

**СЕРИЯ МОНОГРАФИЙ INTERBIOSCREEN**

---

**ИЗБРАННЫЕ  
МЕТОДЫ СИНТЕЗА  
И МОДИФИКАЦИИ  
ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

*Под редакцией В.Г. Карцева*

**Том 2**



УДК 547.7/.8:615.011  
ББК 24.23  
Авторский знак X=46

Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов, том 2 / Под редакцией  
В.Г. Карцева. – М.: IBS PRESS

Все права защищены. Никакая часть настоящей книги не может быть воспроизведена или передана в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения © IBS PRESS.

[press@ibscreen.chg.ru](mailto:press@ibscreen.chg.ru)

ISBN 5-93584-009-X

© IBS PRESS, 2003

Главный редактор      **Карцев В.Г.**

**Международный редакционный совет**

<b>Bergman J.</b>	(Sweden)	<b>Katritzky A.R.</b>	(USA)
<b>Corey E.J.</b>	(USA)	<b>Noyori R.</b>	(Japan)
<b>Huisgen R.</b>	(Germany)	<b>Van der Plas H.C.</b>	(Netherlands)

**Редакционная коллегия**

<b>Андронати С.А.</b>	(Украина)	<b>Лозинский М.О.</b>	(Украина)
<b>Ахрем А.А.</b>	(Беларусь)	<b>Лукевиц Е.Я.</b>	(Латвия)
<b>Белецкая И.П.</b>	(Россия)	<b>Минкин В.И.</b>	(Россия)
<b>Влад П.Ф.</b>	(Молдова)	<b>Тартаковский В.А.</b>	(Россия)
<b>Зефиров Н.С.</b>	(Россия)	<b>Толстиков Г.А.</b>	(Россия)
<b>Еляков Г.Б.</b>	(Россия)	<b>Чупахин О.Н.</b>	(Россия)
<b>Кухарь В.П.</b>	(Украина)		

**Региональные члены редколлегии**

<b>Адекенов С.М.</b>	(Казахстан)	<b>Лахович Ф.А.</b>	(Беларусь)
<b>Аветисян А.А.</b>	(Армения)	<b>Поройков В.В.</b>	(Россия)
<b>Граник В.Г.</b>	(Россия)	<b>Пралиев К.Д.</b>	(Казахстан)
<b>Григорьев И.А.</b>	(Россия)	<b>Хиля В.П.</b>	(Украина)
<b>Довлатян В.В.</b>	(Армения)	<b>Чарушин В.Н.</b>	(Россия)
<b>Кемертелидзе Э.П.</b>	(Грузия)	<b>Шахидоятов Х.М.</b>	(Узбекистан)
<b>Костяновский Р.Г.</b>	(Россия)	<b>Юнусов М.С.</b>	(Башкирия)

Ответственный секретарь    **Семенова Л.Ф.**

<b>Редакторы</b>	<b>Беленький Л.И.</b>	Компьютерная верстка	<b>Закиева И.С.</b>
	<b>Серков И.В.</b>	Компьютерный отдел	<b>Фокина С.В.</b> <b>Кулакова М.А.</b> <b>Чернышева Т.Е.</b>

## **Введение**

Настоящий том посвящен химии кислород- и серусодержащих гетероциклических систем, в том числе и азотистых гетероциклов, имеющих в структуре гетероциклического скелета атомы кислорода или серы, и является продолжением издания серии периодических монографий "*Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*" (первый том, посвященный азотистым гетероциклам, вышел в свет в начале 2003 г., Москва: IBS PRESS, 2003). Материалы представленных обзоров охватывают большое многообразие гетероциклов от оксиранов и тииранов до сложных конденсированных систем синтетического и природного происхождения. В ряде обзоров особое внимание уделено биологической активности и другим аспектам практического использования O- и S-гетероциклов, что делает монографию полезной не только для химиков-синтетиков, но и для биохимиков, фармакологов и медицинских химиков. Большая часть представленных в монографии обзоров составляет основу пленарных докладов 2-й Международной конференции "*Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов*" (Москва, 14–17 октября 2003 г.) из цикла Международных конференций "*Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений*", проходящих под эгидой Фонда "Научное партнерство", компании InterBioScreen, являющихся главными спонсорами настоящего издания, а также Российской Академии наук и национальных Академий наук стран СНГ и Балтии.

С особой гордостью хотелось бы отметить любезное согласие на вхождение в состав нашей редколлегии выдающихся химиков современности – профессора Гарвардского университета Э. Кори (Нобелевская премия по химии 1990 г.), США; профессора университета Нагоя Р. Нойори (Нобелевская премия по химии 2001 г.), Япония; а также ученых с мировым именем, внесших значительный вклад в развитие современной химии гетероциклических соединений: профессора А. Катрицкого, Университет Флориды, США; профессора Р. Хьюзгена, Мюнхенский Университет, Германия; профессора Х. ван дер Пласа, Вагенингенский Университет, Голландия; и профессора Я. Бергмана, Королевский Институт, отделение Органической химии, Новум, Швеция.

Это в еще большей степени повышает ответственность редакции за высокий уровень отобранных для публикации научных работ и качество самого издания. Надеемся, что материалы серии монографий, в том числе этого тома, будут интересны и полезны самому широкому кругу читателей – ученым, работающим в области современного органического синтеза, медицинской химии, химии природных соединений, а также аспирантам и студентам соответствующих профилей.

*Виктор Карцев*  
Вице-президент InterBioScreen  
Председатель Правления Фонда  
"Научное партнерство"

# **Оглавление**

## **Адекенов С.М., Кулышов А.Т.**

Сесквитерпеноиды в синтезе производных по лактонному циклу ..... 7

## **Беленький Л.И.**

Некоторые аспекты препаративной химии стабильных  
2Н-тиофениевых ионов ..... 25

## **Великородов А.В.**

Карбаматы и их производные в синтезе азотсодержащих гетероциклов ..... 36

## **Визер С.А.**

Образование гетероциклов при катализитическом карбонилировании  
ацетиленовых соединений ..... 63

## **Визер С.А., Ержанов К.Б.**

Синтез гетероциклов каталитической внутримолекулярной  
циклизацией ацетиленовых соединений ..... 75

## **Горностаев Л.М., Лаврикова Т.И., Арнольд Е.В., Подвязный О.В.**

Способы функционализации производных антра- и нафтохинона ..... 103

## **Грандберг И.И., Нам Н.Л.**

Конденсированные системы на основе амино- и оксициазолов ..... 113

## **Дяченко В.Д., Ткачев Р.П.**

Активированные аллоксиэтилены в синтезе биологически активных  
производных пиридина и хинолина ..... 127

## **Ержанов К.Б., Курманкулов Н.Б., Батыrbекова А.Б.**

Циклизация пропаргильных соединений ..... 149

## **Журавель И.А., Карасёв А.А., Коваленко С.Н., Черных В.П.**

Химия азакумаринов ..... 159

## **Ищенко В.В., Хиля В.П.**

Синтез флавонов и 2-гетарилхромонов ..... 193

## **Карцев В.Г., Лакеев С.Н., Майданова И.О., Галин Ф.З., Толстиков Г.А.**

Илиды серы в синтезе гетероциклических соединений ..... 206

## **Козьминых В.О., Козьминых Е.Н.**

Ацилпировиноградные кислоты в синтезе кислород- и серусодержащих  
гетероциклических соединений ..... 241

<b>Краснов К.А.</b>	
Барбитуровые кислоты в синтезе новых гетероциклических систем.	
2. Синтез производных пиримидина, аннелированных кислород- и серусодержащими гетероциклами.....	258
<b>Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Мирскова А.Н.</b>	
Гетероциклические соединения на основе хлор- и бромвинилкетонов.....	284
<b>Лозинский М.О., Демченко А.М., Шиванюк А.Ф.</b>	
Синтез и свойства производных 1,4-бензотиазина .....	305
<b>Лозинский М.О., Шелякин В.В.</b>	
Циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда и их производных в синтезе кислород-, азот- и серусодержащих гетероциклов .....	335
<b>Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю.</b>	
Методы синтеза и химическое поведение 4,5-дизамещенных 2,3-дигидрофuran-2,3-дионов .....	361
<b>Некрасов Д.Д.</b>	
Синтез и химические свойства оксазолидин-4,5-дионов .....	396
<b>Родиновская Л.А., Чунухин К.С., Шестопалов А.М.</b>	
α-Нитрокарбонильные соединения, их производные и α,β-непредельные нитросоединения в синтезе гетероциклов .....	405
<b>Рындина С.А., Кадушкин А.В., Граник В.Г.</b>	
Пиримидиновая циклизация на основе 3-аминопроизводных тиофена и пиррола .....	437
<b>Толкунов С.В.</b>	
Синтез, химические свойства и биологическая активность бензотиено[2,3- <i>c</i> ]пиридинов и бензофуро[2,3- <i>c</i> ]пиридинов .....	444
<b>Ухин Л.Ю.</b>	
Азотистые производные ароматических альдегидов и енамины в синтезе гетероциклических соединений .....	465
<b>Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Нуркенов О.А.</b>	
Гетероциклические производные эфедриновых алкалоидов .....	493
<b>Хиля В.П., Ищенко В.В.</b>	
Синтез 3-арил- и 3-гетарилхромонов .....	503
<b>Хиля В.П., Шаблыкина О.В., Ищенко В.В.</b>	
Гетарилкумарины: методы синтеза .....	518
<b>Шестопалов А.М., Емельянова Ю.М.</b>	
Синтез и биологическая активность замещенных 2-амино-4 <i>H</i> -пиранов .....	534
<b>Авторский указатель.....</b>	564–565

# Сесквитерпеноиды в синтезе производных по лактонному циклу

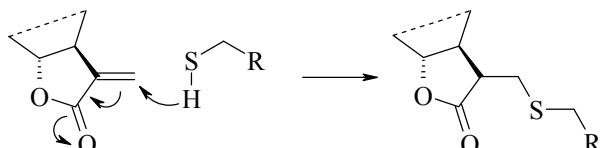
Адекенов С.М., Кулыасов А.Т.

Институт фитохимии МОН РК  
470032, Караганда, ул. Газалиева, 4

## Введение

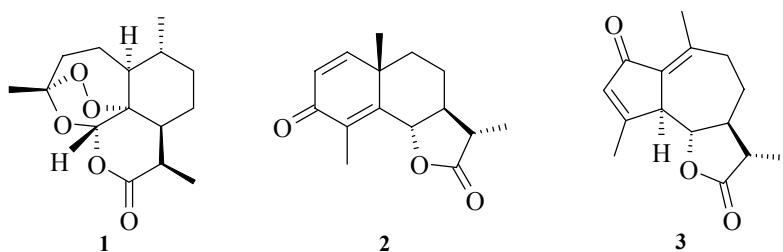
Сесквитерпеновые лактоны широко представлены в растениях [1–8] и обладают широким спектром биологической активности, включающей противоопухолевую [9–15], антималярийную [16–30], антимикробную и противогрибковую [31–35], противовоспалительную [36], аллелопатическую [37], ростстимулирующую [38], антифидантную [39–40], антивирусную [41] и др.

Биологическая активность сесквитерпеновых лактонов обусловлена, в основном, наличием  $\alpha$ -метилензамещенного лактонного цикла, причем  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный фрагмент участвует в присоединении по Михаэлю сульфидильных групп ферментов [42].

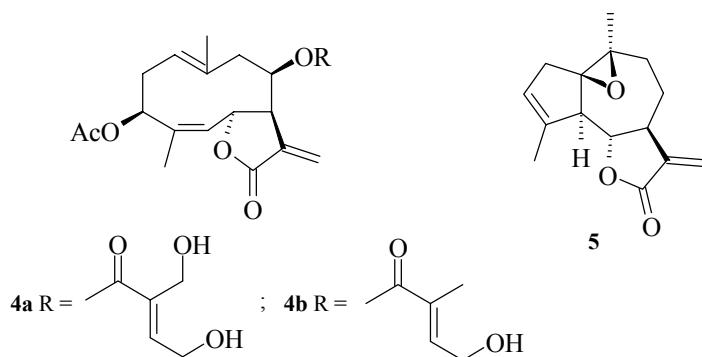


В последнее время установлено, что механизм противоопухолевого действия ряда сесквитерпеновых лактонов заключается в ингибиции ими фермента фарнезилпротеинтрансферазы, ответственного за образование злокачественных опухолей [43–45].

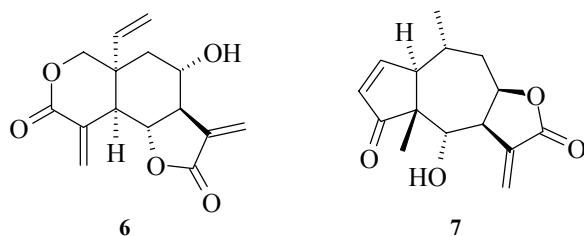
Биологическая активность сесквитерпеноидов с насыщенным лактонным циклом, как, например, артемизинина **1**,  $\alpha$ -сантонина **2** или леукомизина **3** обусловлена наличием других фармакофорных групп. В случае артемизинина **1** наличие эндопероксидного цикла является причиной высокой антималярийной активности. Выраженная антигельминтная активность  $\alpha$ -сантонина **2** и антиатеросклеротическое действие леукомизина **3** обусловлены наличием диеноновых фрагментов.



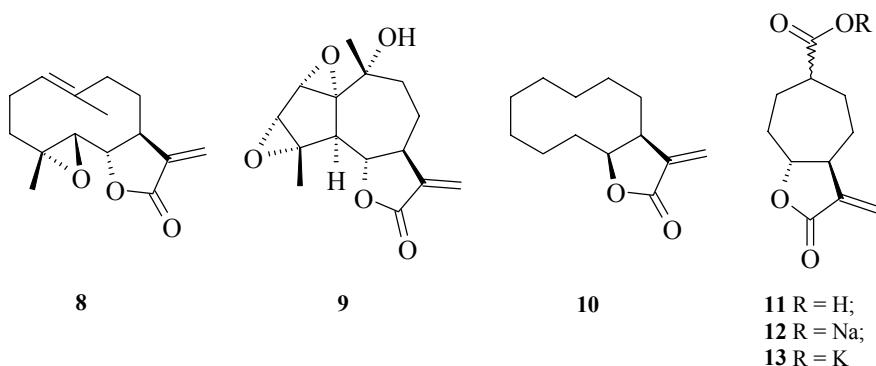
Среди сесквитерпеноидов с  $\alpha$ -метилензамещенным лактонным циклом ряд соединений проявляют высокую противоопухолевую активность, например, хиодорилактоны **4a**, **b** и гвайанолид арглабин **5**, выделенные соответственно из *Eupatorium sachalinense* [10] и из эндемичного растения Казахстана *Artemisia glabella Kar. et Kir* [15].



Среди природных сесквитерпеноидов обнаружены также соединения, имеющие две фармакофорные группы. В молекуле вернолепина **6**, также обладающего высокой противоопухолевой активностью, наряду с  $\gamma$ -лактонным циклом имеется  $\alpha$ -метилензамещенный  $\delta$ -лактонный цикл. В структуре псевдогвайанолида геленалина **7** присутствует дополнительный электрофильный центр для присоединения по Михаэлю – циклопентеноновый фрагмент [1].



Однако, наличие ненасыщенных сопряженных фармакофорных групп не является достаточным условием проявления биологической активности. В работе [46] проведено исследование сесквитерпеновых лактонов партенолида **8** и канина **9**, выделенных из *Tanacetum parthenium (L.) Schulz Bip.* и их синтетических аналогов **10–13** как ингибиторов образования тромбоцитов человеческой крови. При этом соединения **11–12** проявили в 4–5 раз меньшую активность, а вещество **13** оказалось в 24 раза менее активным в сравнении с сесквитерпеновым лактоном **9**.

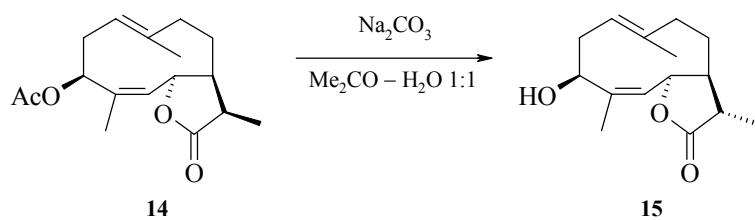


Синтетический аналог **10**, также имеющий  $\alpha$ -метилензамещенный лактонный цикл, проявил едва заметную биологическую активность. Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие ненасыщенного лактонного фрагмента как фармакофорной группы является необходимым, но недостаточным условием проявления биологической активности.

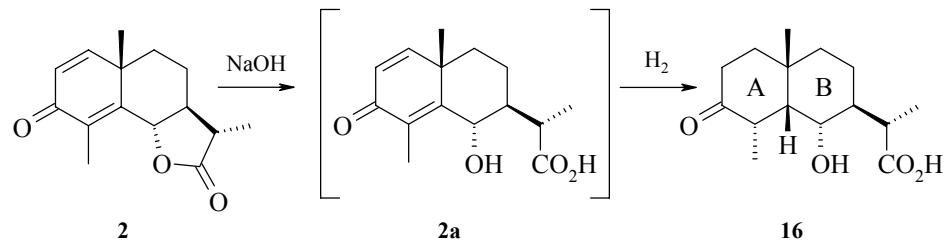
Таким образом, для выявления зависимости "структура-активность" необходимо дальнейшее изучение сесквитерпеновых лактонов. Если ранее усилия исследователей были направлены на установление строения выделенных соединений, зачастую с применением химических методов, то в настоящее время наметилась тенденция использования направленной химической модификации для получения более активных производных, обладающих также улучшенными физико-химическими свойствами, такими как растворимость в воде и т.д.

## **Модифицированные производные на основе сесквитерпеноидов с насыщенным лактонным циклом**

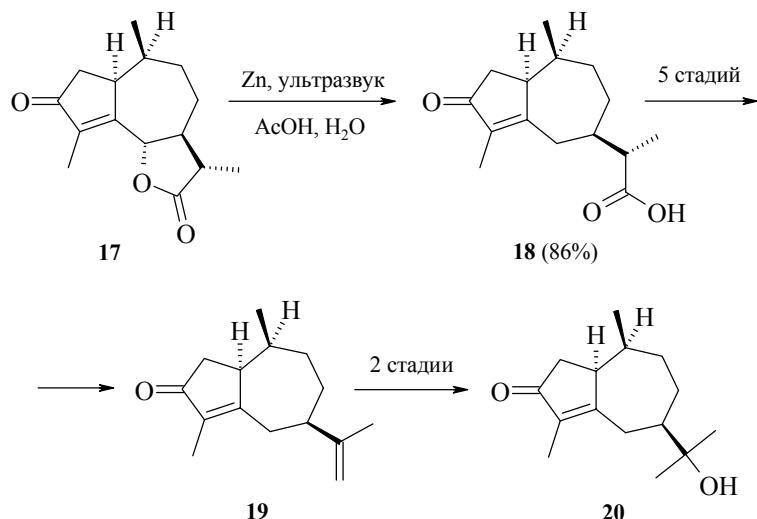
Реакция эпимеризации метильной группы лактонного цикла может быть полезна для анализа некоторых аспектов взаимосвязи "структура–активность". Так, например, в результате щелочного гидролиза сесквитерпенового лактона аянолида A **14**, выделенного из *Ajania fruticulosa* (*Ldb.*) *Poljak.* наблюдается также эпимеризация метильной группы и образуется производное **15**. Пространственное строение соединений **14–15** установлено методом PCA [47].



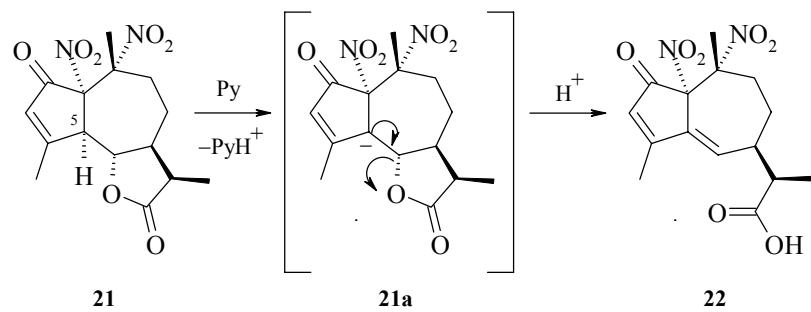
Раскрытие лактонного цикла использовано в работе [48]. Обработка щелочью с последующим гидрированием позволяет получить производное **16** с *цис*-сочлененными циклами А и В.



Сесквитерпеновые кислоты представляют большой интерес не только вследствие их высокой биологической активности, но также используются в полном синтезе природных соединений. В работе [49] разработана эффективная методика раскрытия лактонного цикла сесквитерпеновых лактонов под действием ультразвука в присутствии цинковой пыли. Это позволило синтезировать природные сесквитерпеноиды  $1\alpha,7\alpha,10\alpha$ -H-гвайан-4,11-диен-3-он **19** и гидроколоренон **20**.

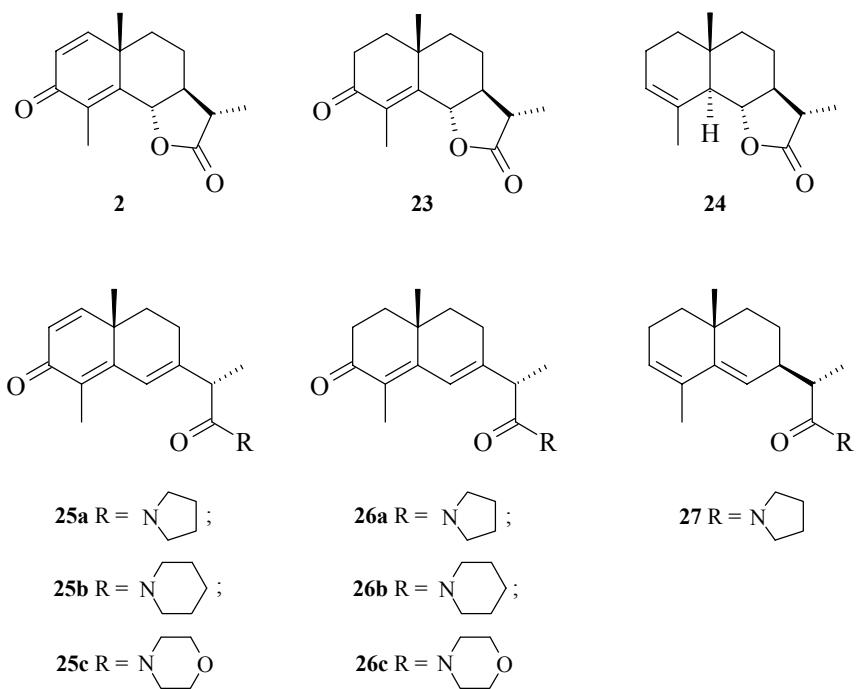


Раскрытие лактонного цикла наблюдается также при наличии электронно-акцепторных групп. Так, например, при выдерживании соединения **21** в пиридине наблюдается образование производного с раскрытым лактонным циклом **22**. Это свойство динитропроизводного объясняется повышенной СН-кислотностью при атоме С(5), депротонирование которого при действии основания приводит к соединению **22** [50].



Необычно быстро протекающую реакцию аминолиза сесквитерпеновых лактонов обнаружили испанские исследователи [51].

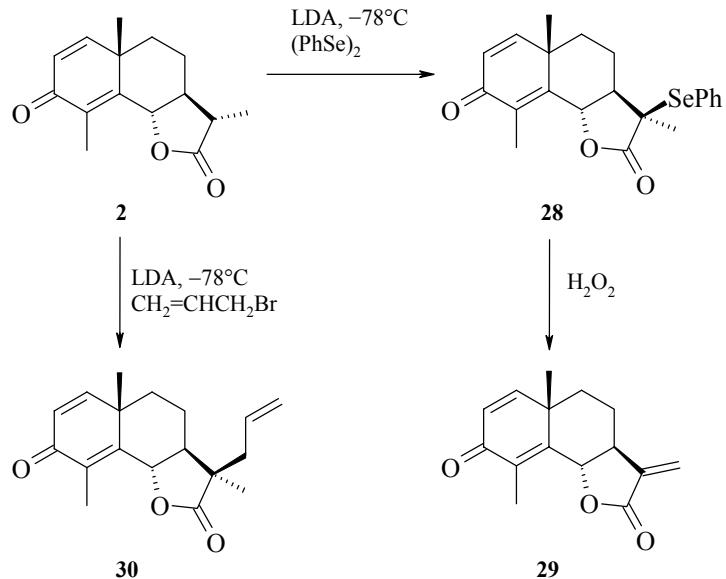
Сравнение реакционной способности вторичных аминов – пирролидина, морфолина и пиперидина – выявило высокую активность первого в реакции раскрытия лактонного цикла (табл. 1). Полученные амиды **25–27** использовали для дальнейших превращений, синтеза (+)- $\beta$ -циперона и изучения их пестицидной активности.



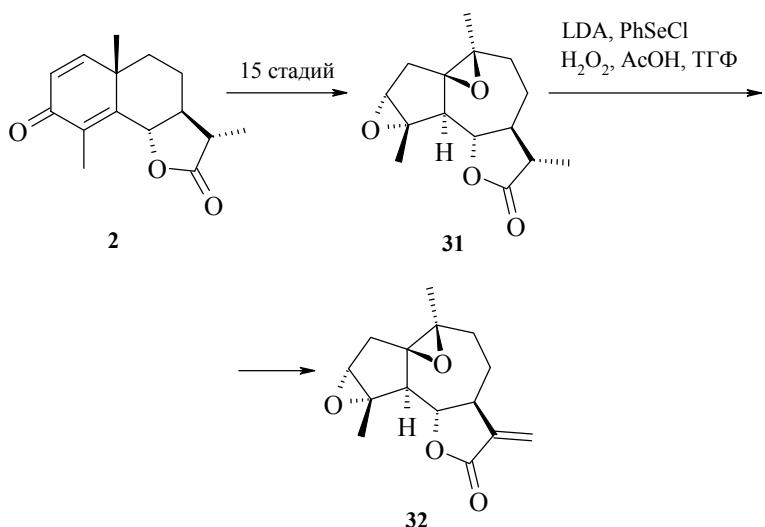
**Таблица 1.** Условия синтеза и выходы продуктов аминолиза и элиминирования

Лактон	Амин	Аминолиз			Элиминирование		
		T, °C	Время, ч	Выход, %	Время, ч	Продукт	Общий выход, %
<b>2</b>	Пирролидин	25	3.5	100	5.5	<b>25a</b>	78
<b>2</b>	Пиперидин	60	36	92	7	<b>25b</b>	57
<b>2</b>	Морфолин	60	36	69	7	<b>25c</b>	24
<b>23</b>	Пирролидин	25	4	100	5.5	<b>26a</b>	78
<b>23</b>	Пиперидин	60	36	93	7	<b>26b</b>	58
<b>23</b>	Морфолин	60	36	75	7	<b>26c</b>	34
<b>24</b>	Пирролидин	25	4	100	5.5	<b>27</b>	65

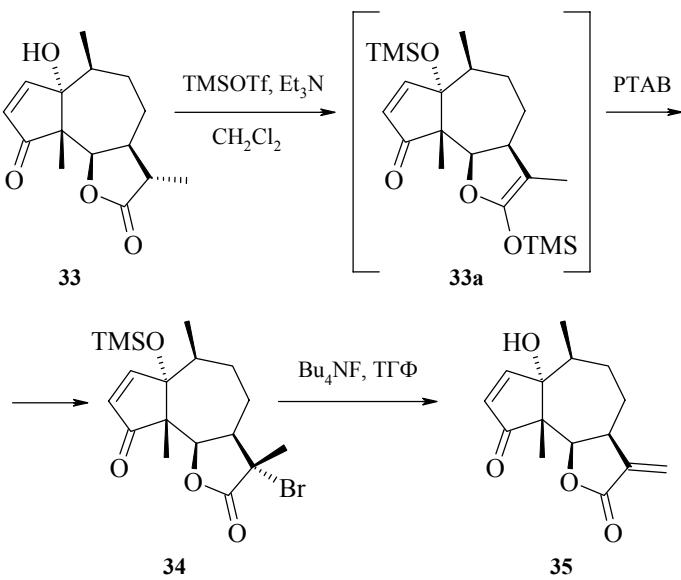
Наиболее часто для превращения  $\alpha$ -метил- $\gamma$ -лактонов в соответствующие  $\alpha$ -метиленлактоны используют метод Гриеко [52]. Таким путем, например, получены новые производные  $\alpha$ -сантонина **29–30**. Реакцией  $\alpha$ -сантонина **2** с LDA в эфире при  $-78^{\circ}\text{C}$  и последующей обработкой дифенилдиселенидом получили фенилселенозамещенный  $\alpha$ -сантонин **28**, обработка последнего перекисью водорода привела к образованию **29** с эзоциклической двойной связью, наличие которой необходимо для проявления биологической активности [53]. Если вместо  $(\text{PhSe})_2$  взять аллилбромид, то образуется аллильное производное **30**.



В работе [54] приведен полный синтез изоэпоксиэстрафиатина **32**. На последних стадиях фенилселенирование **31** и последующая обработка  $\text{H}_2\text{O}_2$  приводят к образованию целевого соединения **32** с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным фрагментом.

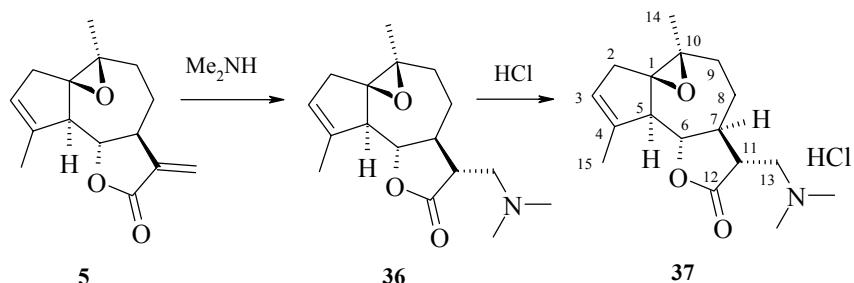


Другой путь синтеза  $\alpha,\beta$ -ненасыщенной двойной связи предложили Андо с сотрудниками [55]. На последних стадиях в синтезе сесквитерпенового лактона псевдогвайанового ряда – партенина **35** – они бромировали его гидрированный по лактонному циклу аналог – хименолин **33**. Бромирование проводили с использованием фенилтрииметиламмоний трибромида (РТАВ). Последующее удаление защитной триметилсилильной группы тетрабутиламмоний фторидом в ТГФ привело к одновременному дегидрогалогенированию с образованием  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного лактона **35** с выходом 87%.



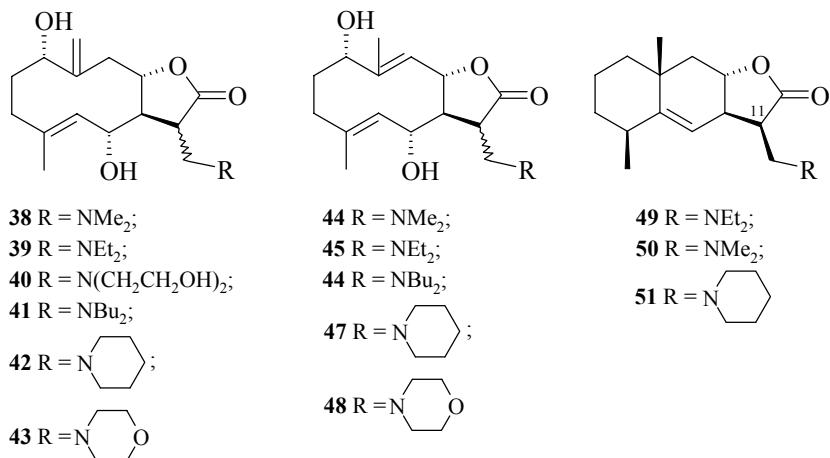
## Реакции по $\alpha,\beta$ -ненасыщенному фрагменту метиленлактона

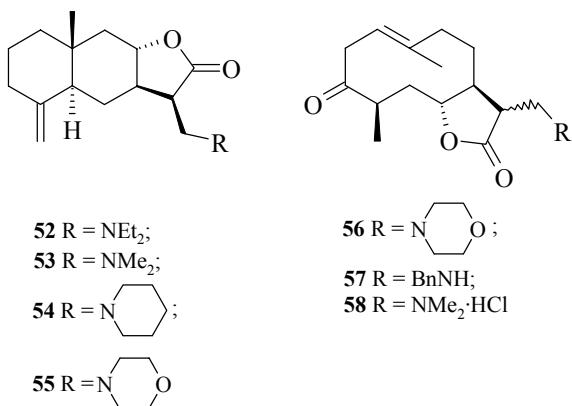
Аминирование по  $\alpha,\beta$ -ненасыщенному фрагменту метиленлактона, протекающее по типу реакции Михаэля, является наиболее часто используемым методом модификации, позволяющей получать водорастворимые производные, что является практически важным. Так, на основе сесквитерпенового лактона арглабина [56–57] в Институте фитохимии создан противоопухолевый препарат, действующим началом которого является гидрохлорид 11,13-дигидро-13-диметиламино- $1\alpha,10\alpha$ -эпокси-5,7 $\alpha,6\beta(H)$ -гвай-3(4)-ен-6,12-олида **37**.



Пространственное строение молекулы **37** установлено методом PCA, по данным которого атом C(11) имеет *S*-конфигурацию [58].

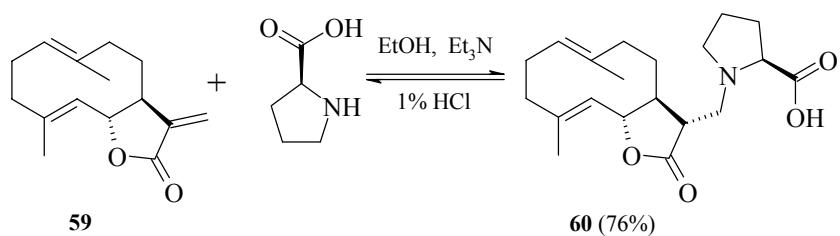
С использованием этого подхода получен ряд аминопроизводных сесквитерпеновых лактонов танахина **38–43** и тавулина **44–48**, показавших антимикробную активность [59], алантолактона **49–51**, изоалантолактона **52–55**, проявивших высокую противоопухолевую активность [60]. Пространственное строение аминопроизводного **53** установлено на основании данных PCA, согласно которым атом C(11) имеет *R*-конфигурацию.



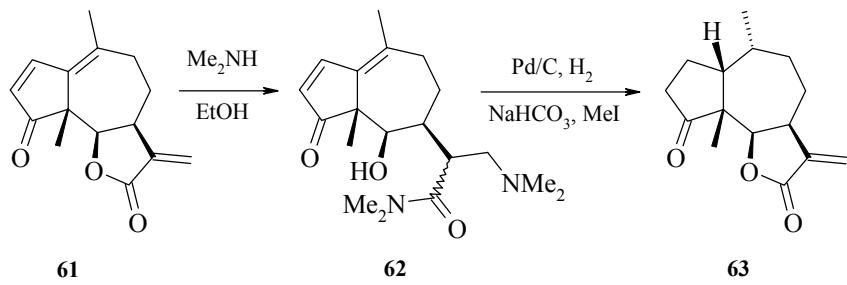


На основе сесквитерпенового лактона арголида, выделенного из *Artemisia glabella* Kar. et Kir., получены новые аминопроизводные **56–58** [61].

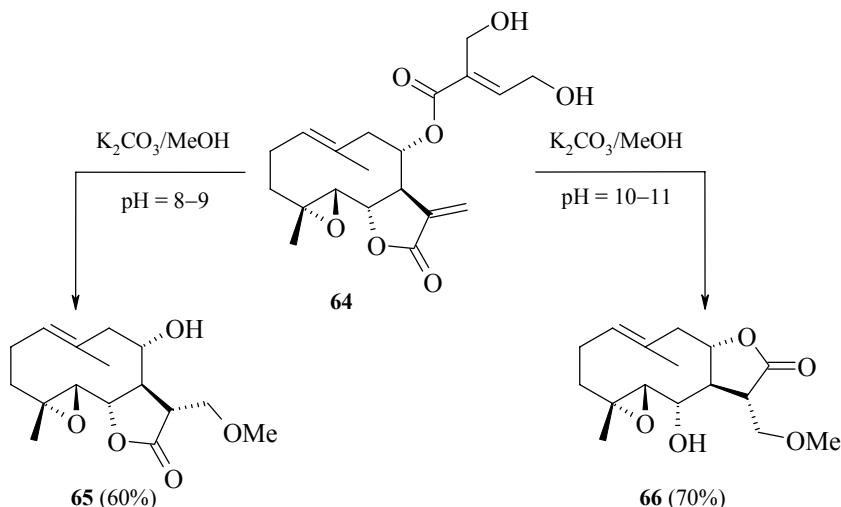
Реакцией кустонулида **59** с пролином получено соответствующее аминопропизводное – сауссуреамин A **60**, выделенное из *Saussurea radix* [62].



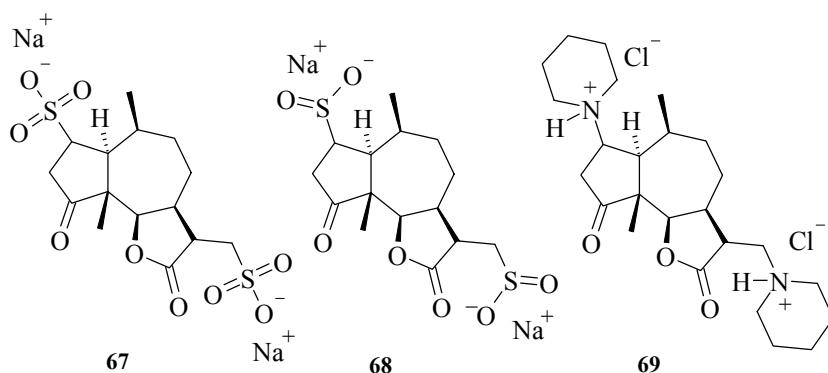
Аминирование по типу реакции Михаэля часто играет роль введения защитной группы при химической модификации или полном синтезе сесквитерпеновых лактонов. Так, в работе [63] приведен синтез эпиаллодамсина **63**, когда исходный псевдогвайанолид партенин **61** превратили в диметиламинопроизводное **62**. Катализическое гидрирование **62** над Pd/C с последующим удалением защитной группы позволило получить целевой продукт **63**.



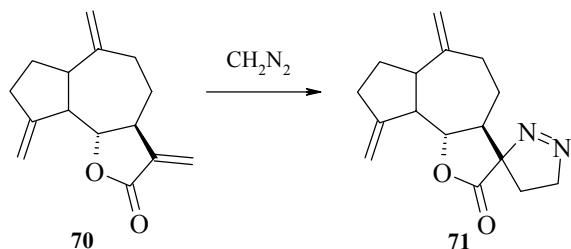
Наряду с аминами в превращения типа реакции Михаэля вступают также и кислородсодержащие реагенты. В условиях омыления сесквитерпенового лактона стизолицина **64**, выделенного из *Stizolophus balsamita* (Lam.) Cass. ex Takht., получены аддукты **65** и **66** [64], причем при проведении реакции при pH = 10–11 наблюдается релактонизация стизолицина с образованием соединения **66**.



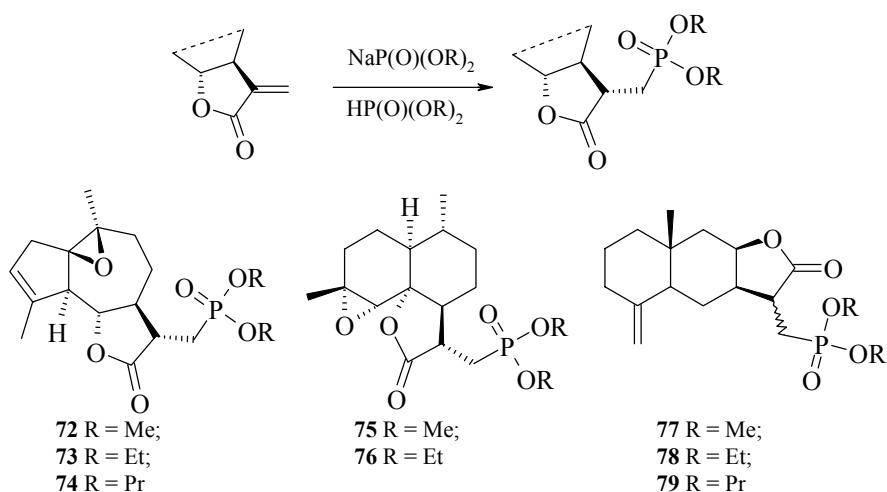
В работе [65] приведен синтез серусодержащих производных сесквитерпено-вого лактона амброзина **67–68** – аддуктов присоединения по Михаэлю. Однако, эти соединения показали сравнительно низкую противоопухолевую активность по сравнению с производным **69**.



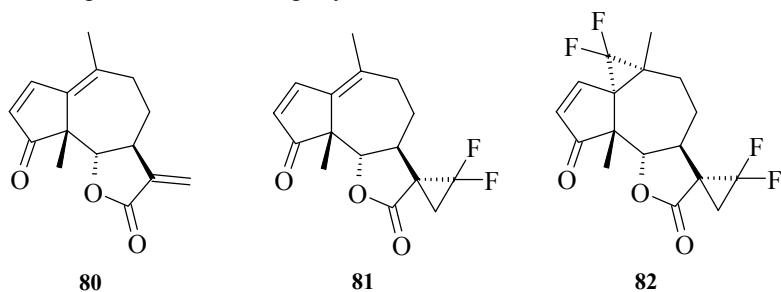
Сесквитерпеновые лактоны способны также образовывать аддукты с диазометаном по экзоциклической связи C=C, сопряженной с карбонильной группой. Так, при взаимодействии дегидрокостуслактона **70** с CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> с количественным выходом получается спиропиразолин **71** [66–67].

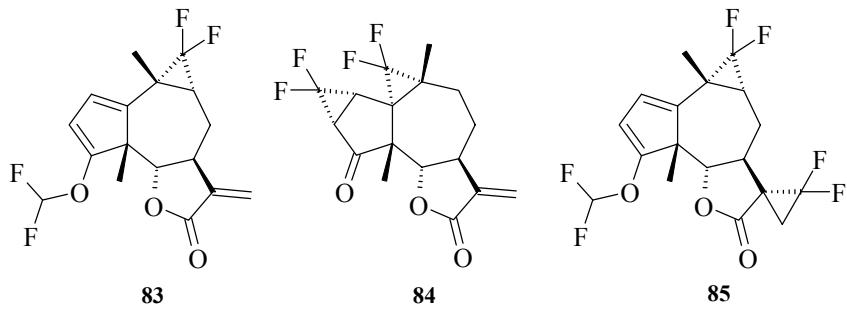


Нами разработан подход к синтезу фосфорилзамещенных сесквитерпеновых лактонов, с использованием которого синтезированы новые производные арглабина **72–74**, артеаннуина В **75–76**, изоалантолактона **77–79**. Строение этих соединений установлено на основании спектральных данных, включая спектроскопию ЯМР  $^{31}\text{P}$ , а производного **73** – рентгеноструктурным анализом.

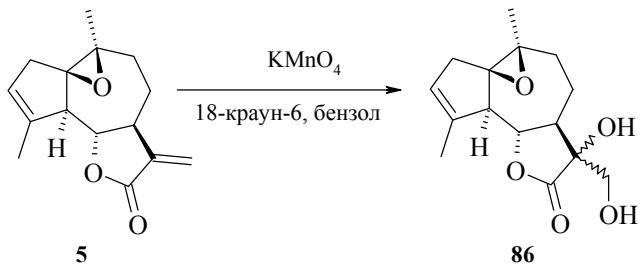


Введение атомов фтора в молекулу сесквитерпеновых лактонов также представляет интерес, поскольку в данном направлении имеется очень мало данных. Салазар [68] проводил реакцию ангидропартенина **80** с дифторкарбеном, генерируемым пиролизом хлордифлорацетата натрия в кипящем диглиме. Присоединение :CF<sub>2</sub> к двойным связям указанного псевдогвайанолида протекает неселективно и приводит к смеси продуктов **81–85**.

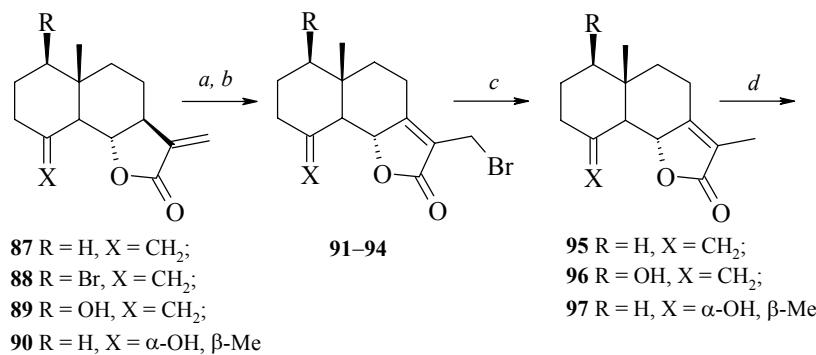


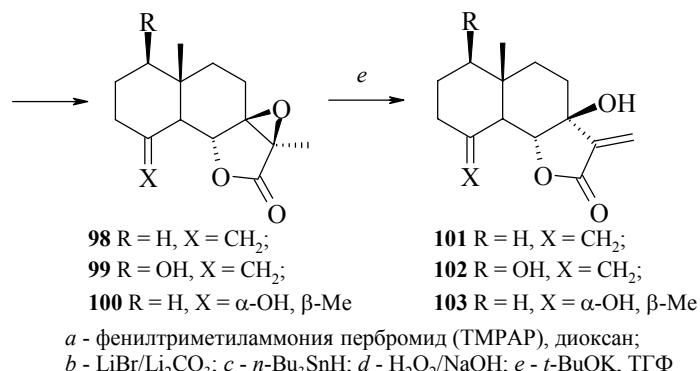


При окислении арглабина **5** действием KMnO<sub>4</sub> в бензоле в присутствии дициклогексил-18-краун-6 как катализатора межфазного переноса получено 11,13-дигидроксипроизводное арглабина **86**, строение которого установлено на основании спектральных данных (ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C).

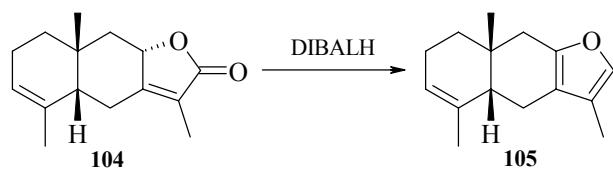


Для проявления высокой биологической активности помимо наличия в структуре сесквитерпенового лактона  $\alpha$ -метилензамещенного  $\gamma$ -лактонного фрагмента необходимо также присутствие третичной гидроксильной группы в положении 7. Колладо с соавторами [69–70] осуществили функционализацию при C(7) и синтезировали ряд 7-гидроксиэвдесманолидов, для которых изучена противогрибковая активность. Исходные соединения 87–90, полученные из костунолида 59, бромировали с последующим дегидробромированием. Образовавшиеся  $\Delta^{7,11}$ -дегидро-производные оксидировали в щелочной среде. Эпоксиды 98–100 обработали *tert*-бутилатом калия и получили 7-гидроксиэвдесманолиды 101–103.



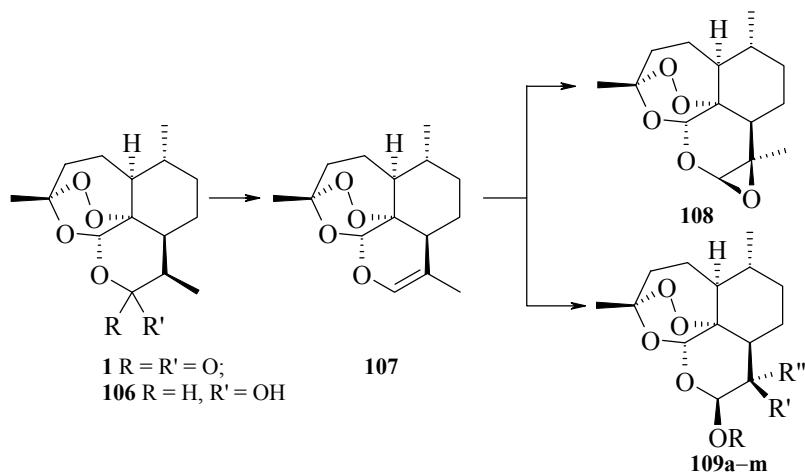


Перспективным направлением химической модификации сесквитерпеновых лактонов является также синтез фураносесквитерпеноидов, обладающих противовоспалительной и противоопухолевой активностью. Авторами работы [71] получен (+)-1,2-дигидротубифуран **105** действием на лактон **104** дилибутилалюминогидридом лития (DIBALH).



#### Производные сесквитерпеноидов с $\delta$ -лактонным циклом

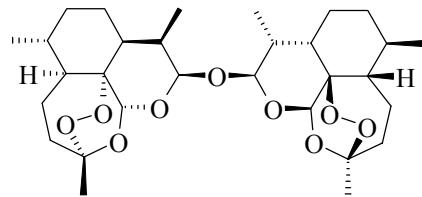
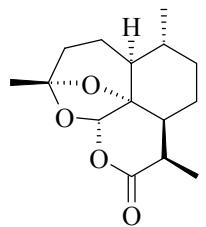
С целью изучения взаимосвязи "структура–активность" проведены модификации лактонного цикла артемизинина **1**, среди полученных соединений **107–109** имеются также водорастворимые кислоты **109j–m** [72–75]. В таблице 2 приведены условия реакции и выходы производных данного сесквитерпенового лактона.

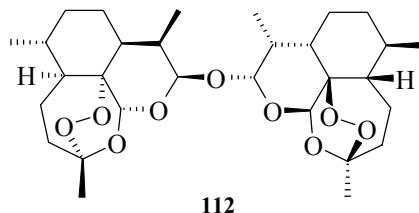


**Таблица 2.** Условия синтеза и выходы производных артемизинина

№№	R	R'	R''	Условия реакции	Выход, %	Ссылка
<b>107</b>	–	–	–	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25°C BF <sub>3</sub> , Et <sub>2</sub> O, 25°C, 24 ч	80 85	[72] [73]
<b>108</b>	H	–	–	<i>m</i> -CPBA/KF, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C	60	[75]
<b>109a</b>	<i>m</i> -COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	OH	CH <sub>3</sub>	<i>m</i> -CPBA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOH, 25°C	70	[75]
<b>109b</b>	<i>m</i> -COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	OH	–"–	20	[75]
<b>109c</b>	Et	CH <sub>3</sub>	H	EtOH/TsOH, 22 ч, 25°C Ph <sub>3</sub> P-HBr, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25°C	23 29	[74] [72]
<b>109d</b>	Et		CH <sub>3</sub>	EtOH/TsOH, 22 ч, 25°C Ph <sub>3</sub> P-HBr, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25°C	69 9	[74] [72]
<b>109e</b>	( <i>R</i> )-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>3</sub>	H	BF <sub>3</sub> ×Et <sub>2</sub> O/ROH, 25°C, 24 ч	–	[73]
<b>109f</b>	( <i>S</i> )-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>3</sub>	H	–"–	–	[73]
<b>109g</b>	( <i>S</i> )-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>3</sub>	H	–"–	–	[73]
<b>109h</b>	( <i>R</i> )-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>3</sub>	H	–"–	–	[73]
<b>109j</b>	( <i>R</i> )-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	H	(1) KOH, (2) AcOH	–	[73]
<b>109k</b>	( <i>S</i> )-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	H	–"–	–	[73]
<b>109l</b>	( <i>S</i> )-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	H	–"–	–	[73]
<b>109m</b>	( <i>R</i> )-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	H	–"–	–	[73]

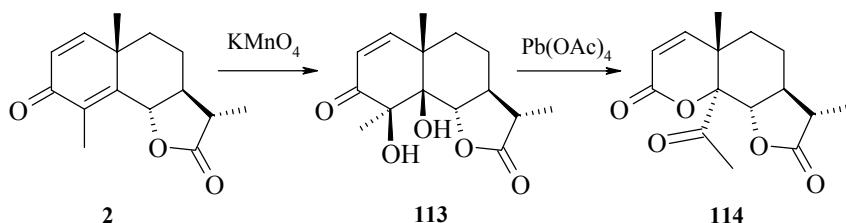
В работе [14] приведены данные по изучению цитотоксичности артемизинина **1** по отношению к клеткам асцитной опухоли Эрлиха. Артемизинин показал более выраженную цитотоксичность по сравнению с деоксиартемизинином **110**, в котором отсутствует эндопероксидный цикл. Несимметричный димер дигидроартемизина **111** оказался более эффективным, чем симметричный димер **112**, вызывая выраженное ингибирование роста по сравнению с **1**. Кроме того, он вызывал гибель опухолевых клеток при более высоких концентрациях.



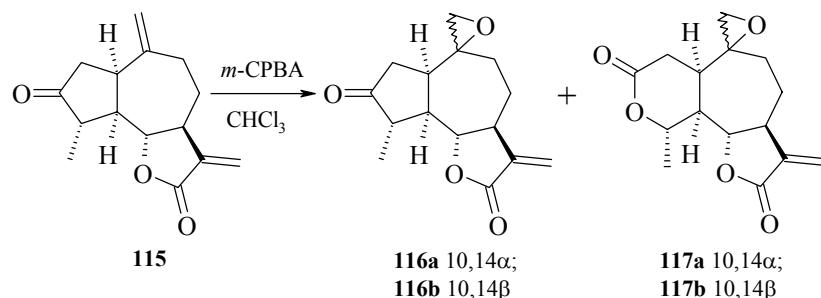


112

Окислительные превращения  $\alpha$ -сантонина при действии  $\text{KMnO}_4$  исследованы в работе Пакникара с сотрудниками [76]. Структура диола **113**, который ранее рассматривался как  $4\alpha,5\alpha$ -дигидрокси- $\alpha$ -сантонин, пересмотрена авторами данной работы в пользу его  $4\beta,5\beta$ -изомера на основании данных ЯЭО. Дальнейшее окисление диола **113** тетраацетатом свинца привело к образованию нового кетолактона **114**.

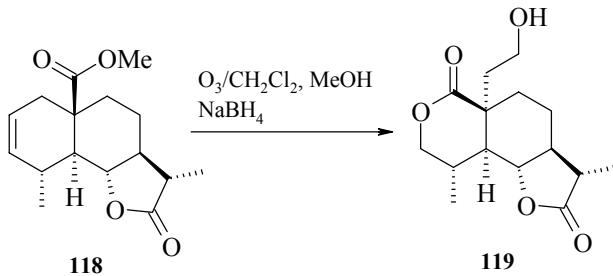


При действии *m*-хлорнадбензойной кислоты (*m*-CPBA) на эстафиатон **115** образуются эпоксиды **116a, b** и продукты расширения кольца циклопентанона по Байеру–Виллигеру **117a, b**. Строение эпоксилацтона **117a** установлено рентгеноструктурным анализом [77–78].



Аналогичные перегруппировки с образованием  $\delta$ -лактонного кольца наблюдаются также и в случае эпоксидирования гвайанолида гроссгемина [79].

В работе Ватанабе [80] приведены результаты и предложена методика озонолиза производных  $\alpha$ -сантонина с функционализированным ангулярным заместителем, которые используются как ключевые интермедиаты в синтезе природных соединений. При озонолизе соединения **118** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии  $\text{MeOH}$  при  $-78^\circ\text{C}$  с последующей обработкой  $\text{NaBH}_4$  образуется  $\delta$ -лактон **119** с выходом 95%.



В заключение следует отметить, что работы в области химических превращений, исследования хемо- и стереоселективных превращений сесквитерпеновых лактонов являются актуальными и позволяют глубже понять химические свойства соединений данного ряда. Модифицированные производные сесквитерпеновых лактонов, обладающие высокой биологической активностью, могут найти практическое применение в медицине и в сельском хозяйстве.

### Литература

1. Рыбалко К.С., *Природные сесквитерпеновые лактоны*, М.: Медицина, 1978.
2. Bohlmann F., *Natur. Prod. Chem.* **1986** 65.
3. Marco J.A., Barbera O., in *Studies in Natural Products Chemistry. Structure and Chemistry (Natural Products from the Genus Artemisia L. Part A)*, Rahman A., Ed., Amsterdam: Elsevier, 1990, p. 201.
4. Cane D.E., *Chem. Rev.* **1990** 90 1089.
5. Адекенов С.М., *Хим. прир. соед.* **1995** (1) 29.
6. Fraga B.M., *Natur. Prod. Rep.* **1999** 16 21.
7. Fraga B.M., *Natur. Prod. Rep.* **1999** 16 711.
8. Fraga B.M., *Natur. Prod. Rep.* **2000** 17 483.
9. Hejchman E., Haugwitz R.D., Cushman M., *J. Med. Chem.* **1995** 38 3407.
10. Takahashi T., Eto H., Yoshioka O., US Patent 4 215 049; *РЖХим.* **1981** 5O233П.
11. Cho J.Y., Park J., Yoo E.S., *Planta Medica* **1998** 64 594.
12. Beekman A.C., Wierenga P.K., Woerdenbag H.J., et al., *Planta Medica* **1998** 64 7615.
13. Beekman A.C., Woerdenbag H.J., Uden W.V., et al., *J. Nat. Prod.* **1997** 60 252.
14. Beekman A.C., Barentsen A.R.W., Woerdenbag H.J., et al., *J. Nat. Prod.* **1997** 60 325.
15. Adekenov S.M., PCT Int. Appl. WO 9 848 789; *Chem. Abstr.* **1999** 130 480.
16. Avery M.A., Mehrota S., Johnson T.L., et al., *J. Med. Chem.* **1996** 39 4149.
17. O'Neil P.M., Bishop L.P., Storr R.C., et al., *J. Med. Chem.* **1996** 39 4511.
18. Avery M.A., Fan P., Karle J.M., et al., *J. Med. Chem.* **1996** 39 1885.
19. Avery M.A., Mehrota S., Bonk J.D., et al., *J. Med. Chem.* **1996** 39 2900.
20. Torok D.S., Ziffer H., Meshnick S.R., et al., *J. Med. Chem.* **1995** 38 5045.
21. Avery M.A., Bonk J.D., Chong W.K., et al., *J. Med. Chem.* **1995** 38 5038.
22. Патент США 4 952 603; *РЖХим.* **1991** 13O238П.
23. Патент США 593 259; *РЖХим.* **2000** 19O137П.

24. Заявка ЕПВ 0 974 354; *РЖХим.* **2000** 19О138ПI.
25. Заявка ЕПВ 0 974 594; *РЖХим.* **2000** 19О139ПI.
26. Заявка ЕПВ 0 974 593; *РЖХим.* **2000** 19О140ПI.
27. Luo X.-D., Shen Ch.-Ch., *Med. Res. Rev.* **1987** 7 29.
28. Avery M.A., Gao F., Chong W.K.M., et al., *J. Med. Chem.* **1993** 36 4264.
29. Butler A.R., Wu Y.-L., *Chem. Soc. Rev.* **1992** 85.
30. Bhattacharya A.K., Sharma R.P., *Heterocycles* **2000** 51 (7) 1681.
31. Montanaro S., Bardon A., Catalan C.A.N., *Fitoterapia* **1996** 67 (2) 185.
32. Zheng W.F., Tan R.X., Yang L., Liu Z.L., *Spectrosc. Lett.* **1996** 29 1589.
33. Ross G., Prawat H., Walter C.U., et al., *Planta Med.* **1998** 64 673.
34. Passreiter C.M., Sandoval-Ramirez J., Wright C.W., *J. Nat. Prod.* **1999** 62 1093.
35. Vajs V., Todorovic N., Ristic M., et al., *Phytochemistry* **1999** 52 383.
36. Ruengeler P., Lyss G., Castro V., et al., *Planta Med.* **1998** 64 588.
37. Macias F.A., Torres A., Molinillo J.M.G., et al., *Phytochemistry* **1996** 43 1205.
38. Perez de Luque A., Galindo J.C.G., Macias F.A., Jorrin J., *Phytochemistry* **2000** 53 45.
39. Daniewski W.M., Gumulka M., Ptaszynska K., et al., *Eur. J. Entomol.* **1993** 90 65.
40. Szafranski F., Bloszyk E., Drozdz B., *Belg. J. Bot.* **1991** 124 60.
41. Адекенов С.М., Кулясова А.Т., Бердин А.Г. и др., Тез. Междунар. конф. "ВИЧ, СПИД и родственные проблемы", СПб, 1999, т. 3, с. 54.
42. Schmidt T.J., *Bioorg. Med. Chem.* **1997** 5 645.
43. Lee S.H., Kim M.J., Bok S.H., et al., *J. Org. Chem.* **1998** 63 7111.
44. Lee S.H., Kang H.M., Song H.-Ch., Lee K.B.-M., *Tetrahedron* **2000** 56 (27) 4711.
45. Shaikenov T.E., Adekenov S.M., US Patent 29 580 328, 1998.
46. Hewlett M.J., Begley M.J., Groenewegen W.A., et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996** 1979.
47. Кулясов А.Т., Едильбаева Т.Т., Турдыбеков К.М. и др., *Хим. прир. соед.* **1999** (1) 71.
48. Karube A., Maruyama M., *Nippon Kagaku Kaishi* **1990** (1) 53.
49. Blay G., Bargues V., Cardona L., *Tetrahedron* **2001** (57) 9719.
50. Адекенов С.М., Алебастров О.В., Ралдугин В.А. и др., *Хим. прир. соед.* **2001** (3) 197.
51. Blay G., Cardona L., Garcia B., et al., *Tetrahedron* **1996** 52 (31) 10507.
52. Grieco P.A., Miyashita M., *J. Org. Chem.* **1974** 39 120.
53. Адекенов С.М., Гафуров Н.М., *Хим. прир. соед.* **1992** (5) 518.
54. Ando M., Yoshimura H., *J. Org. Chem.* **1993** 58 (15) 4127.
55. Shimoma F., Kusaka H., Azami H., et al., *J. Org. Chem.* **1998** 63 (11) 3758.
56. Адекенов С.М., Мухаметжанов М.Н., Кагарлицкий А.Д., Куприянов А.Н., *Хим. прир. соед.* **1982** (5) 655.
57. Adekenov S., in *Argabin: its Structure, Properties and Usage*, Portsmouth: Economy Printing, 1997, p. 1.
58. Фазылова А.С., Итжанова Х.И., Кулясов А.Т. и др., *Хим. прир. соед.* **1999** (3) 339.
59. Избосаров М.Б., Заирова Х.Т., Абдуазимов Б.Х., Маликов В.М., *Хим. прир. соед.* **2000** (3) 233.
60. Lawrence N.J., McGown A.T., Nduka J., et al., *Bioorg. Chem. Lett.* **2001** (11) 429.
61. Атажанова Г.А., Кулясов А.Т., Адекенов С.М., *Хим. прир. соед.* **1999** (2) 188.

62. Yoshikawa M., Hatakeyama S., Inoue Y., Yamahara J., *Chem. Pharm. Bull.* **1993** 41 (1) 214.
63. Bhat U.G., Kulkarni M.M., Supada S.R., Nagasampagi B.A., *Indian J. Chem., Sect. B* **1989** 28 (7) 543.
64. Адекенов С.М., Гафуров Н.М., Турдыбеков К.М. и др., *Хим. прир. соед.* **1991** (6) 782.
65. Nejchman E., Haugwitz R.D., Cushman M., *J. Med. Chem.* **1995** 38 (17) 3407.
66. Адекенов С.М., Кагарлицкий А.Д., *Химия сесквiterпеноvых лактонов*, Алма-Ата: Гылым, 1990.
67. Singh S., Goyal R., Gupta S.K., et al., *Indian J. Chem., Sect. B* **1993** 32 (12) 1229.
68. Salazar I., Diaz E., *Tetrahedron* **1979** 35 815.
69. Collado I.G., Madero J.G., Massanet G.M., et al., *Tetrahedron Lett.* **1990** 31 (40) 5795.
70. Collado I.G., Alonso M.S., Hernandez-Galan R.H., et al., *Tetrahedron* **1994** 50 (35) 10531.
71. Cardona L., Garcia B., Pedro J.R., Ruiz D., *Tetrahedron* **1994** 50 (18) 5527.
72. Pu Y.M., Zifer H., *J. Labell. Compds. Radiopharm.* **1993** 33 (11) 1013.
73. Lin A.C., Lee M., Klayman D.L., *J. Med. Chem.* **1989** 32 (6) 1249.
74. El-Ferally F.S., Al-Yahya M.A., Orabi K.Y., et al., *J. Nat. Prod.* **1992** 55 (7) 878.
75. Petrov O., Ognyanov I., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1991** 56 1037.
76. Paknikar S.K., Malik B.L., Bates R.B., et al., *Tetrahedron Lett.* **1994** 35 (44) 8117.
77. Адекенов С.М., Турмухамбетов А.Ж., Турдыбеков К.М., *Известия АН Ресн. Казахстан, Сер. хим.* **1992** (4) 79.
78. Адекенов С.М., Гафуров Н.М., Турмухамбетов А.Ж., *Хим. прир. соед.* **1991** (5) 648.
79. Адекенов С.М., *Дисс. д-ра хим. наук*, М.: ИБОХ РАН, 1992.
80. Watanabe M., Harada N., *J. Org. Chem.* **1995** 60 (22) 7372.

# Некоторые аспекты препаративной химии стабильных 2Н-тиофениевых ионов

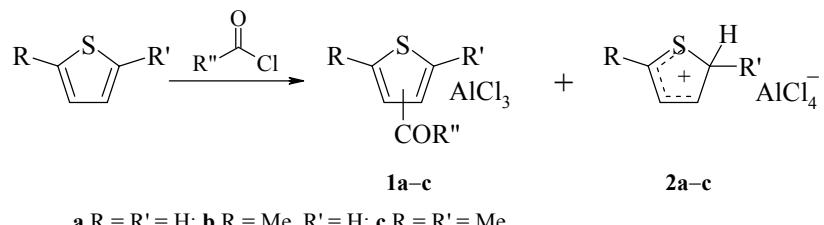
Беленький Л.И.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН  
119991, Москва, Ленинский пр., 47

## Введение

2Н-Тиофениевые ионы – катионные σ-комплексы, содержащие в геминальном узле один или два атома водорода. Они образуются, как правило, в результате протонирования тиофенового цикла. В первых работах для генерации продуктов С-протонирования соединений ряда тиофена использовали традиционные методы, известные из химии арениевых ионов: действие избытка HF, HF-BF<sub>3</sub> и HF-SbF<sub>5</sub> [1–4], фторсульфоновой кислоты и ее смесей с кислотами Льюиса [2–5], которые служили и в качестве растворителей. Тиофениевые ионы были тщательно охарактеризованы спектрами ЯМР <sup>1</sup>H [1], что послужило надежной основой для последующих спектральных отнесений.

При изучении ацилирования тиофена и его гомологов в условиях, которые обычно не используются в этом ряду, но являются стандартными в ряду бензола (действие хлорангидридов в присутствии хлорида алюминия в 1,2-дихлорэтане или хлористом метилене), нами неожиданно было обнаружено образование тиофениевых ионов – продуктов α-С-протонирования исходных соединений [6]. Эти катионы оказались стабильными в условиях ацилирования, они возникают без прибавления протонной кислоты извне за счет хлористого водорода, возникающего при ацилировании, причем HCl используется практически полностью (ацилтиофены в виде комплексов с AlCl<sub>3</sub> **1a–c** получаются с выходами около 50% и наряду с ними в количествах, близких к эквимолярным, образуются упомянутые σ-комpleксы **2a–c**).

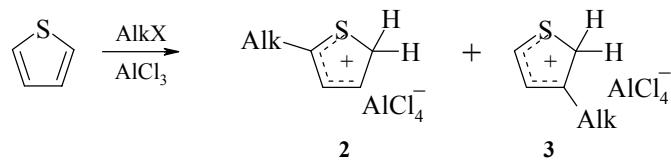


Рассматриваемый путь образования тиофениевых ионов был подтвержден в модельных опытах с применением HCl и AlCl<sub>3</sub> в тех же растворителях [6] и позднее неоднократно использовался как нами [7–10], так и другими исследова-

телями [11–13].  $\sigma$ -Комплексы, полученные из тиофена **2a**, 2-метил- **2b** и 2,5-диметилтиофена **2c**, а также 2-(метилтио)- (**2d**, R = MeS, R' = H) и 2-метил-5-(метилтио)тиофена (**2e**, R = MeS, R' = Me), сохраняются в растворе при комнатной температуре без видимых (по спектру ЯМР  $^1\text{H}$ ) изменений в течение длительного времени (от нескольких суток до нескольких месяцев) [6]. Особенno высокую стабильность проявил 2,5-диметил-2*H*-тиофениевый ион **2c**, который превратился в еще более стабильный изомерный 3,5-диметил-2*H*-тиофениевый ион после хранения при комнатной температуре в течение нескольких лет [7].

Стабильность рассматриваемых  $\sigma$ -комплексов и легкость их образования в существенной степени определяются природой противоиона. Так, по данным работы [1], тиофен и алкилтиофены образуют в HF катионы, которые устойчивы лишь до  $-40^\circ\text{C}$ , в системе HF–BF<sub>3</sub> те же  $\sigma$ -комплексы стабильны уже до  $-20^\circ\text{C}$ , а ион 2,5-диметил-2*H*-тиофения, генерированный в HF–SbF<sub>5</sub>, достаточно устойчив даже при  $60^\circ\text{C}$ . Одной из причин, обнаруженной нами, необычно высокой стабильности 2*H*-тиофениевых ионов несомненно является прочность противоиона AlCl<sub>4</sub><sup>−</sup>; вероятно, стабильность рассматриваемых  $\sigma$ -комплексов обусловлена также и благоприятными условиями сольватации. Вместе с тем важнейшей причиной прочности тиофениевых ионов являются особенности их структуры, прежде всего возможность делокализации положительного заряда с участием атома серы тиофенового кольца, что было выявлено и при изучении методом масс-спектрометрии с химической ионизацией реакций тиофеновых соединений с электрофилами в газовой фазе, когда отсутствуют противоионы и сольватация [14].

Высокая стабильность тиофениевых ионов позволила использовать для их генерации принципиально новый метод – алкилирование тиофена алкилгалогенидами в присутствии эквимолярного количества хлорида алюминия [15]. Вследствие известной низкой селективности алкилирования продукты представляют собой смеси 5-алкил-2*H*- (**2b**, **f–h**) и 3-алкил-2*H*-тиофениевых ионов (**3b**, **f–h**), депротонирование которых приводит к соответствующим смесям 2- и 3-алкилтиофенов (табл. 1). Взаимодействие тиофена с алкилгалогенидами в присутствии AlCl<sub>3</sub> должно приводить первоначально к возникновению ионов, которые имеют в геминальном узле водород и алкильную группу, т.е. "нормальных"  $\sigma$ -комплексов, соответствующих алкилированию. Последние, очевидно, претерпевают далее изомеризацию с миграцией протона, превращаясь в более стабильные ионы с двумя атомами водорода в геминальном узле. Существенно подчеркнуть, что стабильность тиофениевых ионов позволяет при использовании эквимолярного, а не катализитического, как обычно, количества AlCl<sub>3</sub> остановить алкилирование на стадии монозамещения, даже если алкилгалогенид берется в качестве растворителя [15].



Alk = Me (**b**), Et (**f**); *i*-Pr (**g**), *t*-Bu (**h**)

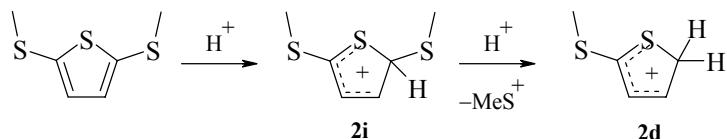
**Таблица 1.** Соотношение 2- и 3-алкилтиофенов, образующихся при алкилировании тиофена в присутствии эквимолярного количества  $\text{AlCl}_3$

Реагент	MeBr	EtBr	<i>i</i> -PrCl	<i>t</i> -BuCl
Температура, $^{\circ}\text{C}$	–10	–20	–70	–70
Соотношение 2- и 3-изомеров	73 : 27	65 : 35	60 : 40	83 : 17

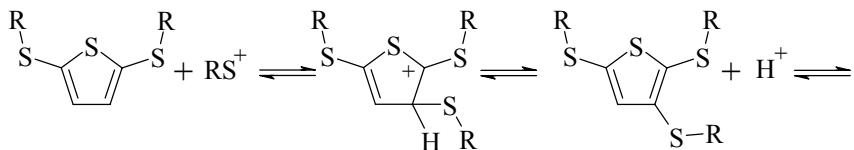
Большое влияние на стабильность тиофениевых ионов оказывают природа заместителей и расположение последних в тиофеновом ядре: 2,4-бис-(алкилтио)-тиофены превращаются в соответствующие стабильные тиофениевые ионы в трифторуксусной кислоте [8] или в инертном растворителе при действии  $\text{HCl}$  в присутствии  $\text{SnCl}_4$  [16].

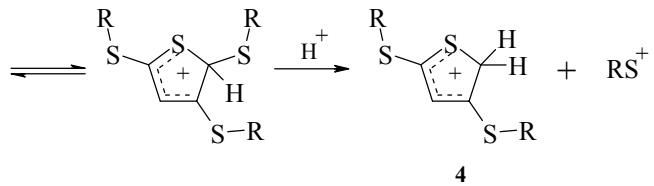
### Диспропорционирование замещенных тиофениевых ионов и его использование в органическом синтезе

Образование  $\sigma$ -комплексов обратимо, причем отщепляться могут не только протоны, но и другие электрофильные частицы, находящиеся в геминальном узле. Именно такого рода процесс мы наблюдали в случае 2,5-бис(метилтио)-2*H*-тиофениевого иона **2i** [6], который, в отличие от 2-(метилтио)-**2d** и 2-метил-5-(метилтио)-2*H*-тиофениевого **2e** ионов, стабилен лишь при низких температурах, а выше  $-40^{\circ}\text{C}$  отщепляет группу  $\text{MeS}$  (вероятно, в виде катиона), превращаясь в ион **2d**.



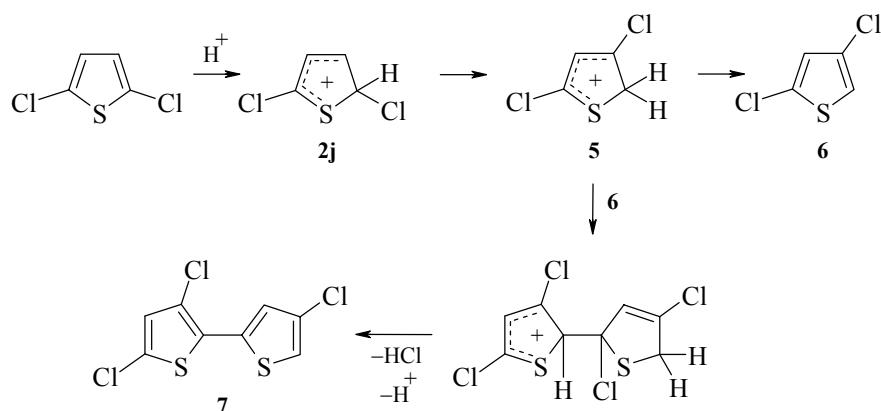
При недостатке  $\text{HCl}$  или при проведении протонирования в трифторуксусной кислоте в реакционной среде присутствует некоторое количество *bis*-сульфида, который подвергается электрофильному сульфенилированию. Реакция протекает как межмолекулярное диспропорционирование и приводит к гамме продуктов, главным из которых является 2,4-бис-сульфид (выход около 50%), поэтому данное превращение можно использовать для препаративной изомеризации 2,5-бис-сульфидов в труднодоступные 2,4-изомеры [8]. Движущей силой реакции является образование 2,4-бис(алкилтио)тиофениевых ионов типа **4**, структура которых обеспечивает особенно благоприятные условия для делокализации положительного заряда.





Диспропорционирование наблюдается и в случае алкилтиофиениевых ионов. Легче всего мигрирует *трем-бутильная* группа. Это позволяет, в частности, превратить образующуюся при *трем-бутилировании* тиофена в присутствии эквимолярного количества  $\text{AlCl}_3$  смесь 2- и 3-изомеров в соотношении 83 : 17 в 2-*трем-бутилтиофен*, содержащий лишь небольшую примесь (3%) 3-изомера, путем простого выдерживания при комнатной температуре в течение 1–2 суток смеси соответствующих тиофиениевых ионов [7]. В качестве одного из продуктов диспропорционирования при этом в небольшом количестве в виде соответствующего  $\sigma$ -комплекса получается 2,4-ди-*трем-бутилтиофен*, который, естественно, удобнее приготовить [17] из смеси 2,4- и 2,5-изомеров, получаемой, например, *трем-бутилированием* тиофена в присутствии  $\text{SnCl}_4$ . Аналогичное превращение продуктов изопропилирования и этилирования требует либо повышения температуры (до 80°C), либо очень длительного выдерживания смеси соответствующих  $\sigma$ -комплексов при комнатной температуре [9]. В случае несимметрично замещенных 2-метил- и 2-этил-5-*трем-бутилтиофенов* аналогичную миграцию при комнатной температуре претерпевает только *трем-бутильная* группа, что может служить методом синтеза труднодоступных 2-алкил-4-*трем-бутилтиофенов* [18].

Галогензамещенные тиофиениевые ионы, как правило, нестабильны и могут быть зафиксированы методом ЯМР  $^1\text{H}$  лишь при температурах не выше –30°C [19]. Диспропорционирование 2,5-дibром-2*H*-тиофиениевого иона с образованием ионов 5-бром- и 3,5-дibром-2*H*-тиофения в работе [19] наблюдалось при повышении температуры от –50 до –10°C [19]. Для хлортиофиениевых ионов процессы диспропорционирования столь же четко зафиксировать не удалось.



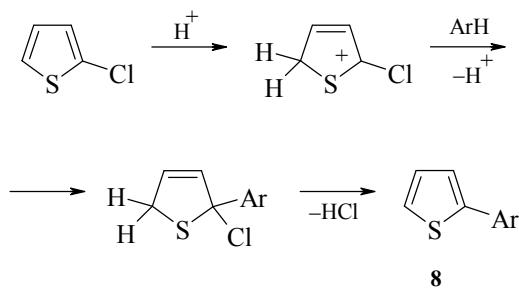
Существенно отметить, что ион 2,4-дихлор-2*H*-тиофения **5** достаточно стабилен при комнатной температуре и является главным продуктом превращения менее устойчивого иона 2,5-дихлор-2*H*-тиофения **2j**. Последнее обстоятельство было использовано нами для препаративного получения труднодоступного 2,4-дихлортиофена **6** из 2,5-изомера, причем в качестве побочного продукта образуется 3,5,4'-трихлор-2,2'-битиофен **7**, возникающий, вероятно, в результате взаимодействия иона **5** с дихлоридом **6** [10].

### Тиофениевые ионы как реагенты в реакциях электрофильного замещения и присоединения

Приведенное выше взаимодействие 2,4-дихлортиофена **6** с 3,5-дихлор-2*H*-тиофениевым ионом **5**, приводящее к битиофену **7**, является реакцией электрофильного замещения, в которой катион **5** играет роль электрофила. К числу подобных процессов относится кислотная олигомеризация тиофена и его замещенных, которую ранее было принято называть осмолением. На ключевую роль тиофениевых ионов при кислотной олигомеризации указали еще в 1950 г. Хартуу и сотрудники [20], выделившие так называемый тример тиофена и на основе выдвинутого ими механизма предложившие его структуру, которая позднее была подтверждена методом РСА [21].

Родственные превращения наблюдаются при сочетании 2-арилтиофенов на катионаобменной смоле [22], приводящем к 5,5'-диарил-2,3-битиофенам. Роль субстрата может играть и другое ароматическое соединение. Например, при взаимодействии бензо[*b*]тиофена с различными производными бензола в присутствии  $\text{AlCl}_3$  или  $\text{TiCl}_4$ , протекающем, по мнению авторов работы [23], через С-протонирование, получаются арилзамещенные 2,3-дигидробензо[*b*]тиофены – продукты формального присоединения ароматической молекулы по двойной связи тиофенового цикла.

Наиболее интересными в препаративном плане представляются результаты, полученные Соне с сотрудниками (см. обзор [24]) при исследовании превращений хлорзамещенных тиофениевых ионов, в которых последние играют роль своеобразных "алкилирующих" агентов. Так, 2-хлортиофен при реакциях с различными ароматическими соединениями в присутствии хлорида алюминия превращается в соответствующие 2-арилтиофены **8** [13] (табл. 2).



**Таблица 2.** Получение 2-арилтиофенов из 2-хлортиофена и ароматических соединений в присутствии  $\text{AlCl}_3$  (соотношение 1 : 1 : 1)

Ароматическое соединение	Основной продукт	Выход, %
Анзол	2-(4-метоксифенил)тиоферен	44
2-метиланизол	2-(2-метил-4-метоксифенил)тиоферен	51
3-метиланизол	2-(3-метил-4-метоксифенил)тиоферен	53
1,3-диметоксибензол	2-(2,4-диметоксифенил)тиоферен	55
1-метоксинафталин	2-(4-метокси-1-нафтит)тиоферен	83
2-этоксинафталин	2-(2-этокси-1-нафтит)тиоферен	59

Результат реакции существенным образом зависит от активности ароматического соединения в условиях электрофильного замещения. Так, при проведении реакции со смесью 2-хлортиофена и бензола, несмотря на пятикратный избыток последнего, обнаружены лишь следы 2-фенилтиоферена, а практически единственным продуктом является 5-хлор-2,2'-битиоферен, выделенный с выходом 44% [13], иначе говоря, 2-хлортиоферен является не только источником электрофильного агента, но также выполняет роль субстрата. Более активные ароматические соединения успешно конкурируют с 2-хлортиоференом, так что, например, эквимолярные смеси последнего с 2,4-диметоксибензолом или 1-метоксинафталином в аналогичных условиях превращаются в 2-(2,4-диметоксифенил)тиоферен (**8**, Ar = 2,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) и 2-(4-метокси-1-нафтит)тиоферен (**8**, Ar =  $\alpha$ -(4-MeOC<sub>10</sub>H<sub>6</sub>)) в качестве практически единственных продуктов с выходами 55 и 83% соответственно [13].

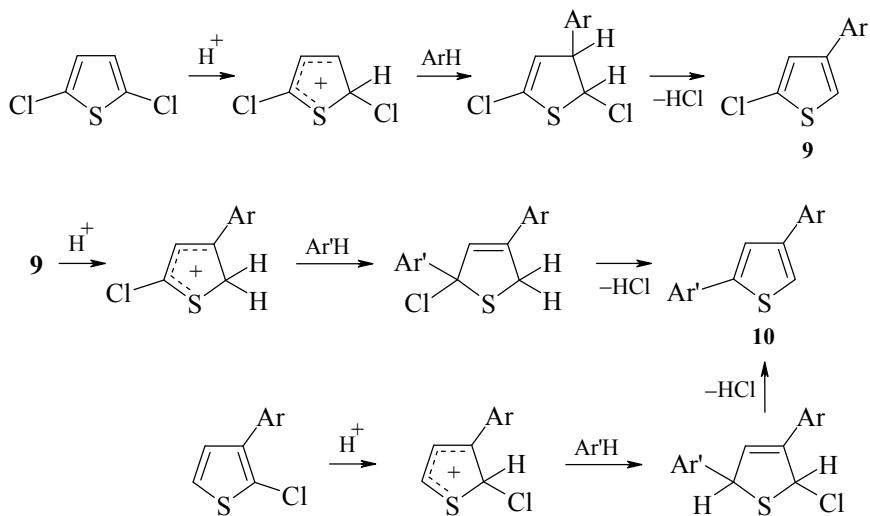
Продуктами реакций 2,5-дихлортиофена с ароматическими соединениями являются 4-арил-2-хлортиоферены **9**, причем даже 4-фенил-2-хлортиоферен выделен с выходом 62% [25] (табл. 3).

**Таблица 3.** Получение 4-арил-2-хлортиоференов из 2,5-дихлортиофена и ароматических соединений в присутствии  $\text{AlCl}_3$  (соотношение реагентов 1 : 3 : 1, соответственно)

Ароматическое соединение	Продукт	Выход, %
бензол	4-фенил-2-хлортиоферен	62
толуол	4-(4-метилфенил)-2-хлортиоферен	54
этилбензол	4-(4-этилфенил)-2-хлортиоферен	66
<i>m</i> -ксилол	4-(2,4-диметилфенил)-2-хлортиоферен	63
тетралин	4-(3,4-тетраметиленфенил)-2-хлортиоферен	63
нафталин	4-(2-нафтит)-2-хлортиоферен	52

В свою очередь, из 4-арил-2-хлортиоференов **9** при их взаимодействии с ароматическими соединениями образуются соответствующие 2,4-диарилтиоферены **10** [26].

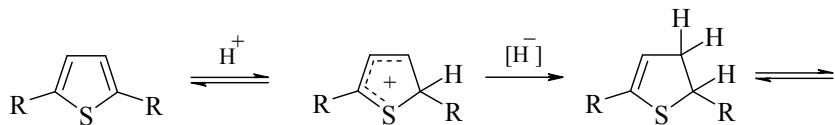
Отметим, что 3-арил-2-хлортиофены также превращаются в 2,4-диарилтиофены **10** [27] (табл. 4).

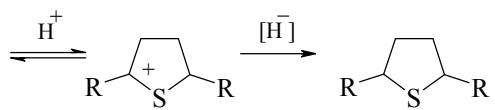


**Таблица 4.** Получение 2,4-диарилтиофенов из 3-арил-2-хлортиофенов и анизола в присутствии  $\text{AlCl}_3$  (соотношение реагентов 1 : 8 : 1, соответственно)

3-Арил-2-хлортиофен	Продукт	Выход, %
3-фенил-2-хлортиофен	2-(4-метоксифенил)-4-фенилтиофен	56
3-(n-толил)-2-хлортиофен	2-(4-метоксифенил)-4-(n-толил)тиофен	43
3-(n-этилфенил)-2-хлортиофен	2-(4-метоксифенил)-4-(n-этилфенил)хлортиофен	46
3-(4-метоксифенил)-2-хлортиофен	2,4-ди(4-метоксифенил)тиофен	45

Тиофениевые ионы играют ключевую роль не только в приведенных выше реакциях электрофильного замещения, но и обеспечивают саму возможность некоторых реакций присоединения. Имеются в виду процессы ионного гидрирования производных тиофена, которые протекают как повторяющиеся последовательные реакции протонирования и присоединения гидрид-иона [28–31].





Реакции обычно проводятся при действии трифторуксусной кислоты и триэтилсилина (табл. 5).

Первая стадия реакции – протонирование тиофенового соединения – зависит, естественно, от нуклеофильности конкретного производного тиофена, определяющей равновесную концентрацию образующегося *2H*-тиофениевого иона. Незамещенный тиофен гидрируется очень медленно, однако введение одной или двух алкильных групп приводит к резкому ускорению реакции [28, 29]. Вторая стадия – присоединение гидрид-иона к *2H*-тиофениевому иону – протекает необратимо, что сдвигает равновесие, установившееся на первой стадии. В результате последующих протонирования образовавшегося дигидротиофена и присоединения гидрид-иона к возникшему при этом катиону последний превращается в тетрагидротиофен.

Ускорение ионного гидрирования может быть достигнуто благодаря повышению кислотности среды, катализу, например с помощью эфирата трехтористого бора, или в результате проведения реакции в системе  $\text{HSiEt}_3\text{--HCl/AlCl}_3$ , т.е. в условиях, обеспечивающих стабильность тиофениевых ионов [30, 31].

**Таблица 5.** Ионное гидрирование тиофенов в системе  $\text{CF}_3\text{COOH--HSiEt}_3$  при  $50^\circ\text{C}$

Исходный тиофен	Соотношение тиофен : $\text{HSiEt}_3$ : $\text{CF}_3\text{COOH}$	Длительность реакции, ч	Продукты реакции	Выход, %
тиофен	1 : 2 : 10	80	тетрагидротиофен дигидротиофен	15 30
2-метилтиофен	1 : 2 : 7	20	2-метилтетрагидротиофен	80
2,5-диметилтиофен	1 : 2 : 7	20	2,5-диметилтетрагидротиофен	80
3-метилтиофен	1 : 2 : 9	80	3-метилтетрагидротиофен	60
3,4-дифенилтиофен	1 : 5 : 20	50	3,4-дифенилтетрагидротиофен	70
1,6-ди(2-тиенил)-гексан	1 : 4 : 8	30	1,6-ди(тетрагидро-2-тиенил)-гексан	70
2,5-ди- <i>трет</i> -бутилтиофен	1 : 3 : 8	50	2,5-ди- <i>трет</i> -бутилтетрагидротиофен	15
2,5-ди(2-тенил)тиофен	1 : 7 : 13	50	2,5-ди(тетрагидро-2-тенил)тиофен	60
бензо[ <i>b</i> ]тиофен	1 : 3 : 9	125	2,3-дигидробензо[ <i>b</i> ]тиофен	55

**Таблица 5.** Продолжение

2-метилбензо[ <i>b</i> ]-тиофен	1 : 1 : 7	20	2-метил-2,3-дигидробензо[ <i>b</i> ]тиофен	80
3-метилбензо[ <i>b</i> ]-тиофен	1 : 1 : 7	20	3-метил-2,3-дигидробензо[ <i>b</i> ]тиофен	90
<i>trans</i> -бутил-2-тиенилсульфид	1 : 3 : 10	20	тетрагидротиофен	70
ди(2-тиенил)ди-сульфид	1 : 3 : 10	20	тетрагидротиофен	50
			тиофен	20
<i>trans</i> -бутил(2-тиенил)сульфид	1 : 3 : 10	20	2-метилтетрагидротиофен	50
2-тиоферн-карбальдегид	1 : 4 : 80	30	ди(тетрагидро-2-тиениловый) эфир	65
2-ацетилтиофен	1 : 5 : 10	50	2-этилтетрагидротиофен	55
2-бензоилтиофен	1 : 5 : 9	30	2-бензилтетрагидротиофен	75
5-(2-тиенил)-валериановая кислота	1 : 2 : 7	30	5-(тетрагидро-2-тиенил)-валериановая кислота	65

Электроноакцепторные заместители, устойчивые в условиях ионного гидрирования, например, карбоксильная группа, атом галогена дезактивируют тиофеноное кольцо. Наличие ацильного заместителя, восстановливающегося при ионном гидрировании, не препятствует рассматриваемой реакции, но ее продуктами оказываются соответствующие алкилтиофены в случае кетонов и тиениловые эфиры в случае альдегидов. Сульфиды ряда тиофена при ионном гидрировании цикла претерпевают восстановительное расщепление связей C–S боковой цепи.

### Оптимизация ацилирования тиофенов в присутствии хлорида алюминия

Как отмечено во введении, при ацилировании тиофена и его гомологов в присутствии хлорида алюминия за счет возникающего в ходе реакции хлористого водорода образуются стабильные 2*H*-тиофениевые ионы, что существенно снижает выходы кетонов. Естественно, образование таких  $\sigma$ -комплексов, продуктов  $\alpha$ -С-протонирования исходных соединений, нежелательно при preparativном получении кетонов. В большинстве случаев никаких проблем не возникает, поскольку в обычно используемых в ряду тиофена условиях ацилирования – в присутствии четыреххлористого олова с использованием бензола в качестве растворителя [32] – стабильные  $\sigma$ -комpleksы не образуются, и выходы кетонов достигают 80–85%. Вместе с тем хлорангидриды, содержащие электроноакцепторные заместители, практически не вступают в реакции при использовании тетрахлорида олова в качестве конденсирующего агента [33]. Как было недавно показано для хлорацтилхлорида, оксалилхлорида и дихлорида квадратной кислоты, нежелательное в

таких случаях образование стабильных  $2H$ -тиофениевых ионов может быть подавлено добавлением разрушающего их основания (например, пиридина) [34, 35] или понижением полярности среды благодаря использованию смесей дихлорэтана с гептаном [36]. Выходы целевых кетонов удается повысить вплоть до 80–90%.

### Заключение

Изложенный материал свидетельствует о том, что стабильные  $2H$ -тиофениевые ионы являются не только удобными объектами для изучения частиц подобного типа, но могут быть успешно использованы как реагенты. При этом в ряде случаев с их помощью удается получить соединения, труднодоступные иными методами. Учитывая простоту генерации  $2H$ -тиофениевых ионов, их препартивное использование представляется достаточно перспективным.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 01-03-33150а).*

### Литература

1. Hogeveen H., *Recl. Trav. Chim.* **1966** *85* 1072.
2. Koster P.B., Janssen M.J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1976** (3) 323.
3. Hart H., Sasaoka M., *J. Am. Chem. Soc.* **1978** *100* 4326.
4. Forsyth D.A., Vogel D.E., *J. Org. Chem.* **1979** *44* 3917.
5. Hogeveen H., Kellogg R.M., Kuindersma K.A., *Tetrahedron Lett.* **1973** (40) 3229.
6. Беленький Л.И., Якубов А.П., Гольдфарб Я.Л., *ЖОрХ* **1975** *11* 424.
7. Belen'kii L.I., Yakubov A.P., *Tetrahedron* **1984** *40* 2471.
8. Беленький Л.И., Якубов А.П., Григорьева Н.В., *ЖОрХ* **1978** *14* 641.
9. Belen'kii L.I., Yakubov A.P., *Tetrahedron* **1986** *42* 759.
10. Belen'kii L.I., Gromova G.P., Krayushkin M.M., *Gazz. Chim. Ital.* **1990** *120* 365.
11. Yokoyama Y., Yamashita Y., Takahashi K., Sone T., *Chem. Lett.* **1981** (6) 813.
12. Yokoyama Y., Yamashita Y., Takahashi K., Sone T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983** *56* 2208.
13. Sone T., Yokoyama R., Okuyama Y., Sato K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986** *59* 83.
14. Каденцев В.И., Беленький Л.И., Колотыркина Н.Г., Чижов О.С., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1982** (1) 85.
15. Беленький Л.И., Якубов А.П., Бессонова И.А., *ЖОрХ* **1977** *13* 364.
16. Гольдфарб Я.Л., Калик М.А., Шульц Н.А., Беленький Л.И., *ЖОрХ* **1979** *15* 1289.
17. Краюшкин М.М., Локтионов А.А., Беленький Л.И., *XTC* **1988** (8) 1034.
18. Беленький Л.И., Громова Г.П., Краюшкин М.М., *XTC* **1993** (8) 1040.
19. Yamashita Y., Yoshino O., Takahashi K., Sone T., *Magn. Reson. Chem.* **1986** *24* 699.
20. Meisel S.L., Johnson G.C., Hartough H.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1950** *72* 1910.
21. Curtis R.F., Jones D.M., Ferguson G., et al., *Chem. Commun.* **1969** (4) 165.

22. Sone T., Kubo M., Kanno T., *Chem. Lett.* **1982** (8) 1195.
23. Clark P.D., Clarke K., Ewing D.F., Scrowston R.M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980** (3) 677.
24. Sone T., Sato K., *Bull. Yamagata Univ.* **1999** 25 (2) 69.
25. Sone T., Inoue M., Sato K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988** 61 3779.
26. Sone T., Sato K., *Abstr. 16th Int. Congress of Heterocyclic Chemistry*, Bozman, Montana (USA), 1997, POII-249.
27. Sone T., Sato K., Umetsu Y., et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994** 67 2187.
28. Парнес З.Н., Болестова Г.И., Беленький Л.И., Курсанов Д.Н., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1973** (8) 1918.
29. Kursanov D.N., Parnes Z.N., Bolestova G.I., Belen'kii L.I., *Tetrahedron* **1975** 31 311.
30. Parnes Z.N., Lyakhovetsky Yu.I., Kalinkin M.I., et al., *Tetrahedron* **1978** 34 1703.
31. Курсанов Д.Н., Парнес З.Н., Калинкин М.И., Лойм Н.М., *Ионное гидрирование*, Москва: Химия, 1979, с. 61.
32. Синтезы органических препаратов, сб. 2, М.: Изд-во иностранной литературы, 1949, с. 76.
33. Беленький Л.И., Якубов А.П., Гольдфарб Я.Л., *ЖОрХ* **1970** 6 2518.
34. Ширинян В.З., Костерина Н.В., Колотаев А.В. и др., *XTC* **2000** (2) 261; поправка см. *XTC* **2000** (3) 431.
35. Ширинян В.З., Краюшкин М.М., Беленький Л.И. и др., *XTC* **2001** (1) 81.
36. Краюшкин М.М., Ширинян В.З., Беленький Л.И. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **2002** (8) 1392.

# Карбаматы и их производные в синтезе азотсодержащих гетероциклов

Великородов А.В.

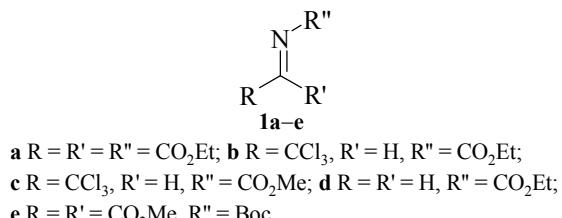
Астраханский государственный педагогический университет  
414000, Астрахань, пл. Шаумяна, 1

## Введение

Карбаматы и их полифункциональные производные нашли широкое применение в синтезе разнообразных азотсодержащих гетероциклов, в том числе и природных соединений. Важнейшие методы получения N-гетероциклов с использованием карбаматов основаны на реакциях циклоприсоединения и замыкания цикла.

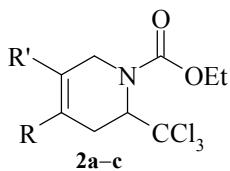
## Реакции циклоприсоединения

Эти реакции имеют большое значение в синтезе тетрагидропиридинов. N-Алcoxискарбонилимины **1a–e** при взаимодействии с 1,3-диенами выступают в качестве гетеродиенофилов [1, 2].



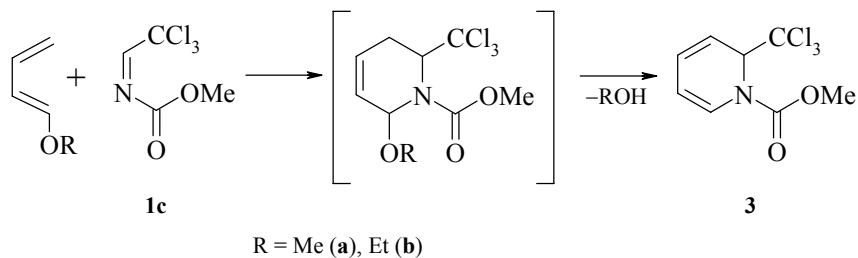
Этиловый эфир азометинтрикарбоновой кислоты **1a** при нормальном давлении реагирует только с циклопентадиеном, а с фураном, 2,3-диметилбутадиеном, изопреном, 1-фенилбутадиеном, циклогексадиеном – только при повышенном давлении, давая соответствующие аддукты гетерореакции Дильса–Альдера [1].

Более активный азометин **1b** в отличие от **1a** реагирует с 1,3-диенами уже при нормальном давлении [2]. Взаимодействием N-(2,2,2-трихлорэтилен)-алcoxискарбонилимина **1b** с бутадиеном, изопреном, 2,3-диметилбутадиеном были получены замещенные 1-этоксикарбонил-2-трихлорметил-1,2,3,6-тетрагидропиридины **2a–c**.

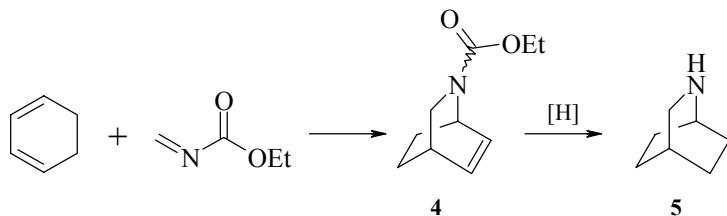


R = R' = H (**a**); R = Me, R' = H (**b**); R = R' = Me (**c**)

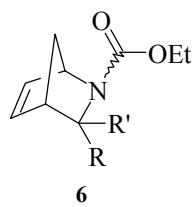
Авторы статьи [3] нашли, что взаимодействие имина **1c** с алкооксидиенами ( $0^{\circ}\text{C}$ , в бензоле) приводит с выходами ~80% к 1-метоксикарбонил-2-трихлорметил-1,2-дигидропиридину **3**.



Кава и Уилкенс [4] установили, что карбамат **1d** в присутствии эфирата трехфтористого бора конденсируется с циклогекса-1,3-диеном с образованием 2-карбетокси-2-азабицикло[2.2.2]окт-5-ена **4**, который далее может быть восстановлен в изохинукидин **5**.



Реакция соединения **1b** с циклопентадиеном лишена региоспецифичности и приводит к образованию двух изомерных аддуктов в соотношении 2 : 1. Преобладающий изомер имеет структуру **6a** с экзо-ориентацией трихлорметильной группы.



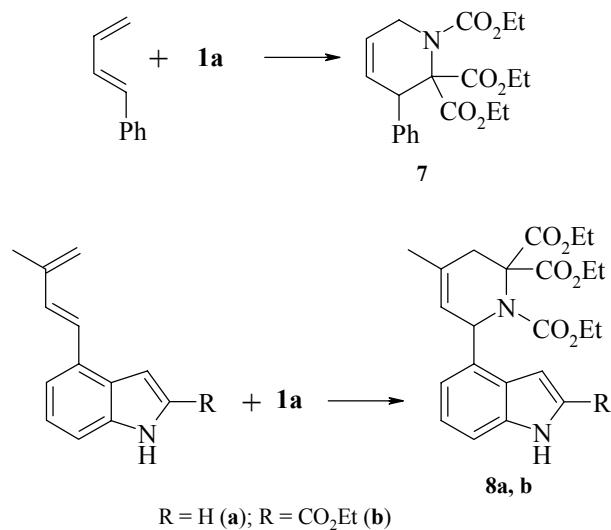
$\text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{CCl}_3$  (**a**);  $\text{R} = \text{CCl}_3, \text{R}' = \text{H}$  (**b**)

Стереонаправленность этой реакции авторы [5] объяснили с точки зрения правила максимального накопления ненасыщенности [6] в реакции Дильса–Альдера.

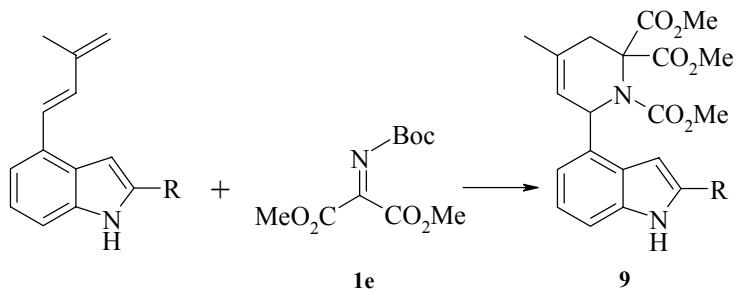
Такое объяснение не является вполне строгим, так как, во-первых, до сих пор остается не решенным вопрос о *син-анти*-изомерии у иминов типа **1** и, во-вторых,

не учтена возможность инверсии пары *n*-электронов у атома азота, что затрудняет использование правила эндо-присоединения для таких реакций.

В случае несимметричных 1,3-диенов регионарность реакции не всегда очевидна. Так, при взаимодействии имина **1a** с фенилбутадиеном образуется аддукт **7**, а в аналогичной реакции с индолилизопреном – продукт "обратного" присоединения **8** [1].

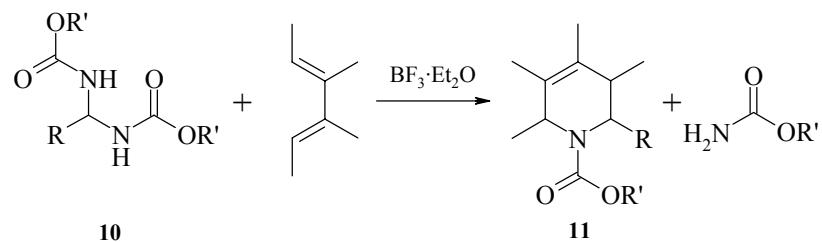


Удовлетворительного объяснения этому явлению в работе [1] не приводится. Попытки изменить направленность реакции путем увеличения стерических препятствий при замене азометина **1a** на соединение **1e**, содержащее Вос-группу при атоме азота и геминальные метоксикарбонильные группы при атоме углерода, не привели к успеху: единственным продуктом оказался тетрагидропиридин **9**.

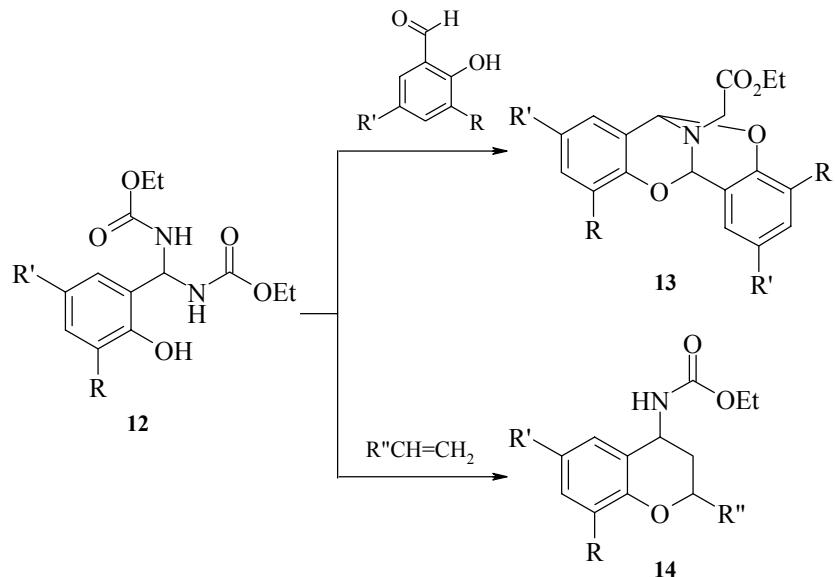


Вместо малоустойчивых иминных гетеродиенофилов **1a–e** целесообразно использовать некоторые их более устойчивые предшественники, способные образовывать гетеродиенофил непосредственно в процессе реакции при нагревании или под действием катализаторов. Например, сообщалось [7–11], что N,N-метилен- и N,N-арилиденбискарбаматы **10** способны реагировать с сопряженными

диенами в присутствии эфирата трехфтористого бора, давая замещенные N-алкоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропириидины **11**. Из бутадиенов только замещенные бутадиены дают хорошие выходы [11, 12].

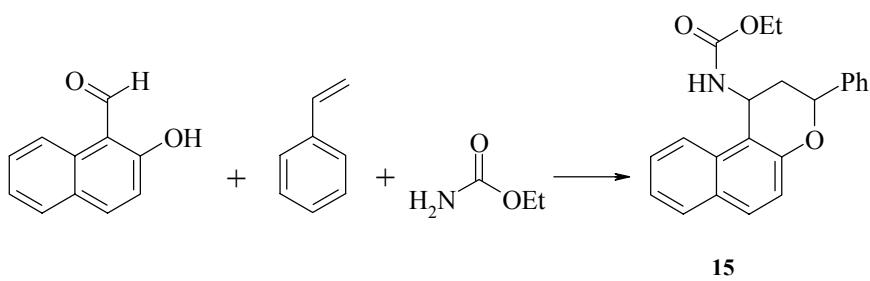


В продолжение этих исследований найдено, что бискарбаматы **12**, полученные из *o*-гидроксибензальдегидов, могут реагировать со вторым эквивалентом альдегида, давая тетрациклические *bis*-N,O-ацетали **13**, а с олефинами превращаются в хроманы **14** [12].

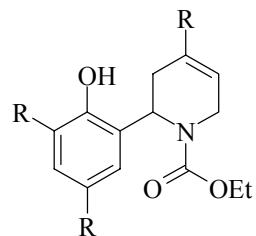


Соединение **13** образуется также при нагревании салицилового альдегида и двух эквивалентов этилкарбамата в присутствии эфирата трехфтористого бора с азеотропной отгонкой воды. Катализаторами могут служить также хлорид алюминия и концентрированная соляная кислота.

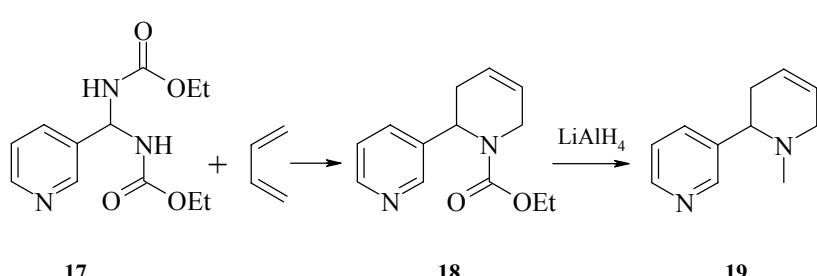
Конденсацией 2-гидроксинафтальдегида со стиролом и этилкарбаматом получен бензофлаван **15**.



С диенами образуется 2-винильный гомолог наряду с небольшими количествами производного тетрагидропиридина **16**.

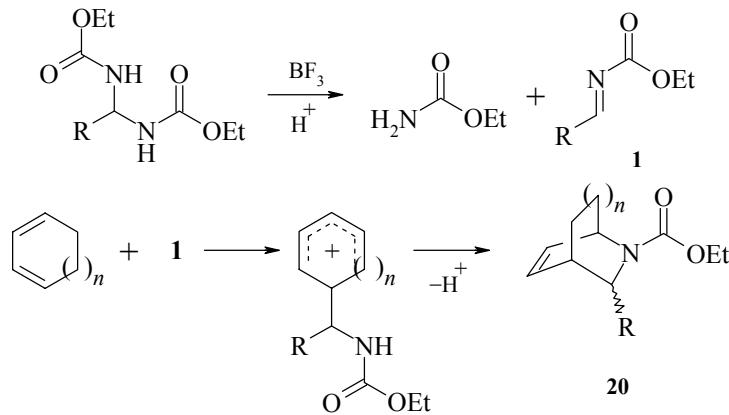


Конденсацией бискарбамата 3-пиридинальдегида **17** с бутадиеном в присутствии значительного избытка  $\text{BF}_3$  получено соединение **18**, восстановление сложноэфирной группы в котором с помощью  $\text{LiAlH}_4$  приводило к *d,l*-анатабину **19** [13].



Два эквивалента резорцина реагируют с замещенным или незамещенным карбаматом с получением производного ксантена [14] (цит. по [12]).

Изучение взаимодействия различных N,N-бензилиденбискарбаматов с сопряженными пяти-, шести-, семи- и восьмичленными циклическими диенами [15, 16] показало, что бициклические уретаны **20** образуются во всех случаях, кроме циклоокта-1,3-диена. На основании анализа стереохимии продуктов реакции сделан вывод, что взаимодействие метиленбискарбаматов с сопряженными диенами протекает как ступенчатый циклический процесс через E-форму протонированного иминоуретана.

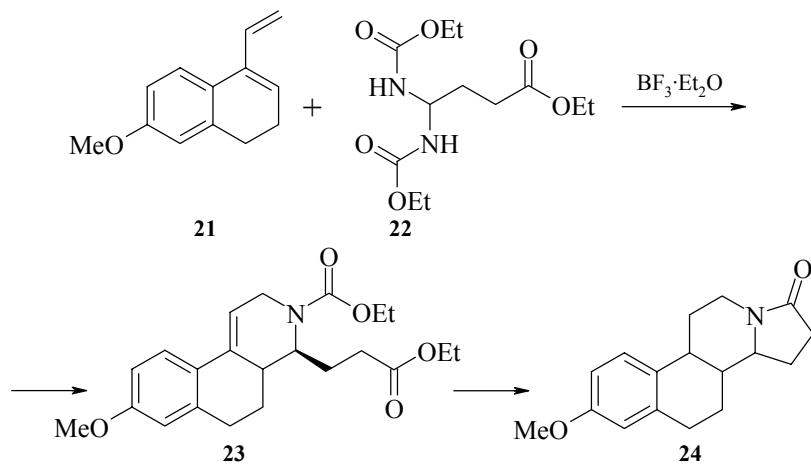


Аналогичные результаты были получены [17] при изучении взаимодействия норборнадиена с метиленбискарбаматами в присутствии эфирата трехфтористого бора.

Интересно отметить [18], что N,N-бензилиденбисамиды взаимодействуют с сопряженными диенами в присутствии кислотных катализаторов, образуя наряду с 1,2,5,6-тетрагидропиридинами также изомерные им 5,6-дигидро-4*H*-1,3-оксазины. Образование последних в качестве побочных продуктов аналогичных реакций N,N-дibenзилиденбисалкилкарбаматов не отмечалось [10].

Реакция замещенных метиленбискарбаматов с замещенными 1,3-диенами нашла применение для синтеза ряда труднодоступных соединений, например, изохинуклидина из метиленуретана и циклогексадиена [3], алкалоидов *d,l*-анатабина и *d,l*-N-метиланатабина [13].

Замещенные метиленбискарбаматы были использованы Хьюсманом [19] для синтеза азастероидов. Им было показано, что взаимодействие диена **21** с метиленбискарбаматом **22** приводит к образованию трициклического аддукта **23**, который после гидролиза сложноэфирной группы и декарбоксилирования циклизуется с образованием 1,3-азастероида **24**.



Замена этоксикарбонильной группы в молекуле метиленбискарбамата на бензилоксикарбонильную приводит к увеличению выхода конечного продукта реакции. Этот метод успешно использован также для синтеза 11-оксо-14-азастероидов.

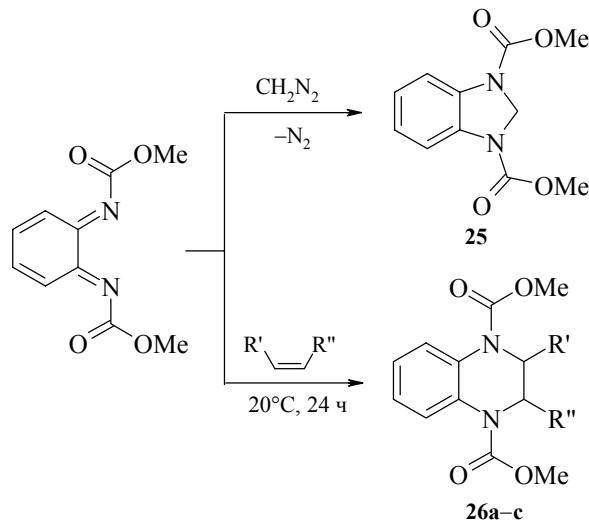
Таким образом, синтез замещенных 1,2,5,6-тетрагидропиридинов, основанный на конденсации сопряженных диенов с активированными иминами или их устойчивыми производными, способными каталитически или термически превращаться в активированный иминосодержащий диенофил, из-за его одностадийности, простоты, доступности исходных веществ получил широкое применение.

N-Карбометокси-1,2-дигидропиридины, полученные по реакции солей N-метоксикарбонилпиридиния с боргидридом натрия [20], либо с реагентом Гриньара [21], являются ценными полупродуктами в синтезе других азагетероциклов [20, 22].

Хорошо известны также реакции циклоприсоединения карбаматов, происходящие с участием других активных функций.

Взаимодействием метил-N-(*n*-нитрозофенил)карбамата с 1,3-диенами в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 25°C получены карбаматные производные 1,2-оксазина с достаточно высокими выходами [23]. Регионаправленность присоединения этилсorbitата к упомянутому гетеродиенофилу установлена посредством превращения соответствующего аддукта под действием метанольного раствора гидроксида калия при 0°C в 3-гидрокси-6-метил-1-(*n*-метоксикарбониламино)фенилпиридон-2 [23, 24].

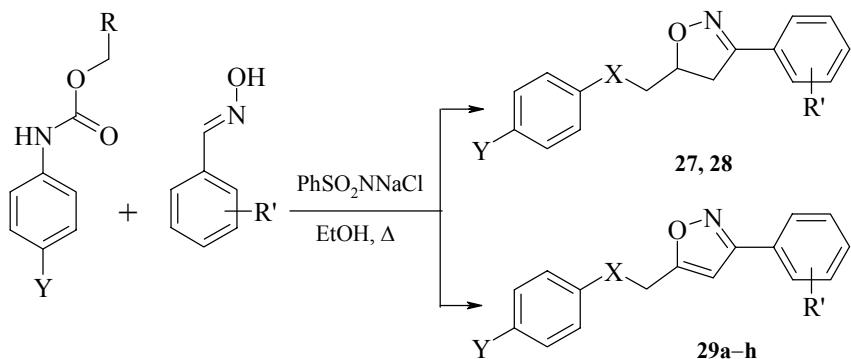
Взаимодействие диазометана, диазоэтана, этилдиазоацетата с N,N'-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимином протекает в мягких условиях как реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с последующей изомеризацией и приводит к образованию соответствующих карбаматных производных индазола [25]. В то же время дифенилдиазометан реагирует с хинондиимидом только при нагревании с образованием производного бицикло[4.1.0]гепт-3-ена.



R'+R'' = CH=CH-CH<sub>2</sub> (**a**), (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**b**); R' = Ph, R'' = H (**c**)

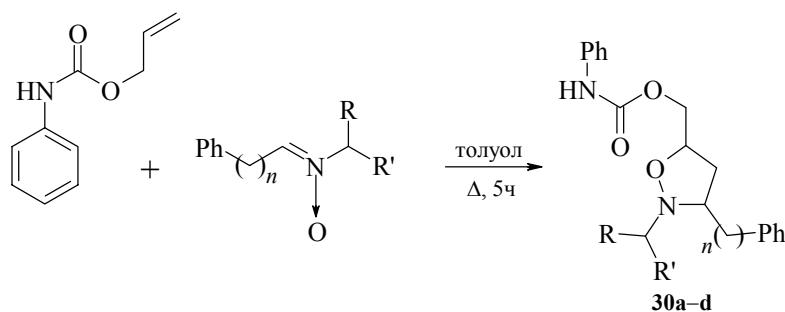
Диазометан реагирует с *o*-бензохинондиимидом *in situ* в CHCl<sub>3</sub>–Et<sub>2</sub>O при 0°C с образованием дигидробензимидазола **25** [27]. Взаимодействие цикlopентадиена, циклогексена, стирола с N,N'-диметоксикарбонил-*o*-бензохинондиимином протекает как реакция диенового синтеза с обратными электронными требованиями и приводит к получению соответствующих тетрагидрохиноксалиновых производных **26** [27, 28].

В присутствии N-натрийбензолсульфонилхлорамида взаимодействие аллил-N-фенилкарбамата и метил-N-(*n*-аллилоксифенил)карбамата (*n*-YC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>XCH<sub>2</sub>R, R = CH=CH<sub>2</sub>) с оксимами ароматических альдегидов (последние превращаются при этом в нитрилоксиды) протекает с высокой региоселективностью по схеме 1,3-диполярного циклоприсоединения и приводит к соответствующим 3,5-дизамещенным изоксазолинам **27**, **28a–h**, аналогично из пропаргил-N-фенилкарбамата (*n*-YC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>XCH<sub>2</sub>R, R = C≡CH) получены изоксазолы **29a–h** [29–32].



**27** X = NHCO<sub>2</sub>, Y = H; **28** X = O, Y = NHCO<sub>2</sub>Me; **29** X = NHCO<sub>2</sub>, Y = H;  
R' = H (**a**), 4-OMe (**b**), 3,4-OCH<sub>2</sub>O (**c**), 4-Cl (**d**), 4-Br (**e**), 3-NO<sub>2</sub> (**f**), 4-NO<sub>2</sub> (**g**), 2-OMe (**h**)

Взаимодействие аллил-N-фенилкарбамата с нитронами (азометин-N-оксими) протекает практически региоспецифично и приводит к соответствующим 3,5-дизамещенным 2-изоксазолидинам **30** с высокими выходами [33].

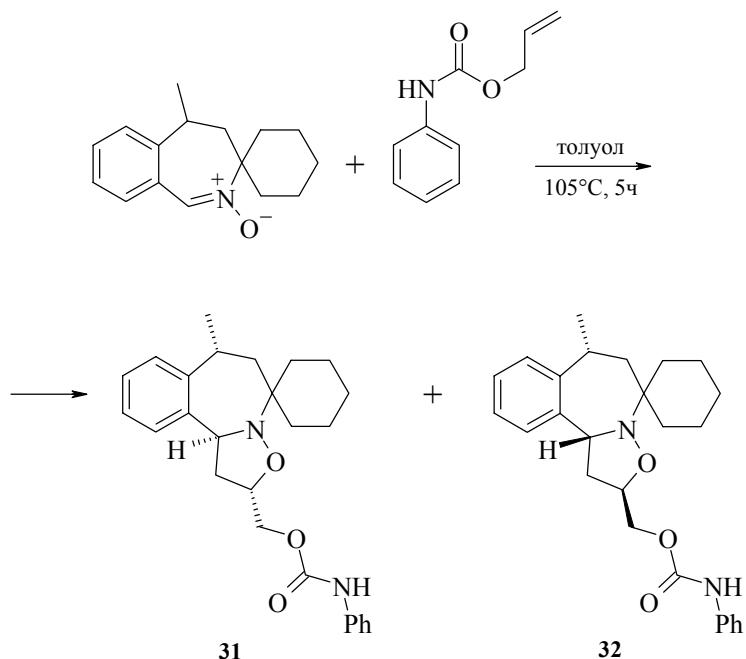


**a** n = 0, R = R' = *i*-Pr; **b** n = 0, R = CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>, R' = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**c** n = 0, R = CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>, R' = α-фурил;

**d** n = 1, R = CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>, R' = цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>

[3+2]-Циклоприсоединение аллил-N-фенилкарбамата к N-оксиду 4,5-дигидро-5-метил-3H-спиро(2-бензазепин-3,1'-циклогексана) протекает региоселективно с образованием двух диастереоизомеров 2-(N-фениламинокарбоксиметил)-7-метил-4,6,7,11a-тетрагидро-5H-спиро(изоксазолидино[3,2-a][2]бензазепин-5,1'-циклогексана) **31**, **32** [33].

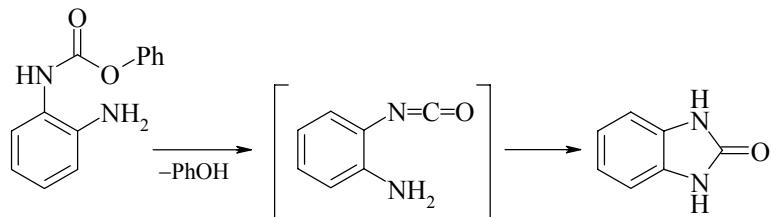


Циклоприсоединением диазометана к пропаргил-N-(1-нафтил)карбаматам в эфире получены 3-X-4-[(1-нафтил)карбамоилоксиметил]пиразолы [34].

#### Реакции замыкания цикла с участием карбаматной и других групп

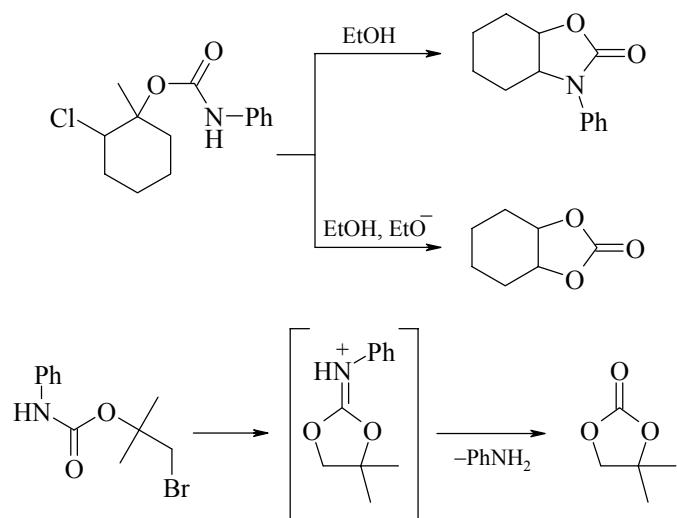
Среди превращений этого типа следует отметить гетероциклизации, протекающие за счет реакционноспособных заместителей в алкохильной группе или с участием активного центра, расположенного по соседству с карбаматной функцией.

N-Монозамещенные карбаматы являются потенциальными нуклеофилами. Однако они (по аналогии с амидами) являются слабыми нуклеофилами и взаимодействуют в качестве таковых только в форме аниона или если активный центр и карбаматная функция расположены рядом (участие соседней группы). Если рядом с карбаматной группой находится сильный нуклеофил, например, аминогруппа, то при нагревании возможны циклизации, протекающие через отщепление–присоединение [35].

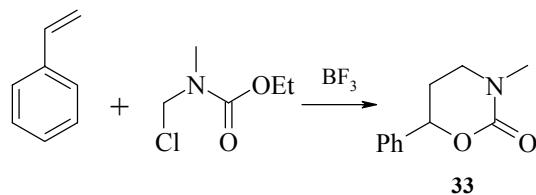


В то же время, если в качестве нуклеофила выступает оксид-анион, то проходит прямое замещение алcoxильной группы в карбаматной группировке [36].

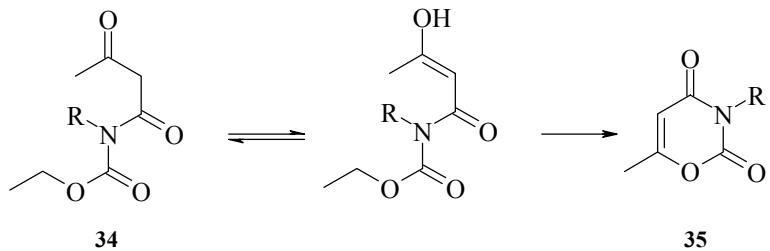
Карбаматная связь сама может выступать как внутренний амбидентный нуклеофил [37, 38].



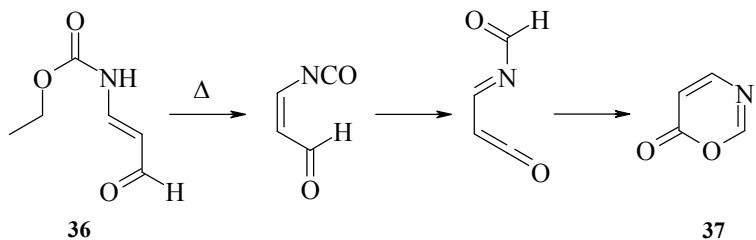
Этил-N-(3-гидрокисициропил)уретаны циклизуются в 2-оксотетрагидро-1,3-оксазины **33** под действием метоксида натрия [39]. Интересный подход к синтезу таких соединений предложен в работе [10], который состоит во взаимодействии N-(хлорметил)карбамата с олефином в присутствии  $\text{BF}_3$ .



N-Ацетоацетилуретаны **34** могут циклизоваться в концентрированной серной кислоте с образованием производных 1,3-оксазин-2,4-диона **35** [40].

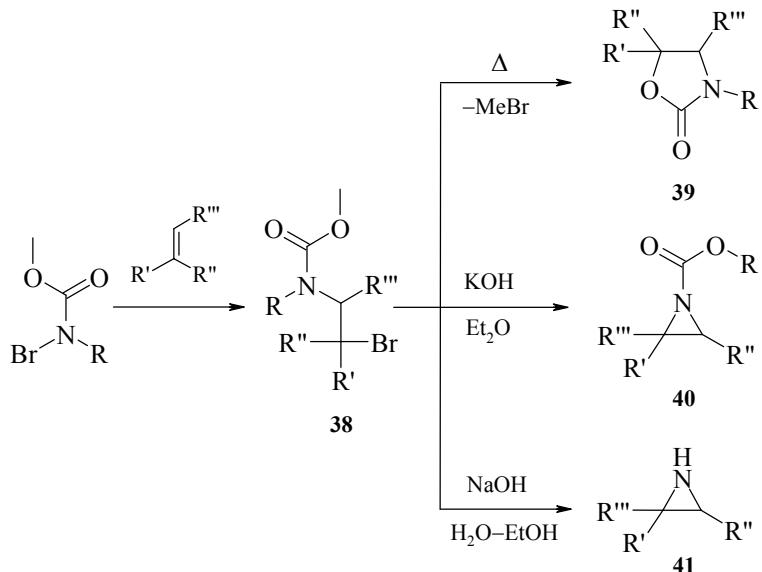


Мейер [41], Кранц и Хопп [42] пиролизом (650°C) 3-этоксикарбониламино-проп-2-еналя 36 получили 6Н-1,3-оксазин-6-он 37.

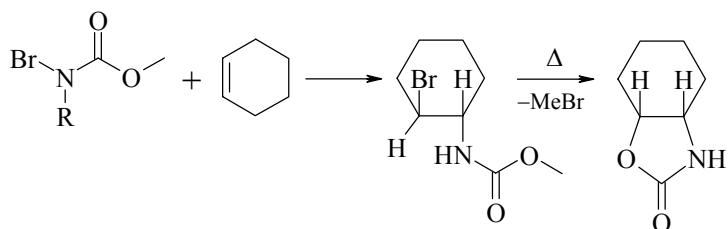


Особую группу гетероциклизаций представляют реакции продуктов взаимодействия N-галогенкарбаматов с ненасыщенными соединениями.

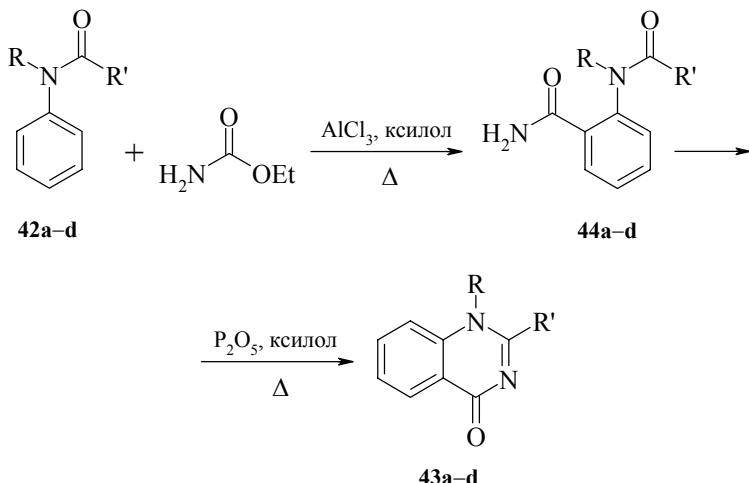
Мочалин и Филенко [43, 44] показали возможность превращения  $\beta$ -бромкарбаматов **38** в замещенные оксазолидиноны **39** и азиридины **40** и **41** соответственно при пиролизе и обработке щелочью.



В отличие от N,N-дихлоркарбаматов N-бром- и N,N-дибромкарбаматы присоединяются к этиленовым соединениям более стереоспецифично; процесс в основном протекает как *транс*-присоединение, что показано [45] на примере реакции N-бромкарбаматов с циклогексеном.



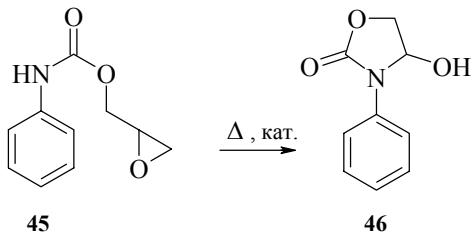
Взаимодействие анилидов **42a, b** с этилкарбаматом при кипячении в ксиоле в присутствии P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> приводит к получению природных хиназолонов – гликофимина **43a** и арборина **43b** [46, 47]. Авторы статьи [48] установили, что взаимодействие ациламиноベンзолов **42a–d** с этилкарбаматом в ксиоле в присутствии AlCl<sub>3</sub> приводит к получению *o*-(ациламино)бензамидов **44a–d**, которые, в свою очередь, могут циклизоваться в присутствии P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в соответствующие хиназолоны **43a–d**.



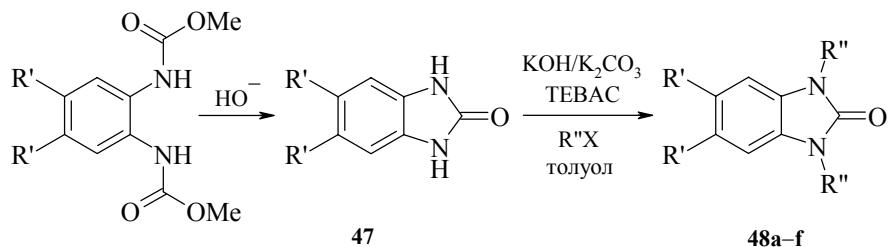
R = H, R' = Bn (**a**); R = Me, R' = Bn (**b**);  
R = H, R' = *i*-Pr (**c**); R = H, R' = Me (**d**)

Глицидилфенилуретан **45** способен циклизоваться за счет внутримолекулярного взаимодействия внутренних эпоксидной и карбаматной групп в соединение **46** [49, 50].

Имеется ряд работ [51–53], в которых изучалась рециклизация N-фенилглицидилуретанов **45**, в том числе с использованием метода ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии, однако единого мнения о механизме и структуре продуктов реакции до сих пор нет.



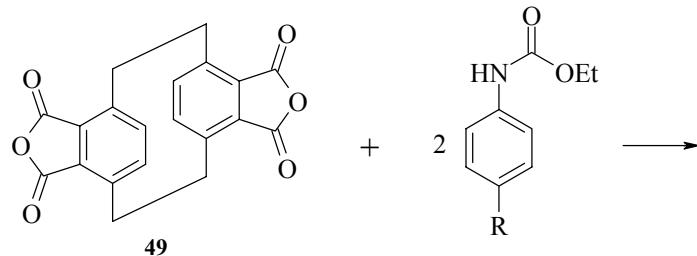
Описан [54] метод N-алкилирования 2-бензимидазолонов **47**, которые были получены, в свою очередь, при внутримолекулярной циклизации и декарбоксилировании *o*-ди(метоксикарбониламино)бензолов. Оба этапа, циклизация и N-алкилирование с образованием соединений **48a–f**, были осуществлены за одну операцию с использованием алкилирующего агента, толуола как растворителя, смеси порошкообразных гидроксида и карбоната калия как основания и в присутствии соли четвертичного аммониевого основания, например, ТЭБАХ, выступающего в качестве катализатора межфазного переноса.

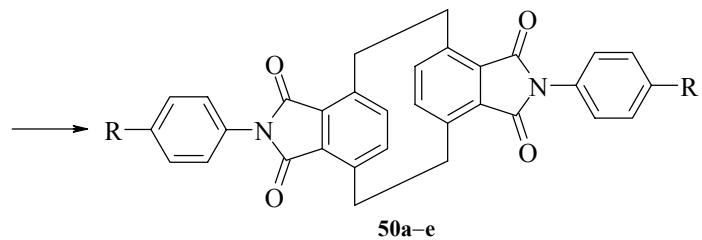


$R' = H, R'' = Bn$  (**a**);  $R' = H, R'' = Me$  (**b**);  $R' = H, R'' = Et$  (**c**);  
 $R' = H, R'' = sec\text{-}Bu$  (**d**);  $R' = Me, R'' = Bn$  (**e**);  $R' = Me, R'' = Bu$  (**f**)

Изучены реакции [12] фталевого ангидрида и диангидрида пиromеллитовой кислоты с эфирами N-арилкарбаминовой кислоты при сплавлении, которые приводят к образованию соответствующих имидов.

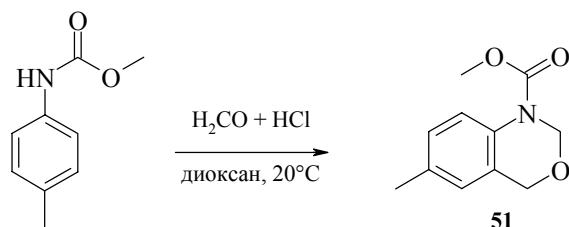
Исследовано [55] взаимодействие диангидрида [2,2]парациклофан-4,5,12,13-тетракарбоновой кислоты **49** с N-арилкарбаматами и установлено, что продуктами реакции являются бисимиды **50a–e**.



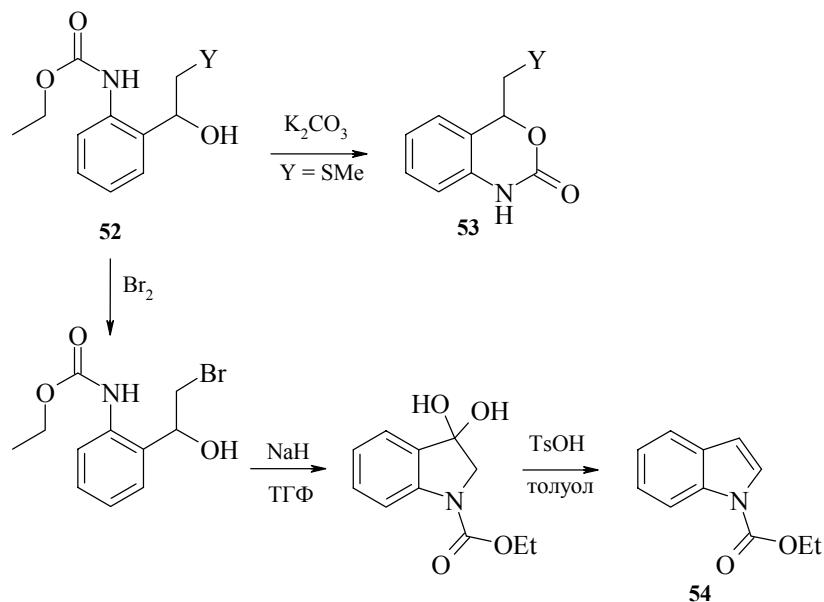


**a** R = MeO; **b** R = Me; **c** R = Ph; **d** R = NO<sub>2</sub>; **e** R = Cl

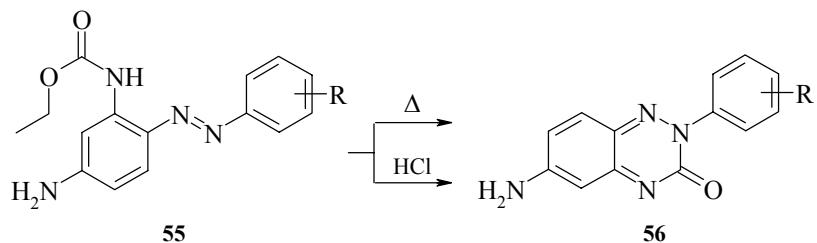
Хлорметилирование метил-N-(*n*-толил)карбамата приводит к получению наряду с ожидаемым метил-N-(2-хлорметил-4-толил)карбаматом 6-метил-1-метокси carbонил-1,2-дигидро-4*H*-3,1-бензоксазина **51**, выход которого повышается с 10% (при концентрации HCl ~43%) до 25% (при концентрации HCl ~37%) [56].



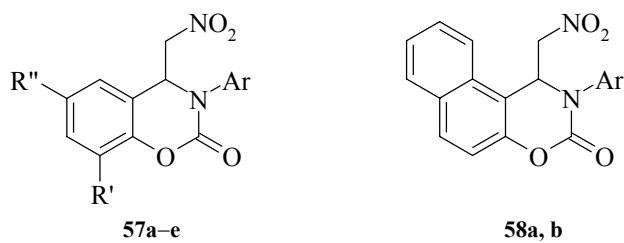
В работе [57] исследовано поведение этил-N-[2-(1-гидрокси-2-Y-этил)фенил]-карбаматов (**52**, Y = SMe, SOMe, SO<sub>2</sub>Me) при действии оснований и получены N-гетероциклы **53**, **54**.



Исследованы синтез и циклизации в производные бензотриазинона **55** некоторых этиловых эфиров замещенных азобензол-2-карбаминовых кислот **56** [58, 59].

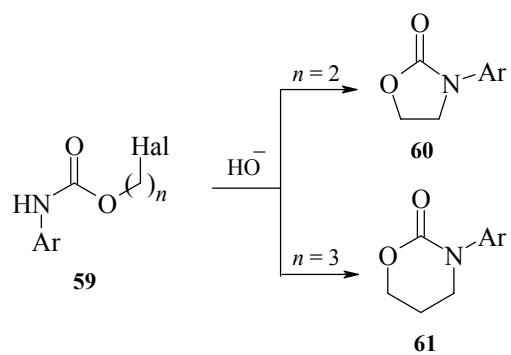


N-Арил[2-(2-нитроэтил)арил]- и N-арил[1-(2-нитроэтил)нафталин-2-ил]-карбаматы легко циклизуются при комнатной температуре в присутствии основного катализатора в соответствующие 3-арил-4-нитрометил-3,4-дигидро-2*H*-1,3-бензоксазин-2-оны **57a–e** и 2-арил-1-нитрометил-2,3-дигидро-1*H*-нафт[1,2-*e*][1,3]-оксазин-3-оны **58a, b** [60].

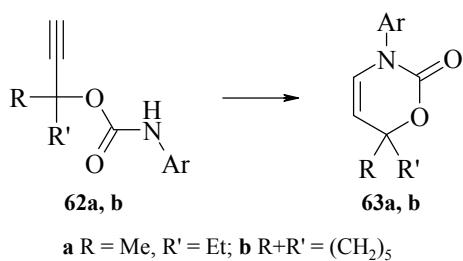


**57:** R' = R'' = H, Ar = Ph (**a**), R' = R'' = H, Ar = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**),  
R' = H, R'' = Cl, Ar = Ph (**c**), R' = H, R'' = Cl, Ar = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**),  
R' = H, R'' = Br, Ar = Ph (**e**);  
**58:** Ar = Ph (**a**), *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**)

N-Арилкарбаматы β-галогенэтанолов и γ-галогенпропанолов **59** могут также циклизоваться [12, 61–63] соответственно в 2-оксазолидиноны **60** и N-арил-2-оксотетрагидро-1,3-оксазины **61**.

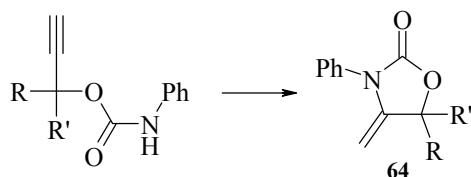


Взаимодействием третичных ацетиленовых спиртов с арилизоцианатами в присутствии AcONa получены 6,6-дизамещенные 3-арил-1,3-оксазин-2-оны **63**, которые образуются в результате внутримолекулярной циклизации первоначально образующихся карбаматов **62** [64].



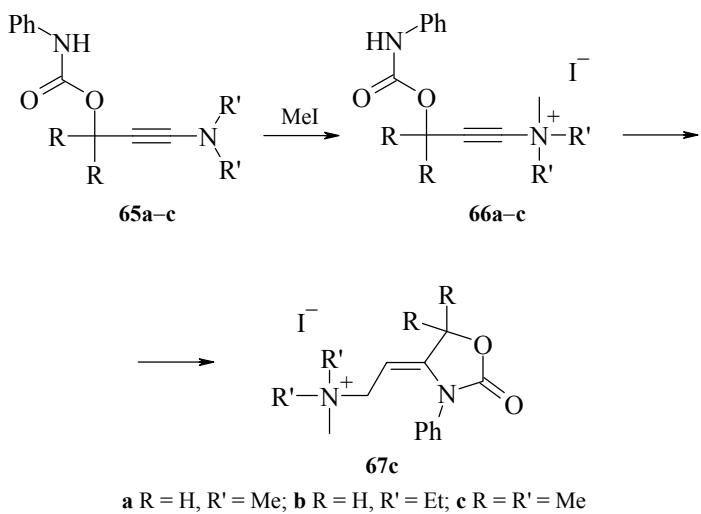
**a** R = Me, R' = Et; **b** R+R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>

В то же время известно, что подобные N-фенилкарбаматы при нагревании в пиридине превращаются в соответствующие 4-метилен-3-фенил-2-оксазолидиноны **64** [65].

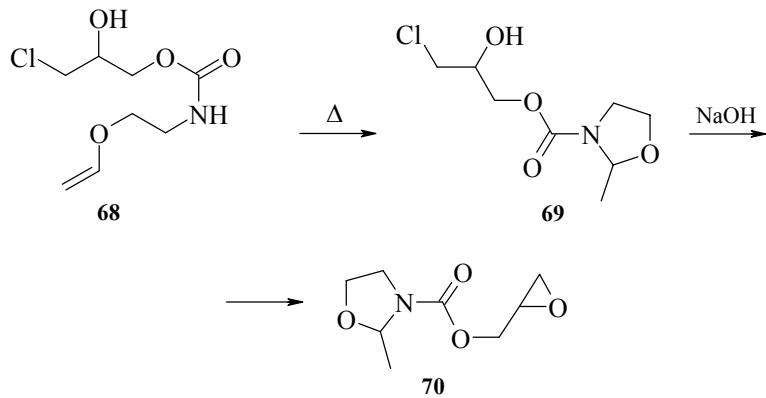


Реакция фенилизоцианата с замещенными 4-диалкиламино-2-бутил-1-олами приводит к N-фенилкарбаматам **65a–c**, которые не подвергались гетероциклизации в 2-оксазолидиноны в присутствии таких катализаторов, как Py, KOH, MeONa [66]. Различие в поведении карбаматов аминоспиртов **65a–c** и их терминалных аналогов (см. работу [65]) объяснено полярным влиянием заместителя при этинильной группе. Гетероциклизация, судя по условиям ее проведения, происходит в результате нуклеофильной атаки атомом азота карбаматной группировки на этинильный углеродный атом, и для успешного ее протекания необходима соответствующая поляризация тройной связи. Как показано при изучении спектров ЯМР <sup>13</sup>C карбаматов ацетиленовых аминоспиртов **65a–c** [66] и сравнении последних с данными работ [67, 68], поляризация тройной связи под влиянием электронодонорного заместителя R'₂NCH<sub>2</sub> не благоприятствует циклизации. В то же время в иодметилате **66c** электронная плотность тройной связи под влиянием аммонийной группы смешена в сторону последней, и на атоме C(2) бутинильной группы имеется дефицит электронов ( $\Delta\delta = 12.6$ ), благоприятствующий гетероциклизации. Действительно, иодметилат карбамата **66c** в присутствии MeONa при 18–25°C циклизовался с образованием иодида 5,5-диметил-4-(триметиламмониоэтилиден)-3-фенилоксазолидин-2-она **67c**.

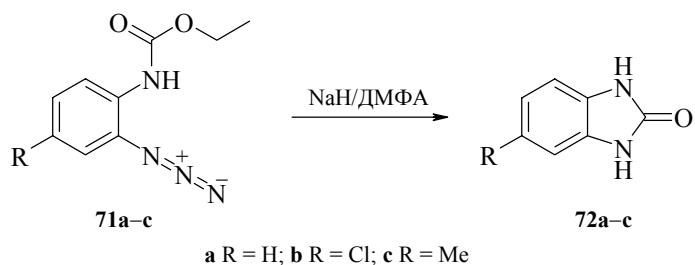
На основании спектров ЯМР <sup>13</sup>C и реакционной способности бромацетиленовых спиртов было отмечено, что атом брома при этинильной группе, оказывает на последнюю сильное электроноакцепторное влияние, увеличивая способность их карбаматов к гетероциклизации [69].



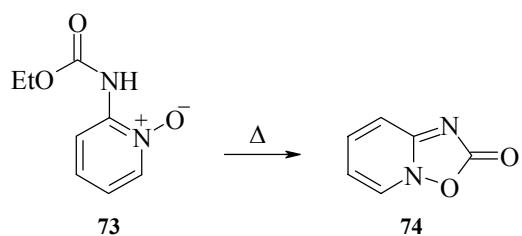
Найдено [70], что образующийся в реакции винилового эфираmonoэтаноламина с 3-хлор-1,2-пропиленкарбонатом N-(2-винилоксигидро)-3-хлор-2-гидрокси-пропилкарбамат **68** при перегонке изомеризуется в N-(3-хлор-2-гидроксипропилоксикарбонил)-2-метилоксазолидин **69**, т.е. имеет место внутримолекулярное присоединение группы NH карбамата к двойной связи винилового эфира. Обработка оксазолидина **69** порошкообразным NaOH в ацетоне приводит к соответствующему эпоксиду **70** [71].



Изучен [72] распад этиловых эфиров N-(*o*-азидоарил)карбаминовых кислот **71** под действием гидрида натрия в ДМФА при 70°C, протекающий с отщеплением азота и образованием 6-R-бензимидазолов **72** наряду с карбаматными производными азобензола.



Катрицкий А. [73] установил, что нагревание 2-(этоксикарбониламино)пиридин-1-оксида **73** приводит к получению 1,2,4-оксадиазоло[2,3-*a*]пиридин-2-она **74**.

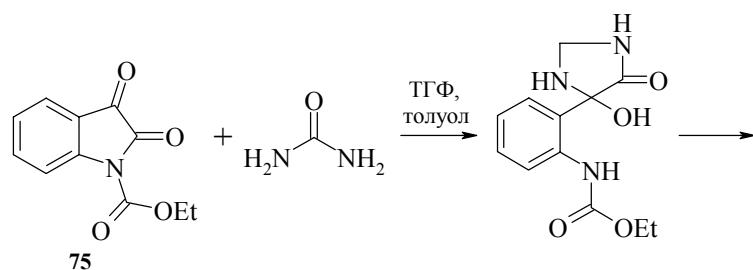


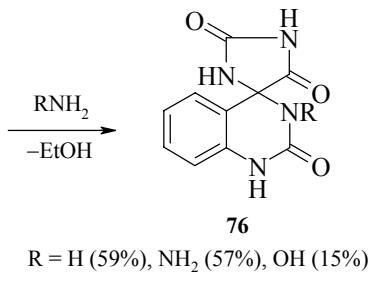
В дальнейшем [74] было показано, что 2-(этоксикарбониламино)хинолин-1-оксид и 1-(этоксикарбониламино)изохинолин-2-оксид в аналогичных условиях также циклизуются в соответствующие оксадиазолоны.

При обработке некоторых N-арилкарбаматов дигалогенангидридами щавелевой кислоты получены производные оксазолидинтриона [75].

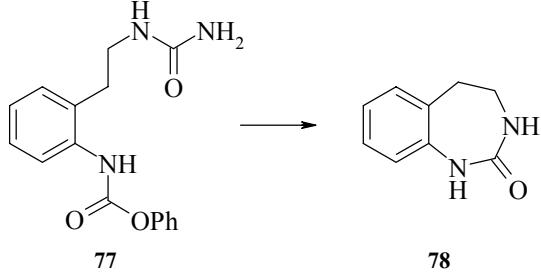
Осуществлен синтез бензофуроксанов путем термолиза *ортого*-нитроазидо-производных арилкарбаматов [76–78].

N-Этоксикарбонилизатин **75** и мочевина при нагревании в ампуле с аммиаком, гидразином или гидроксиламином образуют при 120°C за 4 ч спиро(имидазолидин-4,4'(1*H*)-хиназолин)-2,2',5(3*H*)трион **76** [79, 80], причем постулировано образование в качестве промежуточного соединения 2-гетерилзамещенного N-арилкарбамата.

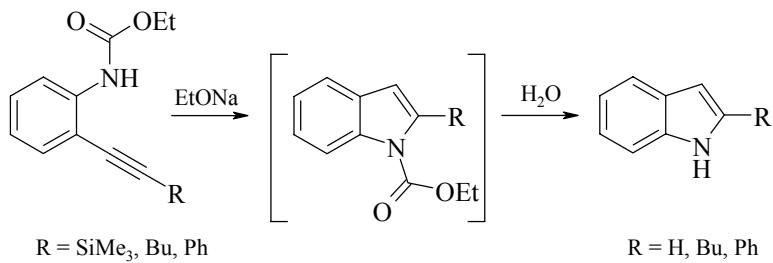




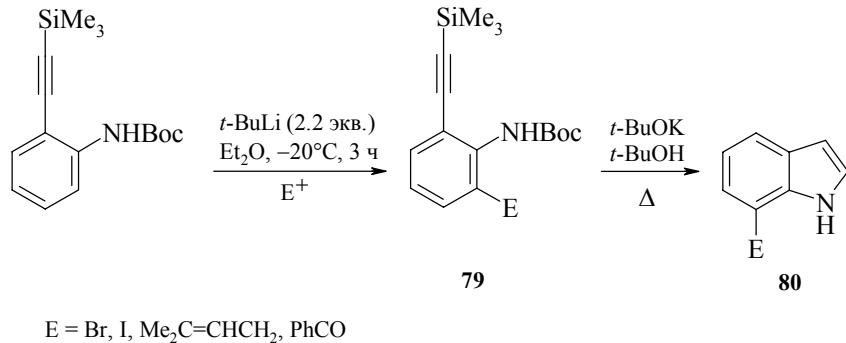
Синтез 1,3-бензодиазепин-2-она **78** включает циклизацию производного N-арилкарбамата **77**, аналогично получен и 1,3-бензодиазоцин-2-он [81–83].



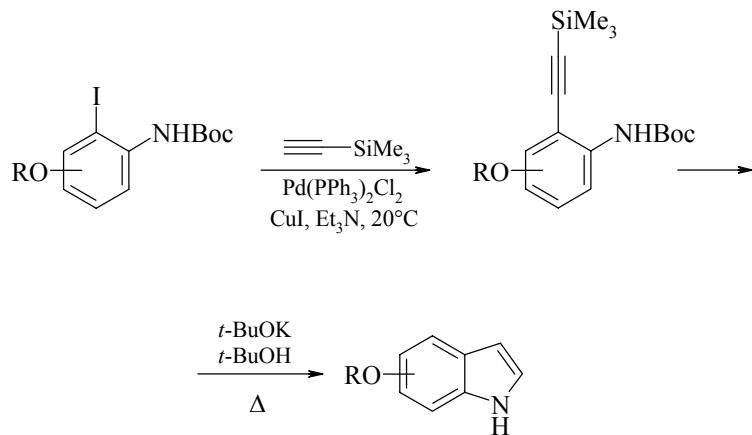
Сакамото, Кондо и Яманака разработали простой метод получения индолов из этил-N-(*o*-бромфенил)карбаматов, включающий кросс-сочетание последнего с ацетиленами, катализируемое соединениями палладия [84]. Модификация аминогруппы в карбаматную существенна не только для осуществления указанного кросс-сочетания, но и для последующей циклизации, поскольку *o*-броманилин не вступает в эту реакцию, а *o*-бромацетанилид в процессе реакции с TMS-C≡CH в присутствии Pd осмоляется.



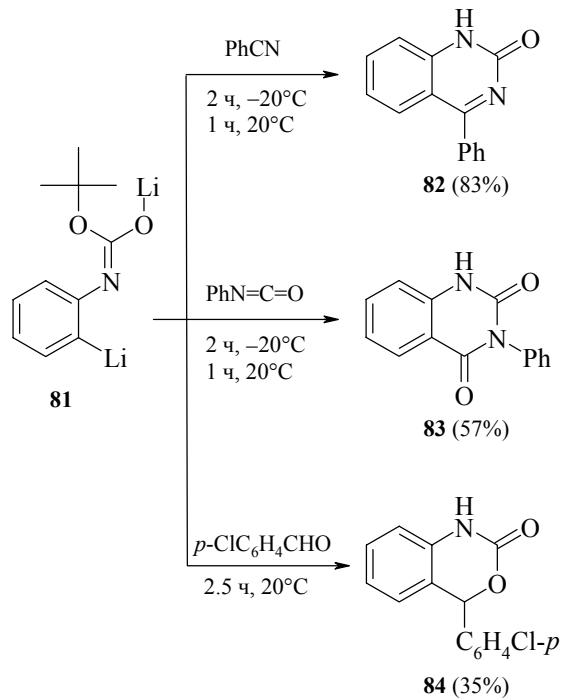
Позже [85] 7-замещенные индолы **80** были получены кипячением в спирте 6-замещенных *tert*-бутил-2-( trimетилсилилэтинил)фенилкарбаматов **79** в присутствии соответствующих алкоголятов.



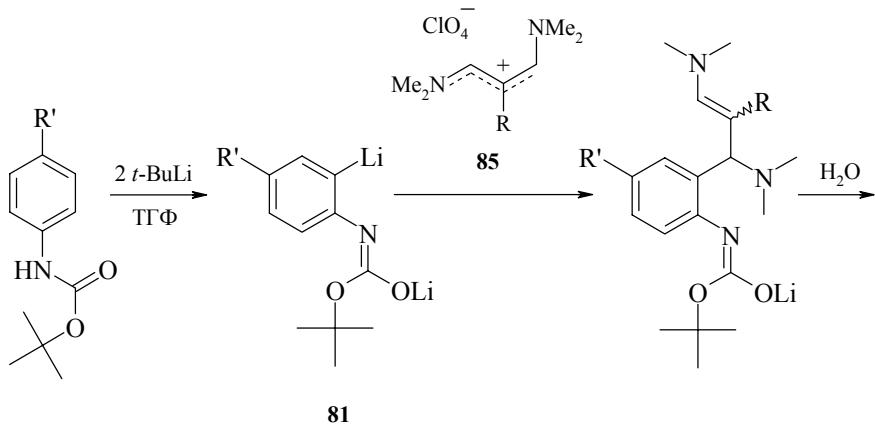
В дальнейшем авторы статей [86–88] разработали стратегию синтеза производных индола, имеющих кислородсодержащие заместители (OMe или -O-Si(*i*-Pr)<sub>3</sub>) в различных положениях бензольного кольца. Она включает реакции литиирования, иодирования, этинилирования и индольной циклизации.

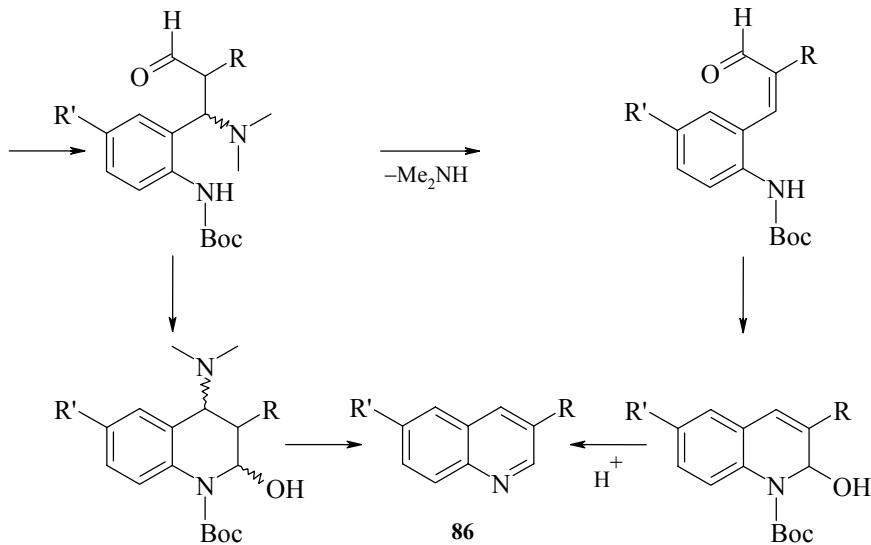


Дилитийпроизводные карбаматов представляют значительный интерес как компоненты гетероциклизаций (синтез хинолинов, индоллов, бензоксазинов и др.) [89–91]. Так, при взаимодействии дилитированного производного *tert*-бутил-N-фенилкарбамата **81** с бензонитрилом, фенилизоцианатом и *n*-хлорбензальдегидом получены производные хиназолиона **82**, хиназолиндиона **83** и 1,3-оксазина **84**, соответственно.



На реакции *ортого*-литиированного *трет*-бутил-N-арилкарбамата **81** с маскированными производными малондиальдегида **85** и последующей циклизации, индуцированной кислотой, основан новый вариант синтеза хинолинов по Фридлендеру. Обсуждены вероятные пути превращения литиевого производного **81** в присутствии соединений типа **85** в хинолины **86** [92].

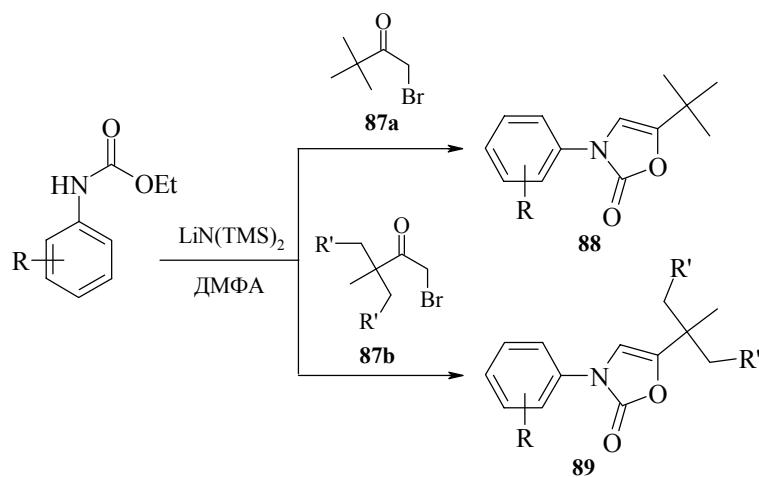




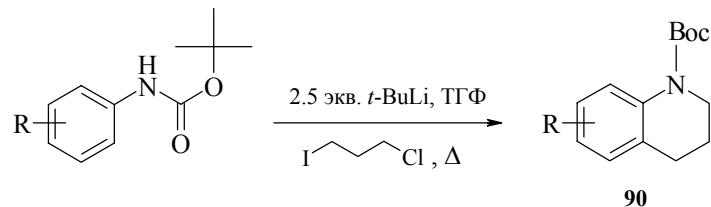
$R = R' = H$  (**a**);  $R = H, R' = F$  (**b**);  $R = H, R' = Cl$  (**c**);  $R = H, R' = Me$  (**d**);  
 $R = H, R' = OMe$  (**e**);  $R = Ph, R' = F$  (**f**);  $R = Ph, R' = Cl$  (**g**);  $R = Ph, R' = Me$  (**h**);  
 $R = Ph, R' = OMe$  (**i**);  $R = Me, R' = H$  (**k**)

Для сравнения в этой реакции изучено поведение N-пивалоиланилинов, которые *ортого*-литиируются легче, чем *трет*-бутил-N-арилкарбаматы. Установлено, что применение карбаматного производного предпочтительнее, так как удаление пивалоильной группы происходит в гораздо более жестких условиях.

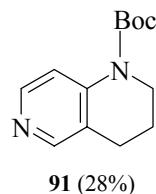
Предложен [93] новый синтез 3-арил-5-*трет*-бутил-4-оксазолин-2-онов **88**, **89** по реакции этил-N-арилкарбаматов с 1-бром-3,3-диметилбутан-2-оном **87a** или 1-бром-3-этил-3-метилпентан-2-оном **87b** с использованием 2.2 экв. LiN(TMS)<sub>2</sub> при 20°C. Предложен вероятный механизм превращений.



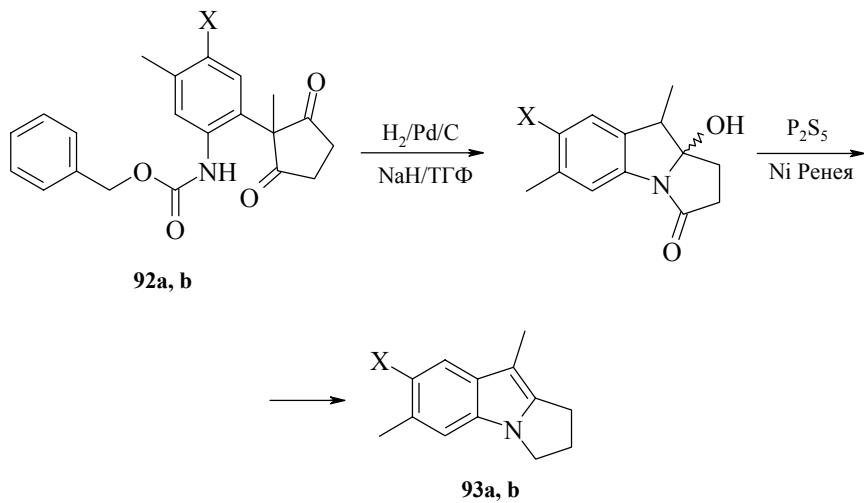
N-(*трет*-бутоксикарбонил)анилины были превращены в N-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **90** посредством *ортого*-литирования и последующей реакции с 1-хлор-3-иодпропаном [94].



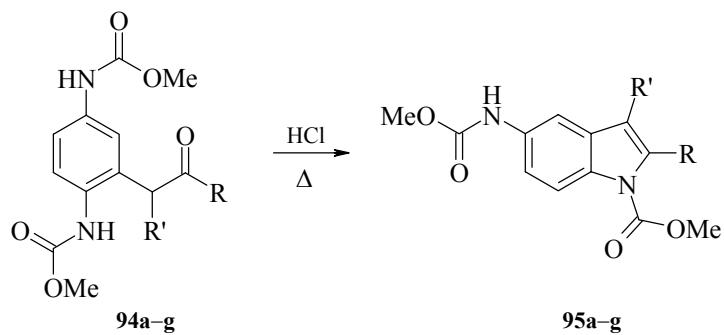
В аналогичных условиях 4-(*трет*-бутоксикарбониламино)пиридин был превращен в 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридин **91**.



В статье [95] описано применение аддуктов **92a, b** несимметричных бензохинондиимидов с метилцикlopентан-1,3-дионом для синтеза пирроло[1,2-*a*]-индолов **93a, b**. Эти исследования важны для разработки подходов к получению соединений, родственных митомицинам.



Взаимодействием N,N'-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимина с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями и  $\alpha$ -тозилкетонами в диоксане при 20°C в присутствии MeONa получены соответствующие аддукты присоединения по Михаэлю **94**, которые кипячением в 22%-ной соляной кислоте циклизованы в соответствующие карbamатные производные индола **95** [96, 97].



R = Me, R' = COMe (**a**); R = Me, R' = COPh (**b**); R = R' = CH<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO (**c**);  
R = Me, R' = CO<sub>2</sub>Et (**d**); R = Ph, R' = CO<sub>2</sub>Et (**e**); R = Me, R' = Ts (**f**); R = Ph, R' = Ts (**g**)

Таким образом, приведенные в обзоре данные показывают, что производные карbamатов являются ценными ключевыми соединениями в синтезе различных азотсодержащих гетероциклов.

### Литература

1. Vor der Brück D., Bühler R., Plieninger H., *Tetrahedron* **1972** (28) 791.
2. Imagawa T., Sisido K., Kawanisi M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973** 46 2922.
3. Максимова Т.Н., Мочалин В.Б., Унковский Б.В., *ХС* **1980** (2) 273.
4. Cava M.P., Wilkins C.K., *Chem. Ind. (London)* **1964** 1422.
5. Арбузов Ю.А., Климова Е.И., Антонова Н.Д., Томилов Ю.И., *ЖОрХ* **1974** 10 1164.
6. Biehler G.-M., Fleury G.-P., Perchay S.I., Regent A., *Tetrahedron Lett.* **1968** 4227.
7. Merten R., Belg. Patent 618 455; *Chem. Abstr.* **1963** 58 9033g.
8. Merten R., Belg. Patent 611 643; *Chem. Abstr.* **1962** 57 16373b.
9. Merten R., Belg. Patent 608 904; *Chem. Abstr.* **1963** 59 2781d.
10. Merten R., Müller G., *Angew. Chem.* **1962** 74 866.
11. Merten R., Müller G., *Chem. Ber.* **1964** 97 682.
12. Adams R., Baron F.A., *Chem. Rev.* **1965** 65 567.
13. Quan P.M., Kains T.K.B., Quin L.D., *Chem. Ind. (London)* **1964** 1553.
14. Sen R.N., Mukherji A., *J. Indian Chem. Soc.* **1930** 7 275; *Chem. Abstr.* **1930** 24 4779.
15. Krow G., Rodebaugh R., Carmosin R., et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1973** 95 5273.

16. Krow G., Rodebaugh R., Grippi M., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1973** *38* 3094.
17. Sasaki T., Fguchi S., Sugimoto M., Hibi F., *J. Org. Chem.* **1972** *37* 2317.
18. Giordano C., Abis L., *Gazz. Chim. Ital.* **1974** *104* 1181.
19. Huisman H.O., *Angew. Chem.* **1971** *83* 511.
20. Fowler F.W., *J. Org. Chem.* **1972** *37* (9) 1321.
21. Fraenkel G., Cooper J.W., Fink C.M., *Angew. Chem.* **1970** *82* 518.
22. Павлов А.В., Мочалин В.Б., *ЖОрХ* **1983** *19* 123.
23. Великородов А.В., *ЖОрХ* **2000** *36* 1242.
24. Kresze G., Shulz G., Firl F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963** *2* (5) 263.
25. Великородов А.В., Белоконев А.Н., Максимова Т.Н., Мочалин В.Б., *Изв. Вузов, Сер. химия и хим. технол.* **1994** *37* (10–12) 23.
26. Hisano T., Yoshikawa S., Muraoka K., *Chem. Pharm. Bull.* **1974** *22* (7) 1611.
27. Velikorodov A.V., Mochalin V.B., *Abstr. 4th Int. Symp. Mod. Probl. of Aliphatic Diazo Compounds Chemistry*, Saint-Petersburg (Russia), 2000, p. 37.
28. Великородов А.В., Бабайцев Д.Д., *ЖОрХ* **2002**, в печати.
29. Великородов А.В., Мочалин В.Б., *ЖОрХ* **2001** *37* (1) 93.
30. Великородов А.В., Мочалин В.Б., в кн. Современные проблемы органической химии, экологии и биотехнологии: мат. 1 Междунар. научн. конф., Луга, 2001, с. 13.
31. Великородов А.В., Мочалин В.Б., Мухин А.А., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 62.
32. Великородов А.В., Мухин А.А., Черняева Е.А., *Изв. Вузов, Сер. химия и хим. технол.* **2001** *44* (6) 22.
33. Семенова Е.Б., Великородов А.В., Зубков Ф.И., *Тез. 7 Междунар. научно-тех. конф. "Наукоемкие химические технологии–2001"*, Ярославль: Ярославский гос. техн. ун-т, 2001, с. 112.
34. Maxsumov A.G., Ataходжаева М.А., Талипова М.А., Джураев А.Д., *Хим.-фарм. журн.* **1998** *22* (4) 431.
35. Hegarty A.F., Frost L.N., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1973** (13) 1249.
36. Carpino L.A., Parameswaran K.N., Kirkley R.K., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1970** *35* (10) 3291.
37. Scott F.L., Fenton D.F., *Tetrahedron Lett.* **1970** (9) 681.
38. Farrissey M.J., Nasky A.M., *J. Heterocycl. Chem.* **1970** *7* (2) 331.
39. Schmidt K., Ger. Patent 1 257 147; *Chem. Abstr.* **1968** *69* 10447.
40. Warrener R.N., Cain F.N., *Tetrahedron Lett.* **1966** 3231.
41. Meier G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974** *13* 425.
42. Krantz A., Hoppe B., *J. Am. Chem. Soc.* **1975** *97* 6590.
43. Мочалин В.Б., Филенко Н.И., *ХГС* **1979** (12) 1628.
44. Филенко Н.И., Мочалин В.Б., *ЖОрХ* **1979** *15* (3) 475.
45. Филенко Н.И., *Автореф. дис. канд. хим. наук*, М., 1979.
46. Bhattacharya P., Sarkar M., Roychoudhury T., Chakraborty D.P., *Chem. Ind. (London)* **1978** 532.
47. Sarkar M., Chakraborty D.P., *Phytochemistry* **1979** *18* 694.
48. Chakraborty P., Mandal A.K., Roy S.K., *Synthesis* **1981** (12) 977.
49. Сорокин М.Ф., Шоде Л.Г., Клочкова Л.В., Деп. в ВИНИТИ 29.07.80, № 4044-80.

50. Сорокин М.Ф., Шоде Л.Г., Павлюков С.А., Оносова Л.А., *Изв. Вузов, Сер. химия и хим. технол.* **1978** (8) 1220.
51. Червинский А.Ю., Зубрицкий М.Ю., Болдескул И.Е., Капкан Л.М., *Укр. хим. журн.* **1990** 56 (1) 17.
52. Сорокин М.Ф., Шоде Л.Г., *Изв. Вузов, Сер. химия и хим. технол.* **1981** (5) 561.
53. Зубрицкий М.Ю., Червинский А.Ю., Чуприна В.С., в сб. *Термический анализ и фазовые равновесия*, Пермь: Перм. гос. ун-т, 1987, с. 60.
54. Julia S., Ginebreda A., Bernabe M.L., Grau M., *Afinidad* **1982** (39) 275.
55. Nourad A.E., Nour-El-Din A.M., *J. Prakt. Chem.* **1983** 325 (11) 2616.
56. Великородов А.В., *Изв. Вузов, Сер. химия и хим. технол.* **1998** 41 (2) 98.
57. Garcia Ruano J.L., Pedregal C., Rodrigues J.H., *Tetrahedron* **1989** 45 (3) 203.
58. Slouka J., Nalepá K., *Z. Chem.* **1986** 26 (4) 134.
59. Slouka J., Bekárek V., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1980** 45 1379.
60. Latif N., Mishriky N., Assad F.M., *Austr. J. Chem.* **1982** 35 1037.
61. Dox A.W., Yoder L., *J. Am. Chem. Soc.* **1923** 45 723.
62. Pierce J.S., Adams R., *J. Am. Chem. Soc.* **1923** 45 790.
63. Stoffel P.J., Speziale A.J., *J. Org. Chem.* **1962** 27 3079.
64. Shapiro S.L., Bandurco V., Freedman L., *J. Org. Chem.* **1961** 26 3710.
65. Frances T., Thorne M.P., *Can. J. Chem.* **1976** 54 24.
66. Кругликова Р.И., Сотниченко Т.В., Шингареева А.Г., Унковский Б.В., *ЖОрХ* **1981** 17 (3) 649.
67. Rosenberg D., Drenth W., *Tetrahedron* **1971** 27 3893.
68. Сотниченко Т.В., Кругликова Р.И., Мартон Варга и др., *ЖОрХ* **1979** 15 254.
69. Кругликова Р.И., Сотниченко Т.В., Унковский Б.В., в сб. *Химия и хим. технология органических производств*, МХТИ, 1978, т. 8, № 2, с. 15.
70. Недоля Н.А., Рахматулина Т.Н., Раппопорт Л.Я., Гаврилова О.П., *ЖОрХ* **1986** 22 (6) 1333.
71. Недоля Н.А., Рахматулина Т.Н., Дымченко В.И. и др., *ЖОрХ* **1988** 24 (7) 1382.
72. Smalley R.K., Stocker A.W., *Tetrahedron Lett.* **1984** 25 (13) 1389.
73. Katritzky A.R., *J. Chem. Soc.* **1956** 2063.
74. Tanida H., *Yakugaku Zasshi* **1959** 79 (8) 1063.
75. Stoffe P.J., *J. Org. Chem.* **1964** (28) 2796.
76. Boulton A.G., Ghosh P.B., Katritzky A.R., *J. Chem. Soc. B* **1966** (11) 1004.
77. Hobin T.P., *Tetrahedron* **1968** 24 6145.
78. Хмельницкий Л.И., Новиков С.С., Годовикова Т.И., *Химия фуроксанов. Строение и синтез*, М.: Наука, 1996.
79. Бакибаев А.А., Яговкин А.Ю., Вострецов С.И., *Успехи химии* **1998** 67 (4) 333.
80. Yamagishi M., Yamada Y., Ozaki K., et al., *J. Med. Chem.* **1992** 35 (11) 2085.
81. Hilse A., Hilse U., *Dissertation*, Potsdam, 1985.
82. Kempter G., Spindler J., *Z. Chem.* **1989** 29 (8) 276.
83. Kempter G., Ehrlichmann W., Grünert K., et al., *Wiss. Z. Päd. Hochschule Potsdam* **1980** 24 19.
84. Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H., *Heterocycles* **1986** (24) 31.
85. Kondo Y., Kojima S., Sakamoto T., *Heterocycles* **1996** 43 (12) 2741.
86. Sakamoto T., Kondo Y., Iwashita S., Yamanaka H., *Chem. Pharm. Bull.* **1987** 35 (5) 1823.
87. Sakamoto T., Kondo Y., Iwashita S., et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1988** 36 (4) 1305.

88. Kondo Y., Kojima S., Sakamoto T., *J. Org. Chem.* **1997** *62* 6507.
89. Muchowski J.M., Venuti M.C., *J. Org. Chem.* **1980** *45* (23) 4798.
90. Stanetty P., Koller H., Mihovilovic M., *J. Org. Chem.* **1992** *57* (25) 6833.
91. Cho I.-S., Grong L., Muchowski J.M., *J. Org. Chem.* **1991** *56* (26) 7288.
92. Reuter D.C., Flippin L.A., McIntosh J., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1994** *35* (28) 4899.
93. Kudo N., Taniguchi M., Sato K., *Chem. Pharm. Bull.* **1996** *44* (4) 699.
94. Reed J.N., Rotchford J., Strickland D., *Tetrahedron Lett.* **1988** *29* (45) 5725.
95. Ohnuma T., Sekine Y., Ban Y., *Tetrahedron Lett.* **1979** *27* 2533.
96. Великородов А.В., Мочалин В.Б., *ЖОрХ* **1998** *34* (10) 1555.
97. Великородов А.В., Мочалин В.Б., *ЖОрХ* **2001** *37* (7) 1100.

# Образование гетероциклов при катализитическом карбонилировании ацетиленовых соединений

Визер С.А.

Институт химических наук им. А.Б. Бектурова  
Министерства образования и науки Республики Казахстан  
480100, Казахстан, Алматы, ул. Ш. Валиханова, 106

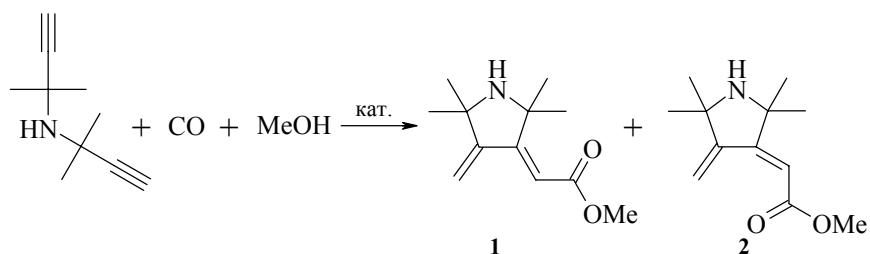
## Введение

Карбонилирование непредельных углеводородов, спиртов, органических галогенидов и других субстратов, катализируемое переходными металлами, их солями и органическими комплексами, широко применяется для синтеза новых карбонил-, карбоксил- и аллоксикарбонилсодержащих соединений, в том числе создания или модификации гетероциклических соединений [1–6]. Однако в цитированных книгах и обзورах практически нет сведений о синтезе гетероциклов при карбонилировании ацетиленовых соединений, т.к. они появились, в основном, в последние 20 лет. Эти данные и отражены в настоящем обзоре.

## Синтез азагетероциклов

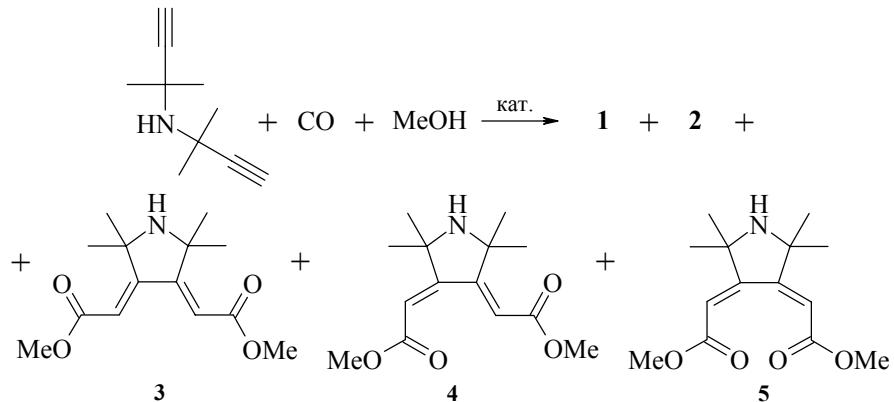
Чюсоли с сотрудниками [7] найдено, что  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -тетраалкилзамещенные дипропаргиламины реагируют с окисью углерода и спиртами или водой в присутствии комплекса  $\text{PdCl}_2$ –тиомочевина, образуя изомерные аллоксикарбонильные производные диметиленпирролидина **1**, **2** (схема 1).

Схема 1



При использовании  $\text{PdCl}_2$  как катализатора и в присутствии кислорода ( $\text{CO}/\text{O}_2 = 90 : 10$ ) в метаноле наряду с соединениями **1** и **2** преимущественно образуются диметоксикарбонильные производные диметиленпирролидина **3** и **4**. Аналогичная картина наблюдается и при катализе  $\text{Pd}^0/\text{C}$  в присутствии  $\text{KI}$  и кислорода ( $\text{CO}/\text{O}_2 = 94 : 6$ ), причем в небольшом количестве образуется еще и третий стереоизомер **5** [8] (схема 2).

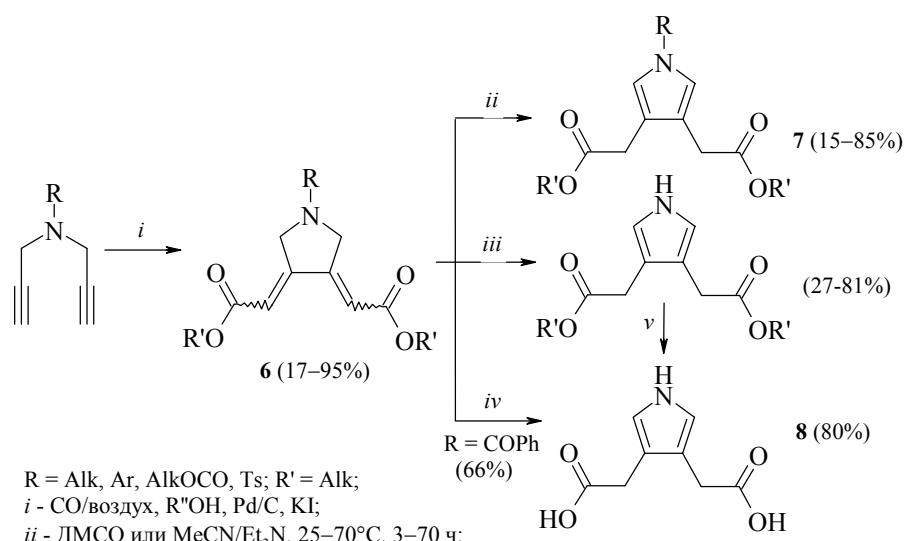
Схема 2



Метоксикарбонилирование дипропаргилметиламина при катализе комплексом  $\text{PdCl}_2$ -тиомочевина приводит к образованию какmono-, так идиметоксикарбонильных производных  $N$ -метилдиметиленпирролидина, но снизкими выходами [8].

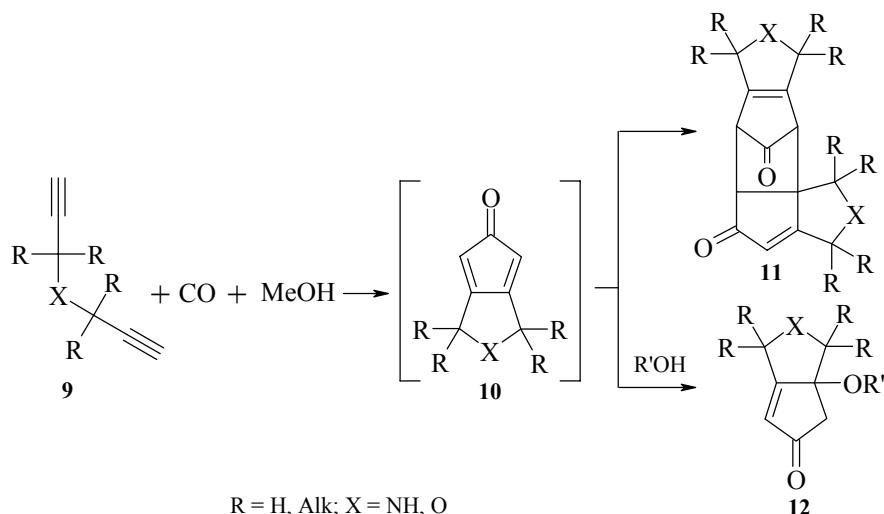
При окислительном алcoxикарбонилировании дипропаргиламинов и амидов смесью CO/воздух при давлении 4 атм в спиртовой среде и катализе  $\text{Pd}^0/\text{C}$  в присутствии KI получена смесь стереоизомеров 3,4-бис(алcoxикарбонилметилен) пирролидинов **6**, которые в разных условиях превращаются в изомерные пирролы **7** и свободные пиррол-3,4-диуксусные кислоты **8** [9] (схема 3).

Схема 3



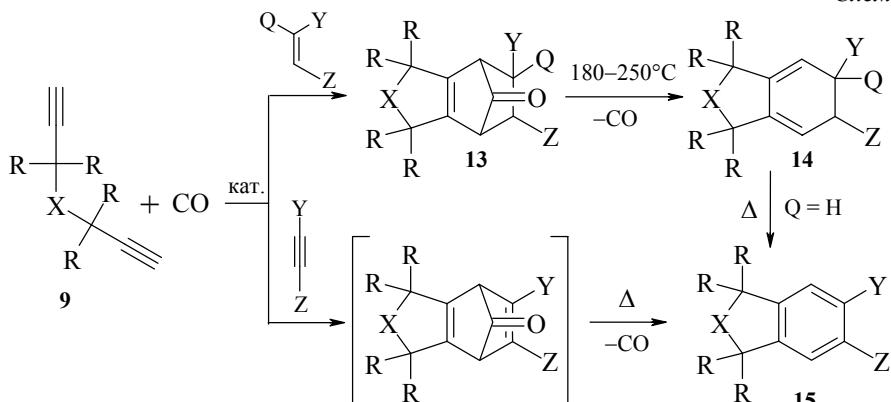
Те же авторы нашли [10], что при карбонилировании 1,6-диинов **9** в присутствии  $Pd^0$  на угле образуются продукты циклокарбонилирования **10–12** (схема 4). Реакция протекает при комнатной температуре и атмосферном давлении окиси углерода. Полициклические соединения **11** образуются при димеризации циклопентадиенона **10**. При проведении реакции в щелочно-спиртовой среде (при  $X = NH, NMe, R = Alk$ ) циклопентадиенон **10** присоединяет спирт с образованием соответствующих алкоксицикlopентенононов **12**.

Схема 4



Применение в качестве диенофилов, используемых для "улавливания" циклопентадиенона **10**, различных алkenов и алкинов позволяет расширить круг образующихся полициклических соединений **13–15** [11] (схема 5).

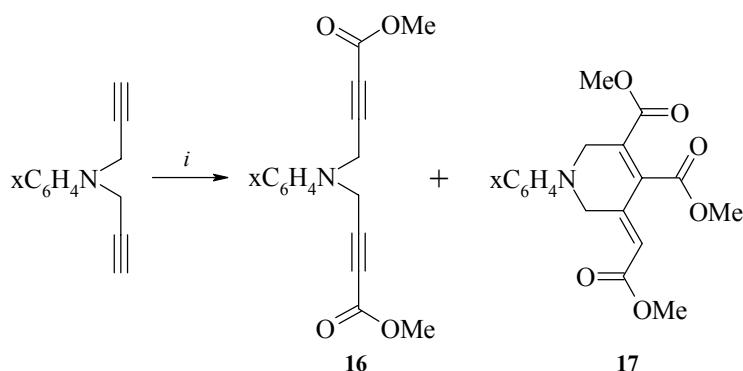
Схема 5



В качестве катализатора используется  $Pd^0/C$  (10%), комплексы  $Pd^0$ , такие как  $Pd_2(dbu)_3$  (*dba* – дибензилиденакетон) или соли  $Pd$ , легко восстанавливающиеся в условиях реакции до металлического палладия. Использование алкинов в качестве диенофилов приводит к образованию продуктов, которые при нагревании самоизвольно ароматизируются. Лучшие выходы полициклических соединений **13** и **15** (до 98%) наблюдались в реакциях с терминальными алkenами и алкинами. В отсутствие CO в этих же условиях никакие реакции не проходят. Однако при использовании в качестве катализаторов комплексов  $Ni$  и  $Co$  наблюдалась циклопароматизация диинов **9** [12].

Нами было показано, что при окислительном метоксикарбонилировании  $N,N$ -дипропаргилариламинов окисью углерода в метаноле при катализе  $PdCl_2$  в присутствии  $CuCl_2$  и  $AcONa$  помимо диэфиров  $N$ -арилминодипропаргиловых кислот **16** образуются гетероциклические соединения – trimetil-1-арил-5-карбоксиметилен-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3,4-трикарбоксилаты **17** [13, 14] (схема 6).

Схема 6



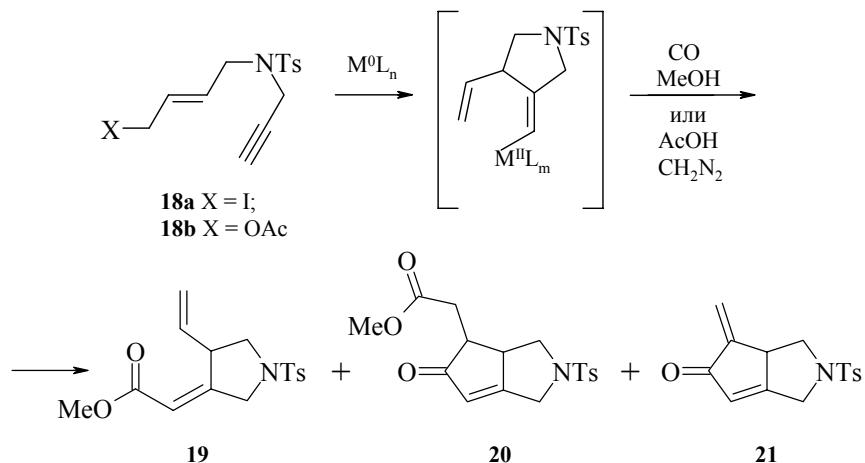
**17**  $X = H$  (11%), *p*-Cl (36%), *m*-Cl (40%), *m*-Br (47%), *o*-Cl (24%), *o*-Br (45%)

i -  $CO$ ,  $MeOH$ , 10 мол. %  $PdCl_2$ , 4 экв.  $CuCl_2$ , 1 экв.  $AcONa$  на 1 экв. амина

Образование циклических аминотриэфиров **17** происходит путем аддитивного метоксикарбонилирования одной из тройных связей ариламинодиэфиров **16**, сопровождающегося циклизацией. Наблюдающаяся зависимость образования циклических **17** или ациклических ариламиноэфиров **16** от электронной природы заместителя  $X$  и его положения в арильном цикле (при  $X = p\text{-CH}_3$ ,  $p\text{-OCH}_3$  и  $p\text{-Br}$  циклические соединения **17** совсем не образуются) по-видимому, связана со стабильностью промежуточно образующихся комплексов аминодиэфиров **16** с катализатором  $PdCl_2$  [14].

Оппельцер с сотрудниками показали [15, 16], что катализируемая комплексами никеля и палладия высокостереоселективная реакция аннелирования/карбонилирования пропаргилаллиламинов **18a, b** позволяет получать моно- **19** или бициклические **20, 21** производные пирролидинов (схема 7) в зависимости от используемого катализатора и условий реакции (см. таблицу 1).

Схема 7



**Таблица 1.** Катализируемое никелем(0) и палладием(0) аннелирование/карбонилирование аминов **18a, b**

Соединение	Катализатор	Условия реакции (время, ч)	Выход продуктов, %		
			<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>
<b>18a</b>	$\text{Ni}(\text{CO})_3\text{PPh}_3$	A (20)	69	—	—
<b>18a</b>	$\text{Ni}(\text{COD})_2/\text{dppb}$	A (12)	23	57 (20 : 1)	—
<b>18b</b>	$\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{PPh}_3$	B (2)	13	50 (7 : 1)	16

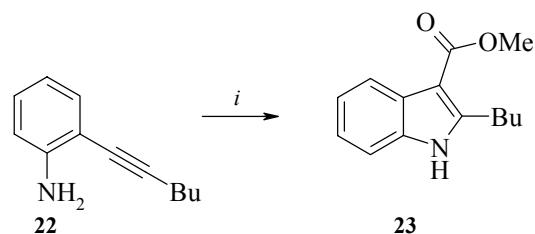
A: 25 мол. % Ni(0), THF/MeOH 4 : 1, CO (1 атм) комн. темп.;

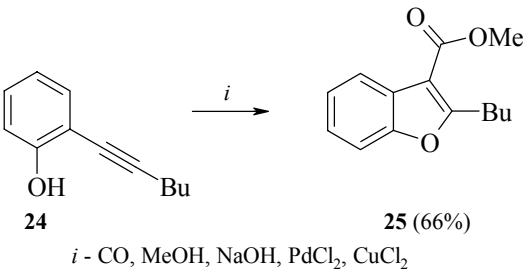
B: 10 мол. % Pd(0), HOAc, CO (1 атм), 45°C

### Синтез карбоксилированных индолов и бензофуранов

Катализируемое хлористым палладием карбонилирование *o*-гексиниланилинов **22** и -фенолов **24** приводит соответственно к метил-2-бутилиндол-3-карбоксилату **23** и метил-2-бутилбензофуран-3-карбоксилату **25** [17] (схема 8).

Схема 8

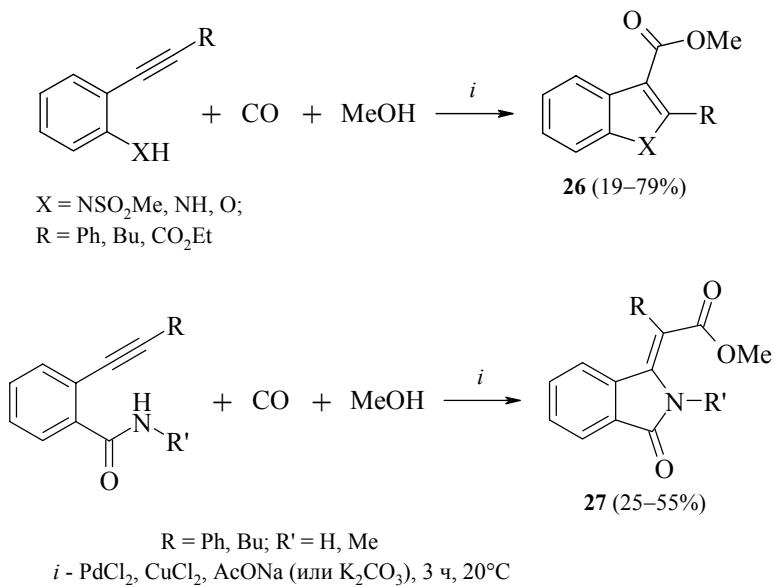




Обсужден механизм процесса, включающий образование промежуточного бициклического комплекса Pd, который карбонилируется с помощью CO до ацил-палладиевого комплекса, дающего в реакции с метанолом конечный продукт и частицы Pd<sup>0</sup>. Регенерация катализатора происходит в результате окисления Pd<sup>0</sup> до Pd<sup>2+</sup> с участием CuCl<sub>2</sub> [17].

Позднее область применения реакции была расширена, и получен ряд 2-замещенных 3-метоксикарбонилиндолов и бензофuranов **26**. Из 2-алкинилформанилидов в этих условиях образуются только лактамы **27** [18] (схема 9).

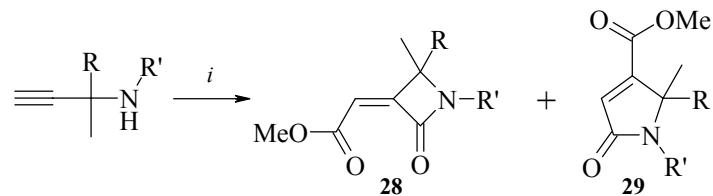
Схема 9



#### Синтез непредельных лактамов и лактонов

α-Метилен-β-лактамы **28** образуются при карбонилировании α,α-дизамещенных пропаргилалкиламинов, тогда как γ-лактамы **29** или оксазолины образуются из незамещенных или ацилированных аминов [19] (схема 10).

Схема 10



R = Me, Et; R' = Alk, H, COPh, COAlk

i - CO/воздух, Pd<sup>0</sup>/C, KI, MeOH

При одновременном взаимодействии пропинилалкиламинов с окисью и двуокисью углерода, катализируемом PdI<sub>2</sub> или Pd<sup>0</sup>/C в присутствии KI, протекают последовательные реакции карбоксилирования и алкооксикарбонилирования с образованием оксазолинонов 30a, b [20] (схема 11). В отсутствие окиси углерода образуется только оксазолинон 31 (схема 12).

Схема 11

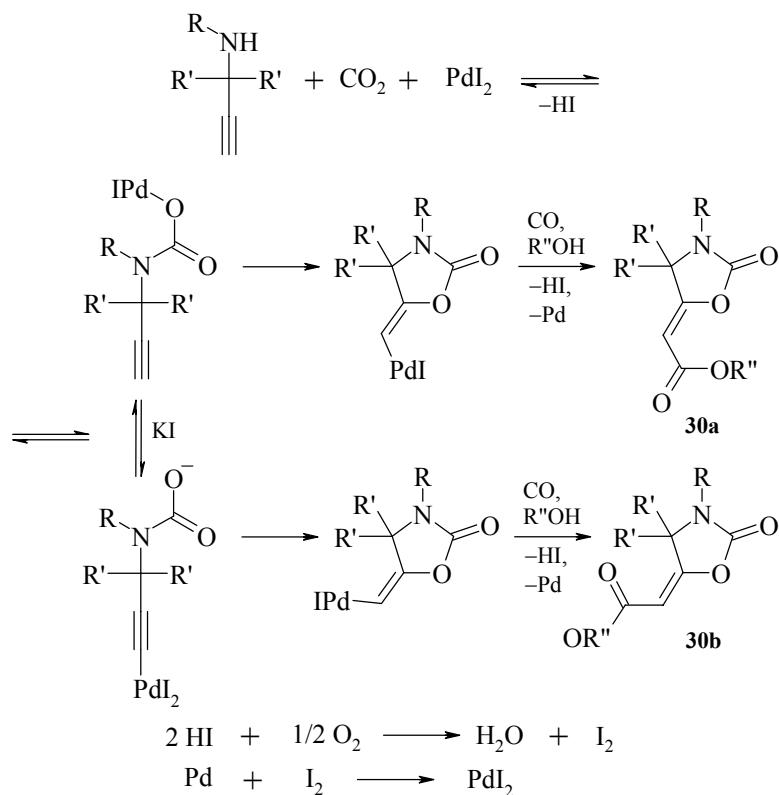
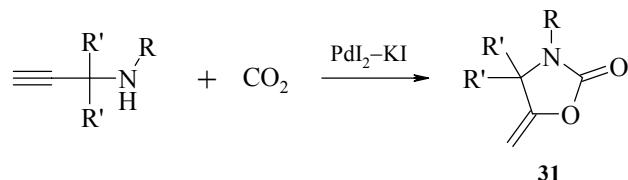
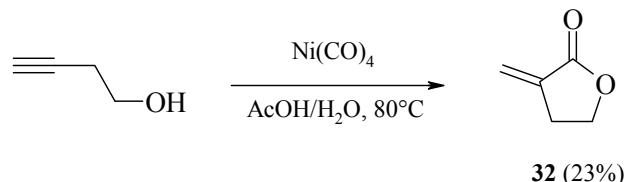


Схема 12



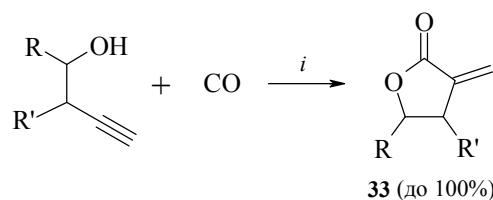
Интерес к синтезу  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиrolактонов поддерживается благодаря высокой биологической активности и широкому спектру биологического действия природных продуктов, содержащих фрагмент  $\alpha$ -метиленлактона [21, 22]. Например, элефантопин, ацетат эпаротона и вернолепин проявляют противоопухолевую активность [21], а природный секвiterпеновый лактон фантомолин проявляет цитотоксическую активность [22]. Среди других методов синтеза таких структурных единиц каталитическое циклокарбонилирование ацетиленовых спиртов поначалу не имело большого значения, поскольку давало низкие выходы целевых  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиrolактонов 32 [23] (схема 13).

Схема 13



Позднее был предложен [24, 25] общий метод синтеза  $\alpha$ -метиленлактонов 33 в мягких условиях, заключающийся в циклокарбонилировании этинильных спиртов при катализе палладийорганическими комплексами (схема 14).

Схема 14



$\text{R}, \text{R}' = \text{H}, (\text{CH}_2)_2\text{Br}, (\text{CH}_2)_2\text{CH=CH};$

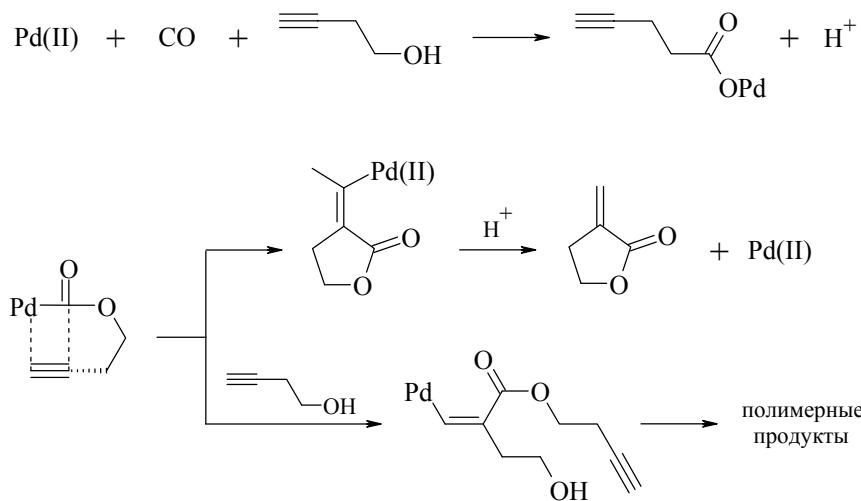
$\text{R+R}' = (\text{CH}_2)_3, (\text{CH}_2)_4, (\text{CH}_2)_5;$

i -  $\text{PdCl}_2$  (0.07 экв.),  $\text{SnCl}_2$  (0.07 экв.),  $\text{PPh}_3$  (или  $\text{PBu}_3$ ) (0.14 экв.),

$\text{CO}$  (до 7.8 атм),  $\text{MeCN}$ ,  $65\text{--}75^\circ\text{C}$

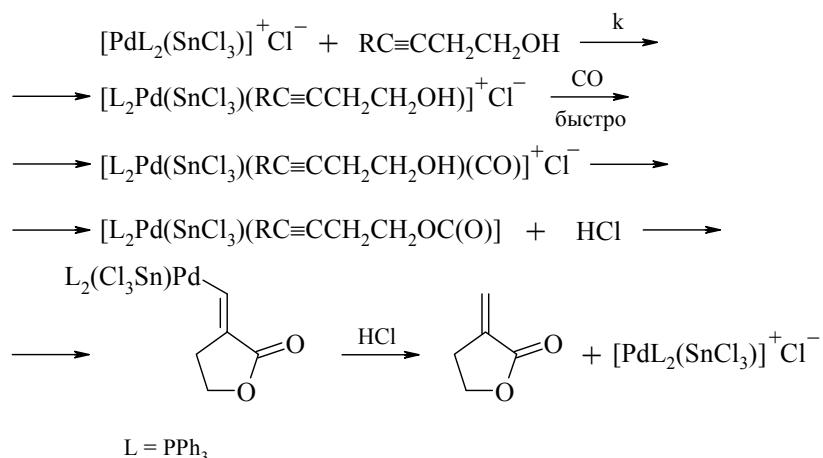
Сравнительное изучение способности различных катализитических систем циклокарбонилировать ациклические и циклические спирты показало, что лучшей из них является раствор  $\text{PdCl}_2$ , безводного  $\text{SnCl}_2$  и 2 экв. третичного фосфина в ацетонитриле. При этом можно получить с достаточно высоким выходом не только  $\alpha$ -метиленовые  $\gamma$ -лактоны, но и  $\delta$ -лактоны разнообразного строения как с *цис*-, так и *транс*-сочленением колец, если поддерживать низкую концентрацию субстрата (0.1–1 М), чтобы направить реакцию в сторону внутримолекулярной циклизации. Изучение механизма циклокарбонилирования показывает, что сначала из  $\text{Pd(II)}$ , CO и ацетиленового спирта образуется алкинилоксикарбонилпалладиевая частица, а затем происходит внутримолекулярное *цис*-присоединение с участием связей  $\text{Pd}-\text{C}$  и  $\text{C}\equiv\text{C}$ . Может происходить и конкурентное межмолекулярное присоединение по тройной связи другого субстрата, что приводит к образованию димерных и далее полимерных продуктов [25, 26] (схема 15).

Схема 15



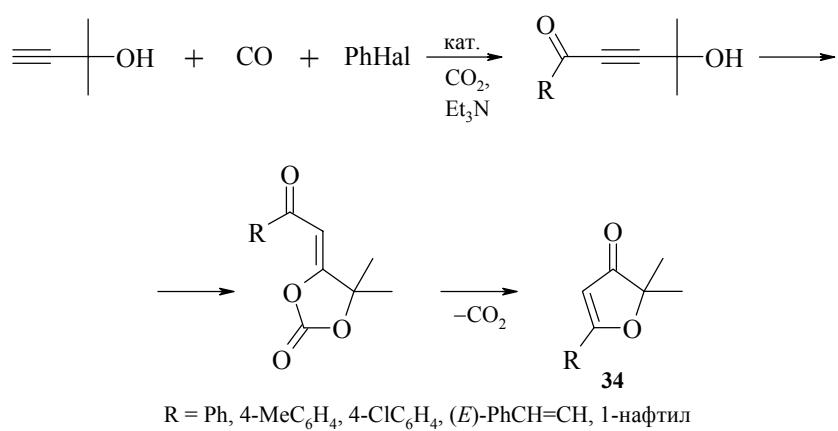
Расщепление винил-палладиевой связи протоном, генерированным вместе с активной карбоксилирующей частицей, приводит к образованию целевого продукта и одновременно регенерирует исходный комплекс  $\text{Pd(II)}$ . В процессе изучения механизма была открыта [26] более эффективная катализитическая система с участием в качестве сокатализатора  $\text{SnCl}_2$ , который делает более лабильной координационную сферу палладия. Если при использовании катализитической системы  $\text{PdI}_2/\text{Bu}_3\text{P}/\text{MeCN}$  стадией, определяющей скорость реакции, был захват CO палладием, то в случае второй катализитической системы ( $\text{PdCl}_2/2\text{Ph}_3\text{P}/\text{SnCl}_2/\text{MeCN}$ ) скорость реакции определяет стадия (константа скорости  $k$ ) координации субстрата, за которой следует быстрый захват CO и завершение реакции циклокарбонилирования (схема 16).

*Схема 16*



При катализе комплексами переходных металлов, например,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  из диметил(этинил)карбинола, CO и арилгалогенидов в атмосфере  $\text{CO}_2$  образуются 3(2H)-фураноны 34. Механизм реакции включает промежуточное образование ацетиленового кетона, который дает с  $\text{CO}_2$  циклический карбонат, а последний количественно декарбоксилируется в фуранон 34 [27] (схема 17).

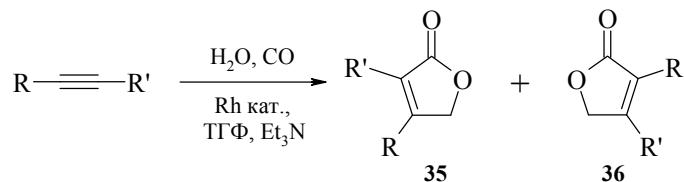
### *Схема 17*



Катализируемое родием карбонилирование ацетиленов в спиртах приводит к 5-алкоксифuran-2(5H)-онам [28, 29]. Позднее предложен общий метод синтеза furan-2(5H)-онов **35** и **36** из ацетиленов, состоящий в обработке последних при 100°C в присутствии родиевого кластерного катализатора водяным паром и окисью углерода под давлением 100 atm в ТГФ, содержащем триэтиламин [30].

(схема 18). Соотношение изомерных фуранонов **35** и **36** определяется электронной и стерической природой заместителей.

Схема 18



Родиевые карбонильные кластеры, такие как  $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$  и  $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ , оказались лучшими катализаторами из исследованных комплексов переходных металлов. Рутениеевые карбонилы показывают низкую активность, а кобальтовые и железные совершенно неактивны в этой реакции. Для селективного синтеза фуранонов существенным оказалось присутствие аминов, таких как триэтиламин и диэтиламин. В отсутствие аминов наблюдалось значительное снижение как катализитической активности кластеров, так и селективности образования фуранонов.

*Автор выражает искреннюю благодарность профессору Ержанову К.Б. за руководство при подготовке этого обзора.*

## Литература

1. Нефёдов Б.К., *Синтезы органических соединений на основе окиси углерода*, М.: Наука, 1978.
2. Ян Ю.Б., Нефёдов Б.К., *Синтезы на основе оксидов углерода*, М.: Химия, 1987.
3. Falbe J., *New Synthesis with Carbon Monoxide*, Berlin: Springer, 1980.
4. Гулевич Ю.В., Бумагин Н.А., Белецкая И.П., *Успехи химии* **1988** 57 (9) 529.
5. Лапидус А.Л., Пирожков С.Д., *Успехи химии* **1989** 58 (2) 197.
6. Ojima I., *Chem. Rev.* **1988** 88 1011.
7. Chiusoli G.P., Costa M., Masarati E., Salerno G., *J. Org. Chem.* **1983** 55 35.
8. Chiusoli G.P., Costa M., Pergolotti P., et al., *Gazz. Chim. Ital.* **1985** 115 691.
9. Chiusoli G.P., Costa M., Reverberi S., *Synthesis* **1989** (4) 262.
10. Chiusoli G.P., Costa M., Gerbelli M., Salerno G.J., *Gazz. Chim. Ital.* **1985** 115 697.
11. Chiusoli G.P., Costa M., Reverberi S., Salerno G.J., *Gazz. Chim. Ital.* **1987** 117 695.
12. Chiusoli G.P., Pallini L., Terenghi M.G., *Transition Met. Chem.* **1983** 8 189.
13. Абдулганиева С.А., Манчук З.Н., Жапарова З.М., Ержанов К.Б., *ЖОрХ* **1992** 28 (1) 175.
14. Vizer S.A., Yerzhanov K.B., Manchuk Z.N., Wieser A.G., *Eurasian Chem. Tech. J.* **1999** 1 (1) 1.
15. Oppolzer W., Bedoya-Zurita M., Switzer C.Y., *Tetrahedron Lett.* **1988** 29 6433.

16. Oppolzer W., Keller T.H., Bedoya-Zurita M., Stone C., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 (43) 5883.
17. Kondo Y., Sakamoto T., Yamanaka M., *Heterocycles* **1989** 29 (6) 1013.
18. Kondo Y., Shiga F., Murata N., *et al.*, *Tetrahedron* **1994** 50 (41) 11803.
19. Bonardi A., Costa M., Gabriele B., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1995** 36 (41) 7495.
20. Bacchi A., Chiusoli G.P., Costa M., *et al.*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997** (13) 1209.
21. Kupehan S.M., Eakin M.A., Thomas A.M., *J. Med. Chem.* **1971** 14 1147.
22. Mc Phail A.T., Onan K.D., Lee K.-H., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1974** 2739.
23. Jones E.R.H., Shen T.Y., Whiting M.C., *J. Chem. Soc.* **1950** 230.
24. Norton J.R., Shenton K.E., Schwartz J., *Tetrahedron Lett.* **1975** 51.
25. Murray T.F., Samsel E.G., Varma V., Norton J.R., *J. Am. Chem. Soc.* **1981** 103 (25) 7520.
26. Murray T.F., Norton J.R., *J. Am. Chem. Soc.* **1979** 101 4107.
27. Inoue Y., Ohuchi K., Yen I.F., Imaizumi S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989** 62 (11) 3518.
28. Hong P., Mice T., Yamazaki H., *Chem. Lett.* **1981** 989.
29. Mice T., Hong P., Yamazaki H., *Chem. Lett.* **1981** 993.
30. Doyama K., Joh T., Onitzuka K., *et al.*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987** 649.

# Синтез гетероциклов катализической внутримолекулярной циклизацией ацетиленовых соединений

Визер С.А., Ержанов К.Б.

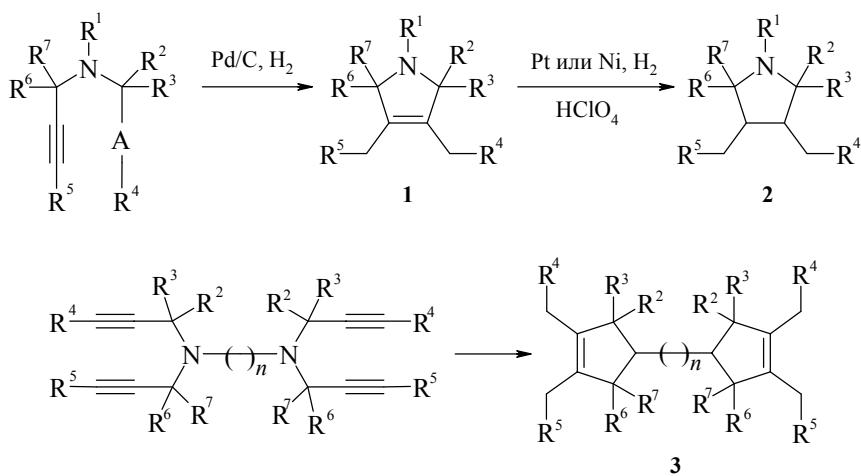
Институт химических наук им. А.Б. Бектурова  
Министерства образования и науки Республики Казахстан  
480100, Казахстан, Алматы, ул. Ш. Валиханова, 106

## Введение

Реакциям внутримолекулярной циклизации ацетиленовых соединений, приводящим к гетероциклическим разнообразного строения, посвящены обзоры [1–4], а также некоторые разделы книг [5, 6]. Здесь мы делаем попытку показать роль катализитических методов внутримолекулярной циклизации ацетиленовых соединений в создании моно- и полигетероциклических соединений по данным, опубликованным за последние 30 лет, а также по работам, которые не нашли отражения в упомянутых выше обзорах.

Стерически напряженные пирролины **1** и пирролидины **2** получены восстановительной циклизацией диацетиленовых или ацетиленовых аминов над металлами и солями металлов VIII группы при давлении водорода 4 атм. Из тетраацетиленовых диаминов аналогично получены дипирролы **3** [7] (схема 1).

Схема 1



A = двойная или тройная связь  
 $\text{R}^1 = \text{H, Alk, AlkO, AlkNR}$ , галогеналкил;  $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^6, \text{R}^7 = \text{H, Alk}$ ;  
 $\text{R}^2 + \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_n$ ;  $\text{R}^6 + \text{R}^7 = (\text{CH}_2)_n$ ;  $\text{R}^4, \text{R}^5 = \text{H, Alk}$

При катализе комплексами никеля тетразамещенные дипропаргиламины циклизуются до дипирролидиноциклооктатетраена **4** [8] (схема 2).

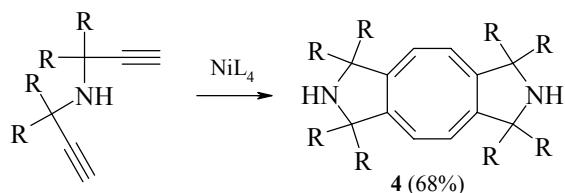


Схема 2

В присутствии второго ацетиленового соединения и комплексов никеля дипропаргиламины образуют с высокими выходами замещенные изоиндолы **5** [9] (схема 3).

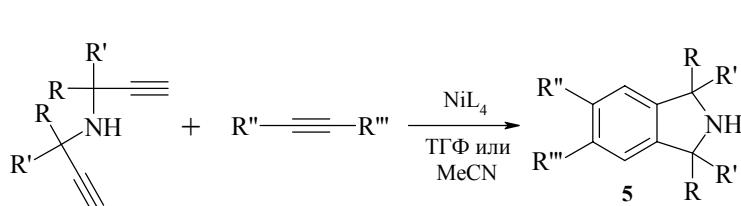


Схема 3

$\text{R} = \text{R}' = \text{Me}; \text{R} + \text{R}' = (\text{CH}_2)_5; \text{R}'' = \text{CMe}_2\text{NH}_2, \text{CMe}_2\text{OH}, \text{Ph}; \text{R}''' = \text{H}, \text{Ph};$   
 $\text{L} = \text{PhP}(\text{OPr-}i)_2, \text{P}(\text{OPr-}i)_3, \text{P}(\text{OPh})_3$

В результате тандемного катализитического процесса (циклизации и захвата аниона) N-алкинил-*o*-иоданилины **6a–d** превращаются в производные индола **7a–c**, **8**, а N-алкиниламиды *o*-иодбензойной кислоты **9a–c** – в изохинолиноны **10a, b; 11**. Реакция регио- и стереоспецифична. Индол **8** и изохинолинон **11** образуются в результате отщепления пиперидина от соединений **6d** и **9c** [10] (схема 4).

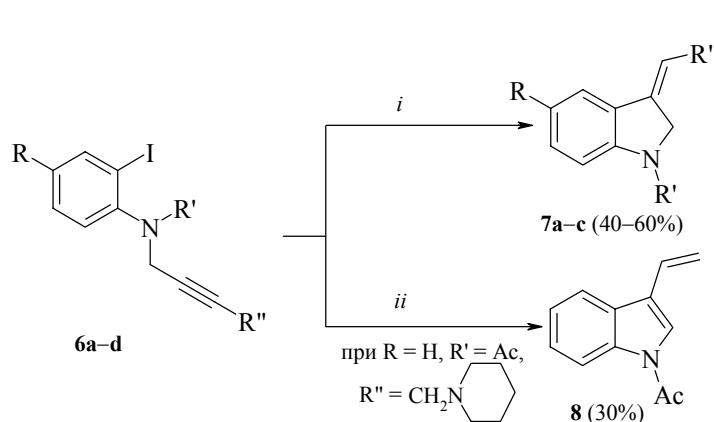
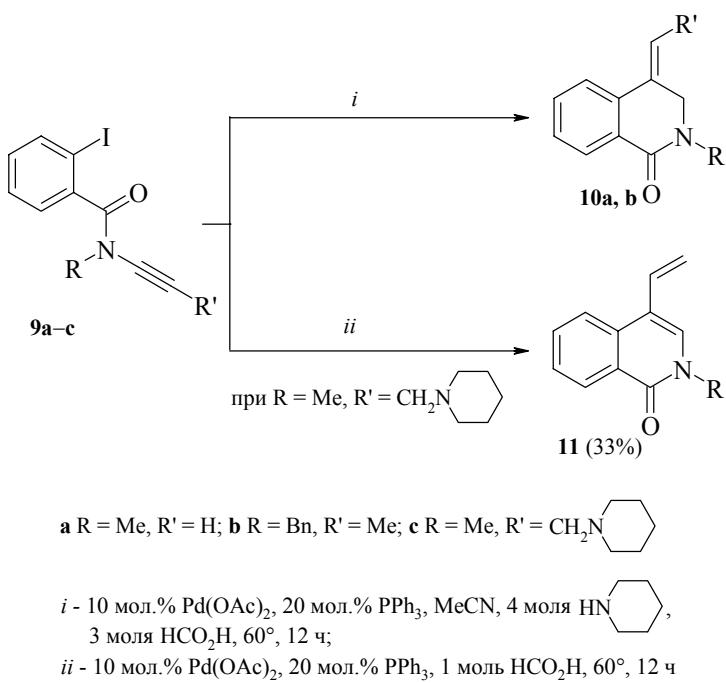


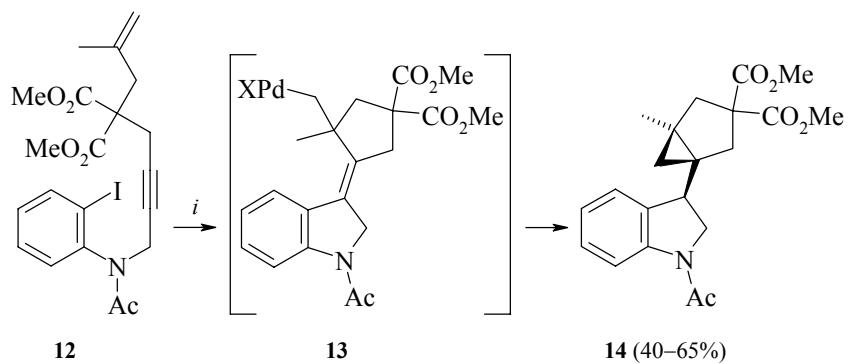
Схема 4

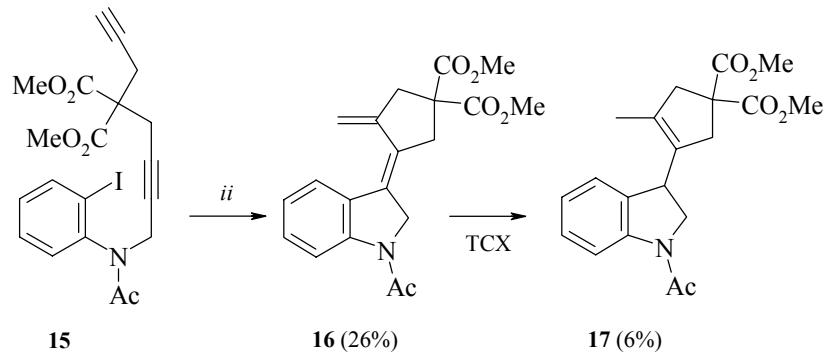
**a**  $\text{R} = \text{R}'' = \text{H}, \text{R}' = \text{Ac};$  **b**  $\text{R} = \text{CO}_2\text{Et}, \text{R}' = \text{Ac}, \text{R}'' = \text{H};$   
**c**  $\text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{Ac}, \text{R}'' = \text{Me};$  **d**  $\text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{Ac}, \text{R}'' = \text{CH}_2\text{N}(\text{Cyclohexyl})\text{Ac}$



Катализируемая  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  циклизация *o*-иодалкиниланилинов **12** и **15** приводит к образованию три- и тетрациклических производных индола **14**, **16**, **17**. В первом случае циклизация промежуточного комплекса **13**, по-видимому, энергетически выгоднее, чем анионный обмен и восстановительное отщепление. При выделении соединения **16** с помощью ТСХ происходит самопроизвольная изомеризация двойных связей, в результате чего образуется индол **17** [11] (схема 5).

Схема 5

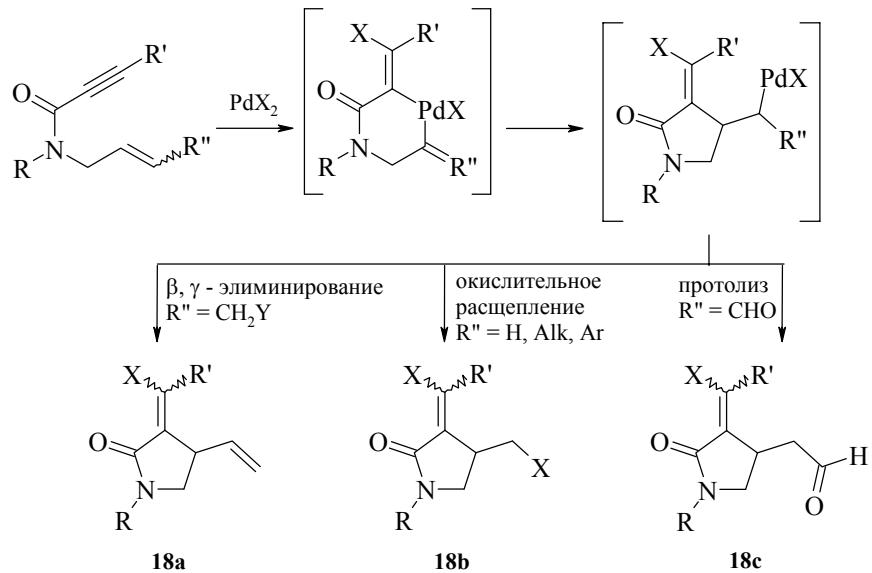




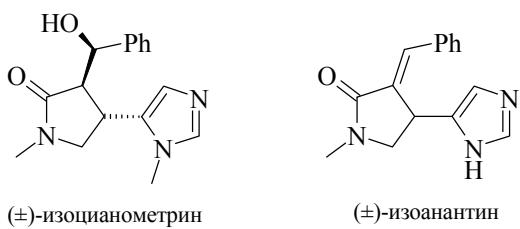
*i* - 10 мол.%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 20 мол.%  $\text{PPh}_3$ , 1 моль  $\text{Et}_4\text{NCl}$ , 1.2 моль  $\text{Bu}_3\text{SnCH=CH}_2$ ,  
МeCN, 25°C, 2 ч, (или  $\text{HCO}_2\text{Na}$ , ДМФА, 70°C, 1ч);  
*ii* - 10 мол.%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 20 мол.%  $\text{PPh}_3$ , 1 моль  $\text{Et}_4\text{NCl}$ , MeCN, 70°C, 1ч

Производные  $\alpha$ -алкилиден- $\gamma$ -бутиrolактама **18a–c** синтезированы циклизацией N-аллилалкиниламидов при катализе солями палладия и расщеплении связей C–Pd тремя путями для регенерации Pd(II) катализатора: элиминированием  $\beta$ -гетероатома, окислительным расщеплением и протолизом [12] (схема 6).

Схема 6

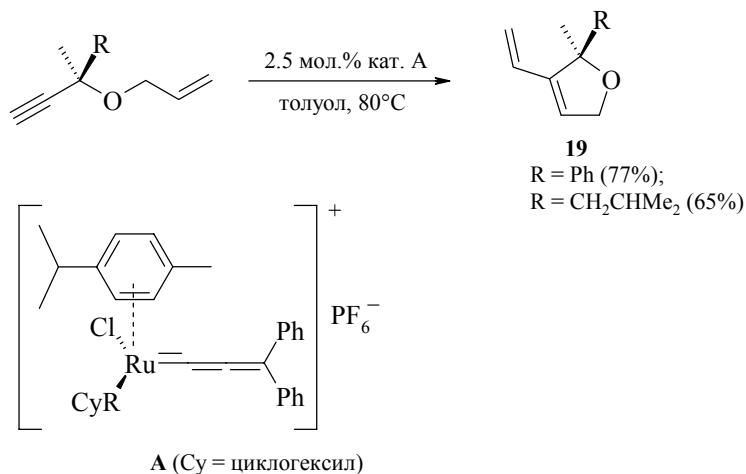


С использованием этой методологии осуществлен полный синтез природных соединений ( $\pm$ )-изоцианометрина и ( $\pm$ )-изоанантина [12].

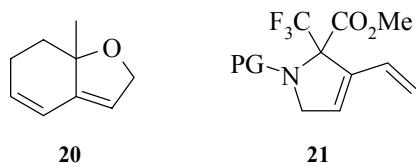


Аллилпропаргиловые эфиры циклизуются до 3-винил-2,5-дигидрофuranов **19** при катализе рутениевым комплексом **A**. При этом первоначальное фотооблучение реакционной смеси эффективно повышает каталитическую способность **A** [13] (схема 7).

*Схема 7*

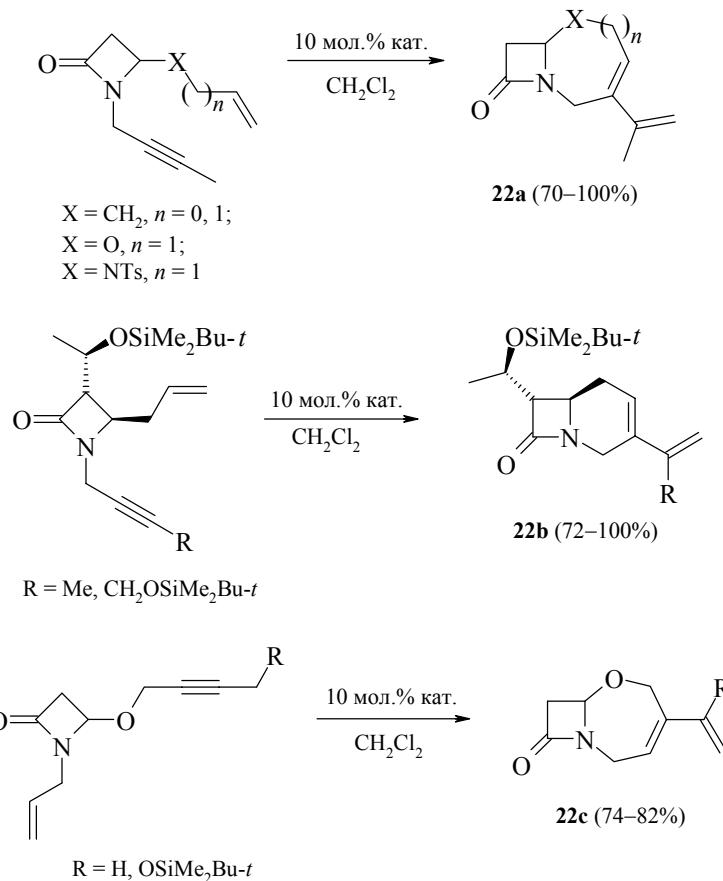


Позднее метатезис при участии катализаторов типа А был использован для синтеза не только кислород-, но и азотсодержащих гетероциклов **20**, **21** [14].



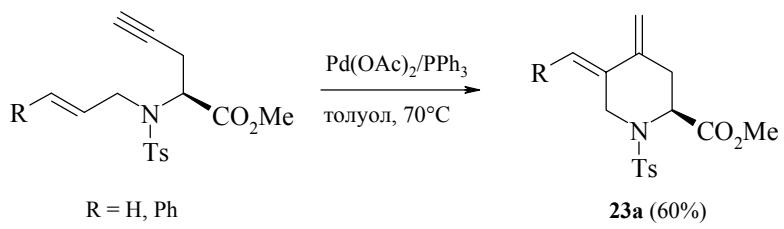
Широкий круг бициклических  $\beta$ -лактамов **22a–c** получен циклизацией моноциклических  $\beta$ -лактамов с ацетиленовыми и алкеновыми заместителями в условиях метатезиса, катализируемого комплексом *транс*-(Cy<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru=CHPh [15] (схема 8).

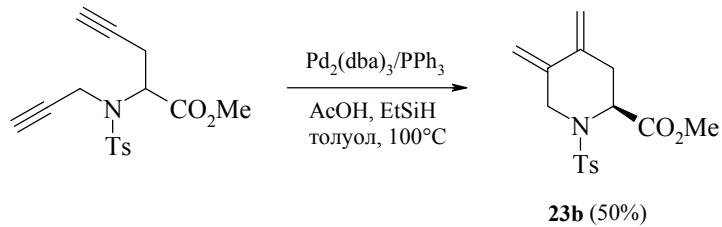
Схема 8



С помощью метатезиса эфиров ацетиленовых аминокислот при катализе комплексными Pd-катализаторами получены производные пиперидинкарбоновых кислот **23a, b** [16] (схема 9).

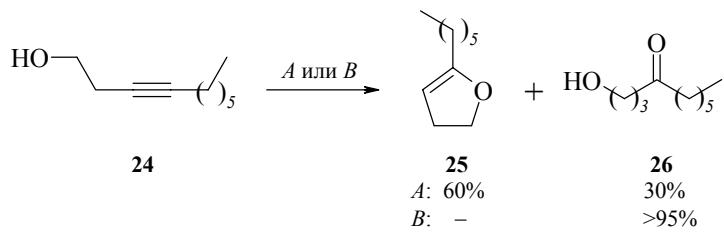
Схема 9





Соли палладия эффективно катализируют внутримолекулярное присоединение гидроксильной и аминной групп по тройной углерод-углеродной связи ацетиленовых спиртов и аминов. Например, 3-децин-1-ол **24** в безводных условиях (*A*) циклизуется, давая преимущественно дигидрофuran **25**, тогда как в присутствии воды (*B*) образуется исключительно гидроксикетон **26**, являющийся продуктом гидролиза дигидрофурана **25** [17] (схема 10).

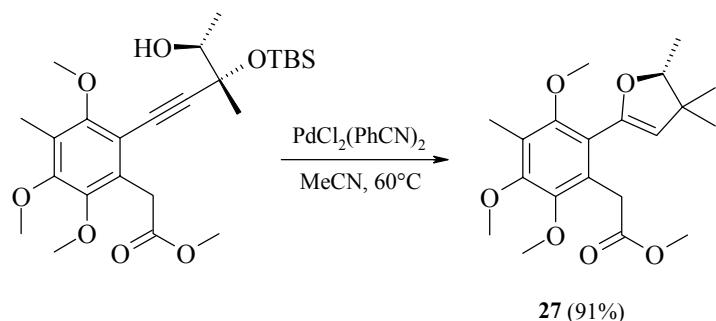
*Схема 10*



*A* -  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  (0.01–0.03 экв.), безв.  $\text{Et}_2\text{O}$ , комн. т-ра, 5–10 ч;  
*B* -  $\text{PdCl}_2$  (0.01–0.05 экв), водн.  $\text{MeCN}$ , кипячение 30 мин

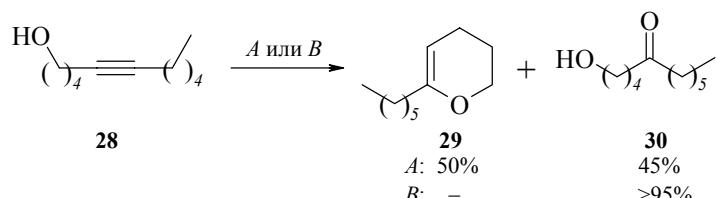
Эта реакция применима для синтеза дигидрофурана **27**, являющегося промежуточным продуктом в синтезе антибиотика фурахиоцина D [18] (схема 11).

*Схема 11*



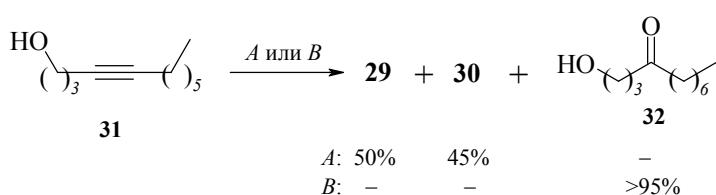
5-Ундецин-1-ол **28** циклизуется в дигидропиран **29** и дает продукт его гидролиза – гидроксикетон **30** – в условиях *A* и *B* (как выше) [17] (схема 12).

### *Схема 12*



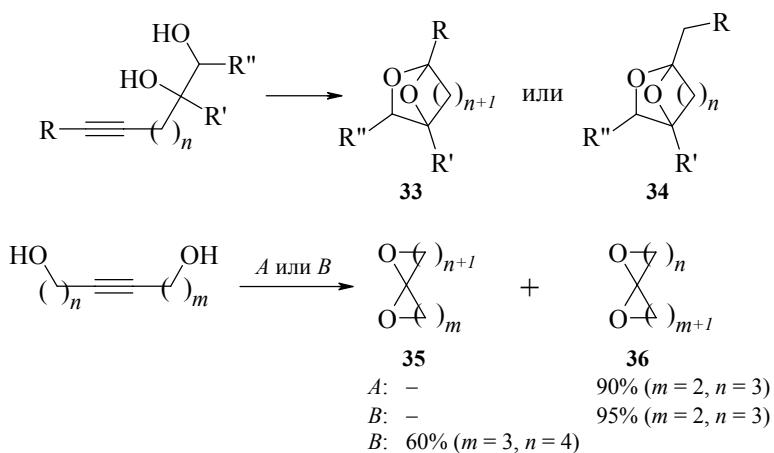
В противоположность спиртам **24** и **28**, 4-ундекин-1-ол **31** преимущественно претерпевает 6-эндо-циклизацию в условиях реакции *A*, тогда как в условиях *B* 5-экзо-циклизация с последующим гидролизом приводит к образованию 1-гидрокси-4-ундеканона **32** (схема 13).

Crema 13



Внутримолекулярным присоединением гидроксильных групп к тройной связи из ацетиленовых гликолей можно получить бициклические ацетали **33**, **34** и спироацетали **35**, **36**, многие из которых являются феромонами жуков-короедов [17] (схема 14).

*Схема 14*

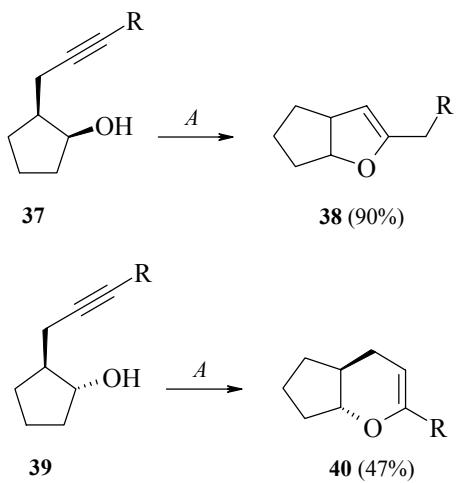


*A* -  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  (0.01 экв.) в эфире,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 5ч;

*B* -  $\text{PdCl}_2$  (0.01 экв.) в водн.  $\text{MeCN}$ , кипячение 1 ч

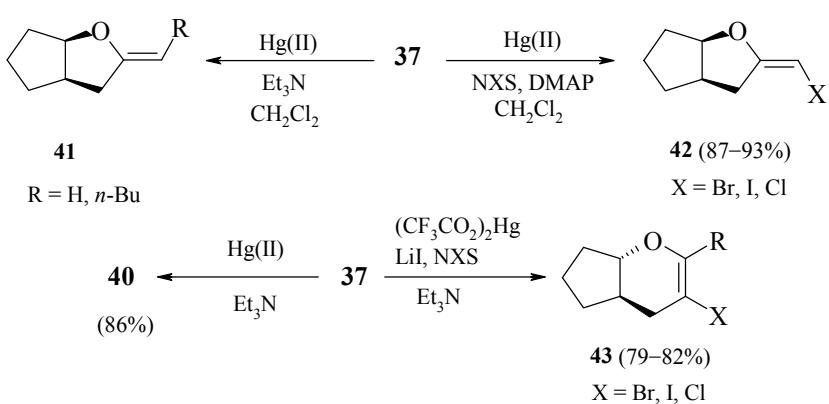
Направление присоединения гидроксильной группы к тройной углерод-углеродной связи циклических спиртов **37** и **39** зависит от геометрии спирта: в случае *цикло*-спирта образуется продукт с пятичленным циклом **38**, а из *транс*-изомера – с шестичленным циклом **40** [17] (схема 15).

Схема 15



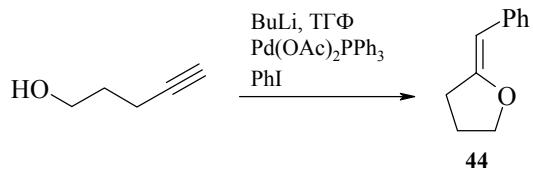
При катализе солями ртути – HgCl<sub>2</sub>, Hg(OAc)<sub>2</sub>, Hg(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> – *цикло*-спирт **37** образует экзоеновый тетрагидрофуран **41**, а *транс*-спирт **39** дает дигидропиран **40**, но с меньшим выходом. Если ртутьорганический интермедиат захватывается N-галогенсукцинимидом (NXS), то образуются β-галогензамещенные производные тетрагидрофурана **42** и дигидропирана **43** [19] (схема 16).

Схема 16



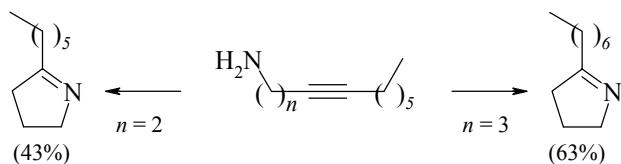
При катализе  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  или  $\text{PdCl}_2$  может быть осуществлена одновременная циклизация и кросс-сочетание ацетиленовых спиртов  $2-\text{HOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{C}\equiv\text{CH}$  с органическими галогенидами, такими как  $\text{PhI}$ , 2-иодтиофен, до  $\alpha$ -алкилидентрагидрофуранов. Например, из пентин-4-ола стереоселективно образуется 2-бензилидентрагидрофuran **44** [20] (схема 17).

Схема 17



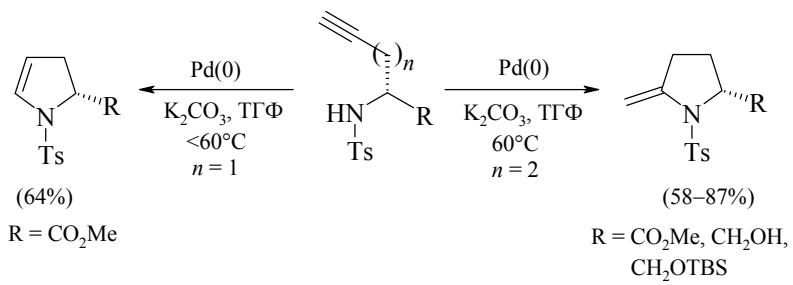
Аминогруппа также может внутримолекулярно присоединяться к ацетиленовой связи при катализитическом действии  $\text{PdCl}_2$  в кипящем ацетонитриле эндо- и экзо-способом [17] (схема 18).

Схема 18



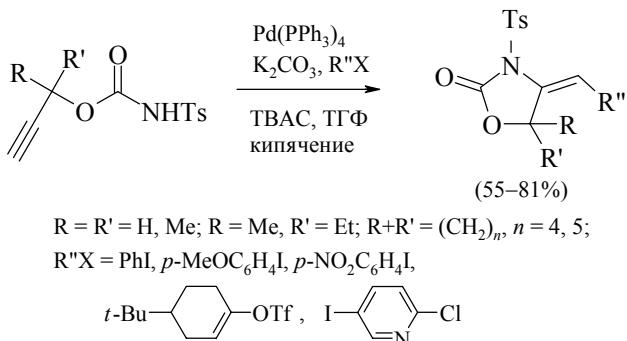
При катализе  $\text{Pd}(0)$  в зависимости от числа метиленовых групп  $n$  также образуются продукты эндо- и экзо-циклизации [21] (схема 19).

Схема 19



При катализе фосфиновыми комплексами  $\text{Pd}(0)$  можно осуществить одновременную циклизацию и кросс-сочетание ацетиленовых аминов с арилгалогенидами или трифлатами [22, 23] (схема 20).

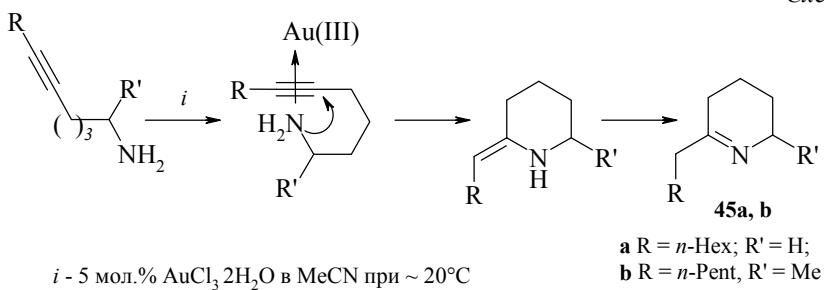
Схема 20



Аналогично при последовательном действии на ацетиленовые амины *n*-BuLi в качестве основания, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> и 3 экв. органического галогенида в ТГФ получают (2-алкилиден)пирролидины и -пиперидины [24].

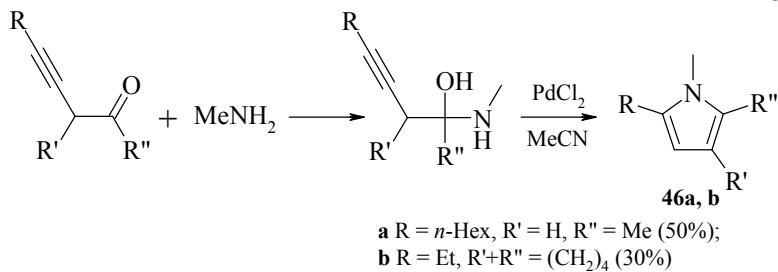
При катализитическом действии солей золота происходит внутримолекулярное присоединение амина к тройной углерод-углеродной связи с образованием 2,3,4,5-тетрагидропиранов **45** с количественным выходом. В присутствии 5 мол. % PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> как катализатора (12 ч кипения в пропионитриле) выход соединения **45a** составляет только 70% [25] (схема 21).

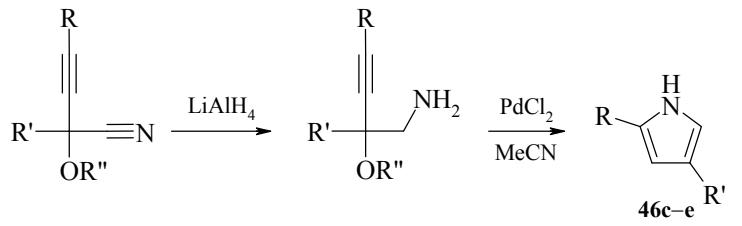
Схема 21



Полизамещенные пирролы **46a–e** можно получить из ацетиленовых аминоспиртов и аминов в кипящем ацетонитриле при катализе хлористым палладием [17, 26] (схема 22).

Схема 22





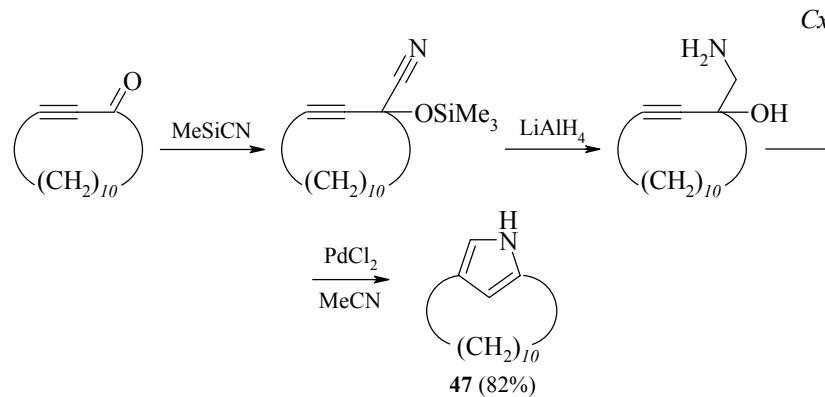
**c** R = *n*-Hex, R' = Et (84%);

**d** R = *n*-Hex, R' = *t*-Bu (84%);

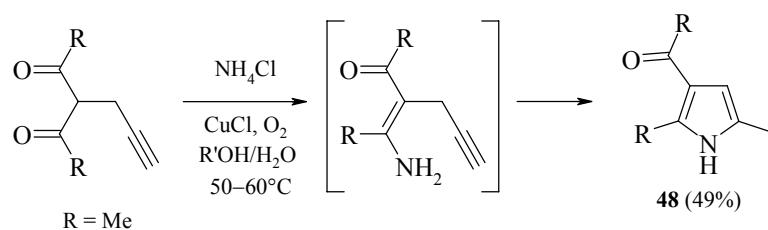
**e** R = Ph, R' = Et (>90%)

Исследование разных катализаторов в этой реакции показывает, что хлорид палладия дает наилучшие результаты, использование ацетата палладия приводит к снижению выхода пирролов **46c–e**. Еще менее эффективны в порядке убывания соли других металлов: H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>·6H<sub>2</sub>O, AgOCOCH<sub>3</sub>, CuCl, RhCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, WCl<sub>2</sub>, SnCl<sub>4</sub> и AlCl<sub>3</sub> [26].

Предложенный метод был применен для синтеза пирролофанов **47** [17] (схема 23).

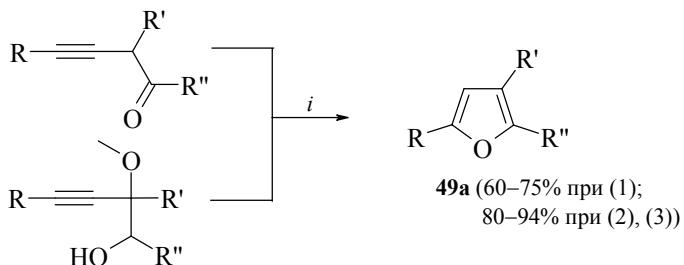


Нами найдено [27, 28], что при взаимодействии 2-пропаргил-1,3-дикетонов с хлоридом аммония в водно-спиртовом растворе при катализе свежеприготовленной однохлористой меди, непрерывном барботировании воздуха и нагревании до 50–60°C образуются 2-R-3-ацил-5-метилпирролы **48**. Реакция, несомненно, идет через промежуточное образование енаминокетона, который под воздействием однохлористой меди циклизуется до пиррола **48** (схема 24).



Аналогично описанному выше синтезу пирролов [17, 26] из  $\beta$ -,  $\gamma$ -ацетиленовых кетонов или 2-метокси-3-алкин-1-олов можно синтезировать фураны **49a** (схема 25).

Схема 25



$R = Et, n\text{-Hex}; R', R'' = (CH_2)_4, H, Me;$

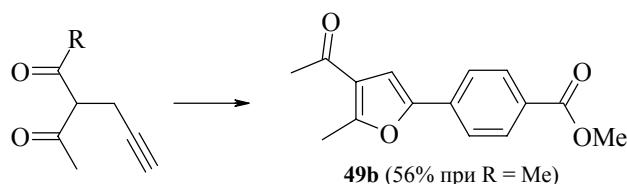
*i* - (1)  $PdCl_2$  (0.05 экв.) в водн.  $MeCN$ , кипячение, 3 ч;

(2)  $PdCl_2(PhCN)_2$  (0.05 экв.) в водн. ТГФ, т.комн., 5 ч;

(3)  $PdCl_2$  (0.05 экв.) в водн.  $MeCN$ , т.комн., 5 ч

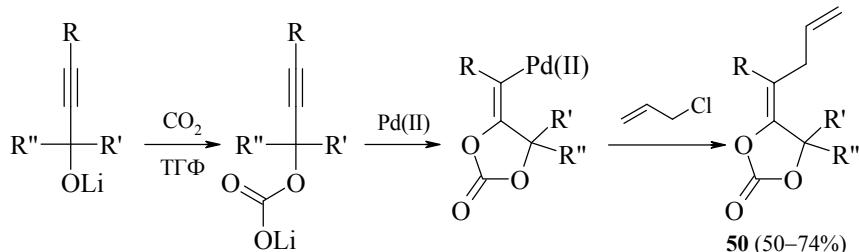
2,3,5-Тризамещенные фураны **49b** можно получить с хорошими выходами катализируемой палладием реакцией 2-пропаргилзамещенных 1,3-дикарбонильных соединений с винил- или арилтрифлатами и галогенидами в присутствии поташа [29] (схема 26).

Схема 26



При катализируемой комплексами  $Pd(II)$  циклизации 2-алкинилкарбонатов лития, получаемых взаимодействием соответствующих алкоголятов с диоксидом углерода, происходит регио- и стереоселективное образование циклических этиленкарбонатов **50** [30] (схема 27).

Схема 27



$R = H, Me, Et, Bu, n\text{-Hex}, Ph, SiMe_3; R', R'' = H, Me;$   
 $Pd(II) = PdCl_2(MeCN)_2, 5$  мол. %

Найден общий метод синтеза 2,3-дигидро-4*H*-1,4-оксазин-2-онов **51** и 6-метиленморфолин-2-онов **52** путем катализируемой желтой окисью ртути циклизации N-ацил-N-пропениламинокислот (схема 28). Циклизация протекает при 100°C в толуоле и в других высококипящих растворителях (ДМФА, ГМФА), но не идет в низкокипящих, таких как CHCl<sub>3</sub>, ацетон, ТГФ. В этих случаях, как и при отсутствии катализатора, возвращается исходная аминокислота. Неацилированные аминокислоты также не дают продуктов циклизации [31].

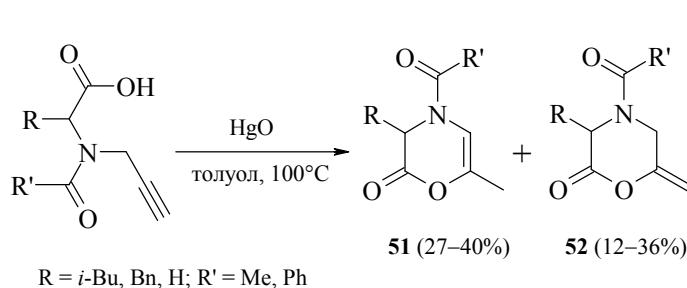


Схема 28

2-Замещенные индолы **53** и бензоиндолы **54** получены с высокими выходами в результате внутримолекулярной циклизации N-бензил-2-алкиниланилинов и нафталинов соответственно под действием CuI при нагревании в ДМФА. Циклизация 2-(триметилсилэтинил)анилина сопровождается отщеплением триметилсilyльной группы [32] (схема 29).

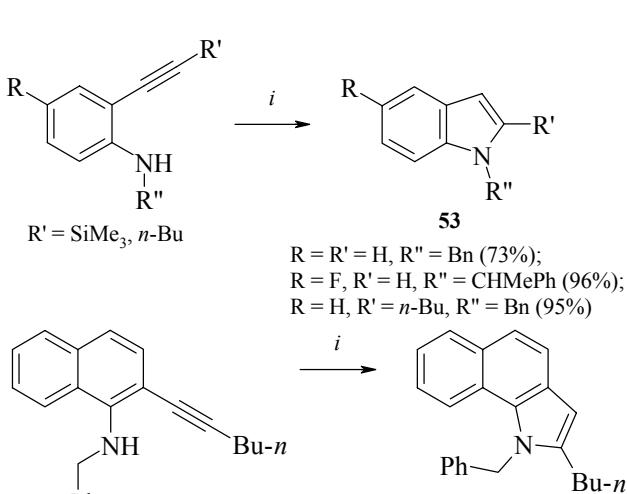
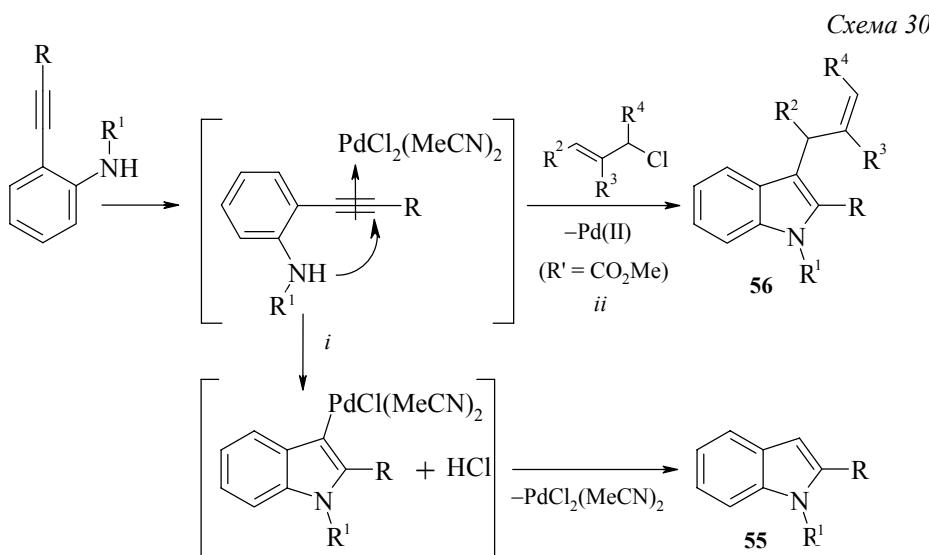


Схема 29

Позднее найдено, что катализ хлористым палладием [33] или тетрахлорауратом натрия [34] позволяет снизить температуру до 80°C и даже комнатной и получать в результате аналогичной циклизации 2-замещенные алкилиндолы **55** с высокими выходами [33–36]. Выход индолов **55** при катализе NaAuCl<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O выше

на 5–10%. Механизм реакции несомненно включает нуклеофильную атаку азота на алкиновый комплекс. Расщепление связи Pd–C или Au–C в результате протолиза приводит к образованию индола **55** и регенерации катализатора [34, 35]. Если реакцию проводить в присутствии аллилхлоридов и метилоксирана (в случае R'' = CO<sub>2</sub>Me) при катализе PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> с хорошими выходами образуются N-карбометокси-2-алкил-3-аллилиндолы **56**. Отсутствие оксирана, используемого для улавливания протонов, приводит к снижению выхода аллилированных индолов **56** до 30% [34] (схема 30).



R = n-Bu, t-Bu, CH(Me)C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, Ph; R<sup>1</sup> = H, Ac, CO<sub>2</sub>Me;

R<sup>2</sup> = H, Me, CH=CH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H, Me, Cl; R<sup>4</sup> = H, Me, Et;

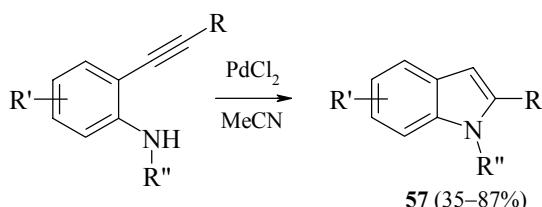
i - PdCl<sub>2</sub> (5 мол. %), кипячение в MeCN или NaAuCl<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, ТГФ, ~20°C, атмосфера Ar;

ii - PdCl<sub>2</sub> (MeCN) (5 мол. %), метилоксиран (10 экв.), хлористый аллил (10 экв.),

ТГФ при кипячении или при ~20°C в атмосфере Ar

Циклизацией 5(6)-замещенных 2-алкиниланилинов при кипячении в ацетонитриле и катализе PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> с высокими выходами получены индолы **57** [35, 36] (схема 31).

Схема 31



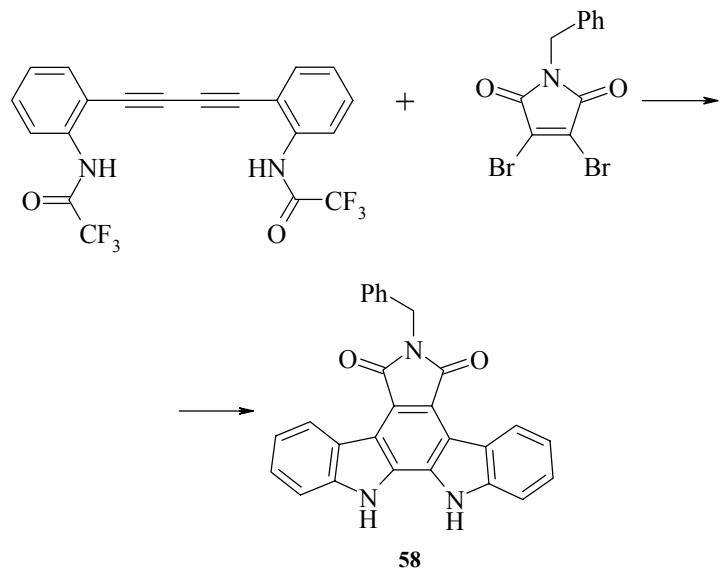
R = i-Pr, n-Bu, Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OSiMe<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C≡CSiMe<sub>3</sub>;

R' = 6-CO<sub>2</sub>Me, 6-OMe, 5-Me, 5-Cl, 5-OTf; R'' = H, Ac

Циклизацию 2-алкиниланилинов до 2-замещенных индолов можно осуществить с хорошими и высокими выходами также в кислотной двухфазной системе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -HCl при комнатной температуре в присутствии  $\text{Bu}_4\text{NCl}$  и  $\text{PdCl}_2$  [37].

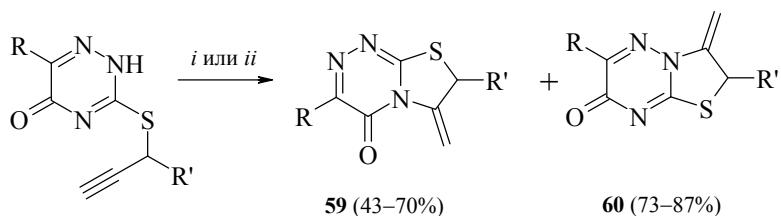
С помощью аналогичной реакции производных ди(*o*-аминофенил)диацетиленов можно получить в одну стадию производное индоло[2,3-*a*]карбазола **58** – поликлической системы, лежащей в основе структуры алкалоидов ребекамицина и арциафлавина [38] (схема 32).

Схема 32



При катализируемой комплексами  $\text{Pd}(\text{II})$  циклизации 3-пропаргилтио-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов в кипящем ацетонитриле или диметоксизетане преимущественно или селективно образуются региоизомеры **59** тиазоло-1,2,4-триазинондов, а при катализе гидроксидом натрия в кипящем метаноле селективно получены региоизомеры **60** [39] (схема 33).

Схема 33



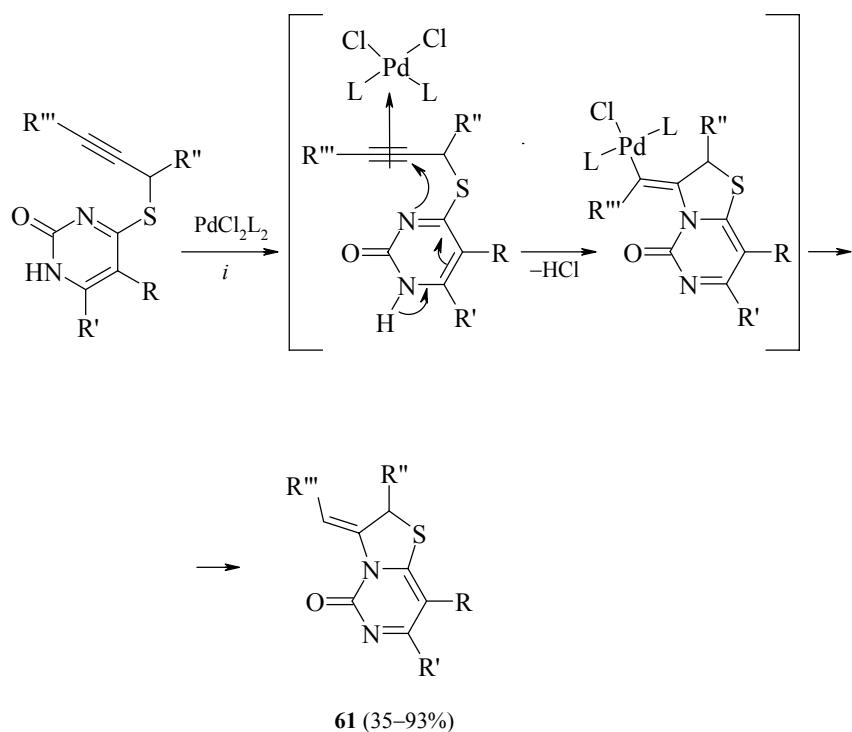
$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}; \text{R}' = \text{H}, \text{Me};$

*i* -  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  2–5 мол.%,  $\text{MeCN}$  или диметоксизетан, кипячение;

*ii* -  $\text{NaOH}$  10–50 мол.%,  $\text{MeOH}$ , кипячение

Аналогичную циклизацию претерпевают 4-(пропаргилтио)пиrimидин-2(1*H*)-оны, превращаясь путем внутримолекулярного нуклеофильного присоединения амида к палладий–алкиновому комплексу в тиазолопиrimидин-5-оны **61** [40] (схема 34).

Схема 34

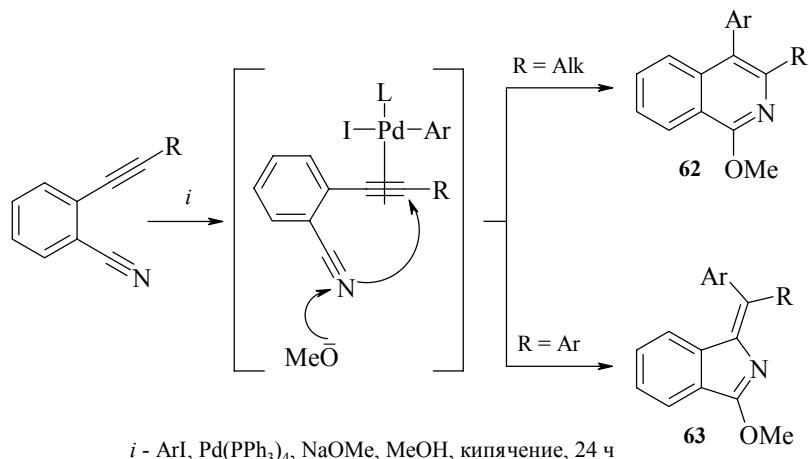


$R = H, Me, F, Br; R', R'', R''' = H, Me;$

$i - PdCl_2(PhCN)_2$  (1–10 мол.%), диметоксиэтан (или MeCN, MeOH), кипячение

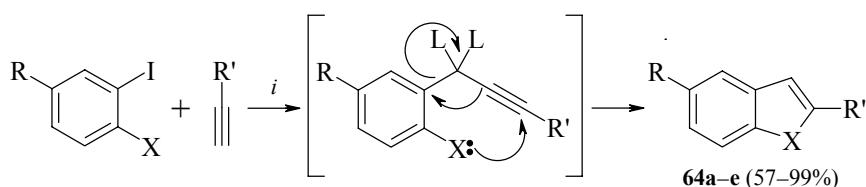
При обработке 2-(алкилэтинил)бензонитрилов метоксидом натрия в кипящем метаноле в присутствии одного эквивалента арилиодида и 5 мол. %  $Pd(PPh_3)_4$  образуются 3-алкил-4-арилизохинолины **62** с выходом 40–50% и изоиндолы **63** с выходом 20–30%. Из 2-(арилэтинил)бенzonитрилов в этих условиях получаются только изоиндолы **63** с выходом до 60%. Образование соединений **62** и **63** авторы объясняют различиями региона направленности атаки палладиевого комплекса на связь  $C\equiv C$ , что приводит к различным  $\sigma\text{-}Csp^2$ -палладиевым комплексам, последующая tandemная циклизация которых под действием метоксид-аниона дает гетероциклы разного строения [41] (схема 35).

Схема 35



Синтез индолов и бензофуранов путем двухстадийного процесса, включающего  $sp^2$ - $sp$ -сочетание и последующую внутримолекулярную циклизацию, изучается давно, причем вначале применялись жесткие условия и катализаторы, содержащие медь(I) [42–44]. Дальнейшее развитие реакций этого типа привело к использованию палладиевых катализаторов в безводных условиях. Обычно при этом требовались высокие температуры и агент межфазного переноса для получения циклических продуктов с достаточно хорошими выходами [42–48]. Жене с сотрудниками предложен весьма эффективный метод синтеза индолов и бензофуранов 64, который отличается мягкими условиями (температуры от комнатной до  $65^\circ\text{C}$ ) и использованием растворимого в воде катализатора  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{TPPTS}$  (TPPTS – трифенилфосфинтрисульфонат натрия) без промотора, содержащего медь(I). Метод удобен в применении, так как катализатор и основание легко удаляются водой, а продукт получается сразу с высокой чистотой. По существу реакция представляет собой one pot-процесс  $sp^2$ - $sp$ -сочетания с последующей внутримолекулярной циклизацией палладийорганического интермедиата [49, 50] (схема 36).

Схема 36



$\text{X} = \text{NH}_2, \text{NHC}(\text{O})\text{CF}_3, \text{OH};$

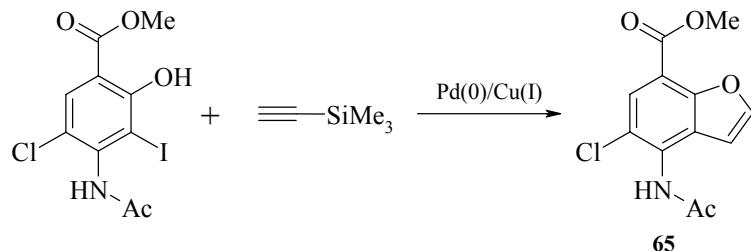
$\text{R}' = n\text{-Bu}, \text{CEt}_2\text{NH}_2, \text{CH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_{11}, \text{CMe}_2\text{OH};$

$\text{R} = \text{H}, \text{X} = \text{NH}$  (a);  $\text{R} = \text{H}, \text{X} = \text{NC}(\text{O})\text{CF}_3$  (b);  $\text{R} = \text{H}, \text{X} = \text{O}$  (c);  $\text{R} = \text{CHO}, \text{X} = \text{O}$  (d);

$i$  –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{TPPTS}$  (1 : 2) 2.5 мол.%,  $\text{Et}_3\text{N}$  2.5 экв.,  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (15 : 1),  $20$ – $65^\circ\text{C}$

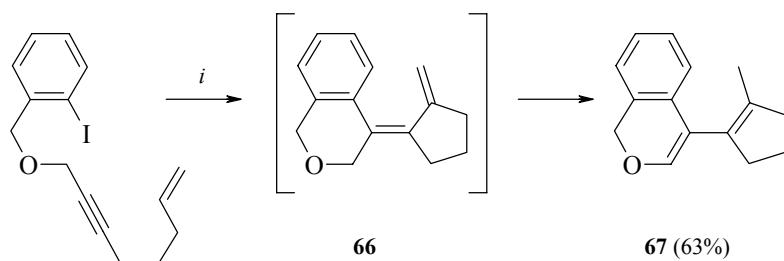
Аналогичной двухстадийной реакцией, протекающей последовательно в одной колбе, можно из замещенных *o*-иодфенолов получить функционализированные бензофураны **65** [51] (схема 37).

Схема 37



В результате внутримолекулярного каскадного процесса, катализируемого комплексом палладия, из алкенинильного производного *o*-иодбензилового спирта получено соединение **66**, легко изомеризующееся в изохромен **67** [52] (схема 38).

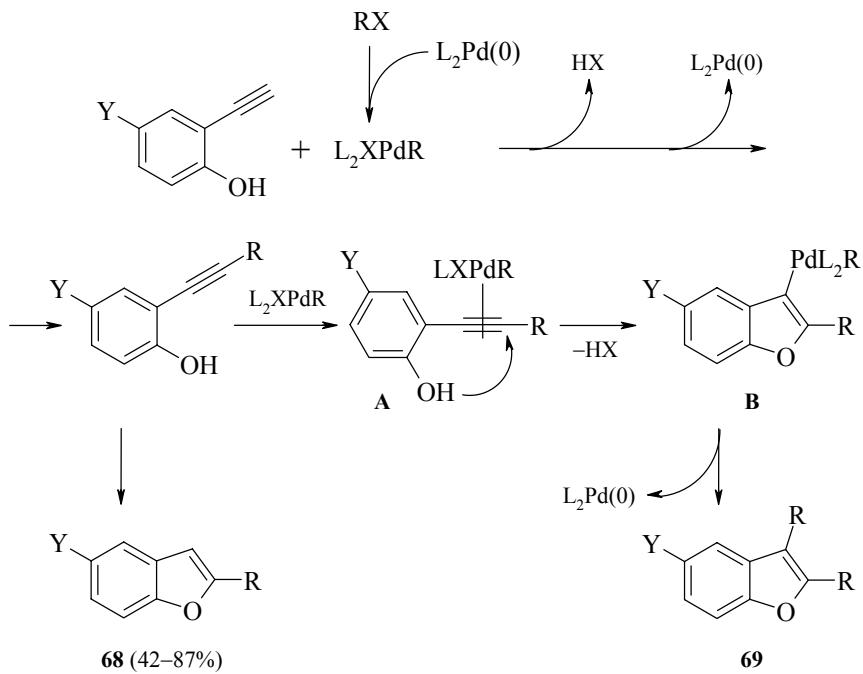
Схема 38



*i* - 3 мол.-%  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 2 экв.  $\text{Et}_3\text{N}$  в кипящем  $\text{MeCN}$ , 16 ч

Взаимодействие *o*-этинилфенолов с разнообразными ненасыщенными галогенидами и трифлатами в ДМФА при 80°C в присутствии  $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{CuI}$  и  $\text{Et}_3\text{N}$  приводит к образованию 2-винил- и 2-арилбензо[*b*]фуранов **68** с выходами 42–87%. В качестве побочных продуктов обычно образуются небольшие количества 2,3-дизамещенных бензо[*b*]фуранов **69**, которые в некоторых случаях становятся преобладающими (например, при  $\text{Y} = \text{H}$ ,  $\text{RX} = 5$ -бромпиридин выход **69** достигает 33%) [53] (схема 39). Предполагается, что соединения **68** образуются через катализируемое палладием  $sp^2-sp$ -сочетание, за которым следует циклизация, а при получении соединений **69** сначала происходит координация  $\sigma\text{-C}sp^2$ -палладиевых комплексов по тройной связи  $\text{C}\equiv\text{C}$  до образования  $\eta^2$ -палладиевых комплексов **A**, сопровождающаяся внутримолекулярной нуклеофильной атакой активированной тройной связи кислородным атомом *o*-ОН-группы и восстановительным отщеплением палладиевого комплекса  $\text{L}_2\text{Pd}^0$  от  $\sigma\text{-винилпалладиевых комплексов B}$ .

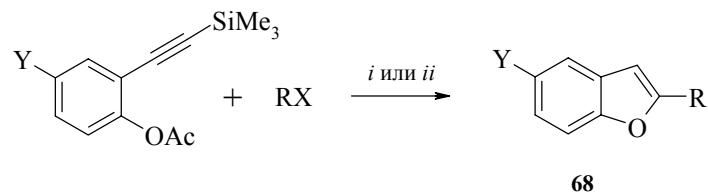
Схема 39

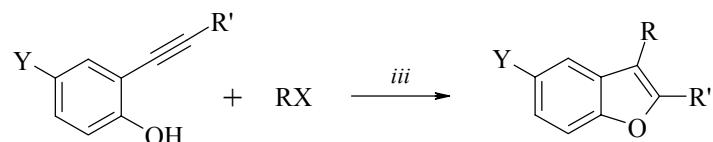


$Y = H, CN, Me; R = \text{винил, арил, гетарил}; X = Br^-, I^-, OTf^-$

Образование дизамещенных бензофuranов **69** можно избежать, защитив гидроксильную группу исходных этинилфенолов ацетилированием, при этом и ацетиленовый водород может быть замещен триметилсилильной группой. Для снятия ацетильной защиты используются либо тетрагидрофурановый раствор *n*-Bu<sub>4</sub>NF, либо *t*-BuOK, в последнем случае выход бензофuranов **68** выше. Использование замещенных *o*-алкинилфенолов в качестве исходных соединений в аналогичных реакциях с ненасыщенными галогенидами и трифлатами приводит к образованию 2,3-дизамещенных бензо[b]фuranов **70** путем внутримолекулярной циклизации, ускоряемой  $\sigma$ -винил- и  $\sigma$ -арилпalladiевыми комплексами, генерируемыми *in situ*. В этом случае лучшие результаты получены при использовании KOAc и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> [53] (схема 40).

Схема 40





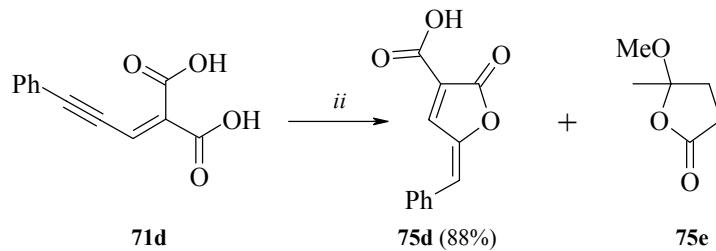
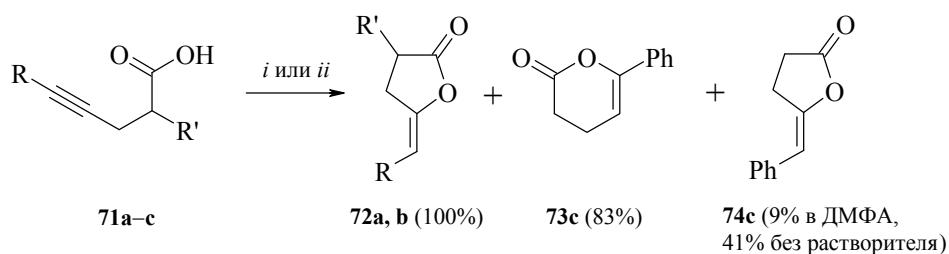
i -  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ ,  $\text{TGF}$ ,  $60^\circ\text{C}$ ;

ii -  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $t\text{-BuOK}$ ,  $\text{NMP}$ ,  $80^\circ\text{C}$ ;

iii -  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{KOAc}$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $45^\circ\text{C}$

Соединения, содержащие  $\gamma$ - или  $\delta$ -ненасыщенный лактонный цикл, проявляют разные виды биологической активности [54], в том числе противоопухолевую [55] и карциногенную [56, 57]. Циклизация карбоновых кислот **71a-d** в присутствии катализитического количества оксида ртути(II) предложена в качестве нового метода синтеза  $\gamma$ -метиленбутиrolактонов **72**, **74**, **75** [58] (схема 41).

*Схема 41*



**a**  $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$ ; **b**  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}' = \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{O}$ ; **c**  $\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{R}' = \text{H}$ ;

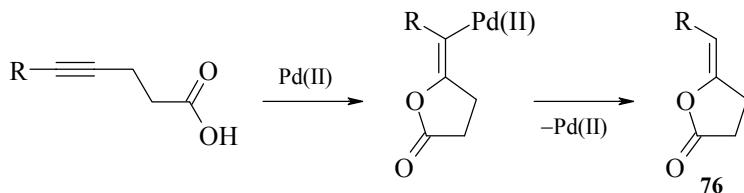
i -  $\text{HgO}$  (0.004–0.06 экв.),  $60^\circ\text{C}$ , без растворителя или хлороформ, ацетон, бензол или диоксан для **c, d**;

ii - ДМФА, кипячение,  $\text{HgO}$

При нагревании кислоты **71a** или метиленлактона **72a** в кипящем метаноле и в присутствии  $\text{HgO}$  образуется насыщенный лактон **75e**.

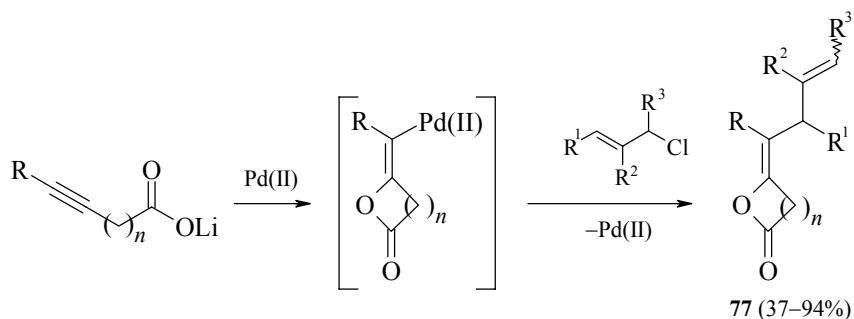
Позднее внутримолекулярной циклизацией 4-алкиновых кислот, катализируемой  $\text{Pd}(\text{II})$ , осуществлен стереоселективный синтез  $\gamma$ -алкилиденбутиrolактонов **76** [59] (схема 42).

Схема 42



Затем было найдено, что при улавливании палладийорганического интермедиата различными электрофилами можно получить лактоны  $\text{77}$  с определенной конфигурацией алкенилиденовой группы [60] (схема 43).

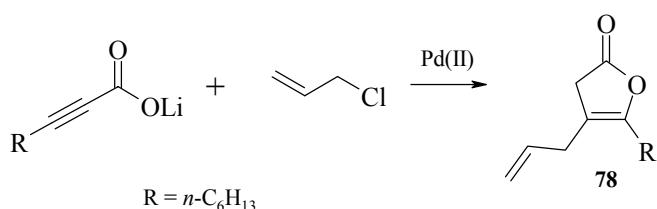
Схема 43



$\text{R} = \text{H}, \text{Ph}, \text{SiMe}_3; \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}; n = 2, 3, 4;$   
 $i - \text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  5 мол.%, аллильхлорид 20 экв., ТГФ,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 5 ч

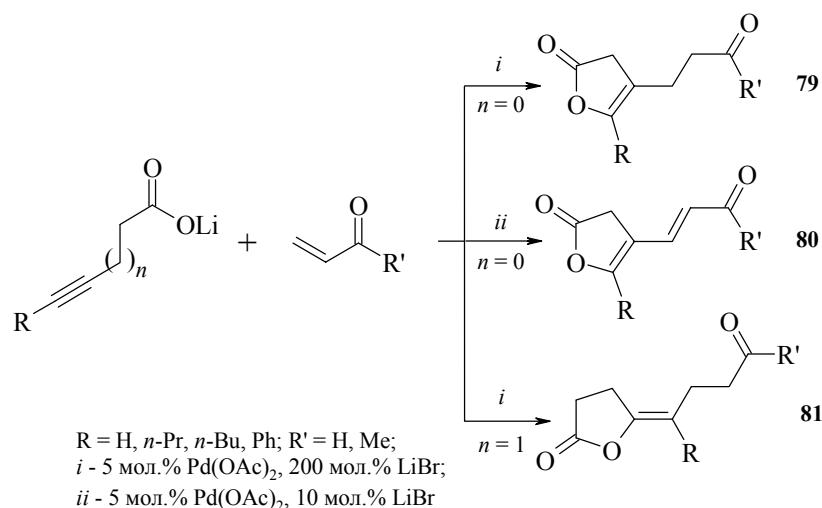
Однако при реакции 3-октиноата лития с аллильхлоридом вместо описанной выше *экзо*-циклизации наблюдается *эндо*-циклизация, в результате которой образуется 3-аллил-3-децен-4-олид  $\text{78}$  (схема 44).

Схема 44



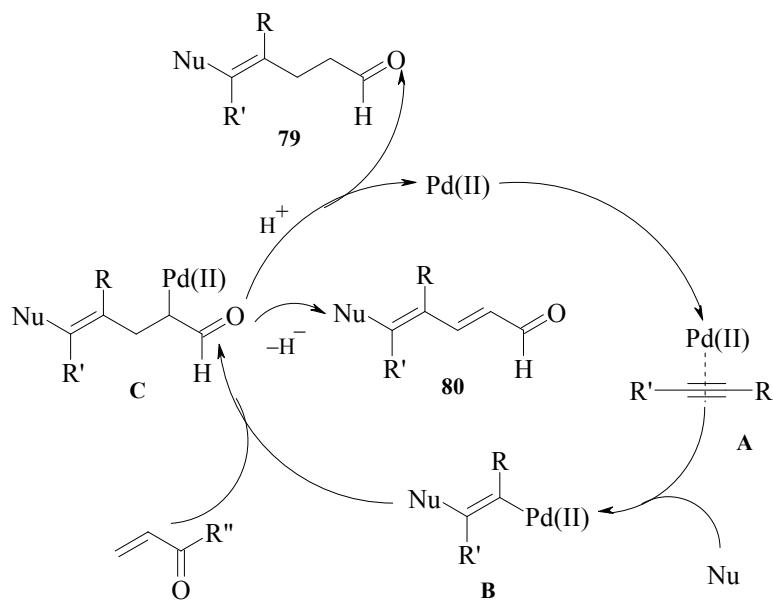
Катализируемое ацетатом палладия взаимодействие ацетиленовых кислот с  $\alpha,\beta$ -непредельными альдегидами и кетонами в присутствии галогенидов лития приводит к алкилированным фуран-2-онам  $\text{79}$ ,  $\text{80}$  и  $\gamma$ -алкилиденбутиrolактонам  $\text{81}$  с выходами от 40 до 85% [61] (схема 45).

Схема 45



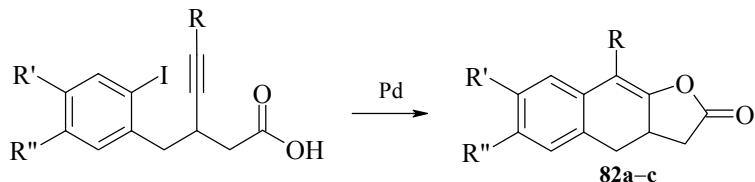
Авторы считают, что подобные реакции идут через образование алкинилпалладиевого комплекса **A**, который в результате присоединения нуклеофилла  $\text{Nu}$  преобразуется в комплекс **B**, взаимодействующий с  $\alpha,\beta$ -непредельным кетоном или альдегидом и дающий при этом палладийорганическое соединение **C**. Последнее в результате протолиза переходит в продукт типа **79**. Соединение типа **80** получается в результате  $\beta$ -гидридного отщепления из соединения **C** (схема 46).

Схема 46



Аннелированные лактоны **82** получены с хорошими выходами катализируемой палладием циклизацией калиевых карбоксилатов 3- или 3,5-замещенных 4-пентиновых кислот [62] (схема 47).

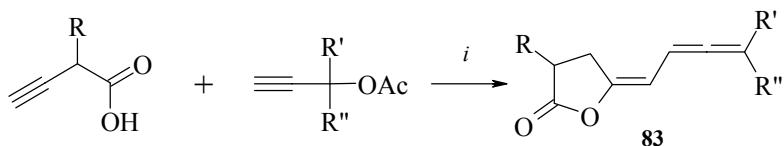
Схема 47



**a** R = R' = R'' = H; **b** R = H, R'+R'' = OCH<sub>2</sub>O; **c** R = Me, R' = R'' = H

Различные алленилзамещенные лактоны **83**, являющиеся ингибиторами протеаз, были синтезированы взаимодействием 2-замещенных бутин-3-овых кислот с пропаргиловыми эфирами уксусной кислоты при катализе палладий-фосфиновыми комплексами в присутствии поташа в ДМСО [63] (схема 48).

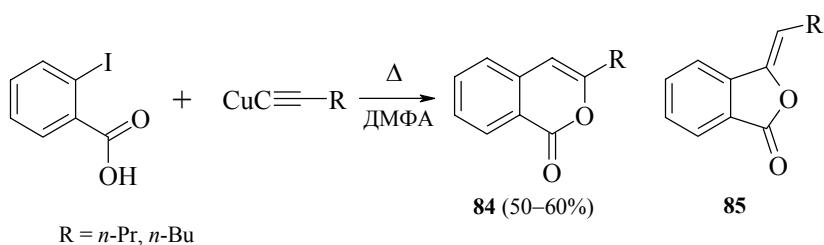
Схема 48



R = H, Me; R' = R'' = Me; R = R' = H; R'' = Ph; R = H, R'+R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; i - Pd(OAc)<sub>2</sub>, три(2-фурил)фосфин, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМСО

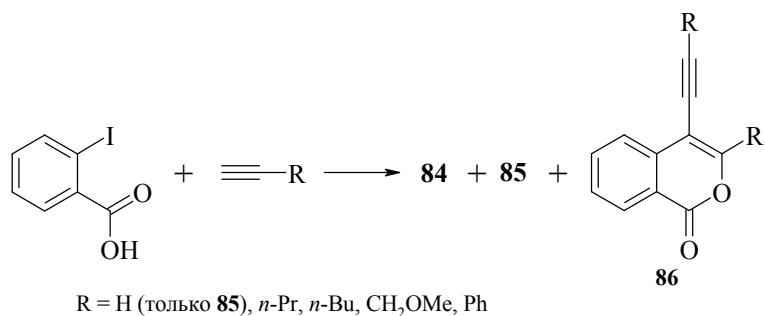
Интерес к синтезу 3-алкилизокумаринов и дигидроизокумаринов определяется тем, что многочисленные представители этих классов выделены из различных растений. При взаимодействии *o*-иодбензойной кислоты с алкилацетиленидами меди в кипящем ДМФА получены только соответствующие 3-алкилизокумарины **84** [64] (схема 49), а образование 3-алкилиденфталидов **85**, описанное для сходной реакции, но при кипячении в пиридине [42], в данном случае не наблюдалось.

Схема 49



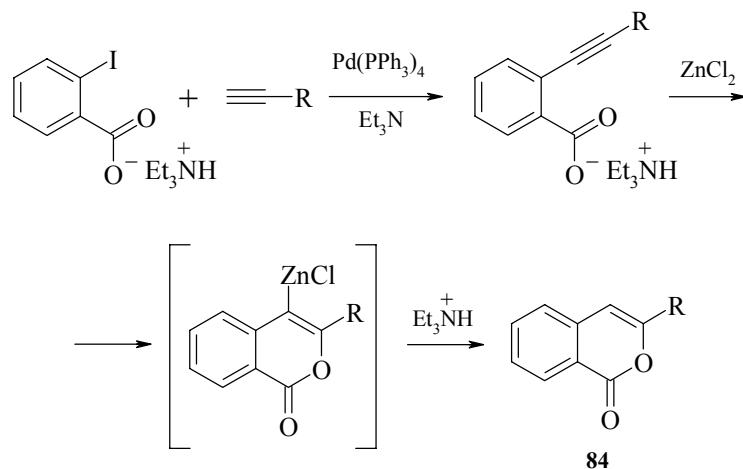
Поднять выход 3-R-изокумаринов **84** ( $R = n\text{-Pr}$ ,  $n\text{-Bu}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{CMe}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{Ph}$ ,  $p\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ) до 96% удается при взаимодействии *o*-иодбензойной кислоты с различными терминальными алкинами в присутствии  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  и  $\text{ZnCl}_2$  в ДМФА [65]. В некоторых из этих реакций с незначительными выходами образуются алкинилзамещенные изокумарины **86** и алкилиденфталиды **85** (схема 50).

Схема 50



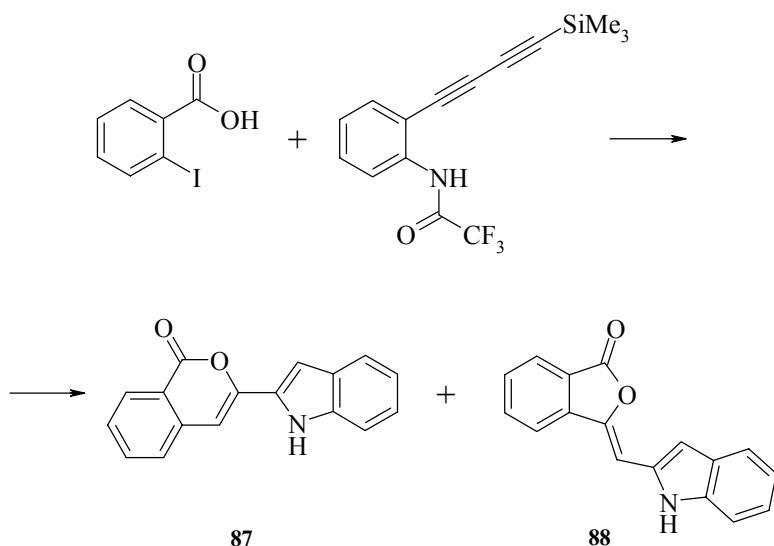
Взаимодействие *o*-(1-пентенил)бензойной кислоты с  $\text{ZnCl}_2$  и  $\text{Et}_3\text{N}$  дает только 3-*n*-пропилизокумарин **84**. Это показывает, что именно  $\text{ZnCl}_2$  способствует образованию изокумаринового цикла. На этом основании авторами предложен механизм, включающий участие палладиевых комплексов в алкинилировании *o*-иодбензойной кислоты, а хлористого цинка – в гетероциклизации промежуточного *o*-(1-алкинил)бензоата (схема 51).

Схема 51



Результаты реакции *o*-иодбензойной кислоты с *o*-(триметилсилабутидинил)-трифторацетанилидом являются еще одним примером возможностей рассматриваемой каталитической системы. При 100°C в ДМФА образуются два продукта: 3-(2-индолил)изокумарин **87** и индолилфталид **88** в соотношении 95 : 5 (схема 52).

Схема 52



В условиях реакции происходит десилирирование диина, продукт которого реагирует с *o*-иодбензойной кислотой, после чего происходит двойная внутримолекулярная гетероциклизация, причем преимущественно образуется шестичленный изокумарин **87**.

В противоположность каталитической системе Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-ZnCl<sub>2</sub>-Et<sub>3</sub>N система Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CuI-Et<sub>3</sub>N в реакции терминальных ацетиленов с *o*-иодбензойной кислотой дает 3-алкилиденфталиды в качестве основных продуктов и соответствующие изокумарины в качестве минорных продуктов [66].

### Литература

1. Фукс Р., Вийе Г.Г., *Химия ацетиленовых соединений*, М.: Химия, 1973, с. 326.
2. Вояковская Е.Е., Шильникова Л.Н., Кошмина Н.В., Первеев Ф.Я., *Реакционная способность и механизмы реакций органических соединений*, под ред. Фаворской Т.А., Темниковой Т.И., Изд-во Ленингр. ун-та, 1971, с. 97.
3. Viola A., Collins J.J., Filipp N., *Tetrahedron* **1981** 37 (22) 3765.
4. Patterson J.M., *Synthesis* **1976** (5) 281.

5. Караев С.Ф., Гараева Ш.В., Мамедов Ф.В., *Химия гетероатомных пропаргильных соединений*, М.: Химия, 1993.
6. Темкин О.Н., Шестаков Т.К., Трегер Ю.А., *Ацетилен. Химия. Механизмы реакций. Технология*, М.: Химия, 1991, с. 224.
7. Gilmour D.W., Roberts J.S., UK Patent 1 468 046.
8. Chiusoli G.P., *J. Org. Chem.* **1986** 300 (1–2) 57.
9. Chiusoli G.P., *Transition Met. Chem.* **1983** 8 (3) 189.
10. Burns B., Grigg R., Sridharan V., *Tetrahedron Lett.* **1988** 29 (34) 4325.
11. Grigg R., Dorrrity M.J., Malone J.F., *Tetrahedron Lett.* **1990** 31 (9) 1343.
12. Lu X., Xie X., Jiang H., *Abstr. pre-OMCOS Symposium "Organometallic and Catalysis"*, University of Rennes, Rennes (France), 1999, p. 2.
13. Piquet M., Bruneau C., Dixneuf P.H., *Chem. Commun.* **1998** (20) 2249.
14. Semeril D., Piquet M., Bruneau C., Dixneuf P.H., *Abstr. pre-OMCOS Symposium "Organometallic and Catalysis"*, Rennes (France), 1999, p. 68.
15. Barrett A.G.M., Baugh S.P.D., Braddock D.C., et al., *Chem. Commun.* **1997** 1375.
16. Trost B.M., Krisch M.J., *Synlett* **1988** 1.
17. Utimoto K., *Pure & Appl. Chem.* **1983** 55 (11) 1845.
18. Saito T., Morimoto M., Akiyama C., et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1995** 117 (43) 10757.
19. Riediker M., Schwartz J., *J. Am. Chem. Soc.* **1982** 104 (21) 5842.
20. Luo F.T., Wang R.T., Schreuder I., *Youji Huaxue* **1993** 13 (3) 297.
21. Wolf L.B., Tijen K.C.M.F., Rutjes F.P.J.T., et al., *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 5081.
22. Arcadi A., *Synlett* **1997** 941.
23. Bouyssi D., Cavicchioli M., Balme G., *Synlett* **1997** 944.
24. Luo F.T., Wang R.T., *Tetrahedron Lett.* **1992** 33 (45) 6835.
25. Fukuda Y., Utimoto K., Nozaki M., *Heterocycles* **1987** 25 297.
26. Utimoto K., Miwa H., Nozaki M., *Tetrahedron Lett.* **1981** 22 (43) 4277.
27. Визер С.А., в сб. *Химия природных и синтетических биологически активных соед.: труды Ин-та хим. наук им. А.Б. Бектюрова*, Алматы, 2001, т. 76, с. 101.
28. Визер С.А., Ержанов К.Б., Дедешко Е.Х., Еспенбетов А.А., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 65.
29. Arcadi A., Cacchi S., Larock R.C., Marinelli F., *Tetrahedron Lett.* **1993** 34 (17) 2813.
30. Iritani K., Yanagihara N., Utimoto K., *J. Org. Chem.* **1986** 51 (26) 5499.
31. Yamamoto M., Tanaba S., Naruchi K., Yamada K., *Synthesis* **1982** (10) 850.
32. Fujiwara J., Fukutani Y., Sano H., et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1983** 105 (24) 7177.
33. Taylor E.G., Katz A.H., Salgado-Zamora H., Mc Killip A., *Tetrahedron Lett.* **1985** 26 (48) 5963.
34. Iritani K., Matsubara S., Utimoto K., *Tetrahedron Lett.* **1988** 29 (15) 1799.
35. Rudisill D.E., Stille J.K., *J. Org. Chem.* **1989** 54 5856.
36. Arcadi A., Cacchi S., Marinelli F., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 (19) 2581.
37. Cacchi S., Carnicelli V., Marinelli F., *J. Org. Chem.* **1994** 475 (1–2) 289.
38. Saulnier M.G., Frennesson D.B., Deshpande M.S., Vyas D.M., *Tetrahedron Lett.* **1995** 36 (43) 7841.
39. Mizutani M., Sanemitsu Y., Tamaru Y., Yoshida Z.-I., *Tetrahedron Lett.* **1985** 26 (9) 1237.
40. Mizutani M., Sanemitsu Y., Tamaru Y., Yoshida Z.-I., *Tetrahedron* **1986** 42 (1) 305.

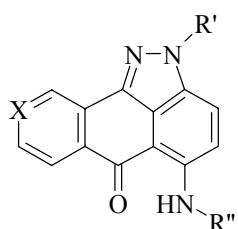
41. Wu M.-J., Wei L.-M., Lin C.-F., *Abstr. pre-OMCOS Symposium "Organometallic and Catalysis"*, University of Rennes, Rennes (France), 1999, p. 76.
42. Castro C.E., Gaughan E.J., Owsley D.C., *J. Org. Chem.* **1966** *31* 4071.
43. Haglund O., Nillson M., *Synlett* **1981** (10) 671.
44. Sakamoto T., Kondo Y., Iwashita S., et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1988** *36* (4) 1305.
45. Larock R.C., Yum E.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1991** *113* (17) 6689.
46. Wensbo D., Eriksson A., Jeschke T., et al., *Tetrahedron Lett.* **1993** *34* (17) 2823.
47. Arcadi A., Cacchi S., Marinelli F., *Tetrahedron Lett.* **1992** *33* 3815.
48. Heck R.F., *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, London: Academic Press, 1985.
49. Amatore C., Blart E., Genet J.P., et al., *J. Org. Chem.* **1995** *60* (21) 6829.
50. Genet J.P., Blart E., Savignac M., *Synlett* **1992** 715.
51. Candiani I., De Berardinis S., Carbi W., et al., *Synlett* **1993** (4) 269.
52. Zhang Y., Negishi E.-I., *J. Am. Chem. Soc.* **1989** *111* (9) 3455.
53. Arcadi A., Cacchi S., Del Rosario M., et al., *J. Org. Chem.* **1996** *61* (26) 9280.
54. Iino Y., Tanaka A., Yamashita K., *Agric. and Biol. Chem. (Jpn.)* **1972** *36* 2505.
55. Kupchan S.M., Britto R.W., Ziegler M.F., et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1973** *95* 1335.
56. Dickens F., Jones H.E.H., *Brit. J. Cancer* **1961** *15* 85.
57. Dickens F., Jones H.E.H., Waynfirth H.B., *Brit. J. Cancer* **1966** *20* 134.
58. Yamamoto M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978** *15* 649.
59. Lambert C., Utimoto K., Nosaki H., *Tetrahedron Lett.* **1984** *25* 5323.
60. Yanagihara N., Lambert C., Iritani K., et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1986** *108* (10) 2753.
61. Wang Z., Lu X., *J. Org. Chem.* **1996** *61* (7) 2254.
62. Cavicchioli M., Bouyssi D., Gore J., Balme G., *Tetrahedron Lett.* **1996** *37* (9) 1429.
63. Bouyssi D., Gore J., Balme G., et al., *Tetrahedron Lett.* **1993** *34* (19) 3129.
64. Batu G., Stevenson R., *J. Org. Chem.* **1980** *45* (8) 1532.
65. Castro C.E., Gaughan E.J., Owsley D.C., *J. Org. Chem.* **1966** *31* 4071.
66. Liao H.-Y., Cheng C.-H., *J. Org. Chem.* **1995** *60* 3711.

## Способы функционализации производных антра- и нафтохинона

Горностаев Л.М., Лаврикова Т.И., Арнольд Е.В., Подвязный О.В.

*Красноярский государственный педагогический университет  
660049, Красноярск, ул. Лебедевой, 89*

Известно, что некоторые природные и синтетические антрахиноны и их гетероциклические производные обладают противоопухолевой активностью [1]. Во многих случаях биологическая активность подобных соединений обусловлена наличием не только хиноидного фрагмента, но и остатка "биогенного" амина. Антра[1,9-*cd*]пиразол-6(1*H*)-оны (пиразолантроны) **1** и их азааналоги **2**, содержащие алкиламиногруппы в положениях 2 и 5, также проявляют противоопухолевую активность [2].



**1** X = CH;  
**2** X = N

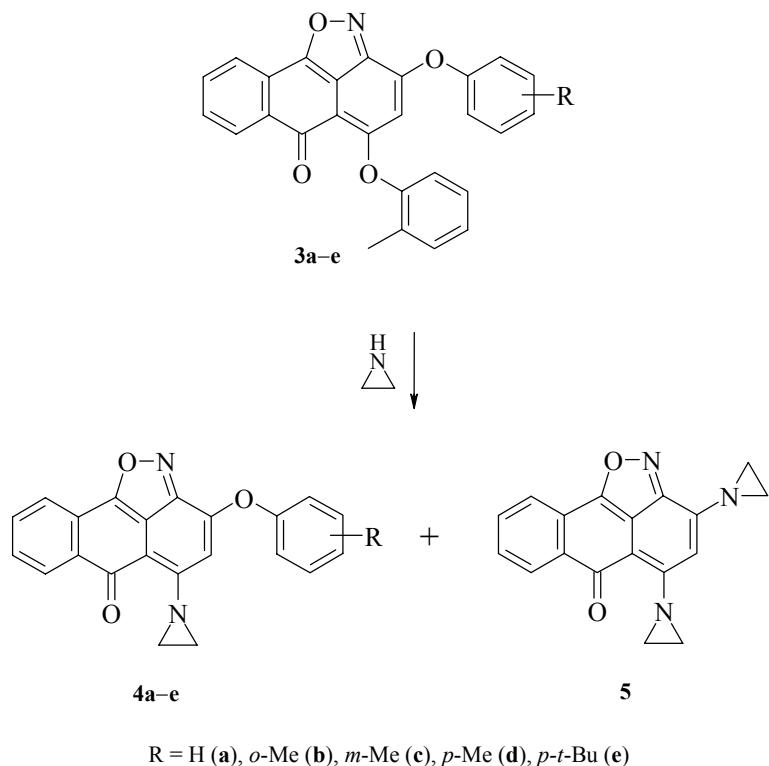
Региоселективный синтез пиразолантронов затруднен тем, что в реакциях соответствующих 1-хлор-9,10-антрахинонов с несимметричными гидразинами первичная нуклеофильная атака хлорантрахинона может осуществляться как первичной, так и вторичной аминогруппой гидразина, что далее приводит к изомерным пиразолантронам.

Таким образом, введение остатков биогенных аминов, гидразинов сопряжено с различными синтетическими трудностями, обусловленными, например, наличием нескольких реакционных центров в молекуле модифицируемого хинона, структурными особенностями аминирующего агента, образованием побочных трудноотделяемых продуктов и т.д. Для преодоления этих и подобных трудностей используются различные приемы. Например, в качестве модифицируемого хиноидного субстрата применяют производные 1-фтор-9,10-антрахинона [3], вводят в реакции с антрахинонами готовые блоки, содержащие фрагмент биогенного амина [3], предварительно защищают одну из аминогрупп в несимметричном гидразине [4]. Такой подход позволяет проводить реакции региоселективно, но в целом осложняет путь к функционализированным хинонам.

В настоящем обзоре рассматриваются разработанные нами пути функционализации некоторых азотсодержащих производных антра- и нафтохинонов.

## 1. Реакции 3,5-диарилокси-6*H*-6-оксоантра[1,9-*cd*]изоксазолов с азиридином

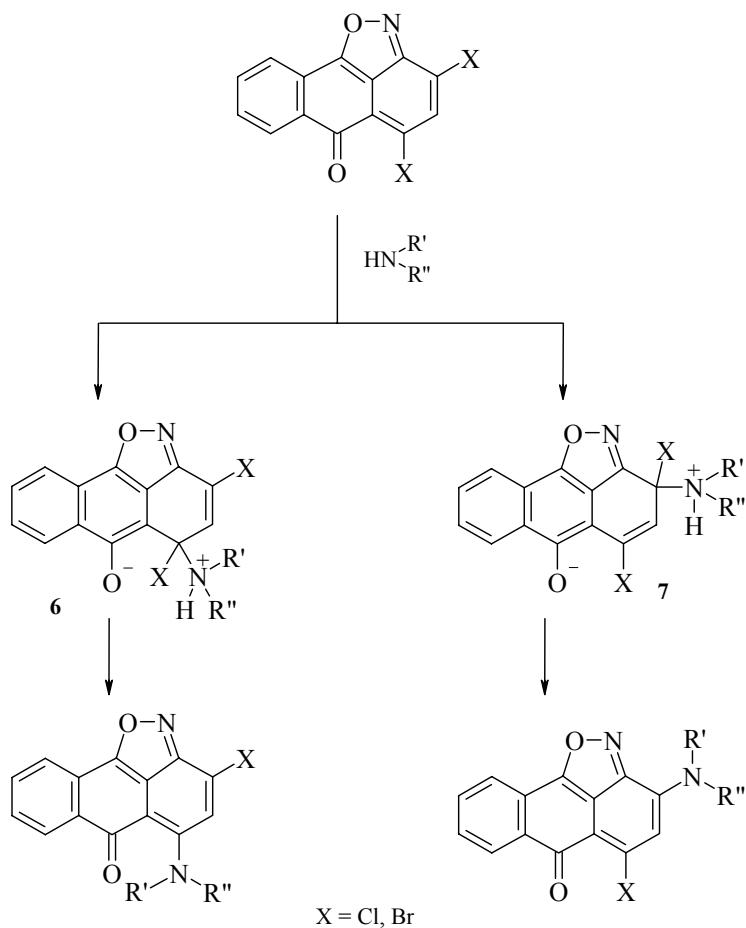
Нами установлено [5], что аминирование 3,5-диарилокси-6*H*-6-оксоантра[1,9-*cd*]изоксазолов **3** азиридином в толуоле при 10–20°C приводит к смеси 5-азиридино-3-арилокси-6(*H*)-оксоантра[1,9-*cd*]изоксазола **4** и 3,5-диазиридино-6(*H*)-оксоантра[1,9-*cd*]изоксазола **5**.



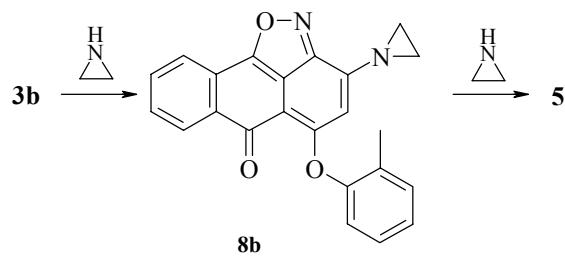
$\text{R} = \text{H}$  (**a**), *o*-Me (**b**), *m*-Me (**c**), *p*-Me (**d**), *p*-*t*-Bu (**e**)

Например, 6-оксо-3,5-ди(*o*-толилокси)-6*H*-антра[1,9-*cd*]изоксазол **3b** в условиях реакции дает смесь продуктов **4b** и **5**, причем использование большего избытка азиридина или повышение температуры до 40–50°C при проведении реакции в толуоле не изменяет соотношения продуктов **4b** и **5**. В то же время проведение аминирования в диметилформамиде приводит к преимущественному при 5–15°C и исключительному при 40–50°C образованию вещества **5**.

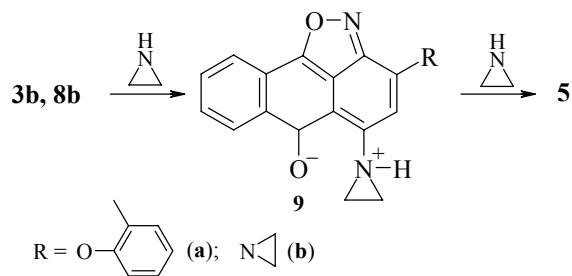
Высокая активность положений 5 и 3 в соединениях типа **3b** ранее объяснялась [6] ароматизацией центрального анtronового ядра  $\sigma$ -комплексов **6–7** и дополнительной стабилизацией комплекса **6** из-за образования внутримолекулярной водородной связи.



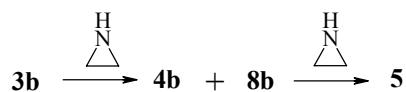
Квантово-химические расчеты, проведенные для 6-оксоантраизоксазолов [7], свидетельствовали о сопоставимой электрофильности положений 5 и 3. Учитывая изложенное, можно предполагать, что при аминировании изоксазола **3b** в толуоле нуклеофильной атаке подвергается преимущественно положение 5 и образующийся при этом продукт **4b** далее не аминируется. Образование же диазиридинопроизводного **5** в толуоле, по-видимому, происходит по следующей схеме.



Очевидно, неполярный растворитель (толуол) способствует в данном случае повышению активности положения 5 как в исходном веществе **3b**, так и в промежуточном соединении **8b** благодаря дополнительной стабилизации  $\sigma$ -комплекса **9a–b** за счет внутримолекулярной водородной связи.

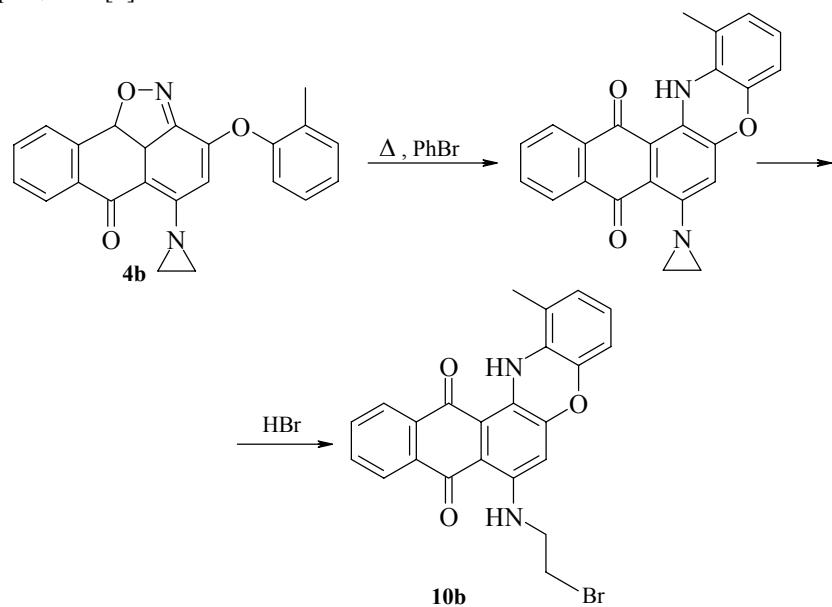


В ДМФА вклад этой составляющей уменьшается, и продукт **5**, очевидно, образуется по следующим маршрутам.

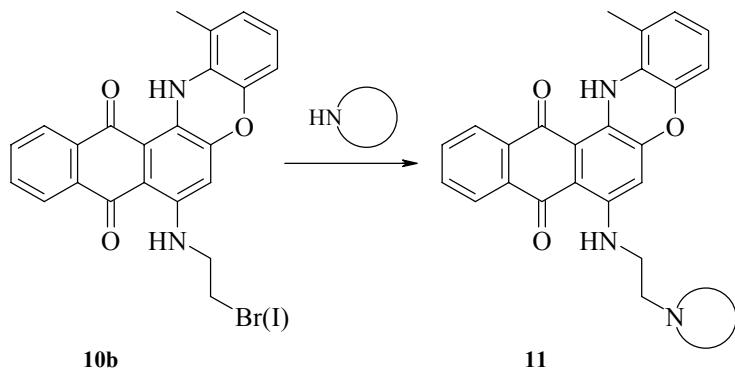


Путем дробной кристаллизации после проведения азиридинирования субстрата **3b** в толуоле продукты **3b–5** разделяются, а аминирование в ДМФА приводит почти количественно к диазиридинопроизводному **5**.

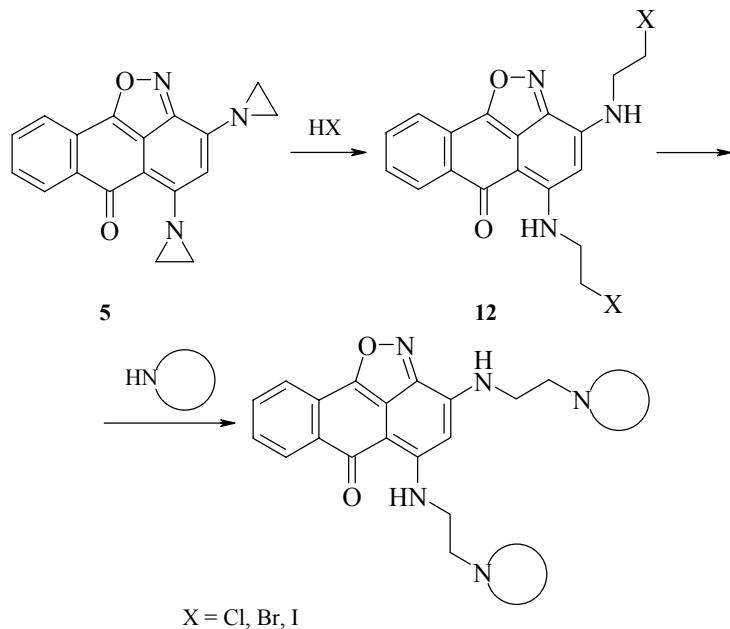
Полученные азиридинопроизводные **4b** и **5** были использованы для дальнейших модификаций. Изоксазол **4b** был переведен в продукт **10b** путем следующих превращений [5].



Феноксазины **10b** достаточно легко реагируют с различными "биогенными" аминами, что позволяет синтезировать обширную группу веществ **11**.



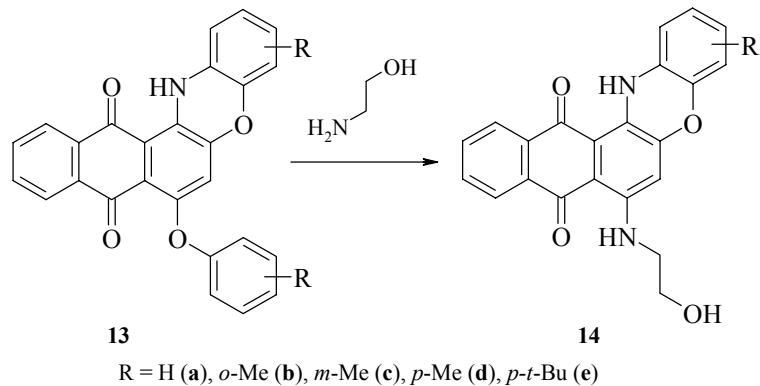
3,5-Диазиридино-6-оксо-6*H*-антра[1,9-*cd*]изоксазол **5** легко раскрывает азиридиновые циклы под действием хлороводородной, бромоводородной или иодоводородной кислот. Полученные соединения **12** также могут быть модифицированы аминами [5].



Отметим, что ранее в ядро антрахинонов азиридиновый остаток вводили путем нуклеофильного замещения атома фтора в 1-фтор-9,10-антрахиноне [8], а также при замещении атомов хлора, брома в 5-галоген-6-оксо-6*H*-антра[1,9-*cd*]изоксазолах [9].

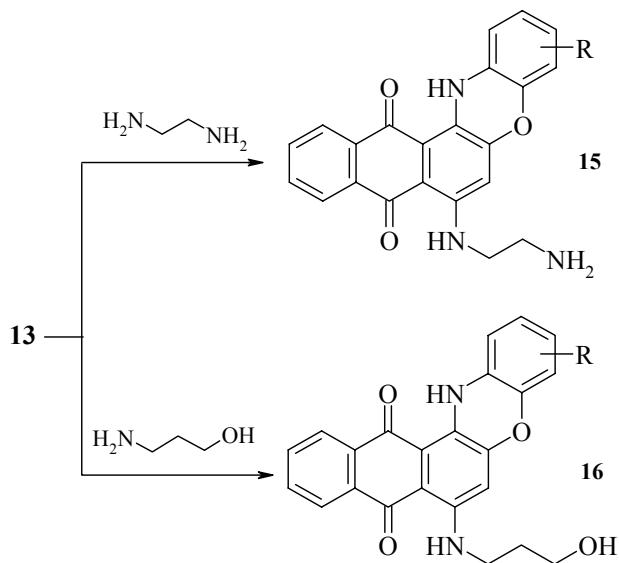
## 2. Реакции 7-арилоксинафто[2,3-*b*]феноксазин-8,13-дионов с аминами

Нами найдено [5], что 7-арилоксинафто[2,3-*b*]феноксазин-8,13-дионы **13** достаточно избирательно реагируют с различными, в том числе биогенными аминами.



$\text{R} = \text{H (a), } o\text{-Me (b), } m\text{-Me (c), } p\text{-Me (d), } p\text{-}t\text{-Bu (e)}$

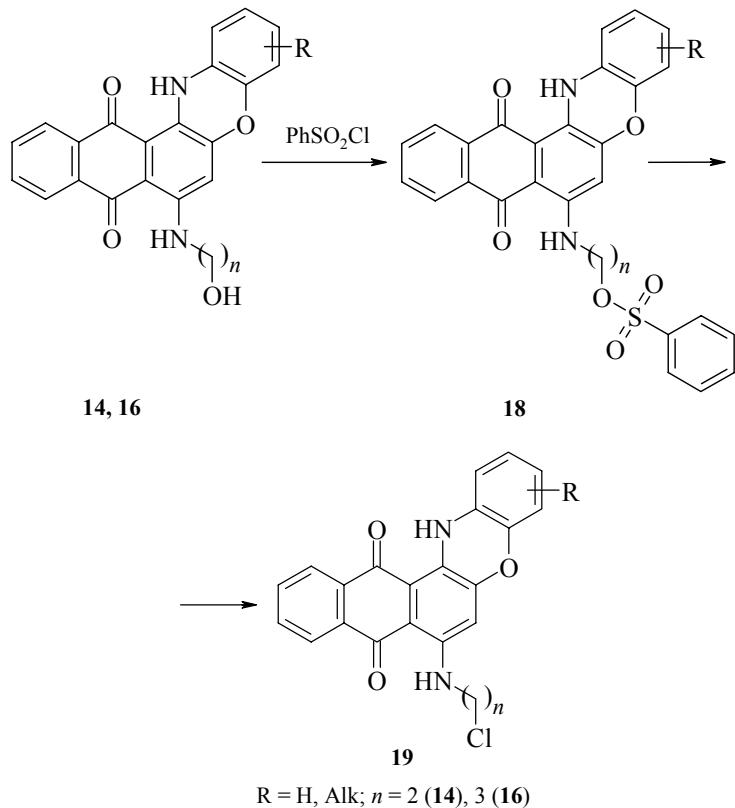
Аналогичным образом субстраты **13** реагировали с этилендиамином, 1-амино-3-пропанолом. Эти реакции протекают при кипячении в диоксане, ДМФА, бромбензоле.



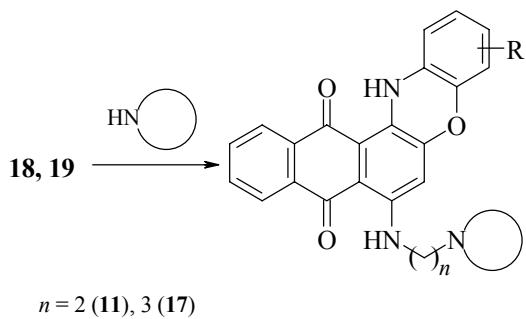
Особый интерес представляют продукты **14**, **16**, поскольку их модификация путем замещения гидроксильной группы биогенным амином может приводить к аналогам известных противоопухолевых препаратов, содержащих фрагмент  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}'\text{R}''$ , **11**, **17**. Мы нашли, что эту модификацию можно проводить

путем предварительного замещения гидроксильной группы в феноксазинах **14**, **16** атомом хлора [5].

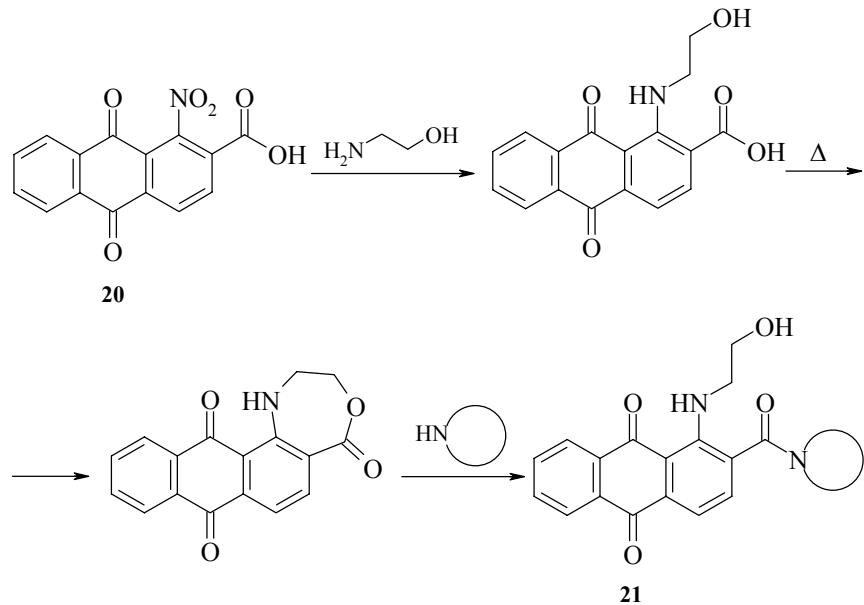
Удобным реагентом для замены гидроксильной группы атомом хлора оказался бензолсульфохлорид. В результате реакций последнего с феноксазинами **14** и **16** в пиридине в некоторых случаях удается выделить эфиры бензолсульфокислоты **18**, которые далее превращаются в хлорэтиламиноантрахиноны **19**.



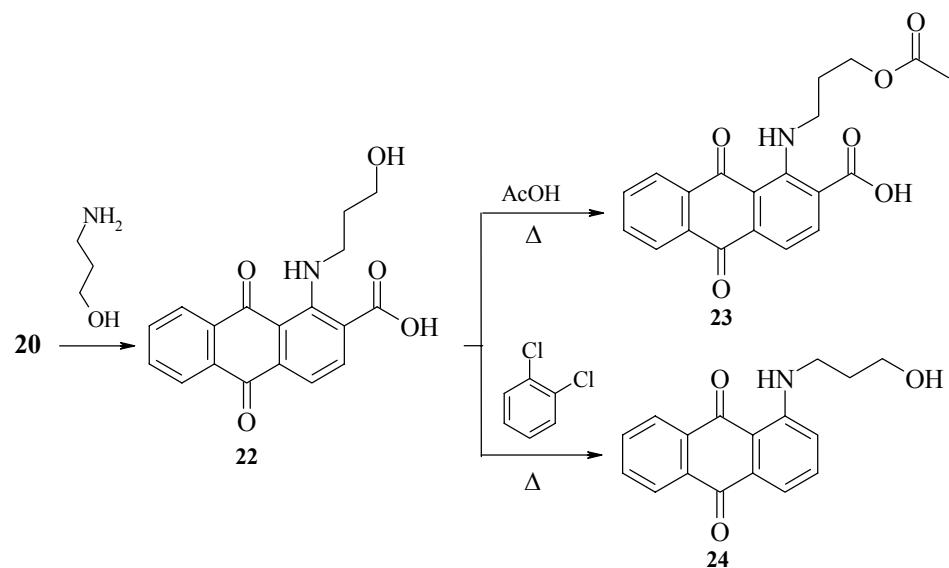
Феноксазины **18**, **19** можно далее модифицировать различными аминами.



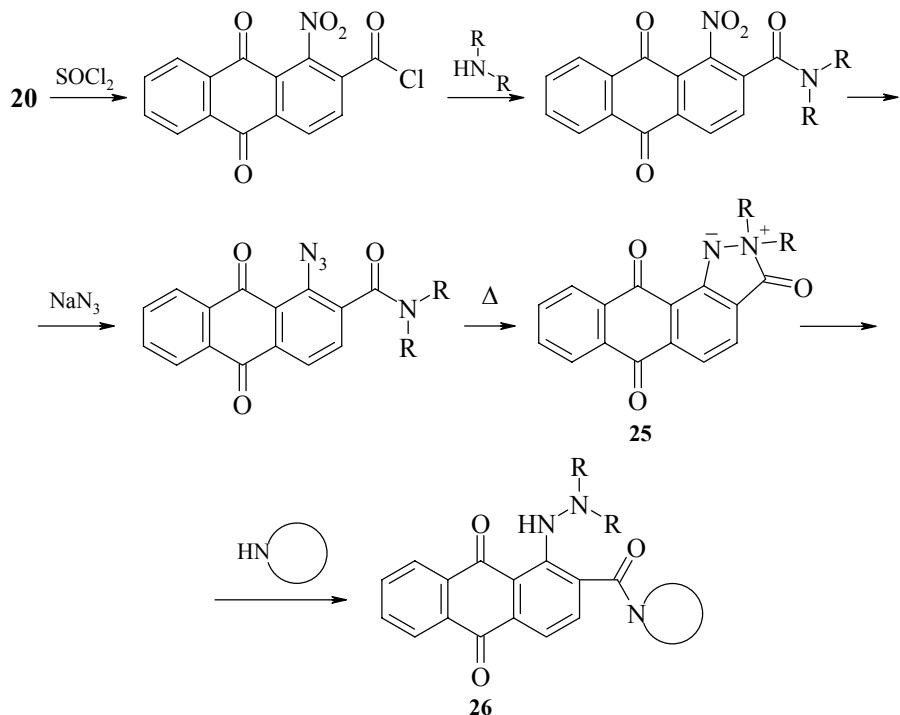
На основе 1-нитро-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты **20** нами разработан также [10] способ получения амидов 1-(2-гидроксиэтил)амино-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты **21**, включающий следующие превращения.



1-(3-Гидроксипропил)амино-9,10-антрахинон-2-карбоновая кислота **22** ведет себя иначе. При ее кипячении в уксусной кислоте получено ацетоксипроизводное **23**, а в кипящем *o*-дихлорбензоле образуется продукт декарбоксилирования – 1-(3-гидроксипропил)амино-9,10-антрахинон **24**.

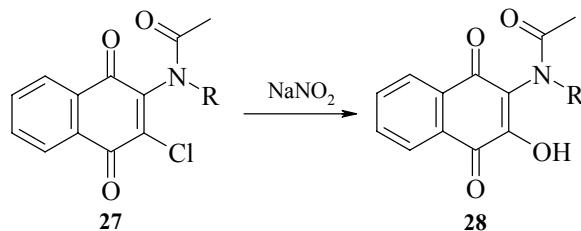


На основе кислоты **20** можно синтезировать, как установлено нами, также некоторые тризамещенные производные гидразина **26**.

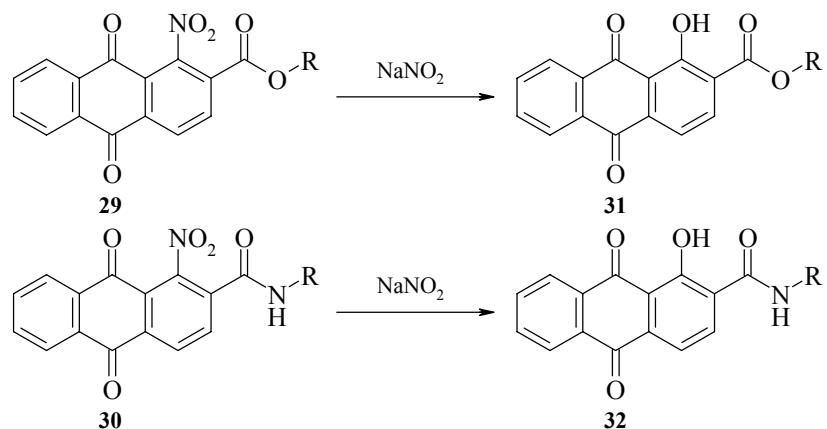


Стадии получения описанных ранее [11] соединений **25** и их аминирования можно проводить в одном реакционном сосуде, что несколько упрощает весь процесс.

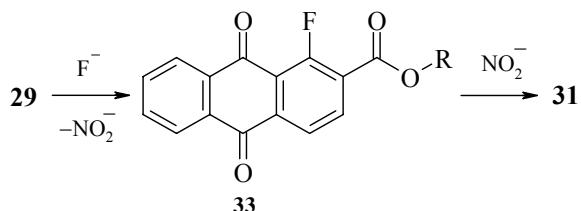
Нами изучена также функционализация некоторых хинонов посредством нитрит-аниона [12]. Найдено, что 2-ацетиламино-3-хлор-1,4-нафтохиноны **27** реагируют с нитрит-анионом с образованием соответствующих 3-гидроксипроизводных **28**.



Подобным образом эфиры **29** и амиды **30** 1-нитроантрахинон-2-карбоновой кислоты при взаимодействии с  $\text{NaNO}_2$  в ДМСО превращаются в соответствующие 1-гидроксипроизводные **31**, **32**.



Отметим, что превращение **29** → **31** можно проводить и иначе, нагреванием эфиров **29** с KF в ДМСО. По-видимому, в таком случае вначале происходит замещение нитрит-иона фторид-ионом, и затем фторпроизводное **33** превращается в конечные продукты **31**.



### Литература

1. Krapcho A.P., Maresch M.J., Hacker M.P., *et al.*, *Curr. Med. Chem.* **1995** 2 803.
2. Krapcho A.P., Menta E., Oliva A., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1998** 41 5429.
3. Krapcho A.P., Petry M.E., Landi J.J., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1993** 30 1565.
4. Oliva A., Ellis M., Fiocchi L., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **2000** 37 47.
5. Горностаев Л.М., Подвязный О.В., *Изв. вузов: Химия и хим. технол.* **2002** 45 (6) 152.
6. Кузнецов И.А., Зейберт Г.Ф., Горностаев Л.М., *ЖОрХ* **1992** 28 (4) 842.
7. Еськин А.П., Горностаев Л.М., Зейберт Г.Ф. и др., *ЖОрХ* **1990** 26 (1) 188.
8. Фокин Е.П., Русских С.А., Русских В.В., *Изв. СО АН СССР, Сер. хим.* **1965** (11) 121.
9. Горностаев Л.М., Золотарева Г.И., Верховодова Д.Ш., *ХГС* **1984** (7) 885.
10. Лаврикова Т.И., Подвязный О.В., Горностаев Л.М., *ЖОрХ* **2001** 37 (9) 1321.
11. Горностаев Л.М., Дмитриев Ф.М., Арнольд Е.В., Ельцов А.В., *ЖОрХ* **1986** 22 (11) 2357.
12. Подвязный О.В., Горностаев Л.М., Лаврикова Т.И., *Тез. докл. междунар. науч. конф. "Органический синтез и комбинаторная химия"*, М.: Звенигород, 1999, с. П-134.

## Конденсированные системы на основе амино- и оксипиразолов

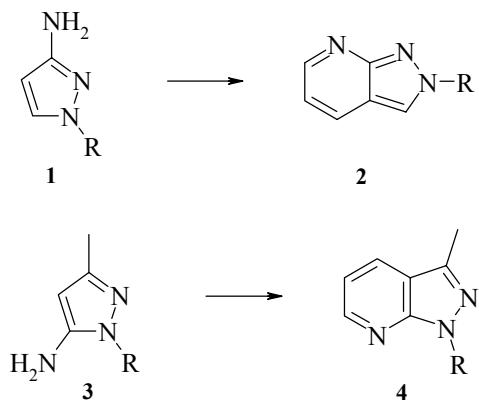
Грандберг И.И., Нам Н.Л.

*Московская сельскохозяйственная академия им. К.А. Тимирязева*

Аминопиразолы, особенно замещенные в положении 1, схожи по свойствам с ароматическими аминами [1, 2]. Таутомерия и строение аминопроизводных пиразола детально рассмотрены в работах [3–5].

В 1958 г. Финер показал, что 4-амино-3-метил-1-фенил- и 4-амино-5-метил-1-фенилпиразолы вступают в реакцию Скраупа, превращаясь в соответствующие пиразолопиридины; однако выходы во всех случаях были невелики [6]. При наличии аминогруппы в положении 4 ядра пиразола конденсация должна проходить за счет малоактивных атомов водорода ядра пиразола в положениях 3 или 5. В то же время, если аминогруппа находится в положениях 3 или 5, то в конденсациях должен принимать участие атом водорода в положении 4, чрезвычайно активный в целом ряде реакций (схема 1). Замещенные по атому азота ядра 5- или 3-амино-пиразолы **1** и **3** вступали в реакцию Скраупа, давая соответствующие пиразолопиридины **2** и **4** с высокими выходами [7].

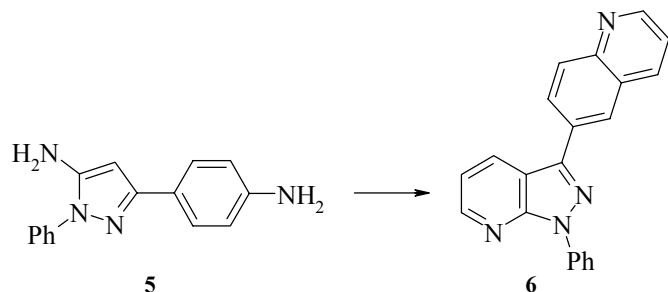
Схема 1



Все аминопиразолы вводили в реакцию в стандартных условиях. При этом 3-амино-1-фенилпиразол давал пиразолопиридин почти без примеси исходного амина; однако 5-аминопиразолы образовывали пиразолопиридины, сильно загрязненные исходным амином. Особый интерес представляло поведение в реакции Скраупа 5-амино-3-фенилпиразола, 5-амино-3-(*n*-аминофенил)- и 5-амино-3-(*n*-аминофенил)-1-фенилпиразола. В случае N-незамещенных пиразолов выходы оказались значительно ниже (~15%). В случае же 5-амино-3-(*n*-аминофенил)пиразола вообще не удалось выделить индивидуальных соединений.

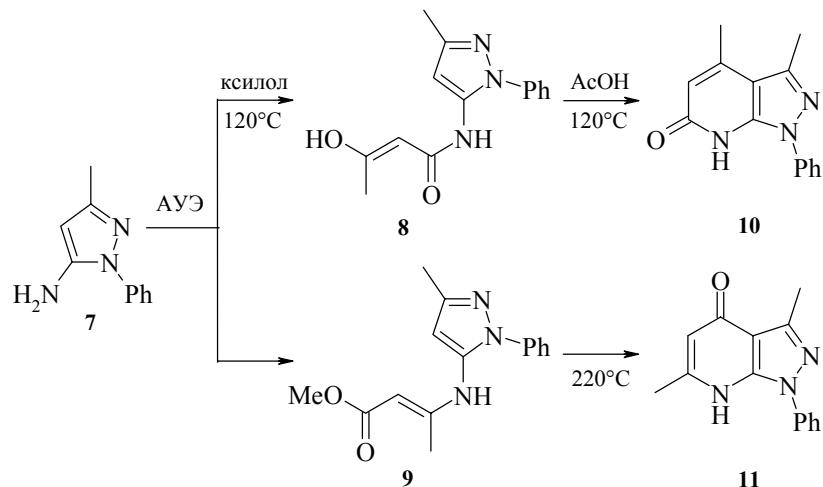
Однако, для 1-замещенных аминопиразолов, например, для 5-амино-3-(*n*-аминофенил)-1-фенилпиразола **5** выход пиразолопиридина повышается до 60%, причем реакция Скраупа проходит по обеим аминогруппам с образованием продукта **6** (схема 2).

*Схема 2*



Была исследована также конденсация ацетоуксусного эфира с 5-амино-3-метил-1-фенилпиразолом **7**, приводящая на первой стадии в случае ацетоуксусного эфира и 5-амино-3-метил-1-фенилпиразола к амидам **8** или кротонатам **9**, а затем при термической конденсации или под действием кислот – к пиразолопирилонам **10** и **11** соответственно [8, 9] (схема 3).

### *Схема 3*

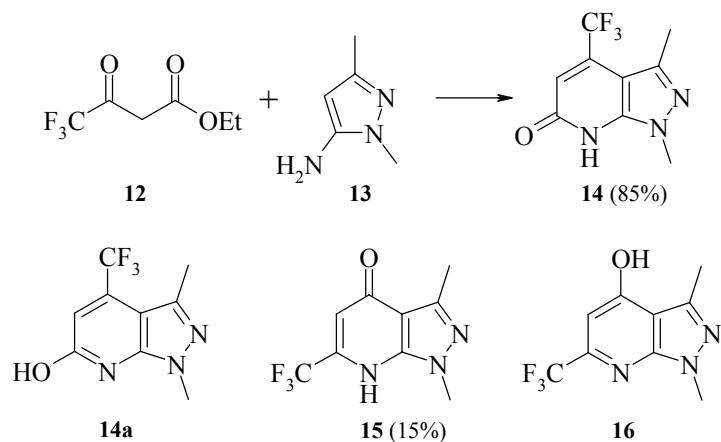


Косвенным доказательством положения кетогруппы в ядре пиридина, помимо строения продукта конденсации (амид или кротонат, см. схему 3), было наблюдение [8], что только один из пиразолопиридинов образует пикрат. Так как наиболее основным в структуре пиразолопиридина является атом азота пиридинового ядра, то было естественным предположить, что соединение **10** обладает более слабыми

основными свойствами, чем соединение **11** (2-гидроксиридин в 1500 раз более слабое основание, чем 4-гидроксиридин [10]). Ранее было показано [2, 3], что 7-оксопиразоло[3,4-*b*]пиридин **11**, образующий пикрат, получался исключительно из кротоната **9** при медленном внесении его в кипящий даутерм, а при всех остальных вариантах циклизации реакция шла с образованием 5-оксопиразоло[3,4-*b*]пиридина **10**. Таким образом, использованные условия циклизации (нагревание до 150°C без растворителя) должны были приводить к 5-оксопиразоло[3,4-*b*]пиридинам. Во всех случаях, кроме одного (см. ниже), были выделены индивидуальные соединения без примеси изомеров и с высокими выходами. Следует, впрочем, заметить, что в работах Кекки с сотрудниками, посвященных конденсации аминопиразолов, которые были опубликованы в 60-х гг. [10–16], отсутствовали серьезные доказательства строения полученных соединений. Последние были охарактеризованы лишь температурами плавления и данными элементного анализа, причем не были указаны даже выходы.

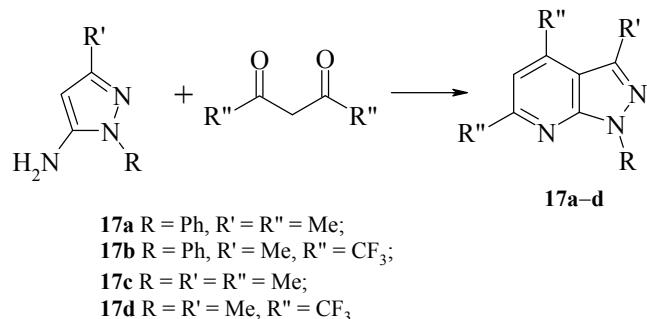
При конденсации трифторацетоуксусного эфира **12** с 5-амино-1,3-диметилпиразолом **13** был получен пиразолопиридинон **14** (схема 4). В спектре ЯМР <sup>1</sup>H присутствовали также сигналы примеси (15%), которая сначала была принята за лактимную форму **14a** [17].

Схема 4



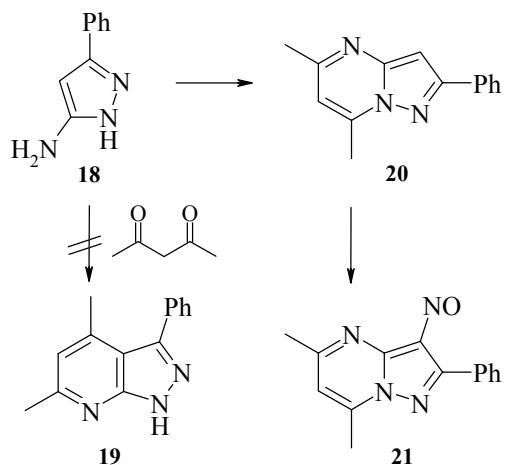
Поскольку, однако, соотношение изомеров (85 : 15) по данным ЯМР <sup>1</sup>H не менялось при изменении растворителя с DMSO-*d*<sub>6</sub> на C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, очевидно, что упомянутая примесь представляет собой 1,3-диметил-7-оксо-5-(трифторметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин **15**. На основании сопоставления спектров ЯМР <sup>1</sup>H, снятых в DMSO-*d*<sub>6</sub> и в C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> сделан также вывод о том, что в неполярном растворителе равновесие между гидрокси- и кетоформами **15** и **16** сдвигается в сторону гидроксиформы. Конденсация β-дикетонов (за исключением дибензоилметана) с 1-замещенными 5-аминопиразолами протекала без всяких осложнений при нагревании эквимолярных количеств обеих компонент до 150–160°C с отгонкой воды. Пиразоло[3,4-*b*]пиридины **17**, **18** выделены с выходами 60–95% [18] (схема 5).

Схема 5



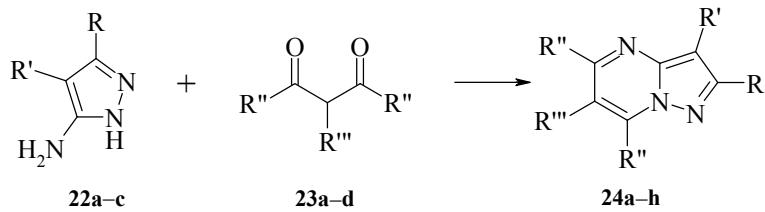
Иначе ведут себя с β-дикетонами 1-незамещенные 5-аминопиразолы. Еще Кекки было обнаружено [11], что 5-амино-3-фенилпиразол **18** при нагревании с ацетилацетоном до 140°C образует не пиразолопиридин **19**, а 5,7-диметил-2-фенилпиразоло[2,3-*a*]пиrimидин **20** (схема 6). Доказательством того, что конденсация шла по положению 1 ядра пиразола являлось легкое нитрозирование соединения **20** с образованием нитрозопроизводного **21**. В случае образования структуры **19** реакция нитрозирования была бы маловероятна.

Схема 6



Позднее рамки этой конденсации были расширены [19] (схема 7) с использованием ряда других 5-аминопиразолов **22a-c** и симметричных β-дикетонов **23a-d** (несимметричные давали бы смеси изомеров).

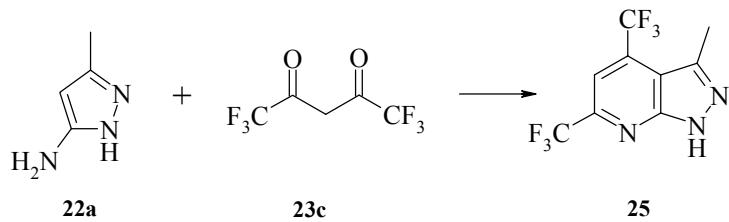
Схема 7



- 22: R = Me, R' = H (**a**); R = Ph, R' = H (**b**); R = Et, R' = Me (**c**);  
 23: R'' = Me, R''' = H (**a**); R'' = R''' = Me (**b**); R'' = CF<sub>3</sub>, R''' = H (**c**);  
 R'' = Ph, R''' = H (**d**);  
 24: R = R'' = Me, R' = R''' = H (**a**); R = Me, R' = R''' = H, R'' = Ph (**b**);  
 R = Et, R' = R'' = Me, R''' = H (**c**); R = R'' = R''' = Me, R' = H (**d**);  
 R = Et, R' = R'' = R''' = Me (**e**); R = Ph, R' = R''' = H, R'' = Me (**f**);  
 R = Ph, R' = H, R'' = R''' = Me (**g**); R = R'' = Ph, R' = R''' = H (**h**)

Конденсация с ацетилацетоном **23a**, метилацетилацетоном **23b** и гексафторацетилацетоном **23c** протекает экзотермично, но для получения высокого выхода требуется нагревание (2 ч, 140°C). С дibenзоилметаном **23d** реакция идет значительно медленнее и температуру необходимо поддерживать на уровне 160–170°C. Дополнительным, хотя и косвенным подтверждением того, что реакция протекает по положению 1 пиразолов **22**, является легкость образования пиразолопиримидинов **24c** и **24e** из 4-замещенного 5-аминопиразола **22c**. Строение соединений **24** установлено с помощью спектров ЯМР <sup>1</sup>H. Следует отметить при этом, что взаимодействие гексафторацетилацетона и 3-метиламинопиразола **22a** приводит к 3Н-1-метил-5,7-ди(трифторметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридину **25**, аналогичному упомянутым выше продуктам конденсации с 1-замещенными 5-аминопиразолами (схема 8). Такое изменение направления циклизации может быть обусловлено повышенной электронодефицитностью атома углерода группы C=O в дикетоне **23c**, достаточной для электрофильной атаки в активное положение 4 ядра аминопиразола.

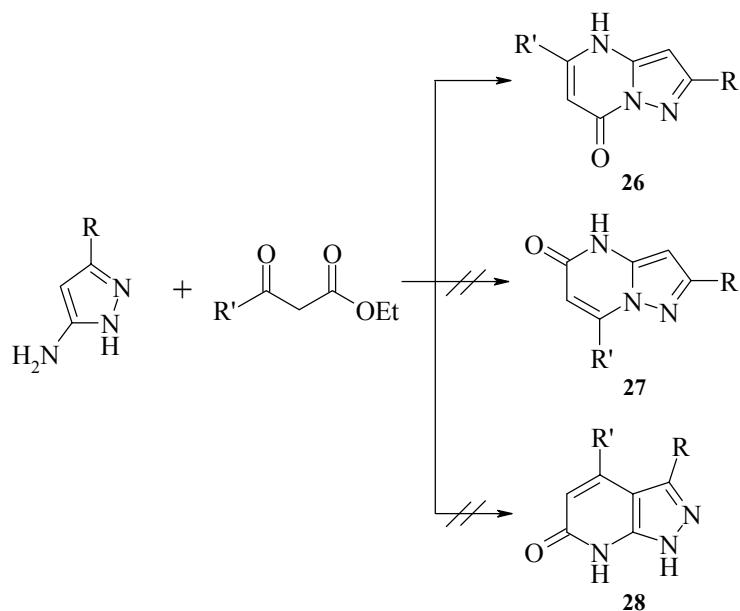
Схема 8



Конденсации тех же аминопиразолов с различными β-кетоэфирами при нагревании без растворителя до 150°C могли привести к образованию соединений **26**, **27** или **28**. Структура **28** была легко исключена с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H.

Однако, определить различие между структурами **26** и **27** с помощью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  было практически невозможно. Как было показано методом РСА на примере продукта конденсации ацетоуксусного эфира и 5-амино-3-метилпиразола, образуется 2,5-диметилпиразоло[2,3-*a*]пиримидин-7-он **26** без примеси изомера **27** (схема 9). Очевидно, и в других случаях реакция (выходы 65–100%) приводила только к пиразоло[2,3-*a*]пиримидин-7-онам типа **26**, поскольку спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и данные ТСХ показали отсутствие изомерных продуктов. В конденсации использовались 5-амино-3-метил-, 5-амино-4-метил-3-этил- и 5-амино-3-фенилпиразолы; ацетоуксусный, этилацетоуксусный, ацетоянтарный, трифторацетоуксусный, бензоилуксусный эфиры, а также  $\alpha$ -ацетилбутиrolактон [20].

Схема 9

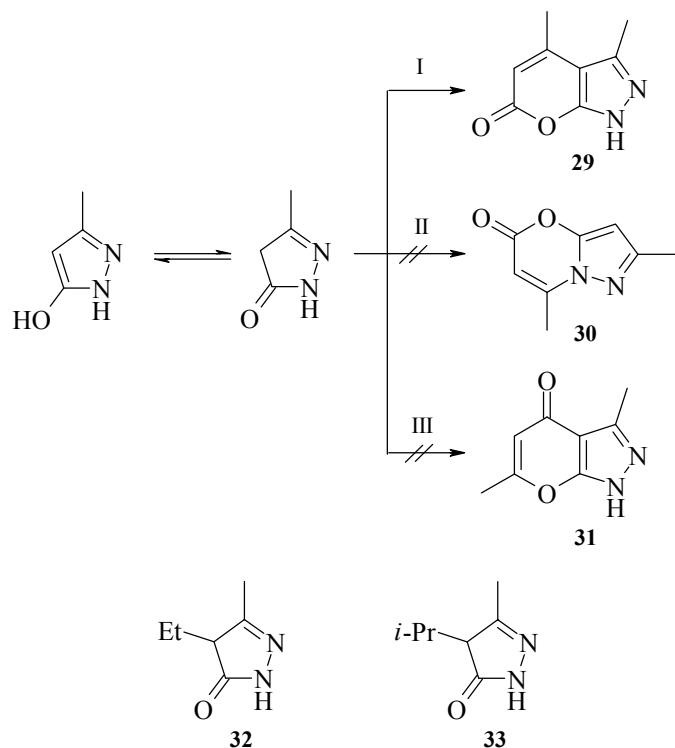


Изучена также способность 5-гидроксикиразолов вступать в подобного рода конденсации. Гидроксикиразолы, таутомерные киразолонам, в зависимости от растворителя могут существовать в одной из таутомерных форм и реагировать подобно фенолам или  $\beta$ -кетоэфирам. Подробно их таутомерные превращения рассмотрены в работах [4, 21–24]. Впервые Вольф [25] при нагревании 3-метилкиразол-5-она с избытком ацетоуксусного эфира получил 1,7-диметилпирано-[2,3-*c*]киразол-5-он **29**.

Позднее была опубликована работа [26] по синтезу и некоторым реакциям (нитрование, хлорирование и бромирование) кирсано[2,3-*c*]киразол-5-онов, где синтез последних также осуществлялся по схеме Вольфа. Авторы использовали в основном разнообразные киразол-5-оны с заместителями в положении 1, а в качестве  $\beta$ -кетоэфиров – только ацето- и бензоилуксусный эфиры. В принципе реакция между ацетоуксусным эфиром и 3-метилкиразолоном (схема 10) могла

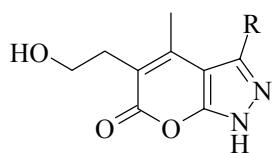
пойти по нескольким путям (I, II или III). Выбор между структурами **29** и **30** был сделан на основе анализа спектров ЯМР  $^1\text{H}$ . 1,7-Диметилпирано[2,3-*c*]пиразол-5-он **31** в данных условиях не образовывался. Он был получен по другой схеме, обладал другими характеристиками и его строение было строго доказано [27]. При использовании в этой реакции 3-метил-4-этил- и 4-изопропил-3-метилпиразол-5-онов **32** и **33** конденсации не наблюдалось.

Схема 10



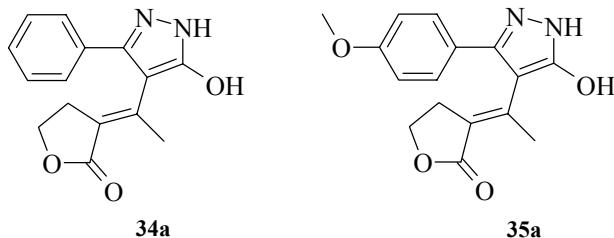
Таким образом, реакция направляется по свободному положению 4 с участием кислородной функции в положении 5, причем группа NH в положении 1 не затрагивается. Компонентами реакции служили 3-метил-, 3-фенил- и 3-(*n*-метоксифенил)пиразол-5-оны, а в качестве  $\beta$ -кетоэфиров – ацетоуксусный, метилацетоуксусный, этилацетоуксусный, пропилацетоуксусный, изопропилацетоуксусный, бензоилуксусный, *n*-метоксибензоилуксусный, ацетилянтарный эфиры и  $\alpha$ -ацетилбутиrolактон. Во всех случаях конденсация проводилась однотипно: нагревание при 145–190°C 2–4 ч. Выходы варьировались от 20 до 90%; низкие выходы отмечены для бензоил- и *n*-метоксибензоилуксусного эфиров. Заместители в ацетоуксусном эфире заметно ухудшали выход: для изопропилацетоуксусного эфира вообще не удалось выделить чистое вещество, хотя по спектру ЯМР  $^1\text{H}$  оно присутствовало в смеси [28].

Необычно протекает реакция  $\alpha$ -ацетилбутиrolактона с 3-фенил- и 3-(*n*-метоксифенил)пиразол-5-онами. Известно [21], что первой стадией этой реакции является конденсация с отщеплением воды и участием  $\text{CH}_2$ -группы пиразолона. В дальнейшем отщепляется молекула спирта и образуется пиранопиразол-5-он. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов конденсации в стандартных условиях ( $170^\circ\text{C}$ , 3 ч) 3-фенилпиразол-5-она и 3-(*n*-метоксифенил)пиразол-5-она с  $\alpha$ -ацетилбутиrolактоном наблюдалось аномально высокое значение химического сдвига триплета группы  $\text{OCH}_2$  (~4.15 м.д.), в то время как в соединениях с ожидаемыми структурами **34** и **35**, а также спирте **36** сигнал протонов группы  $\text{CH}_2\text{O}$  находится в области ~3.5 м.д.



**34** R = Ph; **35** R = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **36** R = Me

При ацилировании же группы OH спиртов этот сигнал сдвигается в слабое поле на ~0.5–0.8 м.д. Это позволило предположить альтернативные структуры **34a** и **35a**, в пользу которых свидетельствует наличие в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  слабопольных сигналов в области 10 и 12 м.д. (протоны NH и фенольной OH-группы) и отсутствие сигнала спиртовой группы OH в области 3–5 м.д. Кроме того, соединения **34a** и **35a** давали положительную реакцию с  $\text{FeCl}_3$ .



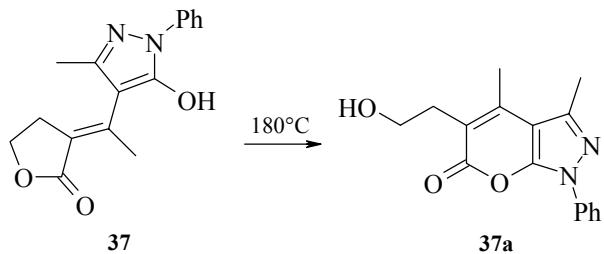
**34a**

**35a**

Структуре **34a**, на первый взгляд, противоречит наличие в масс-спектре этого соединения интенсивного пика  $m/z = M-31$ , соответствующего фрагменту  $[M-\text{CH}_2\text{OH}]^+$ , что не характерно для бутиrolактонов. Однако в масс-спектре модельного соединения **37** с доказанной структурой также наблюдался интенсивный пик  $[M-31]^+$ . Было показано, что при нагревании до  $180^\circ\text{C}$  соединение **37** перегруппировывается в **37a**. Эта перегруппировка (схема 11), происходящая в ионизационной камере в условиях прямого ввода при  $300^\circ\text{C}$ , и является причиной появления иона  $[M-31]^+$ . При выяснении условий возможной перегруппировки пиразололактона **34a** в пиранопиразол **34** было обнаружено, что перегруппировка частично происходит при  $280^\circ\text{C}$ , так как в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  полученного продукта реакции помимо сигналов исходного **34a** появлялись сигналы, отвечающие наличию структуры **34**. Причиной же остановки конденсации на стадии соединений **34a**

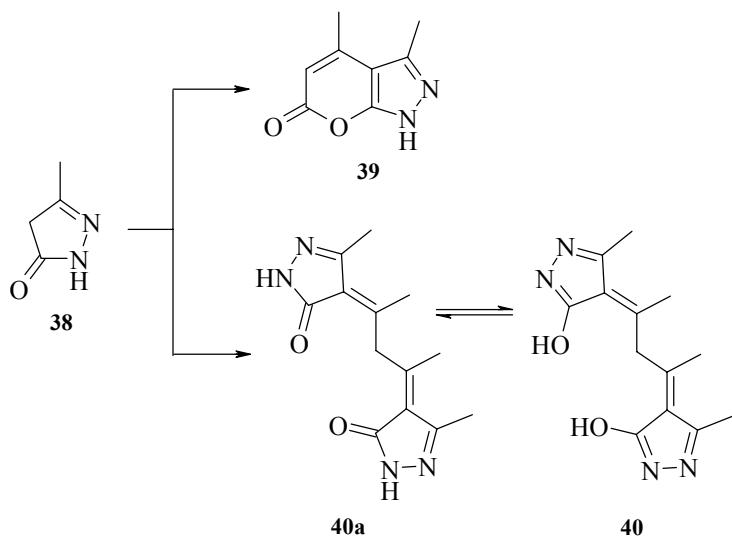
и **35a** являются стерические затруднения из-за наличия объемного заместителя в положении 3 ядра пиразолона, что приводит к повороту вокруг связи C–C, увеличению расстояния между группой OH и фрагментом O=C=O и делает невозможным замыкание пиранового цикла.

*Схема 11*



Конденсация ацетилацетона с пиразолоном **38** могла привести к пиранопиразолу типа **39**, однако нагревание до кипения пиразолона **38** с избытком ацетилацетона в течение 6 ч привело только к продукту конденсации двух молекул пиразолона с одной молекулой ацетилацетона – соединению **40** (схема 12).

*Схема 12*

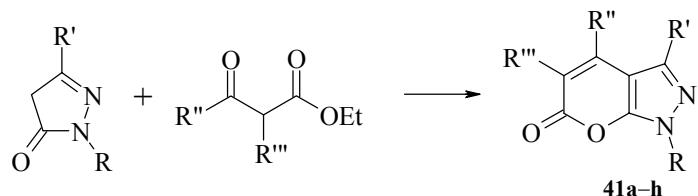


Интересно, что продукт моноконденсации выделен не был, несмотря на избыток ацетилацетона. Полученное же соединение (описано также ранее в работе [13]) не растворялось в щелочи, но и не имело полос поглощения в области 1620–1800  $\text{cm}^{-1}$  в ИК спектре и, следовательно, не содержало группы C=O. Это можно объяснить тем, что оно существует в тautомерной форме **40**, которой

хорошо соответствует спектр ЯМР  $^1\text{H}$ . Гидроксильные группы в соединении **40**, по-видимому, не обладают достаточной кислотностью, отсюда нерастворимость его в щелочах. Однако, вещество дает положительную реакцию с  $\text{FeCl}_3$ . Пиразолон **38** не реагировал с дифензоилметаном ( $160^\circ\text{C}$ , 3 ч) и был выделен неизмененным, что можно объяснить пространственными затруднениями. Для 1-замещенных пиразол-5-онов конденсация с эфирами  $\beta$ -кетокислот протекала аналогично, с образованием N-замещенных пирано[2,3-*c*]пиразол-5-онов. Исследование соединений этого класса представляло дополнительный практический интерес, так как они проявляют высокую анальгетическую и противовоспалительную активность [29] и влияют на сердечную деятельность [30]. В свое время было показано [31], что по аналогии с работой [25] первая стадия конденсации 3-метил-1-фенилпиразол-5-она с ацетоуксусным эфиром протекает уже при  $100^\circ\text{C}$  с отщеплением воды и образованием продукта, который затем при  $140^\circ\text{C}$  отщепляет молекулу спирта и образует пирано[2,3-*c*]пиразол-5-он (см. схему 10). В этой реакции использовались 3-метил-1-фенилпиразол-5-он, 1,3-диметилпиразол-5-он, 3-метил-1-( $\beta$ -оксиэтил)пиразол-5-он, а в качестве  $\beta$ -кетоэфирной компоненты – ацетоуксусный, этилацетоуксусный, бензоилуксусный, ацетилянтарный эфиры и  $\alpha$ -ацетилбутиrolактон.

Циклизация осуществлялась однотипно: смесь пиразолона с небольшим избытком (~10%)  $\beta$ -кетоэфира нагревалась при  $140$ – $180^\circ\text{C}$  в течение 2–4 ч с отгонкой спирта и воды [32] (схема 13).

Схема 13



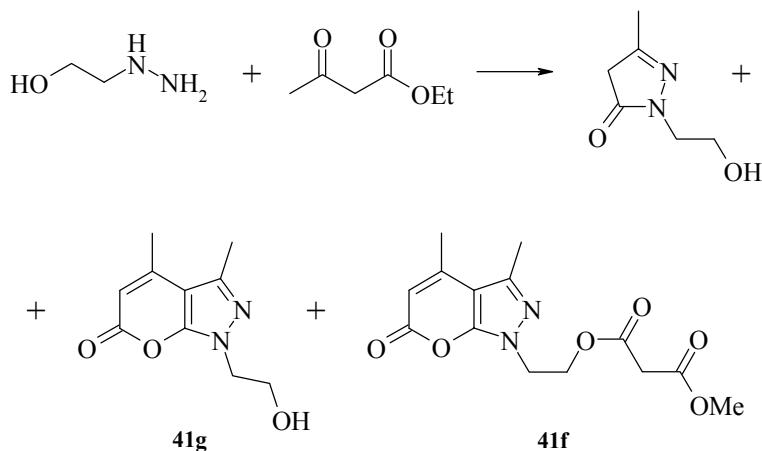
- a** R = Ph, R' = R'' = Me, R''' = Et; **b** R = R'' = Ph, R' = Me, R''' = H;  
**c** R = Ph, R' = R'' = Me, R''' =  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ; **d** R = R' = R'' = Me, R''' = H;  
**e** R = R' = R'' = Me, R''' =  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ; **f** R =  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{COMe}$ ,  
R' = R'' = Me, R''' = H; **g** R =  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , R' = R'' = Me, R''' = H;  
**h** R = Ph, R' = R'' = Me, R''' =  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

Необходимо отметить, что 1-алкилпиразол-5-оны вступают в конденсацию даже при  $90$ – $100^\circ\text{C}$ . Так, например, пытаясь получить 1,3-диметилпиразол-5-он из метилгидразина и ацетоуксусного эфира при  $100^\circ\text{C}$ , Эльгуэро с сотрудниками [33, 34] выделили соединение **41d**, а для получения пиразолона было необходимо снизить температуру до  $70^\circ\text{C}$ .

Возможно, низкие выходы 1-алкилпиразол-5-онов при конденсации алкилгидразинов с  $\beta$ -кетоэфирами, приводимые в литературе, связаны с этой побочной конденсацией. Реакцию следует проводить в метаноле и без избытка  $\beta$ -кетоэфира при медленном прибавлении его к кипящему метанольному раствору гидразина. Дополнительные сложности возникали при получении пиранопиразола **41g**. Уже

при синтезе 3-метил-1-( $\beta$ -оксиэтил)пиразол-5-она помимо побочной конденсации с образованием пиранового ядра, шло переацетилирование ацетоуксусного эфира, имеющегося в избытке, и образовывалась смесь продуктов (см. схему 14). Чтобы избежать этого, была проведена реакция гидразина с 3 молями ацетоуксусного эфира и получен с удовлетворительным выходом только продукт **41f**, который в результате кислотного гидролиза был превращен в чистый продукт **41g** (см. также [29]).

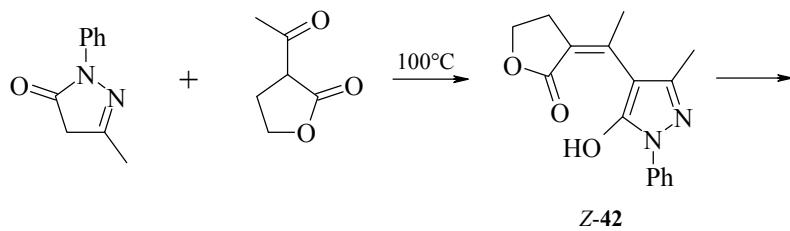
*Схема 14*

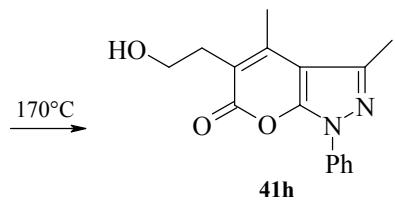


Все пиранопиразол-5-оны не давали положительной реакции с  $\text{FeCl}_3$ , в то время как 5-гидроксикиразолы, таутомерные пиразол-5-онам, окрашивались в темно-коричневый цвет. Являясь гетероаналогами кумаринов, пиранопиразолы раскрывают пирановый цикл под действием щелочей, образуя соли непредельных кислот, которые при подкислении частично снова циклизуются, но для полной циклизации необходимо нагревание до 160–180°C.

При проведении реакции 3-метил-1-фенилпиразол-5-она с  $\alpha$ -ацетилбутирилактоном в полученном пиранопиразоле **41h** присутствовала трудно отделимая примесь (~15%), которая по спектру ЯМР  $^1\text{H}$  соответствовала промежуточному продукту конденсации – непредельному лактону *Z*-**42** (схема 15).

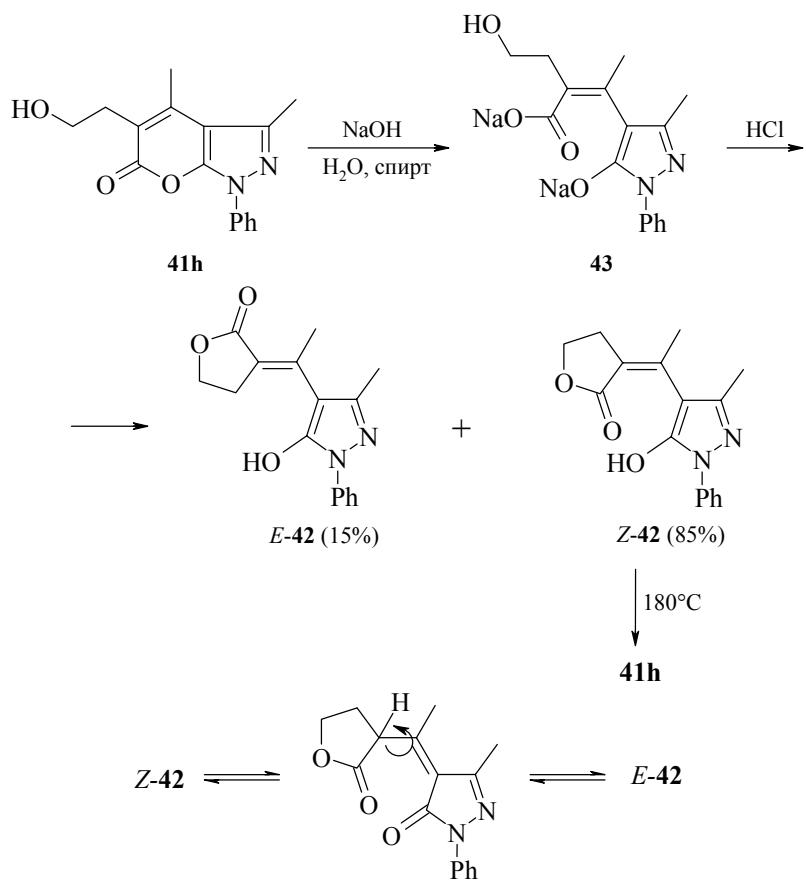
*Схема 15*





Получить чистый пиранопиразолон **41h**, структура которого была установлена с помощью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , удалось только после трех повторных кристаллизаций из разных растворителей (см. также [30]). При обработке соединения **41h** водно-спиртовой щелочью на холода пирановый цикл размыкался и образовывалась соль непредельной кислоты **43**. Однако при подкислении щелочного раствора пирановый цикл снова не замыкался, а получалась смесь содержащих бутиrolактонный цикл изомеров *Z*- и *E*-**42** в соотношении 85 : 15 (см. схему 16).

### *Схема 16*



Отнесение *Z*- и *E*-изомеров сделано на основании того, что основной изомер, выделенный с помощью перекристаллизации, при нагревании до 180°C гладко замыкался в исходный пиранопиразол **41h**, что гораздо более вероятно для *Z*-изомера. Впрочем, переход *Z*-изомера в *E*-изомер и обратно может происходить при тautомерных превращениях, изображенных на схеме 16, за счет поворота по связи С–С. Интересно, что в масс-спектре соединения **Z-42** присутствовал интенсивный ион  $[M-\text{CH}_2\text{OH}]^+$ , не характерный для лактонов. Это объясняется тем, что при высокой температуре ионизационной камеры (до 300°C) в условиях прямого ввода происходит перегруппировка **Z-42** в **41h**, который и обуславливает характерный для спиртов типа  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  ион  $[M-\text{CH}_2\text{OH}]^+$ .

## Литература

1. Гетероциклические соединения, под ред. Эльдерфилда, М: Изд-во иностранной литературы, 1961, т. 5, с. 102.
2. Kost A.N., Grandberg I.I., in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky A.R., Ed., London: Acad. Press, 1966, v. 6, s. 347.
3. Винокуров В.Г., Троицкая В.С., Грандберг И.И., *ЖОХ* **1964** *34* 654.
4. Винокуров В.Г., Троицкая В.С., Грандберг И.И., *ЖОХ* **1965** *35* 1288.
5. Винокуров В.Г., Троицкая В.С., Грандберг И.И., Пентин Ю.А., *ЖОХ* **1963** *33* 2597.
6. Finar J., Hurlock R., *J. Chem. Soc.* **1958** 3259.
7. Грандберг И.И., *ЖОХ* **1961** *31* 1307.
8. Табак С.В., Грандберг И.И., Кост А.Н., *ЖОХ* **1964** *34* 2756.
9. Табак С.В., Грандберг И.И., Кост А.Н., *XTC* **1965** (1) 116.
10. Checchi S., Ridi M., Papini P., *Gazz. Chim. Ital.* **1957** *87* 598.
11. Checchi S., Ridi M., Papini P., *Gazz. Chim. Ital.* **1955** *85* 1160.
12. Ridi M., Papini P., Checchi S., *Gazz. Chim. Ital.* **1961** *91* 973.
13. Checchi S., Ridi M., Papini P., *Gazz. Chim. Ital.* **1956** *86* 630.
14. Checchi S., Ridi M., Papini P., *Gazz. Chim. Ital.* **1955** *85* 1559.
15. Checchi S., *Gazz. Chim. Ital.* **1958** *88* 592.
16. Checchi S., Ridi M., *Gazz. Chim. Ital.* **1960** *90* 1093.
17. Троицкая В.С., Винокуров В.Г., Грандберг И.И., Табак С.В., *XTC* **1967** 329.
18. Нам Н.Л., Грандберг И.И., Сорокин В.И., *XTC*, в печати.
19. Нам Н.Л., Грандберг И.И., Сорокин В.И., *XTC* **2002** (11) 1555.
20. Нам Н.Л., Грандберг И.И., Сорокин В.И., *XTC*, в печати.
21. Sing Shiv P., Kumar Dalip, et. al., *Can. J. Chem.* **2000** *78* 1109.
22. Orza J.M., Garcia M.V., Alkorta I., Elguero J., *Spectrochim. Acta* **2000** *56* 1469.
23. Jimenez J.A., Claramunt R.M., Escolastico C., Elguero J., *Struct. Chem.* **2000** *11* (1) 77.
24. Батулин Ю.М., Ладинская М.Ю., Винокуров В.Г. и др., *Изв. ТСХА* **1965** (5) 210.
25. Wolf L., *Ber.* **1905** *38* 3036.
26. Khan M.A., Cosenza A.G., *J. Heterocycl. Chem.* **1982** *19* 1077.

27. Khan M.A., Pogotto M.C., Ellis G.P., *Heterocycles* **1977** *6* 983.
28. Нам Н.Л., Грандберг И.И., *ХГС*, в печати.
29. Sheng-Chu Kuo, Huang Li Jian, Nakamura H., *J. Med. Chem.* **1984** *27* 539.
30. Sato M., Yasynobu K., Shimoji M., *et al.*, *Yakugaku Zasshi* **1978** *98* (3) 335.
31. Stolle R., *Ber.* **1905** *38* 3023.
32. Нам Н.Л., Грандберг И.И., *ХГС*, в печати.
33. Elguero J., Jacquier R., Tarrago G., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967** (10) 3780.
34. Alkorta I., Gonzales E., Jagerovic N., *et al.*, *J. Phys. Org. Chem.* **2000** *13* 372.

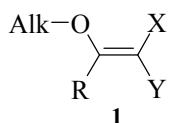
# **Активированные алкоксиэтилены в синтезе биологически активных производных пиридина и хинолина**

Дяченко В.Д., Ткачев Р.П.

*Луганский государственный педагогический университет им. Тараса Шевченко  
91011, Луганск, ул. Оборонная, 2*

Систематизированы литературные данные по применению активированных алкоксиэтиленов в синтезе биологически активных производных пиридина и хинолина. Рассмотрены региоселективные пути синтеза и выявлены закономерности образования указанных выше структур в зависимости от строения алкоксиалкена, типа нуклеофильного реагента, условий реакции. Обсуждена биологическая активность полученных по реакции нуклеофильного винильного замещения производных пиридина и хинолина.

Функционально замещенные алкоксиэтилены (АОЭ) общей формулы **1** содержат исключительно активный нуклеофуг – алкоксигруппу.



R = H, Alk; X и Y - электроноакцепторные группы

Важнейшим типом реакций АОЭ является нуклеофильное винильное замещение ( $S_N\text{Vin}$ ). Хотя имеется значительное число работ, посвященных синтезам гетероциклов с широким спектром биологической активности на основе  $S_N\text{Vin}$  различных олефинов (см. обзоры [1–4]), в них в качестве нуклеофуга выступают главным образом диметиламиногруппа, метилтиогруппа либо атом галогена. В то же время накопившийся за последние 10 лет в литературе обширный материал по реакциям  $S_N\text{Vin}$  функционально замещенных алкоксиэтиленов нуждается в систематизации и обобщении.

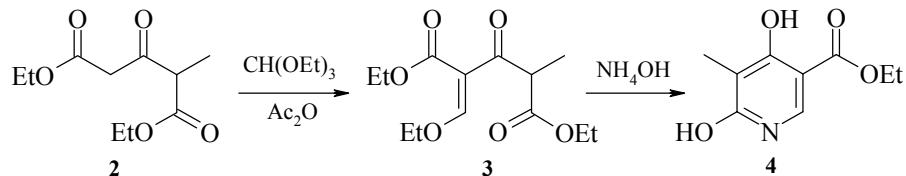
## **1. Пиридины**

Среди синтезов различных гетероциклов с использованием АОЭ получение пиридинов наиболее разнообразно по своим методам и более сложно по своей природе. Широкий круг различных методов синтеза производных пиридина обусловлен возможностью построения пиридинового кольца из разных структурных фрагментов и сочетаний атомов углерода и атома азота.

Простейший синтез пиридинов представляет реакция 1,5-дикарбонильных соединений с аммиаком. Так, взаимодействием СН-кислоты **2** с уксусным ангид-

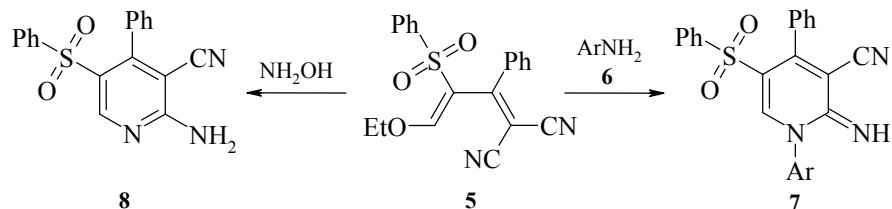
ридом и триэтилортормиатом (ТОФ) и последующей обработкой образующегося интермедиата **3** 30%-ным водным раствором амиака получают 2,4-дигидрокси-3-метил-5-этоксикарбонилпиридин **4**, который служит интермедиатом в синтезе противобактериальных средств [5] (схема 1).

Схема 1



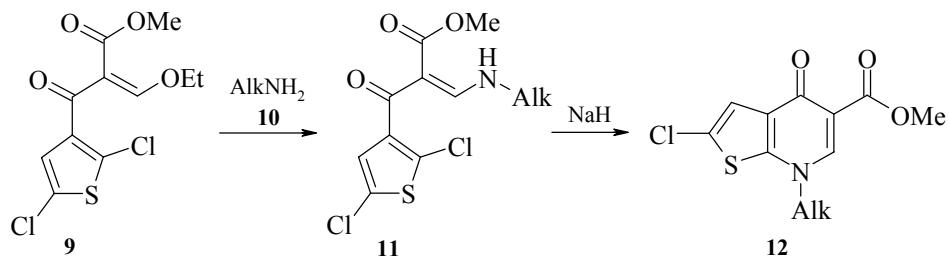
Примерами синтеза пиридинов из соединений, содержащих C<sub>5</sub>-цепь и производных амиака, являются обработка АОЭ **5** первичным ароматическим амином **6** или гидроксиламином, приводящая соответственно к 2-имино-1,2-дигидропиридинам **7** и 2-аминопиридину **8** [6] (схема 2).

Схема 2



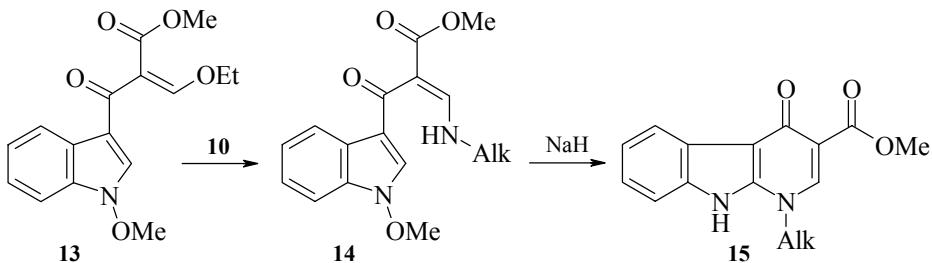
Взаимодействие АОЭ **9** с первичными алифатическими аминами **10** ведет к продуктам S<sub>N</sub>Vin **11**, представляющим смесь (*E*- и (*Z*)-изомеров. Циклизация последних, индуцируемая основанием (NaN в ТГФ), протекает с образованием эфиров тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоновых кислот **12** [7], проявляющих значительную антибактериальную активность (схема 3).

Схема 3



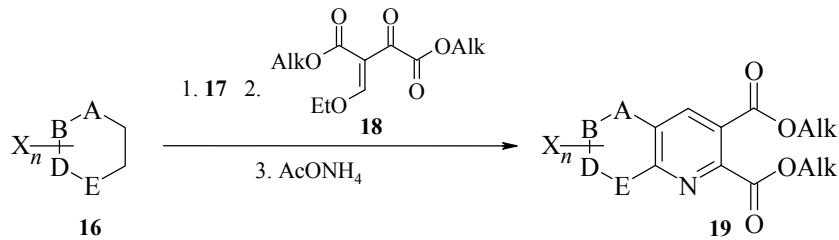
Аналогично из АОЭ **13** и аминов **10** через продукты  $S_NVin$  **14** получены сложные эфиры ряда пиридо[2,3-*b*]индола **15** [8], также проявляющие антимикробную активность (схема 4).

Схема 4



Взаимодействием шестичленных тетрагидрогетероциклов **16** с пирролидином **17** и далее с АОЭ **18** и ацетатом аммония [9] получают различные производные пиридина **19**, используемые для синтеза гербицидов (схема 5).

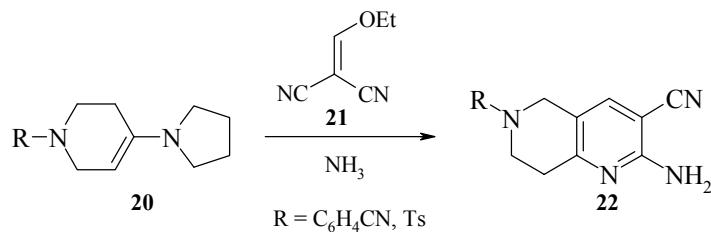
Схема 5



Одни из A, B, D, E = O, S, SO, SO<sub>2</sub>, RN, CO, CH, при этом другие атомы = C;  
фрагмент A-B-D-E может содержать одну двойную связь;  
X = Hal, Alk, AlkO, OH, CF<sub>3</sub>, Ph, Ar, Het; n = 0–6

Реакцией замещенного тетрагидропиридина **20** с этоксиметиленмалононитрилом (ЭММН) **21** и последующим взаимодействием с раствором аммиака в метаноле получают обладающие противовоспалительным действием ингибиторы интерлейкина **22** [10] (схема 6).

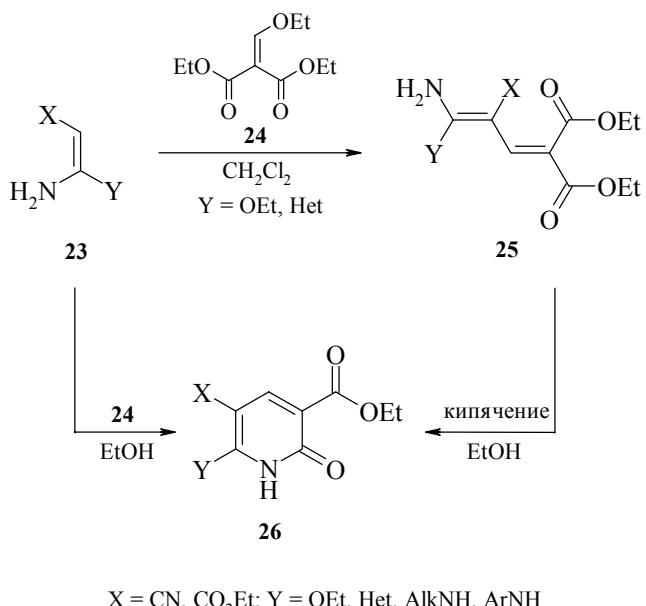
Схема 6



Построение пиридинов из фрагментов C-C-C и C-C-N включает несколько методов. Трехуглеродный фрагмент всегда представлен АОЭ, а фрагмент C-C-N может являться линейным енамином, СН-кислотой с эндоциклическим атомом азота, амидом либо ароматическим амином.

Использование линейных енаминов позволяет получать пиридины с очень высокими выходами. Так, реакцией енаминов **23** с этоксиметиленмалоновым эфиром (ЭММЭ) **24** в кипящем этианоле (схема 7) получают с количественными выходами 2(1*H*)-пиридоны **26**, которые при биоскрининге показали сильную ингибирующую активность против бластомицетов и грамм-положительных микроорганизмов. Формирование данных структур протекает, очевидно, через линейный интермедиат **25**, который может быть выделен при проведении реакции в неполярном растворителе ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , бензол) при низких температурах [11]. Аналогично протекает взаимодействие таких енаминов и с другими АОЭ, приводящее к соответствующим функционально замещенным пиридинам [12–16].

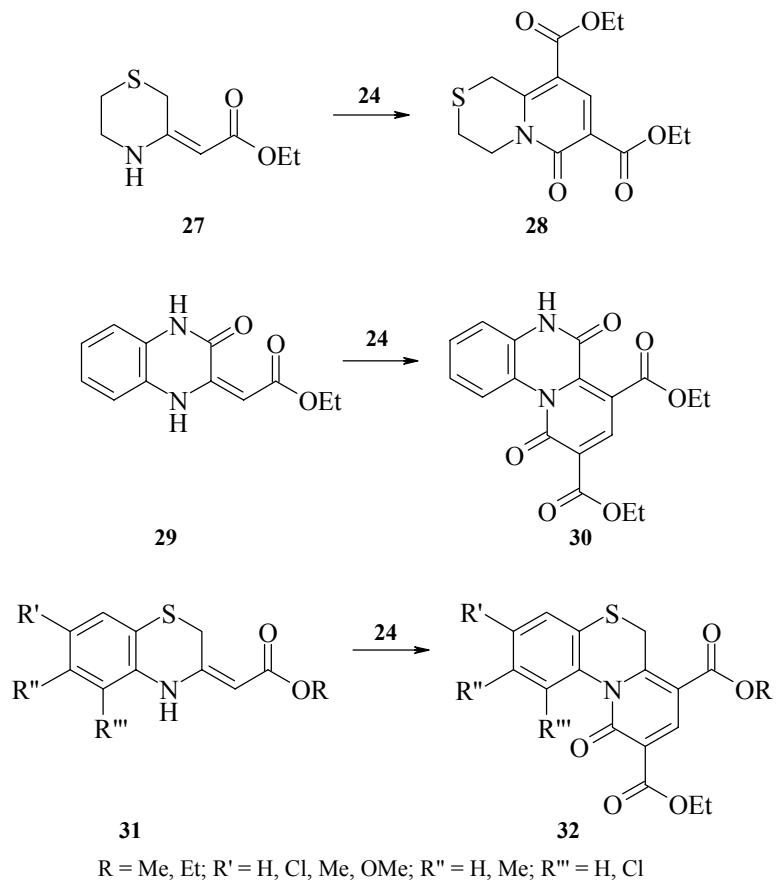
Схема 7



X = CN,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ; Y = OEt, Het, AlkNH, ArNH

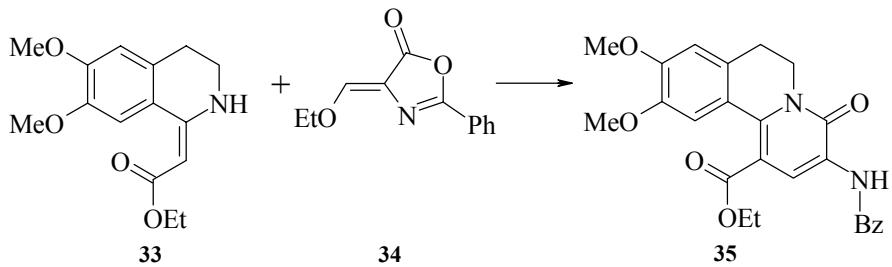
Фрагмент C-C-N может быть представлен соединением, в котором атом азота входит в цикл [17–21]. Такое соединение, как правило, содержит метиленактивную группу, участвующую в  $S_{\text{NVin}}$  этоксигруппы АОЭ либо в циклизации продукта реакции  $S_{\text{NVin}}$ . Так, схема 8 иллюстрирует взаимодействие эфиров **27**, **29**, **31** с ЭММЭ, приводящее к соответствующим аннелированным пиридинам **28**, **30**, **32**, которые показывают умеренное сродство кベンзодиазепиновым рецепторам [17].

Схема 8



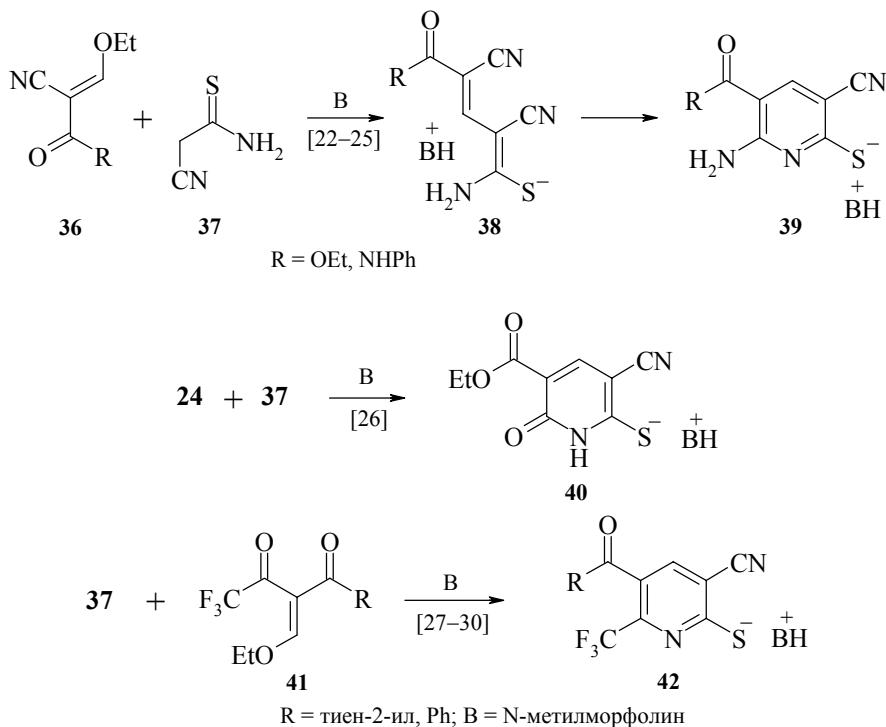
Для получения снотворных препаратов реакцией эфира **33** с АОЭ **34** получают конденсированный пиридин **35** [20] (схема 9).

Схема 9



Представленные на схеме 10 реакции АОЭ **24**, **36**, **41** с цианотиоацетамидом **37**, включающим фрагмент C-C-N [22–34], протекают в присутствии основания с образованием продуктов  $S_NVin$ , которые иногда могут быть выделены, как, например, бутадиен **38**. Однако чаще всего в условиях реакции они циклизуются в 4-незамещенные пиридины **39**, **40**, **42**, являющиеся потенциальными кардиотониками.

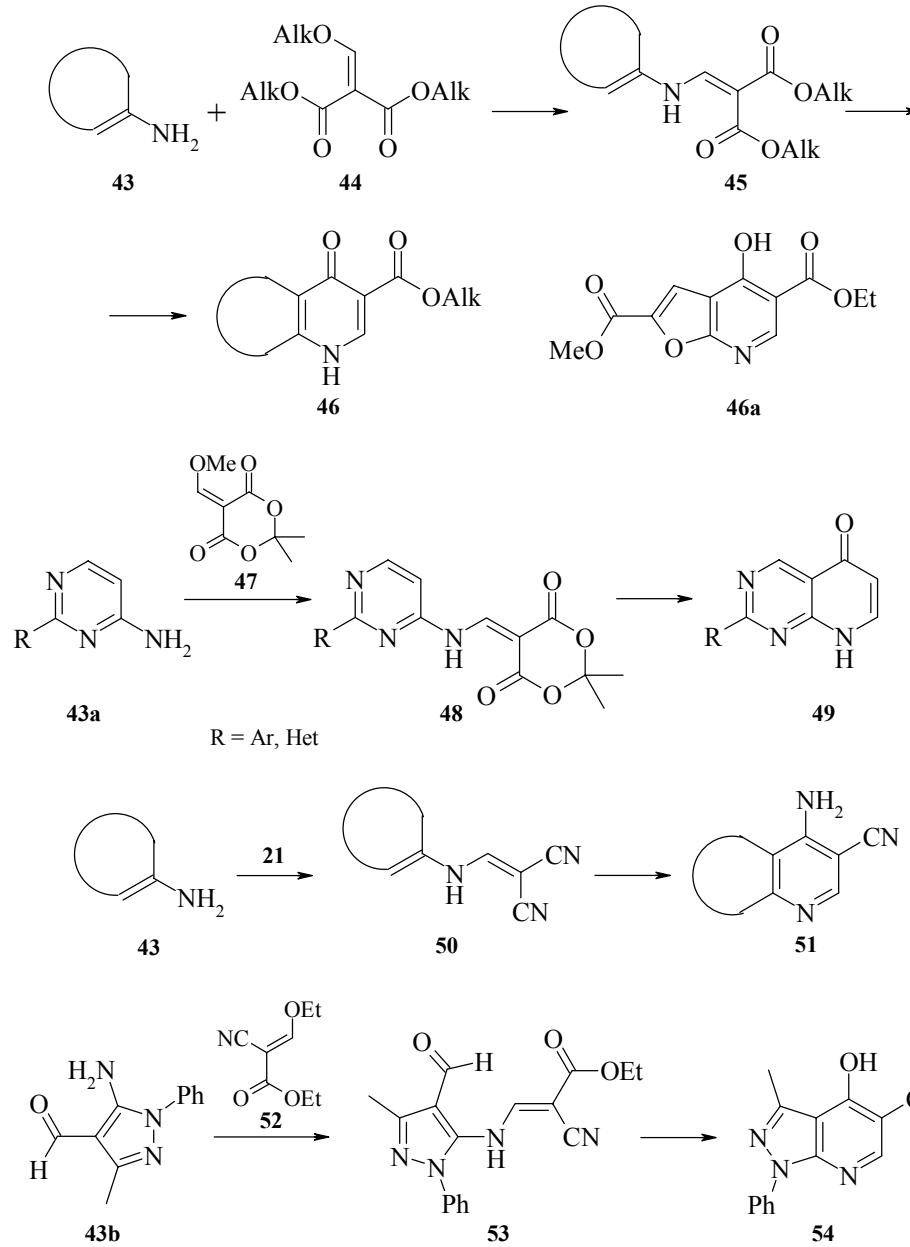
Схема 10



Синтезы с участием фрагмента C-C-N, источником которого являются ароматические амины **43** (схема 11), протекают по реакции Гоулда–Джекобса [35–53]. Образующиеся в результате  $S_NVin$  интермедиаты **45**, **48**, **50**, **53** далее подвергаются циклизации в различных условиях (кипение в  $\text{Ph}_2\text{CH}$ ,  $t\text{-BuPh}$ ,  $\text{Ph}_2\text{O}$ , смеси дифениловый эфир-бифенил; термическая циклизация в даутерме, обработка  $\text{EtONa}$  в спирте, ПФК) с образованием конденсированных пиридинов **46**, **49**, **51**, **54**. На основе алcoxсиметиленмалонового эфира **44** получают конденсированные 3-алоксикарбонил-4-оксо(окси)пиридины **46** [35–47], метоксиметиленпроизводное кислоты Мельдрума **47** дает конденсированные 4-пиридоны-4 **49** [48], ЭММН – конденсированные 4-амино-3-цианопиридины **51** [49–51], а этиловый эфир этоксиметиленциануксусной кислоты (ЭМЦА) – конденсированные 4-гидрокси-3-цианопиридины **54** [51]. Пиридины **46** обладают широким спектром биологической активности – антимикробной, антималярийной, анксиолитической, анти-

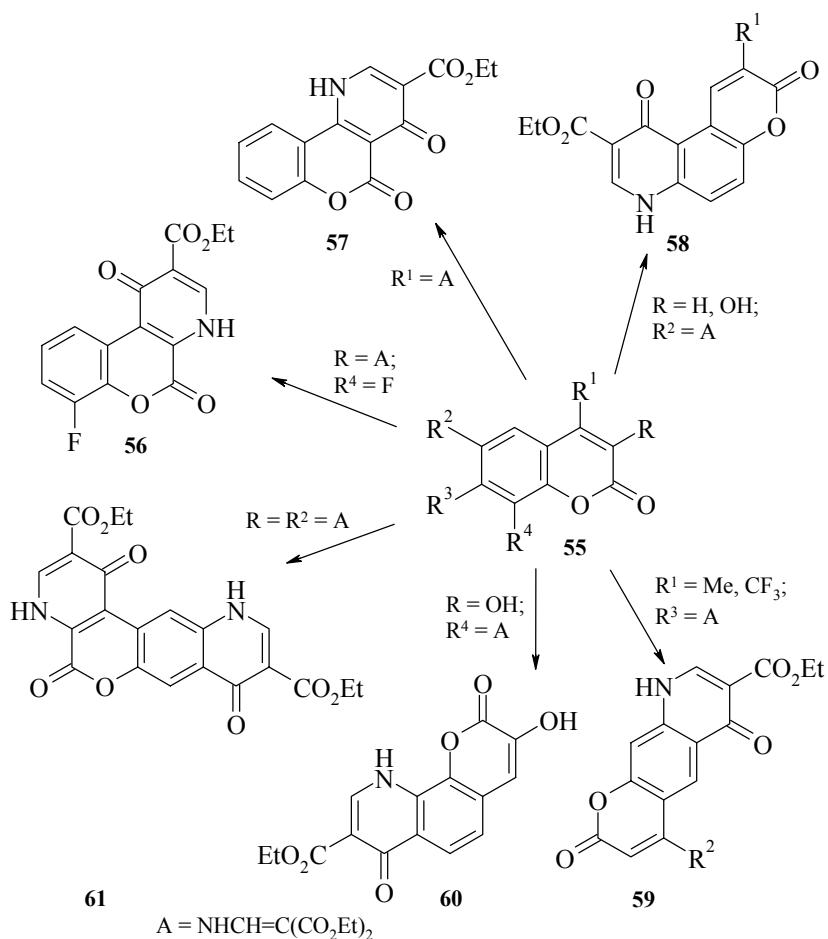
конвульсивной, седативной, гипотонической, а фуропиридин **46a** использован [42] в синтезе ключевого интермедиата ингибитора ВИЧ-протеазы, L-754394. Пиридины **51** проявили противомикробную активность.

Схема 11



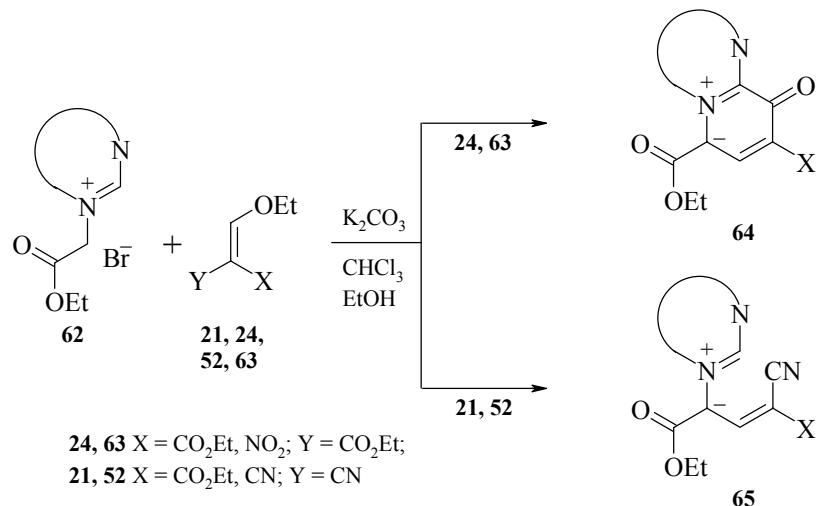
Подробно изучено получение на основе реакции Гоулда–Джекобса различных производных кумарина. Первый этап реакции – взаимодействие различных моно- или диаминокумаринов с ЭММЭ, приводящее к соответствующим продуктам  $S_N$ Vin **55**. Нагревание последних в даутерме А приводит к ожидаемым эфирам **56–60** и диэфиру **61** [52]. Эфир **60** показал высокую антимикробную активность (схема 12).

Схема 12



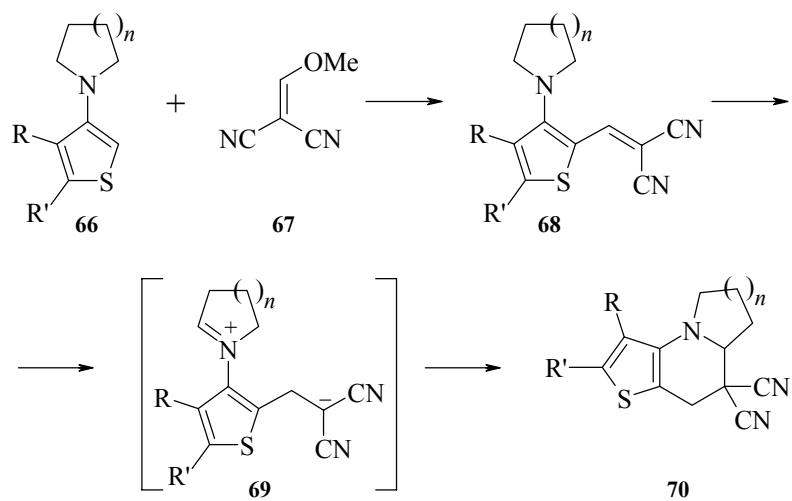
Синтезы, основанные на сочетании фрагментов C-N-C и C-C-C, представлены реакциями диазолий- и триазолийилидов или их предшественников (фрагмент C-N-C) с АОЭ (фрагмент C-C-C). Так, взаимодействие солей **62** с поляризованными олефинами **24**, **63** в присутствии  $K_2CO_3$  приводит к продуктам так называемой обращенной 1,6-циклизации – мезомерным бетаинам **64**. Реакция же с ЭМЦА и ЭММН завершается на стадии продуктов  $S_N$ Vin **65**, и попытки получить соответствующие бетаины были неудачными [54–57] (схема 13).

Схема 13



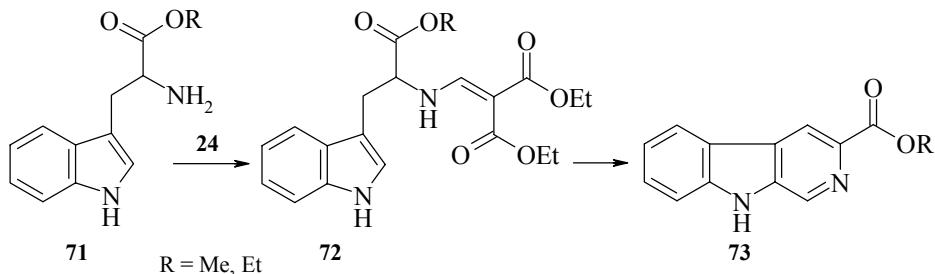
Реакция на основе сочетания фрагментов C-N-C-C и C-C (схема 14) представляет собой удобный путь синтеза производных тиено[3,2-*e*]индолизина, тиено[2,3-*c*]хинолизина и их бензотиеноаналогов **70**. Реакция  $S_NVi$  аминотиофенов **66** с метоксиметиленмалононитрилом **67** дает тенилиденмалононитрилы **68**, которые при кипячении в 1-бутаноле циклизируются в продукты **70**. Циклизация происходит через 1,5-гидридную миграцию с последующим внутримолекулярным присоединением карбаниона к двойной связи имина в интермедиате **69** [58].

Схема 14



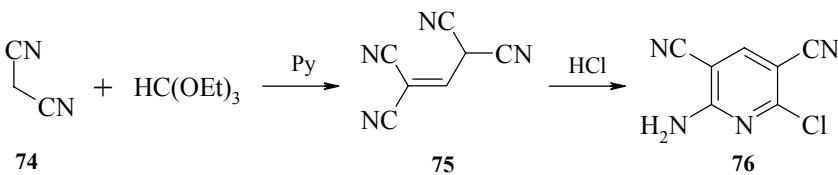
В определенных условиях АОЭ могут выступать в роли источника одного атома углерода. Такая возможность реализуется при взаимодействии эфиров триптофана **71** с ЭММЭ в присутствии триэтиламина, дающем продукт  $S_N$ Vin **72**, обработкой которого TsOH в MeCN с последующим действием  $Et_3N$  и AcOH в MeOH получают потенциально биологически активный карболин **73** [59] (схема 15).

*Схема 15*



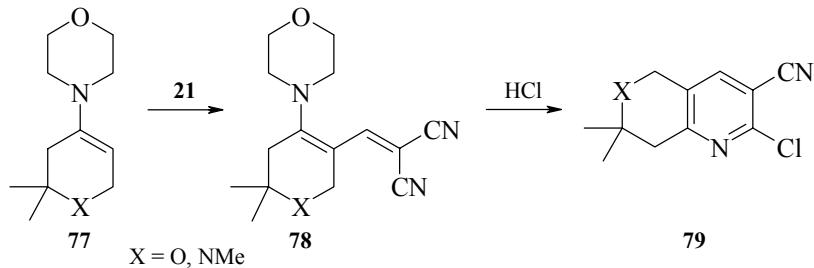
В синтезе пиридинов источником гетероатома может выступать цианогруппа. Так, взаимодействием малононитрила **74** с триэтилортотормиатом получают соединение **75**, содержащее цепочку из пяти атомов углерода, которое при обработке хлористым водородом в изопропиловом спирте или уксусной кислоте, по-видимому, дает имин, далее циклизующийся в 2-амино-6-хлор-3,5-дицианопиридин **76** [60] (схема 16).

*Схема 16*



Реакция енамина **77** с ЭММН **21** приводит к соединению **78**, которое при действии HCl превращается в соединения **79**, в которых пиридиновый цикл аннелирован с дигидропирановым или тетрагидропиридиновым [61] (схема 17).

*Схема 17*



Таким образом, при всем разнообразии синтетических подходов к построению пиридинового кольца с использованием АОЭ среди них можно выделить общие черты. Начальная стадия реакции – винильное замещение алкоксигруппы на азотсодержащий (с образованием связи  $C_{vin}-N$ ) либо метиленактивный фрагмент. В первом случае всегда образуются 2-незамещенные пиридины, во втором – в зависимости от положения метиленактивного фрагмента – 3- или 4-незамещенные пиридины. При использовании в качестве АОЭ алкоксиалкилен- или арилметилензамещенных СН-кислот положения 3 и 4 пиридинового ядра будут нести соответствующий (алкильный или арильный) заместитель.

## 2. Хинолины<sup>1</sup>

Большинство опубликованных в последнее время работ, посвященных синтезу хинолинов с помощью АОЭ, объединяет одна цель – получение биологически активных веществ. Поэтому значительное количество рассматриваемых ниже синтезов хинолинов запатентовано. Синтез многих из них поставлен на промышленную основу. Замещенные хинолины, а именно, производные эфиров 4-оксохинолин-3-карбоновых кислот, полученные таким способом, являются полупродуктами в синтезе биологически активных веществ либо сами проявляют широчайший спектр биологической активности. Наиболее важными представляются анти-ВИЧ-RTA активность, активность против грамположительных, грамотрицательных, анаэробных и микобактерий, против патогенной микрофлоры ряда ветеринарных инфекций. Они также показали противомалярийную и противоопухолевую активность, проявили себя как ингибиторы желудочной ( $H^+/K^+$ )-АТФ-азы, тирокиназы  $\tau 56^{lck}$  протеина и топоизомеразы млекопитающих, в качестве радиосенсибилизаторов гипоксических клеток. Применяются рассматриваемые хинолины и для фармакокинетических и фармакодинамических исследований, как препараты антиконвульсивного и седативного действия, гипоксиселективные противораковые препараты, противобактериальные средства с пониженной фототоксичностью, бактерициды путей мочевого тракта. Их физиологически приемлемые производные применяют в виде лекарственных препаратов (таблетки, драже, капсулы, пилюли, грануляты, суппозитории, растворы, суспензии, эмульсии, пасты, мази, гели, кремы, лосьоны, пудры) в медицине и ветеринарии, а также в качестве добавок кормам животных.

Основными методами синтеза хинолинов, использующими АОЭ, являются реакция Гоулда–Джекобса [63–130] и взаимодействие этоксиметиленпроизводных галогензамещенных ароматических кислот, содержащих метиленактивный фрагмент, с аминами [131–184].

Реакция Гоулда–Джекобса (схема 17) представляет собой взаимодействие ароматических аминов **80**, **84** с АОЭ **44**, **52**, **85**, **88** с образованием продуктов  $S_NVin$  **81**, **86**, **89**, которые, как правило, после выделения подвергают дальнейшей циклизации в замещенные хинолины **82**, **83**, **87**, **87a**. Условия циклизации различны:

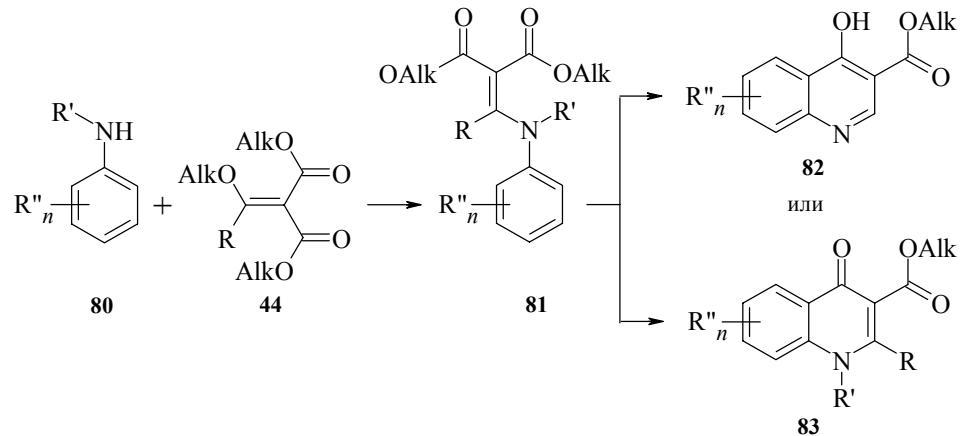
<sup>1</sup>Способы получения хинолинов, описанные ниже, справедливы также для получения их азаналогов – нафтиридинов. Синтез этих соединений, включая реакции с участием АОЭ, подробно описан в обзорной работе [62].

термическая – в даутерме А, в  $\text{Ph}_2\text{O}$ , хлороформе, додекане, в  $\text{Ac}_2\text{O} + \text{H}_2\text{SO}_4$ , под действием ПФК при различной температуре, а также при микроволновом облучении. Наиболее популярный в промышленности метод конденсации полупродукта – в дифенилоксиде – имеет ряд недостатков, основными из которых являются относительно невысокие чистота и выходы (как правило, не более 70%) целевого продукта, образование побочных продуктов типа арилкетонов, токсичность  $\text{Ph}_2\text{O}$ , необходимость постоянной регенерации  $\text{Ph}_2\text{O}$ . Обнаружено, что синтез хинолинов можно осуществлять в одну стадию, если проводить реакцию в среде парафиновых углеводородов  $\text{C}_{12}\text{--C}_{18}$  при температуре конденсации 210–250°C. В результате их выход повышается до 84%, а чистота – до 96%. Таким образом, вместо дорогостоящего  $\text{Ph}_2\text{O}$  можно использовать более дешевые парафиновые углеводороды, которые после отделения целевого продукта могут применяться многократно без дополнительной очистки [72].

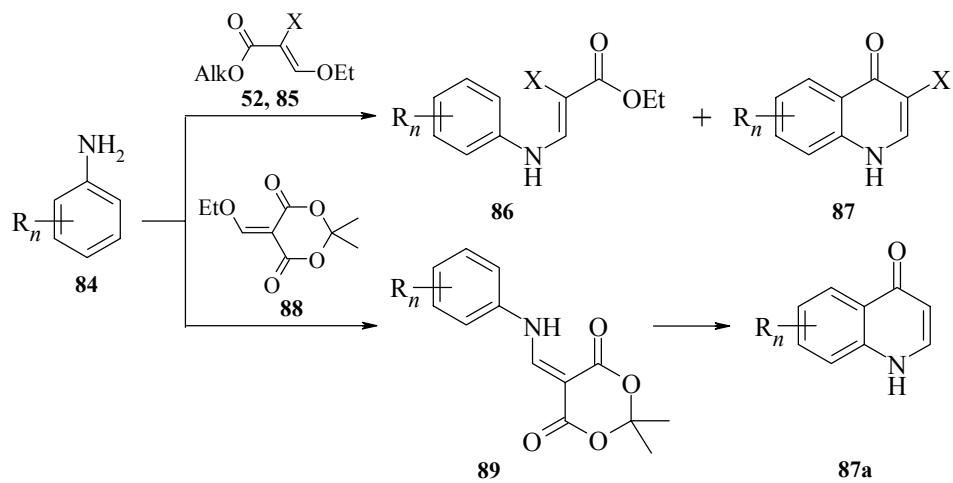
Замыкание цикла обусловлено электрофильной атакой карбонильной группы в незамещенное *ортос*-положение к аминогруппе и при использовании алcoxиси-метиленпроизводных эфиров малоновой кислоты **44** приводит к 4-гидрокси(оксо)-3-алcoxисикарбонилхинолинам **82**, **83** [63–110, 118, 120], а в случае алcoxиси-метиленпроизводных других СН-кислот **52**, **85** и **88** – к соответствующим 4-оксо-3-R-хинолинам **87** [103, 104, 111–117] и **87a** [113, 118, 119] (схема 18).

Судя по литературным источникам, в данной реакции в процессе циклизации всегда принимает участие именно этоксикарбонильная группа, и образуются 4-окси(оксо)хинолины. Даже если используется АОЭ, не содержащее этоксикарбонильной группы (ЭММН и др.), то реакция останавливается на стадии продукта  $\text{S}_\text{N}\text{Vin}$ , и о дальнейшей циклизации не сообщалось.

Схема 18



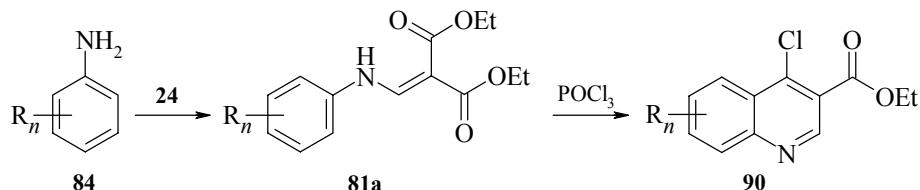
$\text{R} = \text{H}, \text{Alk} (\text{C}_1\text{--C}_4), \text{Ar}, \text{ArAlk}; \text{R}' = \text{Alk} (\text{C}_1\text{--C}_6)$ , циклоалкил,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{Bn}$ ,  $\text{Ac}$ ,  $\text{ArCH}_2$ , алкенил;  
 $\text{R}_2 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Hal}, \text{OAlk}, \text{NHAlk}; n = 1\text{--}4$



$X = \text{CN, COAlk}; R = \text{H, Alk, Ar, Hal, OAlk, NHAlk}; n = 1-4$

Если в рассматриваемой реакции в качестве циклизующего агента используют  $\text{POCl}_3$ , то образуется этиловый эфир 4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты **90**, который далее был превращен в препараты с антиконвульсивным и седативным действием [121] (схема 19).

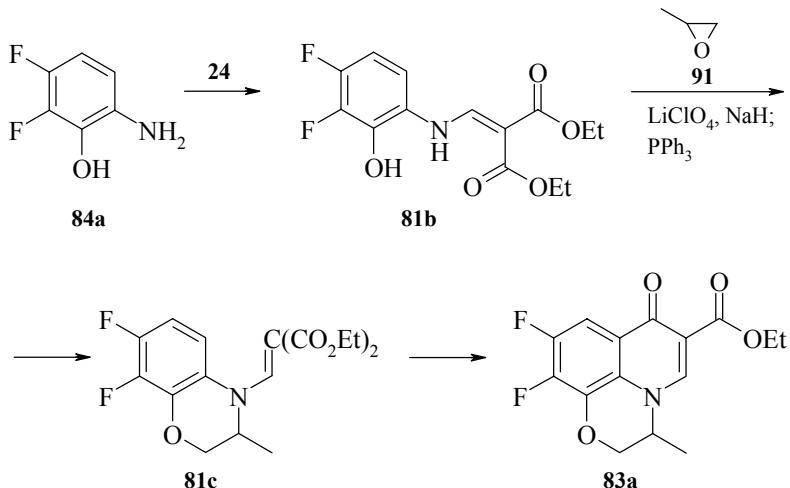
Схема 19



$R = \text{H, Alk, Ar, Hal}; n = 1-4$

Полученный интермедиат перед циклизацией также может подвергаться модификации. Так, кипячением 2-гидрокси-3,4-дифторанилина **84a** с ЭММЭ **24** в этаноле получают продукт  $S_N\text{Vin}$  **81b**, взаимодействием которого с рацемическим пропиленоксидом **91** в присутствии  $\text{LiClO}_4$  и  $\text{NaN}$  и обработкой продукта реакции  $\text{PPh}_3$  и дистилазодикарбоксилатом в этилацетате получают 1,4-бензоксазин **81c**. Последний далее циклизуют в соединение **83a**, а затем превращают в антибиотик широкого спектра – офлоксацин. Аналогично при использовании (*R*)-пропиленоксида получают его (*S*)-энантиомер – левофлоксацин [122] (схема 20).

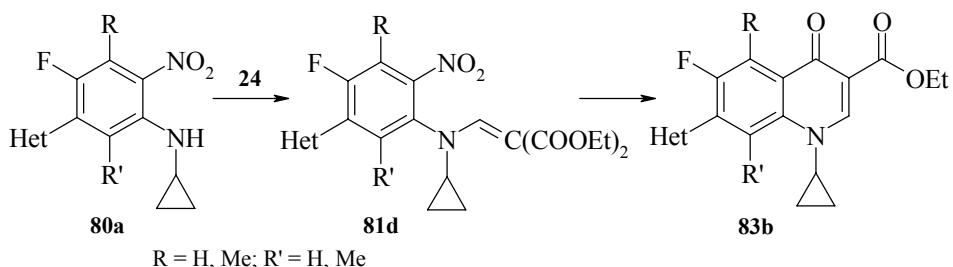
Схема 20



Циклизации дизэфиров типа **81** в большинстве случаев региоселективны и направляются только по одному из двух *ортого*-положений, которое не содержит заместителя, а при отсутствии заместителей в обоих *ортого*-положениях циклизация идет преимущественно или исключительно по наименее стерически затрудненному из них.

Однако, при изменении условий циклизации может происходить замещение группы, находящейся в одном из *ортого*-положений, причем второе, занятое или незанятое, в реакции не участвует. Так, при взаимодействии замещенного нитроанилина **80a** с ЭММЭ **24** образуется полулярный **81d**, циклизацией которого в Ac<sub>2</sub>O в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> получают в качестве продукта замещения нитрогруппы хинолин **83b**, обладающий значительной антимикробной активностью [124, 125] (схема 21).

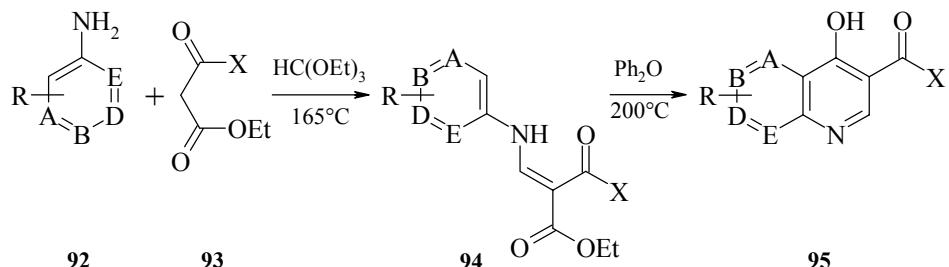
Схема 21



Модифицированный вариант данного метода предложен авторами работы [129]. Хинолины и их различные азапроизводные **95**, являющиеся анксиолитиками и иммуномодуляторами, получают трехкомпонентной реакцией ароматического

амина **92**, триэтилортормиата (ТОФ) и СН-кислоты **93** с последующей циклизацией образующегося продукта **94** в дифенилоксиде (схема 22).

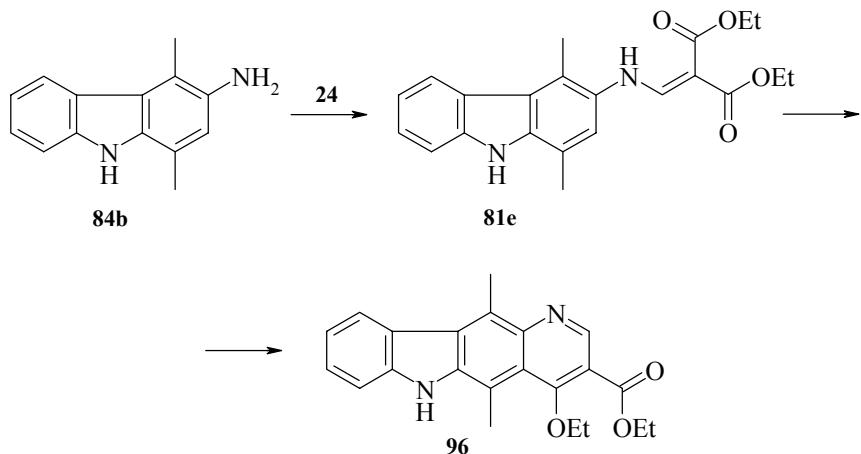
Схема 22



$X = \text{Ph, Ar, Het}$ ;  $R = \text{H, Hal, OMe}$ ;  $A = B = D = E = \text{CH}$  или один из них  $= N$

Циклоконденсация интермедиатов типа **94** практически всегда протекает с выделением этанола, однако при их сублимировании возможен другой путь – с выделением воды. Так, реакцией *9H*-карбазола **84b** с ЭММЭ получают продукт  $S_{\text{NVin}}$  **81e**, сублимация которого при  $200^{\circ}\text{C}$  приводит к пиридокарбазолу **96** с противоопухолевой активностью [130] (схема 23).

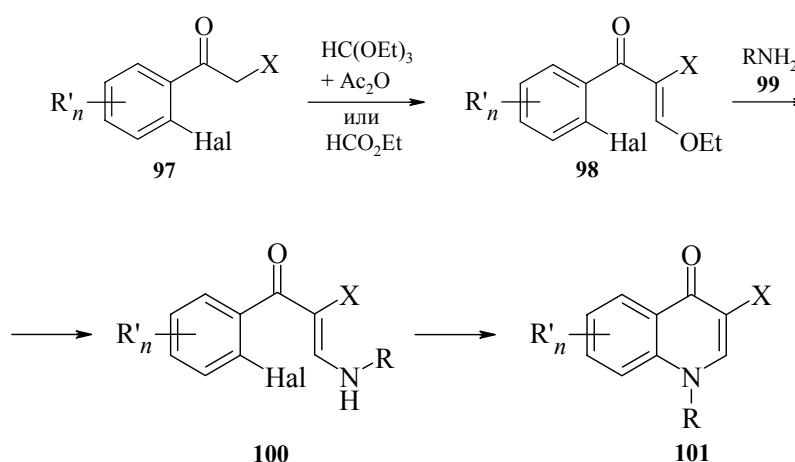
Схема 23



Исходными реагентами для второго метода синтеза хинолинов с использованием АОЭ являются галогензамещенные ароматические системы **97**, содержащие метиленактивный фрагмент. Реакцией последнего со смесью ТОФ и уксусного ангидрида или, реже, с этилформиатом получают этоксиметиленпроизводное **98**, которое без или после выделения реагирует с амином **99**. Циклизация образующегося продукта  $S_{\text{NVin}}$  **100** протекает, как правило, под действием различных оснований в аprotонных растворителях: в присутствии  $\text{NaN}$  в диоксане, ТГФ,

N-метил-2-пирролидоне, безводном эфире, моноглиме, гексане, ДМФА, ДМЭ; с  $K_2CO_3$  или  $Na_2CO_3$  в MeCN, ксилоле, ДМФА, ацетоне; кипячением с  $K_2CO_3$  и 18-краун-6 в MeCN; под действием  $Et_3N$ ; под действием  $t$ -BuOK в  $t$ -BuOH или ТГФ; под действием KF или NaF в ДМФА или в MeCN; под действием  $NBu_4F$  в ТГФ; циклизация в ТГФ в атмосфере  $N_2$ ; кипячение в толуоле. В рассматриваемой реакции всегда наблюдается региоселективное замещение атома галогена, находящегося в *ортого*-положении к данному заместителю, с образованием этилового эфира 4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты **101**. Полученные таким образом соединения обладают более или менее выраженной антибактериальной или антивирусной активностью [131–184] (схема 24).

Crema 24



R = Alk, циклоалкил, винил, галогеналкил, гидроксиалкил, Ar, Het, нафтил-1, нафтил-2, CH=NOH,  $(CH_3)_3NMe_2$ , CH(Me)CH<sub>2</sub>SPh,  $(CH_2)_2OPh$ , оксетан-3-ил;

R' = H, Alk, Ar, Het, Hal; X = CO<sub>2</sub>Alk, COCO<sub>2</sub>Et; n = 1–4

Таким образом, рассмотренные методы получения производных хинолинов, интерес к которым резко возрос в последние десятилетия благодаря широкому спектру их биологической активности, используют на одной из стадий синтеза реакции S<sub>N</sub>Vin этоксигруппы на N-содержащий фрагмент. Получение некоторых соединений данного класса таким способом уже поставлено на промышленную основу, и разработаны оптимальные условия проведения реакции. Публикуется большое количество работ по методам получения и дальнейшего использования различных замещенных хинолинов как полупродуктов в синтезе биологически активных веществ.

Функционально замещенные алcoxисиолефины представляют значительный интерес как для поиска новых препаратов с высокой биологической активностью, так и для решения задач синтетической органической химии. Обладая аллоксигруппой с исключительно высокими нуклеофильными свойствами, они реагируют с

различными метиленактивными и азотсодержащими нуклеофилами с образованием соответствующих продуктов нуклеофильного замещения. Варьирование функциональных групп, входящих в состав АОЭ, позволяет в достаточно мягких условиях получать широкий ряд шестичленных гетероциклических биологически активных систем.

## Литература

1. Литвинов В.П., Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., *XГС* **2001** 41.
2. Шаинян Б.А., *Изв. СО АН СССР, Сер. хим.* **1990** 137.
3. Rappoport Z., *Acc. Chem. Res.* **1992** 25 474.
4. Stanovnic B., Svetec J., *Synlett* **2000** (8) 1077.
5. Sabatini S., Cecchetti V., Tabarrini O., Fravolini A., *J. Heterocycl. Chem.* **1999** 36 953.
6. Erian A.W., *Monatsh. Chem.* **1998** 129 1049.
7. El-Abadelah M.M., Sabri S.S., Al-Ashqar H.A., *Heterocycles* **1997** 45 255.
8. Song H.J., Kim M.Y., Kang S.B., *et al.*, *Heterocycles* **1998** 48 103.
9. Tatsuo N., Masataca H., Junichi W., *et al.*, Патент США 4 824 474; *РЖХим.* **1990** 70452II.
10. Skotnicki J.S., Патент США 4 902 685; *РЖХим.* **1991** 2074П.
11. Cocco M.T., Congiu C., Maccioni A., Plumitallo A., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 1859.
12. Cocco M.T., Congiu C., Maccioni A., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 1143.
13. Cocco M.T., Congiu C., Maccioni A., Onnis V., *J. Heterocycl. Chem.* **1992** 29 1631.
14. Cocco M.T., Congiu C., Onnis V., Maccioni A., *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 797.
15. Пырко А.Н., *XГС* **1999** 774.
16. Fuentes L., Márquez C., Contreras C., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1995** 32 29.
17. Trapani G., Latrofa A., Franco M., *et al.*, *Farmaco* **1990** 45 589.
18. Ramesh B.V.N.S., Narahari B.A., Anand V., Hanumanthu P., *Synth. Commun.* **1998** 28 4439.
19. Deady L.W., Mackay M.F., Werden D.M., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 161.
20. Benovsky P., Stille J.R., *Tetrahedron Lett.* **1997** 38 8475.
21. Nawwar G.A.M., Zaki M.M.E.A., Chabaka L.M., *Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* **1993** 79 195.
22. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П., *ЖОрХ* **2002** 38 768.
23. Ткачев Р.П., Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., *Тез. докл. "Орг. химия в XX веке"*, Москва, 2000, с. 23.
24. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П., *Тез. докл. "Стратегия и тактика орг. синтеза"*, Ярославль, 2001, с. 43.
25. Ткачев Р.П., Дяченко В.Д., *Тезис. доп. XIX Укр. конф. з орг. хімії*, Львів, 2001, с. 533.
26. Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П., *Изв. РАН, Сер. хим.* **1999** 196.
27. Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П., *XГС* **2000** 1667.
28. Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Русанов Э.Б., Литвинов В.П., *XГС* **2001** 224.

29. Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П., *Тез. докл. XX Всеос. конф. по химии и техн. орг. соед. серы*, Казань, 1999, с. 174.
30. Якунін Я.Ю., Дяченко В.Д., *Тези. доп. "Хімія азотвмісних гетероциклів"*, Харків, 2000, с. 20.
31. Hagen V., Rumler A., Reck G., *Pharmazie* **1989** 44 809.
32. Elneairy M.A.A., Abdel-Rahman T.M., Hammad A.M., *J. Chem. Res. Synop.* **1998** (11) 684.
33. Inouye M., Kim K., Kitao T., *J. Am. Chem. Soc.* **1992** 114 778.
34. Elgemeie G.E.H., Mahfouz R.M.M., *Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* **1989** 46 95.
35. Monnet M.O., Faure T., Levacher V., et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 1029.
36. Russell R.K., Lever O.W., *Synth. Commun.* **1993** 23 2931.
37. Abe N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991** 64 2393.
38. Abdalla G.M., Sowell S., Walter J., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 1201.
39. Bare T.M., McLaren C.D., Campbell J.B., et al., *J. Med. Chem.* **1989** 32 2561.
40. Melani F., Cecchi L., Colotta V., et al., *Farmaco* **1989** 44 585.
41. Richardson T.O., Neale N., Carwell N., *J. Heterocycl. Chem.* **1995** 32 359.
42. Bhupathy M., Conlon D.A., Wells K.M., et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1995** 32 1283.
43. Malicorne G., Bompard J., Giral L., Despaux E., *Eur. J. Med. Chem.* **1991** 26 3; *РЖХим.* **1991** 22Ж259.
44. Bacon E.R., Daum S.J., *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 1953.
45. Mendes E., Vernieres J.C., Simiand J.E., Kesne P.E., Заявка Франции 2 632 639; *РЖХим.* **1990** 15О41П.
46. Barlin G.B., Jiravinyu C., *Austr. J. Chem.* **1990** 43 1175.
47. Rádl S., Hradil P., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1991** 56 2240.
48. Singh B., Laskowski S.C., Lesher G.Y., *Synlett* **1990** (9) 549.
49. Al-Mousawi S.M., Kaul K., Mohammad M.A., Elnagdi M.H., *J. Chem. Res. Synop.* **1997** (9) 318.
50. Ahmed G.A., *J. Indian Chem. Soc.* **1997** 74 624.
51. Hussein A.M., El-Emary T.I., *J. Chem. Res. Synop.* **1998** (1) 20.
52. Trkovnik M., Ivezić Z., *J. Heterocycl. Chem.* **2000** 37 137.
53. Garcia J.A., Sánchez A., Nogueras M., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 1089.
54. Matsuda Y., Gotou H., Katou K., et al., *Heterocycles* **1990** 31 977.
55. Matsuda Y., Gotou H., Katou K., et al., *Heterocycles* **1991** 32 2217.
56. Matsuda Y., Chiymaru Y., Motokawa C., Nishiyori T., *Heterocycles* **1995** 41 329.
57. Matsuda Y., Katou K., Nishiyori T., et al., *Heterocycles* **1997** 45 2197.
58. Verboom W., Verboom C., Eissink I.M., et al., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990** 109 481.
59. Maclarens J.A., *Austr. J. Chem.* **1989** 42 813; *РЖХим.* **1990** 4Ж281.
60. Duindam A., Lishinsky V.L., Sikkema D.J., *Synth. Commun.* **1993** 23 2605.
61. Пилосян С.Г., Дабаева В.В., Енокян Б.Дж. и др., *Арм. хим. журн.* **1988** 41 687.
62. Литвинов В.П., Роман С.В., Дяченко В.Д., *Успехи химии*, в печати.
63. Gallo R., Trippitelli S., Gozard J.P., Заявка Франции 2 767 822; *РЖХим.* **2000** 18О61П.
64. Cooper C.S., Klock P.L., Chu D.T.W., Fernandes P.B., *J. Med. Chem.* **1990** 33 1246.

65. Venugopalan B., De Souza E.P., Sathe K.M., *et al.*, *Indian J. Chem., Sect. B* **1995** 34 778.
66. Macquarrie D., Imwinkelried R., Патент Швейцарии 685 560; *РЖХим.* **1996** 4O48П.
67. Акира Я., Сатоси И., Хиротака А., Заявка Японии 2 157 282; *РЖХим.* **1993** 3O177П.
68. Awasthi V., Chauhan S.M.S., *Indian J. Chem., Sect. B* **1991** 30 352.
69. Adaway T.J., Budd J.T., King I.R., *et al.*, Патент США 5 973 153; *РЖХим.* **2000** 17H97П.
70. Wang T.S.T., Fawwaz R.A., Van H.R.L., *J. Labell. Compds. Radiopharm.* **1995** 36 313; *РЖХим.* **1996** 1Ж223.
71. Blurton P., Brickwood A., Dhanak D., *Heterocycles* **1997** 45 2395.
72. Груздев В.А., Докичев В.Г., Тез. докл. 9 Всерос. конф. по хим. реактивам РЕАКТИВ-96, Уфа, 1996, с. 126; *РЖХим.* **1997** 16Ж272.
73. Löwe W., Dietz M., *Sci. Pharm.* **1996** 64 555; *РЖХим.* **1997** 11Ж222.
74. Глушков Р.Г., Возякова Т.И., Адамская Е.В. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1998** 32 (1) 10.
75. Nagaiah K., Krupadanam G.L.D., Srimannarayana G., *Indian. J. Chem., Sect. B* **1998** 37 728.
76. Kidwai M., Misra P., Kumar R., *et al.*, *Monatsh. Chem.* **1998** 129 961.
77. Wentland M.P., Lesher G.Y., Reuman M., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993** 36 2801.
78. Denny W.A., Atwell C.J., Roberts P.B., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1992** 35 4832.
79. Rádl S., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1994** 59 2119.
80. Азев Ю.А., Алексеев С.Г., Чарушин В.Н. и др., Патент России 2 052 454; *РЖХим.* **1996** 16О55П.
81. McGuire P.R., Патент США 5 103 040; *РЖХим.* **1993** 11О28П.
82. Chattopadhyay J., Basu S.K., *Indian. J. Chem., Sect. B* **1990** 29 98.
83. Nuvde A., Sanna P., Paglietti G., *et al.*, *Farmaco* **1989** 44 619.
84. Sanna P., Paglietti G., *Farmaco* **1989** 44 609.
85. Braňa M.F., Castellano J.M., Yunta M.J.R., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 1177.
86. Zhang M.Q., Haemers A., Vanden B.D., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 673.
87. Zhang M.Q., Haemers A., Vanden B.D., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 685.
88. Jolivet C., Rivalle C., Bisagni E., *Heterocycles* **1996** 43 995.
89. Burke T.R., Lim B., Marquez V.E., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993** 36 425.
90. Richardson T.O., Shanbhag V.P., Adair K., Smith S., *J. Heterocycl. Chem.* **1998** 35 1301.
91. Sum P.E., Joseph J.P., Ziegler C.B., *et al.*, Патент США 4 940 710; *РЖХим.* **1991** 22О58П.
92. Esanu A., Патент США 4 914 110; *РЖХим.* **1991** 11О64П.
93. Патент Австрии 38 911; *РЖХим.* **1990** 22О107П.
94. Domagala J.M., Mich T.F., Sanchez J.P., Патент США 4 822 801; *РЖХим.* **1990** 16О129П.
95. Cebula C.R., Патент США 4 868 305; *РЖХим.* **1990** 16О128П.
96. Кодзи Х., Йосио Х., Кадзую У., Заявка Японии 1-265 088; *РЖХим.* **1991** 4О112П.
97. Тацуоки О., Хидэо О., Кодзи А., *et al.*, Заявка Японии 2 288 864; *РЖХим.* **1992** 18О56П.

98. Hashimoto K., Okaichi Y., Nomi D., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1996** 44 642.
99. Tsuji K., Tsubouchi H., Ishikawa H., *Chem. Pharm. Bull.* **1995** 43 1678.
100. Ishikawa H., Tabusa F., Miyamoto H., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1989** 37 2103.
101. Ishikawa H., Uno T., Miyamoto H., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1990** 38 2459.
102. El-Subbagh H.I., Abadi A.H., Al-Khawad I.E., Al-Rashood K.A., *Arch. Pharm.* **1999** 332 19.
103. Sabnis R.W., Raugnekar D.W., *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 1105.
104. Sabnis R.W., Rangnekar D.W., *J. Heterocycl. Chem.* **1992** 29 65.
105. Масадзуми Т., Ясухиро Н., Сэндзи С., Заявка Японии 1-250 380; *РЖХим.* **1991** 18O81П.
106. Masazumi T., Yasuhiro N., Senj S., Патент США 4 946 844; *РЖХим.* **1991** 21O57П.
107. Jsaو H., Shohgo A., Mazazumi I., *et al.*, Патент США 4 985 557; *РЖХим.* **1992** 15O105П.
108. Тосихиро Ф., Юкио С., Заявка Японии 1 228 974; *РЖХим.* **1991** 13O110П.
109. Stern R.M., Заявка Дании 159 778; *РЖХим.* **1991** 20O48П.
110. Исао Х., Йосиаки Т., Заявка Японии 2 138 281; *РЖХим.* **1992** 2O143П.
111. Leach C.A., Brown T.H., Ife R.J., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1995** 38 2748.
112. Milata V., Ilavský D., Chudík M., *et al.*, *Monatsh. Chem.* **1995** 126 1349.
113. Saloň J., Milata V., Prónayová N., Leško J., *Monatsh. Chem.* **2000** 131 293.
114. Milata V., Ilavský D., Coljer I., *et al.*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990** 55 1038.
115. Bobošík V., Milata V., Ilavský D., Coljer I., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1992** 57 397.
116. Зубков В.О., *Тези. доп. XIX Укр. конф. з орг. хімії*, Львів, 2001, с. 297.
117. Wissner A., Johnson B.D., Reich M.F., *et al.*, Патент США 6 002 008; *РЖХим.* **2000** 24O221П.
118. Marcos A., Pedregal C., Avendano C., *Tetrahedron* **1995** 51 1763.
119. Grandjean D., Dhimane H., Pommelet J.C., Chuche J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989** 5 657.
120. Domagala J.M., Mich T.F., Sanchez J.P., Патент США 4 822 801; *РЖХим.* **1990** 15O70П.
121. Forbes I.T., Johnson C.N., Jones G.E., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1990** 33 2640.
122. Adrio J., Carretero J.C., Garcia R.J.L., *et al.*, *Heterocycles* **1999** 51 1563.
123. Kazutera Y., Nobuo S., Mikayo K., *et al.*, Патент США 4 864 023; *РЖХим.* **1990** 21O80П.
124. Hiraki U., Hisashi M., Hiroshi Y., Hitoshi T., Патент США 5 563 138; *РЖХим.* **1998** 24O129П.
125. Hiraki U., Hisashi M., Shinji A., Tatsuya O., Патент США 4 874 764; *РЖХим.* **1990** 23O48П.
126. Hradil P., *Acta Univ. Palack. Olomuc. Fac. Rerum. Natur. Chem.* **1995** 34 29; *РЖХим.* **1998** 6Ж204.
127. Heleyová K., Ilavský D., *Monatsh. Chem.* **1995** 126 1359.
128. Heleyová K., Ilavský D., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1997** 62 99.
129. Mendes E., Verniéres J.C., Keane P.E., Bachy A., Заявка Франции 2 632 305; *РЖХим.* **1990** 15O40П.
130. Moinet-Hedin V., Tabka T., Gauduchon P., *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **1993** 28 721.

131. Oh Y.S., Lee C.W., Chung Y.H., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1998** 35 541.
132. Oh Y.S., Cho S.H., *J. Heterocycl. Chem.* **1998** 35 17.
133. Domagala J.M., Suto M.J., Turner W.R., Патент США 5 175 356; *РЖХим.* **1994** 9О68П.
134. Sanchez J.P., Bridges A.J., Bucsh R., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1992** 35 361.
135. Hagen S.E., Domagala J.M., Heifetz C.L., Johnson J., *J. Med. Chem.* **1991** 34 1155.
136. Domagala J.M., Bridges A.J., Culbertson T.P., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1991** 34 1142.
137. Culbertson T.P., Domagala J.M., Hagen S.E., Sanchez J.P., Патент США 5 081 254; *РЖХим.* **1993** 14О73П.
138. Domagala J.M., Suto M.J., Turner W.R., Патент США 5 116 834; *РЖХим.* **1993** 15О85П.
139. Hagen S.E., Domagala J.M., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 1609.
140. Renau T.E., Sanchez J.P., Domagala J.M., *J. Heterocycl. Chem.* **1996** 33 1407.
141. Bouzard D., Di Cesare P., Essiz M., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1992** 35 518.
142. Bouzard D., Di Cesare P., Essiz M., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1989** 32 537.
143. Guillou C.C., Remuzon P., Bouzard D., *et al.*, *Tetrahedron* **1998** 54 83.
144. Bouzard D., Di Cesare P., Essiz M., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1990** 33 1344.
145. Ledoussal B., Bouzard D., Coroneos E., *J. Med. Chem.* **1992** 35 198.
146. Xiao W., Krishnan R., Lin Y.-I., *et al.*, *Pharm. Sci.* **1989** 78 585; *РЖХим.* **1990** 3Ж504.
147. Moran D.B., Ziegler C.B., Dunne T.S., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1989** 32 1313.
148. Глушков Р.Г., Марченко Н.Б., Левшин И.Б., Дронова Л.Н., *Хим.-фарм. журн.* **1997** 31 48.
149. Глушков Р.Г., Марченко Н.Б., Левшин И.Б., *Хим.-фарм. журн.* **1997** 31 (5) 23.
150. Обанин Г.А., Фокин А.С., Бургарт Я.В. и др., *Изв. РАН, Сер. хим.* **2000** 1234.
151. Augeri D.J., Fray A.H., Kleinman E.F., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 1509.
152. Chu D.T.W., Nordeen C.W., Hardy D.J., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1991** 34 168.
153. Brighty K.E., Lowe J.A., McGuirk P.R., Заявка Междунар. PCT 8 905 643; *РЖХим.* **1990** 5О199П.
154. Brighty K.E., Lowe J.A., McGuirk P.R., Патент США 5 037 834; *РЖХим.* **1993** 6О94П.
155. Ekhato I.V., Huang C.C., *J. Labell. Compds. Radiopharm.* **1993** 33 869; *РЖХим.* **1994** 23Ж175.
156. Jürgens J., Schedletzky H., Heisig P., *et al.*, *Arch. Pharm.* **1996** 329 179.
157. Bartel S., Kleefeld G., Schulze T., *et al.*, Заявка ФРГ 4 303 657; *РЖХим.* **1995** 21О55П.
158. Laborde E., Kiely J.S., Culbertson T.P., Lesheski L.E., *J. Med. Chem.* **1993** 36 1964.
159. Chen Y., Dai L., Yang B., Hong C., *J. Chem. Eng. Chin. Univ.* **1999** 13 368; *РЖХим.* **2000** 01Ж115.
160. Okada T., Tsuji T., Tsushima T., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 1061.
161. Kuniyoshi M., Seigo S., Keiji H., Takayoshi I., Патент США 5 043 450; *РЖХим.* **1993** 1051П.
162. Iwata M., Патент США 5 073 556; *РЖХим.* **1993** 7О141П.
163. Ивата М., Кимура Т., Фудзивара Й., Хаттори Т., Заявка Японии 37 261; *РЖХим.* **1993** 7О142П.

164. Junichi M., Akira M., Masahiro F., *et al.*, Патент США 5 164 392; *РЖХим.* **1994** 5O114П.
165. McGuirk P.R., Jefson M.R., Mann D.D., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1992** 35 612.
166. Akira Y., Yoshiko N., Yoshihiro O., *et al.*, Патент США 5 998 436; *РЖХим.* **2000** 23O101П.
167. Weber A., Bouzard D., Essiz M., *et al.*, Патент США 4 965 273; *РЖХим.* **1992** 7O66П.
168. Petersen U., Schenke T., Krebs A., *et al.*, Заявка ФРГ 3 906 365; *РЖХим.* **1992** 3O153П.
169. Petersen U., Krebs A., Schenke T., *et al.*, Заявка ФРГ 4 120 646; *РЖХим.* **1994** 6O96П.
170. Минамида А., Фудзита М., Хиросэ Т. и др., Заявка Японии 228 157; *РЖХим.* **1991** 17O13П.
171. Кумай С., Йосида Р., Мураками Й., Заявка Японии 2 131 453; *РЖХим.* **1991** 15O64П.
172. Domagala J.M., Hagen S.E., Kiely J.S., Патент США 4 920 120; *РЖХим.* **1991** 14O119П.
173. Ясую И., Хидэо К., Эйити Э. и др., Заявка Японии 64-83 067; *РЖХим.* **1990** 13O40П.
174. Ивата М., Кимура Ф., Фудзивара Й., Кацубэ Т., Заявка Японии 63-198 664; *РЖХим.* **1990** 9O167П.
175. Culbertson T.P., Domagala J.M., Hagen S.E., Sanchez J.P., Патент США 4 929 613; *РЖХим.* **1991** 13O195П.
176. Hiraki U., Hisashi M., Shinji A., Tatsuya O., Патент США 4 855 292; *РЖХим.* **1991** 21O160П.
177. Macudzava K., Sudzuz C., Hiraai K., Isidzaki T., Заявка Японии 219 377; *РЖХим.* **1991** 18O175П.
178. McQuirk P.R., Заявка Междунар. РСТ 91/04 972; *РЖХим.* **1992** 13O144П.
179. Ито Я., Като Х., Эттю Э. и др., Заявка Японии 64-22 854; *РЖХим.* **1990** 5O198П.
180. Bridges A.J., Domagala J.M., Патент США 4 933 335; *РЖХим.* **1991** 23O113П.
181. Ивата М., Кимура Т., Иноуэ Т. и др., Заявка Японии 2 124 873; *РЖХим.* **1992** 11O132П.
182. Miao H., Cecchetti V., Tabarrini O., Fravolini A., *J. Heterocycl. Chem.* **2000** 37 297.
183. Миямото К., Катаока М., Накано Д. и др., Заявка Японии 649 992; *РЖХим.* **1990** 10O328П.
184. Lipunova G.N., Nosova E.V., Charushin V.N., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **1998** (4) 131.

## Циклизация пропаргильных соединений

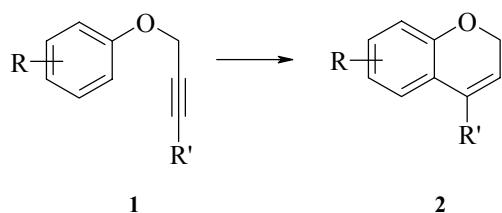
Ержанов К.Б., Курманкулов Н.Б., Батыrbекова А.Б.

Институт химических наук им. А.Б. Бектурова Министерства образования и науки Республики Казахстан  
480100, Алматы, ул. Ч. Валиханова, 106

Пропаргильные соединения используют в синтезе различных гетероциклов с помощью реакций циклоприсоединения, диенового синтеза, циклизации и др. Этим вопросам посвящены монографии [1–3]. Настоящая статья обобщает данные по термической и катализитической (гидратационной) циклизации пропаргиловых эфиров и аминов.

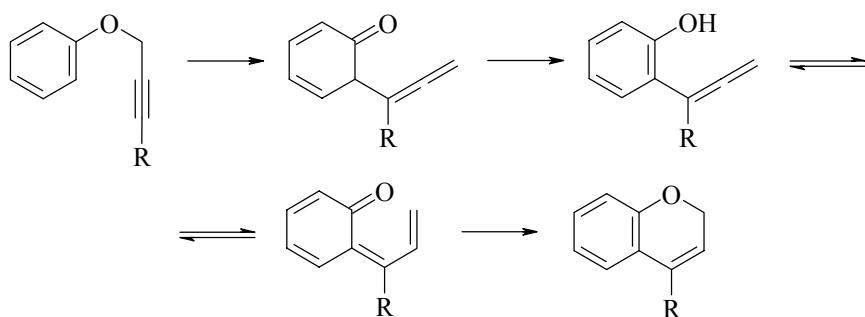
Пропаргиловые эфиры фенолов **1** при нагревании в среде N,N-диалкиланилинов при температуре 220–250°C подвергаются перегруппировке Клейзена с образованием бензопиранов **2** [4, 5] (схема 1).

Схема 1



Вероятный механизм циклизации [6] представлен на схеме 2.

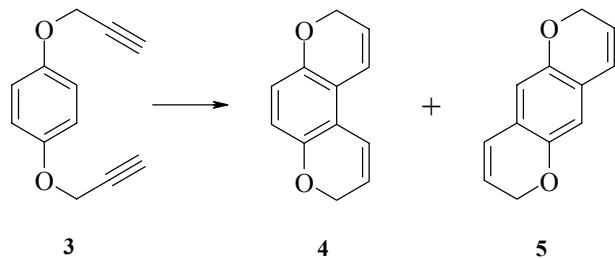
Схема 2



Протекание циклизации по такой схеме подтверждено на примере изучения химического поведения дипропаргиловых эфиров [7, 8]. Показано, что кипячение 1,4-бис(2-пропенилокси)бензола **3** в N,N-диэтиланилине приводит к образованию

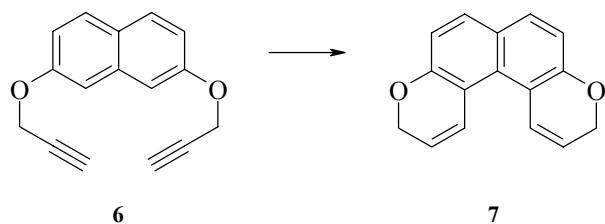
смеси бензо[1,2-*b*:4,3-*b*]дипирана **4** и бензо[1,2-*b*:4,5-*b*]дипирана **5** в соотношении 1 : 1 (схема 3).

Схема 3



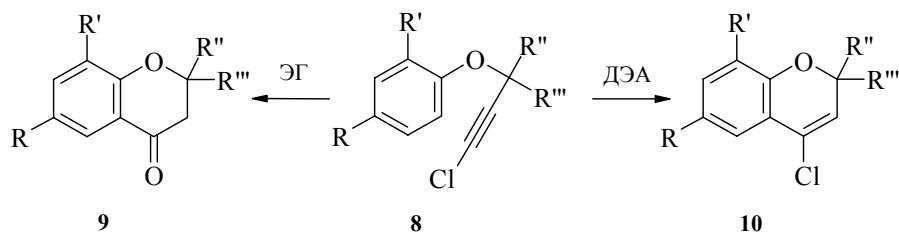
В этих условиях 2,7-бис(2-пропинилокси)нафталин **6** образует только одно соединение – нафто[2,1-*b*:7,8-*b*]дипиран **7** (схема 4).

Схема 4



В работе [9] показано влияние заместителей и среды на протекание термической циклизации  $\gamma$ -хлорпропаргиловых эфиров фенолов **8**. В зависимости от радикалов продолжительность реакции при 215°C меняется от 15 мин до 2 ч. Применение этиленгликоля (ЭГ) приводит к хроман-4-онам **9**, а в диэтиланилине (ДЭА) получаются 4-хлорхромены **10** (схема 5).

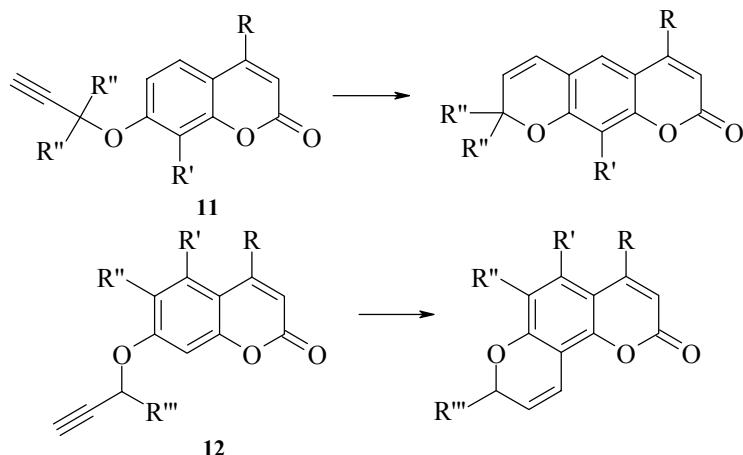
Схема 5



R, R', R'', R''' = H, Me, OMe, Cl

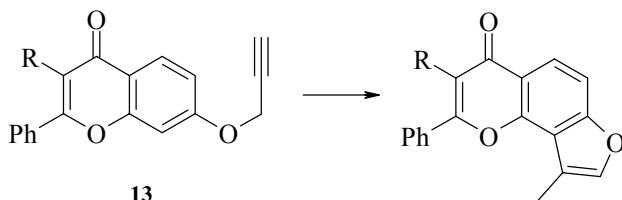
Термическая циклизация 4-R-8-R'-7-(1,1-R"-2-проп-2-инилокси)кумаринов **11** или 4-R-5-R'-6R"-7-(1-R'"-проп-2-инилокси)кумаринов **12** открывает возможность синтеза соответствующих бензодипиран-2-онов [10] (схема 6).

Схема 6



В отличие от указанных кумаринов 7-(проп-2-инилокси)флавоны **13** при кипячении в диэтиланилине превращаются в фуро[2,3-*h*]флавоны [11] (схема 7).

Схема 7

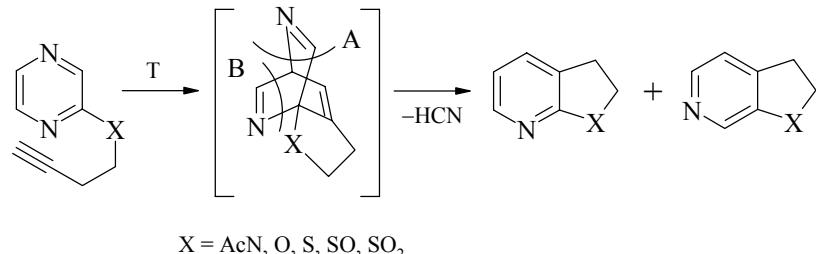


Некоторые бензопиран-5-оны синтезированы кипячением 4-(4-R-бут-2-инилокси)кумаринов в хлорбензоле [12].

В ряде работ изучена возможность циклизации аза- или диазаароматических эфиров пропаргиловых спиртов как при нагревании, так и в присутствии кислых катализаторов. В работе [13] показано, что пиразины, имеющие  $\omega$ -алкиновый заместитель X-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH, при нагревании в нитробензоле, *n*-бромтолуоле или кумоле вступают во внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера. Пиразины с электронодонорными заместителями X в боковой цепи в основном дают [*c*]-аннелированные пиридины, тогда как пиразины с электроноакцепторными группами X превращаются исключительно в [*b*]-аннелированные пиридины. Авторы предполагают, что реакция протекает через интермедиат, образующийся в результате [2+4]-циклоприсоединения с участием связи C≡C и фрагмента

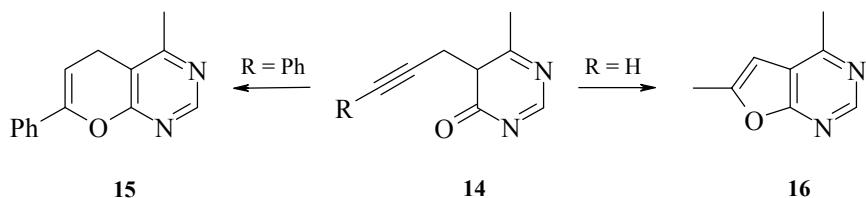
C(2)N(1)C(6)C(5) пиразинового цикла. Отщепление HC(3)N(4) (путь А) или HC(6)N(1) (путь В) приводит соответственно к [b]- и [c]-аннелированным продуктам (схема 8).

Схема 8



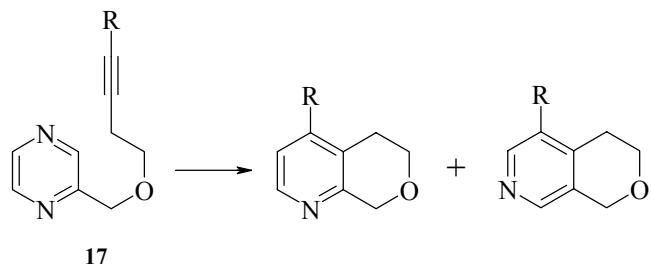
Влияние природы заместителей на строение продуктов циклизации изучено в работе [14]. Показано, что 5-(3-фенилпроп-2-инил)пирамидин **14** ( $R = \text{H}$ ) образует пиранопирамидин **15**, в то время как 5-(бут-2-инил)пирамидин **14** ( $R = \text{Me}$ ) превращается в фуропирамидин **16** (схема 9).

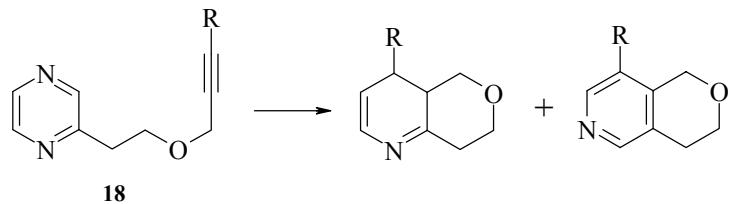
Схема 9



При изучении внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера пиразинов **17** и **18** (ундекан, 195°C), содержащих в положении 2 бутинилокси- или пропенилокси-группы, связанные с пиразиновым кольцом соответственно метиленовыми или этиленовыми фрагментами [15], установлено образование разнообразных по строению пиранопиридинов (схема 10).

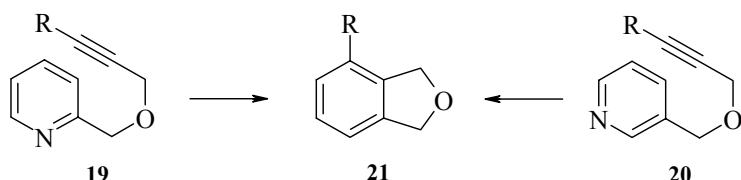
Схема 10





Пример внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера, приводящей к превращению пиридиновых оснований в ароматическое соединение, дан в работе [16]. Было установлено, что пропаргиловые эфиры 2- или 3-(гидроксиметил)пиридинов **19**, **20** при нагревании в ундекане образуют 1,3-дигидроизобензофуран **21** (схема 11).

*Схема 11*

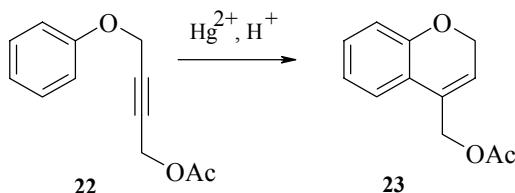


Наличие триметилсilyльной или триметилгермильной групп значительно повышает выход дигидроизобензофуранов.

Известно мало примеров проведения циклизации феноксипропинов в присутствии солей ртути. Установлено, что в условиях гидратации тройной связи по Кучерову  $C_{sp}$ -акетоксиметилзамещенный пропаргиловый эфир **22** образует 4-ацетоксиметил- $\Delta^3$ -хромен **23** [17] (схема 12).

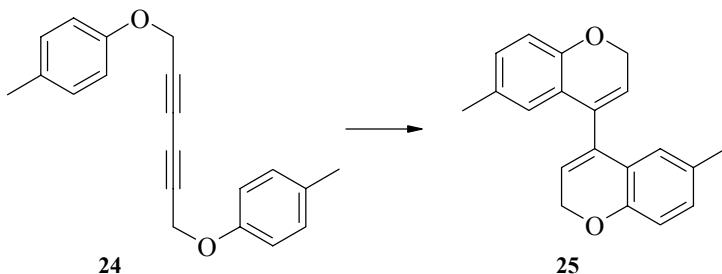
Фенилпропаргиловый эфир в этих условиях превращается в феноксиацетилен.

*Схема 12*



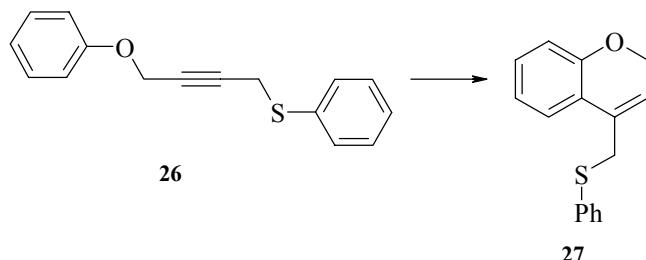
При действии красного оксида ртути в уксусной кислоте на 1,6-ди(4-метилфенокси)-2,4-гексадиин **24** образуется 6,6'-диметил-4,4'-бихромен **25** [18] (схема 13).

Схема 13



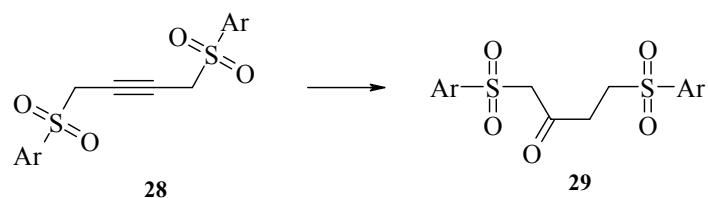
При циклизации 1-фенокси-4-(фенилтио)бут-2-ина **26** в присутствии красного оксида ртути в уксусной кислоте получен 4-(фенилтиометил)хромен **27**, а не изомерный тиохромен [19, 20] (схема 14).

Схема 14



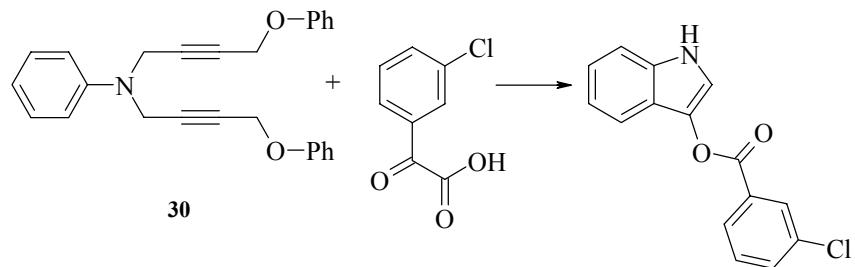
Если вместо уксусной кислоты применяют надуксусную кислоту, то образуется 4-(арилсульфометил)хромен. В этих же условиях 1,4-бис(арилсульфо)бут-2-ины **28** не превращаются в продукты циклизации, а образуют продукты нормальной гидратации тройной связи – кетоны **29** (схема 15).

Схема 15



Пример, показывающий влияние гетероатома на строение продуктов циклизации N,N-ди(4-фенокси-2-бутинил)анилина **30**, приведен в работе [21] (схема 16).

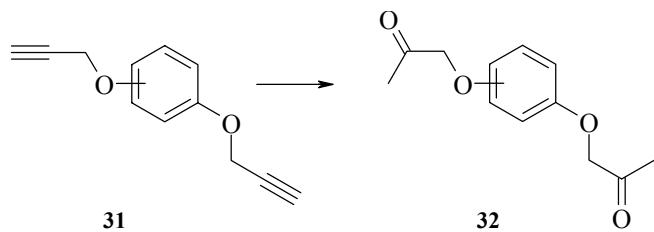
Схема 16



Показано, что 1,4-ди(фенокси)бут-2-ин в среде уксусной кислоты с участием сульфата ртути или оксида ртути превращается вベンзопиран [22].

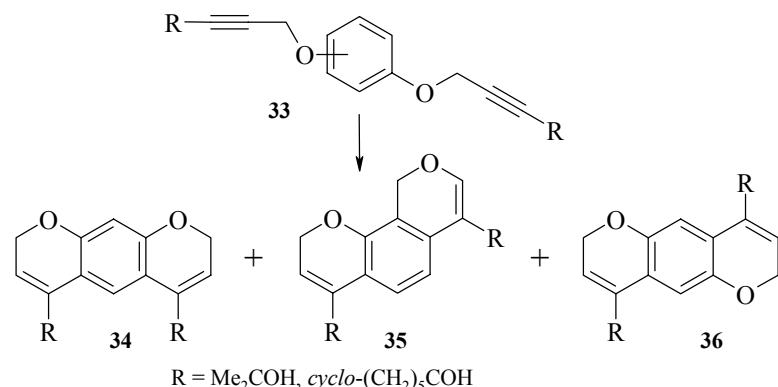
При нагревании *o*-, *m*- и *n*-ди(пропинилокси)бензолов 31 в среде разбавленной серной кислоты в присутствии сульфата ртути образуются соответствующие кетоны 32 [23] (схема 17).

Схема 17



Этот результат также был подтвержден авторами [24, 25]. Для установления влияния третичной спиртовой группы на направленность процесса гидратации исследовано поведение гликолей 33, полученных по реакции Фаворского взаимодействием *o*-, *m*- и *n*-ди(пропинилокси)бензолов с ацетоном и циклогексаноном. В отличие от дипропаргиловых эфиров соответствующие гликоли в условиях реакции Кучерова подвергаются циклизации и вместо кетолов образуются высокоплавкие кристаллические продукты –ベンзодипираны 34–36 (схема 18).

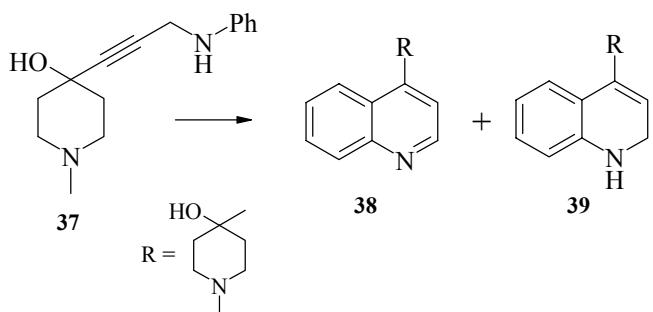
Схема 18



Гидратация исходных пропаргиловых эфиров в нормальные продукты присоединения воды по тройной связи и циклизация ди(пропинилокси)бензолсодержащих гликолов в этих условиях в производные бензодипиранов являются следствием влияния третичной спиртовой группы на направленность процессов, протекающих под действием ионов ртути в разбавленных растворах серной кислоты. В работе приведен механизм циклизации гликолов.

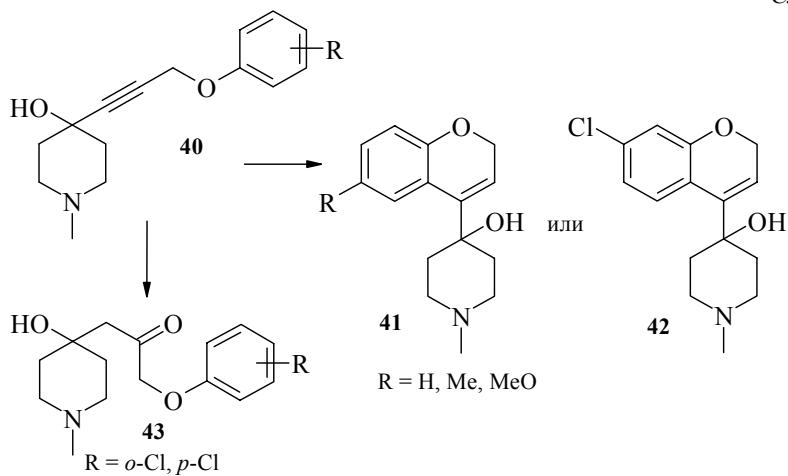
В работах [26, 27] установлено, что 1-метил-4-(3-анилинопропинил-1)пиперидол-4 **37** при нагревании в серной кислоте в присутствии каталитических количеств сульфата ртути циклизуется с образованием новых труднодоступных производных хинолина **38** и 1,2-дигидрохинолина **39** (схема 19).

Схема 19



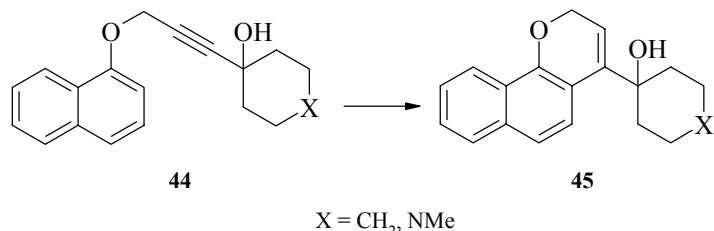
Синтезу некоторых замещенных арилоксипропинилпиперидолов и установлению влияния природы заместителя в фенильном радикале на строение продуктов гидратации по Кучерову посвящена работа [28]. (Арилоксипропинил)пиперидолы **40** с электронодонорными заместителями в *para*-положении фенильной группы и (*m*-хлорфенокси)пропинилпиперидол в условиях гидратации по Кучерову образуют продукты циклизации – бензо[1,2-*b*]пираны **41**, **42**. Пиперидолы с атомом хлора в *o*- или *n*-положении арильной группы образуют арилоксикетолы **43**, которые при нагревании подвергаются гидролизу с потерей арилоксигруппы (схема 20).

Схема 20



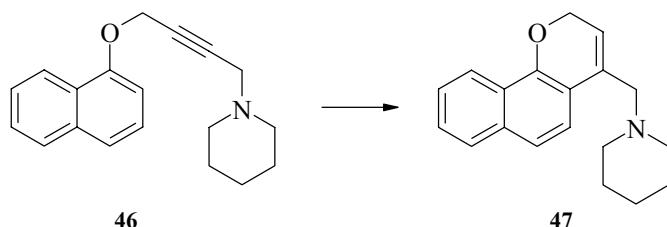
Аналогичные результаты были получены при изучении гидратации нафтоксипропинилциклогексанолов **44** ( $X = \text{CH}_2$ ) и -1-метилпиперидола **44** ( $X = \text{NMe}$ ) в 7% серной кислоте в присутствии каталитических количеств сульфата ртути приводят к образованию замещенных нафтопиранов **45** (схема 21).

*Схема 21*



Гидратация в этих же условиях 1-нафтокси-4-пиперидинобут-2-ина **46** приводит также к циклизации с образованием нафтопирана **47**, содержащего в 4 положении пиперидилметиленовый фрагмент (схема 22).

*Схема 22*



Таким образом, многолетние исследования гидратации ацетиленсодержащих спиртов и аминов показывают, что наряду с термической циклизацией разработанные нами методы каталитической циклогидратации открывают принципиальные возможности для построения кислород- и азотсодержащих гетероциклов. Планомерное изучение влияния температуры, концентрации кислоты и природы заместителей на превращения ацетиленовых спиртов и аминов позволило выявить ряд закономерностей направленности реакции (в сторону присоединения воды или с образованием гетероциклов).

### Литература

- Химия ацетиленовых соединений, под ред. Вийе Г.Г., М.: Химия, 1973.
- Успехи химии ацетиленовых соединений, под ред. Вийе Г.Г., М.: Химия, 1973.

3. Караев С.Ф., Гараева Ш.В., Мамедов Ф.В., *Химия гетероатомных пропаргильных соединений*, М.: Химия, 1993.
4. Thyagarajan B.S., Balasubramanian K.K., Rao R.B., *Tetrahedron Lett.* **1963** 21 1393.
5. Thyagarajan B.S., Balasubramanian K.K., Rao R.B., *Tetrahedron* **1965** (21) 2289.
6. Zsindely J., Schmid H., *Helv. Chim. Acta* **1968** 51 (7) 1510.
7. Majumdar K.S., Balasubramanian K.K., Rao R.B., *J. Heterocycl. Chem.* **1973** 10 (2) 159.
8. Balasubramanian K.K., Venugopalan B., *Tetrahedron Lett.* **1973** 29 2707.
9. Ariamala G., Balasubramanian K.H., *Tetrahedron Lett.* **1988** 29 (28) 3487.
10. Rodighiero P., Manzini P., Pastorini C., et al., *Tetrahedron* **1987** 24 (2) 485.
11. Prasunamba P.L., Srimannarayana G., *Indian J. Chem., Sect. B* **1989** 28 (1) 71.
12. Majumdar K.S., Das D.P., Khan A.T., *Synth. Commun.* **1988** 18 (16–17) 2027.
13. De Bie D.A., Ostrowicz A., Geurtsen G., Van der Plas H.C., *Tetrahedron* **1988** 44 (10) 2977.
14. Cshulte K.E., Reisch J., Mock A., Kander K.H., *Arch. Pharm.* **1963** 296 235.
15. Biedrzycki M., De Bie D.A., Van der Plas H.C., *Tetrahedron Lett.* **1989** 45 (19) 6211.
16. Biedrzycki M., De Bie D.A., Van der Plas H.C., *Tetrahedron Lett.* **1990** 46 (2) 607.
17. Караев С.Ф., Гараева Ш.В., Сладков А.М., *Успехи химии* **1984** 53 (5) 853.
18. Balasubramanian K.K., Reddy K.V., Nagarajan R.A., *Tetrahedron Lett.* **1973** 50 5003.
19. Viola A., Collins J.J., Fillipp N., *Tetrahedron Lett.* **1981** 37 (22) 3765.
20. Thyagarajan B.S., Majumdar K.C., Bates D.K., *J. Heterocycl. Chem.* **1975** 12 (1) 59.
21. Thyagarajan B.S., Majumdar K.C., *J. Heterocycl. Chem.* **1975** 12 (1) 43.
22. Majumdar K.C., Thyagarajan B.S., *J. Heterocycl. Chem.* **1972** 9 (3) 489.
23. Фаворский А.Е., Скосаревский М.П., *Избр. пр. А.Е. Фаворского*, М.: АН СССР, 1961, с. 215.
24. Ержанов К.Б., Садыков Т., Пралиев С.Д., *ЖОрХ* **1983** 19 (12) 2627.
25. Садыков Т., Ержанов К.Б., Басымбеков М.Б., Пралиев С.Д., *Изв. АН КазССР, Сер. хим.* **1988** (1) 63.
26. Садыков Т., Колхосова С.С., Басымбеков М.Б., Ержанов К.Б., *ХГС* **1985** (4) 563.
27. Ержанов К.Б., Колхосова С.С., Садыков Т., *ЖОрХ* **1989** 25 (8) 1729.
28. Басымбеков М.Б., Садыков Т.С., Адильбеков С.Т. и др., *Изв. АН РК, Сер. хим.* **1992** (4) 50.
29. Курманкулов Н.Б., *Дисс. канд. хим. наук*, Алматы, 1998.

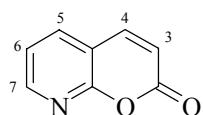
## Химия азакумаринов

Журавель И.А.<sup>1</sup>, Карасёв А.А.<sup>2</sup>, Коваленко С.Н.<sup>1</sup>, Черных В.П.<sup>1</sup>

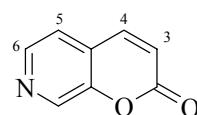
<sup>1</sup>Национальная фармацевтическая академия Украины  
61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53

<sup>2</sup>НИИ химии Харьковского Национального университета им. В.Н. Каразина  
61077, Харьков, пл. Свободы, 4

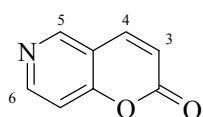
Кумарины ( $2H$ -1-бензопираноны,  $2H$ -хромен-2-оны), в которых одна или несколько CH-групп замещены на атомы азота, называют азакумаринами. К этому классу соединений относятся и  $2H$ -1,3-, и  $2H$ -1,4-бензоксазин-2-оны (3- и 4-азакумарины), однако в настоящем обзоре мы остановимся лишь на  $2H$ -пиран-2-онах, гетероаннелированных по связи C(5)-C(6) с шестичленными азотсодержащими гетероциклами. На сегодня химия азакумаринов фактически представлена структурами семи типов:



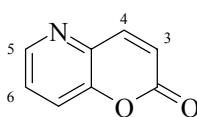
$2H$ -пирано[2,3-*b*]пиридин-2-он



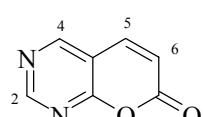
$2H$ -пирано[2,3-*c*]пиридин-2-он



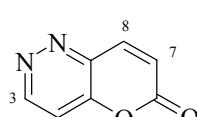
$2H$ -пирано[3,2-*c*]пиридин-2-он



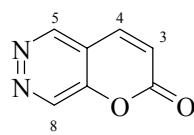
$2H$ -пирано[3,2-*b*]пиридин-2-он



$7H$ -пирано[2,3-*d*]пиримидин-7-он



$6H$ -пирано[3,2-*c*]пиридазин-6-он



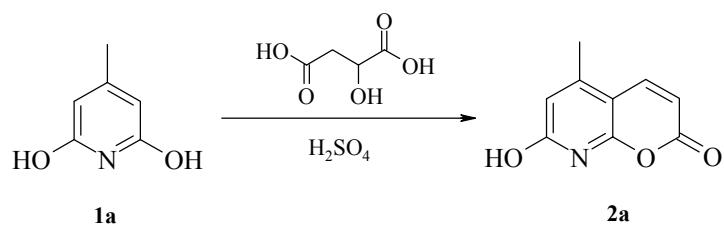
$2H$ -пирано[2,3-*d*]пиридазин-2-он

Для синтеза азакумаринов, как правило, применимы способы получения кумаринов, однако основный характер исходных соединений в большинстве случаев требует внесения корректиров в методики синтеза.

### Реакция Пехмана

Наиболее широко в синтезе азааналогов кумаринов используются различные модификации реакции Пехмана. Взаимодействие гидроксипроизводных шестичленных азотсодержащих гетероциклов с яблочной кислотой или с эфирами  $\beta$ -кетокислот в присутствии катализаторов позволяет получать азакумарины с алкильными и арильными заместителями в положениях 3 и 4 пиранонового фрагмента. Первый представитель азакумаринов – 7-гидрокси-5-метил-8-азакумарин **2a** – был синтезирован в 1934 году [1] взаимодействием 2,6-дигидрокси-4-метилпиридины **1a** и яблочной кислоты в присутствии концентрированной  $H_2SO_4$  при 100°C (схема 1).

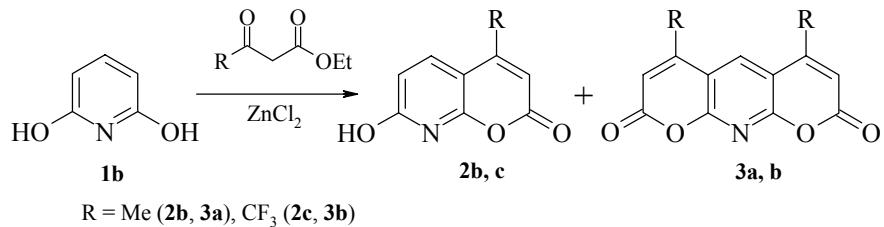
Схема 1



Аналогично из 2,6-дигидроксирицина **1b** получен 7-гидрокси-8-азакумарин **2b**, хотя и с низким выходом – 8% [2]. Попытки провести реакцию сульфатов 2-гидрокси- и 2,6-дигидроксирицина с ацетоуксусным эфиром в присутствии концентрированной  $H_2SO_4$  или  $ZnCl_2$  оказались безуспешными. Такой результат автор [2] объясняет возможностью разложения солей при температуре выше 100°C или же образованием стабильных комплексов пиридинов с катализатором. По мнению Моффетта [3], в условиях реакции Пехмана происходит протонирование пиридинового азота, что существенно снижает реакционную способность субстрата в реакциях электрофильного замещения.

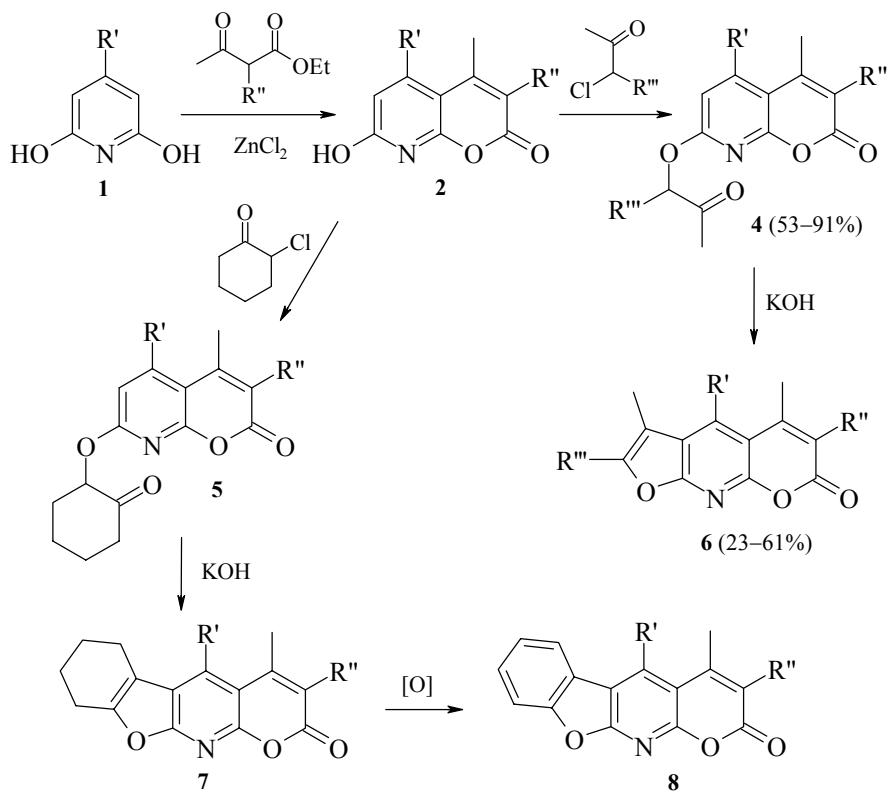
При проведении реакции 2,6-дигидроксирицина **1b** с ацетоуксусным эфиром установлено, что кроме азакумарина **2b** (15%) образуется незначительное количество продукта бисприсоединения – 4,6-диметил-2,8-диоксо-2*H*,8*H*-10-аза-бензо[1,2-*b*:5,4-*b*]дипирана **3a**. Соответствующее 4,6-бис(трифторметил)замещенное **3b** становится основным продуктом реакции (50%) в случае использования трифторацетоуксусного эфира [4] (схема 2).

Схема 2



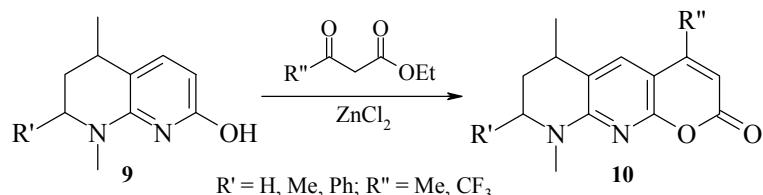
7-Гидрокси-8-азакумарины типа **2**, полученные конденсацией 2,6-дигидрокси-пиридина **1b** и 2,6-дигидрокси-4-метилпиридины **1a** с ацетоуксусным и метилацетоуксусным эфирами при нагревании в присутствии ZnCl<sub>2</sub>, далее после превращения в кетоэфиры **4**, **5** были использованы в синтезе азапсораленов **6–8** [5, 6] (схема 3).

Схема 3



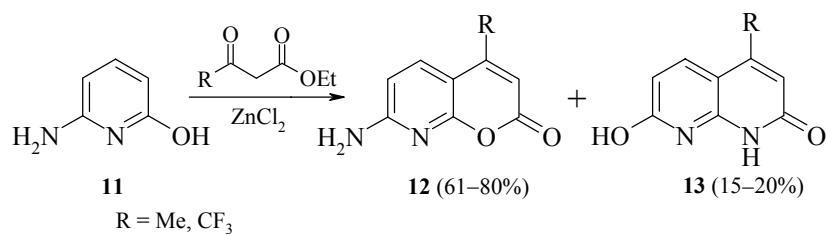
Взаимодействием замещенных 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинов **9** с эфирами ацетоуксусной и трифторацетоуксусной кислот получены замещенные 2-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*b*][1,8]нафтиридины **10** (11–95%) [7] (схема 4).

Схема 4



Из 2-алкиламино-, 2-диалкиламино- и 2-морфолино-6-гидроксиридинов по реакции Пехмана получен ряд 8-азакумаринов. В случае 2-амино-6-гидроксиридинов со свободной аминогруппой **11** образуется смесь азакумаринов **12** и нафтиридинов **13** [4] (схема 5).

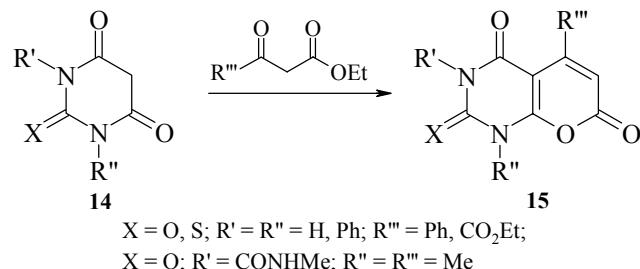
Схема 5



Защита аминогруппы действием этилхлорформиата позволяет получать конечный продукт **12** с выходом 63% без примеси изомера **13** [4]. 7-Амино-8-азакумарины **10**, **12** предложено использовать в качестве флуоресцентных красителей для электролюминесцентных элементов [8].

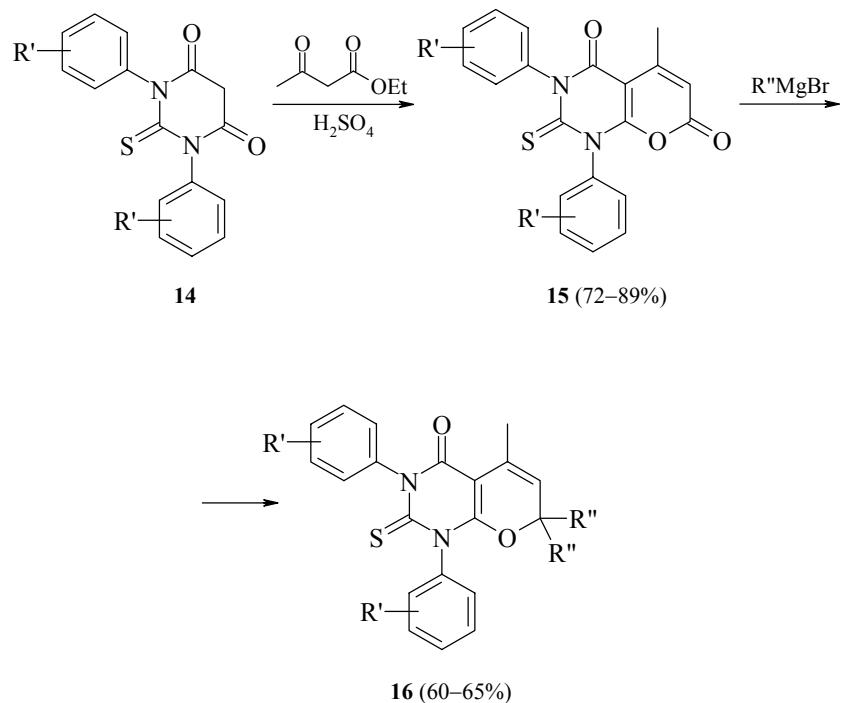
При нагревании производных барбитуревой и тиобарбитуревой кислоты **14** с ацетоуксусным эфиром [9], бензоилуксусным эфиром и диэтиловым эфиром 2-кетоянтарной кислоты [10] получен ряд 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиrimидин-2,4,7(1*H*, 3*H*)-трионов **15** (схема 6).

Схема 6



Конденсация 1,3-диарилтиобарбитуровых кислот **14** с ацетоуксусным эфиром приводит к 1,3-диарил-1,2,3,4-тетрагидро-5-метил-4,7-диоксо-2-тиоксо-7*H*-пирано-[2,3-*d*]пirimидинам **15**, обработкой которых реактивами Гриньара были получены 7,7-дialkилзамещенные **16**, проявляющие антибактериальную и противогрибковую активность [11, 12] (схема 7).

*Схема 7*

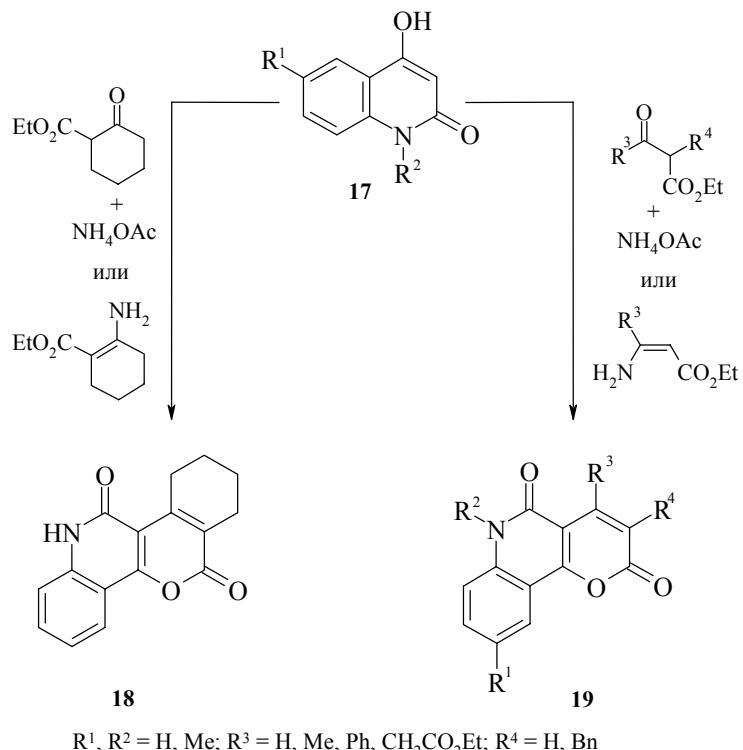


R' = H, 2-Me, 3-Me, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-OMe, 3-OMe, 4-OMe; R'' = Me, Et

## Модификация Каппе–Майера

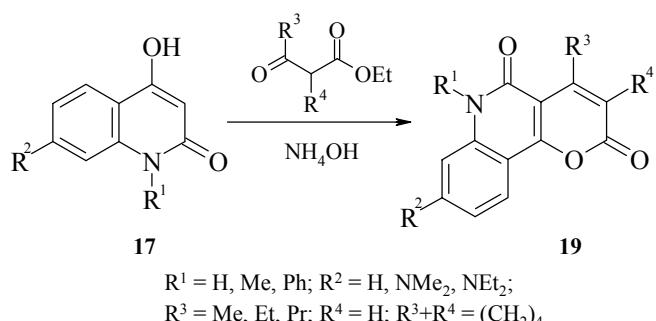
На примере превращения 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-онов **17** в тетрациклические и трициклические 6-азакумарины **18** и **19** предложена модификация реакции Пехмана с использованием как эфиров  $\beta$ -кетокислот и ацетата аммония, так и готовых енаминов: эфиров  $\beta$ -аминокротоновой,  $\beta$ -диметиламиноакриловой или 2-аминоциклогексен-1-карбоновой кислот [13, 14, 15] (схема 8).

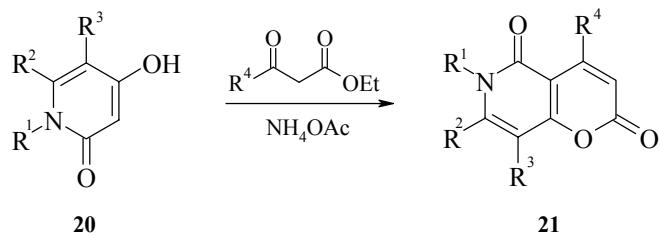
Схема 8



Замещенные 2-пиридоны **20** и 2-хинолоны типа **17** были использованы для получения новых конденсированных гетероциклических систем **19**, **21** – производных 6-азакумарина, обладающих интенсивной флуоресценцией [16] (схема 9).

Схема 9



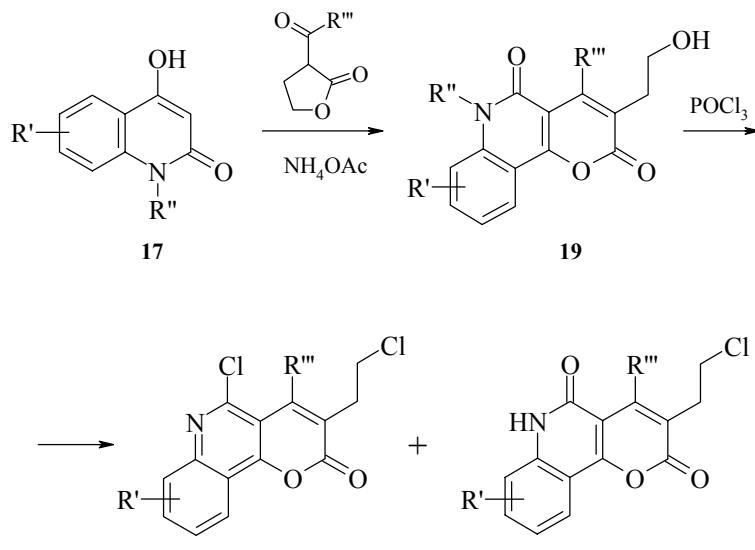


$$R^1 = R^3 = H; R^2 = Me; R^1+R^2 = (CH_2)_3;$$

$$R^2+R^3 = (CH_2)_4; R^4 = Me, CH_3OMe$$

Реакцией 4-гидрокси-2(*1H*)хинолонов **17** с циклическими  $\beta$ -кетоэфирами –  $\alpha$ -ацетилбутиrolактоном или  $\alpha$ -формилбутиrolактоном – в присутствии ацетата аммония с выходами 70–85% синтезированы пирано[3,2-*c*]хинолин-2,5(6*H*)-дионы **19**, из которых при действии хлорокиси фосфора получены дихлорпроизводные **22** или смесь продуктов **22** и **23**, разделяемая хроматографически [17] (схема 10).

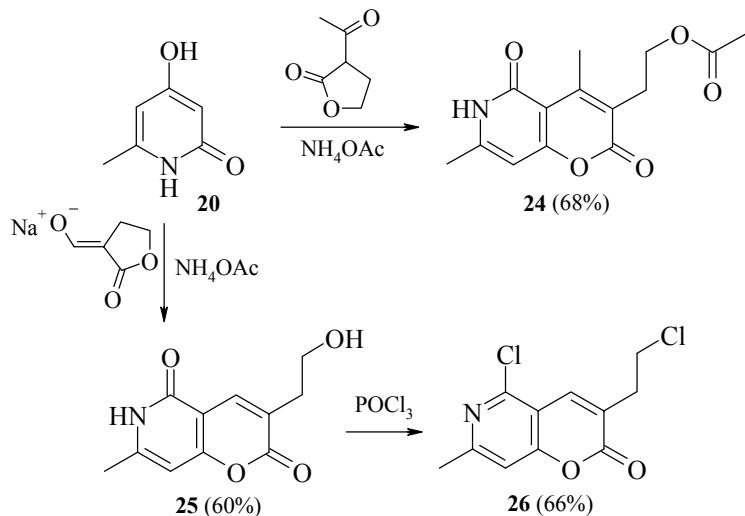
*Схема 10*



$R' = H, 6 Cl, 8 Me$ ;  $R'' = H, Me$ ;  $R''' = H, Me$

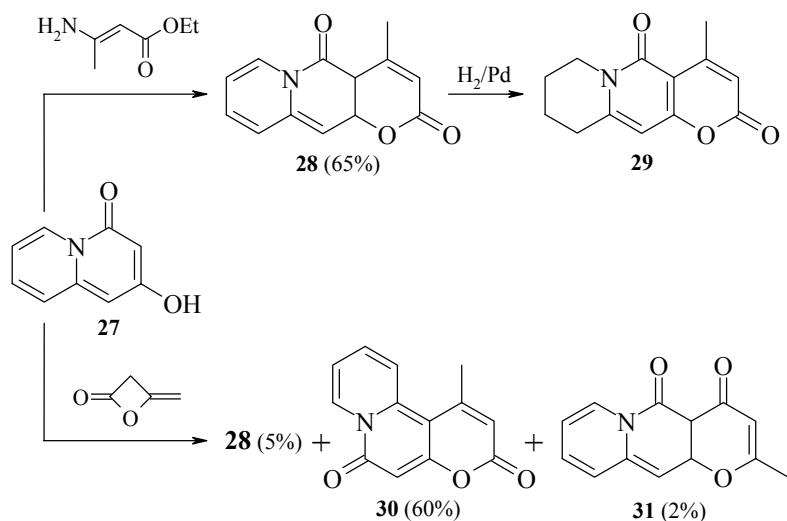
Аналогичные превращения в 6-азакумарины **24–26** описаны и для 6-метил-4-гидрокси-2(*H*)пирилона типа **20** [17] (схема 11).

Схема 11



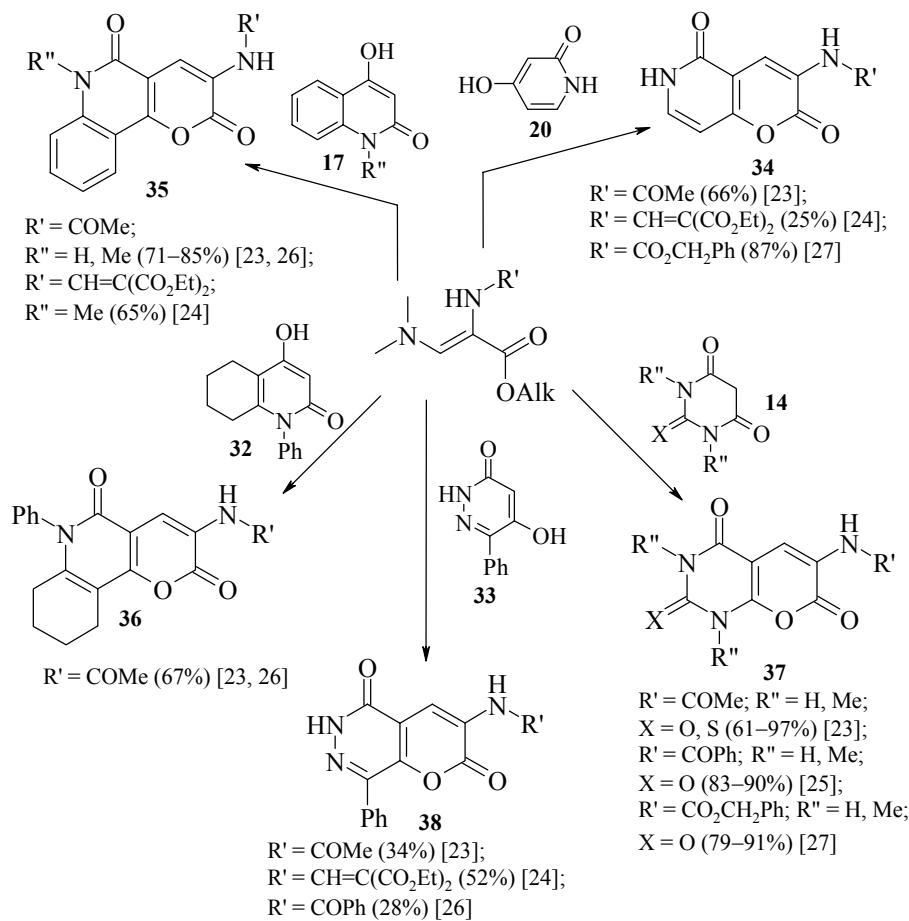
Взаимодействие 2-гидрокси-4*H*-хинолизин-4-она **27** с этиловым эфиром  $\beta$ -аминоакротоновой кислоты приводит к линейно аннелированному 4-метил-2,5-диоксо-2*H*,5*H*-пирано[2,3-*b*]хинолизину **28**, который при каталитическом восстановлении превращается в 7,8,9,10-тетрагидропроизводное **29** (82%) [18]. Хинолизин **28** также образуется в качестве побочного продукта в реакции соединения **27** с дикетеном, основным продуктом которой является 1-метил-3,6-диоксо-3*H*,6*H*-пирано-[3,2-*a*]хинолизин **30**, а в качестве незначительной примеси образуется изомерная [2,3-*b*]-аннелированная система **31** (схема 12).

Схема 12



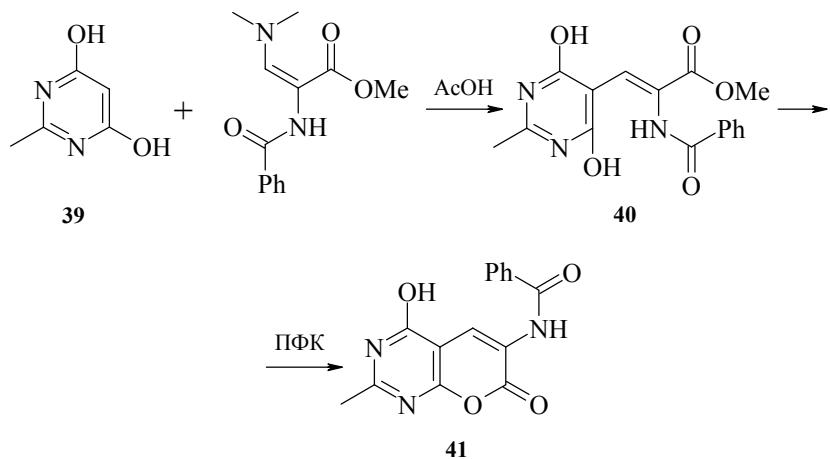
Вместо эфиров  $\beta$ -кетокислот в реакции Пехмана можно использовать формилпроизводные СН-кислот или такие их синтетические эквиваленты, как этоксиметиленмалононитрил [19], эфиры этоксиметиленмалоновой [20], этоксиметиленциануксусной [21] и N,N-диметиламинометиленмалоновой кислот [22]. Взаимодействием 4-гидроксицирпидин-2(1*H*)-онов **20**, N-замещенных 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-онов **17** и их 5,6,7,8-тетрагидропроизводных **32**, производных барбитуровых и тиобарбитуровых кислот **14**, 5-гидрокси-6-фенилпиридазин-3(2*H*)-она **33** с (*Z*)-2-ацетиламино-3-диметиламино- [23], (*Z*)-2-[*(2,2*-бис-этокси)карбонил]винил]амино- [24], 2-бензоиламино-3-диметиламино- [25, 26] и (2-бензилокси)карбонил)амино-3-диметиламиноакриловой кислотами [27] получены 3-N-замещенные 2*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-2,5-дионы **34**, 2*H*-пирано[3,2-*c*]хинолин-2,5-дионы **35**, **36**, 7*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-7-оны **37**, 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиридазин-2,5-дионы **38** (схема 13). Конденсацию проводят в уксусной кислоте или без растворителя при нагревании реагентов в течение 1–2 ч.

Схема 13



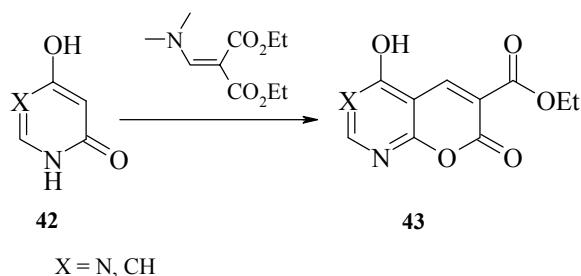
4,6-Дигидрокси-2-метилпиримидин **39** в этой реакции менее активен, чем производные барбитуровой кислоты [28]. Кроме того, при его взаимодействии с 2-бензоиламино-3-диметиламиноакриловой кислотой удалось выделить нециклический интермедиат **40** (57%), который при нагревании с полифосфорной кислотой циклизуется в производное 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидина **41** (71%) (схема 14).

Схема 14



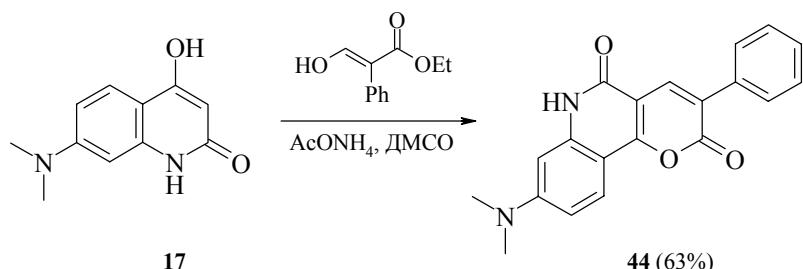
Диэтиловый эфир N,N-диметиламинометиленмалоновой кислоты при нагревании в течение 3 часов в уксусной кислоте с урацилом (**42**, X = N) или с 4-гидроксипиридин-2(2*H*)-оном (**42**, X = CH) образует соответствующие азакумарины **43** с выходами 53% (X = N) и 94% (X = CH) [22] (схема 15).

Схема 15



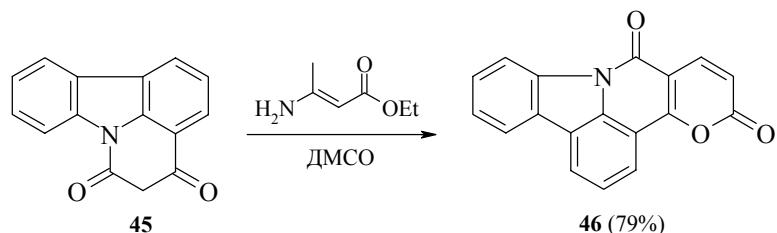
В реакции 4-гидрокси-7-N,N-диметиламинохинолин-2(1*H*)-она **17** с эфиром 2-фенилакриловой кислоты получен 8-(N,N-диметиламино)-3-фенил-2*H*-пирано-[3,2-*c*]хинолин-2,5(6*H*)-дион **44**, обладающий интенсивной флуоресценцией ( $\lambda_{\text{max}}$  515 нм) [16] (схема 16).

Схема 16



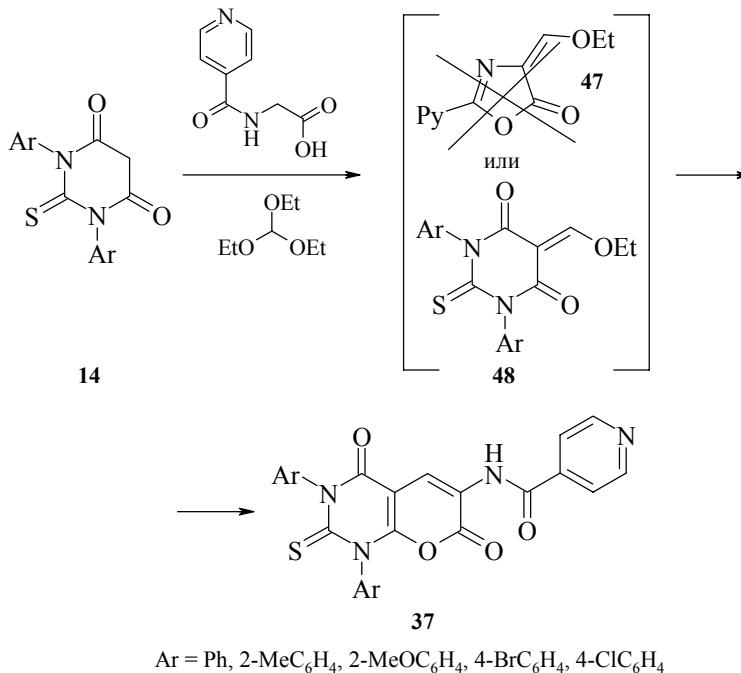
При термической конденсации карбазола **45** с эфиром  $\beta$ -аминокротоновой кислоты получен 4-метил-5-оксо-5*H*-пиридо[3,2,1-*j,k*]карбазол **46** ( $\lambda_{\max}$  432 нм) [16], который обладает свойствами оптического отбеливателя (схема 17).

Схема 17



Предложен удобный синтез 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиrimидин-2,4,7-(1*H,3H*)-трионов **37** (14–85%) трехкомпонентной конденсацией производных барбитуроевой кислоты **14**, N-ацилглицинов и C<sub>1</sub>-сintonов (триэтилортормиата, диэтоксиметилацетата или диметилацетала N,N-диметилформамида) в уксусном ангидриде [29, 30, 31]. На примере реакции 1,3-диарилтиобарбитуроевой кислоты с гиппуровой кислотой и триэтилортормиатом изучен механизм процесса и рассмотрены возможные его каналы. По первому из них гиппуровая кислота дает с ортоэфирам 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)оксазолон **47**, который затем взаимодействует с производными барбитуроевой кислоты **14**, образуя конечный продукт **37**. По второму варианту вначале образуются 5-формилпроизводные барбитуроевой кислоты **48**, а затем происходит циклопонденсация с гиппуровой кислотой. Установлено, что реализуется второй путь [32] (схема 18).

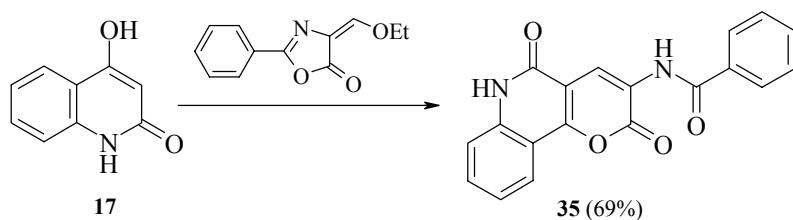
Схема 18



$\text{Ar} = \text{Ph}, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

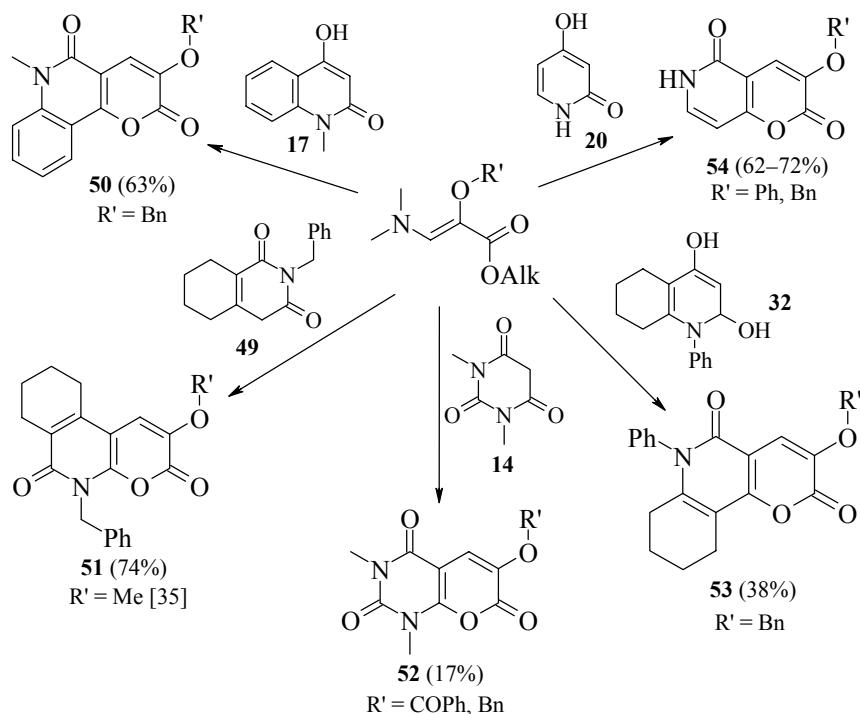
Однако, другими авторами сообщается о проведении реакции барбитуровой и 1,3-диметилбарбитуровой кислот с 4-этоксиметилен-2-фенил-5(*4H*)-оксазолоном с получением 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиrimидин-2,4,7-(1*H*,3*H*)-трионов [33]. Реакция проходит как в кислой среде (кипение в уксусной кислоте), так и в основных растворителях (смесь этанола и триэтиламина при комнатной температуре или смесь пиридина и триэтиламина при кипении). Подобная реакция с 4-гидроксиинолин-2(1*H*)-оном **17** протекает только в смеси пиридина и триэтиламина. Методом ПМР-спектроскопии авторы подтвердили образование ангулярного изомера **35** (схема 19).

Схема 19



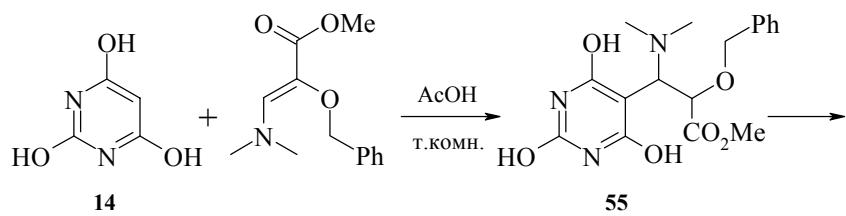
Реакциями эфиров 2-гидроксизамещенных 3-диметиламиноакриловых кислот с соединениями **14**, **17**, **20**, **32** и **49** получены 3-R-оксиазакумарины **50–54** [34, 35] (схема 20).

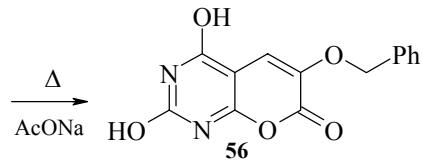
Схема 20



При обработке 3-бензилоксипроизводных **50**, **52**, **54** смесью ДМФА и диоксана (1 : 1) в присутствии Pd в автоклаве происходит дебензилирование с образованием 3-гидроксиазакумаринов (73–98%) [34]. Реакция метилового эфира 2-бензилокси-3-диметиламиноакриловой кислоты с барбитуревой кислотой **14** изучена более подробно. Авторами [34] установлено, что при комнатной температуре в среде уксусной кислоты образуется соль метилового эфира 3-диметиламино-2-гидрокси-3-(2,4,6-тригидроксипиримидин-5-ил)пропионовой кислоты **55** с барбитуревой кислотой, которая при кипячении в присутствии ацетата натрия отщепляет диметиламин и циклизуется в 6-бензилокси-2,4-дигидрокси-7*H*-пирано-[2,3-*d*]пиримидин-7-он **56** (схема 21).

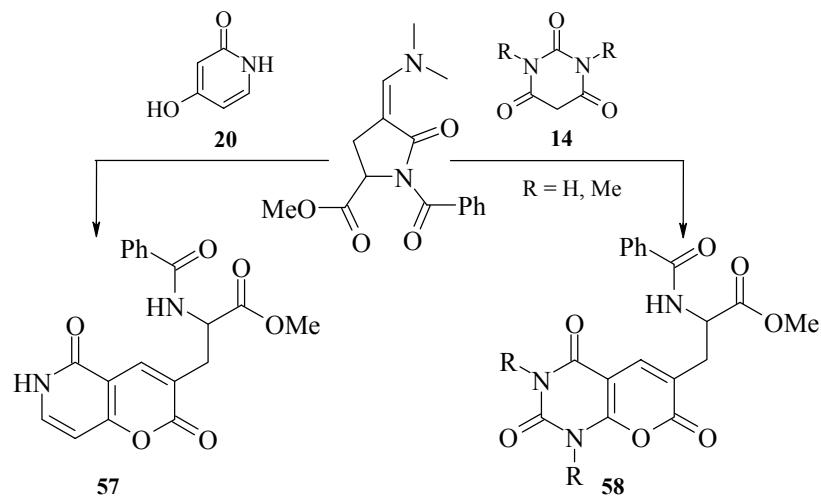
Схема 21





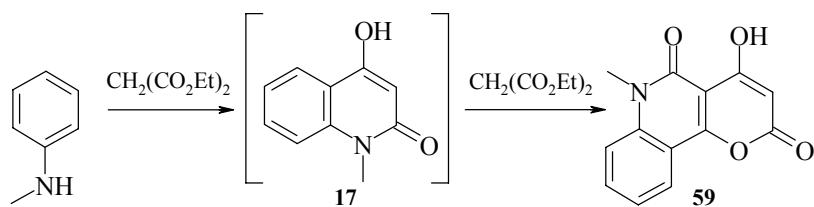
Взаимодействием 4-гидроксипиридин-2(2*H*)-она **20** или производных барбитуровой кислоты **14** с эфиром 1-бензоил-4-диметиламинометилен-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты получены 3-алкилкумарины **57**, **58** [36] (схема 22).

*Схема 22*



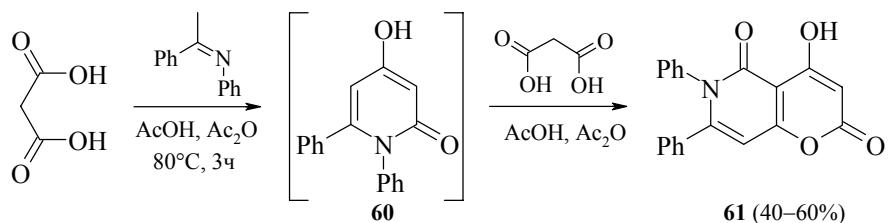
Одним из лучших методов получения 4-гидроксиазакумаринов является термическая конденсация гидроксипроизводных азотсодержащих гетероциклов, например 4-гидрокси-2*H*-хинолин-2-онов [37], и эфиров малоновой кислоты. В частности, известен одностадийный вариант синтеза пиранохинолина **59** из N-моноалкиланилина и малонового эфира [37–40] (схема 23).

*Схема 23*



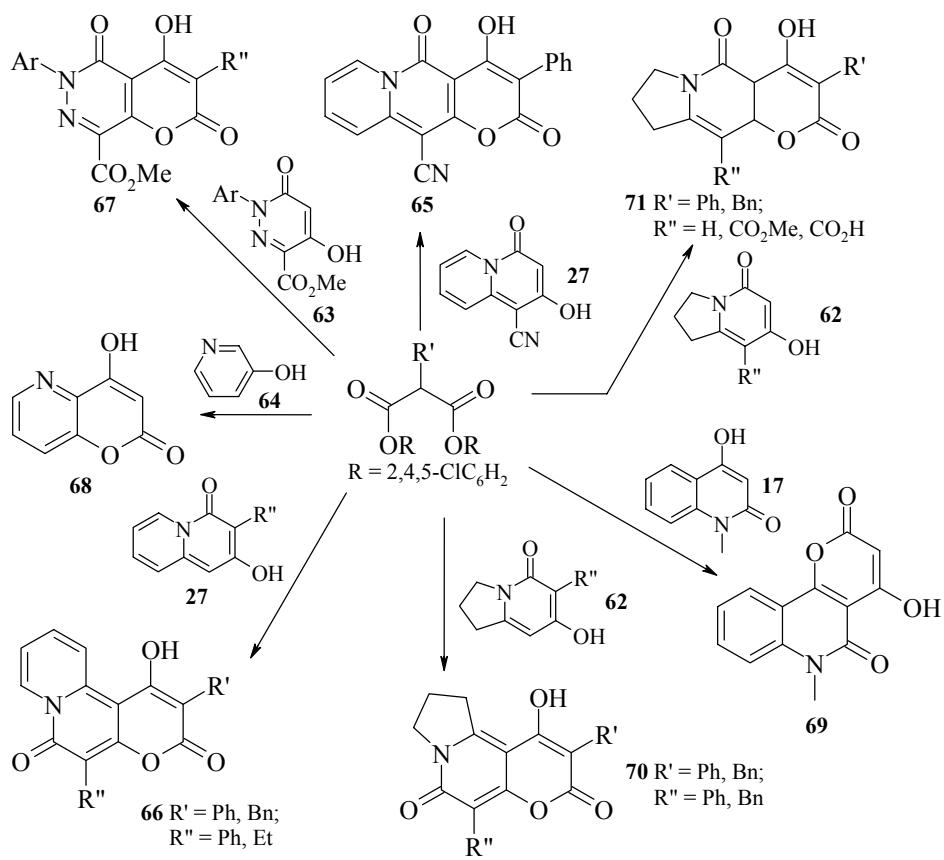
Смесь малоновой кислоты, уксусного ангидрида и анилида ацетофенона в уксусной кислоте образует *in situ* интермедиат **60**, который в избытке малоновой кислоты превращается в 4-гидрокси-6,7-дифенилпирано[3,2-*c*]пиридин-2,5(6*H*)-дион **61** (43%) [41] (схема 24).

*Схема 24*



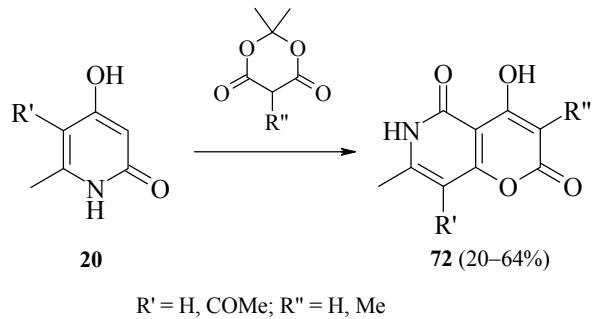
Взаимодействие гидроксипроизводных азотсодержащих гетероциклов 17, 27, 62–64 с ди-(2,4,6-трихлорфенил)малоновыми эфирами использовали для получения замещенных 4-гидроксиазакумаринов 65–71 (65–90%) [18, 42–45] (схема 25).

*Схема 25*



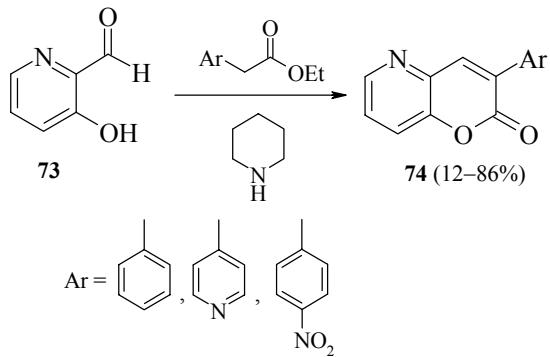
Описан синтез замещенных 4-гидрокси-5,6-дигидро-2*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-2,5-дионов **72** взаимодействием 4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1*H*)-онов **20** с кислотами Мельдрума при нагревании в этаноле [46] (схема 26).

Схема 26



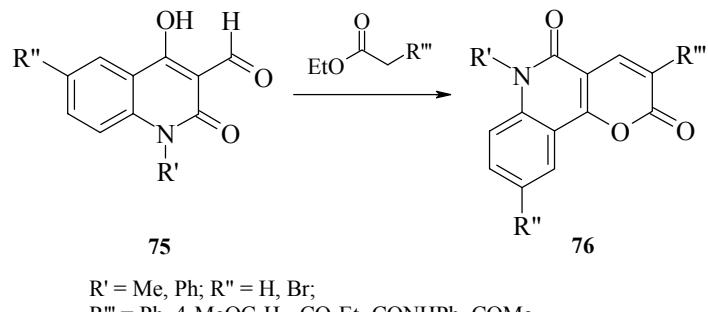
Для получения азакумаринов с заместителями в положении 3 обычно используют реакцию Кневенагеля: взаимодействие гидроксиальдегидов пиридина с метиленактивными соединениями в присутствии пиперидина. Моффетт [3] получил ряд 5-азакумаринов с арильными и гетарильными заместителями **74** при действии эфиров арил- и пиридилюксусных кислот на 3-гидрокси-2-формилпиридин **73** (схема 27). 3-Гидрокси-6-метил-2-формилпиридин с цианацетамидом и тиоцианоцетамидом образует амид и тиоамид 6-метил-5-азакумарин-3-карбоновой кислоты (24–26%) [47].

Схема 27



Исходя из 3-формил-4-гидроксихинолин-2(2*H*)-онов **75** и эфиров замещенных уксусных кислот, получены производные 6-азакумарина **76** [48] (схема 28).

Схема 28

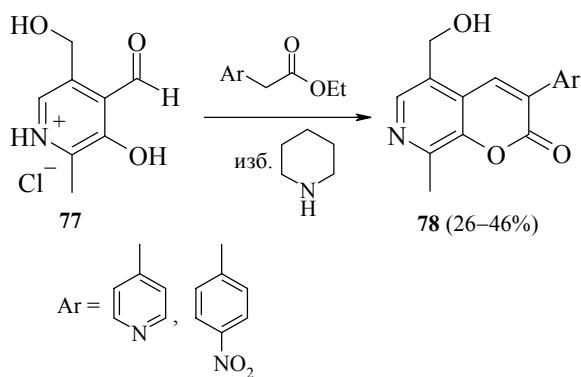


R' = Me, Ph; R'' = H, Br;  
R''' = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>Et, CONHPh, COMe

3-Ацетил-4-гидроксихинолин-N-метилхинолин-2(1*H*)-он в реакции с малононитрилом образует соответствующий 6-азакумарин [49].

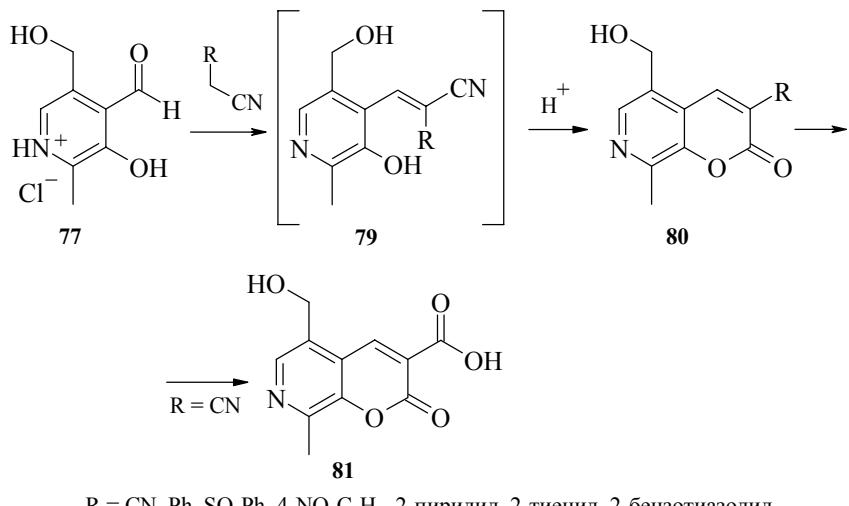
Серия работ проведена с использованием пиридоксала **77**. Обычно в реакцию вводят его хлористоводородную соль, поэтому необходим избыток пиперидина [3] (схема 29).

Схема 29



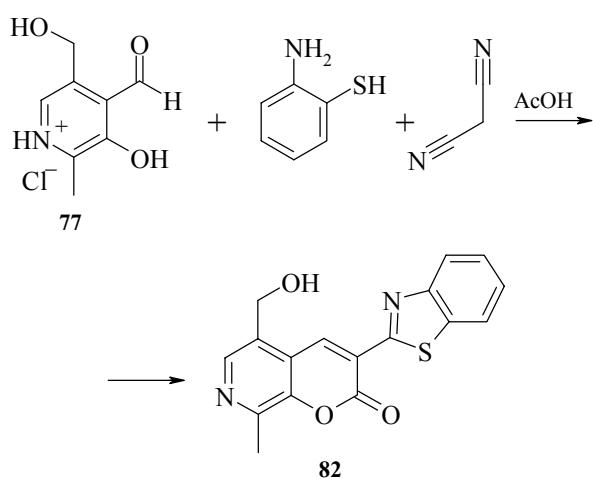
Ряд 3-замещенных 5-гидроксиметил-7-азакумаринов **80** получен реакцией Кневенагеля из пиридоксала **77** и ацетонитрила в одну стадию в водной среде. Реакцию проводили в гетерогенной фазе (рН 8.3–13.4; 20°C или 90°C), при этом выходы значительно выше (70–95%), чем в гомогенной спиртовой среде. Промежуточные пиридилацрилонитрилы **79** не были выделены, при подкислении смеси они сразу превращаются в 7-азакумарины **80**, из 3-цианозамещенного соединения получена карбоновая кислота **81** [50] (схема 30).

Схема 30



Реакцию с гидрофобными нитрилами ( $R = \text{Ph, 4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{ 2-тиенил, 2-бензотиазолил}$ ) проводили в присутствии катализитических количеств бромида цетилтри-метиламмония. Особого внимания заслуживает одностадийный синтез 3-(2-бензотиазолил)-7-азакумарина **82** (схема 31).

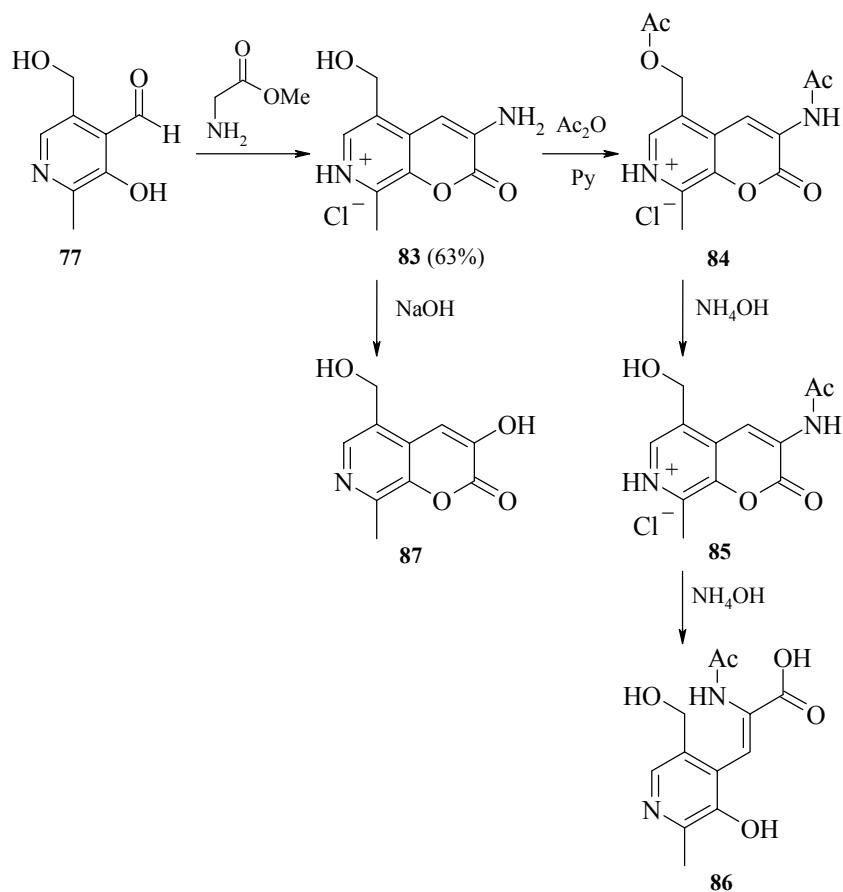
Схема 31



Предметом интенсивных исследований в качестве удобных моделей реакций фосфата пиритоксала с ферментами являлось взаимодействие пиритоксала с аминокислотами. Более подробно [51] изучена реакция пиритоксала **77** с метило-

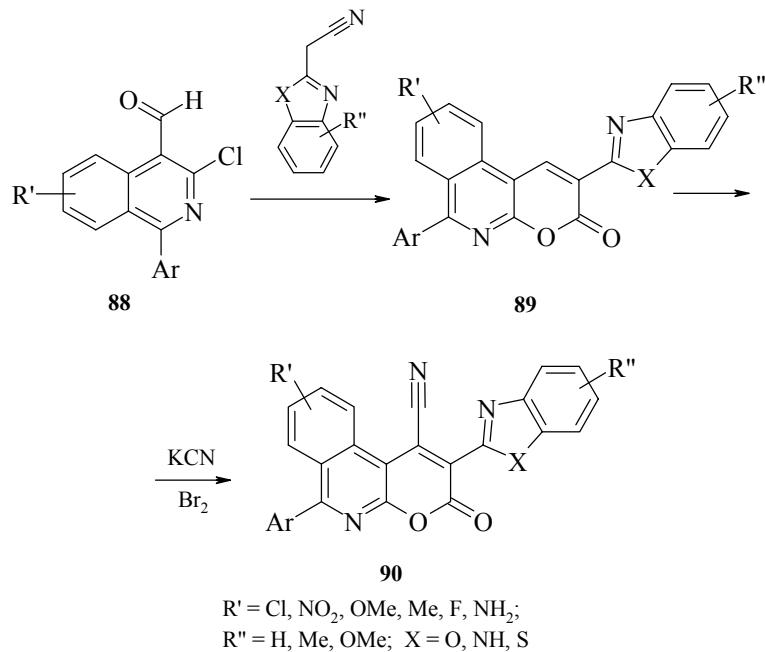
вым эфиром глицина в пиридине, которая может протекать как с образованием альдимина, так и 3-амино-7-азакумарина **83**. Ацетилирование последнего дает диацетильное производное **84**, которое возможно селективно деацетилировать. При обработкеmonoацетильного производного **85** концентрированным раствором аммиака раскрывается лактонный цикл и образуется N-ацетил-2-( $\alpha^4$ -пиридоксалиден)глицин **86**. Азакумарин **83** под действием 1N NaOH дезаминируется до кетокислоты, которая легко замыкает лактонный цикл, превращаясь в 3-гидрокси-7-азакумарин **87** (схема 32).

Схема 32



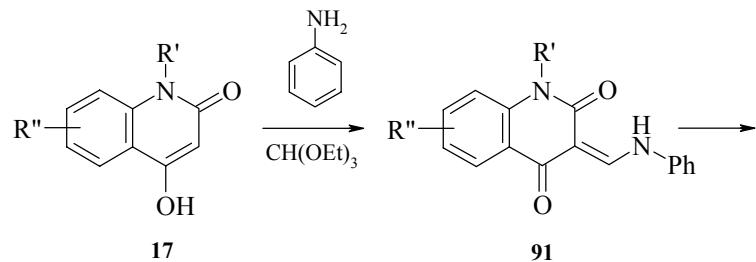
В реакцию Кневенагеля с гетарилацетонитрилами вводили 1-арил-3-хлор-4-формилизохинолины **88**. Синтезированные 3-гетарил-6-арил-3*H*-пирано[2,3-*c*]-изохинолин-3-оны **89** (63–71%) использовали для получения 4-цианопроизводных **90**, предложенных в качестве красителей синтетических волокон [52] (схема 33).

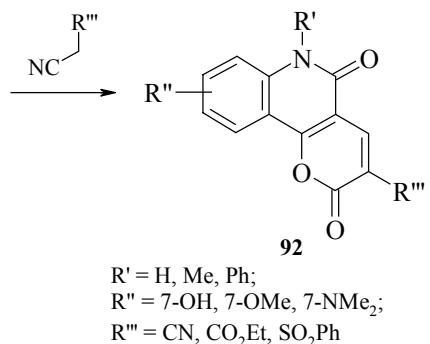
Схема 33



Серия работ посвящена получению конденсированных 2*H*-пиран-2-онов исходя из арилденпроизводных, получаемых совместным действием ортомуравьиного эфира и анилина на 1,3-дикарбонильные соединения. Реакцию проводят в ледяной уксусной кислоте или в ДМФА в присутствии сильных оснований (*t*-BuOK или KOH). Так, 4-гидроксихинолин-2-оны **17** при нагревании с эквимолярным количеством анилина и 1.5 избытком ортоэфира образуют 3-анилинометилен-хинолин-2,4(2*H*,4*H*)-дионы **91**, которые в реакции с нитрилами превращаются в соответствующие пиренохинолоны **92** (34–93%). При этом остаток анилина замещается на карбанион нитрила, и при подкислении замыкается пирановый цикл [20, 53–56] (схема 34).

Схема 34

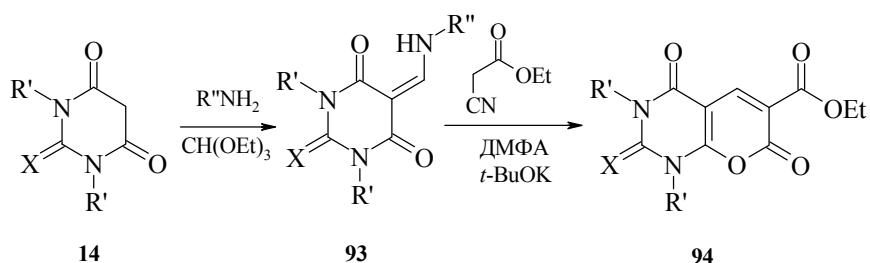




$R' = H, Me, Ph;$   
 $R'' = 7\text{-OH}, 7\text{-OMe}, 7\text{-NMe}_2;$   
 $R''' = CN, CO_2Et, SO_2Ph$

Аналогично протекает реакция производных тиоуреидометиленбарбитуровых кислот **93** с циануксусным эфиром [57] и анилинометиленбарбитуровых кислот с метиленактивными нитрилами [58] в присутствии *трет*-бutoксикалия, в результате которой образуются 1,3-диарил-6-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидро-4-оксо-7*H*-пирано[2,3-*d*]пиrimидин-7-оны **94** (62–72%) (схема 35).

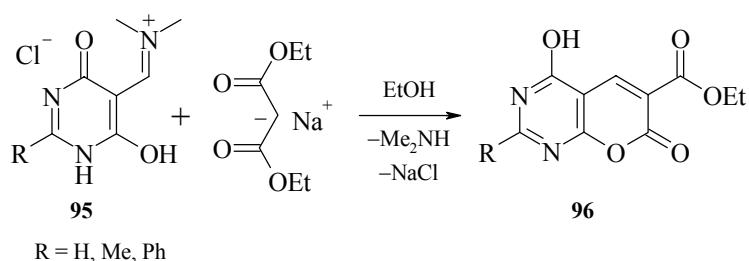
Схема 35



$R' = Ph, 2\text{-OMeC}_6H_4, 2\text{-MeC}_6H_4, 4\text{-ClC}_6H_4, 4\text{-MeC}_6H_4;$   
 $R'' = CSNH_2, Ph; X = O, S$

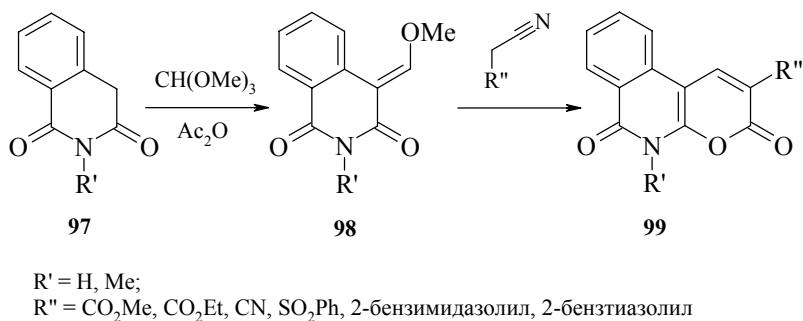
Хлориды N,N-диметил-N-(6-оксо-4-гидрокси-3,6-дигидро-5-пиридинил)метилениминов **95** реагируют с натриймалоновым эфиrom, образуя 4-гидрокси-6-этоксикарбонилпирано[2,3-*d*]пиrimидин-7-оны **96** (53–55%) [59] (схема 36).

Схема 36



Гомофталимиды **97** конденсируются с триметоксисметаном в присутствии уксусного ангидрида, образуя эфиры енолов **98**, которые в реакции с метиленактивными нитрилами в присутствии оснований дают пирано[3,2-*c*]изохинолин-3,6-дионы **99** (50–68%) [60, 61] (схема 37).

Схема 37

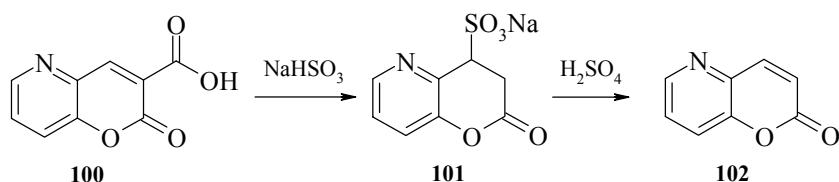


### Реакция Кневенагеля–Дёбнера

Взаимодействие азааналогов салициловых альдегидов с малоновой кислотой в присутствии оснований протекает через стадию образования *E*-изомеров 3-(4-гидроксипиридин-3-ил)акриловых кислот, которые при нагревании с различными циклизирующими агентами (полифосфорной кислотой, гидрохлоридом пиридина) образуют 5-азакумарин [3] или 6-азакумарин (45%) [62]. Аналогично 2-гидрокси- и 2-метоксипиридин-3-карбальдегиды легко образуют 8-азакумарин (50–71%) [62, 63].

При взаимодействии 2-формил-3-гидроксипиридина, малоновой кислоты и анилина была выделена 5-азакумарин-3-карбоновая кислота **100**, получены ее амиды и сложные эфиры. Разработана также [64] методика мягкого декарбоксирования кислоты **100** с использованием гидросульфита натрия, реакция протекает через соль **101** и при подкислении дает 5-азакумарин **102** (схема 38).

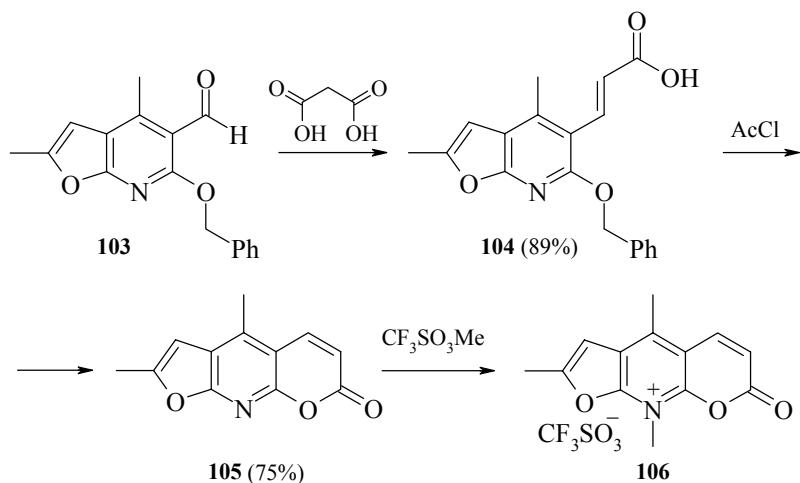
Схема 38



Аналогичные реакции проведены и с 7-азакумарин-3-карбоновой кислотой [65].

Предложен метод синтеза диметил-8-азапсоралена **105** [66] из 6-(бензилокси)-2,4-диметилфуро[2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегид **103**, который в реакции Дебнера с малоновой кислотой образует *транс*-кислоту **104**. Далее при действии кипящего ацетилхлорида в присутствии иодида фенилтриметиламмония происходит замыкание пиранового цикла. Замена растворителя на ацетилбромид увеличивает выход конечного продукта до 98%. Последующее метилирование метилтрифлатом приводит к четвертичной соли **106** (94%). С иодистым метилом реакция не проходит (схема 39).

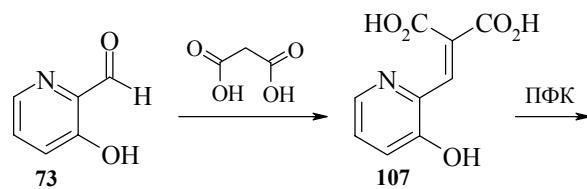
Схема 39

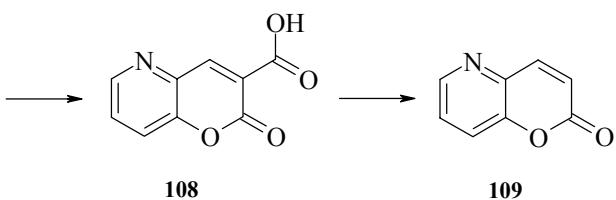


### Реакция Перкина

Гетероциклические гидроксиальдегиды в качестве исходных соединений открывают возможность широкого применения для синтеза азакумаринов реакции Перкина. При взаимодействии 3-гидрокси-2-формилпиридины с уксусным ангидридом выделен 5-азакумарин (26%), с фенилуксусной кислотой получен 3-фенил-5-азакумарин (12%) [3]. Нагревание с полифосфорной кислотой (3-гидрокси-2-формилпиридин) **73** и малоновой кислоты, приводит к карбоновой кислоте **108**, декарбоксилирование которой дает незамещенный 5-азакумарин **109** [3] (схема 40).

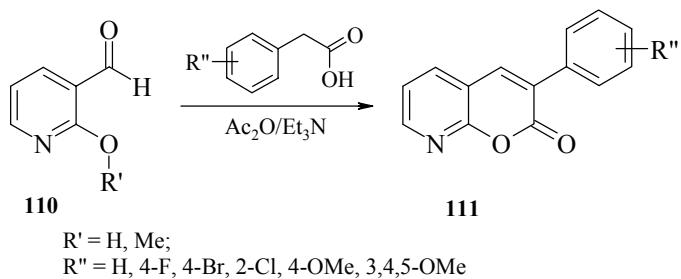
Схема 40





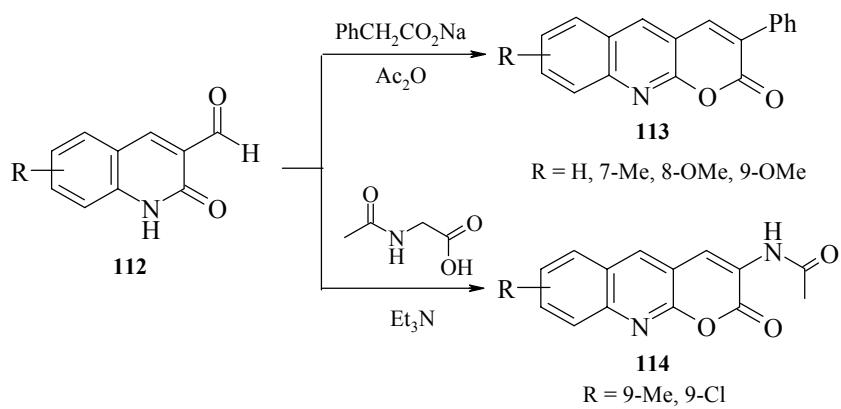
2-Гидрокси- или 2-метоксиридин-3-карбальдегиды **110** с фенилуксусными кислотами в присутствии уксусного ангидрида и триэтиламина образуют 3-замещенные 8-азакумарины **111** [62, 63] (схема 41).

*Схема 41*



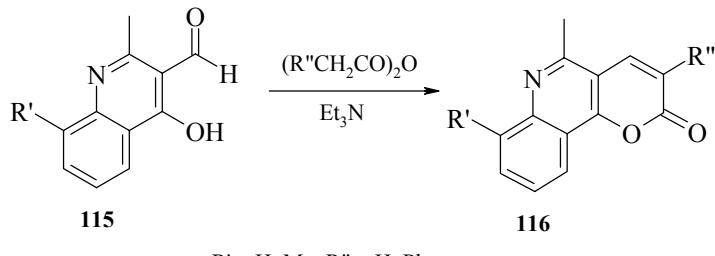
Аналогично протекает реакция 3-формилхинолин-2(*2H*)-онов **112** с фенилацетатом натрия в уксусном ангидриде. Выход 3-фенил-2*H*-пирано[2,3-*b*]хинолин-2-онов **113** составляет 70–80% [67]. При взаимодействии **112** с ацетилглицином в присутствии уксусного ангидрида и триэтиламина образуются 3-ацетамидо-2*H*-пирано[2,3-*b*]хинолин-2-оны **114** с выходом 30–40% [67] (схема 42).

*Схема 42*



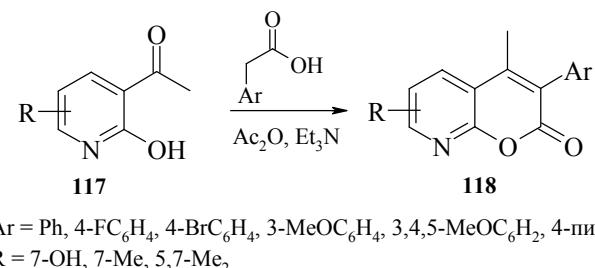
Легко протекает реакция 2-метил-3-формил-4-гидроксихинолина **115** с уксусным ангидридом в присутствии триэтиламина с образованием 5-метил-2*H*-пирано-[3,2-*c*]хинолин-2-онов **116** [68] (схема 43).

Схема 43



Одним из вариантов синтеза азакумаринов по Перкину является реакция Костанецкого–Робинсона. Эта реакция использована Моффеттом [3] для превращения 3-ацетил-2-гидроксипиридинов **117** в 8-азакумарины **118** (схема 44).

Схема 44

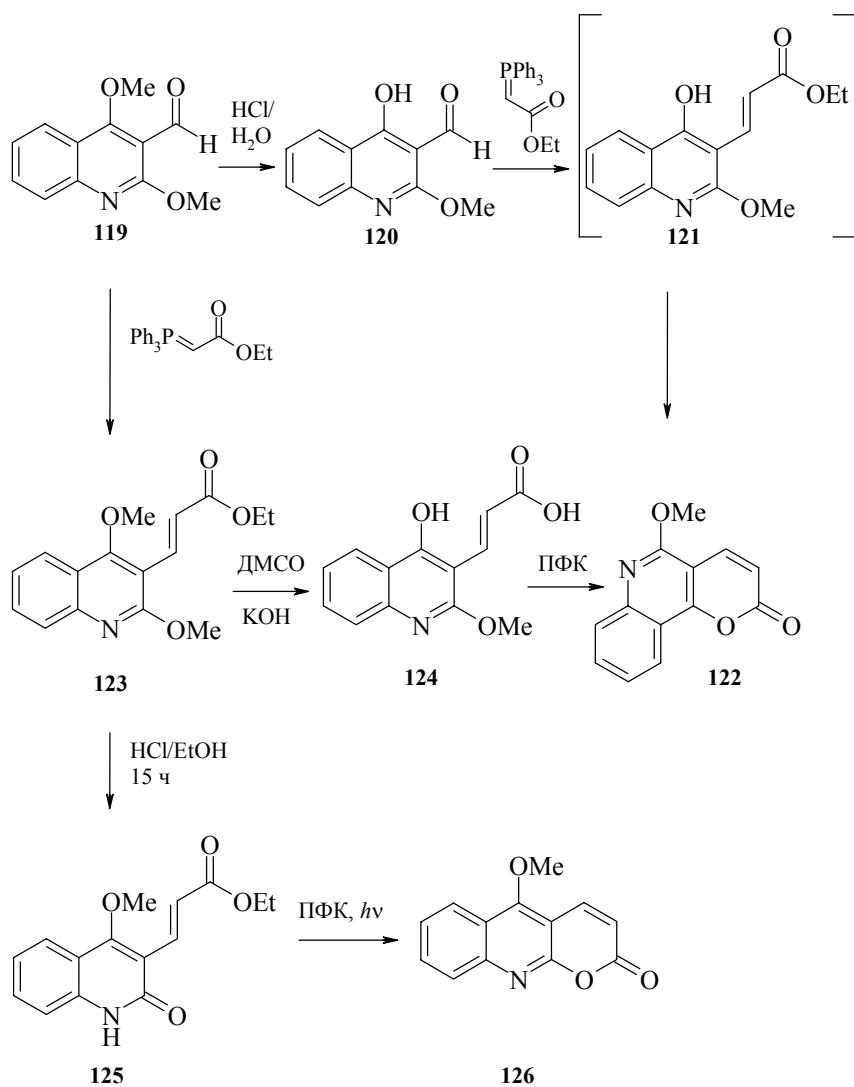


Аналогично получены 3-(4-метоксифенил)-7-азакумарин и ряд 3-арил-2,5,7-триметил-6-азакумаринов [3].

### Реакция Виттига

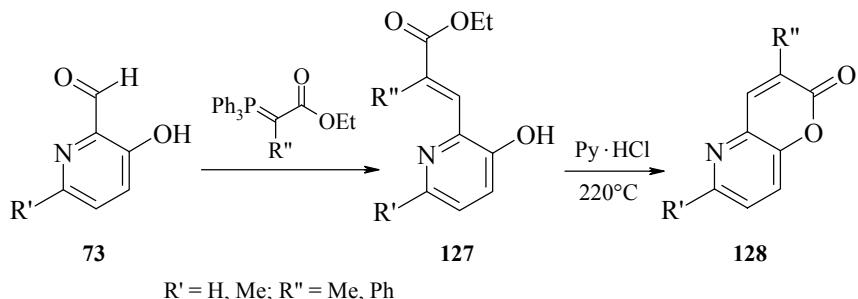
Изучена [69] реакция 2,4-диметоксихинолин-3-карбальдегида **119** и 4-гидрокси-2-метоксихинолинкарбальдегида **120** с этоксикарбонилметилентрифенилfosфораном, которая через производные хинолилакриловых кислот **121**, **123–125** с высокими выходами приводит, в зависимости от условий, к ангулярно **122** или линейно аннелированным **126** пиранохинолинам (схема 45).

Схема 45



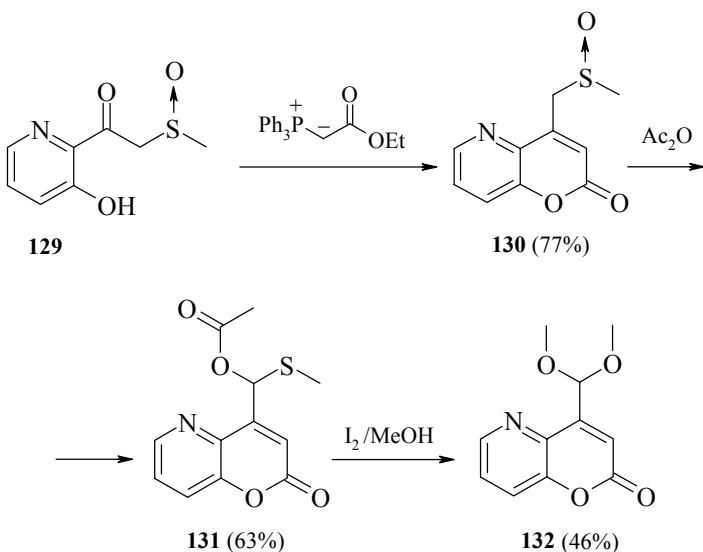
С использованием приведенных методик [69] предложен эффективный метод синтеза 5-азакумаринов **128** из 2-формил-3-гидроксиридинов **73** [70]. При этом в реакции с этоксикарбонилфосфоранами (бензол, атмосфера азота, 60°C) удалось с хорошими выходами (75% и 82%) выделить интермедиаты – *транс*-пиридилацриловые эфиры **127** (схема 46). Для изомеризации и циклизации последних Квегвинер [62] предложил использовать гидрохлорид пиридина, что позволило получить целевые продукты **128** с хорошими выходами (67–72%).

Схема 46



3-Гидрокси-2-(метилсульфинилацетил)пиридин **129** при кипячении в диоксане в течение 20 ч с этиоксикиарбонилметилентрифенилфосфораном образует 4-(метилсульфинилметил)-5-азакумарин **130**, нагревание которого в уксусном ангидриде приводит к продукту перегруппировки Пуммерера – ацетату **131**, дающему при кипячении в метаноле в присутствии иода 4-(диметокси)метил-2*H*-пирано-[3,2-*b*]пиридин-2-он **132** [71] (схема 47).

Схема 47

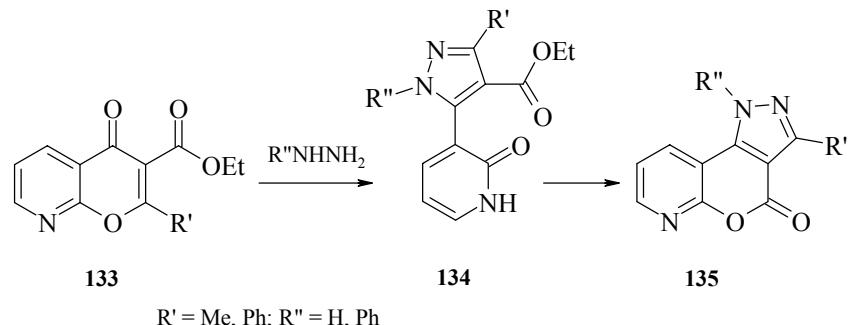


### Рециклизации в синтезе азакумаринов

Некоторые азакумарины получены в результате рециклизаций. Так, реакцией производных эфиров 3-азахроменкарбоновых кислот **133** с фенилгидразином и гидразином получены этиловые эфиры 1,3-дизамещенных 5-(2-оксопиридин-3-ил)-

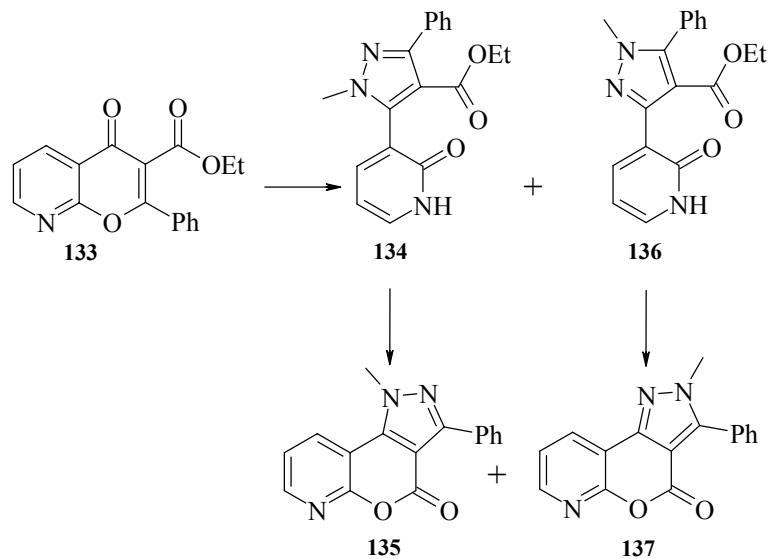
пиразол-4-карбоновых кислот **134**, которые при нагревании до температуры плавления образуют трициклические структуры **135** [72] (схема 48).

Схема 48



Взаимодействие этилового эфира 4-оксо-2-фенил-4*H*-пирано[2,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты **133** с метилгидразином приводит к смеси изомерных эфиров **134** и **136**, которые при нагревании до 260°C образуют 2-метил-3-фенил-2*H*-пиразоло[3',4':4,5]пирано[2,3-*b*]пиридин-4-он **135** (12%) и 1-метил-3-фенил-1*H*-пиразоло[5',4':4,5]пирано[2,3-*b*]пиридин-4-он **137** (5%) [72] (схема 49).

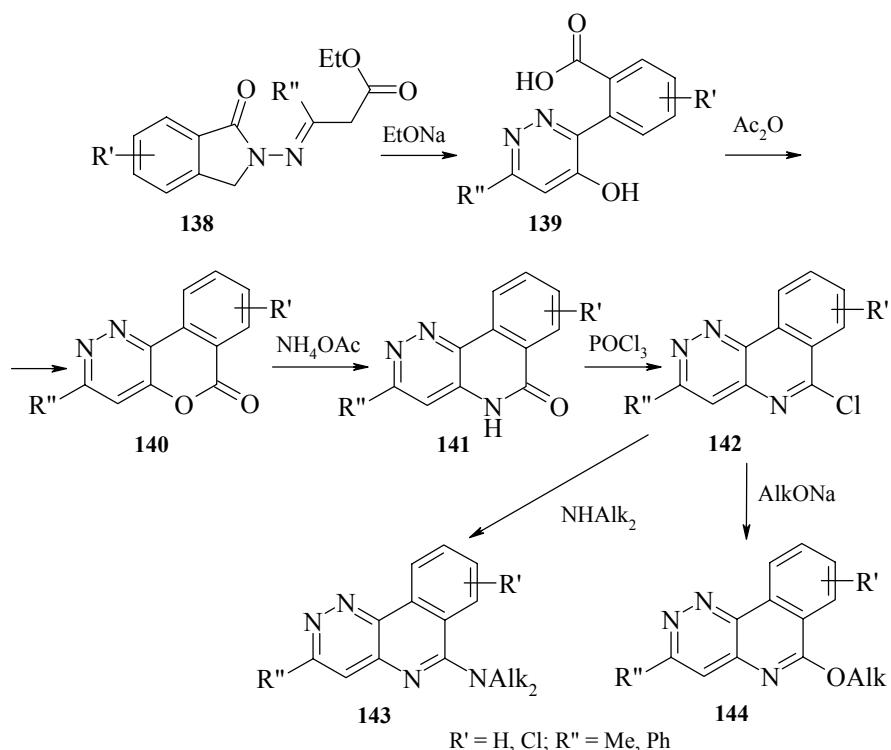
Схема 49



Разработан способ получения [73] производных пиридазино[4,3-*c*]изохинолина из эфира 3-замещенной-3-(2,3-дигидро-1-оксо-1*H*-2-изоиндолилиминопропановой кислоты **138**, которая при обработке этилатом натрия в этаноле образует в

качестве основного продукта (52–74%) 2-[(4-гидрокси-6-замещенные)-3-пиридазинил]бензойные кислоты **139**. Последние при нагревании в смеси уксусного ангидрида и толуола циклизуются в 6*H*-[2]бензопирано[4,3-*c*]пиридазин-6-оны **140**, которые в реакции с ацетатом аммония превращаются в лактамы **141**. Под действием хлорирующих агентов образуются 6-хлорпиридазино[4,3-*c*]изохинолины **142**, легко взаимодействующие с аминами или алкоголятами. Среди полученных веществ **143**, **144** обнаружены соединения с выраженным анксиолитическим действием, на основе которых разработан ряд фармацевтических композиций [74, 75] (схема 50).

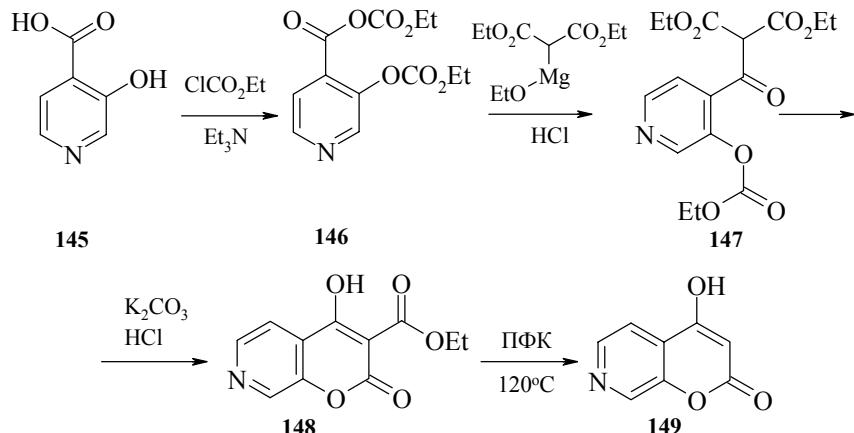
Схема 50



#### Другие методы синтеза азааналогов кумаринов

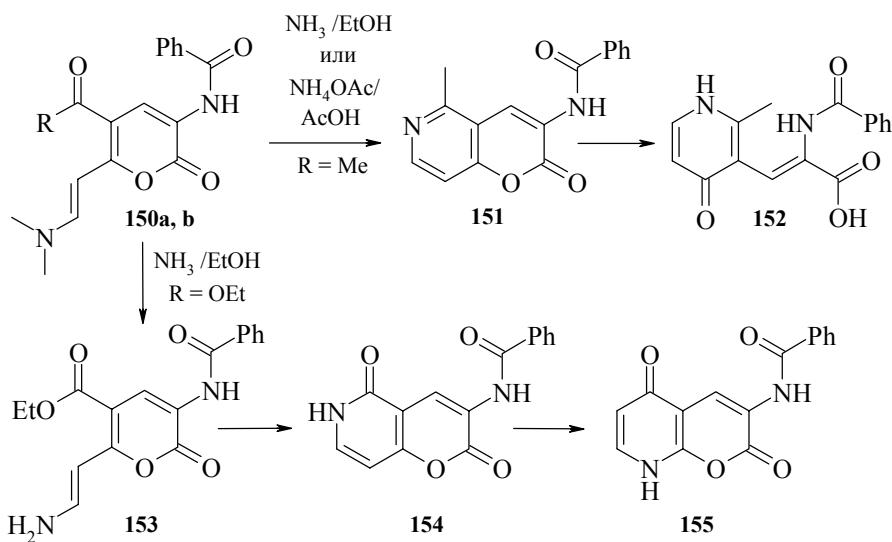
Исходя из 3-гидроксизоникотиновой кислоты **145** получен 4-гидрокси-7-азакумарин **149**. Реакция протекает через стадию образования смешанного ангидрида замещенной изоникотиновой и угольной кислот **146**, последний под действием этоксимагниймалонового эфира трансформируется в этиловый эфир 3-(этокси-карбонилокси)изоникотиноилмалоновой кислоты **147**, который превращается в сложный эфир **148** и далее с полифосфорной кислотой – в конечный продукт **149** [76, 77] (схема 51). Аналогично получен 4-гидрокси-5-азакумарин.

Схема 51



Описана трансформация 5-ацетил-3-бензоиламино-6-(2-диметиламино-1-этенил)-2*H*-пиран-2-она **150a** (*R* = Me) под действием аммиака в этаноле при комнатной температуре. В этих условиях происходит замещение диметиламиногруппы на группу NH<sub>2</sub> с последующей циклизацией в 3-бензоиламино-5-метил-2*H*-пирано-[3,2-*c*]пиридин-2-он **151** (77%). Аналогичная реакция происходит и в присутствии ацетата аммония в уксусной кислоте при температуре кипения (выход 86%) [78]. При взаимодействии соединения **151** с этилатом натрия в этаноле при комнатной температуре происходит раскрытие пиранонового кольца с образованием 2-бензоилиамино-3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридинил-3)пропеновой кислоты **152** (28%). Если реакцию проводить с гидразингидратом, образуется гидразид этой кислоты (78%) [78] (схема 52).

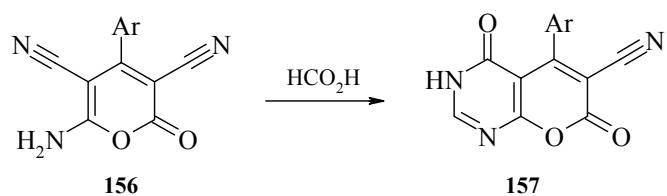
Схема 52



В реакции 3-бензоиламино-6-(2-диметиламино-1-этенил)-5-этоксикарбонил-2*H*-пиран-2-она **150b** с аммиаком, протекающей аналогично описанному выше через соединение **153**, выделен не ожидаемый продукт **154**, а изомерный ему 3-бензоиламино-2*H*-пирано[2,3-*b*]пиридин-2,5-дион **155** (62%) [78]. Авторы работы [78] приводят механизм данного превращения, включающий рециклизацию пиранонового цикла соединения **154** в щелочной среде.

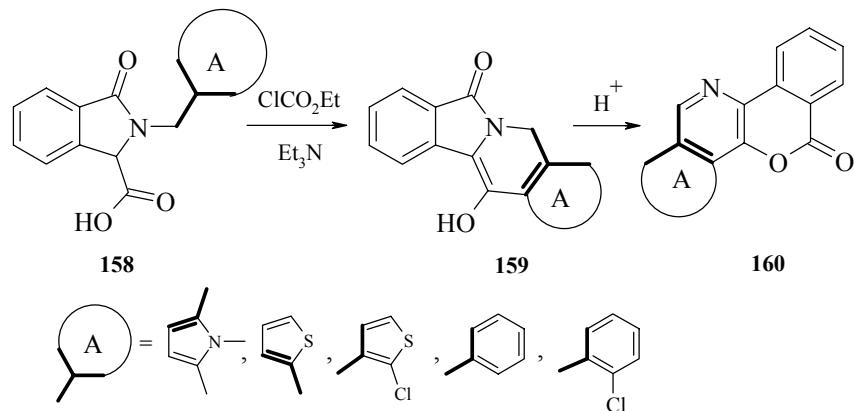
Обработка 6-амино-2-оксо-4-фенил-2*H*-пиран-3,5-дикарбонитрила **156** муравьиной кислотой приводит к образованию соответствующего 6,8-диазакумарина **157** [79] (схема 53).

Схема 53



Оригинальный метод синтеза конденсированных 5-азакумаринов – гетероаналогов антибиотика гильвокарцина – приведен в работе [80] (схема 54). Исходные 2-(арилметил)фталидимин-3-карбоновые кислоты **158** циклизуют по Фриденю–Крафтсу с образованием индолизинов **159** (70–90%). Нагревание последних в толуоле в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты в течение 1–3 дней дает азакумарины **160** с хорошими выходами (72–90%).

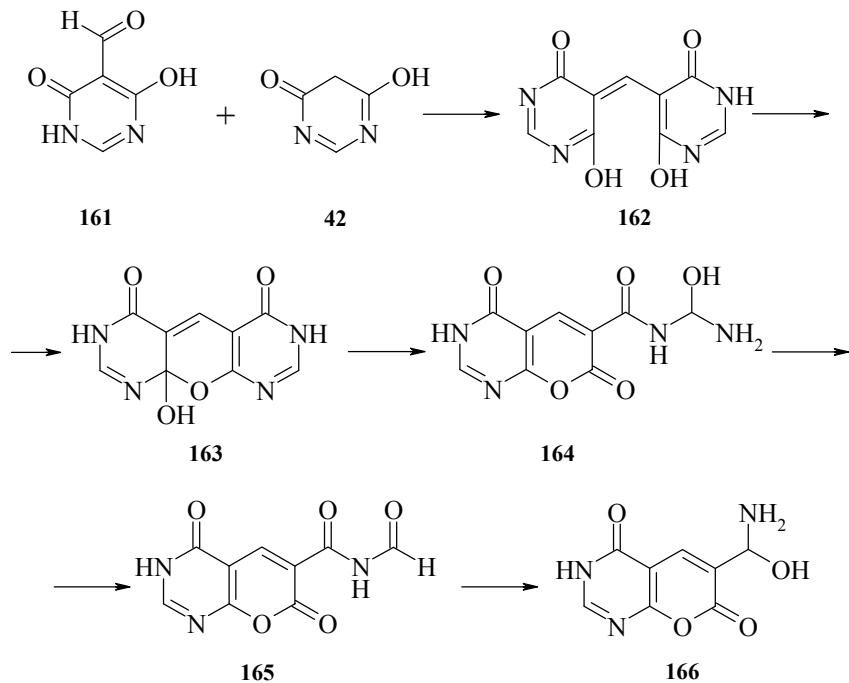
Схема 54



В реакции 4,6-дигидроксипиримидин-5-карбальдегида **161** с 4,6-дигидроксипирамидином **42** первоначально образующийся продукт конденсации **162** гетероциклизуется, но в возникающем полуацетале **163** один из пиримидиновых циклов раскрывается, в результате чего формируется пирано[2,3-*d*]пирамидиновая гетеро-

циклическая система **164**. При мольном соотношении 1 : 1 в кипящей уксусной кислоте в течение 15 мин с выходом 21% выделен 3-(N-формилкарбамоил)пиранопиримидин **165**, при более длительном нагревании получен 3-карбамоилпиранопиримидин **166** (75%) [81] (схема 55).

Схема 55



## Литература

1. Robinson R., Watt J.S., *J. Chem. Soc.* **1934** (10) 1536.
2. Galka G., *Roczn. Chem.* **1973** 47 (9) 1747.
3. Moffett R.B., *J. Org. Chem.* **1970** 35 (11) 3596.
4. Atkins R.L., Bliss D.E., *J. Org. Chem.* **1978** 43 (10) 1975.
5. Chilin A., Rodighiero P., Pastorini G., Guiotto A., *Gazz. Chim. Ital.* **1988** 118 (7) 513.
6. Guiotto A., Chilin A., Manzini P., et al., *Farmaco* **1995** 50 (6) 479.
7. Henry R.A., Hammond P.R., *J. Heterocycl. Chem.* **1977** 14 1109.
8. Shinkai M., Namiki T., Nakada H., et al., US Patent 5 104 740.
9. Schulte K.E., Mang R., *Arch. Pharm.* **1963** 296 (6) 501.
10. Ridi M., *Gazz. Chim. Ital.* **1952** 82 (1) 23.
11. Ahluwalia V.K., Batla R., Khurana A., Kumar R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1990** 29 (12) 1141.

12. Ahluwalia V.K., Kumar R., Khurana A., Bhatla R., *Tetrahedron* **1990** *46* (11) 3953.
13. Kappe T., Baxevanidis G., Ziegler E., *Monatsh. Chem.* **1971** *102* (5) 1392.
14. Kappe T., Mayer C., *Synthesis* **1981** (7) 524.
15. Habib N.S., Kappe T., *Monatsh. Chem.* **1984** *115* (5) 1459.
16. Wolfbeis O.S., *Monatsh. Chem.* **1982** *113* (3) 365.
17. Toche R.B., Jachak M.N., Sabnis R.W., Kappe T., *J. Heterocycl. Chem.* **1999** *36* (2) 467.
18. Kappe T., Linna Y., *Liebigs Ann. Chem.* **1972** *761* (1) 25.
19. Schmidt H.-W., Schipfer R., Junek H., *Liebigs Ann. Chem.* **1983** (4) 695.
20. Ahluwalia V.K., Dudeja S., Sahay R., Kumar R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** *35* (12) 1319.
21. Schmidt H.-W., Junek H., *Monatsh. Chem.* **1978** *109* (4) 1075.
22. Kusar M., Svete J., Stanovnik B., *J. Heterocycl. Chem.* **1996** *33* (4) 1041.
23. Kralj L., Hvala A., Svete J., et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1997** *34* (1) 247.
24. Toplak R., Selic L., Sorsak G., Stanovnik B., *Heterocycles* **1997** *45* (3) 555.
25. Stanovnik B., Svete J., Tisler M., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** *26* (5) 1273.
26. Kmetic M., Stanovnik B., Tisler M., Kappe T., *Heterocycles* **1993** *35* (2) 1331.
27. Toplak R., Svete J., Stanovnik B., Grdadolnik S.G., *J. Heterocycl. Chem.* **1999** *36* (1) 225.
28. Ornik B., Cadez Z., Stanovnik B., Tisler M., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** *27* (3) 1021.
29. Kepe V., Kocevar M., Polanc S., et al., *Tetrahedron* **1990** *46* (6) 2081.
30. Cernigoj-Marzi A., Polanc S., Kocevar M., *J. Heterocycl. Chem.* **1997** *34* (6) 1753.
31. Ahluwalia V.K., Sharma M.K., Sharma R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1991** *30* (10) 978.
32. Ahluwalia V.K., Sharma R., Sharma M.K., *Indian J. Chem., Sect. B* **1992** *31* (10) 688.
33. Kepe V., Kocevar M., Petric A., et al., *Heterocycles* **1992** *33* (2) 843.
34. Smidis J., Stanovnik B., *Tetrahedron* **1998** *54* (33) 9799.
35. Escudero S., Perez D., Guitain E., Castedo L., *J. Org. Chem.* **1997** *62* (10) 3028.
36. Skof M., Svete J., Stanovnik B., *Heterocycles* **1999** *51* (5) 1051.
37. Kappe T., Aigner R., Hohengassner P., Stadlbauer W., *J. Prakt. Chem., Chem. Ztg.* **1994** *336* (7) 596.
38. Faber K., Kappe T., *J. Heterocycl. Chem.* **1984** *21* (6) 1881.
39. Kappe C.O., Kappe T., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** *26* (6) 1555.
40. Roschger P., Stadlbauer W., *Liebigs Ann. Chem.* **1990** (8) 821.
41. Stadlbauer W., Badawey E.-S., Hojas G., et al., *Molecules* **2001** *6* (4) 338.
42. Kappe T., Chirazi M.A.A., Ziegler E., *Monatsh. Chem.* **1972** *103* (2) 426.
43. Nohammer G., Kappe T., *Monatsh. Chem.* **1976** *107* (4) 859.
44. Dannhardt G., Meindl W., Gussmann S., et al., *Eur. J. Med. Chem.* **1987** *22* (6) 505.
45. Schober B.D., Megyeri G., Kappe T., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** *26* (1) 169.
46. Ziegler E., Junek H., Herzog U., *Monatsh. Chem.* **1971** *102* (5) 1626.
47. Saint-Ruf G., De A., Brunskill J.S.A., Jeffrey H., *J. Heterocycl. Chem.* **1980** *17* (1) 81.
48. Gupta M.C.L.N., Rao V.S., Darbarwar M., *Synth. Commun.* **1990** *20* (14) 2103.

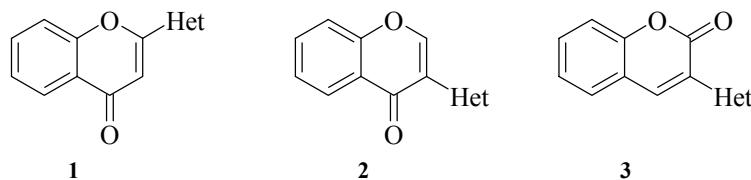
49. Hafez E.A.A., Elnagdi M.H., Elagamey A.G.A., El-Taweel F.M.A.A., *Heterocycles* **1987** *26* (4) 903.
50. Brufola G., Fringuelli F., Piermatti O., Pizzo F., *Heterocycles* **1997** *45* (9) 1715.
51. Korytnyk W., Ahrens H., *J. Heterocycl. Chem.* **1970** *7* (5) 1013.
52. Deger H.-M., Konz E., Eur. Patent 90 305.
53. Wolfbeis O.S., Ziegler E., *Z. Naturforsch. B, Chem. Sci.* **1976** *31* (4) 514.
54. Knierzinger A., Wolfbeis O.S., *J. Heterocycl. Chem.* **1980** *17* (25) 225.
55. Bellassoued-Fargeau M.-C., Graffe B., Sacquet M.-C., Maitte P., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** *22* (3) 713.
56. Escudero S., Perez D., Guitain E., Castedo L., *J. Org. Chem.* **1997** *62* (10) 3028.
57. Ahluwalia V.K., Garg V.K., Dahiya A., Alauddin M.D., *Indian J. Chem., Sect. B* **1995** *34* (1) 51.
58. Wipfler H., Ziegler E., Wolfbeis O.S., *Z. Naturforsch. B* **1978** *33* (9) 1016.
59. Bredereck H., Simchen G., Wagner H., Santos A.A., *Liebigs Ann. Chem.* **1972** *766* 73.
60. Wolfbeis O.S., Trummer I., Knierzinger A., *Liebigs Ann. Chem.* **1981** (5) 811.
61. Perez D., Bures G., Guitian E., Castedo L., *J. Org. Chem.* **1996** *61* (5) 1650.
62. Trecourt F., Marsais F., Gundor T., Queguiner G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990** (9) 2409.
63. Bonnetaud B., Queguiner G., Pastour P., *J. Heterocycl. Chem.* **1972** *9* (1) 165.
64. Dejardin J.V., Lapierre C.-L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978** (1–2) 75.
65. Dejardin J.V., Lapierre C.-L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978** (1–2) 72.
66. Van Sickle A.P., Rapoport H., *J. Org. Chem.* **1990** *55* (3) 895.
67. Tilakraj T., Ambekar S.Y., *J. Indian Chem. Soc.* **1986** *63* (11) 981.
68. Chudgar R.J., Trivedi K.N., *J. Indian Chem. Soc.* **1972** *49* (1) 41.
69. Narasimhan N.S., Bhagwat S.P., *Synthesis* **1979** (11) 903.
70. Billeret D., Blondeau D., Sliwa H., *J. Heterocycl. Chem.* **1993** *30* (3) 671.
71. Von Strandtmann M., Connor D.T., Shavel J.J., *J. Heterocycl. Chem.* **1972** *9* (1) 175.
72. Melani F., Cecchi L., Colotta V., et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1988** *25* (5) 1367.
73. Toja E., Omodei-Salc A., Nathansohn C., *Tetrahedron Lett.* **1979** (31) 2921.
74. Toja E., Eur. Patent 134 461.
75. Toja E., US Patent 4 716 159.
76. Lapierre C.T., Dejardin J.V., Jakubowski B., Germ. Patent 2 442 666.
77. Dejardin J.V., Lapierre C.L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1979** (5–6) 289.
78. Strah S., Svetec J., Stanovnik B., *J. Heterocycl. Chem.* **1996** *33* (4) 1303.
79. Riad B.Y., Hassan S.M., *Sulphur Lett.* **1989** *10* (1–2) 1.
80. Othman M., Pigeon P., Decroix B., *Tetrahedron* **1998** *54* (30) 8737.
81. Москвин А.В., Петрова Н.М., Ивин Б.А., *ЖОХ* **1996** *66* (10) 1748.

## Синтез флавонов и 2-гетарилхромонов

Ищенко В.В., Хиля В.П.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко  
01033, Киев, ул. Владимирская, 64

Модификация флавоноидов путем замены в классической структуре флавона или изофлавона арильного заместителя на гетероциклический приводит к принципиально новому типу органических соединений: 2-гетарил- **1**, 3-гетарилхромонам **2** и их структурным аналогам – 3-гетарилкумаринам **3**.



Флавоноидам, изофлавоноидам и их гетероаналогам, как известно из многочисленных литературных источников и как показали наши исследования, присуща высокая и разноплановая биологическая активность при низкой токсичности. В синтетическом плане модифицированные флавоноиды и изофлавоноиды обладают неисчерпаемыми возможностями. Они могут служить источником новых гетероциклических систем – многочисленных и своеобразных по структуре гетероаналогов флавоноидов с различной степенью окисления, а также являются удобными промежуточными соединениями для направленного синтеза моноциклических, бициклических и конденсированных гетероциклических систем, синтез которых другим путем затруднен или вовсе невозможен. Гетероциклические аналоги флавонов, изофлавонов и кумаринов в природе не встречаются и получаются только синтетическим путем.

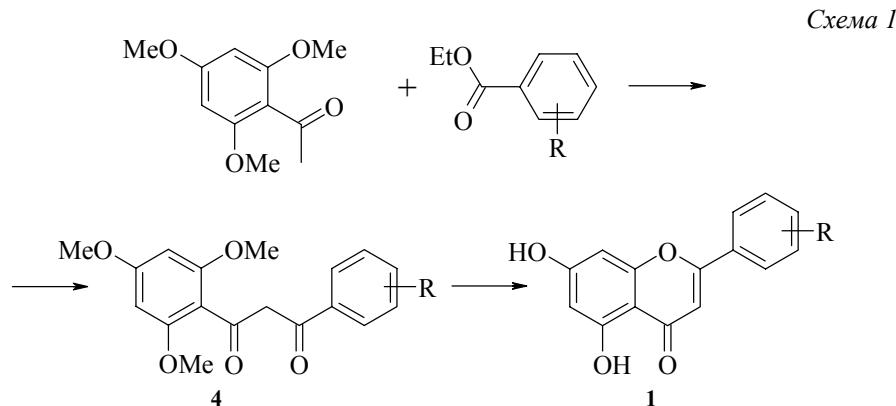
В настоящее время известны фурановые, бензофурановые, бензодиоксановые, тиофеновые, сelenофеновые, пиррольные, индольные, пиридиновые, хинолиновые, тиазольные, тетразольные, бензтиазольные и бензимидазольные аналоги флавонов и изофлавонов.

В связи с вышесказанным актуально создание относительно простых и приводящих к высоким выходам методов синтеза 2-гетарил-, 3-гетарилхромонов и 3-гетарилкумаринов.

Известные в настоящее время способы синтеза флавонов и их гетероциклических аналогов можно разделить на две группы: методы, в которых осуществляется замыкание хромонового цикла, и методы, заключающиеся в образовании флавона из имеющегося кислородсодержащего гетероцикла.

Первые синтезы флавонов описал Костанецкий. Он же предложил само название "флавон" для 2-фенилбензопирона [1]. Во многих синтезах флавонов Костанецкий исходил из *o*-алкоксидаироилметанов **4**, полученных из соответствующих ацетофенонов и эфиров ароматических кислот [2–5]. Дезалкилирование диароил-

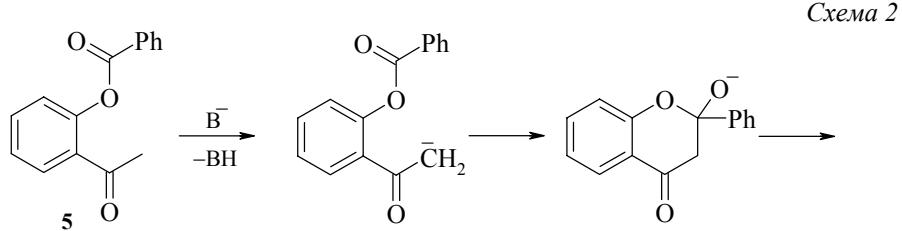
метанов **4** иодистоводородной кислотой сопровождалось замыканием кольца флавона (схема 1).

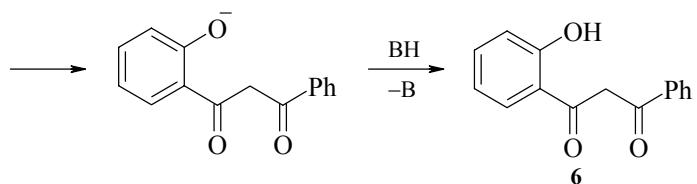


При кратковременном проведении этой реакции [3, 4, 6] дезалкилировалась только одна *o*-алоксигруппа, и полученные флавоны содержали неизмененными остальные аллоксигруппы. Позднее было показано, что дезалкилировать *o*-алоксигруппы диароилметанов удобнее хлористым алюминием в нитробензоле, а затем проводить замыкание кольца флавона разбавленными кислотами [7]. Замыкание *o*-гидроксибензоилметана во флавон можно осуществить также при pH 8–9 в разбавленных водных растворах [8]. Действие надмуравиной кислоты на *o*-гидроксибензоилметаны приводит к 3-гидроксифлавонам [9].

Приведенная выше схема была применена для получения гетероциклических аналогов флавонов – хромонов, содержащих в положении 2 остатки фурана, пиридина, пиперидина, морфолина [10–13]. В данном случае конденсация *o*-гидроксиацетофенонов с эфирами гетероциклических карбоновых кислот проводилась в пиридине, диоксане или  $\alpha$ -пиколине в присутствии гидрида натрия, причем полученные  $\beta$ -дикетоны без выделения из реакционной смеси обработкой разбавленными кислотами переводились в хромоны с выходами 35–85%.

Бейкер [14, 15], Мэхел и Венкатараман [16, 17] усовершенствовали описанный метод. Они предложили проводить синтезы *o*-гидроксибензоилметанов путем перегруппировок *o*-ароилгидроксиацетофенонов **5**, полученных при взаимодействии хлорангидридов ароматических кислот с *o*-гидроксиацетофенонаами (схема 2). Эти перегруппировки представляют собой внутримолекулярную конденсацию Клейзена, катализируемую основаниями [18–20].



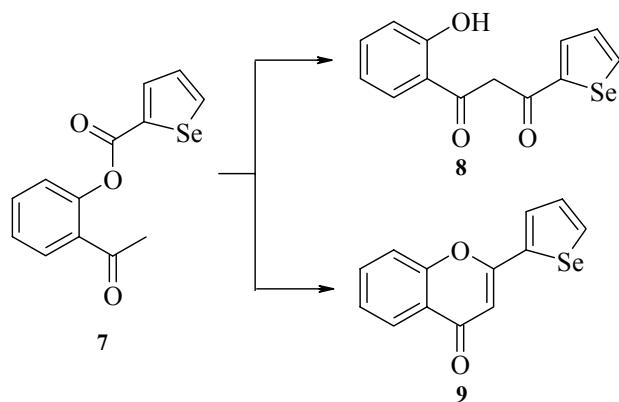


Указанные перегруппировки осуществлялись под действием различных оснований, таких как углекислый калий, амид натрия, этилат натрия и калия, трифенилметилнатрий. Причем наилучшие результаты были достигнуты при применении гидроокиси калия в пиридине (выходы продуктов 80–85%) [18].

Циклизация *o*-гидроксидаироилметанов **6** проходит с хорошими выходами в присутствии серной кислоты или уксусной кислоты, содержащей хлористый водород [14, 17, 21]. Синтез флавонов с использованием перегруппировки Бейкера–Венкатарамана является удобным препаративным методом, дающим конечный продукт с суммарным выходом 59–68%. Применение гетароилгалогенидов приводит к 2-гетарилхромонам: 2-фурил-, [22], 3-, 4-пиридинил-, 2-тиенил-, 2-хинолил-[23–25], 5-, 6-бензотиазолил-, [26], 5-бензимидазолилхромонам [27].

Прямое превращение *o*-ацетоксигетарона **5** во флавон впервые было осуществлено с помощью  $P_2O_5$ , хлористого водорода в уксусной кислоте [28], ацетата калия в кипящем спирте или кипящего уксусного ангидрида [29]. Его можно также провести при нагревании *o*-ацетоксигетарона **5** до 260°C в безводном глицерине в атмосфере азота [30–32]. Однако, выход флавона по последнему способу (43–48%) ниже, чем при использовании перегруппировки Бейкера–Венкатарамана. Проводя эту перегруппировку для *o*-селеноилоксигетарона **7** (схема 3), Юрьев и сотрудники [33] наряду с ожидаемым  $\alpha$ -(*o*-гидроксибензоил)-2-ацетоселенофеном **8** получили 2-(селенофен-2-ил)хромон **9**, образовавшийся в результате циклизации  $\beta$ -дикетона **8** с отщеплением воды. Этот же хромон легко образуется при нагревании соединения **8** и с соляной кислотой.

Схема 3



В ряде работ [34–36] изучались факторы, влияющие на прямое превращение полигидроксиацетофенонов во флавоны при ацилировании галоидангидридами ароматических кислот по Бейкеру–Венкатараману, причем в качестве основного катализатора был использован поташ, а растворителем служил ацетон. В результате этих исследований были сделаны следующие выводы: производные 2-гидроксиацетофенонов, содержащие в положении 6 гидроксильную группу, неизменно превращались во флавоны; при отсутствии заместителей в  $\alpha$ -положении или положении 6, а также наличии 6-метоксигруппы получались только дикетоны, а замещение  $\alpha$ -положения группами, подобными  $\text{CH}_3-$ ,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5-$ , приводило к образованию флавона только в том случае, если положение 6 было незамещенным или содержало гидроксигруппу. Наблюдаемое различие было объяснено тем, что реакция проходит через образование 2-гидроксифлаванона и в случае 2,6-дигидроксиацетофенонов облегчается внутренней "сольватацией" гидроксигрупп. Подобные выводы были сделаны и при исследовании продуктов ацилирования различных полигидроксиацетофенонов хлорангидридом пирослизевой кислоты [37].

Сешадри и сотрудники [38] модифицировали описанный одностадийный синтез флавонов, использовав вместо галогенангидридов ангидриды ароматических кислот. При этом были достигнуты лучшие выходы и продукты легче очищались. Применение и развитие реакции Бейкера–Венкатарамана получила и в других работах [39, 40].

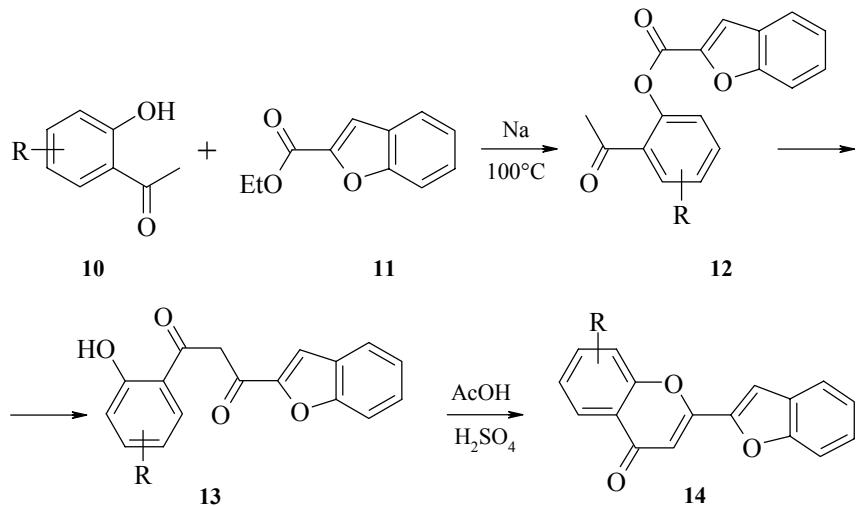
Разновидностью описанного метода являются синтезы флавонов по Аллану–Робинсону [41], заключающиеся в нагревании *o*-гидроксиацетофенонов с ангидридами и натриевыми солями ароматических кислот с последующим щелочным гидролизом. Вследствие своей простоты эти реакции используются для получения флавонов чаще, чем какой-либо другой способ. Метод дает наилучшие результаты для кетонов, содержащих кислород в  $\alpha$ -положении в виде алcoxигруппы или ароилоксигруппы, и, в частности, является удобным для синтезов 3-гидрокси- или 3-аллоксифлавонов [42]. При отсутствии кислородсодержащего заместителя образуются 3-ароилфлавоны, и, хотя ароильную группу можно удалить гидролизом, реакция часто может идти по другому пути [43] (щелочной гидролиз сопровождается размыканием хромонового цикла). В дальнейшем было показано, что вместо соли карбоновой кислоты могут применяться органические основания (пиридин, триэтиламин, триэтаноламин, гуанидин) [44, 45]. Кроме синтезов в ряду флавонов, триэтиламин был также успешно использован для получения 2-(2-фурил)-3-(2-фуроил)хромонов [46].

2-(2-Бензофурил)-хромоны **14** были получены взаимодействием 2-гидроксиацетофенона **10** с этиловым эфиром бензофуран-2-карбоновой кислоты **11** в присутствии металлического натрия при 100°C с последующей перегруппировкой промежуточного продукта **12** по Бейкеру–Венкатараману в дикетон **13** и дальнейшей циклизацией последнего в уксусной кислоте в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты [47] (схема 4). По этому же методу были получены и 2-фурилхромоны [48].

Методы синтеза флавонов, в которых исходными соединениями служили фенолы, получили значительно меньшее распространение. В них было использовано присоединение по тройной углерод–углеродной связи. Так, в результате реакции фенолята натрия с эфиром фенилпропиоловой кислоты образуется  $\beta$ -феноксикоричная кислота [49], которая действием пятихлористого фосфора [50] или

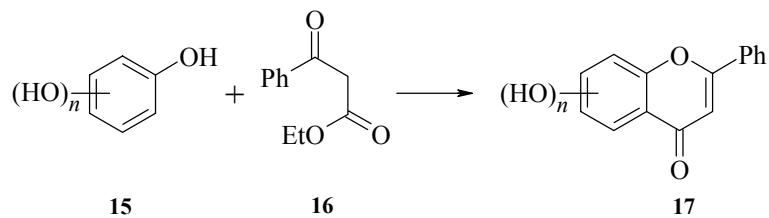
серной кислоты [51] была превращена во флавон. По другому способу [52] гидроксифлавоны синтезировали прямо из резорцина, флороглюцина или пирогаллола и хлорангидрида фенилпропиоловой кислоты в присутствии хлористого алюминия. Выходы однако низки, и ни один из этих методов нельзя считать достаточно ценным для синтеза флавонов.

*Схема 4*



Большее распространение получила приводящая к флавону реакция фенола с эфиром бензоилуксусной кислоты **16**. Первоначально она проводилась в присутствии пятиокиси фосфора как дегидратирующего агента [53]. Позже эта реакция проводилась без последнего при температуре 240–250°C [54] и была применена к полифенолам **15** [55–57] (схема 5).

*Схема 5*

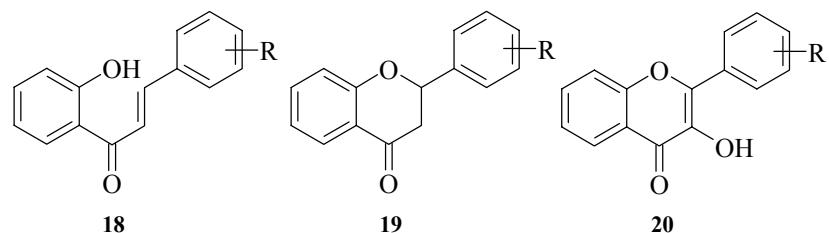


Однако выходы продуктов **17** были низкие из-за разложения эфиров ароильуксусных кислот [58]. Некоторое усовершенствование методики было достигнуто при проведении реакции в среде кипящего нитробензола [59]. Но наилучшие результаты были получены при проведении конденсации при пониженном давлении [60]. Удаление летучих веществ в этом случае позволило снизить температуру

реакции, разложение эфира ароилкусусной кислоты стало минимальным и выход был увеличен, а выделение продукта упрощено. Конденсация флороглюцина с эфирами фурил- или никотиноилкусусных кислот в этих условиях давала 2-(2-фурил)- или 2-(3-пиридинил)хромоны с выходами 30–35% [60].

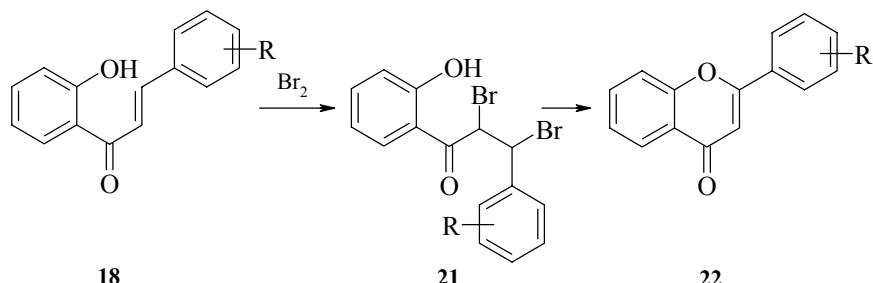
Во флавоны могут быть превращены и халконы, образующиеся в результате конденсации 2-гидроксиацетофенонов с соответствующими альдегидами, хотя иногда эта реакция дает смесь халконов **18** и флаванонов **19** [61], а в некоторых случаях при определенных условиях – выдерживании реакционной смеси в щелочном растворе при максимальном соприкосновении с воздухом в течение месяца – сразу с небольшими выходами образуются 3-гидроксифлавоны **20** [62, 63].

Для того, чтобы получить только халконы в указанной реакции, необходимо использовать ацетофеноны с защищенными *o*-гидроксигруппами [64].



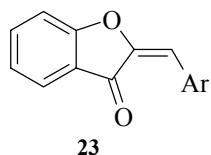
В 1898 г. Костанецкий [65] впервые получил флавон **22** путем присоединения брома по двойной связи халкона **18** с последующим дегидробромированием соединения **21** спиртовой щелочью (схема 6).

*Схема 6*



Но пригоден этот метод только в некоторых случаях. При наличии более одной гидроксильной группы в кольце А халкона одновременно с присоединением брома по двойной связи происходит бромирование ядра [66]. Предотвратить такую побочную реакцию можно защитой соответствующих гидроксильных групп [67, 68]. В качестве агента дегидробромирования кроме спиртовой щелочи, насыщенного аммиаком метанола [69], используются спиртовые растворы этилата натрия, поташа, буры, цианистого калия, диметиланилина, а также пиридина [70]. В последнем случае иногда параллельно с удалением бромистого водорода происходит бромирование кольца А и в результате образуется бромзамещенный флавон [71].

Еще одним недостатком описанного метода является то, что кроме флавонов при дегидробромировании халкондибромидов могут получаться их изомеры – аулоны (бензалькумараноны) 23 [72, 73].



Лучшие результаты в синтезах флавонов были достигнуты при дегидрировании халконов [74] или дегидробромировании их дибромидов двуокисью селена в амиловом или изоамиловом спирте [75, 76], а в некоторых случаях в диоксане [77].

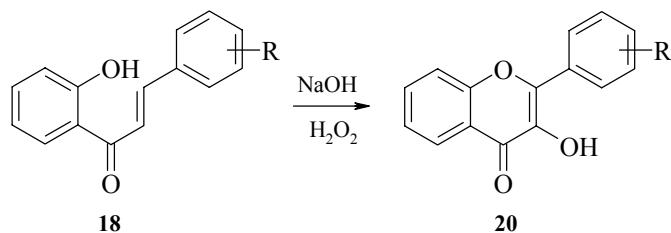
Этим методом, исходя из гетероаналогов 2'-гидроксихалкона, содержащих ядра пиридинина [78, 79], фурана [80], пиррола [81], были получены соответствующие гетероциклические аналоги флавона с выходами 55–75%.

Авторами [82] был предложен метод синтеза флавонов окислением исходных халконов дисульфидами. Они с выходом 50–85% получили флавоны кипчечением 2'-гидроксихалконов с избыtkом серы в ДМФА [83].

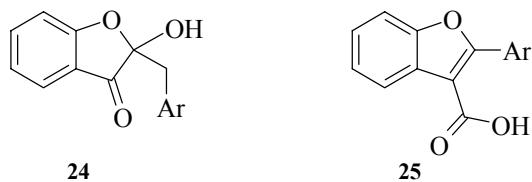
С высокими выходами синтезированы флавоны и при кипячении 2'-гидрокси-халконов в ДМСО в присутствии каталитических количеств иода [84] или окислением соответствующих халконов двуокисью селена в амиловом или изоамиловом спирте [75]. Этими методами были получены бензодиоксановые бензодиоксепановые и бензофурановые аналоги флавонов [85–91].

Широкое применение в практике нашло получение 3-гидроксифлавонов **20** окислением халконов **18** перекисью водорода в щелочной среде (схема 7), осуществленное впервые Алгаром и Флинном [92] и независимо от них – Оямадой [93].

*Схема 7*



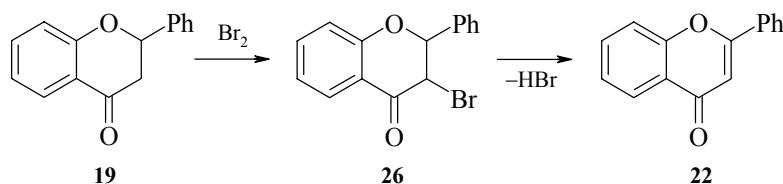
Этот метод также был применен к синтезу гетероциклических аналогов 3-гидроксифлавона и их производных, содержащих в положении 2 ядра фурана [62], пиридина [94], тиофена, хинолина, пиррола [81, 95, 96], индола [97]. Однако выходы 3-гидроксифлавонов или 2-гетарил-3-гидроксихромонов в этой реакции низки, вероятно, вследствие образования ряда других продуктов: аuronов **23**, кумаранонов **24**, 2-арилбензофуран-3-карбоновых кислот **25** [98, 99].



Преимущественное образование тех или иных соединений при окислении халконов зависит от характера заместителей в них и условий реакции [100–103].

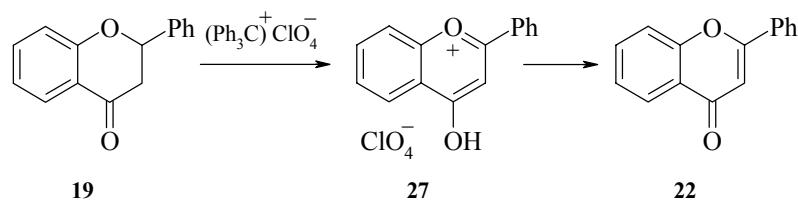
В ряде случаев для синтеза флавонов с успехом были использованы флаваноны, которые легко получаются при обработке халконов подходящими кислотами: хлористоводородной [104], серной [105], фосфорной или камфорсульфоновой [106]. Флаваноны можно превратить во флавоны различными путями. Впервые такое превращение осуществлено в 1904 году Костанецким [107], который получил флавон **22** бромированием флаванона **19** до 3-бромфлаванона **26** с последующим отщеплением бромистого водорода спиртовой щелочью (схема 8).

Схема 8



Этот процесс можно осуществить в одну стадию с помощью N-бромусукцинида в присутствии ацетата натрия и перекиси бензоила [108] или иода в присутствии слабых оснований [71]. Также хорошие результаты дает дегидрирование флаванонов при нагревании с двуокисью селена в амиловом спирте [105]. При дегидрировании флаванона **19** трифенилметилперхлоратом и последующей обработке выделенного продукта **27** раствором бикарбоната натрия флавон **22** образуется с выходом 73% [109] (схема 9).

Схема 9

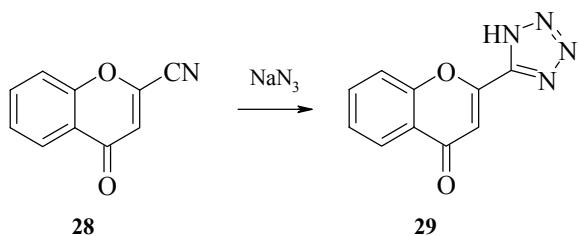


Авторы [110–112] синтезировали флавоны окислением флаванонов ацетатом таллия, гипервалентным иодом [гидрокси(тозилокси)иодобензолом] в метаноле и гидротрибромидом 2-пирролидона в ДМСО.

Исходя из 2-гетарилхроманонов, несущих остатки тиофена, пиридина, пиррола, были получены соответствующие гетероаналоги флавонов, причем в качестве дегидрирующего средства был использован пятихлористый фосфор в бензole [80, 95].

Известно несколько методов синтеза 2-гетарилхромонов, где гетероциклическое кольцо достраивается к готовому хромону. Так, например, 2-(1*H*-тетразолил-5)хромоны **29** были получены при взаимодействии 2-цианхромонов **28** с азидом натрия [113] (схема 10).

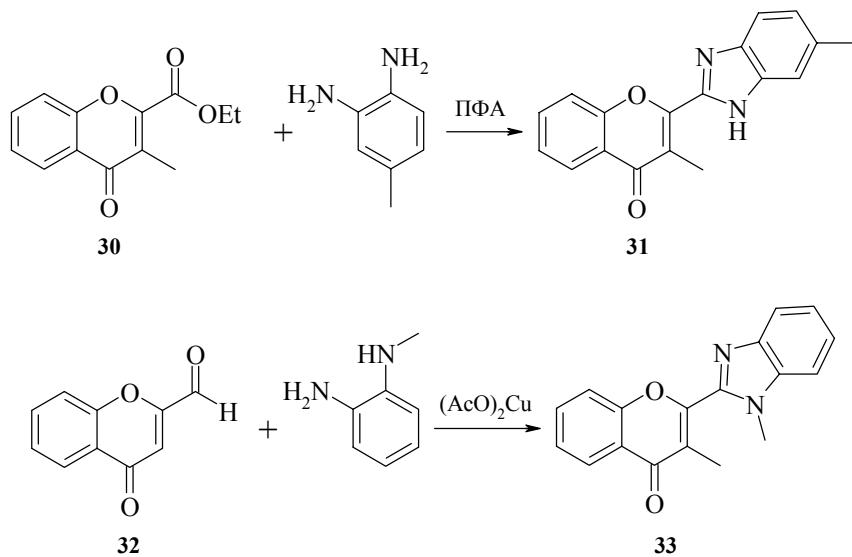
Схема 10



Аналогичным путем был осуществлен синтез *bis*-2-(1*H*-тетразолил-5) хромонов [114, 115].

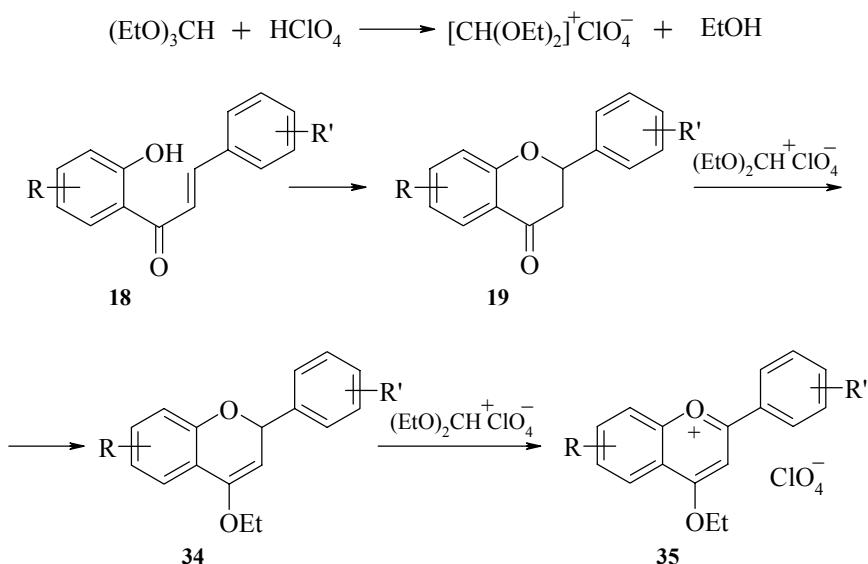
Конденсации 2-карбонильных производных хромонов **30** и **32** с *o*-фенилендиаминами приводят кベンзимидазольным аналогам флавонов **31** и **33** [116] (схема 11).

Схема 11



Одним из наиболее удобных и дающим количественные выходы целевого продукта методов синтеза флавонов является гидролиз солей 4-этоксифлавилия [117, 118]. Последние могут быть получены реакцией 2-гидроксиалконов **18** и ортомуравиного эфира в присутствии 70% хлорной кислоты или, минуя стадию выделения алконов, непосредственно из ацетофенонов, альдегидов и триэтилортормиата [119, 120] (схема 12). Образующийся на первой стадии флаванон **19** алкилируется диэтоксикарбониевым ионом, превращаясь при этом через соответствующий 4-этоксихромен **34** в перхлорат 4-этоксифлавилия **35**.

*Схема 12*



По этому методу были синтезированы диоксановые, диоксолевые и диоксепановые аналоги флавонов [121, 122].

### Литература

1. Kostanecki S., Tambor J., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1895** 28 2302.
2. Emilewicz T., Kostanecki S., Tambor J., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1899** 32 2448.
3. Czajkowski J., Kostanecki S., Tambor J., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1900** 33 1988.
4. Kostanecki S., Rozycski A., Tambor J., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1900** 33 3410.
5. Kostanecki S., Tambor J., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1900** 33 330.
6. Kostanecki S., Steuermann J., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1901** 34 109.
7. Gulat K.C., Venkataraman K., *J. Chem. Soc.* **1936** (2) 267.

8. Reichel L., Henning H.-G., *Ann.* **1959** 621 72.
9. Fletcher H., Philbin E.M., Thornton P.D., Wheeler T.S., *Tetrahedron Lett.* **1959** (6) 9.
10. Koninklijke Ind., Dutch Patent 70 267; *Chem. Abstr.* **1953** 47 6445h.
11. Wander A.-G., Brit. Patent 728 767; *Chem. Abstr.* **1956** 50 7877b.
12. Schmutz J., Hirt R., Kunzle F., *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **1953** 36 620.
13. Koo J., *J. Org. Chem.* **1961** 26 635.
14. Baker W., *J. Chem. Soc.* **1933** (11) 1381.
15. Baker W., *J. Chem. Soc.* **1934** (12) 1953.
16. Mahal H.S., Venkataraman K., *Curr. Sci.* **1933** 2 214.
17. Mahal H.S., Venkataraman K., *J. Chem. Soc.* **1934** (11) 1767.
18. Dayle B.G., Gowan P., Gowan J.E., *et al.*, *Sci. Proc. Roy. Dublin Soc.* **1948** 24 291.
19. Gowan J.E., Wheeler T.S., *J. Chem. Soc.* **1950** (7) 1925.
20. Schmid H., Banholzer K., *Helv. Chim. Acta* **1954** 37 1706.
21. Virkar V.V., Wheeler T.S., *J. Chem. Soc.* **1939** (11) 1679.
22. Ollis W.D., Weight D., *J. Chem. Soc.* **1952** (10) 3826.
23. Devitt P.F., Timoney A., Vicars M.A., *J. Org. Chem.* **1961** 26 4941.
24. Donnelly D., Geoghegan R., O'Brien C., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1965** 8 (6) 872.
25. Thakar K.A., Deshpande G.D., *J. Indian Chem. Soc.* **1972** 49 (10) 1029.
26. Толмачев А.И., Белая Ж.Н., *Химическое строение, свойства и реактивность органических соединений*, Киев: Наукова думка, 1969, с. 38.
27. Толмачев А.И., Белая Ж.Н., *Химическое строение, свойства и реактивность органических соединений*, Киев: Наукова думка, 1969, с. 45.
28. Simonis H., *Z. Angew. Chem.* **1926** 39 1461.
29. Chavan J.J., Robinson R., *J. Chem. Soc.* **1933** (4) 368.
30. Dunne A.T.M., Gowan J.E., Keane J., *et al.*, *J. Chem. Soc.* **1950** (4) 1252.
31. Lynch H.M., O'Toole T.M., Wheeler T.S., *J. Chem. Soc.* **1952** (6) 2063.
32. Уилер Т., *Синтезы органических препаратов*, Москва: Изд-во иностранной литературы, 1953, с. 516.
33. Юрьев Ю.К., Магдесиева Н.Н., Титов В.В., *ЖОрХ* **1965** 1 163.
34. Jain A.C., Mathur S.K., Seshadri T.R., *J. Sci. Ind. Research B (India)* **1962** 21 214.
35. Rama Rao A.V., Telang S.A., Nair P.M., *Indian J. Chem.* **1964** 2 (11) 431.
36. Srimannarayana G., Subba Rao N.V., *Indian J. Chem.* **1968** 6 (12) 696.
37. Subba Rao A.V., Subba Rao N.V., *Curr. Sci.* **1966** 35 (6) 149.
38. Grover S.K., Jain A.C., Mathur S.K., Seshadri T.R., *Indian J. Chem.* **1963** 1 (9) 382.
39. Recordati S.F., Ital. Patent 6 410 430; *Chem. Abstr.* **1965** 63 9917e.
40. Looker J.H., Edman J.R., Dappen J.I., *J. Heterocycl. Chem.* **1964** 1 (3) 141.
41. Allan J., Robinson R., *J. Chem. Soc.* **1924** 125 2192.
42. Gripenberg J., in *The Chem. of Flavonoid Compounds*, Geissman T.A., Ed., London: Pergamon Press, 1962, p. 411.
43. Baker W., Flemons G.F., Winter R., *J. Chem. Soc.* **1949** (6) 1560.
44. Kuhn R., Low I., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1944** 77 196.
45. Szell T., Dozsai L., Zarandy M., Menyharth K., *Tetrahedron* **1969** 25 715.
46. Huffmann K.R., Kuhn C.E., Zweig A., *J. Am. Chem. Soc.* **1970** 92 (3) 599.
47. Banerji K.D., Poddar D., *J. Indian Chem. Soc.* **1976** 53 (11) 1119.
48. Thakar K.A., Muley P.R., *Indian J. Chem.* **1976** 50 (12) 3298.

49. Ruhemann S., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1913** 46 2188.
50. Bogert S., Marcus J., *J. Am. Chem. Soc.* **1919** 41 83.
51. Gottesmann A., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1933** 66 1168.
52. Seka R., Prosche G., *Monatsh. Chem.* **1936** 69 284.
53. Simonis H., Remmert P., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1914** 47 2229.
54. Mentzer C., Pillon D., *Compt. Rend.* **1952** 234 444.
55. Pillon D., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954** (1) 9.
56. Pillon D., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1955** (1) 39.
57. Pillon D., Massicot J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954** (1) 26.
58. Pacheco H., Gatto R., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960** (1) 95.
59. Teoule R., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959** (2) 423.
60. Teoule R., Grenier G., Pacheco H., Chopin J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961** (3) 546.
61. Adams J.H., *J. Org. Chem.* **1967** 32 3992.
62. Limaye S.D., Limaye D.B., *Rasayanam* **1952** 2 (2) 41; *Chem. Abstr.* **1953** 47 4879.
63. Marathe K.G., *J. Univ. Poona Sci. Technol.* **1958** 14 63; *Chem. Abstr.* **1960** 54 3402.
64. Litkei Gy., Bognar R., Dinya Z., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1972** 71 (4) 403.
65. Kesselkaul L., Kostanecki S., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1886** 29 1896.
66. Nadkarni D.R., Wheeler T.S., *J. Chem. Soc.* **1938** (11) 1320.
67. Tambor J., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1916** 49 1704.
68. Motwani D.C., Wheeler T.S., *J. Chem. Soc.* **1935** (10) 1098.
69. Litkei Gy., Bognar R., *Acta Phys. Chim. Debrecina* **1971** (3) 239.
70. Chhaya G.S., Trivedi P.L., Jadhav G.V., *J. Univ. Bombay, Sect. A* **1958** 27 26; *Chem. Abstr.* **1960** 54 8807.
71. Kutumbe K.R., Marathay M.G., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1963** 96 913.
72. Seshadri T.R., in *The Chem. of Flavonoid Compounds*, Geissman T.A., Ed., London: Pergamon Press, 1962, p. 161.
73. Donnelly D.J., Donnelly J.A., Murphy J.J., et al., *Chem. Commun.* **1966** 12 351.
74. Mahal H.S., Rai H.S., Venkataraman K., *J. Chem. Soc.* **1935** (9) 866.
75. Wadodkar P.N., *Indian J. Chem.* **1963** 1 163.
76. Джоши Уша Г., Амин Г.С., *Изв. АН СССР, Отд. хим. наук* **1960** 2 267.
77. Donnelly J.A., Doran H.J., Murphy J.J., *Tetrahedron* **1973** 29 (7) 1037.
78. Annigeri A.C., Siddappa S., *Indian J. Chem.* **1964** 2 (10) 413.
79. Annigeri A.C., Siddappa S., *Monatsh. Chem.* **1965** 96 (2) 625.
80. Kumari S.S., Krishna K.S.R., Mohan Rao A.V., Subba Rao N.V., *Curr. Sci.* **1967** 36 (16) 430.
81. Corvaisier A., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962** (3) 528.
82. Hoshino Y., Oohinata T., Takeno N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986** 59 (7) 2351.
83. Hoshino Y., Oohinata T., Takeno N., *J. Chem. Soc. Jpn.* **1985** 11 2104.
84. Doshi A.G., Soni P.A., Ghiya B.J., *Indian J. Chem., Sect. B* **1986** 25 (7) 759.
85. Хиля В.П., Грабовская В.В., Бабичев Ф.С., *XTC* **1975** (8) 1146.
86. Гришко Л.Г., Грабовская В.В., Марчук Л.А., Хиля В.П., *Докл. АН УССР, Сер. Б* **1978** (5) 428.
87. Гришко Л.Г., Туров А.В., Потрусаева И.А., Хиля В.П., *Укр. хим. журн.* **1983** 49 (2) 174.
88. Гришко Л.Г., Туров А.В., Спасенов М.Г., Хиля В.П., *XTC* **1981** (9) 1202.
89. Хиля В.П., Аль Буди Х., Айтмамбетов А. и др., *XTC* **1992** (7) 879.

90. Grishko L., Turov A., Khilya V., et al., *Acta Chim. Hung.* **1983** *112* (4) 401.
91. Хиля В.П., Айтмамбетов А., Туров А.В. и др., *XTC* **1986** (2) 192.
92. Algar J., Flynn J.P., *Proc. Roy. Irish Acad. B* **1934** 42 1.
93. Oyamada T., *J. Chem. Soc. Jpn.* **1934** 55 1256.
94. Annigeri A.C., Siddappa S., *J. Karnatak. Univ.* **1964–1965** 9–10 21; *Chem. Abstr.* **1966** *64* 9676h.
95. Raut K.B., Wender S.H., *J. Org. Chem.* **1960** *25* 50.
96. Corvaisier A., Tirouflet J., *Compt. Rend.* **1960** *251* 1641.
97. Venturella P., Bellino A., Piozzi F., *Farmaco Ed. Sci.* **1971** *26* (7) 591.
98. Summins B., Donnelly D.M.X., Philbin E.M., et al., *Chem. Ind.* **1960** 348.
99. Summins B., Donnelly D.M.X., Eades J.F., et al., *Tetrahedron* **1963** *19* (4) 499.
100. Geissman T.A., Fukushima D.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1948** *70* 1686.
101. Balakrishna K.J., Seshadri T.R., Viswanath G., *Proc. Indian Acad. Sci. A* **1949** *30* 120.
102. Wheeler T.S., *Record Chem. Progr.* **1957** *18* 133.
103. Simpson T.H., Whalley W.B., *J. Chem. Soc.* **1955** (1) 166.
104. Christian C.M., Amin G.C., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1959** *21* 391; *Chem. Abstr.* **1960** *54* 22607.
105. Amad W.I., El.-Newehiy M.F., Selim S.F., *J. Org. Chem.* **1960** *25* 1333.
106. Reichel L., Hempel G., *Ann.* **1959** *625* 184.
107. Kostanecki S., Szabranski W., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1904** *37* 2634.
108. Nakagawa K., Tsukahima H., *J. Chem. Soc. Jpn. (Nippon Kagaku Zasshi)* **1954** *75* 485; *Chem. Abstr.* **1957** *51* 11339f.
109. Schönberg A., Schutz G., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1960** *93* 1466.
110. Singh O.V., Kapoor R.P., *Tetrahedron Lett.* **1990** *31* (11) 1459.
111. Prakash O., Pahuja S., *Synth. Commun.* **1990** *20* (10) 1417.
112. Takeno N., Fukushima T., Takeda S., Kishimoto K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985** *58* (5) 1599.
113. Augstein J., Cairns H., Hunter D., King J., Brit. Patent 2 142 527; *Chem. Abstr.* **1972** *77* 5488g.
114. Augstein J., Cairns H., Hunter D., King J., Brit. Patent 2 142 556; *Chem. Abstr.* **1972** *77* 5475h.
115. Peel M.E., Oxford Al.W., Brit. Patent 2 111 145; *Chem. Abstr.* **1972** *76* 3864q.
116. Hennart C., Fr. Patent 1 488 223; *Chem. Abstr.* **1968** *69* 36130f.
117. Дорофеенко Г.Н., Межерицкий В.В., Лопатина Н.А., *XTC* **1971** (8) 1112.
118. Дорофеенко Г.Н., Ткаченко В.В., Межерицкий В.В., *XTC* **1975** (4) 465.
119. Дорофеенко Г.Н., Ткаченко В.В., *ЖOpX* **1972** *8* (10) 2188.
120. Дорофеенко Г.Н., Ткаченко В.В., Межерицкий В.В., *ЖOpX* **1976** *12* 432.
121. Ищенко В.В., Носиченко Е.И., Фальковская О.Т., Хиля В.П., *XTC* **1995** (3) 322.
122. Ищенко В.В., Шуляк Т.С., Хиля В.П., *XTC* **2002** (3) 306.

# Илиды серы в синтезе гетероциклических соединений

Карцев В.Г.<sup>1</sup>, Лакеев С.Н.<sup>2</sup>, Майданова И.О.<sup>2</sup>, Галин Ф.З.<sup>2</sup>,  
Толстиков Г.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*InterBioScreen*

119019, Москва, а/я 218

<sup>2</sup>*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН*

450054, Уфа, просп. Октября, 71

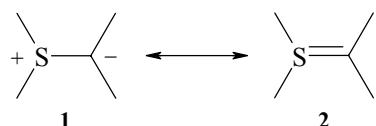
<sup>3</sup>*Новосибирский Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова*

*Сибирского отделения РАН*

630090, Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 9

## Введение

Поиск новых реакционноспособных синтонов для целенаправленного синтеза гетероциклических соединений остается актуальной задачей. В этой связи весьма перспективным представляется направление, связанное с использованием для синтеза гетероциклов реакционноспособных соединений – илидов серы. Илиды серы – соединения, в которых отрицательно заряженный атом углерода непосредственно связан с положительно заряженным атомом серы. В общем виде они могут быть представлены двумя резонансными структурами – илидной **1** и иленовой **2** [1].



Большинство илидов серы вполне доступны. Основными методами их получения являются депротонирование сульфониевых солей [2] и взаимодействие сульфидов с диазосоединениями в присутствии катализаторов [2–5]. Илиды серы генерируют либо *in situ*, либо применяют заранее полученные индивидуальные соединения. Стабилизация илидов достигается за счет делокализации электронной плотности под действием электроноакцепторных заместителей у карбанионного центра [6, 7].

Наибольшее распространение в органическом синтезе получили реакции илидов серы с соединениями, содержащими C=X связи (X = O, C, N). Реакция протекает как нуклеофильное присоединение с последующим 1,3-эlimинированием серусодержащей группы и образованием соответствующих эпоксида, циклопропана или азиридина. Данные по этим реакциям подробно освещены в монографии Троста [2] и обзорах [8–13].

В последние годы илиды серы успешно используются в синтезе и модификации гетероциклических соединений с числом атомов в цикле более трех. Как правило, реакции протекают в относительно мягких условиях, с высокой стерео- и

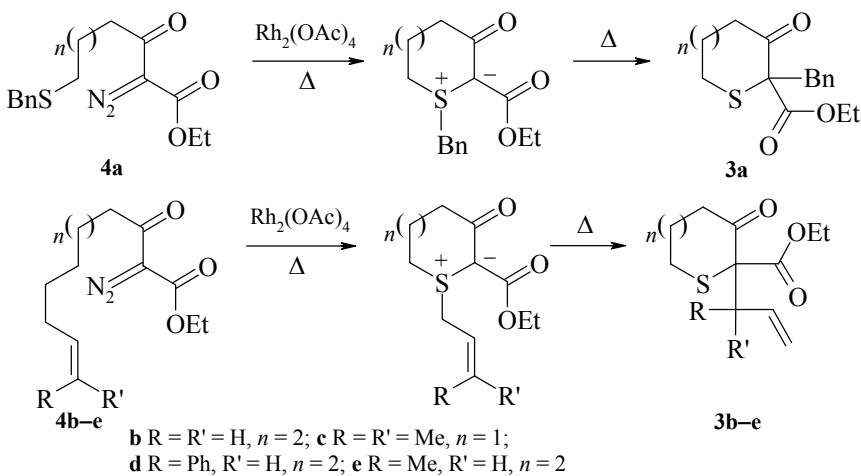
региоселективностью и во многих случаях по препаративной ценности превосходят известные классические методы синтеза гетероциклов. Единственная обзорная статья на эту тему рассматривает публикации до 1985 г. [10]. В работе представлены наиболее интересные литературные данные последних 15 лет по использованию илидов серы в синтезах гетероциклических соединений, систематизированные по типам образующихся гетероциклов. Из рассмотрения авторами исключены реакции илидов, приводящие к образованию трехчленных гетероциклов.

### 1. Серусодержащие гетероциклы

Цвиттерионный характер сульфониевых илидов определяет их широкое использование в перегруппировочных процессах, позволяющих формировать новые C-C связи часто с высокой стерео- и региоселективностью. В синтезах гетероциклических соединений наибольшее синтетическое применение находят 1,2-перегруппировки Стивенса [3, 14] и 2,3-сигматропные перегруппировки [3, 13–16] циклических илидов серы. Использование перегруппировок илидов серы в синтезе циклических соединений стало особенно перспективным в связи с развитием карбенового метода генерирования циклических сульфилидов. Образование илидов происходит за счет электрофильного присоединения к атому серы карбеноидной частицы, генерируемой из диазогруппы под действием соединений переходных металлов (преимущественно Rh или Cu) [3].

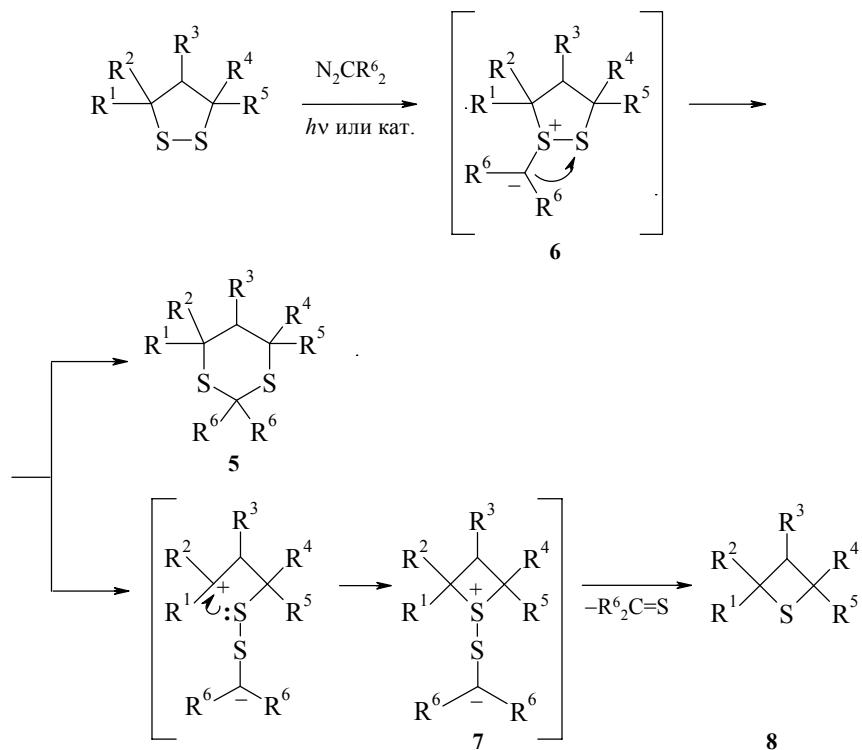
Так, замещенные шести-семичленные циклические тиоэфиры **3a–e** получены при термической перегруппировке илидов серы с выходами 40–60% [17, 18]. Илиды генерировали внутримолекулярной циклизацией диазосульфидов **4a–e** в присутствии ацетата родия. В случае бензильного заместителя при атоме серы продукт **3a** образуется в результате 1,2-сдвига, тогда как продукты **3b–e** с аллильным заместителем образуются в результате 2,3-сигматропной перегруппировки (схема 1).

Схема 1



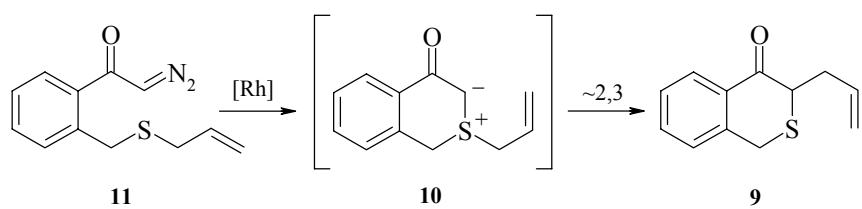
Замещенные 1,3-дитианы **5** синтезированы 1,2-перегруппировкой 1,2-дитиолановых илидов **6**, протекающей с разрывом связи S-S [19]. Если циклические дисульфиды содержат более четырех заместителей, в илидах **6** может происходить разрыв связи C-S. Последующее десульфирование интермедиатов **7** приводит к тиетанам **8** (схема 2).

Схема 2



Предложен мягкий и эффективный метод синтеза 3-аллилизотиохроман-4-она **9** 2,3-сигматропной перегруппировкой циклического илида серы **10**, образующегося при внутримолекулярной циклизации диазосульфида **11** под действием родиевого катализатора [20] (схема 3).

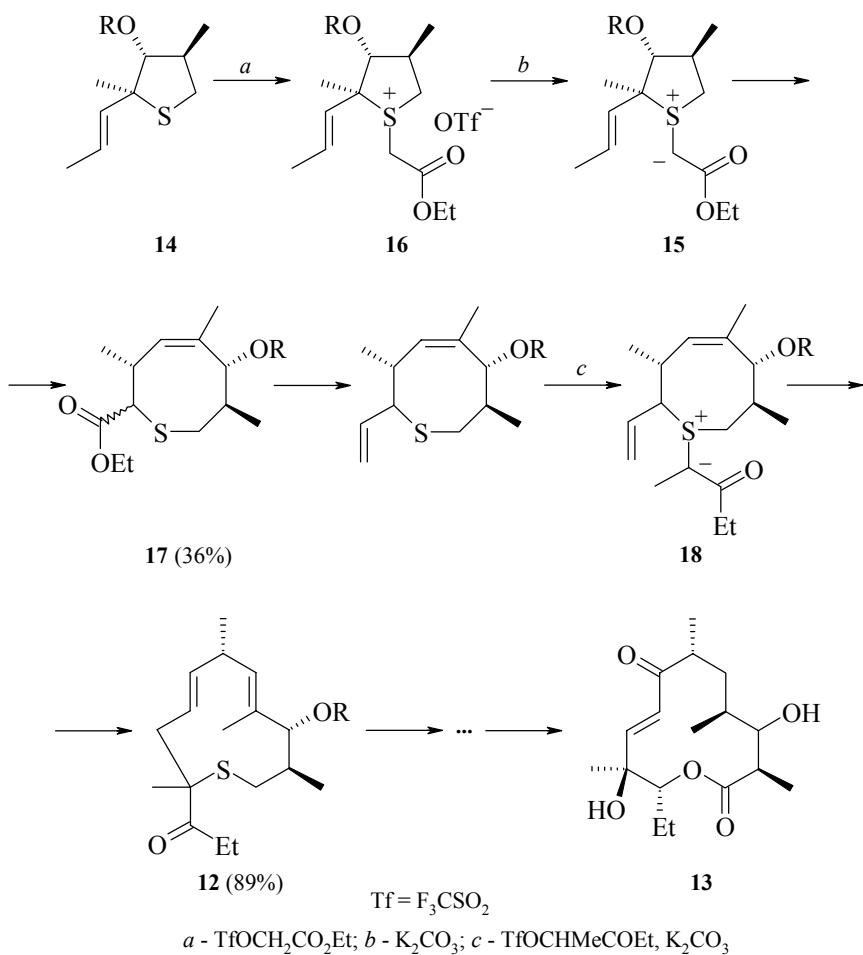
Схема 3



Для синтеза макроциклических серусодержащих соединений перспективным является метод, основанный на 2,3-сигматропных перегруппировках циклических аллилсульфониевых илидов, которые протекают с расширением цикла [15, 21].

Так, синтез производного тиациклоундека-4,7-диена **12**, предшественника агликона макролидного антибиотика метимицина – метинолида **13**, осуществлен исходя из тетразамещенного тиолана **14** [22–24]. Перегруппировка илида **15**, полученного из соли **16**, дает тиациклооктен **17**, из которого в несколько стадий синтезируют илид **18**. Последующая стереоселективная 2,3-сигматропная перегруппировка илида **18** приводит к (*Z*)-тиациклоундекадиену **13** (схема 4).

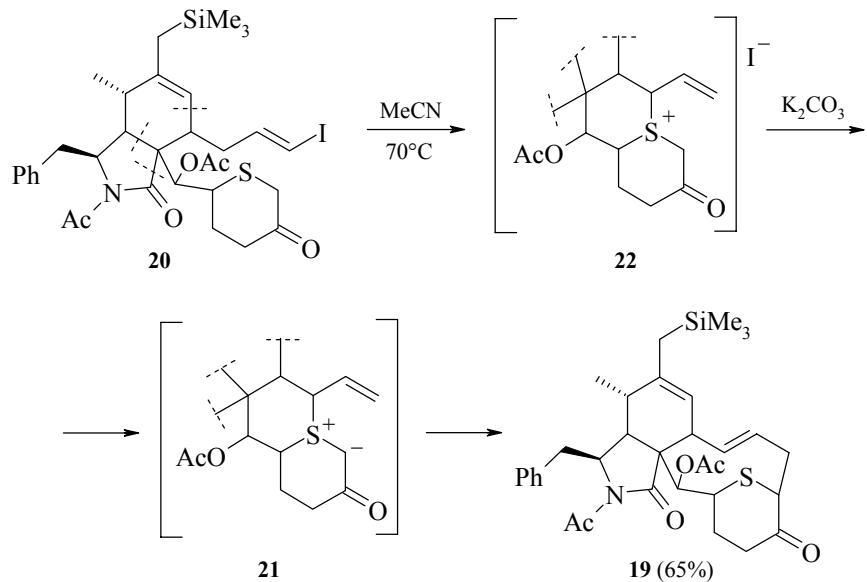
Схема 4



2,3-Сигматропная перегруппировка бициклических аллилсульфониевых илидов, приводящая к производным тиабицикло[6,3,1]-ундец-3-ена **19**, использована этими же авторами в полном синтезе цитохалазинов [25, 26]. Исходным веществом

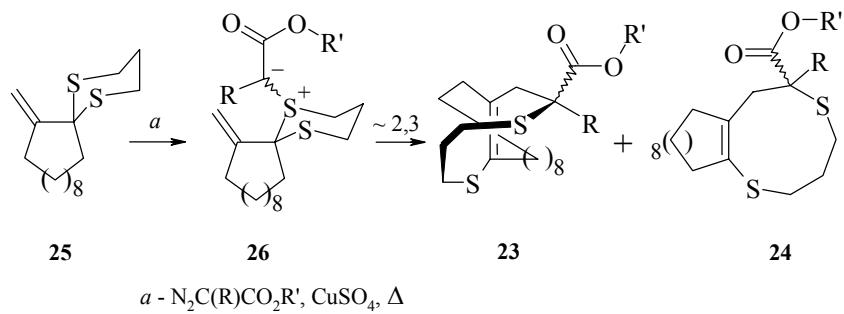
послужил винильный иодид **20**. Ключевой стадией в этом синтезе является перегруппировка илида **21**, полученного из сульфониевой соли **22** при ее обработке поташом (схема 5).

Схема 5



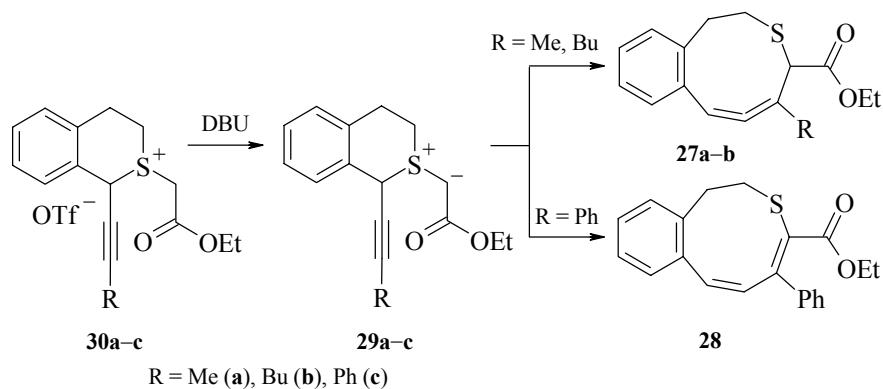
Осуществлен синтез труднодоступных бициклических непредельных дисульфидов **23**, **24** с мостиковой двойной связью, так называемых битвинаненовых структур [27, 28]. При нагревании дитиокетала **25** с диазоацетатом в присутствии CuSO<sub>4</sub> получается илид **26**, который в результате 2,3-сигматропной перегруппировки образует два геометрических изомера **23** и **24** в соотношении 4 : 1 (схема 6).

Схема 6



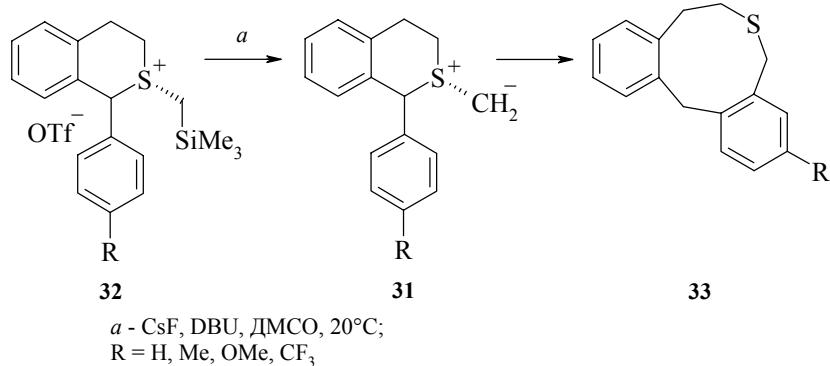
Производные бензотионинов **27a–b**, **28** синтезированы 2,3-сигматропной перегруппировкой ацетиленовых илидов **29a–c**, полученных из бициклических солей **30a–c** [29]. Строение продуктов зависит от характера заместителя при тройной связи. Илиды с алкильными заместителями **29a**, **b** превращаются в алленовые сульфины **27a**, **b**, тогда как арильный заместитель способствует изомеризации в 1,3-диены **28** (схема 7).

Схема 7



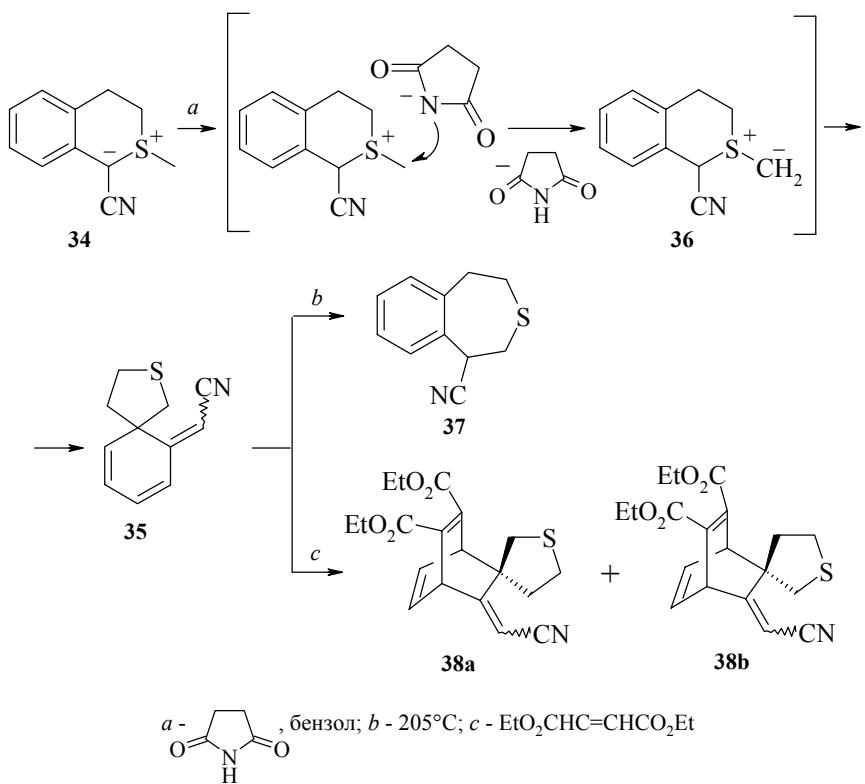
Перегруппировка Соммле–Хаузера арилзамещенных илидов **31**, образующихся при десилировании солей **32**, дает 3-замещенные 7,8-дигидро-5*H*,13*H*-дibenzo[*c,f*]тионины **33** [30] (схема 8).

Схема 8



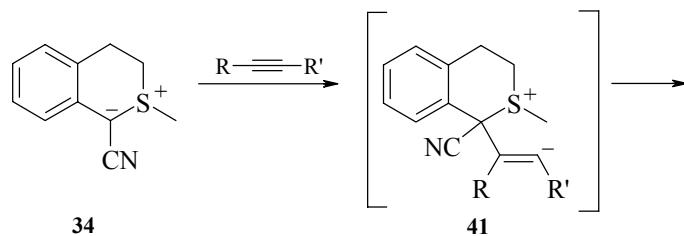
Перегруппировка цианстабилизированного илида **34** происходит по-иному, с образованием спиро[4,5]тиекинового производного **35** [31]. При взаимодействии илида **34** с сукцинимидом образуется экзоциклический метилид **36**, 2,3-сигматропная перегруппировка которого приводит к соединению **35**. При термолизе соединение **35** изомеризуется в тетрагидротиепин **37**, а при взаимодействии с эфиром ацетилендикарбоновой кислоты дает циклоаддукты **38a, b** (схема 9).

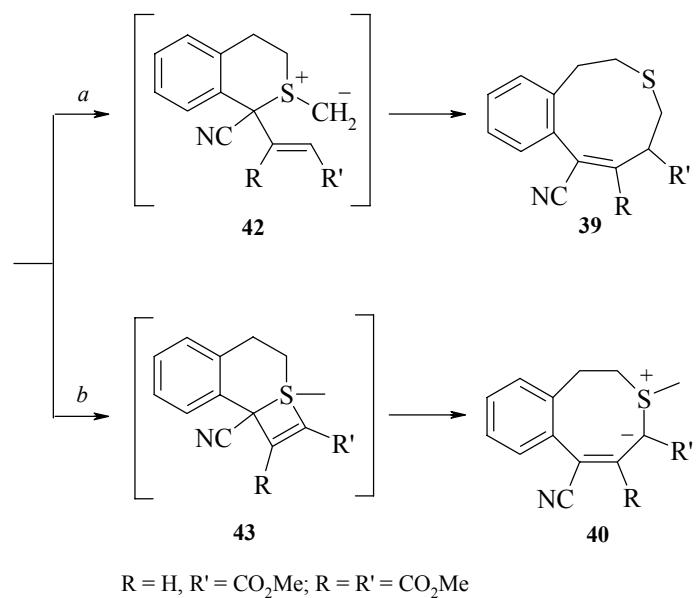
Схема 9



При взаимодействии 1-цианоилидов **34** с активированными ацетиленами получается смесь соединений **39** и **40** ( $\sim 1 : 1$ ) с общим выходом 75% [31]. Согласно механизму реакции в качестве промежуточного соединения образуется цвиттер-ион **41**, который изомеризуется по двум разным направлениям. При внутримолекулярном депротонировании S-метильной группы (путь *a*), образуется илид **42**, 2,3-сигматропная перегруппировка которого приводит к соединению **39**. За счет нуклеофильной атаки винильного аниона на положительно заряженный атом серы образуется нестабильный  $\sigma$ -сульфуранный интермедиат **43**, превращающийся в илид **40** (схема 10).

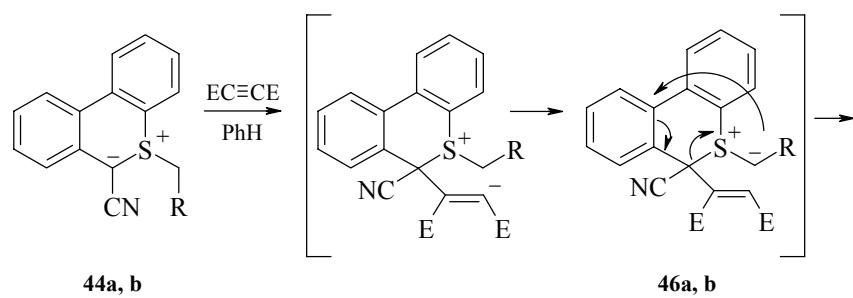
Схема 10

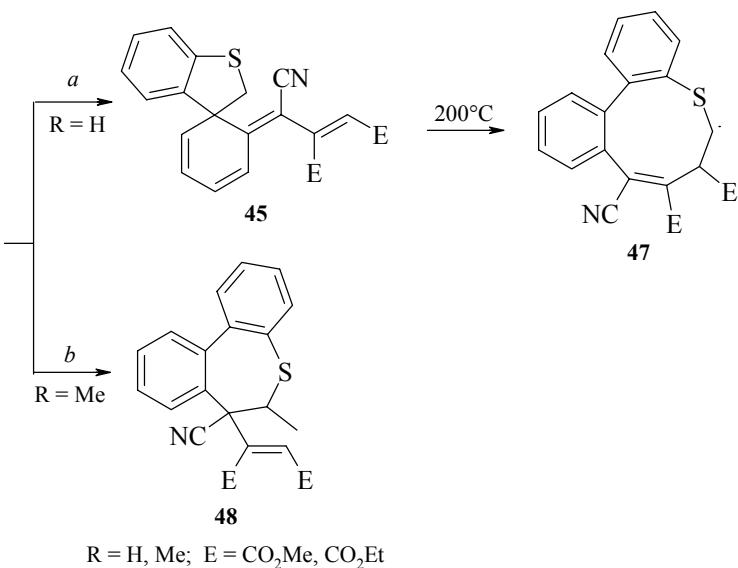




Реакция цианстабилизированного трициклического илида серы **44a** – производного тиафенантрена – с активированными ацетиленами протекает с образованием спироциклических соединений **45** (до 31%) [32]. Соединения **45** образуются в результате атаки карбаниона промежуточного илида **46a** на атом C(4) и одновременным разрывом связи C(10)-S (перегруппировка Соммле–Хаузера). При нагревании соединения **45** претерпевают 1,5-перегруппировку, давая дibenзотиониновые производные **47** с выходом до 95%. В случае этильного заместителя у атома серы в соединении **46b** возникает стерическое препятствие для такой 2,3-сигматропной перегруппировки, и в результате протекает 1,2-перегруппировка Стивенса с образованием продукта расширения цикла **48** (путь b) (схема 11).

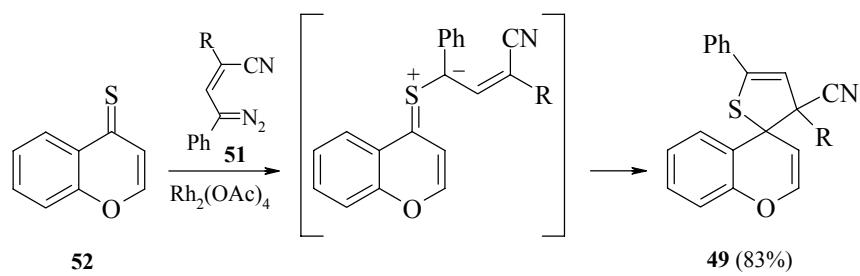
Схема 11

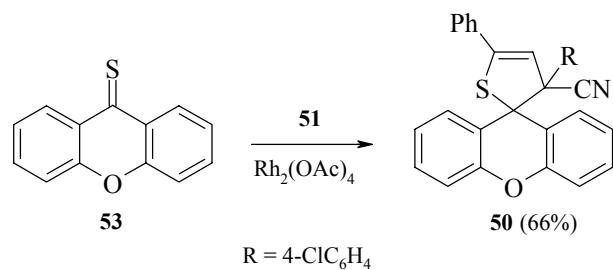




В последнее время появилось много публикаций, посвященных синтезам гетероциклических соединений с участием тиокарбонильных илидов. Тиокарбонильные илиды – доступные, весьма реакционноспособные промежуточные соединения, которые легко подвергаются перегруппировкам, вступают в реакции циклоприсоединения с диполярофилами и в реакции 1,3- и 1,5-электроциклизации. Эти реакции, как правило, проходят с высокой регио- и стереоселективностью. Описано несколько способов получения тиокарбонильных илидов: реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений к тиокетонам с образованием 1,3,4-тиодиазолинов и последующим элиминированием азота [33]; присоединение тиокетонов к оксиранам [34]; фотоизомеризация арилвиниловых сульфидов [35]; взаимодействие диазосоединений с тиокетонами в присутствии катализаторов [36]. Так, производные дигидротиофена **49** и **50** получены 1,5-электроциклизацией винилтиокарбонильных илидов (схема 12), образующихся при взаимодействии диазосоединения **51** с тиохромонами **52**, **53** [37].

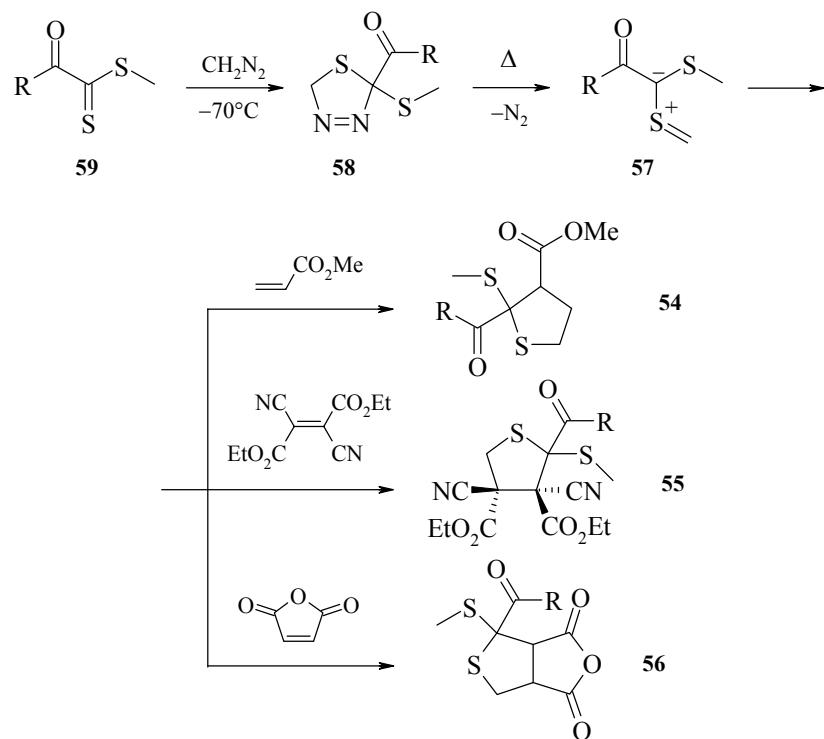
Схема 12





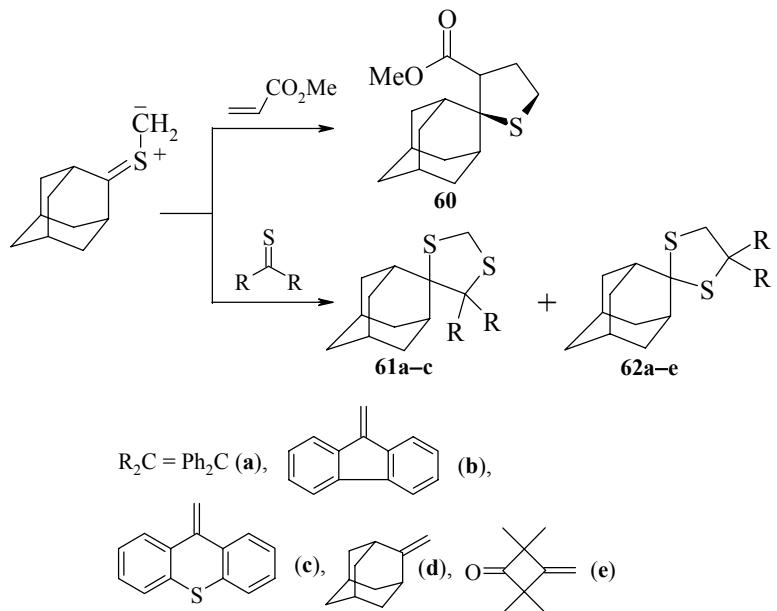
При взаимодействии тиокарбонильных илидов с диенофилами с высоким выходом и региоселективностью образуются продукты 1,3-диполярного циклоприсоединения. Этим методом были получены замещенные тиоланы **54–56** [38]. Исходные илиды **57** генерировали нагреванием тиадиазолинов **58**, полученных в реакции тиокетонов **59** с диазометаном (схема 13).

Схема 13



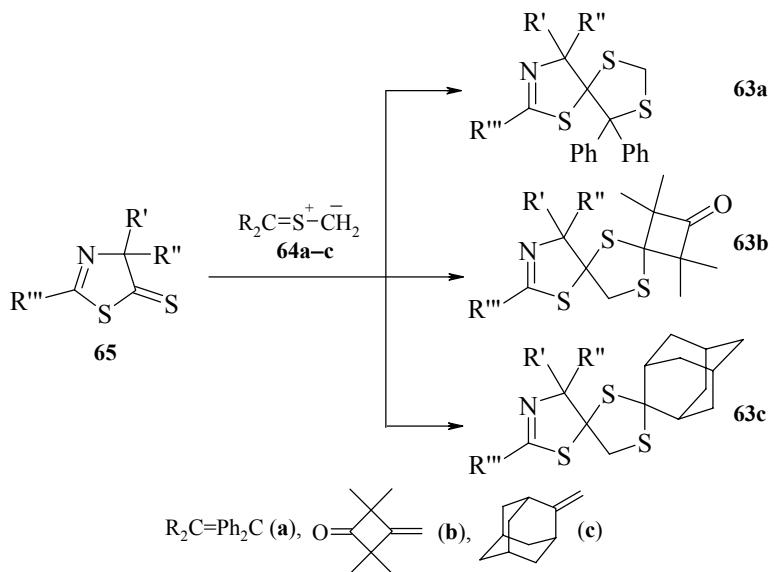
Аналогично были получены замещенный тиолан **60** и 1,3-дитиоланы **61а–с** и **62а–е** [39] (схема 14).

Схема 14



С высоким выходом и региоселективностью получены 1,3-дитиолановые спироциклические циклоаддукты **63а–с** реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения тиокарбонильных илидов **64а–с** с тиазол-5(4*H*)-тионами **65** [40] (схема 15).

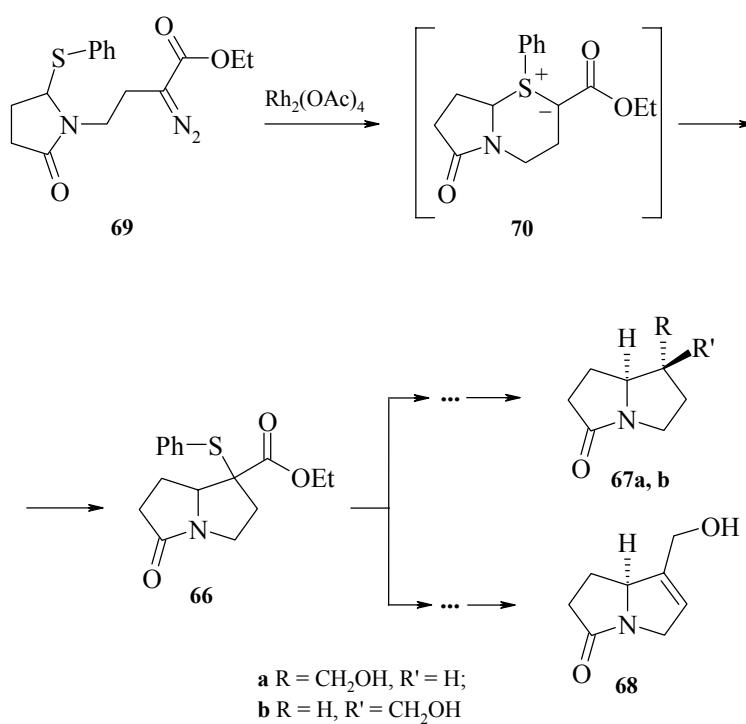
Схема 15



## 2. Синтез и модификация азотсодержащих гетероциклов

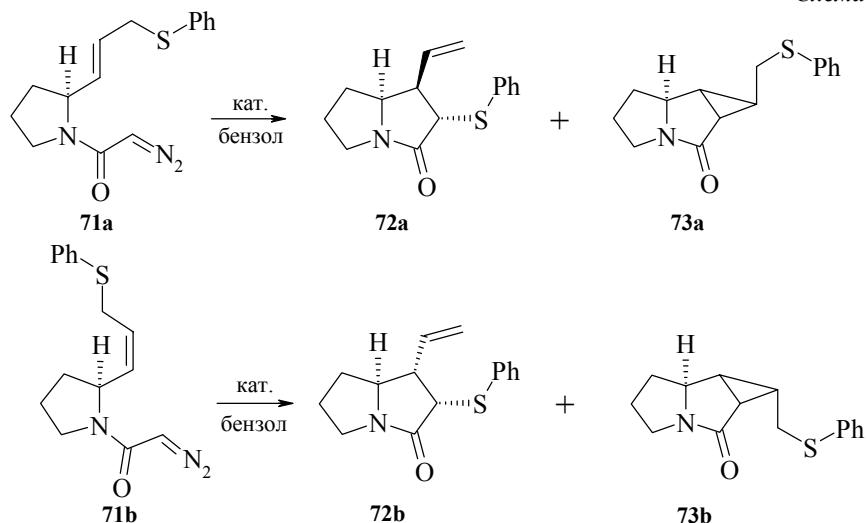
Синтез азабициклооктана **66** – ключевого соединения для получения пирролизидиновых алкалоидов ( $\pm$ )-тракхелантамедина **67a**, ( $\pm$ )-изоретронеканола **67b** и ( $\pm$ )-супенидина **68** осуществлен внутримолекулярной циклизацией диазосульфида **69** [41, 42]. Образующийся циклический илид **70** в результате 1,2-перегруппировки превращается в продукт **66** (схема 16).

*Sхема 16*



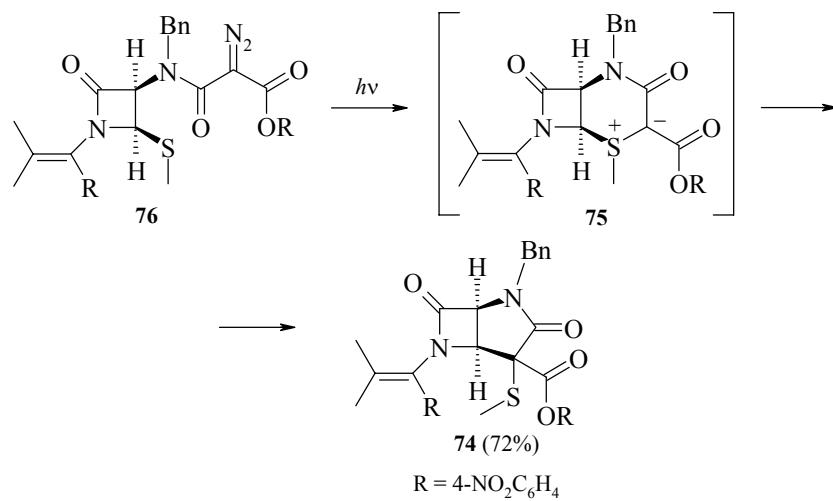
В работе [43] исследованы стереоселективные реакции диазосульфидов **71a**, **b** под действием родиевых, медных и палладиевых катализаторов, протекающие с образованием соединений пирролизидинового ряда **72a**, **b** и **73a**, **b**. Показано, что природа используемого катализатора значительно влияет на направление реакции. В случае капролактама родия ( $Rh_2(Cap)_4$ ) преимущественно образуется циклический илид, 2,3-сигматропная перегруппировка которого дает азабициклооктаны **72a**, **b**. Использование же катализаторов с электроноакцепторными лигандами ( $Rh_2(OAc)_4$ ,  $Cu(acac)_2$ ,  $Cu(OTf)_2$ ,  $Pd(OAc)_2$ ) позволяет преимущественно или селективно получать трициклические соединения **73a**, **b** – продукты реакции внутримолекулярного циклопропанирования (схема 17).

Схема 17



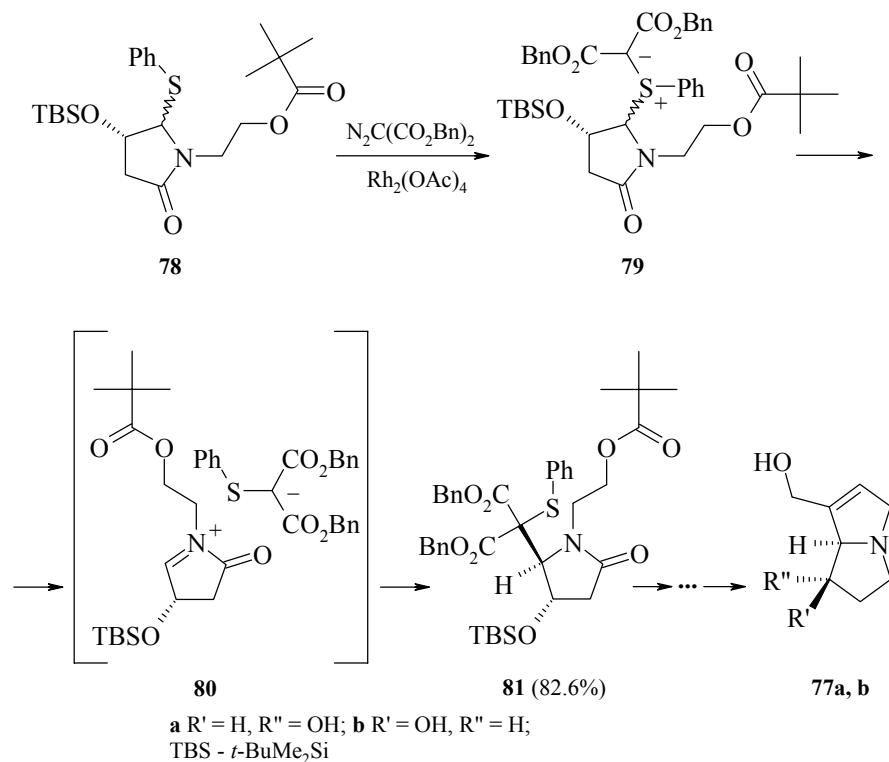
Высокая стереоселективность 1,2-перегруппировок и введение в указанные реакции хиральных сульфидов открывают широкие возможности для их использования в асимметрическом синтезе [14]. В частности, перегруппировки Стивенса позволяют решить такую ключевую проблему в синтезе природных азотсодержащих соединений, как стереоселективное формирование новых C-C связей в  $\alpha$ -положении к атому азота. Так, на примере синтеза бициклического  $\beta$ -лактама **74** продемонстрирован новый подход к 6-амидокарбопенициллиновым антибиотикам [44]. Фотолиз диазокетона **76** приводит к илиду **75**, который после перегруппировки дает соединение **74** со стереоселективным образованием новой связи C-C (схема 18).

Схема 18



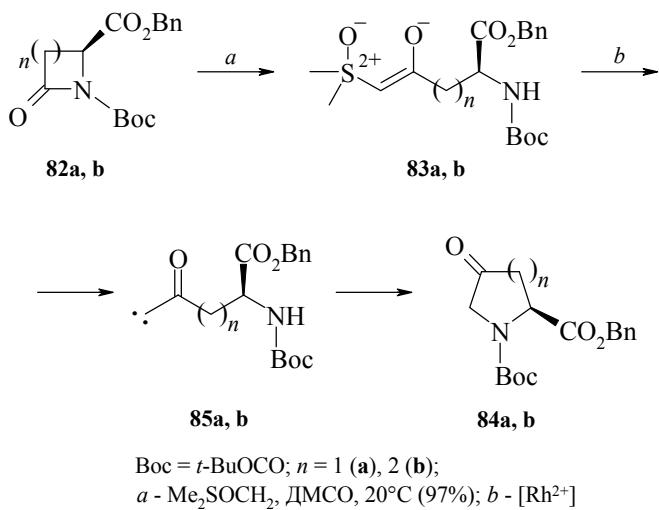
Развивая синтетический подход, использованный в предыдущей работе, авторы провели стереоселективный синтез алкалоидов (+)-гелиотрицина **77a** и (+)-ретронецина **77b** [45]. Оптически активный сульфид **78**, легко получаемый из (S)-яблочной кислоты, в каталитической реакции с  $\alpha$ -диазомалонатом образует илид **79**, 1,2-перегруппировка которого протекает с высокой стереоселективностью. Полагают, что в этой реакции превоначально происходит разрыв связи C-S и образуется ацилиминиевая соль **80**. Нуклеофильная атака карбанионом связи C=N происходит преимущественно с наименее экранированной стороны (схема 19), в результате чего образуется производное 2,3-транс-пирролидона **81**, на основе которого были получены алкалоиды **77a, b** (схема 19).

Схема 19



Предложен [46, 47] новый подход к стереоселективному синтезу синтетических аминокислот из хиральных лактамов. При взаимодействии активированных хиральных  $\beta$ -лактамов **82a, b** с диметилсульфоксонийметилидом легко образуются  $\beta$ -кетосульфоксоневые илиды **83a, b**. Последние под действием родиевых катализаторов стереоселективно дают производные 4-оксопирролидина **84a** или 5-оксопиперидина **84b**, которые получаются в результате циклизации промежуточных карбенов **85a, b**. Соединения **84a, b** использованы в синтезе оптически активных  $\alpha$ -аминокислот [48] (схема 20).

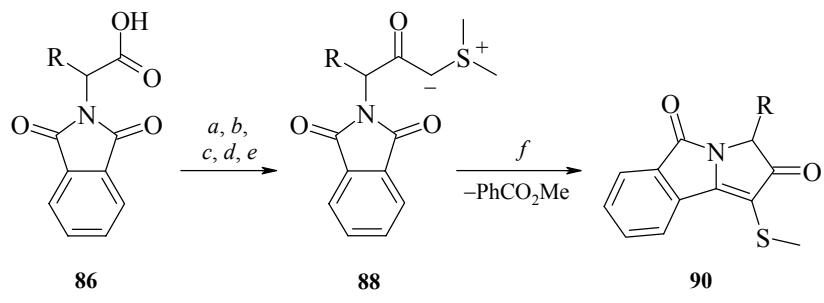
Схема 20



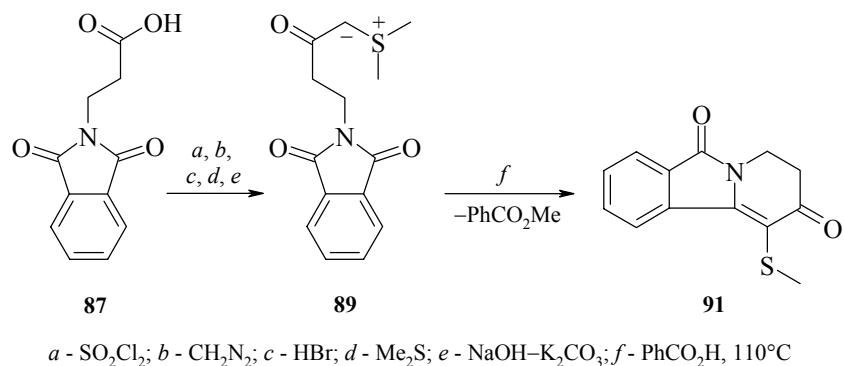
*Boc* = *t*-BuOCO; *n* = 1 (**a**), 2 (**b**);  
*a* - Me<sub>2</sub>SOCH<sub>2</sub>, DMCO, 20°C (97%); *b* - [Rh<sup>2+</sup>]

Перспективный путь к синтезу азотсодержащих гетероциклов, в том числе аналогов алкалоидов, открывает реакция внутримолекулярной циклизации фталимиодозамещенных карбонилстабилизированных илидов серы [49–56]. Из N-фталил- $\alpha$ - **86** и  $\beta$ -аминокислот **87** в условиях реакции Арндта–Эйстерта [57, 58] генерируют бромкетоны, легко образующие соответствующие сульфониевые соли. Внутримолекулярная циклизация стабилизированных илидов **88** и **89**, полученных депротонированием этих солей, происходит при нагревании в толуоле с эквивалентными количествами бензойной кислоты [53]. В результате образуются метилтиозамещенные пирролизидин- **90** и индолизидиндоны **91** (схема 21). Важно отметить, что при использовании оптически активных илидов рацемизация не происходит.

Схема 21



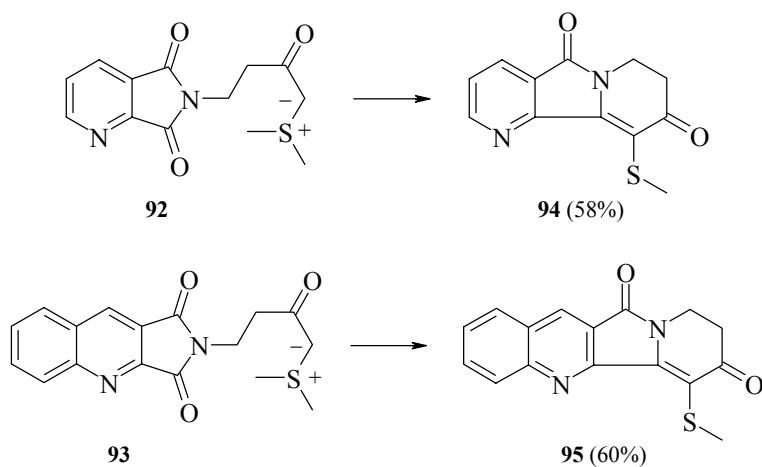
R = H, Me, *i*-Pr, Bn



Более длинноцепочечные илиды серы, полученные из  $\gamma$ - и  $\delta$ -аминокислот, не циклизуются [53], равно как и илиды, в которых вместо фталимидного присутствует тетрагидрофталимидный или сукцинимидный фрагменты [54].

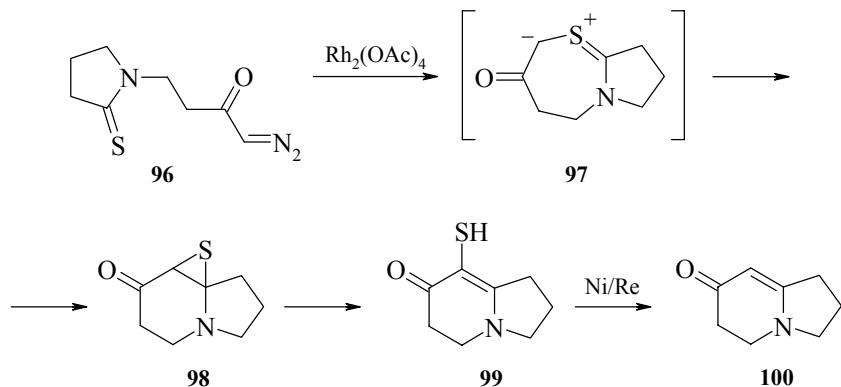
Илиды **92**, **93** синтезированные из  $\beta$ -аланина и ангидридов пиридин-2,3-дикарбоновой [55] и хинолин-2,3-дикарбоновых [56] кислот, в условиях реакции циклизации селективно образуют соответственно три- и тетрациклические продукты **94**, **95** [55, 56] (схема 22).

*Схема 22*



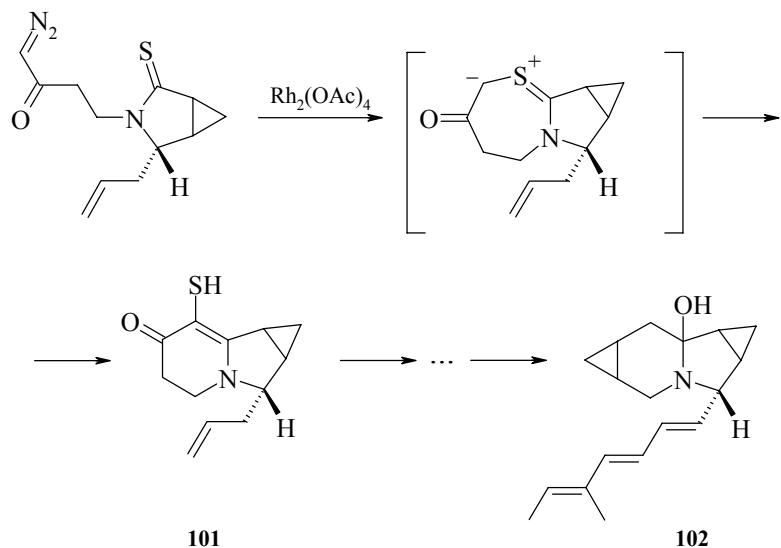
Успешное использование тиокарбонильных илидов в синтезе природных алкалоидов продемонстрировано в работах [59–63]. Так, из диазокетона **96** в присутствии ацетата родия генерируется нестабилизированный илид **97**, переходящий в эписульфид **98**. Изомеризация последнего приводит к кетотиолу **99** (схема 23), при десульфировании которого никелем Ренея образуется дигидро-пиридон **100** [59].

Схема 23



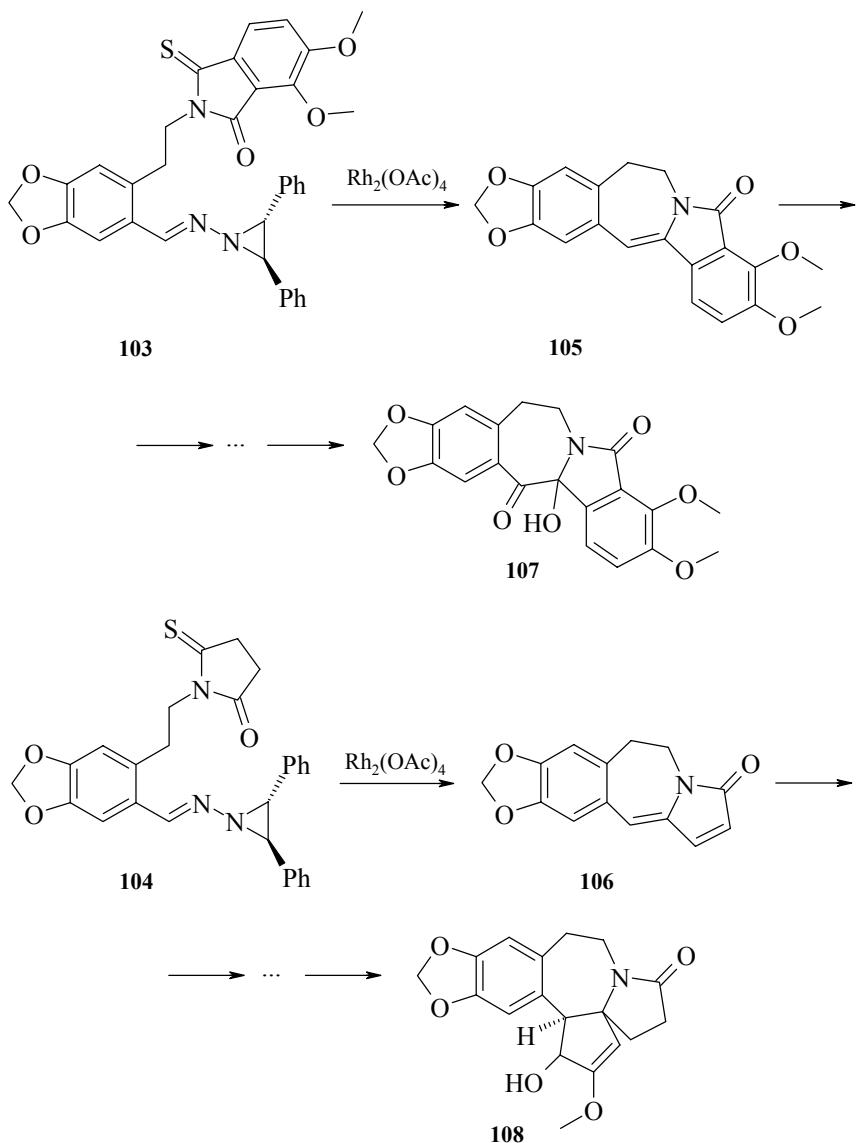
По этой же методике получен дигидропиридон **101** – ключевой синтон в полном синтезе антибиотика индолизомицина **102** [60, 61] (схема 24).

Схема 24



Циклизацией гидразонов **103**, **104**, синтезированных из замещенных бензальдегидов и N-амино-1,2-дифенилазиридина, получены соединения **105**, **106** – ключевые синтоны в синтезе алкалоидов хиленина **107** [62] и цефалотаксина **108** [63]. Реакция также идет через промежуточное образование циклических тиокарбонильных илидов (схема 25), с последующей их перегруппировкой и десульфированием.

Схема 25

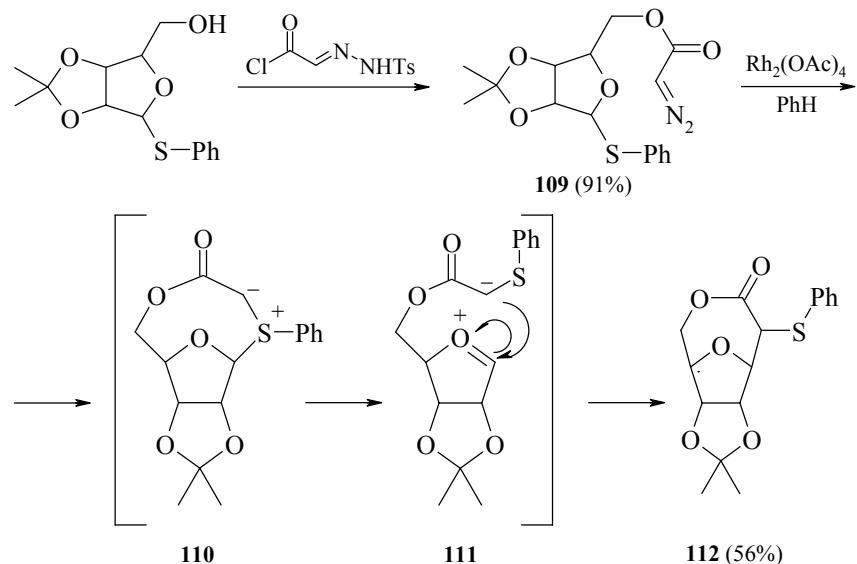


### Кислородсодержащие гетероциклы

Новый метод получения лактонов с использованием внутримолекулярной перегруппировки циклических сульфониевых илидов предложен в работе [64]. Диазосульфид **109** при кипячении в бензоле с каталитическим количеством ацетата родия через илид серы **110** и оксониевый интермедиат **111** превращается в лактон

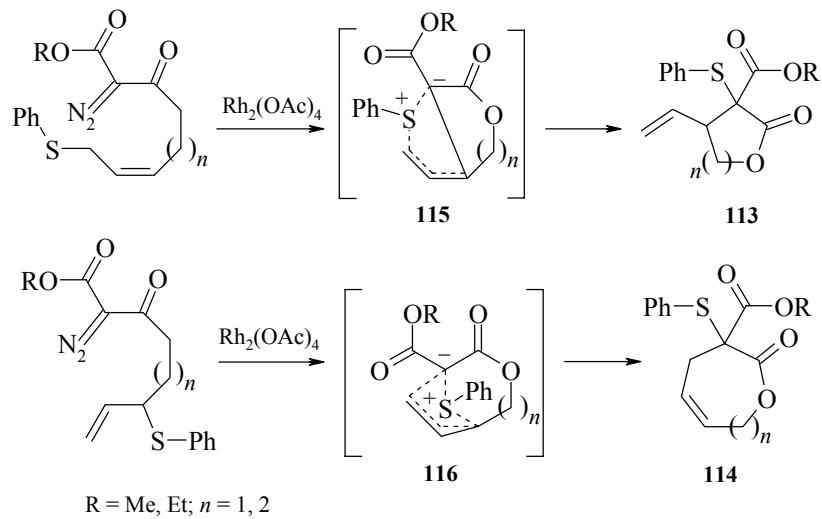
**112** – ключевое соединение в синтезе нуклеозидного антибиотика (+)-шоудомицина (схема 26).

Схема 26



Замещенные пяти-, восьмичленные лактоны **113** и **114** (схема 27) получены 2,3-сигматропной перегруппировкой аллилсульфониевых илидов **115**, **116**, образующихся из соответствующих диазоэфиров под действием ацетата родия [65–68].

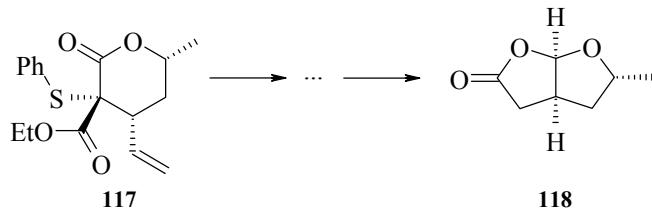
Схема 27



R = Me, Et; n = 1, 2

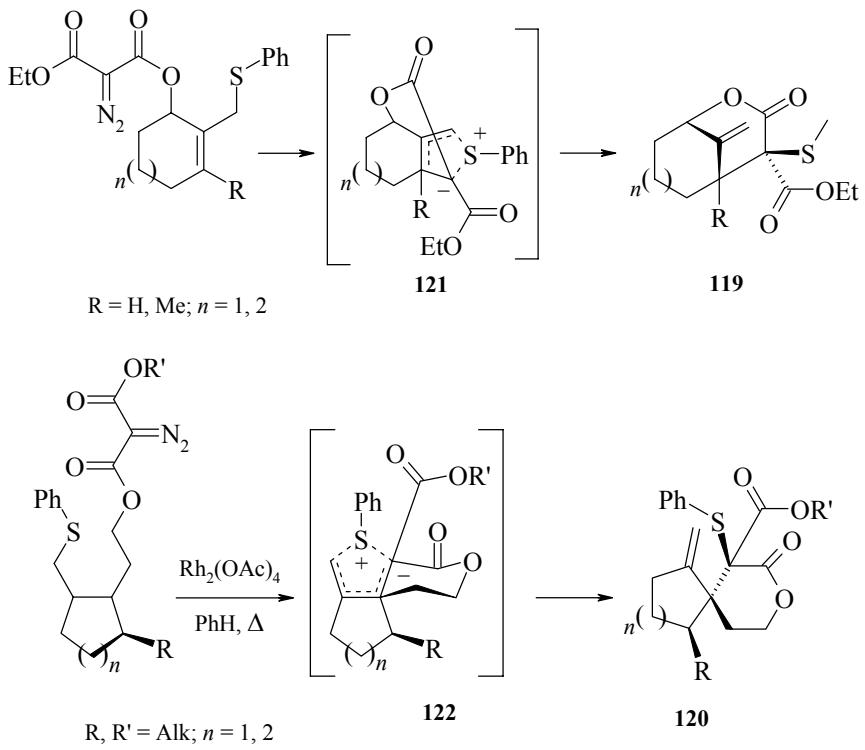
На основе валеролактона **117** (схема 28), полученного по вышеприведенной схеме, осуществлен стереоселективный синтез пергидрофуро[2,3-*b*]фурана **118** [67].

Схема 28



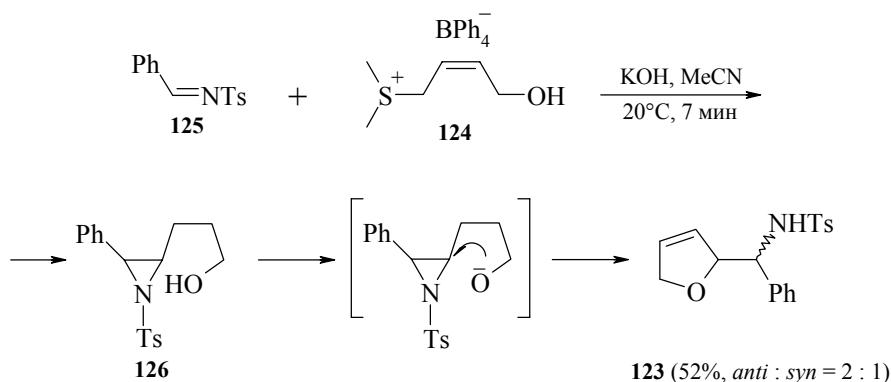
С использованием илидного метода реализован новый синтез мостиковых δ-лактонов **119** [69] и спирооселененных пяти- и шестичленных лактонов **120** [70], имеющих спироциклический центр в β-положении. Реакция протекает через образование и 2,3-сигматропную перегруппировку циклических аллилсульфониевых илидов **121**, **122** (схема 29).

Схема 29



Простой и эффективный метод получения замещенного 2,5-дигидрофурана **123** описан в работе [71]. Илид серы, генерируемый из *цикло*-4-гидроксибут-2-енилдиметилсульфониевой соли **124**, реагирует с N-тозилимином **125** с образованием производного азиридина **126**. Далее за счет атаки внутреннего нуклеофила происходит раскрытие азацикла и циклизация в 2,5-дигидрофuran **123** (схема 30). При использовании *транс*-изомера сульфониевой соли **124** образуется только производное азиридина.

Схема 30

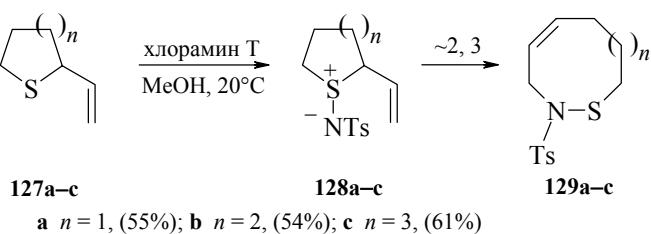


### Синтез гетероциклов с двумя различными гетероатомами

Применение 2,3-сигматропных перегруппировок позволяет осуществить синтез макроциклических гетероциклов с двумя гетероатомами, которые сложно, а иногда и невозможно получить другими методами.

Так, при обработке сульфидов **127a–c** хлорамином Т в метаноле при комнатной температуре образуются  $\alpha$ -венилиминосульфуранные илиды **128a–c**, которые при термической перегруппировке дают азатиациклены **129a–c** [72]. Следует отметить, что 2-винилтиепан **127c** ( $n = 3$ ) при обработке хлорамином Т дает конечный продукт **129c** уже при комнатной температуре (схема 31).

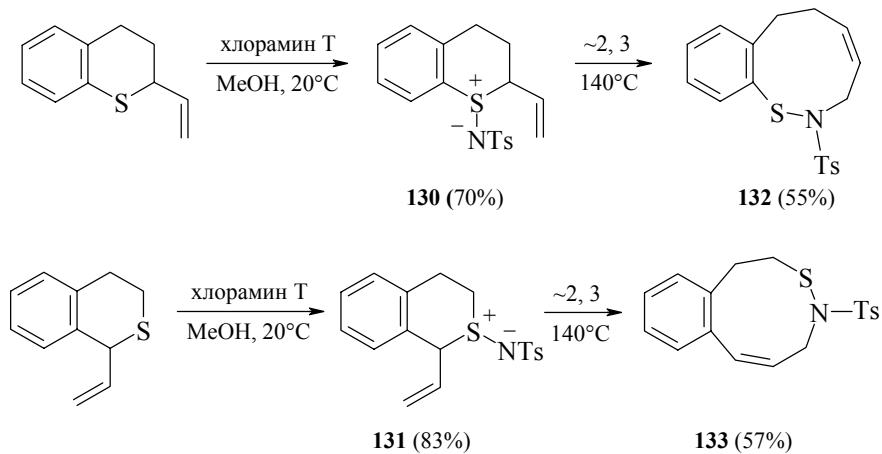
Схема 31



**a**  $n = 1$ , (55%); **b**  $n = 2$ , (54%); **c**  $n = 3$ , (61%)

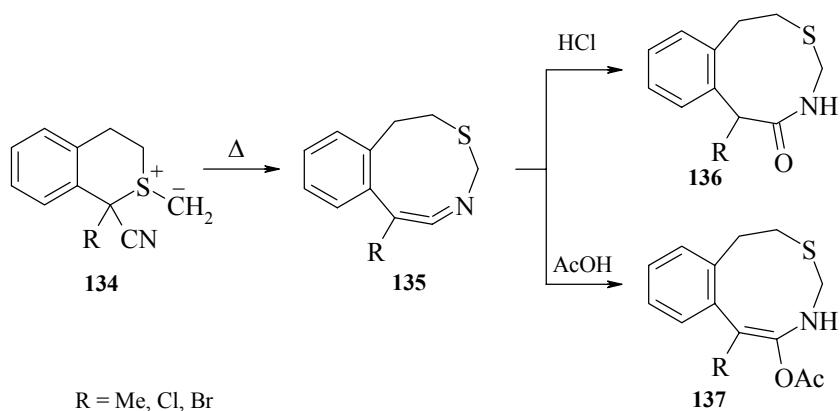
Бензопроизводные иминосульфураны **130** и **131** в этих же условиях образуют 1,2- **132** и 3,4-бензотиазонины **133** [72] (схема 32).

Схема 32



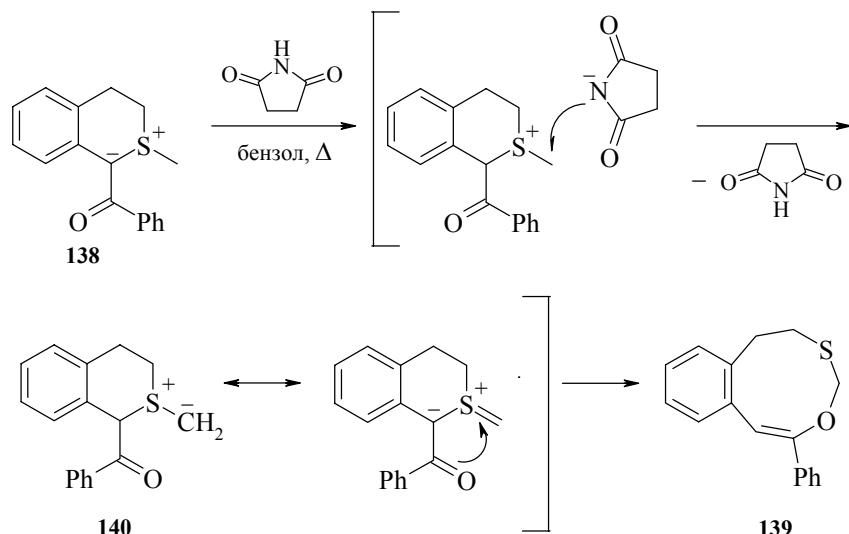
2,3-Сигматропная перегруппировка цианстабилизированного илида **134** проходит с участием связи C≡N и дает циклические кетенимины **135**. Последние при кислотном гидролизе образуют амиды **136** или енолацетаты **137** [31]. Необходимо отметить, что, как упоминалось выше, при R = H перегруппировка проходит иначе, с образованием спиро[4,5]тиекина **35** (схема 33).

Схема 33



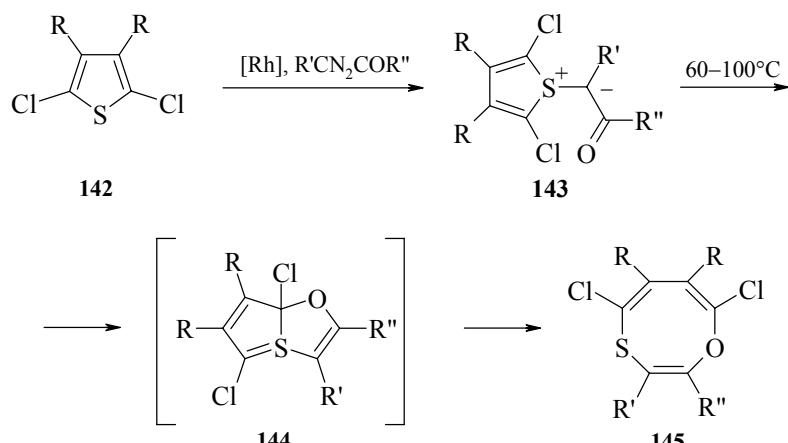
В случае бензильного заместителя в первом положении илида **138** с высоким выходом образуется бензоксатиониновое производное **139** [73]. Механизм реакции включает 2,3-сигматропную перегруппировку промежуточного эзоциклического илида **140** (схема 34), образующегося при взаимодействии **138** с сукцинимидом.

Схема 34



Синтез новой гетероциклической системы – 1,4-оксатиокина **141** – осуществлен путем взаимодействия 2,5-дихлортиофенов **142** с диазокетонами в присутствии родиевых катализаторов [74, 75]. Схема реакции включает образование илидов серы **143** и их последующую термическую 2,3-сигматропную перегруппировку, протекающую через интермедиаты **144**. Интересно отметить, что при взаимодействии с диазокетонами тиофенов, не содержащих атомов хлора в положениях 2 и 5 (схема 35), оксатиокиновые производные не образуются.

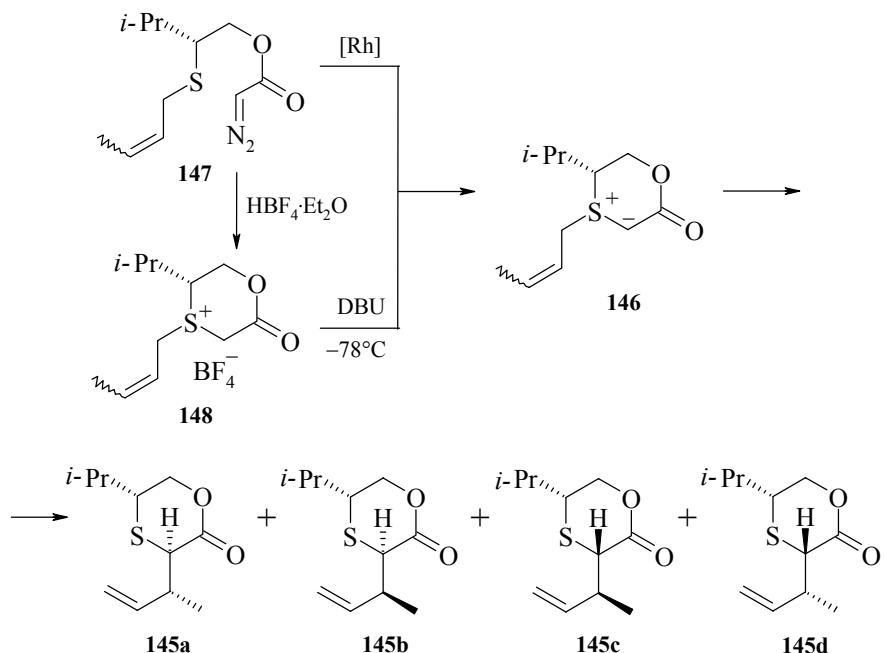
Схема 35



R = H, Cl; R' = CO<sub>2</sub>Eт, CO<sub>2</sub>Bu-*t*, Ts;  
R'' = Me; R'+R'' = COCH<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

Описан синтез оптически активных тиоксаноновых соединений **145a–d**, основанный на 2,3-сигматропной перегруппировке оптически чистого циклического илида серы **146**, протекающей с высокой асимметрической индукцией [76, 77]. Полученный из L-валина аллилтиодиазоэфир **147** (*Z*- **147**, *E*- **147**) преобразуется в соответствующий циклический илид серы **146** либо путем внутримолекулярной циклизации на родиевом катализаторе, либо депротонированием сульфониевой соли **148** (*Z*- **148**, *E*- **148**). Последующая перегруппировка илида приводит к образованию четырех возможных тиоксанонов **145a–d**. Наилучший выход и диастереоселективность достигаются при депротонировании тиоксониевой соли **148** (схема 36).

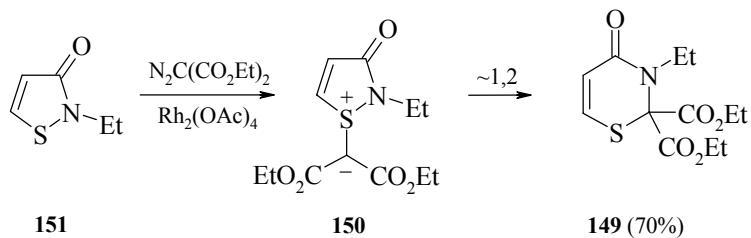
Схема 36



Соединение	Реагент	Выход	<b>145a</b>	<b>145b</b>	<b>145c</b>	<b>145d</b>
1. <i>Z</i> - <b>147</b>	Rh <sup>2+</sup>	35%	<b>84</b>	8	7	1
2. <i>E</i> - <b>147</b>	Rh <sup>2+</sup>	28%	10	<b>83</b>	2	5
3. <i>Z</i> - <b>148</b>	DBU	66%	<b>94</b>	4	2	следы
4. <i>E</i> - <b>148</b>	DBU	64%	4	<b>93</b>	1	2

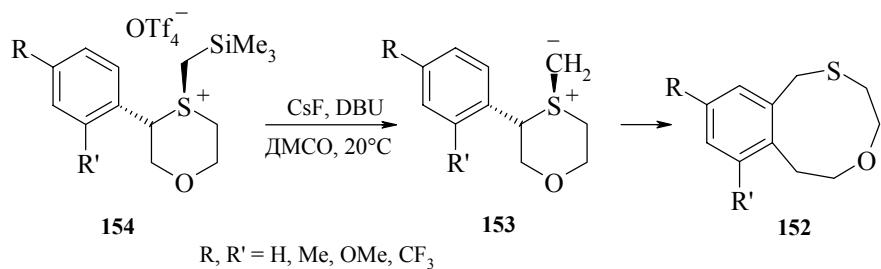
В работе [78] описан интересный метод синтеза 3,4-дигидро-1,3-тиазин-4(2*H*)-она **149** посредством 1,2-перегруппировки дважды стабилизированного циклического илида серы **150**, образующегося при взаимодействии изотиазол-3(2*H*)-она **151** с диазомалоновым эфиром. Это первый пример 1,2-перегруппировки, протекающей с внедрением карбена по связи S-N (схема 37).

Схема 37



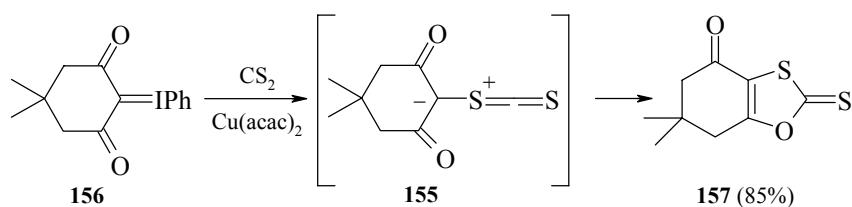
Производные бензоксатионинов **152** получены перегруппировкой Соммле–Хаузера арилзамещенных илидов **153** (схема 38), образующихся при десилировании солей **154** [79].

Схема 38



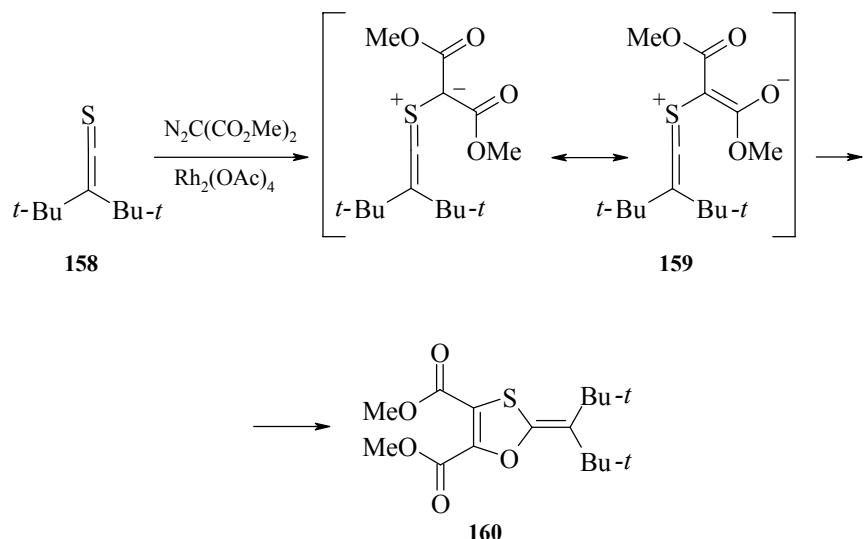
Тиокарбонильный илид **155**, генерируемый *in situ* при нагревании суспензии иодониевого соединения **156** с сероуглеродом в присутствии Cu(acac)<sub>2</sub>, циклизуется с образованием оксатиолового гетероцикла **157** [80] (схема 39).

Схема 39



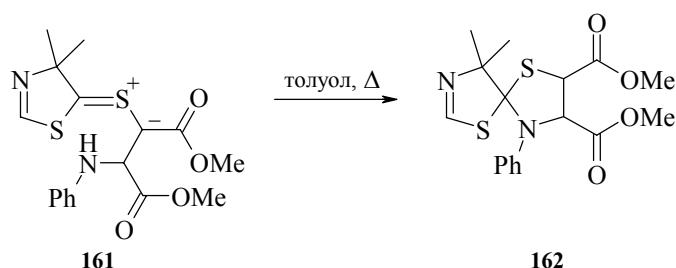
При взаимодействии ди-*трем*-бутилтиокетена **158** с диазомалонатом образуется тиокетеновый илид **159**, который циклизуется в 2-алкилиден-1,3-оксатиолан **160** [81] (схема 40).

Схема 40



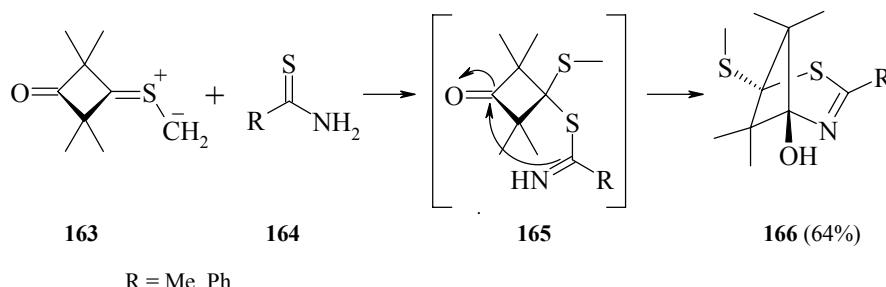
Новый тип циклизации аминозамещенного тиокарбонильного илида **161** (схема 41), описанный в работе [82], открывает путь к 1,6-дитиа-3,9-диазаспиро[4.4]нен-2-енам **162**.

Схема 41



Необычная реакция внутримолекулярной циклизации происходит при взаимодействии тиокарбонильного илида **163** с тиоацетамидом **164** [83]. Первоначально образующийся аддукт **165** циклизуется в 2-тиа-4-азабицикло[3.1.1]гепт-2-еновое производное **166** (схема 42). Это первый пример нуклеофильного присоединения к карбонильной группе производного циклобутанона, протекающее без раскрытия четырехчлененного кольца.

Схема 42



163

164

165

166 (64%)

 $R = Me, Ph$ 

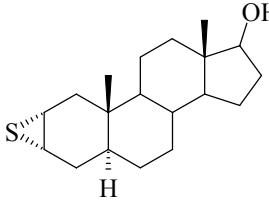
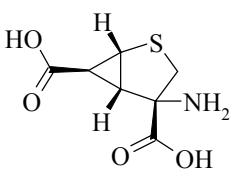
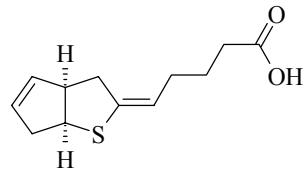
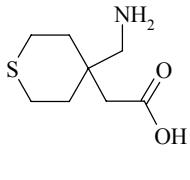
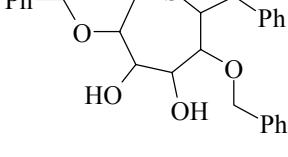
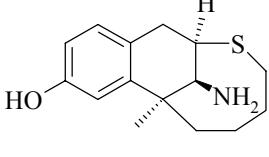
Анализ литературы показывает, что последние годы характеризуются быстрым переходом от изучения сравнительно простых реакций илидов серы к более сложным превращениям. Мы полагаем, что в ближайшем будущем лидирующим направлением использования илидов в синтетической химии гетероциклических соединений может стать полный синтез природных продуктов и их биологически активных синтетических аналогов, а также получение новых соединений уникального строения. Особого внимания заслуживают реакции илидов, позволяющие синтезировать алкалоиды и алколоидоподобные соединения, многие из которых занимают все более значительное место среди лекарственных препаратов онкологического и кардиологического направления. Не исключено, что среди серуроганических гетероциклических соединений, получаемых илидными методами, будут обнаружены новые биологически активные вещества.

Анализ публикаций и патентов последних лет обнаруживает многообразие биологически активных серуроганических гетероциклов как по химическим классам, так и по спектру биологической активности. В таблице 1 приводятся некоторые примеры таких соединений из нескольких сот, представленных в базе данных WDA, DERWENT-2000 [84], а также описание видов проявляемых ими биологической активности и механизмов действия.

**Таблица 1.** Примеры биологической активности различных классов серусодержащих гетероциклов и механизмы их действия

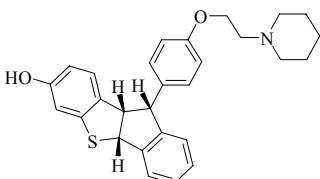
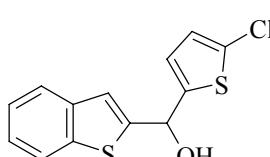
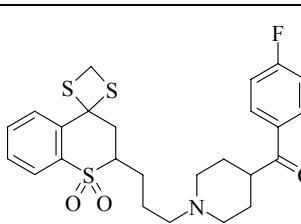
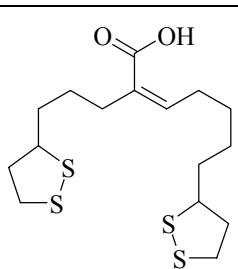
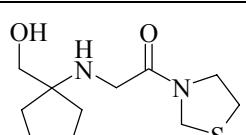
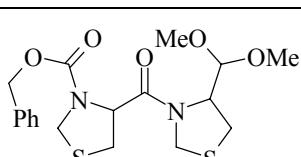
Формула	Вид активности	Механизм действия	Название	Лит.
	Antibacterial, immuno-suppressive, cytostatic, antianemic	Cytochrome-P450-inhibitor, antioxidant	Thiethazole	[85]

**Таблица 1.** Продолжение

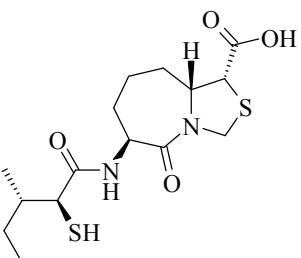
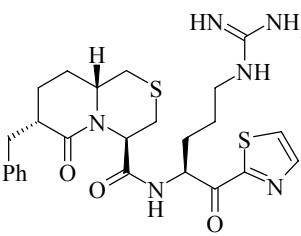
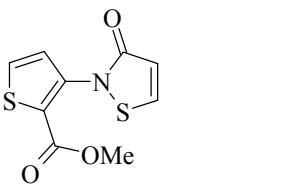
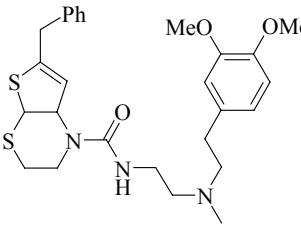
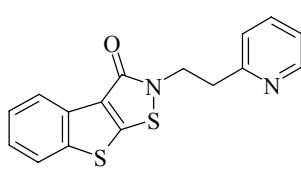
	Osteopathic	Mepitio-stane, Epitio-stanol	[86]	
	Neuroprotective, cerebro-protective	Glutamate-agonist-2, Glutamate-agonist-3	LY-379268, LY-389795	[87]
	Antiulcer	Gastric-secretion-inhibitor	*WD-94-013318	[88]
	Anticonvulsant, nootropic, antidepressant, tranquilizer, analgesic, antiparkinsonic	Gabaminergic	WD-97-010381	[89]
	Anti-HIV	HIV-protease-inhibitor	WD-98-011946	[90]
	Analgesic, neuroprotective	Opioid-Mu	WD-98-004406	[91]

\* Здесь и далее: Derwent WDA №

**Таблица 1.** Продолжение

	Endocrine, antilipemic, cytostatic, vasotropic	Estrogen- antagonist	WD-98- 004113	[92]
	Nootropic, neuroprotect- tive	Amyloid- protein- antagonist-β	WD-99- 006545	[93]
	Cardiovascular, cerebroprotec- tive, cardiant, vasotropic, antiarrhyth- mic, antiarte- riosclerotic, hypotensive, antiinflammatory	Antisero- tonin-2	WD-97- 000100	[94]
	Cytoprotectant, hypotensive, antiasthmatic, tranquilizer, neuroprotec- tive, anti-HIV, antacid, anti- inflammatory, antiulcer, nephrotropic	Antioxidant, nitric-oxide antagonist	WD-2000- 007640	[95]
	Antidiabetic	Dipeptidyl- peptidase- inhibitor-IV	WD-2000- 011473	[96]
	Nootropic	Vasopressin- agonist	ZTTA-1	[97]

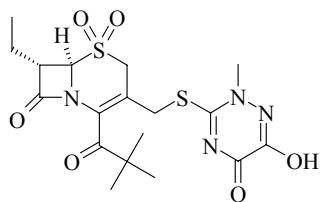
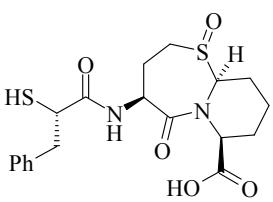
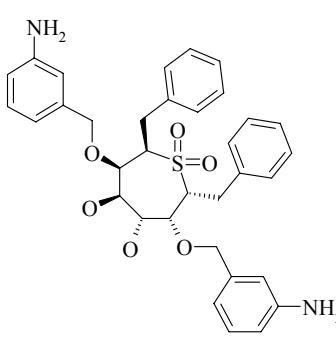
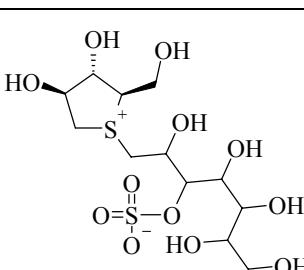
**Таблица 1.** Продолжение

 ER-32935	Hypotensive, diuretic	ACE-inhibitor, neutral- endopeptidase- inhibitor	ER-32935	[98]
 WD-97-012035	Anticoagulant	Thrombin- inhibitor	WD-97- 012035	[99]
 WD-98-011590	Immuno- suppressing	Tyrosine- kinase- inhibitor	WD-98- 011590	[100]
 Ho-7	Cardiovascular, inotropic	Calcium- antagonist	Ho-7	[101]
 WD-97-001705	Endocrine-Gen.	Tyrosine- kinase- inhibitor	WD-97- 001705	[102]

**Таблица 1.** Продолжение

	Cytostatic	NADH-oxidase-inhibitor	WD-98-012067	[103]
	Antiarthritic	Interleukin-1-β-inhibitor	WD-94-002888	[104]
	Vasotropic, antiinfertility, antidepressant, anticonvulsant, hypotensive, cerebroprotective, hemostatic, cardiant, sedative	Neuropeptidea-antagonist-Y5	WD-2000-013369	[105]
	Antibacterial	Protein-synthesis-inhibitor	PNU-177780, PNU-176797	[106]
	Antilipemic, antiarteriosclerotic	MTP-inhibitor, VLDL-antagonist	WD-99-016459	[107]

**Таблица 1.** Продолжение

	Anti-inflammatory Elastase-inhibitor	PNU-156575	[108]
	Cardiant, hypotensive Vasopeptidase-inhibitor	BMS-198433, BMS-253653	[109]
	Anti-HIV HIV-Protease-inhibitor-1	GS-4234, GS-4263	[110]
	Antidiabetic Hypoglycemic	Kotalanol	[111]

## Литература

1. Джонсон А., *Химия илидов*, М.: Мир, 1969 [Jonson A., *Ylid Chemistry*, New York–London: Acad. Press., 1966].
2. Trost B.M., Melvin L.S., *Sulfur Ylides, Emerging Synthetic Intermediates*, New York–San-Francisco–London: Acad. Press, 1975.
3. Ye T., McKervey A., *Chem. Rev.* **1994** *94* 1091.
4. Adams J., Spero D.M., *Tetrahedron* **1991** *47* 1765.
5. Padwa A., Hornbuckle S.F., *Chem. Rev.* **1991** *91* 263.
6. Белкин Ю.В., Полежаева Н.А., *Успехи химии* **1981** *50* 909.
7. Садеков Н.Д., Минкин В.И., Семенов В.В., *Успехи химии* **1981** *50* 813.
8. Block E., in *The Chemistry of Sulfonium Group*, Stirling C.J.M., Patai S., Eds., New York, 1981, p. 673.
9. Jonson C.R., *Acc. Chem. Res.* **1973** *6* 341.
10. Магдесиева Н.Н., Сергеева Т.А., *XTC* **1990** 147.
11. Romo D., Romine J.L., Midura W., Meyers A.I., *Tetrahedron* **1990** *46* 4951.
12. Romo D., Meyers A.I., *Tetrahedron* **1991** *47* 9503.
13. Li An-Hu, Dai Li-Xin, Aggarwal V.K., *Chem. Rev.* **1997** *97* 2341.
14. Marko I.E., in *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost B.M., Fleming I., Pattenden G., Eds., Oxford: Pergamon Press, 1991, p. 913.
15. Vedejs E., *Acc. Chem. Res.* **1984** *17* 358.
16. Meyer O., Cagle P.C., Weickhardt K., et al., *Pure Appl. Chem.* **1996** *68* 79.
17. Moody C.J., Taylor R.J., *Tetrahedron Lett.* **1988** *29* 6005.
18. Moody C.J., Taylor R.J., *Tetrahedron* **1990** *46* 6501.
19. Ando W., Kumamoto Y., Takata T., *Tetrahedron Lett.* **1985** *26* 5187.
20. Padwa A., Hornbuckle G.E., Fryxell G.E., Stull P.D., *J. Org. Chem.* **1989** *54* 817.
21. Vedejs E., Hagen J.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1975** *97* 6878.
22. Vedejs E., Buchanan R.A., Conrad P.C., et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1987** *109* 5878.
23. Vedejs E., Buchanan R.A., Conrad P.C., et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1989** *111* 8421.
24. Vedejs E., Buchanan R.A., Watanabe Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1989** *111* 8430.
25. Vedejs E., Fedde C.L., Schwartz C.E., *J. Org. Chem.* **1987** *52* 4269.
26. Vedejs E., Reid J.G., Rodgers J.D., Wittenberger S.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1990** *112* 4351.
27. Nickon A., Rodriguez A.D., Ganguly R., Shirhatti V., *J. Org. Chem.* **1985** *50* 2767.
28. Cere V., Paolucci C., Pollicino S., et al., *J. Org. Chem.* **1981** *46* 486.
29. Sashida H., Tsuchiya T., *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1986** *34* 3644.
30. Tanzawa T., Shirai N., Sato Y., et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995** 2845.
31. Kataoka T., Kataoka M., Ikemori M., et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993** 1973.
32. Hori M., Kataoka T., Shimizu H., et al., *J. Org. Chem.* **1987** *52* 3668.
33. Buter J., Wassenwaar S., Kellogg R.M., *J. Org. Chem.* **1973** *37* 4045.
34. Middleton W.J., *J. Org. Chem.* **1966** *31* 3731.
35. Herstroeter W.G., Schults A.G., *J. Am. Chem. Soc.* **1984** *106* 5553.
36. Hamaguchi M., Funakoshi N., Oshima T., *Tetrahedron Lett.* **1999** *40* 8117.
37. Takano S., Tomita S., Takahashi M., Ogasawara K., *Synthesis* **1987** 1116.
38. Moran J.R., Tapia I., Alcazar V., *Tetrahedron* **1990** *46* 1783.
39. Mlostos G., Huisgen R., Polborn K., *Tetrahedron* **1999** *55* 11475.
40. Mlostos G., Heimgartner H., *Helv. Chim. Acta* **1991** *74* 1386.

41. Kametani T., Yukawa H., Honda T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986** 651.
42. Kametani T., Yukawa H., Honda T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988** 833.
43. Chappie T.A., Weekly R.M., McMills M.C., *Tetrahedron Lett.* **1996** 37 6523.
44. Kametani T., Nakayama A., Itoh A., Honda T., *Heterocycles* **1983** 2355.
45. Kametani T., Yukawa H., Honda T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988** 685.
46. Baldwin J.E., Adlington R.M., Godfrey C.R.A., *et al.*, *Synlett* **1993** 51.
47. Baldwin J.E., Adlington R.M., Godfrey C.R.A., *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993** 1434.
48. Ko K.-Y., Lee K.-I., Kim W.-J., *Tetrahedron Lett.* **1992** 33 6651.
49. Толстиков Г.А., Галин Ф.З., Лакеев С.Н., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1989** 1209.
50. Галин Ф.З., Лакеев С.Н., Толстиков Г.А., *XГС* **1989** 1693.
51. Толстиков Г.А., Галин Ф.З., Лакеев С.Н. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1990** 612.
52. Халилов Л.М., Султанова В.С., Лакеев С.Н. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1991** 2298.
53. Галин Ф.З., Лакеев С.Н., Толстиков Г.А., *Изв. АН, Сер. хим.* **1996** 165.
54. Галин Ф.З., Лакеев С.Н., Толстиков Г.А., *Изв. АН, Сер. хим.* **1997** 2008.
55. Галин Ф.З., Лакеев С.Н., Чертанова Л.Ф., Толстиков Г.А., *Изв. АН, Сер. хим.* **1998** 2376.
56. Галин Ф.З., Лакеев С.Н., Муллагалин И.З. и др., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 1, с. 262.
57. Бахман В., Струве В., в сб. *Органические реакции*, М.: Изд-во Иностранной литературы, 1948, с. 53.
58. Карцев В.Г., *Дисс. д-ра хим. наук*, М.: МГУ, 1988.
59. Fang F.G., Prato M., Kim G., Danishefsky S.J., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 3625.
60. Kim G., Chu-Moyer M.Y., Danishefsky S.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1990** 112 2003.
61. Kim G., Chu-Moyer M.Y., Danishefsky S.J., Schulte G.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1993** 115 30.
62. Fang F.G., Danishefsky S.J., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 2747.
63. Fang F.G., Maier M.E., Danishefsky S.J., *J. Org. Chem.* **1990** 55 831.
64. Kim G., Kang S., Kim S.N., *Tetrahedron Lett.* **1993** 34 7627.
65. Kido F., Sinha S.C., Abiko T., Yoshikoshi A., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 1575.
66. Kido F., Sinha S.C., Abiko T., *et al.*, *Tetrahedron* **1990** 46 4887.
67. Kido F., Sinha S.C., Abiko T., *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990** 418.
68. Kido F., Kazi A.B., Yoshikoshi A., *Chem. Lett.* **1990** 613.
69. Kido F., Kawada Y., Kato M., Yoshikoshi A., *Tetrahedron Lett.* **1991** 32 6159.
70. Kido F., Abiko T., Kazi A.B., *et al.*, *Heterocycles* **1991** 32 1487.
71. Deng W.-P., Li A.-H., Dai L.-X., Hou X.-L., *Tetrahedron* **2000** 56 2967.
72. Sashida H., Tsuchiya T., *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1986** 34 3682.
73. Kataoka T., Tomoto A., Shimizu H., *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984** 515.
74. Meth-Cohn O., Vuorinen E.J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988** 138.
75. Modro T.A., Vuorinen E., *Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* **1993** 74 449.
76. Kurth M.J., Tahir S.H., Olmstead M.M., *J. Org. Chem.* **1990** 55 2286.
77. Tahir S.H., Olmstead M.M., Kurth M.J., *Tetrahedron Lett.* **1991** 32 335.
78. Crow W.D., Gosney I., Ormiston R.A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983** 643.
79. Kitano T., Shirai N., Sato Y., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997** 715.

80. Hadjiarapoglou L.P., *Tetrahedron Lett.* **1987** 28 4449.
81. Tokitoh N., Suzuki T., Itami A., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 1249.
82. Romanski I., Mloston G., Linden A., Heimgartner H., *Pol. J. Chem.* **1999** 73 475.
83. Mloston G., Gendek T., Linden A., Heimgartner H., *Helv. Chim. Acta* **1999** 82 290.
84. *WDI/WDA Derwent Databases*, London, 2000.
85. Sadykov R.F., Sibiryak S.V., Kataev V.A., Sergeeva S.S., *Proc. XIII Int. Congr. on Pharmacology*, Munich, Germany, 1998, P52.28.
86. Jpn. Patent 7 215 878, 1995.
87. Bond A., Hicks C.A., Ward M.A., *et al.*, *Proc. Eur. Forum Neuroscience 2000*, Brighton (UK), 2000, poster 106.05.
88. Passarotti C.M., Valenti M., Grianti M., *Boll. Chim. Farm.* **1994** 133 (9) 510.
89. Horwell D.C., Bryans J.S., Kneen C.O., Ratcliffe G.S., World Patent 29 101, 1997.
90. Bischofberger N.W., Choung U.K., Kwawczyk S.H., *et al.*, US Patent 5 811 450, 1998.
91. Dixit D.M., DiMaio J., Lemaire S., *Proc. 215th Am. Chem. Soc. National Meeting*, Dallas, 1998, poster MEDI 139.
92. Bell M.G., Muehl B.S., Winter M.A., Eur. Patent 832 891, 1998.
93. Jpn. Patent 11 116 476.
94. Mizuno A., Shibata M., Iwamori T., Inomata N., Eur. Patent 749 971, 1997.
95. Haj-Yehia A., World Patent 31 060, 2000.
96. Villhauer E.B., US Patent 6 107 317, 2000.
97. Taniguchi A., Yamamoto T., Watanabe S., *Proc. 67th Ann. Meeting Jpn. Pharmacol. Soc.*, Kyoto, 1994, P-645.
98. Matsuoka T., Saito M., Mori N., *et al.*, *Jpn. J. Pharmacol.* **1996** 71 (Suppl. 1) 146.
99. Tarazi M., DiMaio J., Siddiqui M.A., *Proc. 214th Am. Chem. Soc. National Meeting*, Las Vegas, 1997, poster MEDI 052.
100. Tu N.P., Madar D.J., BaMaung N.Y., *et al.*, *Proc. 216th Am. Chem. Soc. National Meeting*, Boston, 1998, poster MEDI 261.
101. Studenik C., Lemmens-Gruber R., Heistracher P., *Gen. Pharmacol.* **1999** 33 (4) 319.
102. Sawyer T.K., *Proc. II Winter Conference on Medicinal and Bioorganic Chemistry*, Steamboat Springs, Colorado (USA), 1997, L-30.01.97.
103. Alonso M., Manu M., Arteaga C., *et al.*, *Proc. XV Int. Symp. on Medicinal Chemistry*, Edinburgh (Scotland), 1998, P344.
104. Miller W.H., Pinto D.J.P., McHugh R.J.Jr., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994** 4 (6) 843.
105. Marzabadi M.R., Wong W.C., Noble S.A., US Patent 6 124 331, 2000.
106. Friis J.M., Shobe E.M., Palandra J., *et al.*, *Proc. 39th Int. Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San-Francisco, 1999, poster F-569.
107. Yanagita T., Anno T., World Patent 61 015, 1999.
108. Bissolino P., Alpegiani M., Corigli R., *et al.*, *Proc. XIV Int. Symp. on Medicinal Chemistry*, Maastricht (Netherlands), 1996, poster 5.10.
109. Cohen M.B., Kostis J., Klapholz M., *et al.*, *Proc. 101st Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Century City, Los Angeles, 2000, PI-23.
110. Cherrington J.M., Mulato A.S., Fuller M.D., *et al.*, *Proc. 36th Int. Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New Orleans, 1996, poster I3.
111. Jpn. Patent 086 653, 2000.

*Памяти Учителя – профессора Юрия Сергеевича Андрейчикова посвящается*

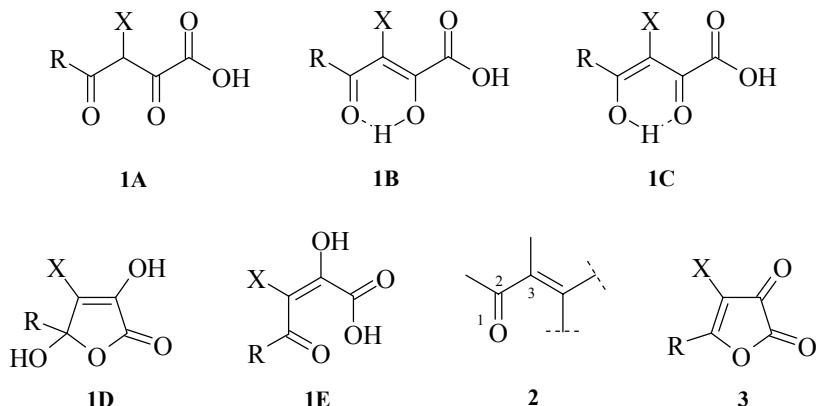
## **Ацилпировиноградные кислоты в синтезе кислород- и серусодержащих гетероциклических соединений**

Козьминых В.О., Козьминых Е.Н.

*Пермская государственная фармацевтическая академия  
614051, Пермь, а/я 8519*

### **Введение**

Ацилпировиноградные кислоты (АПК) (**1**: формы **A–E**) широко используются в препартивном органическом синтезе, в том числе для получения кислород-, серу- и азотсодержащих гетероциклических соединений. АПК отличаются высокой реакционной способностью, разнообразием химических превращений и являются удобными "блоками" в синтезе соединений, содержащих активированное 1-окса-1,3-диеновое звено **2**. Значительный спектр биологической активности продуктов реакций АПК является основанием для подробного изучения их химических и биологических свойств.



R = Alk, цикло-Alk, ArCH(Hal)CH(Hal), ArCH=CH, ArCOCH<sub>2</sub>, Ar, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, Het и др.;  
X = H, Hal

Химии отдельных представителей АПК – ароилпировиноградных кислот **1** (R = Ar) и, в основном, их производных – эфиров, амидов, гидразидов, перфторароилпируватов – посвящены обзоры [1, 2]. Синтез, строение и свойства циклических производных кислот **1** (R = Ar) – 5-арил-2,3-дигидрофuran-2,3-дионов (3: R = Ar) – рассмотрены в обзорах [3–6]. Нами подготовлен также обзор по синтезу азотсодержащих гетероциклических соединений на основе АПК и их 2-иминопроизводных [7] и составлена база данных по этим субстратам и продуктам

их превращений. В настоящей работе известные сведения [1, 2] дополнены новыми данными о получении из ацилпировиноградных (замещенных 2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых) кислот **1** кислород- и серусодержащих гетероциклов и свойствах последних. Отметим, что в данном сообщении приведены данные о синтезе азолов и азинов из АПК, которые не были включены в обзор [7].

Из большого числа разнообразных реакций гетероциклизации нами рассмотрены, в основном, нуклеофильные превращения АПК, которые приводят к разнообразным продуктам – оксопроизводным фурана, бензофурана, пирана, изоксазола, 1,4-оксазина, 1,4-тиазина (и их бензо-аналогов), 1,2,4-оксадиазола, пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазина, [1,4]оксазино[4,3-*a*]хинолина, бензо[*e*]-1,4-оксазепина и других моноциклических и аннелированных гетероциклов. Обсуждается строение кислород- и серусодержащих гетероциклических соединений, отмечены практические аспекты использования полученных гетероциклов, приводятся данные об их биологической активности.

### **Внутри- и межмолекулярные циклизации ацилпировиноградных кислот в синтезе кислородсодержащих гетероциклов**

АПК являются удобными субстратами для получения разнообразных кислород- и серусодержащих гетероциклических соединений. В частности, имеются сведения о том, что АПК **1** способны вступать во внутри- и межмолекулярные реакции О-гетероциклизации.

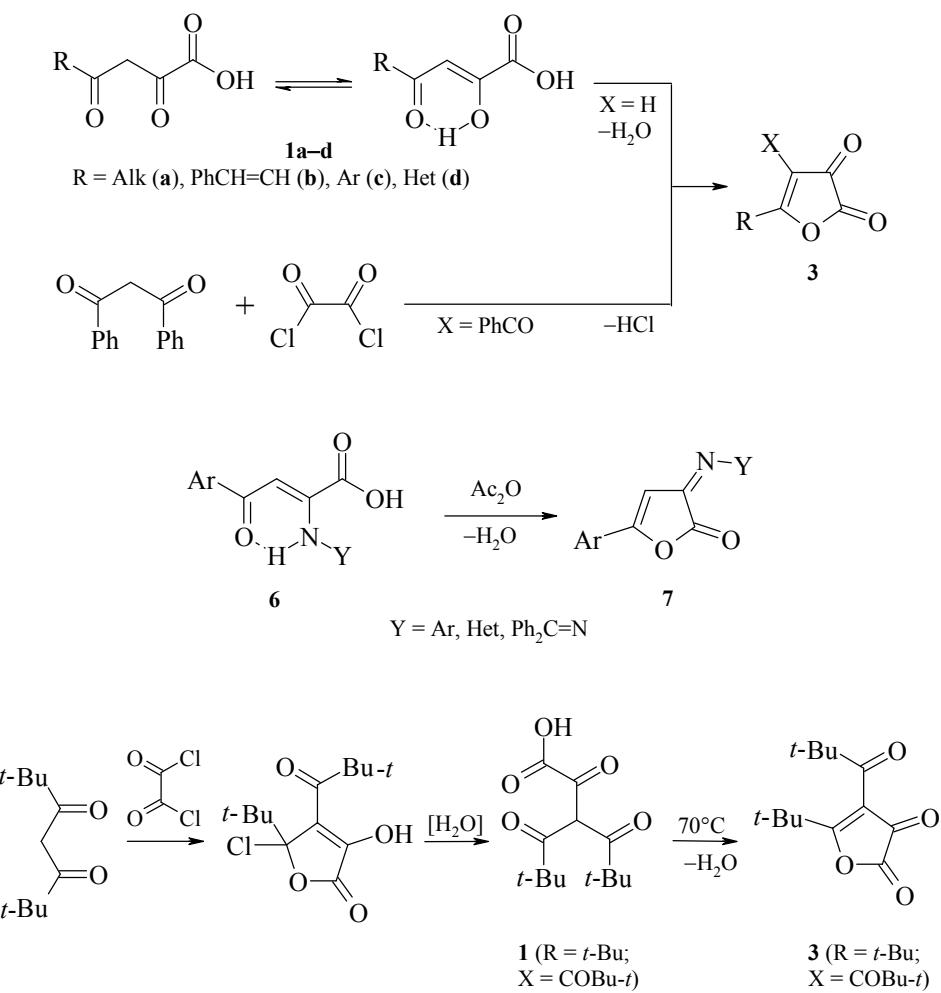
Циклодегидратация АПК **1a-d** (**a** R = Alk, **b** PhCH=CH, **c** Ar, **d** Het, X = H) в присутствии тионилхлорида [2, 3, 8–10], трифтормукусного ангидрида [11–14], фосфорного ангидрида [12], уксусного ангидрида [2, 3, 11, 14–20] или ацетилхлорида [20] является основным способом получения 5-замещенных 2,3-дигидрофuran-2,3-дионов **3** (схема 1), которые широко используются в органическом синтезе [3, 5, 6, 14]. Наиболее распространенные из этих синтонов – 5-арил-2,3-дигидрофuran-2,3-дионы **3** (R = Ar, X = H) – получили название "фурандионы или лактоны Андрейчикова" [6, 20] в честь выдающегося исследователя химии пятичленных 2,3-диоксогетероциклов проф. Андрейчикова Ю.С. (1934–1998), долгое время работавшего в Пермской фармацевтической академии, а последние десять лет – в Пермском университете [21, 22]. Еще одно название – "фурандион Циглерера" [23, 24] – дан практически важному 4-бензоил-5-фенил-2,3-дигидрофuran-2,3-диону **3** (R = Ph, X = PhCO), который получают действием оксалилхлорида на дibenзоилметан [4, 23].

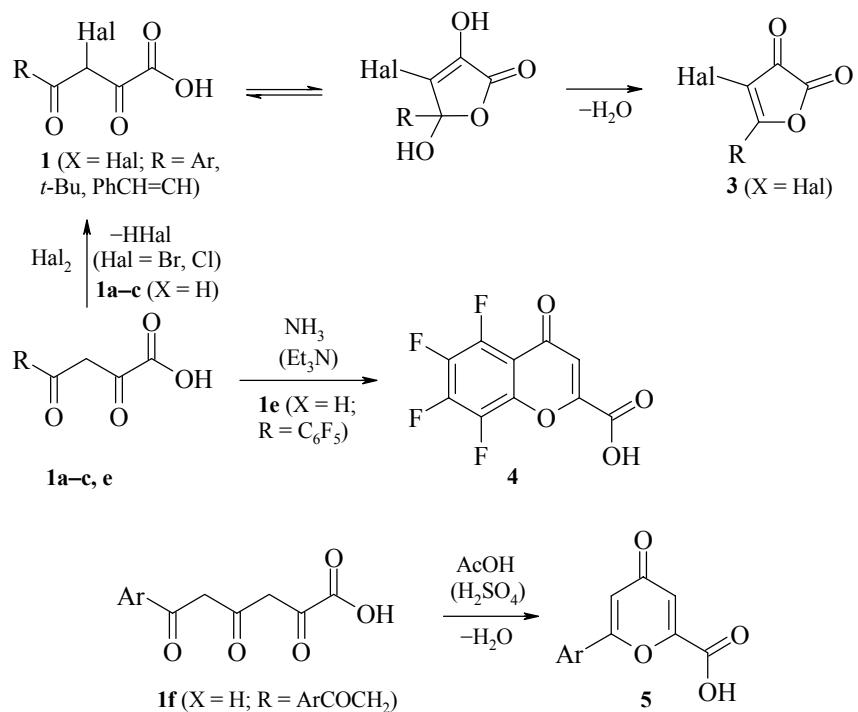
Наилучшими дегидратирующими средствами для получения 5-метил- и 5-*tert*-бутил-2,3-дигидрофuran-2,3-дионов **3** (R = Me, *t*-Bu; X = H) являются ангидриды трифтормукусной и фосфорной кислот [12]. 5,5-Диметил-3-(2,2-диметилпропаноил)-2,4-диоксогексановая кислота **1** (R = *t*-Bu, X = COBu-*t*), получаемая из 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-диона и оксалилхлорида, легко циклизуется с образованием 5-*tert*-бутил-4-пивалоил-2,3-дигидрофuran-2,3-диона **3** (R = *t*-Bu, X = COBu-*t*) [25] (схема 1).

4-Галогенпроизводные фуран-2,3-дионов **3** (X = Hal), получаемые традиционным методом при действии хлора или брома на незамещенные в положении 4 цикла оксолактоны **3** (X = H) [3, 6, 26], легко образуются также в результате дегид-

ратации  $\beta$ -галоген-АПК **1** ( $X = \text{Hal}$ ) при комнатной температуре или слабом нагревании [17] (схема 1). В отличие от кислот **1**, не содержащих атомов фтора, пентафторбензоилпировиноградная кислота **1e** ( $R = C_6F_5$ ,  $X = H$ ) в присутствии аммиака или триэтиламина уже при комнатной температуре циклизуется в 5,6,7,8-тетрафторхромон-2-карбоновую кислоту **4** [1, 2, 27]. Сообщалось также о том, что 6-арил-2,4,6-триоксогексановые кислоты **1f** ( $R = \text{ArCOCH}_2$ ,  $X = H$ ) в среде уксусной или серной кислот циклизуются с образованием 6-арил-4-оксо-4*H*-пиран-2-карбоновых кислот **5** [28, 29] (схема 1), которые обладают антиаллергическим действием [28].

Схема 1

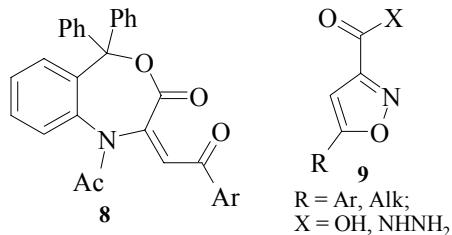




Недавно был разработан перспективный вариант лактонной циклизации 2-иминопроизводных АПК – дегидратация 2-аминозамещенных 4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот (**6**: R = Ar; Y = Ar, Het,  $\text{Ph}_2\text{C}=\text{N}$ ) в среде уксусного ангидрида с образованием 5-арил-3-амино-2,3-дигидрофuran-2-онов **7** [30–33] (схема 1). Реакция гладко протекает с 4-аминоантипирильным заместителем в положении C(2) кислот **6**, но не всегда успешна с 2-ариламинопроизводными [33], хотя, как сообщалось, осуществляется и с другими указанными заместителями Y [30, 31]. Имеются сведения о том, что иминофураноны **7** легко вступают в разнообразные нуклеофильные реакции, приводящие к биологически активным производным АПК [31, 32] и гетероциклическим соединениям, например, иминопроизводным пиридазин-3,4-диона [30].

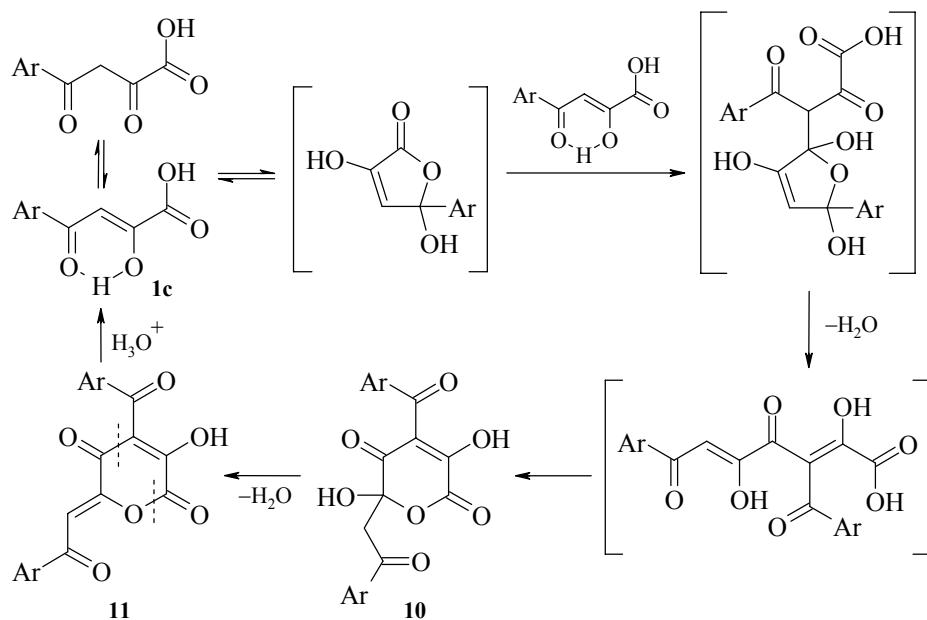
При наличии в аминном фрагменте кислот **6** второй функциональной группы возможна внутримолекулярная циклизация с участием этой группы. Так, 4-арил-2-[2-(1-гидроксидифенилметил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновые кислоты **6** (R = Ar, Y = 2- $\text{Ph}_2\text{C}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_4$ ) циклизуются в присутствии уксусного ангидрида в производные бензо[*e*]-1,4-оксазепин-3-она **8** [34–38]. 2-Оксими кислот **6** (R = Ar, Y = OH), судя по данным работы [39], при нагревании циклизуются с образованием изоксазол-3-карбоновых кислот (**9**: R = Ar, X = OH) [2]. Кислоты и их гидразиды **9** (R = Alk, Ar, X = OH,  $\text{NNHNH}_2$ ) являются биологически активными веществами.

Указанными превращениями число известных внутримолекулярных реакций O- и O,N-гетероциклизации АПК **1** и их имино-производных **6**, вероятно, ограничивается. Сведения об S-циклизациях в литературе отсутствуют.



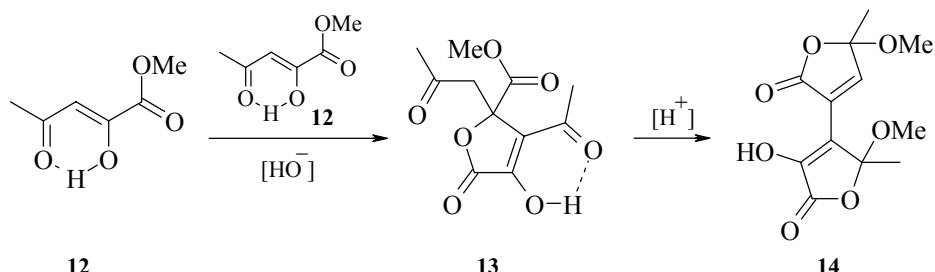
Из межмолекулярных взаимодействий АПК отметим димеризацию ароилпировиноградных кислот **1c** (R = Ar, X = H), протекающую с образованием замещенных пиран-2,5-дионов **10** и **11** [24, 40–43] (схема 2). Один из продуктов – полуацеталь **10** – также выделен в результате конденсации Кневенагеля 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **3** (R = Ar, X = H) с ацетофенонаами. Гидролиз соединений **11** приводит к исходным кислотам **1c** [24, 40–43].

Схема 2



Сведения о межмолекулярной конденсации алканоилпировиноградных кислот **1a** (R = Alk, X = H) в литературе отсутствуют. Имеются только данные о самоконденсации метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты **12** в мягких условиях в присутствии оснований [44, 45] или диазабицикло[2,2,2]октана [46], приводящей к метиловому эфиру 3-ацетил-4-гидрокси-5-оксо-2-(2-оксопропил)-2,5-дигидрофуран-2-карбоновой кислоты **13** [44–46] и дилактону **14** [44, 45] (схема 3).

Схема 3



Отметим, что на основе АПК **1**, их 2-иминопроизводных **6** и широко используемых 2,3-дигидрофuran-2,3-дионов **3** получают разнообразные биологически активные и малотоксичные вещества, в том числе гетероциклические соединения [2, 3, 5, 6, 10, 14, 17, 20, 24, 30–32, 36, 38, 47–50].

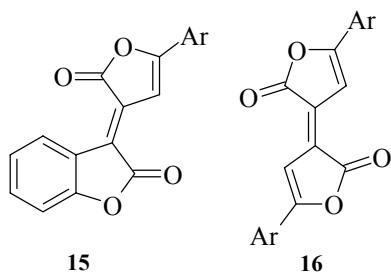
#### **Нуклеофильные реакции ацилпировиноградных кислот в синтезе кислород- и серусодержащих гетероциклов**

Наиболее характерными, разнообразными и практически важными являются нуклеофильные превращения АПК и их производных. Эти реакции широко используются в синтезе моноциклических и аннелированных пяти-, шести- и семичленных гетероциклов, многие из которых являются биологически активными соединениями. Хорошо известны реакции синтонов **1** сmono- и бифункциональными нуклеофилами.

Реакции с О-нуклеофильными реагентами для АПК и их производных мало изучены и не используются в синтезе гетероциклов. Так, опубликовано сообщение о взаимодействии бензоилпировиноградной кислоты **1c** ( $R = Ph$ ,  $X = H$ ) с нафталин-2,7-диолом, которое приводит к образованию конденсированного карбоциклического соединения – 6-гидрокси-1-оксо-9-фенил-1*H*-фенален-7-карбоновой кислоты [51].

#### **Реакции с С-нуклеофилами**

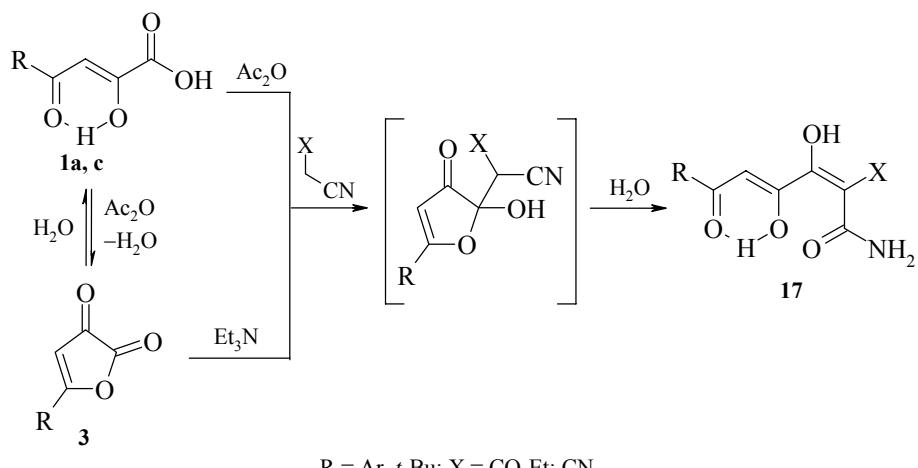
Описаны превращения АПК и их производных при действии С-мононуклеофилов. В качестве таких реагентов используют СН-кислоты, активированные кислотной, сложноэфирной, нитрильной или лактонной электроноакцепторными группами. Так, конденсация ароилпировиноградных кислот **1c** ( $R = Ar$ ,  $X = H$ ) с ароилпропионовыми кислотами, 2-гидроксифенилуксусной кислотой или 5-фенил-2,3-дигидрофuran-2-оном в присутствии дегидратирующих средств приводят к ярко окрашенным соединениям, в том числе лактонам **15** и **16**, которые предложены для использования в качестве красителей [2, 52, 53].

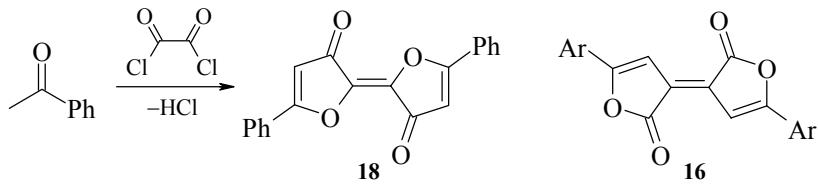


Вероятно, при дегидратации ароилпировиноградных кислот **1c** образуются реакционноспособные интермедиаты – 5-арил-2,3-дигидрофuran-2,3-дионы **3** ( $R = Ar$ ,  $X = H$ ), легко вступающие в конденсацию с CH-кислотами, что и приводит к 3-метиленпроизводным **15** и **16**. Такое предположение подтверждается данными по реакции Кневенагеля оксолактонов **3** с метиленактивными соединениями [18, 54, 55]. В частности, нами установлено, что АПК **1** в присутствии уксусного ангидрида, так же как их производные **3**, взаимодействуют с циануксусным эфиром или малонодинитрилом с образованием нециклических продуктов – биологически активных эфиров и амидов 3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиено-ых кислот **17** [55, 56] (схема 4). Необходимо указать, что это один из немногих известных способов C=C-функционализации карбонильной группы карбоновых кислот, осуществляемых в мягких условиях. Возвращаясь к предыдущей конденсации, также отметим, что при действии избытка оксалилхлорида на ацетофенон получен региоизомерный соединениям **16** темно-коричневый небензоидный оксапроизводный индиго – 2-(3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-2-фурилиден)-5-фенил-2,3-дигидрофuran-3-он **18** [23] (схема 4).

Реакции иминопроизводных кислот **6** с C-нуклеофилами не известны.

Схема 4

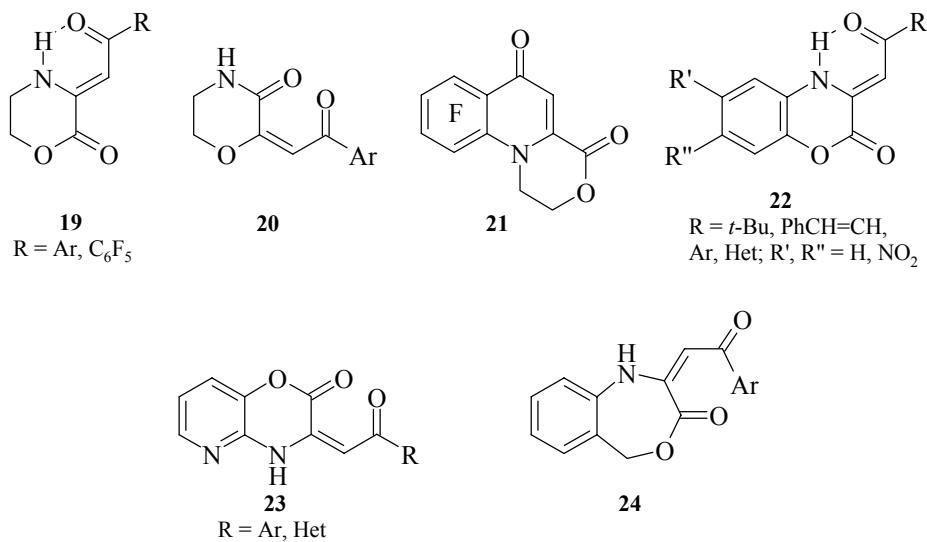




В отличие от реакций с мононуклеофилами сведения о реакциях АПК с O,N- и S,N-динуклеофилами и их практическом значении достаточно разнообразны. Частично этот материал рассматривался ранее [2]. В настоящей работе мы обсуждаем новые данные, а некоторые вошедшие в обзор [2] структуры приводим ниже.

### Реакции с O,N-динуклеофилами

Среди реакций АПК с O,N-динуклеофильными реагентами хорошо известны примеры взаимодействия ароил-, пентафторбензоил- и гетероилпиророградных кислот **1b–e** ( $R = \text{PhCH=CH}$ , Ar, Het,  $C_6F_5$ ; X = H) с гидроксиламином [2, 39], 2-аминоэтанолом [2, 27, 57–59], *o*-аминофенолом [2, 10, 17, 60–68], 2-амино-3-гидроксиридином [66], 2-амиnobензиловым спиртом [2, 69, 70] и *o*-аминофенилдифенилметанолом (последняя реакция протекает в две стадии) [2, 34–38]. В результате получены и охарактеризованы соответствующие производные изоксазол-3-карбоновых кислот **9** (X = OH), региоизомерные 3(2)-ацилметилен-1,4-оксазин-2(3)-оны **19** и **20**, 7,8,9,10-тетрафтор-1,2-дигидро-1,4-оксазино[4,3-*a*]хинолин-4,6-дион **21**, 3-ацилметилен-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2-оны **22** ( $R = \text{PhCH=CH}$ , Ar, Het; R' = H,  $NO_2$ , R" = H), 3-ацилметилен-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-2-оны **23** и 4-ароилметилен-3,4-дигидро-1*H*,5*H*-бензо[*e*]-1,4-оксазепин-3-оны **8** и **24**.



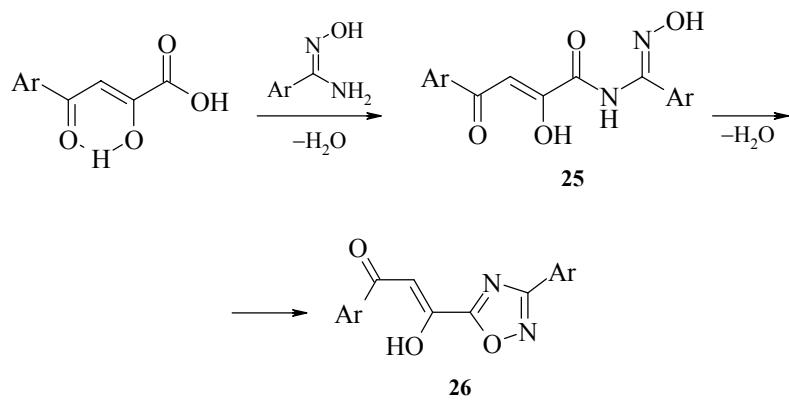
Условия проведения, некоторые особенности реакций, а также таутомерия бензоксазинонов **22** кратко обсуждались в обзорах [1, 2]. За счет енаминокарбонильного звена O,N-гетероциклов **22** и **24** конденсацией с оксалилхлоридом получены перспективные гетероаннелированные системы с мостиковым атомом азота [63–65, 70, 71].

Недавно нами из АПК **1a, c** и *o*-аминофенолов были получены новые 3-ацилметиленпроизводные 1,4-бензоксазин-2-онов **22** ( $R = t\text{-Bu}$ , Ar;  $R'$  и  $R'' = \text{H}$ ,  $\text{NO}_2$ ), изучено их строение, а также дан краткий обзор существующих методов синтеза [72, 73]. В работах [14, 74] обсуждалось строение соединений **22** и сделан вывод об отсутствии в их растворах кольчатьих имино-форм с фрагментом  $\text{C}(3)=\text{N}(4)$ , что является новым по сравнению с ранее полученными данными [75] (см. также обзор [2]). Подробно изучена рециклизация 1,4-бензоксазин-2-онов **22** с образованием 3-ацилметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-онов при действии *o*-фенилендиамина [7, 61, 73, 76]. Эта реакция не протекает при комнатной температуре, как указано в обзоре [2], но проводится в гораздо более мягких условиях, чем указаны в работе [61].

Отмечено, что производные изоксазол-3-карбоновых кислот **9** ( $R = \text{Me}$ ,  $X = \text{NHNH}_2$ ) проявляют антилепрозную активность [77]. Бензоксазины **22** обладают широким спектром биологической активности [5, 14, 47, 67, 72–74, 78–80]. У них обнаружены бактериостатическое [5, 14, 47, 72–74, 79, 80], противоопухолевое [5, 14, 47, 73], противовоспалительное и анальгетическое [5, 73, 75, 80] действие. Пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-2-оны **23** и бензо[*e*]-1,4-оксазепин-3-оны **24** обладают невысокой противомикробной активностью [2, 66, 69].

Из реакций АПК с O,N-нуклеофилами изучено также взаимодействие кислот **1c** ( $R = \text{Ar}$ ) с ароматическими амидоксимами, в результате которого выделены N-ароилпирувоиламидоксимы **25**, легко циклизующиеся при нагревании с образованием 3-арил-5-ароилпируоил-1,2,4-оксадиазолов **26** [81] (схема 5). Замещенные оксадиазолы **26** обладают выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием [81].

Схема 5

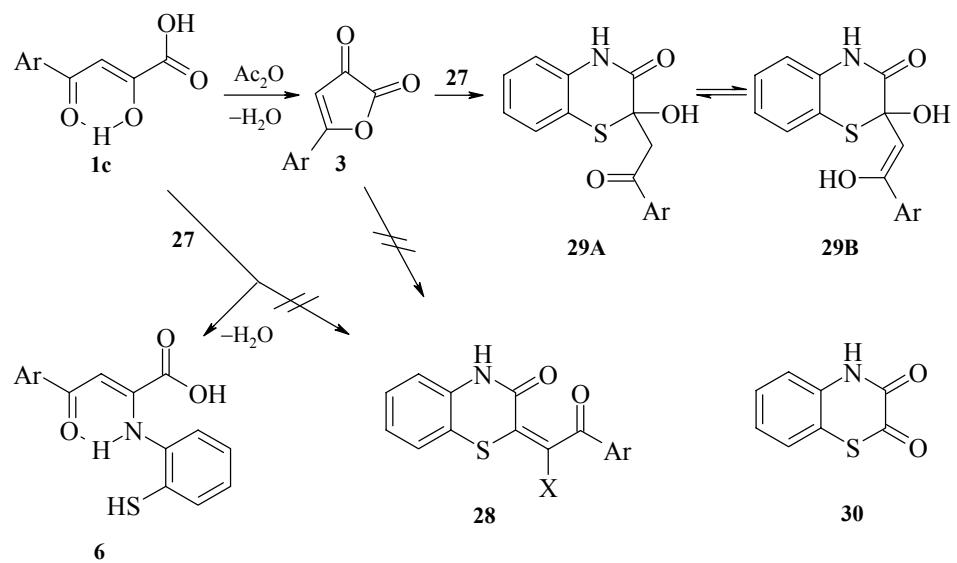


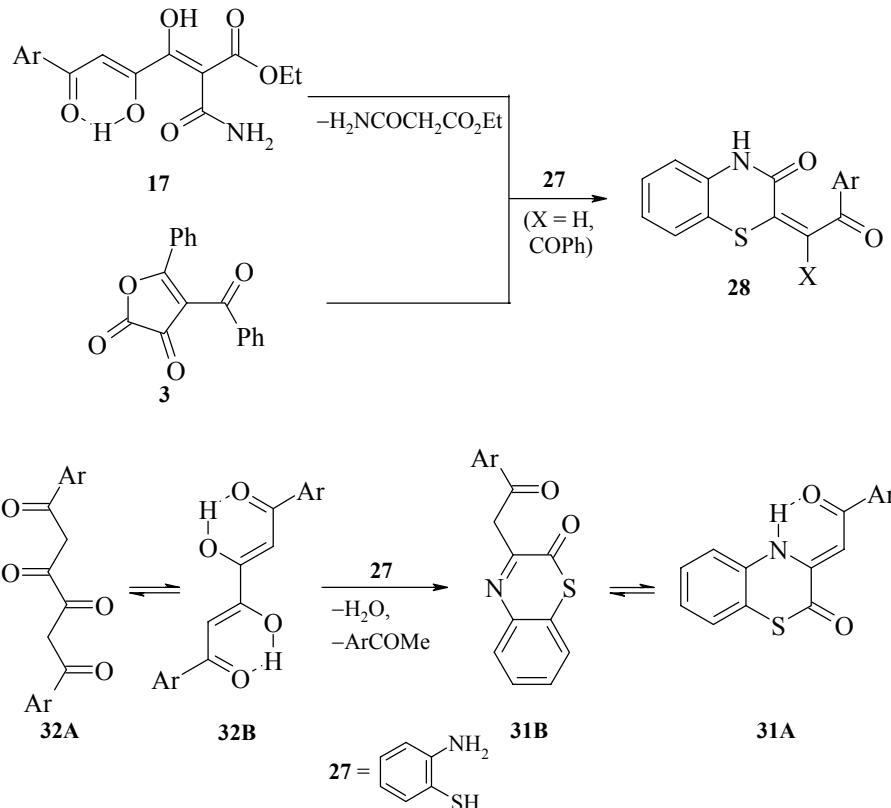
## Реакции с S,N-динуклеофилами

Действие некоторых S,N-динуклеофильных реагентов на АПК приводит к гетероциклизации с образованием моноциклических и бензоаннелированных производных 1,4-тиазина. Так, *n*-метоксибензоилпировиноградная кислота **1** ( $R = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $X = \text{H}$ ) реагирует при нагревании с 2-меркаптоэтиламином, образуя, в отличие от других ароилпировиноградных кислот, не енаминокислоту **6** ( $Y = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ), а 3-(4-метоксибензоилмethylene)-2,3,5,6-тетрагидро-4*H*-1,4-тиазин-2-он [2, 82].

В обзоре [2] приводятся сведения о том, что реакция ароилпировиноградных кислот **1c** с *o*-аминотиофенолом **27**, проводимая при кипячении реагентов в толуоле, приводит к 2-ароилметилен-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазин-3-онам **28** [83, 84]. Однако, как показано нами [85, 86], в результате этой реакции образуются нециклические производные – 4-арил-2-(*o*-меркаптофенил)амино-4-оксо-2-бутеноевые кислоты **6** ( $Y = 2\text{-HSC}_6\text{H}_4$ ), которые не удалось вовлечь в гетероциклизацию. Данные о получении соединений **28** в результате взаимодействия производных АПК – 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **3** ( $R = \text{Ar}$ ,  $X = \text{H}$ ) с *o*-аминотиофенолом [3, 84, 87] также ошибочны. Оказалось, что при этом образуются только предшественники соединений **28** – довольно устойчивые циклические O,S-ацетали – 2-ароилметил-2-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазин-3-оны **29** (в виде смеси таутомеров **29A** и **29B**), а в жестких условиях выделен продукт их гидролитического расщепления – 1,4-бензотиазин-2,3-дион **30** [85, 86] (схема 6).

Схема 6





Бензотиазины **28** или их бензоилпроизводные удалось выделить при действии *o*-аминотиофенола на эфиры 3,4-дигидрокси-2-карбамоил-6-оксо-2,4-гексадиено-ых кислот **17** ( $\text{R} = \text{Ar}$ ,  $\text{X} = \text{CO}_2\text{Et}$ ) [88, 89] или на 4-бензоил-5-фенил-2,3-дигидро-фуран-2,3-дион **3** ( $\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{X} = \text{PhCO}$ ) [24, 85, 86, 88, 90–92]. Отметим, что аналоги соединений **28** с противоположным расположением заместителей – 3-ароилметилен-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензотиазин-2-оны **31** (формы **31A** и **31B**) – получают в результате взаимодействия 1,6-диарил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов (**32A**, **B**) с *o*-аминотиофенолом при кратковременном нагревании в уксусной кислоте [88, 89, 93, 94] (схема 6). Соединения **28** и **31** обладают выраженной бактериостатической активностью [89, 90, 93–95]. У бензотиазинов **28** также обнаружено антикоррозионное действие на металлы [92].

Реакции иминопроизводных кислот **6** с  $\text{O,N}$ - и  $\text{S,N}$ -динуклеофилами не изучены.

#### Прочие реакции гетероциклизации ацилпировиноградных кислот

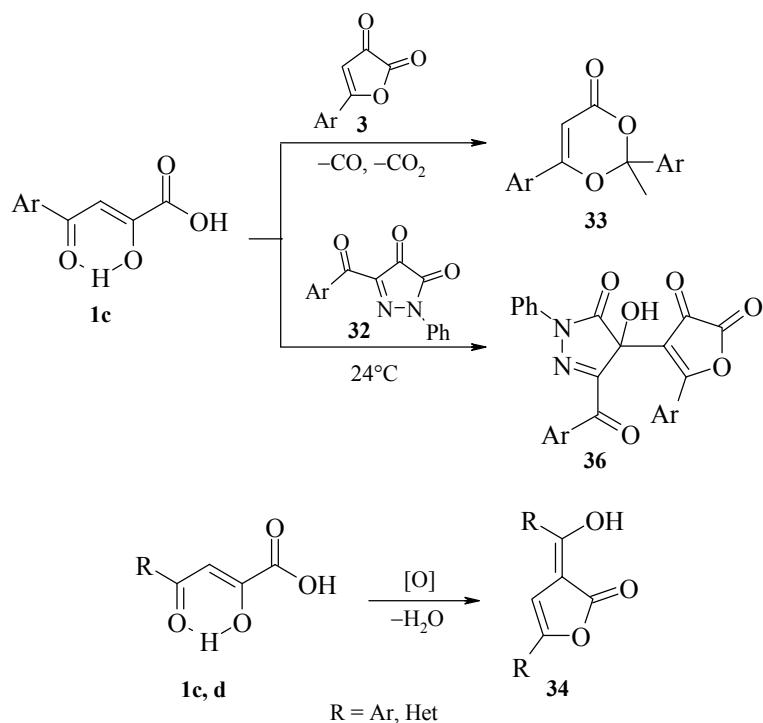
Среди других превращений АПК **1** в гетероциклические соединения описано взаимодействие ароилпировиноградных кислот **1c** ( $\text{R} = \text{Ar}$ ) при нагревании с

5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионами **3** ( $R = Ar$ ,  $X = H$ ), которое приводит к 2,6-диарил-2-метил-1,3-диоксин-4-онам **33** [96–98] (схема 7). О необычном поведении кислот **1c** ( $R = Ar$ ) в реакции с 3-ароил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4,5-дионами **34** сообщил в своем кратком обзоре [6] Некрасов Д.Д. В результате этой реакции выделены 4-пиразолил-замещенные 2,3-дигидрофуран-2,3-дионы **35** [6] (схема 7).

Опубликовано также сообщение об окислении ароил- и гетероилпировиноградных кислот **1c**, **d** ( $R = Ar$ , Het) в производные 2,3-дигидрофуран-2-она **36** ди-ацетатом иодозобензола [99] (схема 7).

Отметим, что S-гетероциклизации АПК пока не известны.

Схема 7



### Заключение

На основе легко доступных и реакционноспособных ацилпировиноградных кислот осуществляется целенаправленный тонкий органический и комбинаторный синтез разнообразных кислород- и серусодержащих гетероциклических соединений, многие из которых используются в препаративных целях, обладают биологической активностью, а также являются самостоятельными объектами изучения. Исследование химических превращений и биологического действия АПК и их производных продолжается, и мы надеемся, что настоящий обзор послужит стимулом для развития этой области химии O- и S-гетероциклов.

## Литература

1. Салоутин В.И., Бургарт Я.В., Чупахин О.Н., *Успехи химии* **1999** 68 (3) 227.
2. Перецов С.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н., *Успехи химии* **2001** 70 (11) 1039.
3. Шуров С.Н., Андрейчиков Ю.С., в сб. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*, Пермь: Пермский ун-т, 1994, с. 5; *Chem. Abstr.* **1996** 125 195292b.
4. Колленц Г., в сб. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*, Пермь: Пермский ун-т, 1994, с. 55.
5. Некрасов Д.Д., *XGC* **2001** (3) 291.
6. Некрасов Д.Д., в сб. *История химии: область науки и учебная дисциплина. К 100-летию профессора Н.А. Фигуровского*, М.: МГУ, 2001, с. 133.
7. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н., в кн. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 1, с. 255.
8. Андрейчиков Ю.С., Налимова Ю.А., Сараева Р.Ф., Фридман А.Л., А. с. СССР 476 254, *Бюлл. изобрет.* **1975** (25) 71; *РЖХим.* **1977** 6079П.
9. Андрейчиков Ю.С., Налимова Ю.А., Плахина Г.Д. и др., *XGC* **1975** (11) 1468.
10. Андрейчиков Ю.С., *Методы синтеза биологически активных гетероциклических соединений*, Пермь: Пермский ун-т, 1989.
11. Kozminykh V.O., Igidov N.M., Kozminykh E.N., Aliev Z.G., *Pharmazie* **1993** 48 (2) 99.
12. Kappe C.O., Kollenz G., Wentrup C., *Heterocycles* **1994** 38 (4) 779.
13. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Андрейчиков Ю.С., А. с. СССР 1 727 378, *Бюлл. изобрет.* **1996** (3) 321; *Chem. Abstr.* **1997** 126 (5) P59851b.
14. Козьминых Е.Н., *Дисс. д-ра фарм. наук*, Пермь: Пермская фарм. акад., 1999.
15. Подвинцев И.Б., Шуров С.Н., Андрейчиков Ю.С. и др., Пермский ун-т, Пермь, 1997, с. 14, Деп. в ВИНТИ 24.09.97, № 2906-В97; *РЖХим.* **1998** 4Ж156Деп.
16. Шуров С.Н., Подвинцев И.Б., Косвинцева Л.С., Андрейчиков Ю.С., *ЖОрХ* **1997** 33 (8) 1192.
17. Подвинцев И.Б., *Дисс. канд. хим. наук*, Пермь: Пермский ун-т, 1997.
18. Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Софьина О.А. и др., *XGC* **1999** (11) 1466.
19. Шуров С.Н., Жикина И.А., *ЖОХ* **2000** 70 (11) 1890.
20. Софьина О.А., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н. и др., *ЖОрХ* **2001** 37 (7) 1067.
21. Ученые Пермской государственной фармацевтической академии. *Биографический справочник*, Пермь: ПГФА, 1997, с. 72.
22. Профессора Пермского государственного университета (1916–2001). Пермский университет в биографиях ученых, Пермь: Пермский ун-т, 2001, с. 280.
23. Козьминых Е.Н., Трапезникова Н.Н., Чупилова Е.А. и др., *ЖОрХ* **2001** 37 (1) 126.
24. Трапезникова Н.Н., *Дисс. канд. хим. наук*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2002.
25. Kollenz G., Kappe C.O., Nabey H.A., *Heterocycles* **1991** 32 (4) 669.
26. Андрейчиков Ю.С., Гельт Н.В., Козлов А.П., *ЖОрХ* **1984** 20 (8) 1749.
27. Saloutin V.I., Skryabina Z.E., Bazyl' I.T., et al., *J. Fluor. Chem.* **1994** 69 119.
28. Clark B.P., Ross W.J., Todd A., Заявка Великобритании 2 123 813; *РЖХим.* **1984** 23О12П.

29. Stiles M., Selegue J.P., *J. Org. Chem.* **1991** *56* (12) 4067.
30. Рубцов А.Е., Залесов В.В., *Материалы межвуз. юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию высшего образования на Урале "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2001, с. 57.
31. Рубцов А.Е., Ковыляева Н.В., Залесов В.В., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 257.
32. Рубцов А.Е., Махмудов Р.Р., Ковыляева Н.В., Залесов В.В., *Труды Международной науч. конф. "Перспективы развития естественных наук в высшей школе"*, Пермь: Пермский ун-т, 2001, т. 1, с. 171.
33. Рубцов А.Е., Залесов В.В., *XTC* **2001** (8) 1130.
34. Козьминых Е.Н., Колотова Н.В., Игидов Н.М. и др., в сб. *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов*, Саратов: Саратовский ун-т, 1996, с. 128.
35. Колотова Н.В., Козьминых В.О., *Труды Междунар. науч. конф. "Перспективы развития естественных наук на Западном Урале"*, Пермь: Пермский ун-т, 1996, т. 1, с. 37.
36. Колотова Н.В., Козьминых Е.Н., Новосёлова Г.Н., Козьминых В.О., в сб. *Фармацевтическая наука и практика в новых социально-экономических условиях: науч. труды НИИФ*, М.: НИИ Фармации, 1997, т. 36, ч. 2, с. 8.
37. Колотова Н.В., Козьминых В.О., Долбилкина Э.В., Козьминых Е.Н., *Изв. АН, Сер. хим.* **1998** (11) 2317.
38. Колотова Н.В., Козьминых В.О., Долбилкина Э.В. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1998** *32* (9) 32.
39. Salvatori S., *Gazz. Chim. Ital.* **1891** *21* (2) 286.
40. Чупилова Е.А., Козьминых Е.Н., Попова О.А. и др., *Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2000, с. 78.
41. Чупилова Е.А., Трапезникова Н.Н., Козьминых Е.Н. и др., *Тез. докл. I Всероссийской конф. по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста*, Сузdal': Контакт-Сервис, 2000, с. 415.
42. Чупилова Е.А., Трапезникова Н.Н., Козьминых Е.Н., Козьминых В.О., *Тез. докл. LVIII-LIX межвуз. конф. "Студенческая наука Прикамья – проблемы регионального развития"*, Пермь: Пермская сельскохоз. акад., 2001, вып. 5, с. 11.
43. Трапезникова Н.Н., Козьминых Е.Н., Чупилова Е.А., Козьминых В.О., *Тез. докл. молодежной науч. школы-конф. "Актуальные проблемы органической химии"*, Екатеринбург: УрО РАН, 2001, с. 263.
44. Scarpati M.L., Trogolo C., Javarone C., *Gazz. Chim. Ital.* **1969** *99* (11) 1167; *РЖХим.* **1970** 13Ж143.
45. Berner E., Kolsaker P., *Acta Chem. Scand.* **1969** *23* (2) 597; *РЖХим.* **1969** 23Ж260.
46. Lee H.J., Kim T.Y., Kim J.N., *Synth. Commun.* **1999** *29* (24) 4375.
47. Игидов Н.М., Софьина О.А., Широнина Т.М. и др., *Тез. докл. Междунар. науч. конф. "Органический синтез и комбинаторная химия"*, М., Звенигород, 1999, с. 106.

48. Гаврилова Н.Е., Глебова Е.А., Залесов В.В. и др., *Материалы Всероссийской науч. конф., посвященной 95-летию Уфимского НИИВС им. И.И. Мечникова "Актуальные вопросы разработки, производства и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов"*, Уфа: ГУП Иммунопрепарат, 2000, ч. 2, с. 48.
49. Махмудов Р.Р., *Труды Междунар. науч. конф. "Перспективы развития естественных наук в высшей школе"*, Пермь: Пермский ун-т, 2001, т. 1, с. 158.
50. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н., *Материалы межвуз. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2002, с. 25.
51. Cooke R.G., Merrett B.K., O'Loughlin G.J., Pietersz G.A., *Austral. J. Chem.* **1980** 33 (10) 2317; *РЖХим.* **1981** 13E183.
52. Chovin P., *Ann. Chim.* **1938** 9 (11) 447; *Chem. Abstr.* **1938** 32 74359.
53. Klingsberg E., *Chem. Rev.* **1954** 54 59.
54. Kozminykh V.O., Konshina L.O., Igidov N.M., *J. Prakt. Chem. (Chem.-Ztg.)* **1993** 335 (8) 714; *Chem. Abstr.* **1994** 120 (15) 191238n.
55. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Касаткина Ю.С., *ЖОрХ* **2001** 37 (11) 1604.
56. Касаткина Ю.С., Игидов Н.М., Козьминых В.О., *Тез. докл. V молодежной науч. школы-конф. по органической химии*, Екатеринбург: УрО РАН, 2002, с. 199.
57. Салоутин В.И., Базыль И.Т., Скрябина З.Э. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1994** (2) 299.
58. Андрейчиков Ю.С., Воронова Л.А., Астафьева И.Ю. и др., А. с. СССР 621 676, *Бюлл. изобрет.* **1978** (32) 74; *Chem. Abstr.* **1979** 90 87478.
59. Андрейчиков Ю.С., Воронова Л.А., Курдина Л.Н., А. с. СССР 910 627, *Бюлл. изобрет.* **1982** (9) 64; *Chem. Abstr.* **1982** 97 92298.
60. Андрейчиков Ю.С., Воронова Л.А., Козлов А.П., *ЖОрХ* **1979** 15 (3) 520.
61. Андрейчиков Ю.С., Воронова Л.А., Милютин А.В., *ЖОрХ* **1979** 15 (4) 847.
62. Алиев З.Г., Красных О.П., Масливец А.Н., Атовмян Л.О., *Изв. АН, Сер. хим.* **2000** (12) 2080.
63. Жикина И.А., Машевская И.В., Масливец А.Н., Постаногова Г.А., *Тез. докл. Молодежной науч. школы по органической химии*, Екатеринбург: УрО РАН, 2000, с. 155.
64. Толмачева И.А., Машевская И.В., Масливец А.Н., *ЖОрХ* **2001** 37 (4) 630.
65. Машевская И.В., Жикина И.А., Махмудов Р.Р., Масливец А.Н., *Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2000, с. 62.
66. Машевская И.В., Толмачева И.А., Воронова Э.В. и др., *Хим.-фарм. журн.* **2002** 36 (2) 33.
67. Зыкова С.С., Игидов Н.М., Козьминых В.О. и др., *Тез. докл. V молодежной науч. школы-конф. по органической химии*, Екатеринбург: УрО РАН, 2002, с. 188.
68. Зыкова С.С., *Дисс. канд. фарм. наук*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2002.
69. Андрейчиков Ю.С., Воронова Л.А., Белых З.Д., Плаксина А.Н., А. с. СССР 666 799, *Бюлл. изобрет.* **1979** (48) 82; *Chem. Abstr.* **1980** 93 71822.
70. Масливец О.А., Масливец А.Н., *Труды Междунар. науч. конф. "Перспективы развития естественных наук в высшей школе"*, Пермь: Пермский ун-т, 2001, т. 1, с. 128.

71. Масливец А.Н., Машевская И.В., Красных О.П. и др., *ЖОрХ* **1992** 28 (12) 2545.
72. Софьина О.А., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н. и др., *Тез. докл. Междунар. науч. конф. "Органический синтез и комбинаторная химия"*, Москва, Звенигород, 1999, с. 105.
73. Игидов Н.М., Софьина О.А., Козьминых Е.Н. и др., *Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2000, с. 42.
74. Козьминых Е.Н., Игидов Н.М., Шавкунова Г.А., Козьминых В.О., *Изв. АН, Сер. хим.* **1997** (7) 1340.
75. Андрейчиков Ю.С., Воронова Л.А., Токмакова Т.Н. и др., А. с. СССР 529 162, *Бюлл. изобрет.* **1976** (35) 59; *РЖХим.* **1977** 220120.
76. Масливец А.Н., Машевская И.В., Андрейчиков Ю.С., *ХГС* **1991** (6) 856.
77. Gardner T.S., Wenis E., Lee J., *J. Org. Chem.* **1961** 26 (5) 1514.
78. Красных О.П., Головнина О.В., Масливец А.Н. и др., *Тез. докл. Междунар. науч. конф. "Фармация в XXI веке: инновации и традиции"*, Санкт-Петербург: СПХФА, 1999, с. 23; *РЖХим.* **2001** 19Ж 262.
79. Игидов Н.М., Софьина О.А., Широнина Т.М. и др., *Тез. докл. Междунар. науч. конф. "Органический синтез и комбинаторная химия"*, Москва, Звенигород, 1999, с. 106.
80. Трапезникова Н.Н., Козьминых Е.Н., Махмудов Р.Р. и др., *Материалы межвуз. юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию высшего образования на Урале "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2001, с. 60.
81. Чиж В.Г., *Дисс. канд. хим. наук*, Пермь: Пермский ун-т, 1997.
82. Андрейчиков Ю.С., Тендрякова С.П., Налимова Ю.А., Крылова И.В., *ЖОрХ* **1982** 18 (1) 193.
83. Андрейчиков Ю.С., Тендрякова С.П., Налимова Ю.А., А. с. СССР 615 071, *Бюлл. изобрет.* **1978** (26) 76; *Chem. Abstr.* **1978** 89 129528.
84. Андрейчиков Ю.С., Тендрякова С.П., Налимова Ю.А., Воронова Л.А., *ХГС* **1977** (6) 755.
85. Софьина О.А., Козьминых В.О., Игидов Н.М. и др., *Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2000, с. 73.
86. Софьина О.А., Козьминых В.О., Игидов Н.М. и др., *Тез. докл. участников школы молодых ученых "Органическая химия в XX веке"*, Москва: МСХА, 2000, с. 110.
87. Андрейчиков Ю.С., Тендрякова С.П., Налимова Ю.А. и др., А. с. СССР 630 254, *Бюлл. изобрет.* **1978** (40) 36; *РЖХим.* **1979** 12О162П.
88. Софьина О.А., Козьминых Е.Н., Игидов Н.М. и др., *Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф., посвящ. 275-летию г. Перми и 80-летию фарм. образования на Урале "80 Лет фармацевтическому образованию и науке на Урале: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 1998, с. 56.
89. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., *ХГС* **2002** (3) 399.
90. Трапезникова Н.Н., Козьминых Е.Н., Софьина О.А., Козьминых В.О., *Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф., посвящ. 275-летию г. Перми и 80-летию фарм. образования на Урале "80 лет фармацевтическому*

*образованию и науке на Урале: итоги и перспективы", Пермь: Пермская фарм. акад., 1998, с. 61.*

91. Трапезникова Н.Н., Козьминых Е.Н., Козьминых В.О., *Материалы и тез. докл. региональной науч. конф. "Проблемы теоретической и экспериментальной аналитической химии"*, Пермь: Пермский ун-т, 2002, с. 147.
92. Трапезникова Н.Н., Тимофеева Л.А., Махмудов Р.Р. и др., *Тез. докл. областной конф. "Проблемы химии и экологии"*, Пермь: Пермский технич. ун-т, 2002, с. 26.
93. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Софьина О.А., Трапезникова Н.Н., в сб. *Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений*, Саратов: Саратовский ун-т, 2000, с. 113.
94. Козьминых Е.Н., Игидов Н.М., Козьминых В.О. и др., *ЖОрХ* **2000** 36 (9) 1381.
95. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н. и др., *Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2000, с. 52.
96. Андрейчиков Ю.С., Гейн Л.Ф., Гейн В.Л. и др., А. с. СССР 677 328, *Бюлл. изобрет.* **1981** (1) 242.
97. Андрейчиков Ю.С., Гейн Л.Ф., Гейн В.Л., Ионов Ю.В., *ЖОрХ* **1981** 17 (5) 1116.
98. Некрасов Д.Д., *XГС* **2001** (8) 1011.
99. Bregant N., Matijević J., Širola I., Balenović K., *Bull. Sci. Cons. Acad. Sci. et Arts. RSFSR* **1972** A17 (5–6) 148; *РЖХим.* **1973** 4Ж281.

## **Барбитуровые кислоты в синтезе новых гетероциклических систем.**

### **2. Синтез производных пиримидина, аннелированных кислород- и серусодержащими гетероциклами<sup>1</sup>**

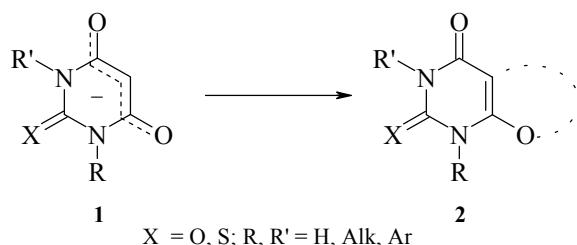
Краснов К.А.

*С-Петербургская Государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова  
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47*

#### **1. Введение**

В первой части обзора работ по реакциям гетероаннелирования пергидропиримидин-2,4,6-трионов (барбитуровых кислот) **1** были рассмотрены важнейшие свойства соединений этого класса, даны ссылки на обзоры и важнейшие исследования в этой области. Объем материала по использованию барбитуровых кислот в синтезе аннелированных азотистых гетероциклов и спиропиримидинов дает представление о значительном "синтетическом потенциале" этого класса.

Возможности использования барбитуровых кислот для получения производных пиримидина, аннелированных кислород- и серусодержащими гетероциклами, достаточно очевидны. Как и многие 1,3-дикетоны, барбитуровая кислота **1** ( $X = O$ ,  $R = R' = H$ ) и ее производные обладают весьма реакционноспособным  $\beta$ -дикарбонильным фрагментом, в котором нуклеофильными центрами являются атомы углерода C(5) и кислорода O(4) или O(6), что создает благоприятные условия для аннелирования подобных соединений через триаду атомов C(5)-C(6)-O(6).

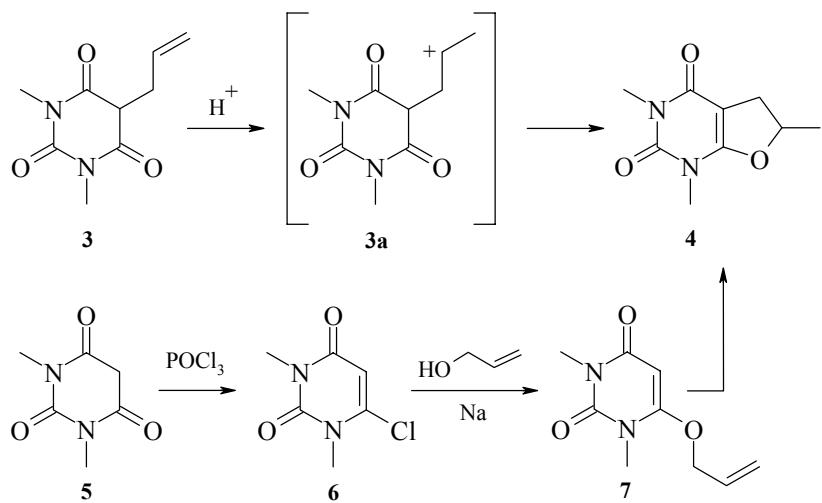


В соответствии с этим, значительное число гетероциклов, синтезированных на основе производных **1**, включает пиримидофурановую или пиримидопирановую систему **2**. В то же время своеобразие барбитуровых кислот на фоне химически родственных классов –  $\beta$ -дикетонов и лактамов, придает реакциям аннелирования производных **1** весьма необычный характер, а в ряде примеров приводит к протеканию аномальных процессов, не описанных для других классов соединений. Это позволяет еще раз отметить, что дальнейшее развитие химии барбитуровых кислот будет вызывать значительный интерес.

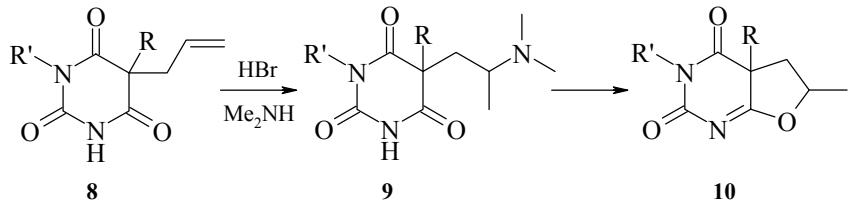
<sup>1</sup>Продолжение. Начало см. Краснов К.А., в кн. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 1, с. 314.

## 2. Барбитуровые кислоты в синтезе фуро[2,3-*d*]пиридин-2,4-дионов

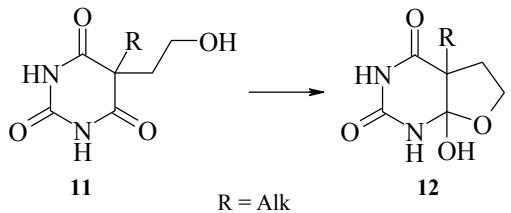
Одним из путей синтеза соединений пириимиофуранового ряда является циклизация 5-алкенил- или 5-алкинилбарбитуровых кислот. Так, из 5-аллилпроизводного **3** при термическом или кислотном катализе с высоким выходом образуется 1,3,6-trimетил-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиридин-2,4-дион **4** [1]. Селективность замыкания пятичленного, а не шестичленного цикла обусловлена, вероятно, протеканием реакции через карбкатион **3a**. Соединение **4** было также синтезировано из 1,3-диметил-6-аллилоксиурацила **7** [1], полученного из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **5** через 1,3-диметил-6-хлорурацил **6** [2].



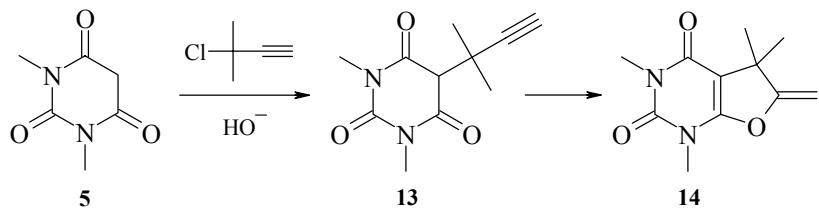
5,5-Диаллилбарбитуровые кислоты **8** ( $R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R' = \text{H}, \text{Me}$ ) при последовательной обработке  $\text{HBr}$  и диметиламином циклизуются в производные тетрагидрофуропиридина **10** [3], реакция протекает через промежуточное 2-диметиламинопропилпроизводное **9** [4]. В аналогичные реакции вступают 5-аллил-5-алкилбарбитуровые **8** и 5-(2-бромпропил)-5-фенилбарбитуровая кислоты [5, 6].



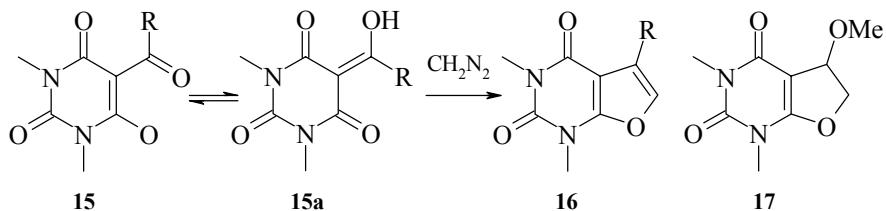
Для 5- $\beta$ -гидроксиэтилбарбитуровых кислот **11** характерна самопроизвольная изомеризация в лабильные бициклические полуацетали **12** [7, 8].



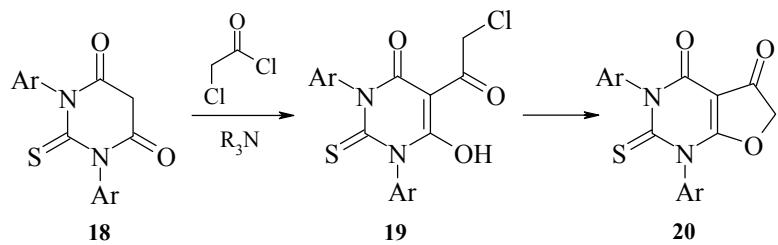
Алкилирование кислоты **5** 1,1-диметилпропаргилхлоридом в условиях межфазного катализа приводит к кислоте **13**, которая самопроизвольно циклизуется в дигидрофуропроизводное **14**, однако суммарный выход продукта составляет всего 13% [9].



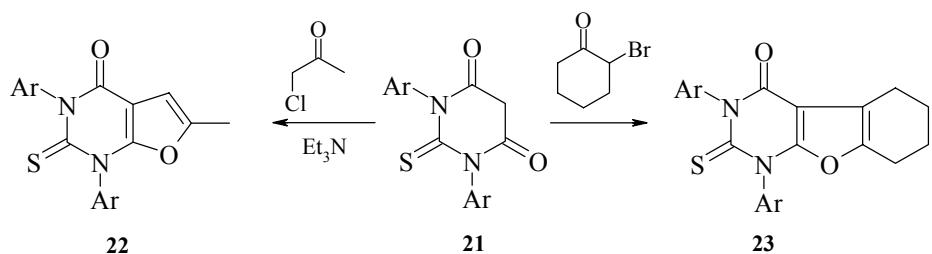
Образование фуропиримидинов наблюдается в случае диполярного присоединения диазометана к 1,3-диметил-5-ацилбарбитуровым кислотам **15** (R = H, Alk), реагирующим в экзо-енольной таутомерной форме **15a**. Из 5-формилпроизводного образуется смесь соединений **16** и **17** (R = H), а из других ацилпроизводных (R = Me, Alk) – только фуропиримидины **17** в смеси с моноциклическими производными пиримидина [10–12].



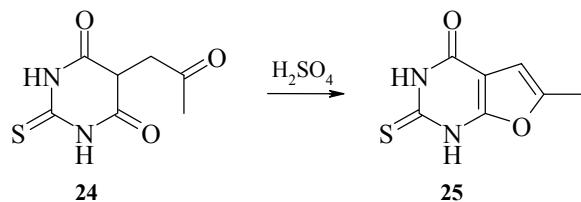
Ацилирование 1,3-диарил-2-тиобарбитуровых кислот **18** хлорацетилхлоридом и дальнейшая самопроизвольная циклизация 5-хлорацетилбарбитуровых кислот **19** приводят к бициклическим производным 2,3-дигидрофuran-3-она **20** [13].



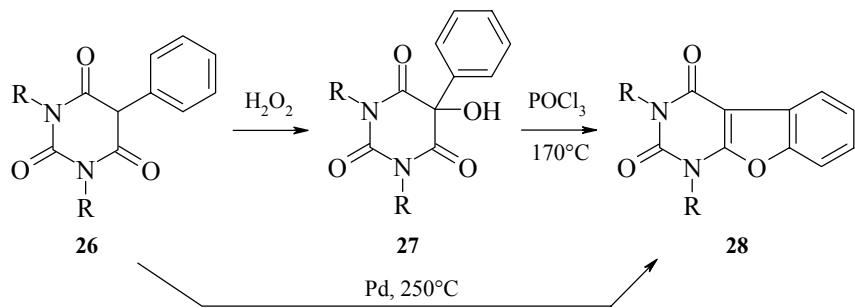
Алкилирование кислот **21** хлорацетоном позволяет в одну стадию получить соединения **22** [14], а  $\alpha$ -бромциклогексаноном – трициклические производные **23** [15].



5-Ацетонил-2-тиобарбитуровая кислота **24** циклизуется в более жестких условиях (в конц.  $H_2SO_4$ ), образуя фуропирамидиновое производное **25** [16].



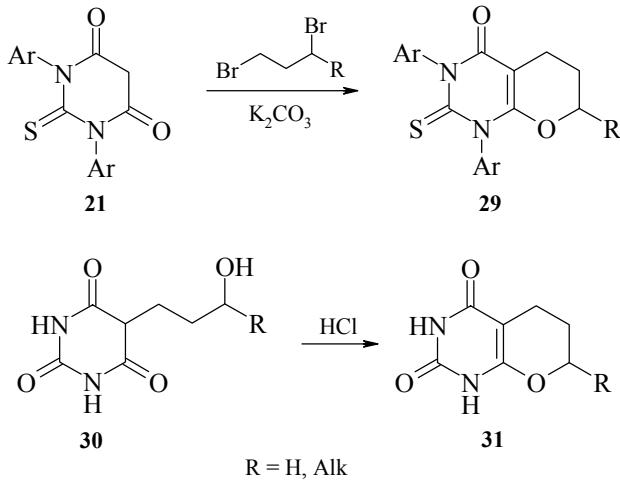
Пример необычной циклизации 5-фенилбарбитуровой и 1,3-диметил-5-фенилбарбитуровой кислот **26** ( $R = H, Me$ ) в производные бензофуро[2,3-*d*]пирамидин-2,4-диона **28** описан в работе [17].



Прямое превращение кислот **26** в соединения **28** требует жестких условий ( $250^\circ C$ ), но несмотря на это, протекает с высоким выходом (83%). 5-Гидрокси-5-фенилпроизводные **27**, получаемые окислением исходных кислот **26**, циклизуются в бензофуропирамидины **28** несколько легче [17].

### 3. Барбитуровые кислоты в синтезе пирано[2,3-*d*]пиrimидин-2,4-дионов

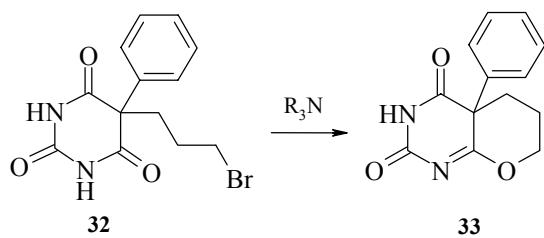
Среди гетероциклических систем, синтезированных из барбитуровых кислот, эта группа наиболее многочисленна, что очевидно связано с относительной легкостью замыкания триады атомов C(5)-C(6)-O(6) в шестичленный цикл.



1,3-Диарилбарбитуровые кислоты **21** при алкилировании 1,3-дигромпропаном и 2,4-дигромбутаном образуют дигидро-5*H*-пиранопиримидины **29** [18]. Интересно отметить, что при всей очевидности этой реакции, в литературе больше нет примеров гетероаннелирования  $\beta$ -дикарбонильного фрагмента барбитуровых кислот при алкилировании бифункциональными алкилгалогенидами.

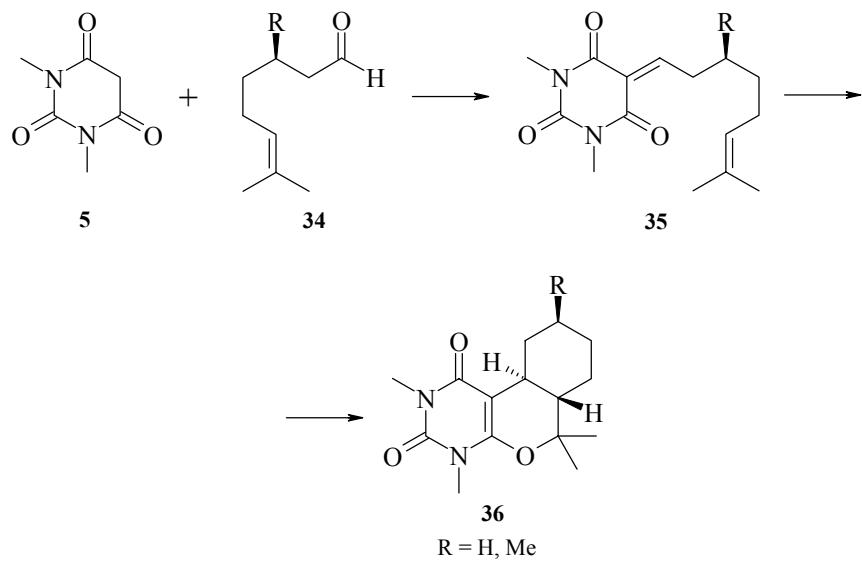
Образование дигидропирановой системы **31** наблюдается при обработке сухим  $\text{HCl}$   $\gamma$ -гидроксиалкилбарбитуровых кислот **30**, эта реакция алкилирования может протекать по одному из двух механизмов – либо через карбкатион  $\text{RCH}^+$ , либо через присоединение гидроксильной группы к карбонилу  $\text{C=O}(6)$  [19, 20].

5-Фенил-5-(3-бромупропил)барбитуровая кислота **32** циклизуется под действием оснований в производное дигидропиранопиримидина **33** [5, 6].

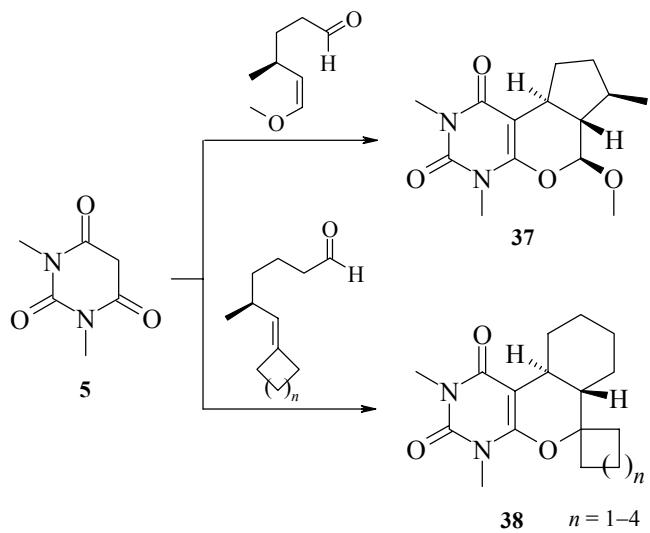


Интересный подход к синтезу трициклических и более сложных дигидропирановых систем основан на стереоселективной конденсации барбитуровых кислот с непредельными альдегидами. Взаимодействие 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **5**

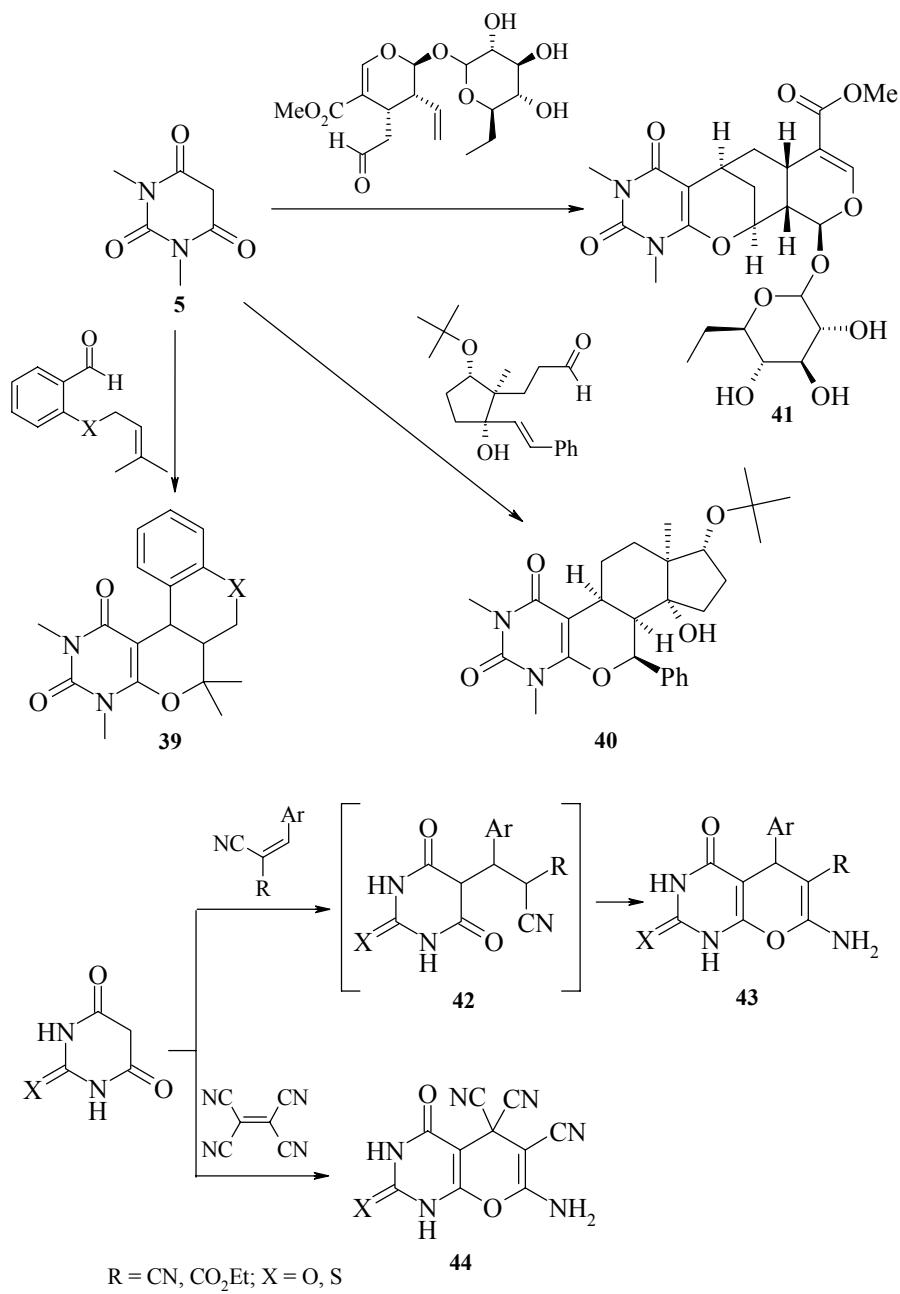
с цитронеллалем **34** ( $R = Me$ ) и подобными альдегидами протекает через 5-алкилиденпроизводные **35**, которые внутримолекулярно циклизуются по механизму реакции Дильса–Альдера в азааналоги природных терпеноидных соединений **36** [21, 22].

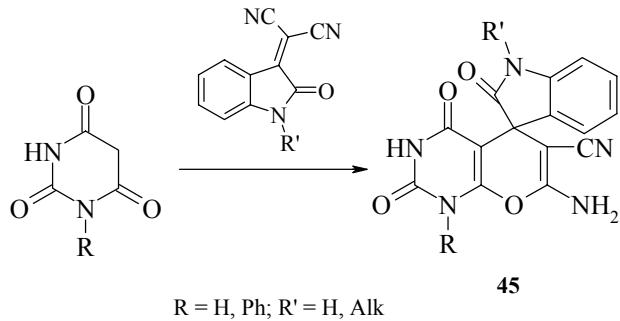


В аналогичных реакциях кислоты **5** с соответствующими альдегидами были синтезированы другие, энантиомерно чистые трициклические пиридинопираны **37** [23] и их спироаналоги **38** [22].



Взаимодействие кислоты **5** с ароматическими альдегидами приводит к пиридинопиранам тетрациклического строения **39** ( $X = \text{CH}_2$ ) [24, 25],  $X = \text{O}$  [26, 27],  $X = \text{S}$  [24],  $X = \text{NSO}_2\text{Me}$  [24]. Аналогичный подход был использован в синтезе стероидного гетероаналога **40** [28] и аналога тритерпеновых гликозидов **41** [29].

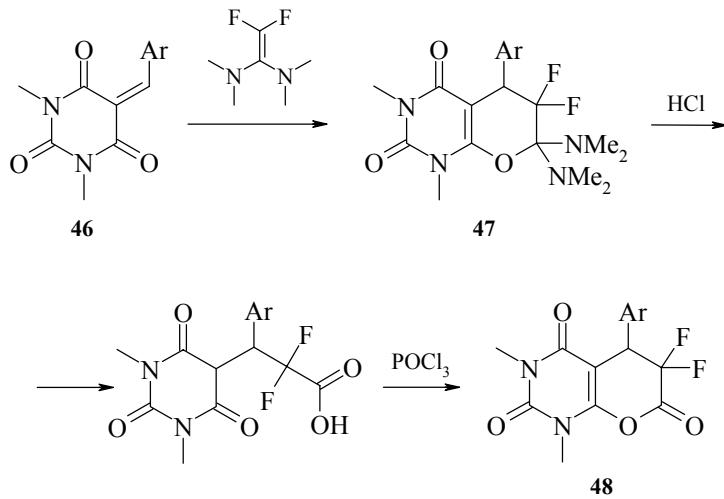




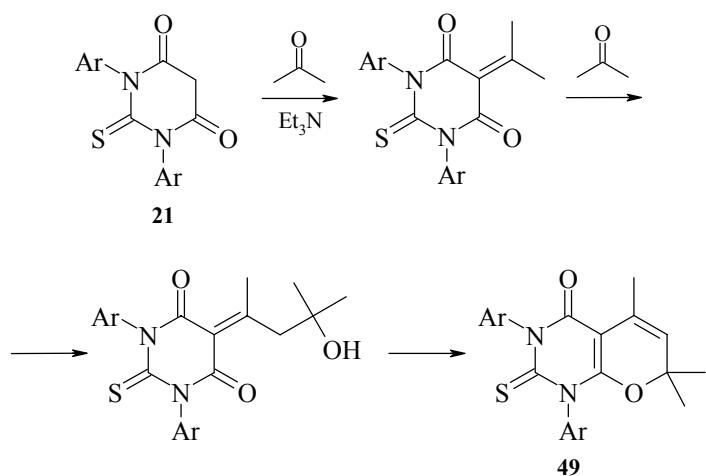
Одним из наиболее распространенных путей получения пиримидопиранов является присоединение барбитуровых кислот по Михаэлю к 5-арилиденпроизводным малонодинитрила или этилцианацетата с образованием аддуктов **42**, которые далее циклизуются в 7-амино-5-арил-5*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионы **43** [30–33].

Аналогичное присоединение барбитуровых кислот к тетрацианэтилену приводит к соединениям **44** [34], а в реакции с илидами изатина образуются спиро-производные пиримидопирана **45** (R = H [35, 36] и R = Ph [37]).

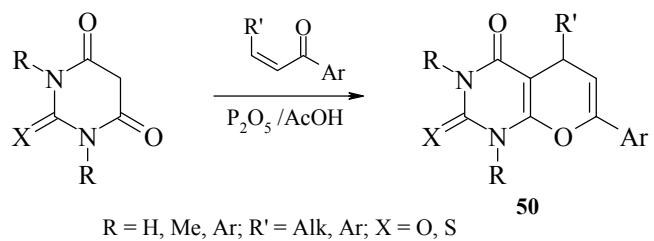
5-Арилиденбарбитуровые кислоты **46** взаимодействуют с 1,1-бис(диметиламино)-2,2-дифторэтаном по механизму реакции Дильса–Альдера с образованием соединений **47**, рециклизация которых приводит к производным **48** [38].



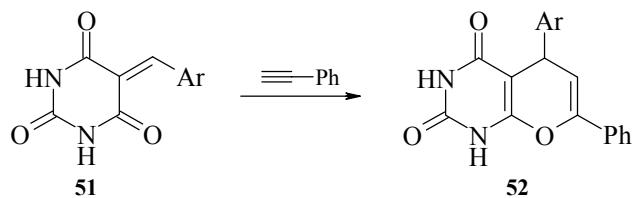
Оригинальный своей простотой одностадийный способ синтеза, позволяющий с 90%-ным выходом получать пиримидопираны **49** из 1,3-диарил-2-тиобарбитуровых кислот **21** и ацетона, описан в работе [39].



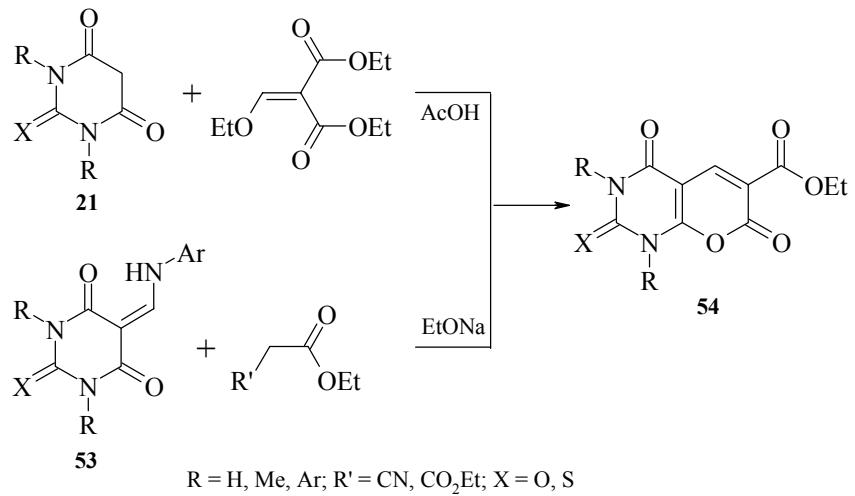
Присоединение к халконам барбитуровых [40] и 1,3-диарил-2-тиобарбитуро-вых [41, 42] кислот приводит к образованию соответствующих производных **50**.



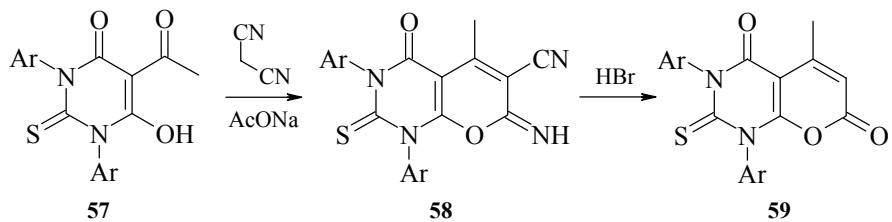
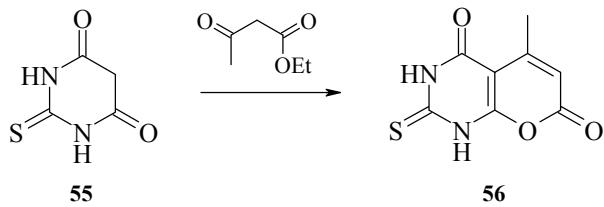
Аналогичные 2,4-диарилпирановые системы **52** могут быть получены в результате присоединения фенилацетиlena к 5-бензилиденбарбитурным кислотам **51** (в ходе трехкомпонентной конденсации барбитуровой кислоты, ароматического альдегида и фенилацетиlena) [43].



2-Оксо-3*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионы **54**, диазааналоги кумаринов, могут быть получены несколькими путями, например, конденсацией кислот **21** с этоксиметиленмалонатом [44], либо через 5-аминометиленбарбитуровые кислоты **53**, взаимодействующие с диэтилмалонатом или этилцианацетатом в щелочных условиях [44–46].

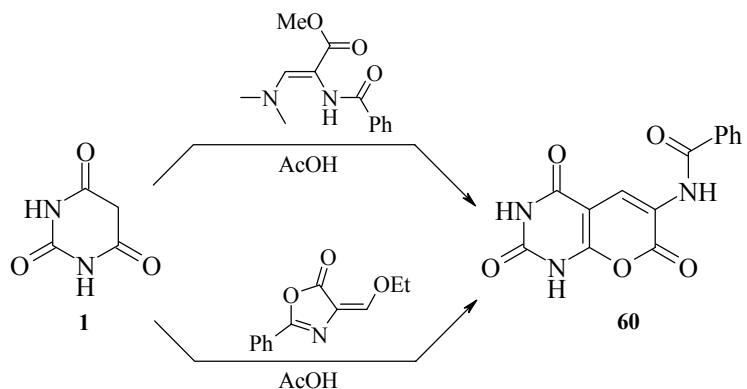


Аналогично, 2-тиобарбитуровая кислота **55** конденсируется с этилацетоуксусным эфиром, образуя соединение **56** [47].

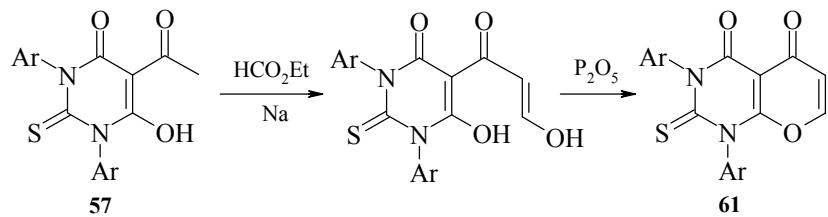


Циклизация 5-акцилбарбитуровых кислот **57** под действием малонодинитрила приводит к соединениям **58**, при кислотном гидролизе которых получаются 2-оксолиопирамидины **59** [48].

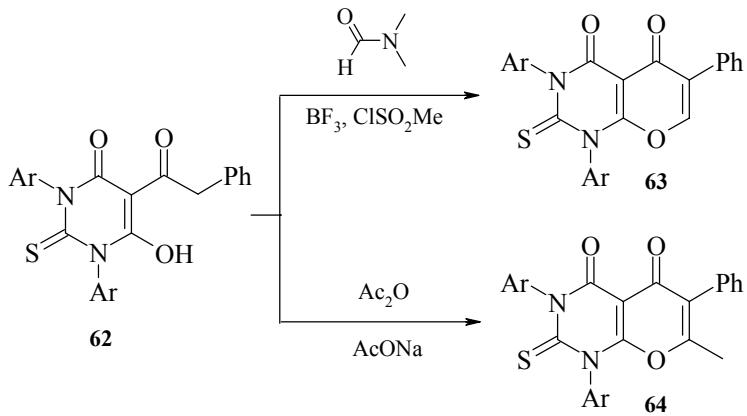
При конденсации барбитуровой кислоты **1** с метиловым эфиром  $\alpha$ -диметиламинометиленгиппуровой кислоты был получен 3-бензоиламино-2-оксо-3*H*-пирано[2,3-*d*]пириддин-2,4-дион **60** [49], а в другом примере это же соединение **60** было синтезировано на основе взаимодействия кислоты **1** с производным дигидрооксазол-5-она [50].



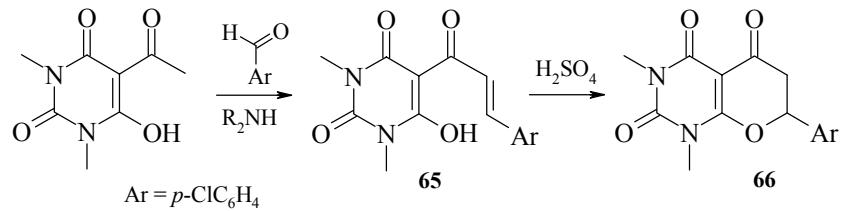
4-Оксо-5*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионы **61**, диазааналоги хромона, могут быть получены из 5-ацилбарбитуровых кислот **57** конденсацией по Кляйзену с этилформиатом и последующей циклизацией образующихся гидроксиметилен-производных действием  $P_2O_5$  [18].



Аналогично, 5-фенилацетилбарбитуровые кислоты **62** циклизуются при формилировании в жестких условиях в соединения **63**, а при ацилировании – в метил-производные **64** [51].

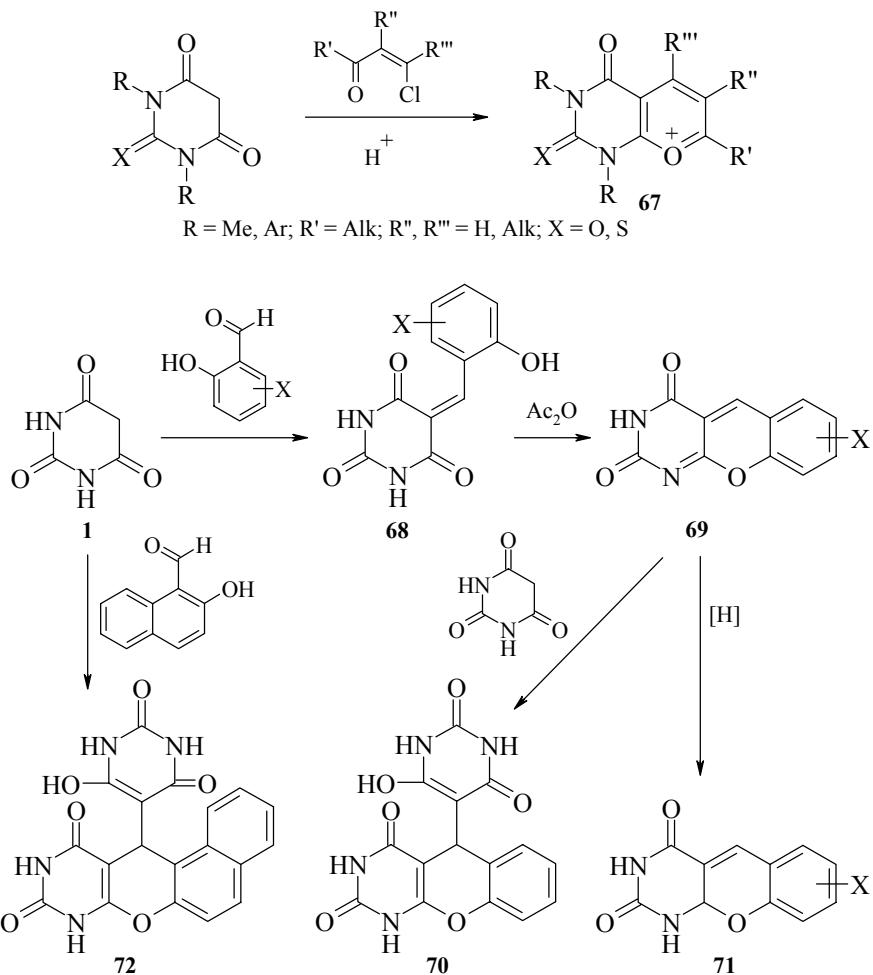


При конденсации 1,3-диметил-5-ацетилбарбитуревой кислоты с *n*-хлорбензальдегидом образуется халкон **65**, циклизация которого в серной кислоте 96% приводит к производному 2,3-дигидропиран-4-она **66** [52].



Соединение **66** может рассматриваться как диазааналог природных флавоноидных (флаваноновых) веществ [53].

1,3-Дизамещенные барбитуровые кислоты, присоединяясь к 2-хлорвинилкетонам в присутствии сильных кислот, образуют пиридинопирилиевые соли **67** [54]. Вместо 2-хлорвинилкетонов в данной реакции могут быть использованы ацетилацетон и другие ациклические 1,3-дикетоны [54].



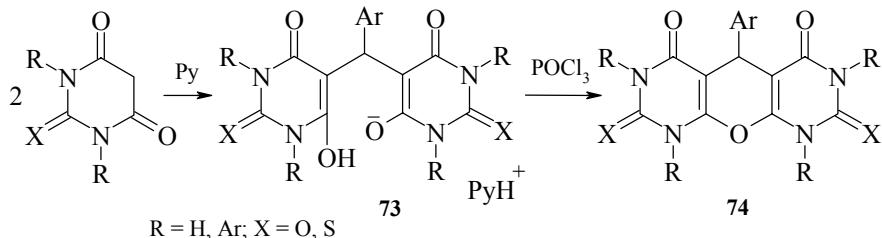
Как весьма важную в практическом отношении следует отметить реакцию конденсации барбитуровых кислот с *o*-гидроксибензальдегидами, приводящую к хроменопиримидинам – производным 5-деаза-10-оксафлавина **69** ( $X = H$ ).

Хроменопиримидины **69** представляют интерес как структурные аналоги и биомиметики кофермента 5-деазафлавина, ответственного за регуляцию некоторых клеточных окислительно-восстановительных процессов [55], а также как эффективные мягкие окислители, используемые в органическом синтезе для окисления спиртов, тиолов и др. [55–58]. Для получения 5-деаза-10-оксафлавинов **69** барбитуровую кислоту **1** конденсируют с соответствующим производным салицилового альдегида, а образующуюся 5-*o*-гидроксибензилиденбарбитуровую кислоту **68** циклизируют в среде уксусного ангидрида [59].

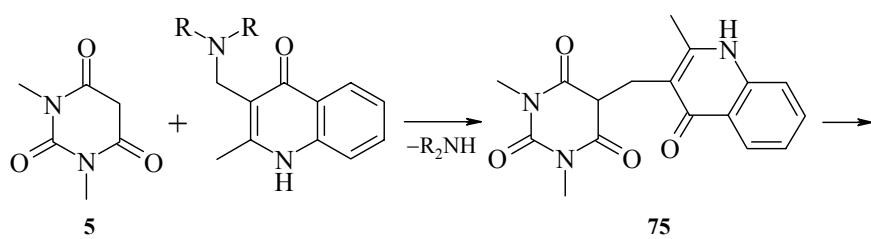
Восстановление соединений **69** приводит к дигидро-5-деаза-10-оксафлавинам **71** [55]. Интересно отметить, что 5-деаза-10-оксафлавины **69** легко присоединяют кислоту **1**, превращаясь в соединения **70**, эти же соединения могут быть получены из интермедиатов **68** и кислоты **1** [60].

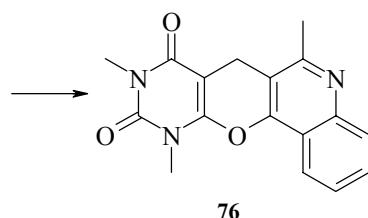
При взаимодействии кислоты **1** с 2-гидрокси-1-нафтильдегидом был синтезирован тетрациклический аналог 5-деазафлавина **72** [61].

К аналогам 5-деазафлавина можно отнести также еще одну группу трициклических соединений, 5*H*-пирано[2,3-*d*:6,5-*d*]дипиримидинов **75**, которые были получены из барбитуровых кислот **73** и ароматических альдегидов. В присутствии оснований (пиридин и др.) барбитуровые и 2-тиобарбитуровые кислоты реагируют с альдегидами, образуя неベンзилиденпроизводные **46**, а соли *bis*-5,5-пиримидинилметанов **73**, которые под действием дегидратирующих агентов могут быть циклизованы в производные **74** [62, 63].

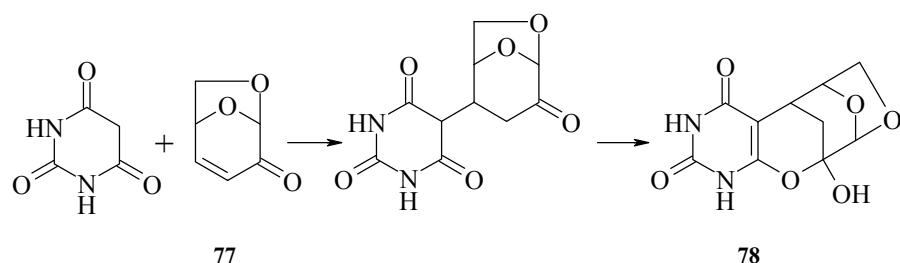


Из тетрациклических пирано[2,3-*d*]пиримидиновых систем можно отметить соединение **76**, синтезированное из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **5** и 2-метил-3-аминометилхинолонов, реакция возможно, протекает через выделенный интермедиат **75** – продукт алкилирования кислоты **5** основанием Манниха [64].



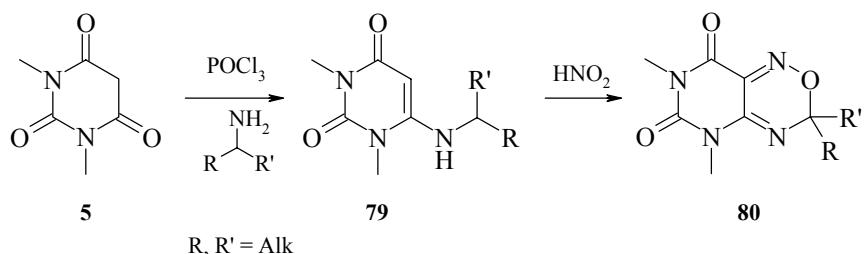


Другая тетрациклическая система **78** образуется в результате присоединения по Михаэлю барбитуровой кислоты к левоглюкозонону **77** с последующей циклизацией в полукеталь **78** [65].

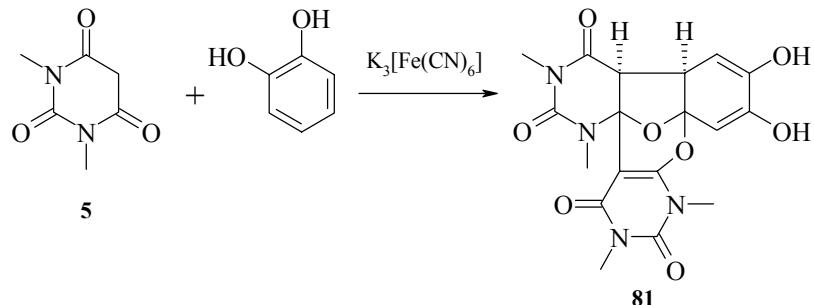


#### **4. Другие направления аннелирования барбитуровых кислот кислородсодержащими гетероциклами**

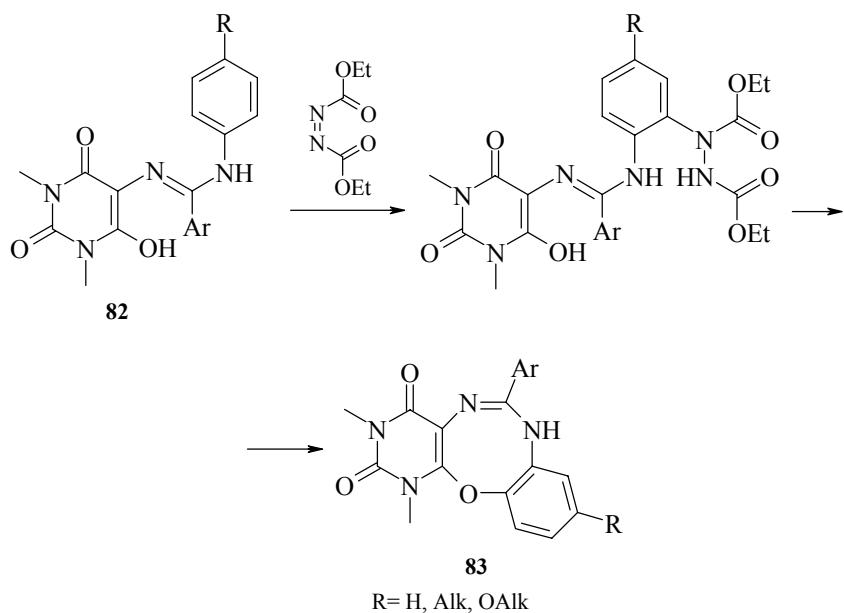
Существует ряд реакций аннелирования барбитуровых кислот, приводящих к гетероциклическим, отличным от фуропиrimидиновых или пиранопиrimидиновых систем. Так, при нитрозировании 1,3-диметил-6-(2-алкиламино)урацилов **79** образуются производные 2-окса-1,4-диазинового ряда **80** [66].



Окислительная конденсация кислоты **5** с гидрохиноном приводит к образованию сложной пентациклической системы **81** [67].



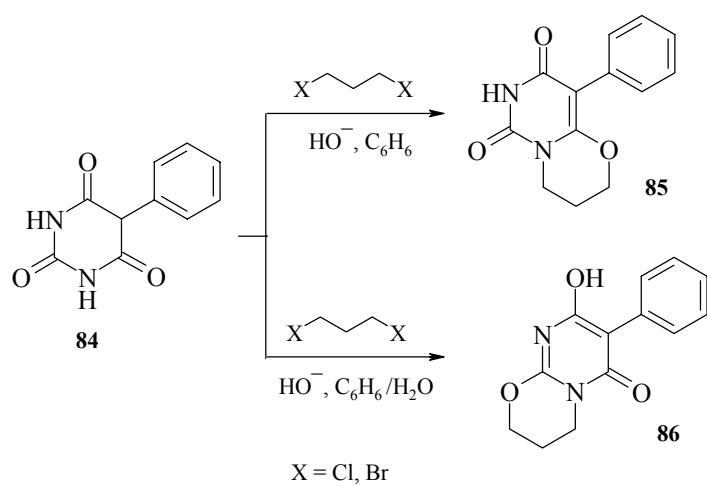
Пути аннелирования барбитуровых кислот циклами, содержащими более шести атомов, остаются до настоящего времени практически неразработанными. Единственным примером подобного рода является циклизация 5-(N-арилбензамидино)-1,3-диметилбарбитуровых кислот **82** под действием диэтилазодикарбоксилата в производные пиримидо-[4,5-*b*][1,4,6]-бензоксадиазина **83**, включающие восьмичленный гетероциклик [68].



Этим примером можно закончить тему аннелирования барбитуровых кислот кислородными гетероциклами через атом углерода C(5). Рассмотренное направление, приводящее к пиримидо[4,5-*b*]-содержащим системам, является важнейшим, но не единственным для барбитуровых кислот, гетероциклизация которых может осуществляться и через атом азота N(1), с образованием пиримидо[1,2-*b*]- и пиримидо[4,3-*d*]-производных. Как уже было отмечено в первой части обзора, уреидный фрагмент N(1)-C(2)(O)-N(3) в барбитуровой кислоте **1**, как правило, гораздо менее реакционноспособен по сравнению с  $\beta$ -дикарбонильной пентадой атомов

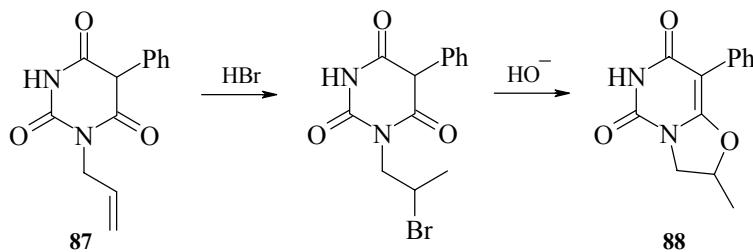
O(4)-C(4)-C(5)-C(6)-O(6), поэтому аннелирование через атом азота N(1) может наблюдаться в случае производных **1**, имеющих, например, стерически дезактивированный  $\beta$ -дикарбонильный фрагмент.

Так, алкилирование 5-фенилбарбитуровой кислоты **84** 1,3-дигалогенпропи-  
нами в абсолютном бензоле приводит к образованию производного пирамидо-  
[4,3-*d*]оксазина **85**, а в случае проведения реакции в двухфазной системе вода-  
бензол образуется изомерный пирамидо[1,2-*b*]оксазин **86** [69, 70].

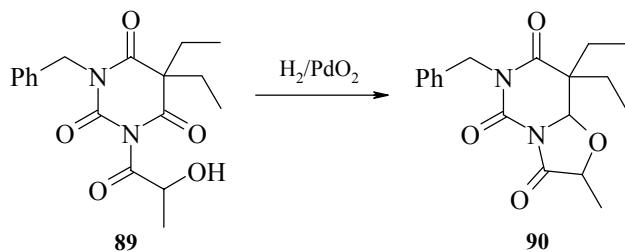


Эти интересные результаты можно объяснить, если предположить, что в первом случае реакция протекала черезmonoанион кислоты **84**, а во втором случае – черездианион.

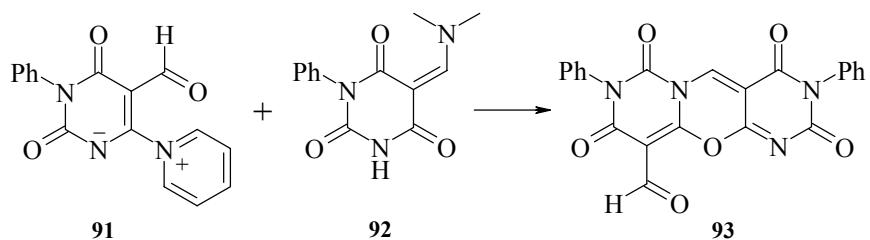
Из 1-аллил-5-фенилбарбитуровой кислоты **87** присоединением HBr была получена 1-(2-бромпропил)-5-фенилбарбитуровая кислота, которая в щелочной среде циклизовалась в производное пириимида[4,3-*d*]оксазольного ряда **88** [69].



Катализическое гидрирование 1- $\alpha$ -гидроксипропионил-3,5,5-тризамещенной кислоты **89** при атмосферном давлении приводит к образованию производного пергидропиримидооксазола **90** [71].

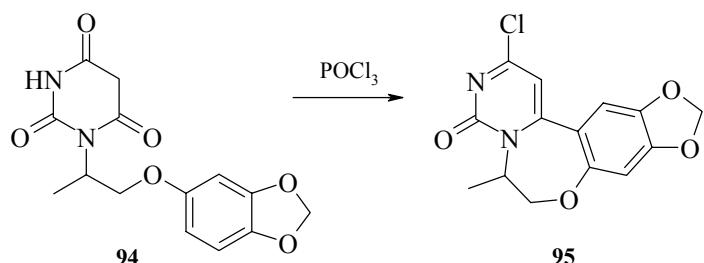


При взаимодействии илида **91** с 1-фенил-5-диметиламинометиленбарбитуровой кислотой **92** протекает серия превращений с образованием в конечном итоге редкой пирамидо[3',4'-*a*]пирамидо-[4'',5''-*d*]оксазиновой системы **93** [72].



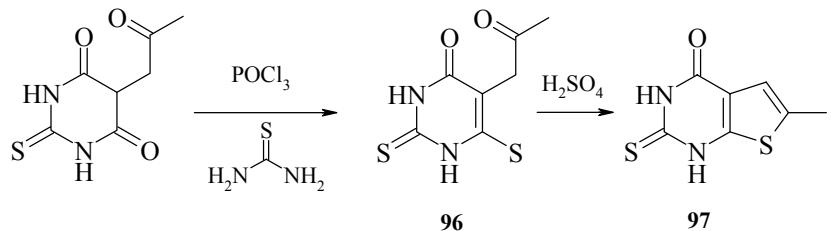
Вероятно, ключевой стадией этого процесса является реакция диполярного 1,4-присоединения, где диполь, возникающий *in situ* при отщеплении пиридина от илида **91**, присоединяется к диеновой системе соединения **92**.

Изящная циклизация 1-[2-(бензо[1,3]диоксол-5-илюкси)1-метил-этил]-барбитуровой кислоты **94** под действием хлорокиси фосфора, приводит к замыканию семичленного цикла и образованию бензо[с]пирамидо[1,6-*a*]азепиновой системы **95** [73].

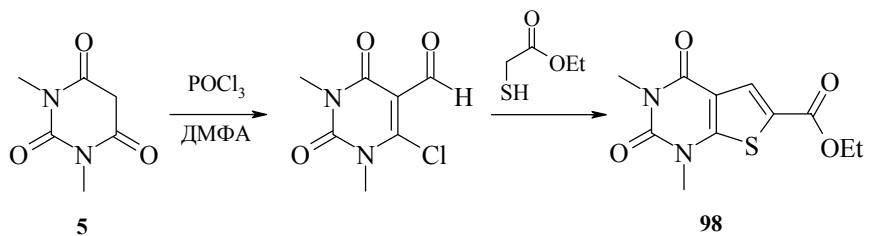


## 5. Аннелирование барбитуровых кислот серусодержащими гетероциклами

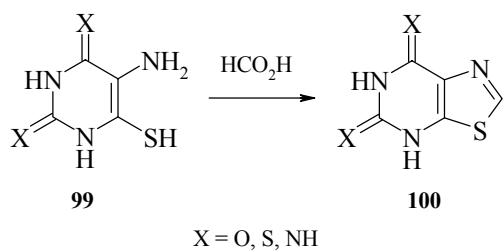
В ряде случаев тиоаналоги фуро[2,3-*d*]- и пирано[2,3-*d*]пирамидин-2,4-дионов могут быть получены из соответствующих 6-тиобарбитуровых кислот. Так, производное тиено[2,3-*d*]пирамидина **97** синтезировали, превращая 2-тио-5-ацетонилбарбитуровую кислоту в ее 6-тиоаналог **96**, который циклизовали в серной кислоте [16].



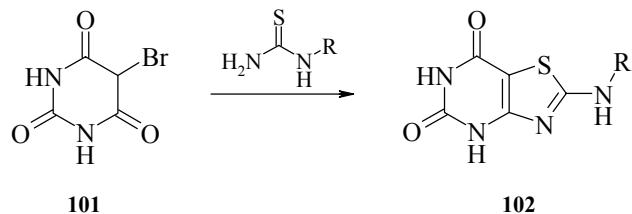
В другом примере при синтезе тиено[2,3-*d*]пиримидиновой системы **98** исходили из 1,3-диметилбарбитуревой кислоты **5**, получая 5-формил-6-хлорпроизводное, которое далее конденсировали с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты [74].



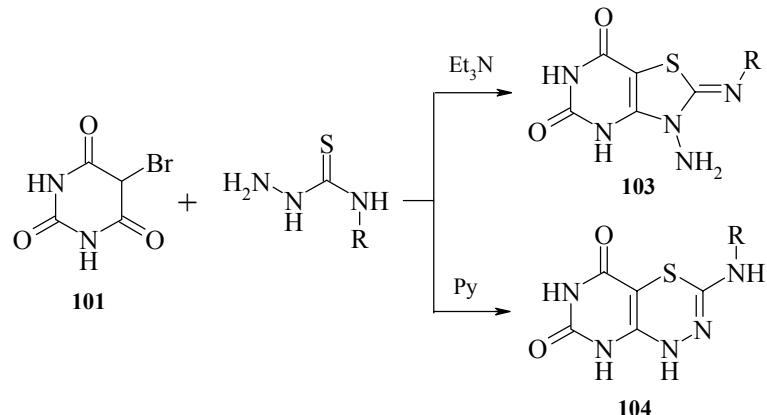
Это же соединение **98** может быть получено путем циклизации 1,3-диметил-6-этоксикарбонилметилтиурацила под действием формилирующего агента [74]. 5-Амино-6-тиобарбитуровые кислоты **99** под действием муравьиной кислоты циклизуются в тиазолопирамидины **100** – сернистые аналоги пуринов [75, 76].



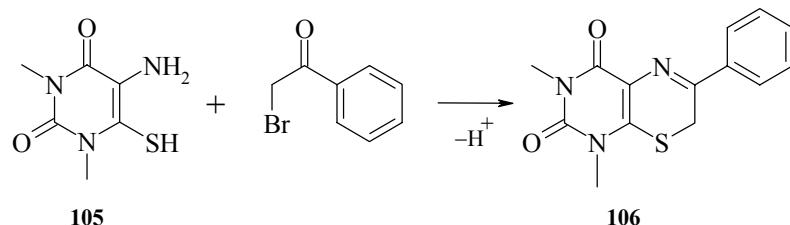
Тиааналоги пурина **102**, вероятно, были получены из 5-бромбарбитуровой кислоты **101** и N-алкилтиомочевин [77], хотя авторы не были окончательно уверены в их структуре.



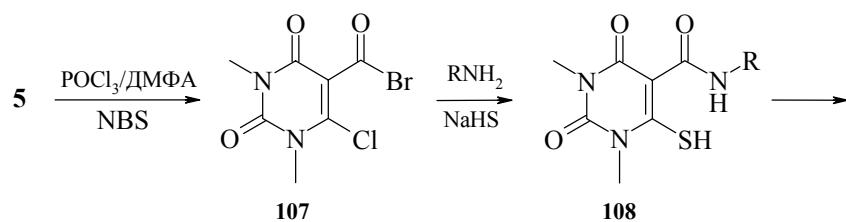
Взаимодействие кислоты **101** с 4-алкилзамещенными тиосемикарбазидами в спирте в присутствии триэтиламина приводит к образованию производных N-аминотиазоло[5,4-*d*]пиrimидина **103**, в то же время из этих же реагентов при катализе пиридином образуется соединение **103** в смеси с производным другой гетероциклической системы – 1,3,4-тиадиазино[5,6-*d*]пиrimидином **104** [78].

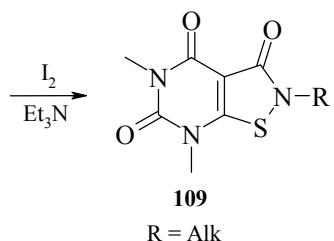


При алкилировании 1,3-диметил-5-амино-6-тиобарбитуроой кислоты **105** фенацилбромидом было получено производное пирамидотиазина **106** [79].

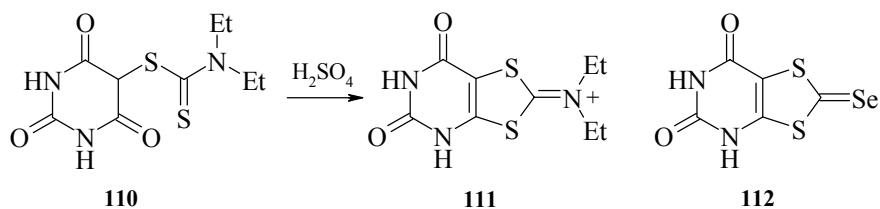


Для синтеза 3-оксо-2,3-дигидроизотиазоло[5,4-*d*]пиrimидинов **109** был использован пятистадийный метод. Хлорформилирование 1,3-диметилбарбитуроой кислоты **5** и бромирование альдегида N-бромууксусннимидом приводило к бромангириду **107**, из которого получали амид и замещали атом хлора в положении 6 на меркаптогруппу, а образовавшуюся 1,3-диметил-5-аминоацил-6-тиобарбитуроую кислоту **108** циклизовали в производное **109** действием иода и триэтиламина [80].

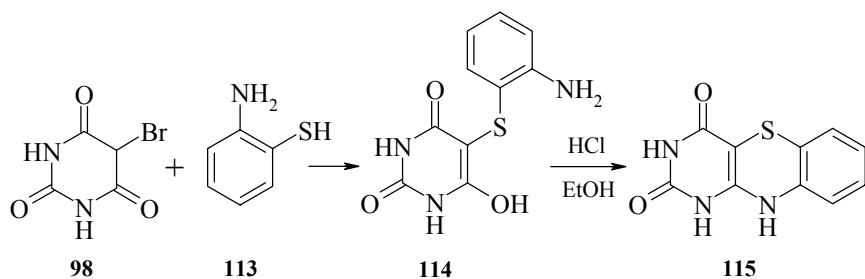




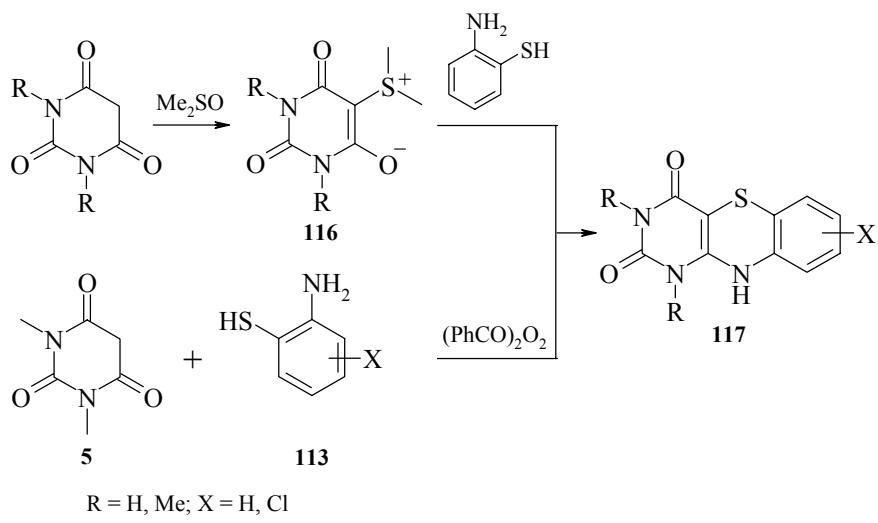
Циклизация тиуронийбарбитуровых кислот **110** в серной кислоте позволила получить 2-диэтилимино-1,3-дитиоло[4,5-*d*]пиримидин **111**, стабилизированный в виде соли [81]. Аналогично было получено 2-селенопроизводное **112** [81].



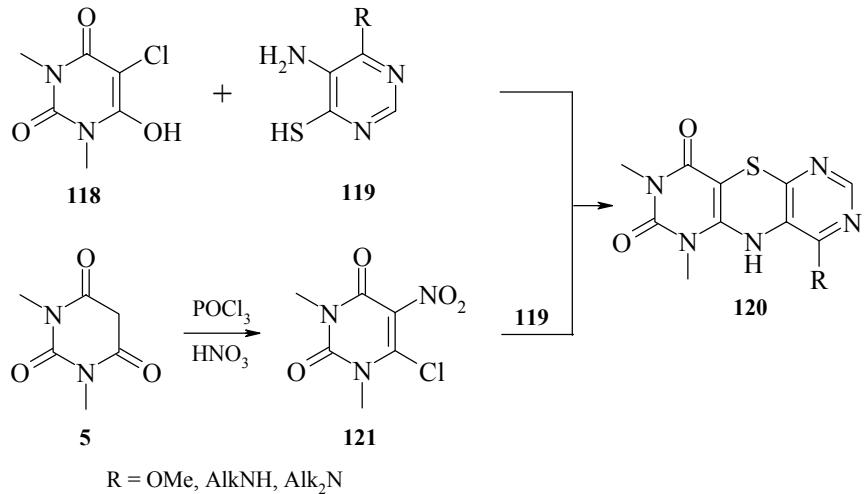
Барбитуровые кислоты и производные *o*-аминотиофенола **113** могут быть использованы в синтезе трициклическихベンтиазолопиримидиновых структур – еще одной группы гетероаналогов флавиновых ферментов. Так, из 5-бромбарбитуровой кислоты **98** была получена кислота **114**, циклизация которой привела к соединению **115** [82].



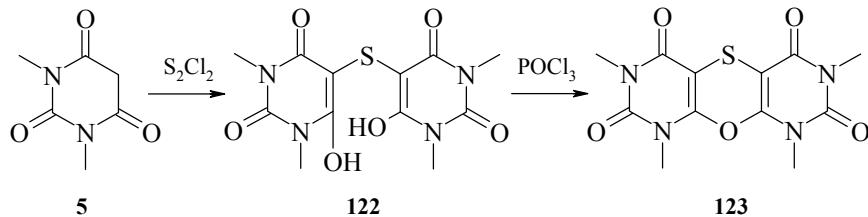
Бентиазолопиримидины **117** получались сочетанием барбитуровых кислот с диметилсульфоксидом и дальнейшим замещением диметилсульфониевой группы в интермедиате **116** при взаимодействии с *o*-аминотиофенолом и его производными [83]. Еще более простой путь синтеза соединений **117** заключается в окислительной конденсации кислоты **5** с производными **113** в присутствии перекиси бензоила [84].



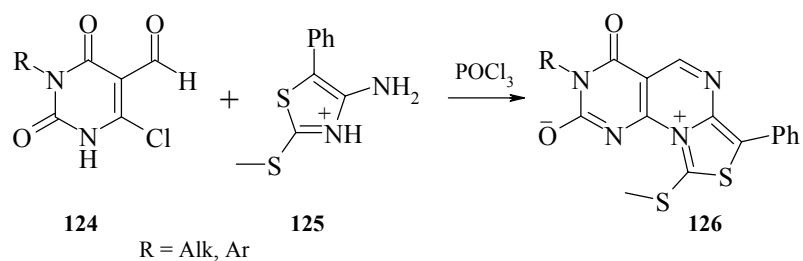
Трициклические системы 1,4-тиазино[2,3-*d*:6,5-*d*]дипиридинового ряда **120** были получены из 1,3-диметил-5-хлорбарбитуревой кислоты **118** и 5-амино-6-меркаптопиримидинов **119** [82]. Другой метод синтеза основан на взаимодействии 1,3-диметил-5-нитро-6-хлорурацила **121** и соединений **122**, что также приводит к образованию производных **120** [85].



При циклизации *bis*-5-тиобарбитуровой кислоты **122**, получаемой взаимодействием кислоты **5** сmonoхлоридом серы или тионилхлоридом, возникает редкая 1,4-тиапирано[2,3-*d*:6,5-*d*]дипиридиновая система **123** [86].

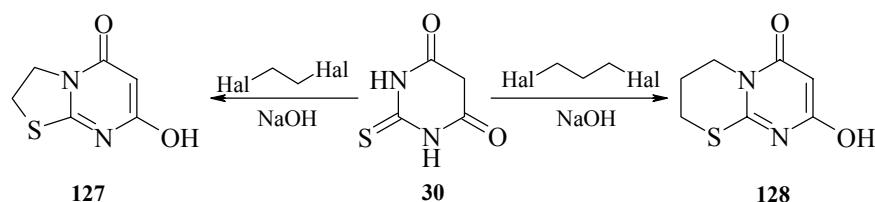


5-Формил-6-хлорурацилы **124**, полученные по обычной схеме из 1-алкилбарбитуровых кислот, конденсируются с бензолсульфонатом 4-амино-2-метилтио-5-фенилтиазолия **125**, что приводит к образованию необычных цвиттер-ионных гетероциклов **126** [87].



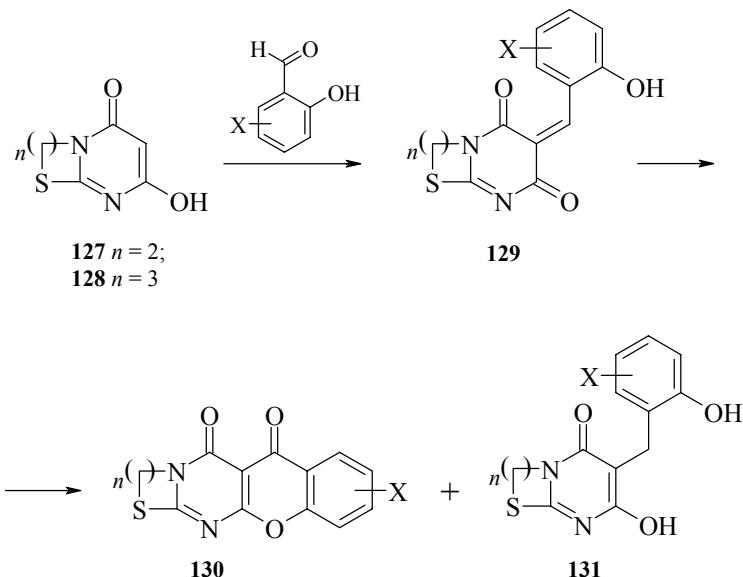
Для синтеза производных пирамидо[1,2-*b*]тиазольного и пирамидо[1,2-*b*]тиазинового ряда могут быть использованы 2-тиобарбитуровые кислоты, которые в отличие от барбитуровых кислот, за счет наличия в уреидном фрагменте активного нуклеофильного центра – атома серы, в реакциях алкилирования образуют прежде всего алкилтиопроизводные. Это обстоятельство позволяет с помощью бифункциональных алкилирующих агентов превращать 2-тиобарбитуровые кислоты в производные пиридина, аннелированные различными серусодержащими гетероциклами через узловые атомы N(1) и C(2), однако литературные данные по этому вопросу крайне ограничены.

Алкилирование кислоты **30** 1,2-дигалогенэтаном или 1,3-дигалогенпропаном в присутствии тройного избытка щелочи приводит к образованию, соответственно, производных пиридотиазола **127** и пиридотиазина **128** [88].

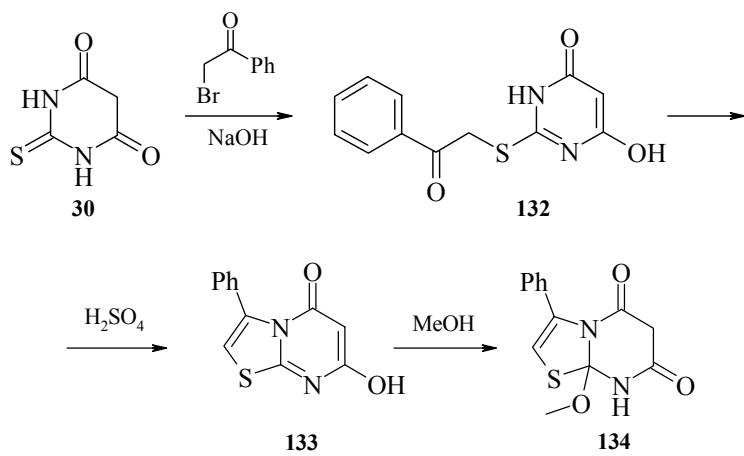


На основе взаимодействия соединений **127**, **128** с *o*-гидроксибензальдегидами были получены с высоким выходом новые тетрациклические системы **130** [88, 89]. Механизм этой весьма необычной конденсации пока не установлен, можно лишь предположить, что реакция протекает через промежуточные 5-арилиденпроизвод-

водные **129**, которые диспропорционируют, образуя продукты окисления **130** и восстановления **131**.

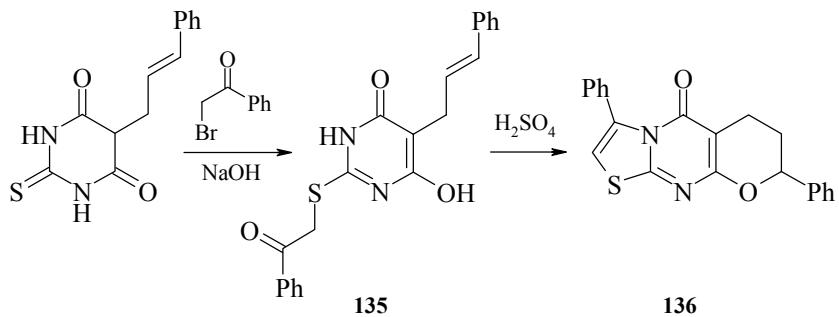


Алкилирование кислоты **30** фенацилбромидом приводит к производному **132**, это соединение циклизуется в серной кислоте в 3-фенилтиазоло[3,2-*a*]7-гидрокси-3,4-дигидро-1*H*-пиримидин-5-он **133** [90]. При перекристаллизации из метанола соединение **133** присоединяет молекулу растворителя, превращаясь в систему с пергидропиримидиновым фрагментом **134** [90].



В другом примере, исходя из производного **135**, было осуществлено одновременное замыкание тиазольного и дигидропиранового циклов, что привело к полу-

чению новой трициклической системы 3,7-дифенил-6,7-дигидро-5*H*-8-окса-1-тиа-3*a*,9-диаза-цикlopента[*b*]нафтален-4-она **136** с довольно высоким выходом [91].



### Литература

1. Kawahara N., Nakajima T., Itoh T., Ogura H., *Chem. Pharm. Bull.* **1985** 33 (11) 4740.
2. Pfleiderer W., Ferch H., *Liebigs Ann. Chem.* **1958** 615 52.
3. Konieczny M., *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **1968** 16 837.
4. Konieczny M., *Diss. Pharm. Pharmacol.* **1968** 20 265.
5. Smissman E.E., Robinson R.A., *J. Org. Chem.* **1970** 35 3532.
6. Smissman E.E., Robinson R.A., Boyer-Matuszak A.J., *J. Org. Chem.* **1970** 35 3822.
7. Skinner G.S., Stokes A., Spiller G., *J. Am. Chem. Soc.* **1947** 69 3083.
8. Skinner G.S., Huber R. de V., *J. Am. Chem. Soc.* **1951** 69 3321.
9. Reisch J., Bathe A., *J. Heterocycl. Chem.* **1987** 24 1409.
10. Краснов К.А., *Автореф. дисс. канд. хим. наук*, Ленинград: ЛТИ им. Ленсовета, 1990.
11. Краснов К.А., Слесарева В.И., *Тез. VII Всесоюз. конф. «Химия дикарбонильных соединений»*, Рига, 1991, с. 116.
12. Краснов К.А., *ЖОрХ*, в печати.
13. Ahluwalia V.K., Sharma R., Khanduri C.H., et al., *Heterocycles* **1991** 32 907.
14. Ahluwalia V.K., Kaur M., Arora K.K., *Synth. Commun.* **1980** 20 1063.
15. Ahluwalia V.K., Gupta C., Mehta V.D., *Indian J. Chem., Sect. B* **1991** 30 (12) 1137.
16. Marquet J.P., A.-Louisfert J., Bisagni E., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969** 12 4344.
17. Stadlbauer W., *Monatsh. Chem.* **1989** 120 77.
18. Ahluwalia V.K., Das U., Goyal B., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** 35 1322.
19. Shigao S., Hirosi I., *Pharm. Soc. Jpn.* **1969** 89 (2) 266.
20. Shigao S., Hajime F., Hirosi I., Jpn. Patent 6 824 193; *Chem. Abstr.* **1969** 70 78001r.
21. Tietze L.F., Kiedrowski G.V., *Tetrahedron Lett.* **1981** 22 (3) 219.
22. Tietze L.F., Brumby T., Brand S., Bratz M., *Chem. Ber.* **1988** 121 (3) 499.
23. Tietze L.F., Denzer H., Holdgrun X., Neumann M., *Angew. Chem.* **1987** 99 (12) 1309.

24. Tietze L.F., Stegelmeier H., Harms K., Brumby T., *Angew. Chem.* **1982** *94* (11) 868.
25. Tietze L.F., Saling P., *Syn. Lett.* **1992** (4) 281.
26. Tietze L.F., Bratz M., Machink R., Kiedrowski G.V., *J. Org. Chem.* **1987** *52* (8) 1638.
27. Tietze L.F., Brumby T., Pretor M., Rember G., *J. Org. Chem.* **1988** *53* (4) 810.
28. Tietze L.F., Beifu's U., Lokos M., *et al.*, *Angew. Chem.* **1990** *102* 545.
29. Tietze L.F., Bartels C., *Liebigs Ann. Chem.* **1991** (2) 155.
30. Шаранин Ю.А., Клокол Г.В., *XTC* **1983** 277.
31. Шаранин Ю.А., Клокол Г.В., *ЖOpX* **1984** *20* (11) 2448.
32. Kamal M., Ibrahim A., El.-Moghayar M.R.H., Sharaf M.A.F., *Indian J. Chem., Sect. B* **1987** *26* 216.
33. Abdel-Latif F.F., *Indian J. Chem., Sect. B* **1991** *30* 363.
34. Junek H., Aigner H., *Chem. Ber.* **1973** *106* 914.
35. Hagishiyama K., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.* **1980** *28* (2) 648.
36. Joshi K.C., Jain R., Sharma K., *et al.*, *J. Indian Chem. Soc.* **1988** *65* (3) 202.
37. Joshi K.C., Jain R., Nishith S., *Heterocycles* **1980** *31* 31.
38. Xu Y., Dolbier W.R., *Tetrahedron* **1998** *54* 6319.
39. Ahluwalia V.K., Sharma H.R., Tuagi R., *Tetrahedron* **1986** *42* (14) 4045.
40. Ahluwalia V.K., Aggarwal R., Kumar R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1993** *32* 963.
41. Ahluwalia V.K., Kumar R., Alauddin M., *et al.*, *Synth. Commun.* **1980** *20* 1265.
42. Ahluwalia V.K., Aggarwal R., Alauddin M., *et al.*, *Heterocycles* **1990** *31* 129.
43. Schulte K.E., Weissenborn V., Tittel G.L., *Chem. Ber.* **1970** *103* 1250.
44. Ahluwalia V.K., Dudeja S., Sahay R., Kumar R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** *35* 1319.
45. Wipfler H., Ziegler E., Wolbeis O.S., *Z. Naturforsch. B: Chem. Sci.* **1978** *33* 1016.
46. Bredereck H., Simchen G., Wagner H., *Liebigs Ann. Chem.* **1972** *766* 73.
47. Ridi M., Feroci G., *Gazz. Chim. Ital.* **1950** *80* 121.
48. Ahluwalia V.K., Das U., Goyal B., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** *35* 673.
49. Stanovnik B., Svetec J., Tisler M., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** *26* 1273.
50. Kepe V., Kocevar M., Petric A., *et al.*, *Heterocycles* **1992** *31* (2) 893.
51. Ahluwalia V.K., Sharma R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** *35* 1205.
52. Горовой А.С., Краснов К.А., в кн. *Кислород- и серусодержащие гетероциклы*, под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003.
53. Стэнтон Дж., в кн. *Общая органическая химия*, под ред. Бартона Д., Оллиса У.Д., М.: Химия, 1985, т. 9, с. 40.
54. Чуйгук В.А., Богодист Ю.И., Лазарева Л.Л., *Укр. хим. журн.* **1988** *54* (7) 371.
55. Yoneda F., Hirayama R., Yamashita M., *J. Heterocycl. Chem.* **1982** *19* 301.
56. Chen X., Tanaka K., Yoneda F., *Chem. Pharm. Bull.* **1990** *38* (2) 307.
57. Yoneda F., Hirayama R., Yamashita M., *Chem. Lett.* **1980** *9* 157.
58. Blythin D.J., Domalski M.S., Km Y.C., *et al.*, *Heterocycles* **1981** *16* 203.
59. Blythin D.J., Caldwell N.J., US Patent 4 272 535, 1981.
60. Figueroa J.D., Cruz R., *Tetrahedron* **1993** *49* (14) 2855.
61. Ridi M., Aldo G., *Gazz. Chim. Ital.* **1952** *82* 12.
62. Москвин А.В., Петрова Н.М., Краснов К.А., Ивин Б.А., *ЖОХ* **1996** *66* (5) 824.
63. Moskvin A.V., Polkovnikova I.I., Ivin B.A., *Russ. J. Gen. Chem.* **1998** *68* (5) 801.
64. Eiden F., Wendt R., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1976** *309* 71.

65. Ahluwalia V.K., Kumar R., Aggarwal R., *Org. Prep. Proced. Int.* **1992** *24* (6) 675.
66. Goldner H., Dietz G., Carstens E., *Liebigs Ann. Chem.* **1966** 699 145.
67. Zoorob H.H., Zahab M.M.A., Mamdouh A.-M., Ismail M.A., *Tetrahedron* **1996** *52* (30) 10147.
68. Senga K., Ohwaki J., Kanazawa H., et al., *Heterocycles* **1984** *22* (3) 1984.
69. Smissman E.E., Ayres J.W., *J. Org. Chem.* **1971** *36* 2407.
70. Smissman E.E., Ayres J.W., Wirth P.J., Abernethy D.R., *J. Org. Chem.* **1972** *37* 3486.
71. Bobranski B., Sladowska H., *Roczn. Chem.* **1972** *46* 451.
72. Кочканян Р.О., Луканюк С.С., *XTC* **1980** 993.
73. Kienzle F., Bounameaux Y., Minder R.E., Muggli R., *Helv. Chim. Acta* **1986** *69* 1671.
74. Hirota K., Shirahashi M., Senda S., Yogo M., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** *27* 717.
75. Hahn H., Prijs B., Erlenmeyer H., *Helv. Chim. Acta* **1956** *39* (2) 341.
76. Elion G.B., Lange W.H., Hitchings G.H., *J. Am. Chem. Soc.* **1956** *78* 2858.
77. Nightingall D., Morris L.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1936** *58* 1469.
78. Chande S.M., Joshi R.D., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** *35* 251.
79. Fenner H., Motschall H., *Tetrahedron Lett.* **1971** 4185.
80. Decicco C.P., Nelson D.J., *Tetrahedron Lett.* **1993** *34* (51) 8213.
81. Нейландс О.Я., Ходорковский В.Ю., Тилика В.Ж., *XTC* **1992** 1667.
82. Fenner H., Grauert R.W., Hemerich P., *Liebigs Ann. Chem.* **1978** *2* 193.
83. Fenner H., Rossler H.H., Grauert R.W., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1981** *314* 1015.
84. Ahluwalia V.K., Aggarwal R., Kumar R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1994** *33* 65.
85. Немерюк М.П., Травень Н.И., Арутюнян Т.Г. и др., *XTC* **1989** *2* 258.
86. Gompper R., Euchner H., Kast H., *Liebigs Ann. Chem.* **1964** 675 151.
87. Микитенко Е.К., Романов Н.Н., *XTC* **1984** (8) 1126.
88. Ашкинази Р.И., Краснов К.А., Заявка РСТ N РСТ/RU97/00098, 1997; WO 98/43 982, 1998.
89. Ашкинази Р.И., Краснов К.А., Патент РФ 2 169 732, *Бюлл. изобрет.* **2001** (18) 46.
90. Краснов К.А., в кн. *Кислород- и серусодержащие гетероциклы*, под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003.
91. Краснов К.А., в кн. *Кислород- и серусодержащие гетероциклы*, под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003.

# **Гетероциклические соединения на основе хлор- и бромвинилкетонов**

Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Мирскова А.Н.

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН  
664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1*

Создание и исследование базовых веществ для синтеза разнообразных гетероциклических соединений, несомненно, важная задача. В качестве строительных блоков для создания гетероциклических систем чрезвычайно перспективны галогенвинилкетоны. В опубликованных около 40 лет назад обзорах [1, 2] полно освещены известные к тому времени данные по применению хлорвинилкетонов для синтеза производных пиразола, оксазола, триазола, пиридина и единичных представителей фуранов, тиофенов, пиримидинов, пиранов и пиранонов. Приведены примеры образования 2-анилинохинолинов, 2-(бензоил)метиленбенздиоксолана из 2,2-дихлорвинилкетонов.

Там же сообщалось об образовании смесей продуктов, которые не удалось разделить, и соединений неустановленного строения из 2,2-дихлорвинилкетонов и *o*-фенилендиамина, *o*-аминофенола и *o*-аминотиофенола, тиомочевины, а также при реакции дихлорвинил(метил)кетона с тиоуксуснокислым калием (димеры ацетилтиокетена  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{C=S}$ ) и др. Сведений об участии в реакциях гетероциклизации алкил-1,2-дихлор- и 2,2-дигалогенилкетонов в литературе не было до наших работ 2000–2001 гг.

Настоящий обзор охватывает и обобщает данные по синтезу O-, N-, N,N-, N,O-, N,S-, S,S- и др. гетероциклических соединений на основе 1-бром-, 2-хлорвинилкетонов, 1,2-, 2,2-дихлорвинилкетонов и 2,2-дигалогенилкетонов, опубликованные в период 1967–2001 гг.

## **1. Пироны из 2,2-дихлорвинилкетонов**

Уже в самой молекуле полифункциональных хлорвинилкетонов заложена возможность осуществления реакции гетероциклизации. Так, алкил(2,2-дихлорвинил)-кетоны, содержащие в алкильном радикале метиленовые группы, при длительном выдерживании или в присутствии безводных  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  конденсируются в 6-(2,2-дихлорвинил)пироны-2 **1** с высокими выходами [3] (схема 1).

Разработаны способы получения полиеновых хлорированных кетонов, в результате реакций внутримолекулярной гетероциклизации которых в присутствии кислот получены пироны **1** [4]. 1-Дихлорвинил-2-этоксикарбонил-5-хлор(*H*)-пироны-6 получены также кислотно-катализируемой циклизацией продуктов конденсации дихлор- и трихлоракролеинов с 2,2-дихлорвинил(2-этоксикарбонил)метиленкетоном [5] (схема 2).

Схема 1

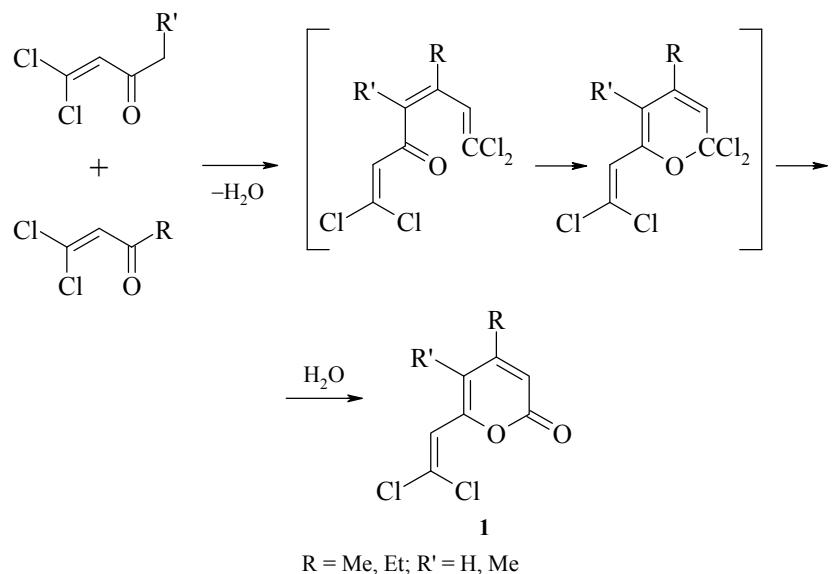
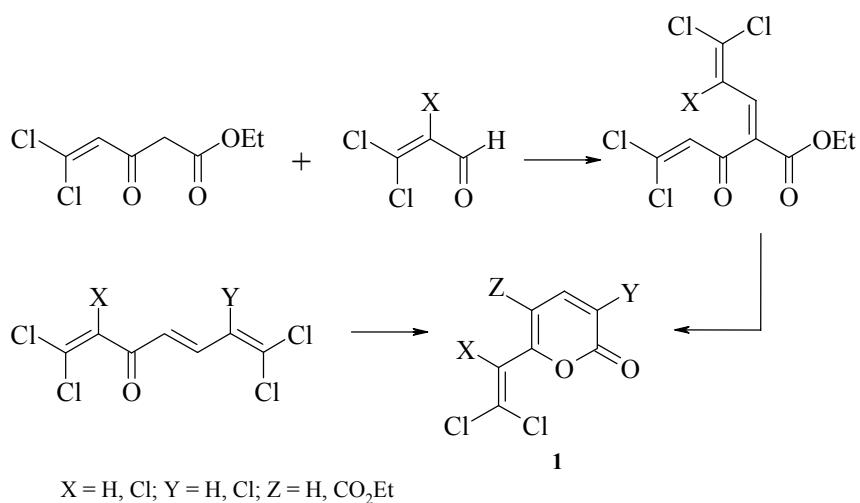


Схема 2

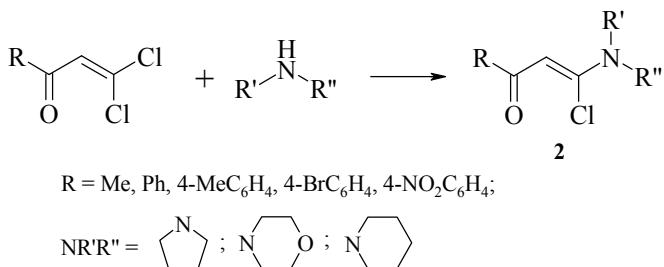


Приведенная катализическая или самопроизвольная конденсация дихлорвинилкетонов может служить удобным препаративным методом получения новых функционализированных пиронов. Пироны 1 по своей структуре являются, с одной стороны, винилогами эфиров дихлоракриловой кислоты, с другой – дихлораллиловыми эфирами непредельных кислот, но их химические свойства авторами не изучались [3–5].

## 2. 2-Ацилхлорвинилирование пирролидинов, морфолинов, пиперидинов

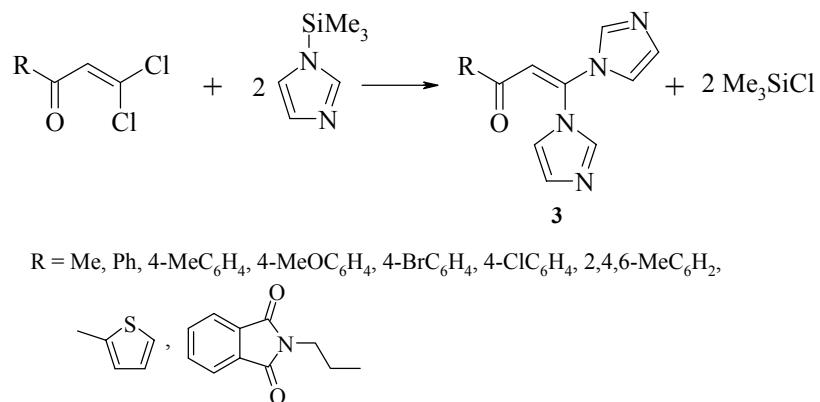
Детально изучено взаимодействие дихлорвинилкетонов с пирролидином, морфолином и пиперидином, найдены условия и получены с выходом до 97% продукты замещения одного атома хлора в метил- и арил-2,2-дихлорвинилкетонах – **2** [6] (схема 3).

Схема 3



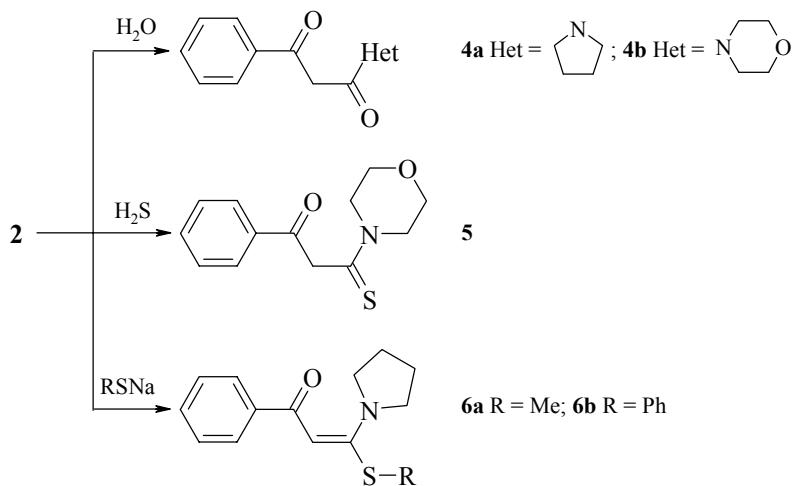
В то же время менее основный имидазол не вступает в реакцию с 2,2-дихлорвинилкетонами, но его N-триметилсиллипроизводное образует в реакции с кетонами 2,2-ди(имидазол-1-ил)винилкетоны **3** [7] (схема 4).

Схема 4



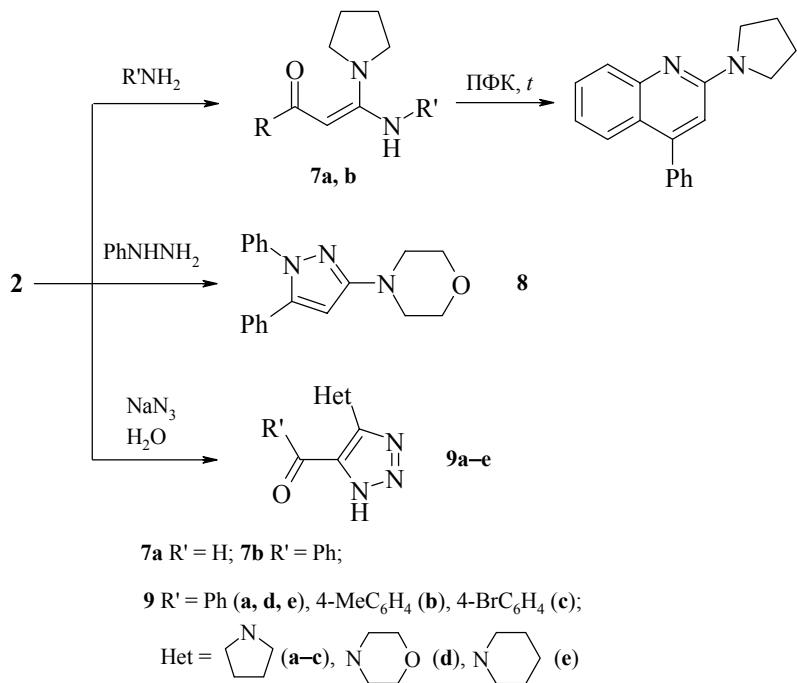
Енамины **2** оказались перспективными синтонами для получения других производных пирролидинового и морфолинового рядов (схема 5). Так, при обработке водой, сероводородом или метил- и фенилтиолятами натрия 1-(2-бензоил-1-хлорвинил)пирролидина и морфолина синтезированы N-(бензоилацетил)пирролидин **4a** и -морфолин **4b**, N-[ (бензоил)тиоацетил]морфолин **5** и N-[2-бензоил-1-метил(фенилтио)пирролидины **6a, b**, соответственно. Продукт **6a** может быть получен также при одновременном введении в реакцию с фенил-2,2-дихлорвинилкетоном пирролидина и метилтиолятами натрия [6].

Схема 5



Ацилхлоренамины **2** способны превращаться в функционально замещенные гетероциклы с участием всех реакционных центров (схема 6).

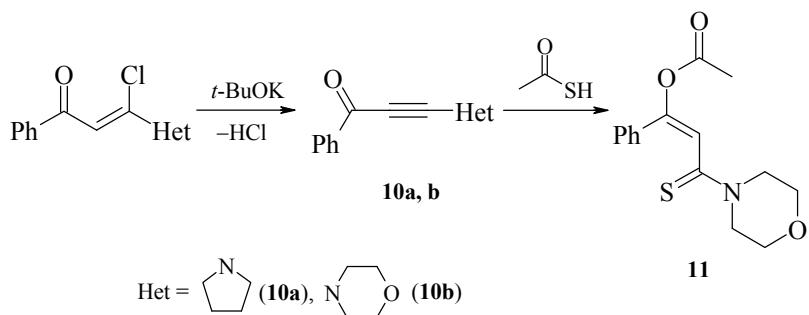
Схема 6



Так, в реакции с аммиаком и анилином происходит замещение атомов хлора с последующей гетероциклизацией анилинопроизводного **7b** в хинолин под действием полифосфорной кислоты. При действии фенилгидразина реакция не останавливается на стадии получения соответствующего гидразона, а приводит к получению N-(пиразол-3-ил)морфолина **8**. При реакции с азидом натрия получен ряд 4-пирролидино(морфолино)(пиперицино)-5-бензоилтриазолов **9а–е** [6].

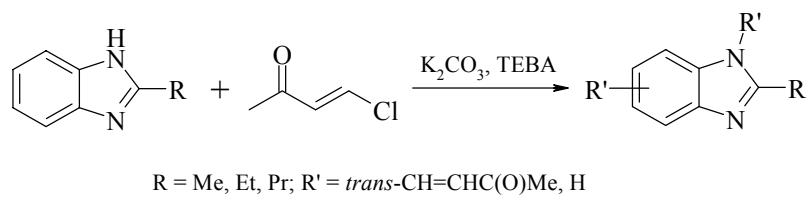
Под воздействием *тремт*-бутилата калия осуществляется дегидрохлорирование хлорвинилзамещенных пирролидинов и морфолинов **2** с образованием гетерилалкинов **10а, б**. Присоединение тиоуксусной кислоты к бензоилморфолиноацетилену **10b** сопровождается перегруппировкой, причем получается продукт О-ацетилирования **11** [6] (схема 7).

Схема 7



Недавно [8] сообщалось об аномальной реакции бензимидазолов и 2-хлорвинилметилкетона, протекающей в присутствии оснований в условиях межфазного катализа (схема 8).

Схема 8



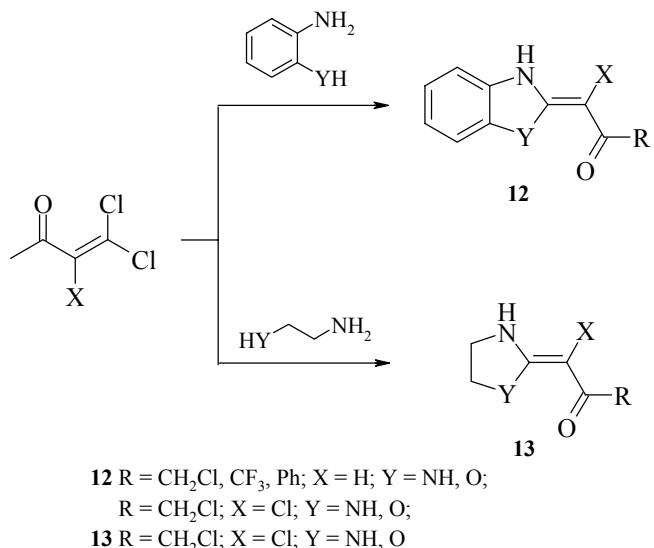
R = Me, Et, Pr; R' = *trans*-CH=CHC(O)Me, H

### 3. Гетероциклизации с замещением геминальных атомов хлора в дихлор- и трихлорвинилкетонах

Ранними исследованиями [2] было показано, что при реакции фенил-2,2-дихлорвинилкетонов с пирокатехином образуется 2-бензоилметиленбензодиоксолан, в то время как с другими N,O-, N,N-, N,S-*o*-бифункционально замещенными бензолами образуется трудноразделимая смесь продуктов.

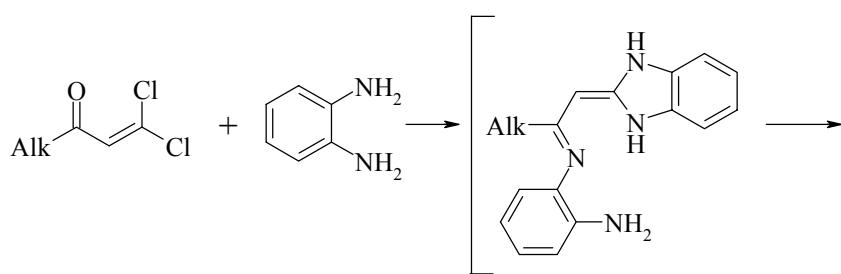
Позднее установлено, что взаимодействие ряда ароматических, хлоралкил-, трифторметил-2,2-дихлор- и 1,2,2-трихлорвинилкетонов с алифатическими и ароматическими диаминами и аминоспиртами приводит к образованию соответствующих имидазолинов и бензимидазолинов, оксазолидинов и бензоксазолидинов **12**, **13** [9–13] (схема 9).

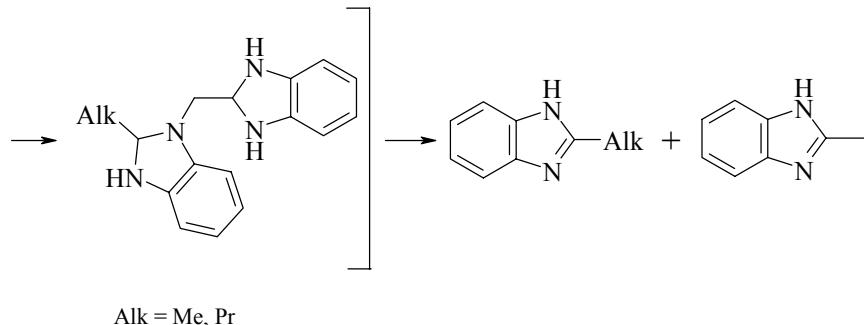
Схема 9



Природа заместителя у карбонильной группы определяет строение продуктов, образующихся в реакциях нуклеофильного замещения с последующей гетероциклизацией. Так, при взаимодействии алкил-2,2-дихлорвинилкетонов с *o*-фенилендиамином наблюдается замещение и атомов галогена, и кислорода карбонильной группы оксосоединений (схема 10).

Схема 10





Образующийся на первой стадии реакции неустойчивый 2-[2-алкил-2-(*o*-аминофенилимино)]этилбензимидазол претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию с последующим распадом на два ароматических гетероцикла по схеме 10. Вследствие этого алифатические 2,2-дихлорвинилкетоны образуют при реакции с *o*-фенилендиамином смесь 2-метил и 2-алкилбензимидазолов [12].

В аналогичной реакции 1,2-фенилендиамина с ароматическими – 2,2-дихлорвинилкетонами, хлоралкил(фторалкил)-2,2-дихлор- и 1,2,2-трихлорвинилкетонами выделены только соответствующие ацилметилен-, ацилхлорметиленимидаэзолы **12** [9–13] (схема 9).

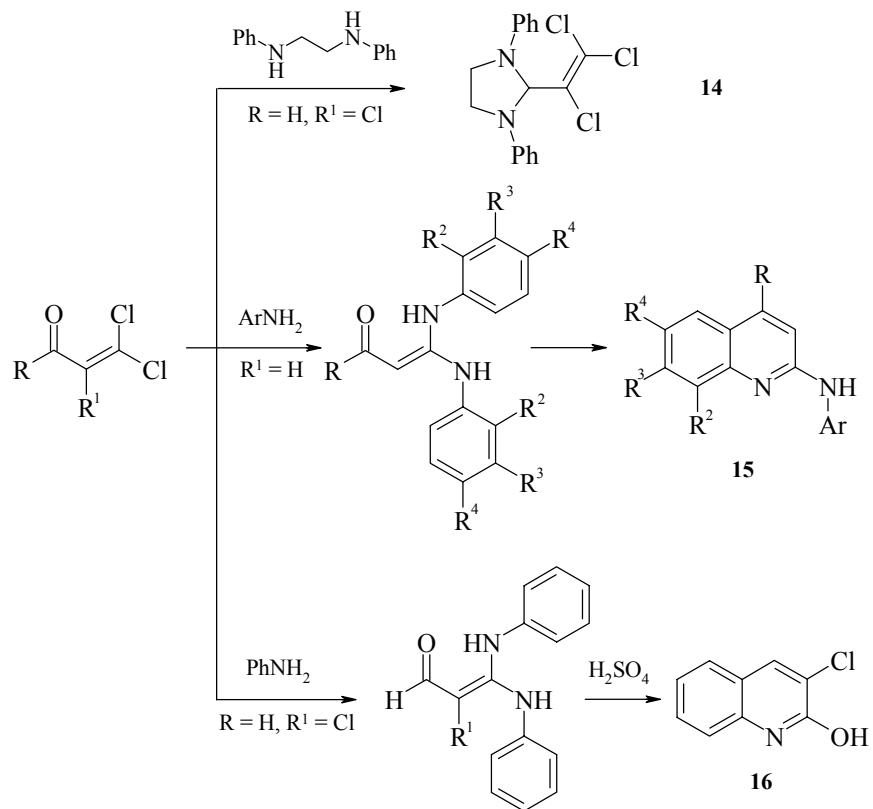
В то же время при реакции 1,2,2-трихлорпропен-1-аля с 1,2-дифениламиноэтаном образуется 2-трихлорвинил-1,3-дифенилтетрагидроимидаэзол **14** – продукт гетероциклизации с участием в реакции только карбонильной группы хлорвинилальдегида (схема 11). Имидаэзол альтернативной структуры, который мог бы получиться при замещении двух атомов хлора в трихлоракролеине, не образуется [13].

При реакции алкил-2,2-дихлорвинилкетонов с анилином выделены и охарактеризованы 1-алкил-4,4-дианилиновинилфенилимины-2 [14], которые легко гидролизовались до соответствующих дианилиновинилкетонов, использованных в синтезе хинолинов [14, 15] (схема 11). Очевидно, сходные процессы образования иминов и их превращения протекают и при взаимодействии галогенвинилкетонов алифатического ряда с алифатическими аминами и диаминами, что и приводит к смесям продуктов, которые не удалось разделить [2].

Хлоралкил-, фторалкилхлорвинилкетоны при взаимодействии с анилинами образуют только 2,2-дианилиновинилкетоны [12–15] (схема 11). Алкил(арил)-2,2-дианилиновинилкетоны циклизуются в хинолины **15** при обработке полифосфорной кислотой [2, 11, 14, 15] (схема 11). 3,3-Дианилино-2-хлорпропеналь – продукт реакции трихлоракролеина с анилином – под действием  $\text{H}_2\text{SO}_4$  образует 2-гидрокси-3-хлорхинолин **16**. Обработка последнего  $\text{SOCl}_2$  приводит к получению 2,3-дихлорхинолина [13] (схема 11).

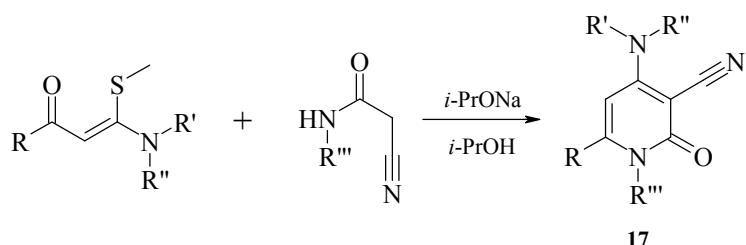
Продукты последовательного замещения атомов хлора в метил-, арил-2,2-дихлорвинилкетонах на алкил(арил)аминогруппы и метилтиогруппу являются очень перспективными синтонами. В частности, их взаимодействие с амидами циануксусной кислоты в присутствии алкоголятов приводит к образованию функционально замещенных пиридинов **17** [6] (схема 12).

Схема 11



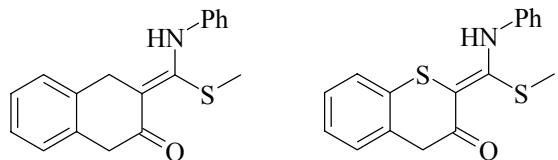
$\text{R} = \text{Me}, i\text{-Pr}, \text{CH}_2\text{Cl}, \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^3 = \text{H}, \text{Cl}; \text{R}^4 = \text{H}, \text{Br}, \text{Me};$   
 $\text{Ar} = \text{Ph}, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

Схема 12



$\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4;$   
 $\text{R}' = \text{Et}, \text{Pr}, (\text{EtO})_2\text{CHCH}_2, \text{Ph}, \text{Bn}; \text{R}'' = \text{H};$   
 $\text{R}'+\text{R}'' = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2; \text{R}''' = \text{H}, \text{Me}$

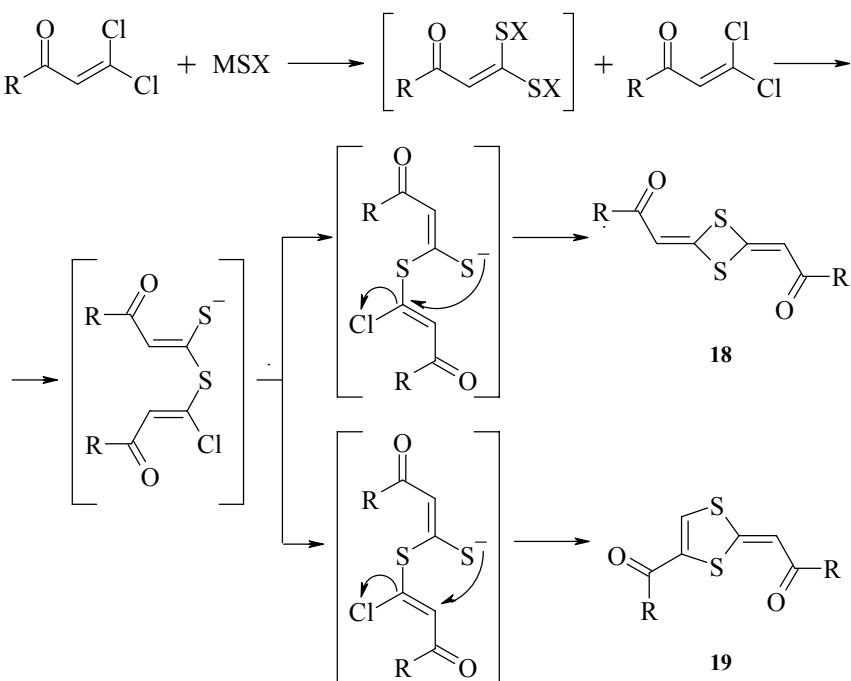
Процесс циклокоонденсации с образованием замещенных пиридинов протекает при взаимодействии аналогичных аминометилтиозамещенных циклических дихлорвинилкетонов с амидом циануксусной кислоты [16].



#### 4. 1,3-Дитиолы и дитиетаны из 2,2-дихлорвинилкетонов

При реакции 2,2-дихлорвинилкетонов с сульфидом натрия, натриевыми или калиевыми солями тиоуксусной, алкил- и dialкилдитиокарбаминовой, бутил(этил)ксантогеновой и др. кислот, а также тиомочевиной или ее производными в присутствии алкоголятов щелочных металлов образуются два типа S-гетероциклов – дитиетаны **18** и дитиолы **19** [17–20] (схема 13), причем соотношение продуктов зависит от природы серусодержащего нуклеофильного реагента [18, 19].

Схема 13



$M = Na, K; X = Na, C(S)SNa, C(S)OEt, C(S)OBu, C(S)NHEt, C(S)NHMe, C(S)NEt_2, C(S)NMe_2, C(O)Me, PhC(O)CH_2C(S); R = H, Me, Et, Pr, i\text{-}Pr, Bu, i\text{-}Bu, Ht, Ph, 4\text{-}MeC_6H_4, 4\text{-}ClC_6H_4, 2\text{-тиенил}$

При реакции дихлорвинилкетонов с сульфидом натрия выделены преимущественно дитиолы, солями диалкилдитиокарбаминовой кислоты – дитиетаны [19]. Получение дитиола или дитиетана можно объяснить промежуточным образованием ацетиленового тиола или ацетилтиокетена соответственно [21]. Отсутствие продуктов присоединения спирта или воды из реакционной среды к чрезвычайно реакционноспособным тиокетенам либо ацетиленовым тиолам не исключает образования гетероциклических соединений **18**, **19** в соответствии со схемой 13 [19].

Кроме характерных реакций по карбонильной группе, для ацилсодержащих дитиолов **19** и дитиетанов **18** изучено взаимодействие с рядом O-, S-, N-нуклеофилов. Показано, что при взаимодействии дитиетанов **18** с этими нуклеофилами наблюдается деструкция цикла и образуются соответствующие тиоэфиры и амиды бензоил- и пропионилтиоуксусной кислоты [20].

В реакции с этилен- и 1,3-пропилендиаминами образуются 2-бензоилметил-4,5-дигидроимидазолины и 3,4,5,6-тетрагидропиrimидины [20].

Дитиолы **19** в химическом отношении инертны: в обычных условиях не присоединяют спиртов, аминов, тиомочевины, не гидролизуются в присутствии кислот и оснований, под действием  $HgO$ ,  $AgNO_3$ ,  $Cu$  не десульфуризуются, не образуют комплексов с  $HgCl_2$ , тетрациантиленом и др. [19].

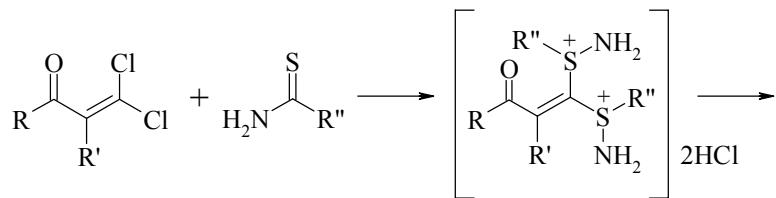
Следует отметить характерную особенность дитиолов **19** – наличие в твердом состоянии парамагнетизма. Общая концентрация парамагнитных центров для дитиолов с  $R = Me, Pr$  составляет  $\approx 10^{19}$  спин/моль [19].

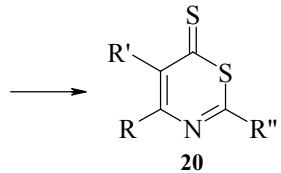
## 5. 1,3-Тиазинтионы и тиазолы

Установлено, что 2,2-дихлорвиниларил(алкил)кетоны вступают во взаимодействие с тиомочевиной и ее производными, тиоамидами различных кислот с одновременным замещением атомов галогена и кислорода карбонильной группы и образованием широкого ряда тиазинов **20** [11, 22–25] (схема 14).

Оптимальным является соотношение дихлорвинилкетон : тиоамид, равное 1 : 2. При эквимольном соотношении реагентов гетероциклизация также происходит, но остается непрореагировавшим кетон, а выход целевых тиазинтионов **20** низок.

Схема 14



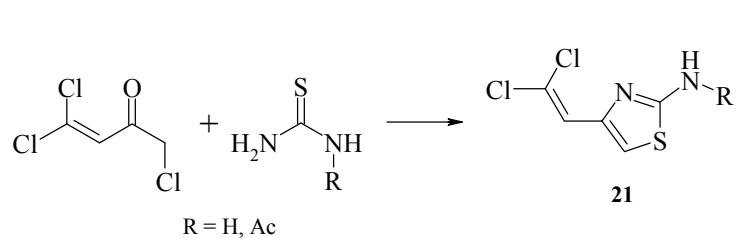


при  $R' = H$   $R = Me, CF_3, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 4-BrC_6H_4$ , 2-фурил, 2-тиенил;  
 $R'' = Me, Et, Ph, NH_2, NHMe, NPh, NHCH_2CH=CH_2, NMe_2, NEt_2,$   
 $NHC(O)Me, SCH_2C_6H_4, CO_2Et$ ;  
 при  $R' = Cl$   $R = Ph$ ;  $R'' = NH_2$

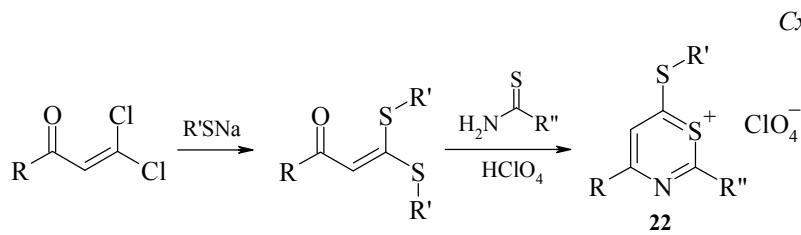
Реакция осуществляется, по-видимому, через стадии замещения обоих атомов галогена с образованием соответствующих 2,2-бис(изотиуроний)дихлоридов, последующей атаки группой  $NH_2$  атома углерода карбонильной группы, отщепления воды и гетероциклизации в тиазины **20** [22, 23].

Наличие атомов галогена в положении 1 дихлорвинильной группы в фенил-(1,2,2-трихлорвинил)кетоне не осложняет процесс [22].

В то же время введение атома хлора в  $\alpha$ -положение алкильного фрагмента хлорвинилкетонов изменяет направление реакции. Так, реакции хлорметил(2,2-дихлорвинил)кетона с тиомочевиной и *N*-ацетилтиомочевиной осуществляются с участием карбонильной группы и связи C–Cl хлорметильной группы. При этом с хорошими выходами образуются соответствующие тиазолы **21** [26] (схема 15).

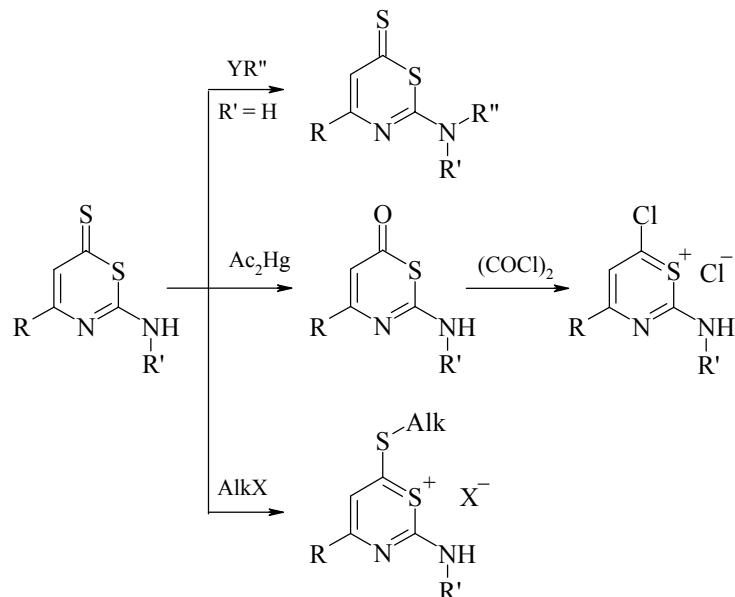


Продукты замещения атомов галогена в арил-2,2-дихлорвинилкетонах на метилтиогруппу оказались весьма перспективны для получения производных тиазина [24, 25]. Схема 16 демонстрирует синтез соли тиазинтиония **22** из 2,2-диметилтиогруппы [25]. Аналогично с образованием соединений **22** протекает взаимодействие 2-хлор-2-метилтиоарилкетонов с тиомочевинами [24].



Тиазин-6-тионы **20** в свою очередь вступают в реакции с участием амино- и тионо-групп [22] (схема 17).

Схема 17



R = Me, Ph; AlkX = MeI, Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>OB<sub>4</sub>; YR'' = Ac<sub>2</sub>O, Me<sub>2</sub>NCHO-MeC(OMe)<sub>3</sub>, PhNCO; NR'R'' = NAc, N=CHNMe<sub>2</sub>, NHC(O)NHPH

Нами недавно установлено (неопубликованные результаты), что дибромвинил(трифторметил)кетон [27] в реакции с тиомочевиной и тиоацетамидом также образует 2-амино- и 2-метил-3-(трифторметил)тиазин-6-тионы.

Таким образом, реакции дихлор(брон)винилкетонов и продуктов замещения атомов галогена на органилтио- и органиламино-группы с тиоамидами кислот, тиомочевиной и ее N-производными – очень перспективный путь синтеза замещенных тиазинтионов. В то же время практически не изучено влияние атома галогена в положении 1 винильной группы или двух атомов галогена в  $\alpha$ -положении алкильного фрагмента кетонов на направление процесса и течение реакций.

S-Алкилированная тиомочевина и мочевина в реакцию с дихлорвинилкетонами не вступают, что вызвано в первом случае дезактивацией атома серы и во втором – меньшей нуклеофильностью атома азота в мочевинах, по сравнению с таковой в аминах, гидразинах, семи- и тиосемикарбазидах [23].

## 6. Пиразолы из хлор(брон)винилкетонов

Наиболее значимые результаты получены по применению хлор(брон)винилкетонов для синтеза пиразолов. Это хорошо согласуется со структурой галогенвинил-

кетонов, которые являются синтетическими эквивалентами 1,3-дикарбонильных соединений или производных ацилуксусных кислот – классических исходных веществ, используемых для получения пиразолов.

Синтезу и исследованию биологической активности производных пиразола посвящены многочисленные работы, которые суммированы в ряде монографий и обзорах, цитируемых в обзорной работе [28].

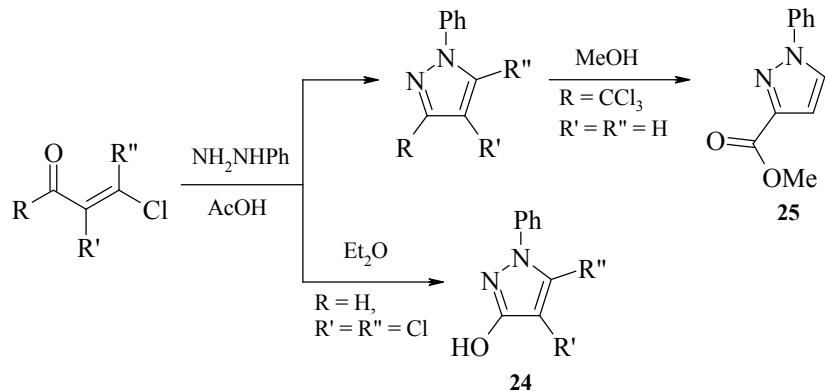
Взаимодействие 2-хлорвинилкетонов с гидразинами хорошо изучено, и предложено как способ получения 1-незамещенных, 1-алкил-, 1-арил-3-алкил(арил)-пиразолов [1, 2] еще в 60-е гг. XX века. В то же время широкое развитие методов получения производных 5(4)-хлор(бром)пиразолов из ди(три)хлорвинилкетонов началось позднее.

В работе [13] изучены реакции хлорвинилкетонов и альдегидов с фенилгидразином. Показано, что в ледяной  $\text{CH}_3\text{COOH}$  1,2-, 2,2-дихлор-, 1,2,2-трихлорвинилкетоны реагируют с двумя молями фенилгидразина, образуя хлорзамещенные 1-фенилпиразолы **23** с выходами от 15 до 78% (схема 18).

Трихлоракролеин в аналогичных условиях образует фенилгидразон, и лишь при кипячении в течение 4 ч выделен с выходом 4% 1-фенил-4,5-дихлорпиразол.

В то же время при проведении реакции пентахлорэтил-1,2,2-трихлорвинилкетона в эфире выделен с выходом 18% 1-фенил-4,5-дихлорпиразол-3-он **24** (схема 18).

Схема 18



$R = \text{H}, \text{CHCl}_2, \text{CCl}=\text{CCl}_2, \text{Ph}; R' = R'' = \text{Cl};$

$R = \text{CHCl}_2; R' = \text{Cl}, R'' = \text{H};$

$R = \text{Me}; R' = \text{H}, R'' = \text{Cl};$

$R = \text{CCl}_3, R' = R'' = \text{H}$

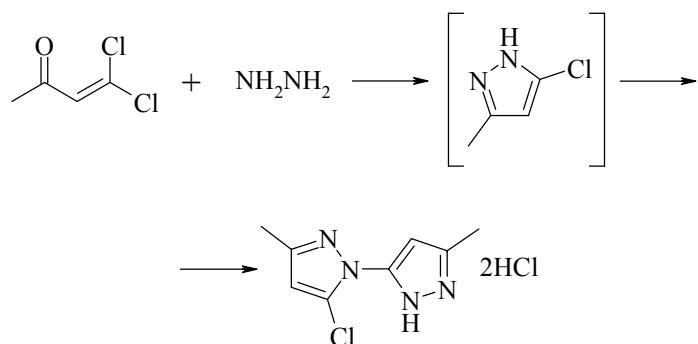
Введение атомов галогена в алкильный фрагмент хлорвинилкетонов позволяет получить пиразолы с различными функциональными группами. Так, трихлорметильная группа пиразола, выделенного при реакции 2-хлорвинил(трихлорметил)кетона с фенилгидразином, преобразуется при обработке метанолом в метоксикарбонильную группу, гидролиз которой в щелочной среде приводит к образованию 1-фенилпиразол-3-карбоновой кислоты **25** ( $X = \text{H}$ ).

Показано также [29–31], что 2,4-динитрофенилгидразоны алифатических 2,2-дихлорвинилкетонов не циклизуются в 5-хлор-1-(динитрофенил)пиразолы в отличие от соответствующего гидразона 2,2-дихлорвинилфенилкетона. При этом была установлена определяющая роль конформации кетона и *син-анти*-изомерии гидразона в процессе гетероциклизации [29, 30]. Отмечена зависимость биологической активности динитрофенилгидразонов от их строения [31].

Взаимодействие дихлорвинилкетонов с гидразином и алкилгидразинами не было изучено до наших работ.

Ранее мы сообщали [32], что взаимодействие метил(2,2-дихлорвинил)кетона с гидразином не останавливается на стадии получения 1-метил-5-хлорпиразола, а сопровождается конденсацией последнего по схеме 19.

Схема 19



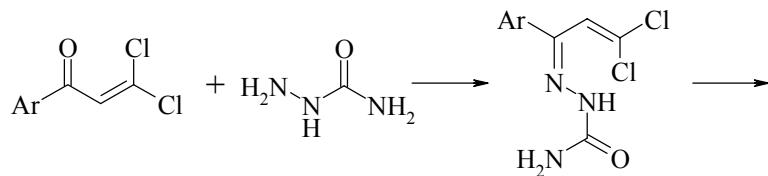
Однако в свете новых данных по изучению реакций алкил(дихлорвинил)-кетонов с гидразинами эти результаты требуют уточнения.

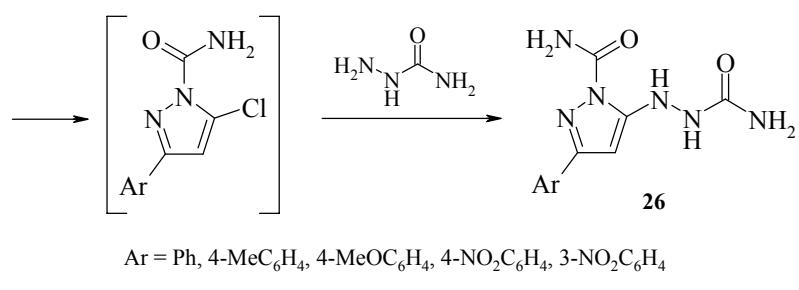
Следует подчеркнуть, что образующееся соединение не является продуктом конденсации пиразольных колец, протекающей при получении 5-хлорпиразолов действием  $\text{POCl}_3$  на пиразол-5-оны [33, 34] и осложняющей процесс получения целевых 5-хлорпиразолов из пиразолонов.

Алкил(2,2-дихлорвинил)кетоны гладко дают с семи- и тиосемикарбазидом лишь соответствующие семи- и тиосемикарбазоны, которые не циклизуются в пиразолы.

Однако, при взаимодействии арил(2,2-дихлорвинил)кетонов с семикарбазидом образуются пиразолы, причем атом хлора в них замещается при действии избытка семикарбазида в условиях реакции, что приводит к соединениям 26 [32] (схема 20).

Схема 20

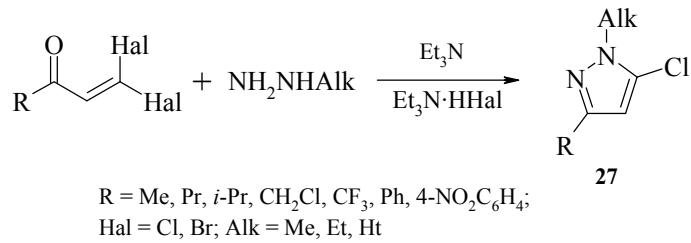




Строение продуктов, выделенных при реакции арилдихлорвинилкетонов с тиосемикарбазидом [32], требует более детального исследования.

К настоящему времени нами установлено (не опубликованные ранее результаты), что реакции алкил-, арил(2,2-дихлорвинил)кетонов и 2,2-дибромвинил(трифторметил)кетона с алкилгидразинами приводят с высокими выходами к соответствующим 3-замещенным 1-алкил-5-хлорпиразолам **27** (схема 21). Реакции проводили при соотношении реагентов 1 : 1 в присутствии эквимольного количества триэтиламина или двукратного избытка алкилгидразина.

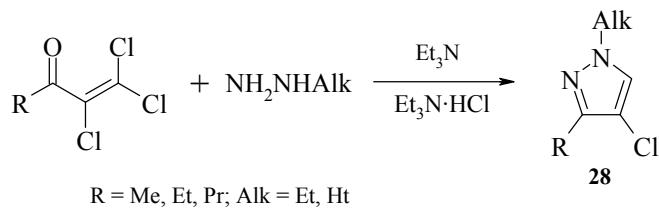
Схема 21



Механизм реакции заключается, по-видимому, в первоначальном образовании алкилгидразона 2,2-хлорвинилкетона с последующей внутримолекулярной атакой нуклеофильным алкиламиновым фрагментом  $\beta$ -углеродного атома винильной группы. Образующийся при этом N-алкилпиразолинийхлорид дегидрохлорируется с выделением целевого пиразола.

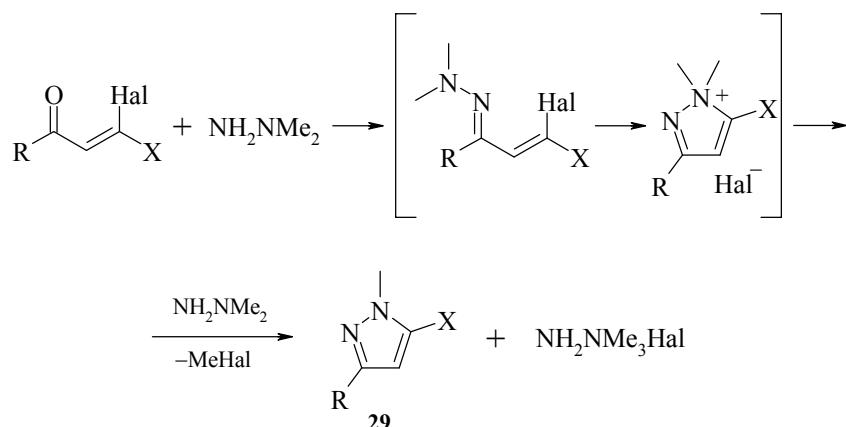
Аналогично, с образованием 1-алкил-4-хлорпиразолов **28** (схема 22) в реакцию с алкилгидразинами вступают 1,2-дихлорвинилкетоны (не опубликованные ранее результаты).

Схема 22



Недавно нами разработана гетероциклизация 2-хлор- и 2,2-дихлор(бром)винилкетонов с несимметричным диметилгидразином, приводящая к 3-замещенным 1-метил-, 1-метил-5-хлор- и 1-метил-5-бромпиразолам **29** соответственно [35–38] (схема 23). В качестве второго продукта с выходом до 90% выделен 1,1,1-триметилгидразинийгалогенид.

Схема 23



R = Me, Et, Pr, *i*-Pr, CH<sub>2</sub>Cl, CF<sub>3</sub>, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Hal = Cl, Br; X = H, Cl, Br

1-Метилпиразолы **29** образуются с хорошими выходами.

Реакция осуществляется, по-видимому, через образование диметилгидразонов хлорвинилкетонов с последующей внутримолекулярной нуклеофильной атакой атомом N диметиламино-группы по β-углеродному атому винильной группы и циклизацией в нестабильные N,N-диметилпиразолинийхлориды или -бромиды, которые под воздействием избытка 1,1-диметилгидразина декватернируются с выделением пиразолов **29**.

Альтернативный механизм реакции, включающий первоначальное образование четвертичной соли 1-[1-хлор(бром)(H)-2-ацилвинил]-1,1-диметилгидразиний-галогенидов с последующей гетероциклизацией маловероятен. Подтверждением этому служит факт образования четвертичных солей диметилгидразина аналогичного строения – 1-[1-бром-2-бензоил(2-теноил)винил]-1,1-диметилгидразиний-бромидов из соответствующих бромацетиленовых кетонов и 1,1-диметилгидразина, которые не циклизовались в пиразолы. Строение этих солей было установлено методом РСА [39].

Таким образом, представленные методы синтеза 1-метил-3-алкил-, хлоралкил-, перфторалкил-, арил-5-хлорпиразолов основаны на доступном промышленном сырье, не требуют применения специального оборудования и катализаторов, могут быть легко осуществлены в промышленности, а использование в реакциях 1,1-диметилгидразина позволяет предложить этот процесс в качестве основы для созда-

ния новых технологий утилизации этого высокотоксичного компонента ракетного топлива [40].

Синтезированные нами 4- и 5-хлор(бром)пиразолы **27–29** стали доступными полупродуктами для синтеза высокоэффективных инсектоакарицидов, в том числе и известных противоклещевых препаратов нового поколения [41], а также строительными блоками для получения новых лекарственных препаратов, биологически активных веществ.

Ранее 4- и 5-хлор(бром)пиразолы использовались для создания красителей, флуоресцентных соединений [42], инсектицидов и перспективных биологически активных соединений [41, 43–47]. Так, например, из 1,3-диметил-5-хлорпиразола получают противоклещевой препарат фенпироксимат [41, 43]. 3-Алкил-1-метил-5-хлорпиразолы использовались также для синтеза ряда пиразолодиазоцинов, пиразолодиазепинов – соединений с антидепрессантной активностью [45, 46], и 4-ацилзамещенных, входящих в состав фунгицидных композиций [47].

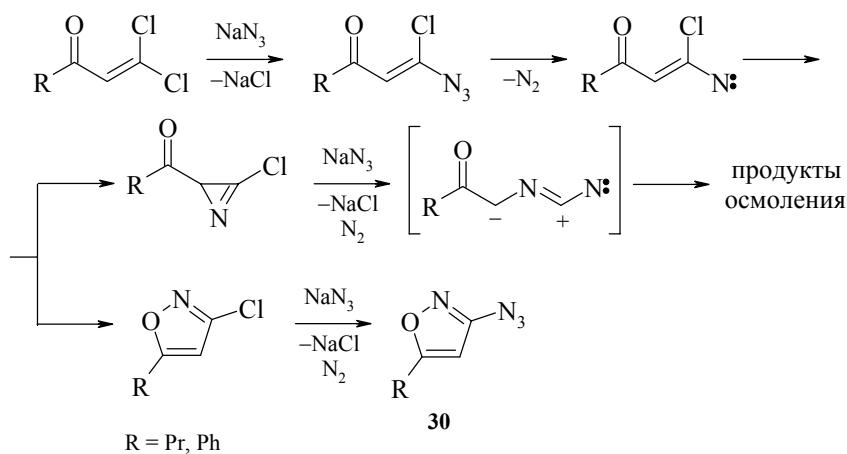
Известные к настоящему времени методы получения 1-алкил-5(4)-хлор(бром)пиразолов трудоемки, многостадийны и ограничены малой доступностью исходных соединений [44, 45, 48].

## 7. Другие реакции галогенвинилкетонов, приводящие к гетероциклам

### 7.1 Азидоизоксазолы из 2,2-дихлорвинилкетонов и азида натрия

2,2-Дихлорвинилкетоны реагируют с азидалом натрия с экзотермическим эффектом, образуя с выходом до 50% 5-замещенные 3-азидоизоксазолы **30** [49], при этом наблюдается выделение азота и значительное осмоление (схема 24). Низкие выходы изоксазолов, возможное наличие по данным масс-спектрометрии в реакционной смеси азиринов, большое количество выделяющегося азота (около 1.5 моля на 1 моль кетона) позволили авторам предположить конкуренцию двух внутримолекулярных процессов присоединения нитрена: к C=C и C=O связям.

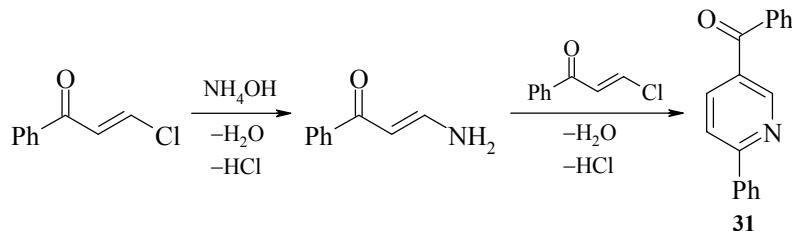
Схема 24



## 7.2 Циклоконденсация в пиридин

Пример такой интересной реакции [50] – взаимодействие фенил(2-хлорвинил)кетона с насыщенным раствором аммиака при 0°C, включающее образование 2-бензоилвиниламина, конденсация которого с исходным кетоном приводит к 5-бензоил-2-фенилпиридину **31** (схема 25).

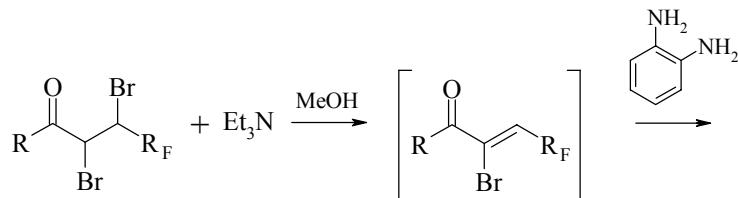
Схема 25

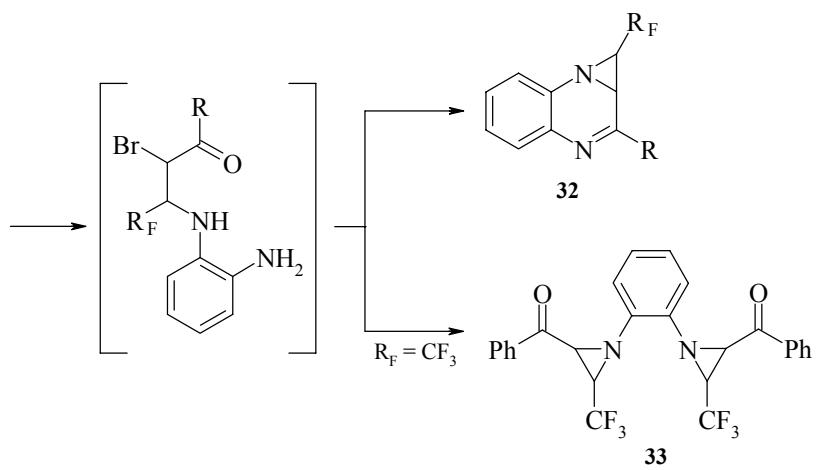


## 7.3 Взаимодействие (2-фторалкил-1,2-дигалогенэтил)кетонов с диаминами

В продолжение работ по использованию фторалкилсодержащих полифункциональных соединений в качестве строительных блоков для синтеза гетероциклов изучено взаимодействие арил(1-бром-2-перфторалкилвинил)кетонов с алифатическими и ароматическими диаминами [51] (схема 26). В реакции с диаминами вводились предшественники (1-бромвинил)кетонов – (2-перфторалкил-1,2-дигалогенэтил)кетоны – и триэтиламин. Подобные (1-бромвинил)кетоны стабильны и были получены аналогичным путем ранее [52]. Присоединение амина к (бромвинил)кетону дает 1-бром-2-аминозамещенный кетон, в молекуле которого путем внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома брома формируется трехчленный цикл. Последующая атака второй аминогруппой карбонильного атома С приводит к образованию шестичленного кольца (схема 26). Так, при взаимодействии фторалкилсодержащих ( $\alpha,\beta$ -дигалогенэтил)кетонов и эфиров с *o*-фенилендиамином получены 2-арил-1-полифторалкилзамещенные азиринохиноксалины **32**. В случае кетонов с  $R_F = \text{CF}_3$  наблюдается аномальное течение реакции: основным ее продуктом является бисазиридинилбензол **33**. По-видимому, это связано, не столько со стерическими факторами (при  $R_F = \text{CHF}_2$  образуется хиноксалин), сколько со специфическим электроноакцепторным влиянием группы  $\text{CF}_3$ , приводящим к активации центра, ответственного за образование трехчленного цикла.

Схема 26

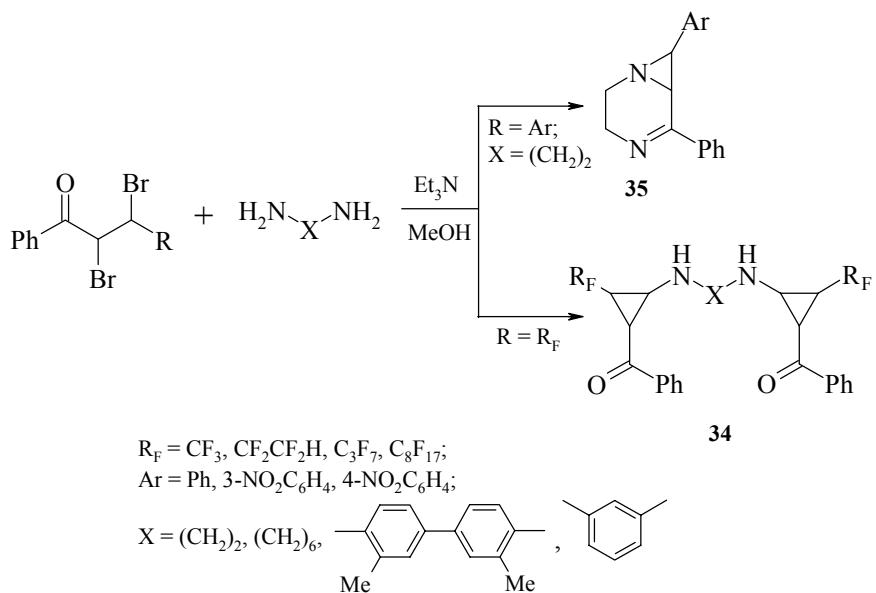




$R_F = CF_3, CHF_2, CF_2CF_2H, C_4F_9, C_6F_{13}; R = Ph, 4-ClC_6H_4$

Взаимодействие фторалкилсодержащих (1,2-дигалогенэтил)кетонов в присутствии триэтиламина с этилендиамином, гексаметилендиамином, *m*-фенилендиамином и 3,3'-диметилбифенилен-4,4'-диамином приводит к бисазиридинилкетонам **34** [51] (схема 27). Не содержащие фторалкильных заместителей (1,2-дигалогенэтил)кетоны, в отличие от фторированных аналогов, взаимодействуют с этилендиамином также в присутствии триэтиламина, очевидно, по вышеописанной схеме с образованием 1,4-диазабицикло[4.1.0]гепт-4-енов **35** [53] (схема 27).

Схема 27



## Заключение

В обзоре впервые обобщены данные за 1967–2001 гг. по гетероциклизации (1-бромвинил)кетонов, (1,2-дихлорвинил)-, (2,2-дихлорвинил)кетонов и 2,2-дибромвинил(трифторметил)кетона. Представленный материал показывает перспективность дальнейших исследований по созданию методов синтеза гетероциклов на основе галогенвинилкетонов, поиск путей получения которых не прекращается и в настоящее время [9, 10, 50–52, 54, 55].

## Литература

1. Кочетков Н.К., *Успехи химии* **1955** 24 32.
2. Pohland A.E., Benson W.R., *Chem. Rev.* **1966** (2) 161.
3. Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Воронков М.Г., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1977** (7) 1816.
4. Pochat F., Levas E., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972** (8) 3145.
5. Pochat F., Levas E., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972** (8) 3151.
6. Schroth W., Spitzner R., Hugo S., *Synthesis* **1982** (3) 199.
7. Hoffmann S., Hildebrandt A., Hartung K.-J., et al., *Z. Chem.* **1974** 14 (5) 188.
8. Jian Zhou, Lande Zhang, Hongwen Hu, *SO Huaxue Tongbao* **1998** (10) 33; *Chem. Abstr.* **1999** 130 81457.
9. Поткин В.И., Кабердин Р.В., *ЖОрХ* **1994** 30 (2) 187.
10. Ольдекоп Ю.А., Кабердин Р.В., Буславская Е.Е., *ЖОрХ* **1982** 18 (9) 1835.
11. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Ларина Л.И. и др., *ЖОрХ* **2001** 37 (5) 684.
12. Левковская Г.Г., Мирскова А.Н., Калихман И.Д., Воронков М.Г., *ЖОрХ* **1984** 20 (3) 634.
13. Roedig A., Becker H.-J., *Liebigs Ann. Chem.* **1955** 597 (3) 214.
14. Левковская Г.Г., Мирскова А.Н., Атавин А.С., Калихман И.Д., *ЖОрХ* **1974** 10 (3) 2293.
15. Soulent R.L., Kundiger D.G., Searles S., Sanches J.R., *J. Org. Chem.* **1967** 32 (9) 2661.
16. Aggarwal V., Singh G., Ila H., Junjappa H., *Synthesis* **1982** 214.
17. Schroth W., Schmiedl D., Hildebrandt A., *Z. Chem.* **1974** 14 (3) 92.
18. Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Воронков М.Г., *ЖОрХ* **1976** 12 (5) 1123.
19. Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Калихман И.Д. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1976** (9) 2040.
20. Schroth W., Uhlig H.-F., Bahn H., et al., *Z. Chem.* **1974** 14 (5) 186.
21. Shafiee A., Lalezeri I., *J. Heterocycl. Chem.* **1973** 10 (1) 11.
22. Schroth W., Dill G., Dung N., et al., *Z. Chem.* **1974** 14 (2) 52.
23. Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Атавин А.С., *ЖОрХ* **1976** 12 (4) 904.
24. Schroth W., Spitzner R., Koch B., *Synthesis* **1982** 203.
25. Spitzner R., Menzel M., Schroth W., *Synthesis* **1982** 206.
26. Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Калихман И.Д., Воронков М.Г., *ЖОрХ* **1979** 15 (11) 2301.
27. Боженков Г.В., Левковская Г.Г., Мирскова А.Н., *ЖОрХ* **2002** 38 (1) 140.
28. Makino K., Kim H.S., Kurasawa Y., *J. Heterocycl. Chem.* **1998** 35 489.
29. Калихман И.Д., Левковская Г.Г., Лавлинская Л.И. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1973** (10) 2235.

30. Калихман И.Д., Лавлинская Л.И., Левковская Г.Г. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1974** (6) 1402.
31. Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Лицина П.В., Воронков М.Г., *Хим.-фарм. журн.* **1977** (3) 74.
32. Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Воронков М.Г., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1981** (6) 1349.
33. Björkqvist B., Helgstrand E., Stjernström N.E., *Acta Chem. Scand.* **1967** 21 (8) 2295.
34. Нам Н.Л., Грандберг И.И., Шишкин О.В., *XTC* **1996** (7) 927.
35. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Малюшенко Р.Н., Мирскова А.Н., *ЖОрХ* **2001** 37 (12) 1876.
36. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Мирскова А.Н., Ларина Л.И., *Тез. I Всерос. конф. по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста*, Сузdalь, 2000, с. 257.
37. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Мирскова А.Н., Танцырев А.П., Заявка России 99 123 778/04; *Бюлл. изобрет.* **2001** 25 (1) 82.
38. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Мирскова А.Н., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 184.
39. Елохина В.Н., Нахманович А.С., Ларина Л.И. и др., *Изв. РАН, Сер. хим.* **1999** (8) 1536.
40. Беляев Е.Ю., *N,N-Диметилгиидразин в органическом синтезе*, Красноярск: СибГТУ, 1999.
41. Грапов А.Ф., *Успехи химии* **1999** 68 (8) 773.
42. Suzuki F., Iwakawa I., et al., *Jp. Kokai. Tokyo Koho Jpn.* 06 56 792 [94 56,792]; *Chem. Abstr.* 1995 122 31573f.
43. Pawer A., Patil A.A., *Indian J. Chem., Sect. B* **1994** 33 156.
44. Butler D.E., De Ward H.A., *J. Org. Chem.* **1971** 36 2542.
45. Fray M.J., Bull D., Cooper K., et al., *J. Med. Chem.* **1995** 38 3524.
46. Nazarinia M., Sharifian A., Shafiee A., *J. Heterocycl. Chem.* **1995** 32 (2) 223.
47. Шен А., Пейнье Р., Вор Ж.-П. и др., Патент РФ 2 072 991; *Бюлл. изобрет.* **1997** (4); *РЖХим.* **1998** 19O370П.
48. Michaelis A., Dorn H., *Ber.* **1907** 23 179; *Liebigs Ann. Chem.* **1907** 352 169; Auwers K., Hollmann H., *Ber.* **1926** 59 (4) 601; Butler D.E., De Ward H.A., *J. Org. Chem.* **1971** 36 2542; Auwers K., Niemyer F., *J. Prakt. Chem.* **1925** 110 153; Habraken C.L., Moore J.A., *J. Org. Chem.* **1965** 30 1892.
49. Шаинян Б.А., Мирскова А.Н., *ЖОрХ* **1986** 22 (4) 889.
50. Onural Yucel, *Chim. Acta Tere.* **1990** 18 (1) 125; *РЖХим.* **1992** 6Ж168.
51. Пашкевич К.И., Хомутов О.Г., *ЖОрХ* **1999** 35 (1) 106.
52. Филякова В.И., Латыпов Р.Р., Пашкевич К.И., *Изв. АН, Сер. хим.* **1993** (12) 2134.
53. Heine H.W., Henzel R.P., *J. Org. Chem.* **1969** 34 (10) 171.
54. (a) Cheon S.H., Christ W.J., Hawkins L.O., et al., *Tetrahedron Lett.* **1986** 27 (39) 4759; (b) Taniguchi M., Kobayashi S., Nakagawa M., Hino T., *Tetrahedron Lett.* **1986** 27 (39) 4763; (c) Taniguchi M., Kishi Y., *Tetrahedron Lett.* **1986** 27 (39) 4767.
55. (a) Manoiu M., Dinulescu I.G., Avram M., *Rev. Roum. Chim.* **1985** 30 (3) 223; (b) Поткин В.И., Кабердин Р.В., Субоч В.П., *ЖОрХ* **1993** 29 (5) 1069; (c) Bhalerao U.T., Sridhar D., Dasardhi L., Rao BV., *Synth. Commun.* **1993** 23 (16) 2213; (d) Conde J.J., Nartucci V., Olsen M., *Tetrahedron Lett.* **2000** (41) 4709; (e) Reddy D.B., Babu N.C., *Indian J. Chem.* **1999** 37 (3) 275; (f) Wilson B.D., *Synthesis* **1992** (3) 283.

## Синтез и свойства производных 1,4-бензотиазина

Лозинский М.О.<sup>1</sup>, Демченко А.М.<sup>2</sup>, Шиванюк А.Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт органической химии НАН Украины  
02094, Киев, ул. Мурманская, 5

<sup>2</sup>Черниговский педагогический университет им. Т.Г. Шевченко  
14038, Чернигов, ул. Гетьмана Полуботка, 53

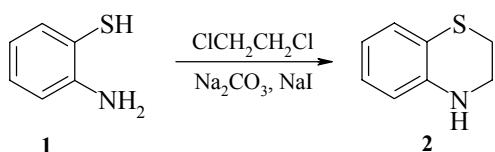
Методам синтеза, химическим свойствам и применению производных 1,4-бензотиазина, дигидро-1,4-бензотиазина и конденсированным соединениям на их основе посвящен ряд обзоров. Последний из них [1] охватывает литературу до 1982 г. включительно. Настоящий обзор включает данные об основных методах синтеза и свойствах производных 1,4-бензотиазина, опубликованные за последние 10–15 лет.

### Методы синтеза 1,4-бензотиазинов

#### Образование 1,4-тиазинового цикла

В обзоре [1] упоминалось, что конденсация 2-аминотиофенола **1** с 1,2-дибромэтаном неожиданно привела к образованию 2-метилбензотиазола [2]. Тем не менее запатентован [3] метод синтеза незамещенного 2*H*-3,4-дигидро-1,4-бензотиазина **2**, который позволяет получить целевой продукт с выходом 80.8% при кипячении раствора одного моля аминотиола **1** и двух молей 1,2-дихлорэтана в метаноле в присутствии 4 молей  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и 0.5 моля иодида натрия (схема 1).

Схема 1

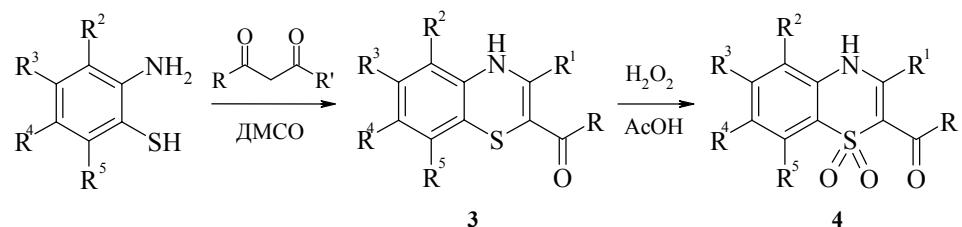


Простой и эффективный метод получения замещенных 2-амино-4-галогено-тиофенолов – важных исходных соединений в синтезе разнообразных 1,4-бензотиазинов – основан на взаимодействии 2,5-дигалогенонитробензолов и сульфида натрия, которое включает нуклеофильное замещение атома галогена в *ортоположении* к нитрогруппе с дальнейшим восстановлением последней избытком  $\text{Na}_2\text{S}$  при кипячении в воде [4].

Одним из наиболее изученных способов формирования бензаннелированного 1,4-тиазинового кольца является конденсация замещенных 2-аминотиофенолов с  $\beta$ -дикетонами или  $\beta$ -кетоэфирами [5–30]. Оптимальными условиями конденсации, а затем окислительной циклизации в целевой продукт **3** является нагревание

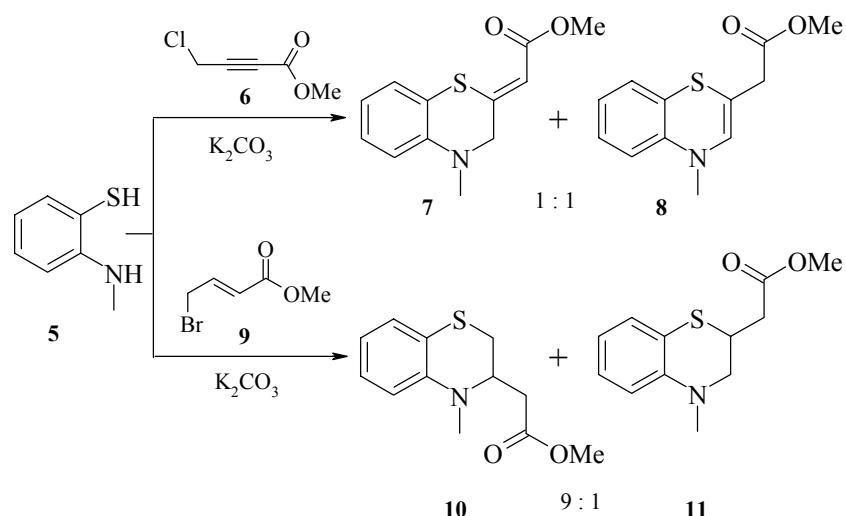
сuspензии эквимолярных количеств реагентов в ДМСО. 2-Гетероил-1,4-бензотиазины **3** ( $R = 2$ -фурил, 2-тиенил, 2-, 3-, 4-пиридинил) синтезированы при использовании  $\beta$ -дикетонов с ядром соответствующего гетероцикла в растворе в ТГФ и пиперидина в качестве катализатора [31]. Окислением галогензамещенных бензотиазинов **3** ( $R^2 = Cl$ ,  $R^3 = R^5 = H$ ,  $R^4 = F$ ) 30%-ным раствором перекиси водорода в ледяной уксусной кислоте получены [24] сульфоны **4** (схема 2).

Схема 2



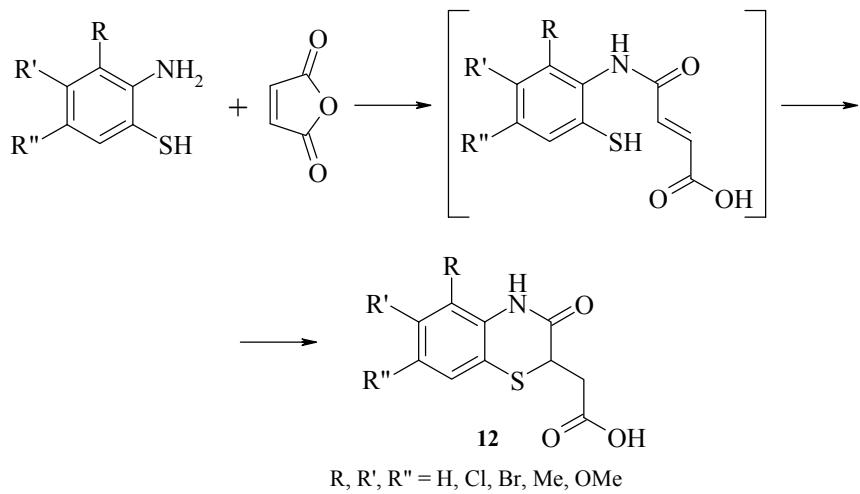
Конденсацией 2-(метиламино)тиофенола **5** с метиловым эфиrom 4-хлор-2-бутиновой кислоты **6** в сухом ацетоне в присутствии карбоната калия получены [32] эквимолярные количества изомеров **7** и **8** с экзо- и эндо-двойной связью. Конденсация же тиола **5** с метиловым эфиrom 4-бромбут-2-еновой кислоты **9** приводит к образованию соединения **10** с примесью изомера **11** по положению заместителя (схема 3).

Схема 3



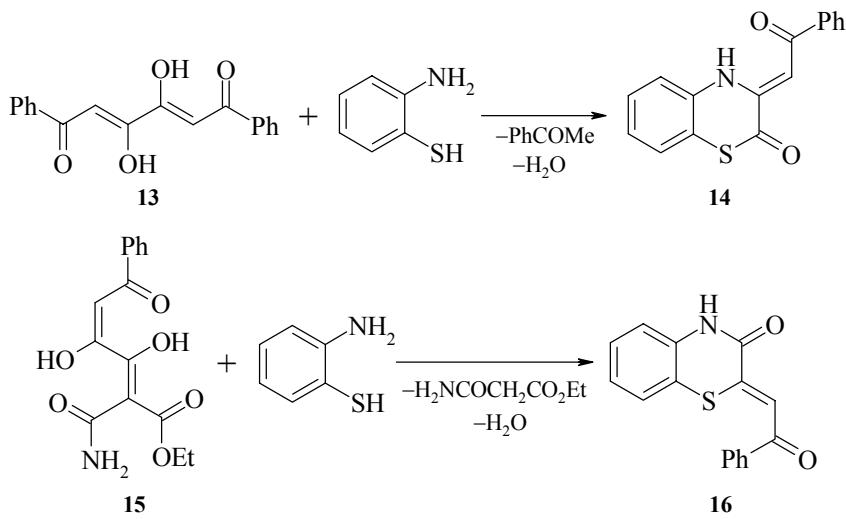
Конденсацией производных 2-аминотиофенолов с малеиновым ангидридом в эфире при комнатной температуре получены [33] замещенные 3,4-дигидро-3-оксо-2H-1,4-бензотиазин-2-уксусные кислоты **12** с выходом 75–94% (схема 4).

Схема 4



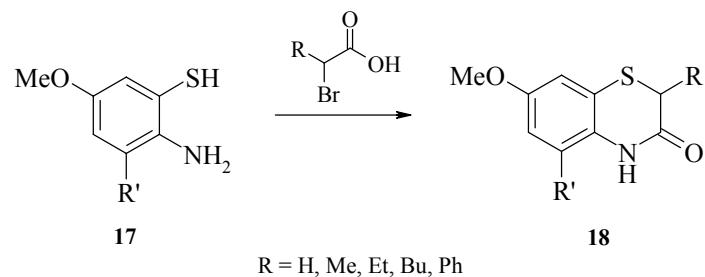
При кратковременном нагревании смеси 1,6-дифенил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-диона **13** с *o*-аминотиофенолом в уксусной кислоте получен 3-фенацилиден-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензотиазин-2-он **14** [34]. Соединение **14** в растворе в ДМСО существует в виде двух равноценных таутомеров – енамино- и иминоформы. Действие *o*-аминотиофенола на этиловый эфир 3,4-дигидрокси-2-карбамоил-6-оксо-6-фенил-2,4-гексадиеновой кислоты **15** дает с препаративным выходом региоизомерный соединению **14** 2-фенацилиден-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензотиазин-3-он **16** (схема 5).

Схема 5



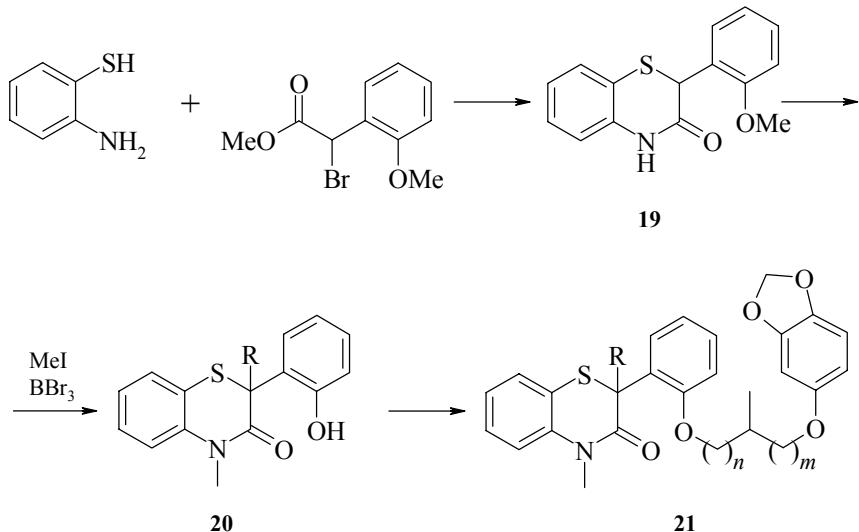
Циклокоонденсацией тиолов **17** с  $\alpha$ -галогенкислотами получен [35, 36] ряд замещенных 1,4-бензотиазинонов **18** (схема 6).

Схема 6



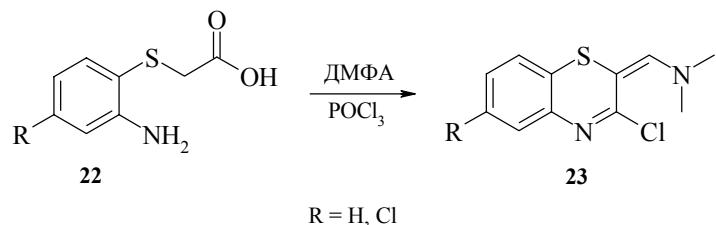
Из бензотиазиона **19**, продукта циклокоонденсации 2-аминотиофенола с метиловым эфиром 2-бром-2-(2-метоксифенил)уксусной кислоты, через ключевые интермедиаты **20** получены высокоэффективные блокаторы кальциевых каналов **21** [37–49] (схема 7).

Схема 7



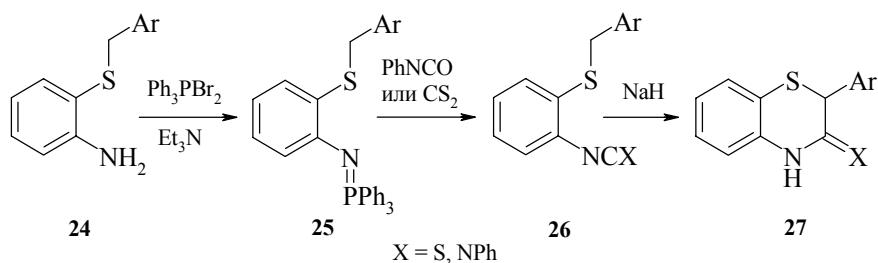
Замещенные (2-аминофенилтио)уксусные кислоты **22** с реагентом Вильсмайера при комнатной температуре циклизуются [50] с образованием 6-R-2-N,N-диметиламинометилиден-3-хлор-1,4-бензотиазинов **23** (схема 8).

Схема 8



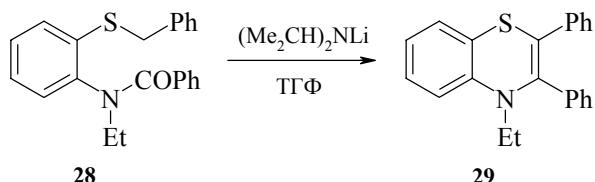
Обработкой (2-арилметилтио)анилинов **24** трифенилfosфиндибромидом в кипящем сухом бензole в присутствии триэтиламина с выходом 73–86% получены соответствующие иминофосфораны **25**, из которых *аза*-реакцией Виттига синтезированы изотиоцианаты **26** ( $X = \text{S}$ ) и фенилкарбодиимиды **26** ( $X = \text{NPh}$ ). В присутствии очень сильных оснований соединения **26** циклизуются [51] в производные 2-арил-3-тиоксо- и N-фенил-2-арил-3-имино-2,3-дигидро-1,4-бензотиазины **27** (схема 9).

Схема 9



Внутримолекулярной циклизацией [52] N-бензоил-N-этил-2-(бензилтио)-анилина **28** под действием дизопропиламида лития в растворе тетрагидрофурана при  $-50^\circ\text{C}$  с выходом 87% получен 4-этил-2,3-дифенил-4*H*-1,4-бензотиазин **29** (схема 10).

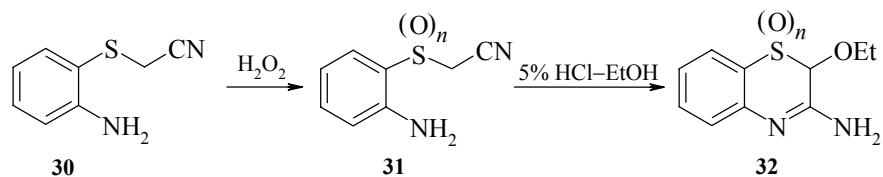
Схема 10



(2-Аминофенилтио)ацетонитрил **30**, полученный конденсацией 2-аминотиофенола с хлорацетонитрилом, при окислении перекисью водорода дает соответствующий сульфоксид **31** ( $n = 1$ ) или сульфон **31** ( $n = 2$ ). Кипячение последних в

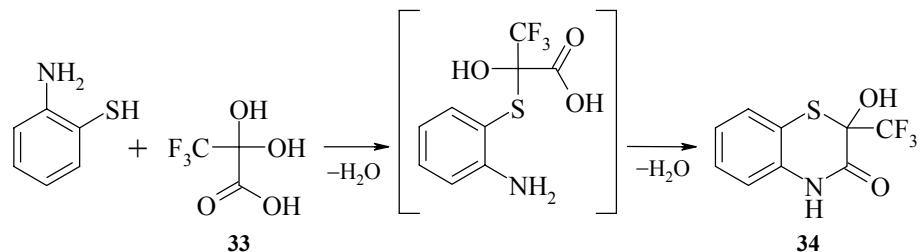
спиртовом растворе хлористого водорода сопровождается [53] внутримолекулярной циклизацией с образованием амидинов **32** (схема 11).

*Схема 11*



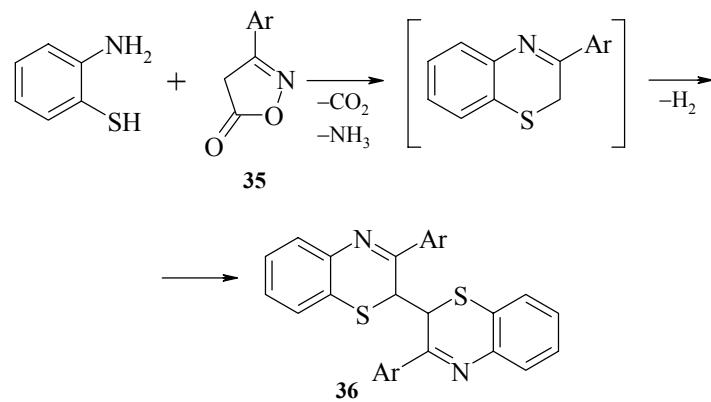
Кипячением эквимолярных количеств 2-аминотиофенола с гидратом трифторметил-2-гидрокси-2-трифторметил-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-она **33** в диоксане синтезирован [54] 2-гидрокси-2-трифторметил-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-он **34** (схема 12).

*Схема 12*



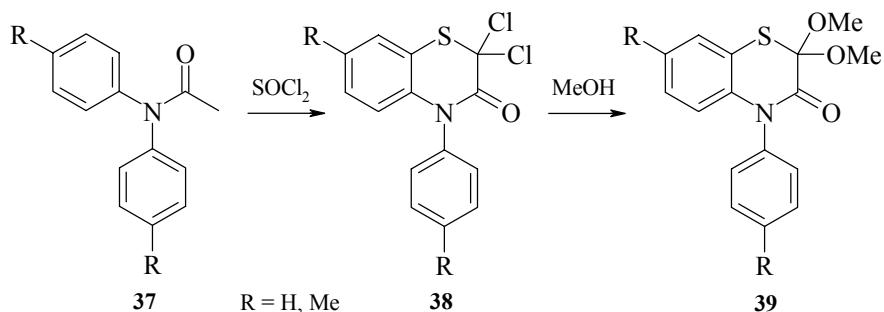
Нагреванием на водяной бане в течение 2–4 часов эквимолярных количеств 2-аминотиофенола и 3-арил-5(4*H*)-изоксазолонов **35** в уксусной кислоте с выходом 68–88% получен [55] ряд 3,3'-диарил-2,2'-би-(2*H*-1,4-бензотиазинов) **36** (схема 13).

*Схема 13*



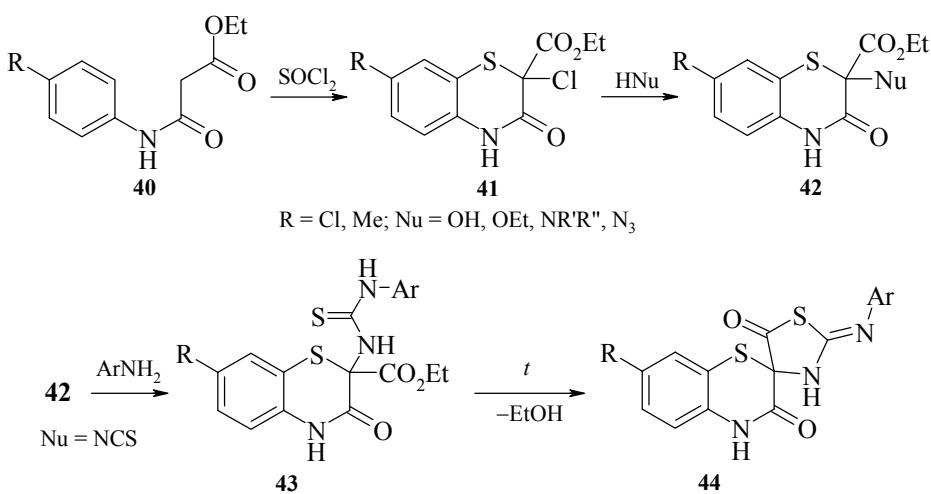
При перемешивании N,N-диарилацетамидов **37** в избытке хлористого тионила в течение 25 часов и температуре 50°C с выходом 70% получены [56] 2,2-дихлор-4-арил-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-оны **38**. Обработка последних метанолом приводит к 2,2-диметоксипроизводным **39** (схема 14).

Схема 14



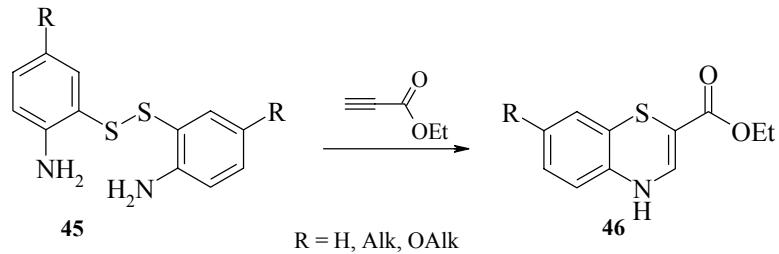
Взаимодействием этиловых эфиров замещенных малониловых кислот **40** с избытком  $\text{SOCl}_2$  при 20°C получены 7-R-2-хлор-2-этоксикарбонил-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-оны **41**, которые благодаря высокой подвижности атома Cl дают при взаимодействии с различными нуклеофильными реагентами [57–59] производные **42**. Обработкой изотиоцианатов **42** ( $\text{Nu} = \text{NCS}$ ) ароматическими аминами в сухом ацетоне при комнатной температуре синтезированы тиомочевины **43**. Последние при кипячении в этаноле или уксусной кислоте претерпевают циклизацию с образованием 7R-(2'-арилимино-3,5'-диоксоспиро(2,3-дигидро-1,4-бензотиазин-2,4'-имиазолидинов) **44**, строение которых доказано [60] данными рентгеноструктурного анализа (схема 15).

Схема 15



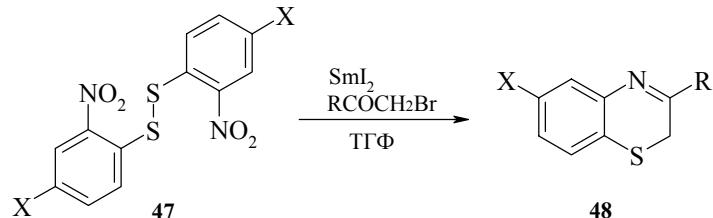
Циклоконденсацией диарилдисульфидов **45** с этиловым эфиром ацетиленкарбоновой кислоты получен [61] ряд производных 4*H*-1,4-бензотиазина **46** (схема 16).

Схема 16



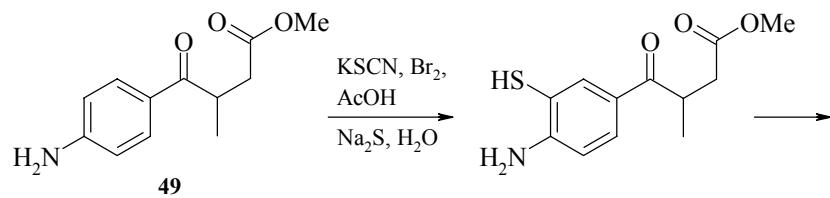
Синхронные восстановление нитрогруппы и восстановительное расщепление связи S–S в бис(*o*-нитрофенил)дисульфидах **47** под действием дииода самария в тетрагидрофуране при комнатной температуре с последующей обработкой эквимолярным количеством алифатического или ароматического  $\alpha$ -бромуэтана [62] приводят к 3-R-6-X-2*H*-бензотиазинам **48** с выходами 40–86%. Более высокие выходы получаются с фенацилбромидами, имеющими электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце (схема 17).

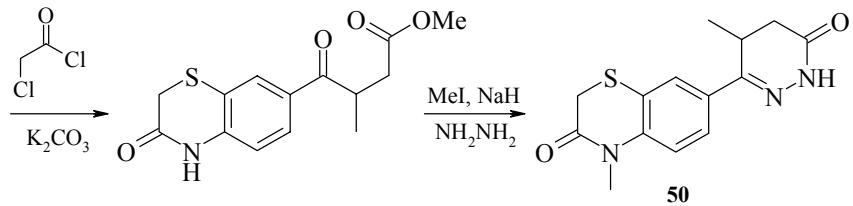
Схема 17



По приведенной ниже схеме исходя из метилового эфира 4-(4-аминофенил)-3-метил-4-оксобутановой кислоты **49** получен 4-метил-7-(4-метил-6-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-3-пиридазинил)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазин-3-он **50**, обладающий кардиотонической активностью [63] (схема 18).

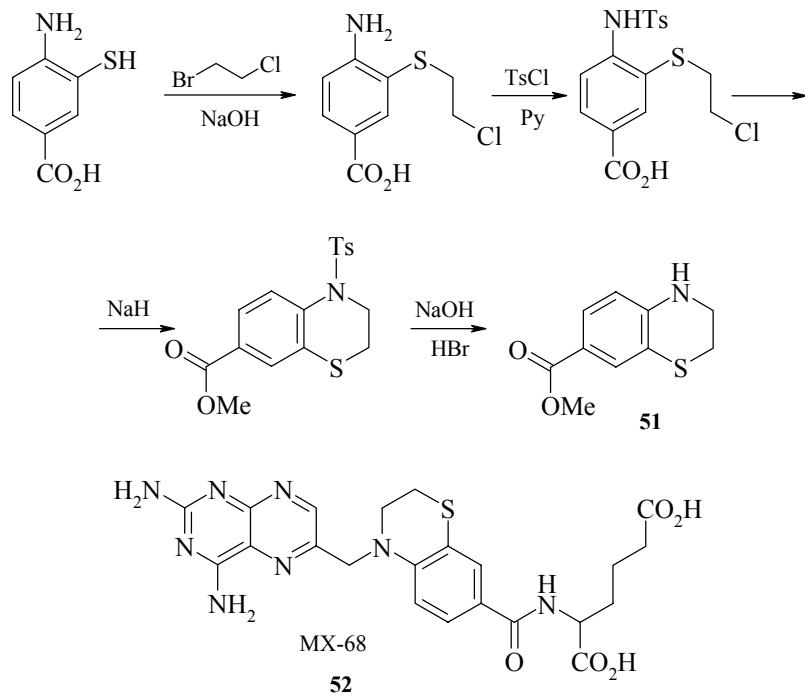
Схема 18





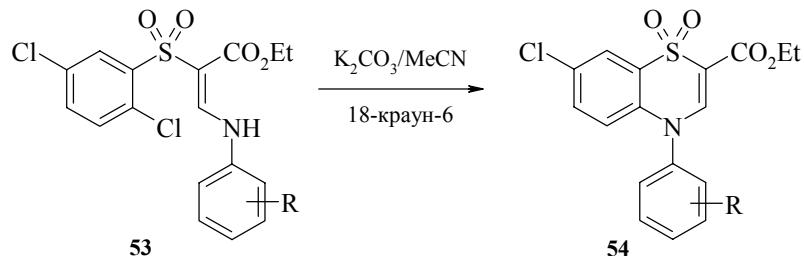
Синтез 3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазин-7-карбоновой кислоты **51** на основе 4-амино-3-меркаптобензойной кислоты (в свою очередь, получается из 4-амино-бензойной кислоты через 2-аминобензотиазол-6-карбоновую кислоту) предложен в работе [64]. Кислота **51** является ключевым соединением в синтезе N-[4-(2,4-ди-аминоптеридин-6-илметил)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазин-7-илкарбонил]-L-гомоглутаминовой кислоты **52** – высокоэффективного препарата (MX-68) для лечения ревматоидных артритов (схема 19).

Схема 19



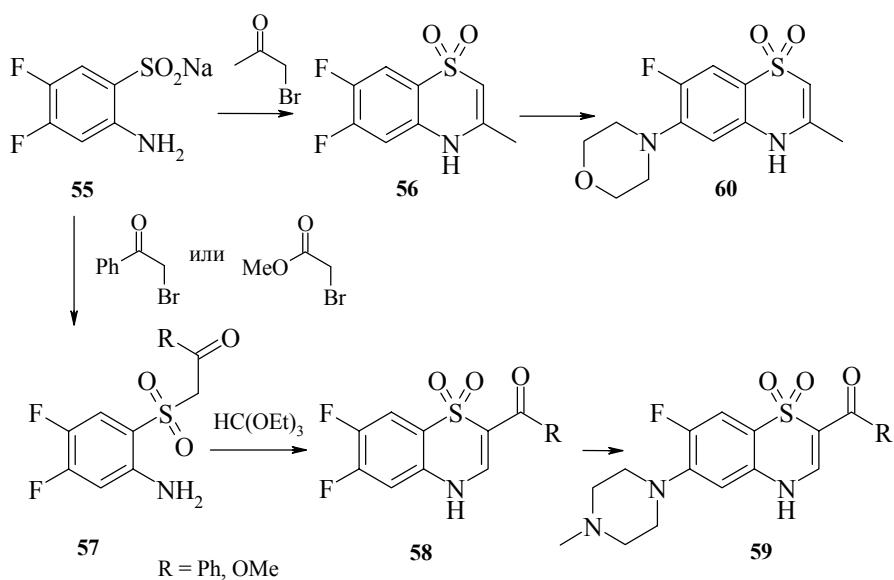
Внутримолекулярным нуклеофильным замещением атома хлора в этиловом эфире 3-ариламино-2-(2,5-дихлорфенилсульфонил)-2-пропеновой кислоты **53** в условиях межфазного катализа с удовлетворительным выходом синтезирован [65] ряд N-арилзамещенных 2-карбетокси-4*H*-1,4-бензотиазин-1,1-диоксидов **54** (схема 20).

Схема 20



Алкилированием натриевой соли 2-амино-4,5-дифторбензолсульфиноной кислоты **55**  $\alpha$ -галогенкетонами получены тиоаналоги фторхинолонов – высокоактивных противомикробных агентов. При использовании бромацетона реакция протекает мгновенно при комнатной температуре, давая с высоким выходом 3-метил-6,7-дифтор-4*H*-1,4-бензотиазин-1,1-диоксид **56**. В случае фенацилбромида выделен сульфон **57**, который при нагревании с ортомуравыниным эфиром дает 2-бензоил-6,7-дифтор-1,4-4*H*-бензотиазин-1,1-диоксид **58**. Кипячением сульфонов с циклическими аминами получены продукты региоселективного замещения атома фтора в положении 6 системы **59** и **60** [66, 67] (схема 21).

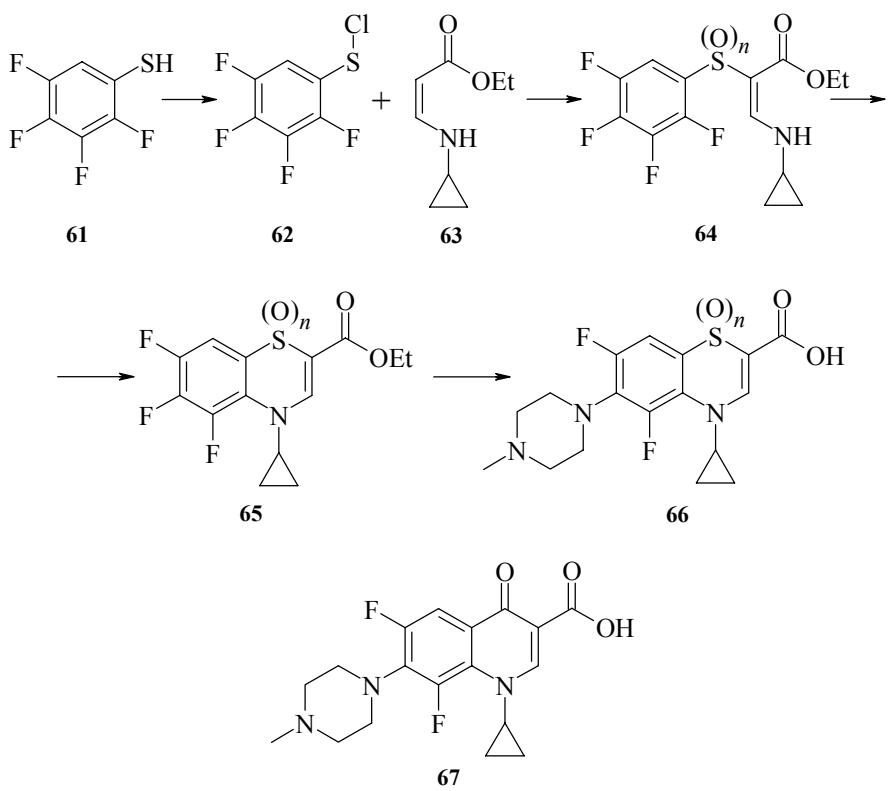
Схема 21



Хлорированием фторированного тиофенола **61** с выходом 89% получен 2,3,4,5-тетрафторфенилсульфенилхлорид **62**. Экзотермической реакцией последнего с этиловым эфиrom 3-(циклогексиламинопропеновой кислоты **63** в сухом пиридине получен енамин **64** ( $n = 0$ ) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров. Кристал-

лизацией смеси из гексана был выделен чистый *cis*-изомер с выходом 51%. Окислением которого *m*-хлорпероксибензойной кислотой были синтезированы как сульфоксид **64** ( $n = 1$ ) (при использовании 1.3 эквивалента кислоты), так и сульфон **64** ( $n = 2$ ) (при использовании 3.1 эквивалента кислоты). Действием на последние избытком гидрида натрия в тетрагидрофуране, осуществляли циклизацию в эфиры **65**. Нуклеофильным замещением атома фтора в 6-м положении системы на остаток N-метилпiperазина и последующим гидролизом эфиров до соответствующих кислот были получены [68] структурные аналоги **66** хинолонового антибактериального препарата **67**. Установлено, что замена карбонильной группы в положении 4 хинолона **67** на сульфоксидную или сульфоновую группу (соединения **66**) приводит к полной потере antimикробных свойств (схема 22).

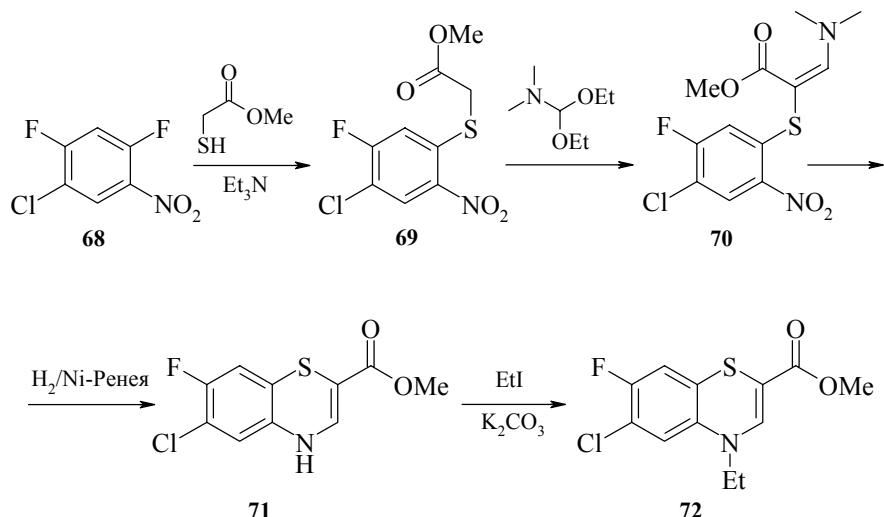
Схема 22



При разработке стратегии синтеза тиоаналогов хинолоновых антибактериальных препаратов найдено, что обработка 5-хлор-2,4-дифторнитробензола **68** метиловым эфиром меркаптоуксусной кислоты в присутствии катализитических количеств триэтиламина приводит к региоспецифичному нуклеофильному замещению атома фтора только во втором положении с образованием эфира **69**. Кипячением последнего с диметилацеталем N,N-диметилформамида в сухом бензole

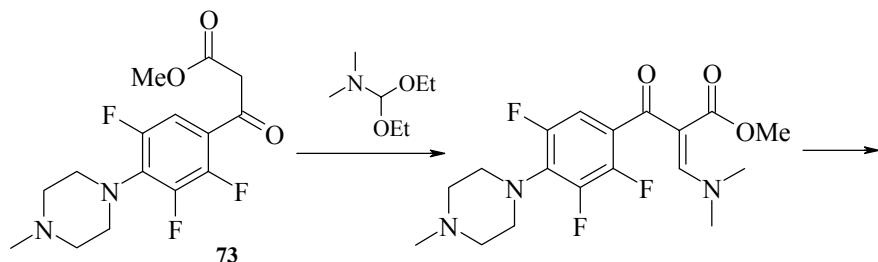
с выходом 58% синтезирован [69] метиловый эфир 3-диметиламино-2-(2-нитро-5-фтор-4-хлорфенилтио)акриловой кислоты **70**. Его гидрированием над никелем Ренея при комнатной температуре и атмосферном давлении получен метиловый эфир 7-фтор-6-хлор-4*H*-1,4-бензотиазин-2-карбоновой кислоты **71**, который гладко превращен в N-замещенный эфир **72** (схема 23).

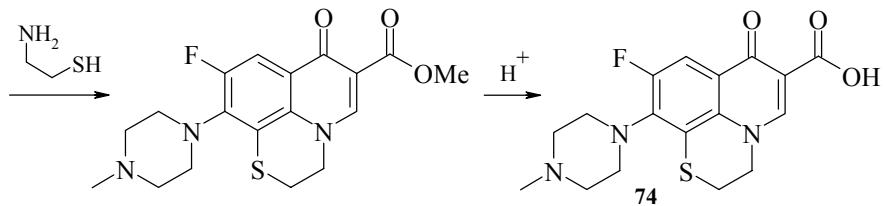
Схема 23



Последовательной обработкой метилового эфира 4-(4-метилпиперазино)-2,3,5-трифторбензоилуксусной кислоты **73** диметилацеталем N,N-диметилформамида, 2-аминоэтантиолом и гидролизом с общим выходом 61% без выделения промежуточных продуктов синтезирована 10-(4-метилпиперазино)-7-оксо-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*-[1,4]тиазино[2,3,4-*ij*]хинолин-6-карбоновая кислота **74** – высокоэффективный антибактериальный препарат "Руфлоксацин" [70] (схема 24).

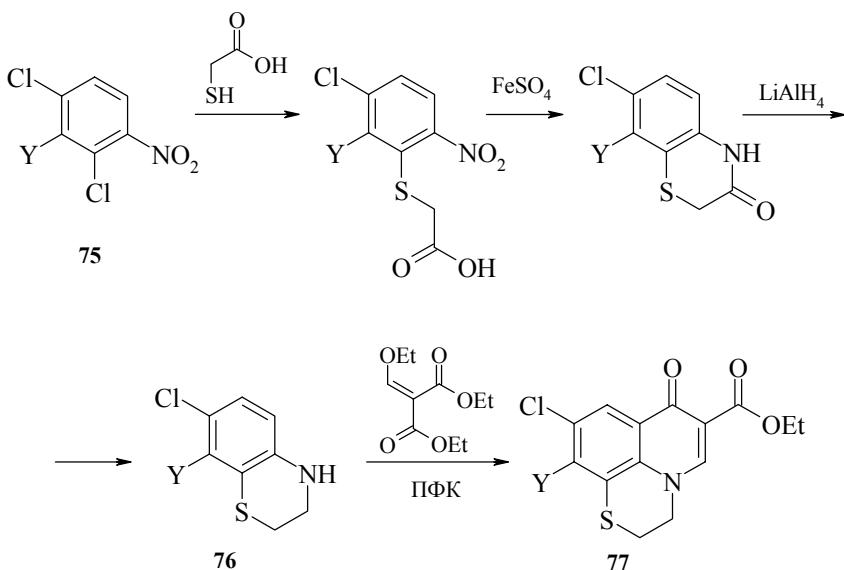
Схема 24





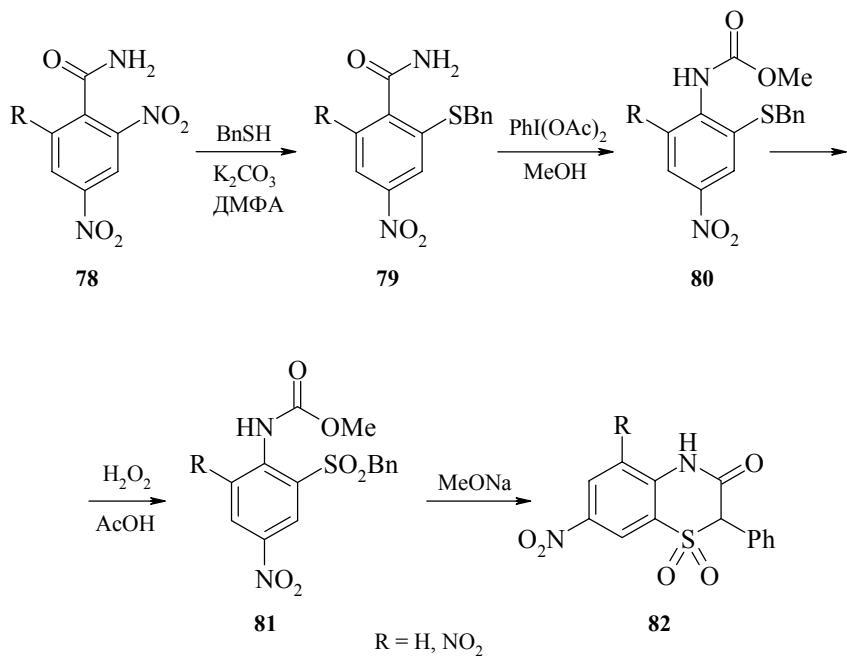
Аналоги препарата **74** были также получены [71, 72] на основе замещенных *o*-нитрохлорбензолов **75** по нижеприведенной схеме, ключевой стадией в которой является конденсация 1,4-бензотиазинов **76** с диэтиловым эфиром этоксиметилен-малоновой кислоты и последующая циклизация промежуточного продукта в полифосфорной кислоте с образованием эфиров **77** (схема 25).

Схема 25



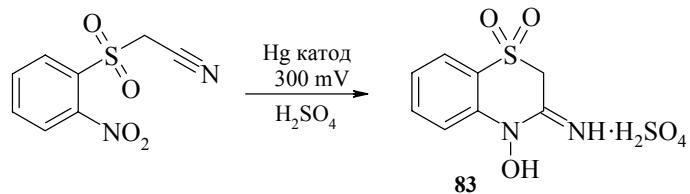
Оригинальный пример использования взрывчатых ароматических полинитро-соединений приведен в работе [73]. В результате селективного нуклеофильного замещения *ортого*-нитрогруппы в амидах **78** бензилмеркаптаном при 20°C с выходом 64–83% были получены 2-бензилтио-4-нитро-6R-бензамиды **79**, обработка которых диацетоксиодозобензолом в метаноле приводит к трансформации карбамоильной группы в метоксикарбониламиногруппу с получением соединений **80**. Окисление последних и циклизация образовавшихся сульфонов **81** под действием метилата натрия в сухом диметилформамиде при 20–40°C привела к нитропроизводным 3-оксо-2,3-дигидро-1,4-бензотиазин-1,1-диоксидов **82** (схема 26).

Схема 26



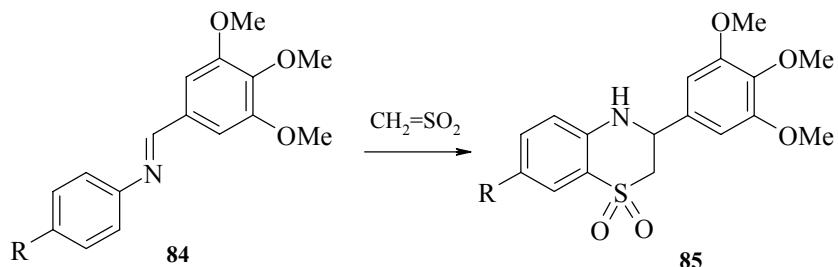
Сульфат 3-имино-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазин-4-ола **83** был получен [74] с выходом 56% электрохимическим восстановлением на ртутном катоде в сернокислом растворе 2-(2-нитрофенилсульфонил)ацетонитрила (схема 27).

Схема 27



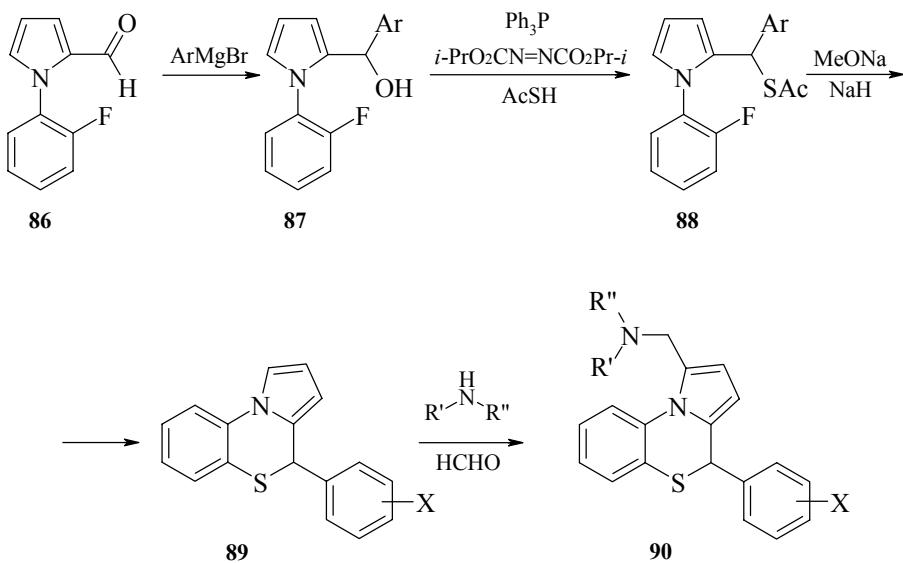
Циклоконденсацией оснований Шиффа **84** с сульфеном, генерируемым из метансульфохлорида, получен [75] ряд 3-(3',4',5'- trimетоксифенил)-7*R*-3,4-дигидро-1,4-бензотиазин-1,1-диоксидов **85**, обладающих высокой фунгицидной активностью (схема 28).

Схема 28



Ряд производных пирроло[2,1-*c*][1,4]бензотиазина обладают кардиотонической активностью [76–82]. В частности, взаимодействием 1-(*o*-фторфенил)пиррол-2-карбальдегида **86** с соответствующим реагентом Гриньяра получены спирты **87**, которые сразу же переводили в тиолацетаты **88** с помощью модифицированной реакции Мицунобу – последовательной обработкой трифенилfosфином, дизопропилазодикарбоксилатом и тиолуксусной кислотой в сухом тетрагидрофуране. Внутримолекулярным нуклеофильным замещением атома фтора действием сильноосновных реагентов с хорошим общим выходом получены трициклы **89**, которые по реакции Манниха были превращены в целевые производные пирроло-[2,1-*c*][1,4]бензотиазина **90** (схема 29).

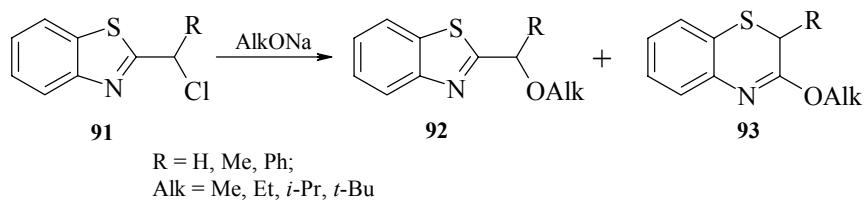
Схема 29



*Рециклизации с образованием 1,4-тиазинового цикла*

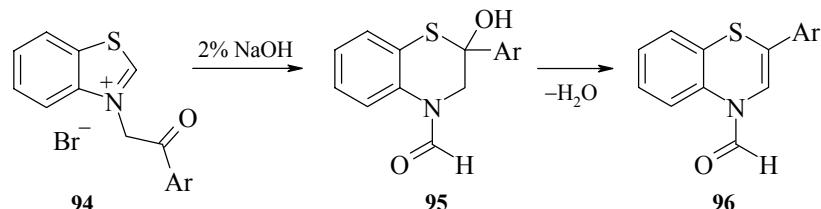
Обработкой замещенных бензотиазолов **91** алкоголятами щелочных металлов получены [83] как продукты нуклеофильного замещения атомов хлора на остатки соответствующих спиртов **92**, так и соответствующие 2-R-3-алкокси-2H-1,4-бензотиазины **93**. Направление реакции сильно зависит от растворителя: проведение ее в спиртах способствует образованию продуктов **92**, а в ДМФА – расширению цикла с образованием бензотиазинов **93** (схема 30).

Схема 30



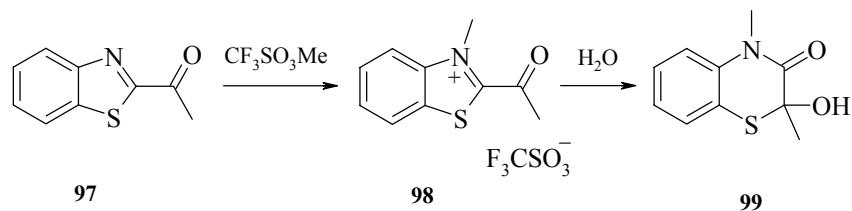
При обработке бромидов 3-фенацилбензотиазоля **94** 2%-ным раствором гидроксида натрия в тетрагидрофуране с выходом 70–75% получены [84] 2-арил-4H-1,4-бензотиазин-4-карбальдегиды **95**. Реакция протекает через соединения **96** (схема 31).

Схема 31



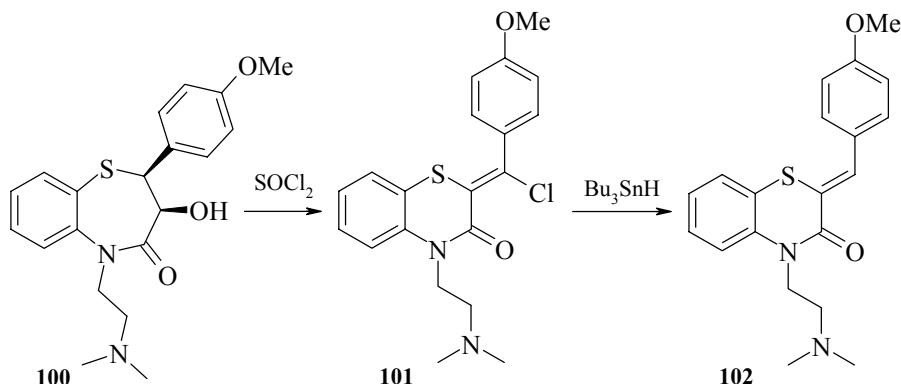
Алкилирование 2-ацетилбензотиазола **97** метилтрифлатом приводит к соли бензотиазоля **98**, которая в водной среде перегруппировывается [85] в 2-гидрокси-2,4-диметил-2H-1,4-бензотиазин-3(4H)-он **99** (схема 32).

Схема 32



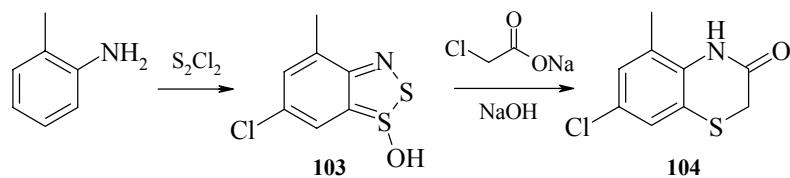
При трехчасовом кипячении 5-(2-диметиламиноэтил)-3-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-4-она **100** в избытке хлористого тионила в результате сужения семичленного кольца получен [86] 2-( $\alpha$ -хлор-4-метоксибензилиден)-4-(2-диметиламиноэтил)-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-он **101** в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров. Восстановление последней гидридом трибутилолова дает 2-(4-метоксибензилиден)-4-(2-диметиламиноэтил)-2*H*-1,4-бензотиазинон-3(4*H*) **102** (схема 33).

Схема 33



Обработкой *o*-толуидина хлоридом серы с последующим гидролизом получен [87]  $1\lambda^4$ -1-гидрокси-4-метил-6-хлор-(3*H*)-1,2,3-бензодитиазол **103**, который при добавлении эквимолярного количестваmonoхлоруксусной кислоты в избытке 9% водного раствора гидроксида натрия с выходом 96.8% превращается в 7-хлор-5-метил-3,4-дигидробензотиазин-3-он **104** – ключевой интермедиат в синтезе красителей типа тиоиндиго (схема 34).

Схема 34

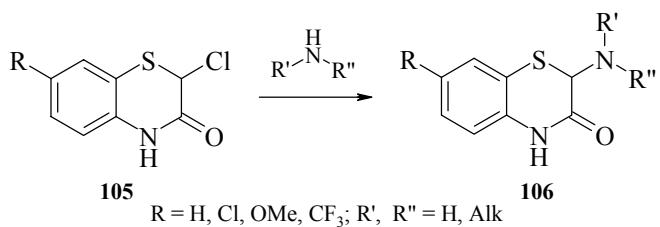


### Свойства производных 1,4-бензотиазина

#### Реакции с нуклеофилами

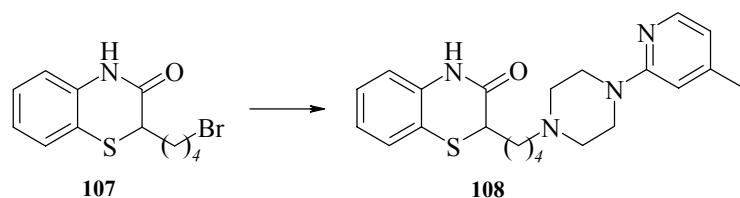
Нуклеофильным замещением атома хлора на фрагменты первичных или вторичных аминов в 2-хлор-7*R*-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-онах **105** получен [88] ряд 1,4-бензотиазинов **106**, обладающих высокой антигипертонической и диуретической активностью (схема 35).

Схема 35



Конденсацией 2-галогеналкил-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-онов с замещенными N-арилпiperазинами получен [89] ряд 2-пиперазинилалкил-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-онов. В частности, взаимодействием эквимолярных количеств бромида **107** и 1-(4-метил-2-пиридилил)пиперазина в присутствии триэтиламина синтезирован 2-[4-(4-метил-2-пиридилил)пиперазинобутил]-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-он **108**, запатентованный в качестве антигистаминного и противоаллергического препарата [90] (схема 36).

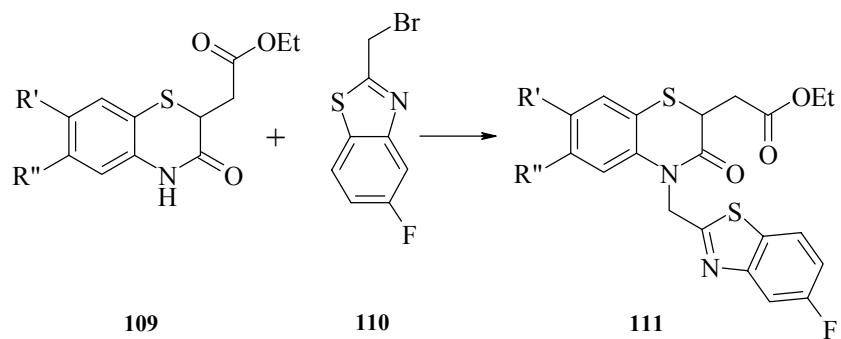
Схема 36



#### Реакции с электрофилами

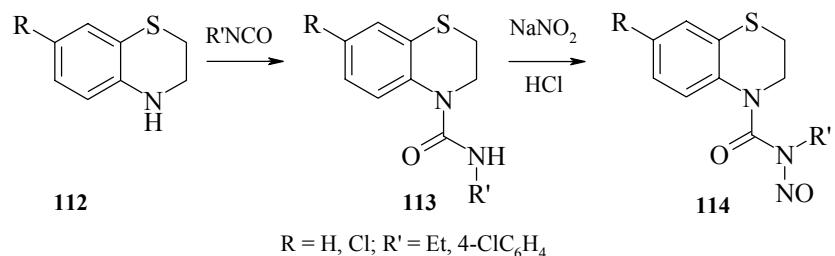
Алкилированием этилового эфира (3,4-дигидро-3-оксо-2*H*-1,4-бензотиазин-2-ил)-уксусной кислоты **109** 2-бромметил-5-фторбензотиазолом **110** в сухом ДМФА получены [91] высокоэффективные ингибиторы редуктазы альдозы **111** (схема 37).

Схема 37



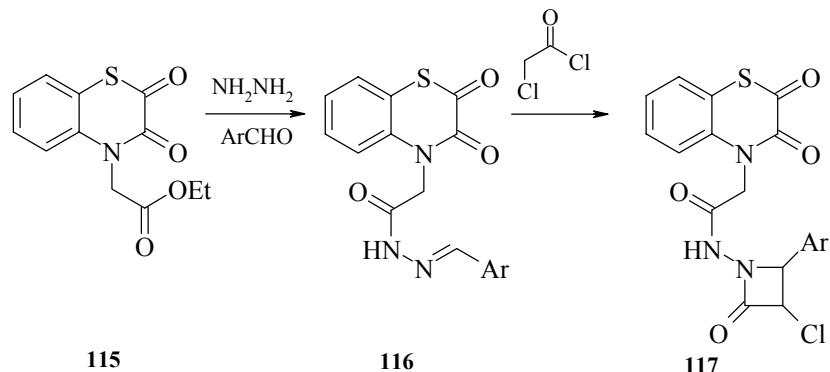
Обработкой 1,4-бензотиазинов **112** алифатическими или ароматическими изоцианатами получены [92] замещенные мочевины **113**. Взаимодействием последних с азотистой кислотой синтезирован ряд N-нитрозопроизводных **114** (схема 38).

*Схема 38*



Алкилированием *2H*-3,4-дигидро-1,4-бензотиазиниона-2,3 этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты синтезирован эфир **115**. Последовательной обработкой последнего гидразингидратом и ароматическими альдегидами получены [93] соответствующие арилиденакетилгидразидные производные **116**. Синтезированные на их основе замещенные  $\beta$ -лактамы **117** проявили антибактериальные и противогрибковые свойства (схема 39).

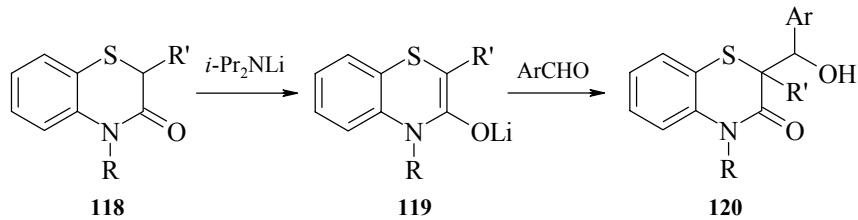
*Схема 39*



## *Реакции с альдегидами*

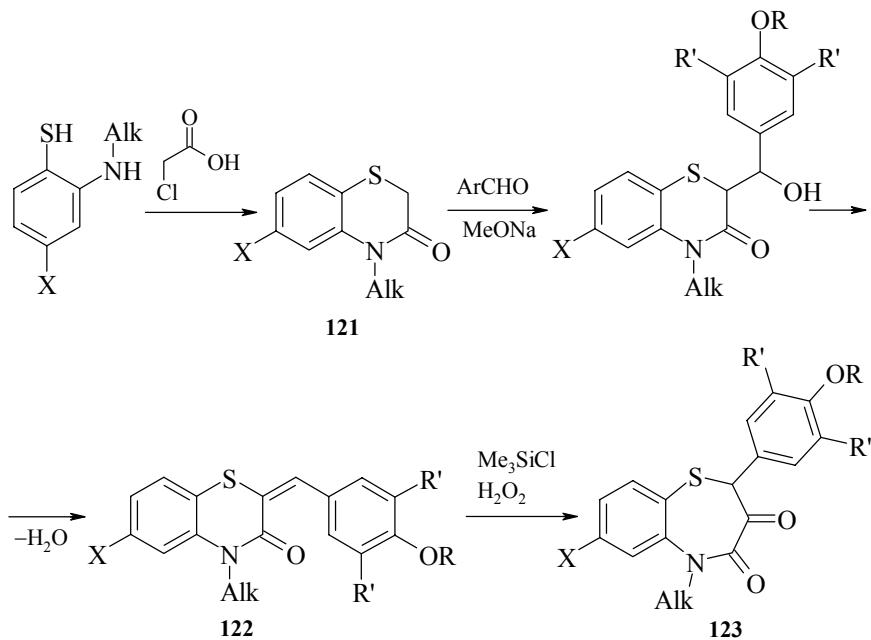
Генерируемые из 3,4-дигидро-2*H*-3-оксо-1,4-бензотиазинов **118** действием диизопропиламида лития в ТГФ при низких температурах еноляты **119**, реагируют с ароматическими и алифатическими альдегидами с образованием смеси диастереомерных альдольей **120**. Методом рентгеноструктурного анализа установлено [94], что преимущественно образуется эритро-аддукт (схема 40).

Схема 40



Конденсацией 3,4-дигидро-4-алкил-3-оксо-2*H*-1,4-бензотиазина **121** с ароматическими альдегидами в щелочной среде получен ряд 2-замещенных бензотиазин-3-онов **122**, которые запатентованы [95–98] в качестве ингибиторов образования пероксидов липидов. При последовательной обработке соединений **122** триметилхлорсиланом и раствором перекиси водорода образуются с высокими выходами производные 1,5-бензотиазепина **123**, сравнимые по активности с наркотическим анальгетиком пентазоцином [99–102] (схема 41).

Схема 41

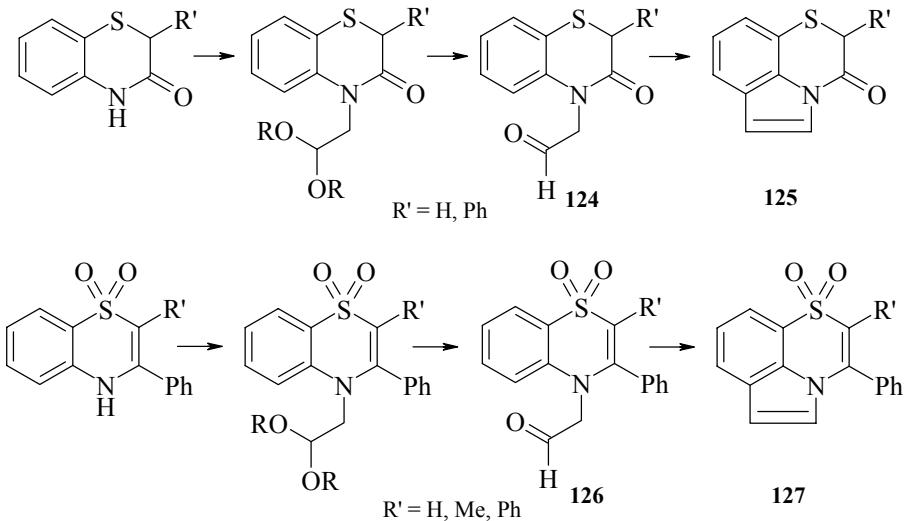


#### *Превращения 1,4-бензотиазинов в полициклические конденсированные системы*

Представители новой гетероциклической системы – 2-R-2,3-дигидропирроло[1,2,3-*de*]бензо[1,4]тиазин-3-оны **125** и 2-R-3-фенилпирроло[1,2,3-*de*]бензо[1,4]-

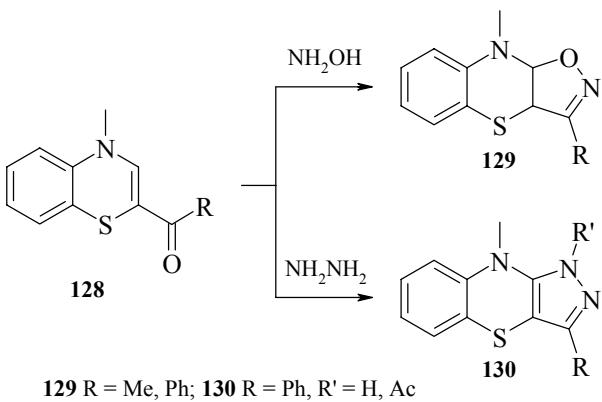
тиазин-S,S-диоксидов **127** были получены [103] циклизацией при комнатной температуре соответствующих альдегидов **124** и **126** в двухфазной системе хлороформ–полифосфорная кислота с выходами до 96% (схема 42).

Схема 42



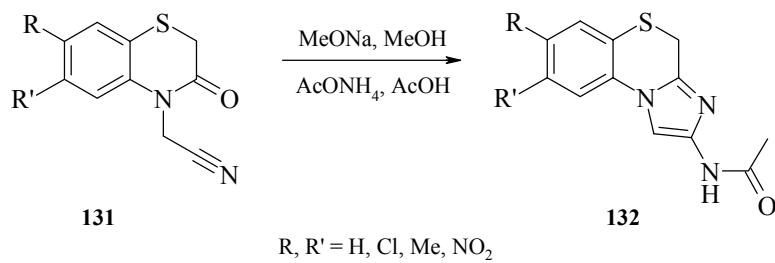
Бензотиазины **128** реагируют с гидроксиламином с образованием соответствующих изоксазолобензотиазинов **129**. Тогда как взаимодействие 4Н-2-бензоил-4-метил-1,4-бензотиазина **128** (R = Ph) с гидразином приводит [104] к образованию азотсодержащего дегидроаналога **130** (R' = H). Показано, что последний ацилируется уксусным ангидридом по атому азота в положении 1 с образованием 1-ацетил-9-метил-3-фенил-1,9-дигидробензо[b]пиразоло[3,4-*e*][1,4]тиазина **130** (R' = COCH<sub>3</sub>) (схема 43).

Схема 43



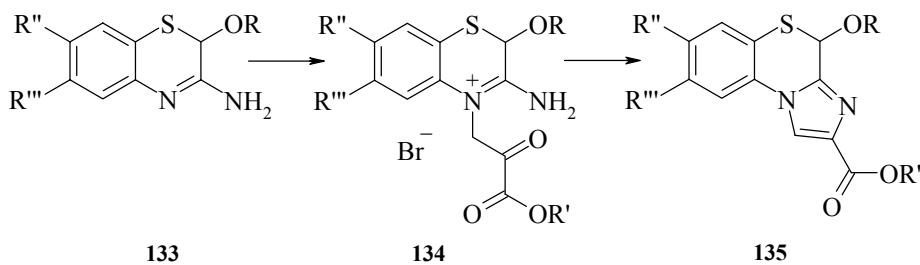
Обработкой 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазин-4-ил)ацетонитрила **131** метилатом натрия при комнатной температуре с последующим кипячением образовавшегося имидата с ацетатом аммония в уксусной кислоте получены производные имидазобензотиазина **132** ( $R, R' = H, Cl, Me, NO_2$ ) [105] (схема 44).

Схема 44



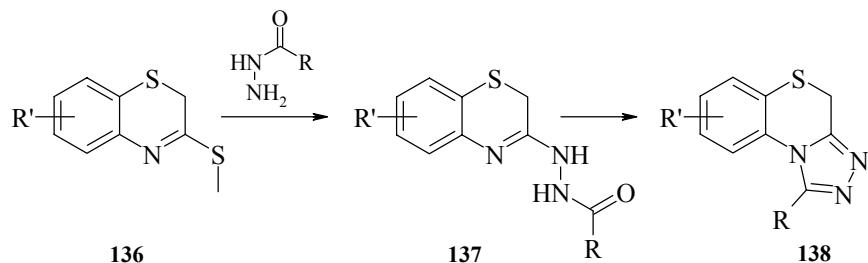
Взаимодействием 3-амино-2-метокси-2*H*-1,4-бензотиазина **133** ( $R'' = R''' = H$ ) с этиловым эфиром  $\alpha$ -бромпировиноградной кислоты в ТГФ при комнатной температуре получена четвертичная соль **134**. Шестичасовым кипячением последней в метаноле с выходом 42% синтезирован [106] этиловый эфир 4-метокси-4*H*-бензо[*b*]-имидаzo[1,2-*d*][1,4]тиазин-2-карбоновой кислоты **135**. Найдено [107], что производные имидазо-1,4-бензотиазина обладают высокой фунгицидной активностью (схема 45).

Схема 45



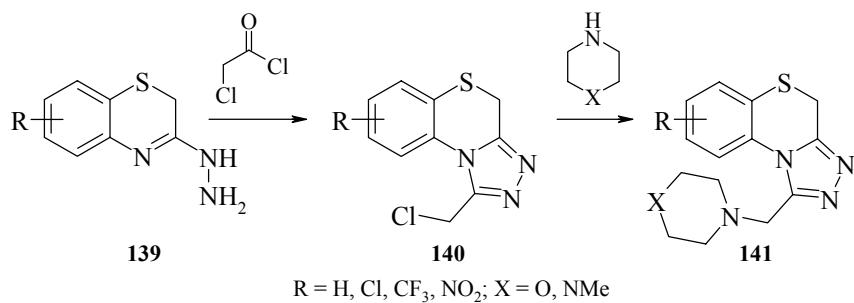
Конденсированные триазолы **138** с противовоспалительными свойствами были получены [108, 109] нуклеофильным замещением метилтиогруппы в 1,4-бензотиазинах **136** гидразидами ароматических или гетероциклических кислот и последующей термической циклизацией соединений **137** кипячением в *o*-дихлорбензоле (схема 46).

Схема 46



Производные триазолобензотиазина **141**, обладающие свойствами депрессантов центральной нервной системы, получены [110] циклоконденсацией 3-гидразино-2*H*-1,4-бензотиазина **139** с хлорацетилхлоридом и последующей обработкой промежуточных 1-хлорметил-4*H*-бензо[*b*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]тиазинов **140** вторичными аминами (схема 47).

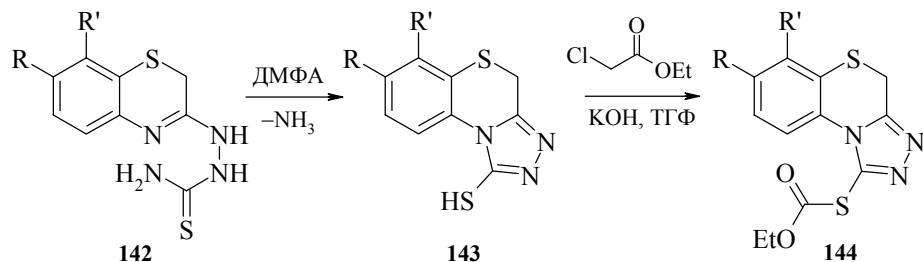
Схема 47



$\text{R} = \text{H}, \text{Cl}, \text{CF}_3, \text{NO}_2; \text{X} = \text{O}, \text{NMe}$

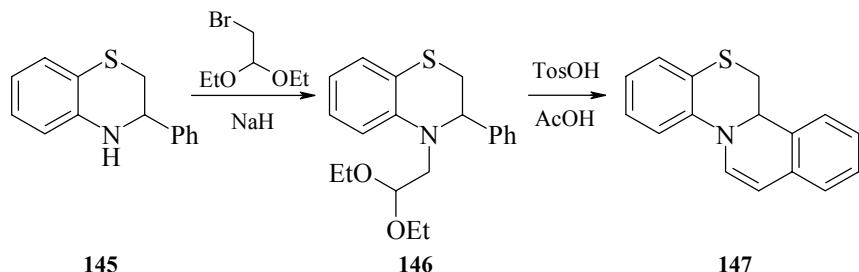
Кипячение замещенных тиосемикарбазидов с ядром бензотиазина-1,4 **142** в сухом ДМФА сопровождается интенсивным выделением аммиака и образованием [111] 4*H*-бензо[*b*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]тиазин-1-тиолов **143**. Алкилированием последних этиловым эфиром хлоругольной кислоты в условиях межфазного катализа с выходом 53–74% получены эфиры **144** (схема 48).

Схема 48



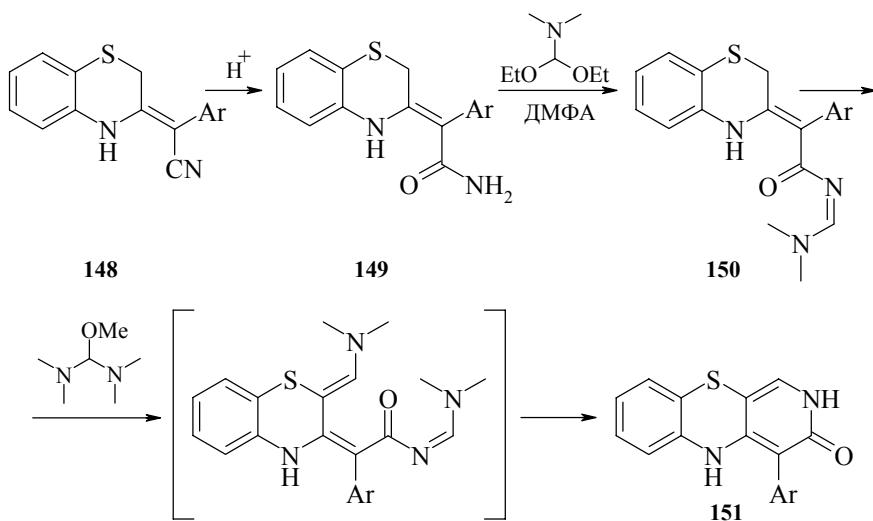
Обработкой в толуоле эквимолярной смеси 3-фенил-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазина **145** диэтилацеталем бромуксусного альдегида в присутствии гидрида натрия с выходом 31% получен ацеталь **146**. Кипячением последнего в водном растворе уксусной кислоты и в присутствии каталитических количеств паратолуолсульфокислоты в диоксане синтезирован [112] представитель новой гетероциклической системы – 11*b*,12-дигидробензо[5,6][1,4]тиазино[3,4-*a*]изохинолин **147** (схема 49).

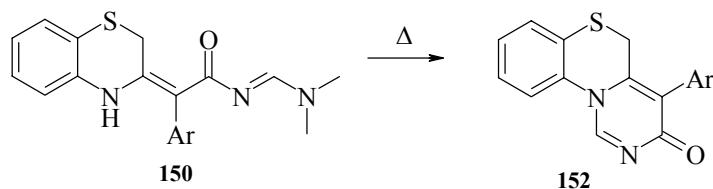
Схема 49



Взаимодействие полученных кислотным гидролизом нитрилов **148** амидов **149** с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида в сухом ДМФА при комнатной температуре приводит к ациламидинам **150**. Термической циклизацией последних синтезированы [113] 4-арил-3,5-дигидробензо[*b*]пиридино[1,6-*d*][1,4]тиазин-3-оны **152**, тогда как нагреванием смеси соединения **150** ( $\text{Ar} = 4\text{ClC}_6\text{H}_4$ ) и бис(диметиламино)метоксиметана в атмосфере азота при 50–60°C с выходом 64% получен 4-(4-хлорфенил)-3,5-дигидро-2*H*-бензо[*b*]пиридо[4,3-*e*][1,4]тиазин-3-он **151** (схема 50).

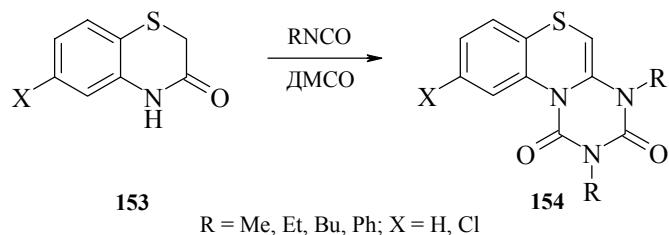
Схема 50





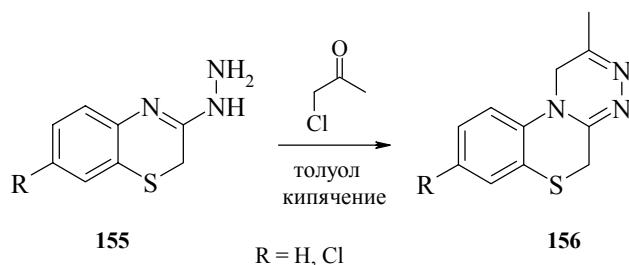
Циклоконденсацией 3,4-дигидро-3-оксо-2*H*-6X-1,4-бензотиазинов **153** с избытком алифатического или ароматического изоцианата в сухом ДМСО получены [114] представители новой гетероциклической системы – 1,2,3,4-тетрагидробензо-[5,6][1,4]тиазино[4,3-*a*][1,3,5]триазина **154**, строение которых было доказано данными рентгеноструктурного анализа (схема 51).

Схема 51



Конденсацией 3-гидразино-7-*R*-2*H*-1,4-бензотиазина **155** с хлорацетоном и последующей циклизацией промежуточного продукта путем кипячения в толуоле с выходом 28–49% синтезированы [115] производные 2-метил-8-*R*-1,5-дигидробензо[5,6][1,4]тиазино[3,4-*c*][1,2,4]триазина **156** (схема 52).

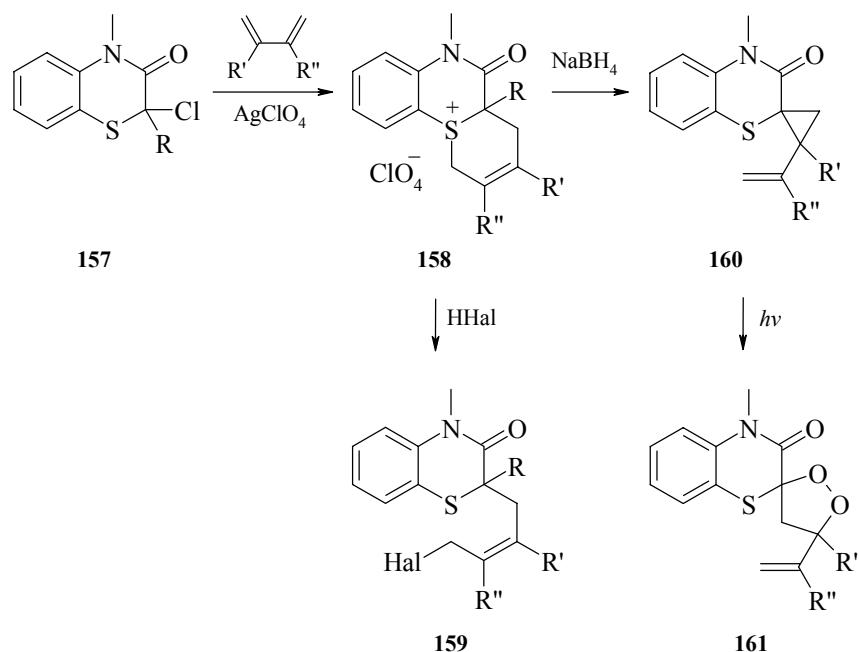
Схема 52



В результате циклоконденсации 2-хлорбензотиазин-3(4*H*)-онов **157** с диенами в присутствии перхлората серебра получены перхлораты (5-оксо-4,4*a*,5,6-тетрагидро-2*H*-бензо[*e*]тиопирано[1,2-*a*][1,4]тиазин-11-ия) **158** [116–118]. Обработка последних галогеноводородными кислотами приводит к соответствующим аллилгалогенидам **159** (Hal = Cl, Br). При действии на перхлораты **158** (R = H) боргидрида натрия образуются циклопропан-2-спиробензотиазин-3(2*H*)-оны **160**, облуче-

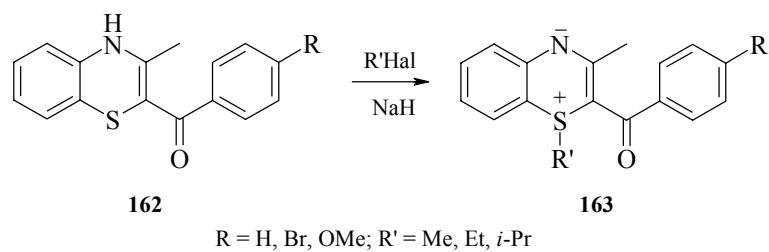
нием которых лампой накаливания при комнатной температуре в присутствии кислорода и катализитических количеств дифенилдихалькогенида с высоким выходом синтезированы производные 1,2-диоксолана **161** (схема 53).

*Схема 53*



Обработкой 2-ароилбензотиазинов **162** галоидными алкилами ( $R' = \text{Me, Et, } \text{Me}_2\text{CH}$ ), а затем гидридом натрия, получены [119] мезоионные производные **163** (схема 54).

*Схема 54*



## Литература

1. Brown C., Davidson R.M., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985** 38 135.
2. Santacroce C., Sica D., Nicolaus R.A., *Gazz. Chim. Ital.* **1968** 98 85.
3. Watanabe Masanori, Патент Японии 90 264 768; *Chem. Abstr.* **1991** 114 143434c.
4. Gupta R.R., Kumar R., Gautam R.K., *J. Heterocycl. Chem.* **1984** 21 1713.
5. Gupta R.R., Kalwania G.S., Kumar R., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984** 57 2343.
6. Gupta R.R., Kumar R., *Heterocycles* **1984** 22 (1) 87.
7. Gupta R.R., Gautam R.K., Kumar R., *Heterocycles* **1984** 22 (5) 1143.
8. Niemers E., Gruetzmann R., Mardin M., et al., Патент Германии 3 229 121; *Chem. Abstr.* **1984** 100 209852.
9. Gupta R.R., Kumar R., Gautam R.K., *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1985** 24 301.
10. Gupta R.R., Gautam R.K., *Pharmazie* **1985** 40 (3) 203; *Chem. Abstr.* **1985** 103 87828.
11. Gupta R.R., Kumar R., *Ann. Soc. Sci. Bruxelles* **1984** 92 (2–3) 145; *Chem. Abstr.* **1985** 103 122787c.
12. Alyea E.C., Malek A., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** 22 1325.
13. Gupta R.R., Kumar R., Gautam R.K., *J. Fluorine Chem.* **1985** 28 381.
14. Gupta R.R., Kumar R., *Synth. Commun.* **1987** 17 (2) 229.
15. Ojha K.G., Adwani P., Mathur N., *Orient J. Chem.* **1991** 7 (3) 135; *Chem. Abstr.* **1992** 116 21010.
16. Gupta R.R., Rathore R.S., Jain M., Saraswat V., *Pharmazie* **1992** 47 (3) 229.
17. Rathore R.K., Rathore R.S., Gupta R.R., *Pharmazie* **1991** 46 (5) 354.
18. Gupta R.R., Rathore R.K., Gupta V., Rathore R.S., *Pharmazie* **1991** 46 (8) 602.
19. Mathur N., Adwani P., Ojha K.G., *Pharmazie* **1992** 47 (12) 944.
20. Adwani P., Mathur N., Gupta V., Ojha K.G., *Asian J. Chem.* **1993** 5 (2) 467; *Chem. Abstr.* **1994** 120 323432.
21. Rathore R.K., Gupta V., Jain M., Gupta R.R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1993** 32 (3) 370.
22. Bhatnagar D.D., Gupta K.K., Gupta V., *Heterocycl. Commun.* **1994** 1 (1) 77.
23. Rathore R.K., Saxena C., Gupta R.R., *Egypt. J. Chem.* **1993** 35 (6) 735; *Chem. Abstr.* **1995** 122 81310.
24. Hamadi M.Y., Gupta R., Gupta R.R., *J. Fluorine Chem.* **1999** 94 169.
25. Gupta R., Verma P.S., Gupta R.R., *Heterocycl. Commun.* **1998** 4 (5) 479.
26. Paul S., Gupta R., Loupy A., et al., *Synth. Commun.* **2001** 31 (5) 711.
27. Trapani G., Latrofa A., Reho A., Liso G., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 (3) 721.
28. Sakoda V.M., Whittle R.R., Olofson R.A., *Tetrahedron Lett.* **1984** 25 (25) 2635.
29. Adwani P., Mathur N., Gupta V., Oiha K.G., *Pharmazie* **1991** 46 (12) 883.
30. Verma P.S., Gupta R., Sharma N., et al., *Heterocycl. Commun.* **1999** 5 (1) 93.
31. Chaudhari B.R., Shinde D.B., Shingare M.S., *Pol. J. Chem.* **1996** 70 (10) 1250; *Chem. Abstr.* **1997** 126 47170.
32. Cabiddu S., Floris C., Melis S., et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1986** 23 1815.
33. Gupta R.R., Gautam R.K., Kumar R., *J. Heterocycl. Chem.* **1987** 24 171.
34. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., *XTC* **2002** (3) 399.
35. Grandolini G., Perioli L., Ambrogi V., *Gazz. Chim. Ital.* **1997** 127 (8) 411.
36. Zhong Weihui, Zhang Yongmin, *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 3125.

37. Henning R., Lerch U., Kaiser J., Патент Германии 3 347 173; *Chem. Abstr.* **1986** *104* 88571.
38. Fujita M., Ota A., Ito S., *et al.*, *Synthesis* **1988** 599.
39. Патент Австрии 389 112; *Chem. Abstr.* **1990** *112* 235330.
40. Патент Австрии 389 113; *Chem. Abstr.* **1990** *112* 235331.
41. Fujita M., Ito S., Ota A., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1990** *33* 1898.
42. Iwao J., Iso T., Kawashima Y., Патент Японии 88 104 969; *Chem. Abstr.* **1990** *112* 7476.
43. Fujita M., Ito S., Suhara H., *et al.*, *Yakugaku Zasshi* **1991** *111* (1) 59; *Chem. Abstr.* **1991** *114* 228857.
44. Yukimoto Y., Iwase M., Nagasaki M., Патент Японии 92 120 067; *Chem. Abstr.* **1992** *117* 171463.
45. Fujimura K., Fujita M., Suhara H., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **1994** *2* (4) 235; *Chem. Abstr.* **1994** *121* 133310.
46. Shirasawa E., Kageyama M., Патент Японии 95 133 225; *Chem. Abstr.* **1995** *123* 123157.
47. Tomita K., Araya M., Патент Японии 96 319 237; *Chem. Abstr.* **1997** *126* 126916.
48. Okami Y., Kawashima Y., Патент Японии 9 712 576; *Chem. Abstr.* **1997** *126* 171612.
49. Kawashima Y., Ota A., Araki Y., Shii D., Патент Японии 97 100 418; *Chem. Abstr.* **1997** *127* 34231.
50. Selvi S., Perumal P.T., *Synth. Commun.* **2001** *31* (14) 2199.
51. Takahashi M., Ohba M., *Heterocycles* **1995** *41* (10) 2263.
52. Babudri F., Florio S., Vitrani A., Di Nunno L., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984** (8) 1899.
53. Miyakoshi T., Hishama H., Yoshida M., Патент Японии 97 124 626; *Chem. Abstr.* **1997** *127* 34228.
54. Mustafa E.M., Takaoka A., Ishikawa N., *Heterocycles* **1986** *24* (3) 593.
55. Rao M.H., Reddy A.P.R., Veeranagaiah V., *Synth. Commun.* **1991** *21* (17) 1715.
56. Konishi H., Takishita M., Koketsu H., *et al.*, *Heterocycles* **1986** *24* (6) 1557.
57. Шиванюк А.Ф., Лозинский М.О., Калинин В.Н. и др., *ЖOpX* **1990** *26* (6) 1345.
58. Неплюев В.М., Морозов И.С., Лозинский М.О., *Хим.-фарм. журн.* **1992** *26* (2) 38.
59. Шиванюк А.Ф., Лозинский М.О., *Укр. хим. журн.* **1996** *62* (7–8) 47.
60. Шиванюк А.Ф., Середа С.В., Лозинский М.О., *Укр. хим. журн.* **1992** *58* (8) 682.
61. Benz G., Fengler G., Meyer H., *et al.*, Патент Германии 3 426 564; *Chem. Abstr.* **1986** *105* 60620.
62. Zhong W., Chen X., Zhang Y., *Heteroatom Chem.* **2001** *12* (3) 156.
63. Combs D.W., Rampulla M.S., Demers J.P., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1992** *35* (1) 172.
64. Matsuoka H., Ohi N., Mihara M., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1997** *40* (1) 105.
65. Lopez S.E., Charris J., Urdaneta N., Lobo G., *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998** *143* 53.
66. Высоков В.И., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Пашкевич Т.К., *ЖOpX* **1998** *34* (3) 455.
67. Vysokov V.I., Charushin V.N., Afanasyeva G.B., Chupakhin O.N., *Mendeleev Commun.* **1993** (4) 159.

68. Culbertson T.P., *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 (7) 1701.
69. Cecchetti V., Fravolini A., Schiaffella F., et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1992** 29 375.
70. Cecchetti V., Fravolini A., Schiaffella F., *Synth. Commun.* **1991** 21 (22) 2301.
71. Cecchetti V., Fravolini A., Fringuelli R., et al., *J. Med. Chem.* **1987** 30 465.
72. Jpn. Patent 85 208 987; *Chem. Abstr.* **1986** 104 207290.
73. Gerasyuto A.I., Zlotin S.G., Semenov V.V., *Synthesis* **2001** (2) 300.
74. Matschiner H., Biering H., Schilling H., et al., Патент Германии 220 345; *Chem. Abstr.* **1986** 104 88572.
75. Manrao M.R., Kanta C., Kalsi P.S., *J. Indian Counc. Chem.* **1994** 10 (2) 23.
76. Campiani G., Nacci V., Garofalo A., et al., *Biomed. Chem. Lett.* **1992** 2 1193.
77. Nacci V., Campiani G., Garofalo A., et al., *Synth. Commun.* **1990** 20 3019.
78. Nacci V., Campiani G., Garofalo A., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 1329.
79. Campiani G., Garofalo A., Fiorini I., et al., *Biomed. Chem. Lett.* **1994** 4 1235.
80. Campiani G., Garofalo A., Fiorini I., et al., *J. Med. Chem.* **1995** 38 4393.
81. Corelli F., Manetti F., Tafi A., et al., *J. Med. Chem.* **1997** 40 125.
82. Sanchez I., Pujol M.D., *Tetrahedron* **1999** 55 (17) 5593.
83. Florio S., Capriati V., Colli G., *Tetrahedron* **1997** 53 (16) 5839.
84. Singh H., Singh D.J., Kumar S., *Indian J. Chem., Sect. B* **1992** 31 (4) 217.
85. Owen T.C., Doad G.J.S., *J. Chem. Res. Synop.* **1990** (11) 362.
86. Erker T., Bartsch H., *Liebigs Ann. Chem.* **1992** (4) 403.
87. Ookubo S., Ookuma T., Ito N., Патент Японии 9 641 042; *Chem. Abstr.* **1996** 124 343321.
88. Chihara Y., Setoguchi S., Yaoka O., PCT Int Appl. WO 8 403 700; *Chem. Abstr.* **1985** 103 54090.
89. Kajino M., Mizuno K., Tawada H., et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1991** 39 (11) 2888.
90. Jasserand D., Floc H.F., White R., Патент Германии 4 037 427; *Chem. Abstr.* **1992** 117 90326.
91. Aotsuka T., Hosono H., Kurihara T., et al., Eur. Appl. EP 492 667; *Chem. Abstr.* **1992** 117 151006.
92. Rai D., Gupta V., Gupta R.R., *Heterocycl. Commun.* **1996** 2 (3) 273.
93. Hogale M., Uthale A., *Proc. Indian Acad. Sci.* **1990** 102 (4) 535; *Chem. Abstr.* **1991** 114 101880.
94. Babudri F., Florio S., Zuccaro L., et al., *Tetrahedron* **1985** 41 (3) 569.
95. Kawashima Y., Ota A., Mibu H., PCT Int. Appl. WO 9 405 647; *Chem. Abstr.* **1994** 121 108814.
96. Kawashima Y., Ota A., Mibu H., Патент Японии 9 473 033; *Chem. Abstr.* **1994** 121 83354.
97. Kawashima Y., Ota A., Mibu H., Matsubayashi K., PCT Int. Appl. WO 9 513 269; *Chem. Abstr.* **1995** 123 198818.
98. Kawashima Y., Ota A., Morikawa Y., Mibu H., Eur. Appl. EP 657444; *Chem. Abstr.* **1995** 123 169638.
99. Патент Японии 83 180 476; *Chem. Abstr.* **1984** 100 85732.
100. Патент Японии 8 572 876; *Chem. Abstr.* **1985** 103 178283.
101. Maki Y., Sako M., Mitsumori N., et al., Патент США 4 490 292; *Chem. Abstr.* **1985** 102 132086.
102. Патент Японии 8 572 875; *Chem. Abstr.* **1985** 103 142032.
103. Armenise D., Trapani G., Arrivo V., et al., *J. Heterocycl. Chem.* **2000** 37 1611.

104. Sugiyama K., Yamashita M., Takamatsu M., *Chem. Pharm. Bull.* **1984** 32 (4) 1593; *Chem. Abstr.* **1985** 102 6368.
105. Kuroki M., Ayabe S., Nishiyama H., Miyakoshi T., Патент Японии 98 130 274; *Chem. Abstr.* **1998** 129 41139.
106. Kuroki M., Ayabe S., Nishiyama H., Miyakoshi T., Патент Японии 98 130 273; *Chem. Abstr.* **1998** 129 41138.
107. Macchiarulo A., Costantino G., Fringuelli D., et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2002** 10 (11) 3415.
108. Shridhar D.R., Jogibhukta M., Vishwakarma L.C., *Indian J. Chem., Sect. B* **1984** 23 445.
109. Shridhar D.R., Jogibhukta M., Joshi P.P., et al., Патент Индии 153 687; *Chem. Abstr.* **1985** 103 178269.
110. Grandolini G., Tiralti M.C., Rossi C., et al., *Farmaco, Ed. Sci.* **1987** 42 (1) 43.
111. Ambrogi V., Grandolini G., Perioli L., et al., *Eur. J. Med. Chem.* **1991** 26 (8) 835.
112. Armenise D., Trapani G., Arrivo V., Morlacchi F., *Farmaco Ed. Sci.* **1991** 46 (9) 1023.
113. Chorvat R.J., Radak S.E., Desai B.N., *J. Org. Chem.* **1987** 52 1366.
114. Musser J.H., Lewis S.C., Bender R.H.W., *Heterocycles* **1990** 31 (8) 1393.
115. Perioli L., Ambrogi V., Grandolini G., et al., *Farmaco, Ed. Sci.* **1994** 49 (4) 245.
116. Kataoka T., Nakamura Y., Matsumoto H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997** (3) 309.
117. Kataoka T., Iwama T., Matsumoto H., et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1998** 46 (1) 148.
118. Iwama T., Matsumoto H., Ito T., et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1998** 46 (6) 913.
119. Iskander G.M., El Khawad I., Zahran H.B., *J. Prakt. Chem.* **1989** 331 (1) 82.

# Циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда и их производных в синтезе кислород-, азот- и серусодержащих гетероциклов

Лозинский М.О., Шелякин В.В.

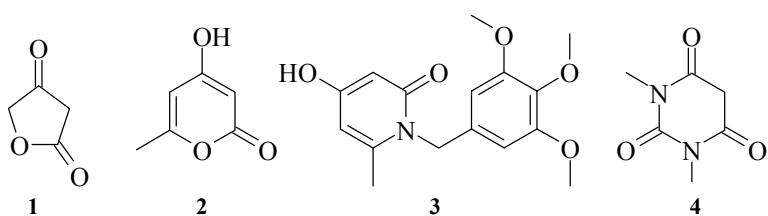
Институт органической химии НАН Украины, Киев

## Введение

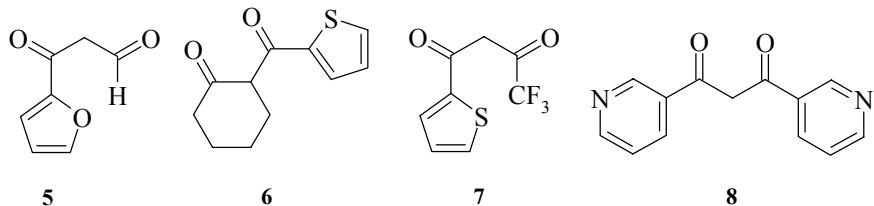
Одной из перспективных и интенсивно развивающихся областей химии гетероциклических соединений в последние годы является изучение активированных СН-кислот и реакций циклоконденсации на их основе. Развитие этого направления обусловлено стремлением расширить границы применения активированных СН-кислот для синтеза различных типов гетероциклов, с целью создания новых синтонов для фармацевтической, комбинаторной химии и химии биологически активных соединений [1–4].

В данном обзоре мы рассматриваем реакции циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда и их производных в синтезе функционально замещенных фуранов, азолов, азинов и их конденсированных аналогов. В основе классификации лежат реакции конденсации, протекающие по 1,3-дикарбонильному фрагменту (в том числе и в его скрытой форме). К группе гетероциклических 1,3-дикарбонильных соединений мы относим гетероциклы, молекулы которых содержат 1,3-дикарбонильную функцию в различных ее вариациях, включая 1,3-диальдегиды,  $\beta$ -кетоальдегиды, 1,3-дикетоны, 1,3-альдегиды и кетокислоты, имеющие в своей структуре аннелированный гетероциклический фрагмент. Рассматриваемые соединения, классифицированы по пространственному расположению 1,3-дикарбонильной функции и представлены структурами следующих типов:

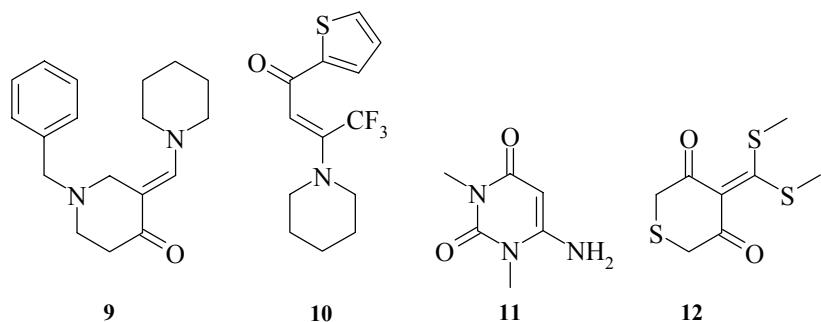
1. Группа соединений, в которых 1,3-дикарбонильная группировка является фрагментом гетероцикла – тетрагидро-2,4-фурандион **1**, 4-гидрокси-6-метил-2H-пирон **2**, 4-гидрокси-6-метил-1-(3,4,5-триметоксибензил)-1,2-дигидропиридон-2 **3**, 1,3-диметилбарбитуровая кислота **4**.



2. Группа соединений, в которых 1,3-дикарбонильная функция является заместителем в гетероцикле – 3-(2-фурил)-3-оксопропаналь **5**, (2-теноил)-1-циклогексанон **6**, 4,4,4-трифторм-1-(2-тиенил)-1,3-бутандион **7**, 1,3-ди(3-пиридил)-пропандион **8**.



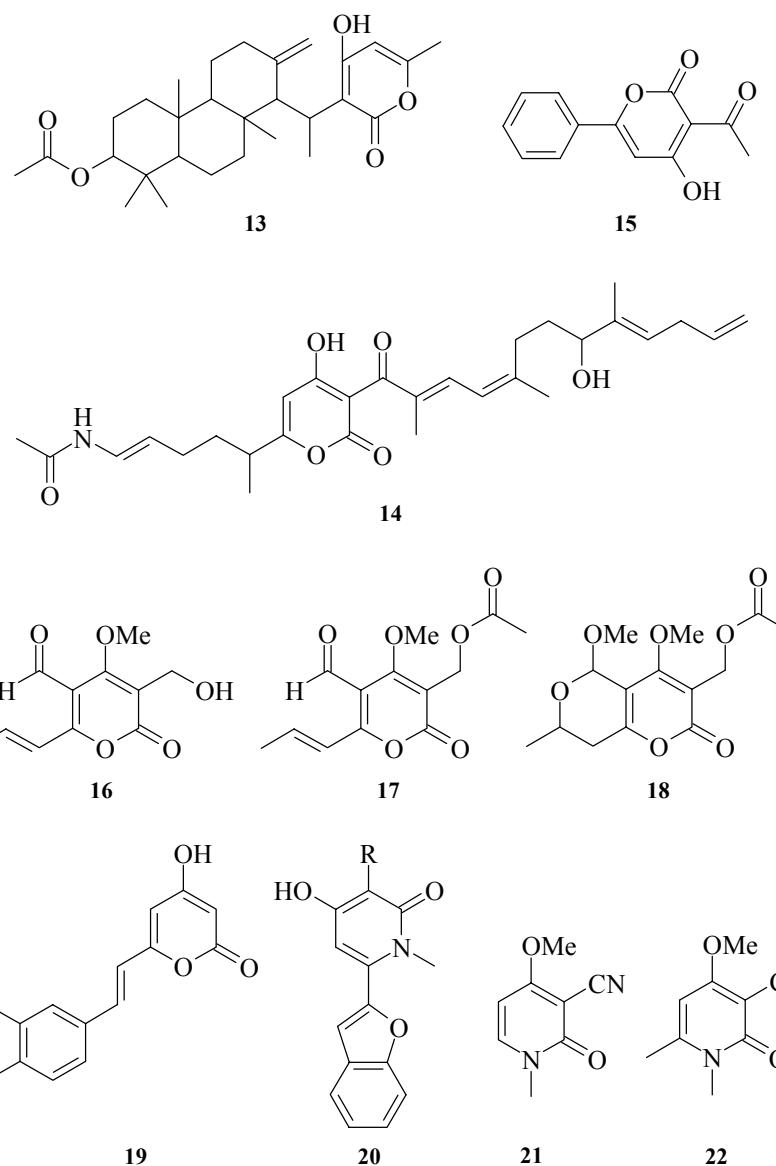
3. Синтоны, полученные на основе 1,3-дикарбонильных соединений – енаминонокетоны **9**, **10**, енаминон **11**, кетен-S,S-ацетали **12** и другие подобные производные.



### Природные и синтетические аналоги, содержащие 1,3-дикарбонильную функцию

Как показывают результаты поиска, проведенного по двум известным мировым базам данных биологически активных соединений (*Derwent World Drug Index* и *World Drug Alert*), структурный фрагмент 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда входит в состав более 300 различных продуктов природного происхождения и их синтетических аналогов [1]. Так, производные 4-гидрокси-2*H*-пирона проявляют следующие виды активности: антибиотическую (асозонапирон А **13**, кораллопиронин А **14**); цитотоксическую (погопирон В **15**); противоопухолевую (мультифорисин А **16**, дигидромультифоресин В **17**, мультифорисин С **18**); антиоксидантную (гиспидин **19**).

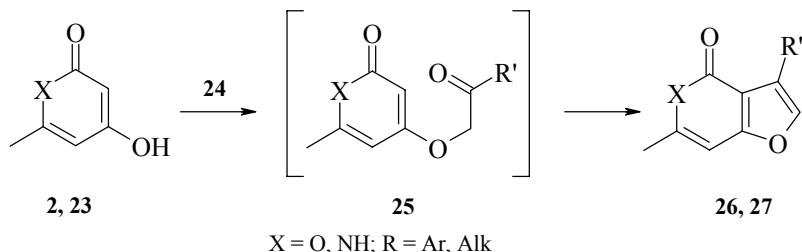
Азотсодержащие аналоги 2*H*-пиронов – пиридоны, имеющие в своем строении фрагмент бензофурана **20**, известны как потенциальные антагонисты триглицеридов. Замещенные в ядре пиридоны также являются ингибиторами образования тромбов в кровеносных сосудах и потенциальными средствами для лечения болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и синдрома Паркинсона. Пиридиновые алкалоиды рицинин **21** и диметилрицинин N **22** предложены как стимуляторы центральной нервной системы.



## **Образование фуранового кольца**

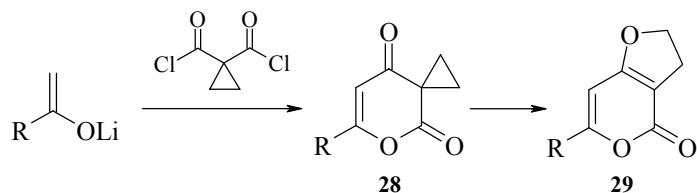
Конденсированные производные фурана **26**, **27** могут быть получены О-алкилированием 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пирона **2** и его азааналога **23** замещенными  $\alpha$ -галогенкетонами **24** через катализируемую кислотами стадию циклизации промежуточных соединений **25** [5–7] (схема 1).

Схема 1



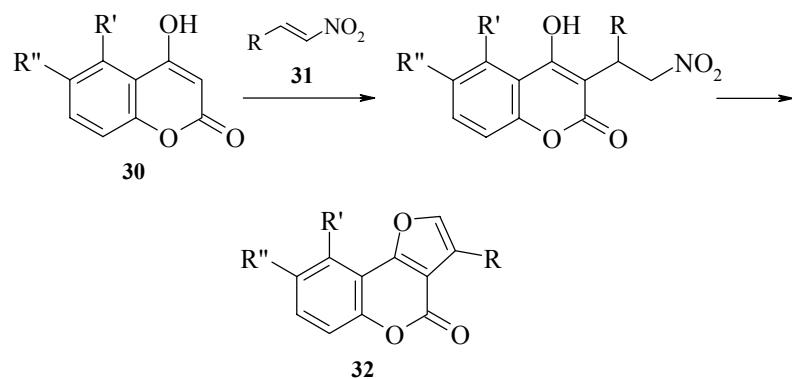
Синтез конденсированных дигидропроизводных **29** можно осуществить через стадию перегруппировки спиро(циклогексан-2,5-дион) **28** [8, 9] (схема 2).

Схема 2



В последнее время для синтеза функционально замещенных 3-арилфуро[3,2-*c*]-кумаринов **32** используют реакции, основанные на циклоприсоединении *n*-нитро-стиролов **31** к замещенным 4-гидроксикумаринам **30**. Образование 4*H*-фуро[3,2-*c*]-кумариновой системы происходит в присутствии морфолина при непродолжительном нагревании исходных реагентов [10] (схема 3).

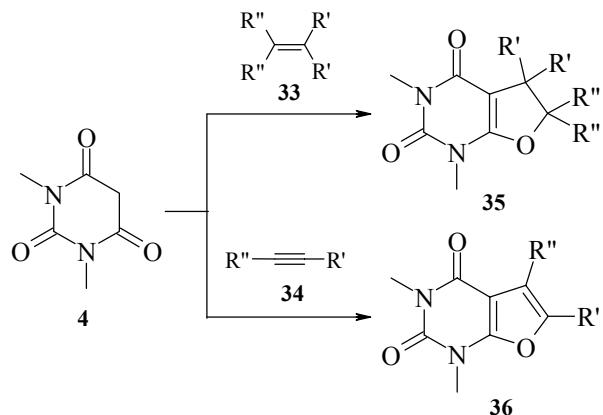
Схема 3



$\text{R} = 3,4,5\text{-MeOC}_6\text{H}_2, 2,4\text{-MeOC}_6\text{H}_3, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; \text{R}', \text{R}'' = \text{H, Ph}$

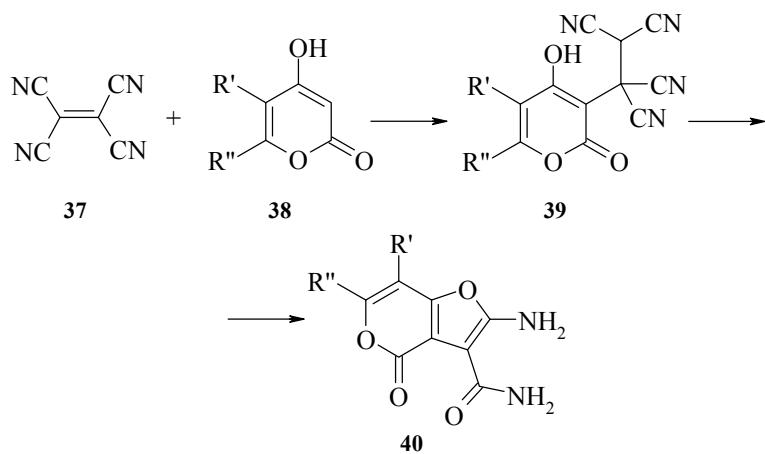
Среди других подходов для построения аннелированного фуранового цикла отметим реакции циклоприсоединения коммерчески доступной 1,3-диметилбарбитуревой кислоты **4** к производным этиленового и ацетиленового ряда **33**, **34**, приводящие к дигидрофуропиримидинонам **35** и фуропиримидинонам **36** соответственно [11] (схема 4).

*Схема 4*



В синтезе аннелированных фуранов также используются производные этиленового ряда, активированные электроноакцепторными заместителями. Так, описан способ построения фуранового цикла реакцией тетрацианоэтилена **37** с замещенными 4-гидрокси-2-пиронами **38**, протекающий через стадию образования стабильных аддуктов Михаэля **39**, которые при действии оснований превращаются в фуропироны **40** [12, 13] (схема 5).

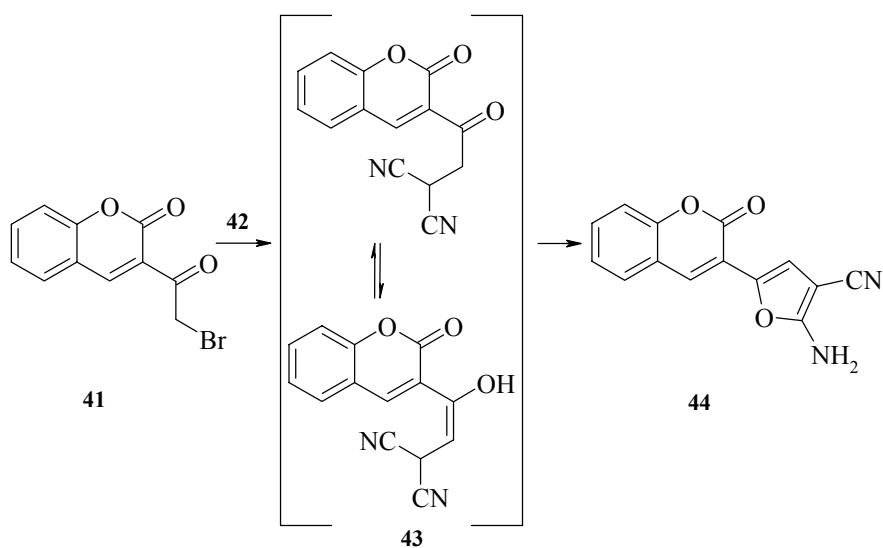
*Схема 5*



R', R'' = Ph; R' = H, R'' = Me

Интересным примером построения фуранового цикла является конденсация 3-бромацетилкумарина **41** с натриевой солью малонитрила  $(NC)_2CH^-Na^+$  **42**, протекающая через стадию аддукта **43** и приводящая к соединению **44** [14] (схема 6).

*Схема 6*

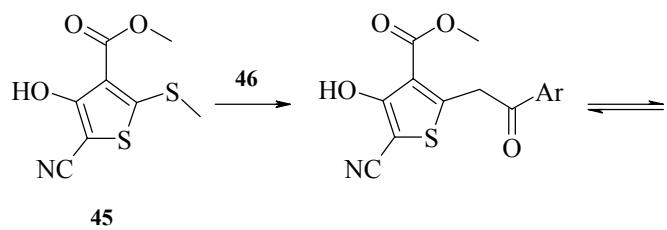


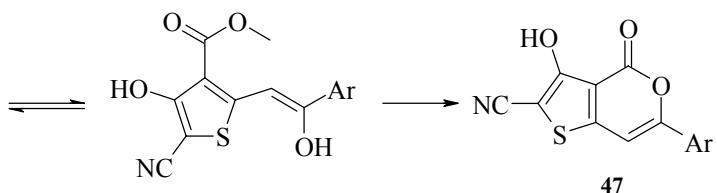
## **Образование тиофенового кольца**

В отличие от производных фурана синтезы, приводящие к образованию тиофено-вого цикла, представлены единичными примерами.

Авторами [15] предложен оригинальный и простой подход к синтезу замещенных 6-арил-4*H*-тиено[3,2-*c*]пиран-4-онов **47** основанный на реакции циклокоонденсации тиофена **45** с ацетофенонами ArCOCH<sub>3</sub> **46** [15] (схема 7).

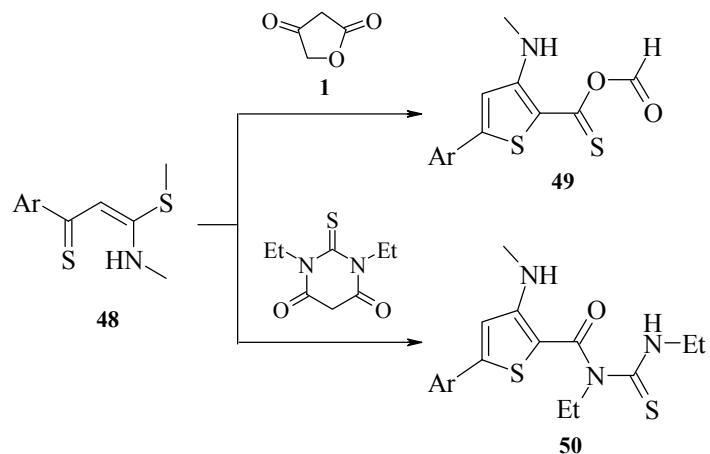
### *Схема 7*





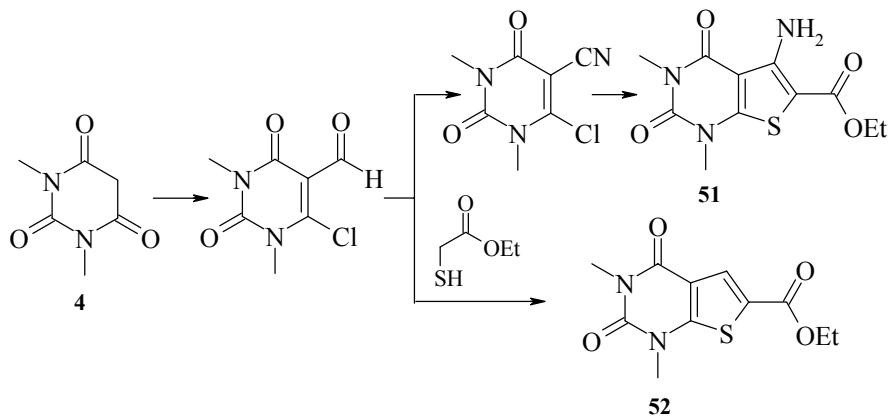
Замещенные тиофены **49** и **50** могут быть получены в результате реакции S,N-кетенацеталей **48** с тетроновой кислотой **1** и 1,3-диэтил-2-тиобарбитуревой кислотой. Образование замещенных тиофенов происходит в результате раскрытия гетероцикла CH-кислот [16] (схема 8).

*Схема 8*



Особого внимания заслуживают методы синтеза конденсированных тиофенов **51**, **52** полученных на основе производных 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда, например, с участием кислоты **4** [17] (схема 9).

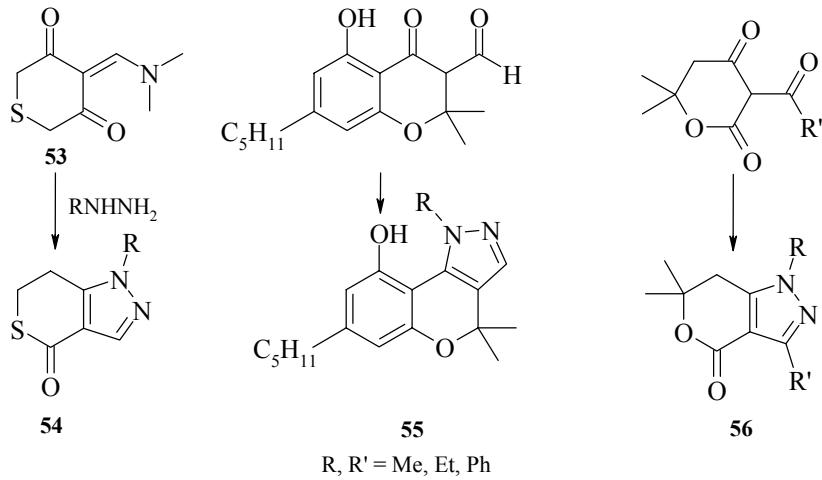
*Схема 9*



## Образование пиразольного кольца

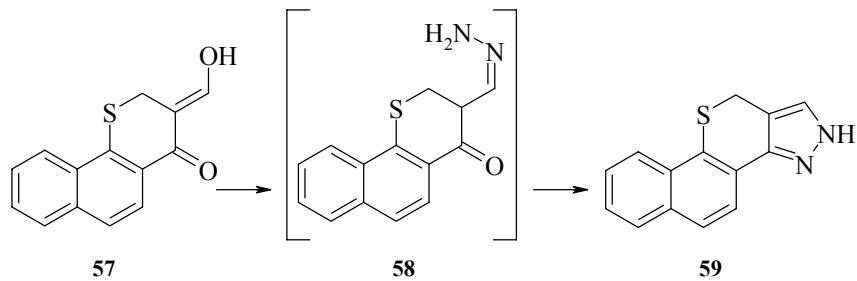
Аннелированные с пиразолом гетероциклы обладают различного рода биологической активностью. Наиболее удобным в препаративном отношении синтезом конденсированных пиразолов является конденсация "семициклических" 1,3-ди-карбонильных соединений и их производных с замещенными гидразинами. Так, реакция 4-(диметиламинометилен)тетрагидротиопиран-3,5-диона **53** с гидразинами при кипячении в этаноле приводит к образованию тиопирано[3,4-*d*]пиразол-4-онов **54** [18]. Аналогично были получены бензопирано[3,4-*d*]пиразолы **55**, пирано[3,4-*d*]пиразол-4-оны **56** [18–20] (схема 10).

Схема 10



Аналогично реагируют с гидразинами конденсированные  $\beta$ -кетоальдегиды. Взаимодействие гидроксиметиленкетона **57** с гидразином (схема 11) происходит вероятно по гидроксиметиленовой группе через интермедиат **58**, последующая внутримолекулярная конденсация которого приводит к образованию тетрациклической системы нафто[1,2:6,7]тиопирано[4,3-*c*]пиразола **59** [21].

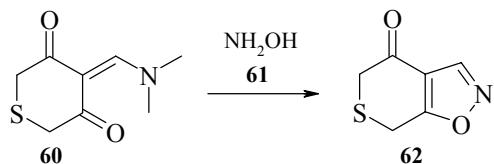
Схема 11



### Образование изоксазольного кольца

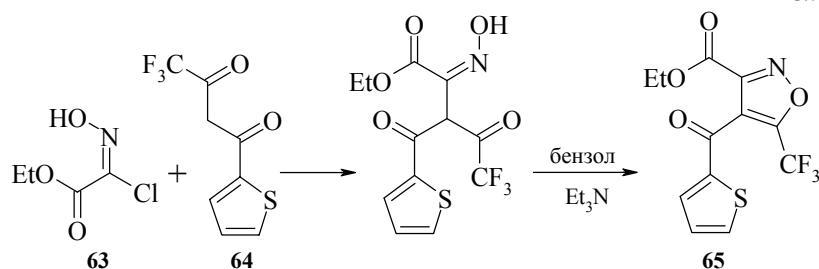
Аннелированные с гетероциклами изоксазолы синтезируют часто подобно их пиразольным аналогам. Реакция енамина **60** с гидроксиламином **61** приводит к образованию тиопирано[4,3-*d*]изоксазол-4-она **62** [18] (схема 12).

Схема 12



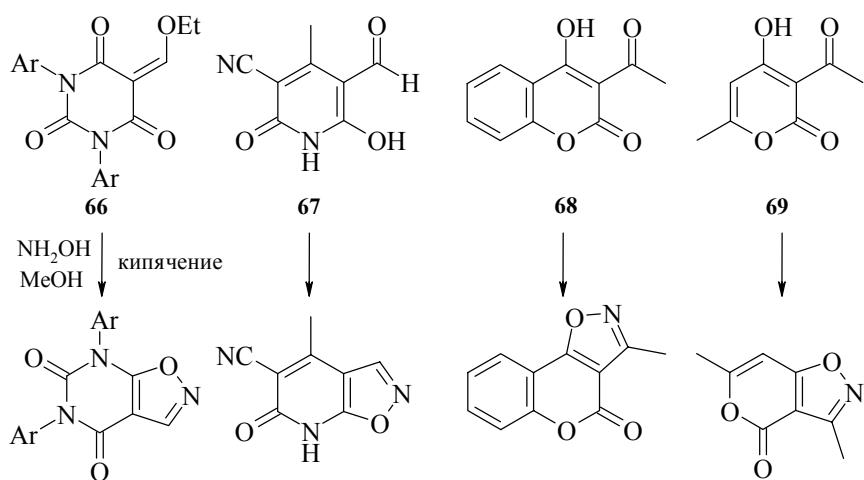
Реакция хлороксима **63** с теноилтрифторацетоном **64** при кипячении в бензоле в присутствии избытка триэтиламина приводит к образованию трифтормезиленовых изоксазолов **65** [22] (схема 13).

Схема 13



Среди других подходов к построению цикла изоксазола следует отметить реакции аллоксиметиленпроизводных барбитуровой кислоты **66**, альдегидов **67** и кетонов гетероциклического ряда **68**, **69** с гидроксиламином [23–25] (схема 14).

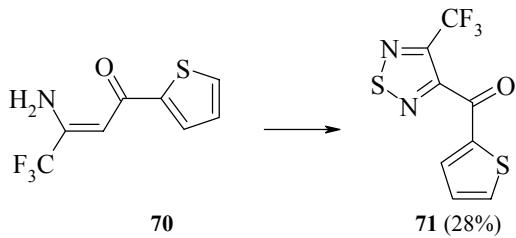
Схема 14



### Образование тиадиазольного цикла

Единственным примером построения фрагмента 1,2,5-тиадиазола является циклизация енамина **70** в толуоле при 100°C [26] (схема 15).

*Схема 15*

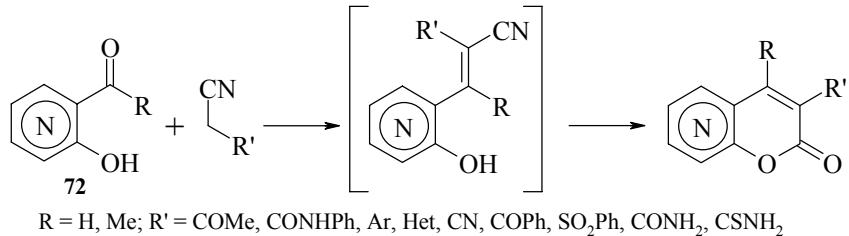


### Образование цикла 2*H*-пирона

Существуют шесть основных подходов к построению 2*H*-пиронового цикла, которые используются и в синтезе аннелированных 2*H*-пиронов.

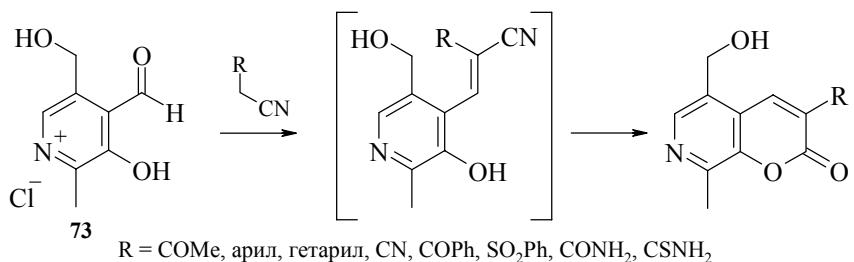
1. Циклизация гидроксиальдегидов или -кетонов ряда азинов **72** с метилен-активными соединениями (вариант реакции Кневенагеля) [27, 28] (схема 16).

*Схема 16*



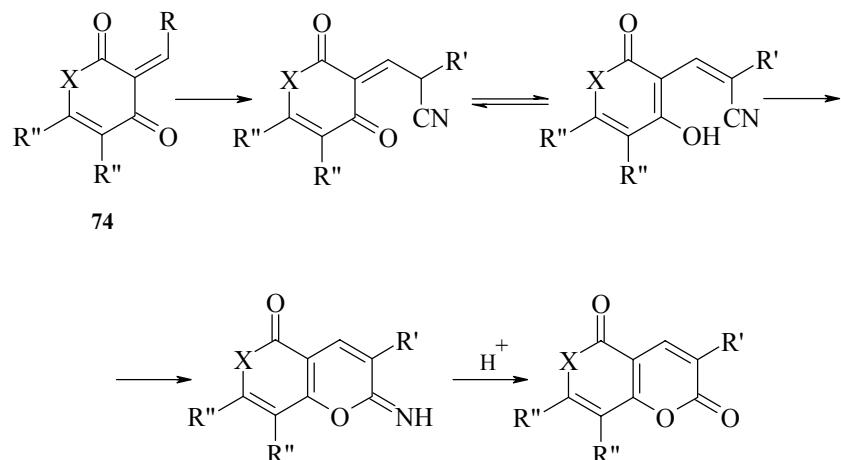
Следует отметить реакции пиридоксала **73** с замещенными ацетонитрилами (схема 17), эфирами арилуксусной кислоты, эфирами аминоуксусной кислоты. В большинстве случаев циклизация образующихся аддуктов приводит к пирано-[2,3-*c*]пиридинам [28, 29].

*Схема 17*



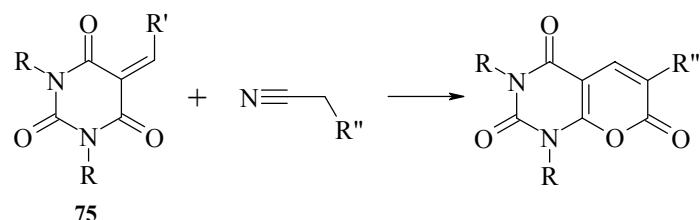
2. В синтезе производных нафто[1,2-*b*]пиран-2-онов, пирано [3,2-*c*]хинолин-2-онов, пирано[3,2-*c*][1]бензопиран-2-онов, пирано[3,2-*c*][1]бензопиран-2,5-дионов, пирано[3,2-*c*]хинолин-2,5-дионов [30–34] применяется взаимодействие 3-алкокси- и 3-анилинометилен-2,4-дионов ряда пирона **74** ( $X = O$ ) [30] (схема 18), замещенных барбитуровых кислот **75** [35] (схема 19), кумаринов **76** ( $X = O$ ) [34] и 4-гидроксихинолин-2-онов **76** ( $X = NH, NMe$ ) [31, 36] (схема 20) с метиленактивными нитрилами. Реакция протекает в присутствии *tert*-бутилата калия или триэтиламина в ДМФА при непродолжительном кипячении исходных реагентов. Выходы конденсированных 2*H*-пиронов колеблются от 28% до 93%.

Схема 18



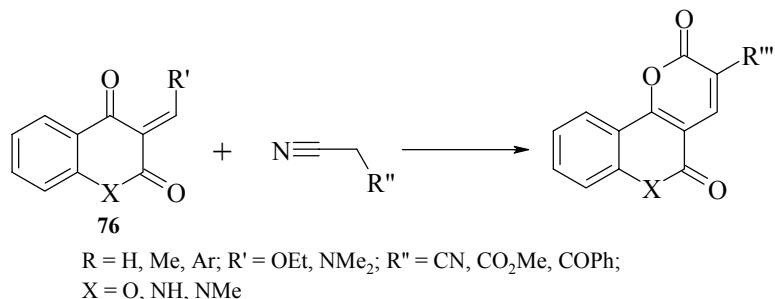
$R = CO_2Me, CO_2Et, CONHPh, Ar, CN, SO_2Ph;$   
 $R', R'' = Ph, H, Me; X = CH_2, NH, NMe, NCHO, O$

Схема 19



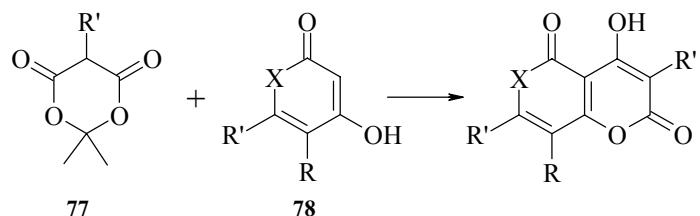
$R = H, Me, Ar; R' = Me; R'' = CN, CO_2Me, COPh;$   
 $X = O, NH, NMe$  [35, 36]

Схема 20



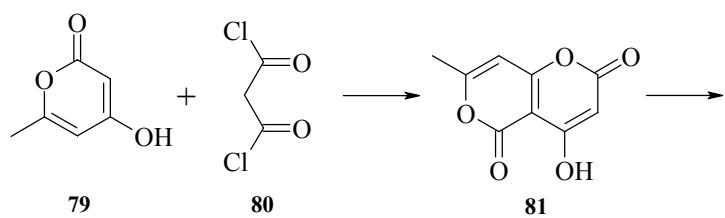
3. Конденсации по типу реакций Кневенагеля–Дебнера и Перкина малоновой кислоты или ее эфиров, в том числе циклических типа **77** [37] с 1,3-дикарбонильными соединениями гетероциклического ряда **78** (схема 21).

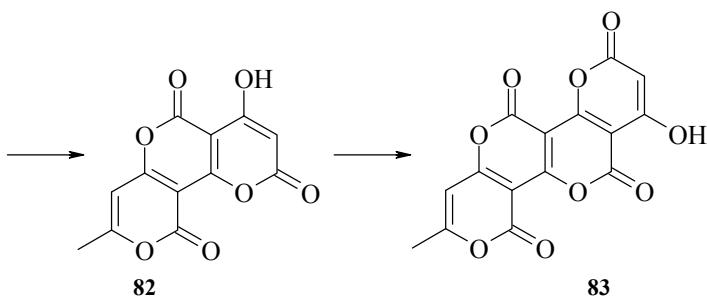
Схема 21



Несомненный интерес представляют методы синтеза соединений, молекулы которых содержат от трех до шести аннелированных 2*H*-пироновых циклов, как в структурном фрагменте природных поли-β-кетидов [38]. Конденсацией 6-алкил-4-гидрокси-2*H*-пиронов **79** с малонилдихлоридом **80** либо с кислотой Мелдрума могут быть получены 4-гидрокси-2,5-диоксопиранопираны **81**, которые в результате реакции с малонилдихлоридом превращаются в трициклический пирон **82**. Последующая реакция **82** приводит к образованию тетрацикла **83** (схема 22) [39–43].

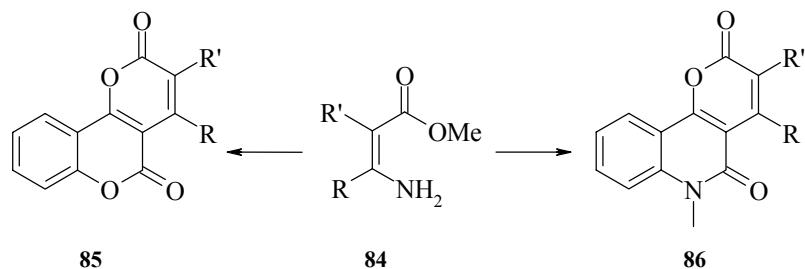
Схема 22





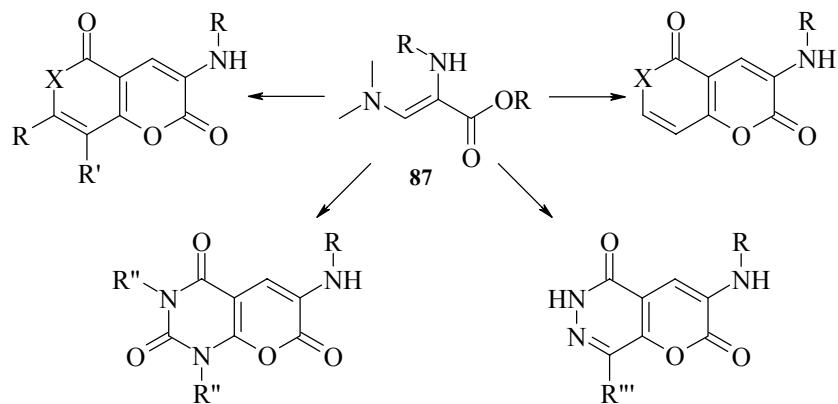
4. Реакции соединений, имеющих скрытую форму 1,3-дикарбонильного соединения. Например, из енаминов типа **84** получены пиранокумарины **85** и пиранохинолоны **86** [44–46] (схема 23). Вместо енаминов можно использовать алcoxси-метиленмалоновые и циануксусные кислоты [47].

*Cхема 23*



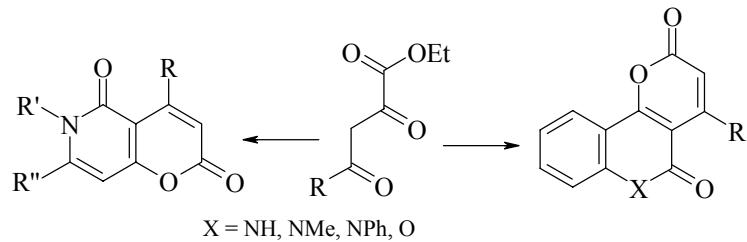
5. Синтезы на основе эфиров 2-ацетиламино-3-диметиламиноакриловой кислоты **87** и ее производных [48–50] (схема 24).

*Cхема 24*



6. Реакции алифатических или алициклических  $\beta$ -дикарбонильных соединений с 1,3-дикарбонильными соединениями гетероциклического ряда [51, 52] (схема 25).

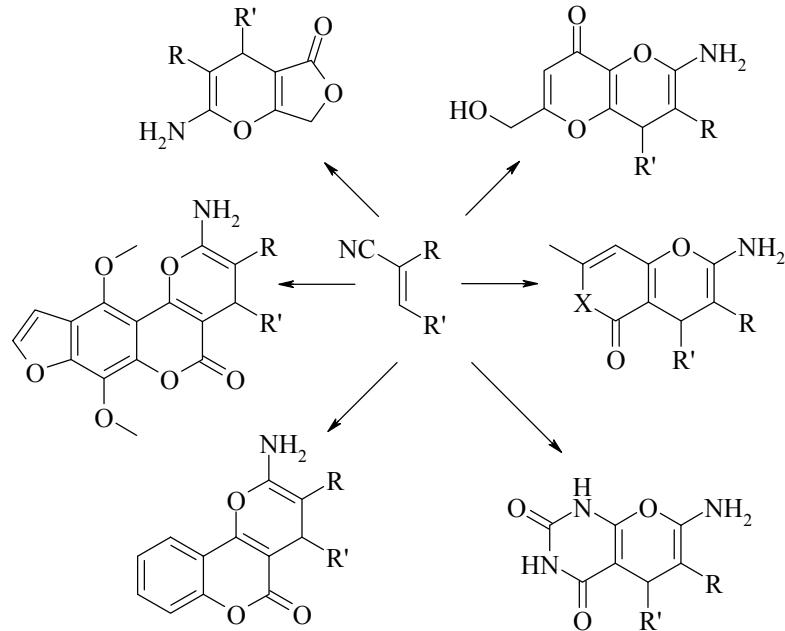
Схема 25



#### Образование 4Н-пиранового фрагмента

Один из наиболее часто цитируемых в литературе способов построения 4Н-пиранового цикла основан на реакциях  $\alpha,\beta$ -непредельных нитрилов и эфиров с 1,3-дикарбонильными соединениями, он позволяет получать 4Н-пираны как с  $\beta$ -енаминотрильной, так и с  $\beta$ -енаминоэфирной функцией [53–60] (схема 26).

Схема 26

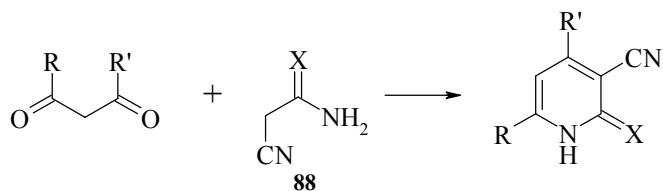


## Образование пиридинового кольца

### a. Синтез производных пиридина

Наиболее широко для получения производных пиридина используют конденсации 1,3-дикарбонильных соединений с 2-циано(тио, селено)ацетамидами **88** [61–63] (схема 27). В реакцию вводят также 1,3-диальдегиды, 1,3-альдегидокетоны и несимметричные 1,3-дикетоны. Реакции цианотиоацетамида **88** ( $X = S$ ) с симметричными 1,3-дикетонами протекают в присутствии основных катализаторов и приводят к 4,6-дизамещенным 3-циано-2(*H*)-пиридинтионам с высокими выходами.

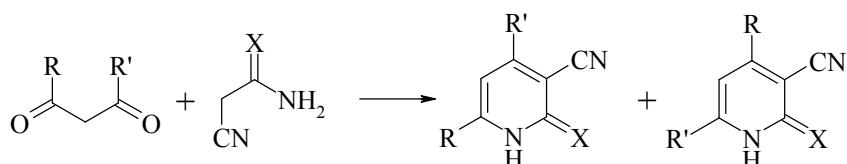
Схема 27



$R = R' = 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{S}, 3\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}, 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}; X = \text{O}, \text{S}, \text{Se}$

Циклизации с участием несимметричных 1,3-дикарбонильных соединений с цианотиоацетамидом в ряде случаев протекают неоднозначно. Ранее было показано, что взаимодействие 2-теноилацетона, 1-(3-пиридил)- и 1-(4-пиридил)-1,3-бутандионов с цианотиоацетамидом приводит к смеси соответствующих 2-(*H*)-пиридинтионов [64–68] (схема 28).

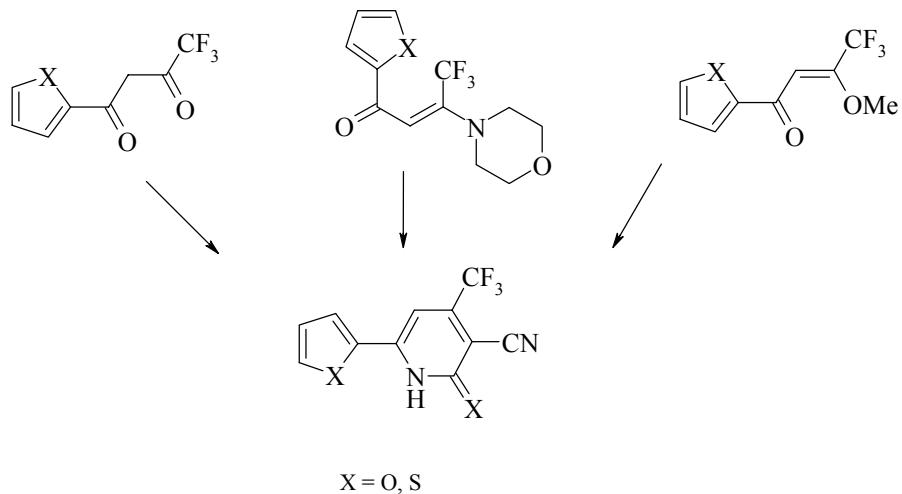
Схема 28



$R = \text{Me}; R' = 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{S}, 3\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}, 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}; X = \text{O}, \text{S}$

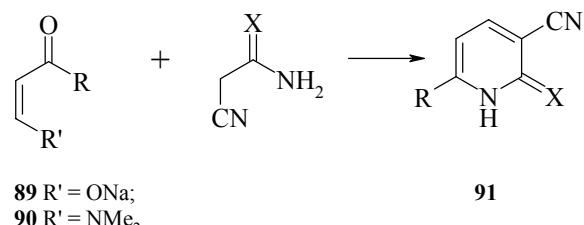
Образование только одного из возможных изомеров возможно, если имеющиеся в молекуле исходного 1,3-дикарбонильного соединения заместители резко отличаются между собой по полярности, электронодонорным либо электроноакцепторным свойствам. Так, например, получены 6-(тиенил-2)-4-трифторметил-2-(*H*)-пиридон и -пиридинтион [69, 70] (схема 29).

Схема 29



Натриевые соли  $\alpha$ -оксиметиленкетонов **89** и соответствующих  $\beta$ -енамино-кетонов **90** региоселективно реагируют с цианоацетамидом и -тиоацетамидом, давая исключительно 6-гетарил-3-циано-2(*1H*)-пиридоны и -тионы **91** [71–75] (схема 30).

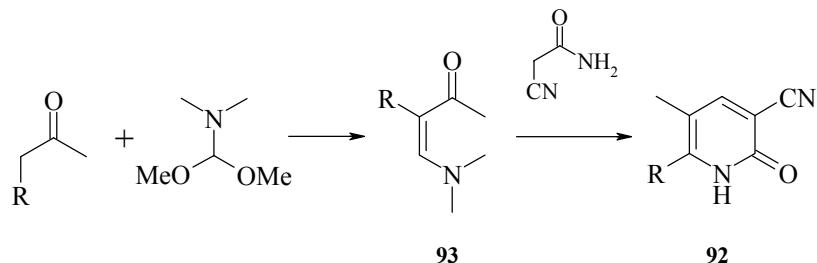
Схема 30



$R = 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{S}, 3\text{-C}_4\text{H}_3\text{S}, 3\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}, 4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}, 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{O}; X = O, S$

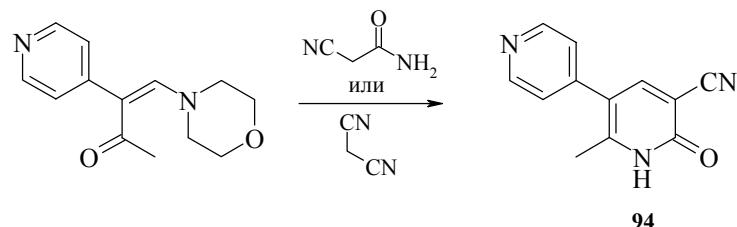
$\beta$ -Енамино-кетоны также могут быть использованы в синтезе 5,6-дизамещенных-3-циано-2(*1H*)-пиридонов. Так, 5-арил(гетарил)-6-метил-3-циано-2(*1H*)-пиридоны **92**, обладающие кардиотонической активностью, получены конденсацией 1-арил(гетарил)-1-ацетил-2-диметиламиноэтиленов **93** с цианоацетамидом (схема 31). Исходные соединения получают взаимодействием  $\beta$ -арилкетонов с диметилацеталем диметилформамида [76].

Схема 31



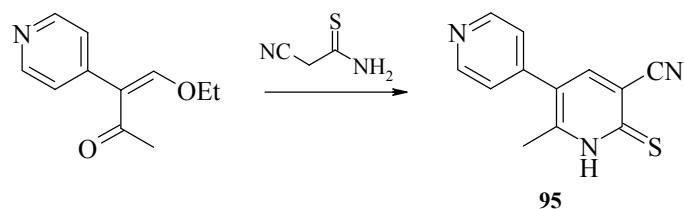
Подобный тип превращений использован в синтезе известного кардиотонического препарата милринона **94** из 4-(морфолино)-3-(4-пиридинил)бутен-2-она и малононитрила либо цианоацетамида в качестве СН-кислотного компонента [77] (схема 32).

Схема 32



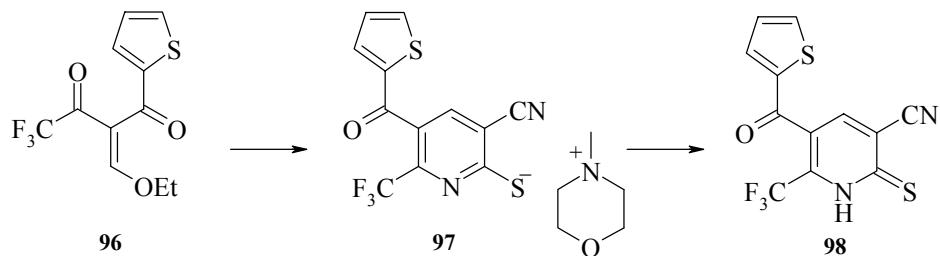
Серусодержащий аналог **95** препарата милринон получен конденсацией 3-(4-пиридинил)-4-этоксибутен-2-она с цианотиоацетамидом [78] (схема 33).

Схема 33



Недавно описана реакция этоксиметилен(теноил)трифторацетона **96** с цианотиоацетамидом в присутствии двойного количества N-метилморфолина, приводящая к 5-(2-теноил)-6-трифторметил-3-цианопиридин-2-тиолату N-метилморфолина **97**, подкислением которого получен тион **98** [79] (схема 34).

Схема 34



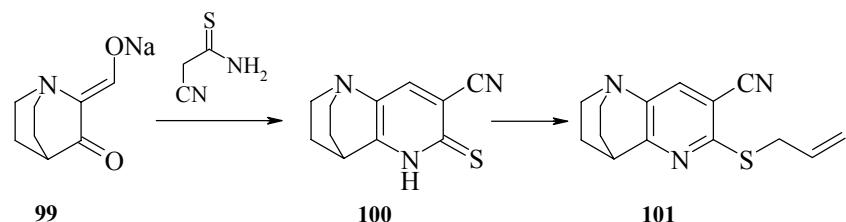
Для получения производных пиридина и 1,4-дигидропиридина широко используют также многочисленные 1,3-дикарбонильные соединения и такие производные циануксусной кислоты, как алкил-, арил-, гетарилметиленцианотиоацетамиды. Синтез других производных пиридинового ряда с участием производных циануксусной кислоты более подробно рассмотрен в обзорах Литвинова В.П. и соавторов [62, 63].

#### *б. Синтезы конденсированных пиридинов*

В основе синтеза конденсированных пиридинов лежат реакции различных гетероциклических карбонильных соединений и их аналогов (эфиров, кетонов, амидов, енаминов) с бифункциональными синтонами. К последним относятся циануксусная кислота и ее производные [63]. При этом в зависимости от расположения карбонильной группы в исходном реагенте открывается путь к синтезу многочисленных бициклических систем [63].

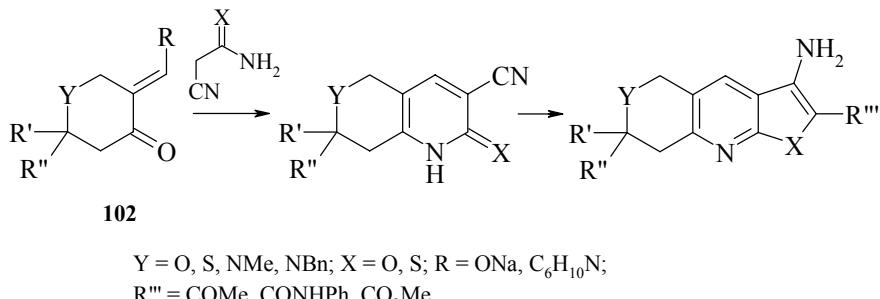
Рассмотрен простой подход к синтезу трициклического тиона **99** и соответствующего аллилтиозамещенного **100**, основанный на реакции натриевой соли 2-формилхинукулидона **101** и цианотиоацетамида, протекающей в мягких условиях при кислотном катализе [80] (схема 35).

Схема 35



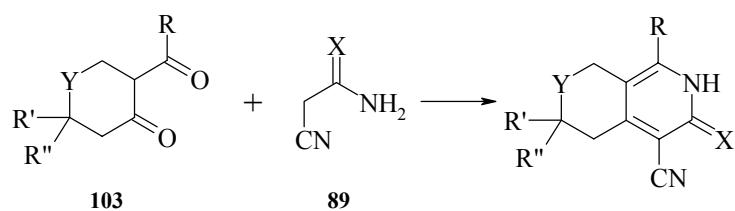
Аналогично в реакции циклизации вступают натриевые соли циклических  $\beta$ -кетоальдегидов и их енамины **102** [62, 63] (схема 36). Как нами установлено, выходы целевых бициклических систем из енаминов выше, чем из натриевых солей  $\beta$ -кетоальдегидов [81].

Схема 36



Взаимодействие циклических дикетонов **103** с цианоацетамидом и цианотиоацетамидом **89** протекает однозначно и приводит к производным 3-оксо(тио)пирано[3,4-*c*]пиридинов, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов, 2,7-нафтиридинов [82–87] (схема 37).

Схема 37

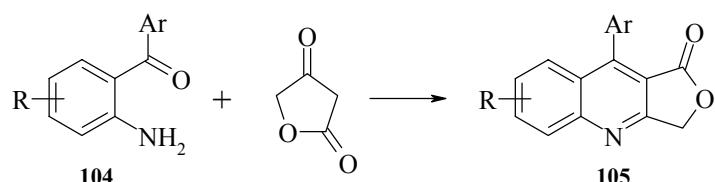


Y = O, S, NMe, NBn; X = O, S; R = Alk, Ar, Het; R' = R'' = Me, H

Наличие вицинальных функциональных групп – меркапто- и нитрильной, меркапто- и ароильной, нитрильной и атома галогена – в образующихся конденсированных пиридинах позволяет использовать последние в синтезе пяти- и шестичленных аннелированных гетероциклов по реакции Торпа–Циглера [72, 88–91].

Хорошие результаты дает конденсация фуран-2,4-диона с аминокетонами **104** (вариант реакции Фридлендера), приводящая к замещенным фуро[3,4-*b*]хинолин-1-онам **105** с выходами от 51% до 90% [92] (схема 38).

Схема 38



R = H, Cl; Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Циклизации  $\beta$ -енаминокарбонильных синтонов гетероциклического ряда с производными циануксусной кислоты можно успешно применить и для синтеза конденсированных пиридинов [93–100] (схемы 39–41).

Схема 39

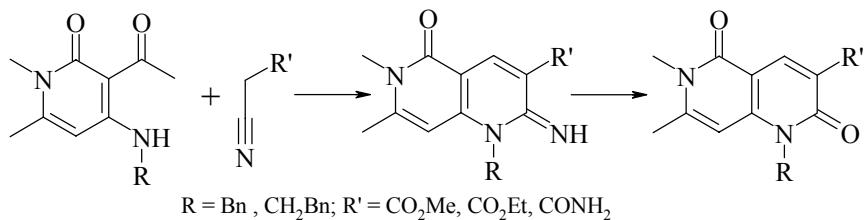


Схема 40

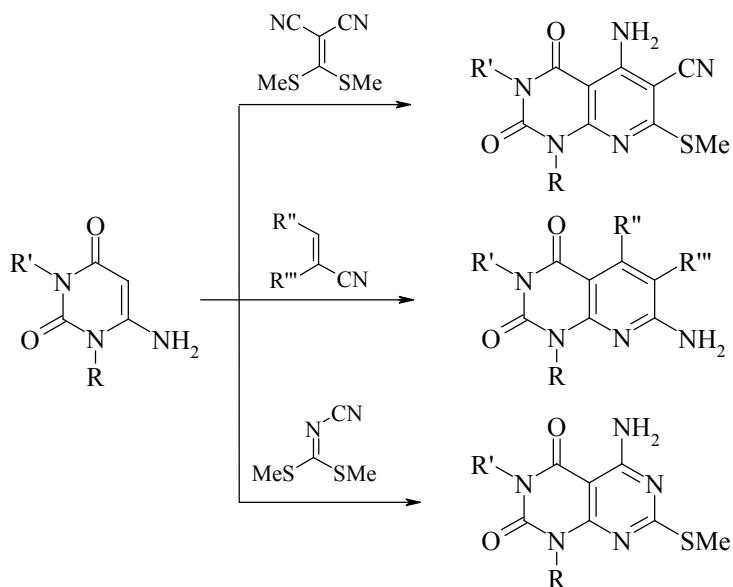
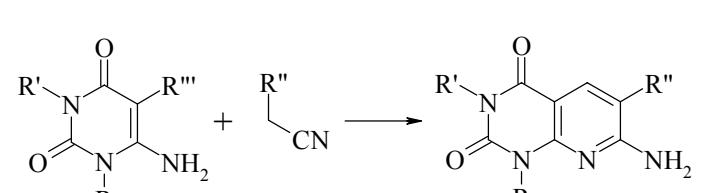
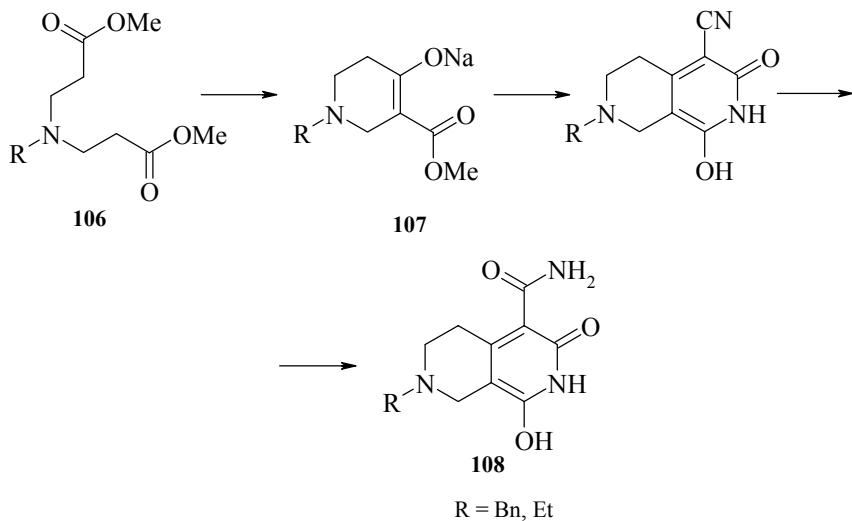


Схема 41



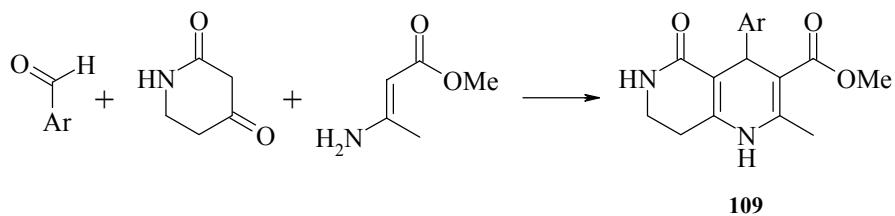
Получаемые с помощью реакции Дикмана эфиры N-алкил-3-метоксикарбонил-4-пиперидона **106** и их натриевые соли **107** использованы в синтезе 7-алкил-1-гидрокси-4-карбамоил-3-оксо-5,6-дигидро-8*H*-2,7-нафтиридинов **108** [98] (схема 42).

Схема 42



Трехкомпонентные реакции в последнее время часто используются в синтезе функционализированных гетероциклов и нашли применение при построении конденсированных пиридинов. Так, трехкомпонентная конденсация ароматических альдегидов с енамином и 1,3-дикетоном (вариант реакции Ганча) приводит к образованию 1,4,5,6,7,8-гексагидро-1,6-нафтиридинов **109**, обладающих кардиотонической активностью [100] (схема 43).

Схема 43

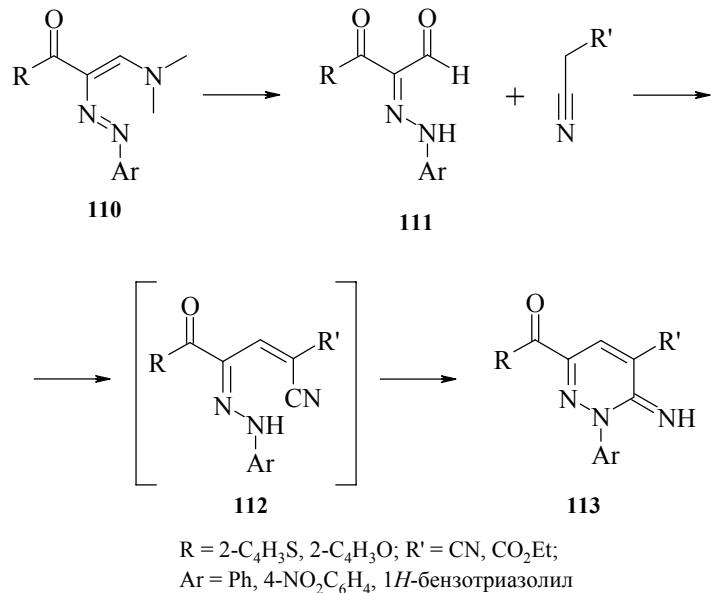


### Образование пиридинового цикла

Синтезы замещенных пиридинов на основе 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда в литературе представлены небольшим количеством

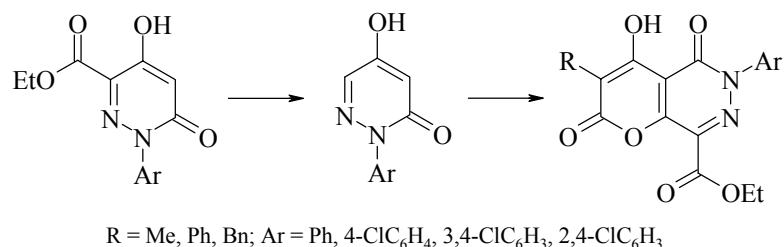
работ. В качестве исходных синтонов используют енаминокетоны **110**, образующие в результате щелочного гидролиза арилгидразонопропанали **111**, циклизация которых с малононитрилом, этилцианоацетатом и диэтилмалонатом через стадию addukta **112** приводит к пиридазинам **113** [101, 102] (схема 44).

Схема 44



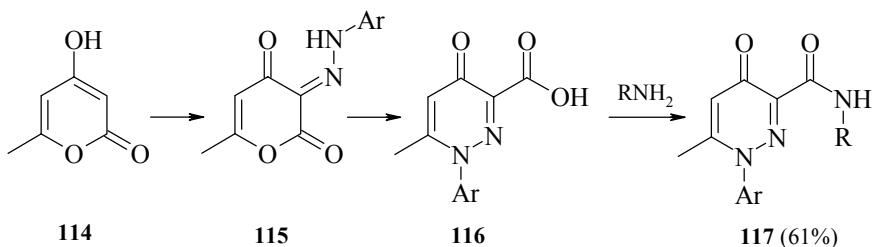
Методы синтеза таких давно известных производных пиридазина, как N-арилпиридазин-3(*H*)-оны, постоянно совершенствуются в связи с открытием в этом ряду соединений с высокой гербицидной активностью [103] (схема 45).

Схема 45



Производные 1-арил-3-карбокси-6-метилпиридазин-4-она **116** можно синтезировать в результате рециклизации арилгидразонов **115**, полученных сочетанием солей diazonия с 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пироном **114** в пиридине. Последующий аминолиз приводит к карбоксамидам **117** [104] (схема 46).

Схема 46



Из-за ограниченности объема монографии методы синтеза производных других азинов и карбоциклов с использованием 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда будут рассмотрены в последующих обзорах.

### Благодарность

Авторы выражают глубокую признательность проф. Карцеву В.Г. (InterBioScreen) за оказанную помощь в составлении данного обзора и предоставление данных по биологической активности [1].

### Литература

1. Daylight Chemical Information Systems, WDI 001 & WDA Database Version 4.73, 2000. Los Altos, CA, USA. <http://www.daylight.com>.
2. Terrett N.K., Gardner M., Gordon D.W., et al., *Eur. Chem. J.* **1997** 3 1917.
3. Rishton G.M., *Drug Discovery Today* **1997** 2 382.
4. Linusson A., Gottfries J., Lindgren F., Wold S., *J. Med. Chem.* **2000** 43 1320.
5. Bisagni E., Civier A., Marquet J.-P., *J. Heterocycl. Chem.* **1975** 12 461.
6. Glombik H., Tochtermann, *Chem. Ber.* **1983** 116 3366.
7. Risitano F., Grassi G., Foti F., Bilardo C., *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 (20) 3503.
8. Saalfrank R.W., Gündel J., Rossmann G., et al., *Chem. Ber.* **1990** 123 1175.
9. Cabares J., Mavongou-Gomes L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987** 339.
10. Brahmbhatt D.L., Hirani B.R., Pandya S.U., Pandya U.R., *Indian J. Org. Chem., Sect. B* **2000** 39 (3) 233.
11. Kobayashi K., Tanaka H., Tanaka K., et al., *Synth. Commun.* **2000** 30 (23) 4277.
12. Junek H., *Monatsh. Chem.* **1965** 96 (5) 1421.
13. Junek H., Algner H., *Chem. Ber.* **1973** 105 (3) 914.
14. Коваленко С.Н., Дисс. д-ра хим. наук, Харьков: Укр. фарм. академия, 1993.
15. Ram V.J., Goel A., Shukla P.K., Kapil A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997** 7 (24) 3101.
16. Kim B.S., Kim K., *J. Org. Chem.* **2000** 65 (12) 3690.
17. Hirota K., Shirahashi M., Senda S., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 717.
18. Menozzi G., Mosti L., Schenone P., *J. Heterocycl. Chem.* **1984** 21 1437.

19. Chiodini L., Di Ciommo M., Merlin L., *J. Heterocycl. Chem.* **1981** 18 23.
20. Gerlin S., Chantegrel B., Deshayees C., *J. Heterocycl. Chem.* **1982** 19 989.
21. Brunelli C., Fravolini A., Grandolini G., Tiralti M.C., *J. Heterocycl. Chem.* **1980** 17 121.
22. Bravo P., Dilido D., Resnati G., *Tetrahedron* **1994** 50 (29) 8827.
23. Devi N.A., Singh L.W., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** 35 (5) 478.
24. Rao K.A., Gadre J.N., Pednekar S., *Indian J. Chem., Sect. B* **1997** 36 (5) 410.
25. Marcus E., Chan J.K., Hugles J.L., *J. Chem. Eng. Data* **1967** 12 151.
26. Bae S.W.-H., Kim K., Park Y.J., *Heterocycles* **2000** 53 (1) 159.
27. Moffett R.B., *J. Org. Chem.* **1970** 35 (11) 3596.
28. Saint-Ruf G., De A., Brunskill J.S.A., Jeffrey H., *J. Heterocycl. Chem.* **1980** 17 (1) 81.
29. Korytnuk W., Ahrens H., *J. Heterocycl. Chem.* **1970** 7 (5) 1013.
30. Ahluwalia V.K., Dudeia S., Sahay R., Kumar, *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** 35 (12) 1319.
31. Wolfbeis O.S., Ziegler E., *Z. Naturforsch. B, Chem. Sci.* **1976** 31 (4) 514.
32. Bellassoued-Fargeau M.-C., Graffe B., Sacquet M.-C., Maite P., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** 22 (3) 713.
33. Kniezinger A., Wolfbeis O.S., *J. Heterocycl. Chem.* **1980** 17 (25) 225.
34. Escudero S., Perez D., Guitain E., Castedo L., *J. Org. Chem.* **1997** 62 (10) 3028.
35. Ahluwalia V.K., Garg V.K., Dahiya A., Alauddin M.D., *Indian J. Chem., Sect. B* **1995** 34 (1) 51.
36. Wipfler H., Ziegler E., Wolfbeis O.S., *Z. Naturforsch. B* **1978** 33 (9) 1016.
37. Ziegler E., Junek H., Herzog U., *Monatsh. Chem.* **1971** 102 (5) 1626.
38. Hormi O.E.O., Paakkanen A.M., *J. Org. Chem.* **1987** 52 5275.
39. Money T., Comer F.W., Webster G.R.B., et al., *Tetrahedron* **1967** 23 3435.
40. Money T., *Chem. Rev.* **1970** 70 553.
41. Douglas J.L., Money T., *Tetrahedron* **1967** 23 3545.
42. Wachter M.P., Harris T.M., *Tetrahedron* **1970** 26 1685.
43. Ziegler E., Junek H., Nölken, *Monatsh. Chem.* **1958** 89 678.
44. Kappe T., Baxevanidis G., Ziegler E., *Monatsh. Chem.* **1971** 102 (5) 1392.
45. Kappe T., Mayer C., *Synthesis* **1981** (7) 524.
46. Habib N.S., Kappe T., *Monatsh. Chem.* **1984** 11 (5) 1459.
47. Kepe V., Kovcevar M., Polanc S., *Heterocycles* **1995** 41 (6) 1299.
48. Kralj L., Hvata A., Svete J., et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1997** 34 (1) 247.
49. Toplak R., Svete J., Stanovnik B., Grdadolnik S.G., *J. Heterocycl. Chem.* **1999** 36 (1) 225.
50. Kmetic M., Stanovnik B., Tisler M., Kappe T., *Heterocycles* **1993** 35 (2) 1331.
51. Wolfbeis O.S., *Monatsh. Chem.* **1982** 113 (3) 365.
52. Toche R.B., Jachak M.N., Sabnis R.W., et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1999** 36 (2) 467.
53. Piao M.-Z., Imafuku K., *Tetrahedron Lett.* **1997** 38 (30) 5301.
54. Mekheimer R.A., Mohamed N.H., Sadek K.U., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997** 70 1625.
55. Shaker R.M., *Pharmazie* **1996** 51 148.
56. Шаранин Ю.А., Сухаревская Л.Ю., Шелякин В.В., *ЖОрХ* **1998** 34 (4) 586.

57. Yakout E.M.A., Ibrahim N.M., Ghoneem K.M., Mahran M.R.H., *J. Chem. Res. Synop.* **1999** 11 652.
58. Abdel Hafiz I.S., Hussein A.M., Mahmoud V.F.R., *Z. Naturforsch. B, Chem. Sci.* **1999** 54 (12) 1568.
59. Nazarino M., Segura J.L., Scoane C., et al., *Liebigs Ann. Chem.* **1991** (6) 827.
60. Шаранин Ю.А., Клокол Г.В., *ЖОрХ* **1984** 20 (11) 2448.
61. Wallenfels K., Schuly H., *Chem. Ber.* **1959** 621 (1) 215.
62. Литвинов В.П., Кривокольско С.Г., Дяченко В.Д., *ХГС* **1999** (5) 579.
63. Литвинов В.П., *Успехи химии* **1999** 68 (9) 817.
64. Schmidt U., Gieseimann G., *Chem. Ber.* **1960** 93 (8) 1590.
65. Wagner G., Vieweg H., Lisiner S., *Pharmazie* **1990** 45 102.
66. Vieweg H., Hanfeld V., Lisiner S., Wagner G., *Pharmazie* **1989** 44 (9) 639.
67. Hanfeld V., Lisiner S., Wagner G., *Pharmazie* **1988** 43 (11) 762.
68. Wallenfels K., Schuly H., *Liebigs Ann. Chem.* **1959** 621 (1) 215.
69. Шестопалов А.М., Родиновская Л.А., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., *ЖОХ* **1988** 58 840.
70. Шестопалов А.М., Мортиков В.Ю., Шаранин Ю.А. и др., *ЖОХ* **1985** 55 1656.
71. Родиновская Л.А., Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., Литвинов В.П., *ХГС* **1988** 805.
72. Моряшова С.И., Саламандра Л.К., Федоров А.Е. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1998** 2 365.
73. Al-Omran, Al-Awadhi N., Abdel-Khalik M.M., et al., *J. Chem. Res. Synop.* **1997** 3 84.
74. Litvinov V.P., Apyanova Y.E., Sharanin Ya.A., et al., *Sulfur Lett.* **1985** 3 107.
75. Hahen V., Ramler V., Reck A., et al., *Pharmazie* **1989** 44 809.
76. Moragues M.J., Spickett R.G.W., Soto J.P., Vega Noverola A., Span. ES 537 426, 1985; *Chem. Abstr.* **1986** 105 22661.
77. Hardmann G.E. (Sandoz Ltd.), Ger. Offen 2 051 013, 1971; *Chem. Abstr.* **1972** 76 113242.
78. Hardtmann G.E. (Sandoz-Wander Inc.), U.S. 3 717 645, 1973; *Chem. Abstr.* **1973** 78 136080.
79. Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П., *ХГС* **2000** (12) 1667.
80. Шестопалов А.М., Нестеров В.Н., Шаранин Ю.А., *ХГС* **1989** (4) 557.
81. Шелякин В.В., Лозинский М.О., *ХГС* **2000** (4) 567.
82. Mosti L., Schenone P., Del Mar Mahiqyes M., et al., *Farmaco Ed. Sci.* **1994** 49 (9) 559.
83. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Литвинов В.П., *Успехи химии* **1998** 67 (5) 442.
84. Литвинов В.П., *Успехи химии* **2003** 72 (1) 75.
85. Пароникян Е.Г., Сирақанян С.Н., Григорян Г.Х., Норавян А.С., *Арм. хим. журн.* **1989** 42 505.
86. Лозинский М.О., Чернега А.Н., Шелякин В.В., *ЖОрХ* **2002** 38 1718.
87. Пароникян Е.Г., Сирақян С.Н., Линдеман С.В. и др., *ХГС* **1989** (8) 1137.
88. Пилосян С.Г., Дабаева В.В., Норавян А.С., *Арм. хим. журн.* **1991** 44 481.
89. Elgemeie G.E.H., Hussaine B.A.W., *Tetrahedron* **1994** 50 199.
90. Litvinov V.P., Rodinovskaya L.A., Sharanin Ya.A., Shestopalov A.M., *Sulfur Reports* **1992** 13 (1) 1.

91. Родиновская Л.А., Шестопалов А.М., *Изв. АН, Сер. хим.* **2000** (2) 347.
92. Schmidt D.-G., Seemuth P.D., Zimmer H., *J. Org. Chem.* **1983** 48 (11) 1914.
93. Dunn A.D., Norrie R., *J. Prakt. Chem.* **1992** 334 (6) 483.
94. Hitotsuyanagi Y., Kobayashi M., Fukuyo M., et al., *Tetrahedron Lett.* **1997** 38 (48) 8295.
95. Оганисян А.С., Норавян А.С., Григорян М.З., Оганисян А.С., *XГС* **1999** (9) 1239.
96. Ivanov I.C., Stoyanov E.V., Stoyanova-Denkova P., Dimitrov V.S., *Liebigs Ann. Chem.* **1997** (8) 1777.
97. Heber D., Stoyanov E.V., *J. Heterocycl. Chem.* **2000** 37 (4) 871.
98. Пароникян Е.Г., Сираканян С.Н., Норавян А.С. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1996** 30 (6) 13.
99. Gogoi M., Bhuyan P., Sandhu J.S., Baruah J.N., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984** (23) 1549.
100. Sainani J.B., Shah A.C., Arya V.P., *Indian J. Chem., Sect. B* **1995** 34 (1) 17.
101. Al-Omran F., Khalik M.M.A., Abou-Elkhair A., Elnagdi M.H., *Synthesis* **1997** (1) 91.
102. Elnadi M.H., Negm A.M., Sadek K.U., *Synlett* **1994** 27.
103. Connor D.T., Sorenson R.I., Tinney F.J., et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1982** 19 1185.
104. Wiley R.H., Jarboe C.H., *J. Am. Chem. Soc.* **1956** 78 (2) 624.

# Методы синтеза и химическое поведение 4,5-дизамещенных 2,3-дигидрофуран-2,3-дионов

Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю.

Пермский государственный университет  
614600, Пермь, ул. Букирева, 15

Разработка методов синтеза замещенных 2,3-дигидрофуран-2,3-дионов (ФД) и исследование их химических превращений начались в 1967 г. после публикации работы Циглера Э. [1], в которой описывался синтез 4-бензоил-5-фенил-ФД **1** взаимодействием дibenзоилметана с оксалилхлоридом. С этого момента началось интенсивное развитие химии замещенных ФД [2], продолжающееся и по настоящее время. Как показали исследования, химические превращения фурандионов существенным образом зависят от наличия и характера заместителей в гетероцикле. В настоящем обзоре рассматриваются методы синтеза и химические превращения ФД, содержащих как в положении 4, так и в положении 5 цикла два отличных от атома водорода заместителя.

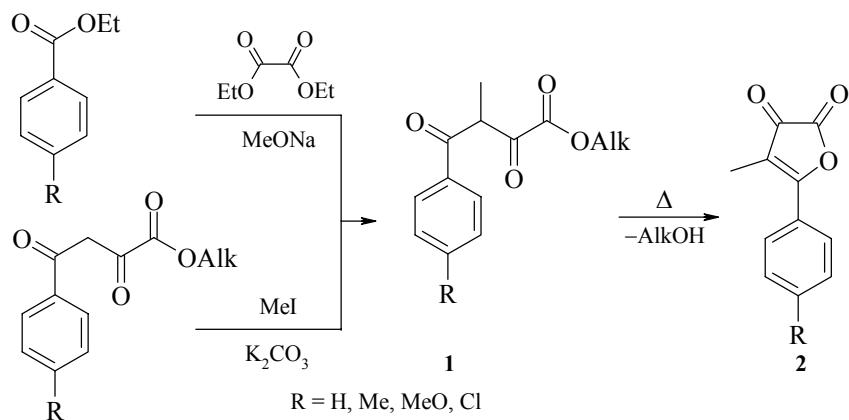
## 1. Методы синтеза 4,5-дизамещенных 2,3-дигидрофуран-2,3-дионов

### 1.1 Циклизация производных 2,4-диоксобутановых кислот

Существующие методы синтеза замещенных ФД неравноценны. Некоторые из них являются препаративными, другие же представляют скорее теоретический интерес и на практике не используются.

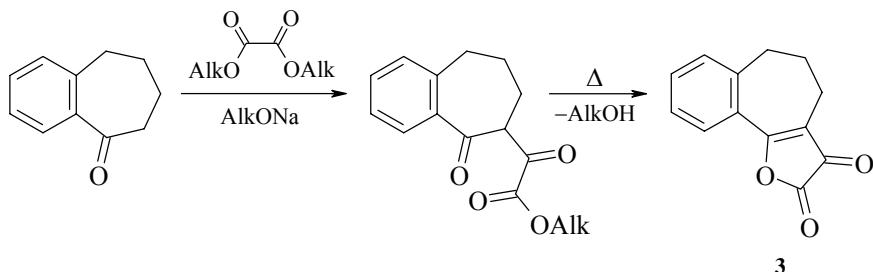
Эфиры 3-метилароилпироноградных кислот **1**, полученные конденсацией арилэтилкетонов с диэтилоксалатом [3] или метилированием эфиров ароилпироноградных кислот [4], при нагревании циклизуются в 5-арил-4-метил-ФД **2** [3, 4] (схема 1).

Схема 1



Алкиловые эфиры 2-оксобензо[*c*]циклогептан-1-глиоксиловой кислоты, получаемые конденсацией бензо[*c*]циклогептан-2-она с диалкилоксалатами, также при нагревании циклизуются в бензо[3,4]циклогепта[1,2-*b*]фуран-2,3-дион **3** [5] (схема 2).

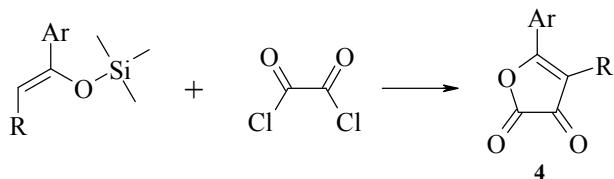
Схема 2



### 1.2 Взаимодействие триметилсилильных эфиров енолов метилкетонов с оксалихлоридом

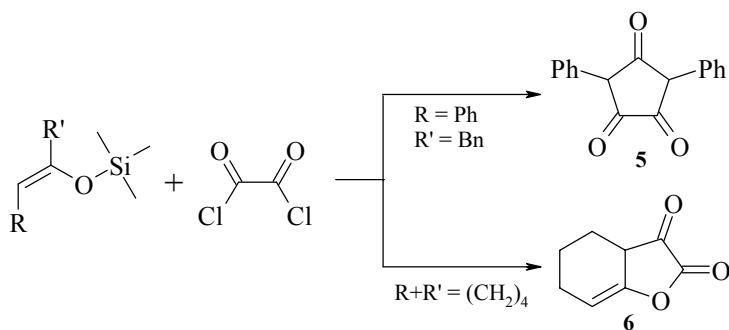
Удобным методом синтеза замещенных ФД **4** является реакция триметилсилильных эфиров енолов метилкетонов с оксалихлоридом (OX) [6–9] (схема 3), выходы хорошие.

Схема 3



Введение некоторых заместителей в эфир енола изменяет направление реакции, приводя к иным, нежели искомые замещенные ФД **4**, продуктам **5**, **6** [9] (схема 4).

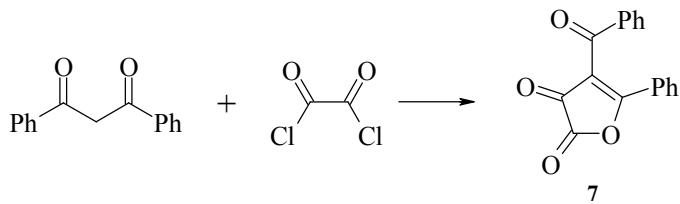
Схема 4



**1.3 Взаимодействие  $\beta$ -дикетонов и производных  $\beta$ -оксокарбоновых кислот с оксалилхлоридом**

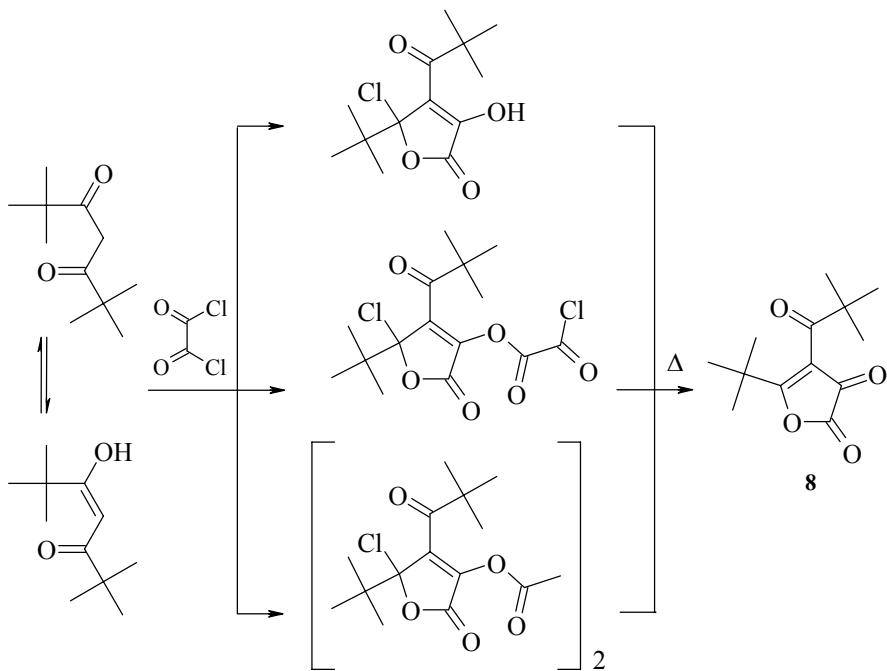
К числу таких методов относится и первый синтез 4,5-дизамещенных ФД, описанный Циглером Э. При взаимодействии дibenзоилметана и небольшого избытка оксалилхлорида образуется ФД 7 [1] (схема 5).

Схема 5



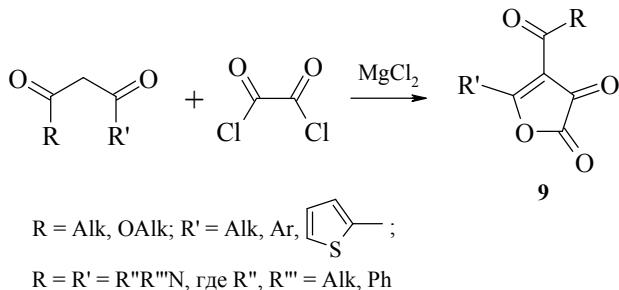
Взаимодействие дипивалоилметана с ОХ приводит к смеси дигидрофуран-2-онов, которые при нагревании превращаются в 5-(*трет*-бутил)-4-пивалоил-ФД 8 [11] (схема 6).

Схема 6



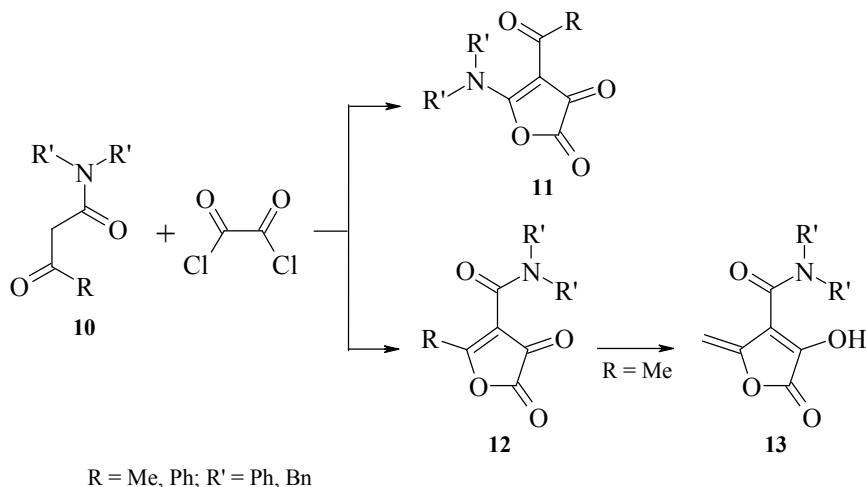
$\beta$ -Дикетоны и эфиры  $\beta$ -оксокарбоновых кислот реагируют с оксалилхлоридом в присутствии хлорида магния с образованием соответствующих ФД 9 [12, 13]. Аналогично реагируют тетразамещенные амиды малоновой кислоты [12] (схема 7).

Схема 7



$N,N$ -Дизамещенные амиды  $\beta$ -оксокислот 10 в реакции с оксалилхлоридом образуют смесь двух замещенных ФД 11 и 12 [12], причем 5-метилзамещенный ФД 12 нестабилен и изомеризуется в соответствующий 2,5-дигидрофуран-2-он 13 (схема 8).

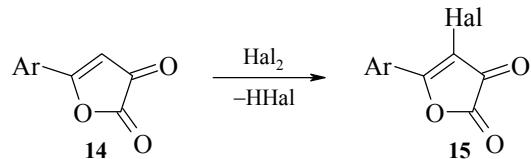
Схема 8



#### 1.4 Введение заместителя в молекулу 2,3-дигидрофуран-2,3-диона

Галогенированием 5-арил-ФД 14 в среде инертного растворителя получены 5-арил-4-бром- и 5-арил-4-хлор-ФД 15 [14] (схема 9).

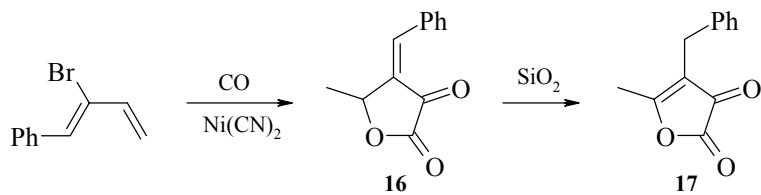
Схема 9



### 1.5 Перегруппировки, приводящие к 2,3-дигидрофуран-2,3-дионам

При катализитическом карбонилировании 2-бром-1-фенил-1,3-бутадиена образуется 4-бензилиден-5-метилтетрагидрофуран-2,3-дион **16**, изомеризующийся в 4-бензил-5-метил-ФД **17** [15] (схема 10).

Схема 10

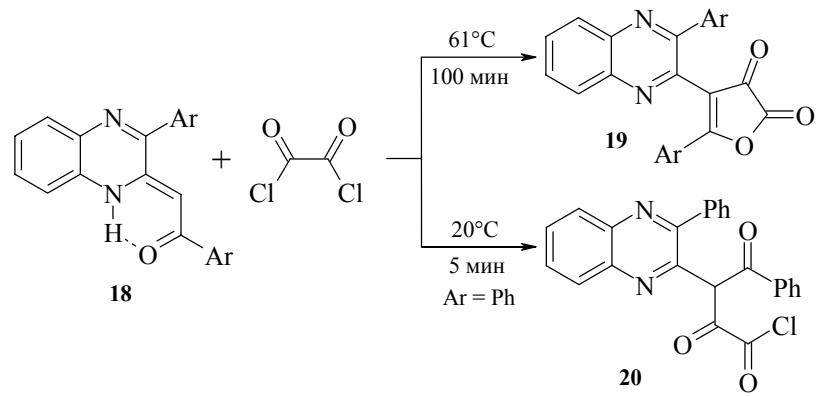


Взаимодействием 4-бензоил-5-фенил-ФД **1** с изоцианатами, сульфиниламинаами и кетениминами получены 4-[ $\alpha$ -(арилимино)бензил]-5-фенил-ФД [13, 16–18]. Реакция с карбодиимидом протекает либо аналогично предыдущим как [4+2]циклоприсоединение, либо как [2+2]циклоприсоединение по бензоильной группе [17]. Подробно эти реакции рассмотрены в разделе 3.3.

### 1.6 Взаимодействие енаминокетонов с оксалилхлоридом

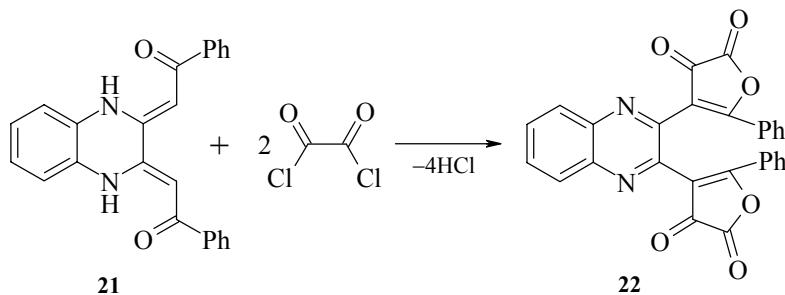
Реакцией фенацилиденхиноксалинов **18** с ОХ получены 5-арил-4-(3-арил-2-хиноноксалинил)-ФД **19**; в мягких условиях выделен промежуточный хлорангидрид **20** [10] (схема 11).

Схема 11



Взаимодействие *bis*-(фенацилиден)хиноксалина **21** с ОХ привело к образованию 2,3-бис(2-фенил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-3-фурил)хиноксалина **22** (схема 12).

Схема 12



## 2. Физико-химические характеристики 4,5-дизамещенных ФД

По данным РСА гетероцикл в молекуле 4-метоксикарбонил-5-(*n*-хлорфенил)-ФД [12] плоский (значения длин связей и валентных углов см. на рис. 1).

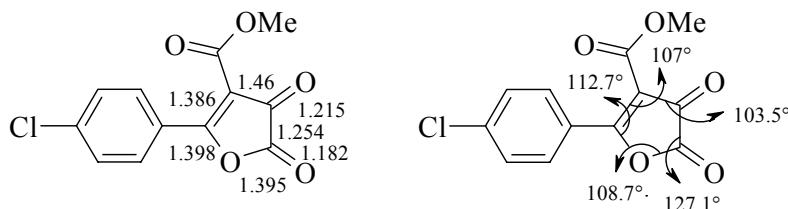


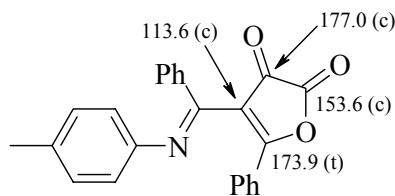
Рис. 1. Длины связей ( $\text{\AA}$ ) и валентные углы (град.) в фурандионовом фрагменте 4-метоксикарбонил-5-(*n*-хлорфенил)-2,3-дигидрофуран-2,3-диона

В ИК спектрах 4,5-дизамещенных ФД полоса валентных колебаний лактонного карбонила находится в более высокочастотной области ( $\nu_{\text{с=о}} = 1780\text{--}1845 \text{ cm}^{-1}$ ), чем полоса кетонного карбонила ( $\nu_{\text{с=о}} = 1710\text{--}1735 \text{ cm}^{-1}$ ), причем положение последней существенно зависит от заместителя у атома C(4) [4, 6, 7, 11, 12, 15–18].

В масс-спектрах 4,5-дизамещенных ФД, как правило, имеется пик молекулярного иона [12, 14, 15, 17], а основное направление его фрагментации – выброс молекулы CO [12, 14, 17] с образованием ион радикала ацилкетена  $[\text{RCOC(R')=C=O}]^+$ .

В УФ спектрах 5-арил-4-галоген-ФД **15** длинноволновый максимум находится в области 370–405 нм ( $\lg \epsilon = 2.69\text{--}3.80$ ), причем введение галогена вызывает батохромное смещение на 5–20 нм относительно незамещенных аналогов [14].

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  4,5-дизамещенных ФД в слабом поле наблюдаются сигналы атомов углерода C(5), C(2) и C(3) [4, 11, 12, 18] (рис. 2).



**Рис. 2.** Химические сдвиги в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  4-[ $\alpha$ -(*n*-толилимино)бензил]-5-фенил-ФД

### 3. Химические свойства 4,5-дизамещенных 2,3-дигидрофуран-2,3-дионов

4,5-Дизамещенные ФД, являясь полифункциональными реагентами, представляют значительный интерес для органической химии. Для них характерны реакции дегидратации под действием мононуклеофилов, протекающие в мягких условиях ( $20^\circ\text{C}$ ). При температуре выше  $80^\circ\text{C}$  4,5-дизамещенные ФД элиминируют CO, превращаясь в реакционноспособные ацилкетены [2].

Характер превращения ФД в значительной степени определяется природой реагента. В присутствии сильных нуклеофилов генерирование ацилкетенов становится невозможным, а использование слабых нуклеофилов или реагентов, лишенных нуклеофильных свойств, позволяет вводить их в реакцию с ацилкетенами, генерируемыми при термоловизе 4,5-дизамещенных ФД.

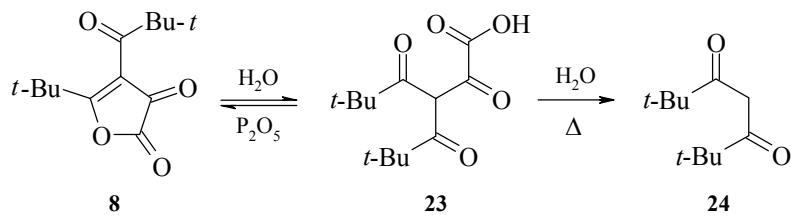
#### 3.1 Реакции с мононуклеофилами

Нуклеофильные реакции начинаются с атаки атомов C(2) или C(5) фурандионового цикла, которая в первом случае сопровождается раскрытием кольца и образованием продуктов, существующих в виде линейных либо кольчатых изомеров, а во втором – происходит присоединение по еноновой системе ФД.

##### 3.1.1 Реакции с водой и спиртами

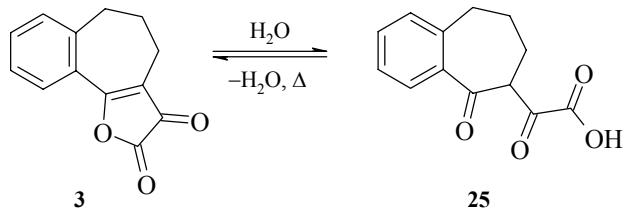
5-(*tert*-Бутил)-4-пивалоил-ФД **8** реагирует с водой, превращаясь в 5,5-диметил-3-пивалоил-2,4-диоксогексановую кислоту **23** [11], которая циклизуется обратно под действием  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Глубокий гидролиз приводит к дипивалоилметану **24** (схема 13).

*Схема 13*



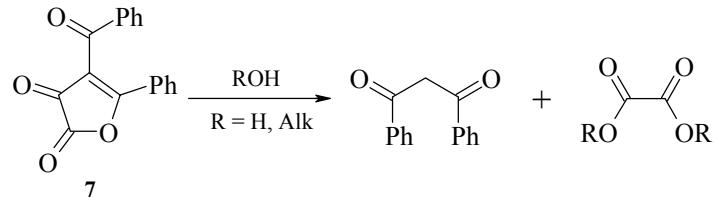
Бензо[3,4]циклогепта[2,1-*b*]фуран-2,3-дион **3** также реагирует с водой до соответствующей кислоты **25** [5], циклизующейся при нагревании в исходный ФД (схема 14).

*Схема 14*



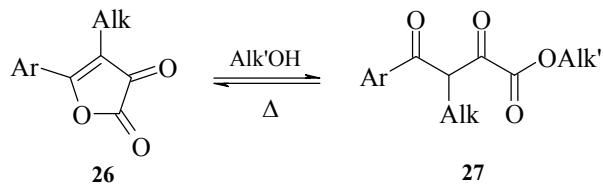
Взаимодействие 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** с водой и спиртами сопровождается раскрытием гетероцикла по связям O(1)–C(2) и C(3)–C(4) [21] (схема 15).

*Схема 15*



Спирты раскрывают цикл 4-алкил-5-арил-ФД **26** с образованием эфиров 3-алкилароилпировиноградных кислот **27** [22], циклизующихся обратно при нагревании (схема 16).

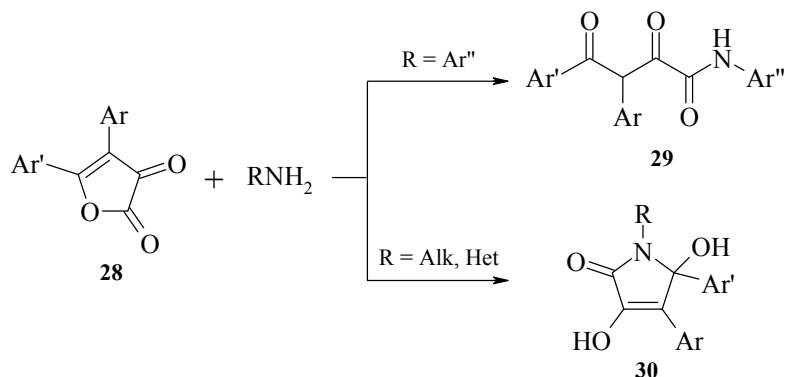
*Схема 16*



### 3.1.2 Взаимодействие с аминами

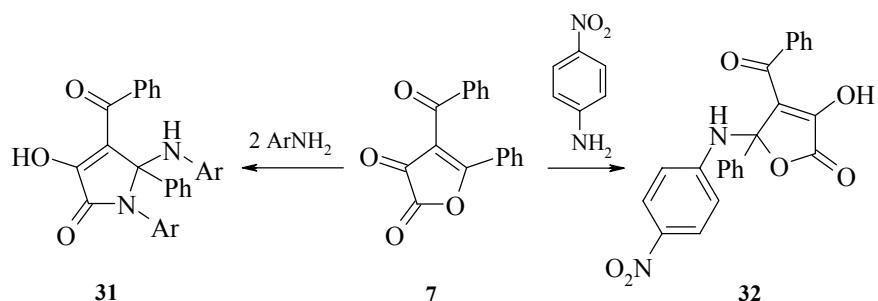
Арил-, алкил- и гетериламины раскрывают цикл 4,5-диарил-ФД **28** с образованием амидов диоксобутановых кислот в линейной **29** или кольчатой **30** форме [7–9, 23] (схема 17).

### *Схема 17*



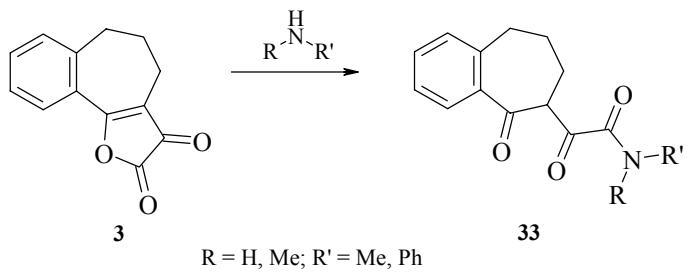
4-Бензоил-5-фенил-ФД 7 реагирует с анилином или *n*-толуидином с образованием продукта 31 состава 1 : 2, а с *n*-нитроанилином – продукта присоединения по С(5) 32 [24, 25] (схема 18).

*Sхема 18*



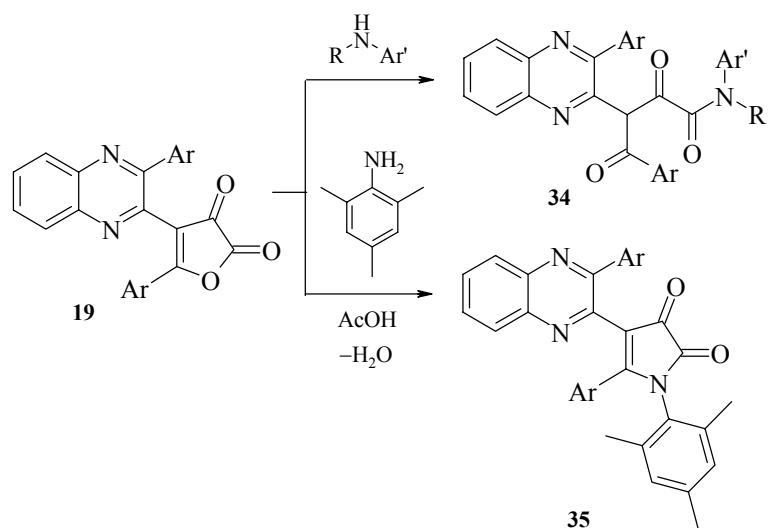
Анилин и диметиламин легко раскрывают цикл бензоциклогепта[1,2-*b*]фуран-2,3-диона **3**, давая амиды 1-оксобензоциклогептан-2-глиоксиловой кислоты **33** [5] (схема 19).

*Схема 19*



5-Арил-4-хиноксалинил-ФД **19** взаимодействуют с анилинами при 20°C с образованием 2-арил-3-[арилоксамоил(ароил)метил]хиноксалинов **34**, а с мезитиламином при кипячении в уксусной кислоте дают 5-арил-1-мезитил-4-хиноксалинил-2,3-дигидро-2,3-пирролдины **35**; структура фенилзамещенного подтверждена PCA [61] (схема 20).

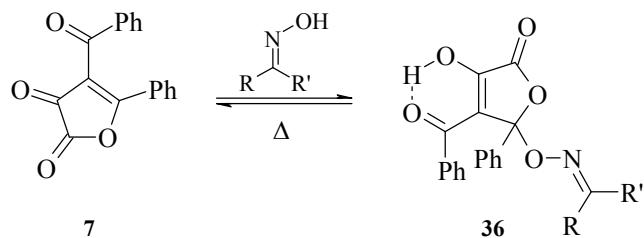
*Схема 20*



### 3.1.3 Взаимодействие с оксимами

Оксими обратимо присоединяются по положению 5 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** с образованием соединений **36** [26] (схема 21).

*Схема 21*



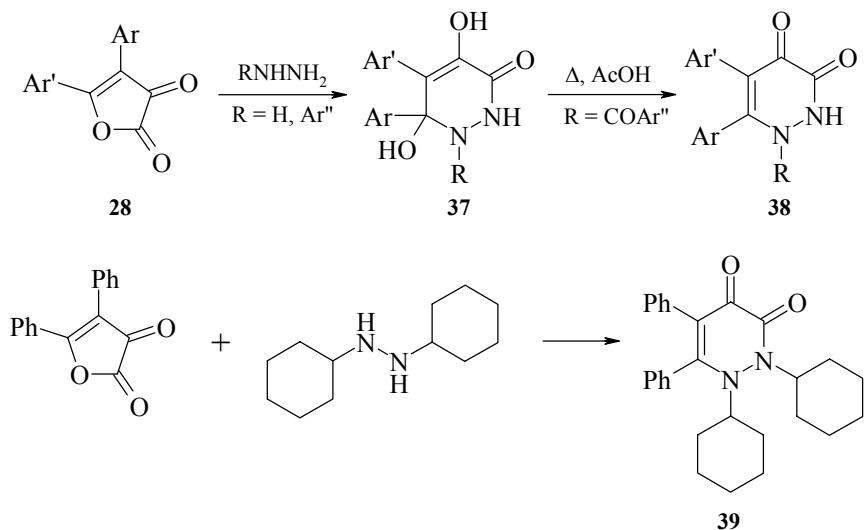
### 3.2 Взаимодействие с бинуклеофилами

Взаимодействие 4,5-дизамещенных ФД с бинуклеофилами представляет собой удобный метод получения разнообразных гетероциклических систем.

### 3.2.1 Взаимодействие с гидразинами и гидразонами

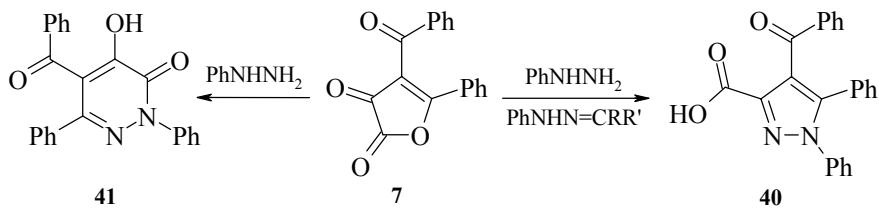
4,5-Диарил-ФД **28** реагируют с гидразином и арилгидразинами с образованием шестичленных циклических изомеров гидразидов 3,4-диарил-2,4-диоксобутановых кислот – 5,6-диарил-4,6-дигидрокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазин-3-онов **37** [7, 9], которые дегидратируются при кипячении в уксусной кислоте до соответствующих дигидропиридазинонов **38**. Взаимодействие 4,5-дифенил-ФД с 1,2-дициклогексилгидразином приводит к продукту дегидратации – замещенному пиридазиндиону **39** [7, 9] (схема 22).

Схема 22



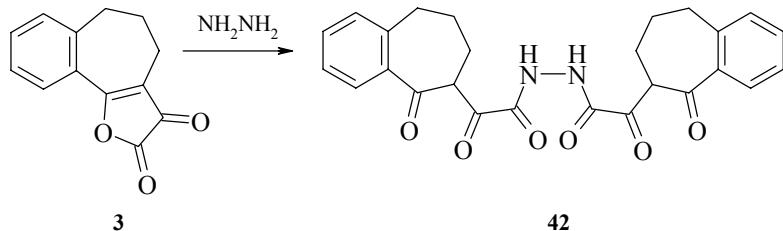
Реакция фенилгидразина и фенигидразона формальдегида с 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** приводит к замещенным пиразолкарбоновым кислотам **40**; в первом случае в качестве миорного продукта образуется 5-бензоил-2,6-дифенил-4-гидроксипиридазин-3-он **41** [27] (схема 23).

Схема 23



Бензоциклогепта[1,2-*b*]фуран-2,3-дион **3** взаимодействует с гидразингидратом с образованием соответствующего диацилгидразина **42** [5] (схема 24).

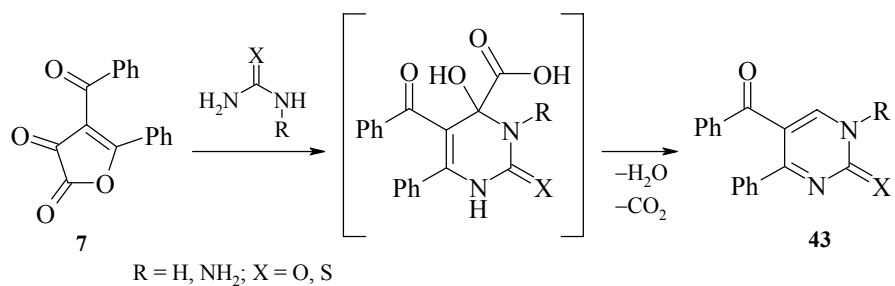
Схема 24



### 3.2.2 Взаимодействие с семикарбазидами и мочевинами

Реакции семи- и тиосемикарбазидов, мочевин и тиомочевин с 4-бензоил-5-фенил-ФД 7 протекают с образованием замещенных пиримидинов **43** [28, 29] (схема 25).

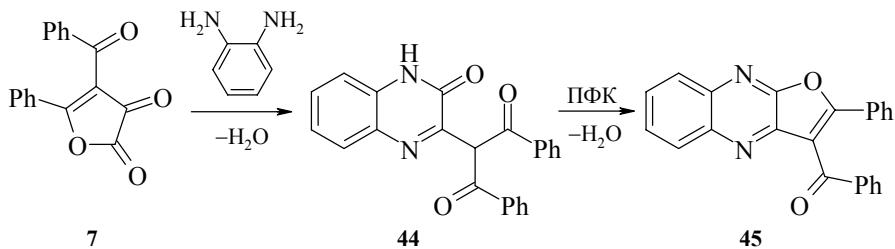
Схема 25



### 3.2.3 Взаимодействие с 1,2-диаминами

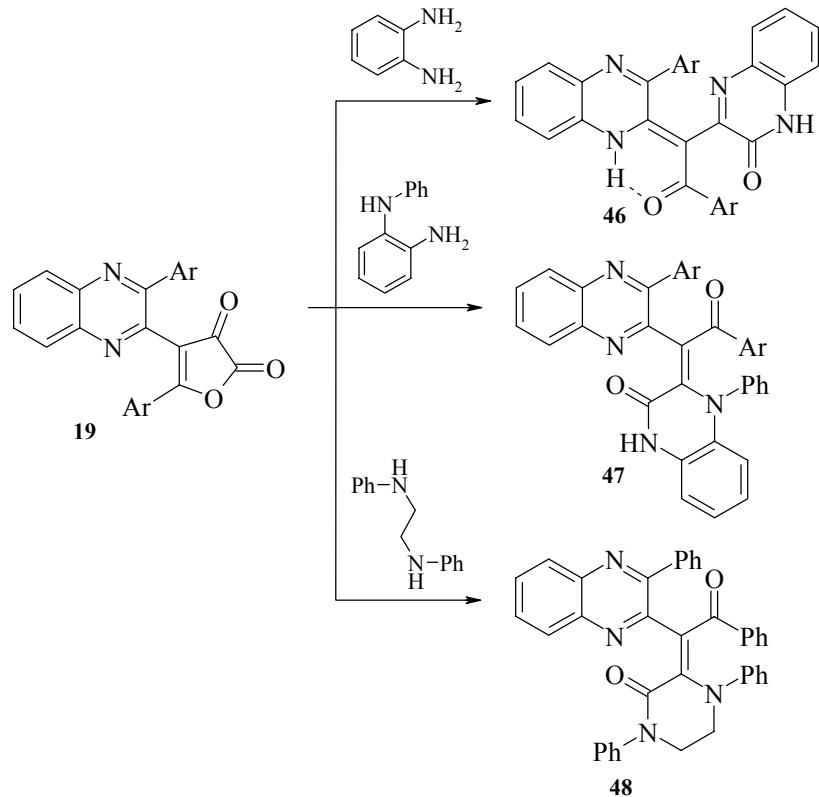
Реакцией 4-бензоил-5-фенил-ФД 7 с *o*-фенилендиамином получен 3-ди(бензоил)-метил-1,2-дигидрохиноксалин-2-он **44**, циклизующийся в фурохиноксалин **45** [30] (схема 26).

Схема 26



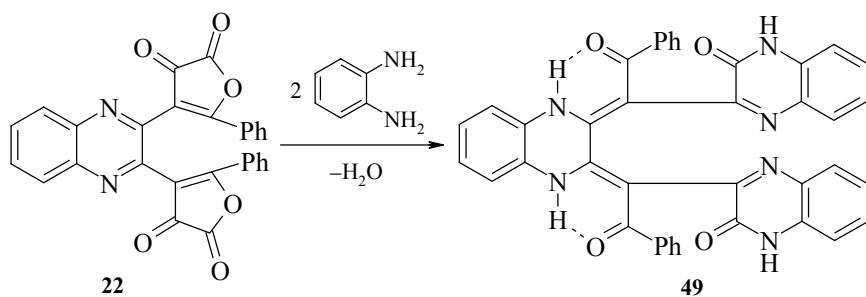
5-Арил-4-хиноксалинил-ФД **19** реагируют с *o*-фенилендиамином, N-фенил-*o*-фенилендиамином и 1,2-дианилиноэтаном с образованием соответствующих производных хиноксалина **46–48** (схема 27).

Схема 27



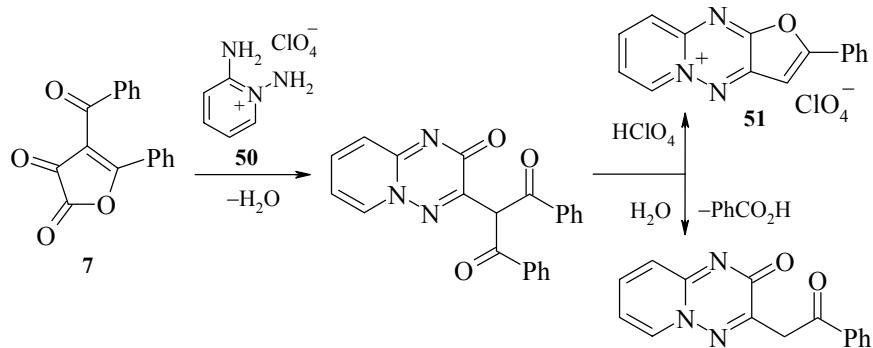
2,3-Бис(2-фенил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-3-фурил)хиноксалин **22** реагирует с *o*-фенилендиамином с образованием 2,3-ди[ $\alpha$ -(3-оксо-3,4-дигидро-2-хиноксалинил)-*Z*-фенацилиден]-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина **49** (схема 28).

Схема 28



При взаимодействии 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** с перхлоратом 1,2-диаминопиридина **50** получены перхлораты 2-фенилфуро[2,3-*b*]пиридо[1,2-*b*]-*as*-триазиния **51** [31] (схема 29).

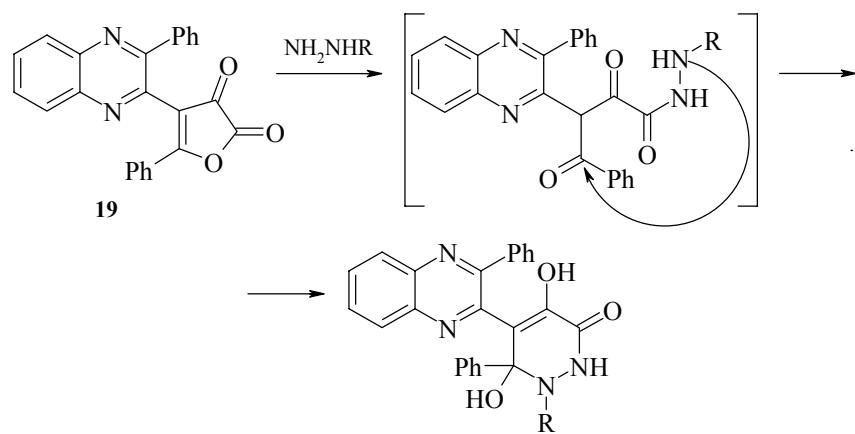
Схема 29



### 3.2.4 Взаимодействие с бензоилгидразином и тозилгидразином

5-Фенил-4-хиноксалинил-ФД **19** ( $Ar = Ph$ ) реагирует с бензоилгидразином и тозилгидразином с последовательной атакой атомов C(2) и C(5) фурандионового цикла (схема 30).

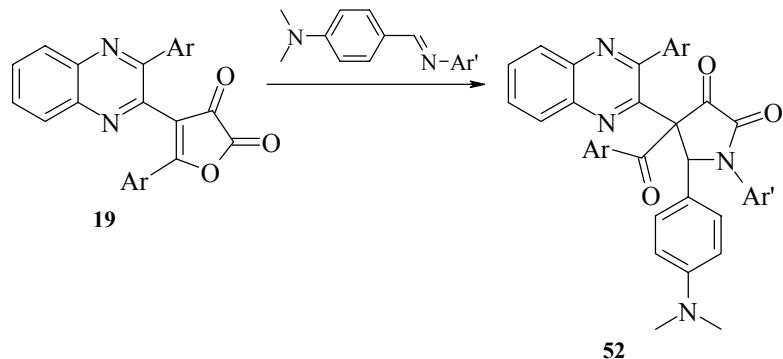
Схема 30



### 3.2.5 Взаимодействие с активированными основаниями Шиффа

5-Арил-4-хиноксалинил-ФД **19** атакуются *n*-диметиламинобензилиденамилиниами по атому C(2) фурандионового цикла и дают 3-арил-2-(1-арил-3-ароил-2-*n*-диметиламинофенил)-4,5-диоксотетрагидро-3-пирролилхиноксалины **52** [62] (схема 31).

Схема 31



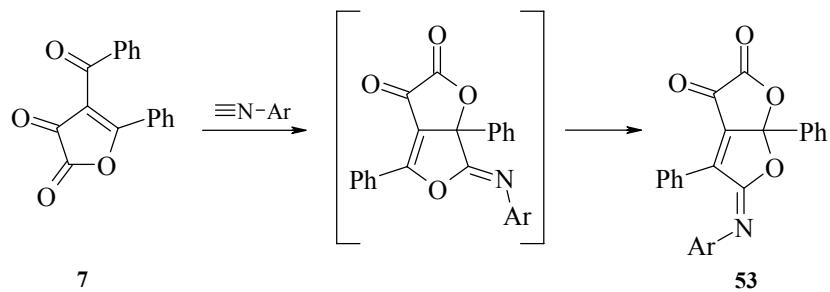
### 3.3 Реакции циклоприсоединения

1,3-Оксадиеновый фрагмент  $\text{C}(5)=\text{C}(4)-\text{C}=\text{O}$  в 4-бензоил-5-фенил-ФД 7 обеспечивает его участие в различных реакциях циклоприсоединения. Многие из этих реакций сопровождаются молекулярными перегруппировками.

#### 3.3.1 Реакции с изоцианидами

Арилизоцианиды присоединяются по указанному фрагменту с последующей перегруппировкой в фуро[3,4-*b*]фuran-2,3-дион 53 [32, 33] (схема 32).

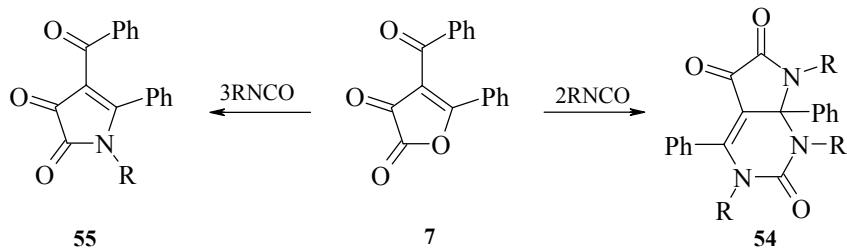
Схема 32



#### 3.3.2 Взаимодействие с изоцианатами

4-Бензоил-5-фенил-ФД 7 вступает в реакцию циклоприсоединения с изоцианатами с образованием пирроло[2,3-*d*]пиrimидинов 54 и пирролдинонов 55 [13, 20, 21, 32, 34, 42] (схема 33).

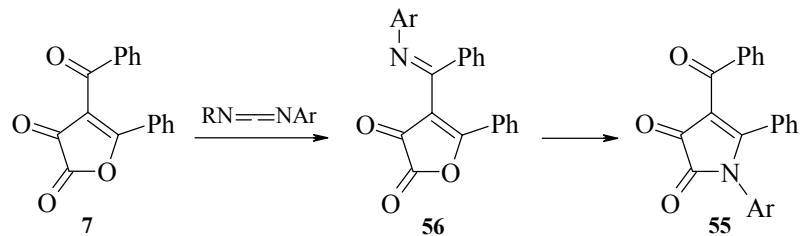
Схема 33



### 3.3.3 Реакции с карбодиимидаами

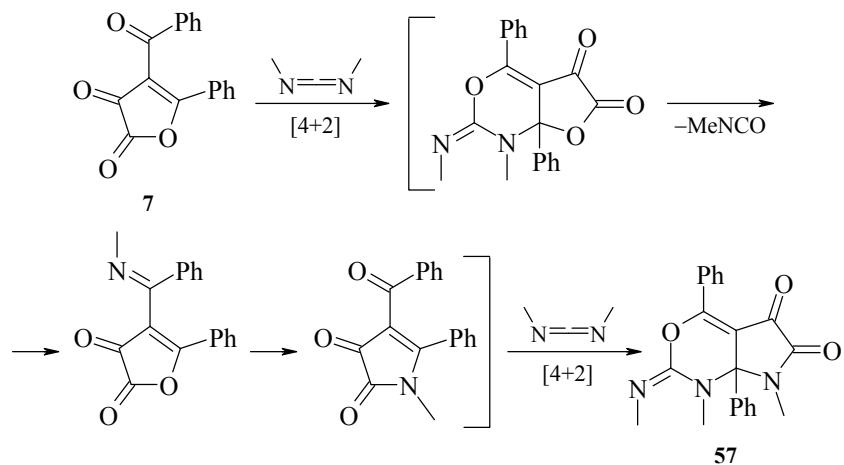
4-Бензоил-5-фенил-ФД 7 реагирует с алкиларил- и диарилкарбодиимидаами с образованием иминобензил-ФД 56, перегруппировывающихся в пирролидоны 55 [17, 20] (схема 34).

Схема 34



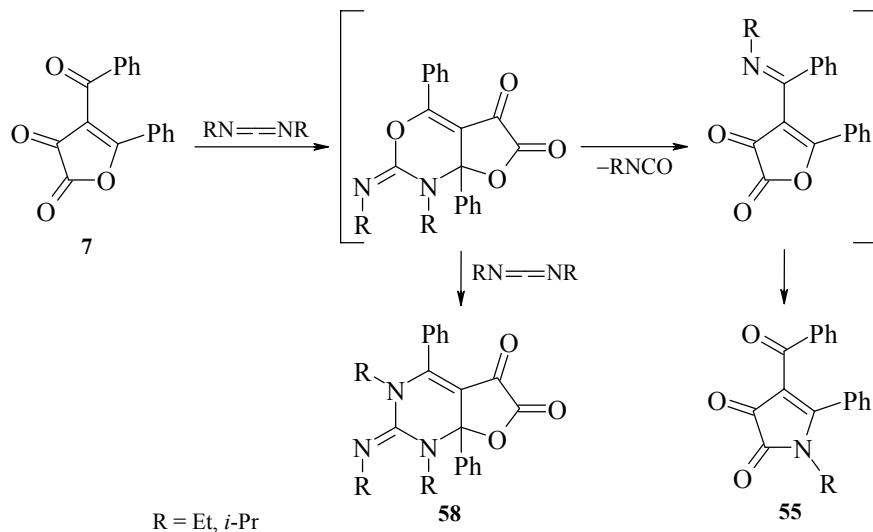
В случае диметилкарбодиимида реакция идет иначе – с образованием замещенного пирроло[2,3-*d*]оксазин-2,3-диона 57 [17] (схема 35).

Схема 35



При взаимодействии с диэтил- и дизопропилкарбодиимидами образуются фуро[2,3-*d*]пиrimидин-2,3-дионы **58** и пирролдионаы **55** как минорные продукты [17, 18, 20, 35] (схема 36).

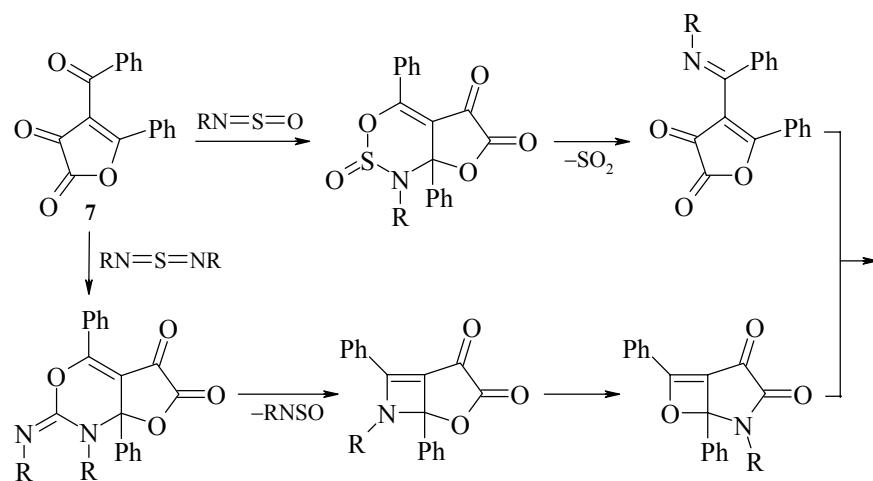
Схема 36

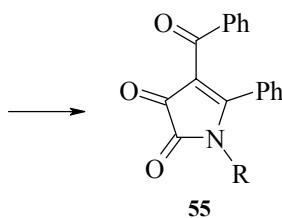


### 3.3.4 Реакции с сульфиниламинами и дииминами серы

4-Бензоил-5-фенил-ФД 7 реагирует с сульфиниламинами и дииминами серы с образованием 4-бензоил-5-фенил-2,3-дигидропиррол-2,3-дионов **55** [18, 20] (схема 37).

Схема 37



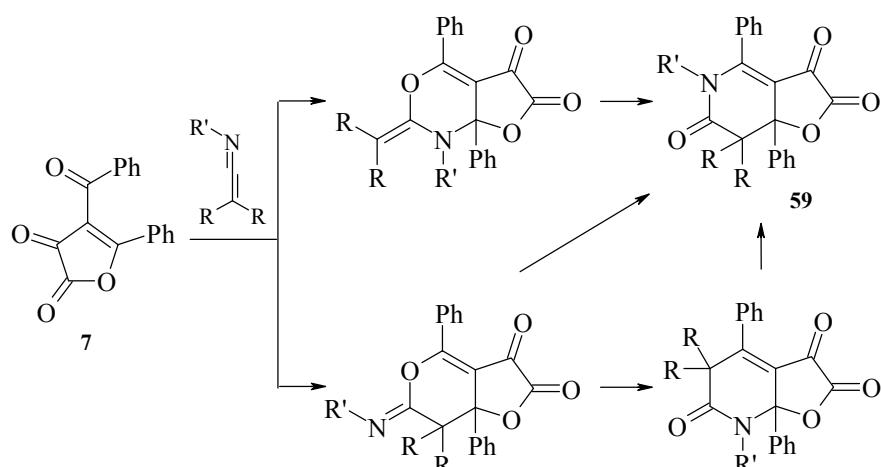


R = *t*-Bu, Ph, Ts

### 3.3.5 Реакции с кетениминами

N-Арилкетенимины с 4-бензоил-5-фенил-ФД 7 после первоначального [4+2]-циклоприсоединения и нескольких перегруппировок дают фуро[3,2-*c*]пиридин-2,3,6-трионы **59** [16, 35, 39, 40] (схема 38).

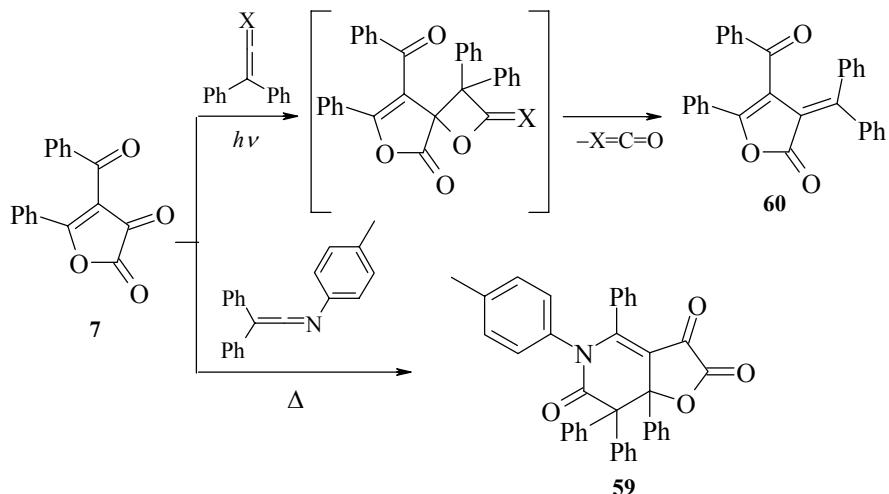
Схема 38



### 3.3.6 Взаимодействие с кетенами

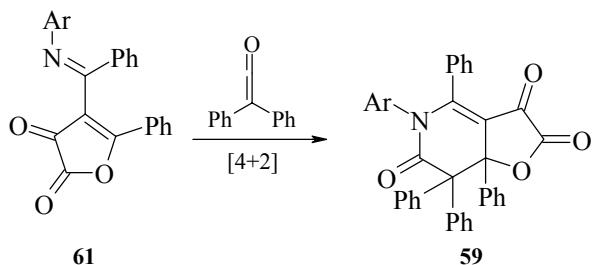
В результате термической реакции 4-бензоил-5-фенил-ФД 7 с N-(4-метилфенил)-дифенилкетенимином образуется продукт [4+2]-циклоприсоединения – фуро[3,2-*c*]пиридин-2,3,6-трион **59** [35]. В то же время фотохимическая реакция с кетенимином и соответствующим кетеном приводит к 3-дифенилметилен-2,3-дигидро-2-фуранону **60** в результате [2+2]-циклоприсоединения с последующим элиминированием [35, 36] (схема 39).

Схема 39



4-[ $\alpha$ -(Арилимино)бензил]-5-фенил-ФД **61** взаимодействуют с дифенилкетеном 1,3-азадиеновой системой и превращаются в фуро[3,2-*c*]пиридин-1,3,6-трионы **59** [16, 20] (схема 40).

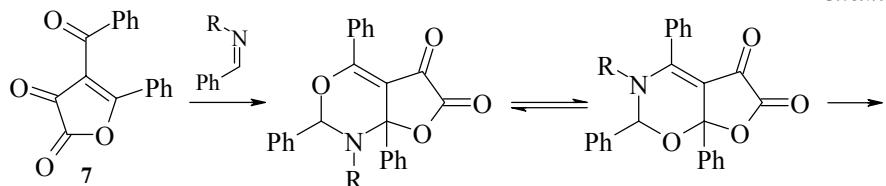
Схема 40

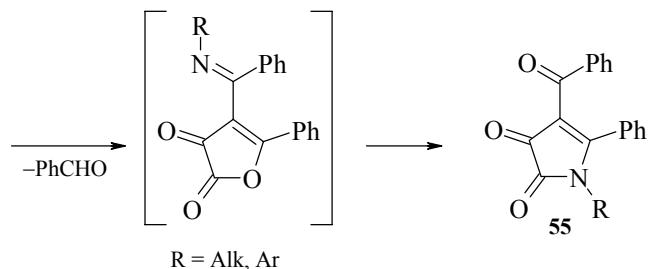


### 3.3.7 Взаимодействие с иминами

Продуктами реакции арилиминов с 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** являются 1-арил-4-бензоил-5-фенил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионы [37]. С алкилиминами при низких температурах получены нестабильные продукты присоединения [38], которые при нагревании перегруппировываются в N-алкилпиррол-2,3-дионы **55** (схема 41).

Схема 41



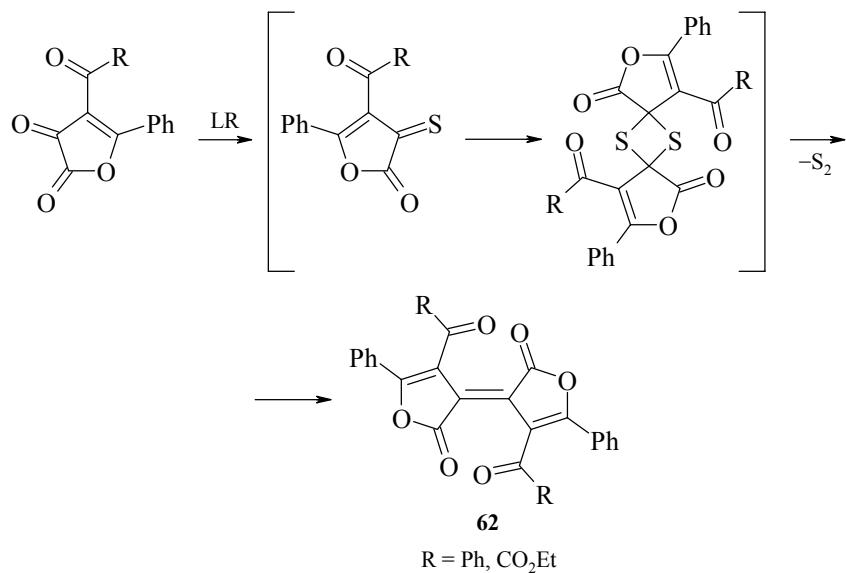


При взаимодействии 4-бензоил-5-фенил-ФД 7 с N,N'-дibenзилиден-n-фенилдиамином образуется соответствующий бис-пиррол-2,3-дион [38].

### 3.4 Реакции с реагентом Лавессона

Реагент Лавессона (LR) – 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дитион – реагирует с 4-бензоил- и 4-этоксикарбонил-5-фенил-ФД с образованием замещенных бис-фуранонов **62**, строение которых подтверждено РСА [41] (схема 42).

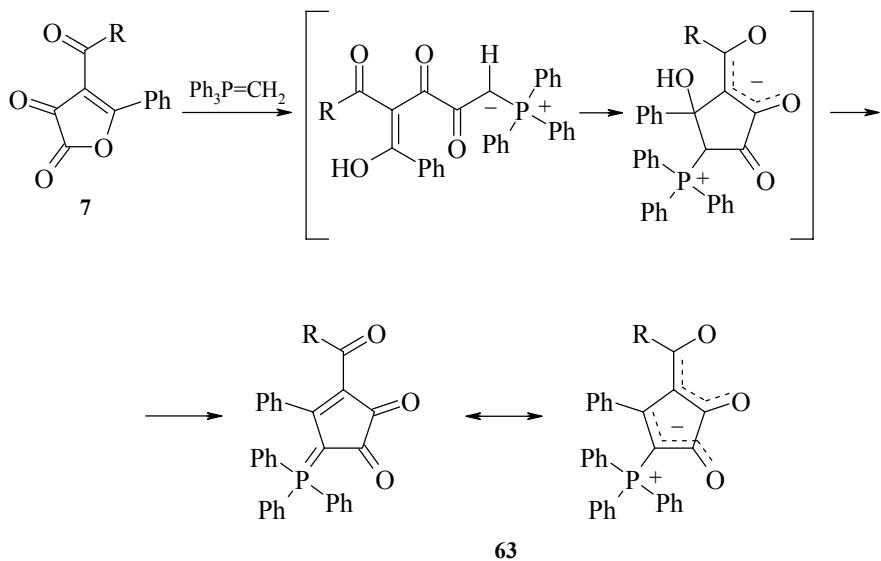
*Схема 42*



### 3.5 Взаимодействие с замещенными фосфоранами

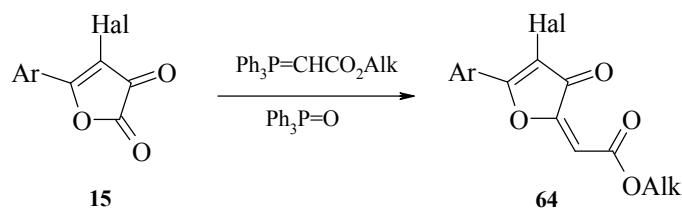
4-Бензоил-5-фенил-ФД **7** реагирует с метилентрифенилfosфораном с образованием 4-бензоил-2,3-диоксо-5-фенилцикlopентен-1-трифенилfosфориляда **63** [42] (схема 43).

Схема 43



5-Арил-4-галоген-ФД **15** взаимодействуют с алкоцикарбонилметилентрифенилфосфоранами с образованием 4-замещенных *Z*-2-алкоцикарбонилметилен-5-арил-4-галоген-2,3-дигидро-3-фуранонов **64** [51, 52] (схема 44).

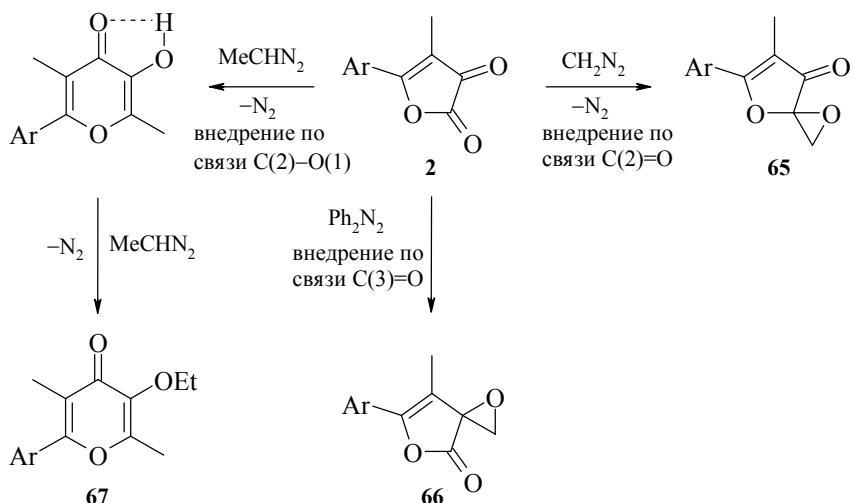
Схема 44



### 3.6 Взаимодействие с алифатическими диазосоединениями

5-Арил-4-метил-ФД **2** в реакциях с диазоалканами и фенилдиазометаном превращаются в спиро(оксиран-фуреноны) **65**, **66** или замещенные пираноны **67** [19] (схема 45).

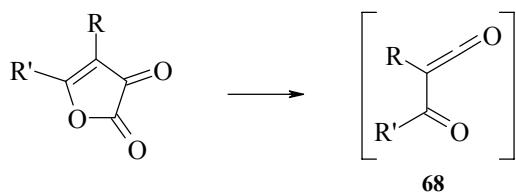
Схема 45



#### 4. Термическое декарбонилирование 2,3-дигидрофуран-2,3-дионов

Замещенные ФД являются термически неустойчивыми и разлагаются при температурах, близких к их температурам плавления (130–140°C). В растворах температура термолиза снижается на 50–70°C. Установлено, что замещенные ФД при нагревании подвергаются декарбонилированию (отщепляют молекулу CO) и превращаются в реакционноспособные ацилкетены **68** [6, 14, 43–46] (схема 46).

Схема 46



Вакуумным флеш-пиролизом удалось охарактеризовать дibenзоилкетен, полученный из 4-бензоил-5-фенил-ФД **1** [47], по полосе поглощения кетенового фрагмента при 2140 cm<sup>-1</sup>, наблюдавшейся в ИК спектре при -196°C [47]. При нагревании до -79°C поглощение исчезает, что свидетельствует о неустойчивости кетена.

Методом волюметрии изучена кинетика термического декарбонилирования 5-арил-4-галоген-ФД **15** и установлено, что полярные растворители замедляют его, что указывает на меньшую полярность переходного состояния реакции по сравнению с исходным. Сделан вывод, что процесс декарбонилирования этих ФД – хеле-

тропное  $[\pi 2s + \delta 2s + \delta 2s]$ циклоэлиминирование, а введение галогена уменьшает его согласованность по сравнению с 4-незамещенными аналогами [14].

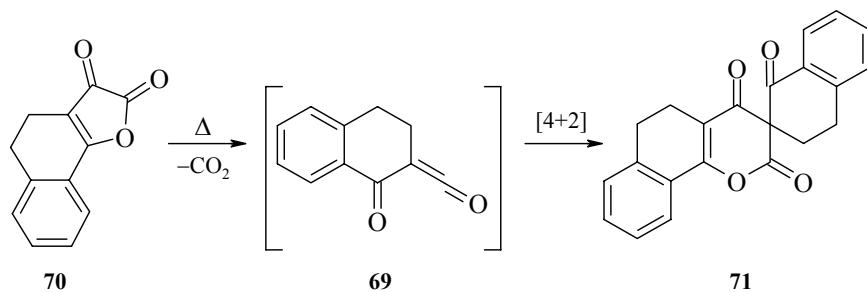
Ацил(ароил)кетены, генерируемые термолизом ФД, вступают в реакции [4+2]-цикlopрисоединения с активными диенофилами [53], а в отсутствие партнеров по взаимодействию стабилизируются внутри- или межмолекулярно.

#### 4.1 Пути стабилизации ацилкетенов при отсутствии партнеров по реакции

Пути стабилизации ацилкетенов, генерируемых термолизом 4,5-дизамещенных ФД, определяются структурой заместителей в них. Наиболее распространенный путь стабилизации – реакция [4+2]-цикlopрисоединения, причем одна молекула ацилкетена участвует в реакции в качестве диена сопряженной системой связей O=C–C=C, а другая – в качестве диенофила связью C=C кетенового фрагмента.

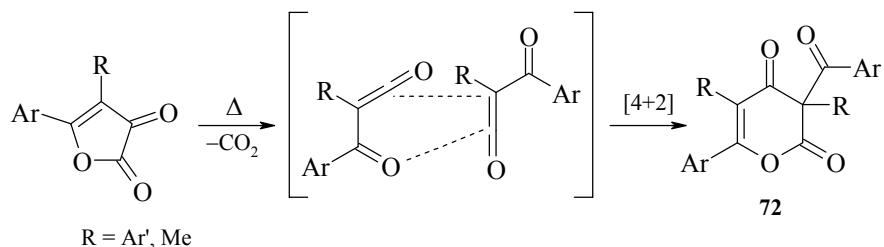
В случае кетена **69**, полученного из 4,5-дигидронафто[2,1-*b*]ФД **70**, образуется соответствующий спиропиран **71** [6, 49] (схема 47).

Схема 47



Аналогично, с образованием 2-пиранонов **72** стабилизируются арил(ароил)- и ароил(метил)кетены, генерируемые термолизом соответствующих ФД [6, 44, 45, 48] (схема 48).

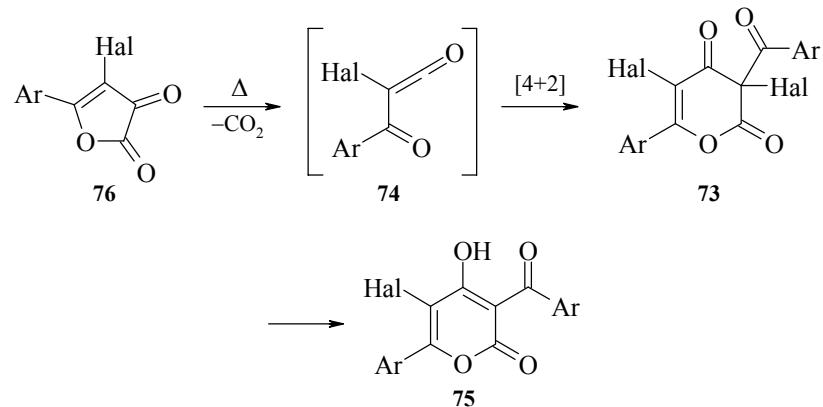
Схема 48



3,5-Дибром-6-арил-3-ароилпиран-2,4-дионы **73** (Hal = Br), образующиеся при димеризации ароил(галоген)кетенов **74**, нестабильны и, как полагают авторы работы [14], при выделении гидролизуются под действием влаги воздуха до 6-арил-

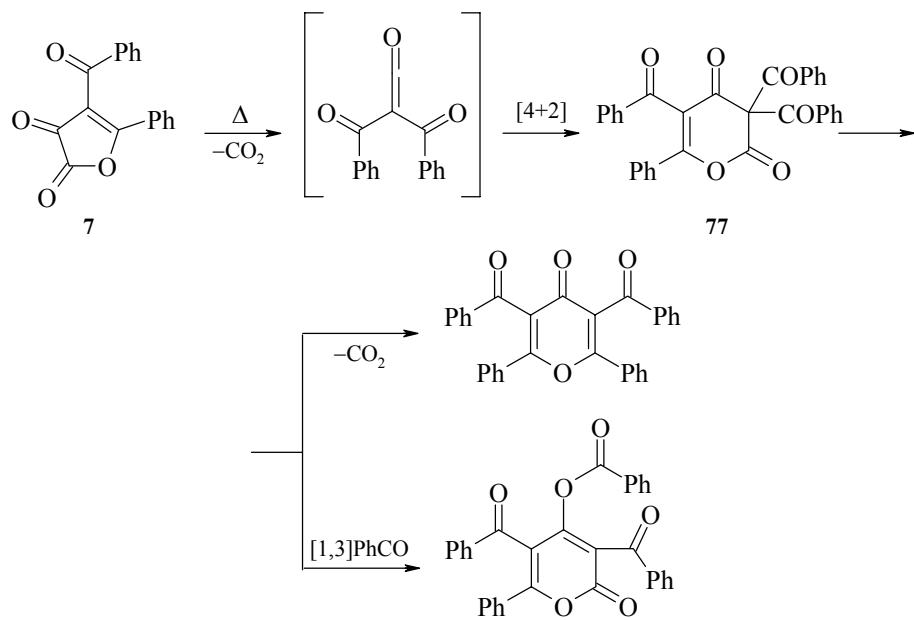
3-ароил-5-бром-4-окси-2-пиранонов **75**. Димер **73** ( $\text{Hal} = \text{Cl}$ ), содержащий два атома галогена, выделен лишь из 5-(*n*-толил)-4-хлор-ФД **76** ( $\text{Ar} = p\text{-Tol}$ ,  $\text{Hal} = \text{Cl}$ ) [14] (схема 49).

Схема 49



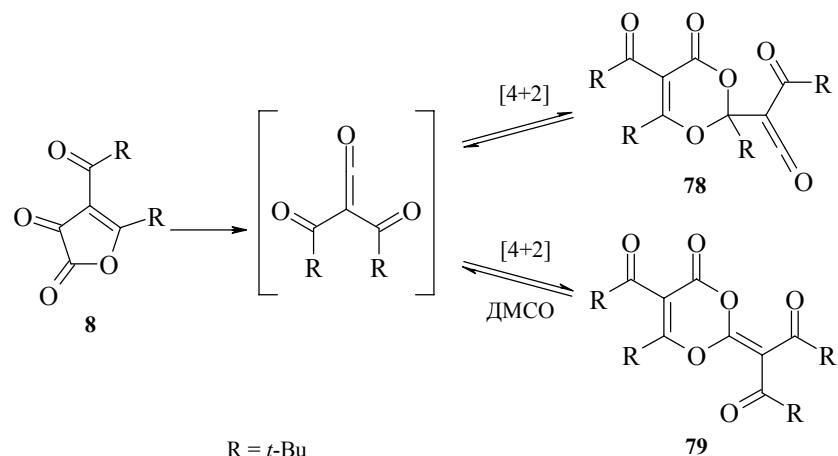
4-Бензоил-5-фенил-ФД **7** элиминирует СО с образованием дибензоилкетена [44], вступающего в реакцию [4+2]-циклоприсоединения. В образовавшемся димере **77** происходит выделение  $\text{CO}_2$  либо 1,3-сдвиг бензоильной группы [1, 47, 49, 50] (схема 50).

Схема 50



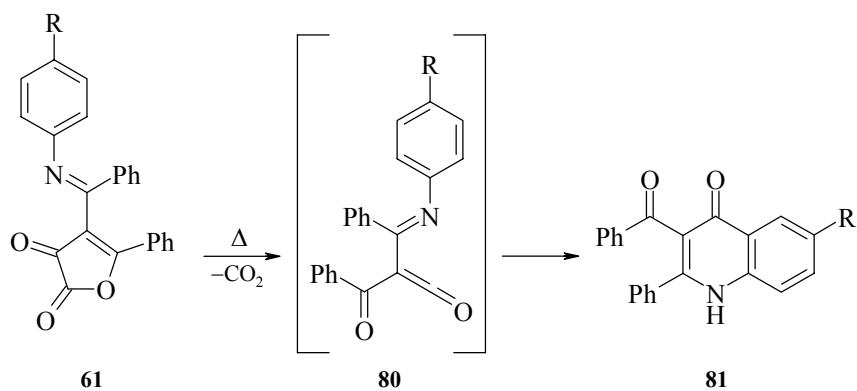
Дипивалоилкетен стабилизируется по реакции [4+2]-циклоприсоединения с участием связи C=O пивалильного фрагмента одной и ароилкетенового фрагмента второй молекулы кетена, причем образующийся продукт **78** сохраняет кетено-ую функцию. Димеризация в полярных растворителях приводит к изомерному димеру **79** [44, 49, 50] (схема 51).

Схема 51



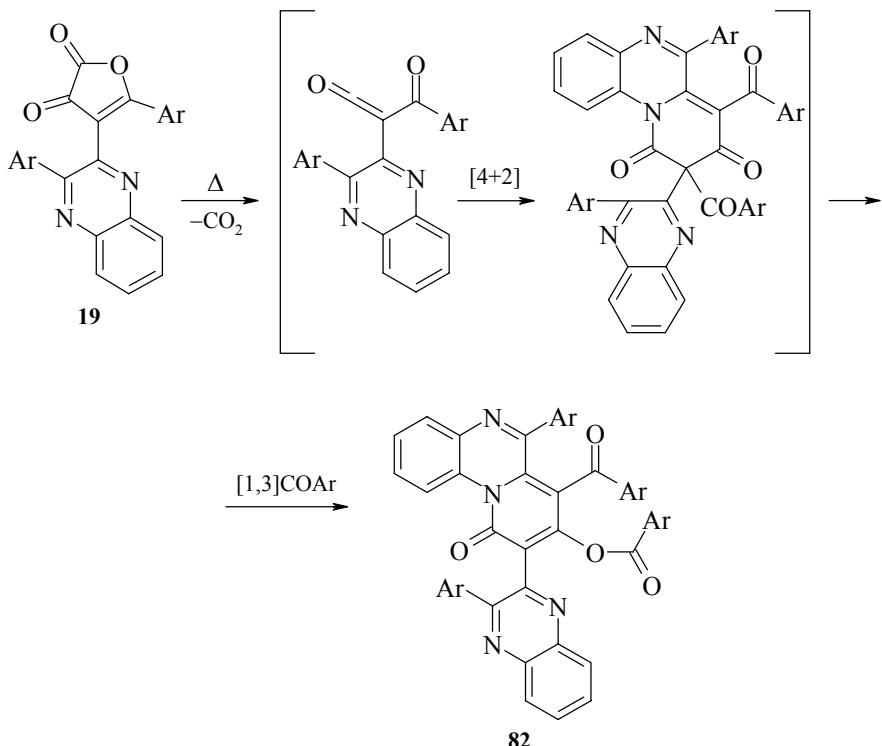
Термолиз 4-[ $\alpha$ -(ариламино)бензил]-5-фенил-ФД **61** приводит к образованию ацил(имидоил)кетена **80**, циклизующегося в замещенный 4-хинолон **81** [17] (схема 52).

Схема 52



Термолиз 5-арил-4-хиноксалинил-ФД **19** приводит к образованию 5-арил-2-(3-арил-2-хиноксалинил)-4-ароил-3-ароилокси-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хиноксалин-1-онов **82** [63] (схема 53).

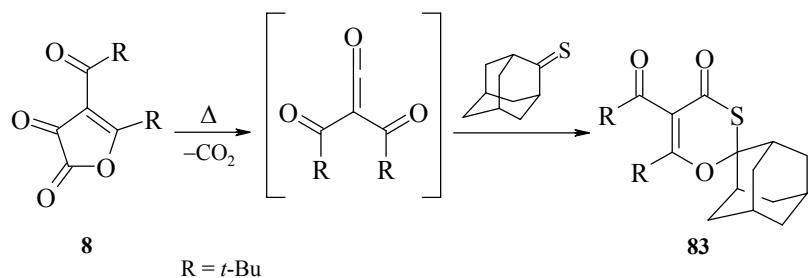
Схема 53



#### 4.2 Взаимодействие ацилкетенов с C=O-, C=S-, C≡N-функциями

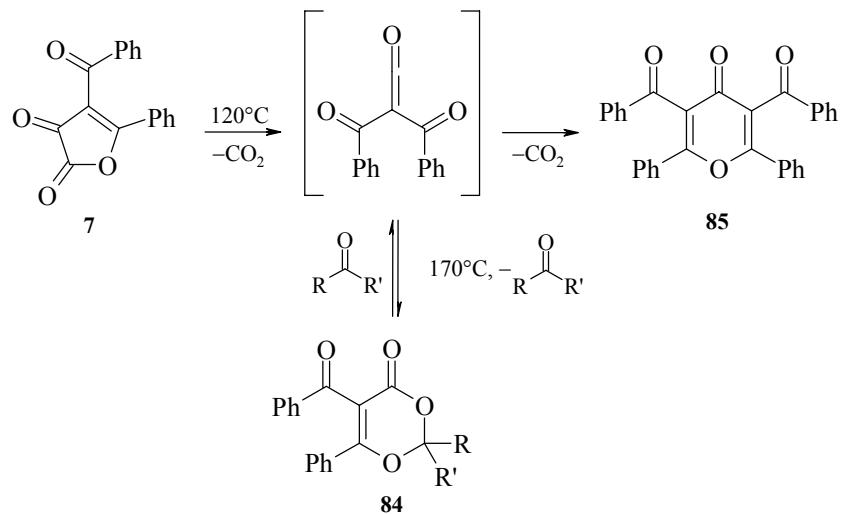
Дипивалоилкетен, генерируемый декарбонилированием 5-(*трет*-бутил)-4-пивалоил-ФД **8**, взаимодействует с адамантантионом по схеме [4+2]-циклоприсоединения, давая спиран **83** [49] (схема 54).

Схема 54



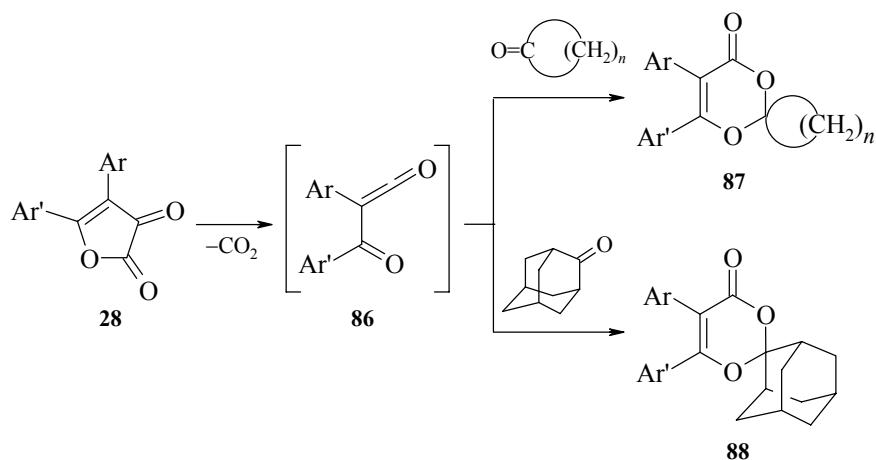
4-Бензоил-5-фенил-ФД **7** при 120°C генерирует дибензоилкетен, который реагирует с альдегидами и кетонами, образуя 1,3-диоксин-4-оны **84**, распадающиеся при 170°C на исходные компоненты, причем кетен превращается в 3,5-дibenzoil-2,6-дифенилпиран-4-он **85** [54] (схема 55).

*Схема 55*



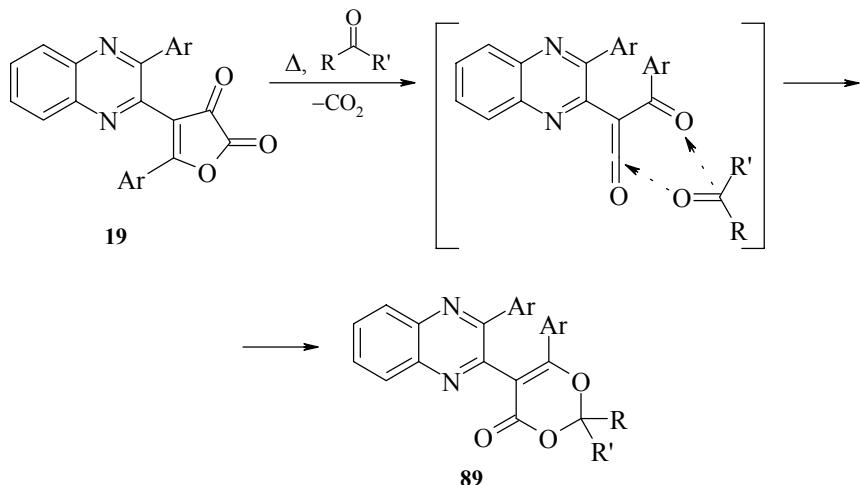
При термолизе 4,5-диарил-ФД **28** происходит генерирование арил(ароил)кетенов **86**, участвующих в реакциях [4+2]-циклогенерации с циклоалканонами и адамантенононом с образованием соответствующих спироциклоаддуктов **87**, **88** [55, 56] (схема 56).

*Схема 56*



Выдерживание 5-арил-4-хиноксалинил-ФД **19** при температуре 138–140°C в присутствии альдегидов и кетонов приводит к образованию 3-арил-2-(6-арил-4-оксо-2-замещенных 4*H*-1,3-диоксин-5-ил)хиноксалинов **89** (схема 57).

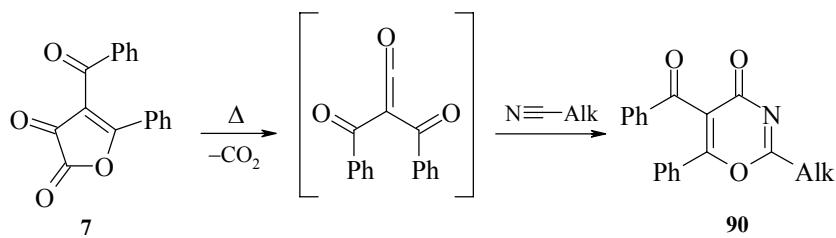
Схема 57



Образование этих соединений происходит вследствие [4+2]-циклоприсоединения ароил(имидоил)кетенов, генерируемых термическим декарбонилированием фурандионов, с альдегидами и кетонами, причем ароил(имидоил)кетен участвует в реакции в качестве диена сопряженной системой связей  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$  ароилкетено-вого фрагмента, а альдегид или кетон – в качестве диенофила – карбонильной группой; структура адамантильного производного подтверждена РСА.

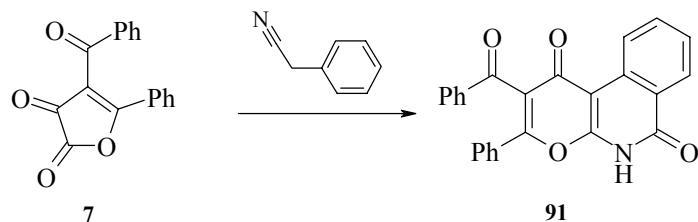
Алифатические нитрилы реагируют с дibenзоилкетеном, образующимся в результате термолитического декарбонилирования 4-бензоил-5-фенил-ФД **7**, с образованием 2-алкил-5-бензоил-6-фенил-1,3-оксазин-4-онов **90** (схема 58).

Схема 58



В случае фенилацетонитрила кроме оксазинона, аналогичного соединению **90**, в качестве мажорного продукта образуется 9-бензоил-8-фенил-6*H*-пирано[2,3-*c*]-изохинолин-6,10-дион **91** [57] (схема 59).

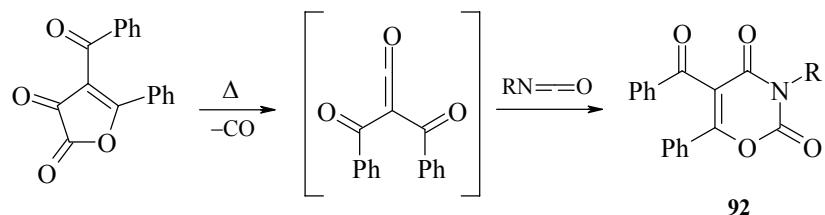
Схема 59



#### 4.3 Взаимодействие с гетерокумуленами

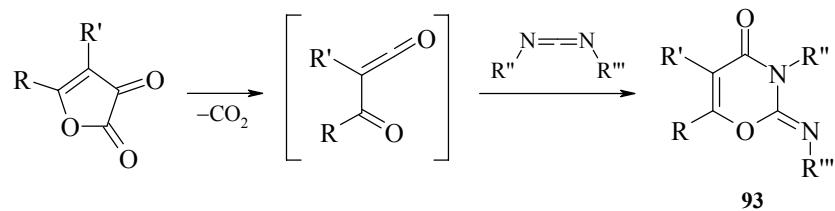
При реакции дибензоилкетена с изоцианатами образуются оксазиндионы **92** [58] (схема 60).

Схема 60



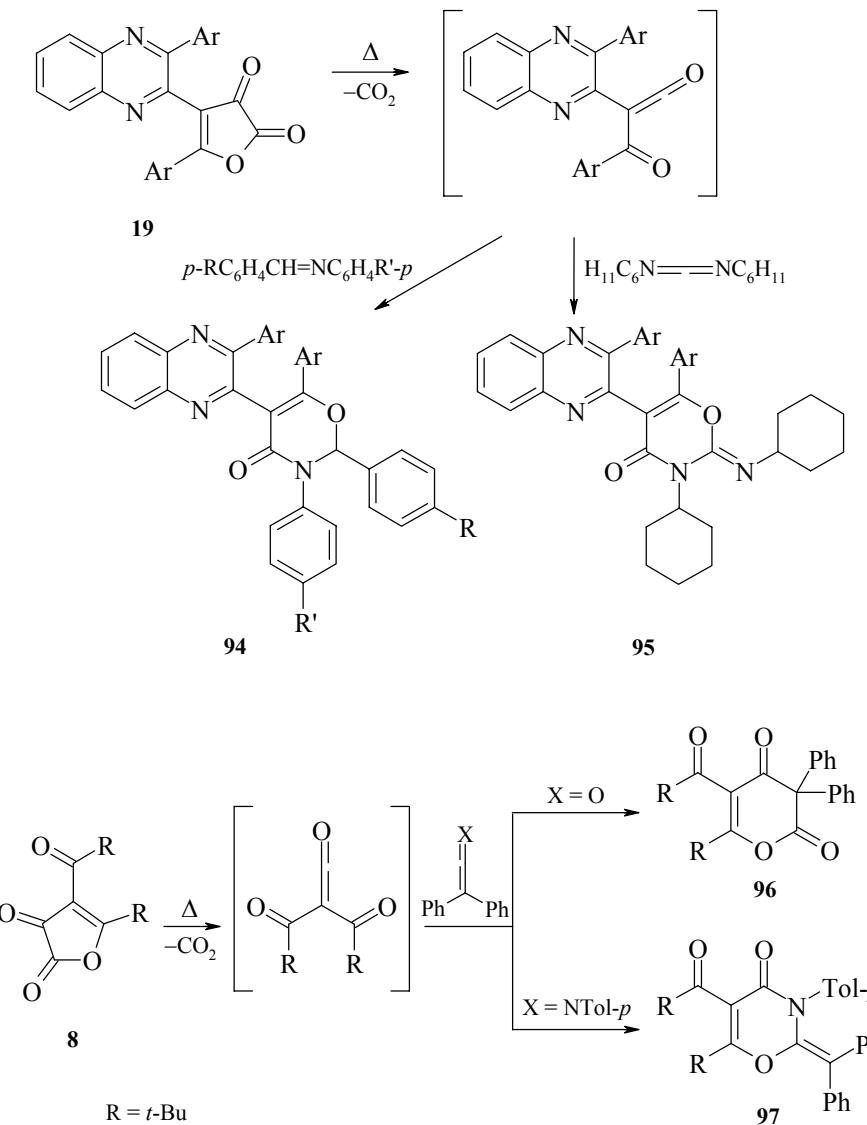
Аналогично, по схеме [4+2]-циклоприсоединения, происходит взаимодействие карбодиимидов с дибензоил- и дипивалоилкетенами, приводящее к иминам **93** [44, 58] (схема 61).

Схема 61



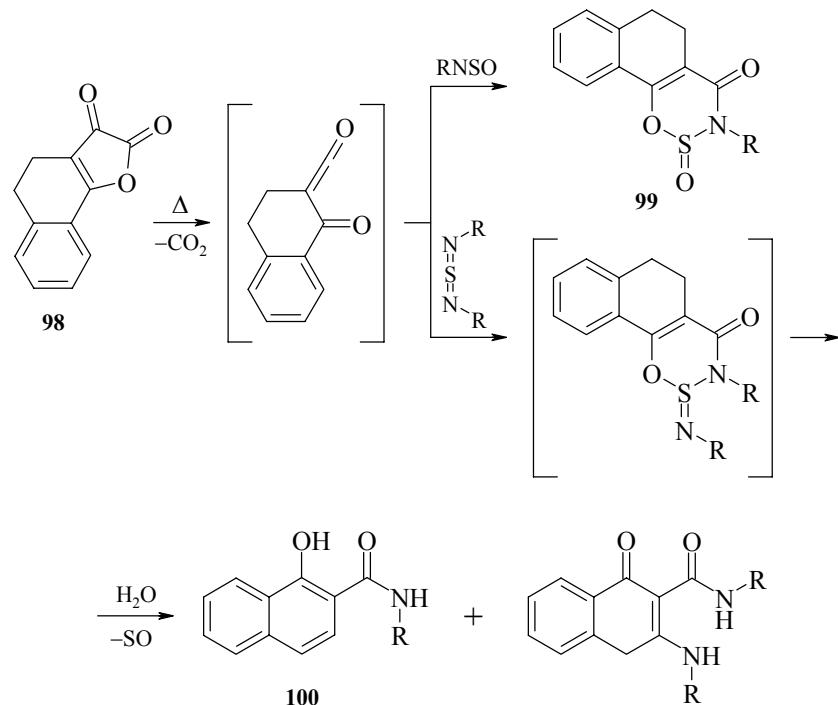
Термолиз 5-арил-4-хиноксалинил-ФД **19** в присутствии оснований Шиффа и дициклогексилкарбодиимида также приводит к образованию [4+2]-циклоаддуктов **94**, **95**. Участие в циклоприсоединении ароилкетенового фрагмента подтверждено РСА. Дипивалоилкетен реагирует с дифенилкетеном и дифенилкетимином по аналогичной схеме с участием связи  $\text{C}=\text{C}$  кетена или связи  $\text{C}=\text{N}$  кетенимина, давая замещенные пирандион **96** и оксазинон **97** соответственно [44] (схема 62).

Схема 62



4,5-Дигидронафто[1,2-*b*]фуран-2,3-дион **98** в условиях термолиза вступает в реакцию с сульфиниламинами с образованием замещенных оксатиазинов **99** [49, 60]. Аналогично протекает и взаимодействие с дииминами серы, однако образующиеся циклоаддукты гидролизуются до 1-гидрокси-2-нафтамидов **100** [60] (схема 63).

Схема 63

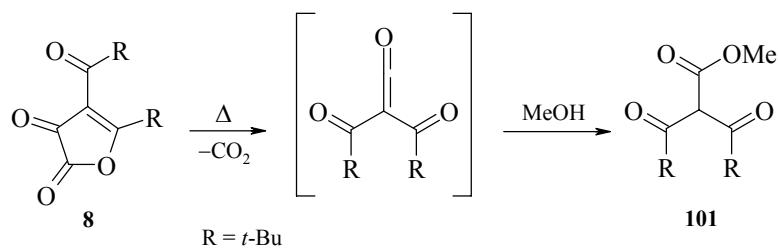


#### 4.4 Взаимодействие со слабыми нуклеофилами

В присутствии нуклеофилов, неспособных к раскрытию цикла 4,5-дизамещенных ФД, возможно генерирование ацилкетенов, которые реагируют с нуклеофилами.

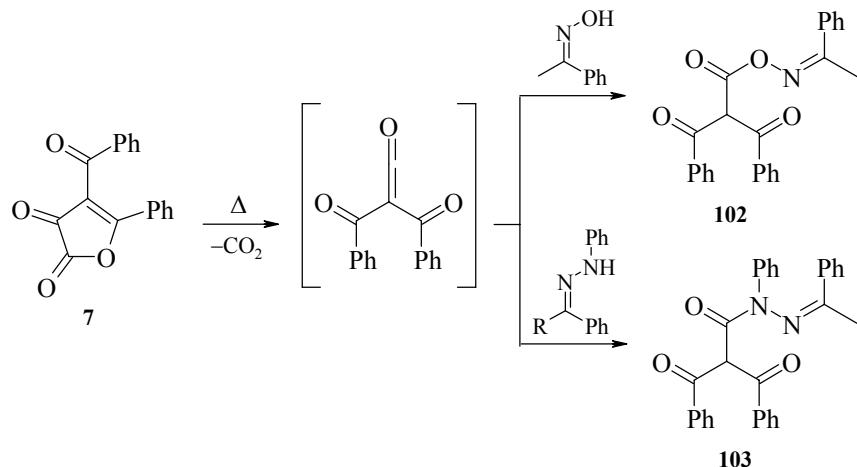
Дипивалоилкетен, полученный термолизом *5-(трем-бутил)-4-пивалоил-ФД* **8**, взаимодействует с метанолом с образованием соответствующего эфира **101** [50] (схема 64).

Схема 64



При термолизе 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** в присутствии оксимов и фенилгидразонов образуются соответствующие производные дибензоилуксусной кислоты **102**, **103** [27, 28] (схема 65).

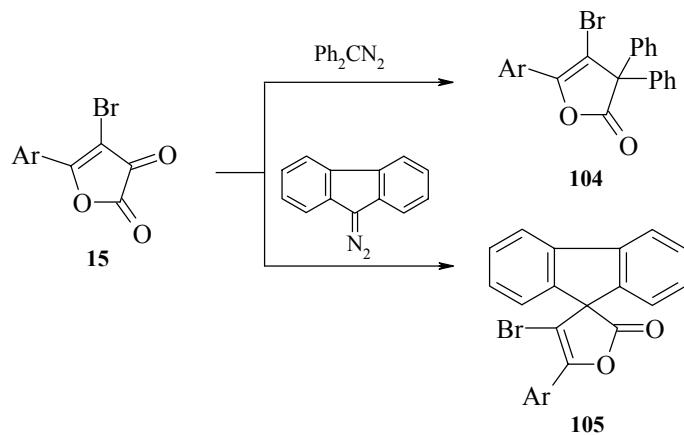
*Схема 65*



#### 4.5 Взаимодействие с диазосоединениями

5-Арил-4-бром-ФД **15** реагируют с дифенилдиазометаном и 9-диазофлуореном по схеме, включающей ацилирование ароилкетеном диазоалкана, последующее эlimинирование азота и циклизацию в замещенные 2-фурanoны **104**, **105** [46, 59] (схема 66).

*Схема 66*



При термолизе 5-арил-4-метил-ФД **2** в присутствии дибензоилдиазометана образуются только димеры ароилкетенов, по-видимому, вследствие разложения диазокетона в используемых условиях [45].

## 5. Заключение

Методики получения 4,5-дизамещенных 2,3-дигидро-2,3-фурандионов просты по исполнению, выходы, как правило, хорошие [1, 3, 4–18, 22], а химическое поведение весьма интересно и разнообразно. На основе ФД можно получать труднодоступные иными путями гетероциклы, отличающиеся размером цикла, количеством и взаимным расположением гетероатомов [9–12, 14, 23–25, 27–60, 64]. Строение многих гетероциклов, полученных на основе ФД, подтверждено РСА [20, 27, 28, 35, 41, 50].

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 01-03-32641, № 02-03-96411).*

## Литература

1. Ziegler E., Eder M., Belegratis C., Prewedourakis E., *Monatsh. Chem.* **1967** 98 2249.
2. а) Шуров С.Н., Андрейчиков Ю.С.; б) Колленц Г., в кн. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*, под ред. Андрейчикова Ю.С., Пермь: Изд-во Перм. ун-та, 1994.
3. Андрейчиков Ю.С., Козлов А.П., А. с. СССР 777 030, *Бюлл. изобрет.* **1980** (41) 88.
4. Залесов В.В., Козлов А.П., *ЖОрХ* **2002** 38 (10) 1544.
5. Horton W.I., Hummel C.E., Jonson H.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1953** 75 (4) 944.
6. Murai S., Hasegawa K., Sonoda N., *Angew. Chem.* **1975** 87 (18) 668.
7. Масливец А.Н., Тарасова О.П., Андрейчиков Ю.С., *ЖОрХ* **1992** 28 (6) 1287.
8. Тарасова О.П., Масливец А.Н., *Тез. докл. межвуз. конф. молодых ученых "Человек: перспективы исследования"*, Пермь, 1990, с. 107.
9. Масливец А.Н., Симончик О.Л., *Тез. докл. конф. молодых ученых ПГУ*, Пермь, 1991, с. 12.
10. Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю., Головнина О.В. и др., *XTC* **2000** (4) 556.
11. Kollenz G., Kappe C.O., Abd El-Nabi H.A., *Heterocycles* **1991** 32 (4) 669.
12. Saalfrank R.W., Lutz T., Hoerner B., *et al.*, *Chem. Ber.* **1991** 124 (10) 2289.
13. Kollenz G., Penn G., Dolenz G., *et al.*, *Chem. Ber.* **1984** 117 1299.
14. Андрейчиков Ю.С., Гельт Н.В., Козлов А.П., *ЖОрХ* **1984** 20 (8) 1749.
15. Alper H., Vasapollo G., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 (20) 2617.
16. Kollenz G., Penn G., Ott W., Peters K., *et al.*, *Heterocycles* **1987** 26 (3) 625.
17. Kollenz G., Penn G., Ott W., Peters K., *et al.*, *Chem. Ber.* **1984** 117 (4) 1310.
18. Heilmaeyer W., Kappe C.O., Sterk H., *et al.*, *Chem. Ber.* **1993** 126 2061.
19. Залесов В.В., Катаев С.С., Пименова Е.В., Некрасов Д.Д., *ЖОрХ* **1998** 34 (1) 112.

20. Kollenz G., Heilmeyer W., Sterk H., *Synthesis and applications of isotopically labelled compounds*, 1994, p. 773.
21. Kollenz G., Ziegler E., Ott W., Igel H., *Z. Naturforsch. B* **1976** *31* (11) 1511.
22. Kozlov A.P., Konovalov A.Yu., Maslivets A.N., Andreichikov Yu.S., *5 International Symposium on Furan Chemistry*, 1988, p. 134.
23. Масливец А.Н., Смирнова Л.И., Машевская И.В. и др., *Тез. докл. 7 всесоюз. конф. "Химия дикарбонильных соединений"*, 1991, с. 129.
24. Penn G., *Thesis University of Graz*, 1984, p. 52.
25. Terpetschnig E., *Diploma Thesis University of Graz*, 1984, p. 40.
26. Akcamur Yu., Kollenz G., *Orp. Prep. Proc. Int.* **1987** *19* (1) 52.
27. Akcamur Yu., Penn G., Ziegler E., et al., *Monatsh. Chem.* **1986** *117* (2) 231.
28. Akcamur Yu., Altural B., Saripinar E., et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1988** *25* (5) 1419.
29. Altural B., Akcamur Yu., Saripinar E., et al., *Monatsh. Chem.* **1989** *120* 1015.
30. Ott W., Ziegler E., Kollenz G., *Synthesis* **1976** (7) 477.
31. Juhasz-Riede Zs., Hajos G., Kollenz G., Messmer A., *Chem. Ber.* **1989** *112* (10) 1935.
32. Kollenz G., Akcamur Yu., *Istanbul Ueniv. Fen. Fak. Mec. Seri C* **1981** *46* 75.
33. Kollenz G., Ott W., Ziegler E., et al., *Liebigs Ann. Chem.* **1984** (6) 1137.
34. Peters K., Kollenz G., *Chem. Ber.* **1981** *114* (13) 1206.
35. Terpetschnig E., Penn G., Kollenz G., et al., *Tetrahedron* **1991** *47* (19) 3045.
36. Penn G., Kollenz G., *Oesterr. Chem. Z.* **1983** 234.
37. Ott W., Terpetschnig E., Sterk H., Kollenz G., *Synthesis* **1987** (2) 76.
38. Ott W., Kollenz G., Ziegler E., *Synthesis* **1975** (7) 433.
39. Fabian W., Kollenz G., *J. Mol. Struct. (Theochem.)* **1989** *187* 199.
40. Fabian W., Kollenz G., *J. Org. Chem.* **1997** *62* 8497.
41. Kollenz G., Penn G., Theuer R., et al., *Tetrahedron* **1996** *52* (15) 5427.
42. Kollenz G., Ziegler E., Igel H., Labes Ch., *Chem. Ber.* **1976** *109* (7) 2503.
43. Andreichikov Yu., Shurov S., Maslivets A., *Int. Chem. Congress of Pacific Basin Societies*, 1995, p. 1137.
44. Kappe C.O., Faerber G., Wentrup C., Kollenz G., *J. Org. Chem.* **1992** *57* 7078.
45. Пименова Е.В., Залесов В.В., Катаев С.С., Некрасов Д.Д., *ЖОХ* **1997** *67* (4) 674.
46. Андрейчиков Ю.С., Бригаднова Е.В., Масливец А.Н., Шапелько Н.Н., *Тез. докл. "Химия и биологическая активность диазосоединений"*, 1988, с. 27.
47. Wentrup C., Winter H.W., Cross G., et al., *Angew. Chem.* **1984** *94* (10) 791.
48. Андрейчиков Ю.С., Гейн Л.Ф., Плахина Т.Д., *ЖОрХ* **1980** *26* (11) 2336.
49. Wentrup C., Heylmayer W., Kollenz G., *Synthesis* **1994** 1219.
50. Kappe O.C., Evans R.A., Kennrad C.H., Wentrup C., *J. Am. Chem. Soc.* **1991** *113* 4234.
51. Андрейчиков Ю.С., Козьминых В.О., Манелова Е.Н., *ЖОрХ* **1985** *21* (2) 402.
52. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н., Андрейчиков Ю.С., *ХГС* **1989** (8) 1034.
53. Jaeger G., Wenzelburger J., *Liebigs Ann. Chem.* **1976** 1698.
54. Kollenz G., Ziegler E., Ott W., Kriwetz G., *Z. Naturforsch. B* **1977** *32* (6) 701.
55. Востров Е.С., Масливец А.Н., в сб. *Науч. трудов "Новые достижения в химии карбонильных соединений"*, Саратов, 2000, с. 40.

56. Востров Е.С., Масливец А.Н., *Тез. докл. "1-ой Всесоюзной конференции по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста"*, Сузdalь, 2000, с. 140.
57. Ziegler E., Kollenz G., Kriwetz G., Ott W., *Liebigs Ann. Chem.* **1977** (10) 1751.
58. Kollenz G., Igel H., Ziegler E., *Monatsh. Chem.* **1972** *103* (2) 450.
59. Андрейчиков Ю.С., Гельт Н.В., *ЖОрХ* **1984** *20* (2) 411.
60. Minami T., Yamauchi Y., Ohschiro Y., et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997** (8) 904.
61. Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю., Красных О.П. и др., *ХГС* **2002** (3) 398.
62. Востров Е.С., Лисовенко Н.Ю., Тарасова О.П., Масливец А.Н., *ХГС* **2001** (9) 1282.
63. Лисовенко Н.Ю., Красных О.П., Алиев З.Г. и др., *ХГС* **2001** (10) 1429.
64. Некрасов Д.Д., *ХГС* **2001** (3) 291.

# Синтез и химические свойства оксазолидин-4,5-дионов

Некрасов Д.Д.

Пермский государственный университет  
614600, Пермь, ул. Букирева, 15

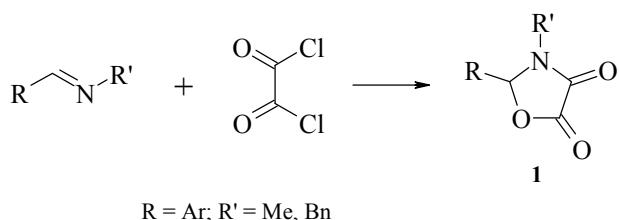
## Введение

Первые сведения о синтезе соединений, содержащих оксазолидин-4,5-дионовый цикл, относятся к 1914 г. [1], однако активно они начали изучаться с конца 50-х годов. Интерес как к этим соединениям, так и близким к ним по строению другим пятичленным насыщенным вицинальным диоксогетероциклам (например, тетрагидрофуран-2,3-дионам или пирролидин-2,3-дионам) связан с наличием в их молекулах реакционноспособного оксалильного фрагмента [2]. Присутствие двух гетероатомов в цикле оксазолидиндионов вносит специфические особенности в химические свойства этих соединений. Менее насыщенные оксазолин-4,5-дионы, в отличие от оксазолидин-4,5-дионов, термически неустойчивы [3] и поэтому в органическом синтезе нашли ограниченное применение.

## Синтез оксазолидин-4,5-дионов

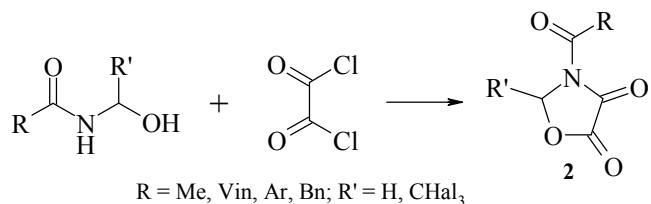
Большинство методов синтеза оксазолидин-4,5-дионов основано на использовании в качестве исходного реагента дихлорангидрида щавелевой кислоты. Так, при кипячении в диоксане оснований Шиффа с эквивалентным количеством оксалилхлорида образуются оксазолидин-4,5-дионы **1** [4, 5] (схема 1).

Схема 1



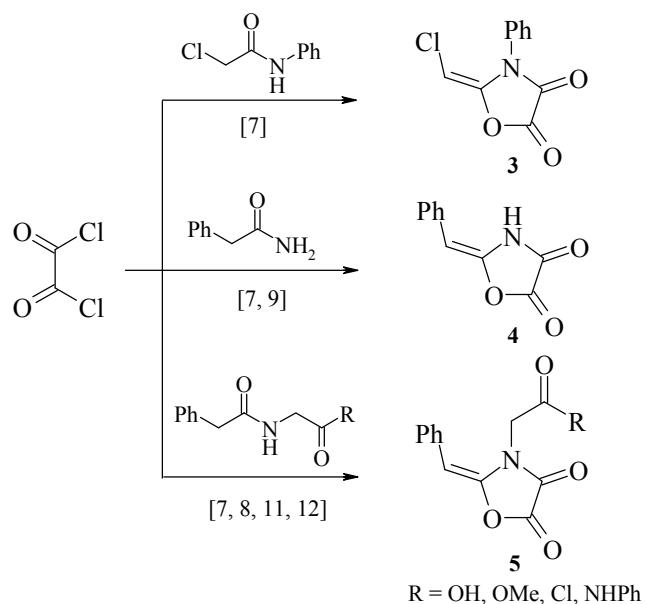
Реакция N-(гидроксиметил)амидов с оксалилхлоридом в присутствии карбоната или гидрокарбоната калия приводит к образованию оксазолидин-4,5-дионов **2**. Соединения **2** получены также из дилитийпроизводных N-(гидроксиметил)бензамида, однако в качестве основного продукта в этом случае образуются N-метилен-бис-бензамиды [6] (схема 2).

Схема 2



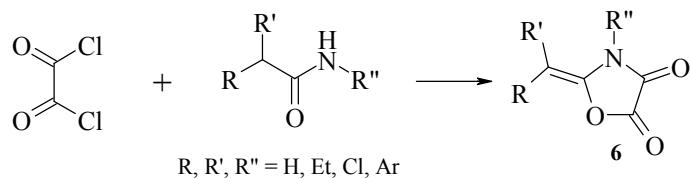
Реакции оксалилхлорида с хлорацетамидами и фенилацетамидами позволяют получать 2-метиленоксазолидин-4,5-дионы **3–5** (схема 3).

Схема 3



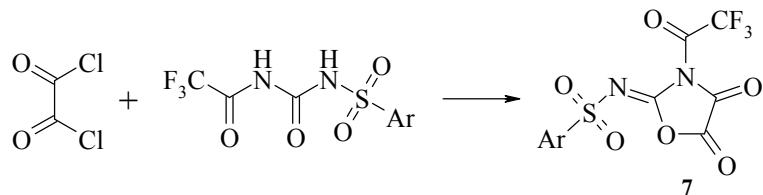
Взаимодействием оксалилхлорида с дизамещенными ацетанилидами получают 2-метиленоксазолидин-4,5-дионы **6**; как и в предыдущих случаях, выделяющийся хлористый водород связывают карбонатом калия [7, 10] (схема 4).

Схема 4



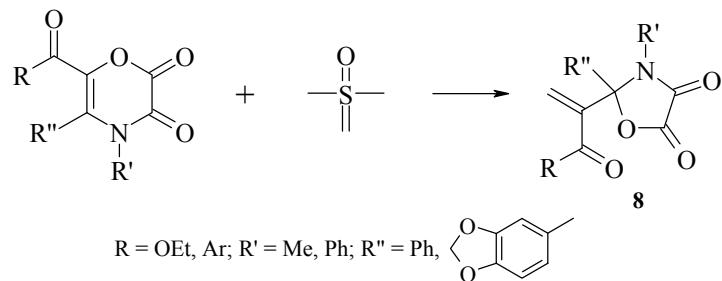
Значительно реже для синтеза оксазолидиндионов используются мочевины. Например, при взаимодействии N-трифторацетил-N'-арилсульфонилмочевины получены оксазолидин-4,5-дионы **7** [13]. В качестве акцептора HCl в этой реакции используется триэтиламин (схема 5).

Схема 5



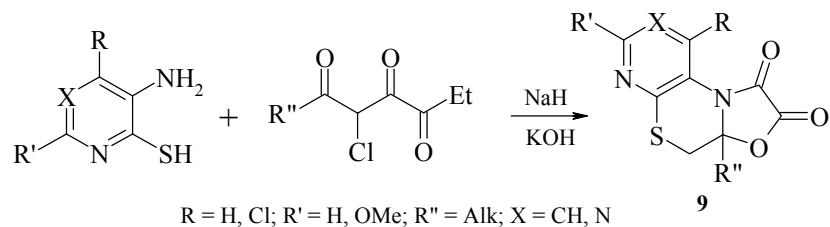
Необычный способ синтеза оксазолидин-4,5-дионов **8** сужением цикла 2,3-диоксо-4*H*-1,4-оксазиндионов под действием диметилсульфоксонийметилида предложил Тода с сотрудниками [14] (схема 6).

Схема 6



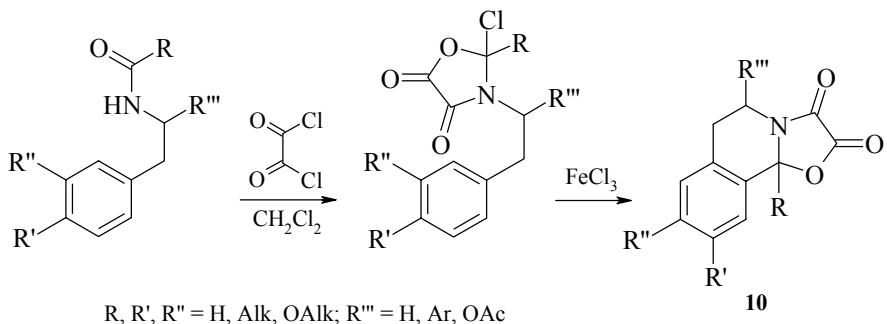
При реакции *o*-аминотиолов – производных пиридина и пиримидина – с эфирами  $\beta$ -галоген- $\alpha,\gamma$ -дикетокислот образуются трициклические оксазолидин-4,5-дион **9** [15] (схема 7).

Схема 7



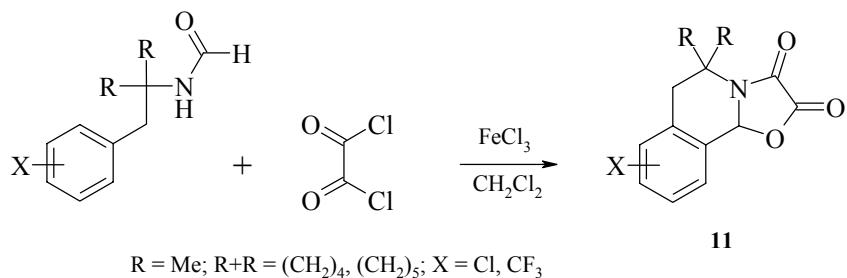
Конденсированные оксазолидин-4,5-дионы **10** получены циклизацией фенилэтиламидов под действием оксалилхлорида в присутствии безводного хлорида железа [16] (схема 8).

Схема 8



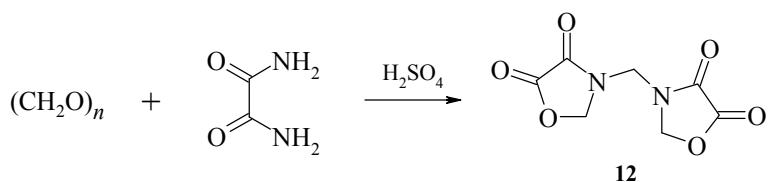
Аналогичным способом получены оксазолидиндоны **11** [17] (схема 9).

Схема 9



Из оксамида и параформа в присутствии концентрированной серной кислоты получены метилен-*bis*-оксазолидин-4,5-дионы **12** [18] (схема 10).

Схема 10

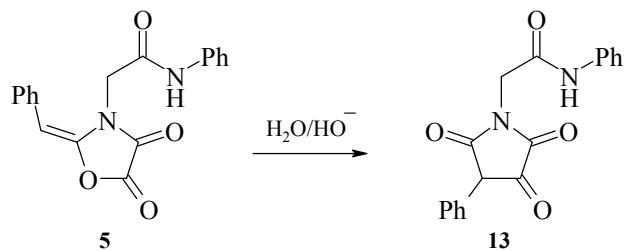


#### Химические свойства оксазолидин-4,5-дионов

В отличие от большинства насыщенных пятичленных 2,3-диоксогетероциклов у оксазолидиндонон карбонильная группа в положении 4 химически инертна. В целом для них характерны реакции дециклизации, рециклизации и деструкции оксазолидинового цикла.

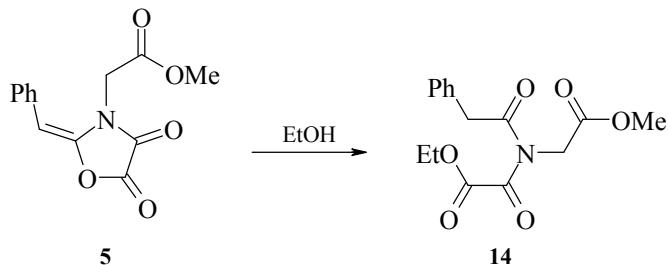
Оксазолидиндионы **5** под действием водного раствора щелочи изомеризуются в пирролидинтрионы **13** [7, 10, 11] (см., например, схему 11).

*Схема 11*



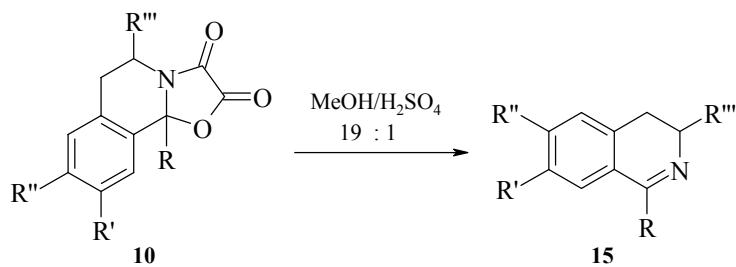
Этанолиз соединения **5** приводит к раскрытию оксазолидинового цикла с образованием имида **14** [7, 8, 10] (схема 12).

*Схема 12*



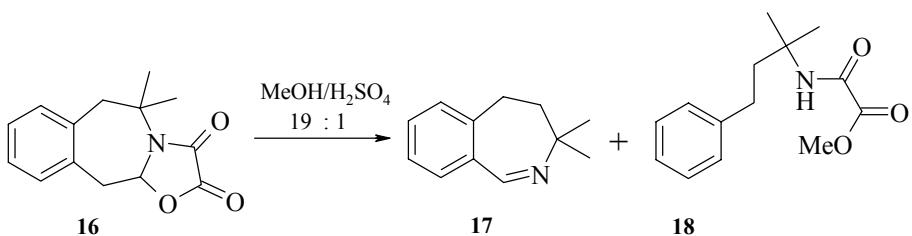
При кипячении в метаноле трициклических соединений **10** в присутствии серной кислоты оксазолидинионовый цикл разрушается. Продуктами реакции в этом случае являются дигидроизохинолины **15** [16] (схема 13).

*Схема 13*



При проведении аналогичной реакции с дионом **16** выделена смесь, состоящая из продуктов **17** и **18** [17]. Первый продукт образуется в результате разрушения, а второй – раскрытия оксазолидинового цикла (схема 14).

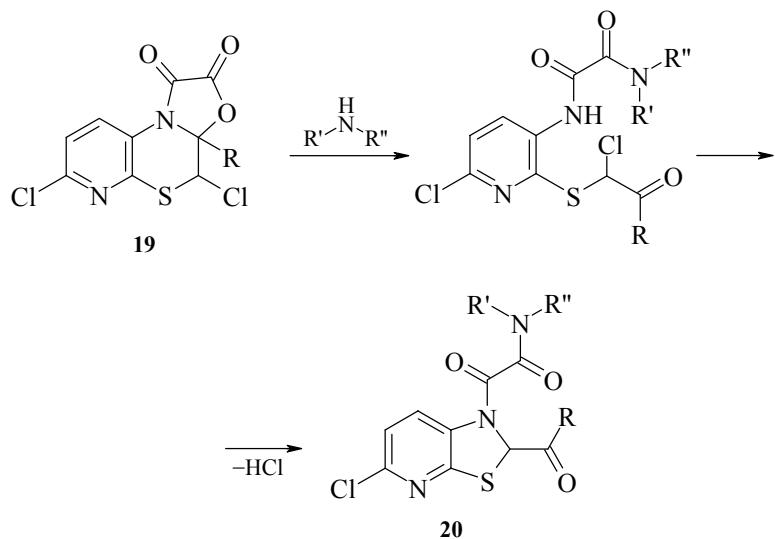
*Схема 14*



Бис(оксазолидинион) **12** легко раскрывает цикл под действием оснований. В результате реакции с KOH выделен  $(\text{KOCOCONH}_2)_2\text{CH}_2$ , а с BuNH<sub>2</sub> получен ди-*n*-бутил-метилен-бис-оксамид [18].

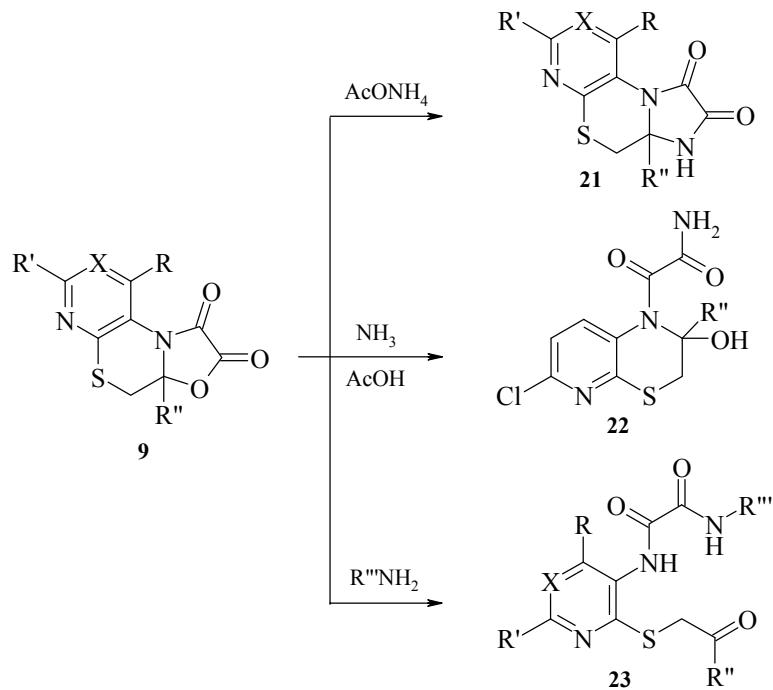
При взаимодействии оксазолидинионов **19** с вторичными аминами происходит раскрытие как оксазолидинового цикла по связи C(2)-O, так и тиазинового цикла по связи C(3a)-N. Последующее дегидрохлорирование приводит к соединению **20** [19] (схема 15).

*Cxema 15*



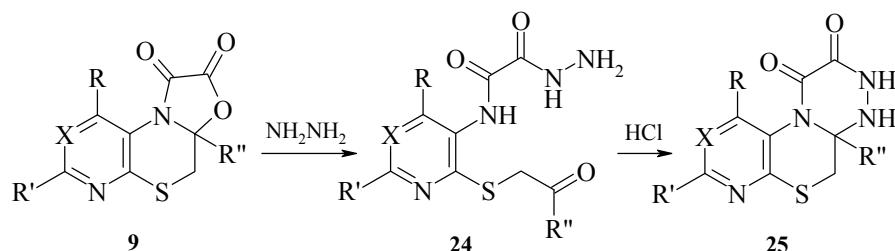
Реакция оксазолидинионов **9** с ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте при 80–100°C приводит к образованию имидазолидинионов **21**. С более нуклеофильным амиаком в ледяной уксусной кислоте образуются соединения **22**. Бензиламин и морфолин в этой реакции образуют амиды оксаминовых кислот **23** [20] (схема 16).

Схема 16



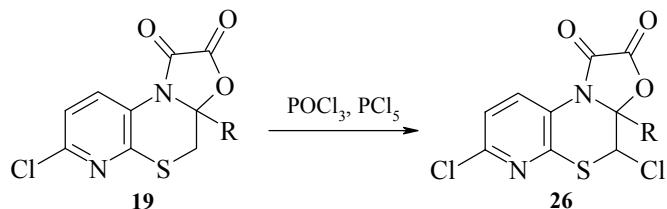
Трициклические оксазолидиндионы **9** при обработке гидразингидратом в спирте претерпевают раскрытие оксазолидинового и тиазинового цикла по связям C(2)-O и N(10)-C(3a), с образованием гидразидов N-(пиридил-3)- и N-(пиrimидил-5)оксаминовых кислот **24**. Под действием спиртового и эфирного раствора HCl последние количественно превращаются в соединения **25** [21, 22] (схема 17).

Схема 17



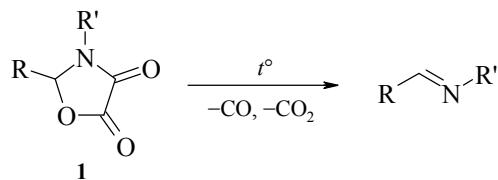
При нагревании оксазолидиндионов **19** в смеси  $\text{PCl}_5$  и  $\text{POCl}_3$  при  $100\text{--}105^\circ\text{C}$  атом водорода в положении 4 тиазинового цикла замещается на атом хлора с сохранением трициклической системы, и в результате образуются соединения **26** [23] (схема 18).

Схема 18



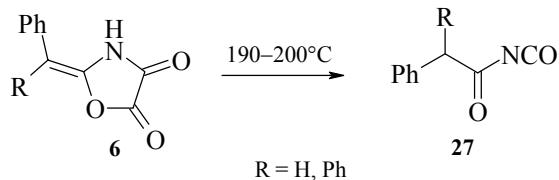
В литературе описаны три примера термического разложения оксазолидинового цикла. Так, при нагревании соединений **1** до 90–110°C образуются азометины [5] (схема 19).

Схема 19



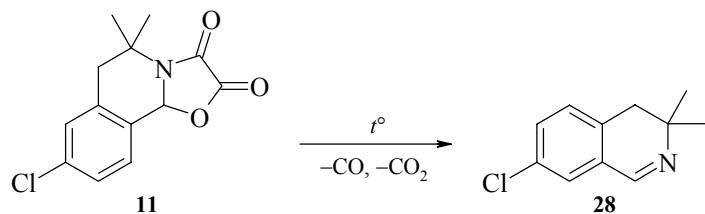
Пиролиз в вакууме некоторых 2-метиленоксазолидин-4,5-дионов типа **6** при температуре 190–200°C приводит к образованию замещенных ацетилизоцианатов **27** [7] (схема 20).

Схема 20



При нагревании соединений **11** при температуре 150–175°C образуются дигидроизохинолины **28** [17] (схема 21).

Схема 21



О практическом применении оксазолидиндионов сведения отрывочны. Оксазолидиндионы **1** и **11** могут использоваться в препаративных целях для синтеза азаметинов [5] и дигидроизохинолинов [16, 17], соответственно. Сообщается об использовании оксазолидиндионов **9** в синтезе биологически активных соединений [15, 24].

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 01-03-32641, № 02-03-96411).*

## Литература

1. Feist F., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914** 47 1173.
2. Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов, под ред. Андрейчикова Ю.С., Пермь, 1994, с. 147, с. 166.
3. Некрасов Д.Д., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 217.
4. Андрейчиков Ю.С., Балыкова И.А., Ионов Ю.В., А. с. СССР 819 100, *Бюлл. изобрет.* **1981** (13).
5. Андрейчиков Ю.С., Ионов Ю.В., Балыкова И.А., *XTC* **1982** (8) 1126.
6. Bohme H., Ahrens K.H., Tippmann E., *Arch. Pharm.* **1977** 310 (3) 242.
7. Speziale A.I., Smith L.R., *J. Org. Chem.* **1963** 28 (7) 1805.
8. Spielman M.A., *The Chemistry of Penicillin*, Princeton, 1949, p. 239.
9. Skinner G.S., Miller C.B., *J. Am. Chem. Soc.* **1953** 75 977.
10. Skinner G.S., Ludwig R.E., *J. Am. Chem. Soc.* **1956** 78 4656.
11. Cheehan I.C., Corey E.I., *J. Am. Chem. Soc.* **1952** 74 360.
12. Cheehan I.C., Buble E.L., Corey E.I., et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1950** 72 3828.
13. Федотова Н.Р., *Тез. всесоюз. научн. конф. «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов»*, Саратов, 1989, ч. 1, с. 68.
14. Toda I., Seki M., Amano K., et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1994** 42 (3) 739.
15. Левковская Л.Г., Мамаева И.Е., Анисимова О.С., Сафонова Т.С., *XTC* **1979** (2) 250.
16. Larsen R.D., Reamer R.A., Corley E.G., et al., *J. Org. Chem.* **1991** 56 (21) 6034.
17. Bernotas R.C., Adams G., Nieduzak T.R., *Synth. Commun.* **1996** 26 (18) 3471.
18. Gilbert E.E., *J. Heterocycl. Chem.* **1971** 8 (2) 327.
19. Соловьева Н.П., Анисимова О.С., Переслени Е.М. и др., *XTC* **1993** (8) 1125.
20. Левковская Л.Г., Мамаева И.Е., Сорочкина Л.А., Сафонова Т.С., *XTC* **1986** (7) 992.
21. Левковская Л.Г., Мамаева И.Е., Биохина Л.А., Сафонова Т.С., А. с. СССР 638 068, *Бюлл. изобрет.* **1979** (43) 259.
22. Левковская Л.Г., Мамаева И.Е., Сорочкина Л.А., Сафонова Т.С., *XTC* **1993** (4) 559.
23. Соловьева Н.П., Анисимова О.С., Переслени Е.М. и др., *XTC* **1984** (9) 1191.
24. Келарев В.И., Силин М.А., Кошелев В.Н., Иванова Л.В., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 139.

# **α-Нитрокарбонильные соединения, их производные и α,β-непредельные нитросоединения в синтезе гетероциклов**

Родиновская Л.А., Чунихин К.С., Шестопалов А.М.

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)  
119991, Москва, Ленинский проспект, 47*

Химия нитросоединений, методы их получения и свойства достаточно хорошо изучены [1–8]. Синтез  $\alpha$ -нитрокарбонильных соединений, особенности их химических свойств и применение в органическом синтезе представлены в обзорах [4, 5]. Синтезу и реакциям нитроенаминов и  $\alpha$ -нитронитрилов посвящены обзоры [6, 7].

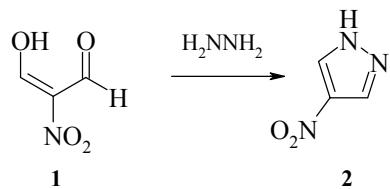
Нитропроизводные гетероциклических соединений представляют значительный интерес и как исходные реагенты в органическом синтезе, особенно для получения аминов, и как практически полезные вещества. Некоторые из них могут быть получены прямым нитрованием соответствующих гетероциклов, например, N-окись 2-(диметиламино)пиридина селективно нитруется в положение 5 [9].

Ряд 4-гидрокси-2-оксопиридинов с высокими выходами переведен в 4-гидрокси-3-нитро-2-оксопиридины [10]. Однако, этот метод не может быть общим для всех гетероциклов как из-за низкой реакционной способности многих из них в реакциях нитрования, так и из-за наличия в молекулах некоторых гетероциклов функциональных групп, неустойчивых к нитрующим смесям. По данным монографии [11], наиболее удобным методом синтеза нитроазинов – нитропиридинов, нитропirimидинов, нитропиразинов и др. – по сравнению с методами прямого нитрования, окисления соответствующих аминов и нуклеофильного нитрования является синтез на основе нитросодержащих строительных блоков. В настоящем обзоре рассматриваются методы синтеза гетероциклов на основе  $\alpha$ -нитрокарбонильных соединений, их производных, таких как нитрилы и  $\alpha$ , $\beta$ -непредельных нитросоединений, причем особое внимание уделяется роли нитрогруппы в реакциях гетероциклизации.

## **1. Синтез гетероциклов на основе 2-нитро-1,3-дикарбонильных соединений**

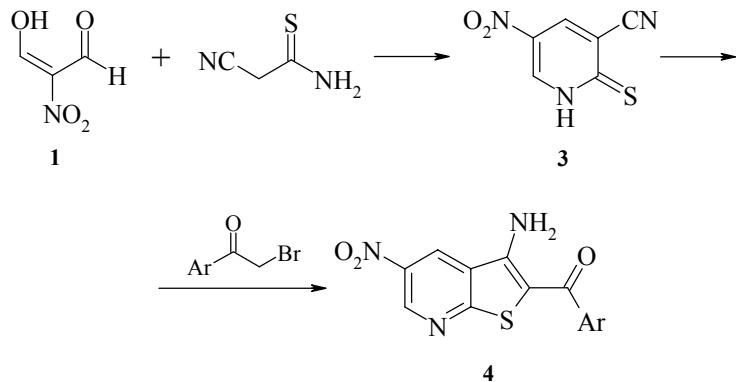
Рассмотрение 2-нитро-1,3-дикарбонильных соединений в настоящем обзоре обусловлено в первую очередь их структурой. Наличие двух карбонильных групп в молекулах этих соединений позволяет ожидать от них высокой реакционной способности по отношению к ряду реагентов с последующим образованием гетероциклов, содержащих нитрогруппу. Многие нитрозамещенные пирролы, пиразолы, изоксазолы, пиримидины, хинолины получены на основе нитромалонового диальдегида **1** (см. обзоры [12, 13]). Например, пиразолы **2** были получены реакцией альдегида **1** с гидразином в воде (схема 1).

*Схема 1*



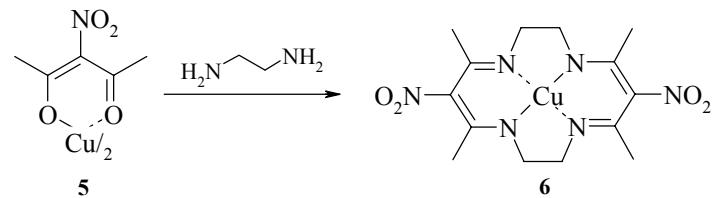
По реакции нитромалондиальдегида **1** с цианотиоацетамидом получен недоступный методом нитрования пиридинтион **3**, далее использованный в синтезе аннелированных нитрогетероциклов **4** [14, 15] (схема 2).

*Схема 2*



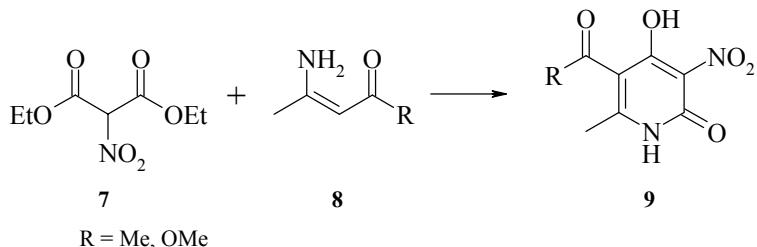
На основе 3-нитроацетилацетона и алкилгидразинов осуществлены синтезы 1-алкил-4-нитропиразолов [16, 17], а из медного комплекса 3-нитроацетилацетона **5** при реакции с этилендиамином получен макроцикл **6** [18] (схема 3).

*Схема 3*



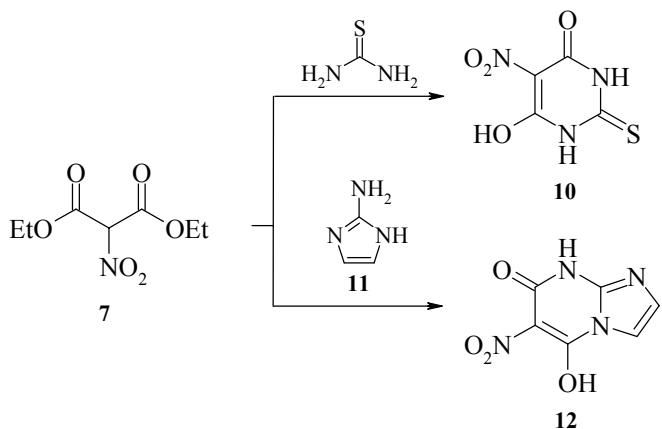
При реакции нитромалонового эфира **7** с енаминами 1,3-дикетонов **8** образуются производные 3-нитро-2-(1*H*)-пиридона **9** [19] (схема 4).

Схема 4



Реакцией нитроэфира **7** с тиомочевиной получен нитропиримидинтион **10** [20], а с 2-аминоимидазолом **11** – 6-нитропроизводное имидазо[1,2-*a*]пирамидина **12** [21] (схема 5).

Схема 5



## 2. Синтез гетероциклов на основе нитромонокарбонильных соединений

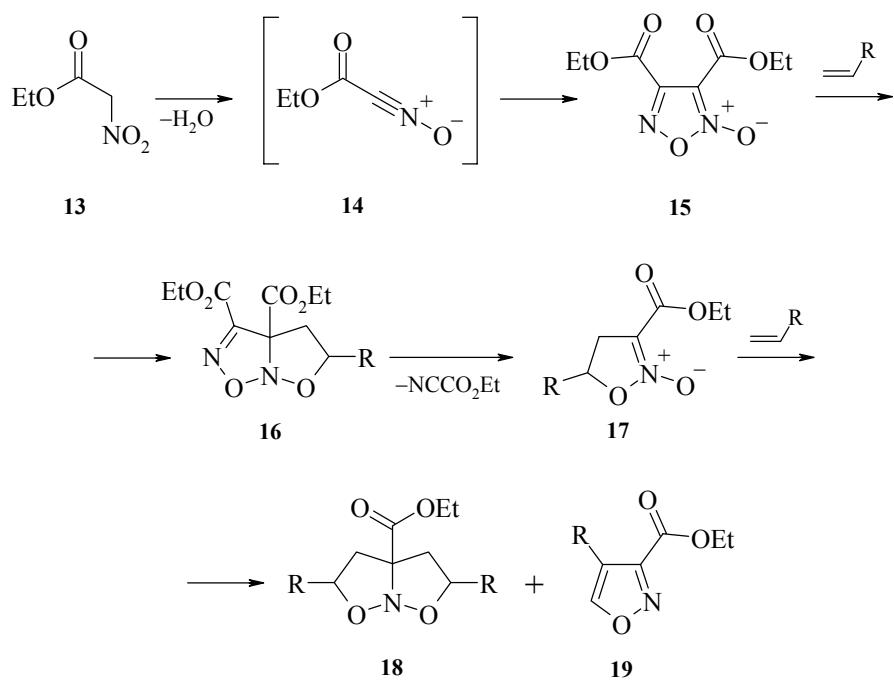
Интерес к  $\alpha$ -нитрокарбонильным соединениям обусловлен одновременным наличием в молекуле по меньшей мере двух реакционноспособных фрагментов – активной метиленовой и карбонильной групп. В некоторых случаях возможны химические превращения, затрагивающие нитрогруппу.

### 2.1 Синтез гетероциклов на основе эфиров, нитрила и амидов нитроуксусной кислоты

Особое значение в применении нитроуксусного эфира для синтеза гетероциклических систем имеет генерирование на его основе нитрилоксида. Например, этилнитроацетат **13** образует этоксикарбонилнитрилоксид **14** при кипячении с

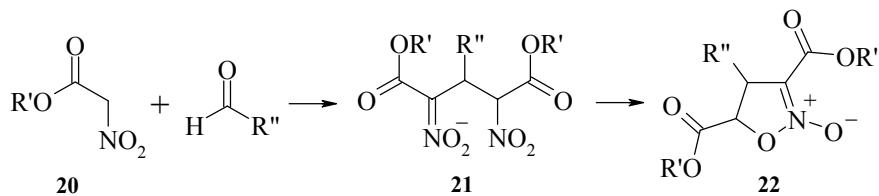
*n*-толуолсульфокислотой в ксилоле, или под действием этилхлорформиата, *n*-толуолсульфохлорида в присутствии триэтиламина. Нитрилоксид **14** нестабилен и взаимодействует в момент образования с олефинами, изонитрилами и 1,3-дикетонами, образуя изоксазолы, изоксазолины и 1,2,4-оксадиазолы [22–24]. Нитрилоксид **14** легко подвергается димеризации с образованием фуроксана **15**, который, в свою очередь, сам присоединяет олефины, образуя интермедиаты **16**, трансформирующиеся далее в N-окиси изоксазолинов **17**. Последующее присоединение второй молекулы олефина приводит к образованию бициклов **18**, помимо которых в реакционной смеси были обнаружены также изоксазолы **19**, являющиеся продуктами отщепления воды от N-окисей [25] (схема 6).

Схема 6



Эфиры нитроуксусной кислоты также используются в синтезе производных изоксазола. При взаимодействии нитроуксусных эфиров **20** с карбонильными соединениями в присутствии основных катализаторов образование изоксазольной системы происходит через промежуточные продукты – эфиры 2,4-динитроглутаровой кислоты **21**, которые, как правило, без выделения претерпевают циклизацию в N-окиси изоксазолинов **22** с элиминированием одной из нитрогрупп [26] (схема 7).

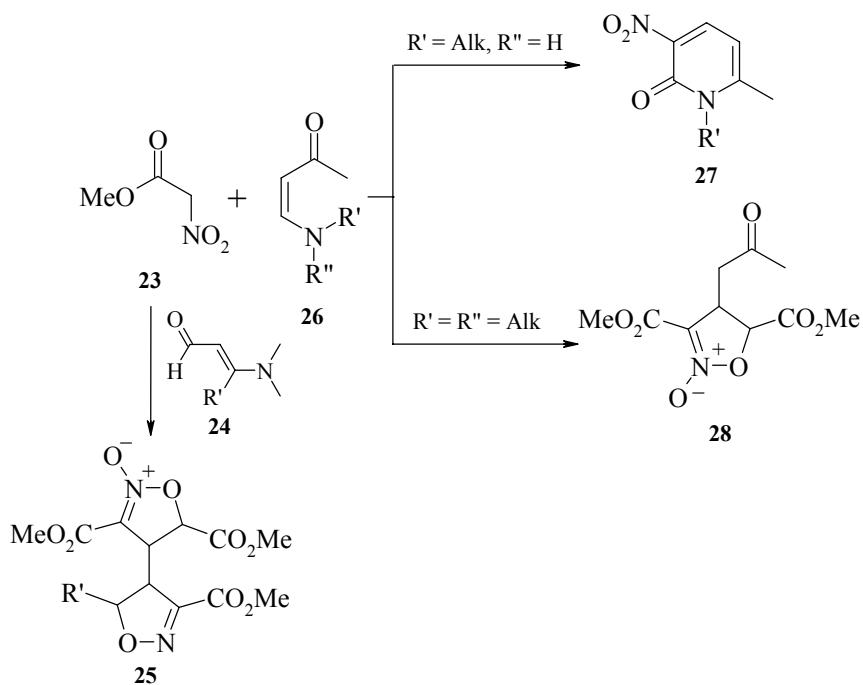
Схема 7



Другой способ получения производных изоксазола основан на 2-нитроакриловых эфирах, получаемых путем конденсации нитроуксусных эфиров **20** и оснований Шиффа. Механизм циклоконденсации  $\alpha$ -нитроакриловых эфиров схожен с механизмом циклизации нитроуксусных эфиров с альдегидами. В ходе циклизации возможно отщепление воды от N-окисей изоксазолинов, с последующим образованием изоксазолов [27, 28].

Взаимодействие метилнитроацетата **23** с енаминоальдегидами **24** и енамино-кетонами подробно изучено в работе [29] (схема 8).

Схема 8



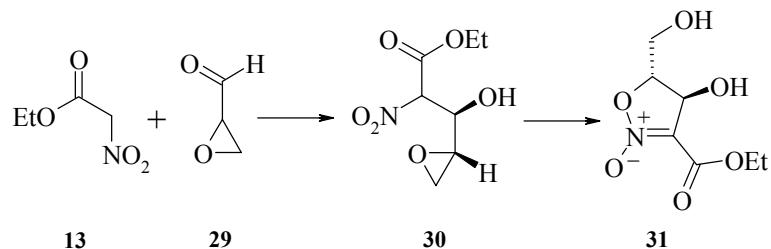
Енаминоальдегиды **24** присоединяют три молекулы метилнитроацетата **23**, в результате чего происходит циклизация в оксазолин **25**. При использовании енаминокетонов **26** вместо енаминоальдегидов **24** исход реакции зависит от

строения амина. В случае первичных аминов происходит циклизация в пиридоны **27**, применение вторичных аминов приводит исключительно к изоксазолинам **28**.

По данным работы [30], из альдегидов и нитроуксусных эфиров **20** изоксазолины **22** образуются в виде лишь одного диастереомера с *транс*-ориентацией заместителей в положениях 4 и 5. Восстановление сложноэфирной группы изоксазолинов **22** до гидроксиметильной с помощью боргидрида натрия протекает с сохранением конфигурации и исключительно по положению 5.

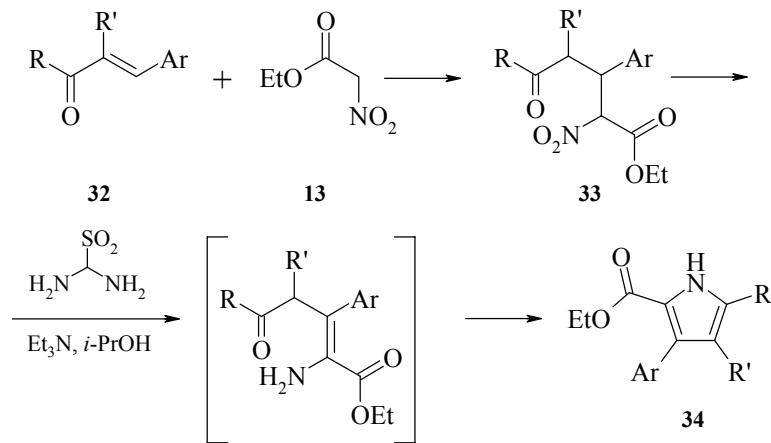
При реакции между нитроуксусным эфиrom **13** и эпоксиальдегидом **29** образуется изоксазолин-N-оксид **31** также с преобладанием *транс*-изомера [31]. Механизм превращения включает, по-видимому, образование продукта присоединения нитроэфира по альдегидной группе **30** и его дальнейшую трансформацию в **31**. Стереоселективность процесса, по-видимому, определяется на стадии образования интермедиата **30** (схема 9).

Схема 9



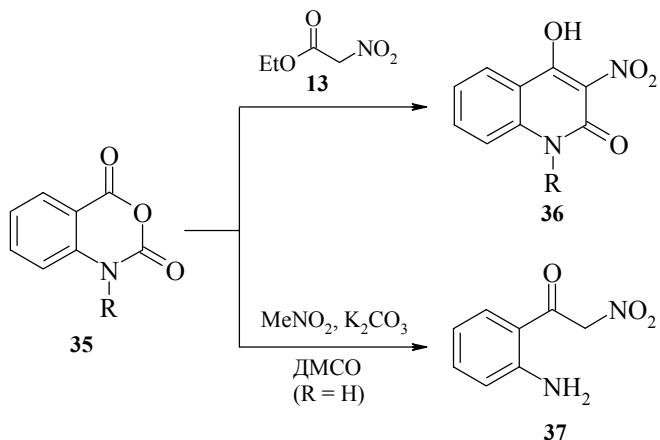
Присоединение этилнитроацетата **13** к  $\alpha,\beta$ -непредельным кетонам **32** протекает по реакции Михаэля с образованием аддукта **33**, который далее восстанавливают S,S-диоксидом тиомочевины с последующей циклизацией в замещенные пирролы **34** [32] (схема 10).

Схема 10



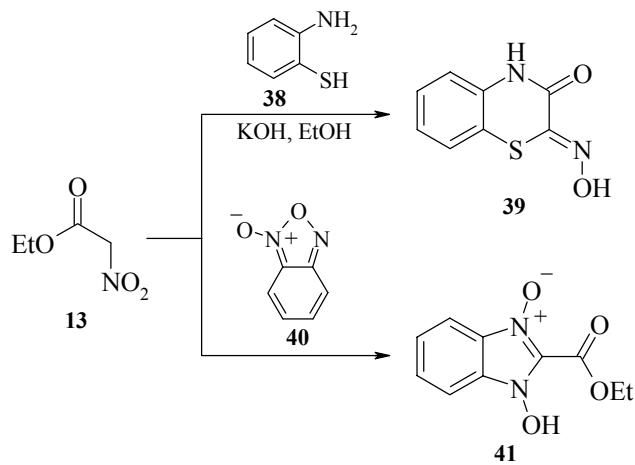
Нитроуксусный эфир **13** находит применение и в синтезе аннелированных гетероциклов. Так, его взаимодействие с изатовым ангидридом **35** [33] в присутствии основания протекает с потерей сложноэфирной группы и приводит к нитропроизводному хинолинона **36**, в то время как при реакции нитрометана с ангидридом **35** образуется нитрокетон **37** [34] (схема 11).

Схема 11



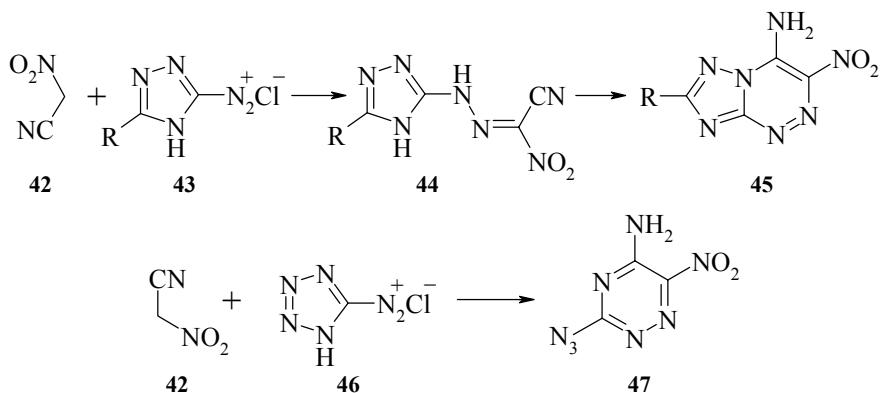
Этилнитроацетат **13** дает с 2-аминоникотинальдегидом 3-нитро-2-оксо-1,8-нафтиридин [35]. Непродолжительное кипячение смеси эфира **13** с *o*-аминотиофенолом **38** в спирте в присутствии KOH сопровождается восстановлением нитрогруппы и приводит кベンзотиазину **39** [36], тогда как конденсация этилнитроацетата **13** в присутствии основания с бензофуроксаном **40** протекает с потерей нитрогруппы и образованиемベンзимидазола **41** [37] (схема 12).

Схема 12



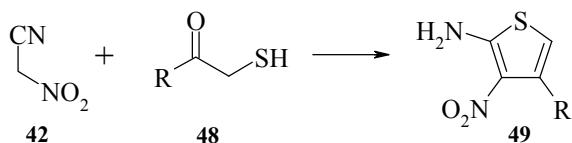
Результаты реакции азосочетания нитроацетонитрила **42** с солями диазония зависят от строения последних. Соль триазолдиазония **43** образует с нитрилом **42** гидразон цианонитроформальдегида **44**, медленно циклизующийся в триазолотриазин **45**, в то время как реакция соли тетразолдиазония **46** с нитрилом **42** приводит непосредственно к триазину **47**. Соединения **45** и **47** представляют интерес как источники *ортого*-диаминозамещенных гетероциклов и энергоемкие вещества [38, 39] (схема 13).

Схема 13



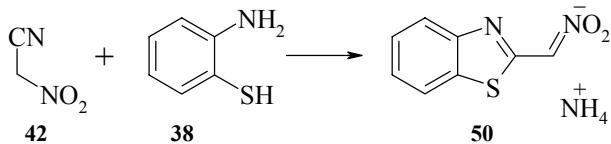
Нитроацетонитрил **42** взаимодействует с хлорангидридами гидроксамовых кислот с образованием 3-замещенных 5-амино-4-нитроизоксазолов [40]. Реакция нитрила **42** с  $\alpha$ -меркаптокетонами **48** приводит к образованию вицинальных аминонитросоединений ряда тиофена **49** [41] (схема 14).

Схема 14



В работе [42] показано, что *o*-аминотиофенол **38** взаимодействует с нитроацетонитрилом **42** в спирте с разогревом, без добавления катализаторов, и продуктом реакции является аммониевая соль *аци*-формы 2-(нитрометил)бензотиазола **50** (схема 15).

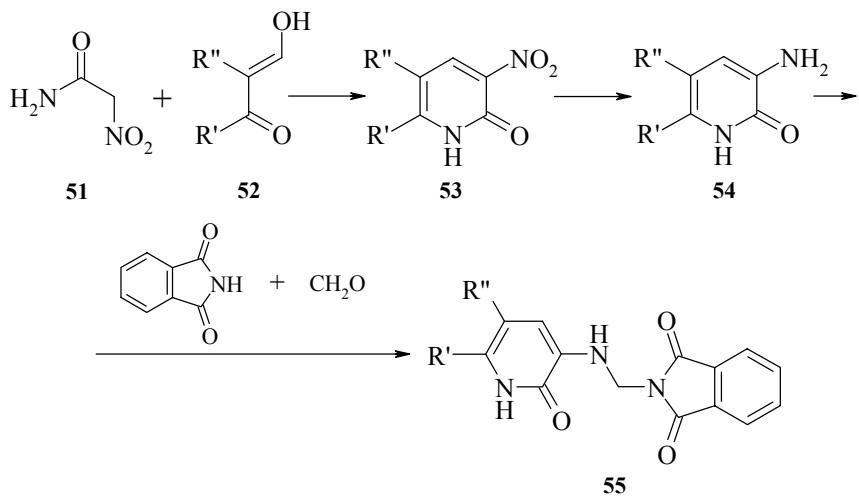
Схема 15



В целом, циклизации с участием нитроацетонитрила протекают при использовании реагентов, способных реагировать по метиленовой и нитрильной группам одновременно.

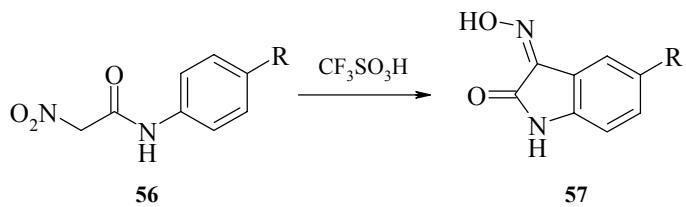
Амиды нитроуксусной кислоты, в основном, использованы в синтезе 3-нитропиридинов. Например, ацетилацетон реагирует с нитроацетамидом **51** в воде в присутствии ацетата пиперидиния в качестве катализатора с образованием 4,6-диметил-3-нитропиридин-2(1*H*)-она [43]. Нитропиридоны **53**, полученные из кетоальдегидов **52** и нитроацетамида **51**, были восстановлены в аминопиридоны **54**, далее использованные в синтезе препаратов, обладающих активностью против вируса СПИДа **55** [44] (схема 16).

*Схема 16*



N-Арилзамещенные нитроацетамиды **56** в присутствии трифторметансульфокислоты циклизуются с образованием оксимов изатина **57** [45] (схема 17).

*Схема 17*

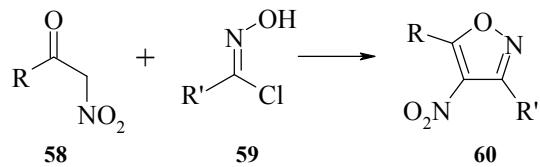


## 2.2 $\alpha$ -Нитрокетоны в синтезе гетероциклов

Широкое применение в синтезе самых разнообразных гетероциклов нашли  $\alpha$ -нитрокетоны. Подобно нитроацетонитрилу [40], нитрокетоны **58** взаимодействуют с

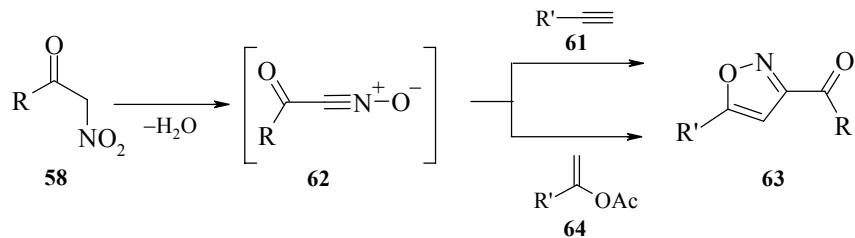
хлорангидридами гидроксамовых кислот **59** с образованием нитроизоксазолов **60** (схема 18).

Схема 18



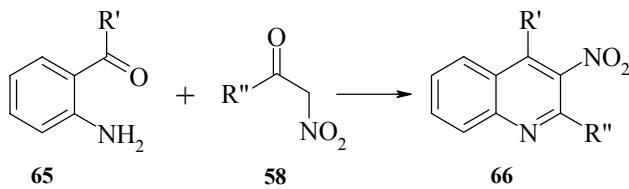
Конденсация нитрокетонов **58** с ацетиленами **61** в присутствии серной кислоты приводит к изоксазолам **63**. Обнаруженное превращение авторы объясняют промежуточным образованием нитрилоксида **62** и его присоединением к ацетиленам [46]. Аналогичный результат был получен при нагревании нитрокетонов **58** с замещенными виниловыми эфирами уксусной кислоты **64** [47] (схема 19).

Схема 19



Для построения пиридинового цикла удобно использовать реакции  $\alpha$ -нитрокетонов с *o*-аминобензальдегидом и *o*-аминобензофеноном **65**. Так, нитроацетон реагирует с соединениями **65** при кипячении в присутствии соляной кислоты с образованием соответствующих 2-метил-3-нитрохинолинов **66** ( $R'' = Me$ ) [48]. Нитроацетофеоны **58** при длительном кипячении в этаноле с *o*-аминобензальдегидом дают 2-арил-3-нитрохинолины **66** ( $R'' = Ar$ ) [49] (схема 20).

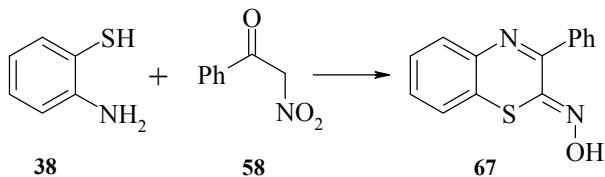
Схема 20



В этих реакциях также может быть использован оксим нитроацетальдегида, причем образуются 2-незамещенные 3-нитрохинолины **66** ( $R'' = H$ ) [50].

При реакции  $\alpha$ -нитроацетофенона **58** ( $R'' = Ph$ ) с *o*-аминотиофенолом **38** в спирте в присутствии KOH образуется продукт **67**, аналогичный бензотиазину **39** (схема 21).

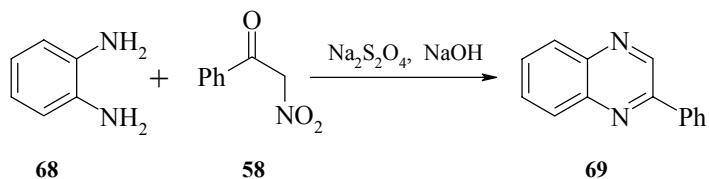
Схема 21



Следует отметить, что результаты реакций *o*-аминотиофенола с нитрокарбонильными соединениями являются неожиданными (схемы 12, 15, 21), поскольку нитрокарбонильные соединения в тех же условиях не взаимодействуют ни с амином, ни с тиофенолом [36, 42].

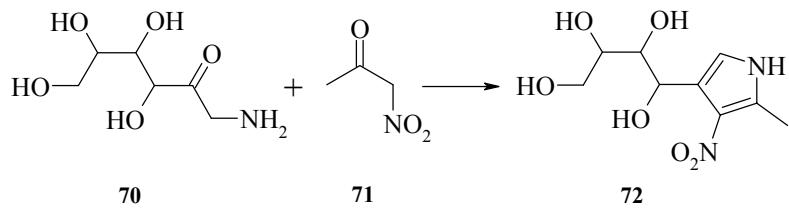
Реакция между нитроацетофероном и *ортого*-фенилендиамином **68** в воде в присутствии дитионита натрия сопровождается потерей нитрогруппы и образованием 2-фенилхиноксалина **69** [51] (схема 22).

Схема 22



Конденсацией изоглюкозамина **70** с нитроацетоном **71** получены труднодоступные 3-нитропирролы **72** [52] (схема 23).

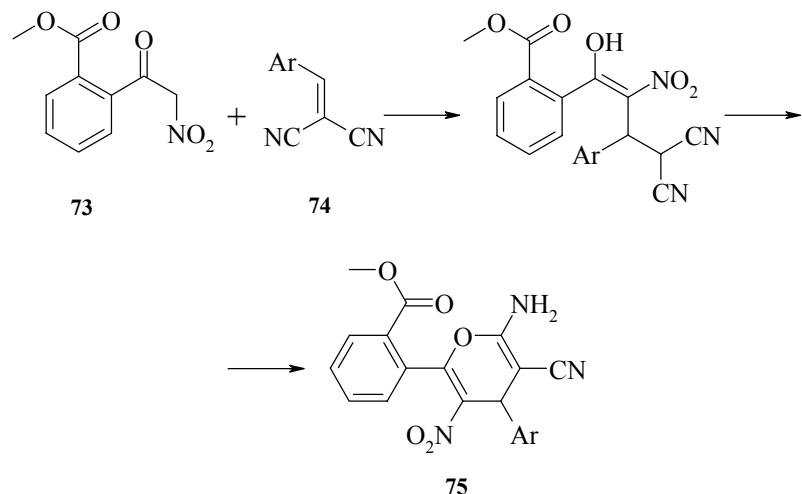
Схема 23



Показано, что исход реакции между  $\alpha$ -нитроацетоферонами и арилметиленмалононитрилами **74** [53] зависит от ароматического заместителя нитроацетоферона. Например, *o*-метоксикарбонил- $\alpha$ -нитроацетоферон **73** реагирует с нитрилами **74** в ацетонитриле в присутствии триэтиламина с образованием пиранов **75**,

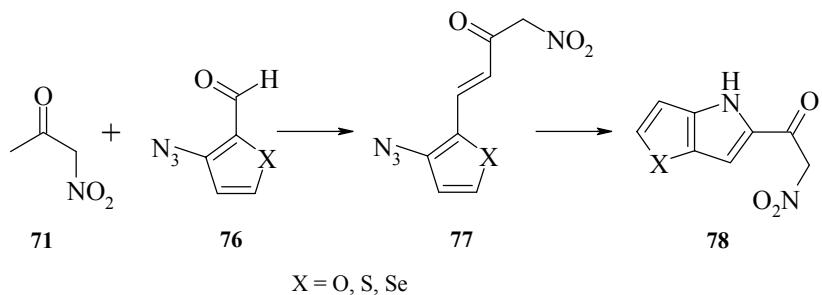
хотя  $\alpha$ -нитроацетофенон **58** ( $R = Ph$ ) в указанных условиях в пираны не превращается (схема 24).

Схема 24



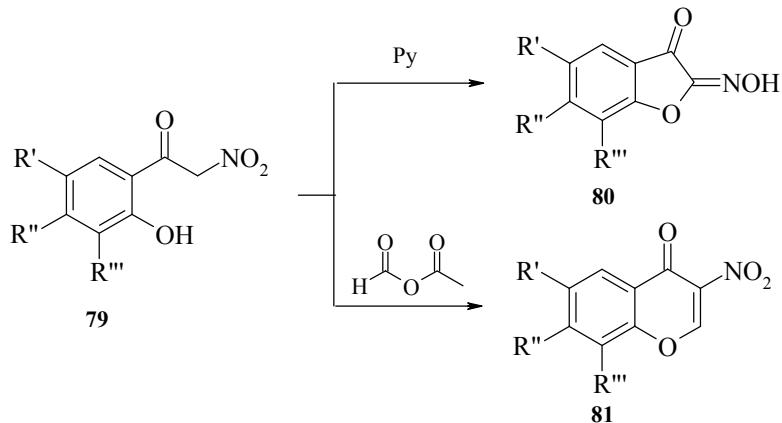
Конденсация азидаальдегидов **76** с нитроацетоном **71** дает непредельные нитрокетоны **77**, которые при кипячении в ксиоле циклизуются с образованием труднодоступных аннелированных пирролов **78** [54], причем нитрогруппа остается в боковой цепи (схема 25).

Схема 25



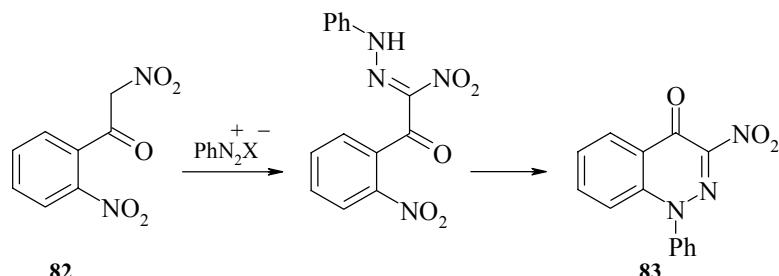
*o*-Гидрокси- $\alpha$ -нитроацетофеноны **79** оказались удобными реагентами для синтеза аннелированных гетероциклов. При нагревании в пиридине они превращаются в производные бензофурана **80**, при этом происходит восстановление нитрогруппы до оксимной [55]. Формилирование  $\alpha$ -нитрокетонов **79** смешанным ангидридом муравьиной и уксусной кислот приводит к образованию нитропроизводных бензопирана **81** [56] (схема 26).

Схема 26



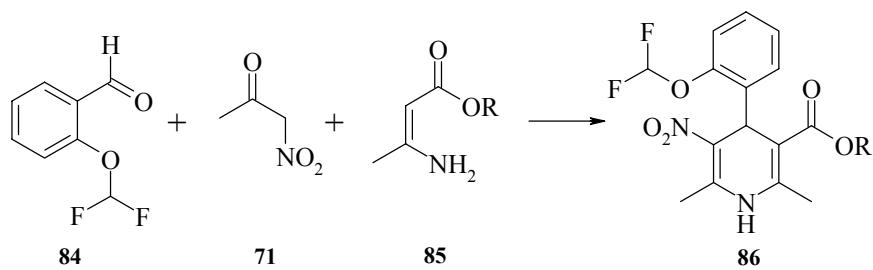
При азосочетании 2,2'-динитроацетофенона **82** с солью бензолдиазония образуется нитропроизводное бензопиридина **83** [57], причем элиминируется нитрогруппа, связанная с бензольным кольцом (схема 27).

Схема 27



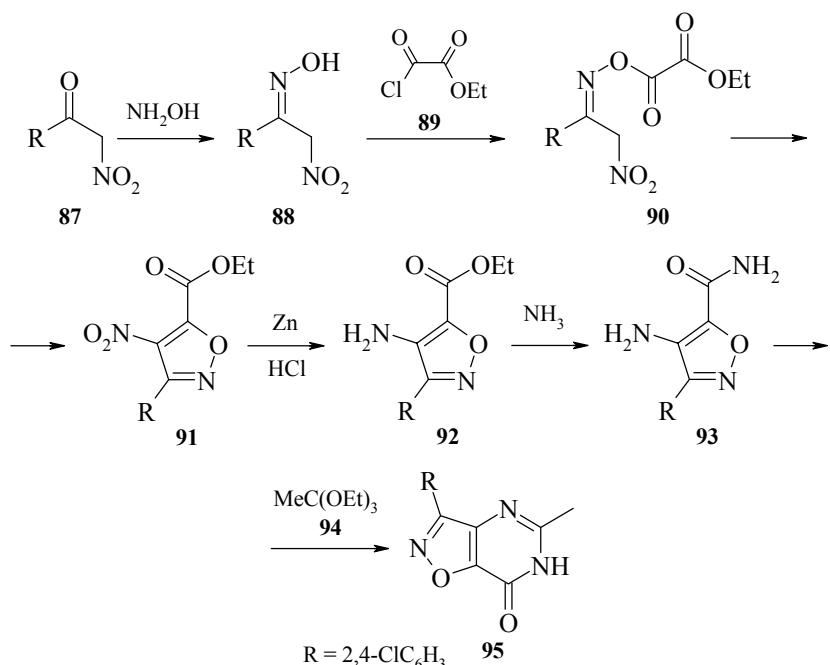
Трехкомпонентная конденсация нитроацетона **71**, ароматических альдегидов и аминокротоновых эфиров приводит к получению дигидропиридинов, запатентованных в качестве высокоэффективных кардиотоников [58]. Например, из соединений **71**, **84** и **85** получен дигидропиридин **86** (схема 28).

Схема 28



Недавно разработан метод синтеза на основе  $\alpha$ -нитрокетонов разнообразных производных изоксазоло[4,5-*d*]пиrimидина, представляющих интерес в качестве фармакологических препаратов [59]. Сначала нитрокетон **87** переводят в оксим **88**, который ацилируют этоксалихлоридом **89** с образованием соединения **90**, последнее под действием триэтиламина подвергается внутримолекулярной циклизации в изоксазол **91**. Дальнейшие превращения включают восстановление нитрогруппы, трансформацию аминоэфира **92** в амид **93** и его замыкание в изоксазоло[4,5-*d*]пиrimидин **95** под действием ортоуксусного эфира **94** (схема 29).

*Схема 29*



### 3. Использование $\alpha,\beta$ -непредельных нитросоединений в синтезе гетероциклических систем

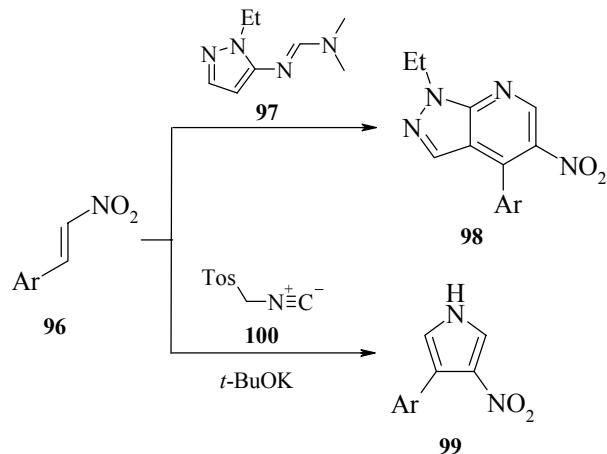
Если  $\alpha$ -нитромонокарбонильные соединения представляют интерес как реагенты с активной метиленовой группой, то  $\alpha,\beta$ -непредельные нитросоединения обладают способностью присоединять различные нуклеофилы, а также могут быть активны в реакциях Дильса–Альдера и 1,3-диполярного циклоприсоединения.

#### 3.1 $\beta$ -Арил- и $\beta$ -гетарилиниитроэтилены в синтезе гетероциклических соединений

Реакция Дильса–Альдера между нитrostиролами **96** и амидином **97** при микроволновом облучении в течение 5–6 мин приводит к нитропроизводным пиразоло-пиридинов **98** с выходами 50–60% [60]. Взаимодействие нитrostиролов **96** с

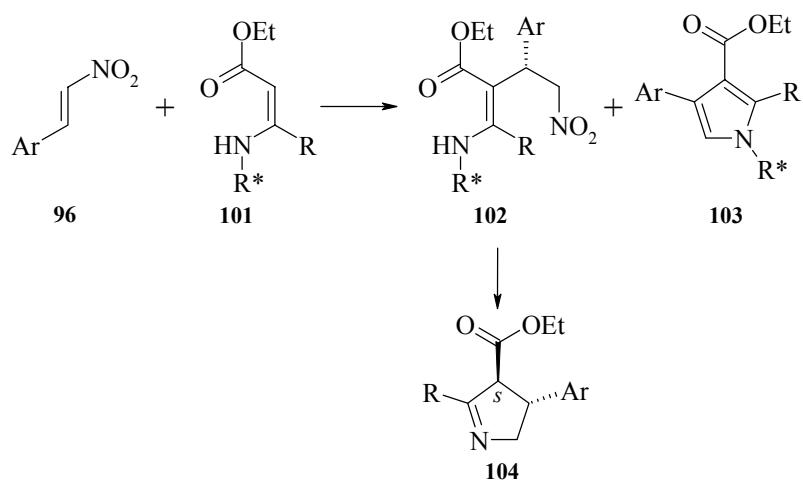
изонитрилами **100** было использовано для синтеза 3-арил-4-нитропирролов **99**, которые нельзя получить нитрованием 3-арилпирролов, поскольку электрофильная атака направляется предпочтительно в положение 2, а не 4 пиррольного цикла [61, 62] (схема 30).

Схема 30

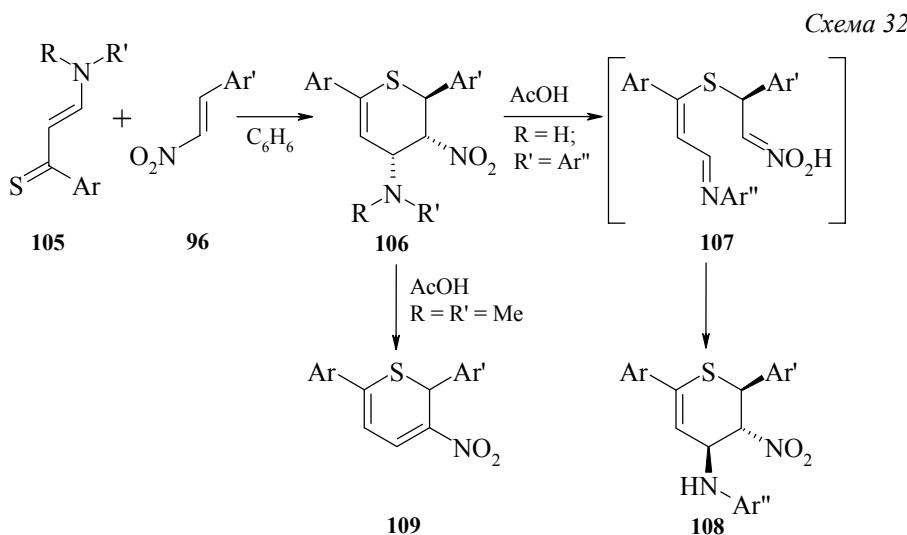


Нуклеофильное присоединение асимметрических реагентов **101** к нитростиролам **96** протекает стереоселективно с образованием аддуктов Михаэля **102** и небольшого количества пиррола **103** [63]. Каталитическое гидрирование аддуктов **102** приводит к образованию одного оптического изомера дигидропиррола **104** (схема 31).

Схема 31

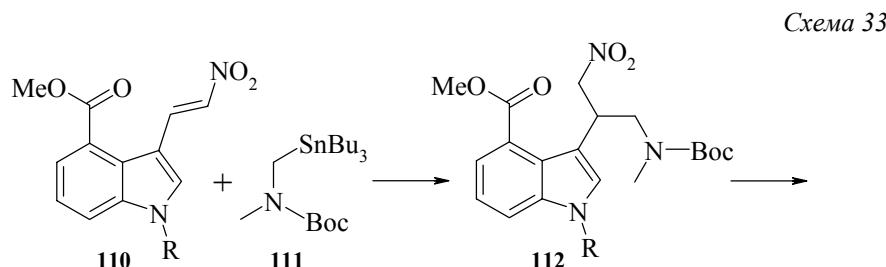


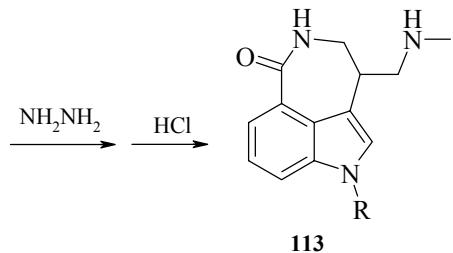
В реакциях Дильса–Альдера нитростиролов **96** с гетеродиенами **105** региоселективно и стереоселективно образуются тетрагидротиопираны **106**. Изучена стереохимия реакции, проведена катализируемая кислотами изомеризация соединений **106** в диастереомеры **108** [64]. Механизм изомеризации, по мнению авторов, включает раскрытие цикла с образованием интермедиата **107** и рециклизацию (схема 32).



Установлено, что при использовании соединений **105** ( $R = R' = \text{Me}$ ) в аналогичных условиях происходит образование тетрагидротиопиранов **106**, однако оно сопровождается не изомеризацией, а элиминированием диметиламина, в результате которого получаются дигидротиопираны **109**. Недавно было показано [65], что по схеме 32 могут быть получены *транс*-*транс*-изомеры соединений **106** ( $R = R' = \text{Me}$ ).

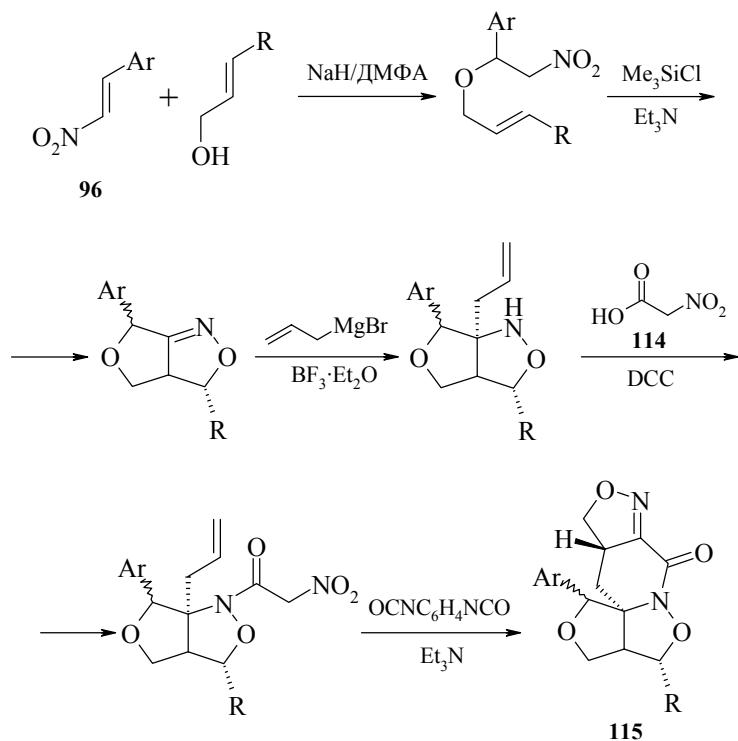
Непредельные нитросоединения ряда индола **110** были использованы в синтезе производных азепиноиндола **113** – потенциальных физиологически активных соединений, в частности, средств для лечения мигрени [66]. Синтез проводили путем присоединения реагента **111** по Михаэлю к экзоциклической связи  $\text{C}=\text{C}$  производного индола **110** с последующим восстановлением нитрогруппы соединений **112**, замыканием цикла и снятием защитной группы (схема 33).





Использование в одном синтезе нитроуксусной кислоты **114** и  $\alpha,\beta$ -непредельных нитросоединений **96** позволяет получать вещества сложной структуры **115**, трудно доступные другими методами [67] (схема 34).

*Схема 34*



### 3.2 $\beta$ -Тио-, $\beta$ -амино- и $\beta$ -карбонилнитроэтилены в синтезе гетероциклических соединений

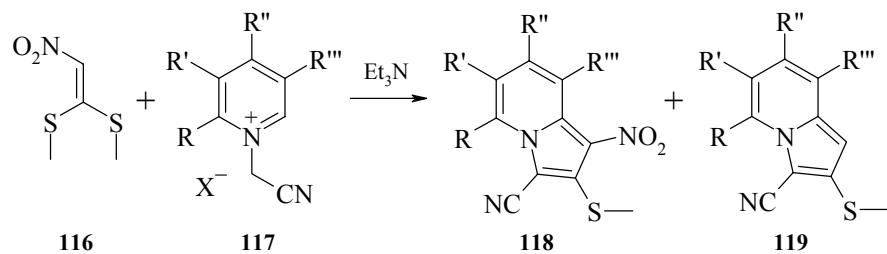
В синтезе гетероциклов в качестве строительных блоков могут быть эффективно использованы  $\alpha,\beta$ -непредельные нитросоединения, содержащие нуклеофугные

амино-, алcoxи- и алкилтиогруппы в  $\beta$ -положении к нитрогруппе. Например, 1,1-ди(метилтио)-2-нитроэтилен **116** и соли 2-нитроэтилен-1,1-дитиола являются удобными реагентами в синтезе нитрогетероциклов. На основе ароматических и гетероциклических *ортого*-аминокетонов, *ортого*-аминоэфиров и 1,1-ди(метилтио)-2-нитроэтилена **116** был получен ряд нитрохинолинов **66** ( $R = SMe$ ) [68, 69].

Метод синтеза 2-метилтио-3-нитропиррола основан на реакции диэтилацетала аминоацетальдегида с нитроэтиленом **116** [70].

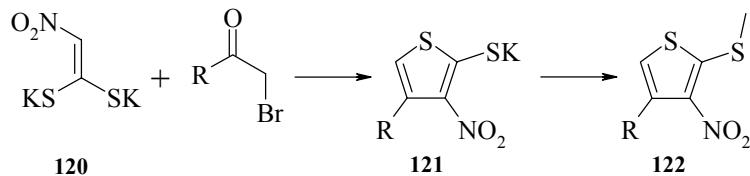
Соли пиридиния **117** реагируют с 1,1-ди(метилтио)-2-нитроэтиленом **116** в присутствии триэтиламина с образованием смеси нитроиндолизинов **118** и индолизинов **119** [71] (схема 35).

Схема 35



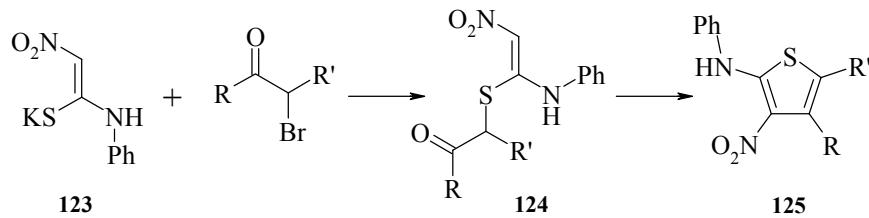
Калиевая соль 2-нитроэтилен-1,1-дитиола **120** была использована в синтезе тиофенов **121**, **125** [72] (схема 36).

Схема 36



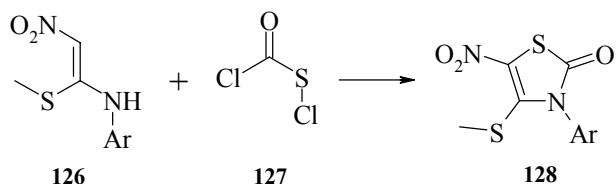
Соль 1-анилино-2-нитроэтилен-1-тиола **123** при реакции с  $\alpha$ -бромукарбонатами подвергается алкилированию с образованием соединений **124**, которые затем претерпевают внутримолекулярную циклизацию в тиофены **125** [73] (схема 37).

Схема 37



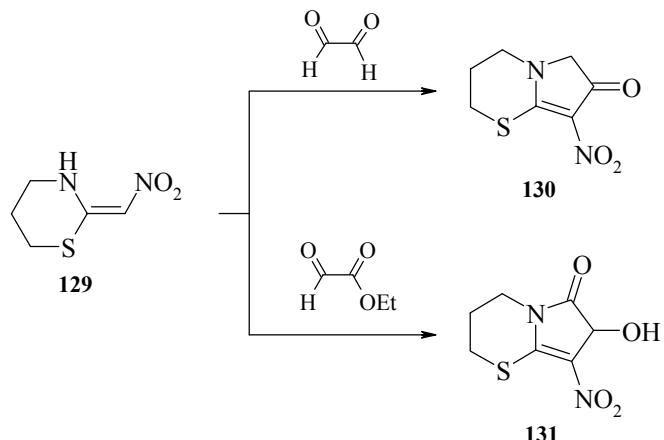
При взаимодействии 1-ариламино-1-метилто-2-нитроэтилена **126** и хлорформилсульфенилхлорида **127** были получены тиазолы **128** [74] (схема 38).

Схема 38



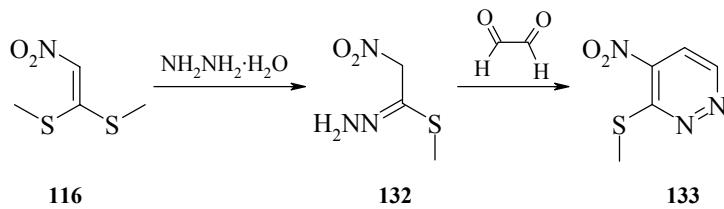
2-(Нитрометилиден)гексагидро-1,3-тиазины **129** были использованы в синтезе аннелированных нитропирролов **130** и **131** [75, 76] (схема 39).

Схема 39



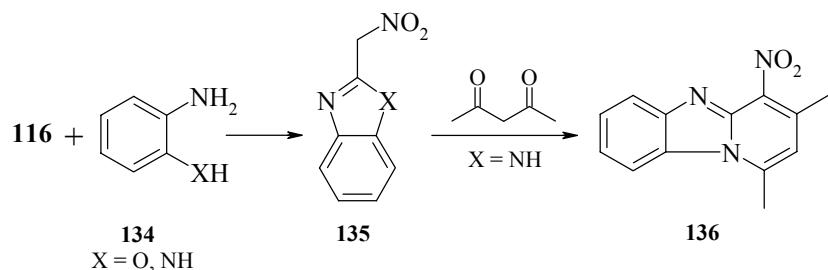
При действии гидразингидрата на 1,1-ди(метилтио)-2-нитроэтилен **116** происходит замещение одной метилтиогруппы на остаток гидразина с образованием гидразона **132**, который далее был превращен в пиридин **133** реакцией с глиоксалем [77] (схема 40).

Схема 40



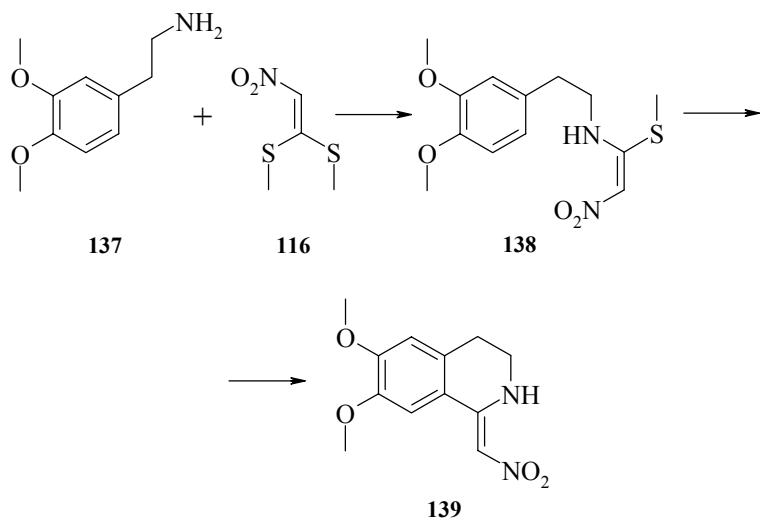
Реакция *ортто*-замещенных анилинов **134**, например *o*-аминофенола и *o*-фенилендиамина с 1,1-ди(метилтио)-2-нитроэтиленом **116** представляет собой удобный путь получения соответственно нитрометилбензоксазола **135** ( $X = O$ ) и нитрометилбензимидазола **135** ( $X = NH$ ). При конденсации последнего с ацетилацетоном образуется трициклическая система **136** [78] (схема 41).

Схема 41



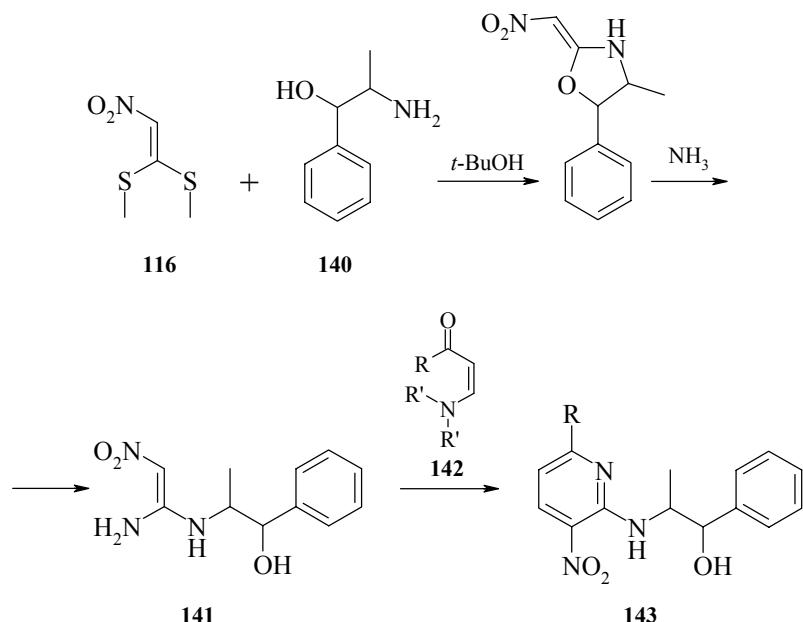
Нагревание амина **137** с 1,1-ди(метилтио)-2-нитроэтиленом **116** приводит к изохинолиновому производному **139**. Реакция протекает через стадию образования N-замещенного 1-амино-1-метилтио-2-нитроэтилена **138** [79] (схема 42).

Схема 42



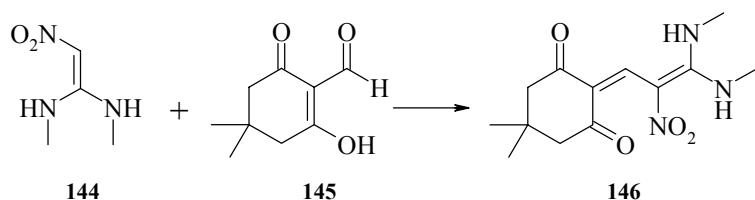
1,1-Ди(метилтио)-2-нитроэтилен **116** при взаимодействии с амином **140** и аммиаком образует нитроенамин **141**, который далее реагирует с єнаминокетоном **142**, давая пиридин **143** [80] (схема 43).

*Схема 43*



Взаимодействие кетоальдегида **145** с нитроенамином **144** не приводит к гетероциклизации и останавливается на стадии продукта конденсации **146** [81] (схема 44).

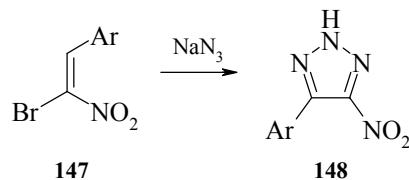
*Схема 44*



Однако, первичная аминогруппа нитроенаминов может участвовать в реакциях циклизации. Например, 1-амино-2-нитро-1-фенилэтилен при взаимодействии с роданом [82] образует 2-амино-5-нитро-4-фенилтиазол. Нагревание 2-морфолино-1-нитропроп-1-ена с алкилазидами приводит к образованию 1-алкил-5-метил-4-нитро-1,2,3-триазолов, причем морфолин используется в качестве уходящей группы [83].

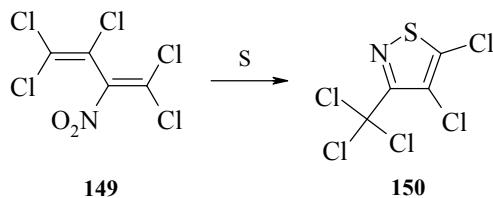
Галогенпроизводные нитростиролов редко используются в синтезе гетероциклов, однако известен пример превращения 2-бром-2-нитростиролов **147** в нитропроизводные 1,2,3-триазолов **148** [84] при нагревании с азидом натрия (схема 45).

Схема 45



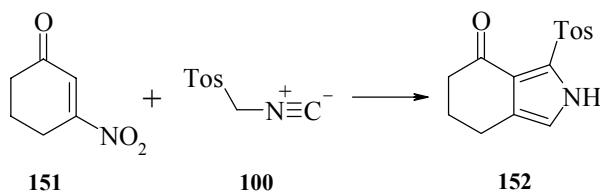
При нагревании 2-нитро-1,1,3,4,4-пентахлорбутадиена **149** с серой протекает необычная реакция, в результате которой в качестве основного продукта образуется 3-трихлорметил-4,5-дихлоризотиазол **150** [85] (схема 46).

Схема 46



Реакция циклического  $\alpha,\beta$ -непредельного нитрокетона **151** с изонитрилом **100** сопровождается отщеплением нитрогруппы и приводит к 2-тозипирролам **152** [86] (схема 47).

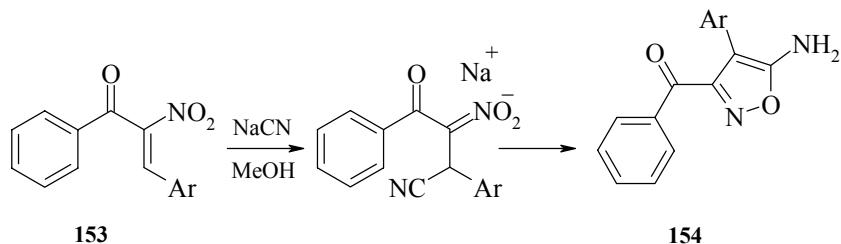
Схема 47



### 3.3 Синтезы гетероциклов на основе непредельных нитросоединений, содержащих электроноакцепторную группу в $\alpha$ -положении

При действии цианида натрия на  $\alpha,\beta$ -непредельные нитросоединения **153** в метаноле происходит неожиданное образование изоксазолов **154** с выходами 30–35%. Механизм реакции включает, по-видимому, нуклеофильное присоединение цианид-иона по двойной углерод-углеродной связи и замыкание цикла с последующим восстановлением. Низкий выход продуктов объясняется недостатком восстановителя в системе [87] (схема 48).

Схема 48

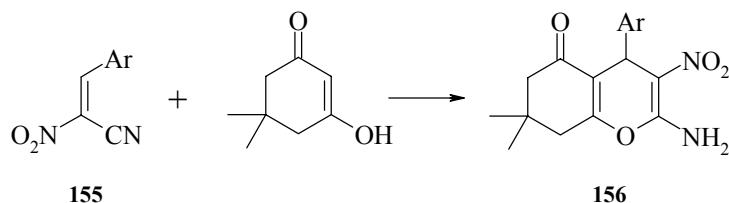


153

154

Непредельные  $\alpha$ -нитронитрилы **155** были использованы в синтезе аннелированных нитропиранов. Например, пираны **156** получены взаимодействием нитрилов **155** с циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями [88] (схема 49).

Схема 49

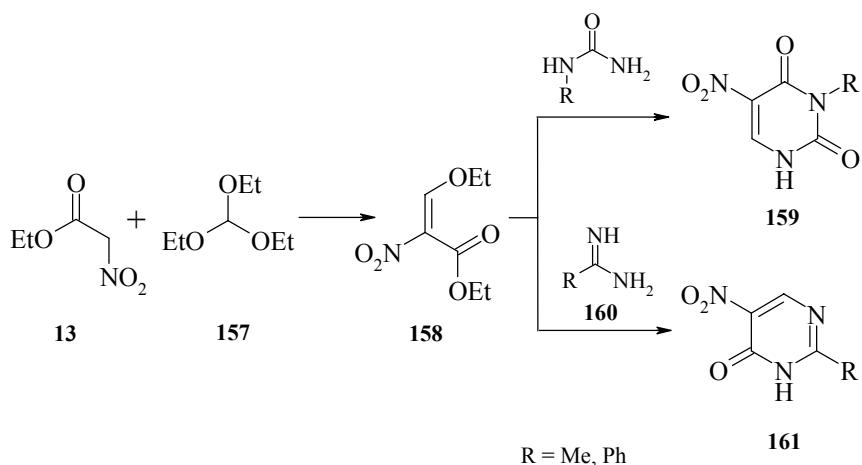


155

156

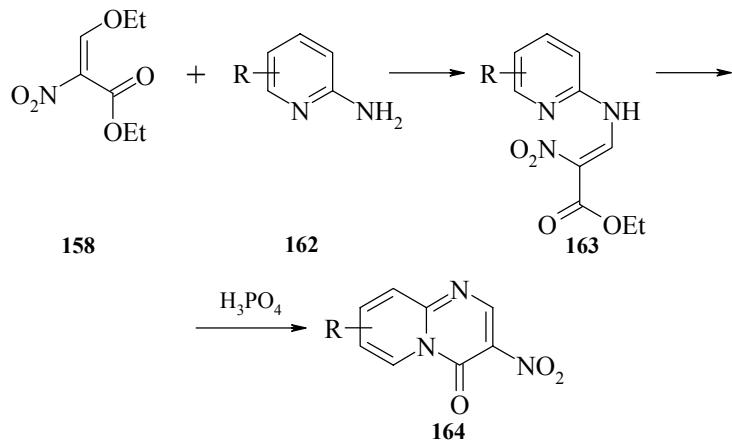
При конденсации нитроуксусного эфира **13** и ортоформиата **157** образуется 2-нитро-3-этоксиакриловый эфир **158**, широко используемый в синтезе различных гетероциклов. Этоксигруппа эфира **158** проявляет нуклеофильные свойства, что приводит при взаимодействии с мочевинами к образованию нитропirimидиндионаов **159** [89], а при действии незамещенных амидинов **160** образуются нитропиримидиноны **161** [90] (схема 50).

Схема 50



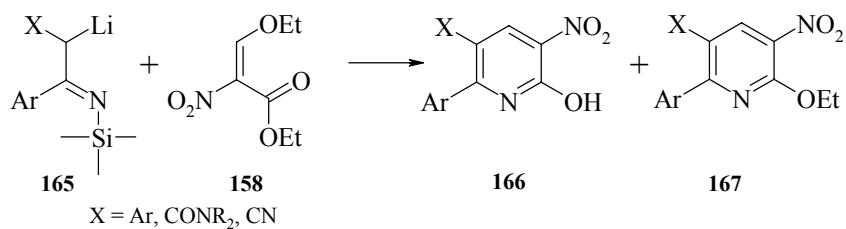
Реакция замещенных 2-аминопиридинов **162** с 2-нитро-3-этоксиакрилатом **158** приводит к соответствующим (2-пиридилиамино)акрилатам **163**, циклизующимся в ортофосфорной кислоте при 90°C в пиридопиримидоны **164** [91] (схема 51).

Схема 51



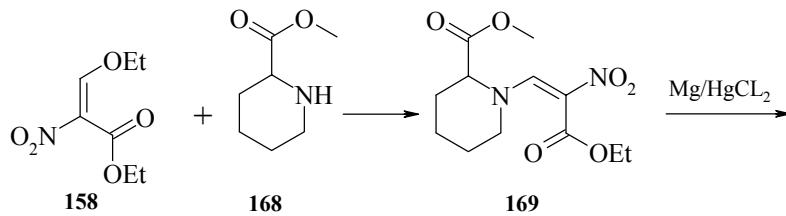
Металлорганические соединения могут быть использованы в синтезе нитро-гетероциклов. Так, реагенты **165** взаимодействуют с эфиrom **158**, образуя смеси 2-гидрокси-3-нитропиридинов **166** и 3-нитро-2-этоксипиридинов **167** [92] (схема 52).

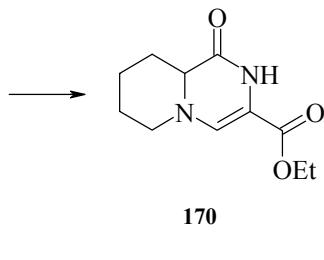
Схема 52



При конденсации аминоэфира **168** с 2-нитро-3-этоксиакрилатом **158** образуется нитроенамин **169**, который при действии системы  $\text{Mg}-\text{HgCl}_2$  циклизуется в производное пиразина **170**, причем азот нитрогруппы участвует в построении цикла [93] (схема 53).

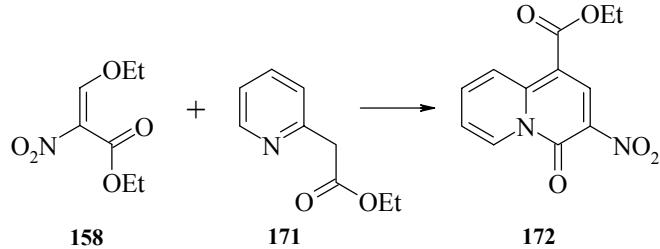
Схема 53





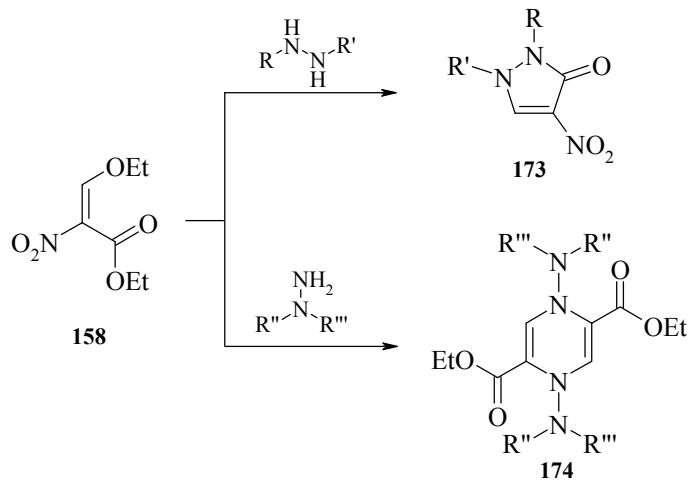
Метиленактивное соединение **171**, одновременно являющееся основным катализатором реакции, при нагревании с 2-нитро-3-этоксиакрилатом **158** образует нитропроизводное хинолизинона **172** [94] (схема 54).

*Схема 54*



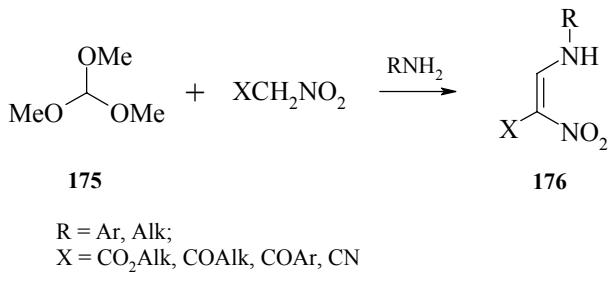
Результаты реакции эфира **158** с диалкилгидразинами зависят от характера замещения: с 1,2-дизамещенными гидразинами получаются нитропиразолы **173**, в то время как взаимодействие эфира **158** с 1,1-дизамещенными гидразинами приводит к образованию 1,4-дигидропиразинов **174**, протекающему с отщеплением как метокси-, так и нитрогрупп [95] (схема 55).

*Схема 55*



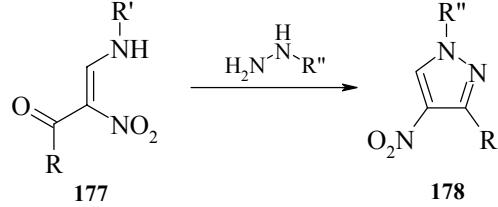
Для синтеза гетероциклов перспективно использование нитроенаминов **176**, получаемых трехкомпонентной конденсацией  $\alpha$ -нитрокарбонильных соединений ( $\alpha$ -нитрокетоны, нитроуксусный эфир и нитроацетонитрил), trimetilortоформиата **175** и аминов [96] (схема 56).

Схема 56



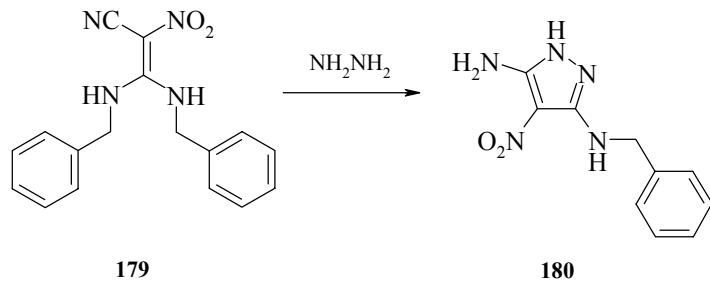
Нитроенаминокетоны **177** ( $R = Alk, Ar$ ) оказались удобными реагентами в синтезе нитропиразолов **178** [97] (схема 57).

Схема 57



Нитрил 3,3-ди(бензиламино)-2-нитроакриловой кислоты **179** реагирует с гидразингидратом аналогично соединениям **177** с образованием пиразола **180** [98–100] (схема 58).

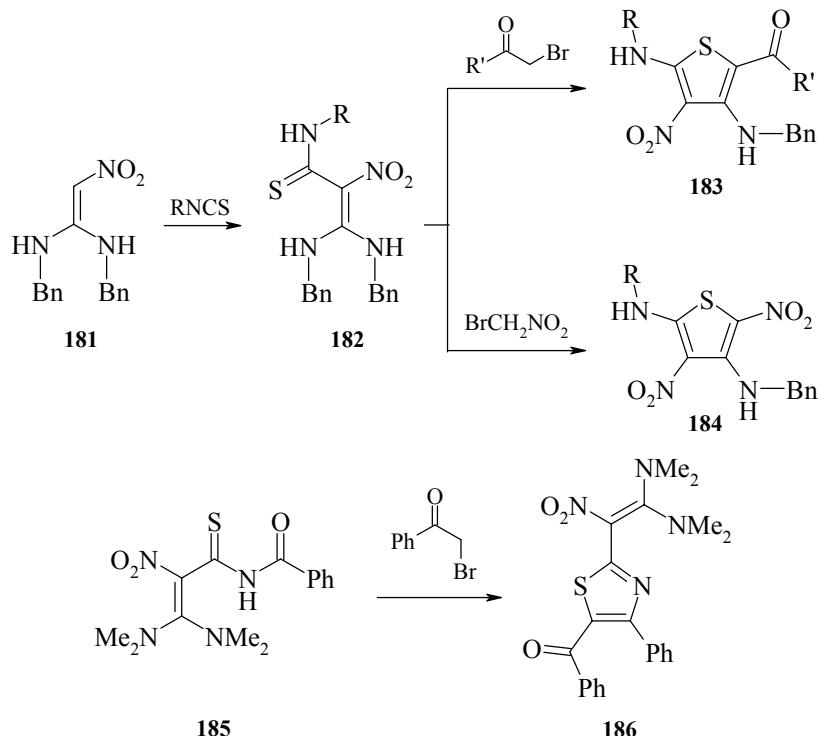
Схема 58



Присоединение изотиоцианатов к нитроенамину **181** приводит к тиоамидам **182**, которые при взаимодействии с  $\alpha$ -бромкетонами претерпевают циклизацию в

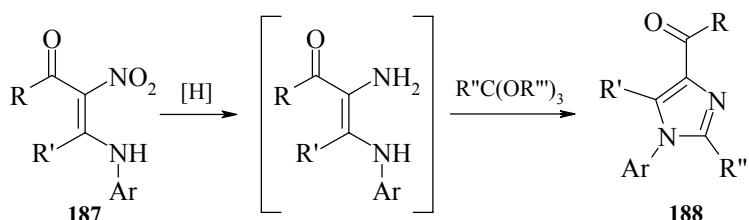
нитротиофены **183**, а при реакции с бромнитрометаном – в динитротиофены **184** [101, 102]. Тиоамид **185** при взаимодействии с  $\alpha$ -бромкетонами, в отличие от соединения **182**, образует тиазолы **186**, причем нитрогруппа не участвует в циклизации (схема 59).

Схема 59



Катализическое восстановление водородом нитроенаминокетонов **187**, включая и циклические [103], в присутствии ортоэфиров позволяет получать в одну стадию имидазолы **188** [104] (схема 60).

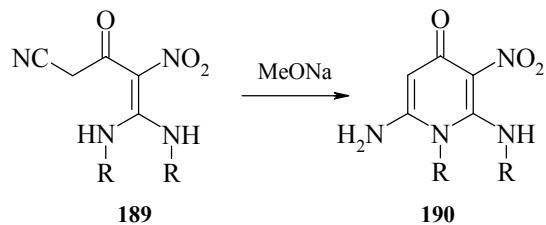
Схема 60



$R = Me, OMe; R', R'' = H, Me; R+R' = CH_2CMe_2CH_2$

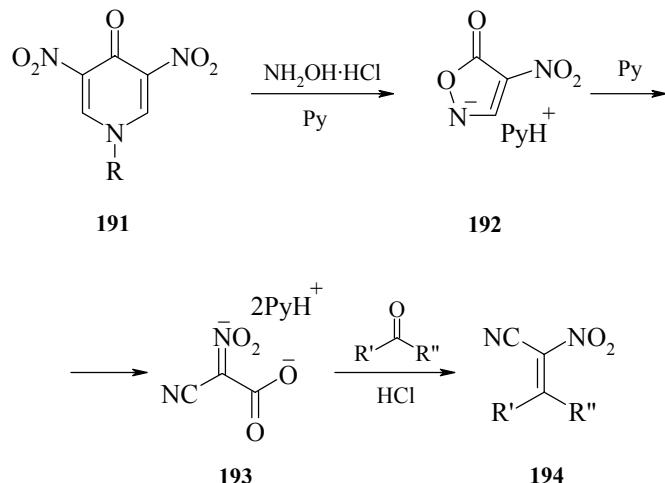
При обработке метилатом натрия соединений **189** получены пиридоны **190** ( $R = \text{CH}_3, \text{H}$ ) [105] (схема 61).

Схема 61



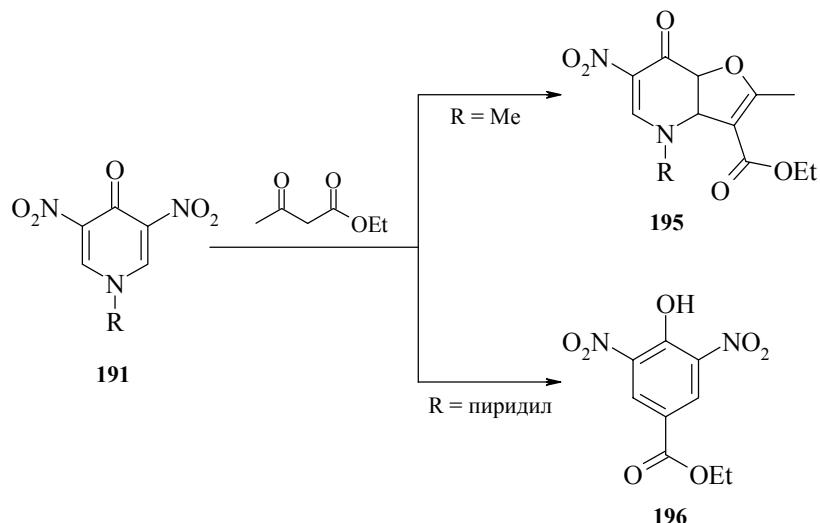
Завершая рассмотрение применения  $\alpha,\beta$ -непредельных нитросоединений в синтезе гетероциклов, упомянем 1-алкил(арил)-3,5-динитропиридин-4(*H*)-оны **191**, которые можно рассматривать как циклические аналоги 1,5-диамино-2,4-дinitропента-1,4-диен-3-она. Цепь превращений **191** → **192** → **193** → **194** [106] на схеме 62 указывает на их сходство с ациклическими енаминонитросоединениями **176**.

Схема 62



Пиридоны **191** взаимодействуют также с метиленактивными соединениями, являясь подходящими реагентами для синтеза циклических систем. Результаты их реакций с ацетоуксусным эфиром зависят от природы заместителя при атоме азота. В случае  $R = \text{CH}_3$  соединение **191** взаимодействует с ацетоуксусным эфиrom в присутствии основания с образованием фуропиридина **195**, тогда как при  $R = 2\text{-пиридин}$  продуктом реакции является производное бензола **196** [107, 108] (схема 63).

Схема 63



При взаимодействии динитропиридона **191** с 1,3,5-трикетоном происходит образование N-замещенного 3,5-диацилпиридин-4(1*H*)-она, причем выделяется 1,3-динитроацетон, который был зафиксирован в виде продуктов превращения [108].

### Литература

- Химия нитро- и нитрозогрупп, под ред. Фойера Х., М.: Мир, 1972.
- Гареев Г.А., Свирская Л.Г., *Химия нитрометана*, Новосибирск: Наука, 1995.
- Barret A.G., Grabovsky G., *Chem. Rev.* **1986** 86 751.
- Rossini G., Ballini R., *Synthesis* **1988** (11) 832.
- Shipchandler M.T., *Synthesis* **1979** (9) 666.
- Злотин С.Г., Варнаева Г.Н., Лукьянов О.А., *Успехи химии* **1989** 58 796.
- Rajappa S., *Tetrahedron* **1981** 37 1453.
- Швейхгеймер Г.А., *XTC* **1994** (10) 1299.
- Wieczorek J.S., Plazek E., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964** 83 2449; *Chem. Abstr.* **1964** 60 15822b.
- Stadlbauer W., Fiola W., Fisher M., Hojes G., *J. Heterocycl. Chem.* **2000** 37 1253.
- Русинов В.Л., Чупахин О.Н., *Нитроазины*, Новосибирск: Наука, 1991.
- Rajappa S., Nair M.D., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1979** 25 113.
- Беляев Е.Ю., Товбис М.С., Субоч Г.А. и др., *ЖОрХ* **1998** 34 1271.
- Кадушкин А.В., Яковлев М.Ю., Граник В.Г., *Хим.-фарм. журн.* **1997** 31 (7) 18.

15. Peter F.M., US Patent 3 624 877; *Chem. Abstr.* **1972** 77 88314d.
16. Eliseo Q.A., Alfonso S.A., Span. ES Patent 2 008 340; *Chem. Abstr.* **1989** 114 164218.
17. Maria R., Span. ES Patent 2 008 770; *Chem. Abstr.* **1989** 114 164220.
18. Fujiwara M., Kinoshita S., Wakita H., *Chem. Lett.* **1987** (7) 1323.
19. Dornow A., Plessen H., *Chem. Ber.* **1966** 99 (2) 244.
20. Nutui R., Sebe I., Nutui M., *Rev. Roum. Chim.* **1974** 19 679.
21. O'Brien D.E., Robins R., Simon L., US Patent 907 799; *Chem. Abstr.* **1976** 84 4998.
22. (a) Shimuzu T., Huashi Y., Teramura K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984** 57 2531;  
 (b) Shimuzu T., Hironi H., Teramura K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986** 59 2827;  
 (c) Shimuzu T., Huashi Y., Teramura K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985** 58 2519.
23. Shimuzu T., Huashi Y., Hironi H., Teramura K., *J. Org. Chem.* **1983** 48 3053.
24. Barlas J., Grook S., Leslie M.G., et al., *Chem. Ind. (London)* **1986** (16) 534.
25. Sagiyama T., Ohno A., Oka Sh., Susumi H., *Kidorui* **1988** 12 112; *Chem. Abstr.* **1988** 109 230867.
26. Dornow A., Wiegler G., *Liebigs Ann. Chem.* **1952** 578 113.
27. Виноград Л.Х., Суворов Н.Н., *ХГС* **1970** (11) 1505.
28. Umezama S., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1960** 33 1016.
29. Красная Ж.А., *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1974** (4) 845.
30. Melor J.-M., Texier-Bouleau F., Foucaud A., *Synthesis* **1988** (1) 55.
31. Rosini G., Galarini R., Maratta E., *J. Org. Chem.* **1990** 55 781.
32. Quiclet-Sire B., Trevenot I., Zard S.Z., *Tetrahedron Lett.* **1995** 36 9469.
33. Hadtmann G.E., Ger. Offen. Patent 2 635 216; *Chem. Abstr.* **1977** 87 23245.
34. Gosteli I., *Helv. Chim. Acta.* **1977** 60 1980.
35. (a) Haves E.M., Wibberley D.G., *J. Chem. Soc. C* **1966** 315; (b) Haddadin M.J., Issidorides C.H., UK Patent 1 305 138; *Chem. Abstr.* **1973** 78 136339.
36. Киприянов А.Н., Вербовская Т.М., *ЖОХ* **1961** 31 531.
37. Haddadin M.J., Issidorides C.H., UK Patent 1 305 138; *Chem. Abstr.* **1973** 78 136339.
38. Русинов В.Л., Драгунова Т.В., Чупахин О.Н., *ХГС* **1984** (4) 557.
39. Русинов В.Л., Петров А.Ю., Чупахин О.Н., Клюев Н.А., *ХГС* **1985** (5) 682.
40. Dal Piaz V., Pinzauti S., Lacrimini P., *Synthesis* **1975** (9) 664.
41. Jpn. Kokai Japan Patent 81 100 780; *Chem. Abstr.* **1978** 96 19954.
42. Киприянов А.Н., Вербовская Т.М., *ЖОХ* **1962** 32 3703.
43. Кислый В.П., Шестопалов А.М., Каграманов Н.Д., Семенов В.В., *Изв. АН. Сер. хим.* **1997** (3) 559.
44. Hoffman J.M., Wai J.S., Thomas C.M., et al., *J. Med. Chem.* **1992** 35 3784.
45. Kozikowsky A., *Acc. Chem. Res.* **1984** 17 410.
46. Дыбова Т.Н., Юрченко О.Н., Грицай Н.В., Комаров Н.В., *ЖОрХ* **1998** 34 2804.
47. Smith J., *J. Org. Chem.* **1972** 37 2686.
48. Dornow A., Sassenberg W., *Liebigs Ann. Chem.* **1957** 602 14.
49. Baumgarten H., Saylor J.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1957** 79 1502.
50. Ockenden D.W., Schofield K., *J. Chem. Soc.* **1953** (12) 3914.
51. Dornow A., Sassenberg W., *Liebigs Ann. Chem.* **1955** 594 185.
52. Chiara J.L., Gomez-Sanchez A., Hidalgo F.J., *Carbohydr. Res.* **1989** 188 55.
53. Маршалкин В.Н., Самет В.А., Семенов В.В., *ХГС* **1998** (12) 1661.

54. Gronowitz S., Westerlund C., Horfeldt A.B., *Acta Chem. Scand. B* **1976** 30 391.
55. Venkatesuara Rao K., Sundaramuthy V., *Proc.-Indian Acad. Sci., Chem Sci.* **1976** 83 238.
56. Becket G.J., Ellis G.P., *Tetrahedron Lett.* **1976** (17) 719.
57. Sandison A., Tennant G., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974** (18) 752.
58. Vogel A., Borman G., Ger. Offen. DE 3 438 884; *Chem. Abstr.* **1985** 102 132271.
59. Fretze W.E., PCT Int. Appl. WO 0 011 003; *Chem. Abstr.* **2001** 132 180596.
60. Diaz-Ortiz A., Carrillo J.R., Gomez-Escolonilla M.J., et al., *Synlett* **1998** 1069.
61. Ono N., Muratani E., Ogawa T., *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 2053.
62. ten Have R., Leusink F.R., van Leusen A.M., *Synthesis* **1996** (7) 871.
63. Revial G., Lim S., Viossat B., et al., *J. Org. Chem.* **2000** 65 4593.
64. Baruah P.D., Mukheije S., Mahajan M.P., *Tetrahedron* **1990** 46 1951.
65. Bogdanovich-Szwed K., Budzowski A., *Monatsh. Chem.* **2001** 132 947.
66. Strekowski L., Aken R.V., Gulevich Y., *J. Heterocycl. Chem.* **2000** 37 1495.
67. Charette A.B., Wurtz R.P., *J. Org. Chem.* **2000** 65 9252.
68. Schafer H., Bartho B., Gewald K., *Z. Chem.* **1973** 13 294.
69. Schafer H., Gewald K., Seifert M., *J. Prakt. Chem.* **1976** 318 39.
70. Kumar A., Junjappa H., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976** (15) 593.
71. Tominaga Y., Shiroshita Y., Hosomi A., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 25 1745.
72. Olie S., *Acta Chem. Scand., Sect. A* **1970** 24 2629.
73. Schafer H., Gewald K., *Z. Chem.* **1975** 15 100.
74. Schaefer H., Bartho B., Gewald K., *J. Prakt. Chem.* **1977** 319 149.
75. Powell J.F., US Patent 4 033 955; *Chem. Abstr.* **1977** 87 117889.
76. Katritzky A., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1976** Suppl. I 224.
77. Hamberger H., Reinsgaden H., *Tetrahedron Lett.* **1977** 41 3619.
78. Schaefer H., Gewald K., *Z. Chem.* **1976** 16 2721.
79. Braun O., Mohanta P.K., Jujappa H., *Synlett* **2000** (5) 653.
80. Mertens K., Troschütz H., *Arch. Pharm.* **1987** 320 1143.
81. Страков А.Я., Нейланд О.Я., Козловская Т.Ф. и др., *ЖОрХ* **1997** 33 1044.
82. Tokumitsu T., Hayashi T., *J. Org. Chem.* **1985** 50 1547.
83. Neumann P.N., *J. Heterocycl. Chem.* **1971** 8 51.
84. Хисамутдинов Г.Х., Бондаренко О.А., Куприянова Л.А. и др., *ЖОрХ* **1979** 15 1307.
85. Кабердин Р.В., Поткин В.И., Ольдекоп Ю.А., *Докл. АН СССР* **1988** 300 1133.
86. Boelle J., Gerardin P., Loubinex B., *Synthesis* **1997** (12) 1451.
87. Ciller J.A., Ceoane C., Soto J.L., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** 22 1663.
88. Кислый В.П., Несторов В.Н., Шестопалов А.М., Семенов В.В., *Изв. АН, Сер. хим.* **1999** (6) 1142.
89. Prystas M., Cut J., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1977** 42 269.
90. de la Creta E., Advendano C., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** 22 337.
91. Wolfbeis O.S., *Chem. Ber.* **1977** 110 2480.
92. Konakahara T., Ogawa R., Tamura S., Kakehi K., *Heterocycles* **2001** 55 (9) 1737.
93. Brimble M., *Tetrahedron* **1994** 50 4887.
94. Thyagarajan B.S., Gopalakrishnan P.V., *Tetrahedron* **1964** 20 105.
95. Wolfbeis O.S., *Synthesis* **1977** (2) 136.
96. Wolfbeis O.S., *Chem. Ber.* **1981** 114 3471.

97. Соколов Н.А., *Карбонил. соед. в синтезе гетероциклов: Межвуз. науч. сб.*, Саратов, 1989, ч. 1, с. 19–20; *РЖХим.* **1990** 4Ж299.
98. Канищев М.И., Корнеева Н.В., Шевелев С.А., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1986** (10) 2342.
99. Соловьева Н.П., Макаров В.А., Граник В.Г., *XГС* **1997** (1) 89.
100. Rajappa S., Advani B.G., *Indian J. Chem., Sect. B* **1977** 15 809.
101. Rajappa S., Advani B.G., Sreenivasan R., *Synthesis* **1974** (9) 656.
102. Rajappa S., Sreenivasan R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1977** 15 301.
103. Fisher R.H., Weitz H.M., *Synthesis* **1980** (4) 261.
104. Gomez-Sanchez A., Hidalgo F.J., Chiara J.L., *J. Heterocycl. Chem.* **1987** 24 1757.
105. Mertens K., Troschutz H., *Arch. Pharm.* **1986** 319 947.
106. Nishiwaki N., Nogami T., Tonaka C., et al., *J. Org. Chem.* **1999** 64 2160.
107. Matsumura E., Ariga M., Tohda Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980** 53 2891.
108. Ariga M., Tohda Y., Nakashima H., et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991** 64 3544.

## **Пиримидиновая циклизация на основе 3-аминопроизводных тиофена и пиррола**

Рындина С.А., Кадушкин А.В., Граник В.Г.

*ФГУП Государственный Научный Центр "НИОПИК"  
103787, Москва, Б. Садовая, 1/4*

### **Введение**

Тиено- и пирролопиримидины в настоящее время привлекают значительное внимание в связи с высокой биологической активностью ряда производных этих бициклических систем [1–3].

К числу наилучших препаративных методов получения конденсированных пиримидинов относятся те, в которых в качестве исходных веществ используются *ортого*-функционально замещенные аминопроизводные [4]. Наиболее удобным методом получения 3-аминопроизводных пиррола и тиофена является циклизация Торпа–Циглера [5–7]. Целью настоящего обзора явилось обобщение наших исследований по изучению различных методов построения пиримидинового кольца на основе полученных по этой реакции 3-аминопроизводных пиррола и тиофена.

### **Синтез тиено[3,2-*d*]- и тиено[3,4-*d*]пиримидинов**

При изучении взаимодействия 3-амино-4-карбамоил-5-метил-2-этоксиарбонилтиофенов **1** [8, 9] с карбонильными соединениями – кетонами, альдегидами,  $\beta$ -дикетонами и  $\beta$ -кетоэфирами – оказалось, что в зависимости от условий проведения реакции и природы карбонильного синтона возможно образование либо 1,2,3,4-тетрагидротиенопиримидинов **2** и **3**, либо 2-алкил(арил)-7-этоксиарбонил-3,4-дигидротиено[3,4-*d*]пиримидин-4-онов **4** (схема 1). В случае взаимодействия соединения **1** ( $R = H$ ) с кетонами образуются только соединения **3**. Реакция тиофенов **1** ( $R = Alkyl, H$ ) с альдегидами также гладко приводит к получению производных **3**, которые были окислены в 3,4-дигидротиено[3,4-*d*]пиримидин-4-оны **4** действием хлоранила. В случае взаимодействия соединения **1** ( $R = H$ ) с  $\beta$ -кетоэфирами (и их производными) выделенные интермедиаты **2** оказались способны к элиминированию кетонного фрагмента в положении 2 пиримидинового кольца при длительном нагревании (толуол, TsOH) с получением тиено-[3,4-*d*]пиримидин-4-онов **4** ( $R' = Me, Ph$ ). Взаимодействие тиофена **1** ( $R = H$ ) с  $\beta$ -дикетонами (бензоилацетоном и ацетилацетоном) в тех же условиях (толуол, 110°C, TsOH) сразу приводит к получению пиримидина **4** ( $R' = Me$ ) (метод А).

Бицикл **4** ( $R' = Me$ ) также может быть получен действием на соединение **1** этилортогоацетата в присутствии уксусного ангидрида (метод В) [10, 11].

Схема 1

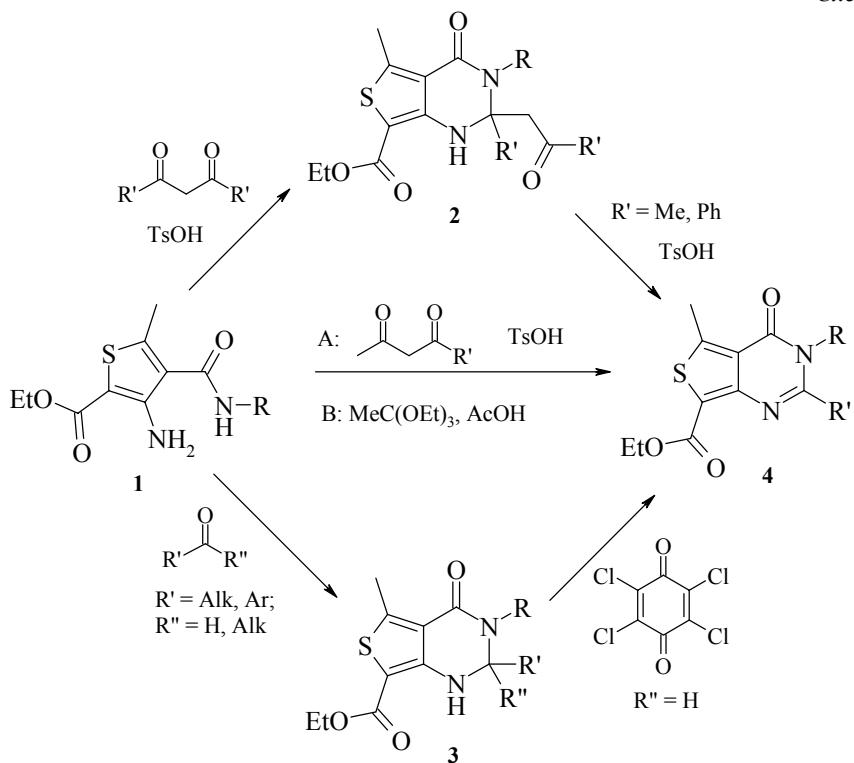
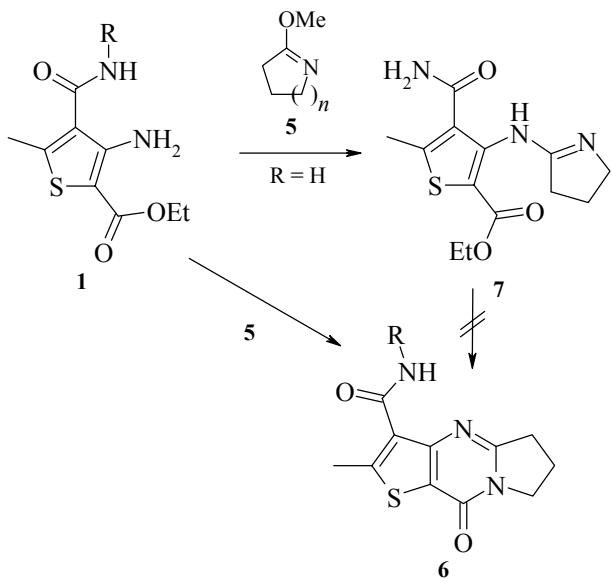


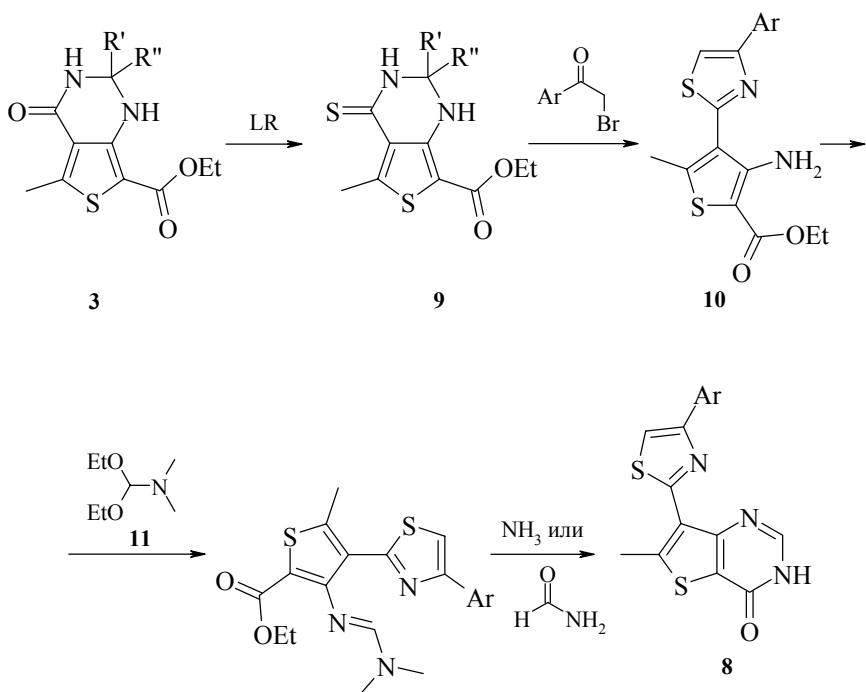
Схема 2



Синтез 3-аминотиофенов **1** обеспечивает возможность получения тиено-[3,2-*d*]пиrimидинов. В этом случае при взаимодействии карбамоилзамещенных тиофенов **1** (*R* = Alkyl) с циклическими иминоэфирами **5** (O-метилбутиро- и O-метилкапролактимами) образуются 2,3-полиметилентиено[3,2-*d*]пиrimидин-4-оны **6** (схема 2). В случае *R* = H замыкание пиrimидинового кольца не происходит, реакция останавливается на стадии образования амида **7**.

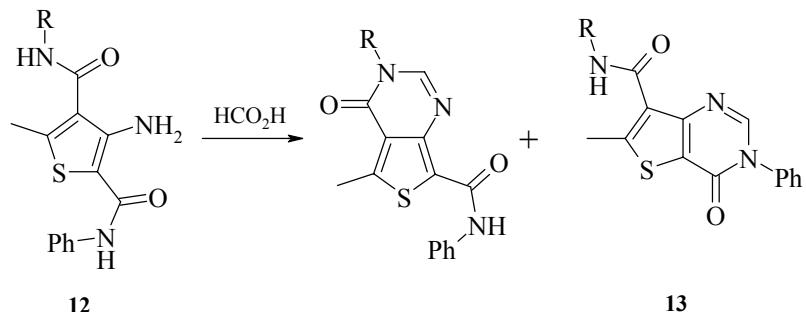
Синтез 7-(тиазол-2-ил)-5-метилтиено[3,2-*d*]пиrimидин-4-онов **8** осуществлен на основе тиено[3,4-*d*]пиrimидин-4-онов **3** (схема 1) – продуктов взаимодействия аминотиофена **1** с кетонами (*R* = H; *R'*, *R''* = Alkyl). Тионирование соединений **3** реагентом Лавессона (LR) [12] и последующее алкилирование полученных тионов **9** α-бромацетоферонами (ацетон, 50°C, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) приводит к образованию 3-амино-4-(тиазол-2-ил)тиофенов **10** – исходных веществ для традиционного метода синтеза тиенопиrimидинов с использованием диэтилацетала **11** [13] (схема 3).

Схема 3



Наличие в исходной молекуле 3-аминотиофена **12** [9] двух карбамоильных групп в положениях 2 и 4 позволило изучить их сравнительную реакционную способность в процессах замыкания пиrimидинового кольца. В качестве циклизующего агента была выбрана муравьиная кислота.

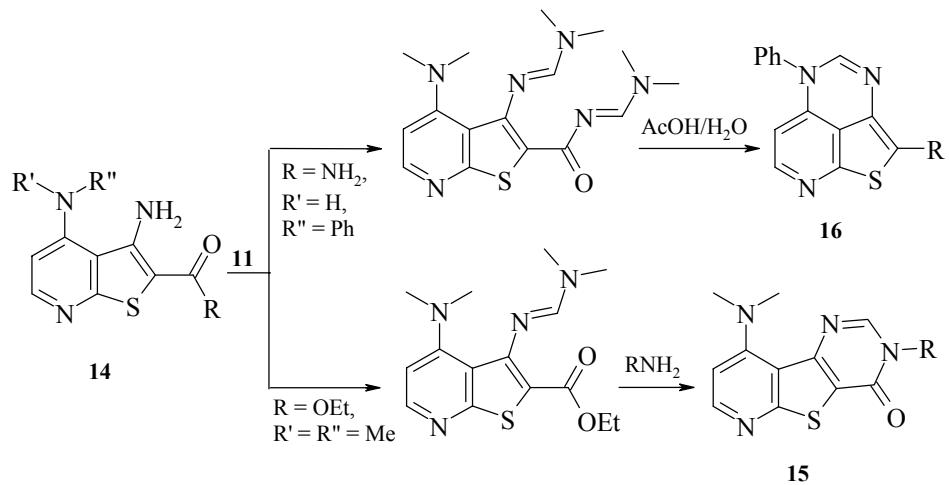
Схема 4



Следует отметить, что в основном циклизация протекает с участием амидного фрагмента в положении 2 тиофенового кольца с образованием тиено[3,2-*d*]пиридинов **13** (схема 4). Такая тенденция для гетероциклизаций, в которых могут участвовать заместители в  $\alpha$ - и  $\beta$ -положениях, была установлена ранее для производных тиофена [13] и пиррола [14].

3-Аминотиено[2,3-*b*]пиридины **14**, синтезированные с использованием реакции Торпа–Циглера, также являются удобными синтонами для изучения пиридиновых циклизаций. В отличие от работы [3], в которой для построения пиридинового ядра использовались заместители в положении 2, что приводит к образованию производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиридинов **15**, нами была использована NHR-группа в положении 4, создающая возможность синтеза замещенных тиено[4,3,2-*d,e*]пиридо[4,3-*d*]пиридинов **16** [15, 16] (схема 5).

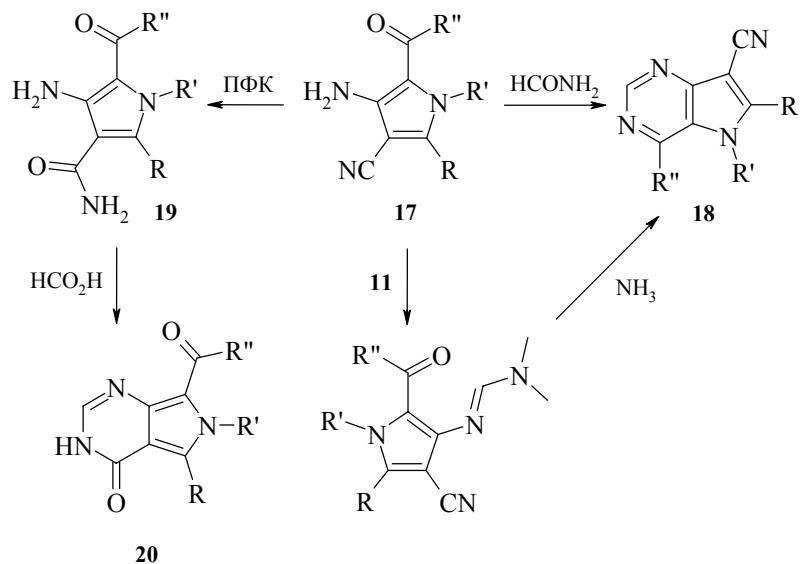
Схема 5



## Синтез пирроло[3,2-*d*]- и пирроло[3,4-*d*]пиrimидинов

На основе различных производных 3-амино-2-арилпиррола **17** при использовании для пиридиновой циклизации формамида и ацетала ДМФА **11** [17–20] разработаны методы синтеза 4-арилпирроло[3,2-*d*]пиридинов **18** (схема 6).

Схема 6



Следует отметить высокую региоселективность этих превращений – цианогруппа в положении 4 пиррольного кольца во взаимодействие не вступает.

Посредством трансформации CN-группы в соединении **17** до карбамидной путем гидролиза в полифосфорной кислоте и последующего взаимодействия карбамоильного производного **19** с  $\text{HCO}_2\text{H}$  осуществлен синтез пирроло[3,4-*d*]пиридинового производного **20**.

Изучение пиридиновой циклизации амидиновых производных 3-амино-2,4-дицианопирролов **21** показало, что они также циклизуются преимущественно с участием группы CN в положении 2. Строение полученных 4-аминопроизводных пирроло[3,2-*d*]пиридинина **22** доказано встречным синтезом на основе 3-амино-2-этоксикарбонилпиррола **23** (схема 7).

Для 3-амино-4-циано-2-этоксикарбонил-1,5-полиметиленпирролов **24** характерны как замыкание пиридинового цикла с участием группы  $\text{COOEt}$  в положении 2 и получением пирроло[3,2-*d*]пиридинов **25**, так и альтернативная пиридиновая циклизация с участием группы CN в положении 4 и образованием производных пирроло[3,4-*d*]пиридинина **26** [15].

Схема 7

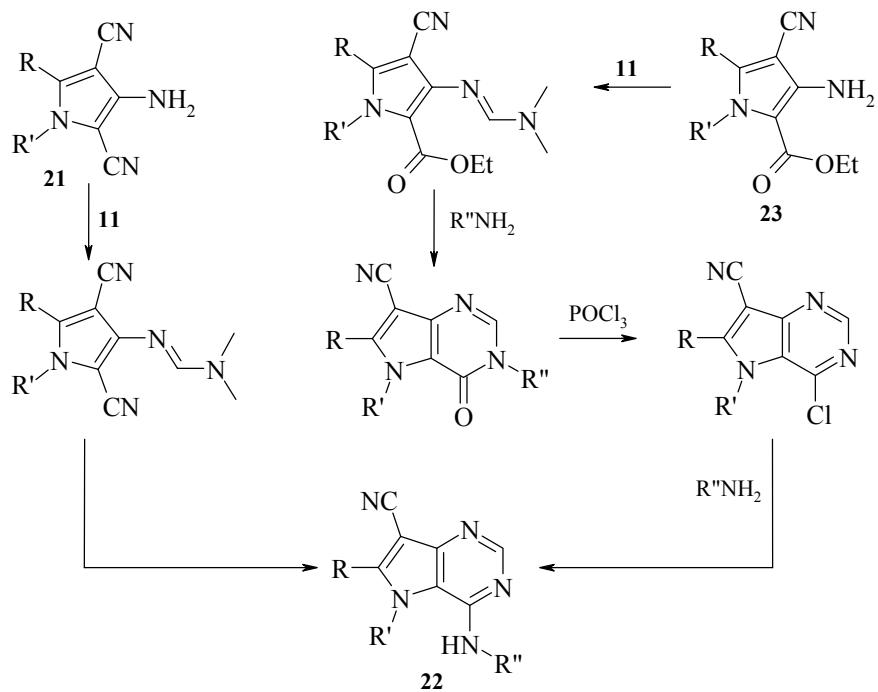
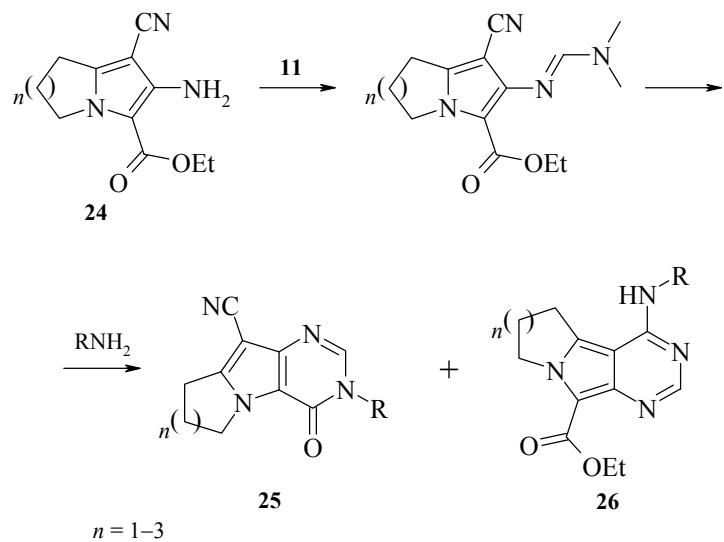


Схема 8



При взаимодействии 3-амино-4-циано-2-этоксикарбонил-1,5-полиметиленпирролов **24** с ацеталем **11** образуются соответствующие амидины, направление циклизации которых с первичными аминами определяется величиной полиметиленовой цепи. В случае  $n = 3$  основными продуктами реакции являлись пирроло-[3,2-*d*]пириимины **25**, при  $n = 1$  реакция направляется в сторону образования пирроло[3,4-*d*]пириимидинов **26** [15] (схема 8).

## Литература

1. Sechrist III J.A., Montgomery J.A., Ealick S.E., *et al.*, US Patent 4 985 434; *Chem. Abstr.* **1991** *114* 185541.
2. Norman M.H., Chen N., Chen Z., *et al.*, *J. Med. Chem.* **2000** *43* 4288.
3. Quintela J., Peinador C., Veiga C., *Bioorg. Med. Chem.* **1998** *6* 1911.
4. Brown D.I., *The pyrimidines*, New York: Wiley, 1962, vol. 1–2, p. 1970.
5. Gewald K., *Chimia* **1980** *34* 101.
6. Gewald K., *Lect. Heterocycl. Chem.* **1982** *6* 121.
7. Granik V.G., Kadushkin A.V., Liebsher J., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1998** *72* 79.
8. Рындина С.А., Кадушкин А.В., Граник В.Г., *Тез. докл. I Всеросс. конф. по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста*, Сузdalь, 2000, с. 334.
9. Рындина С.А., Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г., *Изв. АН, Сер. хим.* **2002** (5) 789.
10. Рындина С.А., Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г., *Изв. АН, Сер. хим.* **2002** (10) 1730.
11. Рындина С.А., Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г., *Тез. докл. 3 Всеросс. симпозиума по органической химии*, Ярославль, 2001, с. 94.
12. Рындина С.А., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 438.
13. Граник В.Г., *Успехи химии* **1983** *52* 669.
14. Saito K., Kambe S., Sakurai A., Midorikawa H., *Synthesis* **1982** 1056.
15. Кадушкин А.В., Нестерова И.Н., Головко Т.В. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1990** *12* (12) 18.
16. Рябова С.Ю., Трофимкин Ю.И., Тугушева Н.З. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1993** *27* (9–10) 32.
17. Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г., *Хим.-фарм. журн.* **1993** *27* (3) 40.
18. Рындина С.А., Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г., *XTC* **2000** (26) 1643.
19. Кадушкин А.В., Рындина С.А., Граник В.Г., *Тез. I Всеросс. конф. по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста*, Сузdalь, 2000, с. 32.
20. Мезенцева М.В., Кадушкин А.В., Алексеева Л.М., *Хим.-фарм. журн.* **1991** *25* (12) 19.

# **Синтез, химические свойства и биологическая активность бензотиено[2,3-с]пиридинов и бензофуро[2,3-с]пиридинов**

Толкунов С.В.

*Институт физико-органической химии и углехимии  
им. Л.М. Литвиненко НАН Украины  
83114, Донецк, ул. Р. Люксембург, 70*

## **Введение**

В последние годы большое внимание уделяется синтезу, изучению физико-химических свойств, а также биологическим испытаниям различных полициклических конденсированных систем, включающих пиридиновые и изохинолиновые ядра. Особенно интересны природные алкалоиды гармин, гарман, основу структуры которых составляют конденсированные индолльный и пиридиновый циклы, и эллиптицин – конденсированные индолльный и изохинолиновый циклы. Фармакологические эффекты гармина и гармана известны уже почти 80 лет; терапевтически алкалоиды *Harmala* используются 70 лет. Противораковые свойства эллиптицина используются с 1980 года.

Бензотиено[2,3-с]- и бензофуро[2,3-с]пиридины, являясь S- и O-изостерами β-карболинов, также обладают высокой биологической активностью. Испытания бензотиофеновых аналогов гармина и гармалина в качестве ингибиторов МАО *in vitro* показали, что гармин и S-гармин подобны по силе, а S-гармалин в 50 раз превышает активность гармалина. Сернистые аналоги алкалоидов *Harmala* имеют повышенную липидную растворимость, более короткий биологический период полураспада и меньшую связь с тканями, чем азотный аналог [1]. Кроме того, среди соединений, включающих фрагменты бензотиено[2,3-с]- и бензофуро[2,3-с]пиридинов, найдены анальгетики [2], транквилизаторы и антидепрессанты [3–8], α<sub>2</sub>-блокаторы [9–12], вещества, подавляющие аппетит [13, 14]. С открытием полезных свойств начался заметный рост числа публикаций, посвященных исследованию биологических свойств бензотиено[2,3-с]- и бензофуро[2,3-с]пиридинов. Обобщение литературы, посвященной методам синтеза и реакциям бензотиено[2,3-с]- и бензофуро[2,3-с]пиридинов не проводилось.

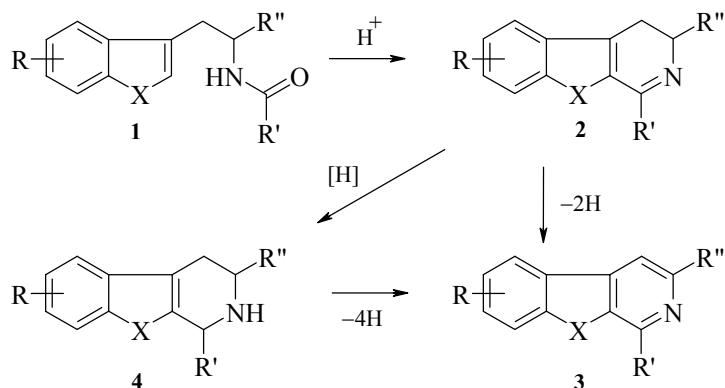
## **1. Методы получения бензотиено[2,3-с]- и бензофуро[2,3-с]пиридинов**

### *1.1 Циклизация производных 2-(3-бензо[b]тиенил)- и 2-(3-бензо[b]фурил)этиламинов*

Наиболее широко распространенный способ синтеза бензотиено[2,3-с]- и бензофуро[2,3-с]пиридинов основан на замыкании пиридинового кольца по реакции Бишлера–Напиральского [15–33]. Первый синтез бензотиено[2,3-с]пиридинов, использующий этот подход и включающий циклизацию амидов бензо[b]тиенил-

3-этиламинов **1**, описан в 1950 г. [15]. Выходы 3,4-дигидропиридинов **2** составляют от 50 до 90%. В качестве циклизующих агентов ( $R' \neq H$ ) используется  $\text{POCl}_3$  [20, 27] или ее смеси с  $\text{P}_2\text{O}_5$  [15, 23–32]. В случае  $R' = H$  лучшие результаты дает полифосфорная кислота (ПФК) [11, 16, 17, 19, 22]. Циклизация амида **1** ( $R' = H$ ) в смеси  $\text{P}_2\text{O}_5$ – $\text{POCl}_3$  привела к образованию наряду с дигидропиридином **2** (выход 52%) также полностью ароматического соединения **3** (выход 20%, схема 1) [26].

Схема 1



$R = H, \text{Alk}$ , аллокси, Cl, Br, I;  $R' = H, \text{Alk}, \text{OH}, \text{Ar}, \text{Het}$ ;  
 $R'' = H, \text{CO}_2\text{Alk}$ ;  $X = O, S$

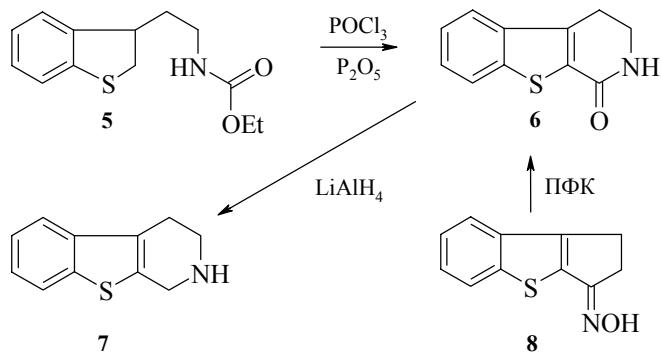
Реакция Бишлера–Напиральского использована и в синтезе бензофуро[2,3-*c*]-пиридинов [11, 15, 16, 18–20, 32–34]. Циклизирующими агентами служили полифосфорная кислота [16–19, 22] при 100°C (выходы 70%), ее смеси с метансульфоновой кислотой при температуре 90°C (выходы до 90%) [34], хлорокись фосфора в бензole [20, 36–38], смесь хлорокиси фосфора и пятиокиси фосфора [35]. Наличие донорных заместителей в бензофурановом кольце повышает выход в среднем на 10% [37].

3,4-Дигидропиридины **2** могут быть восстановлены до 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **4** литийалюминийгидридом [28–32] или боргидридом натрия [21, 27] (выходы 80–95%).

Ароматизацию дигидропиридинов **2** до пиридинов **3** проводят палладием на угле при температуре 190–200°C (без растворителя) [22, 37, 38], либо в ксиоле [26], используется также катализатор Адамса ( $\text{Pt}_2\text{O}$ ) (190–200°C) [23]. Описано дегидрирование тетрагидропиридинов **4** нагреванием при 260–270°C в  $\text{Ph}_2\text{S}_2$ , тетралине, дигидроантрацене, фенилциклогексене [39, 40].

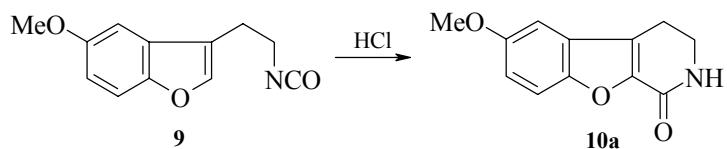
3,4-Дигидробензотиено[2,3-*c*]пиридин-1(2*H*)-он **6** получен циклизацией N-этоксикарбонил-2-(3-бензо[*b*]тиенил)этиламина **5** в смеси  $\text{POCl}_3$ – $\text{P}_2\text{O}_5$  (выход 61%) и перегруппировкой Бекмана оксима **8** (выход 70%) [41, 42]. Пиридон **6** легко и с хорошим выходом восстанавливается литийалюминийгидридом до 1,2,3,4-тетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиридина **7** [41, 42] (схема 2).

Схема 2



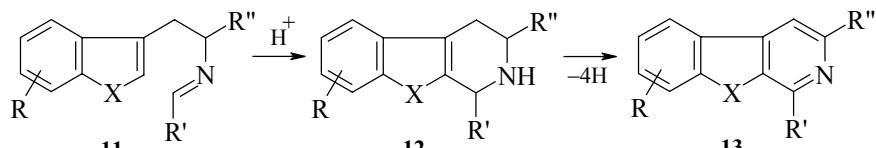
6-Метокси-3,4-дигидробензофуро[2,3-*c*]пиридин-1(2*H*)-он **10** был получен обработкой изоцианата **9** газообразным хлористым водородом в бензоле [43] (схема 3).

Схема 3



Другой распространенный способ синтеза описываемых пиридинов заключается в циклизации по Пикте–Шпенглеру азометинов 3-(2-аминоэтил)бензо-[*b*]фурана или -бензо[*b*]тиофена **11** с получением тетрагидропиридинов **12** и их последующей ароматизации до пиридинов **13** [20, 43–45] (схема 4).

Схема 4



$\text{R} = \text{H}, \text{Alk}, \text{OAlk}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}; \text{R}' = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}; \text{R}'' = \text{H}, \text{CO}_2\text{Alk}; \text{X} = \text{O}, \text{S}$

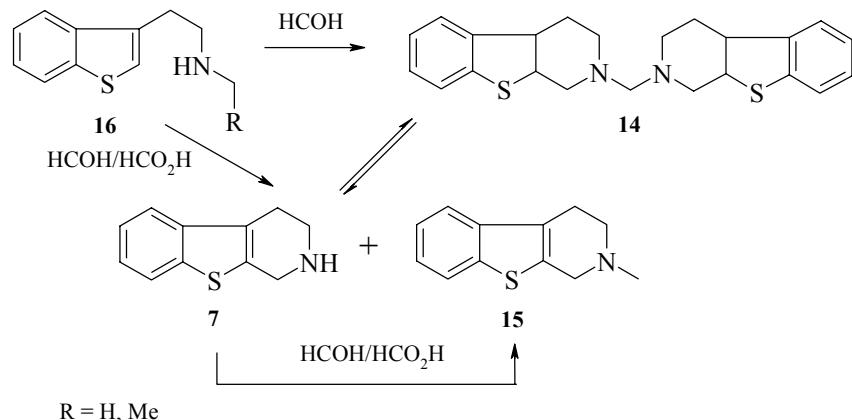
Циклизацию азометинов **11** проводят в водно-спиртовых растворах в присутствии разбавленных кислот (соляная, серная) (выходы около 90%) [20, 44]. Упрощение метода состоит в использовании азометинов 3-(2-аминоэтил)бензо[*b*]тиофенов **11**, получаемых *in situ* при взаимодействии замещенных 3-(2-аминоэтил)бензо[*b*]тиофенов **16** и соответствующих альдегидов в присутствии органи-

ческих и неорганических кислот [20, 21, 26, 27, 44, 46–49]. Ароматизацию тетрагидропиридинов **12** осуществляют нагреванием с серой, либо дегидрированием на платиновых катализаторах [20, 44].

Реакция 3-аминоэтилбензо[*b*]тиофена **16** с формальдегидом, вероятно, проходит через промежуточное образование пиридина **14** (выход 97%) [46, 47].

При дальнейшем нагревании с муравьиной кислотой биспиридин **14** превращается в смесь тетрагидропиридинов **7** и N-метилированного пиридина **15**. Продукт **15** получают с выходом 95% нагреванием раствора биспиридина **14** в муравьиной кислоте, содержащей формальдегид. Взаимопревращения пиридина **14** и тетрагидропиридина **7** протекают в кислых условиях. Тетрагидропиридин **7** превращается в биспиридин **14** при добавлении формальдегида (90%). Амин **16** ( $R = CH_3$ ) с формальдегидом в водной уксусной или муравьиной кислотах циклизуется в пиридин **15** с выходом 93–94% (схема 5).

*Схема 5*



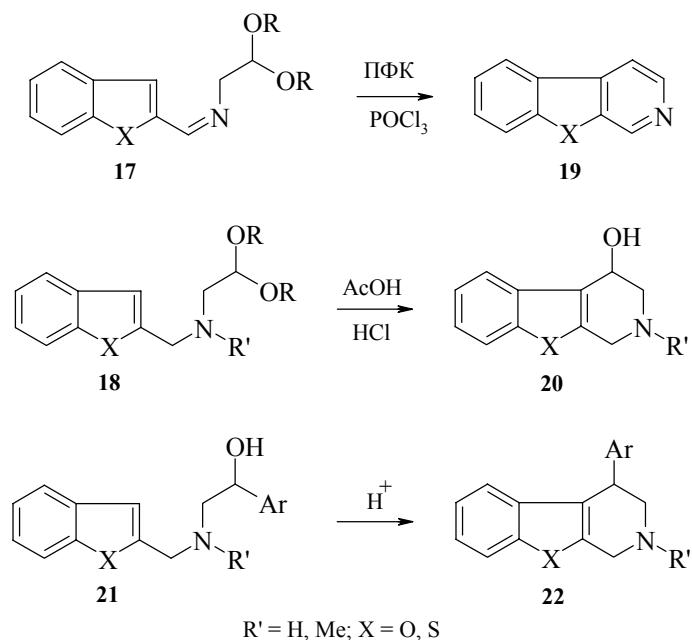
Изучив эти взаимопревращения, авторы [47] делают заключение, что один эквивалент формальдегида конденсируется при нагревании в кислой среде с 3-(2-аминоэтил)бензо[*b*]тиофеном **16** (*R* = H) с образованием тетрагидропиридина **7**, который, взаимодействуя с избытком формальдегида, превращается в биспиридин **14**. В кислой среде протекает диссоциация биспиридина **14** до тетрагидропиридина **7** и иммониевого иона, который восстанавливается муравьиной кислотой до N-метилпроизводного **15**. Формальдегид в присутствии муравьиной кислоты также превращает соединение **7** в **15**.

## 1.2 Реакция Померанца–Фрича

Получение бензотиено[2,3-*c*]пиридинов и бензофуро[2,3-*c*]пиридинов по Померанцу–Фричу предполагает использование соответствующих енаминоацеталей **17** или аминоацеталей **18** [50–52]. Циклизацию енаминоацетала **17** проводят в смеси ПФК–POCl<sub>3</sub> при 90–100°C [50]. Аминоацетали **18** циклизуются в 4-окситетра-

гидропиридины **20** с выходами до 90% в 6N HCl или ее смеси с ледяной уксусной кислотой (1 : 1) [51, 52]. Циклизацию этаноламинов **21** ( $R' = CH_3$ ) проводят в среде трифторуксусной кислоты (катализитические количества серной кислоты) при комнатной температуре с выходом 4-арилтетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиридинов **22** 95% [53]. В случае  $R' = H$  реакция идет в хлористом метилене при 0–5°C в присутствии серной кислоты как катализатора; выходы пиридинов **22** около 75% [54] (схема 6).

Схема 6

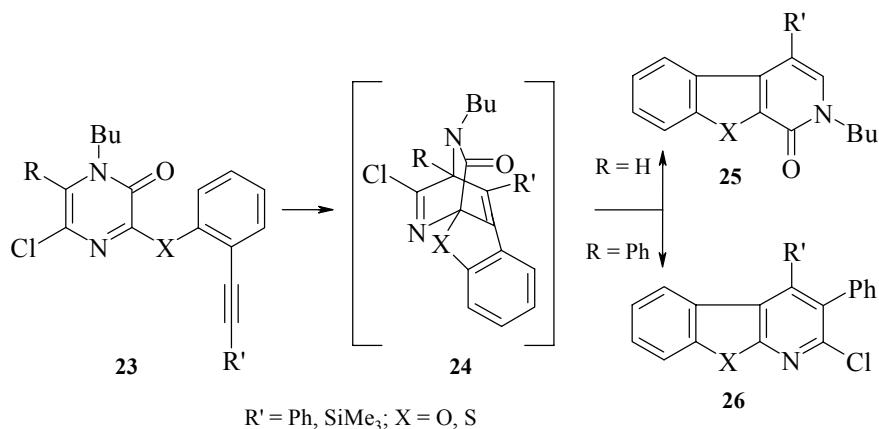


При кипячении этаноламина **21** ( $R' = H$ ) в этаноле в присутствии смеси муравьиная кислота – 30%-ный формалин, образуется алкилированный по азоту пиридин **22** ( $R' = CH_3$ ) с выходом 75% [54].

### 1.3 Внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера в 2-(2-алкинилфеноксиfenил-меркапто)пиразинах

Ряд методов получения бензотиено[2,3-*c*]пиридинов и бензофуро[2,3-*c*]пиридинов основан на внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера в 2-(2-алкинилфенокси(фенилмеркапто)пиразинах **23** [55–57]. Реакцию осуществляют кипячением в бромбензоле или в смеси диоксан–трифторуксусная кислота. 4-Алкилбензофуро(тиено)[2,3-*c*]пиридины **25** получены с наряду с 4-алкилбензофуро(тиено)[2,3-*b*]пиридинами **26**. Предполагают, что реакция протекает через промежуточное образование аддукта **24** [57] (схема 7).

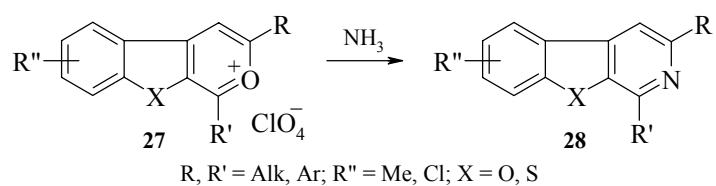
Схема 7



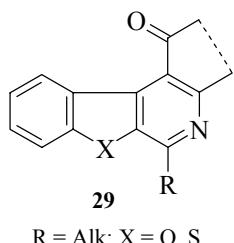
*1.4 Рециклизация солей бензотиено- и бензофуро[2,3-*c*]пирилия и соответствующих пиронов*

Один из немногих способов прямого получения 1,3-дизамещенных бензотиено-[2,3-*c*]пиридинов и бензофуро[2,3-*c*]пиридинов **28** состоит во взаимодействии солей бензотиено[2,3-*c*]- и бензофуро[2,3-*c*]пирилия **27** со спиртовым раствором аммиака. Если один из заместителей R' и R" – арил, то применяют ацетат аммония в уксусной кислоте. Выходы очень высоки 90–95% [58–60] (схема 8).

Схема 8



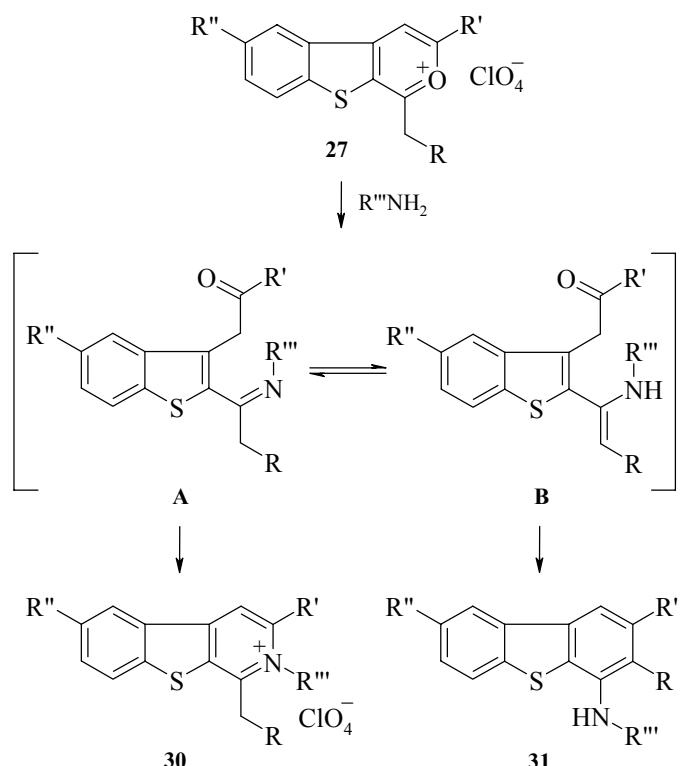
Этот метод был применен для синтеза тетра- и пентациклических 1-оксопроизводных бензофуро(тиено)[2,3-*c*]пиридинов **29** [61, 62].



R = Alk; X = O, S

Рециклизация солей бензотиено[2,3-*c*]пирилия первичными аминами приводит к пиридиниевым солям **30**. На направление рециклизации влияет основность первичного амина. Так, при взаимодействии солей пирилия **27** с анилинами образуются пиридиниевые соли **30**, тогда как рециклизация солей пирилия метиламином иmonoэтаноламином ведет исключительно к 1-R'''-аминодibenзотиофенам **31**. Реакция сベンзиламином и фурфуриламином приводит к смеси пиридиниевых солей **30** и 1-R'''-аминодibenзотиофенов **31** [63] (схема 9).

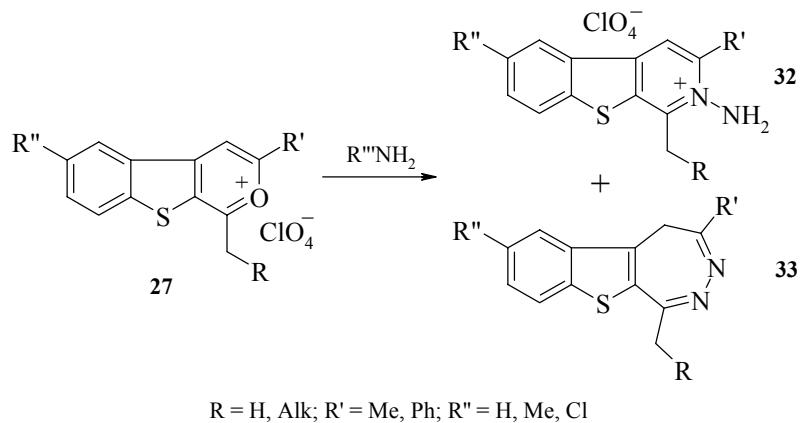
Схема 9



$R = H, Me; R' = Me, Ph; R'' = H, Me, Cl; R''' = Me, Ar, Bn, CH_2CH_2OH$

Гидразингидрат может реагировать с солями бензотиено[2,3-*c*]пирилия подобно первичным аминам, т.е. как мононуклеофил, давая N-амино-1,3-диалкильбензотиено[2,3-*c*]пиридины **32** и как бинуклеофил, образуя 5*H*-[2,3]бензотиено-[2,3-*e*]диазепины **33**. 1,3-Диалкилпроизводные бензотиено[2,3-*c*]пирилия образуют исключительно N-аминопроизводные **32**. Соли бензотиено[2,3-*c*]пирилия **27**, имеющие в положениях 1 или 3 фенильную группу, при реакции с гидразингидратом дают смеси соответствующих N-аминопроизводных пиридинов **32** и диазепинов **33** [64] (схема 10).

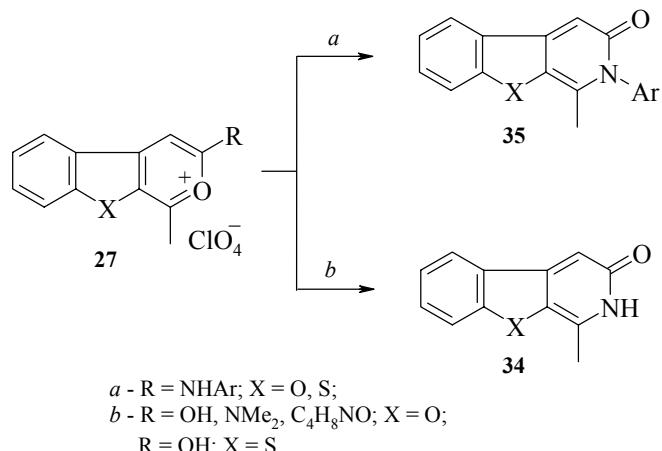
Схема 10



$\text{R} = \text{H}, \text{Alk}; \text{R}' = \text{Me}, \text{Ph}; \text{R}'' = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}$

1-Метил-3(*2H*)-бензофуро(тиено)[2,3-*c*]пиридоны **34** и 1-метил-N-арил-3(*2H*)-бензофуро(бензотиено)[2,3-*c*]пиридоны **35** с высокими выходами получаются при кипячении соответственно перхлоратов 3-окси-(3-диметиламино, 3-морфолино)-бензофуро[2,3-*c*]пирилия **27** с ацетатом аммония в уксусной кислоте и перхлоратов 1-метил-3-ариламинобензотиено[2,3-*c*]пирилия, (бензофуро[2,3-*c*]пирилия) в уксусной кислоте в присутствии триэтиламина [65, 66] (схема 11).

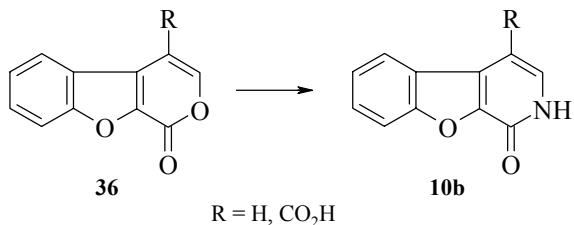
Схема 11



*a* -  $\text{R} = \text{NHArc}; \text{X} = \text{O}, \text{S};$   
*b* -  $\text{R} = \text{OH}, \text{NMe}_2, \text{C}_4\text{H}_8\text{NO}; \text{X} = \text{O};$   
 $\text{R} = \text{OH}; \text{X} = \text{S}$

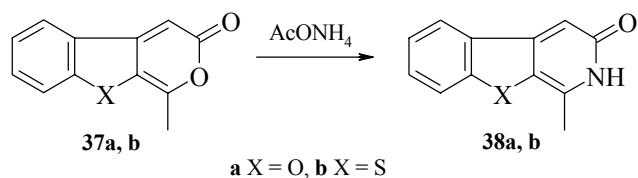
Сходно с пирилиевыми солями, пироны **36** переводятся в пиридоны **10b** кипячением в этанольном растворе аммиака с выходами 70–80% [67] (схема 12).

Схема 12



3-Оксопироны **37a, b** превращаются в 1-метил-3(2*H*)-бензотиено(бензофуро)-[2,3-*c*]пиридоны **38a, b** кипячением в уксусной кислоте с ацетатом аммония [65] (схема 13).

Схема 13



### 1.5 Другие методы

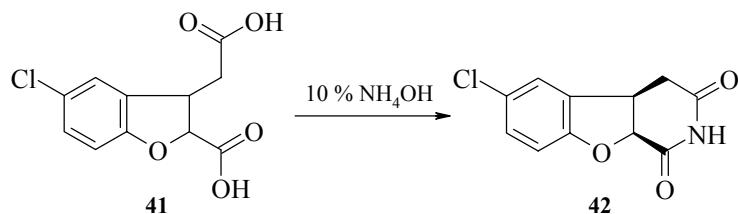
Нагреванием 2-карбокси-5-метоксибензо[*b*]фуран-3-уксусной кислоты **39** с реагентом Вильсмайера (ДМФА : POCl<sub>3</sub> = 6 : 1) получают пиридоны **40** (60%) [68] (схема 14).

Схема 14



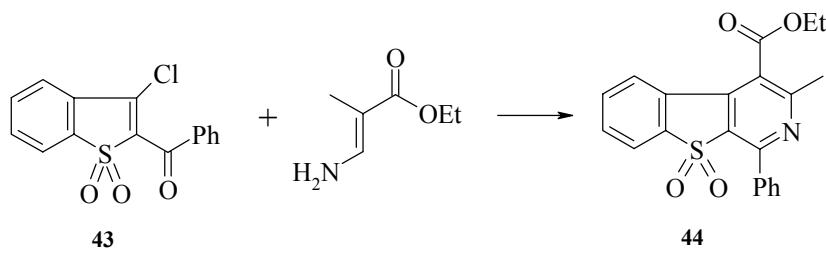
Дигидроаналог соединения **39** – кислота **41** – при кипячении в 10%-ном водном аммиаке дает *cis*-6-хлор-4*a*,9*a*-дигидробензофуро[2,3-*c*]пиридин-1,3(2*H*,4*H*)-дион **42** [69] (схема 15).

Схема 15



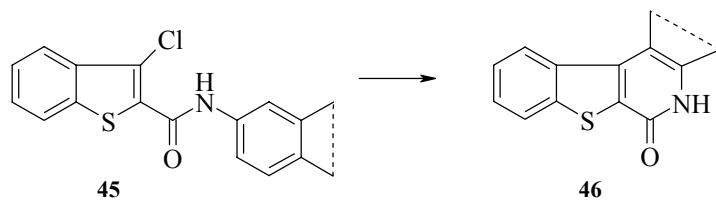
Конденсацией 2-бензоил-3-хлорбензо[*b*]тиофен-1,1-доксида **43** с этиловым эфиром аминокротоновой кислоты при кипячении в безводном ТГФ получают 4-карбоэтокси-2-метил-1-фенилбензотиено[2,3-*c*]пиридин-9,9-диоксид **44** с выходом 50% [70] (схема 16).

Схема 16



Для синтеза конденсированных бензотиено[2,3-*c*]пиридинов использовалась фотоциклизация арил(нафтил)амидов 3-хлорбензо[*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты [71–74] (схема 17).

Схема 17



## 2. Химические свойства

### 2.1 Реакции электрофильного замещения

Несмотря на многообразие полезных свойств бензотиено[2,3-*c*]- и бензофуро[2,3-*c*]пиридинов их химическое поведение изучено явно недостаточно. Действительно, если для  $\beta$ -карболинов широко изучено электрофильное замещение в бензольной части молекулы [75], то в ряду бензотиено[2,3-*c*]- и бензофуро[2,3-*c*]-

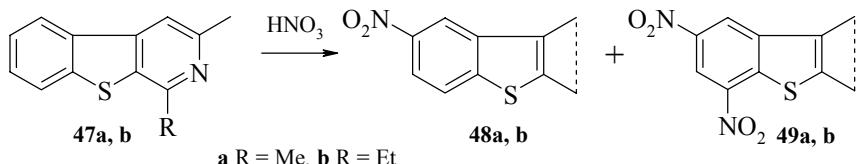
пиридинов до недавнего времени была известна только одна работа по нитрованию [76].

### 2.1.1 Нитрование

В нашей лаборатории изучены реакции электрофильного замещения для различных производных бензотиено[2,3-*c*]- и бензофуро[2,3-*c*]пиридинов. Показано, что нитрование бензотиено[2,3-*c*]пиридинов **47** азотной кислотой приводит преимущественно к образованию их 6-нитропроизводных **48**, а использование смеси концентрированной серной и азотной кислот позволяет получить мононитропроизводные **48** и динитропроизводные **49** [77, 78].

Так, при нитровании 1,3-диметилбензотиено[2,3-*c*]пиридина **47a** 99% азотной кислотой при  $-5\text{--}0^\circ\text{C}$  образуется смесь 1,3-диметил-6-нитробензотиено[2,3-*c*]пиридина **48a** (97%) и 1,3-диметил-6,8-динитробензотиено[2,3-*c*]пиридина **49a** (3%). Нитрование пиридина **47a** (85%) азотной кислотой при комнатной температуре приводит только к 6-нитропроизводному **48a** (выход 89%). Дальнейшее уменьшение концентрации азотной кислоты сказывается на выходе **48a** при сохранении селективности, а 56% азотная кислота не нитрует пиридин **47a**. Нитрование соединения **47a** смесью концентрированной серной и 99% азотной кислот при температуре  $0\text{--}5^\circ\text{C}$  приводит к продуктам **48a** и **49a** в соотношении (%) 55 : 45. Аналогично ведет себя в этих условиях и 1-этил-3-метилбензотиено[2,3-*c*]пиридин **47b** [77] (схема 18).

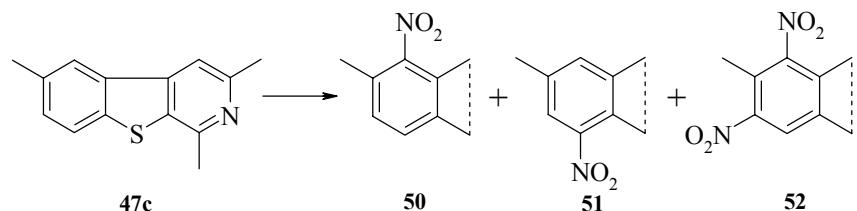
Схема 18

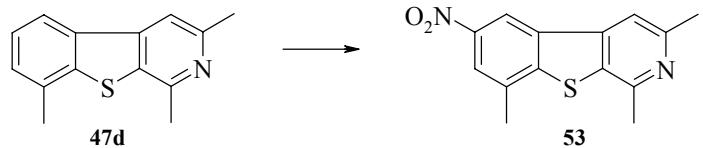


Когда традиционные положения замещения 6 и 8 блокированы заместителями (метил, хлор), то происходит замещение остальных атомов.

Так при нитровании 1,3,6- trimетилбензотиено[2,3-*c*]пиридина **47c** преимущественно образуется 1,3,6-trиметил-5-нитробензотиено[2,3-*c*]пиридин **50** (88%) с примесями 8-нитропроизводного **51** (8%) и 5,7-динитропроизводного **52** (4%). Нитрование 1,3,8-trиметилбензотиено[2,3-*c*]пиридина **47d** ведет к 1,3,8-trиметил-6-нитробензотиено[2,3-*c*]пиридину **53** (выход 73%) [77] (схема 19).

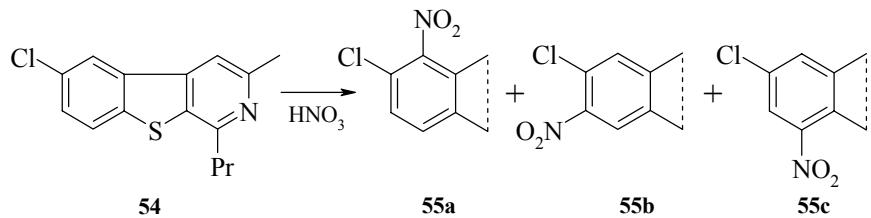
Схема 19





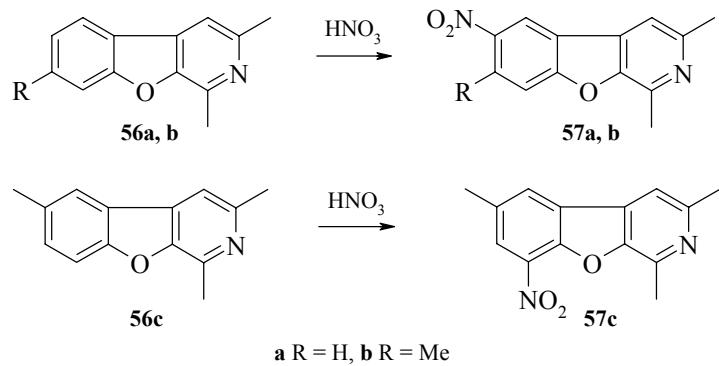
При нитровании 1-пропил-3-метил-6-хлорбензотиено[2,3-*c*]пиридина **54** наблюдается иное распределение изомеров по сравнению с описанным выше нитрованием 1,3,6- trimетилбензотиено[2,3-*c*]пиридина **47c**. В этом случае выделены все три возможных продукта монозамещения по положениям 5, 7 и 8 – **55a–c**. Нитрование пиридина **54** удовлетворительно протекает только при нагревании реакционной смеси до 80°C [77] (схема 20).

Схема 20



Нитрование бензофуро[2,3-*c*]пиридинов **56a, b** проводили в тех же условиях, что и бензотиено[2,3-*c*]пиридинов. При нитровании 1,3-диметилбензофуро[2,3-*c*]пиридина **56a** образуется только 6-нитропроизводное **57a**. Аналогично себя ведет и 1,3,7- trimетилбензофуро[2,3-*c*]пиридин **57b**. Если положение 6 блокировано метильной группой, как в случае 1,3,6- trimетилбензофуро[2,3-*c*]пиридина **56c**, то образуется продукт замещения по положению 8 **57c** [79] (схема 21).

Схема 21

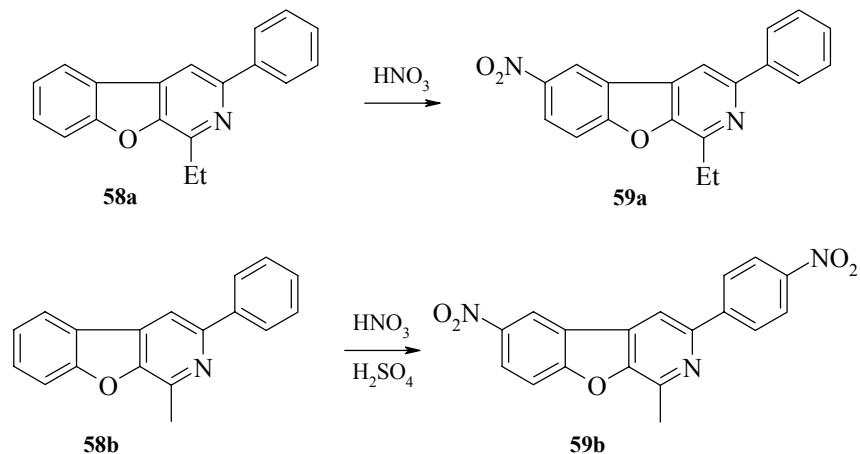


**a** R = H, **b** R = Me

При нитровании 1-метил(этил)-3-фенилбензофуро[2,3-*c*]пиридинов **58a, b** замещение может направляться как в аннелированное бензольное кольцо, так и в

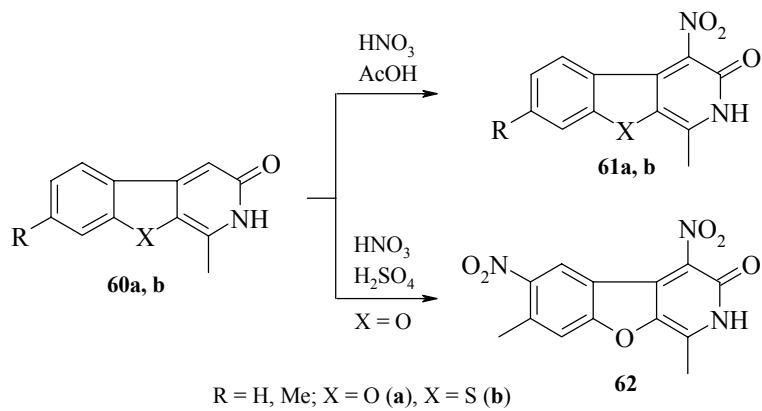
3-фенильный заместитель. Действительно, при обработке соединения **58a** 99% азотной кислотой при 18–20°C образуется 6-нитропроизводное **59a**, тогда как нитрование соединения **58b** смесью концентрированной серной и 99% азотной кислот ведет к динитропроизводному **59b**, причем вторая нитрогруппа вступает в *para*-положение 3-фенильного заместителя [79] (схема 22).

Схема 22



Нитрование 1,7-диметилбензофуро[2,3-*c*]пиридин-3(2*H*)-она **60a** и 1-метилбензотиено[2,3-*c*]пиридин-3(2*H*)-она **60b** 85% азотной кислотой в среде уксусной кислоты при 10–15°C ведет к 4-нитропроизводным **61a, b**. В более жестких условиях – при нитровании смесью концентрированной серной и 99% азотной кислот образуется 4,6-динитропроизводное **62** [77, 80] (схема 23).

Схема 23

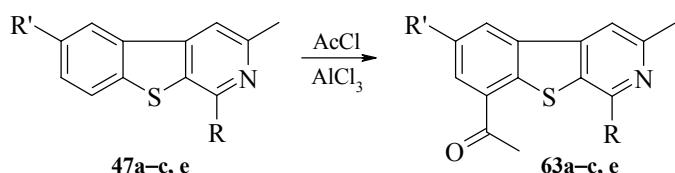


### 2.1.2 Ацилирование

Ацетилирование и бензоилирование бензотиено[2,3-*c*]пиридинов проводилось путем нагревания смеси соответствующего пиридинового основания (или его гидрохлорида) с двукратным избытком хлористого алюминия и ацилирующего агента при температуре 100–110°C [81].

Установлено, что ацилирование 1-алкил-3-метилбензотиено[2,3-*c*]пиридинов **47a–c, e** ацетилхлоридом приводит к образованию исключительно 8-ацетилпроизводных **63a–c, e** (схема 24).

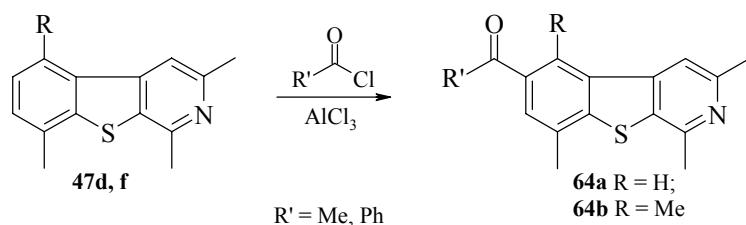
Схема 24



**63:** a R = Me, R' = H; b R = Et, R' = H; c R = R' = Me; e R = Me, R' = Cl

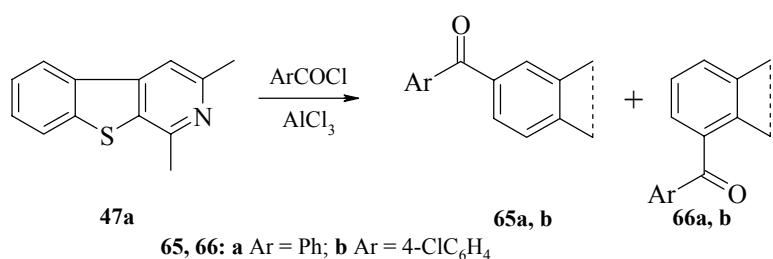
Если положение 8 блокировано метильной группой, как в 1,3,8- trimетилбензотиено[2,3-*c*]пиридине **47d** или 1,3,5,8-тетраметилбензотиено[2,3-*c*]пиридине **47f**, то образуются продукты ацилирования по положению 6 **64a, b** (схема 25).

Схема 25



Иное распределение изомеров наблюдается при бензоилировании пиридина **47a** бензоилихлоридом и 4-хлорбензоилихлоридом. В этом случае были выделены два продукта замещения – по положениям 6 и 8, причем преимущественно образуются C<sub>(6)</sub>-производные **61** [81]. Соотношение изомеров **65a : 66a** (Ar = Ph) и **65b : 66b** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> в % соответственно 81 : 19 и 63 : 37 (схема 26).

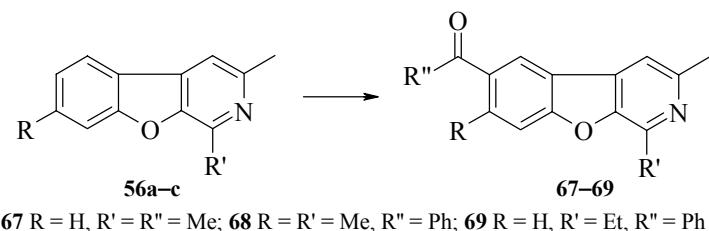
Схема 26



**65, 66:** a Ar = Ph; b Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Ацетилирование и бензоилирование бензофуро[2,3-*c*]пиридинов **56a–c** проводили путем нагревания соответствующего пиридинового основания или его гидрохлорида с двукратным избытком хлористого алюминия и ацилирующего агента при 130–135°C без растворителя. Увеличение температуры реакции по сравнению с использованной при ацилировании бензотиено[2,3-*c*]пиридинов необходимо для получения приемлемых выходов ацилпроизводных, так как при температуре 100–110°C выходы не превышают 30%. Установлено, что и ацетилирование и бензоилирование приводят к соответствующим 6-ацилбензофуро[2,3-*c*]пиридинам **67–69** [79] (схема 27).

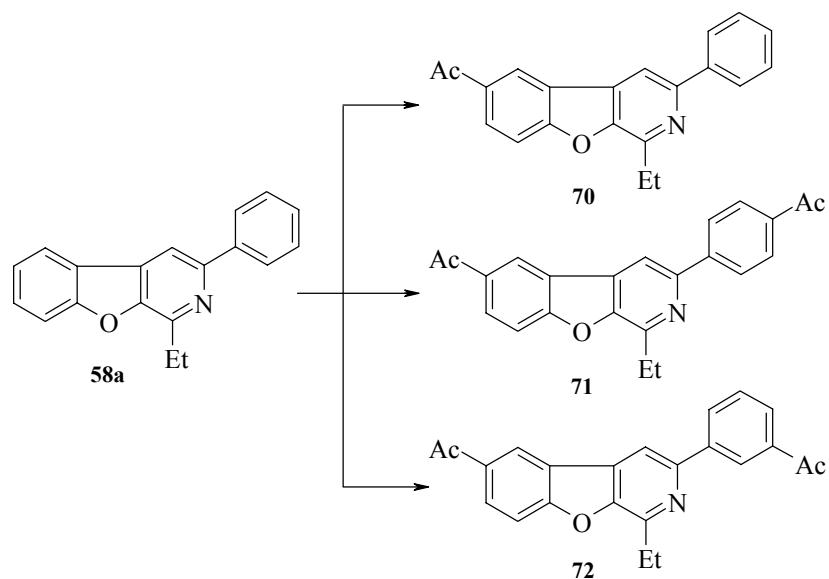
Схема 27



**67** R = H, R' = R'' = Me; **68** R = R' = Me, R'' = Ph; **69** R = H, R' = Et, R'' = Ph

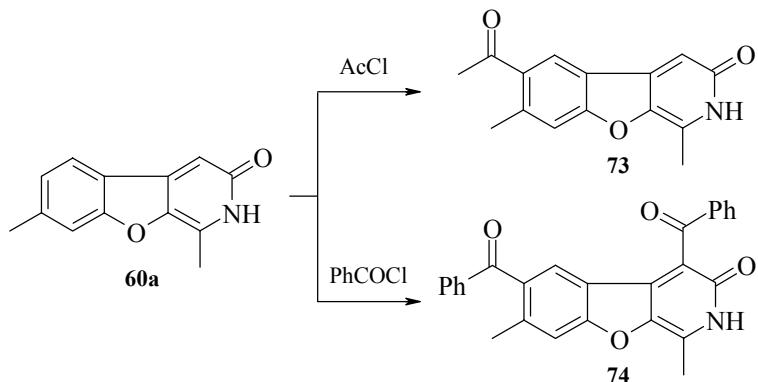
Ацилирование 1-этил-3-фенилбензофуро[2,3-*c*]пиридина **58a** хлористым ацетилом ведет к трем продуктам замещения, основным из которых является 6-ацетилзамещенное **70**. Другие два вещества представляют собой диацетильные производные, где одна ацетильная группа находится в положении 6 аннелированного бензольного кольца, а вторая – в *пара*-положении 3-фенильного заместителя (соединение **71**) или в *мета*-положении (соединение **72**) (схема 28).

Схема 28



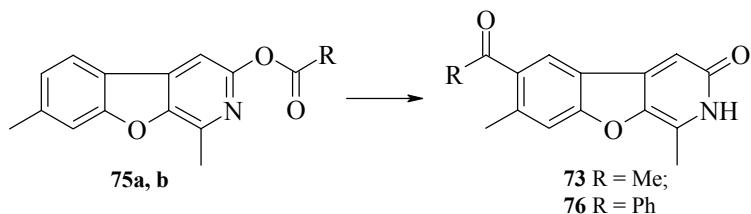
Ацилирование 1,7-диметил-3(*H*)-бензофуро[2,3-*c*]пиридона **60a** хлористым ацетилом в присутствии  $\text{AlCl}_3$  при температуре 130–135°C приводит к единственному продукту – 6-ацетилпроизводному **73**. При бензоилировании соединения **60a** был выделен продукт **74**, содержащий две бензоильные группы в положениях 4 и 6. Дибензоильное производное **74** образуется как при эквимолярном соотношении реагентов, так и при использовании трехкратного избытка ацилирующего агента [80] (схема 29).

Схема 29



С целью получения 4-ацетил(бензоил)-производных 1,7-диметил-3(*H*)-бензофуро[2,3-*c*]пиридинов была проведена перегруппировка Фриса 3-ацетокси(бензоилокси)пиридинов **75a, b**. Однако, вместо ожидаемых продуктов были получены 6-ацетилпиридин **73** с выходом 64% и исходный пиридин **60a**. Аналогичный результат был получен и в случае 3-бензоилоксипиридина **75b** – выход 6-бензоильного производного **76** составил 85% [80] (схема 30).

Схема 30



Обращает внимание существенное различие в направлении замещения при нитровании и ацилировании бензотиено[2,3-*c*]пиридинов, а также более селективный характер электрофильного замещения в бензофуро[2,3-*c*]пиридинах по сравнению с бензотиено[2,3-*c*]пиридинами. Эти различия объяснимы с позиции теории "мягких и жестких кислот и оснований" [80].

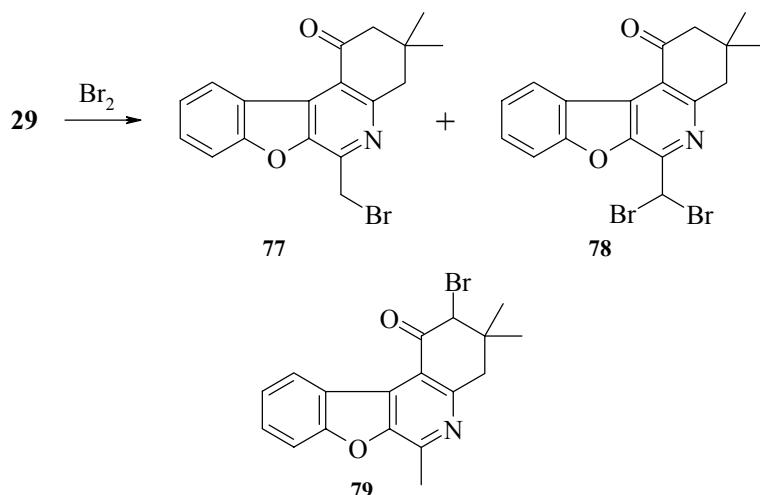
Для определения направления электрофильного замещения в бензотиено- и бензофуро[2,3-*c*]пиридинах использованы различные методы ЯМР, включая ядер-

ный эффект Оверхаузера, методики 2M COSY и HOMO 2DJ, а также химические методы, основанные на различной реакционной способности изомерных продуктов [82].

### 2.1.3 Бромирование

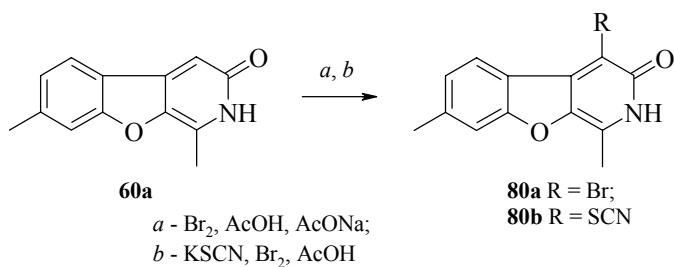
Бромирование 1,3-незамещенных бензотиено- и бензофуро[2,3-*c*]пиридинов не изучено. При действии одного эквивалента брома в уксусной кислоте на 1-оксо-3,3,6- trimетил-1,2,3,4-тетрагидробензофуро[2,3-*c*]хинолин **29** выделена смесь продуктов бромирования по 6-метильной группе – монобромметилзамещенное **77** и дигромметилзамещенное **78**. Комплекс диметилацетамид – бром не затрагивает метильные группы пиридинового кольца, что позволило использовать этот реагент для синтеза 2-бром-1-оксо-3,3,6- trimетил-1,2,3,4-тетрагидробензофуро[2,3-*c*]хинолина **79** [78] (схема 31).

Схема 31



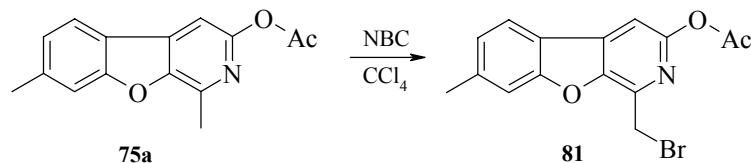
Бромирование и роданирование пиридана **60a** приводит к 4-бром(родан) производному **80a, b** [80] (схема 32).

Схема 32



Бромирование 1,7-диметил-3-ацетоксибензофуро[2,3-*c*]пиридина **75a**, N-бромсукцинимидом проходит избирательно по 1-метильной группе, давая с выходом 79% 1-бромметилпиридин **81** [80] (схема 33).

*Схема 33*



### 3. Биологическая активность бензофуро[2,3-*c*]пиридинов и бензотиено[2,3-*c*]-пиридинов

Производные бензотиено- и бензофуро[2,3-*c*]пиридинов обладают широким спектром биологического действия. Среди них найдены анальгетики [2], транквилизаторы и антидепрессанты [3–8],  $\alpha_2$ -блокаторы [9–12], вещества подавляющие аппетит [13, 14]. Анализ патентных данных показывает, что для большинства производных бензотиено- и бензофуро[2,3-*c*]пиридинов характерно выраженное психотропное действие [3–8, 11, 28–31, 42, 83–87].

Исследование биологических свойств синтезированных нами бензотиено-[2,3-*c*]пиридинов и бензофуро[2,3-*c*]пиридинов общих формул **28**, **29** проводили на кафедре фармакологии Донецкого медицинского университета. Установлено, что производные бензотиено[2,3-*c*]пиридинов обладают спектром действия, совпадающим со спектром действия нейролептиков [88, 89]. Производные бензофуро-[2,3-*c*]пиридинов в условиях метода экспериментальной конфликтной ситуации обнаруживают ярко выраженное противотревожное действие. Сравнение анксиолитической активности соединений **28** и **29** выявило влияние оксогруппы на формирование анксиолитической активности [61]. Соединения, в которых она отсутствует, не обнаруживают анксиолитической активности в дозах до 10 мг/кг.

Широкий спектр биологической активности бензотиено[2,3-*c*]- и бензофуро-[2,3-*c*]пиридинов, а также непрекращающиеся публикации, посвященные исследованиям биологических свойств этих соединений, свидетельствуют о перспективности поиска лекарственных препаратов в их ряду.

### Литература

1. Campaigne E.E., Knapp D.R., Neiss E., Bosin T.R., *Adv. Drug Res.* **1970** 5 1.
2. Bowersox S.S., Singh T., Wang Y.-X., PCT Int. Appl. WO 9 827 984; *Chem. Abstr.* **1998** 129 100057z.
3. Kawakubo H., Nagatani T., Ueki S., PCT Int. Appl. WO 9 321 189; *Chem. Abstr.* **1994** 121 9382a.

4. Kawakubo H., Hase T., Ueki S., Jpn. Patent 5 163 278; *Chem. Abstr.* **1994** *120* 270355b.
5. Kawakubo H., Jpn. Patent 7 109 281; *Chem. Abstr.* **1995** *123* 285988w.
6. Kawakubo H., Nagatani T., Ueki S., PCT Int. Appl. WO 9 413 679; *Chem. Abstr.* **1995** *123* 340082y.
7. Kenis L.E.J., Bischoff F.P., Mertens C.J., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000** *10* (1) 71.
8. Takada S., Fukui K.S., Sasatani T., Jpn. Patent 10 298 180; *Chem. Abstr.* **1999** *130* 38288r.
9. Kenis L.E.J., Keybus F.J.E., Mertens C.J., PCT Int. Appl. WO 0 020 421; *Chem. Abstr.* **2000** *132* 265187s.
10. Grunewald C.L., Caldwell T.M., Dahanukar V.H., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999** *9* (3) 481.
11. Baldwin J.J., Vacca J.P., Huff J.R., *et al.*, Eur. Patent 259 092; *Chem. Abstr.* **1988** *109* 110430s.
12. Volante R.P., Desmond R., Shinkai I., Eur. Patent 251 713; *Chem. Abstr.* **1988** *109* 6495f.
13. Kawakubo H., Kawasaki M., Jpn. Patent 7 145 054; *Chem. Abstr.* **1995** *123* 208784z.
14. Bosin T., Bitner R.S., Gadbois T.M., *et al.*, PCT Int. Appl. WO 8 912 477; *Chem. Abstr.* **1990** *113* 59150d.
15. Herz W., *J. Am. Chem. Soc.* **1950** *72* (11) 4999.
16. Huff J.R., Vacca J.P., Baldwin J.J., Eur. Patent 154 142; *Chem. Abstr.* **1986** *104* 148446q.
17. Baldwin J.J., Huff J.R., Vacca J.P., *et al.*, Eur. Patent 204 254; *Chem. Abstr.* **1987** *106* 76431n.
18. Huff J.R., Baldwin J.J., Vacca J.P., *et al.*, Eur. Patent 214 556; *Chem. Abstr.* **1987** *107* 23254c.
19. Baldwin J.J., Huff J.R., Vacca J.P., *et al.*, US Patent 4 710 504; *Chem. Abstr.* **1988** *109* 73354x.
20. Kawakubo H., Hase T., Jpn. Patent 61 236 779; *Chem. Abstr.* **1987** *106* 67284w.
21. Clarke K., Hughes C.G., Humphries A.J., Scrowston R.M., *J. Chem. Soc. C* **1970** (8) 1013.
22. (a) Huff J.R., Vacca J.P., Baldwin J.J., US Patent 4 690 928; *Chem. Abstr.* **1988** *109* 23864p; (b) Pendleton R.G., Eur. Patent 216 247; *Chem. Abstr.* **1987** *107* 70814v.
23. Martin-Smith M., Reid S.T., *J. Chem. Soc. C* **1967** (19) 1897.
24. Campaigne E., Homfeld E., Mais D.E., *J. Heterocycl. Chem.* **1978** *15* 1351.
25. Ruffin L.D., Bowlus S.B., *J. Heterocycl. Chem.* **1983** *20* 461.
26. Shafiee A., Mohammadpour-Toiserkani M., *J. Heterocycl. Chem.* **1979** *16* 653.
27. Wolf G., Zymalkowski F., *Arch. Farm.* **1976** *309* (4) 279.
28. Suh J.T., US Patent 3 651 068; *Chem. Abstr.* **1972** *77* 34480m.
29. Suh J.T., SA Patent 6 801 235; *Chem. Abstr.* **1970** *72* 90427h.
30. Suh J.T., US Patent 3 767 659; *Chem. Abstr.* **1974** *80* 27233s.
31. Suh J.T., US Patent 3 520 895; *Chem. Abstr.* **1970** *73* 130980n.
32. Suh J.T., US Patent 3 626 068; *Chem. Abstr.* **1972** *76* 46185m.
33. Bosin T.R., Maickel R.P., Dinner A., Campaigne E., *J. Heterocycl. Chem.* **1972** *9* 1265.

34. Volante R.P., Desmond R., Shinkai I., Eur. Patent 251 713; *Chem. Abstr.* **1988** *109* 6495f.
35. Jaeggi K., Renner U., Ger. Offen. 1 945 161; *Chem. Abstr.* **1970** *72* 121352m.
36. Fr. Patent 1 339 382; *Chem. Abstr.* **1964** *60* 2932a.
37. Kyburz E., Pletscher A., Staebler H., et al., *Arzneim.-Forsch.* **1963** *13* (9) 819.
38. Brossi A., Kyburz E., Belg. Patent 624 518; *Chem. Abstr.* **1964** *60* 2932.
39. Nakasaki M., *J. Chem. Soc., Pure Chem. Sect.* **1953** *74* 403.
40. Kotake H., Sakan T., *J. Inst. Polytech. Osaka City Univ. C* **1951** *2* (1) 25.
41. Suh J.T., Ger. Offen. 2 000 775; *Chem. Abstr.* **1970** *73* 120599f.
42. Chapman N.B., Hughes C.G., Scrowston R.M., *J. Chem. Soc. C* **1970** (16) 2269.
43. Fournier C., Boyer F., *C. R. Acad. Sc., Ser. C* **1970** *270* (13) 1179.
44. Ueki S., Kawakubo H., Okazaki K., Nagatani T., PCT Int. Appl. WO 8 802 751; *Chem. Abstr.* **1988** *108* 149508y.
45. Bottcher H., Hausberg H.H., Seyfried C., Mink K.O., Eur. Patent 206 225; *Chem. Abstr.* **1987** *106* 119964b.
46. Bosin T., Bitner R.S., Gadbois T.M., et al., Adriaenssen P.I. WO 8 912 477; *Chem. Abstr.* **1990** *113* 59150d.
47. Campaigne E., Homfeld E., *J. Heterocycl. Chem.* **1979** *16* 1321.
48. Suh J.T., Ger. Offen. 2 000 775; *Chem. Abstr.* **1970** *73* 120599f.
49. Suh J.T., SA Patent 6 908 358; *Chem. Abstr.* **1972** *77* 48433k.
50. Herz W., Tsai L., *J. Am. Chem. Soc.* **1953** *75* (20) 5122.
51. Frehel D., Maffrand J.P., Fr. Patent 2 400 518; *Chem. Abstr.* **1979** *91* 175318r.
52. Boigegrain R., Maffrand J.P., Fr. Patent 2 414 048; *Chem. Abstr.* **1980** *92* 110987j.
53. Brenner L.M., US Patent 4 282 227; *Chem. Abstr.* **1981** *95* 187224c.
54. Schneider C., Weber K.-H., Langbein A., et al., US Patent 4 322 423; *Chem. Abstr.* **1982** *97* 23769z.
55. Stoll W.A.W., Marcelis A.T.M., Koetsier A., van der Plas H.C., *Tetrahedron* **1989** *45* (20) 6511.
56. Haider N., van der Plas H.C., *Tetrahedron* **1990** *46* (10) 3641.
57. Tahri A., Borqraeve W.D., Buysens K., et al., *Tetrahedron* **1999** *55* (51) 14675.
58. Дуленко В.И., Толкунов С.В., Алексеев Н.Н., *XГС* **1981** (10) 1351.
59. Дуленко В.И., Толкунов С.В., *XГС* **1987** (7) 889.
60. Толкунов С.В., *XГС* **1998** (10) 1335.
61. Толкунов С.В., Хижан А.И., Симонова С.И. и др., *XГС* **1994** (3) 321.
62. Толкунов С.В., в сб. *Структура органических соединений и механизмы реакций*, Донецк, 1998, с. 106.
63. Tolkunov S.V., Kryuchkov M.A., Tolkunov V.S., Dulenko V.I., *Proc. Int. Conf. "Reaction Mechanisms and Organic Intermediates"*, S. Petersburg (Russia), 2001, p. 212.
64. Толкунов С.В., Суйков С.Ю., Зубрицкий М.Ю., Дуленко В.И., *XГС* **1998** (8) 1137.
65. Толкунов С.В., Толкунов В.С., Дуленко В.И., в сб. *Структура органических соединений и механизмы реакций*, Донецк, 1999, с. 37.
66. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Земская Е.А., *XГС* **1991** (11) 1152.
67. Chatterjea J.N., Sahari R.P., Swaroopa B.B., et al., *Chem. Ber.* **1980** *113* (11) 3656.
68. Waykole P., Uscaonkar R.N., *Indian J. Chem., Sect. B* **1984** *23* (5) 478.
69. Witiak D.T., Loh W., Feller D.R., et al., *J. Med. Chem.* **1979** *22* (6) 699.

70. Reid W., Mavunkal J.B., *Chem. Ber.* **1978** *111* (4) 1521.
71. Castle S.L., Buckhaults P.J., Baldwin L.J., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1987** *24* 1103.
72. Kudo H., Takahashi K., Castle R.N., *J. Heterocycl. Chem.* **1987** *24* 1009.
73. McKenney J.D., Castle Jr., Castle R.N., *J. Heterocycl. Chem.* **1987** *24* 1525.
74. Stuart J.G., Khora S., McKenney J.D., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1987** *24* 1589.
75. Дуленко В.И., Комиссаров И.В., Долженко А.Т., Николюкин Ю.А., *β-Карболины. Химия и нейробиология*, Киев: Наукова думка, 1992.
76. Socer J.D., Gregory G.I., Ger. Offen. 2 022 024; *Chem. Abstr.* **1971** *74* 141731d.
77. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Дуленко В.И., *ХГС* **1993** (5) 706.
78. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Хижан А.И. и др., *ХГС* **1995** (8) 1124.
79. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Дуленко В.И., Ляшук С.Н., *ХГС* **1995** (5) 694.
80. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Суйков С.Ю. и др., *ХГС* **1996** (4) 534.
81. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Ляшук С.Н., Дуленко В.И., *ХГС* **1994** (5) 701.
82. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Дуленко В.И., *ХГС* **1997** (9) 1199.
83. Kawakubo H., Okazaki K., Nagatani T., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1990** *33* (11) 3110.
84. Kawakubo H., Takagi S., Yamaura Y., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993** *36* (23) 3526.
85. Bosin T.R., Campagne E.E., *Adv. Drug Res.* **1977** *11* 191.
86. Kubo K., Ueno Y., Jpn. Patent 04 154 785; *Chem. Abstr.* **1992** *117* 212480r.
87. Ueki S., Kawakubo H., Okazaki K., Nagatan T., US Patent 5 126 948; *Chem. Abstr.* **1992** *117* 212482t.
88. Дуленко В.И., Толкунов С.В., Богза С.Л., Кибальный А.В., *Материалы научной сессии Отделения химии НАН Украины*, Харьков, 1998, с. 91.
89. Алексеев Н.Н., Толкунов С.В., Комиссаров И.В. и др., А. с. СССР 770 056, *Бюлл. изобрет.* **1985** (12) 25.

# Азотистые производные ароматических альдегидов и енамины в синтезе гетероциклических соединений

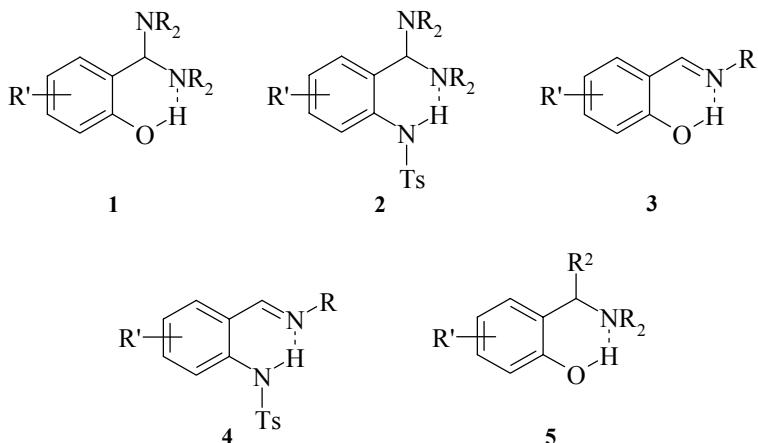
Ухин Л.Ю.

НИИ физической и органической химии  
Ростовского государственного университета  
344090, Ростов-на-Дону, пр. Ставки, 194/2

## 1. Строение азотистых производных ароматических альдегидов с протоноподвижными *ортого*-группировками

Все эти соединения объединяет один общий признак – внутримолекулярная водородная связь (BBC). Именно наличие BBC позволяет понять и объяснить с единых позиций многие их превращения.

Аминали ароматических *o*-гидроксиальдегидов **1** и *o*-тозиламинобензальдегидов **2**, их азометины **3**, **4** и замещенные основания Манниха **5** содержат шестичленные циклы BBC [1–4], которые можно рассматривать как промежуточную стадию переноса протона [5].

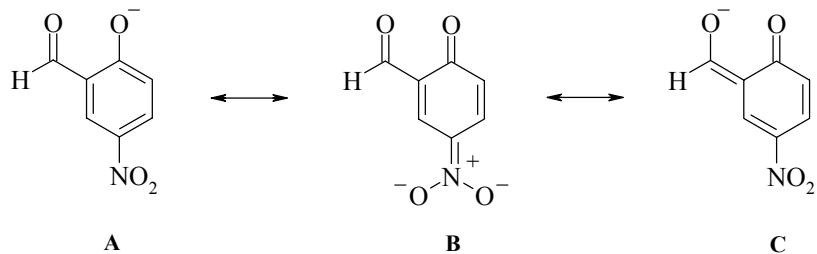


Полный перенос протона для аминалей **1** [6] и оснований Манниха **5** [3] в полярных органических растворителях сопровождается обратимой диссоциацией на амин и *o*-хинонметид. Последний может затем вступать в различные реакции циклоприсоединения.

Чрезвычайная легкость, с которой протекают реакции циклоприсоединения между гетеродиенами и енаминаами, была впервые продемонстрирована в работе [7].

5-Нитросалициловый альдегид образует аминал только с морфолином ( $pK_a = 8.33$ ) [2]. Более основные алифатические амины ( $pK_a \sim 11$ ) депротонируют альдегид, образуя феноляты [8]. В структуру аниона таких фенолятов, наряду с

канонической формой **A**, существенный вклад вносят хиноидные резонансные формы **B** и **C**.



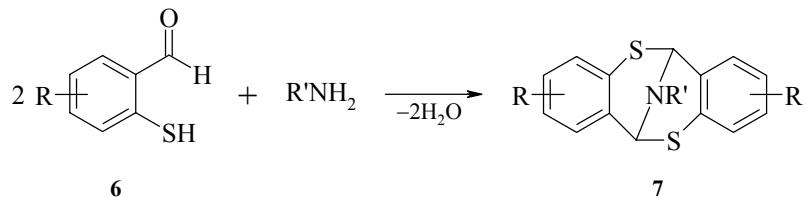
Этим можно объяснить способность таких фенолятов вступать в реакции циклоприсоединения. В фенолят превращается и 3-нитро-5-хлорсалициловый альдегид при действии 3,5-диметилморфолина [9].

Уникальную особенность проявил морфолиналь 5-нитро-2-тозиламиноベンзальдегид. Он образует необычный кристаллический комплекс с четыреххлористым углеродом, в котором один из атомов хлора  $\text{CCl}_4$  связан с кислородом нитро-группы [10].

## 2. Синтез производных азабицикло[3,3,1]ионана с гетероатомами в цикле

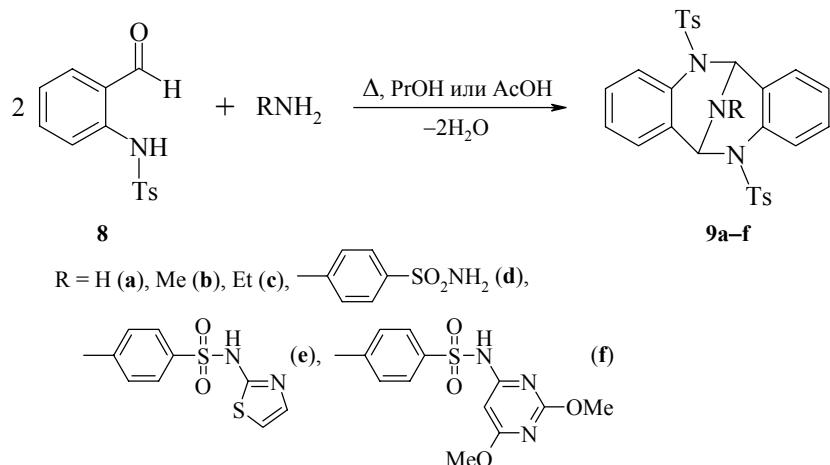
Ароматические *o*-меркаптоальдегиды **6** проявляют чрезвычайно высокую склонность к образованию бициклических структур в реакциях с первичными аминами. При смешении эфирных растворов реагентов наблюдается яркое окрашивание, и выделяются плохо растворимые N-замещенные 6,12-иминодibenzo[*b,f*][1,5]дитиоцины **7** [11, 12] (схема 1).

*Схема 1*



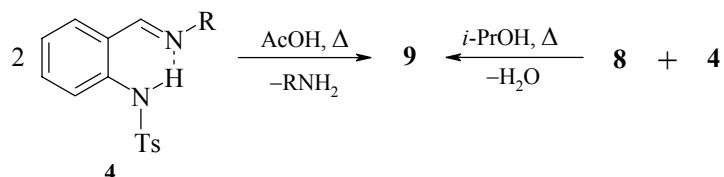
Диазааналоги этих соединений – 5,12-дитозил-6,12-эпимино-6*H*,12*H*-дibenzo-[*b,f*][1,5]диазоцины **9a–f** – были впервые получены при продолжительном кипячении *o*-тозиламиноベンзальдегида **8** с ацетатом аммония **9a** или первичными аминами **9b–f** в PrOH или HOAc [13, 14] (схема 2).

Схема 2



Диазоцины **9** образуются и при кипячении азометинов *o*-тозиламинобензальдегида **4**, а также при конденсации альдегида **8** с предварительно полученными из него азометинами **4** [13] (схема 3).

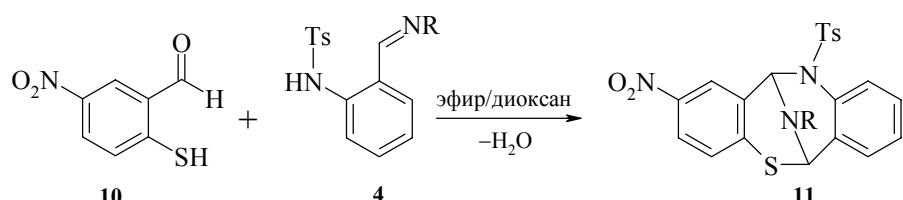
Схема 3



Последняя реакция указывает на возможность проведения смешанных конденсаций такого рода.

Было найдено [15, 16], что 2-меркапто-5-нитробензальдегид **10** реагирует с азометинами **4** при комнатной температуре, давая с высокими выходами N-замещенные 6,12-иминодibenzo[*b,f*][1,5]тиазоцины **11** (схема 4).

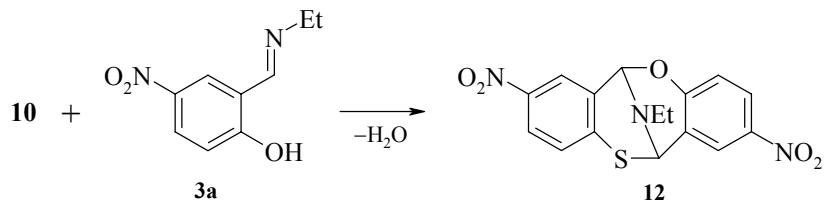
Схема 4



$\text{R} = \text{Me (a), Et (b), Bn (c)}$

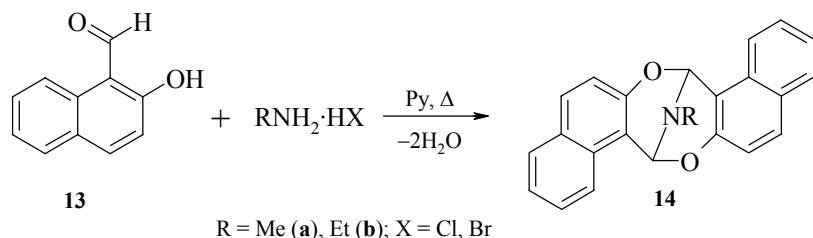
Из азометинов *o*-гидроксиальдегидов к конденсациям с **10** в мягких условиях, приводящим к N-замещенным 6,12-иминодibenzo[*b,f*][1,5]оксатиоцинам **12**, оказались способными только производные 5-нитросалицилового альдегида [16] (схема 5).

Схема 5



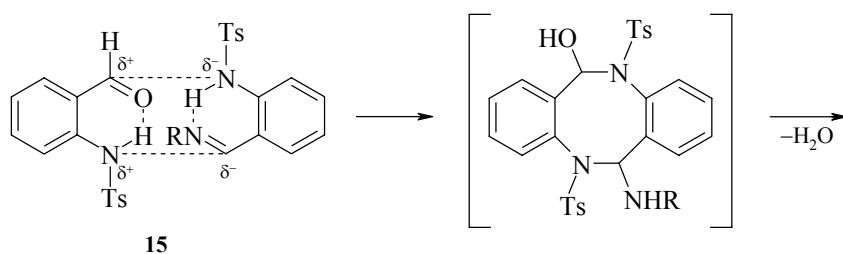
Конденсацией 2-гидрокси-1-нафтальдегида **13** с солями первичных аминов в пиридине были получены с выходами 10–20% 7,15-эпимино-7H,15H-динафто-[2,1-*b,f*][1,5]диоксоцины **14** [17] (схема 6).

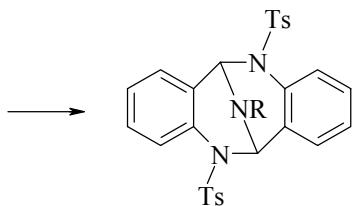
Схема 6



Попытки провести конденсации *o*-тозиламинобензальдегида с азометинами ароматических альдегидов, не имеющих протоноподвижных *ortho*-группировок, окончились неудачей, что подчеркивает решающую роль ВВС в протекании подобных реакций. Активируя реакционные центры обеих молекул, они способствуют удобной для дальнейшего взаимодействия ориентации, которую можно представить как "эндивич", образованный двумя биполярными циклическими структурами с ВВС **15** [16] (схема 7).

Схема 7

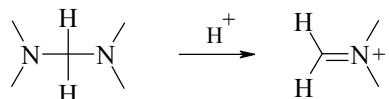




### 3. Реакции аминалей ароматических альдегидов с терминальными ацетиленами

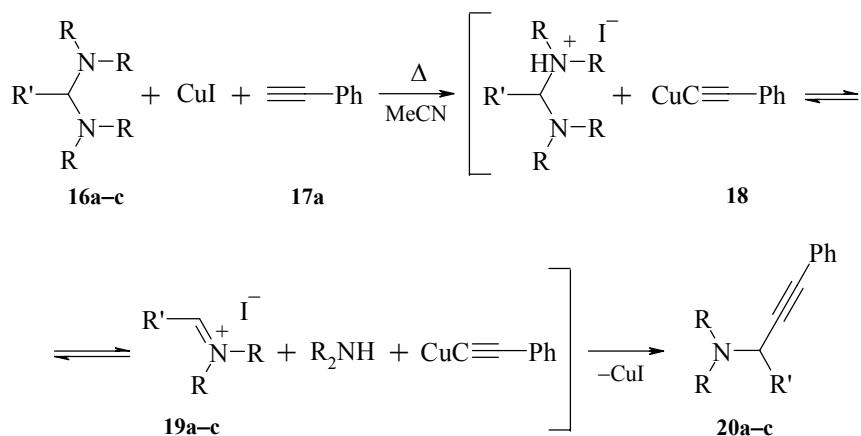
Аминали рассматриваются как предшественники иминиевых ионов – активных интермедиатов реакции Манниха [18] (схема 8).

Схема 8



Легко получаемые в кристаллическом виде аминали ароматических альдегидов **16** [19a] и арилацетилены **17** оказались прекрасными исходными соединениями для синтеза 1,3-замещенных пропаргиламинов **20** [20] (схема 9).

Схема 9



**a** R' = Ph, NR<sub>2</sub> = морфолино; **b** R' = 2-тиенил, NR<sub>2</sub> = пиперидино;  
**c** R' = p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, NR<sub>2</sub> = морфолино

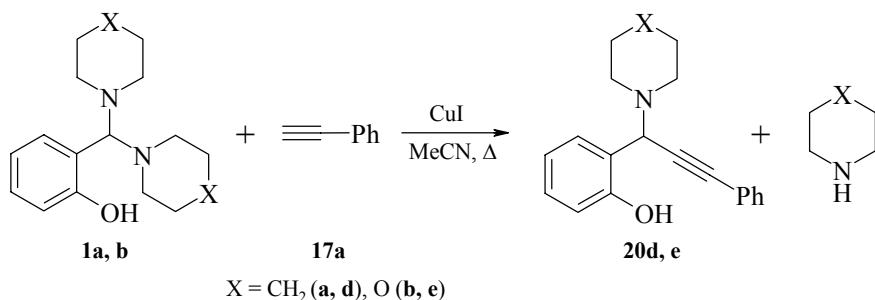
Предполагается, что аминал **16**, связывая НІ, вызывает образование фенилацетилендида меди **18** и переходит при этом в иминиевую соль **19**, которая вступает

в реакцию аминометилирования с фенилацетиленидом меди. Использование в этих реакциях аминалей ароматических альдегидов с протоноподвижными *o*-группами позволило разработать методы синтеза гетероциклов различных классов.

*a. Синтез производных 3-амино-2-метилен-3Н-бензофурана*

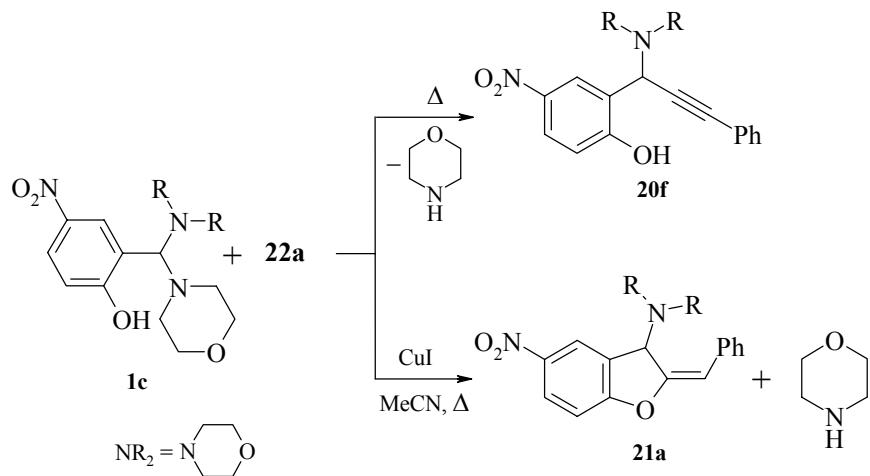
Взаимодействие аминалей ароматических *o*-гидроксиальдегидов с терминальными ацетиленами, в зависимости от условий эксперимента и характера исходных соединений, может приводить как к 1,3-замещенным пропаргиламинам, так и к продуктам их циклизации – производным 3-амино-2-метилен-3Н-бензофурана [2]. Аминали салицилового альдегида **1a, b** с фенилацетиленом в кипящем ацетонитриле в присутствии CuI превращаются в пропаргиламины **20d, e** (схема 10).

Схема 10



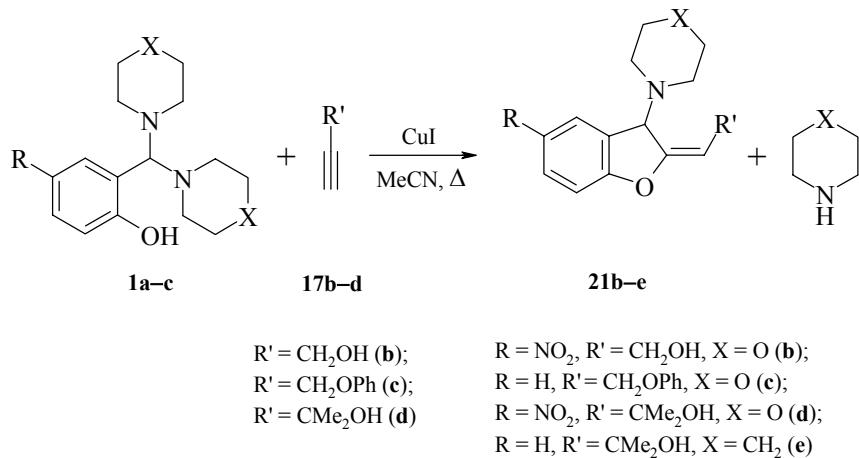
Морфолиналь 5-нитросалицилового альдегида **1c** образует в тех же условиях 2-бензилиден-3-морфолино-5-нитро-3Н-бензофuran **21a**, а в отсутствие CuI и растворителя – пропаргиламин **20f** (схема 11).

Схема 11



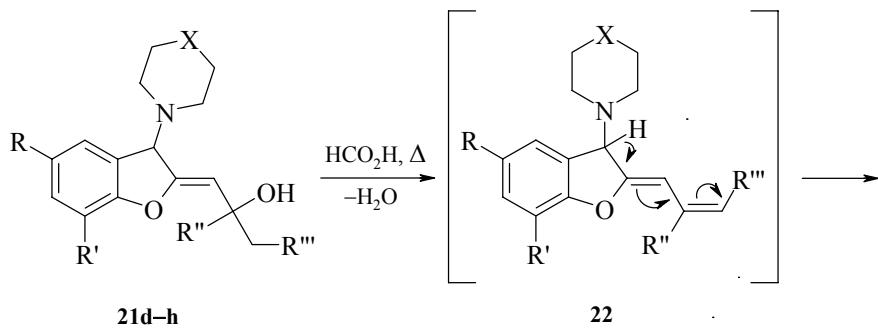
Аминали салицилового и 5-нитросалицилового альдегидов с пропаргиловым спиртом, фенилпропаргиловым эфиром и диметилэтинилкарбинолом образуют производные 3-амино-2-метилен-3*H*-бензофурана **21b–e** (схема 12).

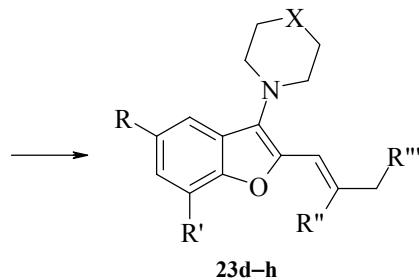
Схема 12



Дальнейшая ароматизация соединений **21** не происходит из-за орбитального запрета на 1,3-переход водорода [21]. Введение в молекулу **21** дополнительной двойной связи, сопряженной с метиленовой группировкой, делает возможным разрешенное 1,5-перемещение водорода [21]. Такая система двойных связей должна образовываться при дегидратации **21d–h**. Действительно, было найдено [22], что нагревание этих соединений в муравьиной кислоте вызывает быструю дегидратацию и перегруппировку в производные бензофурана **23** (схема 13).

Схема 13





**21:** f R = NO<sub>2</sub>, R' = H, R''+R''' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, X = O;

**g** R = R' = Cl, R"+R"" = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, X = O;

**h** R = R' = Br, R''+R''' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, X = O

**23: d** R = NO<sub>2</sub>, R' = H, R'' = Me, R''' = H, X = O;

e R = R' = H, R'' = Me, R''' = H, X = CH<sub>2</sub>;

**f** R = NO<sub>2</sub>, R' = H, R"+R"" = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, X = O;

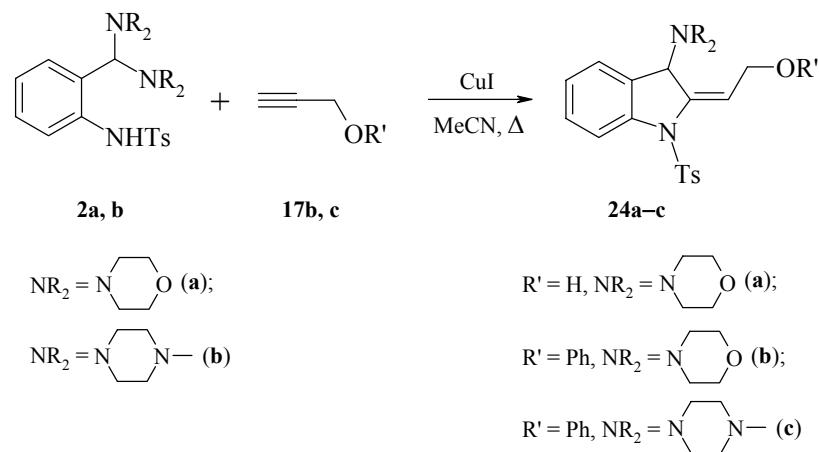
**g** R ≡ R' ≡ Cl, R" + R''' ≡ (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, X ≡ O:

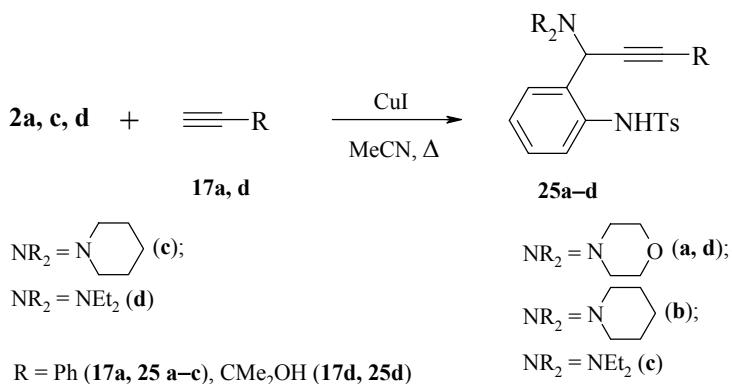
**b** R ≡ R' ≡ Br, R''+R''' ≡ (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, X ≡ O,

*b. Синтез производных 3-амино-2-метилен-1-тозил-3Н-индолина*

Аминали *o*-тозиламинонбензальдегида **2** реагируют с пропаргиловым спиртом и пропаргилфениловым эфиром в кипящем ацетонитриле в присутствии CuI, образуя замещенные 3-амино-2-этилиден-1-тозил-3Н-индолины **24**. Из аминалей **2a, c, d** с фенилацетиленом **17a** в тех же условиях образуются пропаргиламины **25a–c**, а реакцией аминаля **2a** с диметилэтинилкарбинолом **17d** получен замещенный пропаргиламин **25d** [23] (схема 14).

### *Cxema 14*

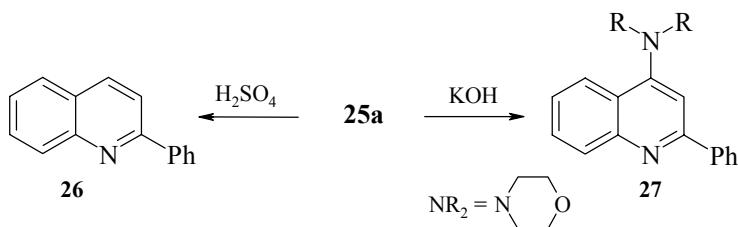




Соединения **24** изоструктурны основаниям Фишера [24], однако, в отличие от последних являются енсульфонамидами, а не енаминами, что делает их менее реакционноспособными.

Пропаргиламин **25a** был превращен в производные хинолина **26** и **27** (схема 15).

*Схема 15*



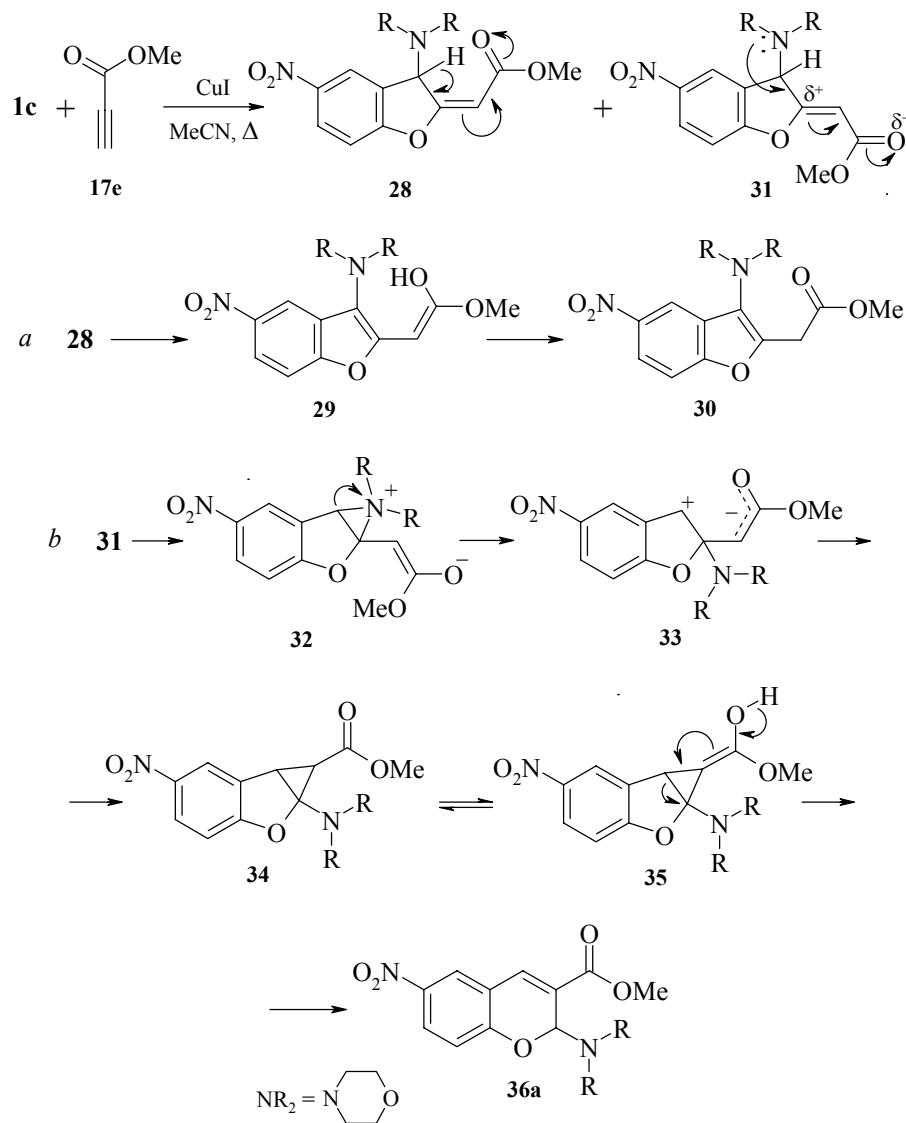
### *c. Синтез производных 2*H*-хромена и 1,2-дигидрохинолина*

Более сложно, чем при дегидратационных перегруппировках соединений **21d-h** [22], протекают реакции аминалей *o*-гидроксиальдегидов с ацетиленами, в которых тройная связь сопряжена с карбонильной группой [25].

Нагревание морфолиналя **1c** с метиллпропиолатом **17e** в ацетонитриле в присутствии CuI приводит к образованию эквимолярной смеси изомерных 2-метоксикарбонилметил-3-морфолино-5-нитробензофурана **30** и 3-метоксикарбонил-2-морфолино-6-нитро-2*H*-хромена **36a** (схема 16). Предполагается, что на первом этапе протекает описанная ранее реакция [2] и образуется смесь *E*- **28** и *Z*- **31** изомеров 2-метоксикарбонилметилен-3-морфолино-5-нитро-2,3-дигидробензофурана. Расчеты методом молекулярной механики показали, что несколько более стабильным является *Z*-изомер ( $\Delta E = 1.61$  ккал моль<sup>-1</sup>). Для *E*-изомера наиболее выгодна *s-cis*-конформация эндоциклического енолового фрагмента, благоприятная для прототропной перегруппировки **28** → **30** (схема 16, путь *a*). Такая же конформация фрагмента C=C-C=O обладает наиболее низкой энергией и в случае *Z*-изомера, причем морфолинальный заместитель имеет псевдоаксиальную ориентацию.

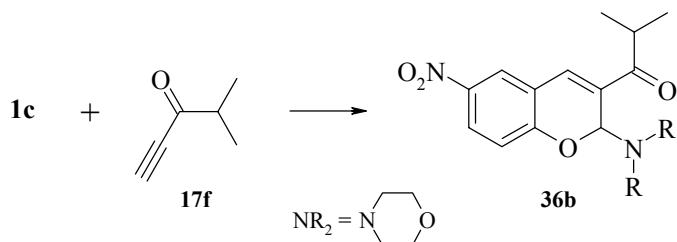
Расчет зарядов на атомах модельного соединения, 2-гидроксикарбонилметилен-3-морфолино-4-нитро-2,3-дигидрофурана показал, что строение молекулы **31** благоприятно для внутримолекулярной нуклеофильной атаки атома N морфолина на атом C(2) фуранового кольца с образованием промежуточного соединения **32**, перегруппировывающееся затем с расширением цикла в производное 2*H*-хромена **36a** (схема 16, путь *b*). Наличие нитрогруппы в исходном альдегиде, по-видимому, необходимое условие описываемых превращений.

*Схема 16*



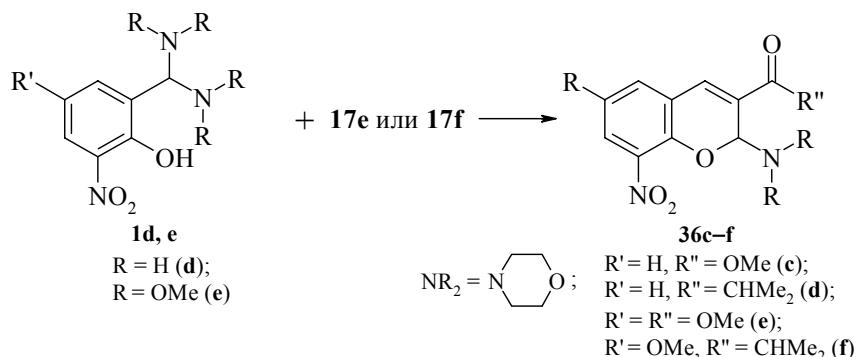
В отсутствие растворителя и CuI между **1c** и **17e** протекает энзетермическая реакция, приводящая к образованию 2*H*-хромена **36a** с выходом около 80%. В реакционной смеси не обнаруживается следов **30** (ТСХ). Такой результат можно объяснить образованием в этом случае только более стабильного Z-изомера **31**. Аналогично реагирует с **1c** 2-изопропилэтинилкетон **17f** (схема 17).

Схема 17



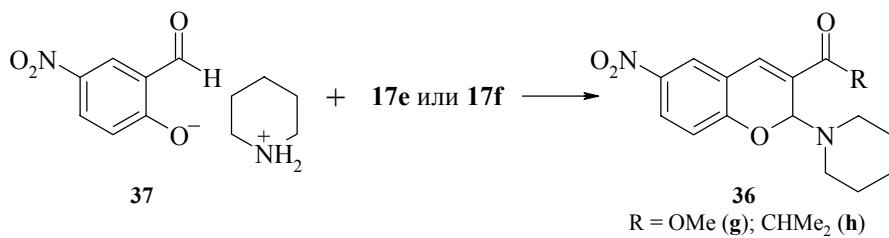
2*H*-Хромены **36c–f** получены в реакциях **17e** и **17f** с морфолиналями **1d, e** (схема 18).

Схема 18



Феноляты 5-нитросалицилового альдегида **37** [8] также вступают в энзетермические реакции с **17e, f** (схема 19).

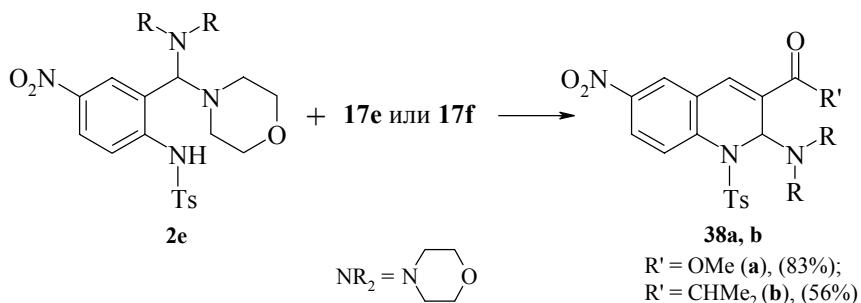
Схема 19



Описываемая реакция открывает новый путь и к производным 1,2-дигидрохинолина.

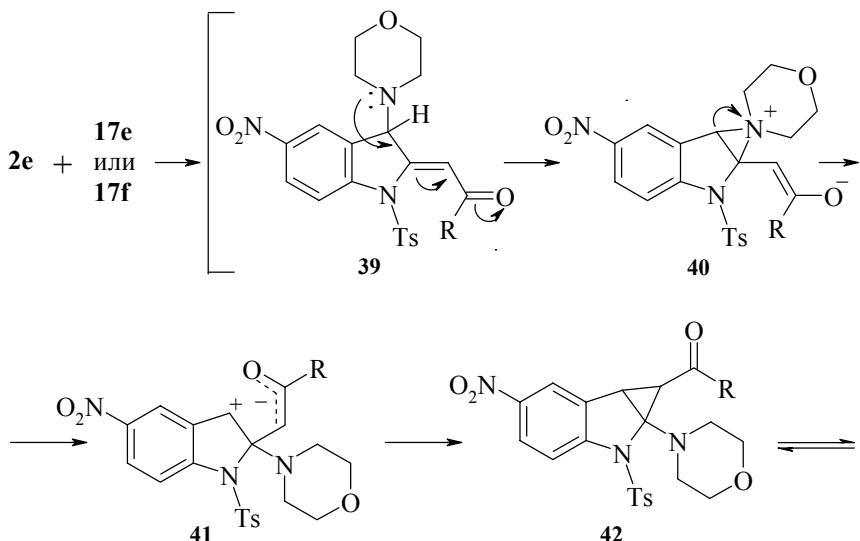
Было показано [26], что морфолиналь 5-нитро-2-тозиламинобензальдегида **2e** быстро и экзотермично реагирует с **17e**, **f** в отсутствие растворителя, образуя 3-метоксикарбонил-2-морфолино-6-нитро-1-тозил-1,2-дигидро-3*H*-хинолин **38a** или 2-морфолино-6-нитро-3-(проп-2-ил)карбонил-1-тозил-1,2-дигидро-3*H*-хинолин **38b**, соответственно (схема 20).

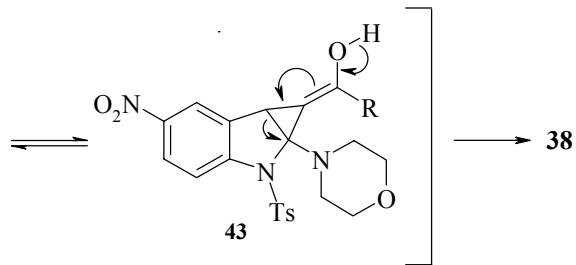
Схема 20



Предполагается, что первая стадия этой реакции – образование *Z*-изомеров производных 3-амино-2-метилен-3*H*-индолина **39** – структурных аналогов соединений **31** (схема 16). Подобно последним, они перегруппировываются с расширением кольца и переносом двух функциональных групп по маршруту: **39** → **40** → **41** → **42** → **43** → **38** (схема 21).

Схема 21



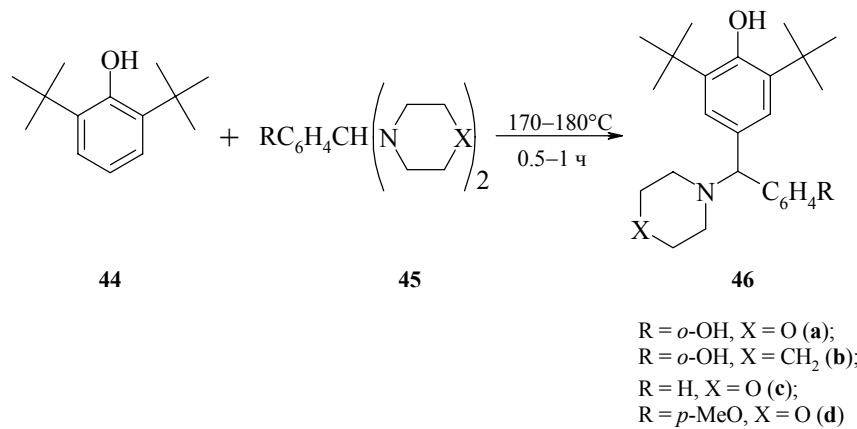


#### 4. Реакции аминалей ароматических *o*-гидроксиальдегидов с фенолами и 2-метилиндолом

Аминометилирование по Манниху – удобный метод получения 4-диалкиламинометильных производных пространственно-затрудненных фенолов в тех случаях, когда в реакциях используется формальдегид [27, 28]. Провести препаративно аминометилирование таких фенолов с ароматическими альдегидами в условиях, описанных в [27, 28], не удается [29].

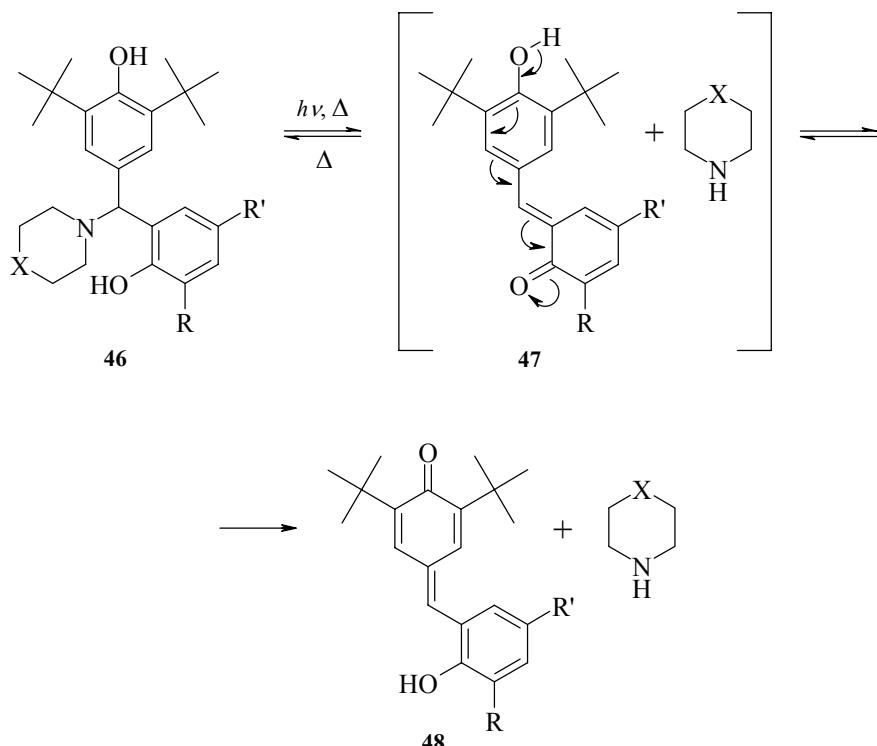
Одно из главных преимуществ кристаллических аминалей – возможность их использования без растворителей. Сплавление эквимолярных количеств 2,6-дитрет-бутилфенола 44 и аминалей ароматических альдегидов 45 позволило получить продукты реакции Манниха 46 с выходами 20–80% [29] (схема 22).

Схема 22



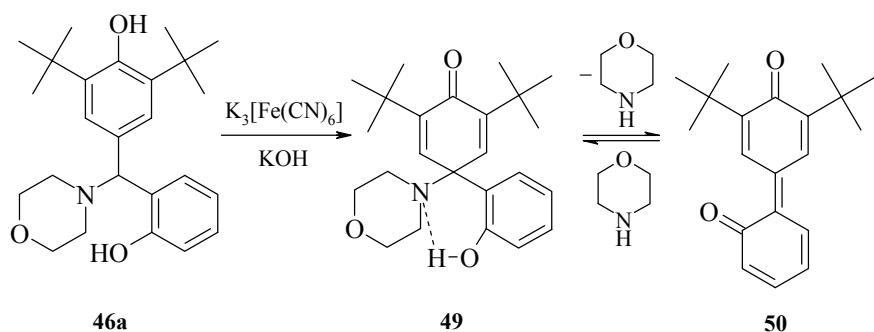
Содержащие ВВС соединения 46 $\text{a}$ ,  $\text{b}$  и их аналоги [30] проявляют в растворах фото- и термохромные свойства, обусловленные обратимой диссоциацией на амин и окрашенные хинонметиды 47, 48 (схема 23).

Схема 23



Окисление соединения 46<sup>a</sup> протекает необычно, приводя к потере бензильного углеродного атома и образованию 2,6-ди-*трем*-бутил-4-морфолино-4-(2-гидроксифенил)циклогексадиен-2,5-она 49 [31]. Последний обладает термохромными свойствами, что объясняется его обратимой диссоциацией в органических растворителях на морфолин и окрашенный дифенохинон 50 (схема 24).

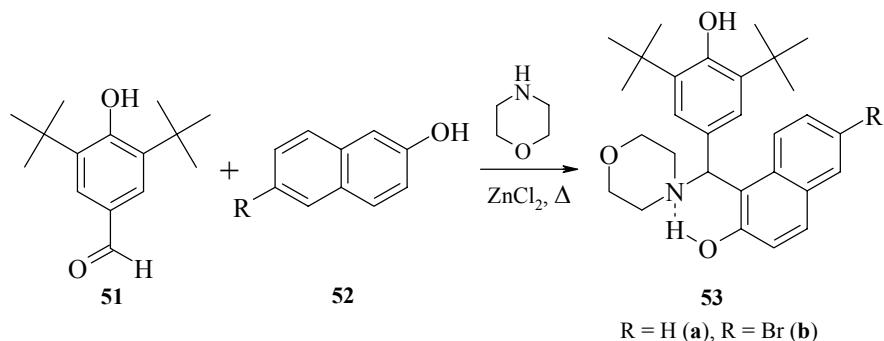
Схема 24



Описаны синтез и структура также термохромного аналога **49** – 2,6-ди-*трет*-бутил-4-диметиламино-4-(2-гидроксифенил)циклогексадиен-2,5-она [32].

Аналоги соединений **46a** с нафтильными заместителями **53a, b** были получены [3] из альдегида **51** и нафтолов **52** (схема 25).

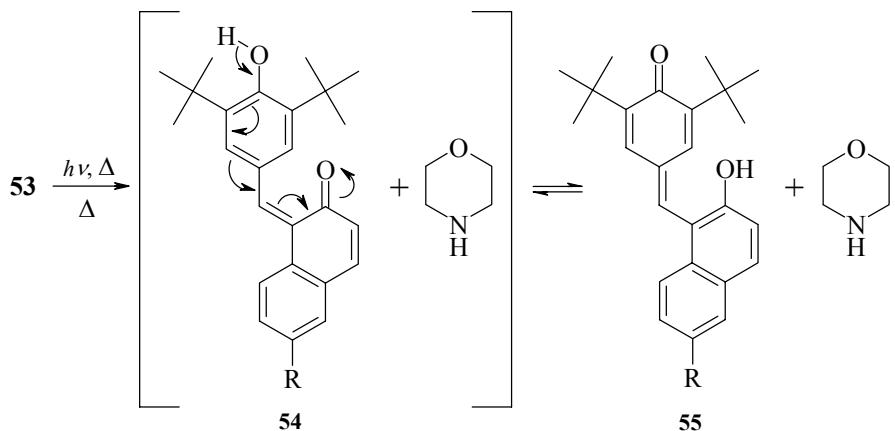
Схема 25



Синтезировать **53** по аналогии с **46a** из 2,6-ди-*трет*-бутилфенола и 2-гидрокси-1-нафтильдегида не удается из-за особенностей взаимодействия последнего с морфолином, о чем будет сказано ниже.

Соединения **53** также проявляют в растворах фото- и термохромные свойства, обусловленные их обратимой диссоциацией на морфолин и окрашенные хинонметиды **54, 55** (схема 26).

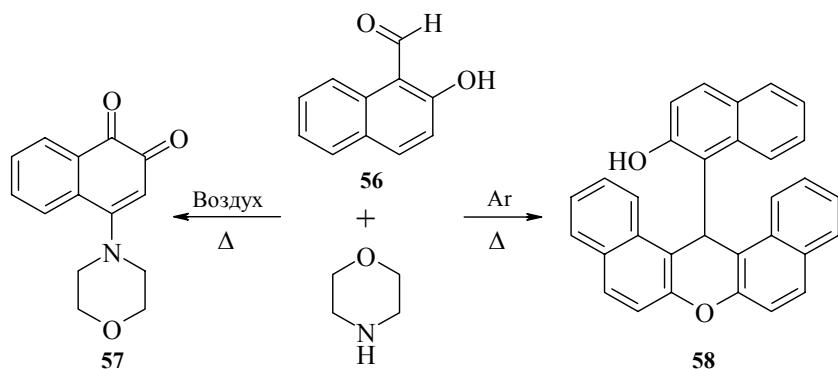
Схема 26



Поведение 2-гидрокси-1-нафтильдегида **56** в реакциях с морфолином резко контрастирует с поведением большинства ароматических *o*-гидроксиальдегидов.

На воздухе конечным продуктом превращения является темнокрасный 4-N-морфолино-1,2-нафтохинон **57**, а в атмосфере аргона – бесцветный 2-гидрокси-1-нафтилзамещенный дибензо[*a,j*]ксантен **58** [33] (схема 27). Предполагаемые механизмы реакций см. в работе [33].

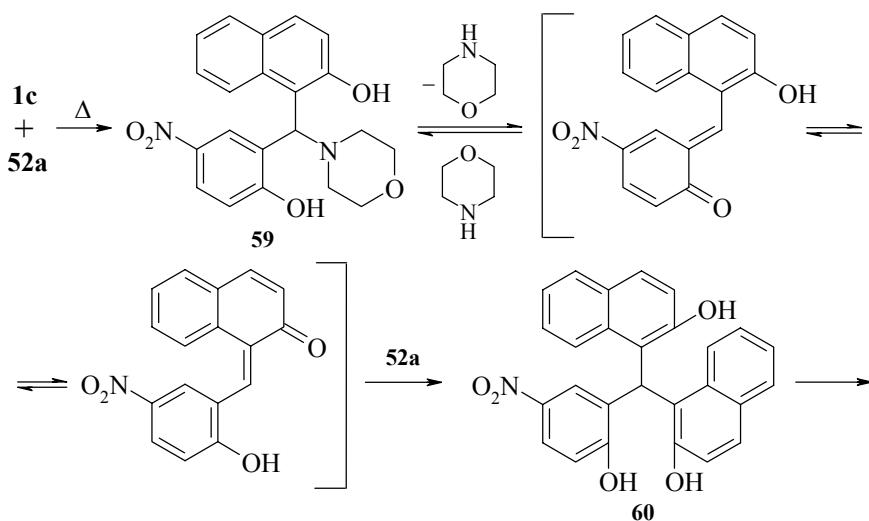
Схема 27

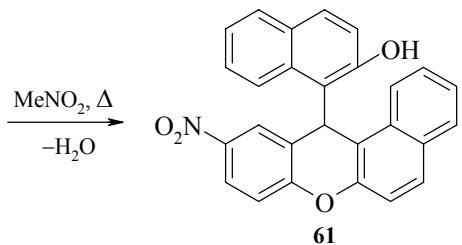


Образование в аргоне  $\beta$ -нафтола **52a** подтверждено встречным синтезом **58** непосредственно из **56** и **52a**.

В работе [34] показана возможность смешанных конденсаций подобного рода. Было найдено, что сплавление стехиометрических количеств морфолиналя **1c** и  $\beta$ -нафтола **52a** приводит к образованию 2-гидрокси-1-нафтил(2-гидрокси-5-нитрофенил)метана **59**, который превращается в бис(2-гидрокси-1-нафтил)(2-гидрокси-5-нитрофенил)метан **60**, а последний в кипящем нитрометане конденсируется в 12-(2-гидрокси-1-нафтил)-10-нитро-12*H*-бензо[*a*]ксантен **61** (схема 28).

Схема 28

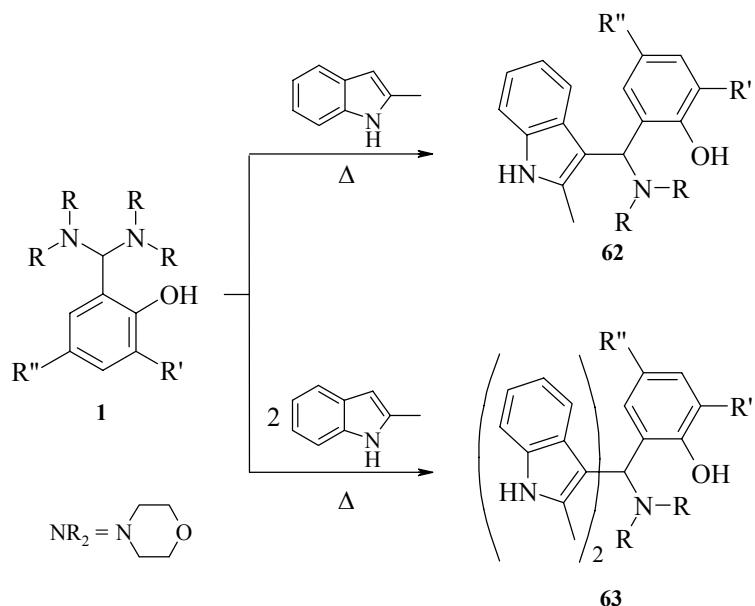




Выделение соединения **60** подтверждает, что и в предыдущей конденсации промежуточно образуется аналогичный триарилметан.

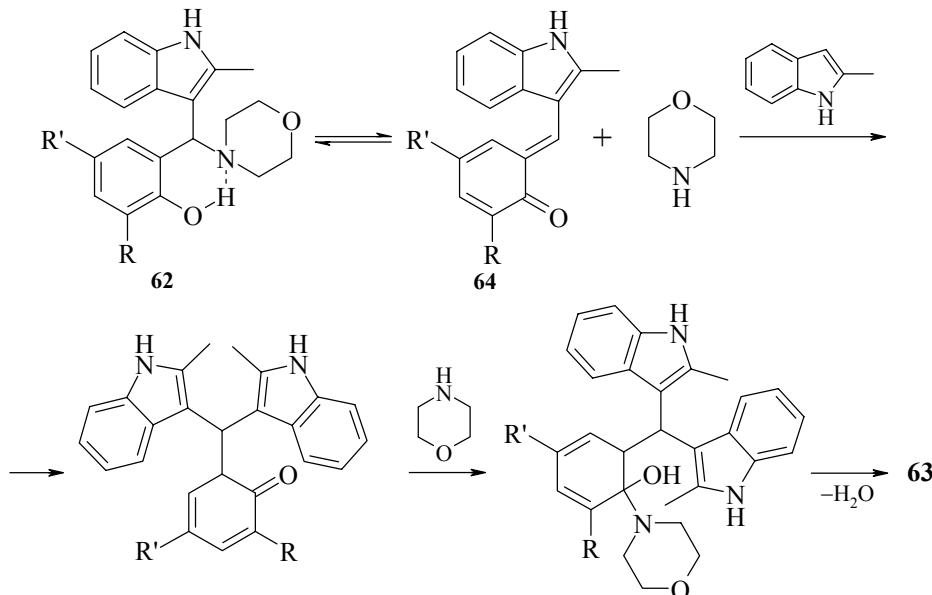
При сплавлении морфолиналей замещенных салициловых альдегидов **1** с 2-метилиндолом, наряду с ожидаемыми замещенными основаниями Манниха **62** были выделены необычные продукты конденсации **63** [35] (схема 29).

*Схема 29*



Известно [19b], что обмен гидроксила на аминогруппу легко протекает в фенолах, способных к фенол-хиноидной таутомерии. Наличие в соединении **62** ВВС делает возможным обратимое отщепление морфолина, которое приводит к тому же результату, что и фенол-хиноидная таутомерия – замене фенольного гидроксила карбонильной функцией хинонметида **64**. Предполагаемая последовательность реакций между компонентами этого равновесия, приводящая к конечным продуктам **63** изображена на схеме 30.

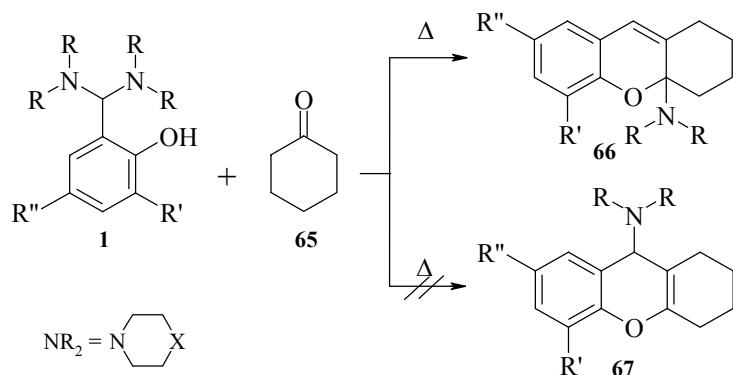
Схема 30



##### 5. Реакции азотистых производных ароматических *o*-гидроксиальдегидов с циклическими кетонами и енаминами

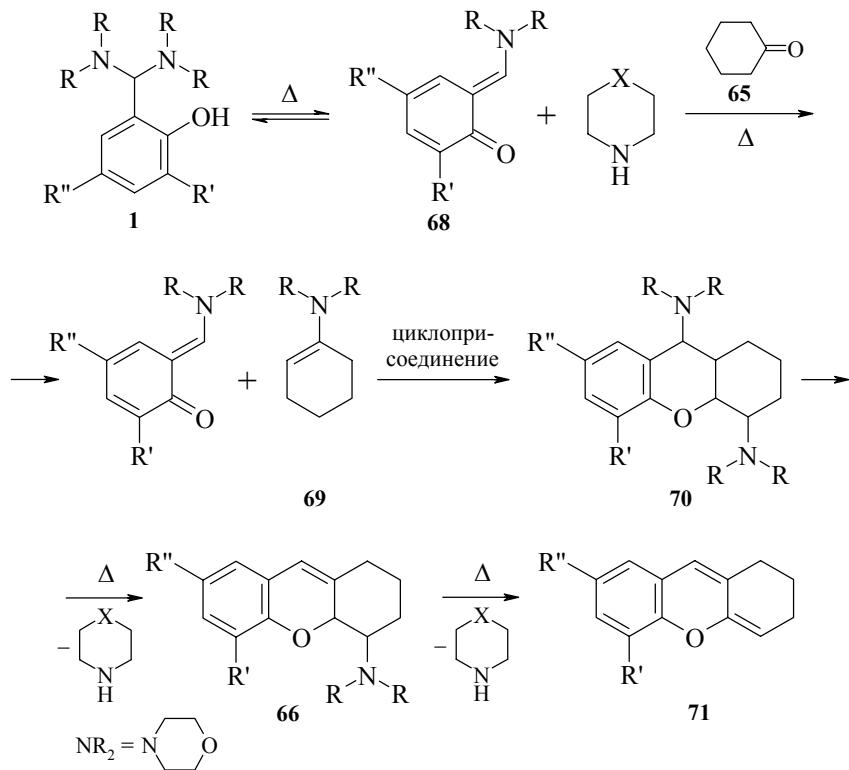
Известно, что аминометилированию по Манниху подвергаются различные соединения с подвижным атомом водорода, в том числе, кетоны, а ключевыми интермедиатами реакции Манниха, непосредственно реагирующими с этими соединениями являются аминали [18]. Аминали замещенных салициловых альдегидов типа 1 быстро реагируют при нагревании с циклогексаноном 65, образуя производные 4-а-аминотетрагидроксантиена 66 [6]. Такой результат, однако, полностью исключает протекание реакции Манниха, которая должна была бы привести к производным 9-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-ксантена 67 (схема 31).

Схема 31



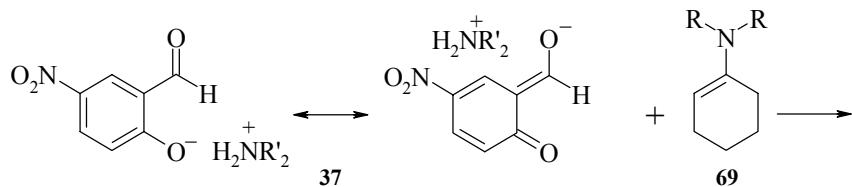
Механизм описываемого взаимодействия приведен на схеме 32, все стадии которой подтверждены экспериментально [6], включает последовательное образование в качестве промежуточных соединений *o*-хинонметида **68**, енамина **69** и гексагидроксантина **70**. Последний, отщепляя молекулу амина превращается в тетрагидроксантен **66**, который в случае отщепления второй молекулы амина должен переходить в дигидроксантен **71** (схема 32).

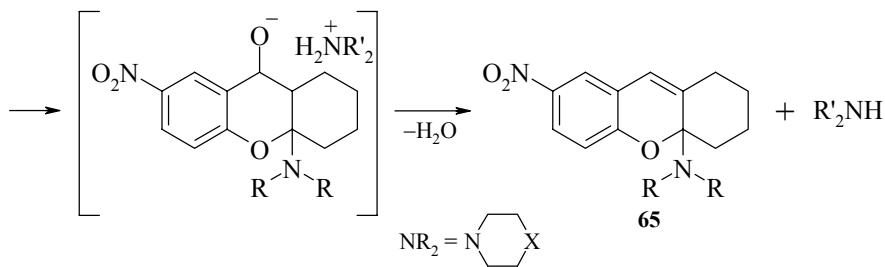
Схема 32



Тетрагидроксантины **65**, производные 5-нитросалицилового альдегида, получены также из фенолятов **37** и енаминов **69** (схема 33).

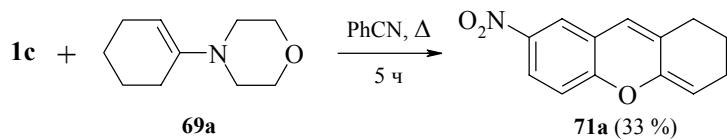
Схема 33





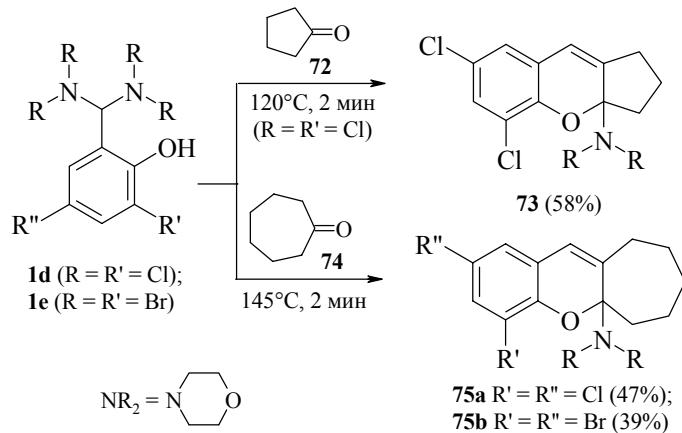
Реальность последней стадии схемы подтверждена синтезом 4 $a$ -морфолино-7-нитро-2,3-дигидро-1*H*-ксантена **71a** (схема 34).

*Схема 34*



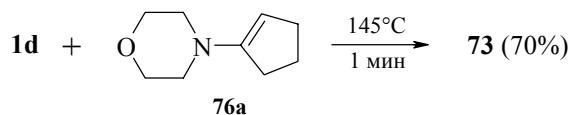
Использование циклопентанона **72** и циклогептанона **74** приводит к производным циклопента- **73** и циклогепта[*b*]-2*H*-хроменов **75** соответственно [36] (схема 35).

*Схема 35*



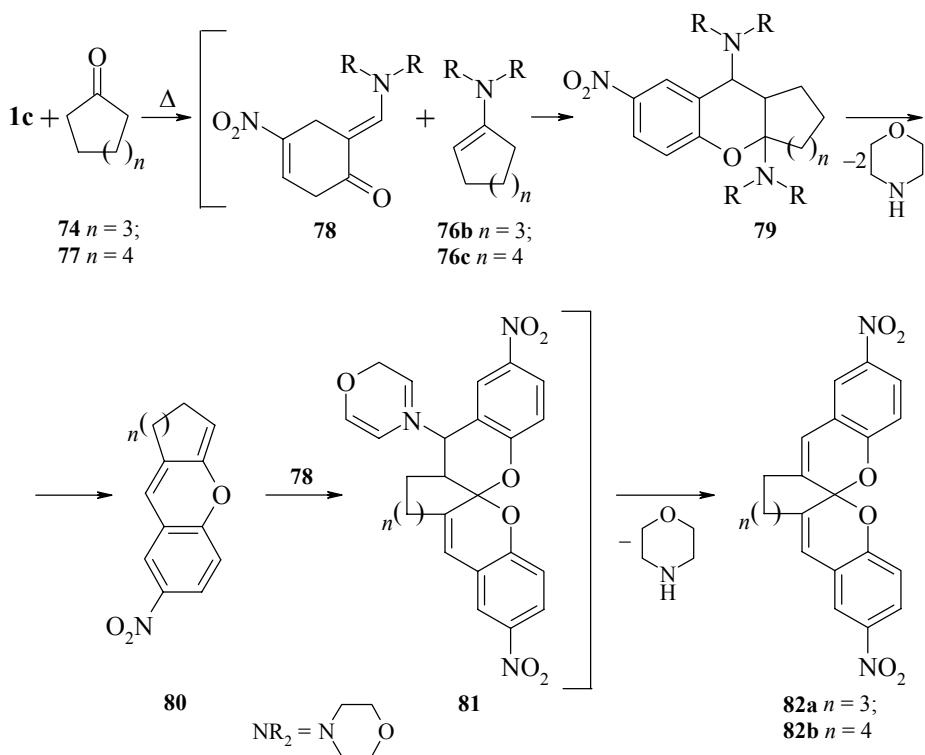
Эти же соединения можно получить из аминалей и енаминов (схема 36).

*Схема 36*



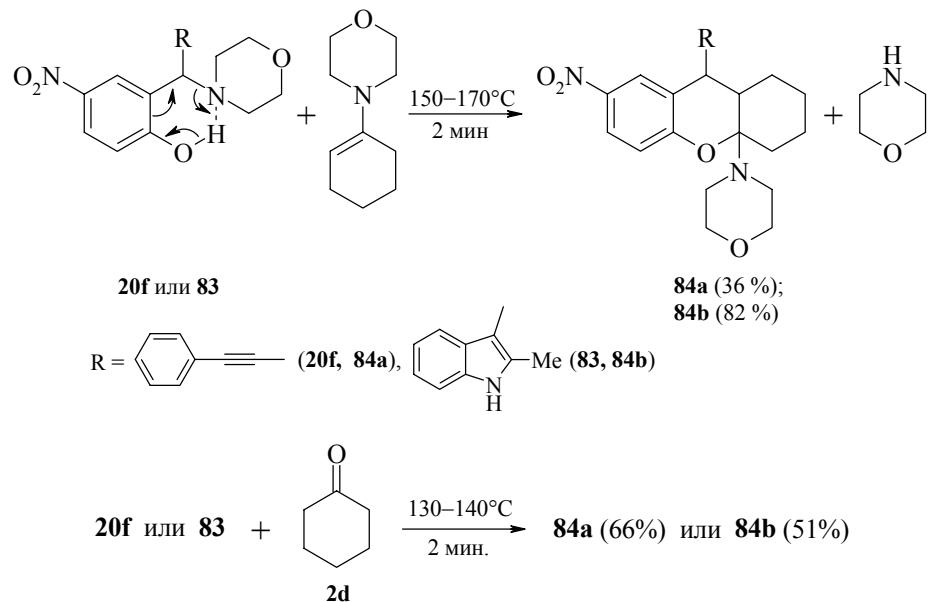
К совершенно иным результатам приводит взаимодействие циклогептанона **74**, а также циклооктанона **77** с морфолинаlem 5-нитросалицилового альдегида **1c**. Вместо циклогента- и циклоокта[*b*]-2*H*-хроменов, аналогов **75**, были выделены 2,2'-спиробихромены **82** [36]. Первые стадии предполагаемого механизма этих реакций (схема 37) вплоть до соединения **80** аналогичны приведенному на схеме 32 и включают [4+2]-циклоприсоединение между хинонметидом **76** и енаминами **78** с последующим превращением аддуктов **79** в аннелированные хромены **80**, которые можно рассматривать как ангидрооснования соответствующих 2,3-полиметиленбензопирилиевых солей. Конденсация таких солей и салициловых альдегидов с последующей обработкой основаниями – известный метод синтеза 3,3'-полиметилен-2,2'-спиробихроманов [37]. В нашем случае ангидрооснования **80** присоединяют молекулу хинонметида **78** к двойной связи, сопряженной с 2*H*-хроменовой структурой, после чего происходит отщепление морфолина от промежуточного соединения **81** и образование продукта **82**. Выше было отмечено, что 4*a*-морфолино-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-4*AH*-ксантен отщепляет морфолин лишь при длительном кипячении в бензонитриле. По-видимому, у его аналогов **79** с 7- и 8-членными насыщенными кольцами этот процесс протекает гораздо легче, чем и объясняется столь разительное отличие в конечных результатах (схема 37).

Схема 37



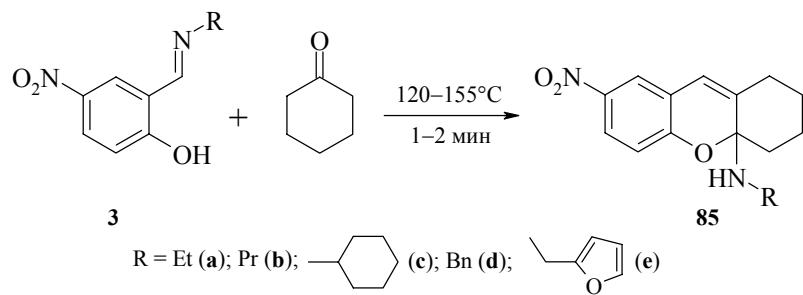
Замещенные основания Манниха **20f** и **83** превращаются в гексагидроксантены **84** как в реакциях с 1-морфолиноциклогексеном, так и с циклогексаноном [36] (схема 38).

*Схема 38*



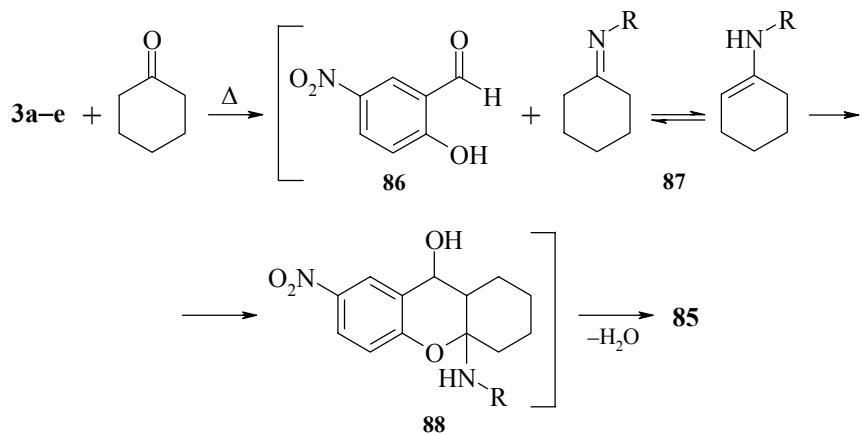
В синтезе тетрагидроксантенов **85** были использованы азометины 5-нитросалицилового альдегида [36] (схема 39).

*Схема 39*



Предполагается, что первая стадия этой реакции – переаминирование с образованием 5-нитросалицилового альдегида **86** и соответствующего азометина циклогексанона **87**. Эти соединения реагируют друг с другом (азометины – в енаминной форме), давая гексагидроксантены **88**, которые дегидратируются в тетрагидроксантены **85** (схема 40).

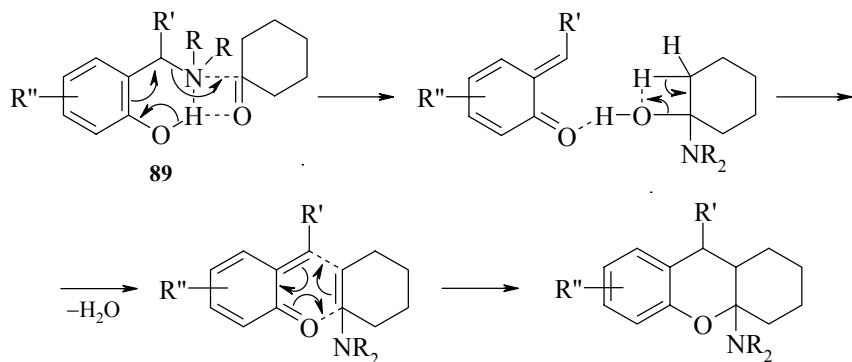
Схема 40



Образование аналогов **88** при конденсации салициловых альдегидов с енаминами описано ранее Пакеттом и Штуки [38].

Все рассмотренные выше реакции циклических кетонов легко объясняются сопряженным образованием енамина и *o*-хинонометида и их циклоприсоединением. Формальная схема предполагает диссоциацию аминаля или замещенного основания Манниха на хинонометид и амин и конденсацию последнего с циклическим кетоном в енамин. Возможность такой диссоциации подтверждается спектральными данными [3, 6, 30]. Известно, однако, что получение енаминов – процесс длительный с многочасовым кипячением компонентов в толуоле. Продолжительность реакций в описываемых случаях – десятки секунд. Эти факты заставляют думать, что в действительности образование енамина и процесс циклоприсоединения проходят в комплексе, образованном азотистым производным салицилового альдегида и циклическим кетоном. В комплексообразовании участвуют циклические структуры с ВВС. Предполагаемый механизм, включающий такой внутримолекулярный кислотный катализ, приведен на схеме 41.

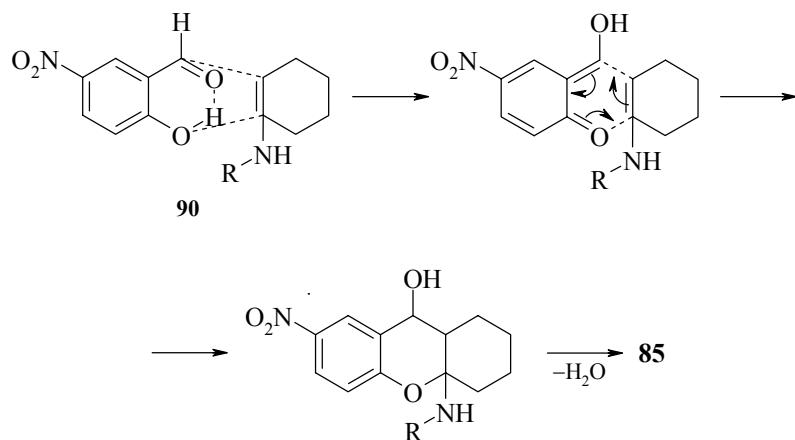
Схема 41



При  $R' = NR_2$ , **89** – комплекс аминаля, если  $R'$  – органический радикал – комплекс замещенного основания Манниха.

Мы предполагаем, что и при образовании тетрагидроксантенов **85** перенос протона на карбонильный кислород и циклоприсоединение происходят в аналогичном комплексе **90**, образованном циклической альдегидной структурой с ВВС и енамином (схема 42).

Схема 42



## 6. Реакции бензимидазол-2-карбальдегида с енаминами

Использование вместо салициловых альдегидов в реакциях с енаминами гетероциклических альдегидов с имидным водородом в *o*-положении позволяет рассчитывать на получение новых азотсодержащих гетероциклов. Бензимидазол-2-карбальдегид, формально отвечающий этому требованию, имеет в действительности структуру циклического полуаминаля **91** без имидного водорода [39]. Тем не менее он гладко реагирует при нагревании с 1-морфолиноциклогексеном **69a**, образуя *4a,11*-диморфолино-*1,2,3,4,11,11a*-гексагидро-*4aH*-индоло[1,2-*a*]бензимидазол **92** [40], т.е. реакция идет так, как можно было ожидать для соединения с имидным водородом. Она сопровождается заменой гидроксильных групп на морфолильные, что, по-видимому, предшествует циклоприсоединению. Известно, что гидроксилы в **91** легко замещаются dialкиламиногруппами при нагревании со вторичными алифатическими аминами [39]. Оказалось, что столь же легко этот процесс протекает и с енаминами. Нагревание с **68a** морфолильного производного, предварительно полученного из **91** и морфолина, также приводит к **92** (схема 43).

Предполагаемый механизм такого взаимодействия изображен на схеме 44. На атомах N(5) и N(12) и C(6) и C(13) указаны заряды ( $q$ ), полученные в результате квантово-химического расчета по методу РМЗ для молекулы **91**, в которой гидроксильные группы замещены на остатки морфолина.

Схема 43

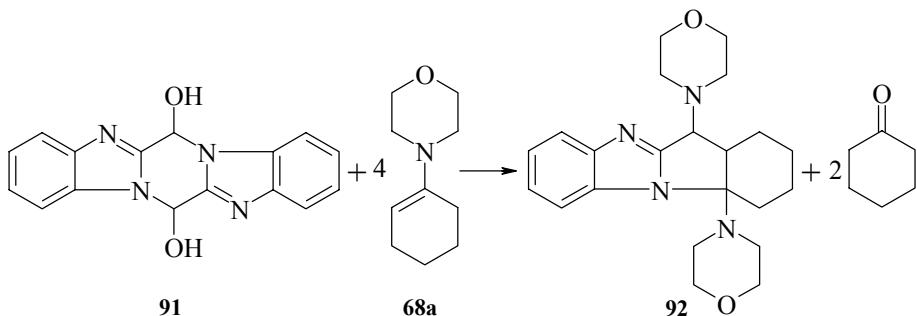
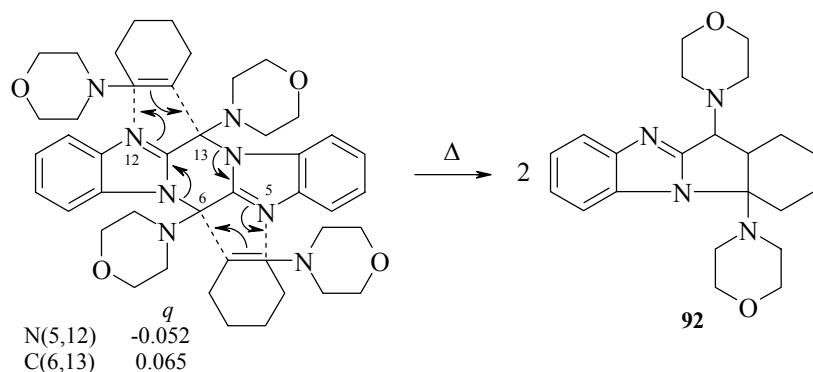


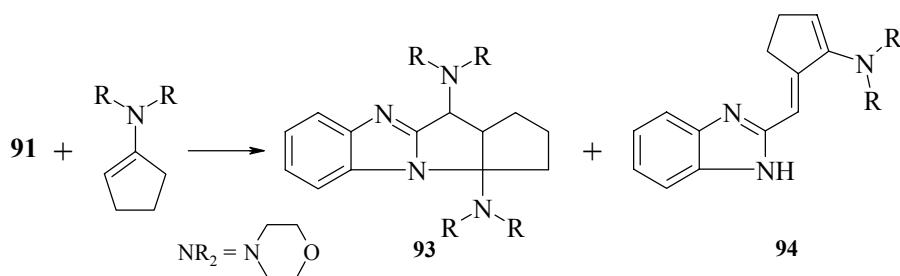
Схема иллюстрирует лишь возможность протекания циклоприсоединения по периферии этой молекулы, без ее предварительной диссоциации. При этом вовсе не имеется в виду согласованная реакция с неароматическим (тем более – антиароматическим) переходным состоянием.

Схема 44



В реакции 91 с 1-морфолиноцикlopентеном образуются два продукта: аналог 92 – 4-аза-3 $a$ ,10-диморфолино-1,2,3,3 $a$ ,4,9 $a$ ,10,10 $a$ -октагидропенталено[1,2- $a$ ]-бензимидазол 93 и 2(2-морфолино-4,5-дигидрофульвенил)бензимидазол 94 [40, 41] (схема 45).

Схема 45

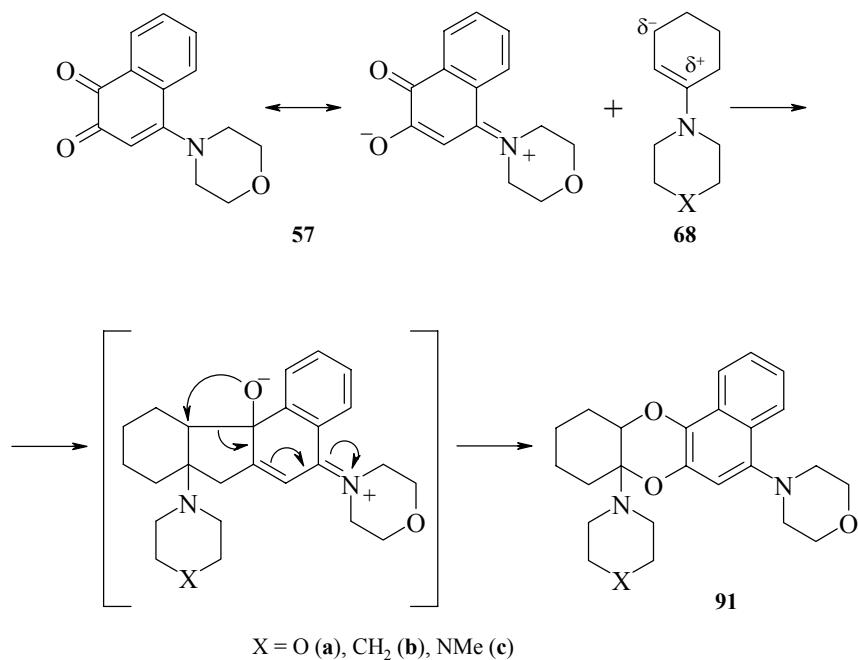


Предполагается, что к образованию соединения **94** может приводить как прямая конденсация, аналогичная описанной для алифатических и ароматических альдегидов [42], так и гидролиз **93**, являющегося циклическим аминалем, с последующей дегидратацией и отщеплением молекулы морфолина.

## 7. Реакции 4-морфолино-1,2-нафтохинона с енаминами

1,4-Циклоприсоединение *o*-хинонов к олефинам – один из методов синтеза бензо-1,4-диоксанов [43]. Кратковременное нагревание **57** [33] с избытком енаминов **68** приводит к образованию 7*a*-амино-5-морфолино-7*a*,8,9,10,11,11*a*-гексагидробензо[*b*]нафто[1,2-*e*][1,4]диоксинов **91** [44] (схема 46).

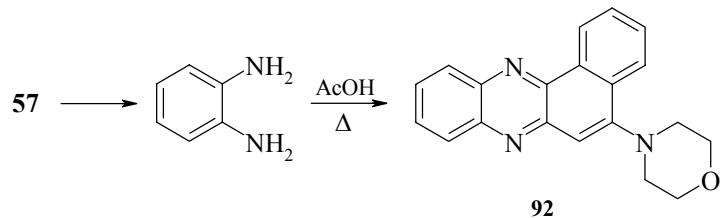
Схема 46



Соединения **91** имеют 2 асимметрических атома углерода, что делает возможным их существование в виде диастереомеров. Однако спектры ЯМР <sup>1</sup>H свидетельствуют о диастереоселективности реакции.

С *o*-фенилендианионом хинон **57** конденсируется при нагревании в уксусной кислоте, давая 5-морфолинобензо[*a*]феназин **92** (схема 47).

Схема 47



### Литература

- Сб. "Азометины, строение, свойства, применение", Ростов-на-Дону: Изд-во РГУ, 1967.
- Ухин Л.Ю., Комиссаров В.Н., Линдеман С.В. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1994** (3) 455.
- Комиссаров В.Н., Ухин Л.Ю., Харланов В.А. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1992** (10) 2389.
- Ухин Л.Ю., Белоусова Л.В., Хрусталев В.Н., *Изв. АН, Сер. хим.*, в печати.
- Белл Р., *Протон в химии*, М.: Мир, 1977, с. 10 [Bell R.P., *The Proton in Chemistry*, London: Chapman and Hall].
- Ухин Л.Ю., Харланов В.А., Соломович Е.В., Шишгин О.В., *Изв. АН, Сер. хим.* **1999** (5) 959.
- Opitz G., Löschmann I., *Angew. Chem.* **1960** 72 523.
- Ухин Л.Ю., Орлова Ж.И., Линдеман С.В. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1995** (5) 940.
- Супоницкий К.Ю., Ухин Л.Ю., неопубликованные результаты.
- Khrustalev V.N., Lindeman S.V., Ukhin L.Yu., et al., *Z. Kristallogr.* **1988** 213 296.
- Коробов М.С., Минкин В.И., Ниворожкин Л.Е., *ЖОрХ* **1975** 11 (4) 836.
- Corrigan M.F., West B.O., *Aust. J. Chem.* **1976** 29 (3) 646.
- Ухин Л.Ю., Комиссаров В.Н., Литвинов И.А. и др., *ДАН* **1988** 303 (3) 646.
- Ухин Л.Ю., Орлова Ж.И., Хрусталев В.Н., *Изв. АН, Сер. хим.* **1997** (11) 2035.
- Ukhin L.Yu., Komissarov V.N., Korobov M.S., Nivorozhkin L.E., *Mendeleev Commun.* **1991** 71.
- Ухин Л.Ю., Комиссаров В.Н., Коробов М.С., Ниворожкин Л.Е., *ЖОрХ* **1992** 28 (2) 408.
- Ухин Л.Ю., Комиссаров В.Н., *ЖОрХ* **1991** 27 (4) 885.
- Tramontini M., *Synthesis* **1973** (12) 703.
- Вейганд-Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, М.: Химия, 1968, с. 481 (а), с. 495 (б).
- Комиссаров В.Н., Ухин Л.Ю., Орлова Ж.И., Токарская О.А., *ЖОрХ* **1987** 23 (6) 1325.
- Темникова Т.И., Семенова С.Н., *Молекулярные перегруппировки в органической химии*, Ленинград: Химия, 1983, с. 49.
- Ухин Л.Ю., Белоусова Л.В., Орлова Ж.И. и др., *ХТС* **2002** (10) 1339.

23. Ухин Л.Ю., Комиссаров В.Н., Орлова Ж.И. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1995** (11) 2236.
24. Fisher E., Steche A., *Liebigs Ann. Chem.* **1887** 242 346.
25. Ухин Л.Ю., Орлова Ж.И., Шишкин О.В., Стручков Ю.Т., *Изв. АН, Сер. хим.* **1996** (5) 1222.
26. Ukhin L.Yu., Orlova Zh.I., *Mendeleev Commun.* **1995** 234.
27. Володькин А.А., Ершов В.В., *Изв. АН СССР, ОХН* **1962** (2) 342.
28. Ершов В.В., Володькин А.А., *Изв. АН СССР, ОХН* **1962** (7) 1290.
29. Комиссаров В.Н., Ухин Л.Ю., *ЖОрХ* **1989** 25 (12) 2594.
30. Комиссаров В.Н., Харланов В.А., Ухин Л.Ю. и др., *ЖОрХ* **1992** 28 (3) 513.
31. Комиссаров В.Н., Ухин Л.Ю., Харланов В.А. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1991** (5) 1121.
32. Алдошин С.М., Филипенко О.С., Новожилова М.А. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1991** (8) 1808.
33. Ukhin L.Yu., Morkovnik Z.S., Philipenko O.S., et al., *Mendeleev Commun.* **1997** 153.
34. Ухин Л.Ю., Шишкин О.В., *Изв. АН, Сер. хим.* **1997** (7) 1336.
35. Ухин Л.Ю., Белоусова Л.В., Хрусталев В.Н., *Изв. АН, Сер. хим.*, в печати.
36. Ухин Л.Ю., Белоусова Л.В., Орлова Ж.И. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **2002** (7) 1167.
37. Шелепин Н.Е., Ниворожкин Л.Е., Дорофеенко Г.Н., Минкин В.И., *ХГС* **1970** 1313.
38. Paquette L.A., Stucki H., *J. Org. Chem.* **1966** 31 1232.
39. Hensel S.R., *Chem. Ber.* **1965** 98 1325.
40. Ухин Л.Ю., Шишкин О.В., Баумер В.Н., Борбулевич О.Я., *Изв. АН, Сер. хим.* **1999** (3) 566.
41. Ухин Л.Ю., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 314, с. 450.
42. Birkofe L., Kim S.M., Engels H.D., *Chem. Ber.* **1962** 95 1495.
43. Иванский В.И., *Химия гетероциклических соединений*, М.: Высшая школа, 1978, с. 367.
44. Ухин Л.Ю., Белоусова Л.В., Орлова Ж.И. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **2000** (4) 729.

# Гетероциклические производные эфедриновых алкалоидов

Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Нуркенов О.А.

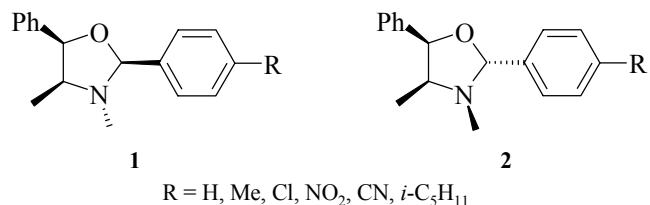
Институт органического синтеза и углехимии РК  
470061, Караганда, ул. 40 лет Казахстана, 1

## Введение

Оптически активные гетероциклические производные l-эфедрина и d-псевдо-эфедрина являются интересными объектами для стереохимических исследований, они используются и в тонком органическом синтезе, и при получении важных биологически активных соединений [1, 2]. В этом ряду особый интерес представляют хиральные производные оксазолидина и морфолина, которые могут найти применение в асимметрическом синтезе.

## Оксазолидины из эфедриновых алкалоидов. Синтез и свойства

Одним из методов синтеза оксазолидинов является конденсация хиральных 1,2-аминоспиртов с карбонильными соединениями. Эти реакции протекают неоднозначно, т.к. в зависимости от природы растворителя и других факторов, процесс может протекать либо с образованием одного, либо смеси стереоизомеров. Так, при взаимодействии (–)-эфедрина с бензальдегидом (или с n-метоксибензальдегидом) в среде хлороформа или метанола основной изомер **1** имеет (S)-конфигурацию при атоме C(2), в то время как содержание (R)-изомера **2** не превышает 10%.



R = H, Me, Cl, NO<sub>2</sub>, CN, i-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>

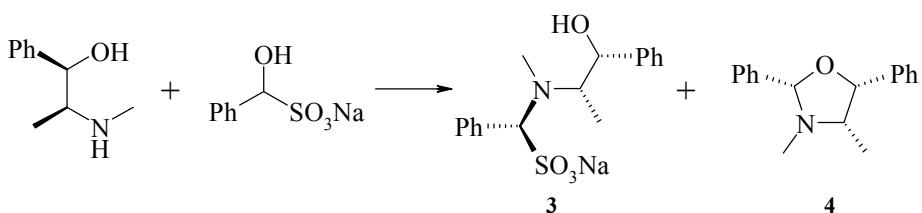
При реакции в хлороформе с альдегидами, имеющими сильные электроноакцепторные заместители (*n*-CN, *n*-NO<sub>2</sub>), оба изомера образуются первоначально в соотношении 50 : 50, а к концу реакции главным продуктом является (S)-изомер (85%) [3–5].

Высокая стереоселективность образования как с (–)-эфедрином, так и (+)-псевдоэфедрином оксазолидинов с (2*S*)-конфигурацией была предметом обсуждения в ряде работ [6–8]. Такая же конфигурация у атома C(2) наблюдается, например, и при взаимодействии эфедрина с ацетальдегидом [9]. По-видимому,

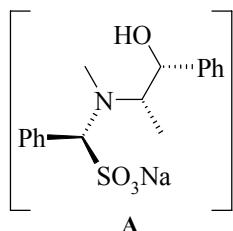
это является результатом термодинамического контроля процесса циклизации при взаимодействии молекул эфедрина и псевдоэфедрина с карбонильными соединениями: анализ молекулярных моделей показывает, что эпимеры с (2*R*)-конфигурацией стерически менее благоприятны.

Интересны реакции (–)-эфедрина и (+)-псевдоэфедрина с бисульфитными производными ряда альдегидов и кетонов [10]. В водной среде взаимодействие (–)-эфедрина с эквимолярным количеством бисульфитного производного бензальдегида приводит к образованию смеси  $\alpha$ -эфедринобензилметансульфоната натрия **3** (45%) и 2,5-дифенил-3,4-диметилоксазолидина **4** (49%) (схема 1).

*Схема 1*

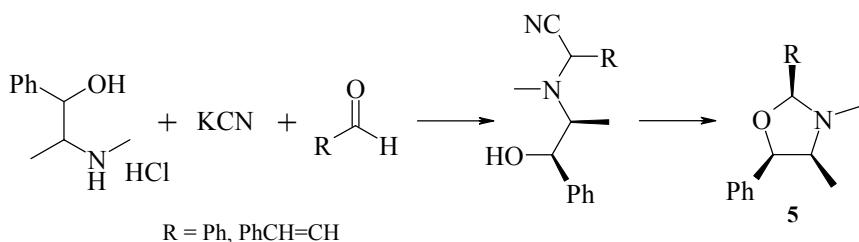


Образование оксазолидина **4** объясняется неустойчивостью одного из промежуточно образующихся диастереомерных  $\alpha$ -аминоалкансульфонатов **A**.



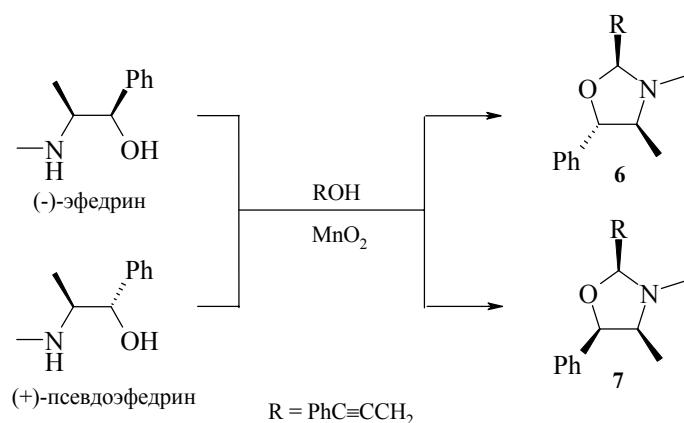
Конденсация гидрохлорида (–)-эфедрина с альдегидами и KCN в водно-ацетонитрильной среде приводит к образованию  $\alpha$ -аминонитрила, который при температуре 100°C (5 мм рт. ст.) циклизуется в оксазолидин **5** с высоким выходом (92%) [11] (схема 2).

*Схема 2*



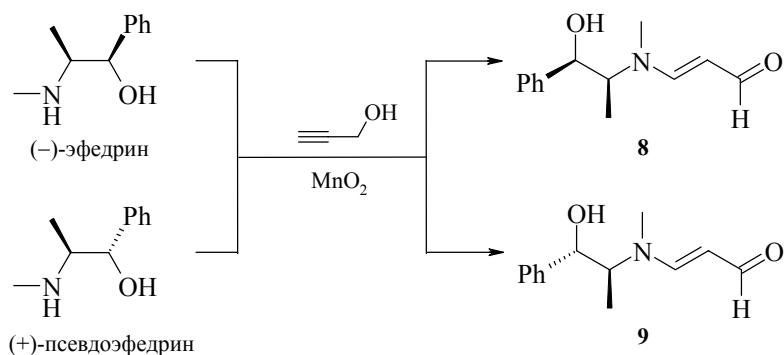
Оксазолидины могут быть синтезированы также окислительным сочетанием спиртов с молекулой алкалоида. В работе [12] осуществлено взаимодействие (-)-эфедрина и (+)-псевдоэфедрина с фенилпропагиловым и прогаргиловым спиртами в присутствии активного диоксида марганца (схема 3). Установлено, что процесс окислительного сочетания протекает через стадию окисления оксиметильной группы ацетиленовых спиртов и в случае фенилпропаргилового спирта приводит к образованию соответствующих 3,4-диметил-5-(фенилэтинил)оксазолидинов **6**, **7**. Поскольку соединения **6** и **7** синтезированы на основе (-)-эфедрина и (+)-псевдоэфедрина с известной абсолютной конфигурацией хиральных центров, то им на основании данных рентгеноструктурного анализа приписано строение (2*S*,4*S*,5*R*)- и (2*S*,4*S*,5*S*)-3,4-диметил-5-фенил-2-(фенилэтинил)оксазолидинов [13].

Схема 3



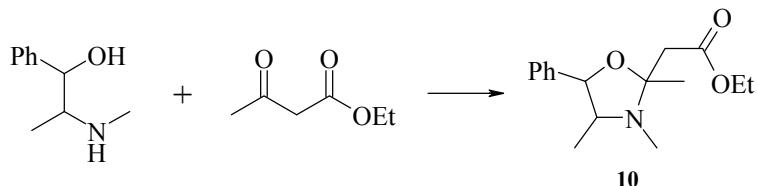
Однако взаимодействие молекул алкалоидов с пропаргиловым спиртом в присутствии активного диоксида марганца приводит к соответствующим  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным альдегидам **8**, **9**, т.е. образующийся в ходе окисления спирта пропиналь присоединяется к молекуле алкалоида по тройной связи (схема 4).

Схема 4



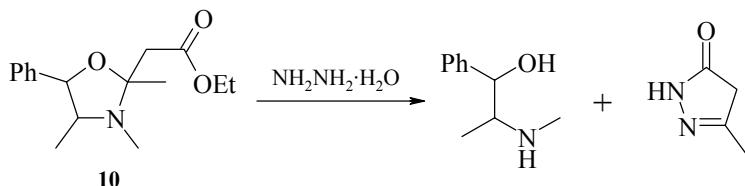
Взаимодействие (–)-эфедрина и (+)-псевдоэфедрина с ацетоуксусным эфиrom в присутствии катализатора – муравьиной кислоты, также приводит к образованию оксазолидина **10** [14] (схема 5).

Схема 5



Гидразинолиз 2,3,4- trimетил-5- фенилоксазолидин-2- уксусной кислоты **10** приводит к раскрытию оксазолидинового кольца с образованием исходного алкалоида и 3- триметилпиразол-5-она [14] (схема 6).

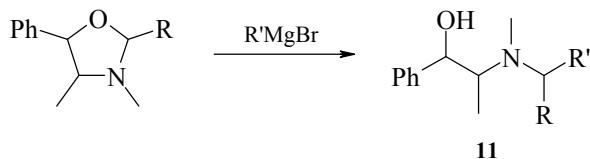
Схема 6



Следует отметить, что оксазолидины, получаемые из эфедриновых алкалоидов, легко подвергаются как кислотному, так и щелочному гидролизу с распадом на исходные молекулы [15, 16]. В безводной среде удается осуществить кватернизацию оксазолидинов с получением их аммонийных солей [17].

Взаимодействие упомянутых оксазолидинов с магнийорганическими соединениями в среде эфира или тетрагидрофуране также приводит к раскрытию оксазолидинового цикла, однако в этом случае образуются N-алкилированные производные (–)-эфедрина и (+)-псевдоэфедрина **11** с выходами 78–88% [18] (схема 7).

Схема 7

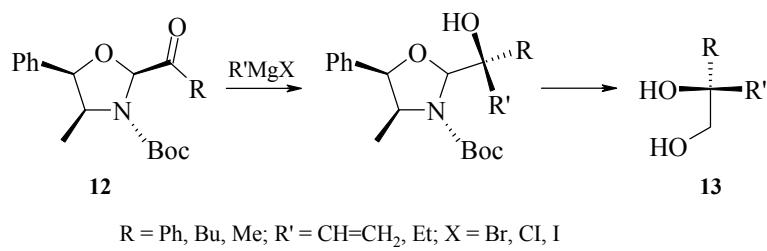


$R = H, Ph; R' = CH_2CH=CH_2, CH_2C\equiv CH, Bn, Et$

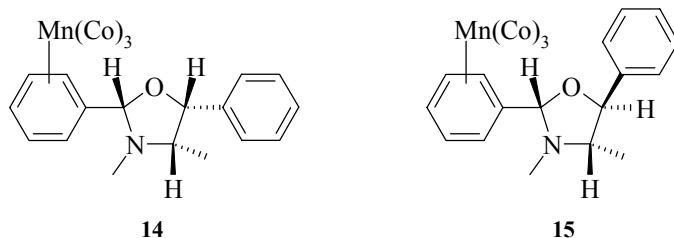
В работах последних лет эфедриновые алкалоиды находят применение в качестве хирального вспомогательного средства для асимметрического синтеза

различных оптически активных соединений. В работе [19] описан асимметрический синтез гомохиральных 1,2-диолов **13** через N-Вос-защищенные 1,3-оксазолидины. Диастереоселективные N-Вос-2-ацилоксазолидины **12**, полученные из фенилглиоксала и этилглиоксалата, претерпевают высокостереоселективную реакцию с реагентами Гриньяра (схема 8).

Схема 8



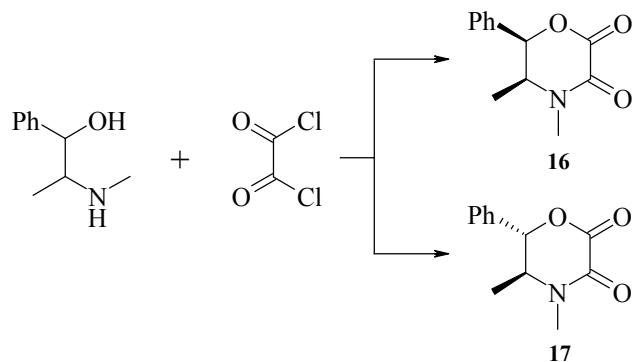
Сообщается [20] о возможности использования оксазолидиновой защиты в энантиоселективном синтезе планарнохиральных производных цимантрена. Проведено рентгеноструктурное исследование  $(2S,4S,5R)$ - и  $(2S,4S,5S)$ -3,4-диметил-5-фенил-2-цимантренилоксазолидинов **14** и **15**, соответственно, и установлены абсолютные конфигурации хиральных центров у атома C(2).



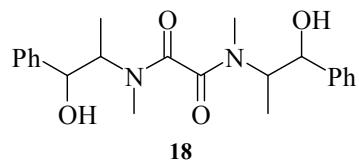
### Морфолоновые производные эфедриновых алкалоидов

Особый интерес среди гетероциклических соединений, получаемых из эфедриновых алкалоидов, представляют производные морфолина. Работы [21–23] свидетельствуют, что многие морфолиновые соединения обладают ценными фармакологическими свойствами. Кроме того, они представляют интерес для изучения влияния структурных и электронных факторов в различных реакциях циклизации и рециклизации. В частности, описан синтез диастереомерных *цис*- и *транс*-3,4-диметил-2-фенилморфолин-5,6-дионов **16**, **17** конденсацией эфедрина и псевдоэфедрина с хлорангидридами щавелевой кислоты [21–23] (схема 9).

Схема 9

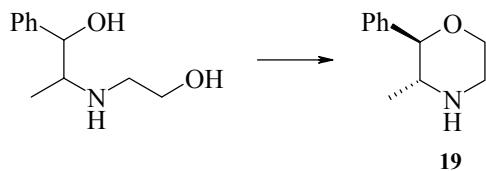


При конденсации (*-*)-эфедрина с диэтилоксалатом образуется морфолиндион **16**, а из (*+*)-псевдоэфедрина в аналогичных условиях получен *N,N'*-бис-(*трео*- $\alpha$ -метил- $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -фенилэтил)-*N,N'*-диметилоксамид **18** [24].



В медицинской практике используется анорексигенный (угнетающий аппетит) препарат под названием фенметразин (прелудин), получаемый дегидратацией *N*-(2-гидроксиэтил)норэфедрина **19** при нагревании в ксиоле с *n*-толуолсульфоновой кислотой, причем образуется *транс*-изомер [25] (схема 10).

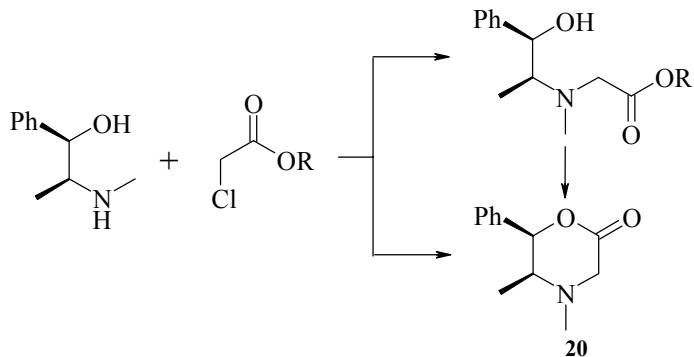
Схема 10



Аналогичных результатов можно достичь при взаимодействии (*-*)- или (*+*)-эфедрина с этиленхлоргидрином или окисью этилена в кипящем инертном растворителе [26].

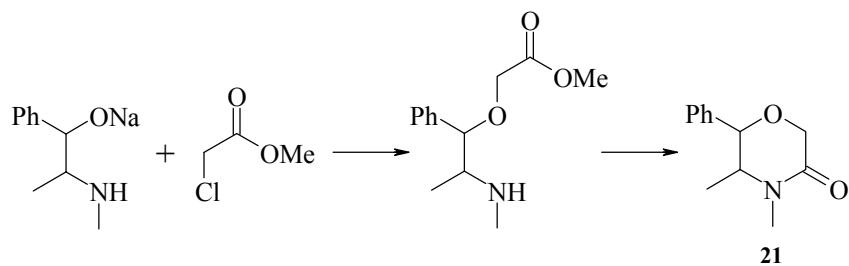
Продолжительное нагревание бензольных растворов эфиров *N*-эфедринилуксусной кислоты в присутствии основания приводит к образованию морфолин-2-она **20** с выходом 73–75% [27] (схема 11).

Схема 11



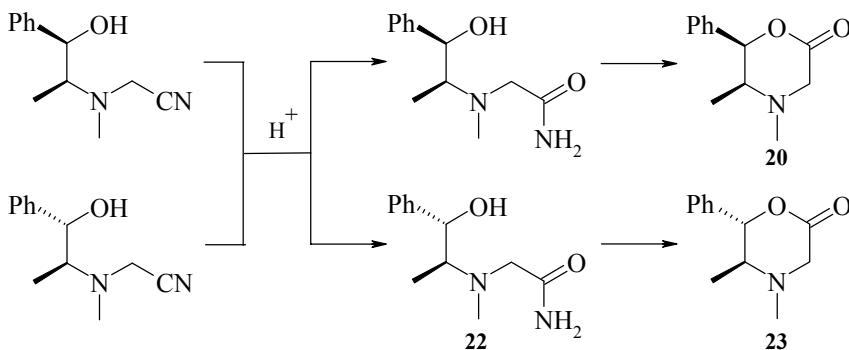
Алкилирование натриевого алкоголята (*-*-эфедрина или (*+*)-псевдоэфедрина метиловым эфиром хлоруксусной кислоты и дальнейшая внутримолекулярная гетероциклизация промежуточного оксиэфира приводит к образованию морфолин-3-она **21** [24, 28] (схема 12).

Схема 12



Морфолин-2-оны **20** и **23** могут быть получены также кислотным гидролизом N-цианометильных производных (*-*-эфедрина и (*+*)-псевдоэфедрина [24, 27, 28]. Возможно гетероциклизации предшествует образование  $\alpha$ -аминоамида **22** (схема 13).

Схема 13

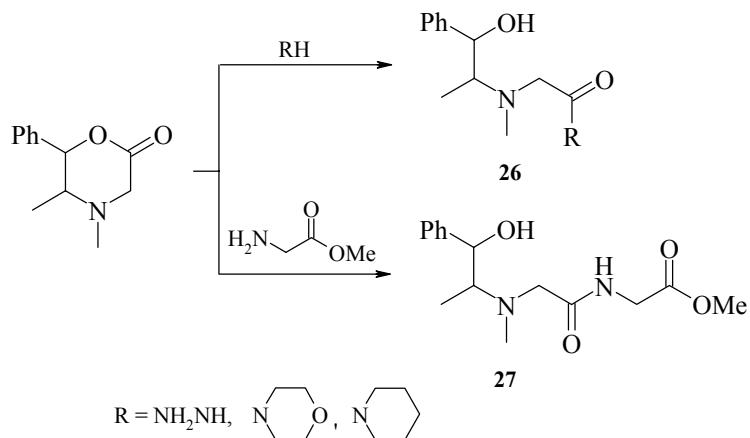


Щелочной гидролиз морфолонов **20** и **23** приводит к получению  $\alpha$ -амино-кислот **24** и **25** с выходами 64 и 89% соответственно [24, 28].



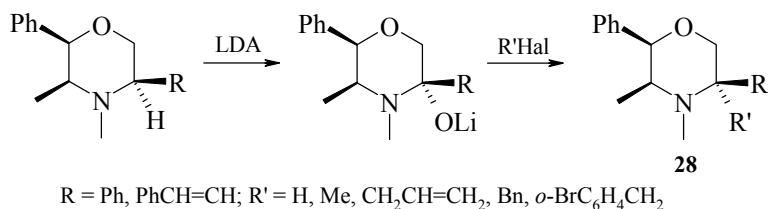
Морфолоны **20** и **23** легко подвергаются аминолизу при действии первичных и вторичных аминов с образованием соответствующих амидов **26**. Аминолизом морфолонов **20** и **23** метиловым эфиром глицина были получены дипептиды **27** [29] (схема 14).

*Схема 14*



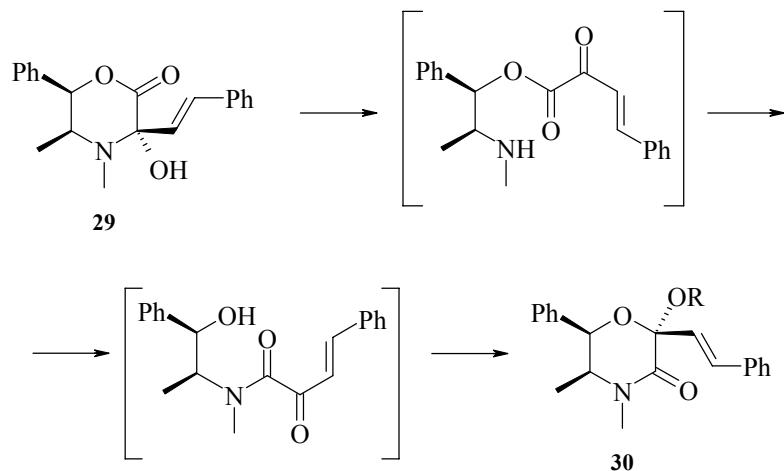
Алкилированием литиевых енолятов морфолонов получены 3,3-диалкил-морфолоны **28** [11]. Алкилирование протекает стереоселективно с образованием изомера с (3*R*)-конфигурацией (схема 15).

*Схема 15*



Перегруппировка 3-гидрокизамещенного морфолона **29** в спиртовой среде приводит к 2-алкокси-4,5-диметил-6-фенил-2-(2-фенилвинил)морфолин-3-ону **30** [11, 30] (схема 16).

Схема 16



### Литература

1. Spielman M.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1944** 66 1244.
2. Middleton W.J., Wedzger D., *J. Heterocycl. Chem.* **1979** 7 1045.
3. Neelakantan L., *J. Org. Chem.* **1971** 36 (16) 2256.
4. Agami C., Rizk T., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983** 1485.
5. Agami C., Rizk T., *Tetrahedron* **1985** 41 (3) 537.
6. Neelakantan L., *J. Org. Chem.* **1971** 36 (16) 2261.
7. Abdallah H., Gree R., Caree R., *Tetrahedron Lett.* **1982** 23 503.
8. Wickstrom A., Wold J.K., *Acta Chem. Scand.* **1961** 15 686.
9. Beckett A.H., Jones G.R., *Tetrahedron* **1977** 33 3313.
10. Neelakantan L., *J. Org. Chem.* **1971** 36 (16) 2253.
11. Chih-Jung Chang, Jim-Min Fang, Gene-Hsian Lee, Yu Wang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994** 3587.
12. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Сулейменов Б.К., Журинов М.Ж., *ЖОХ* **1997** 67(12) 2059.
13. Турдыбеков К.М., *Автореф. дисс. д-ра хим. наук*, Караганда: Ин-т орг. синтеза и углехимии РК, 1998.
14. Кулаков И.В., *Автореф. дисс. канд. хим. наук*, Караганда: Ин-т орг. синтеза и углехимии РК, 1999.
15. Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Власова Л.М., Журинов М.Ж., *ЖОХ* **1996** 66 (4) 696.

16. Tomas H.F., Hagorian L., *J. Am. Chem. Soc.* **1968** *90* 1007.
17. Кокжалова Б.З., *Автoreф. дисс. канд. хим. наук*, Караганда: Ин-т орг. синтеза и углехимии РК, 1997.
18. Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Хрусталев Д.П., *ЖОХ* **2000** *70* (1) 164.
19. Agami C., Francois C., *Tetrahedron Lett.* **1994** *35* (20) 3309.
20. Лойм Н.М., Кондратенко М.А., Соколов В.Н. и др., *Металлоорганическая химия* **1992** *5* (5) 1176.
21. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Канахин А.В., Журинов М.Ж., *ЖОХ* **1997** *67* (8) 2059.
22. Williams R.M., Im M.-N., *Tetrahedron Lett.* **1988** *29* 6075.
23. Williams R.M., Im M.-N., *J. Am. Chem. Soc.* **1991** *113* 9276.
24. Канахин А.В., *Автoreф. дисс. канд. хим. наук*, Караганда: Ин-т орг. синтеза и углехимии РК, 1999.
25. Общая органическая химия. Кислородсодержащие, серусодержащие и другие гетероциклы, под ред. Бартона Д., Олисса У.Д., М.: Химия, 1985, т. 9, с. 575.
26. Газалиев А.М., Букеева А.Б., Нуркенов О.А., в сб. *Наука и образование – ведущий фактор стратегии «Казахстан-2030»: труды научн. конф.*, Караганда, 2001, с. 365.
27. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Канахин А.В. и др., в сб. *Научные труды ИОСУ МН-АН РК*, Караганда, 1998.
28. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Канахин А.В. и др., *ЖОХ* **1997** *67* (7) 1222.
29. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Канахин А.В. и др., *ЖОХ* **1998** *68* (8) 1320.
30. Agami C., Couty F., Prince B., Puchot C., *Tetrahedron* **1991** *47* 4343.

## Синтез 3-арил- и 3-гетарилхромонов

Хиля В.П., Ищенко В.В.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко  
01033, Киев, ул. Владимирская, 64

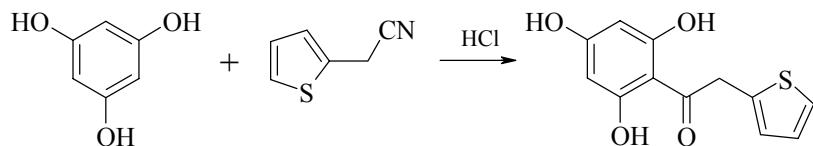
Известно, что среди производных изофлавонов и их гетероциклических аналогов найдены соединения с высокой биологической активностью [1–3], которые благотворно влияют на функционирование сердечно-сосудистой системы, проявляют антиаллергическую [4], гиполипидемическую [5, 6], Р-витаминную [7, 8] активности, являются стимуляторами роста и регуляторами деятельности нервной системы [9]. Так, например, фурановые и пиридиновые производные хромона [10–12] обладают спазмолитической активностью и способностью понижать кровяное давление. 3-(3-Пиридинил)хромоны влияют на деятельность надпочечников, вызывают уменьшение секреции гидрокортизона, 3-(4-пиридинил)хромоны регулируют функции гипофиза, а 3-тетразолилхромоны обладают сильным противоаллергическим действием [4, 13–20] и могут применяться при лечении астмы и сенной лихорадки. Широкий спектр биологического действия гетероциклических аналогов изофлавонов на фоне низкой токсичности дает возможность применения их в качестве эффективных медпрепаратов, что в свою очередь требует разработки препаративных методов синтеза этих соединений.

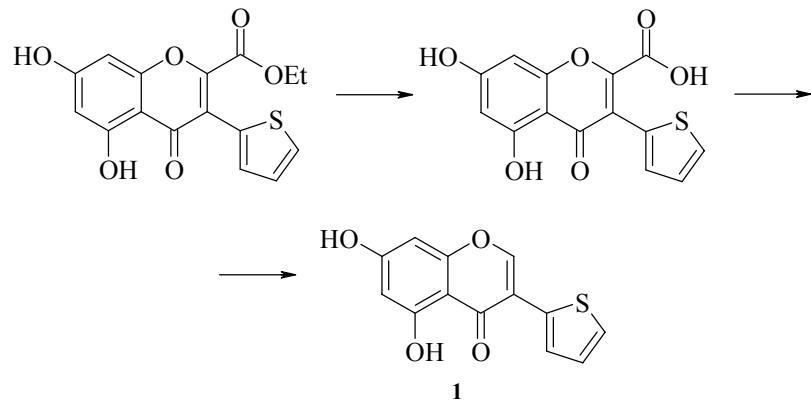
Все методы получения 3-гетарилхромонов можно разделить на две группы. Первая из них базируется на построении хромоновой системы, в основе же второй лежит "достройка" гетероцикла к готовой хромоновой системе.

Наиболее распространенный подход к синтезу природных и синтетических изофлавонов состоит в С-формилировании или С-ацилировании по метиленовой группе предшественников изофлавонов – замещенных  $\alpha$ -арил-2-гидроксиацетофенонов (дезоксибензоинов) – с последующей циклизацией. Этот принципложен в основу многочисленных синтезов изофлавонов с использованием различных формилирующих и ацилирующих средств, что обусловлено, с одной стороны, доступностью исходных дезоксибензоинов, а с другой – простотой превращения этих соединений в изофлавоны [3].

Именно исходя из гетероциклического аналога *o*-гидроксиацетофенона был получен (схема 1) первый 3-гетарилхромон – 3-(2-тиенил)-5,7-дигидроксихромон **1** [21].

Схема 1





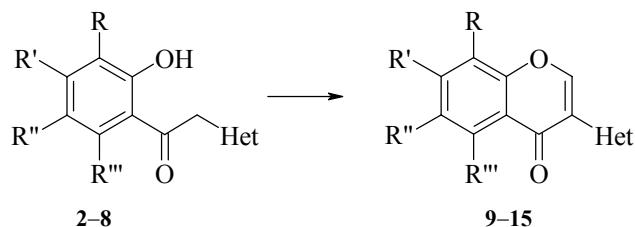
Шпет [22] первым предложил способ синтеза изофлавонов, заключающийся во взаимодействии дезоксибензоинов с этилформиатом в присутствии металлического натрия. Венкатараман использовал этот метод для получения некоторых природных изофлавонов [23, 24]. Сабо и соавторы [25] нашли, что замена натрия на *трет*-бутилат натрия в синтезе изофлавонов по Кляйзену улучшает выход и чистоту конечных продуктов. Этими исследователями был предложен механизм образования изофлавонов из 2-гидроксидезоксибензоинов и метилового эфира муравьиной кислоты в присутствии *трет*-бутилата натрия [26]. Для синтеза изофлавонов успешно применяется и другой метод Венкатарамана [27], состоящий во взаимодействии  $\alpha$ -арил-2-гидроксиацетоферонов с этилортогоформиатом в пиридине в присутствии каталитических количеств пиперидина. Этим методом с высокими выходами были получены некоторые природные изофлавоны [28]. Но для синтеза полигидроксизофлавонов, особенно в случае конденсации Кляйзена, необходимо защищать все гидроксильные группы в исходном дезоксибензоине, кроме 2-гидроксигруппы, участвующей в образовании пиронового кольца [29]. Поэтому усилия многих химиков были направлены на поиски общего метода получения изофлавонов, не требующего введения защитных групп и их последующего снятия.

Хилей В.П. с сотрудниками на основе кетонов **2–8** разработаны методы синтеза разнообразных гетероциклических аналогов изофлавонов **9–15** (схема 2) и исследована их реакционная способность по отношению к нуклеофильным и электрофильным реагентам в ряду 3-гетарилюхромонов [30–74].

В качестве общего для циклизации арил(гетарил)метилкетонов **2–8** в 3-гетарилюхромоны **9–15** авторами [75] был выбран метод Венкатарамана, часто называемый этилортогоформиатным методом. В подавляющем большинстве гетероциклические аналоги природных изофлавонов, у которых отсутствуют заместители в положении 2 пиронового цикла, легко образуются в результате нагревания кетонов **2–8** с этилортогоформиатом в пиридине в присутствии каталитических количеств пиперидина. Было показано, что продолжительность этой реакции для упомянутых кетонов сокращается с 12 до 2–6 часов. Скорость образования изомерных соединений неодинакова. Так, для получения производных **14** достаточно нагревания реакционной смеси в течение 2–3 часов, в то время как 3-гетарилюхромоны **12**, **13** требуют более длительного кипячения (5–8 часов). Хромоны, содержащие

гидроксильную группу в положении 5, образуются сразу в чистом состоянии. Соединения остальных типов целесообразно очищать через соответствующие ацетильные производные.

Схема 2



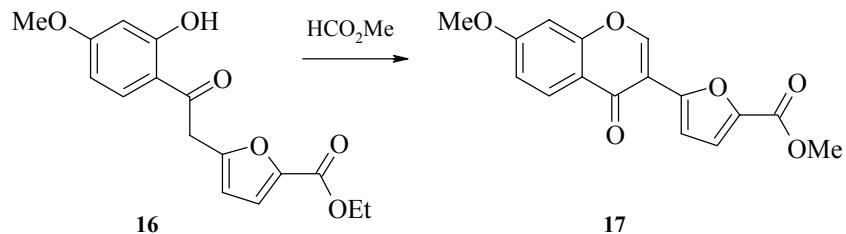
- 2, 9:** R = R'' = R''' = H, R' = OH; **3, 10:** R = Me, R' = OH, R'' = R''' = H;  
**4, 11:** R = R'' = H, R' = R''' = OH; **5, 12:** R = R' = OH, R'' = R''' = H;  
**6, 13:** R = R'' = H, R' = OH, R''' = Me; **7, 14:** R = R'' = H, R' = Me, R''' = OH;  
**8, 15:** R = R''' = H, R' = OH, R'' = Me

Het = замещенный 2-фурил, замещенные 2-, 3- и 5-бензофурилы, 1,4-бензодиоксен-6-ил, 1,3-бензодиоксол-5-ил, 3,4-дигидро-2Н-1,5-бензодиоксепин-7-ил, тиазол-4-ил, замещенные тиазол-4-илы и тиазол-5-илы, 1-фенилпирацол-4-ил, имидазол-4-ил, 1-ацетилимидазол-4-ил, 3-изоксазолил, 4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил, 5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1-замещенные бензимидазол-2-илы, бензотиазол-2-ил, пиридин-3-ил, хинолин-2-ил, хинолин-8-ил

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  хромонов **13** сигналы протонов 6-*H* и 8-*H* практически совпадают. У производных ряда **15** оба протона фенольной части хромонового цикла проявляются в виде узких синглетов, у производных **14** – в виде слегка уширенных пиков, а у хромонов **10** протоны 5-*H* и 6-*H* обнаруживаются в виде дублетов с константой спин-спинового взаимодействия 8.5 Гц. 5-Гидроксихромоны **14** отличаются от изомерных соединений **9, 11** большей хроматографической подвижностью и лучшей растворимостью в малополярных и неполярных органических растворителях. В ИК-спектрах в твердой фазе они не обнаруживают поглощения группы 5-OH, со спиртовым раствором хлорного железа дают интенсивно окрашенные комплексы. Положения сигналов групп OH в их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  почти не зависят от растворителя вследствие образования внутримолекулярного хелата. Все эти особенности можно использовать для установления структур изомерных 3-гетарилхромонов.

С целью получения фурановых и бензофурановых аналогов изофлавонов **17** с защищенной 7-OH группой  $\alpha$ -гетарил-2-гидрокси-4-метоксиацитофеноны **16** вводили во взаимодействие с избытком этилформиата в присутствии *triet*-бутилата натрия при 35–40°C по типу конденсации Кляйзена (схема 3).

Схема 3

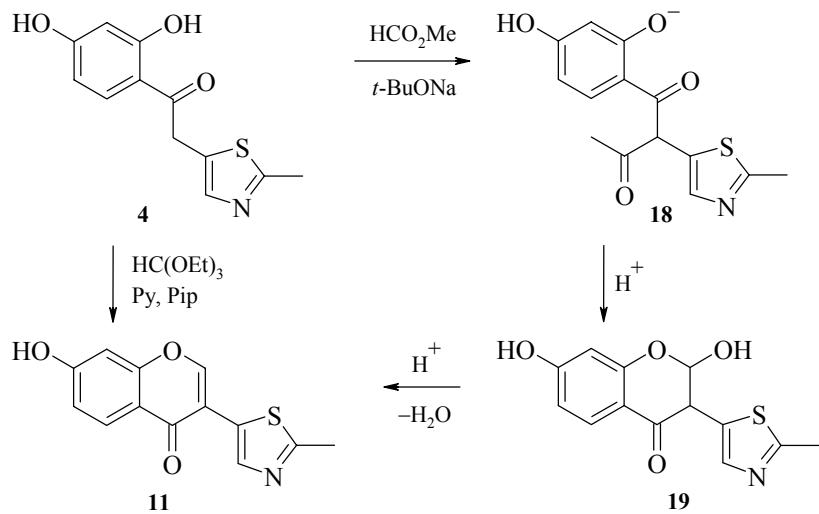


При взаимодействии кетонов **16** с метилформиатом параллельно образованию хромоновой системы происходила переэтерификация сложноэфирных групп.

Вопреки распространенному мнению [76], что в реакцию Кляйзена с метилформиатом в присутствии металлического натрия могут вступать только те полигидроксиацетофеноны, в которых защищены все гидроксигруппы кроме 2-OH, участвующей в образовании пиронового цикла, авторам работ [58, 63] удалось ввести незащищенные  $\alpha$ -гетарил-2,4-дигидроксиацетофеноны **2** в реакцию со сложными эфирами муравьиной кислоты в присутствии *трет*-бутилата натрия и после обработки реакционной смеси 1%-ным раствором соляной кислоты получить соответствующие 7-гидрокси-3-гетарилхромоны **9**, однако выходы продуктов оказались несколько ниже, чем в случае использования в качестве исходных соединений кетонов с защищенной 4-гидроксигруппой.

Для получения 3-(4-тиазолил)хромонов **11**, не содержащих заместителей в положении 2, были использованы два способа (схема 4).

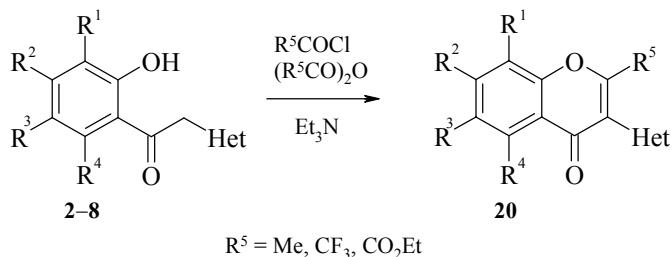
Схема 4



По одному из них кетоны **4** обрабатывали избытком метил- или этилформиата по типу конденсации Кляйзена [25, 63] с последующей циклизацией  $\alpha$ -формил-ацетофенононов **18** в хромоны **11** через промежуточные 2-гидроксихроманоны **19**. По второму способу, заключающемуся в нагревании кетонов **4** с этилортотормиатом в пиридине в присутствии каталитических количеств пиперидина [27], образование хромоновой системы происходило сразу, и хромоны **11** были выделены непосредственно из реакционной смеси без дополнительной обработки. Оба метода дали практически одинаковые выходы 3-(4-тиазолил)хромонов [60, 64].

Взаимодействие кетонов **2–8** с уксусным, трифтруксусным ангидридами или этоксиалихлоридом в присутствии органических оснований (пиридин, триэтиламин) в мягких условиях приводит к образованию 3-гетарилхромонов с метильной, трифторметильной или этоксикарбонильной группами в положении 2 хромонового ядра (схема 5).

Схема 5

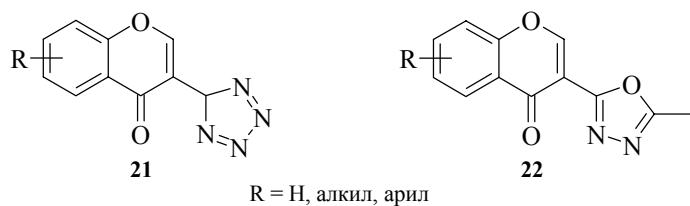


$\text{R}^5 = \text{Me}, \text{CF}_3, \text{CO}_2\text{Et}$

Первоначально [77, 78] этот синтез осуществляли нагреванием 2-гидроксидезоксибензоина с избытком ангидрида карбоновой кислоты в присутствии натриевой соли этой кислоты. Детальное исследование показало, что вместо натриевых солей карбоновых кислот могут быть использованы органические основания (триэтиламин, N-этилпиперидин) [79]. В таком варианте реакцию можно проводить с рассчитанным количеством ангидрида и получать 2-алкилизофлавоны с выходами, близкими к количественным.

На многочисленных примерах было замечено, что взаимодействие уксусного ангидрида с  $\alpha$ -гетарил-2,4-дигидроксиацетофеноонами протекает быстрее и в более мягких условиях, чем с аналогичными производными дезоксибензоина [79]. Например, реакция уксусного ангидрида с фурановыми и бензофурановыми производными 2,4-дигидроксиацетофенона происходит при температуре 90–100°C и завершается за 20–30 минут. Повышенная реакционная способность таких кетонов обусловлена большей активностью метиленовой группы в их молекулах по сравнению с аналогичной группой в соответствующем 2-гидроксифенилбензилкетоне. Активность метиленовых групп исследуемых кетонов зависит от природы гетероциклического заместителя. Особенно отчетливо проявляется активирующее влияние электроноакцепторных гетероциклов в реакциях, приводящих к образованию производных 2-метил-3-гетарилхромонов. Так, взаимодействие уксусного или трифтруксусного ангидридов с  $\alpha$ -(2-пиридилил)-,  $\alpha$ -(2-тиазолил)-,  $\alpha$ -(2-хинолил)- и  $\alpha$ -(2-бензimidазолил)-2,4-дигидроксиацетофеноонами гладко про-

текает в среде пиридина при комнатной температуре с образованием 2-метил-3-гетарил-7-ацетоксихромонов, в то время как для осуществления аналогичной циклизации  $\alpha$ -арил-2,4-дигидроксиацетофенонон [79] необходимо длительное нагревание при температуре 140–160°C в среде триэтиламина, более сильного основания, чем пиридин. Из замещенных в бензольном кольце  $\alpha$ -(1-тетразолил)-2-гидроксиацетофенонон были получены 3-(1-тетразолил)хромоны **21** [20]. При взаимодействии 3-(1*H*-тетразолил-5)хромона **21** с уксусным ангидридом получен 3-(2-метил-1,3,4-оксадиазолил-5)хромон **22** [14].

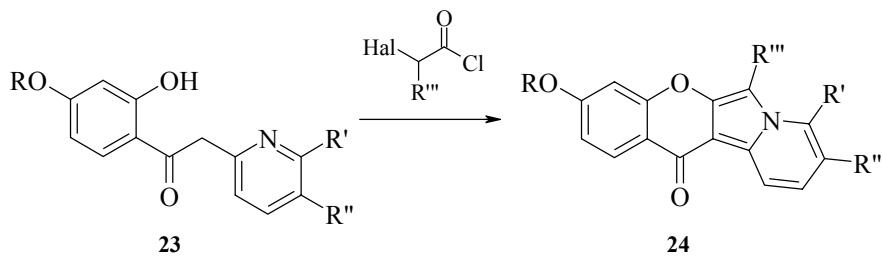


Применение этоксалилхлорида для ацилирования дезоксибензоинов позволяет легко и с хорошими выходами синтезировать сложные эфиры изофлавон-2-карбоновых кислот [80]. Образование сложных эфиров фенолов в условиях реакции позволяет использовать полигидроксидезоксибензоины, в том числе и производные флороглюцина [81], без предварительной защиты гидроксильных групп. Этоксалильная защита легко снимается при выливании реакционной смеси в воду. Незамещенные в положении 2 изофлавоны можно получить омылением и последующим декарбоксилированием 2-карбэтоксизофлавонов [82].

Реакция этоксалилхлорида с  $\alpha$ -гетарил-2,4-дигидроксиацетофенононами **2–8** проходит в очень мягких условиях, при температуре 0°C, катализируется пиридином, и с высоким выходом приводит к 2-этоксикарбонил-3-гетарилхромонам **20**.

В случае замещенных  $\alpha$ -(2-пиридилил)- или  $\alpha$ -(2-хинолил)ацетофенонон **23** с хлорангидридами  $\alpha$ -галогенокислот происходит дальнейшая гетероциклизация по атому азота гетарильного заместителя с образованием соответственно 12*H*-хромено[3',2'-3,4]пирроло[1,2-*a*]хинолин-12-онов [83] или 12*H*-хромено-[2,3-*c*]индолизин-12-онов **24** [84] (схема 6).

Схема 6



R = H, Me, Pr, COMe; R' = R'' = H, R'+R'' = CH=CHCH=CH; R''' = H, Me;  
Hal = Cl, Br

Бекет и Эллис показали [85], что если в реакции 2-гидроксиацетофенононов с уксусным ангидридом в присутствии ацетата натрия [78] или триэтиламина [79] вместо уксусного ангидрида использовать уксусномуравьинный ангидрид в присутствии формиата натрия, то можно с высокими выходами получать незамещенные по положению 2 хромоны. Таким способом была осуществлена циклизация в хромоны 2-гидроксиацетофенононов, содержащих в  $\alpha$ -положении сильные электроноакцепторные заместители (например,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SOCH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ ). Электроноакцепторные группы, как известно, увеличивают подвижность атомов водорода  $\alpha$ -метиленового звена кетона и тем самым облегчают циклизацию 2-гидроксиацетофенононов в соответствующие хромоны при действии циклизующего агента.

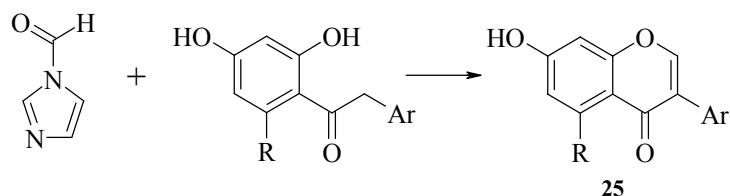
В работах [86, 87] найдены условия препартивной циклизации под воздействием уксусномуравьинного ангидрида кетонов **2–8**, содержащих в  $\alpha$ -положении различные по силе электроноакцепторные заместители как ароматические, так и гетероциклические:  $\alpha$ -(2-пиридинил),  $\alpha$ -(2-хинолил),  $\alpha$ -(4-метил-2-тиазолил),  $\alpha$ -(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил),  $\alpha$ -(4-нитрофенил)- $\alpha$ -(4-имидазолил),  $\alpha$ -(4-тиазолил),  $\alpha$ -(2-метил-4-тиазолил),  $\alpha$ -фенил,  $\alpha$ -(2-бензофурил),  $\alpha$ -(5-этоксикарбонил-2-фурил),  $\alpha$ -(4-метоксифенил) и  $\alpha$ -(3,4-этилендиоксифенил), что позволило рекомендовать уксусномуравьинный ангидрид как удобный и эффективный реагент для получения изофлавонов и их гетероциклических аналогов.

Важно отметить, что этот реагент в присутствии формиата натрия или триэтиламина был успешно применен для одностадийного синтеза 5,7-дигидроксиизофлавонов, получение которых представляет собой особую проблему, так как многие простые и широко распространенные способы образования хромоновой системы в данном случае не эффективны [86]. На протяжении многих лет незамещенные по положению 2 5,7-дигидроксиизофлавоны получали в несколько стадий, исходя из  $\alpha$ -фенил-2,4,6-тригидроксиацетофенононов, через 2-карбокси-5,7-дигидроксиизофлавоны с их последующим декарбоксилированием [81].

В отдельных случаях при получении природных изофлавонов и их гетероциклических аналогов были применены и другие известные методы.

Известен одностадийный метод получения изофлавонов **25**, заключающийся в реакции 2-гидроксидезоксибензоинов с N-формилимидазолом [88] (схема 7).

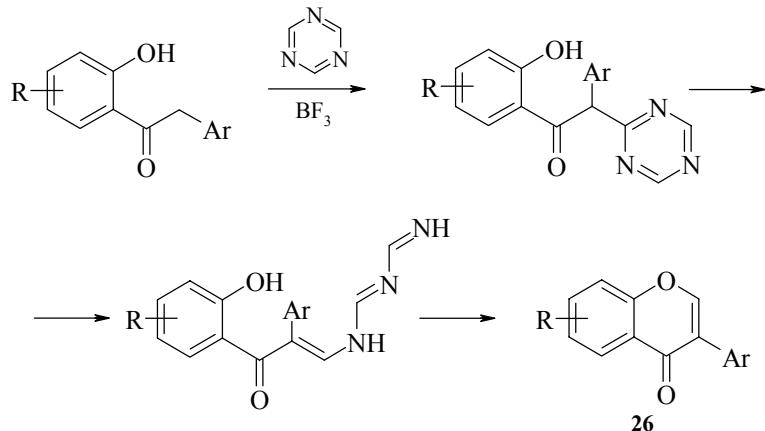
Схема 7



Весьма ценно то, что метод носит общий характер, не требует защиты гидроксильных групп в ядрах дезоксибензоина и позволяет получать природные изофлавоны с флуороглюциновым расположением гидроксигрупп. Выходы изофлавонов составляют 65–75%.

Для синтеза изофлавонов **26** был применен *сим*-триазин, который реагирует с 2-оксидезоксибензоинами в присутствии эфирата трехфтористого бора [89] (схема 8).

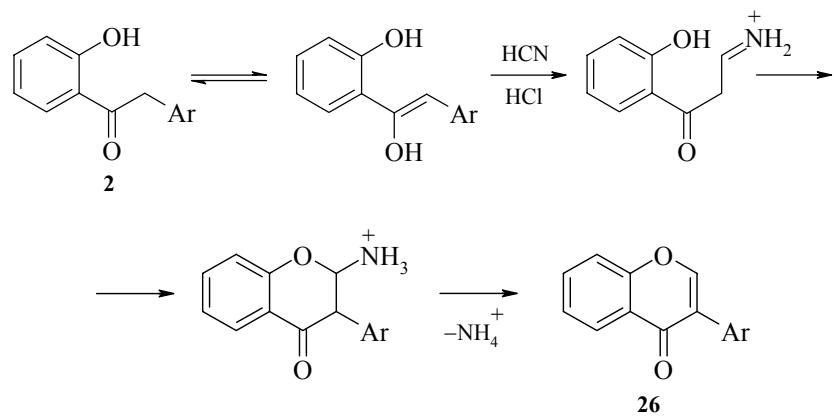
Схема 8



В качестве еще одного гетероциклического формилирующего агента описано применение гексаметилентетрамина [90].

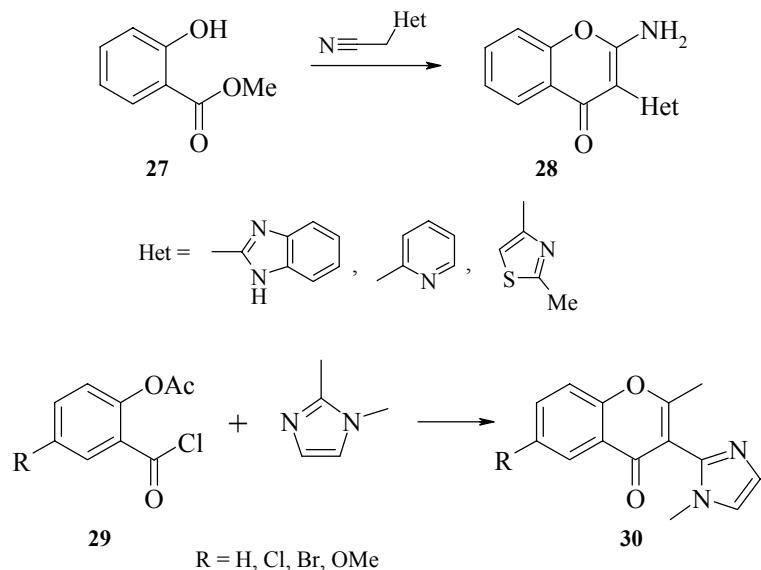
Фаркаш с сотрудниками для синтеза изофлавонов применили формилирование 2-гидроксидезоксибензоинов при помощи цианистого цинка в присутствии хлористого водорода [91, 92] (схема 9).

Схема 9



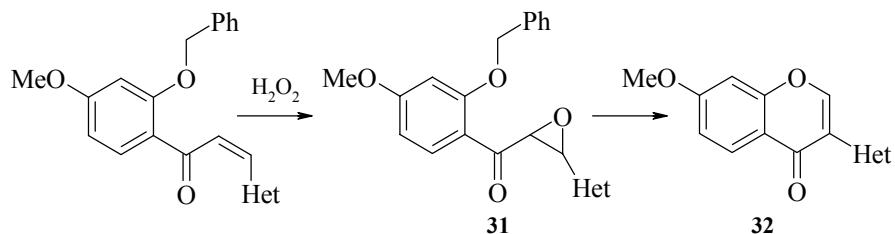
Гетарилхромоны **28** и **30** получались в результате одностадийного синтеза из производных салициловой кислоты **27** и **29** и соответственно  $\alpha$ -гетарилацетонитрилов [93, 94] или 1,2-диметилимидазолов (схема 10).

Схема 10



Хилей В.П. и сотрудниками разработан метод получения 7-метоксизамещенных 3-гетарилихромонов **32** перегруппировкой эпоксидов халконов **31** под действием кислот Льюиса. Лучшие выходы продуктов получены при использовании эфирата трехфтористого бора [56, 71–73] (схема 11).

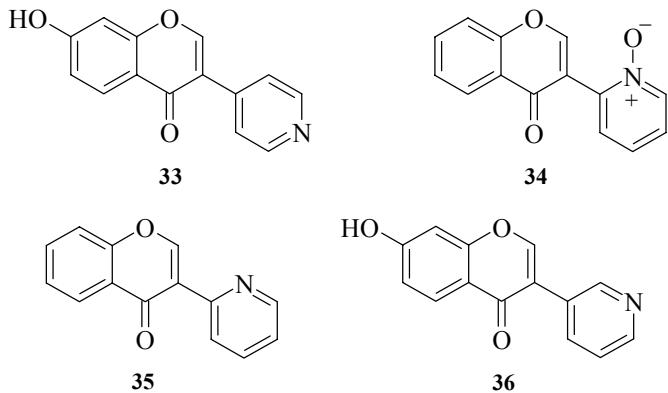
Схема 11



Подводя общий итог рассмотрения способов синтеза 3-гетарилихромонов, основанных на циклизации разнообразных  $\alpha$ -гетарил-2-гидроксиацетофенонов, можно заключить, что последние являются очень удобными, своеобразными, даже бесценными предшественниками гетероциклических аналогов природных изофлавоноидов. В подавляющем большинстве методов переход от предшественников к целевым 3-гетарилихромонам осуществляется в одну стадию и с высокими выходами.

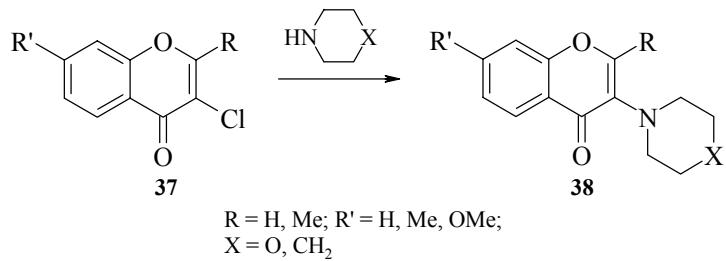
Теперь рассмотрим методы получения 3-гетарилихромонов, основанные на достройке гетероцикла к готовой хромоновой системе.

В 1963 году в бельгийском патенте [95] были описаны пиридиновые аналоги изофлавонов, не содержащие гидроксильной группы в бензольном кольце хромона **34**, **35**, и соединения **33**, **36** с гидроксильной группой в положениях 5 или 7 хромонового ядра.



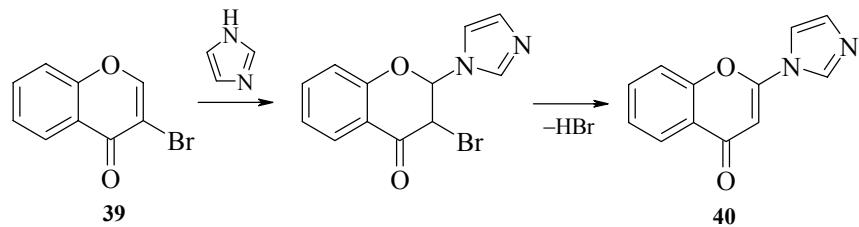
3-Хлорхромоны **37** явились удобными исходными соединениями для получения пиперидиновых и морфолиновых аналогов изофлавонов **38** [96–99] (схема 12).

*Схема 12*

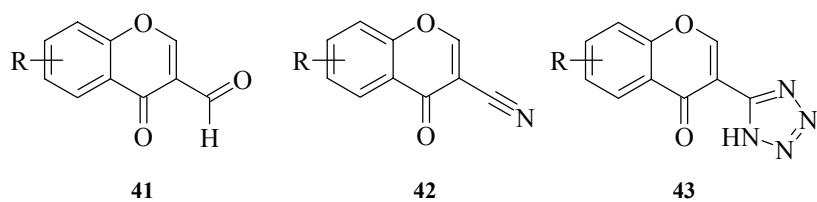


При взаимодействии 3-бромхромона **39** и имидазола последний присоединяется по Михаэлю с образованием 2,3-дигидро-2-(1-имидазолил)-3-бромхромона, который в результате дегидробромирования превращается в 2-(1-имидазолил)хромон **40** [100] (схема 13).

*Схема 13*

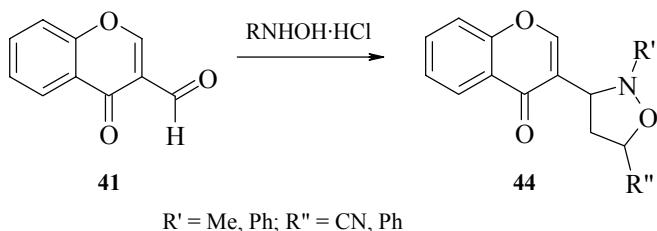


В работах японских и американских исследователей изучались тетразольные аналоги изофлавонов. В качестве исходных соединений для их синтеза использовались замещенные 3-формилхромоны **41**, реакция которых с солянокислым гидроксиламином в спирте в присутствии соляной кислоты приводит к соответствующим нитрилам **42** хромон-3-карбоновой кислоты. В результате взаимодействия последних с азидом натрия в присутствии хлористого алюминия в тетрагидрофуране образуются 3-(1*H*-тетразолил-5)хромоны **43** [4, 14, 15], содержащие в бензольном кольце разнообразные заместители.



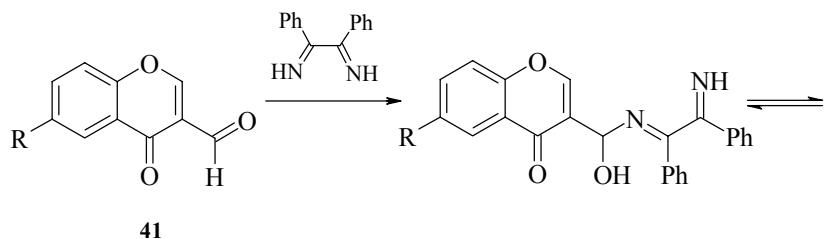
Авторы [101] получили 3-изоксазолидинилхромоны **44** взаимодействием 3-формилхромонов **41** и гидрохлорида метил- или фенилгидроксиламина (схема 14).

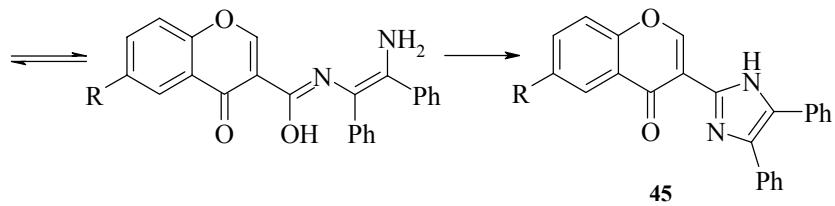
*Схема 14*



Исходя из бензопиран-3-карбальдегидов **41** были получены имидазольные аналоги изофлавонов **45** [102] с выходом 63%. Реакция проходит при кипячении 3-формилхромона, бензила и ацетата аммония в соотношении 1 : 2 : 4 в ледяной уксусной кислоте [102, 103] (схема 15).

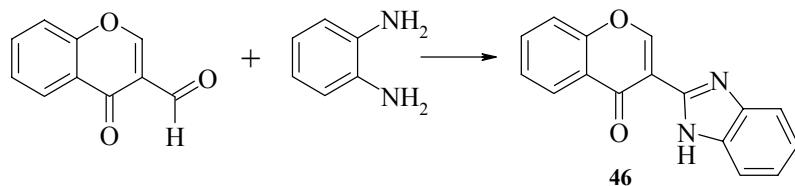
*Схема 15*





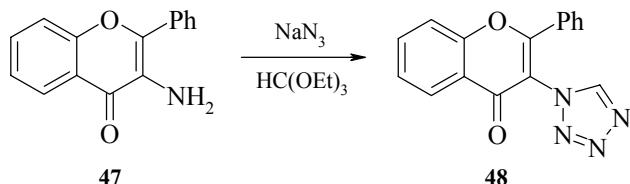
В аналогичной реакции с *o*-фенилендиамином 3-формилхромон превращается через образование промежуточного дibenзотетраазациклотетрадекатетраена в 3-(бензимидазол-2-ил)хромон **46** [104] (схема 16).

*Cхема 16*



При взаимодействии 3-аминофлавона **47** с азидом натрия и триэтилортотформиатом синтезирован 3-(1-тетразолил)-2-фенилхромон **48** [80] (схема 17).

*Cхема 17*



## Литература

1. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T.C., *Pharmacol. Rev.* **2000** 52 (4) 673.
2. Mongelli N., Рамвелл П.В., Шеррат Г.С., Леонард В.Е., в кн. *Биохимия фенольных соединений*, под ред. Харборн Дж., М.: Мир, 1968, с. 355.
3. Казаков А.Л., Хиля В.П., Межерицкий В.В., Литкеи Ю., *Природные и модифицированные изофлавоноиды*, Изд-во Ростовского университета, 1985.
4. Nohara A., Ishiguro T., Kuriki H., et al., *J. Med. Chem.* **1977** 20 141.
5. Cozzi P., Branzoli U., Lovisolo P., et al., *J. Med. Chem.* **1986** 29 404.
6. Хиля В.П., Казаков А.Л., Голубушина Г.М. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1981** 15 (11) 40.

7. Cozzi P., Branzoli U., Mongelli N., *et al.*, Fr. Patent 2 477 545; *Chem. Abstr.* **1982** 96 122508.
8. Cozzi P., Pillan A., Lovisolo P., Belg. Patent 893 917; *Chem. Abstr.* **1983** 99 5629.
9. Kapoor R.P., Sharma V.P., Singh Om.V., Garg C.P., *Indian J. Chem., Sect. B* **1991** 30 1152.
10. Dutch Patent 70 267; *Chem. Abstr.* **1953** 47 6445h.
11. Wander A., GB Patent 728 767; *Chem. Abstr.* **1956** 50 7876i.
12. Schmutz J., Hirt R., Küzle F., *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **1953** 36 (3) 620.
13. Курохара А., Уметани Т., Мино Я., Патент Японии 51-18 955; *РЖХим.* **1977** 80113II.
14. Nohara A., Ishiguro T., Kuriki H., Sanno Y., Патент Англии 1 540 391; *РЖХим.* **1979** 18O178II.
15. Strandtmann M., Cohen M.P., Klutchko S., Shavel J., Патент США 4 116 971; *РЖХим.* **1979** 7O178II.
16. Kato T., Nohara A., Kavarasaki T., Sanno Y., *J. Takeda Res. Lab.* **1980** 37 (3/4) 195.
17. Strandtmann M., Cohen M.P., Klutchko S., Shavel J., Ger. Patent 2 840 930; *Chem. Abstr.* **1980** 93 46687c.
18. Nohara A., Umetahi T., Sanno Y., Патент США 4 151 180; *РЖХим.* **1979** 21O140II.
19. Strandtmann M., Cohen M.P., Klutchko S., Shavel J., Заявка Франции 7 827 407; *РЖХим.* **1981** 9O89II.
20. Като Т., Нохара А., Кавахарадзаки Т., Савва Й., Заявка Японии 53-116 376; *РЖХим.* **1979** 15O173II.
21. Gronowitz S., Ekman R., *Arkiv Kemi* **1960** 17 (9) 93; *Chem. Abstr.* **1961** 55 27294f.
22. Spath E., Lederer E., *Ber.* **1930** 63 743.
23. Mahal H.S., Rai H.S., Venkataraman K., *J. Chem. Soc.* **1934** 1120.
24. Joshi P.C., Venkataraman K., *J. Chem. Soc.* **1934** 513.
25. Szabo V., Borbely Sz., Farkas B., Tolnai S., *Magy. Kém. Foly.* **1975** 81 (5) 220.
26. Szabo V., Borbely Sz., *Magy. Kém. Foly.* **1976** 82 (6) 259.
27. Sethe V.R., Venkataraman K., *Curr. Sci.* **1949** 18 373.
28. Szantho V., Farkas L., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1959** 19 (2–3) 217.
29. Karmarkar S.S., *J. Sci. Ind. Res.* **1961** 20 (7) 334.
30. Хиля В.П., Сабо В., Гришко Л.Г. и др., *ЖОрХ* **1973** 9 (12) 2561.
31. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Сабо В., *XTC* **1972** (10) 1317.
32. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Шевченко Л.И. и др., *XTC* **1973** (9) 1202.
33. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Жирова Т.И., Купчевская И.П., *Укр. хим. журн.* **1978** 44 (10) 1081.
34. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Сухаренко Н.В., Сабо В., *ЖОрХ* **1972** 8 (5) 1085.
35. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Гонтарь Л.Л., Сабо В., *XTC* **1972** (10) 1324.
36. Хиля В.П., Марченко Т.В., Гришко Л.Г., *ДАН УССР, Сер. Б* **1977** (6) 528.
37. Moldenhauer O., Trautmann G., Pfluger R., Döser H., *Liebigs Ann. Chem.* **1953** 580 176.
38. Gaertner R., *J. Am. Chem. Soc.* **1951** 73 4400.
39. Weinstein B., Craig Al.R., *J. Org. Chem.* **1976** 41 (5) 875.
40. Sasamoto M., *Chem. Pharm. Bull.* **1960** 30 (8) 324.

41. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Вихман Д.В., *Хим.-фарм. журн.* **1976** 10 (8) 74.
42. Хиля В.П., Ткачук Т.М., Купчевская И.П., Голубушина Г.М., *ДАН УССР, Сер. Б* **1980** (5) 61.
43. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Соколова Т.Н., Сабо В., *ЖОрХ* **1973** 9 (12) 2572.
44. Горбуленко Н.В., Голубушина Г.М., Купчевская И.П., Хиля В.П., *ДАН УССР, Сер. Б* **1978** (7) 623.
45. Хиля В.П., Белашова И.Г., Голубушина Г.М., *ДАН УССР, Сер. Б* **1978** (3) 257.
46. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Соколова Т.Н., *ХГС* **1975** (12) 1593.
47. Хиля В.П., Купчевская И.П., Салихова А.И. и др., *ХГС* **1977** (9) 1180.
48. Купчевская И.П., Хиля В.П., *ДАН УССР, Сер. Б* **1979** (2) 119.
49. Купчевская И.П., Хиля В.П., *ДАН УССР, Сер. Б* **1978** (3) 236.
50. Хиля В.П., Корнилов М.Ю., Купчевская И.П., Вакуленко В.Ф., *Укр. хим. журн.* **1978** 44 (3) 265.
51. Хиля В.П., Вакуленко В.Ф., Купчевская И.П., *ХГС* **1979** (1) 25.
52. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Давидкова Т.Л., *ХГС* **1980** (7) 892.
53. Хиля В.П., Казаков А.Л., Голубушина Г.М. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1981** 15 (11) 40.
54. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Жуль Т.И., *ХГС* **1976** (8) 1108.
55. Гришко Л.Г., Корнилов М.Ю., Хиля В.П., *ЖОрХ* **1974** 10 (6) 1277.
56. Хиля В.П., Ясникова Н.А., Казаков А.Л., Голубушина Г.Л., *Укр. хим. журн.* **1982** 48 (7) 765.
57. Корнилов М.Ю., Хиля В.П., Гришко Л.Г., *ЖОрХ* **1973** 9 (12) 2568.
58. Сабо В., Гришко Л.Г., Борбей С., Хиля В.П., *ХГС* **1975** (2) 174.
59. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Жирова Т.И. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1980** 14 (1) 24.
60. Хиля В.П., Сабо В., Гришко Л.Г. и др., *ХГС* **1975** (8) 1030.
61. Хиля В.П., Купчевская И.П., Казаков А.Л. и др., *ХГС* **1982** (3) 321.
62. Гришко Л.Г., Жирова Т.И., Хиля В.П., *Укр. хим. журн.* **1980** 46 (9) 948.
63. Szabo V., Borbely Sz., Grishko L.G., Chilya V.P., *Magy. Kém. Foly.* **1976** 82 (6) 263.
64. Szabo V., Chilya V.P., Grishko L.G., Babichev F.S., *Magy. Kém. Foly.* **1977** 83 (6) 274.
65. Хиля В.П., Ясникова Н.А., Казаков А.Л., Голубушина Г.М., *ДАН УССР, Сер. Б* **1981** (5) 60.
66. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Сабо В., *ХГС* **1972** (10) 1321.
67. Хиля В.П., Грабовская В.В., Бабичев Ф.С., *ХГС* **1975** (8) 1146.
68. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Бабичев Ф.С., *ХГС* **1976** (11) 1474.
69. Гришко Л.Г., Купчевская И.П., Хиля В.П., *ДАН УССР, Сер. Б* **1978** (6) 518.
70. Хиля В.П., Голубушина Г.М., Мейта Е.Н., Корнилов М.Ю., *ДАН УССР, Сер. Б* **1980** (4) 57.
71. Гришко Л.Г., Туров А.В., Спасенов М.Г., Хиля В.П., *ХГС* **1981** (9) 1202.
72. Гришко Л.Г., Туров А.В., Потрусаева И.А., Хиля В.П., *Укр. хим. журн.* **1983** 49 (2) 174.
73. Grishko L., Turov A., Khilya V., et al., *Acta Chim. Hung.* **1983** 112 (4) 401.
74. Litkei Gy., Patonay T., Bognar R., et al., *Pharmazie* **1984** 39 (11) 741.
75. Sethe V.R., Venkataraman K., *Curr. Sci.* **1949** 18 373.
76. Ollis W.D., in *The Chemistry of Flavonoids Compounds*, Geissman T.A., Ed., New York: Pergamon Press, 1962, p. 385.

77. Allan J., Robinson R., *J. Chem. Soc.* **1924** 2192.  
78. Baker W., Robinson R., *J. Chem. Soc.* **1925** 1981.  
79. Szabo V., Farkas E., Levai A., *Acta Phys.-Chim. Debrecina* **1969–70** 15/16 191.  
80. Baker W., Chadderton J., Harborne J.B., Ollis W.D., *J. Chem. Soc.* **1953** (6) 1852.  
81. Baker W., Harborne J.B., Ollis W.D., *J. Chem. Soc.* **1953** (6) 1860.  
82. Farooq M.O., Rahman W., Ilyas M., Jehan S., *Chem. Ber.* **1961** 94 (8) 1996.  
83. Купчевская И.П., Хиля В.П., *ДАН УССР, Сер. Б* **1981** (6) 66.  
84. Купчевская И.П., Хиля В.П., *ДАН УССР, Сер. Б* **1981** (7) 46.  
85. Bechet G.J.D., Ellis G.P., *Tetrahedron Lett.* **1976** (9) 719.  
86. Пивоваренко В.Г., Хиля В.П., Бабичев Ф.С., *ДАН УССР, Сер. Б* **1985** (4) 59.  
87. Пивоваренко В.Г., Хиля В.П., *ДАН УССР, Сер. Б* **1985** (7) 44.  
88. Krishnamurty H.G., Prasad J.S., *Tetrahedron Lett.* **1977** 35 3071.  
89. Kabbe H.J., Widdig A., *Angew. Chem.* **1982** 94 245.  
90. Fukui K., Nakayama M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965** 38 1803.  
91. Farkas L., *Ber.* **1957** 90 2940.  
92. Kawase Y., Sekiba T., Fukui K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1958** 31 997.  
93. Литенко В.А., Воловенко Ю.М., Бабичев Ф.С., *Укр. хим. журн.* **1983** 49 1202.  
94. Воловенко Ю.М., Бабичев Ф.С., Литенко В.А., А. с. СССР 883 040;  
*Chem. Abstr.* **1982** 96 181148.  
95. William W., Bencze L., Belg. Patent 633 436; *Chem. Abstr.* **1964** 61 1840.  
96. Winter C.W., Hamilton C.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1952** 74 3999.  
97. Colonge J., Guyot A., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958** (3) 329.  
98. Rastagi M.K., Chaudhary K., Kapoor R.P., Garge C.P., *Indian J. Chem., Sect. B* **1979** 17 (1) 34.  
99. Rastagi M.K., Chaudhary K., Kapoor R.P., Garge C.P., *Indian J. Chem., Sect. B* **1978** 16 (10) 895.  
100. Cozzi P., Pillan A., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** 22 441.  
101. Baruah A.K., Prajapati D., Sandhu J.S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987** (9) 1995.  
102. Ghosh C.K., Sinha Roy D.K., *Indian J. Chem., Sect. B* **1978** 16 (8) 727.  
103. Ghosh C.K., Mitra A.K., Parta A., *J. Indian. Chem. Soc.* **1980** 57 450.  
104. Фрасинюк М.С., Хиля В.П., *ХТС* **1999** (1) 3.

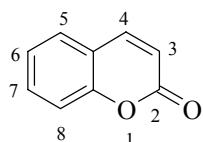
# **Гетарилкумарины: методы синтеза**

Хиля В.П., Шаблыкина О.В., Ищенко В.В.

*Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко  
01033, Киев, ул. Владимирская, 64*

## **Введение**

Кумарины или 2-*H*-1-бензопиран-2-оны впервые выделены из растительного сырья (наиболее высокое содержание в растениях семейства зонтичных, рутовых, пасленовых и бобовых), где содержатся в виде гликозидов. Нашли применение в медицине (антикоагулянты), в пищевой и парфюмерной промышленности. Синтетические кумарины и их аналоги используются как флуоресцентные зонды и метки для биологических исследований, как антибиотики, антиаллергены, фунгициды. Таков далеко не полный перечень их возможного применения.



В последнее время исследования в области химии гетероциклических соединений ведутся в направлении синтеза и модификации кумариновой системы путем введения в молекулу гетероциклического фрагмента. Настоящая статья посвящена обзору работ по улучшению и разработке новых методов синтеза кумаринов с гетероциклическими заместителями.

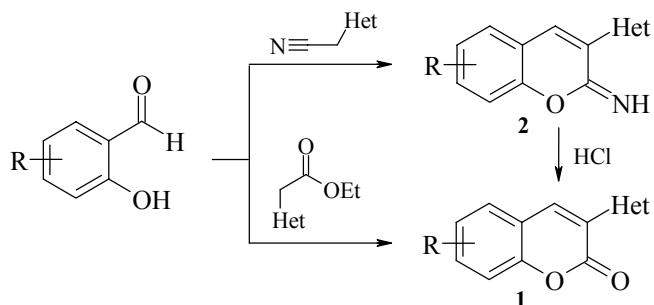
## **Методы синтеза 3-гетарилкумаринов**

Методы синтеза гетарилкумаринов, веществ, содержащих как минимум две гетероциклические системы, можно разделить на две группы: 1) "пристройка" кумариновой системы к другому гетероциклу; 2) образование гетероциклического остатка как заместителя в производном кумарина.

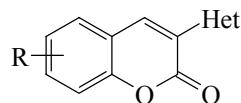
Синтез кумаринового фрагмента конденсацией по Кневенагелю, заключающейся во взаимодействии салициловых альдегидов или их производных и веществ с активной метиленовой группой, например, замещенных ацетонитрилов является наиболее универсальным способом синтеза кумаринов с различными гетероциклическими заместителями в любом положении системы кумарина. Конденсацией салициловых альдегидов и гетарилацетонитрилов или же соответствующих им сложных эфиров (сами гетарилзамещенные уксусные кислоты используют редко) в этиловом или изопропиловом спирте с добавлением в качестве катализатора основания, как правило, пиперидина, получены 3-гетарилкумарины **1**, где Het = 2-пиридин [1, 2], замещенный 2-пиридин [3], 3- и 4-пиридин [1], 2-тиазолил с

различными заместителями [4–6], замещенный 4-тиазолил [4], 1,2,4-триазол-1-ил [7], 1,2,4-триазол-3-ил [8], 1,3,4-оксадиазол-2-ил [9, 10], 1,3,4-тиадиазол-2-ил [11], бензимидазол-2-ил [12, 13], N-метилбензимидазол-2-ил [14], бензоксазол-2-ил и бензтиазол-2-ил [2], 2-хиназолин-4-он [15], а также бензодиоксотиадизин-3-ил [16]. Использование гетарилацетонитрилов приводило к образованию 2-иминокумаринов **2**, которые превращались в кумарины путем кислотного гидролиза: кипячением в системе спирт–вода–соляная кислота (схема 1).

*Схема 1*



Этот же способ применялся и авторами [17], где кроме кумаринов (**3f, i, j; 4a–j; 5f; 6f; 7f–h; 8f; 9b, c, f–j; 10c, f–j; 11f–j; 12b, c, f–j**) были получены и некоторые иминокумарины.



**3f, i, j; 4a–j; 5f; 6f; 7f–h; 8f; 9b, c, f–j; 10c, f–j; 11f–j; 12b, c, f–j**

**3** R = H; **4** R = 7-OH; **5** R = 8-OH; **6** R = 7,8-(OH)<sub>2</sub>; **7** R = 8-OMe;

**8** R = 8-OEt; **9** R = 6-NO<sub>2</sub>; **10** R = 6-Cl; **11** R = 6,8-Cl<sub>2</sub>; **12** R = 6-Br;

**a** Het = 4-метилтиазол-2-иль; **b** Het = 4-(4-бромфенил)тиазол-2-иль;

**c** Het = 4-(3-нитрофенил)тиазол-2-иль; **d** Het = 4-(3,4-метилендиоксифенил)тиазолил-2-иль;

**e** Het = 2,4-диметилтиазол-5-иль; **f** Het = бензтиазол-2-иль; **g** Het = бензимидазол-2-иль;

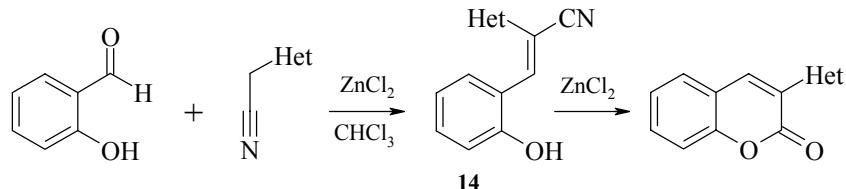
**h** Het = N-метилбензимидазол-2-иль; **i** Het = 2-пиридинил; **j** Het = 2-хинолил

При взаимодействии салицилового альдегида и HetCH<sub>2</sub>CN в изопропиловом спирте в присутствии пиперидина выделен 3-гетарилиминокумарин. Использование в качестве растворителя 96% этанола приводило к смеси кумарина и иминокумарина, хотя могло показаться предпочтительным в случае соединений **4b–d, 9b, c, 10c, 12b, c** из-за меньшей растворимости исходных веществ в *i*-PrOH. Гидролиз иминокумаринов или упомянутой смеси проводился в разбавленной серной кислоте.

При проведении конденсации 4-гидроксибензальдегида с имидазолилацетонитрилами в кипящем хлороформе в присутствии ZnCl<sub>2</sub> выделены промежуточные

арилиденакетонитрилы **14**, которые замыкались в кумарины дополнительным нагреванием с  $ZnCl_2$  [18] (схема 2).

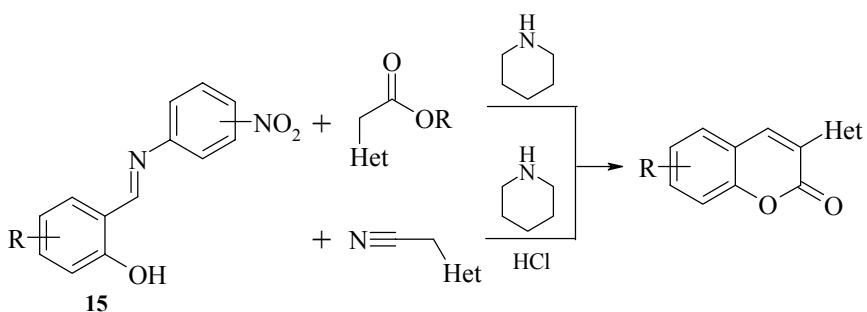
Схема 2



Het = бензимидазол-2-ил, 5-бензоилбензимидазол-2-ил

В результате конденсации гетарилацидонитрилов или сложных эфиров с производными салициловых альдегидов – основаниями Шиффа **15** – в этаноле в присутствии пиперидина с выходом 40–90% получены 3-гетарилкумарины [19] (схема 3).

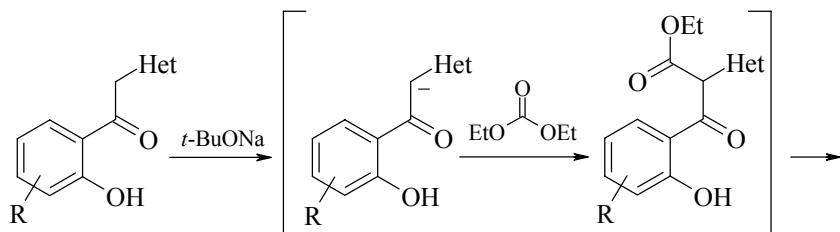
Схема 3

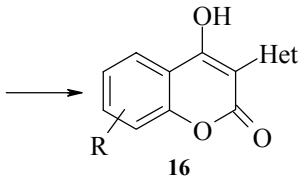


В работе [7] описана реакция 4-ацетиламиносалицилиденамида с (1,2,4-триазол-1-ил)- или (имидазол-1-ил)уксусной кислотой, идущая при нагревании (12 ч) в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия, которая приводит к соответствующим 1-(кумарин-3-ил)гетероциклам.

Конденсацией гетарилзамещенных *o*-гидроксиакетофенонов по Кляйзену получены 4-гидрокси-3-(2-фурил)кумарины **16** [20, 21] (схема 4).

Схема 4

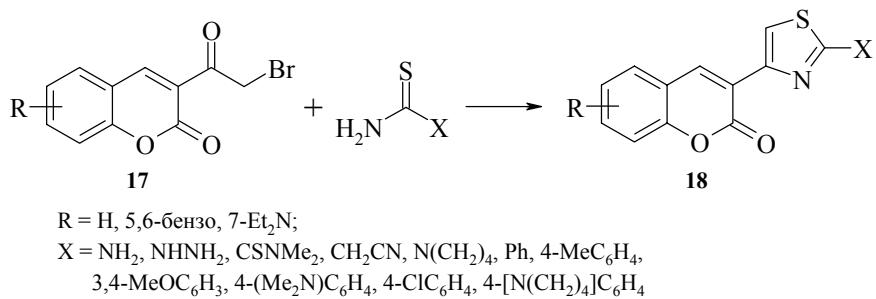




Het = 5-карбэтокси-2-фурил, 2-бензофурил

Часто в качестве синтонов используют различные производные кумаринов. Одним из них является 3-(бромацетил)кумарин **17**, конденсация которого с веществами, содержащими группу  $\text{CSNH}_2$ , при кратковременном нагревании в спирте приводит к 3-(2-X-тиазол-4-ил)кумаринам **18**, причем если  $X = \text{CH}_2\text{CN}$ , то такие соединения реагируют по Кневенагелю с салициловыми альдегидами, образуя 2,4-(дикумарин-3-ил)тиазолы [22] (схема 5).

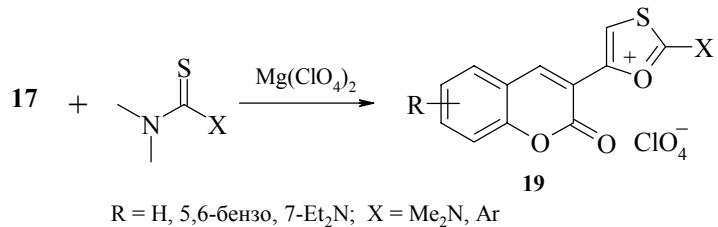
*Схема 5*



Аналогичная методика получения 3-(тиазол-4-ил)кумаринов приводится в работах [4, 23–28].

Нагреванием соединений **17** с эквимолярным количеством Me<sub>2</sub>N-CS-X в уксусном ангидриде в присутствии Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> получены замещенные перхлораты 5-(кумарин-3-ил)оксатиолия **19** [22] (схема 6).

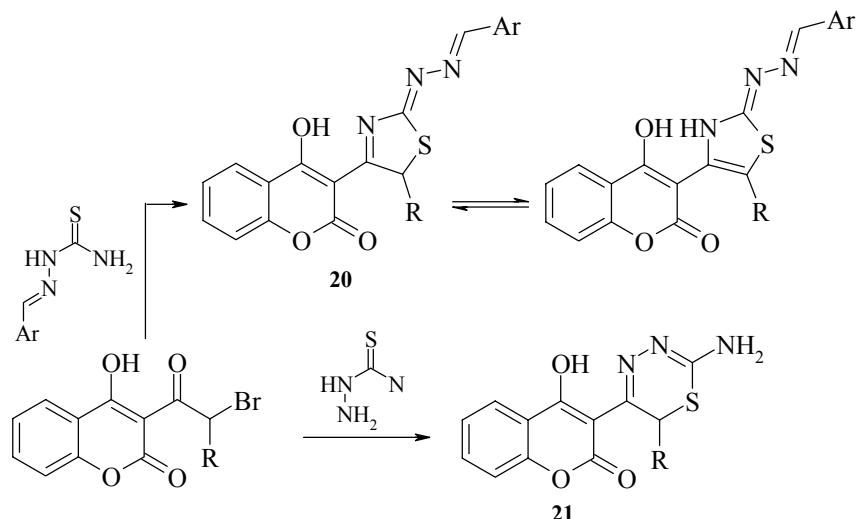
*Схема 6*



3-(Индол-3-ил)кумарины получаются при взаимодействии ацилкумаринов **17** с фенилгидразином [29].

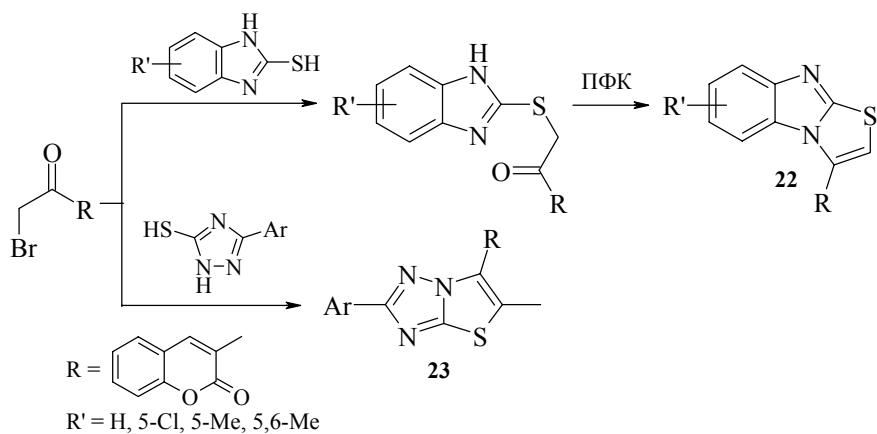
При нагревании в этаноле эквимолярной смеси 3-(R-бромацетил)кумарина и тиосемикарбазона Ar-CH=N-NH-CS-NH<sub>2</sub> образуется арилгидразон замещенного 3-(2-оксоТиазол-4-ил)кумарина **20**, а реакция 3-(R-бромацетил)кумарина с семикарбазидом приводит к замещенному 3-(1,3,4-тиадиазинил-5-ил)кумарину **21** [30] (схема 7).

Схема 7



Из 3-(бромацетил)кумарина при действии различных реагентов получены 3-(кумарин-3-ил)бензо[*f*]имидазоло[3,2-*b*]тиазолы **22** [31, 32] и 3-арил-7-(кумарин-3-ил)тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазолы **23** [31] (схема 8).

Схема 8

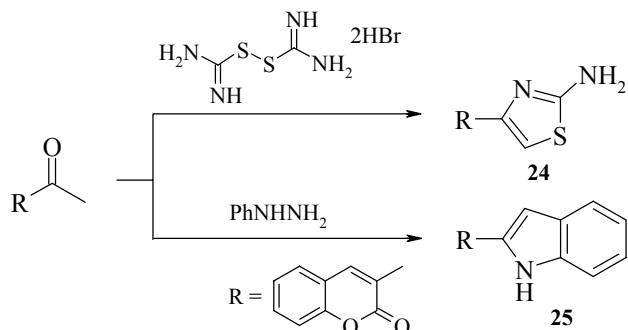


Аналогично при взаимодействии 3-(бромацетил)кумарина **17** с 2-амино-1,3,4-тиадиазолами и 4-амино-5-меркапто-5-тиадиазолами образуются 6-(кумарин-3-ил)-

имидаzo[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазолы и 6-(кумарин-3-ил)-7*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тиадиазины соответственно [33].

3-Ацетилкумарин также использовался как исходное соединение для построения 3-гетарилкумаринов; его обработка дигидробромидом формамидиндисульфида и затем нейтрализация реакционной смеси приводила к 3-(2-аминотиазол-4-ил)кумарину **24**, а нагревание с фенилгидразином в присутствии  $ZnCl_2$  – к 3-(индол-2-ил)кумарину **25** [34] (схема 9).

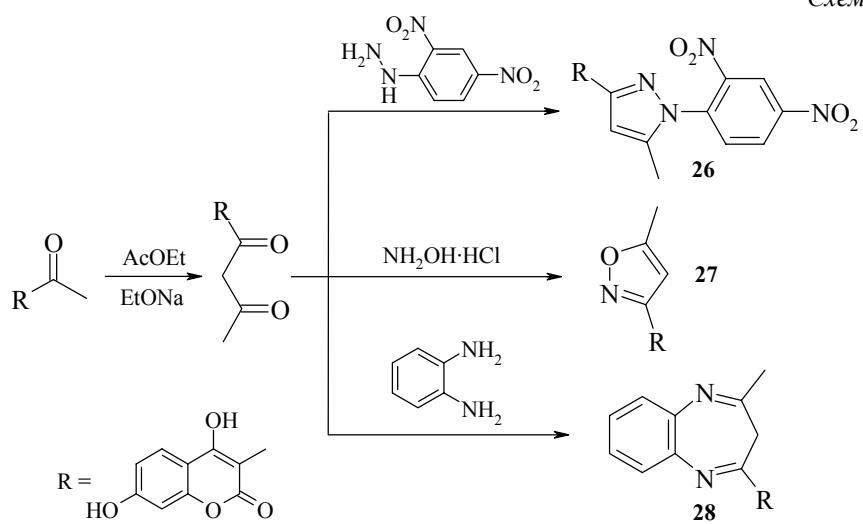
Схема 9



3-(Тиазол-4-ил)кумарины из 3-ацетилкумарина получают при обработке последнего тиомочевиной в присутствии  $N$ -бромсукцинида и бензоилпероксида; при взаимодействии с тиомочевиной и  $Br_2$  (катализаторы – комплексы  $La^{III}$  и  $Sm^{III}$ ) [35, 36]; в результате нагревания на водяной бане с алкилтиомочевиной [33].

3-Ацетил-4,7-дигидроксикумарин по реакции Кляйзена с этилацетатом в присутствии этилата натрия дает 3-ацетоацетил-4,7-дигидроксикумарин, который под действием соответствующих реагентов превращается в различные 3-гетарилкумарины [37] (схема 10).

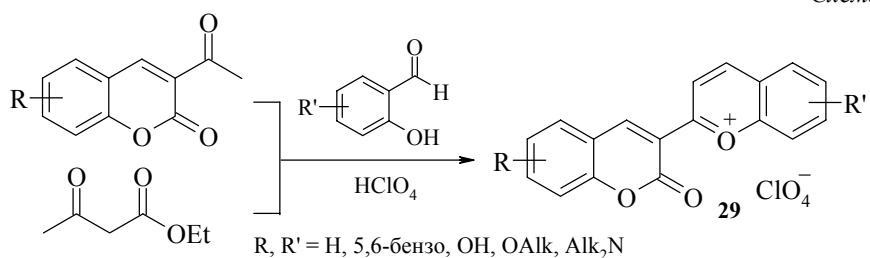
Схема 10



3-(4,7-Дигидроксикумарин-3-ил)-1-(2,4-динитрофенил)-5-метилпиразол **26** и 3-(4,7-дигидроксикумарин-3-ил)-5-метилизоксазол **27** получают при кипячении эквимолярной смеси реагентов в этаноле, а бензодиазепин **28** – при нагревании в уксусной кислоте.

Конденсация замещенных 3-ацетилкумаринов с различными *o*-гидроксибензальдегидами в присутствии  $\text{HClO}_4$  при кратковременном нагревании в уксусной кислоте (соотношение реагентов 1 : 1) приводит к образованию перхлоратов 2-(кумарин-3-ил)бензопирилия **29** [38]. К тем же продуктам приводит и взаимодействие упомянутых альдегидов с ацетоуксусным эфиrom в соотношении 2 : 1 (схема 11).

Схема 11



При обработке семикарбазона 3-ацетилкумарина тионилхлоридом получается 4-(кумарин-3-ил)-1,2,3-тиадиазол [39]. Конденсация 3-цианатоацетилкумарина с гидрохлоридом анилина приводила к 2-имино-4-(кумарин-3-ил)-3-фенилдигидропиразолам [40].

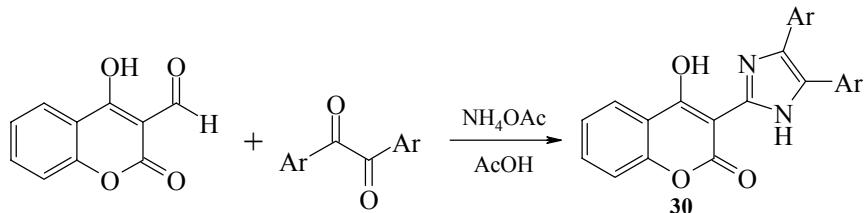
Кумариновые аналоги халкона (продукты конденсации 3-ацетилкумарина с ароматическими альдегидами) реагируют с бромидами 1-(ароилметил)пиридиния в уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония с образованием 2-(кумарин-3-ил)пиридинов [41].

3-(Карбэтоксиацетил)кумарины с различными заместителями в бензольном кольце под действием малонодинитрила и порошкообразной серы превращаются по реакции Гевальда в замещенные 3-(2-тиенил)кумарины [42].

3-Ацетил- и 3-формилкумарин в присутствии катионита КУ-2 конденсируются с гликолями  $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{R}$  ( $\text{R} = \text{H}, \text{Me}$ ) в 3-(4-R-1,3-диоксолан-2-ил)кумарины [43].

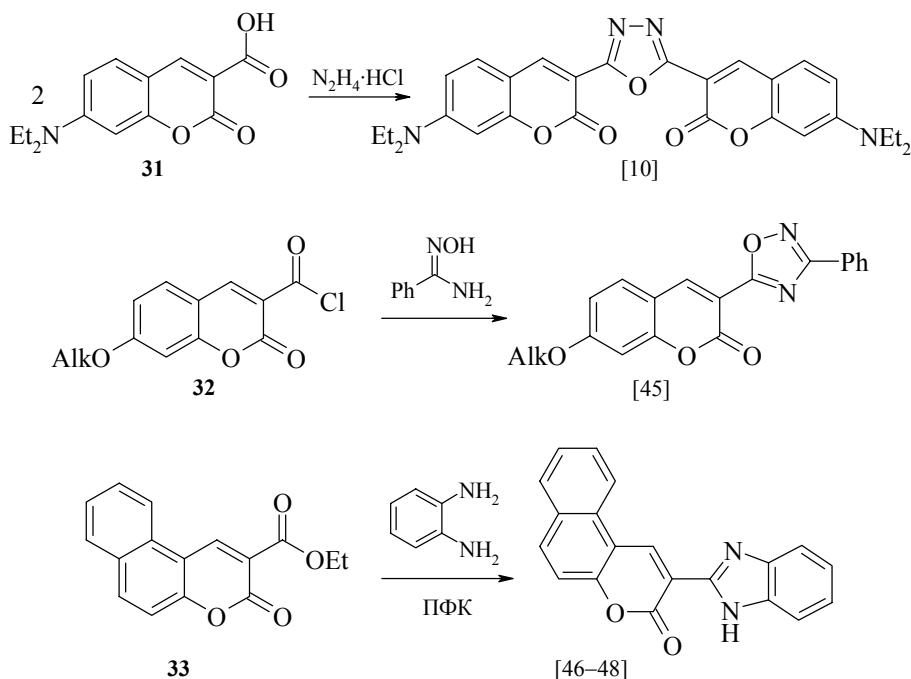
4-Гидрокси-3-формилкумарин при нагревании с  $\alpha$ -дикарбонильными соединениями в уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония образует замещенный 2-(кумарин-3-ил)имидазол **30** [44] (схема 12).

Схема 12



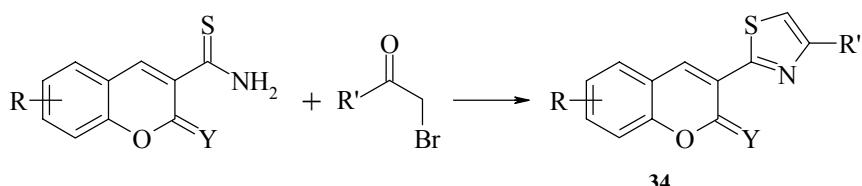
Важными синтонами для построения гетероциклического заместителя в положении 3 системы кумарина являются 3-карбоксикумарин **31** [10], хлорангидрид **32** [45], а также сложный эфир **33** – производное бензо[*f*]кумарина [46–48] (схема 13).

*Схема 13*



3-Тиокарбамоилкумарин использовался для синтеза 4-R-2-(кумарин-3-ил)тиазолов **34** [4–6] (схема 14).

*Схема 14*



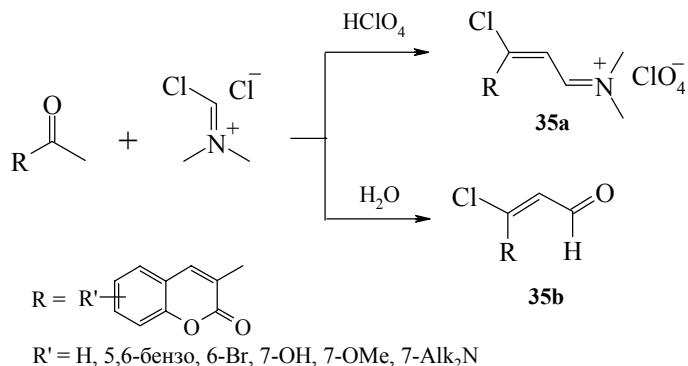
R = H, 7-OH, Alk, OAlk, 7-Et<sub>2</sub>N, 5,6-бензо;  
R' = H, Alk, Ph, Bn, PhS, 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>;  
Y = O, NH

Реакцию проводят в этаноле или изопропиловом спирте при нагревании. Этот способ более пригоден для получения кумаринов, чем иминокумаринов, так как в последнем случае происходит частичный гидролиз иминогруппы выделяющимся HBr.

Ряд 3-гетарилкумаринов – хиноксалиновые, тиазольные, пиразольные и индольные производные – синтезируют из 3-ацетонилкумарина [49].

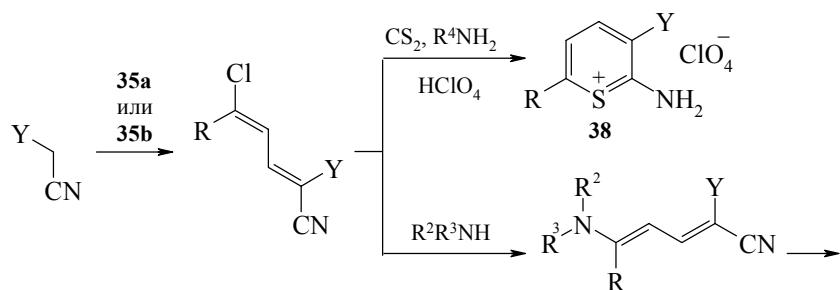
Широкие возможности для конструирования 3-гетарилкумаринов предоставляют перхлораты 3-(кумарин-3-ил)-3-хлорпропен-2-иминия **35a** и 3-(кумарин-3-ил)-3-хлоракролеины **35b** (первый получали, выдерживая несколько часов 3-ацетилкумарин в эквимолярной смеси ДМФА и  $\text{POCl}_3$  с последующим добавлением конц.  $\text{HClO}_4$ ; второй – аналогично, но вместо  $\text{HClO}_4$  добавляли воду [50]) (схема 15).

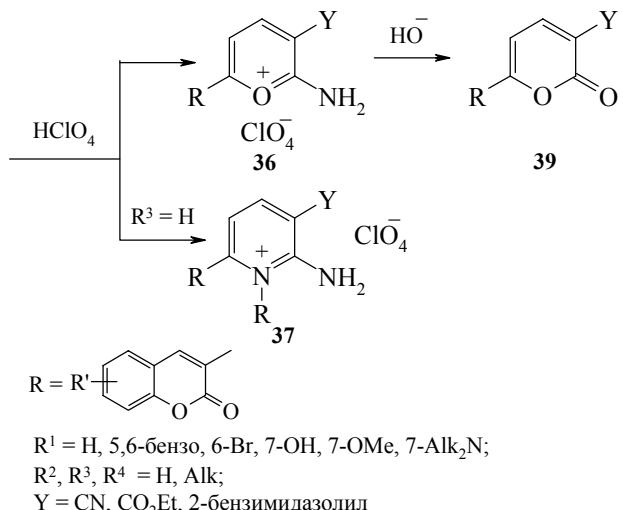
Схема 15



Соединения **35a** и **35b** легко конденсируются с замещенными ацетонитрилами, а полученные 5-(кумарин-3-ил)-5-хлорпентадиенонитрилы при замещении хлора на остаток амина или  $\text{R}^4\text{NHCS}_2^-$  и действии  $\text{HClO}_4$  претерпевали циклизацию с образованием кумарин-3-илзамещенных пирилиевых **36**, пиридиниевых **37**, тиопирилиевых **38** и  $\alpha$ -пирановых систем **39** [50] (схема 16).

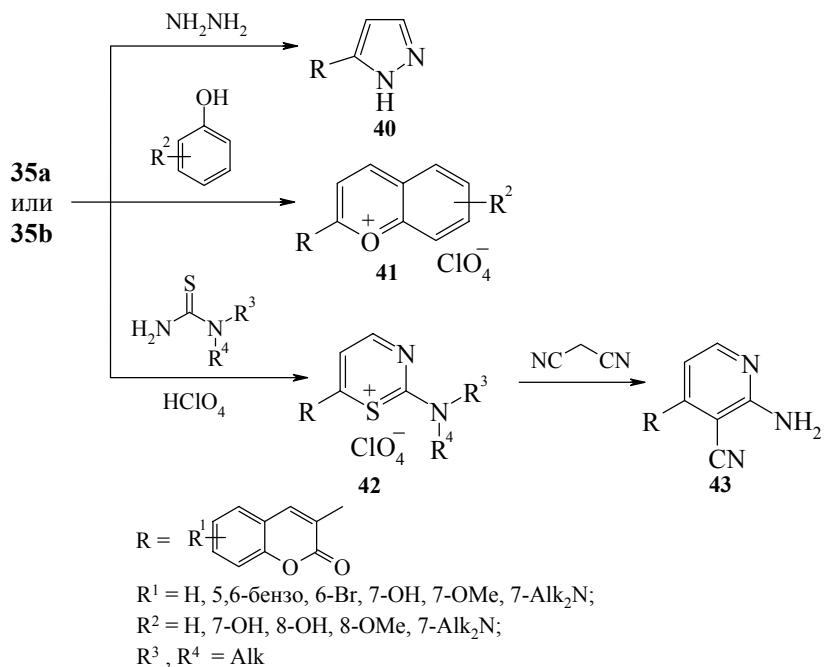
Схема 16





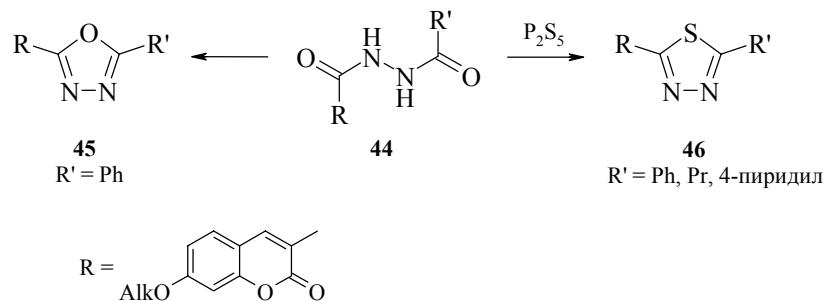
При обработке соединений **35a** или **35b** гидразином в уксусной кислоте образуется 5-(кумарин-3-ил)пиразол **40** [50, 51], реакция с фенолами в уксусной кислоте приводит к бензопирилиевой соли **41** [38], а взаимодействие с алкилзамещенной тиомочевиной в присутствии  $\text{HClO}_4$  – к перхлорату тиазиния **42**, который под действием малонодинитрила рециклируется с образованием пиридина **43** [50] (схема 17).

Схема 17



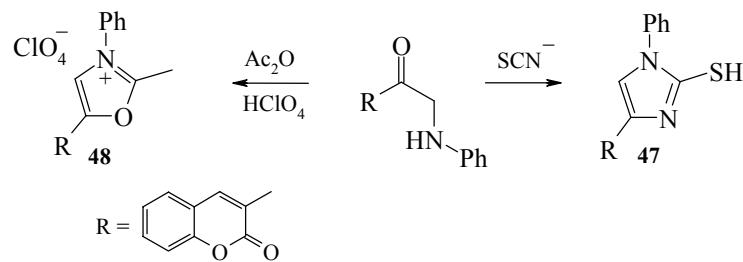
В результате циклизации диацилгидразина **44** получается замещенный кумаринилоксдиазол **45** [45], взаимодействие гидразинов **44** с  $P_2S_5$  приводит к кумаринилтиадиазолам **46** [11] (схема 18).

*Схема 18*



3-(Анилиноацетил)кумарин, полученный реакцией 3-(бромацетил)кумарина с анилином, замыкается под действием тиоцианат-аниона в 1-фенил-2-меркапто-4-(кумарин-3-ил)имида **47**, а реакция с избытком уксусного ангидрида при добавлении  $HClO_4$  приводит к перхлорату 2-метил-3-фенил-5-(кумарин-3-ил)оксазолия **48** [22] (схема 19).

*Схема 19*

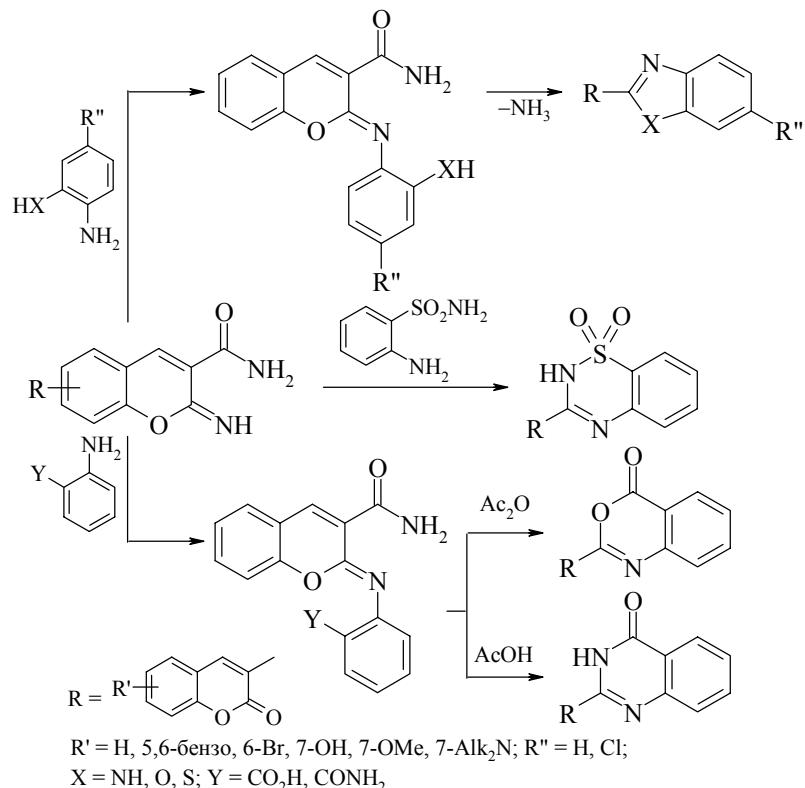


Циклизация происходит и при действии  $NaN_3$  на 3-циннамоил-4-гидроксикумарин, который превращается в 3-фенил-5-(4-гидроксикумарин-3-ил)изоксазол [52].

3-( $\alpha$ -Тиоцианатоацетамидо)кумарин конденсируется с бензальдегидом в жестких условиях (нагревание в  $Ac_2O$ , 3 ч) с одновременной циклизацией и образованием 2-бензилиден-2-имино-3-(кумарин-3-ил)-тиазолидинона [53].

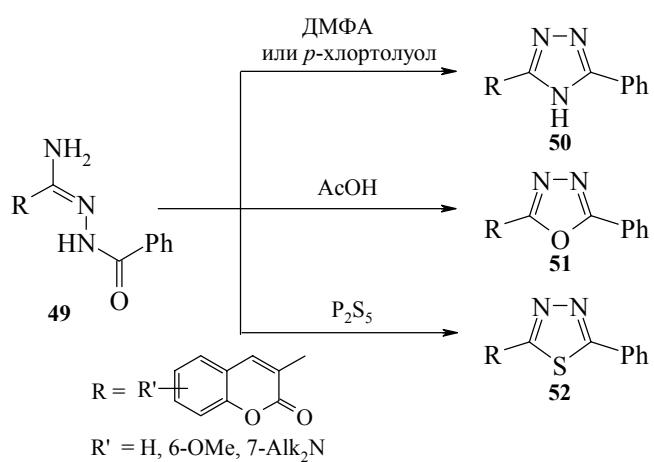
При взаимодействии 2-иминокумарин-3-карбоксамидов и первичных аминов образуются 2-N-замещенные иминокумарины [54], но в ряде случаев реакция не останавливается на этой стадии, и происходит рециклизация 2-N-R-иминокумаринов в 3-гетарилкумарины [12, 15, 16, 55] (схема 20).

Схема 20



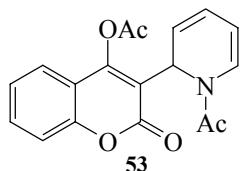
N(1)-Бензоиламидразоны кумарин-3-карбоновых кислот **49** (получены реакцией 2-иминокумарин-3-карбоксамида с гидрохлоридом бензогидразида при кипячении в бутаноле вследствие рециклизации) циклизуются в кумаринилзамещенные триазолы **50**, оксадиазолы **51** и тиадиазолы **52** [9] (схема 21).

Схема 21



В последующих работах было показано, что раскрытие цикла 2-иминокумарин-3-карбоксамидов при нагревании их с гидразидами карбоновых кислот в уксусной кислоте не происходит, а образуются продукты замещения – 2-N-ароилгидразоно)кумарин-3-карбоксамиды. Последние легко превращаются в 2-(кумарин-3-ил)-1,3,4-оксадиазолы путем нагревания в высококипящем растворителе или в расплаве [56].

Среди других способов получения 3-гетарилкумаринов можно упомянуть фотохимическую реакцию замещения атома иода в 7-диэтиламино-3-иод-4-метилкумарине на остаток гетероцикла – метод интересный, но дающий низкие выходы. Так были получены 2-(кумарин-3-ил)-1-метилпиррол, 3-(2-фурил)-, 3-(2-тиенил)-, 3-(2-селенинил)кумарины, 2-, 3- и 4-(кумарин-3-ил)пиридины, 3-(кумарин-3-ил)-индол, 2-(кумарин-3-ил)имидацол и -бензимидацол [57]. При попытке ацилирования 4-гидроксикумарина избытком уксусного ангидрида в пиридине наблюдалось присоединение кумарина к гетероциклу с образованием N-ацетил-2-(4-ацетоксикумарин-3-ил)-1,2-дигидро-2-пиридина **53** [58].

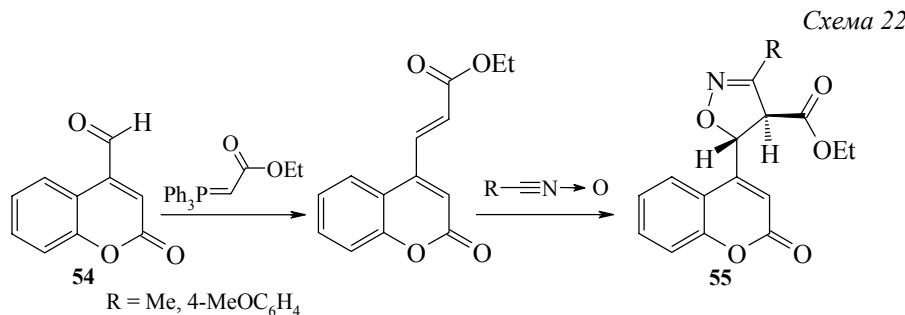


При окислении умбелиферона  $\text{FeCl}_3$  образуется 3,3'-бикумарин [59]. Проведено гомолитическое гетарилирование кумаринов по положению 3 (2-тиазолильный, 2-бензотиазолильный и 3-пиридильный радикалы генерировали термическим разложением соответствующих 1,3-дигетарилтриазенов) [60]. 3-Гетарилкумарины получены также электрохимическим методом [61].

#### **Методы синтеза 4-гетарилкумаринов и кумаринов с гетероциклическими заместителями в бензольном кольце**

Все рассмотренные выше данные касались синтеза только 3-гетарилкумаринов. И действительно, работ, посвященных синтезу кумаринов, содержащих гетероцикл в другом положении, значительно меньше.

Синтез некоторых 4-гетарилзамещенных кумаринов был осуществлен, исходя из 4-формилкумарина **54** [62] (схема 22).



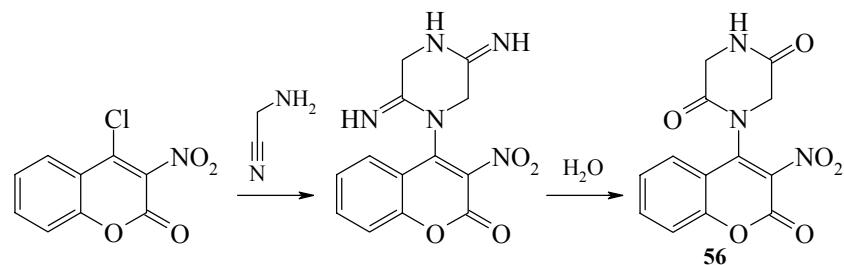
(E)-3-(Кумарин-4-ил)пропеноат, полученный обработкой в кипящем бензоле альдегида **54** трифенил(этоксикарбонилметилен)fosфораном, реагировал с ацето-нитрилоксидом с образованием 5-(кумарин-4-ил)-3-метил-4,5-дигидроизоксазол-4-карбоксилата **55** ( $R = Me$ ) и незначительного количества изомерного 4-(кумарин-4-ил)-3-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилата, в то время как реакция с 4-метоксибензонитрилоксидом в хлороформе приводила исключительно к региоизомеру **55** ( $R = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ).

Обработка 4-(фенилимино)метилкумарины ацетонитрил- и 4-метоксибензонитрилоксидом в аналогичных условиях давала соответствующие 5-(кумарин-4-ил)-3-R-4-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазолы ( $R = CH_3, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ). С низким выходом (20%) из оксима, продукта реакции 4-формилкумарины с гидрохлоридом *o*-метилгидроксиламина, при действии 4-метоксибензонитрилоксида были получены 5-(кумарин-4-ил)-3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазолы [62].

Реакции 1,3-циклоприсоединения кумарин-4-карбонитрилоксида с различными диполярофилами, а также взаимодействие с *o*-аминофенолом и *o*-фенилендиамином приводили к образованию (кумарин-4-ил)замещенных дигидроизоксазолов и 1,2,4-оксадиазолов, а взаимодействие с *o*-аминофенолом и *o*-фенилендиамином – к соответствующим производным бензоксазола и бензимидазола [63].

N-(3-Нитрокумарин-4-ил)-2,5-диоксопиперазин **56** образуется при действии на 3-нитро-4-хлоркумарин жесткого нуклеофила – аминоацетонитрила [64] (схема 23).

Схема 23



4-(Бензо[*b*]фуран-2-ил)кумарины с различными заместителями получены взаимодействием 4-бромометилкумарины с *o*-гидроксиацетофенонами или метил-алицилатами [65].

Кумарины, содержащие гетероциклический заместитель в бензольном кольце, получают либо конденсацией по Кневенагелю гетарилзамещенных бензальдегидов с метиленактивными компонентами, как, например, различные 1-(кумарин-7-ил)-пиразолы [66]; либо построением гетероцикла как заместителя в уже имеющейся кумариновой системе. Так, при действии  $\alpha$ -оксоальдоксимов  $R\text{-CO-CH=NOH}$  на 4-(7-гидразинокумарин-3-ил)-1,2,3-триазолы и обработке полученных оксими-гидразонов  $\text{Ac}_2\text{O}$  в ДМФА с добавлением ацетата калия получены замещенные в триазольных кольцах 3,7-бис(1,2,3-триазол-4-ил)кумарины [67]. 3-(1,2,4-Триазол-1-ил)-7-(1,2,3-триазол-2-ил)кумарины были синтезированы из 1-(кумарин-3-ил)-1,2,4-триазолов по следующей схеме: диазотирование, восстановление  $\text{SnCl}_2$ , взаимодействие полученного гидразина с  $\alpha$ -оксиминокетоном [7].

## Литература

1. Wolfbeis O.S., Marhold H., *Chem. Ber.* **1985** *118* 3664.
2. Wolfbeis O.S., Koller E., Hochmuth P., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985** *58* (2) 731.
3. Mohareb R.M., Ibrahim N.S., *J. Prakt. Chem.* **1989** *331* (3) 387.
4. Белоконь Я.В., Коваленко С.Н., Силин А.В., Никитченко В.М., *ХГС* **1997** (10) 1417.
5. Vamvakaris C., Patsch M., Mach W., Ger. Offen 2 807 761; *Chem. Abstr.* **1980** *92* 41931x.
6. Сілін О.В., *Авторефер. дис. канд. хім. наук*, Харків, 1998.
7. Dorlars A., Schellhammer C.W., Wirth W.D., US Patent 4 005 098; *Chem. Abstr.* **1977** *86* 122955m.
8. Kazmierkiewicz W., *Liebigs Ann. Chem.* **1987** (6) 541.
9. Коваленко С.Н., Зубков В.А., Черных В.П. и др., *ХГС* **1996** (2) 186.
10. Schwander H., Ger. Offen 2 319 230; *Chem. Abstr.* **1974** *80* 134931q.
11. Patsch M., Vamvakaris C., Ger. Offen 2 529 434; *Chem. Abstr.* **1977** *86* 122953j.
12. Коваленко С.Н., Васильев Ш.В., Сорокина И.В. и др., *ХГС* **1998** (12) 1664.
13. Карасев А.А., Лукацкая Л.Л., Рубцов М.И. и др., *ЖОХ* **1995** *65* (9) 1547.
14. Карасев А.А., Лукацкая Л.Л., Рубцов М.И. и др., *Вестн. Харьков. Нац. Унив.* **1999** *454*, Химия 4 (27) 146.
15. Коваленко С.Н., Былов И.Е., Белоконь Я.В., Черных В.П., *ХГС* **2000** (9) 1175.
16. Коваленко С.Н., Черных В.П., Шкалат А.Е. и др., *ХГС* **1998** (7) 916.
17. Хиля О.В., Фрасинюк М.С., Туров А.В., Хиля В.П., *ХГС* **2001** (8) 1120.
18. Srinivas K., Krishna K.L., *Indian J. Chem., Sect. B* **1998** *37* 963.
19. Czerney P., Hartman H., *J. Prakt. Chem.* **1981** *324* (1) 21.
20. Хиля В.П., Ковалев С.В., Мирошниченко Н.С., Туров А.В., *Хим. прир. соед.* **1998** (1) 45.
21. Сабо В., Гришко Л.Г., Борбей С., Хиля В.П., *ХГС* **1975** (2) 174.
22. Czerney P., Hartman H., *J. Prakt. Chem.* **1983** *325* (4) 551.
23. Черных В.П., Гриценко И.С., Гридасов В.И. и др., *Фарм. журн.* **1991** (4) 48.
24. Силин А.В., Горобец Н.Ю., Исмаил О.М.С., Никитченко В.М., *ВХНУ* **1997** *395*, Химия 2 (25) 264.
25. Bilokin Y.V., Gella I.M., *Heterocycl. Commun.* **1998** *4* (4) 339.
26. Srimanth K., Rao V.R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1999** *38* (4) 473.
27. Lacan M., Cacic M., Vekic L., Kokic C., *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1980** *45* (7–8) 267.
28. Журавель И.А., Коваленко С.М., Порохняк А.О. и др., *Тез. докл. респ. науч. конф.*, Харьков, 1991, с. 127.
29. Ebrahim A.E.F., *Al-Azhar Bull. Sci.* **1996** *7* (2) 1173.
30. Djudjuc R., Trkovnik M., Kitan D., *Org. Prep. Proced. Int.* **1985** *17* (3) 206.
31. Kulkarni M.V., Patil V.D., Biradar V.N., Nanjappa S., *Arch. Pharm.* **1981** *314* (5) 435.
32. Cisowski W., *Herba Polonia* **1983** *29* (3–4) 301.
33. Rao V.R., Rao M.S., Rao T.V.P., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1986** *64* (10) 2214.
34. Rao L., Mukerjea A.K., *Indian J. Chem., Sect. B* **1994** *37* (2) 166.
35. Vardhan V.A., Rao V.R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1997** *36* (12) 1085.
36. Vardhan V.A., Kumar V.R., Rao V.R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1999** *38* (1) 18.

37. Lacan M., Cacic M., Cizmar V., Babic M., *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1981** 46 (10) 531.
38. Czerney P., Hartman H., *J. Prakt. Chem.* **1983** 325 (3) 505.
39. Kumar V.R., Rao V.R., *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1997** 130 185.
40. Yagodinets P.I., *Russ. J. Gen. Chem.* **1998** 68 (8) 1249.
41. Brahmbhatt D.I., Raolji G.B., Pandya S.U., Pandya U.R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1999** 38 (2) 212.
42. Sabnis R.W., Rangnekar D.W., Sonawane N.D., *J. Heterocycl. Chem.* **1999** 36 (2) 333.
43. Гезалян Дж.И., Галстян Ш.П., Аветисян А.А., Гезалян Р.И., *Арм. хим. журн.* **1994** 47 (1) 102.
44. Bobarevic B., Trkovnik M., *Monatsh. Chem.* **1972** 103 (4) 1064.
45. Davidson H., Johnson K.T., Leggeter B.E., Moore A.J., Ger. Offen 2 344 834; *Chem. Abstr.* **1974** 81 38958d.
46. Abdou S., Fahmy S.M., Khader M.M., Elnagdi M.H., *Monatsh. Chem.* **1982** 113 985.
47. Brown H.D., US Patent 3 338 784; *Chem. Abstr.* **1968** 68 78284u.
48. Sarpeshkar A.M., Rajagopal S., *Indian J. Chem., Sect. B* **1975** 13 1368.
49. Westphai G., *Tetrahedron* **1969** 25 5199.
50. Czerney P., Hartman H., *J. Prakt. Chem.* **1982** 324 (2) 255.
51. El-Deen I.M., *Chin. J. Chem.* **1999** 17 (4) 391.
52. Krstic L., Solujic S., Sukdolak S., et al., *J. Serb. Chem. Soc.* **1998** 63 (11) 841.
53. Abd El-Gawad I.I., Harhash A.H., Khalil A.M., Tawfik N.I., *The Indian Textile Journal* **1981** 91 (August) 105.
54. Зубков В.А., Коваленко С.Н., Черных В.П., Ивков С.М., *XTC* **1994** (6) 760.
55. Сорокина I.B., *Автorefер. дис. канд. хім. наук*, Харків, 1997.
56. Коваленко С.Н., Сытник К.М., Никитченко В.М. и др., *XTC* **1999** (2) 190.
57. Гордеева Н.А., Кирпиченок М.А., Паталаха Н.С., Грандберг И.И., *XTC* **1990** (12) 1600.
58. Ahluwalia V.K., Kumar D., Mehta S., *Heterocycles* **1979** 12 (2) 259.
59. Reisch J., Zappel J., *J. Heterocycl. Chem.* **1992** 29 1035.
60. Vernin G., Coen S., Metzger J., Parkanyi C., *J. Heterocycl. Chem.* **1979** 16 97.
61. Tabakovic I., Trkovnik M., Batusik K., Tabakovic K., *Synthesis* **1979** 590.
62. Nicolaides D.N., Fylaktakidou K.C., Litinas K.E., Hadjipavlou-Litina D.J., *J. Heterocycl. Chem.* **1996** 33 967.
63. Nicolaides D.N., Fylaktakidou K.C., Litinas K.E., et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1998** 35 619.
64. Tabakovic K., Tabakovic I., Trkovnik M., Trinajstic N., *Liebigs Ann. Chem.* **1983** (11) 1901.
65. Khan I.A., Kulkarni M.V., *Indian J. Chem., Sect. B* **1999** 38 491.
66. Ohkubo J., Tsujimoto M., Tsukahara R., Jpn. Patent 73 17 626; *Chem. Abstr.* **1974** 80 134943v.
67. Hans S., Ger. Offen 2 355 116; *Chem. Abstr.* **1974** 81 171366a.

# Синтез и биологическая активность замещенных 2-амино-4Н-пиранов

Шестопалов А.М., Емельянова Ю.М.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН  
119991, Москва, Ленинский пр., 47

В настоящем литературном обзоре обобщены методы синтеза 2-амино-4Н-пиранов и рассмотрены вопросы их практического использования. Частично этот материал освещен в более ранних обзорах и монографиях [1–6], однако, до настоящего времени полный обзор по этой теме отсутствует.

## 1. Синтез неаннелированных 2-амино-4Н-пиранов

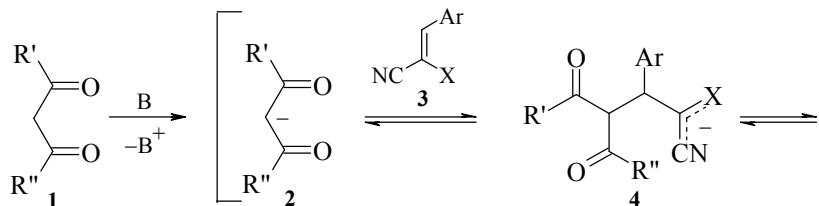
Для получения 4Н-пирановых циклов, не аннелированных с другимициклами, но содержащих различные заместители, использованы реакции непредельных нитрилов с ациклическими 1,3-дикарбонильными соединениями, реакции метиленактивных нитрилов с непредельными 1,3-дикарбонильными соединениями и некоторые другие превращения.

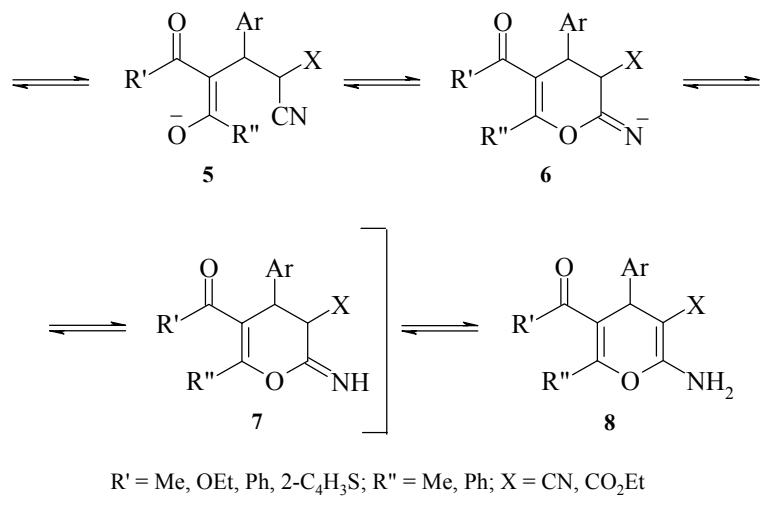
### 1.1 Взаимодействие непредельных нитрилов с ациклическими 1,3-дикарбонильными соединениями

Взаимодействие непредельных нитрилов (НН) с 1,3-дикарбонильными соединениями (ДКС) изучено относительно хорошо [7–18]. В качестве НН были использованы арилметиленмалононитрилы, эфиры арилиденциануксусной кислоты, тетрацианоэтилен (ТЦЭ) и диэтиловый эфир 2,3-дицианфумаровой кислоты. Из 1,3-ДКС в реакцию вводили ацетилацетон, дibenзоилметан, эфиры ацетоуксусной, бензоилуксусной, щавелевоуксусной кислот, 3-(2-теноил)-1,1,1-трифторацетон и другие. Как правило, эти реакции проводят в спиртах при непродолжительном нагревании. В качестве катализаторов используют органические основания, такие как триэтиламин, морфолин, пиперидин, реже – NaOEt. Очень удобна трехкомпонентная конденсация ароматических альдегидов, ДКС и малононитрила (МН) [19].

По-видимому, под действием основания из 1,3-ДКС **1** образуется карбанион **2**. Далее протекает реакция Михаэля с участием НН **3**, результатом которой являются аддукты **4**, **5**. Последующие внутримолекулярная циклизация аддукта **5** в интермедиаты **6**, **7** и таутомерный сдвиг приводят к замещенным 4Н-пиранам **8** (схема 1).

Схема 1



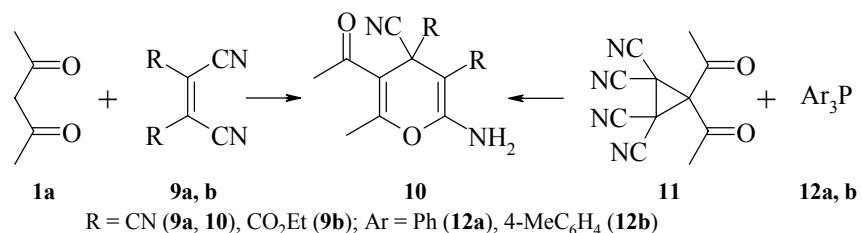


Аномально протекают реакции НН с 1,1,1-трифтор-3-(2-теноил)ацетоном в этаноле [18, 20]. Образующийся в этом случае аддукт Михаэля претерпевает кислотное расщепление по Кляйзену с образованием 1,1-дициано-4-оксо-4-(2'-тиенил)-2-фенилбутана, при этом всегда образуется и побочный продукт – 6-(2'-тиенил)-4-трифторметил-3-цианопиридин-2(1*H*), строение которого подтверждено встроенным синтезом из теноилацетона и МН.

Взаимодействие ТЦЭ **9a** с ацетилацетоном без катализатора протекает неоднозначно (схема 2). Так, в этаноле образуется только аддукт Михаэля, тогда как в ацетонитриле – только 2-амино-4*H*-пиран **10**. Если выделенный из этанола аддукт Михаэля оставить на 48 часов в ацетонитриле, то он циклизуется в 4*H*-пиран **10**. Такой же пиран получен при взаимодействии 3,3-диацетилциклооптан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **11** с триарилфосфинами **12a, b** [21].

Диэтиловый эфир 2,3-дицианфумаровой кислоты **9b** с ацетилацетоном легко образует аддукт Михаэля, который не циклизуется в пиран **10**. Аналогично в ацетонитриле получены замещенные пираны из ТЦЭ и бензоилацетона, дibenzoилметана, бензоилуксусных и *n*-нитробензоилуксусных эфиров [15, 22].

Схема 2



При взаимодействии 5-бром- или 5-иодфурфурилиденмалононитрила с щавелевоуксусным эфиром остаток амина (диэтиламина, пиперидина, морфолина или

др.), применяемого в качестве катализатора, замещает атом галогена с образованием N,N-дизамещенных 5-амино-2-(2',2'-дициановинил)фuranов, так как скорость реакции нуклеофильного замещения в фурановом цикле выше скорости реакции присоединения по Михаэлю [7].

Кватернизованные пиридин-3-илиденпроизводные МН и циануксусного эфира (ЦУЭ) [11] в отличие от арилметиленмалононитрилов кроме взаимодействия экзоциклической двойной связи с 1,3-ДКС по типу присоединение–циклизация могут вступать в реакцию гетарилирования. Они легко реагируют с ацетоуксусным эфиром и ацетилацетоном по механизму, описанному выше, с образованием соответствующих 2-амино-4H-пиранов.

3-Ацетил-4-гидрокси-1-метилкарбостирил, взаимодействуя с арилиденпроизводными малоновой и циануксусной кислот, образует пираны, содержащие объемный функциональный заместитель [23, 24]. Эти данные, однако, требуют дополнительных исследований, так как подобные реакции НН с циклогексаноном или ацетоном протекают согласно данным [25] и результатам исследований авторов с образованием производных гексагидрофталина или циклогексадиена соответственно, а не 4H-пиранов, как это представлено ранее [26].

Недавно описан электрохимический метод синтеза 2-аминопиранов из эквимолярной смеси альдегида, МН и ДКС, характеризующийся региоселективностью реакции, высоким выходом продукта и простым аппаратурным оформлением [27].

Предложен метод синтеза 2-амино-5-диэтилфосфинил-4H-пиранов на основе β-кетофосфонатов и НН [28].

Приведенные выше обобщения свидетельствуют о том, что 1,4-присоединение ДКС, образующих стабилизированные карбанионы, к непредельным акцепторам по Михаэлю – один из эффективных методов образования связи С–С. Региоселективность реакции зависит от *кето*-енольного равновесия в карбонильном фрагменте аддукта Михаэля и дальнейшей внутримолекулярной циклизации енолята в пиран. Подходящими функциональными группами в непредельном акцепторе оказались циано-, эфирные, азидо-, сульфоксидные и сульфоновые группы.

### *1.2 Взаимодействие нитрилов, содержащих активную метиленовую группу, и α,β-непредельных карбонильных соединений*

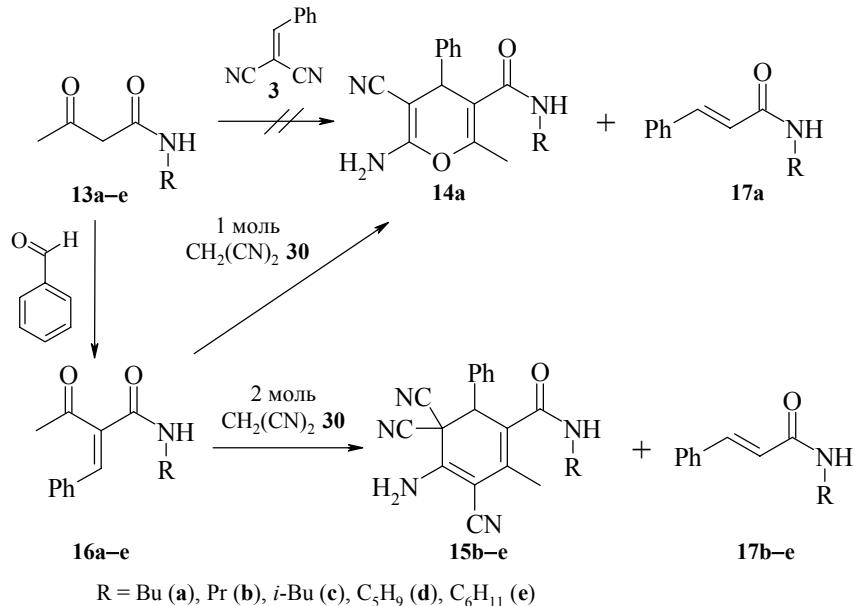
Вторым основным методом получения замещенных 2-амино-4H-пиранов является взаимодействие нитрилов, содержащих активную метиленовую группу, и α,β-непредельныхmono- или дикарбонильных соединений.

В работе [13] описана реакция Михаэля между МН и амидами α-ацетилкоричной кислоты **13a–e** (схема 3), в которых карбоксамидная группа используется на первой стадии как дополнительный активирующий заместитель. В зависимости от используемого количества МН могут быть получены 4H-пираны **14** или 1,3-циклогексадиены **15**.

Первые попытки присоединить по Михаэлю соединение **13a** к бензилиденмалононитрилу и получить пиран не удалось. Затем предварительно синтезированные конденсацией бензальдегида и ацетоацетамидов **13a–e** соединения **16a–e** вводили в реакцию с МН. Попытка присоединить МН по Михаэлю в стандартных

условиях к амиду  $\alpha$ -ацетилкоричной кислоты **16a** привела к сложной смеси 2-амино-4*H*-пирана **14a** (8%), амида коричной кислоты **17a**, исходного соединения **16a** и соединений, которые не удалось охарактеризовать.

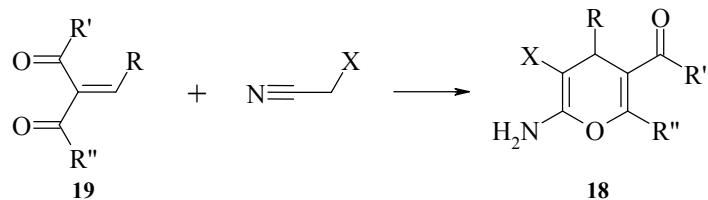
Схема 3



Чтобы довести реакцию до конца и повысить выход пирана **14a** к амидам  $\alpha$ -ацетилкоричной кислоты **16a–e** добавляли двойное количество МН в тех же условиях. В качестве продуктов были получены циклогексадиены **15b–e** (22–31%), амиды коричной кислоты **17b–e** (9–11%), упомянутые выше неохарактеризованные соединения и следы исходных веществ **16b–e**.

Образование 4*H*-пиранов облегчается при наличии в реагентах электронно-акцепторных заместителей, что показано (схема 4) в работах [14–16, 29–34] на примерах циклизаций в пираны **18** соединений **19** с МН или циануксусным эфиром (ЦУЭ).

Схема 4



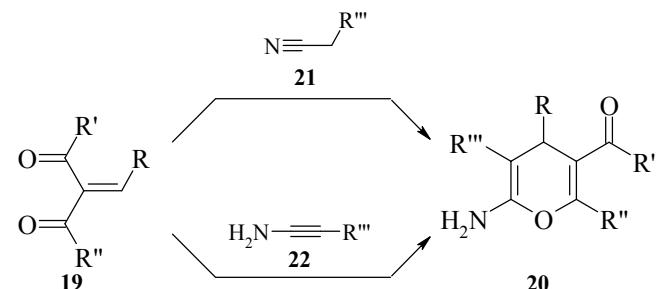
$\text{R} = \text{Alk}, \text{OAlk}, \text{Ar}, \text{Het}; \text{R}' = \text{COMe}, \text{CO}_2\text{Alk}, \text{CN}; \text{R}'' = \text{H}, \text{Cl}, \text{Alk}, \text{Ar}; \text{X} = \text{CO}_2\text{Et}, \text{CN}$

Об обратимости всех стадий этого процесса свидетельствует рециклизация 2-амино-5-циано-3-этоксикарбонил-4*H*-пирана при нагревании с МН в 2-амино-3,5-дициано-4*H*-пиран [35].

Следует отметить, что на ход реакции влияют стерические факторы и присоединение МН к непредельным кетонам может протекать по 1,4- или по 1,2-положениям [36], причем только в последнем случае следует ожидать образования 2-аминопиранов.

Реакциями ДКС **19** с нитрилами **21** или инаминами **22** получают пираны **20** [9] (схема 5).

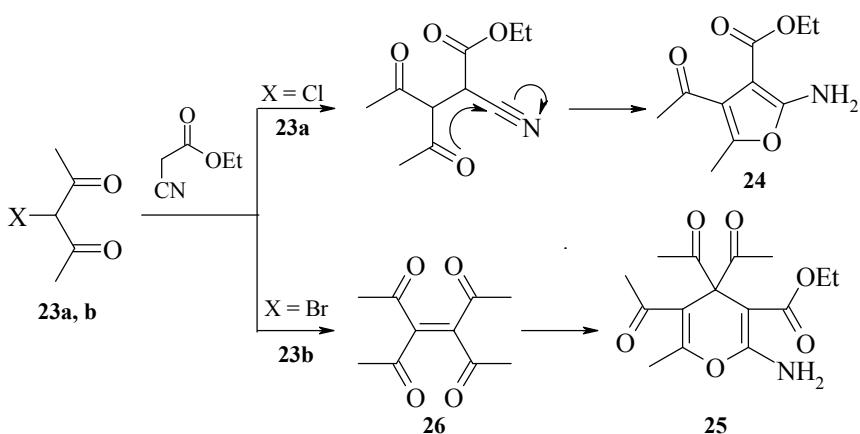
Схема 5



R = Alk, Ph, CO<sub>2</sub>Alk, CO<sub>2</sub>C<sub>n</sub>H<sub>(2n-2)</sub>; R' = Alk, OAlk, CO<sub>2</sub>Alk, CO<sub>2</sub>C<sub>n</sub>H<sub>(2n-2)</sub>, Hal, Ar, Py, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>SO, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN; R'' = Alk, OAlk, CO<sub>2</sub>Alk, CO<sub>2</sub>C<sub>n</sub>H<sub>(2n-2)</sub>, CO<sub>2</sub>C<sub>n</sub>H<sub>(2n-4)</sub>; R''' = H, Alk

Взаимодействие МН и ЦУЭ с 3-хлор- **23a** или 3-бром-2,4-пентандионами **23b** в щелочной среде проходит неоднозначно [37]. МН в обоих случаях дает 2-амино-4-ацетил-5-метил-3-цианофураны, в то время как с ЦУЭ 3-хлорпентандион образует 2-амино-4-ацетил-5-метил-3-этоксикарбонилфуран **24**, а 3-бромпентандион – 2-амино-4,4,5-триацетил-3-этоксикарбонил-6-метил-4*H*-пиран **25** (схема 6).

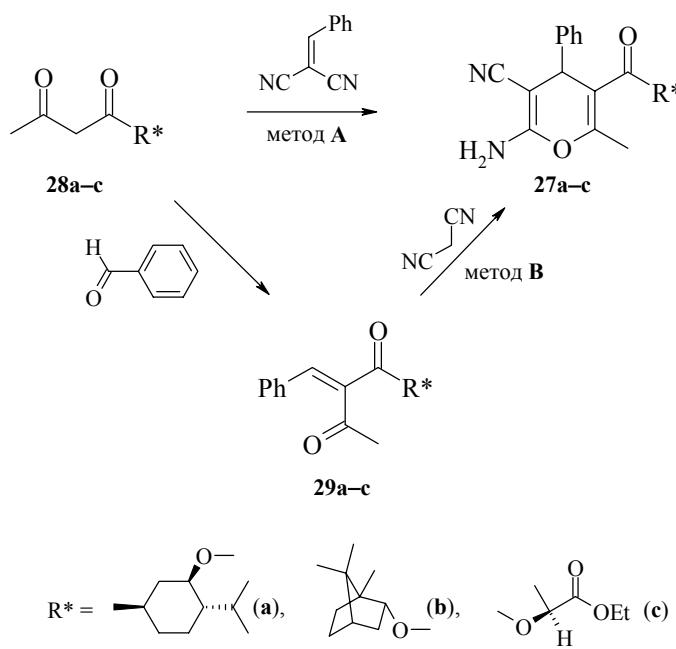
Схема 6



Наблюдаемые отличия авторы объясняют тем, что скорость образования промежуточного тетраацетилэтилена **26** в присутствии щелочей выше скорости алкилирования ЦУЭ.

Аналогичные методы синтеза оптически активных 2-амино-4*H*-пиранов **27** (схема 7) изучены в работе [38].

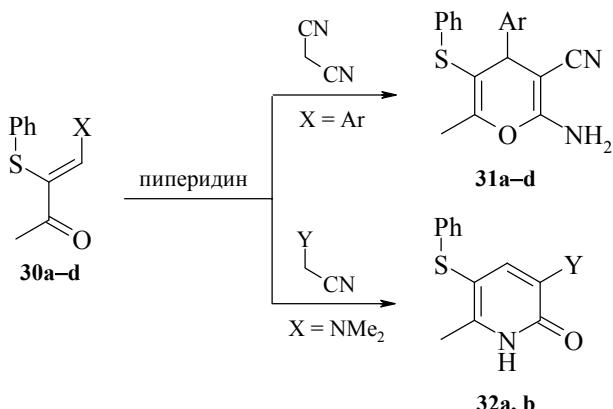
Схема 7



Ключевую реакцию Михаэля осуществляли по методу **A** взаимодействием хирамых  $\beta$ -кетоэфиров **28a–c** (донары Михаэля) с бензальмалононитрилом, а по методу **B** – МН и хирамально модифицированных солей  $\alpha$ -ацетилкоричной кислоты **29a–c** (акцепторы Михаэля). Целевые продукты **27a–c** были получены с хорошими выходами (метод **A** – 93, 94 и 93% соответственно; метод **B** – из соединений (*Z*)-**29a**, (*Z*)-**29b** и **29c**-(*Z/E*, 75 : 25) – 52, 59 и 85%, соответственно), правда, каждый оказался неразделимой смесью двух изомеров в соотношении 1 : 10.

При изучении методов синтеза 2-пириданов (схема 8) установлено [39, 40], что взаимодействие  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов **30a–d**, содержащих в  $\alpha$ -положении фенилтиогруппу, с МН приводит к 2-амино-4*H*-пиранам **31a–d**, в то время как реакции енаминона **30e** с МН, ЦУЭ или цианоацетамидом – к 2-пириданам **32**. Последние получаются и при взаимодействии **30d** с цианоацетамидом.

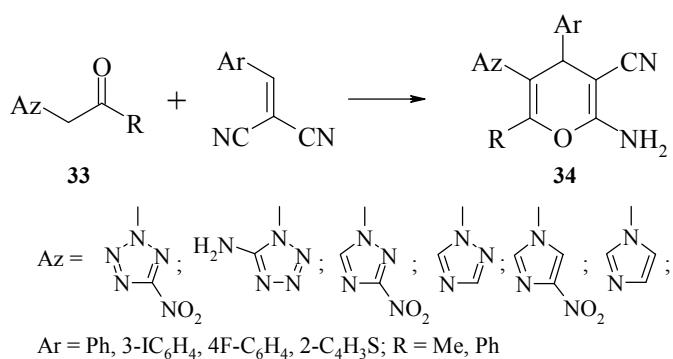
Схема 8



### 1.3 Иные методы синтеза замещенных 2-амино-4*H*-пиранов

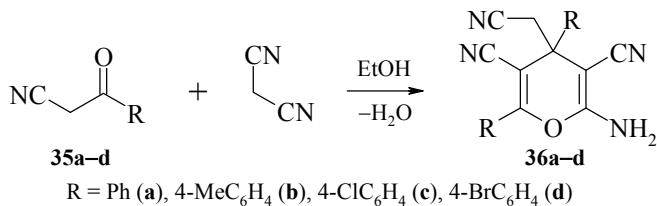
Менее распространенным методом синтеза 2-амино-4*H*-пиранов является взаимодействие монокарбонильных соединений с НН. Продуктами таких реакций могут быть различные карбо- и гетероциклы. Так, в результате реакции N-ацетонил- и N-фенацилазолов 33 с арилметиленмалононитрилами региоселективно образуются азолилзамещенные пираны 34 [41, 42] (схема 9), при этом характер заместителей в азольном цикле не оказывает заметного влияния на протекание реакции. Важно лишь отсутствие больших стерических затруднений.

Схема 9



Две молекулы ароматических  $\beta$ -кетонитрилов 35a-d термически взаимодействуют с молекулой МН (схема 10), образуя пираны (36a-d, 12–52%) [43].

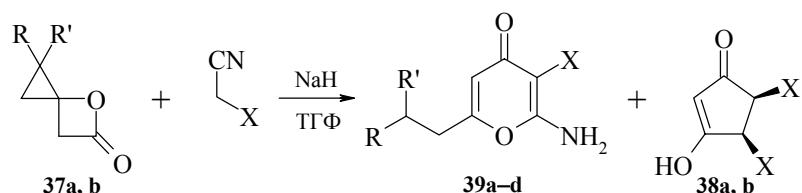
Схема 10



Позднее была обнаружена возможность синтеза 2-амино-4*H*-пиранов циклизацией пропиофенона с НН (**3**, Ar = 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O, Z = CN, COOEt) или с фурфуролом и МН [44].

Присоединение МН или ЦУЭ по карбонильной группе дикетенов (схема 11) [45] ведет к трансформации кольца 5-оксо-4-оксаспиро[2,3]гексанов **37a, b**, и образованию смесей циклопентенононов **38a, b** с 2-аминопиронами-4 **39a, b** в соотношениях **38a : 39a** = 3.3 : 1 и **38b : 39b** = 2 : 1 в случае 5-оксо-4-оксаспиро[2,3]гексана **37a**. При взаимодействии же 5-оксо-4-оксаспиро[2,3]гексана **37b** с МН и ЦУЭ в тех же условиях продуктами реакции были только 2-аминопироны-4 **39c, d** (58% и 64%, соответственно).

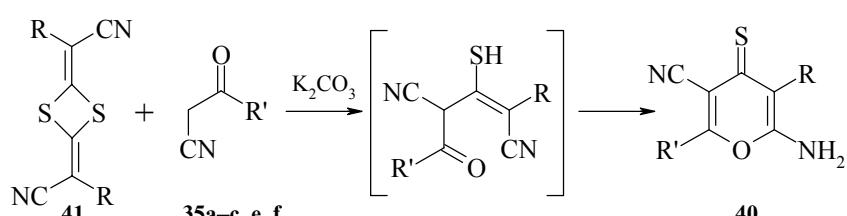
Схема 11



В аналогичных условиях ацилированием метиленактивных нитрилов (МН, ЦУЭ) дикетеном синтезированы 2-аминопироны-4 [46].

Сходные по строению 2-аминопираноны-4 **40a–c**, получены из 2,4-диилиден-1,3-дитиетанов **41** и бензоилацетонитрилов **35a–c, e, f** [47, 48] (схема 12).

Схема 12

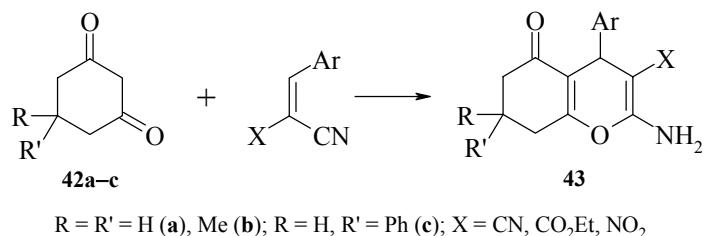


R = CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et, CONH<sub>2</sub>, POR"R"'; R' = Ph (**a**), MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), t-Bu (**e**), C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O (**f**); R" = R''' = OMe, OEt, OPr-i или R" = OEt, R''' = Ph

## 2. Синтез 2-амино-4*H*-бензо[*b*]пиранов

Производные 2-амино-4*H*-бензо[*b*]пиранов (хроменов) получают из НН и соответствующих 1,3-ДКС выдерживанием в ацетонитриле [15], или нагреванием в спирте с органическими основаниями [8, 10]. Так, при взаимодействии арилиденпроизводных МН, ЦУЭ [8] и цианонитроалканов [49] с циклическими 1,3-дикетонами **42a–c** сначала образуются аддукты Михаэля, циклизующиеся в соответствующие бензо[*b*]пираны **43** (схема 13).

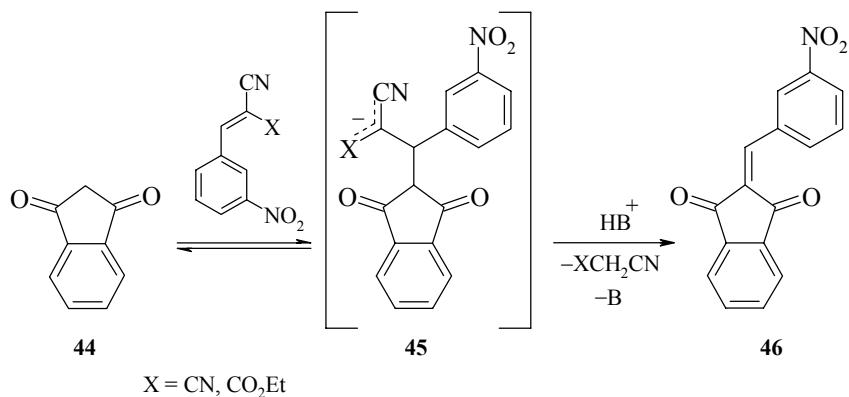
*Схема 13*



R = R' = H (**a**), Me (**b**); R = H, R' = Ph (**c**); X = CN, CO<sub>2</sub>Et, NO<sub>2</sub>

При взаимодействии 1,3-индандиона **44** с 3-нитробензилиденмалононитрилом происходит обмен метиленовыми компонентами, вероятно, обусловленный дестабилизацией аддукта Михаэля **45** сильным электроноакцепторным заместителем [50], и получается 2-(3-нитробензилиден)-1,3-индандион **46** (схема 14).

*Схема 14*

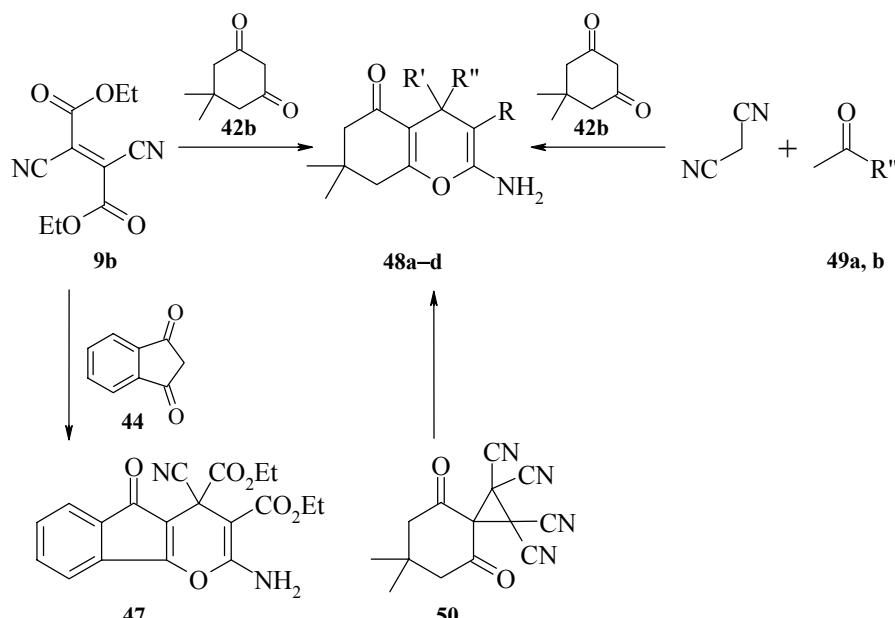


Из 1,3-индандиона с ТЦЭ был синтезирован 2-дицианометилениндандион-1,3, а с диэтиловым эфиром 2,3-дицианофумаровой кислоты **9b** в абсолютном этаноле – 2-амино-4*H*-пиран **47** [15] (схема 15). Из ТЦЭ и индандиона-1,3 так и не был получен пиран, а при проведении реакции с дицианофумаратом не удалось выделить аддукт Михаэля. Эти факты, на наш взгляд, подтверждают, что электронно-

акцепторные заместители дестабилизируют аддукт Михаэля, который может распадаться на несколько более стабильных соединений [50].

Эфир **9b** легко реагирует и с димедоном, при этом выделены и пиран **48a**, и аддукт Михаэля, который далее циклизуется в **48a** [15]. Аналогичные пираны **48b–d** получены трехкомпонентной конденсацией МН, димедона и ацетона **49a** или 1,1-диметоксиацетона **49b** [51] и реакцией 5,5-диметил-1,3-диоксоциклогексан-2-спироциклопропантетракарбонитрила **50** с гидроиодидами ароматических аминов [52] (схема 15).

*Схема 15*



R = CO<sub>2</sub>Et, CN; R' = CN, Me; R'' = Me (**49a**), CH(OMe)<sub>2</sub> (**49b**), CN, CO<sub>2</sub>Et

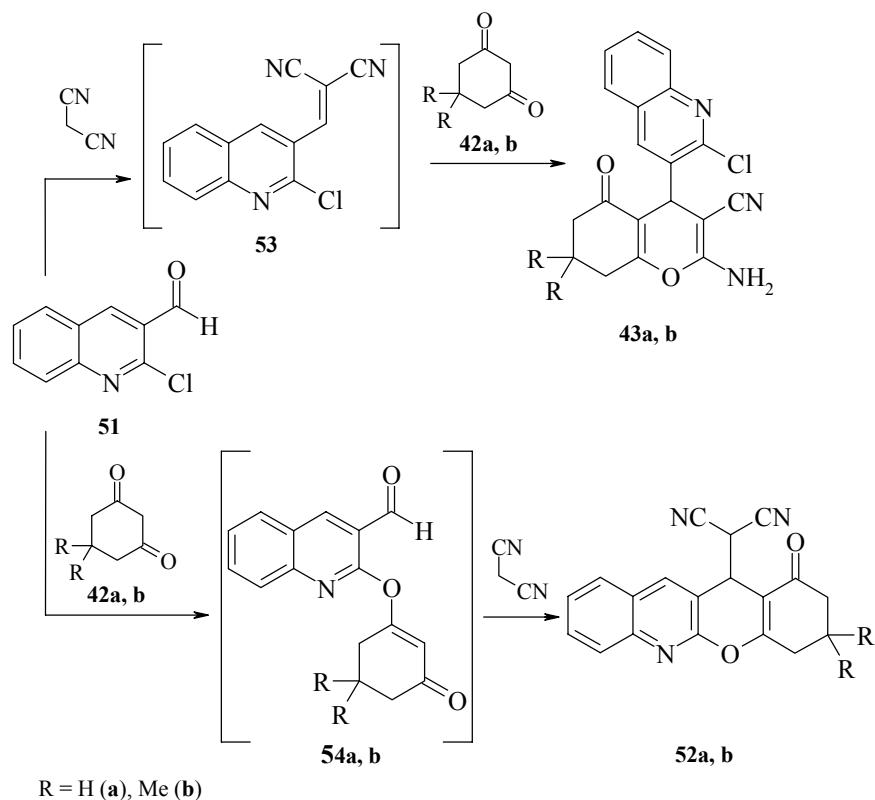
Легко получают бензопираны взаимодействием димедона и цианонитроалканов. Вероятно, из-за высокой степени поляризации двойной связи и нуклеофильности последних реакция протекает в спирте без катализатора и нагревания [49, 50].

Кроме того, конденсированные 4*H*-пираны получают трехкомпонентной конденсацией циклических 1,3-ДКС, МН или ЦУЭ и альдегидов, в том числе и ацетальдегида [53].

Региоселективность реакции 3-формил-2-хлорхинолина **51** с МН и циклическими ДКС (схема 16) зависит от очередности введения реагентов в реакцию. Так, последовательное взаимодействие соединения **51** с МН и затем с карбонильным соединением **42a, b** в присутствии триэтиламина приводит к образованию бензопиранов **43**. Изменение порядка добавления реагентов (сначала **42** и затем МН) дает в итоге 4*H*-бензопиранохинолины **52**. Такое различие, вероятно, связано с

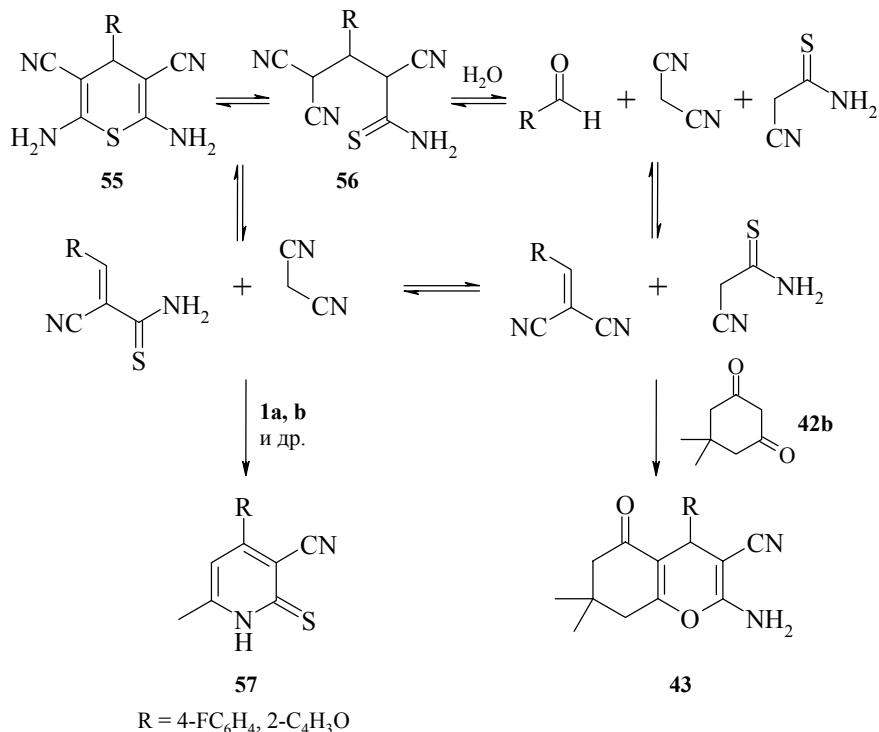
образованием разных интермедиатов **53** и **54** и последующими их реакциями с соединениями **42** и МН соответственно [54].

*Схема 16*



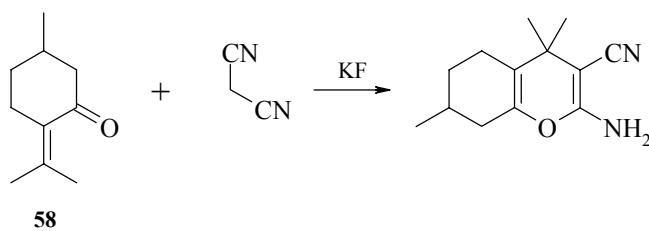
Другой способ получения хроменов заключается во взаимодействии 4*H*-тиопиранов **55** с димедоном [55]. Тиопираны **55** претерпевают в бензole раскрытие цикла до интермедиата **56**, который может гидролизоваться до исходных альдегидов и нитрилов. Последующее направление реакции определяют конкурирующее равновесие при образовании НН из смеси альдегида и нитрилов или из интермедиата **56** и скорость взаимодействия образовавшихся НН с кетонами **1**, **42**. Напротив, при взаимодействии 4*H*-тиопиранов с ацетилацетоном, ацетоуксусным эфиром, ацетоном, ацетофеноном, цикlopентаноном и циклогексаноном продуктами реакции являются пиридинтионы **57** (схема 17). Это различие объясняется равновесием, устанавливающимся между образующимися нитрилами, характерным для непредельных соединений родственных классов [50], и их избирательной реакционной способностью.

Схема 17



Реакция пулегона **58** с МН, катализируемая KF [36], протекает высокорегиоселективно с образованием 2-амино-4,4,7-триметил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4H-бензо[*b*]пирана (схема 18).

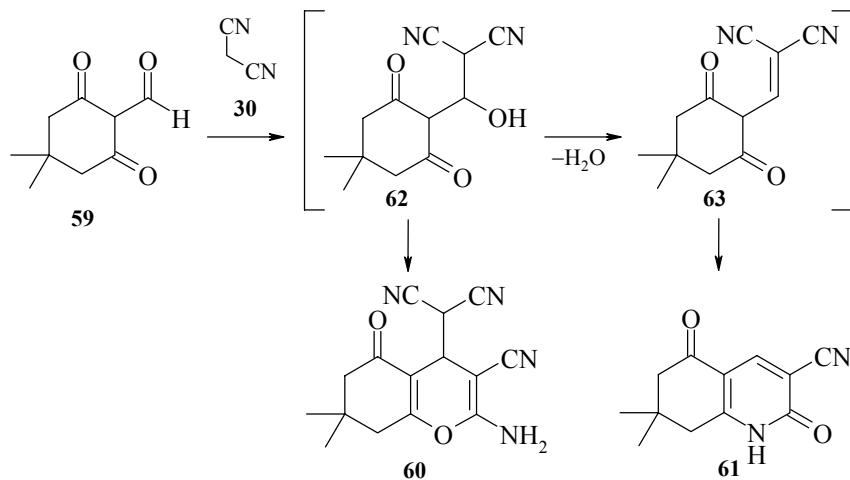
Схема 18



Конденсация 1,3-ДКС с нитрилами, содержащими активную метиленовую группу, не всегда ведет к образованию пиранов, так как ход процесса зависит от многих факторов. Например, реакция 2-формилдимедона **59** с МН (схема 19) приводит к смеси 2-аминопирана (**60**, 79%) и 2-(1*H*)пиридона (**61**, 20%) [56]. По-видимому, сначала соединение **59** присоединяет молекулу МН, давая аддукт **62**,

в котором вторая молекула МН формально замещает гидроксильную группу с последующей циклизацией в пиран **60**. При недостатке МН из аддукта **62** элиминированием воды образуется НН **63**, циклизующийся в хинолиндион **61**.

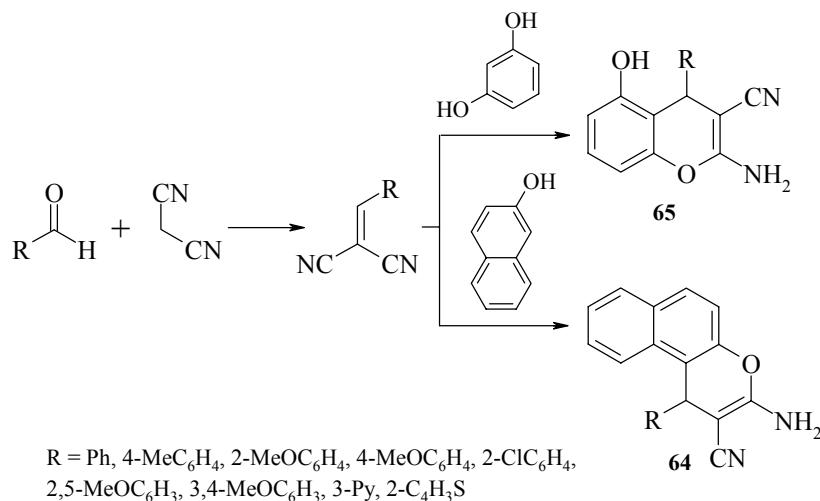
Схема 19



Ароматические 2-гидроксикарбонильные соединения избирательно реагируют с метиленактивными нитрилами, образуя бензопираны. Подробно изучены реакции замещенных салициловых альдегидов с производными циануксусной кислоты [57, 58].

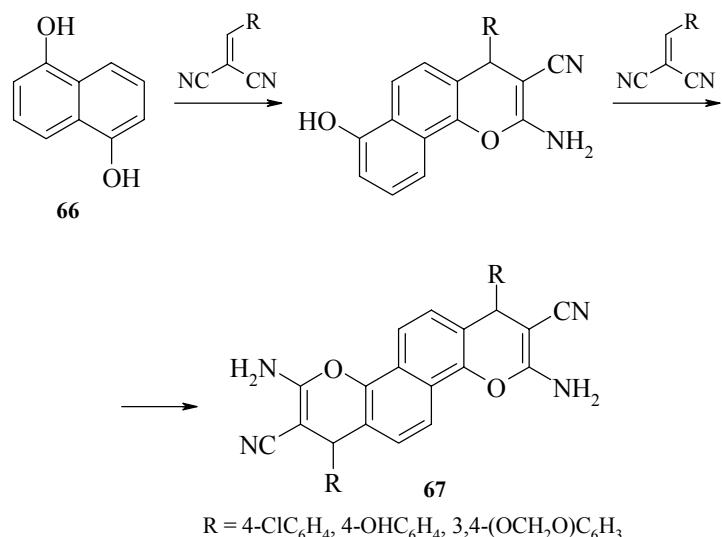
Взаимодействие  $\beta$ -нафтола с бензальдегидами и МН или с бензилиденмалононитрилами дает 4*H*-хромены **64**. Эти же методы были применены для синтеза 5-гидрокси-4*H*-хроменов **65** из резорцина [59] (схема 20).

Схема 20



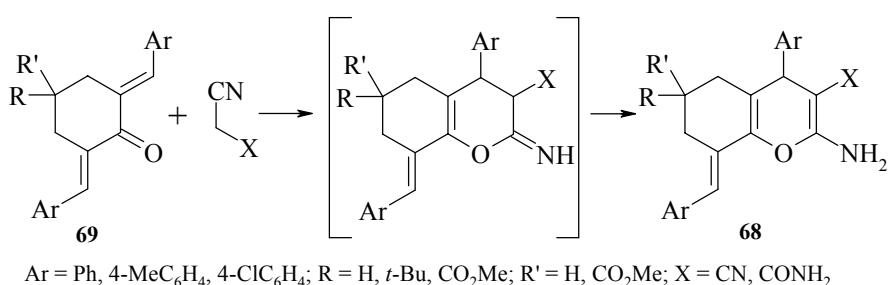
Пираны получаются с высокими выходами из арилиденмалононитрилов **3** и  $\alpha$ -нафтола [60] или 1,5-дигидроксинафталина **66**. Продуктами реакций последнего с соединениями **3** (схема 21) в соотношении 1 : 2 являются нафтодипираны **67** [61]. Так же ведут себя 2,3- и 1,6-нафтилиндиолы, образующие нафтопираны и нафтодипираны, а 1,7- и 2,7-нафтилиндиолы не реагируют с НН, что происходит, вероятно, из-за пространственных затруднений [23].

Схема 21



Иной тип бензо[*b*]пиранов **68** получают (61–90%) в кислой среде из  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов **69** по схеме 22 [62, 63].

Схема 22



Получение бензопиранов возможно и рециклизацией некоторых соединений. Например, в зависимости от строения и условий изоксазолы можно рассматривать как латентную форму цианкетонов, иминокетонов и некоторых других соединений [64]. Так, в присутствии салицилового альдегида 5-метилизоксазол рециклируется

в 3-ацетилкумарин через соответствующий кумаринимид [65]. Термической рекомбинацией 5-(2-оксифенил)изоксазолов получены 2-амино-4-оксикумарины [66].

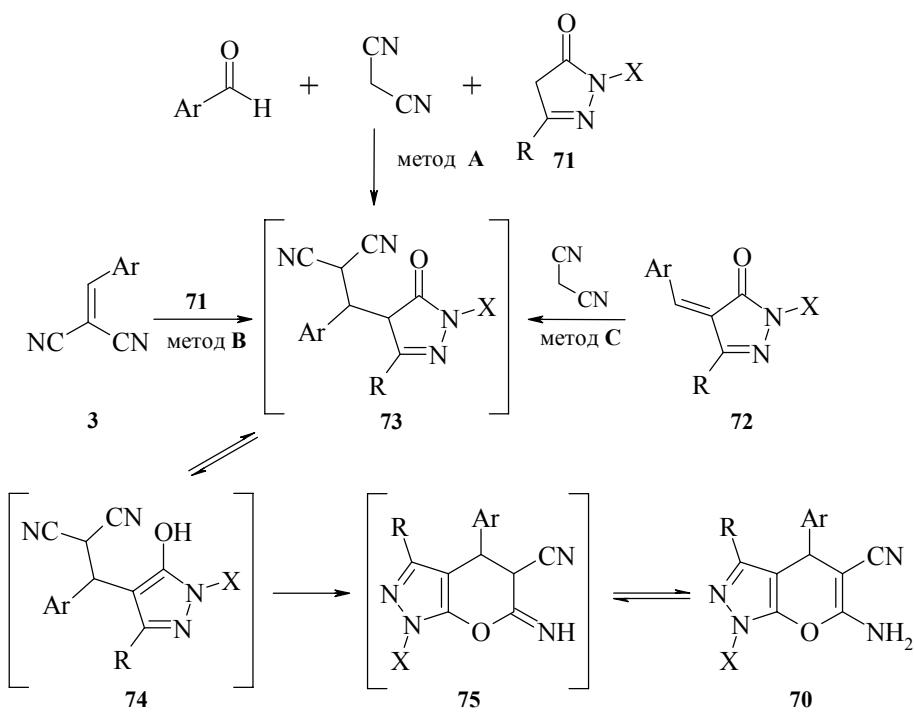
### 3. Получение 2-амино-4*H*-пиранов, аннелированных с гетероциклами

#### 3.1 Синтез пиразолопиранов

Циклизация 5-пиразолонов в пиразоло[3,4-*b*]пираны впервые была изучена на примере реакций с ТЦЭ [67]. Затем было показано, что 3-метил-1-фенил-5-пиразолон [68] и 3-метил-5-пиразолон [10] образуют с арилиден- и фурфурилиденмалонитрилами соответствующие 2-аминопиразоло[3,4-*b*]пираны. Аналогичные пираны получены также из 4-арилиден-3-метил-1-фенил-5-пиразолонов и МН [69] и из 3-метил-1-фенилпиразолона-5 и 2-(N-бензил-3-индолил)-1,1-цианонитроэтилена [49].

В работе [72] предложен удобный метод синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиранов **70** (схема 23) трехкомпонентной конденсацией 3-метил-5-пиразолона **71**, МН и ароматических альдегидов в метиловом спирте под действием органических оснований (метод А).

Схема 23



Ar = Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
R = Me, Ph, NH<sub>2</sub>; X = H, Ph и др.

На первой стадии образуются арилиденмалононитрил **3** или 4-арилиден-3-метил-5-пиразолон **72**, дальнейшее присоединение к которым пиразолона **71** или МН соответственно приводит к одному и тому же 4-(1-арил-2,2-дицианоэтил)-3-метил-5-пиразолону **73**. Для подтверждения схемы процесса и с учетом обратимости реакции Михаэля в трехкомпонентной конденсации изучено взаимодействие **3** с **71** (метод **B**), нагревание которых в метаноле с добавлением морфолина приводит к пиразоло[3,4-*b*]пиранам **70** с высокими выходами. Непродолжительное перемешивание этих же реагентов в метаноле без катализатора при 20–25°C дает 4-(1-арил-2,2-дицианоэтил)-3-метил-5-пиразолоны **73**. Показано также, что катализируемая морфолином реакция 4-арилиден-3-метил-5-пиразолонов **72** с МН приводит к образованию 2-аминопиразолопиранов **70** (метод **C**). Рассматриваемые превращения протекают, вероятно, через промежуточные продукты ( $73 \rightleftharpoons 74 \rightleftharpoons 75$ ), которые не могут быть изолированы в методе **C** [68] из-за того, что соединения **73** термически или под действием органических оснований превращаются в пираны ( $75 \rightleftharpoons 70$ ). Таким образом, трехкомпонентная конденсация альдегида, МН и пиразолона может протекать по обоим направлениям одновременно.

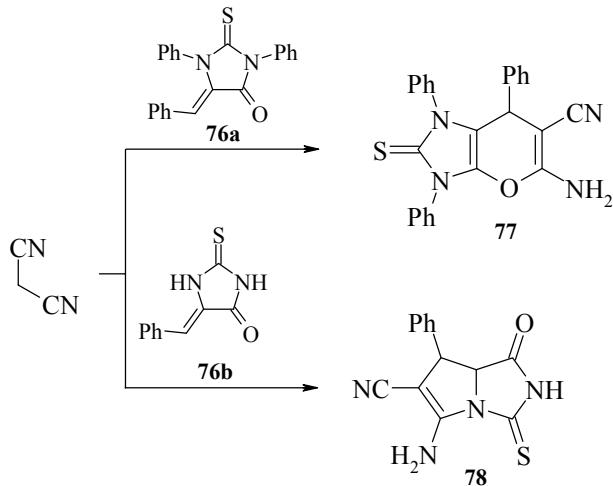
Спектры ПМР, снятые для подтверждения строения выделенных продуктов, показали, что пиразолоны **73** существуют (по крайней мере, в растворе в ДМСО) в равновесии с тautомерной формой 5-гидрокси-3-метил-1-фенил-4-(1-арил-2,2-дицианоэтил)пиразолонов **74**. Соотношение этих форм в исследованных примерах колеблется в пределах 4 : 1 – 6 : 1.

В нейтральной среде устанавливается равновесие между соединениями **73** и **70**, смещающееся при нагревании в сторону образования циклического продукта [71].

Все вышесказанное справедливо и для взаимодействия 1-гетерил-3-метил(фенил)пиразолонов-5 с бензилиденмалононитрилом [72].

Из 3-аминопиразолона-5 и 5-амино-3-фенилпиразолона-5 и бензилиденмалононитрила получены соответствующие 3,6-диаминопиразоло[3,4-*b*]пираны, что подтверждает факт циклизации промежуточного аддукта Михаэля за счет атома кислорода, а не за счет атома азота [73].

Схема 24



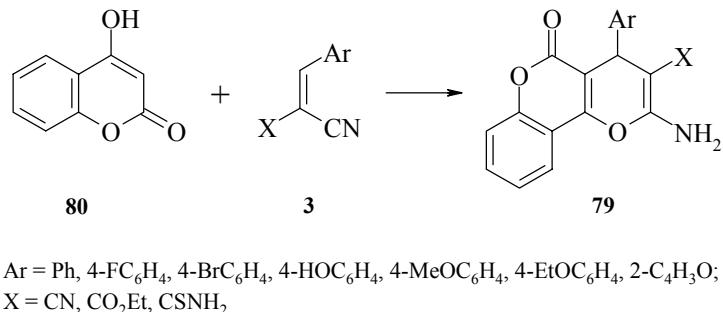
В указанную реакцию вступают и другие гетероциклы, содержащие по соседству с карбонильной активную метиленовую группу. Так, тиогидантоин **76a** с МН дает пирано[3,2-*d*]имидазол **77**, тогда как тиогидантоин **76b** – пирроло[1,2-*c*]имидазол **78** [74] (схема 24), что еще раз подтверждает значительное влияние заместителей на региоселективность реакции.

### 3.2 Производные пирона-2, пиридина и индол в синтезе аннелированных пиранов

Пирано[3,2-*c*]бензопираны **79**, как показано на схеме 25, можно получить взаимодействием 4-гидроксикумарины **80** с различными реагентами:

- а) С арилиденцианотоацетамидаами **3** ( $Z = \text{CSNH}_2$ ) – кипячением в бензоле с триэтиламином в течение 1 часа. При этом сильные электронодонорные заместители оказывают ингибирующее действие на реакцию Михаэля. Так, 3,4-диметоксибензилиденцианотоацетамид при 20–25°C с 4-гидроксикумарином не реагирует, однако в кипящем бензоле образуется пиран **79** с низким выходом.
- б) С арилиденэтилцианоацетатами **3** ( $Z = \text{COOEt}$ ) при кратковременном нагревании в этаноле в присутствии каталитических количеств морфолина.
- в) С арилиденмалононитрилами **3** ( $Z = \text{CN}$ ) в присутствии эквимольного количества морфолина при 20–25°C (82%), в пиридине [75] или в кипящей воде [76]. При этом не удается выделить аддукт Михаэля [5].

Схема 25

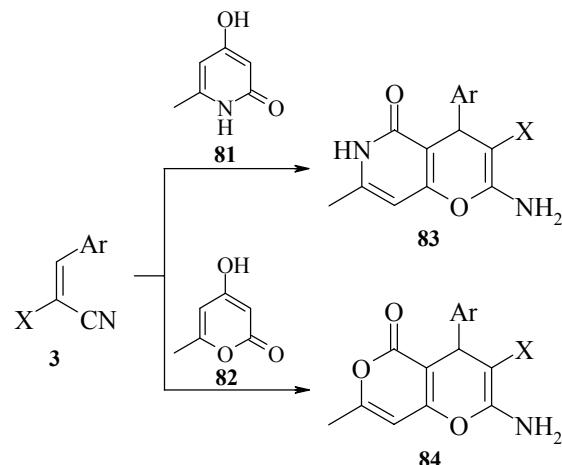


Изучено взаимодействие (схема 26) 4-гидрокси-6-метил-2-пиридона **81** и 4-гидрокси-6-метил-2-пирона **82**, с арилиденмалононитрилами [77–78]. Показано, что реакция соединений **81** или **82** и **3** в спирте при нагревании с органическими основаниями приводит к аннелированным пиранам **83**, **84** с высокими выходами.

В эту реакцию в указанных условиях не вступают НН с малоактивной двойной связью, такие как 4-(диалкиламино)бензилиденмалононитрилы и, тем более, 4-(диалкиламино)бензилиденциануксусные эфиры [77, 78].

Взаимодействием НН с 5-(Х-сульфонил)хинолин-8-олами ( $X = \text{NHPH}, \text{NHMe}, \text{NMe}_2, \text{NET}_2$ , N-морфолинил, N-пиперидинил) в абсолютном спирте получают 2-амино-4-арил-6-(Х-сульфонил)-4*H*-пирано[3,2-*h*]хинолины [80].

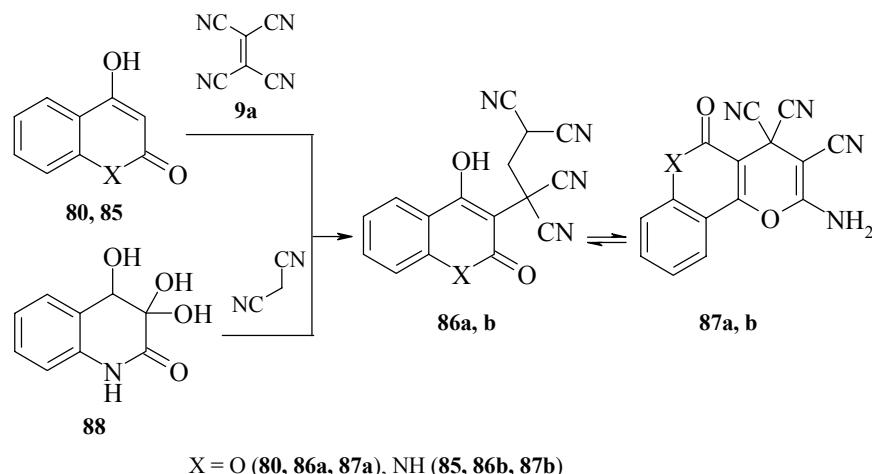
Схема 26



$\text{Ar} = \text{Ph}, 4-i\text{-PrC}_6\text{H}_4, 3\text{-OHC}_6\text{H}_4, 2\text{-HalC}_6\text{H}_4, 4\text{-HalC}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4,$   
 $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-Cl-6-FC}_6\text{H}_3, 2,4\text{-ClC}_6\text{H}_3, 2\text{-C}_{10}\text{H}_7;$   
 $\text{X} = \text{CN}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}$

4-Гидроксикумарин и 4-гидроксихинолин **85**, реагируя с ТЦЭ, образуют аддукты **86a, b**, которые в зависимости от условий могут существовать в виде пирано[3,2-*c*]кумарина **87a** и в виде пирано[3,2-*c*]хинолина **87b**. Хинизатингидрат **88** (в отличие от аналогичных реакций 1,3-индандиона и нингидрина) дает похожие продукты [3] (схема 27).

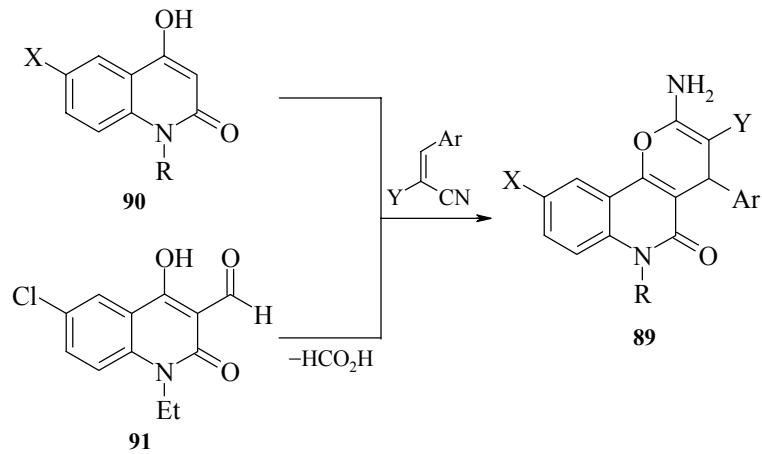
Схема 27



$\text{X} = \text{O} (80, 86\text{a}, 87\text{a}), \text{NH} (85, 86\text{b}, 87\text{b})$

В работах [2, 60] пираны **89** получены взаимодействием производных 4-гидрокси-2-хинолинона **90** и **91** и НН (схема 28).

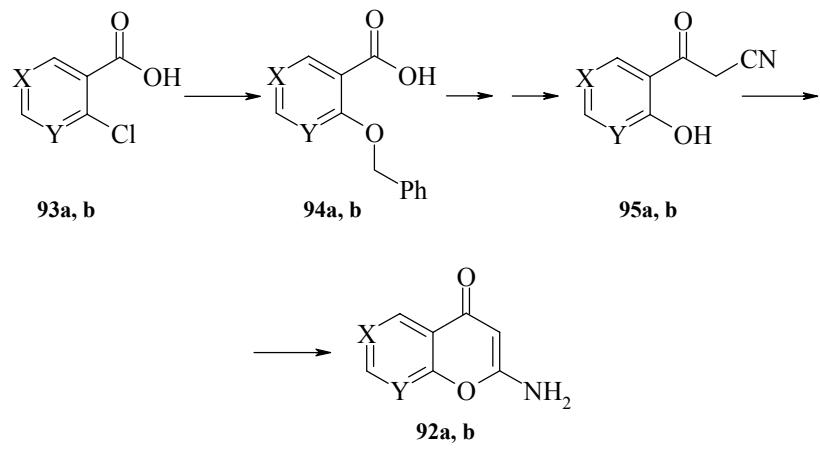
*Схема 28*



Ar = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = H, Me, Et; X = H, Cl; Y = CN, CO<sub>2</sub>Et

Получать конденсированные 2-аминопираны **92a, b** можно и исходя из 4-хлорникотиновой **93b** или 2-бензилоксиникотиновой кислоты **94a** каталитическим гидрогенолизом бензилоксиникотиноилацетонитрилов через соответствующие оксиникотиноилацетонитрилы **95** [81, 82] (схема 29). Этот метод пригоден для синтеза 2-аминопиранов, не замещенных в положении 3.

*Схема 29*

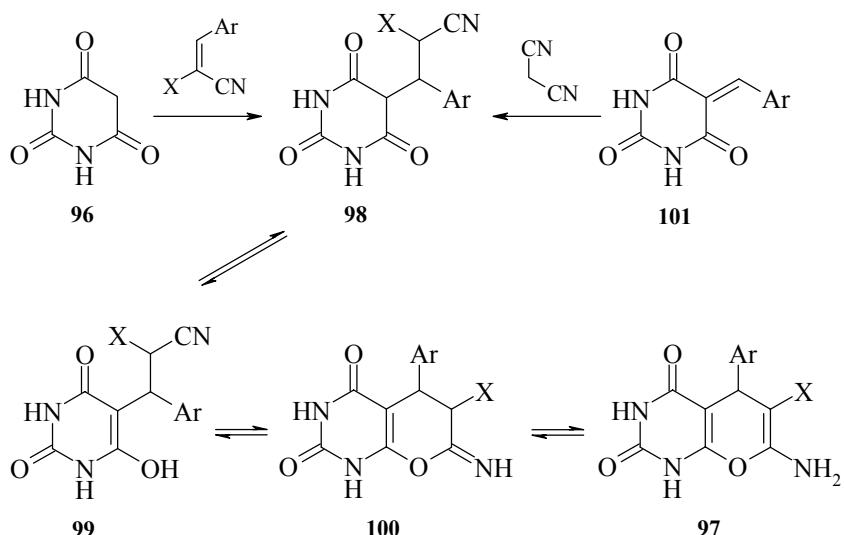


В общем случае 1,6-кето- и 1,6-гидроксинитрилы дают при циклизации 2-аминопираны. Так, 1-гидрокси-2-фенацил-3-цианоиндол при стоянии в спиртовом растворе превращается в N-оксид 1-амино-3-фенилпирано[4,3-*b*]индола [83].

### 3.3 Получение пиримидинопиранов

В результате взаимодействия барбитуровой кислоты **96** с НН в водном диоксане (~2 : 1) [84, 85] при кратковременном кипячении с высокими выходами образуются пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **97** (схема 30).

Схема 30



**a** Ar = Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = CO<sub>2</sub>Et;

**b** Ar = Ph, 2-HalC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-HalC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-HalC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = CN

На первой стадии кислота **96** присоединяется по реакции Михаэля к НН **3** с образованием таутомерных аддуктов (**98** ⇌ **99**), которые циклизуются в пираны (**100** ⇌ **97**). Подтверждением хода процесса является идентичность продуктов, полученных из 5-бензилиденбарбитуревой кислоты **101** и МН и из барбитуровой кислоты **96** и бензилиденмалононитрила.

Так же без катализатора барбитуровая кислота присоединяется к ТЦЭ при кратковременном нагревании в тетрагидрофуране или диоксане с образованием 7-амино-5,5,6-трициано-5*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. Однако, при более интенсивном и продолжительном нагревании получается бис(6-гидрокси-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)малононитрил.

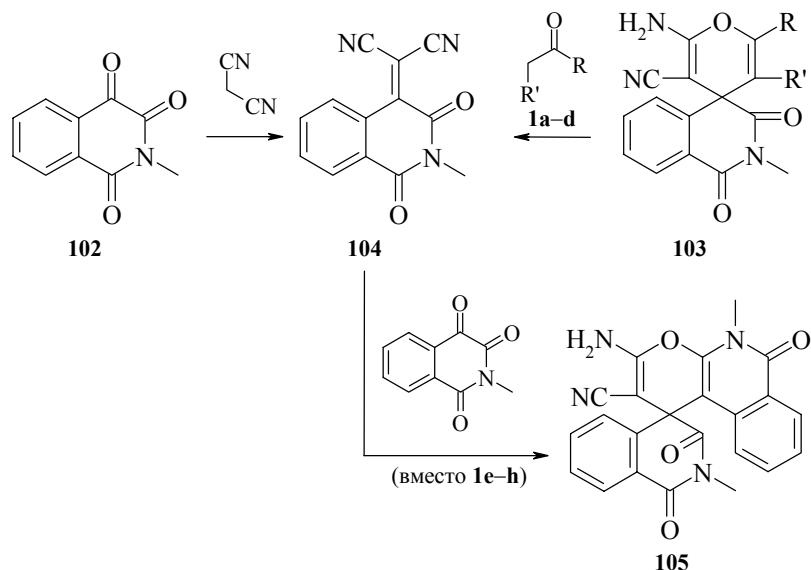
N,N-Диметилбарбитуровая кислота ведет себя аналогично барбитуровой [67].

#### 4. Синтез гетероцикличеспиропиранов

Данные о синтезе гетероцикличеспиропиранов немногочисленны, однако, в последнее время спиросоединения привлекают внимание многих ученых как потенциальные лекарственные препараты.

Взаимодействием 2-метил-4-оксогомофталимида **102** с соединениями, содержащими активную метиленовую группу, такими как ацетилацетон **1a**, этиловые эфиры ацетоуксусной **1b**, бензоилуксусной **1c** и метиловый эфир пировиноградной кислоты **1d**, были получены спиропираны **103** [86]. При взаимодействии 4-дицианометилен-2-метилгомофталимида **104** с бензоилацетоном **1e**, дibenзоилметаном **1f**, цианацетамидом **1g** и оксиндолом **1h** конечным продуктом в четырех случаях оказалось одно и то же соединение **105**. Авторы объясняют это ретрораспадом аддуктов Михаэля при взаимодействии соединений **104** и **1e–h** с образованием гомофталимида **102**, который затем реагирует с соединением **104**, оставшимся в реакционной смеси (схема 31).

Схема 31

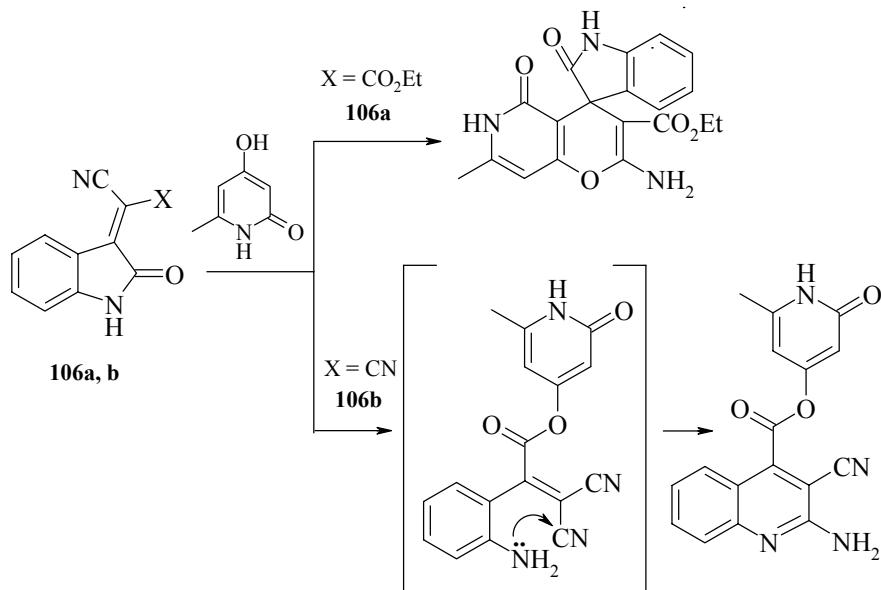


Аналогичным образом – взаимодействием соединения **104** и ДКС, в том числе 1,3-циклогександиона [87], димедона, ацетоуксусных эфиров, ацетилацетона [88], 3-метил-1-фенилпиразол-5-она, барбитуровой кислоты [87], 4-гидроксикумарина, 1,3-индандиона [89], а также 1-нафтала и резорцина [90] – получены замещенные спиро[оксиндол-3,4'-(2'-амино-4'H-пираны)].

2,2-Дицианометилен-1,3-индандион легко реагирует с 1,3-ДКС [88] и образует различные спиросоединения. К подобному результату приводят и взаимодействие 3-( $\alpha$ -этоксикарбонил- $\alpha$ -циано)метилен-2-индолона **106a** с 4-гидрокси-6-метил-2-пириданом (схема 32), тогда как 3-( $\alpha,\alpha$ -дициано)метилен-2-индолон **106b** ведет

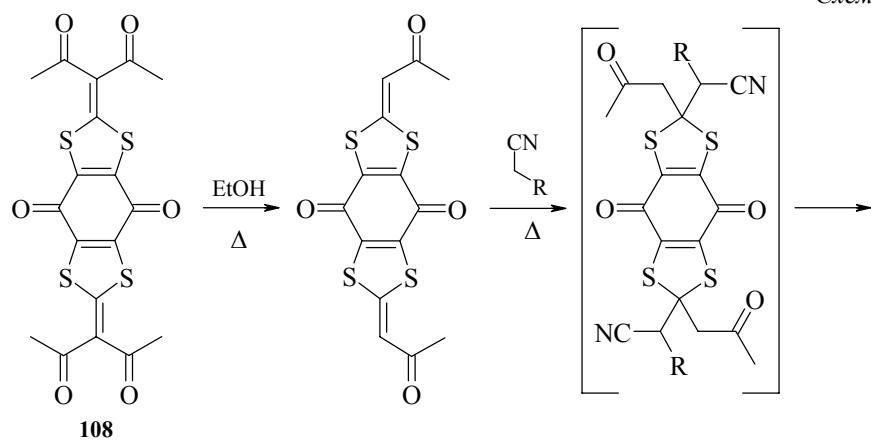
себя иначе [82]. Очевидно, это происходит из-за внутримолекулярной циклизации интермедиата **107**, являющегося продуктом раскрытия цикла **106**.

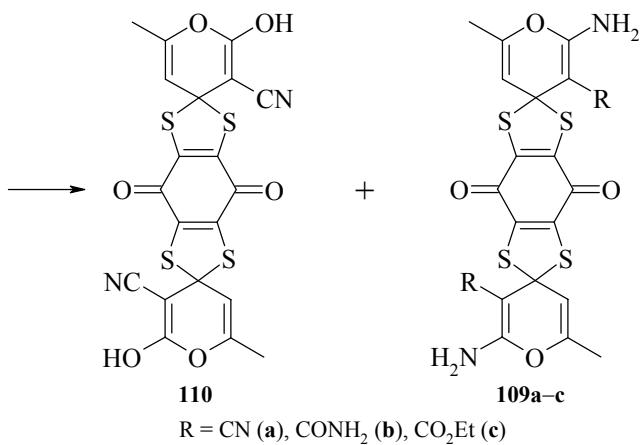
Схема 32



Присоединение карбонильных соединений по Михаэлю к 2-оксогетарилиден-малононитрилам расширяет границы применимости реакции к синтезу спиро-соединений пиранового ряда [86, 87, 91–93]. Интересный факт был замечен при изучении метода синтеза диспирогетероциклических систем из 2,6-ди-(1-ацетил-2-оксопропилиден)-би-1,3-дитиоло[4,5-*b*:4',5'-*e*]бензохинона **108** [94] (схема 33).

Схема 33

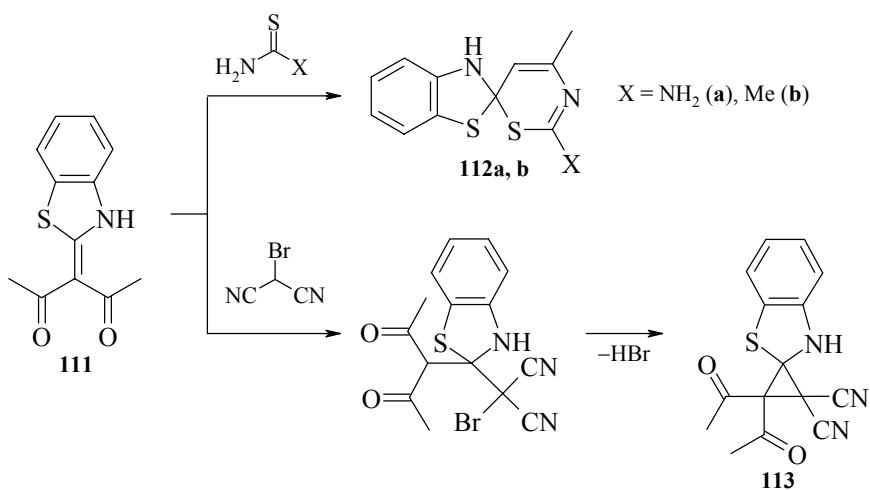




При его взаимодействии с МН или с цианоацетамидом (ЦАА) происходит элиминирование одной из двух ацетильных групп, сопровождающееся нуклеофильным присоединением МН или ЦАА к двойной связи с последующей циклизацией в пираны **109a, b**. Взаимодействие же с ЦУЭ дает два продукта **110** – из охлажденной реакционной смеси и **109c** – из маточного раствора. Вероятно, это происходит из-за внутримолекулярной атаки OH-группы по этоксикарбонильной и по цианогруппе с образованием соединений **110** и **109**, соответственно.

То же самое происходит и при синтезе спиропиранов из 2-(1-ацетил-2-оксо-пропилиден)бензотиазола **111** [95] (схема 34). Здесь при взаимодействии бензотиазола **111** с тиомочевией и тиоацетамидом образуются спиро(тиазин-6,2'-бензотиазолы) **112a, b**. При взаимодействии **111** с броммалононитрилом образуется спиро(циклогексанбензотиазол) **113**. По той же схеме реагируют с броммалононитрилом алкил- и арилidenцианоэфиры и арилденцианоацетамиды.

*Схема 34*



Спиро(пиперидинопираны) получали трехкомпонентной конденсацией кетонов пиперидинового ряда, МН и различных 1,3-ДКС [19, 96, 97]. При использовании замещенных пиразол-5-онов применяли электрохимический метод синтеза.

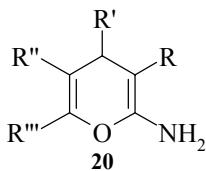
## 5. Биологическая активность замещенных 2-амино-4*H*-пиранов

Замещенные 2-амино-4*H*-пираны вызывают большой интерес из-за возможностей их практического применения в качестве лекарств, пестицидов, аналогов природных веществ, красителей и других практически важных препаратов. Их легко модифицировать в органические соединения различных классов (ароматические углеводороды, азины), которые трудно синтезировать другими методами [3].

Некоторые производные пиранов, в том числе и конденсированные 2-амино-3-цианопираны, являются биологически активными и предложены для использования в качестве противоаллергических и противоастматических средств [72].

2-Амино-4-арил-5-оксо-3-циано-4*H*-пирано[3,2-*c*]бензопираны являются промежуточными продуктами в синтезе антикоагулянта варфарина [75] и различных родентицидных препаратов [76].

Пираны **20** понижают содержание холестерина и липидов в крови, обладают спазмолитическим действием, понижают кровяное давление, регулируют деятельность сердца [9].



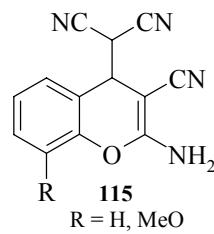
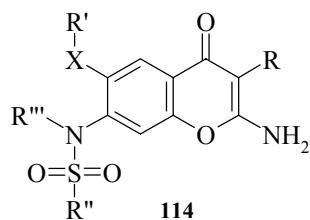
R = Alk, Ph, CO<sub>2</sub>Alk, CO<sub>2</sub>C<sub>n</sub>H<sub>(2n-2)</sub>;

R' = Alk, OAlk, CO<sub>2</sub>Alk, CO<sub>2</sub>C<sub>n</sub>H<sub>(2n-2)</sub>, Hal, Ar, Py, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S(O), CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN;

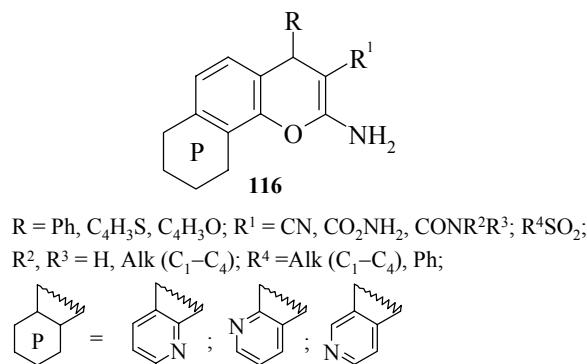
R'' = Alk, OAlk, CO<sub>2</sub>Alk, CO<sub>2</sub>C<sub>n</sub>H<sub>(2n-2)</sub>, CO<sub>2</sub>C<sub>n</sub>H<sub>(2n-4)</sub>;

R''' = H, Alk

Кроме этого, они могут применяться для лечения разных форм слабоумия, в том числе и при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, различных склерозов и черепно-мозговых травм. Они пригодны для лечения и профилактики церебральной анемии, паралича, депрессивных состояний и психозов, таких как, например, шизофrenия [98].

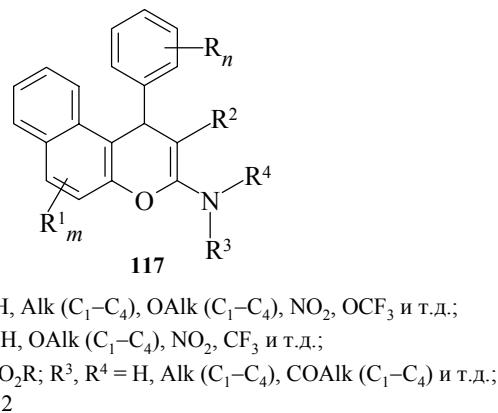


Производные бензопиран-4(4*H*)-онов общей формулы (**114**, R = H, Hal, NO<sub>2</sub>, CN или другие группы; R' = Ar, Het; R" = незамещенный или галогензамещенный алкил, алкенил или арил; R''' = H, алкил или ацил; X = O, S или NH) или их соли могут быть использованы в качестве иммуномодуляторов и для профилактики и лечения разного рода болезней соединительных тканей, диабетов, псориаза, злокачественной анемии, язвенных колитов, хронических гепатитов [99]. Бензопираны **115** пригодны для синтеза полилипидических гетероциклических гетероциклов [100].



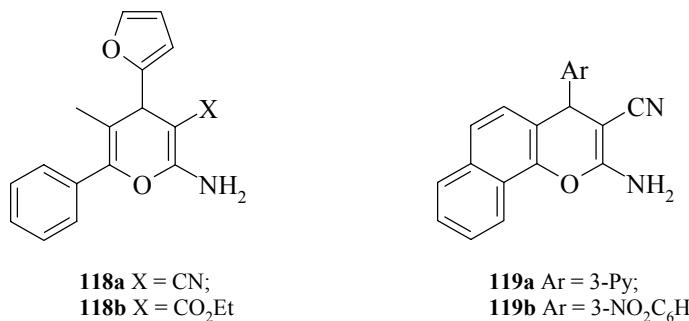
Многие кумарины и хромоны проявляют заметную биологическую активность, что привлекает внимание к синтезу гетероциклических производных этих соединений.

Соединения общей формулы **116** активны при лечении иммунных болезней, при которых значительную роль играет избыточное разрастание клеток или избыточное выделение некоторых ферментов (ревматоидные артриты, атеросклерозы, циррозы, злокачественные опухоли) [101].

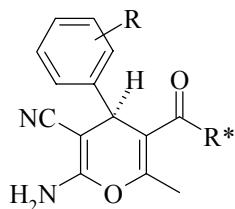


Соединения **117** используют при лечении иммунных заболеваний и диабетических осложнений, являющихся результатом повышения проницаемости кровеносных сосудов и изменения кровяного давления [102].

Пираны **118a, b** были исследованы на антибактериальную активность и показали хорошие результаты [44]. 2-Амино-4-арил-3-циано-4*H*-нафто[1,2-*b*]пираны **119a, b** оказались биологически активными соединениями, предотвращающими рост и размножение клеток путем вмешательства в одну из фаз клеточного цикла [103].

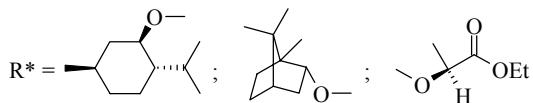


Хиральные 2-амино-4*H*-пираны **27, 120** обладают потенциальной фармакологической активностью, так как являются изостерами 1,4-дигидропиридинов, широко используемых в медицине как высокоактивные антагонисты кальция [38].

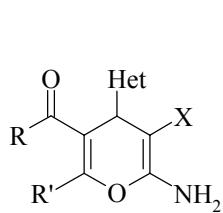


**27, 120**

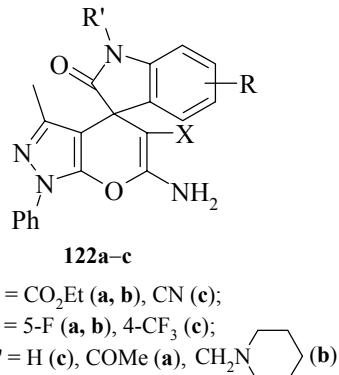
R = H, 3-NO<sub>2</sub>, 2-Me, 4-Me, 4-Hal, 4-CN;



Вызывает большой интерес синтез замещенных пирано[2,3-*d*]пирамидинов – кислородных аналогов пиридо[2,3-*d*]пирамидинов, применяемых в медицине и в сельском хозяйстве [104].



**121a** X = CN;  
**121b** X = CO<sub>2</sub>Et



**122a-c**

X = CO<sub>2</sub>Et (**a**, **b**), CN (**c**);

R = 5-F (**a**, **b**), 4-CF<sub>3</sub> (**c**);

R' = H (**c**), COMe (**a**), CH<sub>2</sub>N(Ph)Cyclohexyl (**b**)

Среди описанных в работе [12] соединений типа **121** выявлены вещества, представляющие интерес в качестве пестицидов.

Ряд соединений общей формулы **122a-c** обладает пестицидной активностью, причем соединения **122b**, **c** эффективны даже в низких концентрациях [92].

Кроме того, любые соединения, содержащие енаминонитрильный фрагмент, представляют собой удобные синтоны для органического синтеза [1–3, 77].

## Литература

1. Taylor E.C., McKillop A., *The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and o-Aminonitriles*, New York: Intersci. Publ., 1970, p. 415.
2. Freeman F., *Chem. Rev.* **1980** *80* (4) 329.
3. Бабичев Ф.С., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П. и др., *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и C-H-, O-H-, и S-H-групп*, Киев: Наукова думка, 1985.
4. Elnagdi M.H., Sherif M.S., Rafat M.M., *Heterocycles* **1987** *26* (2) 497.
5. Гончаренко М.П., Шаранин Ю.А., *ЖОрХ* **1993** *29* 1465.
6. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Литвинов В.П., *Успехи химии* **1998** *67* (5) 442.
7. Шаранин Ю.А., *ЖОрХ* **1980** *16* 2188.
8. Шаранин Ю.А., Промоненков В.А., Шаранина Л.Г., *ЖОрХ* **1982** *18* 625.
9. Meyer H., Bossert F., Vater W., Stoepel K., Патент СССР 466 682; РЖХим. **1975** 501211P.
10. Шаранин Ю.А., Щербина Л.Н., Шаранина Л.Г., Пузанова В.В., *ЖОрХ* **1983** *19* 164.
11. Шестопалов А.М., Шаранин Ю.А., Хикуба М.Р. и др., *ХГС* **1991** (2) 205.
12. Промоненков В.К., Хикуба М.Р., Шаранин Ю.А., в кн. *Химия и технология пиридинсодержащих пестицидов*, Черноголовка, 1988, с. 126.
13. Martin N., Martinez-Grau A., Seoane C., et al., *Liebigs Ann. Chem.* **1993** 801.
14. Meyer H., Bossert F., Vater W., Stoepel K., Ger. Offen 2 235 406; *Chem. Abstr.* **1974** *80* 120765.

15. Rappoport Z., Ladkani D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974** 2595.
16. Абраменко Ю.Т., Борщев Н.А., Всеволожская Н.Б. и др., *Новые химические средства защиты растений*, М.: НИИТЭХИМ, 1979, с. 7.
17. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Шестопалов А.М., *ЖОрХ* **1985** 21 2470.
18. Шаранин Ю.А., Промоненков В.К., Шестопалов А.М., *ЖОрХ* **1982** 18 630.
19. Емельянова Ю.М., *Материалы конф. "Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры"*, Санкт-Петербург, 1999, с. 23а, с. 24а.
20. Промоненков В.К., Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., *Пестициды*, М.: НИИТЭХИМ, 1979, с. 31.
21. Лукин П.М., Каюкова О.В., Хрусталев В.Н. и др., *ЖОрХ* **1999** 35 (11) 1724.
22. Ducke J.W., Gunter M.J., *Austr. J. Chem.* **1973** 26 (7) 1551.
23. Elagamey A.G.A., El-Taweel F.M.A.A., Sowellim S.Z.A., et al., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990** 55 524.
24. El-Taweel F.M.A.A., Sowellim S.Z.A., Elagamey A.G.A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995** 68 (3) 905.
25. Srivastava S., Batra S., Roy R., Bhaduri A.P., *Indian J. Chem., Sect. B* **1997** 36 25; *Chem. Abstr.* **1997** 127 80938.
26. Assy M.G., Hassanien M.M., Zaki S.A., *Pol. J. Chem.* **1995** 69 371.
27. Shestopalov A.M., Niazimbetova Z.I., Evans D.H., Nijazimbetov M.E., *Heterocycles* **1999** 51 (5) 1101.
28. Marco J.L., Chinchon P.M., *Heterocycles* **1999** 51 (5) 1137.
29. Quinteiro M., Seoane C., Soto J.L., *Tetrahedron Lett.* **1977** (21) 1835.
30. Quinteiro M., Seoane C., Soto J.L., *An. Quim.* **1978** 74 678.
31. Quinteiro M., Seoane C., Soto J.L., *J. Heterocycl. Chem.* **1978** 15 57.
32. Khalifa M.A.E., Tammam G.H., Zayed E.M., *Curr. Sci.* **1981** 50 441; *Chem. Abstr.* **1981** 95 150337.
33. Quinteiro M., Seoane C., Soto J.L., *Rev. Roum. Chim.* **1979** 24 859.
34. Kuthan J., Palecek J., Vavruska L., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1974** 39 855.
35. Elmoghayer M.R.H., Khalifa M.A.E., Ibraheim M.K.A., Elnagdi M.H., *Monatsh. Chem.* **1982** 113 (1) 53.
36. ApSimon J.W., Hooper J.W., Laishes B.A., *Can. J. Chem.* **1970** 48 3064.
37. Westoo G., *Acta Chem. Scand.* **1959** 13 (4) 692.
38. Marco J.-L., Martin N., Martinez-Grau A., et al., *Tetrahedron* **1994** 50 (11) 3509.
39. Bogdanowicz-Szwed K., Budzowski A., *Abstr. 7th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*, Eger (Hungary), 1998, PO14.
40. Bogdanowicz-Szwed K., Budzowski A., *Monatsh. Chem.* **1999** 130 (4) 545.
41. Самет А.В., Шестопалов А.М., Семенов В.В., *XГС* **1995** (12) 1699.
42. Самет А.В., Шестопалов А.М., Стручкова М.И. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1996** 8 2050.
43. Soto J.L., Seoane C., Valdes J.A., et al., *An. Quim.* **1979** 75 152.
44. Hataba A.A., *Pol. J. Chem.* **1996** 70 41.
45. Kato T., Katagiri N., Sato R., *Chem. Pharm. Bull.* **1981** 29 2361.
46. Kato T., Kubota Y., Tanaka M., *Heterocycles* **1978** 9 (7) 841.
47. Peseke K., Suarez J.O., *Z. Chem.* **1981** 21 (11) 406.
48. Neidlein R., Hahn D.U., Kramer W., Krieger C., *Heterocycles* **1998** 47 (1) 221.
49. Полянская А.С., Бодина Р.И., Щадрин В.Ю., Абоскалова Н.И., *ЖОрХ* **1984** 20 2481.

50. Борисов В.Н., *Современные проблемы органической химии. Вып. 4*,  
Ленинград: Изд-во ЛГУ, 1975, с. 89.
51. Okamoto Y., Kaneda Y., Yamasaki T., *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997** (9) 1323.
52. Сиака С., Каюкова О.В., Каюков Я.С. и др., *ЖОрХ* **1998** 34 (9) 1330.
53. Дяченко В.Д., Кривокольско С.Г., Литвинов В.П., *ЖОрХ* **1998** 34 (5) 750.
54. Емельянова Ю.М., Шестопалов А.М., *Тез. докл. 3-го Всерос. симпозиума по орг. хим. "Стратегия и тактика орг. синтеза"*, Ярославль, 2001, с. 47.
55. Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., *ЖОрХ* **1989** 25 1331.
56. Гудринище Э.Ю., Пахурова Т.Ф., Лиепиньш Э.Э., *ЖОрХ* **1982** 18 (11) 2361.
57. Аветисян А.А., Ванян Э.В., Дангян М.Т., *XTC* **1979** (9) 1181.
58. Yasuda H., Midorikawa H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966** 39 (8) 1754.
59. Abdel-Latif F.F., *Indian J. Chem., Sect. B* **1990** 29 664.
60. Elagamey A.G.A., Sowellim S.Z.A., El-Taweel F.M.A.A., Elnagdi M.H., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988** 53 1534.
61. Elagamey A.G.A., El-Taweel F.M.A.A., *Indian J. Chem., Sect. B* **1990** 29 885.
62. Otto H.-H., *Arch. Pharm.* **1974** 307 367.
63. Otto H.-H., *Monatsh. Chem.* **1978** 109 681.
64. Ахрем А.А., Лахвич Ф.А., Хрипач В.А., *XTC* **1981** (9) 1155.
65. Eugster C.H., Leichner L., Jenny E., *Helv. Chim. Acta* **1963** 46 (2) 543.
66. Szabo V., Borda I., Theisz E., *Magy. Kem. Foly.* **1978** 84 (3) 134.
67. Junek H., Aigner H., *Chem. Ber.* **1973** 106 914.
68. Шаранина Л.Г., Марштупа В.П., Шаранин Ю.А., *XTC* **1980** (10) 1420.
69. Tacconi G., Gatti G., Desimoni G., Messori V., *J. Prakt. Chem.* **1980** 322 (5) 831.
70. Шаранин Ю.А., Шаранина Л.Г., Пузанова В.В., *ЖОрХ* **1983** 19 2609.
71. Шаранина Л.Г., Промоненков В.К., Марштупа В.П. и др., *XTC* **1982** (6) 801.
72. Вартанян Р.С., Карамян С.А., Аветян Л.О., Акопян Р.А., *Арм. хим. журн.* **1986** 39 (10) 608.
73. Elfahham H.A., Abdel-Galil F.M., Ibraheim Y.B., Elnagdi M.H., *J. Heterocycl. Chem.* **1983** 20 667.
74. Daboun H.A.F., Abdou S.E., Hussein M.M., Elnagdi M.H., *Synthesis* **1982** (6) 502.
75. Wiener Ch., Schroeder C.H., Link K.P., Патент США 3 097 213; *РЖХим.* **1965** 12Н257П.
76. Масубути М., Патент Японии 12 901; *РЖХим.* **1968** 12Н568П.
77. Шаранин Ю.А., Сухаревская Л.Ю., Шелякин В.В., *ЖОрХ* **1998** 34 586.
78. Piao M.-Z., Imafuku K., *Tetrahedron Lett.* **1997** 38 (30) 5301.
79. Mekheimer R.A., Mohamed N.H., Sadek K.U., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997** 70 (7) 1625.
80. Abdel Hafez A.A., *J. Chem. Technol. and Biotechnol.* **1992** 55 2; *РЖХим.* **1993** 14Ж251.
81. Жмуренко Л.А., Глозман О.М., Загоревский В.А., *XTC* **1974** (12) 1616.
82. Загоревский В.А., Глозман О.М., Жмуренко Л.А., А. с. СССР 403 673, *Бюлл. изобрет.* **1973** (43).
83. Sword I.P., *J. Chem. Soc. C* **1970** 1916.
84. Шаранин Ю.А., Клокол Г.В., *XTC* **1983** (2) 277.
85. Шаранин Ю.А., Клокол Г.В., *ЖОрХ* **1984** 20 2448.
86. Fujimaki T., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.* **1982** 30 1215.

87. Higashiyama K., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.* **1980** 28 648.
88. Dworczak R., Sterk H., Kratky C., Junek H., *Chem. Ber.* **1989** 122 1323.
89. Joshi K.C., Dandia A., Baweja S., Joshi A., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 1097.
90. Al-Omran F., El-Ghamry I., Elnagdi M.H., *Org. Prep. Proced. Int.* **1998** 30 (3) 363.
91. Joshi K.C., Jain R., Nishith S., *Heterocycles* **1990** 31 (1) 31.
92. Joshi K.C., Jain R., Arora S., *J. Indian Chem. Soc.* **1988** 65 277.
93. Higashiyama K., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.* **1980** 28 (5) 1540.
94. Soliman A.M., Sultan A.A., El-Shafei A.K., *Monatsh. Chem.* **1995** 126 (5) 615.
95. El-Sayed A.M., El-Saghier A.M.M., Mohamed M.A.A., El-Shafei A.K., *Gazz. Chim. Ital.* **1997** 127 (10) 605.
96. Емельянова Ю.М., Шестопалов А.М., *Тез. мол. науч. школы по орг. хим.*, Екатеринбург, 2000, с. 133.
97. Shestopalov A.M., Emelyanova Yu.M., Shestopalov A.A., et al., *Org. Lett.* **2002** 4 (3) 423.
98. Urbahns K., Heine H.-G., Junge B., et al., Патент Европы 758 647; *Bull.* **1997**.
99. Tanaka K.T., Makino Sh.K., Oshio I.T., et al., Патент Европы 695 547; *Bull.* **1996**.
100. O'Callaghan C.N., McMurry T.B.H., O'Brien J.E., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995** (4) 417.
101. Делл К.П., Вильямс А.Ц., Патент России 2 125 573; *Bull.* **1999**.
102. Ambler S.J., Heath W.F.Jr., Singh J.P., et al., Патент Европы 619 314; *Chem. Abstr.* **1995** 122 31327.
103. Panda D., Singh J.P., Wilson L., *J. Biol. Chem.* **1997** 272 (12) 7681.
104. Wamhoff H., Paasch J., *Liebigs Ann. Chem.* **1990** 995.

## Алфавитный указатель

### **А**

---

Адекенов С.М. 7  
Арнольд Е.В. 103

### **Б**

---

Батырбекова А.Б. 149  
Беленький Л.И. 25  
Боженков Г.В. 284

### **В**

---

Великородов А.В. 36  
Визер С.А. 63, 75

### **Г**

---

Газалиев А.М. 493  
Галин Ф.З. 206  
Горностаев Л.М. 103  
Грандберг И.И. 113  
Граник В.Г. 437

### **Д**

---

Демченко А.М. 305  
Дяченко В.Д. 127

### **Е**

---

Емельянова Ю.М. 534  
Ержанов К.Б. 75, 149

### **Ж**

---

Журавель И.А. 159

### **И**

---

Ищенко В.В. 193, 503, 518

### **К**

---

Кадушкин А.В. 437  
Карасёв А.А. 159  
Карцев В.Г. 206  
Коваленко С.Н. 159  
Козьминых В.О. 241  
Козьминых Е.Н. 241  
Краснов К.А. 258  
Кулясов А.Т. 7  
Курманкулов Н.Б. 149

### **Л**

---

Лаврикова Т.И. 103  
Лакеев С.Н. 206  
Левковская Г.Г. 284  
Лисовенко Н.Ю. 361  
Лозинский М.О. 305, 335

### **М**

---

Майданова И.О. 206  
Масливец А.Н. 361  
Мирскова А.Н. 284

### **Н**

---

Нам Н.Л. 113  
Некрасов Д.Д. 396  
Нуркенов О.А. 493

### **П**

---

Подвязный О.В. 103

### **Р**

---

Родиновская Л.А. 405  
Рындина С.А. 437

**T**

---

---

Ткачев Р.П. 127  
Толкунов С.В. 444  
Толстиков Г.А. 206

**Y**

---

---

Ухин Л.Ю. 465

**Ф**

---

---

Фазылов С.Д. 493

**X**

---

---

Хиля В.П. 193, 503, 518

**Ч**

---

---

Черных В.П. 159  
Чунихин К.С. 405

**III**

---

---

Шаблыкина О.В. 518  
Шелякин В.В. 335  
Шестопалов А.М. 405, 534  
Шиванюк А.Ф. 305

**Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов, том 2**

*Научное издание*

Лицензия ЛР № 066545 от 12.05.99  
Заказ 8158к. Подписано в печать 30.05.2003 г.  
Формат 70Х100/16. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.  
Бумага офсет №1. Усл. печ. л. 35,5. Тир. 200 экз.  
Издательство "IBS PRESS"  
107076, Москва, Колодезный пер., 14  
E-mail: [miridium@mtu-net.ru](mailto:miridium@mtu-net.ru)  
Отпечатано ООО "ИРИДИУМ МЕДИА групп"

