

М.-Г. А. Швехгеймер

РЕАКЦИЯ ПФИТЦИНГЕРА

(ОБЗОР)

Обобщены, проанализированы и систематизированы имеющиеся в литературе данные о реакции Пфитцингера и ее модификациях, приводящих к хинолин-4-карбоновым кислотам.

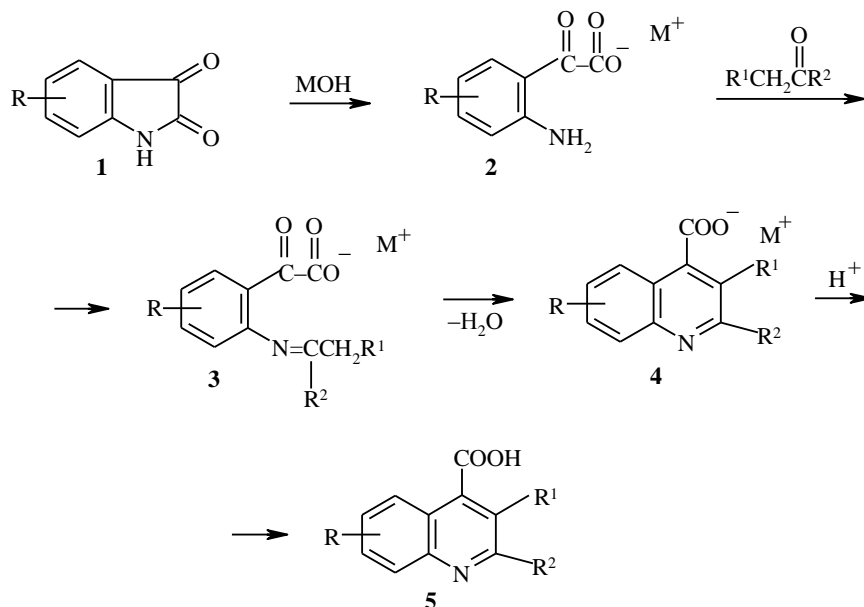
Ключевые слова: изатин, кетоны, производные изатина, производные хинолин-4-карбоновой кислоты, реакции конденсации, реакции рециклизации, реакции циклизации, реакция Пфитцингера.

Образование производных хинолин-4-карбоновой (цинхониновой) кислоты в результате взаимодействия изатина или его производных с кетонами, содержащими группировку $-\text{CH}_2\text{CO}-$, в присутствии NaOH или KOH было впервые обнаружено в конце прошлого века Пфитцингером [1] и известно в органической химии как реакция Пфитцингера. В последние годы эта реакция, в которую были вовлечены, с одной стороны, изатин и его производные, а с другой самые разнообразные кетоны, привлекла к себе внимание многих авторов. Интерес к этой реакции был обусловлен открывающейся возможностью просто и из доступных веществ, как правило, с хорошими выходами синтезировать соединения, перспективные в качестве биологически активных веществ.

Несмотря на многочисленные работы в этой области, в литературе отсутствуют публикации, обобщающие накопленный более чем за сто лет огромный материал. Отдельные и малоинформативные сведения о реакции Пфитцингера приводятся лишь в монографиях [2–4] и обзорной статье [5].

В настоящем обзоре обобщены все доступные литературные данные о реакции Пфитцингера, начиная со времени ее открытия. Рассматриваемый материал систематизирован на основе строения исходных кетонов: в отдельных разделах обсуждаются реакции изатинов с диалкилкетонами, кетокислотами, алкиларилкетонами и алкилгетарилкетонами, а также с циклическими кетонами. В самостоятельный раздел выделено рассмотрение работ, в которых описан синтез хинолин-4-карбоновых кислот способами, родственными реакции Пфитцингера.

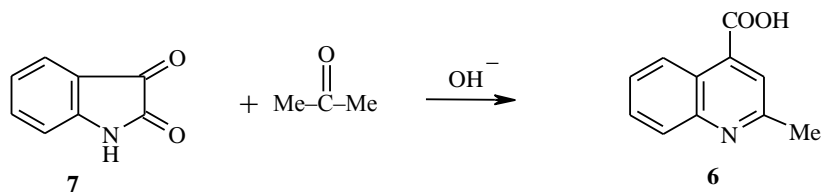
Взаимодействие изатинов с кетонами, приводящее к хинолин-4-карбоновым кислотам, проводится в присутствии сильных нуклеофилов (NaOH или KOH). В связи с этим общепринятая схема этого процесса выглядит следующим образом. При действии щелочей изатины **1** превращаются в соли изатовых кислот **2**, которые конденсируются с кетонами с выделением воды, образуя соли **3**. Последние циклизуются за счет групп CO и CH_2 , превращаясь в соли хинолин-4-карбоновых кислот **4**, при обработке которых кислотами (как правило, уксусной) выделяются целевые соединения **5**.



В дальнейшем в тексте и в схемах будут фигурировать только исходные изатины и кетоны, а также конечные продукты без упоминания промежуточного образования солей **2–4**. Условия реакций и выходы конечных продуктов, как правило, указаны на схемах и в таблицах.

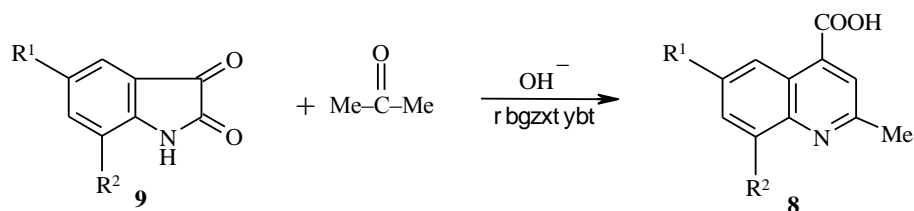
1. Реакции с диалкилкетонами

В опубликованной в 1886 году статье [1] Пфитцингер впервые сообщил о синтезе 2-метилхинолин-4-карбоновой кислоты **6** в результате взаимодействия изатина **7** с ацетоном в присутствии водного раствора щелочи.



В последующих работах [6, 7] он уточнил условия проведения этой реакции (33% NaOH, 100 °С, 8 ч) и сообщил, что кислота **6** может быть получена с выходом до 80%, а при использовании более разбавленных растворов NaOH ее выход снижается до 50–53% [8–11].

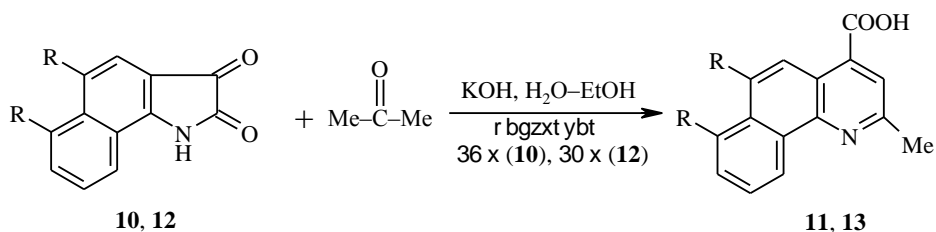
Пфитцингер изучил также реакцию 5-метилизатина с ацетоном в присутствии 5% водного NaOH (кипячение в течение нескольких часов) и получил 2,6-диметилхинолин-4-карбоновую кислоту с выходом 80% [6, 7]. Замещенные в бензольном ядре кислоты **8** синтезированы конденсацией соответственно замещенных изатинов **9** с ацетоном в присутствии разбавленного водного раствора NaOH [12], 33% спиртового раствора KOH [13], 3.2% водного раствора NaOH [14], 10% водного раствора NaOH [15], 18% спиртового раствора KOH [16], 20% водно-спиртового раствора KOH [17].



R¹, R² (продолжительность, ч), выход, %: OMe, H (6), н/у [12]; H, H (72), 70; H, Br (72), 75; Br, Br (72), 70 [13]; F, H (12), н/у [14]; H, Br (16), 51 [15, 16]; H, I (24), 87 [17]

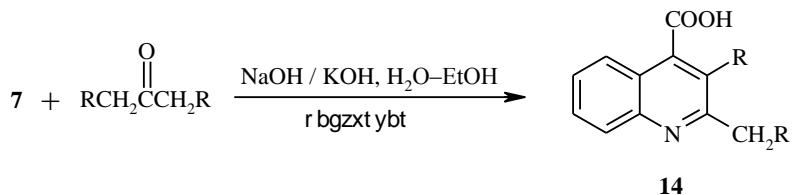
В результате взаимодействия α -нафтизатина **10** с ацетоном в кипящем водно-спиртовом растворе KOH с выходом 70% образуется производное бензо[*f*]хинолина **11** [18].

В аналогичных условиях из ацетона и α -аценафтизатина **12** синтезировано тетрациклическое соединение **13** (выход 81%) [19].

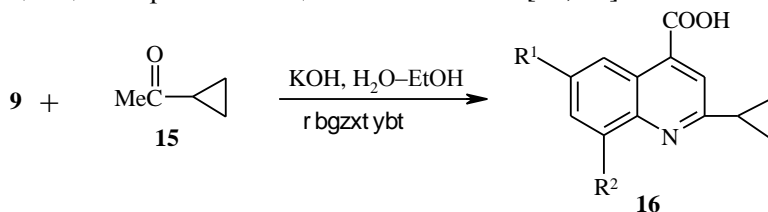


10, 11 R = H [18]; **12, 13** R+R = CH₂CH₂ [19]

Как и в реакциях с ацетоном, при взаимодействии изатина **7** с симметрично построенными кетонами в присутствии NaOH [20] или KOH [21, 22] в водно-спиртовой среде каждый раз образуется только один продукт типа **14**.

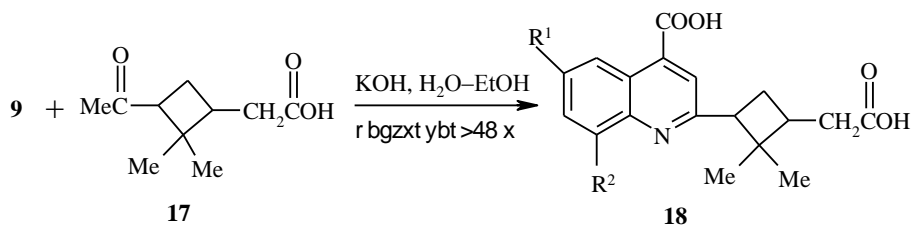


Один продукт образуется также в случае несимметричных кетонов типа MeCOCHR¹R² или RCH₂COCHR¹R², так как для протекания реакции Пфитцингера необходимо, чтобы в кетоне рядом с карбонильной группой содержалась либо метильная, либо метиленовая группа. Например, из метилциклопропилкетона **15** и изатинов **9** образуется только одна соответствующая циклопропилзамещенная кислота **16** [23, 24].



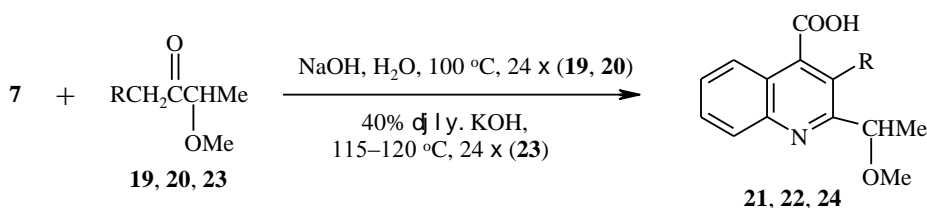
R¹, R², продолжительность, ч: H, H, 5–7, (выход 84%) [23]; H, Me, 24; Cl, H, 24; Br, H, 24 [25]

При длительном нагревании изитинов **9** с кетокислотой **17** синтезированы дикислоты **18** [25].



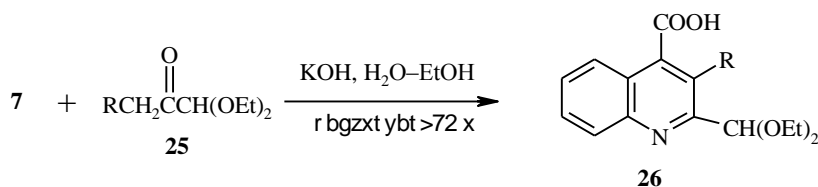
R^1, R^2 , выход, %: H, H, 89.0; Me, H, 59.0; H, Me, 76; Br, Br, 42.5

Метил- и этил(α -метоксиэтил)кетоны **19** и **20** конденсируются с изитином **7** при нагревании в присутствии NaOH в воде и с выходами 74% или 60%, соответственно, образуются 2-(α -метоксиэтил)замещенные кислоты **21**, **22** [26]. В тех же условиях их аналог с объемным заместителем – изопентил(α -метоксиэтил)кетон **23** не вступает в реакцию с изитином **7**, однако в более жестких условиях соответствующее производное хинолин-4-карбоновой кислоты **24** было получено с выходом 46% [27].



19, 21 R = H; **20, 22** R = Me; **23, 24** R = CH₂CHMe₂

Диэтоксизамещенные кетоны **25** в результате длительного кипячения с изитином **7** в присутствии KOH в воде и спирте образуют кислоты **26** [28].



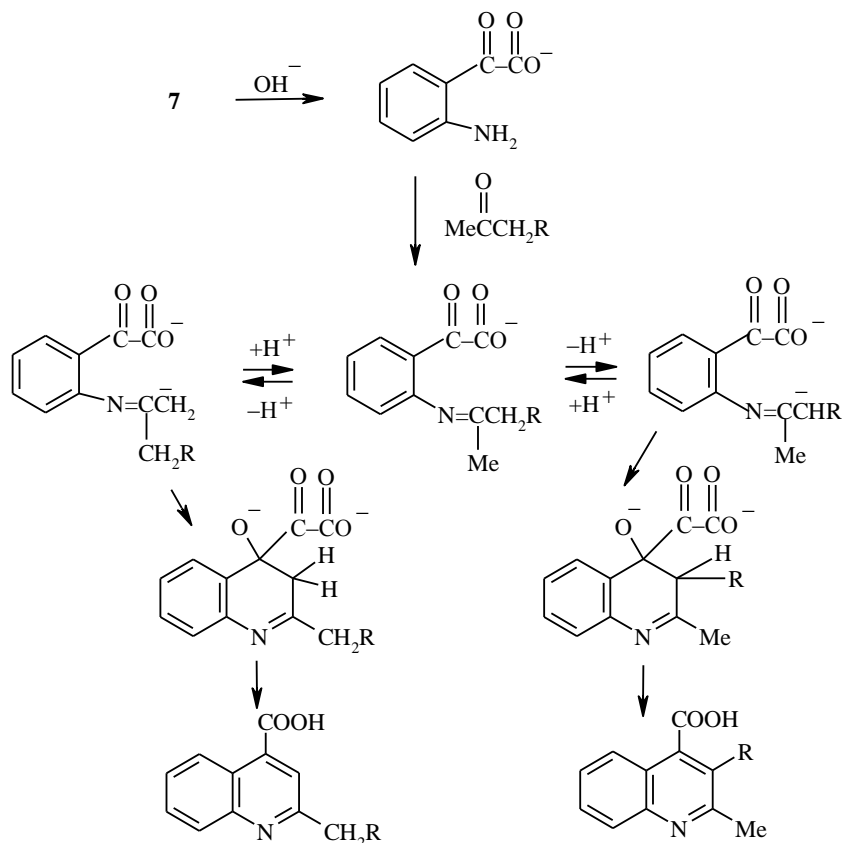
R, выход, %: Et, 25; Bu, 94

Конденсация 5-бромизитина с метил(β -фенилвинил)кетонем в воднобензольной среде в присутствии NaOH и межфазного катализатора Et₄N⁺Br⁻ протекает легко и с выходом 85% образуется 6-бром-2-(β -фенилвинил)-хинолин-4-карбоновая кислота [29].

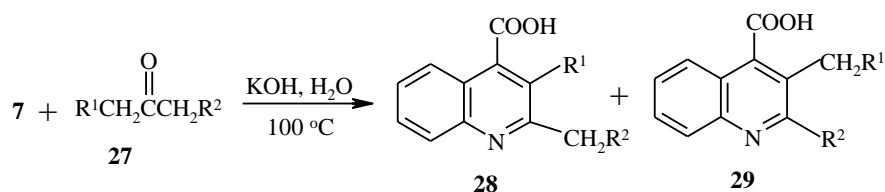
При использовании в реакции Пфитцингера несимметричных кетонов типа RCH₂COCH₂R¹ (**27**) процесс может быть нерегиоселективным. Так, при тщательном изучении продуктов взаимодействия изитина **7** с метилэтилкетонем было установлено, что образуются 2,6-диметилхинолин-4-карбоновая кислота (основная) и 2-этилхинолин-4-карбоновая кислота [22, 30], а не только первая, как предполагалось ранее [8].

Следует отметить, что из галогензамещенных изатинов **9** ($R = H$, $R^1 = Br$ и $R = R^1 = Cl$) и метилэтилкетона в обоих случаях была получена только одна, соответственно, 8-бром- или 6,8-дихлорзамещенная 2,3-диметилхинолин-4-карбоновая кислота [16].

В работе [31] приводится предполагаемый механизм образования двух региоизомеров в результате конденсации изатина **7** с несимметричными кетонами типа $MeCOCH_2R$.

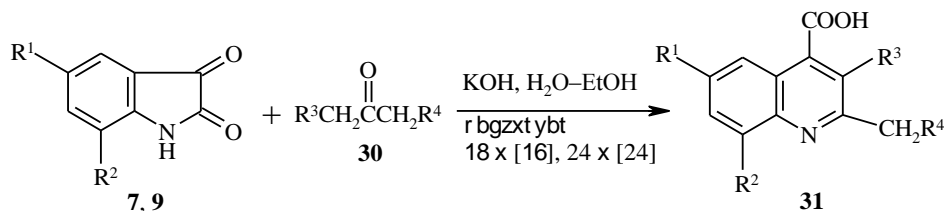


При систематическом изучении взаимодействия изатина **7** с кетонами типа **27** показано, что в зависимости от строения исходного кетона образуются либо два продукта **28** и **29** (минорный), либо только продукт **28** [28].



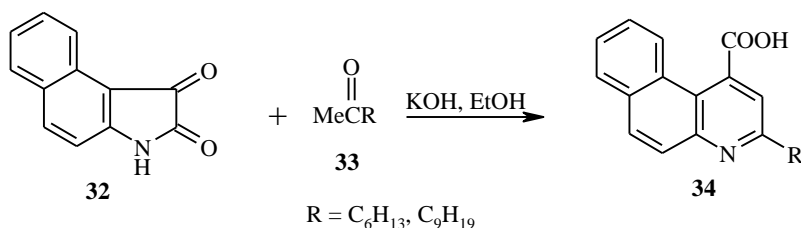
R^1, R^2 (продолжительность, ч), суммарный выход, %, продукты: H, Me (**7**), 85, **28, 29**; H, Et (**72**), 92, **28**; H, Pr (**70**), 93, **28**; H, Bu (**78**), 80, **28**; H, C_3H_{11} (**96**), 92, **28**; H, C_8H_{17} (н/у), н/у, **28**; H, Ph, (н/у), н/у, **28, 29**; H, CH_2Ph , (н/у), н/у, **28**; Me, Ph, (н/у), н/у, **28, 29**

Найдено, что из кетонов $R^3CH_2COCH_2R^4$ (**30**), в которых $R^3 < R^4$, и изатин **9** в каждом случае образуется только одно соединение **31**, т. е. реакция протекает с участием группировок с меньшей молекулярной массой CH_2R^3 [16, 24]. Такое направление взаимодействия, очевидно, можно объяснить пространственными факторами и, в определенной степени, индуктивным эффектом алкильных радикалов.



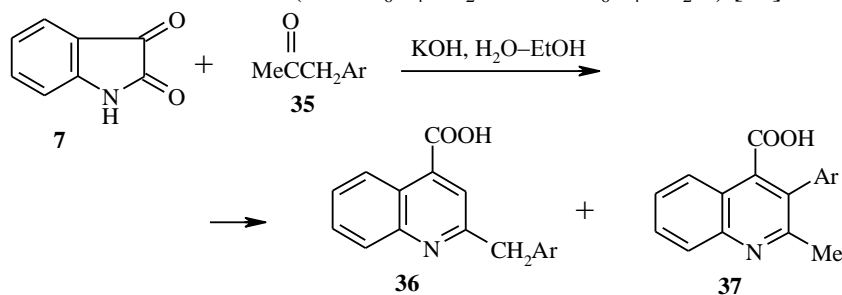
$R^1 = \text{H, Me, Bu, Cl, Br}$; $R^2 = \text{H, Me, Cl}$; $R^3 = \text{H, Me, Et, Pr}$; $R^4 = \text{Alk (C}_1\text{-C}_6, \text{C}_{11}, \text{C}_{15}, \text{C}_{19})$.
Выходы 37–86%

Конденсация β -нафтизатина **32** с кетонами **33** протекает с участием метильной группы последних. При этом с практически количественными выходами образуются трициклические конденсированные соединения **34** [24].



Несимметричные кетоны, содержащие заместители Ar, OAr в алкильных радикалах, ведут себя в реакции Пфитцингера по-разному. Так, метил-(β -фенилэтил)кетон реагирует с изатином **7** в присутствии KOH в воде и спирте за счет метильной группы – с выходом 79% образуется единственный продукт – 2-(β -фенилэтил)хинолин-4-карбоновая кислота [22, 32].

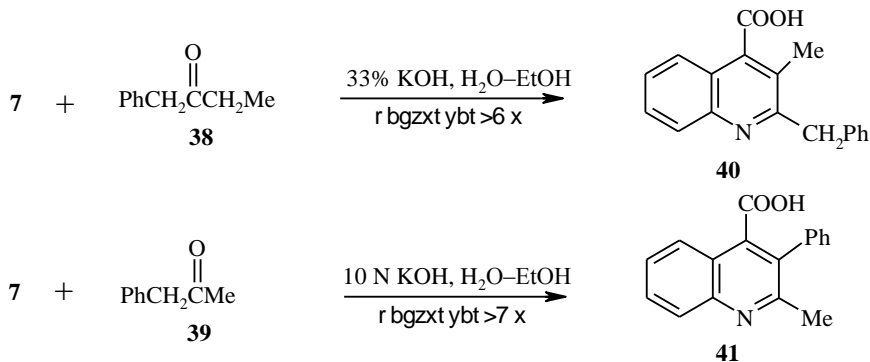
В тех же условиях направление взаимодействия изатина **7** с кетонами типа **35** зависит от природы заместителя в Ar. Так, если $R = \text{Ph, C}_6\text{H}_4\text{OMe-4, OPh}$ или $\text{OC}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$, то каждый раз образуется смесь соединений **36** и **37**, соотношения которых составляет 38:62, 40:60, 38:62 или 29:71 соответственно. С другой стороны, при $R = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$ или $\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$ были получены только кислоты **37** ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$ или $\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$) [31].



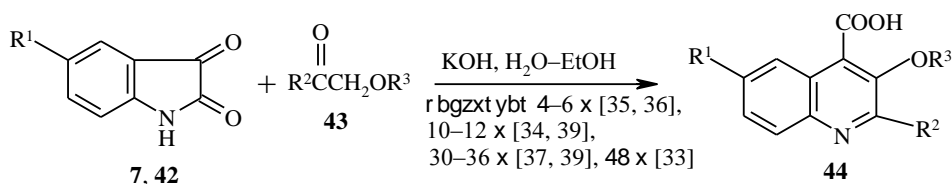
Ar : Ph, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ (**36, 37**); $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$ (**37**)

В результате реакции изатина **7** с кетоспиртом $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{OH}$ также был получен единственный продукт – 3-гидрокси-2-метилхинолин-4-карбоновая кислота [31].

При взаимодействии изатина **7** с кетонами **38** и **39** имела место различная регионаправленность и в результате с выходами 35% и 41% были синтезированы кислоты **40** и **41** соответственно [22].

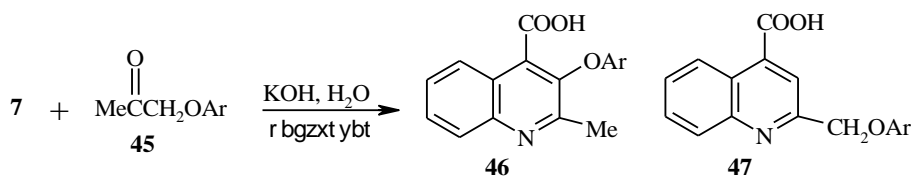


В ряде работ [33–39] было найдено, что взаимодействие изатинов **7** и **42** с алкокси- и ароксизамещенными кетонами **43** протекает с участием группы CH_2 в группировке CH_2OR^2 , приводя к соединениям **44**.



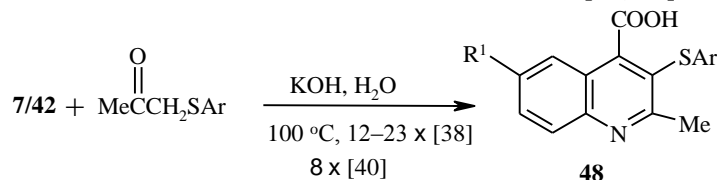
R^1 : H, Me; R^2 : Alk ($\text{C}_2\text{--C}_5$); R^3 : Alk ($\text{C}_2\text{--C}_4$), C_6H_4 ; R^4 : 4-Me, 3-Me, 2-Me, 4-OMe, 4-OEt, 4-OPr, 4-OBu, 2-OMe), $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$ -2,4, нафтил-1, нафтил-2. Выходы 20–93%

Следует отметить, что позже другие авторы из метил(ароксиметил)кетонов **45** и изатина **7** получили по два продукта **46** и **47** [31].



Ar, (соотношение **46:47**): Ph, (62:38); $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ -4, (71:29)

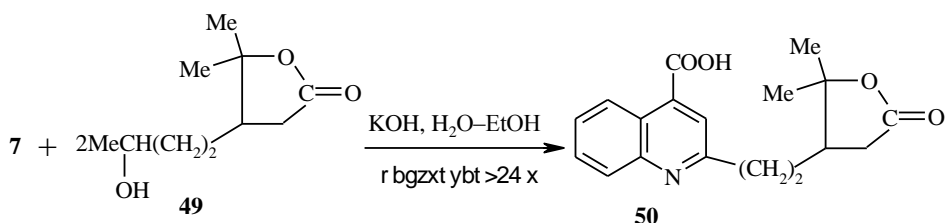
Однако из сернистых аналогов кетонов **45** и изатинов **11** были синтезированы только аналоги соединений **46** – кислоты **48** [38, 40].



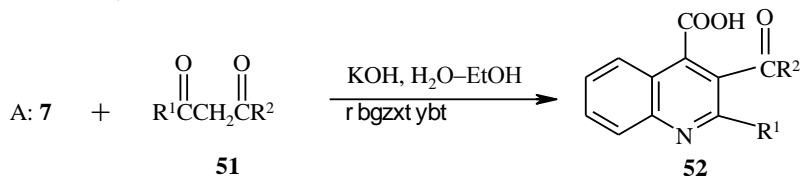
R^1 : H, Me; Ar: C_6H_4 ; R^2 : H, 2-Me, 3-Me, 4-Me). Выходы 60–90%

Японские исследователи [41] запатентовали метод синтеза амида 2,3-диметилхинолин-4-карбоновой кислоты (выход 61.8%), заключающийся в нагревании изатина **7** и метилэтилкетона с водным раствором аммиака в ампуле при 100 °С в течение 8 ч.

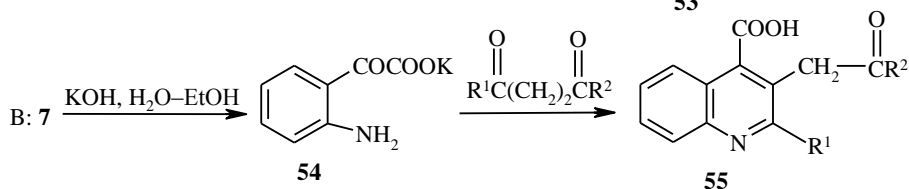
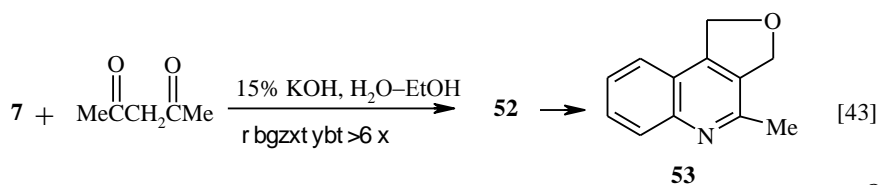
В условиях реакции Пфитцингера вторичные спирты способны окисляться до кетонов и вступать в конденсацию с изатинами с образованием производных хинолин-4-карбоновой кислоты. Так, из гидроксилактона **49** и изатина **7** с выходом 81% был получен продукт **50** [25].



Поведение алифатических дикетонов в рассматриваемой реакции изучено мало. В статье [42] описаны два варианта (А, В) условий взаимодействия дикетонов **51** с изатином **7**. Согласно методике А, смесь изатина и дикетона **51** кипятили в присутствии KOH в воде и спирте, в результате чего были синтезированы кетокислоты **52**. В подобных условиях авторы работы [43] получили из ацетилацетона продукт циклизации *in situ* кислоты **52** – лактон **53**. По методике В сначала изатин действием KOH превращали в соль **54**, которую выделяли и в сухом виде вводили в реакцию с гександионом-2,5. В этом случае продуктом реакции была кислота **55** (выход 33%).

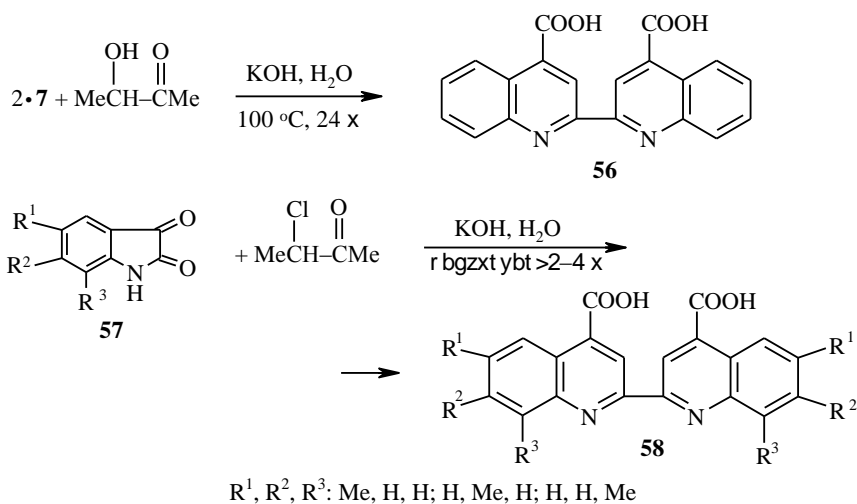


R¹, R², (продолжительность, ч), выход, %: Me, Me, (6), 73; Me, Ph, (8), 67 [42]



R¹, R², (продолжительность, ч, Т, °С), выход, %: Me, Me, (3, кипячение), 80; Me, Et, (1, 100°, 20 мин, 150°), 67; Me, Ph, (10, 120°), 42; Ph, Ph, (10, 140–150°), 63; Me, Me, (2, 160–180°), 33 [42]

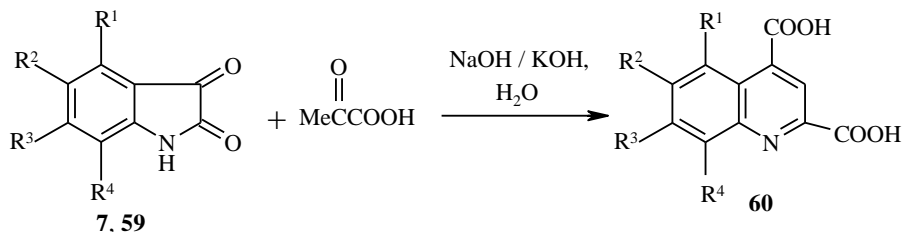
Известны также примеры использования соединений, которые в условиях реакции Пфитцингера превращаются в дикетоны и реагируют с изатинами. Так, из 2-гидроксибутан-3-она и изатина **7** в присутствии KOH в воде получена дикислота **56** (выход 58%) [26], а из 3-хлорбутан-2-она и изатинов **57** были синтезированы дикарбоновые кислоты **58** [44]. Очевидно, исходный хлоркетон в условиях реакции омыляется до 2-гидроксибутан-3-она, который, как и в реакции с изатином **7**, далее окисляется до бутан-2,3-диона, реагирующего с двумя молекулами изатина.



2. Реакции с кетокислотами

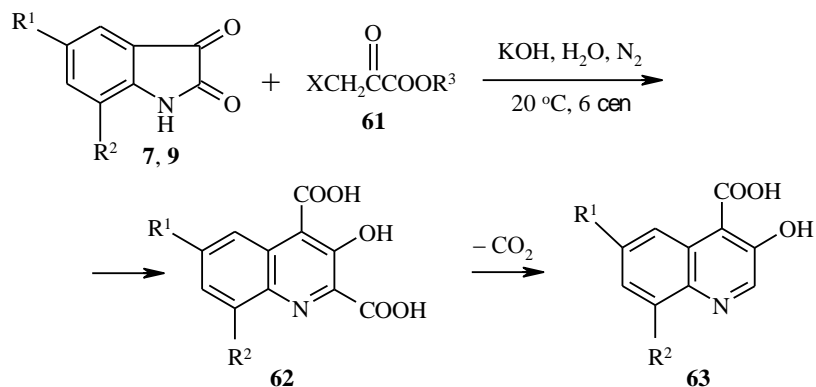
В настоящем разделе остановимся на работах, в которых описано взаимодействие изатинов с кетокислотами с различным относительным расположением карбонильной и карбоксильной групп, приводящее к хинолиндикарбоновым и хинолинтрикарбоновым кислотам. Наиболее подробно в реакции Пфитцингера изучены пировиноградная кислота (α -кетокислота), ее производные по метильной группе и сложные эфиры.

В целях поиска антималярийных препаратов и других биологически активных соединений в конденсацию с пировиноградной кислотой были вовлечены незамещенный изатин **7** и его производные **59**, в результате чего синтезированы дикислоты **60** [7, 15, 45–47].



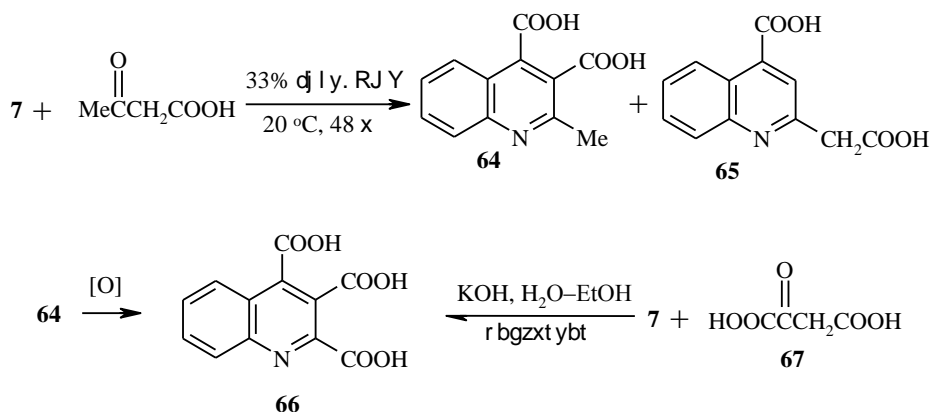
$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$, (условия), выход, %: H, H, H, H, (33% KOH, H₂O, 20 °C, 48 ч) н/у [7]; H, OMe, H, H, (KOH, K₂CO₃, 20 °C, 2 сут), н/у [12]; H, OMe, OMe, OMe, (KOH, H₂O, 95 °C, 6 ч), н/у [45]; H, Cl, H, H, (KOH, H₂O, 37 °C, 48 ч), 62 [15, 46]; H, H, Cl, H, (NaOH, H₂O, кипячение, 8 ч), 95; Cl, H, H, H, (NaOH, H₂O, кипячение, 48 ч), 30 [47]; H, H, H, Cl, (KOH, H₂O, 37 °C, 48 ч), 54 [15]; H, Cl, H, Cl, (KOH, H₂O, 37 °C, 48 ч), 97 [15]

Взаимодействие изатинов **9** с галогензамещенными кислотами или их эфирами **61** протекает уже при комнатной температуре, а образующиеся дикарбоновые кислоты **62** декарбоксилируются *in situ* и конечными продуктами оказываются производные 3-гидроксихинолин-4-карбоновой кислоты **63** [48, 49].



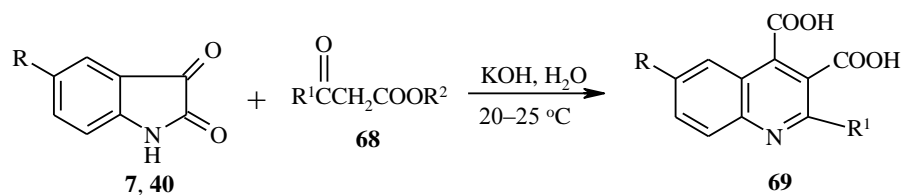
X: Cl, Br; R¹: H, Me, OMe, Cl, Br, I; R²: H, Cl, COOH; R³: H, Et. Выходы, %: 14–79

Для продукта конденсации изатина **7** с ацетоуксусной кислотой (β-кетокислотой) в работе [7] предложены структуры **64** или **65**, причем первую следовало, очевидно, считать более предпочтительной, так как в условиях реакции Пфитцингера группа CH₂ должна быть более активной, чем группа CH₃. Действительно, в работе [21] строение продукта **64** было доказано его окислением в трикарбоновую кислоту **66**, синтезированную также из кетодикарбоновой кислоты **67** и изатина **7**.

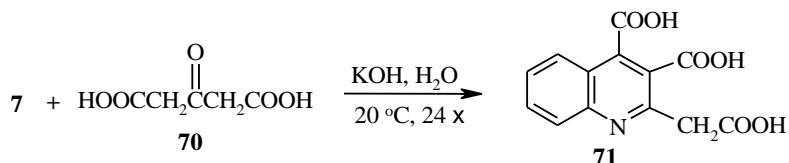


Из кетодикарбоновой кислоты **67** и 5-метоксиизатина (KOH в воде и спирте, 20 °C, 48 ч) получено 6-метоксипроизводное кислоты **66** [12].

В аналогичных условиях взаимодействие изатинов **7** и **40** с β-кетокислотами и их эфирами **68** привело к соответствующим дикарбоновым кислотам **69** [21, 50–52], а из ацетондикарбоновой кислоты **70** и изатина **7** синтезирована трикарбоновая кислота **71** [21].



R, R¹, R², (продолжительность, ч), выход, %: H, Ph, H, (24), н/у; Me, Me, H, (24), н/у [21]; Me, Me, Et, (48), 90 [50]; H, Me, Et, (24), 88; Me, Ph, Et, (75), 82; Me, C₆H₃(OMe)₂₋₃, 4, Et, (75), 71; Me, C₆H₄OMe-4, Et, (75), 75 [51]; H, Ph, Et, (48), 44; H, CH₂Ph, Et, (78), 64 [52]



В результате систематического изучения конденсации изатина **7** с кетокислотами **72** в присутствии KOH или NaOH [53–59] синтезирован ряд дикарбоновых кислот **73** (см. табл. 1).

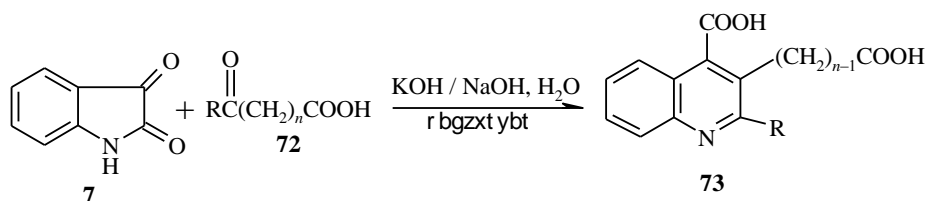


Таблица 1

R	n	Выход 73, %	Ссылки	R	n	Выход 73, %	Ссылки
Me	3	62.5	58*	Индол-3-ил	2	56.0	56, 57* ⁵
Ph	2	65.0	53**	Индол-3-ил	3	45.0	56, 57* ⁵
Ph	3	93.0	59**	Индол-3-ил	4	45.0	57* ⁵
4-MeC ₆ H ₄	2	53.0	53**	1-Метилиндол-3-ил	2	55.0	56, 57* ⁵
4-ClC ₆ H ₄	2	66.0	53**	1-Метилиндол-3-ил	3	40.0	56, 57* ⁵
Ar	2	н/у	54***	2-Метилиндол-3-ил	2	53.0	56, 57* ⁵
Нафтил-2	2	н/у	54***	2-Метилиндол-3-ил	3	41.0	56, 57* ⁵
Тиенил-2	2	70.0	55* ⁴	2-Метилиндол-3-ил	4	53.0	56, 57* ⁵
Индол-3-ил	2	н/у	54***	1,2-Диметилиндол-3-ил	2	53.0	56, 57* ⁵

* 33% водн. KOH, 72 ч.

** 33% водн. KOH, кипячение 12 ч.

*** Нагревание.

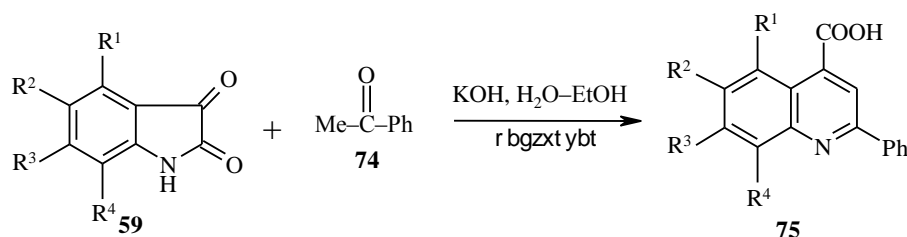
*⁴ KOH, H₂O–EtOH, кипячение 12 ч.

*⁵ 33% водн. NaOH, кипячение 50 ч.

3. Реакции изатинов с алкиларилкетонами

Алкиларилкетоны наиболее часто используются в реакции Пфитцингера. Ввиду большого числа публикаций и многочисленности полученных соединений этот материал рассмотрен в сжатой форме и в ряде случаев представлен в виде таблиц.

В одной из первых работ [7] сообщается, что при нагревании (100 °С, 6 ч) изатина **7** с ацетофеноном **74** в присутствии КОН в воде и спирте с выходом 65% образуется 2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота (цинхофен). В дальнейшем [60–69] в реакцию Пфитцингера с тем же кетоном были вовлечены изатины **59**, содержащие заместители в бензольном ядре, и синтезированы, соответственно, замещенные хинолинкарбоновые кислоты **75** (см. табл. 2) [12, 14, 28, 31, 60–69].



Т а б л и ц а 2

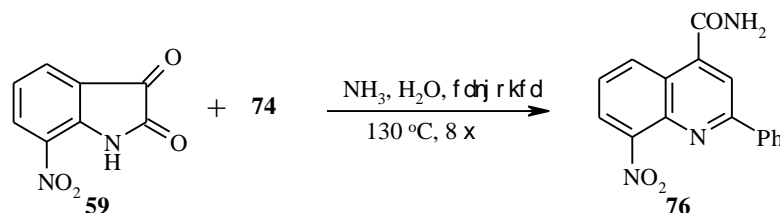
	Заместитель (продолжительность реакции, ч), выход продукта 72 , % [ссылка]
R ² , R ³ , R ⁴ = H	R ¹ = COOH (н/у), н/у [60]; R ¹ = Cl (8), 57 [61]; R ¹ = SO ₃ K (24), 76* [62]
R ¹ , R ³ , R ⁴ = H	R ² = Me (н/у), н/у [63]; R ² = OMe (12**), н/у [12]; R ² = COOH (7) н/у [64]; R ² = F (1**), н/у [14]; R ² = Cl (24), 90 [31]; R ² = Br (5***), 78 [28]; R ² = I (н/у), 83 [65, 66]; R ² = NHAc (4), н/у [67]
R ¹ , R ⁴ = H	R ² = R ³ = Cl (8), 86 [61]; R ² = R ³ = Me (8), 85 [68]
R ¹ , R ³ = H	R ² = R ⁴ = Br (8), 65 [69]
R ¹ , R ² , R ³ = H	R ⁴ = COOH (7), н/у [64]

* Продукт – 5-гидроксихинолин-4-карбоновая кислота.

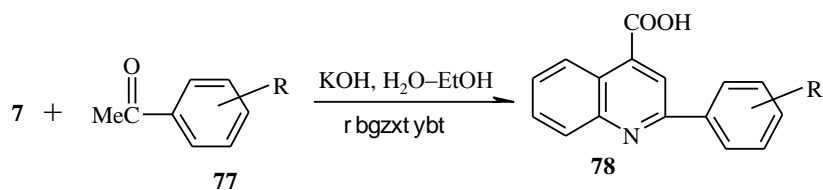
** NaOH, H₂O.

*** NaOH, Et₄N⁺Br⁻, H₂O-PhH.

В результате реакции 7-нитроизатина с кетоном **74** при нагревании с концентрированным водным раствором аммиака в автоклаве получен амид **76** (выход 8%) [70].



Конденсацией изатина **7** с монозамещенными ацетофенонами **77** были синтезированы 2-арилхинолин-4-карбоновые кислоты **78** (см. табл. 3) [24, 63, 69, 71–80].

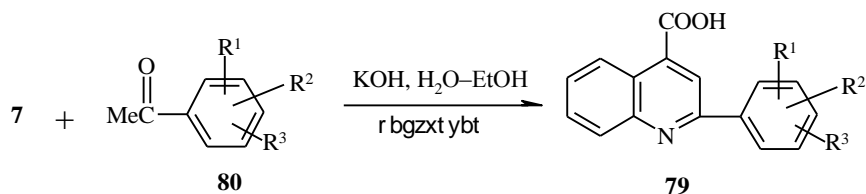


Т а б л и ц а 3

R	Продолжительность реакции, ч	Выход 78, %	Ссылки	R	Продолжительность реакции, ч	Выход 78, %	Ссылки
4-Me	48	н/у	63	4-OBu	8	68	75
4-Pr- <i>i</i>	48	н/у	71	4-OC ₅ H ₁₁	48	66	75
4-C ₇ H ₁₅	24	95	72	4-SEt	24	н/у	24
4-C ₈ H ₁₇	24	92	72	4-OPh/ 4-SPh	24	н/у	24
4-C ₉ H ₁₉	24	96	72	4-(C ₆ H ₄ OMe-4)	24	н/у	24
4-C ₁₂ H ₂₅	24	90	72	4-NEt ₂	8	н/у	69
4-Br	8	65	24, 73	4-NO ₂	8–10*	7	76
3-Cl	8	н/у	69	3-NO ₂	8–10*	8	76
2-OH/4-OH	48	н/у	74	4-Ph	12–15	100	77
2-Cl/4-Cl	48	н/у	24, 74	4-(CH ₂) ₂ Ph	12	95	78
3-Me	48	н/у	74	4-(C ₆ H ₃ Cl-3, Me-4)	68	85	79
4-OMe	6–8	85.9	75	4-(2,5-Диметил-пирролил-1-ил)	24	98	80
4-OEt	8	70.8	24, 75	4-Et	48	н/у	24
4-OPr	8	67.1	75				

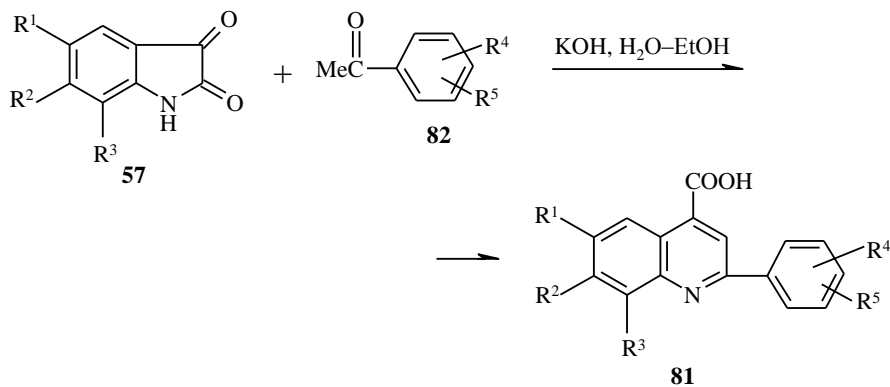
* Вместо KOH использовался NH₃.

Сведения о взаимодействии ди- и тризамещенных ацетофенонов с изатином **7** приведены в табл. 4 [24, 69, 74, 79, 81–83], а с изатинами **57** – в табл. 5 [14, 24, 29, 65, 69, 79, 84, 85].



Т а б л и ц а 4

R ¹	R ²	R ³	(Продолжительность реакции, ч), выход, % [ссылки]	R ¹	R ²	R ³	(Продолжительность реакции, ч), выход, % [ссылки]
2-Me	4-Me	H/5-Me	(24), 53/54 [81]	2-Cl	4-Cl/ 5-Cl	H	(8), н/у [69]
2-Me	5-Me	H	(24, 8, 48) н/у [24, 69, 74 соотв.]	3-Cl	4-Cl	H	(24, 19), 82 [24, 79]
2-Me	4-Bu- <i>t</i>	6-Me	(24), 0 [81]	3-Cl/ 3-Br	4-OMe	H	(24), н/у [82]
2-Me	4-OMe	6-Bu	(24), 0 [81]	3-Cl	4-OEt	H	(24), н/у [82]
3-Me	4-Me	H	(24, 48), н/у [24, 74]	4-Cl	5-Cl	H	(14), 71 [79]
				3-NO ₂	4-NHAc	H	(3), н/у [83]



Т а б л и ц а 5

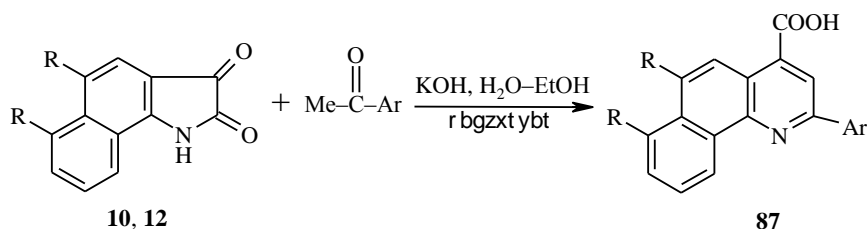
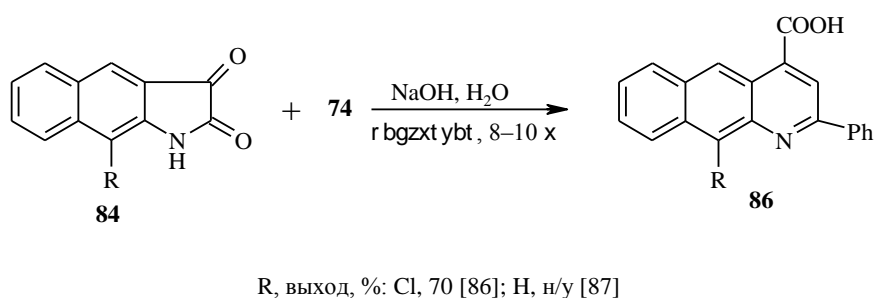
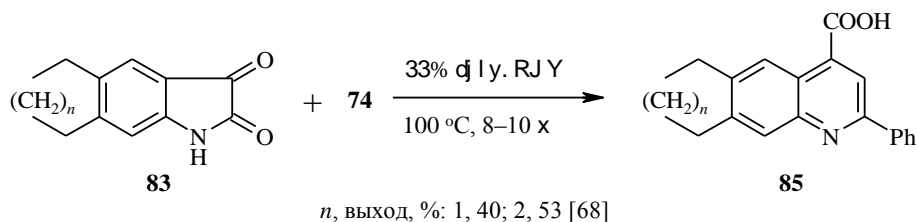
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	(Продолжительность реакции, ч), выход 80 , % [ссылки]
H	H	Cl	4-Cl	H	(10), 51 [79]
H	OMe	H	3-Cl	4-Cl	(42.5), 82 [85]
H	Cl	H	4-Cl	H/5-Cl*	(30/28), 86/45 [79]
Me	H	H	4-Cl	H	(24), н/у [24]
Me, Br, I	H	H	3-Me	4-I	(н/у), н/у [65]
F	H	H	4-F	H	(1**), н/у [14]
Cl	H	H	4-Me	H	(24), н/у [24]
Cl	H	H	3-OMe	4-OMe	(22), 95 [85]
Cl	H	Cl	4-Cl	H	(24-48), 85-87 [79, 84]
Cl	H	Cl	3-Cl	4-Cl	(21), 53 [79]
Cl	OMe	H	4-OMe/4-Cl	H	(24/40), 75/76 [85]
Cl	Cl	H	4-OMe	H	(40), 75 [85]
Br	H	H	3-Me/4-OMe***	H	(24/5), н/у /82 [24, 29]
Br	H	H	3-Me, 4-Pr- <i>i</i> , 4-Ph, 4-Cl, 4-Br, 4-I	H	(24), н/у [24]
Br	H	H	2-Me	4-Me/5-Me	(24), н/у [24]
Br	H	Br	4-OMe	H	(8), 65 [69]

* В бензольном ядре кетона имеется также заместитель 2-Me.

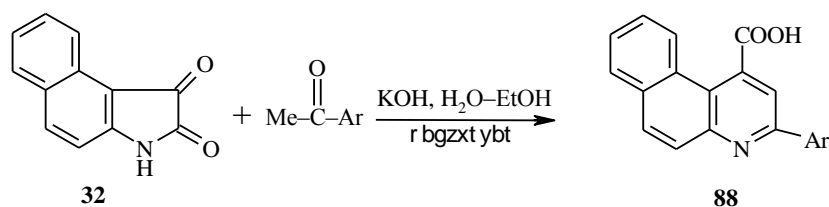
** NaOH, H₂O.

*** NaOH, Et₄N⁺Br⁻, H₂O-PhH.

Приведенные ниже схемы иллюстрируют исследования взаимодействия ацетофенона **74** [18, 19, 68, 86, 87] и более сложных метиларилкетонов [19, 88] с аннелированными изатинами **10**, **12**, **32**, **83**, **84**, приводящего к различным полициклическим системам **85–88**.

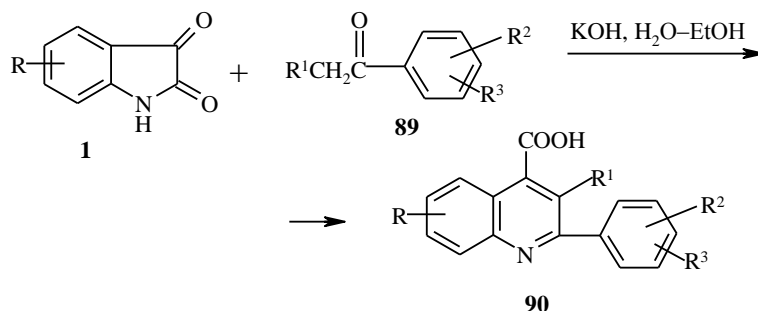


R или R+R, Ar (продолжительность, ч): H, Ph (36) [18]; CH₂CH₂, Ph (30–36) [19]; C₆H₄Ph-4 (24); H, нафтил-2 (8); H, 4-метилнафтил-1 (8); H, антрацен-2-ил (8); H, аценафтен-2-ил (8); H, пирен-1-ил (8) [88]; CH₂CH₂, фенантрен-2-ил (24) [19]



Ar: C₆H₄Ph-4; 4-метилнафтил-1; флуоренил-2; антрацен-2-ил; аценафтен-5-ил; пирен-1-ил; бензо[а]фенантрен-6-ил

В работе [88] показано, что кетоны **81**, **82** реагируют с изатинами **10**, **32** только в том случае, если в Ag нет заместителей в *o*-положении к карбонильной группе; продукты **87**, **88** при этом получают с практически количественными выходами. Замена в ацетофенонах метильной группы на заместитель RCH₂ (кетоны типа **89**) позволяет получать 2,3-дизамещенные хинолинкарбоновые кислоты строения **90**, многочисленные примеры синтеза которых суммированы в табл. 6 [24, 80, 82, 89, 90–97].



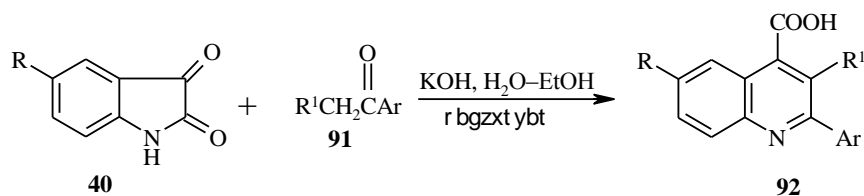
Т а б л и ц а 6

Заместители (продолжительность реакции, ч), выход продукта **90**, %

R	R ¹	R ²	R ³	Ссылки	
H	Me (68), 90; Et, (2), 18; Ph, (100), 80 Me, Et	3-Cl, C ₆ H ₄ Me-4	H	89	
	Bu (24), 30; C ₆ H ₄ Me-4, (48), 37; C ₆ H ₃ Me ₂ -2,4, (48), 12; C ₆ H ₂ Me ₃ -2,4,6, (48), 0 OMe, (6–8), 96; NH ₂ (6–8), н/у α-C ₁₀ H ₇ NH, (н/у), н/у Ph, (12)	3-Cl; 3-Br 3-Cl	4-OMe 4-OEt	82 82	
		H	H	90	
		H	H	92	
		H	H	94	
		4-Me, 65; 4-Et, 55 4-CH ₂ Ph, 44; CHPh ₂ , 68 2-Me, 21; 2-Cl, 24	H H 4-Me	91 91	
6-Me, 65 7-Me, 70 8-Me, 80 8-Me	NH ₂ , (6–8) Ph, (12), 55	H 5-Me	H 2-Cl	93 91	
5-F 6-F	Me, (18) Me, (12) Me, (н/у)	4-Ph, 58 4-C ₆ H ₁₃ , 56 C ₆ H ₄ F-2, н/у	H H H	96 95 97	
6-Br	Me, (24) Me, (24) Me, Et (24) Me, Et Me, Et, Ph, (24) Me, Et, Ph, CH ₂ COOH (24)	H; 4-Et, 4-Bu 2-Me 4-Pr; 4-Ph Тетралин-6-ил (24), н/у 4-Cl 4-Br	H 5-Me H H H H	24 24 24 24 24 24	
	Et, (24) Ph, (24) Ph, (24) Me (н/у)	3-OMe 2-OMe 2-Me 4-(2,5-Диметилпиррол-1-ил), н/у	4-OMe 4-OMe 5-Me H	24 24 24 80	
	Ph, (12)	2-Me, 46.5	5-Me	91	
	6-Cl	Ph, (12)	4-Me, 69; 2-Me, 17 2-Cl, 43	H 4-Me	91 91

Известно, однако, что кетоны $\text{Me}(\text{CH}_2)_n\text{COAr}$ ($n > 2$) в обычных условиях рассматриваемой реакции практически не реагируют с изатином **7** даже при кипячении в течение 36 ч [24].

Напротив, при взаимодействии изатинов **40** с кетонами **91**, в которых Ar – конденсированная система, соответствующие кислоты **92** образуются, как правило, с высокими выходами (см. табл. 7) [19, 24, 29, 72, 81, 91, 98].



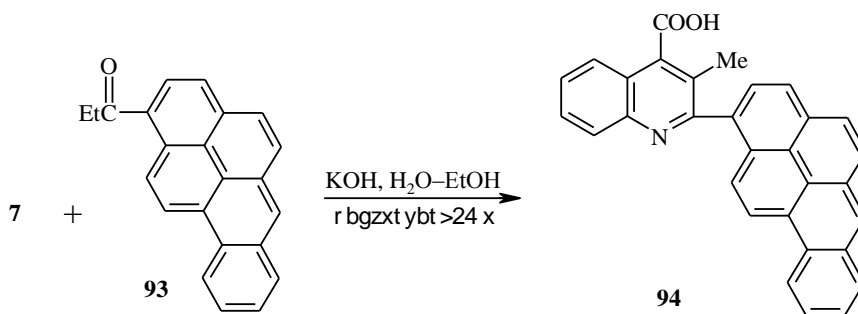
Т а б л и ц а 7

R	R ¹	Ar	(Продолжительность реакции, ч), выход продукта, % [ссылки]
H	H	Нафтил-2 2-Метилнафтил-1,4-метилнафтил-1, 2-Метоксинафтил-1, флуорен-2-ил* Индан-5-ил*	(96), 96 [101] (24), 90–100 [72*, 81] (24), 80 [72]
H	Me, Et Me, Et, Pr Et Me Me, Et Bu- <i>i</i> , C ₅ H ₁₁ , C ₆ H ₁₃ , C ₇ H ₁₅ , C ₄ H ₁₉ , C ₁₁ H ₂₃	Нафтил-2 Флуорен-2-ил Фенантрен-3-ил Бензпирен-1-ил Аценафтен-5-ил Нафтил-2	(48/96), 90/90, 62 (R ¹ = Et) [81, 98] (24), 0(Pr), 89 (Me) [81] (24), 78 [81] (24), 35 [19] (48), 78,75 [81] (96), 33 (<i>i</i> -Bu), 46–56, 28 (C ₉ H ₁₉) 16 (C ₁₁ H ₂₃) [98]
H	Ph	Нафтил-2, 7-метилнафтил-1 и -2 4-Метоксинафтил-1, 6-хлорнафтил-1 Аценафтен-5-ил	(12), 63–78 [91] (12), 15, 60 [91] (12), н/у [91]
Br	H Me H, Me, Et	Нафтил-1 4-Метилнафтил-1, аценафтен-5-ил Пирен-3-ил	(5)**, 78 [29] (24), н/у [24] (24), н/у [24]

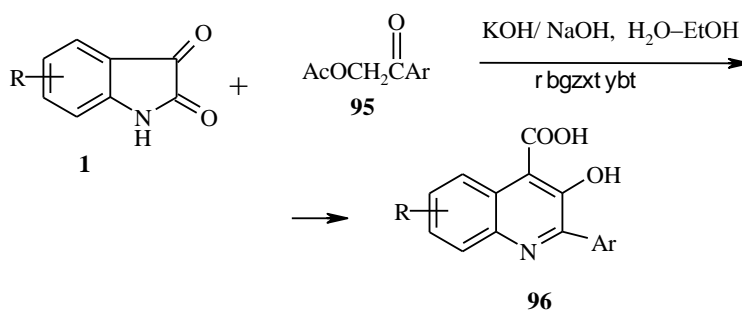
* При 70–80 °С.

** NaOH, Et₄N⁺Br⁻, H₂O–PhH.

В подобных условиях конденсация изатина **7** с 11-пропионил[3,4]бензпиреном (**93**) приводит к кислоте **94** с выходом 71% [19].

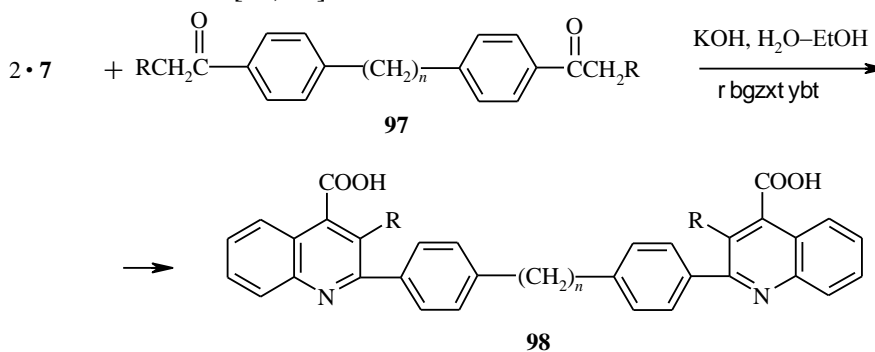


При нагревании изатинов **1** и ацетатов α -гидроксикетонов **95** в присутствии KOH [99] или NaOH [100] в воде и спирте наряду с рециклизацией происходит гидролиз группы OAc и продуктами реакций оказываются 2-арил-3-гидроксихинолин-4-карбоновые кислоты **96**, рекомендуемые в качестве антиаритмических средств и иммунодепрессантов.



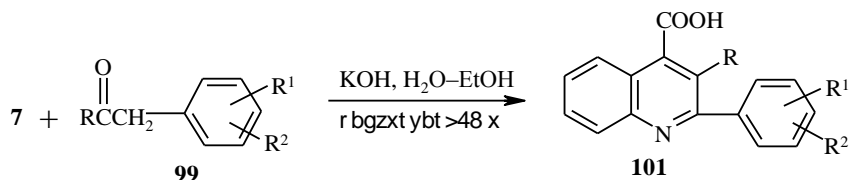
R: H, 8-Me, 6-OMe, 6-Cl; Ar: C₆H₄R¹ (R¹: H, 4-Br, 4-OMe, 4-NH₂, 4-Ph), CH₂Ph, C₆H₃Me₂-2,4. Продолжительность, ч: 10 [99]; 4 (для R = 6-OMe, Ar = CH₂Ph [99]); 2.5 [100]. Выходы 11–100%

Дикетоны **97** реагируют с двумя молекулами изатина **7**, образуя дикарбоновые кислоты **98** [77, 78].

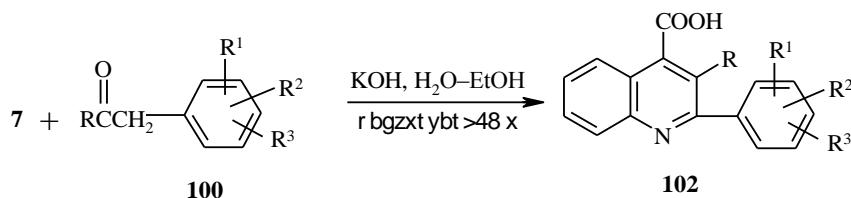


R, n, (продолжительность, ч), выход, %: H, 0, (3), 41.5 [77]; H, 2, (18), н/у [78]; Me, 2, (18), 20.0 [78]

Во взаимодействии изатина **7** с кетонами RCOCH_2Ar (**99**, **100**) принимает участие бензильная группа CH_2 ; при этом образуются аналоги соединений **90** – кислоты **101** и **102**. Для этих реакций исследовано влияние положения и объема заместителей в бензольном ядре и алкильном радикале кетона на процесс образования продуктов **101** и **102** [101, 102]. По реакционной способности в изученных примерах кетоны **99**, **100** были разделены на три группы, указанные на приведенных ниже схемах.



1. Кетоны, нормально реагирующие с изатином: при $R = \text{H, Me, Et, Ph}$ $R^1 = 3\text{-Me}$, $R^2 = 4\text{-OMe}$; далее указаны R, R^1, R^2 : H, 2-Me, 4-OMe ; Me, 2-Me, 4-OMe ; Ph, 2-Me, 4-OMe ; H, 2-Me, 4-OPr ; Me, 2-Me, 4-OPr ; Ph, 2-Me, 4-OPr ; $\text{H, 2-Me, 4-OBu-}i$; Me, 2-OMe, 3-Me ; $\text{H, 2-OC}_5\text{H}_{11}\text{-}i$, 3-Me [97]; H, 2-Me, 5-OEt ; Me, 2-Me, 5-OEt ; H, 2-Me, 4-OBu [98].
2. Кетоны, в незначительной степени реагирующие с изатином: при $R = \text{Me, Et, Ph}$ $R^1 = 3\text{-Me}$, $R^2 = 4\text{-OC}_5\text{H}_{11}\text{-}i$; далее указаны R, R^1, R^2 : 2-Me, 4-OBu ; Et, 2-Me, 4-OMe ; Et, 2-Me, 4-OPr ; Et, 2-Me, 4-OBu ; $\text{Ph, 2-Me, 4-OBu-}i$; Ph, 2-Me, 4-OBu [97].
3. Кетоны, не вступающие в реакцию с изатином: $R = \text{Et}$, $R^1 = 2\text{-C}_5\text{H}_{11}$, $R^2 = \text{Me}$ [97]

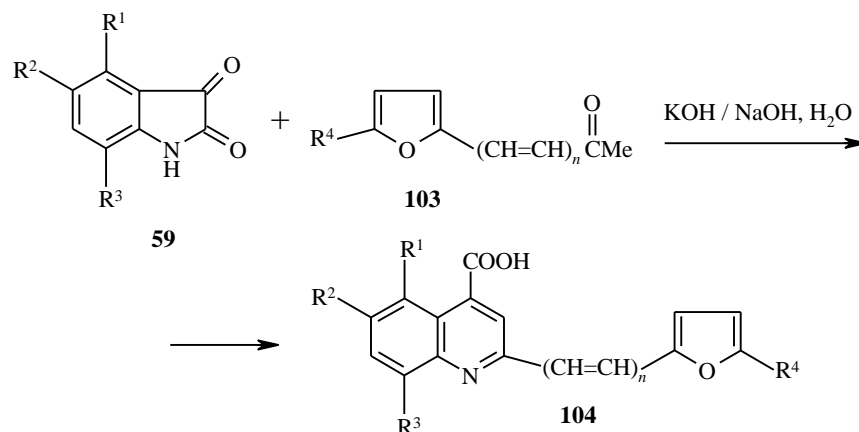


1. Кетоны, нормально реагирующие с изатином: при $R = \text{H, Me, Ph}$ $R^1 = 2\text{-OMe, 2-OC}_5\text{H}_{11}\text{-}i$, 4-OPr , $R^2 = 2\text{-Me}$; $R^3 = 5\text{-Me}$; далее указаны R, R^1, R^2, R^3 : $\text{H, 2-Me, 4-OEt, 4-Pr-}i$; $\text{Me, 2-Me, 4-OEt, 5-Pr-}i$; $\text{Me, 2-Me, 4-OEt, 5-Pr-}i$; $\text{Me, 2-Me, 3-Bu-}i$, 4-Me [98].
2. Кетоны, в незначительной степени реагирующие с изатином: R, R^1, R^2, R^3 : $\text{Et, 2-Me, 4-OPr, 5-Me}$; 2-Me, 4-OBu, 5-Me ; $\text{Et, 2-Me, 4-OBu, 5-Me}$; $\text{Ph, 2-Me, 4-OBu, 5-Me}$ [98].
3. Кетоны, не вступающие в реакцию с изатином: $R = \text{Me, Ph}$; $R^1 = 2\text{-Me}$; $R^2 = 4\text{-OMe}$; $R^3 = 6\text{-Me}$ [98]

Из данных работ [101, 102] следует, что реакция Пфитцингера чувствительна к пространственным факторам, обусловленным не только влиянием заместителей, находящихся в *орто*-положениях бензольного ядра, но и, в определенной степени, размером заместителя в *пара*-положении.

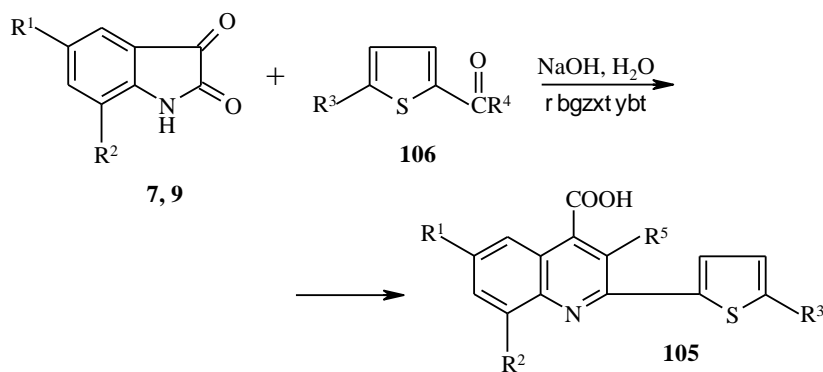
4. Реакции изатинов с алкилгетарилкетонами

Взаимодействие изатинов с алкилгетарилкетонами позволяет получать разнообразные 2-гетарилзамещенные хиолин-4-карбоновые кислоты. Так, в присутствии водных растворов щелочей кетоны фуранового ряда **103** реагируют с изатинами **59** с образованием содержащих фурильный заместитель кислот **104** [12, 103, 104).



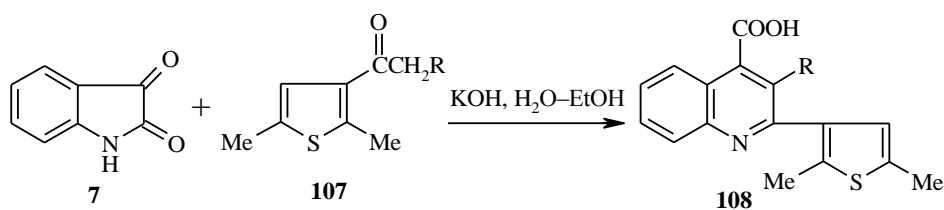
$R^1 = H, Cl$; $R^2 = H, Me, OMe, Cl$; $R^3 = H, Cl$; $R^4 = H, NO_2$; $n = 0, 1$. Выходы 46–86%

Тиенилзамещенные кислоты **105** синтезированы конденсацией изатинов **9** с ацилтиофенами **106** [104–106].



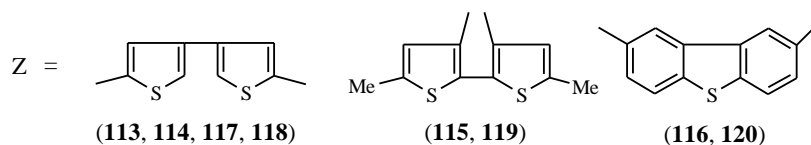
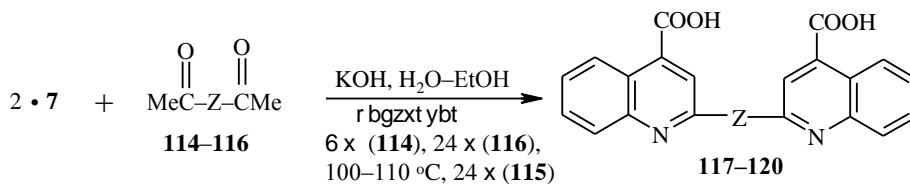
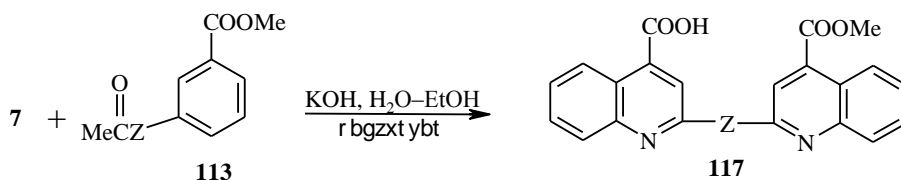
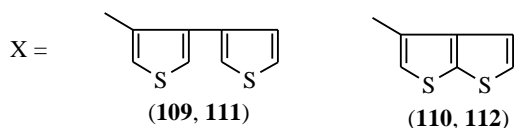
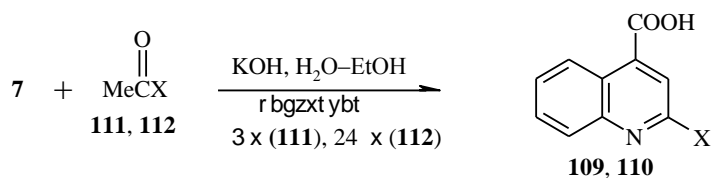
$R^1 = H, Me, C_8H_{17}$; $R^2 = H, Cl, C_7H_{15}$; $R^3 = H, NO_2, Ph$; $R^4 = H, Alk (C_1-C_7, C_9-C_{11}), CH_2Ph$; $R^5 = H, Alk (C_1-C_6, C_8-C_{10}), Ph$. Для $R^1 = R^2 = R^5 = H, R^3 = R^4 = Me$ выход 60%

При изучении поведения в реакции Пфитцингера алкил(2,5-диметил-тиенил)кетонов **107** было обнаружено, что в обычных условиях их взаимодействие с изатином **7**, приводящее к соединениям **108**, имеет место лишь при $R = Me, Ph$, а при $R = Pr, Bu$ соответствующие продукты получить не удалось [107]. Последнее, очевидно, связано с пространственными затруднениями, обусловленными группами 2-Ме и R, содержащей два и более атомов углерода.

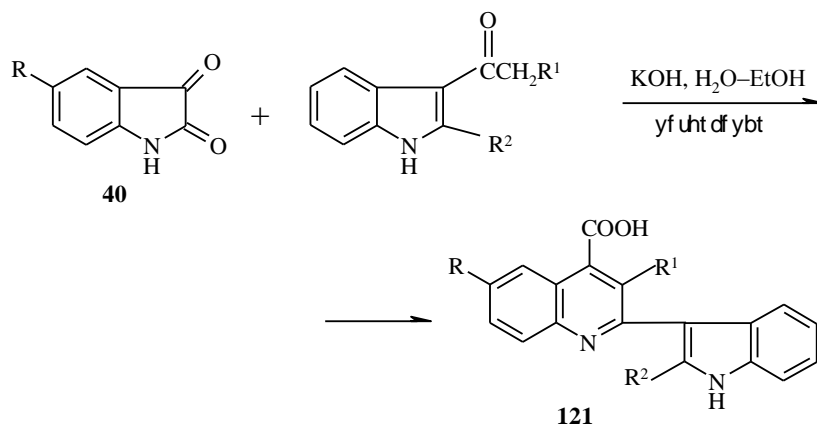


R, выход, %: Me, 50; Ph, 41

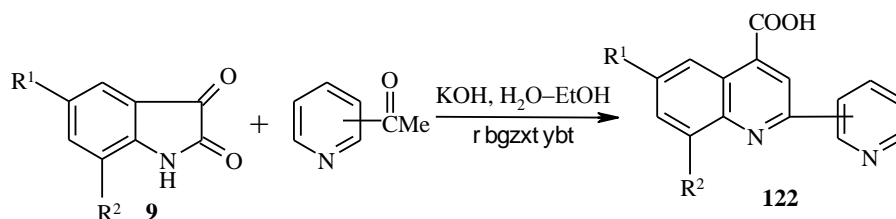
Соединения **109**, **110**, содержащие два неконденсированных или конденсированных тиофеновых цикла, синтезированы с высокими выходами из соответствующих кетонов **111**, **112** и изатина **7** [77, 108]. Так же легко из кетона **113** и diketонов **114–116** конденсацией с изатином **7** были получены производные битиофена **117–119** [77, 108] или дибензотиофена **120** [109], имеющие в качестве заместителей два остатка хинолин-4-карбоновой кислоты.



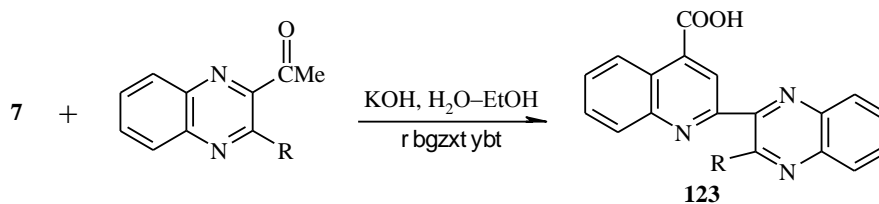
Ниже на схемах отражены имеющиеся сведения о синтезе производных хинолин-4-карбоновой кислоты **121–123** с остатками замещенного индола [110], пиридина [13, 104, 111, 112] или замещенного хиноксалина [113] в положении 2. Следует отметить, что соединения **122** с пиридилным заместителем были синтезированы с целью поиска веществ, обладающих антималярийной активностью.



R: H, Me, Br; R¹ = H, Me; R² = H, Me, Ph [110]



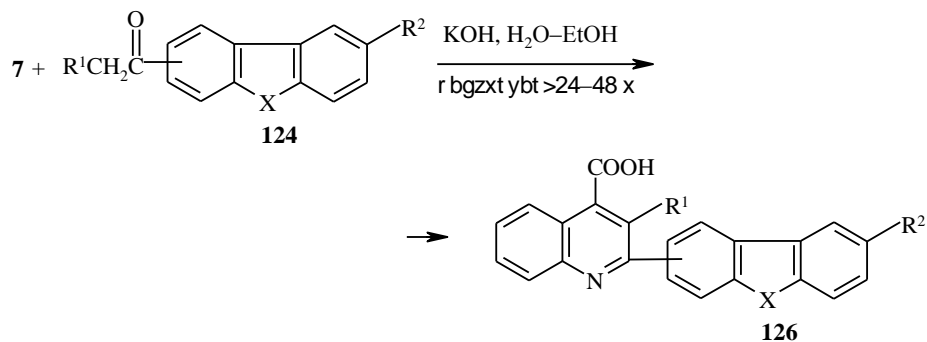
R¹ = H, Cl, Br; R² = H, Me, Cl, Br. Продолжительность, ч: 22/72 [13], 6 [104], 2 [111, 112].
Выходы 50–70%



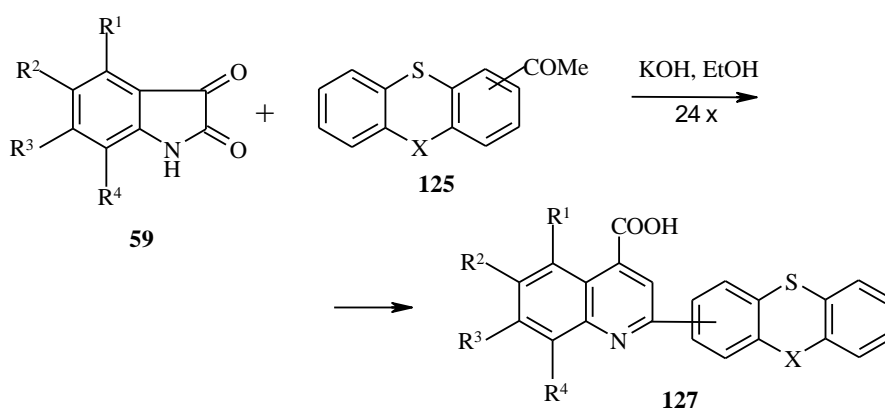
R = H, Me [113]

В результате конденсации изатина **7** с 2-ацетил-4-фенилхинолином (NaOH или KOH, вода, кипячение, 1 ч) с выходом 80% получена 2-(4-фенилхинолин-2-ил)хинолин-4-карбоновая кислота [114, 115].

Взаимодействием изатина **7** с ацилированными дибензотиофеном [81, 109, 116], -фураном [116] и -пираном [72] общей формулы **124**, а также изатинов **59** с ацетилфенфиазином [72] и -тиантреном [117] общей формулы **125** были синтезированы соответствующие хинолинкарбоновые кислоты **126**, **127**, имеющие в качестве заместителя в положении 2 трициклическую конденсированную систему, включающую гетероцикл.



R^1 , положение COCH_2R^1 , R^2 , X, выход, %: H, 3, H, NH, (70–80 °C, 24 ч), 78 [72];
 Me, 2, H, S, 90 [81]; H, 2, H, S, (12 ч), 80 [109, 116]; H, 2, H, O, 78; Et, 2, H, O, 31;
 Ph, 2, H, O, 68; H, 2, Br, S, 30; Ph, 2, Br, S, 27 [116]

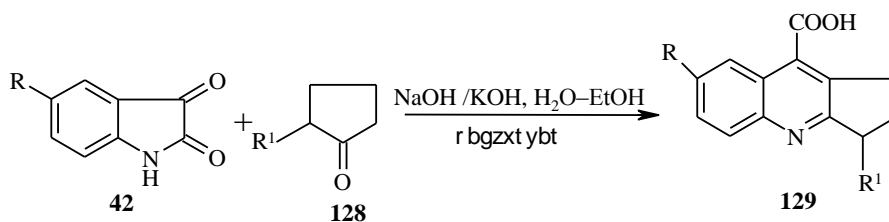


R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , положение COMe, X, температура, °C: H, H, H, H, 3, NH, 70–80
 (выход 88%) [72]; Me, H, Me, H, 2, S, 100; H, Me, H, Me, 2, S, 100 [117]

5. Реакции изатинов с циклическими кетонами и diketонами

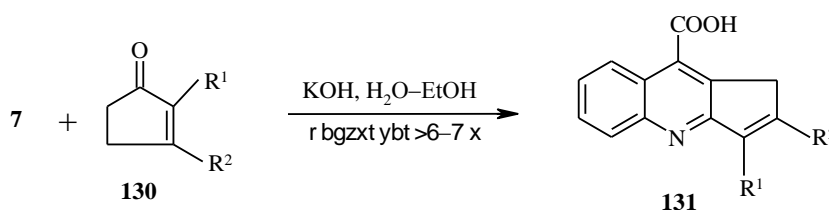
Реакция Пфитцингера представляет собой простой и удобный путь синтеза на основе доступных исходных веществ конденсированных полициклических соединений, включающих гетероцикл. В качестве исходных соединений часто используются циклические кетоны, реже – diketоны.

Довольно подробно исследована конденсация изатинов **42** с циклопентаном и его производными **128** [13, 19, 118–120]. Установлено серьезное влияние на выход продуктов конденсации **129** объема заместителя, соседнего с карбонильной группой кетонов. Так, в случае 2-метилпентанона выход кислоты **129** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R} = \text{H}$) составил 78%; в случае 2-этилциклопентанона – 1% ($\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Et}$), а с 2-пропилциклопентаном реакция не происходила [119].



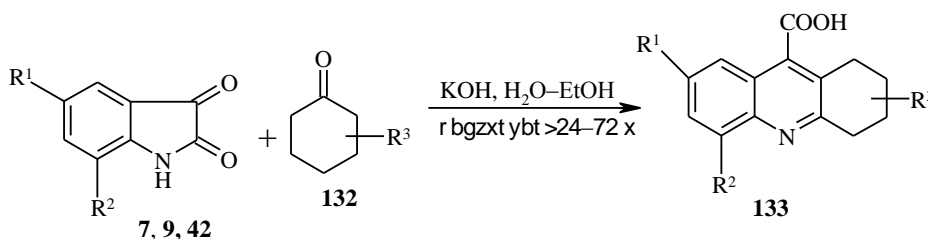
R, R¹, (продолжительность, ч), выход, %: Br, H, (22), 55 [13]; F, H, (1), н/у [14]; H, Me, (24), 75 [19]; H, H, (5), 57 [13]; H, H, (22), 89 [20]; H, H, (8), 62–87 [118–120]; H, Et, (72), н/у; H, Pr, (72), 0 [119]

Легко вступают в реакцию с изатинами производные циклопент-2-енона **130** с образованием соответствующих трициклических соединений **131** [121, 122].



R, R¹: H, Ph [121]; CH₂COOH, Ph [122]

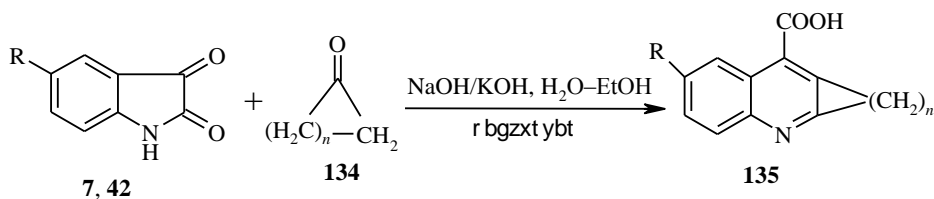
В результате взаимодействия изатинов **9** с циклогексанонами **132** образуются производные 1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-карбоновой кислоты **133**. При R = H выходы продуктов **133** составляют 75–100 % [19, 20, 65, 118, 123–125]. Однако в работе [19] отмечается, что циклогексанон не реагирует с α-нафтизатином **10** в условиях реакции Пфитцингера.



R² = H, R¹, R³, положение R³ в **132** и **133**, (продолжительность, ч), выход, %: H, Me, 2 и 4, (60) [19, 119]; H, Et, 2 и 4, (72), <1; H, Pr, 2 и 4, (72), O, H, (CH₂)_nMe (n = 3–7), 2 и 4, (24), 80 [24]; H, Me, 3 и 3, (72), 80; H, Me, 4 и 2, (72), 85; H, C₆H₁₁, 4 и 2, (72), 85 [119]; R³ = H, R¹, R²: H, H [20, 118, 123–125]; Cl, Cl; Me, Me [19]; H, H [65]; Br, H; Br, Br [118]; Cl, H; Me, H [123]

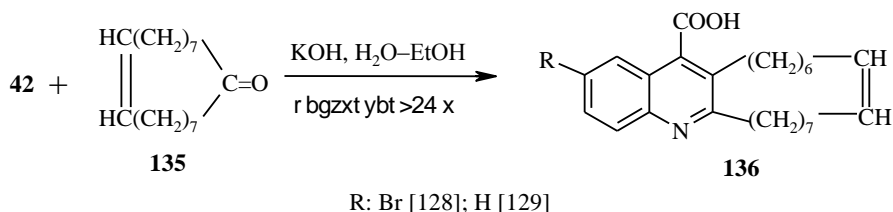
Положение и величина заместителя R² в производных циклогексанона оказывает существенное влияние на их взаимодействие с изатинами. Так, если он находится в положении 3 или 4, продукты конденсации с изатинами **42** образуются с высокими выходами. С другой стороны, из кетонс с различными R² в положении 2 в тех же условиях хорошие выходы наблюдаются только при R² = Me [13, 19, 24, 119].

Описаны также реакции изатинов **7** [118, 126] и **42** [13, 82, 127–129] с кетонами **134**, содержащими 7 и 7–17 звеньев CH_2 в цикле соответственно.



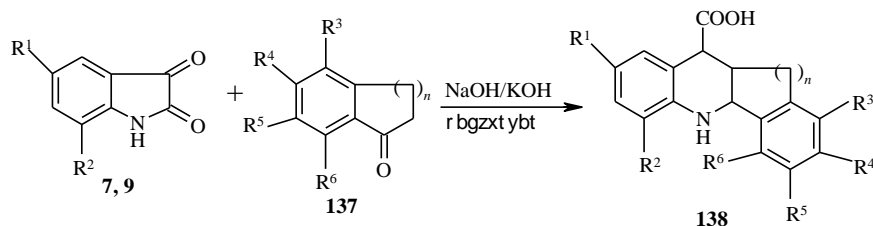
$R = \text{H}$, $n = 6$, основание, выход, %: NaOH, н/у [126]; KOH, 47 [118]. Основание KOH, R , n , (продолжительность, ч): H, 5–6, (72); Br, 5, (24); Br, 6, (72) [13]; H, 5, (72); Br, 5, (24), Br, 6, (72) [13]; H, 11, (24) [82]; Me, 6–8, (24) [127]; H, 6, (15); Cl, 6, (15); Br, 6, (15); Br, 13, (15) [128]; H, 12, (24); H, 15, (24); Me, 13, (24) [129]

Из цибетона **135** и изатинов **42** с выходами до 85% получены соединения **136**, содержащие непередельный макроцикл [128, 129].



R : Br [128]; H [129]

Взаимодействие изатинов **7**, **9** с замещенными бензаннелированными кетонами **137** привело к тетра- и пента(при $R^3 + R^4 = \text{CH}_2\text{-CH}_2$)циклическим кислотам **138** [130–134].

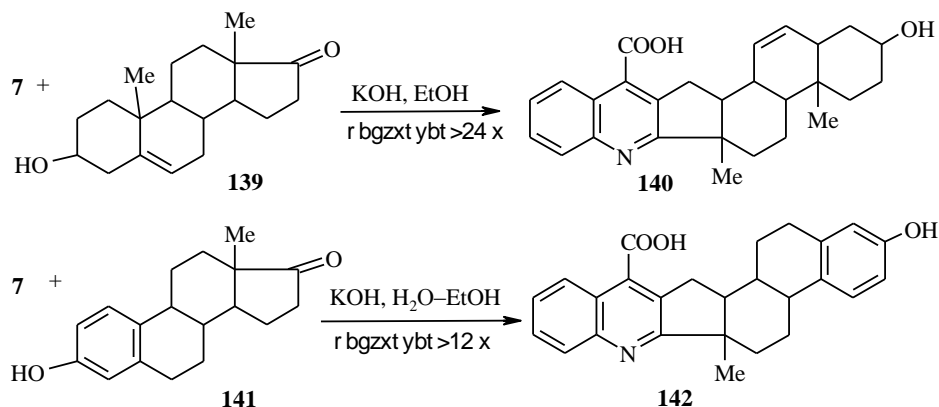


$R^3 = \text{H}$, $n = 1$, продолжительность 12 ч, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 : H, H, H, H, H, (выход 85%) [130]; H, H, H, Bu-*t*, H; H, Br, H, Bu-*t*, H; H, OMe, H, H, Me; Br, OMe, H, H, Me; H, Pr-*i*, OMe, Me, H; Me, H, $(\text{CH}_2)_4$, H [131]; $n = 2$, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$, (продолжительность, ч), выход, %: H, H, H, H, Bu-*t*, H, (12), н/у; H, H, Me, H, OMe, Pr-*i*, (12), н/у; Me, H, H, H, Bu-*t*, H, (12) н/у [131]; H, H, H, H, H, H, (100), 65; Br, H, H, H, H, H, (100), н/у; Br, Br, H, H, H, H, (100), н/у [132]; F, H, H, Ph, H, H, (12), 78 [133]; F, H, H, Ph, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$, H, (н/у), 68 [134]

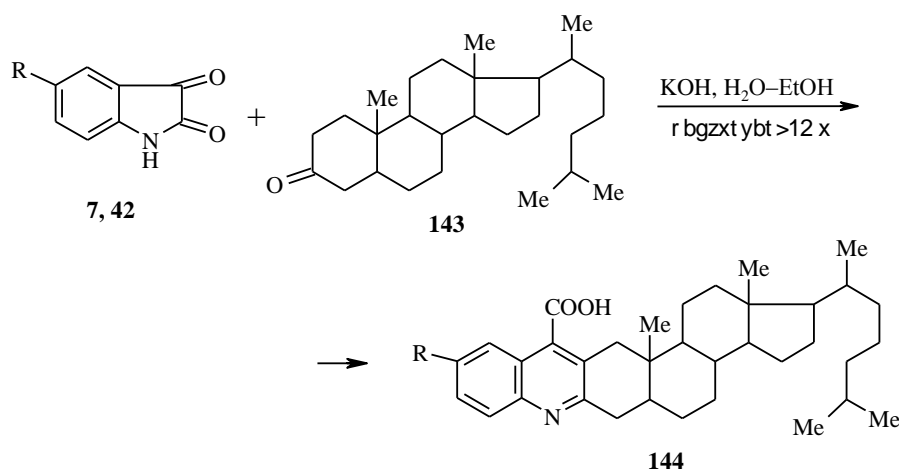
Соединение **138** с $R = \text{F}$, $R^3 = \text{Ph}$, $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$ запатентовано в качестве препарата, активного против лейкемии и меланомы [133].

Попытки осуществить реакции изатинов с ментоном, пулегоном, камфорой [118] изопулегоном, дигидроизопулегоном, тетрагидрокарвоном или норкамфорой [19] даже при длительном нагревании (KOH, H₂O, EtOH, 100 °C, 3 сут), были безуспешными.

В работах [135, 136] изучалось также поведение в реакции Пфитцингера кетонов стероидного ряда. Из дегидроэпиандростерона **139** и изатина **7** с выходом 20% было синтезировано соединение **140**, причем реакция сопровождалась изомеризацией двойной связи [135]. Взаимодействие эстрона **141** и изатина **7** приводит к кислоте **142** [136].



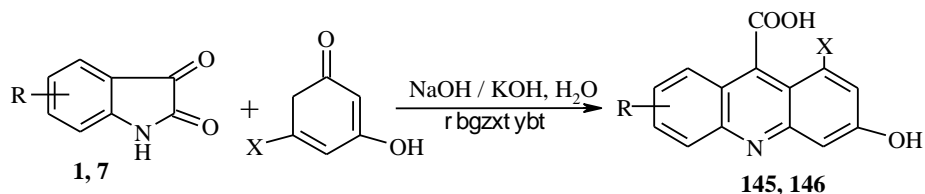
В тех же условиях из холестерина **143** и изатинов **7** и **42** были синтезированы соединения **144** [135, 136], однако взаимодействие тех же изатинов с тестостероном (при R = H в изатине) или холестереном (при R = Me) осуществить не удалось [136].



R: H [135, 136]; Me (выход 100%) [136]

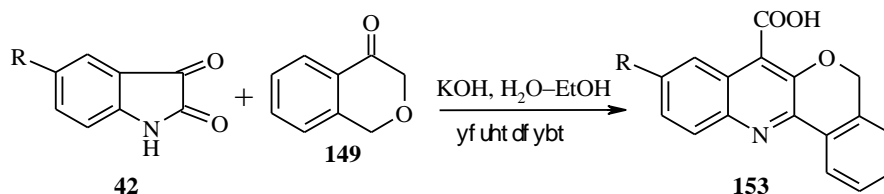
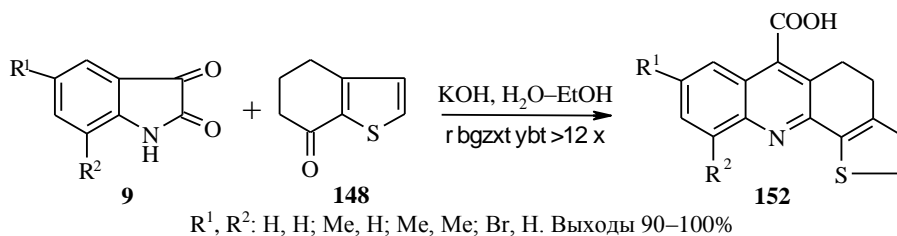
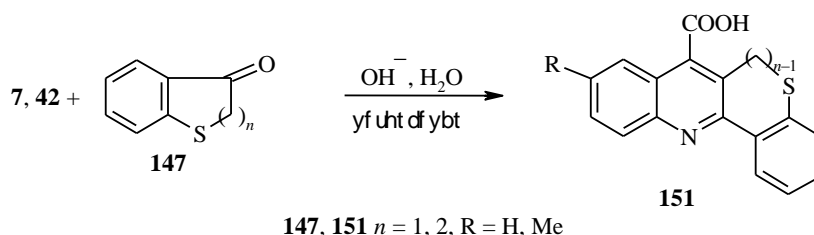
К рассматриваемым в настоящем разделе кетонам можно отнести также ди- и тригидроксипроизводные бензола, способные в условиях реакции образовывать таутомеры, содержащие кетогруппу. Так, в результате нагревания изатина **7** с резорцином в присутствии щелочи в воде была получена 3-гидроксиакридин-9-карбоновая кислота **145** [137]. Другие

производные акридин-9-карбоновой кислоты **146** были синтезированы с выходами 72–92% из флороглуцина (использовался в виде дигидрата) и изатинов **1**. Реакции проводились в присутствии NaOH [137, 138] или KOH [139] в воде.

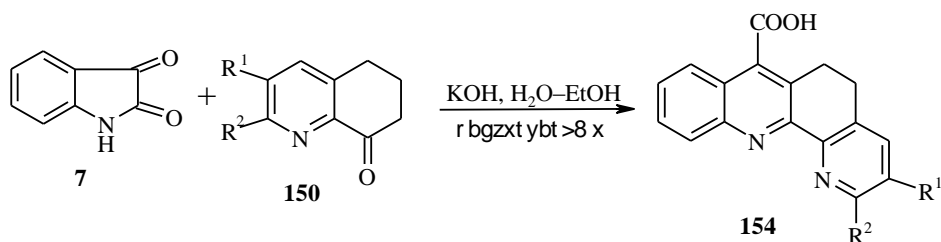


145 X = H [137]; **146** X = OH, продолжительность 5 ч, R = H [137, 139]; 5-F, 6-F, 7-F [138]

В реакции Пфитцингера изучены и гетероциклические кетоны **147** [130, 140], **148** [52], **149** [141, 142], **150** [143]. Строение последних и образующихся продуктов **151–154**, а также условия реакций приведены на схемах (см. ниже). Среди полученных соединений следует отметить кислоты **153** (выходы ~70%), ингибирующие индуцированное маслами воспламенение хлопка.

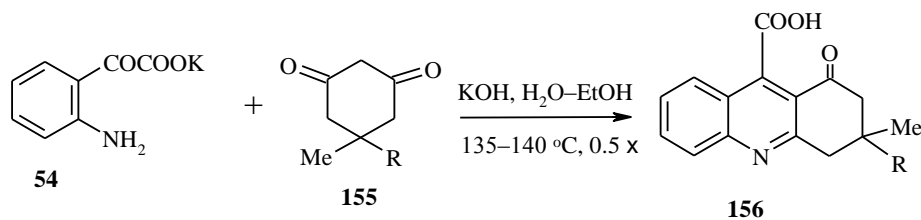


R: H, Cl, Br, Me



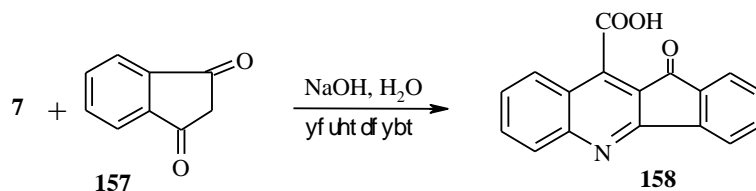
$R^1 + R^2: (\text{CH}_2)_4, \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$. Выходы до 78%

Имеются немногочисленные примеры участия в реакции Пфитцингера циклических дикетонов. Во всех описанных случаях были получены продукты взаимодействия с изатином лишь одной карбонильной группы этих соединений. Так, в результате реакции с дикетонами **155** соли **54** (предварительно полученной из изатина **7**) образуются кетокислоты **156** [42].

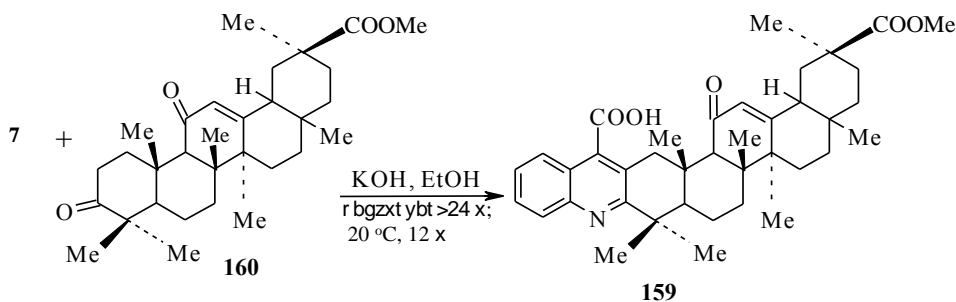


R: H, Me

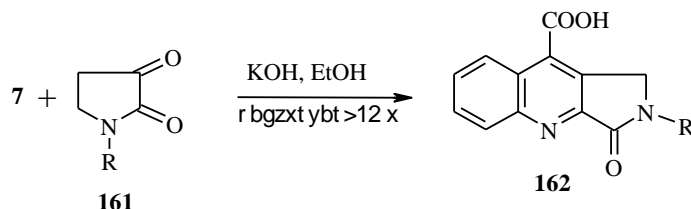
Из 1,3-индандиона **157** и изатина **7** синтезирована кетокислота **158** [130].



Соединение ряда тритерпеноидов – кетометилглицирретат **159**, содержащий семь шестичленных конденсированных колец, образуется с выходом 42% в результате конденсации изатина **7** с дикетоном **160** [144]. При проведении реакции в бутаноле, вместо этанола, взаимодействие протекает быстрее, но выход соединения **159** оказывается ниже из-за процессов осмоления.



Нагревание изатина **7** с N-производными пирролидин-2,3-диона **161** приводит к образованию продуктов конденсации **162** с выходами 71% или 84% [145].

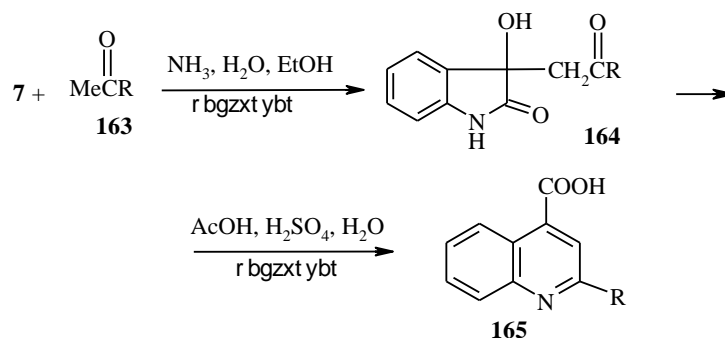


R (выход, %): C₆H₁₁ (71), CH₂Ph (84)

6. Реакции, родственные реакции Пфитцингера

В данном разделе обобщены результаты исследований, в которых разрабатывались иные пути синтеза производных хинолин-4-карбоновой кислоты, в том числе разнообразных 2-хинолон-4-карбоновых кислот. Эти превращения осуществлены главным образом на основе различных замещенных оксиндолов или изатинов.

Известный способ синтеза производных хинолин-4-карбоновой кислоты состоит в альдольной конденсации изатинов с кетонами, имеющими активированную группу CH₂, в присутствии оснований и дальнейшей рециклизации продуктов конденсации (или некоторых их последующих превращений) в целевые соединения. Так, из кетонов **163** и изатина **7** в присутствии аммиака с хорошими выходами образуются кетоны **164**, которые при нагревании в кислой среде превращаются в 2-замещенные хинолинкарбоновые кислоты **165** [23, 76].



R = C₆H₄R¹; R¹ (продолжительность, ч): H, 3-NH₂ (5), 3-NO₂, 4-NO₂ (16), 4-Ph (20), 4-C₆H₄NO₂-p (16); R = R¹, тиенил-2, R¹ (продолжительность, ч): H, тиенил-2 (5), тиенил-2 (9), 4-NO₂, 5-NO₂ (12), адамантил-1 (3–5). Выходы 52–92%

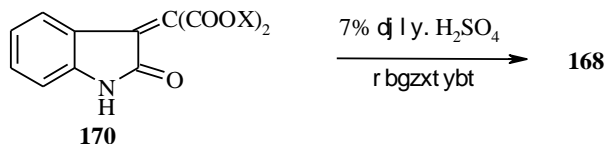
Однако подобные соединениям **164** кетоны **166** и **167** – продукты конденсации изатина **7** с динитрилом малоновой кислоты или фенилуксусным эфиром, соответственно, были превращены в 2-хинолон-4-карбоновую ки-

слоту **168** или ее 3-фенилпроизводное **169** [146].



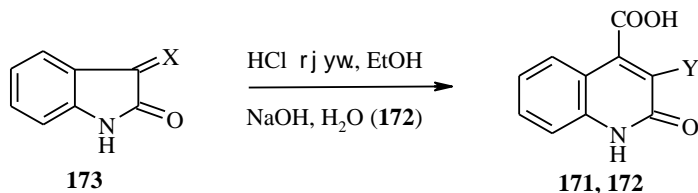
166 X = CH(CN)₂ (10% водн. NaOH), **168** R = H;
167 X = CH(Ph)COOEt (конц. HCl, EtOH), **169** R = Ph

Кислота **168** была также получена подкислением HCl диаммонийной соли **170** (X = NH₄) или кипячением серебряной соли **170** (X = Ag) с серной кислотой [147].

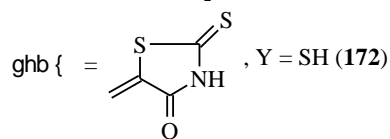


X = NH₄, Ag

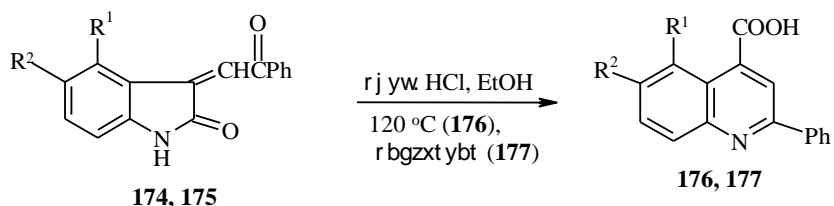
Производные соединения **168** – 3-карбокси- и 3-меркаптозамещенные **171** [146] и **172** [148] синтезированы из оксиндолов общей формулы **173**.



Ghb X = C(R) CN (R = CONH₂, CN), Y = COOH (**171**);

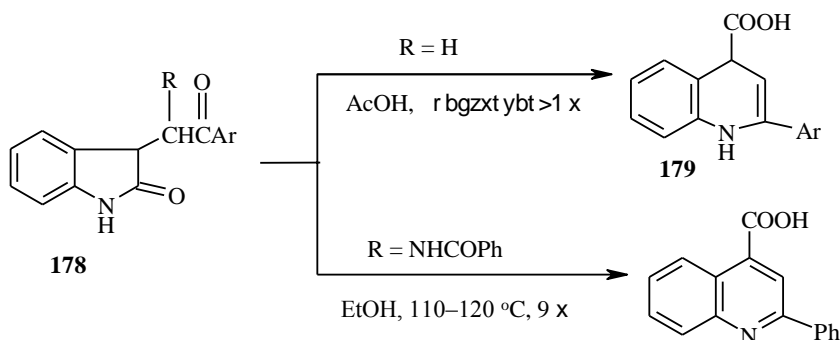


Если в оксиндолах **174** или бензоксиндоле **175** заместителем в положении 3 является группа СНСOPh, то при их нагревании в спирте с конц. HCl образуются 2-фенилзамещенные хинолин-4-карбоновые кислоты **176** [149] или бензохинолин-4-карбоновые кислоты **177** [150] соответственно. В условиях реакции Пфитцингера соединение **174** (R = H) не превращается в соответствующую кислоту **176** [149].



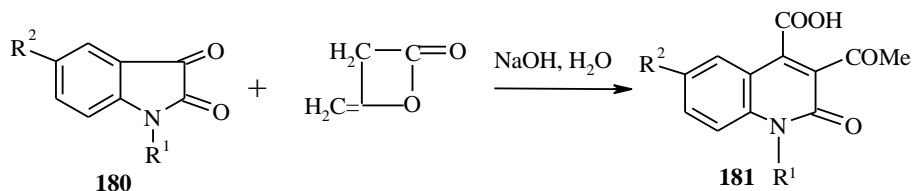
174, 176 R¹ = H, R² (продолжительность, ч), выход, %: H (2.0), 72; Me (2.0), 95;
Cl (12.5), 65; Br (6.0), 85

Производные оксиндола **178** (R = H) при нагревании в кислой среде рециклизуются в 2-арил-1,4-дигидрохинолин-4-карбоновые кислоты **179** или в 2-фенилхинолин-4-карбоновую кислоту (цинхофен) [151].



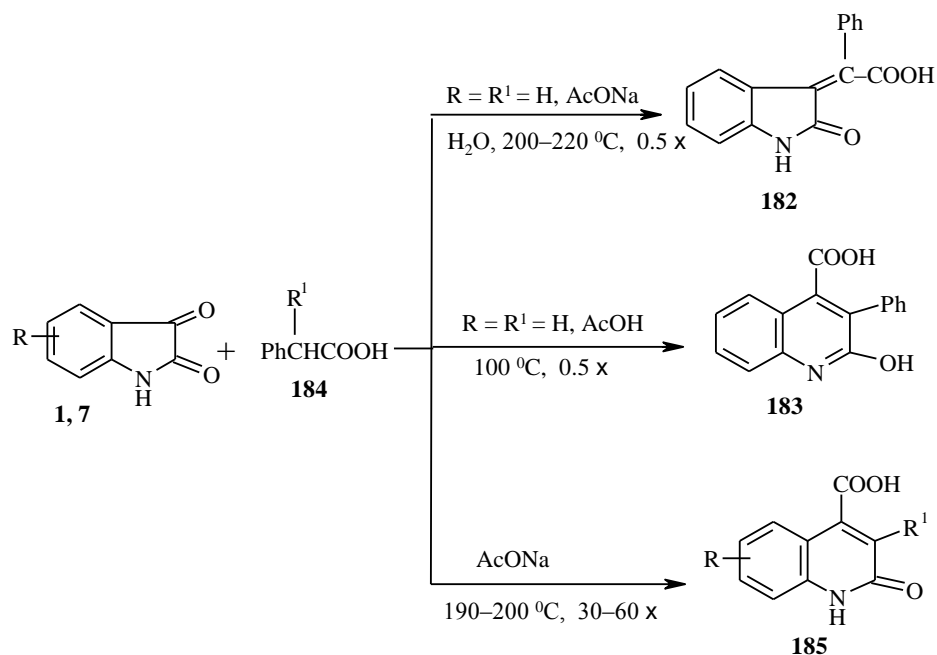
Ar: Ph (выход 98%), C₆H₄R¹-4 (R¹ = Me, Cl, Br)

Ниже рассмотрены работы, в которых изучались реакции изатинов с различными реагентами, приводящие, главным образом, к производным 2-хинолон-4-карбоновой кислоты. Конденсацией изатинов **180** с дикетеном получены ацилированные по положению 3 хинолонкарбоновые кислоты **181** [152].



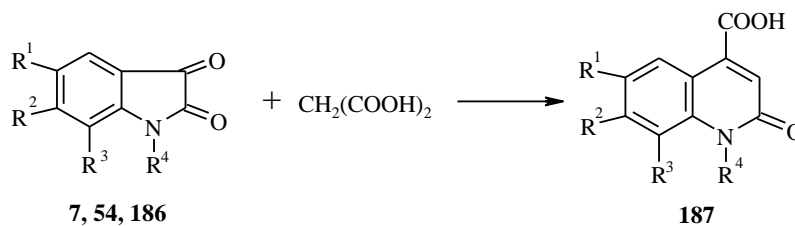
R¹, R², выход, %: H, H, 43; H, Me, 47; Me, H, 8

По имеющимся данным, взаимодействие изатинов с фенилуксусной кислотой в разных условиях приводит к разным продуктам. Так, в работе 1893 года [153] впервые описана реакция этой кислоты с изатином **7** в присутствии ацетата натрия и полученному продукту приписана формула **182**. Взаимодействие тех же реагентов при нагревании в уксусной кислоте привело к 2-гидрокси-3-фенилхинолин-4-карбоновой кислоте **183** [154]. В более поздних работах [155–157] в результате нагревания изатинов **1** или **7** с указанной кислотой или ее производными **184** в присутствии ацетата натрия были получены замещенные хинолонкарбоновые кислоты **185**.



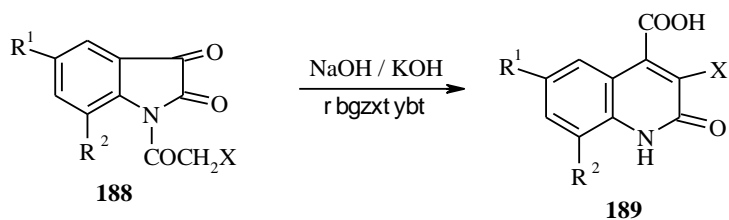
185, R, R¹, выход, %: 5-I, H, н/у [155]; H, OMe, 52 [156]; 5-F, OMe, 49; 5-Cl, OMe, 47; 5-Br, OMe, 35; 5-I, OMe, 26; 6-F, OMe, 58; 6-Cl, OMe, 54; 6-Br, OMe, 81; 6-I, OMe, 81 [157]

При взаимодействии изатинов **7** [154, 155], **54** [17, 154, 155] или **186** [155, 158, 159] с малоновой кислотой в присутствии ацетата натрия [155, 158] или в уксусной кислоте [17, 154, 155, 159] продуктами реакций оказались 2-гидроксихинолин-4-карбоновые кислоты, существующие обычно в виде производных хинолона-2 **187**, как результат декарбоксилирования первоначально образующихся дикарбоновых кислот. Соединение **187** с R = R¹ = R² = H, R³ = Me заявлено в качестве регулятора роста растений (Aureogysin) [158].



R⁴ = H, R¹, R², R³, выход, %: I, H, H, 100 [17]; H, H, H, 100; Br, H, H, 100; Br, H, Br, 100; Br, H, Br, 88 [154]; I, H, H (кипячение, 5 ч), 65 [155]; R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = Me [155]; R⁴ = CH₂CH₂CN [159]

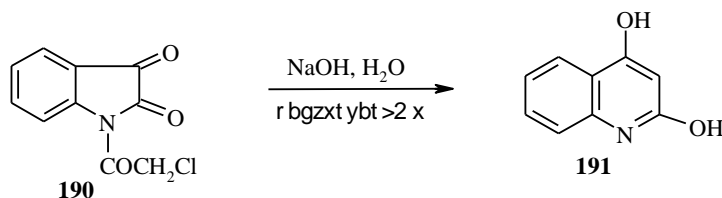
Для превращения изатинов в производные хинолин-4-карбоновой кислоты часто используется рециклизация N-ацелизатинов. Последние получают обработкой изатинов хлорангидридами или ангидридами карбоновых кислот. Ниже суммированы имеющиеся в литературе сведения о превращении ацильных производных общей формулы **188** в хинолонкарбоновые кислоты **189** [12, 14, 155, 160–168].



X, R¹, R², (продолжительность): H, H, H, (1–4 ч) [160–163]; H, F, H, (1 ч); H, OMe, H, (1 ч); H, H, OMe, (1 ч) [12, 14, 155, 164]; Ph, H, H, (5 мин) [155]; CH=CH₂, H, H, (30 мин) [165–167]; Me, H, H, (1 ч) [170]

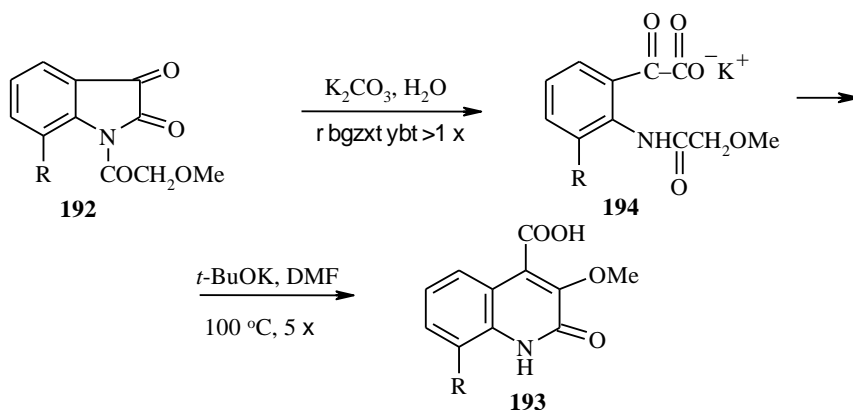
Описанная рециклизация была использована для синтеза меченной изотопом ¹³C в положении 2 или 3 2-хинолон-4-карбоновой кислоты из продуктов ацилирования изатина **7** хлорангидридами CH₃¹³COCl или H₃¹³CCOCl соответственно [168].

Совершенно другой продукт реакции образуется в указанных выше условиях из N-хлорацетильного производного **190**: при его кипячении в водном растворе едкого натра с выходом 56–70% был получен 2,4-дигидроксихинолин **191** [169].



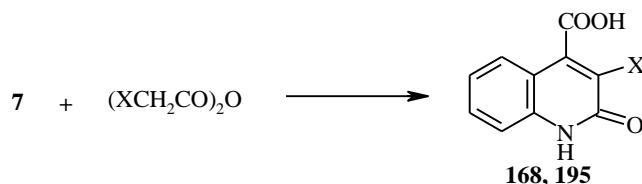
По данным других авторов [170], в результате указанной реакции образуется смесь 3-гидроксихинолона-2 (15%) и 4-гидроксихинолона-2 (15%).

Превращение N-ацилхинолинов **192** – продуктов ацилирования изатинов ангидридом метоксиуксусной кислоты в 3-метоксизамещенные хинолонкарбоновые кислоты **193** было осуществлено в иных условиях: производные **192** были превращены в соли **194**, циклизация которых при нагревании с *t*-BuOK в ДМФА привела к соединениям **193** [171].



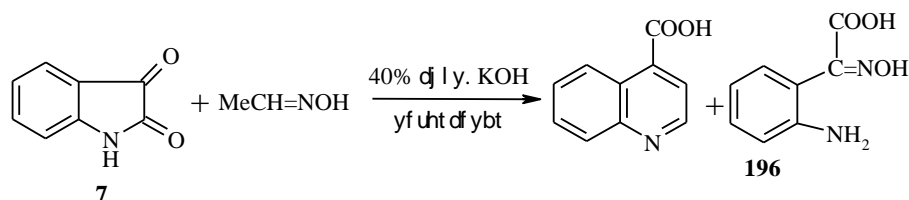
R, выход (%) **192**, **193**: H, 77, 75; Cl, 71, 76

Синтез производных хинолина из изатинов и ангидридов карбоновых кислот можно проводить и без выделения промежуточных N-ацильных производных. Так, незамещенная хинолон-2-карбоновая кислота, содержащая изотоп углерода ^{14}C в положении 3, синтезирована конденсацией изатина **7** с ангидридом $(\text{H}_3^{14}\text{CCO})_2\text{O}$ [172]. Незамещенная кислота **168** [163] и ее 3-арилпроизводные **195** [173, 174] были получены в результате непосредственного нагревания изатина **7** с соответствующими ангидридами.

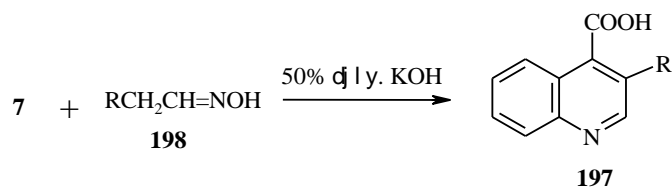


X (условия реакции): H (NaOAc, автоклав, 180–190 °C, 5–10 ч, 210–220 °C, 1–2 ч) [163]; Ph (180–190 °C, 3 ч) [173]; $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$ (180–190 °C, 5 ч в PhNO_2) [174]

В связи с тем, что для проведения реакции Пфитцингера необходим большой избыток щелочи, в ней не удается использовать алифатические альдегиды, которые в этих условиях легко полимеризуются. Однако указанные затруднения удалось преодолеть использованием альдоксимов. Так, Пфитцингер нагревал изатин **7** с оксимом ацетальдегида в присутствии едкого кали в воде и получил хинолин-4-карбоновую кислоту наряду с оксимом изатовой кислоты **196** [175].

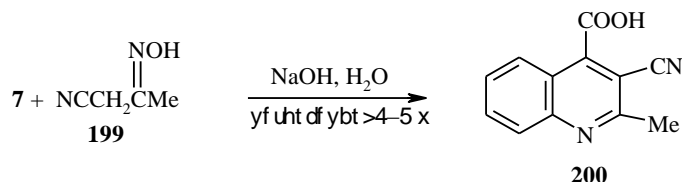


3-Алкилзамещенные хинолин-4-карбоновые кислоты **197** синтезируются конденсацией изатина **7** с альдоксимами **198** [176].

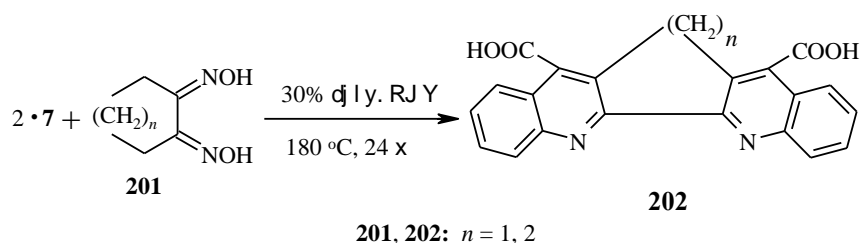


R, температура, °C, (продолжительность, ч), выход, %: C_5H_{11} , 105–110, (62), 19; C_8H_{17} , 115–120, (24), 28

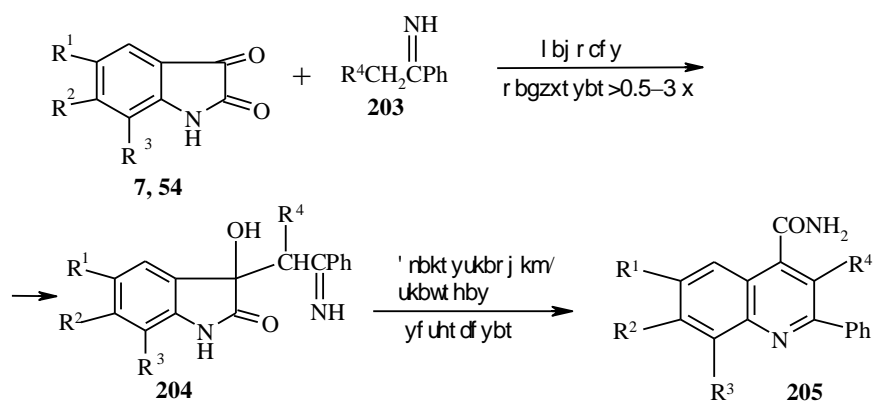
В реакцию Пфитцингера способны вступать и кетоксимы, содержащие рядом с оксимной группировкой группу CH_2 . Так, при взаимодействии изатина **7** с кетоксимом **199** с выходом 50% образуется 2-метил-3-цианохинолин-4-карбоновая кислота **200** [177].



Конденсация изатина **7** с оксимами циклических diketонов **201** привела к дикарбоновым кислотам **202** (выходы 22–23%) [178].

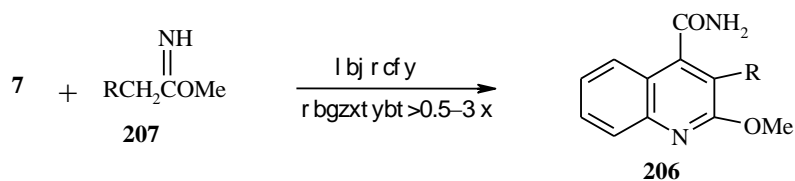


Изатины **7**, **54** реагируют с имидами **203** в кипящем диоксане с образованием продуктов альдольной конденсации **204**, которые при нагревании в этиленгликоле или глицерине рециклизуются в амиды хинолин-4-карбоновых кислот **205** [179].

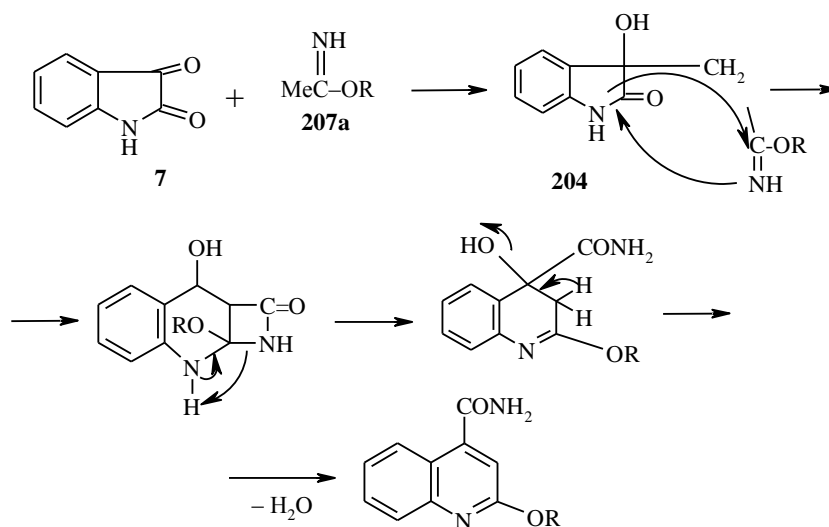


$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$, растворитель, (температура, $^\circ\text{C}$), выход продукта **205**, %:
 Н, Н, Н, Ме, этиленгликоль, (197), 82; Cl, Н, Cl, Ме, глицерин, (290), 65;
 Н, Cl, Ме, Ме, глицерин, (230), 81; NO_2 , Н, Н, Ме, глицерин, (245), 95; Н, Н, Н, Et,
 этиленгликоль, (197), 75

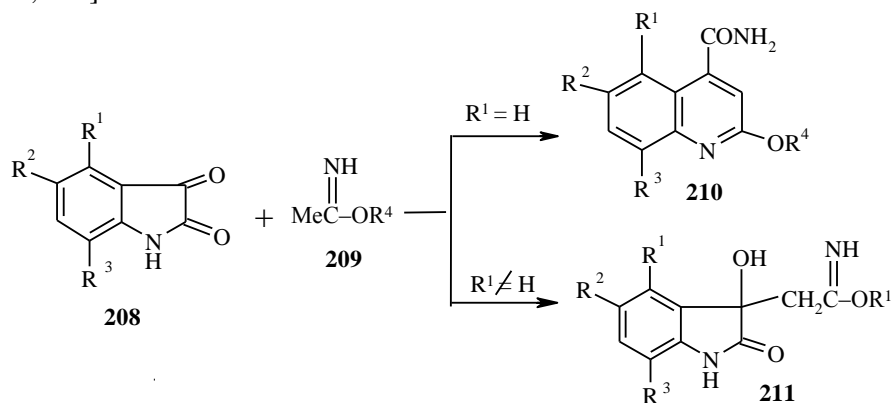
2-Метоксизамещенные амиды **206** синтезированы при использовании в реакции с изатином **7** иминоэфиров **207** [179]. В той же работе приводится предполагаемый механизм реакции.



R, выход, %: Me, 58; (CH₂)₃CN, 44; Ph, 71; 4-NHC₆H₄CH₂COOH, 62; 4-NHC₆H₄SO₃H, 35; Cl, 26; CH₂CN, 58; (CH₂)₂CN, 29

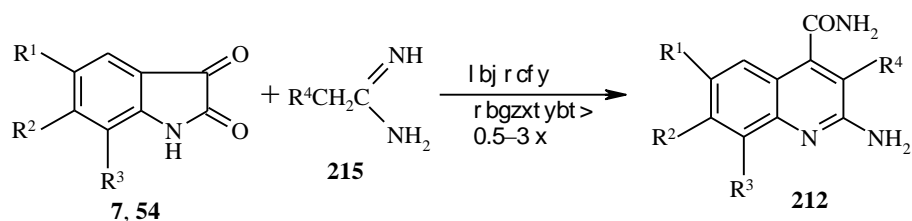


В случае конденсации изатинов **208** с иминоэфирами **209** при большом избытке последних было установлено, что амиды **210** образуются только с изатинами, не имеющими заместителя в положении 4 (R = H). Если R ≠ H, процесс останавливается на первой стадии и образуются соединения **211** [180, 181].

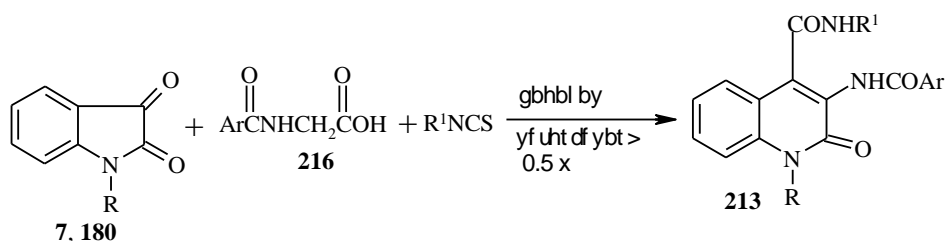


R¹ = H, R² = H, Cl, Br, NO₂, Me; R³ = H, Cl, Br; R⁴ = Me, Et. Продолжительность, мин: 5–10 [180]; 30 [181]. Выходы продукта **209** 46–71%

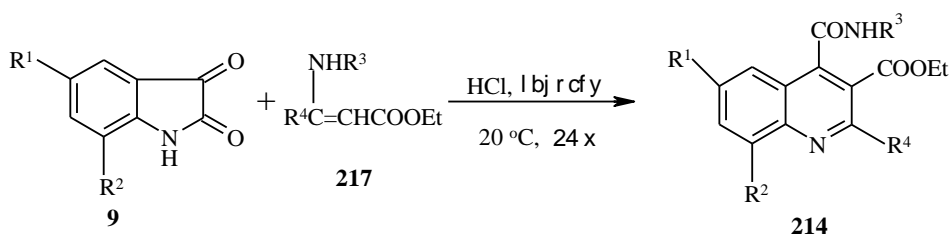
Приведенные ниже схемы также иллюстрируют синтез различных амидов замещенных хинолин- и хинолонкарбоновых кислот **212–214** взаимодействием изатинов **7**, **9**, **54**, **180** с амидинами **215** [179], ацилированными аминокислотами **216** и изотиоцианатами [182], а также енаминами **217** [183].



$R^1 = \text{H, Cl, Br, NO}_2$; $R^2 = \text{H, Cl}$; $R^3 = \text{H, Cl, Br, Me}$; $R^4 = \text{H, Me, Ph}$. Выходы 46–94%

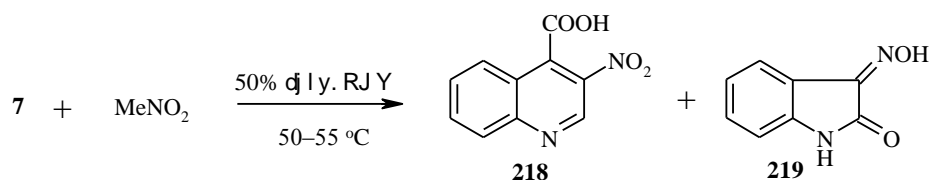


R, R^1, Ar , температура, °C: H, Me, Ph , 130–140; H, Ph, Ph , 140–150; Me, Ph, Ph , 140–150; $\text{H, Ph, C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, 140–150. Выходы 29–49%

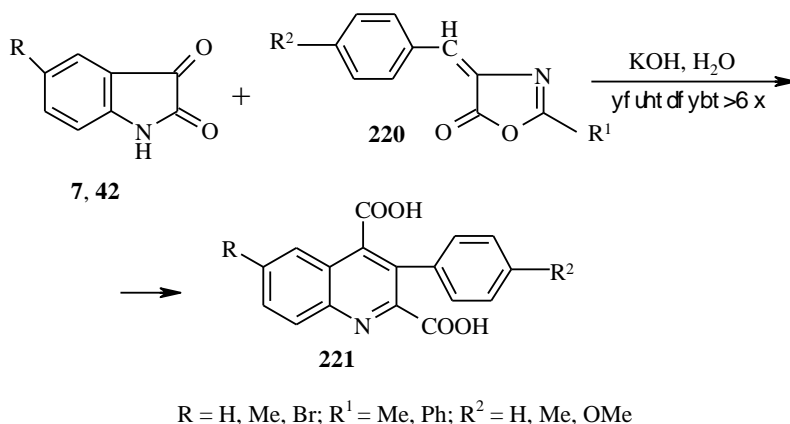


$R^1 = \text{Cl, Br, NO}_2$; $R^2 = \text{H, Cl, Br}$; $R^3 = \text{H, Me}$; $R^4 = \text{Me, Ph}$. Выходы 25–85%

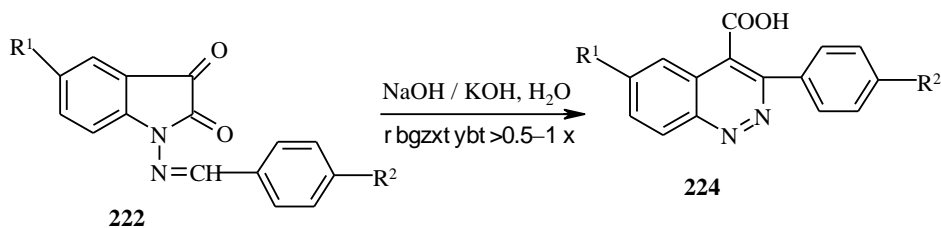
Под действием 50% водного едкого кали из эквимолекулярных количеств изатина **7** и нитрометана образуются кислота **218** и оксим **219**, а при двукратном избытке нитрометана продуктом реакции оказывается только последнее соединение [184].



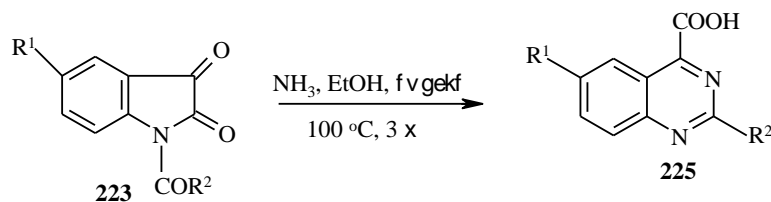
Конденсацией изатинов **7**, **42** с производными оксазолон **220** в присутствии KOH в воде синтезированы дикарбоновые кислоты **221** (выходы 55–88%) [185].



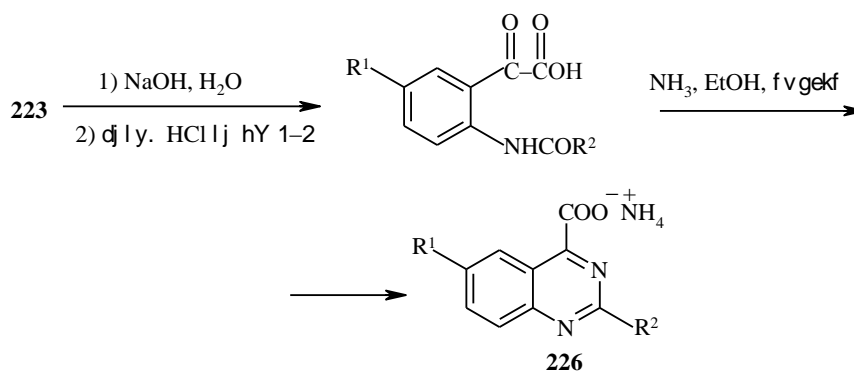
В заключение следует упомянуть о работах, в которых изучены реакции рециклизации производных изатина **222** и **223** в циннолин- [186–188] или хиназолин-4-карбоновые кислоты [189] **224**, **225** и **226** соответственно. Эти превращения представлены на приведенных ниже схемах.



R^1, R^2 : H, H, (выход 75–80%); Me, H, (5 ч, выход 100%) [186]; H, Me; H, OMe; H, F; Me, Cl; OMe, H [187]; H, Cl [188]



R, R^1 (выход, %): H, H, (70); F, H, (80)



R, R¹ (выход, %): H, H (85); F, Me (70)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. W. Pfitzinger, *J. Prakt. Chem.*, **33** [2], 100 (1886).
2. *Гетероциклические соединения*, ред. Р. Эльдерфилд, Изд-во иностр. лит., Москва, 1954, **3**, с. 164.
3. *Гетероциклические соединения*, ред. Р. Эльдерфилд, Изд-во иностр. лит., Москва, 1955, **4**, с. 36.
4. *Изатин и его производные*, Штинца, Кишинев, 1977, с. 228.
5. F. D. Popp, in *Adv. Heterocycl. Chem.*, Ed. A. R. Katritzky, A. J. Boulton, Acad. Press, New York, San Francisco, London, 1975, **18**, 2.
6. W. Pfitzinger, *J. Prakt. Chem.*, **38** [2], 582 (1888).
7. W. Pfitzinger, *J. Prakt. Chem.*, **56** [2], 283 (1897).
8. П. Н. Рабинович, В. К. Дзиркал, *Хим.-фарм. пром.*, 271 (1933).
9. T. Ujiie, *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 461 (1966).
10. Р. С. Беленькая, В. В. Лапачев, А. Е. Липкин, *Хим.-фарм. журн.*, **9**, № 7, 13 (1975).
11. В. Б. Брасюнас, Т. А. Андреянова, Т. С. Сафонова, Н. П. Соловьева, К. Ф. Турчин, Ю. Н. Шейнкер, *XTC*, 819 (1988).
12. J. Halberkann, *Berichte*, **54**, 3079 (1921).
13. G. Y. Sarkis, *J. Chem. Eng. Data*, **17**, 388 (1972).
14. V. Q. Yen, Ng. Ph. Buu-Hoi, N. D. Xuong, *J. Org. Chem.*, **23**, 1858 (1958).
15. E. R. Buchman, H. Sargent, T. C. Myers, J. A. Seneker, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2692 (1946).
16. Ng. Ph. Buu-Hoi, R. Royer, *J. Chem. Soc.*, 106 (1948).
17. W. Borsche, H. Weussman, A. Fritzsche, *Berichte*, **57**, 1770 (1924).
18. W. Borsche, M. Wagner-Roemmich, *Liebigs Ann. Chem.*, **544**, 274 (1940).
19. Ng. Ph. Buu-Hoi, *J. Chem. Soc.*, 795 (1946).
20. C. F. Koelsch, *J. Org. Chem.*, **16**, 1362 (1951).
21. C. Enhelhard, *J. Prakt. Chem.*, **57** [2], 467 (1898).
22. W. Borsche, O. Vorbach, *Liebigs Ann. Chem.*, **37**, 22 (1938).
23. И. К. Моисеев, М. Н. Земцова, П. Л. Трахтенберг, Д. А. Куликова, И. П. Скобкина, Г. Н. Нецадин, Н. В. Остапчук, *Хим.-фарм. журн.*, **22**, 1448 (1988).
24. Ng. Ph. Buu-Hoi, R. Royer, Ng. D. Xuong, P. J. Jacquignon, *J. Org. Chem.*, **18**, 1209 (1953).
25. Le-van-Thoi, *Ann. Chim. (Paris)*, **10**, 35 (1955).
26. Sh. D. Lesesne, H. R. Henze, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 1897 (1942).
27. A. F. Isbell, H. R. Henze, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 2096 (1944).
28. H. R. Henze, D. W. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4580 (1954).
29. D. W. Rangnekar, G. R. Shenoy, *Dyes and Pigm.*, **8**, 281 (1987); *РЖХим*, 21249 (1987).
30. J. Braun, W. Gmelin, A. Schueltheiss, *Berichte*, **56**, 1344 (1923).
31. M. N. Palmer, P. S. McIntyre, *J. Chem. Soc. B*, 539 (1969).

32. G. B. Crippa, E. Scevola, *Gazz. Chim. Ital.*, **67**, 119 (1937).
33. H. R. Henze, J. W. Melton, E. O. Forman, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2622 (1948).
34. L. B. Cross, H. R. Henze, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 2730 (1939).
35. A. M. Dowell, H. S. Mc Cullough, P. K. Calaway, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 226 (1948).
36. R. L. Sublett, P. K. Calaway, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 674, (1948).
37. N. Okuda, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **71**, 1275 (1951).
38. J. A. Knight, H. K. Porter, P. K. Calaway, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1893 (1944).
39. P. K. Calaway, H. R. Henze, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 1355 (1939).
40. O. Newel, P. K. Calaway, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 116 (1947).
41. Yu. Miura, S. Takaku, Yu. Noda, Jpn. Pat. 0296566; *Chem. Abstr.*, **113**, 132016 (1990).
42. G. Stefanović, M. Pavičić-Woss, L. Lorenc, M. L. Mihailović, *Tetrahedron*, **6**, 97 (1959).
43. A. Godard, G. Quéguiner, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 27 (1984).
44. А. Л. Гершунс, А. А. Павлюк, *Укр. хим. журн.*, **30**, 1086 (1964).
45. J. A. Gainor, St. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **47**, 2833 (1982).
46. Th. S. Work, *J. Chem. Soc.*, 426 (1942).
47. A. E. Senear, H. Sargent, J. F. Mead, J. B. Koepfli, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2695 (1946).
48. Э. Дж. Крэнго, Ч. М. Робб, *Синтез органических препаратов*, **12**, 123 (1964).
49. E. J. Cragoe, Ch. M. Robb, M. D. Bealor, *J. Org. Chem.*, **18**, 552 (1953).
50. H. S. Shapiro, Пат. США, 4268513; *РЖХим*, 20127 П (1982).
51. R. W. Irvine, J. C. Summers, W. C. Taylor, *Austr. J. Chem.*, **36**, 1419 (1982).
52. R. F. C. Brown, K. J. Coulston, F. W. Eastwood, M. R. Moffat, *Tetrahedron*, **48**, 7763 (1992).
53. A. M. El-Abbady, M. A. Omara, N. G. Kandil, *Rev. Roum. Chim.*, **18**, 899 (1973).
54. M. Th. Nguyen, Th. H. Nguyen, S. Mangnomech, *Tap Chi Hao Hoc.*, **22**, 12 (1984); *Chem. Abstr.*, **103**, 53923 (1985).
55. Buu-Hoi, R. Royer, *Compt. rend.*, **223**, 806 (1946).
56. А. Н. Кост, М. А. Юровская, Н. М. Тхао, *ХГС*, 1512 (1975).
57. А. Н. Кост, М. А. Юровская, М. Т. Нгуен, А. с. СССР 513032; *РЖХим*, 70143 П (1977).
58. Г. Т. Татевосян, А. Г. Терзян, С. П. Экмекджан, *Изв. АН АрмССР*, 235 (1964).
59. Ch. Kaneko, H. Fujii, Sh. Kawai, K. Hashiba, Yo. Karasawa, M. Wakai, R. Hayashi, M. Samei, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 74 (1982).
60. J. Braun, G. Hahn, *Berichte*, **56**, 2343 (1923).
61. M. M. Rapport, A. E. Senear, J. F. Mead, J. B. Koepfli, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2697 (1946).
62. W. Langenbeck, D. Heuchel, *Monatsh. Chem.*, **98**, 535 (1967).
63. J. Braun, L. Brauns, *Berichte*, **60**, 1253 (1927).
64. H. Waldmann, *J. Prakt. Chem.*, **147**, 338 (1936).
65. Ng. Ph. Buu-Hoi, P. Jacquignon, *Compt. rend.*, **244**, 786 (1957).
66. R. J. Bass, *Chem. Ind. (London)*, 849 (1973).
67. A. Ermili, R. Giuliano, *Gazz. Chim. Ital.*, **89**, 517 (1959).
68. P. Kränzlein, *Berichte*, **70**, 1776 (1937).
69. R. F. Brown, Th. L. Jacobs, S. Winstein, M. C. Kloetzel, E. C. Spaeth, W. H. Florsheim, J. H. Robson, E. F. Levy, G. M. Bryan, A. B. Magnusson, S. J. Miller, M. L. Ott, J. A. Terek, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2705 (1946).
70. E. R. Buchman, Ch. M. McCloskey, J. A. Senecker, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 380 (1947).
71. E. Rosenberg, Fr. Pat. 2166297; *Chem. Abstr.*, **80**, 27120 (1974).
72. M. Jancevska, V. Prisaganec, *Croat. Chem. Acta*, **46**, 65 (1974).
73. H. G. Lindwall, J. Bades, I. Weinberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 317 (1931).
74. Ch. Prevost, J. Filippi, P. Grammaticakis, *Compt. rend.*, **258**, 954 (1964).
75. Ш. А. Аветян, А. С. Азарян, А. А. Ароян, *Арм. хим. журн.*, **26**, 763 (1973).
76. Р. С. Беленькая, Е. И. Бореко, М. Н. Земцова, М. И. Калинина, М. М. Тимофеева, П. Л. Трахтенберг, В. М. Челнов, А. Е. Липкин, В. И. Вотяков, *Хим.-фарм. журн.*, **15**, № 3, 29 (1981).
77. W. Steinkopf, H.-J. Petersdorff, *Liebigs Ann. Chem.*, **543**, 119 (1939).
78. Buu-Hoi, R. Royer, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **14**, 820 (1947).
79. J. A. Freek, G. H. Harnest, N. H. Leake, T. A. Martin, R. J. Rowlett, J. M. Salsbury, N. H. Shearer, J. D. Smith, J. W. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1813 (1946).
80. Ng. Ph. Buu-Hoi, *J. Chem. Soc.*, 2882 (1949).
81. Ng. Ph. Buu-Hoi, P. Cagniant, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **13**, 123, (1946).
82. Nguyen-Hoan, Buu-Hoi, *Compt. rend.*, **224**, 1363 (1947).

83. V. Parrini, *Gazz. Chim. Ital.*, **88**, 24 (1958).
84. E. R. Buchman, H. Sargent, T. C. Meyers, D. R. Howton, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2710 (1946).
85. J. S. Gillespie, R. J. Rowlett, R. E. Davis, *J. Med. Chem.*, **11**, 425 (1968).
86. A. Etienne, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 515 (1949).
87. E. A. Robinson, M. T. Bogert, *J. Org. Chem.*, **1**, 65 (1936).
88. Ng. Ph. Buu-Hoi, P. Cagniant, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **13**, 134 (1946).
89. Ng. Ph. Buu-Hoi, M. Sy M, J. Riche, *J. Org. Chem.*, **22**, 668 (1957).
90. G. P. Mueller, R. E. Stobaugh, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1598 (1950).
91. Ng. Ph. Buu-Hoi, R. Royer, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **13**, 374 (1946).
92. L. C. March, W. A. Romanchick, G. S. Bajwa, M. M. Jouilie, *J. Med. Chem.*, **16**, 337 (1973).
93. Б. И. Ардашев, А. С. Зарифьян, Г. Г. Глуховец, *ХТС*, 525 (1972).
94. M. Colonna, *Boll. sci. facolta chim. ind. Univ. Bologna*, **6**, 26 (1948); *Chem. Abstr.*, **44**, 1985 (1950).
95. D. P. Hesson, US Pat. 4680299; *РЖХим*, 14О114П (1988).
96. N. R. Ackerman, R. R. Harria, S. E. Loveless, R. H. Neubauer, Пат. США, 4861783; *РЖХим*, 17053П (1990).
97. N. R. Ackerman, B. D. Jaffee, S. E. Loveless, R. H. Neubauer, EPV Pat. 339485; *Chem. Abstr.*, **113**, 109314 (1990).
98. R. D. Garrett, H. R. Henze, *J. Med. Chem.*, **9**, 976 (1966).
99. E. J. Cragoe, M. D. Bealor, Ch. M. Robb, C. Ziegler, J. M. Sprague, *J. Org. Chem.*, **18**, 561 (1953).
100. L. H. Sutherland, A. E. Sloboda, R. G. Child, J. F. Poletto, D. W. Powell, EPV Pat. 305952; *Chem. Abstr.*, **111**, 97106 (1989).
101. M. De Clercq, Buu-Hoi, *Compt. rend.*, **227**, 1251 (1948).
102. M. De Clercq, Buu-Hoi, *Compt. rend.*, **227**, 1377 (1948).
103. H. B. Shivarama, U. K. Ventkatramana, *Curr. Sci.*, **57**, 79 (1988); *РЖХим*, 16Ж 198 (1988).
104. R. E. Holmes, Пат. США 3799929; *РЖХим*, 2О 87П (1975).
105. P. Cagniant, A. Deluzarche, *Compt. rend.*, **223**, 1148 (1946).
106. P. Cagniant, A. Deluzarche, *Compt. rend.*, **225**, 455 (1947).
107. Ng. Ph. Buu-Hoi, Nguen-Hoan, *Rec. trav. chim.*, **67**, 309 (1948).
108. М. Н. Земцова, П. Л. Трахтенберг, А. Е. Липкин, Т. Б. Рыскина, *Хим.-фарм. журн.*, **7**, № 8, 13 (1973).
109. W. Steinkopf, H. Engelmann, *Liebigs Ann. Chem.*, **546**, 205 (1941).
110. M. Th. Nguyen, V. C. Pham, T. H. Le, Nh. N. Truong, *Tap Chi Hoa Hoc.*, **21**, № 3, 27 (1983); *Chem. Abstr.*, **100**, 138919 (1984).
111. H. Gilman, L. Tolman, S. P. Massie, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2399 (1946).
112. G. J. Atwell, B. C. Baguley, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **32**, 396 (1989).
113. G. Sarodnick, G. Kempfer, *Pharmazie*, **40**, 384 (1985).
114. А. Л. Гершунс, П. Я. Пустовар, *ХТС*, 641 (1971).
115. А. Л. Гершунс, А. Н. Бризицкая, П. Я. Пустовар, *ХТС*, 1536 (1973).
116. Ng. Ph. Buu-Hoi, R. Royer, *Rec. trav. chim.*, **67**, 175 (1948).
117. J. Servoin-Sidoine, M. Montaigne-Lepine, G. Saint-Ruf, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1460 (1973).
118. W. Borsche, *Liebigs Ann. Chem.*, **377**, 70 (1910).
119. N. P. Buu-Hoi, T. B. Loc, N. D. Xuong, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 174 (1958).
120. Л. Е. Холодов, Г. П. Сырова, В. Г. Яшунский, *ХТС*, 78 (1970).
121. M. Los, W. H. Stafford, *J. Chem. Soc.*, 1680 (1959).
122. И. Ф. Тищенко, Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, *ХТС*, 102 (1971).
123. M. Cirje, *Rev. Roum. Chim.*, **18**, 1013 (1973).
124. *Синтез гетероциклических соединений*, вып. 9, Изд-во АрмССР, Ереван, 1972, с. 74.
125. А. П. Стурис, Ю. А. Банковский, *Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим.*, 740 (1989).
126. W. E. Hahn, D. Tomczyk, *Lodz. Towarz. Nauk. Wydzial III. Acta Chem.*, **8**, 61 (1962); *Chem. Abstr.*, **59**, 7488^b (1963).
127. Ng. Ph. Buu-Hoi, P. Jacquignon, T. B. Loc, *J. Chem. Soc.*, 738 (1958).
128. P. Jacquignon, Ng. Ph. Buu-Hoi, *J. Org. Chem.*, **22**, 72 (1957).
129. N. Ph. Buu-Hoi, R. Royer, *Rec. trav. chim.*, **66**, 305 (1947).
130. E. Noelting, A. Herzbaum, *Berichte*, **44**, 2585 (1911).
131. Ng. Ph. Buu-Hoi, P. Cagniant, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **11**, 343 (1944).

132. F. A. Al-Tai, A. M. El-Abbady, A. S. Al-Tai, *J. Chem. U. A. R.*, **10**, 339 (1967); *Chem. Abstr.*, **69**, 86801 (1968).
133. C. H. Behrens, US Pat. 4918077; *Chem. Abstr.*, **113**, 115114 (1990).
134. F. Suzuki, Yo. Nakasato, S. Hiroshi, T. Tadafumi, N. Hiroshi, PCT WO Pat. 95 09153; *Chem. Abstr.*, **123**, 256540 (1995).
135. A. Hassner, M. J. Haddadin, *J. Org. Chem.*, **27**, 1911 (1962).
136. Ng. Ph. Buu-Hoi, P. Cagniant, *Berichte*, **77**, 118 (1944).
137. W. H. Linnell, L. K. Sharp, Quan, *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 58 (1948); *Chem. Abstr.*, **42**, 5025 (1948).
138. R. R. Smolders, A. Waefelaer, R. Coomans, D. Francart, J. Hanuise, N. Vogel, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **91**, 33 (1982).
139. J. R. Hlubucek, E. Ritchie, W. C. Taylor, *Austr. J. Chem.*, **23**, 1881 (1970).
140. P. Cagniant, A. Deluzarche, *Compt. rend.*, **223**, 808 (1946).
141. J. Wang, B. Yin, G. Jiang, *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **12**, 59 (1991); *Chem. Abstr.*, **115**, 49457 (1991).
142. J. Wang, G. Jiang, W. Fang, J. Jin, *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi*, **22**, 103 (1991); *Chem. Abstr.*, **115**, 183138 (1991).
143. Г. А. Климов, В. А. Стоник, М. Н. Тиличенко, *ХТС*, 821 (1973).
144. Х.-О. Ким, М. И. Горяев, М. П. Ирисметов, В. Ф. Соломатина, *Изв. АН КазССР. Сер. хим.*, **25**, № 4, 39 (1975).
145. R. Madhav, Ph. L. Southwick, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 443 (1972).
146. E. Zrike, H. G. Lindwall, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 49 (1936).
147. H. G. Lindwall, A. J. Hill, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 735 (1935).
148. C. Graencher, C. Kouiniotis, *Helv. Chim. Acta*, **11**, 1241 (1928).
149. R. N. Du Puis, H. G. Lindwall, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 471 (1934).
150. E. Zrike, H. G. Lindwall, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 207 (1935).
151. R. N. Du Puis, H. G. Lindwall, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 2716 (1934).
152. О. М. Радул, С. М. Буханюк, М. А. Рехтер, Г. И. Жунгиету, И. П. Иванова, *ХТС*, 1427 (1982).
153. G. Gysae, *Berichte*, **26**, 2478 (1893).
154. W. Borsche, W. Jacobs, *Berichte*, **47**, 354 (1914).
155. J. A. Aeschlimann, *J. Chem. Soc.*, 2902 (1926).
156. Yo. Kawase, S. Yamaguchi, O. Maeda, A. Hayashi, I. Hayashi, K. Tabata, M. Kondo, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 487 (1979).
157. S. Yamaguchi, K. Tsuzuki, M. Kinoshita, Yu. Oh-hira, Yo. Kawase, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 281 (1989).
158. S. Takeuchi, A. Kawarada, Jpn. Pat. 76 41429; *Chem. Abstr.*, **85**, 73443 (1976).
159. F. J. Di Carlo, H. G. Lindwall, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 199 (1945).
160. Th. L. Jacobs, S. Winstein, G. B. Linden, J. H. Robson, E.F. Levy, D. Seymour, *Org. Synth.*, **3**, 456 (1955).
161. J. Büchi, H. Hurni, R. Lieberherr, *Helv. Chim. Acta*, **32**, 1806 (1949).
162. J. Büchi, X. Perlia, *Arzneim.-Forsch.*, **10**, 174 (1960).
163. R. A. Egli, C. Richter, *Helv. Chim. Acta*, **40**, 499 (1957).
164. H. Fukumi, K. Ohata, H. Matsushima, K. Arima, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **94**, 768 (1974).
165. P. Rajamanickam, P. Shanmugam, *Synthesis*, 541 (1985).
166. P.S. Mohan, P. Rajamanickam, A. Ayyasamy, R. K. J. Pracad, P. Shanmugam, *Indian J. Chem.*, **28B**, 270 (1989); *РЖХим*, 11Ж 255 (1990).
167. M. A. Baldwin, G. J. Langley, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **22**, 1233 (1985); *Chem. Abstr.*, **105**, 190871 (1986).
168. R. E. Lyle, D. E. Portlock, M. J. Kane, J. A. Bristol, *J. Org. Chem.*, **37**, 3967 (1972).
169. E. H. Huntress, J. Bornstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 745 (1949).
170. J. R. Price, L. W. Smith, *Austr. J. Chem.*, **6**, 139 (1956); *Chem. Abstr.*, **50**, 13019 (1956).
171. B. A. Johnsen, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.*, **38B**, 109 (1984).
172. N. K. Chaudhuri, O. Servando, M. S. Sung, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **22**, 117, (1985); *Chem. Abstr.*, **103**, 160362 (1985).
173. H. Hübner, *Berichte*, **41**, 482 (1908).
174. Sh. Yoshina, A. Tanaka, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **94**, 267 (1974).
175. W. Pfitzinger, *J. Prakt. Chem.*, **66** [2], 263 (1902).

176. M. Haring, G. Stille, *Helv. Chim. Acta*, **44**, 642 (1961).
177. R. Walter, *J. Prakt. Chem.*, **67** [2], 504 (1903).
178. E. Uhlemann, P. Kurze, *J. Prakt. Chem.*, **312**, 1105 (1970).
179. W. Ried, F. Kohlhaas, *Liebigs Ann. Chem.*, **707**, 242 (1967).
180. W. Ried, F. Kohlhaas, *Liebigs Ann. Chem.*, **701**, 139 (1967).
181. К. Арима, К. Онами, Х. Фукуми, Х. Мацусима, Яп. пат. 72 37187; *РЖХим*, 11Н 54П (1973).
182. A. Jain, A. K. Mukerjee, *Indian J. Chem.*, **26B**, 1102 (1987).
183. W. Ried, P. Weidemann, *Berichte*, **104**, 3341 (1971).
184. M. Colonna, *Boll. sci. facolta chim. ind. Univ. Bologna*, 89 (1941); *Chem. Abstr.*, **37**, 3096 (1943).
185. J. Slouka, P. Pee, *Acta Univ. Palacki. Olomuc Fac. Rerum Natur.*, No. 21, 243 (1966); *Chem. Abstr.*, **69**, 86797 (1969).
186. H. E. Baumgarten, J. L. Furnas, *J. Org. Chem.*, **26**, 1536 (1961).
187. H. S. Lowrie, *J. Med. Chem.*, **9**, 664 (1966).
188. H. S. Lowrie, Пат. США 3297694; *РЖХим*, 17Н 349П (1968).
189. W. L. F. Armarego, J. I. C. Smith, *J. Chem. Soc. B*, 449 (1967).

Московский государственный текстильный
университет им. А. Н. Косыгина,
Москва 117918, Россия
e-mail: office@msta.ac/ru

Поступило в редакцию 15.01.2001