

Посвящается профессору С. Гроновицу  
в связи с 75-летием

Э. Абеле, Р. Абеле, О. Дзенитис, Э. Лукевиц

## ИНДОЛЬНЫЕ И ИЗАТИНОВЫЕ ОКСИМЫ: СИНТЕЗ, РЕАКЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

(ОБЗОР)

Обобщены данные по способам получения и реакциям изатиновых и индольных альдоксимов, кетоксимов и амидоксимов. Отдельно рассмотрен синтез новых гетероциклов из индольных и изатиновых оксимов. Приведены также основные результаты исследования биологической активности производных оксимов.

**Ключевые слова:** изатин, индол, оксимы, биологическая активность

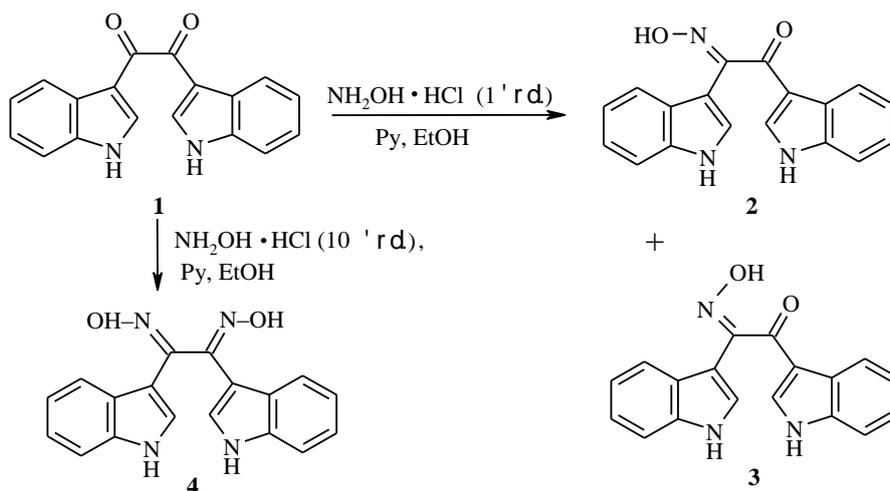
Индольные и изатиновые оксимы широко применяются как интермедиаты в тонком органическом синтезе. В данной работе рассмотрены основные методы получения и реакции изатиновых и индольных оксимов. Отдельной главой выделены методы синтеза новых гетероциклических систем из производных этих оксимов. Также коротко рассмотрены основные методы исследования структуры изатиновых и индольных оксимов с учетом изомерии. Изложены основные пути селективного получения *E*- или *Z*-изомеров оксимов и их *O*-эфиров. В последней главе работы приведены основные результаты исследования биологической активности производных индольных и изатиновых оксимов.

### 1. СИНТЕЗ И СТРУКТУРА ИНДОЛЬНЫХ И ИЗАТИНОВЫХ ОКСИМОВ

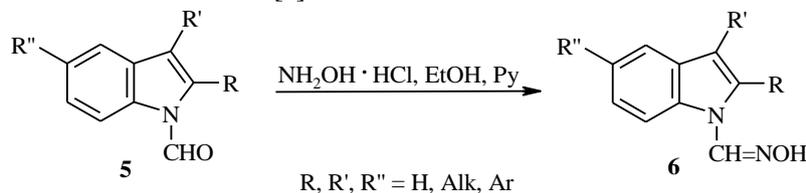
#### 1.1. Синтез индольных оксимов

Классический метод синтеза индольных оксимов основан на взаимодействии альдегида или кетона с солянокислым гидроксиламином в присутствии 10% водн. NaOH [1], NaOH–EtOH [2], NaOAc–*n*-PrOH–H<sub>2</sub>O [3], NaOAc–диоксан [4], Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>–H<sub>2</sub>O [5] или Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>–EtOH–H<sub>2</sub>O [6].

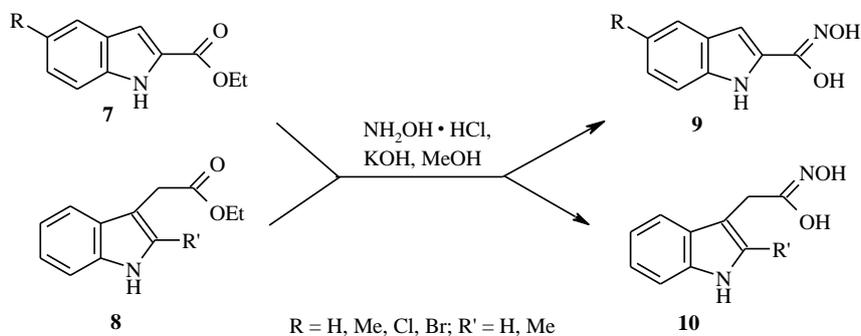
Модификация этих методов позволяет получить моно- или диоксимы 1,2-бис(3-индолил)глиоксаля (**1**). Так, взаимодействие diketона **1** с 1 экв. NH<sub>2</sub>OH·HCl в присутствии пиридина в этаноле приводит к смеси *анти*- (**2**) (выход 54%) и *син*-монооксимов (**3**) (выход 38%). Применение 10-кратного избытка солянокислого гидроксиламины селективно приводит к 1,2-бис-(3-индолил)-1,2-бис(гидроксиимино)этану (**4**) с выходом 71%. Синтезированные соединения проявили высокую антимикробную активность [7].



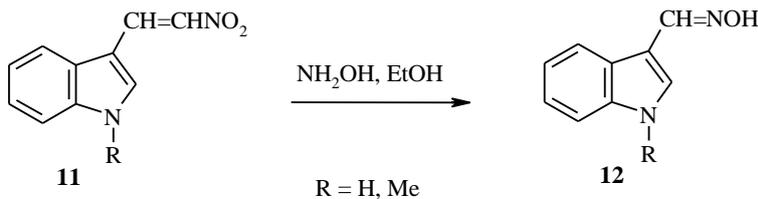
N-Формилиндолы **5** также образуют соответствующие оксимы **6** в системе  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ – $\text{EtOH}$ –пиридин. Однако, выходы продуктов в этом случае невысокие – 2–14% [8].



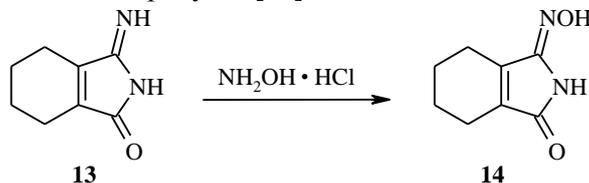
Индолилгидроксамовые кислоты **9** и **10** успешно получены из соответствующих эфиров индолкарбоновых кислот **7** и **8** в реакции с солянокислым гидроксиламином в присутствии  $\text{KOH}$  в  $\text{MeOH}$  [9].



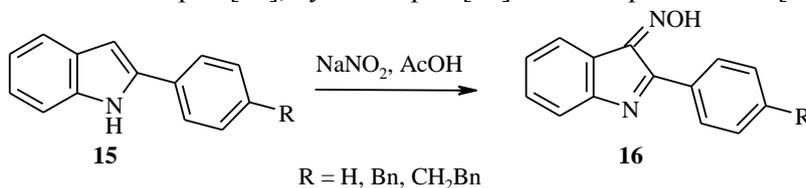
Взаимодействие 3-нитровинилиндолов **11** с гидроксиламином в этаноле приводит к альдоксимам **12** с выходами 35–61%. Образование продуктов **12**, возможно, происходит через распад промежуточных продуктов нуклеофильного присоединения  $\text{NH}_2\text{OH}$  к нитровинилиндолу [10].



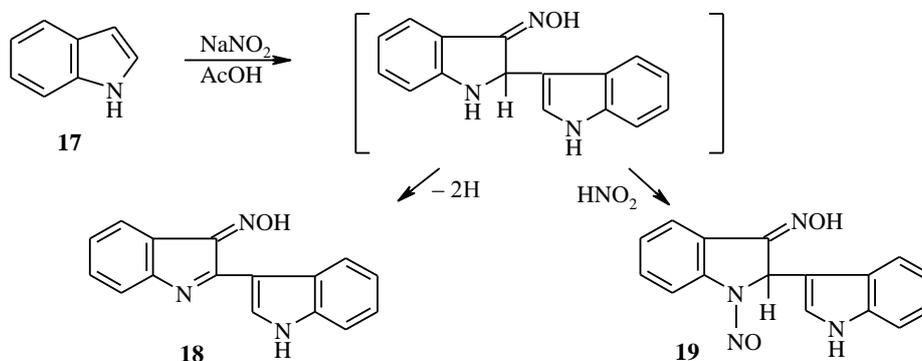
Оксимы изоиндолов были успешно получены из соответствующих иминов. Например, кетоимин **13** и солянокислый гидроксилламин в целло-сольве образуют  $\Delta^8$ -гексагидро-1-гидроксиимино-3-оксоизоиндол (**14**) в качестве единственного продукта [11].



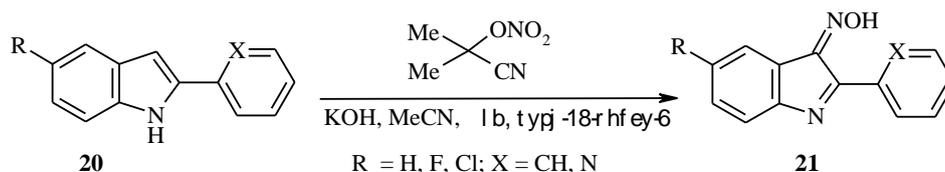
Ряд методов синтеза индольных оксимов основан на нитрозировании производных индола. Например, 2-арилиндола **15** и нитрит натрия в уксусной кислоте дают оксимы **16** с выходами до 100% [12, 13]. Похожие продукты также были получены из 2,3-незамещенных индолов [14]. В качестве нитрозирующих агентов в синтезе индольных оксимов использовались также этилнитрит [15], бутилнитрит [16] и изонитрозоацетон [17].



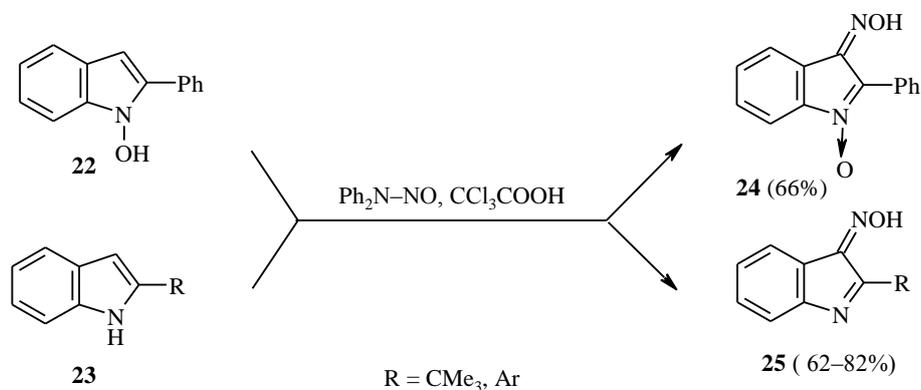
Нитрозирование индола **17** и бензиндолов в присутствии NaNO<sub>2</sub> и уксусной кислоты исследовано несколькими авторами [18–20]. Показано, что реакция индола происходит с образованием двух продуктов **18** и **19**, соотношение которых зависит от температуры реакции. Так, при комнатной температуре преимущественно образуется соединение **18**, а при 10 °С – продукт **19**.



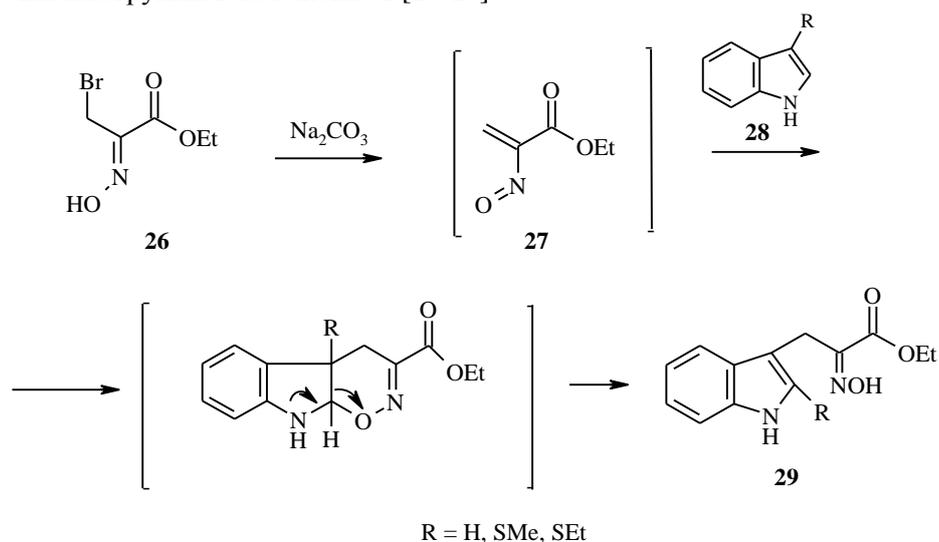
Успешно осуществлен межфазно-каталитический синтез 3-гидроксииминопроизводных **21** из 2-арилиндолов **20** в системе 2-циано-2-пропилнитрат–KOH–дибензо-18-краун-6–MeCN. В этих условиях в качестве основных продуктов выделены оксимы **21** с выходами 54–72% [21].



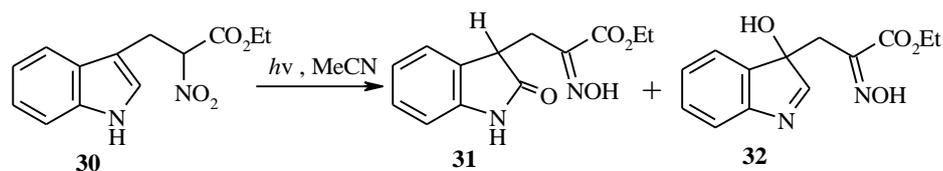
Следует также отметить успешное применение в качестве нитрозирующего агента N-нитрозодифениламина [22]. В системе Ph<sub>2</sub>NNO–CCl<sub>3</sub>COOH–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> индолы **22** и **23** легко превращаются в соответствующие оксимы **24** или **25** [23].

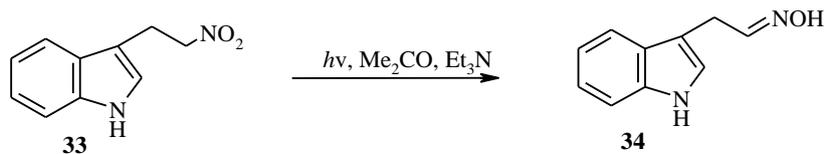


Циклоприсоединение к индолам **28** нитрозоалкена **27**, полученного из оксима **26** и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, селективно ведет к образованию оксимов индола **29** с выходами до 74%. В случае 3-алкилтиоиндолов наблюдается миграция алкилтиогруппы в положение 2 [24–27].

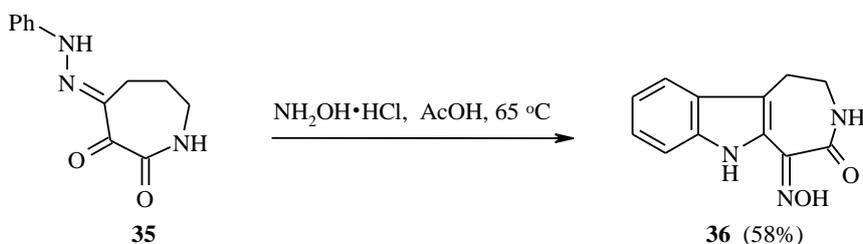


Оксимы индола успешно получены фотохимической реакцией нитропроизводных в ацетоне или ацетонитриле. Например, этиловый эфир α-нитро-β-(3-индолил)пропионовой кислоты (**30**) дает смесь двух оксимов **31** (выход 50%) и **32** (следы) [28]. Облучение 3-(2-нитропропил)индола (**33**) ртутной лампой (500 Вт) в ацетоне ведет к образованию оксима **34** с выходом 41% [29].

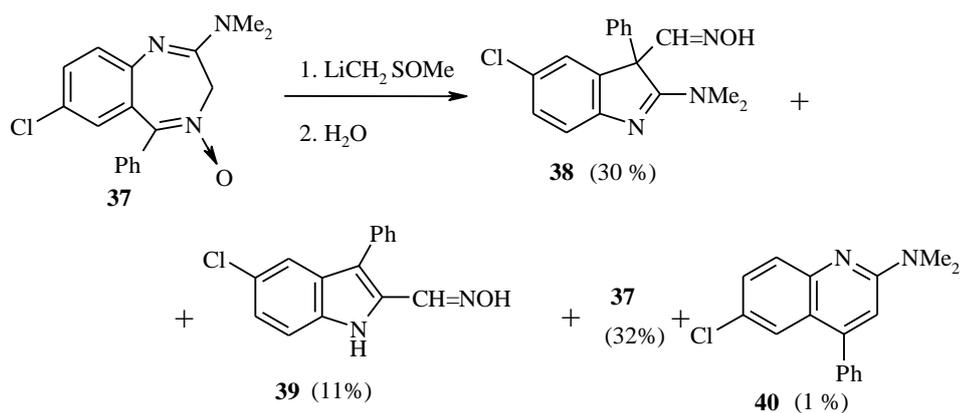




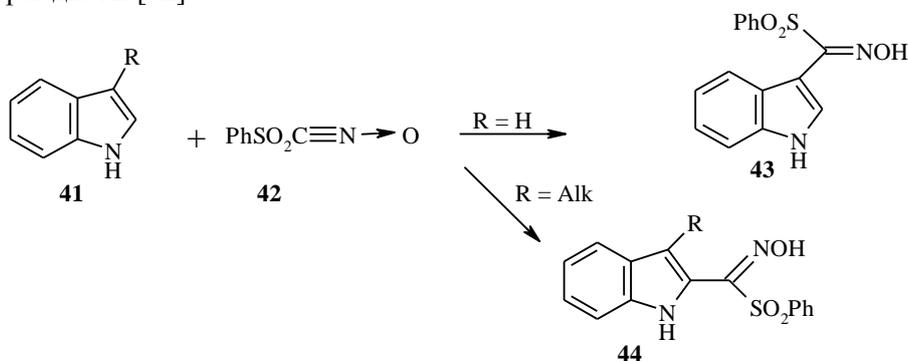
Разработан интересный метод синтеза 1-оксима 1,2-диоксо-1H,2,3,4,5-тетрагидроазепино[4,5-*b*]индола (**36**) из гидразона **35** в реакции с солянокислым гидроксиламином и уксусной кислотой [30].



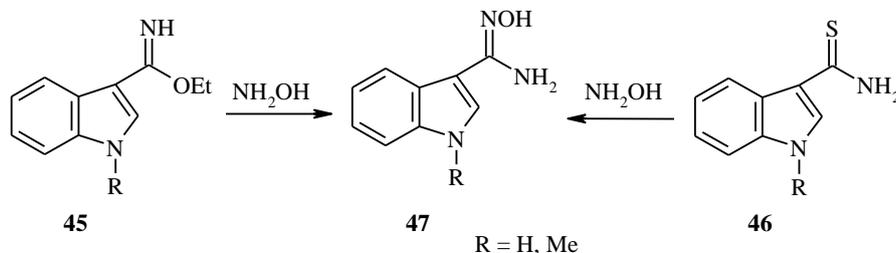
Производные индольных оксимов **38** и **39** также можно получать перегруппировкой 2-диметиламино-5-фенил-7-хлор-3H-1,4-бенздиазепин-4-оксида (**37**) в присутствии литийдиметилсульфоксида. Кроме оксимов **38** и **39** реакционная смесь содержала регенерированное исходное **37** и следовые количества хинолина **40** [31].



Реакция производных индола **41** с фенилсульфонилнитрилоксидом (**42**) дает в качестве основных продуктов сульфонилоксимы **43** или **44** с выходами 11–82%. Образование оксимов происходит через изоказольные интермедиаты [32].

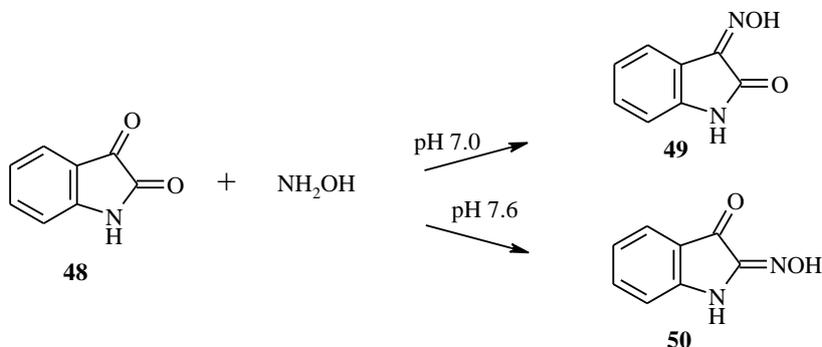


Индольные амидоксимы были получены двумя методами. Индольные иминоэфиры **45** и гидроклорид гидроксиламина в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в водно-диоксановой смеси дают индольные амидоксимы **47** с выходами 75–80% [33, 34]. Амидоксимы **47** также были успешно получены из тиоамидов индол-3-карбоновых кислот **46** в системе  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}-\text{K}_2\text{CO}_3-\text{H}_2\text{O}-\text{EtOH}$  или диоксан. Однако, выход продуктов в этих условиях не превышал 30–32% [34].



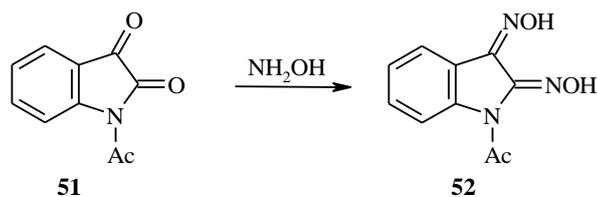
## 1.2. Синтез изатиновых оксимов

Основная группа методов синтеза оксимов изатина основана на реакции производных изатина и солянокислого гидроксиламина в воде или спирте [35–38]. Интересный метод синтеза изатиновых оксимов описан в публикации [39]. Обнаружено, что изатин **48** в системе  $\text{NH}_2\text{OH}-\text{Na}_2\text{CO}_3-\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$  при pH 7.0 дает селективно 3-изатиноксим **49**. Однако, при увеличении до pH 7.6 наблюдается образование 2-изатиноксима **50**.

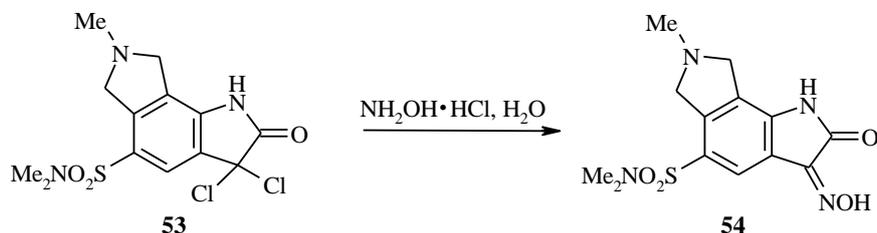


2-Изатиноксим был получен также реакцией O-метилового эфира изатина с гидроксиламином [40].

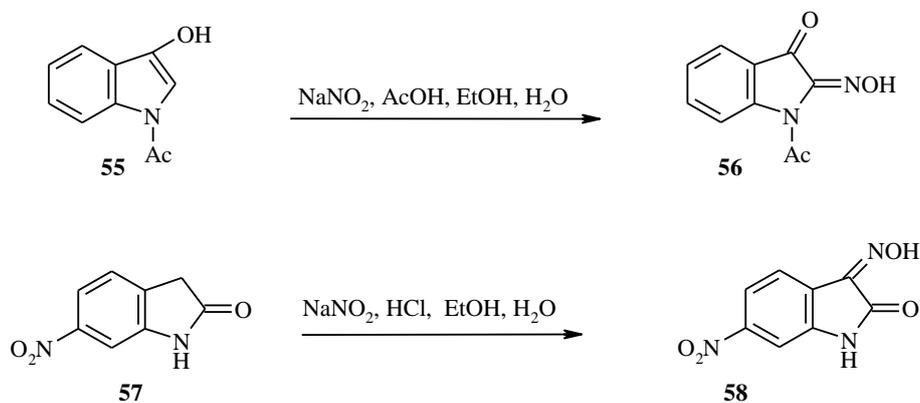
N-Ацетилизатиндиоксим (**52**) легко образуется реакцией N-ацетилпроизводного изатина **51** с гидроксиламином [41].



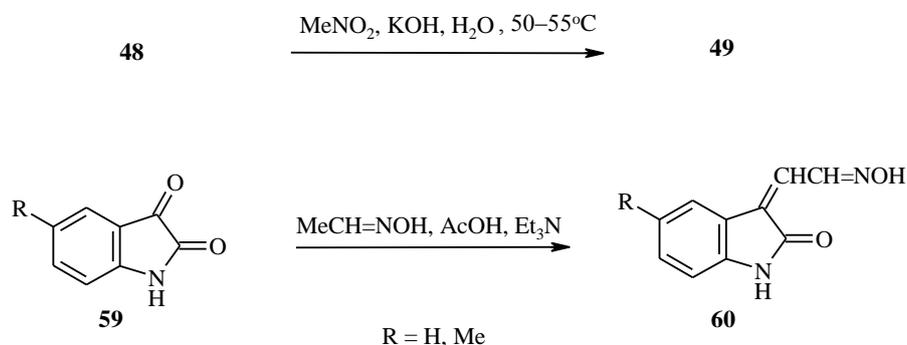
Недавно описан интересный метод синтеза диметилсульфонамидного производного 3-изатиноксима **54** из 3,3-дихлороксиндола **53** в присутствии водного раствора гидрохлорида гидроксиламина. В данных условиях продукт **54** был получен с выходом 57% [42].



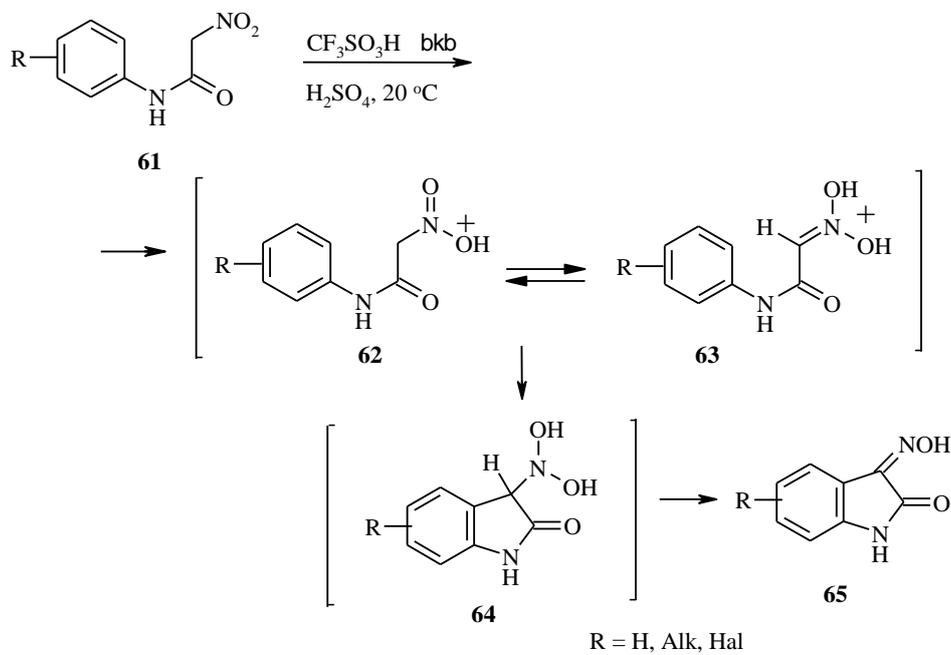
Несколько методов синтеза изатиновых оксимов основанно на нитровании индольных производных. Таким образом, 1-ацетилиндоксил **55** в системе  $\text{NaNO}_2\text{-AcOH-EtOH-H}_2\text{O}$  дает 1-ацетилизатин-2-оксим **56** с выходом 63% [43]. 6-Нитрооксиндол **57** в похожих условиях дает оксим 6-нитроизатина **58** с выходом 91% [44].



Реакция изатина **48** и нитрометана в присутствии 50% водного раствора KOH ведет к образованию 3-изатиноксима **49** [45]. Интересно, что взаимодействие изатинов **59** с ацетальдоксимом в присутствии уксусной кислоты дает оксимы **60** в качестве основных продуктов [17].



Нитроацетанилиды **61** в присутствии  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  или  $\text{H}_2\text{SO}_4$  превращаются в соответствующие изатиновые оксимы **65** с выходами 42–89%. Интермедиаты этой реакции – соли **62** и **63** легко циклизируются в оксиндолные производные **64**, дегидратация которых дает оксимы **65** [46–50]. Полифосфорная кислота также успешно была использована для осуществления данной реакции [51].

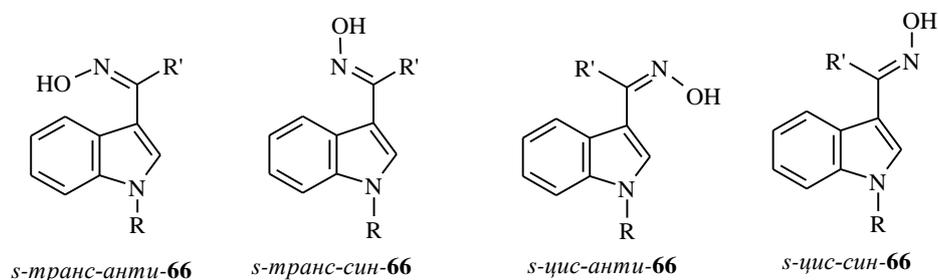


### 1.3. Структура индольных оксимов

Спектроскопия ЯМР является одним из наиболее надежных методов определения структуры изомерных оксимов индола. В работе [52] подробно изучалась стереохимия оксимов 3-индолкарбальдегида, 3-ацетилиндола, оксиметил(3-индолил)кетона и их производных. Наиболее подробно были изучены оксимы 3-индолкарбальдегида. В спектре этого соединения, растворенного в  $\text{CD}_3\text{OD}$ , наблюдаются синглеты при 7.72 м. д. и 8.29 м. д. и мультиплеты в интервале 7.05–7.85 м. д. После нагревания или хранения в спектре наблюдаются дополнительные сигналы – синглеты при 7.43 и 8.32 м. д. и мультиплет при 8.05 м. д. Синглеты при 8.29 и 7.43 м. д. соответствуют протонам С-2 индольного кольца, так как в растворе  $\text{DC}(\text{O})\text{N}(\text{CD}_3)_2$  сигналы расщепляются за счет взаимодействия с протоном NH индольного кольца с КССВ 3.5–4.0 Гц. Сигналы альдегидных групп наблюдаются при 8.32 и 7.72 м. д. (в  $\text{CD}_3\text{OD}$ ), разность химических сдвигов этих сигналов  $\Delta\delta$  0.6 м. д. Так как протон альдегидной группы в *син*-изомерах оксимов смещен на 0.6–0.7 м. д. в слабое поле по сравнению с *анти*-изомером, то сделан вывод, что исходный оксим представляет *анти*-форму. Таким образом, *анти*-оксим 3-индолкарбальдегида в растворе постепенно изомеризуется в *син*-изомер. Равновесное соотношение изомеров этого оксима устанавливается при нагревании *анти*-изомера в

CD<sub>3</sub>OD при 60 °С в течение 2 ч и соотношение *син*- и *анти*-изомеров составляет 47 : 53.

Обычная для индольных кетоксимов *син*-, *анти*-изомерия дополняется возможностью различного взаимного расположения двойных связей, т. е. *с-цис*- и *с-транс*-изомерией [53]. Таким образом, для оксимов **66** принципиально возможно существование четырех изомеров:

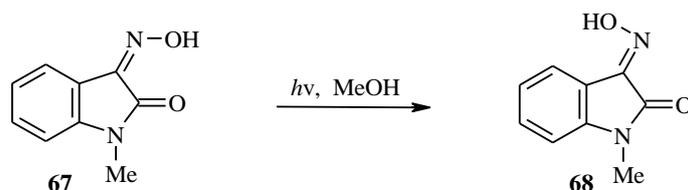


Согласно спектрам ЯМР <sup>1</sup>H, оксимы 3-ацелиндолов обладают *с-транс*-конформацией и существуют в виде *син*-изомеров. Строение *с-транс-син*-оксима 3-ацетил-1-метилиндола подтверждено данными РСА [53, 54]. Недавно методом РСА исследована структура *цис*-изомера оксима 1-метил-3-индолкарбальдегида, *транс*-изомера оксима 1-метил-5-метокси-3-индолкарбальдегида [55] и этилового эфира *транс*- $\alpha$ -гидроксиимино- $\beta$ -[2-( $\alpha,\alpha$ -диметилаллил)-3-индолилпропановой кислоты [56].

Пространственное строение оксимов 3-ацетил-2-метилиндолов исследовано методами ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, а также УФ и ИК спектроскопии [57]. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C проявляется так называемый  $\gamma$ -эффект, связанный с влиянием гидроксильной группы. Этот эффект проявляется тем сильнее, чем больше протонов при рассматриваемом атоме углерода и чем ближе расположен пространственный  $\gamma$ -заместитель. На основании спектральных данных показано, что оксимы 3-ацетил-2-метилиндолов существуют в виде смеси двух изомерных форм с преобладанием *с-транс-син*-изомера. Доля *анти*-формы возрастает (до 25–35%) с увеличением объема алкильного радикала в оксимной группировке [57].

Структура индольных оксимов широко исследована также методами масс-спектрометрии [58] и ИК спектроскопии [59].

Следует отметить, что 3-оксим N-метилизатина **67** превращается в изомерный оксим **68** (выход 35%) при облучении ртутной лампой (100 Вт) в метаноле. В похожих условиях изомеризация 2-оксима изатина не происходит [60].

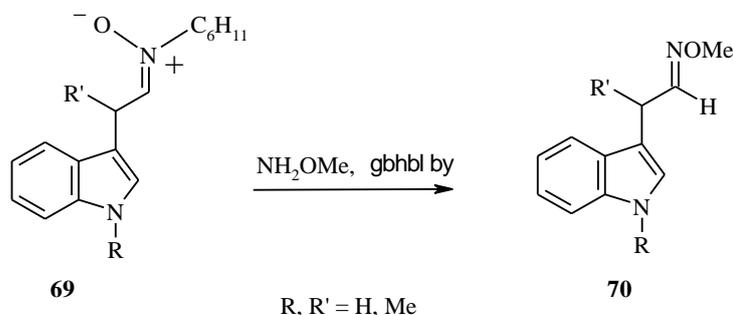


Для некоторых изатиновых оксимов характеристики спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  даны в публикации [61]. Структура изатиновых оксимов исследована также методами УФ спектроскопии [62, 63] и полярографии [64, 65]. Следует также отметить способность изатиновых оксимов образовывать характерные цветные комплексы с ионами металлов [66–68].

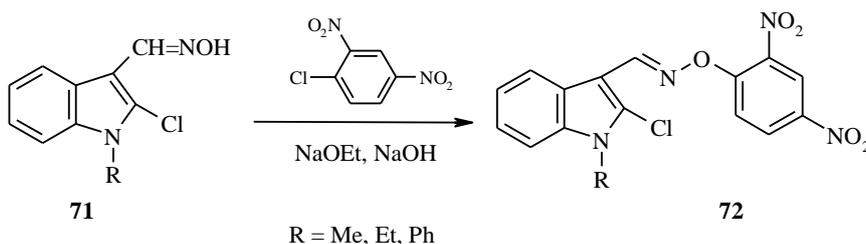
## 2. РЕАКЦИИ ИНДОЛЬНЫХ И ИЗАТИНОВЫХ ОКСИМОВ

### 2.1. Синтез эфиров индольных и изатиновых оксимов

Основная группа методов синтеза О-эфиров индольных и изатиновых оксимов основана на взаимодействии О-алкилпроизводных гидросиламинов с карбонилпроизводными в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  [69], EtOH – пиридин [70] или *p*-TsOH–EtOH [71]. Реакция индольных нитронов **69** с О-метилгидросиламином в пиридине дает метиловые эфиры индольных оксимов **70** с выходами до 75% [72].

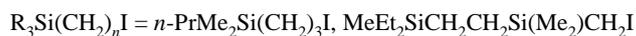
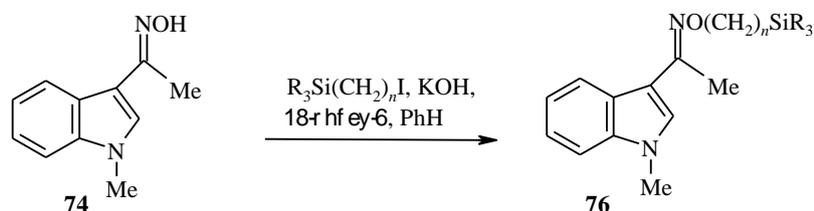
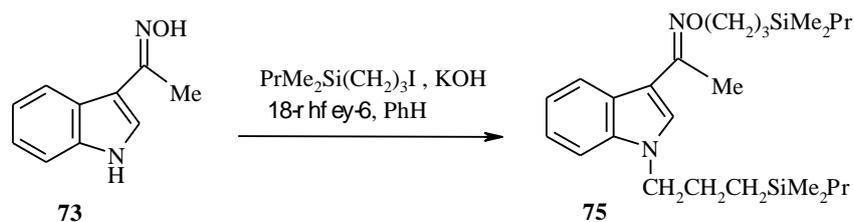


Синтез О-арилпроизводных индольных оксимов **72** как перспективных инсектицидов и нематоцидов успешно осуществлен с использованием в качестве арилирующего агента 2,4-динитрохлорбензола. Таким образом, оксимы **71** в системе 2,4-динитрохлорбензол–NaOEt–NaOH при комнатной температуре дают О-эфиры **72** с выходами 95–98% [73].

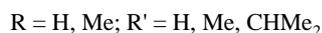
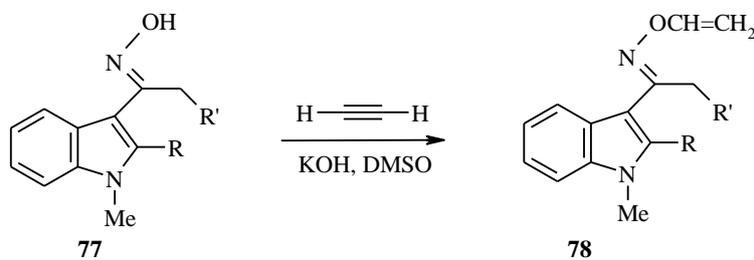


Алкилирование натриевой соли 3-оксима изатина также успешно реализовано в ДМФА [74].

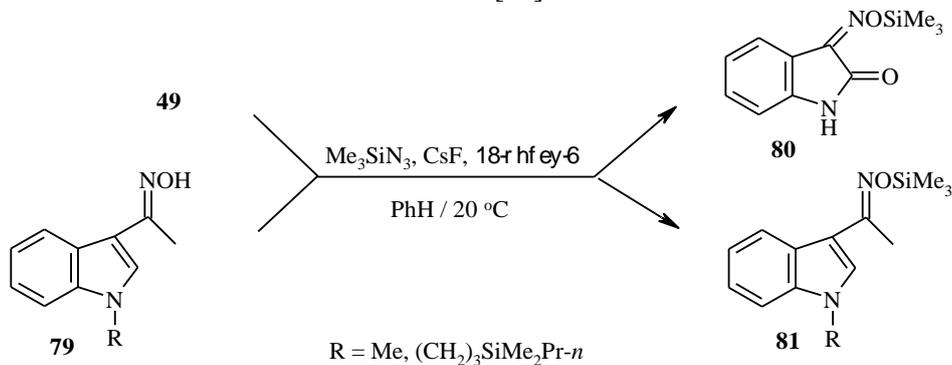
Применение межфазно-каталитического метода позволяет успешно провести алкилирование индольных оксимов кремнийсодержащими алкилиодидами. Таким образом, индольные оксимы **73** и **74** в системе алкилиодид–тв.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ –18-краун-6–бензол дают О-эфиры **75** или **76** с выходами до 38% [75].



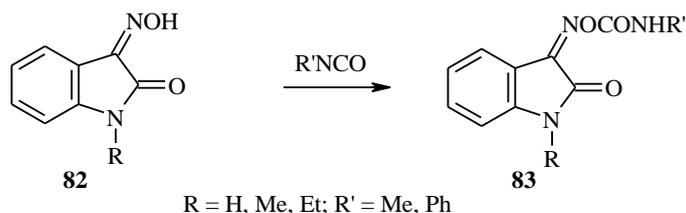
О-Винильные производные индольных оксимов **78** получены присоединением ацетилена к оксимам **77** в присутствии KOH в ДМСО при 40–70 °С [76].



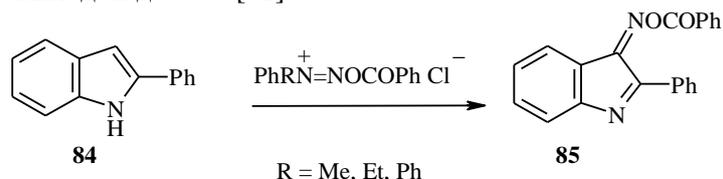
Индольные **79** и изатиновые **49** оксими легко силилируются в двухфазной системе  $\text{Me}_3\text{SiN}_3\text{-CsF-18-краун-6-бензол}$ . Силильные эфиры оксимов **80** и **81** выделены с выходами до 100% [77].



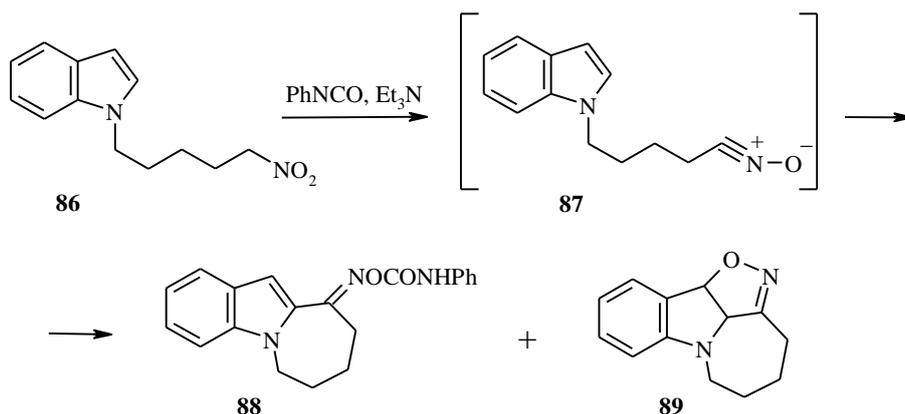
О-Ацилпроизводные индольных и изатиновых оксимов [78] успешно получены ацилированием соответствующих оксимов ангидридами кислот [33]. Карбамоилпроизводные индольных [79] и изатиновых [80] оксимов получены реакцией соответствующих оксимов с алкил – или арилизоцианатами. Например, реакцией оксимов **82** с изоцианатами получают в качестве основных продуктов карбамоилпроизводные **83**, обладающие антивирусной активностью [80].



Реакция 2-фенилиндола **84** с бензоилоксидазонийхлоридом в хлороформе приводит к образованию O-бензоилпроизводного оксима **85**, выделенного с выходом до 86% [81].

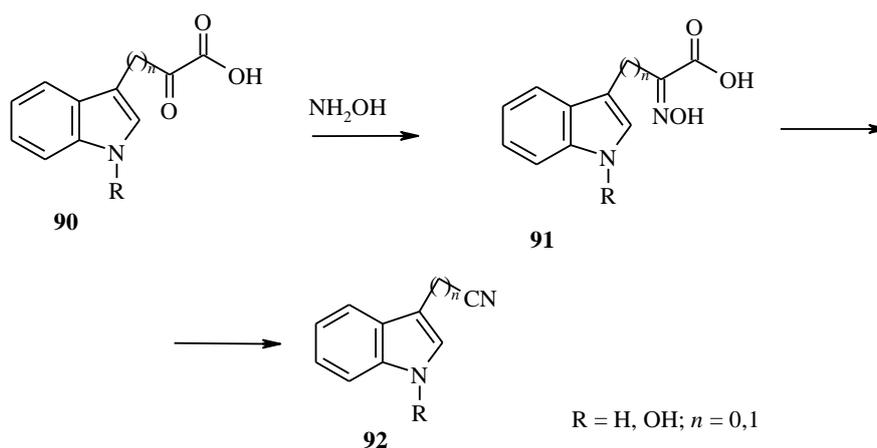


$\omega$ -Нитроалкилиндол **86** и фенилизотианат в присутствии каталитических количеств триэтиламина дают трициклический ацилированный оксим **88** (выход 20%) и тетрациклический циклоаддукт **89** (выход 20%). Образование продуктов **88** и **89** происходит через интермедиат – нитрил-оксид **87** [82].

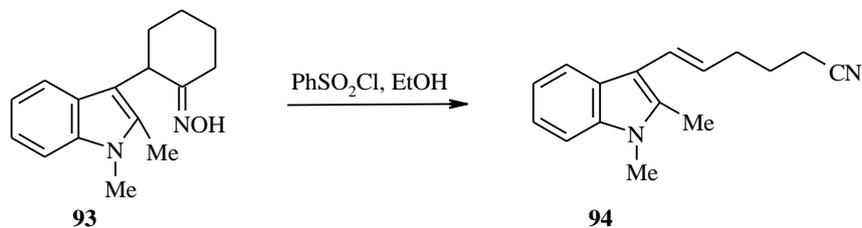


## 2.2. Реакции индольных оксимных групп и колец

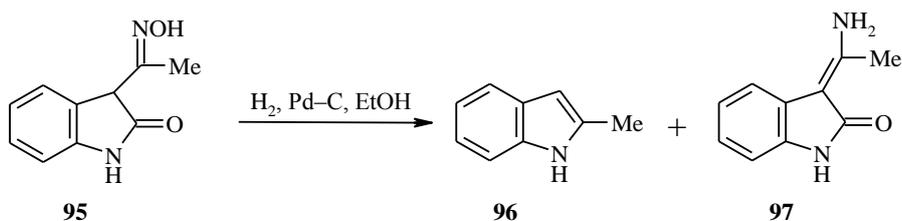
Одной из характерных реакций индольных альдоксимов является реакция дегидратации. Индольные альдоксими обычно легко превращаются в соответствующие нитрилы в присутствии уксусного ангидрида [83–85], уксусного ангидрида и  $\text{Et}_3\text{N}$  [86],  $\text{Me}_2\text{N}^+=\text{CHCl}^- \text{SO}_3\text{H}$  [87], солей меди [88], фосфонитрилхлоридов [89] или биохимическими методами [90–93]. Индольные альдегиды успешно превращены в нитрилы под действием  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}\text{--}\text{HCOOH}$  [94],  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}\text{--}\text{NaOAc}\text{--}\text{AcOH}$  [95] или  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}\text{--}\text{NaOAc}\text{--}\text{EtOH}$  [75]. Образование нитрилов в этих случаях происходит через интермедиаты – альдоксими. Оксими  $\alpha$ -кетокислот **91**, полученные из соединений **90** и гидроксиламина, в кипящем метаноле [96] или воде [97] дают соответствующие нитрилы **92** с выходами до 60%.



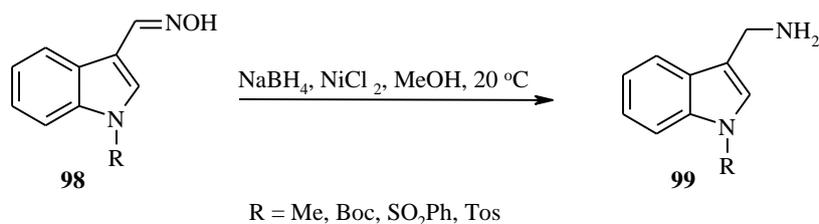
Интересно, что кетоксим **93** в присутствии бензосульфохлорида дает 1,2-диметил-3-(5-циано-1-пентенил)индол (**94**) с выходом 81% в качестве единственного продукта [98].



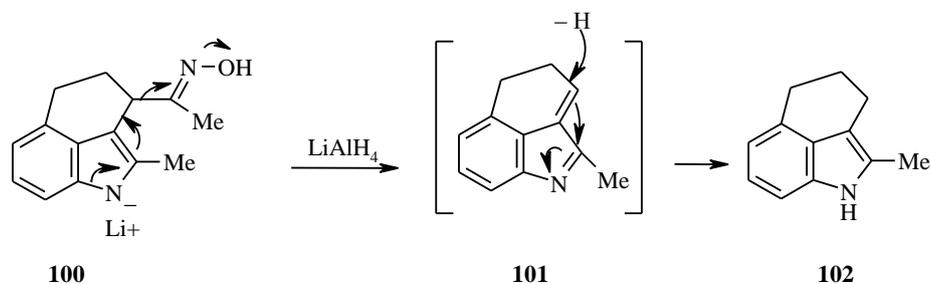
Гидрирование индольных оксимов описано в нескольких статьях. Обычно гидрирование индольных кетоксимов в присутствии Pd-C [99] или PtO<sub>2</sub> [100] приводит к образованию соответствующих аминов или гидроксиламинов. Однако гидрирование оксима 3-ацетилоксиндола **95** в присутствии палладия на угле в этаноле дает смесь 2-метилиндола **96** (21%) и 3-(α-аминоэтилиден)оксиндола (**97**) (66%) [101].



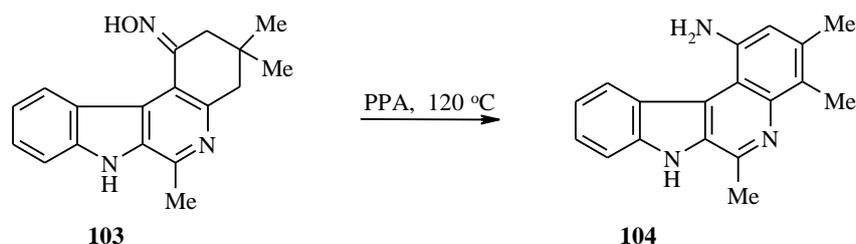
Восстановление индольных альдоксимов **98** боргидридом натрия в присутствии NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O в метаноле приводит к соответствующим аминам **99** с выходами 67–82% [102].



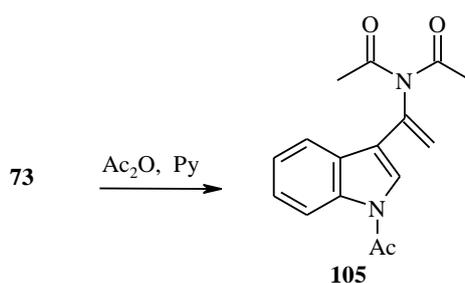
Похожие индольные аминопроизводные были получены также в присутствии  $\text{BH}_3$  в тетрагидрофуране [103] или амальгамы алюминия в эфире [104]. Однако восстановление оксима **100**  $\text{LiAlH}_4$  приводит к образованию 2-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[*c,d*]индола (**102**) в качестве единственного продукта. Образование продукта **102** в этих случаях происходит через интермедиат – индоленин **101** [105].



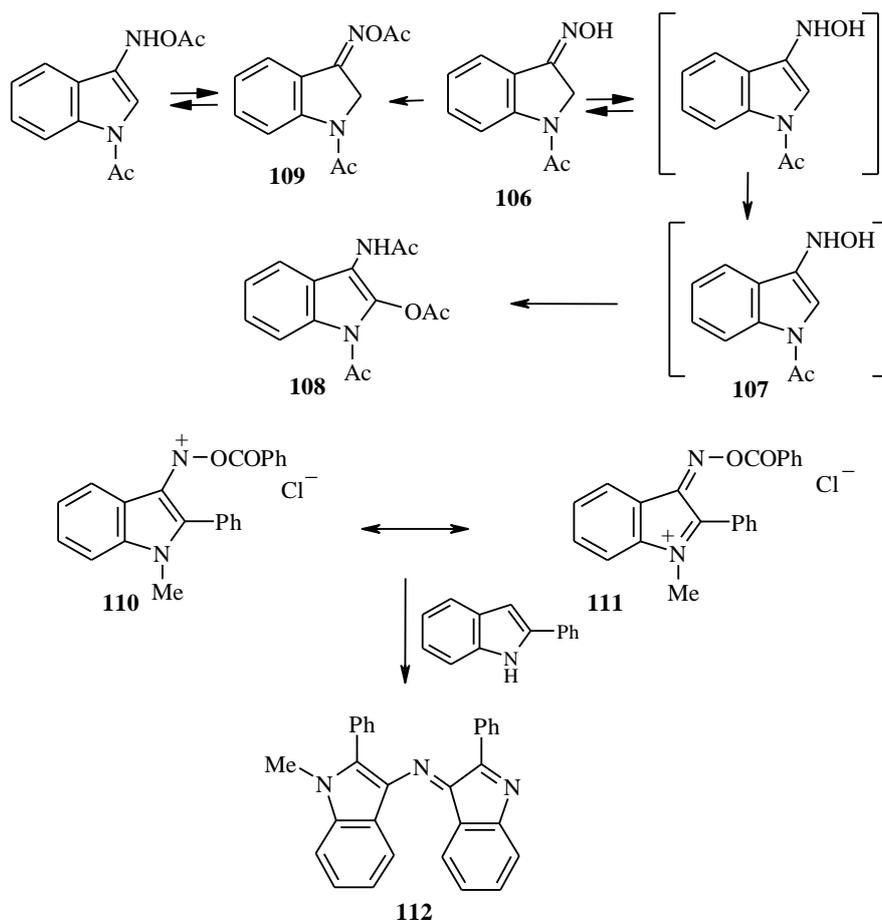
Интересно, что оксим **103** в присутствии полифосфорной кислоты дает в качестве основного продукта 1-амино-3,4,6-триметилиндола[2,3-*c*]хинолин (**104**) с выходом 50% [106].



Синтез енамидов индольных оксимов описан авторами [107]. Например, оксим 3-ацетилиндола (**73**) в присутствии уксусного ангидрида и пиридина дает *N*-[1-ацетил-3-индолил]винил]диацетамид (**105**) с выходом 28%.



Оксим *N*-ацетилиндоксила (**106**) в присутствии уксусного ангидрида дает смесь *N*-ацетил-3-ацетиламино-2-ацетоксииндола (**108**) и ацетил оксима *N*-ацетилиндоксила **109**. По-видимому, оксим **106** в кислой среде в таутомерной форме перегруппировывается в аминоиндол **107**. Продукт перегруппировки **107** ацилируется с образованием соединения **108** [108].

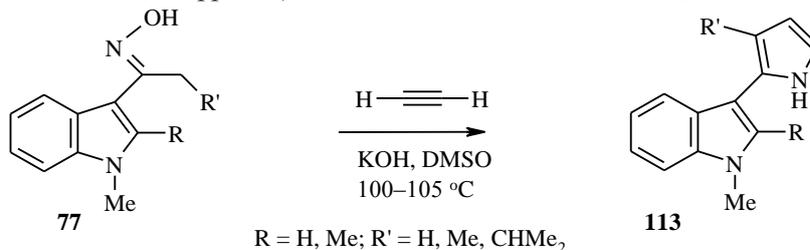


Показано, что соли иминов (таутомерные формы **110** и **111**) в реакции с 2-фенилиндолом дают в качестве основного продукта димер **112** [109].

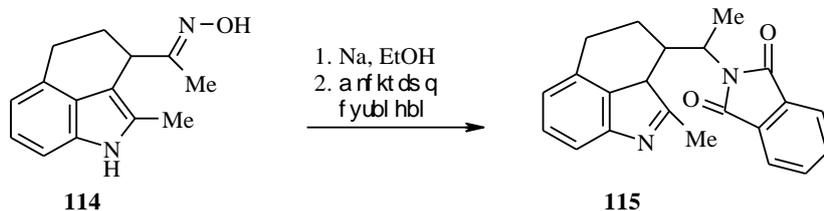
### 2.3. Синтез новых гетероциклов из индольных оксимов

Достижения в синтезе гетероциклических систем из оксимов обобщены в обзоре [110], поэтому в данном разделе остановимся только на специфических реакциях индольных оксимов.

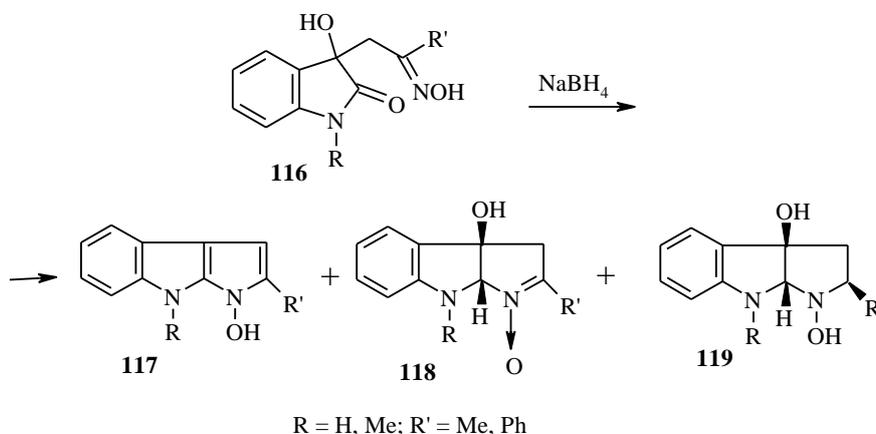
Реакция циклоприсоединения кетоксимов к ацетиленам (реакция Трофимова [111–114]) использована в синтезе пирролоиндолов. Таким образом, реакция индольных кетоксимов **77** с ацетиленом в ДМСО при 100–105 °С дает 3-(2-пирролил)индолы **113** с выходами 29–36% [76].



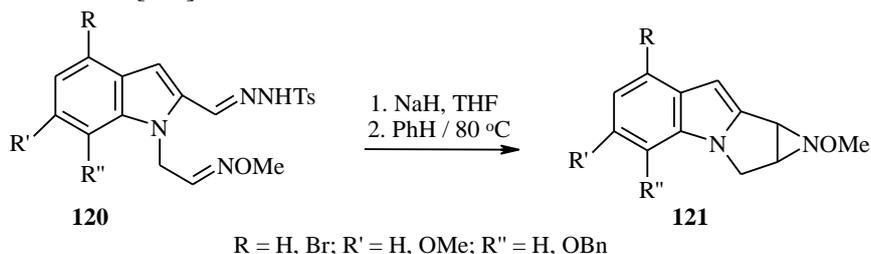
Реакция оксима **114** с натрием в присутствии фталевого ангидрида приводит к образованию фталимидного производного **115** в качестве единственного продукта [105].



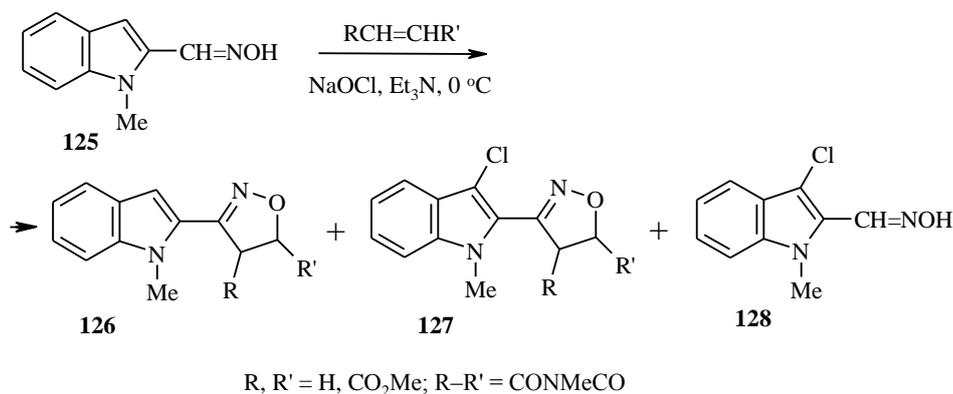
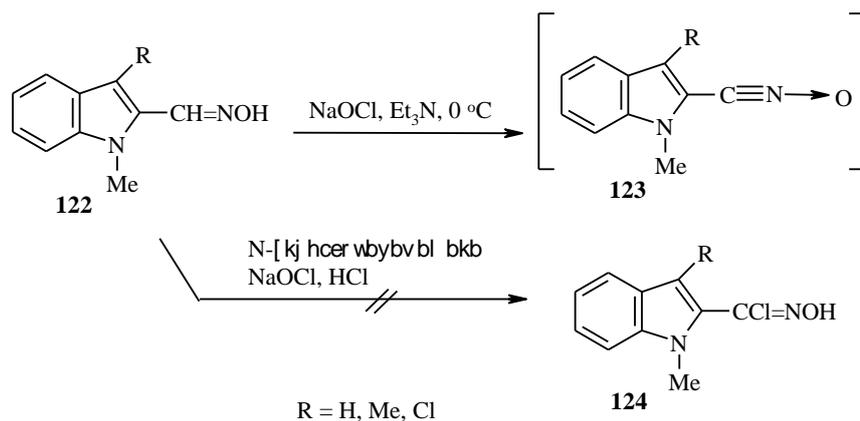
Восстановление оксимов оксиндола **116** боргидридом натрия дает смесь трех пирроло[2,3-*b*]индолов **117–119**. При температуре  $-10^\circ\text{C}$  в качестве основных продуктов образуются индолы **117**. Однако при более высоких температурах наблюдается образование продуктов **118** и **119** [115].



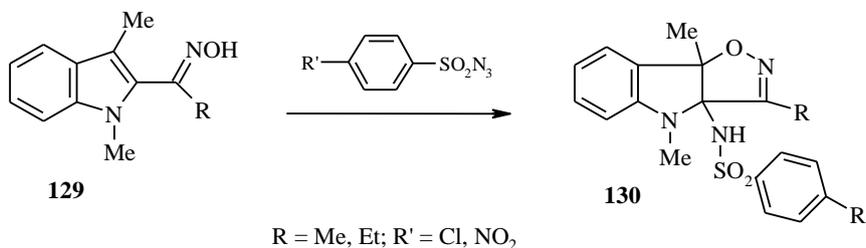
Метилвые эфиры **120**, содержащие тозилгидразоновую группировку, в присутствии NaH в тетрагидрофуране с последующей циклизацией в кипящем бензоле превращены в азиридинпирроло[1,2-*a*]индолы **121** с выходами 61–67% [116].



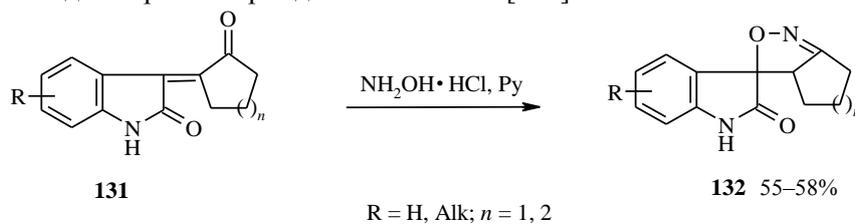
Описан ряд методов синтеза изоксазольных производных из индольных оксимов. Индольные альдоксимины **122** в присутствии NaOCl и Et<sub>3</sub>N дают соответствующие нитрилоксиды **123**. В случае индольных оксимов выделить в чистом виде хлороксимины **124** не удастся из-за нестабильности этих продуктов. Нитрилоксиды, полученные из альдоксимов, легко превращаются в изоксазолины и изоксазолы в присутствии алкенов или алкинов. Например, реакция оксима **125** в системе алкен–NaOCl–Et<sub>3</sub>N–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> приводит к образованию смеси двух изоксазолинов **126**, **127** (выход до 45%) и хлорированного оксима **128** [117, 118].



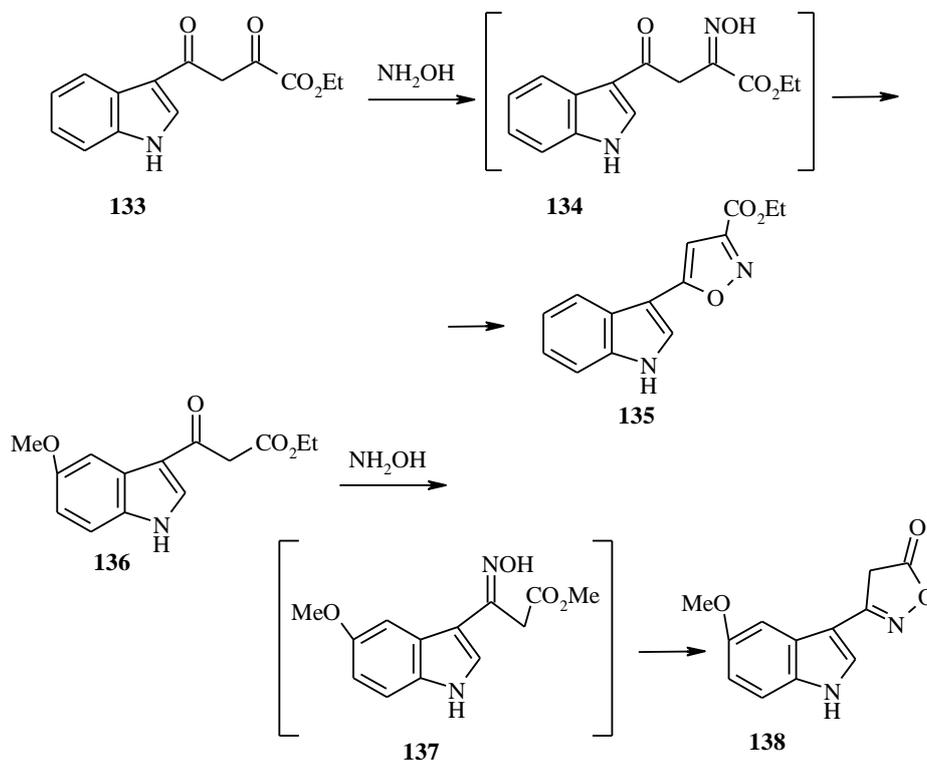
Реакция оксимов 2-ацил-1,3-диметилиндолов **129** с азидами арилсульфоновых кислот дает дигидроизоксазоло[4,5-*b*]индолы **130** с хорошими выходами [119].



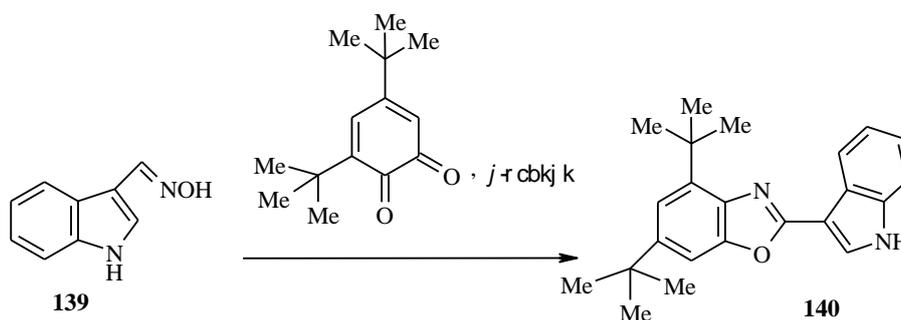
Похожий синтез изоксазольных производных из индольных оксимов описан в [120–123]. Изоксазолины **132** также успешно получены одностадийным методом из соответствующих кетонов **131** в присутствии солянокислого гидроксиламина и пиридина. Образование продуктов **132** происходит через интермедиаты – оксимы [124].



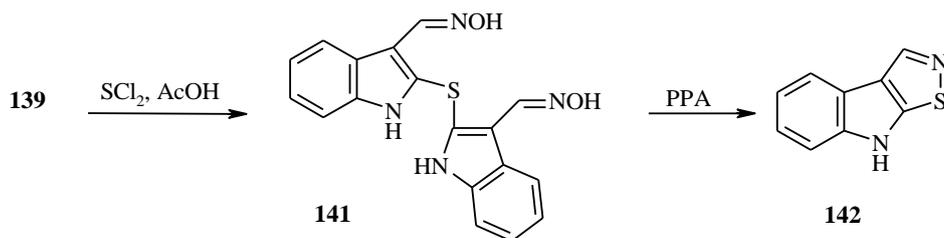
При действии на этиловый эфир 4-(3-индолил)-2,4-бутандионовой кислоты (**133**) гидроксилamina в присутствии пиридина был получен изоксазолин **135** с выходом 66%. Данная реакция проходит через оксим **134**, который в ходе реакции циклизуется в продукт **135** [125]. В похожих условиях оксим **137**, полученный *in situ* из кетоэфира **136** и  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  в присутствии пиридина, дает 3-(5-метокси-1H-3-индолил)-4H-изоксазолин-5-он (**138**) с выходом 50% [126].



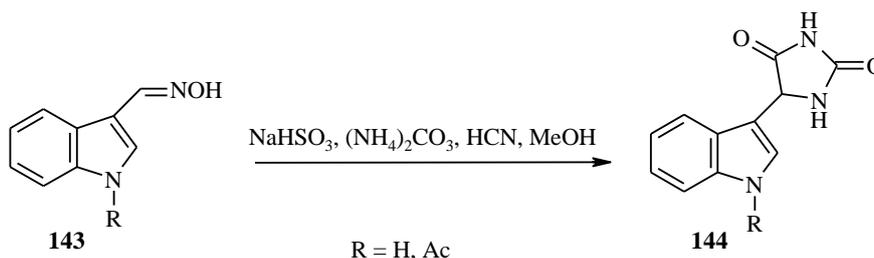
Термическая реакция индольного альдоксима **139** и 3,5-ди-*трет*-бутил-1,2-бензохинона в кипящем ксилоле дает бензоксазол **140** с выходом 37% [127].



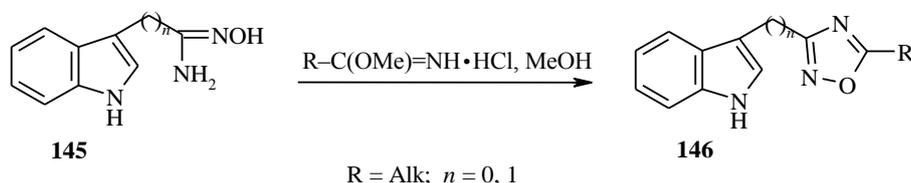
Разработан двухстадийный синтез изотиазоло[5,4-*b*]индола (**142**) из оксима 3-индолальдегида. Реакция оксима **139** с  $\text{SCl}_2$  в уксусной кислоте дает сульфид **141** с выходом 67%. Интермедиат **141** в присутствии полифосфорной кислоты циклизуется в трициклический продукт **142** (выход 18%) [128].



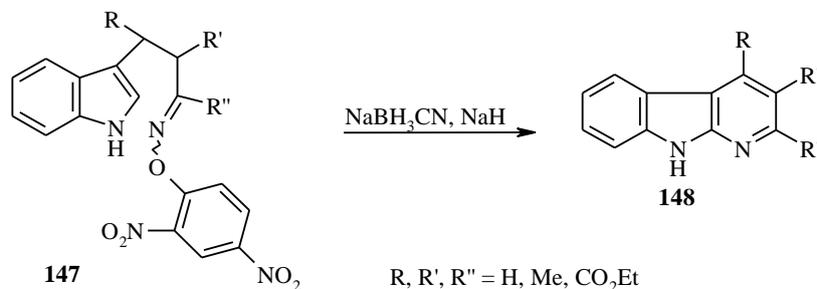
Удобный синтез индольных производных гидантоинов **144** с выходами до 59% в системе оксим **143** – бисульфит натрия–HCN–(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>–метанол предложен в [129, 130].



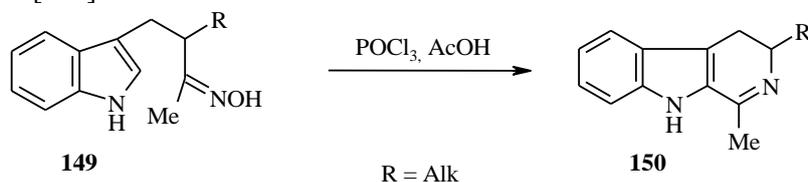
Конденсация индольных амидоксимов **145** с гидрохлоридами метиловых иминоэфиров карбоновых кислот в метаноле приводит к образованию 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов **146** с выходами до 58% [33]. Индольные производные оксадиазолов предложены для лечения мигрени [131] и шизофрении [132].



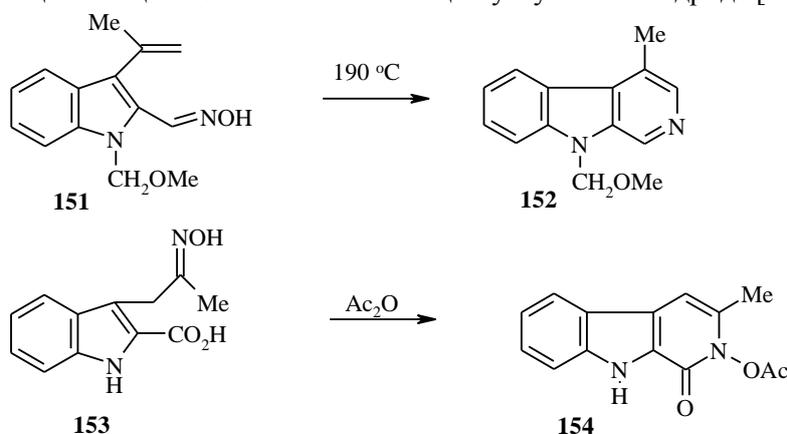
Индольные оксими широко используются в синтезе  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -карболинов. Синтез  $\alpha$ -карболинов **148** с выходом 45–72% легко осуществлен из O-2,4-динитрофенилоксимов  $\beta$ -(3-индолил)кетонов **147** в системе NaBH<sub>3</sub>CN – NaH – 1,4-диоксан [133].



Синтез  $\beta$ -карболинов **150** успешно проведен циклизацией оксимов **149** в присутствии  $\text{POCl}_3$  в уксусной кислоте [134]. Похожие синтезы карболинов также реализованы в присутствии  $\text{PCl}_5$  [135–137] или полифосфорных эфиров [138].

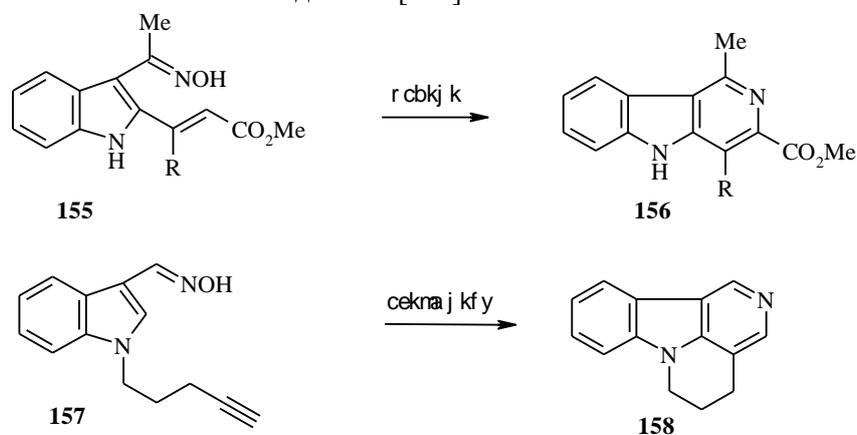


$\beta$ -Карболины получены термической циклизацией оксимов 3-замещенных 2-индолкарбальдегидов. Например, оксим **151** в *o*-дихлорбензоле при 190 °C дает карболин **152** с выходом 81% [139, 140]. 3-Метил- $\beta$ -карболинон **154** получен циклизацией оксима **153** в кипящем уксусном ангидриде [141].

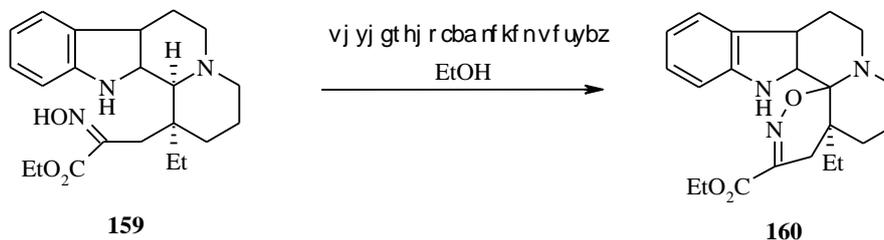


Разработан также синтез  $\beta$ -карболинового алкалоида 17 $\alpha$ ,21-эпокси-аповициамината циклизацией карболиновых оксимов [142].

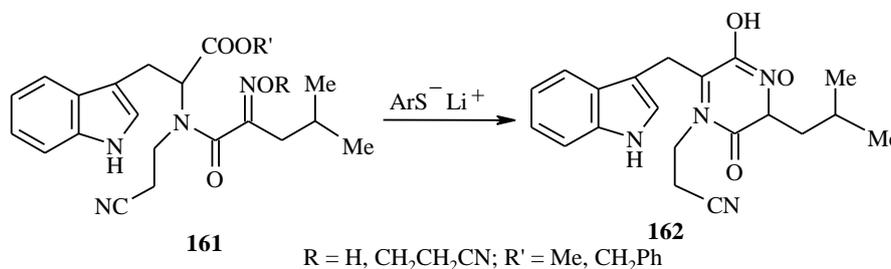
Производные  $\gamma$ -карболинов успешно получены также циклизацией оксимных производных. Кипячение оксимов **155** в ксилоле дает  $\gamma$ -карболины **156** с выходами 51–55% [143]. Разработан метод получения тетрациклических карболиновых алкалоидов изокантина, изокантин-6-она, 1-метил-изокантина и 1-метилизокантин-3-она внутримолекулярной реакцией гетеро-Дильса–Альдера. Например, оксим **157** в сульфолане при 285 °C дает изокантин **158** с выходом 8% [144].



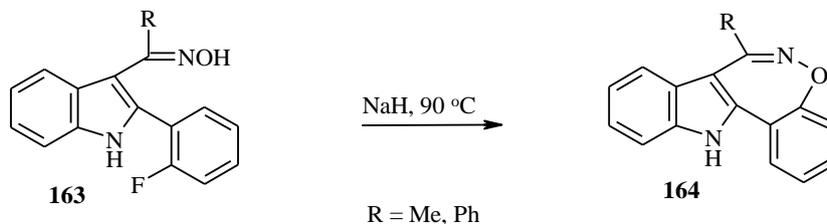
Несколько публикаций посвящено синтезу пятичленных производных оксазина – винкалкалоидов [145–148]. Оксим **159** в присутствии монопероксифталата магния в уксусной кислоте дает пятичленный гетероцикл **160** в качестве единственного продукта.



Циклизация производных оксимов **161** в соответствующие N-оксиды пиразина **162** успешно проведена в присутствии арилтиолатов лития (2-бензимидазолтиолат и 2-нафталинтиолат лития) [149]. Похожая циклизация оксимов также успешно проведена в присутствии дициклогексилкарбодиимида [150, 151].

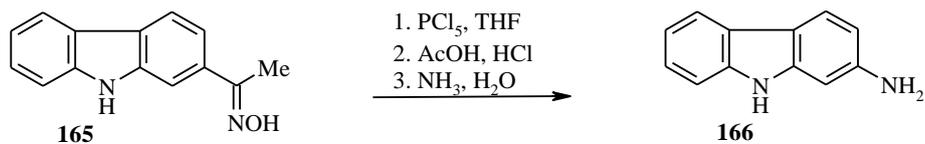


Оксимы 2-(2-фторфенил)-3-ацилиндолов **163** в присутствии гидрида натрия в ДМФА дают 1H-индоло[3,2-d]бензоксазепины **164** с выходом 33–51% [152].

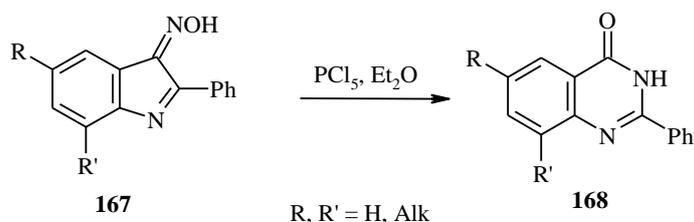


#### 2.4. Бекмановская перегруппировка индольных оксимов

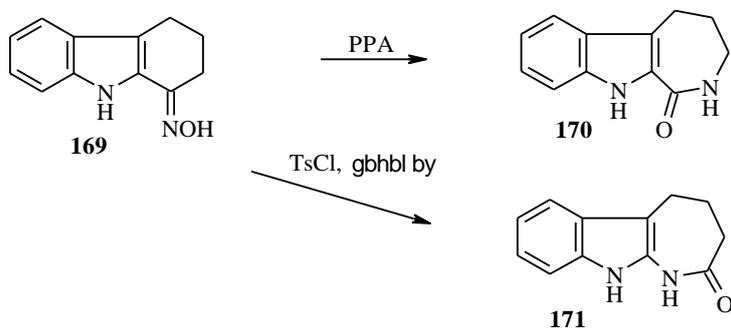
Перегруппировка Бекмана является одной из наиболее характерных реакций оксимов. Обычно перегруппировки индольных кетоксимов в соответствующие амиды проводят в присутствии уксусной кислоты [153] или HCl в уксусном ангидриде [154]. Разработан простой метод синтеза 2-аминокарбазола (**166**), основанный на бекмановской перегруппировке оксима 2-ацетилкарбазола (**165**) в присутствии PCl<sub>5</sub> в тетрагидрофуране, с последующим гидролизом интермедиата (HCl–AcOH и NH<sub>4</sub>OH) [155].



Взаимодействие оксимонов 2-ариллиндолов **167** с  $\text{PCl}_5$  в эфире приводит к образованию 2-фенилхиназолонов **168** [156].

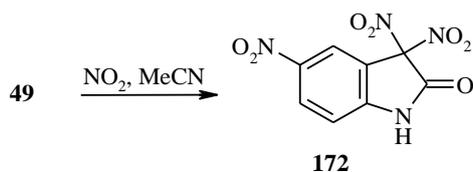


Разработаны селективные методы получения 3,4,5,10-тетрагидроазепино[3,4-*b*]индол-1(2H)-она (**170**) и 3,4,5,10-тетрагидроазепино[2,3-*b*]индол-2(1H)-она (**171**) бекмановской перегруппировкой. Таким образом, оксим **169** в полифосфорной кислоте при 100–110 °С дает азепин **170** с выходом 72%. Однако реакция оксима **169** в присутствии *n*-толуолсульфохлорида ( $\text{TsCl}$ ) в пиридине дает в качестве основного продукта лактам **171** с выходом 25% [157].



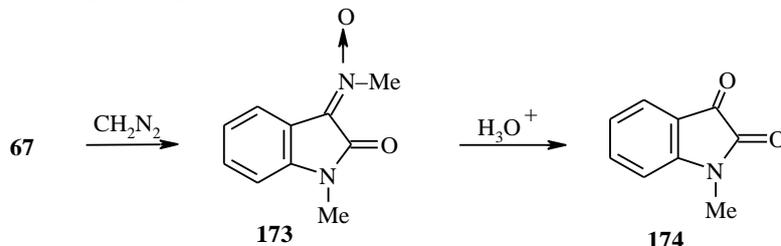
## 2.5. Реакции изатиновых оксимонов

3-Изатиноксим (**49**) легко нитруется  $\text{NO}_2$  в теплом ацетонитриле и дает 3,3,5-тринитрооксиндол (**172**) с выходом 72% [158].

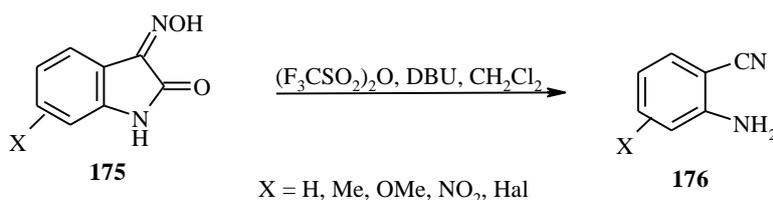


Восстановление изатиновых оксимов  $\text{LiAlH}_4$  в различных условиях детально исследовано авторами [159]. Например, 2-изатиноксим (**50**) восстанавливается  $\text{LiAlH}_4$  в диоксане при  $101^\circ\text{C}$  и дает смесь индола (14%), исходного оксима **50** (11%) и следовых количеств индиго.

3-Оксим N-метилизатина (**67**) реагирует с диазометаном с образованием нитрона **173**. Похожим образом оксим **67** реагирует с  $\text{MeI-MeONa}$ . Гидролиз нитрона минеральными кислотами дает 1-метилизатин (**174**) с выходом 87% [37, 160].

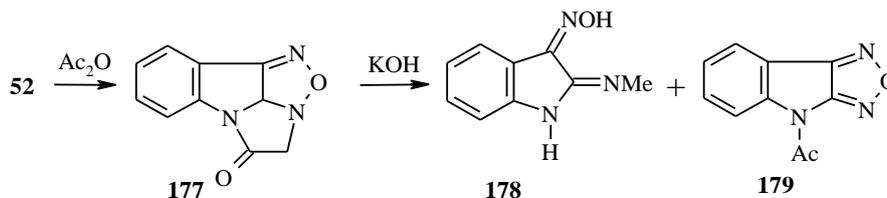


Ряд реакций изатиновых оксимов основан на раскрытии пятичленного цикла этих соединений различными реагентами. Как основные продукты выделены 2-замещенные бензонитрилы. В реакции 3-изатиноксима **175** с ангидридом трифторметансульфоновой кислоты в присутствии 1,8-диазабихло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) и 2,6-лутидина образуются производные 2-аминобензонитрилов **176** с выходами до 80% [161].

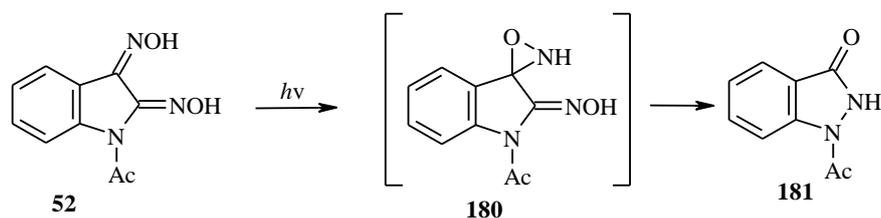


Похожие 2-аминобензонитрилы из 3-изатиноксима были получены также в присутствии  $\text{PPh}_3$  или  $\text{Ph}_3\text{P=CHR}$  ( $\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{CO}_2\text{Et}$  или  $\text{COPh}$ ) [162],  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  [163, 164],  $\text{SOCl}_2$  [165] или термическим разложением [166, 167]. При повышенной температуре наблюдается также образование N,N'-ди-(*o*-цианофенил)мочевины [166]. Однако, реакция 3-изатиноксима с  $\text{PCl}_5$  в бензоле дает 2-изоцианатобензонитрил с выходом 90% [168, 169]. Также известно, что 2-изатиноксим при плавлении быстро разлагается с образованием изатина, аммиака и 2,4-диоксихиназолина.

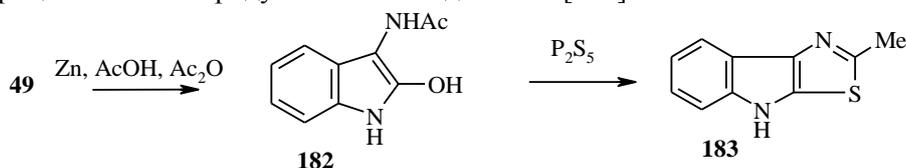
Изатиновые оксимы используются в синтезе новых гетероциклических соединений. Кипячение диоксима 1-ацетилизатина (**52**) в уксусном ангидриде дает 2-оксо-1,2-дигидро-10Н-имидазо[1,2-*a*]-1,2,5-оксадиазоло[3,4-*b*]индол (**177**) с выходом 31%. Соединение **177** в присутствии  $\text{KOH}$  в смеси метанола и воды (1:1) дает оксим **178** (выход 45%) и 1-ацетил-1,2,5-оксадиазоло[3,4-*b*]индол (**179**) (выход 8%) [41].



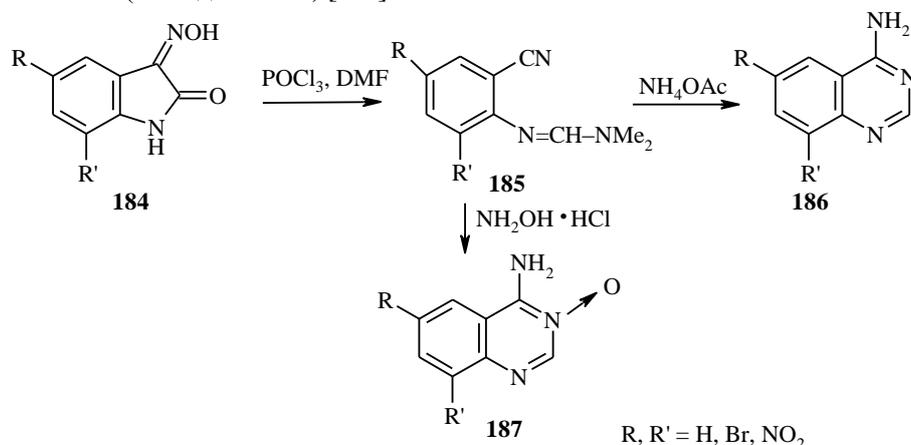
Облучение диоксима **52** ртутной лампой в метаноле дает N-ацетилиндазолон **181** с выходом 10%. Образование продукта **181** происходит через интермедиат – оксазиридин **180** [60].



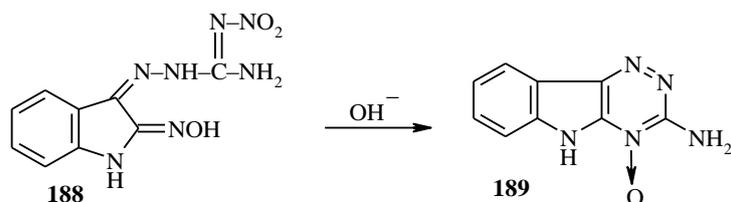
Синтез 2-метилиндоло[3,2-*d*]тиазола (**183**) осуществлен в две стадии из 3-изатиноксима: восстановление оксима **49** цинковой пылью в уксусной кислоте с последующей обработкой интермедиата **182**  $P_2S_5$  в ксилоле дает трициклический продукт **183** с выходом 56% [170].



Изатиновые оксимы **184** в присутствии реагента Вильсмайера (DMFA- $POCl_3$ ) образуют N,N-диметил-N'-(*o*-цианофенил)формамидины (**185**). Обработка соединений **185** ацетатом аммония дает 4-аминохиназолины **186** с выходами 71–80%. Однако при взаимодействии формамидинов **185** с солянокислым гидроксиламином образуются 3-оксиды 4-аминохиназолинов **187** (выход 80–94%) [171].



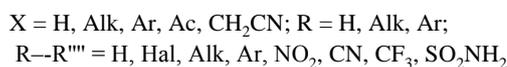
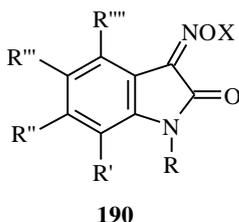
Описан синтез N-оксида 3-амино-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола (**189**) щелочной циклизацией 3-нитрогуанилгидразона 2-изатиноксима (**188**) [172].



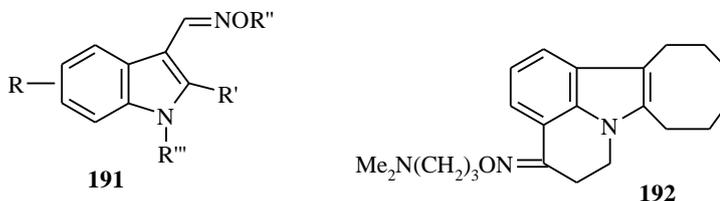
### 3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛЬНЫХ И ИЗАТИНОВЫХ ОКСИМОВ

#### 3.1. Действие на сердечно-сосудистую систему

Исследован широкий спектр активности изатиновых оксимов, действующих на сердечно-сосудистую систему. Изатиновые оксимы **190** предложены в качестве средств против мигрени, при коронарной и ишемической болезни сердца, спазмах артерий, аритмии сердца, гипертонии и других болезнях [173].



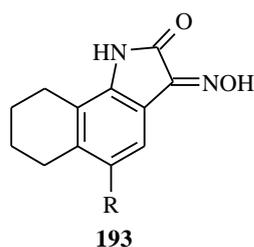
Оксимы 3-индолкарбальдегидов **191** проявляют антиаритмическую активность [174]. Гипотензивная активность найдена у тетрациклических производных индольных оксимов [175]. Например, оксим **192** при 200 мг/кг понижает кровяное давление у крыс на 28%.



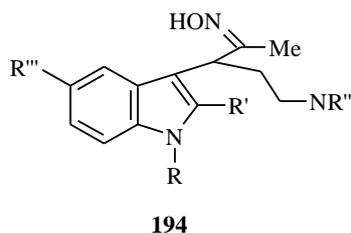
Оксимы 3-алканоил-1-*трет*-аминоалкилиндола обладают вазоконстрикторным действием [176]. Исследовано также блокирующее действие индольных O-(3-алкиламино-2-гидроксипропил)оксимов на β-адренорецепторы [177].

#### 3.2. Антидепрессивная, транквилизирующая и противосудорожная активности

Ряд работ посвящен изучению индольных [178] и изатиновых [69, 179–187] оксимов в качестве агентов, влияющих на центральную нервную систему. Следует отметить противосудорожную активность изатиновых оксимов **193** [188, 189].



R = H, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
SO<sub>2</sub>NHMe, SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>



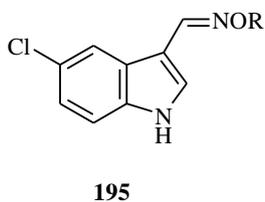
R = Alk, Ar; R' = H, Me; R'' = Me, Et;  
R''' = H, Cl, OMe

Оксимы индольных аминокетонов **194** показали высокую антидепрессивную и анальгетическую активность [190]. В качестве антидепрессантов применимы также индольные и карбазольные амидоксимы (ROCHR'C(=NOH)NH<sub>2</sub>, R = индолил, карбазолил; R' = H, Me) [191].

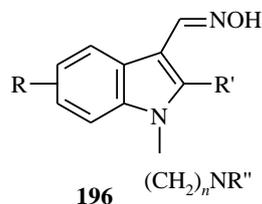
Оксимные производные β-карболинов [192] и фууро[3,2-*b*]индолов [193] проявили хорошую психотропную активность. Исследована антидепрессивная активность и антагонизм с амфетамином оксима 3-индолкарбальдегида [194].

### 3.3. Анальгетическая и противовоспалительная активность

Оксимные производные 5-хлориндола **195** [195] и 1-аминоалкилиндолов **196** [196] показали высокую анальгетическую и противовоспалительную активность.

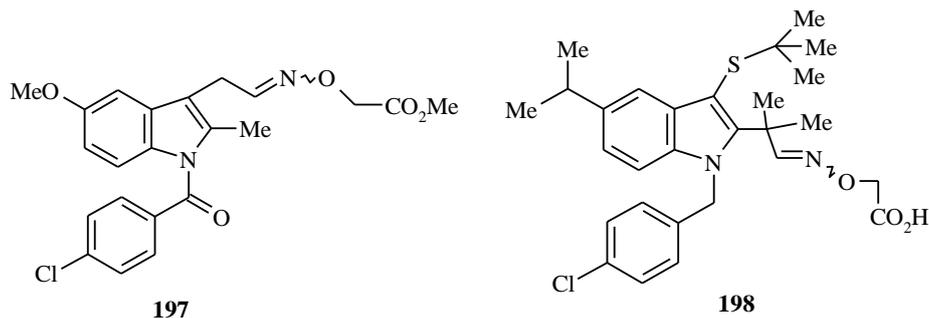


R = H, COMe, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



R = H, Alk, Hal, OAlk; R' = H, Alk, Ar, Hal;  
NR'' = N<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, азетидинил, морфолинил,  
пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил,  
тиаморфолинил; n = 2–6

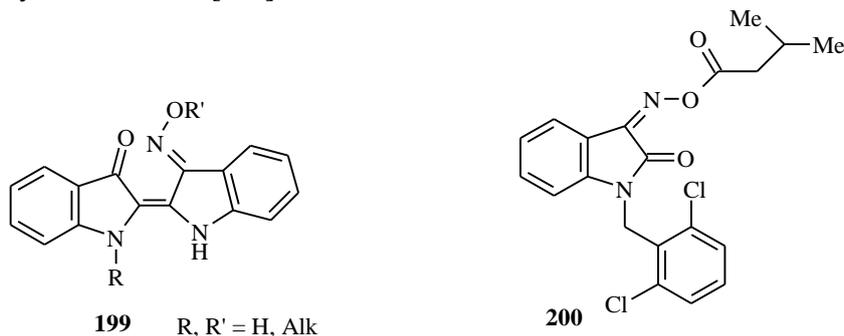
Ряд работ посвящен изучению карбоксилатов индольных оксимных эфиров как ингибиторов биосинтеза лейкотриена [70, 197, 198] или простагландинов [199, 200]. Все эти соединения предложены в качестве противовоспалительных агентов, оксимные эфиры **197** и **198** отмечены как одни из наиболее активных.



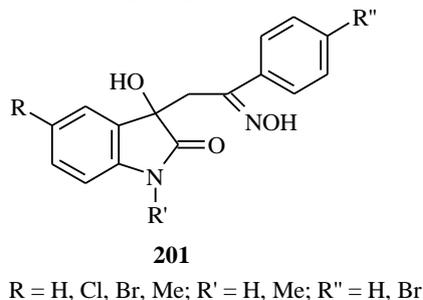
Обладают противовоспалительной и антиастматической активностью также оксимные производные индолина [201, 202], изоиндола [203] и изатина [204].

### 3.4. Противоопухолевая, противовирусная и бактерицидная активность

Недавно [205] выявлена выраженная антилейкемическая активность у оксимных производных индирубина **199**. Производные изатиновых оксимов (в том числе оксим **200**, как наиболее активный) были исследованы в качестве ингибиторов теломеразы и показали высокую противоопухолевую активность [206].



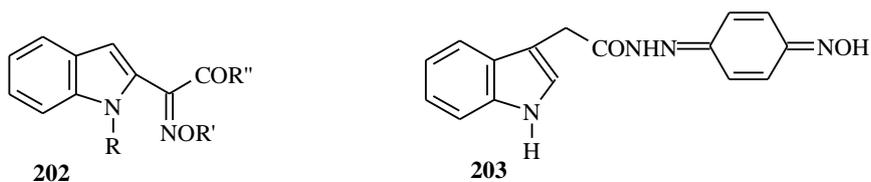
3-Изатинооксим проявил также активность против HIV-1 [207] и полиовируса [208]. Противовирусная активность найдена у карбамоилпроизводных 3-индолоксиима **83** [80]. Высокую антибактериальную активность показали оксимные производные митомициновых антибиотиков [209]. Следует отметить широкий спектр антимикробной активности оксимных производных 2-индолинона **201** [210].



Описана высокая активность 3-изатиноксима в отношении *Mycobacterium tuberculosis* [211]. Индольные оксимные фрагменты входят в состав цефалоспориновых антибиотиков [212].

### 3.5. Индольные оксимы как фунгициды и регуляторы роста растений

Высокой фунгицидной активностью обладают оксимные производные 2- **202** [213] и 3-замещенных индолов **203** [214].



R, R' = Alk; R'' = OAlk, SAlk, NHAik, NAlk<sub>2</sub>

Оксим 3-индолацетальдегида также проявляет фунгицидную активность [215] и используется в качестве регулятора роста растений [216].

### 3.6. Другие активности

Кумариновые производные изатиновых оксимов применяются в качестве флуоресцентных агентов в медицине [217]. Также следует отметить антидотную активность 3-изатиноксима при отравлениях фосфорорганическими соединениями [218].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. Н. Гордеев, В. Н. Буянов, В. Е. Жигачев, *ХГС*, 46 (1992).
2. F. M. Albini, R. Oberti, P. Caramella, *J. Chem. Res., Synop.*, 4 (1983).
3. Y. Ergun, N. Bayraktar, S. Patir, G. Okay, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 11 (2000).
4. P. Nantka-Namirski, Z. Ozdowska, Pol. Pat. 65813; *Chem. Abstr.*, **78**, 136068 (1973).
5. A. Ahmad, I. Eelnurme, I. D. Spencer, *Can. J. Chem.*, **38**, 2523 (1960).
6. J. Schallenberg, E. Meyer, *Z. Naturforsch.*, **38B**, 108 (1983).
7. M. Prudhomme, M. Sancelme, A. Bonnefoy, D. Fabbro, T. Meyer, *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 161 (1999).
8. K. M. Biswas, H. Mallik, *Indian J. Chem.*, **22B**, 927 (1983).
9. С. В. Жаврид, М. Н. Шашихина, Н. В. Грибкова, Н. Ф. Казак, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов, А. Н. Васильев, Г. И. Жунгиету, М. А. Рехтер, О. М. Радул, Л. А. Влад, С. М. Буханюк, Л. М. Зорин, *Хим.-фарм. журн.*, **17**, 153 (1983).
10. Н. Н. Булатова, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 813 (1969).
11. G. E. Ficken, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.*, 3525 (1955).
12. J. Schmitt, C. Perrin, M. Langlois, M. Suquet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1227 (1969).
13. Ш. А. Самсония, И. Ш. Чикваидзе, Т. Г. Нариндошвили, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 899 (2001).
14. S. P. Hiremath, S. S. Kaddargi, В. Н. М. Mruthyunjayaswamy, M. G. Purohit, *Indian J. Chem.*, **19B**, 767 (1980).

15. Л. А. Савельева, М. Н. Преображенская, К. Г. Жирнова, Н. Н. Суворов, *Труды МХТИ*, 119 (1972).
16. M. Matsui, Y. Yamada, Jpn. Pat. 7207390; *Chem. Abstr.*, **77**, 5326 (1972).
17. G. Tacconi, *Farmaco. Ed. Sci.*, **20**, 902 (1965); *Chem. Abstr.*, **64**, 8121 (1966).
18. H. F. Hodson, G. F. Smith, *J. Chem. Soc.*, 3544 (1957).
19. G. La Parola, *Gazz. Chim. Ital.*, **75**, 157 (1945).
20. Л. Б. Шагалов, Т. А. Ткаченко, А. М. Васильев, В. Н. Ераксина, Т. А. Бабушкина, Н. Н. Суворов, *ХТС*, 940 (1974).
21. A. Gonzalez, C. Galvez, *Synthesis*, 212 (1983).
22. M. Colonna, P. Bruni, *Gazz. Chim. Ital.*, **95**, 857 (1965).
23. L. Cardellini, L. Greci, P. Stipa, *Synth. Commun.*, **24**, 677 (1994).
24. H. C. J. Ottenheijm, R. Plate, J. H. Noordik, J. D. M. Herscheid, *J. Org. Chem.*, **47**, 2147 (1982).
25. R. Plate, H. C. J. Ottenheijm, R. J. F. Nivard, *J. Org. Chem.*, **49**, 540 (1984).
26. R. Plate, P. H. H. Hermkens, J. M. M. Smits, H. C. J. Ottenheijm, *J. Org. Chem.*, **51**, 309 (1986).
27. R. R. Webb II, M. C. Venuti, C. Eigenbrot, *J. Org. Chem.*, **56**, 4706 (1991).
28. Y. Maki, T. Furuta, M. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1917 (1979).
29. H. Takechi, M. Machida, *Synthesis*, 206 (1989).
30. Р. Г. Глушков, И. М. Засосова, И. М. Овчарова, Н. П. Соловьева, Ю. Н. Шейнкер, *ХТС*, 954 (1979).
31. N. W. Gilman, J. F. Blount, L. H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, **37**, 3201 (1972).
32. P. A. Wade, M. K. Pillay, *Gazz. Chim. Ital.*, **114**, 239 (1984).
33. Г. А. Швехгеймер, В. И. Келарев, Л. А. Дянкова, *ХТС*, 1609 (1984).
34. В. И. Келарев, С. Ш. Гасанов, Р. А. Караханов, Ю. Н. Поливин, К. П. Куатбекова, М. Е. Панина, *ЖОрХ*, **28**, 2561 (1992).
35. Г. И. Жунгиету, М. А. Рехтер, *Изатин и его производные*, Штиинца, Кишинев, 1977, 92.
36. S. Gabriel, *Ber.*, **16**, 517 (1883).
37. W. Borsche, W. Sander, *Ber.*, **47**, 2815 (1914).
38. P. Stefanescu, *Rev. Chim. (Bucharest)*, **20**, 353 (1969).
39. C. Moises Perales, *Anales Fac. Farm. y Bioquim., Univ. Nacl. Mayor San Marcos (Lima)*, **7**, 559 (1956); *Chem. Abstr.*, **53**, 7225 (1959).
40. G. Heller, *Ber.*, **40**, 1296 (1905).
41. M. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 2986 (1970).
42. F. Wätjen, C. F. Bigge, L. H. Jensen, P. A. Boxer, L. J. Lescosky, E. O. Nielsen, T. C. Malone, G. W. Campbell, L. L. Coughenour, D. M. Rock, J. Drejer, F. W. Marcoux, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 371 (1994).
43. A. Etienne, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 651 (1948).
44. E. Giovannini, P. Portmann, *Helv. Chim. Acta*, **31**, 1375 (1948).
45. M. Colonna, *Boll. Sci. Facolta Chim. Ind. Bologna*, 89 (1941); *Chem. Abstr.*, **37**, 3096 (1943).
46. K. Wiechert, H. H. Heilmann, W. Jacob, *Z. Chem.*, **1**, 191 (1961).
47. F. Buscarons, L. Sanchez Moreno, *Inform. Quim. Anal.*, **21**, No. 6, 191 (1967); *Chem. Abstr.*, **69**, 27160 (1968).
48. T. Kearney, P. A. Harris, A. Jackson, J. A. Joule, *Synthesis*, 769 (1992).
49. T. Kearney, J. A. Joule, A. Jackson, *Heterocycles*, **33**, 757 (1992).
50. С. О. Карпе, G. Kollenz, C. Wentrup, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 485 (1992).
51. F. Piozzi, *Atti Accad. Nazl. Lincei, Rend., Classe Sci. Fis., Mat. e Nat.*, **22**, 629 (1957); *Chem. Abstr.*, **52**, 7278 (1958).
52. Н. П. Костюченко, К. Г. Жирнова, М. Н. Преображенская, Ю. Н. Шейнкер, Н. Н. Суворов, *ЖОрХ*, **8**, 2422 (1972).
53. М. А. Юровская, В. В. Дружинина, В. А. Будылин, Ю. Г. Бундель, Д. С. Юфит, Ю. Т. Стручков, *ХТС*, 226 (1983).
54. Д. С. Юфит, Ю. Т. Стручков, *Журн. структур. химии*, **26**, № 2, 185 (1985).
55. R. W. Janes, B. S. Porter, M. A. Naylor, A. C. Ferguson, K. V. Patel, M. R. L. Stratford, P. Wardman, S. A. Everett, *Acta Crystallogr.*, **C57**, 58 (2001).
56. W. P. Bosman, P. T. Beurskens, J. M. M. Smits, R. Plate, H. C. J. Ottenheijm, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **105**, 559 (1986).

57. М. А. Юровская, В. В. Дружинина, М. А. Тюреходжаева, А. К. Шестакова, В. А. Чертков, Ю. Г. Бундель, *ХГС*, 65 (1984).
58. П. Б. Терентьев, В. В. Дружинина, М. А. Юровская, *ХГС*, 790 (1983).
59. D. G. O'Sullivan, P. W. Sadler, *J. Chem. Soc.*, 876 (1959).
60. T. Sasaki, M. Takahashi, *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **26**, 899 (1968); *Chem. Abstr.*, **70**, 28746 (1969).
61. W. Holzer, Z. Györgydeak, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 675 (1996).
62. M. Bugeanu, *Rev. Chim. (Bucharest)*, **30**, 1193 (1979).
63. M. Alam, A. Mohammad, *Proc. Pak. Acad. Sci.*, **24**, 337 (1987); *Chem. Abstr.*, **110**, 134570 (1989).
64. M. A. Ghandour, I. M. Issa, M. R. Mahmoud, R. A. Abou-Doma, *J. Indian Chem. Soc.*, **53**, 258 (1976).
65. C. Calzolari, *Boll. Soc. Adriat. Sci. Nat., (Trieste)*, **45**, 109 (1949–1950); *Pubbl. Facolta Sci. Ing.-Univ. Trieste, Ser. B*, **81**, 1; **82**, 3; **83**, 3 (1950); *Chem. Abstr.*, **46**, 3423 (1952).
66. L. S. Malowan, *Ciencia*, **19**, 119 (1959); *Chem. Abstr.*, **54**, 7412 (1960).
67. L. Divis, *Sb. Vys. Sk. Chem.-Technol. Praze, Anal. Chem.*, No. 5, 21 (1969); *Chem. Abstr.*, **73**, 126626 (1970).
68. V. Hovorka, L. Diviš, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **14**, 116 (1949).
69. F. Watjen, J. Drejer, L.H. Jensen, Eur. Pat. 432,648; *Chem. Abstr.*, **115**, 183089 (1991).
70. K. W. Woods, C. D. W. Brooks, R. G. Maki, K. E. Rodrigues, J. B. Bouska, P. Young, R. L. Bell, G. W. Carter, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 1547 (1996).
71. H. C. J. Ottenheijm, R. Plate, J. H. Noordik, J. D. M. Herscheid, *J. Org. Chem.*, **47**, 2147 (1982).
72. C. W. Holzapfel, M. S. Van Dyk, *Synth. Commun.*, **17**, 1349 (1987).
73. A. Andreani, M. Rambaldi, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1519 (1988).
74. A. K. Padhy, P. K. Panda, S. K. Sahu, P. K. Misro, *Indian J. Chem.*, **40B**, 258 (2001).
75. E. Ābele, O. Dzenītis, S. Grīnberga, P. Arsenjans, E. Lukevics, *Latv. J. Chem.*, 349 (2001).
76. М. А. Юровская, В. В. Дружинина, М. А. Тюреходжаева, Ю. Г. Бундель, *ХГС*, 69 (1984).
77. E. Ābele, O. Dzenītis, E. Lukevics, *Latv. J. Chem.*, in press.
78. E. S. H. El Ashry, *Sci. Pharm.*, **47**, 5 (1979); *Chem. Abstr.*, **91**, 74403 (1979).
79. C. Fauran, M. Turin, G. Raynaud, N. Dorme, Fr. Pat. 2244499; *Chem. Abstr.*, **83**, 206097 (1975).
80. M. Giannella, M. Pigni, *Farmaco. Ed. Sci.*, **28**, 157 (1973).
81. M. Colonna, L. Greci, M. Poloni, *Gazz. Chim. Ital.*, **104**, 231 (1974).
82. W. Dehaen, A. Hassner, *J. Org. Chem.*, **114**, 896 (1991).
83. H. Plieninger, K. Suhr, G. Werst, B. Kiefer, *Chem. Ber.*, **89**, 270 (1956).
84. F. Hofmann, T. Rausch, W. Hilgenberg, *J. Labelled Compds Radiopharm.*, **18**, 1491 (1981).
85. M. A. Khan, E. K. Rocha, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 528 (1979).
86. S. T. Hilton, T. C. T. Ho, G. Pljevaljcic, K. Jones, *Org. Lett.*, **2**, 2639 (2000).
87. M. A. Kira, Y. M. Shaker, *Egypt. J. Chem.*, **16**, 551 (1973); *Chem. Abstr.*, **82**, 169982 (1975).
88. Z. Zhang, G. Jin, H. Chen, Z. Qiu, *Wuji Huaxue*, **4**, 112 (1988); *Chem. Abstr.*, **111**, 133736 (1989).
89. G. Rosini, G. Baccolini, S. Cacchi, *J. Org. Chem.*, **38**, 1060 (1973).
90. S. A. Kumar, S. Mahadevan, *Arch. Biochem. Biophys.*, **103**, 516 (1963); *Chem. Abstr.*, **60**, 5826 (1964).
91. S. Mahadevan, *Arch. Biochem. Biophys.*, **100**, 557 (1963); *Chem. Abstr.*, **58**, 13062 (1963).
92. J. Helmlinger, T. Rausch, W. Hilgenberg, *Phytochemistry*, **26**, 615 (1987); *Chem. Abstr.*, **107**, 3008 (1987).
93. J. Ludwig-Mueller, W. Hilgenberg, *Physiol. Plant.*, **79**, 311 (1990); *Chem. Abstr.*, **113**, 111349 (1990).
94. A. Kasahara, Jpn. Pat. 0383969; *Chem. Abstr.*, **115**, 183088 (1991).
95. T. Sasaki, H. Yanai, Jpn. Pat. 01100157; *Chem. Abstr.*, **111**, 153626 (1989).
96. R. M. Acheson, P. G. Hunt, D. M. Littlewood, B. A. Murrer, H. E. Rosenberg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1117 (1978).
97. A. Ahmad, I. D. Spencer, *Can. J. Chem.*, **38**, 1625 (1960).
98. K. Freter, *J. Org. Chem.*, **37**, 2010 (1972).
99. H. Fritz, M. Soleymani-Jamarani, J. W. Bats, H.-J. Teuber, *Liebigs Ann. Chem.*, 705 (1993).

100. J. Schmitt, M. Langlois, C. Perrin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1234 (1969).
101. E. Wenkert, B. S. Bernstein, J. H. Udelhofen, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4899 (1958).
102. P. Kutschy, M. Dzurilla, M. Takasugi, M. Török, I. Achbergerova, R. Homzova, M. Rasova, *Tetrahedron*, **54**, 3549 (1998).
103. H. Feuer, D. M. Braunstein, *J. Org. Chem.*, **34**, 1817 (1969).
104. М. Н. Преображенская, К. Г. Жирнова, Н. П. Костюченко, О. С. Анисимова, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 778 (1971).
105. J. Szmuszkovicz, *J. Org. Chem.*, **29**, 843 (1964).
106. С. В. Толкунов, М. Н. Кальницкий, А. И. Хижан, С. Ю. Суйков, М. Ю. Зубрицкий, В. И. Дуленко, *ХГС*, 1124 (1995).
107. P. H. Götz, J. W. Bats, H. Fritz, *Liebigs Ann. Chem.*, 2065 (1986).
108. А. Н. Гринев, С. Ю. Рябова, Г. Н. Курило, К. Ф. Турчин, *ХГС*, 1068 (1980).
109. L. Greci, M. Rossetti, R. Galeazzi, P. Stipa, P. Sgarabotto, P. Cozzini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2683 (1998).
110. E. Ábele, E. Lukevics, *Heterocycles*, **53**, 2285 (2000).
111. В. А. Трофимов, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **51**, 177 (1990).
112. В. А. Трофимов, А. И. Михалева, *Heterocycles*, **37**, 1193 (1994).
113. В. А. Трофимов, А. И. Михалева, *ЖОрХ*, **32**, 1127 (1996).
114. В. А. Трофимов, *Vinylpyrroles. Chem. Heterocycl. Compd.*, Wiley, New York, 1992, **48**, 131.
115. N. Shoji, Y. Kondo, T. Takemoto, *Heterocycles*, **1**, 251 (1973).
116. G. B. Jones, C. J. Moody, A. Padwa, J. M. Kassir, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1721 (1991).
117. E. Malamidou-Xenikaki, X. N. Stampelos, E. Coutouli-Argyropoulou, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 563 (1996).
118. E. Malamidou-Xenikaki, X.N. Stampelos, T.A. Charalambis, C. C. Karapostolou, *Tetrahedron*, **53**, 747 (1997).
119. A. S. Bailey, C. J. Barnes, P. A. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1321 (1974).
120. K. Shanmugasundaram, K. J. R. Prasad, *Z. Naturforsch.*, **54B**, 1202 (1999).
121. C. Kavitha, K. J. R. Prasad, *Heterocycl. Commun.*, **5**, 481 (1999).
122. K. M. Devries, A. Villalobos, PCT Int. Appl. WO Pat. 9613505; *Chem. Abstr.*, **125**, 114591 (1996).
123. S. P. Hiremath, S. B. Thakar, M. G. Purohit, *Indian J. Chem.*, **23B**, 926 (1984).
124. К. С. Joshi, А. Dandia, S. Sanan, *J. Indian Chem. Soc.*, **67**, 404 (1990).
125. В. П. Горбунова, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 936 (1978).
126. M. S. Morales-Rios, L. Gerardo Zepeda, O. R. Suarez-Castillo, P. Joseph-Nathan, *Heterocycles*, **43**, 1483 (1996).
127. В. Н. Комиссаров, *ЖОрХ*, **31**, 1060 (1995).
128. M. Devys, M. Barbier, *Synthesis*, 214 (1990).
129. J. N. Coker, W. L. Kohlhase, T. F. Martens, A. O. Rogers, G. G. Allan, *J. Org. Chem.*, **27**, 3201 (1962).
130. J. N. Coker, M. Fields, A. O. Rodgers, US Pat. 2921941; *Chem. Abstr.*, **54**, 8853 (1960).
131. R. Baker, A. J. Reeve, L. J. Street, US Pat. 5317103; *Chem. Abstr.*, **123**, 9441 (1995).
132. R. Baker, J. Saunders, C. Swain, Eur. Pat. 328200; *Chem. Abstr.*, **112**, 139035 (1990).
133. A. Ono, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, 146 (2001).
134. А. А. Семенов, И. В. Терентьева, Е. П. Стынгач, в кн. *Химия гетероциклических соединений. Сб. 1. Азотсодержащие гетероциклы*, Зинатне, Рига, 1967, 38.
135. К. И. Кучкова, А. А. Семенов, *ХГС*, 1131 (1967).
136. К. И. Кучкова, А. А. Семенов, И. В. Терентьева, *ХГС*, 197 (1970).
137. К. И. Кучкова, Е. П. Стынгач, Ф. Ш. Ривилис, Н. М. Фролова, А. А. Семенов, *ХГС*, 386 (1976).
138. А. А. Семенов, в кн. *Химия гетероциклических соединений. Сб. 1. Азотсодержащие гетероциклы*, Зинатне, Рига, 1967, 44.
139. T. Choshi, Y. Matsuya, M. Okita, K. Inada, E. Sugino, S. Hibino, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2341 (1998).
140. N. Kanekiyo, T. Choshi, T. Kuwada, E. Sugino, S. Hibino, *Heterocycles*, **53**, 1877 (2000).
141. U. C. Mashelkar, R. N. Usgaonkar, *Indian J. Chem.*, **16B**, 782 (1978).
142. F. Sori, M. Incze, Z. Kardos-Bologh, M. Kajtar-Peredy, C. Szantay, *Arch. Pharm.*, **326**, 227 (1993).
143. S. A. Snyder, D. A. Vosburg, M. G. Jarvis, J. H. Markgraf, *Tetrahedron*, **56**, 5329 (2000).

144. S. Hibino, E. Sugino, T. Kuwada, N. Ogura, K. Sato, T. Choshi, *J. Org. Chem.*, **57**, 5917 (1992).
145. A. Nemes, J. Kreidl, L. Czibula, K. Nogradi, M. Farkas, C. Szantay Jr., G. Tarkanyi, G. Balogh, I. Juhasz, A. Kalman, L. Parkanyi, *Heterocycles*, **53**, 1697 (2000).
146. A. Nemes, L. Czibula, G. Visky, M. Farkas, J. Kreidl, *Heterocycles*, **32**, 2329 (1991).
147. J. Kreidl, K. Nogradi, L. Czibula, J. Farkas, G. Visky, J. I. Deutsch, J. Meszaros, Hung. Pat. 59928; *Chem. Abstr.*, **118**, 39241 (1993).
148. I. Moldvai, C. Szantay Jr., C. Szantay, *Heterocycles*, **55**, 2147 (2001).
149. K. Shinhama, K. Matoba, Y. Torisawa, J. Minamikawa, *Tetrahedron*, **56**, 7427 (2000).
150. K. Matoba, H. Tone, F. Goto, K. Niihama, M. Saka, K. Abe, J. Namikawa, T. Tanaka, T. Nishi, Jpn. Pat. 07157481; *Chem. Abstr.*, **123**, 256434 (1995).
151. K. Matoba, H. Tone, K. Shinhama, F. Goto, M. Sakai, J. Minamikawa, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **57**, 401 (1999).
152. S. S. Klioze, F. J. Ehr Gott Jr., E. J. Glamkowski, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 1257 (1984).
153. C. Papamicael, G. Queguiner, J. Bourguignon, G. Dupas, *Tetrahedron*, **57**, 5385 (2001).
154. A. П. Терентьев, М. Н. Преображенская, Г. М. Сорокина, *ЖОХ*, **29**, 2875 (1959).
155. J. B. Kyzil, A. Kyzniak, *Tetrahedron*, **36**, 3017 (1980).
156. F. Piozzi, M. Dubini, M. Cecere, *Gazz. Chim. Ital.*, **89**, 2342 (1959).
157. J. B. Hester Jr., *J. Org. Chem.*, **35**, 875 (1970).
158. J. Bergman, S. Bergman, T. Brimert, *Tetrahedron*, **55**, 10447 (1999).
159. E. Giovannini, T. Lorenz, *Helv. Chim. Acta*, **40**, 2287 (1957).
160. B. Eistert, R. Mueller, H. Selzer, E. A. Hackmann, *Chem. Ber.*, **97**, 2469 (1964).
161. J. B. Campbell, Jr., T. W. Davenport, *Synth. Commun.*, **19**, 2255 (1989).
162. M. D. Khidre, *Egypt. J. Chem.*, **40**, 327 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 262753 (1997).
163. О. Е. Насакин, А. В. Сухобоков, И. А. Абрамов, Е. Л. Гефтер, А. Я. Черников, М. Н. Яковлев, Н. Н. Шмагина, А. с. СССР 10286665; *Chem. Abstr.*, **100**, 6106 (1984).
164. Н. Н. Шмагина, Г. А. Гуляева, Е. Л. Гефтер, Е. С. Ботвинник, Е. Л. Зайцева, А. Н. Праведников, Э. Н. Телешов, А. Н. Фрелова, А. с. СССР 550382; *Chem. Abstr.*, **87**, 22813 (1977).
165. P. Pazdera, E. Novacek, Czech. Pat. 273404; *Chem. Abstr.*, **117**, 171217 (1992).
166. G. Bargellini, C. J. Turi, *Gazz. Chim. Ital.*, **84**, 157 (1954).
167. G. R. Bedford, M. W. Partridge, *J. Chem. Soc.*, 1633 (1959).
168. D. Sicker, F. Fiebig, G. Mann, Ger. (East) Pat. 263756; *Chem. Abstr.*, **111**, 194321 (1989).
169. D. Sicker, F. Fiebig, G. Mann, *Org. Prep. Proced. Int.*, **21**, 514 (1989).
170. П. И. Абраменко, *ЖФХО*, **16**, 231 (1971).
171. M. N. Deshpande, S. Seshadri, *Indian J. Chem.*, **11**, 538 (1973).
172. F. J. Lator, F. G. Scott, *J. Chem. Soc. (C)*, 1034 (1969).
173. B. S. Jensen, T. D. Jorgensen, P. K. Ahring, P. Christophersen, D. Strobaek, L. Teuber, S. P. Olesen, PCT Int. Appl. WO 0033834; *Chem. Abstr.*, **133**, 43434 (2000).
174. R. Lattrell, W. Bartmann, J. Musil, E. Grancer, Ger. Pat. 2707268; *Chem. Abstr.*, **89**, 179858 (1978).
175. E. Magnien, J. Cabilio, US Pat. 3838135; *Chem. Abstr.*, **82**, 4121 (1975).
176. J. Schmitt, US Pat. 2930798; *Chem. Abstr.*, **54**, 21130 (1960).
177. F. Manna, F. Chimenti, A. Bolasco, R. Lena, A. Filippelli, M. Falciani, M. Fontana, *Farmaco*, **51**, 699 (1996).
178. E. Lubisch, B. Behl, H. P. Hofmann, Ger. Pat. 4242675; *Chem. Abstr.*, **121**, 108514 (1994).
179. G. Johnson, US Pat. 5192792; *Chem. Abstr.*, **119**, 95330 (1993).
180. F. Watjen, J. Drejer, L. H. Jensen, Eur. Pat. 522494; *Chem. Abstr.*, **118**, 254746 (1993).
181. F. Watjen, B. H. Dahl, J. Drejer, L. H. Jensen, US Pat. 5436250; *Chem. Abstr.*, **123**, 340088 (1995).
182. F. Watjen, B.H. Dahl, J. Drejer, L. H. Jensen, Eur. Pat. 633262; *Chem. Abstr.*, **122**, 187559 (1995).
183. F. Waetjen, J. Drejer, PCT Int. Appl. WO Pat. 9426747; *Chem. Abstr.*, **122**, 105928 (1995).
184. P. Moldt, F. Watjen, PCT Int. Appl. WO Pat. 9608494; *Chem. Abstr.*, **125**, 114582 (1996).
185. P. Moldt, F. Watjen, PCT Int. Appl. WO Pat. 9608495; *Chem. Abstr.*, **125**, 86681 (1996).
186. F. Watjen, J. Drejer, PCT Int. Appl. WO Pat. 9814447; *Chem. Abstr.*, **128**, 270536 (1998).
187. F. Watjen, J. Drejer, PCT Int. Appl. WO Pat. 9949864; *Chem. Abstr.*, **131**, 257553 (1999).
188. W. Fischer, E. Schilling, R. Schmiedel, M. Mueller, *Pharmazie*, **37**, 858 (1982).
189. F. Watjen, E. O. Nielsen, J. Drejer, L. H. Jensen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3**, 105 (1993).

190. H. Demarne, Fr. Pat. 2171937; *Chem. Abstr.*, **80**, 59863 (1974).
191. H. Najer, D. Obitz, J. P. Kaplan, Fr. Pat. 2506764; *Chem. Abstr.*, **99**, 38360 (1983).
192. G. Neef, U. Eder, R. Schmiechen, A. Huth, D. Rathz, D. Seidelmann, W. Kehr, D. Palenschat, C. T. Braestrup, Eur. Pat. 54507; *Chem. Abstr.*, **98**, 16663 (1983).
193. S. Yoshina, A. Tanaka, Jpn. Pat. 7663196; *Chem. Abstr.*, **86**, 29786 (1977).
194. N.R. Banna, C. W. T. Pilcher, *Neuropharmacology*, **19**, 103 (1980); *Chem. Abstr.*, **92**, 208910 (1980).
195. E. Bouchara, Fr. Pat. 2244501; *Chem. Abstr.*, **83**, 206098 (1975).
196. M. R. Bell, Eur. Pat. 171037; *Chem. Abstr.*, **105**, 78832 (1986).
197. D. W. Brooks, P. Bhatia, US Pat. 5420282; *Chem. Abstr.*, **123**, 143874 (1995).
198. T. Kolasa, P. Bhatia, D. W. Brooks, US Pat. 5399699; *Chem. Abstr.*, **123**, 227986 (1995).
199. C. D. W. Brooks, R. A. Craig, D. E. Gunn, T. Kolasa, J. L. Moore, A. O. Stewart, PCT Int. Appl. WO Pat. 9741100; *Chem. Abstr.*, **128**, 13200 (1998).
200. C. D. W. Brooks, T. Kolasa, W. Lee, A. O. Stewart, US Pat. 5750558; *Chem. Abstr.*, **129**, 4576 (1998).
201. N. Shih, G. A. Reichard, R. G. Aslanian, PCT Int. Appl. WO Pat. 9820010; *Chem. Abstr.*, **129**, 16060 (1998).
202. N. Shih, G. A. Reichard, R. G. Aslanian, US Pat. 5945428; *Chem. Abstr.*, **131**, 170343 (1999).
203. G. A. Reichard, N. Shih, D. Wang, PCT Int. Appl. WO Pat. 0039114; *Chem. Abstr.*, **133**, 74037 (2000).
204. F. G. Salituro, G. W. Bemis, S. Wilke, J. Green, J. Cao, H. Gao, E. M. Harrington, PCT Int. Appl. WO Pat. 0064872; *Chem. Abstr.*, **133**, 335157 (2000).
205. C. Li, Y. Go, Z. Mao, K. Koyano, Y. Kai, N. Kanahisa, Q. Zhu, Z. Zhou, S. Wu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 1621 (1996).
206. F. C. A. Gaeta, A. A. Galan, E. A. Kraynack, PCT Int. Appl. WO Pat. 9965875; *Chem. Abstr.*, **132**, 35611 (2000).
207. A. W. Czarnik, D. P. Mack, H.-Y. Mei, D.W. Moreland, PCT Int. Appl. WO Pat. 9925327; *Chem. Abstr.*, **131**, 689 (1999).
208. M. Sy, M. Maillet, J. Pages, *Chim. Ther.*, **5**, 216 (1970); *Chem. Abstr.*, **73**, 95728 (1970).
209. G. R. Allen, Jr., J. F. Poletto, M. J. Weiss, *J. Med. Chem.*, **10**, 14 (1966).
210. A. A. El-Gendy, A. M. Ahmedy, *Arch. Pharm. Res.*, **23**, 310 (2000).
211. S. Koshimura, A. Hamada, T. Otaki, K. Deguchi, *Ann. Rept. Research Inst. Tuberc., Kanazawa Univ.*, **12**, No. 2, 9 (1954); *Chem. Abstr.*, **49**, 9160 (1955).
212. H.-P. Wang, I.-H. Lui, *Chin. Pharm. J. (Taipei)*, **46**, 269 (1994).
213. T. Iihama, C. Sano, Jpn. Pat. 0812648; *Chem. Abstr.*, **124**, 316984 (1996).
214. A. Widdig, E. Urbschat, F. Grewe, H. Kaspers, Ger. Pat. 2408897; *Chem. Abstr.*, **84**, 30883 (1976).
215. B. Boehlendorf, E. Forche, N. Bedorf, K. Gerth, H. Irschik, R. Jansen, B. Kunze, W. Trowitzsch-Kienast, H. Reichenbach, G. Hoefle, *Liebigs Ann. Chem.*, **49** (1996).
216. C. H. Fawcett, *Nature*, **204**, 1200 (1964).
217. N. Nishizono, K. Oda, K. Ohno, M. Minami, M. Machida, *Heterocycles*, **55**, 1897 (2001).
218. A. F. Childs, D. R. Davies, A. L. Green, J. P. Ruland, *Brit. J. Pharmacol.*, **10**, 462 (1955); *Chem. Abstr.*, **52**, 7533 (1958).