

## ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 615.213 : 547.703

## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ГИДАНТОИНОВ

## I. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГИДАНТОИНОВ

С. А. АВЕТИСЯН, Л. В. АЗАРЯН и С. Л. КОЧАРОВ

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна  
АН Армянской ССР, Ереван

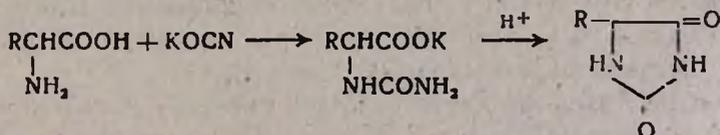
Поступило 6 VII 1984

Первая обзорная статья по химии гидантоинов появилась в печати в 1950 г. [1]. Учитывая постоянный интерес химиков, биологов и фармакологов к данному классу химических соединений, связанный с его применением в лабораторном синтезе, химической промышленности и медицине, нами обобщен литературный материал по синтезу и свойствам гидантоинов, опубликованный в 1950—1985 гг. Настоящая часть обзора посвящена методам получения гидантоинов.

Библ. ссылок 182.

## 1. Синтез из аминокислот (или производных) и алкалицанатов

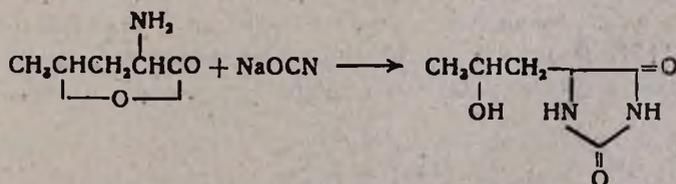
Один из методов получения гидантоинов—взаимодействие  $\alpha$ -аминокислот с цианатом калия, при котором образуется калиевая соль гидантоиновой кислоты. В кислой среде гидантоиновая кислота циклизуется в соответствующий гидантоин.



Данный метод был применен в работе [2] для синтеза 5-( $\beta$ -гидроксизетил)гидантоина из  $\alpha$ -амино- $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты.

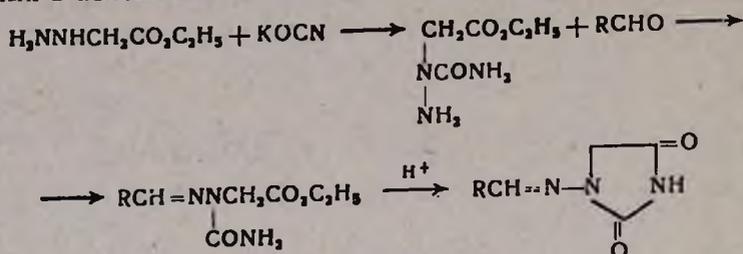
Взаимодействие *m*- или *p*-нитрофенилглицина с цианатом калия приводит к образованию 5-нитрофенилгидантоинов, восстановлением которых 5% палладием на угле получены соответствующие 5-аминофенилгидантоины [3].

В работе [4] описано получение 5-( $\beta$ -гидроксипропил)гидантоина из  $\alpha$ -амино- $\gamma$ -валеролактона.



Взаимодействием *N*-фенилфенилглицина с цианатом калия получен 1,5-дифенилгидантоин [5].

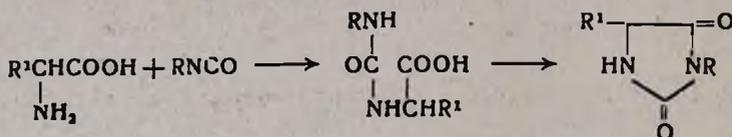
Предложен метод синтеза гидантоинов с фурансодержащими заместителями в положении 1 на основе гидразиноуксусного эфира [6].



Описано получение 1,5-дизамещенных гидантоинов из аминонитрилов [7—9]. Использование N-замещенных аминонитрилов, содержащих OH- и NH<sub>2</sub>-группы, позволяет получить функционально замещенные гидантоины и их многочисленные аналоги.

## 2. Синтез из аминокислот (или производных) и алкил-, алкил- и арилизоцианатов

Реакция α-аминокислот с изоцианатами протекает в основном в водно-щелочной среде; образующаяся вначале уреидокислота при нагревании с минеральной кислотой легко циклизуется в гидантоин.



Этим способом из α-фенилаланина и фенилизоцианата получен 3,5-дифенилгидантоин, а из N-фенил-α-фенилаланина и циановой кислоты—1,5-дифенилгидантоин [5].

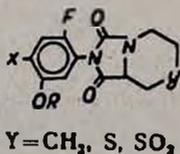
В работе [10] описано получение 5-(2-бромэтил)гидантоина из α-амино-γ-гидроксимасляной кислоты с применением в качестве циклизующего агента бромистоводородной кислоты.

Взаимодействием фенилизоцианата с глицином, L-цистином, 2-аминогексановой кислотой и α-этилсерином синтезированы 3-фенилгидантоин [11], бис(5-фенил-3-метил)гидантоиндисульфид [12], 1,3-дифенил-5-бутилгидантоин [13] и 3-фенил-5-этил-5-гидроксиметилгидантоин [14], соответственно.

Аналогично синтезированы гидантоины из аланина, 2-метилаланина, фенилглицина и o-толил- и o-хлорфенилизоцианатов [15].

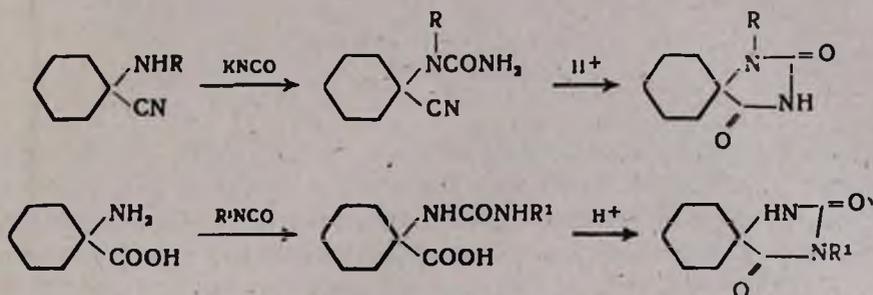
В работе [16] описано получение 1-гидрокси-3-п-хлорфенилгидантоина из N-гидроксиаминоуксусной кислоты и п-хлорфенилизоцианата.

Осуществлен синтез N-(2-фтор-4-галоген-5-замещенных фенил)гидантоинов из N-замещенных α-аминонитрилов и замещенных арилизоцианатов [17]. Реакцией последних с гетероциклическими кислотами получены конденсированные гидантоины следующего строения [18]:

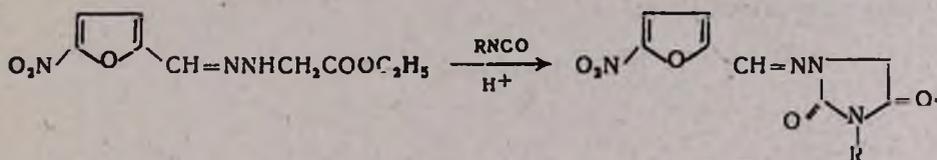


Взаимодействие нитрила (эфира) N-гидроксибензил- $\alpha$ -аминоизомасляной кислоты с изоцианатом калия приводит к образованию 1-гидроксибензил-5,5-диметилгидантоина [19], а из нитрила  $\alpha$ -аминоизомасляной кислоты и замещенных фенилизотиоцианатов получены 3-замещенные 5,5-диметилгидантоины [20].

Синтезирован большой ряд гидантоинсодержащих спирянов взаимодействием соответствующих аминонитрилов и аминокислот с изоцианатами [21].

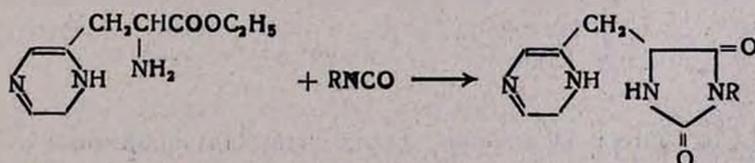


1-(5-Нитрофурфурилиден)аминогидантоин и ряд его 3-замещенных производных получены конденсацией 2-(5-нитрофурфурилиден)гидразиноуксусного эфира с алкил- и арилизоцианатами [22].



Осуществлен синтез 1,3-дизамещенных гидантоинов взаимодействием эфиров N-арилглицинов с фенилизотианом [23] и N-фенилглицина с алкил-, алкенил- и циклоалкилизотианатами [24]. Конденсацией эфира 5-нитро-2-тиазолилглицина с алкил- и арилизоцианатами получены 1-(5-нитро-2-тиазолил)-3-аралкил (арил) гидантоины [25].

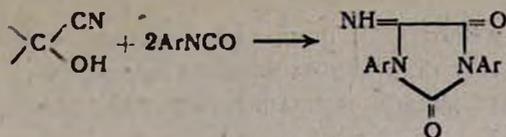
Реакция эфиров аминокислот с алкилизотианатами была использована для получения некоторых 3,5-дизамещенных гидантоинов следующего строения [26]:



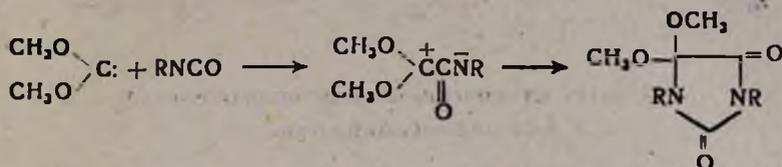
Из диэтилового эфира N-метиласпарагиновой кислоты и метилизоцианата синтезирован 1,3-диметил-5-карбоксиметилгидантоин, а декарбоксилированием последнего—1,3,5-триметилгидантоин [27].

Для синтеза большого ряда 1,3,5-тризамещенных гидантоинов была использована реакция арилизоцианатов с N-замещенными аминокислотами, их эфирами и нитрилами [28]. Из N-замещенных  $\alpha$ -аланинов и алкил-, алкенил-, фенил- и бензилизотианатов синтезированы соответ-

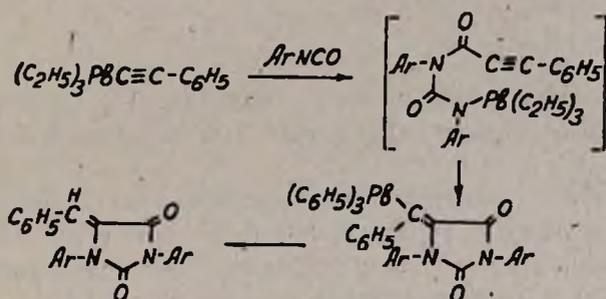




Взаимодействием арилизоцианатов с диметоксикарбеном синтезируются 5,5-диметоксигидантоины [42].



Показано, что фенилэтилтриэтилсвинец, реагируя с арилизоцианатами, образует 1,3-диарил-5-бензилиденгидантоины [43]. При этом установлено, что замена свинца на другой металл не приводит к желаемым результатам.



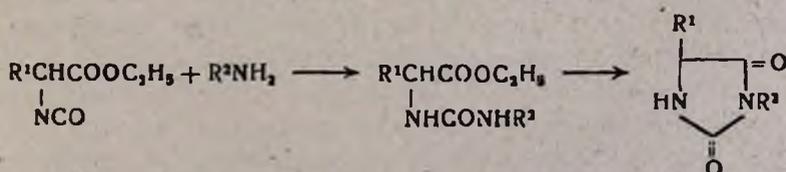
Описан метод получения 5-бензил(метоксибензил)-5-метоксифенилгидантоинов из бензилметоксифенилкетона и метоксибензилметоксифенилкетона, соответственно [44].

Авторы работ [45, 46] осуществили синтез 1,3-дизамещенных 5-ацетилгидантоинов из диацетила и различных арилизоцианатов в присутствии метилфосфита и предложили механизм реакции.

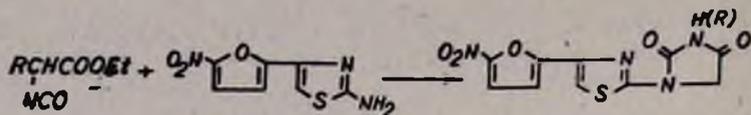
Показано образование 4-бензилиден-1,3-дифенилгидантоина при взаимодействии фенилизоцианата с фенилацетиленом в присутствии пентакарбонилжелеза [47].

#### 4. Синтез из $\alpha$ -изоциановых эфиров и аминов

Одними из широко применяемых в синтезе гидантоинов полупродуктов являются эфиры  $\alpha$ -изоциановых кислот, которые переводят в 3,5-дизамещенные гидантоины нагреванием с аминами [28, 48—53].

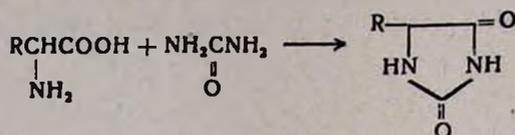


Например, в работе [52] описано получение 3-замещенных 1-[4-(5-нитро-2-фурил)-2-тиазолил]гидантоинов из 2-амино-4-(5-нитро-2-фурил)-тиазола и этиловых эфиров изоцианатууксусной кислоты и ее производных.



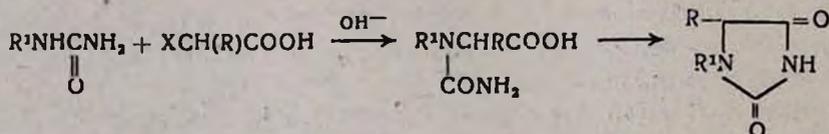
### 5. Синтез из мочевины (или производных) и $\alpha$ -галогено(амино)-кислот

Мочевина и ее производные при конденсации с  $\alpha$ -аминокислотами образуют гидантоины.



Так, из N-(*o*-толил)аланина был получен 1-(*o*-толил)-5-метилгидантоин, а из N-(*o*-хлорфенил)аланина—1-(*o*-хлорфенил)-5-метилгидантоин [15].

Монозамещенные мочевины и  $\alpha$ -галогенокислоты в водно-щелочной среде конденсируются с образованием промежуточных уреидокислот, которые при обработке хлористым тиоилом или треххлористым фосфором циклизируются в соответствующие гидантоины (табл. 1).



### 6. Синтез из мочевины (или производных) и $\alpha$ -дикарбонильных соединений

Еще в 1908 г. Бильц описал получение 5,5-дифенилгидантоина (I), конденсацией мочевины с бензилом в щелочной среде [68]. Он показал, что использование 2-кратного избытка мочевины приводит к образованию 3,6а-дифенилгликолурила (II). По мнению Бильца, реакция протекает с образованием промежуточного 4,5-дифенил-4,5-дигидрокси-2-имидазолсина (III), который в результате пинаколиниевой перегруппировки превращается в гидантоин I, а соединяясь со второй молекулой мочевины, образует гликолурил II. Для подтверждения этого механизма автор осуществил синтез соединения III, из которого перегруппировкой в спиртовом растворе гидроксида калия получил гидантоин I, а конденсацией с мочевиной был получен гликолурил II. Однако выделить соединение III из реакционной среды при конденсации бензила с мочевиной не удалось. Оно было выделено при конденсации глиоксала с мочевиной и переведено в гидантоин [70, 71].

В дальнейшем Фишером и сотр. было показано образование 5-фенил-4,5-дигидрокси-2-имидазолон при взаимодействии мочевины с фенилглиоксалем; выделенный имидазолон подвергали перегруппировке в соответствующий гидантоин как в кислой, так и в щелочной среде [72]. Авторы, однако, не затронули вопроса об образовании гликолурила.

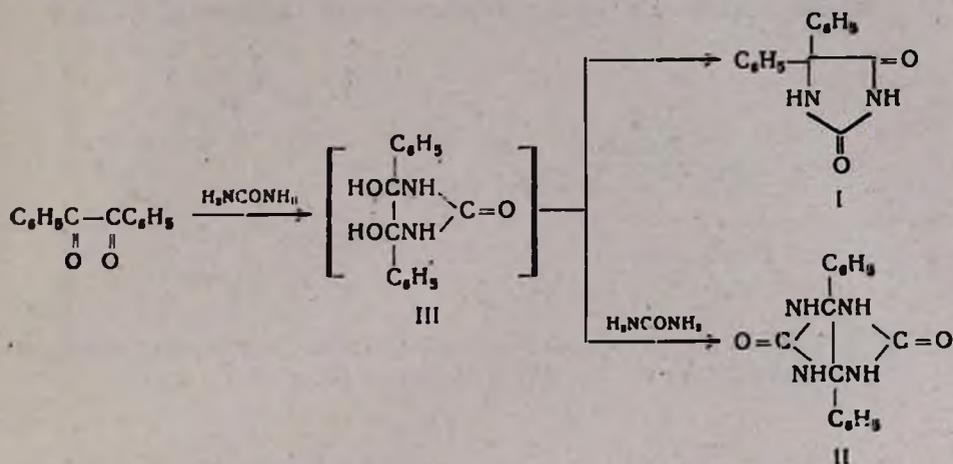


Таблица 1

Гидантоины, синтезированные из  $\alpha$ -галогенокислот и мочевины и ее производных

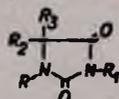
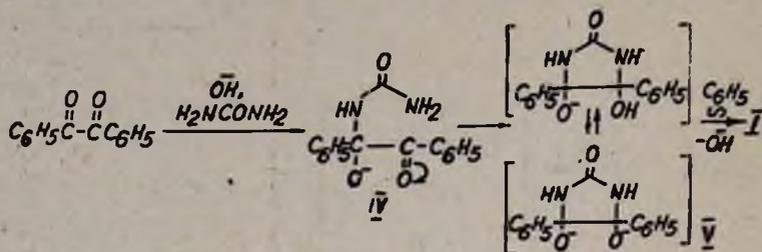


Табл. 1

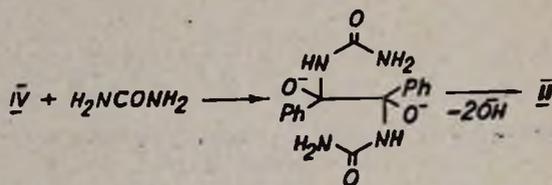
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	литература
$\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_n\text{O}$ $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}\cdot\text{OH}$	H	H, CH <sub>3</sub>	H	54
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> . Бензил	H	H	55
	H	H	H	56-59
n-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> NEt	H	H	H	60
H, CH <sub>3</sub> . Ph	H, CH <sub>3</sub>	Ph	H	61
H, CH <sub>3</sub> . Ph	H, Ph	Ph	Ph	62, 63
	H	H	H	64-66
	n-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub>	H	H	67

Дуннавент и Джеймс синтезировали ряд новых 5,5-диарилгидантоинов и 3а,6а-диарилгликолурилов конденсацией 4,4'-дизамещенных

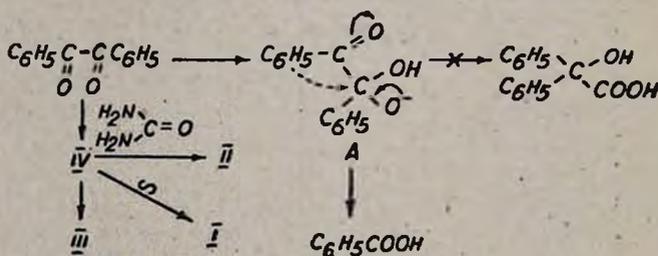
бензилов с мочевиной [73]. Они пришли к заключению, что в ходе взаимодействия осуществляется бензильная (а не пинаколиновая) перегруппировка. Авторами предложен следующий механизм реакции: в результате нуклеофильной атаки мочевины по одному из карбонильных углеродов образуется интермеднат IV, циклизация которого с последующей перегруппировкой приводит к образованию гидантоина I.



Образование гликолурила II возможно при конденсации мочевины как с соединением V, так и с интермеднатом IV.



Позже при получении новых гидантоинов из метокси-, галоген-, метилбензилов и мочевины также был исследован механизм реакции [74]. При этом было отмечено образование соответствующих гликолурилов, гидантоинов или имидазолонов в зависимости от соотношения исходных веществ, характера и положения заместителей в бензольных кольцах. Показано образование следующих продуктов реакции между бензилом и мочевиной, проводимой в спиртово-щелочной среде.



Отсутствие среди продуктов реакции бензиловой кислоты не может служить доказательством ее полного превращения в гидантоин. Это предположение было высказано Бильцем, попытка которого получить гидантоин нагреванием бензиловой кислоты с мочевиной в спиртово-щелочной среде оказалась безуспешной [68]. Таким образом, соединения I—III получают из соединения IV. Наличие в реакционной среде интермедната А, в свою очередь, подтверждается появлением бензойной кислоты.

Данный метод синтеза гидантоинов нашел широкое применение. Так, из бензальацетофенона, его метоксильного аналога и мочевины были получены 5-фенил-5-бензилгидантоин и его метоксипроизводное [75], а из арилглиокселей и арилмочевин—ряд 3,5-замещенных гидантоинов [76].

Реакцией мочевины с бензоном и замещенными бензилами синтезированы 5,5-дифенилгидантоин [77] и большой ряд 5,5-диарилгидантоинов [78, 79].

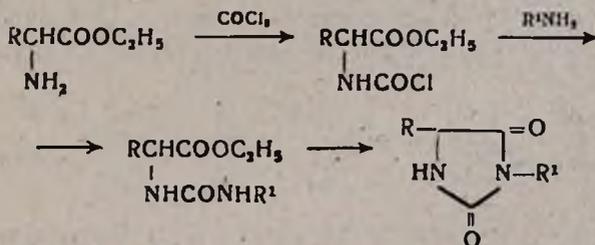
Взаимодействие  $\alpha$ -пиридила с мочевиной и ее производными приводит к образованию 5,5-ди(2-пиридил)гидантоина и его аналогов [80, 81].

Удобными исходными веществами являются также кетокислоты. Например, из пировиноградной кислоты получен 5-метил-5-гидрокси-гидантоин и далее—5-метилгидантоин [82]. В работе [83] описан синтез 3-замещенных 5-этоксикарбонилалкилиденгидантоинов из  $\alpha$ -кетозэфиров и замещенных мочевины.

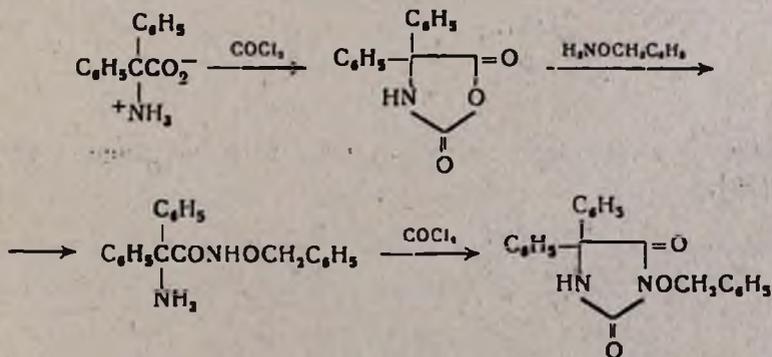
В качестве дикарбонильного соединения для синтеза 3-фенил-5-метоксигидантоина был применен бутиловый эфир глиоксиловой кислоты [84].

### 7. Синтез из аминокислот, аминов и фосгена

Этим методом получают 3-моно-, 3,5-ди- и 3,5,5-тризамещенные гидантоины. Аминокислота, реагируя с фосгеном, образует N-хлороформилпроизводное, которое взаимодействием с амином превращают в гидантоиновую кислоту, далее циклизирующуюся в гидантоин.



В случае дифенилглицина реакция протекает иначе: сначала образуется 4,4-дифенилоксазолидин-2,5-дион, взаимодействие которого с O-бензилгидроксиламином приводит к амиду дифенилглицина; последний под действием фосгена циклизуется в 3,5,5-тризамещенный гидантоин [85].

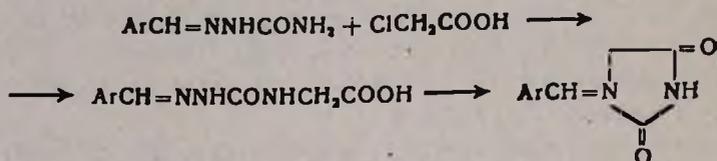


Описан синтез 5,5-дизамещенных 3-алкил (аллил, циклогексил, бензил, фенил)гидантоинов [86].

Кроме фосгена, может быть использован трихлорметиловый эфир хлоругольной кислоты [87].

### 8. Синтез из карбазонов и галогенуксусных кислот

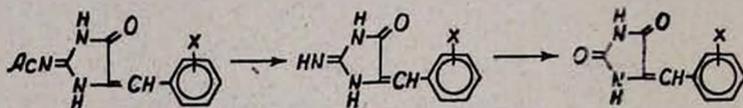
Взаимодействие 1-арилиденсемикарбазидов с хлоруксусной кислотой приводит к 1-арилиден-2-семикарбазидоуксусным кислотам, которые в присутствии серной кислоты циклизуются в 1-ариліденаминогидантоины [88].



Этот метод был успешно применен для синтеза 1-(5-нитрофурфурилденамино)гидантоина [89] и его 3-замещенных производных [90].

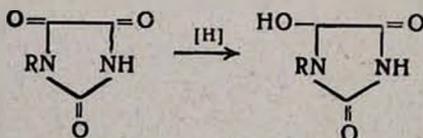
### 9. Синтез из гетероциклических соединений

В литературе описано несколько способов получения гидантоинов из различных гетероциклических соединений—циклических производных мочевины. Например, 2-N-ацетил-5-бензилиденкреатинин при обработке соляной кислотой превращается в свой деацетилованный аналог, который затем гидролизуют до соответствующего гидантоина [91].

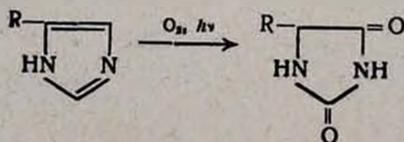


Аналогично синтезированы из креатининов 3-замещенные 1-(*n*-толуолсульфонил)гидантоины [92].

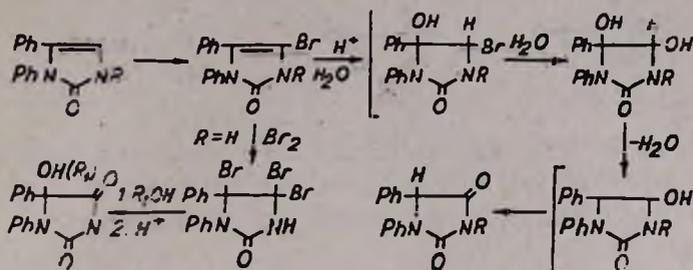
В качестве исходных гетероциклических соединений могут быть использованы замещенные парабановые кислоты, восстановление которых с высокими выходами приводит к 5-гидроксигидантоинам [93—95].



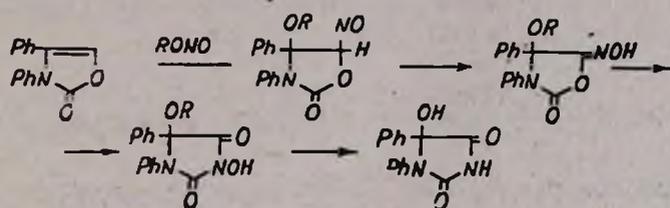
Окисление имидазолов до гидантоинов проходит лишь с 15% выходом [96].



Заслуживает внимания новый метод синтеза гидантоинов из 1-замещенных 3,4-дифенил-4-имидазолин-2-онов [97, 98]. Авторами предложены следующий механизм реакции:

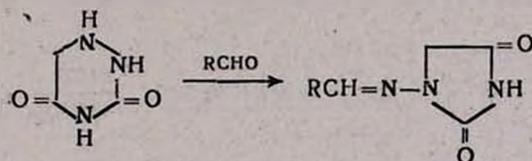


Оригинальный способ превращения 3,4-дифенил-4-оксазолин-2-она в 5-алкокси- и 5-бензилокси-1,5-дифенил-3-гидрокси-гидантоины описан в работе [99].

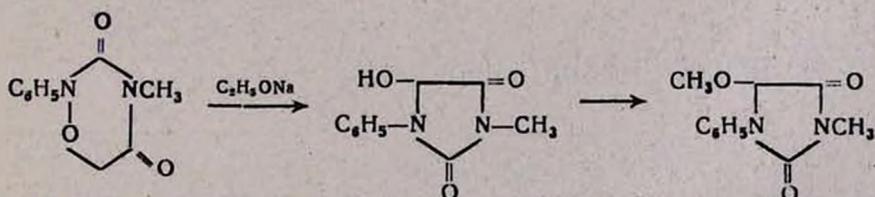


Бромирование 3-замещенных 4-фенил-4-оксазолин-2-онов и последующее взаимодействие полученных производных с первичными аминами приводит к соответствующим гидантоинам [100].

Показано, что гексагидро-1,2,4-триазин-3,5-дион с ароматическими альдегидами образует 1-(арилиденамино)гидантоины [101].

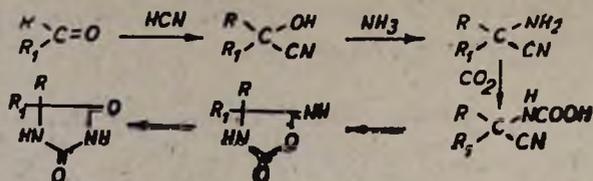


Осуществлен синтез 3-гидрокси- и 3-метил-1-фенил-5-метоксигидантоинов из 2-фенил-4-метил-1,2,4-оксадиазиндиона-3,5 [102].



## 10. Синтез из карбонильных соединений по Бухереру-Бергу

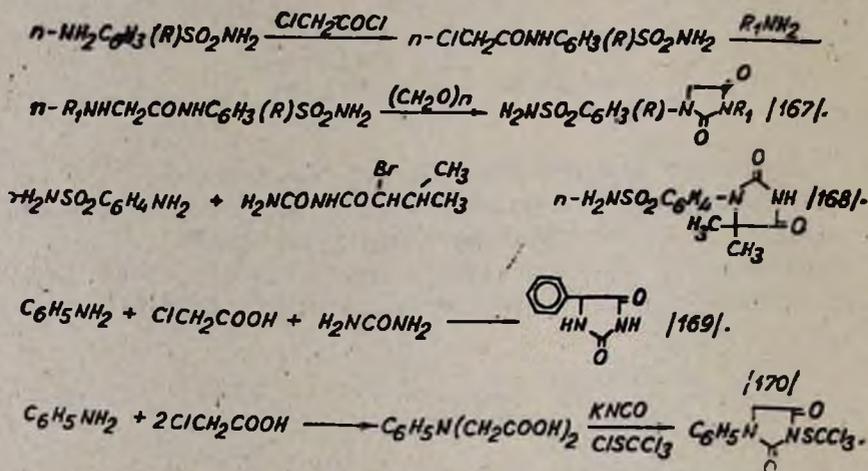
Данный метод позволяет получить 5-моно- и 5,5-дизамещенные гидантоины из альдегидов и кетонов и осуществляется по схеме [1]:



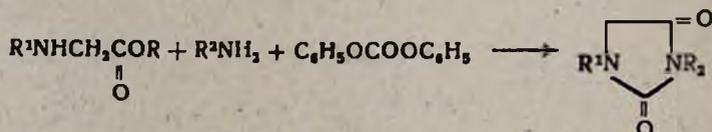
Синтез проводят с использованием либо карбоната аммония и цианистого калия (натрия) при атмосферном давлении, либо углекислого газа, цианистого водорода и аммиака при повышенном давлении (табл. 2).

## 11. Другие методы синтеза

В литературе описаны методы получения ряда замещенных гидантоинов на основе ароматических аминов, мочевины, хлоруксусной кислоты и их производных [167—170].

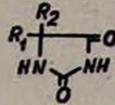


1,3-Дизамещенные гидантоины можно синтезировать конденсацией производных  $\alpha$ -аминокислот, первичных аминов и дифенилкарбоната [171].



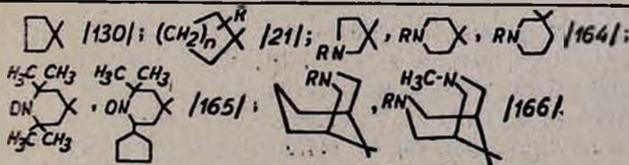
Оригинальный способ синтеза 5-аминогидантоина на основе фенилаланина предложен авторами работы [172].

5-Моно- и 5,5-дизамещенные гидантоины, синтезированные методом Бухера—Берга



$R_1$	$R_2$ литература
H	Alk /103,104/; $CH_3(CH_2)_2$ /105-108/; $HC-C_3H_6$ /109,110/; AlkOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> /111/; (EtO) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> /112/; $\frac{CH_3}{HO}-POCH_2CH_2$ /113/; $CH_2=CH$ /114/; $CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7$ /115/;  /116/;  /117/; Ph /118/;  /119-121/;  /122/; PhCH <sub>2</sub> - /123/;  /124/; /125/; x  /126/;
Alk	Alk /127-132/; $>NCH_2CH_2-$ /133,134/; $\frac{CH_3}{HO}-PO(CH_2)_2$ /113/;  /135/; /132/;  /132,136/; Ph /118/;  /119,120,137-139/;  /140,141/;  /140/; бензил /132/;  /142-144/;  /137/; /145/;  /146/;  /147/; /138,148/;  /125,149/;  /149/;  /150/;  /151/;  /141/;  /152/; x  /135,153,154/;
Ph	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> /155/; $\frac{CH_3}{HO}-PO(CH_2)_2$ /113/;  ,  /156/; x  /119/; x  /119,157/;  /158/; $\mu-F-C_6H_4CH_2S(CH_2)_3$ /159/;  /147/;  /149,160/;  /153,154/.
x	$CH_2CH_2COOH$ /161/  /135/;  , x  /119/; бензил. /162/;  /117/;  /135,154,163/
x	/135/;  /117/;  /178/.
	,  /147/;
	, $H_3CO-$ , $H_3CO-$ /160/.

$R_1 R_2 =$





21. *Oldfield W., Cashin C. H.* — J. Med. Chem., 1965, vol. 8, № 2, p. 239—249.
22. *Van Stelt C., Hofman P. S., Naata W. T.* — Arzneimittel-Forsch., 1967, vol. 17, № 10, p. 1331—1333.
23. *Eckstein Z., Plenkiewicz J., Sak M.* — Roczn. chem., 1967, vol. 41, № 3, p. 493—502.
24. Пат. 4464387 (1984), США—РЖХ, 1985, № 12, О 404 П.
25. *Werbil L. M., Battaglia J. R.* — J. Med. Chem., 1971, vol. 14, № 1, p. 10—16.
26. *Lombardino J. G., Gerber C. F.* — J. Med. Chem., 1964, vol. 7, № 1, p. 97—101.
27. *Рутковский Г. В., Невк Б. А., Социлин Е. Г., Церетели И. Ю.* — ЖОХ, 1970, т. 40, вып. 2, с. 389—395.
28. Пат. 371222 (1976), Япония — РЖХ, 1977, № 14, О 3845.
29. Пат. 5647 (1979), Европа—С. А., 1980, vol. 96, 71772.
30. Пат. 4230709 (1980), США—С. А., 1981, vol. 94, 103378.
31. Пат. 8259873 (1982), Япония—С. А., 1982, vol. 97, 182419.
32. Пат. 3222523 (1963), ФРГ—РЖХ, 1984, № 21, О 407 П.
33. *Востоков И. А.* — ЖОХ, 1984, т. 54, вып. 4, с. 880—885.
34. *Arct B., Lorenz M., Prellez D., Sedzik-Hibner D.* — J. Environ Sci. Health, part B, 1983, vol. 18, № 4-5, p. 569—577; С. А., 1984, vol. 100, 6391.
35. *Хохлов П. С., Кашемиров Б. А., Микитюк А. Д., Стрелухеев Ю. А.* — ЖОХ, 1983, т. 53, вып. 9, с. 2146—2147.
36. *Reinhard S., Howard H. R., Kelbaugh P. R.* — J. Org. Chem., 1982, vol. 47, № 21, p. 4081—4085.
37. *Washburne S. S., Park K. K.* — J. Heterocycl. Chem., 1975, vol. 12, № 2, p. 369—371.
38. *Whitehead C. W., Traverso J.* — J. Am. Chem. Soc., 1958, vol. 80, № 3, p. 962—965.
39. *Bredereck H., Stmchen G., Göknel E.* — Chem. Ber., 1970, B. 103, H. 1, S. 236—244.
40. *Иванова И. А., Федоров Б. П., Столянович Ф. М.* — Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, № 3, с. 576—583.
41. *Patton T. L.* — J. Org. Chem., 1967, vol. 32, № 2, p. 383—388.
42. *Hoffmann R. W., Steinhach K., Dittrich B.* — Chem. Ber., 1973, B. 106, H. 7, S. 2174—2184.
43. *Davies A. G., Puddephat R. J.* — J. Chem. Soc. (c). 1968, № 3, p. 317—322.
44. *Novelli A., Santis A.* — Bol. Soc. Quim. Peru, 1964, vol. 30, № 4, p. 155—160; С. А., 1966, vol. 64, 5069.
45. *Ramirez F., Bhatia S. B., Smith C. P.* — J. Am. Chem. Soc., 1967, vol. 89, № 12, p. 3030—3033.
46. *Ramirez F., Bhatia S. B., Telefus C. D., Smith C. P.* — Tetrah., 1969, vol. 25, № 4, p. 771—782.
47. *Ohshiro Y., Kinugasa K., Minami T., Agawa T.* — J. Org. Chem., 1970, vol. 35, № 7, p. 2136—2140.
48. Пат. 10929962 (1967), Великобрит. — С. А., 1968, vol. 69, 10439.
49. *Raul R., Poplit S. P., Dhar M. L.* — J. Sci. Ind. Res., 1959, vol. 18, p. 21—24; С. А., 1959, vol. 53, 22730.
50. Пат. 3806510 (1974), США — С. А., 1974, vol. 81, 13558.
51. Пат. 3326661 (1967), США—С. А., 1968, vol. 68, 39622.
52. *Closler M. D., Istip P. J.* — J. Med. Chem., 1970, vol. 13, № 4, p. 638—640.
53. *Knabe J., Wunn W.* — Arch. Pharm., 1980, vol. 313, № 6, p. 538—543.
54. *Simet L., Reinsner D. B., Ludwig B. J., Düersch F., Berger F. M.* — J. Med. Chem., 1970, vol. 13 № 6, p. 1067—1071.
55. *Joshi K. C., Gupta J. S.* — J. Indian Chem. Soc., 1966, vol. 43, № 12, p. 808—809; С. А., 1967, vol. 66, 115647.
56. *Tiwari S. S., Swaroop A.* — J. Indian Chem. Soc., 1963, vol. 40, № 8, p. 693—696; С. А., 1963, vol. 59, 15276.
57. *Joshi K. C., Gupta J. S.* — Indian J. Chem., 1966, vol. 4, № 3, p. 130—132; С. А., 1966, vol. 65, 2246.
58. *Abou Ouof A. A., El-Dawy M. A., El-Hawary A. M.* — Egypt. J. Pharm. Sci., 1972, vol. 13, № 2, p. 215—223; С. А., 1974, vol. 81, 152150.

59. *Abu-Ouf A. A., El-Ghamrawi A. M., Metry R.* — Drug Res., 1968, vol. 1, № 1, p. 189—196; C. A., 1971, vol. 75, 35880.
60. *Abou Ouf A. A., El-Kerdawy M. M., Tantawy A. S.* — Drug Res., 1972, vol. 4, № 1-2, p. 117—122; C. A., 1973, vol. 79, 137037.
61. *Aspelund H.* — Finska Kemistsamfundets Medd., 1961, vol. 69, p. 123—132; C. A., 1962, vol. 56, 4747.
62. *Aspelund H.* — Finska Kemistsamfundets Medd., 1961, vol. 69, p. 133—149; C. A., 1962, vol. 56, 4742.
63. *Aspelund H., Andersson A.* — Acta Acad. Abo., Math. Phys., 1961, vol. 22, № 6, p. 14; C. A., 1962, vol. 57, 11189.
64. *Tiwari S. S., Swaroop A.* — J. Indian Chem. Soc., 1964, vol. 41, № 2, p. 129—132.
65. *Zaidi S. M., Sansangi R. K., Nasir P., Agarwal R., Tiwari S. S.* — Pharmazie, 1980, vol. 35, № 12, p. 755—756.
66. *Shukla J. S., Agarwal K. K.* — Arch. Pharm., 1983, vol. 316, № 9, p. 796—801.
67. *Giri S., Singh H.* — J. Indian Chem. Soc., 1966, vol. 43, № 7, p. 477—480.
68. *Blitz H.* — Chem. Ber., 1908, B. 41, H. 7, S. 1379—1393.
69. *Blitz H.* — Chem. Ber., 1908, B. 41, H. 2, S. 167—173.
70. *Pauly H., Sauter H.* — Chem. Ber., 1930, B. 63, H. 8, S. 2063—2069.
71. *Stemonsen L.* — Lieb. Ann., 1904, B. 333, S. 101—141.
72. *Fisher H., Ekely J., Ronzlo A.* — J. Am. Chem. Soc., 1932, vol. 54, p. 4116.
73. *Dunnivant W. R., James F. L.* — J. Am. Chem. Soc., 1956, vol. 78, № 12, p. 2740—2743.
74. *Dietz W., Mayer R.* — J. pr. Chem., 1968, B. 37, H. 4, S. 78—90.
75. *Eneback C., Alberty J. E.* — Arzneimittel-Forsch., 1965, vol. 15, № 10, p. 1231—1234.
76. *Joshi K. C., Pathak V. N., Goyal M. K.* — J. Heterocycl. Chem., 1981, vol. 18, № 8, p. 1651—1653.
77. Пат. 3646056 (1972), США — C. A., 1972, vol. 76, 140814.
78. *Novelli A., De Santis A. M.* — J. Med. Chem., 1968, vol. 11, № 1, p. 176—178.
79. *Kapadia B., Shah M. H., Deliwala C. V.* — Bull. Haflkia Inst., 1973, vol. 1, № 2, p. 43—49; C. A., 1974, vol. 81, 3832.
80. Пат. 945510 (1958), ФРГ — C. A., 1958, vol. 52, 16374.
81. *Klosa J.* — Arch. Pharm., 1956, vol. 289, № 4, p. 223—226.
82. *Murahashi Sh., Juki H., Kosat K., Doura F.* — Bull. Chem. Soc. Japan, 1966, vol. 39, № 7, p. 1559—1562.
83. *Glerk-Bory M. C., Mentzer C.* — Bull. soc. chim. France, 1958, vol. 1, p. 436—438.
84. *Ben-Ishai D., Goldstein E.* — Tetrah., 1971, vol. 27, № 14, p. 3119—3127.
85. *Call L.* — Monatsh. Chem., 1970, B. 101, S. 228—239.
86. Пат. 49841 (1982), Европа — C. A., 1982, vol. 97, 92281.
87. Пат. 5759874 (1982), Япония — РЖХ, 1983, № 8, О 34 П.
88. Авт. свид. 523897 (1976), СССР/Мелберг Я. В., Боколдере Р. П., Лиешиня А. Я., Хвойницкая Э. Т. — Булл. изобр. 1976, № 29.
89. Пат. 32277 (1964), ФРГ — C. A., 1965, vol. 63, 9952.
90. *Banci F., Tubaro E., Ferappt M.* — J. Med. Chem., 1964, vol. 7, № 4, p. 564—567.
91. *Franca A. R., Dennier E. B.* — Chem. Ind. (London), 1965, vol. 38, № 18, p. 1631.
92. *Budesinsky Z., Letovsky V., Zikmund E.* — Ceskoslov. Pharm., 1960, vol. 9, p. 466—470; C. A., 1961, vol. 55, 10435.
93. *White R. L., Schwan T. J.* — J. Pharm. Sci., 1976, vol. 65, № 1, p. 135—136.
94. Пат. 3748326 (1973), США — C. A., 1973, vol. 79, 92228.
95. Пат. 1324884 (1973), Великобрит. — C. A., 1973, vol. 79, 155584.
96. *Wasserman H. H., Stiller K., Floyd M. B.* — Tetrah. Lett., 1968, № 29, p. 3277—3280.
97. *Marsill A., Nuti V., Saettone M. F.* — Tetrah., 1969, vol. 25, № 16, p. 3267—3275.
98. *Saettone M. F., Nuti V.* — J. Pharm. Sci., 1968, vol. 57, № 10, p. 1798—1801.
99. *Marsill A., Saettone M. F., Buccì E.* — J. Org. Chem., 1968, vol. 33, № 7, p. 2884—2887.
100. *Saettone M.F.* — J. Org. Chem., 1966, vol. 31, № 6, p. 1959—1962.

101. *Gat J., Novacek A., Fiedler P.* — Coll. Czech. Chem. Commun., 1968, vol. 33, № 7, p. 2087—2096.
102. *Баскаков Ю. А., Фаддеева М. И., Тибаков П. В., Негребетский В. В., Васильев А. Ф.* — ХГС, 1971, № 2, с. 245—248.
103. *Ago M., Shimotsuma K.* — Nippon Kagaku Zasshi, 1967, vol. 88, № 8, p. 881—885; C. A., 1968, vol. 69, 2907.
104. *Aspelund H., Wasellus P.* — Acta Acad. Abo., Math. Phys., 1967, vol. 27, № 6, p. 18; C. A., 1969, vol. 68, 49512.
105. Заявка 7304465 (1973), Япония — С. А., 1973, vol. 78, 111317.
106. Пат. 7400819 (1974), Япония — С. А., 1974, vol. 81, 13788.
107. Заявка 7305763 (1973), Япония — С. А., 1973, vol. 78, 84406.
108. Пат. 3923826 (1974), США — РЖХ, 1975, № 4, Н 235 П.
109. Пат. 7337033 (1973), Япония — С. А., 1974, vol. 80, 120949.
110. Пат. 6903445 (1970), Нидерл. — С. А., 1971, vol. 74, 42362.
111. Пат. 1540774 (1968), Франция — С. А., 1969, vol. 71, 80697.
112. *Maeda I. Yoshida R.* — Bull. Chem. Soc. Japan, 1968, vol. 41, № 12, p. 2975—2978.
113. Пат. 3142036 (1983), ФРГ — РЖХ, 1984, № 15, Н 204 П.
114. Заявка 7329226 (1973), Япония — С. А., 1974, vol. 80, 14925.
115. Пат. 7005265 (1970), Япония — С. А., 1970, vol. 72, 111470.
116. Пат. 1067 (1961), Франция — С. А., 1963, vol. 58, 13964.
117. *Barrto J. R., Barrto M. C. G., Vernengo M. J.* — J. Med. Chem., 1971, vol. 14, № 9, p. 898.
118. *Yung D. K., Forrest T. P., Gilroy M. L., Vohra M. M.* — J. Pharm. Sci., 1973, vol. 62, № 11, p. 1764—1768.
119. *Henze H. R., Isbell A. F.* — J. Am. Chem. Soc., 1954, vol. 76, p. 4152—4156.
120. *Азарян Л. В., Аветисян С. А., Акопян Н. Е., Джагацпаян И. А., Чаушян К. А., Миджоян О. Л.* — Хим.-фарм. ж., 1978, т. 12, № 8, с. 55—58.
121. *Wagner G., Voigt B., Lischke J.* — Pharmazie, 1981, vol. 36, № 7, p. 467—470.
122. Пат. 3410865 (1968), США — С. А., 1969, vol. 70, 37815.
123. *Dudley K. H., Bius D. L., Butler T. C.* — J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970, vol. 175, № 1, p. 27—37.
124. Пат. 3651079 (1972), США — С. А., 1972, vol. 77, 19649.
125. *Henze H. R., Knowles M. B.* — J. Org. Chem., 1954, vol. 19, № 7, p. 1127—1135.
126. Пат. 4110536 (1978), США — С. А., 1979, vol. 90, 121596.
127. Пат. 3752821 (1973), США — С. А., 1973, vol. 79, 92221.
128. Пат. 936664 (1963), Великобрит. — С. А., 1964, vol. 60, 2948.
129. Пат. 1675492 (1969), Франция — С. А., 1970, vol. 72, 121536.
130. *Ishii Y., Ito T., Kato Sh.* — Kogyo Kagaku Zasshi, 1958, vol. 61, p. 1254—1257; C. A., 1962, vol. 56, 467.
131. Пат. 127852 (1968), СССР — С. А., 1969, vol. 70, 106514.
132. Пат. 2999863 (1961), США — С. А., 1962, vol. 57, 737.
133. Пат. 7015011 (1970), Япония — С. А., 1970, vol. 73, 44909.
134. *Takamura N., Terashima Sh., Yamada S.* — Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 1968, vol. 16, № 10, p. 2059—2064.
135. *Robba M., Moreau R.* — Bull. soc. chim. France, 1961, p. 2161—2165.
136. *Skinner C. G., Fienze H. R.* — J. Am. Chem. Soc., 1955, vol. 77, № 14, p. 3810—3813.
137. Пат. 1549728 (1968), Франция — С. А., 1970, vol. 72, 12388.
138. Пат. 697453 (1953), Великобрит. — С. А., 1955, vol. 49, 1786.
139. Пат. 5677 (1968), Франция — С. А., 1969, vol. 71, 38963.
140. Пат. 7006537 (1970), Япония — С. А., 1970, vol. 72, 132732.
141. Пат. 3790673 (1974), США — С. А., 1974, vol. 81, 126797.
142. *Ko H.-Ch., Chiang Sh.-H.* — Hua Hsueh Hsueh Pao, 1964, vol. 30, № 5, p. 509—512; C. A., 1965, vol. 62, 7746.
143. *Sund E. H., Henze H. R.* — J. Chem. Eng. Data, 1970, vol. 15, № 1, p. 200—201.
144. *Saari W. S., Williams J., Britcher S. F., Wolf D. E., Kuehl F. A.* — J. Med. Chem., 1967, vol. 10, № 6, p. 1008—1014.

145. Пат. 151744 (1974), СССР — С. А., 1974, vol. 81, 63633.
- 146 Пат. 3478058 (1969), США — С. А., 1970, vol. 72, 44120.
147. *Garrett R. D., Henze H. R.* — J. Med. Chem. 1966. vol. 9. № 4, p. 634.
148. Пат. 3452040 (1969), США — С. А., 1969, vol. 71, 81367.
149. *Teague P. C., Ballentine A. R., Rushton G. L.* — J. Am. Chem. Soc., 1953, vol. 75, № 14, p. 3429—3430.
150. *Chu C.-C., Teague P. C.* — J. Org. Chem., 1958, vol. 27, № 10, p. 1578.
151. *Krottinger D. L., Schumacher R. M., Sund E. H., Weaver T. J.* — J. Chem. Eng. Data, 1974, vol. 19, № 4, p. 392—393; С. А., 1974, vol. 81, 120401.
152. *Campagne E. E., Thomas H. L.* — J. Am. Chem. Soc., 1955. vol. 77, № 20, p. 5365—5369.
153. Пат. 2591103 (1952), США — С. А., 1952, vol. 46, 11247.
154. *Spurlock J. J.* — J. Am. Chem. Soc., 1953, vol. 75, № 5, p. 1115—1117.
155. *Smitsman E. E., Chien P. L., Robinson R. A.* — J. Org. Chem., 1970, vol. 35, № 11, p. 3818—3820.
156. *Henze H. R., Gayler C. W.* — J. Am. Chem. Soc., 1952, vol. 74, № 14, p. 3615—3617.
157. *Hoskins J. A.* — J. Labelled Compounds and Radiopharm., 1984, vol. 21, № 7, p. 667—668; РЖХ, 1985, № 10, Ж 244.
158. *Dudley K. H., Blus D. L.* — J. Org. Chem., 1969, vol. 34, № 4, p. 1133—1136.
159. Пат. 1191043 (1970), Великобрит.—С. А., 1970, vol. 73, 35377.
160. *Novell A., Barrio J. R.* — Biol. Soc. Quim Peru, 1969. vol. 35, № 4, p. 118—120; С. А., 1970, vol. 73, 25361.
161. *Deshpande R. N., Nargund K. S.* — Indian J. Chem., 1970, vol. 8, № 11, p. 1043—1044; С. А., 1971, vol. 74, 76368.
162. *Азарян Л. В., Миджоян О. Л., Аветисян С. А., Акопян Н. Е., Джагацпаян И. А., Акопян А. Г.* — Хим.-фарм. ж., 1983, т. 17, № 7, с. 808—813.
163. Пат. 6407 (1980), Европа — С. А., 1980, vol. 93, 114516.
164. *Winters G., Arest V., Nathansohn G.* — Farmaco, Ed. Sci., 1970, vol. 25, № 9; p. 681—693; С. А., 1970, vol. 73, 98869.
165. Пат. 7025293 (1970), Япония — С. А., 1970, vol. 73, 131000.
166. *Trigo G. G., Galvez E., Avendano C.* — J. Heterocycl. Chem., 1978, vol. 15, № 6, p. 907—912.
167. Пат. 2357591 (1974), ФРГ — С. А., 1974, vol. 81, 63631.
168. *Мазовер Я. Г.* — ЖОрХ, 1952, т. 22, вып. 9, с. 1700—1702.
169. Авт. свид. 509587 (1976), СССР/Кочкаян Р. О., Заритовский А. Н., Баранов С. Н., Израелян Ю. А. — Булл. изобр. 1976, № 13.
170. Пат. 2165225 (1973), Франция — С. А., 1974, vol. 80, 27297.
171. *Iwata K., Hara S.* — J. Heterocycl. Chem., 1978, vol. 15, № 7, p. 1231—1234.
172. *Lucente G., Zanotti G.* — J. Heterocycl. Chem., 1971, vol. 8, № 6, p. 1027—1030.
173. Пат. 3144701 (1983), ФРГ — РЖХ, 1984, № 11, Н 196 П.
174. Пат. 3144698 (1983), ФРГ — РЖХ, 1984, № 14, Н 182 П.
175. Пат. 3144697 (1983), ФРГ — РЖХ, 1984, № 14, Н 183 П.
176. Пат. 3144700 (1983), ФРГ — РЖХ, 1984, № 14, Н 184 П.
177. *Ладна Л. Я., Бойко А. Л.* — Фарм. ж., 1966, т. 21, № 3, с. 10—13.
178. Пат. 3134663 (1964), США — С. А., 1964, vol. 61, 3117.
179. *Климавичюс К.-А. В., Луценко В. В., Паулаускайте Г. В., Микюльскис П. П., Бальчюлис Г. А., Яонушаускас С. Л.* — ХГС, 1984, № 10, с. 1404—1406.
180. *Gillis B. T., Dain J. G.* — J. Heterocycl. Chem., 1971, vol. 8, № 2, p. 339.
181. *Milne H. B., Kilday W. D.* — J. Org. Chem., 1965, vol. 30, № 1, p. 67—71.
182. *Milne H. B., Fish D. W.* — J. Org. Chem., 1962, vol. 27, № 9, p. 3177—3182.