

С. А Ямашкин, Н. В. Жукова

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЩАВЕЛЕВОУКСУСНОГО ЭФИРА

(ОБЗОР)

Обсуждены литературные данные по использованию щавелевоуксусного эфира в синтезе различных гетероциклических систем.

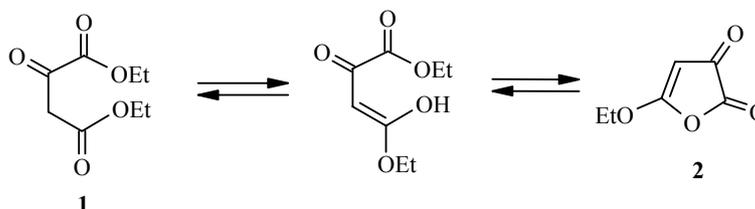
Ключевые слова: пирролохинолины, хинолины, конденсированные гетероциклы, моногетероциклы, щавелевоуксусный эфир.

Изучением реакций щавелевоуксусного эфира ученые занимаются с конца XIX века. Большой вклад в это направление внес В. Вислиценус, разносторонне исследовавший химические превращения щавелевоуксусного эфира [1]. Интерес к щавелевоуксусному эфиру вызван наличием в его молекуле четырех реакционных центров, что дает возможность использовать его для получения множества различных соединений. В настоящем обзоре анализируются работы, связанные с использованием щавелевоуксусного эфира в синтезе гетероциклических соединений, как моноциклических, так и конденсированных.

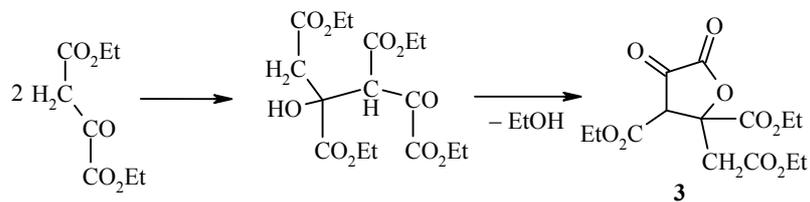
1. Щавелевоуксусный эфир в синтезе моногетероциклов

Известно большое количество реакций, в которых щавелевоуксусный эфир выступает в качестве исходного соединения в синтезе пятичленных (производные фурана, пиррола) и шестичленных (производные пиридина, пиримидина) гетероциклов.

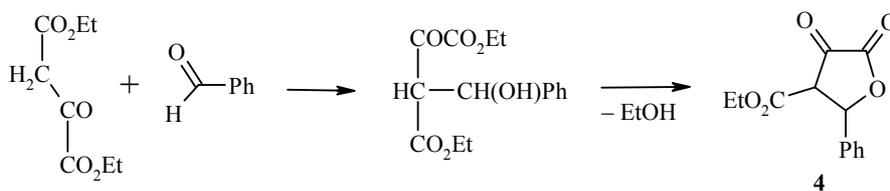
Так, например, щавелевоуксусный эфир (1) подвергается внутримолекулярной сложноэфирной конденсации, образуя при этом диоксопроизводное фурана 2 [2].



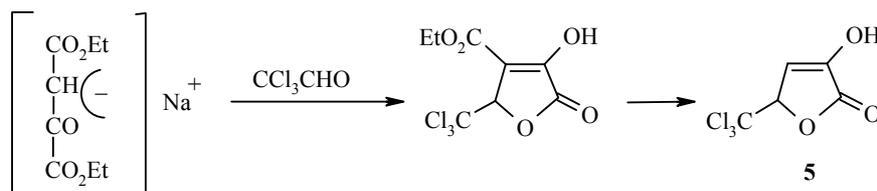
Две молекулы шавелевоуксусного эфира под действием ацетата калия способны вступать в альдольную конденсацию с последующей циклизацией в производное фурана **3** [3, 4].



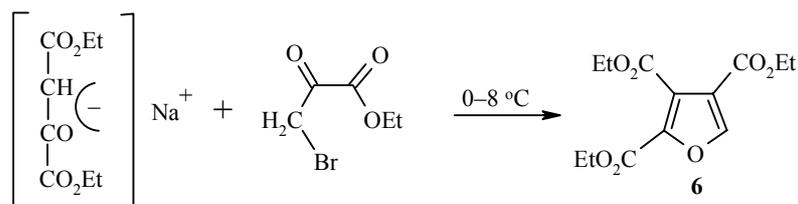
Аналогично протекает реакция и с бензальдегидом с образованием соединения **4** [4].



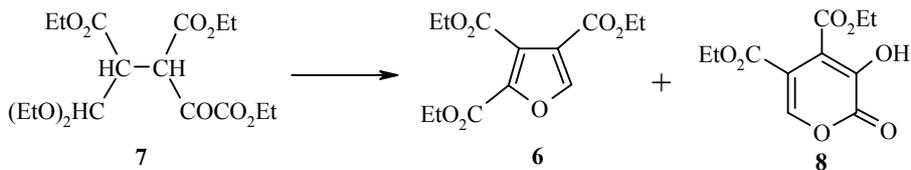
α -Кето- γ -трихлорметил- γ -лактон **5** получают из натриевой соли шавелевоуксусного эфира и трихлоруксусного альдегида [5].



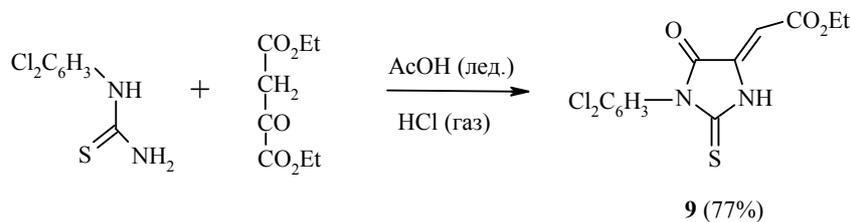
Триэтиловый эфир 2,3,4-фурантрикарбоновой кислоты **6** синтезируют из натриевого производного шавелевоуксусного эфира и этилового эфира бромпириновградной кислоты в щелочной среде [6].



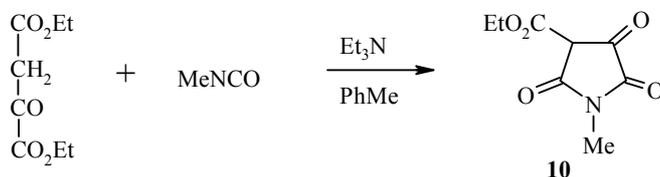
Соединение **6** получают также в смеси с 3-гидрокси-4,5-диэтоксикарбонил-2-пираноном (**8**) при обработке серной кислотой продукта **7**, полученного конденсацией шавелевоуксусного эфира с формилсукцинатом [7].



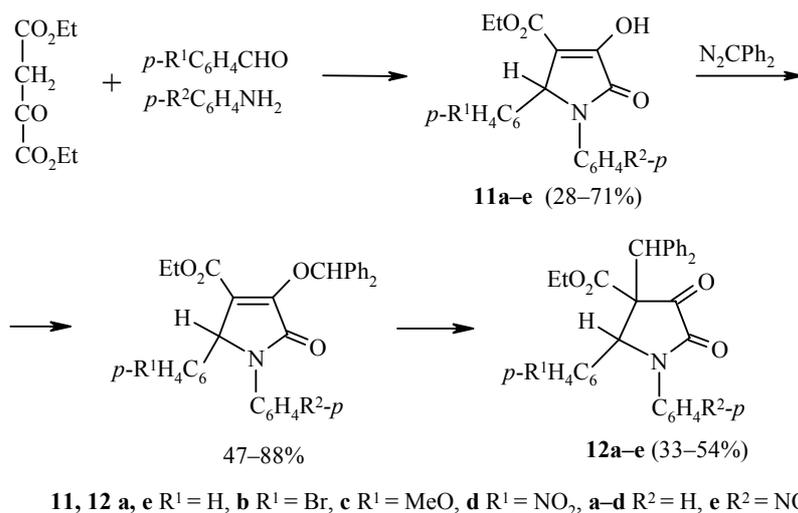
Щавелевоуксусный эфир используют в синтезе гербицидов – производных тиогидантоина. Например, соединение **9** представляет собой эффективное малотоксичное средство для борьбы с сорняками [8].



Циклоконденсацией щавелевоуксусного эфира с метилизоцианатом в присутствии триэтиламина получают этиловый эфир 1-метил-2,3,5-триоксопирролидин-4-карбоновой кислоты (**10**). Аналогичные реакции удачно протекают и с другими изоцианатами (PhNCO, C₁₀H₇NCO) [9].

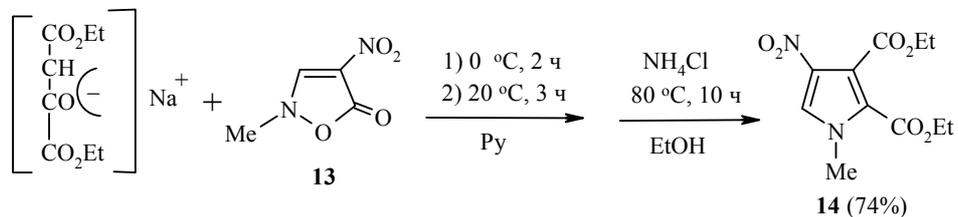


Реакция этилового эфира щавелевоуксусной кислоты со смесью ароматического альдегида и ариламина приводит к 1,5-диарил-4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионам **11a,c-e**, которые при взаимодействии с дифенилазотметаном образуют продукты О-алкилирования. Соединения **11a,c-e**, по мнению авторов, при нагревании претерпевают супраповерхностную [1,3]-сигматропную перегруппировку в 1,5-диарил-4-дифенилметил-4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионы **12** [10].

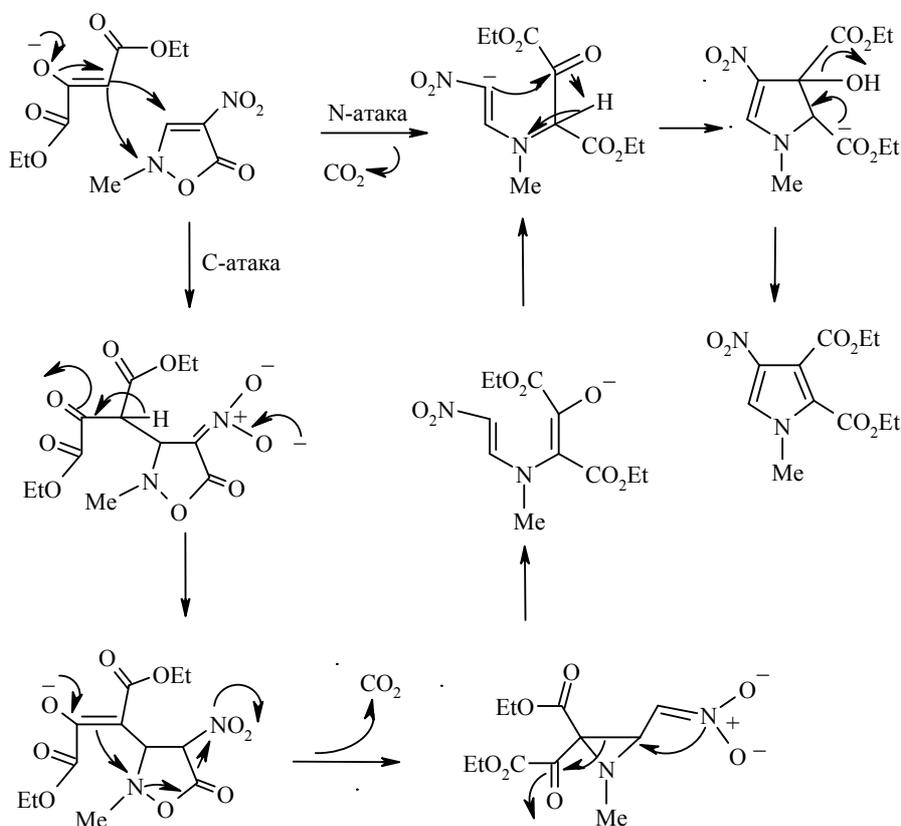


Синтез 2,3-дифункционально замещенных 4-нитропирролов можно

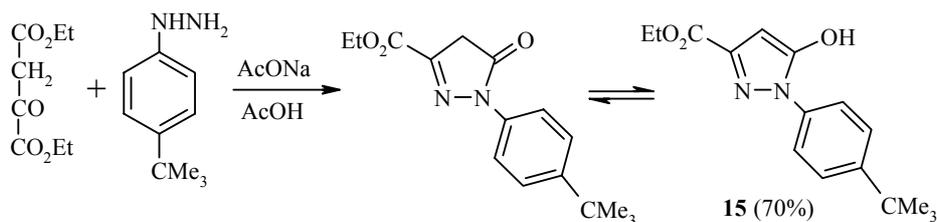
осуществить при взаимодействии изоксазолона **13** с различными β-кетоэфирами. Если в данной реакции в качестве β-кетоэфира используют натриевую соль щавелевоуксусного эфира, то образуется 1-метил-4-нитро-2,3-диэтоксикарбонилпиррол **14** [11].



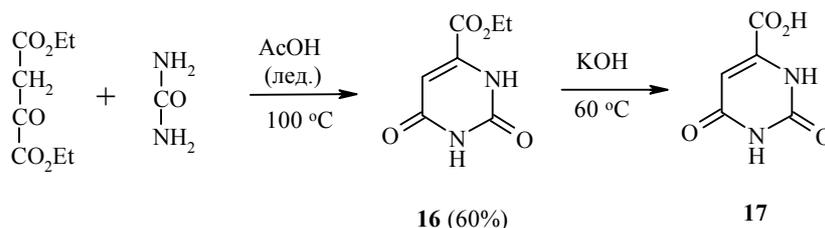
Авторами предложена следующая схема протекания реакции.



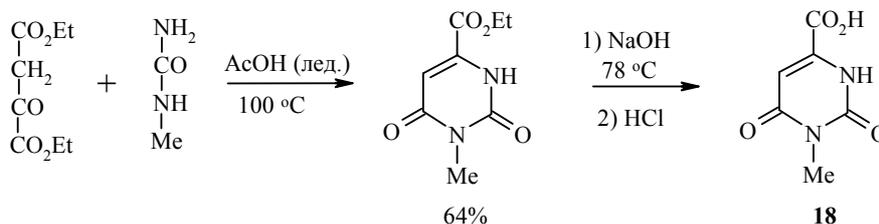
При использовании щавелевоуксусного эфира в реакции с замещенным гидразином получают соединение **15** [12] в кето- и енольной формах (1:1).



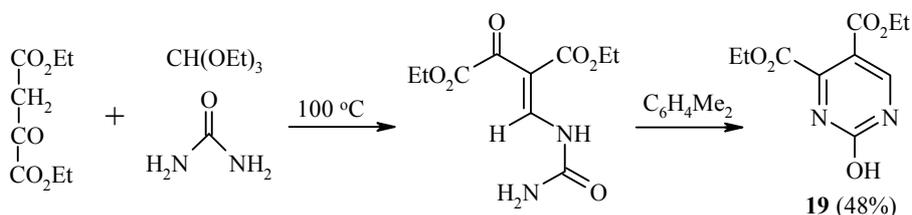
При конденсации щавелевоуксусного эфира и мочевины легко образуется сложный эфир **16**, щелочной гидролиз которого приводит к оротовой кислоте (2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновая кислота) **17** [13, 14].



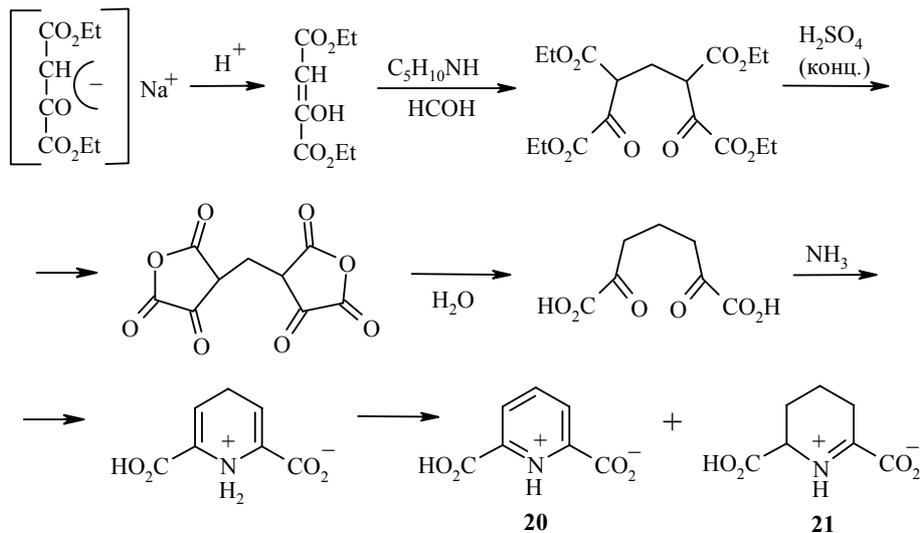
N-Метилпроизводное оротовой кислоты – 1-метил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновую кислоту **18** получают с использованием N-метилмочевины [15].



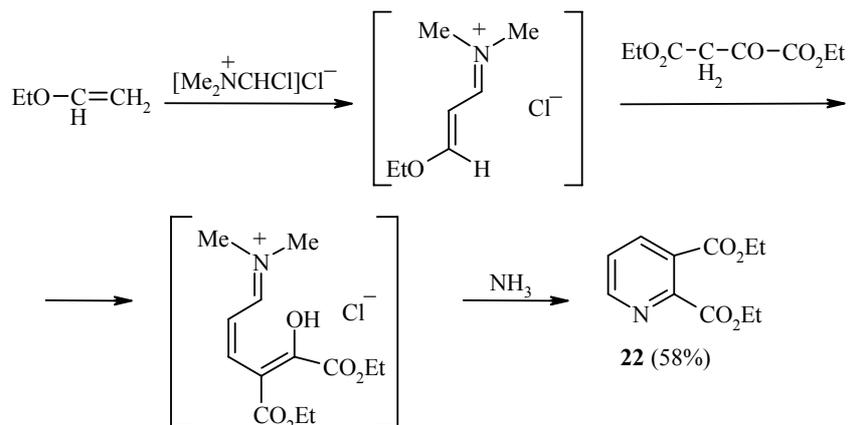
Аналогичная циклоконденсация щавелевоуксусного эфира с мочевиной в присутствии ортомуравьиного эфира приводит к образованию диэтилового эфира 2-гидропириимидин-4,5-дикарбоновой кислоты **19** [16, 17].



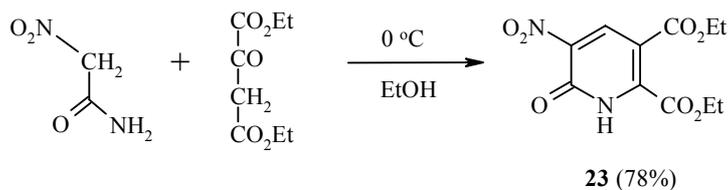
В синтезе 2,3,4,5-тетрагидропиколиновой кислоты – полупродукта синтеза фермента L-липазы – также используют щавелевоуксусный эфир, который, взаимодействуя с формальдегидом, в конечном итоге образует смесь соединений **20**, **21** [18].



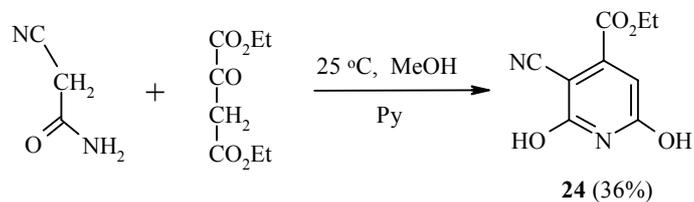
Пиридин-2,3-дикарбоновая кислота и его производные являются биологически активными продуктами. Американскими учеными был предложен и запатентован эффективный метод синтеза диэтилового эфира пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты **22**, основанный на последовательном взаимодействии этилвинилового эфира с реактивом Вильсмайера, щавелевоуксусным эфиром и источником аммиака [19].



Взаимодействие щавелевоуксусного эфира с нитроацетоамидом в абсолютном спирте при 0 °С приводит к образованию диэтилового эфира 1,6-дигидро-5-нитро-6-оксо-2,3-пиридинкарбоновой кислоты **23** [20].

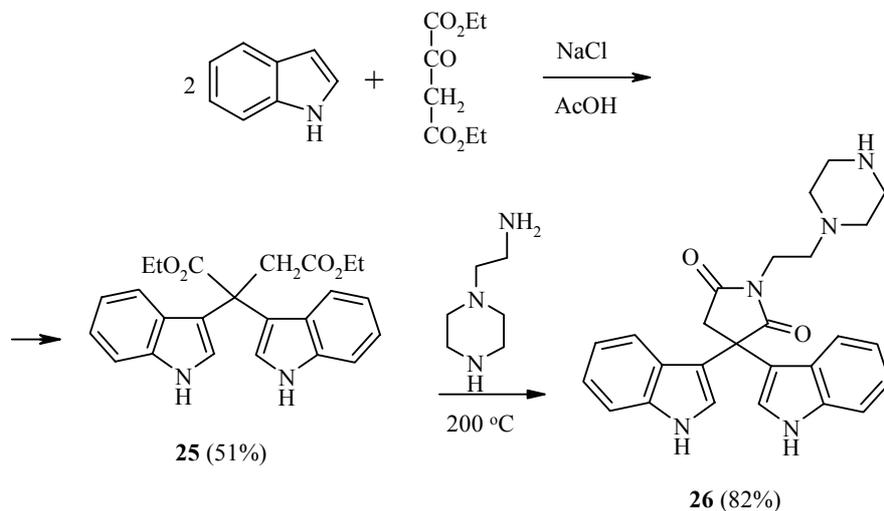


Если в данной реакции использовать цианоацетамид, то уже при комнатной температуре получается 2,6-дигидрокси-3-циано-4-этоксикарбонилпиридин **24** [21].

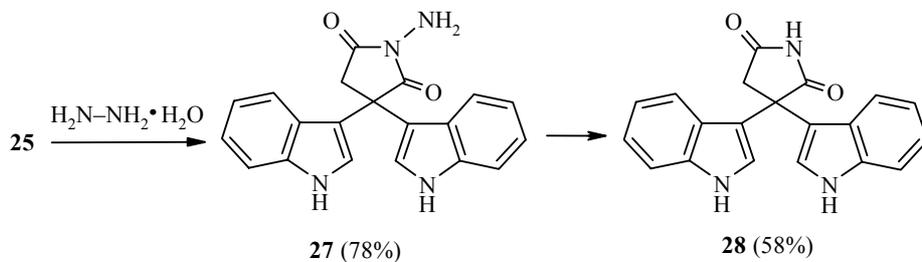


Щавелевоуксусный эфир легко реагирует с незамещенными индолами. Реакция аналогична конденсации индола с пировиноградной кислотой. Нагревание щавелевоуксусного эфира с 2 моль индола в растворе поваренной соли в уксусной кислоте приводит к образованию соединения **25** [22].

При нагревании соединения **25** в N-(2-аминоэтил)пиперазине был получен 3,3-ди(1H-индол-3-ил)-N-(2-пиперазиноэтил)сукцинимид **26**.



Кроме того соединение **25** при нагревании с гидразингидратом в токе азота образует N-амино-3,3-ди(1H-индол-3-ил)сукцинимид **27**, который восстанавливается в диоксане гидразингидратом в присутствии никеля Ренея в 3,3-ди(1H-индол-3-ил)сукцинимид **28**.

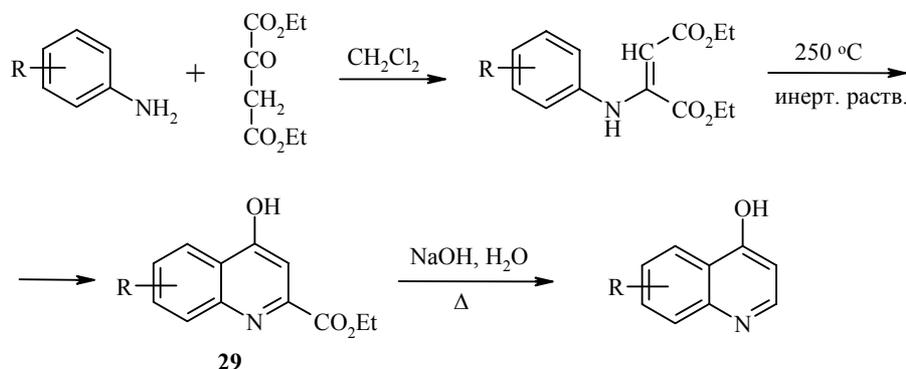


2. Щавелевоуксусный эфир в синтезе конденсированных гетероциклов

2.1. Получение хинолиновых систем в условиях реакции Конрада–Лимпах из ариламинов и щавелевоуксусного эфира

В модификациях методов синтеза хинолинов Конрада–Лимпах и Кнорра в конденсациях с β -кетоефирами используются самые разнообразные амины [23–25].

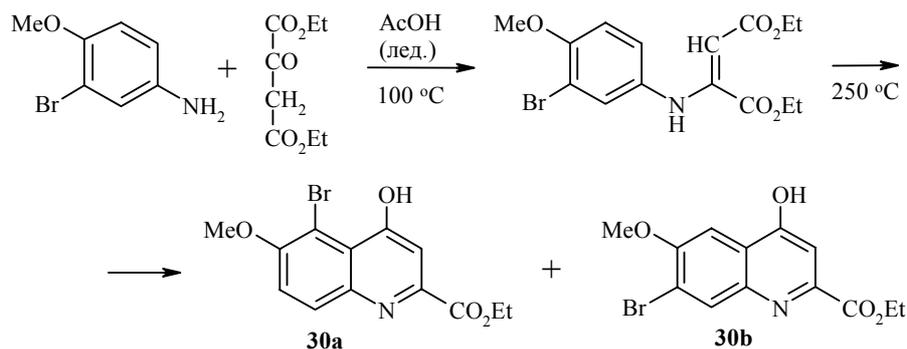
Из щавелевоуксусного эфира, применяемого в качестве β -кетоефирного компонента в синтезе Конрада–Лимпах, легко образуются 4-гидрокси-2-этоксикарбонилхинолины **29**, гидролиз и декарбоксилирование которых приводит к 4-гидроксихинолинам [23].



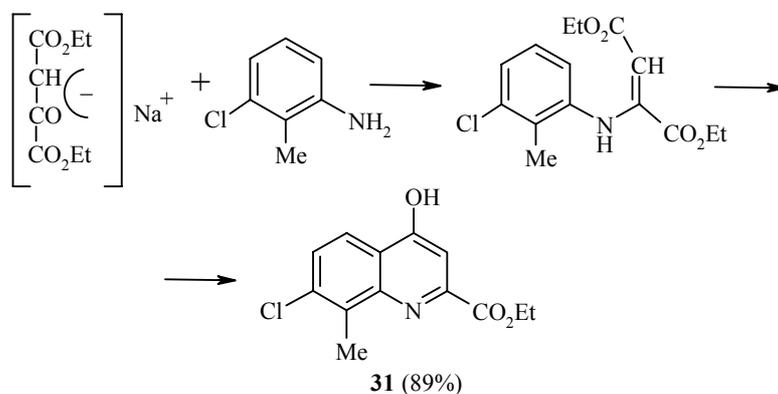
Этот метод характеризуется высокими выходами, а условия зависят от характера заместителей в бензольном кольце. Многие из образующихся кислот могут декарбоксилироваться в инертном растворителе при ~250–270 °С, однако при наличии электроноакцепторных заместителей, подобных нитрогруппе, декарбоксилирование лучше осуществляется при нагревании серебряных солей кислот (с плохим выходом).

При нагревании *мета*-замещенных анилинов с щавелевоуксусным эфиром образуется, как этого следовало ожидать, смесь 5- и 7-замещенных хинолинов. Соотношение эфиров 5- и 7-хлорхинолин-2-карбоновых кислот, полученных из *м*-хлоранилина, колеблется приблизительно от 12 : 1 (если соотношение инертный растворитель – продукт первичной конденсации в реакционной смеси на стадии термической циклизации составляет 1:1) до 0.4:1 (если при циклизации применяют разбавление 30:1). По-видимому, на соотношение образующихся изомеров влияют пространственные факторы.

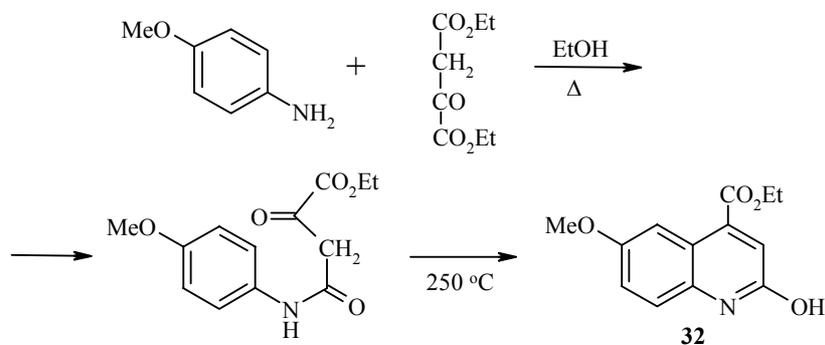
Смесь этиловых эфиров 5-бром- (**30a**) и 7-бром-4-гидрокси-6-метоксихинолин-2-карбоновых кислот (**30b**), которую разделяют кристаллизацией из метанола, образуется при конденсации 3-бром-4-метоксианилина со щавелевоуксусным эфиром и последующей циклизации промежуточно образующегося енамина [26].



Естественно, при наличии в замещенном анилиновом субстрате единственного вакантного места для циклизации с высоким выходом образуется единственный 4-гидроксихиолин. Например, выход 4-гидрокси-8-метил-7-хлор-2-этоксикарбонилхиолина (**31**), получаемого конденсацией натрийщавелевоуксусного эфира с 2-метил-3-хлоранилином приближается к 90% [27].

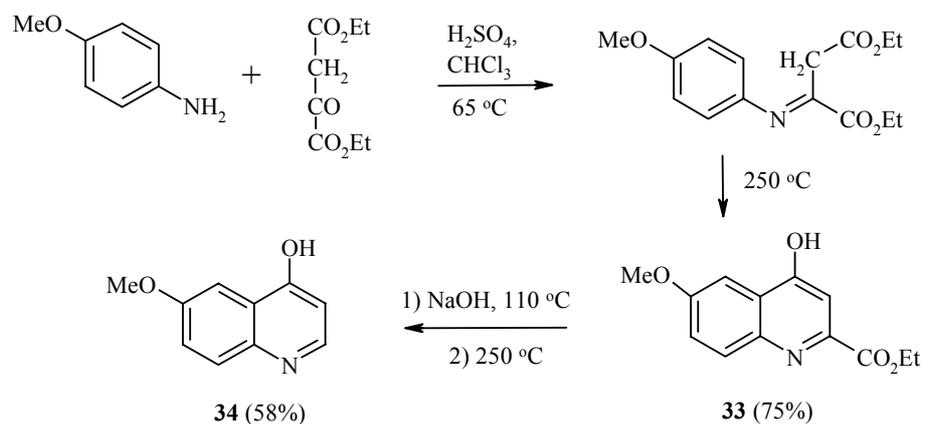


Однако образование енаминов — не единственный путь реагирования щавелевоуксусного эфира с ароматическими аминами. Наличие сложноэфирной группы предполагает еще и возможность образования амидов, последующая циклизация которых должна приводить к изомерным 2-гидроксихиолинам. Согласно данным работы [23], такое направление течения процесса реализуется при кипячении спиртового раствора *n*-анизидина с щавелевоуксусным эфиром. В этом случае образуется этиловый эфир 2-оксихинолиновой кислоты **32**.

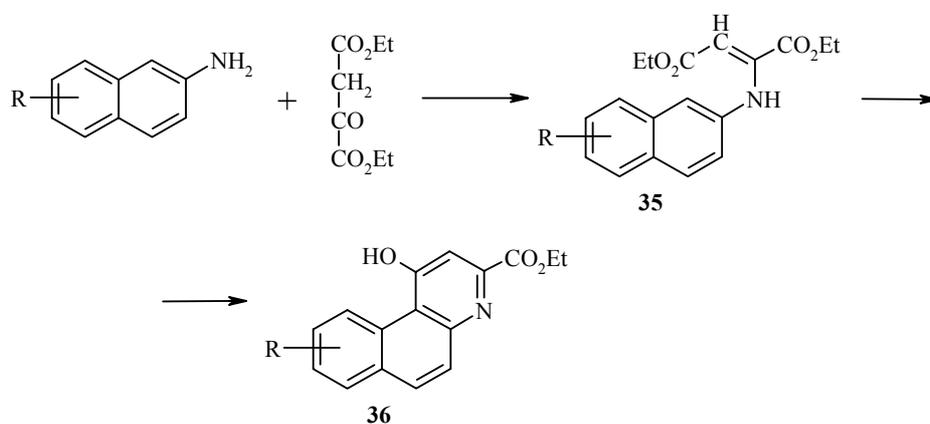


Изменение условий конденсации *n*-анизидина с щавелевоуксусным

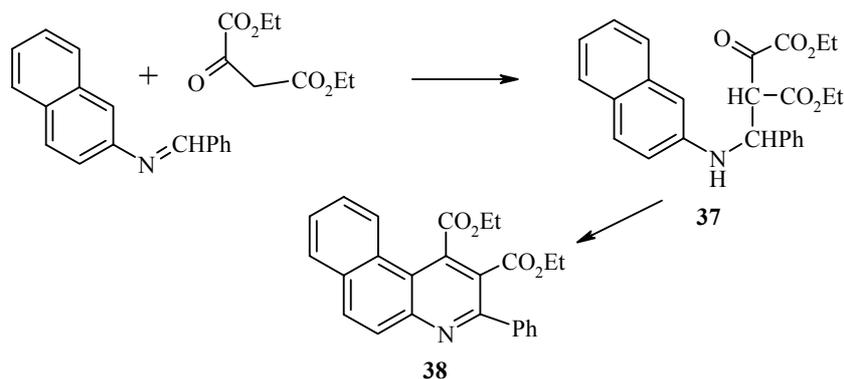
эфиром (нагревание в хлороформе в присутствии серной кислоты) позволяет направить реакцию в сторону образования имина, последующая циклизация которого в даутерме приводит к образованию 4-гидрокси-6-метокси-2-этоксикарбонилхинолина (**33**). Гидролиз эфира **33** гидроксидом натрия и последующее декарбоксилирование при 250 °С дают соединение **34** [28].



Введение в реакцию с щавелевоуксусным эфиром конденсированных ароматических аминов дает возможность синтезировать трициклические соединения. Например, известен метод получения производных 4-гидроксибензохинолинов **36** с этоксикарбонильной группой в положении 2 при использовании 2-нафтиламина в качестве ароматического аминного компонента [23].

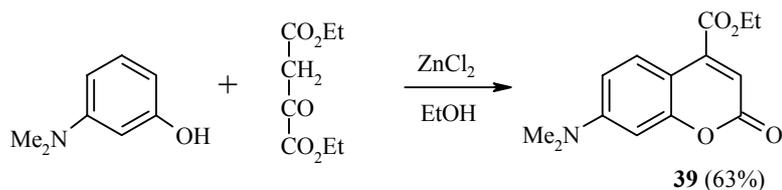


Щавелевоуксусный эфир можно рассматривать как карбоксилированный пировиноградный эфир, который может вступать в "пировиноградный синтез" Дебнера. Так, было обнаружено, что бензилиден-β-нафтиламин легко присоединяет щавелевоуксусный эфир с образованием соединения **37**, циклизующегося в соответствующий бензохинолин **38** [23].

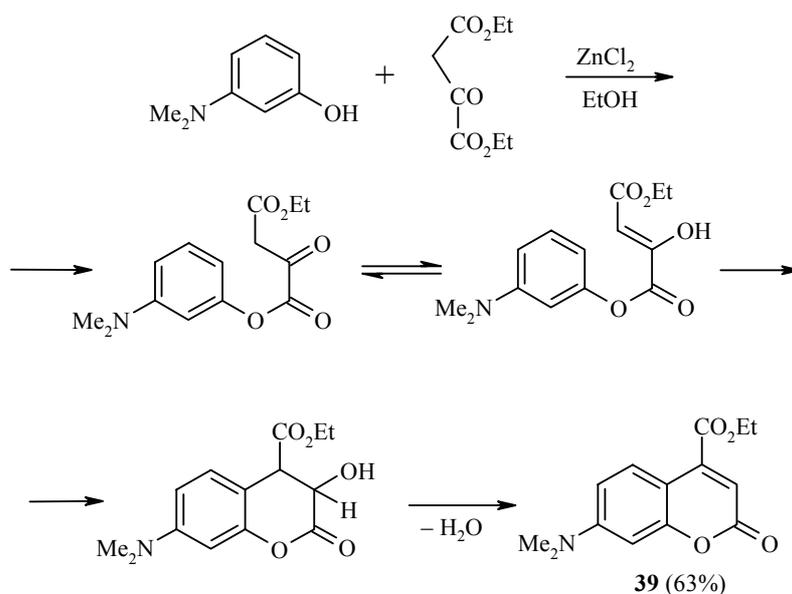


В реакции могут быть использованы различные арилиденные производные нафтиламина. Так, β -нафтиламин с *m*-нитробензальдегидом и щавелевоуксусным эфиром также дают соответствующий бензохинолин.

Возможности использования щавелевоуксусного эфира в синтезе разнообразных гетероциклов существенно расширяются в связи с его способностью реагировать не только с анилинами, но и с фенолами. Так, при взаимодействии с 3-диметиламинофенолом в присутствии безводного хлорида цинка образуется этиловый эфир 7-диметиламинокумарин-4-карбоновой кислоты (**39**) [29].



Можно предположить, что процесс идет по следующей схеме

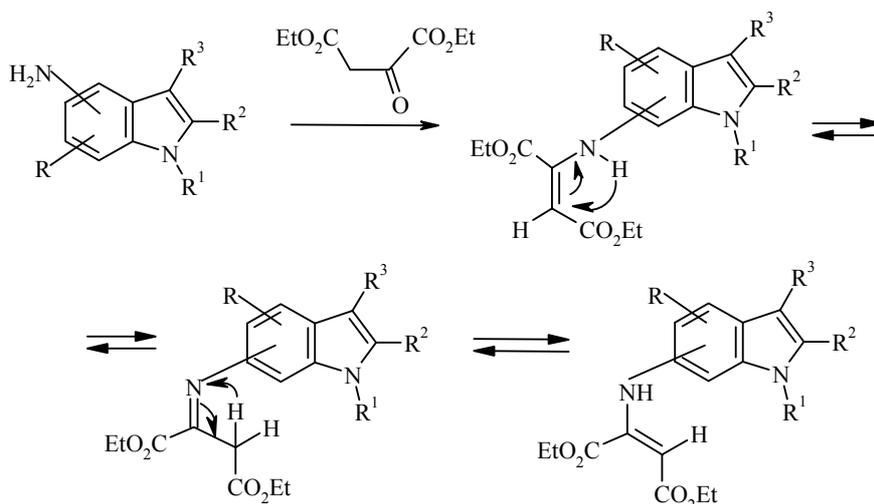


2.2. Получение хинолиновых систем в условиях реакции Конрада–Лимпах из аминокиндолов и щавелевоуксусного эфира

2.2.1. Конденсация замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов с щавелевоуксусным эфиром

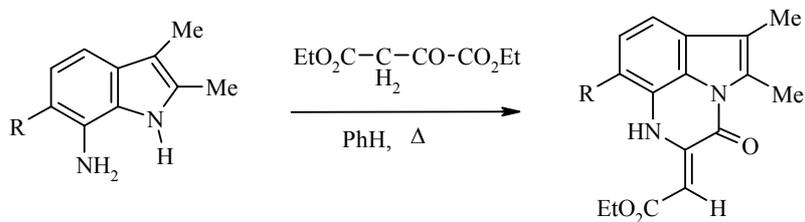
Наличие в молекуле щавелевоуксусного эфира трех реакционных центров предопределяет на начальной стадии взаимодействия с аминокиндолами образование как продукта конденсации по карбонильной группе – енамина, так и двух возможных амидов по двум сложноэфирным группам. Для незамещенных по β -положению пиррольного кольца аминокиндолов не исключалась возможность протекания конденсации и по этому положению.

Однако авторами работ [30–34] было установлено, что щавелевоуксусный эфир реагирует с аминокиндолами в кипящем бензоле по карбонильной группе, образуя при этом исключительно соответствующие енамины, для которых в ряде случаев в растворе наблюдаются изомерные и таутомерные формы.



4-, 5-, 6-, 7-NH(N=); R = H, Me, OMe; R¹ = H, Me; R² = Me, Ph; R³ = H, Me

Лишь только для незамещенных по пиррольному атому азота 7-аминоиндолов взаимодействие с щавелевоуксусным эфиром протекает с образованием пирролохиноксалинов **40a,b** [33, 34].

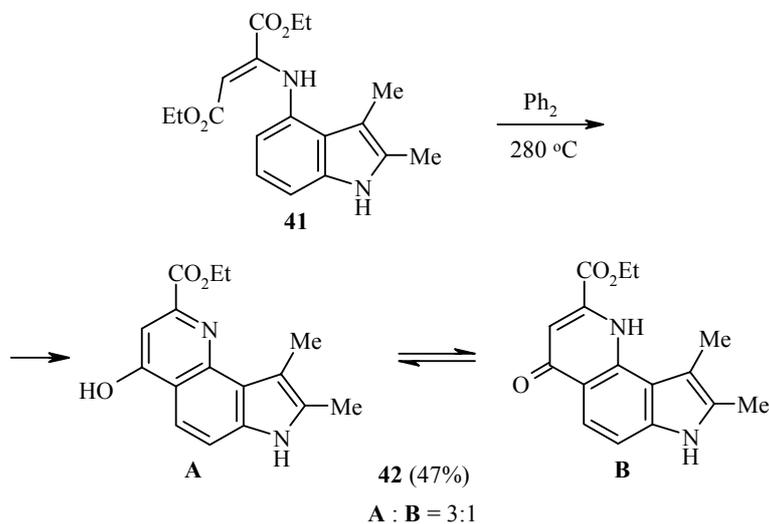


40 a R = H (23%), **b** R = OMe (15%)

40a,b

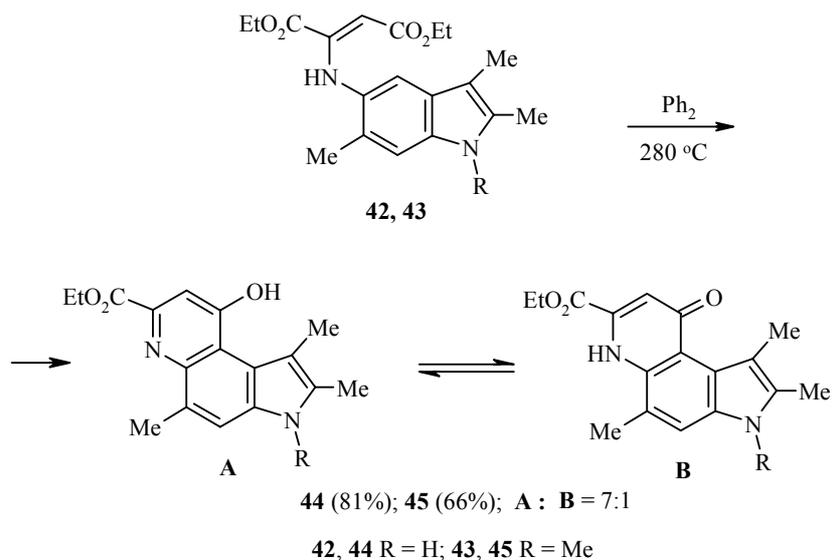
2.2.2. Синтез пирроло[2,3-*h*]хинолинов

Продукт конденсации 2,3-диметил-4-аминоиндола с щавелевоуксусным эфиром **41** в кипящем дифениле превращается в пирролохинолин **42**, спектры ЯМР ^1H которого в растворе ДМСО- d_6 свидетельствуют о наличии двух таутомерных форм: гидроксихинолиновой (**A**) и хинолоновой (**B**) в соотношении 3 : 1 (по интегральной интенсивности протонов).



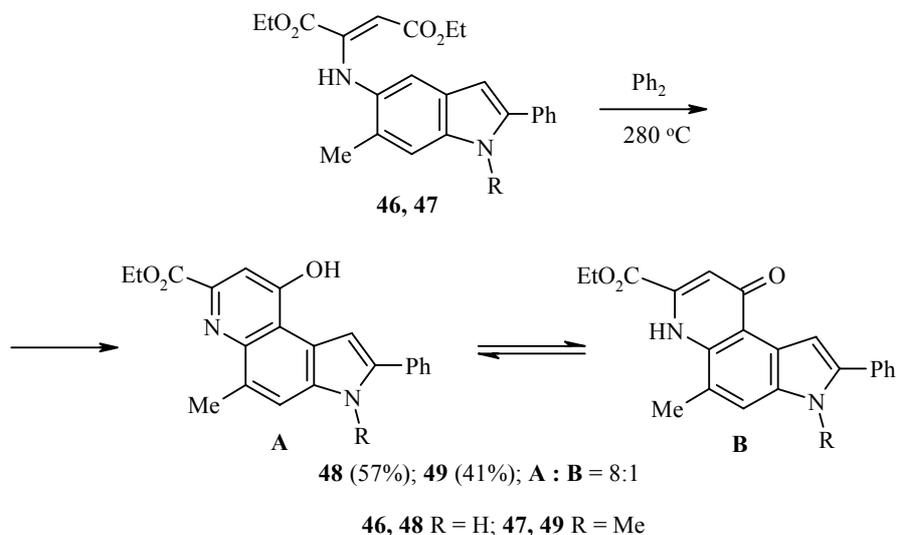
2.2.3. Синтез замещенных пирроло[3,2-*f*]хинолинов

Индолил-5-аминопроизводные диэтилового эфира фумаровой кислоты – енамины **42**, **43** при нагревании 20 мин в дифениле при 280 °С конденсируются в пирролохинолины **44**, **45**, которые в растворе ДМСО- d_6 преимущественно находятся в форме **A**.



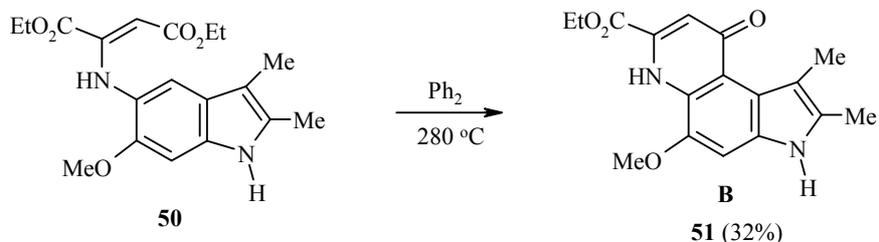
Пирроло[3,2-*f*]хинолины **48**, **49** с α -фенильной группой в пиррольном кольце получены термической циклизацией соответствующих енаминов

46, 47.



Таким образом, характер заместителя (Me, H) в положении 1 не оказывает существенного влияния на соотношение форм **A** и **B** полученных пирролохинолинов.

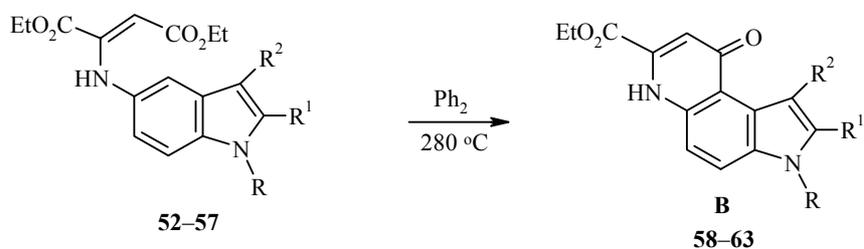
Напротив, природа заместителя в положении 6 5-аминоиндола существенно влияет на преимущественное образование продукта циклизации в той или иной таутомерной форме. Так, замена метильной группы в исходном соединении на метоксильную (енамин **50**), приводит исключительно к получению пирролохинолона углового строения **51** (форма **B**).



Использование в реакциях термической циклизации незамещенных в бензольном кольце енаминов **52–57** дает возможность выяснение аннелирования пиридинового цикла при двух альтернативных свободных положениях к аминогруппе в бензольном кольце индольного бицикла, а также влияния объема заместителя в β -положении пиррольной части молекулы на образование угловой ([3,2-*f*]) и линейной ([2,3-*g*]) пирролохинолиновых систем.

Так, в силу влияния стерических факторов, следовало ожидать, что енамины, незамещенные по положению 3, должны циклизоваться по ато-

му С-4 с образованием соответствующих пирроло[3,2-*f*]хинолинов. Действительно, соединения **52–57** при нагревании в дифениле превращаются в пирролохинолины **58–63**, которые в растворе ДМСО-*d*₆ находятся в хинолоновой форме **B**.



52, 58 R = R² = H, R¹ = Me (69%); **53, 59** R = R¹ = Me, R² = H (41%);
54, 60 R = R² = H, R¹ = Ph (76%); **55, 61** R = Me, R¹ = Ph, R² = H (95%);
56, 62 R = H, R¹ = R² = Me (84%); **57, 63** R = R¹ = R² = Me (54%)

При увеличении стерических требований заместителя в β-положении пиррольного кольца енамина, препятствующих циклизации по положению 4 индола, можно было ожидать получения пирролохинолинов с линейным сочленением колец. Однако енамины **56, 57**, полученные из 2,3-диметил-, 1,2,3-триметил-5-аминоиндолов и щавелевоуксусного эфира в условиях термической циклизации, как и все предыдущие, однозначно превращаются в угловые пирролохинолины **62, 63**, для которых также зафиксирована форма **B**.

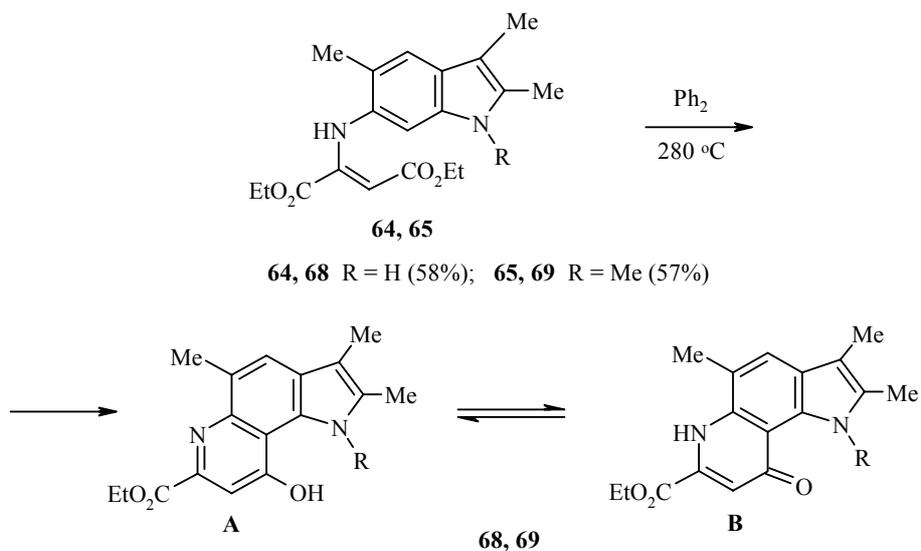
Таким образом, енамины **52–57**, независимо от характера заместителя (H, Me, Ph) в пиррольной части молекулы, в условиях термической циклизации превращаются в соответствующие пирроло[3,2-*f*]хинолины, существующие преимущественно или исключительно в форме **B**.

2.2.4. Синтез замещенных пирроло[2,3-*f*]хинолинов

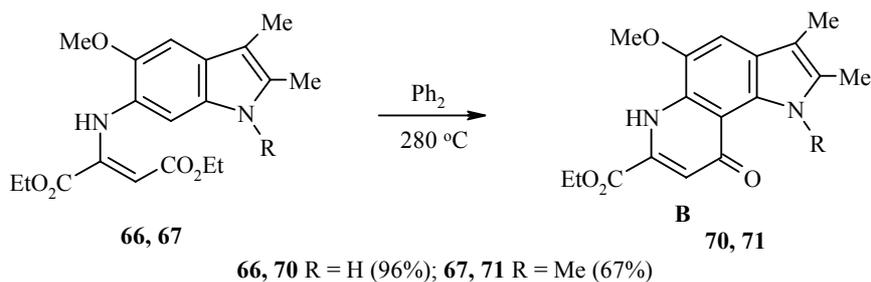
Исследовано поведение соединений **64–67**, полученных из 5-Ме, 5-МеО-2,3-диметил-, 1,2,3-триметил-6-аминоиндолов и щавелевоуксусного эфира, при высокой температуре с целью разработки целенаправленных методов синтеза пирроло[2,3-*f*]хинолинов с α-этоксикарбонилсодержащим γ-хинолоновым фрагментом, структурных аналогов витамина РQQ – 2,7,9-трикарбокси-1Н-пирроло[2,3-*f*]хинолин-4,5-диона. Термическая циклизация енамина **64** в кипящем дифениле приводит к получению пирроло[2,3-*f*]хинолина **68**, для которого зафиксированы обе формы (**A, B**) примерно в одинаковом соотношении [32].

Также легко, независимо от некоторой стерической затрудненности положения 7 для атаки, подвергается термической циклизации N-метиленамин **65**. При этом для пирролохинолина **69** тоже наблюдается смесь

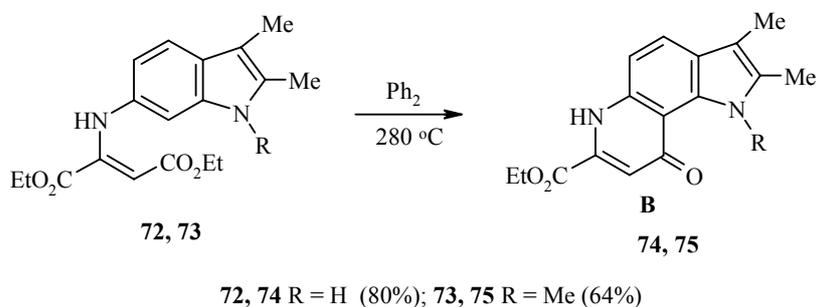
форм **A** и **B** примерно в одинаковом соотношении.



Несколько труднее протекает процесс образования пирролохинолинов **70, 71** из 5-метоксиенаминов **66, 67**, что выражается в увеличении времени реакции.



При термоллизе енаминов **72, 73** с двумя свободными к аминогруппе положениями (5, 7) авторами не исключалась возможность образования смеси пирролохинолинов линейного и углового строения. Однако соединение **72** циклизуется исключительно в ангулярный пирролохинолон **74**.



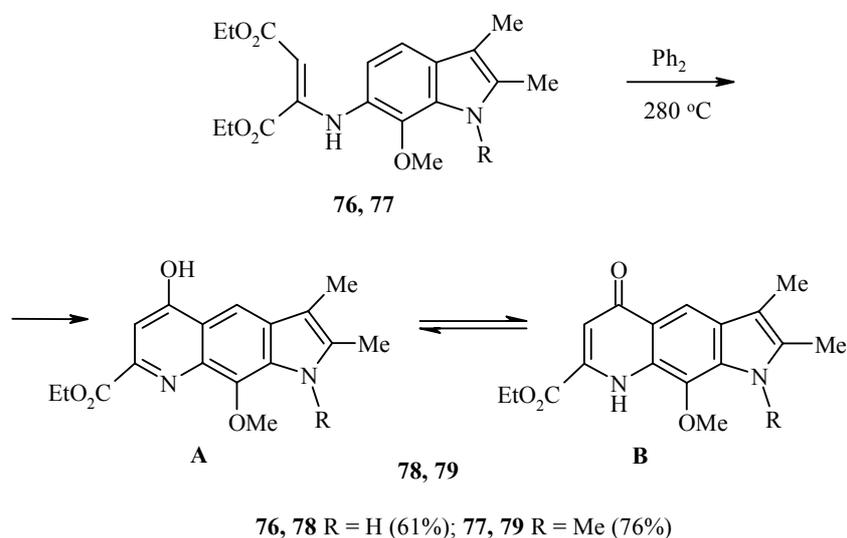
Введение метильного заместителя к пиррольному атому азота с целью создания пространственных препятствий для атаки по положению 7 не изменяет направления циклообразования. Енамин **73** также превращается

в соответствующий пирроло[2,3-*f*]хинолон **75**.

Таким образом, енамины **64–67**, **72**, **73**, полученные как из 5-замещенных, так и незамещенных 6-аминоиндолов и щавелевоуксусного эфира, в условиях термической циклизации превращаются в пирроло[2,3-*f*]хинолины. Характер заместителей у пиррольного атома азота также не влияет на направление замыкания пиридинового цикла.

2.2.5. Синтез замещенных пирроло[3,2-*g*]хинолинов

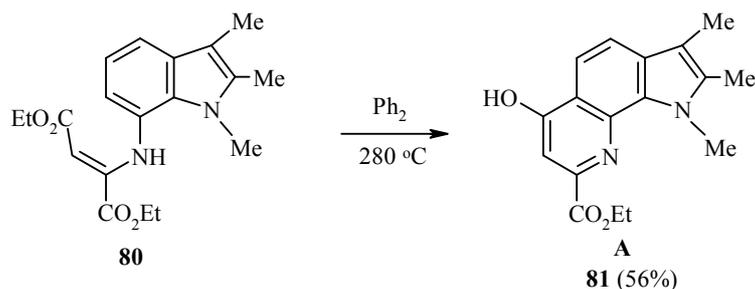
С целью синтеза пирроло[3,2-*g*]хинолинов с линейным сочленением колец, авторы работы [32] использовали в качестве субстратов енамины **76**, **77**, полученные из 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-6-амино-7-метоксииндолов и щавелевоуксусного эфира. При этом были выделены два пирроло[3,2-*g*]хинолина **78**, **79**, для которых в растворе ДМСО-*d*₆ обнаружена преимущественно форма **A**.



Итак, пирроло[3,2-*g*]хинолиновая система легко (группа 7-ОМе благоприятно влияет на циклизацию) формируется с участием щавелевоуксусного эфира только из 7-замещенных 6-аминоиндолов.

2.2.6. Синтез замещенного пирроло[3,2-*h*]хинолина

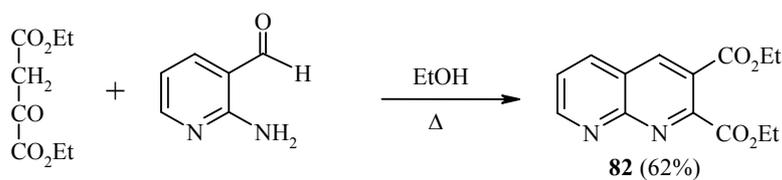
При нагревании в дифениле (280 °С) диэтиловый эфир индолиламинофумаровой кислоты **80** циклизуется с образованием пирроло[3,2-*h*]хинолина **81** [33, 34].



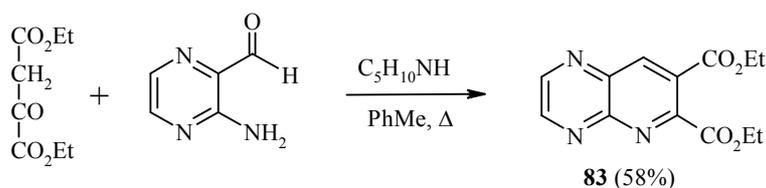
3. Получение конденсированных гетероциклов с двумя и более гетероатомами

Многие гетероциклические диэфиры, являющиеся природными соединениями, могут быть получены синтетически из amino- или enamino-гетероциклов и щавелевоуксусного эфира. Aминозамещенные гетероциклы, имеющие хотя бы одно свободное *орто*-положение, или подходящий для циклизации заместитель, легко конденсируются со щавелевоуксусным эфиром. Например, диэтиловые эфиры пиридин-2,3-дикарбоновых кислот могут быть получены путем конденсации соответствующих аминов с щавелевоуксусным эфиром при кипячении в инертном растворителе в течение 24 ч (78 °C) [20].

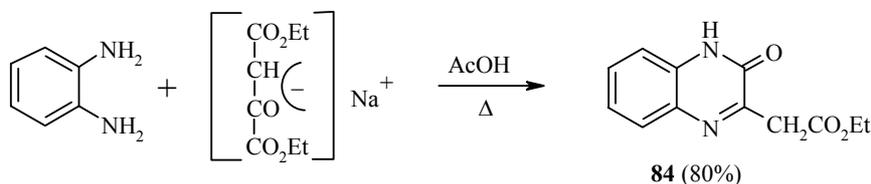
Этот метод можно с успехом применить и для получения гетероциклических систем с несколькими гетероатомами. Так, диэтиловый эфир 1,8-нафтиридин-2,3-дикарбоновой кислоты (**82**) легко получается при кипячении 2-амино-3-формилпиридина с щавелевоуксусным эфиром в абсолютном этиловом спирте в течение 20 ч [20].



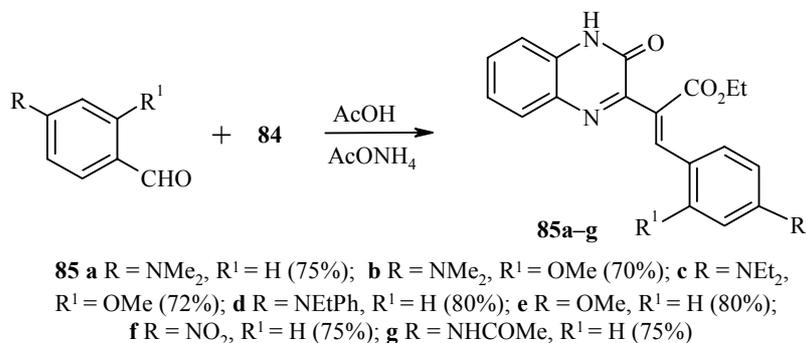
Если же в данной реакции использовать 3-амино-2-формилпиразин, то при кипячении в толуоле с добавлением пиперидина получается диэтиловый эфир пиридо[2,3-*d*]пиразин-6,7-дикарбоновой кислоты (**83**) [20].



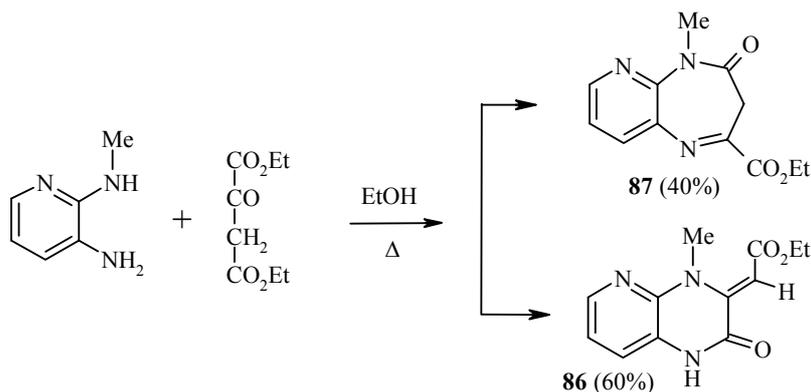
Циклоконденсация щавелевоуксусного эфира с *o*-диаминами – удобный путь для синтеза различных хиноксалинов. Так, при кипячении в уксусной кислоте в течение 2 ч 1,2-диаминобензола с натриевой солью щавелевоуксусного эфира получается этиловый эфир хиноксалин-3(4Н)-он-2-илуксусной кислоты (**84**) [35].



Из полученного в результате этой реакции хиноксалина с 4-алкиламинобензальдегидами легко получают винильные производные **85a–g**, которые используются для получения полиэфирного волокна.

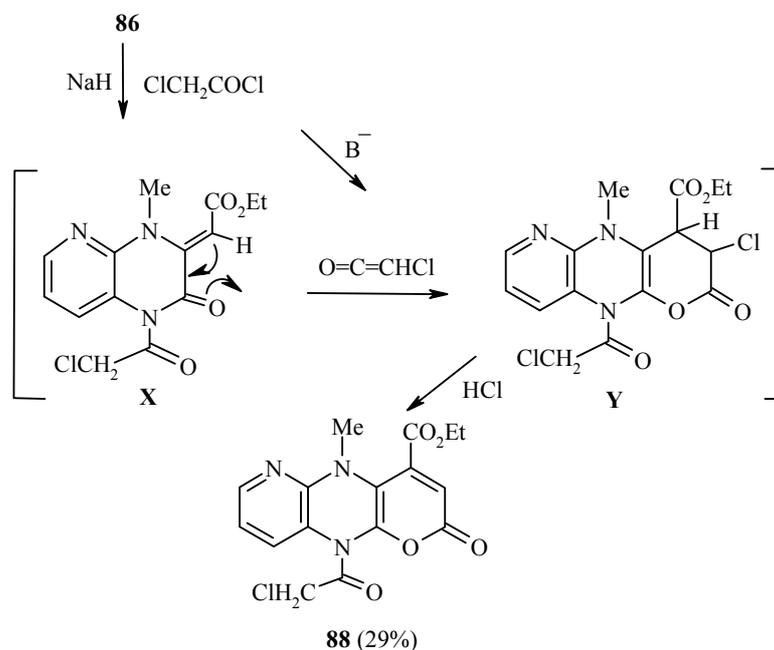


3-Амино-2-метиламинопиридин при нагревании с щавелевоуксусным эфиром в этаноле в течение 12 ч образует смесь этилового эфира [2(1Н)-оксо-5-азахиноксалин-3(4Н)-илиден]уксусной кислоты (**86**) и 5-метил-2-этоксикарбонил-3,4-дигидро-5Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]дiazепин-4-она (**87**) [36].

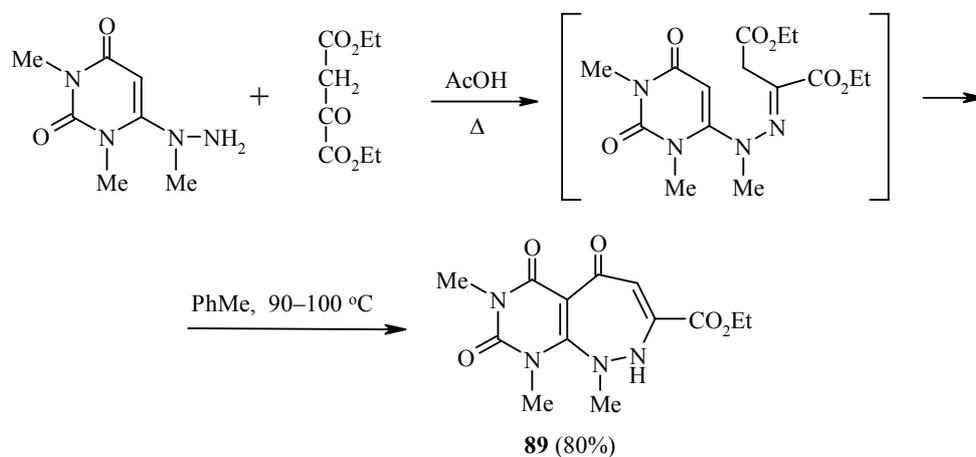


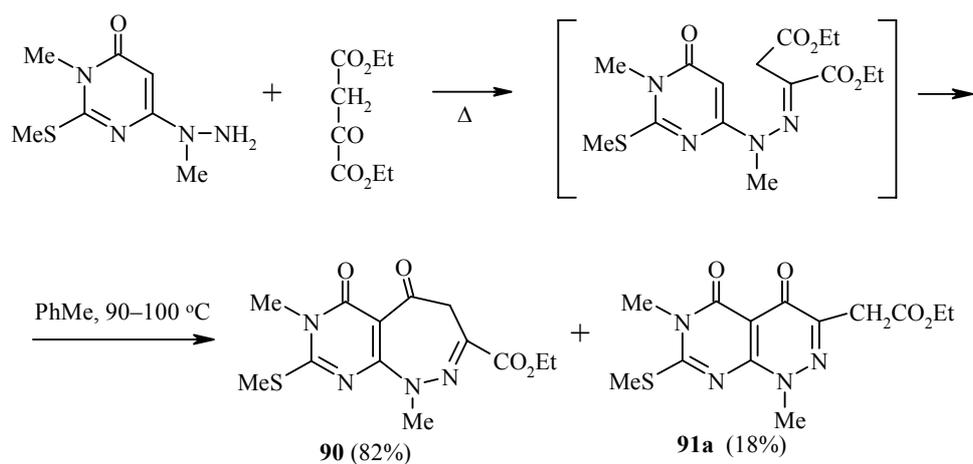
Соединение **86** в дальнейшем может взаимодействовать с хлор-ацетилхлоридом в присутствии гидрида натрия в толуоле при нагревании, что приводит к образованию 5-метил-4-этоксикарбонил-10-хлорацетил-5,10-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридо[2,3-*e*]пиазин-2-она (**88**). Авторы предполагают, что этот процесс, вероятно, идет следующим образом:

хлорацетилхлорид ацилирует соединение **86** в присутствии гидроксида натрия с образованием интермедиата **X**; далее основная среда катализирует образование из хлорацетилхлорида хлоркетена, который участвует в циклоконденсации с образованием интермедиата **Y**. Последующее элиминирование хлороводорода приводит к соединению **88**.



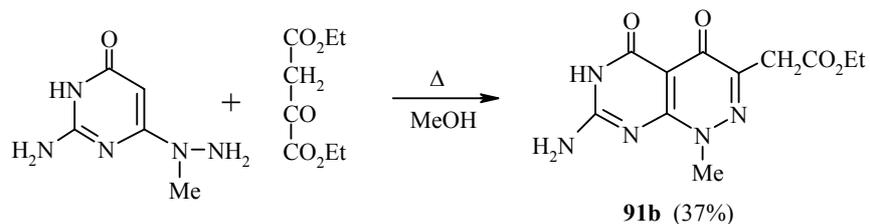
Взаимодействие щавелевоуксусного эфира с различными гидразинами лежит в основе построения семичленных диазепиновых структур. Так, продукт конденсации 1,3-диметил-6-метилгидраиноурацила и щавелевоуксусного эфира легко циклизуется при нагревании в толуоле, образуя, дигидропиримидодиазепинтрион **89**. В случае 6-метилгидраино-2-метилтиопиримидина наряду с образованием диазепиндиона **90** реализуется и альтернативная возможность циклоконденсации с образованием шестичленной пиридазиновой структуры **91a** [37].



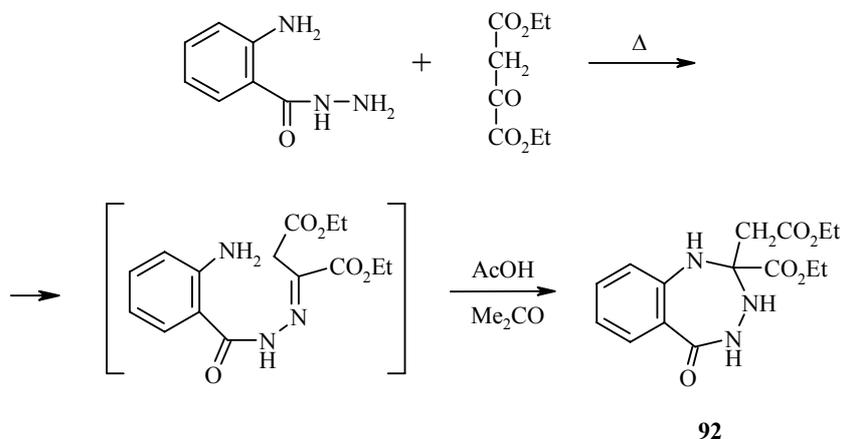


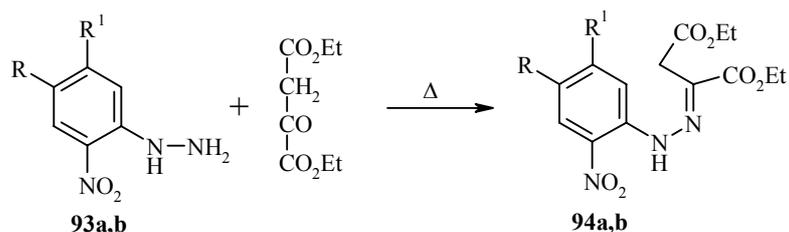
Аналогичные результаты получаются и при использовании диметилового эфира щавелевоуксусной кислоты [38].

Синтез пиримидо[4,5-с]пиридазинов циклизацией α -кетоефиров с 6-(1-алкилгидраино)изоцитозинами описан в работе [39]. В качестве α -кетоефира был использован также щавелевоуксусный эфир. В результате нагревания исходных веществ в течение 48 ч в метаноле образуется 7-аминопиримидо[4,5-с]пиридазин-4,5(1H,6H)-дион (**91b**).



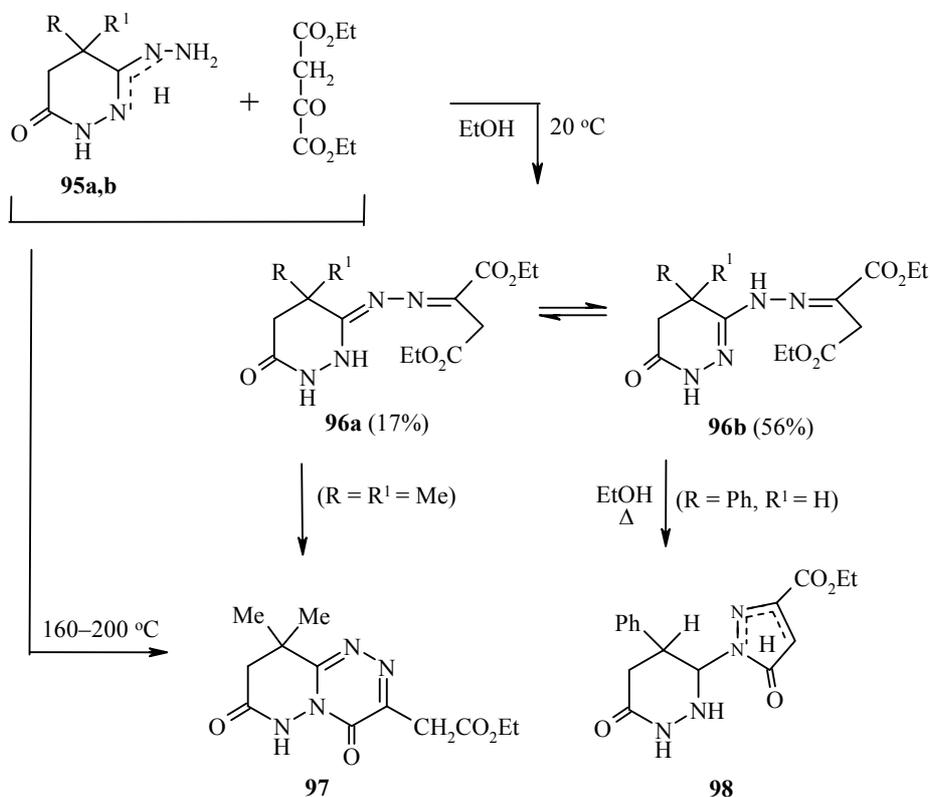
Производное триазепина **92** можно получить из гидразида антраниловой кислоты [40], тогда как из замещенных 2-нитрофенилгидразинов **93a, b** образуются лишь соответствующие 2-нитрофенилгидразоны **94a, b** [41].



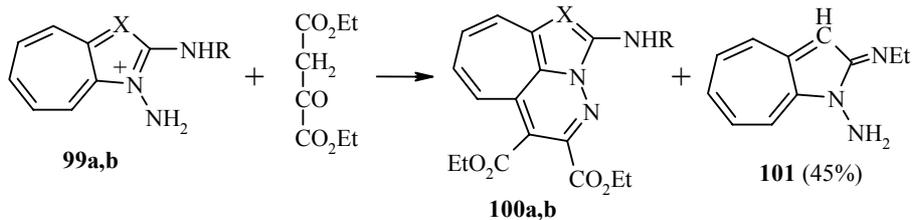


93, 94 a R = R¹ = H (73%); **b** R = NO₂, R¹ = NHNH₂ (65%)

Производные 3-гидразинотетрагидропиридазин-3,6-диона **95** легко реагируют с щавелевоуксусным эфиром с образованием бис(этоксикарбонил)алкилиденовых производных **96** [42]. Продукт конденсации может находиться как в енаминной **96a**, так в иминной **96b** формах, дальнейшая циклизация при кипячении в спирте приводит к образованию соединений **97, 98**.

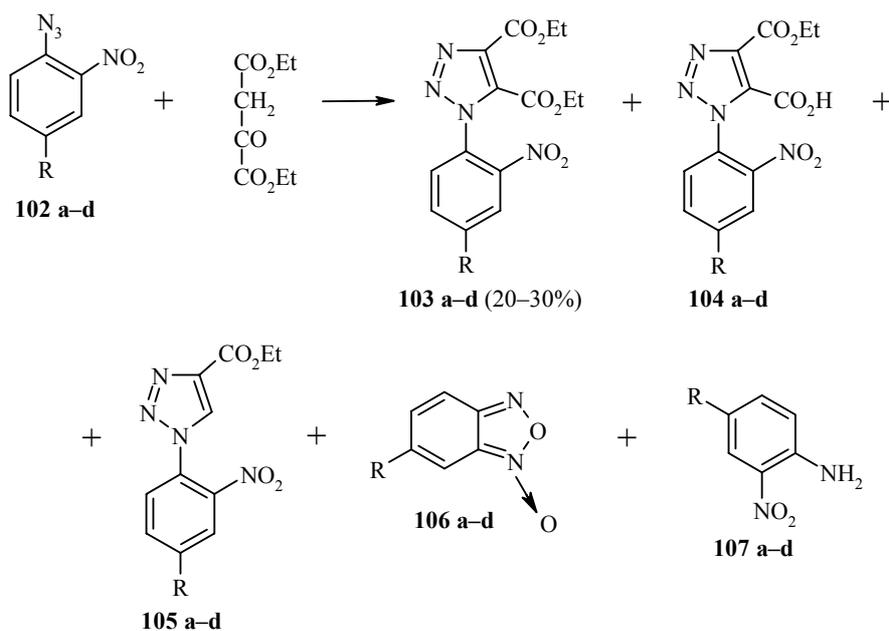


Для циклических гидразониевых солей **99a,b** при взаимодействии с щавелевоуксусным эфиром циклоконденсация идет по положению 8 с образованием производных бензазуленов **100a,b**. В случае соединения **99b** процесс сопровождается депротонированием, которое приводит к соединению **101** [43].



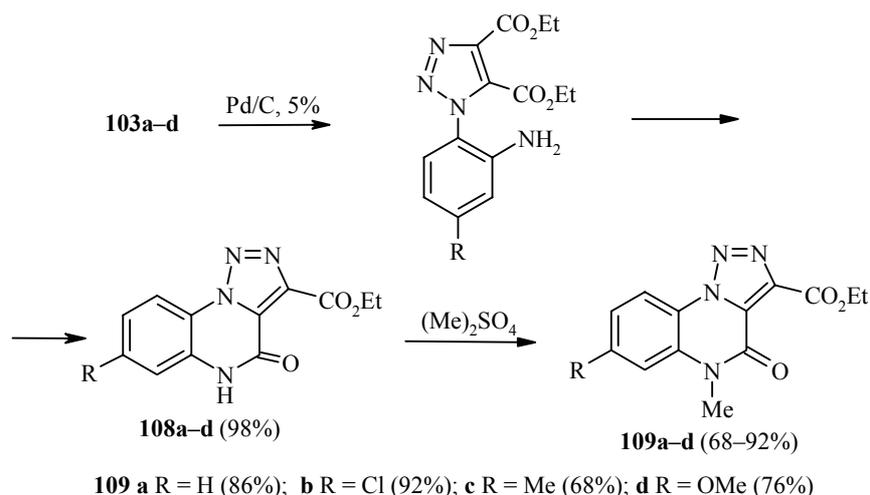
99, 100 a R = H, X = N (25%); **b** R = Et, X = CH (30%)

Двухуглеродный фрагмент щавелевоуксусного эфира участвует в образовании триазольного цикла в реакции с ароматическими азидами. Так, при реакции с 2-нитрофенилазидами **102a–d** при нагревании в спирте в течение нескольких часов при 55 °С образуется смесь диэтиловых эфиров 1-(2-нитрофенил)-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоновых кислот **103a–d** (20–30%), 4-этоксикарбонил-5-карбокси-1,2,3-триазолов **104a–d** и продуктов их декарбоксилирования – 4-этоксикарбонил-1,2,3-триазолов **105a–d**, а также бензоксадиазол-N-оксидов **106a–d** и анилинов **107a–d**, которую можно разделить хроматографически [44].



a R = H, **b** R = Cl, **c** R = Me, **d** R = OMe

Нитрофенилтриазолы **103a–d** находят дальнейшее синтетическое применение. Так, после восстановления нитрогруппы и дальнейшей внутримолекулярной циклизации образуются производные триазолохиноксалинов **108a–d**, которые легко реагируют с диметилсульфатом, образуя N-метилпроизводные **109a–d**.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- W. Wislicenus, *Ber.*, **2**, 3416 (1891).
- A. L. Fitzhugh, R. S. Strauss, E. N. Brewer, S. D. Glassman, M. Jones, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3911 (1985).
- L. Claisen, E. Uebereine, *Ber.*, **24**, 120 (1891).
- W. Wislicenus, W. Beckh, *Liebigs Ann. Chem.*, **295**, 339 (1897).
- A. Rossi, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta*, **32**, 1967 (1949).
- Общая органическая химия, пер. с англ. под ред. Н. К. Кочеткова, М., 1981, т. 9, с. 798.
- E. C. Kornfeld, R. G. Jones, *J. Org. Chem.*, **19**, 1671 (1954).
- А. Кейнтиро, Ф. Ка, М. Анихимо, С. Кэньо, Х. Сюкоту, Пат. Япон., 50-34111, *РЖХим*, 76 (1976).
- C. Lilly, K. H. Reiner, K. Margarete, *Chem. Ber.*, **106**, 3677 (1973).
- Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, Е. В. Шумиловских, *ХТС*, 753 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 627 (1990)].
- N. Nishiwaki, M. Nakanishi, T. Hida, Y. Miwa, M. Tamura, K. Hori, Y. Tohda, M. Ariga, *J. Org. Chem.*, **66**, 7535 (2001).
- K. J. Duffy, M. G. Darcy, E. Delorme, S. B. Dillon, D. F. Eppley, C. Erickson-Miller, L. Giampa, C. B. Hopson, Y. Huang, R. M. Keenan, P. Lamb, L. Leong, N. Liu, S. Miller, A. T. Price, J. Rosen, R. Shah, T. N. Shaw, H. Smith, K. C. Stark, S.-S. Tian, C. Tyree, K. J. Wiggall, L. Zhang, J. I. Luengo, *J. Med. Chem.*, **44**, 3730 (2001).
- И. А. Чхинвадзе, О. Ю. Магидсон, *Мед. пром. СССР*, 24 (1960).
- R. Deghendhi, G. Deneault, *Canad. J. Chem.*, **38**, 1255 (1960).
- F. Nerveu, N. Gaultier, K. Korber, J. Jaud, P. Castan, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **24**, 4005 (1995).
- M. I. Suto, L. M. Gayo, M. S. Palanki, S. S. Moorthy, L. J. Ransone-Fong, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 43 (2000).
- M. J. Suto, L. M. Gayo, M. S. Palanki, L. J. Ransone-Fong, Pat. PCT Int. WO 9709325 (1997); <http://www.wipo.int/patentscopeltdb/en/fetch.jsp>
- I. T. Ewan, C. L. Couper, D. I. Robins, *Tetrahedron*, **51**, 10241 (1995).
- R. F. Doehner, US Pat. 5892050 (1999); *Chem. Abstr.*, Section: 27 (Heterocyclic Compounds (Ont Hetero Atom)) (2000); <http://www.patentstorm.us/patents/5892050-fulltext.html>

20. B. Cross, M. Los, R. F. Doehner, D. W. Ladner, J. L. Johnson, US Pat. 5565411; <http://www.patentstorm.us/patents/5565411.html>.
21. I. R. Stevens, R. H. Beutel, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 449 (1943).
22. I. Bergman, T. Ianosik, E. Koch, B. Pelcman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2615 (2000).
23. Гетероциклические соединения, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., М., 1955, т. 4, 479 с.
24. H. H. Surrey, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 113 (1946).
25. M. Conrad, L. Limpach, *Ber.*, **20**, 994 (1887).
26. A. G. Munshi, *Indian J. Chem.*, **37**, 611 (1960).
27. G. F. Lisk, G. W. Stacy, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2686 (1946).
28. K. C. Nicolaou, J. L. Gross, M. A. Kerr, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 735 (1996).
29. R. I. Trebra, T. H. Koch, *J. Photochemistry*, 35 (1986).
30. С. А. Ямашкин, Н. В. Жукова, И. С. Романова, *ХГС*, 80 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 67 (2007)].
31. С. А. Ямашкин, Н. В. Жукова, И. С. Романова, в кн. *Сборник тезисов Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию А. Н. Коста*, М., 2005, с. 375.
32. С. А. Ямашкин, Н. В. Жукова, И. С. Романова, в кн. *Наука и инновации в Республике Мордовия: Материалы V республиканской научно-практической конференции*, Саранск, 2006, с. 648.
33. С. А. Ямашкин, Н. В. Жукова, М. А. Юровская, *Вестник МГУ, Сер. 2. Химия*, **47**, 342 (2006).
34. С. А. Ямашкин, Н. В. Жукова, И. С. Романова, в кн. *Сборник тезисов III Международной конференции: Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов, посвященной памяти профессора А. Н. Коста*, Россия, Черногловка, 2006, т. 2, с. 309.
35. D. W. Rangnekar, V. R. Kanetkar, G. S. Shankarling, J. V. Malanker, C. R. Shanbhag, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 1213 (1999).
36. F. Savelli, A. Boido, G. Damonte, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1737 (1996).
37. T. Yamasaki, K. Nishida, Y. Okamoto, T. Okawara, M. Furukawa, *Heterocycles*, **47**, 315 (1998).
38. T. Yamasaki, H. Nakamura, Y. Okamoto, T. Okawara, M. Furukawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1287 (1992).
39. R. W. Morrison, W. R. Mallory, V. L. Styles, *J. Org. Chem.*, **43**, 4844 (1978).
40. M. D. Nair, *Indian J. Chem.*, **11**, 109 (1973).
41. H. Schwesinger, H. Dalski, A. Sicker, D. Wilde, G. Mann, *J. Prakt. Chem.*, 334 (1992).
42. K. Wejroch, J. Lange, J. Karolak-Wojciechowska, J. Sosnicki, T. Jagodzinski, A. Kielak, *J. Heterocyclic Chem.*, **38**, 877 (2001).
43. A. Noritaka, K. Odagiri, M. Otani, E. Fujinada, H. Fuji, A. Kakeh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1339 (1999).
44. L. Bertelli, G. Biagi, I. Giorgi, C. Manera, O. Livi, V. Scartoni, L. Betti, G. Giannaccini, L. Trincavelli, P. Barili, *Eur. J. Med. Chem.*, **33**, 113 (1998).

Государственное образовательное учреждение
 высшего профессионального образования
 Мордовский государственный педагогический
 институт им. М. Е. Евсевьева,
 Саранск, 430007, Россия
 e-mail: biotech@moris.ru

Поступило 04.09.2007