

УДК. 547.466.1/547.965.

СИНТЕЗЫ ВЕЩЕСТВ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ.

I. ПРЕПАРАТИВНЫЙ СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛИЗОСЕРИНА И ИХ РЕАКЦИЯ С АДАМАНТАНОЛОМ

Е.В. Селюнина, О.Н. Зефирова, Н.В. Зык, Н.С. Зефиров

(кафедра органической химии, кафедра физической химии)

В работе описан препаративный способ синтеза N-замещенных производных фенилизосерина, содержащих важные для проявления физиологической активности фрагменты некоторых таксановых препаратов. Разработан способ синтеза адамантового эфира N-бензоилфенилизосерина, являющийся модельной реакцией для получения соединений, обладающих потенциальной противораковой активностью.

Таксановые препараты являются в настоящее время одними из наиболее эффективных средств для лечения некоторых видов злокачественных опухолей. Сложность структуры этих соединений и вытекающая из этого необходимость получения их полусинтетическим путем из природных источников существенно ограничивает применение этих веществ в клинической практике. По этой причине нами была начата работа по созданию структурно более простых аналогов таксановых препаратов. Проведенные с помощью метода компьютерного моделирования исследования показали, что таксановый скелет некоторых противораковых препаратов может быть замещен на адамантановый или бицикло[3.3.1]нонанный фрагмент. Таким образом, производные указанных полициклов с введенными в определенные положения адамантанового ядра функциональными группами, присутствующими в таксановых препаратах, могли бы являться биоизостерическими аналогами последних. Отметим, что подобных вариантов биоизостерической замены, предполагающих изменение одних молекулярных каркасов, которые удерживают важные для взаимодействия с биологическими мишенями функциональные

группировки, на другие структурные системы в литературе приведено очень немного [1]. Известно, что (2R, 3S)-(-)-N-бензоил- или (2R, 3S)-(-)-N-трет-бутоксикарбонилфенилизосериновый фрагмент является одной из важнейших группировок для проявления противораковой активности подавляющего большинства таксановых препаратов [2]. В связи с этим целью настоящего исследования явилась разработка препаративного метода синтеза указанных N-замещенных производных, а также изучение возможности присоединения N-бензоилфенилизосеринового фрагмента к адамантановому скелету.

В литературе описано несколько методов синтеза N-бензоилфенилизосерина, позволяющих получить микроколичества этого соединения [3–5]. Изначально мы предприняли попытку разработать препаративный синтез N-замещенных производных фенилизосерина на основе метода, описанного в работе [3] и протекающего по схеме 1. Исходным соединением в этом случае является фенилглицин (I), который в четыре стадии превращается в метиловый эфир фенилизосерина (V). На заключительной стадии для восстановления карбонильной

С х е м а 1



группы соединения IV используется ферментативный катализ, обеспечивающий получение требуемого энантиомера V. Для последнего в дальнейшем проводят также реакции бензоилирования и гидролиза с целью получения N-бензоилфенилизосерина.

Варьирование условий проведения первой стадии указанной схемы превращений показало, что при выдерживании фенилглицина с PCl_5 в хлористом метиле в течение 3 ч выход производного II составляет 100% (аналогичный выход получен в работе [3] с SOCl_2 в CH_2Cl_2). Однако в дальнейшем методику работы [3] воспроизвести не удалось, так как на второй стадии образуется, согласно данным хромато-масс-спектрометрии, очень большое количество разных соединений, являющихся, по всей вероятности, продуктами межмолекулярной конденсации соединения III.

В связи с этим для разработки препаративного метода синтеза N-бензоил и N-*трет*-бутоксикарбонилфенилизосерина была использована схема превращений, предложенная в работе [4] (схема 2).

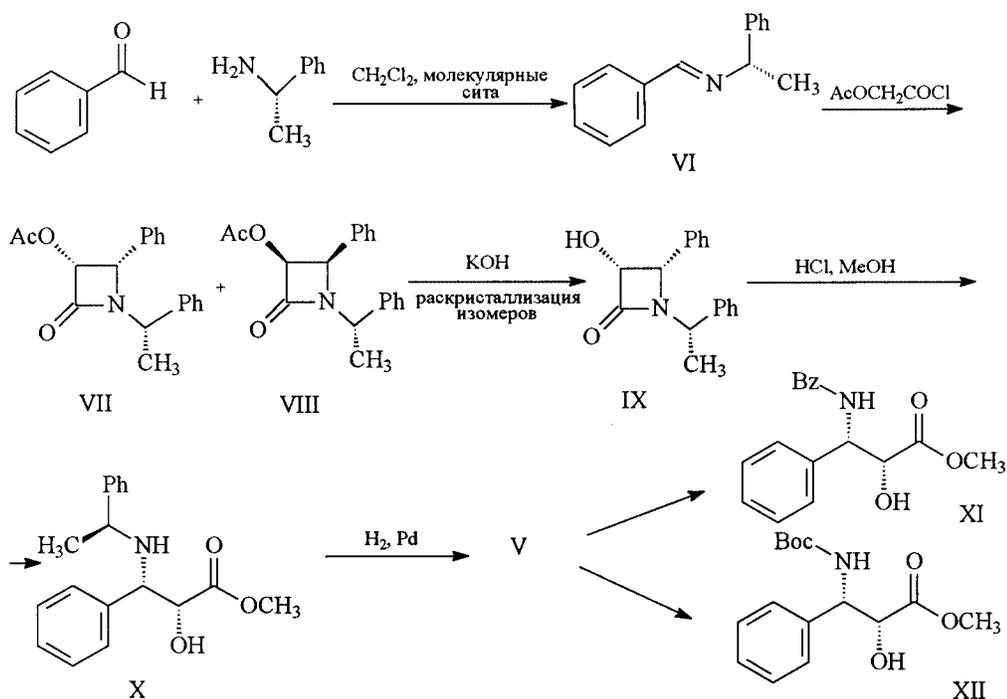
На первой стадии имин VI был получен реакцией бензальдегида и S-(α)-фенилэтиламина в хлористом метиле в присутствии молекулярных сит. Последующее взаимодействие имина VI с ацетоксиацетилхлоридом* по реакции Штаудингера [7] привело к образованию смеси двух изомерных 2-*оксо*-4-фенил-1-(1-фенилэтил)-3-азетанил ацетатов (VII и VIII). Для получения спектральных характеристик небольшая порция (100 мг) смеси изомеров была очищена с помощью метода флэш-

хроматографии на колонке с силикагелем (элюент этилацетат – петролейный эфир (40–60°) в соотношении 1:3), в результате чего было получено 54 мг бесцветной вязкой жидкости. Данные спектра ЯМР ^1H (α , м.д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$) для изомера VII: 1.44 д. (3H, CHCH_3); 1.57 с. (3H, OCCCH_3); 4.59 д. (1H, CHPh); 4.98 к. (1H, CHCH_3); 5.56 д. (1H, CHO); 7.20–7.52. (10H, ароматич.) и для изомера VIII: 1.55 с. (3H, OCCCH_3); 1.76 д. (3H, CHCH_3); 4.34 к. (1H, CHCH_3); 4.63 д. (1H, CHPh); 5.62 д. (1H, CHO); 7.20–7.52. (10H, ароматич.) подтверждают строение полученных веществ. Соотношение изомеров VII:VIII по спектру составляет приблизительно 3:1.

Основная часть смеси соединений VII и VIII была без выделения обработана 2N гидроксидом калия при температуре 0–3° (показано, что указанная концентрация KOH и температурный интервал являются оптимальными), после чего перекристаллизацией из этилацетата был получен нужный (1'S, 3R, 4S)-(+)-изомер лактама IX. Выход соединения IX из имина VI составил 52% (лит. [4] 49%).

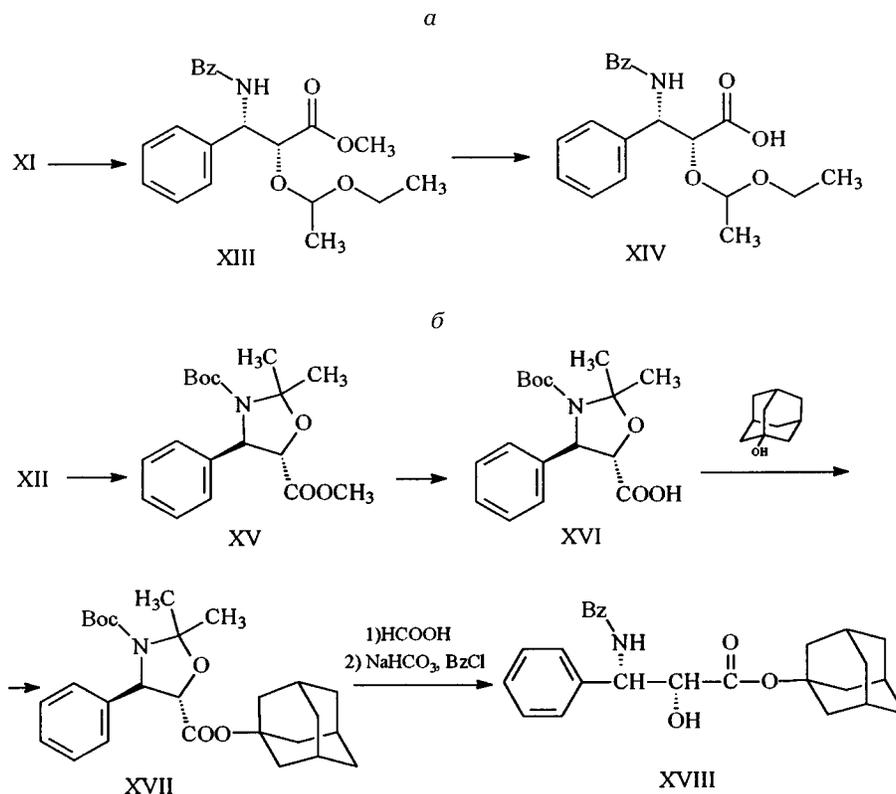
Раскрытие лактамного кольца осуществляли пропуском газообразного хлористого водорода через суспензию лактама IX в метаноле с последующей нейтрализацией образовавшегося гидрохлорида эфира X насыщенным раствором соды, в результате чего был получен свободный эфир X с 90%-м выходом. Восстановление соединения X с образованием метилового эфира фенилизосерина (V) осуществляли в автоклаве действием водорода на Pd/C-катализаторе. Изучение протекания этой

Схема 2



* Ацетоксиацетилхлорид был получен по модифицированному способу [6].

Схема 3



реакции при разных значениях температуры и давления, а также варьирование других параметров показало, что оптимальным является проведение восстановления при температуре реакционной смеси 45–50°, давлении водорода 1,5 атм, соотношении растворителей MeOH:AcOH, равном 3:1, и концентрации палладия в катализаторе 5%.

Полученное соединение V без выделения превращали в N-замещенные производные взаимодействием с бензоилхлоридом или дитретбутилкарбонатом. В результате были получены эфиры XI и XII с 72 и 78%-ми выходами соответственно. Спектральные данные производных XI и XII совпадают с литературными (см. [8] и эксп. часть).

Таким образом, предлагаемый препаративный способ синтеза N-замещенных производных фенилизосерина, основанный на шестистадийной схеме превращений (схема 2), позволил получить метиловые эфиры N-бензоил- и N-трет-бутоксикарбонилфенилизосерина с суммарными выходами, равными 31 и 34% соответственно.

Последующий гидролиз соединений XI и XII приводит к образованию соответствующих кислот. Поскольку в дальнейшем могут протекать реакции этерификации полученных кислот с адамантанолом, необходимой стадией описываемой цепи превращений является защита гидроксила в боковой цепи эфиров XI и XII, которую осуществляют до проведения гидролиза. Сначала была предпринята попытка защитить гидроксигруппу произ-

водного XI взаимодействием с винилэтиловым эфиром в хлористом метиле в присутствии пиридиниевой соли *para*-толуолсульфокислоты в качестве катализатора [9]. Было показано, что данная реакция протекает с высоким выходом. Однако стадия гидролиза полученного эфира XIII до соответствующей кислоты XIV (схема 3, *a*) протекает с низким выходом из-за одновременного гидролиза защитной группы. Кроме того, кислота XIV является нестабильным соединением и требует особых условий хранения (–20°). Все это делает данный способ защиты неудобным в препаративном отношении. Поэтому модификацию гидроксильной группы соединения XII осуществляли другим способом – получением циклического производного XV [10] с последующим гидролизом метилового эфира XV до кислоты XVI (схема 3, *b*). Строение всех полученных соединений было доказано спектрально (данные всех ПМР-спектров совпали с литературными [4]).

Для кислоты XVI была проведена реакция этерификации с адамантанолом (схема 3, *b*). Показано, что оптимальными условиями проведения этой реакции, позволяющими получить эфир XVII с 82%-м выходом, является выдерживание в течение 12 ч смеси кислоты XVI и адамантанола в хлористом метиле при комнатной температуре в атмосфере аргона в присутствии дидиклогексилкарбодиимида и N,N-диметиламинопиридина. Строение полученного соединения доказано с помощью данных элементного анализа (табл. 1) и данных

Таблица 1

Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа неописанных ранее адамантиловых эфиров

Номер соединения	Выход, %	$T_{пл}$, °C	Найдено, %			Формула, мол. вес	Вычислено, %		
			C	H	N		C	H	N
XVII	82	101	71,13	8,06	3,05	$C_{27}H_{37}NO_5$ M=455,59	71,18	8,19	3,07
XVIII	44	176–178	74,52	6,63	3,41	$C_{26}H_{29}NO_4$ M=419,52	74,44	6,97	3,34

спектрального анализа. В ПМР-спектре соединения XVII (табл. 2) помимо характерных сигналов каркасных и ароматических протонов присутствует также синглет в области 1.06 м. д., соответствующий протонам *трет*-бутильного заместителя.

Снятие циклической защиты осуществляли взаимодействием соединения XVII с муравьиной кислотой (одновременно происходило и снятие защиты с NH-группы) с последующим бензоилированием по атому азота (схема 3, б). В результате был получен адамантиловый эфир N-бензоилфенилизосерина XVIII с 42%-м выходом. В отличие от ПМР спектра эфира XVII в спектре полученного соединения XVIII отсутствует сигнал протонов *трет*-бутильного фрагмента, однако появляются сигналы, соответствующие протонам OH- и NH-групп, а интенсивность пиков ароматических протонов увеличивается за счет появления бензоильного заместителя (табл. 2 и рис. 1). Данные элементного анализа (табл. 1) также подтверждают строение соединения XVIII.

Таким образом, в настоящей работе предложена методика препаративного синтеза N-замещенных производных фенилизосерина, а также разработан метод их присоединения к адамантановому скелету, что дает возможность в дальнейшем синтезировать серию соединений с потенциальной противоопухолевой активностью. Результаты биологического тестирования этих соединений позволят сделать важный вывод о роли таксанового ядра в обеспечении противораковой активности соответствующих препаратов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C регистрировали на приборе "VXR-400" с рабочей частотой 400 МГц в $CDCl_3$. В качестве внутреннего стандарта использовали гексаметилдисулан.

Контроль за ходом реакций осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках *Silufol*. Хроматографическое разделение проводилось на колонках с силикагелем Merck 60 (220–440 mesh ASTM).

Ацетоксиацетилхлорид. В круглодонной одногорлой колбе смешивали 50 г (0,7 моль) гликолевой кислоты с 102 г (1,3 моль) ацетилхлорида. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали и упаривали на роторном испарителе при температу-

ре водяной бани не выше 40–50°. К оставшейся вязкой жидкости, затвердевающей на холоде, добавляли 150 г хлористого тионила и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Избыток хлористого тионила отгоняли при давлении 80–100 мм рт. ст., а остаток перегоняли при 10–14 мм рт. ст., $T_{кип} = 52–53^\circ$. В результате было получено 68,6 г хлорангидрида ацетоксиуксусной кислоты (выход 75%).

(S)-(+)-1-фенил-N-[(E)-фенилметилен]-1-этиламин (VI): В одногорлой колбе был приготовлен раствор 24,2 г (0,2 моль) (S)- α -фенилэтиламина и 21,2 г (0,2 моль) бензальдегида в 150 мл хлористого метилена. К полученной смеси добавляли 15 г молекулярных сит 4 Å, плотно закрывали пробкой и перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Затем фильтрованием удаляли сита, а фильтрат упаривали на роторном испарителе. Оставшуюся жидкость перегоняли в вакууме при 1–2 мм рт. ст., $T_{кип} = 145–150^\circ$; $[\alpha]_D^{24} = +2^\circ$ (с = 1, хлороформ). В результате было получено 38,4 г соединения VI (выход 92%).

Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$ /ГМДС): 1.52 д. (3H, CH_3); 4.42 к. (1H, $CHCH_3$); 7.12–7.72 м. (10H, ароматич.); 8.24 с. (1H, $CH=N$).

(1'S,3R,4S)-(+)-3-гидрокси-4-фенил-1-(1-фенилэтил)-2-азетидион (IX). В двугорлую колбу с раствором 38,4 г (0,18 моль) имина VI в 100 мл сухого хлористого метилена при 0° добавляли 22,3 г (0,22 моль) триэтиламина. К образовавшейся смеси по каплям при интенсивном перемешивании добавляли раствор 36,9 г (0,27 моль) ацетоксиацетилхлорида в 50 мл хлористого метилена с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси составляла $-2 - 0^\circ$. Перемешивали при 0° в течение 1,5 ч, затем 4 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывали, дважды промывали ТГФ порциями по 20–30 мл. Фильтраты объединяли и упаривали. Оставшееся желто-оранжевое масло растворяли в 100 мл ТГФ, раствор переносили в двугорлую колбу с термометром и капельной воронкой, через которую медленно при интенсивном перемешивании прикапывали 250 мл 2 М раствора гидроксида калия, поддерживая температуру реакционной смеси 0–3°. Медленно доводили температуру до комнатной и перемешивали еще 4 ч. Отделяли образовавшийся органический слой, а водный раствор разбавляли 200 мл воды и экстрагировали 4 раза этила-

цетатом порциями по 100 мл. Объединенные органические экстракты промывали 100 мл воды, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Твердый остаток перекристаллизовывали из этилацетата, осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром. Было получено 18,7 г (выход 52% из VI) лактама IX в виде бесцветных кристаллов, $T_{\text{кип}} = 164^{\circ}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +130^{\circ}$ ($c = 1$, метанол).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 1.31 д. (3H, CH_3); 3,0 д. (1H, OH); 4.48 д. (1H, CHPh); 4.82 т. (1H, CHOH); 4.97 к. (1H, CHCH_3); 7.13-7.33. (10H, ароматич.)

Метилловый эфир (1'S,2R,3S)-(-)-N-фенилэтил-фенилизосерина (X). В двугорлой колбе суспендировали 17 г (0,06 моль) лактама IX в 200 мл абсолютного метанола. Через образовавшуюся смесь при температуре $35-40^{\circ}$ пропускали газообразный хлороводород в течение 3 ч, при этом осадок постепенно растворился. Образовавшийся раствор упаривали, твердый остаток промывали диэтиловым эфиром. Полученный гидрохлорид эфира X растворяли в 120 мл CH_2Cl_2 и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (три раза по 30-35 мл) до прекращения выделения пузырьков газа. Органический слой высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали, фильтрат упаривали, твердый остаток промывали на фильтре 30 мл диэтилового эфира, в результате было получено 16,1 г (выход 90%) свободного эфира X в виде бесцветных кристаллов, $T_{\text{кип}} = 54-56^{\circ}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -23^{\circ}$ ($c = 1$, метанол).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 1.34 д. (3H, CHCH_3); 2.70 с. (1H, OH); 3.71 к. (1H, CHPh); 3.84 с. (3H, OCH_3); 4.22. д. (1H, CHNH); 4.35 т. (1H, CHOH); 7.2-7.45. (10H, ароматич.) (сигнал от NH не виден).

Метилловый эфир (2R,3S)-(-)-N-бензоилфенилизосерина (XI). Автоклав на 500 мл заполняли раствором 16 г (0,05 моль) эфира IX в 200 мл смеси ледяной уксусной кислоты с абсолютным метиловым эфиром в соотношении 1:3. Добавляли 5 г катализатора (5% Pd/C) и подавали водород под давлением 1,5 атм и при температуре реакционной смеси равной $45-50^{\circ}$. Через 8 ч отфильтровывали катализатор, фильтрат упаривали. Оставшуюся вязкую жидкость растворяли в 80 мл этилацетата, приливали 80 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 и при интенсивном перемешивании образовавшейся двухслойной системы прикапывали 7,5 г

(0,053 моль) бензоилхлорида при комнатной температуре. Через 20 мин из реакционной смеси отделяли органический слой, а водный слой дважды проэкстрагировали этилацетатом (по 60 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали, упаривали, твердый остаток перекристаллизовывали из этилацетата. Получено 10,7 г (выход 72%) твердого вещества в виде бесцветных кристаллов, $T_{\text{кип}} = 181-182^{\circ}$ (лит. $183-185^{\circ}$ [8]); $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -48^{\circ}$ ($c = 1$, метанол).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 3.35 д. (1H, OH); 3,8 с. (3H, OCH_3); 4.61 с. (1H, CHNH); 5.72 д. (1H, CHOH); 6.99 д. (1H, NH); 7.24-7.76 м. (10H, ароматич.)

Метилловый эфир (2R,3S)-(-)-N-трет-бутоксикарбонилфенилизосерина (XII). Автоклав на 500 мл заполняли раствором 16 г (0,05 моль) эфира IX в 200 мл смеси ледяной уксусной кислоты с абсолютным метиловым эфиром в соотношении 1:3. Добавляли 5 г катализатора (5% Pd/C) и подавали водород под давлением 1,5 атм при температуре реакционной смеси равной $45-50^{\circ}$. Через 4 ч отфильтровывали катализатор, фильтрат упаривали. Оставшуюся вязкую жидкость растворяли в 150 мл CH_2Cl_2 , добавляли 10,8 г (0,05 моль) дитретбутоксикарбоната и 6 г (0,06 моль) карбоната натрия и перемешивали образовавшуюся смесь в течение 70 ч. Органический слой промывали водой (2 раза по 50 мл), высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира ($40-70^{\circ}$). Было получено 11,5 г ($w = 78\%$) соединения XII, $T_{\text{кип}} = 130^{\circ}$ (лит. $183-185^{\circ}$ [8]).

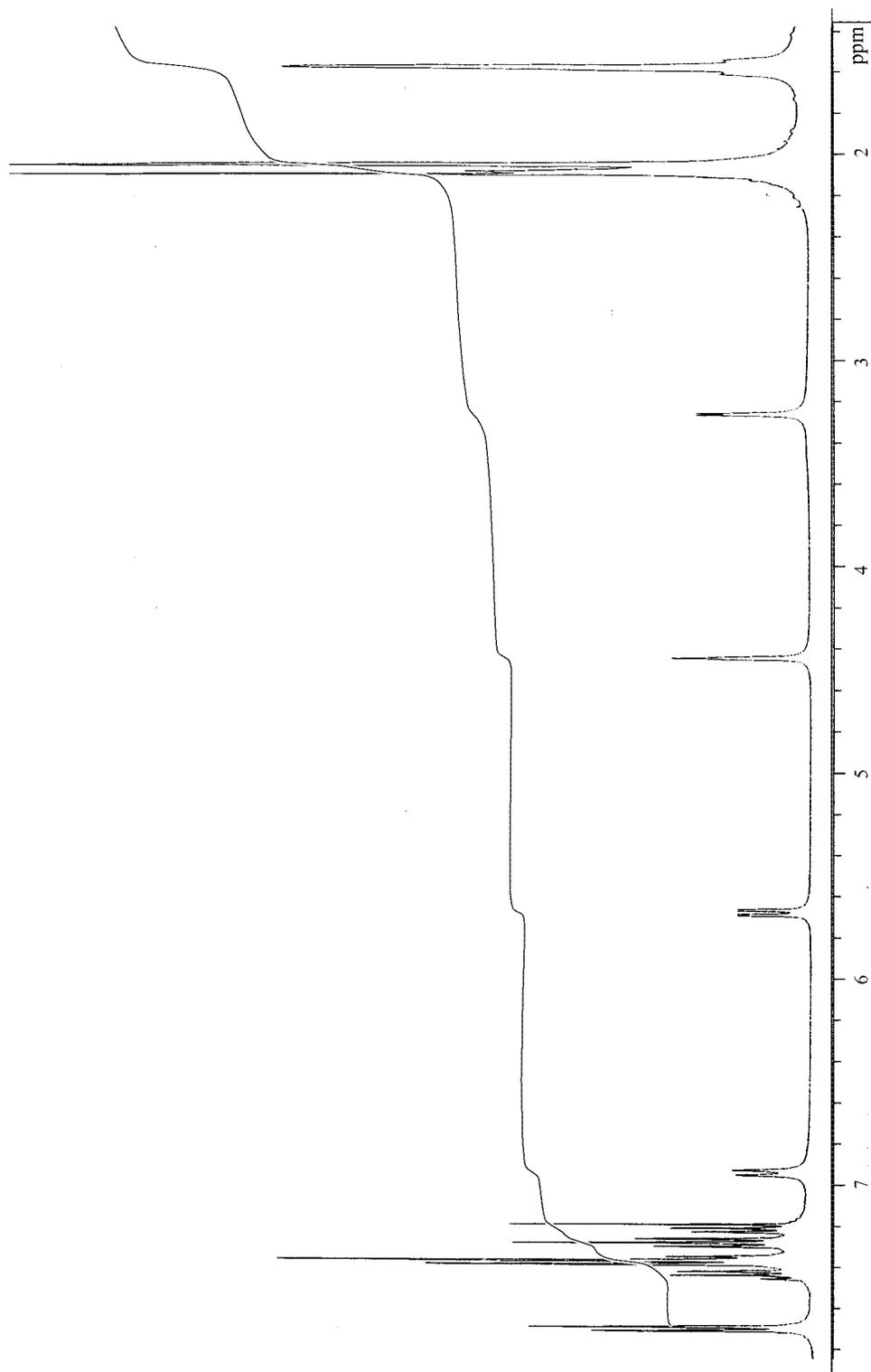
Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 1.4 с. (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.10 д. (1H, CHOH); 3.91 с. (3H, OCH_3); 4,45 с. (1H, OH); 5,20 д. (1H, CHN); 5,37 д. (1H, NH); 7,22-7,35 м. (5H, ароматич.)

Метилловый эфир (2R,3S)-(-)-3-[(бензоилокси)амино]-2-гидрокси-3-фенил-2-(1-этоксипропионовой кислоты (XIII). К раствору 5 г (16,7 ммоль) эфира XI и 0,05 г пиридиниевой соли *p*-толуолсульфоновой кислоты в 50 мл CH_2Cl_2 при перемешивании добавляли по каплям 12,2 г (169 ммоль) винилэтилового эфира и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли одну каплю пиридина. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (3 раза по 10 мл), высушивали над сульфатом магния, отфиль-

Таблица 2

Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C новых адамантиловых эфиров

Номер соединения	Данные ЯМР
XVII	Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 1.06 с. (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.58-3.00 м. (21H, 15 адамант. скелет и $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 4.26 д. (1H, CHO); 4.89 с. (1H, CHN); 7,16-7,28 м. (5H, ароматич.)
XVIII	Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 1.62-2.14 м. (15H, адамант. скелет); 3.31 д. (1H, OH); 4.50 т. (1H, CHOH); 5.74 д. (1H, CHN); 7.0 д. (1H, NH); 7,24-7,75 м. (10H, ароматич.)



Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\text{CDCl}_3/\text{ТМДС}$) (N-бензоил- β -фенилизосеринил)-адамантана (XVIII)

травывали и упаривали. Было получено 5,5 г (выход 88%) твердого кристаллического вещества, $T_{\text{кп}} = 123^\circ$ (лит. $124\text{--}125^\circ$ [9]); $[\alpha]_D^{24} = -25^\circ$ ($c = 0,5$, метанол).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 0.85 и 1.00 2т. (3H, CH_2CH_3); 1.13 и 1.20 2д. (3H, CHCH_3); 2.82 и 3.22 2м. (2H, OCH_2CH_3); 3.74 с. (3H, OCH_3); 4.47 и 4.59 2д. (1H, NCHCHO); 4.49 и 4.56 2м. (1H, CHCH_3); 5.61-5.67 м. (1H, NCHCHO); 7.15-7.81 м. (11H, NH и ароматич.).

Метилловый эфир (4S,5R)-N-(t-бутиламинокарбонил)-2,2-диметил-4-фенил-5-оксазолидинкарбонной кислоты (XV). Раствор 5 г (17 ммоль) соединения XII, 9 г (125 ммоль) 2-метоксипропена и 10 мг пиридиниевой соли *p*-толуолсульфокислоты в 80 мл абсолютного толуола нагревали в течение 4 ч на глицериновой бане при 80° . Затем реакцию смесь дважды промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и упаривали. В результате было получено 5 г (88 %) маслянистой жидкости, $[\alpha]_D^{24} = -7^\circ$ ($c = 1$, хлороформ).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 1,10 с. (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.66 и 1.74 2с. (6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 3.75 с. (3H, OCH_3); 4.43 д. (1H, CHO); 5, 40 с. (1H, CHN); 7,20-7,31 м. (5H, ароматич.).

(4S,5R)-(+)-N-(t-бутиламинокарбонил)-2,2-диметил-4-фенил-5-оксазолидинкарбонная кислота (XVI). К раствору 5 г (15 ммоль) эфира XV в 60 мл смеси метилового спирта и воды (соотношение 2:1) осторожно при охлаждении льдом добавляли 0,42 г (60 ммоль) очищенного от масляной пленки металлического лития. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем экстрагировали эфиром (3 раза по 20 мл). Водный раствор подкисляли 60 мл 1N соляной кислоты и экстрагировали хлороформом (4 раза по 50-70 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Было получено 4,7 г (выход 97%) твердого вещества в виде бесцветных кристаллов, $T_{\text{кп}} = 132^\circ$ (лит. 137° [11]) $[\alpha]_D^{24} = +5^\circ$ ($c = 1$, хлороформ).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 02-03-32790). Один из авторов (Н.С. Зефиоров) благодарит фонд Гумбольдта (Alexander von Humboldt Foundation) за предоставленную возможность проведения теоретических исследований в этой области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pellicciari R., Costantino G., Giovagnoni E., Mattoli L., Brabet I., Pin J. P. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998. **8**. P. 1569.
2. Zhu Q., Guo Z., Huang N., Wang M., Chu F. // J. Med. Chem. 1997. **40**. P. 4319.
3. Kearns J., Kayser M. M. // Tetrahedron Lett. 1994. **35**. P. 2845.
4. Bourzat J. D., Commercon A. // Tetrahedron Lett. 1993. **34**. P. 6049.
5. Zhou Z., Mei X., Chang J., Feng D. // Synth. Commun. 2001. **31**. P. 3609.
6. Altamura M., Cesti P., Francalanci F., Marchi M., Cambiaghi S. // J. Org. Chem. Perkin Trans. Pt. 1. 1989. P. 1225.
7. Farina V., Hauck S. I., Walker D. G. // Synlett. 1992. P. 761.
8. Danheiser R. L., Miller R. F., Brisbois R. G., Park S. Z. // J. Org. Chem. 1990. **55**. P. 1959.
9. Colin M., Guenard D., Gueritte-Voegelein F., Potier P. // Fr. Pat. Appl. 1990. N 2629818.
10. Garner Ph., Jung M. P. // J. Org. Chem. 1987. **52**. P. 2361.
11. Commercon A., Buzard D., Bernard F., Bourzat J.D. // Tetrahedron Lett. 1992. **33**. P. 5185.

Поступила в редакцию 01.07.02