

Синтез пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклических соединений на основе иминоэфиров карбоновых кислот

В.И.Келарев, В.Н.Кошелев

Государственная академия нефти и газа имени И.М.Губкина
117917 Москва, Ленинский просп., 65, факс (095) 135-8895

В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные о применении иминоэфиров карбоновых кислот в синтезе пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов с несколькими гетероатомами, а также гетероциклов, содержащих в кольце наряду с атомами азота атомы кислорода и серы.
Библиография — 350 ссылок.

Оглавление

I. Введение	339
II. Синтез пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов	339
III. Синтез пяти- и шестичленных гетероциклов, содержащих атомы азота и кислорода	359
IV. Синтез пяти- и шестичленных гетероциклов, содержащих атомы азота и серы	366

I. Введение

Иминоэфиры (имидаты) карбоновых кислот и их соли, впервые полученные и описанные Пиннером¹ еще в конце прошлого века, благодаря их высокой реакционной способности привлекают все большее внимание исследователей как синтоны при получении соединений различных классов — сложных эфиров, амидов, ортоэфиров, амидинов, амидразонов, гидразинов, амидоксимов и др.

Однако особый интерес иминоэфиры и их соли представляют в качестве ключевых соединений в синтезах разнообразных пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов — имидазолов, бензимидазолов, 1,2,4-триазолов, пиримидинов, триазинов и др., а также гетероциклов, содержащих атомы азота, кислорода и серы (оксазолов, оксазинов, оксадиазолов, тиadiaзолов и др.).

Сведения о методах получения, строении и химических превращениях иминоэфиров и их солей изложены в монографиях^{2–4} и обзорах^{5,6}. Однако рассмотренные в этих работах данные о реакциях иминоэфиров, приводящих к образованию гетероциклических структур, с нашей точки зрения, далеко не полны, а применяемая в них систематика требует усовершенствования. Отметим, в частности, что в 1992 г. появился обзор⁷, посвященный синтезу соединений ряда 1,3,5-триазина на основе иминоэфиров карбоновых кислот. Кроме того, разработаны новые эффективные методы синтеза на основе иминоэфиров гетероциклических соединений,

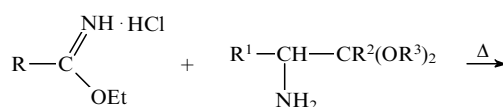
обладающих практически полезными свойствами. Таким образом в последнее время значительно возросло количество публикаций в этом направлении. В настоящей работе мы попытались систематизировать и критически рассмотреть информацию по применению иминоэфиров в синтезе гетероциклов, появившуюся в период с 1975 по 1994 г. Более ранние сведения о получении гетероциклов с использованием иминоэфиров можно найти в монографии⁴, опубликованной в 1975 г. Мы будем использовать их лишь по мере необходимости.

Мы расположили материал по типу образующегося гетероцикла — вначале пяти- и шестичленные азотсодержащие гетероциклы в порядке увеличения размера цикла и количества атомов азота в цикле, затем — пяти- и шести-членные азотсодержащие гетероциклы с атомами кислорода и серы. Такая систематизация дает наглядное представление о синтетических возможностях метода и может быть полезна в выборе направления для дальнейших исследований.

II. Синтез пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов

1. Синтез замещенных имидазолов и Δ^2 -имидазолинов

При конденсации гидрохлоридов иминоэфиров различных кислот с ацетальными α -аминокетонами в этаноле (кипение, 1–6 ч) образуются гидрохлориды *N*-замещенных амидинов **1**, которые при обработке соляной кислотой (50–100°C, 0.5–6 ч) циклизуются в замещенные имидазолы (выход 30–85%).^{8–16}



В.И.Келарев. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии и химии нефти ГАНГ им. И.М.Губкина. Телефон (095) 930–9367

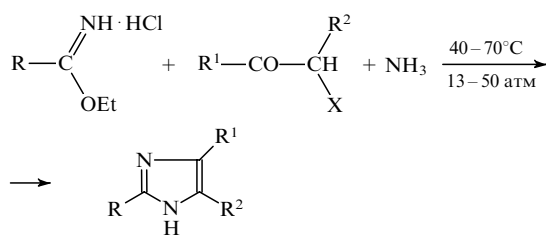
В.Н.Кошелев. Кандидат химических наук, доцент той же кафедры. Область научных интересов авторов: синтез и химические превращения пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов с несколькими гетероатомами.

Дата поступления 14 октября 1994 г.

Таблица 1. Получение 2,4,5-тризамещенных 1Н-имидазолов конденсацией гидрохлоридов иминоэфиров с α -замещенными карбонильными соединениями (реакция (1)) в жидком аммиаке^{26–30}

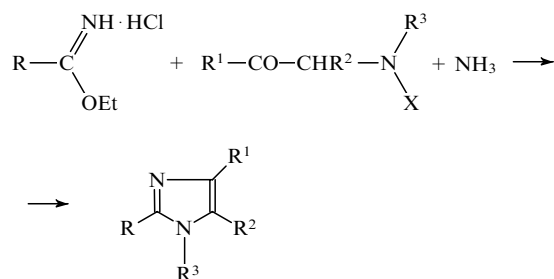
R	R ¹	R ²	Условия проведения реакции			Выход, %
			P, атм	T, °C	t, ч	
H	HOCH ₂	H	20	70	5	35
H	H	H	25	50	5	20
H	Me	Me	25	50–60	10	43
H	Ph	H	25	50–60	10	16
Me	HOCH ₂	H	45–50	60–70	6	68
<i>i</i> -Pr	HOCH ₂	H	30	68	3	48
Ph	HOCH ₂	H	20	70	5	73
Ph	Ph	Ph	25	50–60	15	25
Ph	Me	H	25	50–60	5–15	50
Ph	Ph	H	25	50–60	5–15	10
Ph	Ph	H	25	50	5	50
Ph	Ph	H	30	50–60	5–15	10
4-MeC ₆ H ₄	HOCH ₂	H	18	60	15	69
4-MeOC ₆ H ₄	HOCH ₂	H	29	70	4	76
PhCH ₂	HOCH ₂	H	15	50	20	85
4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	HOCH ₂	H	20	70	15	42
<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	HOCH ₂	H	20	70	15	63
PhCH ₂	HOCH ₂	H	18	60	20	59
3-Py	HOCH ₂	H	28	68	3	63
4-Py	HOCH ₂	H	28	68	3	39
Ph	HOCH ₂ CH ₂	H	13	40	48	61
Ph	–(CH ₂) ₂ –	25	50–60	15	62	
4-MeC ₆ H ₄	Me	H	25	50–60	10	90

В 1973 г. немецкими учеными²⁶ был предложен удобный способ получения имидазолов, заключающийся во взаимодействии эквимолекулярных количеств гидрохлорида иминоэфира и α -замещенного карбонильного соединения в жидком аммиаке под давлением. В качестве карбонильных соединений в этой реакции применялись 1,3-дигидроксиацетон,^{26, 27, 29–31} α -гидроксикетоны,^{28, 31} α -галогенкетонны^{28, 32} и α -ацетоксикетоны.²⁸ Реакции проводились при нагревании (40–70°C) реагентов под давлением 13–50 атм в течение 3–48 ч; при этом выходы целевых 2,4,5-тризамещенных 1Н-имидазолов составляли 10–90% (табл. 1).



R = H, Me, *i*-Pr, Ar, PhCH₂, α -C₁₀H₇CH₂, *cyclo*-C₆H₁₁, Py, ClCH₂CH₂, TsNHCH₂CH₂, Me₂NCH₂, Me₂NCH₂CH₂, *cyclo*-C₅H₁₀NCH₂CH₂; R¹ = H, HOCH₂, HOCH₂CH₂, Alk, Ph; R² = H, Me, Ph, MeOCH₂; R¹ + R² = -(CH₂)₄-; X = HO, Br, Cl, AcO

Впоследствии было показано, что в аналогичных условиях (80°C, 35 атм, 15 ч) из α -амино- и α -ацетиламинокетонов с хорошим выходом образуются *N*-замещенные 1Н-имидазолы.^{33, 34}



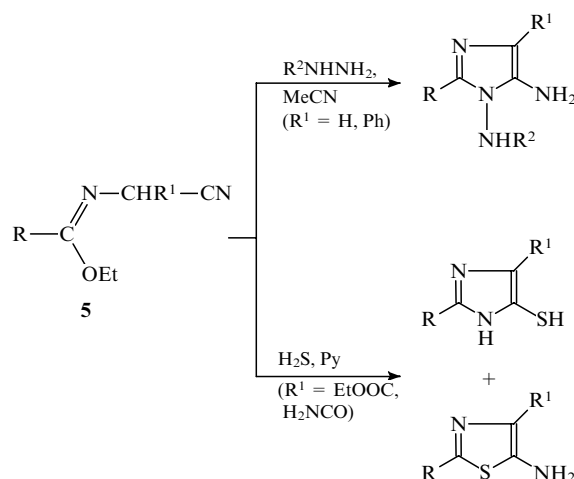
R = Me, Ar, 4-ClC₆H₄CH₂, *cyclo*-C₆H₁₁, 3-Py;

R¹ = Alk, Ph;

R² = H, Alk, Ph, PhCH₂, MeSCH₂CH₂;

R³ = H, Me, Ph, *cyclo*-C₆H₁₁; X = H, Ac

Удобными полупродуктами в синтезе функциональнозамещенных 1Н-имидазолов являются *N*-цианометилимидаты **5**. Например, при обработке **5** (R¹ = H, Ph) гидразином или фенилгидразином получены 1,5-диамино-1Н-имидазолы — ключевые соединения в синтезе азиндолиновых гетероциклов.³⁵ При взаимодействии **5** (R¹ = EtOOC, H₂NCO) с сероводородом в пиридине образуются 5-меркапто-1Н-имидазолы (выход 20–35%) наряду с 5-аминотиазолами (выход 10–20%, см. схему 1).³⁶



R = H, Me, Ph, PhCH₂; R¹ = H, Ph,

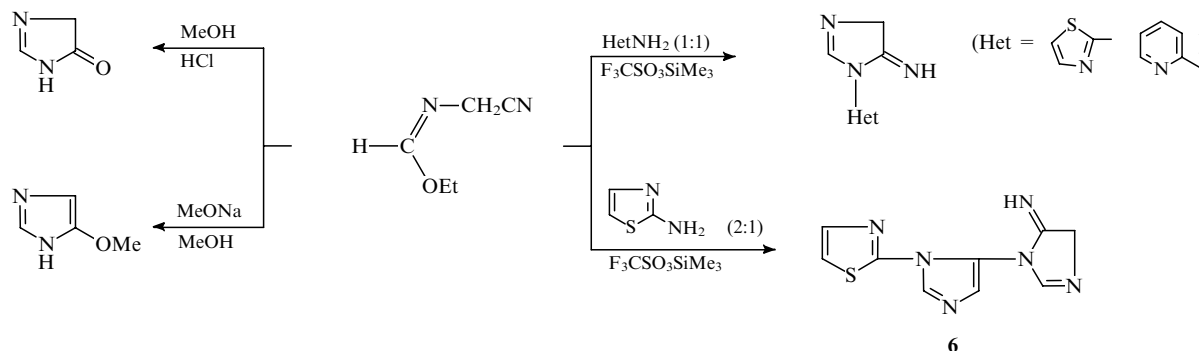
EtOOC, H₂NCO; R² = H, Ph

Реакция *N*-цианометилиминоэфира муравьиной кислоты с метанольным раствором HCl (20°C, 0.5 ч) приводит к Δ^2 -имидазолин-4(5)-ону (выход 90%),^{37, 38} а кипячение с метилатом натрия в метаноле — к 4(5)-метоксиимидазолу (выход 60%, см. схему 2).³⁸

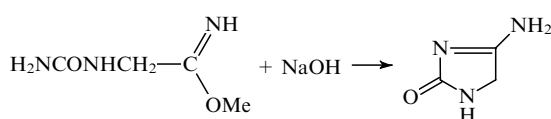
При взаимодействии этого же *N*-цианометилиминоэфира с гетероциклическими аминами (молярное отношение 1 : 1) в присутствии триметилсилилтрифлата в ацетонитриле (20°C, 2 ч) с выходом 82–91% синтезированы 1-гетерил-5-имино- Δ^2 -имидазолины.^{38, 39} В то же время при реакции 2-аминотиазола с двумя эквивалентами *N*-цианометилимидата в аналогичных условиях образуется 1,5-дизамещенный имидазол **6**.^{38, 39}

Конденсация иминоэфира этоксикарбонилмуравьиной кислоты с *N*-фенилмочевинной в ТГФ в присутствии HCl приводит к 3-фенилимидазолидин-2,4,5-триону (выход 56%).²²

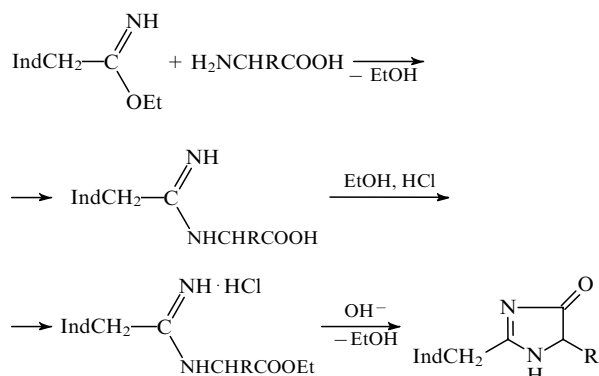
Схема 1



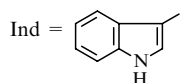
Согласно патентным данным⁴⁰ при кипячении иминоэфира уреидоуксусной кислоты со щелочью в водном спирте с выходом 95% образуется 4-амино- Δ^3 -имидазолин-2-он.



Фельдман и соавт.⁴¹ синтезировали неустойчивые в обычных условиях 2-(индолил-3-метил)- Δ^2 -имидазолин-4-оны из этилового иминоэфира 3-индолилуксусной кислоты и α -аминокислот по схеме:

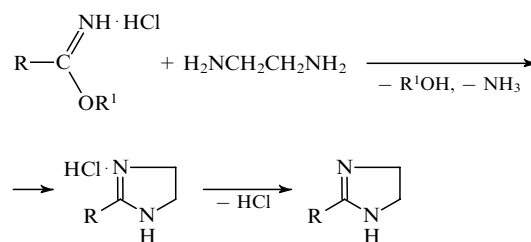


R = H, *i*-Pr, *i*-Bu, *sec*-Bu, IndCH₂;



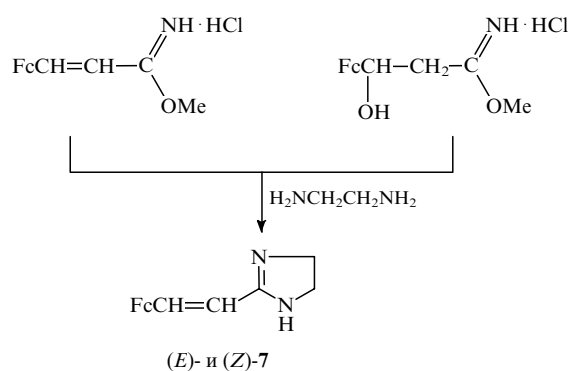
Одними из наиболее интересных производных ряда имидазола являются 2-замещенные Δ^2 -имидазолины, что связано с их высокой и разнообразной биологической активностью и ценными прикладными свойствами.^{42,43} Соединения этого типа образуются при конденсации солей иминоэфиров с алифатическими 1,2-диаминами.^{4,5,42} Следует отметить, что в последние годы значительное внимание исследователей уделяется синтезу Δ^2 -имидазолинов на основе гидрохлоридов иминоэфиров замещенных в кольце бензойных,^{44–49} фенилуксусных,^{44,47–49} 3,4-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоновых кислот,⁵⁰ 1-адамantanкарбоновой кислоты,^{51,52} ферроцилкарбоновой кислоты,⁵³ гетероциклических кислот ряда фурана,^{54–57} бензофурана,⁵⁸ индола,^{55,59–64} бензимидазола,⁵⁵ пиридина,⁵⁵ 4,5,6,7-тетрагидробензотиофена,⁵⁵ имидазо[1,2-*a*]пирозина,⁶⁵ изоксазолина⁶⁶ и др., а также функциональнозамещенных алифатических кислот, содержащих нитрогруппы,^{67–69} кремнийалкильные радикалы,^{70–72} *N*-ациламиногруппу,⁷³

алкокси- и арилоксигруппировки,^{74–77} алкилтио- и арилтиогруппировки,^{49,78} фосфорорганические фрагменты,^{79,80} пространственно-затрудненные фенолы⁸¹ и т.д.



R = Alk, *cyclo*-C_nH_{2n-1}, 1-Ad, AlkOCH₂CH₂, ArOCH₂, MeC(NO₂)₂CH₂CH₂, Me₂C(NO₂)CH₂CH₂, Me₃SiCH₂CH₂, PhCH₂, XC₆H₄CH₂, Ar, ArCH₂SCH₂CH₂, (EtO)₂P(O)CH₂, (AlkO)₂P(O)CH₂CH₂, Het; R¹ = Me, Et, MeOCH₂CH₂

В литературе имеются также отдельные сведения о получении 2-замещенных Δ^2 -имидазолинов из иминоэфиров α,β -непредельных кислот и их гидрохлоридов. Например, при взаимодействии гидрохлоридов метиловых иминоэфиров (*E*)- и (*Z*)- β -ферроценилуксусных кислот с этилендиаминном (0°C, 0.5 ч; 50–60°C, 2 ч) с выходом 82–88% синтезированы (*E*)- и (*Z*)-2-(β -ферроцилвинил)- Δ^2 -имидазолины (7).⁸²



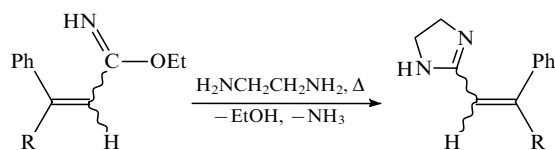
Fc = (η^5 -C₅H₅)Fe(η^5 -C₅H₄)-

Эти же авторы показали,⁸³ что в аналогичных условиях из гидрохлорида метилового иминоэфира 3-гидрокси-3-ферроцилпропионовой кислоты образуется смесь (3:1) (*E*)- и (*Z*)-изомеров 7.

Реакцией иминоэфира β -(5-нитрофурил-2)-акриловой кислоты с ди-*n*-тозилатом этилендиамина в этаноле (50–55°C, 18 ч) с выходом 83% получен *n*-тозилат 2-[β -(5-нитрофурил-2)-винил]- Δ^2 -имидазолина, ингибирующий рост патогенных бактерий.^{84,85}

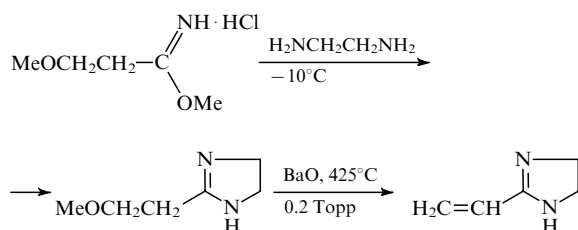
Ишикава⁸⁶ при кипячении этиловых иминоэфиров (*E*)- и (*Z*)- β -R-коричных кислот с этилендиаминном (молярное отно-

шение 1 : 2) в этаноле с выходом 64–88% синтезировал (*E*)- и (*Z*)-(β -R-стирил)- Δ^2 -имидазолины, проявляющие гипогликемическую активность.

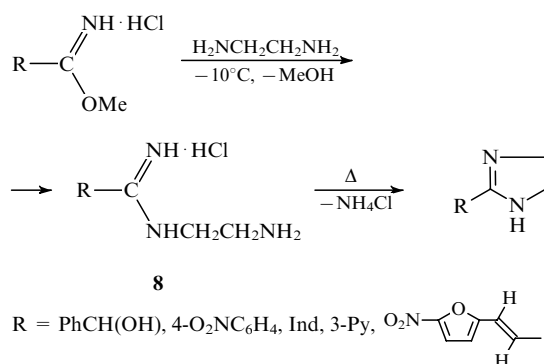


R = Ph, Py

Отметим, что 2-винил- Δ^2 -имидазолин, использующийся в качестве мономера для получения водорастворимых полимеров, может быть синтезирован с высоким выходом из 2-(β -метоксипропил)- Δ^2 -имидазолина.^{74–77, 87}



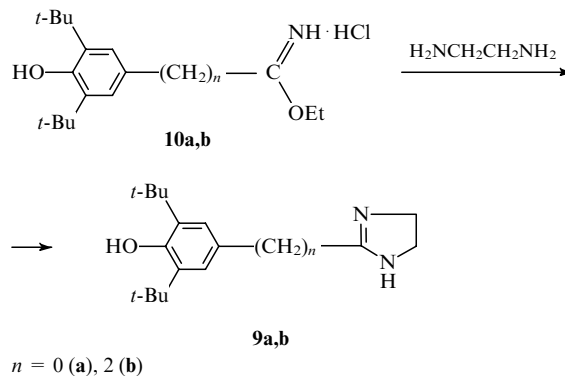
Несмотря на широкое применение реакции конденсации солей иминоэфиров с этилендиамином для синтеза Δ^2 -имидазолинов, до настоящего времени практически не имеется сведений о механизме этой реакции. По-видимому, конденсация протекает с промежуточным образованием гидрохлоридов *N*-(2-аминоэтил)амидинов (**8**), которые далее циклизуются в Δ^2 -имидазолины.⁸⁸ В некоторых случаях при проведении реакции при -10°C удалось выделить и идентифицировать интермедиаты такого типа, которые при кипячении в этаноле (2–3 ч) количественно превращались в 2-замещенные Δ^2 -имидазолины.⁸⁹



Так как первая стадия реакции протекает с выделением тепла, то обычно смешение гидрохлоридов иминоэфиров с этилендиамином проводят при охлаждении (0 – 10°C) в безводном растворителе (метанол, этанол, диоксан, метилхлорид и др.), а для завершения циклизации нагревают реакционную смесь (40 – 78°C) в течение нескольких часов. Образующиеся при этом гидрохлориды Δ^2 -имидазолинов переводят в основания при обработке раствором алкоголята натрия в метаноле или этаноле, а также насыщенным раствором щелочи при охлаждении. В результате целевые 2-замещенные Δ^2 -имидазолины получают с довольно высокими выходами (73–95%) и без примесей.

В литературе имеются лишь отдельные данные о корреляции между строением кислотной части молекулы иминоэфира, продолжительностью реакции и выходом

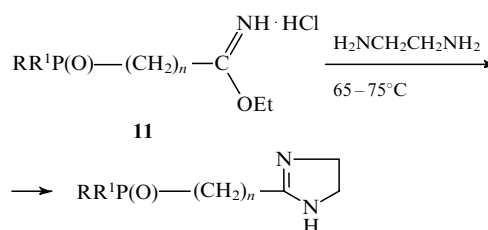
соответствующих Δ^2 -имидазолинов. Например, при получении Δ^2 -имидазолина **9a** из гидрохлорида иминоэфира 4-гидрокси-3,5-ди-*tert*-бутилбензойной кислоты (**10a**) требуется длительное нагревание (8–10 ч), в то время как образование Δ^2 -имидазолина **9b** из гидрохлорида иминоэфира 3-(4-гидрокси-3,5-ди-*tert*-бутилфенил)пропановой кислоты (**10b**) завершается в течение 1.5–2 ч.^{44, 45, 81}



Меньшая активность гидрохлорида иминоэфира **10a** по отношению к этилендиамину объясняется влиянием электронодонорного оксиарильного радикала, который уменьшает положительный заряд на атоме углерода иминоэфирной группы и понижает его электрофильность. В случае гидрохлорида иминоэфира **10b** влияние этого радикала сказывается в значительно меньшей степени, так как группировки разделены двумя метиленовыми звеньями.^{44, 45}

Аналогичная закономерность была найдена при изучении конденсации этилендиамина с гидрохлоридами иминоэфиров 3-индолкарбоновой и 3-индолилуксусной кислот, содержащих электронодонорный индолильный радикал.⁶¹

В работе⁷⁹ отмечалось, что гидрохлориды иминоэфиров β -фосфорилированных пропионовых кислот (**11**, $n = 2$) реагируют с этилендиамином в два раза медленнее, чем соответствующие производные уксусных кислот (**11**, $n = 1$).

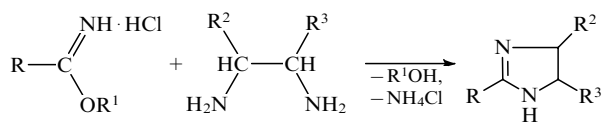


R = Ph, AlkO; R¹ = AlkO; n = 1, 2

Авторы объясняют это тем, что приближение электроноакцепторной фосфорильной группировки к реакционному центру увеличивает его электрофильность, что облегчает реакцию с этилендиамином.

Следует также отметить, что гидрохлориды иминоэфиров в реакции с этилендиамином являются значительно более реакционноспособными, чем иминоэфиры. В последнем случае для получения Δ^2 -имидазолинов с хорошим выходом требуется продолжительное (10–22 ч) кипячение реагентов в этаноле или в другом подходящем растворителе,^{52, 59, 73} а иминоэфиры фосфорилированных кислот вообще не вступают в реакцию с этилендиамином.⁷⁹ Это обстоятельство можно объяснить увеличением электрофильности углеродного атома группы C=N в гидрохлоридах иминоэфиров вследствие большего смещения π -электронной пары двойной связи по направлению к атому азота иминоэфирной группы.⁴

Кроме этилендиамина в конденсацию с иминоэфирами и их гидрохлоридами вводились и другие алифатические 1,2-диамины, например 1,2-диаминопропан,^{90,91} 2,3-диаминопропан-1-ол⁴⁹ и *эритро*-1,2-диамино-4,4,4-трифтор-1-фенилбутан.⁴⁶ Образующиеся в результате этих реакций 2,4-дизамещенные или 2,4,5-тризамещенные Δ^2 -имидазолины проявляют гипотензивную,⁹² гипертензивную,⁴⁹ анальгетическую и противовоспалительную⁴⁶ активность.



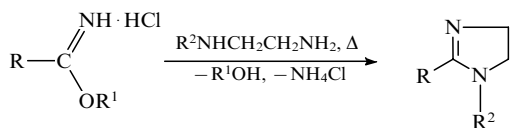
R = Et, Ar, PhCH₂OCH₂,

PhCHR⁴CH₂ (R⁴ = Ph, *cyclo*-C₆H₁₁, 4-Py);

R¹ = Me, Et; R² = Me, HOCH₂, Ph; R³ = H, F₃CCH₂

Определенный интерес представляет конденсация гидрохлоридов иминоэфиров с *N*-монозамещенными этилендиаминами, приводящая к 1,2-дизамещенным Δ^2 -имидазолинам, которые трудно получить другими методами.⁴²

В литературе имеются сведения о конденсации гидрохлоридов иминоэфиров с *N*-алкил-,^{48,81} *N*-(2-цианоэтил)-,^{55,61,62,89,93} *N*-(адамантил-1-метил)-,⁵² *N*-(триметилсилилметил)-,^{71,94} *N*-арил-,^{95–97} *N*-бензил-,^{54,55,61,62,81,89,98} *N*-(2-арил-2-гидроксипропил)-,⁹⁹ *N*-фурфурил-,^{54,55,64,89,100} *N*-тетрагидрофурфурил-,^{64,100} *N*-(тиенил-2-метил)-,^{54,89} *N*-(4-фенилтиазолил-2)-, *N*-(бензотиазолил-2)-,^{89,101} или *N*-(бензотриазолил-1-метил)этилендиаминами.⁸⁹

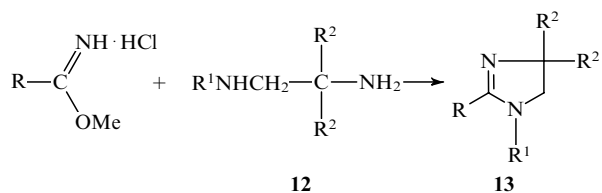


R = Alk, HOCH₂, Ph, PhCH₂, XC₆H₄CH₂,

cyclo-C_nH_{2n-1}, Het, 1-Ad;

R¹ = Me, Et; R² = Alk, Ar, PhCH₂, Het

В работах^{71,94} подробно изучено взаимодействие гидрохлоридов иминоэфиров с 1,2-диаминами **12** — этилендиамином, *N*-(триметилсилилметил)этилендиамином и 1-(триметилсилилметил)амино-2-амино-2-метилпропаном.



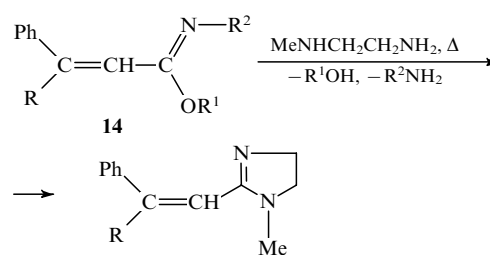
R = Me, Ph, PhCH₂, Me₃SiCH₂CH₂;

R¹ = H, Me₃SiCH₂; R² = H, Me

Установлено, что выход Δ^2 -имидазолинов **13** в большей степени зависит от строения исходного 1,2-диамина и в значительно меньшей степени — от строения гидрохлоридов иминоэфиров. Этот факт, очевидно, можно объяснить пространственными затруднениями, вызываемыми наличием объемистых заместителей, находящихся рядом с реакционными центрами в 1,2-диаминах. При этом выходы Δ^2 -имидазолинов **13** уменьшаются от этилендиамина (выход 68–90%) к *N*-замещенному этилендиамину (**12**, R¹ = Me₃SiCH₂, R² = H; выход 53–58%) и к *N*-замещенному 1,2-диаминопропану (**12**, R¹ = Me₃SiCH₂, R² = Me; выход 23–34%).

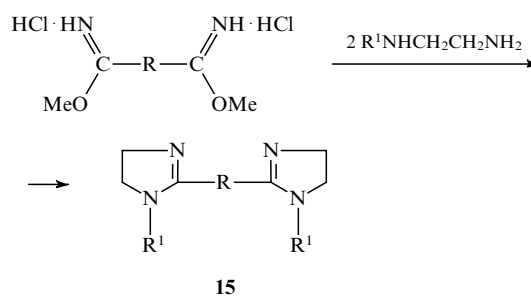
Нагревание *N*-замещенных иминоэфиров **14** с *N*-метилэтилендиамином (120–130°C, 1.5 ч) приводит к 1-метил-2-(β -R-стирил)- Δ^2 -имидазолинам, проявляющим гипогликеми-

ческую активность.¹⁰²



R = Me, Ph, Py; R¹ = Alk; R² = *i*-Pr, *t*-Bu

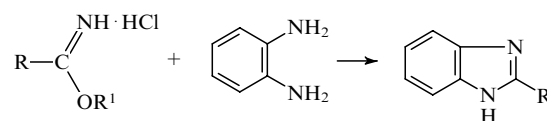
В литературе имеются сведения о конденсации дигидрохлоридов бисиминоэфиров дикарбоновых кислот с этилендиамином^{103,104} и *N*-(адамантил-1-метил)этилендиамином,⁵² приводящей с выходом 80–97% к бисимидазолинам **15**.



R = –CH₂CH₂CM₂(NO₂)CH₂CH₂–,
–CH₂CH₂C(NO₂)₂CH₂CH₂–,
–CH₂CH₂OCH₂C≡CCH₂OCH₂CH₂–;
R¹ = H, 1-AdCH₂

2. Синтез замещенных бензимидазолов

Конденсация гидрохлоридов иминоэфиров алифатических, ароматических и гетероциклических кислот с *o*-фенилендиамином приводит к 2-замещенным бензимидазолам.^{4,42,44,51,52,55,57,61,62,69,71,72,80,82,89,103,105–114} Реакции этого типа обычно проводятся при кипячении (1.5–5 ч) эквимолекулярных количеств реагентов в метаноле или этаноле; при этом бензимидазолы образуются с выходом 36–92%.

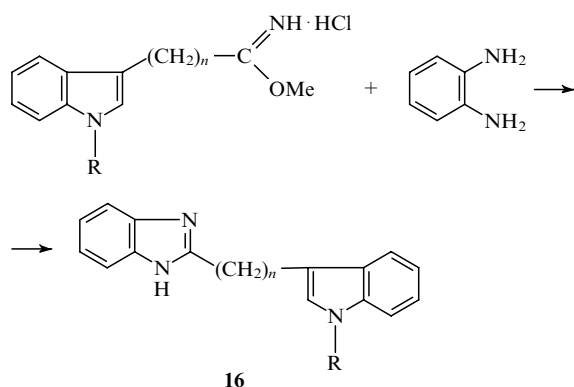


R = Me, EtOOCCH₂, Me₂C(NO₂)CH₂CH₂, MeC(NO₂)₂CH₂CH₂, (O₂N)₃CCH₂CH₂, Ac(CH₂)₃, Me₃SiCH₂CH₂, ArNHCH₂CH₂, 4-HO-3,5-(*t*-Bu)₂C₆H₂(CH₂)_n (n = 0, 2), Ar, PhCH₂, Fc, 1-Ad, Het; R¹ = Me, Et, MeOCH₂CH₂

В работах^{115,116} отмечалось, что взаимодействие иминоэфиров с *o*-фенилендиамином протекает с высокой скоростью только при проведении реакции в кислой среде. Например, при нагревании иминоэфира *N*-фенилаланина с *o*-фенилендиамином в диоксане или изоамиловом спирте (140°C, 3 ч) выход 2-(2-фениламиноэтил)бензимидазола достигал лишь 55%, тогда как с дигидрохлоридом этого иминоэфира реакция протекает экзотермически, а выход бензимидазола составляет 70–80%.¹¹⁶

2-Замещенные бензимидазолы **16**, содержащие индольные фрагменты, образуются с выходом 85–92% при кипячении эквимолекулярных количеств гидрохлоридов иминоэфиров кислот индольного ряда и *o*-фенилендиамина

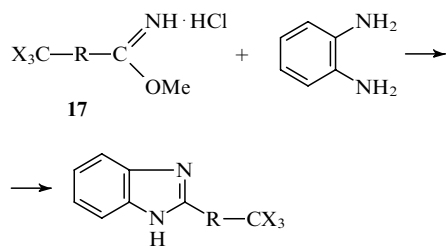
в этаноле в течение 4–6 ч.^{55, 61, 62, 89}



R = H, Me; n = 0, 1

Бензимидазолы **16** были также синтезированы конденсацией иминоэфиров указанных кислот с *o*-фенилендиамином. Эти реакции проводились в более жестких условиях — при 140–150°C в ДМФА в течение 15–20 ч, однако выход целевых соединений при этом не превышал 44–52%.⁸⁹ В связи с этим для получения бензимидазолов данным способом в качестве исходных соединений применяются, как правило, гидрохлориды иминоэфиров. В тех случаях, когда гидрохлориды иминоэфиров труднодоступны или нестабильны (например, гидрохлориды иминоэфиров трихлоруксусной кислоты¹¹⁷), в конденсации с иминоэфирами используют гидрохлорид *o*-фенилендиамина. Так, например, 2-трихлорметилбензимидазол образуется с выходом 85–95% при взаимодействии иминоэфира трихлоруксусной кислоты с моногидрохлоридом *o*-фенилендиамина в этаноле¹¹⁸ или в уксусной кислоте.¹¹⁹

В результате конденсации эквимолекулярных количеств гидрохлоридов иминоэфиров полигалогенкарбоновых кислот (**17**) и *o*-фенилендиамина в метаноле (кипение, 1–2 ч) с выходом 45–86% были получены 2-полигалогеналкилбензимидазолы.¹¹⁴



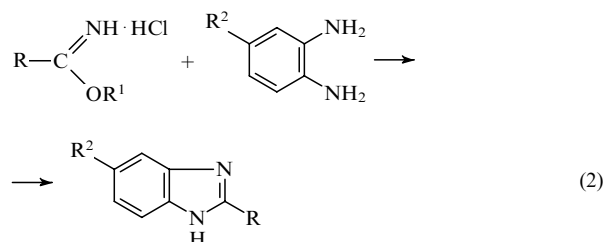
X = Br, R = –(CH₂)₂–;

X = Cl, R = –CH₂CHCl–, –(CH₂)₂–

В то же время авторы¹¹⁴ отмечают, что им не удалось синтезировать соответствующие бензимидазолы из гидрохлоридов иминоэфиров 2,4,4,4-тетрабромбутановой (**17**, X = Br, R = –CH₂CHBr–), 4,4,4-трибром- (**17**, X = Br, R = –CH=CH–) и 4,4,4-трихлорбут-2-еновой (**17**, X = Cl, R = –CH=CH–) кислот. По мнению авторов, наличие двойной связи в α -положении к атому углерода иминоэфирной группы понижает его электрофильность, что препятствует протеканию целевой реакции.

В последние годы для получения 2,5(6)-дизамещенных бензимидазолов широко используется конденсация гидрохлоридов иминоэфиров различных кислот с 4-замещенными

1,2-диаминобензолами, содержащими как электронодонорные, так и электроакцепторные группировки.^{107, 112, 113, 120–127}



R = PhCH₂, XC₆H₄CH₂, Ar, Het;

R¹ = Me, Et, MeOCH₂CH₂;

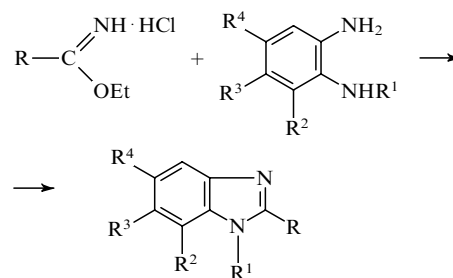
R² = Alk, AlkO, ArO, O₂N, NC, MeOOC, F₃C, Het

Указанные реакции проводились при кипячении (2–8 ч) эквимольных количеств реагентов в метаноле, этаноле, диоксане или уксусной кислоте, причем выход целевых бензимидазолов составляет 30–62% в зависимости от строения исходных гидрохлоридов иминоэфиров и природы заместителя R² в *o*-фенилендиамина (табл. 2).

В работах^{121–123, 125} отмечалось, что при использовании в конденсациях с 4-замещенными 1,2-диаминобензолами метоксипропиловых иминоэфиров ароматических кислот выход целевых бензимидазолов значительно повышается по сравнению с метиловыми и этиловыми иминоэфирами.

Некоторые из синтезированных на основе гидрохлоридов иминоэфиров 2,5(6)-дизамещенных бензимидазолов обладают антигельминтными и фунгицидными свойствами,¹⁰⁷ антигипертензивным, спазмолитическим и вазодилаторным действием,¹²⁰ проявляют высокую цитотоксическую,¹²³ антипротеолитическую,¹²⁵ анальгетическую и противовоспалительную активность.¹²⁷

Конденсация гидрохлоридов иминоэфиров с *N*-монозамещенными *o*-фенилендиаминами приводит к 1,2-дизамещенным бензимидазолам. Например, при кипячении гидрохлоридов иминоэфиров алифатических кислот с *N*-алкил-*o*-фенилендиаминами в этаноле с выходом 58–79% образуются полизамещенные бензимидазолы, которые могут применяться в качестве селективных гербицидов.^{128–132}



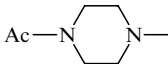
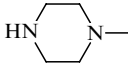
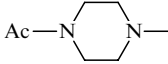
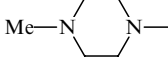
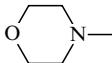
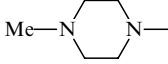
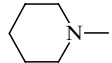
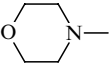
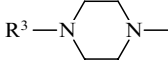
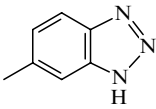
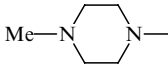
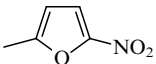
R = H, Alk, HOCH₂;

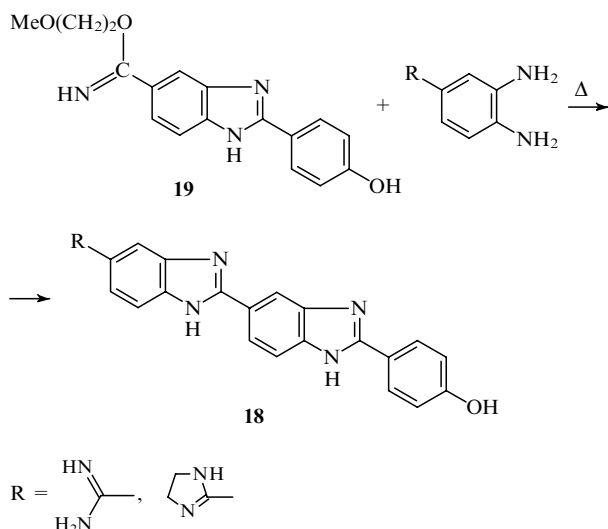
R¹ = Alk; R², R³ = H, Hal, NO₂, NH₂, MeNH, MeO, Me₂N;

R⁴ = Alk, cyclo-(C₃÷C₆), F₃C, F₂CHSO₂

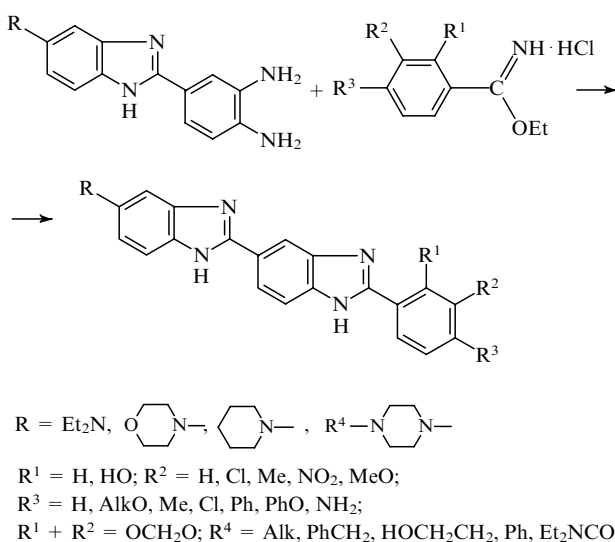
Определенный интерес с точки зрения поиска новых веществ с антипротеолитической¹²⁵ и химиотерапевтической активностью¹²⁶ представляют производные 2,5-бисбензимидазола **18**. Например, при конденсации метоксипропилового иминоэфира **19** с 4-*R*-*o*-фенилендиаминами в метаноле (кипение, 3 ч) с выходом 25–28% образуются 2-(4-гидроксифенил)-5-(5-*R*-бензимидазол-2-ил)-бензимидазолы (**18**).¹²⁵

Таблица 2. Получение бензимидазолов из гидрохлоридов иминоэфиров и 4-замещенных 1,2-диаминобензолов (реакция (2))

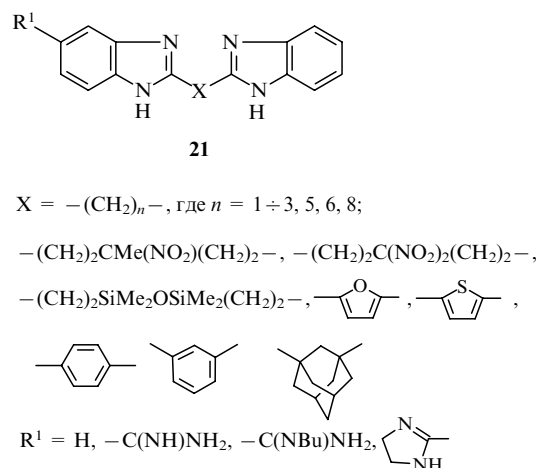
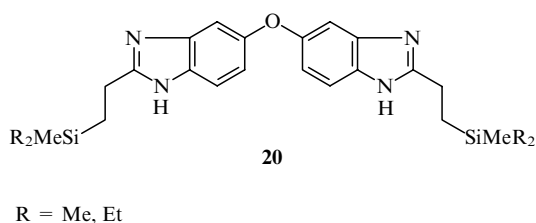
R	R ¹	R ²	Выход, %	Ссылки
Ph	MeOCH ₂ CH ₂		48	122
4-HOC ₆ H ₄	MeOCH ₂ CH ₂	Me ₂ N(CH ₂) ₃ NHCO	65	121
	MeOCH ₂ CH ₂		69	122
	MeOCH ₂ CH ₂		74	122
	Me		68	124
	Me	Me	54	124
	Me	Cl	58	124
	Me	NC	75	125
4-O ₂ NC ₆ H ₄	MeOCH ₂ CH ₂	HOOC(CH ₂) ₅ NHCO	78	119
	MeOCH ₂ CH ₂	Me ₂ N	92	122
4-AcNHC ₆ H ₄	MeOCH ₂ CH ₂	Me ₂ N(CH ₂) ₃ NHCO	70	119
4-HO-3,5-(<i>t</i> -Bu) ₂ C ₆ H ₂	MeOCH ₂ CH ₂		75	121
	MeOCH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂ NH	82	121
	MeOCH ₂ CH ₂		72	121
4-HO-3-IC ₆ H ₃	Me	Me	30	124
4-H ₂ N-3-O ₂ NC ₆ H ₃	Et	Et ₂ N,  	54–78	126
				
		(R ³ = Alk, Ph, PhCH ₂ , HOCH ₂ CH ₂)		
PhCH ₂	Et	NO ₂	77	107
2,4-(O ₂ N) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	Et	Me	68	113
	Et	MeO	75	113
	MeOCH ₂ CH ₂		70	122
	Et	Cl	46	112
	Et	MeOOC	25	112
R ³ NHCH(OH)CH ₂ OC ₆ H ₃ R ⁴ (R ³ = Alk, <i>cyclo</i> -C _n H _{2n-1} ; R ⁴ = H, F, Cl, Br, Alk, AlkO)	Et	Alk, AlkO, F, Cl, Br	54–72	120



Взаимодействием 2-(3,4-диаминофенил)-5-R-бензимидазолов с гидрохлоридами иминоэфиров ароматических кислот в этаноле (кипячение, 3–5 ч) с выходом 55–83% также синтезированы соответствующие бисбензимидазолы.¹²⁶

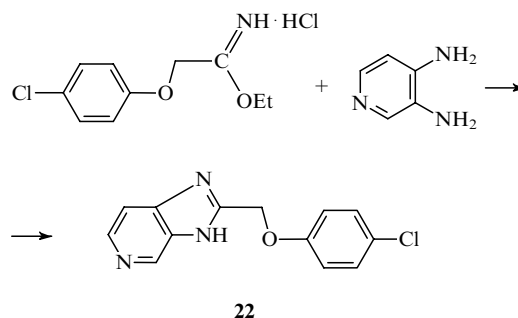


Конденсацией гидрохлоридов иминоэфиров β -триалкилсилилпропионовых кислот с 3,3',4,4'-тетрааминодифенилоксидом (молярное отношение 2:1) с выходом 70–72% получены кремнийорганические дибензимидазолы **20**.⁷²

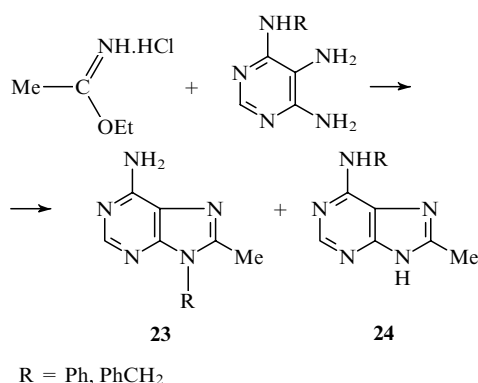


В результате взаимодействия бисиминоэфиров дикарбоновых кислот или их гидрохлоридов с *o*-фенилендиамином или 4-замещенными 1,2-диаминобензолами (молярное отношение 1:2) образуются производные **21**, в которых бензимидазольные фрагменты разделены цепочкой углеродных атомов, ароматической или гетероциклической группировкой.^{52, 103, 104, 125, 133}

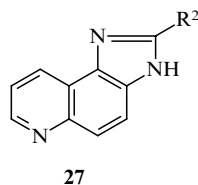
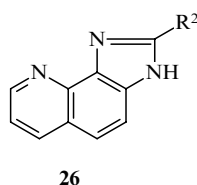
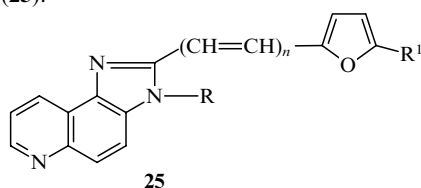
Конденсация гидрохлоридов иминоэфиров с *o*-диаминными гетероциклического ряда приводит к конденсированным имидазольным системам. Например, взаимодействие гидрохлорида иминоэфира (4-хлорфенокси)уксусной кислоты с 3,4-диаминопиридином в этаноле (кипячение, 20 ч) дает производное имидазо[4,5-*c*]пиридина (**22**, выход 20%), проявляющее антигипотоксическую активность.¹³⁴



В реакции 4-*N*-замещенных 4,5,6-триаминопиримидинов с гидрохлоридом иминоэфира уксусной кислоты замыкание цикла происходит значительно легче с участием вторичной 5-аминогруппы, а не с первичной 6-аминогруппой.¹³⁵ В результате с выходом 70–85% образуются 6-амино-9-*R*-8-метилпурины **23** наряду с 6-*N*-замещенными 6-амино-8-метилпуринами **24** (выход 6–17%).



В результате конденсации *N*-замещенных 5,6-диаминохинолинов с гидрохлоридами иминоэфиров кислот фуранового ряда с выходом 40–75% получены 2-(5-*R*¹-фурил-2)- и 2-[β-(5-*R*¹-фурил-2)-винил]-3-замещенные 3Н-имидазо[4,5-*f*]хинолины (**25**).¹³⁶



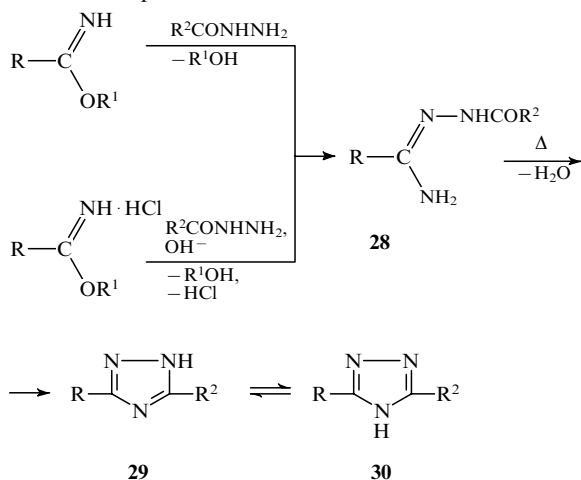
$R = H, Me; R^1 = H, Br, NO_2; n = 0, 1; R^2 = Me, Ph, PhCH_2$

При кипячении эквимолекулярных количеств 7,8-диаминохинолина и гидрохлоридов иминоэфиров карбоновых кислот в этаноле с выходом 60–67% образуются 2-*R*-3Н-имидазо[4,5-*h*]хинолины (**26**).¹³⁷ В аналогичных условиях из 5,6-диаминохинолина синтезированы 2-*R*-3Н-имидазо[4,5-*f*]хинолины **27**.

3. Синтез замещенных 1,2,4-триазолов и функциональных производных 1,2,4-триазола

Известно,^{4, 5, 138–142} что иминоэфиры карбоновых кислот при взаимодействии с *N*-ацилгидразинами (гидразидами кислот) дают *N*-ациламидразоны карбоновых кислот **28**, которые могут служить удобными промежуточными соединениями при получении 3,5-дизамещенных 1Н-1,2,4-триазолов.

N-Ациламидразоны **28** образуются с высоким выходом (70–94%) при кипячении эквимолекулярных количеств иминоэфира и гидразида кислоты в метаноле или этаноле^{89, 142–146} (в случае *N*-формилгидразина реакцию проводят при 0°C)¹⁴⁰ или при взаимодействии гидрохлоридов иминоэфиров с гидразидами кислот в присутствии оснований — триэтиламина,^{147, 148} водного раствора NaOH¹³⁹ или этилата натрия в абсолютном этаноле.¹⁴⁹



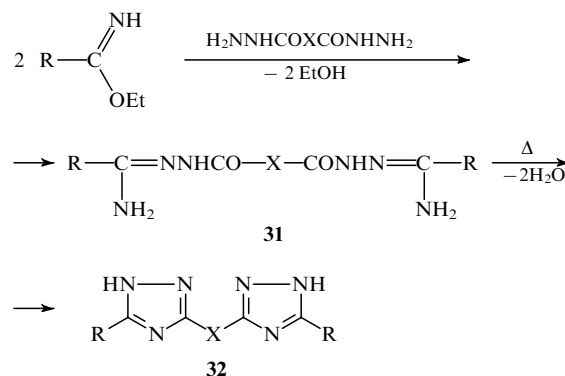
$R = Alk, Me_3SiCH_2CH_2, PhCH_2, PhCH_2OCONHCH_2,$

$EtOOC, Ar, Het;$

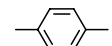
$R^1 = Me, Et; R^2 = H, Alk, Ar, Het$

N-Ациламидразоны **28** легко подвергаются циклодегидратации в 3,5-дизамещенные 1Н-1,2,4-триазолы **29**, которые могут находиться в форме таутомерных 4Н-1,2,4-триазолов **30**.^{150, 151} Циклодегидратация *N*-ациламидразонов **28** происходит при нагревании до температуры на 5–10° выше точки плавления в течение нескольких минут,^{20, 89, 143–146} в некоторых случаях — при нагревании в вакууме¹⁴² или в высококипящих растворителях (толуол, ДМСО).^{147, 149}

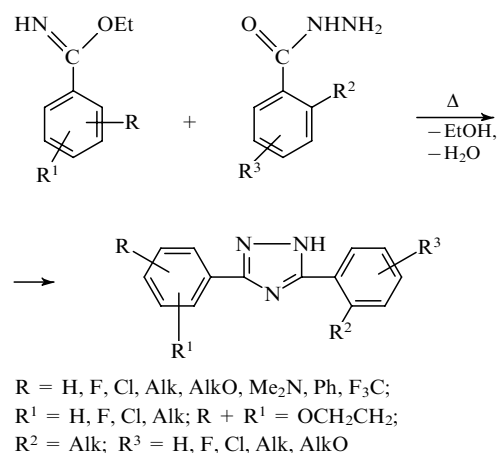
При взаимодействии иминоэфиров с дигидразидами дикарбоновых кислот (молярное отношение 2:1) образуются бис-*N*-ациламидразоны **31**, которые при нагревании до 200–220°C в вакууме дают 3,5-дизамещенные бис-1Н-1,2,4-триазолы **32** (выход **31**–74%).^{142, 149}



$R = Me, Me_3SiCH_2CH_2, Ph, PhCH_2, 4-MeC_6H_4;$

$X = -(CH_2)_n-,$ , где $n = 0, 1, 4$

В литературе имеются сведения о получении 3,5-дизамещенных 1Н-1,2,4-триазолов **29** из иминоэфиров и гидразидов кислот без выделения промежуточных *N*-ациламидразонов **28**. Например, при нагревании иминоэфиров замещенных бензойных кислот с гидразидами ароматических кислот (110–125°C, 10–24 ч) с хорошим выходом синтезированы 3,5-диарил-1Н-1,2,4-триазолы, которые проявляют высокую седативную и противозачаточную активность.^{152–155}

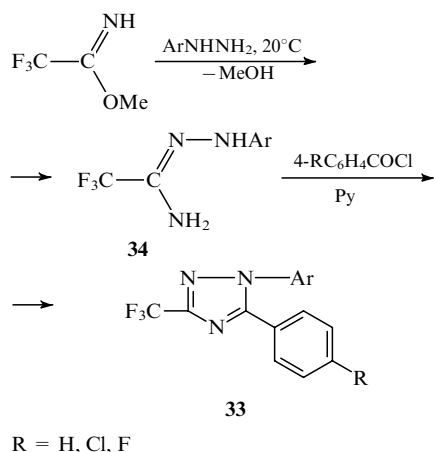


$R = H, F, Cl, Alk, AlkO, Me_2N, Ph, F_3C;$
 $R^1 = H, F, Cl, Alk; R + R^1 = OCH_2CH_2;$
 $R^2 = Alk; R^3 = H, F, Cl, Alk, AlkO$

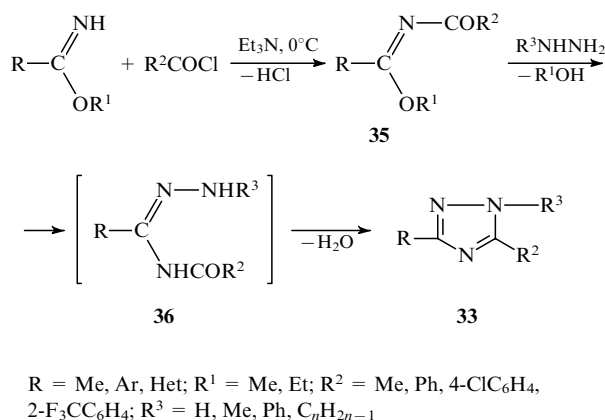
Некоторые 1Н-1,2,4-триазолы образуются также с выходом 30–80% при кипячении иминоэфиров в этаноле или метаноле с реакционноспособными гидразидами — *N*-формилгидразином,^{139, 156} гидразидами гидроксикарбоновых,^{157, 158} циан-,^{159, 160} метокси-¹⁵⁹ и диметоксиуксусной¹⁵⁹ кислот.

Венгерские ученые^{161, 162} в результате поиска перспективных веществ с противовоспалительной активностью предложили метод получения 1,3,5-тризамещенных 1Н-1,2,4-триазолов (**33**; выход 16–28%), заключающийся в обработке

N-замещенных амидразонов **34** хлорангидридами кислот в диоксане в присутствии пиридина.

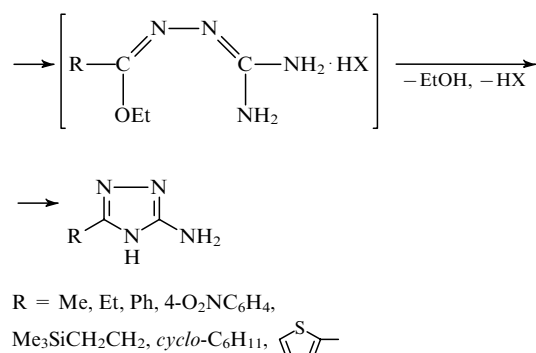
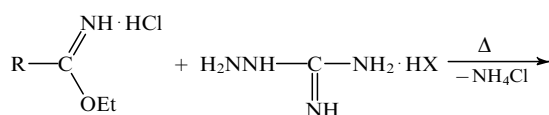


По-видимому, более перспективным методом получения 1,3,5-тризамещенных 1Н-1,2,4-триазолов **33** является взаимодействие реакционноспособных *N*-ацилиминоэфиров **35** с гидразином или *N*-замещенными гидразинами при 20°С.^{163, 164} Исходные *N*-ацилиминоэфиры **35** образуются с хорошим выходом (54–95%) при ацилировании иминоэфиров хлорангидридами кислот в присутствии триэтиламина при 0°С.^{163, 165}

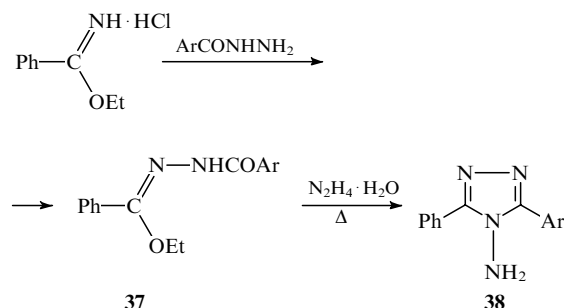


Авторы работы¹⁶³ предполагают, что первоначально в результате атаки NH_2 -группы замещенного гидразина на иминоэфирный атом углерода образуется интермедиат **36**, который уже при 20°C циклизуется в 1,2,4-триазол **33** с элиминированием молекулы воды. При проведении реакции в указанных условиях выход целевых 1Н-1,2,4-триазолов составляет 55–87%.

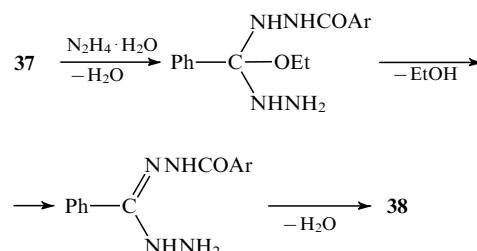
Иминоэфиры карбоновых кислот применяются также в качестве реагентов при получении функциональных производных 1Н-1,2,4-триазола. Например, при кипячении гидрохлоридов иминоэфиров с гидрохлоридом или нитратом аминогуанидина в пиридине или трипропилаmine с выходом 35–86% синтезированы 3-амино-5-замещенные 4Н-1,2,4-триазолы.^{166, 167}



Французские ученые¹⁶⁸ при взаимодействии гидрохлорида иминоэфира бензойной кислоты с гидразидами ароматических кислот в этаноле при 0°C выделили с выходом 65–90% *N*-ацилгидразоны эфира бензойной кислоты **37**. Последние при кипячении с гидразингидратом в 1-пропанол превращались с выходом 52–83% в 4-амино-4Н-1,2,4-триазолы **38**.

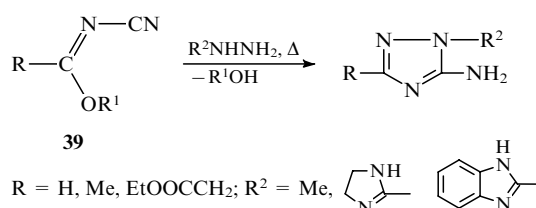


Авторы предлагают следующий механизм образования 4-амино-1,2,4-триазолов **38** из *N*-ацилгидразонов **37** и гидразингидрата:

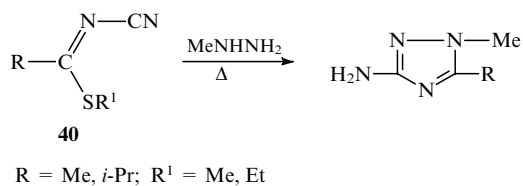


Удобными исходными соединениями для получения amino-1*N*-1,2,4-триазолов являются реакционноспособные *N*-цианоиминоэфиры карбоновых кислот **39**, которые образуются при взаимодействии гидрохлоридов иминоэфиров с хлорцианом¹⁶⁹ в присутствии триэтиламина (выход 70–80%) или с цианамидом в воде в присутствии фосфатного буфера (выход 34–74%).¹⁷⁰

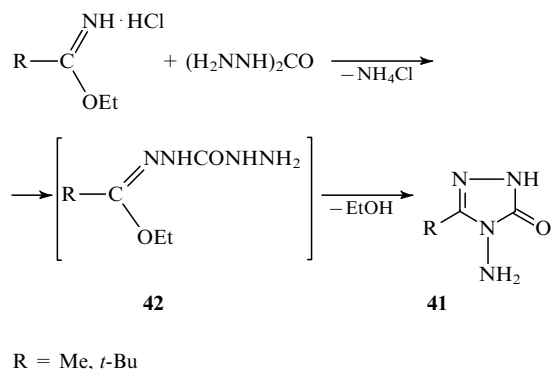
Например, в результате конденсации *N*-цианоиминоэфиров **39** с *N*-замещенными гидразинами в этаноле (кипятичение, 1–2 ч) с выходом 73–82% были получены 1,3-дизамещенные 5-амино-1Н-1,2,4-триазолы.^{171–173}



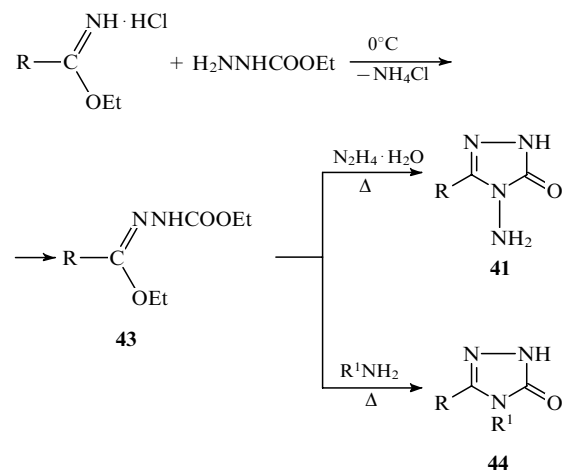
В то же время при кипячении *N*-цианоиминоэфиров **40** с метилгидразином в хлороформе региоселективно образуются 3-амино-1-метил-5-замещенные 1Н-1,2,4-триазолы (выход 82–84%).¹⁷¹



Конденсация эквимольных количеств гидрохлоридов иминоэфиров и карбодигидразида в этаноле (кипение, 48 ч) приводит с выходом 40–45% к 4-амино-3-замещенным 1Н-Δ²-1,2,4-триазолин-5-онам (**41**).^{174, 175} В работе¹⁷⁴ предполагается промежуточное образование в этой реакции *N*-замещенных гидразонов **42**.



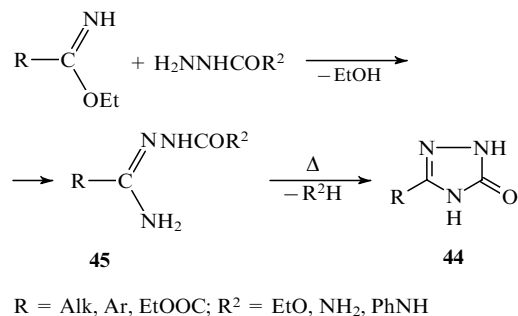
В результате взаимодействия гидрохлоридов иминоэфиров с *N*-(этоксикарбонил)гидразином при 0°C в этаноле с выходом 60–85% образуются *N*-(этоксикарбонил)гидразоны эфиров карбоновых кислот **43**, которые являются удобными полупродуктами для получения Δ²-1Н-1,2,4-триазолин-5-онов.^{174, 176, 177}



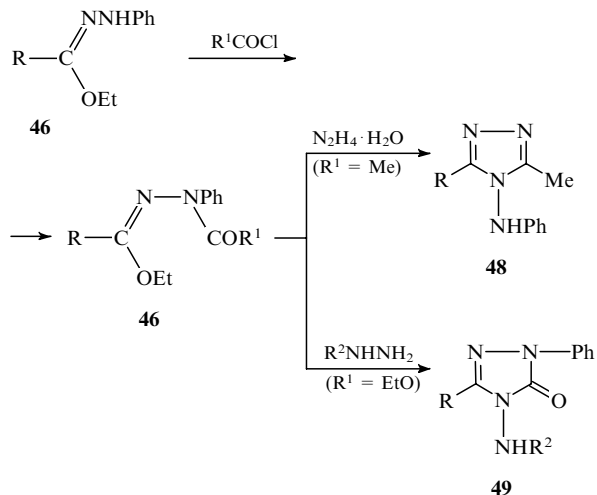
Гидразоны **43** при нагревании с аммиаком или первичными аминами превращаются в 3,4-дизамещенные Δ²-1Н-1,2,4-триазолин-5-оны (**44**).^{176, 177} а при продолжительном кипячении (30 ч) с гидразингидратом в бутаноле-1 циклизуются в 4-амино-Δ²-1,2,4-триазолин-5-оны (**41**, выход 62–95%).¹⁷⁴

Следует отметить, что основания иминоэфиров в реакциях с *N*-(этоксикарбонил)гидразинами и семикарбазидами

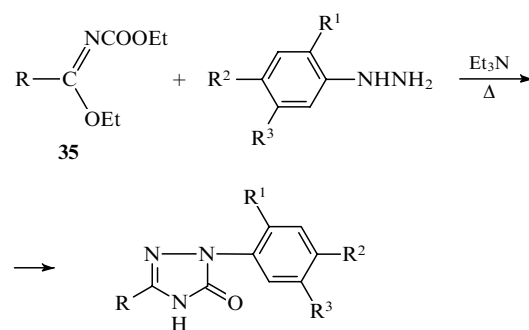
дают *N*-(*R*-карбонил)амидразоны **45**, которые при нагревании циклизуются в 3-замещенные Δ²-1Н-1,2,4-триазолин-5-оны (**44**, R² = H).^{22, 176, 178, 179}



При взаимодействии *N*-фенилгидразонов карбоновых кислот **46** с этилхлорформиатом или ацетилхлоридом в присутствии пиридина или триэтиламина образуются *N*-дизамещенные гидразоны **47**, реакции которых с гидразингидратом и монозамещенными гидразинами в метаноле приводят к 4-фениламино-4Н-1,2,4-триазолам **48** или к 1,3-дизамещенным 4-амино-Δ²-1,2,4-триазолин-5-онам (**49**).^{180, 181}

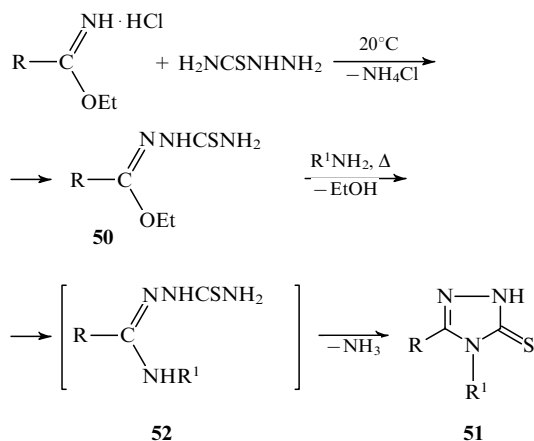


Согласно патентным данным,^{182–187} при нагревании эквимольных количеств *N*-(этоксикарбонил)иминоэфиров **35**, *N*-арилгидразинов и триэтиламина (40–90°C, 3–12 ч) с выходом 50–95% образуются 1,3-дизамещенные Δ²-1Н-1,2,4-триазолин-5-оны, которые применяются в качестве полупродуктов в синтезе гербицидов.



R = H, Alk; R¹ = H, Cl, F, NO₂; R² = H, Cl, F, HO, AlkO;
R³ = H, NO₂, COOH, NCCH₂O

Взаимодействие гидрохлоридов иминоэфиров и тиосемикарбазида в ДМФА при 20°C дает с выходом 53–74% тиосемикарбазоны эфиров карбоновых кислот **50**.^{188, 189} Последние при кипячении с первичными аминами или арилгидразинами в ДМФА в течение 2–3 ч превращаются в 4,5-дизамещенные Δ^2 -1H-1,2,4-триазолин-5-тионы **51** (выход 20–95%). Авторы предполагают, что при этом промежуточно образуются *N*-(тиокарбамоил)амидразоны **52**.¹⁸⁸



R = Alk, Ar, PhCH₂;

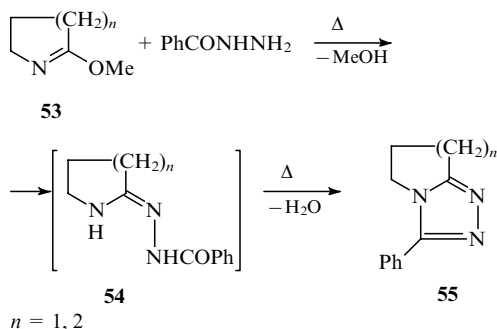
R¹ = PhCH₂, HOCH₂CH₂, Ar, 2-Py, *cyclo*-C₆H₁₁, ArNH

Конденсацией гидрохлоридов иминоэфиров с 4-фенил-тиосемикарбазидом в присутствии оснований (пиридина, трипропиламина) с выходом 42–65% получены 3-замещенные-4-фенил- Δ^2 -1,2,4-триазолин-5-тионы.^{89, 167, 190, 191} Гидрохлориды иминоэфиров также являются удобными ключевыми соединениями в синтезе конденсированных гетероциклических систем, включающих фрагменты 1,2,4-триазола.

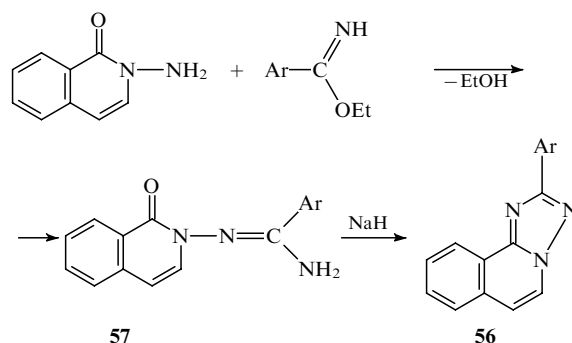
Кипячение гидрохлорида иминоэфира 5-хлорвалериановой кислоты с гидразидом ароматических кислот и триэтиламин (молярное отношение 1 : 1 : 2) в этаноле приводит к 2-арил-5,6,7,8-тетрагидро-1,2,4-триазоло[5,1-*a*]пиридинам (выход 26–35%).⁸



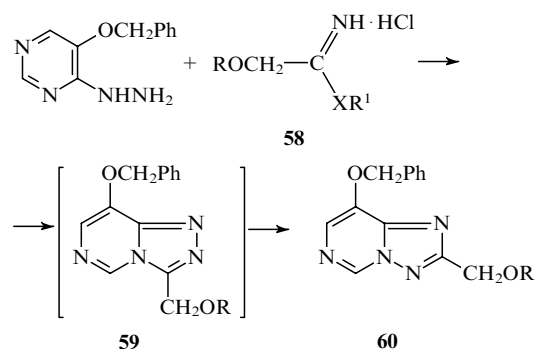
В результате конденсации циклических иминоэфиров **53** с гидразидом бензойной кислоты образуются *N*-ациламидразоны **54**, которые при кипячении в уксусной кислоте ($n = 1$) или в ксилоле ($n = 2$) подвергаются внутримолекулярной циклизации в 3-фенил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-*c*]-1,2,4-триазол (**55**, $n = 1$) или 3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиридин (**55**, $n = 2$).⁸



В патентах^{192, 193} описано получение 2-арил-1,2,4-триазоло[5,1-*a*]изохинолинов **56** взаимодействием 2-амино-2H-изохинолин-1-она с иминоэфирами ароматических кислот с последующей циклизацией промежуточных амидразонов **57** под действием гидроксида натрия.

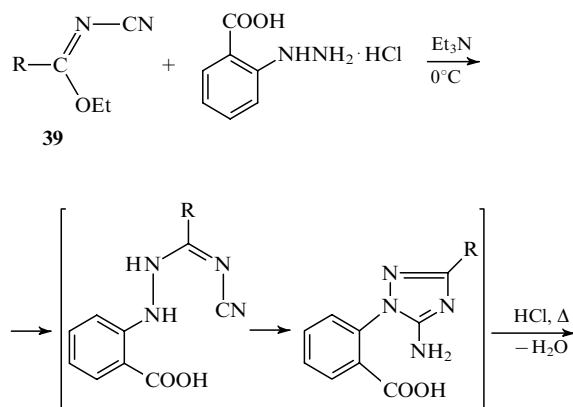


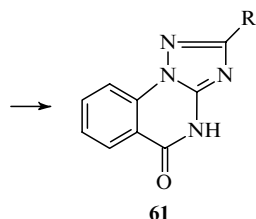
Взаимодействие 4-гидразино-5-бензилокси-2-пиридина с гидрохлоридами иминоэфиров или иминотиоэфиров **58** в пиридине (80°C, 3 ч) приводит первоначально к 1,2,4-триазоло[4,3-*c*]пиридину **59**, который в результате перегруппировки Димрота превращается в 2-замещенный 8-бензилокси-1,2,4-триазоло[5,1-*c*]пиридин (**60**, выход 32–53%).¹⁹⁴



R = PhCOOCH₂CH₂; R¹ = Me, Et; X = O, S

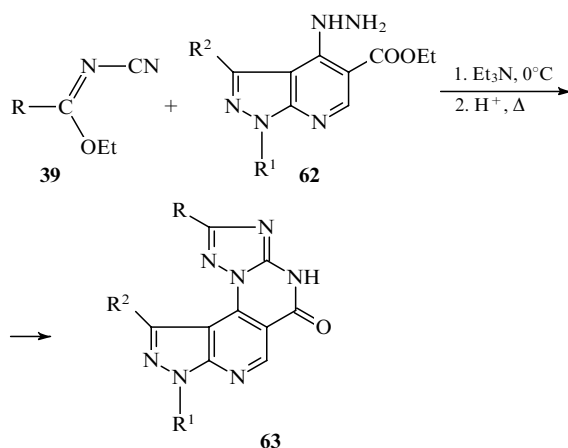
Конденсацией гидрохлорида 2-гидразинобензойной кислоты с *N*-цианоиминоэфирами **39** и триэтиламин (молярное отношение 1 : 1.2 : 3) в этаноле при 0°C с последующей обработкой водной HCl (80°C) с выходом 70–94% синтезированы 2-*R*-1,2,4-триазоло[5,1-*a*]хинозолин-5(4H)-оны (**61**).¹⁹⁵





R = H, Me, NCCH₂

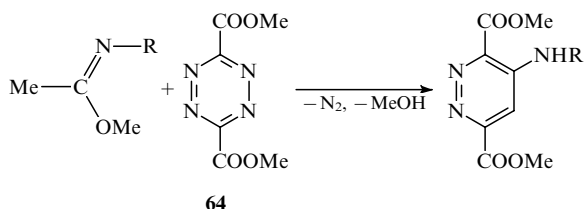
В аналогичных условиях из *N*-цианоиминоэфиров **39** и эфиров *O*-гидразинокарбоновых кислот **62** получены производные пиразоло[4',3':5,6]пиридо[3,4-*e*]-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина (**63**), проявляющие противовоспалительную активность и оказывающие депрессивное действие на центральную нервную систему.¹⁹⁶



R = H, Ph, Alk; R¹ = H, Alk, Ph, Bz; R² = H, Ph, Alk

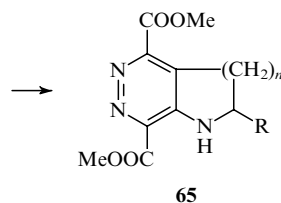
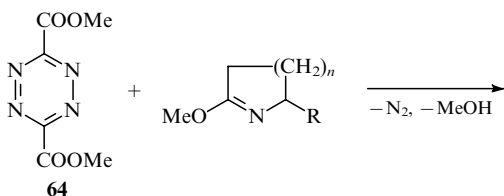
4. Синтез производных пиридазина, пиразина и хиноксалина

В литературе до настоящего времени представлены лишь отрывочные данные по синтезу пиридазина, пиразина и хиноксалина на основе иминоэфиров. Так, при взаимодействии *N*-замещенных иминоэфиров уксусной кислоты с диметилловым эфиром 1,2,4,5-тетразин-3,6-дикарбоновой кислоты (**64**) с невысоким выходом (9–12%) образуются диметилловые эфиры 4-*R*-аминопиридазин-3,6-дикарбоновой кислоты.^{197, 198}



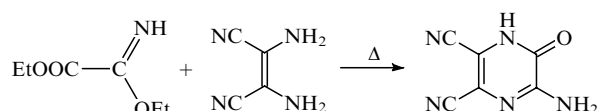
R = Me, Ph

Аналогично из *сис*-тетразина **64** и циклических иминоэфиров синтезированы конденсированные пиридазины **65** (выход 8–47%).¹⁹⁷

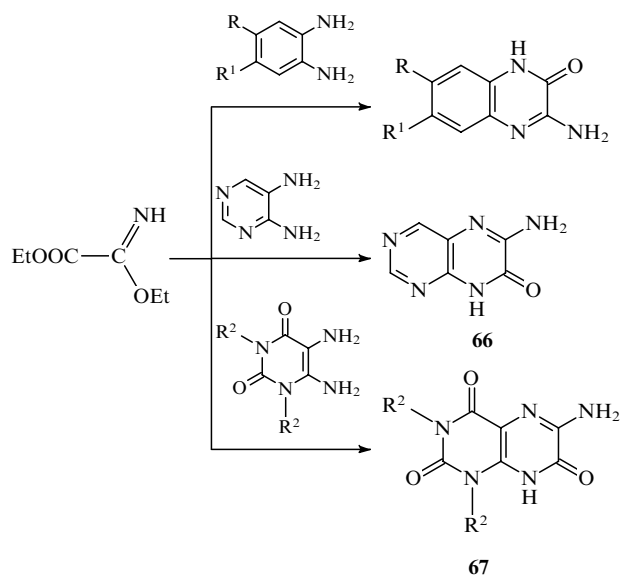


R = H, Me; n = 1 ÷ 3

При кипячении иминоэфира этоксикарбонилмуравьиной кислоты с 1,2-диамино-1,2-дицианоэтиленом в этаноле с выходом 72% был выделен 3-амино-5,6-дициано-1H-пирозин-2-он.^{21, 22}



При взаимодействии этого иминоэфира с ароматическими и гетероциклическими 1,2-диаминами получены производные хиноксалина и птеридина.^{21, 22} Например, при кипячении с замещенными *o*-фенилендиаминами в этаноле с выходом 58–99% образуются 6,7-дизамещенные 3-амино-1H-хиноксалин-2-оны.

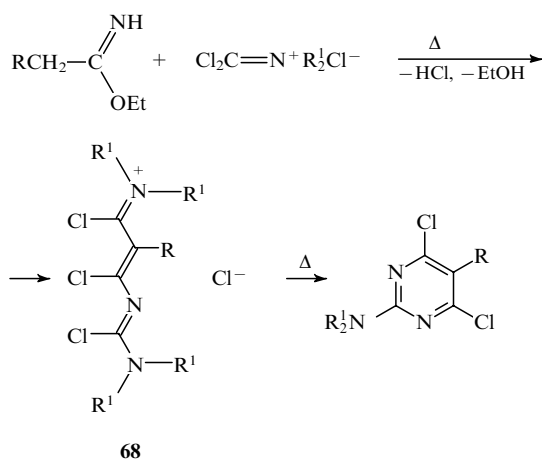


R = H, Me, Cl; R¹ = H, Me, Cl, NO₂; R² = H, Me

В аналогичных условиях из 4,5-диаминопиримидина с выходом 80% получен 6-амино-8H-птеридин-7-он (**66**), а из 5,6-диаминоурацилов — триоксоптеридины **67** (выход 60–94%).

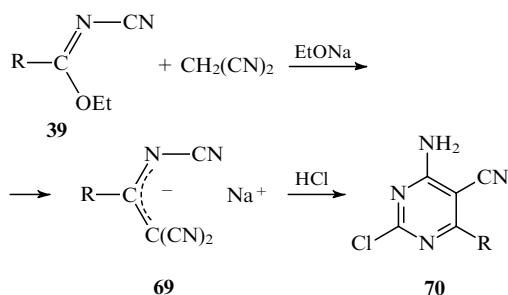
5. Синтез производных пиридина и хинола

При взаимодействии иминоэфиров алифатических кислот с солями фосгенимина (молярное отношение 1:3) в хлорформе (кипение, 3–4 ч) с выходом 85–87% образуются хлориды 2,4,6-трихлор-1,3,7-триазагептатриена (**68**), которые при нагревании в вакууме циклизуются в 2-диалкиламино-4,6-дихлор-5-*R*-пиримидины (выход 33–90%).¹⁹⁹

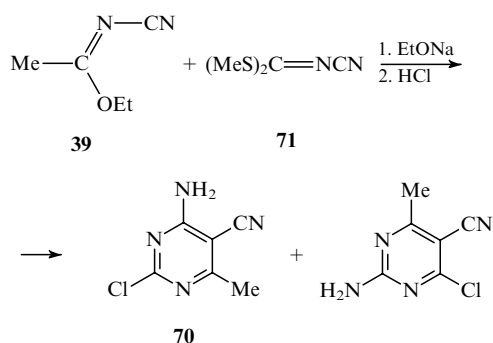


R = H, Me; R¹ = Me, Et

Кристинсен²⁰⁰ действием *N*-цианоиминоэфиров **39** на малонодинитрил в присутствии этилата натрия при 20°C получил реакционноспособные натриевые соли **69**, которые при обработке эфирным раствором HCl превращались с выходом 83–87% в 4-амино-5-циано-2-хлор-6-*R*-пиримидины (**70**).



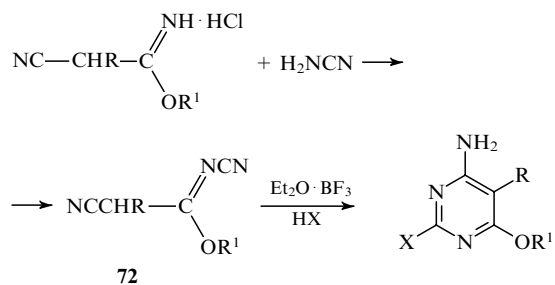
В аналогичных условиях из *N*-цианоиминоэфира уксусной кислоты **39** (R = Me) и *N*-замещенного цианамиды **71** с выходом 88% образуется смесь 2-хлорпиримидина **70** (R = Me) и 2-амино-4-метил-5-циано-6-хлорпиримидина (2 : 3).



В то же время в работе²⁰¹ сообщается, что при кипячении *N*-цианоиминоэфиров **39** с малонодинитрилом в метаноле в присутствии метилата натрия (молярное отношение 1 : 1 : 2) с выходом 17–40% синтезированы 2-амино-4-метокси-5-циано-6-*R*-пиримидины (R = H, Me, Ph).

Японские ученые^{202–205} установили, что при взаимодействии гидрохлоридов иминоэфиров α-цианокрбонных кислот с цианамидом в бензоле в присутствии молекулярных сит 4 Å (25°C, 4ч) образуются *N*-цианоиминоэфиры **72**. Последние при обработке эфиром трифторида бора и галогеноводородом в неполярных растворителях (эфир, бен-

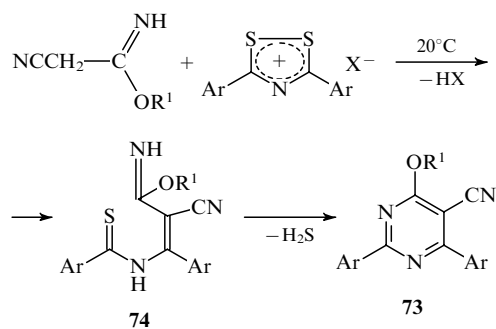
зол) с выходом 70–92% циклизируются в 2-галоген-4-амино-6-алкокси-5-*R*-пиримидины.



R = H, Me, Ph; R¹ = Alk; X = Cl, Br

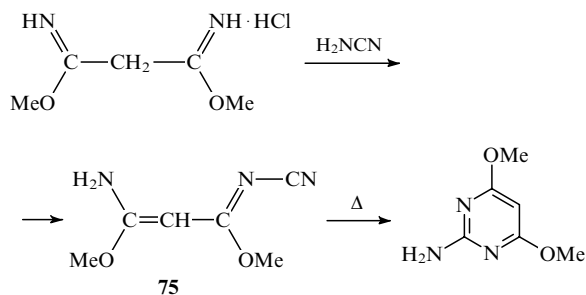
Следует отметить, что при обработке *N*-цианоиминоэфира **72** (R = H, R¹ = Me) газообразным HCl при –15°C с выходом 70% образуется 2-амино-4-метокси-6-хлорпиримидин.²⁰⁶

Реакцией иминоэфиров циануксусной кислоты с солями 3,5-диарил-1,2,4-дитиазолия в водном ацетонитриле в присутствии щелочи (20°C, 10 мин) с выходом 36–71% получены 4-алкокси-5-цианопиримидины **73**, являющиеся полупродуктами для синтеза биологически активных соединений.^{207, 208} Авторы предполагают, что первоначально происходит размыкание цикла в соли диазолия с образованием интермедиата **74**, который далее циклизуется в пиримидин **73**.



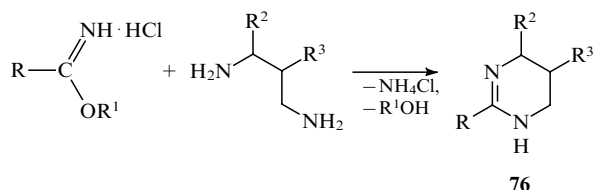
R¹ = Alk; X = ClO₄, I₃, Cl, Br, FeCl₄

Взаимодействие моногидрохлорида бисиминоэфира малоновой кислоты с цианамидом приводит к *N*-цианоиминоэфиру 3-амино-3-метокси-2-пропеновой кислоты (**75**), который при кипячении в толуоле или при нагревании до температуры плавления с количественным выходом превращается в 2-амино-4,6-диметоксипиримидин, проявляющий высокую гербицидную активность.^{209–211}



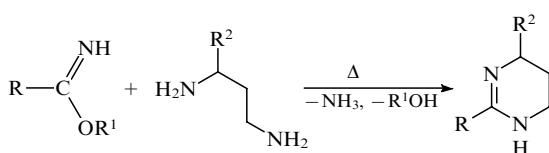
Циклоконденсация гидрохлоридов иминоэфиров различных карбоновых кислот с алифатическими 1,3-диаминами является удобным методом получения 2-замещенных 1,4,5,6-тетрагидропиримидинов **76**.^{47, 212, 213} Эти реакции аналогичны получению 2-замещенных Δ²-имидазолинов из 1,2-диаминов (см. выше) и проводятся при кипячении реагентов в

этаноле (4–12 ч); при этом выход тетрагидропиримидинов **76** составляет 50–86%.



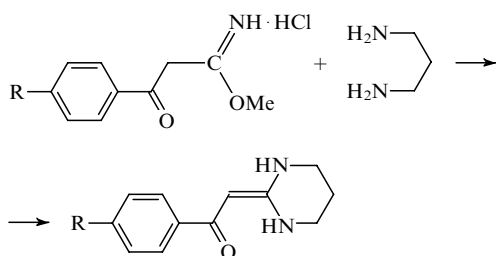
$\text{R} = \text{PhC}(\text{OH})\text{Me}, \text{ArCH}(\text{OH}), 2,4,5,6\text{-Me}_4\text{C}_6\text{HCH}_2,$
 $2,4,5,6\text{-Me}_4\text{C}_6\text{HSCH}_2, \text{S}-\text{CH}=\text{CH}-, \text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-,$
 $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Et}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^3 = \text{H}, \text{OH}$

2-Замещенные тетрагидропиримидины были также получены с выходом 50–80% при нагревании иминоэфиров с 1,3-диаминами (80–150°C, 2–10 ч).^{58, 88, 214}



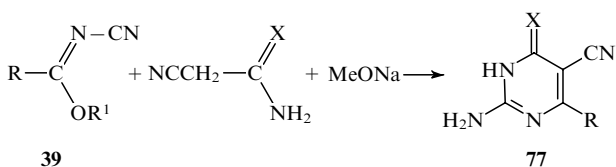
$\text{R} = \text{PhCHR}^3\text{CH}_2 (\text{R}^3 = \text{Ph}, 2\text{-Py}, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}),$
 $4\text{-R}^4\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2 (\text{R}^4 = \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2), \text{furan-2-ylmethyl},$
 $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Et}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me};$

В работе²¹⁴ сообщается, что при конденсации гидрохлоридов иминоэфиров бензоилуксусных кислот с 1,3-диаминопропаном в этаноле (кипение, 10 ч) с выходом 35–56% образуются 2-(бензоилметил)пергидропиримидины.



$\text{R} = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{MeO}$

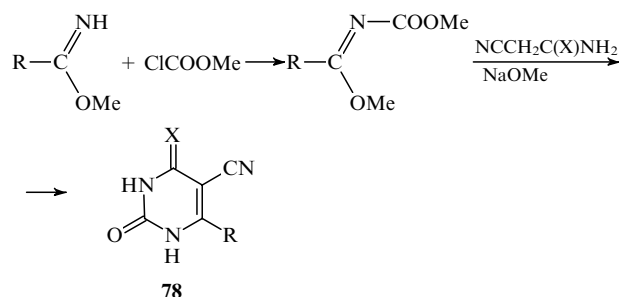
В результате циклоконденсации *N*-цианоиминоэфиров **39** с амидом или тиамидом циануксусной кислоты и метилатом натрия (молярное соотношение 1 : 1 : (1.1 ÷ 2)) в метаноле (кипение, 2–3 ч) с выходом 41–77% получают 2-амино-5-циано-3,4-дигидропиримидин-4-оны и -4-тионы (**77**).¹⁷⁶



$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{PhCH}_2, \text{Ar}; \text{R}^1 = \text{Me}, \text{Et}; \text{X} = \text{O}, \text{S}$

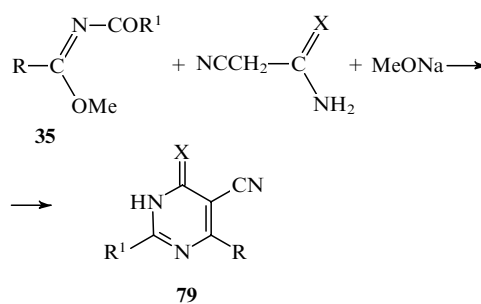
Реакция иминоэфиров с метилхлорформиатом в гексане в присутствии 2,4,6-триметилпиридина приводит к реакционноспособным *N*-(метоксикарбонил)иминоэфирам. Последние при нагревании с эквимольными количествами

производных циануксусной кислоты и метилата натрия в метаноле с выходом 38–98% циклизуются в 2,4-диоксо- или 2-оксо-4-тиоксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиримидины (**78**, $\text{X} = \text{O}, \text{S}$).²¹⁵



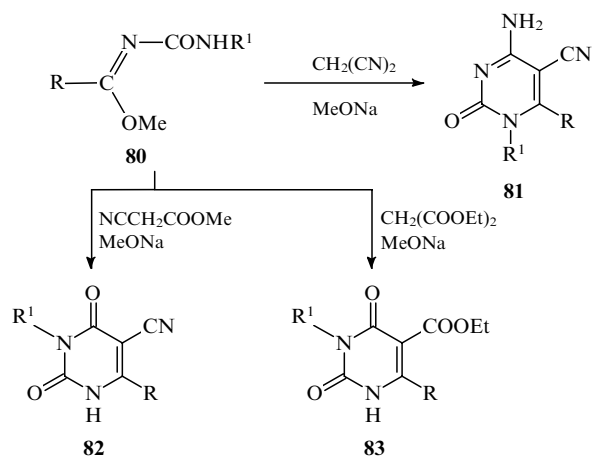
$\text{R} = \text{Et}, \text{Ph}, \text{PhCH}_2, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; \text{X} = \text{O};$
 $\text{R} = \text{Ph}, \text{PhCH}_2; \text{X} = \text{S}$

В аналогичных условиях из *N*-ацилиминоэфиров **35** синтезированы с выходом 45–77% 2,6-дизамещенные 4-оксо- или 4-тиоксо-5-циано-3,4-дигидропиримидины (**79**, $\text{X} = \text{O}, \text{S}$).²¹⁵



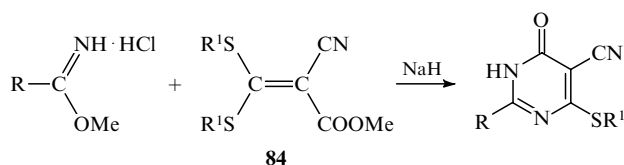
$\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}; \text{R}^1 = \text{Me}, t\text{-Bu}, \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4; \text{X} = \text{O}, \text{S}$

Взаимодействие иминоэфиров с изоцианатами приводит к *N*-замещенным аминокарбонилиминоэфирам **80**, которые в присутствии эквимольных количеств метилата натрия в метаноле конденсируются с малондинитрилом (20°C, 14 ч), эфиром циануксусной кислоты (кипение, 15 ч) и малоновым эфиром (кипение, 7 дней) с образованием соответственно 6-замещенных 4-амино-5-циано-2,3-дигидропиримидин-2-онов (**81**, выход 20–89%) и 3,6-дизамещенных 2,4-диоксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов (**82**, выход 56–70%) и 2,4-диоксо-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов (**83**, выход 35–60%).²¹⁶



$\text{R} = \text{Et}, \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4;$
 $\text{R}^1 = \text{Et}, \text{Ph}$

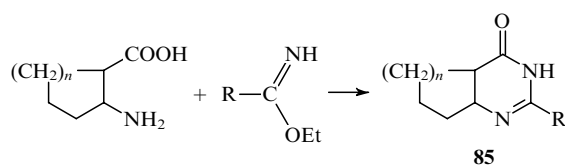
В патенте²¹⁷ описано получение 2-замещенных 5-циано-6-алкилтио-3,4-дигидропиримидин-4-онов реакцией гидрохлоридов иминоэфиров с гидридом натрия и производными эфира циануксусной кислоты **84** в ДМФА (0°C; 20°C, 1 ч).



R = Alk, *cyclo*-(C₃÷C₆), PhCH₂, Ar,

R¹ = Alk, *cyclo*-(C₄÷C₇), Ph, PhCH₂

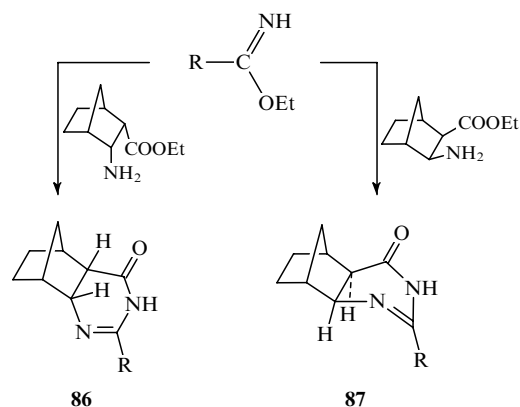
Конденсацией *cis*-2-аминоциклоалканкарбоновых кислот с иминоэфирами синтезированы производные 5,6-дигидро-3Н-пиримидин-4-она **85**, проявляющие противовоспалительную, жаропонижающую и анальгетическую активность.^{218, 219}



R = H, Alk, *cyclo*-C_nH_{2n-1}, Ar, PhCH₂, 4-Py

Венгерские ученые^{220, 221} подробно исследовали конденсацию эфиров стереоизомерных аминорборнанкарбоновых и аминорборнанкарбоновых кислот с иминоэфирами ароматических и циклоалканкарбоновых кислот.

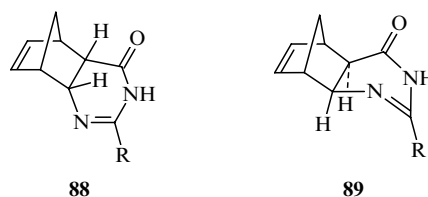
Установлено, что при взаимодействии эфира *эндо*-3-аминобицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты с имино-эфирами в этаноле (кипение, 10 ч) с выходом 53–81% образуются 2-замещенные 4*ar*,5*t*,6,7,8*t*,8*ac*-гексагидро-3Н-5,8-метано-3Н-хиназолин-4-оны (**86**).



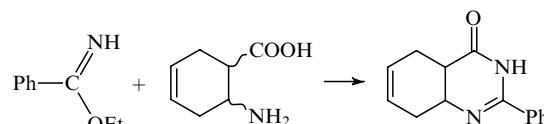
R = Ar, *cyclo*-C₆H₁₁

Эфир *экзо*-3-аминобицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты в реакции с иминоэфирами дает с выходом 58–69% 2-замещенные 4*ar*,5*c*,6,7,8*c*,8*ac*-гексагидро-3Н-5,8-метанохинозолин-4-оны (**87**).^{220, 221}

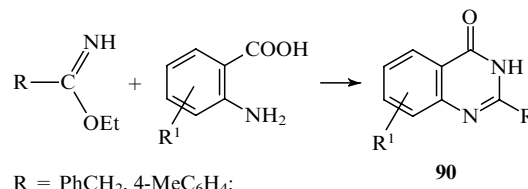
Аналогично из эфиров *эндо*- и *экзо*-3-аминобицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновых кислот синтезированы соответственно 2-замещенные 4*ar*,5*t*,8*t*,8*ac*-тетрагидро-3Н-5,8-метанохинозолин-4-оны (**88**, выход 54–68%) и 4*ar*,5*c*,8*c*,8*ac*-тетрагидро-3Н-5,8-метанохинозолин-4-оны (**89**, выход 56–74%).^{220, 221}



Эти же авторы²²² при кипячении эквимольных количеств иминоэфира бензойной кислоты и *cis*- или *транс*-2-аминоциклогекс-4-енкарбоновой кислоты в хлорбензоле с выходом 62–65% получили 2-фенил-4*a*,5,8,8*a*-тетрагидро-3Н-хинозолин-4-он.



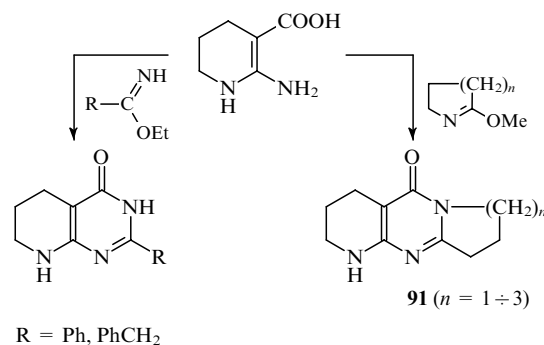
В результате конденсации иминоэфиров с замещенными антралиновыми кислотами в метаноле (20°C, 2 ч) с выходом 21–51% образуются 6- и 7-замещенные 2-*R*-3Н-хинозолин-4-оны **90**.²²³



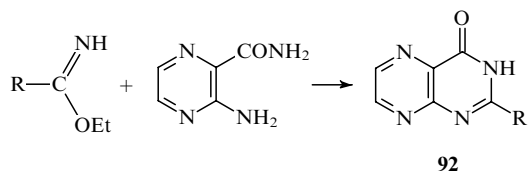
R = PhCH₂, 4-MeC₆H₄;
R¹ = H, 6-Me, 7-Cl

Авторы отмечают, что эта реакция является удобным методом синтеза хинозолинового алкалоида глюкозима (**90**, R = PhCH₂, R¹ = H) и родственных соединений с высокой биологической активностью.

В результате взаимодействия иминоэфиров с гетероцическими *o*-аминокислотами или их производными образуются конденсированные системы, включающие пиримидиновые фрагменты. Например, при нагревании эфира 2-амино-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-3-карбоновой кислоты с иминоэфирами в полифосфорной кислоте с выходом 47–48% получены 2-*R*-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[2,3-*d*]-пиримидин-4-оны.²²⁴ В аналогичных условиях циклические иминоэфиры дают трициклические системы **91** (выход 58–68%).

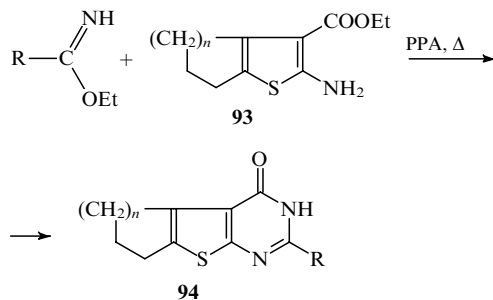


В патенте²²⁵ описано получение 2-замещенных 3Н-птеридин-4-онов **92** реакцией иминоэфиров с амидом 2-аминопирозин-3-карбоновой кислоты.



R = Alk, CH₂EtCH=CH₂, cyclo-C₃H₅

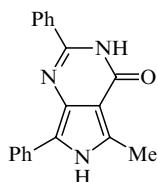
Кипячение иминоэфиров с эфирами гетероциклических α-аминокислот **93** (молярное отношение 3 : 1) в хлорбензоле в присутствии полифосфорной кислоты (PPA) приводит к производным тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (**94**).²²⁶



R = Ph, 3-ClC₆H₄; n = 1, 3

Итальянские ученые²²⁷ нагреванием иминоэфира бензойной кислоты с эфиром 3-амино-5-метил-2-фенилпиррол-4-карбоновой кислоты (140°C, 18 ч) синтезировали производное пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-она (**95**, выход 15%), проявляющее значительную противовоспалительную активность.

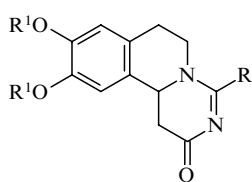
С целью поиска новых эффективных веществ с анальгетической активностью конденсацией иминоэфиров с эфирами 6,7-диалкокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил-1-уксусных кислот получены 4-замещенные 9,10-диалкокси-1,6,7,11-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-2-оны (**96**).²²⁸



95

R = Alk, Ar, 4-ClC₆H₄CH₂;

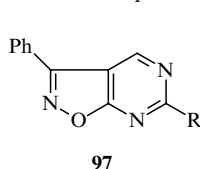
R¹ = Me, Et



96

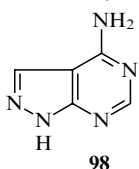
Авторы отмечают, что пиримидоизохинолин-2-оны **96** образуются с выходом 28–58% при кипячении (24 ч) эквимольных количеств реагентов в хлорбензоле, или с выходом 40–70% при кипячении (16 ч) реагентов (молярное отношение 10 : 1) в бензоле в присутствии уксусной кислоты.

Японские ученые^{229, 230} синтезировали 6-замещенные 3-фенилизоксазол[5,4-*d*]пиримидины (**97**) реакцией 5-амино-3-фенилизоксазол-4-карбальдегида с иминоэфирами различных кислот. Конденсацию наиболее целесообразно проводить без растворителя при 40–50°C; в этих условиях



97

R = Alk, Ph, PhCH₂

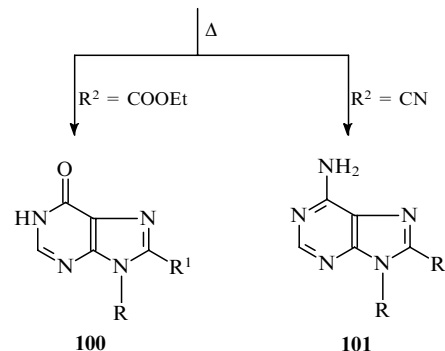
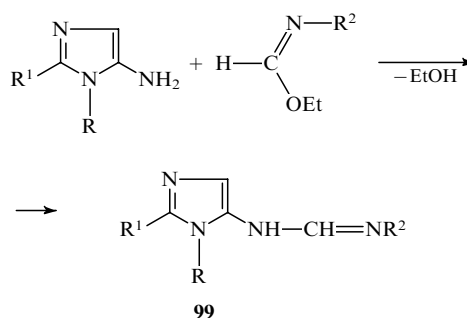


98

выход целевых изоксазолопиримидинов **97** составлял 46–75%.

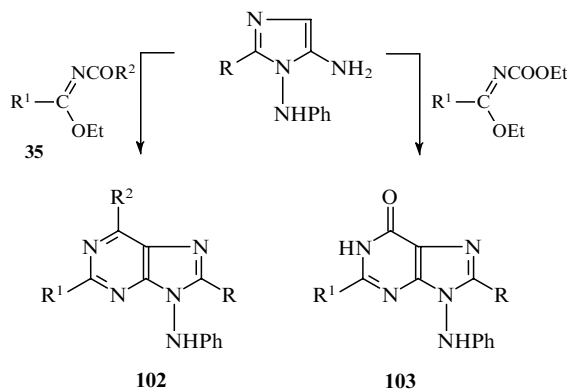
Иминоэфиры являются удобными исходными веществами при получении пуринов (имидазо[4,5-*d*]пиримидинов) и их аналогов. Например, в патенте²³¹ описано получение аденина (**98**) с выходом 42% конденсацией иминоэфира муравьиной кислоты с 5-(алкоксикарбониламино)-4-цианоимидазолом в ДМФА.

Взаимодействие 1,2-дизамещенных 5-аминоимидазолов с *N*-(этоксикарбонил)иминоэфиром или *N*-цианоиминоэфиром муравьиной кислоты приводит к *N,N*-дизамещенным амидинам **99** (выход 33–52%), которые при нагревании до 190–260°C циклизуются в 8,9-дизамещенные гипоксантины **100** (R² = EtOOC; выход 65–91%) или в 9-*R*-аденины **101** (R² = CN; выход 10–20%).²³²



R = Me, HOCH₂CH₂; R¹ = H, Me; R² = EtOOC, CN

В работе²³³ сообщается о получении производных пурина (**102**) и гипоксантина (**103**) при взаимодействии 2-замещенных 5-амино-1-фениламиноимидазолов соответственно с *N*-ацилиминоэфирами (**35**) или с *N*-(этоксикарбонил)иминоэфирами в ксилоле (кипячение, 1–3 ч).



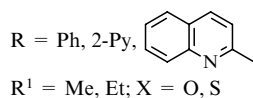
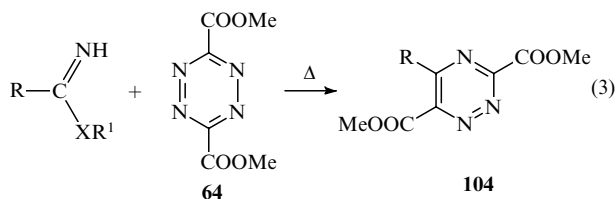
R = *i*-Pr, Ar, PhCH₂, 4-ClC₆H₄CH₂;

R¹ = Ph, PhCH₂; R² = Me, Et

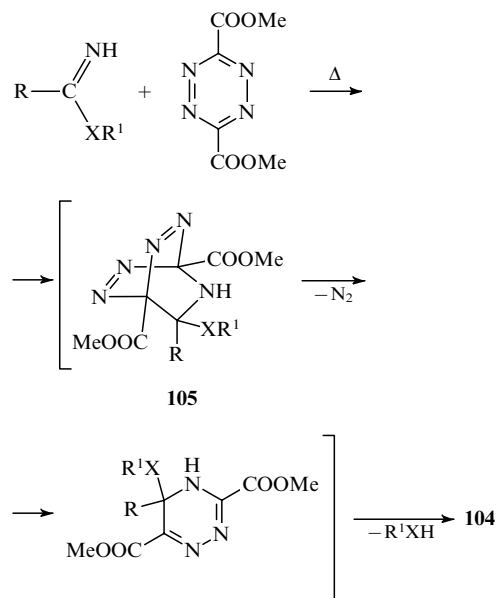
6. Синтез производных 1,2,4-триазина

В литературе до настоящего времени имеются ограниченные сведения о получении соединений ряда 1,2,4-триазина с использованием в качестве исходных веществ иминоэфиров карбоновых кислот.²³⁴

Богер и Панек^{235, 236} в результате взаимодействия диметилового эфира 1,2,4,5-тетразин-3,6-дикарбоновой кислоты (**64**) с иминоэфирами или иминотиоэфирами ароматических и гетероциклических кислот (молярное отношение 2 : 1) в диоксане при 60–80°C получили диметилвые эфиры 5-арил-(гетерил)-1,2,4-триазин-3,6-дикарбоновых кислот **104** (табл. 3).



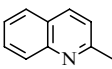
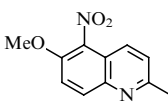
Авторы считают, что первоначальной стадией реакции является термическое циклоприсоединение диэфира **64** по связи C=N иминоэфира или иминотиоэфира, которые в данном случае рассматриваются как гетеродиенофилы. Образующиеся при этом циклоаддукты **105** в условиях реакции последовательно элиминируют молекулу азота и молекулу спирта или меркаптана, превращаясь в производные 1,2,4-триазина **104**.



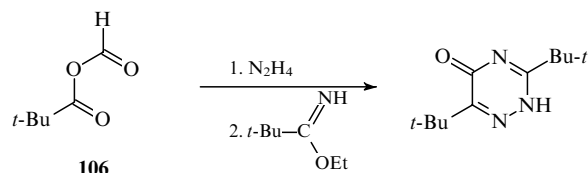
Авторы отмечают, что амидины и нитрилы карбоновых кислот в указанных условиях не реагируют с диэфиром **64**. В табл. 3 приведены данные о влиянии строения исходных иминоэфиров и продолжительности реакции на выход 1,2,4-триазин-3,6-дикарбоновых кислот **104**.

Следует отметить, что образующийся в реакции диэфира **64** с иминотиоэфиром 6-метокси-5-нитрохинолин-2-карбоновой кислоты 1,2,4-триазин **104** (R = 6-метокси-5-нитрохинолин-2-ил) является ключевым соединением в полном синтезе антибиотика стрептомицина.²³⁷

Таблица 3. Синтез диметилвых эфиров 5-замещенных 1,2,4-триазин-3,6-дикарбоновых кислот (**104**) взаимодействием диметилового эфира 1,2,4,5-тетразин-3,6-дикарбоновой кислоты (**64**) с иминоэфирами или иминотиоэфирами (в атмосфере N₂) (реакция (3))^{235, 236}

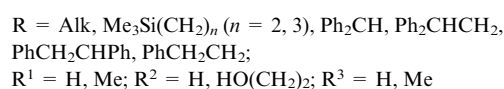
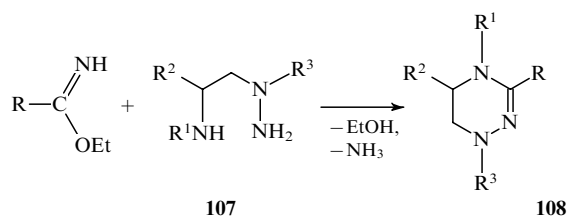
R	R ¹ X	Условия реакции		Выход, %
		T, °C	t, ч	
Ph	EtO	60	10	27
	MeS	80	24	64
2-Py	EtO	80	8–12	37
	MeS	80	20	68
	EtO	80	20	33
	MeS	80	4	70
	MeS	80	4	78
	MeS	80	20–24	72–82

Последовательное взаимодействие эквимольных количеств смешанного ангидрида **106** с безводным гидразином в этаноле (20°C, 2 ч), а затем с иминоэфиром пивалиновой кислоты (кипчение, 12 ч) приводит с выходом 40% к 3,6-дипропан-2-ил-1,2,4-триазин-5(2H)-ону.²³⁸



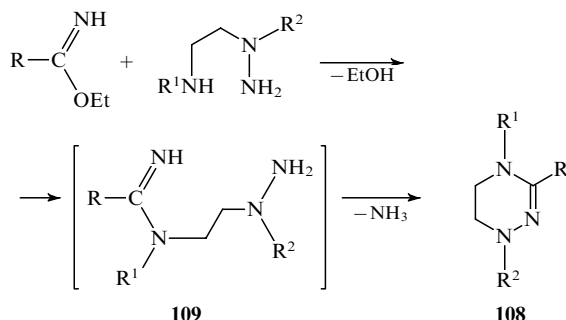
Конденсацией иминоэфира уксусной кислоты с гидразоном оксалонового эфира с выходом 70% синтезирован этиловый эфир 3-метил-5-оксо-2H-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты.²³⁹

Реакция N-(β-аминоалкил)гидразинов **107** с гидрохлоридами иминоэфиров²⁴⁰ или иминоэфирами²⁴¹ в этаноле (кипчение, 3–20 ч) приводит к замещенным 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинам **108**, выход которых колеблется от 13 до 68% в зависимости от типа заместителей в исходных реагентах.



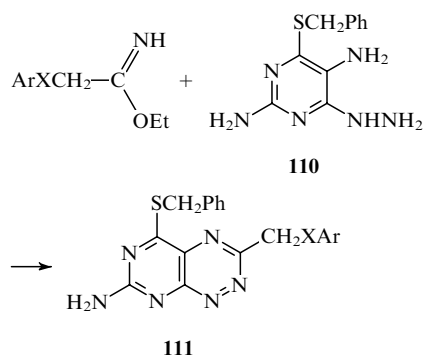
Авторы работы²⁴¹ предполагают, что электрофильный атом углерода иминоэфирной группы подвергается атаке со

стороны аминного атома азота с образованием амидина **109**, который циклизуется в 1,2,4-триазин с элиминированием молекулы аммиака.



При взаимодействии эквимольных количеств иминоэфиров алифатических кислот и этилендигидразина в этаноле (кипячение, 10 ч) с выходом 79–83% синтезированы 4-амино-3-алкил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазины.²⁴¹

В результате конденсации иминоэфиров замещенных уксусных кислот с 2,5-диамино-6-гидразинопиримидином **110** в диоксане при 20°C с выходом 37–64% образуются производные пиримидо[5,4-*e*]-1,2,4-триазина (**111**).²⁴²

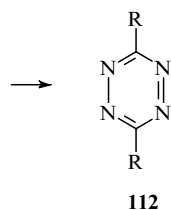
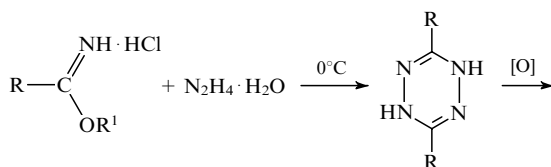


Ar = 4-ClC₆H₄, 3,4-Cl₂C₆H₃; X = S, NH

Авторы отмечают, что пиримидотриазины **111** являются селективными антагонистами фолиевой кислоты и ее аналогов.

7. Синтез производных 1,2,4,5-тетразина

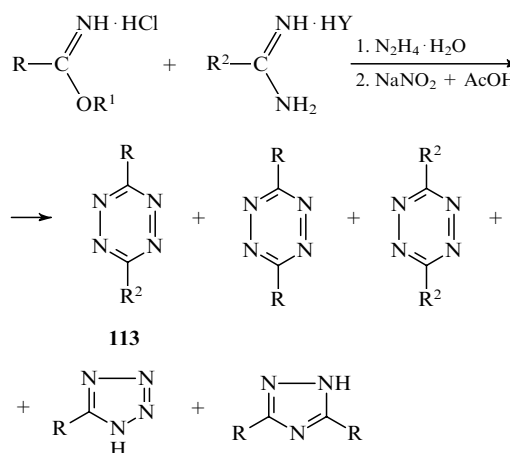
Известно,^{4, 5, 243–245} что гидрохлориды иминоэфиров при взаимодействии с гидразингидратом при 0°C дают 3,6-дизамещенные 1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразины, окисление которых действием кислорода воздуха, азотистой кислоты, амилнитрита, хлорида железа(III) или пероксида водорода приводит к симметричным 3,6-дизамещенным 1,2,4,5-тетразинам **112**, выход которых, однако, не превышает 25–35%.



R = Alk, Ar, Het

В последние десятилетия особое внимание исследователей было обращено на разработку методов синтеза несимметричных 3,6-дизамещенных 1,2,4,5-тетразинов **113**, так как среди соединений этого типа были обнаружены вещества с ценными прикладными свойствами.¹⁹⁸

В 1975 г. американскими учеными^{246–248} был предложен способ получения 1,2,4,5-тетразинов **113**, заключающийся в конденсации гидрохлоридов иминоэфиров с гидрохлоридами или ацетатами амидинов и гидразингидратом в абсолютном этаноле при –10÷20°C (2–3 ч) с последующим окислением промежуточных 1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразинов (без выделения) азотистой кислотой при 5–10°C. В этих условиях целевые 1,2,4,5-тетразины **113** образуются с выходом 9–55% наряду с симметричными 3,6-дизамещенными 1,2,4,5-тетразинами **112**, 5-замещенными тетразолами и 3,5-дизамещенными 1H-1,2,4-триазолами.

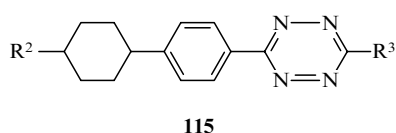
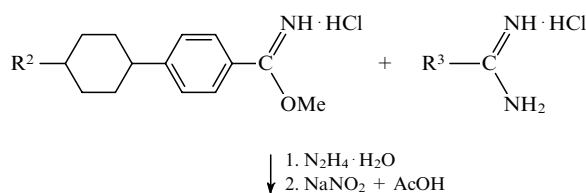
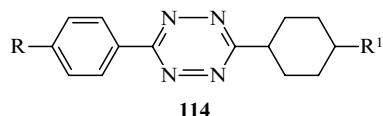
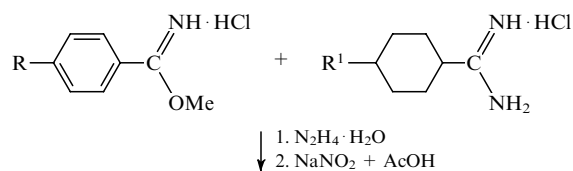


R = *t*-Bu, Ar, 1-Napht, PhCH₂, *cyclo*-C₆H₁₁, Het; R¹ = Me, Et; R² = H, Me, Et, XCH₂ (X = MeO, PhO, MeS, PhS, PhSO₂, Cl, HO), PhCH₂, 1-Ad, Het; Y = Cl, AcO

R	R ¹	Выход, %	Ссылки
Ph	H	30	246
Ph	Me	11	249
Ph	Et	13	249
4-ClC ₆ H ₄	H	45	246
4-ClC ₆ H ₄	Me	32	246
3-CF ₃ C ₆ H ₄	H	18	246
3-CF ₃ C ₆ H ₄	Me	16	246
4-MeOC ₆ H ₄	Me	27	246
4-FC ₆ H ₄	Et	22	246
<i>t</i> -Bu	H	4.5	250
3-O ₂ NC ₆ H ₄	H	25	251

Ван дер Плас и сотр.^{249, 250} осуществляли окисление промежуточных 1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразинов кислородом воздуха в растворе метилхлорида или хлороформа.

В патентах^{251, 252} указанный выше метод был использован для получения 3,6-дизамещенных 1,2,4,5-тетразинов **114** и **115**, включающих циклогексановые фрагменты и алкильные радикалы нормального строения.



R = Alk (C₃÷C₅), BuO; R¹, R², R³ = Alk (C₃÷C₈)

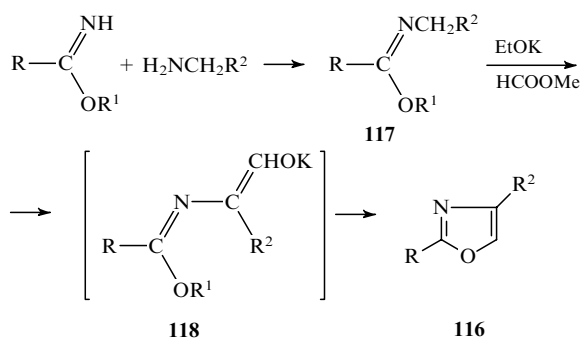
1,2,4,5-Тетразины **114** и **115** используются в качестве компонентов нематических жидкокристаллических фаз.

III. Синтез пяти- и шестичленных гетероциклов, содержащих атомы азота и кислорода

1. Синтез производных оксазола и Δ²-оксазолина

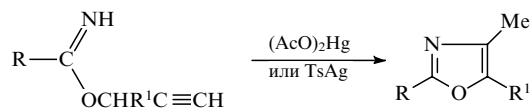
В литературе имеются ограниченные данные о получении оксазолов с использованием в качестве исходных соединений иминоэфиров. Этот метод нашел применение лишь в синтезе функциональных производных 2-замещенных оксазол-4-карбоновых кислот **116**.^{253, 254}

Известно,^{4, 5} что при взаимодействии с производными аминокислоты — эфирами, амидом, N-замещенными амидами и нитрилом — иминоэфиры дают N-замещенные иминоэфиры **117**. Последние при обработке метилформиатом и этилатом калия (0–20°C) превращаются в нестабильные интермедиаты **118**, которые циклизуются в производные оксазол-4-карбоновых кислот **116**.^{4, 5, 255–257}



R = H, Me, Pr, *cyclo*-C₆H₁₁, Ar; R¹ = Et, *i*-Pr;
R² = EtOOC, NC, H₂NCO, R³NHCO; R³ = Alk

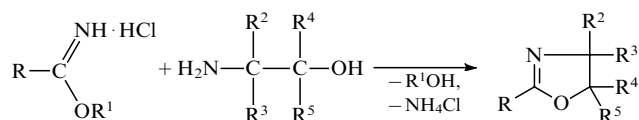
В патенте²⁵⁸ описан синтез тризамещенных оксазолов с выходом 90–97% при обработке пропаргильных иминоэфиров ацетатом ртути или тозилатом серебра при 200°C (1 ч).



R = Alk, Cl(CH₂)₃, Ph, PhCH₂, EtC(OH)Me; R¹ = H, Me

Одними из наиболее важных производных ряда оксазола являются Δ²-оксазолины, которые в последние годы широко применяются в качестве полупродуктов в органическом синтезе.^{259–262} Для получения замещенных в кольцо Δ²-оксазолинов используется циклоконденсация иминоэфиров или их гидрохлоридов с β-аминоспиртами различного строения.^{4, 5, 259, 262}

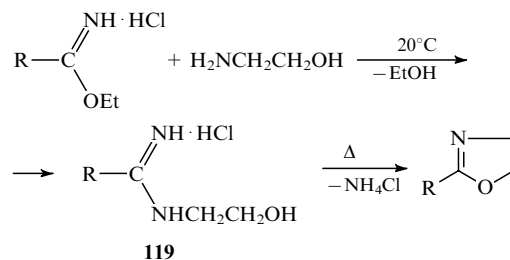
Например, при взаимодействии эквимольных количеств гидрохлоридов иминоэфиров и β-аминоспиртов в безводных растворителях (этанол, метанол, хлороформ) с высоким выходом образуются замещенные Δ²-оксазолины.^{55, 62, 89, 110, 263–268}



R = Alk, Ph, PhCH(OH), 4-MeC₆H₄OCH₂CH(OH),
4-HO-3,5-(*t*-Bu)₂C₆H₂(CH₂)_n (n = 0, 2), Het;
R¹ = Me, Et; R² = H, Me; R³ = H, Me, EtOOC, HOCH₂;
R⁴ = H, Me; R⁵ = H, Alk, Ph, (*E*)-C₁₃H₂₇CH=CH,
4-MeC₆H₄OCH₂

Следует отметить, что температура и продолжительность реакции, а также выход целевых Δ²-оксазолинов в первую очередь определяются природой радикала в кислотной части исходного иминоэфира. Например, в случае гидрохлоридов иминоэфиров, содержащих электронодонорные 3-индолилный^{55, 62, 264} или 4-гидрокси-3,5-ди-*т*-метилбутилфенильный¹¹⁰ радикалы, для получения соответствующих Δ²-оксазолинов из этаноламина с удовлетворительными выходами (46–62%) необходимо кипячение реагентов в этаноле в течение 10–12 ч. В то же время при использовании гидрохлоридов иминоэфиров 3-индолилуксусной или 3-(4-гидрокси-3,5-ди-*т*-метилбутилфенил)пропионовой кислот циклизация завершается за 1.5–5 ч.

Авторы работы²⁶⁶ установили, что при взаимодействии гидрохлоридов иминоэфиров с этаноламином в метаноле при 20°C (2 ч) образуются гидрохлориды N-замещенных амидинов **119**, которые при нагревании с высоким выходом циклизуются в 2-замещенные Δ²-оксазолины.

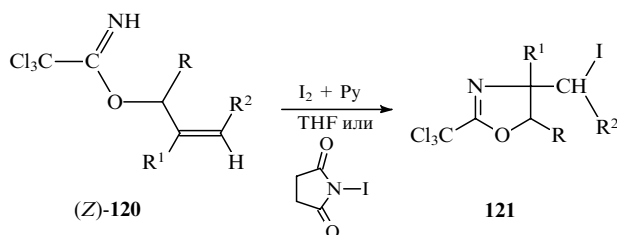


R = Ph, PhCH(OH), 4-MeC₆H₄OCH₂CH(OH)

Замещенные Δ²-оксазолины могут быть также получены конденсацией оснований иминоэфиров с β-аминоспиртами, однако в этом случае реакции проводятся либо при длитель-

ном кипячении в растворителе (хлороформ, этанол),²⁶⁷ либо при нагревании реагентов без растворителя (160–180°C) в течение 16–36 ч.^{51, 264}

Итальянские ученые установили, что в результате циклизации (Z)-аллиловых иминоэфиров трихлоруксусной кислоты **120** под действием иода и пиридина в ТГФ (20°C, 12 ч)²⁶⁹ или N-иодсукцинимиде в хлороформе (20°C, 12 ч)^{270, 271} с высоким выходом региоспецифично образуются 2-трихлорметил-4-(1-иодалкил)-5-R-Δ²-оксазолины **121** в виде смесей диастереомеров. Последние являются ключевыми соединениями в синтезе стереоизомерных β-аминоспиртов и некоторых природных продуктов.^{269, 270}



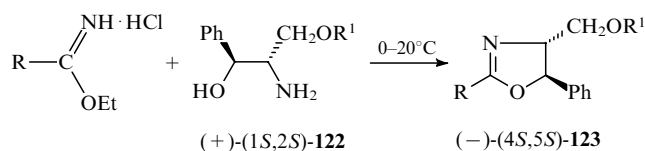
R = H, *i*-Pr, C₅H₁₁, C₁₅H₃₁; R¹ = H, Me;

R² = H, Et, C₁₅H₃₁, MeOCH₂, PhCH₂OCH₂,

R	R ¹	R ²	Выход 121 , %
H	Me	H	85
<i>i</i> -Pr	H	H	70
C ₅ H ₁₁	H	H	60
H	H	C ₁₅ H ₃₁	90 (<i>mp</i> eo)
C ₁₅ H ₃₁	H	H	90 (<i>цис:транс</i> = 1:4)
H	H	Et	88 (<i>mp</i> eo)
H	H	Ph	92
H	H	MeOCH ₂	87
H	H	CH ₂ OTHP	81
H	H	PhCH ₂ OCH ₂	98

В последние годы значительное внимание исследователей уделялось синтезу Δ²-оксазолинов на основе хиральных β-аминоспиртов. Образующиеся при этом хиральные Δ²-оксазолины являются ценными ключевыми полупродуктами в асимметрическом синтезе различных соединений — 2-гидрокси-, 2-метокси-, 2-алкил- и 2-хлоралкановых кислот, 1,4-дигидропиридинов и т.д.

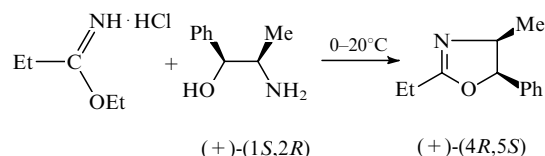
Мейерс и соавт.^{272–278} в результате взаимодействия гидрохлоридов иминоэфиров различных кислот с (+)-(1S,2S)-1-фенил-2-аминопропан-1,3-дионом (**122**, R¹ = H) или с (+)-(1S,2S)-2-амино-3-метокси-1-фенилпропан-1-олом (**122**, R¹ = Me) в метиле хлориде (0–20°C, 6 ч) с выходом 59–87% синтезировали (–)-(4S,5S)-2-замещенные 5-фенил-Δ²-оксазолины (**123**) с *транс*-конфигурацией.



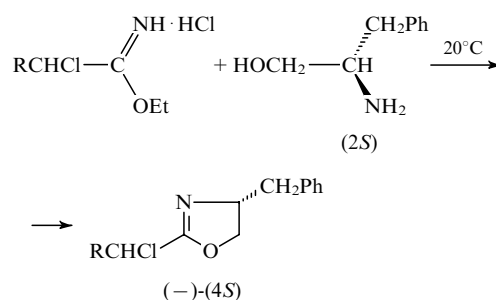
R = Me, Et, Pr, MeOCH₂, ClCH₂, Ph, PhCH₂, 3-Py, , COOEt
R¹ = H, Me

В работе²⁷⁵ отмечено, что при конденсации иминоэфира пропионовой кислоты с (+)-(1S,2R)-2-амино-1-фенилпропанолом-1 в присутствии пиридина в метиле хлориде (0°C;

20°C, 12 ч) с выходом 80% образуется (+)-(4R,5S)-4-метил-5-фенил-2-этил-Δ²-оксазолин с *цис*-конфигурацией.



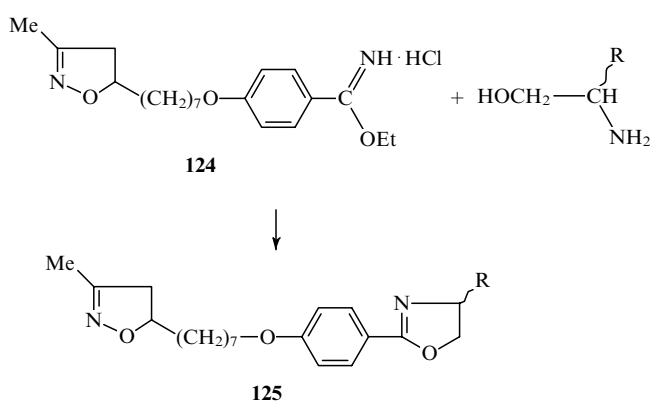
Реакцией эквимольных количеств иминоэфиров 2-хлоралкановых кислот и (2S)-2-амино-3-фенилпропан-1-ола в метиле хлориде при 20°C с выходом 60–82% синтезированы хиральные 2-замещенные (–)-(4S)-4-бензил-Δ²-оксазолины.^{279, 280}



R = Alk

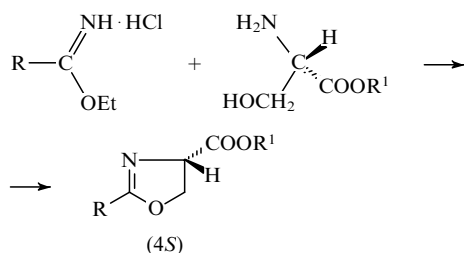
Отмечается также, что при использовании в данной реакции иминоэфира фенилуксусной кислоты соответствующий (–)-(4S)-2,4-дибензил-Δ²-оксазолин образуется с выходом 71% после нагревания эквимольных количеств реагентов при 120–130°C в течение 12 ч без растворителя.²⁸⁰

С целью поиска новых эффективных противовирусных препаратов — аналогов 3-метил-5-[7-(4-Δ²-оксазолин-2-ил-фенил)оксипентил]изоксазола («дисоксарил», ингибитор вируса HPV-14) — конденсацией гидрохлорида иминоэфира **124** с оптически активными аминспиртами синтезированы индивидуальные (4S)- и (4R)-стереоизомеры 4-алкил-Δ²-оксазолинов **125**.²⁸¹



R = Alk

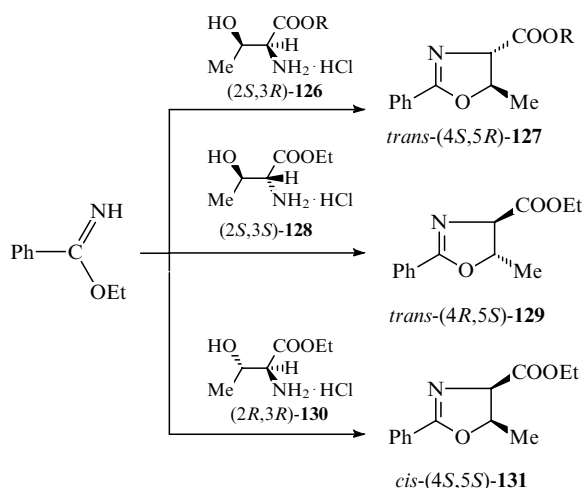
Взаимодействие гидрохлоридов иминоэфиров с эфирами L-серина приводит с выходом 75–76% к хиральным эфирам 2-замещенных (4S)-Δ²-оксазолин-4-карбоновых кислот,^{282–284} которые используются в качестве ключевых соединений в асимметрическом синтезе 3-замещенных алкановых кислот и 3-замещенных лактонов.^{282, 283}



R = Me, Ph; R¹ = Me, Et

Конденсацией гидрохлорида иминоэфира бензойной кислоты с гидрохлоридами рацемических эфиров серина в присутствии триэтиламина (молярное отношение 1:1:1) в метилхлориде (20°C, 8 ч) синтезированы с выходом 65–72% рацемические эфиры 2-фенил-Δ²-оксазолин-4-карбоновой кислоты, которые являются удобными полупродуктами при получении 2-дейтеро-D-серина и его производных.^{285, 286}

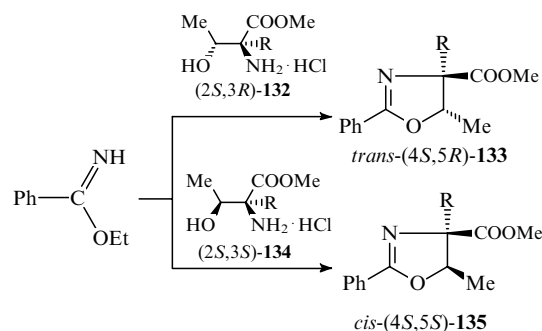
В результате реакции иминоэфира бензойной кислоты с гидрохлоридами эфиров L-треонина (**126**) (молярное отношение 1:1.75) в смеси эфир–вода при 20°C с выходом 70–72% образуются эфиры *транс*-(4*S*,5*R*)-5-метил-2-фенил-Δ²-оксазолин-4-карбоновой кислоты (**127**).^{287–289}



В аналогичных условиях из гидрохлорида эфира D-треонина **128** с выходом 52% получен эфир *транс*-(4*R*,5*S*)-Δ²-оксазолин-4-карбоновой кислоты (**129**) — ключевое соединение в энантиоселективном синтезе природного азоксиалкена элаомицина,²⁹⁰ а из гидрохлорида эфира **130** — эфир *цис*-(4*S*,5*R*)-Δ²-оксазолин-4-карбоновой кислоты (**131**) — ключевое соединение в синтезе L-треонина.²⁹¹

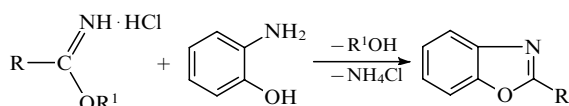
Японские ученые²⁹² при взаимодействии иминоэфира бензойной кислоты с гидрохлоридами (2*S*,3*R*)-2-амино-3-гидрокси-2-*R*-бутановых кислот (**132**) (молярное отношение 1.2:1) в метаноле (кипение, 14 ч) синтезировали эфиры *транс*-(4*S*,5*R*)-Δ²-оксазолин-4-карбоновой кислоты **133** (схема 3), однако выход Δ²-оксазолинов при этом не превышал 12–18%.

В аналогичных условиях из гидрохлоридов эфиров (2*S*,3*S*)-2-амино-3-гидрокси-2-*R*-бутановых кислот (**134**) с низким выходом (12–16%) были получены эфиры *цис*-(4*S*,5*S*)-Δ²-оксазолин-4-карбоновых кислот **135** (см. схему 3). Авторы отмечают, что Δ²-оксазолины **133** и **135** являются удобными ключевыми соединениями в асимметрическом синтезе α-алкиламино-β-гидроксикарбоновых кислот.



2. Синтез замещенных бензоксазолов

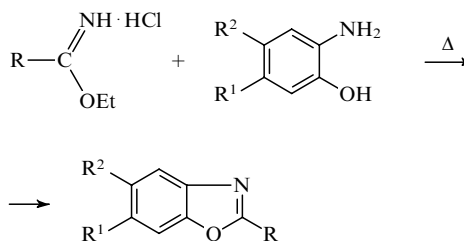
Известно,^{4, 5} что конденсация гидрохлоридов иминоэфиров карбоновых кислот с *o*-аминофенолом приводит к 2-замещенным бензоксазолам. Следует отметить, что в последнее время этот метод наиболее часто применялся для получения бензоксазолов на основе гидрохлоридов иминоэфиров функциональноразмещенных алифатических кислот, содержащих нитрогруппы,^{67–69} кремнийалкильные радикалы,^{71, 72} атомы галогенов,^{114, 293, 294} ацильную группу,¹⁰⁶ а также замещенных бензойных кислот,¹¹⁰ кислот гетероциклического ряда^{55, 61, 62, 66, 112} и β-замещенных акриловых кислот.^{55, 82, 295}



R = Alk, Me₃SiCH₂CH₂, Me₂C(NO₂)CH₂CH₂, MeC(NO₂)₂CH₂CH₂, (O₂N)₃CCH₂CH₂, Ac(CH₂)₃, Bz(CH₂)₃, ClCH₂, FCH₂, Br₃CCH₂CHBr, Br₃CCH₂CH₂, Cl₃CCH₂CH₂, PhCH₂, Ar, 1-Ad, 4-O₂NC₆H₄CH=CH, Het

Реакции этого типа обычно проводятся при кипячении эквимольных количеств реагентов в метаноле или этаноле в течение 5–10 ч, при этом выход целевых 2-замещенных бензоксазолов составляет 63–97%. Продолжительность реакций в каждом конкретном случае зависит в первую очередь от природы радикала в кислотной части исходного гидрохлорида иминоэфира.²⁹⁶ Отметим, что в случае гидрохлоридов иминоэфиров, содержащих электроноакцепторные группы, которые понижают термическую стабильность иминоэфиров, реакции проводятся при 0–20°C.⁶⁹

В литературе имеются отдельные сведения о реакциях конденсации гидрохлоридов иминоэфиров с замещенными в кольце *o*-аминофенолами, которые приводят с высоким выходом к 2,5- или 2,6-дизамещенным бензоксазолам.^{106, 297, 298}

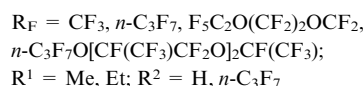
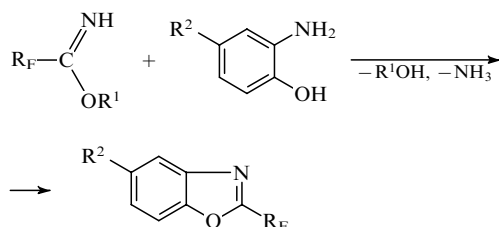


R = Ac(CH₂)₃, Bz(CH₂)₃; R¹ = NO₂, R² = H;
R = H, Me, Ph, 3-Py, *cyclo*-C₆H₁₁; R¹ = H, R² = NCCH(Me);
R = ClCH₂; R¹ = H, R² = Alk, *cyclo*-(C₃–C₆)

В работе¹⁰⁴ сообщается о получении 1,5-бис(бензоксазол-2-ил)-3,3-динитропентана с выходом 94% реакцией дигид-

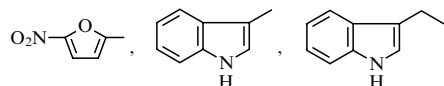
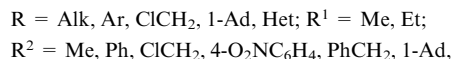
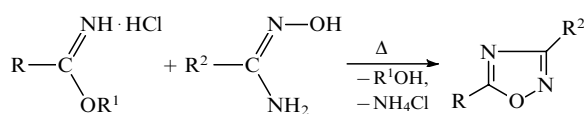
рохлорида дииминоэфира 4,4-динитропимелиновой кислоты с *o*-аминофенолом (молярное отношение 1 : 2) в метаноле при 50°C (1 ч).

2-Замещенные бензоксазолы могут быть также получены конденсацией оснований иминоэфиров с *o*-аминофенолом.²⁹⁶ В случае иминоэфиров, содержащих сильные электроакцепторные группировки (например, иминоэфиров перфторкарбоновых кислот), конденсации протекают в мягких условиях (20–35°C, 1–3 ч), целевые бензоксазолы образуются при этом с выходом 75–86%.^{296, 299}



3. Синтез 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов

Для получения 1,2,4-оксадиазолов в качестве исходных соединений часто используют амидоксимы карбоновых кислот.³⁰⁰ В качестве второго компонента в конденсации с амидоксимами могут участвовать гидрохлориды иминоэфиров различных карбоновых кислот.^{52, 56, 89, 301–305}

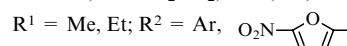
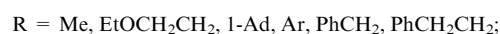
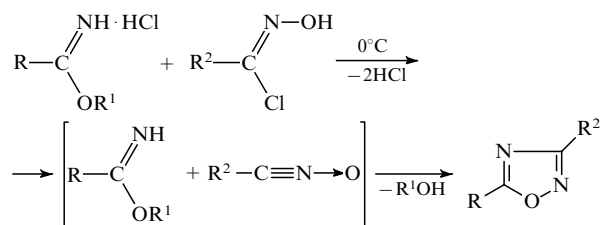


Реакции этого типа обычно проводят при кипячении эквимольных количеств реагентов в этаноле или метаноле в течение 1–12 ч; при этом выход 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов составляет 38–92%.

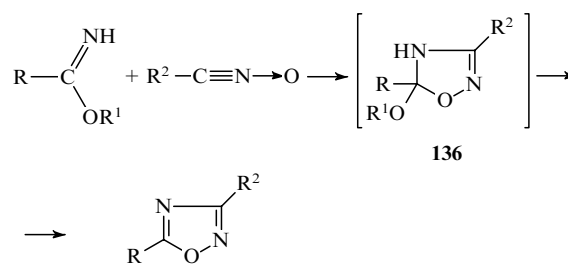
В работе³⁰³ сравнительно невысокий выход (38–47%) 3-(индолил-3-метил)-5-*R*-1,2,4-оксадиазолов (*R* = индолил-3, индолил-3-метил, фенил, *n*-нитрофенил) объясняется термической нестабильностью исходного амидоксима 3-индолилуксусной кислоты, разлагающегося при нагревании в метаноле.

3,5-Дизамещенные 1,2,4-оксадиазолы могут быть также синтезированы реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-оксидов ароматических и гетероциклических нитрилов к иминоэфирам карбоновых кислот.^{107, 302, 306–312} 1,3-Диполи — *N*-оксиды нитрилов — обычно получают *in situ* из хлорангидридов соответствующих арил- или гетерилгидроксамовых кислот действием оснований в присутствии диполярофила — иминоэфира карбоновой кислоты. Для генерирования *N*-оксидов нитрилов из хлорангидридов гидроксамовых кислот применяют либо 5%-ный водный раствор карбоната натрия (0–5°C, 1 ч),^{302, 309} либо триэтиламин (0–5°C).³¹¹ В некоторых случаях диполярофил — иминоэфир — также генерируют из соответствующих гидрохлоридов иминоэфиров.^{302, 308, 309}

В работах^{302, 309} отмечается, что наиболее целесообразно проводить реакции при молярном отношении *N*-оксид нитрила : иминоэфир, равном 1 : (2 ÷ 2.5), при 0–5°C в течение 1 ч с последующим перемешиванием реакционной смеси при 20°C в течение 3 ч. При проведении реакций в указанных условиях выход 1,2,4-оксадиазолов составлял 55–70%.

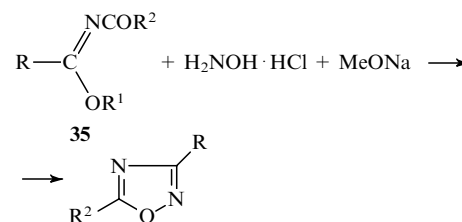


Авторы работ^{308, 309} предполагают, что при 1,3-диполярном циклоприсоединении *N*-оксидов нитрилов к связи C=N иминоэфира в качестве интермедиата образуются Δ²-1,2,4-оксадиазолины **136**, которые далее превращаются в 1,2,4-оксадиазолы в результате элиминирования молекулы спирта.



Интермедиат такого типа был выделен с выходом 34% при взаимодействии иминоэфира бензойной кислоты с хлорангидридом 2-метоксикарбонилфенилгидроксамовой кислоты в присутствии триэтиламина.³¹¹ Этот интермедиат при выдерживании в эфире (20°C) превращался с выходом 23% в 3-(2-метоксикарбонилфенил)-5-фенил-1,2,4-оксадиазол.

Для получения 1,2,4-оксадиазолов в качестве исходных соединений использовались также некоторые реакционноспособные *N*-замещенные иминоэфиры. Например, при взаимодействии *N*-ацилиминоэфиров с гидрохлоридом гидроксилamina и метилатом натрия (молярное отношение 1 : 1.1 : 1.1) в метаноле (20°C, 12 ч; кипячение, 6 ч) с выходом 38–74% образуются 3,5-дизамещенные 1,2,4-оксадиазолы.¹⁶³

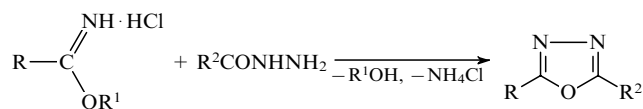


Обращает на себя внимание тот факт, что в данном случае радикал *R* из кислотной части иминоэфира в образующемся 1,2,4-оксадиазоле занимает положение 3, а радикал *R*² из ацильного фрагмента — положение 5.

4. Синтез 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов

Выше отмечалось, что иминоэфиры карбоновых кислот при нагревании с *N*-ацилгидразинами (гидразидами кислот) дают либо *N*-ациламидразоны **28**, либо 3,5-дизамещенные 1*H*-1,2,4-триазолы **29**.

В 1963 г. Вейдингер и Кранц установили,³⁰¹ что конденсация гидрохлоридов иминоэфиров с гидразидами кислот приводит к 2,5-дизамещенным 1,3,4-оксадиазолам. В настоящее время этот метод широко применяется при получении 1,3,4-оксадиазолов из гидрохлоридов иминоэфиров и гидразидов алифатических, ароматических и гетероциклических кислот.^{52, 55, 56, 89, 107, 168, 293, 305, 313–320}

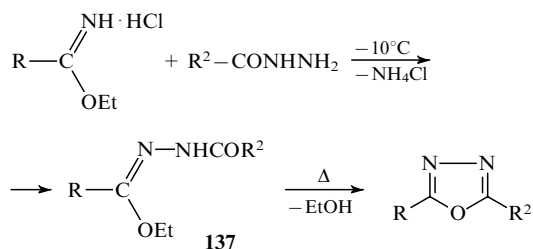


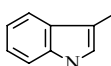
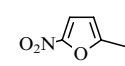
R = Me, ClCH₂, EtOOCCH₂, AcCH₂CH₂, Me₃SiCH₂CH₂, *cyclo*-C₆H₁₁, Ar, PhCH=CH, Het, 1-Ad;
R¹ = Me, Et, Bu; R² = H, Me, Ar, *cyclo*-C₆H₁₁, 1-Ad, Het

Отметим, что 1,3,4-оксадиазолы по этому методу могут быть получены двумя альтернативными путями; таким образом, при планировании синтеза из двух различных гидрохлоридов иминоэфиров и двух гидразидов можно выбрать наиболее доступные.

Конденсации гидрохлоридов иминоэфиров с гидразидами кислот проводятся, как правило, при нагревании (78–160°C) реагентов (молярное отношение гидрохлорид иминоэфира : гидрид составляет (1–1.35) : 1) в безводных растворителях — этаноле, ДМФА, *N*-метилпирролидоне, пиридине или диоксане — в течение 1–8 ч. В этих условиях выход целевых 1,3,4-оксадиазолов составляет 55–94%.

При взаимодействии гидрохлоридов иминоэфиров с гидразидами кислот в качестве интермедиатов образуются *N*-ацилгидразоны эфиров соответствующих кислот (**137**), которые в ряде случаев были выделены с выходом 60–90% при проведении реакции в этаноле при –10 ÷ 15°C в течение 6–24 ч.^{89, 107, 168, 301, 321}



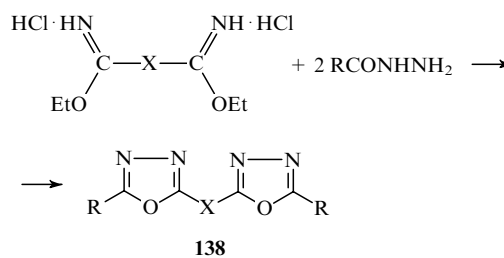
R = Me, Ar, , 
R² = Me, Ar, 4-Py

Последние при нагревании до температуры плавления^{89, 107, 168, 301} или при обработке триэтиламином при 20°C (см.³²¹) отщепляют молекулу спирта и превращаются в 1,3,4-оксадиазолы (выход 88–97%).

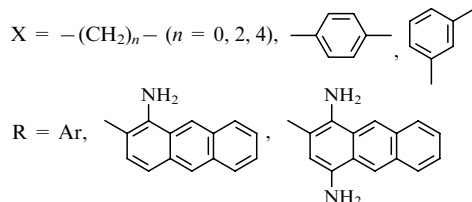
С целью поиска новых веществ с противовоспалительной активностью конденсацией гидрохлоридов иминоэфиров с гидразидами синтезированы 2-[ω-(диметиламино)алкил]-5-фенил-1,3,4-оксадиазолы.³¹⁷ Авторы отмечают, что для получения 2-[4-(диметиламино)бутил]-1,3,4-оксадиазола наиболее целесообразно использовать гидрохлорид иминоэфира бензойной кислоты, в то время как 2-[2-(диметиламино)этил]-1,3,4-оксадиазол лучше всего синтезировать из гидрида бензойной кислоты.

Согласно патентным данным^{318–320}, конденсация гидрохлорида иминоэфира гидроксиуксусной кислоты с гидразидами ароматических кислот приводит к 2-гидроксиметил-5-арил-1,3,4-оксадиазолам — важным полупродуктам в синтезе соединений, обладающих антиконвульсивной, анальгетической, противовоспалительной и диуретической активностью.

В результате конденсации дигидрохлоридов бисиминоэфиров дикарбоновых кислот с гидразидами кислот (молярное отношение 1 : 2) образуются бис-1,3,4-оксадиазолы **138**.^{301, 313}



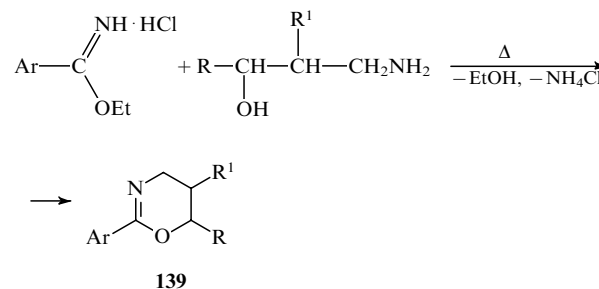
138



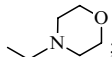
Реакции проводились при нагревании в диоксане, *N*-метилпирролидоне или пиридине; при этом выход бис-1,3,4-оксадиазолов **138** составлял 40–80%.

5. Синтез 1,3-оксазинов и родственных соединений

Конденсация гидрохлоридов иминоэфиров ароматических кислот с замещенными 3-аминопропан-1-олами в этаноле (кипение, 1–2 ч) приводит к 2,5,6-тризамещенным 5,6-дигидро-4*H*-1,3-оксазинам (**139**).^{322, 323}

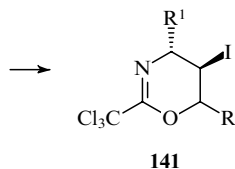
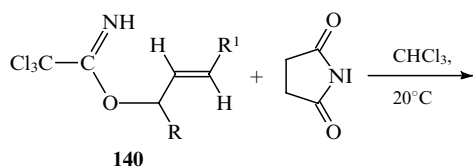


139

R = Ph, ; R¹ = H, Ph

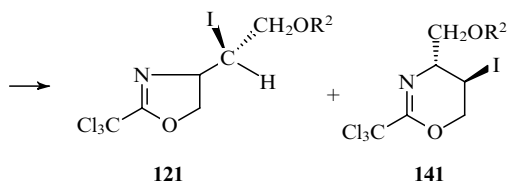
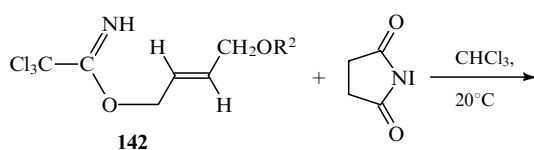
Выше отмечалось, что в результате циклизации (*Z*)-аллиловых иминоэфиров трихлоруксусной кислоты **120** под действием *N*-иодсукцинимиды в хлороформе (20°C, 12 ч) региоселективно образуются 2-трихлорметил-4-(1-иодоалкил)-5-замещенные Δ²-оксазолины (**121**).^{269–271}

В аналогичных условиях (*E*)-аллиловые иминоэфиры трихлоруксусной кислоты **140** региоселективно циклизуются в *транс*-5-иод-2-трихлорметил-4,6-дизамещенные 5,6-дигидро-4*H*-1,3-оксазины (**141**).^{271, 324}



R = H, Me; R¹ = Alk, Ph, (*E*)-MeCH=CH, (*E*)-C₁₃H₂₇CH=CH

В то же время (*E*)-аллиловые иминоэфиры **142**, содержащие алкоксигруппы, в условиях реакции дают смесь Δ²-оксазолинов **121** и 5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазинов **141**.³¹⁸

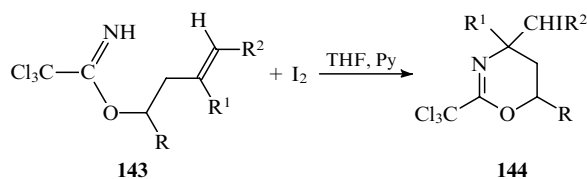


R² = Me, PhCH₂,

Ниже приведены примеры *транс*-5-иод-5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазинов **141**, образующихся при циклизации (*E*)-аллиловых иминоэфиров трихлоруксусной кислоты **140** и **142**.

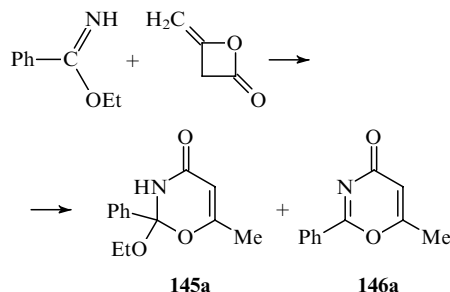
R	R ¹	Выход 1,3-оксазина 141 , %
H	Ph	80
H	(<i>E</i>)-MeCH=CH	90
H	(<i>E</i>)-C ₁₃ H ₂₇ CH=CH	95
Me	Me	85
H	<i>n</i> -C ₁₅ H ₃₁	70
H	Et	90
H	Pr	87
H	MeOCH ₂	30 (61% 121 , R ² = Me)
H	PhCH ₂ OCH ₂	18 (75% 121 , R ² = PhCH ₂)
H	CH ₂ OTHP	38 (55% 121 , R ² = THP)

В работе²⁶⁹ сообщается, что в результате циклизации гомоаллиловых иминоэфиров трихлоруксусной кислоты (**143**) под действием иода и пиридина в ТГФ (20°C, 12 ч) с выходом 65–90% получены 4-(1-иодалкил)-2-трихлорметил-5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазины (**144**).

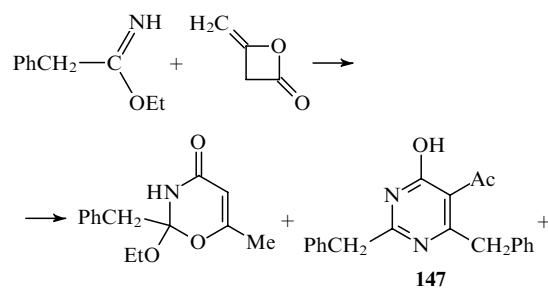


R = R² = H, R¹ = Me; R = R¹ = H, R² = Et;
R = Me, R¹ = R² = H

Реакцией иминоэфира бензойной кислоты с дикетеном в эфире (кипение, 5 ч) получена смесь 6-метил-2-фенил-2-этокси-3,4-дигидро-2Н-1,3-оксазин-4-она (**145a**; выход 21.3%) и 6-метил-2-фенил-4Н-1,3-оксазин-4-она (**146a**; выход 16.0%).³²⁵ Авторы отмечают, что 2-этокси-3,4-дигидро-1,3-оксазин-4-он **145a** при кипячении в бензоле количественно превращается в 1,3-оксазин-4-он **146a**.



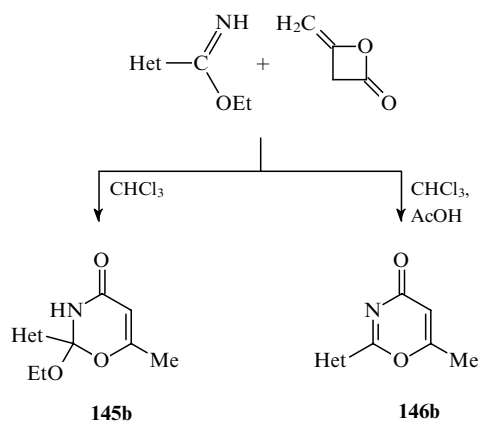
В аналогичных условиях из иминоэфира фенилуксусной кислоты образуется смесь 2-бензил-6-метил-2-этокси-3,4-дигидро-2Н-1,3-оксазин-4-она (выход 54.6%), 2,6-дибензил-4-гидрокси-5-ацетилпириимидина (**147**; выход 27%) и (*N*-ацетоацетил)амида фенилуксусной кислоты.³²⁵



+ PhCH₂CONHCOCH₂COMe

В то же время при кипячении (3 ч) иминоэфира бензойной кислоты с дикетеном (молярное отношение 1 : 2) в бензоле с выходом 70% синтезирован 4Н-1,3-оксазин-4-он **146a**.³²⁶

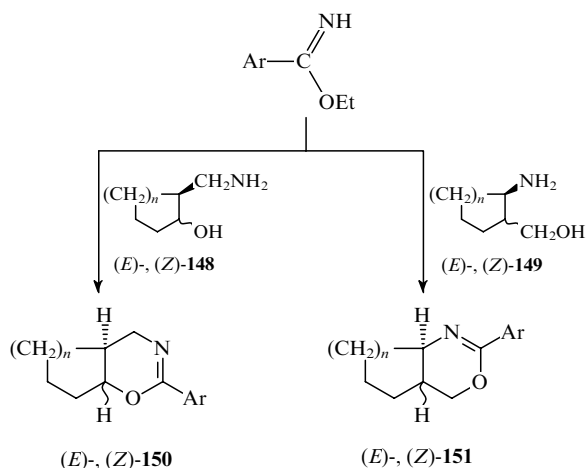
Взаимодействие иминоэфиров гетероциклических кислот с дикетеном в хлороформе в присутствии уксусной кислоты (кипение, 0.5–2 ч) приводит с выходом 13–35% к 2-гетерил-6-метил-4Н-1,3-оксазин-4-онам (**146b**).³²⁷ При проведении реакции в отсутствие уксусной кислоты (20–60°C, 1 ÷ 4 ч) с выходом 33–57% образуются 2-этокси-2Н-3,4-дигидро-1,3-оксазин-4-оны (**145b**).



Het = 2-Py, 3-Py, 4-Py, ,

Венгерские ученые^{328, 329} детально исследовали конденсацию иминоэфира 4-хлорбензойной кислоты со стереоизомерными *цис*- и *транс*-2-аминометилциклоалканами (**148**) и 2-гидроксиметил-1-аминоциклоалканами (**149**).

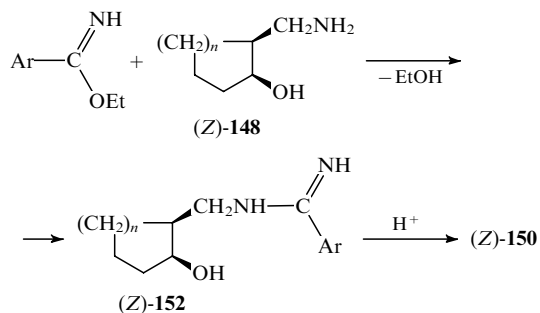
Установлено, что при кипячении реагентов в этаноле (24 ч) в присутствии каталитических количеств HCl в случае аминспиртов **148** образуются соответственно (*E*)- и (*Z*)-5,6-тетраметилен- или (*E*)- и (*Z*)-5,6-пентаметилен-5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазины (**150**).



$n = 2, 3$; $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

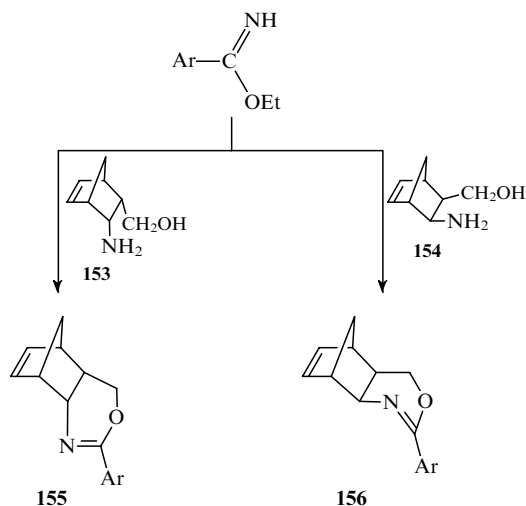
Конденсация с участием стереоизомерных аминспиртов **149** приводит с выходом 70% соответственно к (*E*)- и (*Z*)-4,5-тетраметилен- или к (*E*)- и (*Z*)-4,5-пентаметилен-4,5-дигидро-6Н-1,3-оксазинам (**151**).

При кипячении (1.5 ч) (*Z*)-изомеров аминспиртов **148** с иминоэфиром 4-хлорбензойной кислоты в этаноле в отсутствие кислотного катализатора с выходом 70–73% выделены *N*-замещенные амидины **152**, которые при кипячении (12 ч) в этаноле в присутствии HCl превращаются в (*Z*)-5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазины **150**.



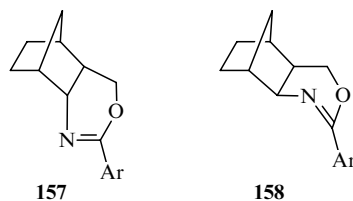
$\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

В результате взаимодействия эквимольных количеств иминоэфиров ароматических кислот и 3-*эндо*-амино-2-*эндо*-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ена (**153**) или 3-*экзо*-амино-2-*экзо*-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ена (**154**) в этаноле в присутствии каталитических количеств HCl (кипячение, 6–10 ч) с выходом 32–48% образуются соответственно 2-арил-5,8-метано-4*ар*,5*т*,8*ас*-тетрагидро-4Н-3,1-бензоксазины (**155**) и 2-арил-5,8-метано-4*ар*,5*с*,8*ас*-тетрагидро-4Н-3,1-бензоксазины (**156**).^{330–332}

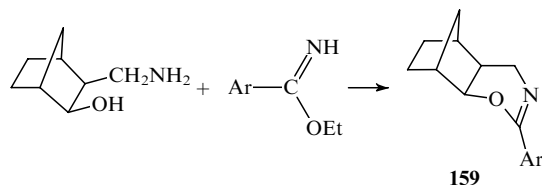


$\text{Ar} = \text{Ph}, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$

В аналогичных условиях из 3-*эндо*-амино-2-*эндо*-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гептана и 3-*экзо*-амино-2-*экзо*-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гептана синтезированы соответственно 2-арил-5,8-метано-4*ар*,5*т*,6,7,8*т*,8*ас*-гексагидро-4Н-3,1-бензоксазины (**157**; выход 34–45%)^{331, 332} и 2-арил-5,8-метано-4*ар*,5*с*,6,7,8*с*,8*ас*-гексагидро-4Н-3,1-бензоксазины (**158**; выход 27–38%).^{330, 332}

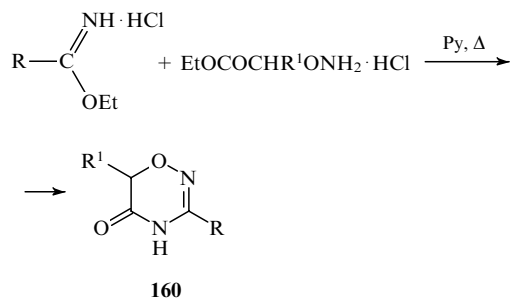


Конденсация иминоэфиров ароматических кислот с *цис*-*экзо*-3-(аминометил)бицикло[2.2.1]гептан-2-олом в указанных выше условиях приводит с выходом 51–55% к 2-арил-5,8-метано-4*ар*,5*с*,6,7,8*с*,8*ас*-гексагидро-4Н-1,3-бензоксазинам (**159**).³³³



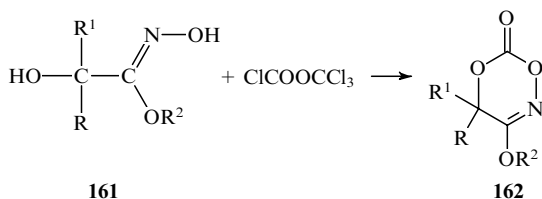
6. Синтез производных 1,2,4-оксадиазина и 1,5,2-диоксазина

Согласно патентным данным,³³⁴ при кипячении гидрохлоридов иминоэфиров ароматических и гетероциклических кислот с гидрохлоридами *O*-замещенного гидроксиламина в пиридине с хорошим выходом образуются производные 1,2,4-оксадиазин-5-она **160**, которые являются эффективными гербицидами и регуляторами роста растений.



R = Ar, Het; R¹ = H, Me, Et, Ph

Взаимодействие (*E*)-изомеров *N*-гидроксииминоэфиров α-гидроксикарбоновых кислот **161** с трихлорметилхлорформатом при 20°C приводит с выходом 70–73% к 3-алкокси-4Н-1,5,2-диоксазин-6-онам **162**.³³⁵



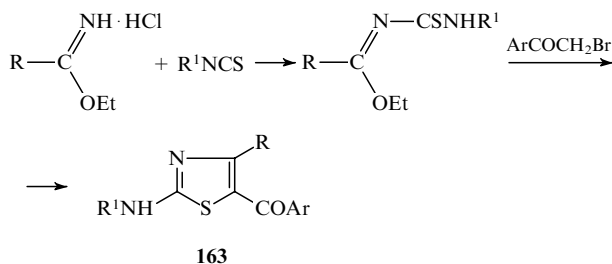
R, R¹ = H, Me, Ph; R + R¹ = -(CH₂)₅-; R² = Et, PhCH₂

IV. Синтез пяти- и шестичленных гетероциклов, содержащих атомы азота и серы

1. Синтез производных тиазола, Δ²-тиазолина и бензтиазола

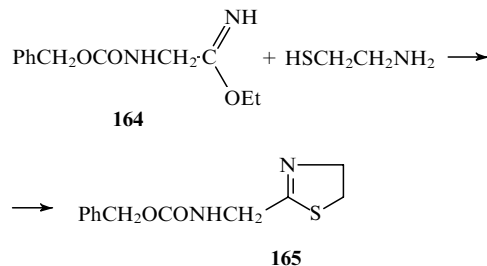
Выше отмечалось, что при взаимодействии *N*-цианометил-иминоэфиров (**5**) с сероводородом в пиридине образуются 5-меркапто-1Н-имидазолы (выход 20–35%) наряду с 5-аминотиазолами (выход 10–20%).³⁶

Реакция иминоэфиров алифатических кислот с алкилизотиоцианатами приводит к *N*-(алкиламинотиокарбонил)-иминоэфирам, которые при обработке 3-нитро-4-хлорфен-ацилбромидом циклизируются в производные 2-аминотиазола **163**, являющиеся полупродуктами в синтезе фармацевтических препаратов.³³⁶

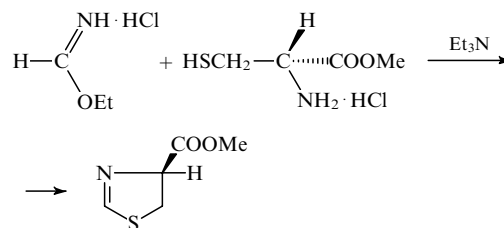


R, R¹ = Alk; Ar = 3-O₂N-4-ClC₆H₃

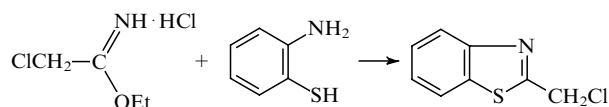
Конденсацией *N*-ацилированного иминоэфира аминокислоты **164** с 2-аминоэтанттиолом в этаноле (35–50°C, 3 ч) с выходом 75% синтезирован 2-замещенный Δ²-тиазолин **165**, который является ключевым соединением при получении серина, треонина, алло-треонина и β-гидроксинорвалина.⁷³



Реакцией гидрохлорида иминоэфира муравьиной кислоты с гидрохлоридом метилового эфира D-цистеина в присутствии триэтиламина в метиленхлориде (20°C, 3 ч) с выходом 82–85% получен хиральный эфир (4*R*)-Δ²-тиазолин-4-карбоновой кислоты.^{337, 338}

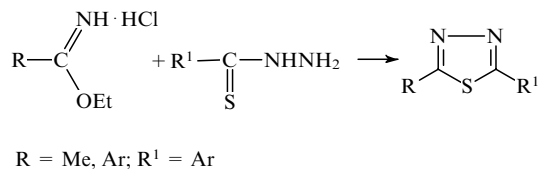


При кипячении гидрохлорида иминоэфира хлоруксусной кислоты с *o*-аминотиофенолом в хлороформе с выходом 70–75% образуется 2-хлорметилбензтиазол,^{293, 339} который является полупродуктом для получения биологически активных веществ³³⁹ и функциональных производных ряда бензтиазола.²⁹³

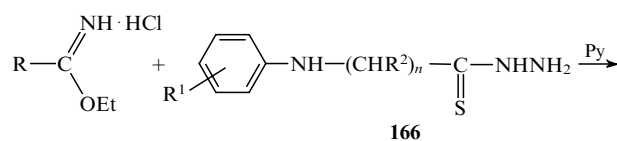


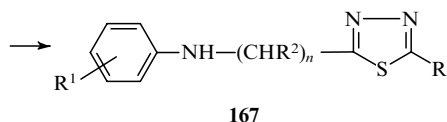
2. Синтез производных 1,3,4-тиадиазола

В 1963 г. Вейдингер и Кранц¹⁹⁰ предложили удобный способ получения 2,5-дизамещенных 1,3,4-тиадиазолов, заключающийся в конденсации гидрохлоридов иминоэфиров карбоновых кислот с тиогидразидами карбоновых кислот. Реакции проводились при кипячении эквимольных количеств реагентов в этаноле; в этих условиях выход 1,3,4-тиадиазолов составлял 65–78%.



Взаимодействие гидрохлоридов иминоэфиров с тиогидразидами *N*-замещенных аминокислот **166** в пиридине приводит к 1,3,4-тиадиазолам **167**, обладающим гербицидными свойствами.³⁴⁰

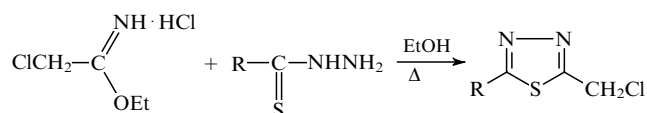




R = H, Me, *cyclo*-C₆H_{2n-1}, Ar; R' = Hal, Alk, AlkO, AlkHal

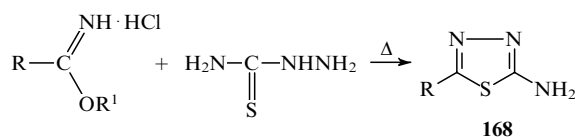
R² = H, Alk; n = 1, 2

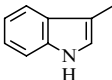
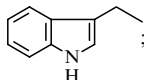
Реакцией гидрохлорида иминоэфира хлоруксусной кислоты с тиогидразидами синтезированы 2-хлорметил-5-замещенные 1,3,4-тиадиазолы, являющиеся полупродуктами при получении препаратов с антиконвульсивной активностью.³⁴¹



R = Ph, PhCH₂, 2-PhC₆H₄, 2-PhOC₆H₄, 2-PhC₆H₄CH₂

Конденсация гидрохлоридов иминоэфиров карбоновых кислот с тиосемикарбазидом приводит к 2-амино-5-замещенным 1,3,4-тиадиазолам **168**.^{167, 190, 191, 313, 342–345} Реакции проводились при кипячении реагентов в этаноле, диоксане или пиридине (молярное отношение (1 ÷ 1.2) : 1; 1–4 ч); при этом выход 2-амино-1,3,4-тиадиазолов (**168**) составлял 34–92%.



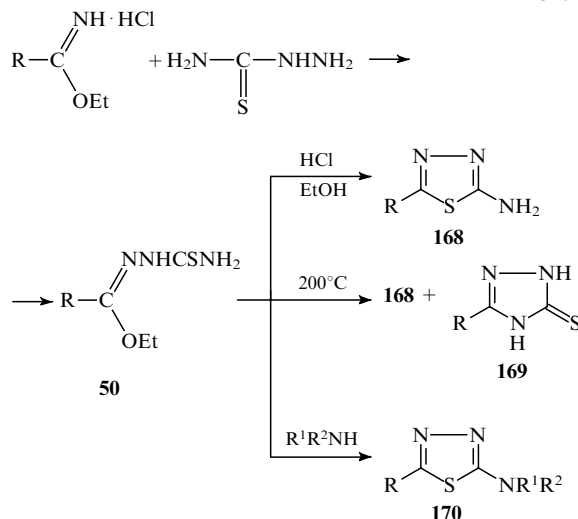
R = H, Alk, *cyclo*-C₆H₁₁, Ar, , ;
R' = Me, Et

Ранее отмечалось, что при взаимодействии эквимольных количеств гидрохлоридов иминоэфиров и тиосемикарбазида в ДМФА при 20°C (20 ч) с выходом 53–74% образуются тиосемикарбазоны эфиров карбоновых кислот **50**.^{188, 189} Последние в определенных условиях могут циклизоваться в 2-амино-1,3,4-тиадиазолы. Например, при кипячении тиосемикарбазонов в этаноле (1 ч) в присутствии HCl с выходом 31–85% синтезированы 2-амино-5-замещенные 1,3,4-тиадиазолы (**168**, см. схему 4).

Термолитиз тиосемикарбазонов (200°C, 20 мин) приводит к смеси 2-амино-1,3,4-тиадиазолов **168** (выход 22–74%) и 3-замещенных Δ²-1H-1,2,4-триазолин-5-тионов **169** (выход 12–25%).¹⁸⁸ При нагревании тиосемикарбазонов со вторичными аминами в ДМФА в запаянной ампуле (150°C) с выходом 30–35% получены замещенные 2-амино-1,3,4-тиадиазолы **170**.¹⁸⁸

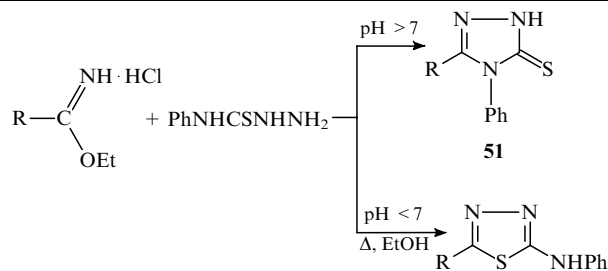
Согласно литературным данным,^{89, 167, 190, 191, 342, 343} направление конденсации гидрохлоридов иминоэфиров с 4-фенилтиосемикарбазидом определяется характером реакционной среды: в присутствии оснований (пиридин, триэтиламин, трипропиламин) образуются 3,4-дизамещенные Δ²-1,2,4-триазолин-5-тионы (**51**), а в кислой среде — 2-фениламино-5-замещенные 1,3,4-тиадиазолы (выход 52–85%).

Схема 2

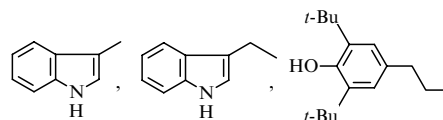


R = Alk, PhCH₂, Ar; R¹ = R² = Et;

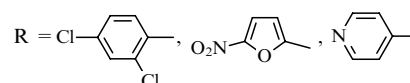
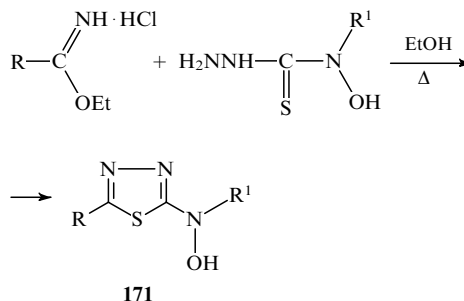
R¹ + R² = -(CH₂)₅-



R = Ph, Me₃SiCH₂CH₂, Et₂Si(Me)CH₂CH₂,

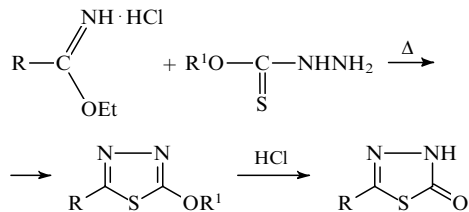


Взаимодействие эквимольных количеств гидрохлоридов иминоэфиров и 4-замещенных 4-гидрокситиосемикарбазидов в этаноле (кипячение, 0.5 ч) приводит с выходом 40–55% к 2-гидроксиамино-1,3,4-тиадиазолам **171**.³⁴⁶



R¹ = Me, Ar, All

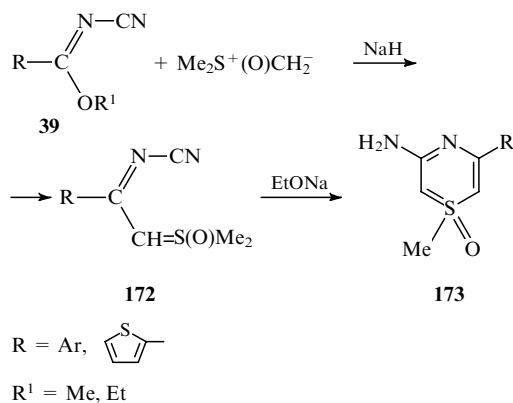
В патенте³⁴⁷ описано получение 2-алкокси-5-замещенных 1,3,4-тиадиазолов конденсацией гидрохлоридов иминоэфиров с *O*-алколовыми эфирами тиокарбазиновой кислоты в этаноле (кипение, 0.5–1.5 ч). 2-Алкокси-1,3,4-тиадиазолы при обработке соляной кислотой превращаются в 3-замещенные Δ^2 -1,3,4-тиадиазолин-5-оны, которые обладают инсектицидной, акарицидной и фунгицидной активностью.



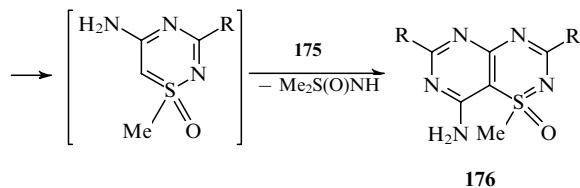
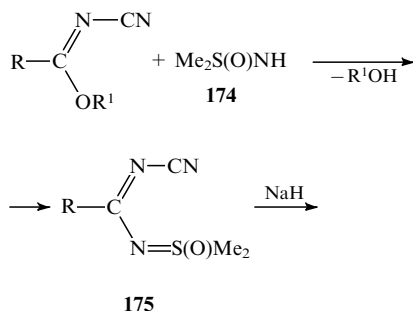
R = H, Alk, CH=CH–C_nH_{2n+1} (n = 0 ÷ 6), Ph;
R¹ = Me, Et, Bu

3. Синтез производных тиазина, тиадиазина и тиатриазина

В работе³⁴⁸ сообщается, что при взаимодействии *N*-цианоиминоэфиров с диметилхлорсульфонийметилдом (20°C, 24 ч, молярное отношение 1:1.2) в ДМСО в присутствии гидрида натрия с выходом 83% образуются [1-*R*-2-(диметилхлор- λ^6 -сульфаниден)этилен]цианамиды (**172**). Последние при кипячении (0.5 ч) в этаноле в присутствии этилата натрия циклизуются в 1-метил-3-амино-5-*R*-1 λ^4 ,4-тиазин-1-оксиды (**173**, выход 48–82%).

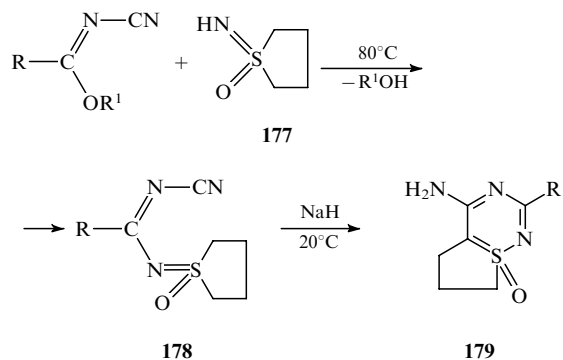


Конденсация *N*-цианоиминоэфиров с сульфоксимидами **174** (80°C, 18 ч) приводит к *N,N*-дизамещенным амидам **175** (выход 27–91%), которые при обработке гидридом натрия в ДМСО (20°C) превращаются в 3,6-дизамещенные 8-амино-1-метилпиримидо[4,5-*e*]-1 λ^4 ,2,4-тиадиазин-1-оксиды (**176**; выход 39–57%).³⁴⁹



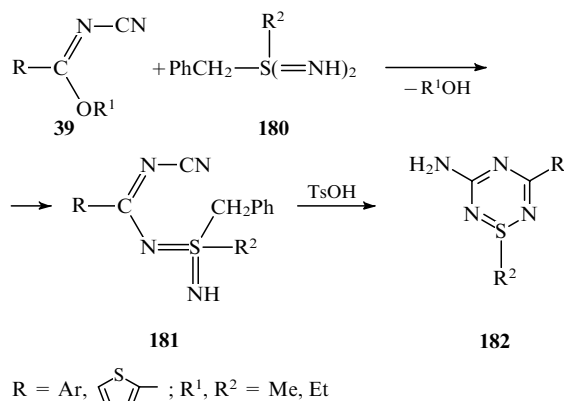
R = Me, Ar, , ; R¹ = Me, Et

В аналогичных условиях из сульфоксимида **177** получены *N,N*-дизамещенные амины **178**, которые под действием гидрида натрия подвергаются внутримолекулярной циклизации в 2-замещенные 4-амино-6,7-дигидро-5*H*-тиено[2,1-*e*]-1 λ^4 ,2,4-тиадиазин-*S*-оксиды (**179**; выход 46–74%).³⁴⁹



R = Me, Ph, 4-MeC₆H₄,

В результате реакции эквимольных количеств *N*-цианоиминоэфиров и *S*-алкил-*S*-бензилсульфодиимидов **180** (60°C, 16–48 ч) с выходом 43–90% образуются *N*-(алкилбензилимино- λ^6 -сульфаниден)-*N*²-цианоамидины (**181**).³⁵⁰



N,N-Дизамещенные амины **181** при кипячении с *n*-толуолсульфокислотой в этаноле подвергаются дебензилированию с одновременной циклизацией в 1,5-дизамещенные 3-амино-1 λ^4 ,2,4,6-тиатриазины (**182**, выход 48–71%)

Литература

1. A.Pinner. *Die Imidoether und ihre Derivate*. P.Oppenheim, Berlin, 1892
2. S.R.Sandler, W.Karo. In *Organic Functional Group Preparation*. V.12 (Eds A.T.Blomquist, H.Wasserman). Academic Press, New York, 1972. P.268

3. Е.Н.Зильберман. *Реакции нитрилов*. Химия, Москва, 1972
4. *The Chemistry of Amidines and Imidates*. (Ed. S.Patai). Interscience, New York, 1975
5. R.Roger, D.G.Neilson. *Chem. Rev.*, **61**, 179 (1961)
6. R.G.Glushkov, V.G.Granik. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **12**, 185 (1970)
7. В.И.Келарев, Р.А.Караханов, Ю.Н.Поливин, А.С.Ремизов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1587 (1992)
8. Пат. 3682949 США; *Chem. Abstr.*, **77**, 140080 (1972)
9. Заявка 83-128380 Япония; *Chem. Abstr.*, **99**, 158433 (1983)
10. Пат. 4302469 США; *Chem. Abstr.*, **96**, 104241 (1982)
11. J.L.LaMattina. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 533 (1983)
12. J.S.Walsh, P.Wang, E.Bagan, C.C.Wang, P.Wislocki, G.T.Miwa. *J. Med. Chem.*, **30**, 150 (1987)
13. Пат. 4012414 США; *Chem. Abstr.*, **87**, 5975 (1977)
14. Пат. 4012415 США; *Chem. Abstr.*, **86**, 189947 (1977)
15. Пат. 4012416 США; *Chem. Abstr.*, **86**, 189946 (1977)
16. Пат. 251380 Европа; *Chem. Abstr.*, **108**, 150459 (1988)
17. Заявка 77-118468 Япония; *Chem. Abstr.*, **88**, 105334 (1978)
18. Пат. 2838892 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **90**, 204102 (1979)
19. Заявка 80-27410 Япония; *Chem. Abstr.*, **93**, 186346 (1980)
20. C.Avendano, T.Ramos, E.G.Molinero. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 537 (1985)
21. A.McKillop, A.Henderson, P.S.Ray, C.Avendano, E.G.Molinero. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3357 (1982)
22. E.G.Molinero, C.Avendano, A.McKillop. *Tetrahedron*, **42**, 2625 (1986)
23. K.A.M.El-Bayouki, C.M.Hammal, S.A.Osman, W.M.Basyouni. *Orient J. Chem.*, **2**, 45 (1986)
24. G.Mackenzie, G.Shaw. *J. Chem. Res. (S)*, 184 (1977)
25. N.J.Cusack, G.Shaw, F.I.Logemann. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2316 (1980)
26. P.Dziuron, W.Schunack. *Arch. Pharm.*, **306**, 347 (1973)
27. P.Dziuron, W.Schunack. *Arch. Pharm.*, **307**, 470 (1974)
28. K.Wegner, W.Schunack. *Arch. Pharm.*, **307**, 972 (1974)
29. C.J.Durant, J.C.Emmett, C.R.Gamellin, A.M.Roe, R.A.Slater. *J. Med. Chem.*, **19**, 923 (1976)
30. I.Sircar, G.Bobowski, J.A.Bristol, R.E.Weishaar, D.B.Evans. *J. Med. Chem.*, **29**, 261 (1986)
31. A.Buschauer, K.Wegner, W.Schunack. *Eur. J. Med. Chem. — Chim. Ther.*, **17**, 505 (1982)
32. H.G.Lennartz, W.Schunack. *Arch. Pharm.*, **310**, 1019 (1977)
33. K.Wegner, W.Schunack. *Arch. Pharm.*, **309**, 391 (1976)
34. Пат. 2533211 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **87**, 25785 (1977)
35. P.Guerret, R.Jacquier, H.Lopez, G.Maury. *Bull. Soc. Chim. Fr., Part 2*, 1453 (1974)
36. A.K.Sen, A.K.Mukhopadhyad. *Indian J. Chem., B, Org. Incl. Med.*, **20**, 275 (1981)
37. R.S.Hosmane. *Liebigs Ann. Chem.*, 831 (1984)
38. R.S.Hosmane. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 363 (1984)
39. R.S.Hosmane, F.N.Burnett, M.S.Albert. *J. Org. Chem.*, **49**, 1212 (1984)
40. Пат. 3305778 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **101**, 211174 (1984)
41. И.Х.Фельдман, Н.А.Коган, Э.С.Войханская. *Хим.-фармацевт. журн.*, (9), 21 (1967)
42. Э.Шиппер. *Гетероциклические соединения* (Под ред. Р.Эльдерфильда). Т.5. Изд-во иностр. лит., Москва, 1961. С.256
43. П.С.Белов, В.И.Фролов, Б.Е.Чистяков. *Новые поверхностно-активные вещества на основе замещенных имидазолов*. ЦНИИТЭНефтехим, Москва, 1975
44. В.Н.Кошелев. Дис. канд. хим. наук. МИНГ, Москва, 1985
45. В.Н.Кошелев, В.И.Келарев, А.Ф.Лунин. *Синтез имидазолов-2, содержащих фрагменты пространственно-затрудненного фенола*. Москва, 1984; деп. в ЦНИИТЭНефтехим, № 55нх-Д84 (1984)
46. Заявка 85-51176 Япония; *Chem. Abstr.*, **103**, 141951 (1985)
47. А.А.Ароян, М.А.Ирадян. *Арм. хим. журн.*, **23**, 185 (1970)
48. М.А.Ирадян, Р.А.Ароян, А.А.Ароян. *Арм. хим. журн.*, **26**, 850 (1973)
49. D.Nardi, E.Massaranti, G.Motta, A.Leonardi, M.J.Magistretti, I.Setnikar. *Farmaco, Ed. Sci.*, **34**, 789 (1979)
50. Пат. 3830419 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **111**, 134151 (1989)
51. Г.А.Швехгеймер, Л.К.Кузмичева, С.С.Новиков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 144 (1974)
52. Л.К.Кузмичева. Дис. канд. хим. наук. МИНХ и ГП, Москва, 1975
53. Н.С.Наметкин, Г.А.Швехгеймер, В.Д.Тюрин, А.И.Тутубалина, Т.Н.Кошелева. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1567 (1971)
54. V.I.Kelarev, A.Baran'ski, G.A.Shvehgeimer. *Rocz. Chem.*, **47**, 1669 (1973)
55. R.A.Karakhanov, V.I.Kelarev, A.S.Kokosova, I.M.Nasyrov, Z.Ya.Kusnetzova. In *Proc. of the 5th Conf. on Applied Chemistry (Unit Operations and Processes)*. V.2. Balatonfured, 1989. P.444
56. В.И.Келарев, К.П.Куатбекова, А.С.Ремизов, Р.А.Караханов, С.Ш.Гасанов, Ю.Н.Поливин, М.Е.Панина. В кн. *VI Совец. по химическим реактивам. Баку, 1993. (Тез. докл.)*. Реактив, Уфа, 1993. С.37
57. D.R.Shridhar, M.Jogibhukta, P.Gopal Reddy, V.S.H.Krishnan. *Indian J. Chem., B, Org. Incl. Med.*, **19**, 386 (1980)
58. D.R.Shridhar, C.V.Sastry, L.Kulbhushan, C.S.Rao, V.Taneja. *Indian J. Chem., B, Org. Incl. Med.*, **18**, 254 (1979)
59. H.Piotrowska, B.Serafin, K.Wejroch-Matacz. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **27**, 297 (1975)
60. S.Bithy-Szlahto, S.Kwieck, H.Piotrowska, B.Serafin, K.Wejroch-Matacz. *Acta Pol. Pharm.*, **34**, 527 (1977)
61. В.И.Келарев, Г.А.Швехгеймер. *Химия гетероцикл. соединений*, 645 (1980)
62. В.И.Келарев, Г.А.Швехгеймер. В кн. *I Всесоюз. конф. «Химия, биохимия и фармакология производных индола»*. (Тез. докл.). ТГУ, Тбилиси, 1986. С.74
63. В.И.Келарев, Г.А.Швехгеймер. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **24**, 1354 (1981)
64. Р.А.Караханов, В.И.Келарев, А.С.Ремизов, Ю.Н.Поливин, Д.Ойетайо. *Химия гетероцикл. соединений*, 1312 (1992)
65. Пат. 4483858 США; *Chem. Abstr.*, **104**, 113532 (1985)
66. Е.В.Арсланов. Дис. канд. хим. наук. МИНХ и ГП, Москва, 1973
67. Н.С.Наметкин, Г.А.Швехгеймер, В.П.Духовской, В.Д.Тюрин. *Химия гетероцикл. соединений*, 1073 (1969)
68. Г.А.Швехгеймер, Г.А.Михеичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 698 (1971)
69. Г.А.Швехгеймер, Г.А.Михеичев. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **19**, 221 (1976)
70. Пат. 21387337 Франция; *Chem. Abstr.*, **63**, 1818 (1965)
71. М.П.Кошкин. Дис. канд. хим. наук. МИНХ и ГП, Москва, 1974
72. Г.С.Гольдин, В.Г.Поддубный, А.А.Симонова. *Журн. общ. химии*, **45**, 2665 (1975)
73. T.Shiba, K.Sawada, Y.Hirotsu. *Heterocycles*, **10**, 133 (1978)
74. Пат. 1463637 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **87**, 68857 (1977)
75. Пат. 2522226 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **86**, 90561 (1977)
76. Пат. 2313938 Франция; *Chem. Abstr.*, **87**, 168610 (1977)
77. Пат. 2567514 Франция; *Chem. Abstr.*, **105**, 191083 (1986)
78. М.А.Ирадян, Р.А.Ароян, Л.А.Кцюян, А.А.Ароян. *Хим.-фармацевт. журн.*, **11**, (4), 22 (1977)
79. В.Е.Шишкин, Ю.Л.Зотов, Б.И.Но. *Журн. общ. химии*, **47**, 1270 (1977)
80. К.А.Петров, Н.А.Тихонова, Н.Н.Баранов, Е.В.Яковлева. *Журн. общ. химии*, **50**, 1722 (1980)
81. В.Н.Кошелев, В.И.Келарев, А.Ф.Лунин. *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **29**, 470 (1984)
82. Н.С.Наметкин, Г.А.Швехгеймер, В.Д.Тюрин, М.Хассан Хайри, В.И.Иванов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 478 (1972)
83. М.Хассан Хайри, В.Д.Тюрин, Н.С.Наметкин, Г.А.Швехгеймер. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1590 (1971)
84. Заявка 67-9955 Япония; *Chem. Abstr.*, **67**, 100095 (1967)
85. A.Sugihara. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **86**, 525 (1966)
86. F.Ishikawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1394 (1980)
87. H.P.Panzer, M.N.O'Connor, A.S.Rothenberg. *Polym. Mater. Sci. Eng.*, **57**, 130 (1987)
88. N.W.Bristow. *J. Chem. Soc.*, 513 (1957)
89. В.И.Келарев. Дис. докт. хим. наук. ГАНГ, Москва, 1992
90. Пат. 2711362 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **90**, 38914 (1979)
91. Заявка 77-151165 Япония; *Chem. Abstr.*, **89**, 24299 (1978)
92. S.C.Zimmerman, K.D.Cramer, A.A.Galan. *J. Org. Chem.*, **54**, 1256 (1989)
93. Г.А.Швехгеймер, В.И.Келарев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1674 (1973)
94. М.П.Кошкин, Е.В.Арсланов. В кн. *Науч. тр. МИНХ и ГП «Нефть и газ и их продукты»*. Москва, 1971. С.177

95. U.Gruseck, M.Heuschmann. *Chem. Ber.*, **120**, 2053 (1987)
96. В.И.Марков, И.И.Грошевой, В.И.Ватаманьяк, Л.С.Карниченко, В.П.Педан, Т.М.Баранова. *Вопросы химии и хим. технологии*, **59**, 55 (1980)
97. Пат. 2204407 Франция; *Chem. Abstr.*, **81**, 169539 (1974)
98. M.W.Anderson, M.J.Begley, R.C.F.Jones, J.Saunders. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2599 (1984)
99. M.W.Anderson, R.C.F.Jones. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 261 (1981)
100. R.A.Karakhanov, V.I.Kelarev, I.V.Kochetkova, V.V.Vilaikina, V.I.Zavyalov, D.A.Biriukova. In *The Vth Intern. Symp. on Furan Chemistry (Abstracts of Reports)*. Inst. Org. Synth., Acad. Sci. Latv. SSR, Riga, 1988. P.82
101. В.И.Келарев, А.С.Ремизов, Р.А.Караханов, Ю.Н.Поливин. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **35**, 84 (1992)
102. Заявка 79-79279 Япония; *Chem. Abstr.*, **92**, 22505 (1980)
103. В.П.Духовской. Дис. канд. хим. наук. МИНХ и ГПИ, Москва, 1969
104. Г.А.Швехгеймер, Г.А.Михеичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 820 (1974)
105. В.К.Шельцын. *Синтез бензимидазолов*. НИИТЭХим, Москва, 1984
106. И.И.Паталах, В.А.Малышев, В.И.Келарев, Р.А.Караханов. В кн. *Науч.-техн. совет. по химическим реактивам (Тез. докл.)*. УНИ, Уфа, 1986. С.141
107. Пат. 127931 ГДР; *Chem. Abstr.*, **88**, 152618 (1978)
108. А.В.Богатский, Э.Т.Иванов, Л.И.Вострова, С.С.Басок. *Укр. хим. журн.*, **45**, 445 (1979)
109. В.Е.Шишкин, Ю.М.Юхно, Б.И.Но. *Журн. общ. химии*, **47**, 1915 (1977)
110. В.И.Келарев, С.Г.Швехгеймер, В.Н.Кошелев, Г.А.Швехгеймер, А.Ф.Лушин. *Химия гетероцикл. соединений*, 889 (1984)
111. В.Н.Кошелев, О.М.Брегман, О.В.Малова, Е.А.Лисицын. В кн. *Науч.-техн. совет. по химическим реактивам (Тез. докл.)*. УНИ, Уфа, 1986. С.136
112. Р.М.Вавин. *J. Med. Chem.*, **9**, 788 (1966)
113. А.В.Ельцов, Э.Р.Захс, Т.И.Фролова. *Журн. орг. химии*, **12**, 1088, (1976)
114. Г.А.Швехгеймер, К.И.Кобраков, О.С.Карцева, Л.В.Балабанова. *Химия гетероцикл. соединений*, 369 (1991)
115. З.Ф.Соломко, М.С.Малиновский, Г.А.Полиновский, Н.М.Приходько. *Химия гетероцикл. соединений*, 512 (1968)
116. З.Ф.Соломко, Г.А.Полиновский. *Химия гетероцикл. соединений*, 874 (1969)
117. М.Л.Шульман, Г.А.Швехгеймер, Р.А.Мифтахова. *Журн. орг. химии*, **3**, 840 (1967)
118. Y.Holan, E.L.Samuel, B.C.Ennis, R.W.Hinde. *J. Chem. Soc. C*, 20 (1967)
119. C.Crank, A.Mersyichi. *Aust. J. Chem.*, **35**, 775 (1982)
120. Пат. 3016828 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **94**, 121533 (1981)
121. И.В.Склярова, А.В.Гарабаджиу, О.Ф.Гинзбург. *Журн. орг. химии*, **22**, 645 (1986)
122. В.А.Кузнецов, А.В.Гарабаджиу, О.Ф.Гинзбург. *Журн. орг. химии*, **23**, 637 (1987)
123. И.В.Склярова, В.А.Кузнецов, Н.Ю.Соколова, А.В.Гарабаджиу, О.Ф.Гинзбург, Я.В.Добрынин, Т.Г.Николаева, В.Е.Финько. *Хим.-фармацевт. журн.*, **22**, 697 (1988)
124. R.F.Martine, M.Pardee, D.P.Kelly, P.O.Mack. *Aust. J. Chem.*, **39**, 373 (1986)
125. R.R.Tidwell, J.D.Geratz, O.Dann, G.Volz, D.Zeh, H.Loewe. *J. Med. Chem.*, **21**, 613 (1978)
126. H.Loewe, J.Urbaniets. *Arzneim.-Forsch.*, **24**, 1927 (1974)
127. Пат. 2291749 Франция; *Chem. Abstr.*, **86**, 171447 (1977)
128. Пат. 2405070 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **81**, 169546 (1974)
129. Пат. 3901910 США; *Chem. Abstr.*, **84**, 4964 (1976)
130. Пат. 3954438 США; *Chem. Abstr.*, **85**, 21374 (1976)
131. Пат. 2822127 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **90**, 121602 (1979)
132. Пат. 4177057 США; *Chem. Abstr.*, **92**, 111017 (1980)
133. Пат. 2839989 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **93**, 95273 (1980)
134. О.М.Глозман, Э.К.Орлова, Л.М.Мещерякова, Т.А.Воронина, Т.Л.Гарибова, Н.В.Маркина, Л.Д.Смирнов. *Хим.-фармацевт. журн.*, **23**, 916 (1989)
135. Л.К.Кириленко, В.М.Черкасов. *Укр. хим. журн.*, **45**, 760 (1979)
136. Ф.Т.Пожарский, Л.Я.Олейникова. *Химия гетероцикл. соединений*, 440 (1973)
137. F.Chimenti, A.Bolasco, S.Vomero, M.C.Casanova, O.Befani, S.Sabatini, P.Turini, B.Mondovi, L.Gagliardi. *Farmaco, Ed. Sci.*, **42**, 513 (1987)
138. D.G.Neilson, R.Roger, J.W.M.Heatlie, R.Newlands. *Chem. Rev.*, **70**, 151 (1970)
139. И.Я.Постовский, И.Н.Верещагина. *Журн. общ. химии*, **29**, 2139 (1959)
140. H.Paul, G.Hilgetag, G.Jahnchen. *Chem. Ber.*, **101**, 2033 (1968)
141. H.G.O.Becker, G.Goeremar, H.J.Timpe. *J. Prakt. Chem.*, **312**, 610 (1970)
142. Г.С.Гольдин, М.В.Максакова, В.Г.Поддубный, А.И.Кольцова, А.В.Кизин, В.П.Торочешников, А.А.Симонова. *Журн. общ. химии*, **44**, 115 (1974)
143. В.И.Келарев, Г.А.Швехгеймер. В кн. *I Всесоюз. конф. «Химия, биохимия и фармакология производных индола» (Тез. докл.)*. ТГУ, Тбилиси, 1986. С.75
144. В.И.Келарев, Р.А.Караханов, С.Ш.Гасанов, Ю.Н.Поливин, А.С.Ремизов. *Химия гетероцикл. соединений*, 189 (1993)
145. W.Kuzmierkiewicz, H.Foks, M.Baranowski. *Sci. Pharm.*, **53**, 133 (1985)
146. J.J.Baldwin, P.A.Kasinger, F.C.Novello, J.M.Sprague, D.Duggan. *J. Med. Chem.*, **18**, 895 (1975)
147. P.Westerman, H.Paul, G.Hilgetag. *Chem. Ber.*, **97**, 528 (1964)
148. R.L.N.Harris, J.L.Huppertz. *Aust. J. Chem.*, **30**, 2255 (1977)
149. A.Ikizler, A.A.Ikizler, H.Yukse. *Doga Turk. Kim. Derg.*, **13**, 7 (1989)
150. Дж.Бойер. В кн. *Гетероциклические соединения. Т.7*. (Под ред. Р.Эльдерфильда). Изд-во иностр. лит., Москва, 1965. С.295
151. *Общая органическая химия. Т.8* (Под ред. Д.Бартона, У.Д.Оллиса). Химия, Москва, 1985
152. Пат. 2819372 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **90**, 72206 (1979)
153. Пат. 2943326 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **93**, 186361 (1980)
154. Пат. 4370336 США; *Chem. Abstr.*, **98**, 155638 (1983)
155. Пат. 4379155 США; *Chem. Abstr.*, **99**, 38470 (1983)
156. Пат. 122693 Европа; *Chem. Abstr.*, **102**, 149273 (1985)
157. Пат. 50407 Европа; *Chem. Abstr.*, **97**, 110017 (1982)
158. Пат. 4109001 США; *Chem. Abstr.*, **90**, 87472 (1979)
159. E.I.Browne, J.B.Polya. *J. Chem. Soc.*, 5149 (1962)
160. A.Ikizler. *Doga, Ser. A*, **7**, 25 (1983)
161. Пат. 40631 Венгрия; *Chem. Abstr.*, **108**, 94564 (1988)
162. L.Czollner, G.Szilagyi, J.Lango, J.Janaky. *Monatsh. Chem.*, **119**, 349 (1988)
163. M.A.Perez, C.A.Dorado, J.L.Soto. *Synthesis*, 483 (1983)
164. Пат. 185256 Европа; *Chem. Abstr.*, **105**, 133896 (1986)
165. R.Kupfer, M.Nagel, E.O.Wurthwein, P.Allmann. *Chem. Ber.*, **118**, 3089 (1985)
166. H.Weidinger, J.Kranz. *Chem. Ber.*, **96**, 1064 (1963)
167. Г.С.Гольдин, В.Г.Поддубный, А.Н.Кирьянова. *Журн. общ. химии*, **50**, 860 (1980)
168. R.Milcent, C.Redeuilh. *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 53 (1977)
169. W.Lwowski. *Synthesis*, 263 (1971)
170. M.A.Perez, J.L.Soto, J.R.Carrillo. *Synthesis*, 402 (1983)
171. H.Kristinsson, T.Winkler. *Helv. Chim. Acta*, **66**, 1129 (1983)
172. Пат. 70803 Европа; *Chem. Abstr.*, **99**, 22221 (1983)
173. J.Svetlik. *Heterocycles*, **20**, 1495 (1983)
174. R.Milcent, C.Redeuilh. *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 403 (1979)
175. A.Ikizler. *Doga. Kim. Ser.*, **10**, 34 (1986)
176. R.Uh, A.Ikizler. *Chim. Acta Turc.*, **3**, 113 (1975)
177. E.Aysa, A.Ikizler, M.Serdar. *Chim. Acta Turc.*, **9**, 99 (1981)
178. R.Uh, A.Ikizler. *Chim. Acta Turc.*, **3**, 1 (1975)
179. L.Flörvall, N.E.Stjernstrom. *Acta Pharm. Sci.*, **16**, 81 (1979)
180. M.Chihaoui, B.Baccar. *J. Iraqi Chem. Soc., Spec. Issue*, **5**, 199 (1980)
181. M.Chihaoui, B.Baccar, R.Mathis. *C. R. Acad. Sci., Ser. 2*, **293**, 573 (1981)
182. Заявка 83-225070 Япония; *Chem. Abstr.*, **100**, 209881 (1984)
183. Заявка 85-48874 Япония; *Chem. Abstr.*, **103**, 87884 (1985)
184. Заявка 85-149571 Япония; *Chem. Abstr.*, **104**, 109649 (1986)
185. Заявка 86-197566 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 33042 (1987)
186. Заявка 87-240670 Япония; *Chem. Abstr.*, **108**, 204624 (1988)
187. Заявка 87-265274 Япония; *Chem. Abstr.*, **109**, 37827 (1988)
188. F.Malbec, R.Milcent, G.Barbier. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 1689 (1984)
189. Пат. 2546887 Франция; *Chem. Abstr.*, **103**, 104977 (1985)

190. H.Weidinger, J.Kranz. *Chem. Ber.*, **96**, 1059 (1963)
191. В.И.Келарев, Г.А.Швехгеймер, А.Ф.Лунин. *Химия гетероцикл. соединений*, 1271 (1984)
192. Пат. 4075341 США; *Chem. Abstr.*, **89**, 24316 (1978)
193. Пат. 2707272 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **90**, 23059 (1979)
194. F.Dennin, O.Rousseaux, D.Blondan, H.Sliwa. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 991 (1989)
195. R.Heckendorn, T.Winkler. *Helv. Chim. Acta*, **63**, 1 (1980)
196. Пат. 2731649 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **88**, 136659 (1978)
197. G.Seitz, W.Overhen. *Arch. Pharm.*, **310**, 936 (1977)
198. Е.Г.Ковалев, И.Я.Постовский, Г.Л.Русинов, И.Л.Шегал. *Химия гетероцикл. соединений*, 1462 (1981)
199. B.Stelander, H.Viehe. *Angew. Chem.*, **89**, 182 (1977)
200. H.Kristinsson. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 350 (1974)
201. M.A.Perez, J.L.Soto. *Heterocycles*, **20**, 463 (1983)
202. T.Hirayama, M.Kamada, M.Mimura, H.Tsurumi. *Heterocycles*, **2**, 461 (1974)
203. Пат. 2433176 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **84**, 164834 (1976)
204. Заявка 74-76883 Япония; *Chem. Abstr.*, **82**, 16858 (1975)
205. Пат. 2277829 Франция; *Chem. Abstr.*, **85**, 192755 (1976)
206. Заявка 89-16770 Япония; *Chem. Abstr.*, **111**, 174117 (1989)
207. D.Briel, G.Wagner. *Z. Chem.*, **25**, 141 (1985)
208. Пат. 240887 ГДР; *Chem. Abstr.*, **107**, 39857 (1987)
209. Пат. 4235802 США; *Chem. Abstr.*, **94**, 139257 (1981)
210. Пат. 1137476 Канада; *Chem. Abstr.*, **98**, 179404 (1983)
211. Пат. 61185 Израиль; *Chem. Abstr.*, **103**, 87900 (1985)
212. D.G.Neilson, I.A.Khan, R.S.Whitehead. *J. Chem. Soc., C*, 1853 (1968)
213. K.Nagarajan, S.J.Shenoy, H.G.Sen, B.N.Deb. *Indian J. Pharm. Sci.*, **48**, 125 (1986)
214. Zhi-tang Huang, Zhi-rong Liu. *Synthesis*, 357 (1987)
215. F.J.Cuadrado, M.A.Perez, J.L.Soto. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2447 (1984)
216. J.Krechl, M.A.Perez, F.J.Cuadrado, J.L.Soto. *Synthesis*, 122 (1988)
217. Пат. 4786640 США; *Chem. Abstr.*, **110**, 135258 (1989)
218. Пат. 2643384 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **87**, 168074 (1977)
219. Пат. 507789 Австралия; *Chem. Abstr.*, **94**, 175144 (1981)
220. G.Stajer, A.E.Szabo, F.Fulop, G.Bernath, P.Sohar. *Magy. Kem. Foly.*, **93**, 363 (1987)
221. G.Stajer, A.E.Szabo, F.Fulop, G.Bernath, P.Sohar. *Chem. Ber.*, **120**, 259 (1987)
222. G.Bernath, G.Stajer, A.E.Szabo, F.Fulop, P.Sohar. *Tetrahedron*, **41**, 1353 (1985)
223. I.Ganjan, I.Lalezari. *Synth. Commun.*, **14**, 33 (1984)
224. H.Wamhoff, L.Lichtenthaler. *Chem. Ber.*, **111**, 2297 (1978)
225. Пат. 2232098 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **80**, 96024 (1975)
226. G.Haubold, R.Pech, G.Bernath, J.Lazar, K.Csukonyi, R.Hirschelmann, G.Labah, R.Böhm. *Pharmazie*, **38**, 269 (1983)
227. G.Tarzia, G.Panzone, P.Carminati, P.Schiatti, D.Selva. *Farmaco, Ed. Sci.*, **31**, 81 (1976)
228. J.Kobor, F.Fulop, M.S.El-Gharib, G.Berneth. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 149 (1984)
229. H.Yamanaka, T.Sakamoto, A.Shiozawa. *Heterocycles*, **7**, 51 (1977)
230. T.Sakamoto, H.Yamanaka, W.Tanaka, H.Miyazaki. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1832 (1980)
231. Заявка 76-54588 Япония; *Chem. Abstr.*, **86**, 43745 (1977)
232. A.H.Al-Shaar, D.W.Gilmour, D.J.Lythgoe, I.McClenaghan, C.A.Ramsden. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 551 (1989)
233. B.Hajjem, M.T.Kaddachi, B.Baccar. *J. Soc. Chim. Tunis*, **2**, (2), 15 (1985)
234. Л.М.Мирович, В.К.Промоненков. *Органическая химия. Т.22 (Сер. Итоги науки и техники)*. Изд-во ВИНТИ, Москва, 1990
235. D.L.Boger, J.S.Panek. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4511 (1983)
236. D.L.Boger, J.S.Panek. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5745 (1985)
237. F.G.Bordwell, D.L.Hughes. *J. Org. Chem.*, **48**, 621 (1983)
238. N.W.Jacobsen, S.E.Rose. *Aust. J. Chem.*, **40**, 967 (1987)
239. J.Daunis, M.Follet. *Bull. Soc. Chim. Fr., Part 2*, 1825 (1976)
240. D.L.Trepanier, K.L.Shriver, J.N.Eble. *J. Med. Chem.*, **12**, 257 (1969)
241. Г.С.Гольдин, В.Г.Поддубный, А.А.Симонова, Е.С.Смирнова. *Журн. общ. химии*, **47**, 825 (1977)
242. L.M.Werbell, E.F.Elslager, J.L.Johnson. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1369 (1985)
243. P.Yates, O.Meresz. *Tetrahedron Lett.*, 77 (1967)
244. D.G.Neilson, S.Mahmood, K.M.Watson. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 335 (1973)
245. W.D.Guithier, M.D.Coburn, R.N.Castle. *Heterocycles*, **12**, 745 (1979)
246. S.A.Lang, B.D.Johnson, E.Cohen. *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 1143 (1975)
247. Пат. 3904614 США; *Chem. Abstr.*, **84**, 17438 (1976)
248. Пат. 3863010 США; *Chem. Abstr.*, **83**, 43387 (1975)
249. A.Counotte-Potman, H.C.van der Plas, B.van Veldhuizen. *J. Org. Chem.*, **46**, 2138 (1981)
250. A.Counotte-Potman, H.C.van der Plas. *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 123 (1981)
251. Заявка 81-83481 Япония; *Chem. Abstr.*, **96**, 35318 (1982)
252. Заявка 81-90072 Япония; *Chem. Abstr.*, **96**, 13649 (1982)
253. I.Turche. *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Develop.*, **20**, 32 (1981)
254. I.Turche. In *Oxazoles. Ch.1*. Wiley-Interscience, New York, 1986
255. J.W.Cornforth, E.Fawaz, L.J.Goldsworthy, R.Robinson. *J. Chem. Soc.*, 1549 (1949)
256. Т.П.Сычева, Т.Н.Павлова, М.Н.Шукина. *Химия гетероцикл. соединений*, 7 (1972)
257. G.Tarzia, P.Schiatti, D.Selva, D.Farada, S.Ceriani. *Eur. J. Med. Chem. — Chim. Ther.*, **11**, 263 (1976)
258. Пат. 2152367 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **79**, 32030 (1973)
259. J.A.Frump. *Chem. Rev.*, **71**, 473 (1971)
260. A.I.Meyers, E.D.Michelich. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 270 (1976)
261. M.Reuman, A.I.Meyers. *Tetrahedron*, **41**, 837 (1985)
262. J.Simbera. *Folia Prirodoved. USEP Brne.*, **26**, 49 (1985)
263. K.Wimalasena, S.W.May. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 4036 (1987)
264. В.И.Келарев, Г.А.Швехгеймер. *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **26**, 457 (1981)
265. E.A.George, J.B.Polya. *Aust. J. Chem.*, **32**, 2701 (1979)
266. M.I.Butt, D.G.Neilson, K.M.Watson, U.Zakir. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2328 (1977)
267. Пат. 2589468 Франция; *Chem. Abstr.*, **108**, 74832 (1988)
268. M.J.Kurth, O.H.W.Decker. *J. Org. Chem.*, **50**, 5769 (1985)
269. G.Cardillo, M.Orena, G.Porzi, S.Sandri. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1308 (1982)
270. A.Bongini, G.Cardillo, M.Orena, S.Sandri, C.Tomasini. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1339 (1986)
271. A.Bongini, G.Cardillo, M.Orena, S.Sandri, C.Tomasini. *J. Org. Chem.*, **51**, 4905 (1986)
272. A.I.Meyers, G.Knaus. *Tetrahedron Lett.*, 1333 (1974)
273. A.I.Meyers, G.Knaus, P.M.Kendall. *Tetrahedron Lett.*, 3495 (1974)
274. A.I.Meyers, G.Knaus, K.Kamata. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 268 (1974)
275. A.I.Meyers, G.Knaus, K.Kamata, M.E.Ford. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 567 (1976)
276. A.I.Meyers, N.R.Natale. *Heterocycles, (Spec. Issue)*, **18**, 13 (1982)
277. A.I.Meyers, M.A.Hanagan, L.M.Trefonas, R.J.Baker. *Tetrahedron*, **39**, 1991 (1983)
278. A.I.Meyers, T.Oppenlaender. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1989 (1986)
279. S.Shibata, H.Matsushita, H.Kaneko, M.Noguchi, M.Saburi, S.Yoshikawa. *Heterocycles*, **11**, 1901 (1981)
280. S.Shibata, H.Matsushita, H.Kaneko, M.Noguchi, M.Saburi, S.Yoshikawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 3546 (1982)
281. G.D.Diana, M.J.Otto, A.M.Treasurywala, M.A.Mckinlay, P.C.Oglesby, E.G.Malinski, M.G.Rossmann, T.J.Smith. *J. Med. Chem.*, **31**, 540 (1988)
282. A.J.Meyers, C.E.Whitten. *Heterocycles*, **4**, 1687 (1976)
283. A.J.Meyers, R.K.Smith, C.E.Whitten. *J. Org. Chem.*, **44**, 2250 (1979)
284. K.Mori, Y.Funaki. *Tetrahedron*, **41**, 2379 (1985)
285. Пат. 4582931 США; *Chem. Abstr.*, **105**, 60943 (1986)
286. P.J.Reider, R.S.Eichen Cohn, P.Davis, V.J.Grenda, A.T.Zambito, E.J.Grabowski. *J. Org. Chem.*, **52**, 3326 (1987)
287. R.A.Moss, T.B.Lee. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2778 (1973)
288. D.Seebach, J.D.Aebi. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3311 (1983)
289. D.Seebach, J.D.Aebi, M.Gander-Coquoz, R.Naef. *Helv. Chim. Acta*, **70**, 1194 (1987)
290. R.A.Moss, M.Matsuo. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1643 (1977)
291. J.P.Genet, S.Juge, S.Mallart. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6765 (1988)
292. Y.Ito, M.Sawamura, E.Shirakawa, K.Hayashizaki, T.Hayashi. *Tetrahedron*, **44**, 5253 (1988)

293. H.Kristinsson. *Synthesis*, 102 (1979)
294. Л.М.Ягупольский, Л.И.Трушанина, А.Я.Ильченко. *Журн. орг. химии*, **11**, 2168 (1975)
295. В.Д.Тюрин, Н.С.Наметкин, Г.А.Швехгеймер, Х.М.Хассан. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2645 (1970)
296. Г.И.Браз, Г.В.Мясникова, А.Я.Якубович, В.П.Базов, Н.Е.Кардаш, А.Н.Праведников. *Химия гетероцикл. соединений*, 215 (1967)
297. Пат. 2324443 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **80**, 70798 (1974)
298. Заявка 89-199966 Япония; *Chem. Abstr.*, **112**, 55901 (1990)
299. E.I.Solowski, G.J.Moore, C.Tamborski. *J. Fluorine Chem.*, **8**, 295 (1976)
300. F.Eloy, P.Lennaers. *Chem. Rev.*, **62**, 155 (1962)
301. H.Weidinger, J.Kranz. *Chem. Ber.*, **96**, 1049 (1963)
302. Г.А.Швехгеймер, Л.К.Кузмичева. *Химия гетероцикл. соединений*, 32 (1975)
303. Г.А.Швехгеймер, В.И.Келарев, Л.А.Дянова. *Химия гетероцикл. соединений*, 1609 (1984)
304. Г.А.Швехгеймер, В.И.Келарев. В кн. *I Всесоюз. конф. «Химия, биохимия и фармакология производных индола» (Тез. докл.)*. ТГУ, Тбилиси, 1986. С.176
305. В.И.Келарев, А.С.Ремизов, С.Н.Шалкаров, Ю.Н.Поливин, А.М.Куатбеков, С.Ш.Гасанов. В кн. *VI Совет. по химическим реактивам. Баку, 1993. (Тез. докл.)*. Реактив, Уфа, 1993. С.35
306. L.B.Clapp. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **20**, 65 (1976)
307. C.Grundmann, P.Grunauer. *The Nitril Oxides*. Springer-Verlag, Berlin, New York, 1971
308. F.Eloy, R.Lenaers. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **72**, 719 (1963)
309. T.Sasaki, T.Yoshioka, Y.Suzuki. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 3335 (1969)
310. P.Rajagopalan. *Tetrahedron Lett.*, 311 (1969)
311. R.K.Howe, F.M.Schleppnik. *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 721 (1982)
312. M.Kurabayashi, C.Grundmann. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 1484 (1978)
313. Г.С.Гольдин, М.В.Максакова, В.Г.Поддубный, А.Н.Кольцова. *Журн. общ. химии*, **45**, 2661 (1975)
314. В.Е.Шишкин, Ю.Л.Зотов, Б.И.Но. *Журн. общ. химии*, **47**, 2623 (1977)
315. В.И.Келарев, Г.А.Швехгеймер. *Химия гетероцикл. соединений*, 343 (1982)
316. В.И.Келарев, Г.А.Швехгеймер. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **25**, 1458 (1982)
317. Пат. 3502668 США; *Chem. Abstr.*, **72**, 132741 (1970)
318. Пат. 2403357 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **81**, 136153 (1974)
319. Пат. 2215949 Франция; *Chem. Abstr.*, **82**, 156324 (1975)
320. Пат. 2269938 Франция; *Chem. Abstr.*, **84**, 164789 (1976)
321. R.Kraft, H.Paul, G.Hilgetag. *Chem. Ber.*, **101**, 1064 (1968)
322. G.Drefahl, H.Horhold. *Chem. Ber.*, **94**, 1641 (1961)
323. Пат. 2215223 Франция; *Chem. Abstr.*, **82**, 73003 (1975)
324. A.Bougini, G.Cardillo, M.Orena, S.Sandri, C.Tomasini. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1345 (1986)
325. T.Kato, Y.Yamamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 1334 (1967)
326. Y.Yamamoto, Y.Azuma, K.Miyakawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1825 (1978)
327. T.Kato, M.Kondo. *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 356 (1976)
328. G.Bernath, F.Fülöp, L.Gera, L.Hackler, A.Kalman, G.Argay, P.Sohar. *Tetrahedron*, **35**, 799 (1979)
329. G.Bernath, F.Fülöp, L.Gera, L.Hackler, A.Kalman, G.Argay, P.Sohar. *Magy. Kem. Foly.*, **87**, 352 (1981)
330. G.Stajer, E.A.Szabo, F.Fülöp, G.Bernath, P.Sohar. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 1181 (1983)
331. G.Stajer, E.A.Szabo, F.Fülöp, G.Bernath, P.Sohar. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 1373 (1984)
332. P.Sohar, G.Stajer, G.Bernath. *Org. Magn. Reson.*, **21**, 512 (1983)
333. G.Stajer, A.E.Szabo, J.Szunyog, G.Bernath, P.Sohar. *Chem. Ber.*, **117**, 3205 (1984)
334. Пат. 2640464 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **87**, 53402 (1977)
335. G.Schwarz, D.Geffken. *Arch. Pharm.*, **321**, 51 (1988)
336. Заявка 79-02975 ЮАР; *Chem. Abstr.*, **94**, 103370 (1981)
337. Y.Nagao, T.Kumagai, S.Takao, T.Abe, M.Ochiani, Y.Inoue, T.Tag, E.Fujita. *J. Org. Chem.*, **51**, 4737 (1986)
338. Y.Nagao, T.Kumagai, S.Takao, T.Abe, M.Ochiani, T.Tag, Y.Inoue, F.Fujita. *J. Chem. Soc. Jpn., Chem. Ind. Chem.*, 1447 (1987)
339. Пат. 4581457 США; *Chem. Abstr.*, **105**, 42784 (1986)
340. Пат. 2918297 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **92**, 94410 (1980)
341. M.R.Stillings, A.P.Welbourn, D.S.Walter. *J. Med. Chem.*, **29**, 2280 (1986)
342. В.Н.Кошелев, В.И.Келарев, Н.В.Зубрилина. В кн. *4-я Московская конф. по органической химии и технологии (Тез. докл.)*. МИТХТ, Москва, 1985. С.67
343. В.И.Келарев, Р.А.Караханов, Ш.С.Гасанов, Г.В.Морозова, К.П.Куатбеков. *Журн. орг. химии*, **29**, 388 (1993)
344. В.И.Келарев, Р.А.Караханов, Г.В.Морозова, К.Капо-Чичи, А.М.Куатбеков, Ю.Н.Поливин. *Химия гетероцикл. соединений*, 115 (1994)
345. В.Н.Кошелев, В.И.Келарев, А.М.Куатбеков, Ю.Н.Поливин, С.Н.Шалкаров. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **36**, (8), 60 (1993)
346. E.Mueller, P.Groebner. *Monatsh. Chem.*, **106**, 227 (1975)
347. Пат. 2094791 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **98**, 53911 (1983)
348. W.Ried, D.Kuhnt. *Liebigs Ann. Chem.*, 1648 (1986)
349. W.Ried, D.Kuhnt. *Synthesis*, 940 (1987)
350. W.Ried, M.Jacobi. *Chem. Ber.*, **121**, 383 (1988)

THE SYNTHESIS OF FIVE AND SIX MEMBERED NITROGEN CONTAINING HETEROCYCLES FROM IMINOESTERS

V.I.Kelarev, V.N.Koshelev

Gubkin State Academy of Oil and Gas

65, Leninskii Pros., 117917 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135-8895

A systematic account is presented of literature data on the use of imino esters in the synthesis of five and six membered nitrogen containing heterocycles with several heteroatoms as well as heterocycles containing oxygen and sulfur atoms together with the nitrogen atoms.

Bibliography — 350 references.

Received 14th October 1994