

М.-Г. А. Швехгеймер

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ РЕЦИКЛИЗАЦИЕЙ ИЗАТИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

(ОБЗОР)

Систематизированы и обобщены литературные данные по синтезу гетероциклических соединений, образующихся в результате реакций рециклизации изатина и его производных.

ВВЕДЕНИЕ

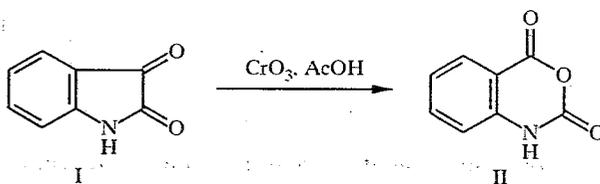
Соединения ряда изатина — многофункциональные соединения, на основе которых возможен синтез огромного числа различных органических соединений. Наличие нескольких реакционных центров в изатине и его производных позволяет вводить эти соединения в разнообразные реакции. Так, кетогруппы в положении 2 и, особенно, в положении 3 могут вступать в реакции присоединения по С=О связи и в реакции конденсации с выделением воды. С участием группы NH соединения ряда изатина способны вступать в реакции N-алкилирования и N-ацилирования, в реакции Манниха и Михаэля. Бензольное кольцо в этих соединениях легко вступает в реакции электрофильного замещения. Особый интерес представляет способность соединений ряда изатина расщеплять связь между атомом азота и атомом углерода в положении 2 с образованием производных изатиновой кислоты, в результате чего создается основа для многочисленных превращений, в том числе и для реакции Пфитцингера и других процессов, приводящих к образованию различных гетероциклических систем. Такая многочисленность и разнообразие превращений позволяют назвать изатин «органическим хамелеоном».

Сведения о реакциях рециклизации изатина и его производных, появившиеся в печати до 1973 года, достаточно полно рассмотрены в монографиях [1, 2] и обзоре [3].

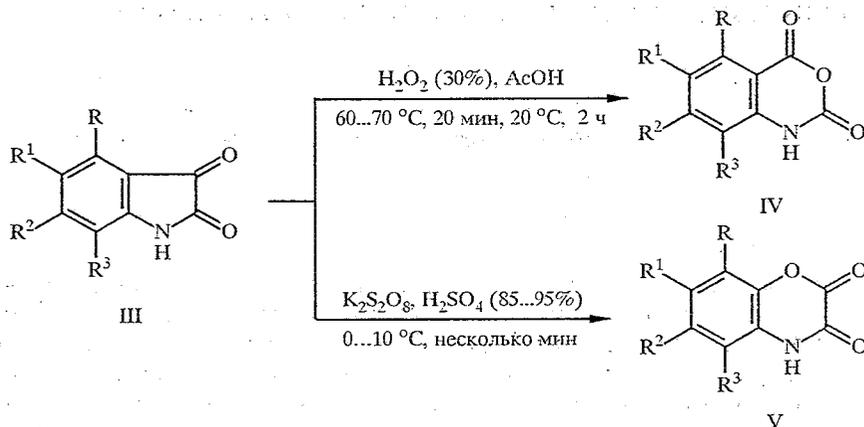
В связи с этим в настоящем обзоре систематизированы и обобщены сведения о реакциях рециклизации соединений ряда изатина, увидевшие свет в основном после 1973 года. В то же время рассмотрены некоторые работы, опубликованные в 1973 году, существенные для настоящей статьи, причем большинство из них не цитируются в публикациях [1—3].

1. ДЕЙСТВИЕ ОКИСЛИТЕЛЕЙ

При обработке изатина (I) оксидом хрома в ледяной уксусной кислоте (2 ч при 20 °С, 3 ч при 45 °С и 2 ч при 60 °С) с выходом 72% образуется ангидрид изатиновой кислоты (II) [4]:



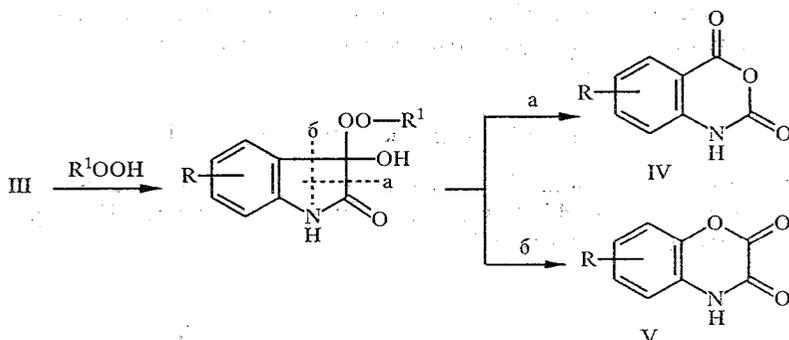
Как установлено в работах [5—7], расширение пятичленного цикла в соединениях ряда изатина (III) может протекать по двум направлениям: под действием пероксида водорода в присутствии каталитических количеств серной кислоты образуются изатиновый ангидрид или его замещенные (IV), а при окислении надсерной кислотой $H_2S_2O_8$ — 1,4-бензоксазин-2,3(1H)-дион или его производные (V):



R, R^1, R^2, R^3 , выходы IV и V, %: H, H, H, H, 79, 95; H, H, H, Me 75, 89; H, H, H, CF_3 , 81, 82; H, Cl, H, Cl, 90, 95; H, Br, H, H, 83, 95; H, NO_2 , H, H, 80, —; H, H, H, Cl, 85, —; Me, H, H, OMe, 70, —; H, F, H, H, 83, —; H, H, F, H, 84, —; H, H, Me, H, —, 90

Окисление соединений III ($R = R^2 = R^3 = H, R^1 = H$ или NO_2) пероксидом водорода в уксусной кислоте при $20\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 30 мин или надсерной кислотой при $20\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч приводит соответственно к соединениям IV с выходами 65...68% или соединениям V с выходами 70...75% [8].

В работе [5] предлагается схема образования IV или V при окислении изатина или его производных, предусматривающая присоединение гидропероксидов R^1OOH к связи $C=O$ в положении 3 с последующим расщеплением соответственно связей $C(2)-C(3)$ (путь а) или $C(3)-C(4)$ (путь б):

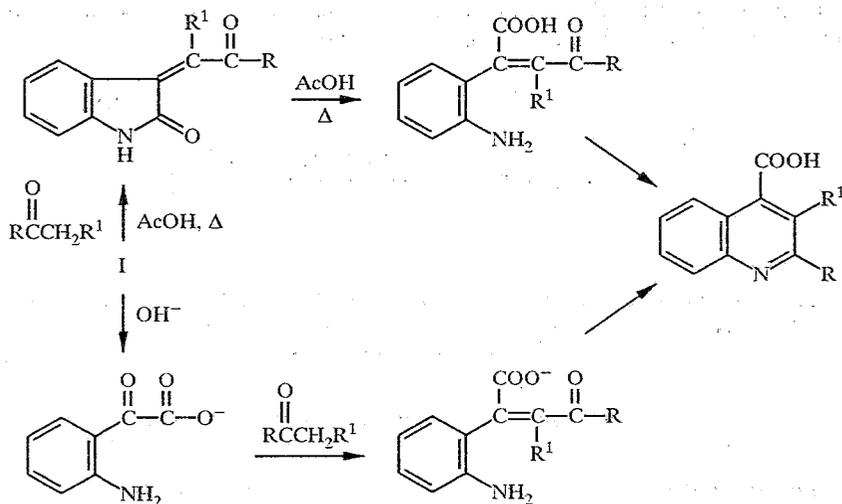


В результате окислительной самоконденсации изатина I образуется дикетопроизводное (VI), обладающее противогрибковой активностью [9].

2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С КЕТОНАМИ ИЛИ КЕТОКИСЛОТАМИ

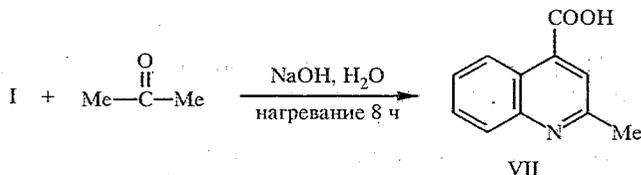
2.1. Реакции с кетонами

Этот процесс, носящий название реакции Пфитцингера, наиболее известный из реакций рециклизации изатина I и его производных, содержащих различные заместители, приводит к производным хинолин-4-карбоновой кислоты.

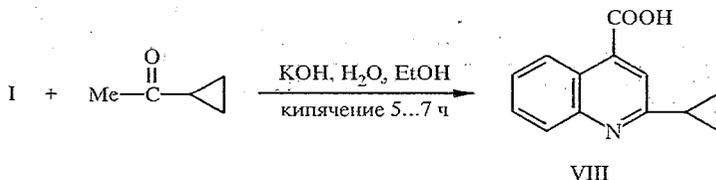


2.1.1. Реакции с алифатическими кетонами

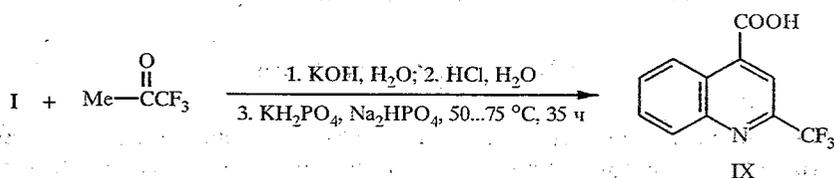
При нагревании изатина I с ацетоном в присутствии 20% водного едкого натра с выходом 53% была получена 2-метилхинолин-4-карбоновая кислота (VII) [10]:



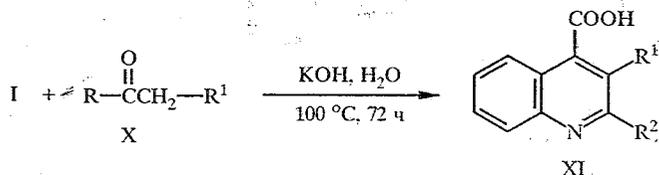
Реакцию изатина I с метилциклопропилкетонам проводили в присутствии едкого кали в водно-спиртовой среде при кипячении в течение 5...7 ч; выход продукта реакции (VIII) составил 84% [11]:



Для получения 2-трифторметилхинолин-4-карбоновой кислоты (IX) из изатина I и 1,1,1-трифторацетона использовали последовательное действие 30% водного едкого кали, нейтрализацию смеси 10% соляной кислотой и длительное нагревание в буферном растворе (KH_2PO_4 и Na_2HPO_4 в воде) [12]:



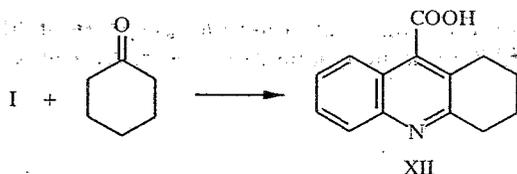
При изучении реакции изатина I с алкилпиридилметилкетонами (X) было установлено, что циклоконденсация в производные хинолин-4-карбоновой кислоты (XI) протекает за счет метиленовой группы, находящейся между кетогруппой и пиридильным радикалом [13, 14]:



Для R¹ = пиридил-2: R, выход, %: Me, 49; CH₂=CHCH₂, 43; Ph, 60; Me₂CH, 88; Bu, 69; Me₂CHCH₂, 44; n-C₅H₁₁, 83 [13]; для R¹ = пиридил-3: R, выход, %: Me, 64; Et, 37; Pr, 34; Bu, 73; Me₂CHCH₂, 71; n-C₅H₁₁, 54 [14]

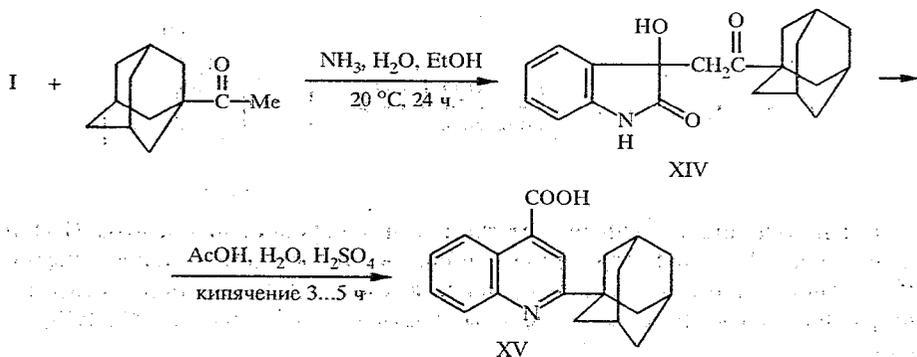
2.1.2. Реакции с алициклическими кетонами

Трициклическая карбоновая кислота (XII) синтезирована с выходом 80...89% [15—17] в результате взаимодействия изатина I с циклогексаном в присутствии ~30% едкого кали при 100 °С в течение 6...7 ч в водно-спиртовой среде:

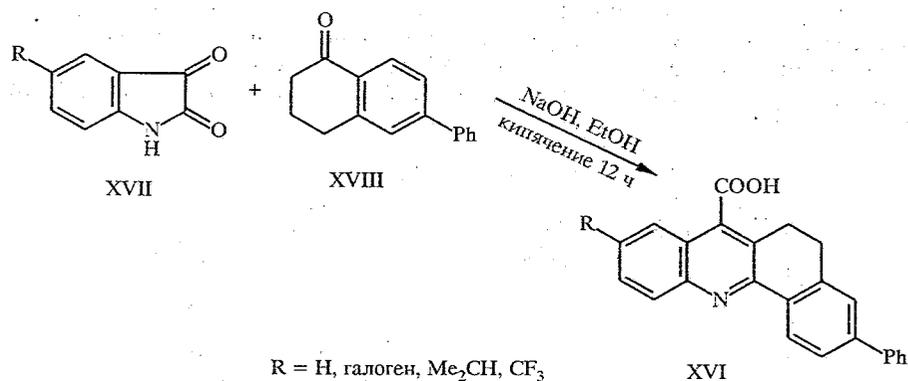


В патенте [18] заявлен синтез карбоновой кислоты XII конденсацией изатина с циклогексаном в присутствии едкого кали в спирте при кипячении в течение 12 ч.

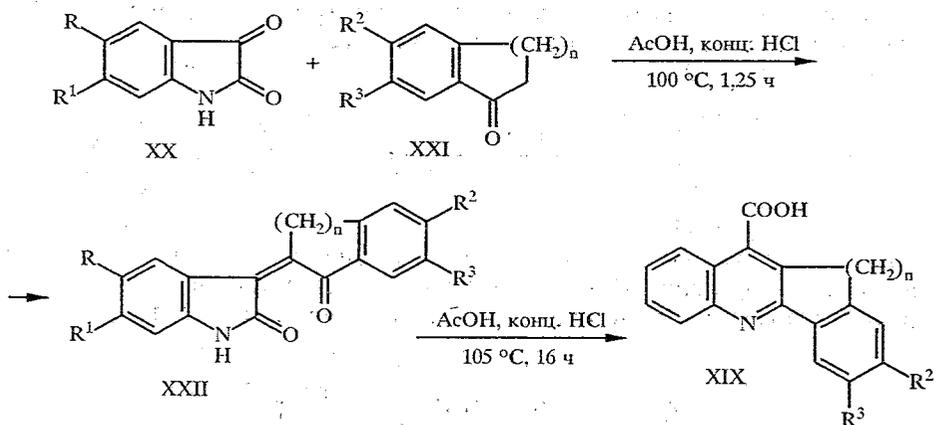
При взаимодействии изатина I и 1-ацетиладамантана (XIII) в водно-спиртовом растворе аммиака с выходом 84% образуется продукт присоединения (XIV), который при кипячении в водной уксусной кислоте в присутствии серной кислоты превращается в 2-(адамантил-1-метил)хинолин-4-карбоновую кислоту (XV) с выходом 94% [11]:



Карбоновые кислоты (XVI) из изатина или его 5-замещенных производных (XVII) получены конденсацией с 6-фенилтетраленом-1 (XVIII) в присутствии 6N спиртового натрия при кипячении в течение 12 ч; в случае 5-фторпроизводного XVII (R = F) выход карбоновой кислоты XVIII (R = F) составил 78% [19]:



Описан двухстадийный синтез соединений (XIX), включающий конденсацию производных изатина (XX) и кетонов (XXI) в кислотной среде с последующей циклизацией образующихся на первой стадии продуктов (XXII) при длительном нагревании в той же среде [20]:

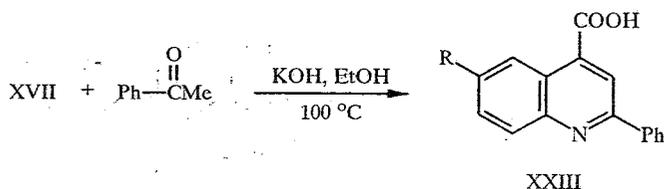


R, R¹, R², R³, n, выход XIX, %: Cl, H, OMe, OMe, 1,86; NO₂, H, OMe, OMe, 1,91; —OCH₂CH₂O—, OMe, OMe, 1,87; I, H, OMe, OMe, 1,92; H, H, OMe, OMe, 1,94; Cl, H, H, H, 2,71; F, H, H, H, 2,85; —OCH₂O—, H, H, 2,88; H, H, H, H, 2,89; I, H, H, H, 1,95; NO₂, H, H, H, 1,88

2.1.3. Реакции с алкилароматическими кетонами

Как и в предыдущие годы, в последние двадцать лет многие авторы в реакции Пфитцингера использовали алкилароматические кетоны:

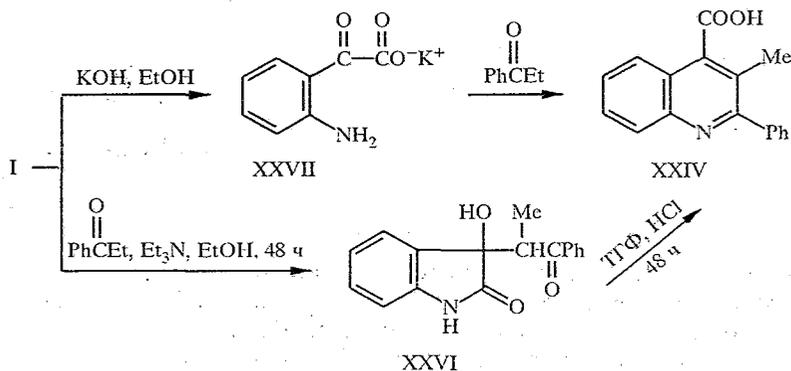
Из 5-замещенных производных изатина XVII (R = I, OMe) и ацетофенона получены хинолин-4-карбоновые кислоты (XXIII) [21]:



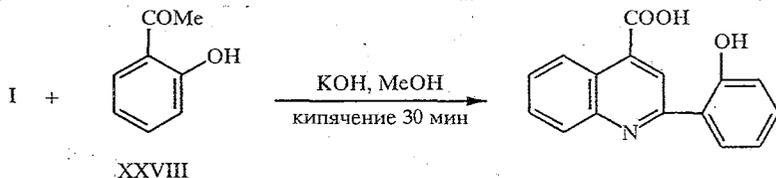
R, выход, %: I, 83; OMe, —

Описан синтез кислот XXIII ($R = H, Me$) из ацетофенона и изатина или 5-метилизатина [22].

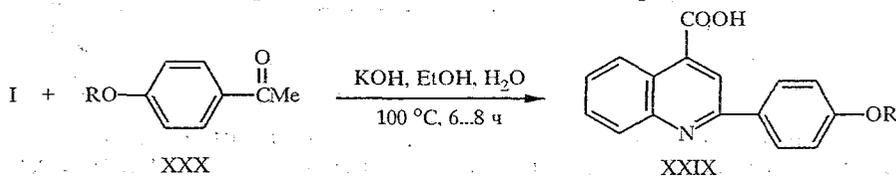
При получении 2-фенил-3-метилхиолин-4-карбоновой кислоты (XXIV) было использовано два способа: 1) двухстадийный синтез, включающий взаимодействие изатина I с пропиофеноном (XXV) в присутствии триэтиламина, с последующей рециклизацией образующегося продукта присоединения (XXVI) в присутствии концентрированной соляной кислоты и 2) конденсация изатина I с кетоном XXV в присутствии спиртового едкого кали (через промежуточное соединений — соль изатовой кислоты (XXVII)) [20]:



Быстро протекает реакция изатина I с 2-гидроксиацетофеноном (XXVIII) в присутствии едкого кали в метиловом спирте [23]:

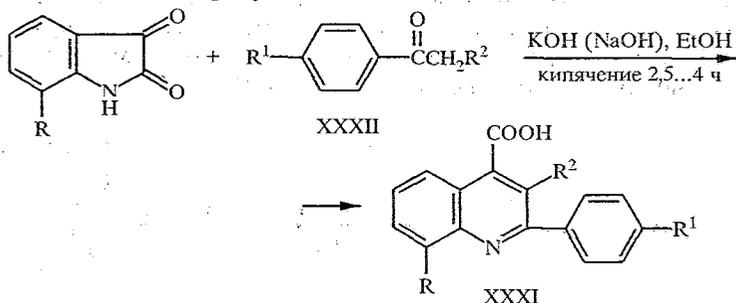


В то же время для получения карбоновых кислот (XXIX) из 4-алкоксиацетофенонов (XXX) и изатина I в присутствии едкого кали в водном этиловом спирте необходимо длительное нагревание [24]:



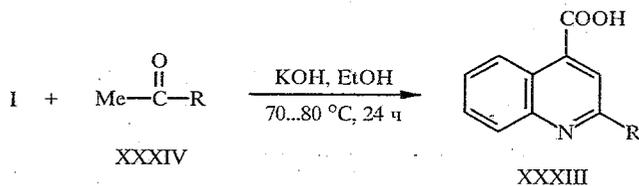
R, выход, % : Me, 85; Et, 70,8; Pr, 67,1; Bu, 68; $n-C_5H_{11}$, 66

С целью синтеза производных хиолин-4-карбоновой кислоты (XXXI) были осуществлены реакции изатина или 7-метилизатина с производными ацетофенона (XXXII) в присутствии едкого кали [25] или едкого натра [26]:



R, R^1 , R^2 , выход, % : H, H, OMe, 96,4; Me, Ph, OAc, 42,4

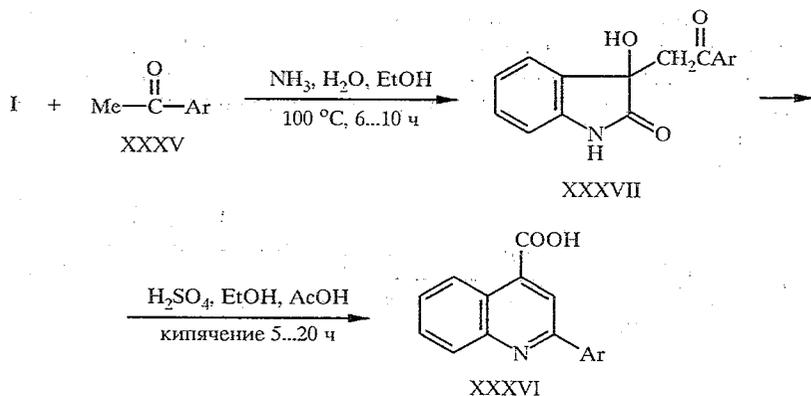
Серия производных хинолин-4-карбоновой кислоты (XXXIII), содержащих в положении 2 арильные или арилалкильные радикалы, синтезирована конденсацией изатина I с метиларилкетонами (XXXIV) в присутствии спиртового едкого кали [27, 28]:



R, выход, %: 4-Me₂CHC₆H₄, — [27]; 4-C₇H₁₅C₆H₄, 95; 4-C₈H₁₇C₆H₄, 92; 4-C₉H₁₉C₆H₄, 96; 4-C₁₂H₂₅C₆H₄, 90; 3,4-(CH₂)₃C₆H₃, 80; флюоренил-3, 96 [28]

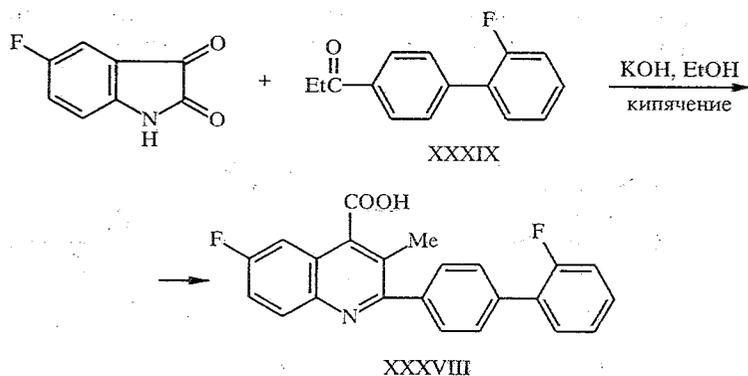
Описан синтез 6-бром-2-арилхинолин-4-карбоновых кислот из 5-бромизатина и метиларилкетонов [29].

Строение арильного радикала в исходных метиларилкетонах (XXXV) очень сильно влияет на выходы кислот (XXXVI), которые были получены двухстадийным синтезом с выделением промежуточных карбинолов (XXXVII) [30]:



Ar, выход, %: 3-NO₂C₆H₄, 8; 4-NO₂C₆H₄, 7; Ph, 90; 3-H₂NC₆H₄, 52; 4-PhC₆H₄, 57; 4-(4-NO₂C₆H₄)C₆H₄, 68

Запатентована методика синтеза 6-фтор-3-метил-2-(2¹-фтордифенил-4-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты (XXXVIII) из 5-фторизатина XVII (R = F) и кетона (XXXIX) в присутствии едкого кали в этиловом спирте [31, 32]:



В патенте [31] заявлено о получении хинолин-4-карбоновых кислот, содержащих различные заместители в положениях 2,3,5,6,7,8, из кетона XXXIX или его производных и соединений ряда изатина, содержащих соответствующие заместители в положениях 4,5,6,7.

В двух других патентах [33, 34] описана конденсация производных изатина III с кетонами (XL), приводящая к кислотам (XLI):

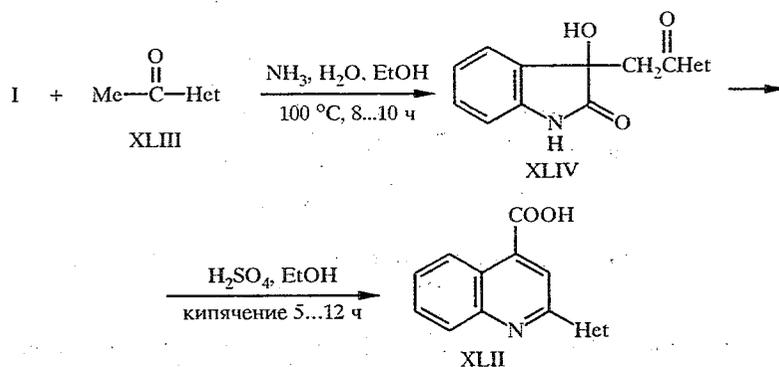


R, R¹, R², R³ = H, галоген, Me, CF₃; R⁴ = Me, Et; R⁵ = замещенный фенил; R⁶ = H, Me

2.1.4. Реакции с алкилгетерилкетонами

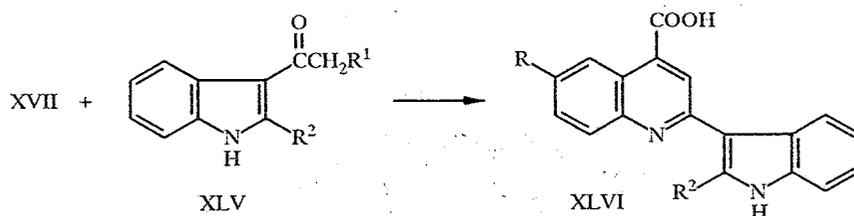
В последние 20 лет наблюдается повышенный интерес исследователей к изучению реакции Пфитцингера с использованием кетонов, содержащих гетероциклические радикалы.

2-Гетерилхинолин-4-карбоновые кислоты (XLII) были получены двух-стадийным синтезом: конденсацией изатина I с метилгетерилкетонами (XLIII) в присутствии водного аммиака с последующей циклоконденсацией образующихся карбинолов (XLIV) кипячением с серной кислотой в этиловом спирте [30]:



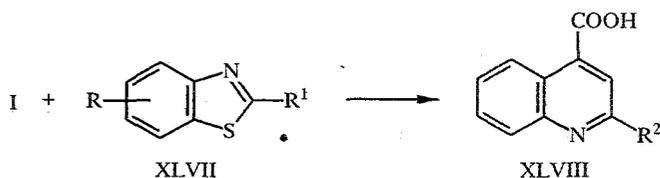
Het, выход XLII, %: тиенил-2, 92; 2,2¹-(битиенил)-5-ил, 78; 4-нитротieniл-2, 70; 5-нитротieniл-2, 73

Конденсация соединений XVII (R = H, Me, Br) с производными индола (XLV) приводит к 2-(индолил-3)хинолин-4-карбоновым кислотам (XLVI) [35]:



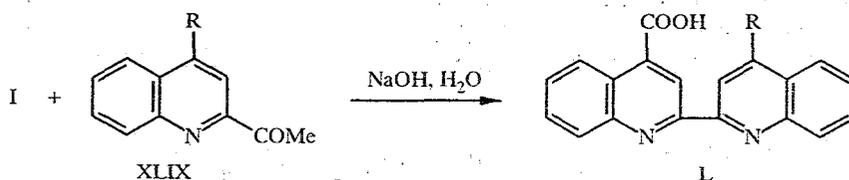
R = H, Me, Br; R¹ = H, Me, CH₂COOH; R² = H, Me, Ph

При кипячении изатина I с ацетильными производными (XLVII) в водно-метанольном растворе едкого натра в течение 12 ч образуются соответствующие хинолин-4-карбоновые кислоты (XLVIII) [36]:



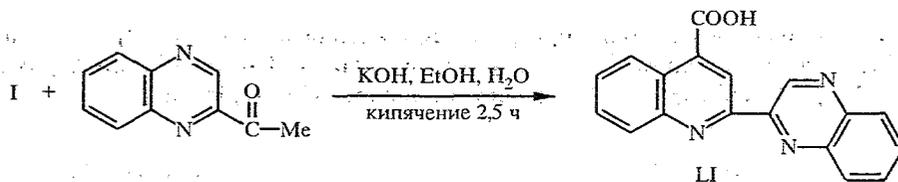
R, R¹, R², выход, %: 6-MeCO, Me, 2-метилбензотиазолил-6, 50;
 5-MeCO, Me, 2-метилбензотиазолил-5, 20; H, COMe, бензотиазолил-2, 40

Реакцией изатина I с кетонами (XLIX) синтезированы соединения, содержащие два хинолиновых ядра (L) [37, 38]:

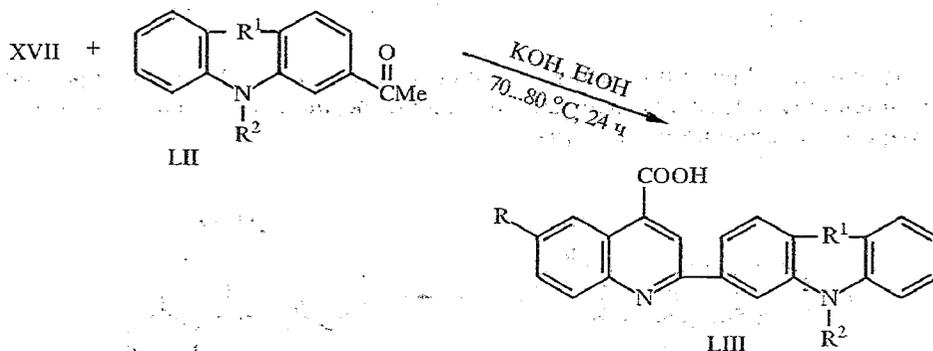


R, выход, %: Ph, 36 [37]; H, 80 [38]

Конденсация изатина I с 2-ацетилхиноксалином проведена в присутствии едкого кали при кипячении в водно-спиртовой среде в течение 2,5 ч; выход продукта конденсации (LI) — 35% [39]:



Реакцией Пфитцингера из соединений XVII (R = H, Me, OMe, F, Cl) с кетонами (LII) получены карбоновые кислоты (LIII) [28, 40]:



R, R¹, R², выход, %: H, S, H, 88; H, ординарная связь, H, 78 [28]; H, S, H, —; H, S, CH₂CH₂NMe₂, —; F, S, H, —; F, S, CH₂CH₂NMe, —; Cl, S, H, —; Cl, S, CH₂CH₂NMe₂, —; Me, S, H, —; Me, S, CH₂CH₂NMe₂, —; OMe, S, H, —; OMe, S, CH₂CH₂NMe₂, — [40]

В результате взаимодействия изатина или его производных XVII (R = H, Me, F, Cl, Br, I) с циклическими кетонами (LIV) в присутствии едкого кали в водно-спиртовой среде образуются тетрациклические соединения (LV) [41—43]:



R, X, Y, выход, %: H, O, ординарная связь*, 13; F, O, *, 12; Cl, O, *, 19; Br, O, *, 20; I, O, *, 22 [41]; H, O, CH₂, выход удовлетворительный**, Cl, O, CH₂, **, Br, O, CH₂, **, Me, O, CH₂, ** [42]; H, CH₂, O, 69,5; Cl, CH₂, O, —; Br, CH₂, O, —; Me, CH₂, O, — [43].

Частично гидрированные производные бензо[*b*]-1,10-фенантролин-8-карбоновой кислоты (LVI) синтезированы из изатина I и кетона (LVII) при кипячении в водно-спиртовом растворе едкого кали в течение 8 ч [44]:

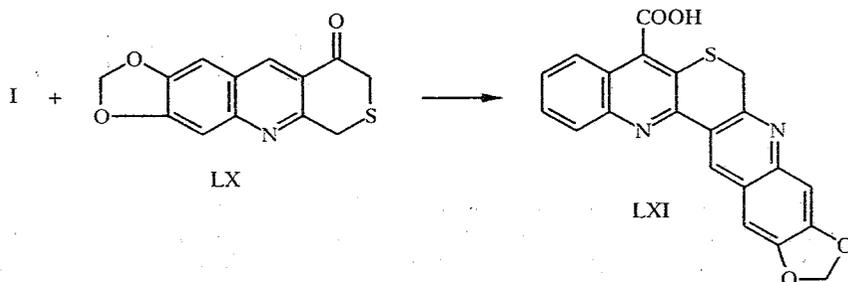


R, R¹, выход, %: —(CH₂)₄—, 78; —CH=CH—CH=CH—, 78

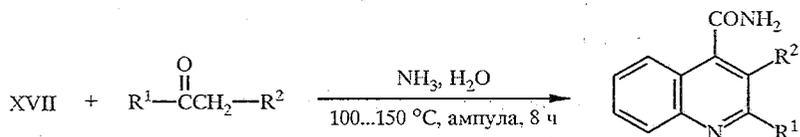
Рециклизация изатина I при реакции с кетонами (LVIII) в присутствии едкого кали в кипящем водном спирте приводит к 3-метил-5,6-дигидрохино[3,2-*c*]-1,8-нафтиридин-7-карбоновой кислоте (LIX) [45, 46]:



Реакцией Пфитцингера из изатина I и кетона (LX) синтезировано соединение (LXI), содержащее шесть конденсированных циклов, из которых четыре — гетероциклические [47]:

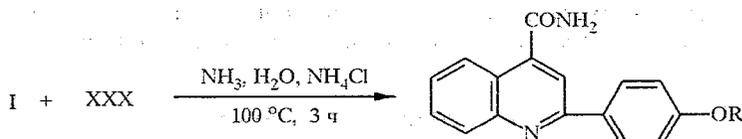


Рядом авторов [24, 48, 49] было показано, что проведение реакции Пфитцингера в присутствии аммиака при 100...150 °С приводит к образованию амидов хинолин-4-карбоновых кислот. Эта модификация реакции Пфитцингера была осуществлена с изатином или его производными XVII (R = H, Me, MeO, Br) и диалкилкетонами [48, 49], алициклическими кетонами [49], алкиларилкетонами [49] или алкилтетерилкетонами [49]:



R, R¹, R², выход, %: H, Me, Me, 61,8 [48]; H, -(CH₂)₄-, 85; Me, -(CH₂)₄-, 84; MeO, -(CH₂)₄-, 70; Br, -(CH₂)₄-, 78; H, Et, Me, 84; H, Ph, H, 36; H, пиперидил-4, H, 41 [49]

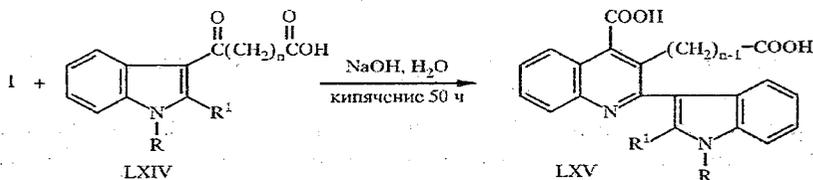
Реакцию изатина I с алкоксиацетофенонами XXX проводили при 100 °С в водном аммиаке в присутствии хлористого аммония [24]:



R, выход, %: Me, 55,5; Et, 58,1; Pr, 60; Bu, 54,4; *n*-C₅H₁₁, 50,5

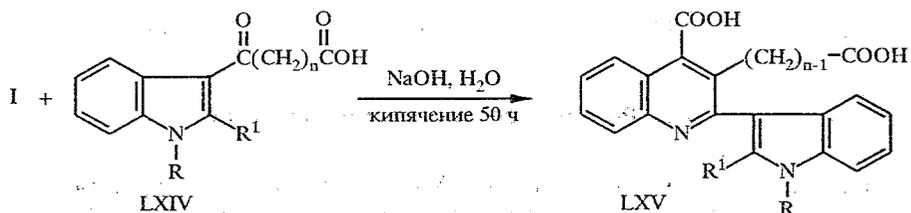
2.2. Реакции с кетокислотами и их эфирами

γ-Кетокислоты (LXII) в присутствии едкого кали в кипящем этиловом спирте конденсируются с изатином I, давая дикарбоновые кислоты (LXIII) [50, 51]:



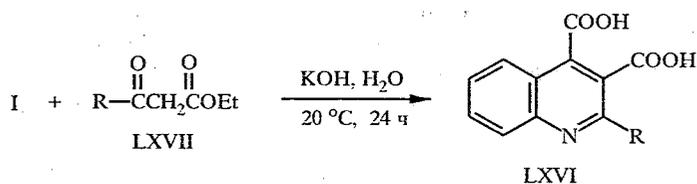
R, выход, %: 4-MeC₆H₄, 53; 4-ClC₆H₄, 66; Ph, 65, [50]; нафтил-1, —; Ph или замещ. фенил, —; индолил-3, — [51]

В результате реакции β-, γ- или δ-кетокислот индольного ряда (LXIV) с изатином I в присутствии 33% водного едкого натра при кипячении в течение 50 ч были получены дикарбоновые кислоты (LXV) [52, 53]:



R, R¹, л, выход, %: H, H, 1,57; H, Me, 1,53; Me, H, 1,55; Me, Me, 1,53; H, H, 2,45; Me, H, 2,53; H, Me, 2,40; H, Me, 3,41

Имеется единственное сообщение о синтезе дикарбоновых кислот хинолинового ряда (LXVI) конденсацией изатина I с этиловыми эфирами β -кетокислот (LXVII) [54]:



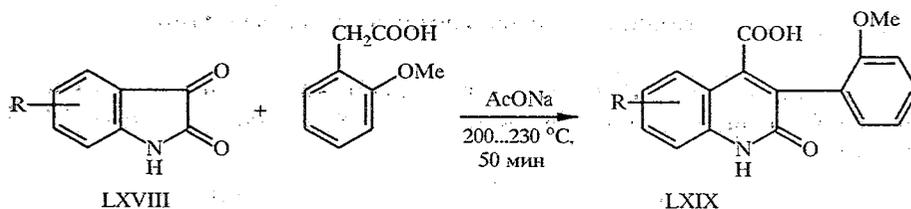
R, выход, %: Me, 88; Ph, 82 (75 ч); 4-MeOC₆H₄, 75; 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 71

3. РЕАКЦИИ С КАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ И ИХ ПРОИЗВОДНЫМИ

Использование карбоновых кислот и их производных в реакции Пфитцингера позволило значительно расширить область применения этого важного метода синтеза производных хинолина. В литературе за последние два десятилетия имеются сведения о вовлечении в эту реакцию самих карбоновых кислот, их сложных эфиров, хлорангидридов или ангидридов.

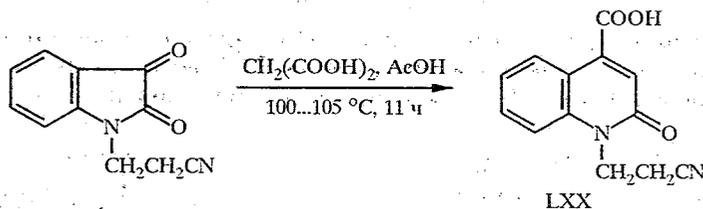
3.1. Реакции с кислотами

Изатин и его производные LXVIII (R = H, Cl, Br, I, F) в результате циклоконденсации с 2-метоксифенилуксусной кислотой при 200...230 °C в присутствии ацетата натрия превращаются в карбоновые кислоты (LXIX) [55, 56]:



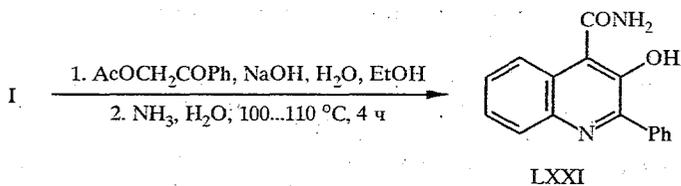
R, положение R в LXIX, выход, %: H, —, 52 [55]; F, 6, 49; Cl, 6, 47; Br, 6, 35; I, 6, 26; F, 7, 58; Cl, 7, 54; Br, 7, 81; I, 7, 81 [56]

В результате нагревания N-(β -цианэтил)изатина с малоновой кислотой в уксусной кислоте с выходом 55,8% образуется не дикарбоновая, а монокарбоновая кислота — 1-(β -цианэтил)-4-оксикарбонилхинолон-2 (LXX) [57]

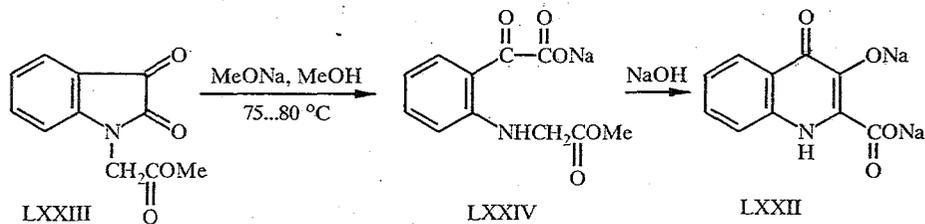


3.2. Реакции со сложными эфирами

Продукт рециклизации — амид (LXXI) — образуется с выходом 23% в результате нагревания смеси изатина I и фенацетацетата в водно-спиртовом растворе едкого натра и последующей обработки реакционной смеси водным аммиаком в автоклаве [58]:

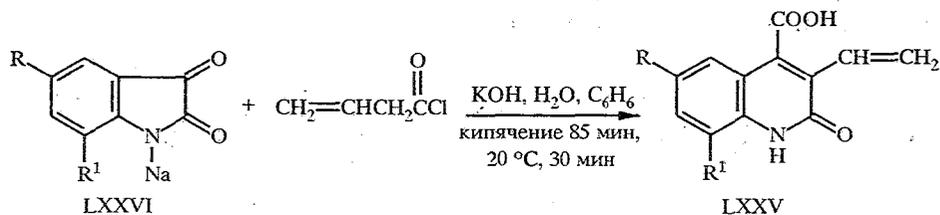


Производное хинолона (LXXII) синтезировано в результате обработки N-(метоксикарбонилметил)изатина (LXXIII) метилатом натрия в метиловом спирте. В этом случае реакция начинается с расщепления связи N—C(2) с последующей циклизацией продукта расщепления (LXXIV). Выход продукта рециклизации LXXII — 40% [59].



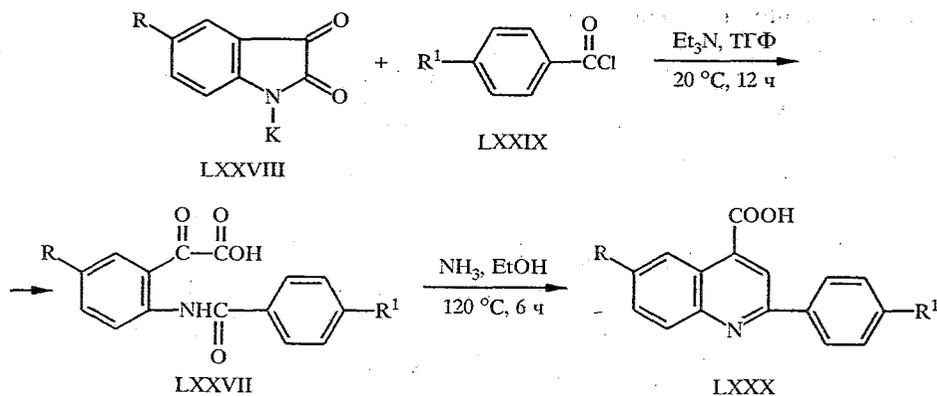
3.3. Реакции с хлорангидами

С высокими выходами 3-винил-2-оксохинолин-4-карбоновых кислот (LXXV) протекает конденсация изатина и его замещенных (LXXVI) с хлорангидридом винилуксусной кислоты [60, 61]:



R, R¹, выход, %: H, H, 80; Cl, H, 82; Me, H, 84 [60]; Br, H, —; Br, Br, — [61]

N-Ацилизатиновые кислоты (LXXVII), образуемые из N-калиевых производных (LXXVIII) и хлорангидридов (LXXIX) в присутствии триэтиламина, превращаются в соответствующие 2-арилхинолин-4-карбоновые кислоты (LXXX) при нагревании со спиртовым раствором аммиака в автоклаве [62]:

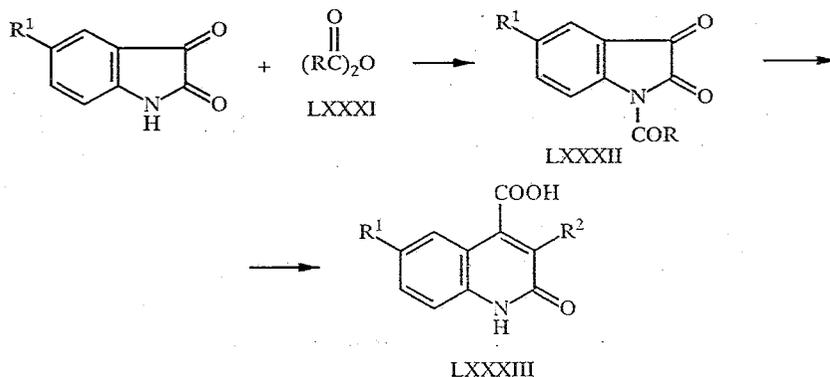


R, R¹: H, Ph; F, Ph; Me, Ph; Me, n-C₅H₁₁

3.4. Реакции с ангидридами

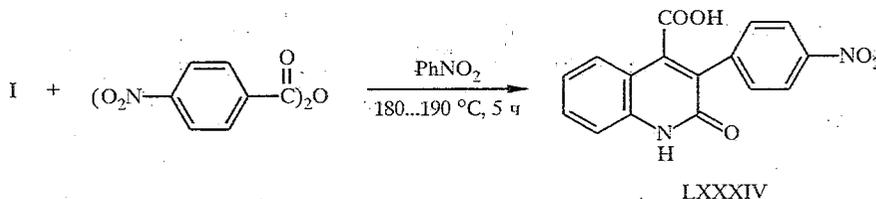
N-Ацилирование 5-метилизатина уксусным ангидридом (LXXXI, R = Me) в присутствии гидроксида натрия при 80 °C в течение 1 ч дает N-ацильное производное (LXXXII, R = R¹ = Me).

N-Ацильное производное LXXXII (R = Pr, R¹ = H) образуется при нагревании изатина I с ангидридом LXXXI (R = Pr) при 140 °C в течение 30 мин в присутствии пиридина. N-Ацильные производные LXXXII подвергаются рециклизации при кипячении с разбавленными водными растворами едкого натра в течение 30 мин с образованием карбоновых кислот (LXXXIII) [63]:



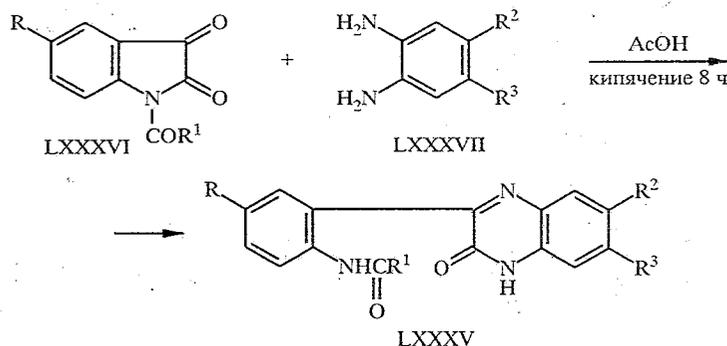
R, R¹, R², выход, %: Me, Me, H, 75; Pr, H, Et, 26

Конденсация изатина I с ангидридом 4-нитробензойной кислоты была проведена в отсутствие оснований в жестких условиях; выход продукта конденсации (LXXXIV) составил 51,5% [64]:



4. РЕАКЦИИ С ДИАМИНАМИ, ОКСИАМИНАМИ ИЛИ МЕРКАПТОАМИНАМИ

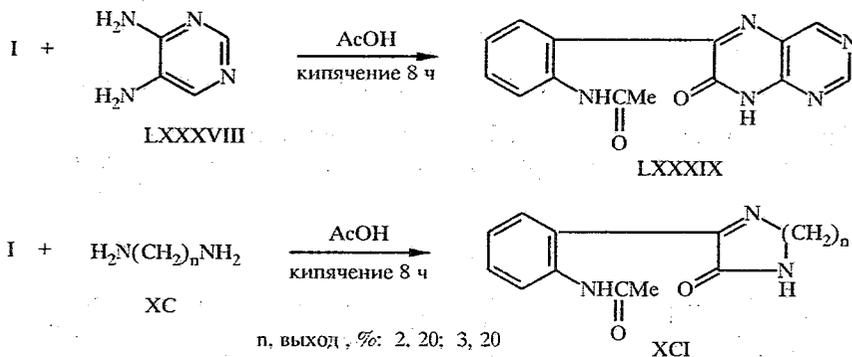
Конденсация изатина и его производных с бифункциональными соединениями является удобным и перспективным путем синтеза гетероциклических систем, содержащих пиразинное, 1,4-оксазиновое, 1,4-тиазиновое, 1,4-дiazепиновое ядро, а также для получения спиросоединений гетероциклического ряда.



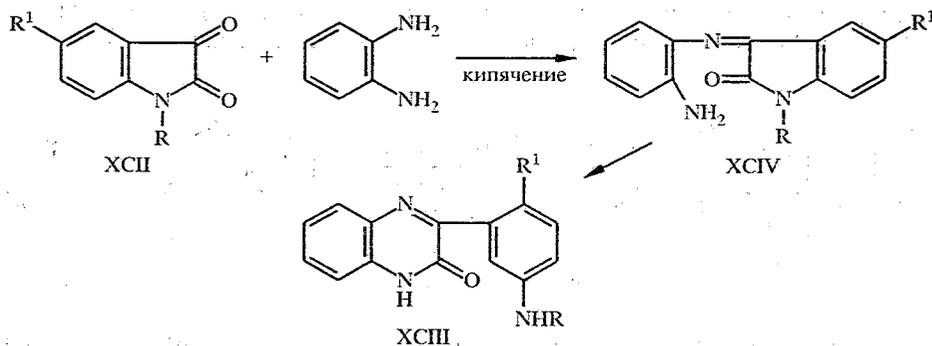
R = H, Br; R¹ = Me, Et, Pr, Ph, 4-O₂NC₆H₄, 4-ClC₆H₄; R² = H, Me; R³ = H, Cl, NO₂

3-Арилхиноксалин-2-оны (LXXXV) синтезированы из замещенных тиазинов (LXXXVI) и диаминов (LXXXVII) [65].

В тех же условиях из изатина I и 4,5-диаминопиримидина (LXXXVIII) получено соединение LXXXIX, а из изатина I и диаминов XC ($n = 2, 3$) — 3-(2-ацетиламинофенил)-1,2,5,6-тетрагидропиразин (XCI, $n = 2$) или производное 1,4-дiazепина XCI ($n = 3$) [65]:

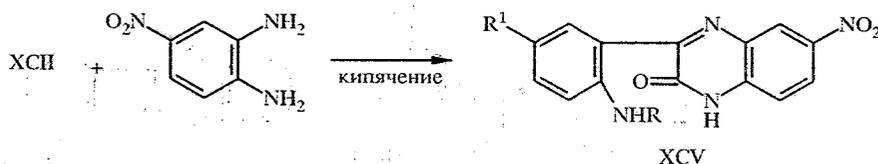


Систематическое изучение реакции *o*-фенилендиамина с изатинами (XCII) с использованием различных растворителей позволило установить [66], что природа растворителя и строение исходного соединения XCII существенно влияют на выход продуктов реакции XCIII. Было также показано, что процесс включает промежуточную стадию — образование азометинов XCIV:



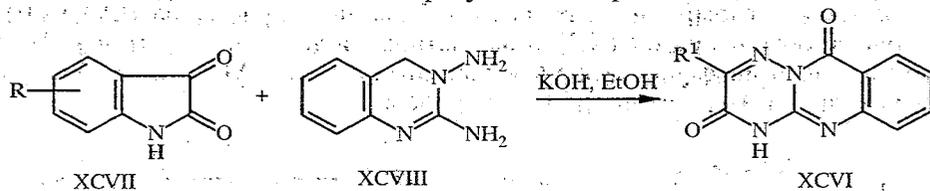
R, R¹, выход XCIII, % в EtOH, EtOH + HCl, C₆H₆, C₆H₆ + 3% AcOH: H, H, 6, 15, 70, 78 и 0; H, Br, 8, 5, 97, 94 и 24; H, NO₂, 25, 19, 95, 91 и 66; Me, H, 4, 21, 42, 26, 0; Me, Br, 13, 0, 59, 60 и 2; Me, NO₂, 25, 14, 82, 81 и 44; COMe, H, 77, 0, 99, 95 и 93

В работе [67] исследовано влияние растворителей (AcOH или EtOH + HCl) на выходы продуктов конденсации производных изатина XCII с 4-нитро-1,2-диаминобензолом и установлено, что выходы целевых соединений (XCV) повышаются при проведении реакции в уксусной кислоте:



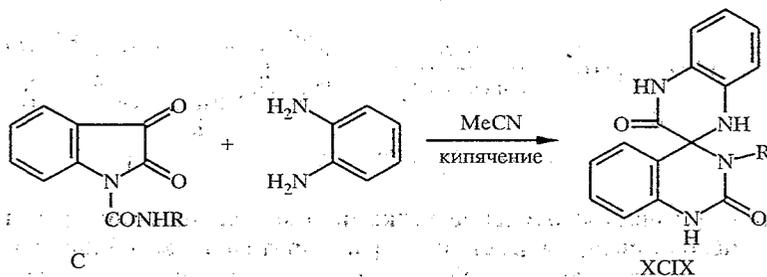
R, R¹, выход, % в AcOH или EtOH + HCl: Me, NO₂, 64 или 46; COMe, H, 98 или 33

Трициклические системы (XCVI) синтезированы конденсацией соединений XCVII с диамином XCVIII в присутствии спиртового едкого кали [68]:



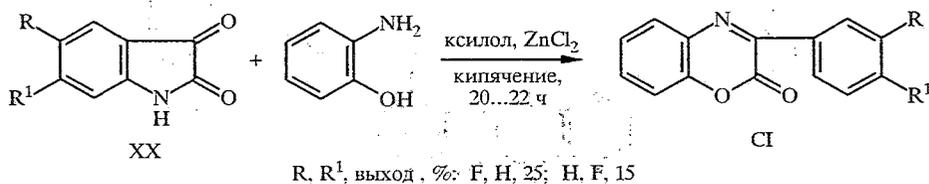
R, R¹: 6-F, 2-H₂N-4-FC₆H₃; 5-F, 2-H₂N-5-FC₆H₃; 4-CF₃, 2-H₂N-6-CF₃C₆H₃

Спиросоединения (XCIX) образуются с превосходными выходами при кипячении мочевины (C) с *o*-фенилендиамином в ацетонитриле [69]:



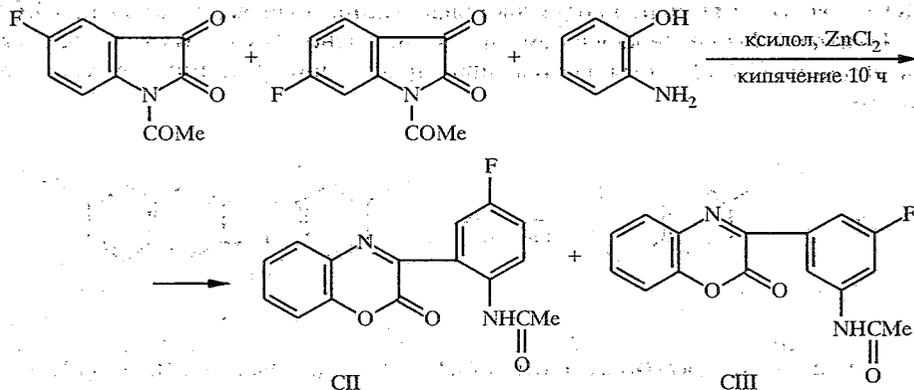
R, выход, %: Me, 95; Ph, 100

Введение атома фтора в молекулу изатина значительно снижает его реакционную способность при взаимодействии с бифункциональными реагентами. Взаимодействие между 5- или 6-фторизатином и *o*-аминофенолом протекает медленнее, чем в случае самого изатина, а продукты реакции (CI) из фторпроизводных образуются с более низкими выходами [70]:

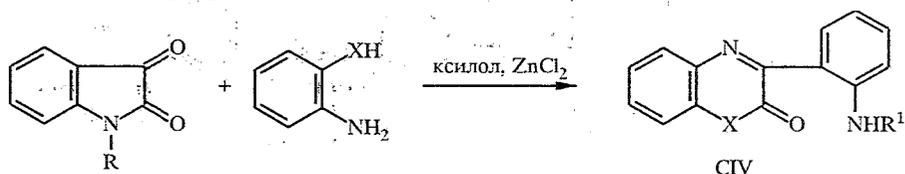


R, R¹, выход, %: F, H, 25; H, F, 15

N-Ацетилирование фторизатинов способствует повышению реакционной способности 5- и 6-фторизатинов и повышению выходов продуктов рециклизации. Так, при проведении реакции *o*-аминофенола со смесью N-ацетильных производных 5-фторизатина и 6-фторизатина образуются соединения CII и CIII с выходами 43 и 40% соответственно [70]:

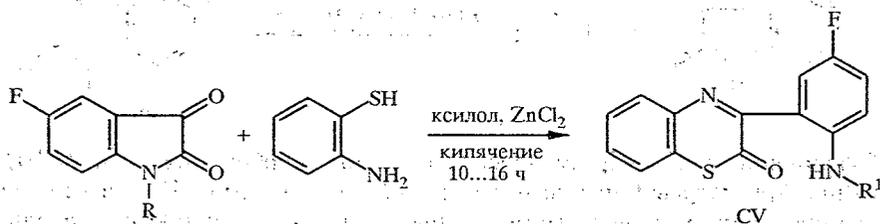


В работах [71—73] подробно изучено взаимодействие соединений ряда изатина с *o*-аминофенолом и *o*-аминотиофенолом. Реакции изатина и *N*-ацетилизатина с *o*-аминофенолом или *o*-аминотиофенолом проводили в ксилоле в присутствии безводного хлористого цинка при 20 °С или при кипении растворителя в течение 3 ч. Установлено, что в случае *o*-аминофенола образуются только продукты рециклизации, а при использовании *o*-аминотиофенола наряду с рециклизацией (соединение CIV, R¹ = COMe) наблюдается дезацилирование HCOMe-группы (соединение CIV, R¹ = H) [71]:



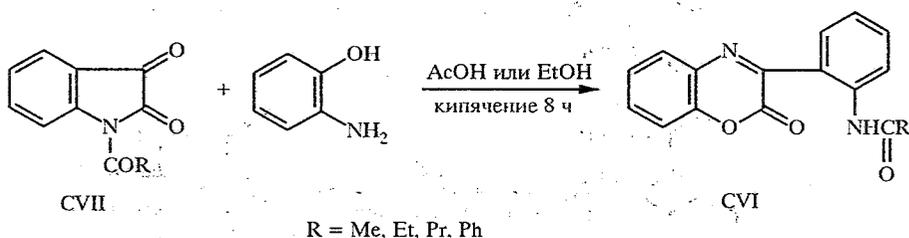
R, R¹, X, выход, % при 20 °С и при кипячении (3 ч): Н, Н, О, 0 и 25; COMe, COMe, О, 0 и 48; Н, Н, S, 18 и 20: (COMe, COMe, S, 15 и 40 + COMe, Н, S, 20 и 30)

Если для проведения реакции изатина или *N*-ацетилизатина с *o*-аминотиофенолом в кипящем ксилоле требуется 3 ч, то для реакции последнего с 5-фторизатином или 1-ацетил-5-фторизатином необходимо кипятить реакционные смеси в течение 16 или 10 ч соответственно. Отмечается, что при использовании 1-ацетил-5-фторизатина кроме продукта рециклизации (CV, R = Me) образуется дезацетилированное соединение CV (R = H) [72]:



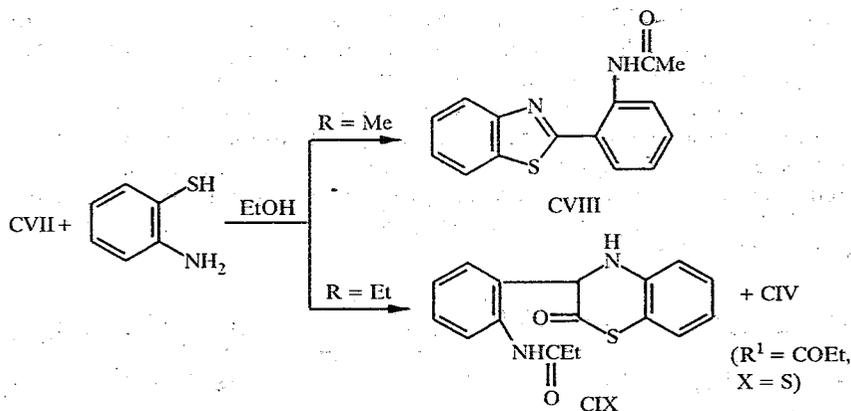
R, R¹, выход, %: Н, Н, 30; COMe. (COMe, COMe, 25 + COMe, Н, 40)

Только продукты рециклизации (CVI) были получены в результате реакции *N*-ацелизатинов (CVII) с *o*-аминофенолом в кипящих уксусной кислоте или этиловом спирте [73]:



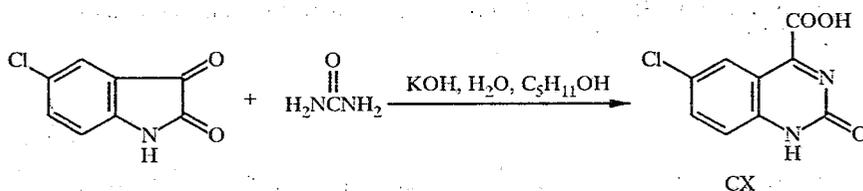
При проведении конденсации соединений CVII (R = Me, Et) с *o*-аминотиофенолом в уксусной кислоте также не происходит дезацилирования и продуктами реакции являются только продукты рециклизации CIV (R¹ = COMe, COEt; X = S) [73]:

Совершенно иные результаты были получены при проведении реакции *N*-ацилпроизводных CVII (R = Me, Et) с *o*-аминотиофенолом в этиловом спирте. В результате взаимодействия последнего с соединением CVII (R = Me) синтезирован 2-(2-ацетиламинофенил)бензотиазол (CVIII), а с соединением CVII (R = Et) — 3-(2-пропиламинофенил)-3,4-дигидро-1,4-бензотиазин-2-он (CIX) [73]:

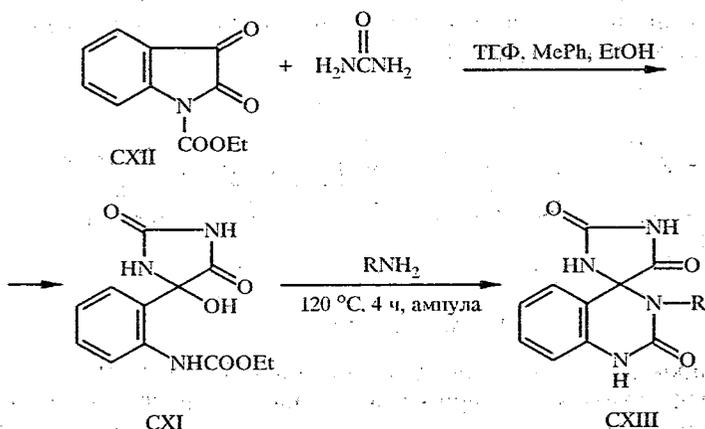


5. РЕАКЦИИ С МОЧЕВИНОЙ, ТИОМОЧЕВИНОЙ И ИХ ПРОИЗВОДНЫМИ

В результате взаимодействия соединений ряда изатина с мочевиной, тиомочевиной и их производными, как правило, образуются производные хиназолина. Так, конденсацией 5-хлоризатина с мочевиной в присутствии водного раствора едкого кали в *n*-пентаноле синтезирован 6-хлор-2-хиназолон-4-карбоновая кислота (CX) [74]:

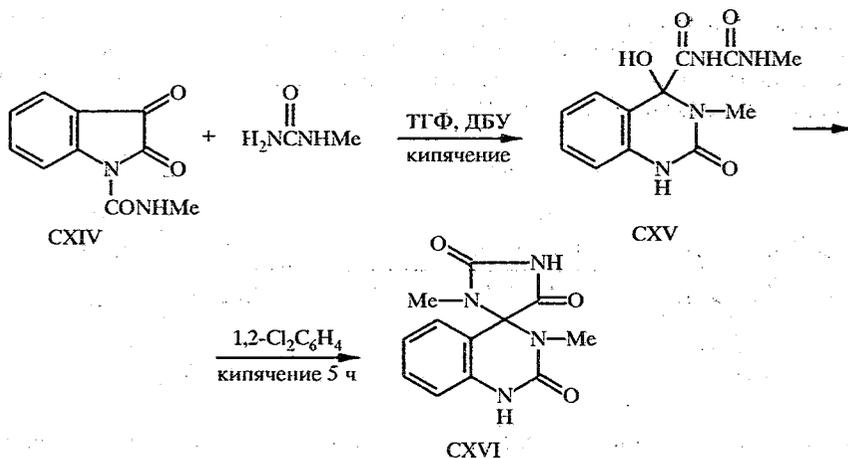


Соединение (CXI), образующееся из *N*-этоксикарбонилизатина (CXII) и мочевины при нагревании в ампуле при 120 °С в течение 4 ч с аммиаком, гидразином или гидроксиламином, превращается в спиро(имидазолин-4,4¹(1H)-хиназолин)-2,2¹,5(3¹H)-трионы (CXIII) [75]:

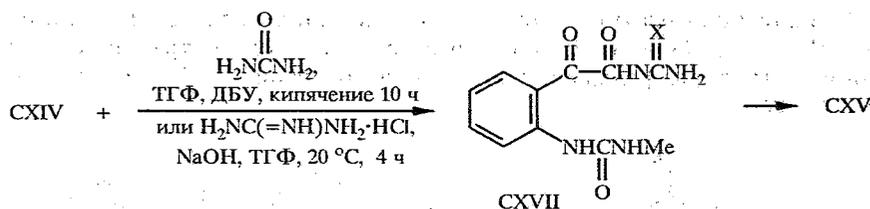


R, выход, %: H, 59; NH₂, 57; OH, 15

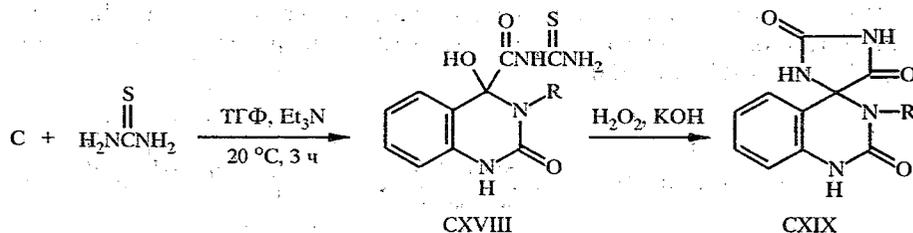
N-Метиламинкарбонилизатин (CXIV) при взаимодействии с *N*-метилмочевиной в кипящем ТГФ в течение 5 ч в присутствии 1,5-дизабицикло[5.4.0]ундецена-5 с выходом 29% рециклизуется в производное хиназолон-2 (CXV), которое при кипячении в *o*-дихлорбензоле превращается с выходом 97% в спиросоединение (CXVI) [75]:



По данным авторов [76], синтез соединений типа CXV из производного изатина CXIV и мочевины или гуанидина протекает через образование промежуточных соединений CXVII:

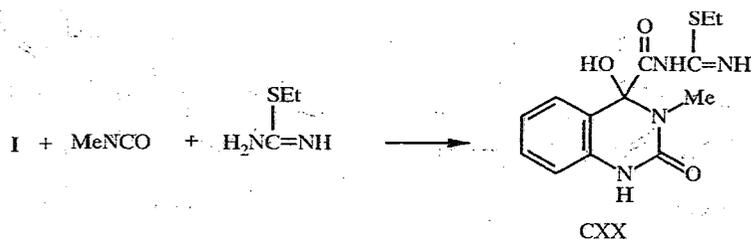


Производные изатина С реагируют с тиомочевинной в ТГФ в присутствии триэтиламина с образованием соединений (CXVIII), которые превращаются в спиросоединения (CXIX) в результате обработки пероксидом водорода в присутствии едкого натра [77]:

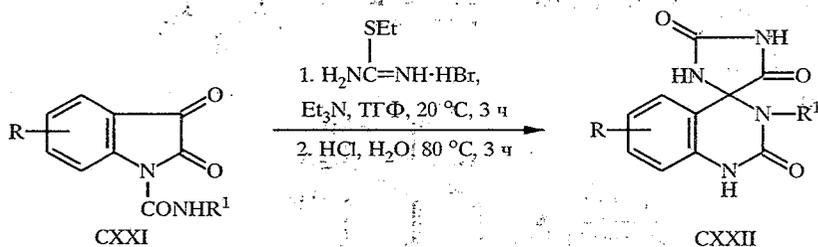


R, выход CXIX, %: Me, 85; Et, 75; Me₂CH, 69; Bu, 53; PhCH₂, 69; Ph, 70

Запатентован способ синтеза производного хинозалона-2 (CXX), заключающийся в реакции изатина I с метилизоцианатом и S-этилтиомочевинной [78]:

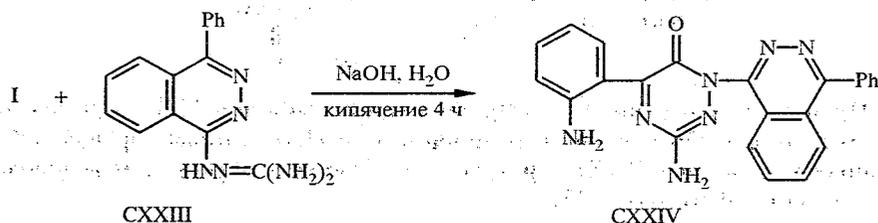


Реакцию производных изатина (СХХI) с гидробромидом S-этилтиомочевины проводили в ТГФ в присутствии триэтиламина, а затем реакцию массу обрабатывали соляной кислотой при нагревании, в результате были получены спиросоединения СХХII [75]:

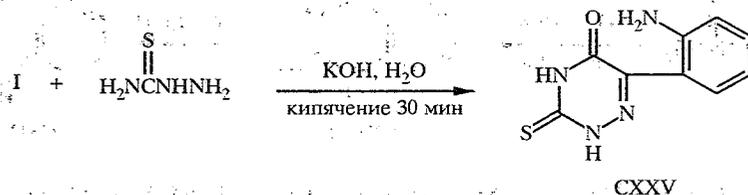


R, R¹ (положение заместителя в СХХII), выход, %: H, Me, 91; H, Et, 75; H, Me₂CH, 69; H, Bu, 53; H, PhCH₂, 69; H, Ph, 72; 6-Cl, Me, 54; 6-Me, Me, 57; 7-F, Me, 66; 7-Cl, Me, 53; 7-Br, Me, 50; 7-NO₂, Me, 26; 7-OMe, Me, 8; 7-COOEt, Me, 55; 7-Me, Me, 73; 8-Cl, Me, 75; 8-Me, Me, 65; 8-OMe, Me, 73; 8-NO₂, Me, 50; 8-F, Me, 50; 7,8-Cl₂, Me, 68; 7-Cl, 8-Me, Me, 50; 7-Cl, 8-OMe, Me, 55; 6,7-OCH₂O-, Me, 51; 6,7,8-F₃, Me, 55)

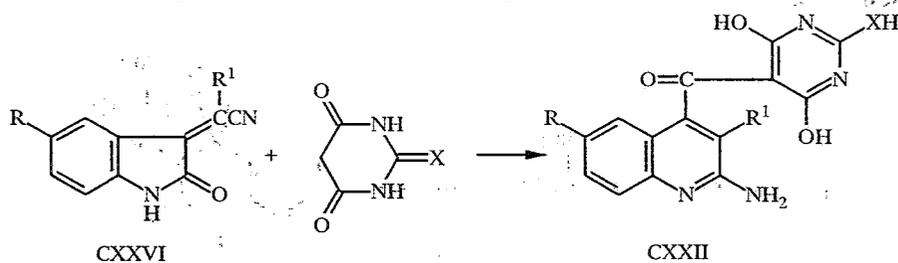
Редиклизация изатина I при взаимодействии с производным гуанидина (СХХIII) в кипящем водном растворе едкого натра приводит к 3-амино-1-(4-фенилфгалазин-1-ил)-5-(2-аминофенил)-1,2,4-триазин-6-ону (СХХIV) [79]:



При кипячении смеси изатина I с тиосемикарбазидом в разбавленном водном растворе едкого кали образуется 6-(2-аминофенил)-1,2,4-триазин-3-тион-5(2H)-он (СХХV) [80]:



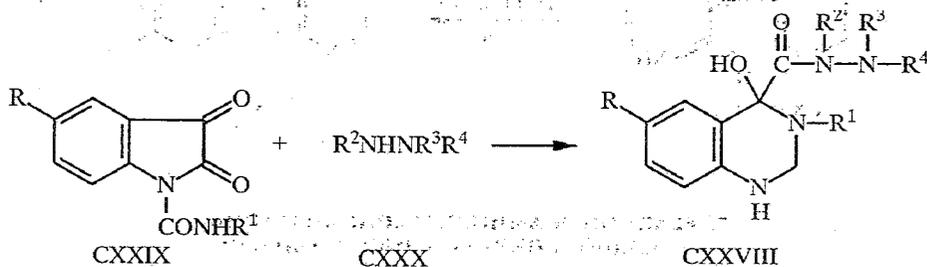
Из продуктов конденсации производных изатина или самого изатина с динитрилом малоновой кислоты или с циануксусным эфиром (СХХVI) и барбитуровой или тиобарбитуровой кислоты синтезированы кетоны (СХХVII), содержащие хинолиновое и пиримидиновое ядра [81]:



R, R¹, X: H, CN, O; H, CN, S; H, COOEt, O; H, COOEt, S; NO₂, CN, O; Br, COOEt, S

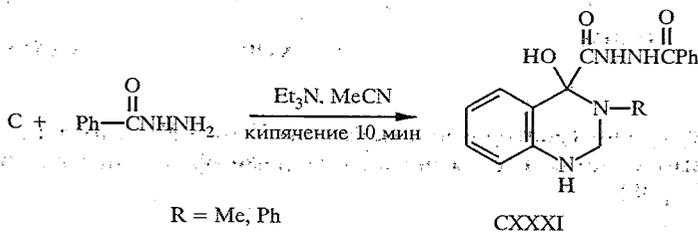
6. РЕАКЦИИ С ГИДРАЗИНОМ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫМИ

Большое число гидразидов (СХХVIII) было синтезировано взаимодействием соединений ряда изатина (СХХIX) с гидразином или его производными (СХХХ) (при 20 °С, 2 ч в хлороформе [82] или 24 ч в ТГФ [83]):

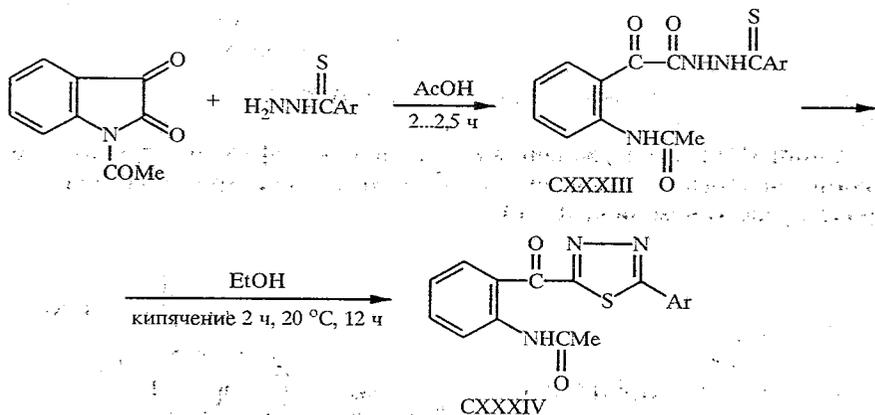


R, R¹, R², R³, R⁴, выход, %: H, Me, H, H, H, 99; H, Ph, H, H, H, 99; Br, Ph, H, H, H, 97; H, MeOCH₂, H, H, H, —; Br, Me, H, H, H, 73; H, Me, Me, H, H, —; H, Me, H, Me, Me, 85; H, Me, H, —; NCH₂CH₂OCH₂CH₂, —; H, Ph, H, —NCH₂CH₂OCH₂CH₂, —; H, Ph, H, H, PhCH₂, 44; H, H, Ph, H, H, —; H, Ph, H, Me, 2-(пиридил-2)этил, —; H, 4-CF₃C₆H₄, H, Me, Me, 66; H, 3-Cl, 4-CF₃C₆H₃, H, Me, Me, 59; H, 4-ClC₆H₄, H, H, H, 97; H, Me, H, H, Ph, —; H, Me, H, H, CH₂CH₂OH, 53 [82]; H, Me, H, Me, Me, —; H, Me, H, H, Ph, —; H, Ph, H, —CH₂CH₂OCH₂CH₂, —; H, Ph, H, H, COOEt, — [83]

Кратковременное кипячение производных изатина С с бензоилгидразином в ацетонитриле в присутствии триэтиламина позволяет получать N¹-бензоилгидразиды (СХХХI) с выходами 94...95% [69]:

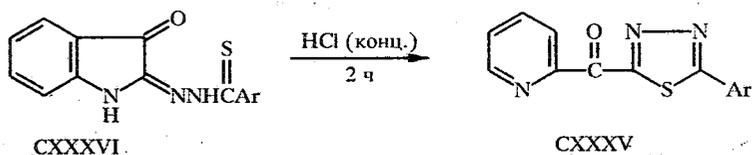


Раскрытие пятичленного цикла N-ацетилизатина под действием тиоароилгидразинов в уксусной кислоте приводит к соединениям (СХХХIII), которые при нагревании в спирте превращаются в 2-(2-ацетиламинобензоил)-5-арил-1,3,4-тиадиазолы (СХХХIV) [84]:



Ar, выход СХХХIV, %: Ph, 98,6; 4-MeOC₆H₄, 32,4; Pr, Ph, —; 4-MeOC₆H₄, —

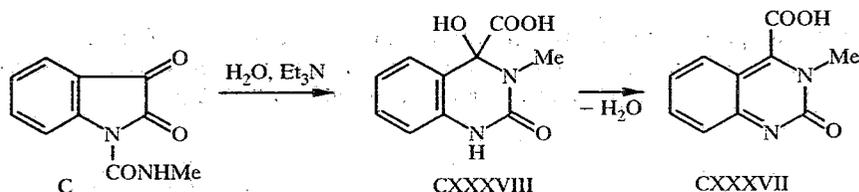
Кетоны СХХХV ($\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$) образуются в результате обработки соединений (СХХХVI) концентрированной соляной кислотой [85]:



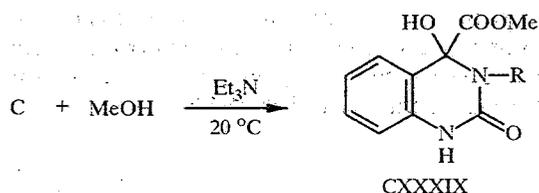
7. РЕАКЦИИ N-АМИНОКАРБОНИЛИЗАТИНОВ С ВОДОЙ, СПИРТАМИ ИЛИ АМИНАМИ

В этих реакциях, приводящих к соединениям хиназолинового ряда, в качестве исходных веществ используются мочевины — продукты присоединения изатина I или его производных к изоцианатам.

В результате реакции соединения С ($\text{R} = \text{Me}$) с водой в присутствии триэтиламина при 20°C была получена 3-метил-2-оксохиназолил-4-карбоновая кислота (СХХХVII) с выходом 78%. Первоначальным продуктом реакции, очевидно, является гидроксикислота (СХХХVIII), которая в процессе реакции дегидратируется, превращаясь в кислоту СХХХIX [83]:

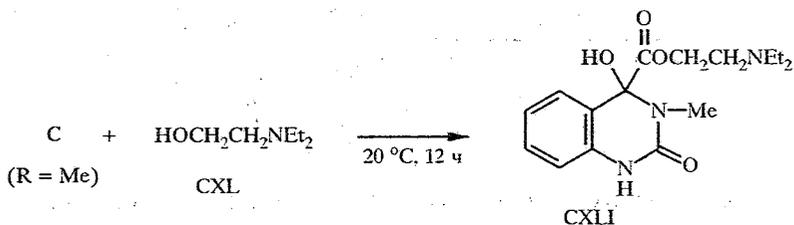


В присутствии триэтиламина мочевины С ($\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}$) легко реагируют с метиловым спиртом и с высокими выходами образуются сложные эфиры (СХХХIX) [69]:

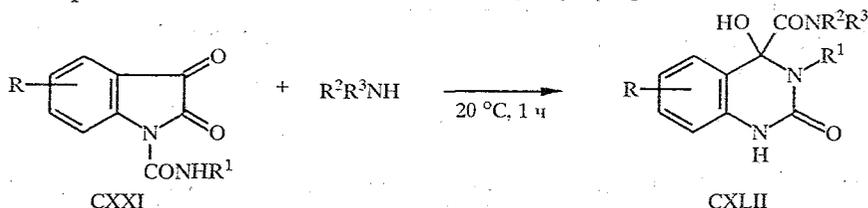


R, время (ч), выход, %: Me, 1, 95; Ph, 12, 92

Спирт (СХL), содержащий в молекуле нуклеофильную группу, способен взаимодействовать с мочевиной С в отсутствие триэтиламина, образуя производное хиназолина (СХLl).



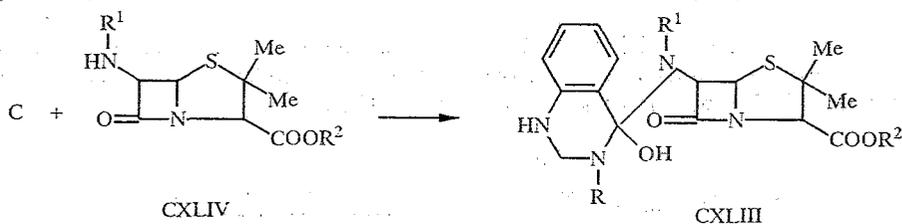
Не требует катализаторов и реакция N-аминокарбонильных производных изатина с первичными или вторичными аминами. Так, взаимодействием мочевины СХХI с аминами алифатического, алициклического, ароматического или гетероциклического рядов при 20 °С в ТГФ или диоксане было синтезировано большое число амидов (СХLII) [83, 8]:



R = H, Me, Br; R¹ = Me, MeOCH₂, Ph, COOEt, CH₂=CHCH₂, (CH₂)₂COOCH₂CHMe₂; R² = H, Me, (CH₂)₆COOCHMe₂, Ph; R³ = CH₂CH₂OH, (CH₂)₆NH₂, —CH₂=CH—CH=CH, PhCH₂, 4-MeOC₆H₄, адамант-1-ил, Ph, C₁₂H₂₅, (CH₂)₃NMe₂, CH₂CH₂CN, (CH₂)₆COOCHMe₂, пиридил-2-метил, Ph, нафтил-1, пиридил-2, фурил-2, Et, Me;
R² + R³ = —CH₂CH₂N(Me)CH₂CH₂—

Однако авторы [69] проводили реакцию мочевины С (R = Me, Ph) с анилином в присутствии триэтиламина в ацетонитриле при 20 °С и получили анилиды СХLII (R = H, R¹ = Me, Ph, R² = H, R³ = Ph).

Запатентовано получение соединений СХLIII из мочевины С и производных 6-аминопенициллановой кислоты (СХLIV) [87]:

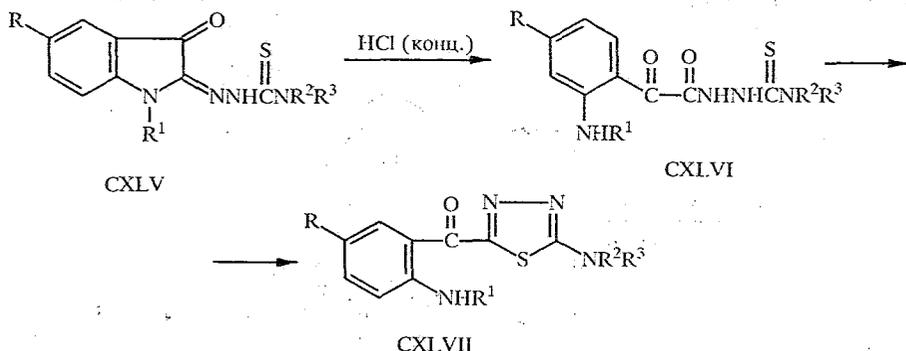


R, R¹, R² = Me, CO, NHEt; CH₂OMe, CO, NHEt; CH₂CH₂COOCH₂CHMe₂, CO, NHEt; Ph, CO, Na; Me, CO, CH₂CH₂—C₆H₄Cl-4; Me, CONHCH(Ph)CO, Na

8. РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ

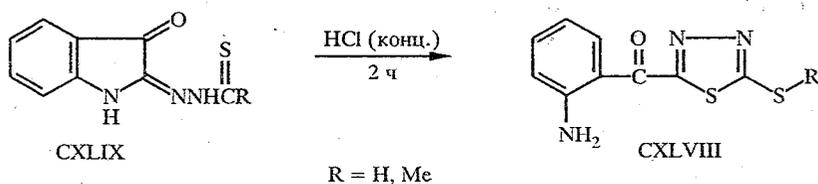
Используя в качестве исходных соединений 2-тиосемикарбазоны или 3-тиосемикарбазоны изатина и его производных, можно целенаправленно синтезировать арил(1,3,4-тиадиазолил)кетоны или производные 1,2,4-триазина соответственно.

При обработке 2-тиосемикарбазонов (СХLV) концентрированной соляной кислотой расщепляется пятичленное кольцо и образуются соединения (СХLVI), которые циклизуются, превращаясь в кетоны (СХLVII) [85, 88]:

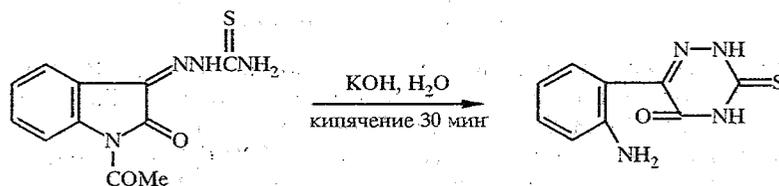


R, R¹, R², R³: H, H, Me, Me (выход 94%); H, Me, H, H; H, Me, Me, Me; H, H, H, Me; H, Me, Ph, H; H, Me, H, C₆H₄COOEt-4; H, Me, H, 4-MeOC₆H₄ [88]; Br, H, H, H (выход 55,6%) [84]

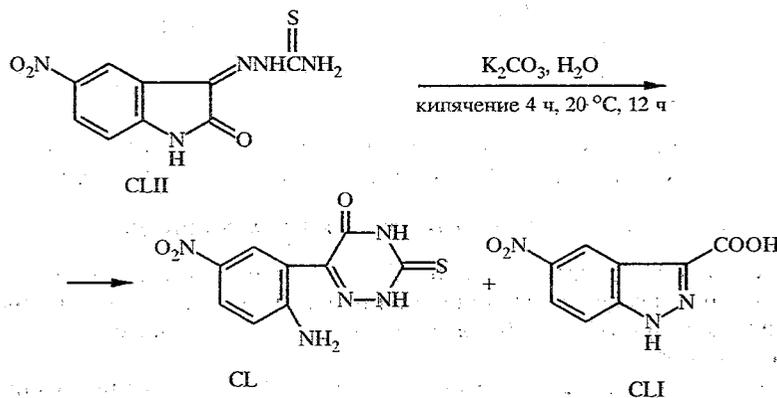
Кетоны (CXLVIII) синтезированы при обработке производных изатина (CXLIX) концентрированной соляной кислотой [85]:



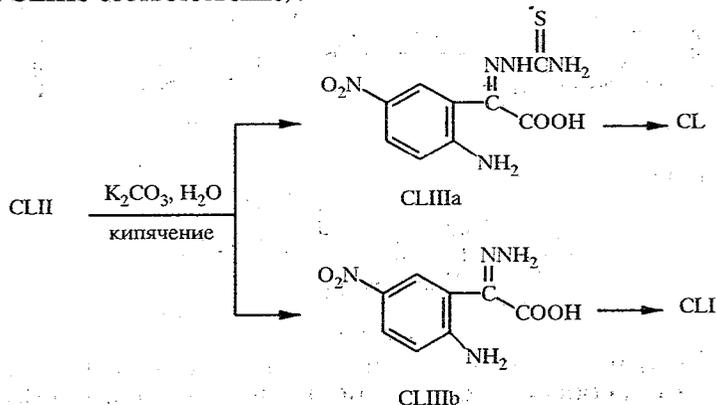
По-иному ведут себя в реакции рециклизации тиосемикарбазоны, содержащие группировку =NNHC(S)NH₂ в положении 3. В результате рециклизации 3-тиосемикарбазона N-ацетилизатина под действием 10% водного едкого кали при кипячении с выходом 69,4% образуется 6-(2-аминофенил)-5-оксо-1,2,4-триазин-3-тион [89]:



Два соединения (CL и CLI) с выходами 64,8 и 16,2%, соответственно, были синтезированы в результате обработки 3-тиосемикарбазона 5-нитроизатина (CLII) водным раствором поташа [90]:



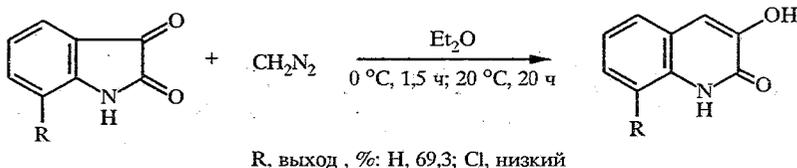
Предполагается, что соединения CL и CLI при рециклизации 3-тиосемикарбазона CLII образуются через промежуточные продукты (CLIIIa и CLIIIb соответственно):



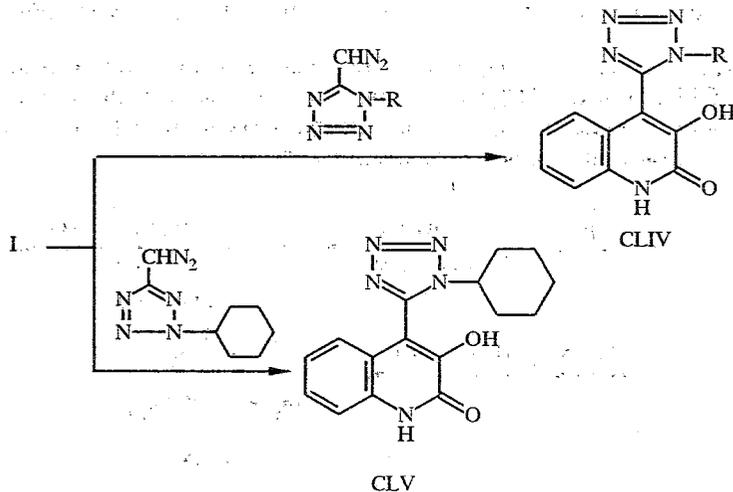
9. РЕАКЦИИ С ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯМИ

Продуктами реакции соединений ряда изатина с диазосоединениями являются производные 3-гидроксихинолона-2.

Рециклизация изатина или 7-хлоризатина при взаимодействии с диазометаном приводит к 3-гидроксихинолону-2 или 8-хлор-3-гидроксихинолону-2 соответственно [91]:



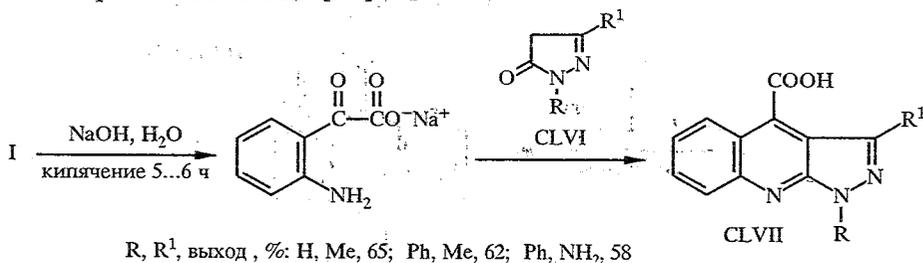
Производные 3-гидроксихинолона (CLIV и CLV) (выход 63%), содержащие тетразольный цикл в положении 4, синтезированы реакцией изатина с 5-дiazометилтетразолом [92], 1-циклогексил-5-дiazометилтетразолом или 2-циклогексил-5-дiazометилтетразолом [93] в присутствии едкого кали при 20 °C в метиловом спирте.



10. РЕАКЦИИ С ПРОИЗВОДНЫМИ ПИРАЗОЛИН-5-ОНА

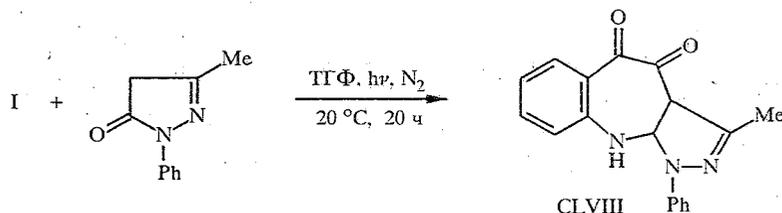
В результате этой реакции образуются трициклические конденсированные гетероциклические системы.

Изатин I реагирует с производными пиразолин-5-она (CLVI) при кипячении в 10% водном едком натре, в результате чего образуются соединения (CLVII), содержащие конденсированные бензольное, пиридиновое и пиразольное кольца [94]:



В присутствии 40% водного едкого натра реакция не идет, так как происходит полная енолизация CH_2CO -группировки соединения CLVI, которое утрачивает активность.

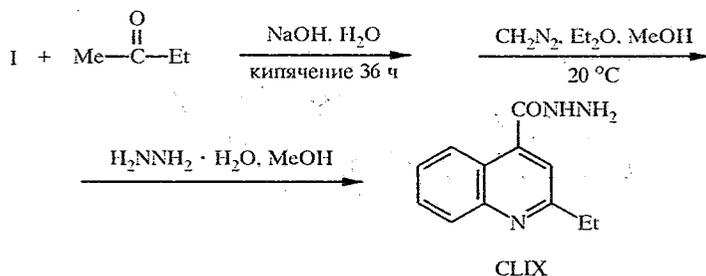
Иное направление приобретает реакция изатина I с 1-фенил-3-метилпиразолоном-5 CLVI ($\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$) — при облучении УФ светом с выходом 32% образуется трициклическое соединение (CLVIII), включающее 5-, 6- и 7-членные циклы [95]:



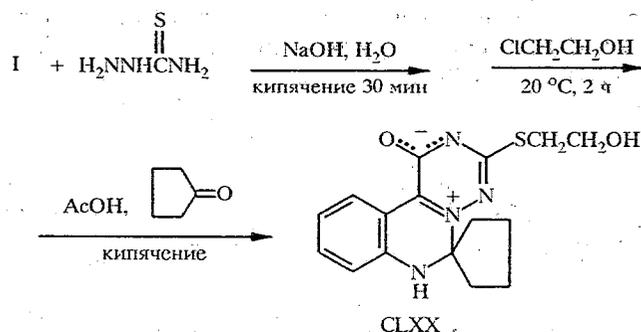
11. РЕЦИКЛИЗАЦИИ, РОДСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ФИТЦИНГЕРА

В этом разделе рассматриваются реакции рециклизации изатина и его производных, о которых сообщается в единственной работе, появившейся в рассматриваемый период [96]. Авторы предложили два новых процесса рециклизации изатина I, состоящие каждый из трех последовательных стадий.

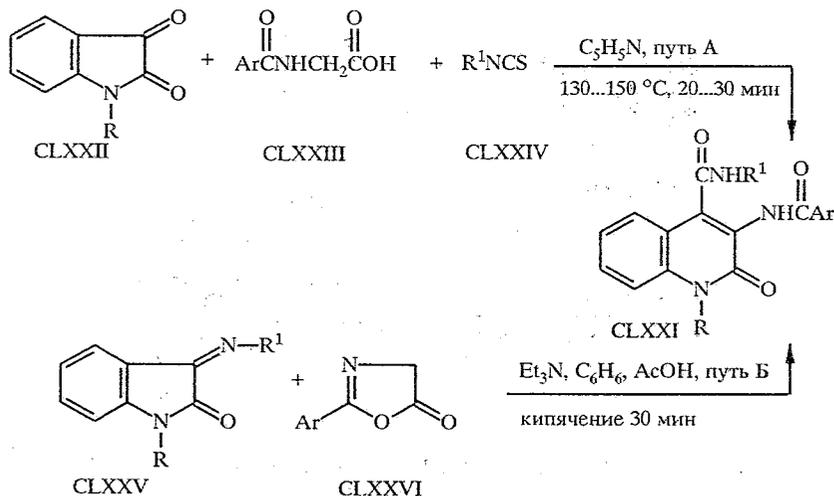
Первый процесс — синтез гидразида 2-этилхинолин-4-карбоновой кислоты (CLIX) (выход 21%) — заключается во взаимодействии изатина I с бутан-2-оном в присутствии едкого натра в воде и обработке продукта реакции диазометаном, а затем гидразингидратом:



второй — трехстадийный синтез биполярного иона (CLXX) с выходом 18%: реакцией изатина I с тиосемикарбазидом в присутствии водного раствора едкого натра при кипячении, а затем последовательной обработкой продукта реакции сначала 2-хлорэтанолом, после чего — циклопентанолом в кипящей уксусной кислоте:

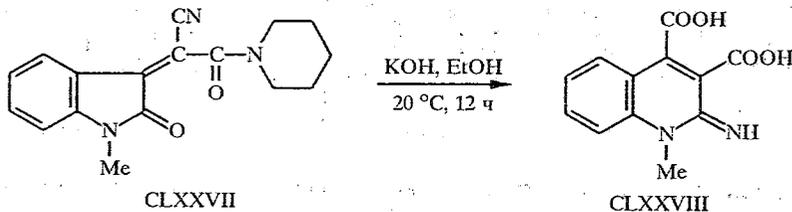


Разработано два пути производных хинолона-2 (CLXXI): А) конденсацией *N*-замещенных изатина (CLXXII) с ациламинокислотами (CLXXIII) и изотиоцианатами (CLXXIV) или Б) реакцией оснований Шиффа (CLXXV) с 2-арилоксазолин-5-онами (CLXXVI) [97, 98]:

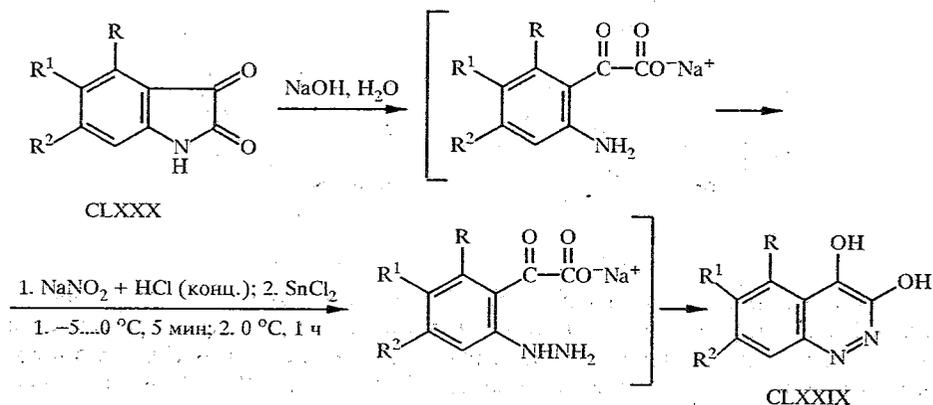


R, R², Ar, выход, %: H, Ph, Ph, 37; Me, Ph, Ph, 36 [97]. R, R¹, Ar, выход CLXXI, %: по А и Б: H, Ph, Ph, 37 и 33; H, Me, Ph, 29 и —; Me, Ph, Ph, 36 и 25; H, Ph, 4-MeC₆H₄, 49 и 45; H, C₆H₁₁, 4-MeC₆H₄, — и 46; H, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, — и 43 [98]

Соединение CLXXVII при действии спиртового едкого кали при 20 °С рециклизуется с выходом 34% в 1-метил-2-иминохинолин-3,4-дикарбоновую кислоту (CLXXVIII) [99]:

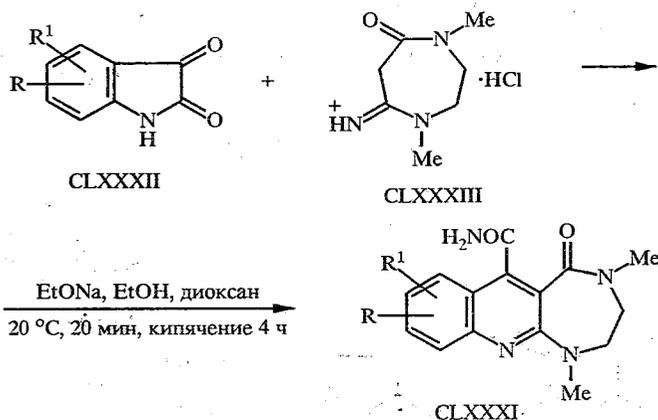


Интересное превращение (в производные 3,4-дигидроксициннוליона (CLXXIX)) претерпевают соединения ряда изатина (CLXXX) при последовательном действии едкого натра, азотистой кислоты и SnCl₂ в концентрированной соляной кислоте [100, 101]:



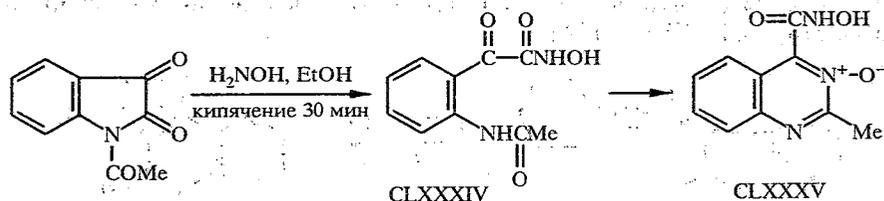
R, R¹, R², выход, %: H, H, H, 80 [100]; Me, H, Me, 80; H, Me, H, 85; H, OMe, H, 71; H, Cl, H, 91 [101]

Производные diaзепинохинолина (CLXXXI) синтезированы конденсацией изатина и его производных (CLXXXII) с гидрохлоридом 1,2,3,4,6,7-гексагидро-7-имино-1,4-диметил-5Н-1,4-дiazепин-5-она (CLXXXIII) в присутствии этилата натрия [102]:

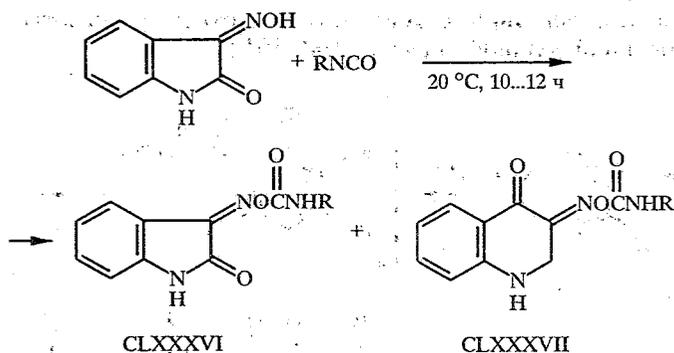


R, R¹, выход, %: H, H, 43; 8-Me, H, 32; 8-Br, H, 21; 8-Me, 10-Me, 18;
9-Cl, 10-Me, 27; 7-Cl, 10-Me, 15

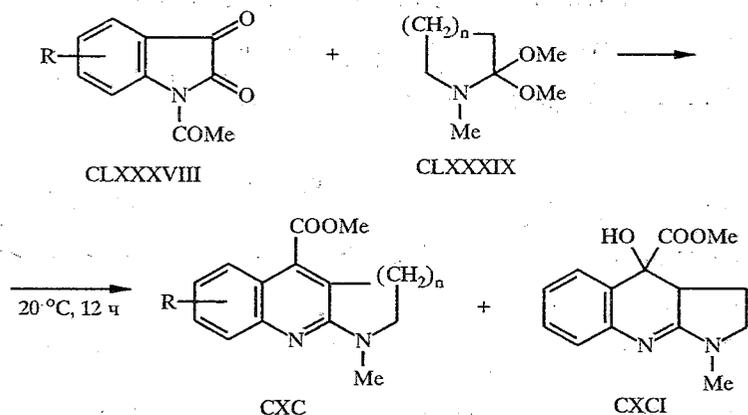
Первой стадией реакции N-ацетилизатина с гидросиламином в кипящем этиловом спирте, очевидно, является образование промежуточного соединения (CLXXXIV), которое циклизуется в N-оксид (CLXXXV) [103]:



В результате взаимодействия 3-оксима изатина с изоцианатами наряду с продуктами присоединения (CLXXXVI) образуются продукты рециклизации (CLXXXVII) [104]:

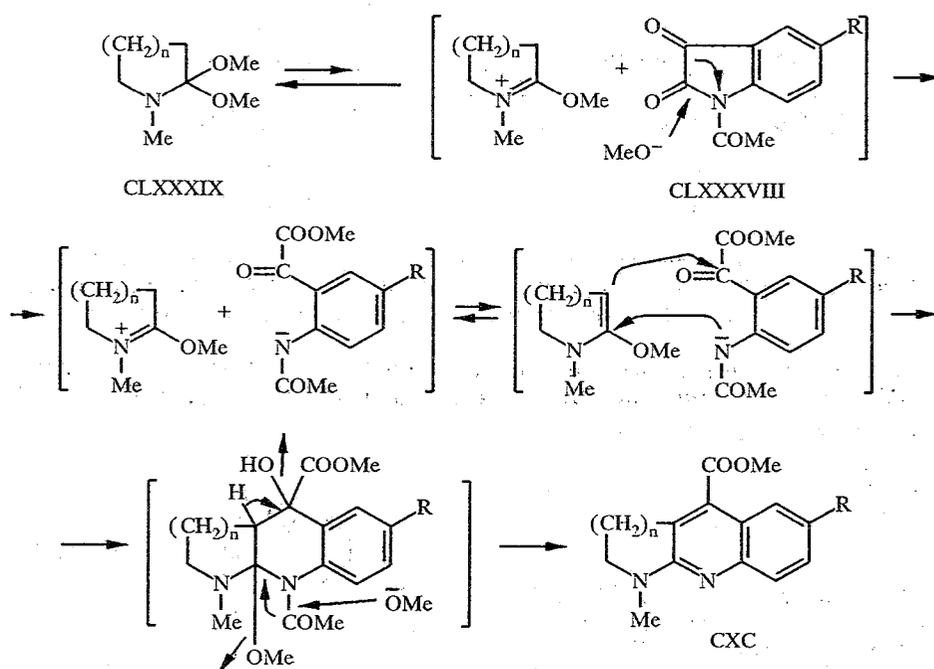


Реакция 1-ацетилизатина (CLXXXVIII, R = H) или 1-ацетил-5-хлоризатина CLXXXVIII (R = Cl) с кеталами лактамов (CLXXXIX) протекает с выделением тепла и приводит, как правило, к соединениям СХС. Однако, когда исходными соединениями являются CLXXXVIII (R = H) и CLXXXIX (n = 1), кроме конечных продуктов реакции СХС выделен их «предшественник» — соединение СХС1, от которого еще не отщепилась молекула воды [105]:

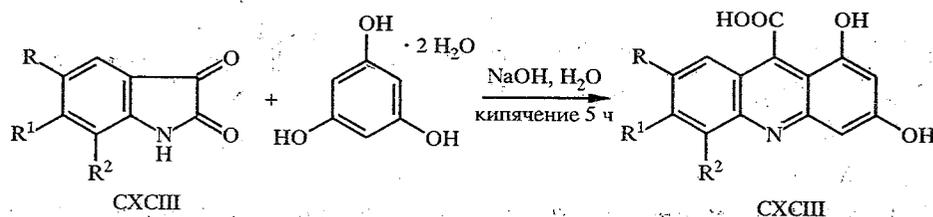


R, n, выход CXC, %: H, 1,46 (+11,5% CXCI); H, 2,9; Cl, 1, 41,7; Cl, 2, 7,5

Авторы [105] предлагают следующую схему образования соединений CXC:



Производные акридин-9-карбоновой кислоты (CXCII) образуются с высокими выходами из соединений ряда изатина (CXCIII) с дигидратом флороглюцина при кипячении в водном растворе едкого натра [106]:



R, R¹, R², выход, %: F, H, H, 72; H, F, H, 72; H, H, F, 92

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Джулиен П., Мейер Э., Притти Э. // Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдер-филда. — М.: ИЛ, 1954. — Т. 3.
2. Жунгетиу Г. И., Рехтер М. А. // Изатин и его производные. — Кишинев: Штиинца, 1977.
3. Popp F. D. The Chemistry of Isatin. Advances in Heterocyclic Chemistry / Ed. Katritzky A. R., Boulton A. J.— Academic Press: New York; San Francisco; London, 1975.—Vol. 18.— P. 2—58.
4. Geckeler K., Metz J. // Arch. Pharmazie (Weinheim). — 1979. — Bd 312.— S. 842.
5. Reissenweber G., Mangold D. // Angew. Chem. — 1980. — Bd 92. — S. 196.
6. Pat. 2925175 BRD / G. Reissenweber // С. А. — 1981. — Vol. 94. — 175135.
7. Pat. 2944696 BRD / G. Reissenweber, D. Mangold // С. А. — 1981. — Vol. 95. — 132913.
8. Movrin M., Mladar M. J., Maysinger D. // Acta Pharm. Jugoslav. — 1985. — Vol. 35. — P. 193; С. А. — 1986. — Vol. 105. — 191020.
9. Li Q., Jin J., Chong M., Song Zh. // Zhongcaoyao. — 1983. — Vol. 14. — P. 440; С. А. — 1984. — Vol. 100. — 12501.
10. Брасюнас В. Б., Андреева Т. А., Сифонова Т. С., Соловьева Н. П., Турчин К. Ф., Шейнкер Ю. И. // ХГС. — 1988. — № 6. — С. 819.
11. Моисеев И. К., Земцова М. Н., Трахтенберг П. Л., Куликова Д. А., Скобкина И. П., Нещадин Г. Н., Остапчук Н. В. // Хим.-фарм. ж. — 1988. — Т. 22. — С. 1448.
12. Pat. 4251661 USA / D. J. Quimby // РЖХим. — 1981. — 18 О. — 386.
13. Sund E. H., Cashion R., Taylor L. // Tex. J. Sci. — 1980. — Vol. 32. — P. 93; РЖХим. — 1981. — 2 Ж. — 178.
14. Sund E. H., McDonald E. A., Gillespie Th. H. // Tex. J. Sci. — 1984. — Vol. 33. — P. 308.
15. Маркарян Э. А., Балаян Р. С. // Синтезы гетероциклических соединений. — 1972. — № 9. — С. 74.
16. Стурис А. П., Банковский Ю. А. // Изв. АН ЛатвССР. — 1989. — № 6. — С. 740.
17. Pat. 1458148 GB / A. C. W. Curran // С. А. — 1977. — Vol. 87. — 39310.
18. PCT Int. Appl. WO 9101974 / O. Morton, G. Th. B. Frost // С. А. — 1991. — Vol. 115. — 92098.
19. Pat. 4918077 USA / С. А. — 1990. — Vol. 113. — 115114.
20. Lackey K., Sternbach D. D. // Synthesis. — 1993. — N 10. — P. 993.
21. Bass R. J. // Chem. Ind. (London). — 1973. — N 17. — P. 949.
22. Nguyen M. Th., Phan V. C. // Tap San Hoa Hoc. — 1979. — Vol. 17. — P. 25; С. А. 1980. — Vol. 83. — 46375.
23. Pat. 2304270 BDR / L. Avar, K. Hofer, M. Preiswerk // С. А. — 1974. — Vol. 80. — 27893.
24. Аветян Ш. А., Азарян А. С., Ароян А. А. // Арм. хим. ж. — 1973. — Т. 26. — С. 763.
25. March L. C., Romanchick W. A., Bajwa G. C., Joullie M. M. // J. Med. Chem. — 1973. — Vol. 16. — P. 337.
26. EPV 305952 / L. H. Sutherland, A. E. Sloboda, R. G. Child, J. F. Polletto, D. W. Powel // С. А. — 1989. — Vol. 111. — 97106.
27. Pat. 2166297 France / E. Rosenberg // С. А. — 1974. — Vol. 80. — 27120.
28. Jancevska M., Prisagonec V. // Croat. Chem. Acta. — 1974. — Vol. 46. — P. 65.
29. Rangnekar D. W., Shenoy G. R. // Dyes Pigm. — 1987. — Vol. 8. — P. 281.
30. Бельская Р. С., Бореко Е. И., Земцова М. Н., Калинина М. И., Тимофеева М. М., Трахтенберг П. Л., Челнов В. М., Дипкин А. Е., Вотяков В. И. // Хим.-фарм. ж. — 1981. — Т. 15. — С. 29.
31. EPV 339485 / N. R. Ackerman, B. D. Jaffee, S. E. Loveless, R. N. Neubauer // С. А. — 1990. — Vol. 133. — 109314.
32. EPV 362578 / S. E. Loveless // С. А. — 1990. — Vol. 113. — 145331.
33. Pat. 4680299 USA / D. P. Hesson // РЖХим. — 1988. — 14 О. — 83.
34. EPV 133244 / D. P. Hesson // С. А. — 1985. — Vol. 102. — 191177.
35. Nguyen M. Th., Pham V. C., Le T. H., Truong N. N. // Tap Chi Hoa Hoc. — 1983. — Vol. 21. — P. 27; С. А. — 1984. — Vol. 100. — 138919.
36. Зубаровский В. М., Ходот Г. П. // Укр. хим. ж. — 1977. — Т. 43. — С. 957.
37. Гершуис А. Л., Бризицкая А., Пустовар П. Я. // ХГС. — 1973. — № 11. — С. 1536.
38. Пустовар П. Я., Кирсенко В. Н. // Укр. хим. ж. — 1978. — Т. 44. — С. 1314.
39. Pat. 204923 DDR / G. Sarodnick, G. Kempter, A. Jumar, M. Klepel // РЖХим. — 1984. — 21 О. — 124.
40. Savelli F., Sparatore F., Cordella G. // Chim. Ind. (Milan). — 1977. — Vol. 59. — P. 300; С. А. — 1977. — Vol. 87. — 152101.
41. Yamagushi S., Tsuzuki K., Sannomiya Yo., Oh-hira Yu., Kawase Yo. // J. Heterocycl. Chem. — 1989. — Vol. 26. — P. 285.
42. Wang J., Yin B., Jiang G. // Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao. — 1991. — Vol. 12. — P. 59; С. А. — 1991. — Vol. 115. — 49457.
43. Wang J., Jiang G., Fang W., Jin J. // Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi. — 1991. — Vol. 22. — P. 103; С. А. — 1991. — Vol. 115. — 183138.
44. Климов Г. А., Стоник В. А., Тиличенко М. Н. // ХГС. — 1973. — № 6. — С. 821.

45. De Sattimo A., Primofiore G., Santerini V., Biagi G. // *Chim. Ind. (Milan)*. — 1977. — Vol. 59. — P. 454; C. A. — 1978. — Vol. 88. — 22693.
46. De Sattimo A., Primofiore G., Livi O., Ferrarini P. L., Spinelli S. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1979. — Vol. 16. — P. 169.
47. Hou J., Wang J., Jiang G., Li J. // *Chin. Chem. Lett.* — 1991. — Vol. 2. — P. 513; C. A. — 1992. — Vol. 116. — 235475.
48. Pat. 02 96566 Japan / Yu. Miura, S. Takaku, Yu. Noda // C. A. — 1990. — Vol. 113. — 132016.
49. Bielavsky J. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* — 1977. — Vol. 42. — P. 2802.
50. El-Abbadly A. M., Omara M. A., Kandil N. D. // *Rev. Rom. Chim.* — 1973. — Vol. 18. — P. 899.
51. Nguyen M. Th., Nguyen T. H., Mangnometch S. // *Tap Chi Hoa Hoc.* — 1984. — Vol. 22. — P. 12; C. A. — 1985. — Vol. 103. — 53923.
52. Пат. 513032 СССР / А. Н. Кост, М. А. Юровская, М. Т. Нгуен // *РЖХИМ.* — 1977. — 7 О. — 143.
53. Кост А. Н., Юровская М. А., Нгуен М. Т. // *ХГС.* — 1975. — № 11. — С. 1512.
54. Irvine R. W., Summers J. C., Taylor W. C. // *Austr. J. Chem.* — 1983. — Vol. 36. — P. 1419.
55. Kawase Yo., Yamaguchi S., Moeda O., Hayashi A., Hayashi J., Tabata K., Kondo M. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1979. — Vol. 16. — P. 487.
56. Yamaguchi S., Tsuzuki K., Kinoshita M. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1989. — Vol. 26. — P. 281.
57. Carlo F. J., Lindwall H. G. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1945. — Vol. 67. — P. 199.
58. Kekre J. S., Sunthanakar S. V. // *Indian J. Chem.* — 1976. — Vol. 14 B. — P. 1013.
59. Пүтөхүн Н. И. // *ЖОХ.* — 1935. — Т. 5. — С. 1176.
60. Rajamanickam P., Shanmugam P. // *Synthesis.* — 1985. — N 5. — P. 541.
61. Mohan P. S., Rajamanickam P., Ayyasamy A., Prasad K. J. R., Shanmugam P. // *Indian J. Chem.* — 1989. — Vol. 28 B. — P. 270.
62. Pat. 4639454 USA / D. P. Hesson // *РЖХИМ.* — 1987. — 20 О. — 128.
63. Hayashi H., Miwa Yo., Miki J., Ishikawa Sh., Yoda N., Ishii A., Kono M., Suzuki F. J. // *J. Med. Chem.* — 1992. — Vol. 35. — P. 4893.
64. Yoshina Sh., Tanaka A. // *Yakugaku Zasshi.* — 1974. — Vol. 94. — P. 267; C. A. — 1974. — Vol. 81. — 91319.
65. Joshi B. S., Lukhate M. A., Viswanathan N. // *Indian J. Chem.* — 1984. — Vol. 23 B. — P. 114.
66. Иващенко А. В., Друиляк А. Г., Тумов В. В. // *ХГС.* — 1984. — № 5. — С. 667.
67. Друиляк А. Г., Иващенко А. В., Тумов В. В. // *ХГС.* — 1984. — № 11. — С. 1544.
68. Joshi K. C., Dandia A., Khanna S. // *Indian J. Chem.* — 1992. — Vol. 31 B. — P. 105.
69. Capuano L., Benz K. // *Chem. Ber.* — 1977. — Bd 110. — S. 3849.
70. Dandia A., Khanna S., Joshi K. C. // *Indian J. Chem.* — 1991. — Vol. 30 B. — P. 469.
71. Joshi K. C., Dandia A., Khanna S. // *Indian J. Chem.* — 1990. — Vol. 29 B. — P. 824.
72. Dandia A., Khanna S., Joshi K. C. // *Indian J. Chem.* — 1990. — Vol. 67. — P. 824.
73. Viswanathan N., Joshi B. S., Lukhate M. A. // *Proc. Indian Acad. Sci. Chem. Soc.* — 1984. — Vol. 93. — P. 589.
74. PCT Int. Appl. WO 92 15569 / J. D. Jones // C. A. — 1993. — Vol. 118. — 22253.
75. Yamagishi M., Yamada Yo., Ozaki K., Asao M., Shimizu R., Suzuki M., Matsumoto M., Matsuoka Yu., Matsumoto K. // *J. Med. Chem.* — 1992. — Vol. 35. — P. 2085.
76. Yamagishi M., Ozaki K., Ohmizu H., Yamada Yo., Suzuki M. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1990. — Vol. 38. — P. 2926.
77. Yamagishi M., Ozaki K., Yamada Yo., Da-te T., Okamura K., Suzuki M. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1991. — Vol. 39. — P. 1694.
78. EPV 204534 / Yo. Yamada, Yu. Matsuoka, M. Matsumoto // C. A. — 1987. — Vol. 106. — 176417.
79. El-Gendy Z., Abdel-Rahman R. M., Abdel-Malik M. S. // *Indian J. Chem.* — 1989. — Vol. 29 B. — P. 479.
80. Doleschall G., Lempert K. // *Tetrahedron.* — 1973. — Vol. 29. — P. 639.
81. Abdel-Latif F. F., Mohamed Y. S., Ahmed E. K. // *Afinidad.* — 1989. — Vol. 46. — P. 139; C. A. — 1990. — Vol. 112. — 20959.
82. Pat. 2314242 BDR / S. Petersen // *РЖХИМ.* — 1975. — 11 Н. — 313.
83. Petersen S., Heitzer H., Born L. // *Lieb. Ann. Chem.* — 1974. — N 12. — S. 2003.
84. Томчин А. Б. // *ЖОрХ.* — 1987. — Т. 23. — С. 1305.
85. Томчин А. Б. // *ЖОрХ.* — 1988. — Т. 24. — С. 863.
86. Pat. 2306374 BDR / S. Petersen // *РЖХИМ.* — 1975. — 11 Н. — 314.
87. Pat. 2408478 BDR / S. Petersen // C. A. — 1976. — Vol. 84. — 4943.
88. Томчин А. Б. // *ЖОрХ.* — 1990. — Т. 26. — С. 860.
89. Томчин А. Б., Крылова И. М. // *ЖОрХ.* — 1986. — Т. 22. — С. 2420.
90. Томчин А. Б., Туманова И. В. // *ЖОрХ.* — 1990. — Т. 26. — С. 1327.
91. Jonson B. A., Undheim K. // *Acta Chem. Scand.* — 1984. — Vol. B 38. — P. 109.
92. Moderhack D., Preu L. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1988. — N 17. — P. 1144.
93. Moderhack D., Goos K.-H. // *Chem. Ber.* — 1987. — Bd 120. — S. 921.
94. Holla D. C., Seshadri S. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* — 1984. — Vol. 57. — P. 2984.
95. Loshi K. C., Pardasani R. T., Dandia A., Bhagat S. // *Heterocycles.* — 1991. — Vol. 32. — P. 1491.

96. *Dolehall G., Lempert K.* // *Tetrahedron.* — 1974. — Vol. 30. — P. 3997.
97. *Jain A., Mukerjee A. K.* // *Chem. Ind. (London).* — 1986. — N 23. — P. 826.
98. *Jain A., Mukerjee A. K.* // *Indian J. Chem.* — 1987. — Vol. 26 B. — P. 1102.
99. *Ухов С. В., Коншин М. Е.* // *ХГС.* — 1992. — № 12. — С. 1611.
100. *Lora-Tamayo M., Marco B., Navarro P.* // *Org. Proc. Proced. Int.* — 1976. — Vol. 8. — P. 45.
101. *Lora-Tamayo M., Marco B., Sender C.* // *Org. Proc. Proced. Int.* — 1978. — Vol. 10. — P. 298.
102. *Meyer H.* // *Lieb. Ann. Chem.* — 1981. — N 9. — P. 1545.
103. *Ranganathan S., Ranganathan D., Ramachandran P. V., Mahanty M. K., Bamerai S.* // *Tetrahedron.* — 1981. — Vol. 37. — P. 4171.
104. *Giannella M., Pigini M.* // *Farmako, Ed. Sci.* — 1973. — Vol. 28. — P. 157.
105. *Singh J., Sardana V., Anand N.* // *Indian J. Chem.* — 1989. — Vol. 28 B. — P. 1031.
106. *Smolders R. R., Waefelaer A., Coomans R., Francart D., Hanuise J., Voglet N.* // *Bull. Soc. Chim. Belg.* — 1982. — Vol. 91. — P. 33.
107. *Aurich H. G., Grigo U.* // *Chem. Ber.* — 1976. — Bd 109. — S. 200.

Московская государственная текстильная
академия им. А. Н. Косыгина,
Москва 117918

Поступило в редакцию 14.09.95