

Э. Абеле, Э. Лукевиц

**ФУРАНОВЫЕ И ТИОФЕНОВЫЕ ОКСИМЫ: СИНТЕЗ,
РЕАКЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ***

(ОБЗОР)

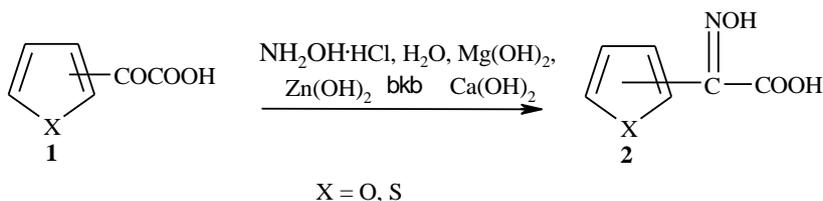
Обобщены данные по способам получения и реакциям фурановых и тиофеновых альдоксимов, кетоксимов и амидоксимов. Отдельно рассмотрены синтез новых гетероциклов из фурановых и тиофеновых оксимов и основные пути исследования биологической активности производных оксимов.

Ключевые слова: оксимы, тиофен, фуран, биологическая активность.

1. СИНТЕЗ ФУРАНОВЫХ И ТИОФЕНОВЫХ ОКСИМОВ

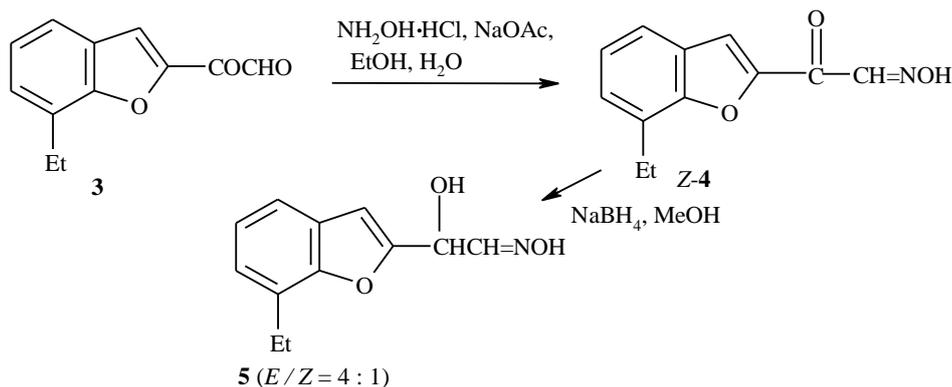
1.1. Синтез альдоксимов и кетоксимов

Классический метод синтеза фурановых оксимов основан на взаимодействии альдегида или кетона с солянокислым гидроксиламином в присутствии NaOH/H₂O [1], 2 N водн. КОН/EtOH [2], K₂CO₃/EtOH [3] или NaOAc [4]. В качестве основания в синтезе оксимов служат гидроксиды магния, цинка и кальция. Так, реакции фурил- и тиенилглиоксальных кислот **1** с NH₂OH·HCl в воде в присутствии Mg(OH)₂, Zn(OH)₂ или Ca(OH)₂ дают 2-(2-гидроксиимино)уксусные кислоты **2** с содержанием *син*-изомера 80–98 % [5].

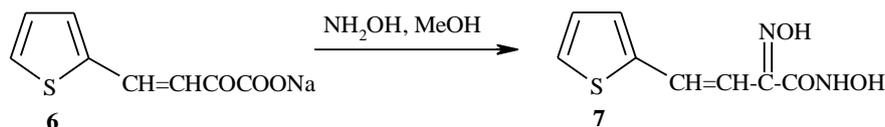


2-(7-Этилбензофурил)глиоксаль **3** с NH₂OH·HCl в присутствии ацетата натрия в водно-спиртовом растворе дает *Z*-изомер оксима 7-этилбензофуран-2-илглиоксаля **4** в качестве единственного продукта. Восстановление оксима **4** боргидридом натрия приводит к образованию смеси *E*- и *Z*-изомеров α-гидроксиальдоксима **5** [6].

* Посвящается проф. Л. И. Беленькому в связи с его 70-летием.

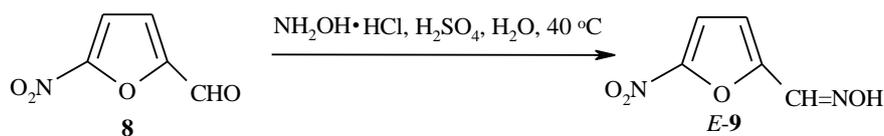


При взаимодействии натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты **6** с гидроксиламином, полученным из $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и метилата натрия, в качестве основного продукта реакции выделен оксим гидроксамовой кислоты **7** с выходом 51.8 %. Повышенная реакционная способность соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты по сравнению с этиловым эфиром 2-оксо-4-фенилбутановой кислоты при взаимодействии с гидроксиламином связана с наличием сопряженных двойных связей в исходной молекуле и различием в строении тиенильной группировки [7].

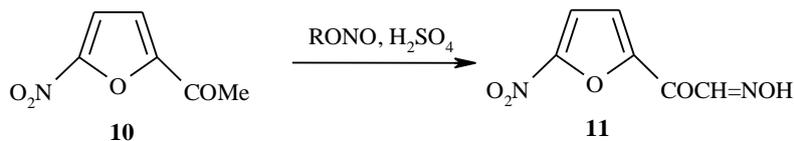


Указанные методы успешно применены в синтезе α -фурилдиоксимов [8] и оксимов 2-ацетил-3,4-бис(гидроксиметил)фурана [9].

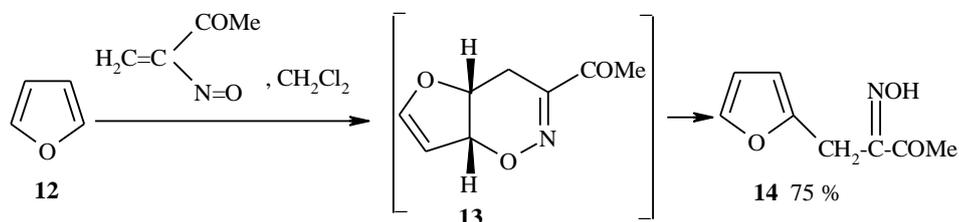
Синтез фурановых оксимов в некоторых случаях может быть осуществлен в кислой среде. Например, *E*-изомер оксима 5-нитро-2-фуранкарбальдегида **9** легко получается из 5-нитро-2-фуранкарбальдегида **8** в присутствии $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{H}_2\text{SO}_4$ в воде [10].



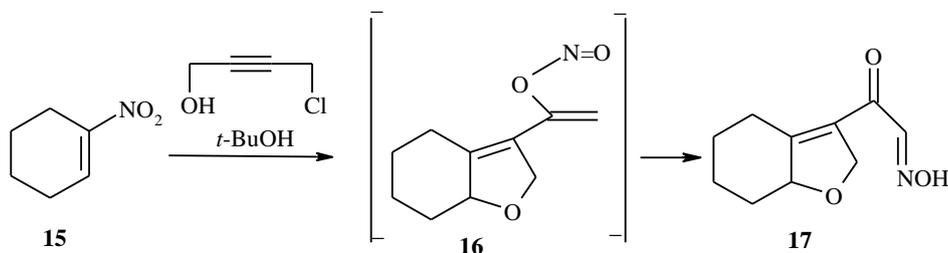
Оксим 2-(5-нитрофуран)глиоксальдегида **11** может быть получен реакцией 2-ацетил-5-нитрофурана **10** с алкилнитритом в присутствии конц. H_2SO_4 [11].



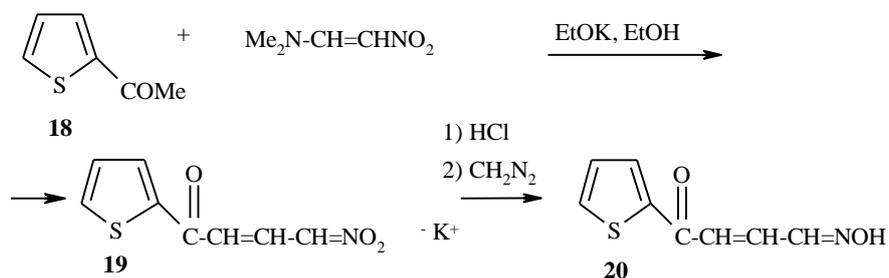
Неожиданное образование фуранового оксима **14** происходит в реакции циклоприсоединения фурана **12** к 3-нитрозобут-3-ен-2-ону. Интермедиат данной реакции — 1,2-оксазин **13** легко изомеризуется в оксим **14** при комнатной температуре в течение двух часов [12].



Циклический нитроалкен **15** в присутствии хлорбутинола и *tert*-BuOK дает производное оксима дигидрофурана **17**. Образование продукта **17** происходит через [1,3]-сигматропную перегруппировку интермедиата – винилнитрита **16** [13].



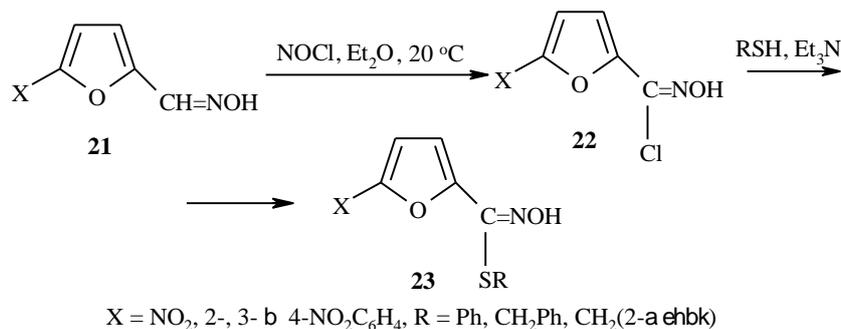
Аллилнитропроизводные в кислой среде в присутствии диазметана превращаются в соответствующие ненасыщенные кетооксимы. Например, 2-ацетилтиофен (**18**) и 2-диметиламино-1-нитроэтилен в основной среде легко образуют калиевую соль 4-нитро-1-(2-тиенил)-2-бутен-1-она (**19**). Последующая реакция интермедиата **19** с концентрированной соляной кислотой и диазметаном дают в качестве единственного продукта 4-гидроксиимино-1-(2-тиенил)-2-бутен-1-он (**20**) с выходом 48 % [14].



E-Оксим 5-нитро-2-фуранкарбальдегида и 2-(2-нитровинил)фуран образуются из 5-нитрофуранкарбальдегида и *N*-(1-фурил-2-нитроэтил)-гидроксиламина реакцией Коупа в мягких условиях. Образование этого оксима происходит через нитронный интермедиат [15].

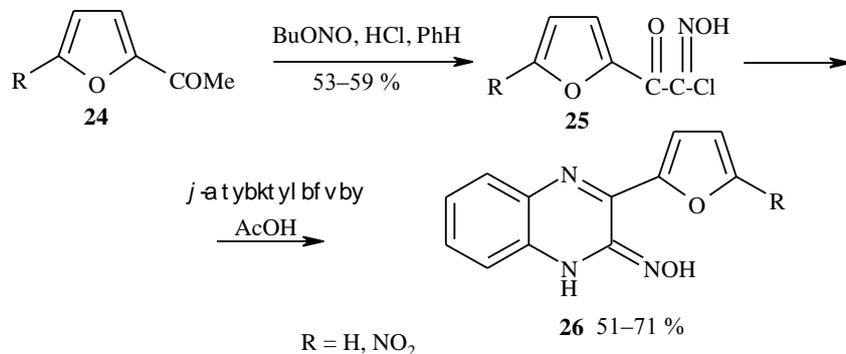
1.2. Синтез карбогидроксимоилхлоридов

Наиболее распространенный способ синтеза 2-фуранкарбогидроксимоилхлоридов основан на действии нитрозилхлорида на оксимы. Так, 5-производные 2-фуранкарбогидроксимоилхлоридов **22** были легко получены взаимодействием соответствующих оксимов **21** с $\text{NOCl}/\text{Et}_2\text{O}$. Продукты **22** легко превращаются в соответствующие сульфидные производные оксимов **23** реакцией с тиолами в присутствии триэтиламина [16].

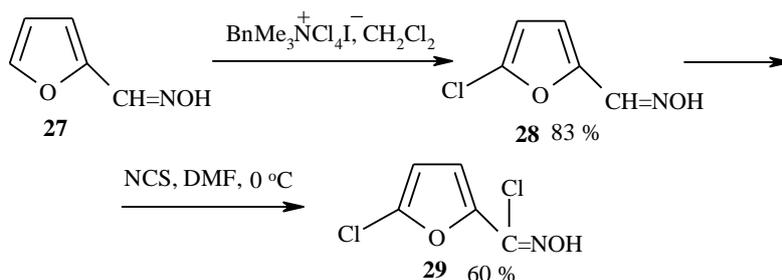


Похожим методом были получены производные фунгицидного N -(N -метилкарбамоилокси)фуранацетимидоилхлорида [17].

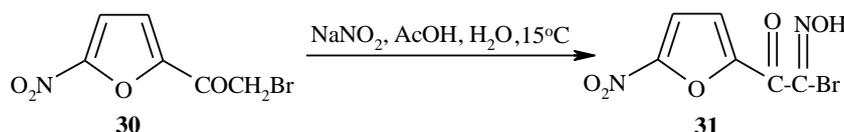
Производные 2-ацетилфурана **24** легко реагируют с бутилнитритом в присутствии сухого HCl и образуют хлорпроизводные глиоксаля **25**. Соединения **25** в присутствии o -фенилендиамина и уксусной кислоты дают 2-гидроксимино-1,2-дигидрохиноксалины **26** [18, 19].



Получить ожидаемый гидроксимоилхлорид при хлорировании оксима 2-фуранкарбальдегида (**27**) бензилтриметиламмонийтетрахлоридатом ($\text{BnMe}_3\text{N}^+\text{Cl}_4\Gamma^-$) не удается, так как фуран легко галогенируется в кольцо. Вместо него с хорошим выходом выделен оксим 5-хлор-2-фуранкарбальдегида (**28**). Соединение **28** удается превратить в соответствующий гидроксимоилхлорид (**29**) лишь взаимодействием с N -хлорсукцинимидом (NCS) в диметилформамиде [20].

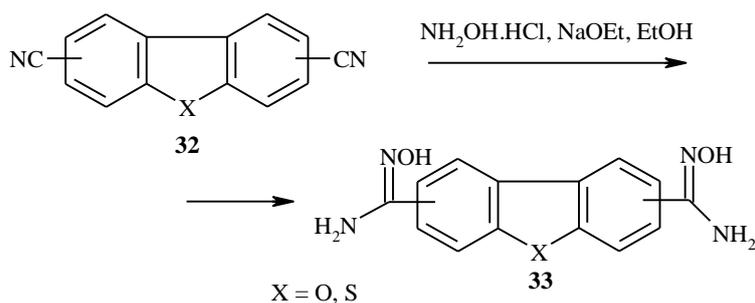


Бромметил(5-нитро-2-фурил)кетон (**30**) с NaNO_2 / AcOH в качестве единственного продукта дает 1-оксим 5-нитро-2-фурилглиоксилоилбромид (**31**). Продукт **31** образуется в результате нитрозирования активной метиленовой группы в кетоне **30** [21].

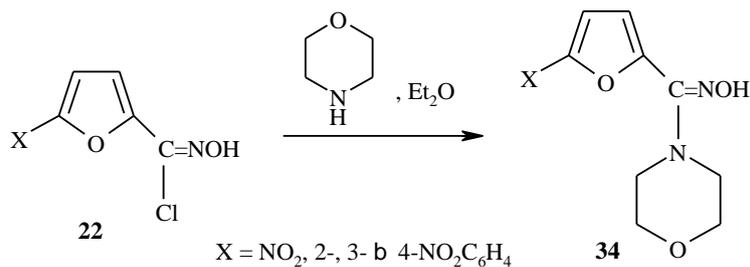


1.3. Фурановые и тиофеновые амидоксимы

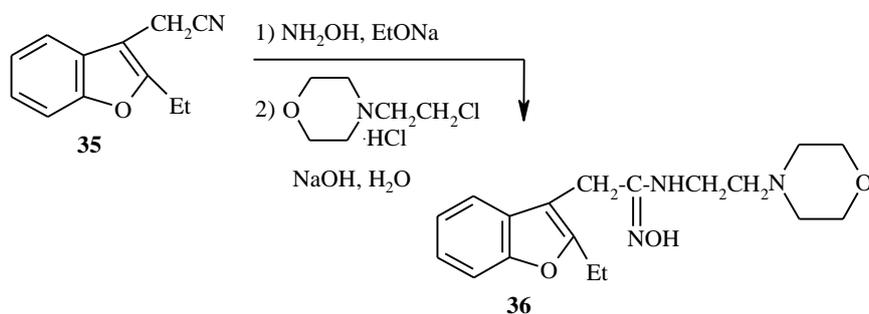
Фурановые и тиофеновые амидоксимы известны уже более ста лет [22]. Эти соединения широко используются как биологически активные вещества, а также применяются в качестве термочувствительных элементов [23]. Выявлены бризантные свойства фуран-2-амидоксима [24]. Эти соединения обычно получали реакцией соответствующих нитрилов с $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в присутствии KOH/EtOH [25, 26] или $\text{NaHCO}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ [27]. Недавно показана возможность синтеза производных 2,8-ди(N-гидроксиамидино)дibenзофурана и 3,7-ди(N-гидроксиамидино)дibenзтиофена **33** реакцией динитрилов **32** с гидроксиламином. Синтезированные соединения тестированы в качестве средств против *Pneumocystis carinii* [28, 29].



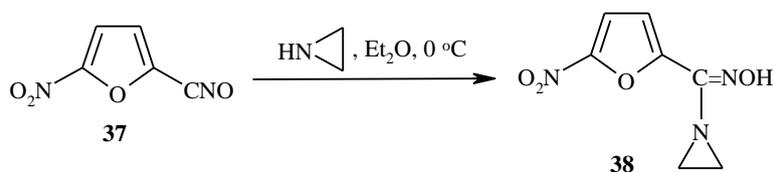
2-Фуранкарбоморфолидоксимы **34** получены реакцией 2-фуранкарбогидроксимоилхлоридов **22** с морфолином в эфире [16].



Показана возможность получения производных [30], алкилированных по аминогруппе амидоксима. Например, взаимодействие 3-цианометил-5-этилбензофурана (**35**) с $\text{NH}_2\text{OH}/\text{EtONa}$ и гидроклоридом N-(2-хлорэтил)-морфолина/водн. NaOH приводит к N-алкиламидоксиму **36** в качестве основного продукта. Соединение **36** проявляет высокую антигипертензивную активность.

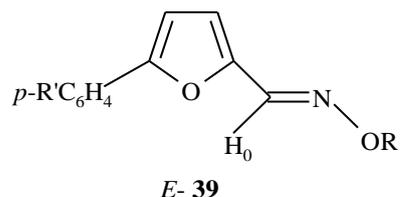
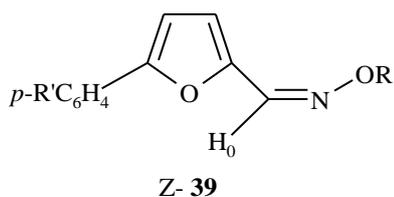


С вторичными аминами реагируют не только карбогидроксимоилхлориды, но и некоторые нитрилоксины. Так, реакция 5-нитро-2-фурилнитрилоксида (**37**) с азиридином в эфире при 0°C дает оксим 1-(5-нитро-2-фурил)азиридина (**38**) с выходом 80% [31, 32].



2. СТРОЕНИЕ ФУРАНОВЫХ И ТИОФЕНОВЫХ ОКСИМОВ

Спектроскопия ЯМР — один из наиболее надежных методов определения структуры изомерных оксимов. Классическим методом определения *E*-, *Z*- изомерии фурановых и тиофеновых оксимов является сравнение величин химических сдвигов "альдегидного протона" (H_0) в обеих геометрических формах. Благодаря влиянию группы NOH сигнал H_0 в *Z*-изомерах у оксимов 5-арилфурфурилов **39** сдвигается на 0.4–0.5 м. д. в более сильное поле по сравнению с *E*-изомером [33, 34]. На основе анализ КССВ $J_{\text{НОН4}}$ сделаны выводы о предпочтительной конформации боковой цепи относительно плоскости фуранового цикла во всех исследуемых изомерах.



R = H, COMe; R' = H, Cl, Br, NO₂

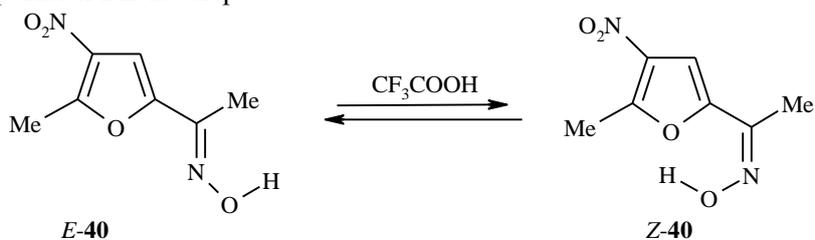
Для определения конфигурации успешно использованы геминальные КССВ $J_{15\text{N-НО}}$, значения которых стереоспецифичны (для *Z*-изомеров $J = 14.0\text{--}17.5$ Гц а для *E*-изомеров — $J = 0.45\text{--}2.60$ Гц) [34, 35].

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N оксимов 5-замещенных фурфурола [34] и 2-ацетилфурана [36] изучены детально. Определены КССВ между протонами кольца и оксимной группы. Анализ КССВ ¹H-¹H с учетом их стереоспецифичности показывает, что *E*-изомеры в полярном диметилсульфоксиде имеют *s-транс*-, а *Z*-изомеры — *s-цис*-конформацию [37]. Для оксима 5-триметилсилилфурфурола определены знаки прямой и геминальной КССВ ¹³C-¹⁵N. При подкислении растворов оксимов 2-ацетилфурана, а также при введении галогенов в метильную группу оксима 2-ацетил-5-нитрофурана содержание *Z*-изомера повышается.

Для определения конфигурации фурановых и тиофеновых оксимов используют прямые КССВ ¹³C-¹³C между ядрами оксимного углерода и ближайшим углеродным атомом гетероциклического фрагмента [38]. КССВ ¹³C-¹³C в *E*-изомерах (неподеленная пара атома азота находится в *цис*-ориентации к взаимодействующим ядрам ¹³C) почти на 15% превышают таковые в *Z*-изомерах на 8–10 Гц.

Производные оксимов 2-ацетилтиофена детально исследованы методом ЯМР ¹H [39]. Сигнал метильной группы *Z*-изомеров этих оксимов сдвигается на ~0.1 м. д. в более сильное поле по сравнению с *E*-изомером. Показана также возможность отделения изомеров с помощью колоночной хроматографии. Перегруппировка *E*- и *Z*-изомеров оксимов ацетилтиофена происходит с образованием различных амидов (см. 3.4). Конформационное исследование диоксимов показало, что 2,5-диформилтиофен содержит три изомера (*E,E*-, *Z,Z*- и *Z,E*-) [40].

Довольно часто при хранении или нагревании *Z*-изомеров оксимов фурана и тиофена наблюдается увеличение доли *E*-изомеров, однако в некоторых случаях возможен и обратный процесс – превращение *E*-изомера в *Z*-изомер. Так, *Z*-изомер 2-ацетил-5-метил-4-нитрофурана (**Z-40**) образуется из соответствующего *E*-изомера (**E-40**) в присутствии трифторуксусной кислоты [41]. Продукт **Z-40**, выделенный колоночной хроматографией, оказался малостабильным и через 2 месяца снова превратился в *E*-изомер.



Изомерию фурановых и тиофеновых оксимов легко установить с помощью ультрафиолетовых спектров [42] и полярографическими методами [43]. Мочевина образует комплекс (1 : 1) только с *Z*-изомером оксима 5-нитро-2-фуранкарбальдегида; *E*-изомер в аналогичных условиях комплекса не образует [44]. Только *Z*-изомер оксима 2-фуранкарбальдегида образует с Na₂PdCl₄ комплекс, выпадающий в виде осадка из раствора EtOH/EtOAc [45].

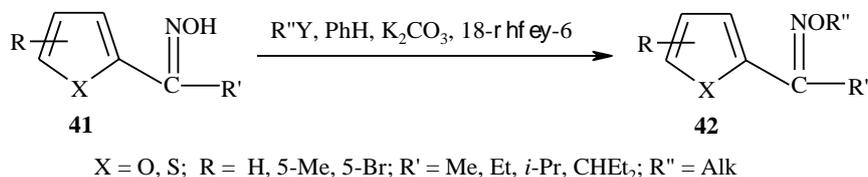
Структура фурановых и тиофеновых оксимов широко исследована также методами ИК [46] и Раман-спектроскопии [47, 48]; определены дипольные моменты этих соединений [49]. Детальное исследование масс-спектров фурил- и тиенилалкилкетоксимов и их *O*-эфиров показало, что для них, в отличие от ароматических кетоксимов, характерно образование интенсивных катионов протонированных нитрилов [50].

3. РЕАКЦИИ ФУРАНОВЫХ И ТИОФЕНОВЫХ ОКСИМОВ

3.1. Синтез эфиров фурановых и тиофеновых оксимов

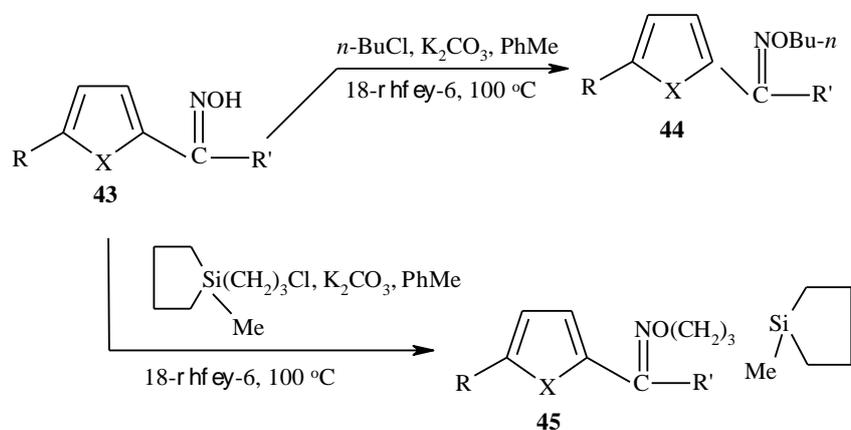
Классические методы получения *O*-алкилоксимов фурановых и тиофеновых альдегидов и кетонов основаны на алкилировании соответствующих оксимов алкилгалогенидами (или диалкилсульфатами) в присутствии NaN в диметилформамиде [51], гидроксида щелочного металла в диметилсульфоксиде [52] или метилата натрия в метаноле [53, 54]. При этом в ходе алкилирования оксимов нередко происходит образование нитронов. Так, взаимодействие оксимов фурановых и тиофеновых альдегидов с MeI/NaN в диметилформамиде ведет к образованию нитронов — продуктов *N*-алкилирования [55, 56].

Применение межфазно-каталитического (МФК) метода синтеза позволяет селективно провести алкилирование фурановых и тиофеновых оксимов. Алкилирование 2-фурил- и 2-тиенилалкилкетоксимов **41** алкил-, аллил- и пропаргилгалогенидами в системе тв. K₂CO₃/18-краун-6/C₆H₆ при комнатной температуре приводит к образованию соответствующих *O*-эфиров **42** с выходами 32–74 %. Образование нитронов в данных условиях не происходит. При алкилировании стерически затрудненных кетоксимов наблюдается увеличение доли *Z*-изомера [57].



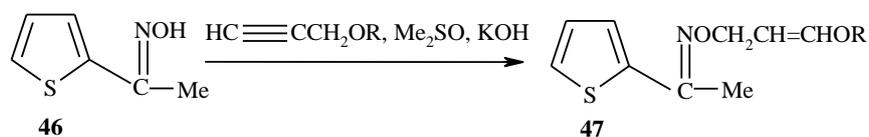
Стерически затрудненные α -гидрокси- и α -метоксикетоксимы в межфазно-каталитической системе MeI/тв. KOH/18-краун-6/C₆H₆ образуют *O*-метилоксимы 2-метил-1-(2-фурил)- и 2-метил-2-метокси-1-(2-тиенил)-1-пропанона [58]. МФК метод использован и в синтезе тиофеновых диоксимов [59]. Однако высокие выходы продуктов алкилирования фурановых и тиофеновых оксимов удалось получить лишь в тех случаях, когда в

качестве алкилирующих агентов использованы алкилбромиды и алкил-иодиды. В присутствии алкилхлоридов продукты алкилирования получены с низким выходом. Нами разработан удобный метод синтеза О-эфиров фурил- и тиенилкетоксимов **44** и **45** в МФК системе алкилхлорид/кетоксим **43** / тв. $K_2CO_3/18\text{-краун-}6/\text{толуол}$ при 100°C [60].

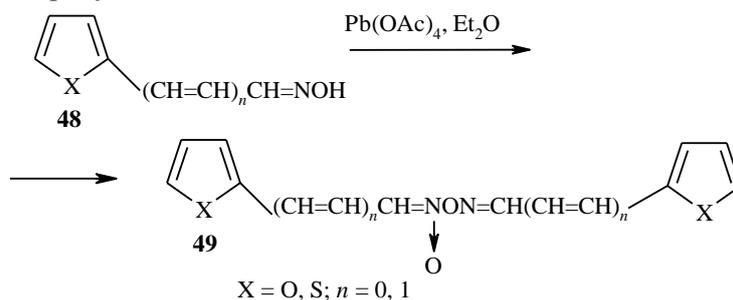


X = O, S; R = H, Me; R' = Me, *i*-Pr

Ненасыщенные О-эфиры получены присоединением оксимонов к пропаргильным эфирам. Например, оксим 2-ацетилтиофена (**46**) в системе $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{OR}/\text{KOH}/\text{DMCO}$ при 110°C дает эфиры **47** с выходами 9–12% [61].



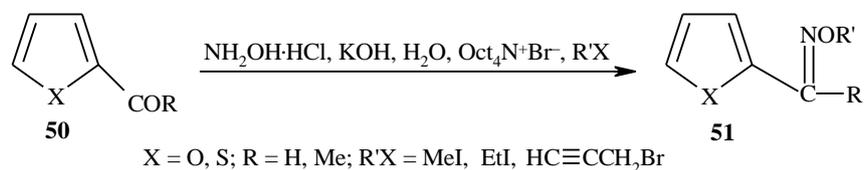
Альдоксимины легко димеризуются в присутствии тетраацетата свинца. Так, взаимодействие фурановых и тиофеновых альдоксимонов **48** с $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{Et}_2\text{O}$ приводит к соответствующим N-оксидам **49** в качестве основных продуктов с выходами 16–30% [62].



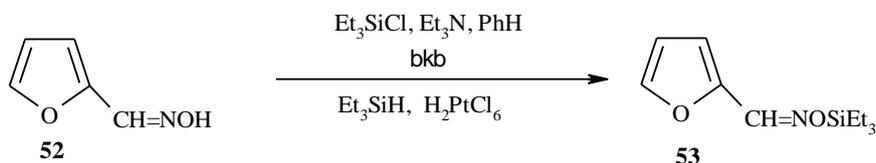
X = O, S; n = 0, 1

О-Эфиры фурановых и тиофеновых альдегидов и кетонов получают также из соответствующих карбонильных соединений. Один из методов получения О-алкилоксимов основан на взаимодействии кетонов с системой $\text{NH}_2\text{OR}/\text{HCl}/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ [63], однако вследствие ограниченного числа О-алкилгидроксиламинов (NH_2OR) он имеет менее общий

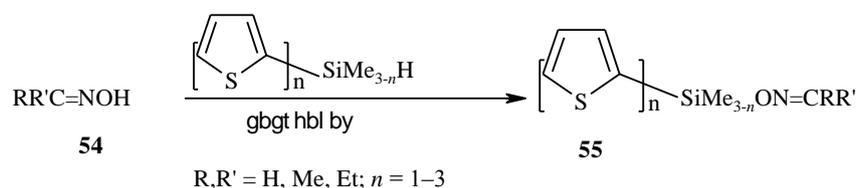
характер. Нами разработан новый стереоселективный метод синтеза фурановых и тиофеновых *O*-алкилоксимов **51** из соответствующих карбонильных соединений **50** в МФК системе $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{Oct}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ с последующей обработкой реакционных смесей алкилгалогенидами. В этих условиях продукты **51** получены с выходами 32–79 % и хорошей *E*-селективностью [64].



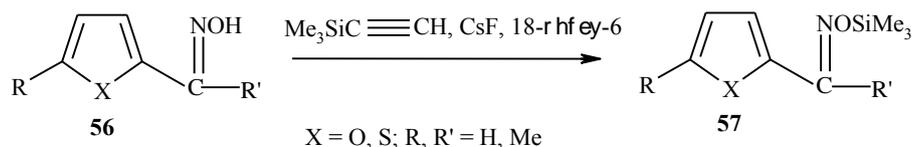
Силильный эфир оксима фурфурола **53** получен реакцией оксима фурфурола **52** с триэтилхлорсиланом в присутствии триэтиламина. Синтез продукта **53** возможен также при нагревании оксима **52** с триэтилсиланом в присутствии H_2PtCl_6 , однако в последнем случае наблюдаются побочные реакции восстановления [65]:



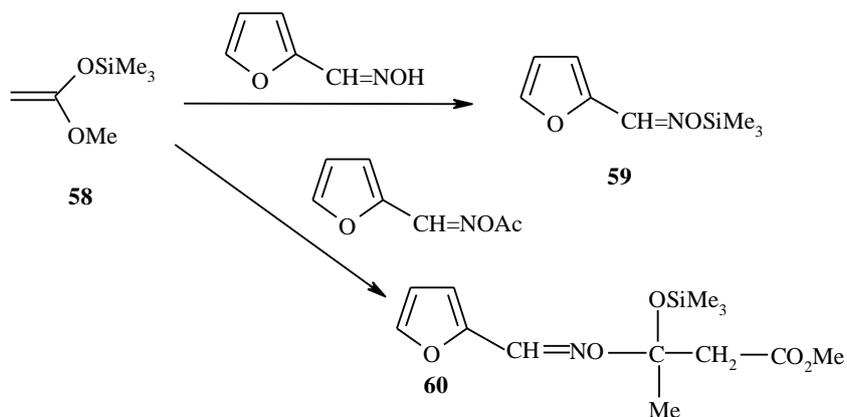
Тиенилсодержащие силильные эфиры оксимов **55** получают при взаимодействии оксимов **54** с тиенилсодержащими гидросиланами в присутствии пиперидина [66].



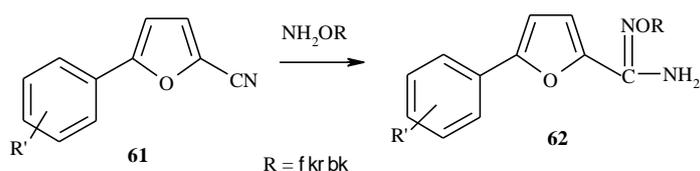
Фурильные и тиенильные оксимы **56** легко силилируются в МФК системе триметилсилацетилен/ $\text{CsF}/18\text{-краун-6}/\text{бензол}$ при комнатной температуре. Селективно получены соответствующие силильные эфиры оксимов **57** с выходами 40–84 % [67]. Гермилирование оксима 2-ацетилфурана в системе $\text{Et}_3\text{GeC}\equiv\text{CPh}/\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3/18\text{-краун-6}/\text{бензол}$, в отличие от пиридиновых и ароматических оксимов, оказалось неэффективным. Продукт гермилирования в этом случае зафиксирован только методом масс-спектрологии.



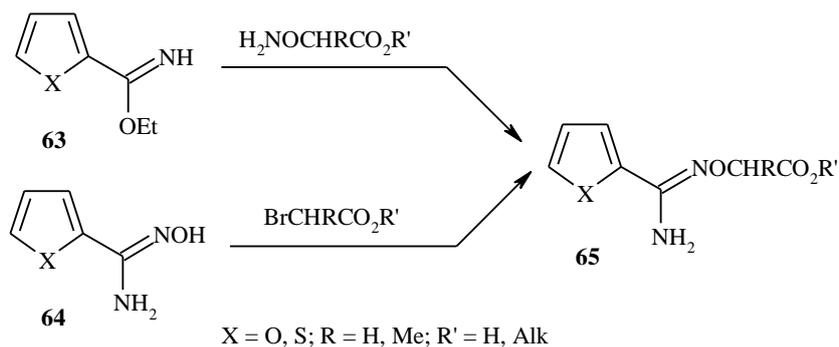
Силилированные ацетали кетенов также реагируют с оксимами или ацетатами оксимов. Например, взаимодействие оксима 2-фуранкарбальдегида с 1-метокси-1-триметилсилиоксиэтенем (**58**) приводит к силилированному оксиму **59**.



O-Ацетилоксим 2-фуранкарбальдегида и алкен **58** дают силилированный O-эфир оксима **60** [68]. O-Эфиры фурановых амидоксимов **62** получены реакцией соответствующих нитрилов **61** с O-алкилгидроксилами в присутствии KOH/EtOH или NaOMe/MeOH. Продукты **62** обладают сильной антидепрессантной активностью [69].

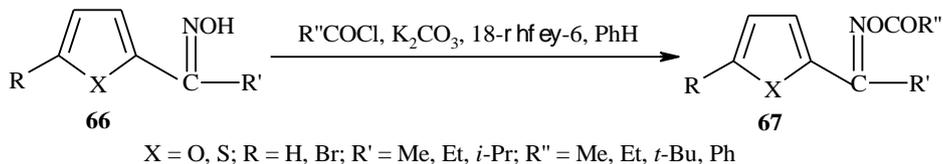


Эфиры фурановых и тиюфеновых амидоксимов **65** получены реакцией иминов **63** с $\text{H}_2\text{NOCHRCO}_2\text{R}'$ или оксимов **64** с $\text{BrCHRCO}_2\text{R}'$. Алкилированные амидоксимы проявляют высокую гербицидную активность [70].

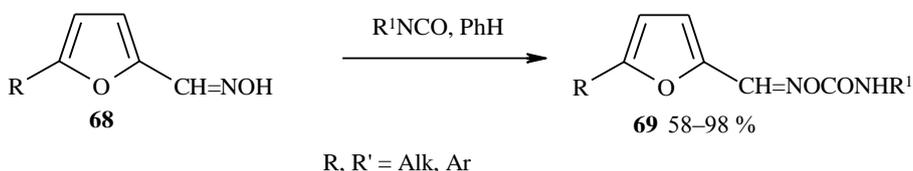


O-Ацилпроизводные оксимов фуранового и тиюфенового рядов получают ацилированием соответствующих оксимов хлорангидридами кислот в присутствии пиридина [1, 71–74] или триэтиламина [75]. Фурансодержащие альдоксимы ацилируют уксусным ангидридом в присутствии пиридина, причем реакция часто сопровождается перегруппировкой Бекмана [33, 76].

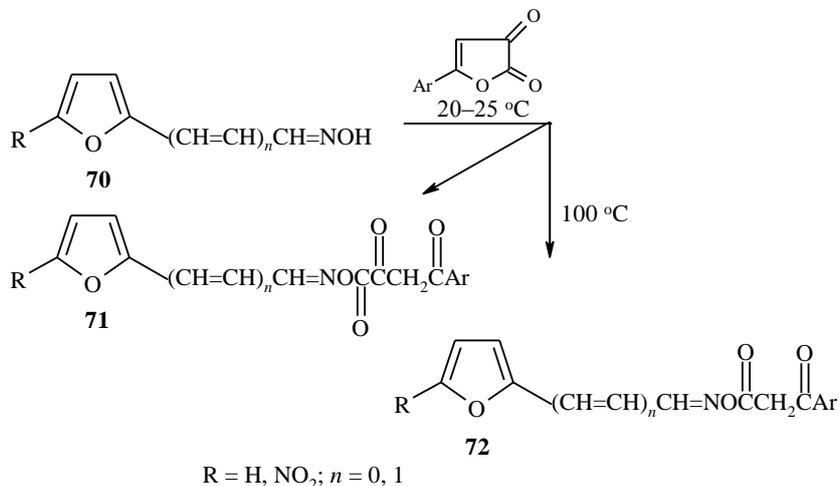
Нами проведено селективное ацилирование 2-фурил- и 2-тиенилкетоксимов **66** в МФК системе ацилхлорид ($R''\text{COCl}$)/тв. K_2CO_3 /18-краун-6/бензол при комнатной температуре. В этих условиях выход продуктов реакции **67** составил 42–95%; образование продуктов перегруппировки Бекмана не происходит [77]. Полученные О-ацилоксимы легко превращаются в соответствующие О-эфиры в МФК системе алкилгалогенид/тв. KOH /18-краун-6/бензол [78].



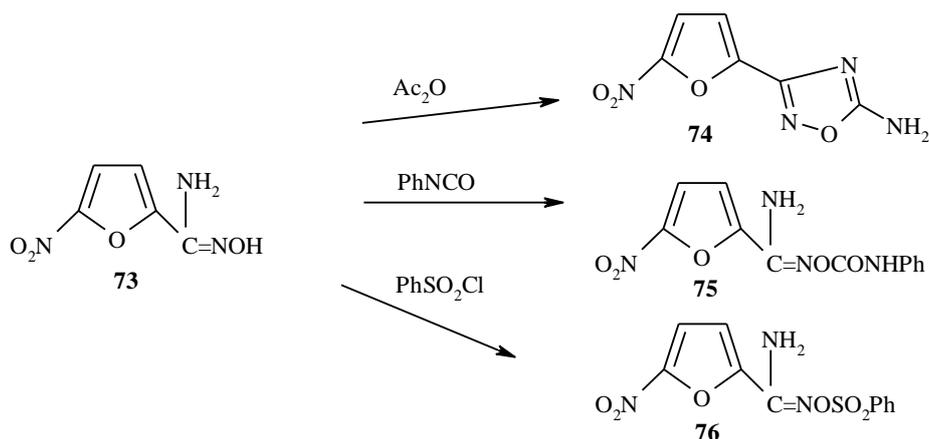
Фурановые и тиофеновые О-(алкил(арил)карбамоил)оксимы **69** получены реакцией соответствующих оксимов **68** с алкил- и арилизоцианатами в бензоле [79–81]. Продукты **69** испытаны в качестве пестицидов [79].



О-Ацилированные оксимы **71** и **72** фуранового ряда синтезированы при взаимодействии оксимов **70** и 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов при 20–25°C или 100°C соответственно. Продукты **71** и **72**, выделенные с выходами до 94%, проявляют высокую антимикробную активность [82].



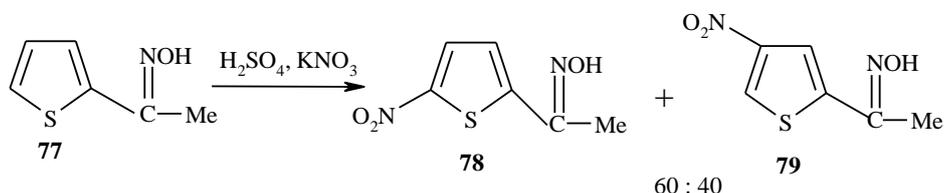
Ацилированные фурановые амидоксимы получены реакцией соответствующих амидоксимов с хлорангидридами кислот/ K_2CO_3 /ацетон [83] или уксусным ангидридом [32], однако, взаимодействие 5-нитро-2-фуранкарбамидоксима **73** с Ac_2O в качестве основного продукта дает производное 1,2,4-оксадиазола **74**. Продукты ацилирования **75** и **76** получены реакцией оксима **73** с фенилизоцианатом или фенилсульфонилхлоридом соответственно [80].



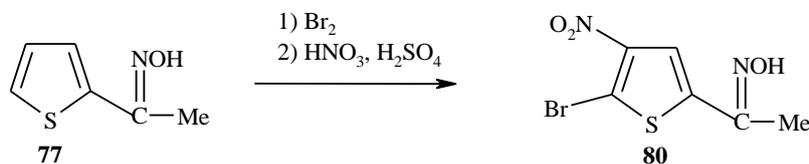
3.2. Реакции оксимных групп и колец

Достижения в химии производных оксимов обобщены в обзоре [84]. Далее будут рассмотрены особенности химии оксимов фурана и тиафена.

Производные кетоксимов тиафена легко нитруются в присутствии конц. $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{KNO}_3$. Например, оксим 2-ацетилтиафена (**77**) при нитровании дает смесь оксимов 2-ацетил-4-нитротиафена (**78**) и 2-ацетил-5-нитротиафена (**79**) в соотношении 40 : 60. Похожим образом нитруется оксим 2-пропионилтиафена. Продукты **78** и **79** выделены в чистом виде методом фракционной кристаллизации [85].

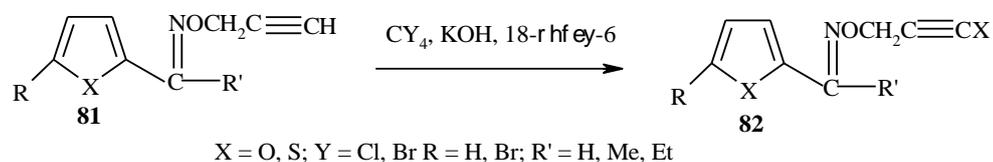


Селективный синтез оксимов 5-ацетил-2-галоген-3-нитротиафенов описан в патенте [86]. Реакция оксима 2-ацетилтиафена **77** с бромом и далее со смесью серной и азотной кислот с хорошим выходом дает оксим 5-ацетил-2-бром-3-нитротиафена (**80**).

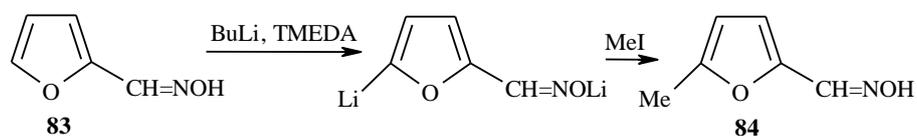


Реакции галогенирования пропаргильных эфиров фурановых и тиафеновых оксимов **81** в МФК системах CX_4 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) / тв. КОН/18-краун-6 селективно приводят к образованию О-(галогенпропаргил)оксимов **82** с выходами до 90%. Предварительные эксперименты показали, что оптимальным количеством четырехбромистого углерода при бромировании О-пропаргил-оксимов является 0.75 эквивалента к субстрату. Это можно

объяснить диспропорционированием первоначально образовавшегося бромформа в присутствии щелочи в четырехбромистый углерод, продолжающий реакцию [87, 88].

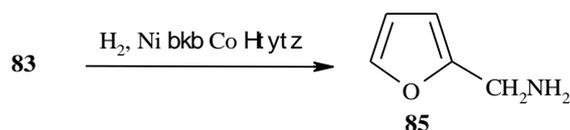


Синтетические возможности дианиона оксима фуранкарбальдегида при получении 2,5-дизамещенных фуранов изложены в работах [89, 90]. Например, реакция *Z*-изомера 2-фуранкарбальдегида (**83**) с бутиллитием и последующая обработка реакционной смеси метилиодидом приводят к оксиму 5-метилфуранкарбальдегида (**84**); выход 95%.



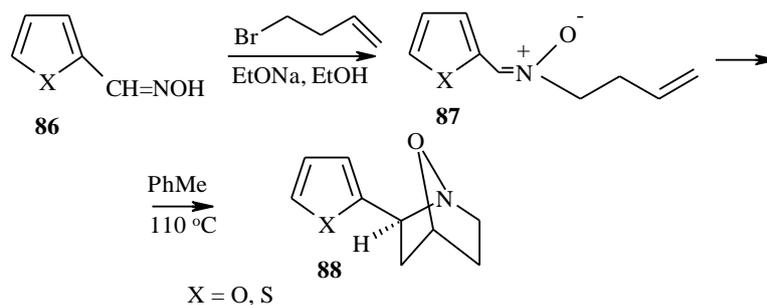
Реакции дегидратации оксимов широко описаны [91]. Фурановые и тиофеновые альдоксимы легко превращаются в соответствующие нитрилы в присутствии POCl₃/DMФА [92], DBU/MeCN [93], Ac₂O [94] или PhNCS [95], NaOMe/MeOH/DMФА [55] или CHCl₃/60% водн. KOH/Oct₄NBr/PhMe [96].

Показано, что при гидрировании оксима 2-фуранкарбальдегида **83** в присутствии никеля [97, 98] и кобальта Ренея [98] до соответствующего 2-фурафуриламина (**85**), наибольшую активность проявляет никель Ренея в присутствии 3 % NH₃ в этаноле. В этих условиях амин **85** получен с выходом 51% [98].

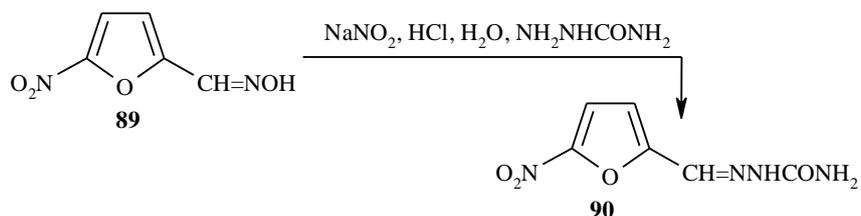


Восстановление оксимных производных бензотиофена боран-пиридиновым комплексом дает производные гидроксиламина [99]. Асимметрическое восстановление *E*- и *Z*-изомеров эфиров фурилкетоксимов хиральными соединениями бора использовано в синтезе некоторых оптически активных α-аминокислот [100].

Взаимодействие *Z*-изомеров оксимов 2-тиофен- и 2-фуранкарбальдегидов (**86**) с 4-бром-1-бутеном приводит к соответствующим *S*-гетарил-*N*-3-бутенилнитронам **87** с выходами 52–55%, а внутримолекулярное термоциклоприсоединение **87** — к *экзо*-*C*-2-фурил- и *экзо*-*C*-2-тиенил-1-аза-7-оксабицикло[2.1.1]гептанам **88** [101].



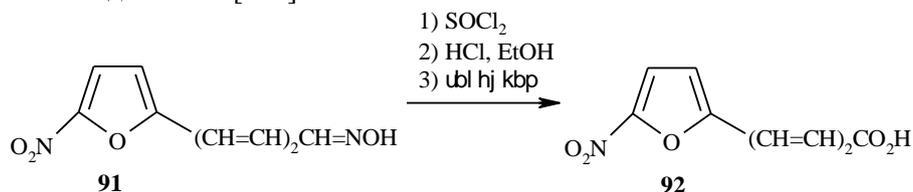
Оксим 5-нитро-2-фуранкарбальдегида (**89**) легко превращается в 5-нитро-2-фурансемикарбазон (**90**) в присутствии HCl/NaNO₂ и соли семикарбазида [102].



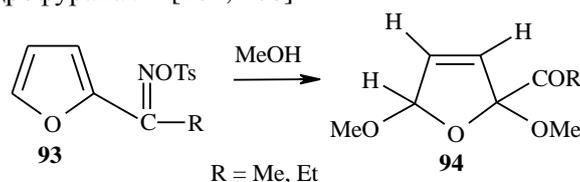
Эту реакцию можно осуществить также в системе NH₂NHCONH₂/H₂SO₄/HCl/EtOH при 80–90°C [103].

Синтез основания Шиффа – N-(5-амино-2-фурурилиден)-1-аминогидантоина из оксима **89** и 1-аминогидантоина в присутствии серной кислоты изложен в патенте [104].

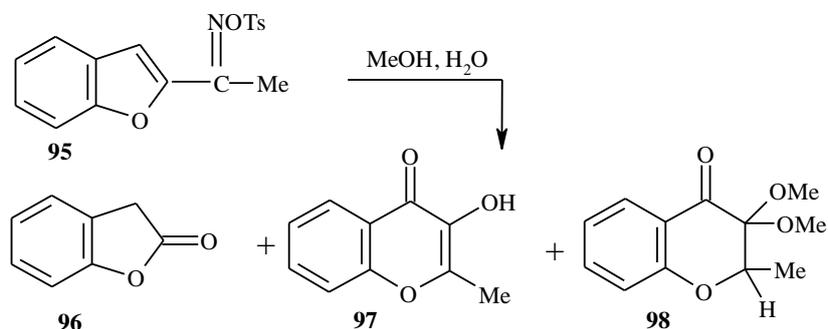
Разработан метод получения производных *транс*-ω-(5-нитро-2-фурил)-полиеновых кислот из ω-(5-нитро-2-фурил)полиеновых оксимов. Например, реакция оксима 5-(5-нитро-2-фурил)пента-2,4-диенала (**91**) с SOCl₂ и HCl/EtOH с последующим гидролизом реакционной смеси дает кислоту **92** с выходом 85 % [105].



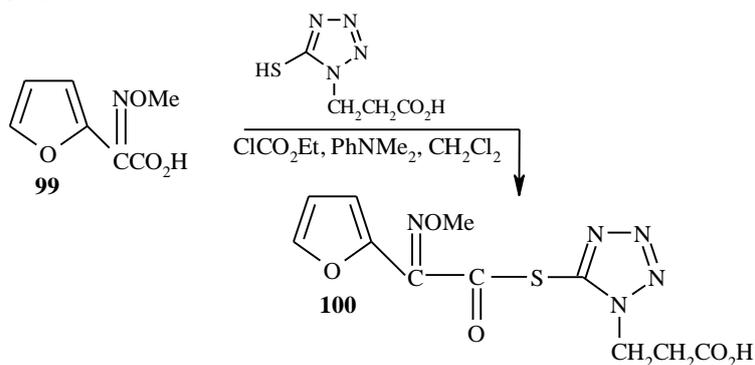
Исследование реакции сольволиза *O*-*пара*-толуолсульфонилоксимов фурановых кетонов показало, что *Z*-изомеры оксимов стабильны и при комнатной температуре не претерпевают каких-либо изменений. Описано превращение *E*-изомеров *O*-тозилоксимов фурановых кетонов **93** в водно-спиртовой среде в диметилацетали *цис*-4,5-диоксогексаналя [1, 72, 106], однако позднее эти результаты были опровергнуты. Показано, что *O*-тозилоксимы **93** в присутствии метанола дают производные 2,5-диметокси-2,5-дигидрофурана **94** [107, 108].



О-Тозилоксим бензфурана (**95**) в водном метаноле дает смесь трех продуктов – 2-кумарона (**96**), 2-метил-3-хроманола (**97**) и дикетала 2-метил-3-хроманона (**98**) [72].



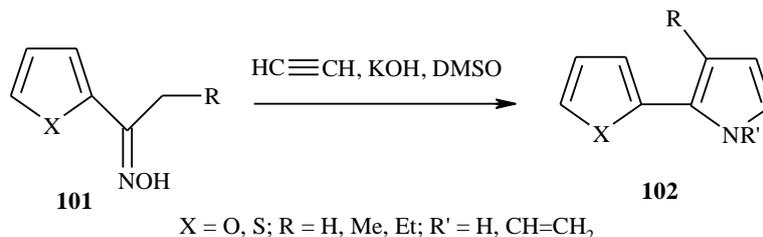
В патенте описана [109] интересная реакция этерификации 2-фурил-2-метоксииминоуксусной кислоты (**99**) тиолом тетразола в системе ClCO₂Et/PhNMe₂/CH₂Cl₂, в результате которой селективно выделен 1-(2-карбоксиэтил)тетразол-5-ил-2-фурил-2-метоксииминоацетат (**100**) с выходом 78 %.



3.3. Синтез новых гетероциклов из фурановых и тиофеновых оксимов

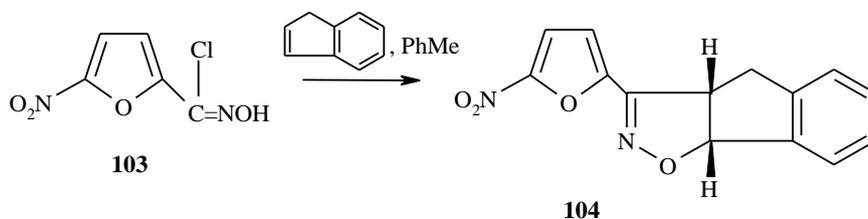
Достижения в синтезе гетероциклических систем обобщены в обзоре [110], поэтому в данном разделе остановимся на специфических реакциях фурановых и тиофеновых оксимов.

Одной из наиболее интересных реакций оксимов является синтез пирролов взаимодействием кетоксимов с ацетиленами в основной среде (реакция Трофимова). Синтетические возможности этой реакции подробно изложены в обзорах и монографиях [111–114]. Недавно опубликован обзор, посвященный синтезу фурил- и тиенилпирролов [115]. В классических условиях синтез производных пиррола **102** из соответствующих фурановых и тиофеновых кетоксимов **101** проведен в автоклаве при 8–16 атм в системе HC≡CH/КОН/ДМСО. Продукты **102** в этих условиях выделены с выходами до 85 %.

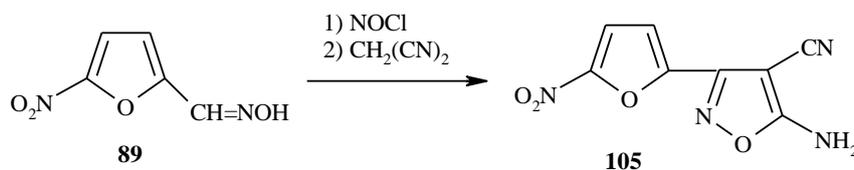


Синтез 2-(2-тиенил)- и 2-(3-тиенил)пирролов осуществлен модифицированной реакцией Трофимова – присоединением метил-2-тиенил- и метил-3-тиенилкетоксимов к метилпропиолату или диметилацетилендикарбонксилату [116]. Ацетиленовым эквивалентом в подобных синтезах служат 1,2-дихлорэтан [117] и винилхлорид [115].

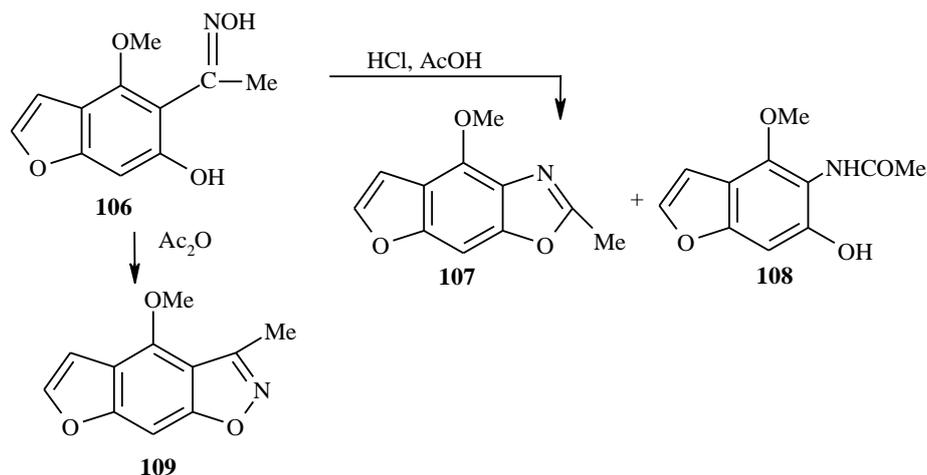
Фурановые гидроксимоилхлориды в присутствии алкенов легко превращаются в производные изоксазолинов [20, 118, 119]. Например, 5-нитро-2-фурангидроксимоилхлорид (**103**) и инден в кипящем толуоле образуют термический циклоаддукт **104** с выходом 80 % [120].



Описан синтез бактерицидных 5-амино-3-(5-нитро-2-фурил)-4-цианоизоксазолов [121]. Так, взаимодействие оксима 5-нитрофурфура **89** с нитрозилхлоридом и циклизация интермедиата динитрилом малоновой кислоты дают изоксазол **105**.

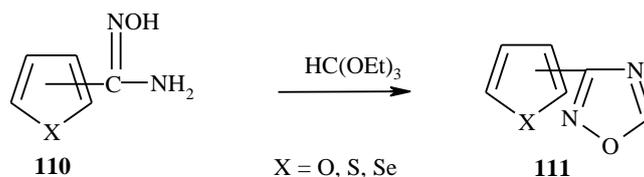


Синтез и циклизация оксима виснагинона **106** в соответствующие производные бензоксазола **107** и бензизоксазола **109** исследованы достаточно подробно. Показано, что реакция оксима **106** в присутствии HCl в уксусной кислоте приводит к смеси 2-метил-4-метоксифуро[3,2-*f*]-бензоксазола (**107**) и анилида **108**. Однако в уксусном ангидриде продуктом реакции оксима **106** является 3-метил-4-метоксифуро[3,2-*f*]бензизоксазол (**109**) [122].



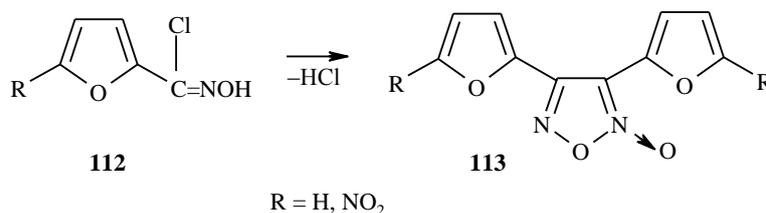
Аналогичный синтез 2,5,6-триметилфуро[3,2-*f*]бензоксазола из оксима 5-ацетил-2,3-диметил-6-метоксибензофурана осуществлен в присутствии гидрохлорида пиридина [123].

В реакции амидоксимов **110**, полученных из соответствующих нитрилов, с триэтилортоформиатом образуются оксадиазолы **111** [124].



Похожие трансформации фурановых и тиофеновых амидоксимов в соответствующие 1,2,4-оксадиазолы легко протекают в системах ацилхлорид/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /диоксан [125], ацилхлорид/ Ac_2O [126], $(\text{EtO})_2\text{CO}$ [127], $\text{CH}_3\text{CHO}/\text{EtOH}$ [128] и изопропенилацетат / монтмориллонит KSF/ при микроволновом облучении [129].

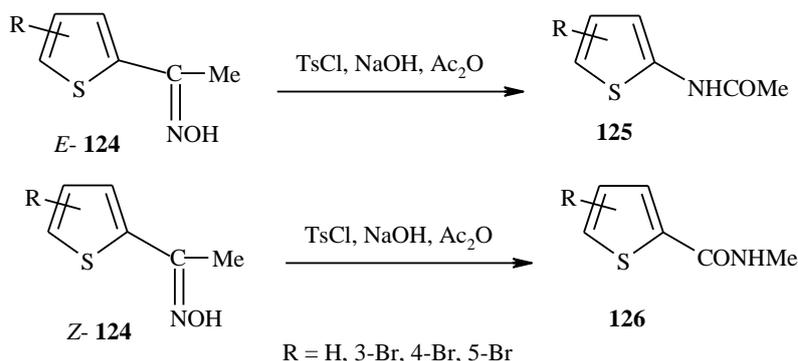
Хлориды фурангидроксисовых кислот **112** в присутствии основания димеризуются в N-оксиды 1,2,5-оксадиазола **113**, образование которых проходит через интермедиаты — 2-фурилнитрилоксиды [80].



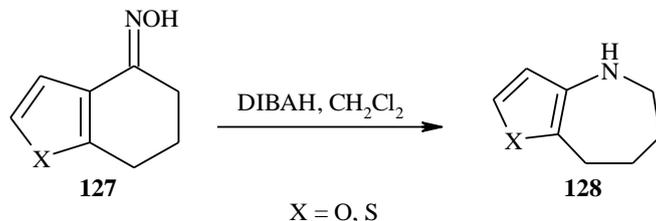
2-Фуранальдоксим использован как гетеродиен в реакции Дильса–Альдера. Так, реакция оксима **83** с алкенами с последующей обработкой реакционной смесью 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ) дает N-оксиды фуро[2,3-*c*]пиридина **114** или **115** [130].

3.4. Перегруппировка Бекмана фурановых и тиофеновых оксимов

Перегруппировка Бекмана является одной из наиболее характерных реакций оксимов. Обычно реакцию перегруппировки фурановых и тиофеновых оксимов в соответствующие амиды проводят в присутствии PCl_5 в эфире [135–137] или полифосфорной кислоты в толуоле [138]. Известен метод перегруппировки Бекмана фуранальдоксима в фурамид в присутствии комплексов никеля и меди [139]. Перегруппировка *E*- и *Z*-изомеров тиофеновых альдоксимов приводит к образованию амидов, а *E*- и *Z*-оксимов тиофеновых кетоксимов **124** в условиях Кумермана–Крайга [140] — амидов **125** и **126** с выходами 87–96 % [39, 141].



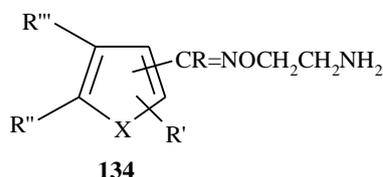
Перегруппировка Бекмана циклических фуран- и тиофеносодержащих кетоксимов приводит к продуктам расширения цикла. Так, 5,6,7,8-тетрагидроотиено[3,2-*b*]азепин и 5,6,7,8-тетрагидрофуро[3,2-*b*]азепин (**128**) синтезированы из соответствующих гетероциклических оксимов циклогексана **127** в присутствии гидроида диизобутилалюминия [142].



Аналогичные перегруппировки оксимов тиофеноциклоалканонов в соответствующие семи- или восьмичленные гетероциклы реализуются в присутствии полифосфорной кислоты [143, 144] или бензолсульфохлорида в пиридине [145]. Бекмановская перегруппировка легко протекает и у *O*-бензолсульфонатов тиофеновых оксимов в присутствии ацетата натрия в водном метаноле [146], 8% водном NaOH [140] или термически [147]. При обработке 5-монооксима 4,5-диоксо-2-метил-3-этоксикарбонилнафто[1,2-*b*]фурана **129** бензолсульфохлоридом в щелочной среде в результате перегруппировки Бекмана второго рода образуется 2-метил-3-метоксикарбонил-5-(2-цианофенил)-4-фуранкарбоновая кислота (**130**) с выходом 80% [148].

4.2. Седативная, антидепрессантная, транквилизирующая и антиконвульсантная активность

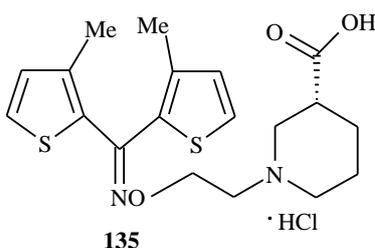
O-(2-Аминоэтил)оксимы фуранового и тиофенового рядов **134**, полученные из соответствующих оксимов и гидробромида 2-бромэтиламина, проявили хорошую антидепрессантную и седативную активность [155].



X = O, S; R-R''' = H, Alk

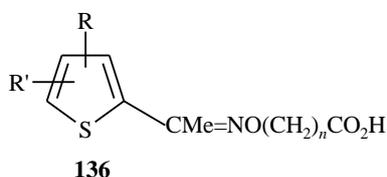
Антидепрессантную активность проявили производные 5-фенил-2-фур-амидоксимов у мышей (25–50 мг/кг) [69]. Для фурановых и тиофеновых кетонов типа RCOQNR'R'' (R = 2-фурил, 2- и 3-тиенил; Q = CHMe, (CH₂)₃; NR'R'' = NMe₂, морфолино, 1-азепинил) и их оксимов характерна нейролептическая, транквилизирующая и анальгетическая активность [156].

Производные диарилоксимов исследованы в качестве антиконвульсантов при лечении эпилепсии. Показано, что высокой активностью обладает эфир дитиенильного кетоксима **135** [157].



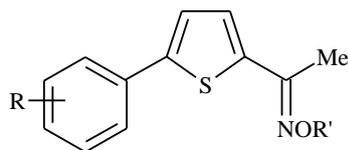
4.3. Анальгетическая и противовоспалительная активность

(α -Метил-2-тиенилиденаминоокси)алкановые кислоты **136** полученные взаимодействием соответствующих оксимов 2-ацетилтиофена с BrCH₂CO₂H или реакцией кетонов с O-замещенными гидроксиламинами [158], проявили анальгетическую активность при лечении ревматических заболеваний.



n = 1, 3; R, R' = H, Hal, Alk

O-Эфиры оксимов бензоилтиофенов [159] и 2-бензофуранамидоксимов [160] также обладают высокой анальгетической и противовоспалительной активностью. Сравнительно невысокая противовоспалительная и антидепрессантная активность обнаружена у O-алкилоксимов 2-ацетил-5-арил-тиофенов **137** [161].



137

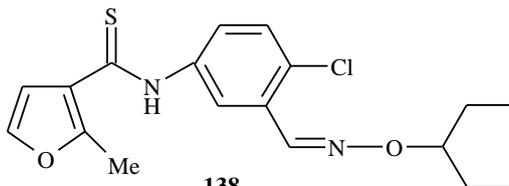
R = 4-Me, 4-CH₂CH₃, 4-CHMe₂, 3,4-Me₂;
R' = Alk, N-gbhj kbl bk' rbk, N-gbgt hbl bk' rbk, N-vj haj kbk' rbk

4.4. Цитотоксическая, противоопухолевая, антивирусная и бактерицидная активность

Недавно обнаружена выраженная цитотоксичность комплексов меди и кобальта оксимов 2-фуранальдегидов на клетках L1210 липоидной лейкемии с ингибированием синтеза ДНК, РНК и протеинов [162, 163].

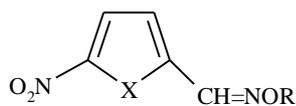
Производные фурановых и тиофеновых оксимов мало исследованы в качестве противоопухолевых агентов. В опытах на мышах, инфицированных лейкемией L1210, производные О-урацилоксима 2-ацетилтиофена проявили невысокую активность [164].

Показана антивирусная активность некоторых О-алкилированных ароматических оксимов, в частности фуранового производного **138**, против HIV-1 [165].



138

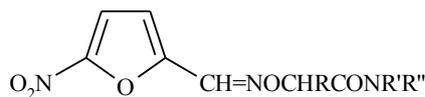
Производные нитрофуранов, в том числе нитропроизводные фурановых оксимов, исследованы в качестве антибактериальных агентов (одна из первых работ относится к 1964 г.). Так, установлена антибактериальная активность О-алкил- и О-бензилоксимов фуранового и тиофенового рядов **139** в отношении *Escherichia coli* [166].



139

X = O, S; R = CH₂CH₂OH, PhCH₂, PhCHMe,

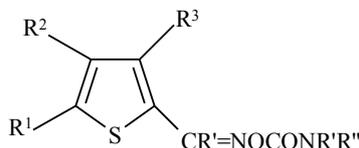
Дальнейшие исследования показали, что в качестве антибактериальных агентов более эффективны производные оксимов нитрофурана [167, 168]. Производные амидов кислот **140** обнаружили высокую антибактериальную активность в подавлении развития *Mycobacterium tuberculosis* [169].



140

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

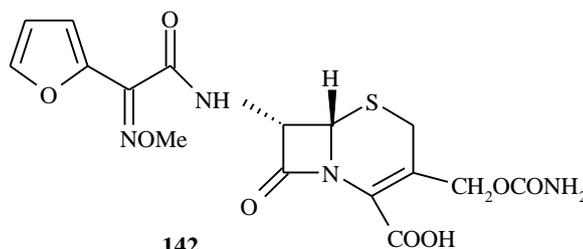
Показана также высокая антибактериальная активность производных амидоксимонов нитрофурана [27, 170–174]. 2-Фуран- и 2-тиофенамидоксимоны проявили активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и в отсутствие нитрогруппы [175]. Отдельную группу представляют производные карбаматов фурановых [176, 177] и тиофеновых оксимонов [178] (например, O-производные карбаматов тиофеновых оксимонов **141** обладают широким спектром антибактериальной и фунгицидной активности).



141

$R^1-R^3, R-R'' = H, Hal, Alk, Ar$

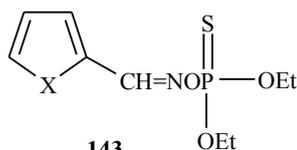
Тиофеновые оксимоны проявили активность в отношении инфекций, вызванных производящими β -лактамазу бактериями [179], а также как микробициды в агрохимии [180]. Фурановый и тиофеновый оксимные фрагменты входят в состав цефалоспориновых антибиотиков [181–187], в числе которых следует отметить цефуоксим (**142**) [188,189].



142

4.5. Фурановые и тиофеновые оксимоны как инсектициды, фунгициды, пестициды, гербициды, протозооциды и регуляторы роста растений

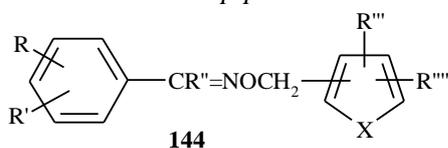
O-Алкил- и O-ацилпроизводные фурановых и тиофеновых оксимонов широко используются в качестве инсектицидов. Тиофеновые O-карбамоилксимоны имеют широкий спектр этой активности [190–193]. Некоторые соединения рассматриваемой группы проявляют пестицидную активность. Оксимные производные O,O-диэтилтиофосфатов **143**, полученные из оксимонов и $(EtO)_2P(S)Cl$ в присутствии Et_3N в ацетоне, проявляют заметную активность в подавлении развития *Musca domestica* и *Tetranychus urticae* [194–196].



143

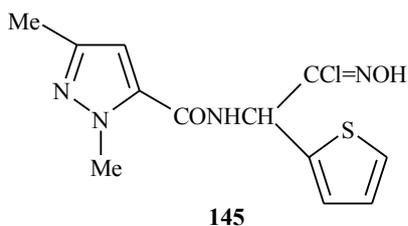
$X = O, S$

Высокой инсектицидной активностью обладают производные оксимов, у которых фурановый или тиофеновый фрагмент находится в эфирной группе [197, 198]. Например, О-эфиры оксимов **144** использованы против *Musca domestica*, *Prodenia litura* и *Culex pipiens*.



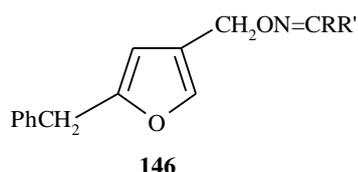
X = O, S; R, R' = H, Hal, Alk, *o*-Alk, R'', R'''' = Alk; R''' = H, Alk

В одной из первых работ, рассматривающих фунгицидную активность фурановых и тиофеновых оксимов, показано, что оксим 2-фуранкарбальдегида является хорошим фунгицидом и применим в качестве антисептического агента [199]. Высокой фунгицидной активностью обладают 5-(3,4-диметоксифенил)-, 5-(2,4-дихлорфенил)-, 5-(4-хлорфенил)- [17, 200–201] и 5-(нитрофенил)производные оксимов 2-фуранальдегидов [202], нитропроизводные 2-фуранальдоксимов [203] и -амидоксимов [25], а также гетероциклические соединения, содержащие фрагменты фурановых и тиофеновых оксимов (например, ингибирование *Pseudomonas cubensis* оксимом **145** достигало 100 % [204]).

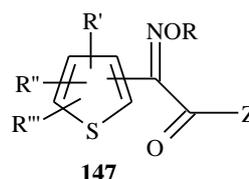


145

Тиофеновые О-карбамоилоксимы, получаемые из соответствующих оксимов и алкилизотиоцианатов или карбамоилхлоридов, показали высокую пестицидную активность [205-208]. В качестве пестицидов использованы оксимные производные фурилметилэфиров **146** [209] и 2-(тиенил)уксусных кислот **147** [210]. Некоторые из этих соединений проявили также инсектицидную и фунгицидную активность.

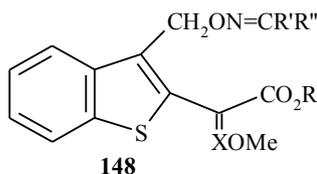


R, R' = Alk, Ar



R = Alk; R'-R'' = H, CN, Hal, Alk, Ar; Z = OAlk, NH₂

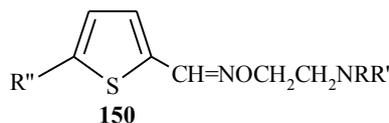
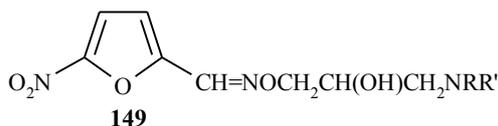
Эфиры оксимов бензотиофенов **148** применимы в качестве пестицидов [211, 212].



X = N, CH; R = Alk, R', R'' = H, Alk

Производные О-алкилпроизводных тиофеновых амидоксимов предложено использовать в качестве гербицидов [70, 213, 214]. Некоторые из этих соединений, имеющие фитогормональную активность, могут применяться как регуляторы роста растений.

Производные альдоксимов нитрофурана **149** [215–218] используются в качестве антипротозойных агентов. Так, О-аминоэтилпроизводные 2-тиофенкарбальдегидов **150**, полученные из соответствующих оксимов и хлорэтиламинов в присутствии метилата натрия, проявляют активность в отношении *Trichomonas foetus* [53].



R, R' = Alk, R'' = H, NO₂

Некоторые О-эфиры фурановых [219, 220], 2,3-дигидробензофурановых [221] и тиофеновых оксимов [220] нашли применение в качестве регуляторов роста растений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Ocskay, L. Vargha, *Tetrahedron*, **2**, 140 (1958).
2. K. Ishikawa, *Nippon Kagaku Zasshi*, **81**, 460 (1960).
3. Н. И. Путохин, В. С. Егорова, *Ж. общей химии*, **18**, 1866 (1948).
4. З. Н. Назарова, О. А. Чупрунова, *Ж. общей химии*, **30**, 2825 (1960).
5. V. M. Clark, B. I. Gregory, G. B. Webb, Ger. Pat. 2407909; *Chem. Abstr.*, **81**, 169431 (1974).
6. S. Jordan, R. E. Markwell, B. S. Woolcott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 928 (1978).
7. Н. Г. Панченко, В. А. Славинская, *ХГС*, 1266 (1998).
8. S. A. Reed, C. V. Banks, H. Diehl, *J. Org. Chem.*, **12**, 792 (1947).
9. Aktieselskabet Sadolin & Holmblad, Dan. Pat. 80973; *Chem. Abstr.*, **50**, 14811 (1956).
10. Sankyo Chemical Industries Co., Ltd., Jpn. Pat. 5935('64); *Chem. Abstr.*, **61**, 13283 (1964).
11. N. Saldabols, L. N. Alekseeva, S. Hillers, A. Cimanis, USSR Inv. Cert. 486669; *Chem. Abstr.*, **84**, 164595 (1976).
12. T. L. Gilchrist, T. G. Roberts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 847 (1978).
13. E. Dumez, J. Rodriguez, J.-P. Dulcere, *Chem. Commun.*, 2009 (1999).
14. T. Severin, P. Adhikary, I. Schnabel, *Chem. Ber.*, **102**, 1325 (1969).
15. H. K. Kim, P. M. Weintraub, *J. Org. Chem.*, **35**, 4282 (1970).
16. E. Jedlovska, J. Kovač, A. Piklerova, P. Zalupsky, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **41**, 3085 (1976) and references cited therein.
17. R. J. Alaimo, J. E. Gray, G. M. Klein, US Pat. 4332735; *Chem. Abstr.*, **97**, 92122 (1982).
18. Н. Салдабол, Б. С. Велович, Л. Н. Алексеева, Б. Бризга, Л. Крузметра, *Хим.-фарм. ж.*, **3**, № 9, 16 (1969).
19. Н. О. Салдабол, А. Ю. Циманис, С. А. Гиллер, Ю. Ю. Попелис, Л. Н. Алексеева, А. Я. Зиле, А. К. Ялинская, *Хим.-фарм. ж.*, **8**, № 10, 12 (1974).
20. S. Kanemasa, H. Matsuda, A. Kamimura, T. Kakinami, *Tetrahedron*, **56**, 1057 (2000).
21. H. R. Snyder, Jr., F. F. Ebetino, G. Gever, B. F. Stevenson, A. Winterstein, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 959 (1970).
22. F. Eloy, R. Leaners, *Chem. Rev.*, **62**, 155 (1962).

23. R. W. Henn, B. D. Wilson, P. E. Woodgate, US Pat. 3794488; *Chem. Abstr.*, **81**, 71062 (1974).
24. G. A. Pearse, *Chem. br.*, **20**, 30 (1984); *Chem. Abstr.*, **100**, 174565 (1984).
25. M. von Esch, W. R. Sherman, US Pat. 3097214; *Chem. Abstr.*, **59**, 13950 (1963).
26. Н. Салдабол, В. Славинская, Ю. Попелис, И. Мажейка, *ХТС*, 168 (2000).
27. F. Eloy, C. J. Mirocha, US Pat. 3347874; *Chem. Abstr.*, **68**, 87139 (1968).
28. D. A. Patrick, J. E. Hall, B. C. Bender, D. R. McCurdy, W. D. Wilson, F. A. Tanious, S. Saha, R. R. Tidwell, *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 575 (1999).
29. S. Wang, J. E. Hall, F. A. Tanious, W. D. Wilson, D. A. Patrick, D. R. McCurdy, B. C. Bender, R. R. Tidwell, *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 215 (1999).
30. A. Areschka, M. Descamps, Brit. Pat. 1508210; *Chem. Abstr.*, **89**, 163390 (1978).
31. T. Sasaki, T. Yoshioka, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **40**, 2604 (1967).
32. T. Sasaki, T. Yoshioka, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **42**, 556 (1969).
33. Н. П. Костюченко, А. Ф. Олейник, Т. И. Возякова, К. Ю. Новицкий, Ю. Н. Шейнкер, *ХТС*, 312 (1974).
34. Ю. Ю. Попелис, Э. Э. Лиепиньш, Э. Я. Лукевиц, *ХТС*, 1172 (1985).
35. Н. П. Соловьева, Ю. Н. Шейнкер, А. Ф. Олейник, К. Ю. Новицкий, *ХТС*, 890 (1975).
36. Э. Э. Лиепиньш, Н. О. Салдабол, *ЖОрХ*, **27**, 521 (1981).
37. R. Wasylisen, T. Schaefer, *Can. J. Chem.*, **50**, 274 (1972).
38. Л. Б. Кривдин, Г. А. Калабин, Р. А. Нестеренко, Р. Н. Нестеренко, Б. А. Трофимов, *ХТС*, 709 (1985).
39. S. Conde, C. Corral, J. Lissavetzky, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 301 (1985).
40. B. Oussaid, J. P. Fayet, G. Pelletier, B. Garrigues, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **101**, 969 (1992).
41. Н. О. Салдабол, В. А. Славинская, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Ю. Попелис, И. Б. Мажейка, *ХТС*, 1619 (1999).
42. R. F. Raffauf, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1765 (1946).
43. N. Tyutyulkov, D. Panaiotova, *Compt. Rend. Acad. Bulgare Sci.*, **11**, 201 (1958); *Chem. Abstr.*, **53**, 14781 (1959).
44. M. Mathew, G. J. Palenik, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1033 (1972).
45. A. Bryson, F. P. Dwyer, *J. Proc. Roy. Soc. N.S. Wales*, **74**, 240 (1940); *Chem. Abstr.*, **35**, 3250 (1941).
46. R. Katritzky, J. M. Lagowski, *J. Chem. Soc.*, 657 (1959).
47. G. Schay, Gy. Varsanyi, F. Dullien, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **15**, 273 (1958).
48. F. Dullien, *Can. J. Chem.*, **35**, 1366 (1957).
49. K. E. Calderbank, R. J. W. Le Fevre, *J. Chem. Soc.*, 1462 (1949).
50. I. Mažeika, M. Gavars, A. P. Gaukhman, E. Ābele, M. Shimanska, E. Lukevics, *Latv. J. Chem.*, № 1-2, 89 (1995).
51. A. van Zorge, Eur. Pat. 7679; *Chem. Abstr.*, **93**, 150119 (1980).
52. С. Е. Коростова, Л. Н. Собенина, А. И. Михалева, Р. Н. Нестеренко, С. Г. Шевченко, В. Б. Модонов, Р. И. Половникова, *ЖОрХ*, **24**, 2538 (1988).
53. F. Dalmas, M. Gasquet, P. Timon-David, N. Madadi, P. Vanelle, A. Vaille, J. Maldonado, *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 23 (1993).
54. G. Ulrich, W. Raether, Ger. Pat. 2439629; *Chem. Abstr.*, **85**, 21082 (1976).
55. M. Alvarez, R. Granados, D. Mauleon, C. Minguillon, M. Perez, *An. Quim., Ser. C*, **80**, 258 (1984).
56. R. Granados, D. Mauleon, M. Perez, *An. Quim., Ser. C*, **79**, 275 (1983).
57. Э. Абеде, Ю. Попелис, Э. Лукевиц, М. Шиманска, Ю. Гольдберг, *ХТС*, 18 (1994).
58. E. Ābele, K. Rubina, R. Ābele, J. Popelis, E. Lukevics, *Latv. J. Chem.*, № 3, 59 (1999).
59. S. J. Kirsch, H. Schelling, *J. Org. Chem.*, **44**, 3970 (1979).
60. E. Abele, R. Abele, K. Rubina, J. Popelis, I. Sleiksa, E. Lukevics, *Synth. Commun.*, **28**, 2621 (1998).
61. Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, Р. Н. Нестеренко, Г. А. Калабин, О. А. Тарасова, *ЖОрХ*, **24**, 2618 (1988).
62. U. Pindur, B. Unterhalt, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **312**, 282 (1979).
63. H. Goda, M. Sato, H. Ihara, C. Hirayama, *Synthesis*, 849 (1992).
64. E. Ābele, R. Ābele, J. Popelis, E. Lukevics, *Org. Prep. Proced. Int.*, **32**, 153 (2000).
65. Э. Я. Лукевиц, М. Г. Воронков, *ХТС*, 36 (1965).
66. Э. Лукевиц, М. Дзинтара, О. А. Пудова, *Ж. общ. химии*, **53**, 2054 (1983).
67. E. Abele, K. Rubina, E. Lukevics, *Latv. J. Chem.*, № 1, 77 (2000).

68. Y. Kita, F. Itoh, O. Tamura, Y. Y. Ke, T. Miki, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1446 (1989).
69. S. S. Pelosi, Jr., US Pat. 3,946,049; *Chem. Abstr.*, **85**, 21083 (1976).
70. D. Farge, J. Leboul, Y. Le Goff, G. Poiget, Ger. Pat. 2640484; *Chem. Abstr.*, **87**, 39141 (1977).
71. L. Vargha, F. Gonczy, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2738 (1950).
72. L. Vargha, G. Ocskay, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **19**, 143 (1959) and references cited therein.
73. P. Sohar, G. Varsanyi, L. Vargha, G. Ocskay, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **40**, 431 (1964).
74. L. Lang, G. Horvath, L. Vargha, G. Ocskay, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2724 (1965).
75. T. Goto, S. Sakawa, Eur. Pat. 136640; *Chem. Abstr.*, **103**, 22474 (1985).
76. А. Ф. Олейник, Т. И. Возякова, Н. И. Соловьева, К. Ю. Новицкий, *ХТС*, 1026 (1975).
77. Э. Абеде, Ю. Попелис, М. Гаварс, А. Гаухман, М. Шиманска, Э. Лукевиц, *ХТС*, 886 (1994).
78. E. Ābele, R. Ābele, J. Popelis, E. Lukevics, *Latv. J. Chem.*, № 2, 61 (1998).
79. A. Krutošikova, V. Konečný, J. Kovač, K. Špírkova, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **40**, 313 (1975).
80. T. Sasaki, T. Yoshioka, *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **25**, 665 (1967); *Chem. Abstr.*, **68**, 12789 (1968).
81. I. Castro, E. Lukevics, E. Pastrana, M. D. Gonzalez, Y. Popelis, *Sobre Deriv. Cana Azucar*, **18**, 36 (1984); *Chem. Abstr.*, **104**, 224792 (1986).
82. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, Е. А. Колеватова, М. А. Трушуле, *Хим.-фарм. ж.*, **24**, 33 (1990).
83. M. von Esch, A. J. Crovetti, US Pat. 3272833; *Chem. Abstr.*, **66**, 37761 (1967).
84. E. Ābele, E. Lukevics, *Org. Prep. Proced. Int.*, **32**, 235 (2000).
85. Б. П. Фабричный, С. М. Кострова, Г. П. Громова, Я. Л. Гольдфарб, *ХТС*, 1483 (1973).
86. D. Mullen, L. Shuttleworth, UK Pat. 2092128; *Chem. Abstr.*, **98**, 53678 (1983).
87. Э. Абеде, Р. Абеде, К. Рубина, Ю. Попелис, А. Гаухман, Э. Лукевиц, *ХТС*, 1325 (1998).
88. E. Abele, K. Rubina, R. Abele, A. Gaukhman, E. Lukevics, *J. Chem. Res. (S)*, 618 (1998).
89. D. J. Ager, *Tetrah. Lett.*, **24**, 5441 (1983).
90. D. J. Ager, *J. Chem. Res. (S)*, 237 (1985).
91. W. Zhao, *Huahue Shiji*, **19**, 273 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 330917 (1997).
92. H. Migulla, H. Paul, Ger. (East) Pat. 130148; *Chem. Abstr.*, **91**, 39306 (1979).
93. R. Cho, N. S. Cho, S. H. Song, S. K. Lee, *J. Org. Chem.*, **63**, 8304 (1999).
94. S. Morikawa, S. Teratake, Jpn. Pat. 7919963; *Chem. Abstr.*, **91**, 39301 (1979).
95. A. Obregia, C. V. Gheorghiu, *J. prakt. Chem.*, **128**, 239 (1930); *Chem. Abstr.*, **25**, 1506 (1931).
96. E. Ābele, R. Ābele, E. Lukevics, *Latv. J. Chem.*, No 3, 63 (1999).
97. L. Beregi, *Magyar Kem. Folyoirat*, **56**, 257 (1950); *Chem. Abstr.*, **46**, 8000 (1952).
98. W. Reeve, J. Christian, *J. Amer. Chem. Soc.*, **78**, 860 (1956).
99. G. S. Wayne, G. S. Lannoeye, A. R. Haight, S. L. Parekh, W. Zhang, R. R. Copp, *Heterocycles*, **53**, 1175 (2000).
100. S. Demir, *Pure Appl. Chem.*, **69**, 105 (1997).
101. Q.-H. Chen, X.-Z. Yu, T.-Y. Zhang, X.-B. Jia, *Acta Chim. Sinica. Engl. Ed.*, 176 (1989).
102. D. Nenitescu, C. Bucur, Ger. Pat. 1048590; *Chem. Abstr.*, **55**, 3614 (1961).
103. Z. Rybakow, J. Lange, Pol. Pat. 42394; *Chem. Abstr.*, **55**, 6496 (1961).
104. A. Swirska, J. Lange, Pol. Pat. 42189; *Chem. Abstr.*, **55**, 5533 (1961).
105. H. Ogawa, H. Sakaichi, *Synthesis*, 138 (1972).
106. L. Vargha, G. Ocskey, *Tetrahedron*, **2**, 151 (1958).
107. B. V. Greene, K. G. Lewis, *Tetrah. Lett.*, 4759 (1966).
108. B. V. Greene, K. G. Lewis, *Aust. J. Chem.*, **21**, 1845 (1968).
109. Ssah. Chemical Industry Co., Ltd. Jpn. Pat. 81133285; *Chem. Abstr.*, **96**, 162708 (1982).
110. Ābele, E. Lukevics, *Heterocycles*, **53**, 2285 (2000).
111. B. A. Trofimov, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **51**, 177 (1990).
112. B. A. Trofimov, A. I. Mikhaleva, *Heterocycles*, **37**, 1193 (1994).
113. Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, *ЖОрХ*, **32**, 1127 (1996).
114. B. A. Trofimov, *Pyrroles. Part Two: The Synthesis, Reactivity and Physical Properties of Substituted Pyrroles*, Ed. A. Jones, Wiley, Inc., N. Y., 1992, 131.
115. С. Е. Коростова, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов, *Успехи химии*, **68**, 506 (1999).

116. G. A. Pinna, M. A. Pirisi, G. Paglietti, *J. Chem. Res. (S)*, 210 (1993).
117. С. Е. Коростова, Р. Н. Нестеренко, А. И. Михалева, Р. И. Половникова, Н. И. Голова-
нова, *ХТС*, 901 (1989).
118. A. Krutošikova, J. Kovač, M. Dandarova, M. Valentiny, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **43**,
288 (1978).
119. R. S. Kusrkar, M. S. Wadia, D. K. Bhosale, S. S. Tavale, V. G. Puranik, *J. Chem. Res. (S)*,
478 (1996).
120. T. Sasaki, T. Yoshioka, Y. Suzuki, *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **27**, 998 (1969); *Chem.*
Abstr., **72**, 43542 (1970).
121. R and L Molecular Research Ltd., Fr. Pat. 2085655; *Chem. Abstr.*, **77**, 88474 (1972).
122. H. Hishmat, K. M. Khalil, N. M. A. El-Ebrashi, M. N. M. Khodeir, *Z. Naturforsch.*, **33B**,
1491 (1978).
123. P. Demerseman, G. Colin, J. P. Lechartier, A. Cheutin, S. Combrisson, R. Royer, *Bull. Soc.*
Chim. Fr., 3601 (1969).
124. P. Dubus, B. Decroix, J. Morel, P. Pastour, *Ann. Chim. (Paris)*, **10**, 331 (1975).
125. V. L. Narayanan, US Pat. 3976657; *Chem. Abstr.*, **85**, 192742 (1976).
126. А. А. Аветисян, Г. С. Меликян, А. В. Галстян, *Арм. ж. химии*, **36**, 738 (1983).
127. M. Descamps, A. Areschka, Ger. Pat. 2657902; *Chem. Abstr.*, **87**, 167874 (1977).
128. I. Saikawa, Jpn. Pat. 2822('67); *Chem. Abstr.*, **66**, 115715 (1967).
129. B. Oussaid, L. Moeini, B. Martin, D. Villemain, B. Garrigues, *Synth. Commun.*, **25**, 1451 (1995).
130. S. Kusrkar, D. K. Bhosale, *Tetrah. Lett.*, **32**, 3199 (1991) and references cited therein.
131. C. L. Hickson, H. McNab, *Synthesis*, 464 (1981).
132. J. Fortea, *J. prakt. Chem.*, **317**, 705 (1975).
133. М. М. Краюшкин, М. А. Калик, Е. Ю. Звездина, В. С. Богданов, *Изв. АН СССР. Сер.*
хим., 2837 (1991).
134. М. М. Krayushkin, М. А. Kalik, Е. Yu. Zvezdina, L. G. Vorontsova, M. G. Kurella,
Mendeleev Commun., 114 (1993).
135. C. Tsuchiya, *Nippon Kagaku Zasshi*, **82**, 1549 (1961); *Chem. Abstr.* **59**, 2752 (1963).
136. O. Meth-Cohn, B. Narine, *Synthesis*, 133 (1980).
137. B. Unterhalt, H. J. Reinhold, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **308**, 346 (1975).
138. S. Deprets, G. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.*, 1353 (2000).
139. A. Bryson, F. P. Dwyer, *J. Proc. Roy. Soc. N.S. Wales*, **74**, 471 (1941); *Chem. Abstr.*, **35**,
4768 (1941).
140. J. Cymerman Craig, A. R. Naik, *J. Amer. Chem. Soc.*, **84**, 3410 (1962).
141. A. Buzas, J. Teste, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 359 (1960).
142. H. Cho, K. Murakami, H. Nakanishi, H. Isoshima, K. Hayakawa, I. Uchida, *Heterocycles*,
48, 919 (1998).
143. R. Martinez, M. E. L. Duran, C. L. Cortes, J. Z. Gustavo Avila, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**,
687 (1999).
144. R. Neidlein, N. Kolb, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **312**, 397 (1979).
145. Б. П. Фабричный, И. Ф. Шалавина, Я. В. Гольдфарб, *Ж. общей химии*, **31**, 1244 (1961).
146. Б. П. Фабричный, В. Н. Булгакова, Я. Л. Гольдфарб, *ХТС*, 483 (1985).
147. M. Bastian, A. Ebnother, E. Jucker, *Helv. Chim. Acta*, **34**, 283 (1971).
148. А. П. Станкявичус, Л. М. М. Станкявичене, П. Б. Терентьев, *ХТС*, 1462 (1999).
149. P. Bessin, J. Laforest, G. Thuillier, US Pat. 4207319; *Chem. Abstr.*, **93**, 220574 (1980).
150. G. Thuillier, J. Laforest, P. Bessin, Ger. Pat. 2449205; *Chem. Abstr.*, **83**, 97004 (1975).
151. J. Laforest, Ger. Pat. 2922799; *Chem. Abstr.*, **92**, 180989 (1980).
152. J. Engel, A. Kleeman, F. Stroman, K. Thiemer, Ger. Pat. 2851387; *Chem. Abstr.*, **91**, 74460
(1979).
153. J. Laforest, J. Bonnet, P. Bessin, Ger. Pat. 2804981; *Chem. Abstr.*, **89**, 197323 (1978).
154. M. Varache-Lembege, A. Nuhrich, P. Renard, F. Duboudin, J. Vercauteren, G. Devaux,
Arch. Pharm. (Weinheim), **328**, 417 (1995).
155. V. Philips' Gloeilampenfabrieken, Neth. Pat. 6810133; *Chem. Abstr.*, **72**, 121354 (1970).
156. L. A. Pons, M. F. Rodda, R. H. P. Marcy, D. J. C. Duval, Ger. Pat. 2042504; *Chem. Abstr.*,
74, 125485 (1971).
157. J. S. Knutsen, K. E. Andersen, J. Lau, B. F. Lundt, R. F. Henry, H. E. Morton, L. Naerum,
H. Peterson, H. Stephensen, P. D. Suzdak, M. D. B. Swedberg, C. Thomsen, P. E. Sorensen,
J. Med. Chem., **42**, 3447 (1999).
158. J. van Dijk, J.M.A. Zwagemakers, Ger. Pat. 2016057; *Chem. Abstr.*, **74**, 12990 (1971).

159. Sankyo Co., Ltd., Jpn. Pat. 5970685; *Chem. Abstr.*, **101**, 110722 (1984).
160. J. P. Riffaud, C. Dupont, L. Rene, R. Royer, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **17**, 577 (1982).
161. R. Shridhar, C. V. Reddy Sastry, S. C. Chaturvedi, R. Gurumurthy, P. P. Singh, C. Seshagiri Rao, A. Y. Junnarkar, *Indian J. Chem.*, **23B**, 692 (1984).
162. H. Hall, K. F. Bastow, A. E. Warren, C. R. Barnes, G. M. Bouet, *Appl. Organomet. Chem.*, **13**, 819 (1999).
163. H Hall, C. C. Lee, G. Ibrahim, M. A. Khan, G. M. Bouet, *Appl. Organomet. Chem.*, **11**, 565 (1997).
164. K. Matsumura, O. Miyashita, H. Shimadzu, N. Hashimoto, Ger. Pat. 2841379; *Chem. Abstr.*, **91**, 39519 (1979).
165. W. G. Brouwer, Can. Pat. 2163175; *Chem. Abstr.*, **125**, 221559 (1996).
166. J. R. Nicolaus, E. Testa, Brit. Pat. 964721; *Chem. Abstr.*, **61**, 9467 (1964).
167. T. Sasaki, Jpn. Pat. 692722; *Chem. Abstr.*, **72**, 78854 (1970).
168. S. Ueno, E. Shimogo, T. Kawasaki, D. Immaru, Y. Osaka, Jpn. Pat. 7135064; *Chem. Abstr.*, **76**, 3711 (1972).
169. L. Kistaludy, L. Dancsi, A. Patthy, G. Fekete, I. Szabo, Can. Pat.1058195; *Chem. Abstr.*, **92**, 6399 (1980).
170. M. von Esch, A. J. Crovetti, US Pat. 3272828; *Chem. Abstr.*, **65**, 18560 (1966).
171. A. M. von Esch, A. J. Crovetti, US Pat. 3660390; *Chem. Abstr.*, **77**, 61794 (1972).
172. I. Saikawa, T. Wada, Jpn. Pat. 9334 ('67); *Chem. Abstr.*, **68**, 95663 (1968).
173. I. Saikawa, T. Wada, Jpn. Pat. 9335 ('67); *Chem. Abstr.*, **68**, 95664 (1968).
174. Norwich Pharmacal Co., Neth. Pat. 6500124; *Chem. Abstr.*, **64**, 8135 (1966).
175. G. Leandri, L. Maioli, L. Ruzzier, *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna*, **15**, 57 (1957); *Chem. Abstr.*, **52**, 7291 (1958).
176. A. Kotani, S. Inamasu, Jpn. Pat. 7535113; *Chem. Abstr.*, **83**, 193063 (1975).
177. C. Seoh, *Yakhak Hoeji*, **17**, 167 (1973); *Chem. Abstr.*, **81**, 151867 (1974).
178. Crovetti, R. G. Stein, US Pat. 4061764; *Chem. Abstr.*, **88**, 100348 (1977).
179. S. N. Maiti, E. L. Setti, O. A. Phillips, A. V. N. Reddy, R. G. Micetich, R. Singh, F. Higasi-tani, C. Kunugita, K. Nishida, T. Uji, PCT Int. Appl. WO 9847895; *Chem. Abstr.*, **129**, 316092 (1998).
180. U. Heinemann, S. Dutzmann, Ger. Pat. 19622354; *Chem. Abstr.*, **128**, 61422 (1998).
181. C. Humber, Ger. Pat. 2537558; *Chem. Abstr.*, **84**, 180253 (1976).
182. I. Gregory, D. M. Rogers, Ger. Pat. 2627212; *Chem. Abstr.*, **86**, 171478 (1977).
183. E. Ayres, Ger. Pat. 2744135; *Chem. Abstr.*, **89**, 43460 (1978).
184. H. O'Callaghan, M. Gregson, Ger. Pat. 2835288; *Chem. Abstr.*, **90**, 186982 (1979).
185. W. Foxton, A. J. Pine, G. B. Webb, UK Pat. 2029823; *Chem. Abstr.*, **93**, 186382 (1980).
186. Biochemica Opos S. r. l. Jpn. Pat. 58167593; *Chem. Abstr.*, **100**, 138847 (1984).
187. K.-H. Lee, Y.-J. Yun, K.-D. Choe, China Pat. 1199735; *Chem. Abstr.*, **132**, 279057 (2000).
188. D. Greenwood, N. J. Pearson, F. O'Grady, *J. Antimicrob. Chemother.*, **2**, 337 (1976).
189. S. Lee, C. Sun, H.-P. Wang, *Chin. Pharm. J.*, **49**, 195 (1997).
190. T. Kay, Brit. Pat. 1273357; *Chem. Abstr.*, **77**, 61803 (1972).
191. T. Kay, S. African Pat. 6907157; *Chem. Abstr.*, **76**, 14328 (1972).
192. S. Kishikawa, S. Maekawa, K. Matsui, I. Aoshima, Jpn. Pat. 7502733; *Chem. Abstr.*, **83**, 73524 (1975).
193. E. Jedlovska, J. Kovac, A. Piklerova, V. Konecny, *Chem. Zvesti*, **29**, 703 (1975).
194. R. G. Stein, A. J. Crovetti, T. L. Couch, Ger. Pat. 2262189; *Chem. Abstr.*, **79**, 66160 (1973).
195. J. Drabek, Z. Vesela, T. Sirota, J. Obertas, M. Rupcik, Czech Pat. 141927; *Chem. Abstr.*, **77**, 88278 (1972).
196. Z. Vasela, S. Trchlik, Czech Pat. 152838; *Chem. Abstr.*, **81**, 105264 (1974).
197. T. Nishioka, A. Maehara, T. Mizutani, N. Itaya, I. Nakayama, M. Hirano, Jpn. Pat. 8017323; *Chem. Abstr.*, **93**, 46404 (1980).
198. J. Bull, Ger. Pat. 2919816; *Chem. Abstr.*, **92**, 76273 (1980).
199. K. Murata, N. Kiriya, *Rept. Osaka Municipal Research Inst. Domestic Sci.*, **17**, 195 (1946); *Chem. Abstr.*, **41**, 4790 (1947).
200. R. J. Alaimo, J. E. Gray, US Pat. 4336199; *Chem. Abstr.*, **97**, 144752 (1982).
201. R. J. Alaimo, J. E. Gray, US Pat. 4339386; *Chem. Abstr.*, **97**, 182197 (1982).
202. V. Konecny, A. Krutosikova, Czech Pat. 169548; *Chem. Abstr.*, **88**, 169943 (1978).
203. J. Perronnet, P. Girault, Ger. Pat. 2355424; *Chem. Abstr.*, **81**, 91334 (1974).

204. H. Suzuki, T. Mita, T. Takeyama, M. Hanaue, M. Nishikubo, K. Yamagishi, Jpn. Pat. 02250869; *Chem. Abstr.*, **114**, 101988 (1991).
205. T. Kay, Brit. Pat. 1245397; *Chem. Abstr.*, **75**, 129654 (1971).
206. T. Kay, S. African Pat. 7100299; *Chem. Abstr.*, **76**, 153578 (1972).
207. Imperial Chemical Industries Ltd., Fr. Pat. 2125659; *Chem. Abstr.*, **78**, 159411 (1973).
208. J. Crovetti, R. G. Stein, Ger. Pat. 2257062; *Chem. Abstr.*, **79**, 42332 (1973).
209. J. Bull, UK Pat. 2053188; *Chem. Abstr.*, **95**, 80712 (1981).
210. H. Gayer, P. Gerdes, D. Kuhnt, S. Dutzmann, H.-W. Dehne, G. Haenssler, PCT Int. Appl. WO 9501973; *Chem. Abstr.*, **124**, 29591 (1996).
211. S. Trah, F. Gantz, PCT Int. Appl. WO 9308183; *Chem. Abstr.*, **119**, 203277 (1993).
212. S. Trah, Ger. Pat. 19914756; *Chem. Abstr.*, **131**, 351229 (1999).
213. D. Farge, J. Leboul, Y. Le Goff, G. Poiget, Ger. Pat. 2831983; *Chem. Abstr.*, **90**, 181591 (1979).
214. S. A. Philagro, Israeli Pat. 55228; *Chem. Abstr.*, **99**, 175584 (1983).
215. U. Gebert, W. Raether, Ger. Pat. 2651084; *Chem. Abstr.*, **90**, 152184 (1979).
216. Hoechst A.-G. Jpn. Pat. 7859660; *Chem. Abstr.*, **89**, 146903 (1978).
217. U. Gebert, W. Raether, Ger. Pat. 2516317; *Chem. Abstr.*, **87**, 39261 (1977).
218. U. Gebert, W. Raether, Ger. Pat. 2439629; *Chem. Abstr.*, **85**, 21082 (1976).
219. P. A. Bukowick, US Pat. 4002649; *Chem. Abstr.*, **86**, 139826 (1977).
220. H. Martin, US Pat. 4451286; *Chem. Abstr.*, **101**, 105791 (1984).
221. C. Rentzea, G. Reissenweber, K. H. Feuerherd, J. Jung, Ger. Pat. 3213373; *Chem. Abstr.*, **100**, 68306 (1984).

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

Поступило в редакцию 20.11.2000