

УДК 547.82 : 547.787

КОНДЕНСАЦИЯ ОКСАЗОЛОВ С ДИЕНОФИЛАМИ — НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПИРИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

М. Я. Карнейский и В. Л. Флорентьев

Конденсация оксазолов с диенофилами протекает по типу диенового синтеза, причем конечными продуктами реакции являются замещенные пиридиновые основания. В обзоре приведены литературные данные, относящиеся как к препаративному применению конденсации, так и к объяснению теоретических особенностей этого процесса. В заключение обзора обсуждается применение гетеродиенового синтеза с участием оксазолов для получения витамина B_6 и его аналогов. Библиография — 38 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1244
II. Диеновый синтез с участием оксазолов	1245
III. Ароматизация аддуктов гетеродиенового синтеза	1246
IV. Применение гетеродиенового синтеза с участием оксазолов для получения витаминов группы B_6 и их аналогов	1253

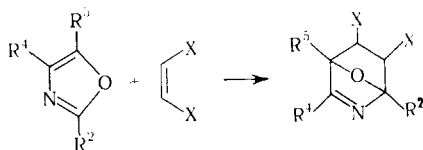
I. ВВЕДЕНИЕ

В конце 50-х годов Кондратьева^{1,2} показала, что азадиеновая система оксазолов легко реагирует с активированной двойной связью по схеме диенового синтеза. Конечными продуктами этой реакции являются замещенные пиридиновые основания.

Рассматриваемая реакция представляет собой весьма перспективный метод синтеза замещенных пиридинов, и в том числе важных биологически активных соединений — производных никотиновой и изоникотиновой кислоты, витаминов группы B_6 и их аналогов.

К настоящему времени опубликована серия работ по изучению взаимодействия оксазолов с диенофилами как в плане разработки препаративных методов синтеза в пиридиновом ряду, так и в плане выяснения теоретических особенностей механизма этого интересного процесса.

Получение пиридиновых оснований конденсацией оксазолов с диенофилами представляет собой двухстадийный процесс. Первая стадия — собственно диеновый синтез — приводит к промежуточному образованию бициклических аддуктов:

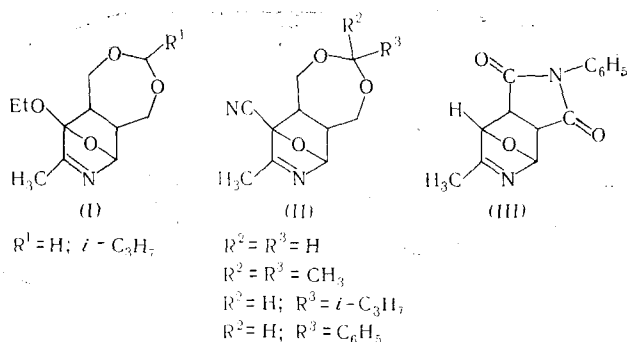


Вторая стадия в зависимости от строения исходных соединений может протекать по нескольким направлениям (см. схему 1 стр. 1246).

Каждая из этих стадий имеет специфические особенности и представляет самостоятельный интерес.

II. ДИЕНОВЫЙ СИНТЕЗ С УЧАСТИЕМ ОКСАЗОЛОВ

Образующиеся при взаимодействии оксазолов с диенофилами бициклические аддукты чрезвычайно неустойчивы, и обычно их не удается выделить из реакционной среды. Описаны только три случая, когда промежуточное образование аддуктов строго установлено. Так, при взаимодействии 4-метил-5-этоксиксазола³ и 4-метил-5-цианоксазола^{4,5} с замещенными 4,7-дигидро-1,3-диоксепинами были изолированы соединения (I) и (II). Были выделены рацематы *эндо*- и *экзо*-изомеров:

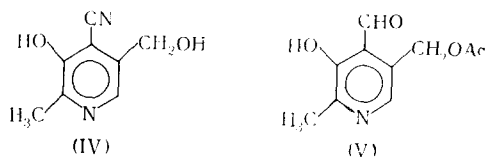


Аналогично, конденсация 4-метилоксазола с N-фенилмалеинимидом дает аддукт (III)⁶. Stereoхимия этого соединения исследована не была.

Лабильность аддуктов гетеродиенового синтеза приводит к тому, что закономерности отдельных стадий реакции невозможно учитывать раздельно. Из эффектов, которые, в основном, должны проявиться на первой стадии гетеродиенового синтеза, в первую очередь следует остановиться на ориентации несимметричных диенофилов при взаимодействии с оксазолами.

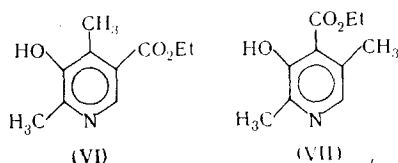
Обычная реакция Дильса—Альдера в большинстве случаев приводит к обоим возможным изомерам. В противоположность этому, для гетеродиенового синтеза с участием оксазолов правилом является образование только одного из продуктов. Исследуя взаимодействие алкилоксазолов с акриловой кислотой, Кондратьева⁷ показала, что при этом образуются исключительно замещенные изоникотиновые кислоты, и лишь в отдельных случаях удалось обнаружить следы второго изомера — замещенной никотиновой кислоты.

Подобная же закономерность была отмечена для конденсации 4-метил-5-этоксиксазола с нитрилом 4-оксикротоновой кислоты⁸ и 4-ацетоксикротоновым альдегидом⁹. При этом были выделены соединения (IV) и (V), соответственно:



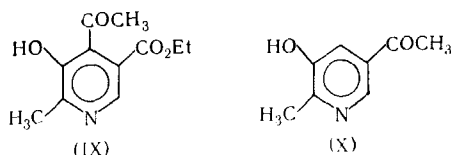
Таким образом, правилом является такое течение гетеродиенового синтеза, когда пятое положение аддукта занимает наиболее электроотрицательная группа диенофила.

Исключения из этого правила были отмечены только для 4-метилоксазола. Так, при реакции этого диена с этиловым эфиром кротоновой кислоты с выходом 12% был получен эфир 2,4-диметил-3-оксипиридин-5-карбоновой кислоты (VI), вместо ожидаемого (VII)¹⁰:



Единственная попытка теоретического объяснения первой стадии гетеродиенового синтеза была предпринята¹¹ при исследовании взаимодействия 4-метил-5-этоксиксазола с несимметричными диенофилами — β -ацетилакриловой кислотой (VIIIa) и ее этиловым эфиром (VIIIб). Авторы¹¹ исходят из предположения, что сильная поляризация азадиеновой системы оксазолов должна способствовать протеканию реакции по двухстадийному механизму с разделением зарядов в переходном состоянии. В этом случае ориентация должна определяться распределением π -электронных плотностей на атомах, участвующих в реакционном акте. Для проверки этого предположения были рассчитаны параметры молекул 4-метил-5-этоксиксазола и его катиона, а также аниона и этилового эфира β -ацетилакриловой кислоты. Расчеты были выполнены по методу МО ЛКАО в приближении Хюккеля с учетом эффекта сверхсопряжения метильной группы.

Как видно из таблицы, в продукте взаимодействия 4-метил-5-этоксиксазола с VIIIб ацетильная группа должна занимать четвертое положение пиридинового ядра, и наоборот, при реакции со свободной кислотой (VIIIa) будет наблюдаться обратная ориентация, и в качестве основного продукта следует ожидать образования замещенного 5-ацетилпиридина. Действительно, при конденсации 4-метил-5-этоксиксазола с (VIIIб) был выделен только 2-метил-3-окси-4-ацетил-5-карбэтоксипиридин (IX), а в случае VIIIa 2-метил-3-окси-5-ацетилпиридин (X).



III. АРОМАТИЗАЦИЯ АДДУКТОВ ГЕТЕРОДИЕНОВЫХ СИНТЕЗА

Как уже указывалось, бициклические аддукты легко ароматизируются, особенно в кислых средах, причем, в зависимости от строения исходных соединений, реакция может протекать по четырем основным направлениям (схема 1).

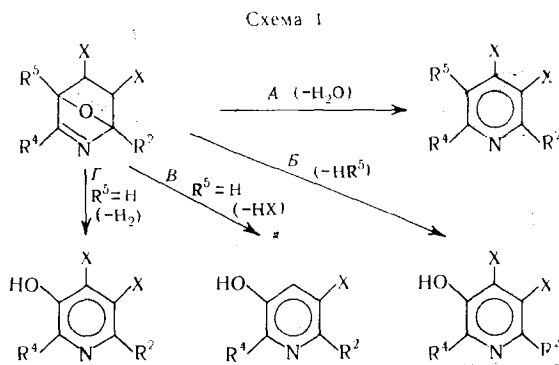
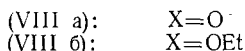
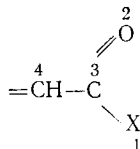
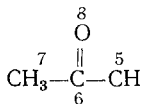
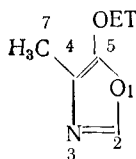


ТАБЛИЦА 1

 Распределение π -электронных плотностей


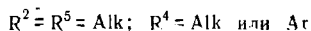
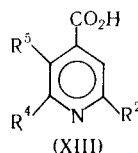
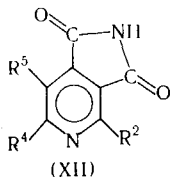
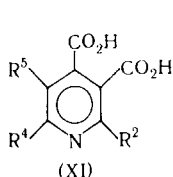
Соединение	q^{π} на атомах							
	1	2	3	4	5	6	7	8
4-Метил-5-этокси- оксазол	1,733	1,020	1,196	1,042	1,095	1,921	1,070	—
Катион 4-метил-5- этоксиоксазола	1,663	1,781	1,609	0,994	1,055	1,915	1,069	—
Этиловый эфир β -ацетилакрило- вой кислоты (VIII б)	1,922	1,321	0,815	0,950	0,937	0,763	1,075	1,318
Анион β -ацетил- акриловой кисло- ты (VIII а)	1,825	1,396	0,823	0,932	0,962	0,764	1,075	1,323

Обычно одновременно осуществляются все или несколько направлений, и результатом гетеродиенового синтеза является более или менее пестрая смесь продуктов. Как показывает анализ литературных данных, направление ароматизации определяется природой двух заместителей аддукта — заместителя R^5 в положении 4 и заместителя X в положении 5.

1. Ароматизация с отщеплением молекулы воды (реакция Кондратьевой)

Ароматизацию аддуктов по направлению А в литературе принято называть реакцией Кондратьевой. Она подобна ароматизации в кислых средах аддуктов, получаемых при конденсации производных фурана с диенофилами и обычно осуществляется, если заместители R^5 и X аддукта не проявляют тенденции отщепляться в виде аниона.

По этому направлению реагируют алкилоксазолы с малеиновым ангидридом и малеиновой кислотой^{2, 12} с образованием алкилзамещенных цинхомероновых кислот (XI) с малеинимидом^{12, 13, 14} — при этом получают имида цинхомероновых кислот (XII), с акриловой кислотой⁷, что приводит к аналогам изоникотиновой кислоты (XIII):



С другими диенофилами алкилоксазолы с незамещенным положением 5 реагируют по направлениям В и Г (см. III, 3).

Кондратьева¹⁴ изучила поведение в диеновом синтезе оксазолов, замещенных в положениях 2 и 5 электроотрицательными группами. Диены такого типа не реагируют с малеиновым ангидридом, но взаимодействуют с малеинимидом по направлению А, образуя нормальные продукты с выходами приблизительно на 50% более низкими, чем для соответствующих алкилзамещенных оксазолов. Так 2,4-диметил-оксазол дает продукт XII с выходом 93%, в то время как для 4-метил-5-ацетил- и 4-метил-5-карбэтоксиоксазола выходы XII составляют 45 и 37% соответственно.

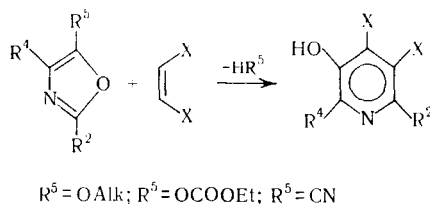
Введение фенильного радикала в положение 4 оксазола практически не сказывается на взаимодействии с диенофилами, но 2- и 5-фенил-оксазолы не вступают в гетеродиеновый синтез.

Основываясь на этих данных, можно расположить заместители в ядре оксазола по их влиянию на обсуждаемую реакцию в ряд: $\text{Alk} \cong \cong 4\text{-Ph} > \text{COCH}_3 > \text{COOEt} \gg 2\text{- и } 5\text{-Ph}$, где активность оксазолов в диеновом синтезе падает слева направо.

Протеканию реакции по направлению А способствует проведение диенового синтеза в апротонных растворителях. Японские авторы¹² показали, что замена уксусной кислоты на бензол при взаимодействии 4-метил-оксазола с малеиновым ангидридом приводит к увеличению выхода 2-метилцинхомероновой кислоты с 40 до 65%.

2. Ароматизация с отщеплением молекулы спирта или синильной кислоты

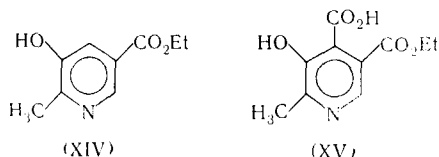
Если в положении 4 аддукта находится заместитель, легко отщепляющийся в виде аниона, то ароматизация протекает по направлению Б, причем конечными продуктами всегда являются замещенные 3-оксипиридины:



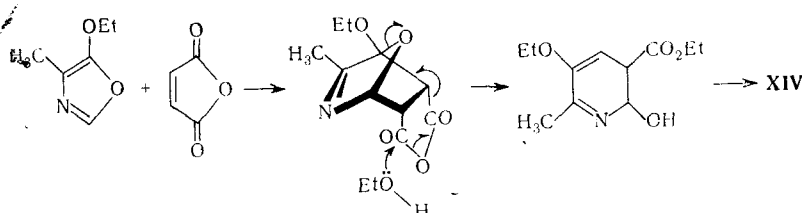
Эта реакция характерна для 5-оксиоксазолов с защищенной оксигруппой и для 5-цианоксазолов.

Следует отметить, что 5-алкоксиоксазолы, являющиеся наиболее активными диенами среди производных оксазолов, сравнимы по своей реакционной способности с карбоциклическими диенами, причем выходы конечных продуктов обычно достаточно высоки.

Файристоун с сотр.¹⁵, проводя реакцию 4-метил-5-этоксиоксазола с малеиновым ангидридом в эфире при 0°, выделил после ароматизации аддукта раствором сухого хлористого водорода в абсолютном этаноле два продукта: 2-метил-3-окси-5-карбэтоксипиридин (XIV) и моноэтиловый эфир 2-метил-3-оксипиридин-4,5-дикарбоновой кислоты (основной продукт реакции). Взаимное расположение карбокси- и карбэтоксигрупп в последнем строго не установлено, но авторы предлагают для него структуру (XV):

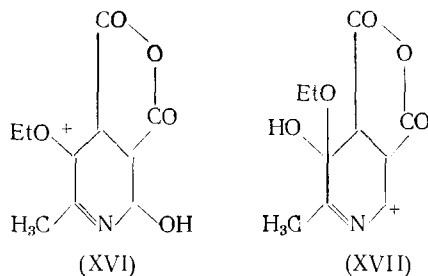


По мнению авторов, образование **XIV** протекает по схеме:



Наито и Йошикава⁶ провели большую работу по определению состава реакционных смесей, образующихся при взаимодействии 4-метил-5-этоксиксазола с рядом диенофилов, и показали, что всегда наряду с основным веществом образуется то или иное количество (часто следы) побочного продукта — 3-оксипиридина со свободным четвертым положением типа **XIV**.

Для основного продукта гетеродиенового синтеза **XV** Файристоун предлагает две альтернативные схемы образования, различающиеся положением гидроксильной группы и локализацией положительного заряда в ключевом промежуточном соединении (**XVI**) или (**XVII**). Оба катиона могут возникнуть при гетеролизе связей кислородного мостика аддукта по каждому из возможных направлений:

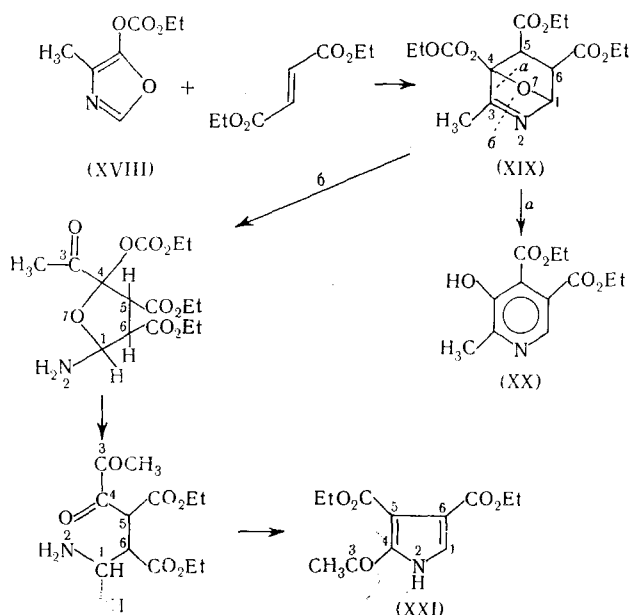


Интересные результаты получили Мураками с сотр.¹⁶ при изучении взаимодействия 4-метил-5-карбоксиэтилоксазола (**XVIII**) с диэтилфумаратом (схема 2, стр. 1250).

Авторы считают, что в зависимости от условий ароматизации, процесс может начинаться либо с разрыва связи C—O аддукта (**XIX**), что приводит к диэфиру 3-оксицинхомеровой кислоты (**XX**), либо с разрыва связи C=N. В этом случае через ряд промежуточных соединений получается 2-ацетил-3,4-дикарбэтоксипиррол (**XXI**), структура которого строго доказана ПМР спектрами и встречным синтезом.

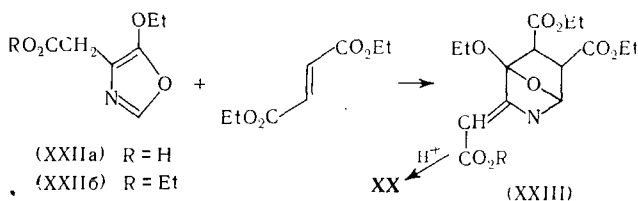
То или иное направление ароматизации аддукта, по-видимому, зависит от наличия воды в реакционной смеси. Так, при действии раствора сухого хлористого водорода в абсолютном этаноле, авторы¹⁶ получили 50% «нормального» продукта (**XX**) и лишь 5% «аномального» (**XXI**), обработка конц. соляной кислотой давала обратное соотношение — 5 и 54% соответственно.

Схема 2



Приведенный факт заслуживает серьезного внимания и дальнейшего изучения на других примерах гетеродиенового синтеза по типу *Б*.

Мики и Матсуо¹⁷ исследовали взаимодействие с диенофилами 4-(5-этоксиксазолил)-уксусной кислоты (XXIIa) и ее этилового эфира (XXIIб):



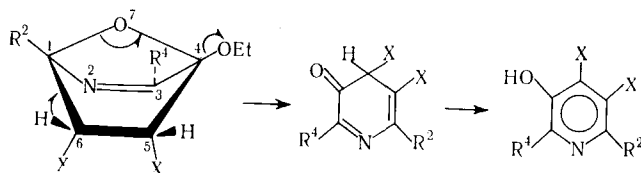
Конденсация эфира (XXIIб) с диэтилфумаратом приводит, по мнению авторов¹⁷, к аддукту (XXIII) с экзоциклической двойной связью. Строение последнего доказано спектрами ПМР и масс-спектрами. Ароматизация аддукта под действием кислот сопровождается гидролизом α -эфирной группы и декарбоксилированием промежуточно образующейся замещенной α -пиридилуксусной кислоты, являющейся одновременно β -иминокислотой.

При взаимодействии свободной кислоты (XXIIa) с различными диенофилами ароматизация и декарбоксилирование протекают непосредственно в процессе реакции.

Авторы¹⁷ не связывают это интересное явление с механизмом гетеродиенового синтеза, а, ссылаясь на работу¹⁸, относят его за счет весьма легкого декарбоксилирования α -пиридилуксусных кислот в кислой среде.

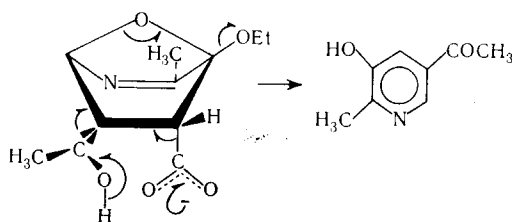
Для дальнейшего обсуждения вопроса о механизме ароматизации аддуктов по пути *Б* важно отметить следующий факт. Ни одному из исследователей не удалось выделить или показать наличие в реакционной смеси продуктов, соответствующих реакции Кондратьевой, — замещенных 3-алкоксипиридинов.

В работе¹¹ приводится следующая схема для стадии ароматизации аддуктов:



По мнению авторов, изомеризация аддуктов начинается с разрыва связи C^1-O . Этот вывод базируется на следующих основных положениях: 1) именно связь C^1-O наиболее разрыхлена из-за $\sigma-\pi$ -сопряжения со связью $C^3=N$. В условиях изомеризации (обычно раствор сухого HCl в спирте) гетеролизу способствует протонирование как по азоту, так и по кислороду аддукта; 2) разрыв связи по C^4-O с последующим гидролизом маловероятен уже потому, что и диеновый синтез, и изомеризацию чаще проводят в абсолютных средах. Справедливость этого положения подтверждается рассмотрением диенового синтеза с участием 4-метил-5-этокситиазола (см. стр. 1253), продуктами которого всегда являются 3-алкоксипиридины, несмотря на то, что условия ароматизации (нагревание с конц. соляной кислотой) способствуют гидролизу; 3) наконец, если принять разрыв связи C^4-O , то трудно объяснить образование исключительно 3-оксипиридинов при взаимодействии диенофилов с 5-цианоксазолами.

В подтверждение этой схемы приводится тот факт, что конденсация 4-метил-5-этоксиксазола с β -ацетилакриловой кислотой независимо от условий проведения реакции всегда сопровождается декарбоксилированием, в результате чего образуется 2-метил-3-окси-5-ацетилпиридин:



Хотя предложенный авторами¹¹ механизм гетеродиенового синтеза в значительной мере умозрителен, он хорошо объясняет известные до настоящего времени особенности этой интересной реакции.

Насколько можно судить по литературным данным, растворители не оказывают заметного влияния на диеновый синтез по обсуждаемой схеме. Есть указание¹⁵, что небольшие количества кислот (например, трифторуксусной) катализируют гетеродиеновый синтез.

Рассматриваемая реакция представляет весьма удобный способ препаративного получения замещенных 3-оксипиридинов. Высокая реакционная способность азиатиенов позволяет проводить конденсацию с широким набором диенофилов. В качестве последних были использованы малеиновый ангидрид^{15, 19}, малеинимид¹⁹, эфиры малеиновой и фумаровой кислот и фумаронитрил^{9, 15-17, 20}, 1,4-диацетокси- и 1,4-диметоксибутен-2, и 2,5-дигидрофуран^{9, 15, 20-22}, 2-замещенные 4,7-дигидро-1,3-диоксепины^{3, 5} и ряд других соединений.

Следует отметить, что ограничения, заключающиеся в малой доступности исходных оксазолов и первоначально сдерживавшие развитие этого метода, в настоящее время в значительной степени преодолены благодаря проведению ряда успешных исследований в области синтеза оксазолов^{9, 23-27}.

3. Другие пути ароматизации аддуктов

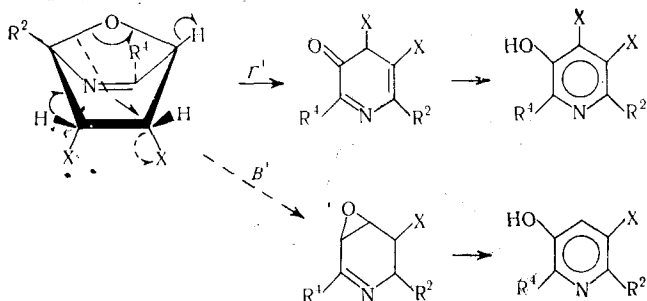
Ароматизация аддуктов по направлениям *B* и *Г* характерна для взаимодействия 5-незамещенных оксазолов с диенофилами, заместители которых проявляют тенденцию отщепляться в виде аниона.

Рассматриваемый тип ароматизации был изучен на примере взаимодействия 4-метил-, 4-фенил- и 2,4-диметил-оксазолов с акрилонитрилом²⁸, фумаронитрилом и диэфирами малеиновой и фумаровой кислот^{6, 12} и рядом других диенофилов (см. схему 1).

Конечным продуктом реакции, так же как и в направлении *B*, является 3-оксипиридин. Оба направления в большинстве случаев осуществляются одновременно, причем в зависимости от условий реакции и строения исходных соединений в том или ином соотношении получают оба продукта.

На наш взгляд, ароматизация аддукта включает стадию вытеснения аниона из положения 3 или 4. Подобное предположение подтверждается следующим: 1) протекание реакции по направлению *B* должно, в соответствии с предположением, включать вытеснение в виде аниона заместителя в положении 4, т. е. заместителя, ранее принадлежащего диенофилу. И действительно, было показано¹², что при реакции 4-метилоксазола в ряду диенофилов: фумаронитрил, акрилонитрил, диэтилфумарат, диэтилмалеат, этилакрилат выходы продуктов по направлению *B* уменьшаются слева направо, параллельно способности заместителя диенофила отщепляться в виде аниона; 2) реакция по направлению *Г* должна включать стадию вытеснения аниона из положения 3, т. е. гидрид-иона. Поскольку подобный процесс невыгоден энергетически, обычно продукт реакции по направлению *Г* получается в незначительных количествах, как примесь к веществу, образуемому по направлению *B*. Но проведение реакции в присутствии акцепторов гидрид-иона — перекиси водорода^{12, 29} или нитробензола при повышенных температурах³⁰, делает направление *Г* основным, причем выходы продуктов достигают 50—60%.

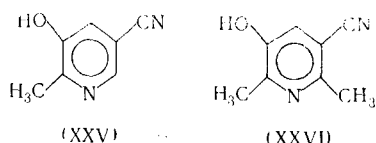
Все эти факты, на наш взгляд, находят объяснение, если предположить, что изомеризация аддукта начинается с разрыва связи C^1-O кислородного мостика:



Освободившаяся электронная пара может атаковать либо C_4 , либо C_5 атомы, вытеснения по типу нуклеофильного замещения анион X или гидрид-ион.

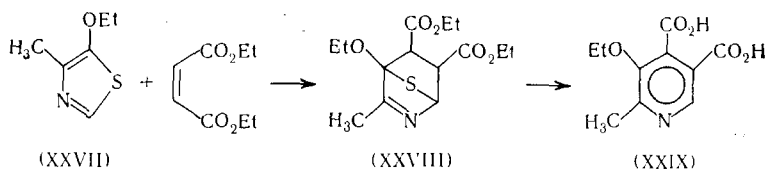
Проведение реакции в кислых средах благоприятно сказывается на выходах продуктов гетеродиенового синтеза по направлению *B*¹. Так, 4-метилоксазол при взаимодействии с акрилонитрилом²⁸ в бензоле образует 2-метил-3-оксипиридин с выходом 12%, в то время как в уксусной кислоте выход составляет 28%.

Для синтетических целей обсуждаемое направление гетеродиенового синтеза не представляет особой ценности ввиду низких выходов (обычно 5—25%). Исключение составляет взаимодействие фумаронитрила с 4-метилоксазолом^{12, 31} и 2,4-диметилоксазолом⁶, которое приводит к замещенным 3-окси-5-цианпиридинам (XXV) и (XXVI) с выходами 71 и 55% соответственно:



В заключение обсуждения диенового синтеза оксазолов приведем единственное в настоящее время исследование, посвященное взаимодействию с диенофилами гетероаналога оксазола — тиазола³².

4-Метил-5-этокситиазол (XXVII) при нагревании в течение 8 час. при 200° с диэтилмалеатом образует аддукт (XXVIII), который ароматизируется при нагревании с конц. соляной кислотой с отщеплением сероводорода:



Интересно отметить, что в противоположность 5-алкоксиксазолам, изомеризация протекает в этом случае по типу реакции Кондратьевой и конечным продуктом является 2-метил-3-этоксипиридин-4,5-дикарбоновая кислота (XXIX). То же соединение авторы³² получили при взаимодействии XXVII с диэтилфумаратом и малеиновым ангидридом.

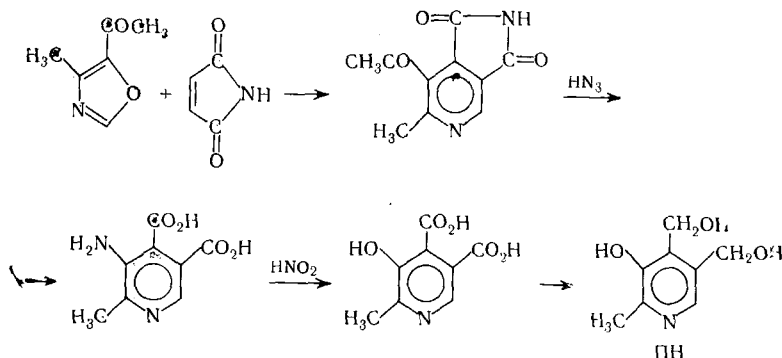
IV. ПРИМЕНЕНИЕ ГЕТЕРОДИЕНОвого СИНТЕЗА С УЧАСТИЕМ ОКСАЗОЛОВ для ПОЛУЧЕНИЯ ВИТАМИНА В₆ И ЕГО АНАЛОГОВ

Взаимодействие оксазолов с диенофилами успешно было применено для препаративного получения витамина В₆ (пиридоксина) и его аналогов.

Были предложены методы синтеза пиридоксина — 2-метил-3-окси-4,5-бис-(оксиметил)-пиридина (ПН) с использованием гетеродиенового синтеза по направлениям *A*, *B*, и *B* (схема 1).

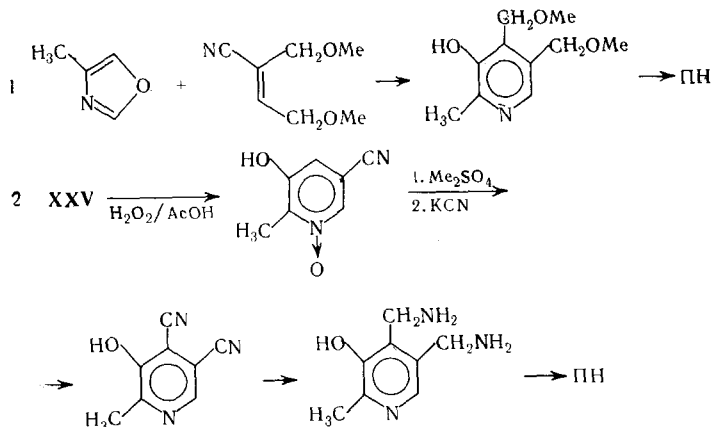
Реакция Кондратьевой для синтеза ПН представляет незначительный интерес, поскольку введение оксигруппы в положение 3 пиридинового цикла сопряжено со значительными трудностями. Единственную попытку, принятую в этом направлении³³ — получение ПН по схеме 3, нельзя признать удачной ввиду сложности метода и низких выходов на первых двух стадиях:

Схема 3



В ряду аналогов ПН данная схема может быть применена только для получения продуктов, модифицированных в положении 3 пиридинового ядра.

В настоящее время предложены две схемы использования гетеродиенового синтеза по направлению В для синтеза ПН^{10, 34}:



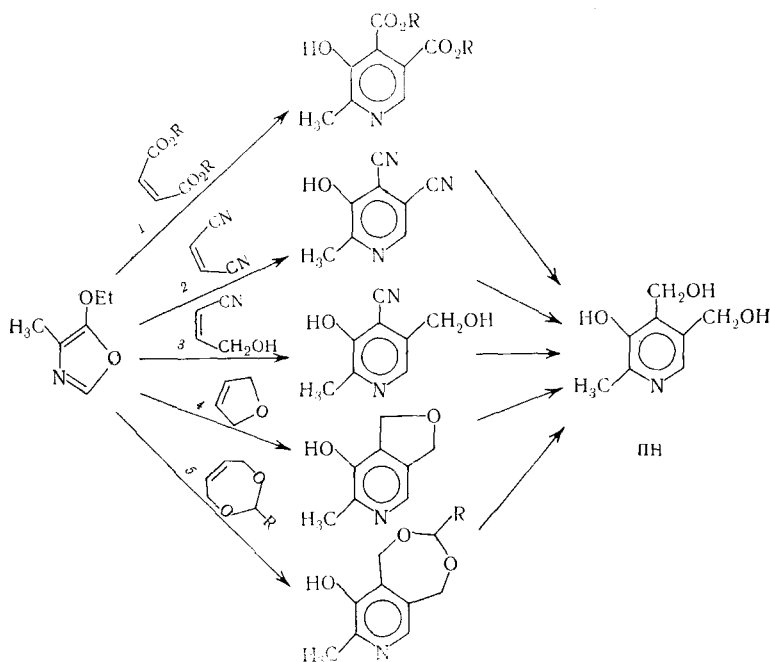
Первый синтез представляет исключительно теоретический интерес, так как выход 2-метил-3-окси-4,5-бис-(метоксиметил)-пиридина очень низкий. Второй, несмотря на многостадийность, может найти применение при получении ПН, меченного по углероду.

Наиболее удобным методом синтеза ПН и его аналогов является гетеродиеновый синтез по направлению В. К его достоинствам следует отнести: высокую активность 5-алкоксиоксазолов как диенов, хорошие выходы конечных продуктов и простоту метода. Невлнительно поэтому, что усилия исследователей были направлены на разработку именно этой реакции (схема 4).

В синтезах 1—3 оксазол вводят в конденсацию с активными диенофилами, что позволяет проводить реакцию в мягких условиях (обычно $60-110^\circ$). Выходы конечных продуктов составляют 75—86%. Дальнейшее превращение полученных соединений в ПН не составляет труда.

Непосредственное взаимодействие оксазола с бутен-2-диолом-1,4 дает низкий выход ПН, поэтому в качестве диенофилов были использованы различные производные бутендиола. Наилучшие результаты были получены с 2,5-дигидрофураном^{9, 15, 20-22} и 4,7-дигидро-1,3-диоксепином³⁻⁵ (схема 4, путь 4 и 5). Диеновый синтез проводят в этом случае

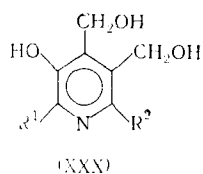
Схема 4



в более жестких условиях, чем в 1—3 (обычно в автоклаве при 170—200°) и выходы первичных продуктов реакции несколько ниже (50—60%). Однако упрощение процесса и весьма высокие выходы конечных продуктов позволяют получить ПН примерно с таким же выходом, что и в синтезах 1, 2 и 3 по схеме 4.

Рассматриваемый тип гетеродиенового синтеза весьма перспективен для получения аналогов ПН. Он дает возможность модифицировать практически любое положение пиридинового цикла, за исключением третьего.

Именно взаимодействием 2- и 4-алкилзамещенных 5-этоксиксазолов с диэтилмалеатом с последующим восстановлением эфиров цинхомероновых кислот алюмогидридом лития был получен ряд алкиланалогов ПН (XXX а—е)^{35—38}:



- а: $R^1 = R^2 = H$;
- б: $R^1 = H$; $R^2 = CH_3$
- в: $R^1 = R^2 = CH_3$
- г: $R^1 = C_2H_5$; $R^2 = H$
- д: $R^1 = i-C_3H_7$; $R^2 = H$
- е: $R^1 = n-C_4H_9$; $R^2 = H$

Таким образом, взаимодействие оксазолов с диенофилами представляет собой перспективный метод синтеза пиридиновых оснований, в особенности замещенных 3-оксипиридинов.

* * *

Во время подготовки обзора к печати появилось сообщение, посвященное конденсации 4-метил-5-этоксиксазола с *цис*- и *транс*-2,5-диметокси-2,5-дигидрофураном³⁹. Авторы выделили аддукты диенового син-

теза и показали, что соотношение *эндо*- и *экзо*-аддуктов равно 2:1 в обоих случаях. Ароматизация действием спиртового раствора щелочи давала 2-метил-3-окси-4,5-пиридиндиальдегид.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Я. Кондратьева, Хим. наука и промышленность, **2**, 666 (1957).
2. Г. Я. Кондратьева, Изв. АН СССР, ОХН, **1959**, 484.
3. F. Hoffman-La Roche Co., A.—G., Neth. Appl., 6506703; C. A., **64**, 15851 (1966).
4. W. Kimel, W. Leimgruber, Франц. пат. 1384099; C. A., **63**, 4263 (1965).
5. F. Hoffman-La Roche Co., A.—G., Neth. Appl. 6404750; C. A., **62**, 11818 (1965).
6. T. Naito, T. Yoshikawa, Chem. Pharm. Bull., **14**, 918 (1966).
7. Г. Я. Кондратьева, Хуан Чжи-Хэн, ДАН, **164**, 816 (1965).
8. Takeda Chemical Industries, Ltd., Бельг. пат. 648226; C. A., **63**, 18036 (1965).
9. K. Pfister, E. E. Harris, R. A. Firestone, Ам. пат. 3227721; C. A., **64**, 9689 (1966).
10. T. Yoshikawa, F. Ishikawa, T. Naito, Chem. Pharm. Bull., **13**, 878 (1965).
11. Н. А. Дробинская, Л. В. Ионова, М. Я. Карпейский, Н. Ш. Падыкова, К. Ф. Турчин, В. Л. Флорентьев, Химия гетероцикл. соед. (в печати).
12. T. Yoshikawa, F. Ishikawa, Y. Omura, T. Naito, Chem. Pharm. Bull., **13**, 873 (1965).
13. Г. Я. Кондратьева, Хуан Чжи-Хэн, ДАН, **141**, 628 (1961).
14. Г. Я. Кондратьева, Хуан Чжи-Хэн, ДАН, **142**, 593 (1962).
15. R. Y. Firestone, E. E. Harris, W. Reuter, Tetrahedron, **23**, 943 (1967).
16. M. Murakami и др. Ann. Meeting of Pharm. Soc. of Japan, 1966.
17. T. Miku, T. Matsuo, The Kansai Branch Meeting of Pharm. Soc. of Japan, 1966.
18. W. E. Doering, V. Z. Pasternak, J. Am. Chem. Soc., **72**, 143 (1950).
19. Г. Я. Кондратьева, Хуан Чжи-хэн, ДАН, **141**, 861 (1961).
20. E. E. Harris, R. A. Firestone, K. Pfister, R. R. Boettcher, F. J. Cross, R. B. Currie, M. Monaco, E. R. Peterson, W. Reuter, J. Org. Chem., **27**, 2705 (1962).
21. K. Pfister, E. E. Harris, R. A. Firestone, Бельг. пат. 617500; C. A., **59**, 581 (1963).
22. K. Pfister, E. E. Harris and R. A. Firestone, Ам. пат. 3227724; C. A., **64**, 8149 (1966).
23. Г. Я. Кондратьева, Хуан Чжи-Хэн, ЖОХ, **32**, 2348 (1962).
24. G. O. Chase, Ам. пат. 3222374; C. A., **64**, 6657f (1966).
25. F. Hoffman-La Roche Co., A.—G., Neth. Appl. 6410922; C. A., **63**, 8366 (1965).
26. F. Hoffman-La Roche Co., A.—G., Neth. Appl. 6508673; C. A., **64**, 14193 (1966).
27. Merck Co., Inc., Бельг. пат. 617499; C. A., **59**, 634 (1963).
28. T. Naito, T. Yoshikawa, F. Ishikawa, S. Isoda, Y. Omura, I. Takamura, Chem. Pharm. Bull., **13**, 869 (1965).
29. T. Naito, T. Yoshikawa, Y. Omura, Яп. пат. 19345 (1965); C. A., **63**, 16312 (1965).
30. J. M. Osbond, Франц. пат. 1343270; C. A., **60**, 11991 (1964).
31. T. Naito, T. Yoshikawa, F. Ishikawa, Y. Omura, Яп. пат. 23908 (1965); C. A., **64**, 3495 (1966).
32. Takeda Chemical Industries, Ltd., Франц. пат. 1400843; C. A., **63**, 9922 (1965).
33. Хуан Чжи-Хэн, Г. Я. Кондратьева, Изв. АН СССР, ОХН, **1962**, 525.
34. T. Naito, T. Yoshikawa, F. Ishikawa, Y. Omura, Яп. пат. 22740 ('65); C. A., **64**, 3496 (1966).
35. V. L. Florentiev, N. A. Drobinskaja, L. V. Ionova, M. Ya. Karpeisky, Tetrahedron Letters, **1967**, 1747.
36. Н. А. Дробинская, Л. В. Ионова, М. Я. Карпейский, К. Ф. Турчин и В. Л. Флорентьев, ДАН, **177**, 617 (1967).
37. Н. А. Дробинская, Л. В. Ионова, М. Я. Карпейский, В. Л. Флорентьев, Химия гетероцикл. соед., в печати.
38. P. F. Mühlradt, Y. Morino, E. E. Snell, J. Med. Chem., **10**, 241 (1961).
39. T. Naito, K. Ueno, M. Sano, Y. Omura, I. Itoh, F. Ishikawa, Tetrahedron Letters, **1968**, 5767.

Институт молекулярной биологии
АН СССР, Москва