

М.-Г. А. Швехгеймер

**ПЯТИ-, ШЕСТИ- И СЕМИЧЛЕННЫЕ ЛАКТИМНЫЕ ЭФИРЫ.
МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

(ОБЗОР)

Систематизированы и обобщены литературные данные о методах получения и химических превращениях 5–7-членных лактимных эфиров, опубликованные после 1970 года.

Ключевые слова: лактимные эфиры, методы получения, перегруппировки, реакции замещения, реакции циклизации, реакции рециклизации, реакции с раскрытием гетероциклического кольца.

Лактимные эфиры (ЛЭ) – циклические иминоэфиры – обладают высокой реакционной способностью и широко применяются в органическом синтезе в качестве исходных веществ. Наиболее часто используемыми и изученными являются ЛЭ, построенные на основе пяти-, шести- и семи-членных азотсодержащих циклов. Из них получены многие интересные соединения, находящие практическое применение, осуществлен полный синтез ряда алкалоидов, часто довольно сложного строения. В процессе изучения химических свойств ЛЭ были решены некоторые важные теоретические вопросы органической химии.

Несмотря на большой интерес многих исследователей к ЛЭ, известна лишь одна обзорная статья, опубликованная в 1970 г., в которой обобщены имевшиеся к тому времени данные о методах их получения и химических превращениях [1]. За последние 40 лет опубликовано большое число работ, в которых приводятся сведения о новых подходах к синтезу ЛЭ и огромный материал по их химическим трансформациям.

Первая часть настоящего обзора посвящена методам получения ЛЭ, при этом некоторые из них, рассмотренные в указанной статье [1], обсуждаются, как правило, в общем виде с упоминанием наиболее важных ссылок.

Во второй части обзора суммированы сведения о химических свойствах ЛЭ. В большинстве разделов обсуждаются их реакции с одной конкретной функциональной группой соединения, даже если в нем таких групп две или более. Поскольку ранее [1] было уделено достаточное внимание реакциям ЛЭ с аминами, а появившийся новый материал довольно однообразен и обширен, эти реакции описаны в сжатом виде, но с сохранением практически всех ссылок (см. раздел 2.5).

В специальный раздел (2.13) выделены реакции ЛЭ с бифункцио-

нальными соединениями, в результате которых происходит циклизация с образованием новых гетероциклических ядер. Отдельно рассмотрены процессы, сопровождающиеся раскрытием гетероцикла ЛЭ (2.14), а также реакции изомеризации (2.15). В завершение (3.16) описаны единичные реакции ЛЭ с соединениями, не соответствующими принятой классификации.

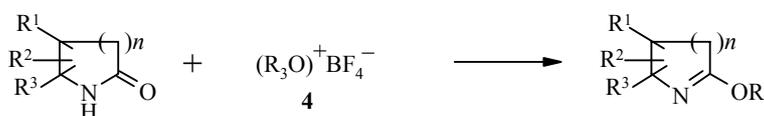
1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ЛАКТИМНЫХ ЭФИРОВ

В качестве исходных соединений при получении ЛЭ чаще всего используются γ -бутиро- (1), δ -валеро- (2) и ε -капролактамы (3), а также их производные.

1.1. Реакции лактамов с диалкилсульфатами или борфторидами триалкилоксония

Нагревание лактамов с диметилсульфатом [2–15], реже с диэтилсульфатом [4, 5, 15–17] – наиболее распространенный путь синтеза ЛЭ (табл. 1).

Вторым по частоте применения методом получения ЛЭ является обработка лактамов борфторидами триалкилоксония 4 при 20–25 °С [3, 4, 16–21] (табл. 2).



Т а б л и ц а 1

Реакции лактамов с диалкилсульфатами R₂SO₄

<i>n</i>	R	R ¹ , R ² , R ³ [ссылки]	Условия проведения реакции*	Выходы ЛЭ, %
1	Me	H, H, H [2–6]; H, H, 5-COOMe(Et) [7]; H, H, 5-Me [8, 9]	60–100 °С, 4–24 ч	30–88
2	Me	H, H, H [6, 10, 11]; H, H, 6-Me [9]; H, H, 6-Et [3]	кипячение, 4–24 ч или 60 °С, 12 ч [9]	55–84
	Et	H, H, H [17, 16]		
3	Me	H, H, H [3, 5, 10, 12–14]; H, H, 5-Me [10]; H, H, 5-Bu [10]; H, H, смесь 4- и 6-Me [10]; H, H, смесь 3- и 7-Me [15]; 4,4,6-Me ₃ [10]; 4,6,6-Me ₃ [10]	80–90 °С/ нагревание, 80 °С	58–81 86
	Et	H, H, H [15]	–	–

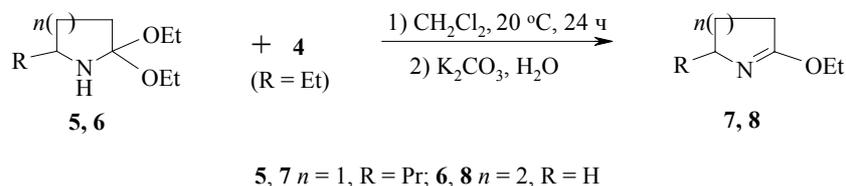
* Растворитель PhH [6, 10]; Et₃N, Et₂O [7]; Me₂CO [14].

Реакции лактамов с борфторидами триалкилоксония 4

<i>n</i>	R	R ¹ , R ² , R ³ [ссылки]	Условия проведения реакции*	Выходы ЛЭ, %
1	Me	H, 4-Me, 5-Et [20]	–	–
	Et	H, H, H [3, 16, 18, 19]; H, H, 3-Me [17, 19]; H, H, 4-Me [19]; H, H, 5-Me [17, 19]; H, H, 4-Ph; H, H, 5-Ph; H, H, 4-(4-MeC ₆ H ₄) [19]; H, H, 3-CH ₂ Ph [17]; H, 3-COOMe(Et), 4-Ph; H, 3-COOMe, 4-MeC ₆ H ₄ ; H, 4-Ph, 3-COOMe; H, 4-Ph, 3-Et; H, 4-Ph [19]	20–25 °C 6 ч [19] 12 ч [17], 12–20 ч [3, 18], 1 ч [16]	45–80 98 [16]
2	Me, Et	H, H, H [4], H, H, H [3, 4]	20 °C, 12 ч	84–92
3	Me, Et	H, H, H [3, 4]; H, H, H [21]	20 °C, 12 ч	80–94

* Растворитель CH₂Cl₂ (с Et₂O·HBF₄) [17], CH₂Cl₂ [3, 16, 18, 19].

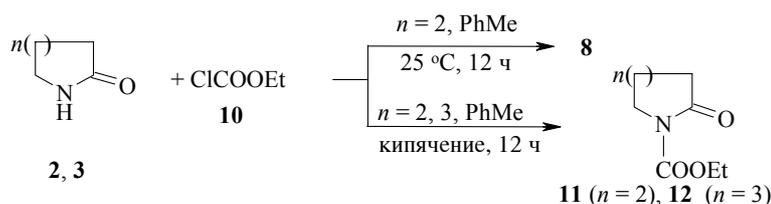
Обработка солью 4 (R = Et) диэтоксипроизводных 5, 6 привела также к ЛЭ 7, 8 с выходами 97.0 и 81.5% соответственно [22].



1.2. Другие методы синтеза лактимных эфиров

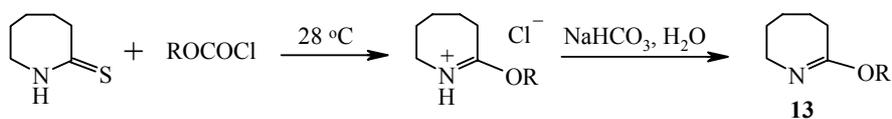
При обработке лактама 3 метиловым эфиром фторсульфоновой кислоты (9) (20 °C, 1 ч) с выходом 90% получен метиловый эфир капролактама [23]. В случае лактама 2 (20 °C, 1–2 ч, CH₂Cl₂) соответствующий ЛЭ был получен с выходом 78% лишь тогда, когда перед его выделением был удален избыток эфира 9. При избытке последнего вместо ЛЭ образуется N-метилпроизводное валеролактама [24].

В работах [25, 26] было показано, что условия оказывают существенное влияние на протекание реакции между лактамами 2, 3 и хлоругольным эфиром 10. Так, в результате взаимодействия последнего с лактамом 2 при 25 °C в толуоле был получен ЛЭ 8 с выходом 7%. В кипящем толуоле из соединений 2, 3 и эфира 10 с выходами 55–70% образуются соответствующие N-этоксикарбониллактамы 11, 12 [25].



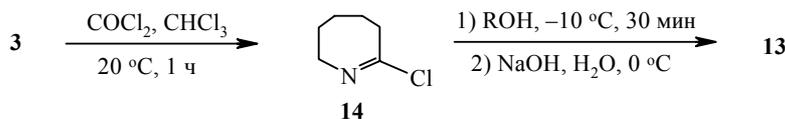
В более поздней работе [26] ЛЭ удалось получить с хорошими выходами (63–65%) взаимодействием лактамов **2** или **3** с эфиром **10** без растворителя при умеренной температуре (40–45 °С, 4 ч; 25 °С, 16 ч).

Разнообразные ЛЭ **13** синтезированы из тиокапролактама и эфиров хлоругольной кислоты в результате их выдерживания при 28 °С до прекращения выделения COS [27].



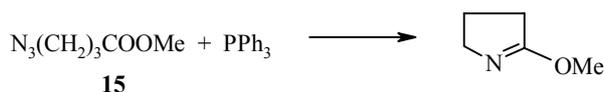
R, (продолжительность, мин), выход **13**, %: Et, (20), 83; CH₂CHMe₂, (20), 50; CH₂CMe₃, (45), 40

ЛЭ типа **13** получены также двухстадийным методом, который заключается в реакции капролактама **3** с фосгеном и последующей обработке образующегося хлорпроизводного **14** спиртом [28].



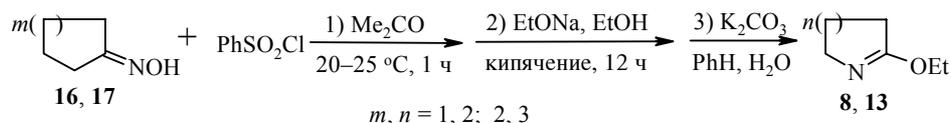
R, выход **13**, %: Me, 63; *i*-Pr, 61; циклогексил, 57; CH₂Ph, 49; Ph, 13; *t*-Bu, 0

Метилловый эфир 4-азидомаляной кислоты (**15**) под действием трифенилфосфина подвергается циклоконденсации с образованием метилового эфира бутиролактама [29].



ЛЭ образуются с высокими выходами (85–95%) при пропускании газообразного диазометана через раствор лактамов **1–3** в эфире при обычной температуре в присутствии силикагеля и бикарбоната натрия [30, 31].

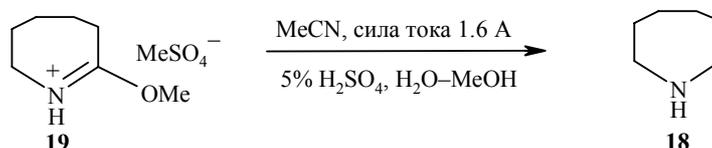
Оксимы алициклических кетонов **16**, **17** в результате взаимодействия с бензолсульфохлоридом и последующей обработке этилатом натрия и карбонатом калия претерпевают рециклизацию, превращаясь в эфиры валеро- и капролактимов **8** и **13** соответственно [26].



2. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛАКТИМНЫХ ЭФИРОВ

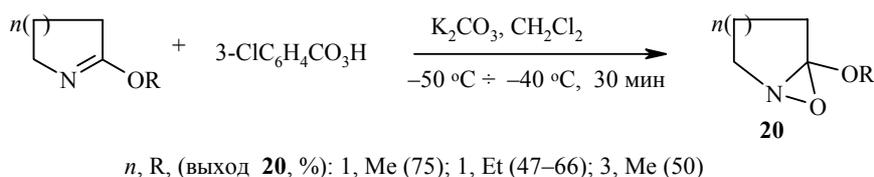
2.1. Восстановление

Эфиры бутиро- и капролактама, а также 4,4,6-триметилзамещенный эфир капролактама при гидрировании (120 °С, 200 атм, 4 ч) над катализатором $\text{Al}_3\text{Co}-\beta\text{-AlCo}-\text{Co}_2\text{C}-\text{Al}_2\text{O}_3$ (86.5:90:3.1:1.4) с высокими выходами превращаются в соответствующие тетра- и гексаметиленимины [32]. Гидрирование над никелевым катализатором метилового эфира валеролактама привело к пентаметиленимину с выходом 76.4% [32]. Гексаметиленимин (**18**) был получен с выходом 82% в результате катодного восстановления соли **19** в анолите 5% H_2SO_4 в смеси $\text{H}_2\text{O}-\text{MeOH}$ [33].

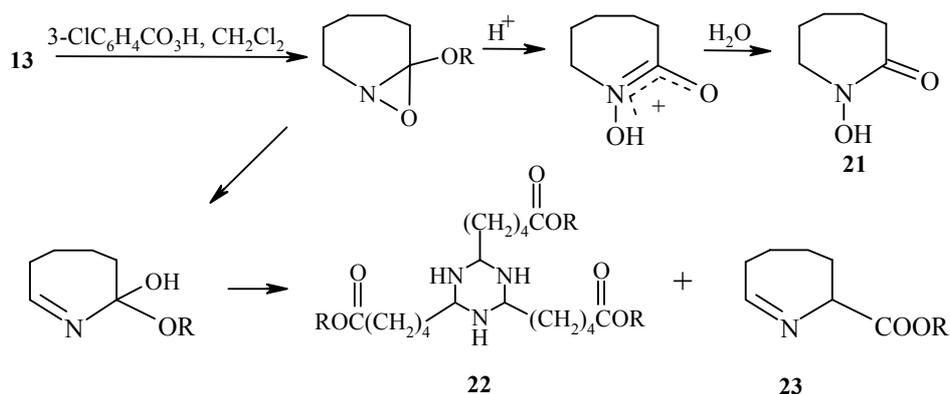


2.2. Окисление

При окислении ЛЭ из лактамов **2** и **3** 3-хлорнадбензойной кислотой при температуре от -50 до -40 °С в присутствии K_2CO_3 с хорошими выходами были получены соответствующие оксазиридины **20** [34, 35].



При проведении окисления при -60 °С и обработки реакционных смесей водой с невысокими выходами были выделены N-гидроксикапролактамы (**21**), а также сложные эфиры **22** в смеси с образующими их мономерами **23** [36, 37].



R, (выход **21**, выход **22**, %): Me, (3.0, 1.1); CH₂CH=CHPh (13.0, 13.0)

При окислении в тех же условиях ЛЭ (R = Me) из лактама **2** был выделен N-гидроксивалеролактам с выходом 10% [37].

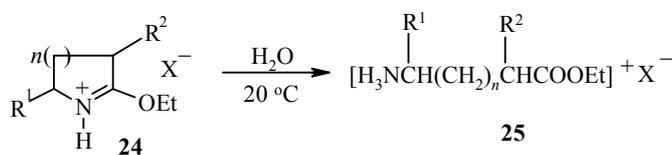
В результате окисления ЛЭ из капролактама **3** моноадфталевой кислотой (K₂CO₃, CH₂Cl₂, Et₂O, -60 °C ÷ -10 °C, 0.5 ч) образуются метиловый эфир 6-нитрозапроновой кислоты (выход 10%) и метиловый эфир 6-иминогексановой кислоты (выход 11%) [37].

Реакцией метилового эфира валеролактима с тетраацетатом свинца в ТГФ в присутствии полимера 4-винилпиридина (20 °C, 2 ч, 50 °C, 1 ч) синтезирован 3-ацетокси-2-метокси-3,4,5,6-тетрагидропиридин [38].

2.3. Реакции с неорганическими реагентами

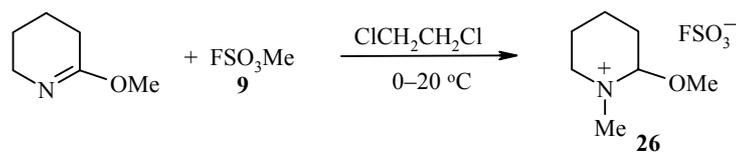
Метиловый эфир 4-фенилбутиролактима при кипячении в воде превращается в 4-фенилбутиролактим [21]. В той же работе показано, что это превращение происходит самопроизвольно при длительном выдерживании ЛЭ на воздухе.

Соли ЛЭ **24**, образующиеся с высокими выходами при действии газобразного HCl (Et₂O, 25 °C) или HBF₄ (CH₂Cl₂, 5 °C) на соответствующие ЛЭ, под действием воды при комнатной температуре превращаются в соли эфиров ω-аминокарбоновых кислот **25** [16, 17].

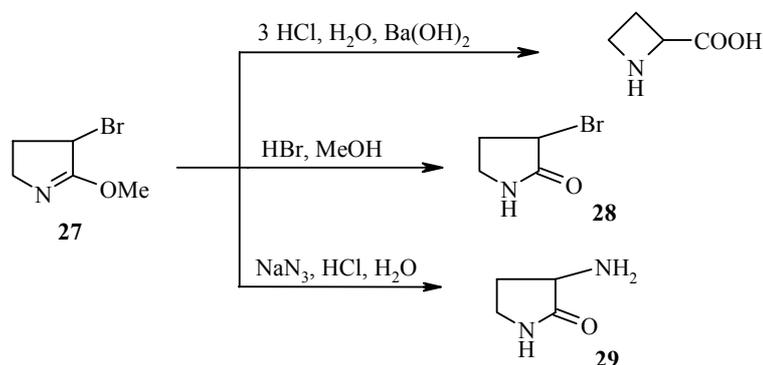


n, R¹, R², X, (продолжительность, ч), выход **25**, %: 1, H, H, Cl, (10), 88; 2, H, H, BF₄, (72), 90; 3, H, H, Cl, (24), 90; 3, H, H, BF₄, (72), 81; 1, H, Me, Cl, (144), 90; 1, H, CH₂Ph, Cl, (144), 86; 1, H, CH₂Ph, BF₄, (144), 87; 1, Me, H, Cl, (72), 93; 1, Me, H, BF₄, (72), 91

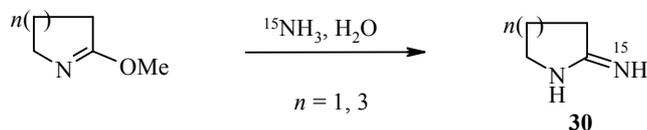
В результате реакции метилового эфира валеролактима с метиловым эфиром фторсульфоновой кислоты (**9**) с выходом 80% образуется фторсульфат **26** [24, 39].



Бромпроизводное **27**, полученное действием N-бромсукцинимиды на метиловый эфир бутиролактама, при обработке соляной кислотой и $\text{Ba}(\text{OH})_2$ рециклизуется в азетидинкарбоновую кислоту, при реакции с бромистым водородом в метаноле превращается в 3-бромбутиролактама (**28**), а при действии азиды натрия и соляной кислоты – в 3-аминобутиролактама (**29**) [40].

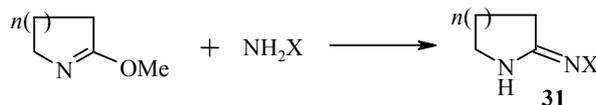


Обработкой метиловых эфиров бутиро- или капролактама водным раствором аммиака, содержащим изотоп азота ^{15}N , получены соответствующие меченые циклические амидины **30** [41].



Гидрохлориды замещенных циклических амидинов – производные пента- и тетраметиленимина, содержащие в положении 2 группировку $\text{NH}\cdot\text{HCl}$, получены действием хлорида аммония на метиловые эфиры 3- или 7-метилкапролактама [15], 7-пропилкапролактама [42], 4-метил-6-этилбутиролактама [20].

К производным лактамов **1–3** типа **31** привела обработка соответствующих ЛЭ гидроксиламинами, цианамидами или тиомочевинной [14, 43, 44].

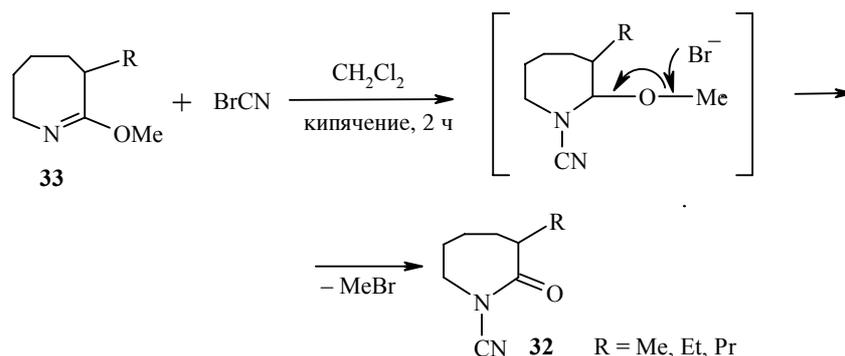


n, X , (условия), выход **31**, %: 3, OH (гидрохлорид), $(\text{NaHCO}_3, \text{MeOH}, \text{кипячение}, 15 \text{ ч})$ 87 [14]; 1, 2, 3, CN (MeOH, 20 °C, 2 ч), – [43]; 1, 2, 3, $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, (–), 65–72 [44]

Метилловый эфир бутиролактама конденсируется с гидроиодидом гидразина при комнатной температуре с замещением группы OMe на группу NHNH₂ и образованием гидроиодида 2-гидразино-Δ¹-пирролина (выход 80%) [45].

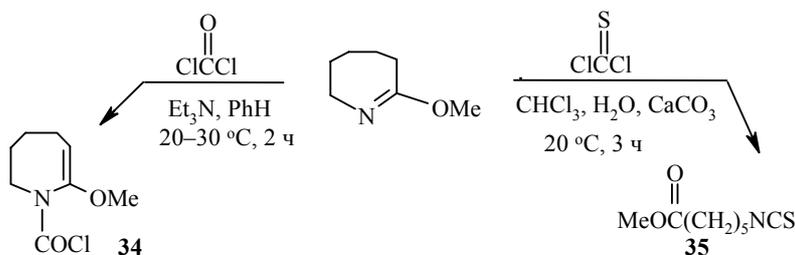
В результате реакций ЛЭ из бутиро- и капролактама с гидразингидратом получены 2-гидразинопирролидин и 2-гидразинопиперидин, которые без выделения были подвергнуты дальнейшим превращениям [46].

Производные 1-цианокапролактама **32** синтезированы взаимодействием ЛЭ **33** с бромцианом [32].



Реакцией метилового эфира капролактама с фосгеном в присутствии триэтиламина с выходом 94% получено его 1-хлоркарбонилпроизводное **34** [47]. Продукт взаимодействия фосгена с двумя молекулами того же лактимного эфира получить не удалось [47].

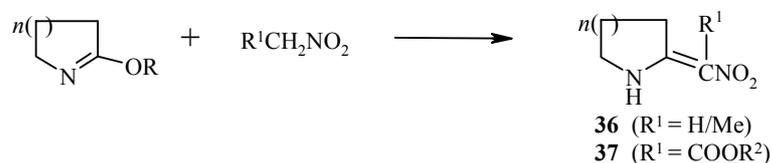
Совершенно иначе реагирует указанный ЛЭ с тиофосгеном: в этом случае с выходом 56% образуется изотиоцианат **35** [48].



2.4. Реакции с соединениями, содержащими активированные группы CH₂

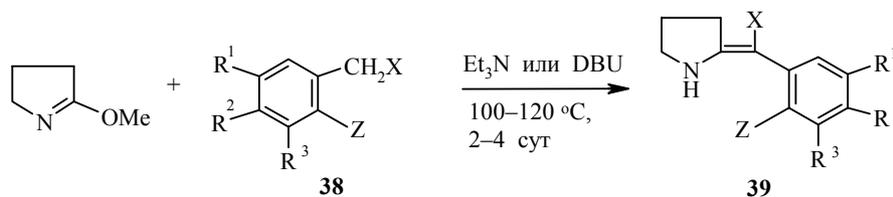
В результате реакций ЛЭ с соединениями, имеющими группы CH₂, атомы водорода которых активированы одной (X) или двумя (XX, XY) электроноакцепторными группировками, образуются производные тетра-, пента- или гексаметиленмина с заместителем =CHX, =CX₂ или =CXY в α-положении к атому азота цикла. Так, нагреванием эфиров валеро- или капролактама с нитрометаном [11, 49, 50] или нитроэтаном [49] без

растворителей получены продукты **36**, запатентованные в качестве инсектицидов [49]. Из эфиров нитроуксусной кислоты и этилового эфира бутиролактама синтезированы нитроэфиры **37** в виде смеси (3:2) (*E*)- и (*Z*)-изомеров.



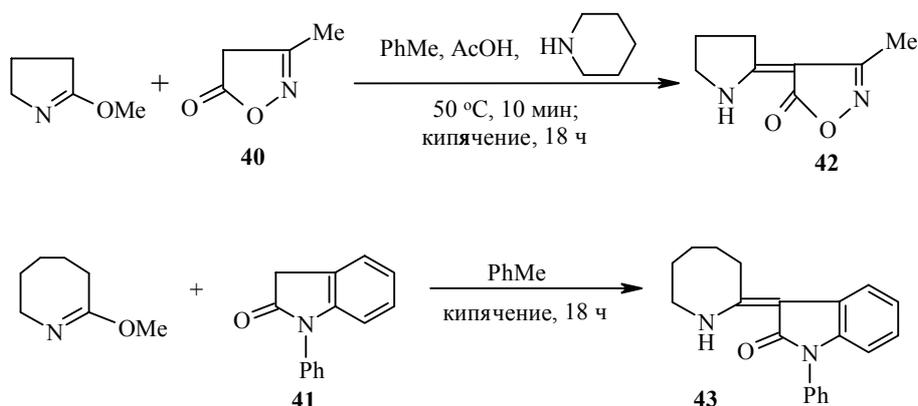
n, R, R^1 , (условия): 2, Me, H, (кипячение 3 сут) [11]; 2, Me/Et, H/Me (-) [49];
3, Et, H, (140–145 °C, выход 75%) [50]; 1, Et, COOR² (80 °C, 12 ч), R² = Et, выход 40%, R² = (-)-ментил, выход 30% [51]

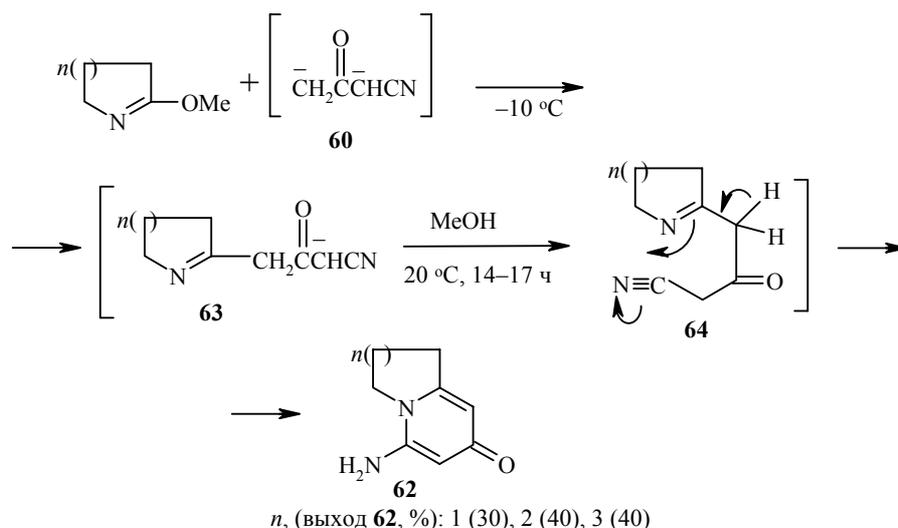
Нагревание метилового эфира бутиролактама с производными фенолуксусной кислоты **38** в присутствии триэтиламина или 1,5-диазабисцикло-[5.4.0]ундец-5-ена (DBU) в инертной атмосфере привело к соединениями **39** [52, 53].



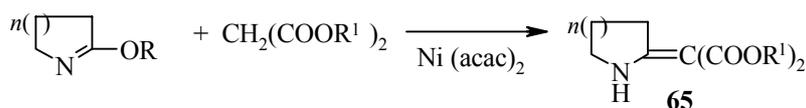
X = CN, R¹, R², R³, Z, (продолжительность, сут), выход **39**, %: H, OMe, H, H, (4), 51;
OMe, OMe, H, Br, (3), 79; OMe, Me, H, Br, (3), 64; OMe, OMe, Br, H, (2), 75 [52];
H, H, H, H, (4), -, [53]; X = COOMe, R¹+R² = OCH₂O, R³ = Z = H, (4), 10 [52]

Соединения **40** или **41**, содержащие в гетероциклическом ядре группировку -CH₂C(=O)-, при кипячении в толуоле образуют с ЛЭ из бутиро- или капролактама продукты кротоновой конденсации **42** или **43** с выходами около 50% [54, 55].



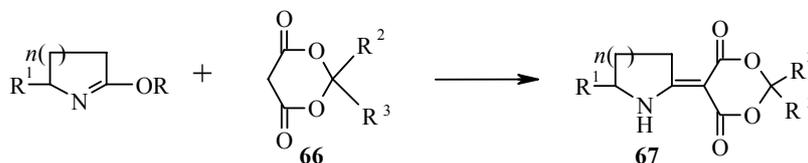


В ряде работ [57, 72, 73] изучены реакции ЛЭ с эфирами малоновой кислоты. Как правило, выходы конечных продуктов **65** были низкими (17–25%). Только в статье [73] сообщается, что выход диэфира **65** ($n = 1$, R = Me) составил 72%.



n , R, R¹, (условия): 1, Et, Et, (100 °C, 12 ч); 2, Et, Et, (-); 3, Et, Et, (-) [57]; 1, Me, Me, (кипячение, 2 сут) [72]; 1, Me, Me, (20 °C, 1 ч) [73]

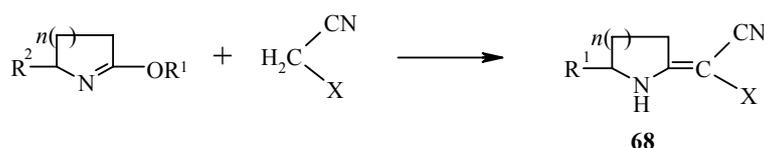
Известно большое число примеров конденсации ЛЭ с циклическими эфирами малоновой кислоты **66**, в различных условиях, приводящей к соединениям **67** [7, 9, 22, 58, 74, 75]. Однако полученные результаты не позволяют сделать определенные выводы о зависимости выходов продуктов **67** от строения исходных соединений и условий проведения реакции. О получении продуктов **67** ($n = 1-3$, R¹ = H, Me(CH₂)₀₋₁₄, R² = R³ = Me) заявлено в патенте [76].



$n = 1, 2, 3$; R = Me, Et; R¹ и R² = H, Me, Pr; R³ = H, Me, Pr, *i*-Pr. Растворитель, катализатор, температура, °C, продолжительность, ч (выход **67**, %): -, 80–130, 2–6 (20–85) [7, 22], -, 140–150, 2 (9) [22]; EtOH, -, 100, 6 (14) [22]; EtOH, -, кипячение, 1 (61) [22]; PhH, AcOH, пиперидин (58) [22]; Ph, Et₃N, кипячение, 24 (90) [58]; -, Ni(acac)₂, (82) [75]; CHCl₃, Ni(acac)₂, кипячение, (75–84) [9]; PhH, Et₃N, кипячение, 12 (58–94) [74]

Незамещенные, а также метоксикарбонил- или этоксикарбонилзаме-

щенные ЛЭ легко взаимодействуют с производными циануксусной кислоты и динитрилом малоновой кислоты, образуя соответствующие продукты **68** с умеренными (53–70%) или высокими (75–98%) выходами. Реакции с эфирами циануксусной кислоты [7, 77, 78] и ее амидом [77, 79] обычно проводят при 80–120 °С в течение 1–24 ч. При R¹ = Me, R² = H, X = COOMe продукт **68** был получен за 1 ч с выходом 90% уже при 20 °С [73]. Взаимодействие с амидом [80] и замещенными амидами циануксусной кислоты, а также с амидом циантиоуксусной кислоты [81] происходит при кипячении реагентов в ДМФА (3 ч), динитрил малоновой кислоты реагирует с ЛЭ при 20 °С (1 ч) без растворителя [73] или в спирте [82], а также при кипячении (3 ч) в ДМФА [80].

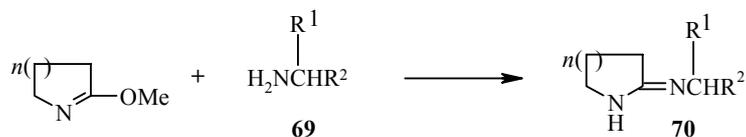


$n = 1, 2, 3$; R¹ = Me, Et; R² = H, COOMe, COOEt; X = COOMe, COOEt, CONH₂, CONHPh, CONHCH₂Ph, C(=S)NH₂, CN

2.5. Реакции с соединениями, содержащими группы NH₂ или NH

В этом разделе рассмотрено взаимодействие ЛЭ с органическими соединениями, содержащими первичные или вторичные аминогруппы, протекающее только за счет только этих групп. Реакции ЛЭ, включающие процессы циклизации или расщепления их кольца, с соединениями алифатического, ациклического или ароматического рядов, которые имеют также и другие функциональные группы, обсуждаются в других разделах. В связи с большим числом публикаций [83–128], в которых описаны реакции ЛЭ с аминами и огромным числом синтезированных соединений, этот материал рассматривается в сжатом, обобщенном виде.

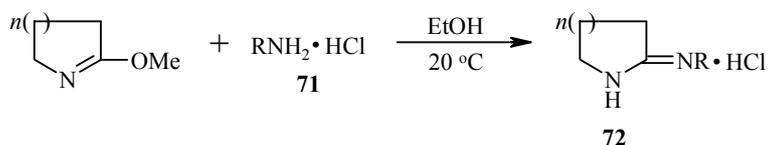
В ряде работ [83–89] изучено взаимодействие ЛЭ с первичными аминами **69**, содержащими различные функциональные группы (при R¹ = H, R² = Ar реакции проводились с гидрохлоридами аминов), и получены продукты взаимодействия только по аминогруппе **70**.



$n = 1-3$; R¹, R², (условия, выход **70**, %): R¹ = H, R² = CH(OMe)₂ [83], CH₂SO₃H [84], PhCO, 4-MeO-4-Cl-, 4-Br-, 4-O₂NC₆H₄ [85] (EtOH, 20 °С, 24–72 ч, 62–83%), (CH₂)₂SO₃H [84] (N₂, ДМСО, 110–120 °С, 1 ч, 82–90%); R¹ = COOH, R² = H, *i*-Pr, CH₂Ph [87] (110–120 °С, 1–3 ч, 5–25%); H, CH₂SH, CMe₂SH, (CH₂)₂SMe, (CH₂)₂CONH₂ [88] (MeOH, 20–25 °С, 4–10 ч, 43–93%; MeOH, 50–60 °С, 4–9 ч, 69–85%, в последних условиях реакции при R = CH₂SH 47% и CMe₂SH осуществлены с 2-этоксикарбонил-Δ¹-пирролином, выходы 80–86%); R¹ = (EtO)₂PO, R² = Ph, 4-Me-, 4-MeO-, 4-ClC₆H₄ [86] (PhH, кипячение 11 ч, 44–75%; 90–115 °С, 17–67%); MeCHSH, MeCHOH [89] (–, –)

Из ЛЭ и гидрохлоридов первичных аминов **71**, главным образом ацик-

лического ряда, при 20 °С без растворителя [90] или в спирте [91–95] синтезированы гидрохлориды **72**.

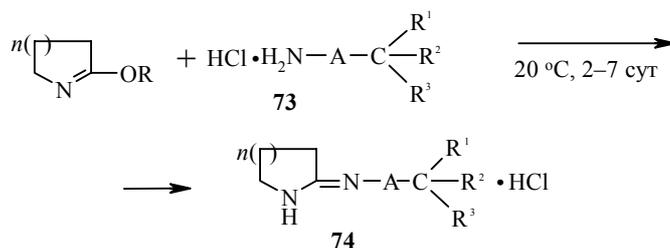


n , R: 2, 3, $\text{CHR}^1(\text{CH}_2)_m\text{CH}$ ($m = 1, 3$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, 4- ClC_6H_4 , *цикло*- C_6H_{11} , 2-тиенил [90]); 2, 3, 1-бензилциклопентил [91]; 1–3, 1- и 2-адамантил, 2-норборнил [92–94]; 3, 2-фенилцикло-пропил- и -циклобутил, 2-циклопентилциклопентил; 2, 2-циклогексилциклопентил [94];

2, 3, 2-фенилциклопентил; 3, 2-фенилциклогексил и -циклопентил, 2-(4-хлорфенил)- и 2-циклогексилциклопентил [94, 95]. Продолжительность реакции 1–33 сут [91–95].

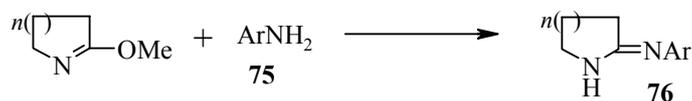
Выходы продуктов **72** 40–80% [94, 95]

Конденсацией ЛЭ (как правило, при 20 °С) с первичными аминами алкил-ароматического ряда или с их гидрохлоридами **73**, в которых фенильный или арильные заместители отделены от аминогруппы одним или несколькими атомами углерода, получено большое число продуктов **74** (выходы 25–93%) [94–107]. Эти реакции проводились при 20 °С (2–26 сут) [94–97, 101–107], при кипячении в ксилоле (10 ч) [100], Et_2O (16 ч) [103] или метиловом спирте [99].



$n = 1-3$, R = Me, Et, A – простая связь, CH_2 , CHMe, $(\text{CH}_2)_2$; $\text{R}^1 = \text{H}$, Me, Pr, Ph, $\text{R}^2 = \text{H}$, Me, *цикло*- C_3H_5 , $-\text{C}_4\text{H}_7$, $-\text{C}_5\text{H}_9$, $-\text{C}_6\text{H}_{11}$, $-\text{C}_7\text{H}_{13}$, Ph, Ar; $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_4$; $\text{R}^3 = \text{Ph}$, Ar

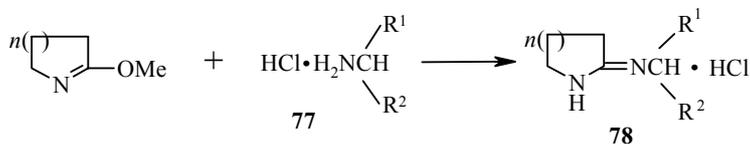
Взаимодействие ЛЭ с производными анилина **75** проводилось при нагревании в ксилоле (3 ч) [108] или при 140–150 °С (10 ч) [100], в результате чего были получены циклические амидины **76**.



n , Ar, выход **76**, %: $n = 3$, 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, –; 3- MeOC_6H_4 , –; 3- ClC_6H_4 , –; 2-(*i*-Pr)-3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_3$, –; 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, –[100]; Ph, 56; 2- ClC_6H_4 , 80; 4- MeOC_6H_4 , 37; 3, 4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 40; $n = 2$, Ph, 60; $n = 1$, 4- MeOC_6H_4 , 60 [108]

В патентах [100, 101, 109, 111] и статьях [97, 110] сообщается о реакциях

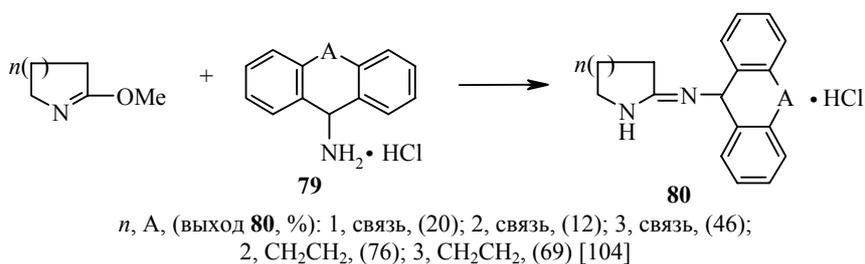
ЛЭ с первичными аминами или их гидрохлоридами **77**, содержащими би- или трициклические конденсированные фрагменты, отделенные от аминогруппы атомом углерода или (в одном примере [97]) группировкой CH=CH (при этом R² = *цикло*-C₃H₅).



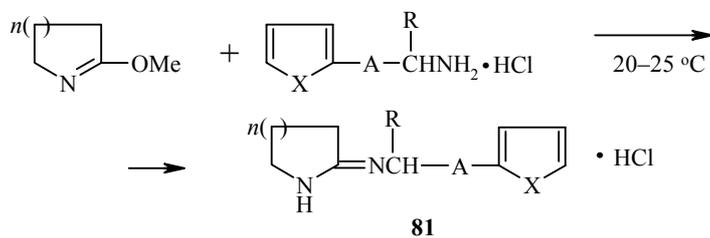
$n = 1-3$; R¹ = 1-нафтил, 2-метил-, 4-фтор-, 4-хлор-, 5,6- и 5,8-диметил-1-нафтил, 3-этил-, 5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил и 5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил, 6-бутил-, 1,1-диметилинданил, 2-флуоренил, 2-фенантрил, β-(1-нафтил)винил; R² = H, Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Ph, 2-MeC₆H₄, *цикло*-C₃H₅

Продукты **78** в большинстве случаев получены с выходами 50–82% [97, 110] выдерживанием реагентов при 20 °С 7 сут без растворителя [97–111] или в спирте [95], кипячением в метаноле (3 ч) [110] или ксилоле (10 ч) [100].

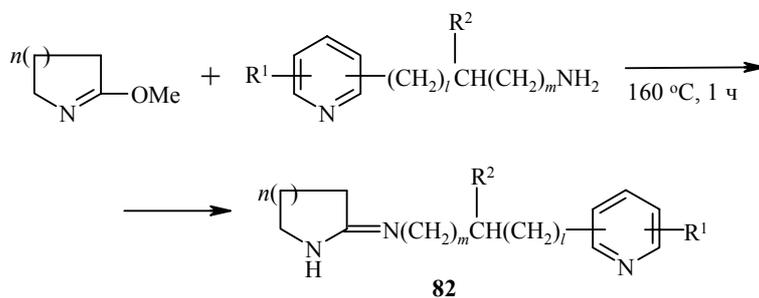
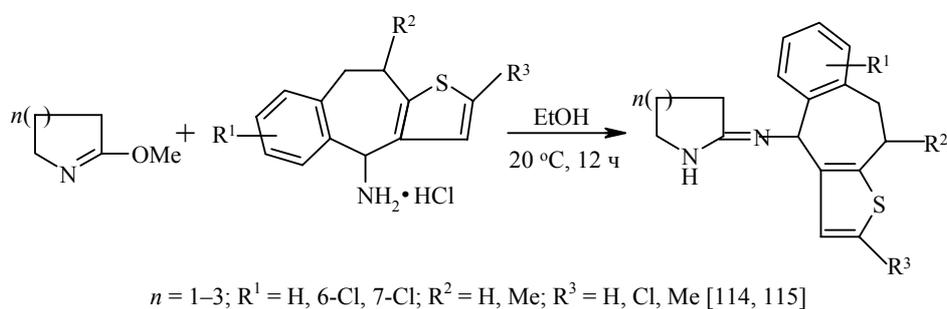
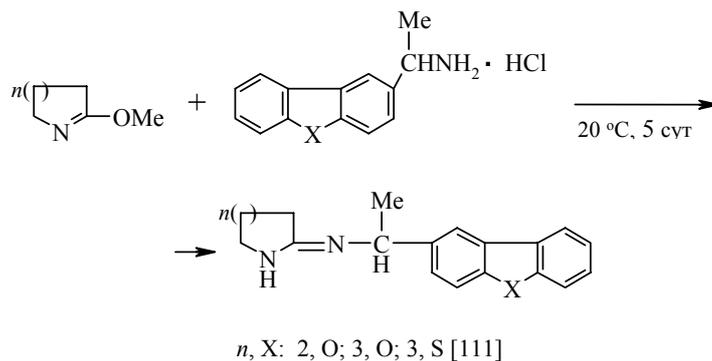
При конденсации ЛЭ с гидрохлоридами 9-аминофлуорена или 5-амино-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[*a,d*]циклопента общей формулы **79** в кипящем метаноле или при 20 °С в течение 2 сут образуются продукты **80**, в которых конденсированный трициклический фрагмент непосредственно связан с атомом азота заместителя [102].



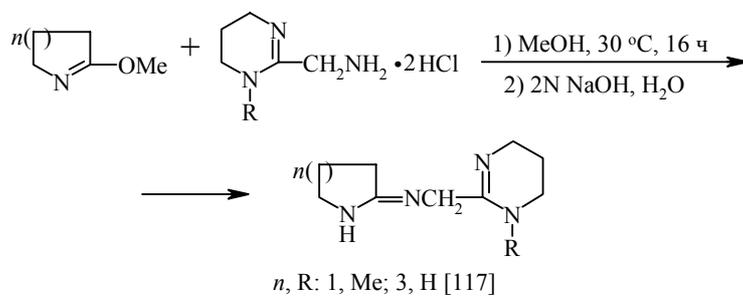
На приведенных ниже схемах суммированы данные о взаимодействии ЛЭ с разнообразными первичными аминами или их гидрохлоридами, содержащими в молекуле гетероцикл [97, 111, 114–120].

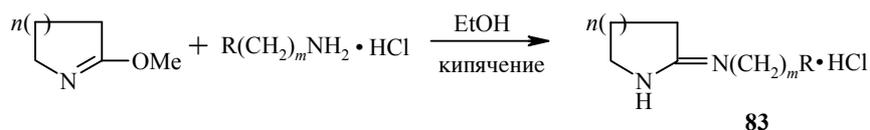
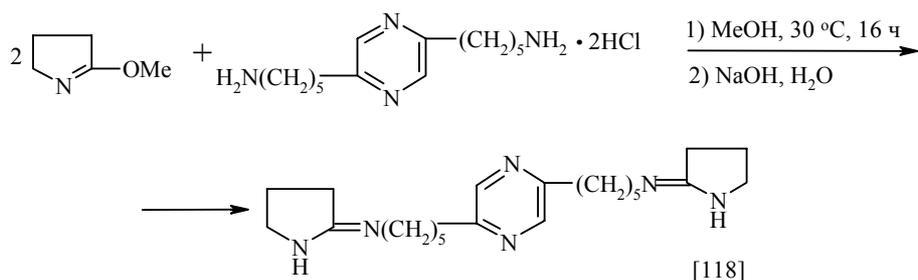


A = O, X, n , R, продолжительность, сут, (выход **81**, %): S, 2, *цикло*-C₃H₅, 12, (72); S, 3, *цикло*-C₃H₅, 7, (73); S, 4, *цикло*-C₃H₅, 21, (60); O, 2, Ph, 8, (81); O, 3, Ph, 5, (77); O, 4, Ph, 7, (60); S, 2, Ph, 8, (78); S, 3, Ph, 7, (60); S, 4, Ph, 8, (43). При A = CH₂, $n = 3$, X = S, R = Et в качестве ЛЭ был использован также 2-метокси-5-*трет*-бутил-Δ¹-пирролин (8 сут, 53%) [97]



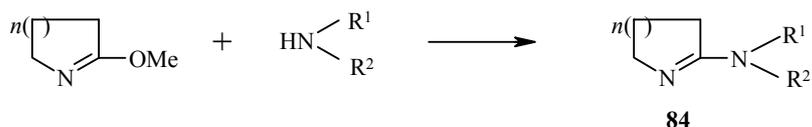
положение аминоалкила в ядре пиридина, R^1, R^2, l, m, n (выход **82**, %): 2, H, Ph, 0, 0, 2 (52); 2, 4-Me, Ph, 0, 0, 2 (80); 2, H, Ph, 0, 1, 2 (72); 2, H, Ph, 0, 0, 3 (65); 2, H, Ph, 0, 0, 1 (58); 2, H, Ph, 1, 0, 2 (43); 2, 6-Me, Ph, 0, 0, 1 (54); 4, H, Ph, 0, 0, 1 (63); 3, H, Ph, 0, 0, 1 (77); 4, H, Ph, 0, 0, 2 (48); 3, H, Me, 0, 0, 1 (83) [116]





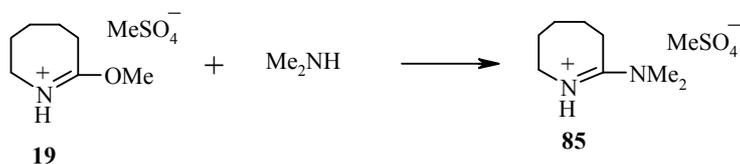
n , m , R, продолжительность, ч, (выход **83**, %): 2 и 3, 2, 6-OH, -SH или -NMe₂, 9-пуририл, 11 (74–91); 1–3, 2 и 3, 8-морфолино-, 1-пиперидинил-, 2, 3-диметил-7-ксантинил, 2 (50–84) [120]

Взаимодействие ЛЭ со вторичными аминами изучено на небольшом числе примеров [121–123]. Продукты типа **84** синтезированы со средними или высокими выходами в результате реакций реагентов при 20 °С или при кипячении в спирте.

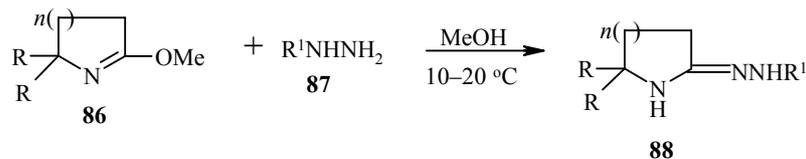


(условия), n , R¹+R² или R¹, R², выход **84**, %: (NH₄Br, 20 °С, 8 ч), 1, CH₂CH₂, 84; 3, CH₂CH₂, 74; 3, CH₂CHMe, 71 [121]; 2, (CH₂)₄, 94 (2 сут) [122]; (EtOH, кипячение 6–10 ч), 1, R¹ далее везде 3-(1,3-диметил-7-ксантинил)-2-гидроксипропил, CH₂CH₂OH, 62; 1, *i*-Pr, 65; 3, Me, 47; 2, CH₂CH₂OH, 42; 3, *i*-Pr, 10 [123]

В работе [124] взаимодействием соли **19** (из капролактама и диметилсульфата) с диметиламином получена соль **85**.

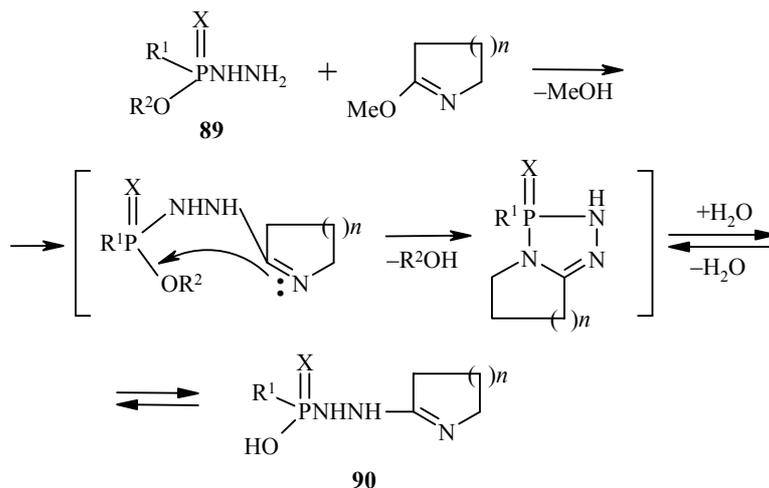


Выше были рассмотрены реакции по аминогруппе, связанной с атомом углерода алкильного, циклоалкильного или арильного заместителя. Описаны также реакции ЛЭ с соединениями, аминогруппа которых связана с гетероатомом (N, P, O). Так, ЛЭ **86** легко вступает в реакцию с арил-(гетарил)гидразинами **87**, образуя продукты конденсации **88** [125].



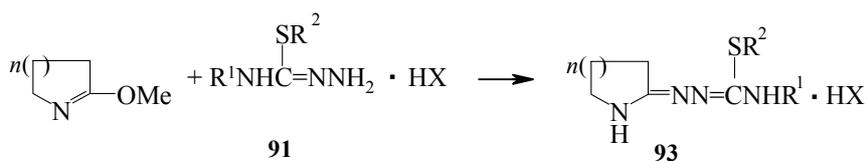
$n = 1, 3$; $R = \text{H, Me}$; $R^1 = \text{Ph, Ar, 2-пиридил, 2-бензотиазолил}$

В результате взаимодействия ЛЭ с производными фосфоновой или тиофосфоновой кислот **89** синтезированы соединения **90** [126].

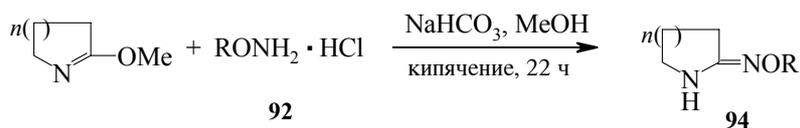


n, X, R^1, R^2 , (выход **90**, %): 1, S, OEt, Et (64); 1, S, Me, H (20); 2, S, OMe, H (44);
2, S, OEt, H (24); 3, S, OEt, H (24); 3, S, Me, H (55); 3, S, OEt, OH (37);
3, O, OPh, OH (10); 3, S, OMe, OH (91)

Из ЛЭ и солей **91** и **92** получены продукты **93** [127] и **94** [128] соответственно.



$n = 1, 2, 3$; $X = \text{I}$; $R^1 = \text{H, Me, Ph}$; $R^2 = \text{Me, Et}$; $X = \text{Br}$, $R^1 = \text{H, Et}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$

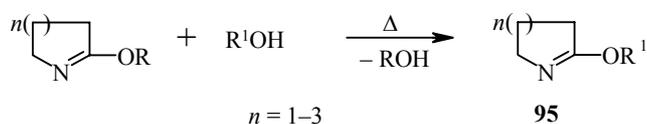


n, R : 1, CH_2Ph ; 1, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-2$; 1, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-4$; 1, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}-2,6$; 2, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-2$;
2, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-3$; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2-2, 4$; 2, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2-2,6$

В заключение необходимо отметить, что многие соединения, синтезированные реакциями ЛЭ с аминами, проявляют широкий спектр биологической активности: они являются ингибиторами свертывания крови [102, 104–106, 109–112], проявляют гипогликемическую [91, 93–95, 104, 108, 109], противовирусную [92, 93, 103], противовоспалительную [104], противоопухолевую [119] или антидиабетическую [92] активность, а также рекомендованы в качестве фунгицидов [87, 125, 128] или добавок, повышающих продуктивность животных [100].

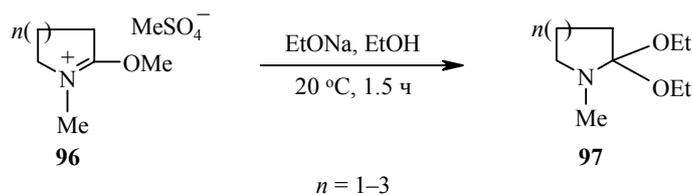
2.6. Реакции со спиртами

При взаимодействии ЛЭ ($n = 1-3$, $R = \text{Me, Et}$) со спиртами происходит переэтерификация с образованием соответствующего ЛЭ **95** и выделением MeOH или EtOH . Реакции проводятся при нагревании, обычно с отгонкой спирта. Так, из эфира капролактама ($n = 3$, $R = \text{Me}$) и бензилового спирта (5.5 ч, конечная температура 120°C) с выходом 82% был получен ЛЭ **95** ($n = 3$, $R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$) [94]. В случае эфира бутиролактама ($n = 1$, $R = \text{Me}$) и октилового спирта (5 ч, бензол, атмосфера N_2 , конечная температура 120°C) с выходом 53.6% синтезирован ЛЭ **95** ($n = 1$, $R^1 = \text{C}_8\text{H}_{17}$) [5]. Взаимодействие фторированного спирта $\text{C}_6\text{F}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ с ЛЭ изучено более подробно для разных соотношений реагентов и продолжительности процесса [5]. На примере эфиров бутиро- ($n = 1$, $R = \text{Et}$) и капролактама ($n = 3$, $R = \text{Me}$) показано, что выход продукта **95** заметно возрастает с увеличением продолжительности процесса: с 50% (17 ч) до 74% (36 ч) в первом случае и с 34.7% (6 ч) до 98.5% (17 ч) – во втором.



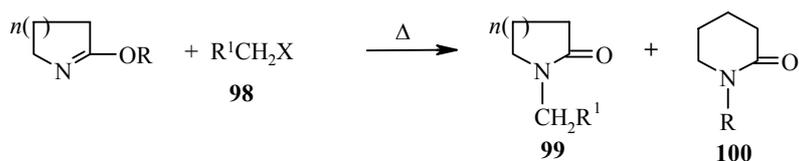
Для определения относительной реакционной способности эфиров бутиролактама ($R = \text{Me, Et}$) и капролактама ($R = \text{Me}$) их смеси нагревали с указанным фторированным спиртом при 120°C в течение 5 и 8 ч в вакуумированных ампулах и определяли соотношения образующихся при этом продуктов переэтерификации [5]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что переэтерификация метилового эфира капролактама протекает в 3–5 раз быстрее по сравнению с метиловым и этиловым эфирами бутиролактама [5].

В результате обработки этилатом натрия в спирте солей **96**, образующихся при реакции лактамов **1–3** с диметилсульфатом, синтезированы диэтоксипроизводные **97** с выходами 40–60% [6].



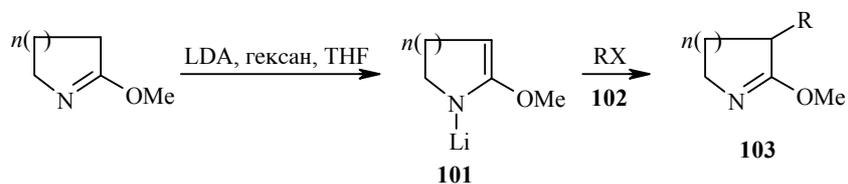
2.7. Реакции с галогенпроизводными

При нагревании ЛЭ из лактамов **1–3** с галогенпроизводными **98** в ДМФА или без растворителя с выходом 64% в случае хлорида (кипячение в ДМФА) [77] и с выходами 87–98% в случае бромидов или иодидов (60–100 °С, 1–6 ч) [3] были синтезированы N-замещенные лактамы **99**. Реакцию с иодидом $(\text{MeO}_2\text{C})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{I}$ проводили при 110 °С в атмосфере азота (выход продукта **99** не указан) [129]. При большей продолжительности реакции в ряде случаев наряду с продуктом **99** был выделен также N-R-замещенный лактам типа **100**. Так, в результате нагревания в ДМФА (60 °С, 48 ч) ЛЭ ($n = 2$, R = Me) с этилиодидом продукты **99** и **100** были получены с выходами 18 и 65% соответственно. С увеличением продолжительности процесса до 240 ч выход соединения **99** возрос до 52%, а соединения **100** снизился до 34%. В тех же условиях за 10 ч из бензилбромида также были получены продукты **99** и **100** с выходами 80 и 12% соответственно. В случае наименее реакционноспособного β-фенилэтилбромида выходы соединений **99** и **100** составили 27 и 12% (100 °С, 28 ч).



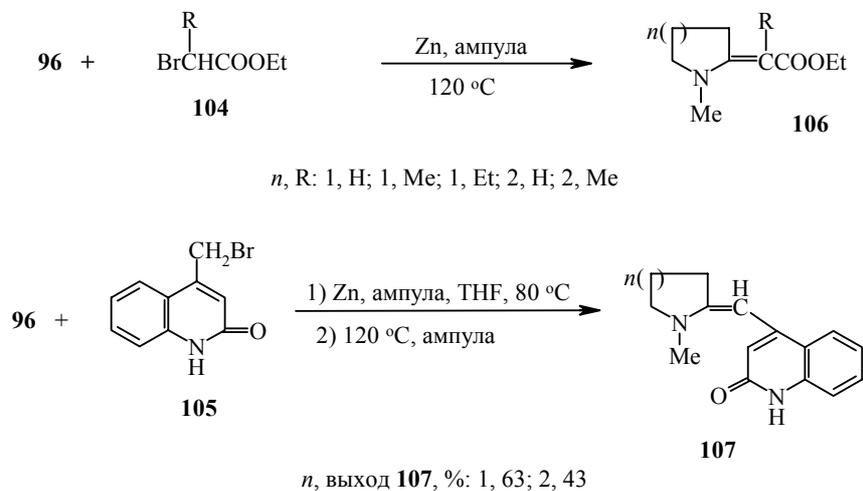
X = Cl, $n = 1$, R = Me, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$ [77]; X = Br, $n = 1-3$, R = Me, Et, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_{2-3, 4}$, CH_2COPh , $\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_3$, $(\text{OMe})_{2-3, 4}$ [3]; X = I, $n = 2$, R = Me, Et, $\text{R}^1 = \text{H}$, Me, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{COOMe})_2$ [3, 129]

При действии литийдиизопропиламида (LDA) на ЛЭ из валеро- или капролактама происходит изомеризация двойной связи в ЛЭ с образованием соединений **101**, которые реагируют с галогенпроизводными **102**, превращаясь в ЛЭ **103** [23, 130]).



n , R, X, °С, продолжительность, ч, (выход **103**, %): 3, Me, Br, 0, 3, (68); 3, Et, Br, 0, 3, (65); 3, Pr, Br, 0, 3, (70) [23]; 2, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})=\text{CH}_2$, I, 20, 0.33, (60); 2, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, I, 20, 4, (56); 2, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Me})\text{Cl}$, Cl, 20, 12, (37) [130]

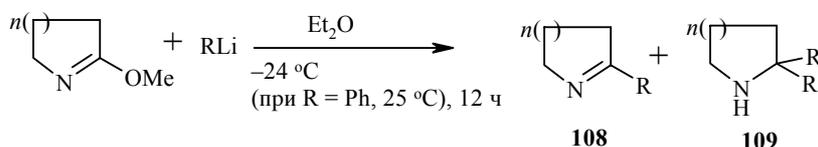
Из солей **96** и бромидов **104** или **105** по реакции Реформатского при нагревании в запаянных ампулах синтезированы соединения **106** или **107** с выходами 43–63% [131].



1-Триметилсилилбутиролактам получен с выходом 19% реакцией ЛЭ из бутиролактама (R = Me) с триметилхлорсиланом при 70 °С в течение 40 мин [132].

2.8. Реакции с металлоорганическими соединениями

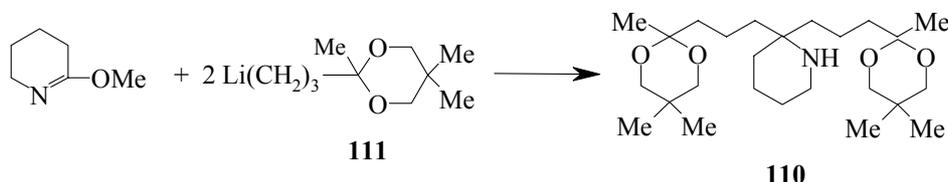
При изучении взаимодействия ЛЭ с литийорганическими соединениями было показано, что выходы продуктов **108** и **109** зависят от соотношения ЛЭ:RLi. Так, если оно равно 1:1, то получаются их смеси ($n = 1-3$, R = Pr, Bu) либо один продукт **108** (при $n = 2$, R = Me реакция не проходила). При соотношении 1:5 соединение **108** образуется только с *t*-BuLi (при $n = 3$ это единственный продукт, при $n = 1, 2$ получены его смеси с соединением **109**), в остальных случаях с выходами 60–75% было синтезировано соединение **109** [133].



ЛЭ: RLi = 1:1; $n = 1-3$; R = Me, Pr, Bu, *t*-Bu, Ph; выходы продукта **108** 0–85%, **109** 0–33%;
 ЛЭ: RLi = 1:5; $n = 1-3$; R = Pr, Bu, *t*-Bu, Ph; выходы продукта **108** 0–68%, **109** 0–75%

Выход продукта **110** реакции метилового эфира валеролактама с двукратным избытком 2',2'-диметилпропиленкетала 5-литийпентан-2-она (**111**) существенно зависит от методики проведения процесса. Наиболее высокий выход (80%) α, α -дизамещенного пентаметиленимина **110** был достигнут

при добавлении ЛЭ к кеталю **111** в пентане, выдерживании реакционной смеси в атмосфере аргона при 0 °С в течение 12 ч и далее при 20 °С в течение 5 сут [134].



Обработкой ЛЭ из бутиролактама (R = Et) двумя молями аллилмагни-бромидом (Et₂O, 25 °С, 12–20 ч) с выходом 78% был получен α,α-диаллилтетраметиленимин. α-Фенилзамещенные тетра-, пента- и гексаметилен-имины синтезированы из эфиров бутиро-, валеро- или капролактама и фенилмагнибромидом при нагревании в ксилоле (120 °С, 4 ч) [20]. Однако в той же работе отмечается, что метиловый эфир бутиролактама не реагирует с 3-броммагнииндолем даже в более жестких условиях (130 °С, 20 ч). В статье [135] упоминается (без указания условий и выходов) о синтезе 2-замещенных Δ²-пирролинов взаимодействием ЛЭ из бутиролактама (R = Me) с реактивами Гриньяра RMgBr (R = Ph, MeC₆H₄-4, MeOC₆H₄-4, FC₆H₄-4).

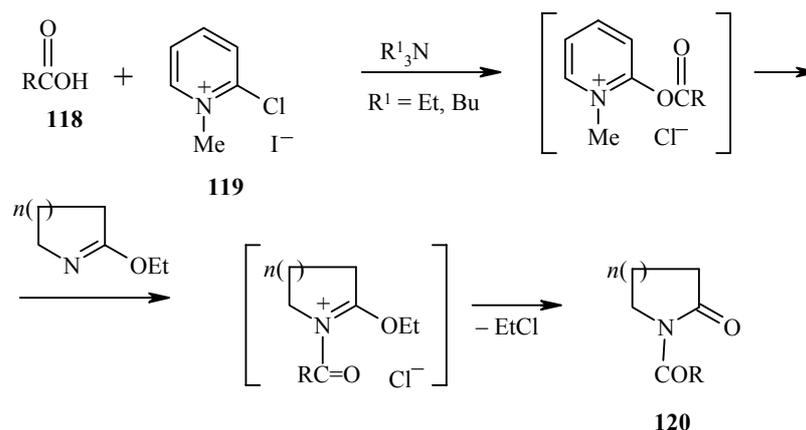
По данным работы [136], в результате нагревания метилового эфира капролактама с метилмагниидом (150 °С, 30 мин) и последующей обработки реакционной смеси водой образуется капролактама (выход 78%).

2.9. Реакции с хлорангидами сульфоновых, фосфоновых и тиофосфоновых кислот

ЛЭ из лактамов **1–3** взаимодействием с хлорангидами сульфокислот RSO₂Cl (R = Me, Ph, C₆H₄Me-4) в присутствии солей тетрабутиламония Bu₄N⁺X⁻ (X = Cl, Br, I) в CH₂Cl₂ (25 °С, 16 ч) с выходами 62–76% образуются производные бутиро-, валеро- и капролактама, содержащие заместитель RSO₂ у атома азота.

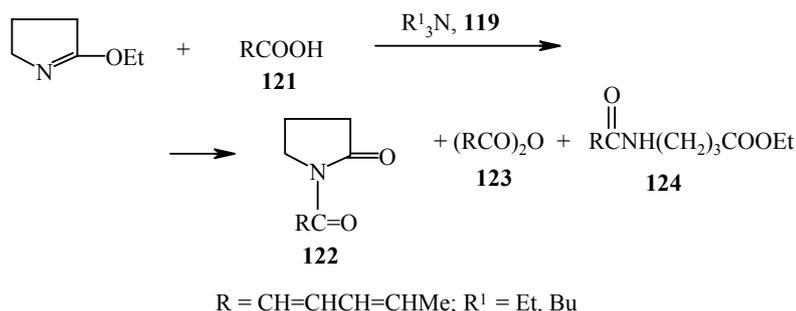
Повышение температуры реакции от 25 до 40 °С практически не влияет на выходы этих продуктов [4]. В ТГФ или PhH при 25–80 °С указанные реагенты не вступают в реакцию. При использовании диметилформаида в качестве растворителя были получены следующие результаты: R, температура, °С, выход, %: Me, 25, 0; Me, 153, 80; Ph, 25, 0; Ph, 153, 74; C₆H₄Me-4, 25, 0; C₆H₄Me-4, 153, 73 [4].

Взаимодействием метиловых эфиров бутиро- или капролактама с хлор-



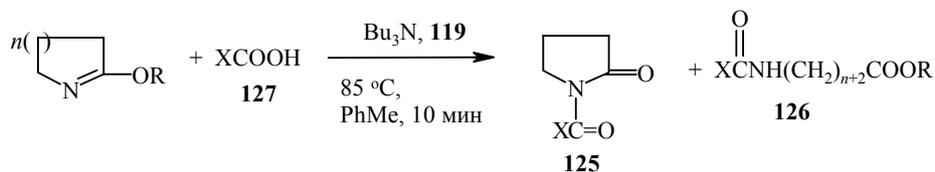
n, R : 1, $(\text{CH}_2)_2\text{COMe}$, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHMe}$; 1 и 2, CH_2Ph , $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, $(\text{CH}_2)_6\text{Me}$, $(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{Me}$; 2, $(\text{CH}_2)_2\text{COOMe}$. Выходы **120** 70–91%

При изучении реакции этилового эфира бутиролактама с кислотой **121** также были использованы две методики: 1) к смеси ЛЭ, соли **119** и кислоты **121** прибавляли Et_3N в $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$; 2) кислоту **121** и R_3N прибавляли к смеси ЛЭ и соли **119**. Оказалось, что в зависимости от методики и условий проведения процесса из реакционных смесей можно выделить продукт **122**, продукты **122** и **123** (методика 1) или **122**, **123**, **124** (методика 2) [140].



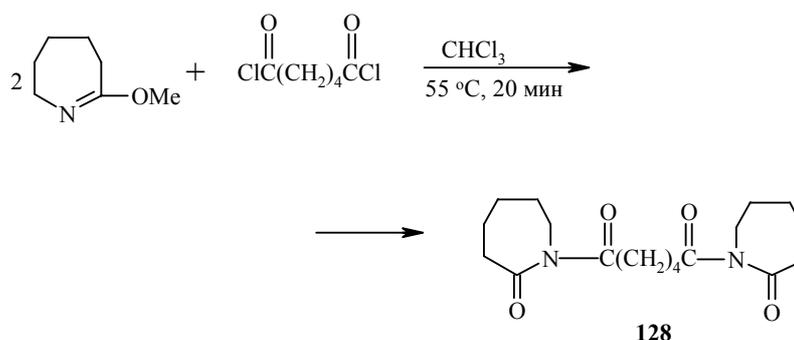
Методика, (условия), выход **122**, **123**, **124**, %: 1, (0 °C, 1 ч), –, 93, –; (50 °C, 1 ч), 11, 70, –; 2, (с Et_3N , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 50 °C, 4 ч), 59, 8, 17; (MeCN, 50 °C, 4 ч), 61, 8, 14; (MeCN, кипячение, 4 ч), 60, 6, 14; 2, (с Bu_3N , 90 °C, 2 ч), 63, 7, 18

Смеси соединений **125** и **126** были получены в результате конденсации эфиров бутиро- или валеролактама с кислотами **127** в присутствии соли **119** [140–142].

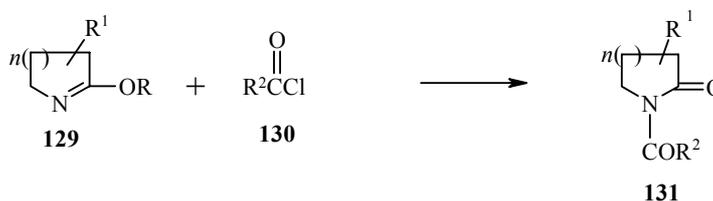


$X = \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHC}=\text{CHCHBu} \\ | \quad | \\ \text{OH} \end{array}$; n, R, R^1 , выход **125**, **126**, %: 1, Et, Me, 30–37, 10–18; 2, Et, Me, 27, 28; 1, Me, H, 36, 16

В результате реакции метилового эфира капролактама с хлорангидридом уксусной кислоты в присутствии триэтиламина с выходом 63% образуется 1-ацетил-2-метокси-4,5,6,7-тетрагидроазепин [47]. Взаимодействие реагентов в отсутствие оснований протекает иначе. Так, из того же ЛЭ и дихлорангирида адипиновой кислоты синтезировано соединение **128** [143].



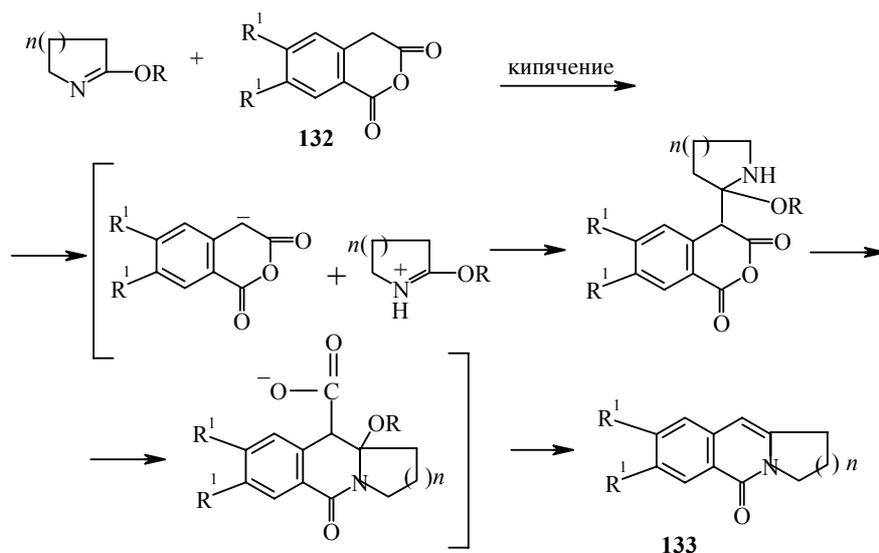
Из замещенных эфиров валеро- и капролактама **129** и хлорангидридов **130** синтезированы разнообразные N-ациллактамы **131** [143, 144]. Однако попытки синтеза продуктов **131** не всегда были успешны [47, 143].



(условия) n , R, R¹, R², выход **131**, %: (CHCl₃, 55 °C, 20 мин), 2, Me, H, Ph, –; 3, Me, H, Me, 95; 3, Me, H, (CH₂)₈Me, – [143]; (DMF, KBr, 60 °C, 24 ч), 2, Et, H, CH₂ (индолил-3), 71; 2, Et, 4-CH₂COOEt, CH₂(индолил-3), 70 (за 32 ч) [144]; (PhMe, кипячение, 1 ч), 3, Me, H, Me, – [47]

N-Ацилпроизводные капролактама синтезированы с выходами 67–75% также при кипячении метилового эфира капролактама с LiH или NaN в бензоле (6 ч), последующем действии хлорангирида 2-фуранкарбонной или бензойной кислоты (кипячение в бензоле 1–6 ч, далее выдерживание при 25 °C, 19 ч) и обработке реакционной смеси соляной кислотой или LiOH в H₂O [145].

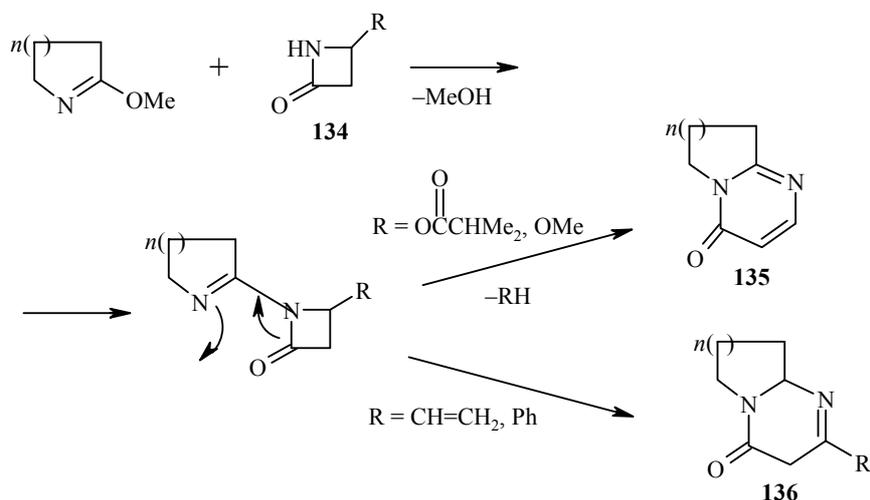
Взаимодействием ЛЭ из лактамов **1–3** с гомофталевыми ангидридами **132** синтезированы конденсированные гетероциклические соединения **133**, для объяснения образования которых предложена приводимая далее схема [146, 147].



n, R, R^1 , (условия): 1, 2, Me, H/Me, OMe (1 ч, при $n = 1$, растворитель PhMe; при $n = 2$ – PhCl [146]); 1–3, Et, H (48 ч, PhMe) [147]

Кипячение 4-R-замещенных амидов ($R = \text{Me}, \text{OMe}$) или тиамида ($R = \text{OMe}$) бензойной кислоты с избытком метилового эфира капролактама приводит к гексаметиленiminaм, имеющим в положении 2 заместитель $\text{NC}(\text{X})\text{C}_6\text{H}_4\text{R}-4$ (выходы при $\text{X} = \text{O}$ 82–87%, при $\text{X} = \text{S}$ – 53%) [148].

Ниже приведены примеры взаимодействия ЛЭ с лактамами, поскольку последние можно рассматривать как N-замещенные циклические амиды. Так, в результате конденсации эфиров бутиро- или капролактама с замещенными пропиолактамами **134**, в зависимости от природы заместителя R в последних, образуются соединения **135** (выходы 72–85%) либо **136** (выходы не указаны) [149, 150].



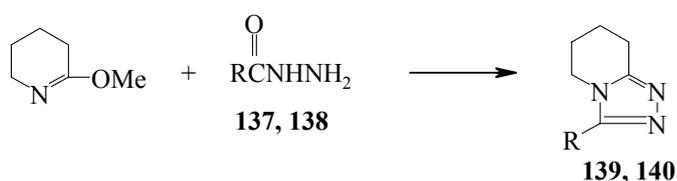
n, R , (условия): 1, OCCHMe_2 , (120 °C, 1 ÷); 3, OMe, (120–130 °C, 8 ÷); 1, 3, $\text{CH}=\text{CH}_2$ (не указаны) [149]; 1, Ph, (130 °C, 3 ÷; 180–200 °C, 2 ÷) [150]

При реакции метилового эфира капролактама с бутиролактамом (140–150 °C,

6 ч) также наблюдается выделение метанола и с выходом 34% образуется 2-(2-оксопирролидино)гексаметиленимин [151].

Метилевый [45] и этиловые эфиры R-бутиролактама [R = 4-Ph, 4-(C₆H₄Me-4), 5-Me] [152] легко реагируют с гидразидами R¹CONHNH₂ (R¹ = 2-фурил, 5-нитро-2-фурил, Ph [45], Me) [152] в метаноле (20 °С, 18–20 ч) с образованием соответствующих гидразонов (выходы 72–93%).

Гидразон бутиролактама образуется и при нагревании метилового эфира бутиролактама с гидразидом бензойной кислоты **137** в кипящем бензоле (выход 60%). В то же время, при взаимодействии гидразидов **137** [153] и **138** [154, 155] с эфиром валеролактама в кипящем ксилоле аналогичные продукты *in situ* циклизируются в производные 1,2,4-триазолопиридина **139** (выход 35%) и **140** (выход 73%) соответственно.

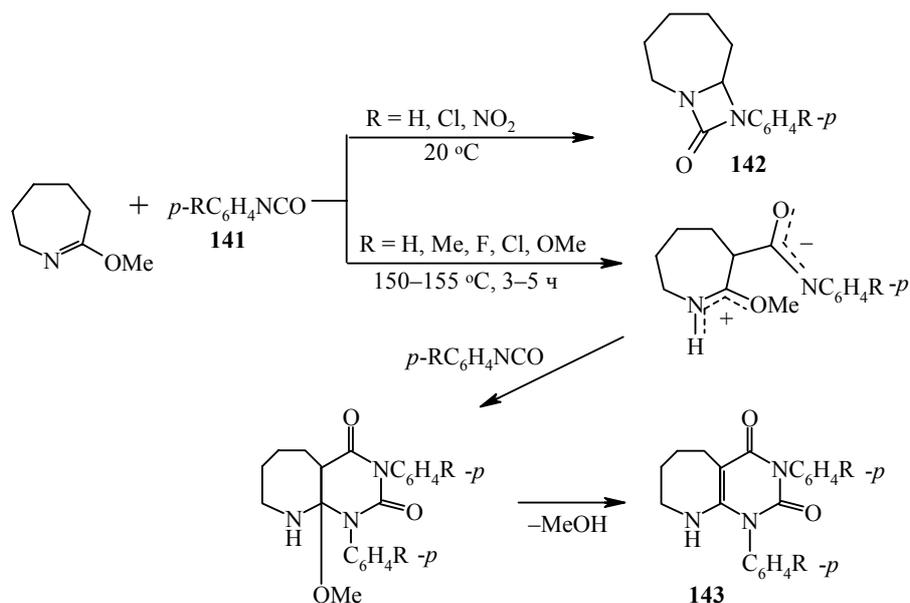


137, 139 R = Ph; **138, 140** R = (CH₂)₃N(CH₂CH₂)₂NC₆H₄Me-2

2.11. Реакции с изоцианатами

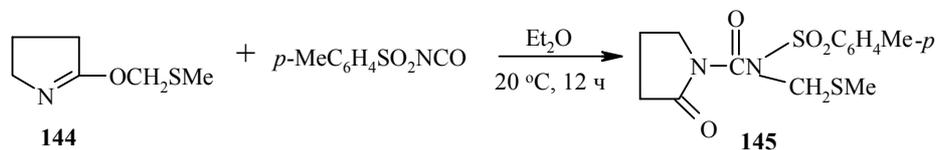
В зависимости от температурного режима процесса и размера цикла в ЛЭ реакции последних с арилизоцианатами протекают неоднозначно с образованием различных соединений. Так, при взаимодействии метиловых эфиров изобутиро- и изовалеролактимов с изоцианатами 4-R-C₆H₄NCO (R = H, Cl, OEt) (20 °С, 3–7 сут) происходит присоединение по NCO группе с образованием ЛЭ, содержащих в положении 3 заместитель CONHC₆H₄R-4. Выходы таких амидов – производных бутиролактама составляют 20 (R = OEt) – 43% (R = H), производных валеролактама – 65–70% [156, 157].

С другой стороны, в результате реакции ЛЭ из капролактама с изоцианатами **141** (R = H, Cl, NO₂) при комнатной температуре образуются бициклические соединения **142**. Если R = H или Cl, процесс длится 20 или 10 сут и выходы продуктов **142** составляют 45 и 53% соответственно. При R = NO₂ реакционная способность изоцианата резко возрастает, реакция завершается на порядок быстрее и выход продукта **142** достигает 87% [158].



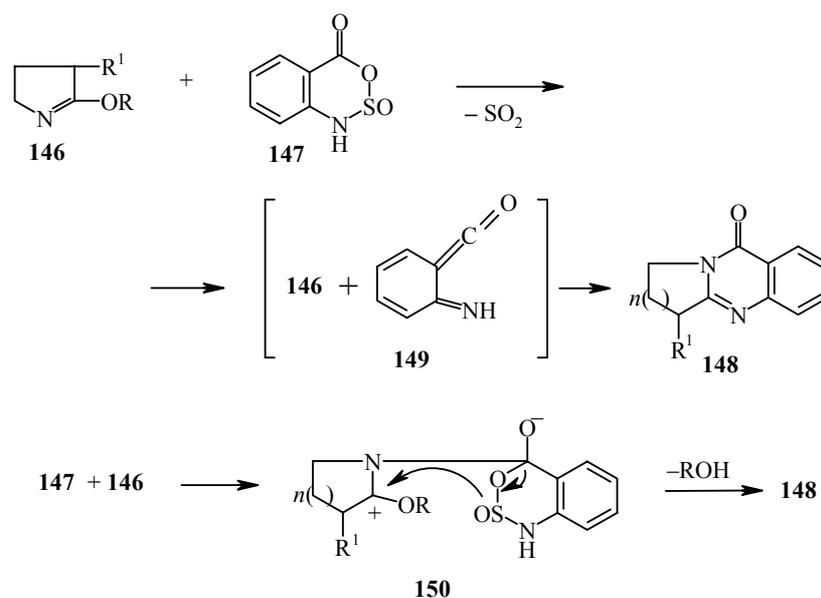
Интересно, что при проведении реакции того же ЛЭ с изоцианатами **141** ($R = \text{H, Me, F, Cl, OMe}$) при $150\text{--}155\text{ }^\circ\text{C}$ (3–5 ч) были получены совершенно другие соединения **143**. Очевидно, в этих условиях во взаимодействии участвует изомерная форма ЛЭ со связью $C_{(2)}=C_{(3)}$ и процесс включает реакцию 1,4-диполярного циклоприсоединения [159]. Выходы продуктов **143** невысоки: 12% ($R = \text{OMe}$) и 38% ($R = \text{H}$).

В результате реакции ЛЭ **144** с тозилизотиоцианатом было синтезировано производное бутиролактама **145** [160].



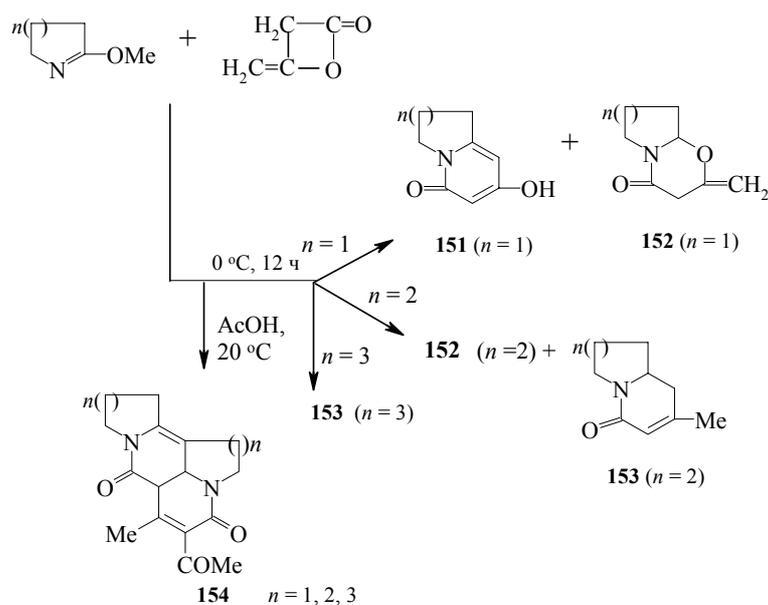
2.12. Реакции с соединениями, содержащими кумулированные двойные связи

Взаимодействие ЛЭ **146** и продукта реакции антралиновой кислоты с тионилхлоридом **147** *in situ* приводит к производным хиначолона **148**. Образование последних можно представить как результат циклоприсоединения ЛЭ к кетенимину **149**, возникающему вследствие отщепления молекулы SO_2 от соединения **147**. Однако из выделенного после реакции соединения **147** и ЛЭ **146** были получены те же производные хиначолона **148**. Поэтому более вероятно, что образование продуктов **148** происходит через биполярный ион **150** [161, 162].

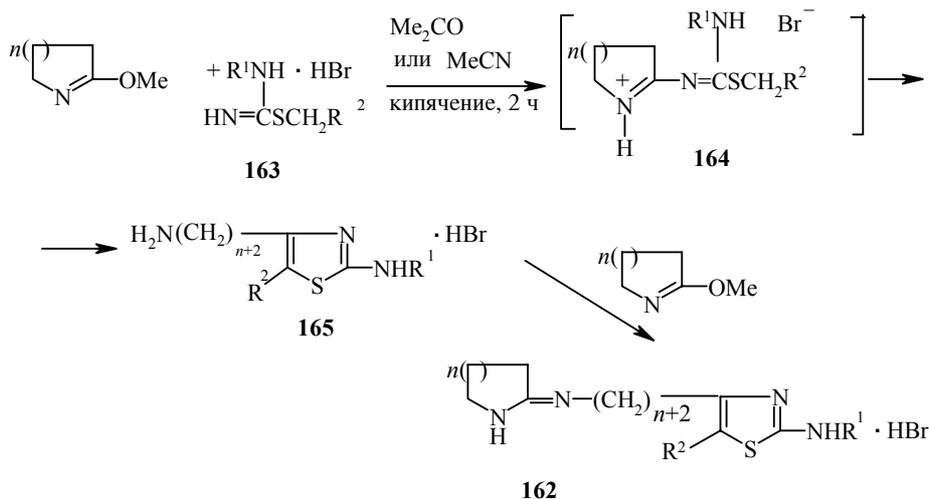


n , R, R^1 , продолжительность, ч, (выход **148**, %): 1, Me, H, 1, (64) [161]; 2, Me, H, 12, (82); 2, Et, OMe, 2, (71) [162]

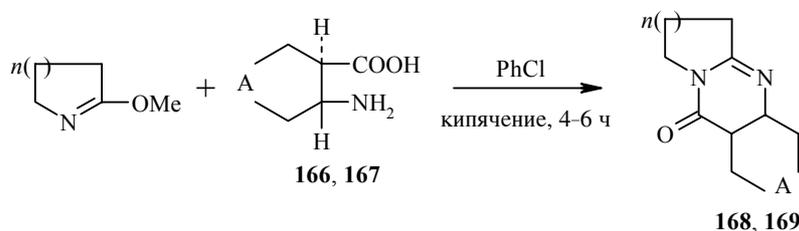
В работе [163] показано, что состав и тип структуры образующихся продуктов реакции дикетена с ЛЭ из лактамов **1–3** при 0°C зависят от размера цикла исходного ЛЭ. Так, при $n = 1$ образуются два соединения: основное – **151** (выход 73%) и минорное – **152** (выход 11%). При $n = 2$ с выходом 43% получен продукт **153**, а минорным также было соединение типа **152** (выход 10%). При $n = 3$ выделен только продукт **153** (выход 45%). Из тех же реагентов при 20°C в уксусной кислоте были получены тетрациклические соединения типа **154** ($n = 1$, выход 35%, $n = 2$, выход 66%, $n = 3$, выход 40%) [164].



Большое число производных тиазола **162** синтезировано нагреванием гидробромидов **163** с избытком ЛЭ в ацетоне или ацетонитриле. Установлено, что реакция протекает через стадию образования солей **164** и **165**. Так, из эквимольных количеств ЛЭ ($n = 3$, $R = \text{Me}$) и гидробромида **163** ($R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$, Me_2CO , 0°C , 24 ч) с выходом 66% получена соль **165** (продукт циклизации первоначально образующейся соли **164**), взаимодействие которой с эквимольным количеством того же ЛЭ приводит к соли **162** (выход 81%) [165].

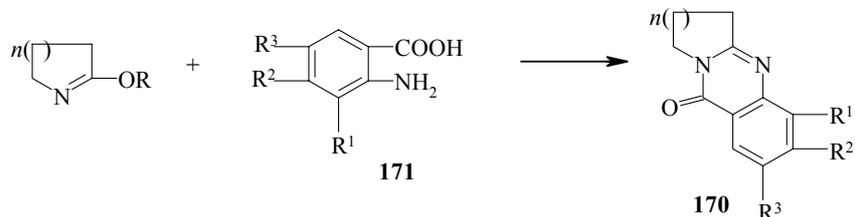


В результате реакции ЛЭ с *цис*- или *транс*-изомерами циклических аминокислот **166**, **167** в кипящем хлорбензоле с выходами 66–68% образуются соответствующие трициклические продукты **168**, **169** [166, 167]. Например, из ЛЭ ($n = 3$, $R = \text{Me}$) и *цис*-аминоциклогексанкарбоновой кислоты (**166**) [$A = (\text{CH}_2)_2$] (кипячение в спирте, 15 мин) был получен 2-(2-гидроксикарбониламино)-3,4,5,6-тетрагидропиридин (выход 81%), который при кипячении в спирте (3 ч) был превращен в соответствующий продукт **168** [166].



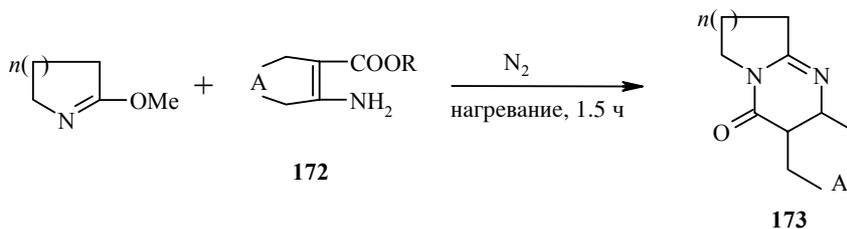
Производные **170** пирроло- ($n = 1$) или азепинохиназолина ($n = 3$) син-

тезированы циклоконденсацией ЛЭ из лактамов **1–3** с антрилиловой кислотой либо ее замещенными **171** [15, 168–172].

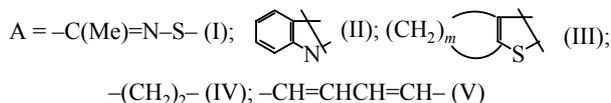


n , R, R¹, R², R³, (условия), выход **170**, %: 1–3, Me, H, H, H, (PhH, кипячение, 3 ч), 64–95 [15]; 1–3, Me, COOH (или H), H, H, (DMФА, 80–90 °С, 3 ч), 68–87 [15]; 1–3, Et, H, H, Me (или Cl), H, Me, OMe (или Cl) (PhH, кипячение, 5 ч), 33–83 [168]; 2, Me, H, H, H, (PhH, кипячение, 1 ч), 71 [169]; 1, Me, H, NO₂ (или H), H (или NO₂), (MeOCH₂CH₂OMe, 80–105 °С, 3–4 ч), 10 или 30 [170]; 2 или 3, Me, H, H, H, (PhMe, кипячение, 1–2 ч), 29 или 70 [171]; 3, Me, H, Cl, H, (PhH, азеотропная отгонка, 77) [172]

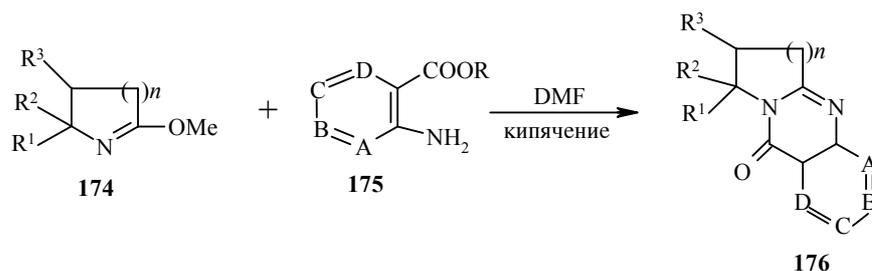
На приведенной ниже схеме суммированы известные примеры взаимодействия ЛЭ с разнообразными гетероциклическими аминокислотами или их эфирами общей формулы **172** [170, 173–176].



A, n , R, условия, выходы **173**, %: I, 3, H, Et, 110 °С (R = H), 160 °С (R = Et), 18–24 [173]; II, 1–3, Et, 90–120 °С, 14 ч, 30–39 [174]; III ($m = 1–3$), 1–3, Et, PPA, PhCl, 140–150 °С, 12–24 ч, 54–85 [175]; IV, 1–3, Et, 110 °С, 1.5 ч, 58–66 [176]; V, 1, H, MeOCH₂CH₂Me, 80–105 °С, 3–4 ч, 10 [170].

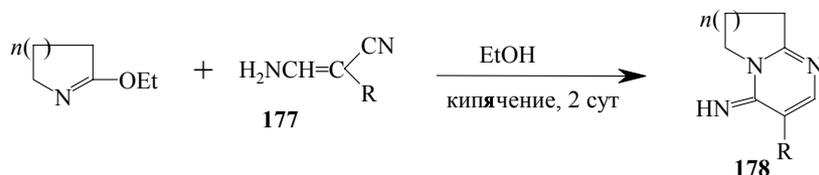


ЛЭ **174** реагируют при нагревании с ди- или триазидами общей формулы **175** (A, B, C или D могут быть равны CH или N), образуя с выходами 10–52% продукты **176** [177, 178].



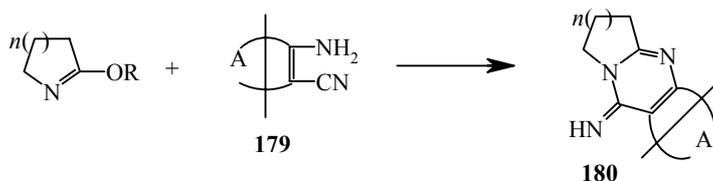
n, R, R^1, R^2, R^3 , положение атома (атомов) N, выход, %: 1, H, H, H, H, A, B, C или D, 10–58; 1, H, Me, H, H, A, B или D, 22–45; 1, H, Me, Me, H, A, B или D, 28–40; 1, H, H, H, Me, A, B, или D, 11–25; 2, H, H, H, H, A, B или D, 12–38; 3, H, H, H, H, A, B или D, 21–47; 2 или 3, H, H, H, H, A, D, 12–17 (везде DMF, кипячение, 10–270 мин) [177]; 2, Me, H, H, H, A, D, 41; 3, Me, H, H, H, A, D, 52; 3, Et, H, H, H, A, C, 21 (везде 120 °C, 2 ч и 180 °C, 24 ч) [178]

В ряде работ описано взаимодействие ЛЭ с аминонитрилами [26, 179–182]. Так, циклоконденсацией соединений **177** с ЛЭ из валеро- или капролактама (кипячение в спирте) с высокими выходами были получены конденсированные производные пиримидина **178** [26].

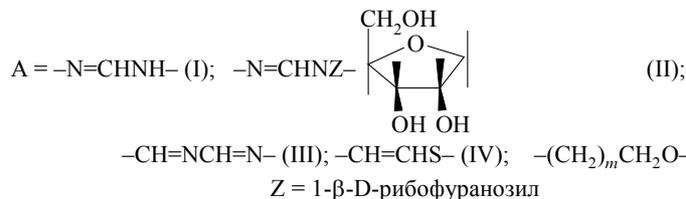


n, R , время, ч, (выход **178**, %): 2, CN, 3, (83); 3, CN, 15, (71); 3, CONH₂, 48, (85); 3, COOEt, 16, (88)

Более подробно изучены реакции ЛЭ с гетероциклическими аминонитрилами **179**, приводящие к трициклическим конденсированным соединениям **180** [179–182].

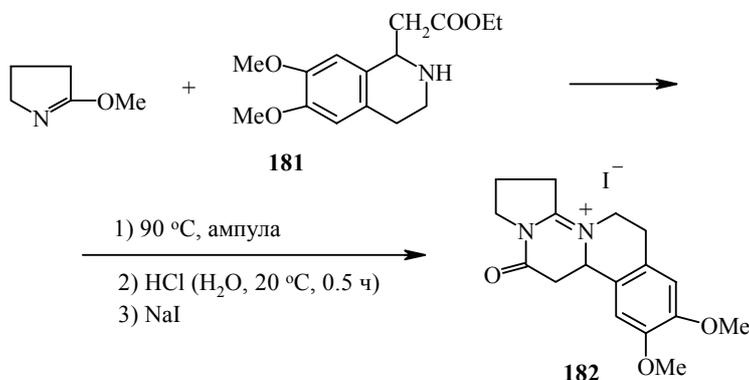


A, n, R , условия, выходы **180**, %: I, 1, Et, кипячение в BuOH 2 сут, 85 [179]; II, 1–2, Et, кипячение в BuOH 1 сут, 85–92 [180]; III, 3, Et, 150 °C, 124, 93 [181]; IV, 1–3, Me, 140 °C, 3 сут в PhMe, BuOH ($n = 1$), PrOH ($n = 2, 3$), 8–74 [182]; V, 1 ($m = 1-3$), 2 ($m = 2$), 3 ($m = 2$), 110–150 °C в HOCH₂CH₂OH, 16–55 [182].

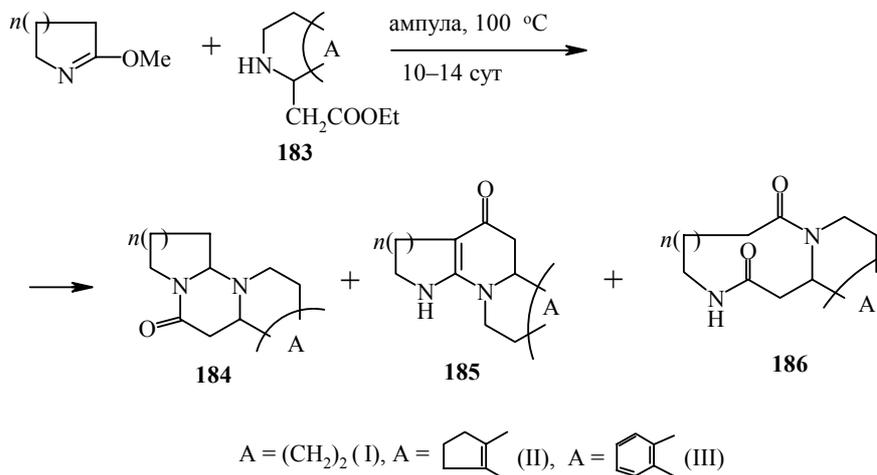


Во взаимодействии ЛЭ с циклическими имидами, содержащими заме-

стититель CH_2COOEt в α -положении к группе NH , участвуют обе функции и при этом образуются три- и тетрациклические продукты с двумя атомами азота в цикле. Так, из эфира бутиролактима и имида **181** при нагревании в ампуле с последующей обработкой продукта реакции соляной кислотой и NaI получена соль **182** [183].



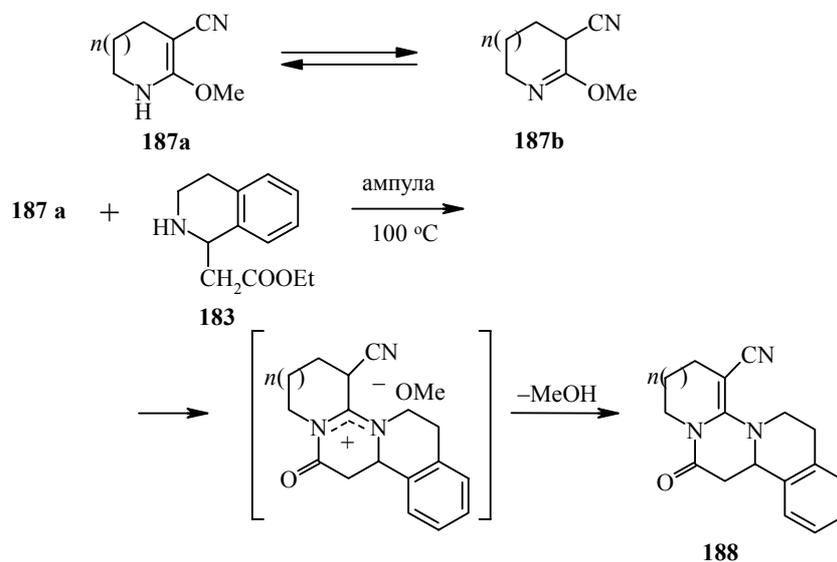
В процессе изучения взаимодействия ЛЭ с эфирами гетерилуксусных кислот **183** было установлено, что строение исходных соединений определяет состав и структуру образующихся продуктов **184–186** [184–186]. Последняя, в основном, определяется тем, в какой таутомерной форме реагирует в данных условиях ЛЭ. Методом ЯМР ^1H установлено, что метиловый эфир бутиролактима существует только в форме имида, а эфиры валеро- и капролактима – в виде равновесной смеси имин – енамин [184]. Показано, что при взаимодействии эфира **183** ($A = \text{II}$) с метокси- или метилтио- Δ^2 -пиперидином (енаминные формы эфира валеролактима и его тиоаналога) получается продукт **185** ($A = \text{II}$, $n = 2$) или **186** ($A = \text{II}$, $n = 2$) соответственно (выходы в обоих случаях 20%) [186].



A , n , продукт (выход,%): (I), 1, **184** (26) и **185** (13); (II), 2, 3, **185** (н/у); (III), 1, **184** (н/у) [184, 186]; (I), 2, **185** (54); (I), 3, **185** (26) и **186** (13); (III), 2, **184** (7) и **185** (65); (III), 3, **184** (44), **185** (1) и **186** (13) [185]

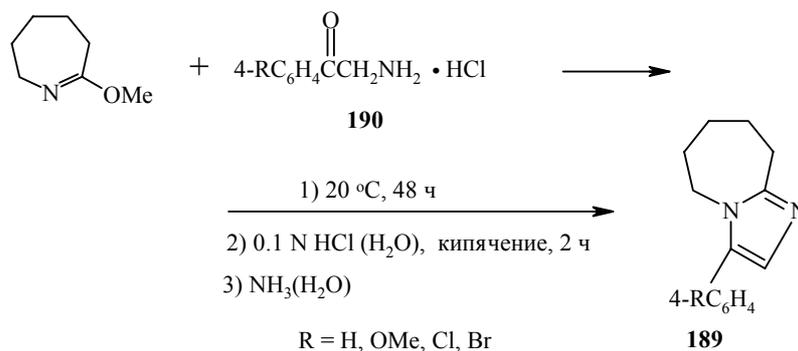
Наличие в ИК спектрах ЛЭ **187** двух полос поглощения (2180 и 2260 см^{-1}) указывает, что они существуют в двух таутомерных формах **187a** и **187b**.

Учитывая это, можно было ожидать образования двух пар соединений в реакциях этих ЛЭ с аминоэфирами **183** (A = III). Однако в стандартных условиях было получено в каждом случае по одному соединению **188**. Следовательно, ЛЭ **167** реагируют в изученных условиях в таутомерной форме **187a** [185].



n, (продолжительность, сут), выход **188**,%: 1, (12), 32; 2, (7), 26

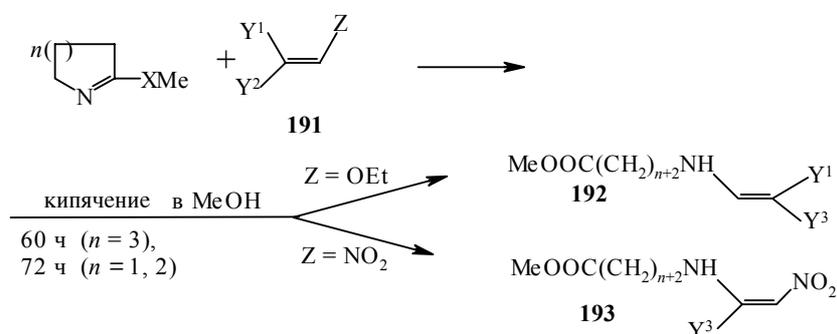
3-Арил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-имидазо[1,2-*a*]азепины **189** синтезированы с выходами 54–74% конденсацией метилового эфира капролактама с гидрохлоридами **190** при комнатной температуре с последующей обработкой реакционных смесей разбавленной соляной кислотой, а затем водным аммиаком до pH 10 [187].



2.14. Реакции, протекающие с раскрытием гетероциклического

ядра лактимных эфиров

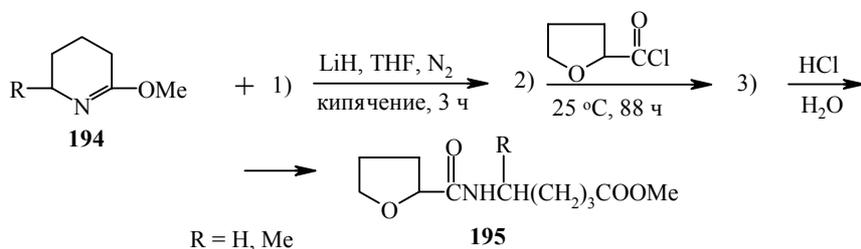
При взаимодействии с некоторыми реагентами ЛЭ из лактамов **1–3** их цикл раскрывается и образуются замещенные по аминогруппе эфиры γ -аминоасляной, δ -аминовалериановой или ε -аминокапроновой кислоты соответственно. Так, продуктом реакции метилового эфира бутиролактима с 1,4-нафтохиноном (MeOH, 50 °С, 8 ч, 20 °С, 65 ч) является метиловый эфир N-(хинонил-2-)- γ -аминоасляной кислоты (выход 25%) [188]. Ниже приведены примеры взаимодействия в кипящем метаноле ЛЭ и их тиоаналогов с непредельными соединениями **191**, приводящего к эфирам N-замещенных аминокислот **192**, **193** (выходы 38–60%) [189]. Следует отметить, что в случае $Y^1 = \text{COMe}$, $Y^2 = \text{COOEt}$ в исходном соединении **191** в процессе реакции имеет место также переэтерификация и в продукте **192** $Y^3 = \text{COOMe}$.



$n = 1-3$, $X = \text{O}, \text{S}$, **186**, **187** $Z = \text{OEt}$, $Y^1 = Y^2 = Y^3 = \text{COMe}$; $Y^1 = \text{COMe}$, $Y^2 = \text{COOEt}$, $Y^3 = \text{COOEt}$ ($n = 1$), COOMe ($n = 1, 2$); **186**, **188** $Z = \text{NO}_2$, $Y^1 = Y^2 = \text{SMe}$, $Y^3 = \text{OMe}$

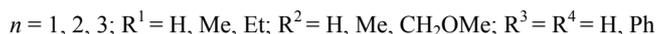
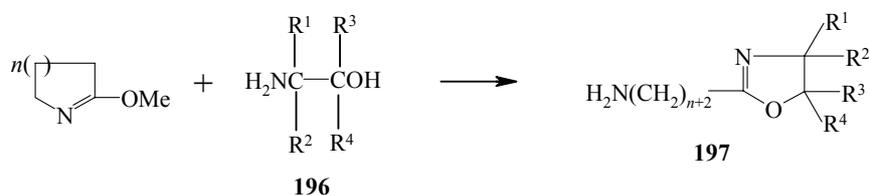
В той же работе из этилового эфира бутиролактима и нитрозамещенного **191** ($Y^1 = Y^2 = \text{SMe}$) в водном диоксане с выходом 65% получен этиловый эфир типа **193** ($n = 1$, $Y^3 = \text{SMe}$).

В разделе 2.10 было показано, что в результате взаимодействия ЛЭ с хлорангидридами кислот образуются N-ацильные производные. Предварительная обработка ЛЭ гидридом лития в ТГФ, последующее действие хлорангидрида и обработка соляной кислотой приводят, в основном, к ацилированным продуктам раскрытия гетероциклического ядра ЛЭ. Так, из ЛЭ **194** с выходами 64–73% были получены амидоэфиры **195** [145].



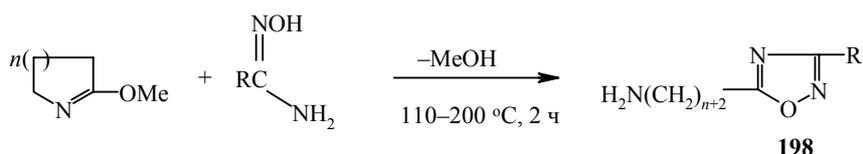
Известны также примеры, в которых раскрытие цикла ЛЭ сопро-

ждается образованием нового гетероцикла. Так, в результате взаимодействия ЛЭ из лактамов **1–3** с 2-аминоспиртами **196** были получены производные оксазолина **197** [190].

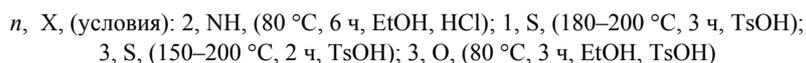
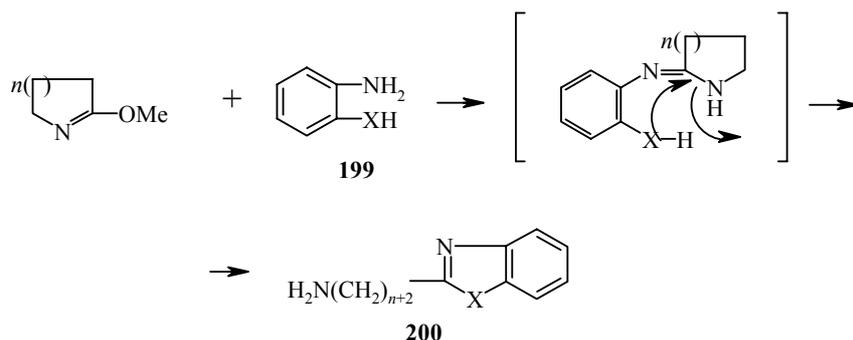


Отмечается, что в этих реакциях побочно образуются гидроксипентиминолактамы и лактимиминоалкилоксазоны (продукты дальнейшего взаимодействия аминспиртов с ЛЭ) или аминоканамиды (продукты гидролиза образовавшихся производных оксазолина) [190].

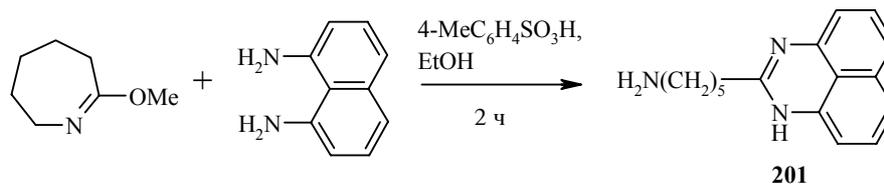
Производные 1,2,4-оксадиазола **198** – исходные вещества в синтезе инсектицидов – синтезированы нагреванием метиловых эфиров бутиро- или капролактама с амидоксимами с непрерывной отгонкой выделяющегося метанола [191, 192].



Конденсация ЛЭ из лактамов **1–3** с производными анилина **199** начинается с атаки ЛЭ по группе NH_2 с последующим раскрытием цикла ЛЭ и циклизацией, что приводит к бензазолам **200** (выходы 60–84%) [193].

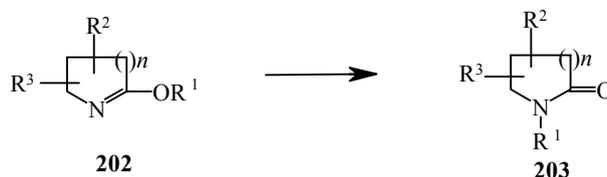


2-(5-Аминопентил)перимидин (**201**) образуется с одним и тем же выходом (28%) в результате проведения реакции ЛЭ из капролактама с 1,8-диаминонафталином при 80 °C или при 20 °C [193].



2.15. Перегруппировки

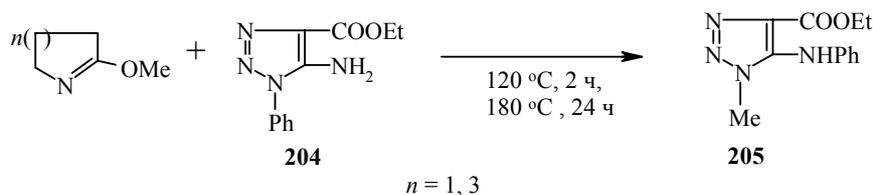
В ряде работ показано, что ЛЭ **202** могут перегруппировываться в соответствующие лактамы **203**. Такие превращения описаны для незамещенных ЛЭ ($R^1 = \text{Et}$, $n = 1-3$; нагревание [194]; 20°C в присутствии $\text{MeSC}^-\text{H}_2\text{Na}^+$ [195]; $R^1 = \text{Me}$, $n = 2$; кипячение 6 ч в PhMe с ДМСО [12]; $R^1 = \text{Me}$, $n = 3$; $120-140^\circ\text{C}$, PhH с ДМСО [14]), а также для замещенных ЛЭ ($R^1 = \text{Me}$, $n = 3$; R^2, R^3 : Me в разных положениях, *t*-Bu, 4,4-Me₂, 6,6-Me₂; кипячение 6 ч в ДМСО [12]).



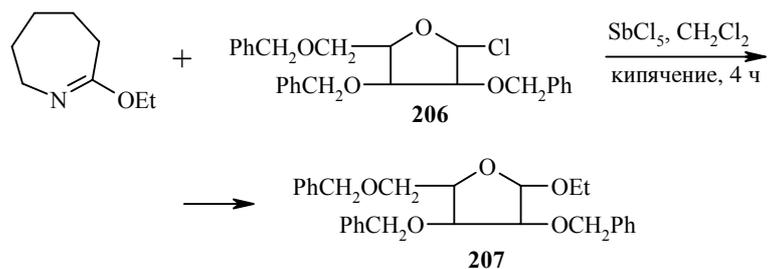
2.16. Прочие реакции

Ниже рассмотрено взаимодействие ЛЭ с реагентами других классов, чем те, которые определяют классификацию разделов 2.1–2.14.

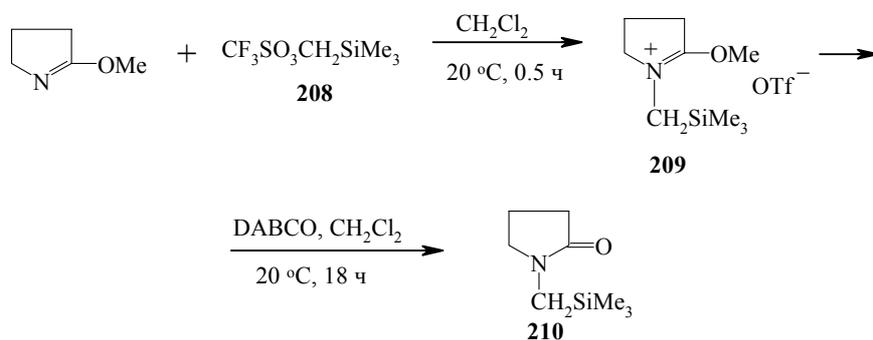
При нагревании с метиловыми эфирами бутиро- или капролактама 4-амино-3-фенил-5-этоксикарбонил-1,2,3-триазол (**204**) претерпевает перегруппировку Димрота и метилирование, превращаясь в 3-метил-4-фениламино-1,2,3-триазол (**205**) (выходы 46 и 75% соответственно) [178].



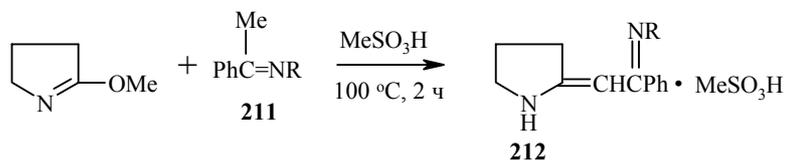
Показано, что из этиловых эфиров бутиро-, валеро- и капролактама только последний реагирует в присутствии SbCl_5 с хлоридом **206**, в котором при этом атом хлора замещается на группу OEt и с выходом 90% образуется соединение **207** [196].



Из метилового эфира бутиролактима и трифлата **208** при комнатной температуре образуется соль **209**, которая при обработке 1,4-дизабцикло[2.2.2]октаном (DABCO) превращается в 1-(триметилсилилметил)-бутиролактон (**210**) [197].



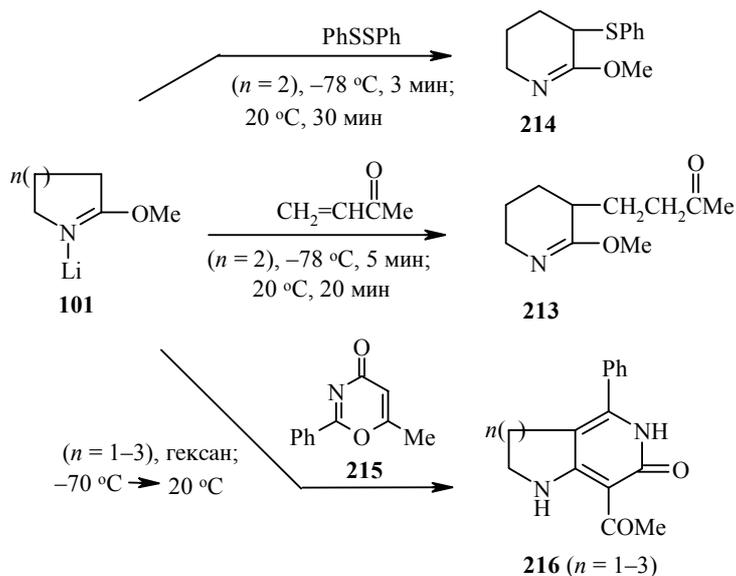
В присутствии метансульфо кислоты тот же эфир конденсируется с иминами **211** с образованием азидиенов **212** [198].



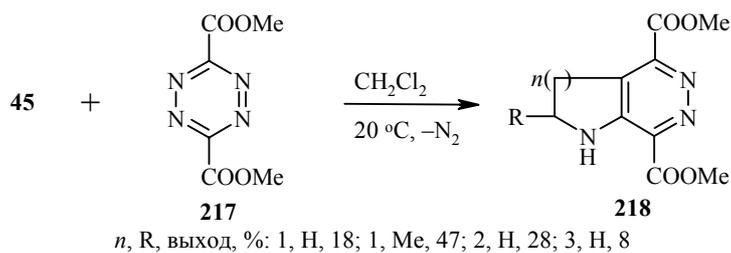
R, выход **212**, %: Me, 49; цикло-C₆H₁₁, 60; , 28

Продукт присоединения **213** был получен с выходом 31% в результате реакции литиевого производного ЛЭ **101** ($n = 2$) с метилвинилкетонем [130]. В аналогичных условиях из того же производного **101** и дифенилдисульфида синтезирован сульфид **214** (выход 66%) [130].

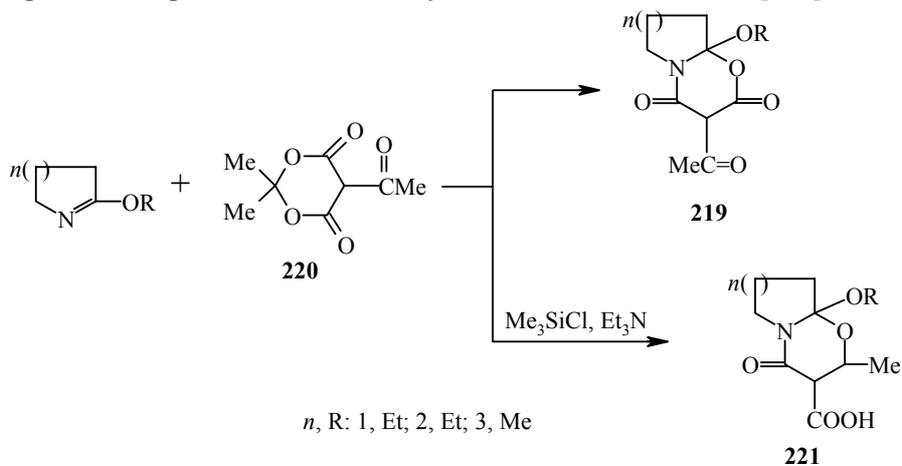
Взаимодействие соединений **101** ($n = 1, 2, 3$) в гексане с замещенным 1,3-оксазин-4-оном **215** (реагенты смешивали при -70 °C и смеси оставляли нагреваться до комнатной температуры) привело к производным **216** пирроло- ($n = 1$), пиридо- ($n = 2$) или азепинопиридина ($n = 3$) [199].



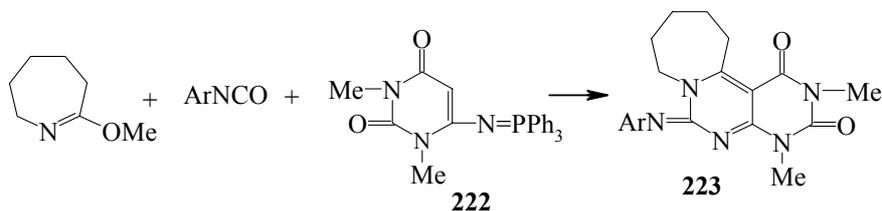
Реакцией ЛЭ **45** с 3,6-ди(метоксикарбонил)-1,2,4,5-тетразином (**217**) при обычной температуре, проводившейся до прекращения выделения N_2 , синтезированы бициклические соединения **218** [200].



Трикарбонильные соединения **219** образуются с выходами 65–83% при конденсации ЛЭ из лактамов **1–3** с 5-ацетил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом (**220**). Если эти реакции проводить в присутствии триметилхлорсилана и триэтиламина, то получают кетокислоты **221** [201].



При реакции метилового эфира капролактима с арилизоцианатами и производными пиримидина **222** образуются трициклические соединения **223** [202].



Ar = (не) замещенный Ph

Анализ материала, опубликованного ранее [1], и настоящего обзора дает основание сделать вывод о том, что имеется ряд простых, доступных и эффективных методов получения лактимных эфиров – лабильных соединений, легко вступающих в различные химические превращения. На их основе синтезированы разнообразные пяти-, шести- и семичленные гетероциклические соединения, содержащие в циклах атомы азота, а также соединения с несколькими различными гетероатомами в циклах.

Следует отметить, что превращениям ЛЭ, приводящим к ациклическим соединениям, исследователи уделяли значительно меньшее внимание.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. G. Glushkov, V. G. Granik, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **12**, 185 (1981).
2. A. E. Wick, P. A. Bartlett, D. Dolphin, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 513 (1971).
3. T. Fujii, Sh. Yoshifuji, K. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2071 (1978).
4. J. Sheu, M. B. Smith, Th. R. Oeschgar, J. Satchell, *Org. Prep. and Proceed. Int.*, **24**, 147 (1992).
5. N. O. Brace, B. C. Davidson, D. F. Shellhamer, M. Daniels, *J. Org. Chem.*, **59**, 3670 (1994).
6. В. Г. Граник, А. М. Жидкова, Н. С. Курятов, В. П. Глушков, Р. Г. Глушков, *XTC*, 1532 (1973).
7. D. Tasseur, B. Rigo, C. Leduc, P. Caulier, D. Couturiez, *Heterocycles*, **29**, 1285 (1994); *РЖХим*, 2Ж 166 (1995).
8. O. Provot, J. P. Celerier, H. Petit, G. Lhomme, *J. Org. Chem.*, **57**, 2163 (1992).
9. D. Bacos, J. P. Celerier, E. Marx, S. Roberts, G. Lhomme, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1387 (1990).
10. H. Lüssi, *Chimia*, **27**, 65 (1973).
11. G. B. Payne, US Pat. 4025634; *РЖХим*, 3О 327 (1978).
12. Inventa A.-G. fuer Forschung und Patentverwertung, Fr. Pat. 2123351; *Chem. Abstr.*, **78**, 97511 (1973).
13. M. Chen, M. Chen, R. Xiao, H. Wang, P. Wu, Sh. Jiang, *Huaxue Shijie*, **24**, 230 (1983); *Chem. Abstr.*, **101**, 7013 (1984).
14. P. V. Thakore, *J. Indian Chem. Soc.*, **65**, 800 (1988).
15. I. Hermecz, L. Vasvari-Debreczy, A. Horvath, M. Balogh, J. Kokosi, Ch. De Vos, L. J. Rodrigues, *J. Med. Chem.*, **30**, 1543 (1987).
16. M. B. Smith, H. N. Shroff, *J. Org. Chem.*, **49**, 2900 (1984).
17. R. Menezes, M. B. Smith, *Synth. Commun.*, **18**, 1625 (1988).
18. M. F. Semmelhack, B. P. Cheng, R. D. Stuffer, T. D. Rogerson, A. Chong, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 2507 (1975).
19. И. Н. Киселева, М. М. Зобачева, в сб. *Методы синтеза, строение и химические превращения нитросоединений*, Ленингр. гос. пед. ин-т им. А. И. Герцена, Ленинград, 1980, 71.
20. R. N. Guthikonda, S. K. Grant, M. Maccos, Sh. K. Shah, K. Shankarn, Ch. G. Caldwell, Ph. L. Durette, PCT Int. Appl. WO 96 14844; *Chem. Abstr.*, **125**, 142788 (1996).

21. K. Joshi, V. A. Rao, N. Anand, *Indian J. Chem.*, **11**, 1222 (1973).
22. T. Tsujikawa, Ya. Nakadawa, K. Tsukamura, K. Masuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2775 (1977).
23. T. Duong, R. H. Prager, A. D. Ward, D. J. B. Kerr, *Austral. J. Chem.*, **29**, 2651 (1976).
24. P. Beak, J.-k. Lee, B. G. McKinnie, *J. Org. Chem.*, **43**, 1367 (1978).
25. R. Gauthiez, P. Blondeau, C. Berse, D. Gravel, *Can. J. Chem.*, **49**, 2612 (1971).
26. D. J. Brown, K. Inoga, *Austral. J. Chem.*, **28**, 119 (1975).
27. E. Mohacsi, E. M. Gordon, *Synth. Commun.*, **14**, 1159 (1984).
28. J. Jurczak, T. Kozluk, W. Kulicki, M. Pietraszkiewicz, J. Szymanski, *Synthesis*, 328 (1983).
29. Toray Industries, Inc., Jpn. Pat. 80-143948; *Chem. Abstr.*, **95**, 6853 (1981).
30. Sg. Eguchi, H. Takeuchi, T. Esaki, *Nippon Kagaku Kaishi*, 1250 (1987); *Chem. Abstr.*, **108**, 186470 (1988).
31. H. Nishiyama, H. Nagase, K. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 4671 (1979).
32. W. Habermann, W. W. Wiersdorff, R. Shellenberg, BRD Pat. 2159736; *Chem. Abstr.*, **79**, 66203 (1973).
33. K. Herberg, W. W. Wiersdorff, D. Degner, BRD Pat. 2408532; *РЖХим*, 120 389 (1976).
34. D. H. Aue, D. Thomas, *J. Org. Chem.*, **39**, 3855 (1974).
35. D. Thomas, D. H. Aue, *Tetrahedron Lett.*, **14**, 1807 (1973).
36. D. St. C. Black, R. F. C. Brown, A. M. Wade, *Tetrahedron Lett.*, **12**, 4519 (1971).
37. D. St. C. Black, R. F. C. Brown, A. M. Wade, *Austral. J. Chem.*, **25**, 2429 (1972).
38. A. J. Biloski, B. Ganem, *J. Org. Chem.*, **48**, 3118 (1983).
39. H. Quast, N. Schön, *Liebigs Ann. Chem.*, 877 (1984).
40. Ya. Yamada, T. Emori, Sh. Kinoshita, H. Okada, *Agr. Biol. Chem.*, **37**, 649 (1973); *Chem. Abstr.*, **79**, 31780 (1973).
41. G. Toht, A. Szöllosy, J. Hermecz, A. Horvath, Z. Meszaros, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1881 (1985).
42. D. W. Hanses, M. G. Currie, E. A. Hallinan, K. F. Fok, T. J. Hagen, A. A. Bergmanis, S. W. Kramer, L. F. Lec, S. Metz, PCT WO 9511231; *Chem. Abstr.*, **123**, 111865 (1995).
43. Е. Н. Дозорова, С. И. Гризлик, И. В. Персианова, Р. Д. Слюбаев, Т. Я. Шварц, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **19**, № 2, 154 (1985).
44. J. Liebcher, M. Patzel, U. Bechstein, *Z. Chem.*, **26**, 289 (1986).
45. D. R. Shridhar, M. Jogidhukta, P. P. Joshi, P. G. Reddi, *Indian J. Chem.*, **20**, 132 (1981).
46. J. P. Maffrand, D. Frehel, F. Eloy, D. Aubert, J. C. Ferrand, *Eur. J. Med. Chem.*, **10**, 528 (1975); *РЖХим*, 23 Ж 309 (1976).
47. H. Kiefer, *Synthesis*, 81 (1972).
48. J. Gonda, P. Kristian, L. Mikler, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **51**, 112 (1986).
49. S. A. Roman, BRD Pat. 2321523; *Chem. Abstr.*, **80**, 27110 (1974).
50. U. K. Shukla, J. M. Khanna, S. Sharma, N. Anand, R. K. Chatterjee, A. B. Sen, *Indian J. Chem.*, **22 B**, 664 (1983).
51. C. Herdeis, J. Syväri, *Arch. Pharm.*, **321**, 491 (1988).
52. T. Kametani, K. Takahashi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 389 (1976).
53. W. Wiegrebe, S. Mahboobi, G. Dannhardt, K. K. Mayer, E. Eibler, *Chimia*, **35**, 288 (1991).
54. C. Wentrup, R. Blanch, H. Briehl, G. Gross, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1874 (1988).
55. R. Sarges, H. R. Howard, B. K. Koe, A. Weissman, *J. Med. Chem.*, **32**, 437 (1989).
56. O. Provot, J. P. Celerier, H. Petit, G. Lhommet, *Synthesis*, 69 (1993).
57. P. Brunerie, J. P. Celerier, H. Petit, G. Lhommet, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1183 (1986).
58. Ying Cheng, M. Zhao, Mii-Xiang Wang, Li-Ben Wang, Zhi-Tang Huang, *Synth. Commun.*, **25**, 1339 (1995).
59. Yo. Hirai, Sh. Hirokami, M. Nagata, *J. Org. Chem.*, **45**, 936 (1980).
60. Sh. Hirokami, T. Takahashi, M. Nagata, T. Yamazaki, *J. Org. Chem.*, **52**, 2455 (1987).
61. G. Dannhardt, W. Meindl, S. Gussmann, S. Ajili, Th. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.*, **22**, 505 (1987); *РЖХим*, 15 Ж 213 (1988).
62. D. T. W. Chu, A. K. Cleiborne, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1537 (1987).
63. Р. Г. Глушков, Л. Н. Дронова, А. С. Елина, И. С. Тусаптова, М. В. Пороховая, И. П. Соловьева, В. В. Чистяков, Ю. Н. Шейнкер, *Хим.-фарм. журн.*, **22**, № 3, 336 (1988).
64. G. M. Coppola, R. E. Damon, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 1729 (1980).
65. J. P. Celerier, Ch. Eskernazi, G. Lhommet, P. Maitte, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 953 (1979).
66. T. Watanabe, Yo. Nakashita, S. Katayama, M. Yamaduchi, *Heterocycles*, **14**, 1433 (1980).

67. S. Rajappa, B. G. Advani, R. Sreenivasan, *Indian J. Chem.*, **10**, 323 (1972).
68. Th. Kappe, M. Hariri, F. C. G. Soliman, *Arch. Pharm. (Weihim, Ger.)*, **309**, 684 (1976); *Chem. Abstr.*, **86**, 43537 (1977).
69. Ph. Delbecq, D. Bacos, J. P. Celerier, G. Lhommet, *Can. J. Chem.*, **69**, 1201 (1991).
70. М. В. Мезенцева, А. В. Кадушкин, Л. М. Алексеева, А. С. Соколова, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, № 12, 19 (1991).
71. J. B. Jiang, M. J. Urbanski, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 259 (1985).
72. J. R. Carson, US Pat. 3957818; *РЖХим*, 10 57 (1977).
73. Н. П. Соловьева, Н. Б. Марченко, В. Г. Граник, Ю. Н. Шейнкер, *ХГС*, 914 (1982).
74. J. P. Celerier, E. Deloisy, G. Lhommet, P. Maitte, *J. Org. Chem.*, **44**, 3089 (1979).
75. J. P. Celerier, E. Deloisy-Marchalant, G. Lhommet, P. Maitte, *Org. Synth.*, **67**, 107 (1989); *Chem. Abstr.*, **114**, 6276 (1991).
76. D. Bacos, J. J. Basselier, J. P. Celerier, G. L. Clement, D. Dawoust, P. Escoubas, C. Lange, G. Lhommet, Fr. Pat. 2607497; *Chem. Abstr.*, **110**, 38916 (1989).
77. В. А. Азимов, В. Г. Граник, Р. Г. Глушков, Л. Р. Яхонтов, *ХГС*, 355 (1978).
78. R. W. Saalfrank, O. Struck, K. Peters, H. G. Schnering, *Chem. Ber.*, **126**, 837 (1993).
79. В. Г. Граник, Е. О. Сочнева, Н. П. Соловьева, Е. Ф. Кулешова, О. С. Анисимова, *ХГС*, 1120 (1980).
80. D. V. Nilov, A. V. Kadushkin, N. P. Solov'eva, A. L. Sedov, V. G. Granik, *Mendeleev Commun.*, 191 (1996).
81. Л. В. Ершов, В. Г. Граник, *ХГС*, 929 (1985).
82. В. Г. Граник, А. М. Жидкова, Р. А. Дубинский, *ХГС*, 518 (1982).
83. K. Nagarajan, V. P. Arya, S. J. Shenoy, R. K. Shan, A. N. Goud, G. A. Bhat, *Indian J. Chem.*, **15B**, 629 (1977).
84. F. Gambarina, D. Tricarico, A. De Luca, D. Conte-Camerino, *Farmaco*, **49**, 653 (1994).
85. А. М. Демченко, В. Г. Синченко, Н. Г. Проданчук, В. А. Ковтуненко, В. К. Патратий, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *Хим.-фарм. журн.*, **21**, 1335 (1987).
86. Т. В. Алешникова, А. Ф. Прокофьева, В. В. Негребецкий, А. Ф. Грапов, Н. Н. Мельников, *ЖОХ*, **56**, 2507 (1986).
87. F. Gambarina, A. Carotti, G. Casini, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1973 (1990).
88. В. Г. Граник, Г. Я. Шварц, С. И. Гризак, Н. З. Тугушева, И. Ф. Фаермарк, Е. В. Кугаевская, Ю. Е. Елисева, Л. В. Павлихина, В. Н. Орехович, М. Д. Машковский, *Хим.-фарм. журн.*, **21**, 1428 (1987).
89. A. Rottmann, J. Liebcher, *J. Prakt. Chem.*, **337**, 548 (1995).
90. J.-M. Grisar, Th. R. Blohm, E. Roberts, Mc Creary, BRD Pat. 2219171; *Chem. Abstr.*, **78**, 71942 (1973).
91. J.-M. Grisar, G. P. Claxton, Th. R. Blohm, E. Roberts, BRD Pat. 2324633; *Chem. Abstr.*, **80**, 133293 (1974).
92. J.-M. Grisar, G. P. Claxton, Th. R. Blohm, E. Roberts, BRD Pat. 2324634; *Chem. Abstr.*, **80**, 133293 (1974).
93. J.-M. Grisar, G. P. Claxton, Th. R. Blohm, E. Roberts, BRD Pat. 3538151; *РЖХим*, 140 34 (1975).
94. J.-M. Grisar, G. P. Claxton, A. A. Carr, N. L. Wiech, *J. Med. Chem.*, **16**, 679 (1973).
95. Th. R. Blohm, J.-M. Grisar, N. L. Wiech, US Pat. 4061746; *РЖХим*, 10 86 (1979).
96. J.-M. Grisar, Th. R. Blohm, Pat. S. Afr. 7205918; *Chem. Abstr.*, **80**, 82732 (1974).
97. J.-M. Grisar, G. P. Claxton, N. L. Wiech, *J. Med. Chem.*, **19**, 365 (1976).
98. J.-M. Grisar, G. P. Claxton, Swiss Pat. 596184; *Chem. Abstr.*, **89**, 6247 (1978).
99. G. E. Stokker, A. A. Deana, S. J. de Solms, E. M. Schultz, R. L. Smith, E. J. Cragoe, J. E. Baer, H. F. Russo, L. S. Watson, *J. Med. Chem.*, **25**, 735 (1982).
100. H.-J. Kable, F. Bershauer, M. Scheer, A. Jong, BRD Pat. 3529662; *РЖХим*, 220 99 (1987).
101. J.-M. Grisar, G. P. Claxton, US Pat. 3840524; *РЖХим*, 170 208 (1975).
102. J.-M. Grisar, R. D. McKenzie, BRD Pat. 2314187; *Chem. Abstr.*, **80**, 27124 (1974).
103. J. W. Liebeschuetz, R. B. Katz, H. F. Chow, N. V. Kirby, GB Pat. 2255557; *Chem. Abstr.*, **118**, 191551 (1993).
104. J.-M. Grissar, G. P. Claxton, N. L. Wiech, R. W. Lucas, R. D. McKenzie, S. J. Goldstein, *J. Med. Chem.*, **16**, 885 (1973).
105. J.-M. Grisar, N. L. Wiech, BRD Pat. 2317606; *Chem. Abstr.*, **80**, 27126 (1974).
106. J.-M. Grisar, R. D. McKenzie, US Pat. 3852269; *РЖХим*, 160 217 (1975).
107. J.-M. Grisar, N. L. Wiech, US Pat. 3963701; *РЖХим*, 50 114 (1977).

108. P. Javorsky, Z. Vesela, S. Truchlik, *Chem. Zvesti*, **32**, 223 (1978).
109. R. D. Mc Kenzie, E. Roberts, BRD Pat. 2220712; *Chem. Abstr.*, **78**, 43140 (1973).
110. E. M. Roberts, J.-M. Grisar, R. D. McKenzie, G. P. Claxton, Th. R. Blohm, *J. Med. Chem.*, **15**, 1270 (1972).
111. J.-M. Grisar, R. D. McKenzie, US Pat. 3840523; *РЖХим*, 150 49 (1975).
112. Th. R. Blohm, N. L. Wiech, E. Roberts, BRD Pat. 2221504; *Chem. Abstr.*, **78**, 43148 (1973).
113. J.-M. Grisar, R. D. Mc Kenzie, BRD Pat. 2361929; *Chem. Abstr.*, **81**, 105330 (1974).
114. J. M. Bastian, GB Pat. 1547838; *Chem. Abstr.*, **92**, 22382 (1980).
115. J. M. Bastian, BRD Pat. 2625641; *Chem. Abstr.*, **86**, 139837 (1977).
116. E. Niemers, R. Hiltmann, U. Keup, W. Puls, R. Sitt, Заявка ФРГ 2415063; *РЖХим*, 170 111 (1976).
117. S. Rajappa, R. Sreenivasan, *Indian J. Chem.*, **17B**, 339 (1979).
118. S. Rajappa, R. Sreenivasan, *Indian J. Chem.*, **26B**, 107 (1987).
119. Р. Г. Глушков, Л. А. Николаева, О. В. Козлова, Л. Н. Дронова, В. А. Чернов, С. М. Минакова, *Хим.-фарм. журн.*, **16**, 674 (1984).
120. Р. Г. Глушков, И. М. Овчарова, В. А. Котенкова, В. Б. Никитин, М. Э. Калинина, М. Д. Машковский, *Хим.-фарм. журн.*, **21**, 55 (1987).
121. D. Bormann, *Angew. Chem.*, **85**, 817 (1973).
122. E. Wilsmaier, G. Kristen, C. Tetzlaff, *J. Org. Chem.*, **53**, 1806 (1988).
123. Р. Г. Глушков, И. М. Овчарова, Б. А. Медведев, М. Д. Машковский, *Хим.-фарм. журн.*, **18**, 558 (1984).
124. K. Eistetter, H. Schaefer, H. G. Menge, BRD Pat. 2818995; *Chem. Abstr.*, **90**, 38807 (1979).
125. P. E. Frohberger, A. Votta, BRD Pat. 2235113; *Chem. Abstr.*, **80**, 108405 (1974).
126. Л. В. Разводская, М. В. Ерикова, Н. А. Киселева, А. Ф. Грапов, Н. Н. Мельников, *ЖВХО*, **31**, 105 (1986).
127. U. Radics, J. Liebcher, *Heterocycles*, **30**, 1061 (1993).
128. F. M. Hershenson, US Pat. 3694432; *РЖХим*, 14Р 346 (1973).
129. M. Okita, T. Wakamatsu, Yo. Van, *Heterocycles*, **20**, 401 (1983).
130. B. M. Trost, R. A. Kunz, *J. Org. Chem.*, **39**, 2475 (1974).
131. S. Jain, R. Jain, J. Singh, N. Anand, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2951 (1994).
132. Н. А. Анисимова, Е. П. Краморова, И. Ю. Белявин, Ю. И. Бауков, *ЖОХ*, **56**, 1845 (1986).
133. Ch. A. Zezza, M. B. Smith, B. A. Ross, A. Arhin, P. L. E. Gronin, *J. Org. Chem.*, **49**, 4397 (1984).
134. D. M. Ryckman, R. V. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 4940 (1987).
135. N. Viswanathan, A. R. Sidhayl, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 5025 (1979).
136. A. Ohta, S. Masano, E. Maeda, T. Ohwada, Ya. Akita, T. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 817 (1977).
137. А. Ф. Грапов, Л. В. Разводская, Н. Н. Мельников, *ЖОХ*, **44**, 281 (1974).
138. E. Mohacsi, *Synth. Commun.*, **12**, 453 (1982).
139. A. Ichida, T. Bando, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 711 (1976).
140. A. Ichida, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 2077 (1978).
141. A. Ichida, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 476 (1977).
142. T. Mukaiyama, A. Ichida, Jpn. Pat. 78 116368; *Chem. Abstr.*, **90**, 103839 (1979).
143. R. Kikumoto, Jpn. Pat. 72 43549; *Chem. Abstr.*, **78**, 43304 (1973).
144. T. Fujii, Sh. Yoshifuji, H. Ito, *Heterocycles*, **7**, 149 (1977).
145. R. T. La Londe, A. El-Kafrawy, N. Muhammad, J. E. Oatis, *J. Org. Chem.*, **42**, 1808 (1977).
146. M. A. Haimova, V. I. Ognyanov, N. M. Mollov, *Synthesis*, 845 (1980).
147. G. M. Coppola, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 767 (1981).
148. J. Liebcher, M. Pätzel, Y. F. Kelboro, *Synthesis*, 672 (1989).
149. D. Bormann, *Chem. Ber.*, **107**, 270 (1974).
150. H. H. Wasserman, R. P. Robinson, H. Matsuyama, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3493 (1980).
151. R. Mazurkiewicz, *Acta Chem. Hung.*, **116**, 95 (1984).
152. И. Н. Киселева, М. М. Зобачева, в сб. *XXVIII Герценовские чтения. Химия. Науч. докл.*, Ленинград, 1976, 147.
153. M. Bonamoni, L. Baiacchi, *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 1657 (1983).
154. B. Silverstrini, L. Baiacchi, Belg. Pat. 877161; *Chem. Abstr.*, **92**, 215446 (1980).
155. B. Silverstrini, L. Baiacchi, BRD Pat. 2915318; *Chem. Abstr.*, **92**, 111060 (1980).

156. U. Kraatz, *Tetrahedron*, **29**, 3991 (1973).
 157. J.-M. Grisar, N.L. Wiech, US Pat. 4281006; *РЖХим*, 60 106 (1982).
 158. U. Kraatz, *Tetrahedron Lett.*, 1219 (1973).
 159. R. Richter, H. Ulrich, *Chem. Ber.*, **106**, 374 (1973).
 160. E. Vilsmaier, R. Schneider, *Synthesis*, 293 (1979).
 161. T. Kametani, T. Hida, Ch. V. Loc, M. Ihara, M. Koizumi, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6186 (1976).
 162. T. Kametani, Ch. V. Loc, T. Hida, M. Koizumi, M. Ihara, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2306 (1977).
 163. T. Kato, Yu. Yamamoto, M. Kondo, *Heterocycles*, **3**, 927 (1975).
 164. T. Kato, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2629 (1975).
 165. U. Radics, J. Liebcher, M. Pätel, *Synthesis*, 673 (1992).
 166. G. Bernath, G. Toth, F. Fulop, G. Gondos, L. Gera, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1765 (1979).
 167. F. Fulop, J. Huber, G. Bernath, G. Toth, A. Pricken, P. Pflieger, *Pharmazie*, **45**, 109 (1990).
 168. G. Devi, R. S. Kapil, P. Popli, *Indian J. Chem.*, **14**, 354 (1976).
 169. T. Kametani, Ch. V. Loc, T. Hida, M. Koizumi, M. Ihara, K. Fukumoto, *Heterocycles*, **4**, 1487 (1976).
 170. S. Johne, B. Jung, D. Groger, *J. Prakt. Chem.*, **319**, 919 (1977).
 171. A. D. Dunn, K. I. Kinner, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 53 (1986).
 172. V. E. Gregor, PCT WO 93 03034; *Chem. Abstr.*, **119**, 95543 (1993).
 173. S. Rajappa, B. G. Advani, R. Sreenivasan, *Indian J. Chem.*, **14B**, 391 (1976).
 174. H. Wamhoff, B. Wehling, *Chem. Ber.*, **108**, 2107 (1975).
 175. K. Csukonyi, J. Lazar, G. Bernath, I. Hermeicz, Z. Meszaros, *Monatsh. Chem.*, **117**, 1295 (1986).
 176. H. Wamhoff, L. Lichtenthäler, *Chem. Ber.*, **111**, 2297 (1978).
 177. A. D. Dunn, K. I. Kinner, R. Norrie, *Z. Chem.*, **26**, 290 (1986).
 178. H. Wamhoff, *Chem. Ber.*, **105**, 743 (1972).
 179. K. Ienaga, T. Hasegawa, D. J. Brown, W. Pfeleiderer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 593 (1988).
 180. K. Ienaga, W. Pfeleiderer, *Liebigs Ann. Chem.*, 1872 (1979).
 181. D.J. Brown, K. Ienaga, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2182 (1975).
 182. H. Wamhoff, H.-A. Thiemig, *Chem. Ber.*, **119**, 1070 (1986).
 183. T. Koizumi, Yu. Yanagawa, E. Yoshii, T. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1308 (1978).
 184. T. Yamazaki, H. Takahata, M. Ishikura, M. Nagata, *Heterocycles*, **9**, 1717 (1978).
 185. H. Takahata, M. Ishikura, T. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 220 (1980).
 186. H. Takahata, M. Ishikura, K. Nagai, N. Nagata, T. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 366 (1981).
 187. V. A. Kovtunenko, K. G. Nazarenko, A. M. Demchenko, *Tetrahedron*, **52**, 9835 (1996).
 188. J. P. Michael, P. F. Cirillo, L. Dennez, G.-D. Hosken, A. S. Howard, O. S. Tinkler, *Tetrahedron*, **46**, 7923 (1990).
 189. M. Anbazhagan, A. N. Dixit, S. Rajappa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2421 (1997).
 190. A. Rottmann, J. Liebcher, *J. Prakt. Chem.*, **338**, 397 (1996).
 191. A. Botta, BRD Pat. 2145513; *Chem. Abstr.*, **78**, 147972 (1973).
 192. A. Botta, *Liebigs Ann. Chem.*, 306 (1978).
 193. A. Botta, *Liebigs Ann. Chem.*, 336 (1976).
 194. J. Mendez, G. Cabrera, *Acta Cient. Venez.*, **45**, 278 (1994); *Chem. Abstr.*, **127**, 95184 (1997).
 195. Sh. Kano, T. Yakomatsu, S. Hibio, K. Yamamura, Sh. Shibuja, *Heterocycles*, **6**, 1317 (1977).
 196. S. Hanessian, J. Banoub, *Tetrahedron Lett.*, **17**, 657 (1976).
 197. E. Vedejs, G. R. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7993 (1980).
 198. T. Fuhrer, V. Rasetti, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 1235 (1985).
 199. Yu. Yamamoto, Ya. Morita, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2555 (1984).
 200. G. Seitz, W. Overheu, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **310**, 936 (1977).
 201. Yu. Yamamoto, Yu. Watanabe, Ya. Morita, M. Narita, *Ann. Rep. Tohoku Coll. Pharm.*, No.33, 41 (1988); *Chem. Abstr.*, **108**, 131715 (1988).
 202. H. Wamhoff, A. Schmidt, *Heterocycles*, **35**, 1055 (1994).

Московский государственный текстильный
 университет им. А. Н. Косыгина,
 Москва 117983, Россия

Поступило в редакцию 11.12.1998
 После доработки 12.04.2004
