

Э. Абеле, Р. Абеле, Э. Лукевиц

**ПИРРОЛЬНЫЕ ОКСИМЫ:
СИНТЕЗ, РЕАКЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

(ОБЗОР)

Обобщены данные по способам получения и реакциям пиррольных альдоксимов и кетоксимов и их производных. Отдельно рассмотрен синтез новых гетероциклов из пиррольных оксимов. Приведены основные результаты исследования биологической активности пиррольных оксимов.

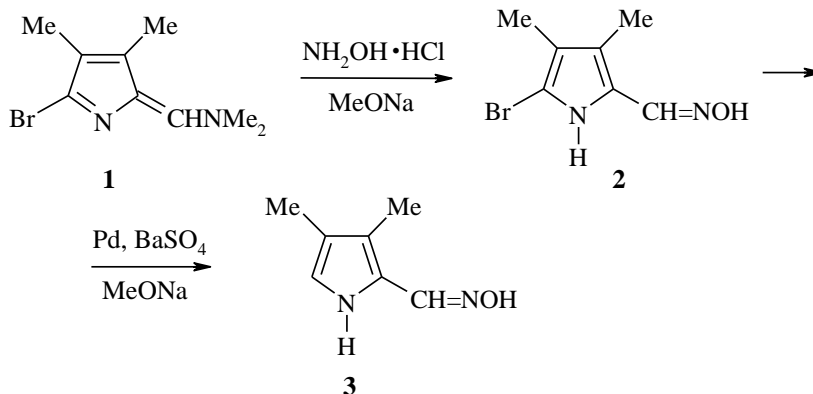
Ключевые слова: оксимы, пиррол, биологическая активность.

Пиррольные оксимы широко применяются как интермедиаты в тонком органическом синтезе. В данной работе обобщены основные методы получения и реакции пиррольных оксимов. В отдельную главу выделены методы синтеза новых гетероциклических систем из производных этих оксимов. Также коротко рассмотрены основные методы исследования структуры пиррольных оксимов с учетом изомерии. Приведены основные пути селективного получения *E*- и *Z*-изомеров оксимов и их *O*-эфиров. В последней главе работы даны результаты исследования биологической активности производных пиррольных оксимов.

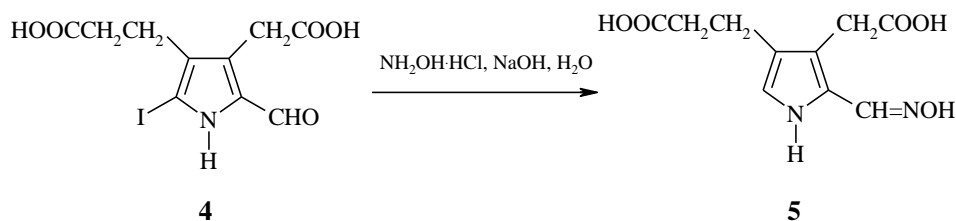
1. СИНТЕЗ И СТРУКТУРА ПИРРОЛЬНЫХ ОКСИМОВ

1.1. Синтез пиррольных оксимов

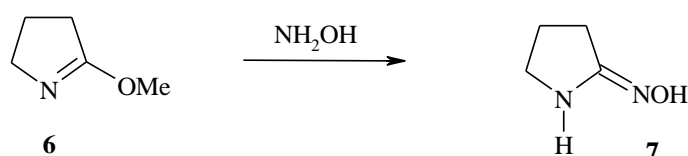
Классический метод синтеза пиррольных оксимов основан на взаимодействии альдегида или кетона с солянокислым гидроксиламином в пиридине / EtOH [1, 2], NaOAc / MeOH или EtOH [3–6], Na₂CO₃ / EtOH / H₂O [7] или KOH / EtOH [8]. Модификация этих методов позволяет получить пиррольный оксим **2** из 5-бром-2-диметилметилден-3,4-диметил-2H-пиррола (**1**). Дебромирование оксима **2** в системе Pd на BaSO₄ / NaOMe / NaOH приводит к оксиму 3,4-диметилпирролальдегида **3** [9].



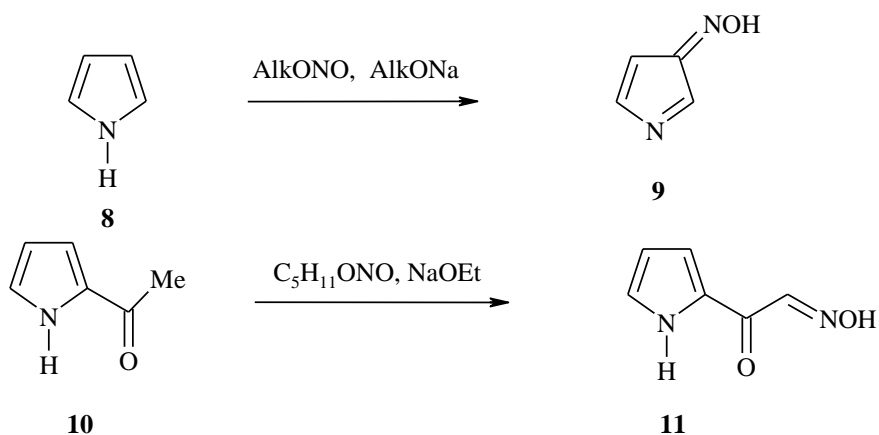
Неожиданное деиодирование в синтезе пиррольного оксима описано в работе [10]. Так, реакция альдегида **4** с солянокислым гидроксиламином в присутствии 10 % водн. NaOH дает оксим **5** с выходом 81 % [10].



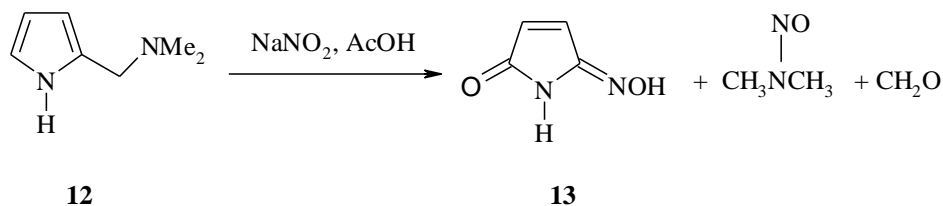
2-Метокси-1-пирролин (**6**) и гидроксиламин в спирте дают оксим 2-пирролидона (**7**) [11].



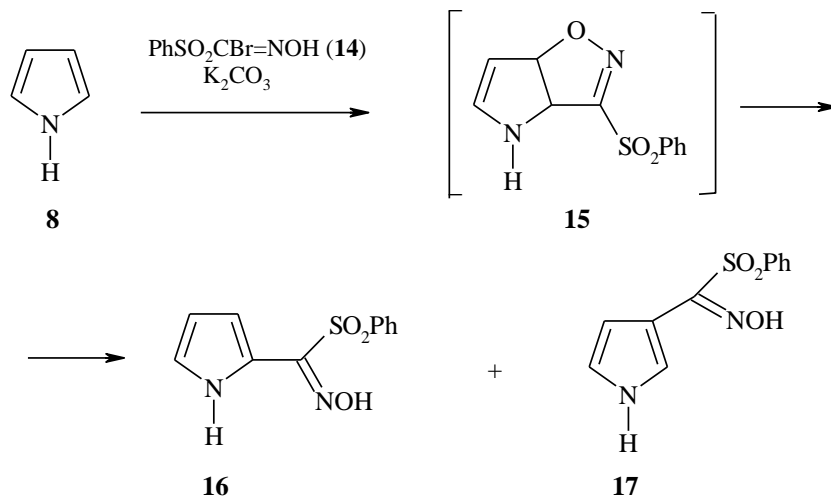
Ряд методов синтеза пиррольных оксимов основан на нитрозировании производных индола [12–15]. Например, пиррол (**8**) и алкилнитриты в присутствии алкоголятов натрия дают соль оксима **9** [16]. При нитрозировании 2-ацетилпиррола (**10**) амилнитритом образуется кетооксим **11** в качестве единственного продукта [17].



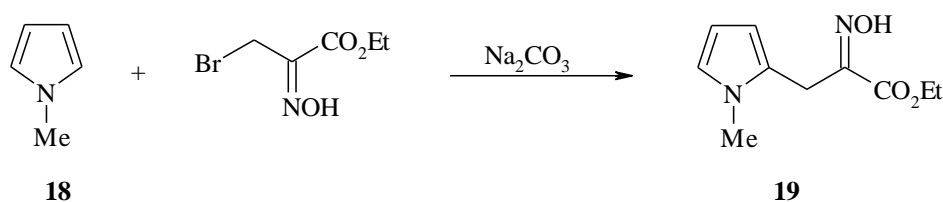
Нитрозирование 2-(N,N-диметиламинометил)пиррола (**12**) нитритом натрия в уксусной кислоте дает смесь оксима **13**, N-нитрозодиметилamina и формальдегида [18].



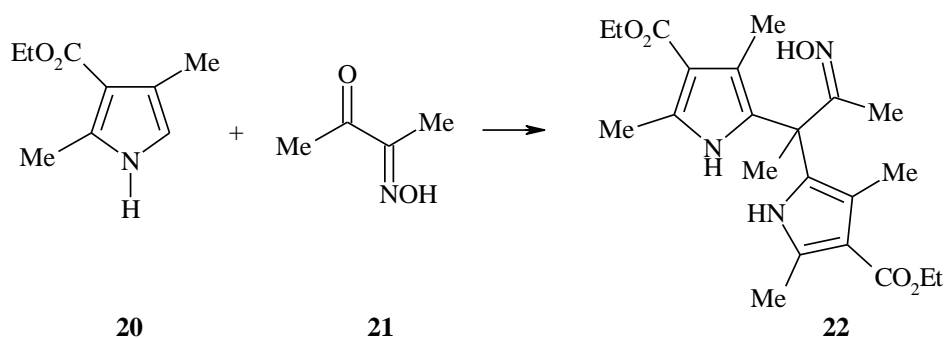
Оксимы пиррола **16** и **17** (соотношение 90 : 10, общий выход 74%) успешно получены реакцией пиррола с бромоксимом **14** в присутствии карбоната натрия. Образование продуктов происходит через интермедиат – циклоаддукт **15** [19].



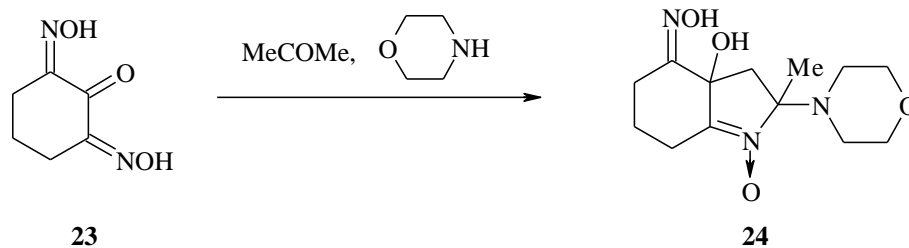
1-Метилпиррол (**18**) легко реагирует с этиловым эфиром оксима бромпирувата в основной среде и приводит к образованию оксима **19** с выходом 67% [20].



Конденсация 3-карбэтокси-2,4-диметилпиррола (**20**) с монооксимом α -дикетона (**21**) дает *гем*-дипирролилпроизводное **22** [21].

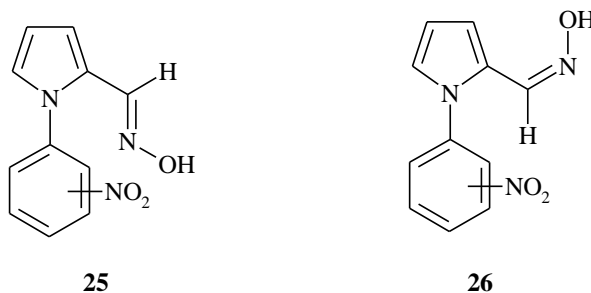


Реакция диоксима **23** с ацетоном и морфолином приводит к образованию 3 α -гидрокси-2-метил-2-(N-морфолинил)-4-гидроксимино-2,3,4,5,6,7-гексагидро-3 α H-индол-1-оксида (**24**) с выходом 80% [22].



1.2. Структура пиррольных оксимов

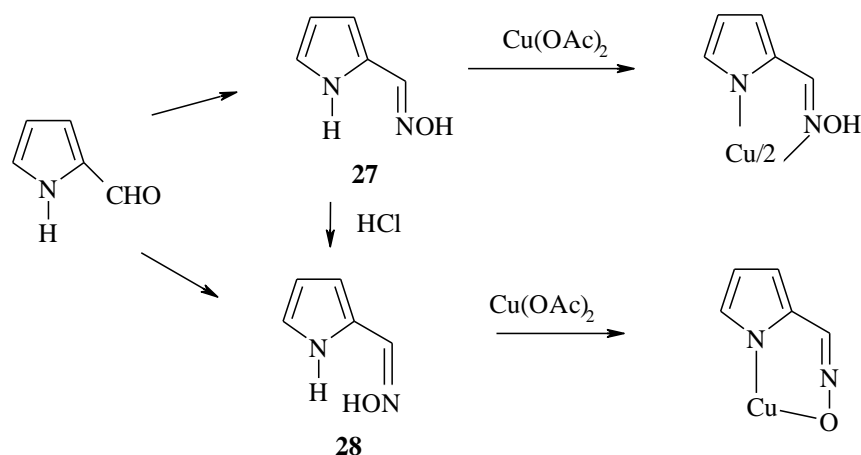
Спектроскопия ЯМР является одним из наиболее надежных методов определения структуры изомерных оксимов пиррола. В работе [23] подробно изучалась стереохимия оксимов 2-карбонильных производных 1-нитрофенилпирролов. 1-Нитрофенил-2-формилпирролы легко дают оксимы при взаимодействии с гидросиламином, и при этом всегда в виде смеси двух изомеров: *s-транс-син*- (**25**) и *s-транс-анти*- (**26**), которые можно разделить хроматографически. В случае оксима 1-(4-нитрофенил)-2-формилпиррола соотношение изомеров составляет 2 : 1, для 3-изомера – 4 : 1. Это значит, что сопряжение нитрогруппы с пиррольным кольцом стабилизирует *s-транс-син*-изомер.



Разность химических сдвигов α -H и OH для *син*-изомера составляет 2.91–2.92, а для *анти* – 4.30 м. д.

Определена КССВ ^{15}N – ^1H (15.2 Гц) для *анти*-изомера пиррольного 2-альдоксима в ацетоне [24].

Несколько работ посвящено изучению синтеза, структуры и превращений изомерных пиррольных альдоксимов и кетоксимов [25–27]. Так, в синтезе оксима 2-пирролальдегида образуются два изомерных продукта *анти*- **27** (т. пл. 164.5 °С) и *син*- **28** (т. пл. 70–71 °С). *син*-Изомер оксима менее устойчив и легко превращается в *анти*-изомер при нагревании, хранении, облучении или в присутствии HCl. *анти*-Изомер **27** при взаимодействии с ацетатом меди образует комплекс состава 1 : 1, а *син*-изомер оксима **28** – комплекс состава 1 : 2. Показано также, что *син*-изомер оксима 2-ацетилпиррола в присутствии HCl превращается в *анти*-изомер.



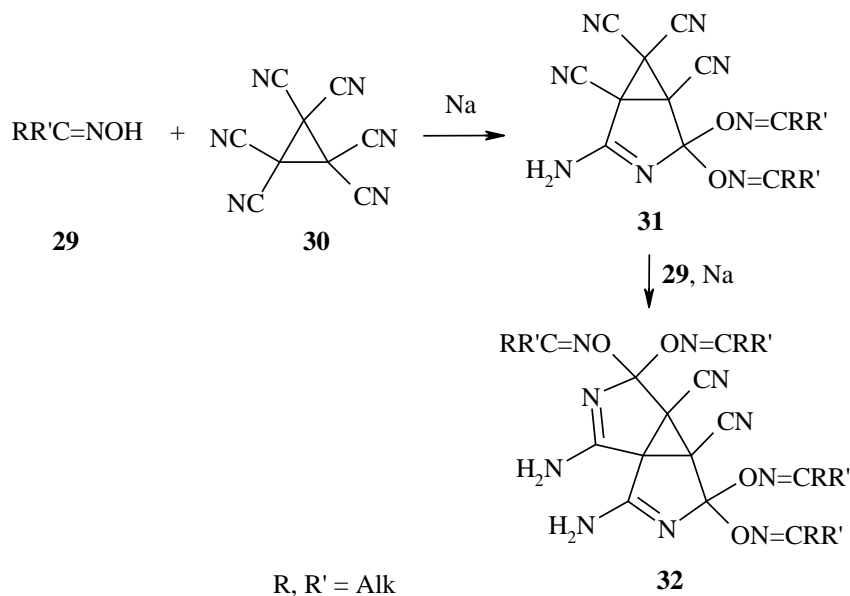
Структура пиррольных оксимов исследована также методами УФ спектроскопии [28, 29], полярографии [30], спектрофотометрии [30, 31] и потенциометрии [31].

2. РЕАКЦИИ ПИРРОЛЬНЫХ ОКСИМОВ

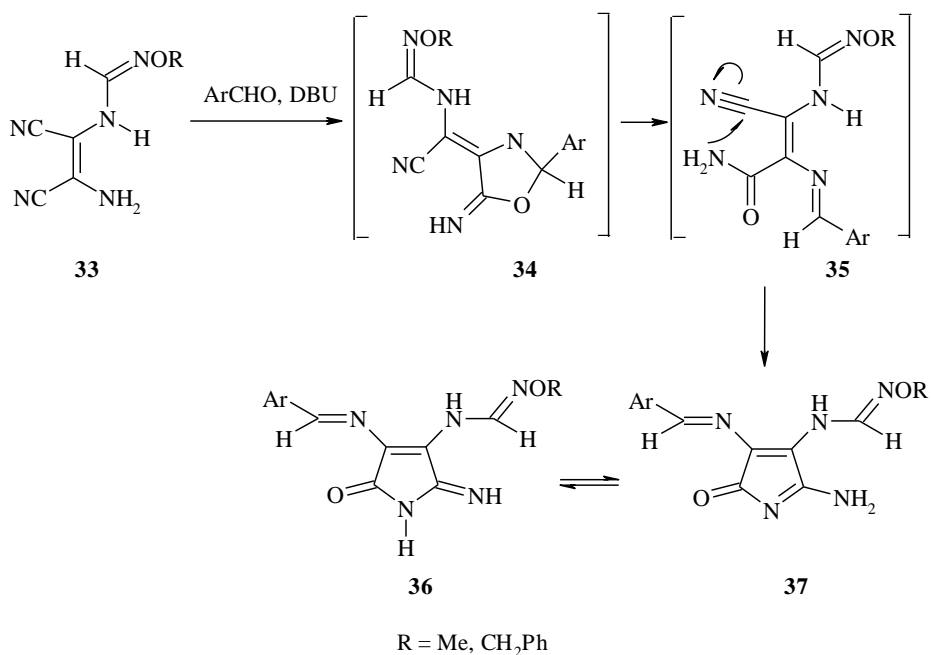
2.1. Синтез эфиров пиррольных оксимов

Основной метод синтеза O-эфиров пиррольных оксимов основан на взаимодействии O-алкилпроизводных гидроксиламинов с карбонил-производными в присутствии ацетата натрия в водном этаноле [6]. Другой метод синтеза O-эфиров пиррольных альдоксимов базируется на взаимодействии солей оксимов с алкилгалогенидами. Необходимо отметить, что только *E*-изомеры пиррольных альдоксимов дают O-алкил-производные. *Z*-Альдоксимы приводят преимущественно к N-алкилированным продуктам – нитронам [32]. Межфазно-каталитические (МФК) системы алкилбромид (RBr) / 10% водн. NaOH / Oct₄N⁺Br⁻ / PhH или RBr / тв. K₂CO₃ / 18-краун-6 / PhH успешно применялись авторами для O-алкилирования пиррольных оксимов.

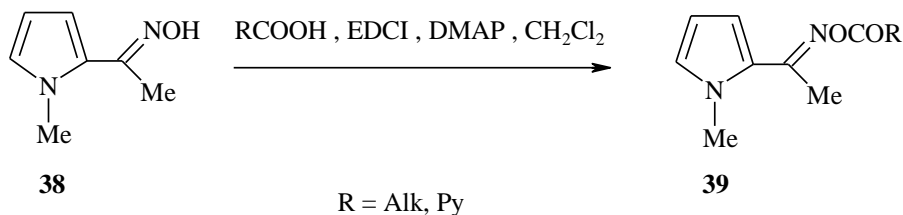
Оксимы кетонов **29** реагируют с гексацианоциклопропаном **30** в присутствии металлического натрия и дают 2-амино-4,4-ди(алкилиденаминоокси)-1,5,6,6-тетрациано-3-азабисцикло[3.1.0]гекс-2-ены **31** с выходом до 74%. Дальнейшая реакция соединения **31** с оксимом (RR'C=NOH) и натрием приводит к трициклическим производным оксимов **32** [33].



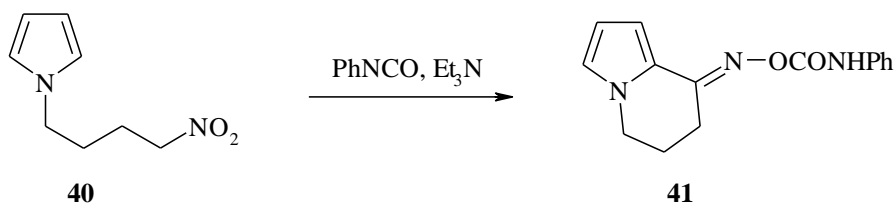
Формаимидоксими **33** реагируют с альдегидами в присутствии DBU и дают таутомерные оксими **36** и **37** с выходами 29–68%. Образование продуктов происходит через интермедиаты **34** и **35** [34].



О-Ацетилоксим 2-ацетилпиррола получали ацилированием оксима в системе ацетилхлорид / Et₃N [35]. Пиррольный кетоксим **38** также ацилируется кислотами (RCOOH) в системе 4-диметиламинопиридин (DMAP) / 3-(диметиламинопропил)-1-этилкарбодиимид (EDCI) / CH₂Cl₂ и дает ацилпроизводные **39** с выходами до 78% [36].



Карбамат пиррольного оксима **41** получен с выходом 67 % из N-(4-нитробутил)пиррола (**40**) в присутствии фенилизотиоцианата и триэтиламина [37].



2.2. Реакции пиррольных оксимных групп и колец

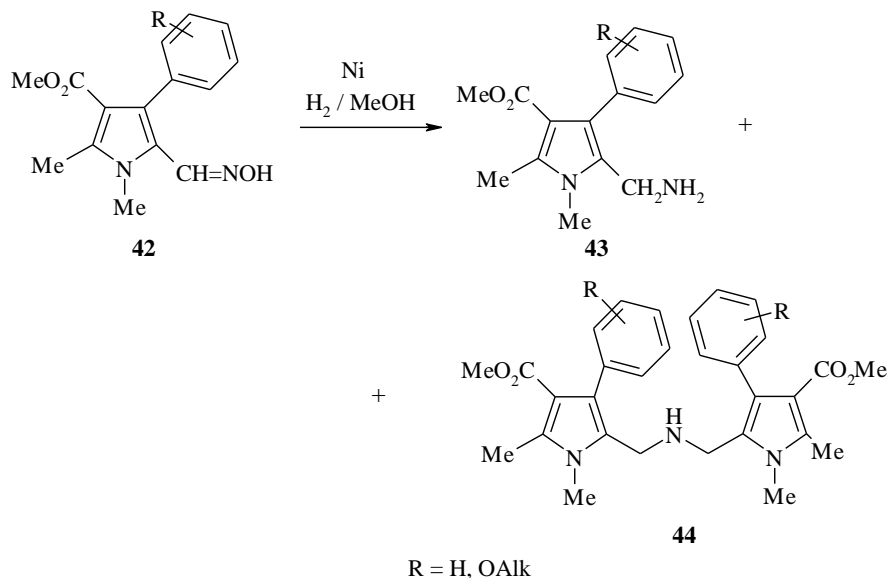
Недавние достижения в химии производных оксимов обобщены в обзоре [38]. В этом разделе будут изложены главным образом особенности химии оксимов пиррола.

Реакции дегидратации оксимов широко описаны в обзоре [39]. Кроме того, пиррольные альдоксимины легко превращаются в соответствующие нитрилы в присутствии Ac_2O [5, 40–45], $\text{Ac}_2\text{O} / \text{AcONa}$ [46], *p*-TsOH / ДМФА [47] или эпихлоргидрина / NaOMe [48].

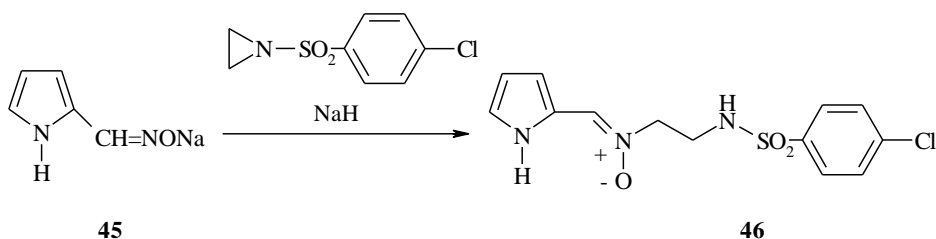
Проведено гидрирование пиррольных альдоксимов и кетоксимов в присутствии никеля Ренея в диоксане или этаноле [49], Rh / Al_2O_3 или никеля Ренея в метаноле [50] или $\text{PtO}_2 / \text{AcOH}$ [51] до соответствующих производных первичных пиридиновых аминов. Оксимины 4-арил-1,2-диметил-3-метоксикарбонил-5-формилпирролов (**42**) при гидрировании никелем Ренея дают смесь первичных аминов **43** (выход 32–40%) и димерных продуктов **44** (выход 30–35%) [52].

Восстановление пиррольных альдоксимов до первичных аминов проведено также в присутствии амальгамы натрия [53].

Превращение оксима 2-пирролальдегида в соответствующий альдегид (выход 88%) легко происходит в присутствии перманганата цетилтриметиламмония [54].



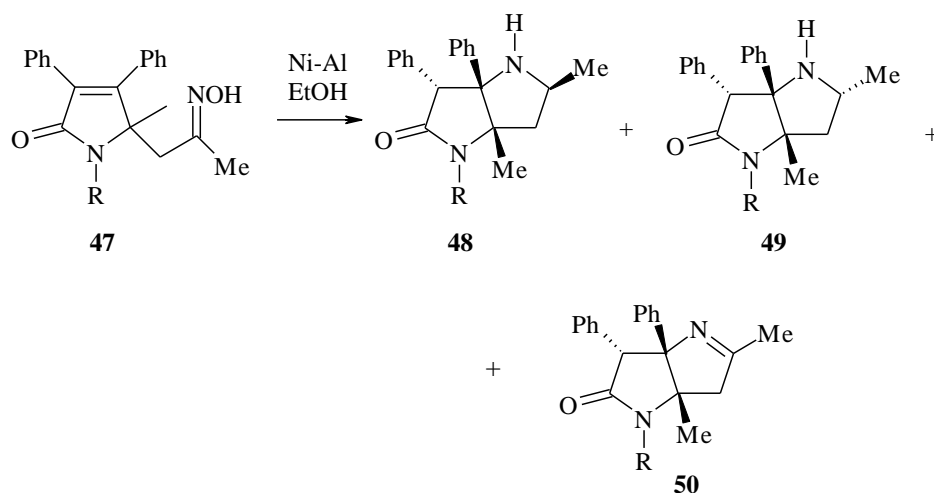
Следует также отметить возможность генерирования C-(2-пирроло)-N-[2-(4'-хлорфенилсульфамидо)этил]нитрона (**46**) реакцией соли пиррольного окима **45** с N-(4-хлорфенилсульфонил)азиридином в присутствии NaH [55].



2. 3. Синтез новых гетероциклов из пиррольных оксимов

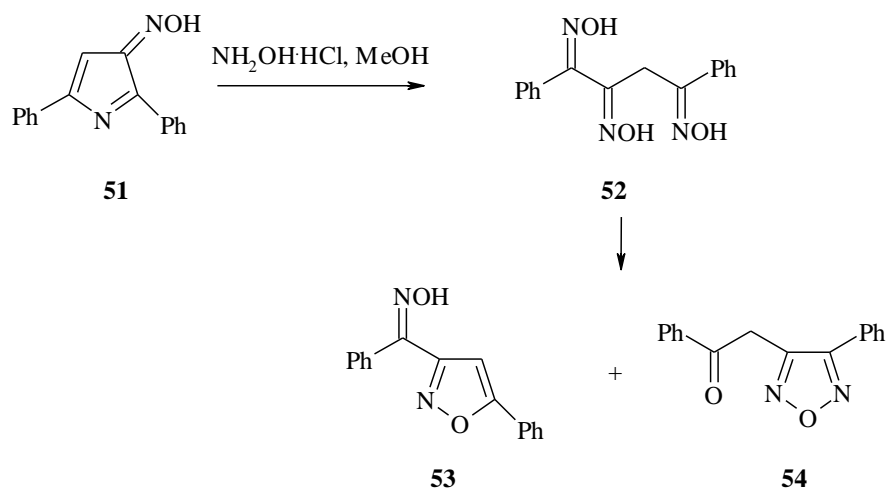
Достижения в синтезе гетероциклических систем из оксимов обобщены в обзоре [56], поэтому в данном разделе мы остановимся только на специфических реакциях пиррольных оксимов.

Оксимы **47** в присутствии никеля Ренея, генерированного *in situ*, дают смесь нескольких пирроло[2,3-*b*]пирролонов **48**, **49** (общий выход 16–41%) и **50** (выход 4–48%) [57].

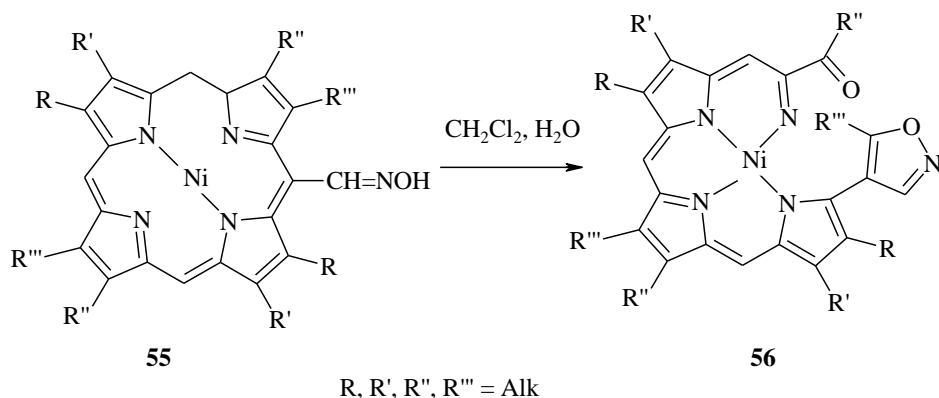


R = H, Alk

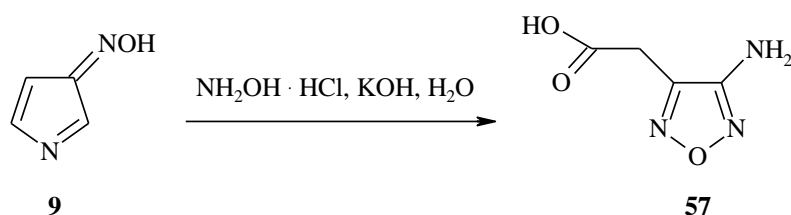
Несколько работ посвящено синтезу изоксазольных производных пиррольных оксимов. Реакция 3-оксиимино-2,5-дифенилпиррола (**51**) с $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в метаноле приводит к триоксиму **52** и далее к смеси оксима 3-бензоил-5-фенилизоксазола (**53**) и 3-фенил-4-фенилацетил-1,2,5-оксадиазола (**54**). 3-Оксиимино-5-фенил-2-метилпиррол в похожих условиях дает только оксим 3-ацетил-5-фенилизоксазола [58].



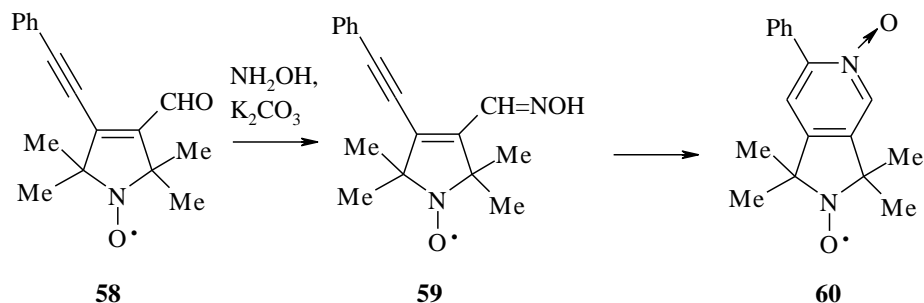
Оксимы *мезо*-формилпорфирина **55** в присутствии хлористого метилена и воды приводят к производным изоксазола **56** с выходом ~50% [59].



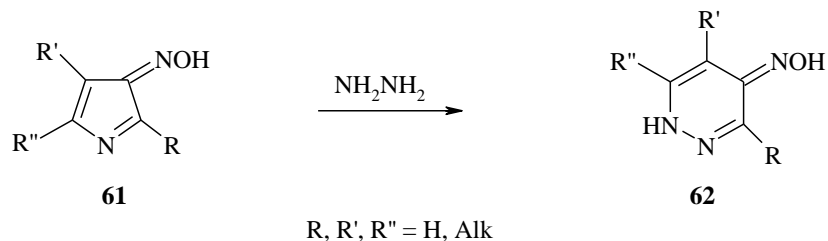
Натриевая соль оксима **9** в системе $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl} / \text{KOH} / \text{H}_2\text{O}$ дает окса-
дiazол **57** с выходом 78 % [16].



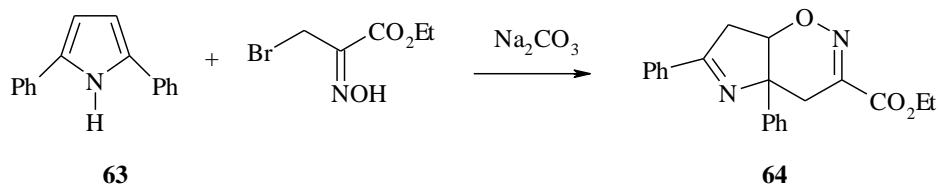
Нитроксильный радикал 2,2,3,3-тетраметил-4-фенилэтинил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-альдегида (**58**) реагирует в системе $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl} / \text{K}_2\text{CO}_3 / \text{EtOH} / \text{H}_2\text{O}$ с образованием радикала пирроло[3,4-с]пиридина **60** с выходом 82 %. Образование продукта **60** происходит через интермедиат – оксим **59** [60].



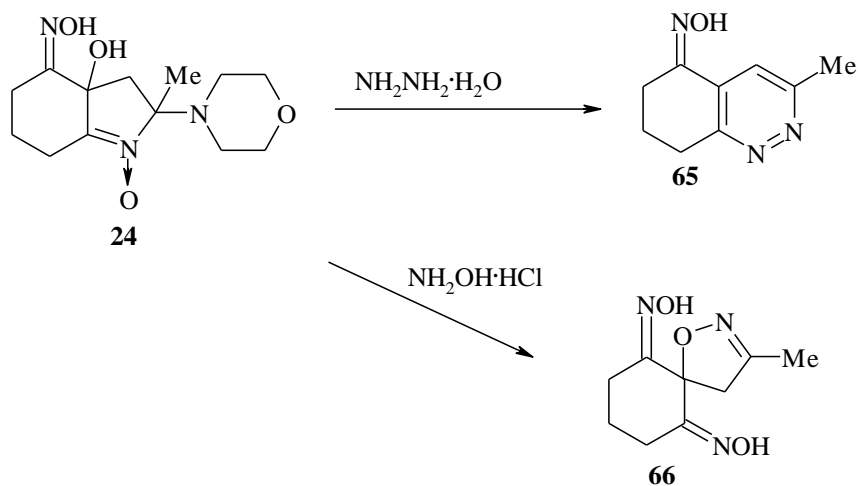
Оксиминопирролы **61** реагируют с гидразином с расширением цикла и образуют оксими дигиропиридазина **62** в качестве единственного продукта [61].



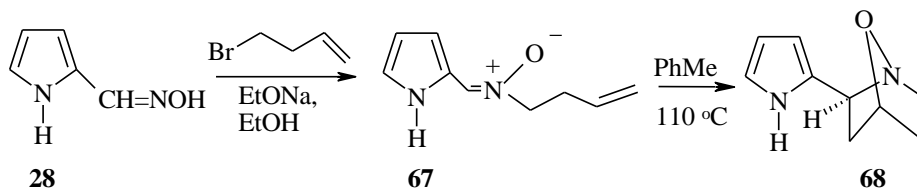
Циклизация 2,5-дифенилпиррола (**63**) с этиловым эфиром оксима бромпирувата в системе $\text{Na}_2\text{CO}_3 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ приводит к этиловому эфиру 4а,6-дифенил-4,4а,7,7а-тетрагидропирроло[2,3-*e*]-1,2-оксазин-3-карбоксилата (**64**) с выходом 36 % [20].



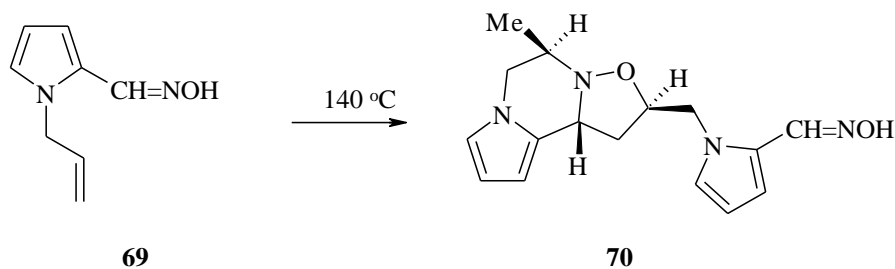
Реакция соединения **24** с гидразингидратом в уксусной кислоте приводит к оксиму тетрагидроциннолина **65** с выходом 32%. Реакция соединения **24** с солянокислым гидроксилмином дает спиропроизводное изоксазолина **66** (выход 75 %) [22].



Взаимодействие *Z*-изомера оксима 2-пирролальдегида (**28**) с 4-бром-1-бутеном приводит к нитрону С-2-пирролил-*N*-3-бутенила **67** с выходом 43%. Внутримолекулярное термоциклоприсоединение **67** приводит к экзо-С-2-пирролил-1-аза-7-оксабицикло[2.1.1]гептану (**68**) (выход 49%) [62].

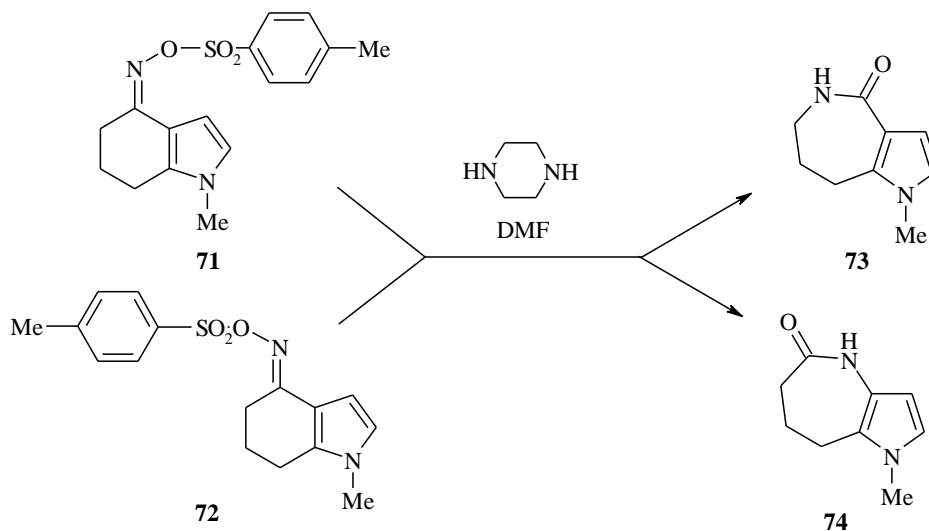


Термическая циклизация 1-аллил-2-пирролальдегида (**69**) описана в работе [63]. В этом случае оксим **69** в кипящем ксилоле дает димер **70** с выходом 52%.



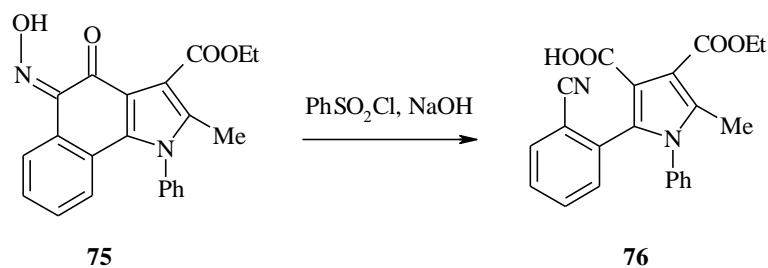
2.4. Бекмановская перегруппировка пиррольных оксимов

Перегруппировка Бекмана является одной из наиболее характерных реакций оксимов. *E*- и *Z*-изомеры пиррольных кетоксимов в присутствии PCl_5 [27] или HCl [7] дают ациламинопирролы. Разработан также простой метод синтеза изомерных производных пирролазепинов **73** и **74** перегруппировкой *син*- (**71**) и *анти*-4-тозилоксиимино-4,5,6,7-тетрагидроиндолов (**72**) [64].



Реакция оксима 1,3-диметил-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-индол-4-она в полифосфорной кислоте приводит к 1,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидропирроло-[3,2-с]азепин-4(1Н)ону [65].

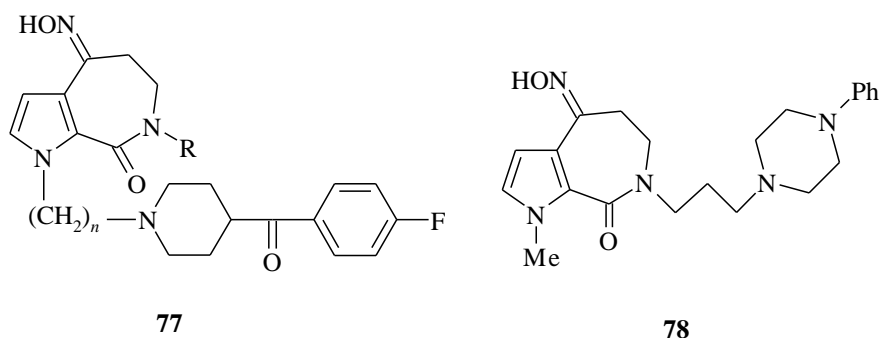
Обнаружено, что при обработке 5-монооксима 4,5-диоксо-2-метил-3-этоксикарбонилбензо[*g*]индола (**75**) в щелочной среде в результате перегруппировки Бекмана второго рода образуется 2-метил-1-фенил-3-этоксикарбонил-5-(2-цианофенил)-4-пирролкарбоновая кислота (**76**) с выходом 87 % [66].



3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛЬНЫХ ОКСИМОВ

3.1. Действие на сердечно-сосудистую систему

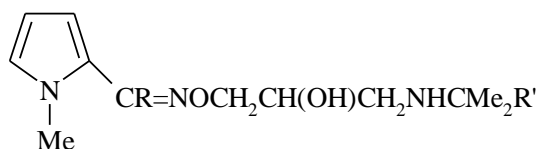
Пиррольные оксимы **77**, показавшие анти-серотонин 5-HT₂-рецепторную активность, предложены в качестве антигипотонических и антикоагуляционных лекарственных средств [67, 68].



R = H, Alk; n = 3–5

Оксимные производные пирролоазепинов показали также сосудорасширяющую активность. Среди этих соединений оксим **78** отмечен как один из наиболее активных [69, 70].

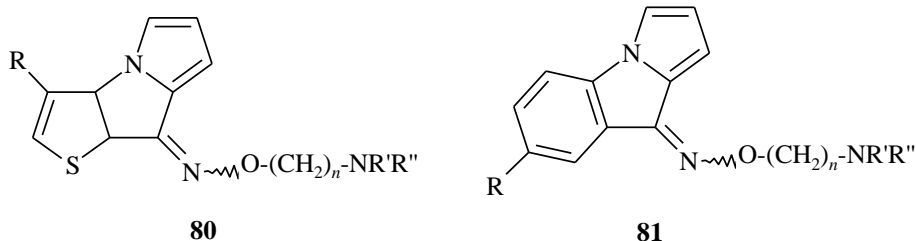
Исследовано также блокирующее действие пиррольных O-(3-алкиламино-2-гидроксипропил)оксимов **79** на β-адренорецепторы [71].



R = H, Alk, Ar; R' = H, Me

3.2. Антидепрессантная активность

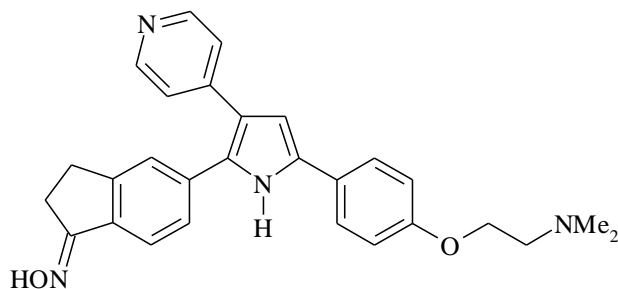
Трициклические производные пиррольных оксимов **80** и **81** показали высокую антидепрессантную активность [72, 73].



$R, R', R'' = H, \text{Alk}; n = 2, 3$

3.3. Анальгетическая и противовоспалительная активность

Оксимные производные, содержащие пиррольный и пиридиновый фрагменты, изучены как ингибиторы Raf киназы [74]. Все эти соединения применимы в качестве анальгетиков и средств против мигрени, оксим **82** является одним из наиболее активных.

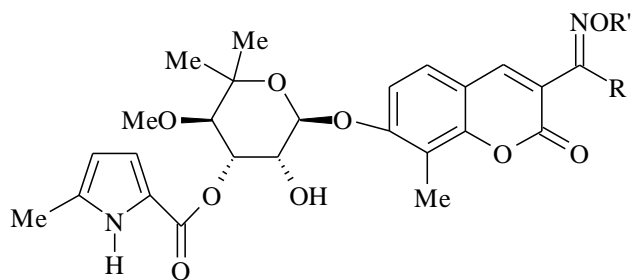


82

Противовоспалительной активностью обладают О-лауроил- и О-никотиноилоксимы 1-метил-2-ацетилпиррола [36].

3.4. Бактерицидная активность

Производные оксимов 2-пирролальдегида показали высокую бактерицидную активность [75–77]. Оксимный фрагмент пиррола также входит в структуру некоторых пенициллиновых антибиотиков [78]. Недавно показана высокая бактерицидная активность эфиров пиррольных оксимов **83** на резистентных линиях бактерий [79].

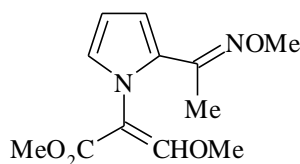


83

R, R' = Alk

3.5. Пиррольные оксими как фунгициды и регуляторы роста растений

Высокой фунгицидной, инсектицидной и акарицидной активностью обладают эфиры пиррольных оксимов [80]. Среди этих соединений следует отметить эфир **84** [81].



84

Эфиры пиррольных амидоксимов [(пирролил)C(NH₂·HCl)=NOCHR'CO₂R''], где R', R'' = алкил] показали хорошую гербицидную активность [82].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Fournari, J. Tirouflet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 484 (1963).
2. P. Fournari, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 488 (1963).
3. V. Carelli, M. Cardellini, F. Morlacchi, *Ann. Chim.*, **57**, 1462 (1967); *Chem. Abstr.*, **69**, 2794 (1968).
4. J. Elguero, R. Jacquier, B. Shimizu, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2823 (1969).
5. Т. Н. Борисова, А. Е. Алиев, Е. А. Сорокина, А. А. Синицина, А. В. Варламов, *ХТС*, 534 (1995).
6. M. Boulouard, P. Dallemagne, S. Rault, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1219 (1997).
7. V. Sprio, P. Madonia, R. Caronia, *Ann. Chim.*, **49**, 169 (1959); *Chem. Abstr.*, **53**, 16105 (1959).
8. S. Umio, K. Kariyone, K. Tanaka, *Jpn. Pat.* 6725655; *Chem. Abstr.*, **69**, 51986 (1968).
9. E. Brunner, *Liebigs Ann. Chem.*, 1207 (1981).
10. G. P. Arsenault, S. F. MacDonald, *Can. J. Chem.*, **39**, 2043 (1961).
11. A. Etienne, Y. Correia, *C.R. Acad. Sci.*, **259**, 2660 (1964).
12. M. A. T. Rogers, *US Pat.* 2382916; *Chem. Abstr.*, **40**, 904 (1946).
13. T. Aiello, *Gazz. Chim. Ital.*, **67**, 55 (1937).
14. T. Aiello, G. C. Vaccaro, *Gazz. Chim. Ital.*, **81**, 288 (1951).
15. J. M. Tedder, B. Webster, *J. Chem. Soc.*, 1638 (1962).
16. B. Sheremetev, *Mendeleev Commun.*, 135 (1998).

17. T. Aiello, V. Spiro, *Gazz. Chim. Ital.*, **89**, 2526 (1959).
18. R. N. Loeppky, J. R. Outram, W. Tomasik, J. M. Faulconer, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4271 (1983).
19. P. A. Wade, M. K. Pillay, *Gazz. Chim. Ital.*, **114**, 239 (1984).
20. T. L. Gilchrist, A. Lemos, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1391 (1993).
21. A. Treibs, F. Reitsam, *Chem. Ber.*, **90**, 777 (1957).
22. В. А. Самсонов, Л. Б. Володарский, И. Ю. Багрянская, Ю. В. Гатилов, *ХГС*, 1055 (1996).
23. М. дель К. Пина, В. А. Будылин, М. Родригес, Ю. Г. Бундель, *ХГС*, 185 (1989).
24. D. Сгераух, J.-M. Lehn, *Org. Magn. Reson.*, **7**, 524 (1975).
25. А. П. Терентьев, А. Н. Макарова, *Вестн. Моск. ун-та*, № 4, 97 (1947); *Chem. Abstr.*, **42**, 1590 (1948).
26. А. П. Терентьев, А. Н. Макарова, *Вестн. Моск. ун-та*, № 4, 101 (1947); *Chem. Abstr.*, **42**, 1590 (1948).
27. А. П. Терентьев, А. Н. Макарова, *ЖОХ*, **21**, 270 (1951); *Chem. Abstr.*, **45**, 7105 (1951).
28. H. J. Anderson, S. J. Griffiths, *Can. J. Chem.*, **45**, 2227 (1967).
29. T. Marey, M. J. Arriau, *C. R. Acad. Sci.*, **272**, 850 (1971).
30. P. Fournari, M. Person, G. Watelle-Marion, M. Delepine, *C. R. Acad. Sci.*, **253**, 1059 (1961).
31. T. Canals, J.L. Bernal, V. Cerda, *Quim. Anal. (Barcelona)*, **2**, 131 (1983); *Chem. Abstr.*, **103**, 53609 (1985).
32. Q. Chen, X. Wang, M. Meng, *Gaodeng Zuexiao Huaxue*, **8**, 911 (1987); *Chem. Abstr.*, **109**, 92369 (1988).
33. О. Е. Насакин, П. М. Лукин, Е. В. Вершинин, О. В. Яшканова, А. Н. Лышиков, Я. Г. Урман, С. В. Линдерман, Ю. Т. Стручков, А. Х. Булай, *ЖОрХ*, **31**, 370 (1995).
34. B. L. Booth, F. A. T. Costa, R. Pritchard, M. F. Proenca, *Synthesis*, 1269 (2000).
35. G. Anderson, Jr., M. M. Exner, *J. Org. Chem.*, **42**, 3952 (1977).
36. T. Katagi, H. Kataoka, K. Takahashi, T. Fujioka, M. Kunitomo, Y. Yamaguchi, M. Fujiwara, T. Inoi, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2419 (1992).
37. W. Dehaen, A. Hassner, *J. Org. Chem.*, **56**, 896 (1991).
38. E. Abele, E. Lukevics, *Org. Prep. Proced. Int.*, **32**, 235 (2000).
39. W. Zhao, *Huaxue Shiji*, **19**, 273 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 330917 (1997).
40. S. Umio, K. Kariyone, K. Tanaka, *Jpn. Pat.* 17743 ('67); *Chem. Abstr.*, **68**, 104974 (1968).
41. M. Artico, V. Nacci, G. Filacchioni, F. Chimenti, *Ann. Chim.*, **58**, 1370 (1968); *Chem. Abstr.*, **70**, 57563 (1969).
42. K. Hattori, M. Hashimoto, S. Umio, *Jpn. Pat.* 6819939; *Chem. Abstr.*, **70**, 87564 (1969).
43. M. Artico, R. Giuliano, G. C. Porretta, M. Scalzo, *Farmaco, Ed. Sci.*, **27**, 60 (1972).
44. D. M. Bailey, *US Pat.* 3932458; *Chem. Abstr.*, **84**, 135463 (1976).
45. K. Yoshino, N. Seko, K. Yokota, K. Ito, G. Tsukamoto, *Eur. Pat.* 159677; *Chem. Abstr.*, **104**, 129898 (1986).
46. P. J. Brignell, E. Bullock, U. Eisner, B. Gregory, A. W. Johnson, H. Williams, *J. Chem. Soc.*, 4819 (1963).
47. A. Antonowa, S. Hauptmann, *Z. Chem.*, **16**, 17 (1976).
48. M. Alvarez, R. Granados, D. Mauleon, C. Minguillon, M. Perez, *An. Quim., Ser. C*, **80**, 258 (1984); *Chem. Abstr.*, **103**, 37307 (1985).
49. H. Adkins, I. A. Wolff, A. Pavlic, E. Hutchinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1293 (1944).
50. I. Flament, P. Sonnay, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 1872 (1977).
51. G. M. Badger, A. D. Ward, *Austr. J. Chem.*, **17**, 649 (1964).
52. Mukherjee, M. Seth, A. P. Bhaduri, *Indian J. Chem.*, **28B**, 496 (1989); *Chem. Abstr.*, **112**, 76858 (1990).
53. S. N. Prasad, R. Rapers, *Nature*, **175**, 629 (1955).
54. P. Vankar, R. Rathore, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.*, **51**, 3063 (1986).
55. H. Ali Dondas, J. E. Cummins, R. Grigg, M. Thornton-Pett, *Tetrahedron*, **57**, 7951 (2001).
56. E. Abele, E. Lukevics, *Heterocycles*, **53**, 2285 (2000).
57. K. Kascheres, R. A. F. Rodrigues, *Tetrahedron*, **52**, 12919 (1996).
58. T. Ajello, S. Cusmano, *Gazz. Chim. Ital.*, **70**, 127 (1940).
59. Г. В. Пономарев, Ю. В. Морозова, Д. В. Яшунский, *ХГС*, 277 (2001).
60. T. Kalai, M. Balog, J. Jeko, W. L. Hubbell, K. Hideg, *Synthesis*, 2365 (2002).
61. T. Aiello, V. Spiro, G. Vaccaro, *Gazz. Chim. Ital.*, **89**, 2232 (1959).

62. Q.-H. Chen, X.-Z. Yu, T.-Y. Zhang, X.-B. Jia, *Acta Chim. Sinica (Engl. Ed.)*, 176 (1989); *Chem. Abstr.*, **112**, 158107 (1990).
63. R. Grigg, J. Markandu, T. Perrior, S. Surendrakumar, W. J. Warnock, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 559 (1990).
64. P. Stoll, F. Troxler, *Helv. Chim. Acta*, **51**, 1864 (1968).
65. V. Bardakos, W. Sucrow, *Chem. Ber.*, **111**, 1780 (1978).
66. А. П. Станкявичус, Л. М. М. Станкявичене, П. Б. Терентьев, *XTC*, 1462 (1999).
67. A. Mizuno, N. Inomata, M. Miya, T. Kamei, M. Shibata, T. Tatsuoka, M. Yoshida, C. Takiguchi, T. Miyazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 246 (1999).
68. A. Mizuno, A. Ogata, T. Kamei, M. Shibata, T. Shimamoto, Y. Hayashi, K. Nakanishi, C. Takiguchi, N. Oka, N. Inomata, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 623 (2000).
69. A. Mizuno, H. Cho, M. Hamaguchi, T. Tatsuoka, Eur. Pat. 441349; *Chem. Abstr.*, **115**, 232223 (1991).
70. A. Mizuno, M. Miya, N. Inomata, T. Tatsuoka, T. Ishihara, PCT Int. Appl. WO Pat. 9303032; *Chem. Abstr.*, **119**, 180819 (1993).
71. R. Granados, D. Mauleon, M. Perez, *Ann. Quim. Ser. C*, **79**, 275 (1983); *Chem. Abstr.*, **102**, 62011 (1985).
72. S. Rault, M. Robba, J.-C. Lancelot, H. Prunier, P. Renard, B. Pfeiffer, B. Guardiola-Lemaitre, M.-C. Rettori, Eur. Pat. 718299; *Chem. Abstr.*, **125**, 142700 (1996).
73. I. Baglin, C. Daveu, J.C. Lancelot, R. Bureau, F. Dauphin, B. Pfeiffer, P. Renard, P. Delagrance, S. Rault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 453 (2001).
74. D. K. Dean, A. Naylor, A. K. Takle, D. M. Wilson, PCT Int. Appl. WO Pat. 0322833; *Chem. Abstr.*, **138**, 255102 (2003).
75. K. Hattori, M. Hashimoto, Jpn. Pat. 4662('67); *Chem. Abstr.*, **67**, 90663 (1967).
76. D. M. Bailey, US Pat. 3883516; *Chem. Abstr.*, **83**, 79072 (1975).
77. M. M. Hania, *Asian J. Chem.*, **14**, 1074 (2002); *Chem. Abstr.*, **137**, 247572 (2002).
78. Glaxo Laboratories Ltd., Fr. Pat. 2204404; *Chem. Abstr.*, **81**, 169535 (1974).
79. P. Laurin, D. Ferroud, M. Klich, C. Dupuis-Hamelin, P. Mauvais, P. Lassaigne, A. Bonnefoy, B. Musicki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 2079 (1999).
80. P. Gerdes, H. Gayer, S. Hillebrand, U. Heinemann, B.-W. Krueger, A. Mauler-Machnik, U. Wachendorff-Neumann, G. Haenssler, K. Stenzel, P. Loesel, Ger. Pat. 19929086; *Chem. Abstr.*, **134**, 56561 (2001).
81. M. Clough, C. R. A. Godfrey, P. J. De Fraine, B. K. Snell, Eur. Pat. 718299; *Chem. Abstr.*, **109**, 190240 (1988).
82. D. Farge, J. Leboul, Y. Le Goff, G. Poiget, Ger. Pat. 2640484; *Chem. Abstr.*, **87**, 39141 (1977).

Латвийский институт органического синтеза,
 Пуга LV-1006
 e-mail: abele@osi.lv

Поступило в редакцию 19.08.2003