

(Гет)ароилпировиноградные кислоты и их производные как перспективные «строительные блоки» для органического синтеза[†]

С.Г.Перевалов, Я.В.Бургарт, В.И.Салютин, О.Н.Чупахин

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

Описаны методы синтеза (гет)ароилпировиноградных кислот и их ациклических производных (эфиров, амидов, гидразидов), а также реакции этих соединений с различными C-, N-, O-, S-нуклеофилами. Кратко рассмотрены вопросы таутомерии и биологической активности (гет)ароилпируватов и продуктов их превращений. Библиография — 191 ссылка.

Оглавление

I. Введение	1039
II. Методы синтеза и таутомерия (гет)ароилпируватов	1039
III. Химические свойства (гет)ароилпируватов	1041
IV. Биологическая активность (гет)ароилпируватов и продуктов их гетероциклизации	1054
V. Заключение	1055

I. Введение

(Гет)ароилпировиноградные кислоты ((Г)АПК) и их производные ((гет)ароилпируваты) ((Г)АП) были открыты еще в XIX веке.^{1,2} Они оказались интересными и полезными синтонами, позволяющими получать очень широкий спектр продуктов, в том числе и разнообразных гетероциклических соединений, многие из которых обладают биологической активностью. И в настоящее время этот класс соединений не утратил своей привлекательности для исследователей.^{3–9} Химия (Г)АП довольно обширна, но ее современное состояние не освещено в мировой литературе. Данный обзор призван восполнить этот пробел.

Циклические производные АПК — 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионы рассмотрены в обзорах^{7,10} и здесь подробно обсуждаться не будут. Химии перфторароилпиру-

ватов посвящен обзор³, поэтому ниже будут отмечены лишь их особенности по сравнению с нефторированными аналогами.

II. Методы синтеза и таутомерия (гет)ароилпируватов

1. Методы синтеза (гет)ароилпируватов

Конденсация Кляйзена соответствующих (гет)арилметилкетонов **1** с диалкилоксалатами в присутствии натрия или алкоголятов натрия (калия) является основным и наиболее удобным методом синтеза эфиров (Г)АПК **2** (схема 1). В качестве растворителей используют спирты, диэтиловый эфир, бензол или толуол.^{1,2,11–23} Пентафторбензоилпируваты получают из пентафторацетофенона в присутствии гидрида лития.^{3,5,24,25} Лабильные АП удобно выделять и очищать в виде их медных(II) хелатов **3**.^{1,13,14,16} Особенно это необходимо в случае пентафторбензоилпируватов,^{5,24,25} которые из-за наличия *орто*-атомов фтора в бензоильном заместителе чрезвычайно легко циклизуются в производные хромона. Гидролиз эфиров **2** в соответствующие кислоты **4** обычно проводят в кислой среде,^{1,23,26,27} хотя известны и примеры щелочного гидролиза.^{2,11}

Сравнительно недавно предложен способ получения этил-2-гидрокси-4-(1,2-диарил-4-гидроксид-5-оксо-1*H*-пиррол-3-ил)-4-оксобут-2-еноатов **5** реакцией диэтоксалилацетона с диарилазометинами.²⁸

С.Г.Перевалов. Кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории фторорганических соединений ИОС УрО РАН.

Телефон: (343)249–3105, e-mail: fc208@ios.uran.ru

Я.В.Бургарт. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (343)249–3491, e-mail: burgart@ios.uran.ru

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

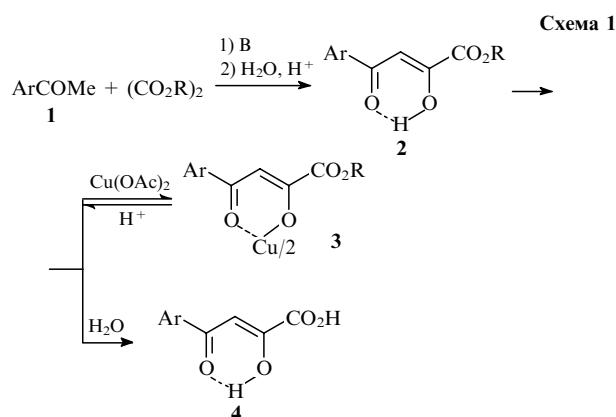
О.Н.Чупахин. Академик, директор ИОС УрО РАН.

Телефон: (343)274–1189, e-mail: chupakhin@ios.uran.ru

Область научных интересов авторов: химия фторсодержащих гетероциклических, ди- и трикарбонильных соединений.

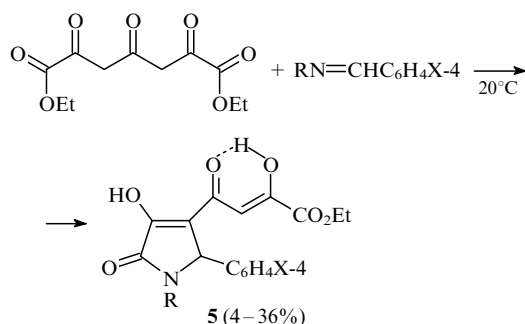
Дата поступления 15 июня 2001 г.

[†]Посвящается академику О.М.Нефедову с признательностью и в связи с семидесятилетием.



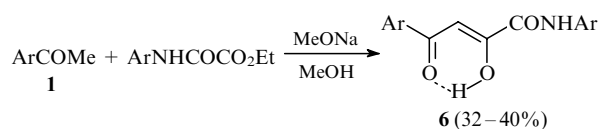
B = Na, NaOR, KOR, LiH; R = Et, Me, Pr, Ph.

1–4: Ar = Ph, 2- XC_6H_4 (X = NO₂, OH), 4- XC_6H_4 (X = NHAc, Br, Cl, Ph, OH, OMe), 2-OH-4-OMe- C_6H_3 , 2-OH-4-OEt- C_6H_3 , 2,4-(OEt)₂ C_6H_3 , 2,5-(OEt)₂ C_6H_3 , 2,4-Me₂ C_6H_3 , 2,4,6-(OMe)₃ C_6H_2 , 2-OH-4,6-(OMe)₂ C_6H_2 , C₆F₅, 2-нафтил, 1-гидрокси-2-нафтил, 3-фенантрил, 2-пирролил, 2,5-диметил-3-пирролил, 2,3-диметил-4-пирролил, 2-тиенил, 5-метил-2-тиенил, метилфенил-2-тиенилы, 2-фурил, Р_у, 5-Х-индол-3-илы (X = H, OMe, Cl), 2-метил-5-метокси-3-бензо[*b*]-фурил, замещенные 5-оксазолилы, 2,4-диметил-5-тиазолил, 3-Х-4-сиднонилы (X = Me, Ph), цимантренил.



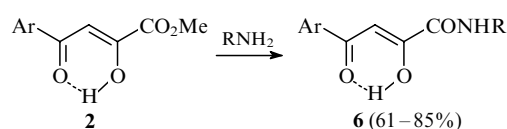
R = Me, 4- YC_6H_4 (Y = H, Me, OMe, Br); X = H, OMe, Br, Cl.

Конденсация ацетофенонов **1** с эфирами оксаниловых кислот используется для синтеза амидов АПК **6**.²⁹



Ar = 4- XC_6H_4 (X = H, Me, OMe).

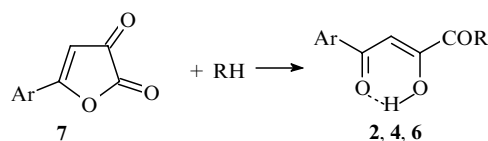
Описано получение амидов **6** из метиловых эфиров АПК **2** и *N*-фенилэтилендиамин³⁰ или 2-аминопиридина.³¹



Ar = 4- XC_6H_4 (X = H, Me, OMe, Br); R = (CH₂)₂NHPh, 2-пиридил.

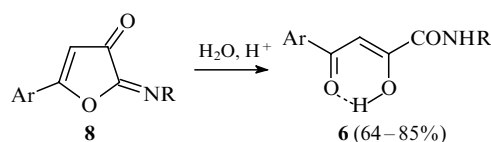
В настоящее время практически важное значение приобрели методы синтеза АПК **4**,³² их эфиров **2**,^{32–37} амидов **6**,^{30,31,37–64} и гидразидов,^{65–74} основанные на реакциях соответствующих 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **7**³⁸ с разнообразными нуклеофилами: водой,³² спиртами,³² оксимами,^{33–36} амидами 2-окси кислот,³⁷ аминами,^{30,31,37–39,41–44,48,51–64} 2-аминофенолом,³⁷ этаноламином,³⁷ аминокислотами,^{40,49} тиолами,^{44,45} меркаптоэтаноламином,⁴⁴ амидами тиокислот,⁵⁰ ацил- и

ароилгидразидами,^{65,67–69,72,73} гидразином,⁶⁶ гидразонами.^{70,71,74}



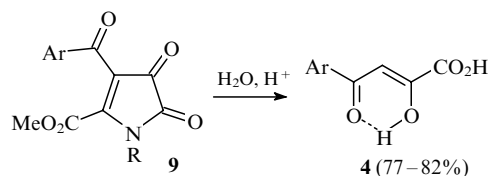
2: R = OAlk, OPh, ON=CR₂¹; **4:** R = OH; **6:** R = NH₂, NAlk, NAr, NNH₂.

Кислотным гидролизом 5-арил-2-имино-2,3-дигидрофуран-3-онов **8** получены амиды и гидразиды АПК **6**.^{75–78}



Ar = 4- YC_6H_4 (Y = H, Me, OMe, Cl, Br); R = CH₂SO₂C₆H₄Me-4, 1-адамантил, N = CHCOPh.

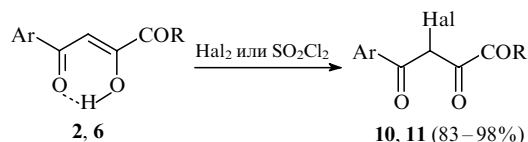
В результате глубокого гидролиза 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидропиррол-2,3-дионов **9** могут быть синтезированы АПК **4**.⁷⁹



Ar = 4- XC_6H_4 (X = H, Me, OMe), R = Ar (X = H, Me, OMe, NO₂) и др.

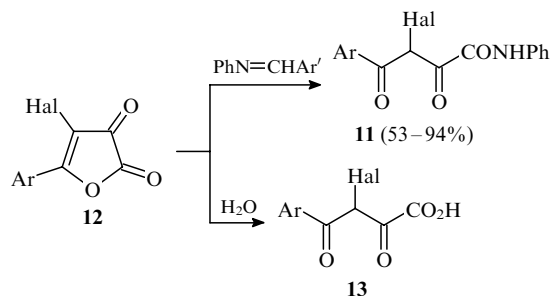
3-Галогензамещенные эфиры **10** (R = OEt, OMe) и амиды **11** (R = NHPh) АПК получают галогенированием соответствующих АП **2** (см.^{18,80–84}) и **6**.^{39,85,86} (схема 2).

Схема 2



Ar = 4- YC_6H_4 (Y = H, Me, OMe, F, Cl, Br), 2,4,6-Me₃C₆H₂, 2-нафтил; Hal = Cl, Br; R = OEt, OMe, NHPh.

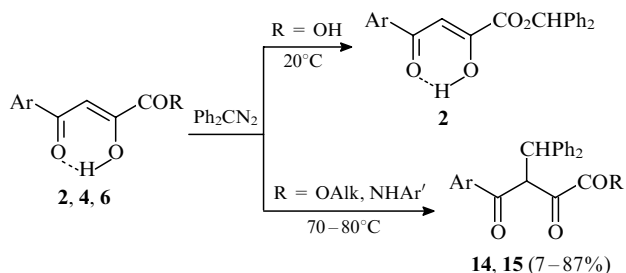
Амиды **11** могут быть также синтезированы из 5-арил-4-галоген-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **12** реакцией с диарилазометинами.⁸⁷ Гидролиз фурандионов **12** легко дает 3-галоген-АПК **13**.⁸⁸



Hal = Cl, Br; Ar = 4- YC_6H_4 (Y = H, Me, OMe, Cl).

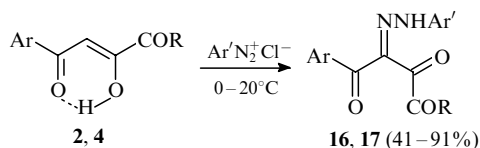
Взаимодействием эфиров **2** и амидов **6** АПК с дифенилдиазометаном получают 3-дифенилметилзамещенные АП **14**^{81,89} и **15**.⁹⁰ Следует отметить, что АПК **4** в этой реакции подвергаются этерификации с образованием эфиров **2** (схема 3).

Схема 3



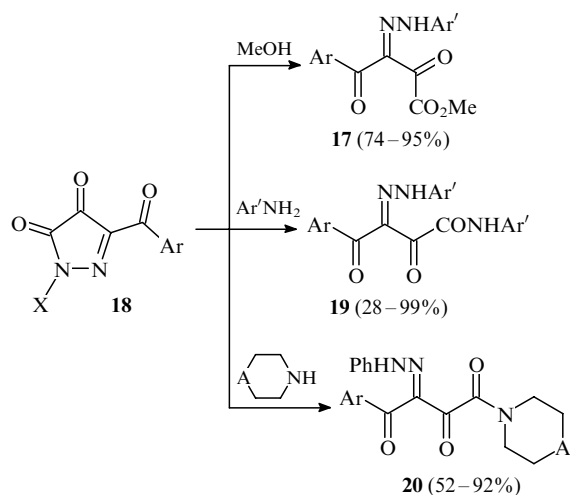
Для синтеза 3-арилгидразонов 4-арил-2,3,4-триоксобутановых кислот **16** и их эфиров **17** используют реакцию азосочетания АПК **4** (см.^{91–93}) и эфиров **2** (см.^{94–96}) с солями арилдиазония (схема 4).

Схема 4



2, 17: R = OMe, OEt; **4, 16:** R = OH.

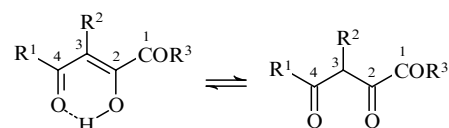
Эфиры **17** образуются также и при алкоголизе 1-арил-3-ароил-4,5-дигидропиразол-4,5-дионов (**18**).⁹² Действие аминов на пиразолдионы **18** приводит к 3-арилгидразонам 4-арил-2,3,4-триоксобутирамидам **19**^{97, 98} и **20**.⁹⁸



2. Таутомерия (гет)ароилпируватов

Для ряда (Г)АП изучено таутомерное равновесие (схема 5). По данным спектроскопии ЯМР ¹H 3-незамещенные (Г)АПК **4**, их эфиры **2** и амиды **6** в растворах существуют в виде енолов.^{81, 99, 100} Енольное строение бензоилпирувиноградной кислоты **4a** подтверждено и методом РСА.¹⁰¹ Только этил-4-(3-индолил)-2,4-диоксобутаноат в растворе ДМФА-d₇ представляет собой смесь кетонного и енольного таутомеров в соотношении ~ 1 : 1.²⁰

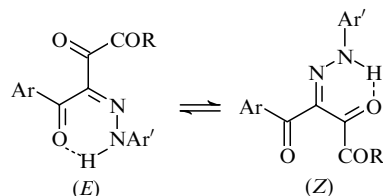
Схема 5



R¹ = Ar, Het; R² = H, Cl, Br, N = NAr, Alk, Ar; R³ = OR⁴, NR₂⁴, NR¹NR₂⁴ (R⁴ = H, Alk, Ar, COAlk).

Для 3-алкил- и 3-галогензамещенных АП **10, 11, 13–15** предпочтительной является кетонная форма.^{102–105} По-видимому, это является следствием затрудненного образования и энергетической дестабилизации енольных форм из-за присутствия объемных заместителей в положении 3.

Имеющиеся в настоящее время спектральные данные АП **16, 17, 19, 20** говорят о существовании 3-арилгидразонзамещенных кислот **16**,⁹² эфиров **17**^{92, 96} и амидов **19, 20**^{97, 98} в виде равновесной смеси *Z*- и *E*-таутомеров кетонной формы относительно связи C = N.



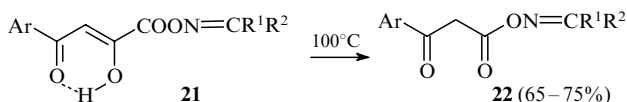
III. Химические свойства (гет)ароилпируватов

(Гет)ароилпируваты имеют три электрофильных центра — атом C(1) сложноэфирной группы, карбонильные атомы C(2), C(4) и один нуклеофильный — *мезо*-положение β-дикарбонильного фрагмента — атом C(3) (см. схему 5). В связи с этим (Г)АПК **4**, их эфиры **2** и амидам **6** свойственны реакции с нуклеофильными реагентами по атомам C(1), C(2) и C(4). Кроме того, (Г)АП вступают во взаимодействие с электрофилами по центру C(3). Эти превращения в основном рассмотрены в предыдущем разделе при описании методов синтеза (Г)АП (см. схемы 2–4). Характерной чертой (Г)АП является их склонность к термическим превращениям. Некоторые (Г)АП способны претерпевать внутримолекулярные циклизации.

1. Термические превращения и внутримолекулярные циклизации (гет)ароилпируватов

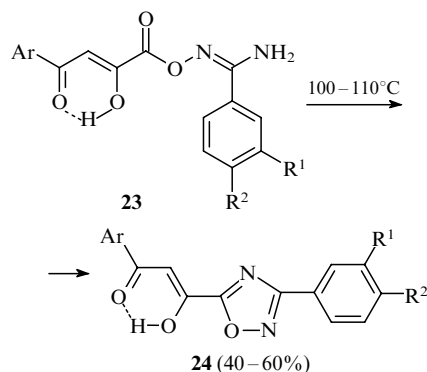
а. Термические превращения

Практически все (Г)АП являются довольно лабильными соединениями. *O*-Ароилпирувоилоксимы **21** при 100°C декарбонилируются с образованием *O*-ароилацетилоксимов **22**.³⁴



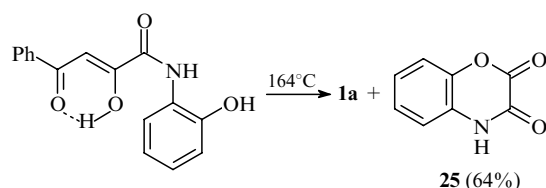
Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, Et, Cl); R¹ = H, Me; R² = Ph, 2-HOC₆H₄, 1-адамантил.

В аналогичных условиях *O*-ароилпирувоилоксимы **23**, содержащие аминогруппу, циклизуются в 3-арил-5-(3-ароил-1-гидроксипропенил)-1,2,4-оксадиазолы **24**.³⁵

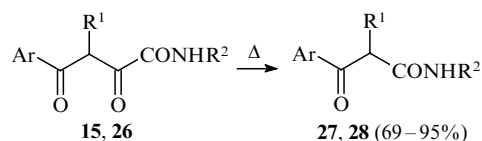


Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me); R¹ = R² = H, OMe; R¹ = H, R² = NO₂.

Ариламыды 3-незамещенных АПК 6 устойчивы даже при 220°C.^{81,106} Исключением является *N*-(2-гидроксифенил)-3-бензоилпирувоиламид, который при кипячении в мезитиле разлагается на ацетофенон **1a** и 3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2,3-дион (**25**).³⁷



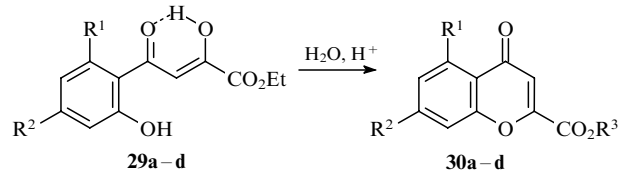
В то же время 3-метил- (**26**)¹⁰⁶ и 3-дифенилметилзамещенные (**15**)⁹⁰ ариламыды при нагревании декарбонилируются, давая ариламыды 2-метил- (**27**) и 2-дифенилметил-3-фенил-3-оксoproпановых кислот **28**.



26, 27: Ar = Ph, R¹ = Me, R² = YC₆H₄ (Y = H, 3-OMe, 4-OMe);
15, 28: Ar = 4-YC₆H₄ (Y = H, Me); R¹ = CHPh₂, R² = Ph, 4-MeOC₆H₄.

6. Внутримолекулярные циклизации

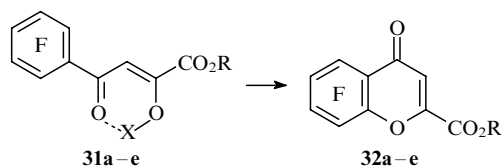
Этиларилолпируваты **29a–d**, содержащие гидроксильную группу в *орто*-положении бензольного кольца, при кипячении в водной HCl циклизуются в производные 4-оксахромен-2-карбоновых кислот **30a–d**.¹⁶



R³ = Et; R¹ = R² = H (**a**), OEt (**b**); R³ = H, R¹ = H (**c**), OMe (**d**), R² = OMe.

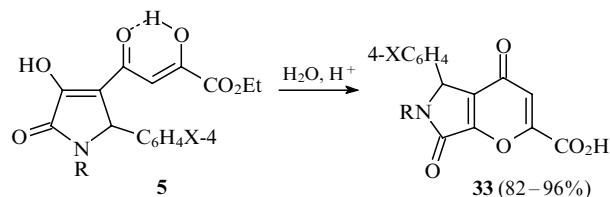
Пентафторбензоилпируваты **31a,b** при 20°C в течение месяца или быстро при нагревании циклизуются в 2-алкоксикарбонил-5,6,7,8-тетрафтор-4*H*-хромен-4-оны **32a,b**.^{3,6,24} Кислота **31c** (R = H) в этих условиях устойчива.²⁷ В хромен-2-карбоновую кислоту (**32c**) она циклизуется только после обработки безводным аммиаком или триэтиламинном в диоксане при 20°C. Медные(II) хелаты **31d,e** также превращаются в хромоны **32a,b** при нагревании в ДМСО при 80–90°C^{3,4,6,24} (схема 6).

Схема 6



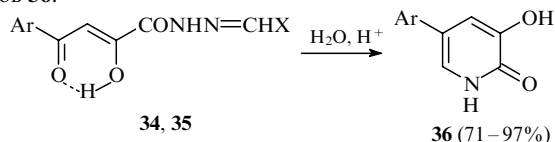
31: X = H: R = Et (**a**), Me (**b**), H (**c**); X = Cu/2, R = Et (**d**), Me (**e**);
32: R = Et (**a**), Me (**b**), H (**c**).

Этилпирулолпируваты **5** в условиях кислотного гидролиза претерпевают циклизацию с участием гидроксигруппы пирулольного фрагмента и образованием 5,6-диарил-2-карбоспирано[2,3-*c*]пирулол-4,7(4*H*,5*H*)-дионов **33**.¹⁰⁷



R = Me, Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄; X = H, NO₂, Br.

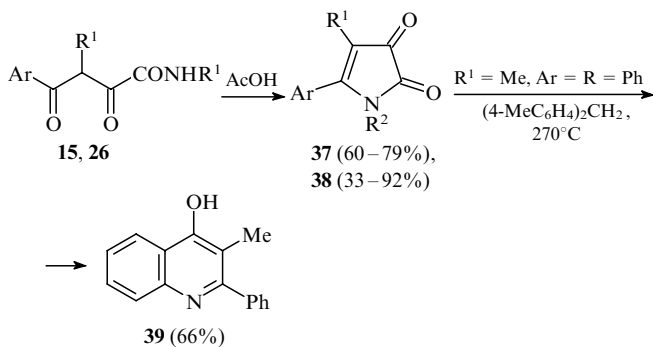
Кислотный гидролиз *N*-бензоилметилена- (**34**)⁷⁸ и *N*-бензилиденидгидразидов АПК **35**¹⁰⁸ приводит к образованию одних и тех же 6-арил-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-онов **36**.



Ar = 4-YC₆H₄ (Y = OMe, Cl, H, Me); X = C(=O)Ph (**34**), Ph (**35**).

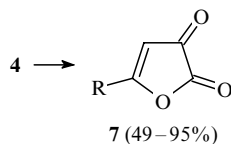
Амиды **15, 26** в кипящей AcOH подвергаются циклизации в соответствующие 1,5-диарил-4-дифенилметил(метил)-2,3-дигидропирулол-2,3-дионы **37**^{90,109} и **38**¹¹⁰ (схема 7). Соединение **37** (X = Me, Ar = R = Ph) при кипячении в дитоллимтане рециклизуется в 4-гидрокси-3-метил-2-фенилхинолин (**39**).¹¹⁰

Схема 7



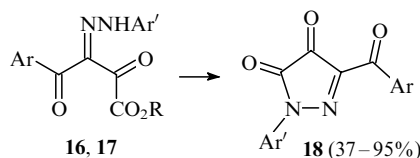
15, 37: Ar = 4-YC₆H₄ (Y = H, Me), R¹ = CHPh₂, R² = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄; **26, 38:** Ar = Ph, R¹ = Me, R² = YC₆H₄ (Y = H, 3-OMe, 4-OMe, 4-Me, 4-OH, 2-OH, 4-Br).

Кислоты **4** при нагревании в бензоле с тионилхлоридом (65–70°C)³⁸ или уксусным ангидридом (60–70°C)^{111,112} дегидратируются в фурандионы **7**. Оба метода дают близкие выходы соединений **7**.



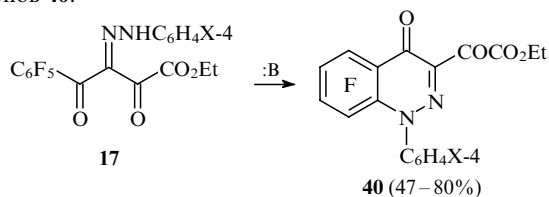
R = Ar, Het.

3-Арилгидразоны АПК **16** под действием тионилхлорида циклизуются в пиразолдионы **18**.^{92,93} Эти же соединения образуются при длительном кипячении метиловых эфиров **17** в уксусном ангидриде.¹¹³



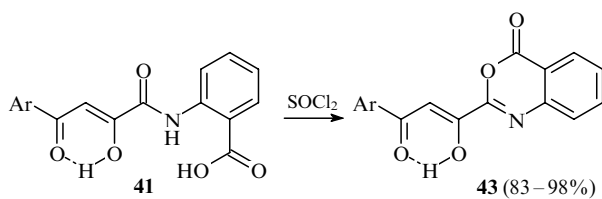
Ar = 4-YC₆H₄ (Y = H, Me, OMe, NO₂, Br, Cl); Ar' = 4-YC₆H₄ (Y = H, OMe, Cl).

Отличительной особенностью пентафторфенилзамещенных арилгидразонов (**17**, Ar = C₆F₅) является их способность к циклизации при нагревании в ДМСО в присутствии поташа или в смеси триэтиламина с хлороформом с образованием 1-арил-5,6,7,8-тетрафтор-3-этоксил-1,4-дигидроциннолин-4-онов **40**.^{95,96}

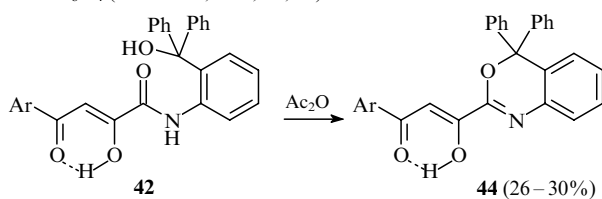


X = H, Me, OMe.

Циклодегидратация ариламидов АПК **41**⁴⁹ и **42**⁶⁴ с участием способной к енолизации амидной группы приводит к бензоксазинам **43**, **44**. В случае амида **41** реакцию проводили при нагревании в бензоле с тионилхлоридом (катализатор — ДМФА),⁴⁹ а для соединения **42** — в уксусном ангидриде.⁶⁴



Ar = 4-XC₆H₄ (X = OMe, OEt, Br, Cl).



Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OMe).

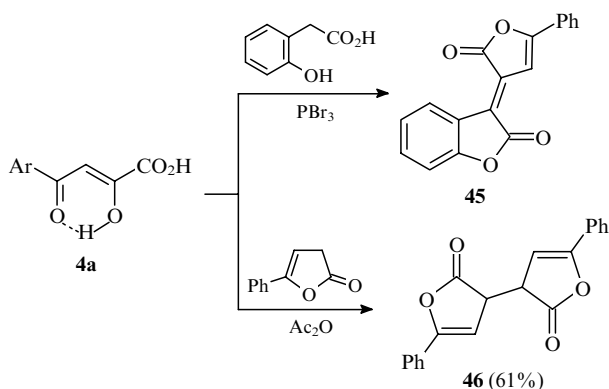
2. Реакции (гет)арилпируватов с мононуклеофилами

Для (Г)АПК **4** и их эфиров **2** и амидов **6** известны реакции с некоторыми С-, N- и О-мононуклеофилами.

а. Взаимодействие с С-мононуклеофилами

Описанные реакции АП с С-мононуклеофилами немногочисленны ввиду склонности АП к разложению в условиях генерирования и/или достаточной реакционной способности нуклеофилов при отсутствии возможности гетероциклизации.

Следует упомянуть конденсацию кислоты **4а** с 2-гидроксифенилуксусной кислотой в присутствии PBr₃, приводящую к продукту **45**, и с 5-фенил-2,3-дигидрофуран-2-оном в присутствии уксусного ангидрида, дающую соединение **46**.¹¹⁴

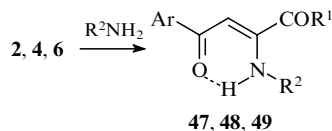


б. Реакции с О-мононуклеофилами

Из превращений (Г)АП со спиртами известна только переэтерификация сложных эфиров **2**. Большинство эфиров АПК **2** (Ar — замещенный фенил) в условиях щелочного гидролиза неустойчивы и разлагаются на соответствующие ацетофенон **1**, спирт и оксалат.¹ Эфиры ГПК **2** более устойчивы к такому расщеплению, поскольку кислоты **4** (Ar = 2-тиенил,² 3-(2,4-диметилпирролил)¹¹) можно получить в результате щелочного гидролиза соответствующих эфиров **2**. Однако этил-3-индоил- и 3-(5-метоксиндоил)пируваты легко расщепляются щелочами и частично даже при перекристаллизации из этанола.²⁰ Недавно была обнаружена переэтерификация медного(II) хелата этилпентафторбензоилпирувата **31d** в хелат метилового эфира **31e**. Для свободных АП **2** такая реакция неизвестна.

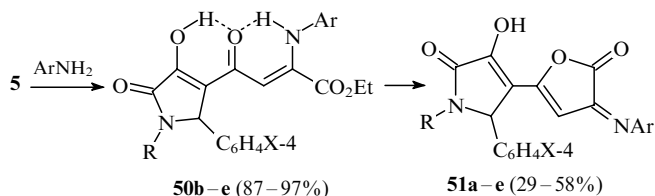
в. Взаимодействие с N-мононуклеофилами

Известно,¹¹⁵ что эфиры **2** реагируют с ацетатом аммония при кипячении в смеси AcOH — бензол по карбонильной группе при атоме С(2), образуя с выходами ~80% этил-2-амино-4-арилбут-2-ен-4-оноаты **47**. Как (Г)АПК **4**, так их эфиры **2** в мягких условиях (при 20–50°C) присоединяют анилин и его производные по карбонильной группе с образованием (выходы от 9 до 83%) 2-ариламино-4-арил-4-оксобут-2-енов **48**.^{79,102,116} Электроноакцепторные заместители и стерические затруднения в реагентах приводят к снижению выходов соединений **48**. Структура соединений **48**, стабилизированная внутримолекулярной водородной связью (ВМВС) в β-аминовинилкетонном фрагменте, подтверждена методом ЯМР.¹¹⁷ Аналогичным образом, давая с выходами 60–93% ариламиды 2-фениламино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот **49**, в реакциях с анилином ведут себя ариламиды АПК **6**.^{29,118}



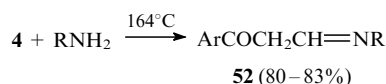
2, 47: R¹ = OEt; R² = H; **2, 4, 48**: R¹ = OH, OMe; R² = Ar';
6, 49: R¹ = NHA'; R² = Ph.

Пирроилпируваты **5** при нагревании с ариламинами до 60°C также образуют аминоксифуры **50b–e**.¹⁰⁷ Однако последние при более сильном нагревании (150–220°C) циклизуются в соединения **51b–e**.¹⁰⁷ Электронодонорные заместители в пиррольном цикле соединений **5** облегчают циклизацию. Так, 1-метилпирроилпируват **5a** легко циклизуется с анилином при 20°C с образованием гетероцикла **51a**, при этом промежуточное соединение **50a** выделить не удается.¹⁰⁷



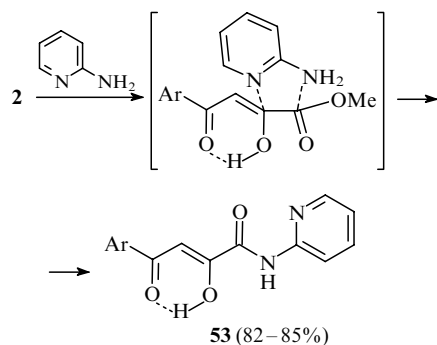
Ar = Ph, R = Me, X = H (**a**); Ar = R = Ph (**b–d**): X = H (**b**), Br (**c**), NO₂ (**d**); Ar = R = 4-BrC₆H₄, X = Br (**e**).

Сообщалось о возможности выделения из продуктов реакции АПК **4** с ароматическими аминами при 20°C солей, которые при кипячении в мезитиле (164°C) декарбоксилируются, давая моноанилы 3-арил-3-оксипропаналей **52**.¹¹⁹



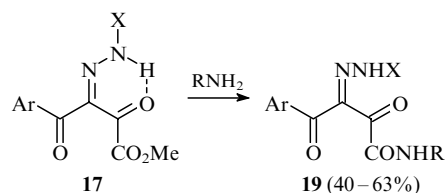
Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OMe, Cl, Br); R = 4-XC₆H₄ (X = H, OMe, Cl, Br).

Интересно, что метилароилпируваты **2** при кипячении в бензоле с 2-аминопиридином образуют не 2-аминопроизводные типа **48**, **49**, а 2-пиридиламиды АПК **53**.³¹ Аномальное направление присоединения 2-аминопиридина к АП обусловлено, вероятно, координацией в переходном состоянии сильноосновного пиридинового атома азота нуклеофила по карбонильному атому C(2) АП, а аминогруппы — по атому C(1).



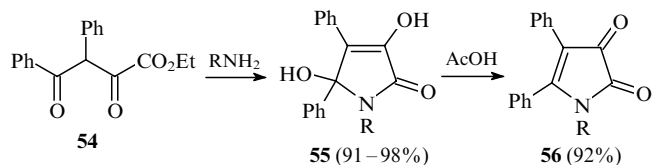
Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OMe, Br).

В отличие от 3-незамещенных эфиров **2**, 3-арилгидразоны **17**, эффективно стабилизированные ВМВС, реагируют с ариламидами при кипячении в бензоле по сложноэфирной группе, давая ариламиды **19**.⁹⁸



Ar = Ph, 4-EtOC₆H₄; R = 4-YC₆H₄ (Y = H, Me, Cl); X = Ph.

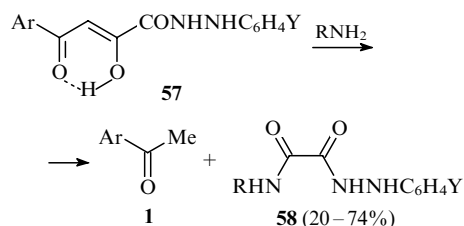
Известно,¹²⁰ что ариламиды АПК, содержащие в положении 3 объемную группировку, легко циклизуются в 4-замещенные 1,5-диарил-2,3-дигидропиррол-2,3-дионы **37**, **38** (см. схему 7).^{90, 109, 110} Тенденция к циклизации иногда настолько велика, что при взаимодействии эфиров АПК с аминами сами ариламиды не всегда удается выделить.¹²¹ Так, этил-3-фенилбензоилпируват (**54**) в хлороформе при 20°C с метили и бензиламидами сразу же образует продукты циклизации промежуточных амидов — 1-алкил-4,5-дифенил-3,5-дигидроокси-2,5-дигидропиррол-2-оны **55**. Отметим, что и в этой реакции, как и в случае арилгидразонов **17**, во взаимодействие с амином вовлекается сложноэфирная группа. Продукты **55** при кипячении в AcOH дегидратируются до 1-алкил-4,5-дифенил-2,3-дигидропиррол-2,3-дионов **56**.¹⁰³



R = Me, CH₂Ph.

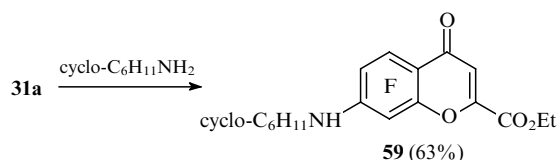
В отличие от амидов **6**, β-ароилгидразиды АПК **57** расщепляются ароматическими аминами при сплавлении

(160–165°C) с образованием ацетофенонов **1** и смешанных амидогидразидов щавелевой кислоты **58**.⁶⁷ Бензиламин расщепляет гидразиды **57** уже при 60–65°C.

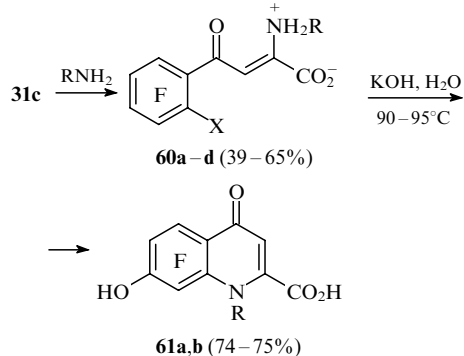


Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OMe); R = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OEt), CH₂Ph; Y = H, 3-NO₂, 4-OMe.

Совсем иным образом в реакциях с аминами ведут себя фторсодержащие АП. Так, если пентафторбензоилпируваты **31a,b**, взаимодействуя с водным аммиаком при 20°C, быстро циклизуются в хромоны **32a,b**,¹²¹ (см. схему 6), то реакция пирувата **31a** с циклогексиламином при нагревании в ДМСО не останавливается на циклизации, но сопровождается нуклеофильным замещением атома фтора в положении 7 ароматического кольца, в результате чего получается 5,6,8-трифтор-7-циклогексиламино-2-этоксикарбонилхромен-4(4H)-он (**59**).¹²¹



Как уже упоминалось, взаимодействие пентафторбензоилпируватной кислоты (**31c**) с безводным аммиаком или триэтиламином в диоксане при 20°C приводит к образованию хромон-2-карбоновой кислоты (**32c**) (см. схему 6). Нагревание же кислоты **31c** с водным аммиаком и первичными аминами дает 2-(алкил)амино-4-оксо-4-полифторарил-2-бутеновые кислоты **60**.^{26, 27} Кислота **60a** при нагревании в кислой среде обратимо циклизуется в хромон **32c**. Под действием водной щелочи кислоты **60b,c** претерпевают циклизацию в 1-алкил-7-гидрокси-2-карбокси-5,6,8-трифторхинолин-4(4H)-оны **61**.^{26, 27} Структура аддукта хинолона **61b** с ДМСО определена методом РСА.¹⁰⁴



60: X = OH, R = H (**a**); X = F: R = Prⁱ (**b**), cyclo-C₆H₁₁ (**c**), Ph (**d**); **61**: R = Prⁱ (**a**), cyclo-C₆H₁₁ (**b**).

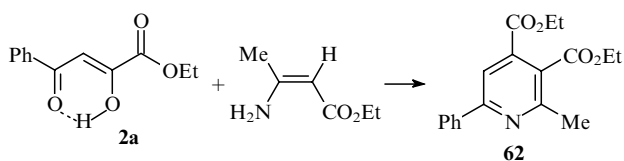
Таким образом, в реакциях с N-мононуклеофилами АПК **4**, их эфиры **2** и амиды **6** преимущественно реагируют по оксогруппе при атоме C(2), хотя в случае эфиров, имеющих в положении 3 объемные заместители, более реакционноспособной становится сложноэфирная группа.

3. Реакции (гет)арилпируватов с динуклеофилами

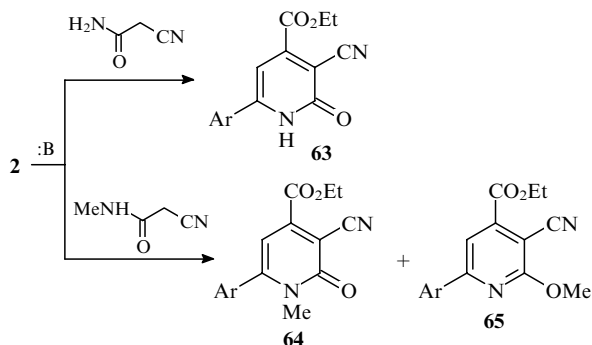
Взаимодействие (Г)АП с бифункциональными нуклеофилами широко используется в органическом синтезе для получения пяти-, шести-, семичленных гетероциклов, а также их конденсированных производных.

а. Реакции с C,N-динуклеофилами

Реакции с C,C-динуклеофилами не известны. Из превращений (Г)АП с C,N-динуклеофилами описано взаимодействие с этил-3-аминокротонатом и цианацетамидом. Так, пируват **2a** в мягких условиях (при 20°C в отсутствие оснований) присоединяет этил-3-аминокротонат по β-дикетонному фрагменту, образуя 2-метил-6-фенил-3,4-диэтоксикарбонилпиридин (**62**).¹⁰⁵ При этом наиболее электрофильный центр АП (атом C(2)) реагирует с C-нуклеофильным центром кротоната, а атом C(4) — с аминогруппой.



Аналогичным образом (Г)АП **2** взаимодействуют с цианацетамидом, давая 6-арил-3-циано-4-этоксикарбонил-2-пиридоны **63**.^{13, 14, 122} Реакцию проводят при кипячении в этаноле в присутствии пиперидина¹²² или диэтиламина.^{13, 14} Использование *N*-метилцианацетамида приводит к образованию не только 6-арил-1-метил-3-циано-4-этоксикарбонил-2-пиридонов **64**, но и 6-арил-2-метокси-3-циано-4-этоксикарбонилпиридинов **65** в качестве побочных продуктов.^{13, 14}

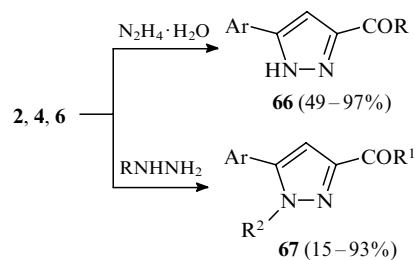


2, 63: R = Et, Ar = Ph, 2-фурил, 4-дифенилил; **64, 65:** Ar = 2-фурил, 4-дифенилил.

б. Реакции с N,N-динуклеофилами

Наибольшую синтетическую ценность представляет взаимодействие (Г)АП с N,N-динуклеофильными реагентами; эти реакции являются самыми изученными.

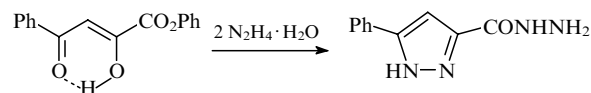
Реакции с гидразином и его производными. Кислоты **4**, их эфиры **2** и амиды **6** селективно реагируют с гидразином по β-дикетонильному фрагменту (атомы C(2) и C(4)), образуя^{3–5, 11, 13, 14, 16, 17, 20, 21, 23, 31, 53, 59, 62, 67, 72, 73, 123–126} производные 5-(гет)арилпиразол-3-карбоновых кислот **66** с хорошими выходами. В качестве растворителя применяют уксусную кислоту, 1,4-диоксан, спирты или воду. С монометил- и арилгидразинами (Г)АП **2, 4, 6** взаимодействуют аналогичным образом, причем реакция проходит региоселективно с образованием производных исключительно 1-метил-^{13, 14} и 1-арил-5-(гетеро)арилпиразол-3-карбоновых кислот **67**.^{1–5, 13, 14, 20, 23, 67, 124, 127}



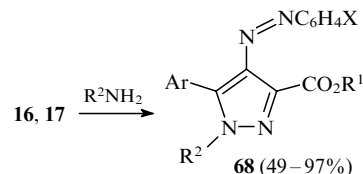
66: Ar = XC₆H₄ (X = H, 4-OH, 4-Me, 4-OMe, 4-OEt, 4-Br, 3-Br, 4-F, 4-Cl), 2,4-Me₂C₆H₃, 4-дифенилил, 3-фенантрил, C₆F₅, 2-фурил, 3-индолил, цимантренил, 3-метил-5-фенил-2-тиенил, 4-метил-5-оксазолил, 2,4-диметил-5-оксазолил, 5-(2,4-диметилтиазолил); R = OEt, OH, NHPh, NH(CH₂)₂NHAc, 2-пиридиламино, 3-пиридиламино, 2-бром-5-пиридиламино, 2-тиазолиламино, 2-пиримидиламино, 3-циано-4,5-тетраметил-2-тиениламино, NNNHCOAr' (Ar' = Ph, 4-MeOC₆H₄), NNNHCOC₆H₄Y (Y = 2-метилфениламино, 2-метил-4-хинолил); **67:** Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-дифенилил, C₆F₅, 2-пирролил, 2-фурил, 2-тиенил, 5-метил-2-фурил, 3-метил-2-фенил-5-тиенил, 2,4-диметил-5-оксазолил, 2,4-диметил-5-тиазолил, 3-индолил; R¹ = OH, OEt, OPr; 2(3)-пиридиламино, 5-бром-2-пиридиламино, NNNHCOC₆H₄Y-4 (Y = H, OMe); R² = Ph, 4-NO₂C₆H₄, 2,4-(NO₂)₂C₆H₃, Me.

Для синтеза пиразолов **66** рекомендуется использовать эквимольные количества (Г)АП и гидразингидрата или его дигидрохлорида.¹⁴ Сообщалось о случаях расщепления (Г)АП при применении избытка гидразина.^{13, 20} Кроме того, в этих условиях сложноэфирная группа в конечных пиразолах **66** обычно превращается в гидразидную.^{11, 13, 17} Так, 2-фурилпируват **2c**¹³ с избытком гидразина даже в мягких условиях наряду с целевым пиразолом **66** (Ar = 2-фурил, R = OEt) дает также и 5-(2-фурил)пиразол-3-карбогидразид.

Отметим, что фенилбензоилпируват реагирует с гидразином одновременно по β-дикетонильному фрагменту и феноксикарбонильной группе, образуя 5-фенилпиразол-3-карбогидразид.¹⁶



3-Арилгидразино-АПК **16**¹²⁸ в реакциях с гидразином и фенилгидразином ведут себя подобно 3-незамещенным аналогам, давая при этом производные 4-арил-5-(1-фенил)-5-арилпиразол-3-карбоновых кислот **68**.

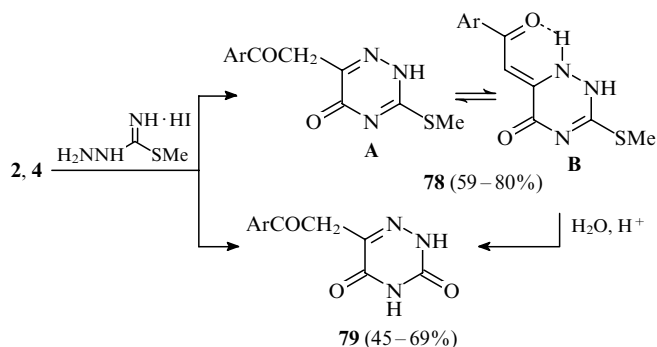


Ar = C₆H₄Y (Y = H, 4-Me, 4-OMe, 4-Cl); R¹ = H, Et; R² = H, Ph.

Напротив, эфиры 3-хлорарилпируватных кислот **10** даже в мягких условиях расщепляются гидразинами без образования пиразолов.⁸⁰

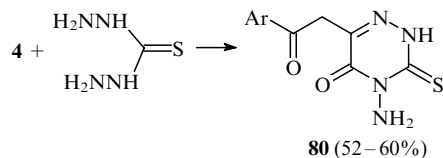
Реакции некоторых эфиров (Г)АПК **2** с арилгидразинами при 20°C и катализе AcOH привели к соответствующим арилгидразонам **69** по группе C(2)=O с хорошими выходами (87% при Ar = R² = Ph).¹²⁷ Последние при нагревании в кислой среде (AcOH, AcOH + HCl) почти количественно (93% при Ar = R² = Ph)¹²⁷ циклизуются в пиразолы **70**.^{11, 20, 124, 127}

ции.^{135, 136} Так, при кипячении в этаноле в течение 2 ч образуются 3-метилтио-1,2,4-триазины **78**, тогда как увеличение длительности реакции до 10 ч приводит к продуктам их гидролиза — 1,2,4-триазиндионам **79**.¹³⁶ При этом соединения **78** при кратковременном кипячении в водном диоксане в присутствии каталитических количеств HCl превращаются в триазиндионы **79**. По данным спектров ЯМР ¹H соединения **78** в ДМСО-d₆ представляют собой смесь иминной (A) и енаминной (B) таутомерных форм в соотношении 4 : 1.^{135, 136}



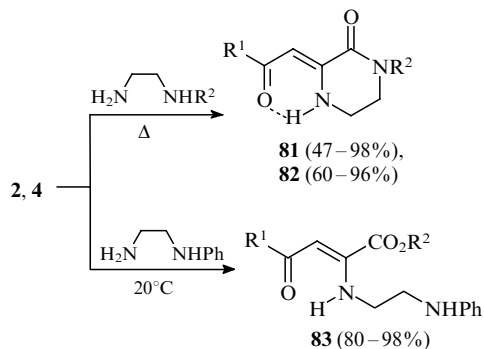
Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OMe, Cl, Br, I, NO₂), 2,4-Me₂C₆H₃.

Кислоты **4** селективно присоединяют тиокарбогидразид по α-кетокрбонильному фрагменту при кипячении в диоксане, образуя 4-амино-6-ароилметил-3-тиоксо-2H,4H-1,2,4-триазин-5-оны **80**.¹³⁶



Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, Cl).

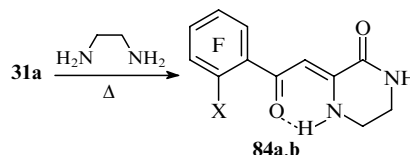
Реакции с 1,2-диаминоэтаном и его производными. Как АПК **4**,^{30, 137} так и их эфиры **2** (см. ^{21, 30, 137–141}) хемо- и региоселективно присоединяют 1,2-диаминоэтан^{21, 30, 138–140} или его моно-*N*-метил-,¹⁴¹ *N*-бензил-¹³⁷ и *N*-фенилзамещенные^{30, 141} по α-дикарбонильному фрагменту (атомы C(1) и C(2)), образуя 3-ароилметилденпиперазин-2-оны **81** или их 1-алкил(арил)производные **82**. Реакции обычно проводят при нагревании в толуоле, этаноле, уксусной кислоте. Пиперазин-2-оны **81** можно получать и из натриевых енолятов Г(АП) **2** при нагревании их с 1,2-диаминоэтаном в ледяной АсОН.¹⁴⁰ В мягких условиях (этанол, 20°C) АП **2**, **4** реагируют с *N*-фенил-1,2-диаминоэтаном по α-карбонильной группе с образованием ациклических 4-арил-4-оксо-2-(2-фениламино)этиламино-2-бутеновых кислот или их эфиров **83**.



81: R¹ = Ar, Het, ферроценил, R² = H; **82:** R¹ = Ar, Het, R² = Me, Ph, CH₂Ph; **83:** R¹ = Ar, Het, R² = H, Me, Et.

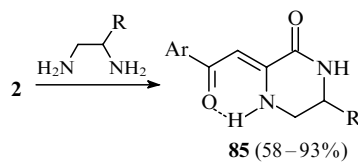
Однако при кипячении в этаноле пируват **2b** реагирует с *N*-фенил-1,2-диаминоэтаном по сложноэфирному фрагменту (атому C(1)), давая 2-фениламиноэтиламин бензоилпирувоградной кислоты с выходом 61%.³⁰ 1,2-Дифениламиноэтан во взаимодействие с АП не вступает.³⁰

Отметим, что взаимодействием пентафторбензоилпирувата **31a** с 1,2-диаминоэтаном в зависимости от условий можно получить либо 3-пентафтор- (**84a**), либо 3-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафтор)бензоилметилденпиперазин-2-оны (**84b**).^{3, 5} Пиперазинон **84a** образуется при действии большого избытка этилендиамина на пируват **31a** при 20°C в смеси MeOH–AcOH, а продукт **84b** — при кипячении эквивалентных количеств реагентов в метаноле.

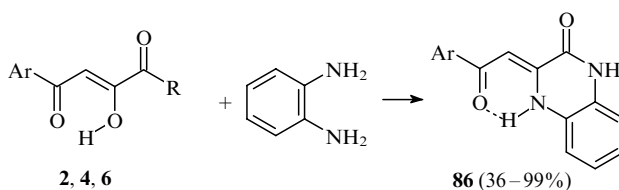


X = F (a, 43%), OH (b, 18%).

В работе¹⁴² показано, что несимметричные 1-метил- и 1-фенил-1,2-диаминоэтаны при кипячении в смеси этанол–уксусная кислота взаимодействуют с эфирами АПК **2** селективно, образуя только соответствующие 6-метил- и 6-фенил-3-ароилметилденпиперазин-2-оны **85**.

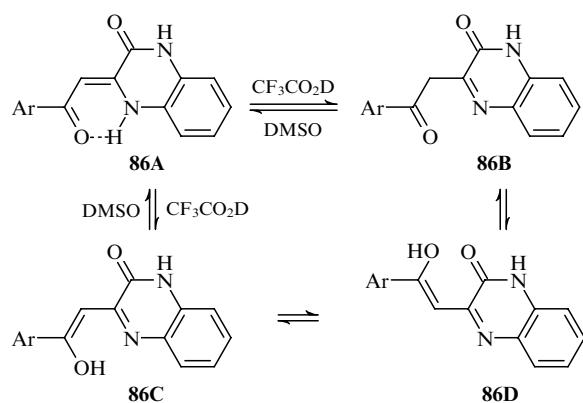


Реакции с 1,2-фенилендиамином и другими арилендиаминными. Основным процессом при взаимодействии (Г)АПК **4**, их эфиров **2** и амидов **6** с 1,2-фенилендиамином (PDA) является циклоконденсация по α-дикарбонильному фрагменту (атомы C(1) и C(2)) с образованием соответствующих 3-ароилметилден-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-онов (**86**).^{3, 5, 8, 12, 21, 44, 46, 58, 62, 67, 107, 115, 123, 126, 143–149}

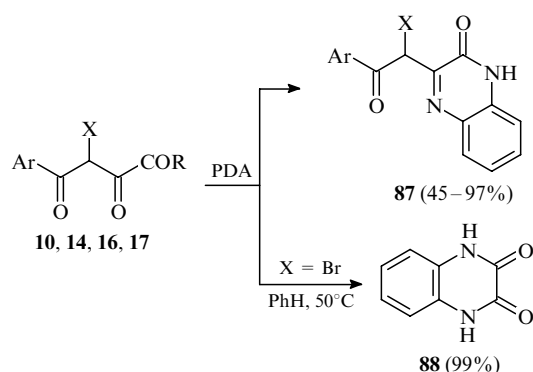


Ar = XC₆H₄ (X = H, 4-Me, 4-Et, OH, OMe, 4-Ph, 4-NO₂, 3-NO₂, 4-F, 4-Cl, 4-Br), 2,5-Me₂C₆H₃, 2,4,6-Me₃C₆H₂, C₆F₅, 1-нафтил, 3-фенантринил, 2-фурил, 2-тиенил, 4-пиридил, 4-гидрокси-5-оксо-1,2-дифенил-2,5-дигидропиррол-3-ил, цимантренил; **2:** R = OMe, OEt, OBu^t, SCH₂Ph; **4:** R = OH; **6:** R = N(Ar)C(Ph)=CH₂, NH₂, NHNHAr, NHAr, 3-пиридиламино, 2-пиридиламино.

В работах^{145, 146} спектральными методами изучена таутомерия 2-хиноксалонов **86**. Показано, что в твердом состоянии и в растворах ДМСО-d₆ они существуют в форме A, стабилизированной ВМВС. Формы B–D в заметных количествах присутствуют лишь в растворах CF₃CO₂D.¹⁴⁵



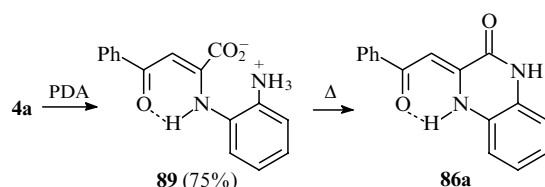
3-Замещенные АПК и их эфиры взаимодействуют с PDA подобно незаменным аналогам, давая 3-(1-Х-ароилметил)-1,2-дигидрохиноксалин-2-оны **87**.^{80, 83, 89, 147} Так, 3-арилгидразоны АП **16**,⁹¹ **17**^{94–96} и 3-алкилзамещенные эфиры АПК **14**^{89, 147} легко реагируют с PDA при кипячении в этаноле. 3-Галогенсодержащие АП **10** более активны и образуют хиноксалины **87** с PDA уже при 20°C.^{80, 83, 147} Нагревание же реагентов приводит к осмолению⁸⁰ или образованию хиноксалин-2,3(1*H*,4*H*)-диона (**88**).⁸³



10: X = Cl, Br; Ar = 4- YC_6H_4 (Y = H, Me, Br, OMe, F, Cl); R = OMe, OEt; **14**: X = Me, Et, CHPh₂; Ar = 4- YC_6H_4 (Y = H, Me, Br, Cl, NO₂); R = OMe, OEt; **16**, **17**: X = N=NAr'; R = OMe, OEt, OH; Ar = $\text{C}_6\text{H}_4\text{Y}$ (Y = H, 4-Cl, 4-Br), C_6F_5 ; **87**: X = Me, Et, CHPh₂, Cl, Br, N=NAr'; Ar = 4- YC_6H_4 (Y = H, Me, Br, OMe, F, Cl, NO₂), C_6F_5 .

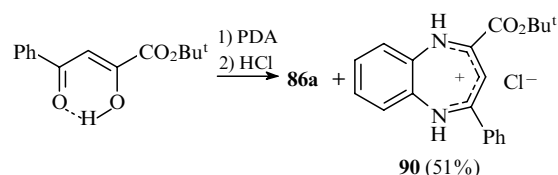
Однако длительное кипячение в этаноле 3-бромзамещенного этилбензоилпирувата **10a** (Ar = Ph, R = Et, X = Br) с PDA приводит к образованию не содержащего брома 3-бензоилметилендиоксинокалина **86a**.¹⁵⁰

При проведении реакции кислоты **4a** с PDA в мягких условиях (PrⁱOH, 20°C) выделен лабильный интермедиат — 2-(2-аммиофениламино)-4-оксо-4-фенил-2-бутеноат (**89**). Последний при нагревании количественно превращается в хиноксалинон **86a**.¹⁴⁸

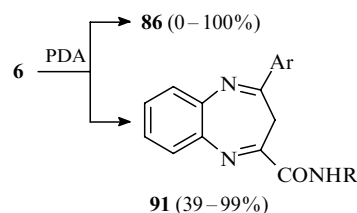


Примечательно, что *tert*-бутилбензоилпируват, полученный *in situ* в присутствии H_2SO_4 из кислоты **4a** и изобутилена, дает при взаимодействии с PDA, наряду с хиноксалиноном **86a**, 2-*tert*-бутоксикарбонил-4-фенил-

бензо[*b*]-1,4-дiazепин, выделенный в виде гидрохлорида **90**. Продукт **90** является результатом конкурентной циклоконденсации PDA по β-дикарбонильному фрагменту пирувата **4a**. Diazепин **90** при растворении легко рециклизуется в хиноксалинон **86a**.¹⁴⁹



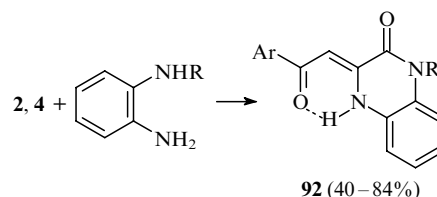
В отличие от АПК **4** и их эфиров **2** ариламида АПК **6** с PDA в зависимости от условий могут образовывать не только хиноксалины **86**,¹¹⁵ но и ариламида 4-арилбензо[*b*]-1,4-дiazепин-2-карбоновых кислот **91**.^{29, 151} или смесь этих продуктов.^{62, 149} Образованию хиноксалинонов **86** благоприятствует проведение реакций в смесях EtOH–AcOH– H_2O –HCl при pH 2.4–4.6 и температурах 20–65°C,¹¹⁵ в то время как кратковременное сплавление реагентов при 115–130°C преимущественно дает бензодиазепины **91**.^{29, 115, 149} Отмечено, что электронодонорные заместители в арильной группе исходного амида **6** способствуют увеличению выхода бензодиазепинов **91**, а электроакцепторные — образованию хиноксалинонов **86**.¹⁴⁹ 3-Пиридиламид **6b** с PDA при кипячении в смеси HOPrⁱ–AcOH наряду с хиноксалиноном **86a** образует и бензодиазепин **91** (R = 3-пиридил).⁶²



86: Ar = XC_6H_4 (X = H, 4-Me, 4-OMe, 4-Cl, 4-Br, 4-NO₂, 3-NO₂);

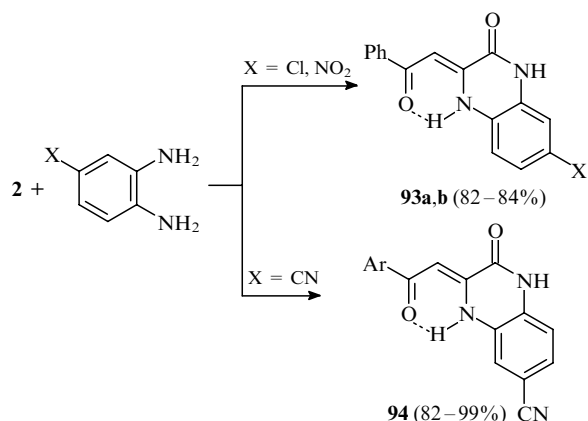
91: Ar = 4- XC_6H_4 (X = H, Me, OMe, Br); R = 4- YC_6H_4 (Y = H, Me, OMe, Br), 3-пиридил.

N-Моноалкил(арил)-1,2-фенилендиаминами с АП **2**, **4** реагируют аналогично PDA, образуя 1-алкил(арил)-3-ароилметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны **92**.^{8, 143, 152, 153} стабилизированные ВМВС.¹⁵³ Следует отметить, что эти реакции протекают регио- и хемоселективно.



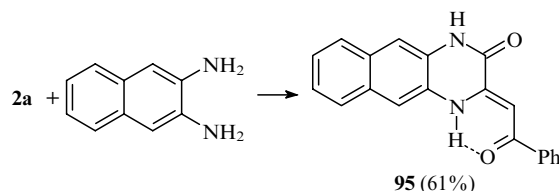
Ar = 4- XC_6H_4 (X = H, Cl); R = Me, 4- XC_6H_4 (X = H, Me, OEt, Cl).

Описаны реакции гетероциклизации АП **2** с 1,2-фенилендиаминами, имеющими в бензольном кольце различные заместители. Направление присоединения зависит от природы заместителя в бензольном ядре нуклеофила. 1,2-Диаминохлорбензол¹⁴⁵ и 1,2-диамино-4-нитробензол⁸ образуют 3-бензоилметилен-7-хлор- (**93a**) и 3-бензоилметилен-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны (**93b**), тогда как 3,4-диаминобензонитрил — 3-ароилметилен-6-циано-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны **94**.⁵¹

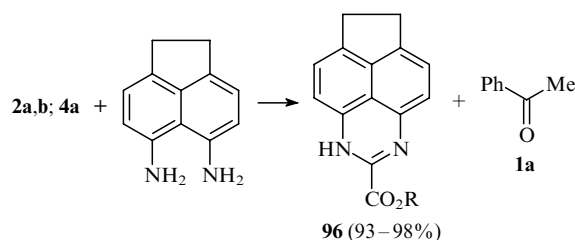


$\text{X} = \text{Cl}$ (a), NO_2 (b); $\text{Ar} = 4\text{-YC}_6\text{H}_4$ ($\text{Y} = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}$).

2,3-Диаминонафталин взаимодействует с АП **2a** аналогично PDA, давая 3-бензоилметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[g]хиноксалин-2-он (**95**).¹⁴⁵

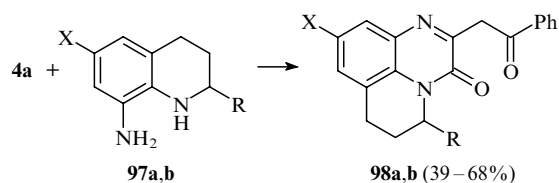


Под действием 5,6-диаминоаценафтена АП **2a,b** и **4a** расщепляются даже в мягких условиях (при 18°C) с образованием производных 6,7-этаноперимидин-2-карбоновой кислоты **96**.¹⁵⁴



$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$.

Кипячение кислоты **4a** с 2(6)-замещенными 8-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолинами **97a,b** в этаноле дает производные 2-бензоилметил-4,5,6,7-тетрагидропиридо[1,2,3-*d,e*]хиноксалин-3(4*H*)-онов **98a,b**.¹⁵⁵

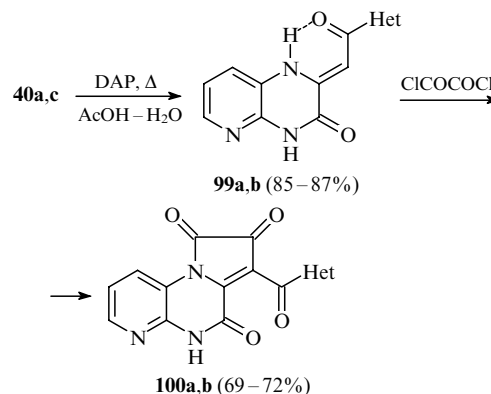


$\text{R} = \text{Me}, \text{X} = \text{H}$ (a); $\text{R} = \text{H}, \text{X} = \text{OMe}$ (b).

Реакции с гетероциклическими диаминами. Для (Г)АПК **4** и их эфиров **2** известны реакции с гетероароматическими *орто*-диаминами, в ходе которых в зависимости от природы реагентов могут быть получены аннелированные производные пиазин-2-она¹⁵⁶⁻¹⁶² (продукты присоединения по α -дикарбонильному фрагменту АП) или [*b*]аннелированные 1,4-дизапины¹⁶⁰ (результат циклоконденсации по β -дикарбонильной части АП). С несимметричными диаминами эти реакции протекают региоселективно, причем иногда удается

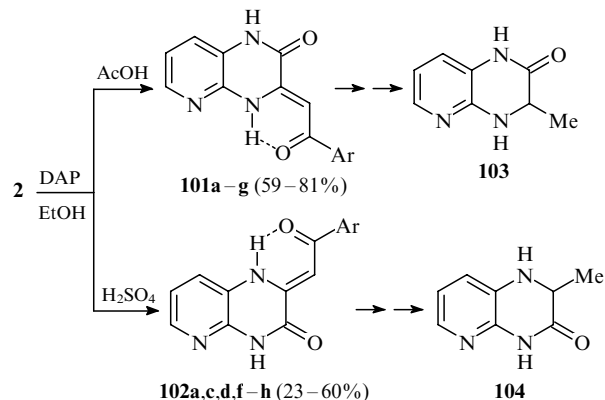
получать оба возможных ряда региоизомерных продуктов.^{157, 162}

Сообщалось,¹⁵⁶ что ГПК **4b,c** при кипячении с 2,3-диаминопиридином (DAP) в смеси $\text{AcOH-H}_2\text{O}$ дают (*Z*)-2-гетероароилметилен-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиазин-3-оны **99b,c**. Авторы работы¹⁵⁶ считают, что строение гетероциклов **99** подтверждается образованием из них при конденсации с оксалилхлоридом 3-гетероароил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиридо[2,3-*b*]пиазин-1,2,4-трионов **100**.¹⁵⁶



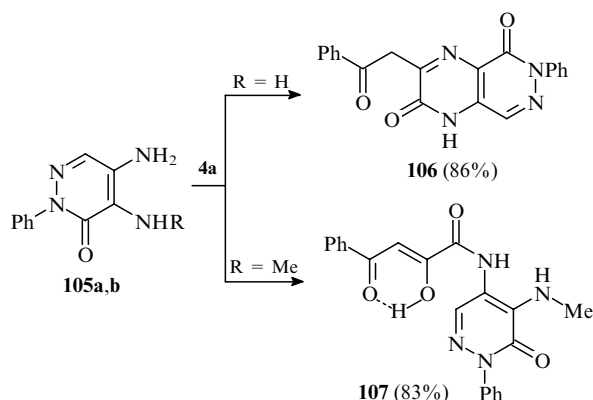
Het = 2-фурил (**4b**, **99a**, **100a**), 5-тиазолил (**4c**, **99b**, **100b**).

В отличие от АПК **4** эфиры **2** при циклоконденсации с DAP в зависимости от условий могут давать два региоизомерных продукта. Так, 3-ароилметилен-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиазин-2-оны **101** были получены при использовании в качестве растворителя смеси $\text{AcOH-EtOH-H}_2\text{O}$, тогда как в смеси $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-EtOH-H}_2\text{O}$ образовывались 2-ароилметилен-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиазин-3-оны **102**.¹⁵⁷ Структура гетероциклов **101**, **102** подтверждена гидролизом соединений **101a**, **102a** с последующим восстановлением в известные региоизомерные метилтетрагидропиридо[2,3-*b*]пиазины **103**, **104**.¹⁶³



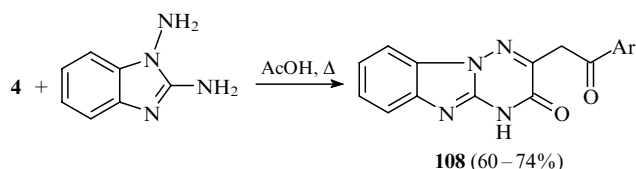
$\text{Ar} = \text{XC}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = \text{H}$ (a), 4-Me (b), 4-OMe (c), 3-OMe (d), 2-OMe (e), 4-OH (f), 4-Br (g), 2-OH (h)).

Описано взаимодействие кислоты **4a** в кипящем этаноле с 1-фенил-4,5-диамино- (**105a**) и 1-фенил-4-амино-5-метиламино-1,6-дигидропиазин-6-онами (**105b**).¹⁵⁸ В случае диамина **105a** образуется продукт циклоприсоединения по α -кетокислотной группе кислоты — 3-бензоилметил-6-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиазино[2,3-*d*]пиазин-2,5-дион (**106**), в то время как реакция с **105b** приводит к образованию *N*-(5-метиламино-6-оксо-1-фенил-1,6-дигидропиазинил)амида бензоилпировиноградной кислоты (**107**).¹⁵⁸



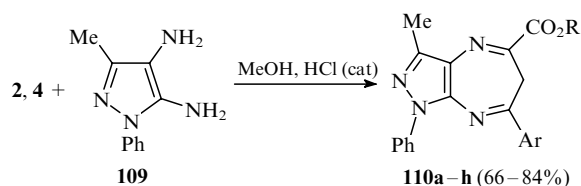
R = H (a), Me (b).

Реакция АПК **4** с 1,2-диаминобензимидазолом в кипящей АсОН протекает хемо- и региоселективно, давая 2-ароил-метил-3,4-дигидро-1,2,4-триазино[2,3-*a*]бензимидазол-3-оны **108**.¹⁵⁹ Кипячение этих же реагентов в метаноле приводит к образованию солей, вероятно, по пиридиновому атому N(3) диамина (выходы 80–85%). Соли при кипячении в АсОН циклизируются в гетероциклы **108** с выходами 80–87%.¹⁵⁹



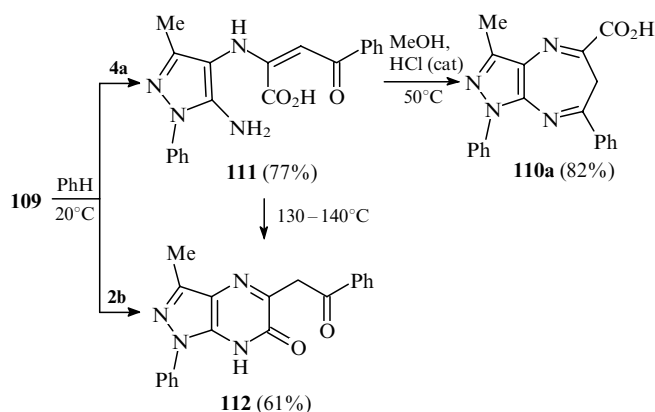
Ar = 4- XC_6H_4 (X = H, Me, OMe, Cl, Br).

Направление реакций АП **2**, **4** с 4,5-диамино-3-метил-1-фенилпиразолом (**109**) зависит от условий их проведения и природы α,β -трикарбонильного соединения.¹⁶⁰ В метаноле при 20°C в присутствии каталитических количеств HCl как АПК **4**, так и их эфиры **2** селективно присоединяют диамин **109** по β -дикарбонильному фрагменту, образуя 7-арил-5-карбокси(метоксикарбонил)-3-метил-1-фенил-6H-пиразоло-[5,4-*b*]-1,4-дiazепины **110**.

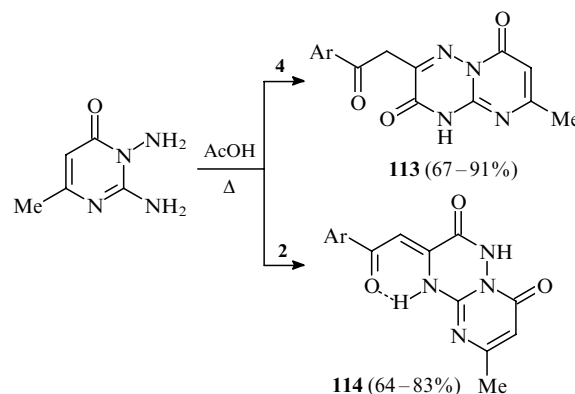


R = H (a–c), Me (d–h); Ar = 4- XC_6H_4 (X = H (a, d), Me (b, e), Cl (c, f), NO_2 (g)), 2,4- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (h).

При проведении реакции в бензоле при 20°C АПК **4a** с диамином **109** дает 2-(5-амино-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)амино-4-оксо-4-фенилбут-2-еновую кислоту (**111**), которая при нагревании до 50°C в метаноле в присутствии HCl циклизуется в пиразолодiazепин **110a**. В отличие от кислоты **4a** ее метиловый эфир **2b** в аналогичных условиях селективно присоединяет диамин **109** по α -кетозфирному фрагменту с образованием 5-бензоилметил-3-метил-1-фенил-6,7-дигидропиразоло[4,5-*b*]пиразин-6-она (**112**). Последний может быть получен также и при нагревании кислоты **111** без растворителя при 130–140°C.¹⁶⁰



Хотя и для АПК **4**, и для их метиловых эфиров **2** при взаимодействии с 1,2-диамино-4-метил-1,6-дигидропиридин-6-оном при кипячении в АсОН основным является процесс циклоконденсации по α -дикарбонильному фрагменту, но образуются при этом разные региоизомерные продукты — 2-ароилметил-6-метил-4,8-дигидро-4H-пиридино-[1,2-*b*]-1,2,4-триазин-3,8-дионы **113** и (*Z*)-3-ароил-метилиден-6-метил-2,3,4,8-тетрагидро-1H-пиридино[1,2-*b*]-1,2,4-триазин-2,8-дионы **114** соответственно.¹⁶¹

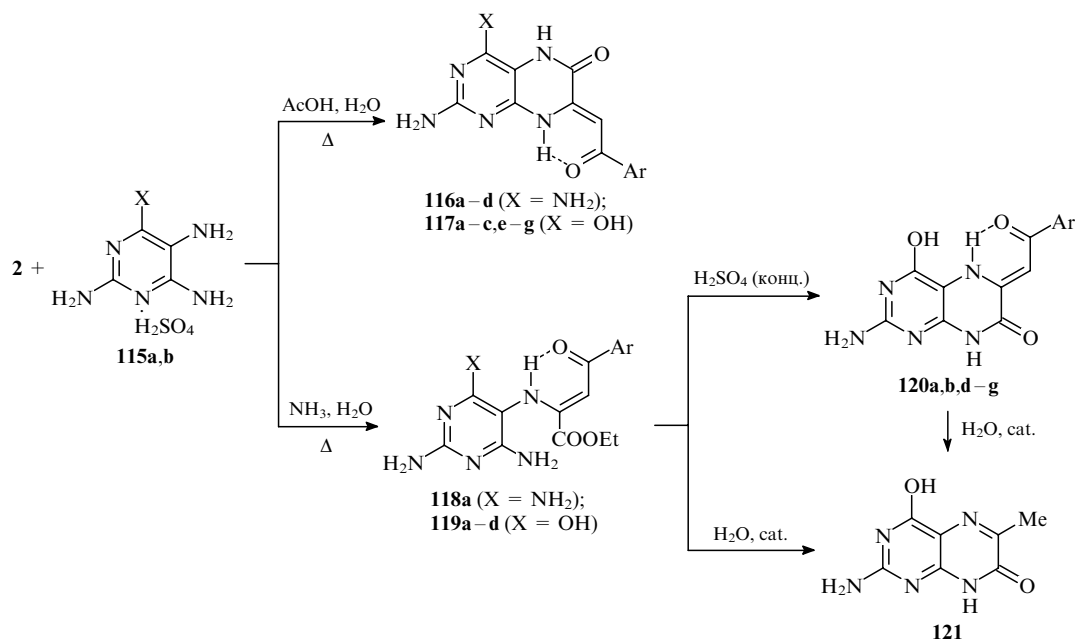


Ar = 4- XC_6H_4 (X = H, Me, OMe, Cl, OEt, Br, NO_2).

Такие гетероциклические амины, как 2,4,5,6-тетраамино- (**115a**) и 4-гидрокси-2,5,6-триаминопиримидины (**115b**), конденсируются с АП **2** подобно *o*-диаминам. При кипячении в растворе АсОН оба амина селективно реагируют с АП **2** или их натриевыми енолятами по α -кетозфирному фрагменту с образованием в случае амина **115a** 2,4-диамино-7-ароилметилиден-5,6,7,8-тетрагидроптеридин-6-онов **116**, а в случае амина **115b** — 2-амино-7-ароилметилиден-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроптеридин-6-онов **117**.¹⁶² Проведение реакции в водном NH_3 (1 моль \cdot л⁻¹, pH 8) позволяет выделить производные 4-арил-2-(5-гетероарил)амино-4-оксобут-2-еновых кислот **118a** и **119a–d** соответственно.^{162, 164} Соединения **119** в концентрированной H_2SO_4 циклизируются в изомерные птеридинам **117** 2-амино-6-ароилметилиден-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроптеридин-7-оны **120**. Структуры продуктов **119**, **120** доказаны гидролизом, в результате которого получены известные 2-амино-4-гидрокси-6-метил-7,8-дигидроптеридин-7-он (**121**) и бензойные кислоты (схема 8).¹⁶²

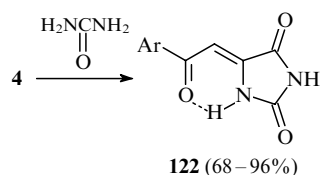
Реакции с мочевиной и сульфамидами. Ароилпириновоградные кислоты **4** реагируют с мочевиной по α -кетокислотному фрагменту при сплавлении (120–130°C), образуя

Схема 8



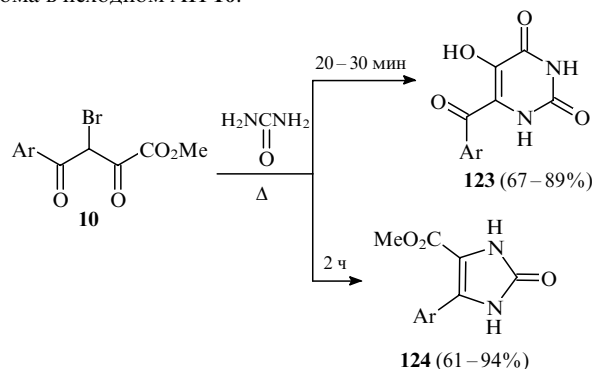
116, 117, 119: Ar = 4- YC_6H_4 (Y = H (a), Me (b), CN (c), OH (d), Cl (e), Br (f), CO_2H (g)); **118a:** Ar = 4- OHC_6H_4 .

5-арилметилден-2,3,4,5-тетрагидроимидазол-2,4-дионы **122**.¹⁶⁵



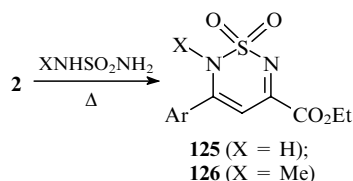
Ar = 4- XC_6H_4 (X = H, Me, Bu^t, OMe, F, Cl, Br).

Направление реакций метил-3-бромарилпируватов **10** (X = Br) с мочевиной определяется условиями их проведения. Сплавление при 105–120°C эквимольных количеств реагентов в течение 20–30 мин приводит к образованию 6-арил-5-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дионов **123**, в то время как использование большого избытка мочевины и большая длительность реакции (2 ч) дает 5-арил-4-метоксикарбонил-2,3-дигидро-1H-имидазол-2-оны **124**.^{166–168} Авторы предложили механизм образования гетероциклов **123** и **124**, в соответствии с которым на общей первой стадии происходит нуклеофильное замещение мочевиной атома брома в исходном АП **10**.¹⁶⁶



R = Me, X = Br; Ar = 4- YC_6H_4 (Y = H, Me, OMe, F, Cl, Br).

Эфиры АПК **2** реагируют с сульфамидом при кипячении в этанольном растворе, насыщенном HCl, по β-дикарбонильному фрагменту, давая 5-арил-3-этоксикарбонил-2H-1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксиды (**125**).¹⁶⁹ N-Метилсульфамид аналогичным образом селективно циклоконденсируется с АП **2**, образуя только один ряд региоизомеров, положение метильной группы в которых автор не уточняет.¹³³ Наиболее вероятной представляется структура **126** — 6-метилзамещенных 1,2,6-тиадиазиндиоксидов **125**. Продукты взаимодействия соединений **125**, **126** с аммиаком, первичными аминами и гидразином обладают биологической активностью.^{133, 169}



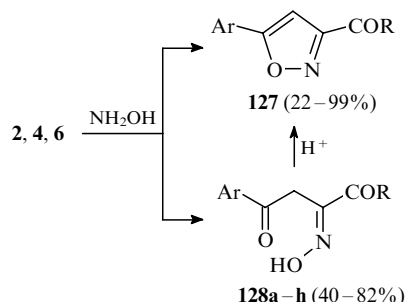
Ar = 4- YC_6H_4 (Y = H, Cl, Me).

в. Реакции с N,O-динуклеофилами

Реакции с гидросиламином. Кислоты **4** и их эфиры **2** взаимодействуют с гидрохлоридом гидросиламина по β-дикарбонильному фрагменту с образованием изоксазолов только одного из двух возможных региоизомерных классов — 5-арилизоксазол-3-карбоновых кислот **127**. Реакции обычно проводят при кипячении в водном этаноле^{13–15, 123, 170, 171} или при 20°C в присутствии Na_2CO_3 с последующим непродолжительным нагреванием либо обработкой сильными кислотами,¹⁵ либо ацетилхлоридом.² Менее активные ариламины АП **6** при кипячении с гидрохлоридом гидросиламина в этаноле в присутствии KOH дают соответствующие амиды **127** (R = NHA),⁶² а гидразиды АП **58** в кипящем диоксане образуют гидразиды **127** (R = NHNHA).⁶⁷

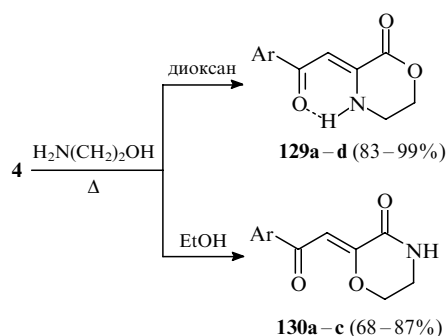
В мягких условиях ($\text{EtOH-H}_2\text{O}$, Na_2CO_3 , 20°C) из реакций (Г)АП **2**, **4** с гидрохлоридом гидросиламина иногда удается выделить промежуточные 2-оксиды **128**.^{2, 13, 15}

Оксимы **128** легко циклизируются в изоксазолы **127** при нагревании и под действием сильных кислот^{13, 15} или дегидратирующих агентов типа ацетилхлорида.² Образование 2-окси-ма этил-3-пиридоилпирувата (**128h**) требует более жестких условий.¹⁷



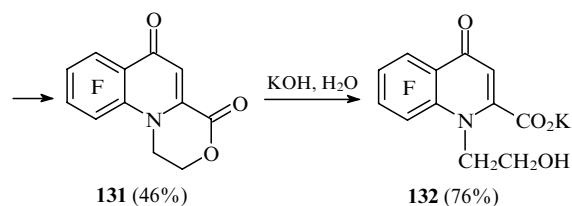
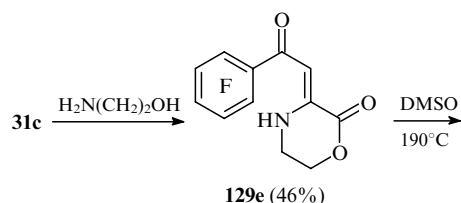
127: Ar = Ph, YC₆H₄ (Y = 4-Me, 4-Cl, 2-OMe, 4-AcNH), C₆F₅, 4-дифенил, 3-фенантрил, 2-пирролил, 2-фурил, 2-тиенил, 5-метил-2-тиенил; R = OH, OEt, 3-пиридиламино, NHNCOC₆H₄Z (Z = H, 4-OMe); **128**: Ar = YC₆H₄ (Y = H (**a**), 2-NO₂ (**b**, **c**), 4-AcNH (**d**)), 2-фурил (**e**), 2-тиенил (**f**), 5-метил-2-тиенил (**g**), 3-пиридил (**h**); R = OH (**a**, **b**), OEt (**c–g**), OMe (**h**).

Реакции с 2-аминоэтанолом. Кислоты **4** присоединяют 2-аминоэтанол по α-кетокрбосильному фрагменту с образованием производных оксазинов, причем регионаправленность реакции зависит от условий ее проведения. Кипячение АПК **4** с калиевой солью 2-аминоэтанола в сухом диоксане дает 3-ароилметилиден-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,4-оксазин-2-оны **129**,¹⁷² а в абсолютном этаноле — 2-ароилметилиден-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,4-оксазин-3-оны **130**.¹⁷³

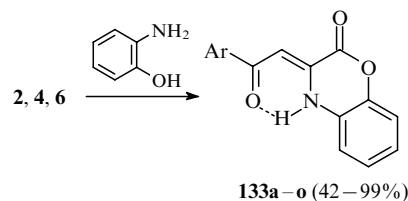


Ar = 4-XC₆H₄ (X = H (**a**), F (**b**), Br (**c**), Cl (**d**)).

Кислота **31c** в реакции с 2-аминоэтанолом в кипящем диоксане также образует 3-пентафторбензоилметилиден-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,4-оксазин-2-он (**129e**). Структура соединения **129e** подтверждена его циклизацией при нагревании в ДМСО в 7,8,9,10-тетрафтор-1,2-дигидро-1,4-оксазино-[4,3-*a*]хинолин-4,6(4H,6H)-дион (**131**). Последний под действием водного КОН претерпевает раскрытие лактонового цикла, давая 1-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,8-тетрафтор-1,4-дигидрохинолин-4-он-2-карбоксилат калия (**132**).^{26, 27}

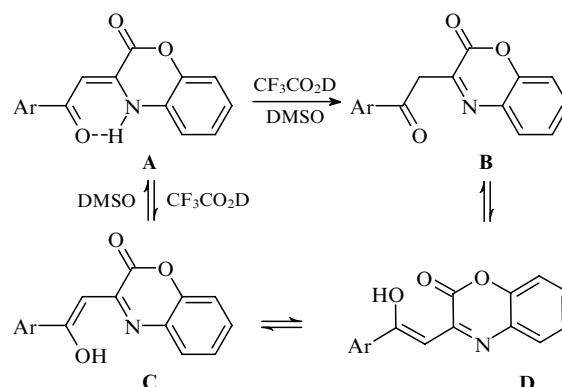


Реакции с 2-аминофенолом и его производными. Во взаимодействие с 2-аминофенолом АПК **4**, их эфиры **2** и анилиды **6** также вступают по α-дикарбонильному фрагменту, образуя при этом 3-ароилметилиден-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2(2H)-оны **133**.^{3, 5, 9, 21, 29, 37, 44, 45, 53, 174–177}



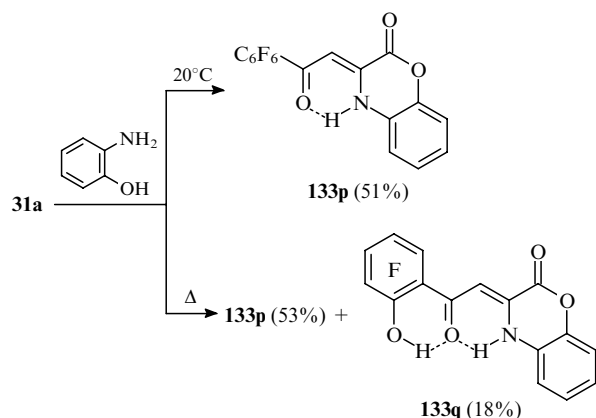
Ar = XC₆H₄ (X = H (**a**), 4-Me (**b**), 4-OMe (**c**), OH (**d–f**), 4-F (**g**), 4-Cl (**h**), 4-Br (**i**), 4-NO₂ (**j**)), 2,4,6-Me₃C₆H₂ (**k**), 2-фурил (**l**), 2-тиенил (**m**), 4-пиридил (**n**), цимантренил (**o**); **2**: R = OMe, OEt; **4**: R = OH; **6**: R = NHPh.

В работах^{145, 146} спектральными методами изучена таутомерия бензоксазинов **133**. Установлено, что в твердом состоянии и в растворах ДМСО-d₆ они существуют в форме **A**, стабилизированной ВМВС. Формы **B–D** в заметных количествах присутствуют лишь в CF₃CO₂D.¹⁴⁵

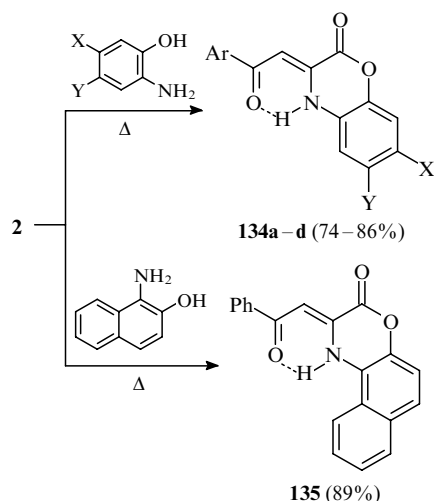


При проведении реакции кислоты **4a** с 2-аминофенолом в мягких условиях (этанол, 20°C) удалось выделить соль, которая при нагревании легко циклизуется в бензоксазин-2-он **133a**.³⁷ В работе³⁷ показано, что бензоксазины **133** термодинамически менее устойчивы, чем хиноксалон **86**. Так, соединение **133a** почти количественно превращается в хиноксалон **86a** при сплавлении с PDA, а в растворах — уже при 20°C.

Пентафторбензоилпируват **31a** в отличие от нефторированных аналогов в реакции с 2-аминофенолом может давать не только 3-пентафторбензоилметилиден-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2(2H)-он (**133p**), но и его смесь с 2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоилметилиден-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-оном (**133q**). Соединение **133p** образуется в мягких условиях (при 20°C) в спирте, а смесь продуктов — при кипячении реагентов.^{3, 5, 176}

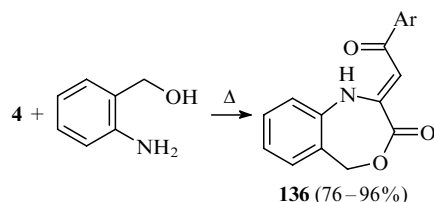


4(5)-Монозамещенные 2-аминофенолы и 1-амино-2-нафтол реагируют с АПК 2 аналогично 2-аминофенолу с образованием 6(7)-производных 3-ароилметилен-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2(2*H*)-онов 134a–d и 3-бензоилметилен-3,4-дигидронафто[2,1-*b*]-1,4-бензоксазин-2(2*H*)-она (135) соответственно.^{145, 175, 177}

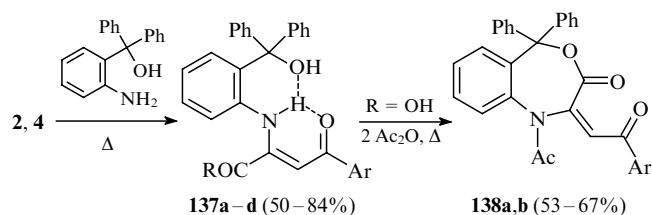


Ar = Ph (a–c), 4-MeC₆H₄ (d); X = H (a–c), Me (d); Y = Me (a), Cl (b), NO₂ (c), H (d).

Взаимодействие АПК 4 с 2-аминобензиловым спиртом при кипячении в толуоле дает 4-ароилметилен-3,4-дигидро-1*H*,5*H*-бензо[*e*]-1,4-оксазепин-3-оны 136.¹⁷⁸



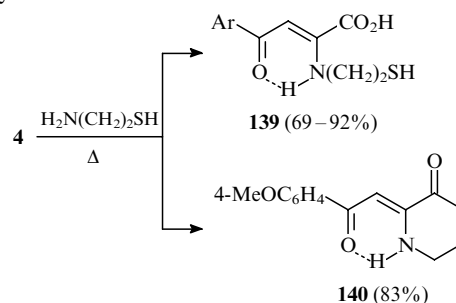
Реакции АПК 4 и их метиловых эфиров 2 с 2-аминофенилдибензилметанолом при кипячении в бензоле не приводят к продуктам циклизации, а дают 4-арил-2-[2-(1-гидрокси-дибензилметил)фениламино]-4-оксо-4-бут-2-еновые кислоты и их эфиры 137. В отличие от эфира 137d, кислоты 137a,b при кипячении в уксусном ангидриде циклизуются в 4-ароилметилен-5-ацетил-1,1-дифенил-3,4-дигидро-1*H*,5*H*-бензо[*e*]-1,4-оксазепин-3-оны 138.^{64, 179}



Ar = 4-XC₆H₄ (X = H (a), Me (b, d), Cl (c)); R = OH (a–c), OMe (d).

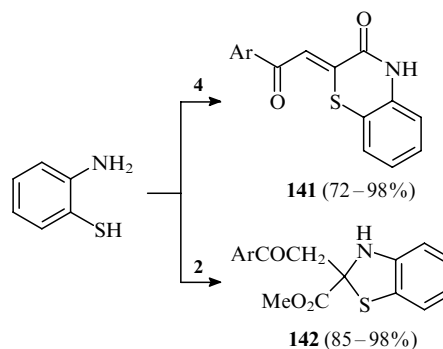
г. Реакции с N,S-динуклеофилами

Реакция с 2-меркаптоэтиламином. Кислоты 4 взаимодействуют с 2-меркаптоэтиламином в кипящем этаноле, давая ациклические 4-арил-4-оксо-2-(2-меркаптоэтиламино)бут-2-еновые кислоты 139, за исключением АПК, имеющей метоксигруппу в арильном заместителе. В этом случае образуется циклический 3-(4-метоксибензоилметилен)-2,3,5,6-тетрагидро-1,4-тиазин-2(4*H*)-он (140), что обусловлено, по-видимому, сильным электронодонорным характером метоксигруппы.⁴⁴



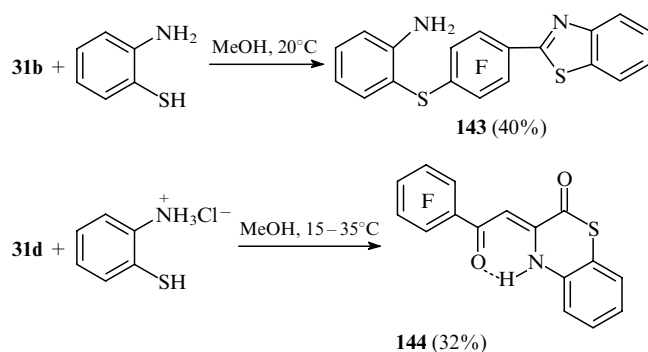
Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, Cl, Br, NO₂).

Реакции с 2-аминотиофеном. Ароилпириновиноградные кислоты 4 при кипячении в толуоле реагируют с 2-аминотиофеном по α-кетокарбоксильному фрагменту, давая 2-ароилметилен-3,4-дигидро-1,4-бензотиазин-3(2*H*)-оны 141.¹⁸⁰ В отличие от кислот 4 их метиловые эфиры 2 при сплавлении с 2-аминотиофеном образуют продукты присоединения по карбонильной группе при атоме C(2) — 2-ароилметил-2-метоксикарбонил-2,3-дигидробензотиазолы 142.^{180, 181}



Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OMe, Cl, Et, F, Br).

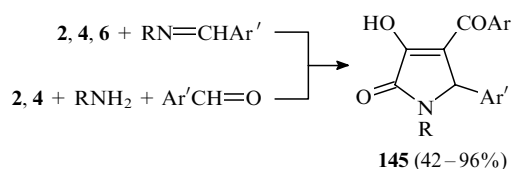
Интересно, что пентафторбензоилпириваты 31b,d в реакциях с 2-аминотиофеном ведут себя иначе. Пириват 31b в мягких условиях (метанол, 15–25°C) расщепляется нуклеофилом с образованием в конечном итоге 2-[4-(2-аминофенилтио)-2,3,5,6-тетрафторфенил]бензотиазола (143). Медный(II) хелат 31d в аналогичных условиях с гидрохлоридом 2-аминотиофенола образует продукт селективной циклоконденсации по α-кетозэфирному фрагменту — 3-пентафторбензоилметилен-3,4-дигидро-1,4-бензотиазин-2(2*H*)-он (144).^{3, 6}



4. Другие реакции

Особенностью АПК **4** и их эфиров **2** при формировании гетероциклов является способность одновременно реагировать по нуклеофильному атому С(3) и одному из электрофильных центров.

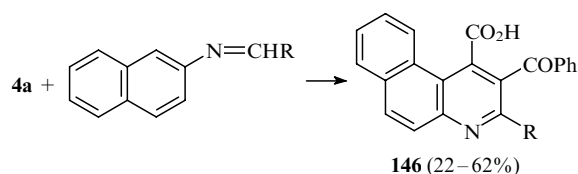
Известно,¹⁸² что сплавление этилбензоилпирувата **2a** с бензилиденанилином приводит к образованию 4-бензоил-3-гидрокси-1,5-дифенилдигидропиррол-2(5H)-она (**145**, Y = H, Ar = R = Ph). Борше показал,¹⁸³ что эти же пиррол-2-оны **145** могут быть получены из АПК **4**, если использовать вместо N-арилальдимина эквивалентную смесь ариламина и альдегида. Позднее при синтезе пирролдионов **145** широко варьировались все три компонента: (Г)АП, альдегиды и амины.^{13, 184–187} Обычно эти реакции проводят в спирте, АсОН или диоксане при 20–60°C. Повышению выходов целевых продуктов **145** способствует применение смеси альдегида и амина вместо соответствующего альдимина и наличие электроноакцепторного заместителя в АП **2**, **4**. Интересно, что пирролдионы **145** легко (АсОН, 20°C) образуются и из 2-пиридиламида бензоилпировиноградной кислоты **6** (Ar = Ph, R = 2-Py), и из диарилальдимин.¹⁸⁷



Ar = Ph, 4- XC_6H_4 (X = Me, OMe, OEt, Cl, Br, NO_2), 2-фурил;
R = Ph, 2-нафтил, 4- MeC_6H_4 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$; Ar' = $\text{C}_6\text{H}_4\text{Y}$
(Y = H, 4-OMe, 4-I, 4-Cl, 4-Br, 4-OH, 2-OMe, 2-F, 2-Cl).

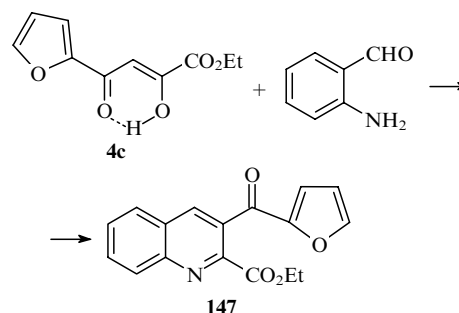
Альдимин в рассматриваемых реакциях выступает по отношению к АП в качестве N-нуклеофила и C-электрофила. Енолизованная структура соединений **145** подтверждена методом ЯМР.^{184–186}

Примечательно, что при использовании в качестве аминной компоненты 2-аминонафталина (или соответствующих альдимин) кислота **4a** в кипящем этаноле не дает пирролоны **145**, а образует (по типу конденсации Дебнера) 2-замещенные 3-бензоил-4-карбоксибензо[f]хинолины **146**.^{183, 188} При этом основание Шиффа по отношению к АП играет роль C-нуклеофила (атом С(1) 2-нафтильной группы) и C-электрофила.

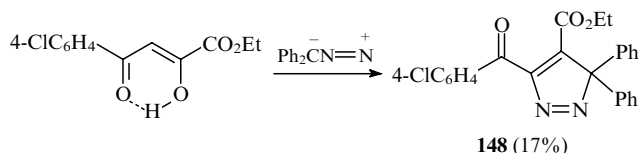


R = H, Me, Ph, 4- MeOC_6H_4 , пиперонил.

Взаимодействие этил-2-фуроилпирувата **4c** с 2-аминобензальдегидом приводит к 3-(2-фуроил)-2-этоксикарбонилхинолину (**147**).¹³



Сообщалось,⁸⁹ что при кипячении этил-4-хлорбензоилпирувата в бензоле с дифенилдиазометаном происходит циклоприсоединение эфира по атомам С(2) и С(3) без отщепления азота с образованием 3,3-дифенил-5-(4-хлорбензоил)-4-этоксикарбонил-3H-1,2-пиразола (**148**).



IV. Биологическая активность (гет)ароилпируватов и продуктов их гетероциклизации

Интерес к химии (Г)АП в наибольшей степени связан с широким спектром биологической активности, проявляемой представителями этой группы соединений и продуктами их гетероциклизации.

Так, натриевые енолаты этилбензоил- и 4-хлорбензоилпируватов обладают *in vitro* антибактериальным действием.¹⁸⁹ У ГАПК **23** и их эфиров^{22, 33, 34, 36} обнаружена антиагрегационная,²³ антибактериальная,^{23, 33, 34} противовоспалительная,²² противоревматическая,³⁴ анальгетическая³⁶ активности. 3-Галогенированные эфиры АПК проявили антибактериальное^{80, 84} и противогрибковое^{18, 80} действие. Наиболее разнообразной и высокой биологической активностью обладают амиды и гидразиды (Г)АП. Среди них найдены вещества с анальгетической,^{31, 54, 59, 61, 62, 73, 94, 179, 190} противовоспалительной,^{31, 42, 50, 54, 57–60, 62, 69, 70, 72, 73, 85, 94, 179} противосудорожной,^{43, 61} противовирусной^{69–71} и антибактериальной^{50, 51, 57, 58, 61, 62, 66, 69, 70, 73, 77, 86, 179, 190} активностями.

Многие гетероциклические соединения, полученные из (Г)АП, обладают различными видами физиологической активности. Пиразолы **66** ($\text{R}^1 = \text{NHR}^2$) проявляют противовоспалительную,^{31, 59, 62, 73} анальгетическую,^{59, 73} антибактериальную^{62, 69, 128} активности при низкой токсичности. 5-(3-Пиридил)-3-гидразинокарбонилпирозол (**66**, Ar = 3-пиридил, R = NHNH_2) запатентован как противоопухолевый агент.¹⁷ У ряда 1-фенил-5-гетарилпирозол-3-карбоновых кислот **67** обнаружено антибактериальное действие.²³ 3-Ароилметиленипиперазин-2-оны **81**,^{137, 139, 191} их 1-метил- и 1-фенил- **82**^{141, 191} и 6-метил- и 6-фенилзамещенные **85**¹⁴² обладают противовоспалительной, противосудорожной и анальгетической активностью в сочетании с низкой токсичностью. Сообщается о противовоспалительном⁹⁴ и анальгетическом^{91, 94} действии 3-(1-фенилазоароилметил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-онов **87** (X = N = NPh). Ариламины 4-арилбензо[b]дiazепин-2-карбоновых кислот **91** запатенто-

ваны в качестве анальгетиков.¹⁵¹ Антибактериальная и противовоспалительная активности обнаружены у 3-арилметил-6-циано-2-хиноксалинонов **94**.⁵¹ Тетрагидропиридо-хиноксалиноны **98** проявили *in vitro* туберкулостатическое действие.¹⁵⁵ Найдено, что 4-арил-2-(5-гетероарил)амино-4-оксобут-2-еновые кислоты **119** стимулируют клеточный рост некоторых микроорганизмов.^{162, 164} Некоторые 5-арилметиленимидазолидин-2,4-дионы **122** обладают противосудорожной активностью при низкой токсичности, угнетают ЦНС и, возможно, деятельность митохондриальных ферментов печени.¹⁶⁵ У ряда производных 1,1-диоксидов 5-арил-1,2,6-тиадиазин-3-карбоновых кислот **125**, **126** обнаружена противовирусная или седативная активность.¹³³ Бензоксазепиноны **136** проявляют противомикробное действие.¹⁷⁸ Антибактериальная активность отмечена у 4-арил-2-[2-(1-гидроксидифенилметил)фениламино]-4-оксо-4-бут-2-еновых кислот и их эфиров **137**.¹⁷⁹ Бензотиазолин **142** (Ag = Ph) проявляет противовоспалительную активность.¹⁸¹ У некоторых пирролонов **145** обнаружено антибактериальное^{185, 186} и ноотропное действие.¹⁸⁵

V. Заключение

Анализ литературных данных демонстрирует, что (Г)АП представляют собой обширный класс органических соединений, содержащих карбоксильную, сложноэфирную или амидную функциональную группу. Непременной структурной особенностью этих веществ является присутствие β-дикарбонильного фрагмента. Структура (Г)АП обуславливает их богатые синтетические возможности. Многообразие (Г)АП обеспечивается простыми и удобными методами их получения, основными из которых являются конденсация Кляйзена или гидролиз (алкоголиз) 2,3-дигидрофуран-2,3-дионов и -пиррол-2,3-дионов.

Сравнивая реакционную способность АПК **4**, их эфиров **2** и амидов **6**, нельзя не отметить несколько меньшую активность амидов **6**. Так, при проведении аналогичных реакций в случае амидов АПК **6** требуются более жесткие условия. Для всех (Г)АП **2**, **4**, **6** предпочтительным местом для первичной атаки при взаимодействии как с моно-, так и динуклеофильными реагентами является центр C(2) — α-карбонильная группа (см. схему 5). Однако при введении в положение 3 (Г)АП объемного заместителя реакция иногда осуществляется и по сложноэфирной группе. Наибольший интерес представляют превращения (Г)АП с динуклеофилами, поскольку эти реакции служат основой для синтеза различных гетероциклических систем. При этом взаимодействие может происходить либо по α-, либо по β-дикарбонильному фрагменту. В реакциях с α-динуклеофилами (гидразины, гидросиламин) во взаимодействие вовлекается β-дикарбонильная часть (Г)АП, а с большинством других нуклеофилов предпочтительным является присоединение по α-дикарбонильному остатку. В большинстве случаев эти процессы идут регио- и хемоселективно, что позволяет использовать (Г)АП для целенаправленного синтеза гетероциклов.

Тем не менее химия (Г)АП далеко не исчерпана. Весьма актуальным представляется дальнейшее исследование их свойств и возможностей применения в органическом синтезе. Например, это может быть связано с изучением фторсодержащих (Г)АП, химия которых имеет существенные отличия. Кроме того, до сих пор неизвестны (Г)АП с металлоорганическими арильными группами. Авторы выражают надежду, что представленный обзор будет способствовать развитию исследований в области биологической активности (Г)АП и их гетероциклических производных, которая изучена лишь поверхностно и фрагментарно.

Таким образом, (Г)АП являются доступными и удобными «строительными блоками» при создании разнообраз-

ных ациклических и гетероциклических структур, что позволяет считать их перспективными для дальнейших исследований в области гетероциклической и медицинской химии.

Обзор написан при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 00-03-32767а).

Литература

1. C.Beyer, L.Claissen. *Berichte*, **20**, 2178 (1887)
2. S.Salvatori. *Gazz. Chim. Ital.*, **21** (2), 268 (1891)
3. V.I.Saloutin, Y.V.Burgart, C.O.Kappe, O.N.Chupakhin. *Heterocycles*, **52**, 1411 (2000)
4. В.И.Салоутин, Я.В.Бургарт, О.Н.Чупахин. *Успехи химии*, **68**, 227 (1999)
5. V.I.Saloutin, S.G.Perevalov. *J. Fluor. Chem.*, **96**, 87 (1999)
6. В.И.Салоутин, С.Г.ПЕРЕВАЛОВ, О.Н.ЧУПАХИН. *Журн. орг. химии*, **36**, 727 (2000)
7. Д.Д.Некрасов. *Химия гетероцикл. соединений*, 291 (2001)
8. И.В.Машевская, Р.Р.Махмудов, Г.А.Александрова, О.В.Головнина, А.В.Дувалов, А.Н.Масливец. *Хим.-фарм. журн.*, **35** (4), 20 (2001)
9. И.А.Толмачева, И.В.Машевская, А.Н.Масливец. *Журн. орг. химии*, **37**, 630 (2001)
10. С.Н.Шуров, Ю.С.Андрейчиков. В кн. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*. Изд-во Пермск. ун-та, Пермь, 1994. С. 5
11. O.Piloty, H.Will. *Berichte*, **46**, 2607 (1913)
12. S.Fatutta, A.Stener. *Gazz. Chim. Ital.*, **88**, 89 (1958)
13. C.Musante, S.Fatutta. *Gazz. Chim. Ital.*, **88**, 879 (1958)
14. S.Fatutta, M.Balestra. *Gazz. Chim. Ital.*, **88**, 899 (1958)
15. T.S.Gardner, E.Wenis, J.Lee. *J. Org. Chem.*, **26**, 1514 (1961)
16. В.А.Загоревский, Д.А.Зыков. *Журн. общ. химии*, **33**, 2469 (1963)
17. Пат. 3449350 США; *Chem. Abstr.*, **71**, 70595 (1969)
18. H.A.Burch, J.E.Gray. *J. Med. Chem.*, **15**, 429 (1972)
19. А.с. 345134 СССР; *Chem. Abstr.*, **78**, 71485 (1973)
20. В.П.Горбунова, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1519 (1973)
21. Ю.С.Андрейчиков, З.Д.Белых, Е.В.Калмыкова, М.Д.Решетова. В кн. *4-я Всесоюзная конференция по металлоорганической химии. Ч. 1*. Казань, 1988. С. 15
22. Пат. 2032683 РФ; *Chem. Abstr.*, **124**, 106627 (1996)
23. Т.Н.Янборисов, И.А.Жикина, Ю.С.Андрейчиков, А.В.Милотин, А.Н.Плаксина. *Хим.-фарм. журн.*, **32** (9), 26 (1998)
24. В.И.Салоутин, З.Э.Скрябина, И.Т.Базыль, О.Н.Чупахин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 362 (1993)
25. V.I.Saloutin, Z.E.Skryabina, I.T.Bazyl', O.N.Chupakhin. *J. Fluor. Chem.*, **65**, 37 (1993)
26. В.И.Салоутин, И.Т.Базыль, З.Э.Скрябина, П.Н.Кондратьев, О.Н.Чупахин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 299 (1994)
27. V.I.Saloutin, Z.E.Skryabina, I.T.Bazyl', P.N.Kondrat'ev, O.N.Chupakhin. *J. Fluor. Chem.*, **69**, 119 (1994)
28. Ю.С.Андрейчиков, В.Л.Гейн, Л.О.Коньшина, Н.Н.Шапетько. *Журн. орг. химии*, **25**, 2494 (1989)
29. Ю.С.Андрейчиков, С.П.Тендрякова, Ю.А.Налимова, С.Г.Питиримова, Л.А.Воронова. *Журн. орг. химии*, **13**, 529 (1977)
30. Ю.С.Андрейчиков, Т.Н.Токмакова, Л.Н.Воронова, Ю.А.Налимова. *Журн. орг. химии*, **12**, 1073 (1976)
31. Ю.С.Андрейчиков, А.В.Милотин, И.В.Крылова, Р.Ф.Сараева, Е.В.Дормидонтова, Л.П.Дровосекова, Ф.Я.Назмединов, В.Э.Колла. *Хим.-фарм. журн.*, **24** (7), 33 (1990)
32. Ю.С.Андрейчиков, С.П.Тендрякова, Ю.А.Налимова, Г.Д.Плахина. *Химия гетероцикл. соединений*, 1030 (1977); А.с. 740747 СССР; *Chem. Abstr.*, **93**, 185976 (1980)
33. Ю.С.Андрейчиков, Д.Д.Некрасов, Е.А.Колеватова, М.А.Трушуле. *Хим.-фарм. журн.*, **24** (12), 33 (1990)
34. Д.Д.Некрасов, В.Г.Чиж, Ю.С.Андрейчиков, Р.Р.Махмудов. *Хим.-фарм. журн.*, **28** (4), 30 (1994)

35. Д.Д.Некрасов, В.Г.Чиж, Ю.С.Андрейчиков, Г.А.Тульбович. *Журн. орг. химии*, **32**, 761 (1996)
36. Д.Д.Некрасов, В.Г.Чиж, Ю.С.Андрейчиков, Г.А.Тульбович, Г.А.Александрова. *Хим.-фарм. журн.*, **31** (3), 34 (1997)
37. Ю.С.Андрейчиков, Л.А.Воронова, А.В.Милютин. *Журн. орг. химии*, **15**, 847 (1979)
38. Ю.С.Андрейчиков, Ю.А.Налимова, Г.Д.Плахина, Р.Ф.Сараева, С.П.Тендрякова. *Химия гетероцикл. соединений*, 1468 (1975); А.с. 476254 СССР; *Chem. Abstr.*, **83**, 178796 (1975)
39. Ю.С.Андрейчиков, Ю.А.Налимова, С.П.Тендрякова, Я.М.Виленик. *Журн. орг. химии*, **14**, 160 (1978)
40. А.с. 727633 СССР; *Chem. Abstr.*, **93**, 185792 (1980)
41. А.с. 727632 СССР; *Chem. Abstr.*, **93**, 149825 (1980)
42. А.с. 686308 СССР; *Chem. Abstr.*, **96**, 115968 (1982)
43. А.с. 769992 СССР; *Chem. Abstr.*, **96**, 28651 (1982)
44. Ю.С.Андрейчиков, С.П.Тендрякова, Ю.А.Налимова, И.В.Крылова. *Журн. орг. химии*, **18**, 193 (1982)
45. А.с. 630253 СССР; *Chem. Abstr.*, **90**, 87078 (1979)
46. Ю.С.Андрейчиков, Ю.В.Ионов. *Журн. орг. химии*, **18**, 2430 (1982)
47. А.с. 956462 СССР; *Chem. Abstr.*, **98**, 53435 (1983)
48. Ю.С.Андрейчиков, Д.Д.Некрасов, М.А.Руденко, А.Ю.Коновалов. *Химия гетероцикл. соединений*, 740 (1987)
49. Ю.С.Андрейчиков, И.В.Крылова. *Журн. орг. химии*, **24**, 2212 (1988)
50. Ю.С.Андрейчиков, Д.Д.Некрасов, И.В.Крылова, В.И.Бачурина. *Химия гетероцикл. соединений*, 1461 (1992)
51. Ю.С.Андрейчиков, Д.Д.Некрасов, С.Г.Питиримова, А.С.Закс, М.И.Коршениникова, П.Н.Плакшина, З.Н.Семенова, В.А.Копейкин. *Хим.-фарм. журн.*, **23**, 946 (1989)
52. А.В.Милютин, Ю.С.Андрейчиков. В кн. *Семинар-совещание «Потребители и производители органических реактивов»*. Ереван, 1991. С. 67
53. Д.Д.Некрасов, С.В.Кольцова, Ю.С.Андрейчиков. *Химия гетероцикл. соединений*, 173 (1994)
54. Пат. 2021262 РФ; *Chem. Abstr.*, **123**, 276022 (1995)
55. Д.Д.Некрасов, С.В.Кольцова, Ю.С.Андрейчиков, Г.А.Тульбович. *Журн. орг. химии*, **31**, 907 (1995)
56. З.Г.Алиев, С.Н.Шуров, Е.Ю.Павлова, Ю.С.Андрейчиков, Л.О.Атовмян. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1552 (1995)
57. Т.Н.Янборисов, Н.Н.Касимова, А.В.Милютин, Ю.С.Андрейчиков, И.П.Рудакова, Г.Н.Новоселова, В.Э.Колла, Ф.Я.Назметдинов. *Хим.-фарм. журн.*, **29** (8), 29 (1995)
58. А.В.Милютин, Л.Р.Амирова, Ф.Я.Назметдинов, Р.Р.Махмудов, А.Л.Голованенко, Ю.С.Андрейчиков, В.Э.Колла. *Хим.-фарм. журн.*, **30** (5), 47 (1996)
59. А.В.Милютин, Р.Р.Махмудов, Ю.С.Андрейчиков, А.Ф.Голенева, Г.А.Тульбович, Т.И.Ковина. *Хим.-фарм. журн.*, **30** (6), 20 (1996)
60. Заявка 94037753/04 РФ; *РЖХим.*, 18 О 97 П (1997)
61. Н.М.Игидов, Е.Н.Козьминых, А.В.Милютин, Е.С.Березина, Г.А.Шавкунова, И.Б.Яковлев, С.А.Шеленкова, В.Э.Колла, Э.В.Воронина, В.О.Козьминых. *Хим.-фарм. журн.*, **30** (11), 21 (1996)
62. А.В.Милютин, Л.Р.Амирова, И.В.Крылова, Ф.Я.Назметдинов, Г.Н.Новоселова, Ю.С.Андрейчиков, В.Э.Колла. *Хим.-фарм. журн.*, **31** (1), 32 (1997)
63. М.А.Тлехусеж, Ю.С.Андрейчиков, З.И.Тюхтенева, Л.А.Бадовская. *Химия гетероцикл. соединений*, 1422 (1998)
64. Н.В.Колотова, В.О.Козьминых, Э.В.Долбилкина, Е.Н.Козьминых. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2317 (1998)
65. А.с. 785303 СССР; *Chem. Abstr.*, **94**, 208569 (1981)
66. А.с. 782317 СССР; *Chem. Abstr.*, **97**, 127273 (1982)
67. А.Н.Масливец, О.П.Тарасова, И.С.Бердинский, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **25**, 1039 (1989)
68. Ю.С.Андрейчиков, Ю.В.Ионов, О.П.Тарасова, А.Н.Масливец. *Химия гетероцикл. соединений*, 846 (1990)
69. В.О.Козьминых, Н.М.Игидов, В.И.Ильенко, А.В.Милютин, В.Э.Колла, З.Н.Семенова, Ю.С.Андрейчиков. *Хим.-фарм. журн.*, **26** (7–8), 28 (1992)
70. В.О.Козьминых, Н.В.Сафонова, А.В.Милютин, В.Г.Армагинова, В.Э.Колла, С.А.Шеленкова, И.В.Яковлев, Г.Н.Новоселова, Ю.С.Андрейчиков, В.И.Ильенко. *Хим.-фарм. журн.*, **28** (3), 42 (1994)
71. А.с. 1623134 СССР; *Chem. Abstr.*, **126**, 70116 (1997)
72. А.В.Милютин, Н.В.Сафонова, В.П.Чесноков, Ф.Я.Назметдинов, Э.В.Воронина, И.В.Крылова, Ю.С.Андрейчиков, В.Э.Колла, Ю.В.Кожевников. *Хим.-фарм. журн.*, **30** (5), 26 (1996)
73. А.В.Милютин, Л.Р.Амирова, В.Э.Колла, Ф.Я.Назметдинов, Л.П.Дровосекова, Ю.С.Андрейчиков. *Хим.-фарм. журн.*, **32** (8), 24 (1998)
74. С.Н.Шуров, Л.Н.Карпова, Е.Ю.Посягина, Ю.В.Ионов, Т.Н.Сомова, Н.Г.Шилова, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **35**, 1232 (1999)
75. Ю.С.Андрейчиков, С.Н.Шуров, В.В.Залесов, Н.Н.Шапетько. *Журн. орг. химии*, **22**, 857 (1986)
76. Т.Н.Янборисов, С.Н.Шуров, Ю.С.Андрейчиков. В кн. *3-е Всесоюзное совещание по химическим реактивам*. Ашхабад, 1989. С. 38
77. Т.Н.Янборисов, С.Н.Шуров, Ю.С.Андрейчиков, И.П.Рудакова, Э.Н.Семенова, Г.Н.Новоселова. *Хим.-фарм. журн.*, **23**, 1470 (1989)
78. В.В.Залесов, Н.А.Пулина, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **25**, 1054 (1989)
79. Ю.С.Андрейчиков, А.Н.Масливец, Л.И.Смирнова, О.П.Красных, А.П.Козлов, Л.А.Перевозчиков. *Журн. орг. химии*, **23**, 1534 (1987)
80. Ю.С.Андрейчиков, Г.Д.Плахина, С.Г.Питиримова, Е.П.Ощепкова, А.Н.Плакшина. *Хим.-фарм. журн.*, **12** (1), 76 (1978)
81. Л.Н.Курковская, Н.Н.Шапетько, Ю.С.Андрейчиков, В.Л.Гейн, Г.Д.Плахина, С.П.Тендрякова. *Журн. структур. химии*, **16**, 1070 (1975)
82. А.с. 466208 СССР; *Chem. Abstr.*, **83**, 43070 (1975)
83. Ю.С.Андрейчиков, Г.Д.Плахина, С.П.Тендрякова, Ю.А.Налимова, З.Д.Белых. В кн. *Химия элементоорганических соединений II, IV, V, VI групп Периодической системы*. Изд-во Пермск. ун-та, Пермь, 1978. С. 156
84. А.с. 650329 СССР; *Chem. Abstr.*, **96**, 68617 (1982)
85. А.с. 623356 СССР; *Chem. Abstr.*, **96**, 28650 (1982)
86. А.с. 750971 СССР; *Chem. Abstr.*, **96**, 46260 (1982)
87. Л.Н.Карпова, Н.В.Колотова, С.Н.Шуров, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **28**, 779 (1992)
88. Ю.С.Андрейчиков, Н.В.Гельт, А.П.Козлов. *Журн. орг. химии*, **20**, 1749 (1984)
89. А.Л.Фридман, Ю.С.Андрейчиков, В.Л.Гейн. *Журн. орг. химии*, **13**, 1422 (1977)
90. Е.В.Бригаднова, А.Н.Масливец, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **26**, 327 (1990)
91. А.с. 505641 СССР; *Chem. Abstr.*, **85**, 41101 (1976)
92. Е.В.Пименова, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **28**, 376 (1992)
93. Е.В.Пименова, А.Н.Масливец, Р.А.Хаматгалеев, Ю.С.Андрейчиков. В кн. *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов*. Изд-во Саратовск. ун-та, Саратов, 1996. С. 124
94. Ю.С.Андрейчиков, Л.Ф.Гейн, В.Л.Гейн, Е.Л.Пидэмский. *Хим.-фарм. журн.*, **11** (4), 17 (1977)
95. Y.V.Burgart, A.S.Fokin, O.G.Kuzueva, O.N.Chupakhin, V.I.Saloutin. *J. Fluor. Chem.*, **82**, 101 (1998)
96. В.И.Салоутин, А.С.Фокин, Я.В.Бургарт. *Журн. орг. химии*, **35**, 309 (1999)
97. Е.В.Пименова, А.Н.Масливец, С.Н.Шуров, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **31**, 604 (1995)
98. Е.В.Пименова, Р.А.Хаматгалеев, Э.В.Воронина, Ю.С.Андрейчиков. *Хим.-фарм. журн.*, **33** (8), 22 (1999)
99. P.Battesti, O.Battesti, M.Selim. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2214 (1974)
100. Л.Н.Курковская, Н.Н.Шапетько, Ю.С.Андрейчиков, Р.Ф.Сараева. *Журн. структур. химии*, **13**, 1026 (1972)
101. З.Г.Алиев, С.Н.Шуров, Д.Д.Некрасов, И.Б.Подвинцев, Л.О.Атовмян. *Журн. структур. химии*, **41**, 1255 (2000)

102. А.Н.Масливец, О.П.Красных, Л.И.Смирнова, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **25**, 1045 (1989)
103. А.с. 1608186 СССР; *Chem. Abstr.*, **115**, 29111 (1991)
104. В.И.Салоутин, И.Т.Базыль, З.Э.Скрябина, О.Н.Чупахин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 904 (1994)
105. O.Mumm, O.Böhme. *Berichte*, **54**, 726 (1921)
106. Д.И.Сычев. *Журн. орг. химии*, **25**, 1341 (1989)
107. В.Л.Гейн, Л.О.Коньшина, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **28**, 2134 (1992)
108. А.с. 1441735 СССР; *Chem. Abstr.*, **116**, 128947 (1992)
109. Ю.С.Андрейчиков, В.Л.Гейн, О.И.Иваненко, Е.В.Бригаднова, А.Н.Масливец. *Журн. орг. химии*, **24**, 1115 (1988)
110. Ю.С.Андрейчиков, Д.И.Сычев. *Журн. орг. химии*, **29**, 1085 (1993)
111. Н.М.Игидов, Е.Н.Козьминых, О.А.Софьина, Т.М.Широнина, В.О.Козьминых. *Химия гетероцикл. соединений*, 1466 (1999)
112. С.Н.Шуров, И.А.Жикина. *Журн. общ. химии*, **70**, 1890 (2000)
113. Е.В.Пименова, Ю.С.Андрейчиков. В кн. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*. Изд-во Пермск. ун-та, Пермь, 1994. С. 188
114. E.Klingsberg. *Chem. Rev.*, **54**, 59 (1954)
115. Ю.С.Андрейчиков, А.П.Козлов, Л.Н.Курдина. *Журн. орг. химии*, **20**, 826 (1984)
116. А.П.Козлов, В.В.Рябова, Г.А.Козлова, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **33**, 406 (1997)
117. Л.Н.Курковская, Н.Н.Шапегтько, Ю.С.Андрейчиков, Р.Ф.Сараева. *Журн. структур. химии*, **16**, 139 (1975)
118. Ю.С.Андрейчиков, А.П.Козлов, Л.Н.Кудрина. *Журн. орг. химии*, **19**, 378 (1983)
119. А.с. 488811 СССР; *Chem. Abstr.*, **84**, 16930 (1976)
120. А.Н.Масливец, Ю.С.Андрейчиков. В кн. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*. Изд-во Пермск. ун-та, Пермь, 1994. С. 91
121. В.И.Салоутин, И.Т.Базыль, З.Э.Скрябина, Г.Г.Александров, О.Н.Чупахин. *Журн. общ. химии*, **64**, 2054 (1994)
122. D.Lieberman, N.Rist, F.Grumbach, S.Cals, M.Moeyeux, A.Rouaix. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 687 (1958)
123. C.Musante, S.Fatutta. *Ann. Chim. (Rome)*, **49**, 1496 (1959)
124. J.Elguero, G.Guiraud, R.Jacquier. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 619 (1966)
125. Ю.С.Андрейчиков, А.Н.Масливец, Л.И.Смирнова. *Журн. орг. химии*, **23**, 2254 (1987)
126. В.И.Салоутин, З.Э.Скрябина, П.Н.Кондратьев, С.Г.Перевалов. *Журн. орг. химии*, **31**, 266 (1995)
127. И.И.Лапкин, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **2**, 2075 (1966)
128. Е.В.Пименова, Р.А.Хаматгалеев, Э.В.Воронина, Ю.С.Андрейчиков. *Хим.-фарм. журн.*, **32** (8), 27 (1998)
129. С.И.Якимович, И.В.Зерова. *Журн. орг. химии*, **14**, 42 (1978)
130. С.И.Якимович, И.В.Зерова. *Журн. орг. химии*, **16**, 1633 (1980)
131. О.П.Красных, А.Н.Масливец, В.Р.Стуков, Ю.С.Андрейчиков. В кн. *Химия физиологически активных соединений. Всесоюзный семинар*. Черноголовка, 1989. С. 137
132. С.И.Якимович, В.Н.Николаев. *Журн. орг. химии*, **17**, 284 (1981)
133. Пат. 3223703 США; *Chem. Abstr.*, **64**, 8217 (1966)
134. E.Cattelain, P.Chabrier. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1098 (1947)
135. З.Г.Алиев, Л.О.Атовмян, Ю.С.Андрейчиков, С.В.Кольцова, Д.Д.Некрасов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 704 (1998)
136. Ю.С.Андрейчиков, С.В.Кольцова, И.А.Жикина, Д.Д.Некрасов. *Журн. орг. химии*, **35**, 1567 (1999)
137. А.В.Милютин, Н.В.Сафонова, Р.Р.Махмудов, Г.А.Тульбович, В.А.Сафин, А.Ф.Голенева. В кн. *8-я Международная конференция по химическим реактивам*. Уфа, 1995. С. 98
138. Ю.С.Андрейчиков, Т.Н.Токмакова, Е.Л.Пидэмский, Л.А.Воронова, Я.М.Виленьчик. *Хим.-фарм. журн.*, **11** (5), 85 (1977)
139. А.с. 1544773 СССР; *Chem. Abstr.*, **113**, 23949 (1990)
140. А.В.Милютин, Н.В.Сафонова, А.Ф.Голенева, Ю.С.Андрейчиков, Г.А.Тульбович, Р.Р.Махмудов. *Хим.-фарм. журн.*, **28** (12), 37 (1994)
141. А.В.Милютин, Н.В.Сафонова, Р.Р.Махмудов, Г.Н.Новоселова, А.Ф.Голенева, Ю.С.Андрейчиков. *Хим.-фарм. журн.*, **30** (3), 42 (1996)
142. А.В.Милютин, Н.В.Сафонова, Р.Р.Махмудов, Ю.С.Андрейчиков, З.Г.Алиев. *Хим.-фарм. журн.*, **32** (1), 27 (1998)
143. Г.С.Предводителева, Т.В.Карцева, М.Н.Шукина, Т.Н.Зыкова, Г.Н.Першин. *Хим.-фарм. журн.*, **2** (11), 19 (1968)
144. Ю.С.Андрейчиков, Р.Ф.Сараева, А.Л.Фридман. *Химия гетероцикл. соединений*, 259 (1973)
145. Y.Iwanami, T.Seki, T.Inagaki. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 1316 (1971)
146. Y.Iwanami, T.Inagaki. *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 681 (1976)
147. Ю.С.Андрейчиков, С.Г.Питримов, Р.Ф.Сараева, В.Л.Гейн, Г.Д.Плахина, Л.А.Воронова. *Химия гетероцикл. соединений*, 407 (1978)
148. А.Н.Масливец, Л.И.Смирнова, О.И.Иваненко, Ю.С.Андрейчиков. *Химия гетероцикл. соединений*, 697 (1991)
149. Ю.С.Андрейчиков, С.Г.Питримов, С.П.Тендрякова, Р.Ф.Сараева, Т.Н.Токмакова. *Журн. орг. химии*, **14**, 169 (1978)
150. Е.В.Бригаднова, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **25**, 1169 (1989)
151. А.с. 611421 СССР; *Chem. Abstr.*, **91**, 193345 (1979)
152. Г.С.Предводителева, Т.В.Карцева, Т.Н.Зыкова, М.Н.Шукина, Г.Н.Першин. *Хим.-фарм. журн.*, **6** (10), 3 (1972)
153. А.Н.Масливец, Л.И.Смирнова, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **28**, 2141 (1992)
154. А.с. 895983 СССР; *Chem. Abstr.*, **97**, 92303 (1982)
155. Т.В.Карцева, Г.С.Предводителева, В.И.Шведов, Н.Б.Лапаева, Г.Н.Першин. *Хим.-фарм. журн.*, **12** (7), 89 (1978)
156. И.В.Машевская, И.А.Толмачева, А.Н.Масливец. *Химия гетероцикл. соединений*, 1277 (2000)
157. T.Seki, H.Sakata, Y.Iwanami. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 347 (1995)
158. Г.С.Предводителева, Т.В.Карцева, М.Н.Шукина. *Хим.-фарм. журн.*, **8** (9), 7 (1974)
159. В.П.Кругленко, В.П.Гнидец, Н.А.Клюев, Е.В.Логачев, М.А.Клыков, М.В.Повстаной. *Химия гетероцикл. соединений*, 1402 (1985)
160. Т.Н.Янборисов, И.А.Жикина, О.А.Янборисова, С.Н.Шуров, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **28**, 2554 (1992)
161. Д.Д.Некрасов, С.Н.Шуров, О.И.Иваненко, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **30**, 126 (1994)
162. Y.Iwanami, T.Seki. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 2829 (1972)
163. T.Seki, H.Sakata, Y.Iwanami. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 703 (1995)
164. Пат. 72-45752 Япония; *Chem. Abstr.*, **78**, 97697 (1973)
165. В.С.Залесов, Ю.С.Андрейчиков, Ю.А.Налимова, С.П.Тендрякова, С.М.Старкова, Н.А.Подушкина. *Хим.-фарм. журн.*, **12** (7), 93 (1978)
166. Ю.С.Андрейчиков, Г.Д.Плахина. *Журн. орг. химии*, **23**, 872 (1987)
167. А.с. 674414 СССР; *Chem. Abstr.*, **93**, 150271 (1980)
168. А.с. 794007 СССР; *Chem. Abstr.*, **95**, 25060 (1981)
169. J.B.Wright. *J. Org. Chem.*, **29**, 1905 (1964)
170. P.G.Baraldi, A.Barco, S.Benetti, S.Manfredini, G.P.Pollini, D.Simoni. *Tetrahedron*, **43**, 235 (1987)
171. P.G.Baraldi, D.Simoni, F.Moroder, S.Manfredini, L.Mucchi, F.D.Vecchia, P.Orsolini. *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 557 (1982)
172. А.с. 621676 СССР; *Chem. Abstr.*, **90**, 87478 (1979)
173. А.с. 910627 СССР; *Chem. Abstr.*, **97**, 92298 (1982)
174. Ю.С.Андрейчиков, Л.А.Воронова, А.П.Козлов. *Журн. орг. химии*, **15**, 520 (1979)
175. А.Н.Масливец, И.В.Машевская, О.П.Красных, С.Н.Шуров, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. орг. химии*, **28**, 2545 (1992)
176. В.И.Салоутин, С.Г.Перевалов, З.Э.Скрябина. *Журн. орг. химии*, **32**, 1386 (1996)
177. З.Г.Алиев, О.П.Красных, А.Н.Масливец, Л.О.Атовмян. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2080 (2000)
178. А.с. 666799 СССР; *Chem. Abstr.*, **93**, 71822 (1980)
179. Н.В.Колотова, В.О.Козьминых, Э.В.Долбилкина, Е.Н.Козьминых, В.Э.Колла, С.А.Шеленкова. *Хим.-фарм. журн.*, **32** (9), 32 (1998)

180. Ю.С.Андрейчиков, С.П.Тендрякова, Ю.А.Налимова, Л.А.Воронова. *Химия гетероцикл. соединений*, 755 (1977); А.с. 615071 СССР; *Chem. Abstr.*, **89**, 129528 (1978)
181. А.с. 625392 СССР; *Chem. Abstr.*, **95**, 150646 (1981)
182. R.Schiff, L.Gigli. *Berichte*, **31**, 1306 (1898)
183. W.Borsche. *Berichte*, **42**, 4072 (1909)
184. Ю.С.Андрейчиков, В.Л.Гейн, И.Н.Аникина. *Журн. орг. химии*, **22**, 1749 (1986)
185. В.Л.Гейн, Л.Ф.Гейн, Н.Ю.Порсева, Э.В.Воронина, М.И.Вахрин, К.Д.Потемкин, В.Э.Колла, Л.П.Дровосекова, А.В.Милютин, Н.С.Щуклина, Г.А.Вейхман. *Хим.-фарм. журн.*, **32** (9), 23 (1998)
186. В.Л.Гейн, Н.Н.Касимова, Э.В.Воронина, Л.Ф.Гейн. *Хим.-фарм. журн.*, **35** (3), 31 (2001)
187. А.В.Милютин, В.Л.Гейн, Ю.С.Андрейчиков. *Журн. общ. химии*, **62**, 2633 (1992)
188. E.A.Robinson, M.T.Bogert. *J. Org. Chem.*, **1**, 65 (1936)
189. H.Rinderknecht, J.L.Ward, F.Bergel, A.L.Morrison. *Biochem. J.*, **41**, 463 (1947)
190. Е.Н.Козьминых, Н.М.Игидов, Е.С.Березина, Г.А.Шавкунова, И.Б.Яковлев, С.А.Шеленкова, В.Э.Колла, Э.В.Воронина, В.О.Козьминых. *Хим.-фарм. журн.*, **30** (7), 31 (1996)
191. Пат. 2067579 РФ; *Chem. Abstr.*, **126**, 312261 (1997)

(GET)AROYLPYRUVIC ACIDS AND THEIR DERIVATIVES AS PROMISING BUILDING BLOCKS FOR ORGANIC SYNTHESIS

S.G.Perevalov, Ya.V.Burgart, V.I.Saloutin, O.N.Chupakhin

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

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

Methods of synthesis of (het)aroilpyruvic acids and their acyclic derivatives (esters, amides and hydrazides), and their reactions with various C-, N-, O-, S-nucleophiles are described. Problems of tautomerism and biological activity of (het)aroilpyruvates and products of their transformation are briefly considered.

Bibliography — 191 references.

Received 15th June 2001