

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

С.Г.Перевалов, Я.В.Бургарт, В.И.Салоутин, 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 нефтотивованными 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 *ортоп*-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-гидрокси-5-оксо-1*H*-пиррол-3-ил)-4-оксобут-2-еноатов **5** реакцией диэтиксалилacetона 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

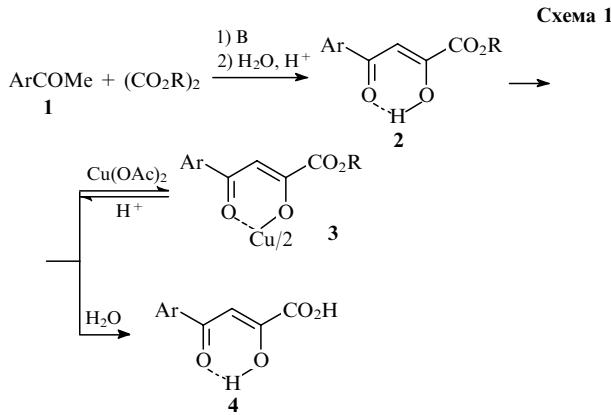
Я.В.Бургарт. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (343)249–3491, e-mail: burgart@ios.uran.ru

В.И.Салоутин. 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.

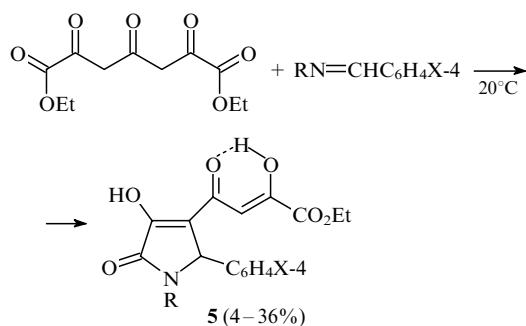
Дата поступления 15 июня 2001 г.

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



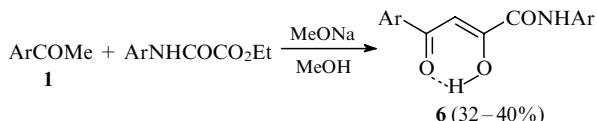
B = Na, NaOR, KOR, LiH; R = Et, Me, Pr, Ph.

1–4: Ar = Ph, 2-XC₆H₄ (X = NO₂, OH), 4-XC₆H₄ (X = NHAc, Br, Cl, Ph, OH, OMe), 2-OH-4-OMe-C₆H₃, 2-OH-4-OEt-C₆H₃, 2,4-(OEt)₂C₆H₃, 2,5-(OEt)₂C₆H₃, 2,4-Me₂C₆H₃, 2,4,6-(OMe)₃C₆H₂, 2-OH-4,6-(OMe)₂C₆H₂, 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, Py, 5-X-индол-3-илы (X = H, OMe, Cl), 2-метил-5-метокси-3-бензо-[b]-фурил, замещенные 5-оксазолилы, 2,4-диметил-5-тиазолил, 3-X-4-сиднонилы (X = Me, Ph), цимантренил.



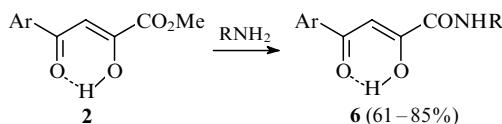
R = Me, 4-YC₆H₄ (Y = H, Me, OMe, Br); X = H, OMe, Br, Cl.

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



Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OMe).

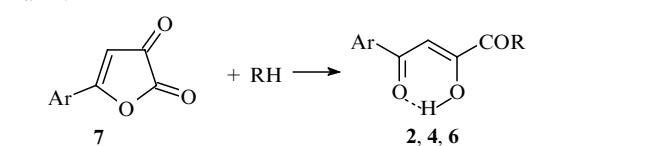
Описано получение амидов **6** из метиловых эфиров АПК **2** и N-фенилэтилендиамина³⁰ или 2-аминопиридина.³¹



Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OMe, Br); R = (CH₂)₂NHPh, 2-пиридинил.

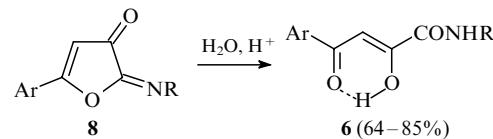
В настоящее время практическое значение приобрели методы синтеза АПК **4**,³² их эфиров **2**,^{32–37} амидов **6**,^{30,31,37–64} и гидразидов,^{65–74} основанные на реакциях соответствующих 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **7**³⁸ с разнообразными нуклеофилами: водой,³² спиртами,³² оксимами,^{33–36} амидами 2-оксикислот,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 гидразо-



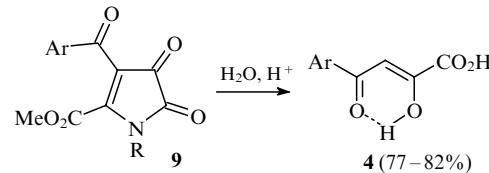
2: R = OAlk, OPh, ON = CR₂; **4:** R = OH; **6:** R = NH₂, NHAlk, NHAr, NHHet.

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



Ar = 4-YC₆H₄ (Y = H, Me, OMe, Cl, Br); R = CH₂SO₂C₆H₄Me-4, 1-адамантил, N = CHCOPH.

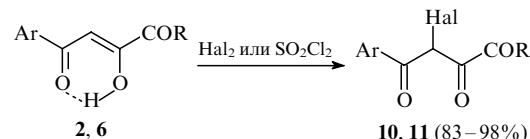
В результате глубокого гидролиза 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидропиррол-2,3-дионов **9** могут быть синтезированы АПК **4**.⁷⁹



Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OMe), R = Ar (X = H, Me, OMe, NO₂) и др.

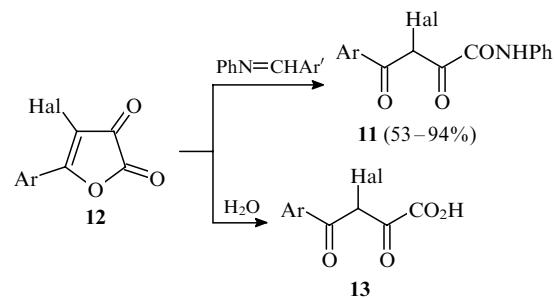
3-Галогензамещенные эфиры **10** (R = OEt, OMe) и амиды **11** (R = NHPh) АПК получают галогенированием соответствующих АП **2** (см.^{18, 80–84}) и **6**^{39, 85, 86} (схема 2).

Схема 2



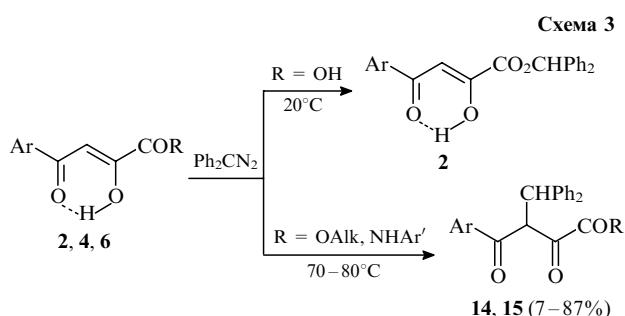
Ar = 4-YC₆H₄ (Y = H, Me, OMe, F, Cl, Br), 2,4,6-Me₃C₆H₂, 2-нафтил; Hal = Cl, Br; R = OEt, OMe, NHPh.

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



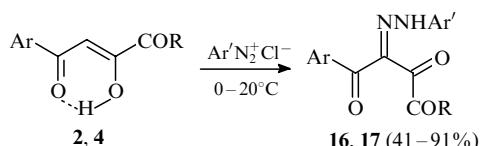
Hal = Cl, Br; Ar = 4-YC₆H₄ (Y = H, Me, OMe, Cl).

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).



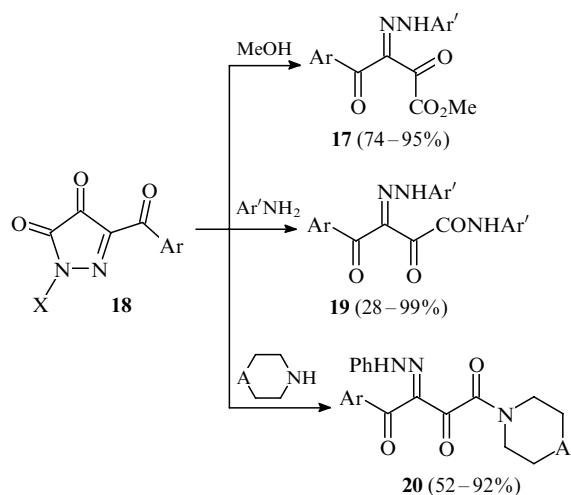
Для синтеза 3-арилгидразонов 4-арил-2,3,4-триоксбутиловых кислот **16** и их эфиров **17** используют реакцию азосочетания АПК **4** (см.^{91–93}) и эфиров **2** (см.^{94–96}) с солями арилдиазония (схема 4).

Схема 4



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

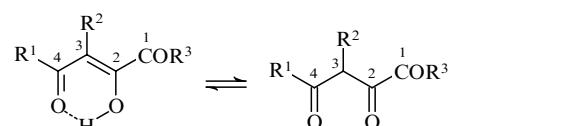
Эфиры **17** образуются также и при алкоголизе 1-арил-3-ароил-4,5-дигидропиразол-4,5-дионов (**18**).⁹² Действие аминов на пиразолдионы **18** приводит к 3-арилгидразонам 4-арил-2,3,4-триоксобутирамидов **19**^{97,98} и **20**.⁹⁸



2. Таутомерия (гет)ароилпируватов

Для ряда (Γ)АП изучено тautомерное равновесие (схема 5). По данным спектроскопии ЯМР ^1H 3-незамещенные (Γ)АПК 4, их эфиры 2 и амиды 6 в растворах существуют в виде енолов.^{81, 99, 100} Енольное строение бензоилипироноградной кислоты 4а подтверждено и методом РСА.¹⁰¹ Только этил-4-(3-индолил)-2,4-диоксобутаноат в растворе ДМФА- d_7 представляет собой смесь кетонного и енольного тautомеров в соотношении $\sim 1:1$.²⁰

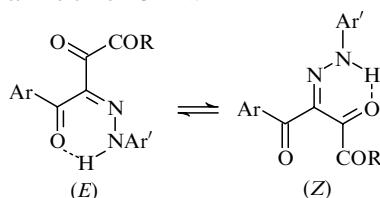
Схема 5



$R^1 = \text{Ar, Het}$; $R^2 = \text{H, Cl, Br, N=NAr, Alk, Ar}$; $R^3 = \text{OR}^4, \text{NR}_2^4, \text{NR}^1\text{NR}_2^4$ ($R^4 = \text{H, Alk, Ar, COAlk}$).

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-арилгидразонозамещенных 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.



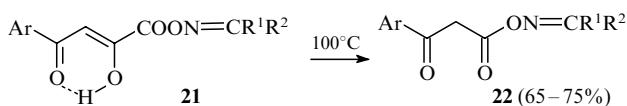
III. Химические свойства (гет)ацилпируватов

(Гет)аиропирираты 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 (Γ)АПК 4, их эфирам 2 и амидам 6 свойственны реакции с нуклеофильными реагентами по атомам C(1), C(2) и C(4). Кроме того, (Γ)АП вступают во взаимодействие с электрофилами по центру C(3). Эти превращения в основном рассмотрены в предыдущем разделе при описании методов синтеза (Γ)АП (см. схемы 2–4). Характерной чертой (Γ)АП является их склонность к термическим превращениям. Некоторые (Γ)АП способны претерпевать внутримолекулярные циклизации.

1. Термические превращения и внутримолекулярные циклизации (гет)ароилпируватов

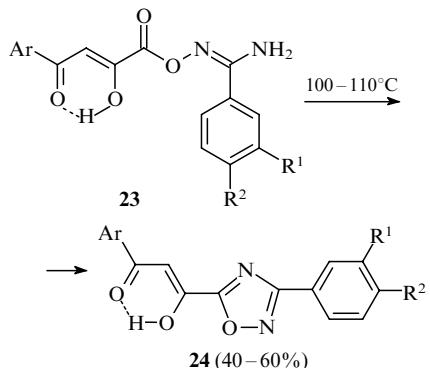
а. Термические превращения

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

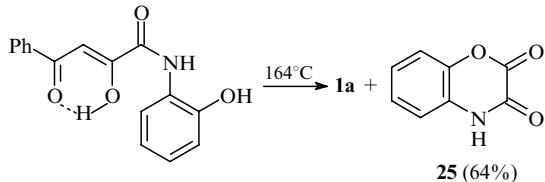


Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, Et, Cl); R¹ = H, Me; R² = Ph, 2-HOC₆H₄, 1-адамантил.

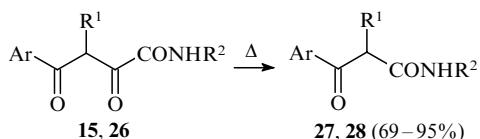
В аналогичных условиях *O*-ароилпирвоилоксимины **23**, содержащие аминогруппу, циклизуются в 3-арил-5-(3-ароил-1-гидроксипропенил)-1,2,4-оксадиазолы **24**.³⁵



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



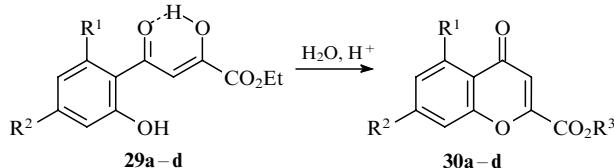
В то же время 3-метил- (**26**)¹⁰⁶ и 3-дифенилметилзамещенные (**15**)⁹⁰ ариламиды при нагревании декарбонилируются, давая ариламиды 2-метил- (**27**) и 2-дифенилметил-3-фенил-3-оксопропановых кислот **28**.



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

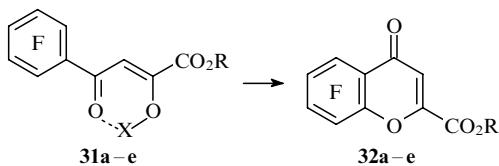
Этилароилпироаты **29a–d**, содержащие гидроксильную группу в *ortho*-положении бензольного кольца, при кипячении в водной HCl циклизуются в производные 4-оксахромен-2-карбоновых кислот **30a–d**.¹⁶



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

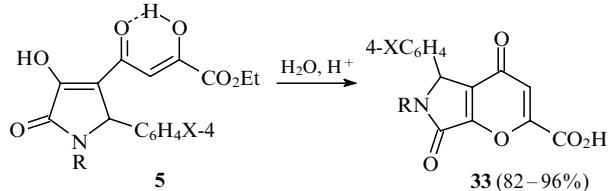
Пентафтобензоилпироаты **31a,b** при 20°C в течение месяца или быстро при нагревании циклизуются в 2-алкоксиарбонил-5,6,7,8-тетрафтор-4*H*-хромен-4-оны **32a,b**.^{3,6,24} Кислота **31c** (R = H) в этих условиях устойчива.²⁷ В хромон-2-карбоновую кислоту (**32c**) она циклизуется только после обработки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

Схема 6



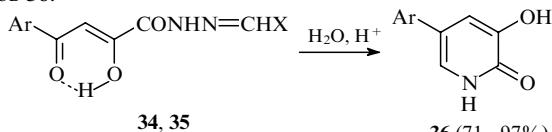
31: X = H; R = Et (**a**), Me (**b**), H (**c**); X = Cu/2, R = Et (**d**), Me (**e**).
32: R = Et (**a**), Me (**b**), H (**c**).

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



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

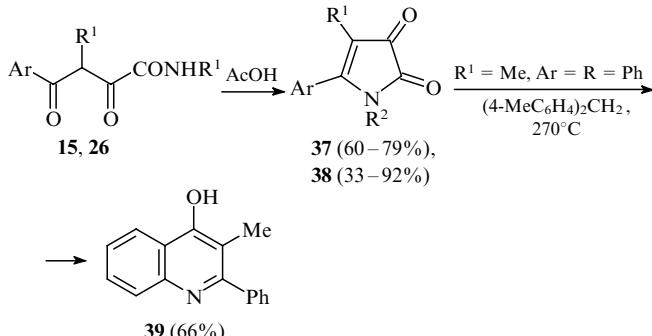
Кислотный гидролиз *N*-бензоилметилен- (**34**)⁷⁸ и *N*-бензимиденгидразидов АПК **35**¹⁰⁸ приводит к образованию одних и тех же 6-арил-4-гидрокси-2,3-дигидропиридин-3-онов **36**.



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

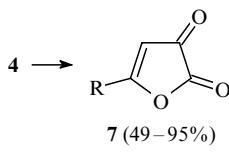
Амиды **15, 26** в кипящей AcOH подвергаются циклизации в соответствующие 1,5-диарил-4-дифенилметил(метил)-2,3-дигидропиррол-2,3-дионы **37**^{90,109} и **38**¹¹⁰ (схема 7). Соединение **37** (X = Me, Ar = R = Ph) при кипячении в дитолилметане рециклируется в 4-гидрокси-3-метил-2-фенилхинолин (**39**).¹¹⁰

Схема 7



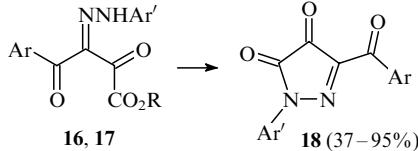
15, 37: Ar = 4-YC₆H₄ (Y = H, Me), R¹ = CHPh₂, R² = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄; **26, 38:** Ar = Ph, R¹ = Me, R² = YC₆H₄ (Y = H, 3-OMe, 4-OMe, 4-Me, 4-OH, 2-OH, 4-Br).

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



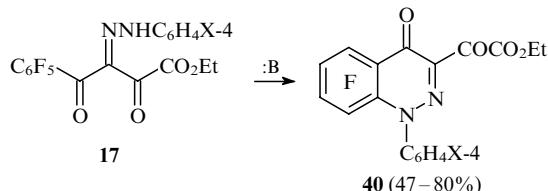
R = Ar, Het.

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



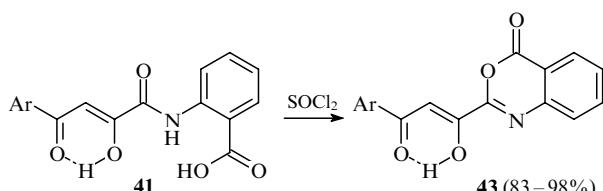
Ar = 4-YC₆H₄ (Y = H, Me, OMe, NO₂, Br, Cl); Ar' = 4-YC₆H₄ (Y = H, OMe, Cl).

Отличительной особенностью пентафтогенилзамещенных 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-этоксалил-1,4-дигидроциннолин-4-онов **40**.^{95, 96}

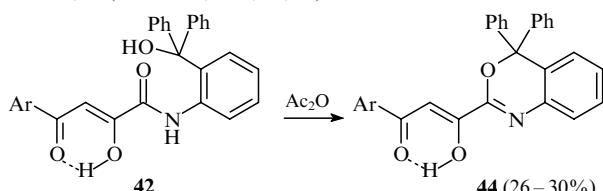


$X = H, Me, OMe$.

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



$\text{Ar} = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = \text{OMe}, \text{OEt}, \text{Br}, \text{Cl}$).



$\text{Ar} = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = \text{H}, \text{Me}, \text{OMe}$).

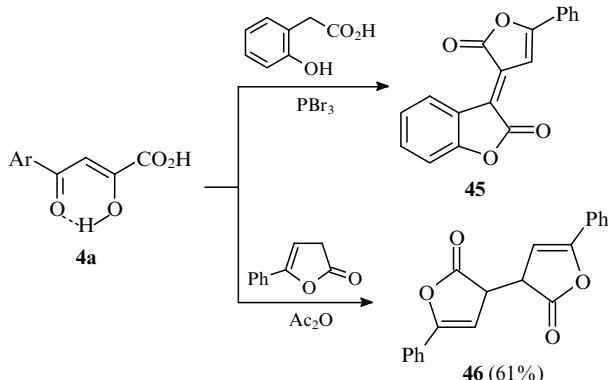
2. Реакции (гет)ароилпируватов с мононуклеофилами

Для (Γ)АПК **4** и их эфиров **2** и амидов **6** известны реакции с некоторыми С-, N- и O-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 **4a** с 2-гидроксифенилуксусной кислотой в присутствии PBr_3 , приводящую к продукту **45**, и с 5-фенил-2,3-дигидрофuran-2-оном в присутствии уксусного ангидрида, дающую соединение **46**.¹¹⁴

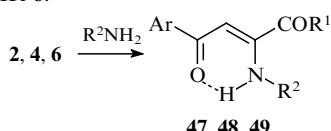


б. Реакции с О-мононуклеофилами

Из превращений (Γ) 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** ($\text{Ar} = 2\text{-тиенил, } 2\text{-}(2,4\text{-диметилпирролил})$ ¹¹) можно получить в результате щелочного гидролиза соответствующих эфиров **2**. Однако этил-3-индоил- и 3-(5-метоксииндоил)пируваты легко расщепляются щелочами и частично даже при перекристаллизации из этанола.²⁰ Недавно была обнаружена переэтерификация медного(II) хелата этилпентафтобензоилипирувата **31d** в хелат метилового эфира **31e**. Для свободных АП **2** такая реакция неизвестна.

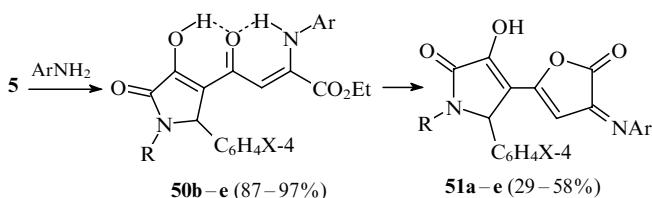
в. Взаимодействие с N-мононуклеофилами

Известно,¹¹⁵ что эфиры **2** реагируют с ацетатом аммония при кипячении в смеси AcOH–бензол по карбонильной группе при атоме C(2), образуя с выходами ~80% этил-2-амино-4-арилбут-2-ен-4-оноаты **47**. Как (Γ)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-еноатов **48**.^{79, 102, 116} Электроакцепторные 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-ено-ых кислот **49**, в реакциях с анилином ведут себя ариламиды АПК **6**^{29, 118}



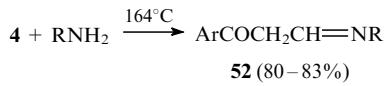
2, 47: R¹ = OEt; R² = H; **2, 4, 48:** R¹ = OH, OMe; R² = Ar'; **6, 49:** R¹ = NHAr'; R² = Ph

Пирроилпируваты **5** при нагревании с ариламинами до 60°C также образуют аминоэфиры **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



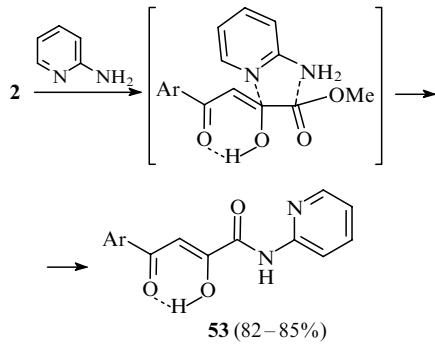
Ar = Ph, R = Me, X = H (**a**); Ar = R = Ph (**b-d**): X = H (**b**), Br (**c**), NO₂ (**d**); Ar = R = 4-BrC₆H₄, X = Br (**e**).

Сообщалось о возможности выделения из продуктов реакции АПК 4 с ароматическими аминами при 20°C солей, которые при кипячении в мезитилене (164°C) декарбоксилируются, давая моноанилы 3-арил-3-оксопропанолей 52.¹¹⁹



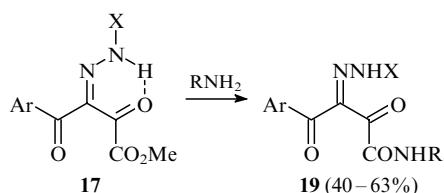
Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OMe, Cl, Br); R = 4-XC₆H₄ (X = H, OMe, Cl, Br).

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



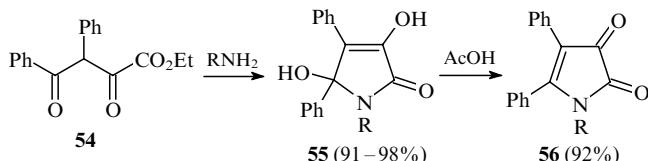
Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OMe, Br).

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



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

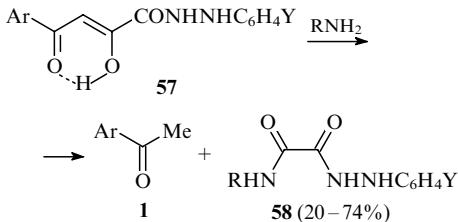
Известно,¹²⁰ что ариламиды АПК, содержащие в положении 3 объемную группировку, легко циклизуются в 4-замещенные 1,5-диарил-2,3-дигидропиррол-2,3-дионы **37**, **38** (см. схему 7).^{90, 109, 110} Тенденция к циклизации иногда настолько велика, что при взаимодействии эфиров АПК с аминами сами ариламиды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

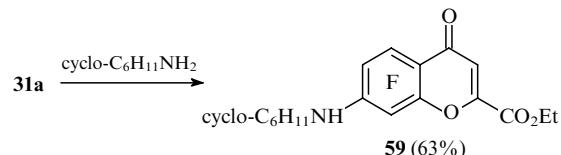
В отличие от амидов **6**, β-ароилгидразиды АПК **57** расщепляются ароматическими аминами при сплавлении

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

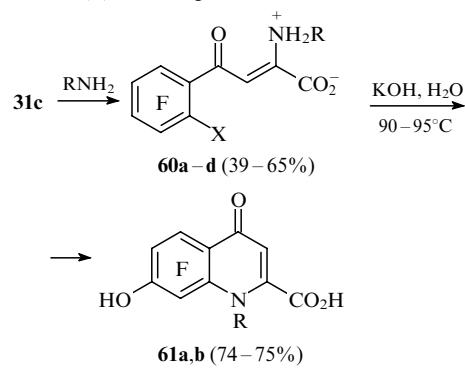


Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OMe); R = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OEt), CH₂Ph; Y = H, 3-NO₂, 4-OMe.

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**^{3, 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 пентафторбензоилпироградной 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-бутиловые 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 хинона **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**).

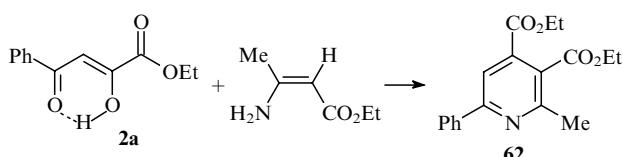
Таким образом, в реакциях с N-мононуклеофилами АПК **4**, их эфиры **2** и амиды **6** преимущественно реагируют по оксогруппе при атome C(2), хотя в случае эфиров, имеющих в положении 3 объемные заместители, более реакционноспособной становится сложноэфирная группа.

3. Реакции (гет)ароилипируватов с динуклеофилами

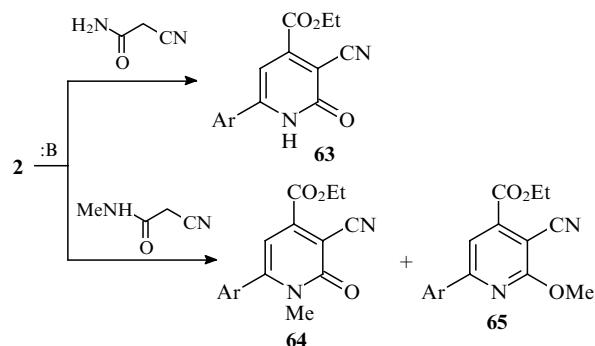
Взаимодействие (Г)АП с бифункциональными нуклеофилами широко используется в органическом синтезе для получения пяти-, шести-, семичленных гетероциклов, а также их конденсированных производных.

a. 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 кроtonата, 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*-метилицианацетамида приводит к образованию не только 6-арил-1-метил-3-циано-4-этоксикарбонил-2-пириданов **64**, но и 6-арил-2-метокси-3-циано-4-этоксикарбонилпиридинов **65** в качестве побочных продуктов.^{13, 14}

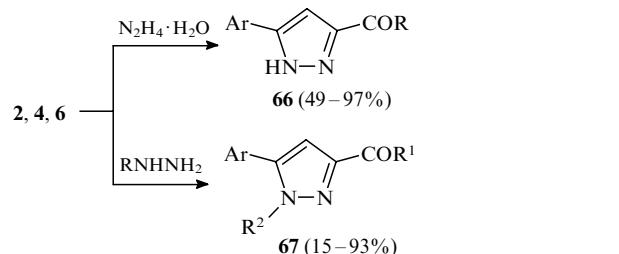


2, 63: R = Et, Ar = Ph, 2-фурил, 4-дифенилил; **64, 65:** Ar = 2-фурил, 4-дифенилил.

б. Реакции с N,N-динуклеофилами

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

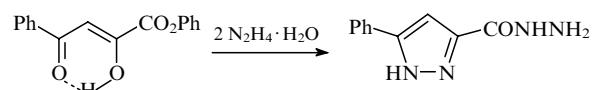
Реакции с гидразином и его производными. Кислоты **4**, их эфиры **2** и амиды **6** селективно реагируют с гидразином по β-дикарбонильному фрагменту (атомы C(2) и C(4)), образуя^{3–5, 11, 13, 14, 16, 17, 20, 21, 23, 31, 53, 59, 62, 67, 72, 73, 123–126} производные 5-(гет)ароилипирозол-3-карбоновых кислот **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)ароилипирозол-3-карбоновых кислот **67**.^{1–5, 13, 14, 20, 23, 67, 124, 127}



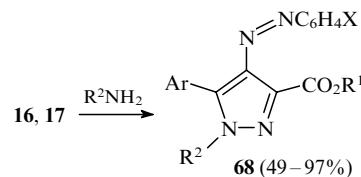
66: Ar = XC₆H₄ (X = H, 4-OH, 4-Me, 4-OMe, 4-OEt, 4-Br, 3-Br, 4-F, 4-Cl), 2,4-Me₂C₆H₃, 4-дифенилил, 3-фенантрил, C₆F₅, 2-фурил, 3-индолил, цимантренил, 3-метил-5-фенил-2-тиенил, 4-метил-5-оксазолил, 2,4-диметил-5-оксазолил, 5-(2,4-диметилтиазолил); R = OEt, OH, NHPh, NH(CH₂)₂NHAc, 2-пиридинамино, 3-пиридинамино, 2-бром-5-пиридинамино, 2-тиазолилимино, 3-пиридинамино, 3-циано-4,5-тетраметилен-2-тиениламино, NHNHCOAr' (Ar' = Ph, 4-MeOC₆H₄), NHNHCOCOCH = PPh₃, NHNHCOC₆H₄Y (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, OPr¹; 2(3)-пиридинамино, 5-бром-2-пиридинамино, NHNHCOC₆H₄Y-4 (Y = H, OMe); R² = Ph, 4-NO₂C₆H₄, 2,4-(NO₂)₂C₆H₃, Me.

Для синтеза пиразолов **66** рекомендуется использовать эквимолярные 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-фуроилпируват **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-дикарбонильному фрагменту и феноксикарбонильной группе, образуя 5-фенилпиразол-3-карбогидразид.¹⁶



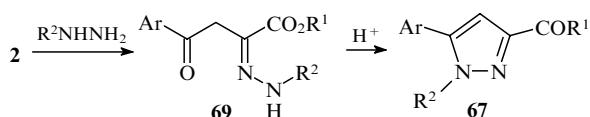
3-Арилгидразоно-АПК **16**¹²⁸ в реакциях с гидразином и фенилгидразином ведут себя подобно 3-незамещенным аналогам, давая при этом производные 4-арилазо-(1-фенил)-5-арилпиразол-3-карбоновых кислот **68**.



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

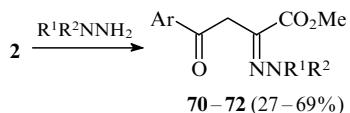
Напротив, эфиры 3-хлороароилпироноградных кислот **10** даже в мягких условиях расщепляются гидразинами без образования пиразолов.⁸⁰

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}



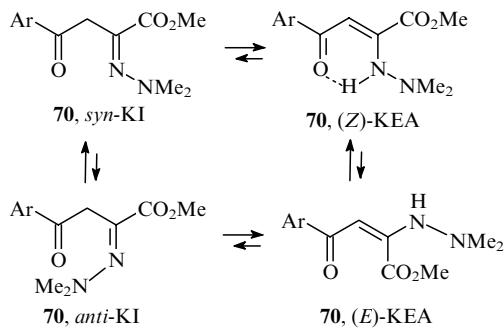
Ar = Ph, 3-индолил, 2,4-диметил-3-пирролил; R¹ = Et, Prⁱ; R² = 2,4-(NO₂)₂C₆H₃, Ph.

Метилароилпируваты **2** с N,N-диметил-,¹²⁹ N-алкил-N-арилгидразинами¹³⁰ и гидразонами бензофенона и 9-флуоренона¹³¹ реагируют исключительно по центру С(2), давая N,N-диметил- (**70**), N-алкил-N-арилгидразоны АП **71** и N-(ди)арилметиленгидразоны АП **72** соответственно.



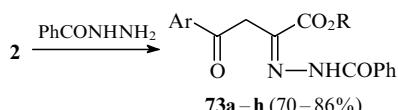
70: Ar = XC₆H₄ (X = H, 4-Me, 4-OMe, 4-Br, 4-Cl, 3-NO₂, 4-NO₂); R¹ = R² = Me; **71:** Ar = Ph; R¹ = Me, Et, Prⁱ; R² = 4-XC₆H₄ (X = OMe, Me, H, Br, NO₂); **72:** Ar = XC₆H₄; R¹ + R² = CPh₂, 9-флуоренилиден.

Методом ЯМР¹H установлено,¹²⁹ что диметилгидразоны **70** в растворах существуют как равновесные смеси таутомеров β-кетоиминной (*syn*-KI, *anti*-KI) и кетоенаминной ((Z)-KEA, (E)-KEA) форм. В малополярных аprotонных растворителях выше содержание таутомера KEA. Электронодонорные заместители X в ароматическом ядре соединений **70** и увеличение полярности растворителя приводят к повышению содержания форм KI. В паре форм KI более предпочтительной является форма *syn*-KI, а в паре KEA — форма (Z)-KEA, стабилизированная BMBC. Гидразон **70** (X = H) был выделен из раствора в виде смеси *syn*-KI изомера и формы (Z)-KEA, тогда как другие гидразоны **70** получены только в форме (Z)-KEA.



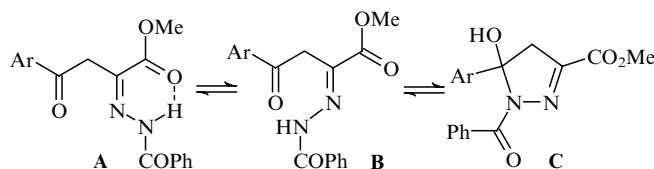
N-Алкил-N-арилгидразоны **71** выделяют в виде таутомера (Z)-KEA. Однако в растворах в хлороформе и пиридине они существуют как равновесная смесь форм (Z)-KEA и *syn*-KI.¹³⁰ В ДМСО обнаружена также и форма (E)-KEA. Выявлено влияние природы растворителя и заместителя X в группе R² на таутомерные равновесия. При переходе от хлороформа к пиридину наблюдается увеличение содержания таутомера (Z)-KEA, а в ДМСО — суммы форм KEA, где более предпочтительна форма (E)-KEA. Содержание формы (Z)-KEA увеличивается с возрастанием —M-эффекта группы X от OMe к NO₂.

С бензоилгидразином АП **2** реагируют по α-карбонильной группе, образуя соответствующие гидразоны **73a–h**.¹³²

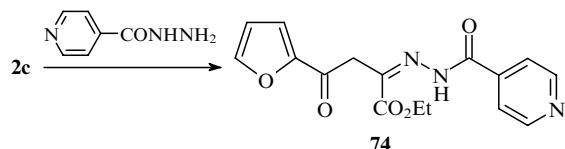


R = Me; Ar = XC₆H₄ (X = H (a), 4-Me (b), 4-OMe (c), 4-NMe₂ (d), 4-Cl (e), 3-NO₂ (f), 4-NO₂ (g)); R = Et, Ar = Ph (h).

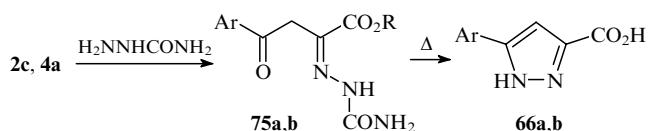
При изучении таутомерии в ряду бензоилгидразонов **73** методом спектроскопии ЯМР¹H обнаружено,¹³³ что эти соединения в растворах существуют в виде равновесной смеси трех таутомерных форм: Z-(**A**) и E-(**B**) кетогидразонов и 5-гидроксиизопиразолина (**C**). Их относительное содержание зависит от природы гидразона **73** и растворителя. Электронодонорный заместитель X в арильной группе гидразона **73** способствует увеличению содержания кетогидразонных форм. В CDCl₃ более предпочтительна Z-форма **A**, стабилизированная BMBC, а в растворе ДМСО-d₆ — E-форма **B**. Гидразоны **73e–g** с электроноакцепторными группами X в растворах преимущественно существуют в виде циклической формы **C**. В ДМСО содержание таутомера **C** выше, чем в CDCl₃. Из метанола бензоилгидразоны **73a–d** выделены в форме **A**, а **73e–g** — в форме **C**.



Описан синтез 2-изоникотиноилгидразона **74** из этил-2-фуроилпируата **2c** и гидразида изоникотиновой кислоты.³³

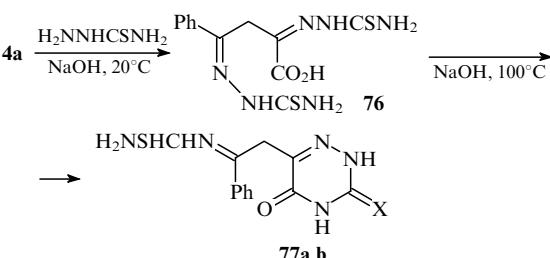


Взаимодействие эфира (Г)АП **2c**¹³ и кислоты **4a**¹³⁴ с семикарбазидом или его гидрохлоридом приводит к образованию моносемикарбазонов, имеющих, по нашему мнению, структуру **75a,b**. Такие семикарбазоны термически разлагаются с образованием соответствующих пирацолов **66a,b**. Семикарбазон **75b** при кратковременном кипячении в водном растворе поташа образует 5-(2-фурил)-3-карбокси-пирацол **66b**.³³



Ar = Ph, R = H (**4a, 75a, 66a**); Ar = 2-фурил, R = Et (**2c, 75b, 66b**).

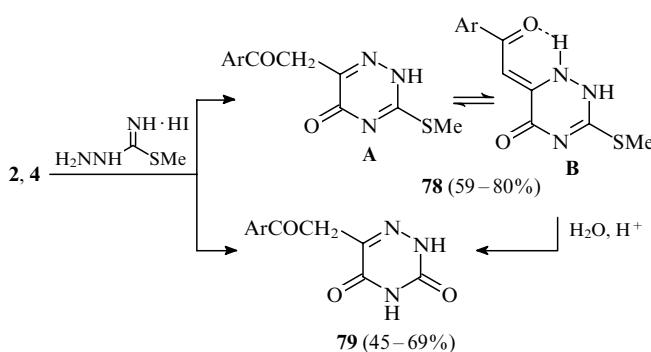
Кислота **4a** реагирует с тиосемикарбазидом сразу по двум карбонильным группам, образуя при этом дитиосемикарбазон **76**. Щелочным гидролизом последнего приводит к производным 1,2,4-триазина **77a,b**.¹³⁴



X = S (**a**), O (**b**).

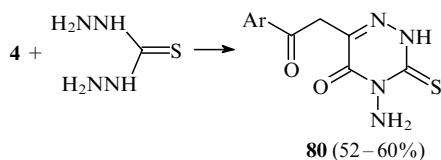
В реакцию с гидроиодидом S-метилизотиосемикарбазида АПК **4** и их метиловые эфиры **2** вступают по α-дикарбонильному фрагменту с образованием 6-ароилметил-3-метилтио-1,2,4-триазин-5(2H)-онов **78** или 6-ароилметил-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дионов **79** в зависимости от природы арильного заместителя и продолжительности реак-

ции.^{135, 136} Так, при кипячении в этаноле в течение 2 ч образуются 3-метилтио-1,2,4-триазиноны **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 катализитических количеств HCl превращаются в триазиндионы **79**. По данным спектров ЯМР ^1H соединения **78** в DMCO-d_6 представляют собой смесь иминной (**A**) и енаминной (**B**) тautомерных форм в соотношении 4 : 1.^{135, 136}



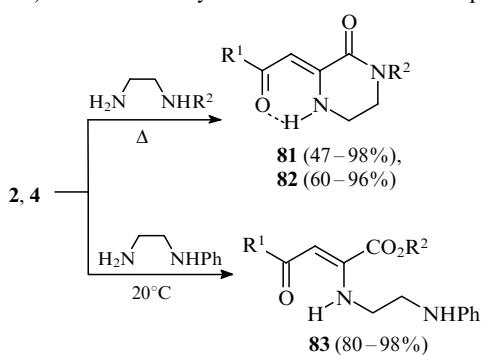
$\text{Ar} = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = \text{H}, \text{Me}, \text{OMe}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{NO}_2$), $2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$.

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



$\text{Ar} = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}$).

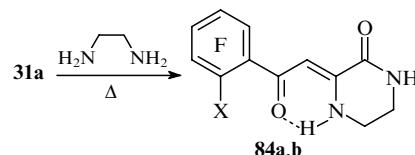
Реакции с 1,2-диаминоэтаном и его производными. Как АПК **4**,^{30, 137} так и их эфиры **2** (см.^{21, 30, 137–141}) хемо- и региоселективно присоединяют 1,2-диаминоэтан^{21, 30, 138–140} или его моно-*N*-метил-,¹⁴¹ *N*-бензил-¹³⁷ и *N*-фенилзамещенные^{30, 141} по α -дикарбонильному фрагменту (атомы C(1) и C(2)), образуя 3-ароилметилиденпiperазин-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 AcOH.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-бутиновых кислот или их эфиров **83**.



81: $\text{R}^1 = \text{Ar, Het}$, ферrocенил, $\text{R}^2 = \text{H}$; **82:** $\text{R}^1 = \text{Ar, Het}$, $\text{R}^2 = \text{Me, Ph, CH}_2\text{Ph}$; **83:** $\text{R}^1 = \text{Ar, Het}$, $\text{R}^2 = \text{H, Me, Et}$.

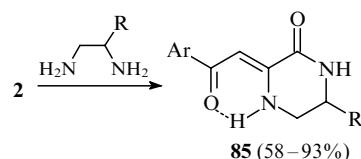
Однако при кипячении в этаноле пируват **2b** реагирует с *N*-фенил-1,2-диаминоэтаном по сложноэфирному фрагменту (атому C(1)), давая 2-фениламиноэтиламид бензоилпировиноградной кислоты с выходом 61%.³⁰ 1,2-Дифениламиноэтан во взаимодействие с АП не вступает.³⁰

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

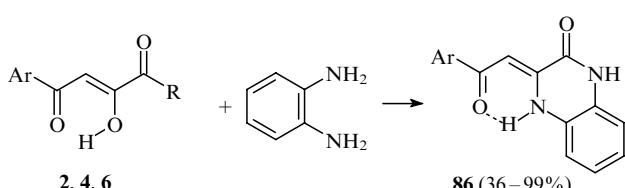


$\text{X} = \text{F}$ (**a**, 43%), OH (**b**, 18%).

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-ароилметилиденпiperазин-2-оны **85**.

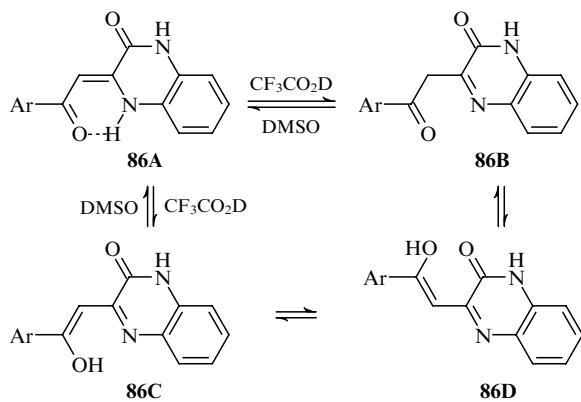


Реакции с 1,2-фенилендиамином и другими арилendiаминами. Основным процессом при взаимодействии (Г)АПК **4**, их эфиров **2** и амидов **6** с 1,2-фенилендиамином (PDA) является циклоконденсация по α -дикарбонильному фрагменту (атомы C(1) и C(2)) с образованием соответствующих 3-ароилметилиден-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-онов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

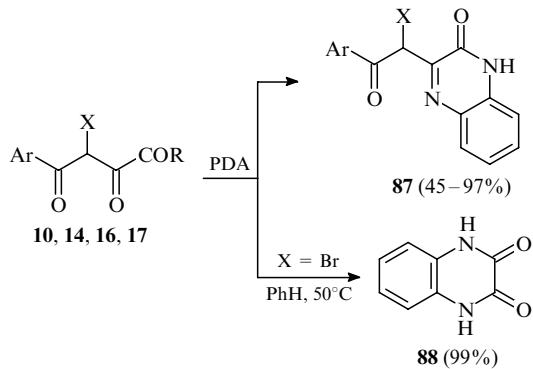


$\text{Ar} = \text{XC}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = \text{H, 4-Me, 4-Et, OH, OMe, 4-Ph, 4-NO}_2, 3\text{-NO}_2, 4\text{-F, 4-Cl, 4-Br, 2,5-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2, \text{C}_6\text{F}_5$, 1-нафтил, 3-фенантрил, 2-фурил, 2-тиенил, 4-пиридинил, 4-гидрокси-5-оксо-1,2-дифенил-2,5-дигидропиррол-3-ил, цимантренил; **2:** $\text{R} = \text{OMe, OEt, OBu}^t, \text{SCH}_2\text{Ph}$; **4:** $\text{R} = \text{OH}$; **6:** $\text{R} = \text{N(Ar)C(Ph)=CH}_2, \text{NH}_2, \text{NNHNAr, NHArc}$, 3-пиридиниламино, 2-пиридиниламино).

В работах^{145, 146} спектральными методами изучена таутомерия 2-хиноксалонов **86**. Показано, что в твердом состоянии и в растворах DMCO-d_6 они существуют в форме **A**, стабилизированной BMBC. Формы **B–D** в заметных количествах присутствуют лишь в растворах $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$.¹⁴⁵



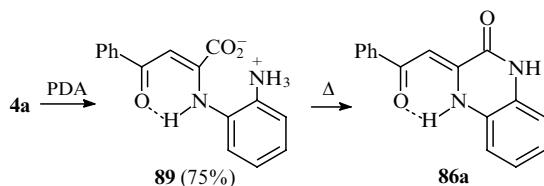
3-Замещенные АПК и их эфиры взаимодействуют с PDA подобно незамещенным аналогам, давая 3-(1-X-ароилметил)-1,2-дигидрохиноксалин-2-оны **87**.^{80, 83, 89, 147} Так, 3-арилгидразоны АП **16**,⁹¹ **17**^{94–96} и 3-алкилзамещенные эфиры АПК **14**^{89, 147} легко реагируют с PDA при кипячении в этаноле. 3-Галогенсодержащие АП **10** более активны и образуют хиноксалиноны **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-YC₆H₄ (Y = H, Me, Br, OMe, F, Cl); R = OMe, OEt; **14:** X = Me, Et, CHPh₂; Ar = 4-YC₆H₄ (Y = H, Me, Br, Cl, NO₂); R = OMe, OEt; **16, 17:** X = N=NAr'; R = OMe, OEt, OH; Ar = C₆H₄Y (Y = H, 4-Cl, 4-Br), C₆F₅; **87:** X = Me, Et, CHPh₂, Cl, Br; N=NAr'; Ar = 4-YC₆H₄ (Y = H, Me, Br, OMe, F, Cl, NO₂), C₆F₅.

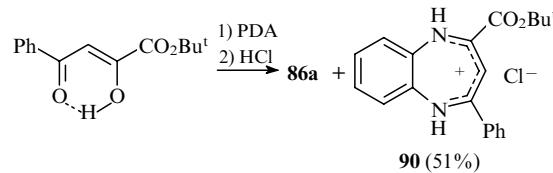
Однако длительное кипячение в этаноле 3-бромзамещенного этилбензоилпирувата **10a** ($\text{Ar} = \text{Ph}$, $\text{R} = \text{Et}$, $\text{X} = \text{Br}$) с PDA приводит к образованию не содержащего брома 3-бензоилметилиденхиноксалиона **86a**.¹⁵⁰

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

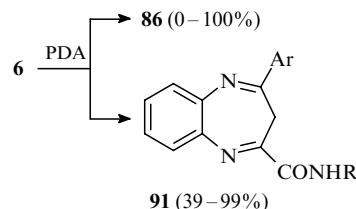


Примечательно, что *трем*-бутилбензоилпируват, полученный *in situ* в присутствии H_2SO_4 из кислоты **4а** и изо-бутилена, дает при взаимодействии с PDA, наряду с хинокалиноном **86а**, 2-*трем*-бутоксикарбонил-4-фенил-

бензо[*b*]-1,4-диазепин, выделенный в виде гидрохлорида **90**. Продукт **90** является результатом конкурентной цикло-конденсации PDA по β -дикарбонильному фрагменту пирувата **4a**. Диазепин **90** при растворении легко рециклируется в хиноксалинон **86a**.¹⁴⁹



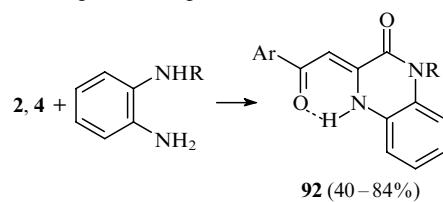
В отличие от АПК **4** и их эфиров **2** ариламиды АПК **6** с PDA в зависимости от условий могут образовывать не только хиноксалиноны **86**,¹¹⁵ но и ариламиды 4-арилбензо[*b*]-1,4-диазепин-2-карбоновых кислот **91**^{29, 151} или смесь этих продуктов.^{62, 149} Образованию хиноксалинонов **86** благоприятствует проведение реакций в смесях EtOH–AcOH–H₂O–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 электроноакцепторные — образованию хиноксалинонов **86**.¹⁴⁹ 3-Пиридиламид **6b** с PDA при кипячении в смеси HOPrⁱ–AcOH наряду с хиноксалином **86a** образует и бензодиазепин **91** (*R* = 3-пиридинил).⁶²



86: Ar = XC₆H₄ (X = H, 4-Me, 4-OMe, 4-Cl, 4-Br, 4-NO₂, 3-NO₂);

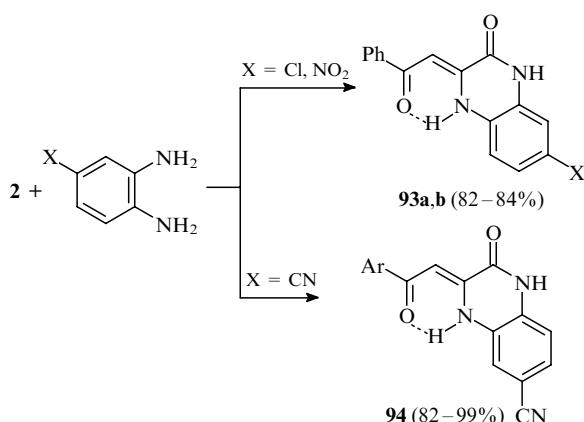
91: Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OMe, Br); R = 4-YC₆H₄ (Y = H, Me, OMe, Br), 3-пиридинил.

N-Моноалкил(арил)-1,2-фенилендиамины 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 BMBC.¹⁵³ Следует отметить, что эти реакции протекают регио- и хемоселективно.



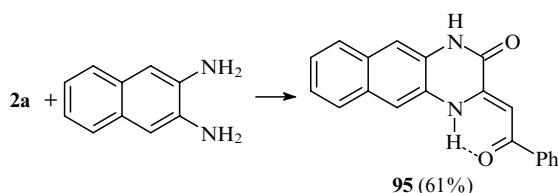
Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Cl); R = Me, 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OEt, Cl).

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-бензоилметилиден-7-хлор- (93а) и 3-бензоилметилиден-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны (93б), тогда как 3,4-диаминобензонитрил — 3-ароилметилиден-6-циано-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны 94.⁵¹

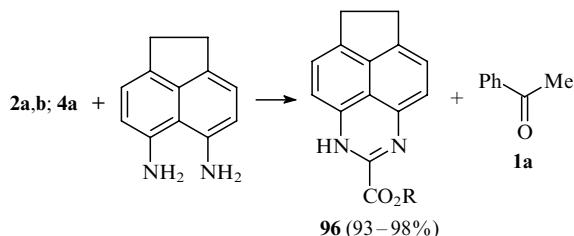


$X = \text{Cl}$ (**a**), NO_2 (**b**); $\text{Ar} = 4\text{-YC}_6\text{H}_4$ ($\text{Y} = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}$).

2,3-Диаминонафтиалин взаимодействует с АП **2a** аналогично РДА, давая 3-бензоилметилен-1,2,3,4-тетрагидробензоз[*g*]хиноксалин-2-он (**95**).¹⁴⁵

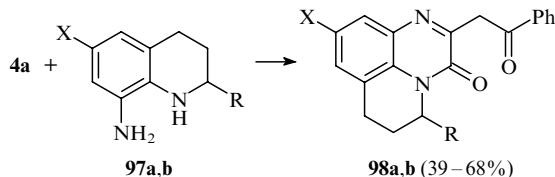


Под действием 5,6-диаминоаценафтина АП **2a,b** и **4a** расщепляются даже в мягких условиях (при 18°C) с образованием производных 6,7-этаноперимидин-2-карбоновой кислоты **96**.¹⁵⁴



R = H, Me, 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*]хиноксалин-3(4*H*)-онов **98a,b**.¹⁵⁵

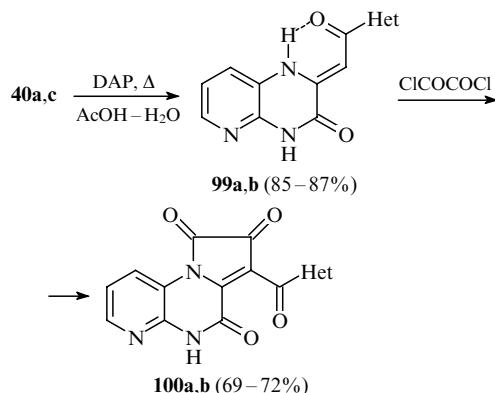


R = Me, X = H (**a**); R = H, X = OMe (**b**).

Реакции с гетероциклическими диаминами. Для (Γ)АПК 4 и их эфиров 2 известны реакции с гетероароматическими *ортопиридинами*, в ходе которых в зависимости от природы реагентов могут быть получены аннелированные производные пиразин-2-она^{156–162} (продукты присоединения по α -дикарбонильному фрагменту АП) или [*b*]аннелированные 1,4-диазепины¹⁶⁰ (результат циклокоонденсации по β -дикарбонильной части АП). С несимметричными диаминами эти реакции протекают региоселективно, причем иногда удается

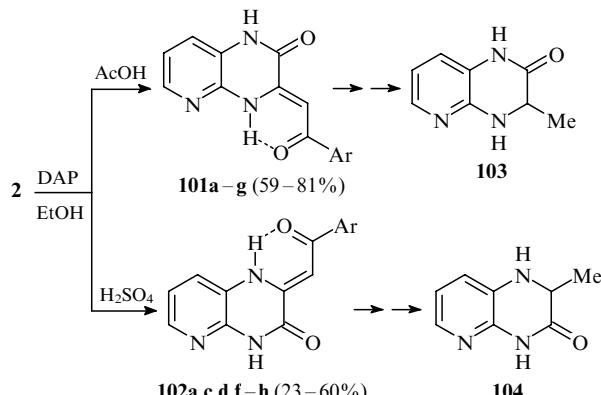
получать оба возможных ряда региоизомерных продуктов.^{157, 162}

Сообщалось,¹⁵⁶ что ГПК **4b,c** при кипячении с 2,3-диаминопиридином (DAP) в смеси AcOH – H₂O дают (*Z*)-2-гетероарилиметилиден-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразин-3-оны **99b,c**. Авторы работы¹⁵⁶ считают, что строение гетероциклов **99** подтверждается образованием из них при конденсации с оксалилхлоридом 3-гетероарилил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиридо[2,3-*b*]пиридазин-1,2,4-трионов **100**.¹⁵⁶



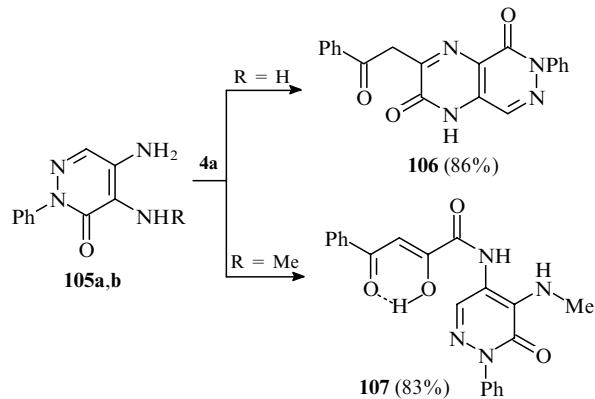
Het = 2-фурил (4b, 99a, 100a), 5-тиазолил (4c, 99b, 100b).

В отличие от АПК 4 эфиры 2 при циклоконденсации с DAP в зависимости от условий могут давать два региоизомерных продукта. Так, 3-ароилметилиден-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразин-2-оны 101 были получены при использовании в качестве растворителя смеси AcOH – EtOH – H₂O, тогда как в смеси H₂SO₄ – EtOH – H₂O образовывались 2-ароилметилиден-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразин-3-оны 102.¹⁵⁷ Структура гетероциклов 101, 102 подтверждена гидролизом соединений 101a, 102a с последующим восстановлением в известные региоизомерные метилтетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразиноны 103, 104.¹⁶³



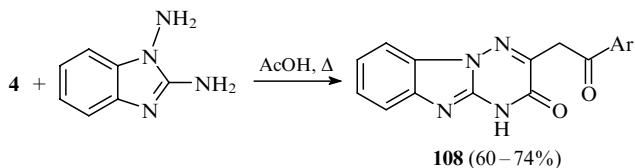
Ar = XC₆H₄ (X = H (**a**), 4-Me (**b**), 4-OMe (**c**), 3-OMe (**d**), 2-OMe (**e**), 4-OH (**f**), 4-Br (**g**), 2-OH (**h**))

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



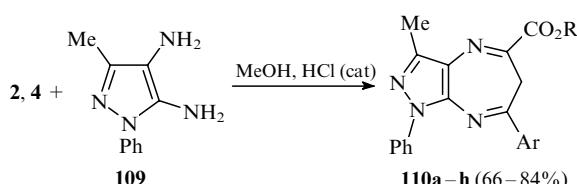
R = H (a), Me (b).

Реакция АПК 4 с 1,2-диаминобензимидазолом в кипящей AcOH протекает хемо- и региоселективно, давая 2-ароилметил-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 AcOH циклизуются в гетероциклы 108 с выходами 80–87%.¹⁵⁹



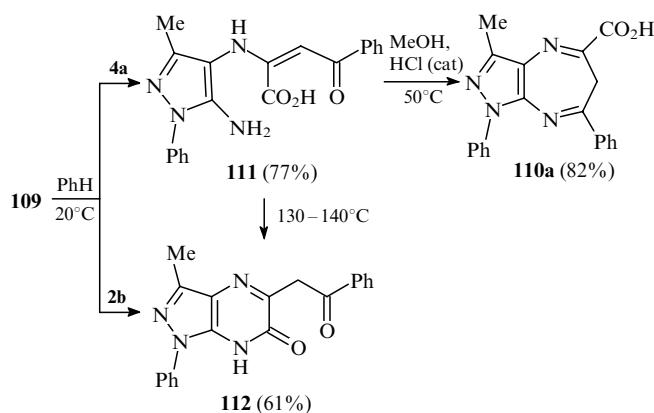
Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OMe, Cl, Br).

Направление реакций АП 2, 4 с 4,5-диамино-3-метил-1-фенилипразолом (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-6*H*-пиразоло[5,4-*b*]-1,4-диазепины 110.

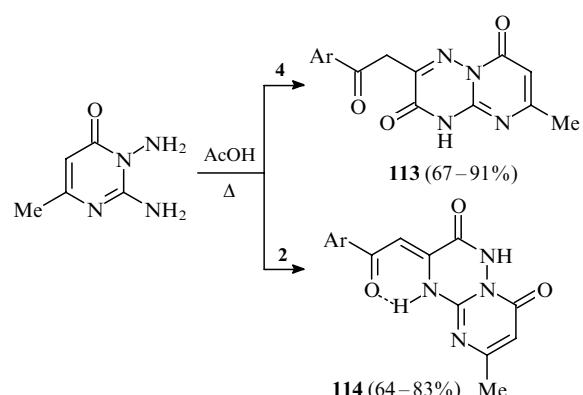


R = H (a–c), Me (d–h); Ar = 4-XC₆H₄ (X = H (a, d), Me (b, e), Cl (c, f), NO₂ (g)), 2,4-Me₂C₆H₃ (h).

При проведении реакции в бензole при 20°C АПК 4a с диамином 109 дает 2-(5-амино-3-метил-1-фенилипразол-4-ил)амино-4-оксо-4-фенилбут-2-еновую кислоту (111), которая при нагревании до 50°C в метаноле в присутствии HCl циклизуется в пиразолодиазепин 110a. В отличие от кислоты 4a ее метиловый эфир 2b в аналогичных условиях селективно присоединяет диамин 109 по α -кетоэфирному фрагменту с образованием 5-ароилметил-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



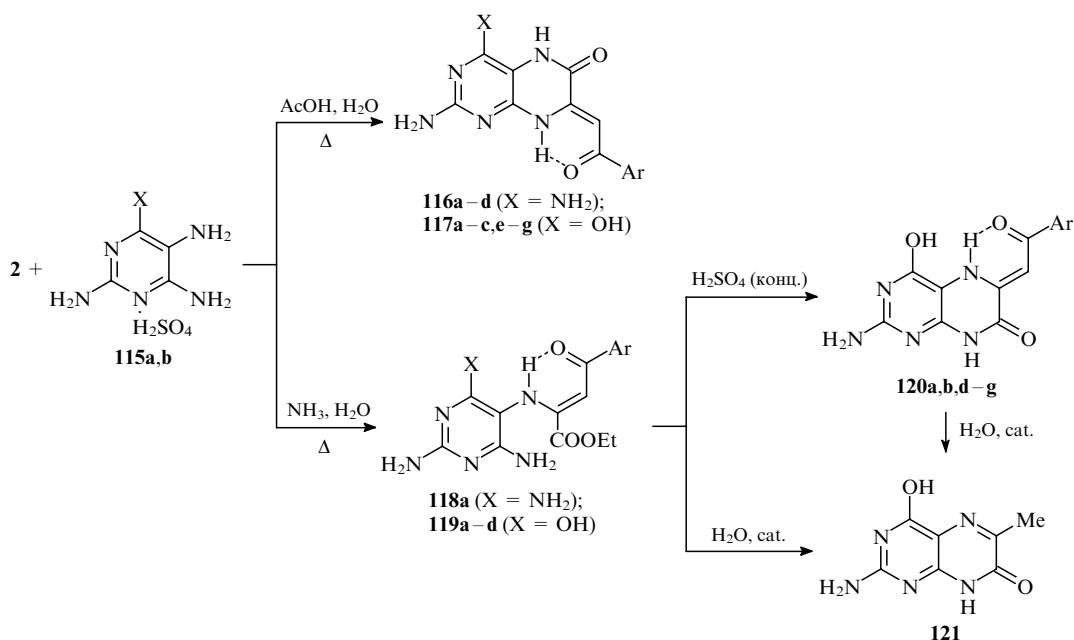
Хотя и для АПК 4, и для их метиловых эфиров 2 при взаимодействии с 1,2-диамино-4-метил-1,6-дигидропиридин-6-оном при кипячении в AcOH основным является процесс циклокоденсации по α -дикарбонильному фрагменту, но образуются при этом разные региоизомерные продукты — 2-ароилметил-6-метил-4,8-дигидро-4*H*-пирамидо-[1,2-*b*]-1,2,4-триазин-3,8-дионы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



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

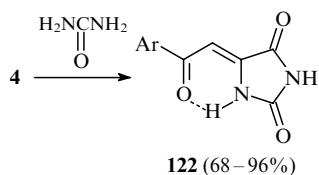
Такие гетероциклические амины, как 2,4,5,6-тетраамино-(115a) и 4-гидрокси-2,5,6-триаминопирамиды (115b), конденсируются с АП 2 подобно *o*-диаминам. При кипячении в растворе AcOH оба амина селективно реагируют с АП 2 или их натриевыми енолятами по α -кетоэфирному фрагменту с образованием в случае амина 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 NH₃ (1 моль·л^{−1}, pH 8) позволяет выделить производные 4-арил-2-(5-гетероарил)амино-4-оксобут-2-еноевых кислот 118a и 119a–d соответственно.^{162,164} Соединения 119 в концентрированной H₂SO₄ циклизуются 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.** Ароилпирориноградные кислоты 4 реагируют с мочевиной по α -кетокарбоксильному фрагменту при сплавлении (120–130°C), образуя

Схема 8



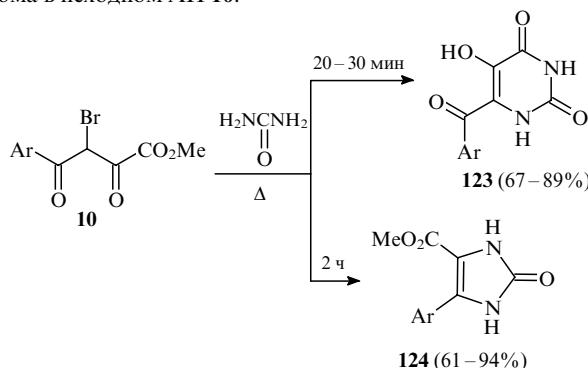
116, 117, 119: Ar = 4-YC₆H₄ (Y = H (**a**), Me (**b**), CN (**c**), OH (**d**), Cl (**e**), Br (**f**), CO₂H (**g**)); **118a:** Ar = 4-OHC₆H₄.

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



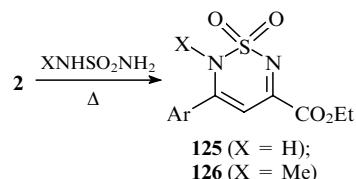
Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, Bu^t, OMe, F, Cl, Br).

Направление реакций метил-3-бромароилпируватов **10** (X = Br) с мочевиной определяется условиями их проведения. Сплавление при 105–120°C эквимолярных количеств реагентов в течение 20–30 мин приводит к образованию 6-ароил-5-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидропirimидин-2,4-дионов **123**, в то время как использование большого избытка мочевины и большая длительность реакции (2 ч) дает 5-арил-4-метоксикиарбонил-2,3-дигидро-1*H*-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-YC₆H₄ (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-2*H*-1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксиды (**125**).¹⁶⁹ N-Метилсульфамид аналогичным образом селективно циклопонденсируется 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}



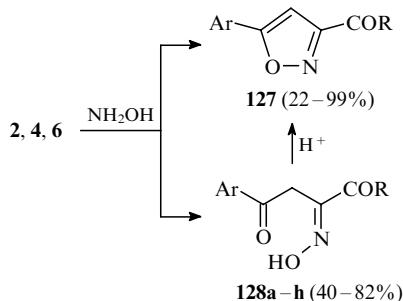
Ar = 4-YC₆H₄ (Y = H, Cl, Me).

в. Реакции с N,O-динуклеофилами

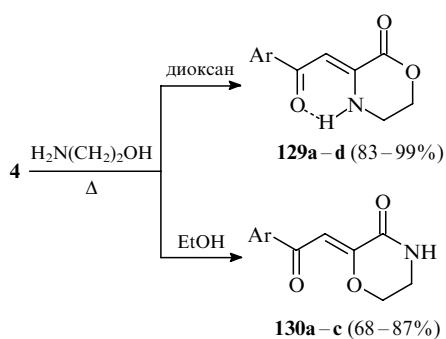
Реакции с гидроксиламином. Кислоты **4** и их эфиры **2** взаимодействуют с гидрохлоридом гидроксиламина по β -дикарбонильному фрагменту с образованием изоксазолов только одного из двух возможных региоизомерных классов — 5-арилоксазол-3-карбоновых кислот **127**. Реакции обычно проводят при кипячении в водном этаноле^{13–15, 123, 170, 171} или при 20°C в присутствии Na₂CO₃ с последующим непродолжительным нагреванием либо обработкой сильными кислотами,¹⁵ либо ацетилхлоридом.² Менее активные ариламиды АП **6** при кипячении с гидрохлоридом гидроксиламина в этаноле в присутствии KOH дают соответствующие амиды **127** (R = NHAr),⁶² а гидразиды АП **58** в кипящем диоксане образуют гидразиды **127** (R = NHNHArc).⁶⁷

В мягких условиях (EtOH – H₂O, Na₂CO₃, 20°C) из реакций (Г)АП **2**, **4** с гидрохлоридом гидроксиламина иногда удается выделить промежуточные 2-оксимы **128**.^{2, 13, 15}

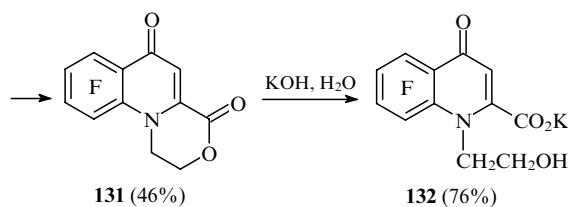
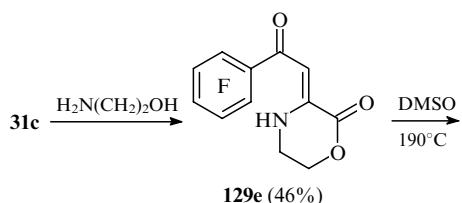
Оксимы **128** легко циклизуются в изоксазолы **127** при нагревании и под действием сильных кислот^{13,15} или дегидратирующих агентов типа ацетилхлорида.² Образование 2-оксида этил-3-пиридоилпирувата (**128h**) требует более жестких условий.¹⁷



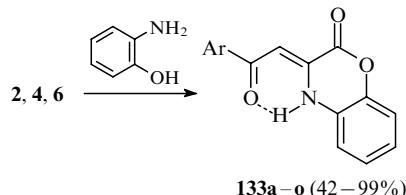
Реакции с 2-аминоэтанолом. Кислоты **4** присоединяют 2-аминоэтанол по α -кетокарбоксильному фрагменту с образованием производных оксазинов, причем региональная направленность реакции зависит от условий ее проведения. Кипячение АПК **4** с калиевой солью 2-аминоэтанола в сухом диоксане дает 3-ароилметилиден-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-1,4-оксазин-2-оны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



Кислота **31c** в реакции с 2-аминоэтанолом в кипящем диоксане также образует 3-пентафторбензоилметилиден-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-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(4*H*,6*H*)-дион (**131**). Последний под действием водного KOH претерпевает раскрытие лактонового цикла, давая 1-(2-гидроксистил)-5,6,7,8-тетрафтор-1,4-дигидрохинолин-4-он-2-карбоксилат калия (**132**).^{26,27}

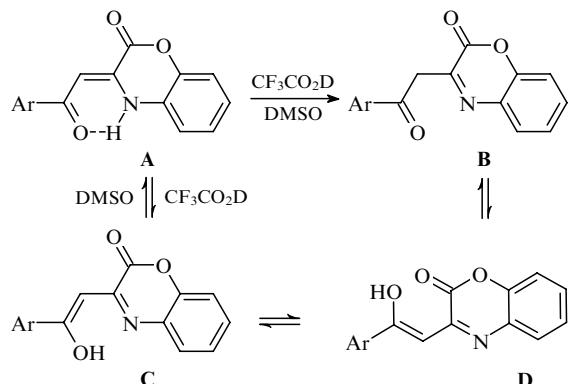


Реакции с 2-аминофенолом и его производными. Во взаимодействие с 2-аминофенолом АПК **4**, их эфиры **2** и анилиды **6** также вступают по α -дикарбонильному фрагменту, образуя при этом 3-ароилметилиден-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2(2*H*)-оны **133**.^{3,5,9,21,29,37,44,45,53,174–177}



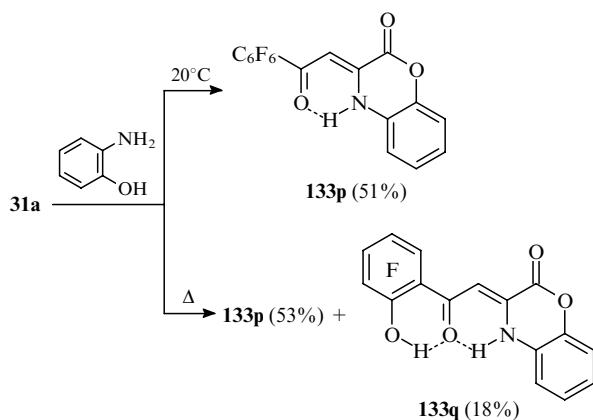
Ar = XC₆H₄ (X = H (**a**), 4-Me (**b**), 4-OMe (**c**), OH (**d**–**f**), 4-F (**g**), 4-Cl (**h**), 4-Br (**i**), 4-NO₂ (**j**)), 2,4,6-Me₃C₆H₂ (**k**), 2-фурил (**l**), 2-тиенил (**m**), 4-пиридинил (**n**), цимантренил (**o**); **2:** R = OMe, OEt; **4:** R = OH; **6:** R = NPh.

В работах^{145,146} спектральными методами изучена тautомерия бензоксазинов **133**. Установлено, что в твердом состоянии и в растворах DMSO-*d*₆ они существуют в форме **A**, стабилизированной BMBC. Формы **B–D** в заметных количествах присутствуют лишь в CF₃CO₂D.¹⁴⁵

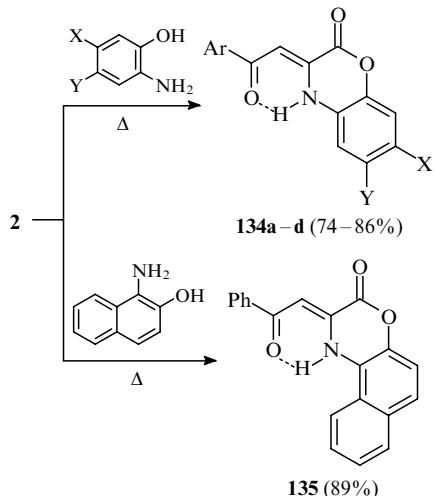


При проведении реакции кислоты **4a** с 2-аминофенолом в мягких условиях (этанол, 20°C) удалось выделить соль, которая при нагревании легко циклизуется в бензоксазин-2-он **133a**.³⁷ В работе³⁷ показано, что бензоксазинонаы **133** термодинамически менее устойчивы, чем хиноксалоны **86**. Так, соединение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

Пентафторбензоилпируват **31a** в отличие от нефтотиориванных аналогов в реакции с 2-аминофенолом может давать не только 3-пентафторбензоилметилиден-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2(2*H*)-он (**133p**), но и его смесь с 2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоилметилиден-3,4-дигидро-2*H*-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}

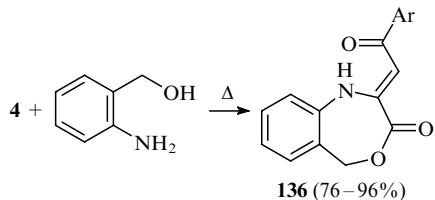


4(5)-Монозамещенные 2-аминофенолы и 1-амино-2-нафтол реагируют с АПК **2** аналогично 2-аминофенолу с образованием 6(7)-производных 3-ароилметилиден-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2(2*H*)-онов **134a–d** и 3-бензоиметилиден-3,4-дигидронифто[2,1-*b*]-1,4-бензоксазин-2(2*H*)-она (**135**) соответственно.^{145,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

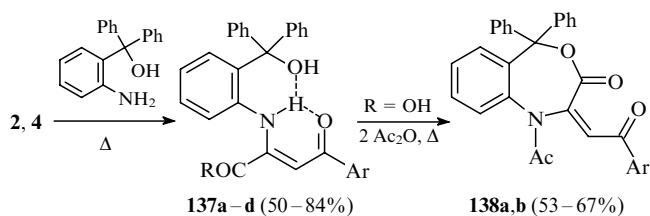


Ar = Ph (**a–c**), 4-MeC₆H₄ (**d**); X = H (**a–c**), Me (**d**); Y = Me (**a**), Cl (**b**), NO₂ (**c**), H (**d**).

Взаимодействие АПК **4** с 2-аминобензиловым спиртом при кипячении в толуоле дает 4-ароилметилиден-3,4-дигидро-1*H,5H*-бензо[*e*]-1,4-оксазепин-3-оны **136**.¹⁷⁸



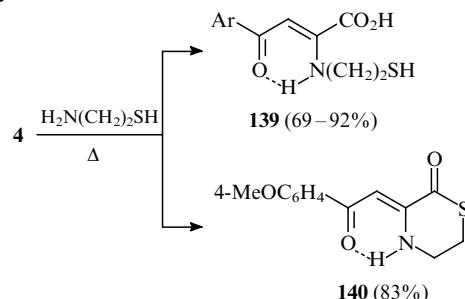
Реакции АПК **4** и их метиловых эфиров **2** с 2-аминофенилдифенилметанолом при кипячении в бензоле не приводят к продуктам циклизации, а дают 4-арил-2-[2-(1-гидроксидафенилметил)фениламино]-4-оксо-4-бут-2-еновые кислоты и их эфиры **137**. В отличие от эфира **137d**, кислоты **137a,b** при кипячении в уксусном ангидриде циклизуются в 4-ароилметилиден-5-ацетил-1,1-дифенил-3,4-дигидро-1*H,5H*-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).

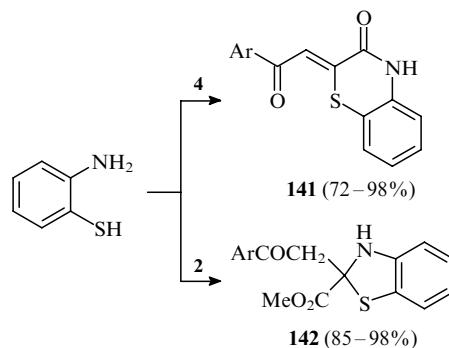
г. Реакции с N,S-динуклеофилами

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



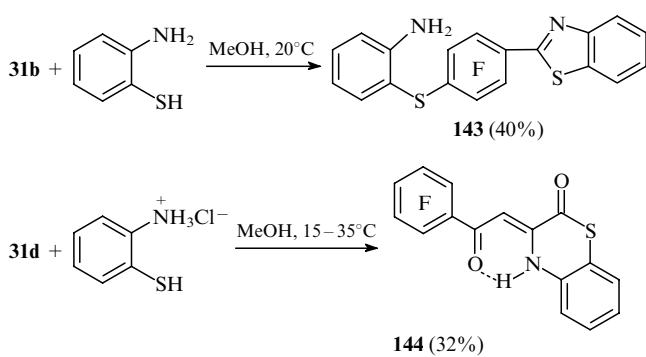
Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, Cl, Br, NO₂).

Реакции с 2-аминотиофенолом. Ароилированные кислоты **4** при кипячении в толуоле реагируют с 2-аминотиофенолом по α -кетокарбоксильному фрагменту, давая 2-ароилметилиден-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-аминотиофенолом 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).

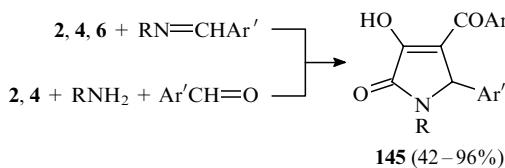
Интересно, что пентафторбензоилпируваты **31b,d** в реакциях с 2-аминотиофенолом ведут себя иначе. Пируват **31b** в мягких условиях (метанол, 15–25°C) расщепляется нуклеофилом с образованием в конечном итоге 2-[4-(2-аминофенилтио)-2,3,5,6-тетрафторбензоил]бензотиазола (**143**). Медный(II) хелат **31d** в аналогичных условиях с гидрохлоридом 2-аминотиофенола образует продукт селективной циклоконденсации по α -кетоэфирному фрагменту — 3-пентафторбензоилметилиден-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.

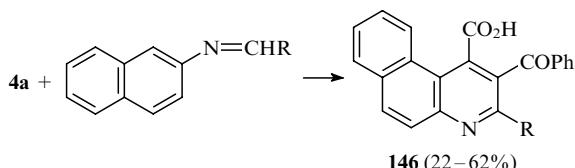
Известно,¹⁸² что сплавление этилбензоилпирувата **2a** с бензилиденамилином приводит к образованию 4-бензоил-3-гидрокси-1,5-дифенилдигидропиррол-2(*H*)-она (**145**, Y = H, Ar = R = Ph). Боршэ показал,¹⁸³ что эти же пиррол-2-оны **145** могут быть получены из АПК **4**, если использовать вместо *N*-арилальдимина эквимолярную смесь ариламина и альдегида. Позднее при синтезе пирролдионов **145** широко варьировались все три компоненты: (Г)АП, альдегиды и амины.^{13, 184–187} Обычно эти реакции проводят в спирте, AcOH 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 (AcOH, 20°C) образуются и из 2-пиридиниламида бензоилпировиноградной кислоты **6** (Ar = Ph, R = 2-Py), и из диарилальдиминов.¹⁸⁷



Ar = Ph, 4-XC₆H₄ (X = Me, OMe, OEt, Cl, Br, NO₂), 2-фурил; R = Ph, 2-нафтил, 4-MeC₆H₄, CH₂CO₂H, (CH₂)₂NMe₂; Ar' = C₆H₄Y (Y = H, 4-OMe, 4-I, 4-Cl, 4-Br, 4-OH, 2-OMe, 2-F, 2-Cl).

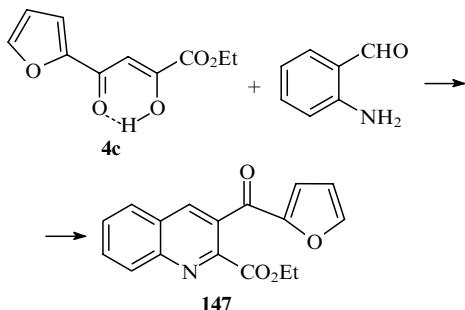
Альдимин в рассматриваемых реакциях выступает по отношению к АП в качестве N-нуклеофила и C-электрофила. Енолизованная структура соединений **145** подтверждена методом ЯМР.^{184–186}

Примечательно, что при использовании в качестве аминной компоненты 2-аминонафталина (или соответствующих альдиминов) 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 С-нуклеофила (атом С(1) 2-нафтильной группы) и С-электрофила.

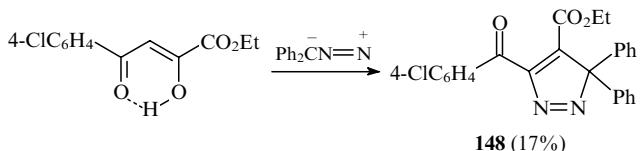


R = H, Me, Ph, 4-MeOC₆H₄, пиперонил.

Взаимодействие этил-2-фуорилпирувата **4c** с 2-амино-бензальдегидом приводит к 3-(2-фуорил)-2-этоксикарбонилхинолину (**147**).¹³



Сообщалось,⁸⁹ что при кипячении этил-4-хлорбензоилипиварата в бензоле с дифенилдиазометаном происходит циклоприсоединение эфира по атомам C(2) и C(3) без отщепления азота с образованием 3,3-дифенил-5-(4-хлорбензоил)-4-этоксикарбонил-3Н-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 еноляты этилбензоил- и 4-хлорбензоил-пируватов обладают *in vitro* антибактериальным действием.¹⁸⁹ У ГАПК²³ и их эфиров^{22, 33, 34, 36} обнаружена антиагрегационная,²³ антибактериальная,^{23, 33, 34} противовирусная,²² противовоспалительная,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)АПК. 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** ($R^1 = NHR^2$) проявляют противо-воспалительную,^{31, 59, 62, 73} анальгетическую,^{59, 73} антибактериальную^{62, 69, 128} активности при низкой токсичности. 5-(3-Пиридинил)-3-гидразинокарбонилпиразол (**66**, Ar = 3-пиридинил, R = NHNH₂) запатентован как противоопухолевый агент.¹⁷ У ряда 1-фенил-5-гетарилпиразол-3-карбоновых кислот **67** обнаружено антибактериальное действие.²³ 3-Ароилметиленпiperазин-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 противоспалительном⁹⁴ и анальгетическом^{91, 94} действии 3-(1-фенилазоароилметилен)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-онов **87** (X = N = NPh). Ариламиды 4-арилбензо[b]диазепин-2-карбоновых кислот **91** запатенто-

ваны в качестве анальгетиков.¹⁵¹ Антибактериальная и противовоспалительная активности обнаружены у 3-ароилметилен-6-циано-2-хиноксалинонов **94**.⁵¹ Тетрагидропиридохиноксалиноны **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-ароилметилиненимидазолидин-2,4-дионы **122** обладают противовоспалительной активностью при низкой токсичности, угнетают ЦНС и, возможно, деятельность микросомальных 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-гидроксицифенилметил)фениламино]-4-оксо-4-бут-2-еновых кислот и их эфиров **137**.¹⁷⁹ Бензотиазолин **142** ($\text{Ar} = \text{Ph}$) проявляет противовоспалительную активность.¹⁸¹ У некоторых пирролонов **145** обнаружено антибактериальное^{185, 186} и ноотропное действие.¹⁸⁵

V. Заключение

Анализ литературных данных демонстрирует, что (Γ)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 (Γ)АП обусловливает их богатые синтетические возможности. Многообразие (Γ)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 (Γ)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 (Γ)АП объемного заместителя реакция иногда осуществляется и по сложноэфирной группе. Наибольший интерес представляют превращения (Γ)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, гидроксиламин) во взаимодействие вовлекается β -дикарбонильная часть (Γ)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 (Γ)АП для целенаправленного синтеза гетероциклов.

Тем не менее химия (Γ)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 (Γ)АП, химия которых имеет существенные отличия. Кроме того, до сих пор неизвестны (Γ)АП с металлоорганическими арильными группами. Авторы выражают надежду, что представленный обзор будет способствовать развитию исследований в области биологической активности (Γ)АП и их гетероциклических производных, которая изучена лишь поверхностно и фрагментарно.

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

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

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

Литература

1. C.Beyer, L.Claisen. *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 гетероциклических 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 гетероциклических 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. I*. 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.Милютин, 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.Шапелько. *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.Милютин, И.В.Крылова, Р.Ф.Сараева, Е.В.Дормидонтова, Л.П.Дровосекова, Ф.Я.Назметдинов, В.Э.Колла. *Хим.-фарм. журн.*, **24** (7), 33 (1990)
32. Ю.С.Андрейчиков, С.П.Тендрякова, Ю.А.Налимова, Г.Д.Плахина. *Химия гетероциклических соединений*, 1030 (1977); А.с. 740747 СССР; *Chem. Abstr.*, **93**, 185976 (1980)
33. Ю.С.Андрейчиков, Д.Д.Некрасов, Е.А.Колеватова, М.А.Трушул. *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 гетероциклических соединений*, 1468 (1975); А.с. 476254 СССР; *Chem. Abstr.*, **83**, 178796 (1975)
39. Ю.С.Андрейчиков, Ю.А.Налимова, С.П.Тендрякова, Я.М.Виленчик. *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 гетероциклических 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 гетероциклических соединений*, 1461 (1992)
51. Ю.С.Андрейчиков, Д.Д.Некрасов, С.Г.Питиримова, А.С.Закс, М.И.Коршенинникова, П.Н.Плаксина, 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 реагентов»*. Ереван, 1991. С. 67
53. Д.Д.Некрасов, С.В.Кольцова, Ю.С.Андрейчиков. *Химия гетероциклических 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 гетероциклических соединений*, 1422 (1998)
64. Н.В.Колотова, В.О.Козьминых, Э.В.Долбилкин, 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 гетероциклических соединений*, 846 (1990)
69. В.О.Козьминых, Н.М.Игидов, В.И.Ильинко, 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.Ильинко. *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.Пояснина, 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.Шапелько. *Журн. орг. химии*, **22**, 857 (1986)
76. Т.Н.Янборисов, С.Н.Шуров, Ю.С.Андрейчиков. В кн. *3-е Всесоюзное совещание по химическим реагентам*. 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.Плаксина. *Хим.-фарм. журн.*, **12** (1), 76 (1978)
81. Л.Н.Курковская, Н.Н.Шапелько, 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.Бельях. 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.Шапелько, 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.Базиль, З.Э.Скрябина, О.Н.Чупахин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 904 (1994)
105. О.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.Шапелько, Ю.С.Андрейчиков, Р.Ф.Сараева. *Журн. структур. химии*, **16**, 139 (1975)
118. Ю.С.Андрейчиков, А.П.Козлов, Л.Н.Курдина. *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.Базиль, З.Э.Скрябина, Г.Г.Александров, О.Н.Чупахин. *Журн. общ. химии*, **64**, 2054 (1994)
122. D.Liberman, N.Rist, F.Grumbach, S.Cals, M.Moyleux, 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.Виленчик. *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.Щукина, 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 (1991)
146. Y.Iwanami, T.Inagaki. *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 681 (1976)
147. Ю.С.Андрейчиков, С.Г.Питиримова, 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.Питиримова, 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.Щукина, 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.Щукина. *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.Повстяной. *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 гетероциклических 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)aroylpyruvic 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)aroylpyruvates and products of their transformation are briefly considered.

Bibliography — 191 references.

Received 15th June 2001