УСПЕХИ ХИМИИ

Т. LI 1982 г. Вып. 4

УДК 615.276 : 547.564.4

АМИНОКИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ АМИННОГО КОМПОНЕНТА В РЕАКЦИИ МАННИХА

Агабабян А. Г., Геворгян Г. А., Мнджоян О. Л.

Обзор посвящен аминометилированию CH-, NH-, PH-кислотных компонентов аминокислотами. Приведены данные о биологической активности некоторых оснований Манниха — производных аминокислот.

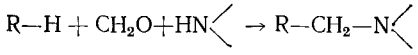
Библиография — 132 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение 678
II. Аминометилирование CH-кислотных компонентов 679
III. Аминометилирование NH-кислотных компонентов 688
IV. Аминометилирование PH-кислотных компонентов 691
V. Биологические свойства оснований Манниха — производных α-аминокислот 692

I. ВВЕДЕНИЕ

Аминометилирование по Манниху заключается в конденсации субстрата (R—H), содержащего по крайней мере один активный атом водорода (алкилкетоны, фенолы, различные гетероциклы и т. п.) с формальдегидом (реже — с другими альдегидами) и первичными или вторичными аминами (или с аммиаком).



Большая гибкость в выборе реагентов, разнообразные возможности для дальнейших превращений образующихся оснований Манниха и мягкие условия протекания сделали реакцию Манниха одним из важных методов современной органической химии.

Исследованию реакции Манниха посвящено большое число работ, в частности — фундаментальные обзорные статьи и монографии [1—7]. Однако аминометилирование аминокислотами как частный случай этой всесторонне изученной реакции пока недостаточно освещено в литературе.

Известно, что основания Манниха обладают широким спектром биологического действия [8]. Многие из них нашли применение в медицине. Так, гидрохлориды 4-(*н*-пропокси)- и 4-(*н*-бутокси)-β-пиперидинопропиофенонов (фаликаин и диклонин) применяются в качестве местных анестетиков [9—11]; гидрохлорид 4-метил-α-метил-β-пиперидинопропиофенона (мидокалм) — как противосудорожное средство [12]. Некоторые аминометильные производные тетрациклина (морфоциклин, гликоциклин, лимециклин) применяются в медицинской практике наравне с другими тетрациклинами [13, 14]. Антибактериальная активность обнаружена и у большого числа других оснований Манниха [15—19].

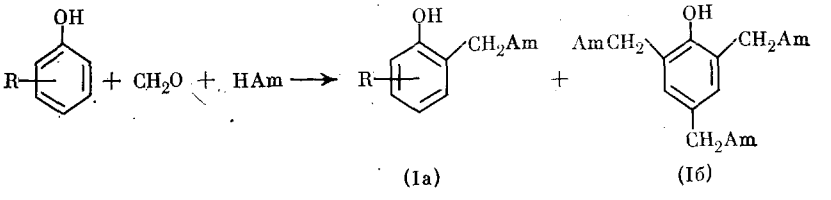
Результаты исследований последних 10—15 лет свидетельствуют о наличии у аминометильных производных кетонов, фенолов и различных гетероциклов противовоспалительных и жаропонижающих [20, 21], спазмолитических [22], адренолитических [23], H-холинолитических [12, 23—25], анальгетических [26—28] свойств. Некоторые производные кумарина стимулируют деятельность дыхательной и нервной системы [29]. С другой стороны, аминокислоты, будучи неотъемлемой частью живого организма, в последнее время стали предметом глубокого изучения с точки зрения биологических свойств. Среди синтетических производных аминокислот обнаружены противовоспалительные, жаропонижаю-

щие [30—38], противовирусные и антибактериальные [32, 34, 39—46], гипотензивные [47—53], противоопухолевые [32, 36, 38, 46, 54—57], анальгетические [33] вещества, а также вещества, действующие на центральную нервную систему [34, 58, 59]. Вследствие этого особый интерес представляют биологические свойства оснований Манниха при замене аминного фрагмента на аминокислотный.

Цель данного обзора — обобщить имеющийся литературный материал по реакции аминометилирования аминокислотами различных органических соединений, в частности CH-, NH-, PH-кислотных компонентов, а также по биологической активности некоторых оснований Манниха — производных аминокислот.

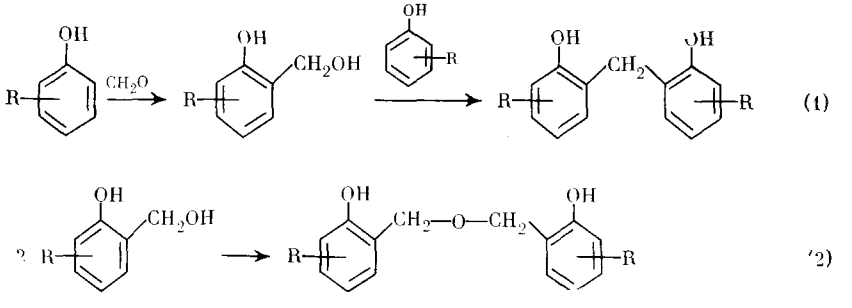
II. АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ CH-КИСЛОТНЫХ КОМПОНЕНТОВ

Первые сообщения по реакции аминометилирования аминокислотами относятся к фенолам [60, 61][1]. При проведении конденсации фенолов с формальдегидом и аминокислотами получены как обычные аминометильные производные фенолов (Iа, б), так и полимерные соединения, бензольные ядра которых связаны между собой метиленовыми группами [60]:



Am=Gly, Ala, Leu и др. аминокислоты

Учитывая, что фенолы способны вступать в конденсацию с формальдегидом, в трехкомпонентной системе фенол — формальдегид — амин наряду с реакцией Манниха следует рассмотреть еще два возможных



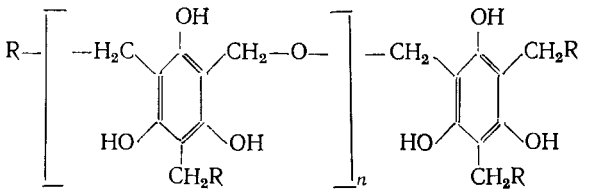
пути (реакции (1) и (2)) [3, 63]. Схема (1) объясняет образование полимерных соединений, описанных в работе [60].

Позднее была исследована реакция [64] между аминокислотами (в частности, глицином), многоатомными фенолами и формальдегидом[2]. На основании данных УФ- и ИК-спектроскопии показано, что наиболее вероятной структурой продукта конденсации является (II):

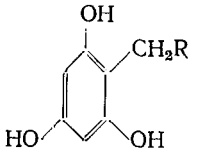
---

[1] Изучена также реакция Манниха между фенолом, иминодиуксусной кислотой и формальдегидом [62].

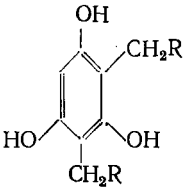
[2] Основываясь на аналогии УФ-спектров «сшитых» («мостиковых») продуктов, образованных из желатина, и продуктов реакции Манниха с участием аминокислот и пептидов, авторы [64] делают вывод о сходстве механизмов реакции.



(II)



(III)



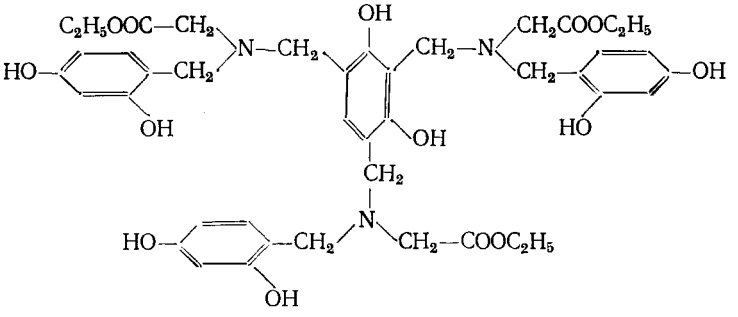
(IV)

$R{=}NHCH_2COOH$

Структура (II) соответствует продукту конденсации флороглюцина, глицина и формальдегида, взятых в соотношении 1 : 2 : 6. Доказана также возможность образования продуктов (III) и (IV).

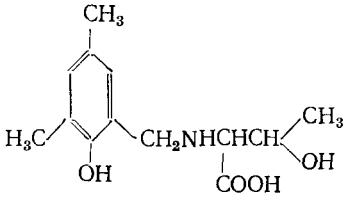
Кроме глицина в конденсацию с флороглюцином были введены и другие аминокислоты, а также ди- и трипептиды. Так, по данным работы [64], глицин и лизин с флороглюцином и формальдегидом реагируют на 90%, аспарагиновая кислота — на 70%, а аланин и лейцин — на 50%.

В работе [61] приведены данные об аминометилировании резорцина как аминами, так и производными аминокислот. В отличие от пиперидина и морфолина, которые приводят к *трис*-аминометильным производным типа (Iб), этиловый эфир глицина реагирует с резорцином и формальдегидом с образованием продукта предполагаемой структуры (V).



(V)

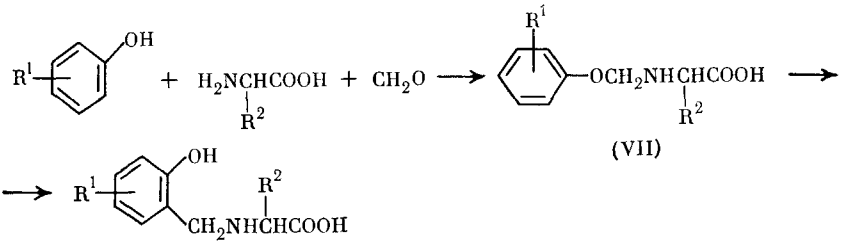
Авторы работы [65] сообщают о синтезе основания Манниха (VI) — производного треонина и 2,4-диметилфенола (выход 67%).



(VI)

Как и следовало ожидать, замещение протекает у *о*-углеродного атома бензольного ядра. В работах [66—68] предполагается, что аминометилирование вначале происходит по фенольному гидроксилу с образованием продукта (VII), который далее, при нагревании до 80—100° С или под действием минеральных кислот при 50—60° изомеризуется в С-ами-

нометильное производное (VIII):



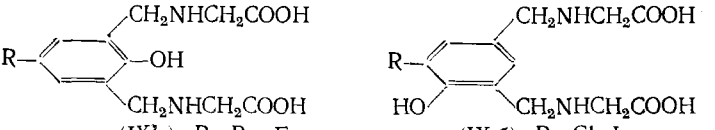
(VII)

(VIII)

R^2=H; R^1=*n*-Cl, *n*-Br, *o*-(*м*-, *n*-) OH;
R^2=CH_3; R^1=H, *o*-(*м*-, *n*-) CH_3, *n*-*изо*-C_3H_7;
n-*трет*-C_4H_9, *n*-*трет*-C_5H_{11}

Однако в работах [69, 70] эта схема не подтвердилась.

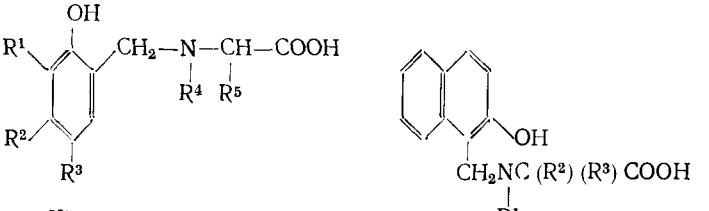
При двукратном избытке формальдегида и глицина получены 2,6- и 4,6-*бис*(карбоксиметиламинометил)фенолы (IX) [68].



(IX а), R=Br, F (IX б), R=Cl, I

2,4,6-Тригалогенфенолы и *о*-нитрофенол в этих условиях в реакцию Манниха с аминокислотами не вступают [68].

В работе [71] описан синтез оснований Манниха — производных фенолов, нафтолов и некоторых аминокислот:



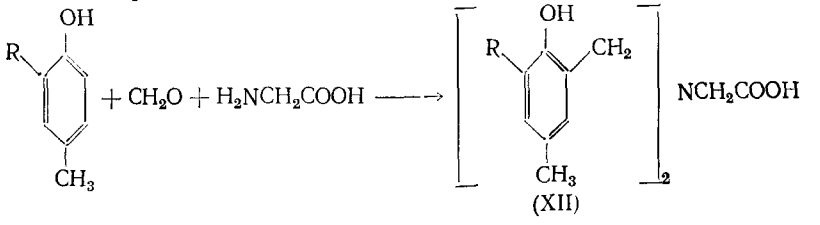
(X) (XI)

а) R^1=H, R^2=CH_3O; R^3=OH; R^4=H, CH_3; R^5=H, $CH_2CH_2SCH_3$;
б) R^1=CH_3; R^2=H; R^3=CH_3; R^4=H, CH_3, R^5=H, CH_3, CH_2COOH, CH_2OH, $CH_2CH_2SCH_3$;
в) R^1=CH_3O; R^2=R^5=H; R^3=CH_3, CHO, COOH, CH_3O; R^4=H, CH_3;
г) R^1=Cl; R^2=R^5=H; R^3=Cl, R^4=CH_3

а) R^1=H; R^2=CH_3, CH_2OH R^3=H, CH_3;
б) R^1=CH_3; R^2=R^2=H

Авторами показано, что 2,4-диметилфенол взаимодействует с формальдегидом и рядом аминокислот (глицин, глутаминовая кислота, аланин, серин, метионин) с образованием N-бензилпроизводных. Саркозин успешно вступает в конденсацию с формальдегидом и 2,4-диметил-, 2-метокси-4-метил- и 2,4-дихлорфенолами.

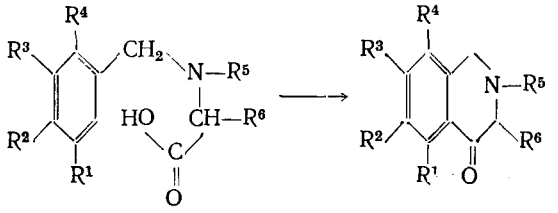
Реакция глицина и формальдегида с 2,4-диметил- и 2-метокси-4-метилфенолами приводит к N,N-*бис*-бензилпроизводным (XII) [71].



(XII)

R=CH_3, CH_3O

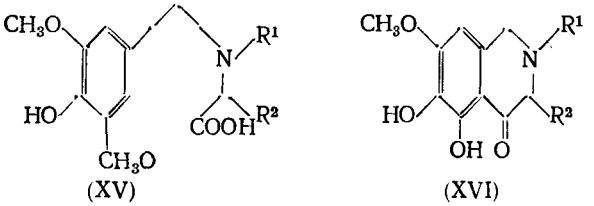
N-Бензиламинокислоты (XIII) были циклизованы в производные 1,2-дигидро-4(3H)изохинолона (XIV) [72]. В частности, N-(2-окси-3-метокси-5-метилбензил)саркозин (XIII) легко подвергается циклизации в присутствии серной кислоты с образованием 1,2-дигидро-8-окси-7-метокси-2,5-диметил-4(3H)изохинолона (XIV)



(XIII) (XIV)

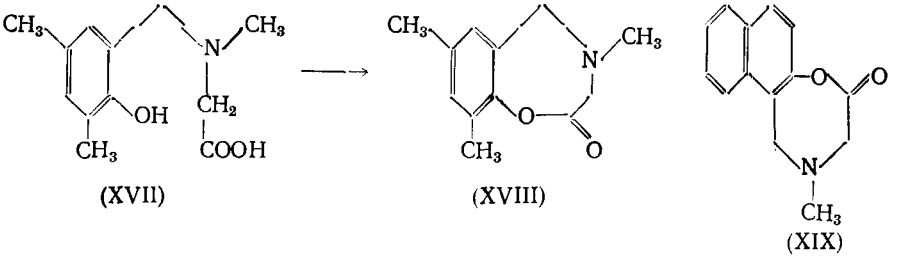
$R^1=R^5=CH_3$; $R^2=R^6=H$; $R^3=CH_3O$, $R^4=OH$

При циклизации N-(3,5-диметокси-4-оксибензил)саркозина (XV) ($R^1=CH_3$, $R^2=H$) и N-(3,5-диметокси-4-оксибензил) аланина (XV) ($R^1=H$, $R^2=CH_3$) одновременно имеет место гидролиз метоксигруппы в положении 3 с образованием соединения (XVI).



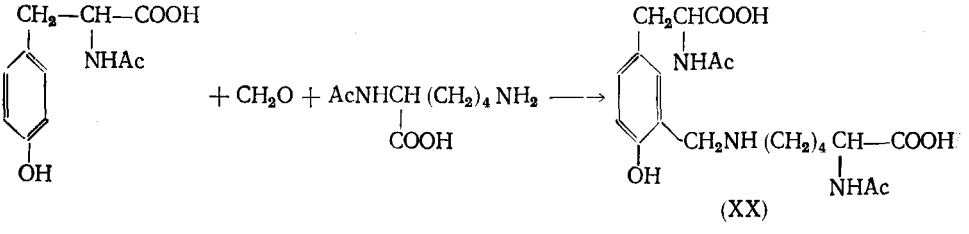
(XV) (XVI)

орто-Замещенные фенольные основания Манниха типа (XVII) в присутствии хлористого тионила способны к лактонизации с образованием бензоксазепинов (XVIII). Аналогично соединению (XVIII) получен и 1,2-дигидро-2-метилнафт(1,2-f)-1,4-оксазепин-4(3H)-он (XIX) [72].



(XVII) (XVIII) (XIX)

Иногда CH-кислотным компонентом может явиться и сама аминокислота. Так, тирозин, будучи производным фенола, конденсируется с формальдегидом и лизином с образованием «мостикового» соединения (XX): Lys—CH_2—Tyr [73] (α-аминогруппы обеих аминокислот защищены).

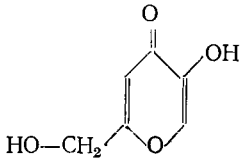


(XX)

Приведенное выше взаимодействие аминокислот с формальдегидом и фенолом [65] может рассматриваться как модель подобной реакции (аминокислота-1 — формальдегид — аминокислота-2). Получен ряд модельных «сшитых» систем [74, 75]. В качестве моделей аминокислот

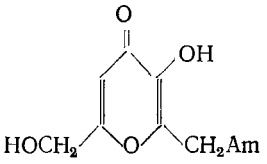
были взяты 2,4-диметилфенол (модель тирозина), 3-метилиндол[3] (модель триптофана), алкиламиды[4] (модели глутамина и аспарагина). Положение метиленовой группы определено методом спектроскопии ЯМР ^{13}C, что является удобным недеструктивным методом определения мест сшивки в пептидах, обработанных формальдегидом.

Таким образом, на примере фенолов показана возможность применения реакции Манниха для получения С-аминометильных соединений, аминным фрагментом которых является аминокислота. Однако в работе [76] высказывается мнение, что реакция аминометилирования фенолов аминокислотами сопряжена с экспериментальными сложностями (большая продолжительность процесса и трудность выделения конечных продуктов) и не может применяться для синтеза соответствующих аминометильных производных. Тем не менее в этой же работе показано [76], что такое структурно близкое к фенолу соединение, как коевая кислота 5-окси-2-оксиметил-4Н-пиран-4-он (XXI), с успехом было введено в конденсацию с формальдегидом и рядом аминокислот: глицином, саркозином, валином, лейцином, изолейцином, метионином, таурином.

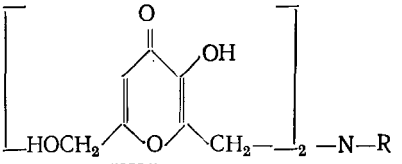


(XXI)

Для всех изученных аминокислот отмечено образование монопроизводного (XXII); исключение составляют глицин и таурин, у которых замещаются оба аминных водорода и образуется соединение (XXIII).



(XXII)



(XXIII)

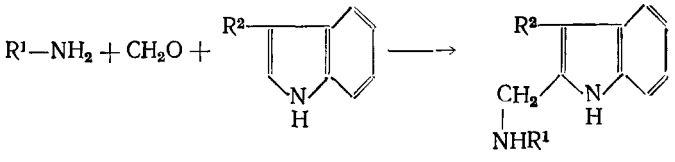
R=CH_2COOH, $(CH_2)_2SO_3H$

Как и следовало ожидать, аминокислоты различной структуры вступают в конденсацию с формальдегидом и СН-кислотным компонентом с различной степенью легкости. Наилучшие результаты достигнуты при аминометилировании койевой кислоты валином: нагревание в течение 50 мин приводит к 80%-ному выходу конечного продукта [76]. Указанный факт, а также отсутствие различий в аминометилировании лейцином и изолейцином трудно объяснить стерическим фактором.

Авторам [76] не удалось получить аминометильных производных койевой кислоты с аспарагином, глутамином, аспарагиновой и глутаминовой кислотами, фенилаланином и тирозином. По их мнению, основной причиной неудачи с фенилаланином и тирозином является их нерастворимость в реакционной смеси. В случае двухосновных кислот (глутаминовая, аспарагиновая) ингибирующее влияние оказывает, по-видимому, вторая карбоксильная группа.

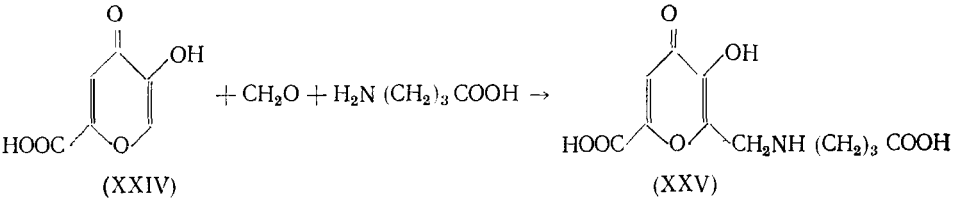
Конденсацией γ-аминомасляной кислоты с формальдегидом и коменовой кислотой (XXIV) получено аминометильное производ-

[3] Однако индольный фрагмент триптофана реагирует в конденсации Манниха преимущественно как СН-кислотный компонент [77]:

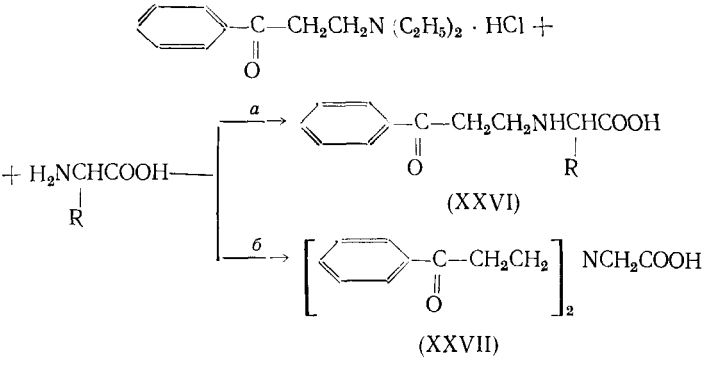


[4] Подробно о взаимодействии аминокислот с амидами см. в следующей главе.

ное (XXV) [78].

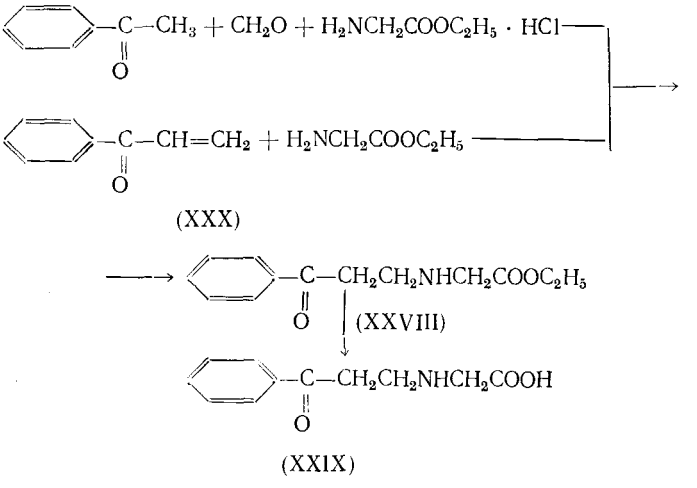


В литературе по аминометилированию ацетофенонов аминокислотами имеются противоречивые данные. Так, в работе [79] высказывается мнение, что реакция Манниха с ацетофенонами и α-аминокислотами практически не имеет места, а соответствующие аминометильные производные (XXVI) и (XXVII) получены по реакции:



а:R=CH_3, CH_2COOH, CH_2CONH_2, $CH_2C_6H_5$;
б:R=H

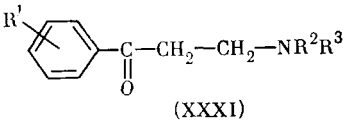
Однако в работе [80] этиловый эфир N-β-бензоилэтилглицина (XXVIII) получен (правда, с низким выходом) прямой конденсацией ацетофенона, формальдегида и гидрохлорида этилового эфира глицина.



Гидролизом соединения (XXVIII) получен N-β-бензилэтилглицин (XXIX). Оба продукта синтезированы также встречным синтезом из акрилфенона (XXX) и глицина или его этилового эфира [80].

Хотя одним из удобных методов синтеза β-аминокетонов (производных α-аминокислот) и является реакция Манниха, однако большой ряд β-замещенных аминопропиофенонов общей формулы (XXXI) получен реакцией обмена [81]. Лишь на примере N-[β-(*о*-оксибензоил)этил]глицина показана возможность аминометилирования ацетофенонов амино-

кислотами по Манниху [81].



(XXXI)

а) R^2=H; R^3=CH_2COOH; R^1-*о*-HO, *о*-NH_2, *о*-CH_3O, *о*-C_3H_7O, *о-изо*-C_3H_7O, *о*-(*м*-, *п*-)-C_4H_9O;

б) R^2=H; R^3=CH (CH_3) COOH (*L*-, *DL*-), CH ($CH_2CH_2SCH_3$) COOH (*D*-, *L*-, *DL*-), CH (CH_2OH) COOH (*L*-, *DL*-); R^1-*о*-HO; *о*-NH_2[5];

в) R^2=H; R^3=CH [CH (CH_3)$_2$] COOH (*D*-, *L*-); R^1=*о*-HO (*DL*-), *о*-HO, *о*-CH_3O, *п*-Cl; *о*-(*м*-, *п*-) NH_2[5], CH_3CONH[5], *м*-(*п*-) CH_3NH[5], *п*-C_4H_9NH[5], *п*-CH_3COO[5], *о*-(*м*-) Cl[5];

г) R^2=H; R^3=C (CH_3) ($CH_2CH_2SCH_3$) COOH (*DL*-); R^1-*о*-HO, *п*-HO[5];

д) R^2=H; R^3=CH [CH_2CH (CH_3)$_2$] COOH (*D*-, *L*-); R^1=*о*-HO, *п*-CH_3CONH[5], *п*-C_3H_7CONH[5];

е) R^2=H; R^3=CH [CH (OH) CH_3] COOH (*D*-, *L*-, *DL*-); R^1-*о*-HO, *о*-NH_2[5], *п-изо*-C_3H_7O[5];

ж) R^2=H; R^3=CH (CH_2) $CH_2SCH_2CH_3$) COOH (*DL*-); R^1-*о*-HO, *о*-CH_3O[5];

з) R^2=CH_3; R^3=CH_2COOH; R^1-*о*-(*м*-) HO, *м*-C_2H_5O, *п*-C_3H_7COO;

и) R^2=CH_3; R^3=CH [CH (CH_3)$_2$] COOH; R^1-*п*-CH_3O[5];

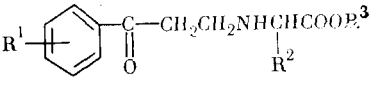
к) R^2=CH_3; R^3=CH [CH_2CH (CH_3)$_2$] COOH; R^1-*о*-HO[5];

л) R^2=C_2H_5; R^3=CH_2COOH; R^1-*о*-HO;

м) R^2=*изо*-C_3H_7; R^3=CH [CH_2CH (CH_3)$_2$] COOH; R^1-*о*-HO[5];

н) R^2=C_4H_9; R^3=CH_2COOH; R^1-*о*-HO

Конденсацией Манниха в работе [71] синтезированы некоторые β-аминокетоны (XXXII) — производные глицина, аланина, валина:



(XXXII)

а) R^1=R^2=H, R^3=C_2H_5;

б) R^1=4-CH_3O, R^2=H, CH_3, $(CH_3)_2$ CH, R^3=H;

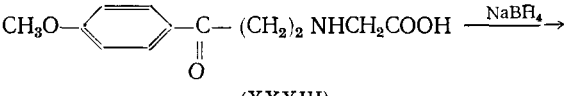
в) R^1=4-HO-3-CH_3O, R^2=H, R^3=C_2H_5;

г) R^1=3-NO_2, R^2=H, R^3=CH_3;

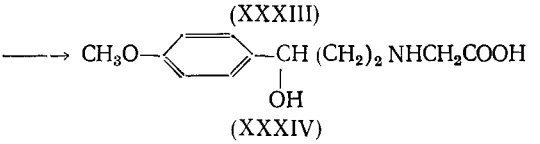
д) R^1=3, 4, 5-$(CH_3O)_3$, R^2=H, R^3=C_2H_5

Наилучших выходов авторы добились, используя в качестве растворителя смесь циклогексана и *трет*-бутилового спирта.

N-[β-(*п*-Метоксибензоил)этил]глицин (XXXIII), полученный гидролизом этилового эфира (XXXII), R^1=4-CH_3O, R^2=H, R^3=C_2H_5, восстановлен боргидридом натрия до соответствующего спирта (XXXIV) [71]:



(XXXIII)

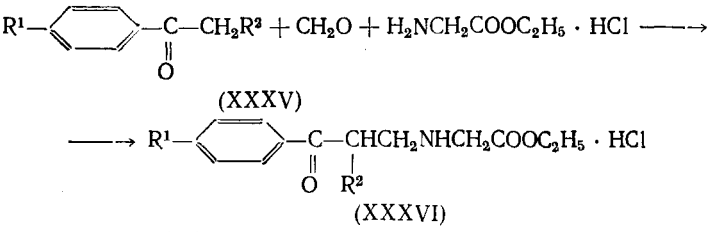


(XXXIV)

Конденсацией 4-замещенных ацетофенонов и фенилбензилкетонов (XXXV) с формальдегидом и этиловым эфиром глицина получены этиловые эфиры N-(β-бензоилэтил)-, N-[β-(*п*-алкоксибензоил)этил]- и N-

[5] Оптические формы аминокислотных остатков не указаны.

(β-(*n*-галогенбензоил)этил]глицинов (XXXVIа) (R^2=H) и α-фенилпроизводные некоторых из них (XXXVIб) ($R^2=C_6H_5$) [82, 83]

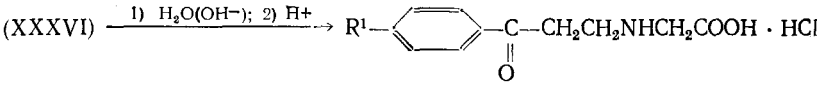


(XXXV)

(XXXVI)

R^1=H, Alko, Cl, Br

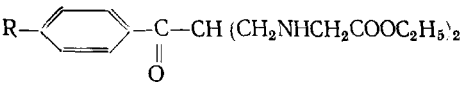
Ряд N-[β-(*n*-алкоксибензоил)этил]глицинов (XXXVII) получен гидролизом соответствующих этиловых эфиров (XXXVI) [82].



(XXXVII)

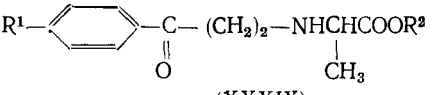
R^2=H, R^1=H, Alko

Авторы сообщения [82] пришли к выводу, что аминометилирование ацетофенонов свободным глицином, как и было показано в [79], действительно не имеет места. Однако конденсация с гидрохлоридом этилового эфира глицина вместо свободной кислоты протекает с выходом 20—30%. Показано, что кроме (XXXVI) в результате реакции образуются и *бис*-карбэтоксиметиламинометильные производные ацетофенонов (XXXVIII).



(XXXVIII)

Авторы работы [83] приводят данные по аминометилированию 4-замещенных ацетофенонов α-аланином. Показано, что в зависимости от условий реакции, а также от соотношения реагентов выходы аминокетонов (XXXIX) существенно изменяются.



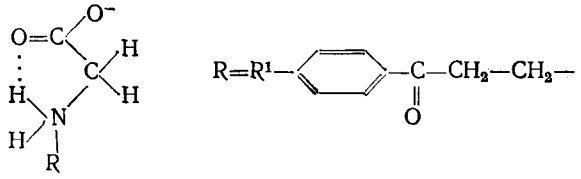
(XXXIX)

а) R^2=H; R^1=H, CH_3O, C_2H_5O, C_3H_7O, *изо*-C_3H_7O, C_4H_9O, Cl, Br;
б) $R^2=C_2H_5$; $R^1=C_3H_7O$

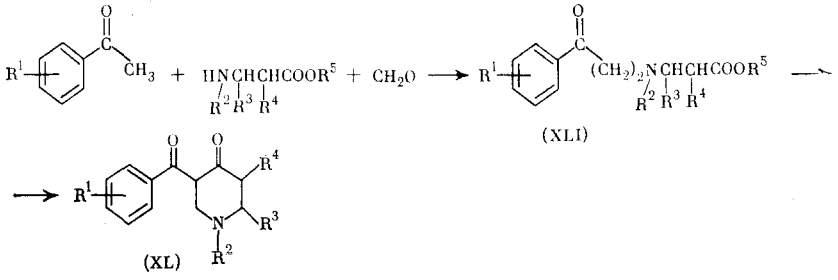
Так, при 10-часовом кипячении в этаноле (соотношение реагентов — 4-замещенного ацетофенона, параформальдегида и аланина равно 1 : 1 : 1) при pH 6—7 выход продукта реакции не превышает 10—12%, тогда как при pH 1—2 и той же продолжительности процесса выход возрастает до 28—30%. Изменение соотношения реагентов (двукратный избыток ацетофенона и формальдегида) приводит к возрастанию выхода до 30% (pH 6—7) и до 50% (pH 1—2). Замена этанола на диоксан и использование треххлористого железа в качестве катализатора не привели к повышению выхода конечного продукта. Некоторые аминокетоны (XXXIX), R^1=H, Br, *изо*-C_3H_7, *н*-C_4H_9 получены также реакцией обмена [83].

Изучены ИК-спектры N-(β-(*n*-алкоксибензоил)этил)глицинов, их гидрохлоридов (XXXVII) и этиловых эфиров (XXXVIа) [84]. Установлено, что вторичная аминогруппа присутствует только в эфирах. В гидрохлоридах (XXXIX) кетонный кислород образует межмолекулярную водородную связь с гидроксильной группой карбоксила. Показано, что длина алкоксильного радикала не влияет на внутри- и межмолекулярные взаимодействия. Выдвинуто предположение о циклическом строе-

нии аминокислотного фрагмента:



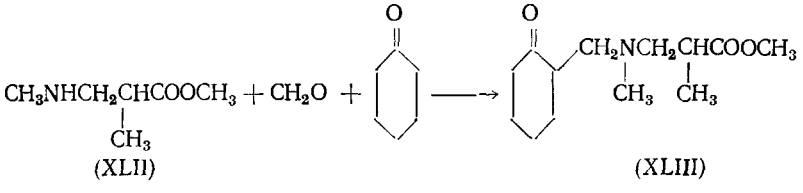
В работе [85] описана реакция Манниха между ацетофенонами и эфирами β-аминокислот. Продукты конденсации далее циклизованы гидридом натрия в 3-бензоилпиперидоны-4 (XL).



а) R^1=H, CH_3O; R^2=CH_3, C_2H_5; R^3=H, CH_3; R^4=H, CH_3; R^5=CH_3, C_2H_5;
б) R^1=CH_3; R^2=R^4=R^5=CH_3; R^3=H;
в) R^1=Cl; R^2=R^3=CH_3; R^4=H; R^5=C_2H_5

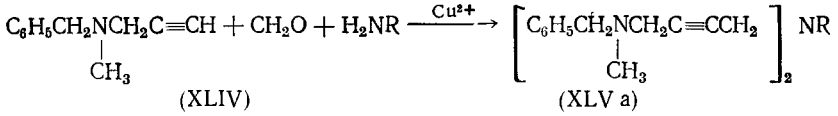
Стабильность кетоаминоэфиров (XLI) меняется в зависимости от их структуры; N-метилзамещенные основания Манниха более стабильны, чем N-этилзамещенные. Показано, что легче циклизуются эфиры с метильной группой в α-положении, чем в β-положении [85].

Для сравнения получено также основание Манниха из циклогексанона и метил-β-метиламинопропионата (XLII) [85]



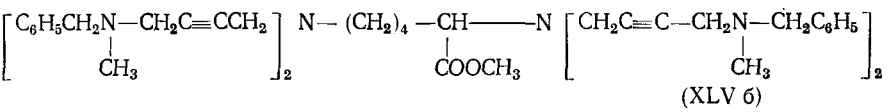
Продукт аминометилирования (XLIII), однако, не удалось циклизовать.

В качестве CH-кислотного компонента реакции Манниха используются также производные ацетилена. Аминометилированием паргилина (N-метил-N-пропаргилбензиламина) (XLIV) производными глицина или лизина получены соответствующие основания Манниха (XLV) [86].



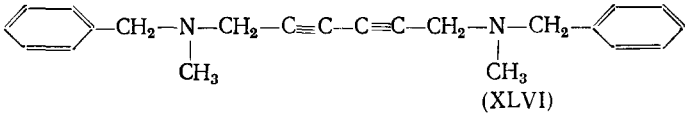
(XLIV) (XLV a)

$R=CH_2COOC_2H_5$, $(CH_2)_4CH(COOCH_3)NHSO_2C_6H_4CH_3$-*n*



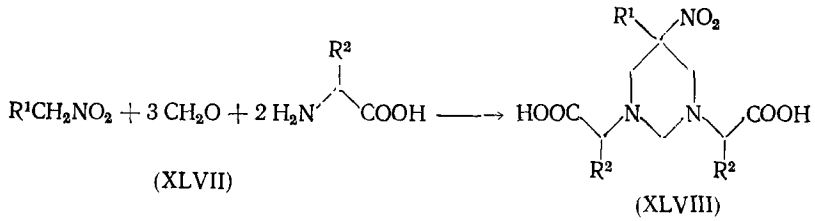
(XLV б)

Реакция проводилась при pH 6 в присутствии катализатора — хлорной меди. При pH 9 или 4 паргилин не реагирует с аминокомпонентом и формальдегидом, а окисляется до (XLVI).



(XLVI)

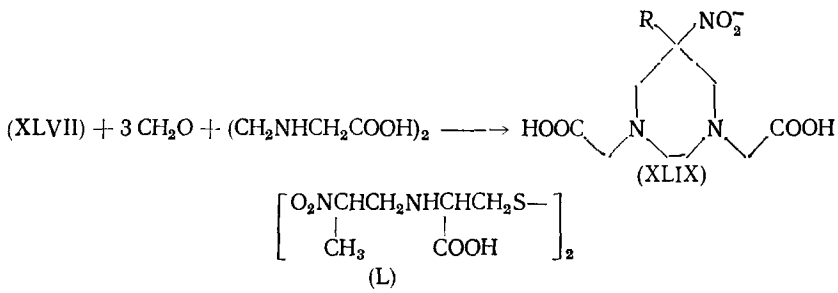
Интересен пример реакции Манниха с нитроалканами и аминокислотами [87]. Атомы водорода, расположенные в соединении (XLVII) рядом с нитрогруппой, очень подвижны, что способствует циклизации (XLVII) с двумя молекулами аминокислоты и тремя молекулами формальдегида в гексагидропиримидин (XLVIII):



(XLVII) (XLVIII)

В этой реакции с успехом применялись глицин, β-аланин, валин, лейцин, изолейцин, серин, треонин, фенилаланин, метионин (наименьший выход — при реакции с фенилаланином — составляет 20%; в остальных случаях — 60—80%).

Введя в аналогичную реакцию циклизации этилендиамин-N,N′-диуксусную кислоту, авторы [87] получили 6-нитро-1,4-диазациклогептан-1,4-дикарбоновые кислоты (XLIX). В то же время цистин вступает в конденсацию с нитроэтаном и формальдегидом как обычный диамин, с образованием соединения (L) — «нормального» основания Манниха.

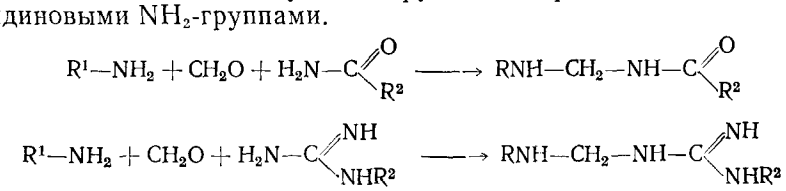


(XLIX) (L)

Однако цистеин в конденсацию по Манниху не вступает, так как реакция с формальдегидом приводит к циклическому продукту — тиазолидинкарбоновой кислоте [87, 88].

III. АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ NH-КИСЛОТНЫХ КОМПОНЕНТОВ

Большое число работ [89—95] посвящено изучению взаимодействия аминокислот с формальдегидом и соединениями, содержащими азот и подвижные атомы водорода. Это в особенности относится к сочетаниям амин — формальдегид — амид и амин — формальдегид — гуанидин, которым посвящена работа [91]. Показано, что в широкой области значений pH при комнатной температуре формальдегид может образовывать метиленовые мостики между аминогруппой и первичными амидными или гуанидиновыми NH_2-группами.



(3)

Для реакции (3) между аминокислотами и амидами предпочтительнее нейтральная, а между аминами и амидами — кислая среда. Авторы [91] объясняют это различие быстрым образованием циклических тримеров аминов и формальдегида в щелочной среде. Для окончательного подтверждения конденсации аминокислот с формальдегидом и амидами были выделены продукты взаимодействия аланина и пролина с формальдегидом и ацетамидом.

Механизм реакции (3) до сообщения [91] был изучен недостаточно. Авторы [91] считают, что, подобно реакции Манниха, реакцию (3) можно представить как конденсацию первичного или вторичного амина (на примерах Ala и Pro), формальдегида и NH-кислотного компонента — первичной амидной группы. По [96] вначале образуется амидометилольное соединение. Однако, согласно [91], несмотря на то, что присоединение формальдегида к первичной амидной группе действительно имеет место (об этом свидетельствуют и работы [94, 95]), оно протекает значительно медленнее, чем реакция «сшивания», т. е. образование метиленового «мостика». Экспериментально доказано, что амидометилольное соединение далее не способно конденсироваться с амином [91]. Таким образом, реакция (3) идет в две стадии:

$$R^1{-}NH_2 + CH_2O \xrightarrow{a} R^1NHCH_2OH$$

$$R^1NHCH_2OH + H_2NCOR^2 \xrightarrow{б} RNHCH_2NHCOR^2 + H_2O$$

Доказательством взаимодействия аминогруппы аминокислоты с формальдегидом[6] служит ряд фактов: понижение pH реакционной смеси, изменение оптического вращения растворов *L*-аминокислоты в смеси с формальдегидом. Приведенный выше двухстадийный механизм подтверждается также изменением оптического вращения смеси, состоящей из оптически неактивного амида, оптически активного амина и формальдегида [89].

В то время как первичные амидные группы сравнительно легко связывают формальдегид [94], вторичные амиды, так же как и пептидные группировки, в подобных условиях с амином и формальдегидом не реагируют [91, 95].

Некоторые авторы, исходя из косвенных данных, также пришли к выводу об образовании метиленового мостика по типу реакции Манниха при обработке белков формальдегидом вместе с глицином [97] или другими аминокислотами [98]. Дубящее действие формальдегида в основном связано с подобными реакциями. Показано, что в смеси с формальдегидом аминокислоты с более длинной молекулой действуют как менее активный дубящий агент, чем глицин [98].

Кроме свободных амидных или гуанидиновых групп в реакциях «сшивания» участвует и NH-группа индола [73] (об аминометилировании α-углеродного атома индола упомянуто выше [77]).

Как уже отмечалось, аминокислоты реагируют по типу реакции Манниха с такими NH-кислотными субстратами как амиды; подобного рода реакциям посвящены работы [106—110]. В частности, в ряде работ сообщается о синтезе полимерных N-оснований Манниха типа (LI) из N-метилолакриламида, свободной аминокислоты и метилен-*бис*-акриламида [107] либо из сополимера акриламида и метилен-*бис*-акриламида, формальдегида и аминокислоты [108].

$$\left[\begin{array}{l} -CH_2-CH- \\ \qquad\quad | \\ \qquad\quad C{=}O \\ \qquad\quad | \\ \qquad\quad NH-CH_2-R \end{array}\right]_2$$

(LI)

Здесь R — остаток оптически активной аминокислоты, в том числе *L*-пролина, *L*-фенилаланина.

Комплексы полимерных N-оснований Манниха с солями меди (II) или никеля (II) предложены для расщепления аминокислот на оптические антиподы [106—108].

Авторы работы [109] сообщили о синтезе производных аланина (LII):

---

[6] В настоящее время существует большое число работ, посвященных этому вопросу [99—105].

$$R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NHCH_2NH\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}COOH$$

(LII)

$R=CH_3$, C_6H_5, $4\text{-}O_2NC_6H_4$, $2\text{-}HOC_6H_4$, $2,5\text{-}(HO)_2C_6H_3$, $C_6H_5CH(OH)$

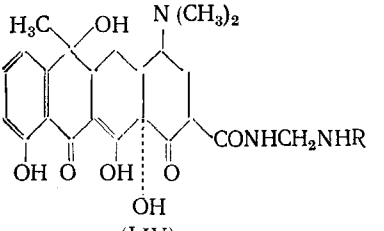
Аминометильные производные ацетамида (LIII) получены взаимодействием последнего с формальдегидом и некоторыми аминокислотами (валин ($R=CH(CH_3)_2$), норвалин ($R=CH_2CH_2CH_3$), фенилаланин ($R=CH_2C_6H_5$), α-аминомасляная кислота ($R=CH_2CH_3$) [110].

$$CH_3\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NHCH_2NH\underset{\underset{R}{|}}{CH}COOH$$

(LIII)

В этих условиях глицин, β-аланин и α-аминомасляная кислота образуют смесь продуктов, которая не была разделена.

Большинство работ по аминометилированию NH-кислотных соединений посвящено тетрациклинам [14, 111—116]. Конденсация аминокислот с формальдегидом и тетрациклином протекает по амидной группе (реакция Айнхорна) с образованием аминометильных производных тетрациклина (LIV).

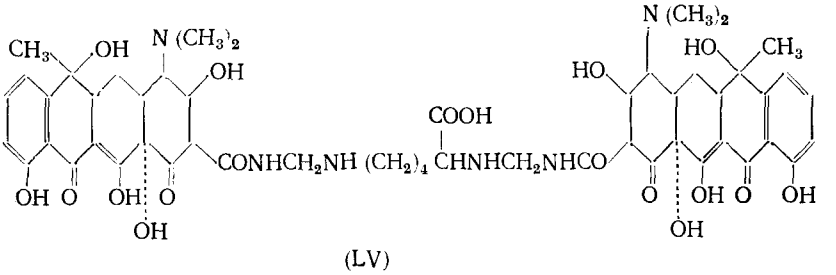


(LIV)

$R=CH_2COOH$, $CH(CH_3)COOH$, $CH(CH_2C_6H_5)COOH$, $CH[(CH_2)_3NH_2]COOH$, $CH[CH_2CH(CH_3)_2]COOH$, $CH[CH(CH_3)CH_2CH_3]COOH$, $CH[(CH_2)_4NH_2]COOH$,

$CH\left[(CH_2)_3NH-C\begin{matrix}NH\\NH_2\end{matrix}\right]COOH$, $CH(CH_2CH_2SCH_3)COOH$, $(CH_2)_nCOOH$ ($n=3-10$)

Результаты аминометилирования тетрациклина такими аминокислотами, как глицин, α-аланин, фенилаланин, орнитин, оргинин однозначно свидетельствуют об образовании моно-аминометилтетрациклинов (LIV) [111, 112]. Однако на примере лизина показано, что конденсация по второй аминогруппе также возможна [113], и при избытке формальдегида и тетрациклина образуется *бис*-производное (LV).

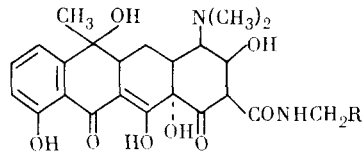


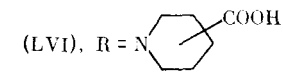
(LV)

Авторы [113] подчеркивают, что более двух молекул формальдегида с лизином не реагирует.

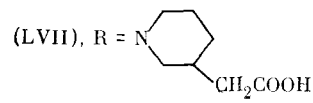
Из аминометильных производных тетрациклина с высокими выходами (до 87—94% при $n=3-5$) получены соединения (LIV), где $R=(CH_2)_nCOOH$, $n=3-10$ [114]. Производное γ-аминомасляной кислоты ($n=3$) описано и в работах [115, 116]. В сообщении [116] приведен синтез аминометильных производных тетрациклина (LVI) и (LVII), в

которых аминный фрагмент представлен остатками 3(4)-пиперидинкарбоновой, 3-пиперидинуксусной кислот.





(LVI), R =



(LVII), R =

IV. АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ PH-КИСЛОТНЫХ КОМПОНЕНТОВ

В реакции конденсации с аминокислотами и формальдегидом вступают также PH-кислотные компоненты — фосфорные и фосфорорганические кислоты и их производные. Подобно α-аминометилфосфоновым кислотам [117], реакцией по типу реакции Манниха получены N-фосфонометилглицины [118—122]. Широко применяемые на практике в качестве гербицидов N-фосфонометилглицины в основном получают другими способами [123—126].

N-Фосфонометилглицин (LVIII) получен конденсацией диалкилфосфоната с формальдегидом и глицином и последующим гидролизом образовавшегося диалкилового эфира N-фосфонометилглицина (LIX) [118]:

$$(RO)_2P(O)H + CH_2O + H_2NCH_2COOH \xrightarrow{NaOH} \underset{(LIX)}{(RO_2)P(O)CH_2NHCH_2COOH} \xrightarrow{H_2O(H^+)}$$

$$\longrightarrow \underset{(LVIII)}{(HO)_2P(O)CH_2NHCH_2COOH}$$

Реакция между фосфористой кислотой, формальдегидом и глицином, взятыми в соотношении 2 : 2 : 1, приводит к образованию N,N-*бис*-(фосфонометил)-глицина (LX) (авторы приводят другое название — N-карбоксиметил-N,N-*бис*-метилфосфоновая кислота) [119]. В отличие от соединения (LIX), полученного при низкой температуре в щелочной среде [118], синтез (LX) проводился при 110° С в присутствии соляной кислоты.

$$2H_3PO_3 + 2CH_2O + H_2NCH_2COOH \xrightarrow{HCl} \underset{(LX)}{HOOC{-}CH_2N[CH_2P(O)(OH)_2]_2}$$

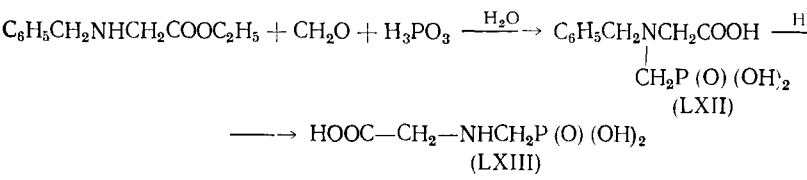
Изучен механизм кислотной диссоциации N-карбоксиметил-N,N-*бис*-метилфосфоновой кислоты; установлено строение ее анионных форм [119].

N-Замещенные глицины вступают в конденсацию с фосфористой кислотой и формальдегидом с образованием соединений типа оснований Манниха. Так, из N-оксиглицина удалось синтезировать N-окси-N-фосфонометилглицин (LXI); формальдегид при этом берется в 10-кратном избытке [120]:

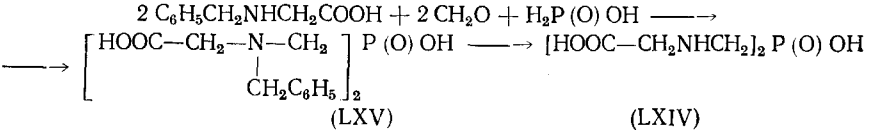
$$HO{-}NHCH_2COOH + H_3PO_3 \xrightarrow{CH_2O} \underset{(LXI)}{HOOCCH_2{-}\overset{\overset{OH}{|}}{N}{-}CH_2P(O)(OH)_2}$$

Аналогично протекает конденсация этилового эфира N-бензилглицина. Удалив бензильную группу, из N-бензил-N-фосфонометилглицина

(LXII) получают N-фосфонометилглицин (LXIII) [121].

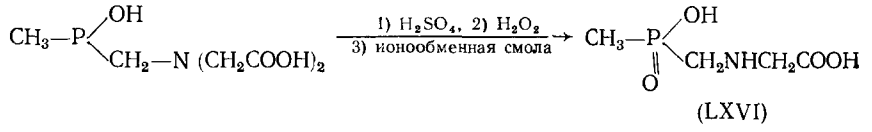


По реакции Манниха синтезированы также глицинометильные производные фосфиновой кислоты [127]:



Соединение (LXIV), полученное дебензилированием продукта конденсации (LXV) палладием, переведено в различные соли.

Используя в качестве аминокомпонента реакции Манниха иминодиуксусную кислоту, авторы [128] получили (LXVI) по схеме:



V. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОСНОВАНИЙ МАННИХА — ПРОИЗВОДНЫХ α-АМИНОКИСЛОТ

В работе [81] показано, что ряд β-аминокетонов — производных таких аминокислот как глицин, аланин, валин, серин, метионин, лейцин, треонин, этионин и α-метилметионин, а также различные соли по карбоксильной и аминной группам проявляют высокую бактерицидную активность. Широкий спектр бактерицидной активности (как против грамположительных, так и против грамотрицательных микроорганизмов), а также значительная фунгицидная активность позволяют говорить о возможности широкого применения этой группы β-аминокетонов в различных отраслях индустрии (например, в текстильной и бумажной промышленности).

Исследованы противовоспалительные и жаропонижающие свойства N-[β-(*n*-замещенных бензоил)этил]глицинов, аланинов и этиловых эфиров некоторых из них [82, 83]. При сравнении жаропонижающих и противовоспалительных свойств гидрохлоридов этиловых эфиров N-[β-(*n*-замещенных бензоил)этил]глицинов [82] обнаружено, что гидрохлорид этилового эфира N-[β-(*n*-изобутоксибензоил)этил]глицина при внутрибрюшинном введении в дозе 50 мг/кг проявляет противовоспалительную и жаропонижающую активность. Однако эти свойства препарата не проявились при пероральном введении в дозах 50, 100 и 200 мг/кг [82].

Отмечается, что все соединения (XXXVI), (XXXVII) и (XXXIX) малотоксичны.

Изучено также влияние β-аминокетонов — производных аланина и глицина (XXXIX), (XXXVI), (R=Cl, Br), на коронарное кровообращение [83]. Из них только N-[β-(*n*-нитробензоил)этил]аланин (XXXIX), ($R=NO_2$), обладает слабой коронарорасширяющей активностью. Из сравнения с рядом N-[β-(*n*-алкокси-)]- и N-[β-(*n*-галогенбензоил)этил]-аланинов (XXXIX), (R=Alko, Cl, Br), видно, что введение нитрогруппы в *n*-положение бензольного кольца приводит к появлению сосудорасширяющей активности.

Три соединения из ряда N-[β-(*n*-алкоксибензоил)этил]глицинов с разными заместителями (XXXVI), $R=C_3H_7O$, C_4H_9O, *изо*-C_4H_9O, испытаны на противоопухолевую активность. Два последних обладают проти-

воопухолевой активностью в отношении аденокарциномы Эрлиха (обнаружено подавление роста опухоли на 53 и 50% соответственно).

Аминокислотные производные тетрациклина, подобно самому тетрациклину, представляют значительный интерес как антибактериальные средства. В отличие от других антибиотиков тетрациклиновой группы аминометильные производные (N-пирролидин-, N-морфолинметилтетрациклин, известные как реверин и морфоциклин) и в особенности аминокислотные производные (глицин- и лизинметилтетрациклины — гликоциклин [13] и лимециклин[7]) значительно лучше растворяются в воде. Так, лимециклин в 5000 раз более растворим, чем тетрациклин [130]. По антибактериальной активности аминометильные производные сходны с тетрациклином [129—132]. Кроме того, лимециклин при парэнтеральном введении не вызывает местных побочных реакций, часто наблюдаемых при введении тетрациклина [14]. Сравнение реверина и гликоциклина показало, что при одинаковом терапевтическом эффекте (при внутривенном введении) более перспективным является последний благодаря отсутствию побочных эффектов [131].

N-фосфонометилглицины, как указано выше, применяются как высокоэффективные гербициды [121—126], фунгициды и регуляторы роста растений [127].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Блик Ф. Ф.* В сб.: Органические реакции. М.: ИЛ, 1948, т. 1, с. 399.
2. *Hellmann H., Opitz G.* Angew. Chem., 1956, B. 68, S. 265.
3. *Reichert B.* Die Mannich Reaktion. Berlin: Springer-Verlag, 1959.
4. *Hellmann H., Opitz G.* α-Aminoalkylierung. Weinheim: Verlag-Chemie, 1960.
5. *Nobles L. W.* J. Mississipi Acad. Sci., 1962, v. 8, p. 36.
6. *Thompson B. B.* J. Pharm. Sci., 1968, v. 57, p. 715.
7. *Tramontini M.* Synthesis, 1973, v. 12, p. 705.
8. *Кудрин А. Н., Воробьев В. Г.* Аминокетоны. М.: Медицина, 1970.
9. *Profft E.* Die Falikaine, ihre Chemie, Pharmacologie, sowie Anweindung in der Medicin. Berlin: Verlag Tech., 1954.
10. *Abrew B. E., Richards A. B., Weaver L. C., Burch G. R., Bunde C. A., Bockstahler E. R., Wright D. L.* J. Pharmacol. Exp. Ther., 1955, v. 115. p. 419.
11. *Florestano H. J., Tahler M. E.* J. Am. Pharm. Assoc., 1956, v. 45, p. 320.
12. *Pórszász J., Nador K., Gibiszer-Pórszász K., Barankay T.* Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1960, v. 18, p. 149.
13. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. М.: Медицина, 1978, т. 2, с. 165.
14. *De Carneri I., Coppi G., Lauria F., Logemann W.* Farmaco (Pavia), Ed. part., 1961, v. 16, p. 65.
15. *Taylor E. D., Nobles L. W.* J. Am. Pharm. Assoc., 1960, v. 49, p. 317.
16. *Varma R. S., Nobles L. W.* J. Pharm. Sci., 1968, v. 57, p. 1801.
17. *Dimmock J. R., Qureshi A. M., Noble L. M., Smith P. J., Baker H. A.*, Ibid, 1976, v. 65, p. 38.
18. *Agarwal Y. K., Tayal J. N.* Indian J. Pharm., 1967, v. 29, № 2, p. 46.
19. *Chatten L. G., Myers G. E., Khullar K. K., Yager G. A.* J. Pharm. Sci., 1971, v. 60, p. 316.
20. *Sancilio L. F., Vidrio H.* Arch. Int. Pharmacodyn., 1966, v. 161, p. 38.
21. Пат. США 2907772 (1959); С. А., 1960, v. 54, 2363.
22. *Khullar K. K., Chatten L. G.* J. Pharm. Sci., 1967, v. 56, p. 328.
23. *Porszasz J., Nador K.* Arzneimittel-Forsch., 1956, v. 6, p. 695.
24. *Buehler C. A., Smith H. A., Nayak K. V., Magee T. A.* J. Org. Chem., 1961, v. 26, p. 1573.
25. *Либман Н. М., Кузнецов С. Г.* Ж. общ. химии, 1963, т. 33, с. 1991.
26. *Welch W. M., Harbert C. A.* J. Med. Chem., 1977, v. 20, p. 699.
27. *Власенко Э. В., Мкртчян З. С., Эдилян А. С.* Биол. журн. Армении, 1972, т. 25, с. 125.
28. *Boucherle A., Ducluzeaux F., Haimovici F.* Chim. Ther., 1967, v. 2, p. 410.
29. *Cupta V. N., Sharima B. R., Avora R. B.* J. Sci. Ind. Research (India), 1961, v. 20B, p. 300.
30. Швейц. пат. 516523 (1972); С. А., 1972, v. 76, 154129.
31. Пат. ФРГ 2236876 (1973); С. А., 1973, v. 78, 136657.
32. Пат. ФРГ 2407016 (1974); С. А., 1975, v. 82, 4021.
33. Пат. США 3959356 (1976); РЖХим., 1977, 3О 14.
34. Яп. пат. 51-6147 (1976); РЖХим., 1977, 1О 67.
35. *Naik S. R., Sheth U. K.* Indian J. Pharmacol., 1978, v. 10, p. 243.
36. Пат. ФРГ 2818879 (1979); С. А., 1979, v. 90, 187340.
37. *Sajadi Z., Almahmood M.* J. Med. Chem., 1979, v. 22, p. 1419.
38. *Nagatomi H., Ando K., Kawasaki M., Yasui B., Miki Y., Takemura S.* Chem. Pharm. Bull., 1979, v. 27, p. 1021.

[7] Лимециклин известен также под названием тетрализал.

39. *Fujita H.* Antimicrob. Agents Chemother., 1973, v. 3, p. 57.
40. *Smissman E. E., Terada A., El-Antably S.* J. Med. Chem., 1976, v. 19, p. 165.
41. Пат. США 3966796 (1976); РЖХим, 1977, 6О14.
42. *Goodacre J., Jeffries L., Nayler J. H. C., Ponsford R. J., Stirling I.* J. Med. Chem., 1977, v. 20, p. 1445.
43. *El-Naggar A. M., El-Saharty A. A.* Polish J. Chem. 1978, v. 52, p. 2223.
44. Пат. ФРГ 2823346 (1978); С. А., 1979, v. 90,133025.
45. Яп. пат. 7902336 (1979); С. А., 1979, v. 90,198338.
46. *Fujita H., Sakurai T., Toyoshima S.* J. Natl. Cancer. Inst., 1979, v. 62, p. 565.
47. Бельг. пат. 715588 (1968); С. А., 1969, v. 71, 81728.
48. Пат. ФРГ 1902583 (1969); С. А., 1969, v. 71, 124920.
49. Пат. ФРГ 1916481 (1969); С. А., 1970, v. 72, 55894.
50. Пат. США 3456000 (1969); С. А., 1970, v. 72,21939.
51. Пат. ФРГ 2720996 (1977); С. А., 1978, v. 88, 51169.
52. Франц. пат. 2378746 (1978); С. А., 1979, v. 90, 187338.
53. Франц. пат. 4146611 (1979); С. А., 1979, v. 91, 57527.
54. *Растейкене Л. П., Дагене М. И., Кнунянц И. Л.* Успехи химии, 1970, т. 39, с. 1537.
55. Пат. ФРГ 2236876 (1973); С. А., 1973, v. 78, 136657.
56. *Glover G. I., Nelson S. O., Kaeder G. R.* J. Med. Chem., 1977, v. 20, p. 452.
57. *Otani T., Briley M. R.* J. Pharm. Sci., 1979, v. 68, p. 260.
58. Англ. пат. 1366554 (1974); РЖХим., 1975, 190 174.
59. Франц. пат. 2277575 (1976); РЖХим., 1977, 6О 86.
60. Пат. США 2717263 (1955); С. А., 1956, v. 50, 7138.
61. *Ranganathan S., Bose S. M., Nayudamma Y.* Bull. Central Leather Research Inst., 1959, v. 5, p. 447.
62. *Aiken J. K.* Chem. Ind., 1956, v. 45, p. 1334.
63. *Kämmerer H.* Angew. Chem., 1958, B. 70. S. 390.
64. *Gringras L., Sjostedt G.* Angew. Makromol., Chem., 1975, B. 42 (603), S. 123.
65. *Blass J.* Bull. soc. chim. France, 1966, v. 10, p. 3120.
66. *Абдуллаев Г. К., Султанова Д. А., Агамалиева Э. А.* Уч. зап. Азерб. гос. ун-та, сер. хим. наук, 1968, № 3, с. 72.
67. *Абдуллаев Г. К., Султанова Д. А., Агамалиева Э. А.* Там же, 1969, № 1, с. 48.
68. *Абдуллаев Г. К., Королев В. К., Мамедов И. А.* Там же, 1970, № 2, с. 61.
69. *Burke W. J., Smith R. P., Weatherbee C.* J. Am. Chem. Soc., 1952. v. 74, p. 602.
70. *Möhrle H., Miller C.* Arch. Pharmaz., 1973, B. 306, S. 552.
71. *Short J. H. Ours C. W.* J. Heterocycl. Chem., 1975, v. 12, p. 869.
72. *Grethe G., Lee H. L., Uskokovic M., Brossi A.* J. Org. Chem., 1968, v. 33, p. 491.
73. *Blass J., Bizzini B., Raynaud M.* Bull. soc. chim. France, 1967, p. 3957.
74. *Dewar M. K., Johns R. B., Kelly D. P., Yates J. F.* Austral. J. Chem., 1975, v. 28, p. 917.
75. *Kelly D. P., Dewar M. K., Johns R. B., Wei-Let S., Yates J. F.* Adv. Exp. Med. Biol., 1977, v. 86A, p. 641; C. A., 1978, v. 88, 18549.
76. *O'Brien G., Patterson J. M., Meadow J. R.* J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 1711.
77. *Fraenkel-Conrat H., Mecham D. K.* J. Biol. Chem., 1949, v. 177, p. 477.
78. *Хуторненко Г. А., Губарева И. Г., Парин В. В., Васильева А. Е.* Хим.-фарм. ж., 1978, т. 12, № 2, с. 92.
79. *Cymerman-Craig J. C., Johns S. R., Moyle M.* J. Org. Chem., 1963, v. 28, p. 2779.
80. Яп. пат. 68 13206 (1968); С. А., 1969, v. 70, 29302.
81. Пат. США 3488737 (1970); С. А., 1970, v. 72, 90870.
82. *Агабабян А. Г., Геворгян Г. А., Апоян Н. А., Подольская Л. П., Мнджоян О. Л.* Хим.-фарм. ж., 1977, т. 11, № 9, с. 73.
83. *Агабабян А. Г., Геворгян Г. А., Подольская Л. П., Асатрян Т. О., Апоян Н. А., Алексанян Р. А., Мнджоян О. Л.* Там же, 1980, т. 14, с. 16.
84. *Хажакян Л. В., Давтян А. Г., Агабабян А. Г.* Арм. хим. ж., 1980, т. 33, с. 274.
85. *Van Heyningen E.* J. Am. Chem. Soc., 1958, v. 80, p. 156.
86. *Altman J., Julia M.* Bull. soc. chim. France, 1973, p. 1427.
87. *Roth H. J., Ergenzinger K.* Arch. Pharmaz., 1978, B. 311, S. 492.
88. *Ratner S., Clarke H. T.* J. Am. Chem. Soc. 1937, v. 59, p. 200.
89. *Saidel L. J., Satzman J., Elfring W. H.* Nature, 1965, v. 207, p. 162.
90. *Москвичева И. В., Пирогов В. С., Шапиро Н. И.* Вопр. мед. химии, 1967, т. 13, с. 398.
91. *Fraenkel-Conrat H., Olcott H. S.* J. Am. Chem. Soc., 1948, v. 70, p. 2673.
92. *Fraenkel-Conrat H., Olcott H. S.* J. Biol., Chem., 1948, v. 174, p. 827.
93. *Wadsworth A., Pangborn M. C.* Ibid., 1936, v. 116, p. 423.
94. *Fraenkel-Conrat H., Cooper M.* J. Am. Chem. Soc., 1945, v. 67, p. 950.
95. *Koga D., Imoto T., Nakamura Y., Fujikawa S., Yagishita K.* Agric. Biol., Chem., 1978, v. 42, p. 1147; C. A., 1978, v. 89, 110325.
96. *Einhorn A.* Ann., 1908, B. 361, S. 113.
97. Пат. США 3080208 (1963); С. А., 1963, v. 59,10295.
98. *Bowes J. H., Elliott R. G.* J. Am. Leather Chemist's Assoc., 1962, v. 57, p. 374; C. A., 1962, v. 57, 16815.
99. *Perrone J. C., Moreira Carneiro L. A., Marconi L. F., Iachan A.* Rev. Brasil. Quim., 1958, v. 46, p. 35; C. A., 1962, v. 56, 14593.
100. *Турьян Я. И., Жанталай Б. П.* Кинетика и катализ, 1962, т. 3, с. 325.
101. *Жанталай Б. П., Турьян Я. И.* Там же, 1965, т. 6, с. 761.
102. *Турьян Я. И.* Ж. общ. химии, 1975, т. 45, с. 2107.
103. *Le Henaff P.* Bull. soc. chim. France, 1966, p. 1898.

104. *Feraud P. F., Le Henaff P.* Ibid., 1968, p. 1968.
105. *Noda K., Bessho M., Kato T., Izumiya N.* Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, v. 43, p. 1834.
106. *Lefebvre B., Andebert R., Quivoron C.* Isr. J. Chem., 1977, v. 15, p. 69; C. A., 1978, v. 88, 7322.
107. Франц. пат. 2354351 (1978); C. A., 1978, v. 88, 75877.
108. *Lefebvre B., Andebert R., Quivoron C. J.* Liq. Chromatogr., 1978, v. 1, p. 761.
109. *Lauria F., Bernardelli C., Tosolini G., Logemann W.* Lieb. Ann. Chem., 1967, B. 706, S. 233.
110. *Lauria F., Bernardelli C., Tosolini G., Logemann W.* Ibid., 1967, B. 706, S. 237.
111. *Tubaro E., Raffaldoni E.* Boll. Chim. Farm., 1961, v. 100, p. 9; C. A., 1961, v. 55, 21074.
112. Авт. свид. СССР 261642 (1979); Бюл. изобр., 1979, № 36, с. 210.
113. *Bernardelli C., Bucher G., Lauria F., Logemann W.* Lieb. Ann. Chem., 1967, B. 706, S. 243.
114. Бельг. пат. 661351 (1965); C. A., 1966, v. 62, 2352.
115. Пат. США 3042716 (1962); C. A., 1962, v. 56, 1421.
116. Нидерл. пат. 6414012 (1965); C. A., 1965, v. 63, 13180.
117. *Moedritzer K., Irani R. R.* J. Org. Chem., 1966, v. 31, p. 1603.
118. Пат. США 4065491 (1977); C. A., 1978, v. 88, 121711.
119. *Киреева А. Ю., Жаданов Б. В., Сидоренко В. В., Дятлова Н. М.* Ж. общ. химии, 1973, т. 43, с. 2508.
120. Пат. США 4084953 (1978); C. A., 1978, v. 89, 109961.
121. Англ. пат. 1436844 (1976); РЖХим., 1977, 20 360.
122. Бельг. пат. 875501 (1979); C. A., 1980, v. 92, 6690.
123. Пат. ФРГ 2152826 (1972); C. A., 1972, v. 77, 165079.
124. Пат. ФРГ 2355351 (1974); C. A., 1974, v. 81, 91931.
125. Пат. ФРГ 2659172 (1977); C. A., 1978, v. 88, 62612.
126. *Baird D. D., Upchurch R. P., Homesley W. B., Franz J. E.* Proc. N. Cent. Weed Contr. Conf., 1971, v. 26, p. 64; C. A., 1972, v. 77, 44234.
127. Пат. ФРГ 2813581 (1978); C. A., 1979, v. 90, 23250.
128. Яп. пат. 78 127, 415 (1978); C. A., 1979, v. 90, 204492.
129. *Савельева А. М., Березина Е. К., Васильева В. К.* Антибиотики, 1964, т. 9, с. 910.
130. *Siedel W., Soder A., Lindner F.* Munch. med. Wochschr., 1958, B. 100, S. 661.
131. *Ewald E. N., Redin G. S.* Antibiot. Chemother., 1960, v. 10, p. 418.
132. *Gosselin G.* Un. med. Can., 1961, v. 90, № 7, p. 108; Мед. реф. ж., III, 1962, № 1, с. 85.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР им. А. Л. Мнджояна, Ереван