

Т. К. Мандал, В. В. Кузнецов, А. Т. Солдатенков

ХИМИЯ ПИРИДО[с]КУМАРИНОВ

(ОБЗОР)

Систематизированы и обобщены сведения о методах синтеза и химических превращениях пиридо[с]кумаринов.

Изучению химии кумаринов, конденсированных с ароматическими, гетероароматическими (главным образом фуру- и пиранокумарины) и алициклическими системами, уделяется значительное внимание в связи с тем, что некоторые из них находятся в природных соединениях, обладают важными биологическими и физическими свойствами и проявляют химические свойства, интересные для синтетической практики. Сведения о полезных свойствах кумаринов, конденсированных с пиридиновым ядром, ограничены небольшим числом публикаций по синтезу и изучению некоторых производных пиридокумаринов в качестве лазерных красителей [1—3], усилителей люминесценции [4], а также в качестве спазмолитиков [5]. Кроме того, пиридокумарины, объединяющие в своей структуре сочлененные ядра бензола, α -пирона и пиридина, позволяют рассмотреть взаимное влияние этих ароматических фрагментов на химические свойства.

Изучение химии пиридокумаринов в основном сводится к разработке методов их синтеза, причем в подавляющем большинстве работ получены кумарины, конденсированные с пиридиновым ядром по связи С₃—С₄, т. е. пиридо[с]кумарины, сведения о которых являются предметом настоящего обзора. Научные статьи по пиридокумаринам, вышедшие до 1980 г., обобщены в единственном пока обзоре, который, однако, не претендовал на полноту освещения этой темы, так как в нем авторы ставили более широкую задачу — описать методы получения кумаринов, аннелированных по связи С₃—С₄ пяти- и шестичленными N-, O- и S-гетероциклами [6]. Химические превращения пиридокумаринов в обзорных работах еще не анализировались.

1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПИРИДО[с]КУМАРИНОВ

При сочленении пиридинового ядра с фрагментом кумарина по связи С₃—С₄ можно получить четыре изомерных пиридокумарина, называемых также в литературе кумаринопиридинами или бензопиридопиранами.

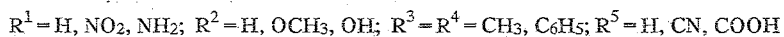
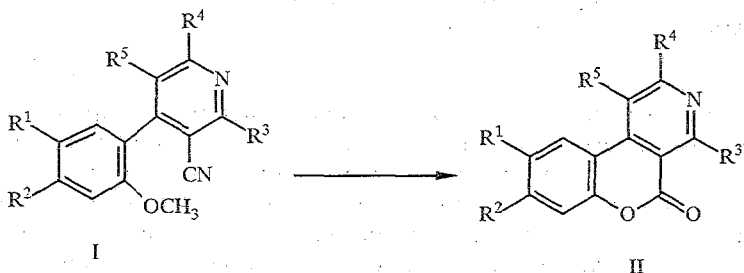
Известные методы синтеза пиридокумаринов можно подразделить на следующие группы.

1. Циклизация арилзамещенных пиридинов.
2. Циклизация замещенных кумаринов и хромонов:
 2. 1. Синтез на основе гидроксид(амино)кумаринов.
 2. 2. Пиридокумарины из ацил(алкоксикарбонил)кумаринов.
 2. 3. Синтез из хромонов.
3. Конденсация фенолов с алкоксикарбонилзамещенными пиперидонами — метод Пехмана.
4. Конденсация салициловых альдегидов с производными ацетоуксусного эфира или малоновой кислоты в присутствии аммиака.

1.1. Циклизация арилзамещенных пиридинов

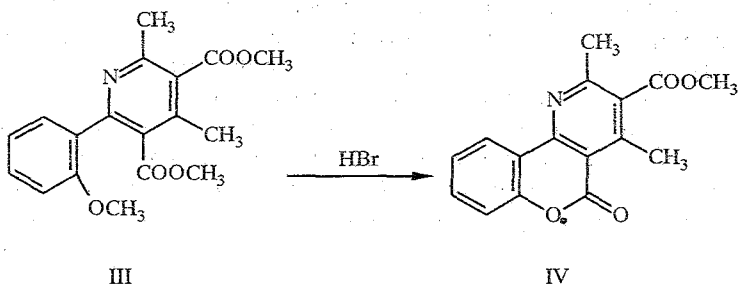
Первые синтезы пиридокумаринов осуществлены в начале 50-х годов [7—9]. При этом был использован достаточно очевидный путь — конденсация производных пиридинкарбоновых кислот (эфиров, нитрилов и т. д.), имеющих в *o*-положении к этой функциональной группе 2-гидрокси(алкокси)фенильный заместитель. Этот подход успешно используют и в настоящее время для синтеза почти всех возможных изомерных пиридокумаринов [10, 11].

3-Цианопроизводные 4-(*o*-метоксифенил)пиридинов I циклизуются в присутствии HBr (48%), HCl или в системе Fe/HCl в пиридо[3,4-*c*]кумарины II с выходами 22...82% [8, 9].



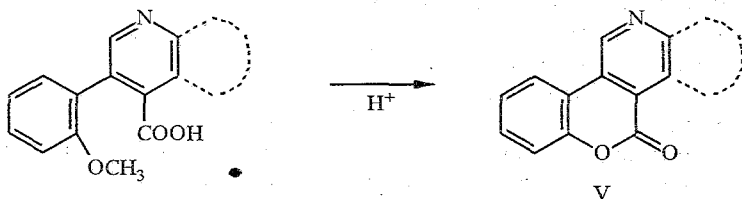
При использовании в качестве исходных соединений 4-арилзамещенных пиридинкарбоновых кислот или их хлорангидридов в присутствии HBr или AlCl₃ образуются с высокими выходами (55...91%) аналогичные производные [7, 11].

Нагревание эфира пиридин-3,5-дикарбоновой кислоты III с HBr приводит к образованию пиридо[3,2-*c*]кумарина IV с выходом 55% [11].

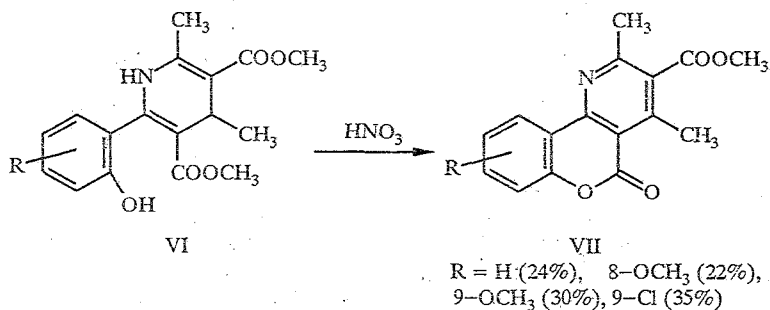


Обработка 1,4-дигидропроизводных 3,5-дикарбоэтокси-4-(2-метоксиарил)пиридина трибромидом бора в хлористом метиле приводит с выходом 90% к дигидропиридо[3,4-*c*]кумаринам [12].

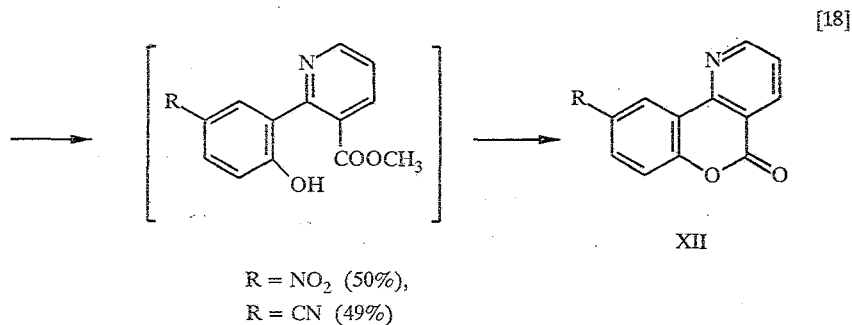
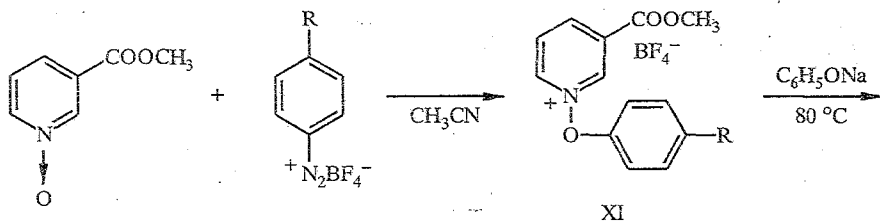
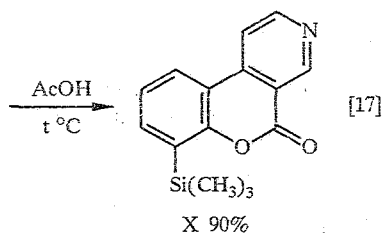
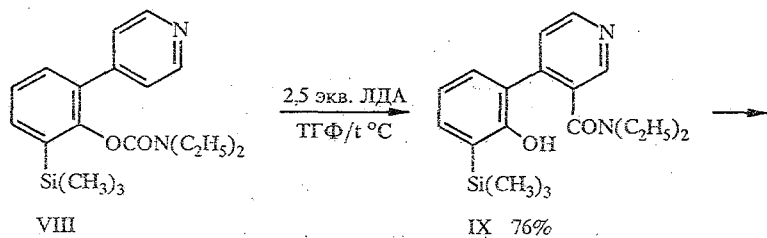
Незамещенный пиридо[4,3-*c*]кумарин V получен с количественным выходом нагреванием 3-(2-метоксифенил)пиридин-4-карбоновой кислоты в HBr (или CH₃COOH) [13]. Легко идет аналогичная лактонизация и в случае использования арилхинолинов [14—16].

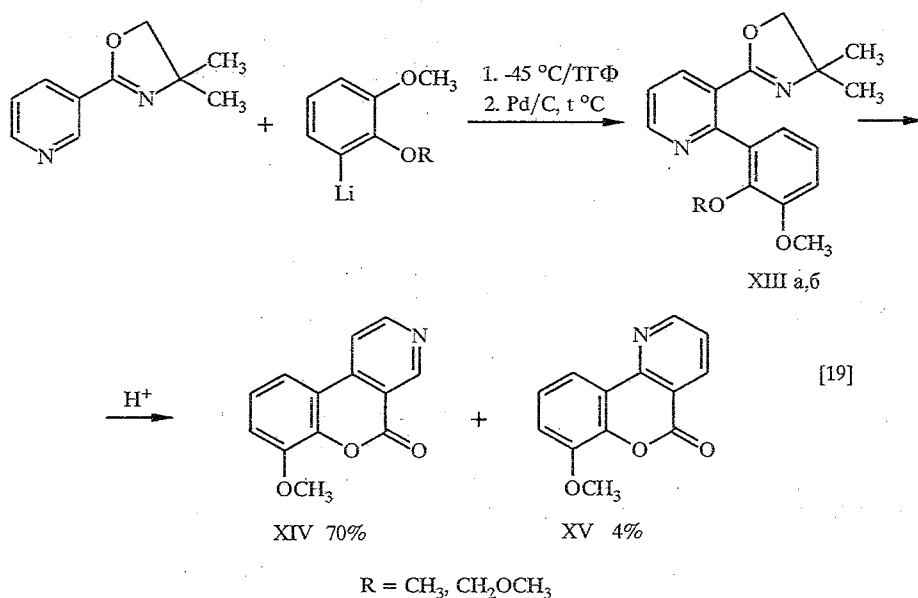


Замещенные пиридо[3,2-*c*]кумарины VII получают с умеренными выходами (до 35%) окислением 2н. HNO₃ 2-(*o*-гидроксифенил)-1,2-дигидропиридинов VI [11].



В целом ряде работ необходимые производные пиридинкарбоновых кислот генерируются в процессе синтеза:



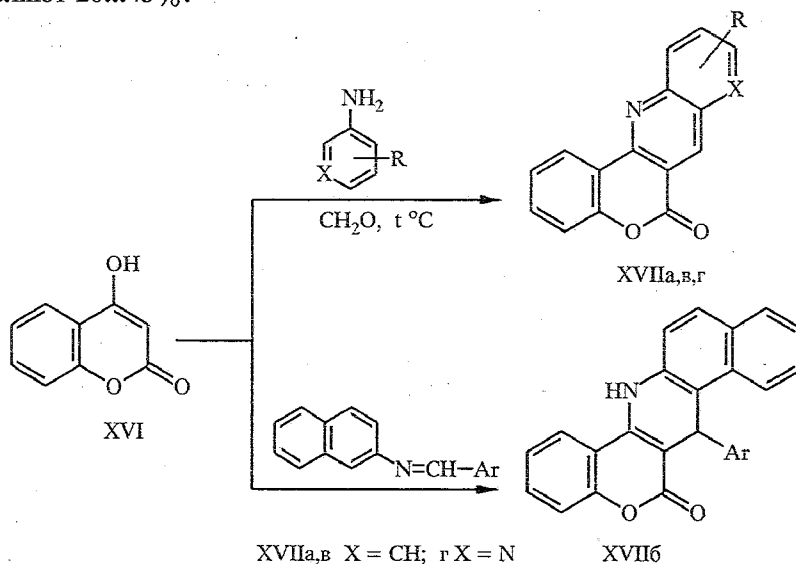


Несмотря на очевидную общность рассмотренного метода, до сих пор не получены пиридо[4,3-*c*]- и [2,3-*c*]кумарины, что связано, по-видимому, с малой доступностью β -арилзамещенных пиридинкарбоновых кислот и их производных.

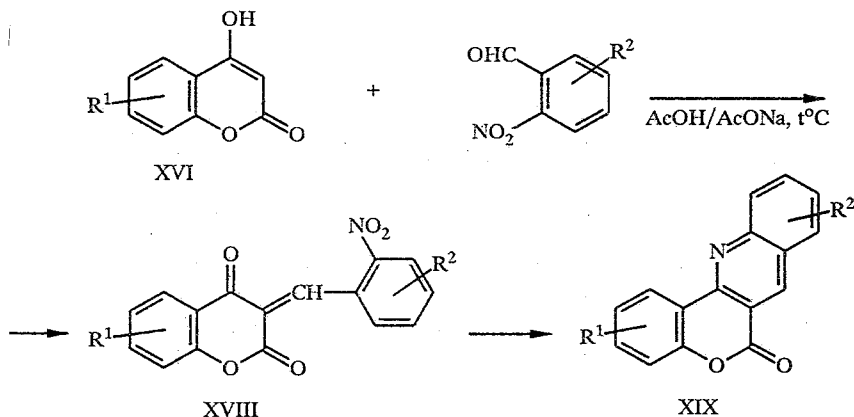
1.2. Циклизация замещенных кумаринов и хромонов

1.2.1. Синтез на основе гидрокси(амино)кумаринов

Оригинальный и продуктивный подход к синтезу разнообразных пиридо[3,2-*c*]кумаринов XVII, аннелированных по положению C₂—C₃ пиридинового фрагмента бензольным, нафтильным, тиенобензольным, флуореновым, пиридиновым и хинолиновым фрагментами, был предложен в 1966 г. [20] — конденсация гидроксикумарина XVI с анилином (нафтиламинами и другими ароматическими аминами, в том числе и гетероциклическими) и параформальдегидом при нагревании до 220...240 °C в вакууме [21—24]. Ариламиновая компонента может быть использована в виде оснований Шиффа [25]. Выходы целевых полициклических соединений составляют 20...45%.

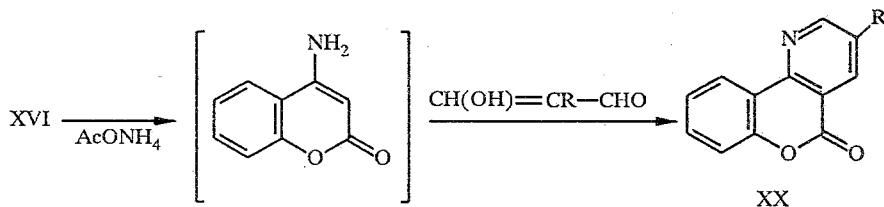


Хинолино [3,2-с]кумарин XIX получен также кипячением XVI в течение 10 ч с *o*-аминобензальдегидом в присутствии пиперидина [24] или восстановлением 3-(*o*-нитробензилиден)хроман-2,4-дионов XVIII (выход 40...70%) [5].

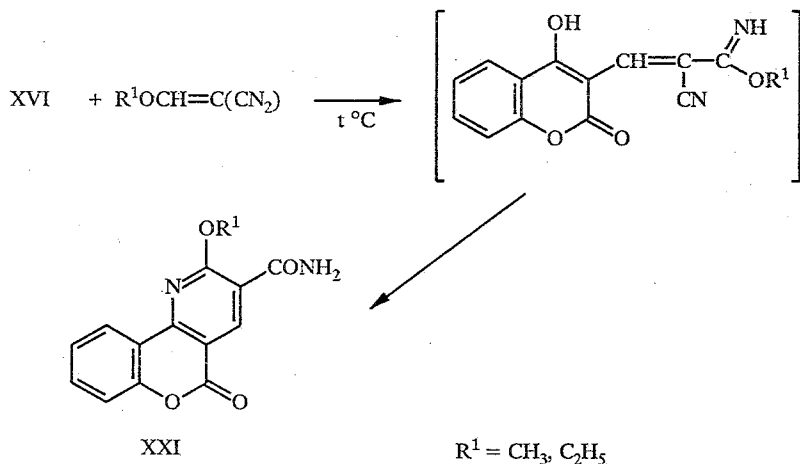


Эти соединения обладают выраженной спазмолитической активностью. Аналогичной конденсацией производного XVI с 2-амино-4-оксохроман-3-карбальдегидом синтезирован пентациклический хромонокумаринопиридин [26].

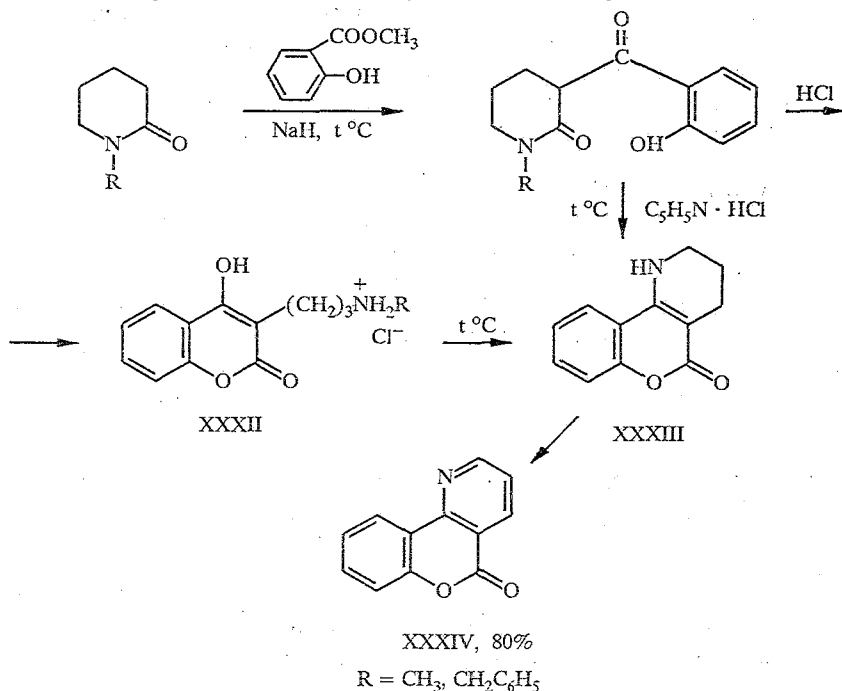
При нагревании соединения XVI с ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте он превращается в 4-аминокумарин, который без выделения при взаимодействии с замещенными малондиальдегидами образует пиридо [3,2-с]кумарины XX (выход 59...65%) [27].



Конденсация гидроксикумарина XVI или его натриевой соли с этокси(метокси)метилмалоннитрилом также приводит к образованию с умеренными выходами производных пиридо [3,2-с]кумаринов XXI [28].



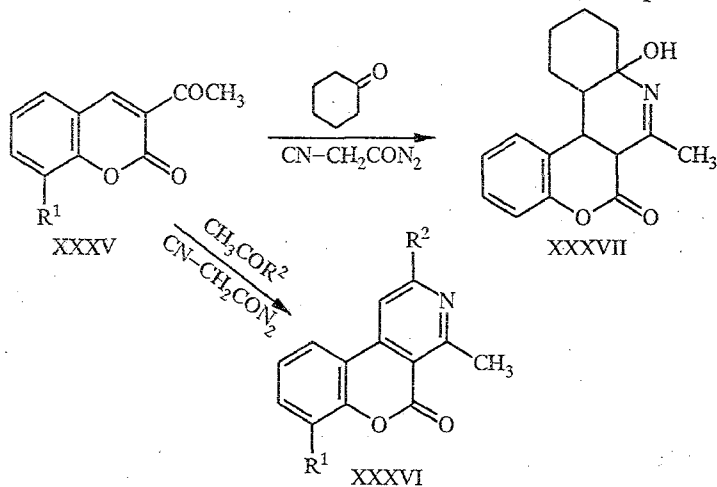
В работе [32] сообщается о синтезе с хорошим выходом пиридо[3,2-с]кумарина XXXIV термической циклизацией соли 3-(3-алкиламинопропан-1-ил)-4-гидроксикумарина XXXII, полученной по следующей схеме:



Тетрагидропроизводное XXXIII может быть также получено в одну стадию без выделения 4-гидроксикумарина XXXII нагреванием 3-(2-гидроксибензоил)пиперидона-2 с гидрохлоридом пиперидина (выход 30...42%).

1.2.2. Пиридокумарины из ацетил(алкоксикарбонил)кумаринов

В первой работе по этому направлению серия пиридо[3,4-с]кумаринов XXXVI получена с выходами 21...64% взаимодействием 3-ацетилкумаринов XXXV с кетонами (ацетоном, метилэтилкетон, ацетофеноном) [33]. В качестве источника азота использована амидная группа цианоацетамида (применение аммиака или ацетата аммония не привело к циклизации). Реакция с циклогексаноном останавливается на стадии промежуточного



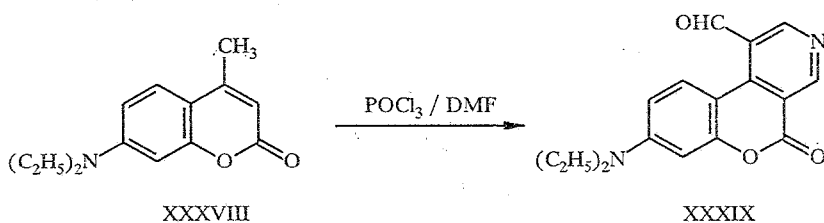
R¹ = H, OCH₃; R² = CH₃, C₂H₅, C₆H₅, 3-кумаринил

спирта XXXVII (выход 48%), что указывает на последовательность подобного многоступенчатого превращения ацетилкумарина в пиридокумарин.

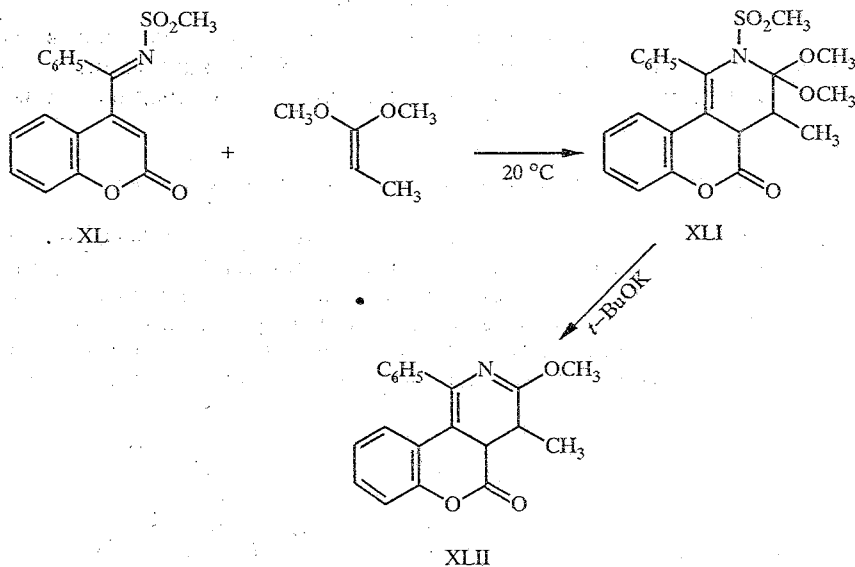
Интересно, что и сам ацетилкумарин может выступать в этой циклизации в качестве метилкетона, образуя 3-кумаринилпиридокумарин. В этом последнем случае в качестве «поставщика» азота использованы цианоацетамид, малонамид (выход 49%), формамид (11%), смесь формамида с формиатом аммония (4 : 1, выход 47%), а также мочевины (47%). Применение же ацетата аммония или аммиака также не приводит к желаемому результату [33].

Ацилкумарины или их производные могут взаимодействовать и с другими функциональными соединениями.

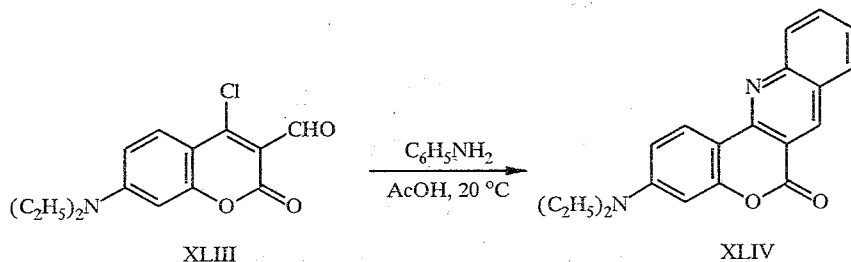
В условиях реакции Вильсмайера 4-метилкумарин XXXVIII формилируется по метильной группе и конденсируется с диметиламиновым фрагментом с образованием пиридо[3,4-с]кумарина XXXIX с хорошим выходом [34].



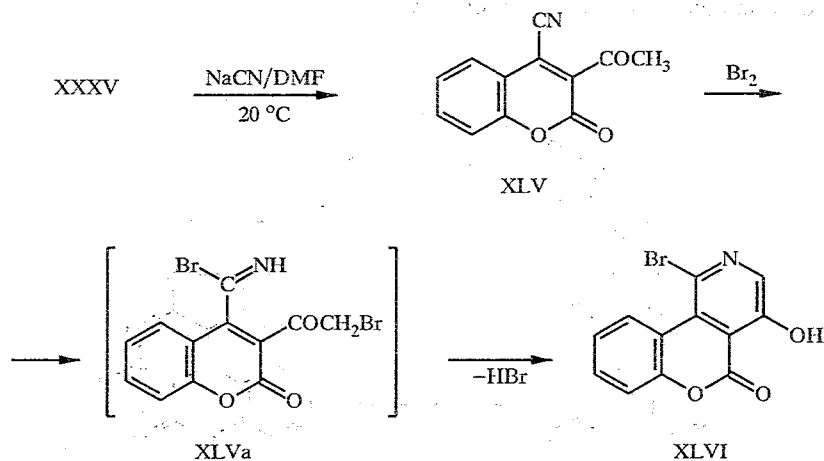
Для синтеза замещенных пиридо[4,3-с]кумаринов XLII предложено в качестве исходного соединения использовать азиадиен XL [35].



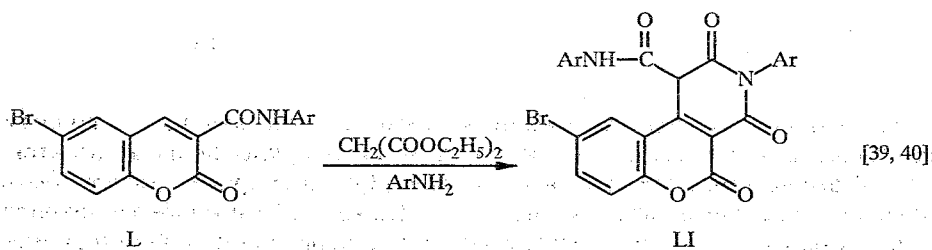
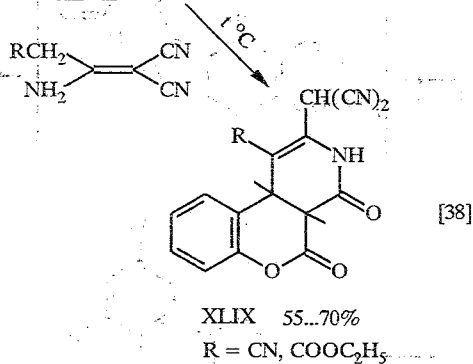
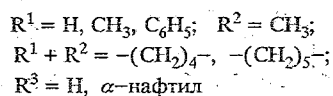
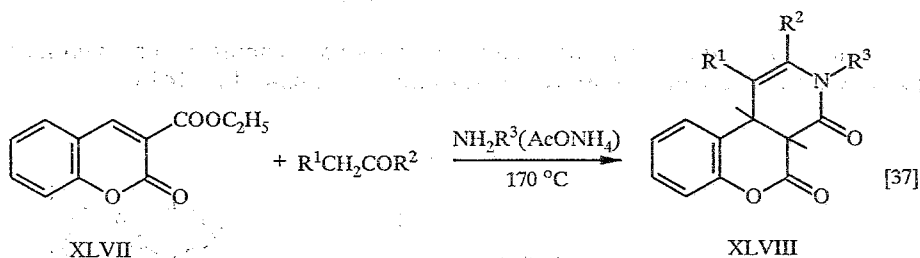
Присутствие еще одной функциональной группы в ядре кумарина может изменить положение атома азота в цикле [34]:



В работе [36] соединения XXXV первоначально подвергают окислительному цианированию до 4-цианопроизводных XLV, которые затем бромруют; что приводит путем внутримолекулярной циклизации к 1-бромзамещенным 4-гидроксипиридо[4,3-с]кумаринам XLVI с выходом до 65%.

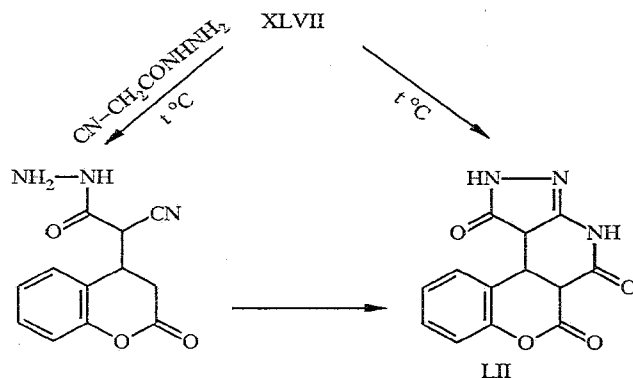


Использование производных кумаринкарбоновых кислот приводит к образованию 4-оксосоединений.



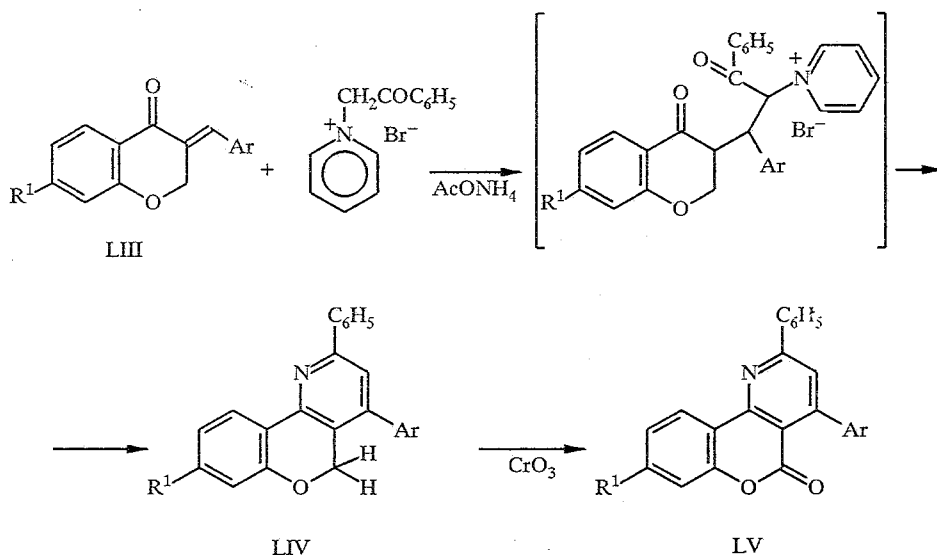
Кумарин XLVII легко конденсируется также с 3-амино-2-пиразолин-5-оном или с его синтоном — гидразидом циануксусной кислоты с образованием пиридо[3,4-с]кумариновой системы LII [38]. Аналогичный полицикл (5-метилзамещенный) образуется в тех же условиях из ацетилкумарина XXXV (выходы 60...70%).

Сообщается, что полученные тетрациклические соединения проявили выраженную бактериальную активность.

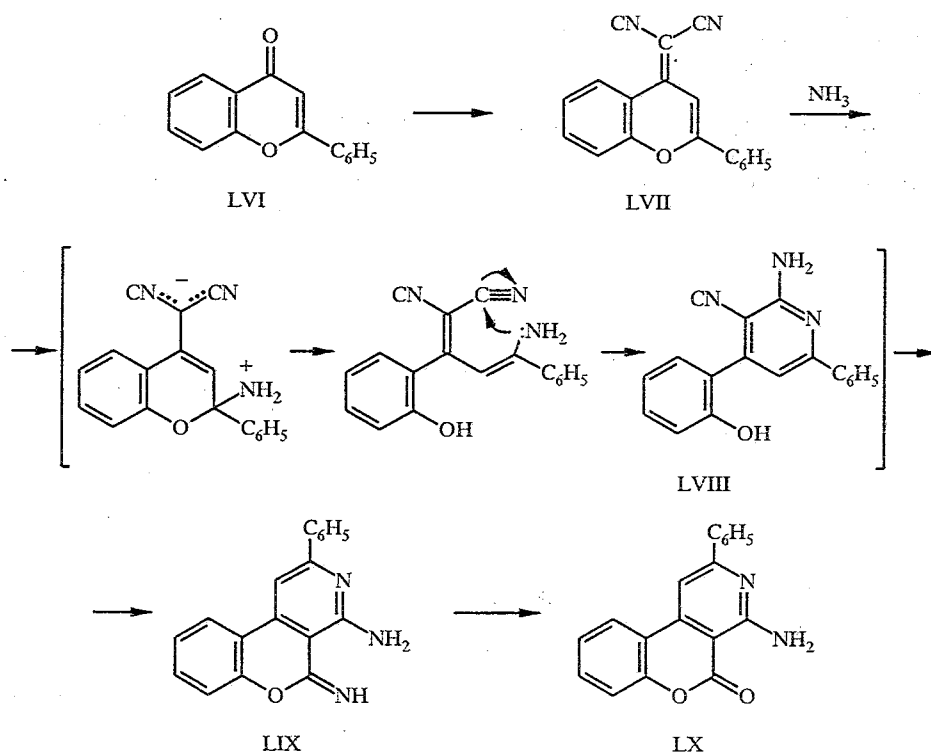


1.2.3. Синтез из хроменов

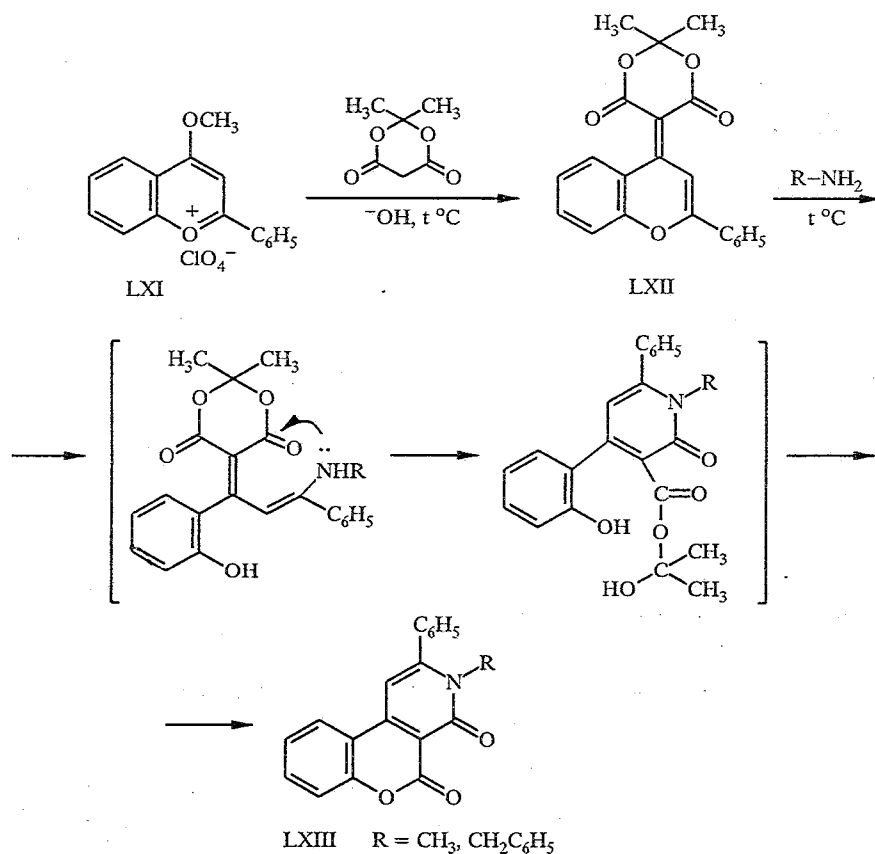
Только в одном случае синтеза пиридокумаринов из хроменов применялось окисление промежуточного пиридопирана LIV [41].



Все остальные методы получения из хроменов основаны на способности пиранового цикла к расщеплению под действием нуклеофильных агентов. Так, 4-амино(имино)замещенные пиридо[3,4-с]кумарины могут быть получены с высокими выходами исходя из флавона LVI и малондинитрила с последующим нагреванием образующегося на первой стадии 4-дцианометил-2-фенил-4Н-бензопирана LVII с аммиаком [42].

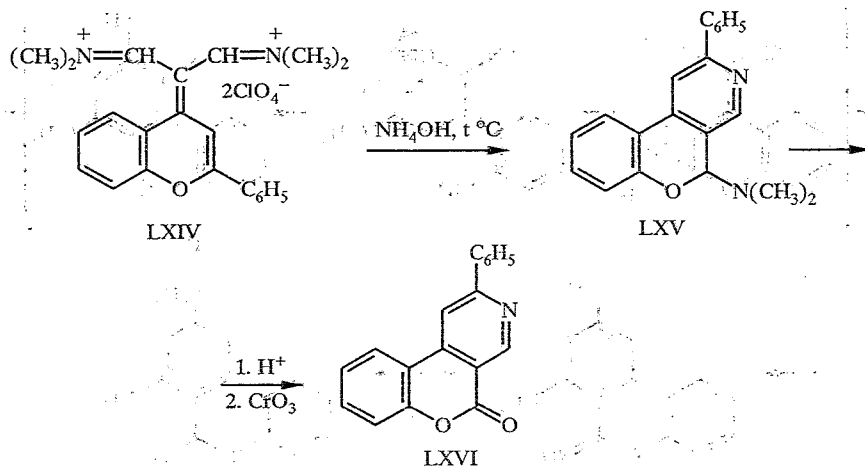


В случае использования первичных аминов образуются (в зависимости от температуры) 4-алкиламинопиридокумарины (50...80 °C) или 3-алкил-4-имино-3,4-дигидропиридокумарины. Аналогичным путем получен ряд

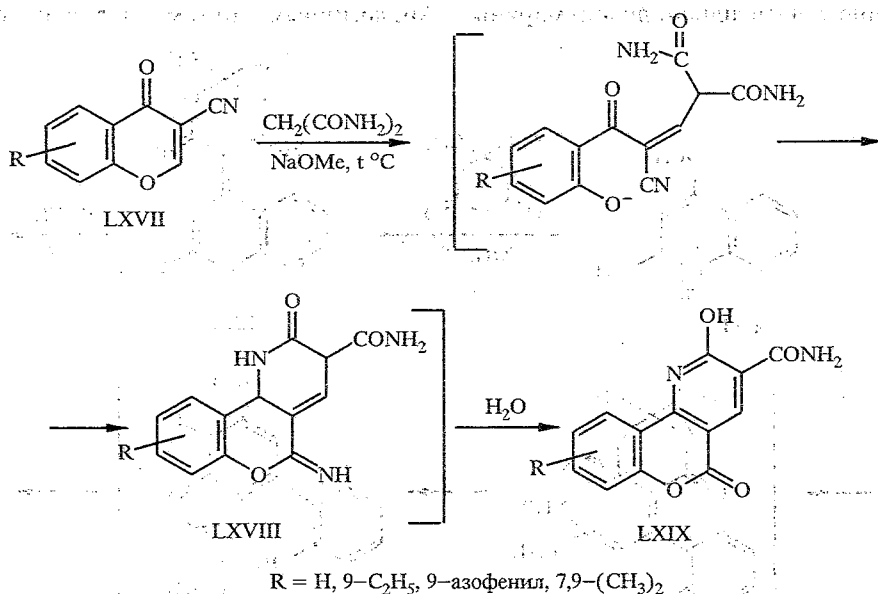


бензоаннелированных пиридокумаринов и пиридотиокумаринов. 1,2,3,4-Тетрагидропиридо [3,4-с]кумарин-4-оны LXIII получены исходя из 4-метоксифлавилий перхлората LXI [43].

Бисиминиевые соли 4-пропандийлидебензопирана LXIV реагируют с аммиаком, образуя 5-диметиламино-2-фенилпиридо [3,4-с]бензопиран LXV, который при действии кислоты легко (70%) переводится в соответствующее 5-гидроксипроизводное, окисленное затем в лактон LXVI (75%) [44].



В синтезе группы пиридокумаринов с [3,2-с]сочленением из производных 4-оксо-4Н-1-бензопиран-3-карбонитрила LXVII нуклеофильным агентом, расщепляющим ядро, является анион малонодиамида [45, 46].

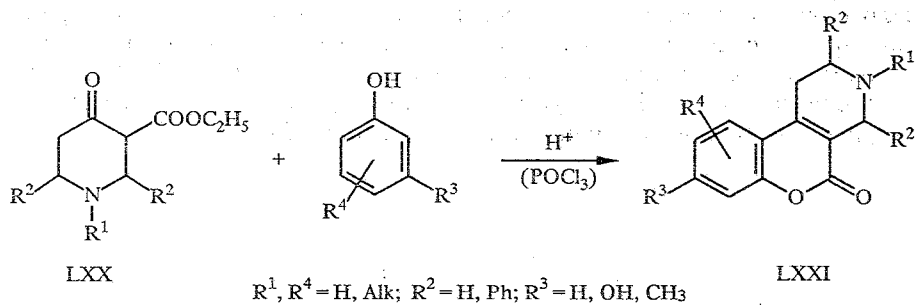


В патенте [45] сообщается об эффективности применения этих соединений в качестве противоаллергических препаратов.

1.3. Конденсация фенолов с алкоксикарбонилзамещенными пиперидами

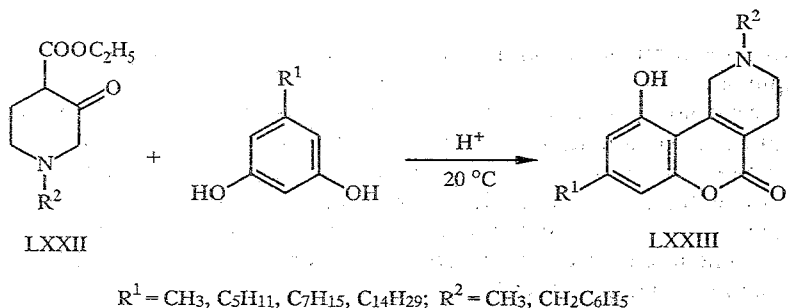
Впервые возможность получения тетрагидропиридо [3,4-с]кумаринов LXXI взаимодействием резорцина с 3-карбэтокси-4-оксопиперидином LXX в присутствии серной кислоты (по реакции Пехмана) показана в 1955 г. [47].

В дальнейшем этот метод был развит и использован для получения целого ряда аналогичных производных с высокими выходами [48, 49].



Пиперидоны в этой конденсации могут быть применены в виде гидрохлоридов. Некоторые производные обладают средневывраженным фунгицидным действием [49].

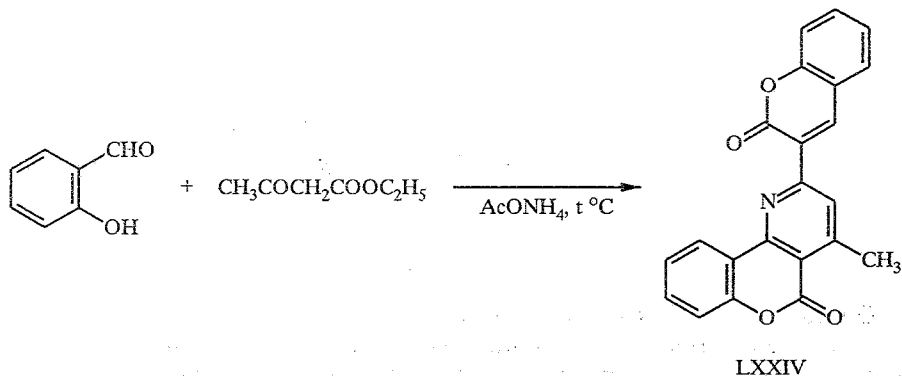
Использование в этой реакции 4-карбоэтоксизамещенных пиперидонов-3 LXXII приводит к образованию аналогичных производных с [4,3-с]сочленением. При этом выходы целевых продуктов LXXIII невысоки (23...62%) [50—55].



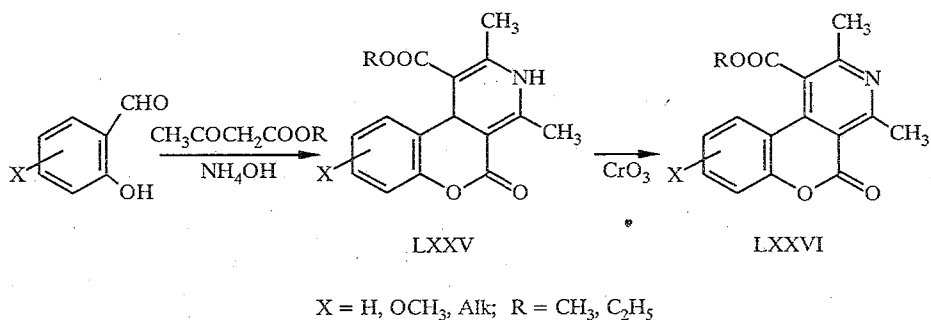
1.4. Конденсация салициловых альдегидов с производными ацетоуксусного эфира или малоновой кислоты в присутствии аммиака

Легкодоступные производные салицилового альдегида часто используют для построения пиридокумаринового полицикла с [3,2-с]- и [3,4-с]сочленением. Впервые это направление разработано в исследованиях Сакураи с сотрудниками [10, 56].

Салициловый альдегид и ацетоуксусный эфир конденсируются в присутствии ацетата аммония с образованием 2-(3-кумаринил)-4-метилпиридо[3,2-с]кумарина LXXIV, который интересен в частности для сравнительного изучения реакционной способности двух кумаринильных фрагментов [56]. Выход этого полицикла составляет 31%.

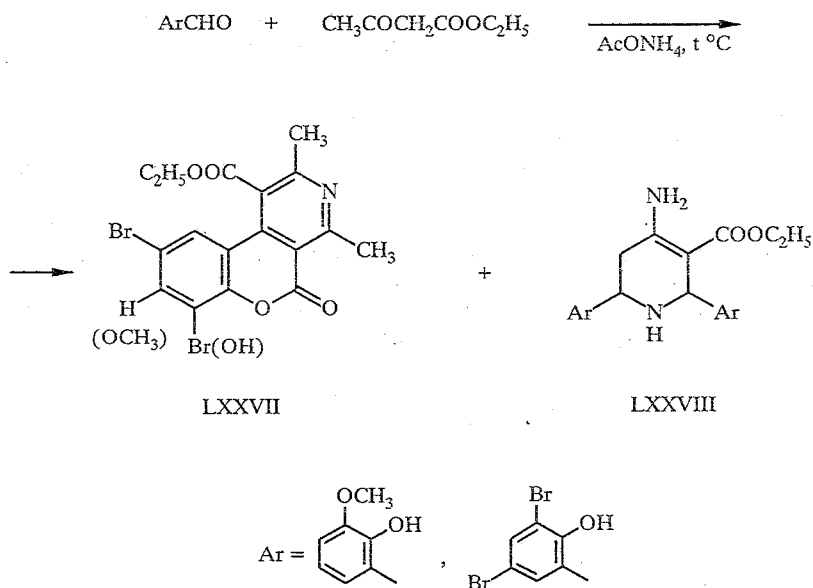


Направление конденсации в значительной степени зависит от условий реакции — источника азота, растворителя, температуры реакции и т. д. Так, аналогичная конденсация салицилового альдегида с ацетоуксусным эфиром, проводимая в смеси уксусной кислоты с 33% водным аммиаком и этанолом, приводит к получению с низким выходом (7...12%) 3,10*b*-дигидропроизводных пиридо[3,4-*c*]кумарина LXXV [11], которые ранее были некорректно отнесены к пиридо[3,2-*c*]кумаринам [57].

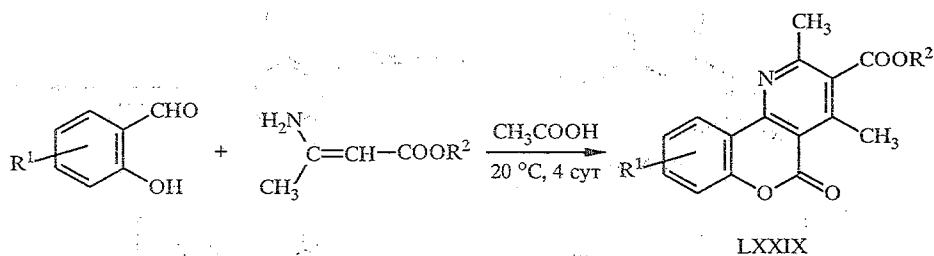


Дигидропиридокумарины LXXV затем легко окисляют в пиридокумарины LXXVI.

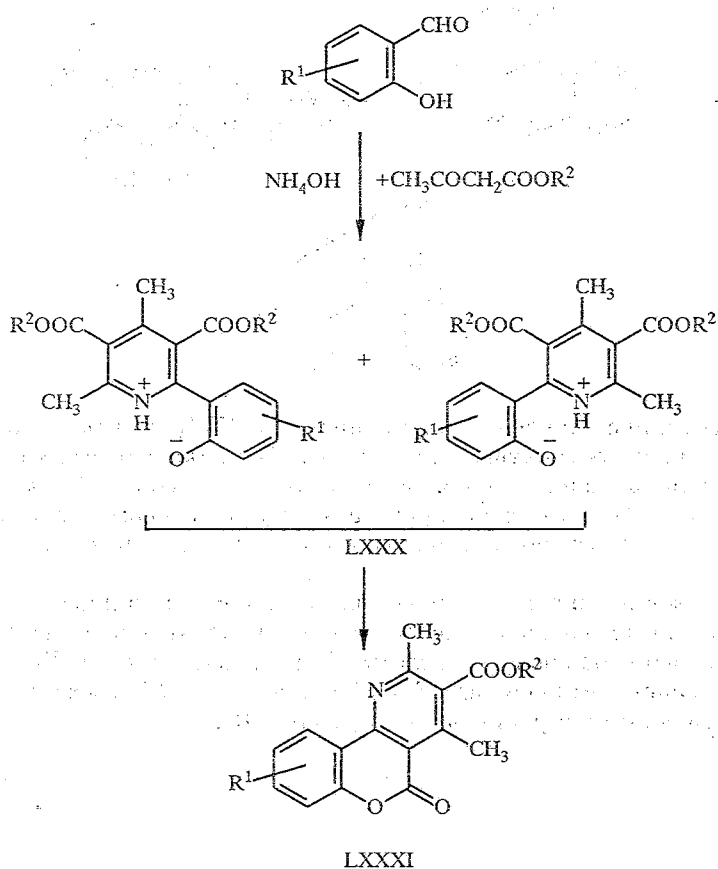
Интересно, что конденсация 3-метокси- или 3,5-дибромзамещенного салицилальдегида с ацетоуксусным эфиром в присутствии ацетата аммония (кипячение в этаноле, 0,5 ч) приводит непосредственно к полностью ароматизированным пиридо[3,2-*c*]кумаринам LXXVII, которые, однако, в этом случае являются побочными продуктами и получены с выходом 7...10% [10]. Основным же продуктом (выход 50...53%) являются здесь тетрагидропиридины LXXVIII.



Описан [11] одностадийный синтез пиридо[3,2-*c*]кумарина XXIX конденсацией замещенных салициловых альдегидов с аминокротоновым эфиром в уксусной кислоте. Выходы пиридокумаринов невысоки (15...36%).

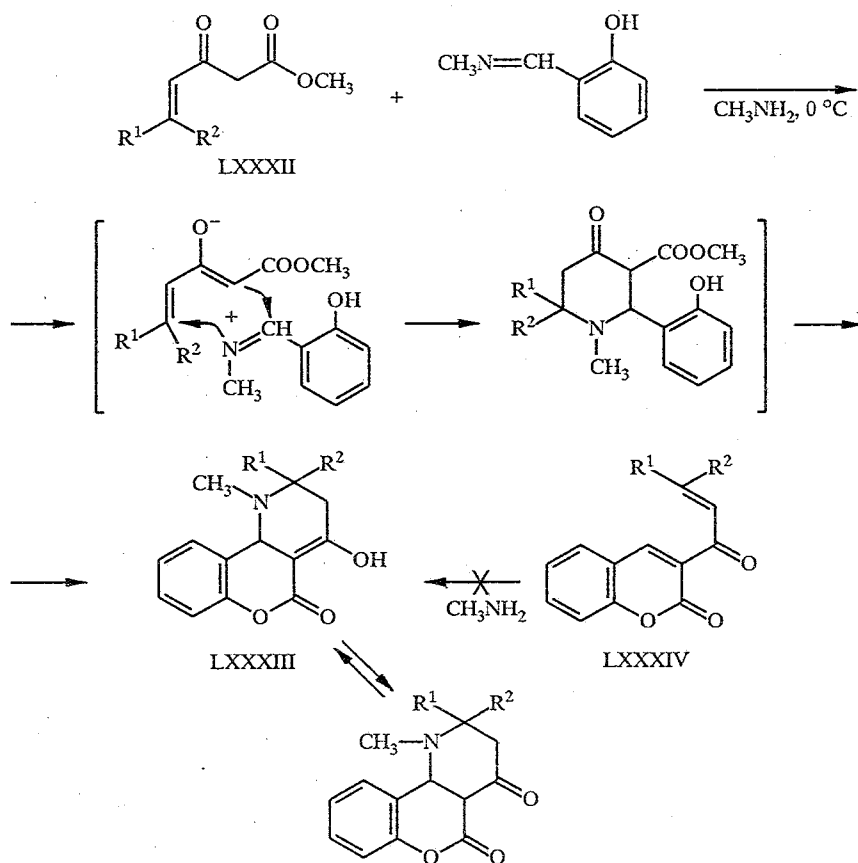


Следует указать, что конденсация салицилового альдегида с ацетоуксусным эфиром и аммиаком, осуществляемая без нагревания, может останавливаться на стадии образования «аномальных» эфиров Ганча LXXX, для циклизации которых в пиридокумарины LXXXI требуется дополнительная обработка окислителем (азотная кислота) [11].



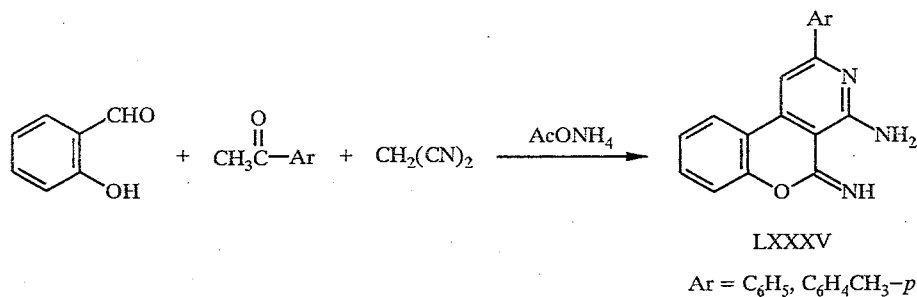
С очень низким выходом (5%) получен замещенный пиридо[3,4-с]кумарин, исходя из 2-гидрокси-4-метоксибензальдегида и аминпропен-1-карбонитрила в присутствии пиперидина [58]; выход пиридокумаринов в этой конденсации несколько увеличивается (до 20%), когда ее проводят в кислой среде (CH₃COOH).

4-Оксогексагидропиридо[3,2-с]кумарины LXXXIII образуются с выходами от 10 до 62% в результате взаимодействия алкилпроизводных ацетоуксусного эфира LXXXII с основанием Шиффа, полученным из салицилальдегида и метиламина. Реакция идет удовлетворительно лишь в присутствии избытка метиламина [59].



Ароматизацию пиперидинокумаринов LXXXIII с помощью дихлордициан-*n*-хинона осуществить не удалось. Попытка синтезировать те же пиридокумарины конденсацией метиламина с 3-(1-оксо-2-алкенил-1)кумаринами LXXXIV также не привела к положительному результату. По данным ПМР, эти соединения находятся в растворе полностью в енольной форме.

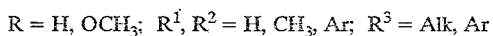
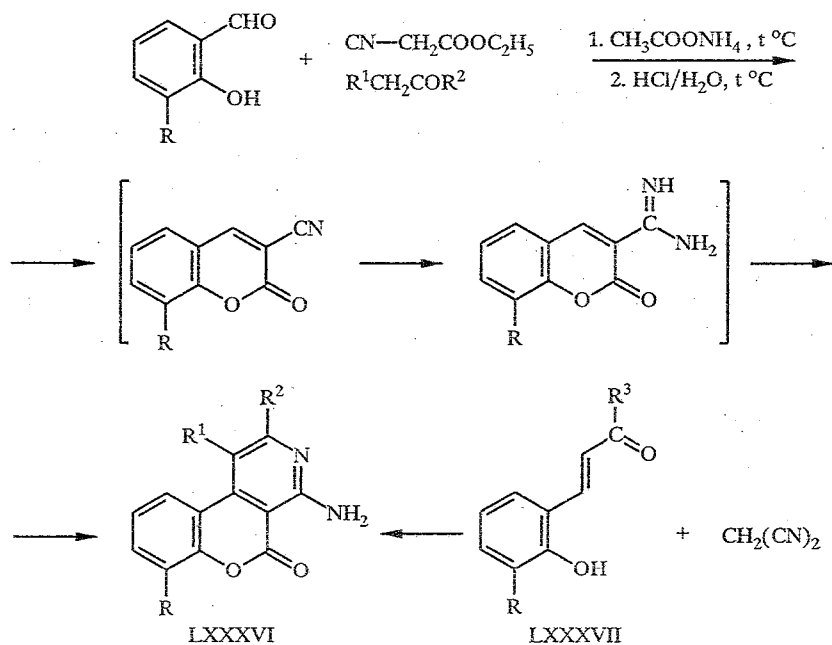
Формирование пиридокумариновых систем из салицилового альдегида может быть также успешно осуществлено при использовании смесей кетонов с производными малоновой кислоты. Так, с выходом до 30% получен 2-арил-4-амино-5-иминопиридо[3,4-*c*]кумарин (LXXXV); возможна последующая замена иминогруппы на оксогруппу [60].



Аналогичный бензоаннелированный пиридо[3,4-*c*]кумарин получен конденсацией 1-гидрокси-2-нафталъдегида с моноцианмалоновым эфиром и аммиаком [61].

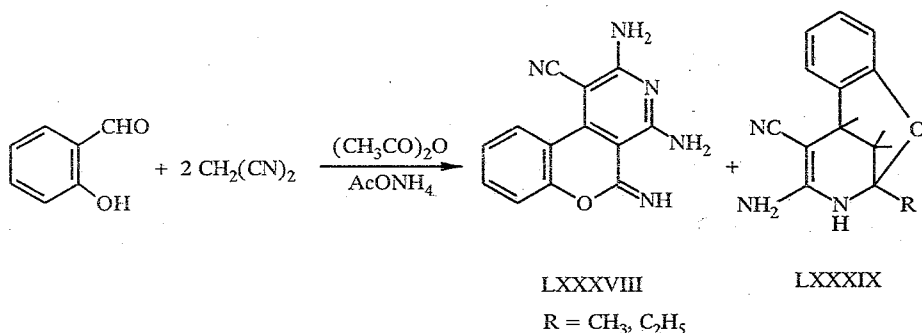
Кипячение (1,5...2 ч) эквимольной смеси четырех компонентов — салициловых альдегидов с этилцианоацетатом, различными кетонами или

алифатическими альдегидами и ацетатом аммония — приводит к образованию 4-аминопиридо[3,4-с]кумаринов LXXXVI [62—66].



Было показано, что образование этих соединений происходит через амидинокумарины.

Заметного улучшения выхода аналогичных аминозамещенных пиридокумаринов (до 53%) удалось достичь путем изменения порядка прибавления реагентов [65]. Первоначально проводят конденсацию салицилальдегида с ацетоном или ацетофеноном. Затем вводят динитрил малоновой кислоты. Промежуточные 4-амино-5-иминопроизводные пиридокумарины гидролизуют до LXXXVI. При данной последовательности побочные 4-оксопроизводные не образуются. Взаимодействие халкона LXXXVII с малондинитрилом и ацетатом аммония приводит к образованию промежуточного 2-амино-3-циано-4-(α-гидроксиарил)пиридина, который легко замыкает пирановое кольцо и после гидролиза дает соединение LXXXVI [67]. В работах [60, 66, 68] отмечается, что варьирование кетонной компоненты в конденсации салициловых альдегидов с малондинитрилом приводит к синтезу различных соединений LXXXV, LXXXVI, LXXXVIII и LXXXIX. Последние (R = CH₃) идентифицированы также в смесях с полициклом типа LXXIV (с [2,3-с]сочленением), образовавшихся при аналогичной конденсации с ацетоуксусным эфиром [69].

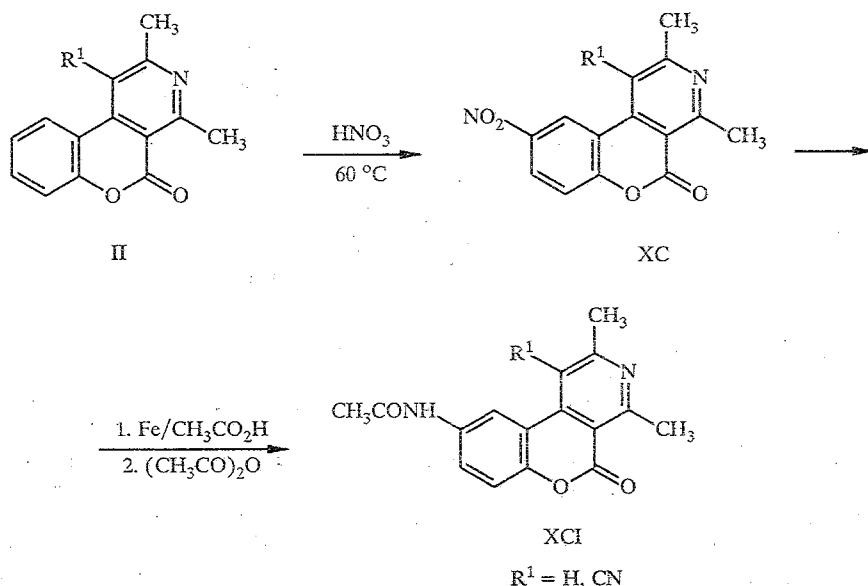


2. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПИРИДОКУМАРИНОВ

2.1. Реакции по бензольному фрагменту

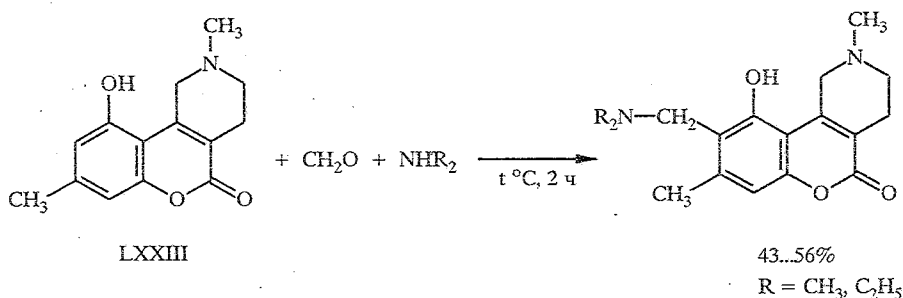
Реакционная способность пиридокумаринов мало изучена как в теоретическом, так и в экспериментальном плане. Из реакций электрофильного замещения осуществлены лишь нитрование и аминометилирование. Функционализация бензольного или пиридинового фрагментов обычно достигается использованием соответствующим образом замещенных исходных веществ при получении самих пиридокумаринов, рассмотренных в предыдущей главе.

Незамещенный в бензольном кольце пиридокумарин II нитруется дымящей HNO_3 по атому C_9 до XC с количественным выходом [8].



Положение нитрогруппы при C_9 подтверждено встречным синтезом исходя из 2-метокси-5-нитробензальдегида и β -аминокрононнитрила. Восстановление нитросоединения XC в соответствующий амин XCI происходит количественно. Выход амина снижается до 62% в случае наличия группы CN при атоме C_1 . Следует подчеркнуть, что после введения нитрогруппы в положение 9 цианогруппа при C_1 может быть гидролизована (HBr, 48%) в кислотную с низким выходом (чего не удалось достичь в отсутствие активирующей группы NO_2). Нитрование незамещенного пиридо[3,2-с]кумарина также ориентировано по атому C_9 (выход нитропродукта 67%) [31].

Осуществлено аминометилирование по Манниху фенольного фрагмента тетрагидропиридокумаринов LXXIII [70].

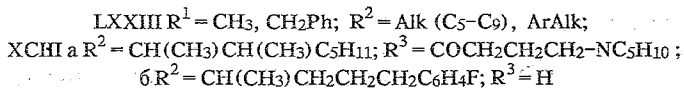
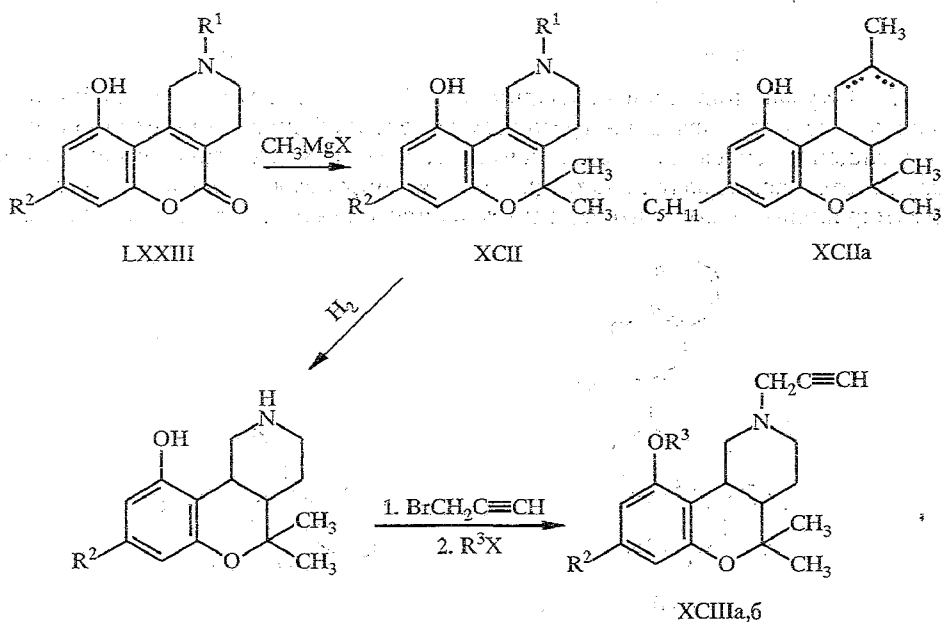


Если в бензольном ядре имеется одна группа OH при атоме C₈, то аминотетилирование идет в положении 7. В реакцию легко вступают и циклические амины — пиперидин, морфолин и пирролидин. Данных о конденсации по Манниху в отсутствие активирующей фенольной группы нет.

Этими двумя реакциями исчерпываются литературные данные по электрофильному замещению в бензольное ядро пиридокумаринов.

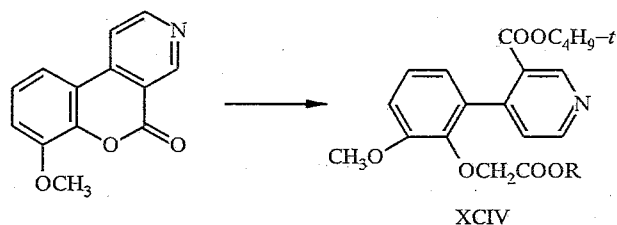
2.2. Реакции по пирановому фрагменту

Замещенные пиперидино[4,3-с]кумарины типа LXXIII в растворе анизола метилируются избытком метилмагниййодида при 50 °С до XCII (выход 47%) [50]. Полученные таким образом соединения рассматриваются как физиологически активные азотистые аналоги природных тетрагидроканнабинолов XCIIIa — активных составляющих марихуаны (депрессантов центрального действия) [51—55]. Ниже представлена схема синтеза двух препаратов — набитала XCIIIa и А-41988 XCIIIб, проходящих расширенные клинические испытания в качестве анальгетиков центрального действия [71].



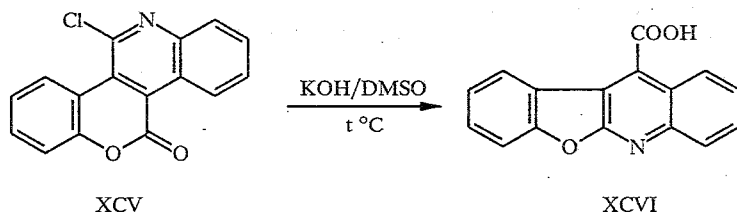
Незамещенный пиридо[4,3-с]кумарин V при действии фенилмагнибромидом превращается в 5,5-дифенилзамещенный пиридохромен [13].

Щелочные агенты легко раскрывают лактонное кольцо. Отметим, что раскрытие цикла уменьшает физиологическую активность упомянутых выше соединений типа XCII, XCIII. Действием на 7-метоксипиридо[3,4-с]кумарин *tert*-бутилата калия при -65 °С и последующей обработкой реакционной смеси алкилбромацетатом получен ряд 4-арилдникотинатов XCIV с выходом до 96% [19]. Последние использованы затем для синтеза спиро[бензофуран-3,4'-пиперидинов] — аналогов кодеина.

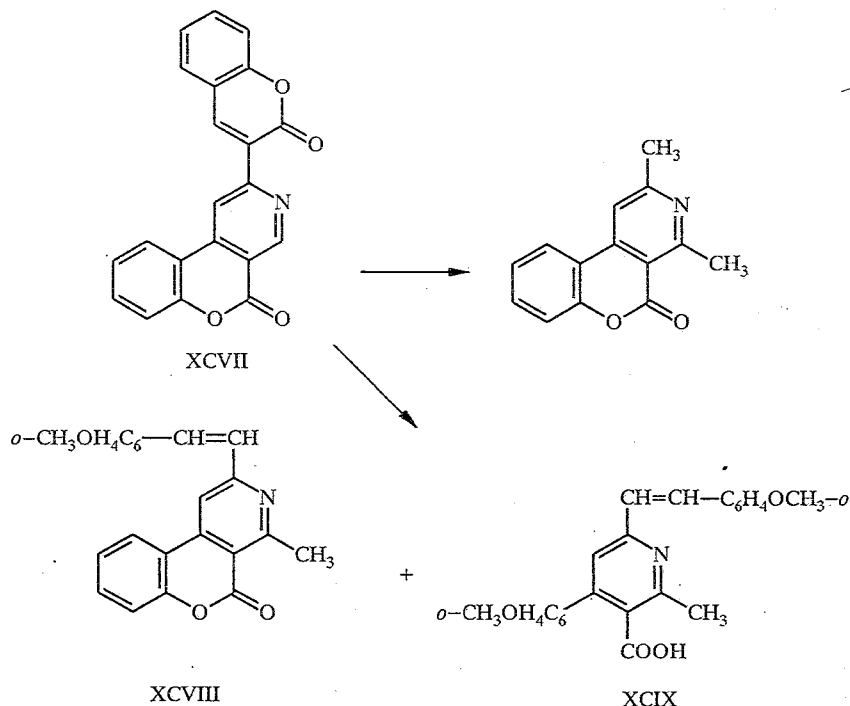


Под действием K_2CO_3 в этаноле при $25^\circ C$ дигидропиридо[3,4-*c*]кумарины LXXVII также легко расщепляются до 1,4-дигидро-4-арилпиридинов [12].

Интересное превращение шестичленного лактонного цикла хинолинокумарина XCV, имеющего атом хлора в пиридиновом цикле, наблюдалось при действии щелочи в ДМСО при нагревании [16]. В результате происходит не только раскрытие лактона, но и последующая рециклизация с отщеплением атома хлора и образованием бензофуоро[2,3-*b*]хинолин-11-карбоновой кислоты XCVI с выходом 47%.



2-(3-Кумаринил)пиридокумарин XCVII последовательным действием щелочи, метилсульфата и нагреванием выделенной сухой четвертичной соли превращен в смесь двух соединений XCVIII и XCIX, образовавшихся в результате последовательного раскрытия пиранового цикла сначала в 3-кумаринильном заместителе, а затем в пиридокумариновом фрагменте [33].

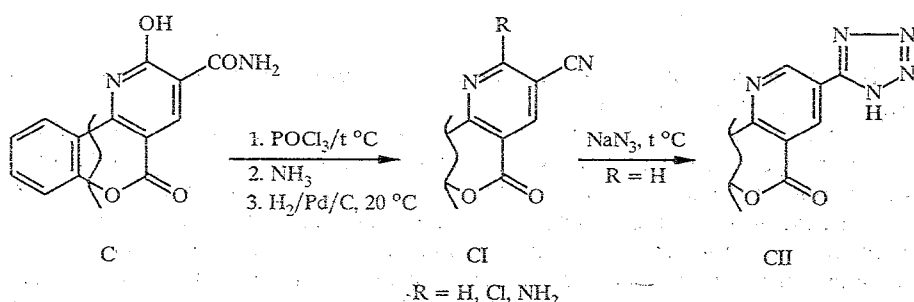


Аналогичным образом стабилизация кумаринового фрагмента конденсированным с ним пиридиновым ядром показана сплавлением XCVII со щелочью ($220^\circ C$), которое привело к образованию 2,4-диметилпиридо-

кумарина (с выходом 43%). При щелочном окислении ХСVII получена 2,3,4,6-пиридинтетракарбоновая кислота.

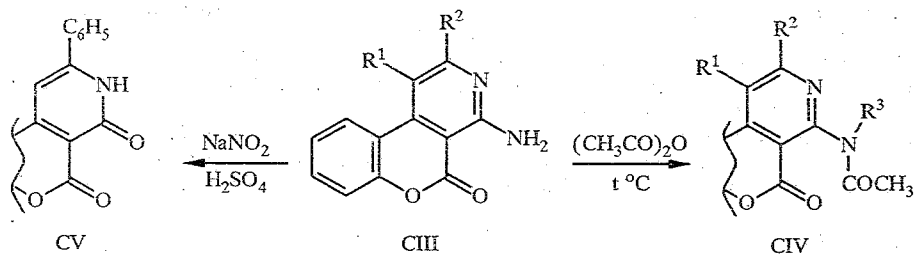
2.3. Реакции по замещенному пиридиновому ядру

Реакции по незамещенному пиридиновому ядру пиридокумаринов практически не изучены, за исключением его кватернизации [13, 44] или ароматизации дигидропиридинового фрагмента с помощью окислителей [57]. В основном сообщалось о превращениях заместителей, находящихся в пиридиновом кольце. Так, пиридокумаринкарбоновые кислоты легко дскарибосилируются при их кратковременном нагревании выше температуры плавления [7] или при нагревании в хинолине (170 °С, 2 ч) [28]. С высоким выходом осуществлены последовательно реакции омыления амидных групп при С4 в гидроксикарбонильные, 2-этоксильных — в 2-оксогруппы [28]. Превращения разнообразных функциональных групп в положениях 2 и 3 пиридо[3,2-с]кумарина С проведены в работе [46].



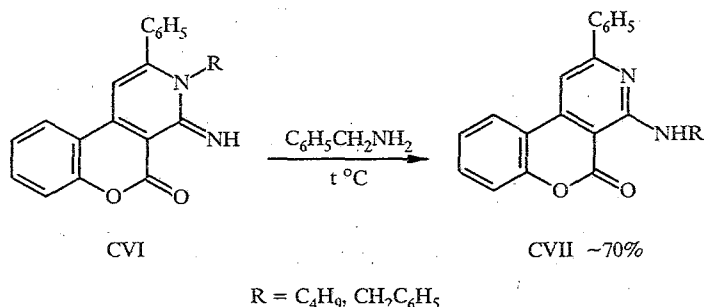
Так, гидроксильная группа при атоме С2 действием PCl₅ и POCl₃ при 120 °С замещается хлором (выход 31%), который, в свою очередь, с высоким выходом может быть заменен на аминогруппу. Осуществлено также восстановительное дехлорирование 2-хлорпроизводного пиридокумарина (CI, R = Cl). Следует отметить, что при хлорировании 2-гидрокси-3-карбоксамидопиридокумарина С происходит одновременно и дегидратация амидной группы с образованием цианогруппы. Последняя затем реакцией с азидом натрия при нагревании превращена в тетразольный заместитель. Цианогруппа, как и амидная, при С3 пиридокумарина омыляется при нагревании в среде 50% серной кислоты с уксусной кислотой (1 : 1, 120 °С, 4...15 ч) в карбоксильную группу с выходом пиридокумарин-3-карбоновой кислоты 56...64%.

Осуществлено аминирование 1-бром-4-гидроксипиридо[4,3-с]кумарина заменой брома бутиламином (выход 80%) [36]. 4-Аминопиридо[3,4-с]кумарины CIII, не имеющие заместителей в положении 2, ацилируются уксусным ангидридом в пиридине до диацетилпроизводных CIV [63]. При наличии в этом положении алкильного заместителя или арильного (кроме фенильного) в идентичных условиях ацилирования образуются лишь моноациламиды, что, по-видимому, может быть связано со стерическими препятствиями [62].



Аминогруппа в положении 4 пиридокумарина CIII легко замещается на хлор (выход 70%) действием нитрита натрия в HCl [42]. Если реакцию

проводят в среде серной кислоты, то эта аминогруппа замещается на хлорид (соединение CV). В этой же работе установлена возможность протекания перегруппировки Димрота для 3-алкил(аралкил)замещенных 4-иминопиридо[3,4-с]кумаринов CVI при их кипячении в бензиламин или в растворе КОН в этилцеллозольве до соединения CVII. Перегруппировка не наблюдается при нагревании этих веществ в метаноле с КОН.



В результате анализа публикаций по химии пиридокумаринов можно сделать следующие выводы:

1. Состояние этого раздела химии гетероциклических соединений характеризуется небольшим числом работ, причем имеющиеся публикации посвящены главным образом разработке методов синтеза пиридокумаринов.

2. Реакционная способность и полезные свойства пиридокумаринов и их производных изучены в незначительной степени и несистематично, несмотря на очевидную перспективность этой группы соединений, включающих фрагменты кумарина и пиридина, например, в качестве биологически активных веществ и красителей для лазеров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hammond P. R., Atkins R. L. // J. Heterocycl. Chem. — 1978. — Vol. 12. — P. 1061.
2. Atkins R. L., Bliss D. E. // J. Org. Chem. — 1978. — Vol. 43. — P. 1975.
3. Грандберг И. И., Денисов Л. К., Попова О. А. // ХГС. — 1987. — № 2. — С. 147.
4. Fujimoto A., Sakurai A., Iwase E. // Bull. Chem. Soc. Japan. — 1976. — Vol. 49. — P. 809.
5. Mohanty N., Rath P. C., Rout M. K. // J. Ind. Chem. Soc. — 1967. — Vol. 44. — P. 1001.
6. Darbarwar M., Sundaramurthy V. // Synthesis. — 1982. — N 5. — P. 337.
7. Khan H. J., Petrov N., Rewald E. L., Sturgeon B. // J. Chem. Soc. — 1949. — N 9. — P. 2128.
8. Courts A., Petrov V. // J. Chem. Soc. — 1952. — N 2. — P. 334.
9. Chatterjea J. N., Prasad K. // J. Sci. Ind. Res. (B). — 1955. — Vol. 14. — P. 383.
10. Sakurai A., Midorikawa H. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. — 1975. — N 20. — P. 2025.
11. O' Callaghan C. N. // Synthesis. — 1987. — N 5. — P. 499.
12. Claremon D. A., Hirshfield J., Lumma P. K., McClure D. E., Springer J. P. // Synthesis. — 1986. — N 2. — P. 144.
13. Chatterjea J. N., Shaw S. C., Prasad Y., Singh P. P. // J. Indian Chem. Soc. — 1984. — Vol. 61. — P. 1028.
14. Reichert B., Ivanoff D. // Arch. Pharm. — 1938. — Bd 276. — S. 515.
15. Takagi K., Hubert-Habart M., Chentini A., Royer R. // Bull. soc. chim. France. — 1966. — N 10. — P. 3136.
16. Kawase Y., Yamaguchi S., Maeda O., Hayashi A., Hayashi I., Tanaba K., Kondo M. // J. Heterocycl. Chem. — 1979. — Vol. 16. — P. 487.
17. Wang W., Snieckus V. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57. — P. 424.
18. Abramovitch R. A., Inbasekaran M. M., Kato S., Radzikonska T. A., Tomasik O. // J. Org. Chem. — 1983. — Vol. 48. — P. 690.
19. Rosenberg S. H., Rapoport H. // J. Org. Chem. — 1984. — Vol. 49. — P. 56.
20. Buu-Hoi N. P., Mangane M., Jacquignon P. // J. Chem. Soc. (C). — 1966. — N 1. — P. 50.
21. Thang D. C., Weisberger E. K., Mabile Ph., Buu-Hoi N. P. // J. Chem. Soc. (C). — 1967. — N 8. — P. 665.
22. Buu-Hoi N. P. // J. Chem. Soc. (C). — 1967. — N 3. — P. 213.
23. Buu-Hoi N. P., Jacquignon P., Mangane M. // J. Chem. Soc. (C). — 1971. — N 10. — P. 1991.
24. Tabakovic K., Tabakovic I., Trkovic M., Juric A., Trinajstic N. // J. Heterocycl. Chem. — 1980. — Vol. 17. — P. 801.

25. Martinez R., Cortes E., Toscano R. A., Alfaro L. J., Avila J. G. // J. Heterocycl. Chem. — 1991. — Vol. 28. — P. 589.
26. Ellis G. P., Romney-Alexander J. M. // J. Chem. Res. (S). — 1984. — N 11. — P. 350.
27. Joshi S. D., Sakhardande V. D., Seshadri S. // Indian J. Chem. — 1984. — Vol. 23 B. — P. 206.
28. Schmidt H.-W., Schipfer R., Junek H. // Ann. — 1983. — N 5. — S. 695.
29. Soliman S. G. F., Kappe T. // Z. Naturforsch. (B). — 1976. — Bd 31. — P. 495.
30. Braeuniger H., Plageman R., Schaelicke H. D., Peseve K. // Wiss. Z. (Univ. Rostok; Naturw. Reihe). — 1986. — Bd 35. — P. 34; C. A. — 1988. — Vol. 109, N 15. — 128778.
31. Khan M. A., Gremal A. L. // J. Heterocycl. Chem. — 1977. — Vol. 14. — P. 1009.
32. Eiden F., Baumann E., Lotter H. // Ann. — 1983. — N 2. — S. 165.
33. Koelsch C. F., Sundet S. A. // J. Amer. Chem. Soc. — 1950. — Vol. 72. — P. 1681.
34. Бакулев В. М. // Автореф....дис. канд. хим. наук. — М., 1992.
35. Boger D. L., Nakahara Sh. // J. Org. Chem. — 1991. — Vol. 51. — P. 880.
36. Chandrasekhar A., Padmanabhan S., Sechardi S. // Indian J. Chem. — 1986. — Vol. 25 B. — P. 137.
37. Samour A., Alkady M. // Indian J. Chem. — 1974. — Vol. 12. — P. 51.
38. Gohar A.-K. N., Abdel-Latif F. F., El-Khatny M. S. // Indian J. Chem. — 1986. — Vol. 25 B. — P. 404.
39. El-Kady M., Sayed G. H., Saleh R. M. Mosa, Hoda M. // Egypt J. Chem. — 1985. — Vol. 28. — P. 19; C. A. — 1987. — Vol. 107, N 19. — 175935.
40. El-Kady M., Sayed G. H., Saleh R. M. Mosa, Hoda M. // J. Chem. Soc. Pak. — 1986. — Vol. 8. — P. 91; C. A. — 1987. — Vol. 107, N 19. — 156227.
41. Chatterjea J. N., Shah S. C., Singh J. N., Singh S. N. // Indian J. Chem. — 1977. — Vol. 15 B. — P. 430.
42. Reynolds G. A., Van Allan J. A., Petropoulos C. C. // J. Heterocycl. Chem. — 1970. — Vol. 7. — P. 1061.
43. Van Allan J. A., Reynolds G. A. // J. Heterocycl. Chem. — 1971. — Vol. 8. — P. 803.
44. Van Allan J. A., Chang S. C., Reynolds G. A. // J. Heterocycl. Chem. — 1972. — Vol. 9. — P. 1245.
45. Заявка 5855488 Япония / Takeda Chemical Industries // C. A. — 1983. — Vol. 99, N 7. — 53728.
46. Ukawa K., Ishiguro T., Wada Y., Nohara A. // Heterocycles. — 1986. — Vol. 24. — P. 1931.
47. Baliiah V., Ekambaram A. // Current Sci. (India). — 1955. — Vol. 24. — P. 301.
48. Pat. 2035363 BD / Pars G. H., Razdan R. K. // C. A. — 1971. — Vol. 74, N 19. — 100014.
49. Мандаг Т. К., Солдатенков А. Т., Агеев Е. А., Стаиенко Е. Е., Денисов Е. Н., Андреева Е. Н., Простаков Н. С. // Хим.-фарм. журн. — 1990. — № 2. — С. 140.
50. Pars H. G., Granchelli F. E., Keller J. K., Razdan R. K. // J. Amer. Chem. Soc. — 1966. — Vol. 88. — P. 3664.
51. Pars H. G., Granchelli F. E., Razdan R. K., Keller J. K., Teiger Q. G., Rosenberg F. J., Harris C. S. // J. Med. Chem. — 1976. — Vol. 19. — P. 445.
52. Winn M. et al. // J. Med. Chem. — 1976. — Vol. 19. — P. 461.
53. Razdan R. K., Zitkoterris B. et al. // J. Med. Chem. — 1976. — Vol. 19. — P. 549.
54. Razdan R. K., Handrick G. R. et al. // J. Med. Chem. — 1976. — Vol. 19. — P. 552.
55. Razdan R. K., Dalzell H. C. // J. Med. Chem. — 1976. — Vol. 19. — P. 719.
56. Sakurai A., Midorikawa K. H. // J. Org. Chem. — 1969. — Vol. 34. — P. 3612.
57. O'Callaghan C. N. // Synthesis. — 1986. — N 2. — P. 136.
58. O'Callaghan C. N., Conalty M. L. // Proc. Royal Irish Acad. — 1983. — Vol. 83 B. — P. 241.
59. Van den Goorbergh J.A.M., van der Steeg M., van der Gen A. // Synthesis. — 1987. — N 3. — P. 314.
60. Sakurai A., Motomura Y., Midorikawa H. // J. Org. Chem. — 1972. — Vol. 37. — P. 1523.
61. Junek H., Frosch F. // Z. Naturforsch. (B). — 1971. — Bd 26. — S. 1124.
62. Sakurai A., Midorikawa H., Hashimoto Y. // Bull. Chem. Soc. Japan. — 1970. — Vol. 43—49. — P. 2925.
63. Sakurai A., Midorikawa H., Hashimoto Y. // Bull. Chem. Soc. Japan. — 1971. — Vol. 44. — P. 1677.
64. Ismail M. M., Mohamed M. S. // Rev. Roum. Chim. — 1986. — Vol. 31. — P. 393.
65. Ismail M. M., Mohamed M. S. // Rev. Roum. Chim. — 1986. — Vol. 31. — P. 533.
66. Rangnekar D. W., Dhamnaskar S. V. // J. Heterocycl. Chem. — 1988. — Vol. 25. — P. 1767.
67. Latif N., Mishriky N., Vasyonni W. // J. Heterocycl. Chem. — 1984. — Vol. 24. — P. 459.
68. Шаранин Ю. А., Промоненков В. К., Литвинов В. П. // Итоги науки и техники. Органическая химия. — М.: ВИНТИ, 1991. — Т. 20(1). — 239 с.
69. Svevlik J., Tureček F., Hanus V. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1987. — N 3. — P. 563.
70. Pat. 3396166 USA / Bolger J. W. // C. A. — 1968. — Vol. 69, N 9. — 86984.
71. Razdan R. K. // The Total Synthesis of Natural Products / Ed. J. A. Simon. — John Wiley: N.Y., 1989. — Vol. 4. — P. 186.