

СИНТЕЗ 2,2,4,7-ТЕТРАМЕТИЛ-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-8-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ТРАНСФОРМАЦИЯ ПРИ ДЕЙСТВИИ ДИМЕТИЛАЦЕТАЛЯ *N,N*-ДИМЕТИЛФОРМАМИДА

С. М. Медведева, М. А. Гурова, Х. С. Шихалиев

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 23.06.2021 г.

Аннотация. Функционализированные по бензольному кольцу или/и атому азота 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолины обладают широким спектром практически полезных свойств. Эти соединения являются эффективными ингибиторами цепного окисления органических соединений, особенно ненасыщенных, также они проявляют противомаларийную, противопаразитарную, антибактериальную, антидиабетическую и противовоспалительную и другие виды биологической активности. Кроме того замещенные 1,2-дигидрохинолины привлекают внимание исследователей, как предшественники в синтезе различных биологически активных соединений. Удобными реагентами для трансформации функциональных групп являются диалкилацетали *N,N*-диметилформамида, которые используются в двух основных категориях реакций, а именно алкилирования и формилирования. В связи с этим представляет интерес синтез ранее неописанных производных 1,2-дигидрохинолинов и их функционализация при действии диметилацетала *N,N*-диметилформамида (ДМАДМФА).

Неизвестная 2,2,4,7-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-8-карбоновая кислота была получена по ранее разработанной нами методике при действии пероксида водорода в растворе водной щелочи на 4,4,6,9-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион с последующим подкислением реакционной массы. Полученная хинолинкарбоновая кислота содержит несколько способных к взаимодействию с диметилацеталем диметилформамида реакционных центров: амино- и карбоксильную группы, а также, в *o*-положении к последней, метиленактивную метильную группу. Ожидалось, что при этом атака ДМАДМФА будет направлена на активированную метильную группу или на вторичную аминогруппу.

Было установлено, что реакция 2,2,4,7-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-8-карбоновой кислоты с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида при кипячении в *N,N*-диметилформамиде исчерпывающе протекает в течение 10 часов (контроль методом ТСХ) с образованием единственного продукта — метил-2,2,4,7-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-8-карбоксилата. Вовлечь в конденсацию с ДМАДМФА метильную группу в 7-ом положении бензольного кольца не удалось даже в более жестких условиях: при увеличении времени кипячения реакционной массы до 20 часов и использовании трехкратного избытка реагента. *N*-формилирование при этом также не происходит, реакция идет исключительно как *O*-алкилирование с образованием эфира.

Структуры полученной кислоты и её эфира подтверждены с помощью совокупности данных ЯМР ¹H спектроскопии и ВЭЖХ-МС-спектрометрии и рассмотрен вероятный механизм этого превращения.

Ключевые слова: 4,4,6,9-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион, 2,2,4,7-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-8-карбоновая кислота, метил-2,2,4,7-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-8-карбоксилат, диметилацеталь *N,N*-диметилформамида, алкилирование.

Функционализированные по бензольному кольцу или/и атому азота 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолины обладают широким спектром практически полезных свойств. Дигидрохинолины с различными заместителями в положении 6 являются эффективными ингибиторами цепного окисления органических соединений, особенно ненасыщенных и давно широко используются как

эффективные антиоксиданты и антиозонанты для стабилизации каучуков и резин, ракетных топлив и смазочных масел [1-3]. Эти соединения являются практически нетоксичными, поэтому их применяют для стабилизации β-каротина, витамина А и других полиненасыщенных веществ в кормах для животных, для обработки овощей и фруктов перед хранением, в косметических композициях, также их можно использовать для стимулирования роста растений [4-8].

Многие производные дигидрохиолинов являются биологически активными веществами, проявляют противомаларийную, противопаразитарную, антибактериальную, антидиабетическую и противовоспалительную активность и изучаются в качестве потенциальных лекарственных препаратов [9-16].

Кроме того, замещенные 1,2-дигидрохиолины привлекают внимание исследователей, как предшественники в синтезе различных биологически активных соединений. Наличие активных функциональных групп открывает широкие перспективы для дальнейшей функционализации хиолинового фрагмента, объединения его с различными фармакофорными блоками. Например, *N*-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохиолин (EEDQ), являясь необратимым антагонистом дофаминовых рецепторов, в тоже время служит специфичным реагентом для карбоксильных групп [17].

На основе известного высокоэффективного ингибитора радикальных процессов — 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохиолина [1, 2], проявляющего бактерицидное и бактериостатическое действие и гепатопротекторные свойства [15, 18] синтезированы алкил- и ацилпроизводные, проявляющие антирипаносомную, антикоагулянтную активность, стимуляторы роста растений и «гибридные» молекулы, потенциально обладающие широким спектром фармакологической активности [16, 19-22].

Некоторые гидрохиолинкарбоновые кислоты обладают противоревматическим, антибактериальным действием и используются для получения потенциальных лекарственных средств [23-25]. Ранее нами проведен синтез 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохиолин- и 2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-карбоновых кислот, являющихся структурными аналогами природного антибиотика *Helquinoline* [26]. Дальнейшая функционализация полученных гидрохиолин-8-карбоновых кислот актуальна и имеет практическую значимость.

Полезными синтетическими реагентами для трансформации функциональных групп являются диалкилацетали диметилформамина [27], которые используются в двух основных категориях реакций, а именно алкилирования и формилирования [28-30]. В качестве алкилирующих агентов они применяются при синтезе сложных эфиров кислот, простых эфиров фенолов и тиоэфиров. В качестве формилирующих агентов ацетали формамина полезны в синтезе енаминов из активных метиленовых соединений и амидинов из аминов и амидов.

В связи с этим целью данной работы является получение ранее неизвестной 2,2,4,7-тетраметил-1,2-дигидрохиолин-8-карбоновой кислоты и изучение её взаимодействия с диметилацеталем *N,N*-диметилформамина (ДМАДФА).

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных масс осуществлялся методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄ (элюент – хлороформ), проявление хроматограмм – в УФ-свете. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Bruker DRX-500 на частоте 500.13 МГц при 20°C в ДМСО-d₆ относительно Me₄Si в импульсном Фурье-режиме. В качестве стандарта использованы сигналы остаточных протонов ДМСО-d₆ – δ_H 2.50 м. д. Спектры ВЭЖХ/МС записаны на хроматографе Agilent Infinity 1260 с МС интерфейсом Agilent 6230 TOF LC/MS. Условия разделения: подвижная фаза – 0.1% муравьиная кислота в MeCN–H₂O, элюирование градиентное, колонка - Poroshell 120 EC-C18 (4.6 x 50 мм, 2.7 мкм), термостат 23-28°C, скорость потока 0.3-0.4 мл/мин, ионизация электрораспылением (капилляр -3.5 кВ; фрагментор +191 В; OctRF +66 В - положительная поляриность).

2,2,4,7-Тетраметил-1,2-дигидрохиолин-8-карбоновая кислота 2

Растворяли 2.4 г (10 ммоль) пирролохиолиндиона **1** в 10 мл 20% водного раствора NaOH и выдерживали 30 мин при перемешивании. Затем добавляли 2 мл (2.25 г, 20 ммоль) 30%-ой перекиси водорода и перемешивали при комнатной температуре еще 1.5 – 2 ч. Реакционную массу выливали в 200 мл воды, нейтрализовывали 50% водной CH₃COOH до слабокислой среды, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили, перекристаллизовывали из CCl₄.

Выход – 68%, T_{пл} = 168-169°C. Желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (*J*, *Гц*): 1.29 (с, 6H, C(CH₃)₂); 1.96 (с, 3H, 4-CH₃); 2.24 (с, 3H, 7-CH₃); 5.39 (с, 1H, CH); 6.53 (d, *J* = 7.8, 1H, H-5 (6) Ar); 6.98 (уш. с, 1H, NH); 7.19 (d, *J* = 7.8, 1H, H-6(5) Ar); 10.40-11.10 (уш. с, 1H, OH). Найдено: m/z 232.1328 [M+H]⁺. C₁₅H₁₉NO₂. Вычислено: [M+H]⁺ 232.1333.

Метил-2,2,4,7-тетраметил-1,2-дигидрохиолин-8-карбоксилат 6

а) К раствору 1 г (4.3 ммоль) дигидрохиолин-8-карбоновой кислоты **2** в 5 мл ДМФА, добавляли 0.7 мл (0.62 г, 5.2 ммоль) ДМАДФА и кипятили

в течение 10 ч (ТСХ контроль). Растворитель удаляли на ротаторном испарителе, остаток кристаллизовали из CCl_4 , отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и сушили. Выход – 56%, $T_{пл} = 84-85^\circ C$. Бледно-желтые кристаллы. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.23 (с, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.89 (с, 3H, 4- CH_3); 2.28 (с, 3H, 7- CH_3); 3.81 (с, 3H, OCH_3); 5.37 (с, 1H, CH); 6.36 (d, $J = 7.7$, 1H, H-5 (6) Ar); 6.77 (уш. с, 1H, NH); 6.99 (d, $J = 7.7$, 1H, H-6(5) Ar). Найдено: m/z 246.1482 $[M+H]^+$. $C_{15}H_{19}NO_2$. Вычислено: $[M+H]^+$ 246.1490.

б) К раствору 1 г (4.3 ммоль) дигидрохиолин-8-карбоновой кислоты **2** в 5 мл ДМФА, добавляли 1.7 мл (1.55 г, 12.9 ммоль) ДМАДМФА и кипятили в течение 20 ч (ТСХ контроль). Растворитель удаляли на ротаторном испарителе, остаток кристаллизовали из CCl_4 , отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и сушили. Получили вещество полностью идентичное соединению **6**, полученному по методу а.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По ранее разработанной нами методике [26] при действии пероксида водорода в растворе водной щелочи на 4,4,6,9-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хиолин-1,2-дион **1** (синтезированный по методике [31]) с последующим подкислением реакционной массы была получена ранее неопиcанная 2,2,4,7-тетраметил-1,2-дигидрохиолин-8-карбоновая кислота **2** с количественным выходом (схема 1).

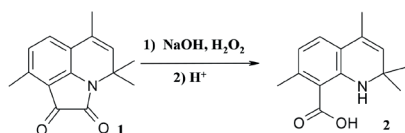


Схема 1

Структура соединения **2** подтверждена данными ЯМР 1H спектроскопии и ВЭЖХ-МС-спектроскопии.

Полученная 1,2-дигидрохиолин-8-карбоновая кислота **2** содержит несколько способных к взаимодействию с диметилацеталем *N,N*-диметилформаида реакционных центров: амино- и карбоксильную группы, а также, в *o*-положении к последней, метильную группу. Наличие акцепторного карбоксильного заместителя в бензольном кольце увеличивает метиленовую активность соседней метильной группы [27-29]. Поэтому ожидалось, что при реакции гидрохиолин-8-карбоновой кислоты **2** с ДМАДМФА атака последнего будет направлена на метильную группу.

Полученное при этом диметиламиновинил-производное **3** может в результате внутримолекулярной циклизации превратиться в трициклическое производное **4** (схема 2). Возможно, при действии ДМАДМФА на хиолинкарбоновую кислоту **2** произойдет *N*-формилирование с образованием производного **5** (схема 2).

Взаимодействие гидрохиолин-8-карбоновой кислоты **2** с диметилацеталем *N,N*-диметилформаида проводилось при кипячении в *N,N*-диметилформаиде. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ. Было установлено, что реакция исчерпывающе протекает в течение 10 часов с образованием единственного продукта. С помощью совокупности данных ЯМР 1H спектроскопии и ВЭЖХ-МС-спектроскопии продукту приписана структура метил-2,2,4,7-тетраметил-1,2-дигидрохиолин-8-карбоксилата **6** (схема 2).

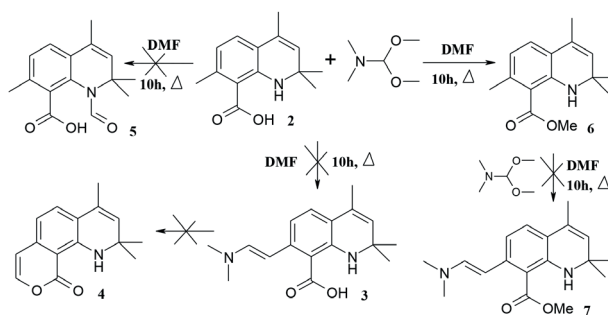


Схема 2

Вовлечь в конденсацию с ДМАДМФА метильную группу не удалось даже в более жестких условиях. Образование аминovinильного производного **4** или аминovinил-замещенного эфира **7** не происходит при увеличении времени кипячения реакционной массы до 20 часов и использовании трехкратного избытка реагента (схема 2). *N*-формилирование при этом также не происходит, реакция идет исключительно как *O*-алкилирование с образованием эфира **6**.

Ключевой стадией этой реакции, протекающей по S_N2 -механизму [30], вероятно, является атака карбоксилат-анионом **2'** интермедиата **I** (схема 3).

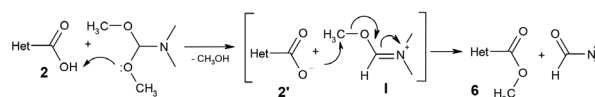


Схема 3

Важно отметить, что отличительной особенностью спектров ЯМР 1H полученных соединений **2** и **6**, является нахождение сигналов протонов вторич-

ных аминогрупп в характерной для *NH*-протонов гидрохиолиновых фрагментов [32] области 6.7-6.9 м.д., по сравнению со спектрами ранее синтезированных нами гидрохиолин-8-карбоновых кислот [26], в которых сигналы *NH*-протона смещены в область слабого поля (9.7–10.1 м.д.). Это свидетельствует об отсутствии внутримолекулярной водородной связи в структуре полученных соединений **2** и **6**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, было установлено, что трансформация впервые полученной 2,2,4,7-тетраметил-1,2-дигидрохиолин-8-карбоновой кислоты при взаимодействии с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида не затрагивает метильную группу бензольного кольца и вторичную аминогруппу, а протекает исключительно как *O*-алкилирование с образованием метил-2,2,4,7-тетраметил-1,2-дигидрохиолин-8-карбоксилата.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2020-2022 годы, проект № FZGU-2020-0044

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Касаикина О.Т., Лобанова, Т.В., Фенцов Д.В. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. 1983. № 10. С. 2212-2214.
2. Розанцев Э.Г., Гагарина А.Б., Касаикина О.Т., Иванов Ю.А., Шапиро А.Б. Патент РФ, № 548603, 1977.
3. Pospisil J. // Adv. Pol. Sci. 1995. № 124, pp. 87-189.
4. Skaare J.U. // Xenobiotica. 1979. Vol. 9. № 11, pp. 659-668.
5. Saxena T.B., Zachariassen K.E., Jorgensen L. // Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology. 2000. Vol. 127. № 1, pp. 1-9.
6. Thorisson S., Gunstone F.D., Hardy R. // Chemistry and physics of lipids. 1992. Vol. 60. № 3, pp. 263-271.
7. Вострикова Т.В., Калаев В.Н., Бутова Л.С., Медведева С.М., Шихалиев Х.С. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2012. № 1. С. 103-106.
8. Тихонов В.П., Завещевская Т.Л., Сидяров Д.П. Патент РФ, № 000192, 2009.
9. Galzin A.M., Delanaye M., Hoornaer C., McCort G., O'Connor S.E. // European journal of pharmacology. 2000. Vol. 404. № 3, pp. 361-368.
10. Miralles A., Ribas C., Escriba P.V., Garcia-Sevilla J.A. // Pharmacology & toxicology. 2000. Vol. 87. № 6, pp. 269-275.
11. Iwamura H., Suzuki H., Ueda Y., Kaya T. // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2001. Vol. 296. № 2, pp. 420-425.
12. Jaroch S., Holscher P., Rehwinkel H., Sulzle D., Burton G., Hillmann M., McDonald F.M. // Bioorganic & medicinal chemistry letters. 2002. Vol. 12. № 18, pp. 2561-2564.
13. Dillard R.D., Pavey D. E., Benslay D. N. // Journal of medicinal chemistry. 1973. Vol. 16. № 3, pp. 251-253.
14. Johnson J.V., Rauckman B.S., Vaccanari D.P. // Journal of medicinal chemistry. 1989. Vol. 32. № 8, pp. 1942-1949.
15. Литвинов В.И., Макарова М.В., Рыжов А.М., Иванов Ю.А., Фролов А.Ю., Осинин В.В., Перевезенцев В.М. Патент РФ, № 2372916, 2009.
16. Fotie J., Kaiser M., Delfin D.A., Manley J., Reid C.S., Paris J.M. // Journal of medicinal chemistry. 2010. Vol. 53. № 3, pp. 966-982.
17. Tarazi F.I., Kula N.S., Zhang K., Baldessarini, R.J. // Neuropharmacology. 2000. Vol. 39. № 11, pp. 2133-2138.
18. Попова Т.Н., Шульгин К.К., Шихалиев Х.С., Крыльский Е.Д. Патент РФ, № 2677883, 2017.
19. Sulimov V.B., Gribkova I.V., Kochugaeva M.P., Katkova E.V., Sulimov A.V., Kutov D.C., Shikhaliev Kh.S. Medvedeva S.M., Krysin M.Yu., Sinauridze E.I., Ataulakhanov F.I. // BioMed Research International. 2015. Vol. 2015.
20. Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Medvedeva S.M., Novichikhina N.P., Shikhaliev Kh.S. // Periodico Tche Quimica. 2020. Vol. 17, № 35, pp. 327-337.
21. Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Medvedeva S.M., Ledeneva I.V., Shikhaliev Kh.S. // Southern brazilian journal of chemistry. 2020. Vol. 28, № 28, pp. 10-16.
22. Медведева С.М., Шихалиев Х.С. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2015. № 2. С. 29-34.
23. El Tahir K.E.H., Al-Kharji A.M.H., Ageel A.M. // Gen. Pharmac. 1992. Vol. 23, № 1, pp. 131-139.
24. Omura S., Nakagawa A. // Tetrahedron Lett. 1981. Vol. 22, № 3, pp. 2199-2202.
25. Williamson N.M., March D.R., Ward, A.D. // Tetrahedron Lett. 1995. Vol. 36, № 42, pp. 7721-7724.

26. Медведева С.М., Плаксина М.Е., Шихалиев Х.С. // Журн. орг. та фармац. хімії. 2015. Т. 13. № 3, С. 21-25.

27. Граник В.Г. Препаративная химия ацеталей амидов и лактамов. Москва. 2011. 280 с.

28. Brechbühler H. // Angew. Chem. 1963. Т. 75, р. 296.

29. Brederick H., Effenberger F., Hofmann A. // Chemische Berichte. 1964. Vol. 97. № 1, pp. 61-73.

30. Brechbühler H., Büchi H., Hatz E., Schreiber J., Eschenmoser A. // Helvetica Chimica Acta. 1965. Vol. 48. № 7, pp. 1746-1771.

31. Лещева Е.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С. // Журн. орг. та фармац. хімії. 2014. № 2. С. 15-20.

32. Tung C.C. // Tetrahedron. 1963. Vol. 19. № 11, pp. 1685-1689.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Медведева С. М., к.х.н., доцент кафедры органической химии

E-mail: smmedvedeva@rambler.ru

Voronezh State University

Medvedeva S. M., PhD, Assistant Professor, Dept. of organic chemistry

E-mail: smmedvedeva@rambler.ru

Гурова М. А., аспирант кафедры органической химии

E-mail: b-mae@yandex.ru

Gurova M. A., post-graduate student, Dept. of the Organic Chemistry

E-mail: b-mae@yandex.ru

Шихалиев Х. С., д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии

E-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Shikhaliev Kh. S., PhD., DSci., Full Professor, head of the Dept. of organic chemistry

E-mail: chocd261@chem.vsu.ru

THE SYNTHESIS OF 2,2,4,7-TETRAMETHYL-1,2-DIHYDROQUINOLINE-8-CARBOXYLIC ACID AND TRANSFORMATION BY THE ACTION OF DIMETHYLACETAL N,N-DIMETHYLFORMAMIDE

S. M. Medvedeva, M. A. Gurova, Kh. S. Shikhaliev

Voronezh State University

Abstract. The functionalized on the benzene ring and / or nitrogen atom of 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolines possess a wide spectrum of practically useful properties. Furthermore substituted 1,2-dihydroquinolines attracted the attention of researchers, as precursors in the synthesis of various biologically active compounds. Convenient reagents for transforming functional groups are *N,N*-dimethylformamide dialkyl acetals. In this regard it is of interest synthesis previously undescribed derivatives of the 1,2-dihydroquinolines and their functionalization under the action of dimethylacetal *N,N*-dimethylformamide (DMADMF).

Unknown 2,2,4,7-tetramethyl-1,2-dihydroquinoline-8-carboxylic acid was prepared according to the procedure previously developed by us under the action of hydrogen peroxide in an aqueous alkali solution on 4,4,6,9-tetramethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione, followed by acidification of the reaction mixture. The resulting quinolinecarboxylic acid contains several reaction centers capable of interaction with dimethylformamide dimethylacetal: amino- and carboxyl groups, and also, in the *o*-position to the latter, a methylene-active methyl group. It was expected that the DMADMF attack would target the activated methyl group or the secondary amino group. It was found that the reaction of 2,2,4,7-tetramethyl-1,2-dihydroquinoline-8-carboxylic acid with *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal at refluxed in *N,N*-dimethylformamide proceeds exhaustively for 10 hours (control by TLC) with the formation of a single product - methyl 2,2,4,7-tetramethyl-1,2-dihydroquinoline-8-carboxylate. The structures of the resulting acid and its ester were confirmed using a set of ¹H NMR spectroscopy and HPLC-MS spectrometry data, and the probable mechanism of this transformation was considered.

Keywords: 4,4,6,9-tetramethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione, 2,2,4,7-tetramethyl-1,2-dihydroquinoline-8-carboxylic acid, methyl 2,2,4,7-tetramethyl-1,2-dihydroquinoline-8-carboxylate, *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal, alkylation.

REFERENCES

1. Kasaikina O.T., Lobanova, T.V., Fentsov D.V. *Izv. AN SSSR. Ser. Chem*, 1983, No. 10, pp. 2212-2214.
2. Rozancev Je.G., Gagarina A.B., Kasaikina O.T., Ivanov Yu.A., Shapiro A.B. Patent RF, No. 548603, 1977.
3. Pospisil J. *Adv. Pol. Sci.*, 1995, No. 124, pp. 87-189.
4. Skaare J.U. *Xenobiotica*. 1979. Vol. 9. No. 11, pp. 659-668.
5. Saxena T.B., Zachariassen K.E., Jorgensen L. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 2000, Vol. 127, No. 1, pp. 1-9.
6. Thorisson S., Gunstone F.D., Hardy R. *Chemistry and physics of lipids*, 1992, Vol. 60. No. 3, pp. 263-271.
7. Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Butova L.S., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Himija. Biologija. Farmacija*, 2012, No. 1, pp. 103-106.
8. Tihonov V.P., Zaveshhevskaja T.L., Sidjarov D.P. Patent RF, No. 000192, 2009.
9. Galzin A.M., Delanaye M., Hoornaer C., McCort G., O'Connor S.E. *European journal of pharmacology*, 2000, Vol. 404, No. 3, pp. 361-368.
10. Miralles A., Ribas C., Escriba P.V., Garcia-Sevilla J.A. *Pharmacology & toxicology*, 2000, Vol. 87, No. 6, pp. 269-275.
11. Iwamura H., Suzuki H., Ueda Y., Kaya T. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2001, Vol. 296, No. 2, pp. 420-425.
12. Jaroch S., Holscher P., Rehwinkel H., Sulzle D., Burton G., Hillmann M., McDonald F.M. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2002, Vol. 12, No. 18, pp. 2561-2564.
13. Dillard R.D., Pavey D. E., Benslay D. N. *Journal of medicinal chemistry*, 1973, Vol. 16, No. 3, pp. 251-253.
14. Johnson J.V., Rauckman B.S., Baccanari D.P. *Journal of medicinal chemistry*, 1989, Vol. 32, No. 8, pp. 1942-1949.
15. Litvinov V.I., Makarova M.V., Ryzhov A.M., Ivanov Yu.A., Frolov A.Yu., Osinin V.V., Perevezentsev V.M. Patent RF, No. 2372916, 2009.
16. Fotie J., Kaiser M., Delfin D.A., Manley J., Reid C.S., Paris J.M. *Journal of medicinal chemistry*, 2010, Vol. 53, No. 3, pp. 966-982.
17. Tarazi F.I., Kula N.S., Zhang K., Baldessarini, R.J. *Neuropharmacology*, 2000, Vol. 39, No. 11, pp. 2133-2138.
18. Popova T.N., Shul'gin K.K., Shihaliev Kh.S., Kryl'skii E.D. Patent RF, No. 2677883, 2017.
19. Sulimov V.B., Gribkova I.V., Kochugaeva M.P., Katkova E.V., Sulimov A.V., Kutov D.C., Shikhaliev Kh.S. Medvedeva S.M., Krysin M.Yu., Sinauridze E.I., Ataullakhanov F.I. *BioMed Research International*, 2015, Vol. Article ID120802, 15 p.
20. Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Medvedeva S.M., Novichikhina N.P., Shikhaliev Kh.S. *Periodico Tche Quimica*, 2020, Vol. 17, No. 35, pp. 327-337.
21. Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Medvedeva S.M., Ledeneva I.V., Shikhaliev Kh.S. *Southern brazilian journal of chemistry*, 2020, Vol. 28, No. 28, pp. 10-16.
22. Medvedeva S.M., Shihaliev Kh.S. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Himija. Biologija. Farmacija*, 2015, No. 2, pp. 29-34.
23. El Tahir K.E.H., Al-Kharji A.M.H., Ageel A.M. *Gen. Pharmac.*, 1992, Vol. 23, No. 1, pp. 131-139.
24. Omura S., Nakagawa A. *Tetrahedron Lett.*, 1981, Vol. 22, No. 3, pp. 2199-2202.
25. Williamson N.M., March D.R., Ward, A.D. *Tetrahedron Lett.*, 1995, Vol. 36, № 42, pp. 7721-7724.
26. Medvedeva S.M., Plaksina M.E., Shikhaliev Kh.S. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 2015, Vol. 13, No. 3, pp. 21-25.
27. Granik V.G. *Preparativnaya khimiya atsetalei amidov i laktamov*. Moscow, 2011, 280 p.
28. Brechbühler H. *Angew. Chem.*, 1963, Vol. 75, p. 296.
29. Bredereck H., Effenberger F., Hofmann A. *Chemische Berichte*, 1964, Vol. 97. No. 1, pp. 61-73.
30. Brechbühler H., Büchi H., Hatz E., Schreiber J., Eschenmoser A. *Helvetica Chimica Acta*, 1965, Vol. 48, No. 7, pp. 1746-1771.
31. Leshheva E.V., Medvedeva S.M., Shihaliev Kh.S. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 2014, No. 2, pp. 15-20.
32. Tung C.C. *Tetrahedron*, 1963, Vol. 19, No. 11, pp. 1685-1689.