

Фторсодержащие 2,4-диоксокислоты в синтезе гетероциклических соединений[†]

В.И.Салоутин, Я.В.Бургарт, О.Н.Чупахин

Институт органического синтеза Уральского отделения Российской академии наук
620219 Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 20, факс (343) 274–5954

Обобщен материал по синтезу, таутомерии, электронному строению и химическим трансформациям 4-полифторалкил- и 4-пентафторфенил-2,4-диоксокислот и их производных. Рассмотрены реакции, приводящие к фторированным гетероциклическим соединениям и дальнейшие их превращения.
Библиография — 86 ссылок.

Оглавление

I. Введение	227
II. Синтез и строение эфиров полифторированных 2,4-диоксокислот	227
III. Реакции перестерификации	228
IV. Реакции с аминами	229
V. Взаимодействие с динуклеофилами	230
VI. Получение и реакции эфиров 3-замещенных полифторсодержащих 2,4-диоксокислот	232
VII. Реакции 5,6,7,8-тетрафтор-2-этоксикарбонил(карбокси)хромена	233
VIII. Заключение	237

I. Введение

Фторсодержащие α -оксоэфиры,^{1–5} α -дикетоны,¹ β -оксоэфиры^{4–6} и β -дикетоны^{7–9} используются при изучении таутомерии, карбонотропии, стереоизомерии и реакционной способности дикарбонильных соединений (ДКС). Фторированные ДКС широко применяются в качестве строительных блоков для получения разнообразных гетероциклических соединений.^{1, 6, 7, 10} Особенно впечатляющие успехи достигнуты в создании лекарственных препаратов ряда фторхинолонов — аналогов налидиксовой кислоты — с уникальной антибактериальной активностью.^{11–16} В этих антибиотиках присутствует структурный фрагмент фторбензоилуксусной кислоты, а для некоторых из них фторированные β -ДКС служат исходными веществами.^{11–16}

Применение фторированных ДКС не ограничивается их использованием в качестве биологически активных препаратов. Некоторые фторсодержащие ДКС и их производные могут быть использованы как катализаторы различных реакций, поверхностно-активные вещества, шифт-реагенты,

аналитические реагенты, в том числе для определения и разделения некоторых металлов газохроматографическими методами, экстрагенты многих металлов, красители, добавки к маслам и другим композиционным материалам.^{1, 6, 7, 17} Таким образом, представляется весьма перспективным дальнейшее развитие химии и практического приложения фторированных дикарбонильных соединений.

Полифторированные 2,4-диоксокислоты и их производные, включающие одновременно как α -, так и β -дикарбонильные фрагменты, являются удобными исходными соединениями для синтеза фторированных гетероциклов. Поэтому актуальны разработка методов получения этих соединений и исследование их реакционной способности. Хотя химия не содержащих фтора 2,4-диоксокислот хорошо изучена (см., например,^{18–21}), фторсодержащие соединения этого класса не были известны до наших работ.^{22–25}

II. Синтез и строение эфиров полифторированных 2,4-диоксокислот

Нефторированные 2,4-диоксокислоты и их эфиры были получены еще в конце прошлого века.^{26, 27} Эфиры 4-полифторалкил- **1a–d**²² и 4-пентафторфенил-2,4-диоксокислот **1e, f**^{23–25} были впервые синтезированы конденсацией Кляйзена, исходя соответственно из фторалкил- или пентафторфенилкетонов и диалкилоксалата. В качестве конденсирующего агента использовали гидрид лития, а целевые соединения выделяли через медные хелаты **2a–f** (схема 1).

Медные хелаты эфиров кислот **2a–d** вполне стабильные соединения.²² В то же время хелаты пентафторбензоилпируватов **2e, f** в ДМСО или в ДМФА циклизуются в 2-алкоксикарбонил-5,6,7,8-тетрафторхромоны **3a, b**.^{23–25} Хромоны **3a, b** образуются и при нагревании пентафторбензоилпирува-

В.И.Салоутин. Доктор химических наук, профессор, заместитель директора по науке ИОС УрО РАН, заведующий лабораторией фторорганических соединений. Телефон: (343) 274–5954, e-mail: saloutin@ios.uran.ru

Я.В.Бургарт. Научный сотрудник того же института. Телефон: (343) 249–3491.

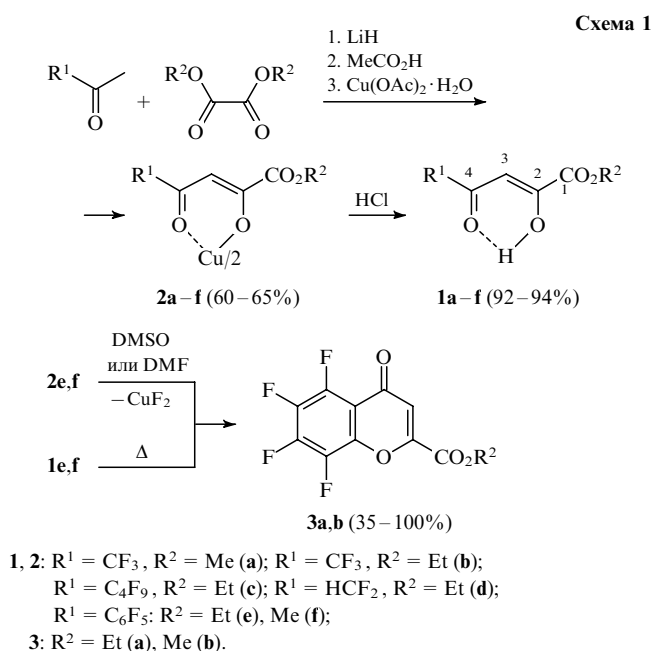
Область научных интересов авторов: химия фторированных гетероциклических и фторированных дикарбонильных соединений.

О.Н.Чупахин. Академик, профессор, директор того же института. Телефон: (343) 274–1189.

Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, синтез биологически активных соединений.

Дата поступления 25 ноября 1998 г.

[†] Обзор посвящается 100-летию со дня рождения нашего учителя, академика И.Я.Постовского.



тов **1e,f** выше 25°C.^{23–25} Циклизация происходит за счет внутримолекулярного замещения *орто*-атома фтора пентафторфенильной группы.

Чтобы планировать синтезы на основе полифторацил(пентафторбензоил)пируватов, нужно иметь представление о кето-енольной таутомерии, распределении зарядов на атомах и электронной плотности в граничных орбиталях этих соединений.

Что касается енолизации, то известен ряд работ, посвященных изучению таутомерии не содержащих фтора аналогов диоксоэфиров **1**. Так, на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H показано,²⁸ что эфиры ароилпирувиновых кислот в основном существуют в виде енолов. Также авторами работы²⁸ сделан вывод об усилении внутримолекулярной водородной связи в β-дикарбонильном фрагменте молекулы с ростом электроноакцепторности заместителей. На основании данных спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C сделано заключение об отсутствии таутомерии между двумя возможными енольными формами.^{28,29} Протон делокализован между двумя потенциальными ямами в результате процесса туннелирования. Это согласуется с результатами квантово-химических расчетов по методу ССП МО ЛКАО в приближении CNDO/2.³⁰ Химические сдвиги ядер ¹³C при переходе от одного заместителя к другому³¹ меняются за счет перераспределения электронной плотности в дикарбонильном фрагменте. В ряде β-ДКС (в том числе в молекуле эфира ацетилпирувиновой кислоты) была предпринята попытка определить положение протона, сопоставляя химические сдвиги ядер атомов углерода ¹³C β-ДКС и их BF₂-хелатов.^{32,33} По мнению авторов работ^{32,33}, незначительные изменения величин химических сдвигов при переходе от β-ДКС к их BF₂-хелатам свидетельствуют о том, что структуры близки к квазисимметричным и что протон делокализуется приблизительно в равной степени между двумя атомами кислорода.

Методом рентгеноструктурного анализа было доказано, что этилацетопируват енолизирован по атому C(2).³⁴ Исходя из сравнительного анализа спектров ЯМР ¹³C этилацетопирувата и этилтрифторацетопирувата (**1b**) было определено, что соединение **1b** также енолизировано по атому C(2).³⁵ Установлено, что полифторацил(пентафторбензоил)пируваты **1** полностью енолизированы.^{22,23}

Таблица 1. Величины зарядов и индексы Фукуи на электрофильных центрах ацил(ароил)пируватов.

Соединение	R ¹	R ²	Заряды (индексы Фукуи)			
			H	C(1)	C(2)	C(4)
1g	Me	Me	+0.2586	+0.3609 (0.1880)	+0.2076 (0.5250)	+0.2996 (0.3613)
1h	HCF ₂	Me	+0.2561	+0.3624 (0.1459)	+0.2123 (0.5170)	+0.2429 (0.4306)
1a	CF ₃	Me	+0.2549	+0.3628 (0.1289)	+0.2128 (0.5134)	+0.2216 (0.4540)
1i	C ₄ F ₉	Me	+0.2558	+0.3630 (0.1240)	+0.2128 (0.5661)	+0.2502 (0.4624)
1f	C ₆ F ₅	Me	+0.2651	+0.3302 (0.0271)	+0.1456 (0.1630)	+0.3252 (0.1740)
1j	C ₆ F ₅	H	+0.2665	+0.3378 (0.0365)	+0.1439 (0.1862)	+0.3245 (0.1858)

Примечательно, что в отличие от рассматриваемых фторацил(ароил)пируватов фторированные β-дикетоны и β-оксоэфиры енолизуются не полностью.^{6,7} Их енолизация становится 100%-ной только в случае β-ДКС со значительным содержанием атомов фтора в молекуле. При этом енолизация осуществляется по карбонильной группе, связанной с фторированным заместителем.^{6,7}

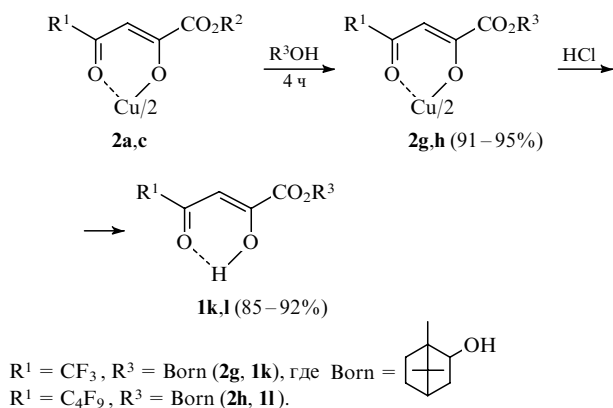
Для обсуждения реакционной способности фторацил(ароил)пируватов **1** выполнен квантово-химический расчет зарядов и индексов Фукуи в соответствии с теорией ССП МО ЛКАО для (фтор)ацилпируватов³⁵ в приближении CNDO/2 и для пентафторбензоилпирувиновой кислоты и метилпентафторбензоилпирувата[‡] по программе MNDO-89 (см.³⁶) в приближении AM-1.³⁷ Рассчитано, что наибольший положительный заряд во фторацил(ароил)пируватах находится на атоме C(1). Индекс Фукуи для низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО) фторацилпируватов имеет максимальное значение на атоме C(2), а метилпентафторбензоилпирувата — на атоме C(4). Пентафторбензоилпирувиновая кислота имеет близкие значения индексов Фукуи для НСМО атомов C(2) и C(4). Таким образом, в случае кинетически контролируемого процесса предпочтительным местом атаки нуклеофильного реагента будет атом C(1) в соответствии с зарядовым контролем. В соответствии с орбитальным контролем реакции фторацилпируватов должны проходить по атому C(2), а реакции метилпентафторбензоилпирувата — по атому C(4). Для пентафторбензоилпирувиновой кислоты орбитально-контролируемый процесс приблизительно равновероятен для реакционных центров C(2) и C(4) (табл. 1).

III. Реакции перэтерификации

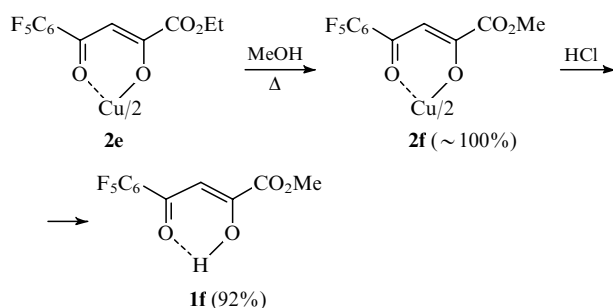
Для сложных эфиров характерна способность к перэтерификации. Она значительно повышает синтетический потенциал фторацил(ароил)пируватов при использовании их в качестве исходных соединений для построения различных гетероциклических систем.

Медные хелаты этил(метил)ацилпируватов **2a,c** легко могут быть перэтерифицированы высшим спиртом (борнеолом) даже в отсутствие катализаторов.³⁸

[‡] В.И.Салоутин, Я.В.Бургарт, О.Н.Чупахин, неопубликованные данные.



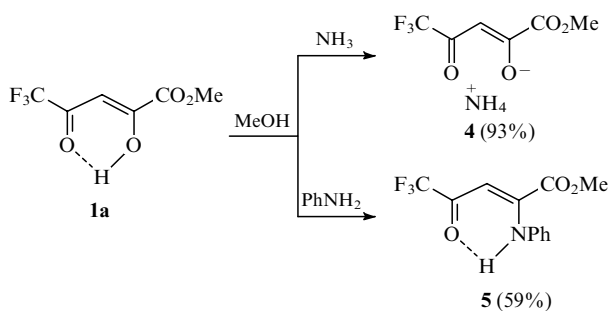
При кипячении медного хелата этилового эфира пентафторбензоилпировиноградной кислоты **2e** в метаноле также происходит перегруппировка с образованием хелата метилового эфира пентафторбензоилпировиноградной кислоты **2f**.³⁹ Далее, из медного хелата **2f** легко можно получить метилпентафторбензоилпировинат (**1f**).



Следует отметить, что эта реакция является общей для медных хелатов β-оксоэфиров, поскольку в нее вступают и хелаты ацето- и трифторацетоуксусного эфиров.³⁸ Однако для достижения высокой степени конверсии последних требуется на порядок больше времени, чем для медных хелатов ацилпировинатов **2a,c**. Вероятно, это связано с участием сложноэфирной группы β-оксоэфира во внутримолекулярном сопряжении. В перегруппировку могут вступать и свободные лиганды, но при этом селективность процесса резко падает, и происходит значительное осмоление реакционной смеси. По-видимому, ион меди(II) облегчает реакцию, ориентируя молекулу спирта за счет координации с ней, и подавляет побочные процессы.

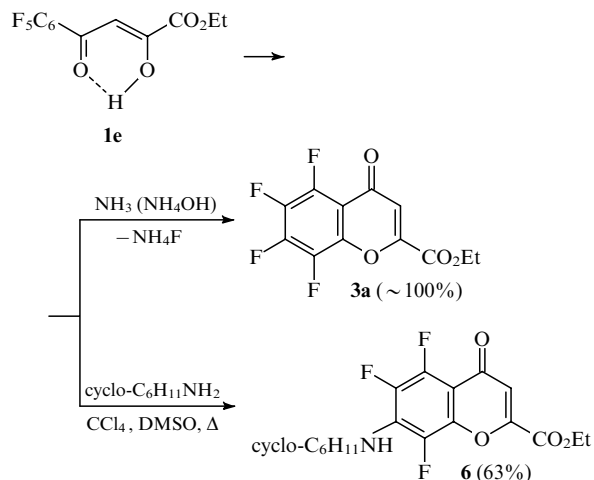
IV. Реакции с аминами

Метилацетопируват с аммиаком образует енамин по карбонильному атому углерода C(2).⁴⁰ Реакция метилтрифторацетопирувата (**1a**) с аммиаком приводит к [метил(трифторацетопируват)]аммонию (**4**), не претерпевающему изменений при кипячении в толуоле.^{41,42} Однако с менее жестким основанием — анилином — соединение **1a** реагирует по центру C(2) с образованием енамина — метил-2-анилино-



4-оксо-5,5,5-трифторпент-2-еноата (**5**)^{41,42} в соответствии с орбитальным контролем реакции.

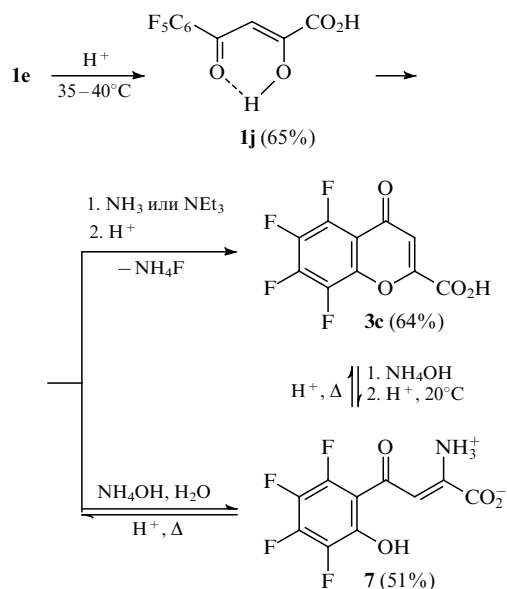
Обработка пентафторбензоилпировата **1e** газообразным или водным аммиаком приводит к хроному **3a**. Вероятно, первоначально образуется соответствующая аммонийная соль, в которой затем происходит внутримолекулярное замещение ароматического *орто*-атома фтора.^{42,43}



Подобным образом пентафторбензоилпироват **1e** реагирует с циклогексиламином. Однако в этом случае циклизация сопровождается орбитально-контролируемым замещением атома фтора в положении 7 хромона с образованием 7-циклогексиламино-5,6,8-трифтор-2-этоксикарбонилхромона (**6**).^{42,43}

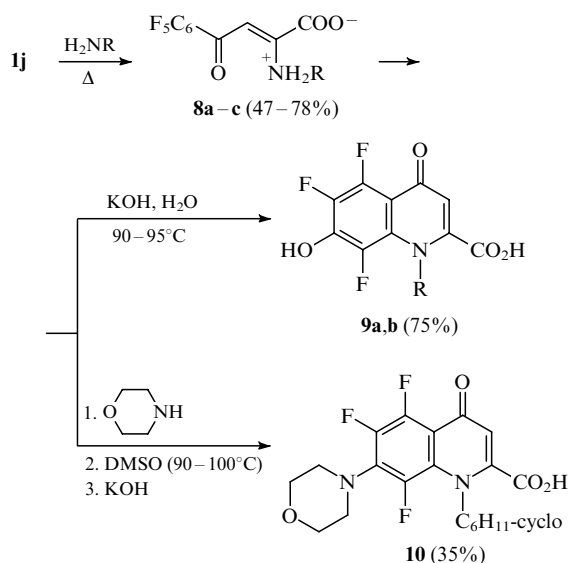
Таким образом, независимо от растворителя (H₂O или ДМСО) при взаимодействии соединения **1e** с аммиаком или циклогексиламином преимущественной является реакция внутримолекулярной циклизации, а не присоединение нуклеофила по центру C(2).

Пентафторбензоилпировиноградная кислота (**1j**), полученная гидролизом эфира **1e**, образует с безводным аммиаком в диоксане или с третичными аминами (триэтиламин) 5,6,7,8-тетрафтор-2-карбоксихроном (**3c**).^{41,42} Взаимодействие кислоты **1j** с гидроксидом аммония приводит к 2-амино-3-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоил)акриловой кислоте (**7**), которая существует в виде цвиттер-иона.^{41,42} При нагревании в кислой среде аминокислота **7** гидролизует до кислоты **1j** или циклизуется с образованием хромона **3c**, который в свою очередь при обработке водным аммиаком и



последующем подкислении дает аминокислоту **7**.^{41, 42} Следовательно, и в этих случаях доминирующей является внутри-молекулярная циклизация.

Взаимодействие кислоты **1j** с первичными аминами (анилином, изопропиламином, циклогексиламином) приводит к образованию продуктов присоединения–отщепления по центру C(2) — 2-алкиламино(анилино)-3-пентафторбензоилакриловым кислотам **8a–c**, что указывает на орбитальный контроль реакции. В щелочной среде происходит циклизация соединений **8a,b** и характерное для подобных фторсодержащих систем нуклеофильное замещение атома фтора при атоме C(7) на гидроксильную группу с образованием 7-гидрокси-5,6,8-трифтор-1-*R*-4-хинолон-2-карбоновых кислот **9a,b**.^{41, 42} Замещение атома фтора именно в положении 7 хинолона доказано для комплекса соединения **9a** с ДМСО методом рентгеноструктурного анализа.^{44, 45} Циклизация соединения **8a** в присутствии морфолина приводит к 7-морфолино-5,6,8-трифтор-1-циклогексил-4-хинолон-2-карбоновой кислоте (**10**).^{41, 42}



R = cyclo-C₆H₁₁ (**8a**, **9a**), Prⁱ (**8b**, **9b**), Ph (**8c**).

V. Взаимодействие с динуклеофилами

Взаимодействием эфиров 2,4-диоксоацетата с бифункциональными нуклеофилами можно конструировать различные гетероциклические системы. Реакции ацил(ароил)пируватов могут проходить как по α-дикарбонильному, так и по β-дикарбонильному фрагментам в зависимости от природы динуклеофила.

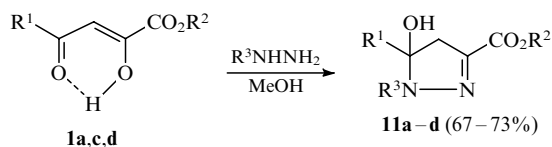
1. Реакции с гидразинами и гидросиламином

Реакция ацил(ароил)пируватов с гидразинами приводит к 3-алкоксикарбонил-5-метил(арил)пиразолам.^{26, 27, 46–48} С гидросиламином этилацетилпируваты в зависимости от условий проведения реакции образуют 5-метил-3-этоксикарбонилизоксазол, либо изомерный ему 3-метил-5-этоксикарбонилизоксазол, либо смесь изоксазолов.^{26, 49} Взаимодействие этилбензоилпирувата с гидросиламином приводит к 5-фенил-3-этоксикарбонилизоксазолу, причем реакция идет через образование промежуточного α-оксима.^{27, 50}

Этил(метил)фторацетилпируваты **1a,c,d** взаимодействуют с гидразингидратом или фенилгидразином по β-дикарбонильному фрагменту подобно углеводородным аналогам и фторсодержащим β-оксозифирам⁶ и β-дикетонам.⁷ Но в отличие от них эта реакция приводит к устойчивым 3-алкоксикарбонил-5-гидрокси-5-фторалкил-Δ²-пиразолинам **11a–d** (схема 2). Положение гидроксильной группы в пиразолино-

вом цикле установлено на основании исследования соединения **11b** методом ЯМР ¹³C.³⁵

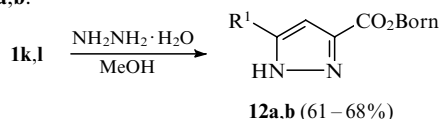
Схема 2



11: R¹ = CF₃, R² = Me: R³ = H (**a**), Ph (**b**);

R¹ = C₄F₉, R² = Et, R³ = H (**c**); R¹ = HCF₂, R² = Et, R³ = H (**d**).

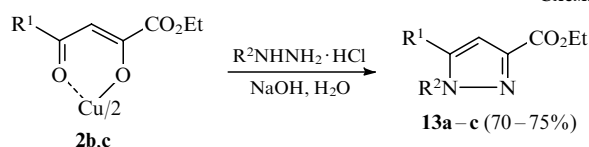
В отличие от метил(этил)фторацетилпируватов **1a,c,d** в реакции борниловых эфиров **1k,l** с гидразингидратом образуются 3-борнилоксикарбонил-5-фторалкилпиразолы **12a,b**.³⁸



12: R¹ = CF₃ (**a**), C₄F₉ (**b**).

Взаимодействие хелатов **2b,c** с гидроксидом гидразина или фенилгидразина в воде или метаноле приводит к пиразолам **13a–c**, а не к гидроксипиразолинам (схема 3).⁵¹

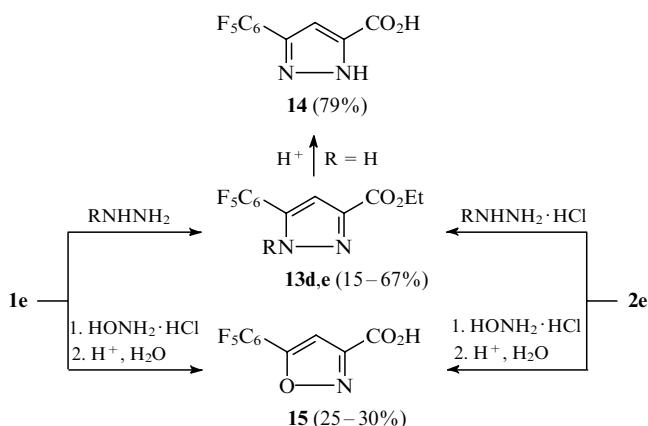
Схема 3



R¹ = C₄F₉, R² = H (**2c**, **13a**); R¹ = CF₃, R² = H (**2b**, **13b**), Ph (**13c**).

Изученное для сравнения взаимодействие медных хелатов трифторацетилпирувата и этилтрифторацетилпирувата с гидроксидом гидразина в ДМФА приводит к 3-метил-5-трифторметилпиразолу и 3-трифторметил-5-гидроксипиразолу соответственно.⁵²

Реакция пентафторбензоилпирувата **1e** и его медного хелата **2e** с гидразингидратом дает 5-пентафторфенил-3-этоксикарбонилпиразол **13d**, который легко может быть гидролизован в кислой среде до 3(5)-пентафторфенилпиразол-5(3)-карбоновой кислоты (**15**).⁵¹



13: R = H (**d**), Ph (**e**).

Пентафторбензоилпируват **1e** с фенилгидразином и медный хелат **2e** с гидроксидом фенилгидразина образуют пиразол **13e**.⁵³ Взаимодействие гидроксидом гидросиламина с соединениями **1e** и **2e** приводит к 5-пентафторфенил-изоксазол-3-карбоновой кислоте (**15**).⁵³

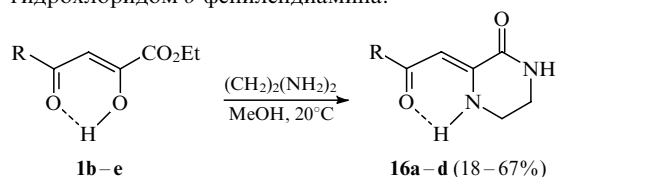
Образование производных пиразола и изоксазола в реакции с гидразинами и гидросиламином характерно и для

пентафторбензоилуксусного эфира,⁵⁴ и для производных нефторированных ароилпировиноградных кислот.⁵⁵

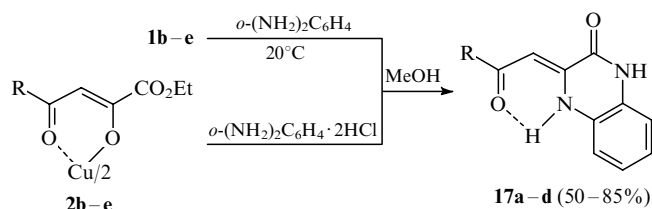
2. Реакции эфиров 2,4-диоксокислот с алифатическими и ароматическими 1,2-динуклеофилами

Ацил(ароил)пируваты реагируют с 1,2-динуклеофилами по α -оксоэфирному фрагменту. Если динуклеофил — этилендиамин, *o*-фенилендиамин или *o*-аминофенол, то образуются соответственно производные пиперазинона,⁵⁶ замещенные хиноксалины^{57–63} или бензооксазины.^{63–65}

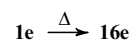
Полифторацилпируваты **1b–d** в реакции с этилендиамином образуют 3-(2-оксофторалкилиден)пиперазин-2-оны **16a–c**, а с *o*-фенилендиамином дают 3-(2-оксофторалкилиден)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны **17a–c**.³⁵ Подобным же образом реагируют и их медные хелаты **2b–d** с гидроксидом *o*-фенилендиамина.⁵¹



16: R = CF₃ (a), C₄F₉ (b), HCF₂ (c), C₆F₅ (d).



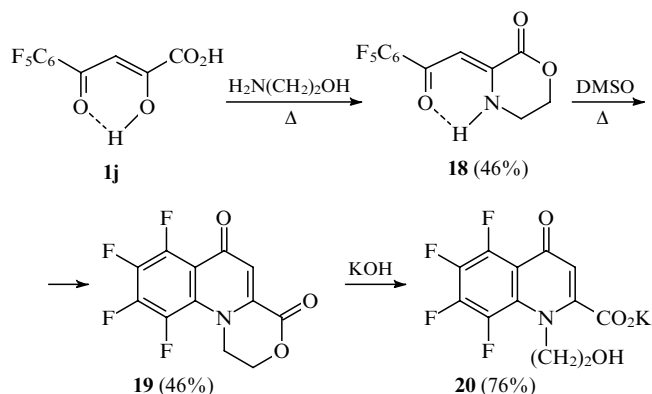
17: R = CF₃ (a), C₄F₉ (b), HCF₂ (c), C₆F₅ (d).



R = *o*-HOC₆F₄ (**16e**).

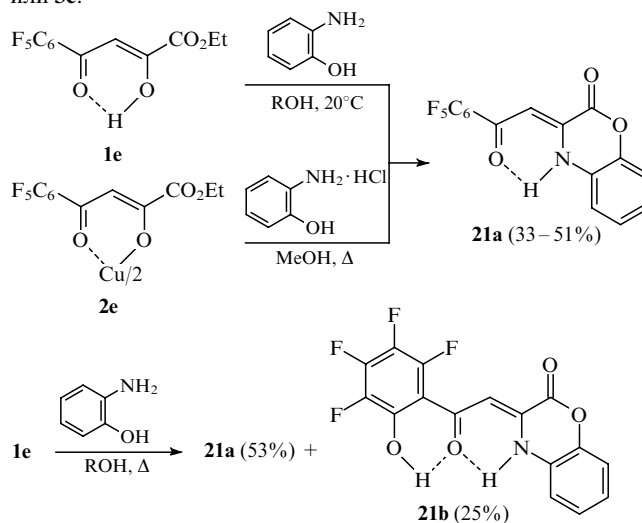
Пентафторбензоилпируват **1e** в мягких условиях реагирует с этилендиамином с образованием пиперазинона **16d**. При нагревании же реакционной смеси получается пиперазинон **16e**, имеющий 2-гидрокситетрафторфенильный заместитель.⁵³ Механизм образования последнего будет обсужден ниже. С *o*-фенилендиамином и его гидроксидом соединения **1e** и его медный хелат **2e** образуют хиноксолоны **17d**.^{51, 53}

Описано взаимодействие пентафторбензоилпировиноградной кислоты (**1j**) с этаноламином, приводящее к 3-пентафторбензоилиденморфолин-2-ону (**18**).^{41, 42} Морфолинон **18** при кипячении в ДМСО циклизуется с образованием 4-оксо-7,8,9,10-тетрафтор-1,2,4,5-тетрагидро[1,4]оксазино[4,3-*a*]-4-хинолона (**19**). Соединение **19** при обработке водным раствором КОН превращается в калиевую соль 1-(2-гидроксиэтил)-



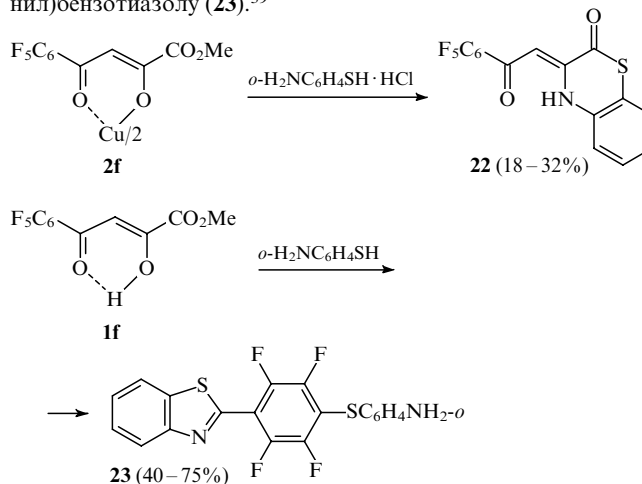
5,6,7,8-тетрафтор-4-хинолон-2-карбоновой кислоты (**20**).^{41, 42} Это один из немногих известных способов синтеза фторсодержащих 2-карбоксихинолонов.

Пентафторбензоилпируват **1e** и его хелат **2e** реагируют с *o*-аминофенолом и его гидроксидом в мягких условиях с образованием 3-пентафторбензоилметилен-2*H*-1,4-бензооксазин-2-она (**21a**). При проведении реакции в более жестких условиях помимо соединения **21a** в качестве минорного продукта образуется 3-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоилметилен)-2*H*-бензооксазин-2-он (**21b**),^{53, 66} содержащий 2-гидрокситетрафторфенильный заместитель, как и в случае реакции соединения **1e** с этилендиамином.⁵³ Вероятно, продукт **21b** образуется либо из 2-этоксикарбонил- (**3a**), либо из 2-карбокси-5,6,7,8-тетрафторхромена (**3c**), получающихся в условиях реакции. Это предположение подтверждается синтезом соединения **21b** непосредственно из хромонов **3a** или **3c**.^{53, 66}



R = Me, Et, Prⁱ.

Изучены реакции пентафторбензоилпирувата **1f** и его медного хелата **2f** с *o*-аминотиофенолом. Показано, что хелат **2f** взаимодействует с гидроксидом 2-аминотиофенола по α -оксоэфирному фрагменту с образованием 3-пентафторбензоилметилен-2*H*-1,4-бензотиазин-2-она (**22**). В отличие от хелата **2f** эфир **1f** в реакции с *o*-аминотиофенолом в мягких условиях претерпевает кислотное расщепление с нуклеофильным замещением атома фтора в пентафторбензоильной части молекулы на 2-аминофенилтиогруппу, приводящим к 2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-аминофенилтио)фенил)бензотиазолу (**23**).³⁹



Таким образом, полифторацилпируваты взаимодействуют с гидразинами по β -дикарбонильному, а с этилендиамином и *o*-фенилендиамином — по α -оксоэфирному

фрагментам. По-видимому, в реакции с HN-динуклеофилами сначала происходит атака одной из аминогрупп по электрофильному центру C(2) в соответствии с орбитальным контролем реакции так же, как и в случае анилина. Последующая атака второй аминогруппы может протекать по двум направлениям: по электрофильному центру C(1), либо по центру C(4). Вероятно, реализация нуклеофильной атаки по атому C(4) с образованием пятичленных циклов в случае гидразинов и по атому C(1) с образованием шести-членных циклов для этилендиамина и *o*-фенилендиамина обусловлена термодинамическими факторами.

При взаимодействии пентафторбензоилпирувата **1e** с аминами доминирующим маршрутом реакции является внутримолекулярная циклизация в 2-этоксикарбонилхромон **3a**. Для реакции пентафторбензоилпируват с гидразинами или гидроксиламином характерно взаимодействие по β-дикарбонильному фрагменту, а с этилендиамин, *o*-фенилендиамин и *o*-аминофенолом — по α-оксоэфирному. Можно полагать, что здесь проявляются те же основные закономерности, что и для полифторацилпируват.

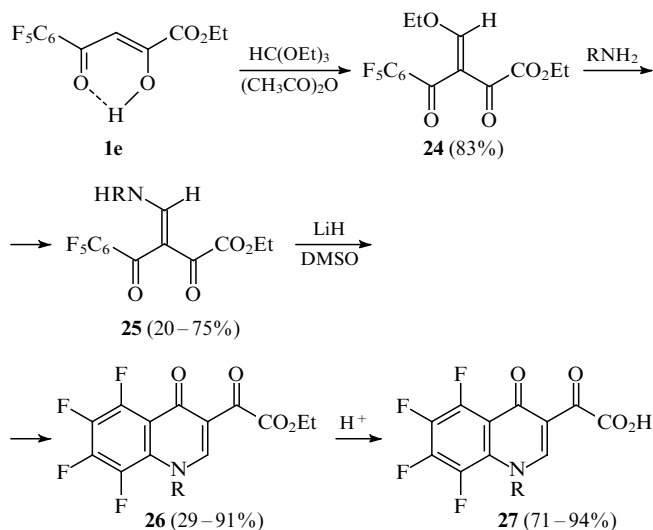
Использование в реакциях с нуклеофилами медных хелатов β-ди- и трикарбонильных соединений вместо свободных лигандов не всегда приводит к образованию тождественных продуктов. Так, при взаимодействии ацилпируват меди **2b,c** с гидразинами образуются пиразолы **13a–c**, а не гидроксипиразолины **11** (см. схемы 2, 3). Вероятно, это обусловлено темплатной ролью катиона меди. В ряде случаев, например, в реакциях хелатов β-ДКС с хлоргидратами гидразинов, а также ацилпируват меди с хлоргидратами гидроксиламина и *o*-фенилендиамина получены тождественные продукты с сопоставимыми выходами.

Кроме того, использование медного хелата пентафторбензоилпирувата **2f** позволяет получить замещенный бензотиазинон **22** в реакции с *o*-аминотюфенолом, тогда как сам пентафторбензоилпируват **1f** в условиях реакции подвергается кислотному расщеплению.

VI. Получение и реакции эфиров 3-замещенных полифторсодержащих 2,4-диоксокислот

Для получения фторсодержащих 3-замещенных производных хромонов и хинолонов циклизацией ароилпируват необходимо ввести алкоксиметиленовую группу по атому C(3) исходных пируват.

Этилпентафторбензоилпируват (**1e**) подобно другим β-ДКС^{11, 12, 23, 24, 67} легко реагирует с этилортоформиатом с образованием этил-2,4-диоксо-4-пентафторфенил-3-этоксиметилиденбутирата (**24**). Взаимодействие соединения **24** с

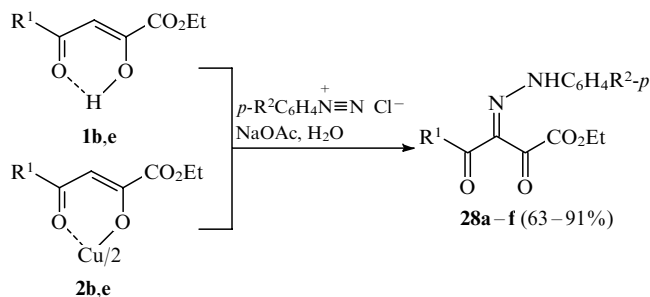


R = H, Me, Et, cyclo-C₃H₅, C₆H₁₃, C₂H₄OH, *o*-MeC₆H₄.

аминами с последующей циклизацией образующихся этил-2,4-диоксо-4-пентафторфенил-3-алкиламинометилиденбутиратов (**25**) приводит к 1-R-5,6,7,8-тетрафтор-3-этоксалил-4-хинолонам (**26**). 2-(1-R-5,6,7,8-Тетрафтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)глиоксалево кислоты (**27**) получены гидролизом эфиров **26**.⁶⁸

Соединения, содержащие β-дикарбонильный фрагмент, вступают в реакцию азосочетания по активной метиленовой группе с солями арилдиазония с образованием соответствующих арилгидразонов.⁶⁹ Сведения об участии в азосочетании фторсодержащих β-ДКС до последнего времени ограничивались несколькими примерами реакций фторированных β-дикетонов,^{70, 71} эфиров трифторацетоксусной⁷⁰ и пентафторбензоилуксусной⁷² кислот. Недавно был описан синтез фторированных 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений и изучена их реакционная способность по отношению к N,O-динуклеофилам.⁷³ Данные о возможности получения арилгидразонов на основе фторсодержащих ацил(ароил)пируват в литературе отсутствовали, хотя нефторированные аналоги арилгидразонов ацил(ароил)пируват были известны.⁷⁴

Впервые получение 3-арилгидразонов 2,3,4-триоксо-5,5,5-трифторпентаноатов и 2,3,4-триоксо-4-пентафторфенилбутиратов **28a–f** взаимодействием эфиров трифторацетил(пентафторбензоил)пировиноградных кислот **1b,e** и их медных хелатов **2b,e** с хлоридами арилдиазония в водной среде описано в работе⁷⁵.



28: R¹ = CF₃; R² = H (**a**), Me (**b**), OMe (**c**);

R¹ = C₆F₅; R² = H (**d**), Me (**e**), OMe (**f**).

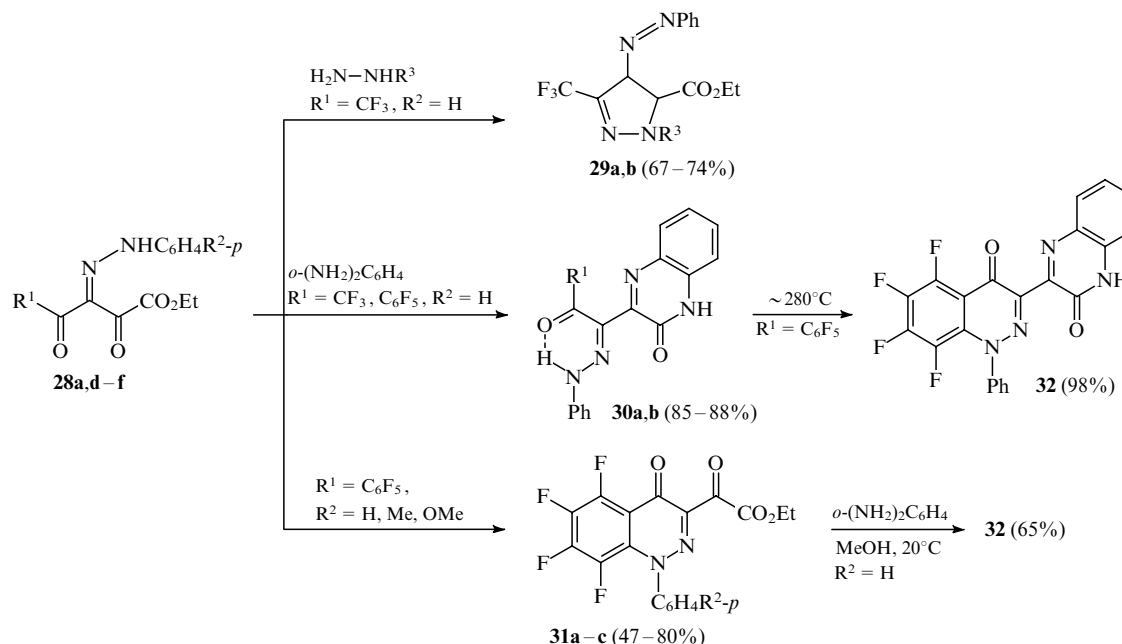
Арилгидразоны **28a,d** были введены в реакцию гетероциклизации с гидразинами и *o*-фенилендиамин. Взаимодействие соединения **28a** с гидразингидратом и фенилгидразином приводит к 1-R³-5-этоксикарбонил-4-фенилазо-3-трифторметил-Δ²-пиразолинам **29a,b** в отличие от пентафторбензоилзамещенного арилгидразона **28d**, который в условиях реакции с гидразингидратом образует трудноразделимую смесь продуктов. 3-(2-Оксо-1-фенилгидразоно-2-R-этил)-1,2-дигидрохиноксалин-2-оны **30a,b** синтезированы из арилгидразонов **28a,d** и *o*-фенилендиамина кипячением в диэтиловом эфире (схема 4).⁷⁵

Таким образом, арилгидразоны фторацетил(ароил)пируват взаимодействуют с гидразинами по β-дикарбонильному, а с *o*-фенилендиамин — по α-оксоэфирному фрагментам, как и их незамещенные аналоги.

Наличие в арилгидразонах **28d–f** пентафторбензоильного заместителя позволяет создавать на их основе гетероциклические соединения циннолонового ряда. Так, арилгидразоны **28d–f** при нагревании в ДМСО в присутствии K₂CO₃ или при кипячении в хлороформе с двукратным избытком триэтиламина образуют 1-(4-R²-фенил)-3-этоксалил-5,6,7,8-тетрафтор-1,4-дигидрохинолин-4-оны **31a–c**.⁷⁵

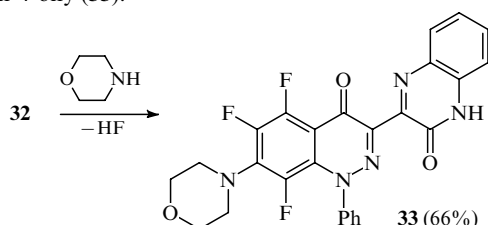
Циклизация хиноксалинона **30b** при нагревании приводит к 1-фенил-3-(2-оксо-1,2-дигидрохиноксалин-3-ил)-5,6,7,8-тетрафтор-1,4-дигидрохинолин-4-ону (**32**). Это же соединение образуется и в реакции циннолинона **31a** с *o*-фенилендиамин.

Схема 4



29: $\text{R}^3 = \text{H}$ (a), Ph (b); 30: $\text{R}^1 = \text{CF}_3$ (a), C_6F_5 (b); 31: $\text{R}^2 = \text{H}$ (a), Me (b), OMe (c).

Фторсодержащим циннолинонам, так же как и фторхромоном и хинолонам, свойственно нуклеофильное замещение атома фтора в положении 7 при взаимодействии с различными алкиламинами.¹² Например, реакция циннолинона **32** с избытком морфолина в ДМСО приводит к продукту замещения атома фтора — 1-фенил-3-(2-оксо-1,2-дигидрохиноксалин-3-ил)-7-морфолино-5,6,8-трифтор-1,4-дигидроциннолин-4-ону (**33**).⁷⁵

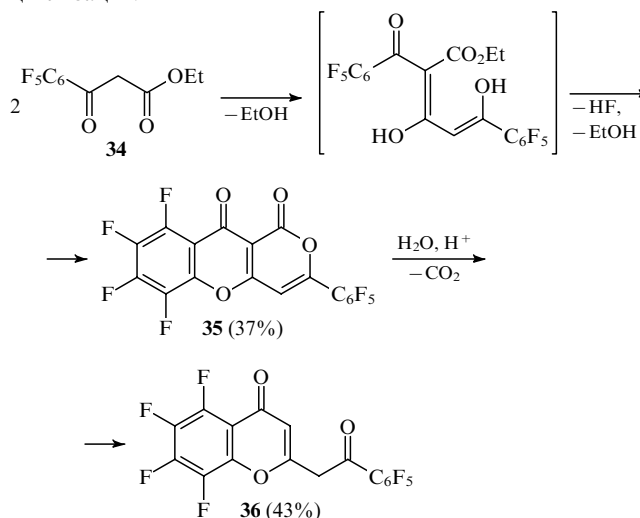


На основании изложенного выше можно заключить, что модификация фтораил(ароил)пируватов при введении в положение 3 алкоксиметиленовых и арилгидразоновых фрагментов качественно меняет и существенно расширяет синтетические возможности рассматриваемых соединений.

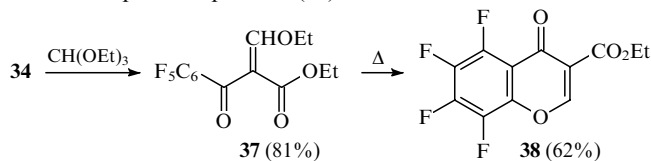
VII. Реакции 5,6,7,8-тетрафтор-2-этоксикарбонил(карбокси)хромона

Получение 2-этоксикарбонилхромона **3a** из пентафторбензоилпирувата **1e** или его хелата **2e** (см. схему 1) является особенностью этих соединений и обусловлено их способностью к внутримолекулярной циклизации с образованием шестичленного цикла.^{23,24} Этил(пентафторбензоил)ацетат (**34**) в аналогичных условиях самоконденсируется. Реакция сопровождается конденсацией Дикмана и внутримолекулярной циклизацией промежуточного продукта, что приводит к 1-оксо-3-пентафторфенил-1*H*-пирано[4,3-*b*]-6,7,8,9-тетрафторхрому (**35**).⁷⁶ 2-Пентафторбензоилметил-5,6,7,8-тетрафторхромон (**36**) получен кислотным гидролизом соединения **35**. Необходимо отметить, что самоконденсация

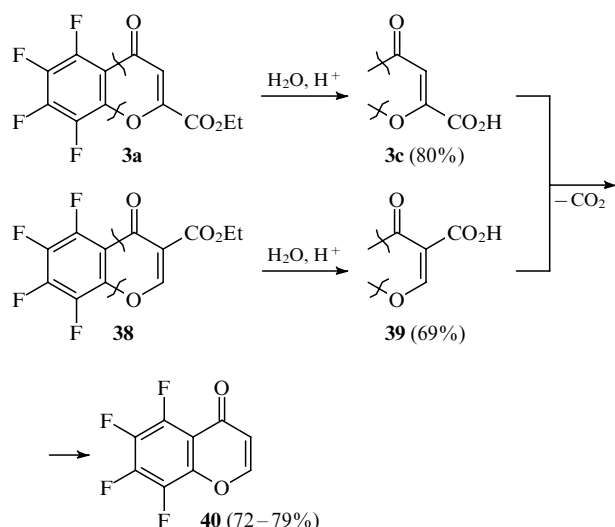
характерна как для фторированных,⁷⁷ так и для нефторированных β-оксоэфиров.⁷⁸ Однако для пентафторбензоилпирувата **1e** доминирующей является внутримолекулярная циклизация.



Следует добавить, что этиловый эфир 2-этоксиметилденпентафторбензоилуксусной кислоты (**37**), так же как и эфир **1e**, циклизуется с образованием 5,6,7,8-тетрафтор-3-этоксикарбонилхромона (**38**).^{23,24}



Хромоны **3a** и **38** легко гидролизуются до соответствующих кислот **3c** и **39**, которые при нагревании декарбоксилируются с образованием 5,6,7,8-тетрафторхромона (**40**).^{23,24}



В работе⁷⁹ обсуждается реакционная способность фторхромонов, для чего выполнен квантово-химический расчет зарядов и индексов Фукуи по программе MNDO-90³⁶ в приближении AM-1³⁷ для 2-метоксикарбонилтетрафторхромона, 2-карбокситетрафторхромона и его аниона, а также для их нефторированных аналогов (табл. 2).

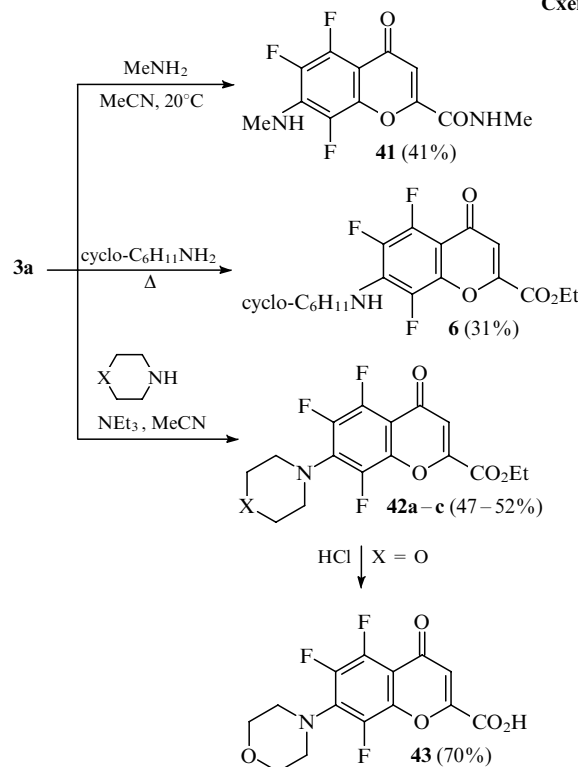
Расчетные данные позволяют проследить следующие закономерности: введение атомов фтора в ароматическое кольцо хромона фактически не влияет на распределение зарядов в пионовом цикле; максимальный положительный заряд локализован на атоме углерода C(9). Максимальный положительный заряд во фторароматическом цикле локализован на атоме C(5).⁷⁹

В пионовом цикле фторзамещенных эфира и кислоты максимальное значение индекса Фукуи для НСМО имеет атом C(2), а в анионе — атом C(4). Во фторароматическом кольце максимальное значение индекса Фукуи для эфира, кислоты и аниона соответствует атому C(7).⁷⁹

Таким образом, реакции хромонов с нуклеофильными реагентами в условиях кинетического контроля в соответствии с зарядовым контролем должны проходить преимущественно по атому C(9) сложноэфирной, карбоксильной групп и аниона кислоты. В соответствии с орбитальным контролем реакции эфира и кислоты должны проходить по атому C(2) пионового цикла, а аниона — по атому C(4). Орбитально-контролируемое нуклеофильное замещение атома фтора должно преимущественно проходить по атому C(7).⁷⁹

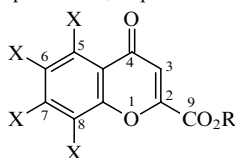
2-Этоксикарбонил-**3a** и 2-карбоксихромоны **3c** обладают различной реакционной способностью по отношению к аммиаку и первичным аминам.⁴³ Так, 2-этоксикарбонилхромон **3a** не вступает в реакцию с аммиаком и анилином. Взаимодействие соединения **3a** с метиламином идет по сложноэфирной группе и атому C(7) фторированного кольца с образованием *N*-метиламида 7-метиламино-5,6,8-трифторхромон-2-карбоновой кислоты (**41**) (схема 5). Такое поведение нетипично для известных нефторированных хромоновых структур, присоединяющих в этих условиях нуклеофил по атому C(2) с раскрытием гетероцикла.⁷⁸ Под действием циклогексиламина в хромоне **3a** происходит замещение атома фтора только при атоме C(7), что приводит к хромону **6** (см. схему 5).⁷⁹ Следует отметить, что замещение при атоме C(7) происходит в соответствии с орбитальным контролем реакции, а образование метиламида по атому C(9) — в соответствии с зарядовым контролем.

Схема 5



42: X = O (a), NMe (b), CH₂ (c).

Таблица 2. Величины зарядов и индексы Фукуи на электрофильных центрах замещенных хромонов.



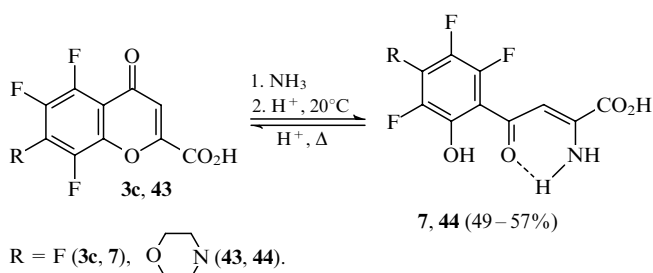
R	X	Заряды							Индексы Фукуи						
		C(2)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	C(2)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	C(9)
Me	F	+0.0564	+0.3041	+0.1618	+0.0060	+0.1015	+0.0429	+0.3454	0.197	0.186	0.312	0.00158	0.365	0.207	0.0406
H	F	+0.0543	+0.3033	+0.1620	+0.0072	+0.1019	+0.0440	+0.3531	0.224	0.192	0.300	0.00026	0.333	0.197	0.0521
см. ^a	F	+0.0754	+0.3184	+0.1539	+0.0306	+0.0748	+0.0297	+0.3916	0.0246	0.0676	0.338	0.0165	0.564	0.370	—
Me	H	+0.0567	+0.3039	−0.0451	−0.1630	−0.0748	−0.1536	+0.3439	0.476	0.237	0.124	0.00650	0.0959	0.0743	0.153
H	H	+0.0547	+0.3036	−0.0449	−0.1622	−0.0742	−0.1531	+0.3514	0.480	0.226	0.114	0.00710	0.0837	0.0672	0.171
см. ^a	H	+0.0836	+0.3162	−0.0553	−0.1973	−0.0977	−0.1669	+0.3861	0.0567	0.153	0.333	0.0154	0.542	0.285	—

^a Анион 2-карбоксихромона.

Взаимодействие хромона **3a** с вторичными аминами (морфолином, *N*-метилпиперазином, пиперидином) происходит аналогично, без раскрытия гетероцикла (что характерно для реакций нефторированных хромонов с вторичными аминами), и приводит к соответствующим 7-*R*-5,6,8-трифтор-2-этоксикарбонилхрононам **42a–c**. При кипячении хромона **42a** с HCl образуется 7-морфолино-5,6,8-трифторхромон-2-карбоновая кислота (**43**) (см. схему 5).⁴³

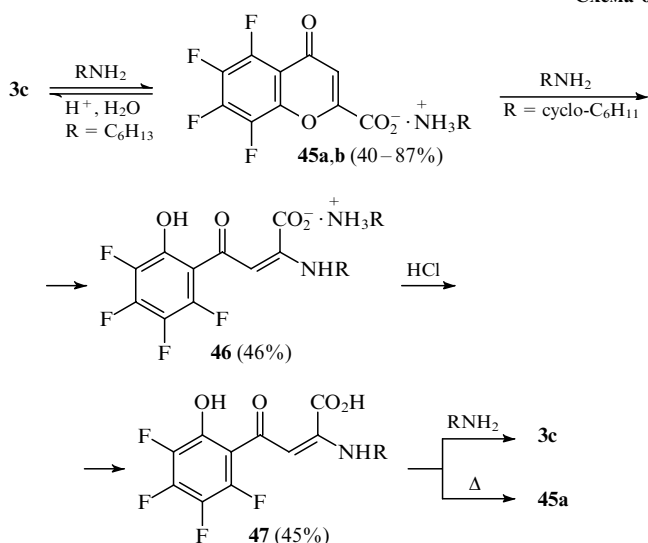
Таким образом, реакция 2-этоксикарбонилхромона **3a** с первичными и вторичными аминами является орбитально-контролируемой и приводит к продуктам замещения по атому C(7).

В противоположность 2-этоксикарбонилхронону **3a** при взаимодействии 2-карбоксихромонов **3c** и **43** с аммиаком легко происходит расщепление пиранового цикла, характерное для известных хромонов.⁷⁸ При этом получают 2-амино-3-(2-гидрокси-4-*R*-3,5,6-трифторбензоил)акриловые кислоты **7** и **44**, способные к рециклизации с образованием исходных соединений **3c** и **43** при кипячении в кислой среде.⁴³



Взаимодействие 2-карбоксихромона **3c** с первичными аминами определяется как природой амина, так и условиями проведения реакции.⁷⁹ Так, кипячение хромона **3c** в диоксане с эквимольным количеством амина (циклогексиламина, гексиламина) приводит к 5,6,7,8-тетрафторхромон-2-карбоксилату циклогексиламмония (гексиламмония) (**45a,b**). Соли **45a,b** устойчивы при длительном кипячении в толуоле. С избытком реагирующего амина пирановое кольцо в соединении **45a** раскрывается и образуется 2-циклогексиламино-3-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоил)акрилат циклогексиламмония (**46**). При подкислении соли **46** выделена 2-циклогексиламино-3-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоил)акриловая кислота (**47**). Обработка гексиламмонийной соли **45b** соляной кислотой приводит к исходному хронону **3c** (схема 6).⁷⁹

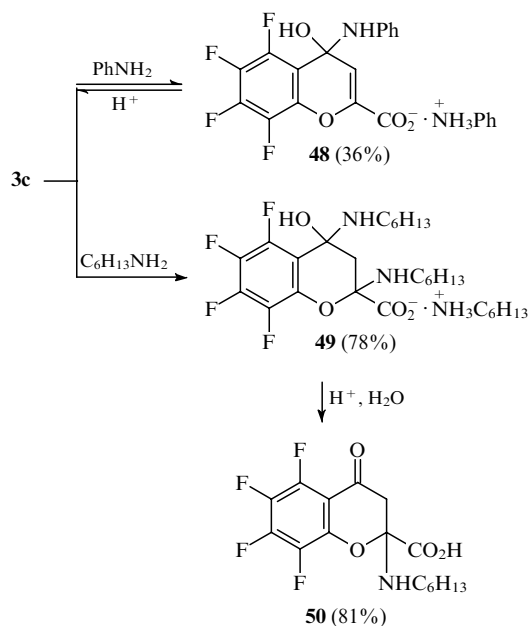
Схема 6



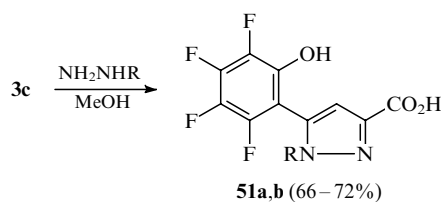
45: *R* = cyclo- C_6H_{11} (**a**), C_6H_{13} (**b**).

При взаимодействии хромона **3c** с гексиламином и анилином в смеси хлороформа с водой при 30–35°C могут проходить нуклеофильное присоединение амина по активированной связи C=C и реакция по карбонильной группе хромона. Так, с анилином хромон **3c** образует 4-анилино-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторхроменил-2-карбоксилат анилина (**48**). Взаимодействие хромона **3c** с гексиламином приводит к 2,4-бис(гексиламино)-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторхроменил-2-карбоксилату гексиламмония (**49**), который при подкислении превращается в 2-гексиламино-2-карбокси-5,6,7,8-тетрафторхромен-4-он (**50**) (схема 7).⁴³

Схема 7



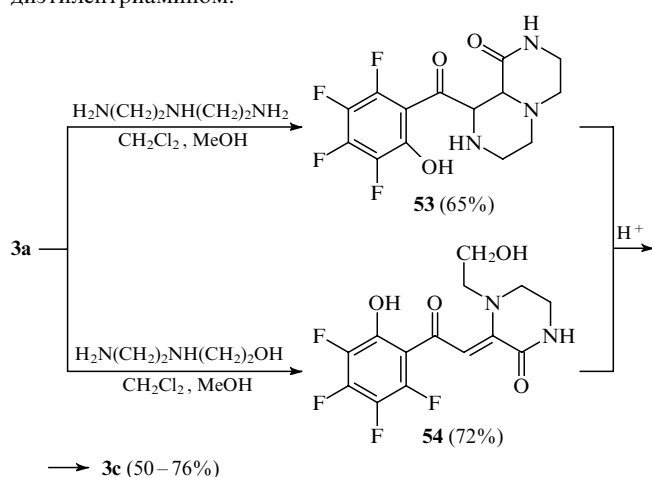
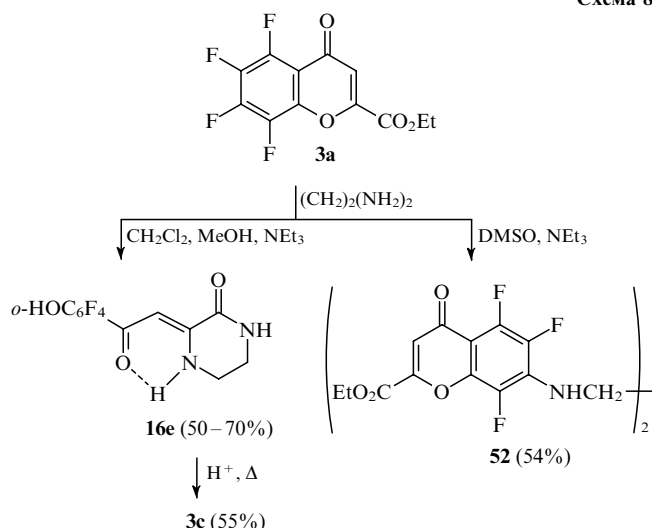
В реакции 2-этоксикарбонилхромона **3a** с гидразином получается трудно идентифицируемая смесь продуктов. 2-Карбоксихромон **3c** взаимодействует с гидразином и фенилгидразином более избирательно, образуя соответствующие 1-*R*-5-(2-гидрокситетрафторфенил)пиразол-3-карбоновые кислоты **51a,b** подобно нефторированным аналогам.⁷⁹



R = H (**a**), Ph (**b**).

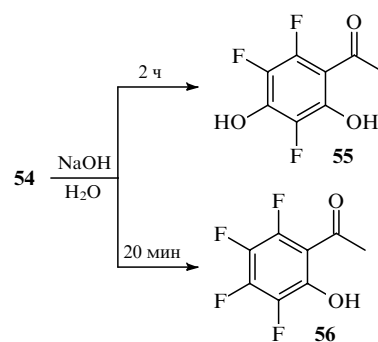
В зависимости от растворителя из 2-этоксикарбонилхромона **3a** и этилендиамина получают либо пиперазин-2-он **16e** как результат реакции по атому C(2) и сложноэфирной группе, либо продукт нуклеофильного ароматического замещения атома фтора в положение 7 — *N,N'*-этиленбис(7-амино-5,6,8-трифторфенил-2-этоксикарбонилхромон) (**52**) (схема 8).⁴³ Образование этих соединений можно объяснить увеличением электроноакцепторности полифторарильного кольца (и следовательно, способности к нуклеофильному замещению фтора) при переходе от протонных растворителей (спиртов) к биполярным апротонным (ДМСО).⁸⁰ Однако взаимодействие хромона **3a** с этилендиаминном в ацетонитриле также приводит к пиперазин-2-ону **16e**.⁴³ По-видимому, ацетонитрил, в отличие от ДМСО, не препятствует образованию ионной пары этилендиамина и хромона по электрофильному атому углерода сложноэфирной группы или атому C(2).

Схема 8



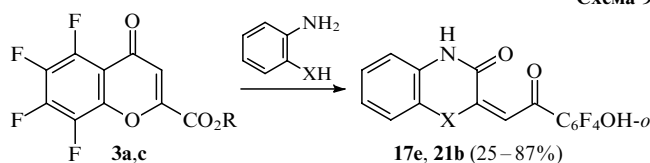
Попытки провести дальнейшую внутримолекулярную гетероциклизацию соединения **54** с применением кислотного или щелочного катализа, облегчающего нуклеофильное присоединение гидроксигруппы по связи C=C, не увенчались успехом. В условиях кислотного катализа в присутствии воды соединение **54** легко гидролизует с образованием карбоксихромона **3c**, а кипячение в толуоле с *n*-толуолсульфокислотой не приводит к изменению исходного пиперазина **54**. Нагревание соединения **54** в щелочной среде завершается его расщеплением до 2,4-дигидрокси-3,5,6-трифторацетофенона **55** или при меньшей продолжительности реакции — до 2-гидрокситетрафторацетофенона **56**.⁸¹

Подобное гидролитическое расщепление с образованием дигидрокси(гидрокси)полифторацетофенонов наблюдается и для пиперазина **16e**, и для аминокривовой кислоты **7**.⁸⁴



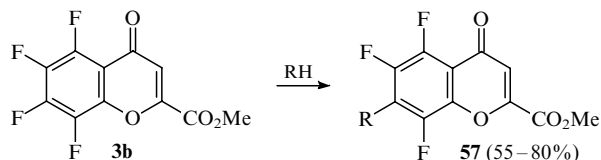
2-Этоксикарбонилхромон **3a** и 2-карбоксихромон **3c** взаимодействуют с *o*-фенилендиамином с образованием производного хиноксалина **17e** (выходы 70 и 30% соответственно) (схема 9).⁷⁹ Взаимодействие соединений **3a** и **3c** с *o*-аминофенолом приводит к бензооксазину **21b**, включающему гидрокситетрафторфенильный фрагмент.^{53, 66}

Схема 9



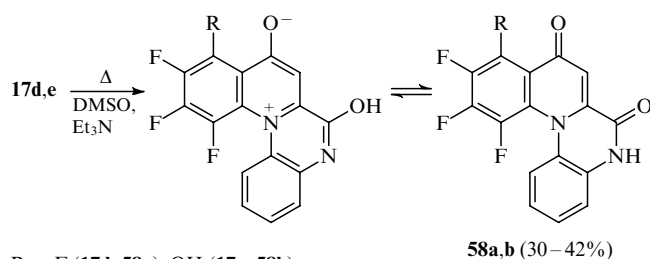
В реакции 2-метоксикарбонилхромона **3b** с *o*-аминофенолом образуется только продукт нуклеофильного замещения атома фтора — 7-(2-аминофенилтио)-5,6,8-трифтор-2-метоксикарбонилхромон (**57**).³⁹

Хиноксалоны, как содержащие гидроксильную группу во фторароматическом фрагменте (**17e**), так и не содержащие ее (**17d**), при нагревании в ДМСО в присутствии триэтиламина гетероциклизуются с образованием 1,2,3-трифтор-4-*R*-(5*H*)-5-оксохинолино[1,2-*a*]-8*H*-хиноксалин-7-онов **58a,b**, по-видимому, за счет полностью ароматического характера возможного цвиттер-иона.⁷⁹

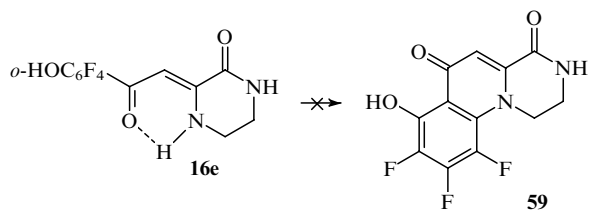


Хиноксалоны, как содержащие гидроксильную группу во фторароматическом фрагменте (**17e**), так и не содержащие ее (**17d**), при нагревании в ДМСО в присутствии триэтиламина гетероциклизуются с образованием 1,2,3-трифтор-4-*R*-(5*H*)-5-оксохинолино[1,2-*a*]-8*H*-хиноксалин-7-онов **58a,b**, по-видимому, за счет полностью ароматического характера возможного цвиттер-иона.⁷⁹

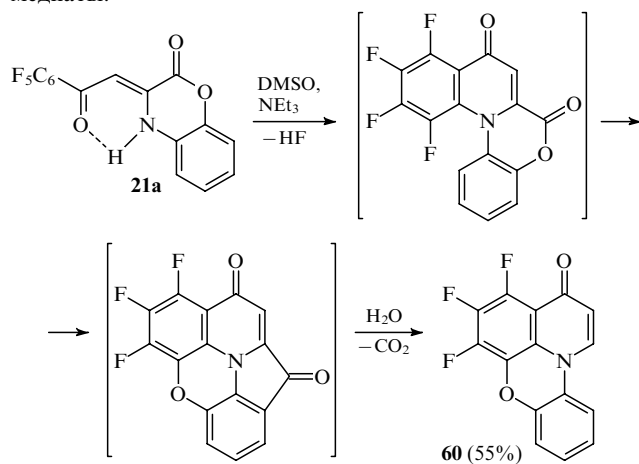
Хиноксалоны, как содержащие гидроксильную группу во фторароматическом фрагменте (**17e**), так и не содержащие ее (**17d**), при нагревании в ДМСО в присутствии триэтиламина гетероциклизуются с образованием 1,2,3-трифтор-4-*R*-(5*H*)-5-оксохинолино[1,2-*a*]-8*H*-хиноксалин-7-онов **58a,b**, по-видимому, за счет полностью ароматического характера возможного цвиттер-иона.⁷⁹



В этой связи интересно, что пиперазинон **16e**, нуклеофильность атомов азота которого должна быть больше, чем в хиноксалоне, не образует ни в аналогичных, ни в более жестких условиях (K₂CO₃, LiH) соответствующую гетероциклическую систему **59**. Вероятно, это связано с тем, что ни одна из ее возможных таутомерных форм не является полностью ароматической.⁷⁹



Примечательно, что производное бензооксазинона **21a** при нагревании в ДМСО также претерпевает внутримолекулярную циклизацию, которая в отличие от приведенной выше трансформации хиноксалонных **17d,e** в хинолинохиноксалон **58a,b** приводит к 4,5,6-трифтор-3H-пиридо[3,2,1-k,l]феноксазин-3-ону (**60**). Образование соединения **60** происходит, очевидно, через представленные на схеме интермедиаты.⁸⁵



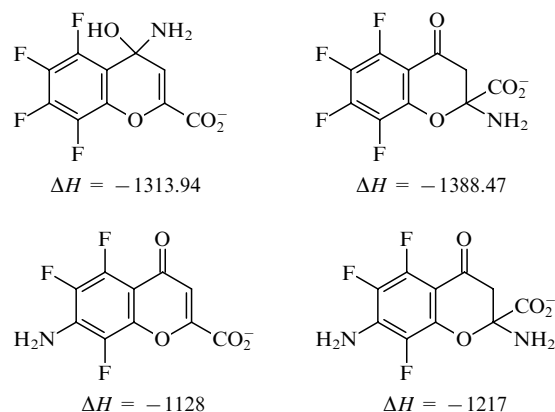
Обобщая данные по взаимодействию 2-алкоксикарбонил- (**3a,b**) и 2-карбокси-5,6,7,8-тетрафторхромонов (**3c**) с бинуклеофилами, можно предположить, что механизм реакций хромонов **3a,b** и хромона **3c** на первом этапе процесса различен, хотя в результате могут быть получены тождественные продукты (например, в реакции с *o*-фенилендиамином и *o*-аминофенолом).

Первоначальной стадией реакции хромонов **3a,b** с N-динуклеофилами является, по-видимому, атака одной из аминогрупп реагента по электрофильному центру C(9) в соответствии с зарядовым контролем. В пользу этого предположения свидетельствует образование N-метиламида **41** при взаимодействии хромона **3a** с метиламином (см. схему 5). Однако в избытке метиламина реализуется также атака нуклеофила по центру C(7) в соответствии с орбитальным контролем. В этой связи следует отметить, что орбитальный контроль реакции может стать доминирующим, как, например, при взаимодействии хромона **3a** с первичными и вторичными аминами в диоксане, в результате которого образуются 7-замещенные продукты **42, 6** (см. схему 5), или в реакции хромона **3a** с этилендиамином в ДМСО, приводящей к продукту **52** (см. схему 8). Такая регионаправленность обусловлена, вероятно, влиянием специфической сольватации растворителем исходных реагентов подобно тому, как это происходит в реакции 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-диононов с ароматическими аминами в диоксане.⁸⁶

Вторая аминогруппа N-динуклеофила (этилендиамина, *o*-фенилендиамина, *o*-аминофенола) атакует ближайший атом C(2) хромона **3a**. При этом происходит расщепление пиранового цикла и образование новых гетероциклических соединений — пиперазинов **16e**, хиноксалонных **17e**, бензооксазинов **21b** (см. схемы 8, 9). Очевидно, это обусловлено термодинамическими факторами.

В отличие от 2-алкоксикарбонилхромонов **3a,b** 2-карбоксихромон **3c** реагирует с эквимольным количеством первичных аминов с образованием устойчивых солей **45** (см. схему 6). Эти соли ведут себя по-разному с избытком реагирующего амина: нагревание в диоксане приводит к осмолению реакционной смеси, а в водной среде происходит обратимое взаимодействие аминогруппы первичного амина с электрофильными центрами C(4) и C(2). В последнем случае (реакция по атому C(2)) возможно либо получение продуктов присоединения по двойной связи C(2)—C(3) (продукты **49, 50**) (см. схему 7), либо образование производных аминокривой кислоты из-за раскрытия гетерокольца хромона, как это происходит в реакции с циклогексиламином — соединения **46, 47** (см. схему 6). Однако при нагревании в диоксане продукты присоединения циклогексиламина претерпевают одинаковые превращения с образованием, очевидно, более устойчивых исходных солей.

Примечательно, что в условиях кинетически контролируемого процесса в соответствии с зарядовым контролем возможно взаимодействие по атому C(4), так как заряд на нем наибольший после атома C(9). Однако реакция амина по атому C(2) карбоксилат-аниона, как и в случае 2-этоксикарбонилхромона, не является, очевидно, кинетически контролируемой. Действительно, расчеты модельных соединений показали, что атака нуклеофила по атому C(2) фторированного карбоксилат-аниона приводит к термодинамически более стабильному продукту реакции, чем воздействие на нуклеофильные центры C(4) и C(7). Это следует из сравнения величин энтальпии образования следующих соединений (ΔH , кДж·моль⁻¹).⁷⁹



Для взаимодействия 2-карбоксихромона **3c** с гидразинами, *o*-фенилендиамином и *o*-аминофенолом, на наш взгляд, также характерно образование соответствующего карбоксилат-аниона и последующая атака нуклеофила (избыток амина в случае гидразинов и вторая аминогруппа в случае *o*-фенилендиамина, *o*-аминофенола) по атому C(2). Дальнейший ход реакции определяется термодинамической устойчивостью конечных продуктов, как это происходит в ряду нефторированных ароилпируиноградных кислот.

VIII. Заключение

Анализ приведенных литературных данных показывает, что реакции фторированных арил(ароил)пируватов аналогичны реакциям нефторированных α - и β -ДКС. Так, фтораарил(ароил)пируваты взаимодействуют по β -дикарбонильному фрагменту (например, с гидразинами), вступают в реакции по активной метиленовой группе как β -ДКС (например, с ортоформатом и солями арилдиазония) и по α -оксэфирному фрагменту как α -ДКС (например, с диаминами).

Вместе с тем, введение атомов фтора в молекулу ароилпируватов может кардинальным образом менять их реакционную способность. Так, гетероциклизация фторароилпи-

руватов — реакция, не характерная для их нефторированных аналогов, — приводит к 2-этоксикарбонил(карбокси)-5,6,7,8-тетрафторхромонам. Последние в свою очередь могут вступать в реакции с HO-, HN- и HS-нуклеофилами с образованием различных фторированных гетероциклических соединений.

Таким образом, рассмотренный материал значительно развивает представления о синтетических возможностях фторированных 2,4-диоксикислот и их производных для конструирования гетероциклических систем различных классов.

Литература

- В.И.Салоутин, К.И.Пашкевич, И.Я.Постовский. *Успехи химии*, **51**, 1287 (1982)
- А.С.Голубев, А.Ф.Коломиец, А.В.Фокин. *Успехи химии*, **61**, 1422 (1992)
- С.Н.Осипов, А.Ф.Коломиец, А.В.Фокин. *Успехи химии*, **61**, 1457 (1992)
- В.П.Кухарь, Ю.Л.Ягупольский, И.И.Герус, М.Т.Колычева. *Успехи химии*, **60**, 2047 (1991)
- В.П.Кухарь, Н.Ю.Свиштунова, В.А.Солоденко, В.А.Солохонок. *Успехи химии*, **62**, 284 (1993)
- К.И.Пашкевич, В.И.Салоутин. *Успехи химии*, **54**, 1997 (1985)
- К.И.Пашкевич, В.И.Салоутин, И.Я.Постовский. *Успехи химии*, **50**, 325 (1981)
- В.В.Тахистов, А.А.Родин, Б.Н.Максимова. *Успехи химии*, **60**, 2143 (1991)
- Е.И.Цыганова, Л.М.Дягилева. *Успехи химии*, **65**, 334 (1996)
- Г.Г.Фурин. *Журн. орг. химии*, **30**, 1704 (1994)
- The Quinolones*. (Ed. V.T.Andriole). Academic Press, New York, 1988
- Г.А.Мокрушина, С.Г.Алексеев, В.Н.Чарушин, О.Н.Чупахин. *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **36**, 447 (1991)
- Р.Г.Глушков, И.Б.Левшин, Н.Б.Марченко. *Хим.-фармацевт. журн.*, 1048 (1984)
- Соединения фтора. Синтез и применение*. (Под ред. Н.Исикавы). Мир, Москва, 1990
- R.Albrecht. *Prog. Drug. Res.*, **21**, 9 (1977)
- J.B.Cornett, M.P.Wentland. *Annu. Rev. Med. Chem.*, **21**, 139 (1986)
- Д.Н.Соколов. *Успехи химии*, **57**, 1670 (1988)
- Ю.С.Андрейчиков, Г.Д.Плахина. *Журн. орг. химии*, **23**, 872 (1987)
- А.П.Козлов, Л.И.Варкентин, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **22**, 354 (1986)
- С.А.Хатилов, Н.Н.Шапетько, Ю.С.Богачев, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. физ. химии*, **59**, 2097 (1985)
- С.А.Хатилов, Н.Н.Шапетько, Ю.С.Богачев, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. физ. химии*, **59**, 2095 (1985)
- П.Н.Кондратьев, З.Э.Скрябина, В.И.Салоутин, М.Н.Рудая, Т.А.Синицина, К.И.Пашкевич. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1410 (1990)
- В.И.Салоутин, З.Э.Скрябина, И.Т.Базыль, О.Н.Чупахин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 362 (1993)
- V.I.Saloutin, Z.E.Skryabina, I.T.Bazyl', O.N.Chupakhin. *J. Fluor. Chem.*, **65**, 37 (1993)
- В.И.Салоутин, З.Э.Скрябина, И.Т.Базыль, С.Г.Перевалов, О.Н.Чупахин. *Журн. орг. химии*, **30**, 1225 (1994)
- R.Bromme, L.Claissen. *Berichte*, **21**, 1132 (1888)
- L.Claissen. *Berichte*, **22**, 3271 (1889)
- Л.Н.Курковская, Н.Н.Шапетько, Ю.С.Андрейчиков, Р.Ф.Сараева. *Журн. структ. химии*, **13**, 1026 (1972)
- Н.Н.Шапетько, Ю.С.Богачев, И.Л.Радужнова, Д.Н.Шигорин. *Докл. АН СССР*, **231**, 409 (1976)
- С.С.Берестова, Н.Н.Шапетько, Д.Н.Шигорин, В.Г.Медведева, А.П.Сколдинов, Г.Д.Плахина, Ю.С.Андрейчиков. *Теорет. и эксперимент. химия*, **15**, 575 (1979)
- N.N.Shapet'ko, S.S.Berestova, G.M.Lukovkin, Yu.S.Bogachev. *Org. Magn. Res.*, **7**, 237 (1975)
- С.А.Хатилов, Н.Н.Шапетько, Ю.С.Андрейчиков, З.М.Муддахметов. *Журн. физ. химии*, **59**, 2843 (1985)
- Н.Н.Шапетько, С.С.Берестова, В.Г.Медведева, А.П.Сколдинов, Ю.С.Андрейчиков. *Докл. АН СССР*, **234**, 876 (1977)
- W.S.Sheldrick, W.Trowitzsch. *Z. Naturforsch., B Chem. Sci.*, **38**, 220 (1983)
- П.Н.Кондратьев, З.Э.Скрябина, В.И.Салоутин, Л.М.Халилов. *Журн. орг. химии*, **28**, 1380 (1992)
- А.А.Близнюк, А.А.Войтюк. *Журн. структ. химии*, **27**(4), 190 (1986)
- M.J.S.Dewar, E.G.Zoebisch, E.F.Healy, J.J.P.Stewart. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985)
- В.И.Салоутин, П.Н.Кондратьев, З.Э.Скрябина. *Изв. АН. Сер. хим.*, 902 (1993)
- С.Г.Перевалов, В.И.Салоутин. В кн. *Молодежная научная школа по органической химии. (Тез. докл.)*. Екатеринбург. 1998. С. 20
- P.G.Baraldi, A.Barco, S.Benetti, S.Manfredini, G.P.Pollini, D.Simoni. *Tetrahedron*, **43**, 235 (1987)
- В.И.Салоутин, И.Т.Базыль, З.Э.Скрябина, П.Н.Кондратьев, О.Н.Чупахин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 299 (1994)
- V.I.Saloutin, Z.E.Skryabina, I.T.Bazyl', P.N.Kondratyev, O.N.Chupakhin. *J. Fluor. Chem.*, **69**, 126 (1994)
- В.И.Салоутин, И.Т.Базыль, З.Э.Скрябина, О.Н.Чупахин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 904 (1994)
- В.И.Салоутин, И.Т.Базыль, З.Э.Скрябина, Г.Г.Александров, О.Н.Чупахин. *Журн. общ. химии*, **64**, 2054 (1994)
- V.I.Saloutin, I.T.Bazyl', Z.E.Skryabina, G.G.Aleksandrov, O.N.Chupakhin. *J. Fluor. Chem.*, **74**, 15 (1995)
- K.Seki, J.Isegawa, M.Fukuda, M.Ohki. *Chem. Farm. Bull.*, **32**, 1568 (1984)
- В.А.Загоровский, Д.А.Зыков. *Журн. общ. химии*, **33**, 2469 (1963)
- С.И.Якимович, В.Н.Николаев. *Журн. орг. химии*, **17**, 284 (1981)
- S.Sumimoto. *J. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 1831 (1963)
- S.Cusmano, G.Sigillo. *Chem. Zentralblatt*, **1**, 2191 (1939)
- В.И.Салоутин, З.Э.Скрябина, П.Н.Кондратьев, С.Г.Перевалов. *Журн. орг. химии*, **31**, 266 (1995)
- П.Н.Кондратьев, З.Э.Скрябина, В.И.Салоутин, К.И.Пашкевич, Н.А.Клюев, Г.Г.Александров. *Изв. АН. Сер. хим.*, 640 (1990)
- V.I.Saloutin, S.G.Perevalov. *J. Fluor. Chem.*, (1999) (in the press)
- А.Т.Прудченко, В.А.Бархаш. *Журн. орг. химии*, **6**, 727 (1970)
- А.Н.Масливец, О.П.Тарасова, И.С.Бердинский, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **25**, 1039 (1989)
- Ю.С.Андрейчиков, Т.Н.Токманова, Л.Н.Воронова, Ю.А.Налимова. *Журн. орг. химии*, **12**, 1073 (1976)
- V.Evdokimoff. *Gazz. Chim. Ital.*, **90**, 1133 (1960)
- von S.Bodforss. *Liebigs Ann. Chem.*, **676**, 136 (1964)
- Ю.С.Андрейчиков, С.Г.Питиримова, С.П.Тендрякова, Р.Ф.Сараева, Т.Н.Токмакова. *Журн. орг. химии*, **14**, 169 (1978)
- Ю.С.Андрейчиков, С.Г.Питиримова, Р.Ф.Сараева, В.Л.Гейн, Г.Д.Плахина, Л.А.Воронова. *Химия гетероцикл. соедин.*, 407 (1978)
- Ю.С.Андрейчиков, Р.Ф.Сараева, А.А.Фридман. *Химия гетероцикл. соедин.*, 259 (1973)
- Ю.С.Андрейчиков, С.П.Тендрякова, Ю.А.Налимова, С.Г.Питиримова, Л.А.Воронова. *Журн. орг. химии*, **13**, 529 (1977)
- Y.Iwanami, T.Seki, T. Inagaki. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 1316 (1971)
- Y.Iwanami, T. Inagaki. *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 681 (1976)
- Ю.С.Андрейчиков, Л.А.Воронова, А.П.Козлов. *Журн. орг. химии*, **15**, 520 (1979)
- В.И.Салоутин, С.Г.Перевалов, З.Э.Скрябина. *Журн. орг. химии*, **32**, 1386 (1996)
- D.B.Moran, C.B.Ziegler Jr., T.S.Dunne, N.A.Kuck, Y.-i.Lin. *J. Med. Chem.*, **32**, 1313 (1989)
- Z.E.Skryabina, G.A.Obanin, Y.V.Burgart, V.I.Saloutin. In *International Memorial I.Postovsky Conference on Organic Synthesis. (Abstracts of Reports)*. Ekaterinburg. 1998. P. 52
- Общая органическая химия. Т. 3*. (Под ред. Д.Бартона, В.Д.Олписа). Химия, Москва, 1984. С. 484
- A.Mitchell, D.C.Nonhebel. *Tetrahedron*, **35**, 2013 (1979)
- А.Ф.Шиванюк, Л.С.Кудрявцева, М.О.Лозинский. *Укр. хим. журн.*, **47**, 1078 (1981)
- А.Т.Прудченко, Г.С.Щеголева, В.А.Бархаш. *Журн. общ. химии*, **37**, 2478 (1967)

73. О.Г.Кузеева, Я.В.Бургарт, В.И.Салоутин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 695 (1998)
74. A. Favrel. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **37**, 1238 (1914)
75. Y. V. Burgart, A. S. Fokin, O. G. Kuzueva, O. N. Chupakhin, V. I. Saloutin. *J. Fluor. Chem.*, **82**, 101 (1998)
76. В.И.Салоутин, И.Т.Базыль, З.Э.Скрябина, В.М.Крохалев, О.Н.Чупахин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2186 (1992)
77. Л.С.Герман, С.Р.Стерлин, В.Ф.Черстков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1657 (1982)
78. *Общая органическая химия. Т. 9.* (Под ред. Д.Бартона, В.Д.Оллиса). Химия, Москва, 1984. С. 91
79. В.И.Салоутин, И.Т.Базыль, З.Э.Скрябина, С.Н.Шуров, С.Г.Перевалов. *Журн. орг. химии*, **31**, 718 (1995)
80. *Реакционная способность полифторароматических соединений.* (Под ред. Г.Г.Якобсона). Наука, Новосибирск, 1983. С. 220
81. В.И.Салоутин, И.Т.Базыль, З.Э.Скрябина, М.И.Кодесс, О.Н.Чупахин. *Журн. орг. химии*, **31**, 1432 (1995)
82. В.И.Салоутин, З.Э.Скрябина, Я.В.Бургарт, О.Н.Чупахин, М.Фонт-Альтаба, Х.Соланс, М.Фонт-Бардиа. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1773 (1993)
83. V. I. Saloutin, Z. E. Skryabina, Y. V. Burgart, O. N. Chupakhin, M. Font-Altaba, X. Solans, M. Font-Bardia. *J. Fluor. Chem.*, **69**, 25 (1994)
84. И.Т.Базыль, З.Э.Скрябина, В.И.Салоутин. *Журн. орг. химии*, **32**, 148 (1996)
85. С.Г.Перевалов, З.Э.Скрябина, В.И.Салоутин. *Журн. орг. химии*, **33**, 1418 (1997)
86. А.П.Козлов, Д.И.Сычев, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **22**, 188 (1986)

FLUORINATED 2,4-DIOXO ACIDS IN SYNTHESIS OF HETEROCYCLES

V. I. Saloutin, Y. V. Burgart, O. N. Chupakhin

Institute of Organic Synthesis, Urals Branch of the Russian Academy of Sciences

20, Ul. S. Kovalevskoy, 620219 Ekaterinburg, Russian Federation, Fax +7(343)274-5954

Data on synthesis, tautomerism, electronic structure and chemical transformations of 4-polyfluoroalkyl- and 4-pentafluorophenyl-2,4-dioxo acids and their derivatives are reviewed. Reactions leading to fluorinated heterocycles and syntheses based on them are discussed.

Bibliography — 86 references.

Received 25th November 1998