. В. Хакимова, В. А. Докичев, М. С. Юнусов, *ЖОрХ*, **36**, 1404 (2000).
5. Н. С. Зефиоров, Н. В. Зык, С. З. Вацадзе, В. С. Тюрин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 158 (1992).

6. Г. Л. Арутюнян, А. А. Чажоян, В. А. Шкулев, Г. Г. Адамян, Ц. Е. Адеджанян, Б. Т. Гарибджанян, *Хим.-фарм. журн.*, **29**, № 1, 33 (1995).
7. K. D. Berlin, G. L. Garrison, S. Sangiah, G. R. Clarke, C. Chen, R. Jazzara, B. J. Scherlag, E. S. Patterson, G. E. Burrows, Пат. США № 5468858; *РЖХим*, 18070П (1997).
8. K. Y. Blackhall, D. Hendry, R. Y. Pryce, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **21**, 2767 (1995).
9. Н. Н. Ярмухамедов, Н. З. Байбулатова, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, М. С. Юнусов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 721 (2001).
10. Н. Н. Ярмухамедов, Н. З. Байбулатова, В. А. Докичев, Т. В. Хакимова, Л. В. Спирихин, Ю. В. Томилов, М. С. Юнусов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 405 (2005).
11. Л. И. Власова Н. З. Байбулатова, Д. Р. Латыпова, М. С. Юнусов, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 469 (2005).
12. *Органические реакции*, под ред. Р. Адамса, Изд-во иностр. лит., Москва, 1948, т. 1, с. 399.
13. M. Framontini, L. Angiolini, *Tetrahedron*, **46**, 1791 (1990).
14. Г. Беккер, В. Бергер, Г. Домшке, Э. Фангхенель, Ю. Фауст, М. Фишер, Ф. Гентц, К. Гевальд, Р. Глух, Р. Майер, К. Мюллер, Д. Павель, Г. Шмидт, К. Шольберг, К. Шветлик, Э. Зейлер, Г. Цеппенфельд, *Органикум*, Мир, Москва, 1979, т. 2, с. 249.

*Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН,
Уфа 450054
e-mail: dokichev@anrb.ru*

Поступило 18.03.2008