

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.В.ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



Закурдаев Евгений Павлович

**Синтез аминоалкилгетероциклов
на основе лактамов**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2006

Работа выполнена на кафедре химии нефти и органического катализа Химического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова

Научный руководитель:

доктор химических наук,
профессор Ненайденко В.Г.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
профессор Граник В.Г.
Директор Департамента медицинской химии
Российского государственного научного
центра «Антибиотики»

кандидат химических наук,
Колдобский А. Б.
Институт элементоорганических соединений
имени А.Н. Несмеянова РАН

Ведущая организация:

Институт Органической Химии им. Н. Д.
Зелинского РАН

Защита диссертации состоится 22 сентября 2006 года в 11 час. 00 мин. на заседании Диссертационного совета Д 501.001.97 по химическим наукам при Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова по адресу: 119992, Москва, Ленинские Горы, д.1, стр.3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова.

Автореферат разослан «21» августа 2006 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета,

кандидат химических наук



Ю.С.Кардашева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одной из фундаментальных задач современной органической химии является создание и изучение свойств новых гетероциклических систем и разработка эффективных и удобных методов синтеза уже известных. Гетероароматические соединения, содержащие аминоалкильный фрагмент, являются важным объектом изучения органической и медицинской химии благодаря разнообразной биологической активности.

Лактамы являются удобными исходными соединениями для синтеза аминокарбонильных соединений. Однако синтетический потенциал лактамов, многие из которых являются доступными промышленными веществами, для получения гетероциклических соединений реализован лишь в незначительной степени.

Цель работы. Настоящая работа посвящена исследованию синтетического потенциала лактамов для разработки эффективных методов синтеза широкого круга азотсодержащих гетероциклических соединений с аминоалкильным фрагментом.

Научная новизна. Методом ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии впервые исследована кето-енольная таутомерия 3-ациллактамов. Установлено влияние размера цикла и природы заместителей на соотношение таутомеров. 6-Членные 3-ациллактамы существуют преимущественно в енольной форме, тогда как 7-членные существуют только в кетонной форме. В случае 5-членных ациллактамов соотношение таутомеров зависит от акцепторных свойств заместителей.

Показано, что реакция 3-ациллактамов как 1,3-дикарбонильных соединений с разнообразными несимметричными гидразинами и гидроксиламином протекает хемо- и региоселективно с образованием пиразолов и изоксазолов.

Впервые исследовано поведение 5-, 6- и 7-членных циклических иминов, amino- и амидокетонов для синтеза имидазолидин-2,4-дионов (гидантоинов) 2-замещенных аналогов основных аминокислот - орнитина, лизина и гомолизина в реакции Бухерера-Бергса. Показано, что в реакцию вступают только аминокетоны и 7-членные циклические имины, раскрывающиеся в условиях реакции до аминокетонов. В случае 5- и 6-членных иминов для протекания реакции необходимо снижение нуклеофильности атома азота введением ацильной защитной группы ацилированием циклических иминов с использованием N-ацетилпиридиний хлорида.

Обнаружен новый аспект реакции Фишера: решающее значение для перегруппировки арилгидразонов аминокетонов с образованием индолилалкиламинов имеет природа заместителя и длина алкиламинового фрагмента. В реакцию вступают

только арилгидразоны, полученные из 5- и 6-членных циклических иминов, содержащих пиридиновое ядро. В случае 7-членных циклических иминов и аминогексанонов реакция Фишера протекает с заместителями различной природы. Снижение нуклеофильности атома азота циклических иминов введением ацетильной защитной группы позволяет протекать реакции Фишера вне зависимости от характера заместителя с образованием разнообразных индоллилалкиламидов.

Практическая значимость. Оптимизированы условия реакции ацилирования N-защищенных 5-,6- и 7-членных лактамов эфирами карбоновых кислот для получения 3-ациллактамов с высоким выходом. Разработан удобный препаративный метод синтеза 5-7-членных ациллактамов со свободной амидогруппой.

Разработан хемо- и региоселективный метод синтеза пиразолов и изоксазолов, содержащих аминокильный фрагмент, на основе реакции широкого круга 5-7 членных 3-ациллактамов с разнообразными N,N- и N,O-бинуклеофилами.

Показано, что 3-ациллактамы являются удобными предшественниками для синтеза 2-замещенных 5-7-членных циклических иминов и аминогексанонов. Разработан новый метод превращения циклических иминов в амидокетоны.

Предложен эффективный препаративный метод синтеза ранее неизвестных неприродных аналогов α -аминокислот орнитина и гомолизина, содержащих заместители в положении 2, на основе 5-7-членных циклических иминов, амино- и амидокетонов.

Разработан удобный одностадийный метод получения триптаминов, изотриптаминов, N-ацетилтриптаминов, N-ацетилизотриптаминов и их гомологов на основе реакции Фишера с использованием разнообразных циклических иминов, амино- и амидокетонов.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 6 статей. Основные результаты исследования были представлены на конференциях: 19-й Европейский коллоквиум по гетероциклической химии (Авейро, Португалия, 2000), 1-я Всероссийская Конференция по химии гетероциклов памяти Коста А. Н. (Суздаль, 2000), 8-я Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам "Ломоносов – 2001" (Москва, апрель 2001), 1-й Симпозиум Европейского общества комбинаторных наук (Будапешт, Венгрия, 2001), 5-я Молодежная научная школа-конференция по органической химии (Екатеринбург, 2002), 9-я Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам "Ломоносов – 2002" (Москва, апрель 2002), 10-я Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам

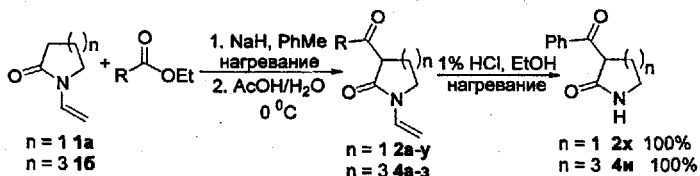
“Ломоносов – 2003” (Москва, апрель 2003), Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов (Саратов, 2004).

Объём и структура работы. Диссертационная работа изложена на 186 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов. Иллюстративный материал содержит 21 таблицу, 4 рисунка и 210 схем. Список цитируемой литературы состоит из 284 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез 3-ациллактамов

Нами изучено влияние размера цикла лактама, природы сложного эфира и характера защитной группы на синтез 3-ациллактамов. Реакция носит общий характер и после оптимизации условий ее проведения был получен широкий круг 3-ациллактамов с 5-, 6- и 7-членным циклом. Показано, что скорость реакции и выходы в основном зависят от природы сложного эфира. В случае 5- и 7-членных лактамов были использованы доступные N-винилпирролидон **1а** и N-винилкапролактam **1б**. Мы показали, что винильную группу можно с количественным выходом удалить с атома азота при кипячении в 1%-ном растворе соляной кислоты в этиловом спирте.



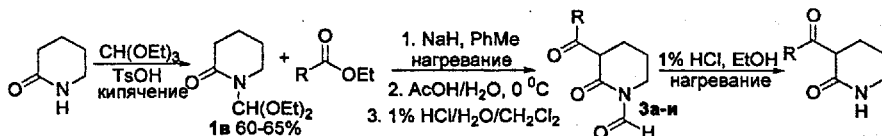
| N | R | Метод | Выход, % | N | R | Метод | Выход, % |
|----|-------------------------------------------------------|-------|----------|----|------------------------------------|-------|----------|
| 2а | C ₆ H ₅ | А | 79 | 2п | MeSCH ₂ - | Б | 74 |
| 2б | 4-F-C ₆ H ₄ | Б | 83 | 2р | 2-пиридинил | Б | 73 |
| 2в | 4-Cl-C ₆ H ₄ | Б | 87 | 2с | 3-пиридинил | Б | 82 |
| 2г | 4-MeO-C ₆ H ₄ | А | 84 | 2т | 4-пиридинил | Б | 92 |
| 2д | 3-Me ₂ N-C ₆ H ₄ | А | 91 | 2у | пирозинил | Б | 65 |
| 2е | 4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ | А | 84 | 4а | C ₆ H ₅ | А | 75 |
| 2ж | 4-Ph-C ₆ H ₄ | А | 70 | 4б | 4-Me-C ₆ H ₄ | А | 76 |
| 2з | 3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | Б | 88 | 4в | Et | Б | 65 |
| 2и | 3,5-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | А | 75 | 4г | циклопропил | Б | 64 |
| 2к | C ₆ H ₅ CH ₂ | А | 78 | 4д | циклогексил* | Б | 69 |
| 2л | 4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂ | Б | 77 | 4е | 2-пиридинил | Б | 85 |
| 2м | Me | Б | 62 | 4ж | 3-пиридинил | Б | 77 |
| 2н | t-Bu | А | 88 | 4з | 4-пиридинил | Б | 94 |
| 2о | 1-Ad | А | 72 | | | | |

Метод А: добавление смеси лактама и сложного эфира к суспензии NaH в толуоле

Метод Б: добавление сложного эфира к суспензии NaH в толуольном растворе лактама

*При разложении реакционной смеси с помощью AcOH без охлаждения винильная защитная группа была удалена.

Для 6-членного лактама - валеролактама применялась диэтоксиметильная защита. В процессе выделения продукта реакции она частично гидролизуется, поэтому для получения индивидуальных 3-ацилпиперидин-2-онов необходимо проводить полностью гидролиз до формильной группы. Подобрав мягкие условия для удаления винильной защитной группы в 5- или 7-членных ациллактамах, мы использовали этот же подход для снятия формильной групп в 3-ацилвалеролактамах.



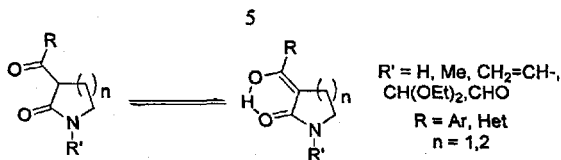
| N | R | Метод | Выход, % | N | R | Метод | Выход, % |
|----|---------------------------------------------------|-------|----------|----|------------------|-------|----------|
| 3а | C ₆ H ₅ | А | 73 | 3е | 1-МеО-2-нафтил | А | 71 |
| 3б | 3-Br-C ₆ H ₄ | А | 73 | 3ж | 2-МеО-3-нафтил | А | 84 |
| 3в | 4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ | А | 85 | 3з | 4-пиридинил* | Б | 89 |
| 3г | 5-Cl-2-МеО-C ₆ H ₃ | А | 83 | 3и | 2-Ph-4-хинолинил | Б | 76 |
| 3д | 5-Br-2-МеО-C ₆ H ₃ | А | 82 | | | | |

*При разложении реакционной смеси с помощью AcOH и сильным охлаждением защитная группа CH(OEt)₂ не гидролизовалась до CHO.

2. Кето-енольная таутомерия 3-ациллактамов

При детальном изучении физико-химических свойств 3-ациллактамов мы обнаружили, что в ЯМР ¹H спектре большинства 6-членных и некоторых 5-членных 3-ациллактамов в слабом поле при 12.5-15.2 м.д. наблюдается синглет, в то же время сигнал, соответствующий 3-СН протону, и проявляющийся в области ~4-5 м.д., отсутствует или слабо выражен. В ¹³C-спектре таких соединений отсутствует сигнал, соответствующий третичному атому углерода ~45-55 м.д., вместо этого в районе 90-100 м.д. присутствует другой сигнал. Полученные факты указывают на то, что 6-членные 3-ациллактамы существуют преимущественно в енольной форме, в которой двойная связь енола сопряжена с ароматическим кольцом и амидным карбонилем. Енольная форма может существовать в виде Z- и E-изомеров, однако согласно ¹H и ¹³C-спектрам присутствует только один изомер, поскольку Z-расположение карбонильных групп стабилизировано внутримолекулярной водородной связью.

Определяющим фактором для кето-енольной таутомерии является размер цикла ациллактама, 6-членные 3-ациллактамы существуют преимущественно в енольной форме, поскольку в этом случае образование нового 6-членного цикла при участии енольного атома водорода менее всего искажает геометрию 3-ациллактамов. 7-Членные существуют только в кетонной форме, а в случае 5-членных ациллактамов соотношение таутомеров зависит от акцепторных свойств заместителей.



| N | R | R' | Размер цикла | Енол % |
|----|----------------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------|
| 3е | 1-МеО-2-нафтил | CHO | 6 | 99,7 |
| 3и | 2-Ph-4-хинолинил | CHO | 6 | 98 |
| 3г | 5-Cl-2-МеО-С ₆ Н ₃ | CHO | 6 | 91 |
| 3д | 5-Br-2-МеО-С ₆ Н ₃ | CHO | 6 | 90 |
| 3а | С ₆ Н ₅ | CHO | 6 | 87 |
| 3ж | 2-МеО-3-нафтил | CHO | 6 | 86 |
| 3з | 4-пиридилил | CH(EtO) ₂ | 6 | 80 |
| 3б | 3-Br-С ₆ Н ₄ | CHO | 6 | 80 |
| 3к | С ₆ Н ₅ | Me | 6 | 73 |
| 2р | 2-пиридилил | Винил | 5 | 91 |
| 2у | пирозинил | Винил | 5 | 75 |
| 2т | 4-пиридилил | Винил | 5 | 50 |
| 2з | 3,4-Cl ₂ -С ₆ Н ₃ | Винил | 5 | 20 |
| 2и | 3,5-МеО-С ₆ Н ₃ | Винил | 5 | 20 |
| 2в | 4-Cl-С ₆ Н ₄ | Винил | 5 | 17 |

Природа заместителя в ацильной группе также оказывает влияние на соотношение таутомеров – наличие орто- или пара-акцепторных (или орто-алкокси) заместителей способствуют образованию енола. В меньшей степени на соотношение кетон-енол оказывает влияние заместитель при атоме азота 3-ациллактама – полярные акцепторные группы повышают долю енола: CHO > CH(OEt)₂ > Me ≈ винил > H.

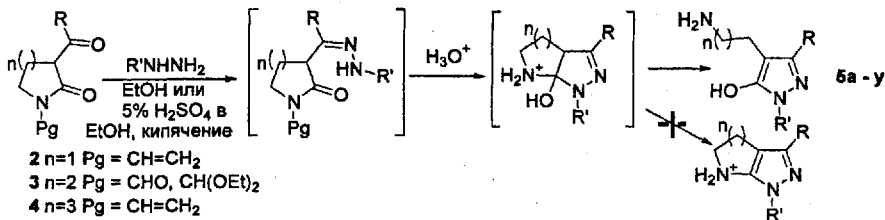
3. Реакция 3-ациллактамов с бинуклеофилами

3.1 Реакция 3-ациллактамов с гидразином и его производными

Реакция разнообразных 3-ациллактамов с гидразином и его производными протекает легко и приводит к 3-замещенным 4-аминоалкил-5-гидроксипиразолам **5а-у** практически с количественными выходами. Промежуточный бициклический интермедиа́т пирроло[2,3-с]пиразол-6а(1H)-ол раскрывается с образованием 4-аминоалкил-5-гидроксипиразолов, так как RNH₂⁺ является лучшей уходящей группой по сравнению с OH. Интересно отметить, что выделяющийся при гидролизе *in situ* N-винильной защитной группы ацетальдегид не мешает протеканию реакции ациллактамов **2** и **4** с 1 экв. гидразина, что косвенным образом свидетельствует об образовании гидразона или пиразольного цикла раньше гидролиза винильной группы.

Оптимальным растворителем для гетероциклизации является этанол, образование пиразолов может быть промотировано кислотным катализом. Нами был

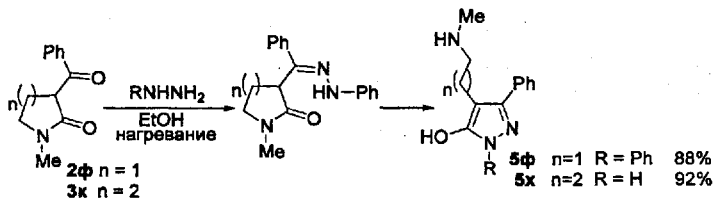
выбран 5% раствор H_2SO_4 в этаноле, образующиеся сульфаты аминоалкилпиразолов удобны для выделения конечных продуктов. Для синтеза 4-аминоалкил-5-гидроксипиразолов в виде свободных оснований мы исключили добавление кислотного катализатора, что увеличивает время реакции, но позволяет получить их с таким же высоким выходом.



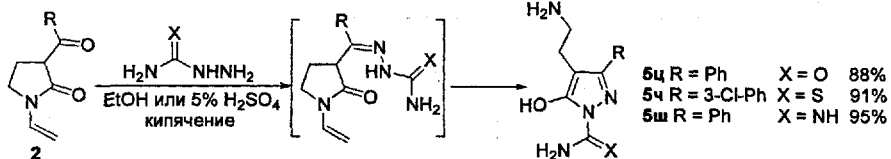
| N | R | n | R' | Выход, % | N | R | n | R' | Выход, % |
|----|---------------------------------------------|---|------------------------------|-----------------|----|---------------------------------------------|---|----|-----------------|
| 5а | C_6H_5 | 1 | C_6H_5 | 89 ^a | 5л | Ad | 1 | H | 88 ^b |
| 5б | C_6H_5 | 1 | H | 96 ^a | 5м | MeSCH_2 | 1 | H | 90 ^b |
| 5в | 4-F- C_6H_4 | 1 | H | 95 ^b | 5н | 3-Br- C_6H_4 | 2 | H | 94 ^b |
| 5г | 4-MeO- C_6H_4 | 1 | H | 93 ^b | 5о | 4-пиридинил | 2 | H | 93 ^b |
| 5д | 4-MeO- C_6H_4 | 1 | C_6H_5 | 93 ^b | 5п | 4-Me ₂ N- C_6H_4 | 2 | H | 87 ^b |
| 5е | 4-MeO- C_6H_4 | 1 | 4-Br- C_6H_4 | 90 ^a | 5р | C_6H_5 | 3 | H | 92 ^b |
| 5ж | 3-Me ₂ N- C_6H_4 | 1 | H | 91 ^b | 5с | 4-Me- C_6H_4 | 3 | H | 88 ^b |
| 5з | C_6H_5 | 1 | H | 82 ^b | 5т | циклогексил | 3 | H | 84 ^b |
| 5и | Me | 1 | H | 92 ^b | 5у | 4-пиридинил | 3 | H | 90 ^b |
| 5к | t-Bu | 1 | H | 96 ^b | | | | | |

а) 5% H_2SO_4 , EtOH, кипячение. б) EtOH, кипячение

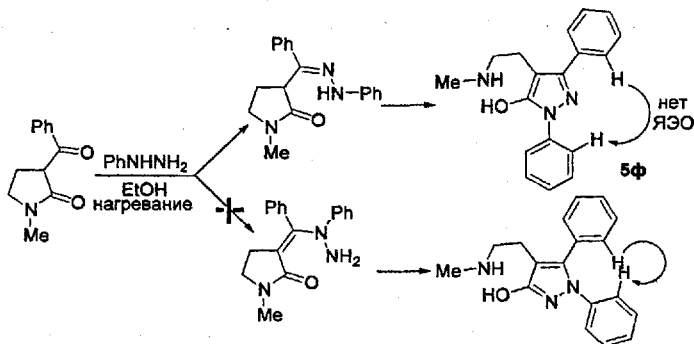
Важно отметить тот факт, что во всех случаях происходит самопроизвольное удаление защитных групп в ходе гетероциклизации, что позволяет получать 4-аминоалкил-5-гидроксипиразолы **5а-у** с незамещенной аминогруппой. 3-Бензоиллактамы **2ф** и **3к**, содержащие N-метильную группу, гладко реагируют с гидразином и фенилгидразином, что позволяет синтезировать N-метилэтиламинопроизводные замещенных пиразолов **5ф** и **5х**.



Для изучения общности гетероциклизации ациллактамов, мы использовали другие нуклеофилы – семикарбазид, тиосемикарбазид и аминогуанидин, которые являются как 1,2- так и 1,3- и 1,4-бинуклеофилами. Во всех случаях были получены соединения, отвечающие 1,2-бинуклеофильному характеру используемых веществ.

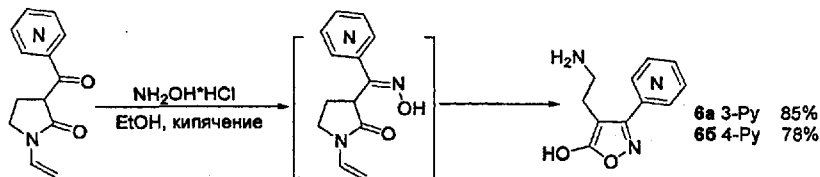


Поскольку 3-ациллактамы являются 1,3-бизлектрофилами, они могут реагировать с несимметричными бинуклеофилами в двух направлениях. Было найдено, что гетероциклизация протекает региоспецифично благодаря тому, что карбонильная активность ацильной группы значительно выше, поэтому только она участвует в образовании промежуточного гидразона. В свою очередь нуклеофильность β -N атома фенилгидразина выше, чем α -N атома благодаря -I эффекту фенильной группы. Дополнительно это подтверждается спектральными данными: все полученные пиразолы не содержат изомерных продуктов и имеют схожие ^1H - и ^{13}C -NMR спектры, при облучении орто-протонов фенильных групп в соединении **5ф** не наблюдался ЯЭО.

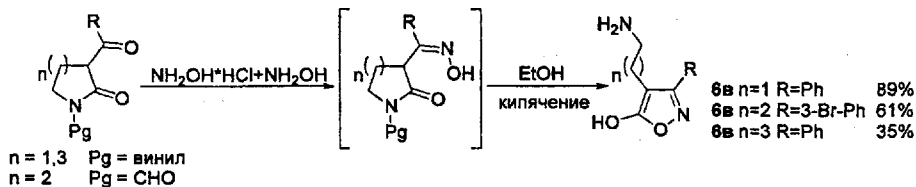


3.2 Реакция 3-ациллактамов с гидроксиламином

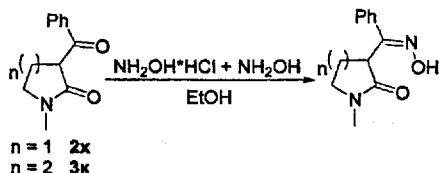
Нами было найдено, что при реакции 3-ациллактамов с гидроксиламином размер кольца и особенно природа ацильной группы оказывает сильный эффект на выход и протекание гетероциклизации. 3-Ациллактамы с 3- или 4-пиридилными заместителями образуют изоксазолы при кипячении с 1 экв. гидрохлорида гидроксиламина в этаноле, хотя в случае 2-пиридилного или пиразинильного заместителей подобрать условия для гетероциклизации не удалось, была получена сложная смесь соединений.



Для 3-ациллактамов с арильными заместителями попытки провести реакцию только с гидрохлоридом гидросиламина или в присутствии оснований (пиридина, триэтиламина или аммиака) были неудачными. Оптимальными условиями реакции в этом случае является обработка 3-ациллактамов смесью 1 экв. гидрохлорида гидросиламина и 1 экв. гидросиламина в водном этаноле.



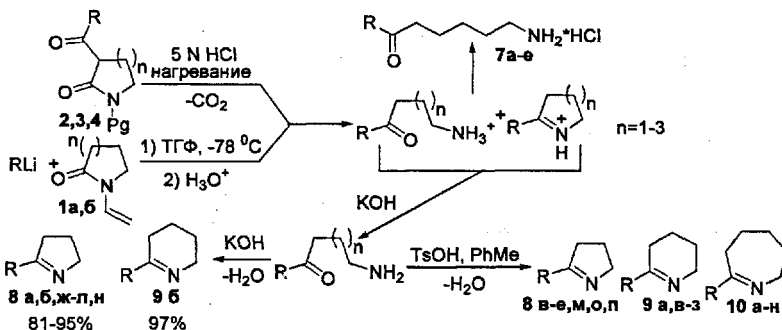
Нами было найдено, что 3-ациллактамы с N-Ме защитной группой не образуют изоксазолы и реакция останавливается на стадии образования оксимов.



4. Синтез аминокетонов и их синтонов - циклических иминов

Полученные нами 3-ациллактамы являются удобными предшественниками для синтеза аминокетонильных соединений. Мы ввели их в реакцию гидролиза-декарбоксилирования и на основании данных ЯМР-спектров было установлено, что в случае 5-членных 3-ациллактамов гидролиз приводит к гидрохлоридам циклических иминов с примесью солей аминокетонов, а в случае 6-членных соотношение линейной и циклической форм было примерно одинаково. Однако в случае 7-членных ациллактамов мы получили чистые гидрохлориды 6-аминогексанонов **7 а-е** с высоким выходом. Нами было найдено, что самопроизвольная циклизация с образованием циклических иминов при обработке гидрохлоридов иминов и кетонв конц. KOH происходит только в случае 5-членных циклов с ароматическими заместителями и 6-членных с акцепторными ароматическими заместителями. В остальных случаях основание аминокетона превращали в циклический имин азетропной отгонкой воды в присутствии TsOH.

Для получения циклических иминов **8к-п** и **10д-н** с заместителями, неустойчивыми в кислых условиях и в случае доступности соответствующих ароматических соединений, был использован другой метод - взаимодействие литийорганических реагентов с N-виниллактонами **1а** и **1б**.



| N | n | R | Выход, % | N | n | R | Выход, % |
|----|---|-----------------------------------------------|-----------------|-----|---|-----------------------------------------------------|-----------------|
| 7а | 3 | C ₆ H ₅ | 87 | 9а | 2 | C ₆ H ₅ | 75 |
| 7б | 3 | 4-МеО-С ₆ H ₄ | 85 | 9б | 2 | 3-пиридинил | 79 |
| 7в | 3 | C ₆ H ₅ CH ₂ | 80 | 9в | 2 | 2-МеО-С ₆ H ₄ CH ₂ | 74 |
| 7г | 3 | Et | 84 | 9г | 2 | 3-Ме-С ₆ H ₄ CH ₂ | 81 |
| 7д | 3 | 3-пиридинил | 95 | 9д | 2 | 4-F-С ₆ H ₄ CH ₂ | 65 |
| 7е | 3 | 4-пиридинил | 93 | 9е | 2 | 4-Ме-С ₆ H ₄ CH ₂ | 83 |
| 8а | 1 | C ₆ H ₅ | 89 | 9ж | 2 | 4-МеО-С ₆ H ₄ CH ₂ | 76 |
| 8б | 1 | 4-МеО-С ₆ H ₄ | 86 | 9з | 2 | Циклогексил-CH ₂ | 57 |
| 8в | 1 | C ₆ H ₅ CH ₂ | 85 | 10а | 3 | C ₆ H ₅ | 70 ^а |
| 8г | 1 | Me | 70 | 10б | 3 | 4-Ме-С ₆ H ₄ | 77 ^а |
| 8д | 1 | t-Bu | 93 | 10в | 3 | t-Bu | 85 ^а |
| 8е | 1 | 1-Ad | 96 | 10г | 3 | 2-пиридинил | 65 ^а |
| 8ж | 1 | 2-пиридинил | 90 | 10д | 3 | 4-F-С ₆ H ₄ | 82 ^а |
| 8з | 1 | 3-пиридинил | 93 | 10е | 3 | 3-Cl-С ₆ H ₄ | 74 ^а |
| 8и | 1 | 4-пиридинил | 95 | 10ж | 3 | 4-Cl-С ₆ H ₄ | 85 ^а |
| 8к | 1 | 4-Ме-С ₆ H ₄ | 81 ^а | 10з | 3 | 4-Br-С ₆ H ₄ | 64 ^а |
| 8л | 1 | 2,4-ди-МеО-С ₆ H ₃ | 86 ^а | 10и | 3 | 3-Ме-С ₆ H ₄ | 63 ^а |
| 8м | 1 | n-Bu | 70 ^а | 10к | 3 | 3-МеО-С ₆ H ₄ | 73 ^а |
| 8н | 1 | 3-хиолинил | 83 ^а | 10л | 3 | 3,4-Cl-С ₆ H ₃ | 75 ^а |
| 8о | 1 | 2-фурил | 60 ^а | 10м | 3 | 2-фурил | 65 ^а |
| 8п | 1 | 2-тиенил | 65 ^а | 10н | 3 | 2-тиенил | 75 ^а |

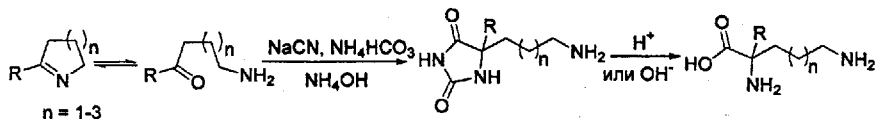
а) через литийорганические соединения

Оба метода синтеза аминокетонов и циклических иминов являются взаимодополняющими и позволяют с хорошими выходами получать широкий круг 5-,

6- и 7-членных циклических иминов и 6-аминогексанонов с разнообразными алифатическими, ароматическими и гетероароматическими заместителями.

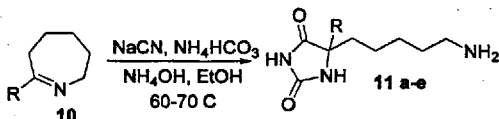
5. Получение гидантоинов из аминокетонов и циклических иминов

Мы предположили, что аминокетоны и циклические имины могут образовывать в реакции Бухерера-Бергса гидантоины 2-замещенных аналогов основных аминокислот - орнитина, лизина и гомолизина. Анализ литературы позволяет сделать вывод, что аминокетоны и циклические имины практически не исследовались в качестве исходных соединений для синтеза аминокислот.



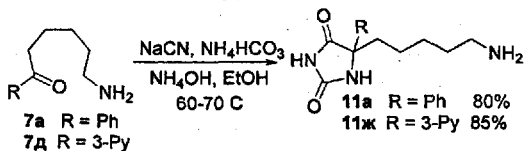
Мы изучили поведение разнообразных циклических иминов в реакции Бухерера-Бергса в зависимости от размера цикла и заместителей. Нами было найдено, что в случае 5- и 6-членных циклических иминов вне зависимости от заместителей реакция приводит к сложной смеси продуктов, основным из которых является исходный имин. Варьирование растворителей, температуры или pH среды не влияет на протекание реакции.

Оказалось, что 7-членный циклический имин (2-фенилтетрагидроазепин) легко вступает в реакцию Бухерера-Бергса с образованием соответствующего гидантоина 5-фенил-5-(5-аминопентил)-имидазолидин-2,4-она **11а**. Дальнейшие исследования показали, что реакция носит общий характер и в нее могут быть введены тетрагидроазепины с ароматическими, гетароматическими и объемными заместителями. Гидантоины 2-замещенных гомолизинов **11 а-е** были получены с выходами от хороших до почти количественных.



| N | R | Выход, % | N | R | Выход, % |
|------------|------------------------------------|----------|------------|----------|----------|
| 11а | C ₆ H ₅ | 87 | 11г | t-Bu | 75 |
| 11б | 4-F-C ₆ H ₄ | 95 | 11д | 2-фурил | 75 |
| 11в | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 88 | 11е | 2-тиенил | 77 |

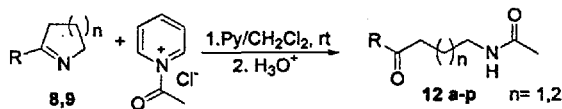
По-видимому в условиях реакции 7-членные циклические имины гидролизуются до аминокетонных и только аминокетонная форма вступает в реакцию образования гидантоина. Для проверки этого предположения мы ввели в реакцию аминокетонные **7а** и **7д** и выделили гидантоины **11а** и **11ж** с хорошим выходом.



На основании полученных данных нами было сделано предположение, что в условиях реакции равновесие имин-аминокетон в случае 5-членных и 6-членных иминов нацело сдвинуто в сторону имиона или полуаминала, что не позволяет протекать реакции Бухерера-Бергса.

6. Синтез амидокетонов из циклических иминов

Мы предположили, что снижение нуклеофильности атома азота аминокетонов введением электроноакцепторной защитной группы позволит протекать реакции Бухерера-Бергса за счет сдвига равновесия кетон – циклический имин в сторону кетонной формы. Нами был разработан новый, ранее не описанный в литературе, метод превращения циклических иминов в амидокетоны под действием N-ацетилпиридинийхлорида, позволивший синтезировать с хорошим выходом из 5-членных иминов ряд амидокетонов, содержащих алифатические, ароматические и гетероароматические заместители, а также из 6-членных иминов с бензильными заместителями.

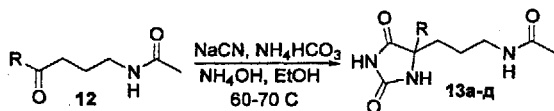


| N | n | R | Выход, % | N | n | R | Выход, % |
|-----|---|-----------------------------------------------|----------|-----|---|-----------------------------------------------------|----------|
| 12а | 1 | C ₆ H ₅ | 91 | 12и | 1 | 2-Ме-C ₆ H ₄ CH ₂ | 89 |
| 12б | 1 | 4-МеC ₆ H ₄ | 95 | 12к | 1 | 4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂ | 79 |
| 12в | 1 | 2,4-ди-МеО-C ₆ H ₃ | 70 | 12л | 2 | 2-МеО-C ₆ H ₄ CH ₂ | 75 |
| 12г | 1 | C ₆ H ₅ CH ₂ | 85 | 12м | 2 | 3-Ме-C ₆ H ₄ CH ₂ | 91 |
| 12д | 1 | Me | 75 | 12н | 2 | 4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ | 81 |
| 12е | 1 | n-Bu | 93 | 12о | 2 | 4-Ме-C ₆ H ₄ CH ₂ | 78 |
| 12ж | 1 | 2-фурил | 80 | 12п | 2 | 4-МеО-C ₆ H ₄ CH ₂ | 86 |
| 12з | 1 | 2-тиенил | 87 | 12р | 2 | Циклогексил-CH ₂ | 75 |

7. Синтез гидантоинов (имидазолидин-2,4-дионов) N³-ациламиноокислот из амидокетонов

Мы нашли, что амидокетоны, полученные из циклических иминов, вступают в реакцию Бухерера-Бергса с образованием гидантоинов 13а-д, содержащих амидоалкильный фрагмент в 5-м положении. Необходимо отметить, что как и в

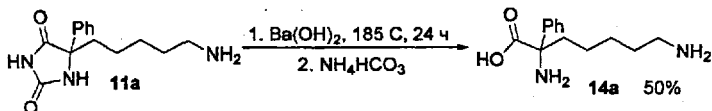
случае аминоксанонов и 7-членных циклических иминов, выходы гидантоинов из амидокетонов мало зависят от природы заместителя. В полученных соединениях имеется три NH-группы, сильно различающиеся по своим свойствам, что можно использовать для их селективной модификации.



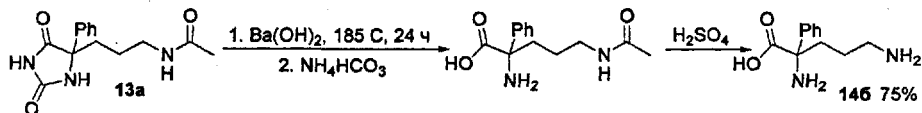
| N | R | Выход, % | N | R | Выход, % |
|-----|-----------------------------------------------|----------|-----|----------|----------|
| 13а | C ₆ H ₅ | 93 | 13г | Me | 80 |
| 13б | 4-Me-C ₆ H ₄ | 95 | 13д | 2-тиенил | 87 |
| 13в | C ₆ H ₅ CH ₂ | 95 | | | |

8. Синтез аминокислот

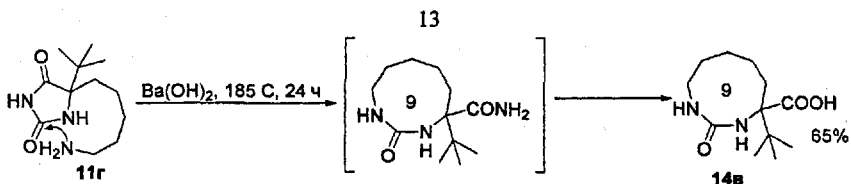
Производные α-аминокислот представляют значительный интерес для биоорганической химии и фармакологии. Мы поставили перед собой задачу гидролиза полученных нами гидантоинов с целью синтеза ранее неизвестных производные орнитина и гомолизина, не имеющих аналогов в природе. Известно, что 5,5-дизамещенные гидантоины аминокислот крайне устойчивы как к кислотному, так и к щелочному гидролизу. Поэтому только нагревание гидантоинов в насыщенном растворе Ba(OH)₂ в автоклаве при температуре 185°C позволило получить целевые аминокислоты.



В случае 5-замещенных-5-(3-амидопропил)-гидантоинов ацетильная группа не подвергается щелочному гидролизу. Однако если реакцию смесь после гидролиза обработать стехиометрическим количеством серной кислоты, то происходит кислотный гидролиз ацетильной группы, что с хорошим выходом приводит к целевой аминокислоте 14б.

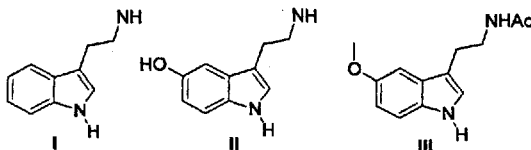


При гидролизе гидантоина 11г нами было выделено циклическое производное N,N'-дизамещенной мочевины 14в. Образование этого продукта может быть объяснено внутримолекулярной атакой аминогруппы по менее стерически затрудненному карбамидному атому углерода с последующим гидролизом амида.

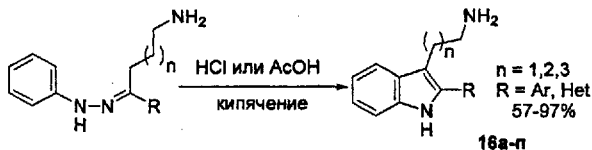


9. Синтез индолилалкиламинов

Индолилалкиламины являются основой большинства известных индольных алкалоидов, входят в состав множества биологически активных веществ и лекарственных средств. Самым распространенным представителем этого класса соединений является триптамин - 2-(3-индолил)-этиламин I. Недавно производные 2-замещенных индолилалкиламинов привлекли к себе большое внимание благодаря их высокой селективности по отношению к рецепторам серотонина II, мелатонина III, а также к рецепторам, контролирующим выброс гонадотропина.



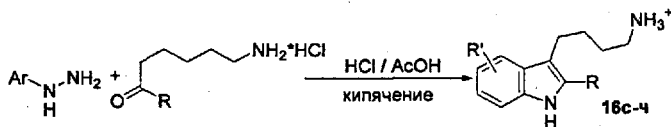
В результате наших исследований было найдено, что возможность протекания перегруппировки Фишера жестко контролируется длиной алкиламинового фрагмента и природой заместителя в арилгидразах аминокетонов. В реакцию вступают только арилгидразоны, полученные из 5- и 6-членных циклических иминов, содержащих пиридиновое ядро. В случае 7-членных циклических иминов и аминоксанонов реакция Фишера протекает с заместителями различной природы.



| N | n | R | Выход, % | N | n | R | Выход, % |
|-----|---|------------------------------------|--------------------|-----|---|--------------------------------------|-----------------|
| | 1 | C ₆ H ₅ | 0 ^{a,б,в} | 16з | 3 | 3-МеО-C ₆ H ₄ | 57 ^б |
| 16а | 1 | 2-пиридинил | 94 ^а | 16и | 3 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 72 ^б |
| 16б | 1 | 3-пиридинил | 79 ^а | 16к | 3 | 4-Br-C ₆ H ₄ | 62 ^б |
| 16в | 1 | 4-пиридинил | 97 ^а | 16л | 3 | 3,4-Cl-C ₆ H ₃ | 77 ^б |
| 16г | 1 | 3-хинолинил | 73 ^а | 16м | 3 | 2-пиридинил | 87 ^а |
| | 2 | C ₆ H ₅ | 0 ^{a,б,в} | 16н | 3 | 3-пиридинил | 88 ^а |
| 16д | 2 | 3-пиридинил | 80 ^а | 16о | 3 | 4-пиридинил | 82 ^а |
| 16е | 3 | C ₆ H ₅ | 85 ^а | 16п | 3 | 2-тиенил | 82 ^б |
| 16ж | 3 | 3-Ме-C ₆ H ₄ | 65 ^б | | | | |

а) 5 N HCl, кипячение, отгонка H₂O/HCl, б) AcOH, HCl, кипячение, в) AcOH, кипячение.

Таким образом, тщательный подбор условий позволил нам разработать удобный метод синтеза 2-замещенных триптамина, гомо и дигомотриптаминов с высокими выходами. Для изучения влияния заместителей в арилгидразинах на протекание реакции были синтезированы различные арилгидразины и введены в реакцию Фишера. Было установлено, что в случае аминокетанов природа заместителя в арилгидразинах оказывает небольшое влияние на протекания реакции Фишера, практически во всех случаях реакция идет с высокими выходами, а в случае нитрофенилгидразинов и 5-CF₃-2-пиридилгидразина образование индолов не происходит.

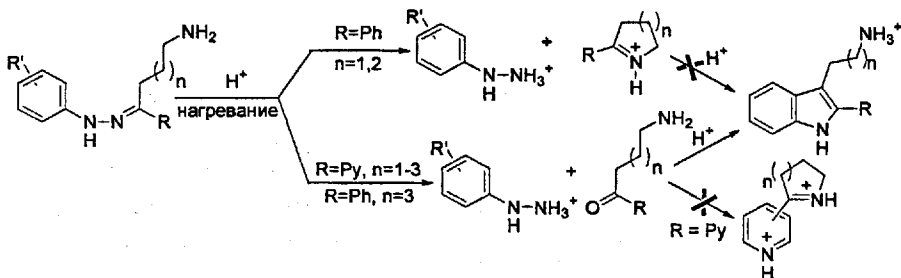


| N | Ar | R | Выход, % | N | Ar | R | Выход, % |
|-----|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------|-----|----|------|----------|
| 16p | 4-Br-C ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | 78 | | | | |
| 16с | 4-MeO-C ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | 80 | 16ш | | 3-Пу | 77 |
| 16т | 4-Bu-C ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | 85 | | | | |
| 16у | 2,4-F-C ₆ H ₃ | C ₆ H ₅ | 57 ^a | | | | |
| 16ф | 3,5-Me-C ₆ H ₃ | C ₆ H ₅ | 84 | 16х | | 3-Пу | 86 |
| 16ц | 4-BnO-C ₆ H ₄ | 3-Пу | 75 | | | | |
| 16ч | 2,4-Cl-C ₆ H ₃ | 3-Пу | 66 ^a | | | | |

а) Необходимо использовать смесь AcOH и HCl (9:1 объемн.)

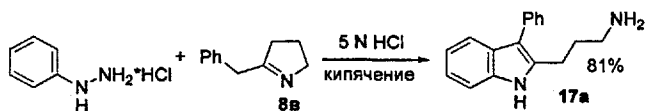
По-видимому, в условиях реакции Фишера арилгидразоны, содержащие пиридиновое ядро, гидролизуются с образованием арилгидразина и аминокетона, способных вновь реагировать в кислых условиях, образуя гидразон, с последующей его перегруппировкой в индол. Распад арилгидразонов, полученных из 2-арилзамещенных 5- и 6-членных циклических иминов, в кислой среде приводит к протонированным формам фенилгидразина и циклического имиона. По всей видимости, их взаимодействие с образованием исходного арилгидразона протекает с большим трудом из-за кулоновского отталкивания. По этой же причине не происходит циклизация пиридинового аминокетона в кислой среде с образованием протонированного имиона, поскольку при этом должен образоваться дикатион с двумя сближенными положительно заряженными центрами – протонированными ядром пиридина и имионного атома азота. Арилгидразоны, полученные из аминокетанов или 7-членных циклических иминов, распадаются с образованием устойчивых аминокетанов, которые не циклизуются в растворах кислот независимо от наличия в них фенильного или пиридинового заместителя, и вступают в реакцию Фишера. Это

предположение было подтверждено ЯМР-экспериментами при нагревании растворов арилгидразонов в кислой среде.

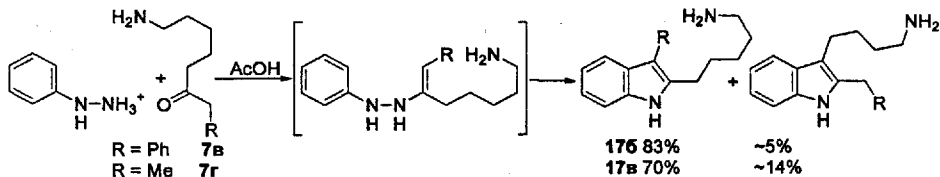


В соответствии с представлениями о механизме перегруппировки арилгидразонов, введение в реакцию циклических иминов со свободной CH_2 -группой во втором положении или аминокетонов с двумя CH_2 -группами в α -положении к карбонильной группе позволяет реакции Фишера реализоваться в 2-х направлениях.

Введение **8в** в реакцию с фенилгидразином позволило нам синтезировать **17а** - первый представитель ранее неизвестных 3-арилизоглотриптаминов. Возможность протекания реакции Фишера в этом случае обусловлена гидролизом бензильного имида до аминокетона, устойчивого в этих условиях благодаря низкой карбонильной активности бензилкетона и протонированию аминогруппы, что снижает ее нуклеофильность. Тщательное изучение состава продуктов реакции позволило установить, что образование второго изомера не происходит.



Также как и в случае циклического имида **8в**, реакция аминокетанов **7в** и **7г** с фенилгидразином идет преимущественно в сторону более короткой алифатической цепи и таким образом впервые получены изотриглотриптамины **17б** и **17в**.



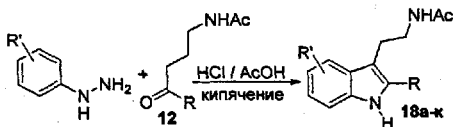
Анализ реакционной смеси с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии позволил установить, что происходит также образование 2-алкилдиглотриптаминов. В случае $\text{R} = \text{Ph}$ и Me соотношение продуктов реакции составляет $\sim 17:1$ и $\sim 5:1$

соответственно. Мы предполагаем, что селективность повышается благодаря сопряжению двойной связи промежуточного энгидразина с ароматическим ядром.

10. Синтез индолилалкиламинов

Наиболее известным представителем N-ацилалкиламиноиндолов является мелатонин III (N-ацетил-5-метокситриптамин). Он участвует в регуляции многих гормональных процессов в организме: контролирует внутреннюю систему 24-часового биологического цикла, является сильным антиоксидантом, укрепляет иммунную систему, используется в области психических расстройств и сердечно-сосудистой системы.

Поскольку в случае 5- и 6-членных иминов с арильными заместителями провести реакцию индолизации не удалось, мы предположили, что снижение нуклеофильности атома азота позволит протекать реакции Фишера. Мы ввели амидокетоны **12** в реакцию Фишера и соответствующие индолилалкиламиды **18** были получены с выходами от хороших до почти количественных.



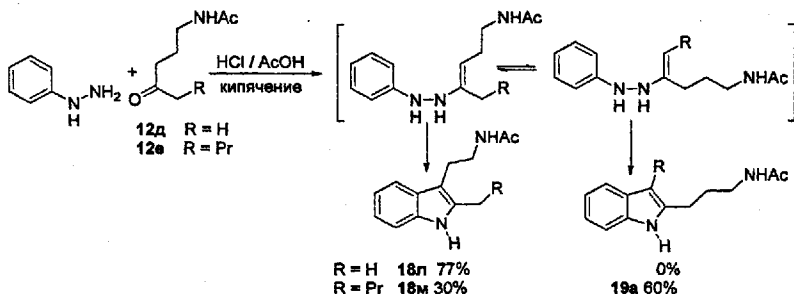
| N | R | R' | Выход, % | N | R | R' | Выход, % |
|------------|---------------------------------------|----|-----------------|------------|-------------------------------|-------|-----------------|
| 18a | C ₆ H ₅ | H | 93 | 18e | C ₆ H ₅ | 5-F | 64 |
| 18б | 4-Ме-C ₆ H ₄ | H | 95 | 18ж | C ₆ H ₅ | 5-Cl | 87 |
| 18в | 2,4-МеО-C ₆ H ₃ | H | 65 | 18з | C ₆ H ₅ | 5-Br | 80 |
| 18г | 2-фурил ^а | H | 43 ^а | 18и | C ₆ H ₅ | 5-MeO | 85 ^б |
| 18д | 2-тиенил | H | 66 | 18к | C ₆ H ₅ | 7-Et | 84 |

а) этиловый эфир полифосфорной кислоты б) AcOH.

В целом не найдено ограничений, связанных со структурой кетона или арилгидразина, используемых в данном методе, за исключением амидокетона **12ж** с фурильным заместителем - наблюдается сильное смолообразование. Поэтому мы выбрали более мягкий катализатор, а именно этиловый эфир полифосфорной кислоты. 2-Фенилмелатонин **18и** был получен с высоким выходом из 4-метоксифенилгидразина и амидокетона **12а**, поскольку наличие донорных заместителей в арилгидразинах облегчает перегруппировку Фишера.

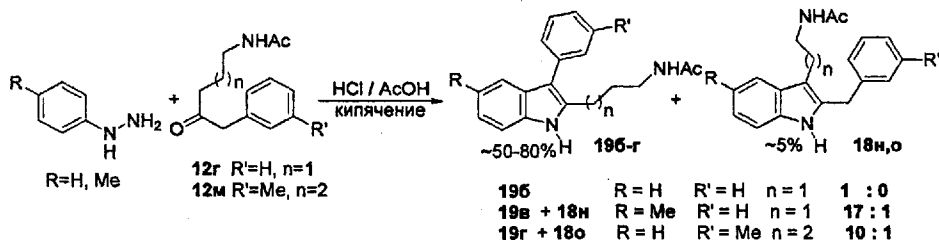
Производные 2-индолилалкиламинов мало изучены, в основном из-за отсутствия удобных методов синтеза. Для изучения влияния заместителей в амидокетонах на региоселективность перегруппировки Фишера мы синтезировали алифатические **12д,е** и бензильные **12г,и-р** амидокетоны ввели их в реакцию.

Реакция **12д** с фенолгидразином позволяет получать в качестве единственного продукта *N*-ацетилизогомотриптамин **18л** с метильным заместителем в 2-ом положении индольного ядра. Поскольку терминальный энгидразин менее стабилен по сравнению с изомерным энгидразином, этот фактор является решающим для выбора направления протекания реакции. 4-Оксооктил-*N*-ацетамид **12е** реагирует с фенолгидразином, давая смесь **18м** и **19а** в соотношении 1:2, которые могут быть легко разделены колоночной хроматографией. В этом случае низкая селективность процесса объясняется небольшой разницей в стабильности энгидразинов-интермедиатов.



Мы предположили, что бензилкетоны с амидоалкильным фрагментом должны приводить к региоселективному синтезу 3-арилзамещенных 2-индолилалкиламинов благодаря сопряжению двойной связи промежуточного энгидразина с ароматическим ядром, аналогично региоселективной индолизации на основе аминоксанонов **7в,г** и циклического имина **8в**.

Оказалось, что наличие донорных заместителей в арилгидразине или бензильном амидокетоне приводит к смеси продуктов, в отсутствие заместителей получен в качестве единственного продукта *N*-ацетилизогомотриптамин **19б** с фенольным заместителем в 3-ем положении индольного ядра.



Нами было найдено, что выходы побочных 2-бензилмелатонинов повышаются при увеличении кислотности используемого катализатора, поэтому было решено снизить кислотность для увеличения региоселективности гетероциклизации.

Кипячение амидокетонов **12** с гидроклоридами (или оксалатами) арилгидразинов в EtOH позволяет региоселективно синтезировать аналоги изомелатонинов **19б-г** с высокими выходами.

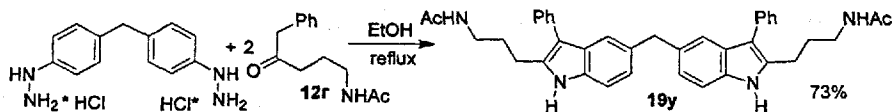


| N | Ar | R | n | Выход, % | N | Ar | R | n | Выход, % |
|------------|-------------------------------------|------|---|-----------------------|------------|-------------------------------|-------------------|---|-----------------|
| 19б | C ₆ H ₅ | H | 1 | 77 | 19л | C ₆ H ₅ | 5-F | 1 | 87 |
| 19в | C ₆ H ₅ | 5-Me | 1 | 84 (68 ^а) | 19м | C ₆ H ₅ | 5-Cl | 1 | 83 |
| 19г | 3-Me-C ₆ H ₄ | H | 1 | 49 ^а | 19н | C ₆ H ₅ | 5-Br | 1 | 90 |
| 19д | 2-Me-C ₆ H ₄ | H | 2 | 78 | 19о | C ₆ H ₅ | 5-I | 1 | 87 |
| 19е | 2-MeO-C ₆ H ₄ | H | 2 | 68 | 19п | C ₆ H ₅ | 5-MeO | 1 | 93 ^б |
| 19ж | 4-F-C ₆ H ₄ | H | 2 | 66 | 19р | C ₆ H ₅ | 5-CN | 1 | 32 |
| 19з | 4-Cl-C ₆ H ₄ | H | 1 | 77 | 19с | C ₆ H ₅ | 4- и 6-Br | 1 | 72 ^с |
| 19и | 4-Me-C ₆ H ₄ | H | 2 | 81 | 19т | C ₆ H ₅ | 7-CF ₃ | 1 | 55 |
| 19к | 4-MeO-C ₆ H ₄ | H | 2 | 71 | | | | | |

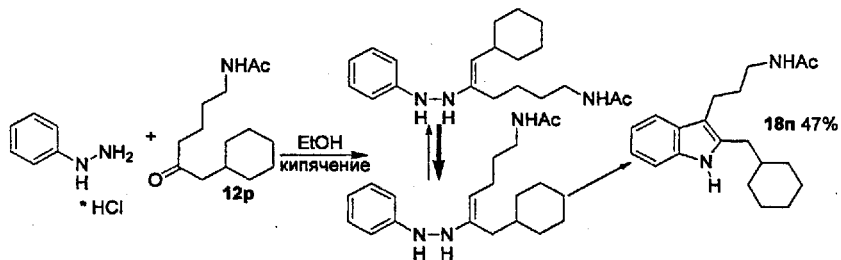
а) смесь HCl/AcOH б) оксалат арилгидразина в) смесь 4- и 6-Br производных 1:1

Благодаря мягким условиям были получены исключительно индолы, содержащие амидоалкильный фрагмент во 2-м положении. Мы объясняем такую региоселективность сопряжением еновой связи с ароматическим ядром одной из 2-х форм промежуточного енгидразина. Эта форма также более активна в последующей перегруппировке, приводящей к получению индольного ядра.

В целом не найдено ограничений, связанных со структурой кетона или арилгидразина, используемых в данном методе. В случае арилгидразинов с сильными EWG-заместителями (4-CN и 2-CF₃) соответствующие индолы получены со средними выходами. Использование бис-4,4'-арилгидразина позволило синтезировать ди-изомелатонин **19у** с хорошим выходом.



Для сравнения влияния стерических и электронных факторов на региоселективность реакции, мы синтезировали амидокетон **12р**, который копирует структуру **12г** за исключением ароматичности, и исследовали направление индолизации в этом случае. Было получено только соединение **18п**, таким образом замена фенильного кольца циклогексильным подтвердила, что сопряжение енгидразина с ароматическим ядром является решающим фактором для направления индолизации. В отсутствие арильного заместителя стерические факторы становятся критическими для направления индолизации.



В результате исследования поведения различных амидокетонов в реакции Фишера мы разработали новый общий региоселективный метод синтеза индолилалкиламидов, перспективных соединений с потенциальным использованием как лигандов мелатониновых рецепторов.

ВЫВОДЫ

1. Изучена реакция ацилирования N-защищенных 5-, 6- и 7-членных лактамов сложными эфирами карбоновых кислот. Выявлено влияние природы сложного эфира, размера цикла, защитной группы и растворителя на протекание реакции. На основании полученных данных проведена оптимизация условий реакции для получения целевых 3-ациллактамов с высоким выходом. Разработан удобный препаративный метод синтеза 5-7-членных ациллактамов со свободной амидогруппой.

2. Методом ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии исследована кето-енольная таутомерия 3-ациллактамов. Установлено влияние размера цикла и природы заместителей на соотношение таутомеров. Определяющим фактором является размер цикла ациллактама, 6-членные 3-ациллактамы существуют преимущественно в енольной форме, тогда как 7-членные существуют только в кетонной форме. В случае 5-членных ациллактамов соотношение таутомеров зависит от акцепторных свойств заместителей.

3. Изучена реакция гетероциклизации широкого круга 5-7 членных 3-ациллактамов в качестве 1,3-бизлектрофилов с разнообразными N,N- и N,O-бинуклеофилами. На основе этой реакции разработан новый хемо- и региоселективный метод синтеза пиразолов и изоксазолов, содержащих аминоалкильный фрагмент.

4. Показано, что 3-ациллактамы являются удобными предшественниками для синтеза 2-замещенных 5-, 6-, и 7-членных циклических иминов и аминогексанонов. Разработан новый метод превращения циклических иминов в амидокетоны.

5. Впервые исследовано поведение 5-, 6- и 7-членных циклических иминов, амина- и амидокетонов в реакции Бухерера-Бергса. На основе этой реакции разработан эффективный препаративный метод синтеза ранее неизвестных 5,5-дизамещенных имидазолидин-2,4-дионов и новый подход к неприродным аналогам α -аминокислот орнитина и гомолизина, содержащих заместители в положении 2.

6. Систематически изучено поведение 5-, 6-, 7-членных циклических иминов, 6-аминогексанонов и амидокетонов в реакции Фишера. На основе этой реакции разработан удобный одностадийный метод получения триптаминов, изотриптаминов, N-ацетилтриптаминов, N-ацелизотриптаминов и их гомологов. Обнаружен новый аспект реакции Фишера: установлено, что решающее значение для возможности

перегруппировки арилгидразонов аминокетонов имеет природа заместителя и длина аминокильного фрагмента карбонильного соединения.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

- 1 V.G.Nenajdenko, E.P.Zakurdaev, E.S.Balenkova. A new strategy for 2-substituted indolylalkylamines: Synthesis of 2-aryldihomotryptamines // *Tetrahedron Letters*, **43** (47), 8449-8451 (2002).
- 2 В.Г.Ненайденко, А.М.Гололобов, Е.П.Закурдаев, Е.С.Баленкова. Синтез и кето-енольное равновесие 3-ациллактамов // *Изв. АН Сер. Хим.*, **52** (11), 2473-2482 (2003).
- 3 В.Г.Ненайденко, Е.П.Закурдаев, Е.В.Прусов, Е.С.Баленкова. Новый удобный подход к синтезу 2-замещенных аналогов орнитина и гомолизина // *Изв. АН Сер. Хим.*, **53** (12), 2866-2870 (2004).
- 4 V.G.Nenajdenko, E.P.Zakurdaev, E.S.Balenkova. Convenient synthesis of melatonin analogues: 2- and 3-substituted -N-acetylindolylalkylamines // *Tetrahedron*, **60** (51), 11719-11724 (2005).
- 5 В.Г.Ненайденко, Е.П.Закурдаев, Е.С.Баленкова. Синтез 5-замещенных 4-аминоалкилпиразол-3-онов (изоксазол-3-онов) из 3-ациллактамов // *Изв. АН Сер. Хим.*, **54** (1), 220-225 (2005).
- 6 Е.П.Закурдаев, Е.С.Баленкова, В.Г.Ненайденко. Синтез замещенных триптаминов и их гомологов: Новый аспект реакции Фишера // *Изв. АН Сер. Хим.*, **54** (5), 1219-1228 (2005).
- 7 В.Г.Ненайденко, А.Е.Гаврюшин, Е.П.Закурдаев, А.С.Карпов, Н.Е.Шевченко, Д.В.Грибков, Е.С.Баленкова, 1-я Всероссийская Конференция по химии гетероциклов памяти Коста А. Н. Суздаль, Россия, 2000. с. У1-33.
- 8 V.G.Nenajdenko, A.E.Gavrushin, E.P.Zakurdaev, E.S.Balenkova. XIXth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry. Congress Centre (Aveiro, Portugal), 2000. Abstracts A-88.
- 9 Е.П.Закурдаев, В.Г.Ненайденко, Е.С.Баленкова, 8-я Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам "Ломоносов – 2001". Москва, Россия. С. 102.
- 10 Е.П.Закурдаев, Е.С.Баленкова, А.Е.Гаврюшин, V.G.Nenajdenko. 1th Symposium of the European Society for Combinatorial Sciences. Budapest, Hungary, 2001. Abstracts P 57.
- 11 Е.П.Закурдаев, В.Г.Ненайденко, Е.С.Баленкова, 9-я Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам "Ломоносов – 2002". Москва,

Россия. С. 46.

•12 Е.П.Закурдаев, Е.В.Прусов, В.Г.Ненайденко, Е.С.Баленкова. 5-я Молодежная научная школа-конференция по органической химии. Екатеринбург, Россия, 2002. с. 183

13 Е.В.Прусов, Е.П.Закурдаев, В.Г.Ненайденко, Е.С.Баленкова. 10-я Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам “Ломоносов – 2003”. Москва, Россия. С. 80.

•14 А.М.Гололобов, Е.П.Закурдаев, В.Г.Ненайденко, Е.С.Баленкова. 10-я Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам “Ломоносов – 2003”. Москва, Россия. С. 64.

•15 В.Г.Ненайденко, Е.П.Закурдаев, Е.С.Баленкова. Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов. Сборник научных трудов. С. 196-198. Саратов, “Научная книга”, 2004.

Работа выполнялась при финансовой поддержке РФФИ (гранты 03-03-32024-а, 06-03-32510-а) и Фонда Содействия Отечественной Науке.

Принято к исполнению 18/08/2006
Исполнено 21/08/2006

Заказ № 556
Тираж: 120 экз.

ООО «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900
Москва, Варшавское ш., 36
(495) 975-78-56
(495) 747-64-70
www.autoreferat.ru

