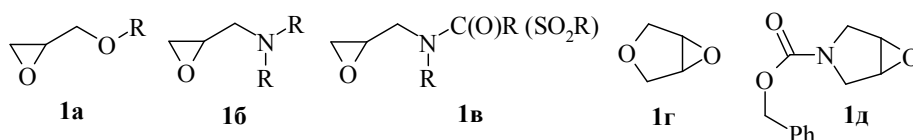


АМИНОЛИЗ ЭФИРОВ, АМИНОВ И АМИДОВ С ГЛИЦИДИЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОСПИРТОВ

Розглянуті особливості реакцій амінолізу етерів, амінів і амідів з гліцидильним фрагментом та можливості практичного використання біологічно-активних віцинальних аміноспиртів, які є продуктами цих перетворень.

Введение

Среди многочисленных и разнообразных эпоксидных соединений в течение ряда десятилетий известны и изучаются различные глицидиловые эфиры (**1а**), амины (**1б**), карбокс- и сульфониамиды (**1в**). Известно много структурных аналогов этих соединений, в которых глицидильный фрагмент является частью гетероциклической системы (**1г,д**) [34; 41]. Доступность их связана с легкостью получения при взаимодействии эпихлоргидрина с фенолами, аминами, амидами и другими субстратами [4; 5; 7; 8; 14; 15; 17; 21; 24].



Глицидилсодержащие соединения нашли широкое применение в технике и промышленности. Так, полимеры и сополимеры на основе доступного *N*-(2,3-эпоксипропил)карбазола используются для создания технических средств записи, хранения и воспроизведения информации [3]. Эпоксиды представленных групп применяли при создании полимерных материалов различного назначения – пластификаторов, лаков, клеев или покрытий с повышенными характеристиками прочности, тепло- и термостойкости [6; 14; 21]. Имеются данные о гербицидной [38] и противоопухолевой [14; 16] активности глицидиламидов.

В настоящем обзоре обсуждается одно из перспективных направлений применения различных глицидильных производных – синтез вицинальных аминоспиртов. Пристальное изучение химии аминокислот определяется особым вниманием к этой группе соединений, представляющих собой «строительные блоки», широко используемые для конструирования сложных природных и ценных синтетических биологически активных соединений [13; 28]. Аминоспирты – обширная группа соединений, играющих важную роль в органической химии. Большое количество синтетических молекул, используемых в качестве лекарств или фармакологических агентов, содержит вицинальный аминоспиртовый фрагмент. Наличие его и абсолютная конфигурация очень важны для проявления биологической активности молекул. Известно, что в число действующих лекарств включены как сами аминоспирты, так и их производные по амино- и гидроксильным группам, проявляющие разнообразную биологическую актив-

ность – димедрол, адреналин и адреномиметики, глудантан, β -адреноблокаторы анаприлин и атенолол, местный анестетик новокаин, антибиотики левомецетин, линкомицин и многие другие [20].

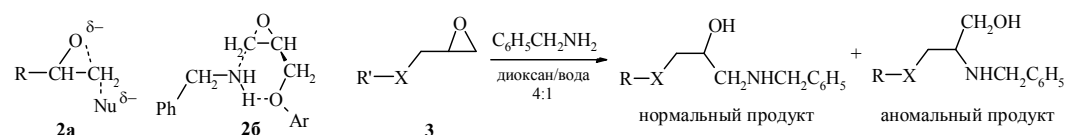
Недавно обнаружен дополнительный важный аспект биологического действия вицинальных аминспиртов и оксиранов, базовых реагентов для их получения – их бесспорное участие в метаболизме ненасыщенных канцерогенов; полициклические олефины в живых организмах под действием ферментов трансформируются в оксираны, последние далее подвергаются раскрытию эпоксидного цикла при взаимодействии с азотсодержащими фрагментами белковых молекул [43]. Участие аминспиртов в метаболизме канцерогенов привлекло дополнительное внимание к разработке методов их получения в мягких, приближенных к функционированию живого организма, условиях [13; 28].

Повышенный интерес к химии аминспиртов привел к опубликованию ряда обзоров [9; 13; 28], среди которых отсутствуют специальные работы по химии глицидилсодержащих соединений.

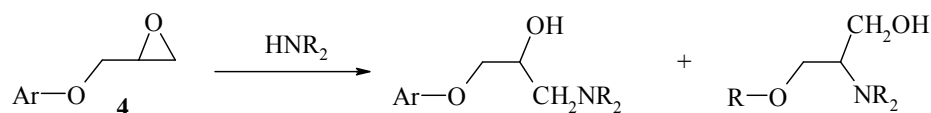
Взаимодействие эфиров глицидола с аминами

Известно большое количество работ, посвященных изучению аминолита эпоксидов, что связано, безусловно, с огромной практической значимостью аминспиртов, являющихся продуктами этих реакций. Взаимодействие эпоксидных соединений с аминами и другими нуклеофильными реагентами проходит по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения (S_N2) с переходным состоянием реакции (**2a**) [42]. Атака нуклеофила преимущественно протекает по наименее стерически загруженному терминальному углеродному атому эпоксидного цикла (по правилу Красуского) [18]. В ряде случаев замечено образование альтернативных продуктов. Известно, что для реакций глицидиловых эфиров с бензиламином наблюдается снижение значений энергии активации реакции, которое свидетельствует об анхимерном содействии неподеленных электронных пар (НЭП) кислородного атома в переходном состоянии реакции (**2b**) [35].

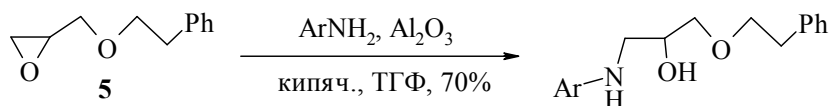
В [48] изучены региохимические и кинетические особенности взаимодействия эпоксидов (**3**, $R' = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$; $X = \text{O}, \text{S}, \text{NCH}_3$) с бензиламином при 40, 50 и 60 °С. Показано, что в каждом случае образуется смесь аддуктов, которые удалось разделить с помощью хроматографических методов.



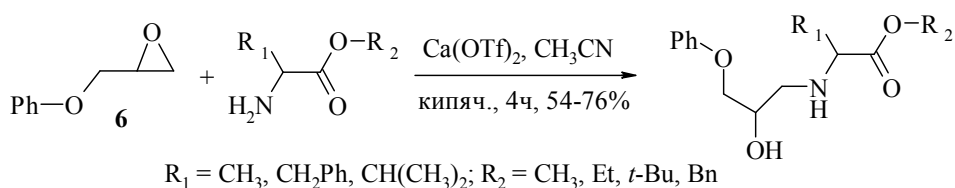
К выводу об образовании смеси продуктов пришли и авторы [1]. В работе представлены закономерности протекания реакции аминолита арилглицидиловых эфиров (**4**, $\text{NR}_2 =$ первичные, вторичные алифатические и ароматические амины, аминспирты, гетероциклические амины – пиперазины, пиразолы, имидазолы).



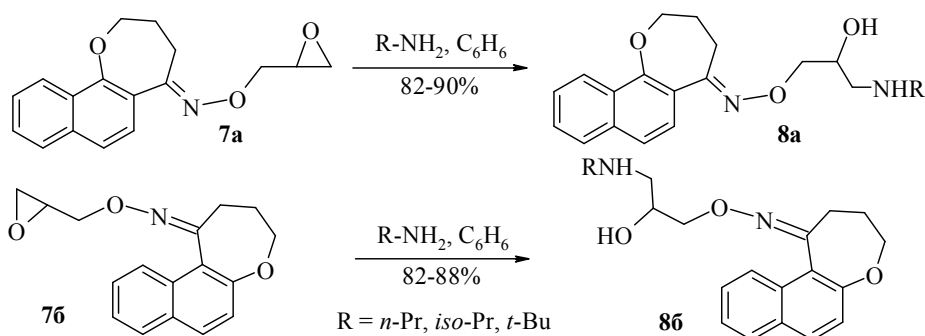
Прекрасным катализатором реакций эпоксида (5) с замещёнными анилинами показал себя оксид алюминия [33].



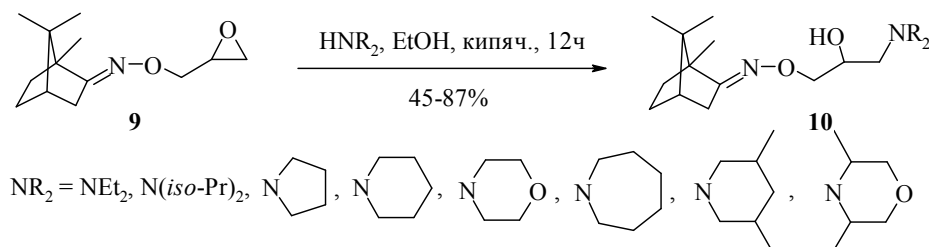
В синтезе дипептидных изостеров со структурами этаноламинов, нашедших применение в качестве ингибиторов ВИЧ- и малярийных протеаз, авторами [25] для проведения аминолита фенилглицидилового эфира (6) эфирами аланина, фенилаланина и валина использован трифторметансульфонат кальция. В [47] показано, что выходы целевых продуктов достигают 74–89% в присутствии того же катализатора при кратковременном (20 мин) использовании микроволнового излучения при 120 °С в диоксане.



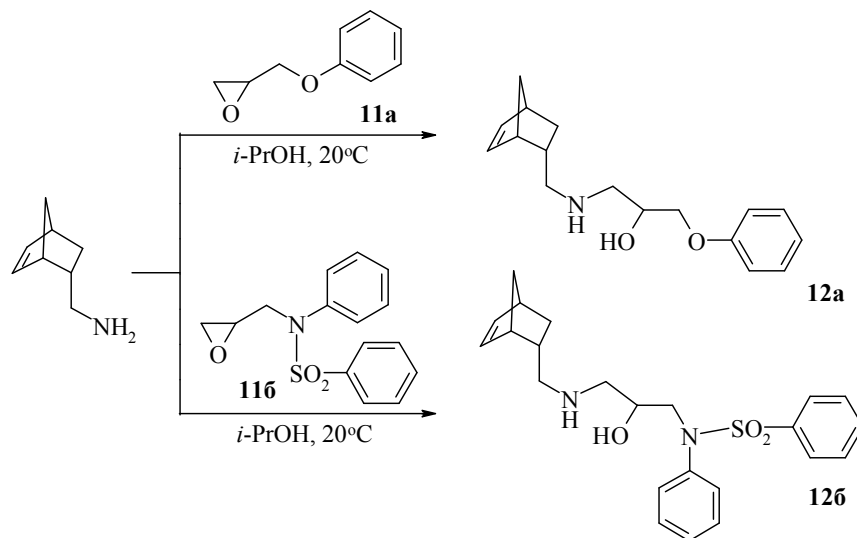
Тандон и соавторы [51] обнаружили, что биологически активные аминокислоты (8a,б) могут быть получены из изомерных эпоксидов (7a,б) в бензоле с высокими выходами.



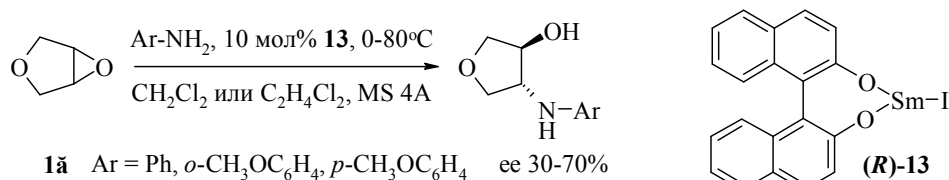
В [44] синтезированы амины (10) на основе O-глицидилкамфороксида (9) с целью последующего проведения скрининговых исследований на противовоспалительную, анальгетическую, антиаритмическую и гипотензивную активность.



Учитывая отсутствие данных о взаимодействии эпоксидов типа (**1a,в**) с карбасными аминами, авторы [10; 37] изучили реакции одного из доступных аминов ряда норборнена (стереохимически однородного *эндо*-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-ена) с родоначальниками (**11a,б**) ряда соединений (**1a,в**). Хроматографированием смесей в колонках с силикагелем выделены основные продукты реакций – аминспирты (**12a,б**). Использование авторами комплекса современных физико-химических методов, включающих измерение спектров ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , спектров DEPT, а также двумерных спектров COSY, NOESY, HMBC и HMQC позволило надежно установить структуру синтезированных соединений.

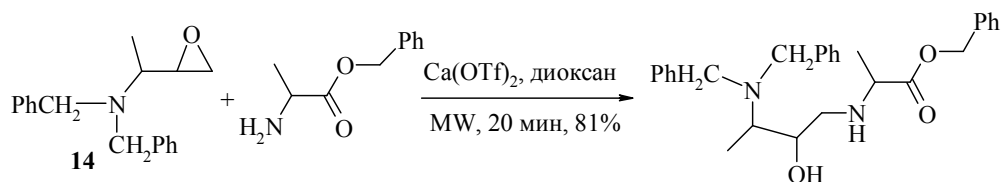


Энантиоселективный аминолиз *мезо*-эпоксида (**1г**) проведен в присутствии иодобинафтолата самария (**13**) [41]. При этом β -аминспирты выделены с энантиомерным избытком до 70 %.

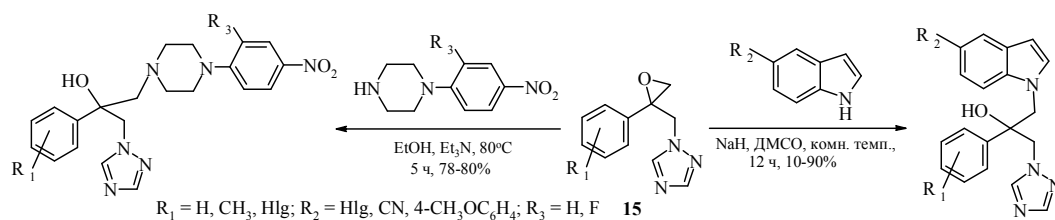


Реакции глицидиламинов

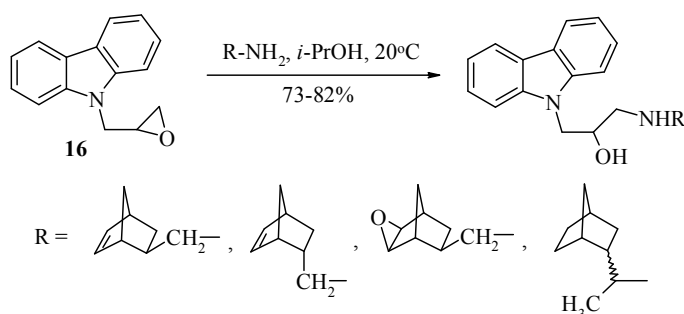
Авторами [25; 47], наряду с описанной выше реакцией аминолиза эфиров (**6**), проведено взаимодействие бензилового эфира аланина с амином (**14**).



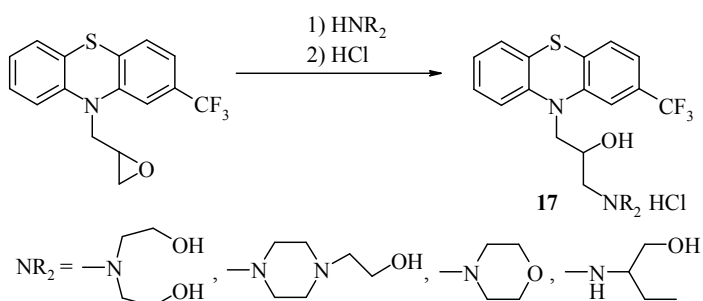
В [39; 49; 50] изучено взаимодействие большой группы замещенных в ароматическом ядре фенилпиперазинов и индолов с глицидиловыми аминами (**15**), включающими триазоловый фрагмент.



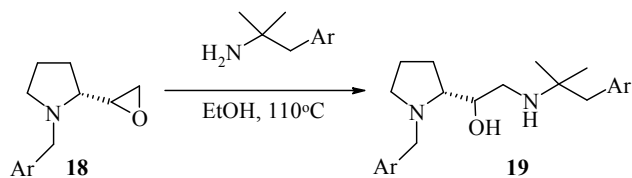
В литературе имеются данные о взаимодействии доступного *N*-(2,3-эпоксипропил)карбазола (**16**) с замещенными анилинами [19]. Авторами [11] изучена реакция упомянутого эпоксида с аминами, включающими бициклические фрагменты норборнена, норборнана и эпоксинорборнана.



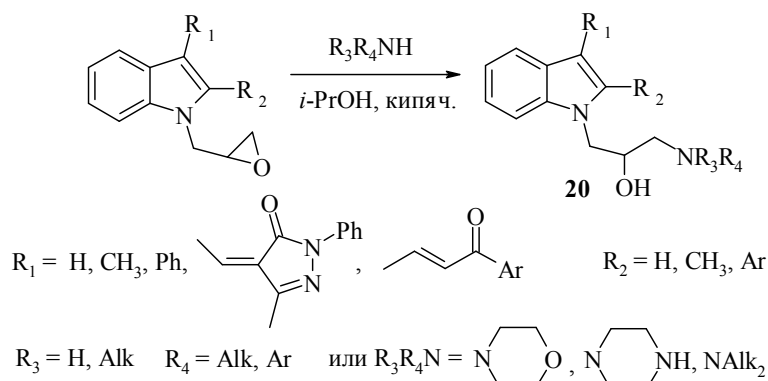
В [31] польскими учеными доложено о синтезе группы соединений (**17**), являющихся новыми аналогами флуфеназина, имеющего антимутагенную активность. Полученные аминспирты охарактеризованы в виде гидрохлоридов.



Взаимодействием производных пирролидина (**18**) с аминами получена большая группа этаноламинов (**19**) [32].

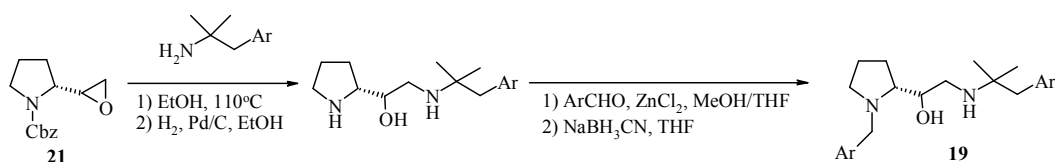


В [2; 22; 23] приведены методики получения группы индолсодержащих аминоспиртов (**20**), синтезированных в качестве «комбинаторной библиотеки» для скрининговых исследований.

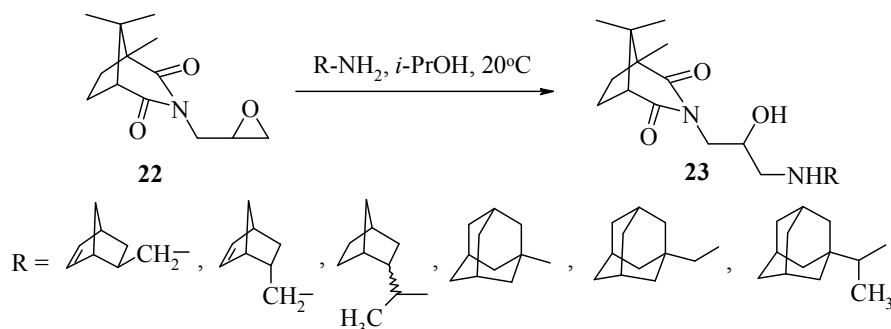


Аминолиз ацильных производных глицидиламинов

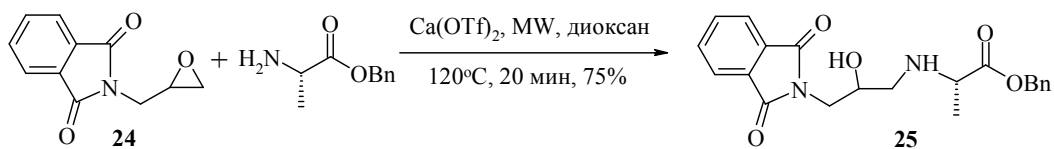
Одним из путей синтеза диаминоалкоголей (**19**) является метод, предложенный авторами [32] и заключающийся в последовательном аминолизе и восстановлении исходного глицидиламида (**21**).



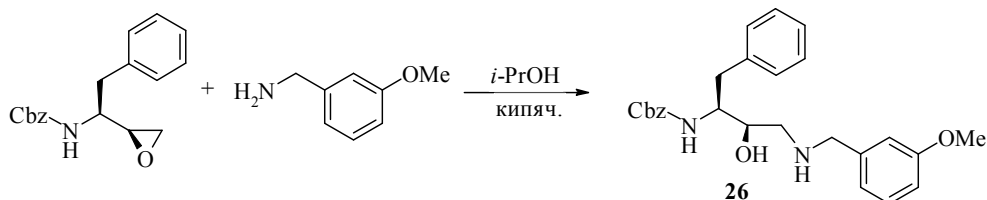
В [12; 36] глицидилимид (*D,L*)-камфорной кислоты (**22**) использован для синтеза аминоспиртов (**23**), включающих два би- или полициклических каркасных фрагмента.



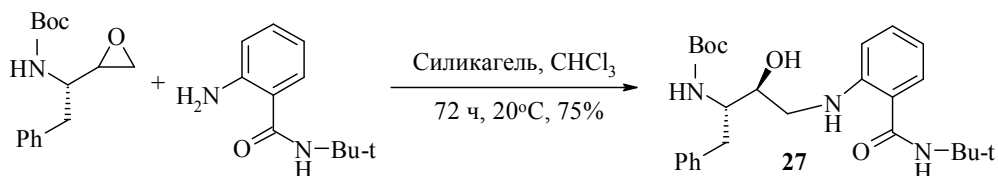
Авторами [47] описан эффективный метод раскрытия эпoxidного цикла с помощью защищенных аминокислот. На примере имида (**24**) с использованием широкого круга растворителей (ацетонитрил, тетрагидрофуран, диметилформамид, дихлорметан, метанол, диоксан) проведена оптимизация методики синтеза соединения (**25**).



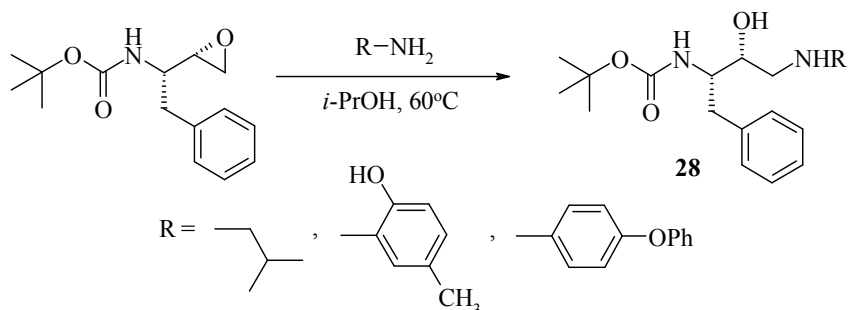
Полученный в [30] амин (**26**) использован авторами в качестве исходного соединения для синтеза нового ряда потенциальных ингибиторов β -секретазы человека.



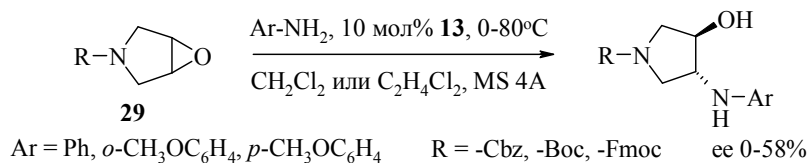
Беннетом и сотрудниками [27] показаны положительные результаты использования силикагеля в подобной реакции. Очистка продукта аминолита хроматографическим методом позволила получить с высоким выходом аминокспирт в виде единственного диастереоизомера (**27**).



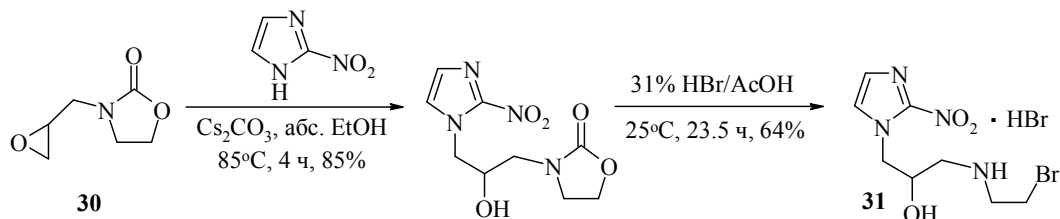
В [40] показаны возможности использования амина (**28**) в синтезе коллекции высокоактивных ингибиторов ВИЧ-протеаз.



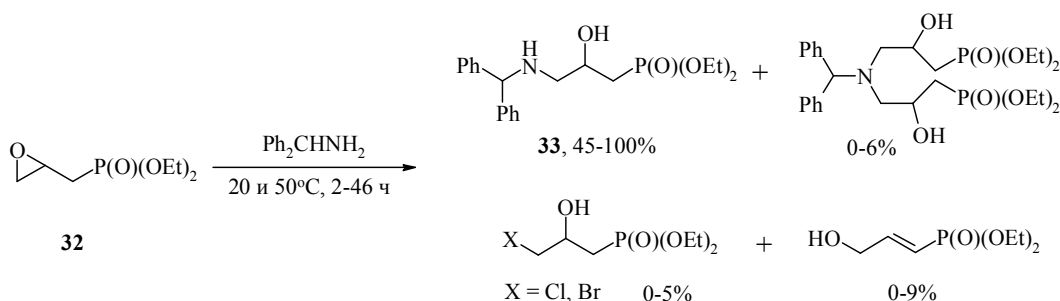
Наряду с изучением аминолита глицидилового эфира (**1r**) авторами [41] проведены также реакции глицидиламинов (**29**). Установлено, что энантиоселективность процесса в последнем случае значительно ниже.



Авторами [45] изучено последовательное раскрытие эпоксидного и оксазолидинонового циклов соединения (**30**), синтезированы гидробромиды (**31**), родственные по химической природе известным противомикробным и противовирусным препаратам – метронидазолу и мизонидазолу.

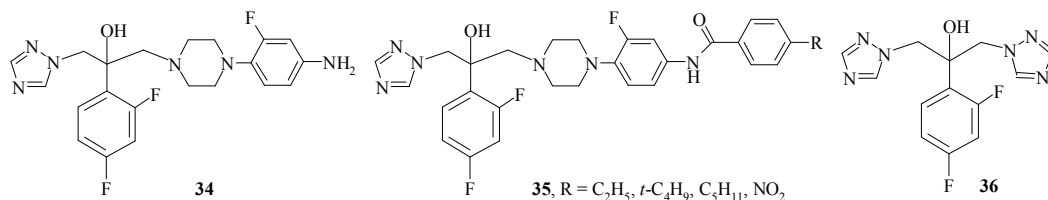


Польскими учеными [52, 53] изучено влияние катализатора ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, ZnCl_2 , ZnBr_2 , AgF , CsF , $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, ZrCl_4 , LiBr , Cu_2I_2 , $\text{Ca}(\text{OTf})_2$) на продолжительность и соотношение продуктов аминолита 2,3-эпоксипропилфосфоната (**32**) бензгидриламином. Установлено, что во всех случаях главным продуктом превращения является аминоспирт (**33**) (содержание в продуктах 45–100 %).

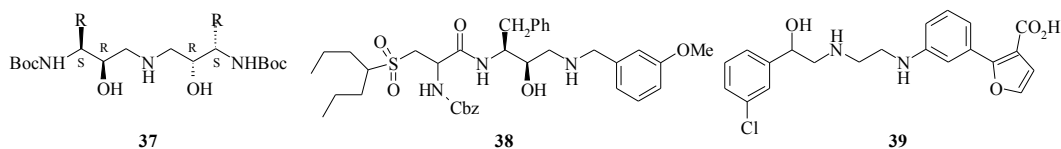


Биологическая активность аминоспиртов, полученных на основе глицидилсодержащих соединений

Продукты аминолита глицидиловых производных имеют широкий профиль биологической активности. Так, у аминоспиртов (**23**) на основе камфоры обнаружена нейротропная (анальгетическая и транквилизирующая) активность [36], амины (**10**) обладают анальгетическим, противовоспалительным, антиаритмическим и гипотензивным действием [44], соединения (**8a,б**) имеют высокие показатели гипотензивной активности [51], аналоги (**17**) флуфеназина – сильные антимутагенные агенты [31]. В [39; 49; 50] обсуждается связь структуры с биологической активностью и механизм противогрибкового (фунгицидного) действия аминокспиртов *in vitro*. Некоторые соединения, полученные на основе эпоксидов (**15**), например, спирты (**34, 35**) проявляют большую фунгицидную активность, чем известный препарат флуконазол (**36**) [49], также имеющий аминоспиртовую природу.



Большое число работ [25; 27; 40; 47] посвящено разработке методов синтеза новых ингибиторов ВИЧ-протеазы, которые играют важную роль в борьбе со СПИДом. Серия ингибиторов ВИЧ-протеазы включает структуру C_2 симметричного аминокдиола и получена из аминокислот в качестве стартового материала [26]. Один из аминокдиолов (**37**) представляет собой селективный ингибитор ВИЧ-протеазы, он действует против ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Публикации [30; 46; 29; 32] посвящены изысканию новых ингибиторов β -секретазы человека (амин (**38**)), селективных агонистов β_3 -адренорецепторов (диамин (**39**)), ингибиторов $IL-8$ рецепторов, ингибиторов рецепторов, чувствительных к кальцию, что важно в борьбе с остеопорозом.



Гидробромид (**31**) в виде смеси (*R,S*)-энантиомеров используют в химиотерапии опухолей [45]. Авторами [54] обсуждается вопрос участия арилпиперазинов аминокспиртовой природы в метаболизме цитохрома P450 (CYP3A4).

Приведенные данные объясняют, почему органики-синтетики осуществили множество удачных синтезов аминокспиртов, в том числе на основе глицидилсодержащих соединений. Приведенный перечень никоим образом не является полным, тем не менее он показывает разнообразие практически полезных соединений, полученных аминоклизом глицидилсодержащих эфиров, аминов и амидов.

Библиографические ссылки

1. **Афонькин, А.А.** Раскрытие оксиранового цикла азотистыми нуклеофилами в фармакофорных матрицах – эффективный способ диверсификации структуры β -аминоспиртов / А.А. Афонькин, М.Л. Кострикин, А.В. Анисеев // Тез. докл. 4 Всероссийского симпозиума по органической химии «Органическая химия – упадок или возрождение?». – Теплоход Москва–Углич, 2003. – С. 8.
2. **Афонькин, А.А.** N-Цитизинпроизводные 1-(2,3-эпоксипропил)индолы / А.А. Афонькин, А.В. Анисеев, М.Л. Кострикин // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Химия синтетических индольных систем / Под ред. В.Г. Карцева. – М., 2004. – Т. 3. – С. 511.
3. **Ахмедов, Х.М.** Синтез и свойства N-(2,3-эпоксипропил)карбазолов и олигомеров на их основе / Х.М. Ахмедов, Х.С. Каримов, И.Д. Щербаков // Усп. химии. – 1990. – Т. 59, вып. 5. – С. 738–760.
4. **Карат, Л.Д.** Взаимодействие N-замещенных сульфонамидов с эпихлоргидрином при катализе третичными аминами / Л.Д. Карат, В.И. Стрельцов // Журн. прикл. химии. – 1993. – Т. 66, № 5. – С. 1069–1073.
5. **Карат, Л.Д.** N-Глицидилсульфамиды на основе производных сульфаниламида / Л.Д. Карат, В.И. Стрельцов, Т.А. Кулик // Укр. хим. журн. – 1994. – Т. 60, № 3-4. – С. 303–308.
6. **Карат, Л.Д.** N-глицидилсульфамиды / Л.Д. Карат, В.И. Стрельцов, Т.А. Кулик // Пластические массы. – 2006. – № 11. – С. 27–30.
7. **Карат, Л.Д.** Катализ солями металлов реакций сульфонамидов с α -оксидами / Л.Д. Карат, В.И. Стрельцов, О.Н. Карпов // Кинетика и катализ. – 1993. – Т. 34, № 4. – С. 667–669.
8. **Карат, Л.Д.** Кинетика реакции сульфонамидов с 1-хлор-2,3-эпоксипропаном, катализи-

- руемой галогенидами тетраалкиламмония / Л.Д. Карат, В.И. Стрельцов, О.Н. Карпов // Журн. орган. химии. – 1992. – Т. 28, № 12. – С. 2459–2463.
9. **Касьян, Л.И.** Алициклические эпоксидные соединения. Реакционная способность / Л.И. Касьян, А.О. Касьян, С.И. Оковитый, И.Н. Тарабара. – Д., 2003. – 516 с.
 10. **Касьян, Л.И.** Взаимодействие *эндо*-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-ена с фенилглицидиловым эфиром и N-фенил-N-глицидилсульфонамидом / Л.И. Касьян, Л.Д. Карат, А.К. Исаев и др. // Вопр. химии и хим. техн. – 2007. – № 5. – С. 49–54.
 11. **Касьян, Л.И.** Взаимодействие N-(2,3-эпоксипропил)карбазола с бициклическими аминами / Л.И. Касьян, Е.А. Голодаева, М.И. Надтока // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Хімія. – 2002. – Вип. 8. – С. 41–48.
 12. **Касьян, Л.И.** О взаимодействии N-(2,3-эпоксипропил)камфоримида с каркасными аминами / Л.И. Касьян, Л.И. Костенко, Е.А. Голодаева // Вопр. химии и хим. техн. – 2008. – № 2. – С. 16–21.
 13. **Касьян, Л.И.** Реакции алициклических эпоксидных соединений с азотсодержащими нуклеофильными реагентами / Л.И. Касьян, С.И. Оковитый, А.О. Касьян // Журн. орган. химии. – 2004. – Т. 40, вып. 1. – С. 11–42.
 14. **Короткіх, М.І.** Азацикличні похідні малих циклів: синтез і властивості: Автореф. дис. ... д-ра хім. наук: 02.00.03 / Ін-т фіз.-орган. хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка. – Донецьк, 1997. – 40 с.
 15. **Коротких, Н.И.** Реакции рециклизации в синтезе гетероциклических соединений с малыми циклами / Н.И. Коротких // Росс. хим. журн. – 1999. – № 1. – С. 138–154.
 16. **Коротких, Н.И.** Синтез и противоопухолевая активность эпоксигетероциклов. 1. Глицидильные производные триазолонов и имидазолонов / Н.И. Коротких, Г.А. Лосев, В.Ф. Липницкий // Хим.-фарм. журн. – 1993. – Т. 25, № 1. – С. 51–54.
 17. **Коротких, Н.И.** Синтез стабильных гетероароматических карбенов ряда бензимидазола и 1,2,4-триазола и их прекурсоров / Н.И. Коротких, Г.Ф. Раенко, А.В. Киселев // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / Под ред. В.Г. Карцева. – М., 2003. – Т. 1. – С. 279–299.
 18. **Красуский, К.А.** О действии аммиака на окись пропилена и синтез диметилморфолина / К.А. Красуский // Журн. общ. химии. – 1936. – Т. 6, вып. 3. – С. 460–469.
 19. **Куткевичус, С.И.** Синтез 9-замещенных карбазолов / С.И. Куткевичус, А.А. Станисаускайте, А.Ю. Санкаускайте; – Каунас, 1982. – 8 с. – Деп. в Лит. НИИНТИ 10.01.82, № 846-882 // РЖХим. – 1982. – 19 Ж 231 Деп.
 20. **Машковский, М.Д.** Лекарственные средства: В 2-х т. / М.Д. Машковский. – М., 2002. – Т. 1. – 540 с.; Т. 2. – 608 с.
 21. **Пакен, А.М.** Эпоксидные соединения и эпоксидные смолы / А.М. Пакен. – Л., 1962. – 963 с.
 22. **Суздаев, К.Ф.** 4-{[1-(3-Амино-2-гидроксипропил)-*1H*-индол-3-ил]-метилен}-3-метил-1-фенил-4,5-дигидропиразол-5-оны / К.Ф. Суздаев, М.Н. Бабакова // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Химия синтетических индольных систем / Под ред. В.Г. Карцева. – М., 2004. – Т. 3. – С. 573.
 23. **Суздаев, К.Ф.** Индолы с реакционноспособными группами – реагенты для создания комбинаторных библиотек / К.Ф. Суздаев, М.Н. Бабакова, С.В. Денькина // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы / Под ред. В.Г. Карцева. – М., 2006. – Т. 1. – С. 459–463.
 24. **Торопцева, А.М.** Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений / А.М. Торопцева, К.В. Белгородская, В.М. Бондаренко. – Л., 1972. – С. 245–246.
 25. **Babic, A.** Epoxide opening with amino acids: improved synthesis of hydroxyethylamine dipeptide isomers / A. Babic, M. Sova, S. Gobec // Tetrahedron Lett. – 2006. – Vol. 47, № 11. – P. 1733–1735.
 26. **Barrish, J.C.** Aminodiol HIV Protease Inhibitors. 1. Design, Synthesis, and Preliminary SAR / J.C. Barrish, E. Gordon, M. Alam // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37, № 12. – P. 1758–1768.
 27. **Bennett, F.** The Synthesis of Novel HIV-Protease Inhibitors via Silica Gel Assisted Addition

- of Amines to Epoxides / F. Bennett, N.M. Patel, V.M. Girijavallabhan // *Synlett.* – 1993. – № 9. – P. 703–704.
28. **Bergmeier, S.C.** The Synthesis of Vicinal Amino Alcohols / S.C. Bergmeier // *Tetrahedron.* – 2000. – Vol. 56, № 7. – P.2561–2576.
 29. **Brullo, C.** N-Substituted ureas of ethyl 1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate as potent and selective IL-8 receptor inhibitors / C. Brullo, O. Bruno, F. Bondavalli // *Abstr. of Papers Joint Meeting on Medicinal Chemistry.* – Krakow, 2003. – P. 122.
 30. **Freskos, J.N.** Design of potent inhibitors of human β -secretase. Part 1. / J.N. Freskos, Y.M. Fobian, T.E. Benson // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, № 1. – P. 73–77.
 31. **Gasiorowski, K.** Antimutagenic Activity of New Analogues of Fluphenazine / K. Gasiorowski, W. Malinka, P. Swiatek // *Abstr. of Papers Joint Meeting on Medicinal Chemistry.* – Krakow, 2003. – P. 164.
 32. **Gavai, A.V.** Discovery of novel 1-arylmethyl pyrrolidin-2-yl ethanol amines as calcium-sensing receptor antagonists / A.V. Gavai, R.J. Vaz, A.B. Mikkilineni // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15, № 24. – P. 5478–5482.
 33. **Harrak, Y.** Mild cleavage of Aliphatic Epoxides with substituted Anilines on Alumina / Y. Harrak, M.D. Pujol // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 5. – P. 819–822.
 34. **Huang, J.** Two-Step Synthesis of N-Sulfonyl Aziridines from Epoxides / J. Huang, P. O'Brien // *Synthesis.* – 2006. – № 3. – P. 425–434.
 35. **Isaacs, N.S.** Mechanism of epoxide reagents. Part II. The reactions of 1,2-epoxy-3-phenoxypropane with benzylamine / N.S. Isaacs, R.E. Parker // *J. Chem. Soc.* – 1960. – № 9. – P. 3496–3504.
 36. **Kasyan, L.I.** New neurotropic agents with amide group / L.I. Kasyan, E.A. Golodaeva, E.T. Zlenko // *Abstr. of Intern. Conf. Chemistry of Nitrogen containing Heterocycles.* – Kharkiv, 2006. – P. 242.
 37. **Kasyan, L.I.** Structure elucidation for frame aminoalcohols using modern high-resolution NMR methods / L.I. Kasyan, A.V. Turov, O.P. Mikhaylenko // *Abstr. of Papers Intern. Conf. Modern Physical Chemistry for Advanced Materials.* – Kharkiv, 2007. – P. 228–229.
 38. **Koichi, Y.** Herbicidal activity of N-(2,3-Epoxypropyl)benzenesulfonamide derivatives / Y. Koichi, I. Nobumasa, K. Makoto // *Agr. Biol. Chem.* – 1985. – Vol. 49, № 11. – P. 3265–3269 // *РЖХИМ.* – 1986. – 14 О 403.
 39. **Lebouvier, N.** Efficient microwave-assisted synthesis of 1-(1*H*-indol-1-yl)-2-phenyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ols as antifungal agents / N. Lebouvier, F. Giraud, T. Corbin // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 36. – P. 6479–6483.
 40. **Liang, F.-S.** Epoxide opening in water and screening in situ for rapid discovery of enzyme inhibitors in microtiter plates / F.-S. Liang, A. Brik, Y.-C. Lin // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14, № 4. – P. 1058–1062.
 41. **Martin, M.** Enantioselective synthesis of heterocyclic β -aminoalcohols catalysed by a samariumiodo binaphtholate / M. Martin, S. Bezzenine-Lafollee, R. Gil // *Tetrahedron Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 21. – P. 2598–2605.
 42. **Parker, R.E.** Mechanisms of epoxide reaction / R.E. Parker, N.S. Isaacs // *Chem. Rev.* – 1959. – Vol. 59, № 4. – P. 737–799.
 43. **Sayer, J.M.** Covalent Nucleoside Adducts of Benzo(a)pyrene-7,8-Diol-9,10-Epoxides: Structural Reinvestigation and characterization of a Novel Adenosine Adduct on the Ribose moiety / J.M. Sayer, A. Chadha, S.K. Agarwal // *J. Org. Chem.* – 1991. – Vol. 56, № 1. – P. 20–29.
 44. **Schenone, S.** O-[2-Hydroxy-3-(dialkylamino)propyl]ethers of (+)-1,7,7-trimethylbicyclo [2.2.1]heptan-2-one oxime (camphor oxime) with analgesic and antiarrhythmic activities / S. Schenone, O. Bruno, A. Ranise // *Il Farmaco.* – 2000. – Vol. 55, № 6-7. – P. 495–498.
 45. **Sercel, A.D.** Synthesis of the Enantiomers of the Dual Function 2-Nitroimidazole Radiation Sensitizer RB 6145 / A.D. Sercel, V.G. Beylin, M.E. Marlatt // *J. Heterocyclic Chem.* – 2006. – Vol. 43, № 11-12. – P. 1597–1604.
 46. **Shearer, B.G.** Synthesis and evaluation of potent and selective β_3 adrenergic receptor

- agonists containing heterobiaryl carboxylic acids / B.G. Shearer, E.Y. Chao, D.E. Uehling // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17, № 16. – P. 4670–4677.
47. **Sova, M.** Microwave-assisted synthesis of hydroxyethylamine dipeptide isosters / M. Sova, A. Babic, S. Pecar // Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63, № 1. – P. 141–147.
48. **Sulser, U.** Zur Reaktion von monosubstituierten Epoxypropanen mit Benzylamin 1. Mitteilung über Ringöffnungsreaktionen kleiner Ringe / U. Sulser, J. Widmer, H. Goeth // Helv. Chim. Acta. – 1977. – Vol. 60, № 168. – S. 1676–1690.
49. **Sun, Q.-Y.** Synthesis and evaluation of novel 1-(*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-[(4-substitutedphenyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ols as antifungal agents / Q.-Y. Sun, W.-N. Zhang, J.-M. Xu // Europ. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 42, № 8. – P. 1151–1157.
50. **Sun, Q.-Y.** Synthesis of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14 α -demethylase (CYP51) / Q.-Y. Sun, J.-M. Xu, Y.-B. Cao // Europ. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 42, № 9. – P. 1226–1233.
51. **Tandon, V.K.** Potential hypotensive agents: synthesis and hypotensive activity of oxime ethers derived from 1-naphthoxepines and related compounds / V.K. Tandon, M. Kumar, A.K. Awasthi // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14, № 3. – P. 3177–3180.
52. **Wroblewski, A.E.** An Efficient Synthesis of Enantiomeric (*S*)-Phosphocarnitine / A.E. Wroblewski, A. Hałajewska-Wosik // Europ. J. Org. Chem. – 2002. – № 16. – P. 2758–2763.
53. **Wroblewski, A.E.** Synthesis of Novel Enantiomerically Pure C₃-Symmetric Trialkanolamine Ligand Containing Phosphoryl Groups / A.E. Wroblewski, A. Hałajewska-Wosik // Synthesis. – 2006. – № 6. – P. 989–994.

Надійшла до редколегії 26.05.08

УДК 547.217.1:541.28

Я. С. Бондаренко, А. В. Бондаренко, Л. И. Касьян

Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара

**(4-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0^{2-эндо,6-эндо}]ДЕЦ-8-ЕН-3,5-ДИОН-4-ИЛ)
КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ В РЕАКЦИИ
С *n*-БРОМФЕНИЛАЗИДОМ**

Проведено реакції (4-азатрицикло[5.2.1.0^{2-эндо,6-эндо}]дец-8-ен-3,5-дион-4-ил)карбонových кислот з *n*-бромфенілазидом, які несподівано завершилися утворенням відповідних азиридинів замість очікуваних триазолінів. Запропоновано схему можливого механізму трансформації триазолінового фрагмента, що утворився на першій стадії реакції, в азиридиновий за участю карбоксильної групи. Структура синтезованих сполук підтверджена аналізом ІЧ-спектрів і спектрів ЯМР ¹H.

Взаимодействие органических азидов с соединениями, содержащими кратные связи, широко используются в органической химии для конструирования различных гетероциклических систем, в частности, трех- и пятичленных азотсодержащих гетероциклов и их многочисленных производных [14; 18]. Среди непредельных субстратов, участвующих в этих превращениях, особое место занимают норборнен и его производные. Ввиду повышенной реакционной способности напряженной двойной связи взаимодействие этих соединений с азидами протекает особенно легко и, как правило, однозначно, завершаясь образованием замещенных триазилинов или азиридинов в зависимости от типа используемого азида.

© Я. С. Бондаренко, А. В. Бондаренко, Л. И. Касьян, 2008