

СЕРИЯ МОНОГРАФИЙ INTERBIOSCREEN

---

ИЗБРАННЫЕ  
МЕТОДЫ СИНТЕЗА  
И МОДИФИКАЦИИ  
ГЕТЕРОЦИКЛОВ

*Под редакцией В.Г. Карцева*

Том 1



УДК 547.7/.8:615.011  
ББК 24.23  
Авторский знак X=46

Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / Под редакцией  
В.Г. Карцева. – М.: IBS PRESS

[press@ibscreen.chg.ru](mailto:press@ibscreen.chg.ru)

ISBN 5-93584-011-1

© IBS PRESS, 2003

Главный редактор      **Карцев В.Г.**

**Редакционная коллегия**

<b>Андронати С.А.</b>	(Украина)	<b>Лозинский М.О.</b>	(Украина)
<b>Ахрем А.А.</b>	(Беларусь)	<b>Лукевиц Е.Я.</b>	(Латвия)
<b>Белецкая И.П.</b>	(Россия)	<b>Минкин В.И.</b>	(Россия)
<b>Влад П.Ф.</b>	(Молдова)	<b>Тартаковский В.А.</b>	(Россия)
<b>Зефилов Н.С.</b>	(Россия)	<b>Толстикова Г.А.</b>	(Россия)
<b>Еляков Г.Б.</b>	(Россия)	<b>Трофимов Б.А.</b>	(Россия)
<b>Катрицкий А.Р.</b>	(США)	<b>Чупахин О.Н.</b>	(Россия)
<b>Кухарь В.П.</b>	(Украина)		

**Региональные члены редколлегии**

<b>Адекенов С.М.</b>	(Казахстан)	<b>Лахвич Ф.А.</b>	(Беларусь)
<b>Аветисян А.А.</b>	(Армения)	<b>Поройков В.В.</b>	(Россия)
<b>Граник В.Г.</b>	(Россия)	<b>Пралиев К.Д.</b>	(Казахстан)
<b>Григорьев И.А.</b>	(Россия)	<b>Хиля В.П.</b>	(Украина)
<b>Довлатян В.В.</b>	(Армения)	<b>Чарушин В.Н.</b>	(Россия)
<b>Кемертелидзе Э.П.</b>	(Грузия)	<b>Шахидоятов Х.М.</b>	(Узбекистан)
<b>Костяновский Р.Г.</b>	(Россия)	<b>Юнусов М.С.</b>	(Башкирия)

Ответственный секретарь      **Семенова Л.Ф.**

Редакторы	<b>Краснов К.А.</b>	Компьютерная верстка	<b>Закиева И.С.</b>
	<b>Шекк Ю.Б.</b>	Компьютерный отдел	<b>Кулакова М.А.</b>
	<b>Серков И.В.</b>		<b>Поляков С.В.</b>
	<b>Лаврентьев И.П.</b>		<b>Фокина С.В.</b>

## Введение

Настоящий том открывает серию монографий, посвященную современным аспектам химии гетероциклических соединений по результатам научных исследований, полученным за последнее время в университетах и академических институтах России, Украины, Белоруссии и других республиках Содружества Независимых Государств и стран Балтии, которые, несмотря на разделение государственными границами, объединены многими годами тесного сотрудничества и общностью химических школ.

Первый том серии представляет собой сборник тематических обзоров, посвященных синтезу и изучению свойств *азотсодержащих гетероциклов*, а также некоторым аспектам их биологической активности.

В последний раздел издания включены также описания 80 наиболее интересных методов синтеза и модификации азотистых гетероциклов, разработанных учеными СНГ за последние годы.

Редакционная редколлегия благодарна всем авторам за участие в монографии и сотрудничество.

Планируется, что следующее издание (*2-й том*) будет посвящено избранным методам синтеза и модификации *кислород- и серусодержащих гетероциклов*. Предполагается также посвятить отдельные издания этой серии химии и биологической активности различных классов *природных соединений и их синтетических аналогов*.

Я хотел бы выразить надежду на то, что эта новая серия монографий привлечет к себе внимание зарубежных ученых и их участие в последующих изданиях.

Идея публикации этой серии предложена компанией *InterBioScreen* и Фондом "Научное партнерство", являющихся лидерами исследовательских программ по направленному синтезу новых органических соединений, а также модификации природных соединений в рамках международного сотрудничества с университетами и фармацевтическими, агрохимическими и биотехнологическими компаниями. *InterBioScreen* является и главным спонсором настоящего издания.

Надеюсь, что материалы этой книги будут интересны и полезны самому широкому кругу читателей – ученым, работающим в области органического синтеза, медицинской химии, химии природных соединений, а также студентам и аспирантам соответствующих профилей.

*Виктор Карцев  
Вице-президент InterBioScreen  
Председатель Правления Фонда  
"Научное партнерство"*

## Оглавление

<b>Анисимова Н.А., Дейко Л.И., Берестовицкая В.М.</b> Производные пиразолинкарбоновых кислот: Получение и химические превращения .....	7
<b>Ахрем А.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л.</b> Синтез конденсированных производных хинолизина аннелированием циклических оснований Шиффа: Реакции [3+3]-циклоконденсации .....	22
<b>Глушков В.А.</b> 3-Бензазепины .....	44
<b>Голиков А.Г., Кривенько А.П., Решетов П.В.</b> Методы стереонаправленного синтеза моноциклических и аннелированных N-гидроксиалкилпиперидинов .....	65
<b>Грандберг И.И.</b> Индолилалкиламины и родственные структуры из $\gamma$ - и $\delta$ -галогенкарбониллов и арилгидразинов .....	79
<b>Граник В.Г., Рябова С.Ю., Головки Т.В.</b> Гетероциклизация производных индоксила и оксиндола .....	91
<b>Демченко А.М., Лозинский М.О.</b> Синтез и свойства гетероциклических N-ариламидинов .....	118
<b>Десенко С.М., Чебанов В.А., Колос Н.Н., Орлов В.Д.</b> Циклоконденсация ароматических и гетероароматических 1,2-диаминов с $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями.....	140
<b>Дяченко В.Д., Роман С.В.</b> Нафтиридины: Химия и биологическая активность.....	167
<b>Егорова А.Ю., Тимофеева З.Ю.</b> Синтез пиррол-2-онов.....	181
<b>Иванов Э.И.</b> Химия циклогомологов ксантинов.....	200
<b>Клочкова И.Н., Семенова Н.Н.</b> Пергидроазолы и пергидроазины: Синтез и области применения .....	213
<b>Ковтуненко В.А., Кисель В.М.</b> Успехи химии конденсированных хиназолинов.....	232

<b>Козьминых В.О., Козьминых Е.Н.</b>	
Ацилпировиноградные кислоты в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений.....	255
<b>Коротких Н.И., Раенко Г.Ф., Киселев А.В., Книшевицкий А.В., Швайка О.П., Каули А.Г., Джонс Дж.Н., Макдональд Ч.Л.Б.</b>	
Синтез стабильных гетероароматических карбенов ряда бензимидазола и 1,2,4-триазола и их прекурсоров .....	279
<b>Кочергин П.М., Дружинина А.А.</b>	
Синтез производных пирролсодержащих гетероароматических систем с мостиковым атомом азота.....	300
<b>Краснов К.А.</b>	
Барбитуровые кислоты в синтезе новых гетероциклических систем:	
1. Синтез азагетероциклов .....	314
<b>Михалева А.И., Шмидт Е.Ю.</b>	
Двухстадийный синтез пирролов из кетонов и ацетиленов по реакции Трофимова .....	349
<b>Михалёнок С.Г., Кузьменок Н.М., Звонок А.М.</b>	
Алкалоиды ряда пирроло[1,2- <i>b</i> ]пиразола: Синтез витасомнина и его структурных аналогов.....	369
<b>Серов А.Б., Карцев В.Г., Александров Ю.А.</b>	
Илиды азотистых оснований в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения .....	393
<b>Толстиков Г.А., Дембицкий В.М., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э.</b>	
Эпибатидин и проблема неопиоидных анальгетиков.....	418
<b>Сихалиев Х.С., Фалалеев А.В., Крыльский Д.В.</b>	
Гуанидины в синтезе азагетероциклов .....	450
<b>Шкляев Ю.В.</b>	
Синтез 3,3-диалкилпроизводных 3,4-дигидроизохинолина.....	478
<b>Шкляев Ю.В., Глушков В.А.</b>	
1-Замещенные 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолины как нуклеофильные и электрофильные реагенты .....	493
<b>Избранные методики .....</b>	513–617
<b>Авторский указатель.....</b>	618–620

# Производные пиразолинкарбоновых кислот: Получение и химические превращения

Анисимова Н.А.<sup>1</sup>, Дейко Л.И.<sup>2</sup>, Берестовицкая В.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Горно-Алтайский государственный университет  
649700, Республика Алтай, Горно-Алтайск, ул. Ленина, 1

<sup>2</sup>Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена  
191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48

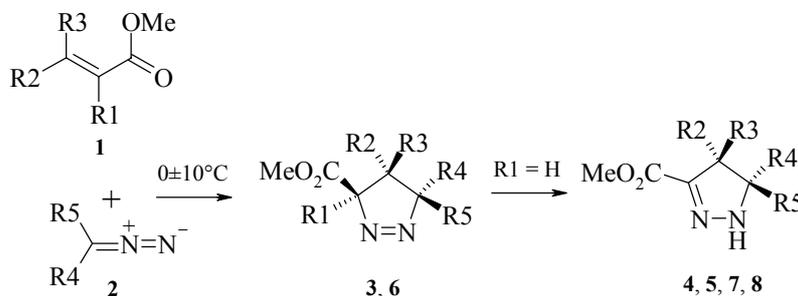
Повышенный интерес к производным пиразолина связан с широким спектром практически полезных свойств этих соединений, многие из которых используются в медицине, промышленности и сельском хозяйстве [1, 2]. Многочисленные литературные данные по химии этих гетероциклов имеют разрозненный характер и посвящены, как правило, узким группам различных функционально-замещенных производных. При этом по химии одной из важнейших групп производных пиразола, пиразолинкарбоновым кислотам, анализ имеющихся публикаций в литературе отсутствует. Предлагаемый обзор обобщает материалы, касающиеся способов получения и реакционной способности пиразолинкарбоновых кислот.

## Синтез эфиров пиразолинкарбоновых кислот

Основным методом синтеза эфиров пиразолинкарбоновых кислот является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения алифатических диазосоединений **2** (ДС) к активированным олефинам, например, к эфирам непредельных карбоновых кислот **1**. Эти процессы протекают при температуре  $0 \pm 5^\circ\text{C}$ , приводя, как правило, к  $\Delta$ -1 или  $\Delta$ -2 пиразолинам с количественным выходом [3–5].

Значительное число производных этого ряда (**3–13**) было получено в работах [6–8] (схемы 1, 2). Циклоприсоединение диазосоединений к активированным олефинам протекают согласно правилу Ауверса, которое было установлено на основе изучения взаимодействия ДС с эфирами малеиновой, фумаровой кислот и их алкилпроизводными [9, 10]. Изучение строения образующихся производных пиразолина **3–7** показало, что реакции присоединения протекают стереоспецифично, с сохранением относительной исходной конфигурации заместителей [11–15] (табл. 1).

Схема 1



**Таблица 1.** Производные пиразолинкарбоновых кислот **3–13**, полученные взаимодействием диазосоединений с эфирами акриловой, малеиновой, фумаровой кислот и их производных\*

	R1	R2	R3	R4		R1	R2	R3	R4	R5
<b>3a</b>	Me	CO <sub>2</sub> H	H	H	<b>8f</b>	–	Me	CO <sub>2</sub> Me	Ph	Ph
<b>3b</b>	Me	Me	CO <sub>2</sub> Me	H	<b>8g</b>	–	<i>b</i>	Me	Ph	Ph
<b>3c</b>	Me	CO <sub>2</sub> Me	Me	H	<b>9a</b>	Me	H	H	H	H
<b>3d</b>	Me	Me	CO <sub>2</sub> Me	Me	<b>9b</b>	Me	Me	H	H	Me
<b>3e</b>	Me	CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	<b>9c</b>	Me	Me	H	H	Me
<b>4a</b>	–	CO <sub>2</sub> Me	Me	H	<b>9d</b>	Me	H	H	Me	H
<b>4b</b>	–	Me	CO <sub>2</sub> Me	H	<b>9e</b>	Me	H	Me	H	H
<b>4c</b>	–	Me	CO <sub>2</sub> Me	Me	<b>10a</b>	CO <sub>2</sub> Me	H	H	H	H
<b>4d</b>	–	CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	<b>10b</b>	CO <sub>2</sub> Et	H	Me	H	H
<b>5a</b>	–	H	CO <sub>2</sub> Me	H	<b>10c</b>	CN	H	H	H	H
<b>5b</b>	–	H	CO <sub>2</sub> Et	H	<b>11a</b>	N <sub>3</sub>	H	H	H	H
<b>5c</b>	–	CO <sub>2</sub> H	H	H	<b>11b</b>	N <sub>3</sub>	Me	H	H	H
<b>5d</b>	–	CO <sub>2</sub> Me	H	H	<b>11c</b>	N <sub>3</sub>	Et	H	H	H
<b>5e</b>	Et	H	CO <sub>2</sub> Me	H	<b>12a</b>	–	H	H	H	H
<b>6</b>	Me	H	CO <sub>2</sub> Me	<i>a</i>	<b>12b</b>	–	Me	H	H	H
<b>7</b>	–	H	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	<b>12c</b>	–	H	H	H	Me
<b>8a</b>	–	CO <sub>2</sub> Me	H	Ph	<b>12d</b>	–	H	Me	H	Me
<b>8b</b>	–	H	CO <sub>2</sub> Me	Ph	<b>12e</b>	–	H	Me	H	CO <sub>2</sub> Et
<b>8c</b>	–	Me	CO <sub>2</sub> Me	Ph	<b>12f</b>	–	Me	H	H	CO <sub>2</sub> Me
<b>8d</b>	–	CO <sub>2</sub> Me	Me	Ph	<b>12g</b>	–	H	H	H	CO <sub>2</sub> Me
<b>8e</b>	–	Me	CO <sub>2</sub> Me	NC1Ph	<b>13</b>	Me	H	CO <sub>2</sub> Me	<i>c</i>	–

\*Для соединений **3–8e** R5 = H; *a*: **6** R4 = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, *b*: **8g** R2 = CO<sub>2</sub>Me, *c*: **13** R4 = CO<sub>2</sub>Me

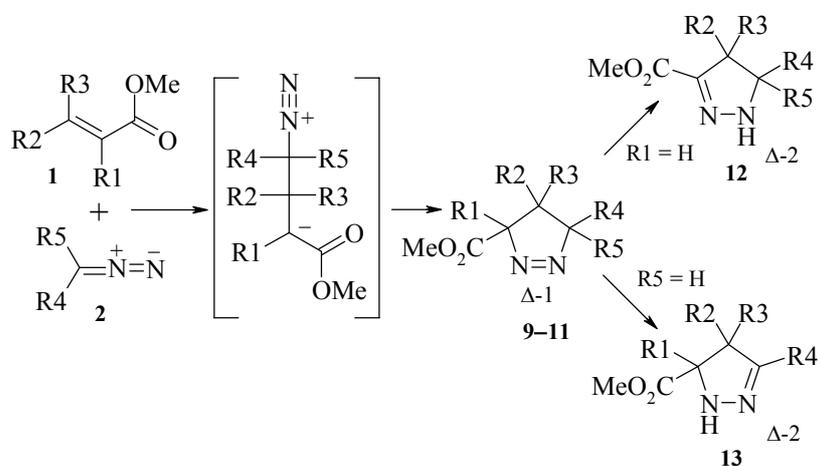
Образование пиразолина **4a** (77%) было зафиксировано и в условиях проведения реакции в присутствии катализатора (Pd) [16].

На примере взаимодействия алкильных [13] и арильных [17, 18] производных фумаровой кислоты с фенол- и дифенилдиазометаном, показано образование *син*- и *анти*-изомеров пиразолинов **8a–g**. В работах [14, 19] была выявлена зависимость скорости реакции присоединения ДС от степени замещения кратной связи в ряду производных акриловой кислоты. На основе изучения кинетики было установлено, что эфиры акриловой кислоты **1**, как диполярофилы, в реакциях циклоприсоединения значительно более активны (на 3–4 порядка), чем соответствующие алкил- и фенолзамещенные алкены. Также было показано, что *транс*-изомеры акриловой кислоты проявляют повышенную реакционную способность по сравнению с *цис*-изомерами [14].

Особенности влияния заместителей (алкильных, арильных, карбонильных и др.) на реакционную способность ДС (в качестве диполей) и С=С двойной связи в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения были исследованы в работе [20].

Данные по изучению механизма этих реакций [21–25] позволяют предполагать, что циклизация осуществляется через промежуточный цвиттер-ион и приводит, в зависимости от природы заместителей в молекулах алкена **1** и ДС **2**, к образованию изомерных  $\Delta$ -1 или  $\Delta$ -2 пиразолинов **9–11** и **12**, **13**, соответственно.

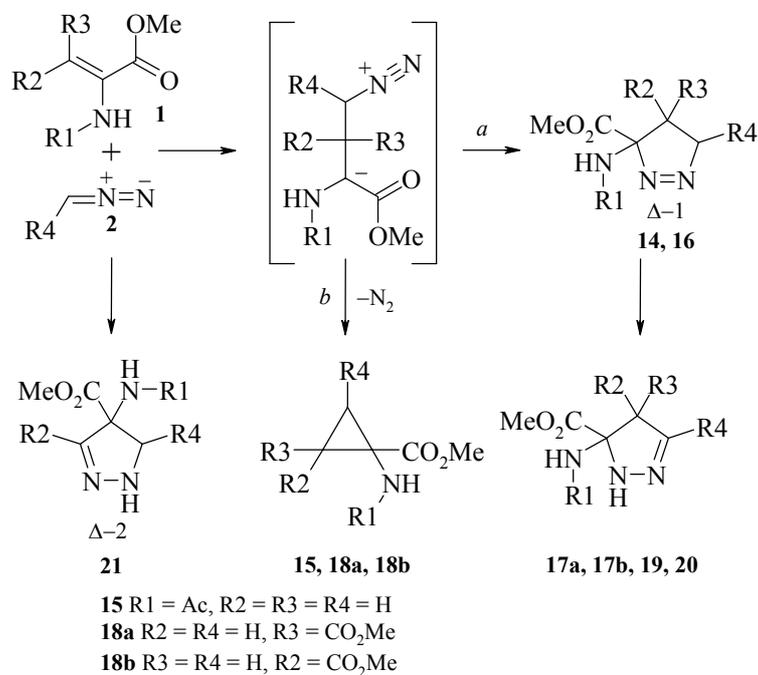
Схема 2



Присоединение диазометана к производным акриловой кислоты, таким как N-ацетиламиноакрилаты (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C) протекает также эффективно, позволяя получать соответствующие аминокислоты пиразолинового ряда **14a** [26].

С использованием различных диазосоединений и ненасыщенных аминокислот (дегидроаланина, дегидрофенилаланина, дегидроглутаминовой кислоты) был получен ряд аналогичных N-замещенных пиразолинов **14**, **16**, **17**, **19–21** (табл. 2) [27–43], которые впоследствии, как и пиразолины **11a–c**, были с успехом использованы для синтеза соответствующих аминокислот циклопропанового ряда.

Интересно отметить, что замена растворителя CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> на более полярный CHCl<sub>3</sub> позволяет в этой реакции наряду с  $\Delta$ -1 пиразолином **14a** получить эфир циклопропанкарбоновой аминокислоты **15** [32] (схема 3), а использование алкил-диазоацетатов [33] вместо диазоалканов приводит к увеличению выхода циклопропановых производных **18a**, **b** до 70%.



**Таблица 2.** Синтез аминопроизводных пиразолинкарбоновых кислот **14**, **16**, **17**, **19–22** [26–43]

	R1	R2	R3	R4	B		R1	R2	R3	R4	B
<b>14a</b>	Ac	H	H	H	90	<b>19d</b>	Ac	<i>n</i> -MePh	H	H	98
<b>14b</b>	Boc	H	H	H	89	<b>19e</b>	Ac	<i>n</i> -C1Ph	H	H	96
<b>14c</b>	Boc	H	H	Me	96	<b>19f</b>	Ac	<i>n</i> -NO <sub>2</sub> Ph	H	H	99
<b>14d</b>	Boc	H	H	Et	59	<b>20a</b>	OCPH	Ph	H	H	98
<b>14e</b>	Boc	H	H	iPr	98	<b>20b</b>	OCPH	H	Ph	H	98
<b>14f</b>	Boc	H	H	Ph	92	<b>20c</b>	OCPH	<i>n</i> -MeOPh	H	H	86
<b>16</b>	Bz	H	*	H	90	<b>20d</b>	OCPH	<i>n</i> -MePh	H	H	80
<b>17a</b>	Ac	H	H	CO <sub>2</sub> Me	90	<b>20e</b>	OCPH	<i>n</i> -C1Ph	H	H	85
<b>17b</b>	Ac	H	H	CO <sub>2</sub> Et	90	<b>20f</b>	OCPH	<i>n</i> -NO <sub>2</sub> Ph	H	H	85
<b>19a</b>	Ac	Ph	H	H	98	<b>20g</b>	OCPH	H	Ph	H	90
<b>19b</b>	Ac	H	Ph	H	98	<b>21a</b>	Ac	Ph	H	CO <sub>2</sub> Me	50
<b>19c</b>	Ac	*	H	H	99	<b>21b</b>	Ac	Ph	H	CO <sub>2</sub> Et	50

B – выход, %

\*Для соединений **16** R3 = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, **19c** R2 = *n*-MeOPh

**Таблица 3.** Зависимость структуры конечного продукта от условий реакции метил-N-ацетилакрилата кислоты с алкилдиазоацетатом [34]

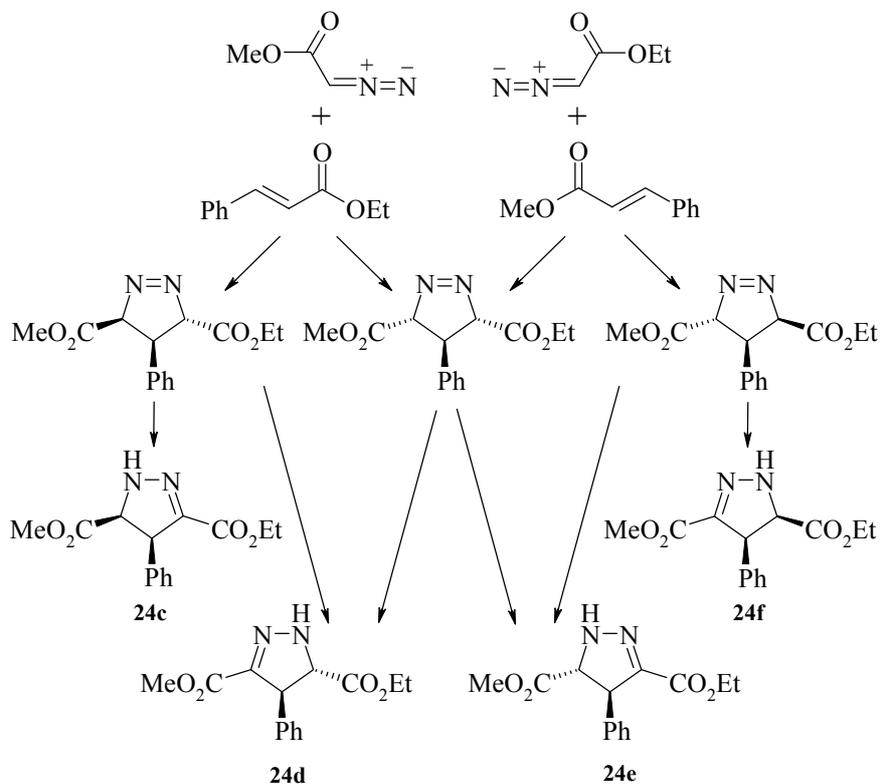
Растворитель	$\mu, D$ растворителя	Соотношение реагент.	T, °C	Выход образующихся структур, %		
				Пиразолин <b>17a</b>	Циклопропан <b>18a, b</b>	<i>Цис</i> : <i>транс</i> <b>18a</b> : <b>18b</b>
CCl <sub>4</sub>	0	2 : 1	22	98	–	–
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1.60	1 : 1	22	30	–	–
		2 : 1	22	60	30	1 : 3
		2 : 1	40	30	68	1 : 2.25
		3 : 1	22	Полимер	–	–
CHCl <sub>3</sub>	1.87	2 : 1	22	26	70	1 : 1

Как было показано в работе [34], варьирование условий реакции (табл. 3) позволяет целенаправленно получать производные пиразолинов **17a, b** или циклопропанов **18a, b**. Это можно объяснить протеканием реакции через промежуточный цвиттер-ион, который в полярных растворителях склонен к элиминированию молекулы азота с образованием циклопропанов (путь b), а в неполярном растворителе, даже при повышенной температуре, единственным направлением является путь а, т.е. циклизация в пиразолин (схема 3). При более высокой температуре и при проведении реакции в хлороформе наблюдается уменьшение содержания *цис*-циклопропана, что связано, по-видимому, с изменением конформации промежуточного цвиттер-иона [35].

Наличие фенильного заместителя в  $\beta$ -положении эфира акриловой кислоты значительно дезактивирует С=C двойную связь за счет образования устойчивой системы сопряжения. По этой причине эфир коричной кислоты при нормальных условиях вступает в реакцию только с диазометаном и его алкильными производными (схема 3); при этом образуются соответствующие  $\Delta$ -2 пиразолины **22a–d** [44, 45]; использование фенилдиазометана требует увеличения времени реакции (соединение **23**), а с алкилдиазоацетатами она протекает только при нагревании (350 ч, 52°C) [44] и приводит к изомерным пиразолинам **24a–c, 25** (табл. 4).

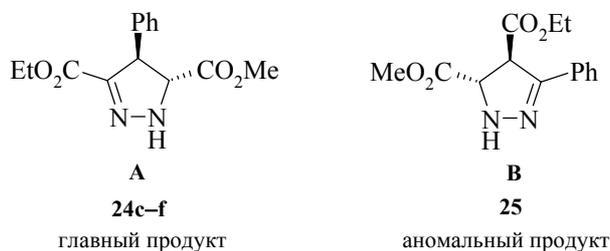
Первые работы [44, 45], связанные с изучением реакции диазосоединений с эфирами коричной кислоты, отмечали ее стереоспецифичность. Однако, более поздние попытки повторения этой реакции в аналогичных условиях при использовании стереооднородных *Z*- (или *E*-) изомеров циннамата привели к образованию четырех изомерных пиразолинов **24c–e, 25** (или **24d–f, 25**) [46, 47]. Вместе с тем, взаимодействие (*E*-) этилового эфира коричной кислоты с метилдиазоацетатом, также как и (*E*-) метилового эфира коричной кислоты с этилдиазоацетатом заканчивалось образованием смеси идентичных  $\Delta$ -2 пиразолинов **24c–e** и **24d–f**. Оказалось, что каждый из промежуточно образовавшихся  $\Delta$ -1 пиразолинов (*син*-, *анти*-) превращался в два изомерных  $\Delta$ -2 пиразолина.

Схема 4



Вместе с тем в реакции был зафиксирован аномальный  $\Delta^2$  пиразолин **25** (схема 5), что свидетельствовало о реализации двух путей присоединения диазосоединений к двойной связи: по правилу Ауверса (**24c-f**, структура **A** – главный продукт 90%), против правила Ауверса (**24g**, структура **B** – аномальный продукт).

Схема 5



**Таблица 4.** Замещенные пиразолинкарбоновые кислоты, полученные взаимодействием ДС с производными коричной кислоты **22–24, 26\***

	R2 = Ar	R4	R5	Выход, %			R2 = Ar	R4	R5	Выход, %	
				A	B					A	B
<b>22a</b>	Ph	H	H	100	–	<b>26a</b>	<i>n</i> -MeOPh	H	H	100	–
<b>22b</b>	Ph	Me	H	100	–	<b>26b</b>	<i>n</i> -MeOPh	Me	H	100	–
<b>22c</b>	Ph	Me	Me	100	–	<b>26c</b>	<i>n</i> -MeOPh	Me	Me	100	–
<b>22d</b>	Ph	H	H	100	–	<b>26d</b>	<i>n</i> -MeOPh	Ph	H	63	37
<b>23</b>	Ph	Ph	H	80	20	<b>26e</b>	<i>n</i> -NO <sub>2</sub> Ph	H	H	75	25
<b>24a</b>	Ph	H	CO <sub>2</sub> Me	95	–	<b>26f</b>	<i>n</i> -NO <sub>2</sub> Ph	Me	H	66	34
<b>24b</b>	Ph	H	CO <sub>2</sub> Bu	98	–	<b>26g</b>	<i>n</i> -NO <sub>2</sub> Ph	Me	Me	65	35
<b>24c</b>	Ph	H	CO <sub>2</sub> Et	85	–	<b>26h</b>	<i>n</i> -NO <sub>2</sub> Ph	Ph	H	63	37

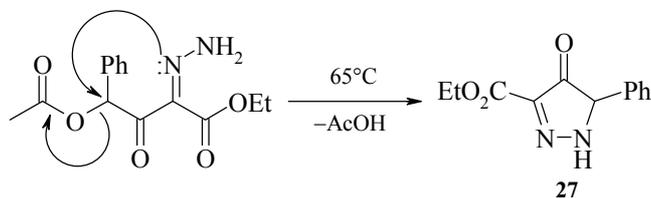
\*Для соединений **22a** R1 = Ph, R3 = H; для соединений **22b–d, 23–26** R1 = R3 = H

В дальнейшем пиразолины со структурой **B 23, 26d–h** были зафиксированы и в ряде других случаев (табл. 4); увеличение их выхода наблюдалось при использовании фенилдиазометана (до 20%) и введении заместителей в *n*-положение бензольного кольца циннамата (до 40%) [47, 48]. Конкурирующие направления взаимодействия ДС **2** (R4 = R5 = Ph) наблюдались и в случае его реакции с эфиром акриловой кислоты, где выход структуры **B** достигал 86%. Было отмечено, что образование такой структуры становится возможным при условии миграции фенильного радикала к атому азота [12].

Наличие в  $\alpha$ -положении коричной кислоты N-ацетильного заместителя делает C=C кратную связь пространственно затрудненной. По этой причине ацетиламиноциннамат реагирует только с диазометаном и дает соответствующие пиразолины **19a, b** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20°C, 70% [30]; CHCl<sub>3</sub> : (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O, 20°C, 90% [32]); с диазуксусным эфиром он не взаимодействует даже в очень жестких условиях (кипячение в течение нескольких дней) [49]. Осуществить циклоприсоединение алкилдиазоацетатов к эфиру коричной кислоты и получить соответствующие  $\Delta$ -2 пиразолины **21a, b** удалось только в присутствии катализатора – тетраацетата диордия [31, 50]. При этом образуется исключительно  $\Delta$ -2 структура **B**, в которой бензольное кольцо сопряжено со связью C=N пиразолинового цикла, что подтверждается данными <sup>1</sup>H ЯМР-, ИК- и УФ-спектроскопии [32].

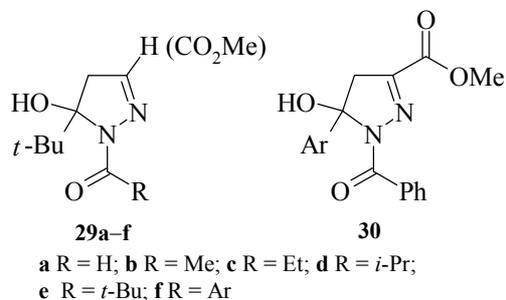
Кроме реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения ДС к активированным алкенам и образование производных пиразолинкарбоновой кислоты **27** было зафиксировано в реакциях циклизации гидразонов дикарбонильных соединений, сопровождающихся элиминированием уксусной кислоты [51] (схема 6).

Схема 6



При взаимодействии дикарбонильных соединений с гидразами [52] и гидразидами кислот [53, 54] наблюдается образование сложной смеси продуктов конденсации – гидразонов, энгидразинов и оксипиразолинов.

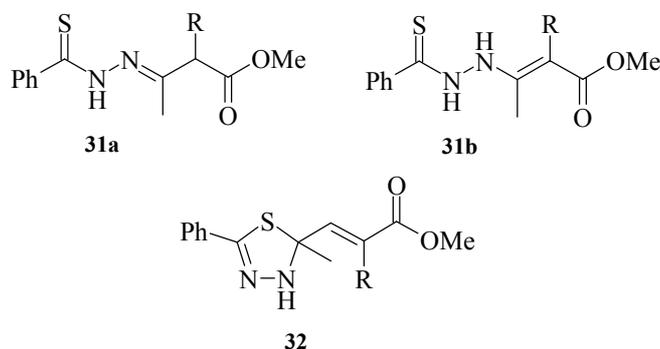
Схема 7



Для соединений **29**, **30** характерно существование равновесия между ациклической гидразоновой и циклической гидроксипиразолиновой формами [55, 56]. Содержание пиразолинов **29**, **30** в смеси продуктов конденсации падает с увеличением объема заместителя в ацильной части молекулы и увеличивается при введении в дикарбонильную систему арильных заместителей с электроноакцепторными группировками.

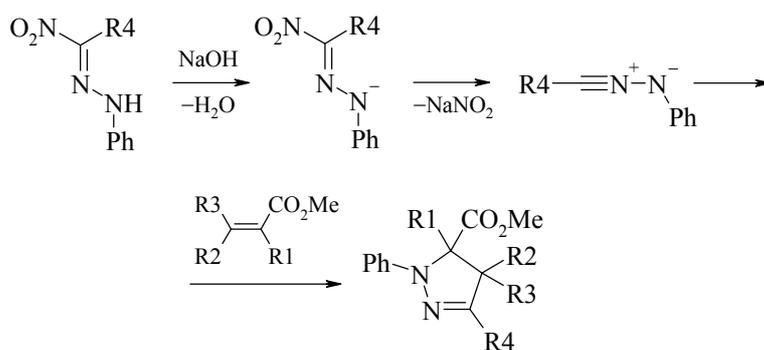
Интересно отметить, что при конденсации 1,3-кетоефиров с тиацилгидразидами, наряду с открытыми формами **31a**, **b** образуются 1,3,4-тиадиазолины **32** [57–60].

Схема 8



N-Замещенные пиразолинкарбоновые кислоты получены взаимодействием эфиров ненасыщенных кислот с N-фенилнитрилиминами [61–63].

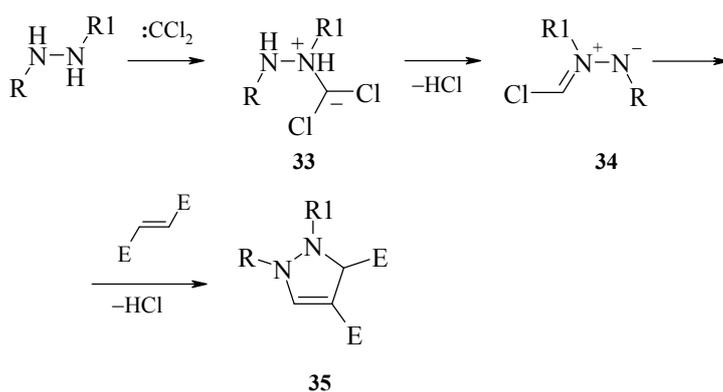
Схема 9



- R1 = R2 = R3 = H; R4 = Me [60]
- R1 = R2 = R3 = H; R4 = Ph [61]
- R1 = R2 = H; R3 = CO<sub>2</sub>Me; R4 = Ph [62]
- R1 = R2 = Me; R3 = CO<sub>2</sub>Me; R4 = Ph [62]
- R1 = R3 = H; R2 = CO<sub>2</sub>Me; R4 = Ph [12, 62]
- R1 = H; R2 = OH; R3 = Me; R4 = Ph [62]

По данным авторов [64, 65] N,N-дизамещенные пиразолины могут быть получены при генерации дихлоркарбена межфазным методом в присутствии моно- или 1,2-дизамещенных гидразинов. В этом случае первоначально образующийся илид **33** трансформируется в азометинимин **34**, который вступает в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с диметилмалеатом, образуя пиразолин **35** (схема 10).

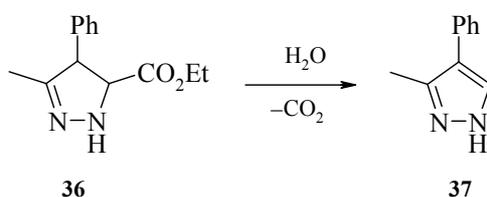
Схема 10



### Химические превращения пиразолинкарбоновых кислот

Пиразолины широко используются в синтетической практике как реагенты. Например, большое практическое значение имеет превращение эфиров пиразолинкарбоновых кислот **36** в пиразолы **37** под действием окислителей, воды [66] или при кислотном гидролизе [67]. Эти процессы протекают в мягких условиях и часто сопровождаются реакциями декарбоксилирования, дегалогенирования и миграцией алкильных или фенильных заместителей [68] (схема 11).

Схема 11



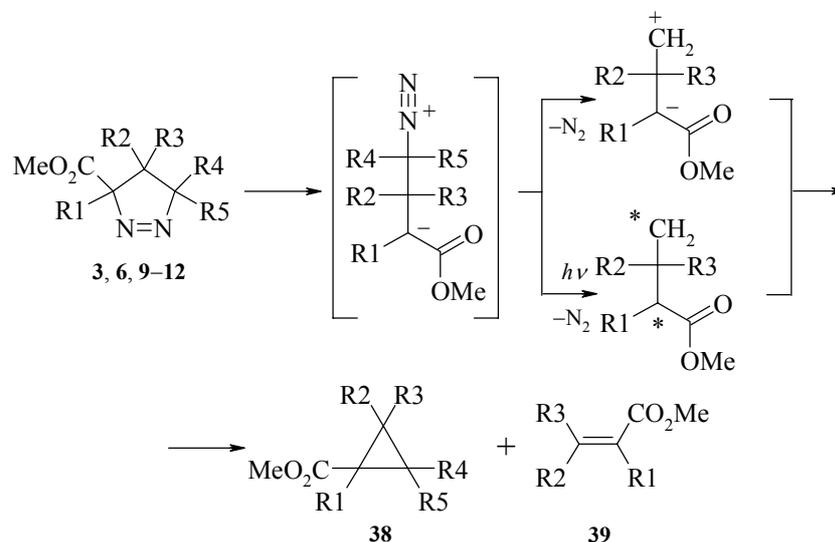
Щелочной гидролиз, как правило, приводит к раскрытию пиразолинового кольца и образованию различных карбонильных соединений [69].

Одним из наиболее изученных химических превращений пиразолинов является реакция их разложения с выделением азота, которая, как правило, сопровождается образованием соответствующих циклопропанов и ненасыщенных соединений. Эта реакция используется для получения производных циклопропана, в том числе веществ природного происхождения [70–74].

Термолиз эфира Δ-2 пиразолинкарбоновой кислоты **12a** и его гомологов **12b**, **c** завершается образованием только непредельных ациклических продуктов **39**, в то время как их структурные Δ-1 аналоги **9a–e** в аналогичных условиях дают смесь непредельных **39** и циклопропановых **38** производных [74, 75] (схема 12). Экспериментально установлено, что образованию алкенов способствует наличие нескольких алкильных заместителей в молекуле исходного пиразолина, а также асимметрично замещенного атома C3 [76–81].

При наличии двух карбоксильных групп в молекуле замещенного Δ-1 или Δ-2 пиразолина **3**, **4**, **6** разложение приводит к преимущественному образованию циклопропановых производных **38**. Исключение представляет соединение **10a** с геминальным расположением карбоксильных групп, которое разлагается с отщеплением одной из COOR, образуя исключительно алкены **39** [21, 79, 82]. Следует отметить, что и некоторые другие электроноакцепторные группы, такие как CN [19, 82–84], NO<sub>2</sub> [85] в *гем*-положении к COOR способствуют образованию алкенов. Обратное влияние оказывают электронодонорные группы (R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = Alk, Ph), при наличии которых реакции протекают в сторону образования циклопропанов [82].

Стереоспецифический характер процессов термического разложения Δ-1 пиразолинов был отмечен в работах [10, 21, 22, 86], где высказывалось предположение о протекании реакции через промежуточный цвиттерион.

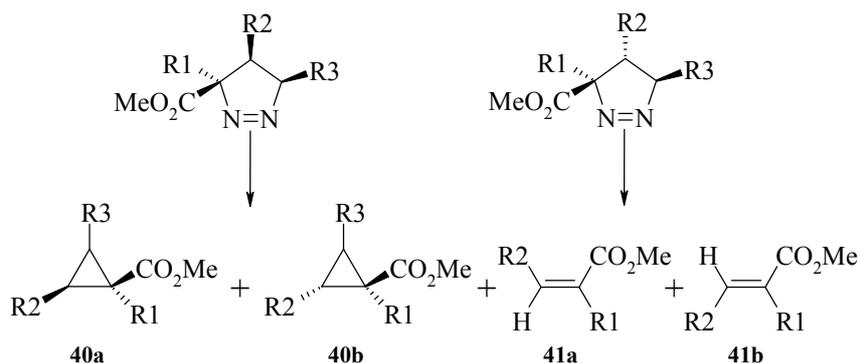


**Таблица 5.** Соотношение продуктов **38**, **39**, образующихся при термоллизе пирозолинов **3–6**, **9**, **12** [79]

	Относительный и абсолютный выход продуктов термоллиза, %					
	Циклопропан			Алкен		
	<i>цис</i>	<i>транс</i>	общ	<i>цис</i>	<i>транс</i>	общ
<b>3a</b>	–	95	95	–	5	5
<b>3b</b>	–	95	95	–	5	5
<b>3c</b>	–	95	95	–	5	5
<b>4a</b>	100	–	100	–	–	–
<b>4b</b>	95	–	95	5	–	5
<b>5d</b>	2	33	35	–	65	65
<b>6a</b>	–	66	66	–	–	–
<b>6b</b>	–	90	90	–	10	10
<b>9a</b>	–	37	37	–	63	63
<b>9b</b>	23	–	23	73	–	73
<b>9c</b>	–	–	–	–	93	93
<b>9d</b>	86	–	86	14	–	14
<b>9e</b>	11	72	83	–	17	17
<b>10a</b>	–	–	–	–	–	100
<b>12a</b>	–	–	–	–	–	100
<b>12b</b>	–	–	–	–	–	100
<b>12c</b>	–	–	–	–	–	100
<b>12d</b>	50	–	50	20	–	20

В более поздних исследованиях было обнаружено, что в ряде случаев разложение стереоднородных алкилзамещенных [15, 87] и фенилзамещенных [82, 88]  $\Delta$ -1 пиразолинов протекает неспецифично, приводя к образованию смесей *цис*- и *транс*-изомерных циклопропанов **40a**, **40b** и алкенов **41a**, **41b** в различном соотношении (схема 13).

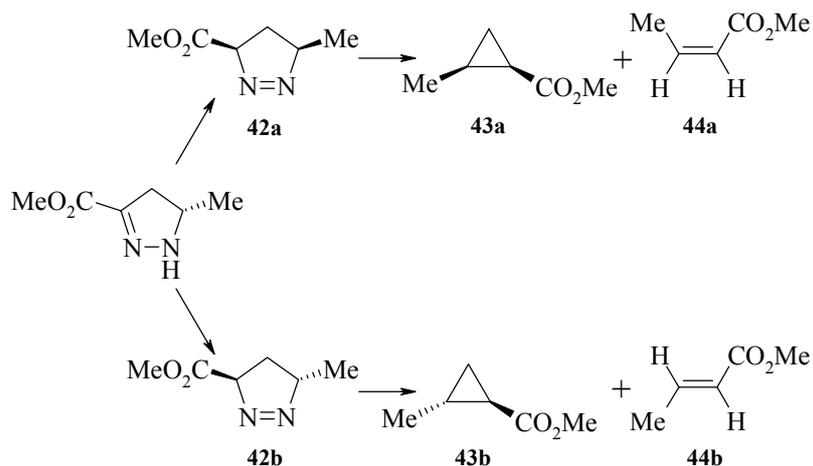
Схема 13



Нарушение стереоспецифичности авторы [86, 89] связывают со способностью к миграции алкильных и фенильных групп.

$\Delta$ -2 Пиразолины, согласно существующему мнению, при нагревании [89, 90] или под действием катализатора (200°C, KOH; [91–93]; Pt, EtOAc [94]) изомеризируются в соответствующие  $\Delta$ -1 пиразолины **42**, образующиеся в виде смеси *син*- (**42a**) и *анти*-изомеров (**42b**), разложение которых завершается образованием изомерных циклопропанов **43a**, **43b** и алкенов **44a**, **44b**. К подобному результату может приводить разложение ди- и тризамещенных пиразолинов (схема 14) [45].

Схема 14



Преимущественное образование *транс*-изомера циклопропана **43b** авторы [95] связывают с его более высокой термодинамической стабильностью.

В отличие от термолитического разложения пиразолинов протекает по радикальному механизму [25, 38, 45, 47, 96, 97]. В ряде примеров использование фотолитического распада является более предпочтительным для получения циклопропанов, но, как правило, этот путь осложняется образованием **3–6** непредельных соединений.

В заключение можно отметить, что простота получения и широкие возможности химической модификации пиразолинкарбоновых кислот делают этот класс соединений весьма полезным в органическом синтезе. На их основе легко получают функционально замещенные карбо- и гетероциклические системы. Можно полагать, что дальнейшее изучение методов синтеза и реакционной способности пиразолинкарбоновых кислот позволит еще более расширить сферу их использования.

## Литература

1. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Пылова Т.Н., *Химические средства защиты растений*, М.: Химия, 1985.
2. *Общая органическая химия*, под ред. Кочетковой Н.К., М.: Химия, 1985, т. 8, с. 430.
3. Buchner E., *Chem. Ber.* **1888** 21 2637.
4. Buchner E., *Chem. Ber.* **1890** 23 701.
5. Buchner E., Papendieck A., *Liebigs Ann. Chem.* **1898** 273 701.
6. Pechmann H., Burkard E., *Chem. Ber.* **1900** 33 3590.
7. Buchner E., *Chem. Ber.* **1895** 28 221.
8. Buchner E., Schroder H., *Chem. Ber.* **1902** 35 782.
9. Auwers K., Ungemach G., *Chem. Ber.* **1933** 66 1206.
10. Auwers K., Konig F., *Chem. Ber.* **1932** 27 496.
11. Alphen J., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1943** 62 210.
12. Huisgen R., Seidel M., Wallbillig G., *Tetrahedron Lett.* **1962** 17 3.
13. Huisgen R., Eberhar P., *Tetrahedron Lett.* **1971** 45 4343.
14. Huisgen R., *Angew. Chem.* **1963** 75 (16) 742.
15. Auken B., Rinehart K., *J. Chem. Soc.* **1962** 84 3736.
16. Джемилев У.М., Докичев В.А., Султанов С.З., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1989** (8) 1861.
17. Hassner A., Michelson M., *J. Org. Chem.* **1962** 27 3974.
18. Eberhard P., Huisgen R., *J. Am. Chem. Soc.* **1972** 94 (4) 1345.
19. Huisgen R., Stange H., Sturm H., Wagenhafer H., *Angew. Chem.* **1961** 73 170.
20. Korobizina I.K., Rodina L.L., *Methodikum Chemicum.* **1974** 6 105.
21. Young B., Lindenbaum S., *J. Am. Chem. Soc.* **1944** 66 810.
22. Huisgen R., *Angew. Chem.* **1955** 67 439.
23. Alphen J., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1963** 62 210.
24. Pechman H., Burhard E., *Chem. Ber.* **1900** 33 3590.
25. Kohler H., Steele L., *J. Am. Chem. Soc.* **1919** 41 1093.
26. Bregovec J., Jakovic T., *Monatsh. Chem.* **1972** 103 (1) 188.

27. Suzuki M., Gooch E., Stammer C., *Tetrahedron Lett.* **1983** 24 (36) 3839.
28. Mapelli C., Elrod L., *Tetrahedron* **1989** 45 (14) 4377.
29. Wakamija T., Oda Y., Fujita H., *Tetrahedron Lett.* **1986** 27 (19) 2143.
30. Cativiela C., Diaz M., Melendez E., *Tetrahedron* **1986** 42 (2) 583.
31. Hiyama T., Kai M., *Tetrahedron Lett.* **1982** 23 (20) 2103.
32. Анисимова Н.А., Дейко Л.И., Беркова Г.А., *ЖОХ* **1998** 68 (7) 1165.
33. Анисимова Н.А., Дейко Л.И., Беркова Г.А., *ЖОрХ* **1991** 28 (1) 205.
34. Анисимова Н.А., Дейко Л.И., Беркова Г.А., *ЖОХ* **1999** 69 (9) 1529.
35. McGreen D.E., McKinly J., *Can. J. Chem.* **1971** 49 105.
36. Stammer C., *Tetrahedron* **1990** 46 (7) 2231.
37. Elrod L., Holt E., Stammer C., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988** 4 252.
38. Fernandez D., Frutos P., Marco L., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 (23) 3101.
39. Yamanoi K., Ohfuné Y., *Tetrahedron Lett.* **1988** 29 (10) 1181.
40. Shimamoto K., Ohfuné Y., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 (29) 3803.
41. Dubois G.E., Crosby G.A., VcGarrahy G.V., *J. Org. Chem.* **1982** 47 3270.
42. Pellicciari R., Natohini B., Marinozzi M., *Tetrahedron Lett.* **1990** 31 (1) 139.
43. Shimamoto K., Ohfuné Y., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 (29) 3803.
44. Auwers K., Cauer E., *Liebigs Ann. Chem.* **1929** 470 284.
45. Jones W., *J. Am. Chem. Soc.* **1955** 77 6026.
46. Eberhard P., Huisgen R., *Tetrahedron Lett.* **1971** 45 4337.
47. Bastiede I., Rousseav O., Pascot L., *Tetrahedron* **1974** 30 3355.
48. Eberhard P., Huisgen R., *J. Am. Chem. Soc.* **1972** 94 (4) 1345.
49. Дьяконов И.А., *Алифатические diaзосоединения*, Ленинград: ЛГУ, 1978.
50. Анисимова Н.А., Дейко Л.И., Беркова Г.А., *ЖОрХ* **1998** 34 (8) 1263.
51. Bertlo A., Hussel H., *Liebigs Ann. Chem.* **1927** 457 278.
52. Singh S.P., Kumar D., Barta H., Naithani R., *Can. J. Chem.* **2000** 78 (8) 1109.
53. Якимович С.И., Зерова И.В., Зеленин К.Н., в сб. *Современные проблемы органической химии: Межвуз. сб. научн. тр. СПбУ*, СПб, 1998, т. 12, с. 206.
54. Якимович С.И., Зерова И.В., *ЖОрХ* **1991** 27 (5) 956.
55. Якимович С.И., Зерова И.В., Николаев В.Н., *ЖОрХ* **1986** 22 (2) 286.
56. Якимович С.И., Николаев В.Н., *ЖОрХ* **1981** 17 (2) 284.
57. Николаев В.Н., Якимович С.И., Зерова И.В., *ХГС* **1983** 8 1044.
58. Bock H., Solouki V., *Angew. Chem. Engl.* **1981** 20 427.
59. Kindermann, Kowski K., Muchall H., Rademacher P., *Chem. Ber.* **1993** 126 2675.
60. Якимович С.И., Зерова И.В., Николаев В.Н., *ЖОрХ* **1983** 19 (9) 1875.
61. Criegell R., Maschel A., *Chem. Ber.* **1959** 92 2181.
62. Huisgen R., *Angew. Chem.* **1963** 75 (13) 55.
63. Смирнов-Самков И.В., *Успехи химии* **1952** 83 869.
64. Никирова Т.Ю., в сб. *Современные проблемы органической химии: Межвуз. сб. научн. тр. СПбУ*, СПб, 1998, с. 98.
65. Новиков М.С., Хлебников А.Ф., Костиков Р.Р., *Изв. РАН, Сер. хим.* **1996** (6) 1489.
66. Перекалин В.В., Липина Э.С., Сопова А.С., *Непределенные нитросоединения*, Ленинград: Химия, 1982, с. 430.
67. Parham W.E., Bleasdale I., *J. Am. Chem. Soc.* **1950** 72 (9) 3843.
68. Parham W.E., Brakton H.G., *J. Org. Chem.* **1961** 26 (6) 1805.
69. Parham W.E., Bleasdale I., *J. Am. Chem. Soc.* **1966** 88 3662.

70. Яновская Л.А., Домбровский В.А., Хусид А.Х., *Циклопропаны с функциональными группами*, М.: Наука, 1987.
71. Анисимова Н.А., Дейко Л.И., Мандельштам Т.В., в сб. *Современные проблемы органической химии: Межвуз. сб. научн. тр. СПбУ*, СПб, 1996, с. 136.
72. Анисимова Н.А., Дейко Л.И., Мандельштам Т.В., *Циклопропановые аминокислоты*, СПб: РГПУ им. А.И. Герцена, 1997, с. 3.
73. Анисимова Н.А., Дейко Л.И., Беркова Г.А., *ЖОХ* **2002** 72 (1) 93.
74. Buchner E., *Chem. Ber.* **1890** 23 703.
75. Buchner E., Dessauer T., *Chem. Ber.* **1894** 27 (1) 879.
76. Buchner E., *Liebigs Ann. Chem.* **1893** 273 230.
77. Buchner E., *Liebigs Ann. Chem.* **1892** 470 295.
78. Donald R., Norman, Magnus, *Can. J. Chem.* **1965** 43 1407.
79. Auwers K., Konig F., *Liebigs Ann. Chem.* **1932** 496 252.
80. McGreer D., Wu W., *Can. J. Chem.* **1967** 45 461.
81. McGreer D., Mastes J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1969** 47 3975.
82. Martelli J., Carrie R., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977** 11 1182.
83. Nagai W., Hirata Y., *J. Org. Chem.* **1978** 43 (4) 626.
84. Hamelin I., Carrie R., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972** 5 2054.
85. Piet J.C., Coilleu P., Benhaua N., *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1995** 104 (7) 449.
86. Donald R., Daniel, *Can. J. Chem.* **1965** 43 1407.
87. Engel P., *Chem. Rev.* **1980** 2 100.
88. Deleux J., Leroy G., Weiler J., *Tetrahedron* **1973** (29) 1135.
89. McCreer D., Chiu N., Vinje M., Wany K., *Can. J. Chem.* **1965** 43 1389.
90. Jones W.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1960** 82 3136.
91. Jones W.M., Sanderfer P., Baarda D., *J. Org. Chem.* **1967** 32 (5) 1367.
92. Walbrosky H., Pitt C., *J. Am. Chem. Soc.* **1962** 84 4831.
93. Overberger C., Anselme J., *J. Am. Chem. Soc.* **1964** 86 658.
94. Hauptmann S., Hirschberg K., *J. Prakt. Chem.* **1967** 36 (1) 73.
95. Jones W.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1959** 81 5153.
96. Tabushi J., Takagi K., Okano M., Oda R., *Tetrahedron* **1967** 23 2621.
97. Moore R., Vishra R., Crawford R., *Can. J. Chem.* **1968** 46 (21) 3305.

# Синтез конденсированных производных хинолизина аннелированием циклических оснований Шиффа: Реакции [3+3]-циклоконденсации

Ахрем А.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л.

*Институт биоорганической химии Национальной Академии наук Беларуси  
220141, Минск, ул. акад. В.Ф. Купревича, 5, корп. 2*

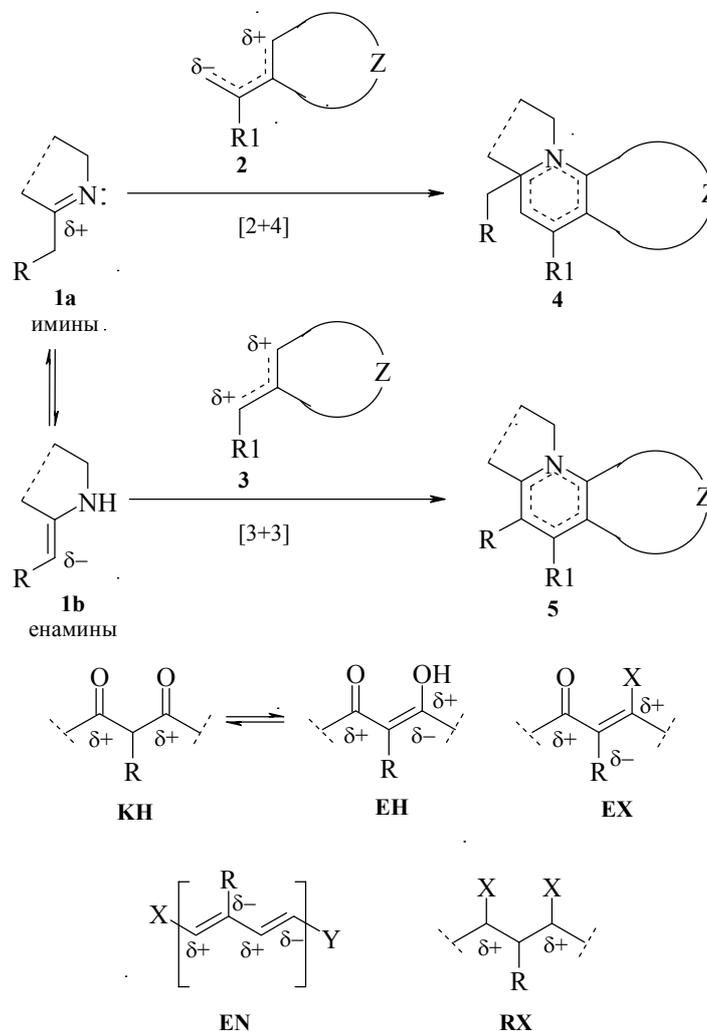
## Введение

В методах построения молекулярных скелетов конденсированных гетероциклов с ангулярным атомом азота важное место занимают реакции аннелирования циклических шиффовых оснований (азометинов **1a** и таутомерных им енаминов **1b**) [1–5]. В опубликованных ранее обзорах [1–3] обсуждались [2+4]-циклоконденсации циклических азометинов **1a** с 1,4-диполярфилами **2** (схема 1). Другое направление представляют [3+3]-циклоконденсации енаминовых таутомеров **1b** с 1,3-диэлектрофилами **3**. Как видно из формализованной схемы 1, и в первом и во втором случаях надстройка пиридинового цикла к циклическому основанию Шиффа приводит к родственным структурам **4**, **5** с ангулярным атомом азота.

В химическом отношении енамины обычно рассматривают как C-нуклеофилы, что объясняют делокализацией неподеленной пары электронов атома азота, за счет сопряжения с  $\pi$ -электронами этиленового фрагмента [6–13]. Более современные представления, учитывающие наличие повышенной электронной плотности на атоме азота и  $\beta$ -углеродном атоме енаминовой системы, позволяют рассматривать эти соединения как 1,3-динуклеофилы [14]. Как следствие, взаимодействие таких систем с диэлектрофилами может приводить к образованию азотсодержащих гетероциклов.

Согласно общим представлениям [15, 16], в качестве 1,3-диэлектрофильных субстратов **3** в реакциях аннелирования могут выступать  $\beta$ -дикарбонильные соединения **КН** ( $R = H, Alk, Ar, Ac$ ), их енолы **ЕН** или производные **ЕХ** ( $X = NRR, OAlk, SR, Hal$ ),  $\alpha, \beta$ -непредельные карбонильные соединения **ЕХ** ( $X = H, Alk, Ar$ ), полиены, содержащие электронодонорные и/или электроноакцепторные заместители **ЕН**, а также 1,3-бифункциональные алкилирующие агенты, такие как 1,3-диалогеналканы **RX** ( $X, X' = Hal$ ).

Предметом настоящего обзора являются методы аннелирования циклических азометинов и енаминов 1,3-диэлектрофилами **КН**, **ЕН**, **ЕХ**, **ЕН**, **RX**, и др. Следует отметить, что использование оснований Шиффа в органическом синтезе является предметом множества обзорных работ [6–13, 17–32]. Тем не менее, ни в одном из указанных обзоров, общая проблема использования 1,3-динуклеофильных свойств шиффовых оснований в синтезе конденсированных гетероциклов не обсуждалась.



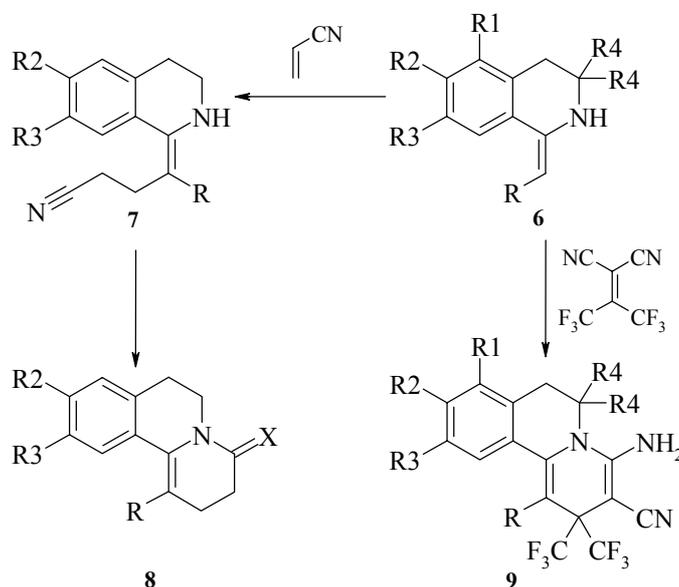
Принимая во внимание практическую ценность получаемых аннелированных пиридиновых и других азиновых систем [33, 34], подходы к синтезу которых рассмотрены в настоящем обзоре, анализ и теоретическое обобщение материала, накопившегося по этому вопросу к настоящему времени представляет особый интерес. Помимо синтетических подходов, представленных на схеме 1, можно также упомянуть об основанных на принципах домино мультикомпонентных процессах [35–37], где ключевыми стадиями при получении азгетероциклов являются реакции [3+3]-циклоконденсации. Однако, учитывая то, что эти процессы пока еще исследованы недостаточно, их обсуждение в настоящем обзоре представляется преждевременным.

## Аннелирование циклических шиффовых оснований $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями и их аналогами

### [3+3]-Циклоконденсация с нитрилами $\alpha,\beta$ -непредельных карбоновых кислот

Первое сообщение об аннелировании пиридинового цикла к производным изохинолина было опубликовано в 1961 г. [38]. В этой работе, посвященной синтезу эметина и родственных соединений, изучались реакции 1-замещенных 3,4-дигидроизохинолинов **6** ( $R = CN$ ;  $R_1+R_4 = H$ ;  $R_2, R_3 = H, OMe$ ) с акрилонитрилом.

Схема 2



Изображенные на схеме 2 производные **6** являются енаминовыми таутимерами соответствующих иминопроизводных (3,4-дигидроизохинолинов). В описанном эксперименте [38], в результате взаимодействия енаминов **6** с акрилонитрилом на первой стадии образуются Михаэлевские аддукты **7** ( $R, R_5 = CN$ ;  $R_2, R_3 = H, OMe$ ), существующие также в термодинамически более предпочтительной енаминной форме. Гетероциклизация енаминонитрилов **7** под действием кислоты (TsOH) или основания (EtONa) приводит к пиридо[2,1-*a*]изохинолинам (бензо[*a*]хинолизинам) **8** ( $R = CN, CO_2Et$ ;  $R_2, R_3 = OMe$ ;  $X = NH, O$ ) [38].

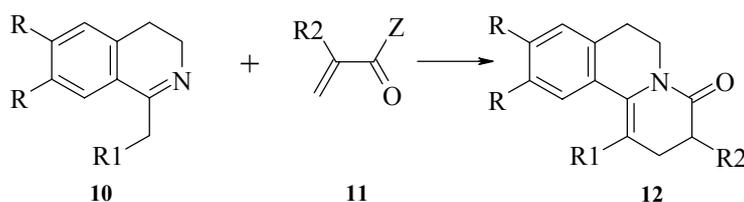
К сожалению, акрилонитрил и его аналоги являются не лучшими агентами для аннелирования циклических оснований Шиффа, поэтому исследования в этом направлении имеют скорее теоретический, нежели прикладной характер и, как следствие, представлены еще лишь несколькими частными примерами [39–41]. Так, описаны синтезы аддуктов **7** ( $R = H, CO_2Et$ ;  $R_1, R_4 = H$ ;  $R_2, R_3 = OMe$ ;

R5 = CN, CO<sub>2</sub>Et) и их превращение в трициклические производные **8** (R = H; R2, R3 = OMe; X = H<sub>2</sub>, O) [39, 40]. Интересное развитие этот подход получил при использовании в циклоконденсации с азометинами **6** (R = H, Cl; R1 = H; R2, R3 = H, OMe; R1+R2 = CH=CH–CH=CH) 1,1-дициано-2,2-трифторметилэтилена [41]. В этом случае трициклические производные **9** (R = H, Cl; R1 = H; R2, R3 = H, OMe; R1, R2 = CH=CH–CH=CH) были получены в одну стадию, без выделения аддуктов типа **7**.

*[3+3]-Циклоконденсация с амидами и эфирами α,β-непредельных карбоновых кислот*

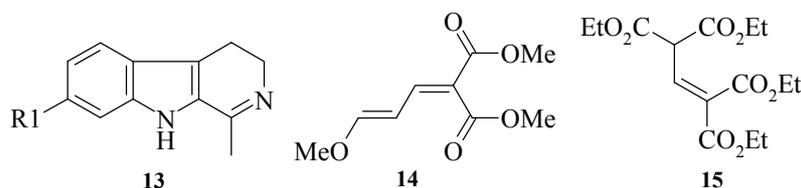
Более доступными и привлекательными для практического применения, по сравнению с непредельными нитрилами, являются сложные эфиры и амиды α,β-непредельных карбоновых кислот. Известно, что при взаимодействии 1-алкизамещенных 3,4-дигидроизохинолинов **10** (R = H; R1 = H, Ph, CO<sub>2</sub>Et, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me) с акриламидом **11** (R2 = H, Z = NH<sub>2</sub>) [42] и акриловыми эфирами **11** (R2 = H, Me; Z = OMe) [43] образуются производные пиридо[2,1-*a*]изохинолина **12** (R = H; R1 = H, Ph, CO<sub>2</sub>Et, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me).

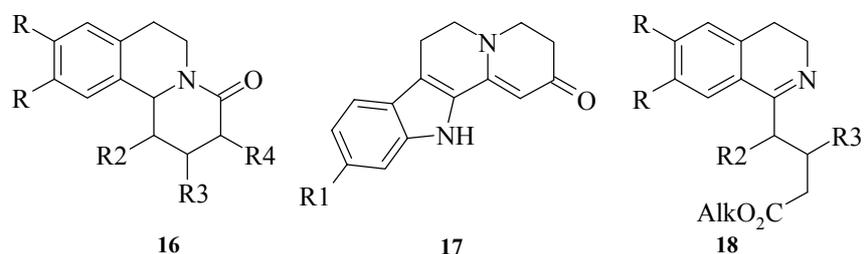
Схема 3



В последующие годы в эту реакцию были введены: метиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинилиденуксусной кислоты **6** (R = CO<sub>2</sub>Et; R1+R4 = H) [44], 1-метил-3,4-дигидроизохинолины **10** (R = H, OMe; R1 = H) [40, 45–52], β-карболины **13** (R1 = H, OMe) [53], алкилиденмалоновый эфир **14** [46–49], диэтиловый эфир глутаконовой кислоты **15** [45, 49], метиловый и этиловый эфиры акриловой кислоты **11** (R2 = H; Z = OMe, OEt) [40, 44, 50, 51, 53]. В результате были получены соответствующие пиридо[2,1-*a*]изохинолины **16** [44–52] и гексагидропиридо[2,1-*a*]-β-карболины **17** [53].

Схема 4

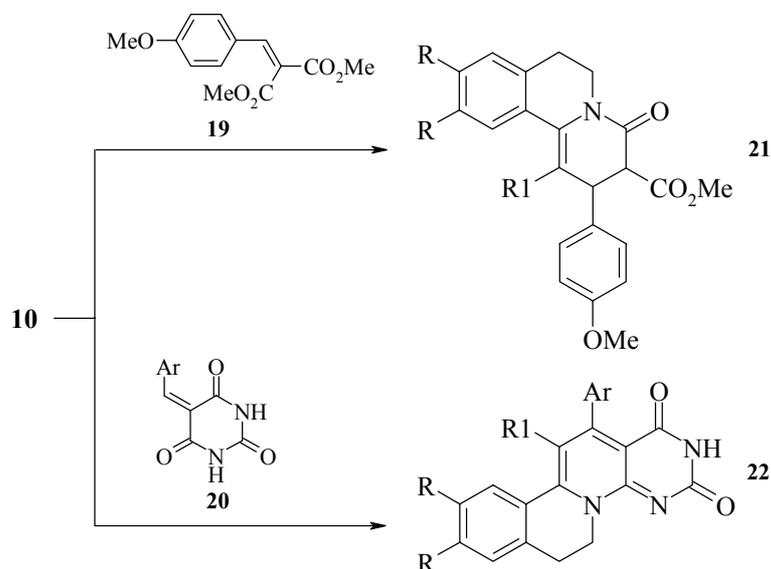




Следует отметить, что в одних случаях реакции с непредельными эфирами **11**, **14**, **15** осуществлялись как одностадийные, приводящие непосредственно к продуктам аннелирования **16**, **17** [43, 45–49, 53]. В других примерах реакцию останавливали на стадии образования аддуктов Михаэля **18** ( $R = H, OMe$ ;  $R_2 = H, CH_2CH_2COOEt, COOEt$ ;  $R_3 = CH_2CH_2(OMe)_2$ ), которые затем циклизовали в процессе восстановления  $C=N$  связи  $NaBH_4$  в конечные продукты **16** [44, 50, 51]. Эти данные свидетельствуют, что рассмотренные реакции [3+3]-циклоконденсации являются последовательностями нескольких элементарных актов: (а) Михаэлевское присоединение, (б) таутомерное имин-енаминное превращение Михаэлевских аддуктов и (в) циклоконденсация в целевые продукты **16**.

Обращает на себя внимание неожиданное различие в региохимии аннелирования 3,4-дигидроизохинолинов **10** и  $\beta$ -карболинов **13**. В случае первых аннелируется  $\alpha$ -пиридоновый цикл с образованием пиридоизохинолинов **16** [44–52], в то время как при аннелировании  $\beta$ -карболинов **13** надстраивается  $\gamma$ -пиридоновый цикл с образованием производных **17** [53]. К сожалению такое различие в направлении однотипных реакций пока не получило теоретического объяснения.

Схема 5

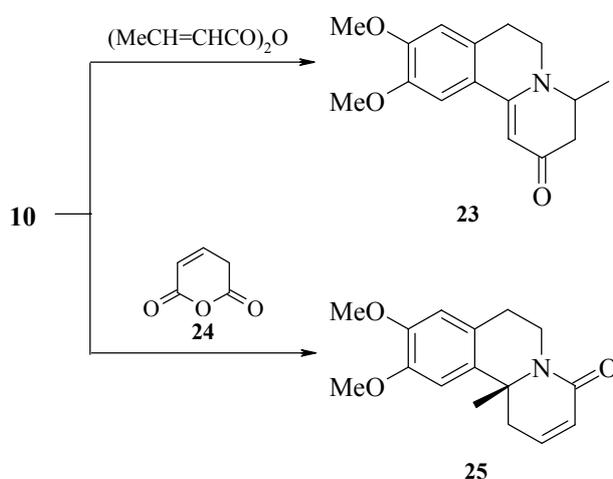


Дальнейшее развитие этот метод нашел в аннелировании 3,4-дигидроизохинолинов **10** (R = H, OMe; R1 = H, Me) арилиденowymi производными малонового эфира **19** [54–57] и барбитуровой кислоты **20** (Ar = Ph, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(OH)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4-(OMe)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) [57–59]. Это позволило получить 2-фенилзамещенные пиrido[2,1-*a*]изохинолины **21** (R = H, OMe; R1 = H, Me) [54–57] и производные пиримидо[5',4':5,6]пиrido[2,1-*a*]изохинолин-1,3-диона **22** (R = H, OMe; R1 = H, Me; Ar = Ph, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(OH)<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>, 3,4-(OMe)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) [57–59], представляющие интерес для физико-химических и биологических исследований.

*[3+3]-Циклоконденсация с ангидридами α,β-непредельных карбоновых кислот*

Подобно непредельным эфирам **11**, **14**, **15** и амидам **11**, 1,3-диэлектрофилами являются также ангидриды α,β-непредельных карбоновых кислот. Взаимодействие 3,4-дигидроизохинолина **10** (R = OMe; R1 = H) с ангидридом кротоновой кислоты приводит к образованию сложной реакционной смеси, из которой с выходом 17.5% был выделен продукт аннелирования **23** [60]. В отличие от реакций с эфирами, амидами или нитрилами (схемы 2–5), приводящих к наращиванию α-пиридоновых циклов и получению соединений **8**, **12**, **16**, в случае непредельных ангидридов образуются γ-пиридоновые циклы **23**.

Схема 6



Вероятно, в последнем случае начальной стадией реакции является ацилирование имина **10** по электрофильному β-углеродному атому непредельным ангидридом.

В тоже время при взаимодействии изохинолина **10** (R = OMe; R1 = H) с циклическим непредельным ангидридом **24**, вместо предполагаемого продукта [3+3]-циклоконденсации типа **23** с 56% выходом образуется соединение **25** в результате протекания [2+4]-циклоконденсации [60]. Очевидно, что в этом случае

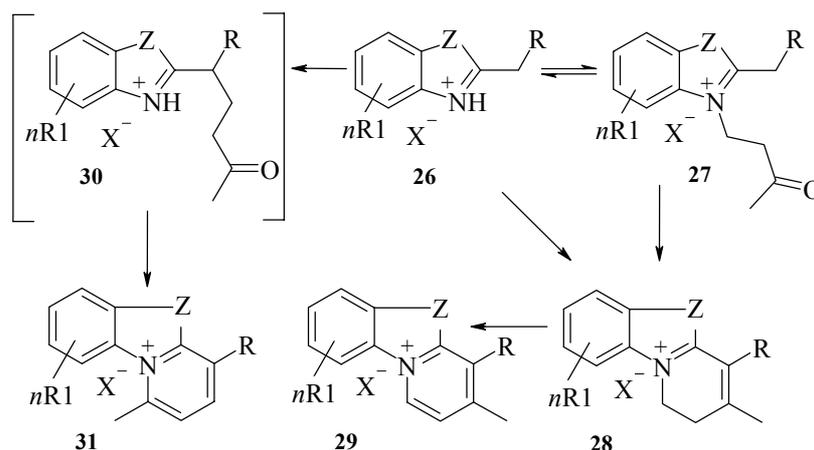
кардинально изменяется направление электрофильно-нуклеофильных взаимодействий субстрата и реагента.

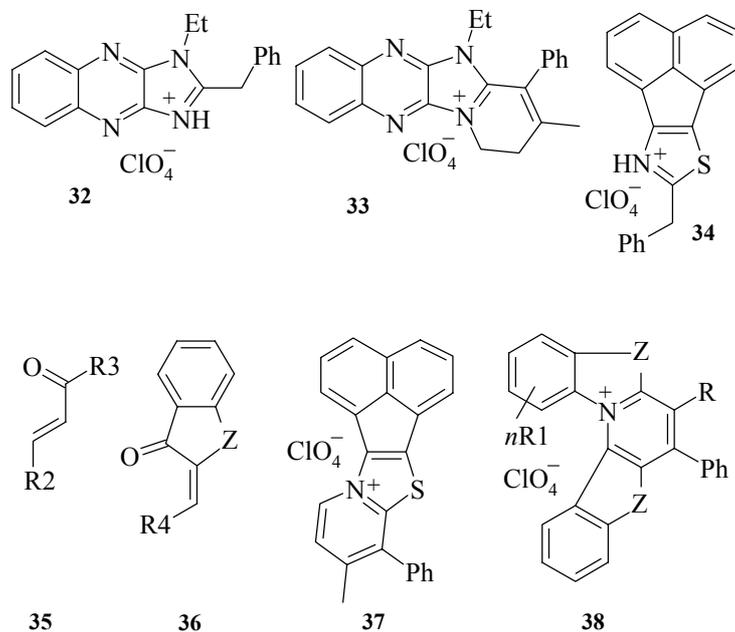
*[3+3]-Циклоконденсация с  $\alpha,\beta$ -непредельными альдегидами и кетонами*

Исследование взаимодействия солей  $\alpha$ -алкилзамещенных азотсодержащих гетероциклов с  $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями привело к обнаружению нового метода аннелирования пиридинового цикла [61, 62]. Так, реакции солей бензотиазолия **26** (R = Ph; R1 = H; Z = S; X = Br) бензоксазолия **26** (R = Ph; R1 = H; Z = O; X = Br), бензимидазолия **26** (R = Ph, CO<sub>2</sub>Et; R1 = H, Cl; Z = NMe, NEt; X = ClO<sub>4</sub>) и индолия **26** (R = Ph; R1 = H; Z = CMe<sub>2</sub>; X = ClO<sub>4</sub>), в зависимости от кислотности метиленовой группы заместителя CH<sub>2</sub>R и условий синтеза, приводят либо к аддуктам Михаэля **27**, либо непосредственно к продуктам аннелирования **28**. В отдельных случаях наблюдалось также образование ароматизованных производных **29**. Однако ониевые продукты аннелирования **29**, как правило, получают дегидрированием над палладием на угле [61]. При использовании более сильных СН-кислот **26** (R = CN, CO<sub>2</sub>Alk, Ph) реакции изменяют направление, вместо N-аддуктов **27** приводя к C-аддуктам **30**, которые уже в условиях реакций превращаются непосредственно в ароматические системы **31** [61]. Аналогичным образом протекают реакции также в случае перхлората индолия **26** (R = Ph; Z = CMe<sub>2</sub>; X = ClO<sub>4</sub>).

При аннелировании солей 2-бензилбензоксазолия **26** (R = Ph; R1 = H; Z = O; X = Br) и имидазо[4,5-*b*]хиноксалия **32** метилвинилкетонам выходы целевых продуктов **28** (R = Ph; R1 = H; Z = S; X = Br) и **33** не превышают 10%. Это объясняется пониженной СН-кислотностью 2-арилалкильной группы и обратимым характером реакции Михаэлевского присоединения [61]. Представленные примеры [3+3]-циклоконденсаций [61, 62], распространяющиеся на бензозолиевые и индолиевые системы, являются свидетельством общности химических и таутомерных свойств этих гетероциклов [63, 64].

Схема 7

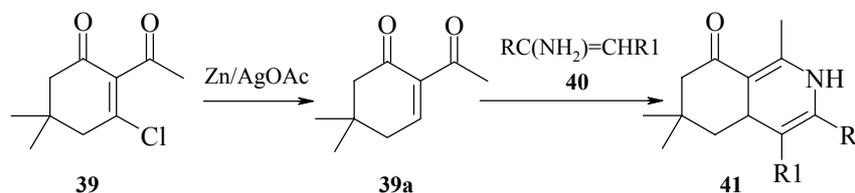




Впоследствии в эту реакцию были введены соли 2,3,3-триметилиндолия **26** ( $R_1 = \text{H}, 5\text{-Me}, 7\text{-Me}, \text{Hal}, \text{OAlk}$ ;  $Z = \text{CMe}_2$ ;  $X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{ClO}_4$  и др.) [62, 65–69], соль бензилаценафтотиазолия **34** [65] и различные  $\alpha,\beta$ -непредельные карбонильные соединения, например бензилиденацетофенон **35** ( $R_2 = R_3 = \text{Ph}$ ) [62], бензилиденинданоны **36** ( $R_4 = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OMe}$ ;  $Z = \text{CH}_2$ ) [65], фурфурилиденинданон **36** ( $R_4 = \text{CHC}_4\text{H}_3\text{O}$ ,  $Z = \text{CH}_2$ ) [65], бензилидениндандион **36** ( $R_4 = \text{Ph}$ ,  $Z = \text{CO}$ ) [65] бензилидебензофуранон **36** ( $R_4 = \text{Ph}$ ,  $Z = \text{O}$ ) [65], бензилиденацетоны **35** ( $R_2 = \text{H}, \text{Alk}, \text{OAlk}, \text{Hal}$ ;  $R_3 = \text{Me}$ ) [66], дибензилиденацетоны **35** ( $R_2 = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}, \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Br}, \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OMe}, \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-NMe}_2$ ;  $R_3 = \text{CH=CHR}$ ) [67], коричные **35** ( $R_2 = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-NMe}_2$ ;  $R_3 = \text{H}$ ) [68] и кротоновый альдегиды **35** ( $R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}$ ) [69]. Это позволило получить труднодоступные производные пиридоиндолия, бензпиридо-тиазолия, бензпиридооксазолия, и бензпиридоимидазолия **28–31**, пиридоимидазо-хиноксалиния **33** [61], аценафтопиразолопиридиния **37** [65], инденопиридоиндолия **38** [65] и другие соединения, представляющие значительный практический интерес в качестве оптических отбеливателей и красителей для природных и синтетических волокон.

Интересный пример [3+3]-циклоконденсации недавно описан латышскими химиками [70], показавшими, что ендион **39a**, генерируемый из хлорвинилкетона **39** при обработке цинком в присутствии ацетата серебра, конденсируется с енаминами **40** ( $R = \text{H}, \text{Me}$ ;  $R_1 = \text{COMe}, \text{COOMe}, \text{COSMe}, \text{NO}_2$ ), образуя соответствующие гидрированные аналоги изохинолина **41**.

Схема 8

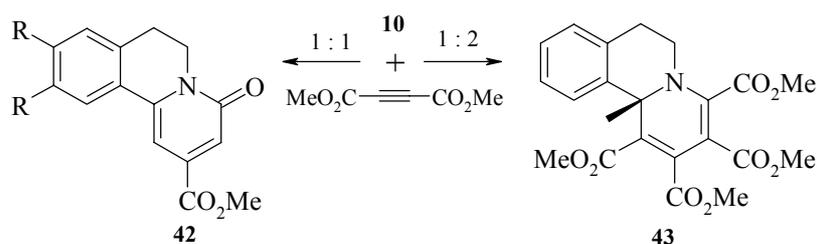


Описанный пример, не относящийся непосредственно к получению хинолизинов, демонстрирует возможности распространения этого метода на другие сферы гетероциклического синтеза.

*[3+3]-Циклоконденсация с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты*

Производные ацетилендикарбоновой кислоты, из которых наиболее подробно изучен диметилацетилендикарбоксилат, подобно своим этиленовым аналогам **11**, **14**, **15**, **19** принадлежат ряду 1,3-дieleктрофилов и также способны вступать в реакции циклоконденсации. Принимая во внимание линейное строение ацетиленовых соединений и, как следствие, их неспособность к одновременному взаимодействию с С- и N-нуклеофильными центрами енаминов и азометинов из-за стерических ограничений, очевидно, что такие реакции осуществляются как последовательность нескольких элементарных актов. Исследование реакций ацетилендикарбонового эфира с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами **10** (R = H, OMe, OCH<sub>2</sub>O; R<sub>1</sub> = H) показало, что в зависимости от условий взаимодействия образуются продукты аннелирования **42** (R = H, OMe) или **43** [71].

Схема 9



Очевидно, что соединения **42** являются результатом 1,3-динуклеофил-1,3-дieleктрофильной [3+3]-циклоконденсации, в то время как продукт **43** – результатом мультикомпонентной [2+2+2]-циклоконденсации одного эквивалента азометина **10** (R = R<sub>1</sub> = H) с двумя эквивалентами ацетилендикарбонового эфира.

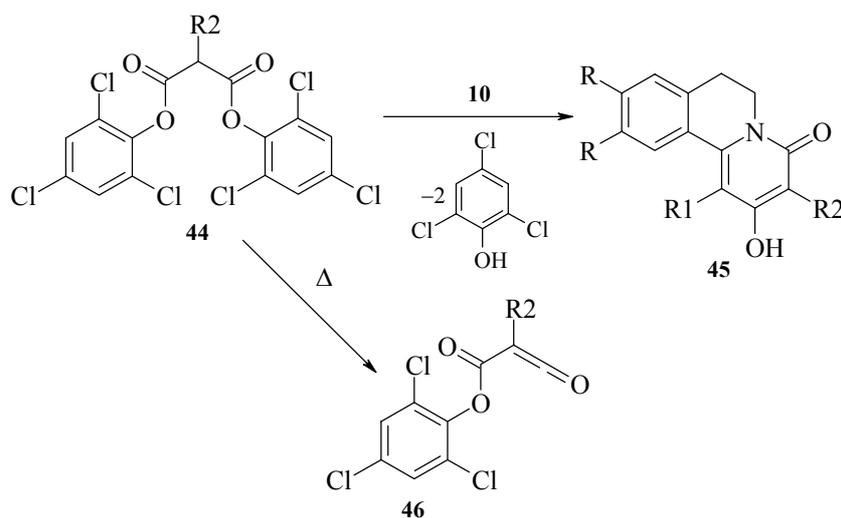
### Аннелирование циклических шиффовых оснований $\beta$ -ди-, $\beta,\beta'$ -трикарбонильными соединениями и их енольными производными

Среди 1,3-дизлектрофильных реагентов одну из наиболее обширных групп представляют 1,3-дикарбонильные соединения и некоторые их функциональные производные [72–74]. В эту группу входят 1,3-ди- или -трикетоны, 1,3-диальдегиды, 1,3-кетоальдегиды;  $\beta$ -кетокарбоновые кислоты, их эфиры, амиды, нитрилы; аминovinил-производные кетон и альдегидов, аминovinилэфиры и многие другие производные. 1,3-Дизлектрофильные свойства и склонность к кето-енольной таутомерии перечисленных соединений объединяет их с выше обсуждавшимися  $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями и их азотистыми аналогами.

#### [3+3]-Циклоконденсация с малоновыми эфирами

Единственный пока пример аннелирования 3,4-дигидроизохинолинов **10** ( $R = H, OMe$ ;  $R_1 = H, CN, CO_2Et, Ph, C_6H_3-3,4-(OMe)_2$ ) малоновыми эфирами **44** ( $R_2 = H, Et, i-Pr, CH_2Ph, Ph$ ) был описан немецкими химиками в 1969 г. [75]. В этой работе были получены бензо[*a*]хинолизиновые производные **45** ( $R = H, OMe$ ;  $R_1 = H, CN, CO_2Et, Ph, C_6H_3-3,4-(OMe)_2$ ;  $R_2 = H, Et, i-Pr, CH_2Ph, Ph$ ). Выходы производных **45** в изученных реакциях колеблются от 4 до 89%. Очевидно, что в реакциях с малоновыми эфирами **44** 3,4-дигидроизохинолины **10** выступают в виде енаминных таутомеров **1e**. При этом циклоконденсация, вероятно, осуществляется как двухстадийная последовательность превращений с первоначальным образованием C- или N-ацилированного производного и дальнейшим замыканием  $\alpha$ -пирдинового цикла.

Схема 10

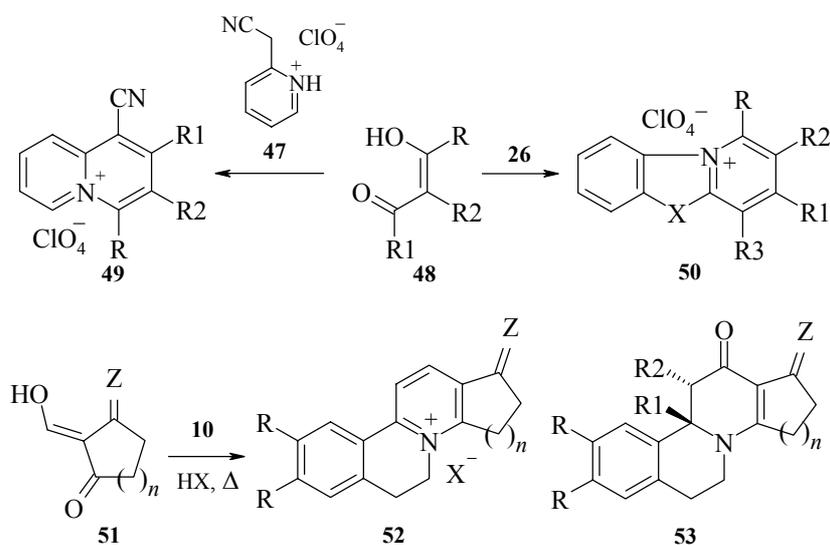


Принимая во внимание стерическую затрудненность и термическую лабильность малоновых эфиров **44**, а также некоторые известные аналогии, например [76], можно предполагать, что эта реакция осуществляется через промежуточное образование производных кетена **46**.

*[3+3]-Циклоконденсация с β-дикетонами*

Впервые [3+3]-циклоконденсации β-дикетонов, приводящие к формированию пиридиновых циклов, были проведены с цианметилпиридином **47** [77], 2-метилбензимидазолами **26** (X = NH, NMe; R3 = H, CN) [77, 78], бензоксазолом **26** (X = O, R3 = CN) [77] и бензтиазолом **26** (X = S, R3 = CN) [77]. В результате таких гетероциклизаций с дикетонами **48** (R, R2 = H, Me; R1 = Me, Ph, COOEt) образуются хинолизиниевые **49** (R = H, Me; R1 = H, Me, CO2Me; R2 = H) [77] и бензалиевые соли **50** (R, R2 = H, Me; R1 = Me, Ph, COOEt; R3 = CN) [77, 78]. Очевидно, что в этих гетероциклизациях, существующие в виде "имин-енаминных" таутомеров азины **47**, **26** выступают в качестве 1,3-динуклеофилов. Аналогично осуществлено аннелирование 3,4-дигидроизохинолинов **10** (R = H, Me; R1 = H) 2-гидроксиметиленициклоалканами **51** (Z = H2; n = 1, 2) и 2-гидроксиметиленициклоалкан-1,3-диоами **51** (Z = O; n = 1, 2) [79].

Схема 11



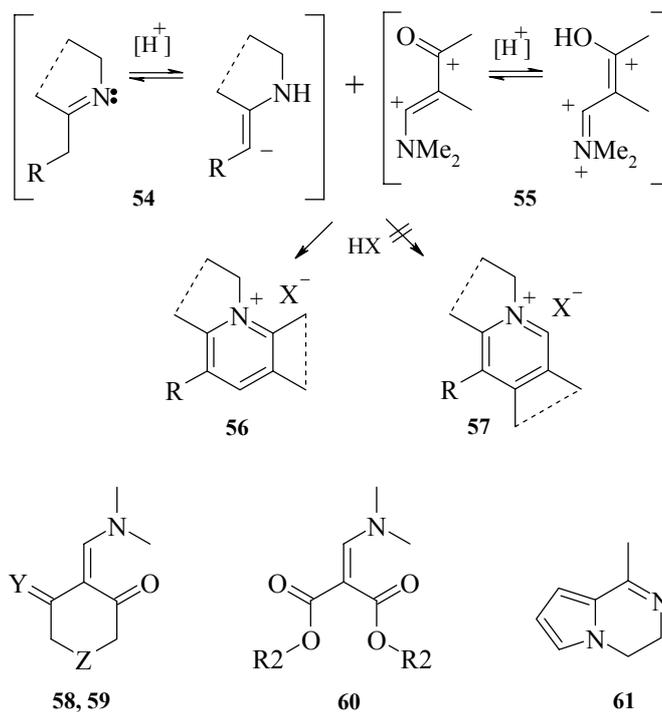
В результате этих циклоконденсаций были получены бензо[*a*]циклоалкано[*f*]-хинолизиниевые соли (ониевые производные 8-азастероидов) **52** (R = H, OMe; Z = H<sub>2</sub>, O, X = Cl). Однако, в этом случае реакции осуществляются с трудом, выходы целевых продуктов невысоки, реакционные смеси загрязнены побочными продуктами осмоления, что снижает препаративную значимость этой реакции.

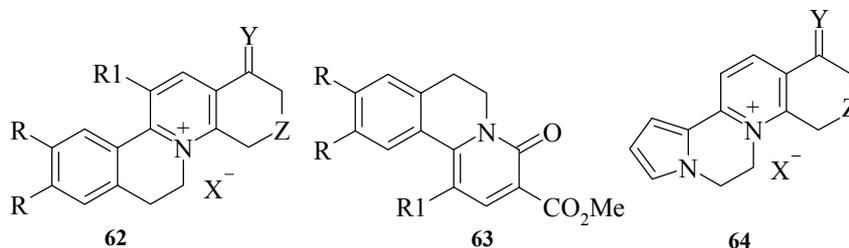
Следует также отметить, что при использовании в качестве 1,3-диэлектрофильных субстратов алканоильных аналогов гидроксиметилпроизводных **51** (ацетильных, пропаноильных и др.) реакция изменяет направление, приводя к продуктам [2+4]-циклоконденсации **53** с C<sup>9</sup>-ангулярной алкильной группой (R = H, OMe; R1 = Me, Et, *i*-Pr; R2 = H, Me, CO<sub>2</sub>Me и др.) [1–3].

*[3+3]-Циклоконденсация с аминометилкарбонильными соединениями*

Исследования реакций аминометилпроизводных **55** с шиффовыми основаниями привели к обнаружению нового метода аннелирования пиридинового цикла к фрагменту исходного азометина [80–89] (схема 12). Единственными продуктами аннелирования в этих процессах являются производные **56**. Исследования границ применимости, механизма и условий осуществления реакции показали, что в нее также вступают аминометилпроизводные с остатком первичного амина [79, 83, 86, 87]. Однако, в последнем случае, реакция характеризуется низким препаративным выходом [79]. Оптимальной средой для осуществления этой реакции является уксусная кислота или спирт с добавкой минеральной кислоты [80–89]. Выходы целевых продуктов аннелирования **56** достигают 85–98%, что свидетельствует о препаративности этого метода.

Схема 12





К настоящему времени в эту реакцию введены диметиламинометиленпроизводные циклических кетонов **58** ( $Y = H_2$ ;  $Z = \text{связь, } CH_2$ ) и **59** ( $Y = O$ ;  $Z = \text{связь, } CH_2, CMe_2$ ) [80, 82–86, 88], диметиламинометиленмалоновый эфир **60** ( $R_2 = Me$ ) [80, 81, 87, 89], 3,4-дигидроизохинолины **10** ( $R = H, OMe$ ;  $R_1 = H, Me$ ) [80, 81, 83–89] и пирролопиримидин **61** [82, 83, 86], на основе которых получены дибензохинолизиниевые производные (8-азастероиды) **62** ( $R = H, OMe$ ;  $R_1 = H, Me$ ;  $Y = H_2, O$ ;  $Z = \text{связь, } CH_2, CMe_2$ ;  $X = OH, OAc, Cl, SO_4$  и др.) [80, 83–86, 88], производные пиридоизохинолина **63** ( $R = H, OMe$ ;  $R_1 = H, Me$ ) [80, 81, 87, 89] и производные пирроло[2',1':3,4]пиазино[1,2-*a*]хинолиния (4-*nor*-5,8-дiazастероиды) **64** ( $Y = H_2, O$ ;  $Z = \text{связь, } CH_2, CMe_2$ ;  $X = Cl, OAc$ ) [82, 83, 86].

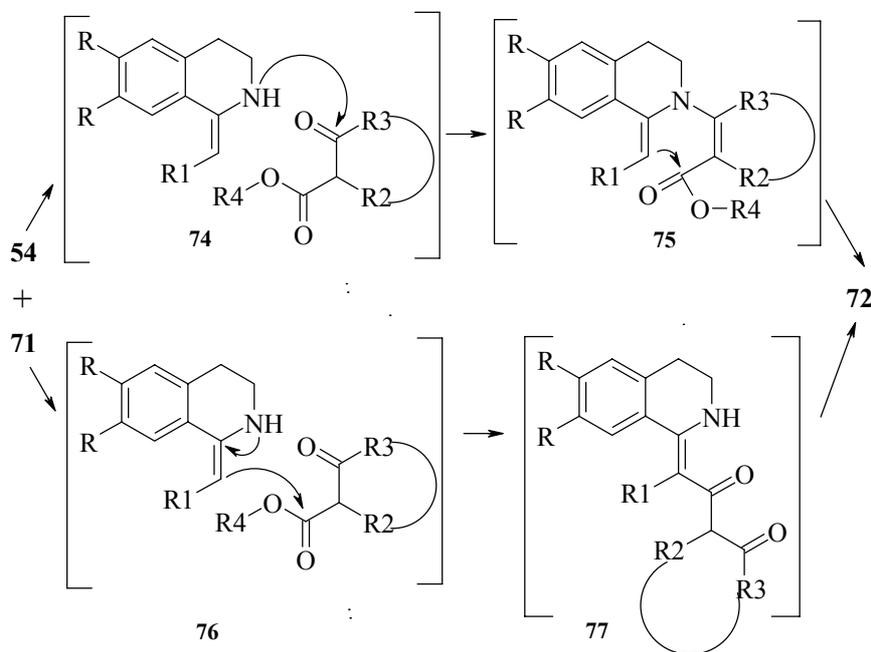
Эти результаты, свидетельствующие о значительном синтетическом потенциале этой реакции, позволяют констатировать ее общий характер и открывают простые и эффективные подходы к синтезу других конденсированных гетероциклов с ангулярным атомом азота.

#### [3+3]-Циклоконденсация с 3,3-ди(метилсульфенил)метилакрилатом

К реакциям аннелирования шиффовых оснований енольными производными  $\beta$ -дикарбонильных соединений также можно отнести [3+3]-циклоконденсацию 3,4-дигидроизохинолинов **10** ( $R = H, OMe$ ;  $R_1 = CN, CO_2Et$ ) с 2,2-диметилтиоакрилатом **65** [90].

Конденсации субстратов **10** и **65** осуществляются либо термолизом их эквимольной смеси при 120–140°C, либо нагреванием в ДМФА в присутствии  $K_2CO_3$  при 100°C. Образующиеся в результате конденсации пиридоизохинолины **66** ( $R = H, OMe$ ;  $R_1 = H, CN$ ) содержат реакционноспособную 2-метилтиогруппу, что позволяет использовать их в синтезе 2-замещенных производных пиридо[2,1-*a*]изохинолина **67–69** [90]. Соединения **67** ( $R = H, OMe$ ;  $R_1 = H, CN$ ) могут быть получены через производные **66**, либо в одну стадию при взаимодействии двух эквивалентов азометина **10** и одного эквивалента кетентииоацетала **65**. Производные **68** ( $R = H, OMe$ ), **69** и **70** получают взаимодействием метиленактивных соединений (малоновые эфиры, этиловый эфир 2-пиридинуксусной кислоты или этиловый эфир 2-хинолинуксусной кислоты) с пиридоизохинолином **66** в присутствии оснований (карбонат калия, гидрид натрия) [90].





Этим методом были получены пиридо[2,1-*a*]изохинолины **72** ( $R = H, OMe$ ;  $R1 = H, Me$ ;  $R2 = H, Me, i-Bu, CH_2Ph$ ;  $R3 = Me, CH_2CO_2Me$ ) и изохино[2,1-*a*]хинолоны (дибензо[*a,f*]хинолины, 8-азастероиды) **72** ( $R = H, OMe$ ;  $R1 = H, Me$ ;  $R2+R3 = (CH_2)_3$ ). Теоретически эта реакция может осуществляться либо с одновременным образованием C–C- и C–N-связей формируемого пиридинового цикла, либо как последовательность образования C–C- и C–N-связей, представленная переходными состояниями и интермедиатами **74**, **75** и **76**, **77**, соответственно. Из двух возможных механизмов, приведенных на схеме 14, более вероятным представляется первый, реализующийся при образовании интермедиата **75**. В пользу такого предположения, в частности, свидетельствует отсутствие в реакционных смесях трициклических интермедиатов **77** или их теоретически вероятных *E*-изомеров, которые должны были бы образовываться при осуществлении реакции по второму механизму.

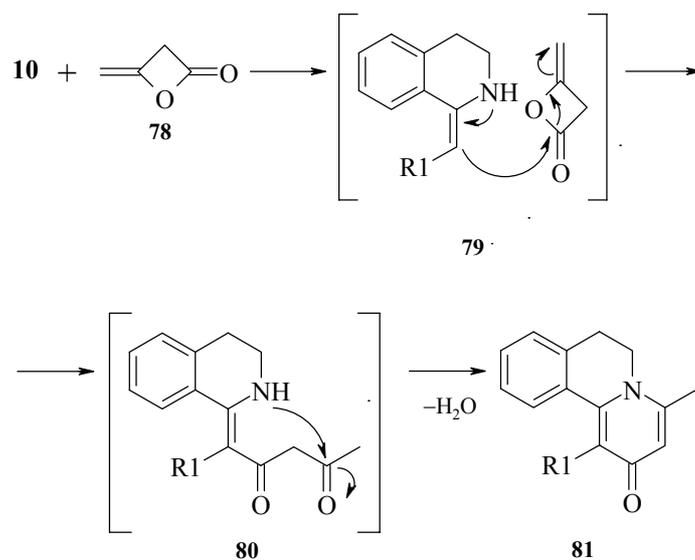
#### [3+3]-Циклоконденсация с дикетеном

Дикетен **78** является β-лактоном енола ацетоуксусной кислоты и поэтому может рассматриваться совместно с β-кетозфирами. Также следует учитывать и то обстоятельство, что в условиях реакции дикетен может превращаться в ацетоуксусную кислоту или ее эфиры, в такой форме вступая в дальнейшие процессы.

Известно, что дикетен **78** образует азотсодержащие гетероциклы при взаимодействии с обладающими активными метиленовыми и метильными группами анилами кетонов [92]. Используя этот реагент, удалось осуществить аннелиро-

вание 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов **10** (R = H; R1 = H, Me)  $\gamma$ -пиридоновым циклом и получить трициклические производные **81** [93].

Схема 15

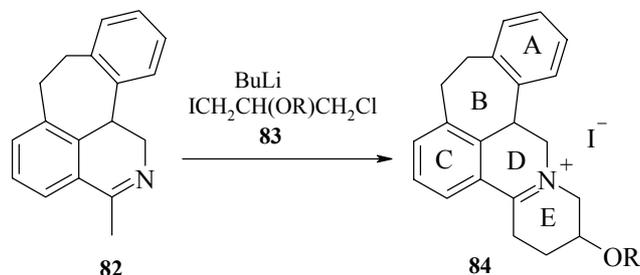


Предполагается, что реакция протекает как последовательность электрофильно-нуклеофильных взаимодействий через переходные состояния и интермедиаты **79**, **80** (схема 15), приводя к пиридо[2,1-*a*]изохинолинам **81** (R1 = H, Me) [93].

### [3+3]-Циклоконденсации циклических шиффовых оснований с другими 1,3-диэлектрофилами

#### Реакции с 1,3-дигалогеналканами

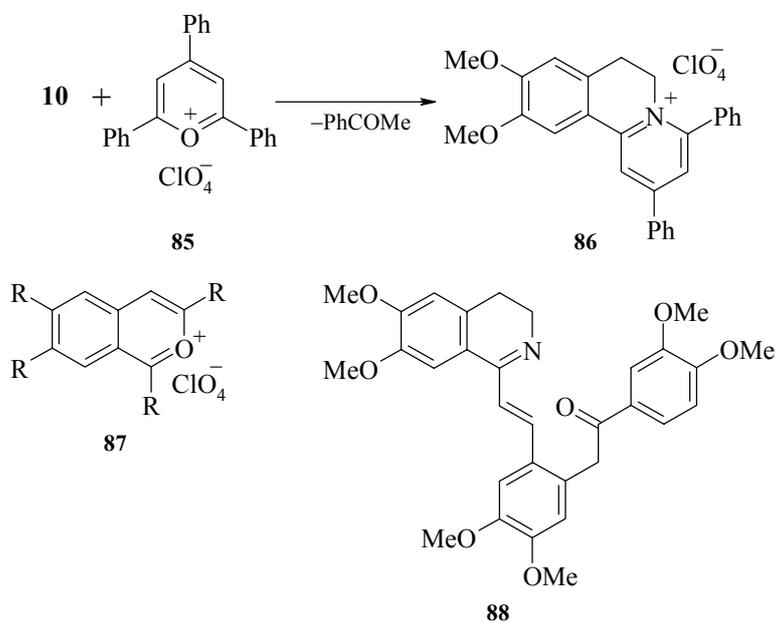
Аннелирование циклических оснований Шиффа 1,3-дигалогеналканами представлено пока лишь одним примером, в котором взаимодействие 3-метил-1,7,8,12b-тетрагидробензо[6,7]циклогепта[*d,e*]изохинолина **82** с 1,3-дигалогенидом **83** (R = тетрагидропиранил) использовано в синтезе производных **84** [94, 95] (схема 16). Соединения **84**, являющиеся модифицированными в цикле *E* аналогами нейролептического препарата бутакламола, получали с целью исследований структура-функция в ряду психотропных бензоциклогептапиридоизохинолинов и картирования первичных связывающих положений допаминового рецептора ЦНС [95].



Следует отметить, что для осуществления этой реакции необходимо генерирование аниона азометина, так как нуклеофильности исходного субстрата **82** недостаточно для протекания первой стадии алкилирования. Завершающая стадия внутримолекулярного нуклеофильного замещения (циклизация) осуществляется значительно легче, без дополнительных внешних воздействий.

*[3+3]-Циклоконденсация с солями пирилия и их бензоаналогами*

Недавно опубликован интересный метод синтеза трициклического производного **86** на основе [3+3]-циклоконденсации 1-метил-3,4-дигидроизохинолина **10** (R = OMe) с перхлоратом 2,4,6-трифенилпирилия **85** [96, 97].

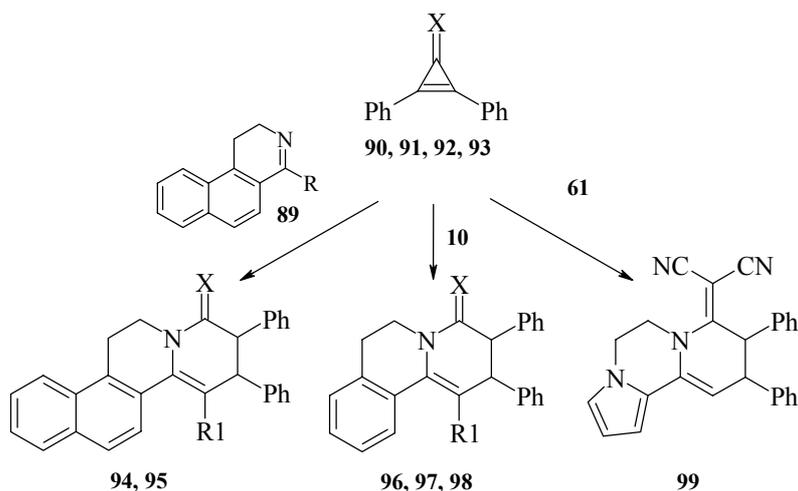


Предполагается, что реакция осуществляется через ряд изомеризующихся C<sup>1</sup>-полиеновых производных изохинолина и завершается циклизацией в бензохинолизиниевую соль **86** с отщеплением молекулы ацетофенона. При использовании солей бензопирилия **87** образуются не продукты аннелирования, а C<sup>1</sup>-производные изохинолина, например **88** [96]. Эта реакция представляет интересный пример использования латентной 1,3-дieleктрофильности пирилиевых солей в синтезе конденсированных азинов.

#### [3+3]-Циклоконденсация с триафульвенами

При взаимодействии циклических кетиминов **10** (R = H; R1 = H, Me, Ph), **89** (R = Me, Et) и **61** с триафульвенами **90** [X = C(CN)<sub>2</sub>], **91** (X = остаток димедона), **92** (X = остаток кислоты Мельдрума), **93** (X = остаток индандиона) образуются соответствующие конденсированные гетероциклические системы **94–99** с ангулярным атомом азота [99].

Схема 18



В этом случае получение производных **94–99** является результатом 1,3-динуклеофил–1,3-дieleктрофильных [3+3]-циклоконденсаций, в которых в качестве 1,3-дieleктрофила выступает интермедиат, образующийся в результате раскрытия циклопропенового кольца.

#### Заключение

На основе рассмотренных данных можно заключить, что использование циклических оснований Шиффа в реакциях [3+3]-циклоконденсации с 1,3-дieleктрофилами для получения аннелированных производных хинолизина и родственных систем, несмотря на 40-летнюю историю развития этого синтетического направления, имеет крайне разрозненный характер и все еще находится на этапе

становления. Большинство исследований описывают лишь частные примеры таких реакций. Многие потенциальные 1,3-дизэлектрофилы, например дибензоилметан, его карбо- и гетероциклические аналоги,  $\beta$ -галогенкарбонильные и алкоксивинилкарбонильные соединения, основания Маниха и целый ряд аналогичных реагентов в этих процессах пока еще не изучались. В то же время, приведенные материалы свидетельствуют о значительном синтетическом потенциале этого направления, открывающего простые одностадийные подходы к различным классам конденсированных азотистых гетероциклов.

## Литература

1. Ахрем А.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридий-Пресс, 2001, т. 1, с. 31.
2. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Ахрем А.А., в сб. *Енамины в органическом синтезе*, под ред. Шкляева Ю.В., Екатеринбург: УрО РАН, 2001, с. 47.
3. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., Веренич А.И. и др., в сб. *Енамины в органическом синтезе*, под ред. Шкляева Ю.В., Екатеринбург: УрО РАН, 1996, с. 111.
4. Лахвич Ф.А., Лис Л.Г., Ахрем А.А., *Успехи химии* **1984** 53 (6) 1014.
5. Ахрем А.А., Титов Ю.А., *Полный синтез стероидов*, М.: Наука, 1967, с. 320.
6. Blana K., Cervinka O., in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky A.R., Boulton A.J., Eds., New York: Academic Press, 1966, vol. 6, p. 147.
7. *Enamines: Synthesis, Structure and Reactions*, Cook A.G., Ed., New York: Marcel Dekker, 1969.
8. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Patai S., Ed., London: Interscience Publishers, 1970, p. 794.
9. Hunig S., Hoch H., *Fortschr. Chem. Forsch.* **1970** 14 (3) 253.
10. Hickmott P.W., *Chem. Ind. (London)* **1974** 18 731.
11. Hickmott P.W., *Tetrahedron* **1982** 38 (14) 1975.
12. Hickmott P.W., *Tetrahedron* **1982** 38 (23) 3363.
13. Hickmott P.W., *Tetrahedron* **1984** 40 (16) 2989.
14. Фешин В.П., Коньшин М.Ю., *ЖОХ* **1994** 64 (1) 125.
15. Ингольд К., *Теоретические основы органической химии*, пер. с англ. под ред. Белецкой И.П., М.: Мир, 1973, с. 1055.
16. Беккер Г., *Введение в электронную теорию органических реакций*, пер. с нем. Потапова В.М., М.: Мир, 1977, с. 658.
17. Layer R.W., *Chem. Rev.* **1963** 63 (5) 489.
18. Surpateanu G., Cateau J.P., Karafiloglon P., Lablache-Combier A., *Tetrahedron* **1976** 32 (22) 2647.
19. Bergbreiter D.E., Newcomb M., *Asymmetric Synth.* **1983** 2 243.
20. Boger D.L., *Tetrahedron* **1983** 39 (18) 2869.
21. Граник В.Г., *Успехи химии* **1984** 53 (4) 651.
22. Govindachari T.R., Chinnsamy P., Rajeswari S., *et al.*, *Heterocycles* **1984** 22 (3) 585.
23. Минбаев Б.У., *Шиффовы основания*, Алма-Ата: Наука, 1989, с. 140.

24. Кузнецов В.В., Простаков Н.С., *ХГС* **1990** (1) 5.
25. Gaetano Z., *Trends Heterocycl. Chem.* **1991** 2 85.
26. Grigg R., Sridharan V., *Adv. Cycloaddit.* **1993** 3 161.
27. Georg G.I., Ravikumar V.T., in *Organic Chemistry of  $\beta$ -Lactams*, Georg G.I., Ed., New York: VCH, 1993, p. 295.
28. Маслова М.М., Марченко Н.Б., Глушков Р.Г., *Хим.-фарм. журн.* **1993** 27 (4) 41.
29. Кузнецов В.В., Простаков Н.С., *ХГС* **1994** (1) 3.
30. Borrilleri R.M., Weinreb S.M., *Synthesis* **1995** (4) 347.
31. Kobayashi S., Ishitani H., *Chem. Rev.* **1999** 99 (5) 1069.
32. Михайловский А.Г., *ХГС* **2000** (5) 579.
33. *Pyridine and its Derivatives*, Klingsberg E., Ed., New York: Interscience publishers, Inc., 1960, pt. 1, p. 613.
34. Общая органическая химия, под ред. Бартона Д., Оллиса У.Д., т. 8; Азотсодержащие гетероциклы, под ред. Сэммса П.Г., М.: Химия, 1985, с. 752.
35. Tietre L.F., *Chem. Rev.* **1996** 96 (1) 115.
36. Parsons Ph.J., Penkett C.S., Shell A.J., *Chem. Rev.* **1996** 96 (1) 195.
37. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., *Изв. АН, Сер. хим.* **1996** (9) 2353.
38. Openshaw H.T., Whittaker N., *J. Chem. Soc.* **1961** (11) 4939.
39. Kóbor J., Sohár P., *Szegedi Tanárképző Főisk. Tud. Közl.* **1972** 125.
40. Kobor J., Sohar P., Fulop F., *Tetrahedron* **1994** 50 (16) 4873.
41. Тютин В.Ю., Чкаников Н.Д., Шкляев В.С. и др., *Изв АН, Сер. хим.* **1992** (8) 1888.
42. Агбалян С.Г., Ханамирян Ж.А., Ншанян А.О., *Арм. хим. журн.* **1968** 21 (5) 422.
43. Агбалян С.Г., Нерсисян Л.А., Ханамирян Ж.А., *Арм. хим. журн.* **1967** 20 (1) 45.
44. Askan V., Deeks R.H.L., Brit. Patent 1 267 170; *Chem. Abstr.* **1972** 77 P53742.
45. Kametani T., Terasawa H., Ihara M., Fukumoto K., *Heterocycles* **1977** 6 (1) 37.
46. Kametani T., Jpn. Kokai. Tokkyo Koho 79 32 499; *Chem. Abstr.* **1979** 91 157617h.
47. Kametani T., Jpn. Kokai. Tokkyo Koho 79 103 897; *Chem. Abstr.* **1980** 92 129165m.
48. Kametani T., Suzuki Y., Ihara M., *Can. J. Chem.* **1979** 57 (13) 1679.
49. Kametani T., Suzuki Y., Terasawa H., Ihara M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979** 5 1211.
50. Bhattacharjya A., Bhattachrjya P., Pakrashi S., *Heterocycles* **1983** 20 (12) 2397.
51. Kobor J., Lázár J., Fülöp F., Bernáth G., *J. Heterocycl. Chem.* **1994** 31 (4) 825.
52. Kobor J., Fülöp F., Bernath G., *Heterocycles* **1986** 24 (11) 2227.
53. Blashkó G., Honty K., Novák L., Szántay Cs., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1979** 99 (1) 35.
54. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Ахрем А.А., *ХГС* **1996** (2) 235.
55. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Ахрем А.А., *ЖОрХ* **1997** 33 (4) 639.
56. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 425.
57. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 208.
58. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., *ДАН* **1996** 350 (6) 781.

59. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., *ХТС* **1996** (4) 561.
60. Kametani T., Terasawa H., Ihara M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976** 23 2547.
61. Chapman D.D., Elwood J.K., Heseltine D.W., *et al.*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974** 16 647.
62. Chapman D.D., *Res. Discl.* **1974** 128 35.
63. Загуляева О.А., Олейник И.В., *ХТС* **1995** (6) 816.
64. Катрицкий А.Р., *Успехи химии* **1972** 41 (4) 700.
65. Chapman D.D., Elwood J.K., Heseltine D.W., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1977** 42 (14) 2474.
66. Moeda Shigeo, Kurhashi Takeo, Yamaga Hiroyoshi, Jpn. Kokai. Tokkyo Koho 79 08,626; *Chem. Abstr.* **1979** 90 205783p.
67. Liu Zhijie, Gong Yong, Chen Shuanhu, Cao Jujiu, *Youji Huaxue* **1987** (2) 137; *Chem. Abstr.* **1987** 107 236432w.
68. Шачкус А.А., Дегутис Ю.А., *ХТС* **1987** (4) 481.
69. Шачкус А.А., Дегутис Ю.А., *ХТС* **1990** (8) 1055.
70. Озолс Я., Виганте Б., Баумане Л. и др., *ХТС* **1998** (10) 1372.
71. Nair M.D., *Indian J. Chem.* **1968** 6 (11) 630.
72. *Строение и таутомерные превращения β-дикарбонильных соединений*, под ред. Гудринице Э.Ю., Рига: Зинатне, 1977, с. 448.
73. Rubinov D.B., Rubinova I.L., Akhrem A.A., *Chem. Rev.* **1999** 99 (4) 1047.
74. *Acetoacetates (Survey of Chemical Reactions, Specifications and Applications)*, Basel: LONZA, 1987, p. 77.
75. Карре Th., Linnace Y., *Monatsh. Chem.* **1969** 100 (5) 1726.
76. Востров Е.С., Масливец А.Н., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 72.
77. Чуйгук В.А., Воловенко Ю.М., *ХТС* **1975** (4) 530.
78. Попов И.И., *ХТС* **1989** (12) 1695.
79. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Ахрем А.А., *Журн. прикл. хим.* **1998** 71 (4) 645.
80. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., Ахрем А.А., *Изв. АН, Сер. хим.* **1997** (7) 1358.
81. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., Ахрем А.А., *Хим. прир. соед.* **1997** (3) 432.
82. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., Пересада В.П. и др., *ХТС* **1997** (7) 972.
83. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Пересада В.П. и др., *ДАН* **1997** 356 (6) 769.
84. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Ахрем А.А., *ЖОрХ* **1998** 34 (4) 635.
85. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Ахрем А.А., *ЖОрХ* **1997** 67 (7) 1223.
86. Михальчук А.Л., Гулякевич В.У., Ахрем А.А., Заяўка на Патэнт Рэспублікі Беларусь 409/97 *Афіцыйны бюлетень Рэспублікі Беларусь (вынаходніцтвы, карыстныя мадэлі, прамысловыя узоры)* **1999** 1 (20) 35.
87. Михальчук А.Л., Гулякевич В.У., Ахрем А.А., Заяўка на Патэнт Рэспублікі Беларусь 410/97 *Афіцыйны бюлетень Рэспублікі Беларусь (вынаходніцтвы, карыстныя мадэлі, прамысловыя узоры)* **1999** 1 (20) 35.
88. Ахрем А.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 370.

89. Ахрем А.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 371.
90. Kobayashi G., Vatsuda Y., Natsuki R., Sone M., *Chem. Pharm. Bull.* **1972** 20 (4) 657.
91. Ахрем А.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 88.
92. Kato T., Yamanaka H., Yamamoto Y., Sakamoto T., *Yakugaku Zasshi* **1970** 90 613.
93. Sakamoto M., Akimoto T., Fukutomi K., Ishii K., *Chem. Pharm. Bull.* **1984** 32 (3) 1170.
94. Phillipp A., Humber L.G., Bruderlein F.T., Gotz M.K., US Patent 3 896 130; *Chem. Abstr.* **1976** 84 30922d.
95. Humbert L.G., Bruderlein F.T., Phillipp A.H., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1979** 22 (7) 761.
96. Тосунян Д.Э., Верин С.В., Кузнецов Е.В., *ХГС* **1994** (9) 1176.
97. Pyshev A.J., Krasnikov V.V., Zibert A.E., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **1996** (3) 99.
98. Eicher Th., Krause D., *Synthesis* **1986** (11) 899.
99. Eicher Th., Freihoff W., *Synthesis* **1986** (11) 908.

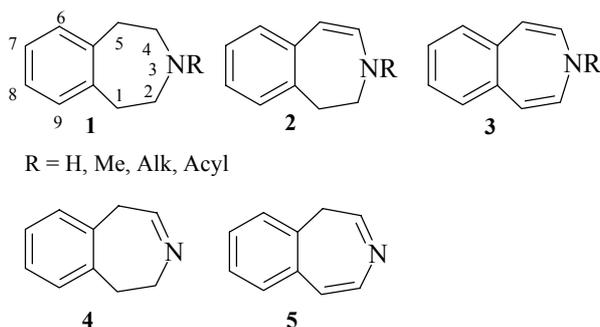
## 3-Бензазепины

Глушков В.А.

Институт технической химии УрО РАН  
614990, Пермь, ул. Ленина, 13

### Введение

3-Бензазепины (бенз[3]азепины, или бенз[*d*]азепины) – широко распространены в природе, как и изохинолины, гомологами которых они являются. 3-Бензазепины обычно встречаются в виде замещенных скелетных структур **1–3**, тогда как формы **4, 5** редко встречаются в природе и мало используются в химической практике.



Есть подробный обзор по химии азепинов [1], но в нем уделяется мало внимания бензо-аннелированным системам. Обзор Орито [2], относящийся прямо к 3-бензазепинам, к настоящему времени уже устарел. Благодаря своеобразной химической структуре, 3-бензазепины представляют собой привлекательные синтетические мишени. Предметом данного обзора будут методы синтеза 3-бензазепинов и некоторые их химические свойства.

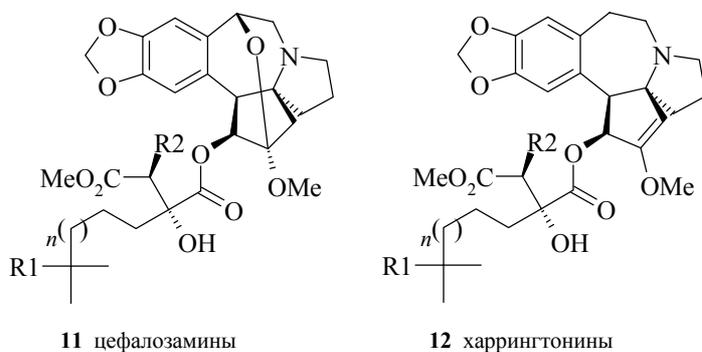
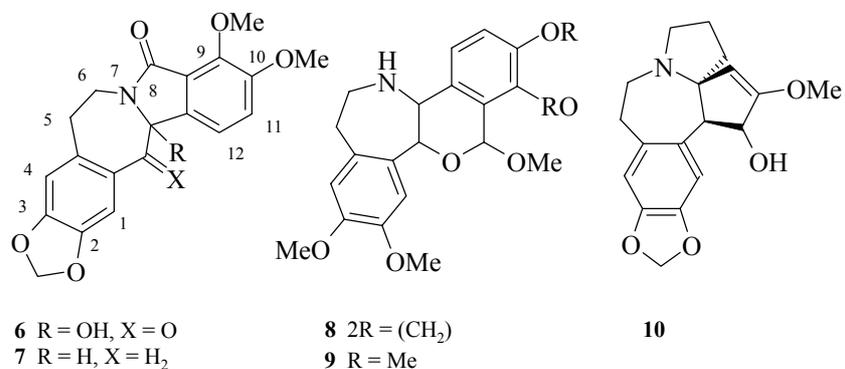
### Распространение в природе и биологическая активность

Ядро 3-бензазепина входит в структуру молекул таких алкалоидов (схема 1), как изоиндоло[1,2-*b*][3]бензазепиновые алкалоиды чиленин **6** [3–5] и ленноксамин **7** [6, 7], реадиевые алкалоиды порфороксин **8** [8], альпинин **9** [9], цефалотаксин **10** [10] и его производные: цефалозамины **11** [11] и харрингтонины **12** [12]. Имеются обзоры по химии двух последних алкалоидов растений рода *Cephalotaxus* [13, 14]

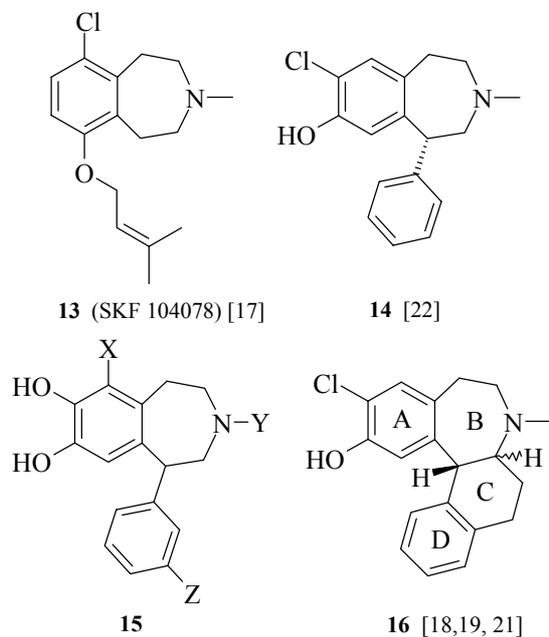
(см. также работу [15] и цитируемую там литературу). Сам цефалотаксин **10** биологически малоактивен, однако, среди его производных – цефалозаминов **11** и харрингтонинов **12** – найдены вещества, обладающие антилейкемическим действием (схема 1) [16].

Класс 3-бензазепинов представляет большой интерес для фармакологов, поскольку многие соединения данного ряда проявляют сродство к  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторам [17] (схема 2, соединения **13**, **14**) и к рецепторам дофамина [18–20] (соединения **15**, **16**). Интересно отметить тот факт, что соединение **16** может проявлять сродство как к  $D_1$ , так и к  $D_2$  рецепторам дофамина в зависимости от типа сочленения колец В и С (*цис*- или *транс*-) [21].

Схема 1



**11** цефалозамин А: R1 = OH, R2 = H, n = 1; цефалозамин В: R1 = R2 = H, n = 1;  
 цефалозамин С: R1 = R2 = OH, n = 0  
**12** харрингтонин: R1 = OH, R2 = H, n = 0; гомохаррингтонин: R1 = R2 = H, n = 1;  
 деоксихаррингтонин: R1 = R2 = H, n = 0; изохаррингтонин: R1 = H, R2 = OH, n = 0



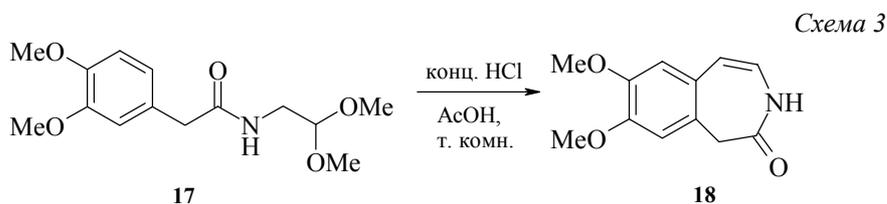
**15:** X = Z = H, Y = Me (соединение SKF 75670) [23]; X = Y = Z = H (SKF 38393) [24]; X = Cl, Y = Z = H (SKF 81297) [24]; X = Z = H, Y = All (SKF 77434) [24]; X = Cl, Y = All, Z = H (SKF 82958) [24]; X = Cl, Y = Z = Me (SKF 83959) [25]

Некоторые другие агонисты и антагонисты D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> рецепторов дофамина изучались в работах [26–28]. Биоактивная конформация *R*-(+)-8-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил-5-фенил-1*H*-3-бензазепин-7-ола **16** обсуждается в статье [29]. Фторзамещенные 3-бензазепины описаны в работе [30].

### Синтетические подходы к 3-бензазепинам

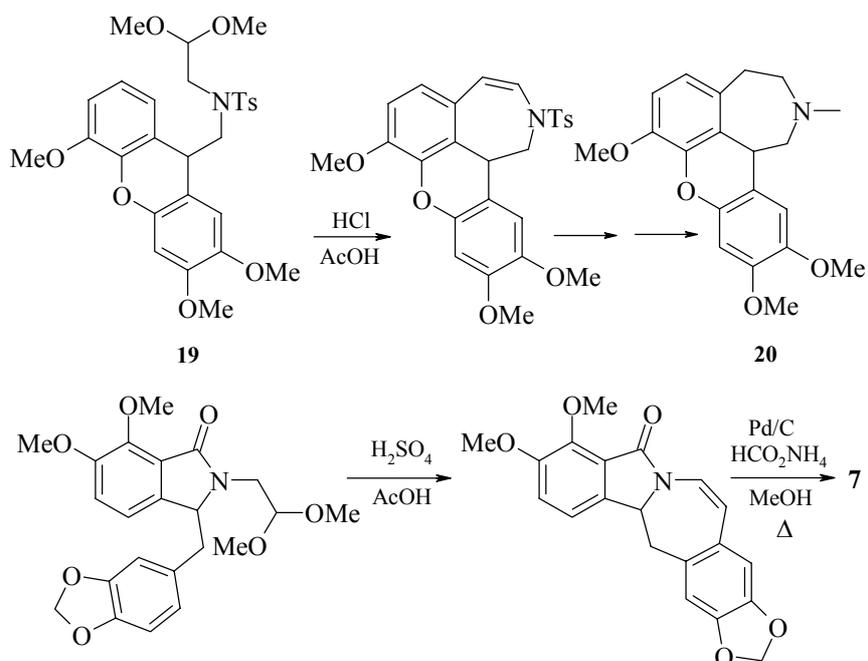
#### 1. Формирование C<sup>5</sup>-C<sup>5a</sup> связи

Сначала рассмотрим циклизацию замещенных аминокеталей или аминокислот (по типу реакции Померанца–Фрича [31]), проходящую в присутствии кислот. Так, например, циклизация амида **17** приводит к 3-бензазепину **18** (схема 3) [32].



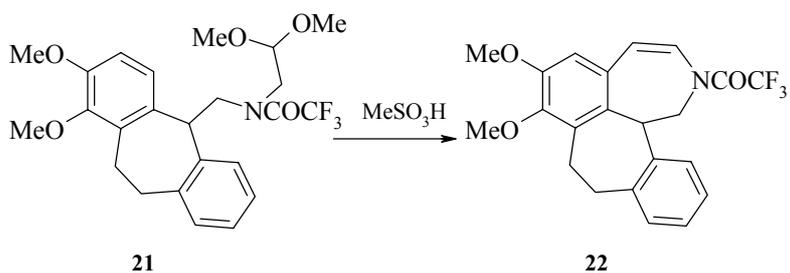
Этот тип реакции был использован при циклизации aminoацетала **19** (схема 4) в алкалоид ( $\pm$ )-O-метилклавизепин **20** [33], а также в синтезе ленноксамина **7** [34]:

Схема 4



Подобным же образом из aminoацетала **21** (схема 5) образуется 6,7-дигидрокси-2,3,4,8,9,13*b*-гексагидро-1*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2,3-*ef*][3]бензазепин **22** [35]:

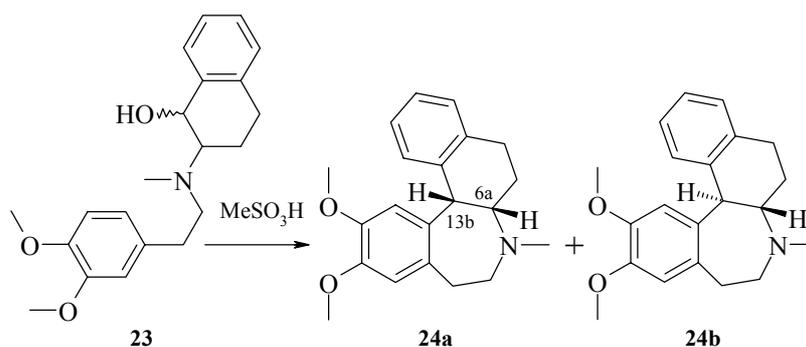
Схема 5



Подходящим катализатором для подобных циклизаций оказалась метансульфокислота. Так, из замещенного 2-амино-1-тетралола **23** были получены кон-

формационно-затрудненные аналоги селективных лигандов дофаминовых рецепторов типа D<sub>1</sub> – соединения **24a** и **24b** (схема 6) [20].

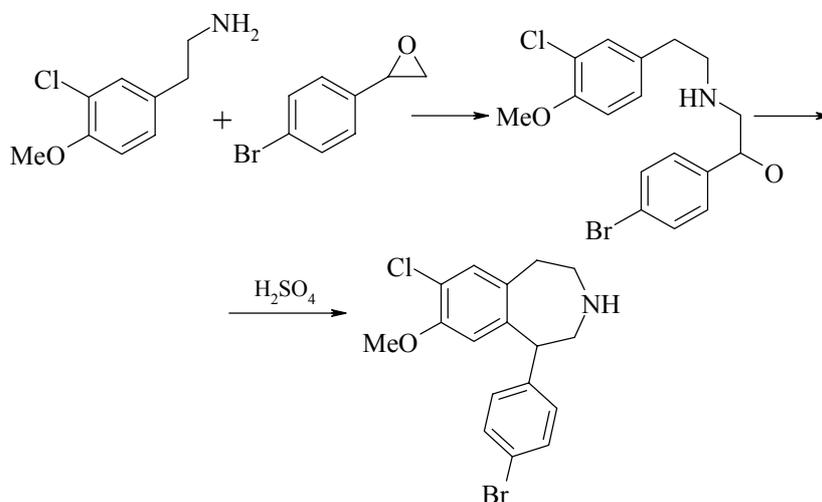
Схема 6



Структура соединений **24a, b** была подтверждена методом РСА. Их можно различить по константам спин-спиновой взаимодействия в ЯМР <sup>1</sup>H спектрах:  $J_{6a,13b} = 7.5$  Гц для **24a** (*цис*-изомер),  $J_{6a,13b} = 3.5$  Гц для **24b** (*транс*-изомер).

Путь к другим агонистам и антагонистам дофаминовых рецепторов (см. выше) показан на схеме 7 [36].

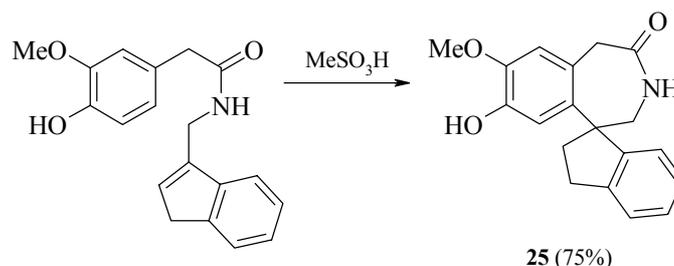
Схема 7



Некоторые другие примеры подобных реакций описаны в [26–28]. Окислительная циклизация сульфидов 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)C(O)CH<sub>2</sub>SR под действием *бис*-трифторацетата фенилиодония привела к 3-метил-1-алкилтио-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-3-бензазепин-2-онам [37]. Сообщалось также

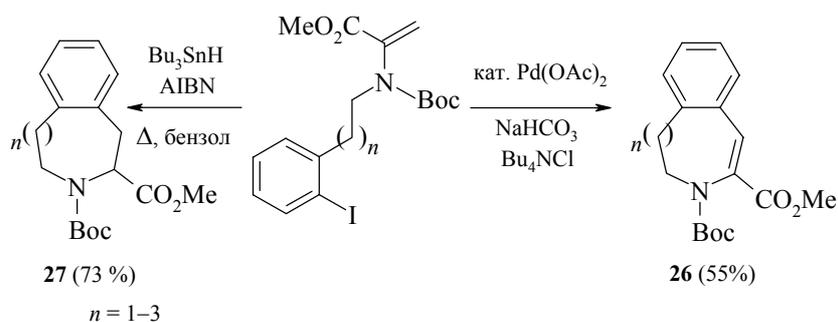
о получении 3-бензазепинов по реакции Бишлера–Напиральского [38]. Действие метансульфокислоты на замещенные индены приводит к спиро-3-бензазепинам **25** (схема 8) [39].

Схема 8



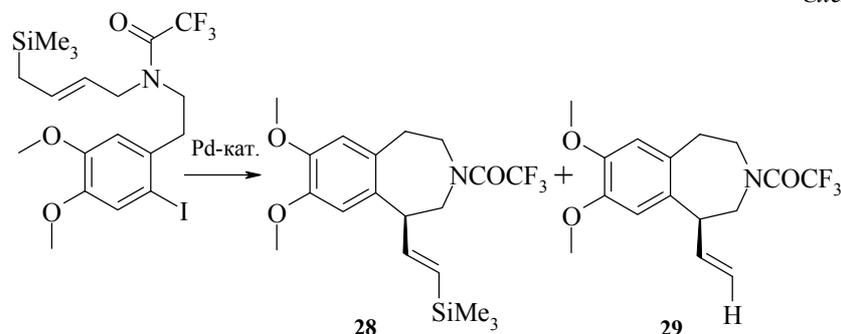
Содержащие при C<sup>4</sup> карбоксильную группу 3-бензазепины типа **26** и **27** являются конформационно-ограниченными аналогами аминокислот Phe, Tug, Tgr и His [40]. Несколько групп исследователей изучали применение к синтезу подобных соединений внутримолекулярной реакции Хека (образование C<sup>5</sup>–C<sup>5a</sup> связи). Гибсон показала, что внутримолекулярная реакция Хека дает продукт **26** с выходом 55%, [41], в то время как радикальная циклизация приводит к соединению **27** с выходом 73% [42] (схема 9). Реакция Хека может быть применена и к синтезу высших гомологов: 1,2,3,4,5,6-тетрагидро-3-бензазепин-2-карбоновой кислоты (His,  $n = 2$  на схеме 9) и к 2,3,4,5,6-гексагидро-3-бензазепин-2-карбоновой кислоте (Nic,  $n = 3$ ) [41, 43].

Схема 9



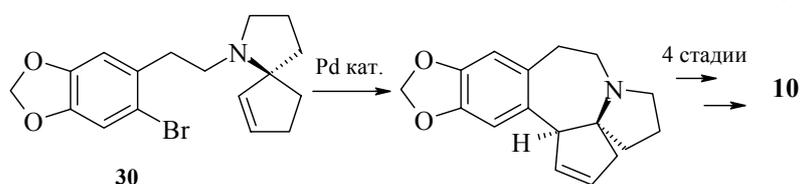
Титце [44] нашел, что в случае триметилсилилзамещенных амидов соотношение силилированного и десилилированного продуктов **28/29** (схема 10) зависит от типа катализатора: катализатор А (5 мол. % Pd(OAc)<sub>2</sub>/10 мол. % PPh<sub>3</sub>/3 экв. Ag<sub>2</sub>O) дает отношение **28/29** = 10/90; катализатор Б (2.5 мол. % [Pd<sub>2</sub>(dppf)]<sub>2</sub>/10 мол. % PPh<sub>3</sub>/3 экв. Ag<sub>2</sub>O) – **28/29** = 95/5.

Схема 10



В ранних работах по циклизации подобных систем авторы использовали фотохимический подход [45], но реакция Хека все-таки предпочтительнее. В группе Титце был разработан также высокоэффективный энантиоселективный метод синтеза цефалотаксина, ключевая стадия которого состоит в Pd-катализируемом замыкании кольца в бромиде **30** [15]. Хиральное соединение **30** (схема 11) было получено в две стадии: путем восстановления замещенного циклопентенона по Кори хиральным оксазаборолитидином, а затем энантиоселективной циклизацией Pd-аллильного комплекса по Тросту.

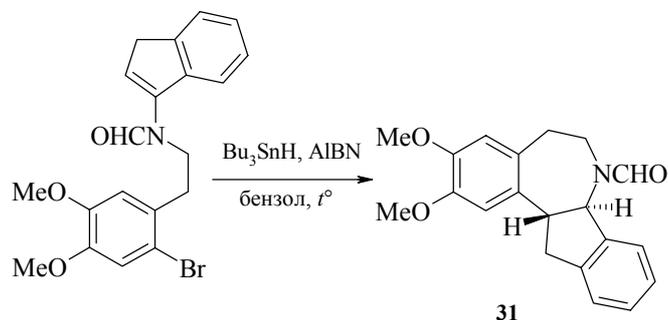
Схема 11

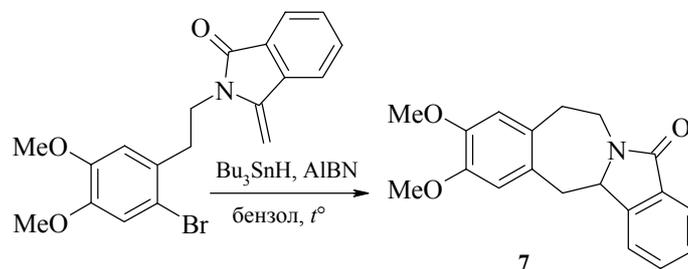


Подобным же образом был синтезирован гомоцефалотаксин [46].

7-Эндо-триг-радикальная циклизация приводит к получению индено[1,2-*b*]-3-бензасепинов **31** [47] и изоиндоло[1,2-*b*]-3-бензасепинов [48, 49]. Этот путь был апробирован и для синтеза ленноксамина **7** (схема 12) [50]:

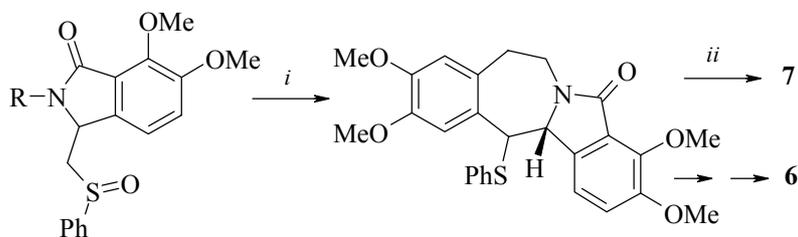
Схема 12





Другой подход к ленноксамину **7** и к чиленину **6** (схема 13) основан на перегруппировке Пуммерера [51–54]:

Схема 13



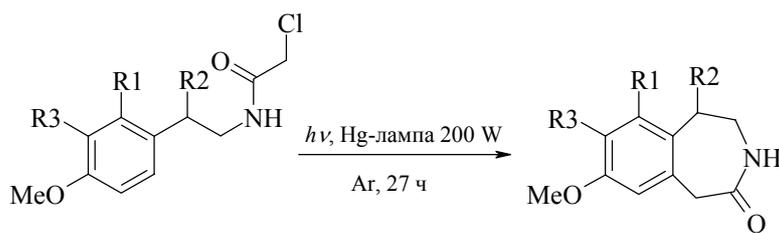
R = 2-(3,4-метилendioксифенил)-этил

*i* - TFAA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°, затем комн. температура, 80%

*ii* - Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, толуол, кипячение, 94%

Фотохимическое алкилирование хлорацетамидов **32** (схема 14) служит удобным путем в случае 3-бензазепинов-2 типа **33** [35, 55, 56]:

Схема 14

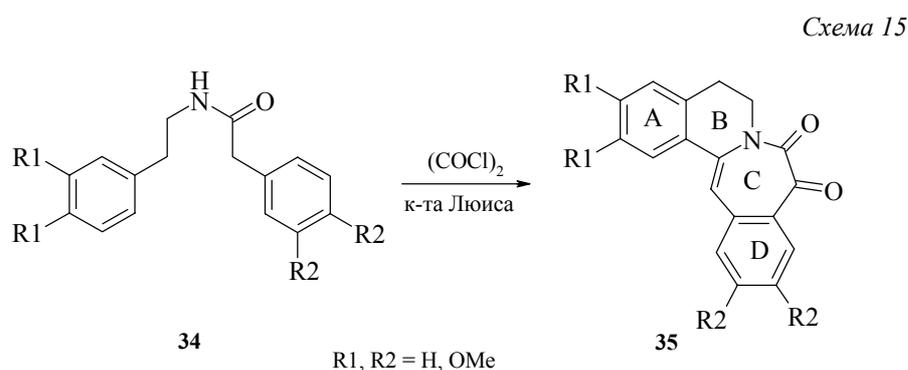


**32**

**33**

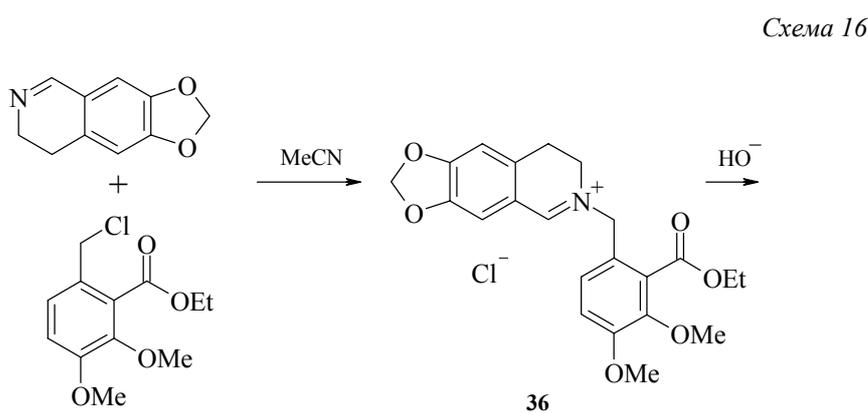
R1 = Ar, R2 = H; R1+R2 = ; R3 = NMe<sub>2</sub>, OMe

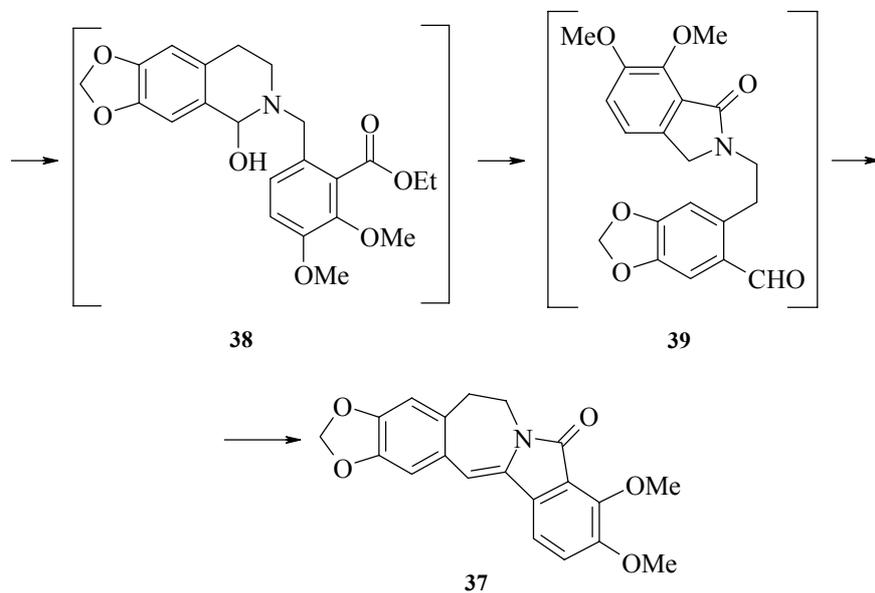
Реакция амидов **34** с оксалилхлоридом ( $60^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{SnCl}_4$  или  $\text{TiCl}_4$ ) дает гомопрото-берберины **35** с умеренными выходами [57]. Введение в кольцо А метокси-групп благоприятствует циклизации (схема 15):



## 2. Формирование $\text{C}^1\text{-C}^2$ связи

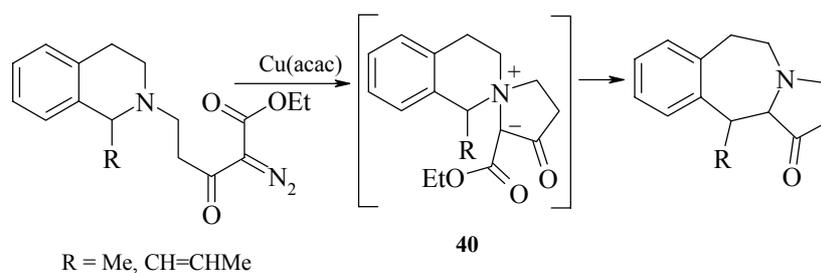
В ранних работах стратегия раскрытия кольца N-бензилизохинолиниевых солей с последующей циклизацией в бензазепины была успешно применена к синтезу редининовых алкалоидов [58], и с тех пор не потеряла значения. Химики из Таиланда [59] модифицировали синтез изоиндоло[2,3-*b*]-3-бензазепиновых алкалоидов по Данишефскому [60], применив этиловый эфир 6-хлорметил-2,3-диметокси-бензойной кислоты вместо хлорангидрида этилового эфира 3,4-диметокси-фталевой кислоты (схема 16). Соль иминия **36** без выделения обрабатывали KOH или NaOH и получали дегидроленноксамин **37** с выходами соответственно 73 и 58%. Реакция проходит через интермедиаты **38** и **39** типа котарнина (схема 16).





Падва синтезировал 3-бенздиазепины путем [1,2]-перегруппировки Стивенса аммонийного иллада **40** (схема 17) [61, 62]. Фактически это пример расширения изохинолинового цикла до бенздиазепинового (другие примеры изменения цикла  $C^6-C^7$  см. ниже).

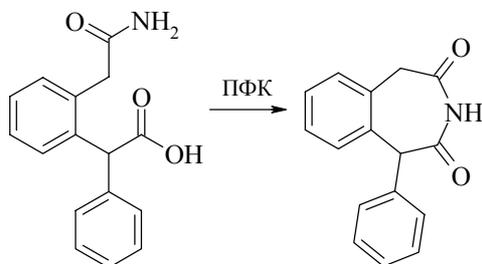
Схема 17



### 3. Формирование $C^2-N^3$ связи

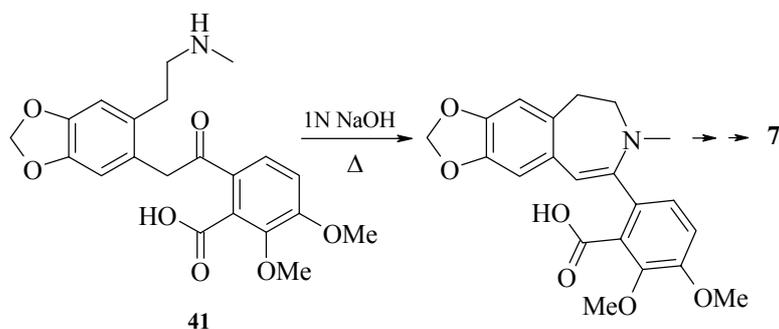
В раннем обзоре Орито по синтезу 3-бенздиазепинов [2] есть несколько примеров такого рода. Образование связи  $C^2-N^3$  (схема 18) может происходить, например, в результате дегидратации [63, 64].

Схема 18



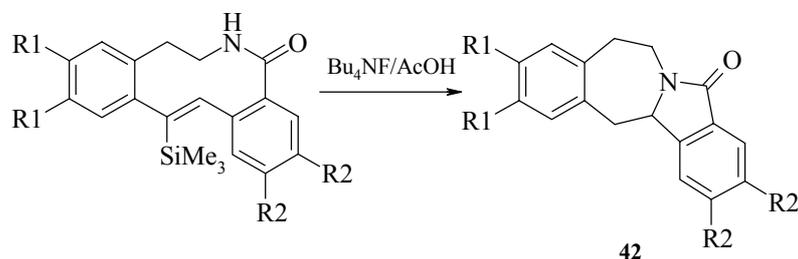
Циклизация амида **41** (схема 19) была использована в синтезе ленноксамина **7** [2]:

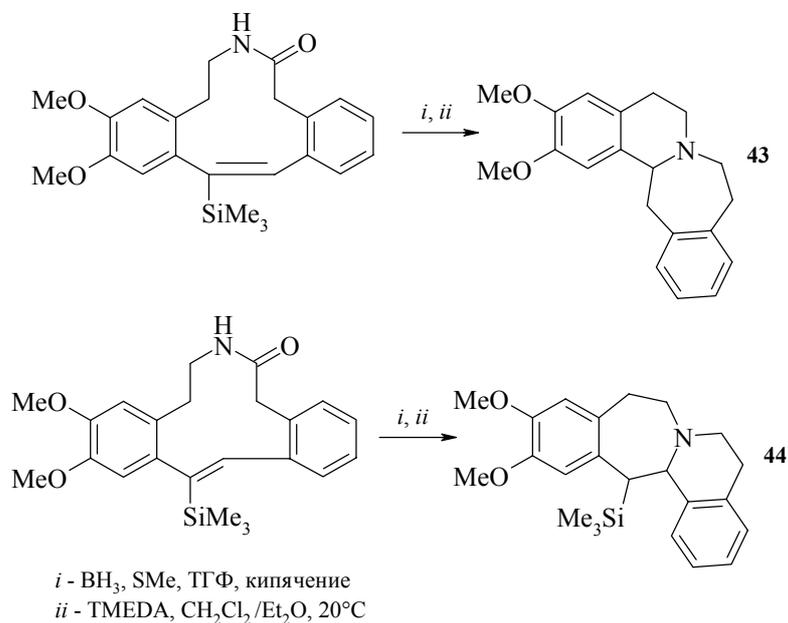
Схема 19



Неожиданная трансаннулярная циклизация 10-членного лактама под действием фторид-иона приводит к изоиндоло[1,2-*b*][3]бензазепину **42** [65, 66]. Восстановление 11- и 12-членных гомологов ведет также к [6,7]-трансаннулярной циклизации, давая в итоге два изомерных гомопротоберберина **43** и **44**, в зависимости от конфигурации (*Z* или *E*) исходного соединения (схема 20) [67]:

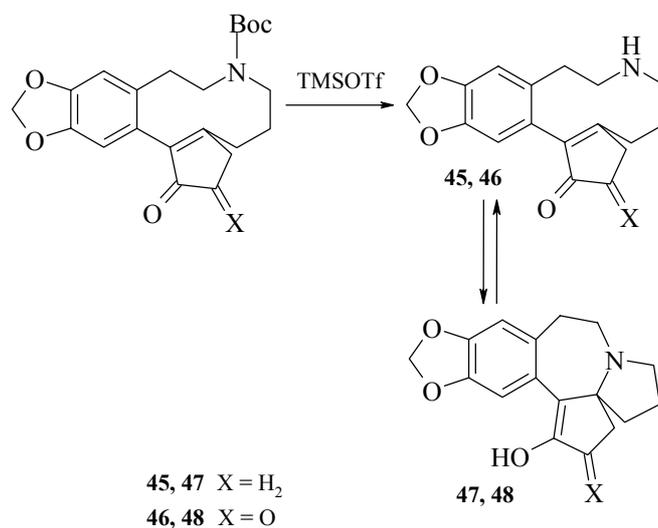
Схема 20





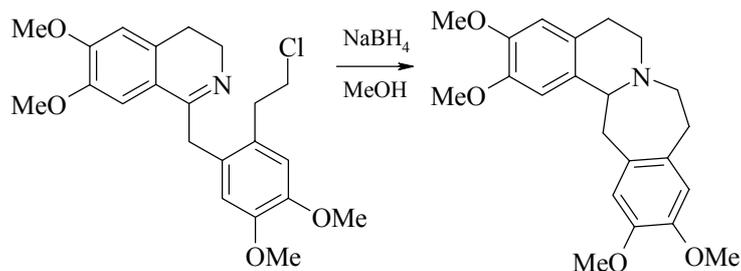
Внутримолекулярное присоединение в макроциклических аминокенонах **45**, **46** было положено Мариано в основу стратегии синтеза цефалотаксина (схема 21). Следует отметить, что в случае  $\text{X} = \text{H}_2$  было обнаружено быстрое равновесие между еноном **45** и его циклической формой **47** [68], что делало невозможным выделение продукта **47**. Другое целевое соединение **48**, напротив, было выделено с выходом 50% (схема 21).

Схема 21



Описано замыкание кольца 3-бензазепина при восстановлении замещенного изохинолина (реакция, хорошо известная в химии 3,4-дигидроизохинолинов, (схема 22) [69].

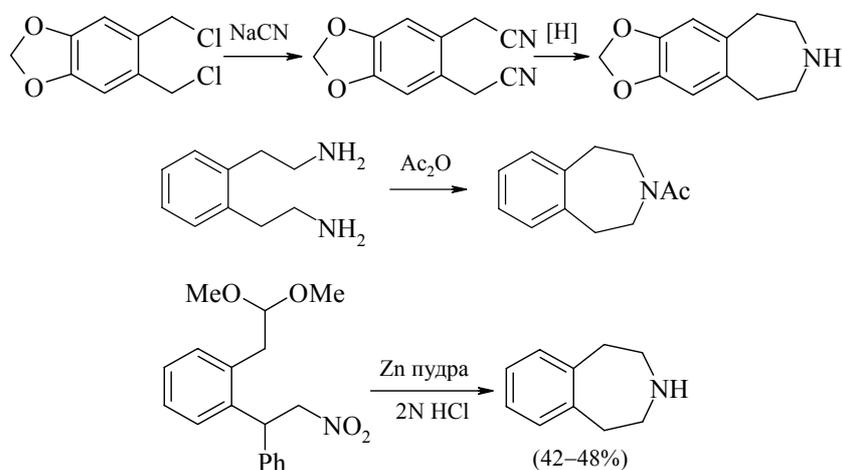
Схема 22



#### 4. Образование связей C<sup>2</sup>-N<sup>3</sup> и N<sup>3</sup>-C<sup>4</sup>

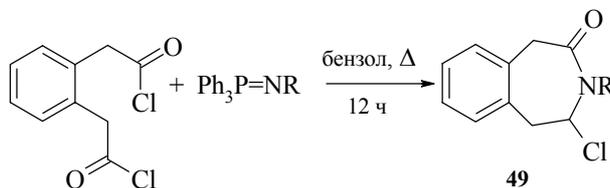
Одновременное замыкание двух связей бензазепинового кольца, возможное в силу симметрии молекулы, представляет синтетический интерес и поэтому реализовалось многими авторами [70–72] (схема 23):

Схема 23



В одном из подходов в качестве источника азота были использованы фосфазены (схема 24) [73]. Выходы 2-хлор-3-алкил-бенз[3]азепинов **49** составляют 25% (R = Ph), 30% (R = PhCH<sub>2</sub>) и 42% (R = CH<sub>2</sub>COOEt).

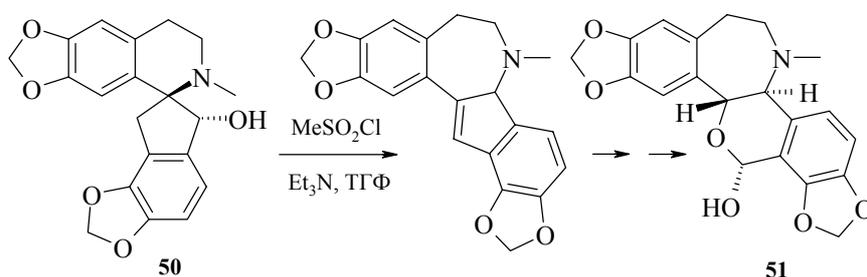
Схема 24



### 5. Реакции расширения цикла C<sup>6</sup>-C<sup>7</sup>

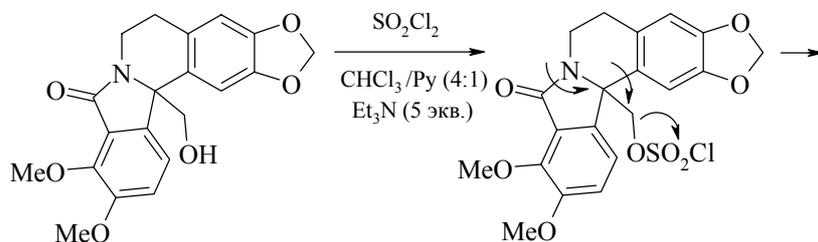
Реакции расширения цикла представляют особый интерес ввиду того, что, разработанные для 3-бензазепинов, они могут быть применены для синтеза бензазоцинов [74], бензазонинов и т.д. В данном разделе можно снова привести некоторые из превращений, описанных выше, например, перегруппировки Пемеррера ([53], схема 13) и Стивенса ([61, 62], схема 17). Spiroизохинолин **50** был использован как предшественник в синтезе алкалоида альпинигенина **51** (схема 25) [75], относящегося к реадиновым алкалоидам (к этому же семейству относятся алкалоиды порфироксин **8** [8] и альпинин **9** [9]; имеется обзор по синтезу алкалоидов данного класса [76]).

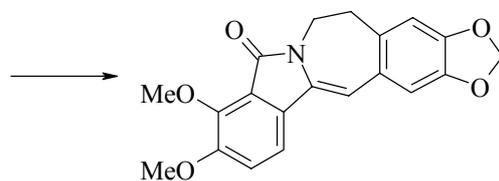
Схема 25



Недавно сообщалось об использовании в реакции расширения цикла ацилиминовых солей (схема 26) [77].

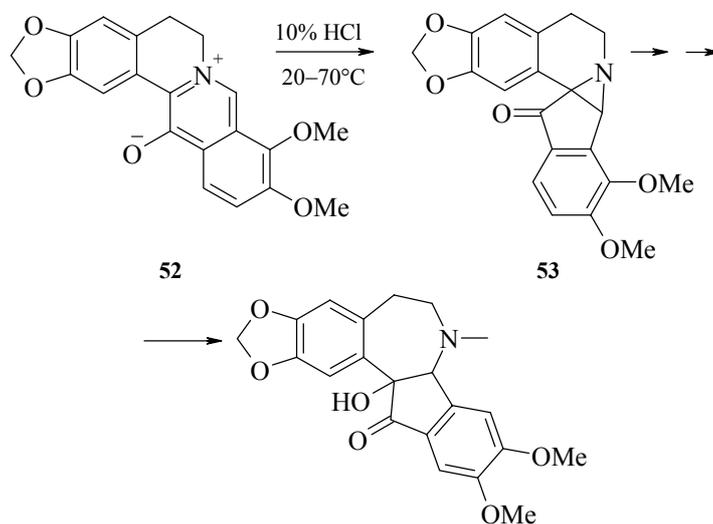
Схема 26





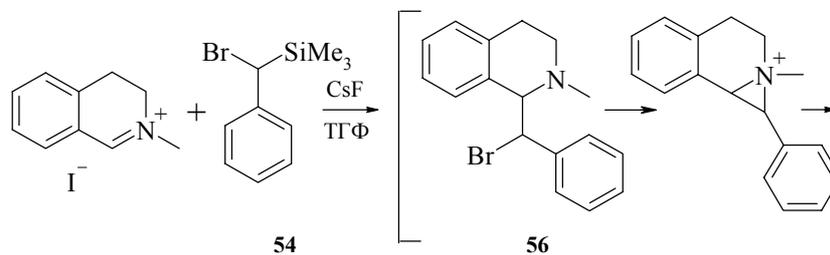
Расширение цикла в ряду солей неооксистерберина **52** (схема 27) может быть легко осуществлено как в условиях восстановления [71], так и в условиях кислотного гидролиза [78, 79]. Авторы предполагают прохождение реакции через интермедиат **53**.

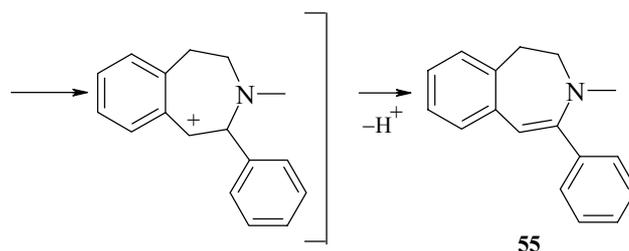
Схема 27



Карбен, образующийся из **54**, атакует катион 2-метил-3,4-дигидроизохинолина, образуя 3-бензазепин **55** с выходом 53% после перегруппировки и расширения цикла в интермедиате **56** (схема 28) [80]:

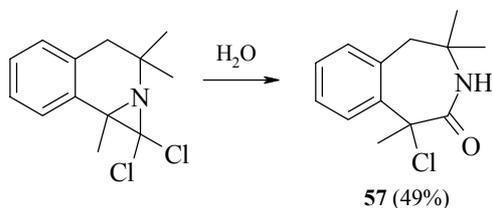
Схема 28





Расширение цикла 1,1-дихлор-1,3,4,8*b*-тетрагидроазирино[2,1-*a*]изохинолина с расщеплением связи C–N (схема 29) приводит к 1-хлор-1,4,4-триметил-2,3,4,5-1*H*-3-бензазепинону-2 (**57**) [81, 82]:

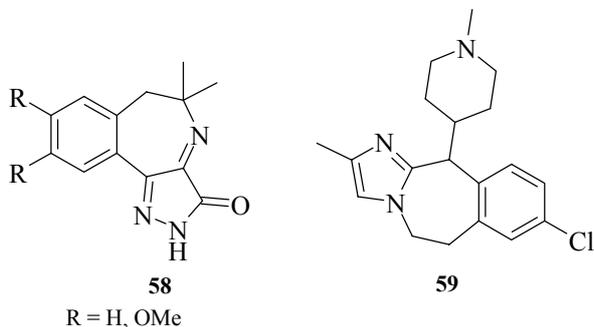
Схема 29



Опубликованное недавно сообщение об образовании в числе прочих веществ 3-бензазепинов при перегруппировке илидов 2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [83] имеет меньшую препаративную ценность.

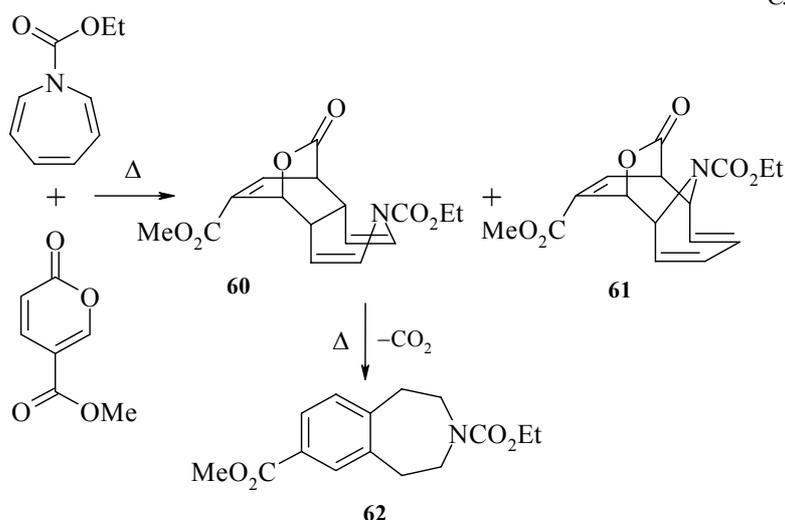
В некоторых случаях реакции расширения цикла приводят к гетероаннелированным 3-бензазепинам, например, недавно Шкляевым описан оригинальный способ синтеза пиразоло[3,4-*a*][3]бензазепинов **58** [84]. Среди подобных гетероциклических систем, имидазо[2,1-*b*][3]бензазепины **59** обладают высокой антиаллергической активностью (схема 30) [85].

Схема 30



В заключение отметим имеющий скорее теоретическое, чем практическое значение способ формирования бензольного кольца 3-бензазепина **62** (схема 31) по реакции Дильса–Альдера: метиловый эфир  $\alpha$ -пирон-5-карбоновой кислоты медленно (5 дней в кипящем толуоле) присоединяется к 1*H*-азепину с образованием аддуктов **60** (выход 25%) и **61** (выход 20%). Последующее нагревание (7 дней в кипящем толуоле) приводит к экструзии CO<sub>2</sub> из аддукта **60** с образованием 3-бензазепина **62** [86].

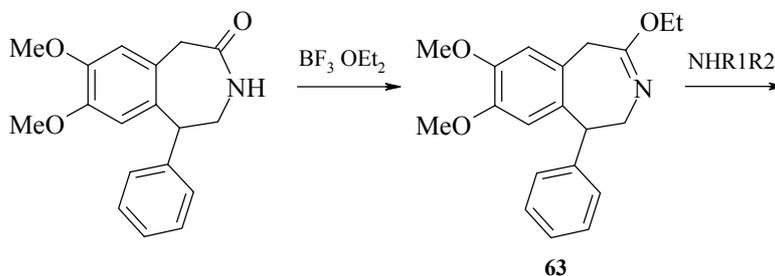
Схема 31

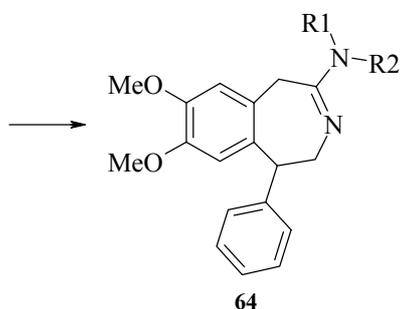


### Химические свойства 3-бензазепинов

Как ароматические соединения, 3-бензазепины вступают в реакции хлорметилирования [70] и нитрования [71]. Как амины, 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-3-бензазепины легко алкилируются [87, 88] и ацилируются [70, 89] по атому азота; восстановление 4,5-дигидро-3*H*-3-бензазепинов различными восстановителями приводит к 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-3-бензазепинам [64, 65]. Известным путем могут быть получены иминоэфиры **63** и амидразоны **64** (схема 32) [63].

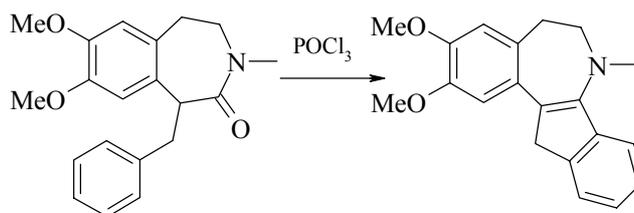
Схема 32





Реакция 7,8-дизамещенных 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-1-бензил-3*H*-бензазепин-2-онов с POCl<sub>3</sub> в кипящем толуоле приводит к циклизации в соответствующие тетрациклические системы (схема 33) [90]. Методам получения бенз[*d*]индено-[1,2-*b*]азепинов посвящен специальный обзор [91].

Схема 33



Таким образом, в данном обзоре мы обсудили избранные способы синтеза и химические свойства 3-бензазепинов. В заключение хочется подчеркнуть, что некоторые из этих методов, особенно энантиоселективная реакция Хека и реакции расширения цикла, имеют большой синтетический потенциал и могут быть использованы не только в ряду бензазепинов, но и в других областях гетероциклической химии.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 01-03-96479 (Урал).*

## Литература

1. Smalley R.K., in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky A.R., Rees Ch.W., Eds., Oxford: Pergamon Press, 1984, vol. 7, pt. 5, p. 491.
2. Orito K., *Mem. Fac. Eng. Hokkaido Univ.* **1979** 15 (2) 223.
3. Valencia E., Weiss J., Firdous S., *et al.*, *Tetrahedron* **1984** 40 (20) 3957.
4. Mazzocchi P.H., King C.R., Ammon H.L., *Tetrahedron Lett.* **1987** 28 (22) 2473.
5. Suau R., Rico R., Lopez-Romero J.M., *et al.*, *Phytochemistry* **1998** 49 (8) 2545.
6. Valencia E., Freyer A.J., Shamma M., Fajardo V., *Tetrahedron Lett.* **1984** 25 (6) 599.

7. Daïch A., Marchalin S., Pigeon P., Decroix B., *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 (50) 9187.
8. Юнусов С.Ю., *Алкалоиды*, Ташкент: Фан, 1981, с. 206.
9. *Dictionary of Alkaloids*, Southon I.W., Buckingham J., Eds., New York: Chapman and Hall, 1989, p. 163.
10. Wienreb S.M., Auerbach J., *J. Am. Chem. Soc.* **1975** 97 (9) 2503.
11. Morita H., Arisaka M., Yoshida N., Kobayashi J., *Tetrahedron* **2000** 56 (19) 2929.
12. Takano I., Yasuda I., Nishijima M., *et al.*, *J. Natur. Prod.* **1996** 59 (10) 965.
13. Miah M.A.G., Hudlicky T., Reed J.W., in *The Alkaloids*, Cordell G.A., Ed., New York: Academic Press, 1998, vol. 51, p. 199.
14. Huang L., Xue Z., in *The Alkaloids*, Brossi A., Ed., New York: Academic Press, 1984, vol. 23, p. 157.
15. Tietze L.F., Shirok H., *J. Am. Chem. Soc.* **1999** 121 (44) 10264.
16. Robin J.-P., Dhal R., Dujarin G., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1999** 40 (15) 2931.
17. Hieble J.P., Bondinell W.E., Ruffolo R.R., *J. Med. Chem.* **1995** 38 (8) 3415.
18. Pettersson I., Liljefors T., Bogeso K., *J. Med. Chem.* **1990** 33 (8) 2197.
19. Pettersson I., Gundertofte K., Palm J., Liljefors T., *J. Med. Chem.* **1992** 35 (3) 502.
20. DaSilva J.N., Burrow T.E., Wilson A.A., Houle S., *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2001** 44 (1) 983.
21. Berger J.G., Chang W.K., Clader J.W., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1989** 32 (8) 1913.
22. Iorio L.C., Barnett A., Leitz F.H., *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1983** 226 462.
23. DaSilva J.N., Wilson A.A., Seeman P., Houle S., *J. Labelled Compd.* **1994** 35 460.
24. Weed M.R., Woolverton W.L., Paul I.A., *Eur. J. Pharmacol.* **1998** 361 129.
25. Andringa G., Drukarch B., Leysen J.E., *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* **1999** 364 33.
26. Jensen E.H., Nielsen P.H., *Heterocycles* **1995** 41 (11) 2441.
27. Hou D., Draper R.W., Lee G.M., *et al.*, US Patent 5 463 051; *РЖХим.* **1997** 12O48П.
28. Berger J.G., Chang W.K., Gold E.H., Clader J.W., Finn. Patent 93 212; *РЖХим.* **1995** 22O43П.
29. Verdonk M.L., Voogd K., Kanters J.A., *et al.*, *J. Mol. Struct.* **1994** 323 (7) 153.
30. Yang Z.Y., Mukherjee J., *J. Labelled Compd.* **1994** 35 543.
31. Генслер Дж., в кн. *Органические реакции*, под ред. Адамс Р., М.: Изд-во иностранной литературы, 1953, т. 6, с. 218.
32. Reiffen M., Eberlein W., Muller P., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1990** 33 (5) 1496.
33. De la Fuente M.C., Castedo L., Domínguez D., *Tetrahedron* **1996** 52 (13) 4917.
34. Couture A., Deniau E., Grandclaude P., Hoarau C., *Tetrahedron* **2000** 56 (11) 1491.
35. Snyder S.E., Aviles-Garay F.A., Chacrabarti R., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1995** 38 (13) 2395.
36. Chumpradit S., Kung H.F., Billings J., Kung M.-P., *J. Med. Chem.* **1989** 32 (7) 1431.
37. Wang H.-M., Lin M.-C., Chen L.-C., *Heterocycles* **1994** 38 (7) 1519.
38. Kawase M., Motohashi N., Niwa M., Nozaki M., *Heterocycles* **1997** 45 (6) 1121.
39. Ehlich P.P., Campbell J.R., *Tetrahedron Lett.* **1996** 37 (41) 7345.
40. Gibson S.E., Guillo N., Tozer M.J., *Tetrahedron* **1999** 55 (3) 585.
41. Gibson S.E., Guillo N., Middleton R.J., *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997** (4) 447.

42. Gibson S.E., Guillo N., Tozer M.J., *Chem. Commun.* **1997** (6) 637.
43. Gibson S.E., Jones J.O., McCague R., *et al.*, *Synlett* **1999** (1) 954.
44. Tietze L.F., Schimpf R., *Angew. Chem.* **1994** 106 (10) 1138.
45. Tiner-Harding T., Mariano P.S., *J. Org. Chem.* **1982** 47 (3) 482.
46. Tietze L.F., Shirok H., Wöhrmann M., Schrader K., *Eur. J. Org. Chem.* **2000** (13) 2433.
47. Fidalgo J., Castedo L., Domíngues D., *Tetrahedron Lett.* **1993** 34 (45) 7317.
48. Cid M.M., Domíngues D., Castedo L., Vázquez-López E.M., *Tetrahedron* **1999** 55 (17) 5599.
49. García A., Rodrigues D., Saá C., Domíngues D., *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 (10) 1903.
50. Rodrigues G., Cid M.M., Saá C., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1996** 61 (8) 2780.
51. Ishibashi H., Kawanami H., Iriyama H., Ikeda M., *Tetrahedron Lett.* **1995** 36 (37) 6733.
52. Ishibashi H., Kawanami H., Ikeda M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997** (7) 817.
53. Ishibashi H., Kawanami H., Nakagawa H., Ikeda M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997** 16 2291.
54. Toda J., Ichikawa T., Saitoh T., *et al.*, *Heterocycles* **2000** 53 (9) 2609.
55. Ladd D.L., Weinstock J., Wise M., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1986** 29 (10) 1904.
56. Orito K., Kudoh S., Yamada K., Itoh M., *Heterocycles* **1980** 14 (1) 11.
57. Suau R., López-Romero J.M., Ruiz A., Rico R., *Tetrahedron* **2000** 56 (7) 993.
58. Shamma M., Töke L., *Tetrahedron* **1975** 31 (17) 1991.
59. Ruchirawat S., Sahakitpichan P., *Tetrahedron Lett.* **2000** 41 (41) 8007.
60. Fang F.G., Danishefsky S.J., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 (21) 2747.
61. Padwa A., Scott Beall L., Eidell Ch.K., Worsencroft K.J., *J. Org. Chem.* **2001** 66 (7) 2414.
62. Scott Beall L., Padwa A., *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 (24) 4159.
63. Berney D., Schun K., *Helv. Chim. Acta* **1981** 64 (2) 373.
64. Pecherer B., Sunbury R.C., Brossi A.A., *J. Heterocycl. Chem.* **1972** 9 (3) 609.
65. Teitel S., Klötzer W., Borgese J., Brossi A., *Can. J. Chem.* **1972** 50 (13) 2022.
66. Rodrigues G., Castedo L., Domíngues D., Saá C., *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 (36) 6551.
67. Rodrigues G., Castedo L., Domíngues D., Saá C., *J. Org. Chem.* **1999** 64 (13) 4830.
68. Lin X., Kavash R.W., Mariano P.S., *J. Org. Chem.* **1996** 61 (21) 7335.
69. Clemens M., Meise W., Himmel K., Jansen M., *Liebigs Ann. Chem.* **1997** (2) 447.
70. Pecherer B., Sunbury R.C., Brossi A.A., *J. Heterocycl. Chem.* **1972** 9 (3) 617.
71. Pecherer B., Sunbury R.C., Brossi A.A., *J. Heterocycl. Chem.* **1971** 8 (5) 779.
72. Wunsch B., Nerdinger S., Bauschke G., Höfner G., *Arch. Pharm.* **1997** 330 (7) 211.
73. Aubert T., Farnier M., Guillard R., *Tetrahedron* **1991** 47 (1) 53.
74. Fang F.G., Feigelson G.B., Danishefsky S.J., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 (21) 2743.
75. Irie H., Tani S., Yamane H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972** (23) 2986.
76. Shamma M., Moniot J.L., *Isoquinoline Alkaloids Research 1972–1977*, New York: Plenum Press, 1978, p. 337.
77. Koseki Y., Kusano S., Sakata H., Nagasaka T., *Tetrahedron Lett.* **1999** 40 (11) 2169.
78. Hanaoka M., Inoue M., Nagami K., *et al.*, *Heterocycles* **1982** 19 (2) 313.
79. Nalliah B., Manske R.H., Rodrigo R., *Tetrahedron Lett.* **1974** (33) 2853.

80. Kessar S.V., Singh P., Nachhattar P.K., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1991** 56 (12) 3908.
81. Хлебников А.Ф., Костиков Р.Р., Шкляев В.С. и др., *XTC* **1990** (8) 1086.
82. Khlebnikov A.F., Nikiforova T.Yu., Novikov M.S., Kostikov R.R., *Synthesis* **1997** (6) 677.
83. Sato Y., Shirai N., Machida Y., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1992** 57 (25) 6711.
84. Shklyayev Yu.V., Glushkov V.A., Davidov V.V., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **2000** (1) 36.
85. Janssens F.E., Diels G.S.M., Leenaerts J.E., US Patent 5 468 743; *РЖХим.* **1997** 17O67П.
86. Ida S., Mukai T., Saito K., *Heterocycles* **1978** 11 401.
87. Orito K., Matsuzaki T., *Bull. Fac. Eng. Hokkaido Univ.* **1979** (96) 41; *РЖХим.* **1980** 21Ж211.
88. DaSilva J.N., Wilson A.A., Dobbin S., Houle S., *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1995** 27 (1) 1.
89. Bremmer J.B., Rezaie R., Skelton B.W., White A.H., *Aust. J. Chem.* **1997** 50 (7) 759; *РЖХим.* **1998** 4Ж248.
90. Orito K., Kurokawa Y., Itoh M., *Tetrahedron* **1980** 36 (5) 617.
91. Orito K., Itoh M., *Mem. Fac. Eng. Hokkaido Univ.* **1979** 15 (2) 235; *РЖХим.* **1980** 13E101.

# Методы стереонаправленного синтеза моноциклических и аннелированных N-гидроксиалкилпиперидинов

Голиков А.Г., Кривенько А.П., Решетов П.В.

Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского  
410026, Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I

## Введение

Публикации обзорного характера по синтезу N-гидроксиалкилпиперидинов и их конденсированных производных отсутствуют, что неадекватно тому значению, которое приобрел этот раздел химии в теоретическом и прикладном аспектах, в частности в синтезе биологически активных веществ [1–4].

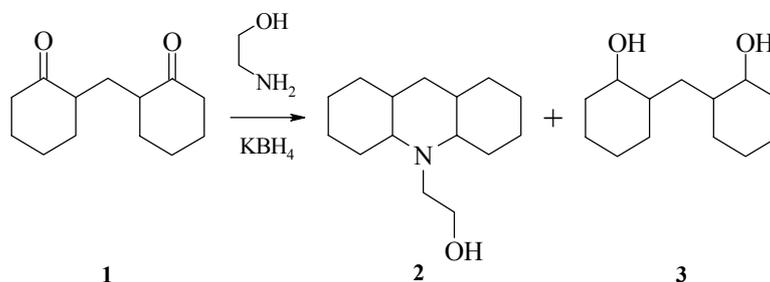
В настоящем обзоре обобщены литературные данные по методам получения N-гидроксиалкилзамещенных пиперидинов, пергидрохинолинов, пергидроакридинов и родственных соединений. Рассмотрены возможности стереонаправленного синтеза. Также приведены новые, неопубликованные результаты исследований в этой области.

## Гидроалканоламинирование 1,5-дикетонов и β-циклокетолов

Строение 1,5-дикетонов предопределяет их исключительно легкую циклизацию под действием азотсодержащих нуклеофильных реагентов с образованием шестичленных азатетрациклов. Для синтеза N-алкил, арил-замещенных пиперидинов и их конденсированных аналогов широко применяется восстановительное аминирование 1,5-дикарбонильных соединений. При этом, в качестве восстановителей используют комплексные гидриды металлов, муравьиная кислота, каталитическое гидрирование молекулярным водородом. Литературные данные о реакциях такого типа представлены в работах [5–7], обобщены в обзоре [8] и монографии [9].

Известно, что восстановительное аминирование метилендициклогексанона **1** этаноламином, взятом в эквимольном количестве, в присутствии боргидрида калия приводит к N-(2-гидроксиэтил)пергидроакридину **2** [10] (схема 1):

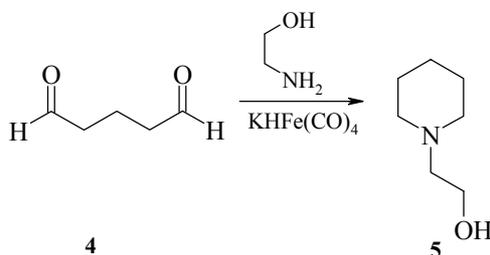
Схема 1



Наряду с гидроаминированием, конкурентно протекает восстановление карбонильных групп исходного соединения до соответствующего диола **3**, что существенно снижает ценность данного метода. Однако, следует отметить высокую стереоспецифичность реакции: при использовании *трео*-формы метилендициклогексанона получается исключительно *транс-анти-цис* пергидроакридин; из смеси *трео*- и *мезо*-форм образуется смесь *транс-син-транс* и *транс-анти-цис* стереоизомеров.

Мягким и селективным восстановителем является тетракарбонилгидридоферрат калия. Так, из глутарового альдегида **4**,  $\text{KHF}e(\text{CO})_4$  и этаноламина, взятых в эквимольных количествах, синтезирован N-гидроксиэтилпиперидин **5** [11]. Реакция протекает в мягких условиях ( $20^\circ\text{C}$ ), в атмосфере оксида углерода(II) (схема 2):

Схема 2



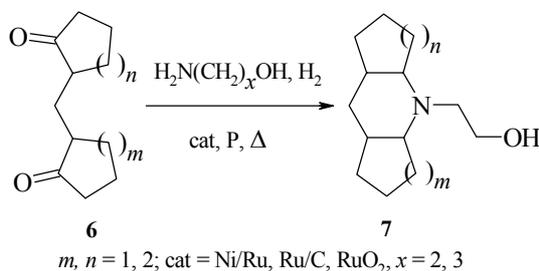
Важно отметить, что среди синтезированных на основе пиперидиноэтанола сложных эфиров [12] и фосфоэфиров, близких по строению к ацетилхолину и бензохолину, обнаружены производные, проявляющие свойства нейромедиаторов, блокаторов АХЭ [13–15] и подавляющие рост карциномы [16].

Другим вариантом восстановительного аминирования соединений является каталитическое гидроаминирование.

К достоинствам этого метода следует отнести стереонаправленность и селективность реакции, а также использование доступных катализаторов и дешевого восстановителя – молекулярного водорода [17].

В условиях каталитического аминирования метилендицикланоны **6** гладко превращаются в соответствующие N-(2-гидроксиалкил)-бис-цикланопиперидины **7** [18–28] (схема 3):

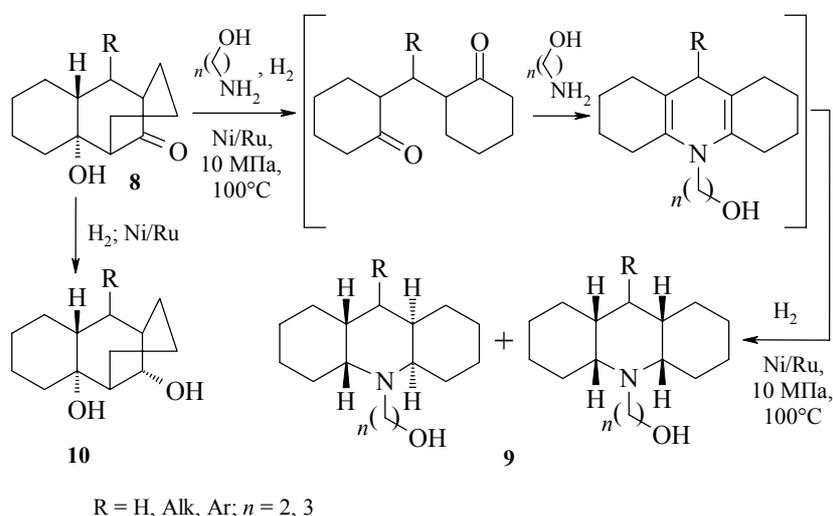
Схема 3



В присутствии катализаторов Ni/Ru и Ru/C процесс протекает при 90–100°C, наиболее эффективным является скелетный никель, модифицированный рутением [17–19]. Восстановленный диоксид рутения позволяет снизить температуру до 20–25°C с сохранением высоких выходов целевых продуктов и активности катализатора [24]: после трехкратного использования последнего, выходы N-(2-гидрокси-этил)-пергидроакридина составляют ~92%.

Для получения 9,10-замещенных N-гидроксиалкилпергидроакридинов **9** были использованы синтетические эквиваленты метилендициклогексанонов – 2-гидрокси-13-оксотрицикло[7,3,1,0<sup>2,7</sup>]тридеканы **8** [24] (схема 4):

Схема 4

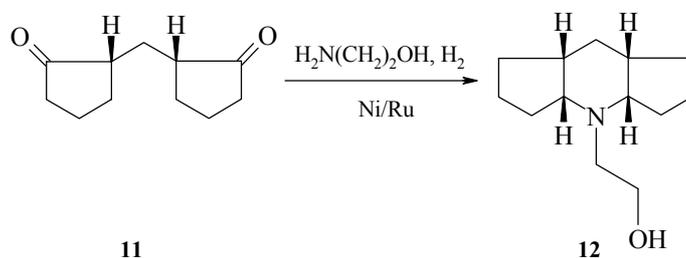


В условиях реакции происходит дециклизация исходных β-кетолов **8** с образованием 1,5-дикетонов, которые далее и подвергаются восстановительному алканоламинированию. Соединения **10**, не содержащие азота, в этих условиях либо не образуются, либо являются побочными продуктами, выходы которых не превышают 17%.

Стереохимический состав продуктов каталитического гидроэтанол(пропанол)-аминирования метилендициклогексанона и продукта его внутримолекулярной альдолизации – 2-гидрокси-13-оксотрицикло[7,3,1,0<sup>2,7</sup>]тридекана – одинаков: образуются изомеры с *цис-анти-цис* и *цис-син-цис* конфигурацией. Элиминирование водорода интермедиатами с последующим *цис*-присоединением объясняет возникновение изомеров *цис*-типа [25–27].

Каталитическое восстановительное этаноламинирование *трео*-метилен-бис-циклопентанона **11** протекает аналогично – с образованием N-(2-гидроксиэтил)-дициклопента[*b,e*]пиперидина **12**. Реакция идет стереоселективно и приводит к единственному изомеру с *цис-син-цис* конфигурацией [28] (схема 5):

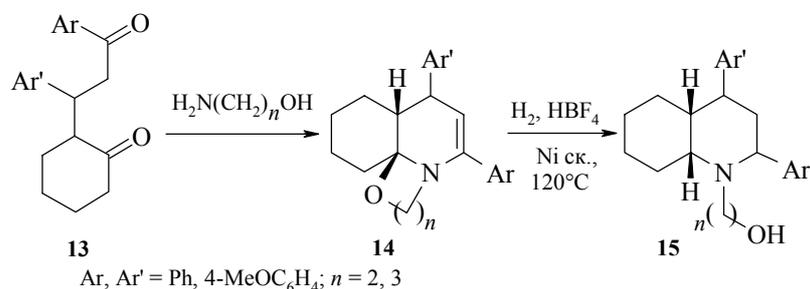
Схема 5



Среди изомерных фталатов N-2-гидроксиэтилпергидроакридинов были обнаружены необратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы [29].

При каталитическом алканоламинировании (этаноламин, пропаноламин) семициклических  $\delta$ -дикетонов **13** ожидаемые N-гидроксиалкилпергидрохинолины не образуются. Реакция останавливается на стадии аминирования – образования оксаоло(оксаино)гидрохинолинов **14**. Для получения целевых продуктов осуществлено поэтапное гидроалканоламинирование: при аминировании 1,5-дикетонов **13** под действием этанол(пропанол)аминов получены соответствующие оксаоло(оксаино)гидрохинолины **14**, которые затем каталитически восстанавливали в присутствии тетрафторборной кислоты в производные **15** [30] (схема 6):

Схема 6



Таким путем получены N-гидроксиэтил(пропил)-2,4-диарилпергидрохинолины **15** с *цис*-сочленением циклов и *транс*-расположением замещающих групп при втором и четвертом атомах углерода.

Уместно отметить, что именно *цис*-декагидрохинолиновый скелет является основой структуры большого числа природных алкалоидов (нейротоксинов) [31].

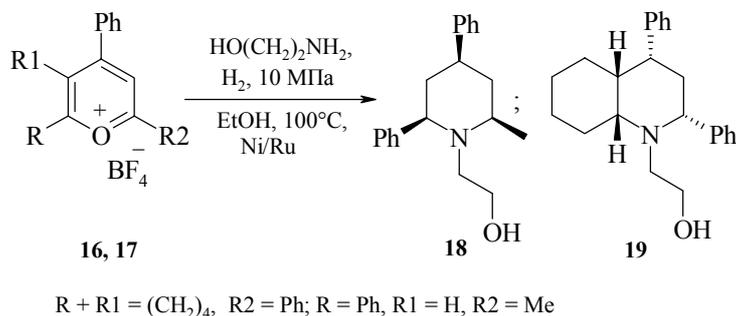
### Каталитическое гидроэтаноламинирование солей пирилия

В работе [30] впервые осуществлено каталитическое гидроэтаноламинирование солей пирилия на примерах тетрафторборатов 2-метил-4,6-дифенилпирилия **16** и 2,4-дифенил-5,6,7,8-тетрагидрохромилия **17**.

Реакцию проводят под давлением водорода 10 МПа, температуре 100°C на катализаторе Ni/Ru, при мольном отношении соль : этаноламин = 1 : 2 в растворе абсолютного этанола. Избыток амина необходим для связывания аниона кислоты.

В выбранных условиях тетрафторборат 2-метил-4,6-дифенилпиридиния **16** успешно претерпевает восстановительную рециклизацию с образованием 2-метил-4,6-дифенилпиперидина **18**. Тетрафторборат 2,4-дифенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолина **17** в тех же условиях превращается в 2,4-дифенилдекагидрохинолин **19** (схема 7):

Схема 7



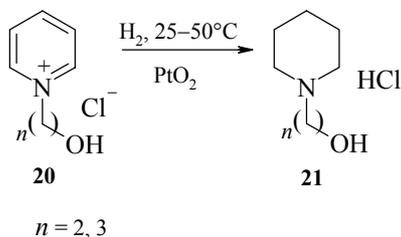
Методом ЯМР <sup>13</sup>С установлено, что пиперидин **18** имеет экваториальное расположение всех замещающих групп, а пергидрохинолин **19** находятся в *цис-цис-цис*-конфигурации.

Метод несомненно перспективен, что обусловлено широким набором солей пиридия и способов их синтеза.

### Каталитическое гидрирование N-оксиалкилзамещенных солей пиридиния

Каталитическое восстановление пиридиниевых солей – один из известных способов синтеза насыщенных азотсодержащих гетероциклов [32–39]. Соли пиридиния, обладающие дефицитом электронной плотности, легко подвергаются восстановлению. Каталитическое гидрирование пиридиниевых солей **20**, имеющих при атоме азота оксиалкильный заместитель, осуществляют в растворе абсолютного этанола при атмосферном давлении в присутствии диоксида платины при температуре 25–50°C [40] (схема 8):

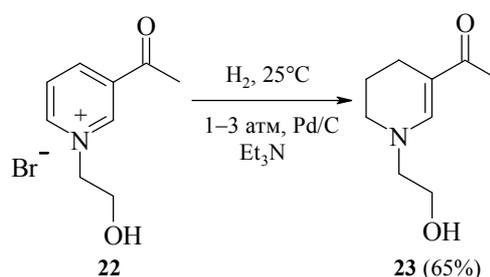
Схема 8



Повышение температуры с 25 до 50°C увеличивает скорость реакции втрое, оптимальное соотношение субстрат/катализатор = 0.1 моль/0.15 г PtO<sub>2</sub>.

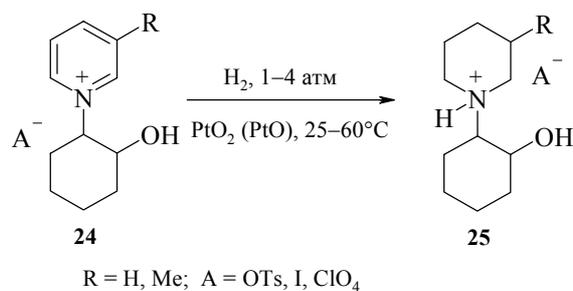
Гидрирование бромида пиридиния **22**, содержащего в положении 3 электроноакцепторный заместитель, на катализаторе 10% Pd/C в растворе метилового спирта в присутствии триэтиламина (для связывания бромоводорода), приводит к образованию 4,5,6,7-тетрагидропиридина **23** с двойной связью, стабилизированной сопряжением с ацильным заместителем [41] (схема 9):

Схема 9



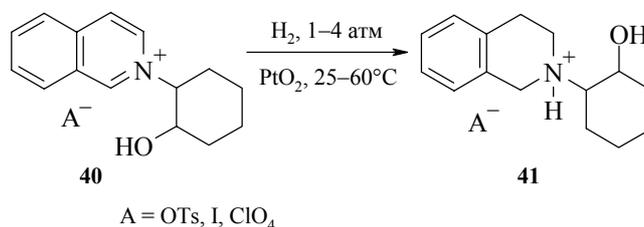
Соли пиридиния **24** с различными анионами, содержащие при атоме азота оксиэтильный фрагмент, включенный в циклогексановое кольцо, гладко гидрируют в спиртовом растворе в мягких условиях на оксидах платины или никеле, модифицированном танталом [42] (схема 10):

Схема 10



Гидрогенизация полизамещенных солей пиридиния требует более жестких условий, протекая при 100°C и давлении 100 МПа. Так, из ди-, трифенилзамещенных тетрафторборатов **26–28** образуются целевые N-(2-гидроксиалкил)пиперидины **29–31**. Сопутствующими продуктами являются оксазологидропиридины **32, 33** [30, 43] (схема 11):





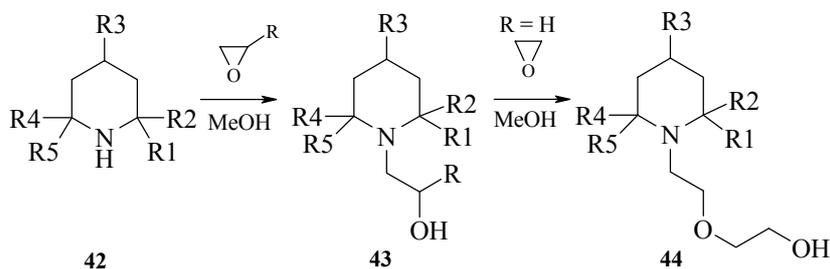
Таким образом, для каталитического восстановления пиридиниевых солей и их конденсированных производных, содержащих гидроксикалькильные заместители при атоме азота, могут быть использованы различные катализаторы – оксид и диоксид платины, палладий на угле, никель скелетный, никель модифицированный рутением. В реакцию с одинаковым успехом вводились различные соли: хлориды [40], бромиды [41], иодиды, тозилаты, перхлораты [42], тетрафторбораты [44]. Этот метод позволяет осуществить стереонаправленный синтез N-гидроксикалькилпиридинов, недоступных через каталитическое алканоламинирования 1,5-дикетон.

#### Гидроксикалькмирование пиперидинов и их конденсированных аналогов

Одним из методов синтеза N-гидроксикалькзамещенных пиперидинов и их конденсированных аналогов является модификация N-незамещенных насыщенных азогетероциклов посредством гидроксикалькмирования. Для этих целей широко используют окись этилена или окись пропилена.

Запатентован способ получения N-гидроксикалькзамещенных пиперидинов 43, 44, содержащих в положении 4 фрагмент пирролидина, пиперидина и пиперазина путем действия окиси этилена, пропилена на пиперидиновые основания 42. Соединения 43, 44 обладают седативным, снотворным и успокаивающим действием [45]. Реакцию проводят в среде метанола при комнатной температуре (схема 14):

Схема 14



R = H, Me, Ph; R1 = R2 = R4 = R5 = H, Me;  
R3 = пирролидинил, пиперидинил, морфолинил

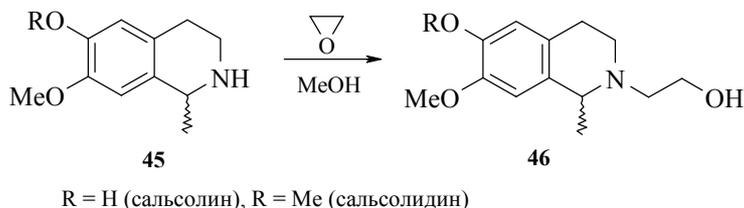
При действии избытка окиси этилена протекает оксиалкилирование по гидроксильной группе N-(2-гидроксиэтил)пиперидина **43** с последующим образованием аминоэфирспиртов **44**.

Применение окисей пропилена и фенилпропилена в качестве гидроксильного агента приводит к N-замещенным пиперидинам **43**, содержащим гидроксигруппу при вторичном углеродном атоме. Эпоксидный цикл раскрывается со стороны первичного углеродного атома.

N-Гидроксиэтилирование *транс*-декагидрохинолина [46], 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [46], пергидроакридина [10], 1,5-диаза-*бис*-цикло[4,4,0]декана [47] окисью этилена протекает аналогично.

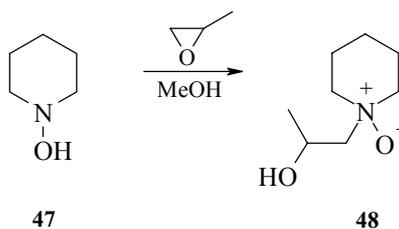
Гидроксиэтилирование алкалоидов сальсолина, сальсолидина **45** приводит к производным **46** с высоким выходом [46].

Схема 15



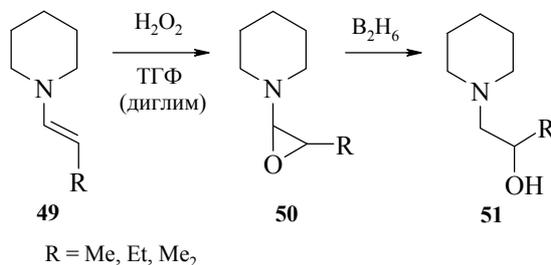
В реакцию с оксиранами вступают также и N-гидроксипроизводные аминов. Например, N-гидроксипиперидин **47** взаимодействует с окисью пропилена, образуя цвиттер-ионную систему **48** [48] (схема 16):

Схема 16



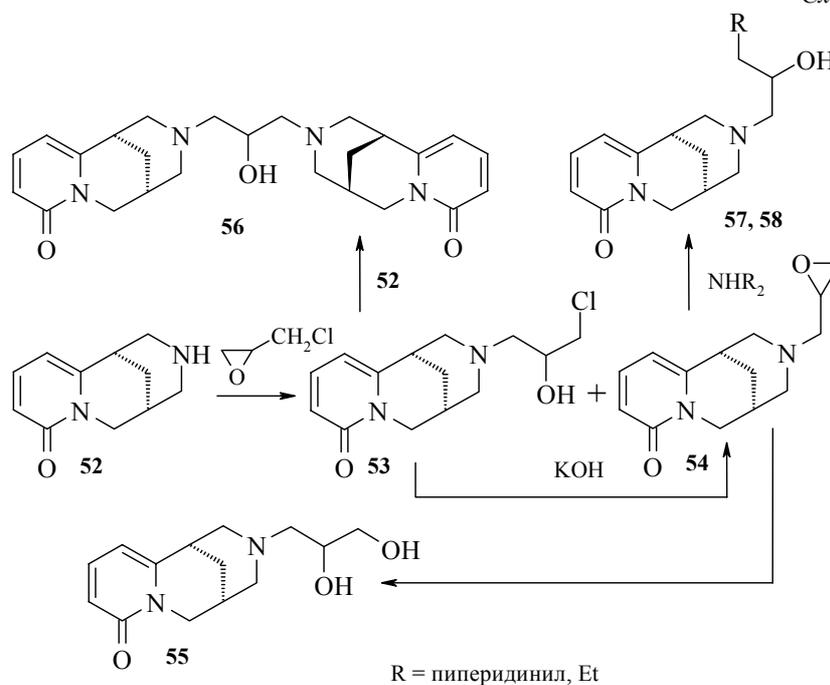
Еще одним методом синтеза N-гидроксиалкилпиперидинов **51** может служить окисление N-винилпиперидинов **49** перекисью водорода с дальнейшим восстановлением эпоксидов **50** дибораном [46] (схема 17):

Схема 17



В указанном направлении реакция протекает в апротонных растворителях, таких, как тетрагидрофуран и диглим. В протонных же растворителях (этанол) проходит восстановление этиленовой связи с образованием N-алкилзамещенных пиперидинов.

Схема 18



Взаимодействие алкалоида цитизина **52** с эпихлоргидрином изучено в работе [49]. Показано, что реакция может протекать по двум альтернативным направлениям – с раскрытием эпоксидного цикла, либо с замещением атома хлора. При этом образуются производные цитизина **53** и **54** с преобладанием последнего.

При кипячении спиртового щелочного раствора N-(2-гидрокси-3-хлорпропил)цитизина **53** протекает дегидрохлорирование с образованием N-(2,3-гидрокси-

пропилен)цитизина **54**. Сопутствующим продуктом является продукт гидролиза N-(2,3-дигидроксипропилен)цитизин **55** (схема 18).

Взаимодействие **53** и **54** с цитизином, пиперидином и диэтиламиноном приводит к N,N'-дицитизил-2-гидроксипропану **56**, N-(2-гидрокси-3-пиперидилпропил)цитизину **57** и N-(2-гидрокси-3-диэтиламинопропил)цитизину **58**, соответственно.

В заключение отметим, что представленный материал демонстрирует широкие возможности каталитических методов для синтеза замещенных пиперидинов и цикланопиперидинов, содержащих при атоме азота фармакофорные гидроксильные группы.

### Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций, состав реакционных смесей, определение индивидуальности выделенных продуктов и их строения осуществляли методами ТСХ, ИК-, ЯМР-<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии.

ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254; элюенты: гексан–эфир–хлороформ (3 : 1 : 1), проявитель – пары иода.

ИК-спектры записаны на спектрометрах Specord M80 (кристаллы KBr) в тонком слое для жидких веществ и в виде суспензии в гексахлорбутадиене и вазелиновом масле для кристаллических соединений. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C – на приборах Varian FT-80A, Bruker DPX-200 при 20–25°C (CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

Ниже на конкретных примерах приводятся типовые методики синтезов.

### Гидроалканоламинирование 1,5-дикетонов

**Битарtrat N-3-гидроксипропилпергидроакридина [30]**. В автоклав емкостью 150 мл помещают 0.02 моль метиленбисциклогексанона **1**, 0.02 моль пропанол-амина, 80 мл этанола, 1 г катализатора Ni Ренея. Начальное давление водорода 10 МПа, температура 100°C. Реакция заканчивается через 5–10 часов после поглощения рассчитанного количества водорода (0.04 моль). Гидрогенизат отделяют от катализатора, растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток, представляющий масло, кипятят с концентрированным спиртовым раствором винной кислоты (в мольном отношении 1 : 1). Кислый тартрат N-3-гидроксипропилпергидроакридина кристаллизуется в виде смеси *цис-син-цис* и *цис-анти-цис* изомеров. Выход 78%. Бесцветные гигроскопичные кристаллы с *T*<sub>пл</sub> 54–56°C (этанол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.). *Цис-анти-цис*: 28.86 (C<sup>1</sup>, C<sup>8</sup>), 22.97 (C<sup>2</sup>, C<sup>7</sup>), 22.97 (C<sup>3</sup>, C<sup>6</sup>), 25.33 (C<sup>4</sup>, C<sup>5</sup>), 31.21 (C<sup>9</sup>), 31.81 (C<sup>8a</sup>, C<sup>9a</sup>), 57.13 (C<sup>4a</sup>, C<sup>10a</sup>), 47.71, 27.68, 58.90 (гидроксипропил). *Цис-син-цис*: 32.39 (C<sup>1</sup>, C<sup>8</sup>), 22.38 (C<sup>2</sup>, C<sup>7</sup>), 26.33 (C<sup>3</sup>, C<sup>6</sup>), 26.50 (C<sup>4</sup>, C<sup>5</sup>), 27.09 (C<sup>9</sup>), 35.34 (C<sup>8a</sup>, C<sup>9a</sup>), 59.48 (C<sup>4a</sup>, C<sup>10a</sup>), 47.71, 27.68, 58.31 (гидроксипропил). Найдено, %: C 59.95, H 9.50, N 3.75. C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 59.85, H 8.73, N 3.49.

**N-2-Гидроксиэтилпергидроакридин (2) [10]**. К раствору 0.05 моля KBH<sub>4</sub> и 0.5 моля этаноламина в 25 мл воды и 20 мл спирта прибавляют в течение получаса по каплям при перемешивании раствор 0.05 моля метиленбисциклогексанона **1** в

40 мл спирта. Температуру смеси держат в пределах 30–35°C. После прибавления diketona реакцию массу перемешивают полчаса, подкисляют конц. HCl, экстрагируют нейтральные вещества эфиром, водный слой подщелачивают, экстрагируют основание эфиром, экстракт сушат над сульфатом магния, удаляют эфир. Остаток перекристаллизовывают, выделяют продукт **2**. Выход 25%,  $T_{пл}$  113.5–114°C (петролейный эфир). Найдено, %: C 76.3, H 11.5, N 6.1.  $C_{15}H_{27}NO$ . Вычислено, %: C 75.9, H 11.5, N 5.9.

#### **N-2-Гидроксиэтил-2,4-дифенилпергидрохиолин (15).**

(а) В круглодонную колбу объемом 100 мл помещают 0.01 моля diketona **13** ( $Ar = Ar' = Ph$ ), 0.015 моля этаноламина в 40 мл этанола с добавлением 2–4 капель концентрированной соляной кислоты. Смесь кипятят 4–6 часов с обратным холодильником до исчезновения diketona (контроль по ТСХ). При охлаждении реакционной смеси кристаллизуется оксазолидогидрохиолин **14**. Выход 74%. Бесцветные кристаллы с  $T_{пл}$  122–124°C (этанол).

(б) В автоклав емкостью 150 мл помещают 70 мл этанола, 0.012 моля соединения **14** ( $Ar = Ar' = Ph$ ,  $n = 2$ ) и скелетный никель (10% от массы соединения **14**). Начальное давление водорода 10 МПа, температура 120°C. После поглощения 0.024 моля водорода гидрогенизат отфильтровывают от катализатора, обрабатывают 5% раствором гидроксида натрия до pH 8–9. Полученное основание **15** трижды экстрагируют эфиром (по 50 мл), очищают при помощи хроматографической колонки диаметром 20 мм, длиной 250 мм, заполненной силикагелем 40/100, элюент: гексан–диэтиловый эфир 3 : 1. Выход 80%. Светло-желтое масло с  $R_f$  0.355 (Silufol Uv-254, гексан–эфир–ацетон 3 : 1 : 1). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ) 3300 (ОН), 3080, 3062, 702, 764 (СН аром), 2992, 2884 (СН алиф). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.). 51.03 ( $C^2$ ), 33.61 ( $C^3$ ), 33.71 ( $C^4$ ), 28.67 ( $C^{4a}$ ), 19.50 ( $C^5$ ), 26.07 ( $C^6$ ), 24.17 ( $C^7$ ), 47.13 ( $C^8$ ), 46.07 ( $C^{8a}$ ), 49.39, 61.10 (гидроксиэтил). Найдено, %: C 82.21, H 8.76, N 4.42.  $C_{23}H_{29}NO$ . Вычислено, %: C 82.39, H 8.66, N 4.18.

#### **Гидроаминирование солей пирилия**

**N-2-Гидроксиэтил-2-метил-4,6-дифенилпиперидин (18).** В автоклав объемом 150 мл помещают 0.013 моля тетрафторбората пирилия **16**, 0.026 моля этаноламина, 80 мл этанола, катализатор Ni/Ru (10% от массы исходной соли). Начальное давление водорода 10 МПа, температура 100°C. После поглощения 0.039 моля водорода гидрогенизат отфильтровывают от катализатора, растворитель отгоняют. Основание **18** очищают на хроматографической колонке диаметром 20 мм, длиной 250 мм, заполненной силикагелем 40/100, элюент гексан–эфир 3 : 1. Выход 63%. Бесцветные кристаллы с  $T_{пл}$  119–120°C (этанол). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ) 3340 (ОН), 3080, 3060, 704, 760 (СН аром), 2996, 2884 (СН алиф). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.). 58.28 ( $C^2$ ), 41.85 ( $C^3$ ), 43.40 ( $C^4$ ), 42.16 ( $C^5$ ), 68.28 ( $C^6$ ), 22.01 ( $CH_3$ ), 52.70, 59.23 (гидроксиэтил). Найдено, %: C 81.05, H 8.69, N 4.52.  $C_{20}H_{25}NO$ . Вычислено, %: C 81.31, H 8.53, N 4.74.

### Гидрирование солей пиридиния

#### **N-2-Гидроксиэтил-2-фенил-4-(4-метоксифенил)пергидрохинолин (37) [44].**

В автоклав объемом 150 мл помещают 70 мл этанола, 0.012 моля тетрафторбората пиридиния **35** и катализатор Ni-ск. (10% от массы исходной соли). Начальное давление водорода 10 МПа, температура 100–120°C. После поглощения 0.036 моля водорода гидрогенизат отфильтровывают от катализатора, обрабатывают 5% раствором гидроксида натрия до pH 8–9, полученное основание **36** трижды экстрагируют эфиром (по 50 мл), очищают на хроматографической колонке диаметром 20 мм, длиной 250 мм, заполненной Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> третьей степени активности, элюент: гексан–диэтиловый эфир 3 : 1. Выход 75%. Светло-желтое масло с *R*<sub>f</sub> 0.295 (Silufol Uv-254, гексан–эфир–ацетон 3 : 1 : 1). ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>) 3320 (ОН), 3082, 3066, 702, 764 (СН аром), 2994, 2880 (СН алиф). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.). 53.26 (C<sup>2</sup>), 33.80 (C<sup>3</sup>), 35.96 (C<sup>4</sup>), 28.72 (C<sup>4a</sup>), 19.57 (C<sup>5</sup>), 26.09 (C<sup>6</sup>), 24.82 (C<sup>7</sup>), 46.98 (C<sup>8</sup>), 46.30 (C<sup>8a</sup>), 54.89 (ОСН<sub>3</sub>), 48.46, 61.05 (гидроксиэтил). Найдено, %: С 78.64, Н 8.15, N 4.05. C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 78.90, Н 8.55, N 3.84.

### Гидроксиалкилирование пиперидинов

**N-2-Гидроксиэтилпергидроакридин (2) [10].** Через раствор 0.02 моля пергидроакридина в 20 мл 75% спирта в течение 1.5 часа пропускают окись этилена. Через сутки отгоняют растворитель, а остаток перекристаллизовывают из петролейного эфира. Получают 3.3 г соединения **2**, *T*<sub>пл</sub> 113–114°C.

### Литература

1. Каримов М., Левкович М.Г., Леонтьев В.Б. и др., *Хим. прир. соед.* **1974** (4) 486.
2. Примухамедов И., Асланов Х.А., Садыков А.С., *Узб. хим. журн.* **1969** (4) 57.
3. Зупарова К.М., Мухамеджанов Р.С., Далимов Д.Н., Абдувахабов А.А., *Докл. АН Узб. ССР* **1983** (5) 31.
4. Nardi D., Leonardi A., Pennini R., *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* **1993** 43 (1) 28.
5. Некрасова В.А., Шуйкин Н.Н., *Успехи химии* **1965** 34 (11) 1945.
6. Якушкин М.И., *Химическая промышленность* **1966** (7) 13.
7. Клюев М.В., Хидекель М.Л., *Успехи химии* **1980** 49 (1) 28.
8. Кривенько А.П., Николаева Т.Г., Харченко В.Г., *ХГС* **1987** (4) 435.
9. Химия пяти-, шестичленных N-, O-содержащих гетероциклов, под ред. Кривенько А.П., Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1997.
10. Высоцкий В.И., *ХГС* **1970** (9) 1236.
11. Watanabe J., Chim S.Ch., Mitsudo T., *Chem. Lett.* **1975** (9) 995.
12. Chrzaszczewska A., Starski H., *Acta Chim.* **1970** (15) 37.
13. Cannon J.G., Rose J.G., Nerland D.E., Darco L.L., *J. Heterocycl. Chem.* **1969** 6 (5) 747.
14. Казимов Ш.К., Абдувахабов А.А., Асланов Х.А., Садыков А.А., *Докл. АН Узб. ССР* **1976** (8) 30.
15. Казимов Ш.К., Абдувахабов А.А., Асланов Х.А., Садыков А.А., *Докл. АН Узб. ССР* **1976** (8) 38.
16. Schumacher W., Engel J., Noessner G., *et al.*, Germ. Patent 1992 0619.

17. Кривенько А.П., Николаева Т.Г., *Восстановительное аминирование в синтезе азаетероциклов*, Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1991.
18. Николаева Т.Г., Решетов П.В., Кривенько А.П., Харченко В.Г., *ХГС* **1983** (10) 1370.
19. Харченко В.Г., Кривенько А.П., Николаева Т.Г., А. с. СССР 939 442, *Бюлл. Изобрет.* **1982** (24) 9.
20. Харченко В.Г., Кривенько А.П., Николаева Т.Г., А. с. СССР 1 057 496, *Бюлл. Изобрет.* **1983** (44) 24.
21. Кривенько А.П., Николаева Т.Г., Комягин Н.Т., в сб. *Нуклеофильные реакции карбонильных соединений*, Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1985, с. 19.
22. Кривенько А.П., Николаева Т.Г., Юдович Л.М., *ХГС* **1987** (12) 1645.
23. Харченко В.Г., Кривенько А.П., Николаева Т.Г., А. с. СССР 1 010 060, *Бюлл. Изобрет.* **1988** (13) 21.
24. Кривенько А.П., Николаева Т.Г., Юдович Л.М. и др., *ЖОрХ* **1987** 23 (5) 1000.
25. Кривенько А.П., Решетов П.В., Голиков А.Г., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 1, с. 369.
26. Кривенько А.П., Николаева Т.Г., Петрова Н.В., *ХГС* **1999** (7) 929.
27. Николаева Т.Г., Решетов П.В., Кривенько А.П., *ХГС* **1997** (7) 867.
28. Кривенько А.П., Федотова О.В., Николаева Т.Г., Комягин Н.Т., *ХГС* **1988** (8) 1094.
29. Николаева Т.Г., Петрова Н.В., Сафонова А.А. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1988** 32 (3) 24.
30. Голиков А.Г., *Дисс. канд. хим. наук*, Саратов: СГУ, 2000.
31. Tokuyama T., Tsujita T., Shimada A., *et al.*, *Tetrahedron* **1991** 47 (29) 5401.
32. Rylander P.N., *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Orlando: Academic Press, 1979.
33. Караханов Э.А., Дедов А.Г., *Каталитическое гидрирование гетероциклических соединений*, М.: Изд-во Московского ун-та, 1986, с. 136.
34. Duling J.N., Charles P., *J. Am. Chem. Soc.* **1962** 84 (4) 578.
35. Григорьева М.Е., Гинсте И.К., Любницкая Г.А., *ЖОХ* **1960** 30 (12) 1031.
36. Григорьева М.Е., Оганесян А.Б., Мышь И.А., *ЖОХ* **1957** 27 (6) 1565.
37. Селлер Р.В., Решетов П.В., Кривенько А.П., *ХГС* **2001** (7) 867.
38. Селлер Р.В., Решетов П.В., Селлер Т.С., Кривенько А.П., *ХГС* **2000** (4) 471.
39. Решетов П.В., Селлер Р.В., Кривенько А.П., *ХГС* **1997** (9) 1279.
40. Hamilton T.S., Adams R., *J. Am. Chem. Soc.* **1928** 50 (8) 2260.
41. Wenkert E., Dave K.G., Haglid F., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1968** 33 (2) 747.
42. Newton Hayes F., Carroll King L., Peterson D.E., *J. Am. Chem. Soc.* **1956** 78 (11) 2527.
43. Голиков А.Г., Решетов П.В., Кривенько А.П., *ХГС* **1997** (6) 851.
44. Голиков А.Г., Решетов П.В., Кривенько А.П., *ХГС* **2001** (10) 1339.
45. Nakanishi M., Kuriyama T., Arimura K., Англ. Патент 1 197 760; *РЖХим.* **1971** (5) H361П.
46. Kudo T., Nose A., *J. Pharm. Jpn.* **1974** 94 (11) 1475; *РЖХим.* **1975** 11Ж368.
47. Михлина Е.Е., Янина А.Д., Рубцов М.В., *ХГС* **1969** (3) 547.
48. Robinson M.M., Pierson W.E., Dorfman L., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1966** 31 3206.
49. Примухамедов И., Асланов Х.А., Садыков А.С., *Узб. хим. журн.* **1969** (4) 57.

## Индолилалкиламины и родственные структуры из $\gamma$ - и $\delta$ -галогенкарбониллов и арилгидразинов

Грандберг И.И.

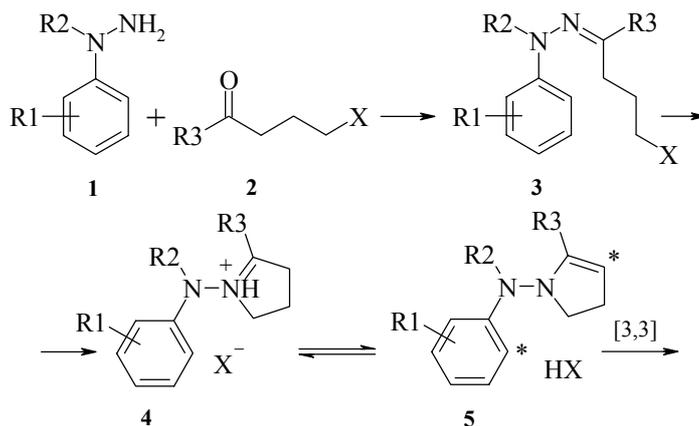
Московская сельскохозяйственная академия им. К.А. Тимирязева

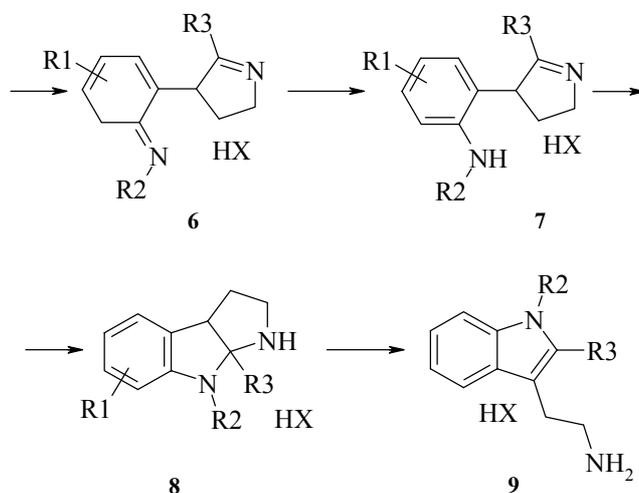
Как известно, при взаимодействии  $\gamma$ -хлормасляного альдегида с фенилгидразином (80°C, метанол, 8 ч), которое впервые проводилось с целью синтеза 1-фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридазина, вместо ожидаемого продукта был с высоким выходом получен триптамин [1, 2].

Начиная с 1966 г., эта реакция была исследована весьма широко, что привело к разработке простых методов синтеза многих биогенных аминов и других родственных им структур индольного ряда.

Подробное изучение механизма процесса (см. ниже) позволило не только выяснить детали этой весьма интересной реакции, но и перенести полученные результаты на синтез индолов по Фишеру.

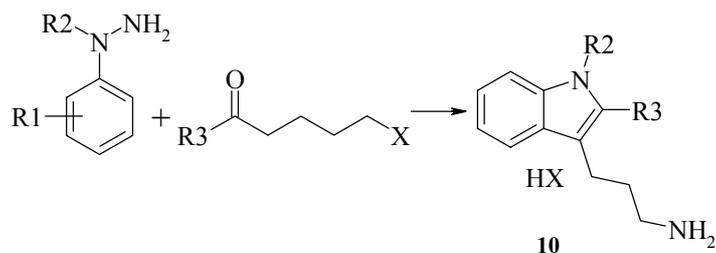
Уже в одной из первых работ [3] была предложена схема процесса (которая приведена ниже), хорошо объясняющая почти все экспериментальные факты. Впоследствии она была детально подтверждена при изучении механизма [4, 5] и оказалась весьма полезной для развития работ в этой области. По этой схеме арилгидразин **1** образует с  $\gamma$ -галогенкарбонильным соединением **2** гидразон **3**, циклизующийся в N-анилинопирулин **4**. Последний находится в равновесии с енамином **5**. По схеме сигматропного [3,3]-сдвига с разрывом связи N–N и завязыванием новой связи C–C енамиин **5** превращается в промежуточную систему **6**, стабилизирующуюся в *орто*-замещенный анилин **7**, который за счет присоединения группы NHR по активной связи C=N образует производные эзерина **8**. Эзерин **8** стабилизируется далее путем  $\beta$ -элиминирования с выбросом протона и размыканием пирролидинового цикла в ароматическую структуру соли триптамина **9**.



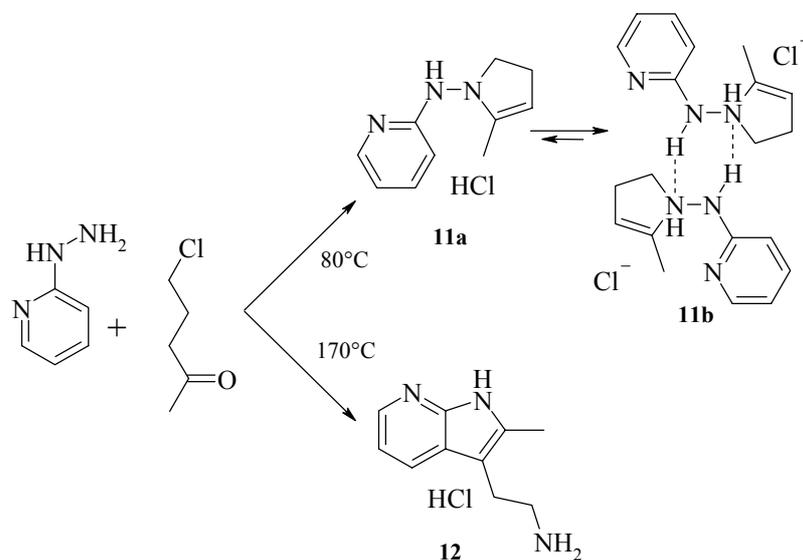


*Триптамы.* Варьирование заместителей в ядре арилгидразина или у α-атома азота и использованием γ-хлор (бром, иод) карбонильных соединений, а также этерифицированных толуолсульфокислотой γ-оксикарбонильных соединений не вызывало никаких осложнений при проведении реакции. Выходы колебались, но были не ниже 50% и в большинстве случаев превышали 70% [3, 6–13, 13a].

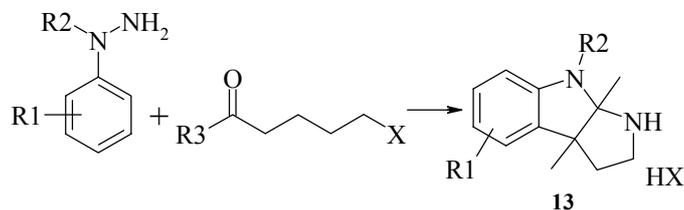
*Гомотриптамы.* Использование в реакции δ-галогенкарбонильных соединений также было успешным. Во всех случаях шло гладкое образование 3-(γ-амино-пропил)индолов **10** (гомотриптамов) [9, 12–14].



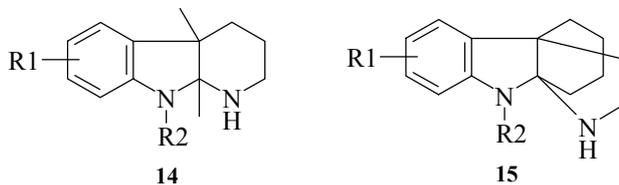
*Азатриптамы.* Использование в этой реакции 2-пиридилгидразина в обычных условиях (80°C) привело к образованию пиридиламинопирола **11a** (аналогично промежуточной структуре **5** на общей схеме), который существовал в виде устойчивого димера **11b**. Только повышение температуры до 170°C привело к азатриптамину **12** [15, 16].



*Эзериновые структуры.* Применение в реакции  $\alpha$ -алкилзамещенных  $\gamma$ -галогенкетонов останавливало процесс на стадии образования эзериновых структур **13** (типа **8** на общей схеме), так как в этом случае система не могла стабилизироваться с образованием индола [17–20].

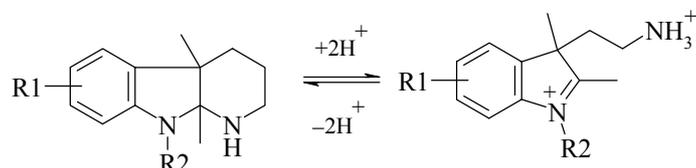


*Гомозезеролиновые структуры 14* [21] и производные эхиболина **15** также легко и с хорошими выходами получались при использовании соответствующих галогенкарбонильных соединений [20, 21].

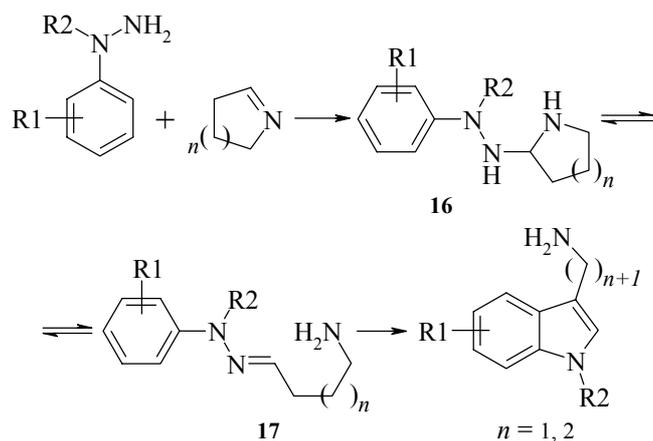


Для полученных эзеринов в кислой среде наблюдалась кольчато-цепная таутомерия.

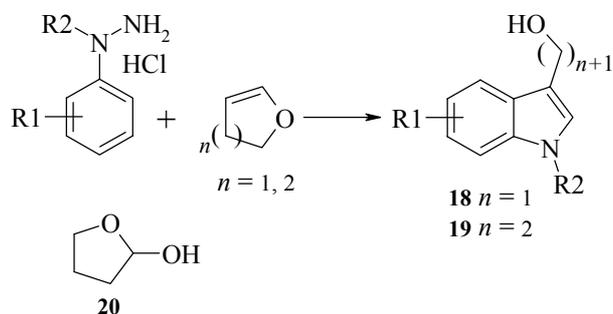
Это свойство позволило использовать их и соответствующие кислородные аналоги (физовенины) в качестве индикаторов кислотности среды [21–23].



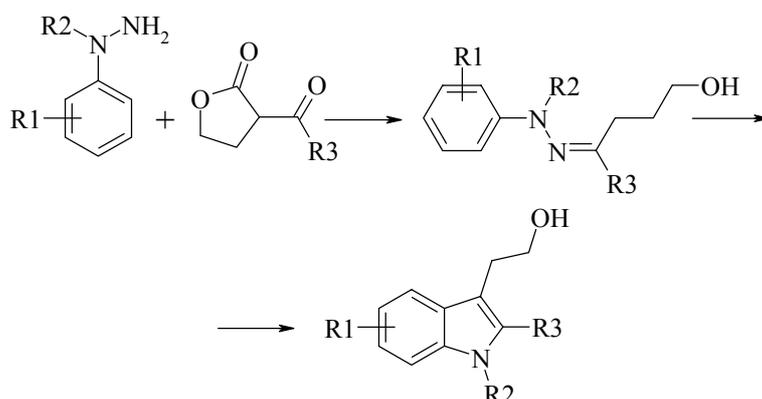
*Триптамины и гомотриптамины из циклических енаминов.* Используя представления о механизме процесса и его аналогии с синтезом индолов по Фишеру, были использованы в похожей реакции циклические енамины. Действительно, после присоединения арилгидразина к активной двойной связи циклического енамина образующийся аминаль **16** перегруппировывался в арилгидразон аминокальдегида **17**, который по обычной фишеровской схеме давал триптамин при  $n = 1$  или гомотриптамин при  $n = 2$  [24–29].



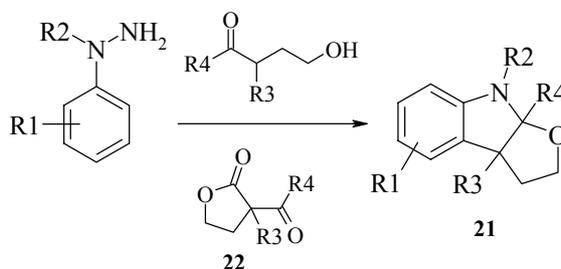
*Триптофолы и гомотриптофолы.* Точно таким же образом, но с более высокими выходами протекала реакция с циклическими виниловыми эфирами, приводя к триптофолам **18** при  $n = 1$  [30, 31] или гомотриптофолам **19** при  $n = 2$  [30–35].



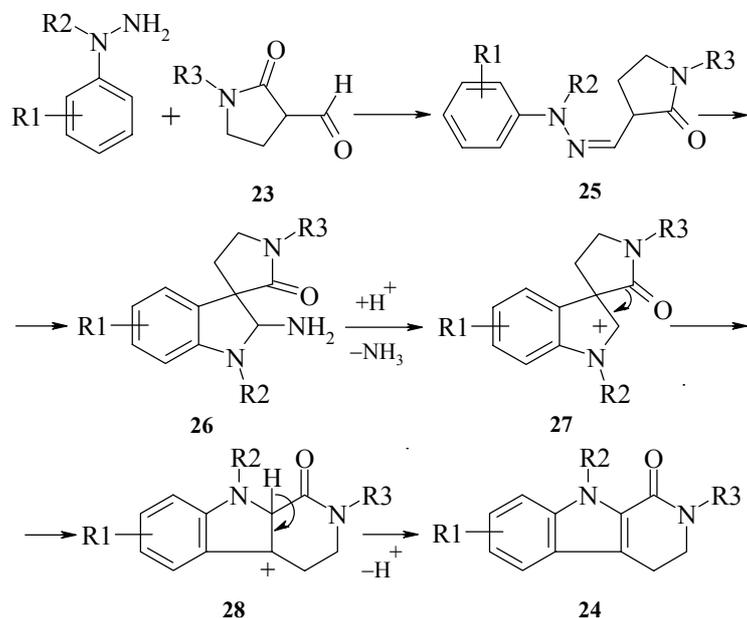
Аналогично реагировали и циклические полуацетали типа **20** [34]. Весьма удобной оказалась модификация метода с использованием легко доступных  $\alpha$ -ацилбутиролактонов, которые сразу в процессе реакции за счет гидролиза и декарбоксилирования давали триптофолы [36].



*Физовениновые структуры.* Используя представления о механизме синтеза индолов по Фишеру и некоторых его модификаций [37–40], мы разработали важную в прикладном смысле схему получения физовениновых структур **21** на основе  $\alpha$ -алкиламещенных ацетопропилового спирта [42–47]. Удалось также в одностадийном процессе применить в этой реакции доступные  $\alpha$ -алкил- $\alpha$ -ацилбутиролактоны **22** [41, 48]. Для их солей, как и солей эзеринов, была характерна кольчатая таутомерия, которая была подробно рассмотрена в работах [22, 23].



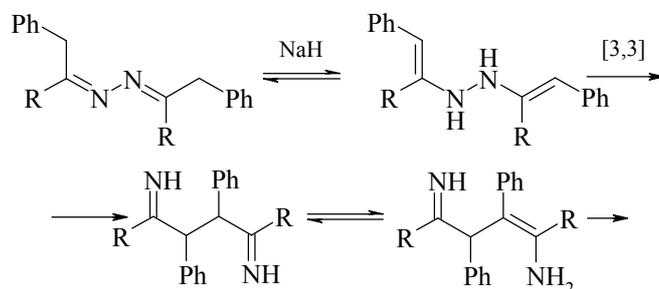
*$\alpha$ -Ациллактамы в реакции Фишера.* Мы сделали попытку получить триптамины из 3-формил-2-пирролидона **23** по аналогии с описанным выше синтезом триптофолов. Однако с высокими выходами в качестве единственных продуктов реакции были получены 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидрокарболины **24** [49, 50], образование которых, по-видимому, протекает следующим образом. На первой стадии формилпирролидон **23** дает с арилгидразином гидразон **25**, который, по Фишеру, циклизуется в спироиндолин **26**. Последний после протонирования аминогруппы теряет молекулу аммиака с образованием катиона **27**, перегруппировывающегося в катион **28**, стабилизирующийся в свою очередь в карболин **24**.

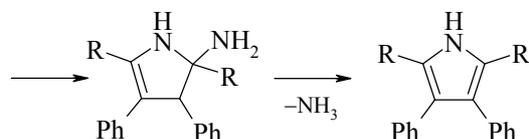


Механизм реакции, детально изученный в наших работах [5, 16, 19, 24, 51–74, 98, 99] и приведенный в общей форме на схеме (см. выше), предлагает рассматривать важнейшую стадию процесса – завязывание новой С–С связи (5–6) как сигматропную [3,3]-перегруппировку. Этот подход позволил оценить и механизм реакции синтеза индолов по Фишеру в общем виде тоже как сигматропную [3,3]-перегруппировку.

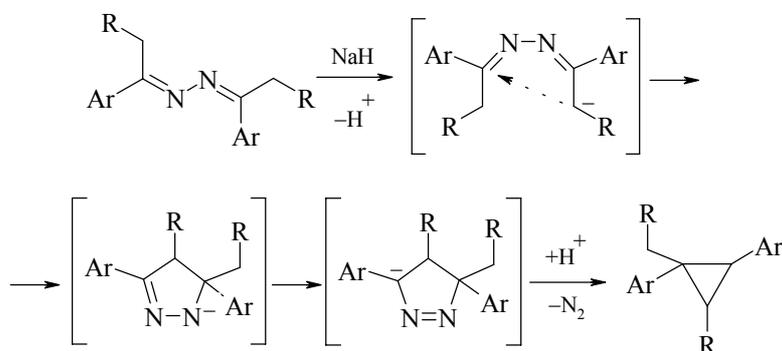
Концепция сигматропного [3,3]-сдвига на стадии завязывания связи С–С в реакции Фишера наводила на мысль о щелочном катализе в этом процессе, так как щелочные катализаторы также могли увеличить скорость таутомерного превращения гидразон–енгидразин.

В ряде случаев [75] при щелочном катализе нам удалось получить индолы, однако по эффективности щелочной катализ явно уступал кислотному. Зато весьма интересные результаты были получены при щелочном термолитическом разложении азинов, содержащих бензильную группу [76, 77]. В этой реакции мы наблюдали образование пирролов.





Как и в случае реакции Фишера, на первой стадии циклизации азин превращается в диенгидразин. Это превращение обратимо, причем равновесие смещено в сторону азина. Щелочной катализатор, не сдвигая само равновесие, заметно увеличивает скорость таутомерного превращения. Фенильная группа также способствует увеличению кислотности водорода соседней метиленовой группы и увеличивает вероятность образования энгидразинного таутомера. На следующей стадии происходит сигматропный [3,3]-сдвиг и затем (через несколько стадий, сопровождающихся элиминированием аммиака) образуется пиррольное производное. Вероятность протекания стадии образования углерод-углеродной связи как сигматропного [3,3]-сдвига подтверждается самим фактом образования пиррольного соединения при проведении термолиты без катализатора при 300°C. Во всех случаях, кроме пирролов, были выделены и пиразолы, по-видимому, образовавшиеся по карбанионному механизму [77]. При попытке реализовать процесс для азинов жирно-ароматических кетонов нам удалось обнаружить их перегруппировку в пиразолины, сразу распадающиеся до циклопропанов [79–81] с высокими выходами.



На первой стадии реакции при действии на кетазин гидрида щелочного металла образуется карбанион, который внутримолекулярно циклизуется в анион 2-пиразолина. Последний изомеризуется в анион 1-пиразолина, который, теряя азот в условиях реакции, образует анион циклопропана. На одной из стадий, вероятнее всего на последней, промежуточные анионы или анион циклопропана депротонируют новую молекулу кетазина. В работе [82] предложено рассматривать циклизацию азинов в пиразолины как дисротаторную электроциклическую реакцию. С этих позиций гидрид щелочного металла способствует образованию 1,4-гетеродиеновой структуры.

*Физико-химические исследования.* Специально был изучен распад индольных структур под действием электронного удара. Полученные закономерности позволили различать изомерные индолы, замещенные в ядре. Удалось также разработать метод полуколичественного анализа 4- и 6-замещенных изомеров. Детальный анализ спектров ПМР позволил произвести отнесение всех сигналов индольных и триптаминовых структур, что также было использовано в анализе изомерных смесей [90, 91]. Определение индексов Ковача в ГЖХ индолов, индолинов и триптаминов [92–97] позволило проводить количественный анализ смесей изомерных индолов с точным отнесением хроматографических пиков. Комплексное применение этих трех методов позволило нам надежно анализировать довольно сложные смеси индольных структур.

### Синтезы "узловых" соединений

ИК-спектры сняты на Jasco-IRS в КВг, УФ-спектры на приборе EPS-3Т в спирте, спектры  $^1\text{H}$  ЯМР на приборе JNM-4Н-10 в  $\text{CCl}_4$  (интенсивности во всех спектрах соответствуют структурным формулам).

*2-Метилгомотриптамин 10* ( $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{Me}$ ) [14]. К кипящему раствору 0.1 моль фенилгидразина в 50 мл 90%-го этанола прикапывают раствор 0.1 моль 6-хлоргексана-2 в 50 мл 90%-го этанола. Реакционную массу нагревают до кипения в колбе с обратным холодильником в течение 8 ч. Затем раствор упаривают на роторном испарителе, остаток растворяют в 100 мл 1%  $\text{HCl}$  и экстрагируют 30 мл бензола. Водный слой фильтруют и фильтрат подщелачивают едким натром. Выделившийся гомотриптамин экстрагируют бензолом и разгоняют в вакууме в токе инертного газа. Выход триптамина 62% с  $T_{\text{кип}}$  166–170/1 мм,  $T_{\text{пл}}$  55–56°C (из гексана). Найдено, %: С 76.6, Н 8.6.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$ . Вычислено, %: С 76.5, Н 8.6. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 1.40 ( $\text{NH}_2$ , с), 1.63 ( $3\beta\text{-CH}_2$ , м), 2.14 ( $2\text{CH}_3$ , с), 2.58 ( $3\alpha\text{-CH}_2$  и  $3\gamma\text{-CH}_2$ , т), 6.95–7.17 ( $\text{H}_{\text{аром}}$ , м). Гидротартрат:  $T_{\text{пл}}$  160–162°C (с разложением); пикрат:  $T_{\text{пл}}$  182–183°C.

*N-Бензилгомотриптофол 19* ( $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{Ph}$ ) [32]. В трехгорлой колбе с мешалкой и обратным холодильником нагревают на кипящей водяной бане 0.05 моль хлоргидрата  $\alpha$ -бензилфенилгидразина в смеси 80 мл диоксана и 3 мл воды. Затем к смеси прикапывают раствор 0.075 моль дигидропирана в 20 мл диоксана и нагревают смесь еще 3 ч. На роторном испарителе отгоняют диоксан, к остатку добавляют смесь 50 мл воды и 50 мл бензола, нагревают смесь на водяной бане в течение получаса и отделяют бензольный слой, содержащий триптофол. Водный остаток повторно экстрагируют 30 мл горячего бензола. Бензольные вытяжки разгоняют в вакууме в токе инертного газа. N-бензилгомотриптофол получен с выходом 92% с  $T_{\text{кип}}$  208–212/1 мм,  $T_{\text{пл}}$  79–80°C (из гексана). Найдено, %: С 81.7, Н 7.2.  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$ . Вычислено, %: С 81.5, Н 7.2. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 1.63 ( $\text{OH}$ , уш. с), 19.9 ( $3\beta\text{-CH}_2$ , м), 2.88 ( $3\alpha\text{-CH}_2$ , т), 3.69 ( $3\gamma\text{-CH}_2$ , т), 5.23 ( $1\alpha\text{-CH}_2$ , с), 6.88 (2H, с), 7.07–7.22 ( $\text{H}_{\text{аром}}$ , м).

*2-Метил-7-азатриптамин* [15]. Смесь 0.1 моль 2-пиридилгидразина, 200 мл 80%-го этанола и 0.1 моль  $\gamma$ -хлорпропилметилкетона нагревают в автоклаве до 160°C в

течение 6 ч. Отгоняют на роторном испарителе этанол, остаток растворяют в 100 мл 1%-ой HCl и экстрагируют нейтральные примеси 50 мл бензола. Водный раствор подщелачивают едким натром и экстрагируют эфиром (3 раза по 30 мл). Эфирные вытяжки сушат над K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и разгоняют в вакууме. Азатриптамин получен с выходом 75%, T<sub>кип</sub> 180–183°C/1 мм. Найдено, %: С 68.5, Н 7.6. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 68.6, Н 7.4. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1490, 1600, 2850–3000, 3420. УФ-спектр, λ<sub>макс</sub>, нм (lg ε): 226 (4.29), 291 (3.87). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.д.: 1.7 (NH<sub>2</sub>, с), 2.35 (2-CH<sub>3</sub>, с), 2.78 (α-3-CH<sub>2</sub>, т), 2.78 (β-3-CH<sub>2</sub>), 6.5 (1-Н, с), 7.70 (4-Н, д), 6.87 (5-Н, т), 8.08 (6-Н, д). Монопикрат: T<sub>пл</sub> 182°C (с разл.).

*Нордезокси-9-метилэзеролин* [19]. В 100 мл 90%-го метанола кипятят с обратным холодильником смесь 0.1 моль α-метилфенилгидразина и 0.1 моль 3-метил-5-хлорпентанона-2 в течение 8 ч. Реакционную массу упаривают на роторном испарителе, остаток растворяют в 100 мл 1%-ой HCl и экстрагируют дважды 30 мл бензола. Водный слой отделяют, фильтруют и подщелачивают едким натром. Выделившееся основание экстрагируют 40 мл бензола и бензольную вытяжку разгоняют в вакууме в токе инертного газа. Выход эзеролина 57%, T<sub>кип</sub> 124°C/3 мм, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.5690, d<sub>4</sub><sup>20</sup> 1.0389. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.д.: 1.15 (3-α-CH<sub>3</sub>, с), 1.19 (9-CH<sub>3</sub>, с), 2.67 (8-CH<sub>3</sub>, с), 2.2–2.8 (2-CH<sub>2</sub>, м), 1.4–1.9 (3-CH<sub>2</sub>, м), 2.16 (NH, с), 6.67 (4H, д), 6.38 (5H, т), 6.81 (6H, т), 6.04 (7H, д). Найдено, %: С 77.4, Н 9.1. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>. Выч., %: С 77.2, Н 9.0. Монопикрат: T<sub>пл</sub> 167–168°C (красный); дипикрат: T<sub>пл</sub> 190–191°C (желтый).

*2,3,3а,8а-Тетрагидро-3а,8а-диметилфуро[2,3-*b*]индол* [44]. К раствору 7.3 г (0.05 моль) солянокислого фенилгидразина в 50 мл диметилформамида добавляют 5.8 г (0.05 моль) 3-метилпентанон-4-ола-1 и реакционную массу нагревают при 50°C в течение 0.5 ч на кипящей водяной бане и далее 0.5 ч при кипении диметилформамида. Диметилформамид отгоняют в вакууме. К остатку добавляют 50 мл воды и экстрагируют горячим бензолом два раза по 25 мл. При разгонке бензольного экстракта получен 7.2 г (76%) фуроиндола с T<sub>кип</sub> 108–110/0.5 мм, T<sub>пл</sub> 46–47°C (из гексана). Найдено, %: С 76.2, Н 7.9. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO. Вычислено, %: С 76.2, Н 8.00. УФ-спектр, λ<sub>макс</sub>, нм (lg ε): 216 (4.02), 223 (3.87), 243 (3.78). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.д.: 1.22 (3α-CH<sub>3</sub>, с), 1.35 (8α-CH<sub>3</sub>, с), 1.9–2.0 (β-CH<sub>2</sub>, м), 3.1–3.8 (α-CH<sub>2</sub>, м), 4.83 (NH, с), 6.1–6.9 (H<sub>аром</sub>, м). Пикрат: T<sub>пл</sub> 137–138°C (из спирта).

*1-Оксо-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин 24* (R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = Me) [49]. К раствору 0.03 моль солянокислого фенилгидразина в смеси 35 мл изопропилового спирта, 15 мл воды и 5 мл конц. HCl приливают раствор (0.03 моль) енамина 1-метил-3-формилпирролидона-2 в 10 мл 50%-го изопропилового спирта и нагревают смесь до кипения с обратным холодильником 3 ч. Выпавшие кристаллы карболина отфильтровывают и кристаллизуют из гексана. Карболин получен с выходом 60%, T<sub>пл</sub> 234°C. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1640 (C=O), 3469, 3240 (NH). УФ-спектр, λ<sub>макс</sub>, нм (lg ε): 227 (4.17), 238 (4.04), 302 (4.11). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.д.: 3.00 (4-Н, т), 3.14 (N-CH<sub>3</sub>, с), 3.64 (3-Н, т), 10.50 (NH, с). М.в. 200 (масс-спектрометрически).

## Литература

1. Грандберг И.И., Зуянова Т.И., Афонина Н.И., А. с. 192 818 (1966), *Бюлл. изобрет.* **1967** (6).
2. Грандберг И.И., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1966** 1682.
3. Грандберг И.И., Зуянова Т.И., *ХГС* **1968** 875.
4. Грандберг И.И., *ХГС* **1974** 579.
5. Грандберг И.И., *Изв. ТСХА* **1972** (5) 188.
6. Грандберг И.И., Зуянова Т.И., Афонина Н.И., Иванова Т.А., *ДАН СССР* **1967** 176 583.
7. Грандберг И.И., Зуянова Т.И., Афонина Н.И., Иванова Т.А., *Докл. ТСХА* **1967** 124 325.
8. Грандберг И.И., Зуянова Т.И., А. с. 196 852, *Бюлл. изобрет.* **1967** (12).
9. Грандберг И.И., Афонина Н.И., Зуянова Т.И., А. с. 201 412, *Бюлл. изобрет.* **1967** (18).
10. Грандберг И.И., Афонина Н.И., Зуянова Т.И., *ХГС* **1968** 1038.
11. Грандберг И.И., Пржевальский Н.М., Иванова Т.А. и др., *Изв. ТСХА* **1969** (5) 208.
12. Грандберг И.И., Зуянова Т.И., *ХГС* **1971** 51.
13. Грандберг И.И., Боброва Н.И., *ХГС* **1973** 213.
- 13а. Грандберг И.И., Нам Н.Л., Сорокин В.И., *ХГС* **2000** (5) 625.
14. Грандберг И.И., Зуянова Т.И., *ХГС* **1970** 1495.
15. Грандберг И.И., Ярышев Н.Г., *ХГС* **1972** 1070.
16. Грандберг И.И., Ярышев Н.Г., *ХГС* **1972** 1702.
17. Грандберг И.И., Иванова Т.А., А. с. 201 411, *Бюлл. изобрет.* **1967** (18).
18. Грандберг И.И., Иванова Т.А., *Докл. ТСХА* **1970** 160 232.
19. Грандберг И.И., Иванова Т.А., *ХГС* **1970** 480.
20. Грандберг И.И., Иванова Т.А., *ХГС* **1970** 939.
21. Грандберг И.И., Иванова Т.А., Ярышев Н.Г., *ХГС* **1970** 1276.
22. Грандберг И.И., Иванова Т.А., *ХГС* **1970** 1489.
23. Грандберг И.И., Дашкевич С.Н., Иванова Т.А., А. с. 382 968, *Бюлл. изобрет.* **1973** (23).
24. Грандберг И.И., Никитина С.Б., *ХГС* **1971** 54.
25. Грандберг И.И., Никитина С.Б., Ярышев Н.Г., *Изв. ТСХА* **1970** (2) 196.
26. Грандберг И.И., Никитина С.Б., *Докл. ТСХА* **1971** 162 374.
27. Грандберг И.И., Никитина С.Б., *ХГС* **1971** 1204.
28. Грандберг И.И., Никитина С.Б., *ХГС* **1972** 1216.
29. Грандберг И.И., Пржевальский Н.М., Иванова Т.А., А. с. 248689, *Бюлл. изобрет.* **1969** (24).
30. Грандберг И.И., Афонина Н.И., А. с. 239341, *Бюлл. изобрет.* **1969** (11).
31. Грандберг И.И., Москвина Т.П., *ХГС* **1972** 1366.
32. Грандберг И.И., Москвина Т.П., *ХГС* **1970** 942.
33. Грандберг И.И., Москвина Т.П., *Докл. ТСХА* **1971** 162 380.
34. Грандберг И.И., Москвина Т.П., *ХГС* **1974** 90.
35. Грандберг И.И., Москвина Т.П., *Изв. ТСХА* **1973** (4) 167.
36. Грандберг И.И., Токмаков Г.П., *ХГС* **1974** 205.
37. Грандберг И.И., Сибирякова Д.В., А. с. 199 892, *Бюлл. изобрет.* **1967** (16).

38. Грандберг И.И., Бровкин Л.В., Белякова Т.А., Сибирякова Д.В., *ХГС* **1969** 97.
39. Грандберг И.И., Зуянова Т.И., Афонина Н.И., Иванова Т.А., А. с. 242 901, *Бюлл. изобрет.* **1969** (16).
40. Грандберг И.И., Боброва Н.И., *ХГС* **1974** 1085.
41. Грандберг И.И., Токмаков Г.П., *ХГС* **1975** 207.
42. Грандберг И.И., Дашкевич С.Н., *ХГС* **1971** 1194.
43. Грандберг И.И., Дашкевич С.Н., А. с. 276062, *Бюлл. изобрет.* **1970** (23).
44. Грандберг И.И., Дашкевич С.Н., *ХГС* **1970** 1631.
45. Грандберг И.И., Дашкевич С.Н., *Докл. ТСХА* **1970** 160 243.
46. Грандберг И.И., Дашкевич С.Н., *ХГС* **1971** 342.
47. Грандберг И.И., Дашкевич С.Н., *ХГС* **1971** 782.
48. Грандберг И.И., Токмаков Г.П., А. с. 502883, *Бюлл. изобрет.* **1976** (6).
49. Токмаков Г.П., Грандберг И.И., *ХГС* **1980** 331.
50. Грандберг И.И., Токмаков Г.П., А. с. 523096, *Бюлл. изобрет.* **1976** (28).
51. Грандберг И.И., Пржевальский Н.М., Высоцкий В.И., Хмельницкий Р.А., *ХГС* **1970** 447.
52. Грандберг И.И., Зуянова Т.И., Пржевальский Н.М., Минкин В.И., *ХГС* **1970** 750.
53. Сорокин В.И., *Дисс. канд. хим. наук*, М., 1973.
54. Грандберг И.И., Пржевальский Н.М., *ХГС* **1970** 1273.
55. Грандберг И.И., Сорокин В.И., *ХГС* **1973** 31.
56. Грандберг И.И., Пржевальский Н.М., *ХГС* **1969** 943.
57. Грандберг И.И., Пржевальский Н.М., Высоцкий В.И., *ХГС* **1970** 1499.
58. Грандберг И.И., Зуянова Т.И., Жигулёв К.К., *ХГС* **1972** 1708.
59. Грандберг И.И., Иванова Т.А., Зуянова Т.И., *Изв. ТСХА* **1970** (3) 212.
60. Высоцкий В.И., Хмельницкий Р.А., Грандберг И.И., *Изв. ТСХА* **1970** (5) 204.
61. Грандберг И.И., Дашкевич С.Н., *Изв. ТСХА* **1971** (1) 189.
62. Грандберг И.И., Дашкевич С.Н., *ХГС* **1971** 1194.
63. Жигулёв К.К., Хмельницкий Р.А., Грандберг И.И., Высоцкий В.И., *ХГС* **1972** 1065.
64. Грандберг И.И., Пржевальский Н.М., *Изв. ТСХА* **1972** (2) 192.
65. Грандберг И.И., Сибирякова Д.В., Бровкин Л.А., *ХГС* **1969** 94.
66. McLean T., McLean S., Reed R., *J. Chem. Soc.* **1955** 2519.
67. Pausacker K., Schubert C., *J. Chem. Soc.* **1950** 1814.
68. Freundlich H., Kroepelin H., *Z. Phys. Chem.* **1926** 122 39.
69. Пржевальский Н.М., Грандберг И.И., *ХГС* **1974** 1581.
70. Пржевальский Н.М., Грандберг И.И., Клюев Н.А., *ХГС* **1976** 1065.
71. Пржевальский Н.М., Грандберг И.И., Клюев Н.А., Беликов А.Б., *ХГС* **1978** 1349.
72. Трофимов Б.А., Коростова С.Е., Собекина Л.Н. и др., *ХГС* **1982** 1931.
73. Sheradsky T., *Tetrahedron Lett.* **1970** 25.
74. Hous H.O., Richey F.L., *J. Org. Chem.* **1960** 25 1430.
75. Грандберг И.И., Боброва Н.И., *Изв. ТСХА* **1978** (6) 220.
76. Грандберг И.И., Дмитриев Л.Б., Сорокин В.И., Ларшин Ю.А., *ЖОрХ* **1979** (15) 89.
77. Клюев Н.А., Грандберг И.И., Дмитриев Л.Б., Ларшин Ю.А., *ЖОрХ* **1979** (15) 2274.

78. Грандберг И.И., Сорокин В.И., *Успехи химии* **1974** 43 266.
79. Грандберг И.И., Якущенко И.К., Дмитриев Л.Б., *ЖОрХ* **1979** (15) 89.
80. Грандберг И.И., Якущенко И.К., Дмитриев Л.Б., *Изв. ТСХА* **1979** (4) 170.
81. Грандберг И.И., Якущенко И.К., А. с. 727608, *Бюлл. изобрет.* **1980** (14).
82. Elguero J., Jacquier R., Marzin C., *Bull. Soc. Chim.* **1970** 4119.
83. Высоцкий В.И., Хмельницкий Р.А., Грандберг И.И., Фридляндский Г.В., *Изв. ТСХА* **1971** (3) 206.
84. Хмельницкий Р.А., Кунина Е.А., Дашкевич С.Н., Грандберг И.И., *Изв. ТСХА* **1971** (4) 214.
85. Хмельницкий Р.А., Клюев Н.А., Долгих А.Ф. и др., *Изв. ТСХА* **1973** (3) 192.
86. Хмельницкий Р.А., Высоцкий В.И., Грандберг И.И., *ЖОрХ* **1969** (5) 417.
87. Высоцкий В.И., Хмельницкий Р.А., Грандберг И.И., Будылин В.А., *Изв. ТСХА* (4) **1970** 221.
88. Хмельницкий Р.А., Высоцкий В.И., Грандберг И.И. и др., *ЖОрХ* **1971** (7) 1514.
89. Клюев Н.А., Грандберг И.И., Субоч В.П. и др., *ЖОрХ* **1979** (15) 2237.
90. Высоцкий В.И., Хмельницкий Р.А., Грандберг И.И., *Изв. ТСХА* **1970** (5) 204.
91. Грандберг И.И., Дашкевич С.Н., *Изв. ТСХА* **1971** (1) 189.
92. Дмитриев Л.Б., Грандберг И.И., *Изв. ТСХА* **1973** (5) 206.
93. Грандберг И.И., Беляева Л.Д., Дмитриев Л.Б., *ХГС* **1973** 37.
94. Грандберг И.И., Беляева Л.Д., Дмитриев Л.Б., *ХГС* **1973** 1204.
95. Грандберг И.И., Дмитриев Л.Б., Беляева Л.Д., *Докл. ТСХА* **1971** 162 398.
96. Грандберг И.И., Беляева Л.Д., Дмитриев Л.Б., *ХГС* **1971** 58.
97. Дмитриев Л.Б., Грандберг И.И., *ХГС* **1975** 946.
98. Пржевальский Н.М., Грандберг И.И., *ХГС* **1982** 940.
99. Грандберг И.И., *ЖОрХ* **1983** (15) 2439.

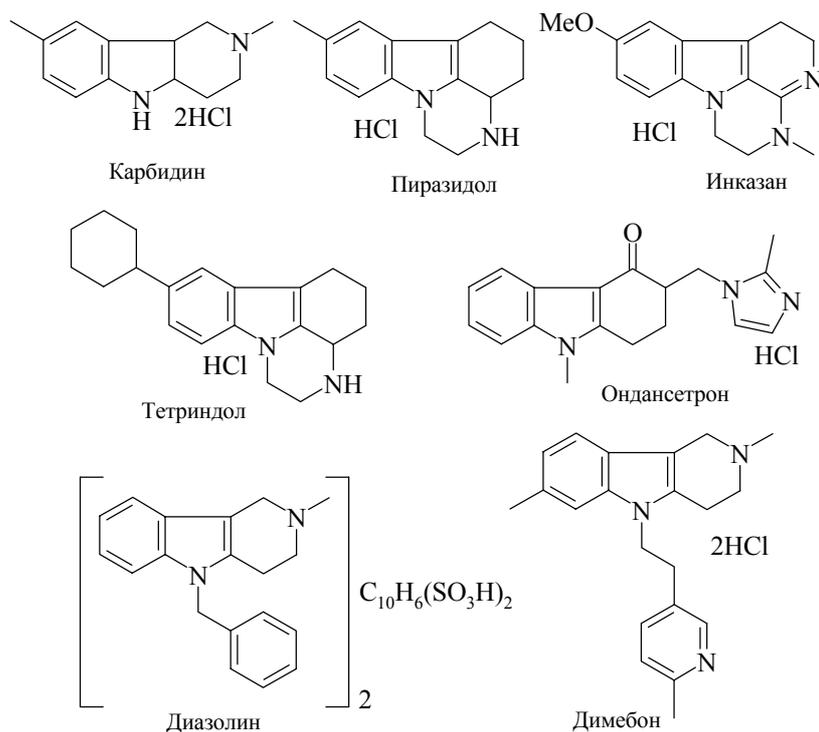
## Гетероциклизация производных индоксила и оксиндола

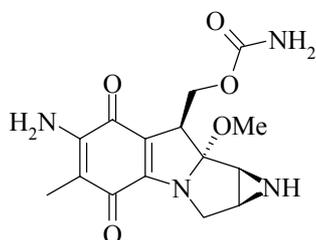
Граник В.Г., Рябова С.Ю., Головки Т.В.

ФГУП Государственный Научный Центр "НИОПИК"  
103787, Москва, ул. Б. Садовая 1, корп. 4

### Введение

Хорошо известно, что значительная часть лекарственных препаратов по структуре относится к полициклическим соединениям и среди этих систем достойное место занимают три-, тетра- и пентациклические системы, содержащие индольный фрагмент [1, 2]. В качестве примеров можно привести такие известные лекарственные препараты, как нейрорептик карбидин; антидепрессанты пиразидол, тетриндол и инказан; противорвотное средство ондансетрон; антигистаминные (противоаллергические) препараты димебон и диазолин и противоопухолевый антибиотик митомицин:





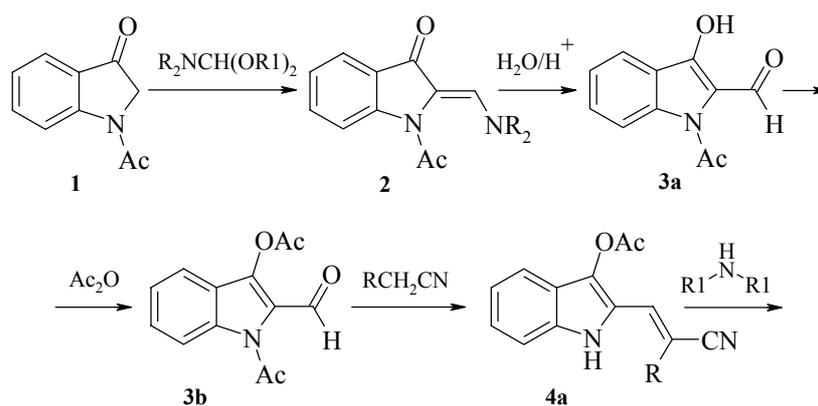
Митомин

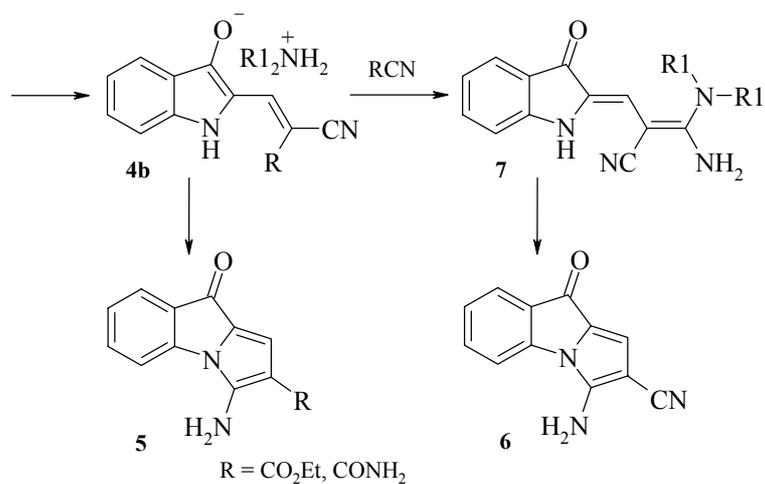
К числу наиболее привлекательных подходов к получению таких аннелированных индольных систем относятся синтезы, связанные с использованием в качестве исходных соединений индолинонов-3 и -2 (индоксила и оксиндола). Ранее нами были опубликованы обзоры, посвященные гетероциклизации этих оксопроизводных индола [3, 4]. Целью настоящего сообщения является рассмотрение новейших исследований в этой области.

## 1. Синтезы на основе производных индолинона-3

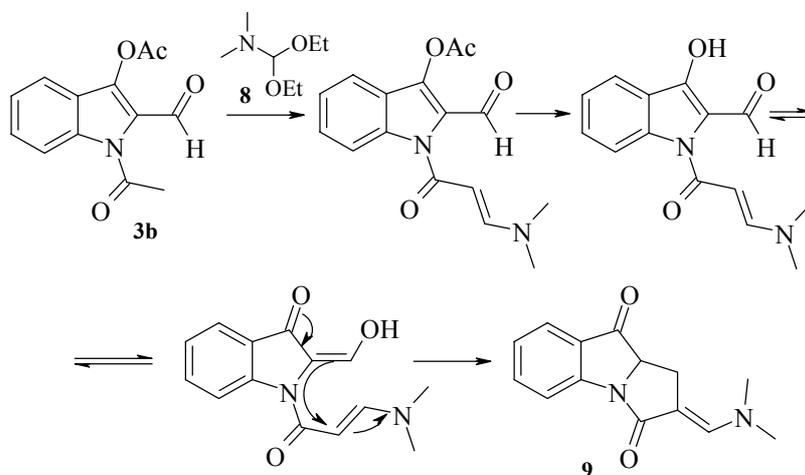
### 1.1 Замыкание пятичленных циклов

Удобный способ синтеза карбонильных соединений индоксильного ряда заключается в конденсации N-ацетилиндоксила **1** с амидацетальями с образованием енаминокетонов **2**. Последние могут подвергаться переаминированию, гидролизу до соответствующих формилпроизводных **3a** и взаимодействовать с соединениями, имеющими активное метиленовое звено – в последнем случае образуются производные 2-винилиндола **4a**. В контексте этого раздела отметим синтез производных пирроло[1,2-*a*]индолов **5**, **6** циклизацией соединений **4b** [5] или диендиаминов индольного ряда **7** [6]:

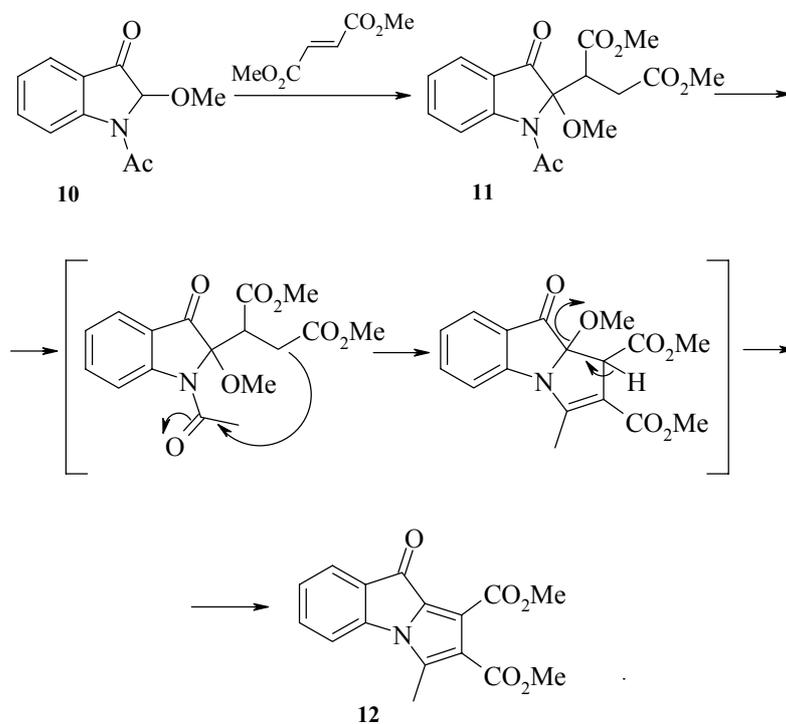




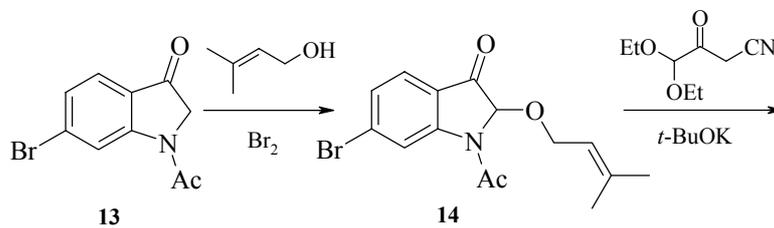
Возможность пиррольных циклизаций подробно обсуждена в работе [7]. Соединение **3** вступает в реакцию с диэтилацеталем диметилформамида **8** по метильной группе N-ацетильного заместителя – весьма необычный процесс для ацетальных конденсаций – и далее следует циклизация с образованием енаминов пирролоиндольного ряда **9**:

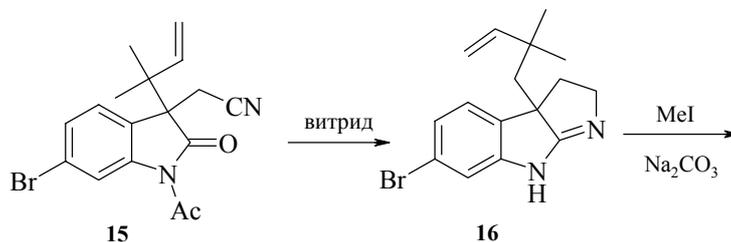


Метод синтеза пирроло[1,2-*a*]индолов, разработанный в [8], основан на присоединении производных индоксила к активированным этиленовым и ацетиленовым соединениям по Михаэлю. Установлено, например, что при взаимодействии диметилфумарата с 2-метоксииндоксолом **10** образуется аддукт **11**, который при нагревании с триэтиламиноном трансформируется в 1,2-диметоксикарбонил-3-метилпирроло[1,2-*a*]индолин-9 **12**. Предложенная авторами [8] схема процесса циклизации приведена ниже.

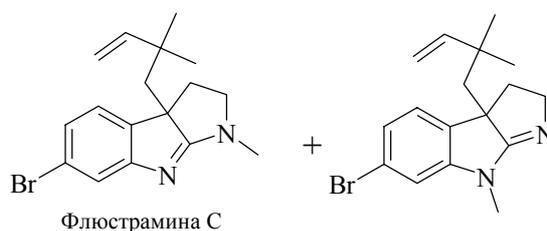


Удобный метод синтеза пирроло[2,3-*b*]индолов на основе N-ацетилиндоксила и его 6-бромпроизводного разработан с использованием тандема реакций олефинирования и Кляйзеновской перегруппировки. Суть метода [9] заключается в том, что N-ацетилиндоксил **1** или его производное **13** бромруют до 2-бромпроизводного и последнее вводят в реакцию с диметилаллиловым спиртом в присутствии молекулярных сит. В результате образуется аллилоксипроизводное **14**, из которого серией последовательных реакций получают соединение **15**. Последнее циклизуют в целевое производное пирроло[2,3-*b*]индола **16**. Ниже дана схема этого эффективного синтеза получения флюстрамина С.

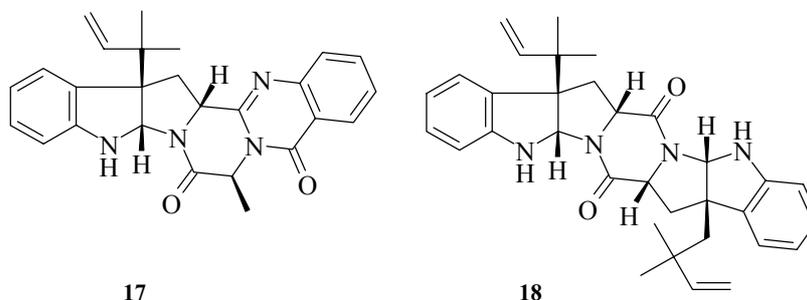




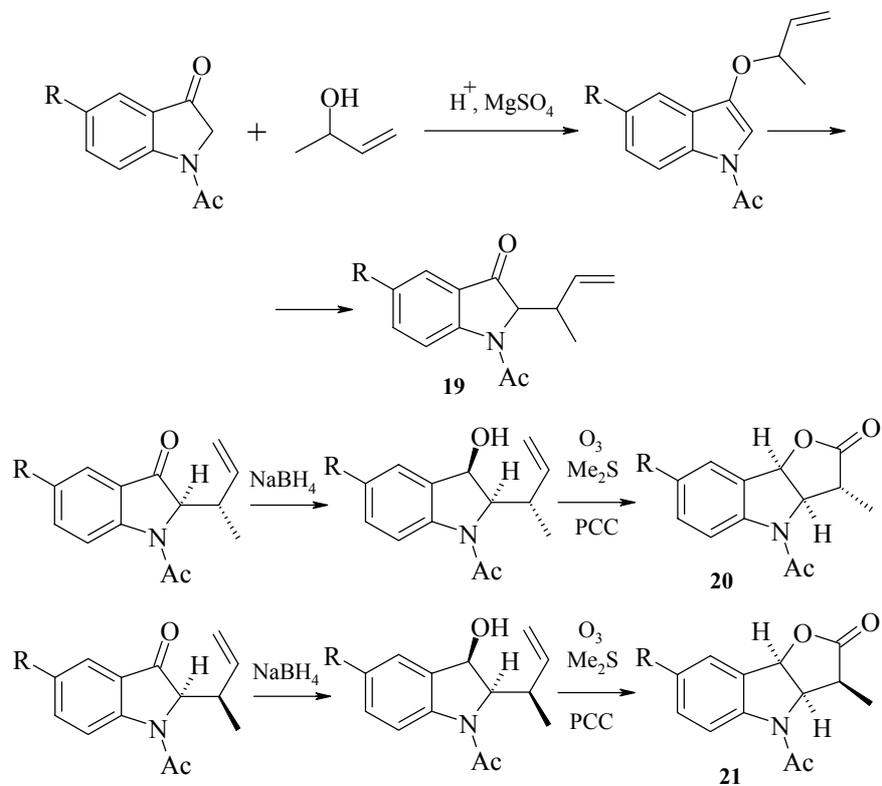
витрид = бис(2-метоксиэтокси)алюмгидрид натрия



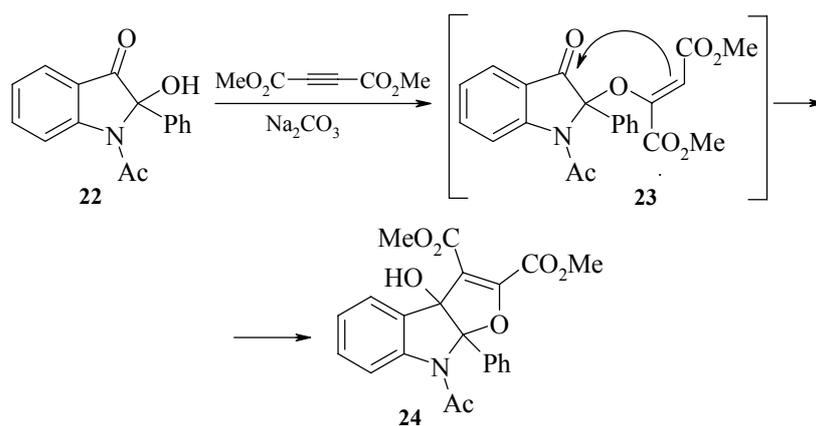
Этот синтез весьма важен, потому что пирроло[2,3-*b*]индолевая система, содержащая 1,1-диметилаллильный фрагмент в положении 3<sup>a</sup>, является ключевой субъединицей в целом ряде биологически активных природных веществ, таких как флюострамин С, ардимин **17** и амауромин **18**.



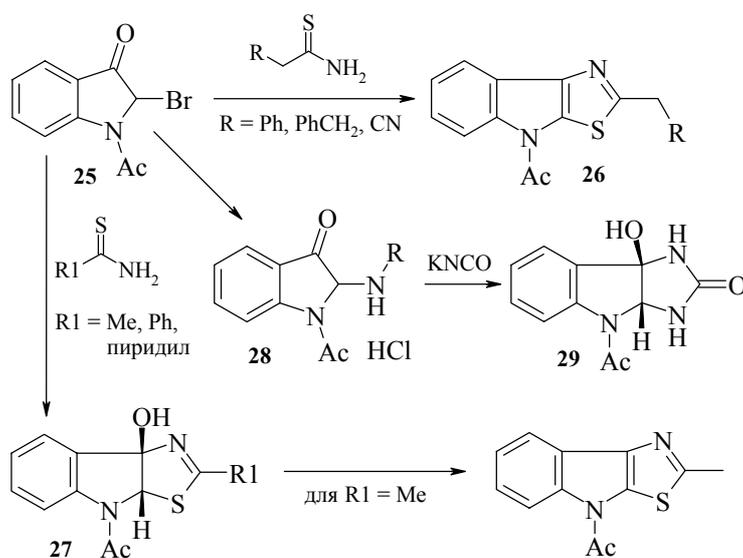
Построение конденсированного фуранового цикла удалось осуществить, используя следующий принцип: сначала реализована реакция замещенных индоксилов с аллиловыми спиртами в присутствии каталитических количеств *n*-TsOH и сульфата магния, приводящая к получению 2-аллилиндолоинов-3 **19**. Восстановление карбонильной группы с последующим озонированием, обработка диметилсульфидом (акцептором кислорода) и дальнейшее окисление промежуточного альдегида пиридинийхлорхроматом (PCC) приводит к фуро[3,2-*b*]индолам **20**, **21**, причем в зависимости от стереохимии исходного **19**, достигается стереонаправленный синтез целевых аннелированных бициклов [10]:



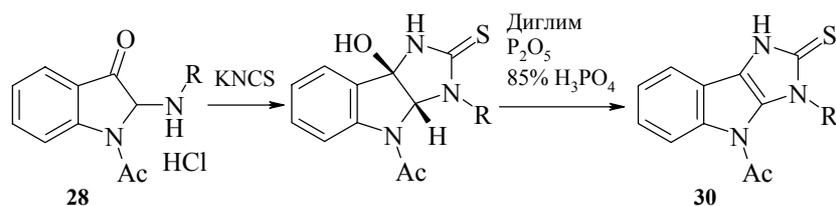
Другой путь к фурииндолам – в этом случае к фуро[2,3-*b*]индолам – базируется на взаимодействии 2-гидрокси-2-фенилиндоксила **22** с ацетилендикарбоновым эфиром и получении индолил-2-виниловых эфиров **23**, замыкающихся затем в трициклические производные **24** [11]:



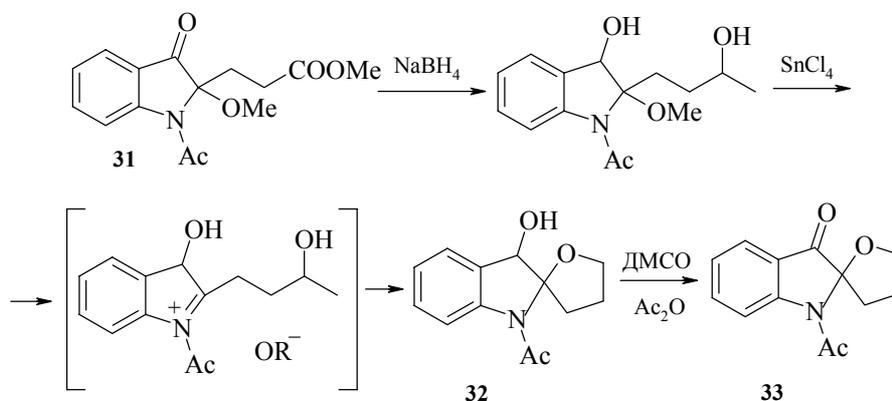
N-Ацетил-2-броминдоксил **25** оказался удобным исходным соединением для синтеза производных тиазоло[5,4-*b*]индолов и имидазо[4,5-*b*]индолов [12]. Взаимодействие соединения **25** с тиамидами  $RCH_2CSNH_2$  или  $R'CSNH_2$  приводит, в зависимости от природы R или R', либо сразу к ароматическим конденсированным тиазолам **26**, либо к их гидрированным производным **27**, которые могут быть дегидрированы при нагревании. 2-Аминопроизводные индоксила **28**, полученные из бромида **25**, способны реагировать с изоцианатом калия с образованием гидрированных имидазо[4,5-*b*]индолов **29**.



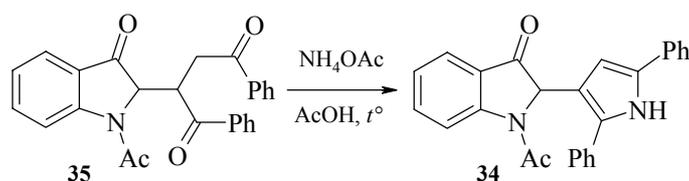
Подобным же образом из аминов **28**, но при взаимодействии с роданидом калия синтезированы тионы ряда имидазо[4,5-*b*]индолов **30** [13].



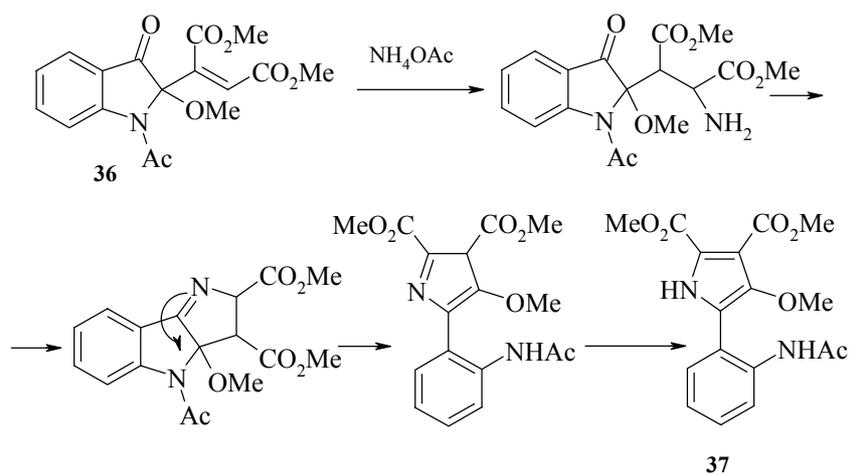
И в заключение этого раздела отметим исследования, связанные с гетероциклизацией боковых цепей производных индоксила. В упомянутой уже работе [8] производное 2-индолилпропионовой кислоты **31** используется для синтеза спиросоединений, содержащих индольный и фурановый циклы **32**, **33**:



В той же работе [8] осуществлен синтез пирролилиндола **34**, исходя из аддукта **35** при нагревании с ацетатом аммония.

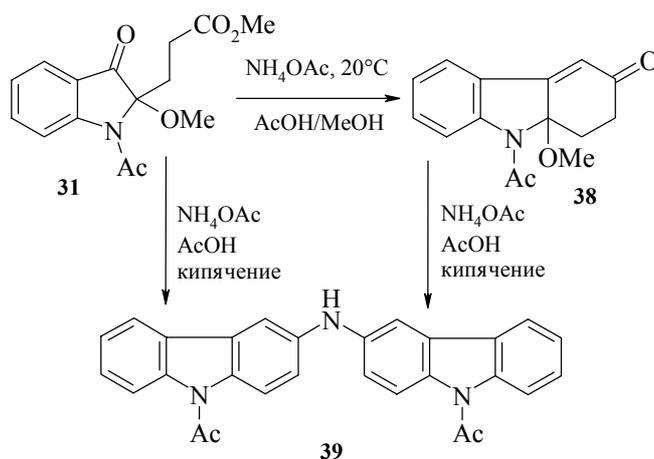


И, наконец, когда соединение **36**, полученное из 2-метоксииндоксила **10** и ацетилендикарбонового эфира, было обработано ацетатом аммония [8] цепь превращений, связанных с раскрытием индольного цикла, привела к замещенному арилпирролу **37**:

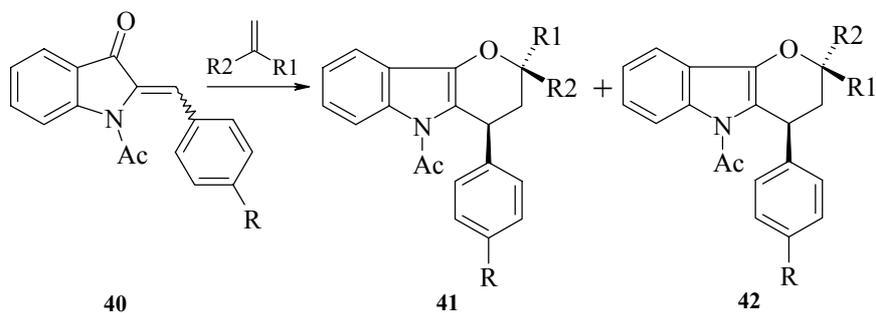


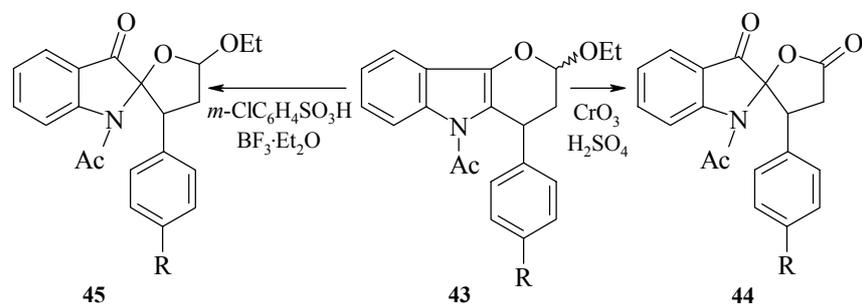
## 1.2 Замыкание шестичленных циклов

Обработка соединения **31** при комнатной температуре ацетатом аммония в смеси метанола и уксусной кислоты приводит к гидрированному производному карбазола **38**, которое при кипячении с  $\text{AcONH}_4$  в уксусной кислоте дает дикарбазолиламин **39**. Последний может быть получен также непосредственно из **31**, без выделения **38** [8]:

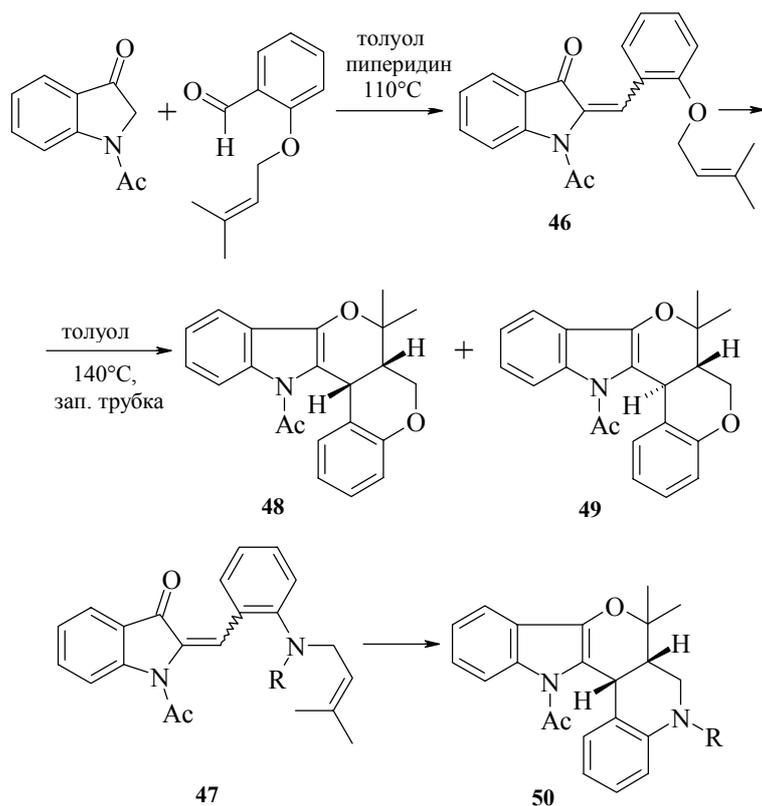


Реакции Дильса–Альдера – хорошо разработанный метод получения разнообразных циклических систем, таких как, например, дигидропиридины. Такого типа реакции катализируются кислотами Льюиса и соединениями лантанидов [14]. В работе [15] исследованы реакции 2-бензилидениндоксидов **40** с такими олефинами как 1-алкоксиэтен, фенилвинилсульфид, 1,1-диэтоксиэтен. Циклоприсоединение проводят при  $110^\circ\text{C}$  при большом избытке диенофила. В качестве катализатора применен 5%-ный  $\text{Yb}(\text{fod})_3$  – трис(6,7,7,8,8-гептафтор-2,2-диметил-3,5-октандионат) иттербия [16]:

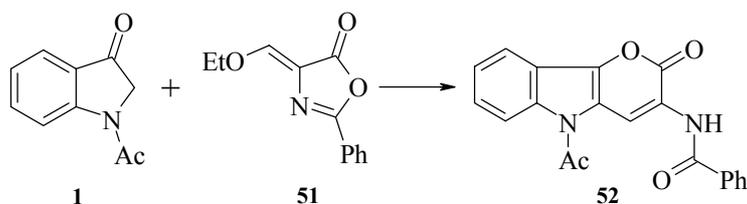




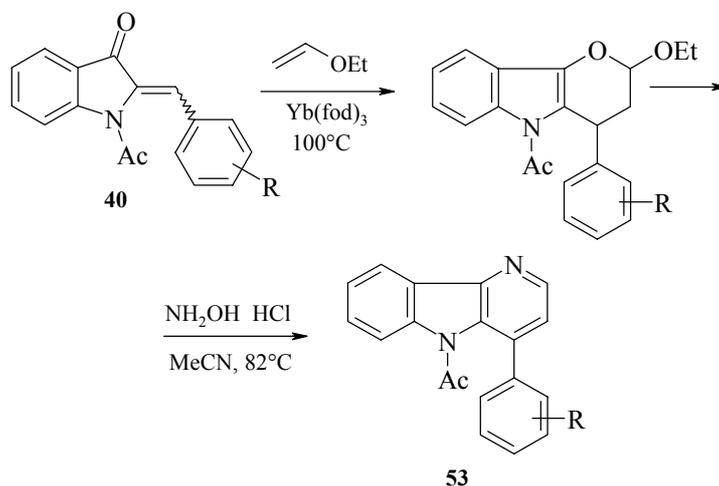
В результате циклоприсоединения получены изомерные пирано[3,2-*b*]индолы **41**, **42**. Установлено [15], что окисление соединений этого типа, например, трицикла **43** приводит к спиросоединениям **44**, **45**. Подобный подход использован в синтезе пентациклических систем **48–50**, где в качестве исходных соединений были выбраны бензилидениндоксилы **46**, **47**, имеющие диметилаллилокси- или диметилаллиламиногруппу в *орто*-положении бензольного кольца бензилиденового фрагмента [17].



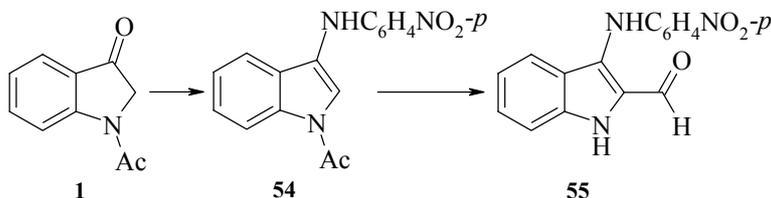
Другого типа реакция была применена в работе [18]. При исследовании взаимодействия N-ацетилиндоксила с 2-фенил-4-этоксиметил-оксазolidоном-5 **51** было установлено, что основным продуктом этой конденсации является 2-оксо-3-бензоиламино-5-ацетилпирано[3,2-*b*]индол **52**:

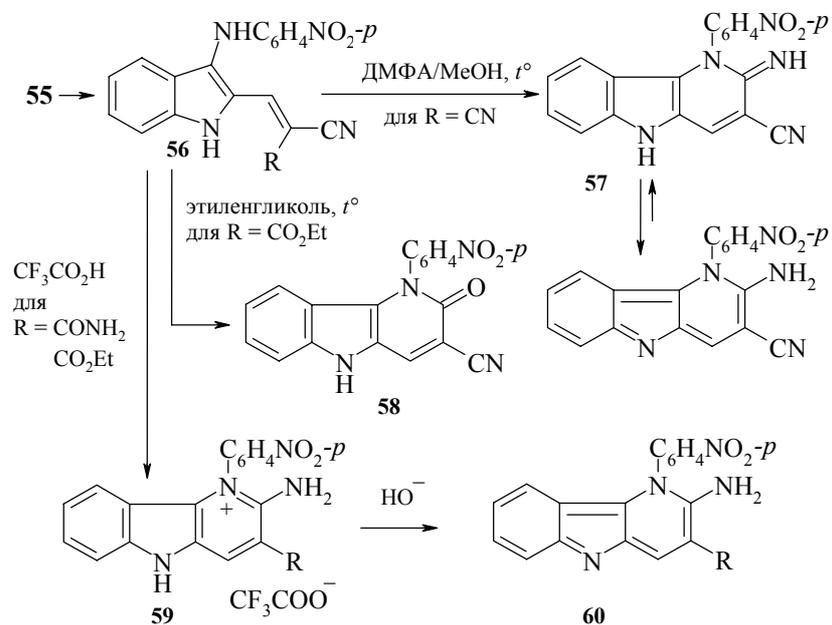


Аналогичная циклизация была использована в двухстадийном синтезе  $\delta$ -карболинов **53** [19]:

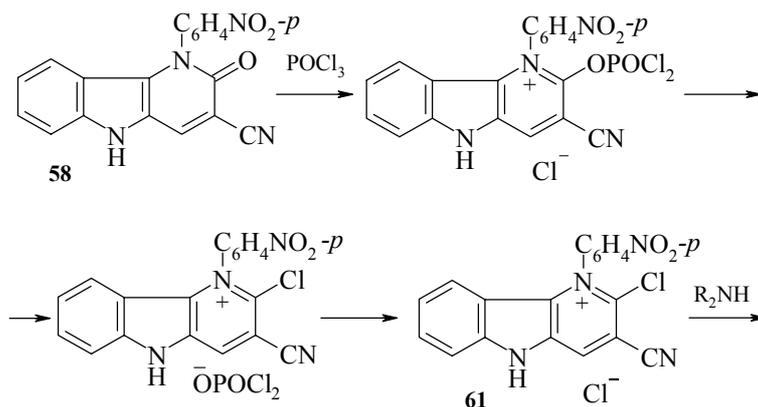


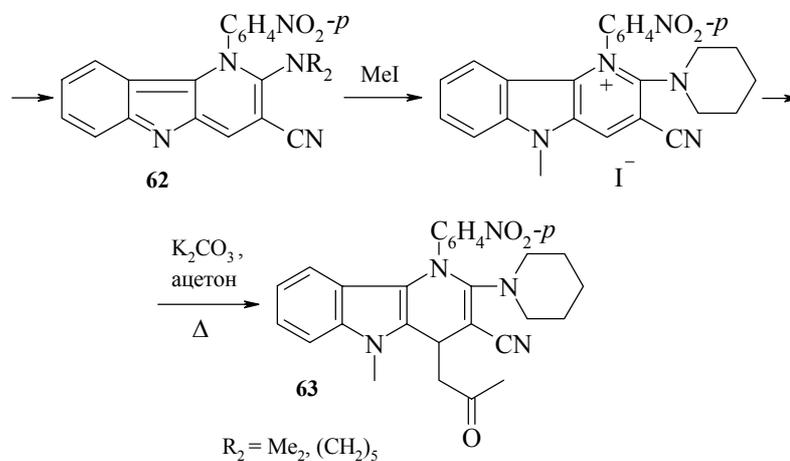
Вообще, синтез производных карболинов занимает заметное место в химии, связанной с гетероциклизацией производных индоксила [3]. В этом плане особый интерес вызывает путь, связанный с превращением индоксила в 3-ариламиноиндолы **54** [3, 20]. Установлено [21], что 3-*n*-нитрофениламино-2-формилиндол **55** гладко реагирует с соединениями, имеющими активную метиленовую группу с образованием соответствующих 2-винилпроизводных **56**, которые являются удобными синтонами для получения  $\delta$ -карболинов **57–60**:



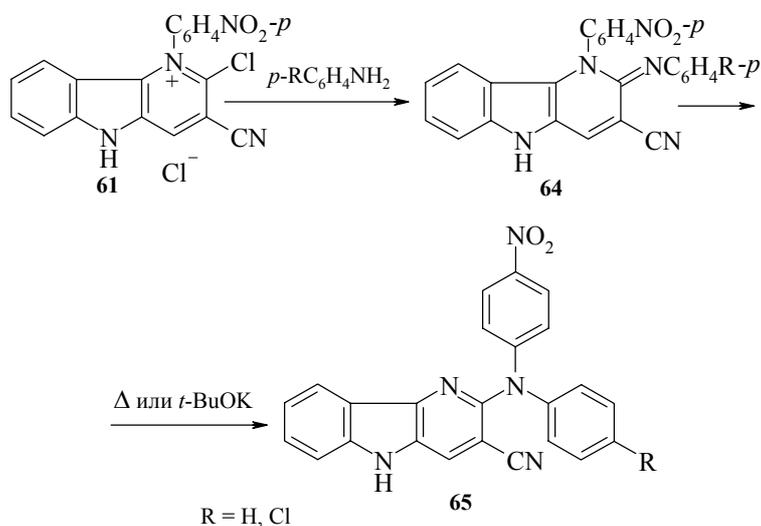


В другой работе соединение **58** применили для синтеза большой группы  $\delta$ -карболинов [22]. Взаимодействие **58** с хлорокисью фосфора приводит к образованию комплекса **61**, который легко вступает в реакции с различными аминами. С вторичными аминами образуются 2-амино-1*H*- $\delta$ -карболины **62**, которые после метилирования и реакции с ацетоном превращают в производные 1,4-дигидро- $\delta$ -карболина **63**.

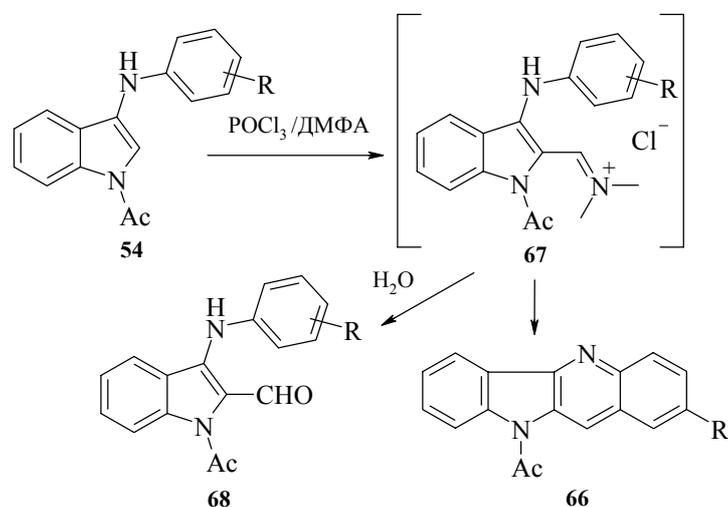




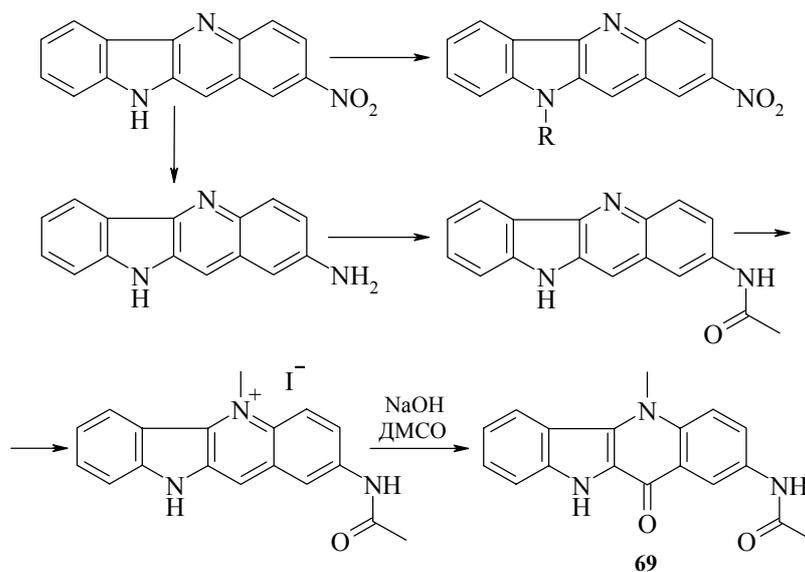
В том случае, когда комплекс **61** реагирует с первичными ароматическими аминами, образуются 2-арилимино-5H-δ-карболины **64**, которые при нагревании при высокой температуре (выше 200°C) или при обработке сильным основанием (*t*-BuOK) претерпевают реакцию типа перегруппировки Чепмена с образованием производных 2-диариламино-δ-карболинов **65**:



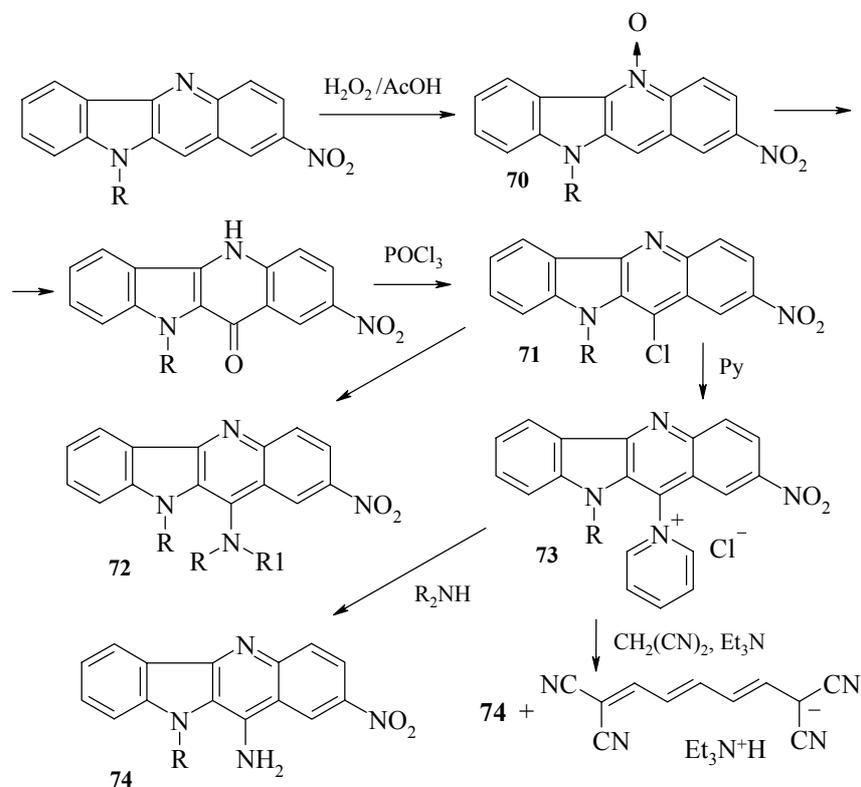
В реакции Вильсмера 3-ариламиноиндолы **54** трансформируются в производные индоло[3,2-*b*]хинолина **66**. Интересно, что этой циклизации подвергаются промежуточные иммониевые соли **67**, а не альдегиды **68** (это было показано специальными независимыми экспериментами [23]).



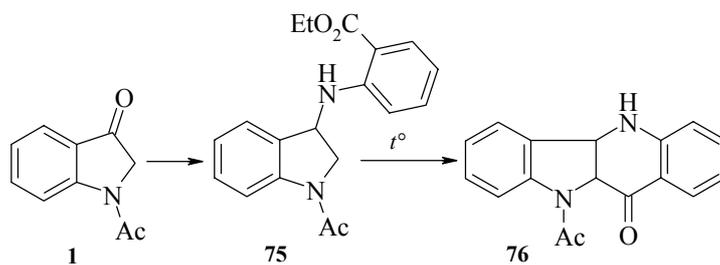
В работе [24] изучены превращения индолохинолинов: N-алкилирование, восстановление 2-нитрогруппы и трансформация в 11-оксопроизводные **69**:



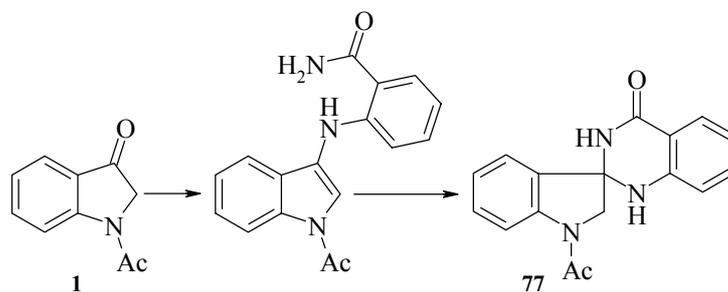
Для получения оксосоединений, не содержащих в положении 5 метильную группу, которая ограничивает область синтетического использования индолохинолинов, была предпринята попытка выхода к такого типа системам через N-окись **70** и соответствующее 11-хлорпроизводное **71** [25]. В результате удалось получить ряд тризамещенных соединений **72–74** по приведенной ниже схеме.



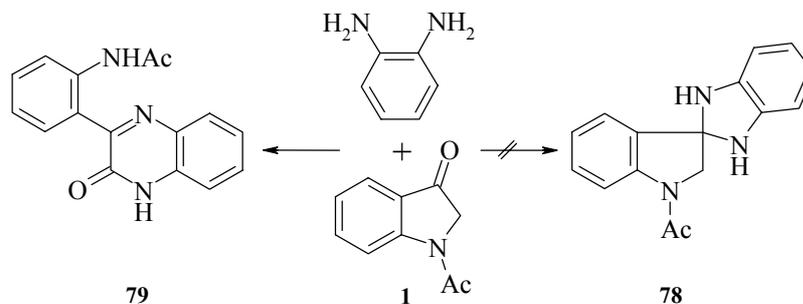
Дальнейшее исследование реакций N-ацетилиндоксила **1** с первичными аминами привело к интересным и неожиданным результатам [26]. Так, при взаимодействии **1** с эфиром антралиновой кислоты получен *o*-этоксикарбонилфениламиноиндол **75**, который при нагревании в этиленгликоле превращается в 11-оксоиндолохинолин **76**.



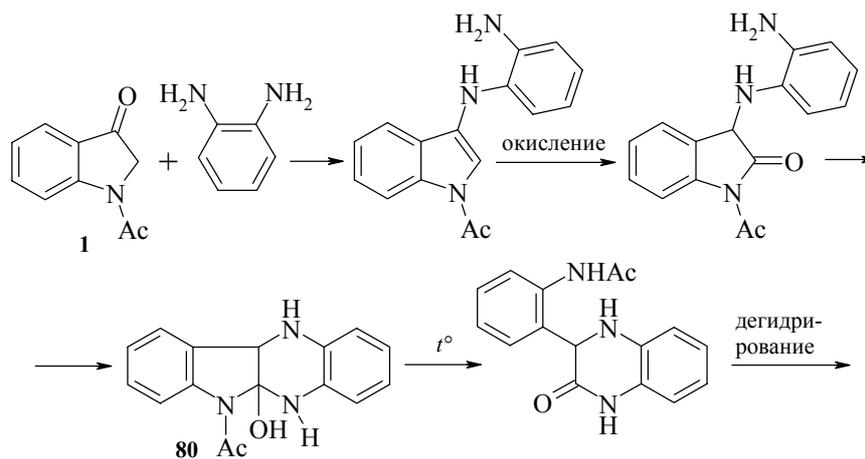
Реакция индоксила **1** с антралиамидом приводит к спирохинозолинидолу **77**.

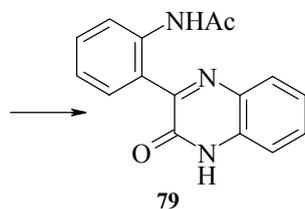


Взаимодействие соединения **1** с *o*-фенилендиамином рассмотрено в работе [27], в которой полученному соединению было приписано строение спиробензимидазолиндолина **78**. Дальнейшее изучение этого продукта показало, что в действительности образуется другое соединение – 3-(*o*-ацетиламинофенил)хиноксалин-2 **79**.

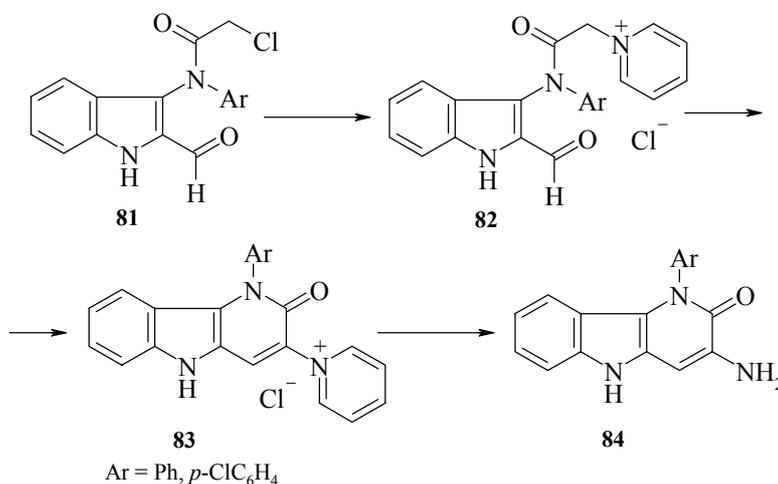


Промежуточным продуктом реакции является индолохиноксалин **80**, который трансформируется далее в бицикл **79** по следующей схеме [26]:



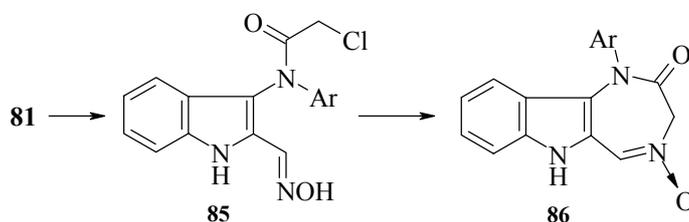


2-Формил-3(N-арил-N-хлорацетил)аминоиндолы **81**, полученные из 2-формил-3-ариламиноиндолов типа **55**, гладко реагируют с пиридином с образованием сначала пиридиновых солей **82**, которые уже в процессе реакции претерпевают циклизацию в четвертичные соли **83** [28]. Обработка последних бензиламином приводит к 1-арил-3-амино- $\delta$ -карболинонам-2 **84**.

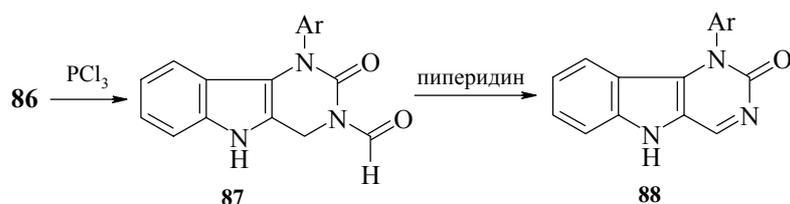


### 1.3 Замыкание семичленных циклов

Реакция ациламиноиндолов **81** с гидрохлоридом гидросиламина приводит к оксимам **85**, которые далее циклизуются в N-окиси диазепино[6,5-*b*]индолы **86** [28].



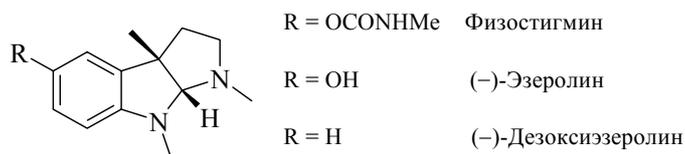
Пример подобного превращения всего один за рассмотренный в обзоре период. При этом следует отметить, что N-окиси **86** оказались удобными исходными соединениями для синтеза пиримидо[5,4-*b*]индолов **87**, **88**. Не вдаваясь в подробности механизма этой необычной реакции, укажем, что она гладко протекает при обработке N-окисей **86** треххлористым фосфором [28].



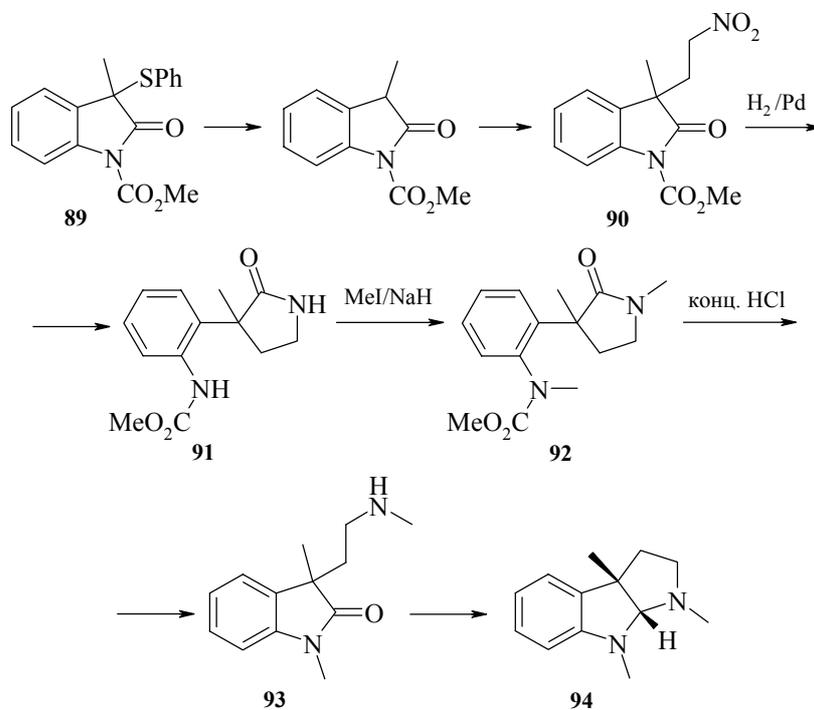
## 2. Синтезы на основе производных индолинона-2

### 2.1 Замыкание пятичленных циклов

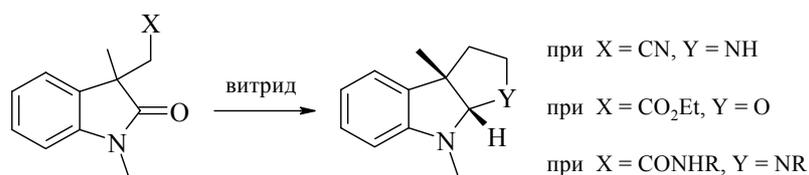
Большинство новейших исследований, проводимых на основе производных оксиндола и направленных на синтез замещенных пирроло[2,3-*b*]индолов преследуют своей целью синтез биологически активных соединений. Здесь, прежде всего, выделяются работы по получению таких важных соединений, как физостигмин и его аналоги. Физостигмин – высокоактивный ингибитор холин-эстеразы, использующийся для лечения глаукомы и в качестве антидота при отравлении фосфорорганическими соединениями. Имеются сведения, что физостигмин может оказывать лечебный эффект при болезни Альцгеймера [1, 2]. Эзеролин – главный метаболит физостигмина, обладает морфиноподобным анальгетическим действием.



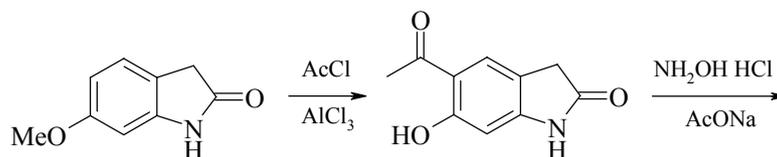
Целью работы [29] является изыскание подхода к соединениям этого типа. В качестве исходного вещества был выбран 1-метоксикарбонил-3-фенил-тио-3-метилоксиндол **89** (синтезированный в этой же работе в 5 стадий из фенилгидроксиламина). Десульфуризация этого соединения с помощью гидрида олова, последующее взаимодействие с нитроэтиленом в присутствии тетраметилпиперида лития и восстановление  $\beta$ -нитроэтильного производного **90** приводит к производному пирролидона-2 **91**. Далее следует метилирование соединения **91**, рециклизация полученного триметилпроизводного **92** и восстановление образовавшегося при этом 1,3-диметил-3-N-метиламиноэтилоксиндола **93**. Таким образом осуществлен синтез рацемического дезоксизеролина **94**:

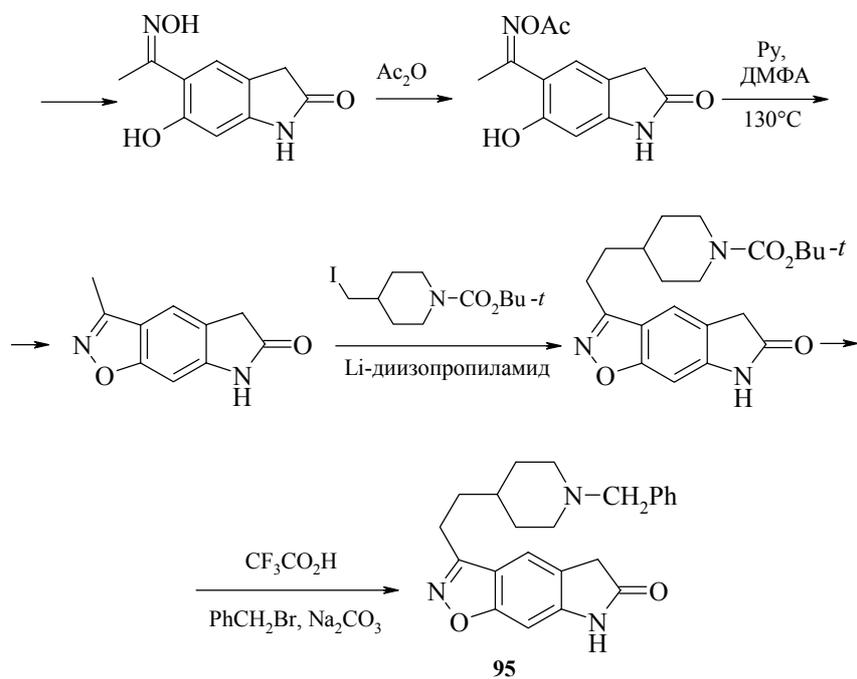


Похожая схема синтеза использована в работе [30]. Здесь синтезированы не только пирроло-, но и фууро-[2,3-*b*]индолы. Как исходные реагенты, в данной работе применены 3-цианометил, этоксикарбонилметил и карбамидометил производные оксиндола:



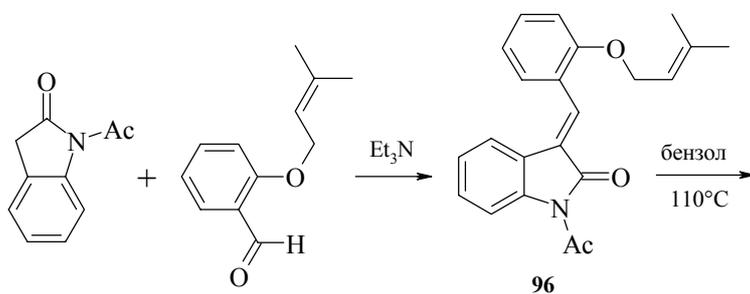
Среди исследований, направленных на синтез антихолинэстеразных препаратов, следует отметить поиск гетероциклов, фрагментом которых является оксиндольная бициклическая система. Ниже приведен синтез наиболее активного в этом отношении соединения **95** в ряду пирроло[3,2-*f*]бензизоксазолонов [31].

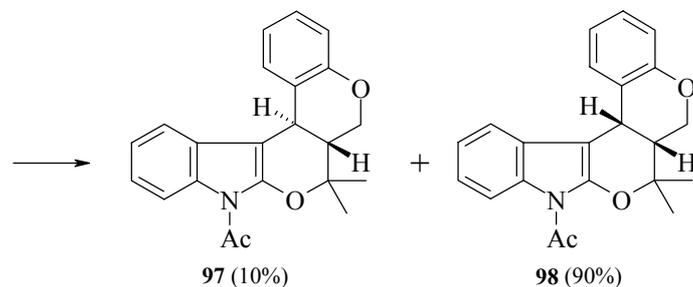




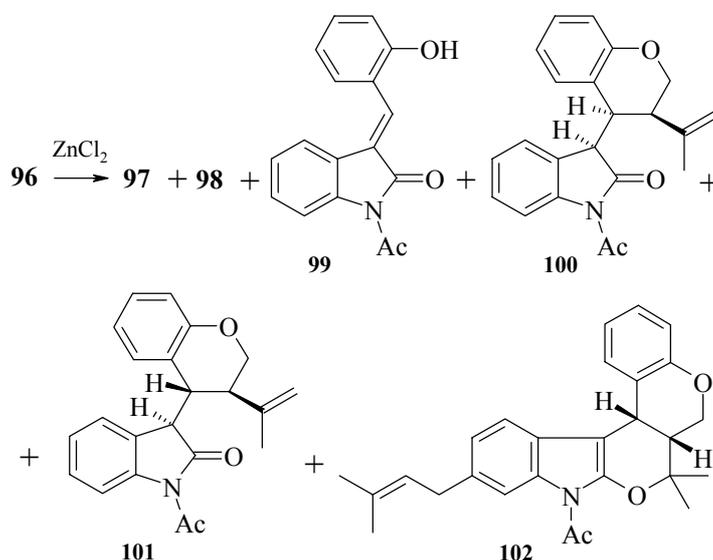
## 2.2 Замыкание шестичленных циклов

При обсуждении проблем гетероциклизации производных индоксила и оксиндола весьма большое внимание уделяют диеновому синтезу. В работе [32], с использованием в качестве модели производного оксиндола **96**, были изучены закономерности внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера. Соединение **96** количественно превращается в пентациклические системы **97**, **98** при нагревании в бензоле в запаянной трубке при 110°C.

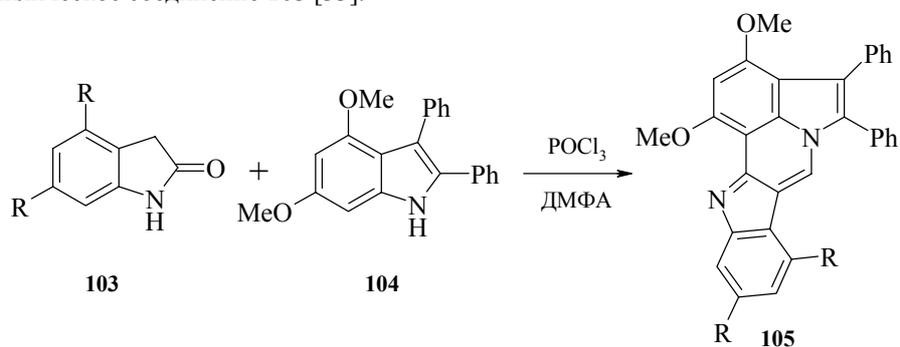




Следует отметить, что в других условиях процесс протекает иначе и, помимо пентациклов **97** и **98**, из оксиндола **96** образуются и продукты **99–102**:

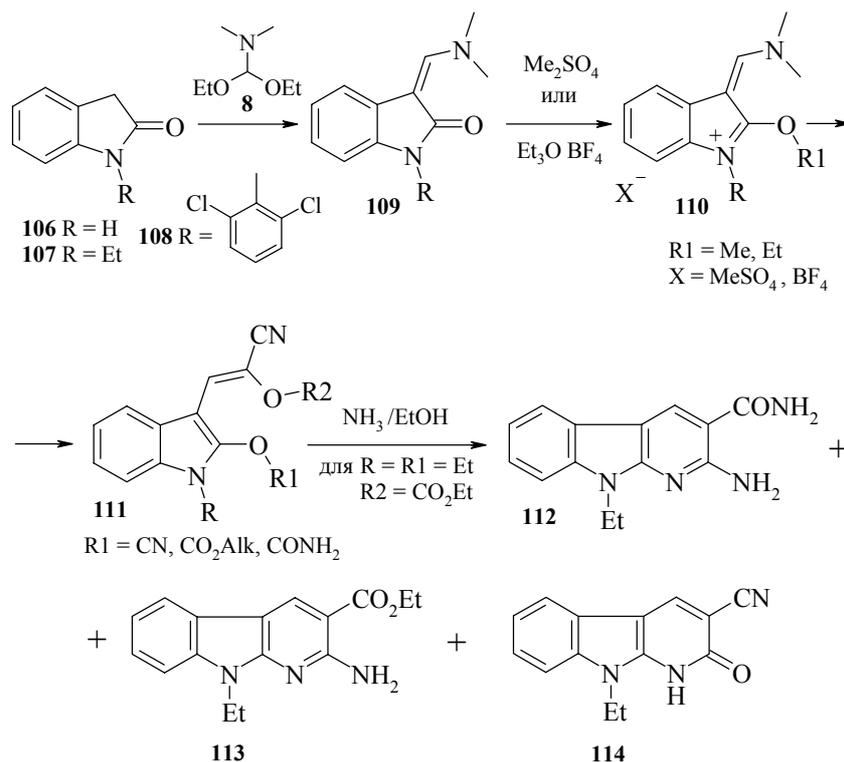


Ряд работ посвящен замыканию пиридиновых циклов, аннелированных с индольным. Так, при конденсации 4,6-дизамещенного оксиндола **103** с 2,3-дифенил-4,6-диметоксииндолом **104** в присутствии хлорокиси фосфора получено пентациклическое соединение **105** [33].



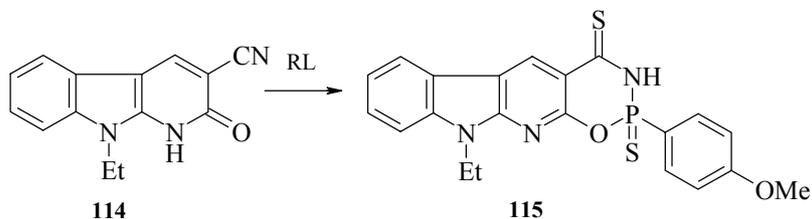
Данная реакция осуществляется за счет активации амидной функции оксиндола путем трансформации его в хлорокисный комплекс, обладающий значительно большей электрофильностью (о синтезе и свойствах таких комплексов см. [34]). Известны и другие способы активации амидов – превращение их в соответствующие алкоксипроизводные, например, амидацетали и их аналоги. Этот подход широко используется в химии гетероциклических соединений [35]. Так, описано взаимодействие оксиндола **106**, его N-этил- и N-(2,6-дихлорфенил)-производных **107**, **108** с диэтилацеталем диметилформаида **8** с образованием 3-диметиламинометиленоксииндолов **109**, активация енаминоамидной функции которого осуществлена путем алкилирования с помощью диметилсульфата или фторбората триэтилоксония. Образующиеся при этом диметилсульфатные или фторборатные комплексы **110** легко реагирует с соединениями, имеющими активное метиленовое звено. Полученные винильные производные **111** под воздействием различных реагентов трансформируются в  $\alpha$ -карболины **112–114** [36–41].

В качестве примера можно привести реакции с использованием производных циануксусной кислоты:

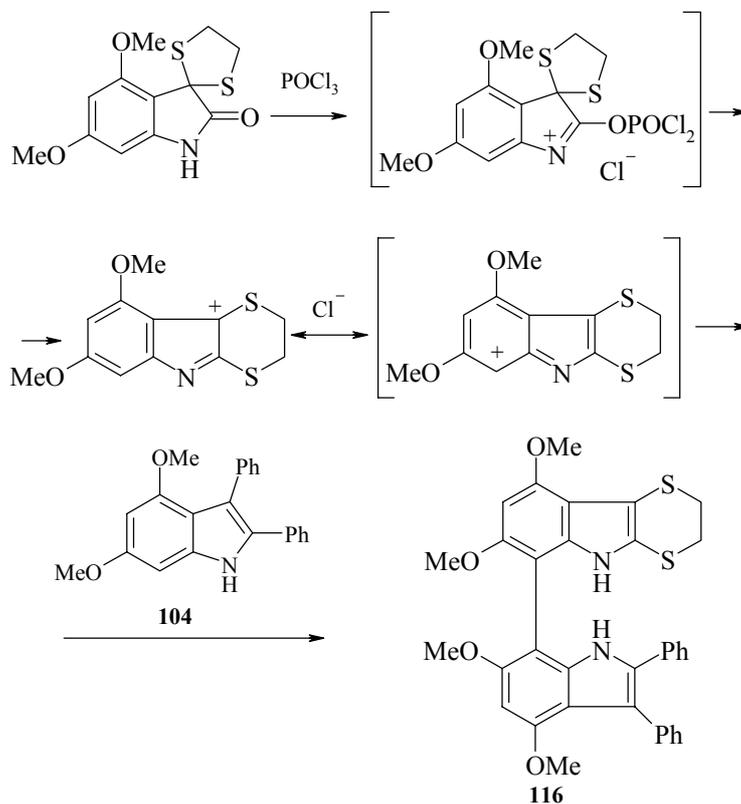


Рассмотренные выше аннелированные индолы использовались для синтеза более сложных гетероциклов. Так в работе [38] показано, что соединение **114** при

обработке реагентом Лавессона гладко превращается в 1,3,2-оксазафосфинокарболин **115**.

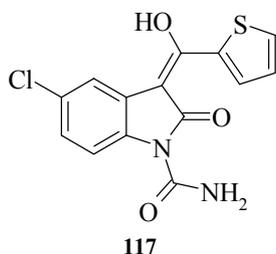


Возвращаясь к работе [35], отметим, что в ней показана возможность синтеза на основе оксиндолов и других конденсированных индолов, например, дитиано-[2,3-*b*]индолов **116**:

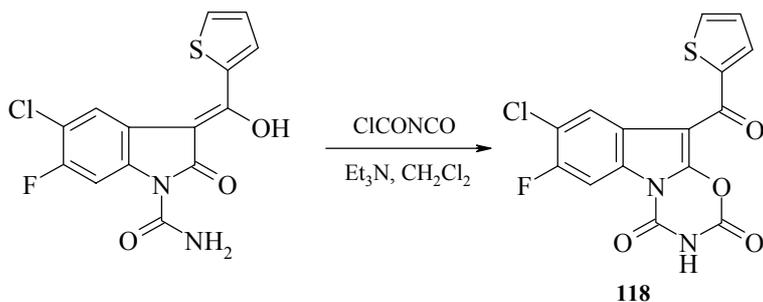


Недавно открыт новый класс анальгетиков, противовоспалительных средств и антиартритных агентов в ряду производных оксиндола [42]. Наиболее активные соединения в этой группе содержат в качестве заместителей в бензольном кольце

галогены, а одно из таких веществ имеет уже патентованное название как лекарственный препарат – тенидап **117**.

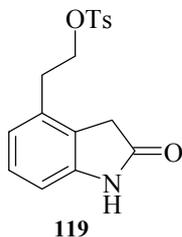


В процессе поиска новых высокоактивных веществ в ряду производных оксиндола в [43] на основе "тенидапоподобных" соединений был осуществлен синтез представителя конденсированной гетероциклической системы, 1,3,5-оксадиазино[3,2-*a*]индола **118**, представляющего собой циклический карбамат.



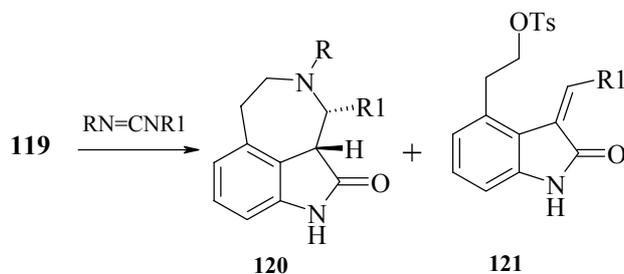
### 2.3 Замыкание семичленных циклов

В качестве исходного соединения в данном исследовании выбран ропинирол **119**, лекарственный препарат, предназначенный для лечения паркинсонизма и принадлежащий по структуре к ряду производных оксиндола.

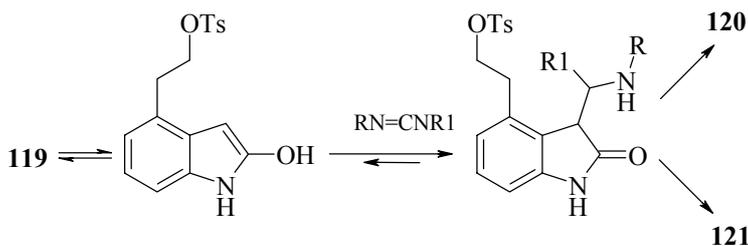


В реакции ропинирола с основаниями Шиффа образуется смесь производных азепино[3,4,5-*cd*]индола **120** и 3-*R'*-метилена-4-β-тозилоксиэтилиндола **121** [44].

Трициклы **120** образуются в тех случаях, когда R – первичная алкильная или электроноизбыточная арильная группы.



Предполагаемый авторами [44] механизм циклизации можно представить следующим образом:



Когда R или R' имеют разветвленные боковые цепи, стерические затруднения в интермедиате приводят к тому, что процесс сдвигается в сторону образования оксиндола **121**.

В заключение можно констатировать, что использование индоксила и оксиндола для создания разнообразных конденсированных гетероциклов является плодотворным и перспективным направлением. Синтетический потенциал производных индоксила и оксиндола в плане гетероциклизации далеко не исчерпан, и их использование остается привлекательным подходом для построения новых полициклических индольных систем, представляя значительный интерес для синтетической и теоретической органической химии.

## Литература

1. Машковский М.Д., *Лекарственные средства*, Харьков: Торсинг, 1997.
2. Граник В.Г., *Лекарства: Фармакологический, биохимический и химический аспекты*, М.: Вузовская книга, 2001.
3. Рябова С.Ю., Граник В.Г., *Хим.-фарм. журн.* **1995** (12) 3.

4. Граник В.Г., Граевская И.П., Рябова С.Ю., *Хим.-фарм. журн.* **1997** (12) 20.
5. Ryabova S.Yu., Granik V.G., *Mendeleev Commun.* **1995** (3) 107.
6. Рябова С.Ю., Трофимкин Ю.И., Алексеева Л.М. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1995** (9) 22.
7. Рябова С.Ю., Трофимкин Ю.И., Граник В.Г., *Хим.-фарм. журн.* **1995** (5) 43.
8. Kawasaki T., Tang C.-Y., Nakanishi N., *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999** (3) 327.
9. Kawasaki T., Terashima R., Sakaguchi K.-E., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1996** 37 (42) 7525.
10. Kawasaki T., Masuda K., Baba Y., *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996** (7) 729.
11. Kawasaki T., Tang C.-Y., Koizumi E., *et al.*, *Heterocycles* **1998** 48 (5) 975.
12. Вележева В.С., Лепешкин А.Ю., Федотова А.Ю. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1996** (10) 37.
13. Вележева В.С., Томчин А.Б., Мельман А.И., Марышева В.В., *ЖОрХ* **1998** 34 (4) 604.
14. Tietze L.F., *Chem. Rev.* **1996** 96 115.
15. Merour J.-Y., Mamai A., Malapel B., Gadonneix P., *Tetrahedron* **1997** 53 (3) 987.
16. Cuifolini M.A., Вугне N.E., *J. Am. Chem. Soc.* **1991** 113 8016.
17. Davion Y., Joseph B., Merour J.-Y., *Synlett.* **1998** 1051.
18. Азимов В.А., Трофимкин Ю.И., Рябова С.Ю. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1995** (9) 36.
19. Merour J.-Y., Merour A., *Synthesis* **1994** 767.
20. Вележева В.С., Гунар В.И., Балякина М.В., Суворов Н.Н., *ХГС* **1978** (7) 939.
21. Рябова С.Ю., Алексеева Л.М., Граник В.Г., *ХГС* **2000** (3) 362.
22. Рябова С.Ю., Алексеева Л.М., Лисица Е.А. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **2001** (8) 1379.
23. Рябова С.Ю., Тугушева Н.З., Алексеева Л.М., Граник В.Г., *ХГС* **1996** (7) 42.
24. Тугушева Н.З., Рябова С.Ю., Соловьева Н.П., Граник В.Г., *ХГС* **1998** (2) 241.
25. Тугушева Н.З., Рябова С.Ю., Соловьева Н.П., Граник В.Г., *ХГС* **2002**, в печати.
26. Тугушева Н.З., Рябова С.Ю., Соловьева Н.П. и др., *ХГС* **2001** (7) 962.
27. Ropp E.D., *J. Heterocycl. Chem.* **1969** 6 125.
28. Ланцетти Н.А., Рябова С.Ю., Алексеева Л.М. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **2002** (3), в печати.
29. Santos P.F., Almeida P.S., Lobo A.M., Prabhakar S., *Heterocycles* **2001** 55 (6) 1029.
30. Pei X.-F., Bi S., *Heterocycles* **1996** 39 (1) 357.
31. Villalobos A., Butler T.W., Chapin D.S., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1995** 38 (15) 2802.
32. Desimoni G., Faita G., Righetti P.P., Tacconi G., *Tetrahedron* **1996** 52 (36) 12009.
33. Black D.St.C., Ivory A.J., Kumar N., *Tetrahedron* **1996** 52 (20) 7003.
34. Kantlehner W., in *Iminium Salts in Organic Chemistry*, Bohme H., Viehe H.G., Eds., New York: Wiley, 1979, vol. 2, p. 6.
35. Граник В.Г., *ХГС* **1992** (6) 762.
36. Головко Т.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г., *Хим.-фарм. журн.* **1994** (5) 48.
37. Golovko T.V., Solov'eva N.P., Granik V.G., *Mendeleev Commun.* **1995** (6) 226.
38. Головко Т.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г., *Хим.-фарм. журн.* **1996** (10) 32.

39. Исакович И.П., Азимов В.А., Рябова С.Ю. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1995** (2) 22.
40. Исакович И.П., Рябова С.Ю., Алексеева Л.М., Граник В.Г., *Хим.-фарм. журн.* **1995** (12) 44.
41. Исакович И.П., Рябова С.Ю., Алексеева Л.М., Граник В.Г., *Хим.-фарм. журн.* **1996** (9) 35.
42. Porcs-Makkay M., Simig G., *J. Heterocycl. Chem.* **2001** 38 (2) 451.
43. Robinson R.P., Reiter L.A., Barth W.B., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1996** 39 (1) 10.
44. Hayes J.F., Hayler J.D., Walsgrove T.C., Wicks C., *J. Heterocycl. Chem.* **1996** 33 (1) 209.

## Синтез и свойства гетероциклических N-ариламидинов

Демченко А.М.<sup>1</sup>, Лозинский М.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Черниговский педагогический университет им. Т.Г. Шевченко  
14038, Чернигов, ул. Гетьмана Полуботка, 53

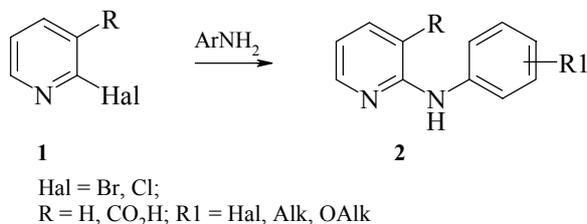
<sup>2</sup>Институт органической химии НАН Украины  
02094, Киев, ул. Мурманская, 5

### Введение

Со времени синтеза 2-аминопиридина А.Е. Чичибабыным [1] химия гетероциклических амидинов интенсивно развивалась. Среди производных соединений этого класса было найдено и внедрено в практическую деятельность много лекарственных средств. Несмотря на это, N-арилзамещенные гетероциклические амидины, по нашему мнению, до настоящего времени все еще мало изучены. В представленном обзоре систематизированы методы синтеза и химические свойства N-арилзамещенных гетероциклических амидинов.

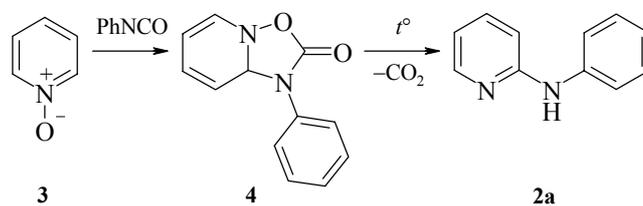
### Методы синтеза N-арилзамещенных гетероциклических амидинов

Производные 2-анилинопиридина **2** с хорошими выходами получены [2, 3] при взаимодействии 2-галогенпиридинов **1** с замещенными анилинами при кипячении последних в высококипящих растворителях. Для повышения выхода продуктов конденсации были использованы в качестве катализатора  $ZnCl_2$  и твердый  $K_2CO_3$ .

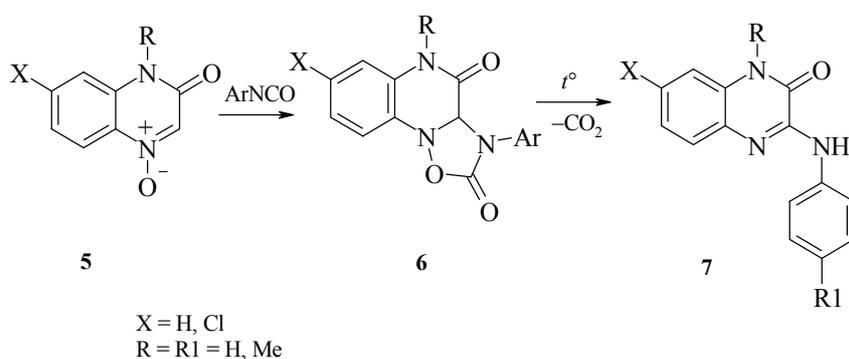


При пятичасовом нагревании эквимольных количеств 2-гидроксипиридина и анилина в автоклаве при 350°C и давлении 150 атм был получен 2-анилинопиридин с выходом 97% [4].

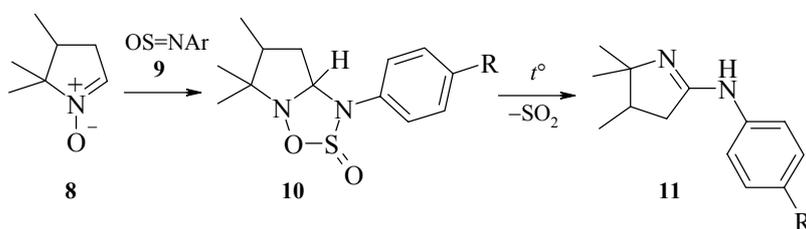
Конденсацией N-окиси пиридина **3** с фенилизоцианатом в сухом ДМФА был получен 1-фенил-[1,8-*a*]-дигидро-2H-[1,2,4]оксадиазоло[2,3-*a*]пиридин-2-он **4**. Длительное кипячение последнего в диметилформамиде сопровождается выделением  $CO_2$  и образованием 2-анилинопиридина **2a** с выходом 77% [5]. При использовании данного метода из N-окисей изохинолина и фенантридина были получены 1-анилиноизохинолин и 6-анилинофенантридин с выходами 75 и 87% соответственно [5].



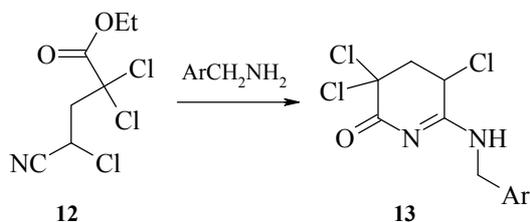
1-*H*-хиноксалин-2-он 4-*N*-оксид **5** (R = H, X = O) вступает в реакцию 1,3-дипольного циклоприсоединения с фенилизотиоцианатом с образованием соответствующего промежуточного продукта **6** [6]. Термическим разложением последнего получен 3-анилино-1-*H*-хиноксалин-3-он **7** с выходом 99%. Аналогично, на основе 1-метил-1-*H*-хиноксалин-2-он 4-*N*-оксида **5** (R = CH<sub>3</sub>) и 4-хлорфенилизотиоцианата получен 1-метил-3-(4-хлорфениламино)-1-*H*-хиноксалин-2-он **7** с выходом 56%.



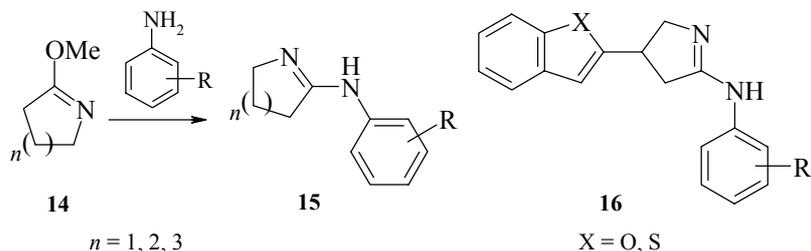
Также в результате реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения 4,5,5-триметил- $\Delta^1$ -пирролин-1-оксида **8** к *N*-сульфиниланилину **9** при низких температурах были получены [7] неустойчивые бициклические соединения **10**. Медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры сопровождается их разложением с выделением SO<sub>2</sub> и образованием 2-ариламино-4,5,5-триметил- $\Delta^1$ -пирролинов **11** с выходом 54–90%.



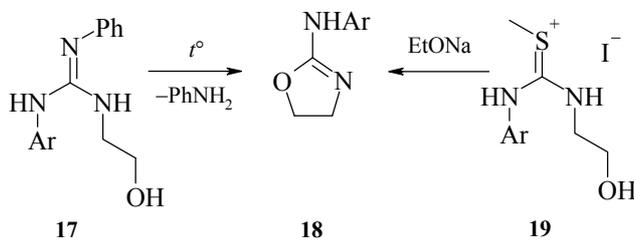
Взаимодействием нитрила **12** с замещенными бензиламинами при низкой температуре ( $-30^{\circ}\text{C}$ ) в инертных растворителях получены производные тетрагидропиридин-2-она **13** [8].



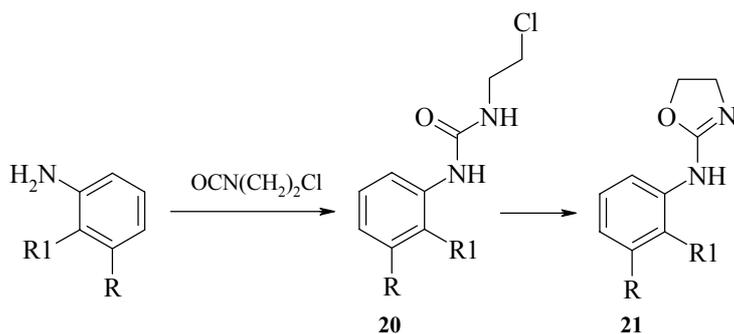
Для получения циклических амидинов **15** исходные анилины нагревали с избытком лактимного эфира **14** [9–11]. При использовании солей аминов реакция протекает в более мягких условиях (при комнатной температуре). В этом случае лактимный эфир реагирует в виде иминиевой соли, которая намного чувствительнее к нуклеофилам, чем исходное основание. Этим методом получены амидины **16** с противовоспалительной, диуретической и гипогликемической активностью на основе гидрохлоридов  $\alpha$ -метилбензиламина [12] и *цис*-фенилциклопентиламина [13]. Аналогично был получен ряд 2-ариламино-4-(2<sup>1</sup>-бензофурил)-4,5-дигидро-3*H*-пирролов **16**, обладающих антиаритмической активностью [14].



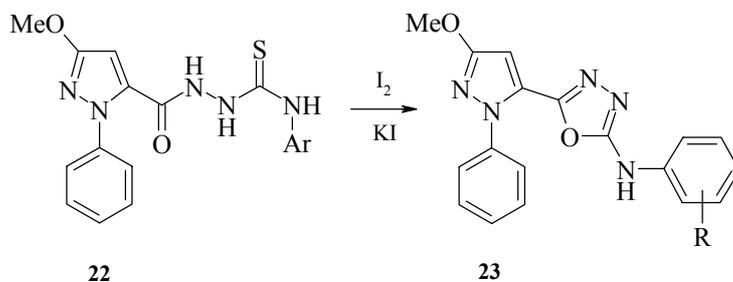
Производные гуанидина формулы  $\text{ArNHC(=NC}_6\text{H}_5\text{)NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  **17** при кипячении в ксилоле циклизуются с образованием 2-анилинооксазолидинов **18** при одновременном отщеплении анилина. Эти же соединения образуются при обработке изотиуруниевой соли  $\text{ArNHC(=S}^+\text{CH}_3\text{)NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  **19** этилатом натрия [15, 16].



Запатентован метод получения замещенных 2-анилинооксазолидинов **21**, основанный на конденсации β-хлорэтилизоцианата с ароматическими аминами и последующей циклизации образовавшихся β-хлорэтилмочевин **20** длительным кипячением последних в водном метаноле [17]. 2-(2,6-Дихлорфениламино)оксазолидин, обладающий антиспазмолитическим действием [18], был получен циклоконденсацией N-(2,6-дихлорфенил)дихлорметанамина с моноэтаноламином в щелочной среде с выходом 90%.

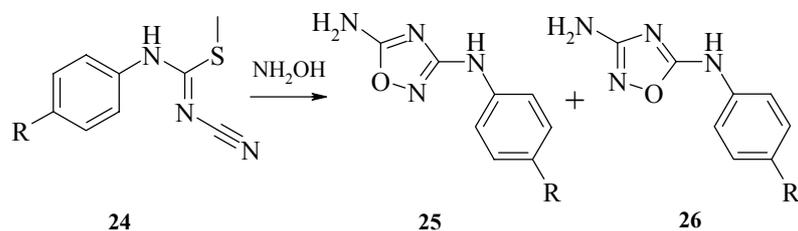


Мягким окислением замещенных тиосемикарбазидов **22** раствором иода в KI получены соответствующие 2-анилино-5-(3-метокси-1-фенил-1*H*-пиразолил-5)-1,3,4-оксадиазолы **23** [19]. В качестве окислителя также был использован оксид ртути(II) [20]. 2-Анилино-1,3,4-оксадиазолы, содержащие в пятом положении системы фрагмент имидазо[1,2-*a*]пиридина, были синтезированы в работе [21].

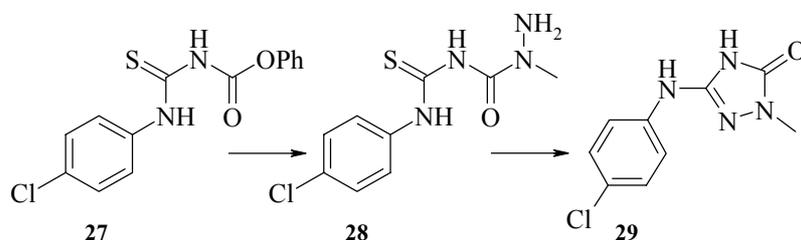


2-Ариламино-5-фенил-1,3,4-оксадиазолы также получены реакции нуклеофильного замещения 2-метилтио-5-фенил-1,3,4-оксадиазола с анилинами [22].

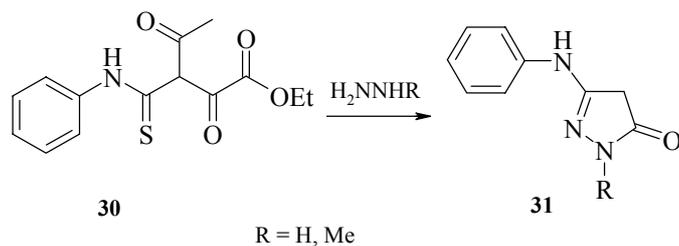
При конденсации 1-арил-3-циано-S-метилизотиомочевин **24** с гидросиламином, в случаях электронодонорных заместителей в бензольном кольце, образуется смесь 5-амино-3-ариламино-1,2,4-оксадиазолов **25** и 3-амино-5-ариламино-1,2,4-оксадиазолов **26** с преобладанием изомера **25** [23]. В случае электроноакцепторных заместителей образуется только изомер **25**.



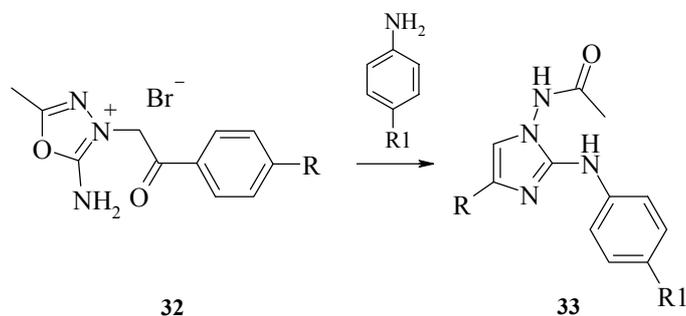
Обработкой 1-(4-хлорфенил)-3-феноксикарбонилтиомочевины **27** метилгидразином в тетрагидрофуране при комнатной температуре получена 1-(2-метилкарбазоил)-3-(4-хлорфенил)тиомочевина **28**. Кипячением последней в этаноле в течение 8 дней с выходом 42% выделен 5-(4-хлорфениламино)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он **29** [24].



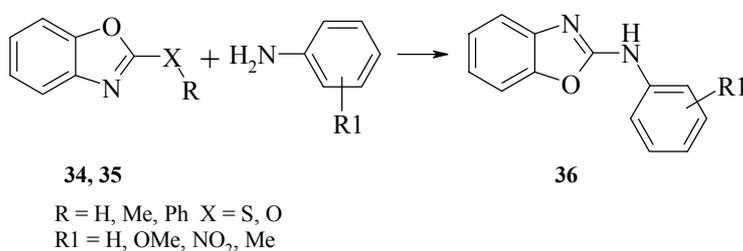
Конденсацией натрий ацетоуксусного эфира с фенилизотиоцианатом была получена натриевая соль  $\alpha$ -карбэтоксиацетанилида **30**. Кипячением последней с избытком гидразингидрата с выходом 76% образуется 3-анилино-5-пиразолон (**31**, R = H). Замена гидразингидрата в данной реакции на метилгидразин приводит к образованию 1-метил-3-анилинопиразол-5-он (**31**, R = CH<sub>3</sub>) с выходом 11% [25], но использование фенилгидразина не приводит к ожидаемому 1-фенил-3-анилино-пиразол-5-ону. 1-Фенил-3-анилино-пиразол-5-он был получен с выходом 43% при кипячении 1-фенил-3-амино-5-пиразолона в избытке анилина до прекращения выделения аммиака [26].



Взаимодействием бромидов 2-амино-3-фенацил-5-метил-1,3,4-оксадиазолия **32** с ароматическими аминами в результате перегруппировки оксадиазолиевого кольца получены соответствующие 1-N-ацетиламино-2-ариламино-4-арилимидазолы **33** [27].

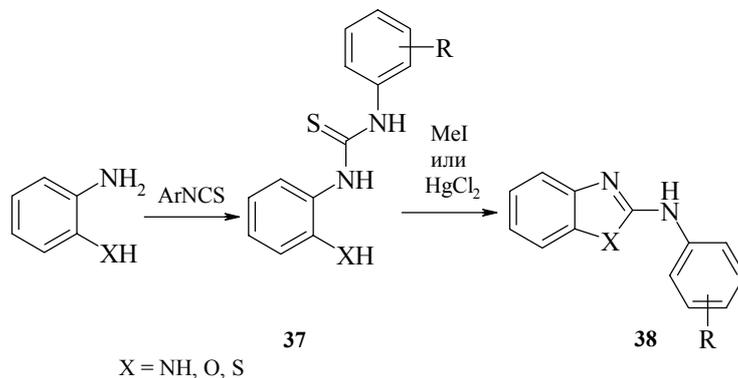


2-Ариламинобензоксазолы **36** синтезированы в результате реакции 2-меркапто-, 2-метилтио- **34** или 2-феноксibenзоксазолов **35** с соответствующими замещенными ароматическими аминами [28, 29].



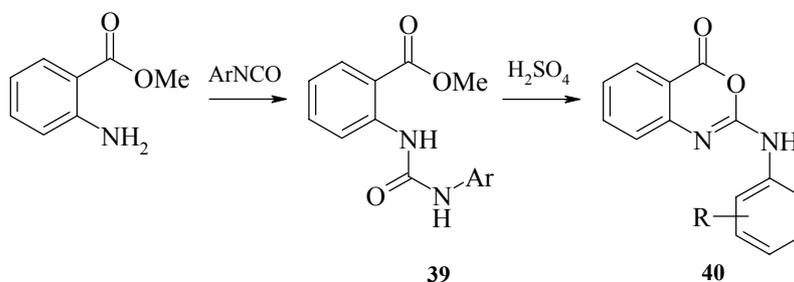
*o*-Аминотиофенол присоединяется к диарилкарбодиимидам с образованием соответствующих замещенных изотиомочевин, которые в кислой среде легко циклизируются в 2-ариламинобензотиазолы с выделением ариламина [30]. 2-Анилинобензотиазол образуется с высоким выходом в результате реакции калиевой соли 2-бензотиазолсульфокислоты с анилином [31].

Замещенные диарилтиомочевины **37**, полученные взаимодействием *o*-фенилендиамин с арилизотиоцианатами, при кипячении в спирте с иодистым метилом, циклизируются в 2-ариламинобензимидазолы (**38** X = NH). Используя данную реакцию, на основе *o*-аминотиофенола получены 2-ариламинобензотиазолы (**38** X = S), а из *o*-аминофенолов – 2-ариламинобензоксазолы (**38** X = O) [32].

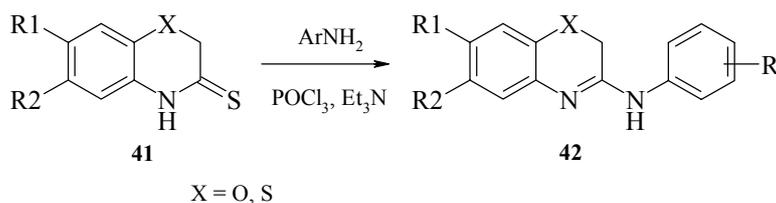


Общим методом синтеза замещенных 2-анилинобензимидазолов, бензтиазолов и бензоксазолов является десульфуризация оксидом или хлоридом ртути (II) продуктов **37**, получаемых конденсацией *o*-фенилендиамина, *o*-аминофенола или *o*-аминотиофенола с соответствующим арилизотиоцианатом [33–37]. В качестве циклодесульфуризирующего агента предложен [38] дициклогексилкарбодиимид.

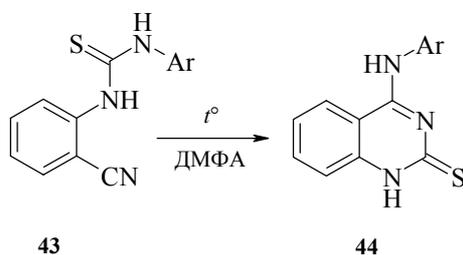
Обработка продукта **39** концентрированной серной кислотой приводит к образованию 2-ариламино-4*H*-3,1-бензоксазин-4-онов **40** [39]. Последние также были получены [40] реакцией антранилата калия и *N*-арилдитиокарбамата в присутствии красной окиси ртути (II) в диметилформамиде при комнатной температуре.



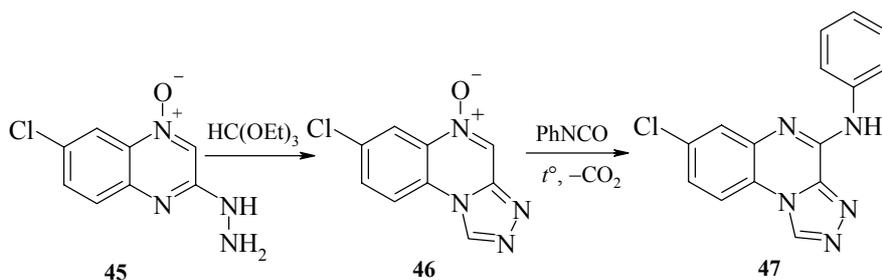
Нагреванием замещенных 2,3-дигидро-4*H*-бензоксазин-3-тионов (**41** X = O) или, соответственно, 2,3-дигидро-4*H*-бензотиазин-3-тионов (**41** X = S) с ароматическими аминами в присутствии хлорокиси фосфора и триэтиламина при 130°C в течение 3–5 ч получены [41] соответствующие 3-ариламино-2*H*-бензоксазины (**42** X = O) и бензотиазины (**42** X = S).



Замещенные *N*-(*o*-цианофенил)-тиомочевины **43** при кипячении в водном ДМФА или без растворителя циклизируются, и в результате последующей перегруппировки Димрота образуют 4-(ариламино)-2-тиоксо-1,2-дигидрохиназолины **44** [42].

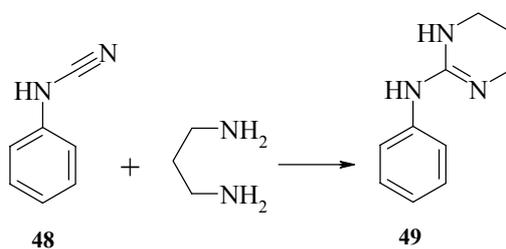


Кипячением 4-N-окиси 2-гидразино-6-хлорхиноксалина **45** с избытком орто-муравьиного эфира в диметилформамиде с выходом 83% был получен 7-хлор-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хиноксалин-5-N-оксид **46**. Обработкой последнего фенилизотиоцианатом и разложением образовавшегося промежуточного продукта осуществлен синтез 7-хлор-4-анилино-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хиноксалина **47** [43]. Интересно отметить, что замена фенилизотиоцианата в данной реакции на фенилизотиоцианат приводит только к восстановлению N-оксида и образованию 7-хлор-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хиноксалина.



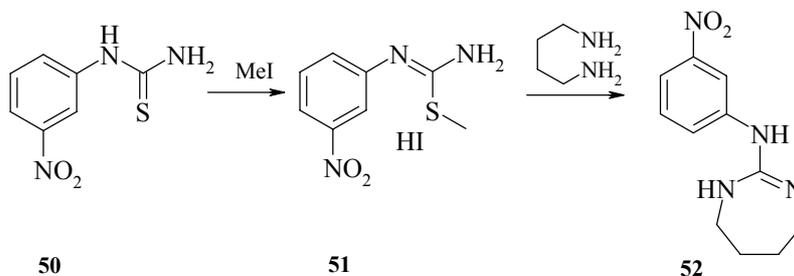
Одним из разнообразных способов синтеза, замещенных 2-анилиноимидазолина, является нуклеофильное замещение метилмеркаптогруппы ариламидами в 2-метилтиоимидазолине [44–46].

2-Анилино-1,4,5,6-тетрагидропиримидин **49** был получен при сплавлении фенилцианамида **48** с 1,3-пропандиамином с выходом 29% [47].

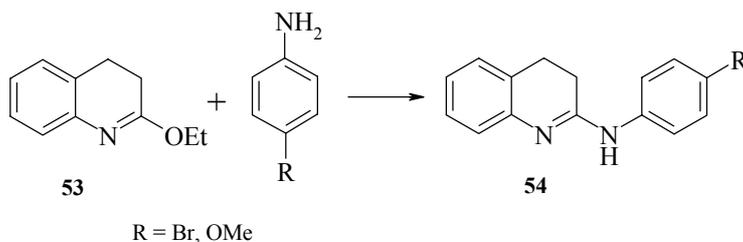


Обработкой N-(3-нитрофенил)тиомочевины **50** иодистым метилом в ацетонитриле получен N-(3-нитрофенил)-S-метилизотиуроний иодид **51**. Последний без

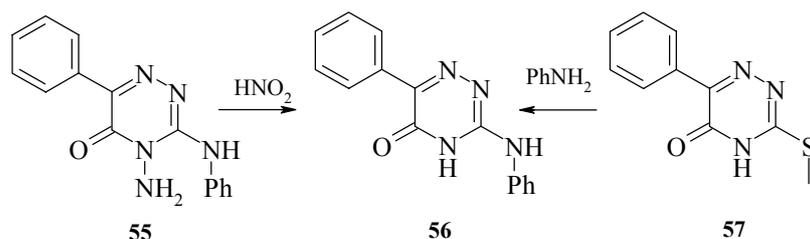
дополнительной очистки вводили в реакцию с двукратным количеством 1,4-бутандиамина в среде ДМСО при температуре 110°C. В результате был получен 2-(3-нитрофенилимино)-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-1,3-дiazепин **52** [48].



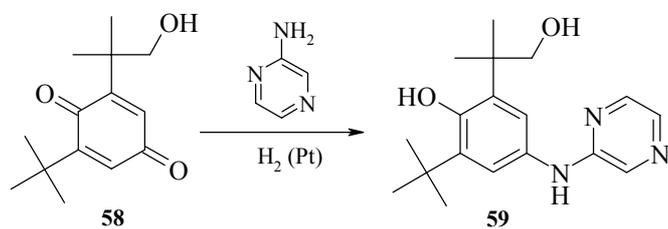
При кипячении эквимолярной смеси 2-этоксигидрохинолина **53** с ариламинами в ксилоле получены 2-ариламино-3,4-дигидрохинолины **54** [49].



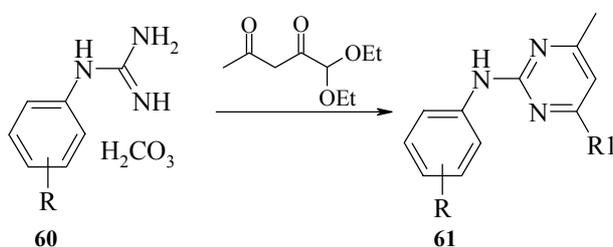
Дезаминированием 4-амино-3-анилино-5-оксо-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазина **55** с выходом 85% синтезирован 3-анилино-5-оксо-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин **56** [50]. Последний также получают кипячением 3-метилмеркапто-5-оксо-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазина **57** в избытке анилина [51].



Нагревание 2-(1,1-диметилэтил)-6-(1,1-диметил-2-гидроксиэтил)-1,4-бензохинона **58** с эквимолярным количеством 2-аминопиперазина в хлористом метилене при катализе пиридином и четыреххлористым титаном получают соответствующий имин [52]. Гидрированием последнего в присутствии платинового катализатора осуществлен синтез 2-(1,1-диметилэтил)-6-(1,1-диметил-2-гидроксиэтил)-4-(2-пиперазиламино)фенола **59**.

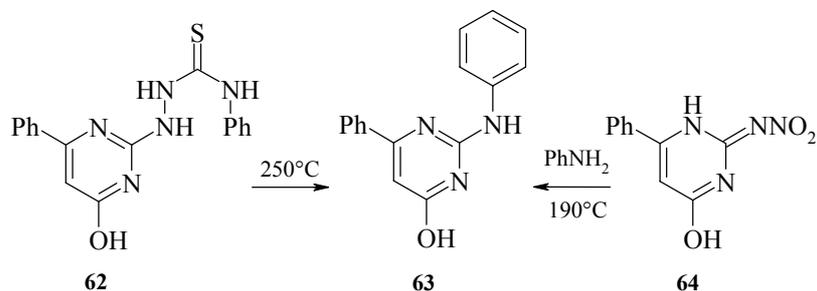


Взаимодействие карбонатов арилгуанидина **60** с 1,1-диэтоксипентандионом-2,4 [54–56] или с  $R\text{ICOCH}=\text{CHNMe}_2$  [57] приводит к ряду замещенным 2-анилинопиримидинам **61**, содержащим в четвертом положении системы диэтилацетальную группу [53]. На основе последней были синтезированы нитрилы, оксими и другие производные **61**.

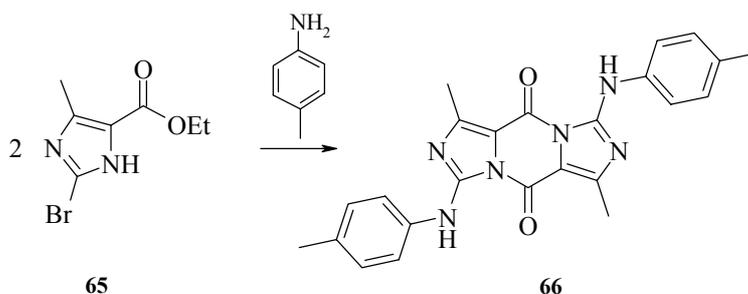


2-Метилтиопиримидин-4(3*H*)-он, полученный алкилированием 2-тиоурацила, вступает в реакцию нуклеофильного замещения с замещенными ароматическими аминами, образуя  $N^2$ -арилизоцитозины с хорошими выходами [57].

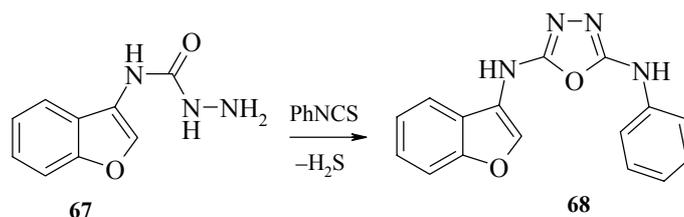
2-Анилинопиримидины были получают в результате нуклеофильного замещения 2-сульфонилметильной группы [58] или атома галогена [59–65]. Кипячением в спирте в присутствии триэтиламина производных 2-хлорпиримидина с соответствующими ароматическими аминами получены 2-ариламинопиримидины [66–69]. Кратковременным нагреванием 1-(4<sup>1</sup>-окси-6<sup>1</sup>-фенил-2<sup>1</sup>-пиримидинил)-4-фенил-3-тиосемикарбазида **62** до 250°C выделен 2-анилино-4-окси-6-фенилпиримидин **63** [70]. Последний также был получен из 2-нитрамино-4-окси-6-фенилпиримидина **64** и анилина.



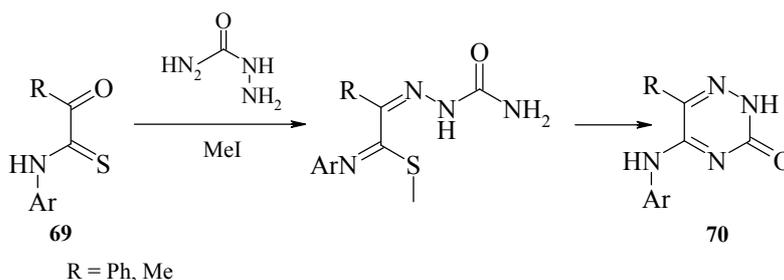
Взаимодействием ароматических аминов с двукратным количеством этилового эфира 2-бром-4-метилимидазол-5-карбоновой кислоты **65** получены соответствующие диимидазо[1,5-*a*:1',5'-*d*]пиразиндионы **66**. Структура последних установлена методом рентгеноструктурного анализа [71].



Конденсацией *N*-(бензофурил-3)гидразинокрбоксамида **67** с фенилизотиоцианатом и последующей циклоконденсацией промежуточной тиомочевины получен 2-анилино-5-(3'-бензофуриламино)-1,3,4-оксадиазол **68** [72].

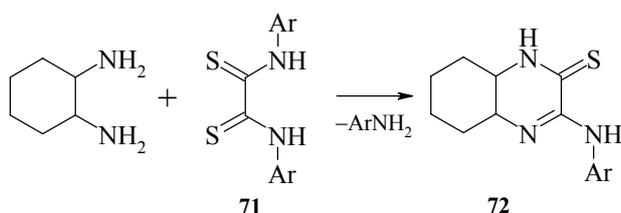


Замещенные 5-ариламино-6-фенил-1,2,4-триазин-3-оны (**70** R = Ph) получены конденсацией  $\alpha$ -бензоилтиоформанилидов (**69** R = Ph) с семикарбазидом в щелочной среде и последующей обработкой иодистым метилом [73].

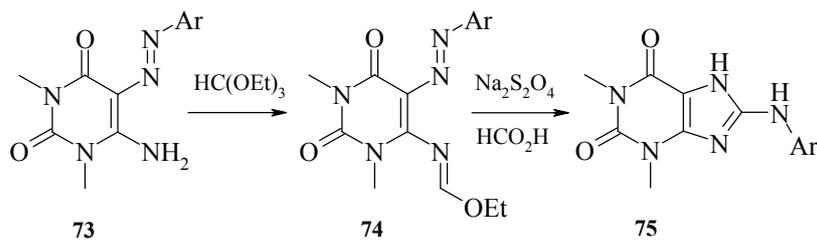


Кипячением в пиридине эквимольных количеств замещенных  $\alpha$ -ацетилтиоформанилидов (**69** R = Me) с *o*-фенилендиамином получены [74, 75] 2-ариламино-3-метилхиноксалины. Следует отметить, что взаимодействие этих же исходных реагентов в метаноле при комнатной температуре приводит к образованию 3-метил-2-меркаптохиноксалина [76].

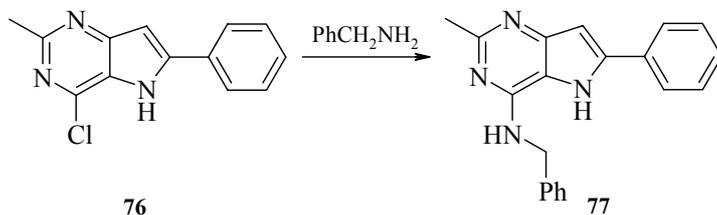
Взаимодействием  $N,N^1$ -бис(4-метилфенил)дитиооксиамида **71** с *транс*-1,2-циклогександиамином в ДМСО при 40°C с выходом 71% получен 3-(4-толуидино)-4а,5,6,7,8,8а-гексагидрохиноксалинтион-2 **72** [77].



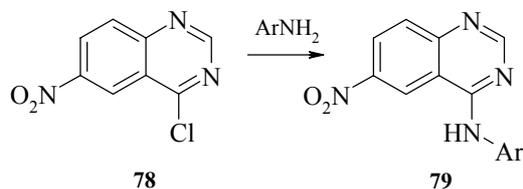
Конденсацией 6-амино-5-арилазо-1,3-диметилурацилов **73** с ортомуравьиным эфиром получены соответствующие 5-арилазо-6-этоксиметиленамино-1,3-диметилурацилы **74**. Кратковременным их нагреванием с дитионитом натрия в муравьиной кислоте синтезированы 8-ариламинотеофиллины **75** [78]. Последние также получают обработкой 8-хлор(бром)теофиллина избытком замещенного анилина при 180°C в течение трех часов [79, 80].



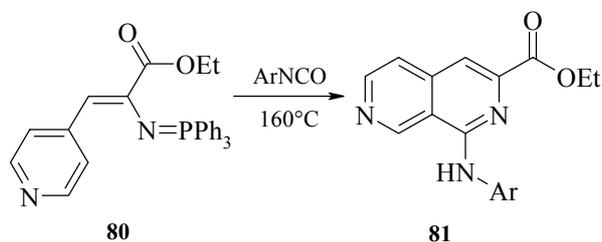
Нуклеофильным замещением атома хлора в 4-хлор-2-метил-6-фенил-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидине **76** путем кипячения в избытке бензиламина синтезирован 4-бензиламино-2-метил-6-фенил-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин **77** [81].



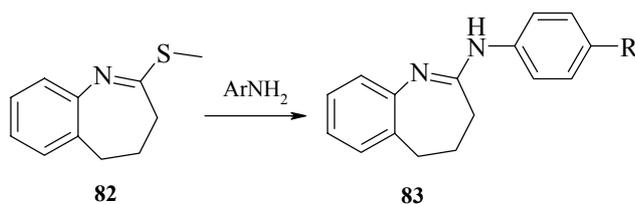
Запатентован способ получения 4-арил-6-нитрохинозолонов **79** из 4-хлор-6-нитрохинозона **78** и ароматических аминов [82–86].



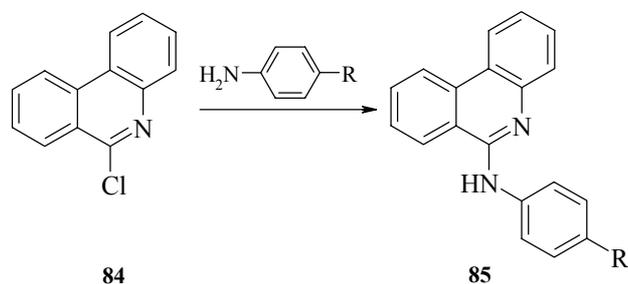
Этиловый эфир 1-ариламино(2,7-нафтиридин)-3-карбоновой кислоты **81** получают обработкой замещенного иминофосфорана **80** арилизоцианатом в толуоле с последующим термическим разложением промежуточного продукта [87].



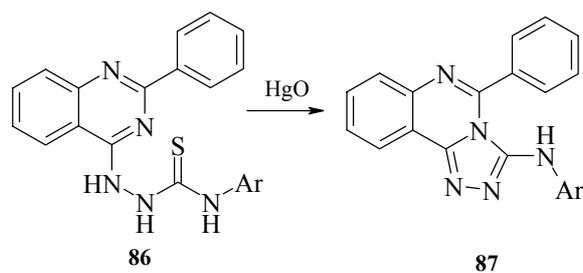
Нагреванием иодистоводородной соли 2-метилтио-4,5-дигидро-3H-1-бензазепина **82** с алифатическими и ароматическими аминами в спиртах с высокими выходами были получены 2-ариламино-4,5-дигидро-3H-1-бензазепины **83**, обладающие широким спектром биологической активности [88].



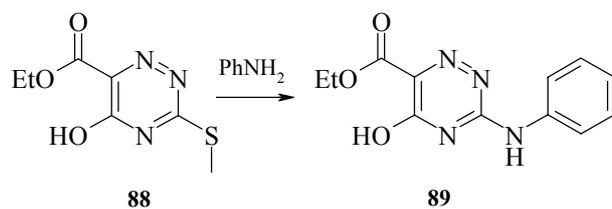
При изучении реакции 6-хлорфенантридина **84** с аминами, найдено, что наилучший выход конечного продукта **85** достигается при кипячении исходного имидоилхлорида **84** непосредственно в растворе соответствующего амина: в случае алифатических аминов реакция заканчивается за 4 ч, тогда как реакция с замещенными анилинами требует семичасового кипячения. Во всех случаях эффективному протеканию реакции благоприятствует наличие в реакционной смеси следов  $\text{POCl}_3$  [89–90].



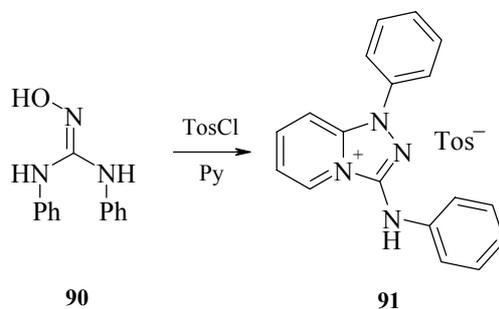
1-(4<sup>1</sup>-Хиназолил)-4-фенилтиокарбазиды **86**, полученные конденсацией 4-гидразинокиназолина с арилизотиоцианатами, при нагревании с оксидом ртути(II) с хорошим выходом циклизуются в производные 2*H*-3-ариламино-1,2,4-триазоло-[4,3-*c*]хиназолина **87**.



Кипячением в спирте этилового эфира 3-метилтио-5-гидрокси-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты **88** с анилином получен этиловый эфир 3-анилино-5-гидрокси-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты **89** [92].

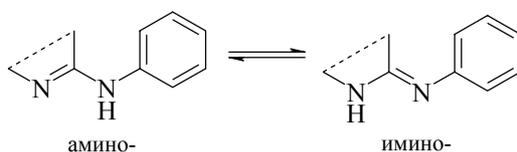


Тозилат 3-анилино-1-фенил-1*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридиния-4 **91** получают при взаимодействии *n*-толуолсульфохлорида с *N*-гидрокси-*N'*,*N''*-дифенилгуанидином **90** в смеси сухого пиридина и толуола при низкой температуре [93].

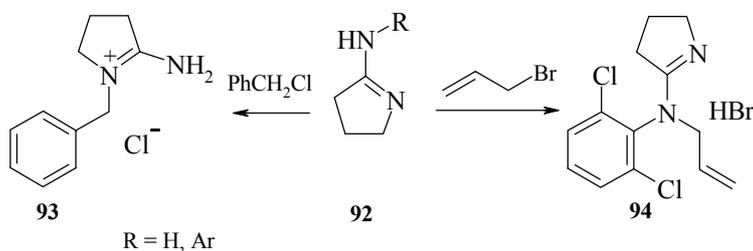


### Свойства N-ариламидинов

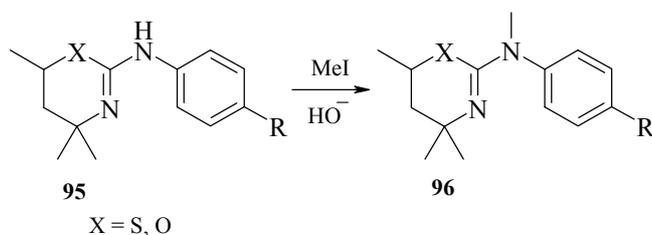
Гетероциклические N-ариламидины могут существовать в двух амино-имино таутомерных формах. Их строение изучалось с помощью ИК-, УФ- и ПМР-спектроскопии, а также методом рентгеноструктурного анализа. Так, с помощью метода ИК-спектроскопии установлено, что 2-анилинопиридин в твердом состоянии существует в двух формах с преобладанием аминной [94]. В работе [95] на основе данных УФ-, ИК- и ПМР-спектров доказано, что 2-ариламино-5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазины в растворах имеют аминное строение. Но данные РСА свидетельствуют, что те же соединения в твердом состоянии существуют в имино-форме, причем во всех случаях реализуется *Z*-изомер [96]. Интересно отметить, что замена ариламиногруппы в этом гетероцикле на бензиламиногруппу приводит к реализации аминной формы (метод РСА) [97]. 2-Бензиламинотиазолин в твердом состоянии также находится в аминной форме [98].



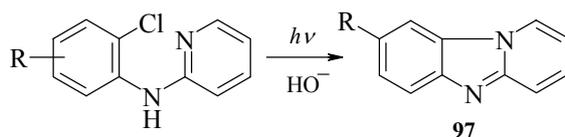
Алкилирование 2-ариламино-4,5-дигидро-3*H*-пиррола (**92** R = 2,6-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) протекает [99] по экзоциклическому атому азота с образованием соли **94**, тогда как незамещенный 2-амино-4,5-дигидро-3*H*-пиррол (**95** R = H) алкилируется по эндоциклическому атому азота [100], образуя хлорид 1-бензил-2-амино-4,5-дигидро-3*H*-пирролияния **93**.



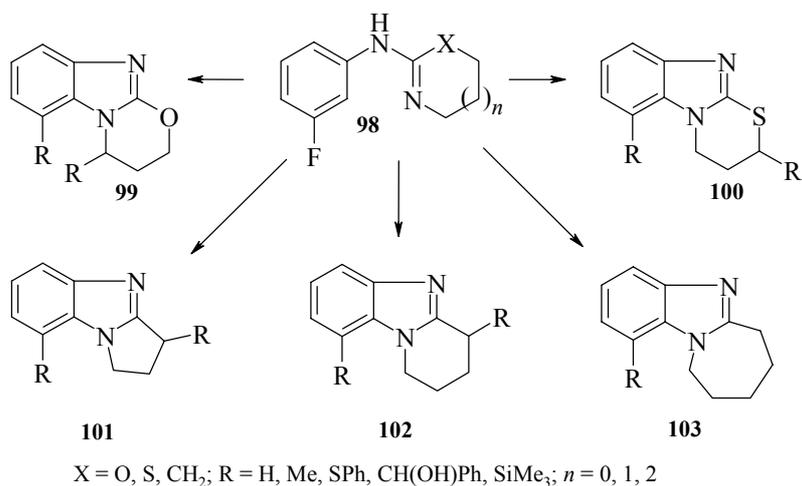
Алкилирование производных 5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазина (**95** X = S) [101] и 5,6-дигидро-4*H*-1,3-оксазина (**95** X = O) [102, 103] иодистым метилом в ацетоне протекает по экзоциклическому атому азота с образованием соответствующих азинов **96** с выходом более 90%.



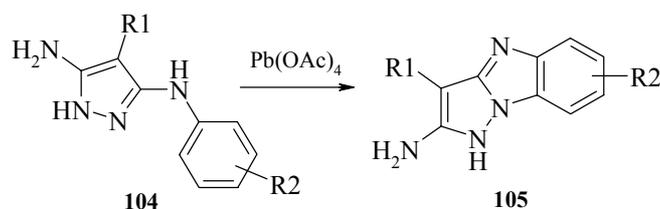
Замещенные 2-(*o*-хлорфениламино)пиридины в присутствии эквимольных количеств щелочи при комнатной температуре в результате фотолиза [104, 105] замыкаются в производные пиридобензимидазола **97** или в 8-хлорбенз[*j*]- $\alpha$ -карболин (при фотоциклизации 2-(1-нафтиламино)-3,5-дихлорпиридина) [106].



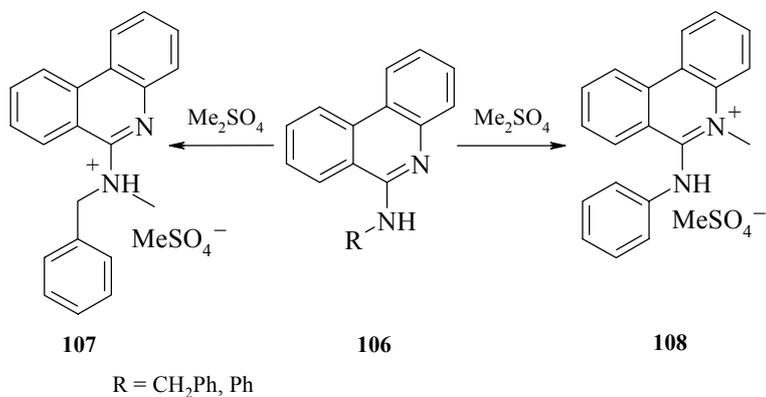
Интересный метод получения трициклических азолов (**99–103**) предложен в работе [107]. При обработке амидинов **98** *n*-бутиллитием образуются бензиновые интермедиаты, которые в присутствии электрофильных реагентов селективно превращаются в аннелированные производные бензимидазола.



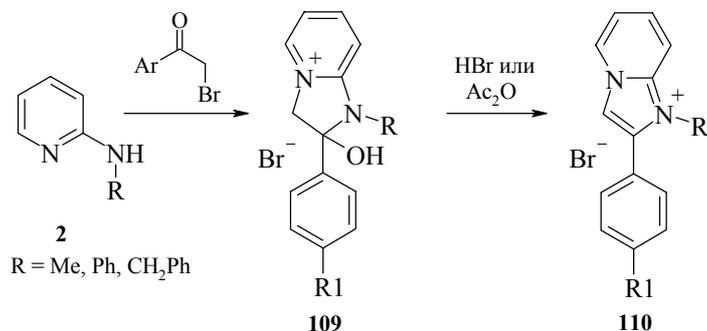
Взаимодействием производных 3-ариламинопиразола **104** с дибензоилпероксидом или тетраацетатом свинца в результате окислительной циклизации получают производные пиразоло[1,5-*a*]бензимидазола **105** [108].



Замещенные 6-аминофенантридины **106** алкилируются диметилсульфатом при кипячении в абсолютном бензоле [90]. При этом показано, что региоспецифичность алкилирования находится в прямой зависимости от природы заместителя при атоме азота в положении 6 системы: в случае алкильных и бензильных заместителей реакция идет по экзоциклическому атому азота с образованием соответствующих бесцветных солей **107**. В *N*-ариламидинах реакция протекает по атому азота гетероцикла с образованием желтых четвертичных солей **108**. Выводы о направлении алкилирования были сделаны на основании анализа продуктов щелочного гидролиза соответствующих четвертичных солей **107** и **108**.

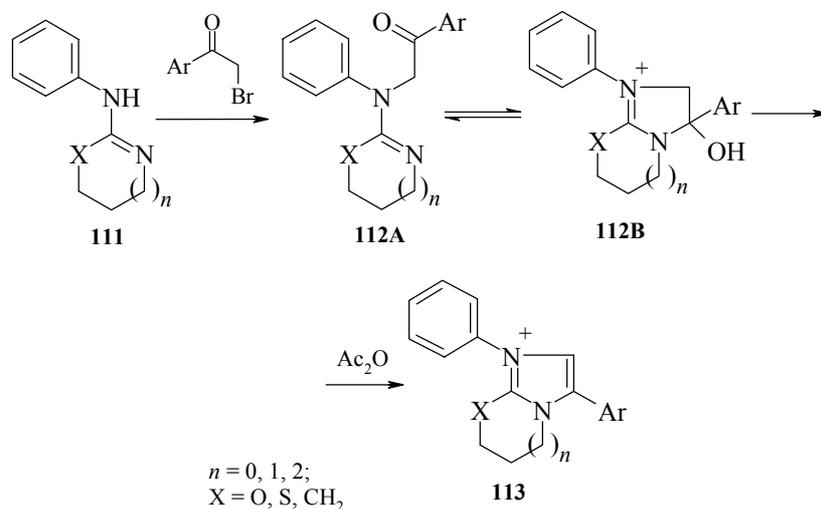


Алкилирование как 2-алкиламинопиридинов (**2** R = Me, CH<sub>2</sub>Ph, Ph), замещенными фенацилбромидами, протекает по эндоциклическому атому азота [109–111] с образованием соответствующих бромидов имидазо[1,2-*a*]пиридиния **109**. Кипячение последних в 48%-ной бромистоводородной кислоте [109] (или в уксусном ангидриде [111]) сопровождается отщеплением молекулы воды с реализацией ароматической системы **110**.



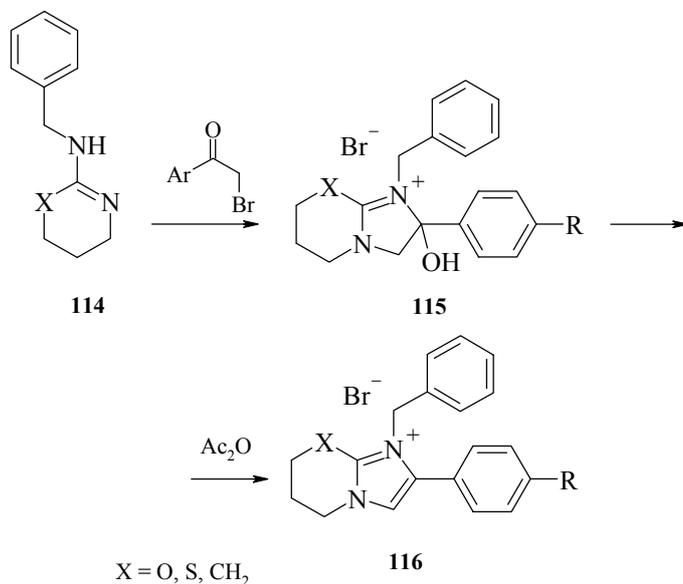
Алкилирование 2-фениламино-5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазина (**111**  $n = 0$ ,  $X = S$ ), 2-фениламино-5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазина (**114**  $n = 1$ ,  $X = S$ ), 2-фениламино-4,5-дигидро-3*H*-пиррола (**111**  $n = 0$ ,  $X = \text{CH}_2$ ), 2-фениламино-3,4,5,6-тетрагидропиридина (**111**  $n = 1$ ,  $X = \text{CH}_2$ ), 2-фениламино-4,5,6,7-тетрагидро-3*H*-азепина (**111**  $n = 2$ ,  $X = \text{CH}_2$ ), 2-фениламино-5,6-дигидро-2*H*-оксазина-1,4 (**111**  $n = 1$ ,  $X = O$ ) замещенными  $\alpha$ -галогенкетонами протекает (в отличие от ароматических амидинов **2**) по экзотическому атому азота [112–115] с образованием солей **112**. Последние, в зависимости от размера цикла и заместителей в бензольном кольце могут существовать в таутомерных формах **A** и **B**. Кипячение солей **112** в уксусном ангидриде приводит к образованию четвертичных солей **113**.

Среди производных солей **113** найдены высокоактивные соединения, которые предложены в качестве анальгетиков нового поколения [116–119].



Методом PCA показано, что производные тетрагидропиридина (**114**  $X = \text{CH}_2$ ), 5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазина (**114**  $X = S$ ) и 5,6-дигидро-2*H*-оксазина-1,4 (**114**  $X = O$ ) алкилируются фенацилбромидом по эндоциклическому атому азота с образова-

нием бициклических солей **115** [114, 115]. Кипячение последних в уксусном ангидриде приводит к четвертичным солям **116**.



## Литература

1. Чичибабин А.Е., *Журн. русск. физ.-хим. об-ва* **1926** 58 1159.
2. Hoffmann C., Faure A., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966** (7) 2316.
3. Ito Y., Hamada Y., Hirota H., *Chem. Pharm. Bull.* **1972** 20 2678.
4. Fr. Patent 2 050 940; *РЖХим.* **1972** 8Н340П.
5. Seidl H., Huisgen R., Grashey R., *Chem. Ber.* **1969** 102 926.
6. Mason J., Tennant G., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972** (4) 218.
7. Otohiko T., Masashi T., Shuntaro M., *Tetrahedron Lett.* **1968** 36 3877.
8. Anon U.K., *Res. Discl.* **1992** 344 963, *Chem. Abstr.* **1993** 118 124364w.
9. Benson R.E., Cairns T.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1948** 70 2115.
10. Kabbe H., Berschauer F., FRG Patent 3 529 692; *РЖХим.* **1987** 5H228П.
11. Javorsky R., Vesela Z., Truchlik S., *Chem. Zvesti* **1978** 32 (2) 223.
12. Grisar J.M., Claxton G.P., US Patent 4 055 561; *РЖХим.* **1978** 11O45П.
13. Grisar J.M., Blohm T.R., US Patent 4 126 413; *Chem. Abstr.* **1979** 90 86770u.
14. Maillard J., Langlois M., *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.* **1983** 18 (4) 353.
15. Adcock B., Lawson A., Miles D.H., *J. Chem. Soc.* **1961** 5120.
16. Dains F.B., Brewster R.Q., Malm I.L., *J. Am. Chem. Soc.* 1925 47 (7) 1981.
17. Gluchowski C., Патент США 5066664; *Chem. Abstr.* **1992** 116 59357p.
18. Lehmann D., Nowak R., GDR Patent 220 957; *Chem. Abstr.* **1986** 104 68842x.
19. Mahajan R.N., Havaladar F.H., Fernandes P., *J. Indian Chem. Soc.* **1991** 68 (4) 245.
20. Mishra R.K., *Azian J. Chem.* **1992** 4 (2) 225; *Chem. Abstr.* **1992** 116 255550k.

21. Cesur N., Cesur Z., Guersoy A., *Arch. Pharm.* **1992** 325 (9) 623.
22. El-Barbary A., *Croat. Chem. Acta.* **1985** 58 71; *Chem. Abstr.* **1986** 104 168414c.
23. Tilley J.W., Ramuz H., *Helv. Chim. Acta* **1980** 63 (4) 832.
24. Tilley J.W., Ramuz H., *Helv. Chim. Acta* **1980** 63 (4) 841.
25. Weissberger A., Porter H.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1943** 65 732.
26. Weissberger A., Porter H.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1942** 64 2133.
27. Hetzheim A., Irmischer A., GDR Patent 296 918; *Chem. Abstr.* **1992** 116 194318s.
28. Gerniani A., Passerini R., *Ann. Chim.* **1954** 44 (1) 3; *РЖХим.* **1955** 5510.
29. Kover J., Timar T., Tompa J., *Synthesis* **1994** (11) 1124.
30. Kurzer F., Sanderson P., *J. Chem. Soc.* **1962** (1) 230.
31. Давиденков Л.Р., Порай-Кошиц Б.А., *ЖОХ* **1956** 26 (3) 868.
32. Mohsen A., Omar M.E., *Synthesis* **1974** (1) 41.
33. Garin J., Melendez E., Merchan F.L., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 (2) 359.
34. Mohsen A., Omar M.E., *Pharmazie* **1972** 27 (12) 798.
35. Merchan F., Garin I., Martinez V., Melendez E., *Synthesis* **1982** (6) 482.
36. Kiffer D., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970** (6) 2377.
37. Tweit R.C., *J. Heterocycl. Chem.* **1970** 7 (3) 687.
38. Mohsen A., Omar M.E., Habib N.S., Aboulwafa O.M., *Synthesis* **1977** (12) 864.
39. Papadopoulos E.P., Torres C.D., *J. Heterocycl. Chem.* **1982** 19 (2) 269.
40. Garin J., Melendez F.L., Merchan T., Tejero E., *Synthesis* **1983** (5) 406.
41. Sastry C.V., Ram B., Krishnan V.S.H., *Indian J. Chem., Sect. B* **1989** 28 (1) 52.
42. Pazdera P., Meindl J., Novacek E., *Chem. Pap.* **1992** 46 (5) 322.
43. Kurasava Y., Yoshishiba N., Kureyama T., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1992** 29 (5) 1653.
44. Srivastava V.K., Singh S., Palit G., Shanker K., *Pharmazie* **1986** 41 (8) 598.
45. Purcell T., Eur. Appl. EP 86 126; *Chem. Abstr.* **1984** 100 6512y.
46. Matsuo M., Taniguchi K., Katsura Y., *Chem. Pharm. Bull.* **1985** 33 (10) 4409.
47. Porretta C.C., Cerreto F., Floravanti R., *Farmaco* **1988** 43 (1) 12.
48. Esser F., Pook K.-H., *Synthesis* **1992** (6) 596.
49. Назаренко К.Г., Демченко А.М., Ковтуненко В.А., *XFC* **1997** (7) 946.
50. Dornow A., Pietsch H., Marcs P., *Chem. Ber.* **1964** 97 2647.
51. Dornow A., Menzel H., Marcs P., *Chem. Ber.* **1964** 97 2173.
52. Sugimoto Y., Jpn. Patent 91.184.914; *Chem. Abstr.* **1992** 116 41485u.
53. Hubele A., Eur. Appl. EP 457 726; *Chem. Abstr.* **1992** 116 128953u.
54. Hubele A., Eur. Appl. EP 457 727; *Chem. Abstr.* **1992** 116 106312g.
55. Watanabe J., Jpn. Patent 91.271.278; *Chem. Abstr.* **1992** 116 151789d.
56. Zimmermann J., PCT Int. Appl. WO 9 509 851; *Chem. Abstr.* **1995** 123 55915r.
57. Spychala J., *Synth. Commun.* **1997** 27 (11) 1943.
58. Pfluger R.W., US Patent 4.542.216; *Chem. Abstr.* **1986** 104 88586v.
59. Zimmermann J., PCT Int. Appl. WO 9 509 853; *Chem. Abstr.* **1995** 123 55914q.
60. Zimmermann J., PCT Int. Appl. WO 9 509 847; *Chem. Abstr.* **1995** 123 313996t.
61. Aldrich P.E., PCT Int. Appl. WO 9 510 506; *Chem. Abstr.* **1995** 123 31398v.
62. Zimmermann J., PCT Int. Appl. WO 9 50 9852; *Chem. Abstr.* **1995** 123 169650f.
63. Kawamura Y., Sato J., Jpn. Patent 9 589 941; *Chem. Abstr.* **1995** 123 143919a.
64. Lett R.M., PCT Int. Appl. WO 9 322 291; *Chem. Abstr.* **1994** 120 217720r.
65. Shibata M., Sakatani H., Jpn. Patent 9 553 527; *Chem. Abstr.* **1995** 122 290883s.
66. McChesney J.D., Gonzalez-Sierra M., *Pharm. Res.* **1985** (3) 146.

67. Thomas A.P., PCT Int. Appl. WO 9 515 952; *Chem. Abstr.* **1995** 123 286077k.
68. Machon Z., Cieplik J., Wiczorek Z., Pol. Patent 164 076 **1995** 123 83387p.
69. Ram V.J., Haque N., Nath M., *Indian J. Chem., Sect. B* **1993** 32 754.
70. Sirakawa K., *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1960** 80 (11) 1542; *РЖХим.* **1961** 19Ж197.
71. Burak K., Machon Z., Glowiak T.J., *Crystallogr. Spectr. Res.* **1992** 22 (6) 665.
72. Basavaraja K.M., Vaidya V.P., Sangapure S., *Ind. J. Heterocycl. Chem.* **1992** 2 (1) 35.
73. Zhong-E.L., *Huaxue Xuebao* **1995** 53 (2) 193; *Chem. Abstr.* **1995** 122 239649t.
74. Jian-Ping Z., Jun W., *Huaxue Xuebao* **1993** 51 (10) 1030; *Chem. Abstr.* **1994** 120 217578a.
75. Jian-Ping Z., *Chem. Res.* **1994** 10 (3) 175; *Chem. Abstr.* **1995** 122 187529g.
76. Zhong L., Daqing S., Tianlin X., *et al.*, *Org. Prep. Proced. Int.* **1992** 24 (3) 358.
77. Bano Q., Tiwari N., Giri S., *Ind. J. Chem., Sect. B* **1992** 31 (7) 467.
78. Senga K., Ichiba M., Kanazawa H., *J. Heterocycl. Chem.* **1978** 15 (4) 641.
79. Cacace F., Masironi R., *Ann. Chim. (Rome)* **1957** 47 366.
80. Kokel B., *J. Heterocycl. Chem.* **1994** 31 1185.
81. Соколова В.Н., Модникова Г.А., Новитский К., *Хим.-фарм. журн.* **1974** 8 (1) 14.
82. Barker A.J., PCT Int. Appl. WO 9 633 977; *Chem. Abstr.* **1997** 126 18887z.
83. Barker A.J., PCT Int. Appl. WO 9 633 978; *Chem. Abstr.* **1997** 126 18888a.
84. Barker A.J., PCT Int. Appl. WO 9 633 979; *Chem. Abstr.* **1997** 126 31371w.
85. Rewcastle G.W., Denny W.A., Bridges A.J., *J. Med. Chem.* **1995** 38 (18) 3482.
86. Barker A.J., Патент Канады 2086969; *Chem. Abstr.* **1994** 120 217715t.
87. Molina P., Lorenzo A., Aller E., *Tetrahedron* **1992** 48 (22) 4601.
88. Wendelin W., Keimelmayr H., Goessnitzer E., *Sci. Pharm.* **1991** 59 (4) 257.
89. Omar A., Mohsen M.E., Habib N.S., Adoulwafa O.M., *Pharmazie* **1977** 32 758.
90. Михайловский А.Г., Вахрин М.И., *ХГС* **1991** (10) 1361.
91. Spirikova K., Stankovsky S., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1994** 59 (1) 222.
92. Heinisch L., *J. Prakt. Chem.* **1987** 329 (2) 290.
93. Bishop B.C., Marley H., McCullough K.J., *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993** 705.
94. Рудько А.П., Чернюк И.Н., Розум Ю.С., *ЖОХ* **1968** 38 1275.
95. Енгоян А.П., Переслени Е.М., Шейнкер Ю.Н. и др., *ХГС* **1976** (8) 1047.
96. Argay G., Kalman A., Petrovic D., *Izv. Jugosl. Cent. Kristalogr* **1976** 2 133.
97. Ribar B., Makan T., Argay G., *Cryst. Struct. Commun.* **1981** 10 (3) 979.
98. Reiter J., Toldy L., Ribar B., Lazar D., *Cryst. Struct. Commun.* **1981** 10 (3) 967.
99. Ueda Y., Shirai S., Jpn. Patent 87.22.757; *Chem. Abstr.* **1987** 107 96583u.
100. Бабичев Ф.С., Ковтуненко В.А., Демченко А.М., *Укр. хим. журн.* **1986** 52 (4) 398.
101. Овечкин П.Л., Игнатова Л.А., Гехман А.Е., Унковский Б., *ХГС* **1974** (3) 357.
102. Игнатова Л.А., Гехман А.Е., Овечкин П.Л., *ХГС* **1974** (3) 354.
103. Игнатова Л.А., Овечкин П.Л., Бранзбург М.З. и др., *ХГС* **1972** (8) 1037.
104. Бакланов М.В., Фролов А.Н., А. с. СССР 1641821, 1991.
105. Фролов А.Н., *ЖОХ* **1999** 69 (8) 1303.
106. Фролов А.Н., Бакланов М.В., *ЖОрХ* **1991** 27 (11) 2424.
107. Caroon J.M., Fisher L.E., *Heterocycles* **1991** 32 (3) 459.
108. Kluge R., Schulz M., Pobisova M., Nuechter M., *Chem. Ber.* **1994** 127 (9) 1723.

109. Bradsher C.K., Litzinger E.F., Zinn M.F., *J. Heterocycl. Chem.* **1965** 2 (4) 331.
110. Kuhla D.E., Watson H.A., *J. Heterocycl. Chem.* **1978** 15 (10) 1149.
111. Демченко А.М., Чумаков В.А., Назаренко К.Г. и др., *ХГС* **1995** (5) 644.
112. Демченко А.М., Чумаков В.А., Красовский А.Н. и др., *ХГС* **1997** (6) 833.
113. Демченко А.М., *Доповіди НАН України* **2000** (4) 144.
114. Демченко А.М., Бова С.И., Чумаков В.А. и др., *ЖОХ* **2001** 71 (11) 1857.
115. Штиль Н.А., Демченко А.М., Андрушко А.П. и др., *ХГС* **2001** (8) 1142.
116. Демченко А.М., *Дисс. д-ра фарм. наук*, Львов: ЛМУ, 2001.
117. Демченко А.М., Бухтиарова Т.А., Лозинский М.О., Патент Украины 26 886.
118. Тринус Ф.П., Ядловский О.Е., Михайлов С.А., *Ліки України* **2000** (1–2) 69.
119. Демченко А.М., Бухтиарова Т.А., Назаренко К.Г., Лозинский М.О.,  
в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г.,  
Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 1, с. 291.

# Циклокондесация ароматических и гетероароматических 1,2-диаминов с $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями

Десенко С.М.<sup>1</sup>, Чебанов В.А.<sup>1</sup>, Колос Н.Н.<sup>2</sup>, Орлов В.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НТК Институт монокристаллов

61001, Харьков, пр. Ленина, 60

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

61077, Харьков, пл. Свободы, 4

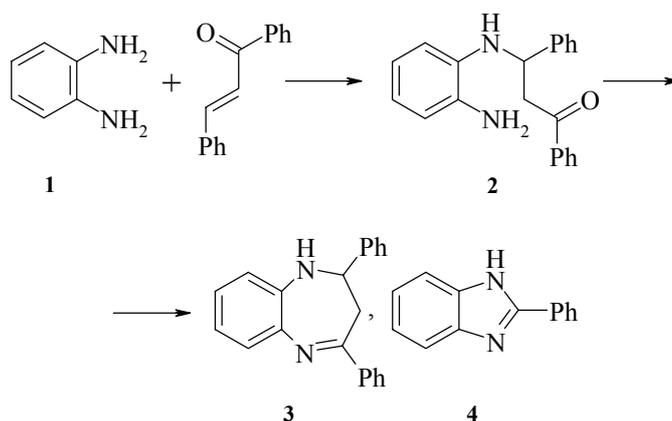
## 1. Введение

К числу наиболее употребимых подходов к синтезу азагетероциклических систем относятся циклоконденсации на основе  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов. Популярность данного типа гетероциклизаций вызвана высокой реакционной способностью бифункциональных еноновых систем при существенных различиях в электрофильных свойствах альтернативных реакционных центров. Как следствие – высокая региоселективность реакций выгодно отличает  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны, например, от их синтонных аналогов –  $\beta$ -дикарбонильных соединений, взаимодействие несимметричных представителей которых с бинуклеофильными частицами, чаще всего, приводит к образованию смеси региоизомерных гетероциклических продуктов реакции.

Особое место в ряду гетероциклизаций ненасыщенных карбонильных соединений занимают циклоконденсации на основе ароматических 1,2-диаминов. Эти реакции характеризуются многообразием направлений формирования нового гетероцикла, приводящим к различным, подчас неожиданным, структурам. Данная особенность связана с тем, что, во-первых, продукты "нормального" взаимодействия непредельного кетона с *o*-диамином – дигидрированные ди- и триазепиновые системы – весьма химически лабильны и способны к дальнейшим превращениям. Во-вторых, при наличии альтернативы, процесс образования семичленных гетероциклов термодинамически заметно менее выгоден, чем шести- и пятичленных структур (особенно гетероароматических). И как следствие, распространенными явлениями при взаимодействии *o*-диаминов с халконами являются наложение на процесс конденсации вторичных химических побочных реакций. Такая неоднозначность нашла свое отражение в литературных дискуссиях по строению образующихся продуктов: достаточно отметить, что некоторым из них последовательно приписывалось по три и более различных структур. В данном обзоре сделана попытка систематизации накопленных к настоящему времени в литературе данных и анализа закономерностей, касающихся реакций *o*-диаминов с халконами и их использования в синтезе гетероциклов.

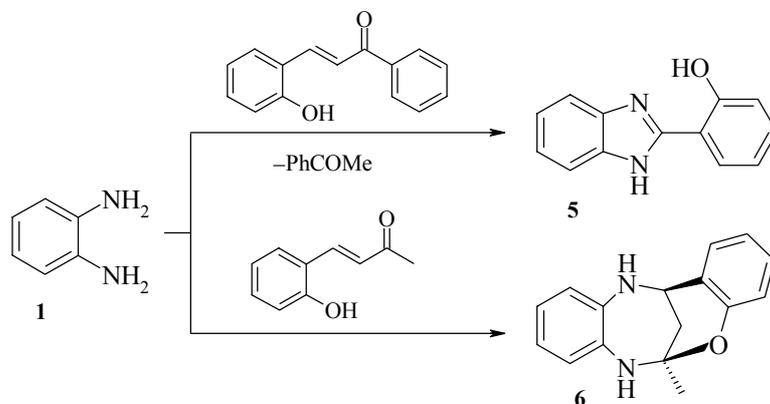
## 2. Синтез 1,5-дигидродиазепинов

Первое сообщение о взаимодействии *o*-фенилендиамин (ФДА) с алифатическим  $\alpha,\beta$ -непредельным кетоном – окисью мезитила – появилось еще в 1905 г. [1], хотя лишь в 50-е годы XX века удалось убедительно показать, что продукт реакции имеет дигидробензодиазепиновое строение [2, 3]. В то же время, ароматические непредельные кетоны долго оставались малоизученными в конденсациях с *o*-диаминными ароматического и гетероциклического рядов. Одной из причин этого было высказанное в литературе мнение о том, что при взаимодействии ФДА **1** с халконом невозможно образование дигидродиазепинового цикла [2, 4]. По данным этих авторов, в зависимости от условий, такая реакция либо вообще не идет [4], либо приводит к соответствующему  $\beta$ -аминоаддукту **2** или 2-фенил-бензимидазолу **4** [2]. Эти результаты трактовались в [2] как общее правило взаимодействия ФДА с халконами. При этом, невозможность образования ароматических замещенных дигидробензодиазепинов объяснялась тем, что реакционная способность группы C=O в молекулах халконов существенно ниже, чем C=C связи.

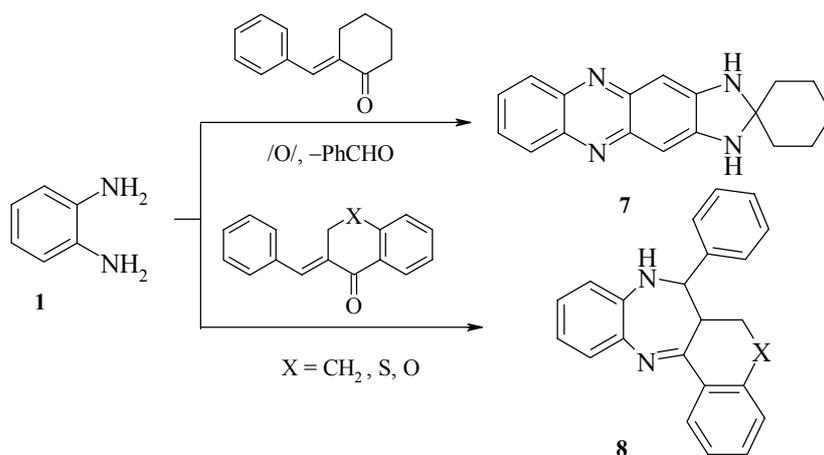


Первое достоверное сообщение о синтезе 2,4-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепина **3** реакцией ФДА с халконом опубликовано в 1977 г. [5].

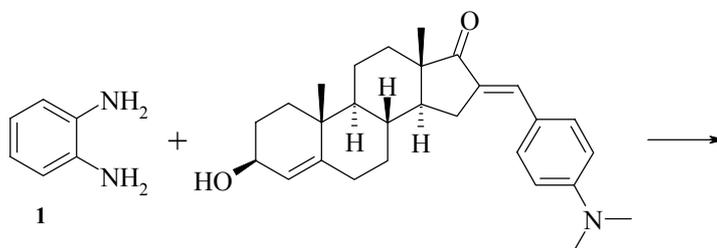
В ходе более подробных исследований данной реакции [6] убедительно показано, что ее первой стадией является  $\beta$ -аминирование непредельного кетона и образование аддукта **2**. В дальнейшем установлен общий характер взаимодействия ФДА с замещенными халконами и их винилогами [7, 8]. В [7] отмечены и неудачные попытки синтеза ароматических замещенных дигидробензодиазепинов, исходя из 1,2-диаминоантрахинона, 4-нитро-, 4-циано-4,6-дихлор- и *N*-фенилзамещенных *o*-фенилендиаминов. Не приводит к диазепиновым производным и конденсация ФДА с гидроксифенилхалконами. Единственным выделенным продуктом взаимодействия оказался 2-(2-гидроксифенил)бензимидазол **5**. Однако имеются данные о взаимодействии ФДА со сходным по строению *o*-гидроксибензальацетоном, приводящем к образованию бензодиазепина **6** [9]. Взаимодействие сопровождается внутримолекулярной циклизацией с участием гидроксильной группы и C=N связи:

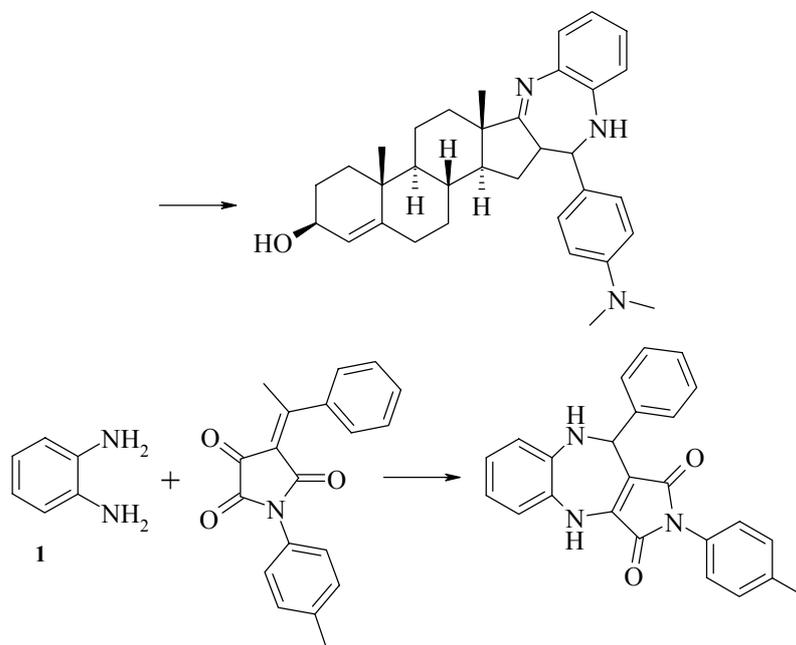


Интересным является и тот факт, что реакция ФДА с бензальциклогексаноном приводит лишь к феноксазину **7**, а не к ожидаемому дигидродиазепину [7]. В то же время бензоаннелированные циклические непредельные кетоны в тех же условиях достаточно легко реагируют с ФДА с образованием семичленного дигидроцикла **8** [10].



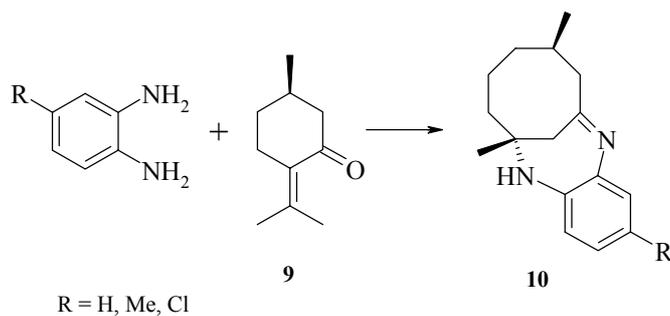
По данным [11, 12] циклоконденсация с образованием бензодиазепинов возможна и при использовании более сложных циклических непредельных кетонов:



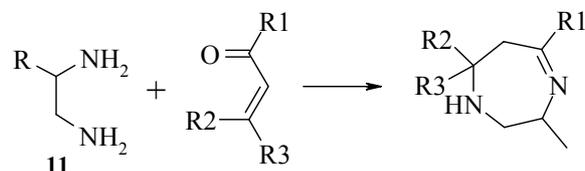


Однако, в работе [13] показана несостоятельность выводов [11] о формировании семичленного гетероцикла в первой из указанных выше реакций.

В реакции (R)-(+)-пулегона **9** с замещенными ФДА описана возможность раскрытия цикла непредельного кетона. При этом образуется бензодиазепин **10**, аннелированный восьмичленным циклом, имеющим краун-конформацию [14]:



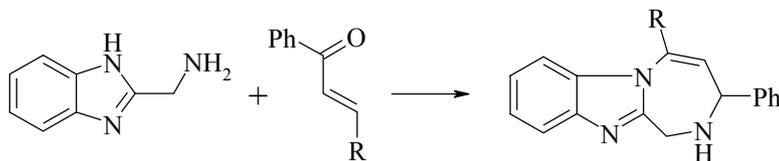
Помимо ароматических 1,2-диаминов для синтеза 1,5-дигидродиазепинов используют и алифатические диамины – этилендиамин и его производные **11** [15, 16]:



R = H, Me;  
 R1 = Me, Ph, 4-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *i*-Pr, *t*-Bu, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O;  
 R2 = H, Me, Ph

Реакция при этом протекает либо при комнатной температуре [16], либо при непродолжительном кипячении в гексане с поташом [15].

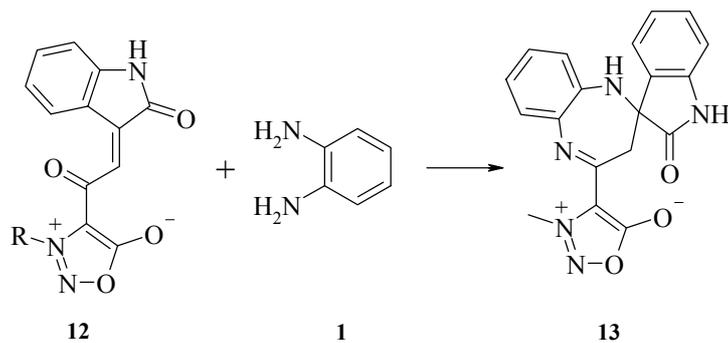
В случае, когда одна из аминогрупп диамина является эндоциклической в составе гетероцикла, в реакциях с непредельными кетонами также могут быть получены дигидродиазепины [17]:



R = Ph, 2-тиенил

Взаимодействие протекает в достаточно жестких условиях – при длительном нагревании в диметилформамиде.

Интересный пример использования сиднонов **12** в синтезе 1,5-дигидродиазепинов описан индийскими авторами [18]:

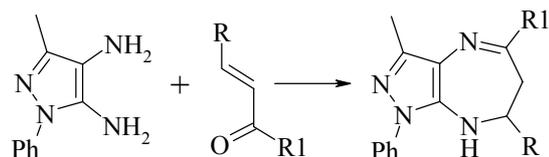


R = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeO-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

В последние годы в качестве компонентов конденсации с  $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами интенсивно изучали диамины гетероциклического ряда – производные

пиразола [19, 20], имидазола [21], тетразола [22], пиридина [23, 24] и пиримидина [25, 26, 27, 28].

Так, в работах [19, 20] приведены достоверные данные об образовании дигидродиазепиновых систем при взаимодействии 5-метил-2-фенил-2*H*-пиразол-3,4-диамина с халконами и диарилденацетонами:

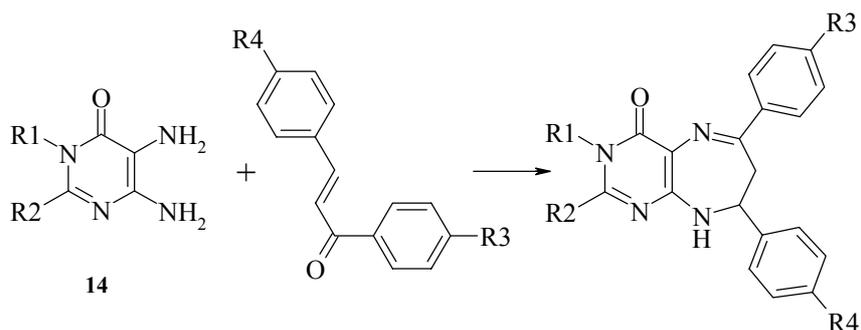


R = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

R1 = H, Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH

Взаимодействие халконов с некоторыми диаминами ряда пиримидина также может приводить к образованию диазепинов [27, 28]:



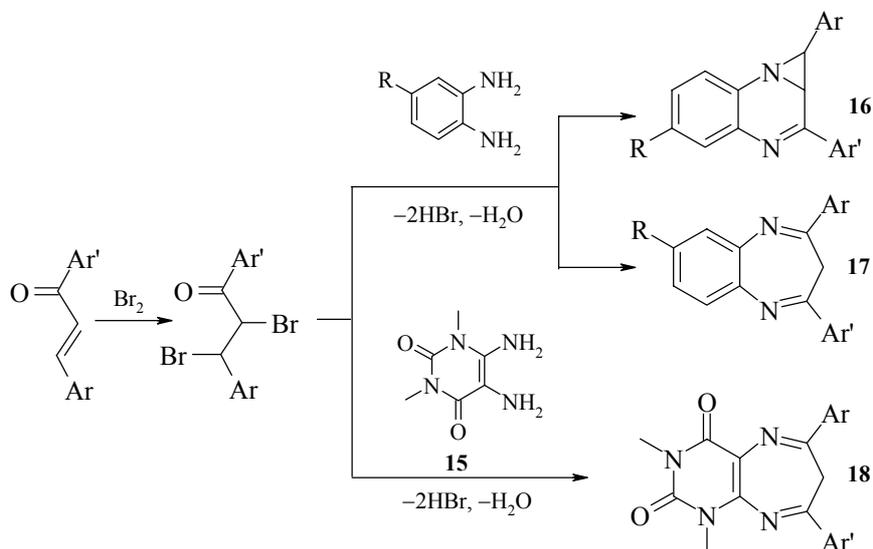
R1 = H, Me; R2 = OMe, SMe;

R3 = H, Cl, OMe, NO<sub>2</sub>; R4 = H, Me

Что касается имеющихся в литературе сообщений о синтезе дигидро- и дигидротриазепиновых производных реакцией халконов с такими диаминами, как 1,3-диметил-5,6-диаминоурацил и диаминотетразол [22, 25, 26], то предлагаемая структура продуктов этих взаимодействий оказалась ошибочной [29–32]. Анализ действительно реализующихся при этом направлений реакции дан нами в разделе 5.

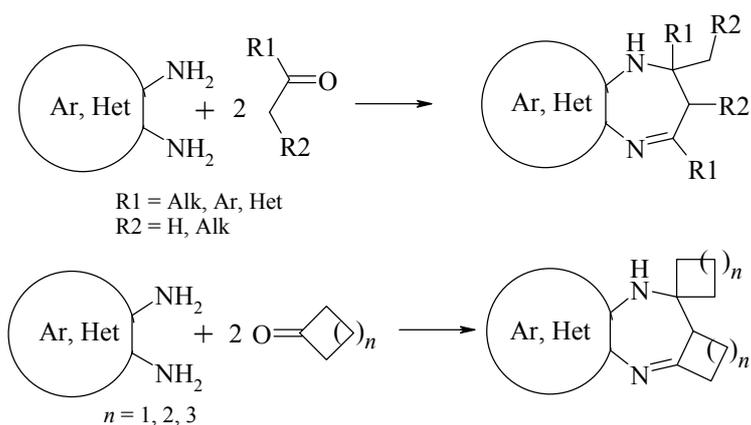
Синтез аннелированных диазепинов на основе ароматических непредельных кетонов может включать предварительное превращение халконов в соответствующие 1,3-диарил-2,3-дибром-пропан-3-оны (халкондибромиды). Взаимодействие ФДА и ряда его замещенных с халкондибромиды приводит к образованию производных азиридина **16** [33]. Однако в случае 4-нитро-ФДА, в зависимости от условий, могут быть получены как азиридиноксалины **16** (R = NO<sub>2</sub>), так и производные бензодиазепина **17** [34]. К диазепиновым производным **18** приводит конденсация халкондибромидов с 5,6-диамино-1,3-диметилурацилом **15** [29], азиридиновые производные в этой реакции выделены не были. Отметим, что

образование соединений **17** и **18** происходит в результате циклизации промежуточных  $\beta$ -енаминокетонов [34, 35], легко выделяемых из реакционной смеси.

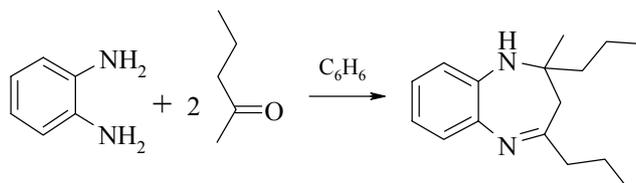


### 3. Трехкомпонентная конденсация 1,2-диаминов с кетонами

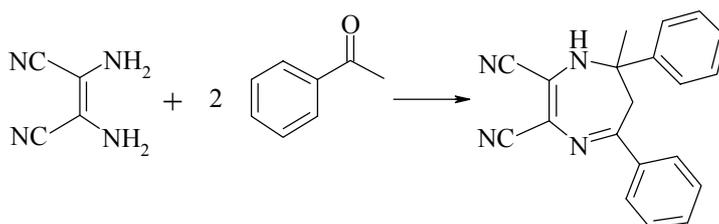
В литературе известны реакции образования гетероциклов при взаимодействии 1,2-диаминов непосредственно с синтетическими предшественниками непредельных кетонов – кетонами, содержащими активированную метильную, либо метиленовую группу. Такого рода циклоконденсации имеют очевидную взаимосвязь с гетероциклизациями на основе непредельных кетонов, что определяет целесообразность их рассмотрения в рамках данного обзора.



Первое упоминание о реакции диамина с двумя молями кетона с образованием дигидробензодиазепиновой системы относится к 1951 г. [36]. Публикация посвящена взаимодействию ФДА с различными алифатическими кетонами, в частности, с пентан-2-оном:

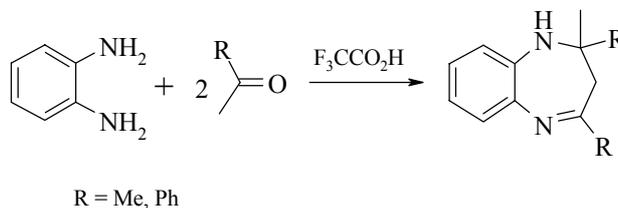


В дальнейшем исследованию взаимодействий такого типа было посвящено большое количество работ. Циклоконденсация обычно протекает в условиях кислотного катализа и носит достаточно общий характер. Этим методом получены разнообразные производные как бензо-, так и гетероаннелированных дигидродиазепинов. Имеется пример синтеза и на основе диаминомалеонитрила [37]:

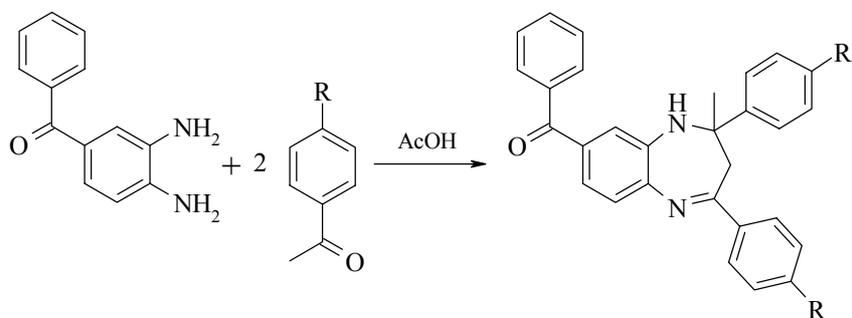
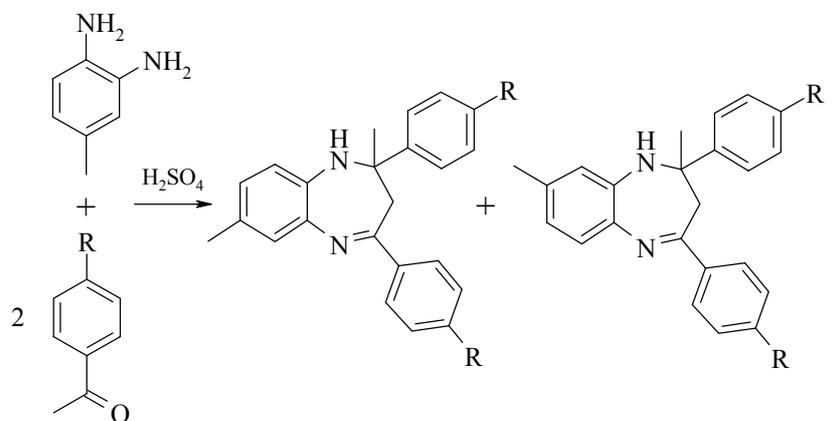


Реакция применима как для алифатических (ациклических и циклических) [36, 38–41, 42, 43], так и для ароматических кетонов [41, 44, 45, 46].

В качестве катализатора используют минеральные и органические кислоты. Так, реакции ФДА с насыщенными ациклическими кетонами (например, ацетоном) проводят в присутствии полифосфорной [41] и трифторуксусной [43] кислот:

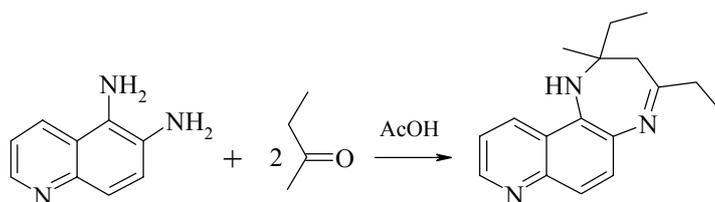


Полифосфорная кислота может быть также использована и во взаимодействии диаминов с ароматическими кетонами [41]. Однако в этом случае лучшие выходы наблюдаются при катализе серной [23, 44, 46] и уксусной [45] кислотами:

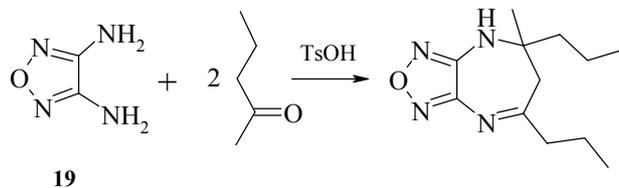


R = H, Me, Cl, Br, OMe

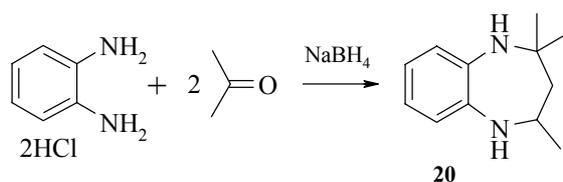
Уксусная кислота используется и в реакциях алифатических кетонов с конденсированными ароматическими диаминами [47]:



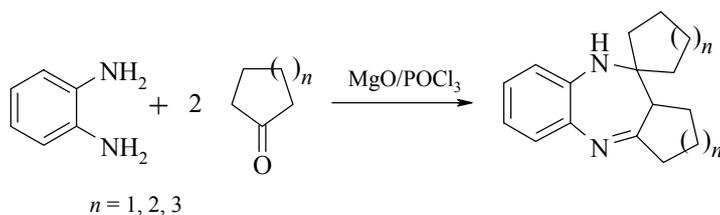
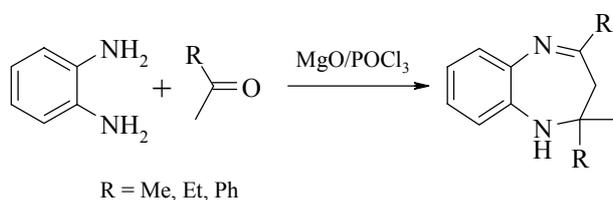
Пара-толуолсульфокислота может катализировать взаимодействие алифатических кетонов с диаминофуразаном **19** [42]:



Взаимодействие хлоргидратов *o*-диаминов с кетонами проводят без участия катализаторов. Такой метод обычно применяют в реакциях с алифатическими кетонами [40]. Однако при этом требуется более длительное нагревание реакционной смеси, а выходы конечных продуктов ниже, чем при кислотном катализе. В то же время, данный способ позволяет получать тетрагидробензодиазепины **20** без выделения соответствующих дигидродиазепинов введением непосредственно в реакционную смесь боргидрида натрия [39]:

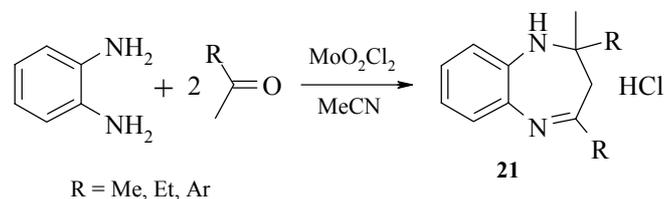


В ряде работ описано применение других типов катализаторов. Например, достаточно высокие выходы дигидродиазепинов (80–90%) наблюдаются при проведении реакции на поверхности MgO в присутствии хлорокиси фосфора [48]. Таким образом получен ряд производных дигидробензодиазепинов с алкильными заместителями:

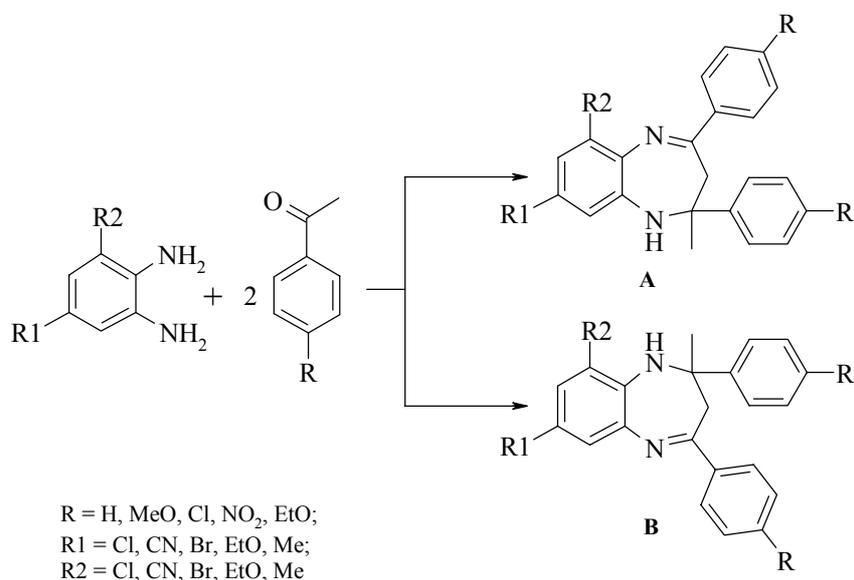


Хорошие выходы конечных продуктов отмечены и в случае реакции ФДА с циклическими кетонами (циклопентанон, циклогексанон и циклогептанон), что не характерно для обычного кислотного катализа [49, 50].

Использование в качестве катализатора в реакции ФДА с алифатическими кетонами  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2$  позволяет выделять с удовлетворительными выходами хлоргидраты дигидродиазепинов **21** [38]:

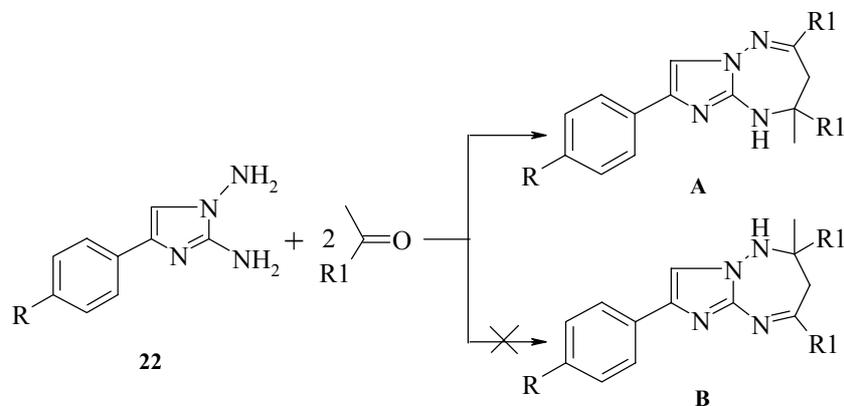


В реакциях метиленактивных кетонов с несимметричными *o*-диаминами возникает вопрос о направленности процесса формирования дигидродиазепинового цикла. Взаимодействие несимметричных замещенных *o*-фенилендиаминов с метиларилкетонами, в которых возможно образование изомерных продуктов **A** и **B**, исследовали в работах [23, 34, 44, 46].



Авторами показано, что изомерный состав продуктов реакции зависит от электронного характера заместителей R, R1 и R2. Усиление электронодонорного характера заместителя R ускоряет процесс образования дигидробензодиазепинов, но при этом усредняется вероятность образования обоих изомеров. Влияние заместителей R1 и R2 также существенно: введение в FDA сильных электронодонорных или электроноакцепторных групп увеличивает селективность процесса. При этом азометиновая связь в конечном дигидробензодиазепине преимущественно образуется с участием атома азота более нуклеофильной группы исходного диамина.

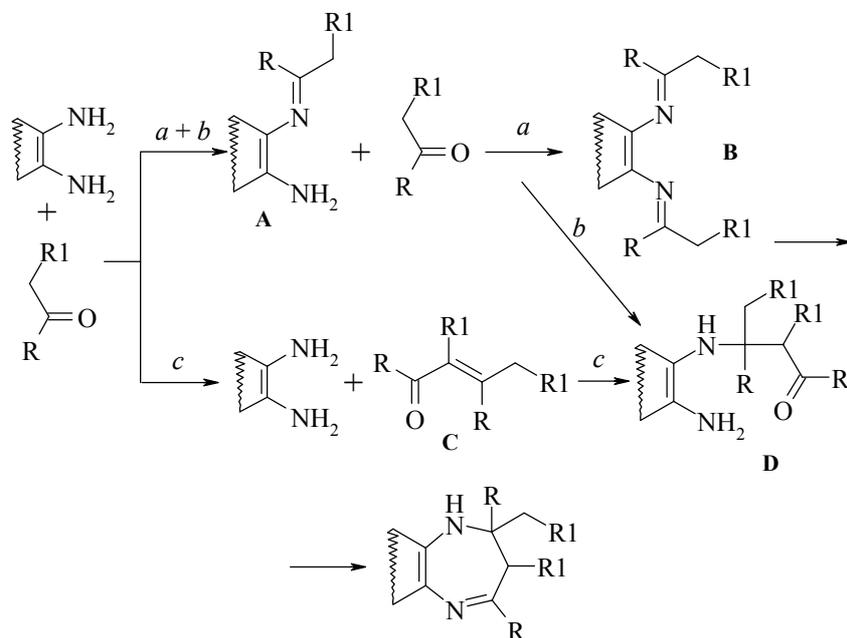
Та же закономерность обнаружена в [51] при изучении взаимодействия ацетофенонов с гетероциклическими аминами **22** в условиях кислотного катализа:



R = H, Me, Cl;  
 R1 = Me, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-тиенил, 2-фурил

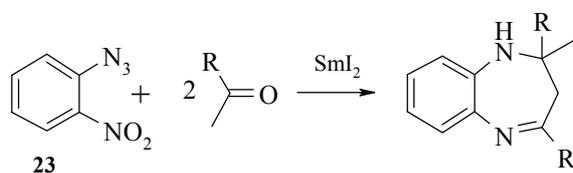
Неэквивалентность аминогрупп в исходном диамине обуславливает два возможных направления реакции, из которых реализуется только путь А.

Вопросы механизма конденсации рассмотрены в работах [49, 50, 52–54]. Теоретически возможны три основных пути формирования diazepинового цикла, отличающихся последовательностью стадий конденсации трех ее компонентов (реакции *a-c*):



Однозначные доказательства реализации того или иного пути реакции в литературе отсутствуют. Тем не менее, приведенные в [49, 50, 52–54] экспериментальные факты свидетельствуют о том, что реакции бинуклеофилов с метилен-активными кетонами, с одной стороны, и непредельными кетонами, с другой, имеют независимый характер. Т.е. гетероциклизация не сводится к самоконденсации двух молекул кетона в непредельное карбонильное соединение с последующей циклоконденсацией "обычным" путем (путь *c* не реализуется).

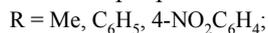
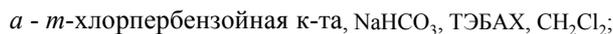
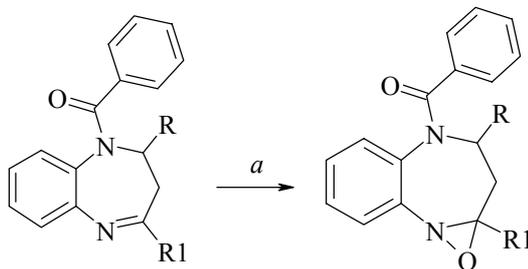
В заключении надо отметить, что реакции с двумя молями кетона, приводящие к дигидродиазепинам, характерны не только для 1,2-диаминов. Так, в литературе описано взаимодействие *o*-нитрофенилазида **23** с алифатическими и ароматическими кетонами в присутствии  $\text{SmI}_2$ , позволяющее выделять дигидробензодиазепины с высокими выходами [55]:



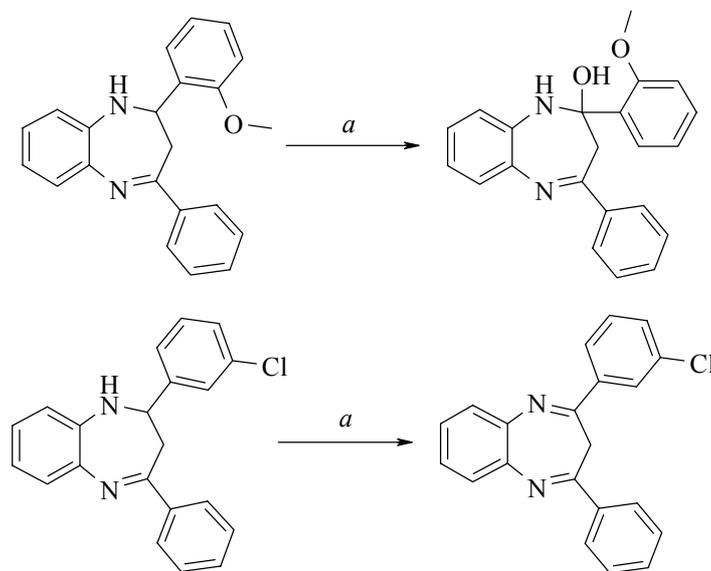
#### 4. Реакции дигидробензодиазепинов

Химические свойства продуктов циклоконденсации халконов с *o*-диаминами – аннелированных дигидродиазепиновых систем – в литературе освещены достаточно слабо. Наиболее полный, но отнюдь не исчерпывающий, анализ химических свойств 2,4-дифенил- и 2-метил-2,4-дифенилзамещенных 2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепинов дан в работах [56, 57].

Окисление 2,3-дигидробензодиазепинов разнообразными реагентами ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{SeO}_2$ , надкислоты и т.д.) обычно приводит к смолистым трудноидентифицируемым продуктам реакции. Однако, описано окисление *N*-бензоилпроизводных бензодиазепинов *m*-хлорпербензойной кислотой в присутствии бикарбоната натрия и межфазного катализатора – триэтилбензиламмонийхлорида (ТЭБАХ) [58]:



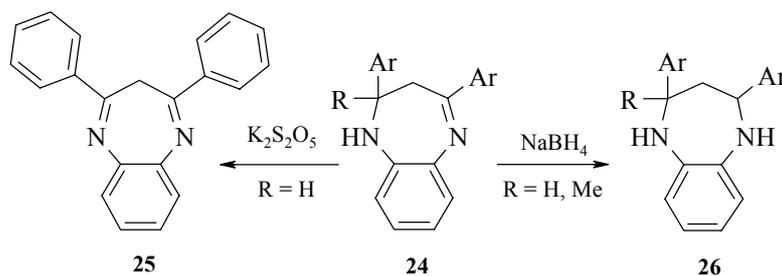
Действие тех же реагентов на незамещенные по аминогруппе бензодиазепины приводит к образованию гидроксипроизводных или сопровождается дегидратированием:



*a* - *m*-chloroperbenzoic acid, NaHCO<sub>3</sub>, ТЭБАХ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

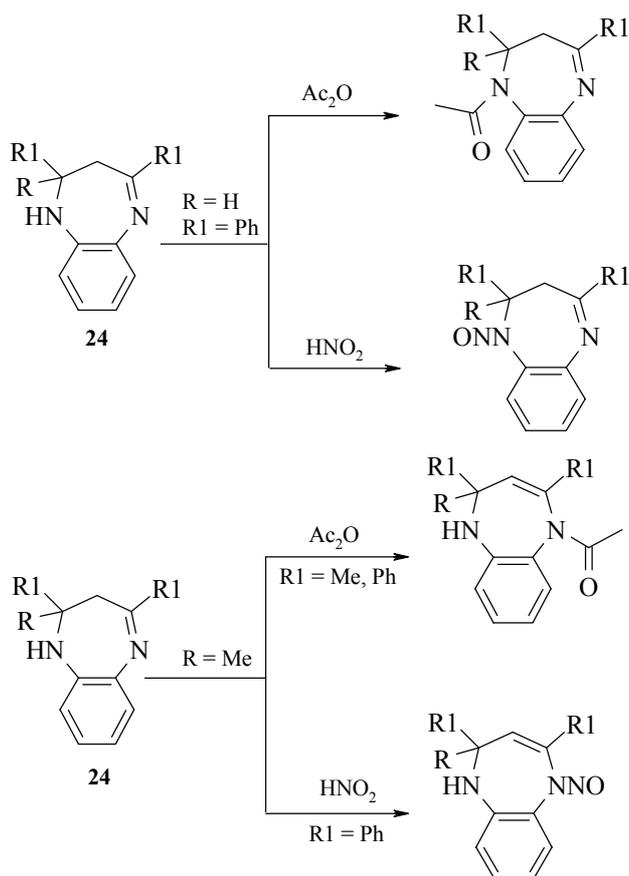
Получить с удовлетворительным выходом 3*H*-1,5-бензодиазепин **25** удастся также при использовании более мягкого окислителя – K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [56].

При восстановлении 2,4-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепина **24** (R = H, Ar = Ph) боргидридом натрия образуется эквимолекулярная смесь диастереомерных тетрагидропроизводных **26** [56]; напротив, восстановление 2-метил-2,4-диарилзамещенных этого бицикла в аналогичных условиях приводит только к одному из возможных изомеров **26** (R = CH<sub>3</sub>), конфигурация которого, однако, не установлена [57].

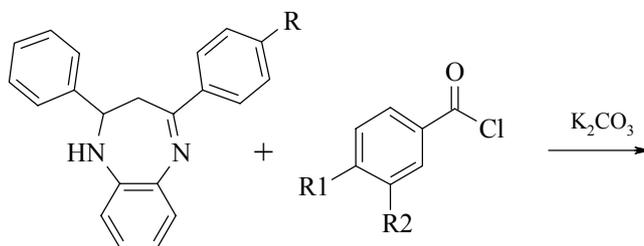


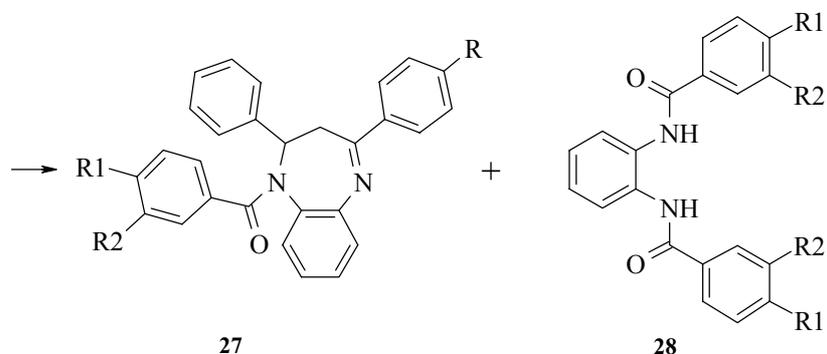
Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Из реакций, характеризующих замещенные дигидробензодиазепины **24** как циклические аминопроизводные, изучены их ацилирование и нитрозирование. Отметим различное направление этих реакций для 2,4-ди- и 2,2,4-тризамещенных: в первом случае во взаимодействии участвует NH-группа [56], во втором – азометиновый атом азота [50, 57].



В работе [59] достаточно подробно была исследована реакция N-ароилирования 2,3-дигидробензодиазепинов ароилхлоридами в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.



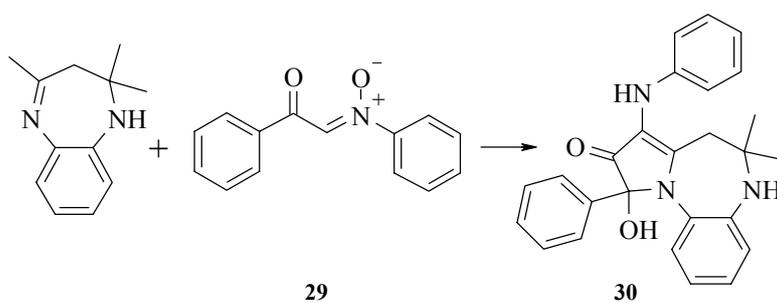


R = H, Br, Cl, Me, MeO;  
 R1 = H, Me, Cl; R2 = H, NO<sub>2</sub>

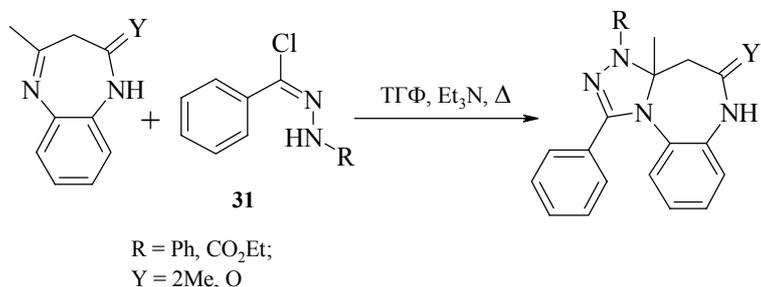
Было показано, что введение как донорных, так и акцепторных заместителей в 2-фенильный радикал препятствует протеканию реакции. Наряду с целевыми продуктами арилирования **27** были выделены N,N'-диароил-1,2-фенилендиамины **28**.

Ряд публикаций посвящен модификации 2,3-дигидродиазепинов по C=N связи. Окисление, затрагивающее азотиновую связь с образованием эпоксида [58], уже упоминалось выше.

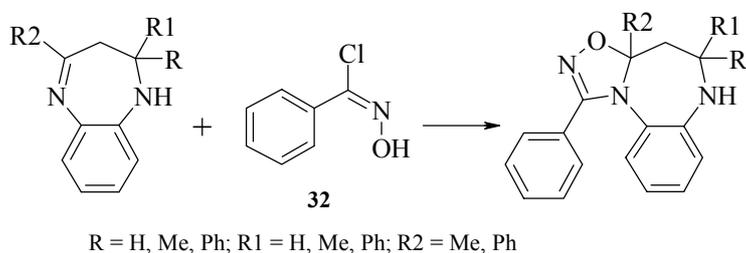
В работе [60] описано взаимодействие 2,2,4-триметил-2,3-дигидробензодиазепина с 2-(фенилиминоокси)-1-фенилэтаном **29**. Реакцию проводят в бензоле при комнатной температуре. При этом затрагивается помимо C=N связи и 4-метильная группа (соединение **30**):



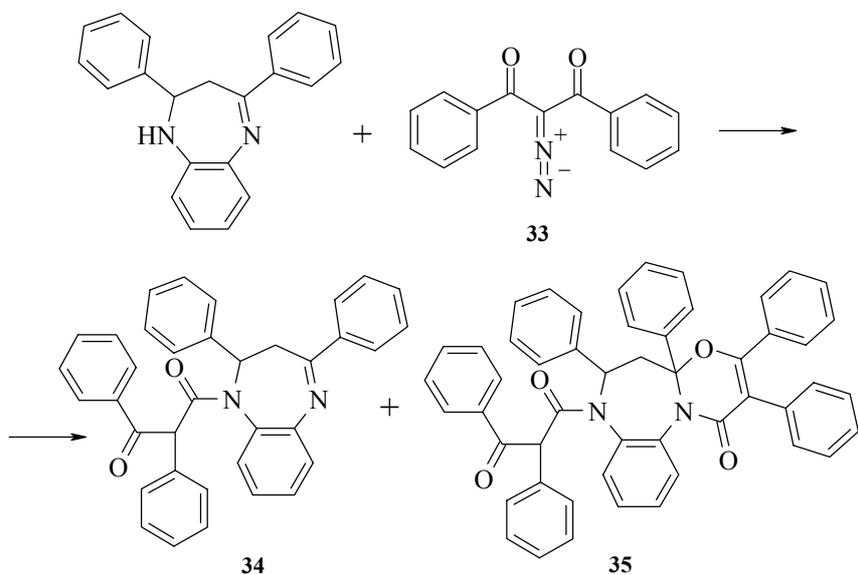
Известно также 1,3-диполярное циклоприсоединение ряда нитрилиминов, генерируемых из **31**, протекающее с хорошими выходами при нагревании исходных реагентов в тетрагидрофуране в присутствии триэтиламина [61]:



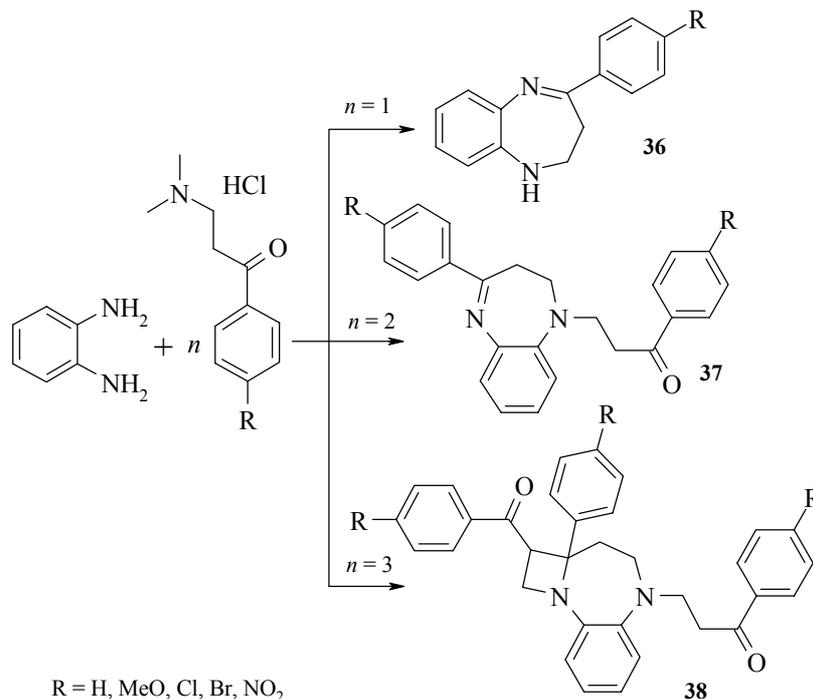
Авторы другой работы исследовали сходное 1,3-дипольное циклоприсоединение с участием бензонитрилоксида **32** [62]. Реакция протекает в мягких условиях при комнатной температуре в метиленхлориде:



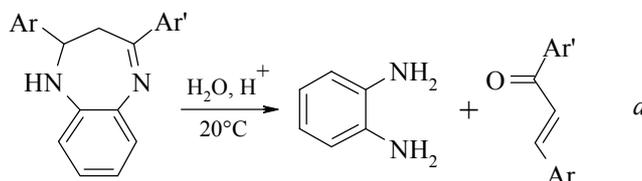
Интересные результаты получены при взаимодействии 2,3-дигидродиазепинов с 2-диазо-1,3-дифенилпропан-1,3-дионом **33**. Реакция затрагивает как вторичную аминогруппу, так и азометиновую связь, что приводит к образованию соединений **34** и **35** [63]:

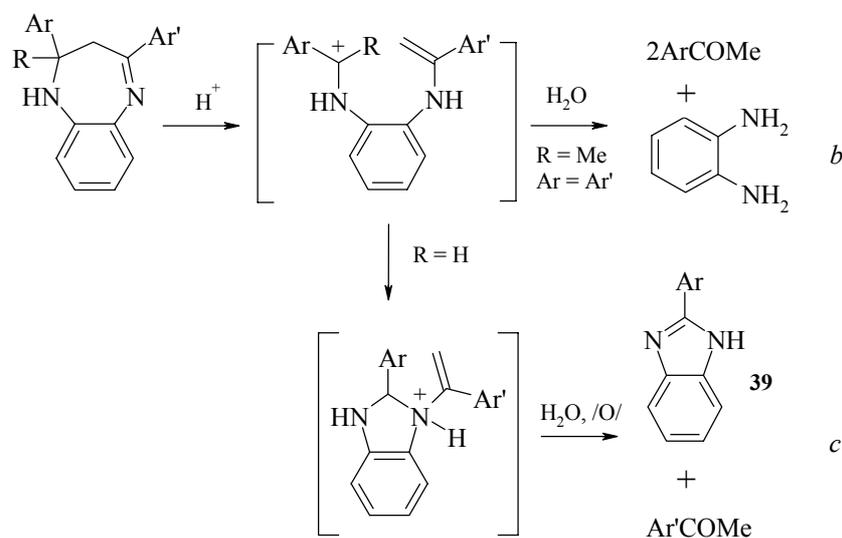


Похожие реакции описаны в работе [64], посвященной взаимодействию 1,2-фенилендиамина с основаниями Манниха. Авторы показали, что при соотношении исходных компонентов 1 : 1 образуются 2,3-дигидробензодиазепины **36**. Введение в реакцию второго моля основания Манниха позволяет выделить N-замещенные производные бензодиазепинов **37**. При мольном соотношении диамина и кетона 1 : 3 реакция затрагивает и азометиновую связь **38**:



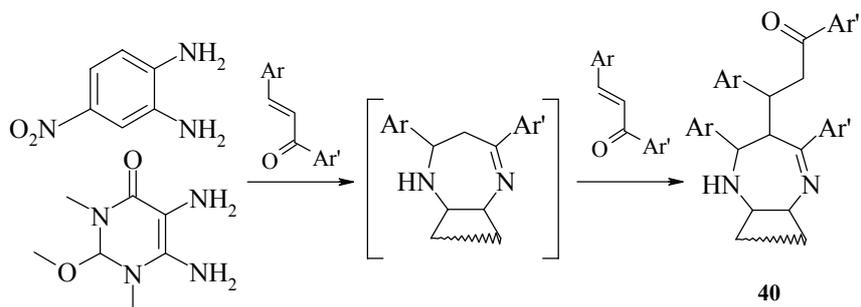
Имеются сообщения о неудачных попытках алкилирования (MeI, Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), галогенирования (*трет*-бутилгипохлорид) и нитрования производных дигидробензодиазепина [7, 56], приводящих обычно лишь к деструкции семичленного гетероцикла. Деструктивные процессы вообще весьма характерны для дигидродиазепиновых систем и часто проявляются как при синтезе, так и при исследовании свойств этих соединений. При этом наиболее распространены два направления разрушения семичленного гетероцикла: распад на *о*-диамин и карбонильное соединение (реакции *a* и *b*) [56, 57] и бензимидазольная перегруппировка с отщеплением молекулы метиларилкетона (реакция *c*) [65]:





Аналогично представленному выше кислотнo-катализируемому превращению в бензимидазолы **39** протекают термические перегруппировки дигидробензодиазепинов и процессы их фрагментации под действием электронного удара (через соответствующие радикальные и ион-радикальные интермедиаты) [65]. На способность перегруппировываться в имидазолы существенным образом влияют как заместители в дигидроцикле, так и характер аннелированного ядра. При этом некоторые гетероаннелированные ди- и триазепиновые системы часто оказываются достаточно устойчивыми, что позволяет осуществлять их синтез в присутствии кислот и/или при высоких температурах.

СН-Кислотные свойства метиленового звена дигидробензодиазепинов иллюстрируют данные работ [66, 67], посвященных реакциям халконов с 4-нитро-1,2-фенилендиамином и 4,5-диамино-1,3-диметил-2-метокси-1,6-дигидропиримидоном-6. В этих случаях образующиеся первоначально дигидродиазепины взаимодействуют со второй молекулой кетона, превращаясь, в конечном итоге, в аддукты **40**.

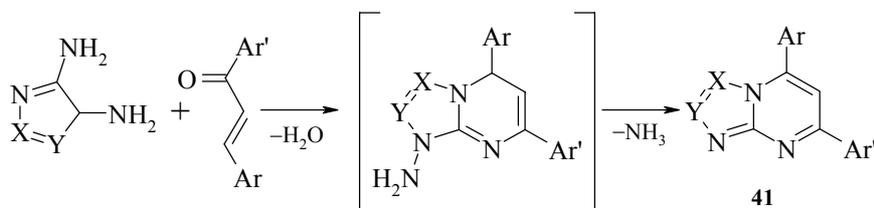


Иные реакции активной метиленовой группы, весьма характерные, например, для 3-*H*-1,5-бензодиазепинов [68], для аннелированных дигидро-1,5-диазепинов, в литературе не описаны.

## 5. Пяти- и шестичленные гетероциклы на основе *o*-диаминов и непредельных кетонов

Как уже отмечалось, реакции  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов с *o*-диаминами часто сопровождаются различными перегруппировочными и побочными процессами. Так, при осуществлении конденсации ФДА с халконом в присутствии кислотного катализатора, либо при перегревании реакционной смеси, конечным продуктом реакции оказывается 2-фенилбензимидазол [2, 7]; аналогичное явление наблюдается и для 2,3-диаминопиридина [23]. Учитывая наличие значительно более удобных синтетических подходов к 2-арилзамещенным бензимидазолам и их гетероаннелированным аналогам (например, исходя из диаминов и кислот, либо альдегидов [69]), это направление взаимодействия халконов с диаминами вряд ли может иметь самостоятельное синтетическое применение.

Более интересными как с практической, так и с теоретической точки зрения нам представляются реакции халконов с некоторыми *o*-диаминами, содержащими "гидразинную" аминогруппу (1,2-диаминобензимидазол, 3,4-ди- и 1,2,4-триамино-триазолы) [70, 71, 72]. В работе [72] впервые показана возможность образования в этих реакциях не триазепиновых систем, а замещенных азолопиримидинов **41**; в этом случае. Процесс циклоконденсации протекает с отщеплением не только молекулы воды, но и аммиака. Предлагаемый механизм такого направления циклоконденсации [70] включает формирование дигидроазолопиримидиновой системы с последующей ее ароматизацией путем элиминирования аминогруппы:

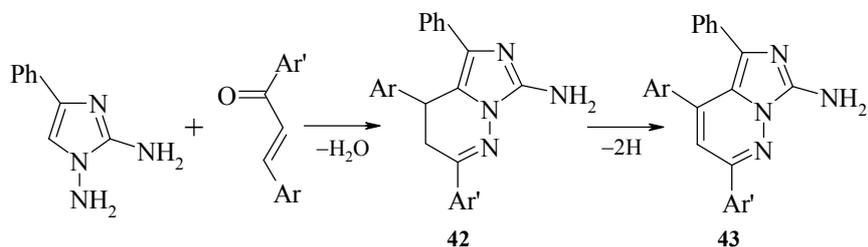


X, Y = C(R), N; X+Y = *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

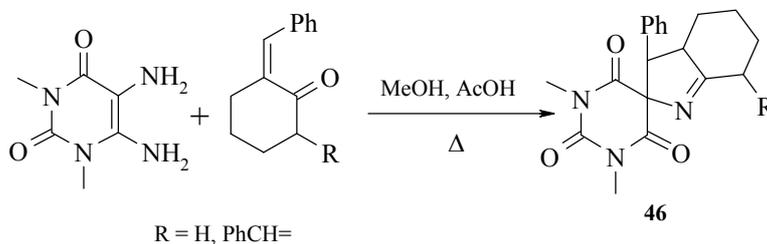
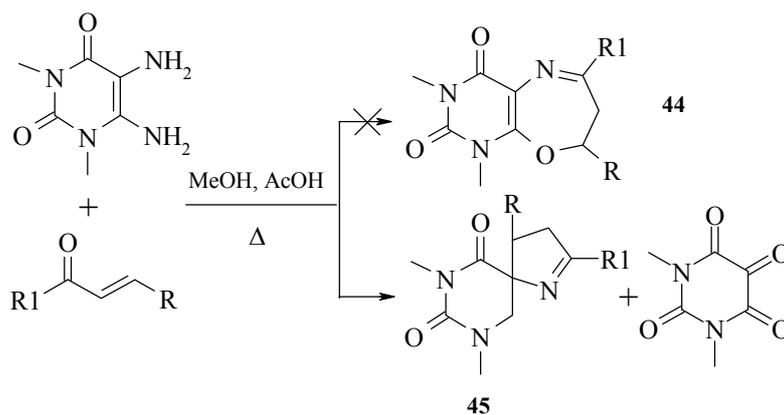
Ar = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

Ar' = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

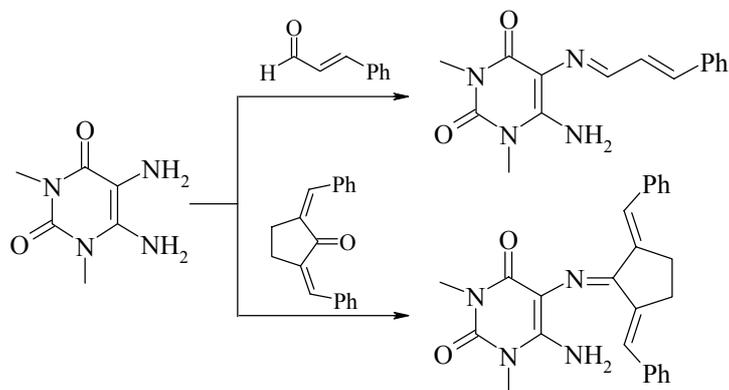
Интересно отметить, что аналогичная реакция, косвенно подтверждающая приведенный выше механизм, найдена для 1,2-диамино-4-фенилимидазола [73]; отличием является то, что в циклоконденсации участвует не атом азота, а  $\pi$ -избыточный углеродный реакционный центр и последующая гетероароматизация дигидропроизводного **42** в имидазопиридазин **43** не требует элиминирования аминогруппы:



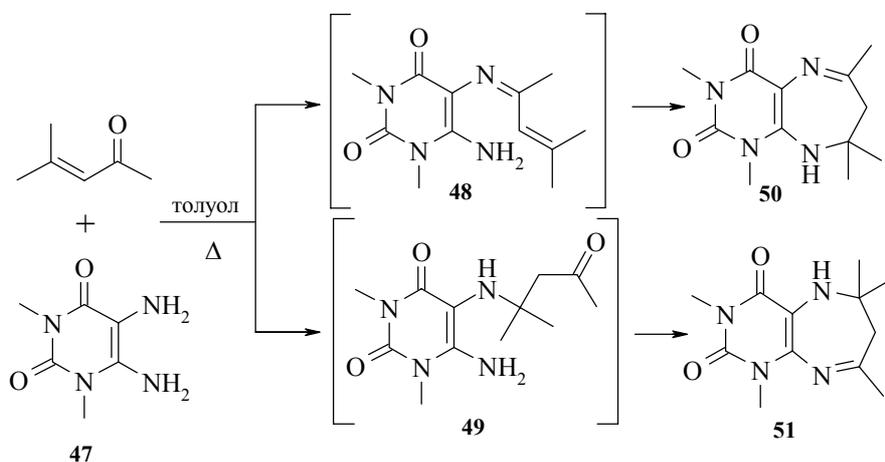
В процессе циклоконденсации со второй аминогруппой диамина может конкурировать не только *орто*-, но и *инсо*-атом гетероцикла. Такой, на наш взгляд, весьма нетривиальный результат получен при исследовании взаимодействия халконов и циклических непредельных кетонов с 5,6-диамино-1,3-диметилурацилом [29, 30]. При этом были опровергнуты данные [26] о оксазепиновом **44** строении продуктов этой реакции; образование в ней спиросистем **45** и **46** однозначно доказано с помощью РСА и спектральных методов:



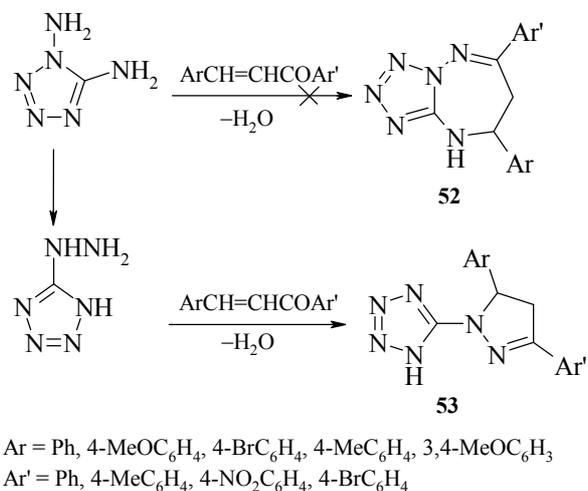
В то же время показано, что взаимодействие коричневого альдегида и дибензилденциклопентанона с 1,3-диметил-5,6-диаминоурацилом уже не приводит к спиро-соединениям, а останавливается на стадии образования азометина [29, 30]:



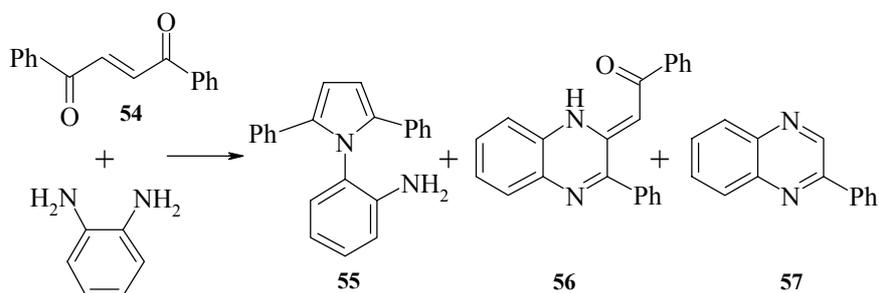
Реакция окиси мезитила **47** с 1,3-диметил-5,6-диаминоурацилом в апротонных растворителях (бензол, толуол) также имеет иную, чем в случае халконов, направленность – продуктом взаимодействия является дигидродиазепин **51**. Согласно данным французских авторов [74], строение диазепина соответствует структуре **50**, в то время как данные РСА, проведенного авторами другой публикации [31] однозначно свидетельствуют в пользу структуры **51**. Образованию на первой стадии реакции  $\beta$ -аддукта **49**, а не азометина **48** способствует, по мнению авторов, большая поляризация  $C=C$  связи окиси мезитила по сравнению с халконами.

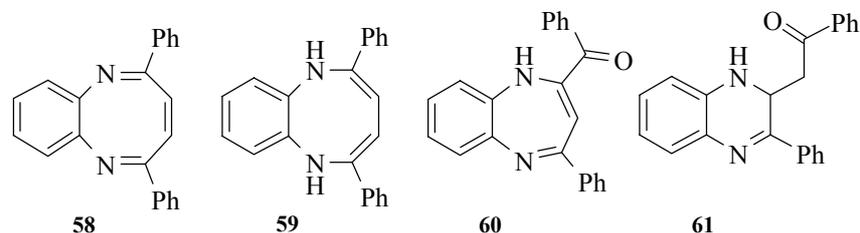


К образованию производных пиразолина **53** (но не дигидротетразолотриазепинов **52**, как считалось ранее [22]) приводит конденсация халконов с диамино-тетразолом [32]. Строение соединений **53** убедительно доказано методом РСА; механизм их образования включает перегруппировку по Димроту либо исходного диамина (как показано на схеме), либо одного из интермедиатов циклоконденсации:

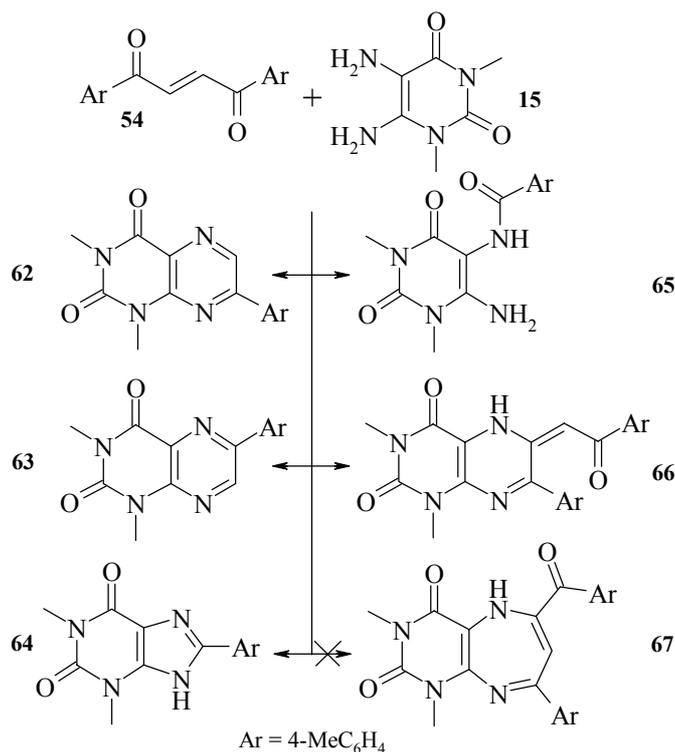


Большие сложности у исследователей вызвало изучение реакций *o*-диаминов с дибензоилэтиленом **54**. Полиэлектрофильность молекулы этого кетона, а также возможность протекания в реакционных смесях окислительно-восстановительных процессов делает потенциально возможным образование в таких реакциях разнообразных гетероциклических систем. Это приводит к существенным трудностям в установлении строения получаемых соединений и является источником достаточно многочисленных ошибок. Так, за 5 лет (1970–1975 гг.) опубликовано 5 противоречащих друг другу сообщений, посвященных реакции дибензоилэтилена с ФДА [75–79]. В этих работах для двух гетероциклических продуктов реакции поочередно предлагалось 5 возможных структур **55**, **56**, **58–60** и только строение третьего продукта конденсации – ранее описанного 2-фенилхиноксалина **57** – было установлено сразу. В конечном итоге удалось показать, что циклоконденсация может приводить к образованию производных пиррола и хиноксалина, и опровергнуть более ранние выводы о diaзепиновом и diaзоциновом строении соответствующих продуктов. Удалось также выделить интермедиат реакций образования соединений **56** и **57** – дигидрохиноксалин **61** [79].





Доминирование того или иного направления взаимодействия ФДА с дибензоилэтиленом существенным образом зависит от условий реакции. Так, кипячение исходных веществ в уксусной кислоте приводит к образованию фенацилиденхиноксалина **56** (обычно преобладающий продукт реакции), триарилпиррола **55** и 2-фенилхиноксалина **57** [65]. При взаимодействии в кипящем метаноле в присутствии кислотного катализатора единственным гетероциклическим продуктом реакции оказывается 2-фенилхиноксалин. Селективный синтез дигидрохиноксалина **61** путем кратковременного кипячения в метаноле описан в [79, 80]. Данный метод носит достаточно общий характер и применим к синтезу дигидрохиноксалинов на основе замещенных ФДА и диароилэтиленов [80].



Неоднозначность в определении строения продуктов возникает и при взаимодействии диароилэтиленов с гетероциклическими *o*-диаминами. Так, одному из

продуктов конденсации 1,3-диметил-5,6-диаминоурацила **15** с 4,4'-диметилдибензоилэтиленом первоначально была приписана diaзепиновая структура **67** [81]. Однако, сопоставление спектральных характеристик этого соединения с характеристиками модельного бензоаннелированного аналога позволяет считать для этого соединения более вероятной пиримидопиразиновую структуру **66** [79]. Реакции образования соединения **66** сопутствует ряд параллельно идущих конденсационных процессов.

Таким образом, взаимодействие *o*-диаминов с непредельными 1,4-дикетонами приводит к образованию шести- либо пятичленных гетероциклов. Этот факт обусловлен большей термодинамической выгодностью процессов формирования этих циклов по сравнению с семичленными дигидродиазепиновыми системами.

## Литература

1. Ekeley J., Wells P., *Chem. Ber.* **1905** 2 (38) 2259.
2. Ried W., Stahlhofen P., *Chem. Ber.* **1957** 90 815.
3. Мушкало Л.К., *Хім. збірник КДУ* **1957** (8) 133.
4. Железняков Л., Бижев А., *Годишник на висшия химико-технологич. ин-т (София)* **1972** 20 (1) 851.
5. Nawojski A., Nawrocka W., *Rozniki Chem.* **1977** 51 (11) 2117.
6. Яременко Ф.Г., Орлов В.Д., Колос Н.Н., Лаврушин В.Ф., *ХГС* **1979** (6) 848.
7. Колос Н.Н., *Дисс. канд. хим. наук*, Харьков, 1982.
8. Орлов В.Д., Колос Н.Н., Яременко Ф.Г., Лаврушин В.Ф., *ХГС* **1980** (5) 697; Орлов В.Д., Колос Н.Н., Лаврушин В.Ф., *ХГС* **1980** (5) 697.
9. Svetlik J., Hanus V., Bella J., *Liebigs Ann. Chem.* **1989** 91.
10. Toth G., Levai A., Szollosy A., *Liebigs Ann. Chem.* **1992** 803.
11. Dawidar A.M., Metwally M.A., Abdel-Galil F.M., Berghot M.A., *Indian J. Chem. B* **1985** 24 1124.
12. Augustin M., Jeschke P., *Synthesis* **1987** 10 937.
13. Хват А.В., *Дисс. канд. хим. наук*, Харьков: ХГУ, 1996.
14. Nakiki A., Mossadak M., Mokhles M., et al., *Tetrahedron* **1995** 51 (8) 2293.
15. Curtis N.F., *Aust. J. Chem.* **1986** 39 (2) 239.
16. Douglas L., Scheibelin W., Hideg K., *J. Chem. Res. Miniprint* **1981** 3 0838.
17. Ried W., Gruell F., *Chem. Ber.* **1963** 96 130.
18. Kavali J.R., Vadami B.V., *Chem. Res. Synop.* **2000** 12 546.
19. Орлов В.Д., Кирого Х., Колос Н.Н., *ХГС* **1987** (3) 363.
20. Орлов В.Д., Кирого Х., Марруго А. и др., *ХГС* **1987** (11) 1563.
21. Орлов В.Д., Папиашвили И.З., Повстяной М.В. и др., *ХГС* **1983** (12) 1638.
22. Десенко С.М., Орлов В.Д., Гапоник П.Н., Каравай В.П., *ХГС* **1990** (11) 1533.
23. Десенко С.М., *Дисс. канд. хим. наук*, Харьков: ХГУ, 1986.
24. Insuasti B., Perez A., Valencia J., Quiroga J., *J. Heterocycl. Chem.* **1997** 34 (5) 1555.
25. Орлов В.Д., Папиашвили И.З., *ХГС* **1985** (2) 241.
26. Орлов В.Д., Папиашвили И.З., Григоров П.А., *ХГС* **1985** (2) 241.
27. Insuasty B., Ramos M., Quiroga J., *J. Heterocycl. Chem.* **1994** 31 (1) 61.
28. Insuasty B., Insuasty H., Quiroga J., *J. Heterocycl. Chem.* **1999** 36 (4) 933.

29. Колос Н.Н., Чебанов В.А., Орлов В.Д., *ХГС* **1999** (9) 1230.
30. Колос Н.Н., Орлов В.Д., Чебанов В.А. и др., *ХГС* **1996** (7) 978.
31. Чебанов В.А., *Дисс. канд. хим. наук*, Харьков: ХНУ, 2000.
32. Колос Н.Н., Папонов Б.В., Орлов В.Д., *Тез. междунар. конф. "Химия азотсодержащих гетероциклов"*, Харьков, 2000, с. 21.
33. Орлов В.Д., Яременко Ф.Г., Колос Н.Н., Лаврушин В.Ф., *Докл. Акад. Наук УССР* **1987** (3) 247.
34. Колос Н.Н., Орлов В.Д., Яременко Ф.Г. и др., *ХГС* **1995** (7) 950.
35. Колос Н.Н., Шишкин О.В., Орлов В.Д., Стручков Ю.Т., *ХГС* **1995** (5) 551.
36. Elderfield A., McCarthy V., *J. Am. Chem. Soc.* **1951** 73 975.
37. Begland R.W., Harter D.R., Jones F.N., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1974** 39 2341.
38. Абраменко В.Л., Сергиенко В.С., Гарновски А.Д., Порай-Кошиц М.А., *ЖОХ* **1990** 60 (7) 1593.
39. Morales H., Bulbarela A., Contreras R., *Heterocycles* **1986** 24 (1) 135.
40. Kaupp G., Pogodda U., Schmeyers J., *Chem. Ber.* **1994** 127 (11) 2249.
41. Dai-II J., Tae-Won C., Yun-Young K., *et al.*, *Synth. Commun.* **1999** 29 (11) 1941.
42. Fischer J.W., Atkins R.L., Nissan R.A., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1986** 23 1519.
43. Зеленин К.Н., Украинцев И.В., Алексеев В.В., *ХГС* **1998** 3 363.
44. Quiroga J., Insuasty V., Abonia R., Baumann W., *J. Heterocycl. Chem.* **1994** 31 (4) 813.
45. Shanthan R.P., Venkataratnam R.V., *Indian J. Chem. B* **1992** 31 (11) 733.
46. Insuasty V., Abonia R., Quiroga J., Meier H., *J. Heterocycl. Chem.* **1993** 30 (1) 229.
47. Reddy A. Pandu Randa, Veeranagaiah V., *Indian J. Chem. B* **1986** 25 527.
48. Balakrishna M.S., Kaboudin B., *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 (6) 1127.
49. Reddi P.S., Patham C.V., Rao S.N.V., *Indian J. Chem.* **1972** 10 982.
50. Herbert J., Suschitky H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974** 23 2657.
51. Папиашвили И.З., *Дисс. канд. хим. наук*, Харьков: ХГУ, 1983.
52. Орлов В.Д., Десенко С.М., *ХГС* **1985** (12) 1673.
53. Begland R.W., Harter D.R., Jones F.N., *J. Org. Chem.* **1974** 39 2341.
54. Кери Ф., Сандберг Р., *Углубленный курс органической химии. Реакции и синтезы*, М.: Химия, 1981, с. 45.
55. Zhong W., Zhang Y., Chen X., *J. Chem. Res. Synop.* **2000** 11 532.
56. Орлов В.Д., Колос Н.Н., Десенко С.М., Лаврушин В.Ф., *ХГС* **1982** (6) 830.
57. Орлов В.Д., Десенко С.М., Пивненко Н.С., *ХГС* **1987** (4) 523.
58. Xu J., Chen L., *Heteroat. Chem.* **2000** 11 (2) 158.
59. Колос Н.Н., Чебанов В.А., Орлов В.Д., *Фізіологічно активні речовини* **2000** 29 (1) 14.
60. Aversa M.C., Gianetto P., Ferlazzo A., Bruno G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1986** 1533.
61. Aversa M.C., Ferlazzo A., Gianetto P., Kohneke F.H., *Synthesis* **1986** 3 230.
62. Chimirri A., Grasso S., Ottana R., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 (4) 371.
63. Xu J., Jin S., Xing Q., *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998** 141 57.
64. Insuasty V., Abonia R., Quiroga J., *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.* **2000** 10 1973.
65. Орлов В.Д., Колос Н.Н., Золотарев Б.М., *ХГС* **1983** (3) 390.
66. Insuasty V., Ramos M., Moreno R., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1995** 32 (4) 1229.
67. Колос Н.Н., Орлов В.Д., Ариса Д. и др., *ХГС* **1996** (1) 87.
68. Barltrop J.A., Richards C.G., Russel D.M., Ryback G., *J. Chem. Soc.* **1959** 3 132.

69. Азотсодержащие гетероциклы, под ред. Кочеткова Н.К., М.: Химия, 1982, с. 752.
70. Десенко С.М., Орлов В.Д., *ХГС* **1989** (8) 1071.
71. Десенко С.М., Орлов В.Д., Липсон В.В., Эстрада Х., *ХГС* **1991** (9) 1215.
72. Орлов В.Д., Десенко С.М., Кругленко В.П. и др., *ХГС* **1986** (8) 1136.
73. Колос Н.Н., Орлов В.Д., Папонов Б.В. и др., *ХГС* **1999** (10) 1388.
74. Quan D.Q., Gaujolle R., Dang T.B.T., *C. R. Acad. Sci. C* **1972** 274 885.
75. Шевчук М.И., Толочко А.Ф., Домбровский А.В., *ЖОХ* **1970** 6 (5) 1108.
76. Bindra A., Le Goff E., *Tetrahedron Lett.* **1974** (16) 1523.
77. Trattner R.B., Perlmutter H.D., *J. Heterocycl. Chem.* **1974** 11 (1) 89.
78. Perlmutter H.D., Trattner R.B., *J. Heterocycl. Chem.* **1974** 11 (5) 847.
79. Bass R.G., Crichton D.D., Mets H.K., Johnson A.F., *Tetrahedron Lett.* **1974** 15 (25) 2073.
80. Орлов В.Д., Десенко С.М., Инсуасти Б. и др., *ХГС* **1987** (4) 523.
81. Wawzonek S., *J. Org. Chem.* **1976** 46 (20) 310.

# Нафтиридины: Химия и биологическая активность

Дяченко В.Д., Роман С.В.

Луганский государственный педагогический университет им. Тараса Шевченко  
91011, Луганск, ул. Оборонная, 2

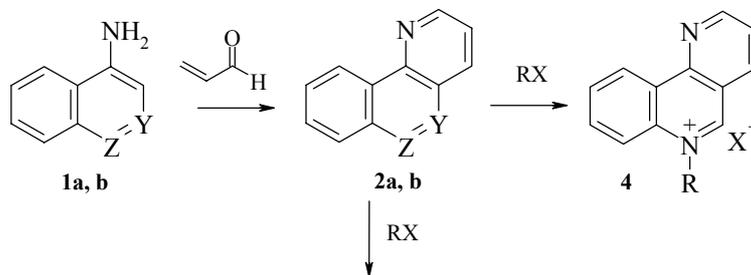
## Введение

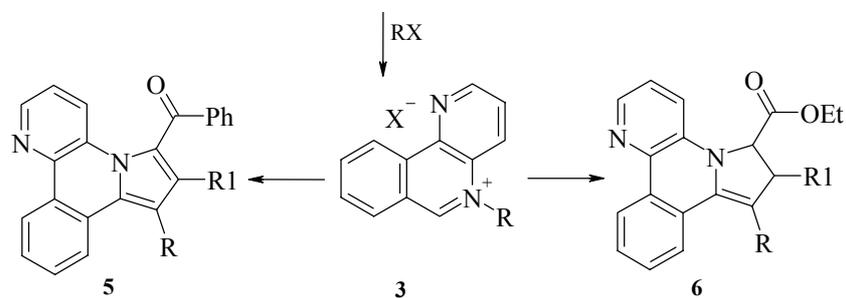
Повышенный интерес к нафтиридинам (пиридопиридинам) в последние два десятилетия вызван широчайшим спектром биологической активности производных этого класса. В большинстве случаев стимулом для синтетических изысканий в этой области являлся поиск новых веществ, перспективных для терапевтического использования, о чем указано в обзорных работах [1–3]. Помимо этого, в литературе последних лет появилось множество сведений об использовании нафтиридиновых производных в сельском хозяйстве, как средств защиты растений, и в ветеринарии, как антибиотиков для млекопитающих. Большое число соединений этого ряда заявлено в качестве гербицидов, инсектицидов, нематоцидов, регуляторов роста растений, фунгицидов и бактерицидов нового типа.

Настоящий обзор охватывает данные литературы по синтезу нафтиридинов за последние 20 лет. Материалы сгруппированы в соответствии с типами использованных в синтезе реакций, при этом указаны важнейшие виды биологической активности, проявляемой полученными соединениями.

## 1. Метод Скраупа

Метод Скраупа [4], имеющий ключевое значение в химии нафтиридинов, и его современные модификации [2] основаны на циклоконденсации аминопиридинов с  $\alpha,\beta$ -непредельными альдегидами и кетонами. Распространение этого метода на синтез конденсированных нафтиридиновых систем привело к получению веществ с пестицидной активностью. Так, из 4-амино(изо)хинолинов **1a, b** получены соответствующие бензо[*h*][1,5]- (**2a**, Z = CH, Y = N) и бензо[*h*][1,6]нафтиридины (**2b**, Z = N, Y = CH) [5]. Их трансформация в четвертичные соли **3, 4** [5] и бензо[*h*]-пирролонафтиридины **5, 6** [6, 7] подробно освещена нами в обзоре [2]. Соединения **2–6** представляют интерес как эффективные фунгициды и бактерициды [5–7].





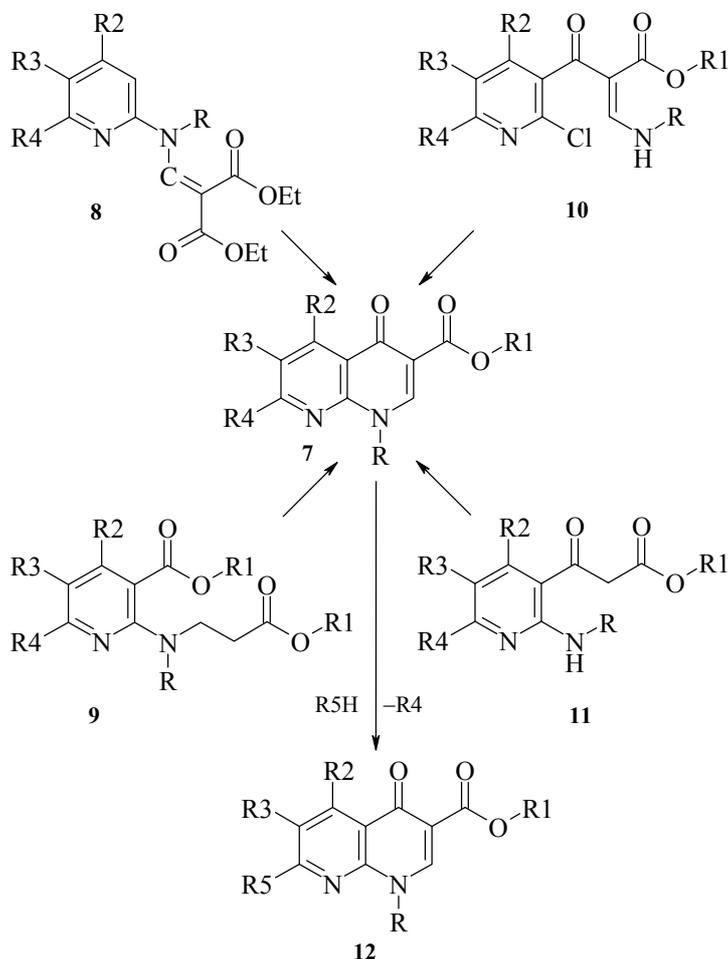
3, 4 R = Me, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, 2,4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, CH<sub>2</sub>COPh;  
 X = галоген;  
 5 R, R1 = H, CO<sub>2</sub>Et или R = COMe, R1 = H;  
 6 R, R1 = H, CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et, COMe

## 2. Циклизация 1,2-дизамещенных производных пиридинового ряда

Для синтеза бактерицидов общей формулы **7** используют различные способы [2, 8]:

1. Реакция Гоулда–Джекобса с циклизацией диэфиров N-(2-пиридил)амино-метилденмалоновых кислот **8** в кипящем теплоносителе – даутерме А. Этим методом был получен в том числе и ряд производных, обладающих нематоцидным действием, наиболее сильно выраженным по отношению к *Filariidae* [9].
2. Конденсация по Дикману эфиров 2-[N-(2-алкоксикарбонил)-амино]никотиновых кислот **9** в условиях основного катализа (NaN или *t*-BuOK) с последующим дегидрированием образующихся интермедиатов хлоранилом.
3. Внутримолекулярное циклодегидрохлорирование эфиров.
4. 2-(2-хлорникотиноил)-3-аминоакриловых кислот **10** в присутствии основания (NaN, *t*-BuOK, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup>) в среде органического растворителя при 80–180°C.
5. Циклизация эфиров 2-аминоникотиноилуксусных кислот **11** под действием ортомуравьиного эфира в уксусном ангидриде, диметил- и динеопентил-ацеталей в среде ДМФА, комплекса Me<sub>2</sub>NCHO·Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в присутствии MeONa, а также реактива Вильсмейера (POCl<sub>3</sub>/ДМФА).

Превращение субстратов **7** в производные **12**, обладающие бактерицидной активностью [10–41] может включать снятие карбоксильной защиты и реакцию замещения галогена или арилсульфонильной группы в положении **7** нафтиридинового цикла на моно-, бициклическую аминогруппу или, что реже, содержащую серу функцию [10].



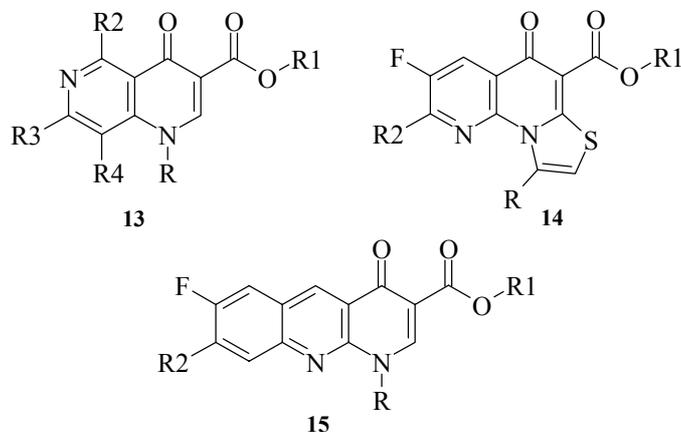
**7–12:** R = алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкоксил, аминогруппа, арил; R1 = H, незамещенный или замещенный алкил, циклоалкил, фенил, катион металла, остаток  $\beta$ -лактамного антибиотика – производного цефалоспоровановой или пенициллановой кислот, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил; R2 = H, галоген, аминогруппа, OH, алкокси, SH, алкилтио, арилтио, незамещенный или замещенный алкил, алкенил, CF<sub>3</sub>, алкинил, CN, NO<sub>2</sub>; R3 = H, галоген, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>; R4 = галоген, арилсульфонил; R5 = остаток пирролидина, пиперидина, пиперазина, морфолина, тиоморфолина, азетидина, пиррола, имидазола, азабициклоалкана, диазабициклоалкана, диазаспироалкана, S(O)<sub>n</sub>R6 (где R6 = H, алкил, алкенил, аминоалкил, арилалкил и др., n = 0–2)

Соединения **12** и соли при низкой токсичности активны против широкого спектра грамположительных (например, *Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.), особенно *Enterobacteriaceen*, в том числе штаммов, резистентных к другим антибиотикам. Противомикробная активность изучалась *in vitro* и *in vivo*.

На основе нафтиридинов **12** и хинолонкарбоновых кислот разработаны лекарственные составы перорального применения (торговые названия – темафлоксацин, тозуфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, дифлоксацин, энрофлоксацин, данофлоксацин и др.) [11], широко используемые для профилактики и химиотерапии инфекционных [10–19], в том числе респираторных [20] заболеваний. Для человека суточные дозы этих препаратов обычно составляют 1–100 мг/кг. Предложенные лекарственные составы не вызывают характерную для нафтиридонов псевдоаллергическую реакцию, связанную с понижением артериального давления. Указанные побочные явления минимальны и для препарата ВМУ 40062 (**12**, R = *t*-Bu, R1 = R2 = H, R3 = F, R5 = (1*R*,4*R*)-2,5-диазабигло[2,2,1]гептан-2-ил) [21] и его аналогов [22], выбранных для доклинических испытаний.

Производные 1,8-нафтиридонкарбоновых кислот **12** пригодны для применения в животноводстве в качестве добавок к кормам [12, 18, 19, 23–29] и питьевой воде животных [19], как консерванты органических и неорганических материалов – кожи, древесины, бумаги, волокон, полимеров, смазочных масел, красителей, продовольствия и воды [12, 13, 19, 27–34]. В сельском хозяйстве их используют в качестве активных ингредиентов средств борьбы с болезнями растений, вызываемыми фитопатогенными бактериями [10, 13, 35–37]. Эффективное фунгицидное действие нафтиридинов **12** [30, 38], связанное с ингибированием ДНК-гидразы, позволяет применять их для дезактивации зараженных микоплазмой культур клеток [39–41].

В качестве бактерицидов заявлены также производные **13** 1,6-нафтиридонкарбоновой кислоты [42], тиазоло[3,2-*a*]- (**14**) [43] и бензо[*b*][1,8]нафтиридинов (**15**) [44–48].



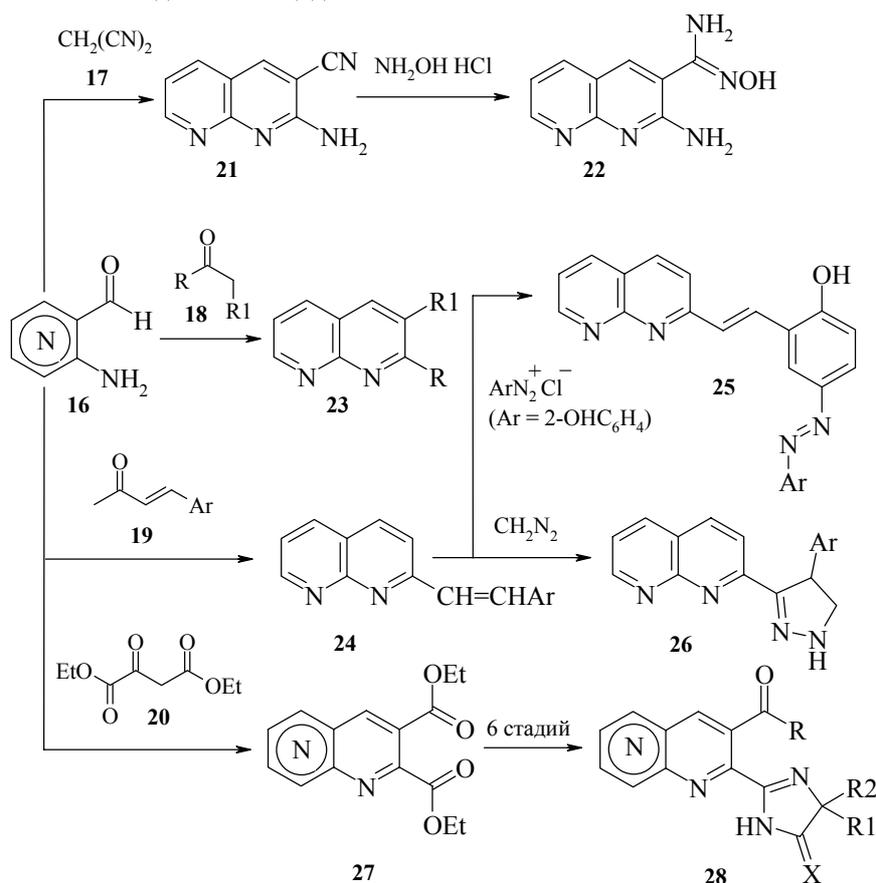
**13:** R = OH, галоген, алкокси, алкил, циклоалкил, амингруппа, арил; R1 = H, алкил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил; R2 = H, галоген, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>; R3 = гетероциклический радикал; R4 = H, OH, галоген, алкокси, алкил, NH<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>  
**14:** R = H, галогенметил, метоксиметил; R1 = H, незамещенный или замещенный алкил; R2 = бициклический гетероциклический радикал  
**15:** R = H, алкил, циклоалкил, замещенная амингруппа, N(CH<sub>3</sub>)CHO и др.; R1 = H, алкил; R2 = галоген, остаток пиперазина или замещенного пиперазина

Соединения **13–15** имеют тот же спектр полезных свойств, что и нафтиридины **12**, а также предложены в качестве антибиотиков для млекопитающих, добавок к кормам, консервантов и дезинфицирующих средств. Авторами работы [1] отмечено, что для проявления высокой бактерицидной активности характерно  $\alpha$ -расположение кетонной и карбоксильной групп в молекуле нафтиридинов, причем эти группы по отношению к атому азота N1 должны находиться соответственно в  $\gamma$ - $\beta$ -положениях.

Кроме того, тиазолонафтиридины **14** пригодны для лечения бактериальных инфекций у рыб [43], а бензонафтиридины **15** используют в лечении кожных стафилококковых инфекций в ветеринарии, для антибактериальной обработки злаков в сельском хозяйстве [45, 47].

### 3. Реакция Фридлендера

Данная реакция, основанная на конденсации вицинальных аминопиридинкарбальдегидов **16** с метиленактивными нитрилами **17** [49], кетонами **18**, **19** [50–53] и кетодиэфирами **20** [54], использовалась для синтеза нафтиридиновых производных с различными видами пестицидной активности.

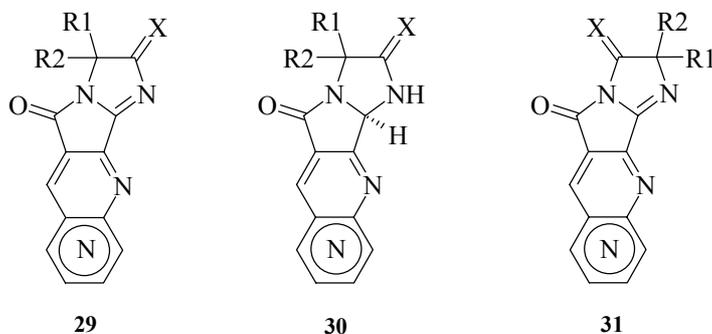


Так, енаминотрил **21** и его оксим **22** применяют в качестве антидотов для селективной борьбы с сорняками в посевах ячменя, пшеницы, кукурузы, сорго и риса [49].

2,3-Замещенные нафтиридины **23**, ( $R = R1 =$  алкил, алкенил, циклоалкил, га-лоалкил, алкоксиалкил, аминоалкил, арил, бензил, или  $R+R1 = (CH_2)_n$ , где  $n = 3-5$ ) запатентованы как гербициды и регуляторы роста, а также как средства защиты растений от патогенных грибов [50]. Если в соединениях **23**  $R =$  незамещенный или замещенный арил, гетерил, а  $R1 = H$ , то такие соединения являются бактерицидами и нематоцидами [51].

Фунгицидную активность проявляют производные стирилнафтиридинов **24** – продукты азосочетания **25** [52] и 1,3-диполярного циклоприсоединения **26** [53].

Полученные из диэфиров **27** в ходе многостадийного синтеза изомерные (2-имидазолин-2-ил)нафтиридины **28**, их соли, N-окиси и конденсированные аналоги **29–31** находят применение в качестве гербицидных препаратов для борьбы с одно- и двудольными однолетними, многолетними и водными растениями [54–56].

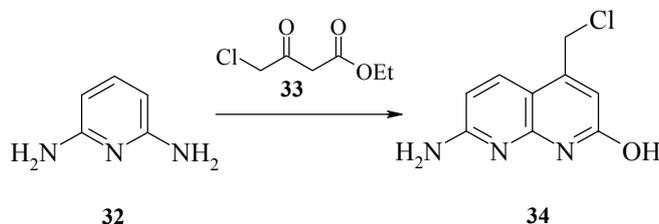


**28–31**  $R = H$ , алкил;  $R1 =$  алкил;  $R2 =$  алкил, циклоалкил или  $R1+R2 =$  циклоалкилен;  $X = O, S$

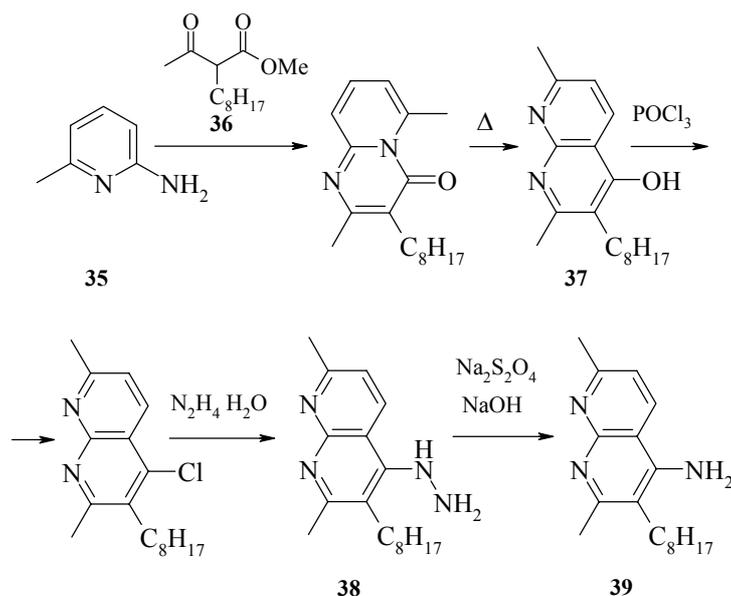
#### 4. Конденсация 2-аминопиридинов с $\beta$ -дикарбонильными соединениями

Широкие возможности данного подхода для построения нафтиридиновых систем обусловлены большим набором исходных реагентов [4, 57].

Конденсация 2,6-диаминопиридина **32** с  $\gamma$ -хлорацетоуксусным эфиром **33** в условиях реакции Кнорра (85%-ная  $H_3PO_4$ ,  $>100^\circ C$ ) дает замещенный 2-гидрокси-1,8-нафтиридин **34**, используемый для снижения фитотоксического действия гербицидов из класса циклогексенонов или феноксиуксусных кислот [58].



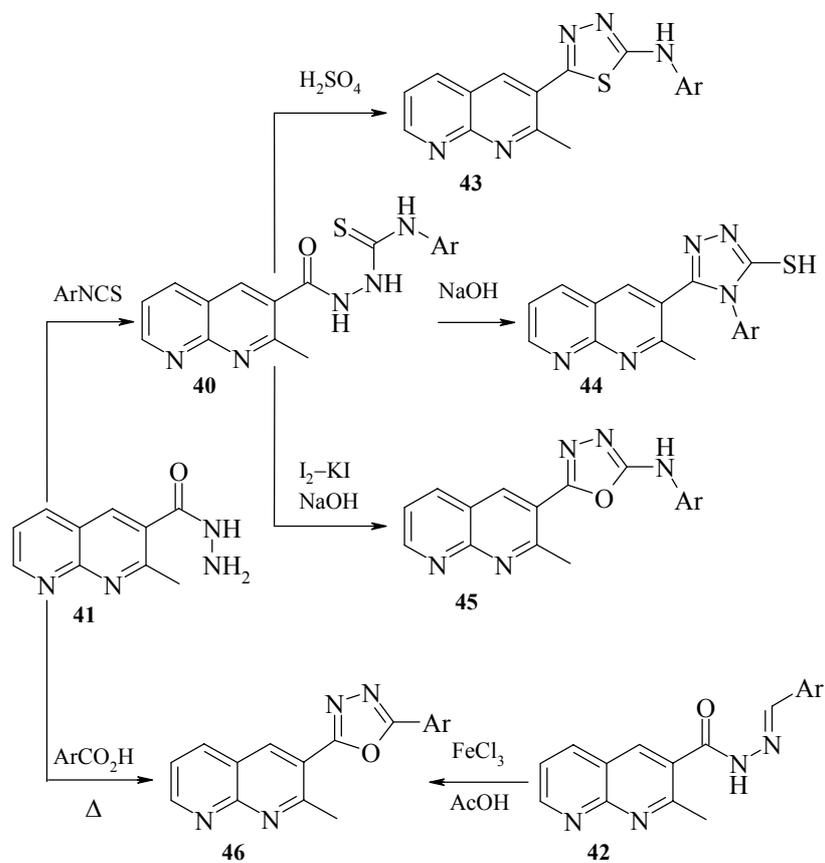
По другому протекает конденсация 2-амино-6-метилпиридина **35** с  $\beta$ -кето-эфиром **36** в варианте метода Конрада–Лимпах (инертный растворитель, высокая температура), приводя к производному 4-гидрокси-1,8-нафтиридина **37**, дальнейшие модификации которого были использованы в многостадийном синтезе соединений **38**, **39**:



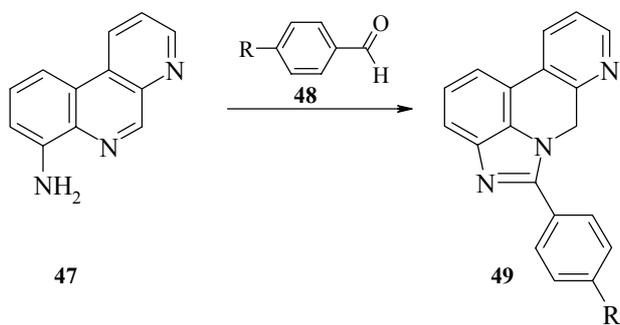
Нафтиридины **38**, **39** в дозе 0.1–5 кг/га обладают фунгицидной активностью в отношении фитопатогенных грибов, особенно *Phycomyceten*, и эффективны против *Phytophthora infestans* на томатах и картофеле, против *Phytophthora cactorum* на яблоках и против *Pseudoperonospora cubensis* на огурцах [59].

## 5. Синтез нафтиридинов, замещенных гетероциклическими функциями

Известно достаточно примеров, когда превращение ациклической функциональной группы в гетероциклическую функцию приводит к увеличению пестицидной активности образующегося нафтиридинового производного. Так, полученные из тиосемикарбазида **40**, гидразида **41** и арилметиленгидразидов 2-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты **42** соответствующие производные, содержащие в положении 3 нафтиридинового ядра фрагмент 1,3,4-тиадиазола-2 **43**, 4*H*-1,2,4-триазола-3 **44** [60] и 1,3,4-оксадиазола-2 **45**, **46** [61], показали более сильное фунгицидное действие против *Drechslera rostrata* и *Fusarium oxysporum* по сравнению с исходными веществами [62], а соединения **45**, **46** приобрели также бактерицидные свойства [61].

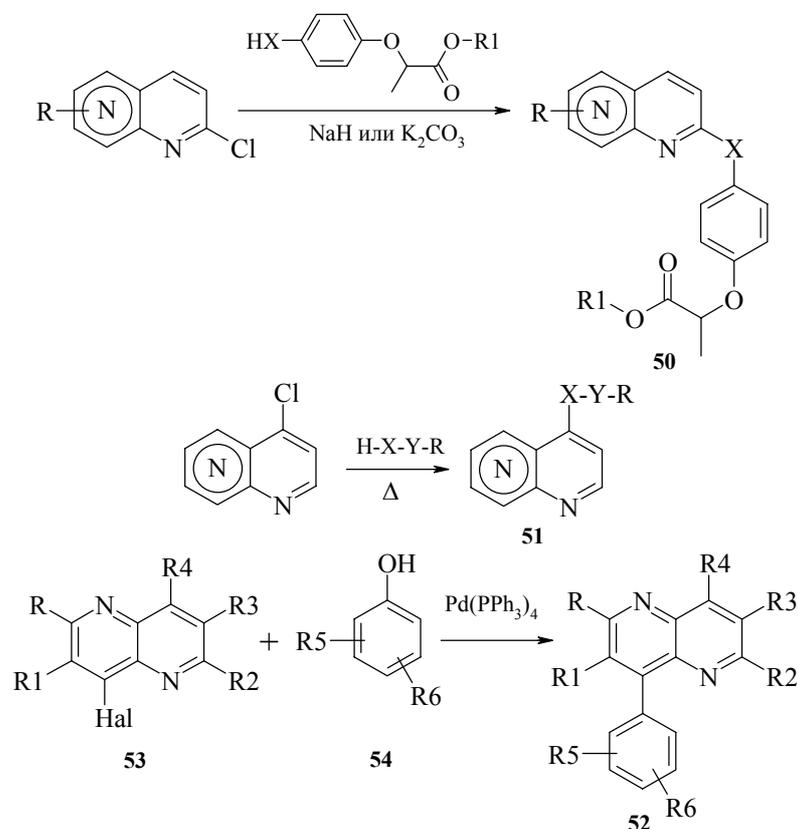


Аналогично, конденсация 7-аминобензо[*f*][1,7]нафтиридина **47** с ароматическими альдегидами **48** приводит к продуктам бензимидазо[4,3-*fg*]-[1,7]нафтиридинового ряда (**49**, R = H, Cl, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>), которые в отличие от исходного амина **47**, обладают бактерицидной и фунгицидной активностью [63].



## 6. Замещение галогена в нафтиридиновом ядре

Одним из важнейших направлений модификации нафтиридинов является замещение атомов галогенов в реакциях с первичными, вторичными или третичными аминами, которые широко используются для получения аналогов ряда анти-малярийных [3, 4] и противомикробных препаратов [1, 8, 64], например производных **12** и др. В последнее десятилетие эти методы нашли применение и в синтезе пестицидных средств **50–52**, представленных на нижеследующих схемах. Замещение галогена осуществляли соответственно в присутствии оснований (NaH или  $K_2CO_3$ ) [65], либо высокотемпературным синтезом без растворителя [66, 67]. Известен пример кросс-сочетания 4-бром(иод)-1,5-нафтиридинов **53** (Hal = Br, I) с элементарными производными аренов **54** [Q =  $Sn(CH_3)_3$ ,  $Si(CH_3)_3$ ,  $B(OH)_2$ ] в апротонном растворителе при катализе солями палладия [68].



**50:** R = H, Cl, CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = H, алкил; X = O или S

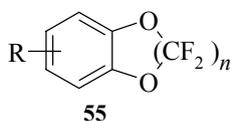
**51:** R = фенил, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, циклоалкил (4-фенилциклогексил и др.), гетероарил; X = O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, =N-; Y = простая связь или алкилен, который может содержать гетероатом

**52:** R–R<sub>6</sub> = H, галоген, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогеналкокси, алкокси, алкилтио, алкоксиалкил, замещенная аминогруппа, CN, OR, S(O)<sub>n</sub>R, где n = 0–2

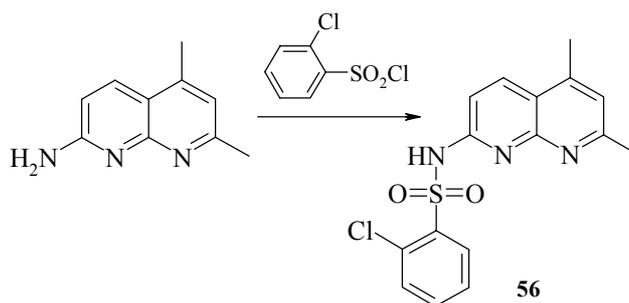
Полученные эфиры **50** обладают гербицидными и фунгицидными свойствами, они эффективны в посевах хлопчатника, сои и сахарного тростника [65].

Нафтиридиновые производные **51** активны против насекомых, паукообразных, гельминтов, моллюсков, а также грибов. Заявлены способы их применения в сельском хозяйстве, лесоводстве, для борьбы с экзо- и эндопаразитами в животноводстве, для защиты древесины и других материалов [66, 67].

Соединения **52** пригодны для использования в качестве пред- и после-всходовых гербицидов как самостоятельно, так и в смеси с другими гербицидами и вспомогательными веществами [68]. Аналоги 1,5-нафтиридинов **52**, содержащие в положении 4 цикла радикал фторированного бензодиоксила или бензодиоксана **55** (R = замещенный 1,5-нафтиридин-4-ил,  $n = 1, 2$ ), их N-окиси и соли также приемлемы для сельского хозяйства как гербициды [69].

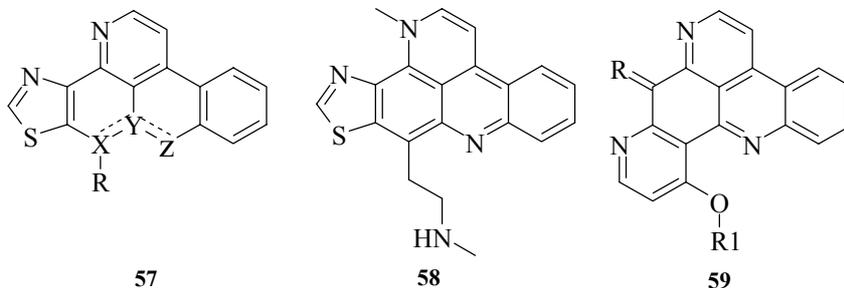


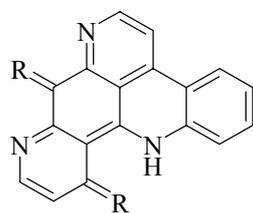
Из реакций замещения другого типа следует отметить синтез сульфонамида **56**, являющегося гербицидом и регулятором роста [70].



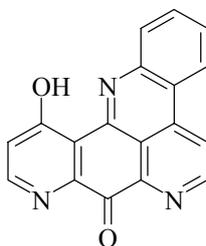
## 7. Производные нафтиридина, выделенные из морских организмов

Отдельную группу фунгицидов составляют алкалоиды **57–61**, которые содержат 2,7-нафтиридиновый остов, и их синтетические аналоги **62**.

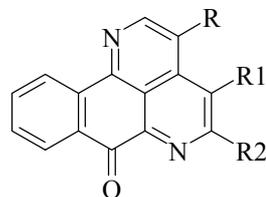




60



61



62

**57:** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCOR<sub>4</sub>, где R<sub>4</sub> = алкил, изо-алкил или R + R<sub>1</sub> = O; R<sub>1</sub> + R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> + R<sub>3</sub> = химическая связь или R<sub>3</sub> = H

**59, 60:** R = O, S, NOX, где X = H, алкил или арил; R<sub>1</sub> = H, алкил, алкенил, арил, бензил, ацил, бензоил или щелочной металл

**62:** R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H, алкил, циклоалкил, алкокси, галоген или R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub> = CH=CHCH=CH

Из мантии хищных моллюсков *Chelynotus semperi* выделены алкалоиды куанониамины А–D общей формулы **57**. С ними структурно коррелируют дерцитин **58** и родственные соединения из глубоководных морских губок семейства *Pachastrellidae* (*Dercitus sp.*, *Stelletta sp.*). Алкалоиды **57**, **58** проявляют фунгицидную и цитотоксическую активность [71].

Соединения **59** и **60**, обладающие высокой противоопухолевой, фунгицидной активностью и используемые для лечения онкологических и грибковых заболеваний, получают экстракцией губок класса *Demospongiae*, обитающих у Багамских островов [72].

Природное вещество меридин **61** из морской губки *Corticium sp.* является ингибитором роста грибов *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* и *Trichophyton mentagrophytes* [73]. Противогрибковой активностью в отношении перечисленных грибов, а также против *Aspergillus fumigatus*, обладают сампангин и его производные **62**, получаемые циклоконденсацией бензо[2,3]клеистофалина с ди-ацетальями ДМФА [74, 75].

Проведенный анализ литературы за последние 15 лет свидетельствует о все возрастающем внимании к нафтиридиновым производным (прежде всего к представителям 1,8-нафтиридинового ряда), как средствам защиты растений и животных. Это позволяет ожидать обнаружения среди этих соединений еще не одного продукта первостепенной значимости.

## Литература

1. Норовян А.С., Пароникян Е.Г., Вартанян С.А., *Хим.-фарм. журн.* **1985** 19 (7) 790.
2. Литвинов В.П., Роман С.В., Дяченко В.Д., *Успехи химии* **2000** 69 (3) 218.
3. Литвинов В.П., Роман С.В., Дяченко В.Д., *Успехи химии* **2001** 70 (4) 345.
4. *Гетероциклические соединения*, под ред. Яшунского В.Г., М.: Мир, 1965, т. 7, с. 155.
5. Matusiak G., Sliwa W., *Acta Chim. Hung.* **1988** 125 (2) 267.

6. Bachowska B., Sliwa W., Патент ПНР 149 212; *РЖХим.* **1991** 10Н113П.
7. Radzikowska T., Sliwa W., Патент ПНР 149 332; *РЖХим.* **1991** 10Н112П.
8. Miyamoto T., Egawa H., Matsumoto J., *Chem. Pharm. Bull.* **1987** 35 (6) 2280.
9. Танака, Ацуми Х., Заявка Японии 5 993 080; *РЖХим.* **1985** 8О136П.
10. Хиросэ Т., Нисимура Й., Окада Х. и др., Заявка Японии 1 156 961; *РЖХим.* **1990** 20О60П.
11. Vetter O., Lohr R., Kuhn M., *et al.*, Заявка Германии 19 633 480; *РЖХим.* **1999** 9О265П.
12. Petersen U., Grohe K., Zeiler H.-J., Metzger K.G., Заявка ФРГ 3 508 816; *РЖХим.* **1987** 7О111П.
13. Мацумото Д., Накано Д., Тиба К., Накамура С., Заявка Японии 61 243 081; *РЖХим.* **1988** 8О121П.
14. Culbertson T.P., Doma J.M., Mich T.F., Nichols J.B., Патент США 4 777 175; *РЖХим.* **1989** 16О88П.
15. Weber A., Bouzard D., Essiz M., *et al.*, Патент США 4 954 507; *РЖХим.* **1991** 22О45П.
16. Petersen U., Krebs A., Schenke T., *et al.*, Заявка ФРГ 3 918 544; *РЖХим.* **1991** 22О115П.
17. Grohe K., Dummer W., Kai R., Paessens A., Заявка ФРГ 3 934 082; *РЖХим.* **1992** 9О140П.
18. Petersen U., Krebs A., Schenke T., *et al.*, Заявка ФРГ 4 120 646; *РЖХим.* **1994** 6О96П.
19. Rast H., Scheer M., Hellenbach W., Заявка Германии 19 519 822; *РЖХим.* **1998** 22О167П.
20. Имосэ Д., Тобитака С., Огата С., Заявка Японии 3 218 312; *РЖХим.* **1994** 21О39П.
21. Remuzon P., Bouzard D., Guiol C., Jacquet J.-P., *J. Med. Chem.* **1992** 35 (15) 2898.
22. Remuzon P., Bouzard D., Clemencin C., *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **1993** 28 (6) 455.
23. Lange P.M., Mitschker A.N.A., Rast H., *et al.*, Заявка ФРГ 3719764; *РЖХим.* **1989** 23О89П.
24. Petersen U., Schenke T., Grohe K., *et al.*, Заявка ФРГ 3 814 517; *РЖХим.* **1990** 22О151П.
25. Petersen U., Schenke T., Krebs A., *et al.*, Заявка ФРГ 3 906 365; *РЖХим.* **1992** 3О153П.
26. Petersen U., Schenke T., Schriewer M., *et al.*, Заявка ФРГ 3 910 920; *РЖХим.* **1992** 1О111П.
27. Phillips T., Bartel S., Krebs A., *et al.*, Заявка ФРГ 4 230 804; *РЖХим.* **1995** 12О103П.
28. Bartel S., Krebs A., Kunisch F., *et al.*, Заявка ФРГ 4 301 246; *РЖХим.* **1995** 22О127П.
29. Himmler T., Petersen U., Bremm K.-D., *et al.*, Заявка ФРГ 4 408 212; *РЖХим.* **1997** 12О45П.
30. Хаякава И., Заявка Японии 60 172 981; *РЖХим.* **1986** 19О115П.
31. Petersen U., Krebs A., Schenke T., *et al.*, Заявка ФРГ 4 121 214; *РЖХим.* **1993** 19О89П.
32. Petersen U., Schenke T., Grohe K., *et al.*, Заявка ФРГ 4 232 172; *РЖХим.* **1995** 12О104П.

33. Petersen U., Schrock W., Habich D., *et al.*, Заявка ФРГ 4 234 330; *РЖХим.* **1995** 200114П.
34. Petersen U., Schenke T., Bohm S., *et al.*, Заявка ФРГ 4 339 134; *РЖХим.* **1997** 200107П.
35. Мацумото Д., Миямото М.Х., Накамура С., Заявка Японии 60 126 284; *РЖХим.* **1986** 140100П.
36. Мацумото Д., Накано Д., Тиба К., Накамура С., Заявка Японии 61 189 281; *РЖХим.* **1988** 50110П.
37. Кодзима К., Мотоеси М., Заявка Японии 1 110 603; *РЖХим.* **1990** 90412П.
38. Soler J.E., Заявка Франции 2 548 664; *РЖХим.* **1985** 200138П.
39. Hubner H., Brunner H., Zeiler H.-J., Заявка ФРГ 3 617 803; *РЖХим.* **1988** 15084П.
40. Grohe K., Заявка ФРГ 3 632 222; *РЖХим.* **1989** 40246П.
41. Pollinger N., Serno P., Hofmann W., Wirtmann D., Заявка ФРГ 3 902 079; *РЖХим.* **1990** 140199П.
42. Bartel S., Grohe K., Hagemann H., *et al.*, Заявка Германии 19 506 535; *РЖХим.* **1998** 20376П.
43. Jaetsch T., Hallenbach W., Himmler T., *et al.*, Заявка ФРГ 4 431 122; *РЖХим.* **1998** 1091П.
44. Antoine M., Barreau M., Desconclois J.-F., *et al.*, Заявка Франции 2 641 783; *РЖХим.* **1991** 10061П.
45. Antoine M., Barreau M., Desconclois J.-F., *et al.*, Заявка Франции 2 642 070; *РЖХим.* **1991** 8059П.
46. Antoine M., Barreau M., Desconclois J.-F., *et al.*, Заявка Франции 2 642 071; *РЖХим.* **1991** 10062П.
47. Antoine M., Barreau M., Desconclois J.-F., *et al.*, Заявка Франции 2 650 276; *РЖХим.* **1991** 230114П.
48. Antoine M., Barreau M., Desconclois J.-F., *et al.*, Заявка Франции 2 650 277; *РЖХим.* **1991** 230115П.
49. Hagen H., Pfister J., Ziegler H., *et al.*, Заявка ФРГ 3 907 938; *РЖХим.* **1992** 30451П.
50. Bratz M., Meyer N., Konig H., *et al.*, Заявка ФРГ 4 405 712; *РЖХим.* **1997** 170399П.
51. Reddy K.R., Mogilaiah K., Sreenivasulu B., *J. Indian Chem. Soc.* **1986** 63 (4) 443.
52. Rama R.G., Mogilaiah K., Sreenivasulu B., *Indian J. Pharm. Sci.* **1989** 51 (5) 182.
53. Rama R.G., Mogilaiah K., Sreenivasulu B., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989** 54 (6) 1716.
54. Nordhoff E., Franke W., Arndt F., *et al.*, Заявка ФРГ 3 601 688; *РЖХим.* **1988** 50447.
55. Cross B., Los M., Doehner R.F., *et al.*, Патент США 5 252 538; *РЖХим.* **1995** 90310П.
56. Cross B., Los M., Doehner R.F., *et al.*, Патент США 5 622 913; *РЖХим.* **1998** 240794П.
57. Чуба В., *ХГС* **1979** (1) 3.
58. Sauepe T., Schaefer P., Wuerzer B., Westphalen K.-O., Заявка ФРГ 3 907 937; *РЖХим.* **1991** 120440П.

59. Graf H., Franz L., Ammermann E., Pommer E.-H., Заявка ФРГ 3 644 825; *РЖХим.* **1989** 60370П.
60. Reddy K.R., Mogilaiah K., Swamy B., Sreenivasulu B., *Acta Chim. Hung.* **1990** 127 (1) 45.
61. Chary M.T., Mogilaiah K., Rama R.G., Sreenivasulu B., *J. Indian Chem. Soc.* **1990** 67 (8) 691.
62. Reddy K.R., Mogilaiah K., Sreenivasulu B., *Nat. Acad. Sci. Lett.* **1989** 12 (6) 193.
63. Paluszewski M., Sliwa W., Патент Польши 167 956; *РЖХим.* **1996** 20046П.
64. Общая органическая химия, под ред. Бартона Д., Уоллиса У.Д., М.: Химия, 1985, т. 8, с. 300.
65. Turner J.A., Патент США 4 536 208; *РЖХим.* **1986** 130485П.
66. Caley B.A., Coghlan M.J., Davis L.N., Dreikorn B.A., Патент США 5 240 916; *РЖХим.* **1995** 130285П.
67. Schaper W., Markl M., Preub R., *et al.*, Заявка ФРГ 4 308 014; *РЖХим.* **1996** 170267П.
68. Selby T., Патент США 5 110 347; *РЖХим.* **1994** 30274П.
69. Spedding D.L., Stevenson T.M., Патент США 5 633 218; *РЖХим.* **1998** 230437П.
70. Saure T., Klebe G., Schirmer U., *et al.*, Заявка ФРГ 3 804 990; *РЖХим.* **1990** 160445П.
71. Gunawardana G.P., Koehn F.E., Lee A.Y., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1992** 57 (5) 1523.
72. Gunawardana G., McCarthy P.J., Borges N.S., Патент США 5 182 287; *РЖХим.* **1994** 90158П.
73. McCarthy P.J., Pitts T.P., Gunawardana G.P., *et al.*, *J. Natur. Prod.* **1992** 55 (11) 1664.
74. Clark A.M., Hufford C.D., Liu S., *et al.*, Патент США 5 128 344; *РЖХим.* **1994** 3086П.
75. Clark A.M., Hufford C.D., Liu S., *et al.*, Патент США 5 227 383; *РЖХим.* **1994** 22074П.

## Синтез пиррол-2-онов

Егорова А.Ю., Тимофеева З.Ю.

Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского  
410600, Саратов, ул. Астраханская, 83

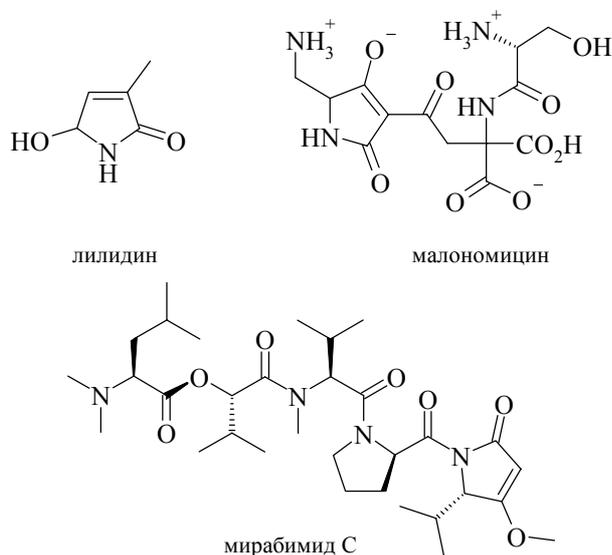
### Введение

Пиррол-2-оны по праву занимают особое место в современной органической химии в связи с их широким использованием в синтезе биологически активных веществ.

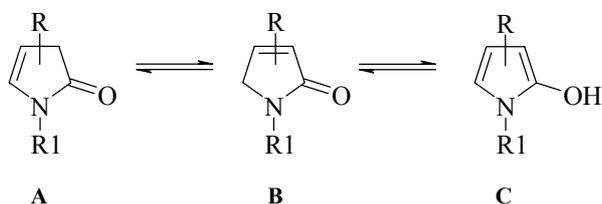
В последние годы наибольшее внимание уделяют исследованию пиррол-2-онов и пиррол-3-онов, входящих в состав природных соединений и их аналогов [1–13].

Структура пиррол-2-она присутствует в молекулах порфиринов [11, 14, 15], желчных пигментов [16–18], фикоцианобилина [19].

Пиррол-2-оновый фрагмент обнаружен в природных антибиотиках, таких как малономицин [21] и др. [20–22], алкалоидах [23–28] (компоненты *Jatropha macrorrhiza* [8, 26–27], мирабимиды А-Д [7, 28], лилидин [13]). Эта структура входит в молекулы различных ферментов и антиметаболитов [2–4, 6, 30], ингибиторов РНК бактерии *Bacillus megaterium* ( $\alpha$ -липомидина [12] и стрептолидигина [32]).



Структура пиррол-2-онов допускает возможность существования этих соединений в трех таутомерных формах **A**, **B**, **C** [33]:



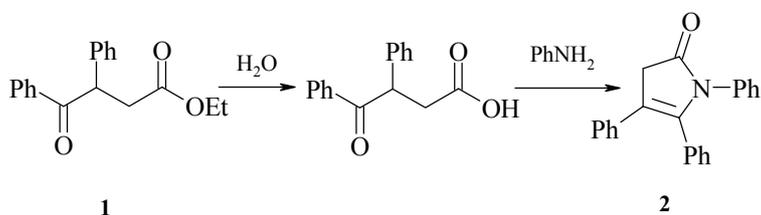
Отмечено, что  $\alpha$ -гидрокси-пирролы **C** существуют в таутомерной форме пирролонов с двойной связью в  $3H$ - (**A**) или  $5H$ - (**B**) положении [34–35]. Незамещенный 2-гидрокси-пиррол, его 3-алкил- и 3-ацетилпроизводные существуют преимущественно в виде  $5H$ -изомера **B**, что доказано на основе спектров ЯМР. Если же ацильные или эфирные заместители занимают положение 4, то преобладает  $3H$ -изомер **1**.

В настоящем обзоре впервые систематизированы методы синтеза пиррол-2-онов, включая данные последних лет.

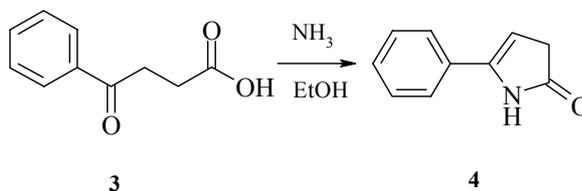
### 1. Синтезы на основе оксокислот и их производных

Метод получения пиррол-2-онов путем циклизации оксокарбоновых кислот и их производных, является наиболее известным [36].

Одним из первых представителей этого ряда гетероциклов является 1,4,5-трифенил- $3H$ -пиррол-2-он **2**, синтезированный в 1892 г. из замещенной  $\beta$ -бензоилпропионовой кислоты **1** [37, 38] (схема 1).

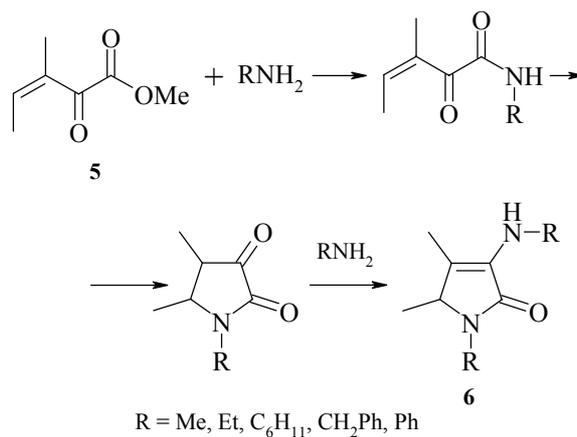


5-Фенил- $3H$ -пиррол-2-он **4** получен обработкой спиртовым раствором аммиака  $\beta$ -бензоилпропионовой кислоты **3** при  $100^\circ\text{C}$  (схема 2). Выход целевого продукта **4** не превышает 10% [36, 37, 39].



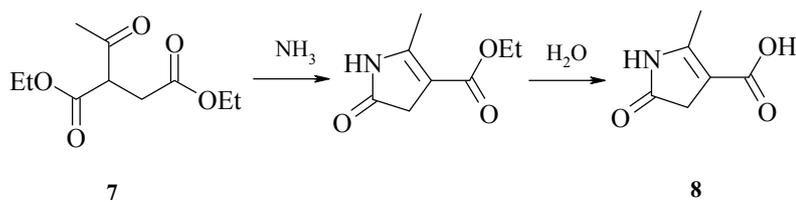
Циклизация эфиров 3-метил-2-оксопента-3-еновой кислоты **5** под действием первичных аминов (схема 3) приводит к 3-аминозамещенным 5*H*-пиррол-2-онам **6** [40, 41]:

Схема 3

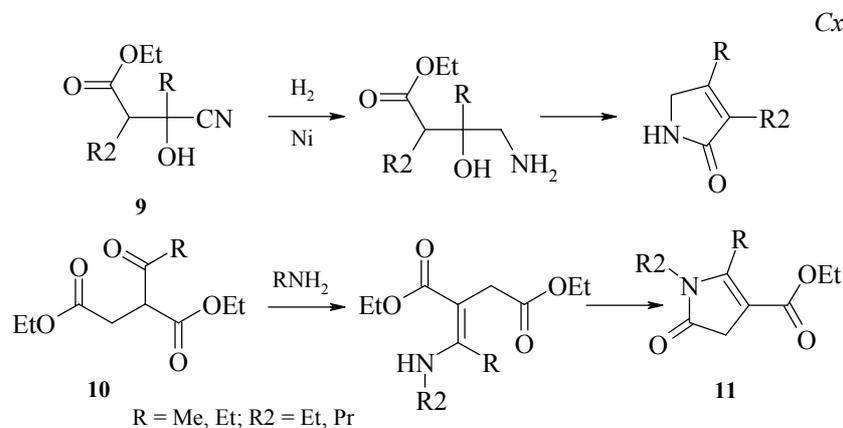


Замещенные пиррол-2-оны **8** получают по методу Фишера из диэтилацетилсукцината **7** кипячением в растворе аммиака в течение 10 часов при температуре 100°C (схема 4). Однако и в этом случае выход продукта не превышает 10–15% [42–48].

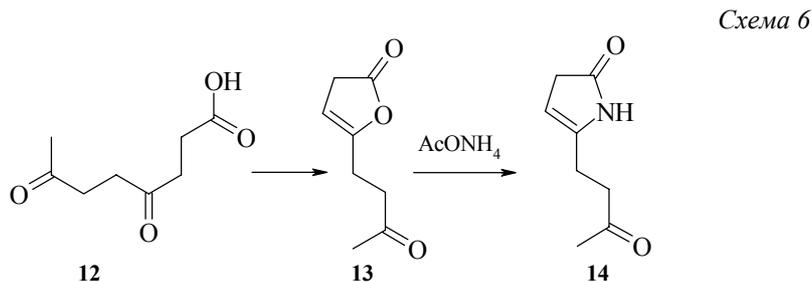
Схема 4



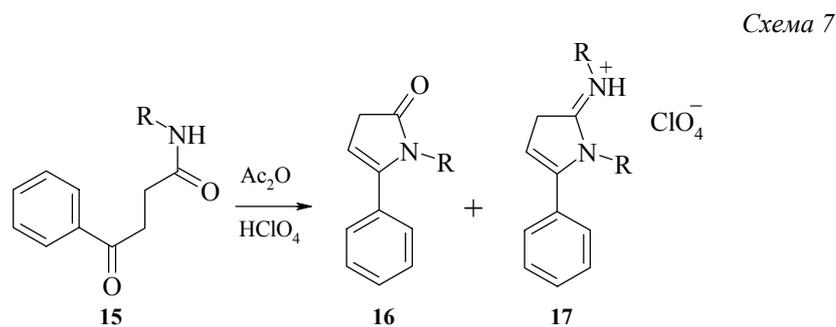
Замыкание цикла возможно при восстановлении производных β-кетозэфиров, циангидринов **9**, или нагреванием эфира 3-замещенной оксокислоты **10** с аммиаком и первичными аминами. Реакция проходит через стадию образования аминоэфира, который при дальнейшем нагревании в спирте циклизуется в 4-карбэтокси-3*H*-пиррол-2-он **11** (схема 5) [33].



Под действием уксусного ангидрида происходит превращение 4,7-дикето-каприловой кислоты **12** в непредельный  $\gamma$ -лактон **13**, последний под действием ацетата аммония в уксусной кислоте рециклизуется в азотсодержащий гетероцикл **14** с выходом 21% [49, 50] (схема 6).

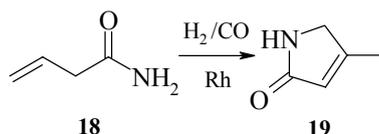


Удобным является метод, основанный на циклизации амидов оксокислот **15** в присутствии уксусного ангидрида при катализе хлорной кислотой [50–56] (схема 7). Однако следует отметить, что и этот метод позволяет получать *N*-фенил-3*H*-пиррол-2-оны **16** с выходом, не превышающим 25%. Реакция осложняется образованием перхлоратов иммония **17**.



4-Метил-5*H*-пиррол-2-он **19** с выходом 41% синтезирован при восстановлении и карбонилировании амида непредельной кислоты **18** на родиевом катализаторе [57, 58] (схема 8).

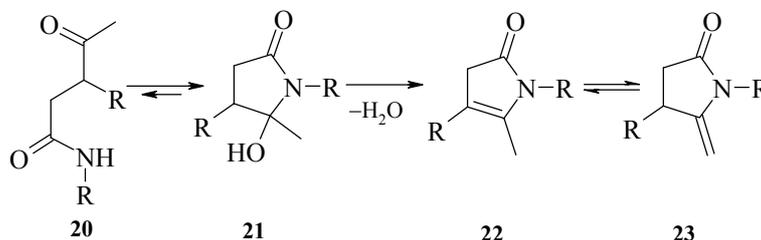
Схема 8



1,5-Замещенный пиррол-2-он получен в результате внутримолекулярной циклизации производных *транс*-кетоновых кислот под действием порошка железа [59].

Много внимания в литературе уделено вопросам кольчато-цепного равновесия амидов 3-оксокарбоновых кислот [60–69]. Так как гидроксипирролидоны являются внутренними амидами оксокислот, показано, что кольчато-цепное равновесие в растворах *N*-замещенных амидов 4-оксоалкановых кислот **20–23** смещено в сторону циклической формы **23** (схема 9).

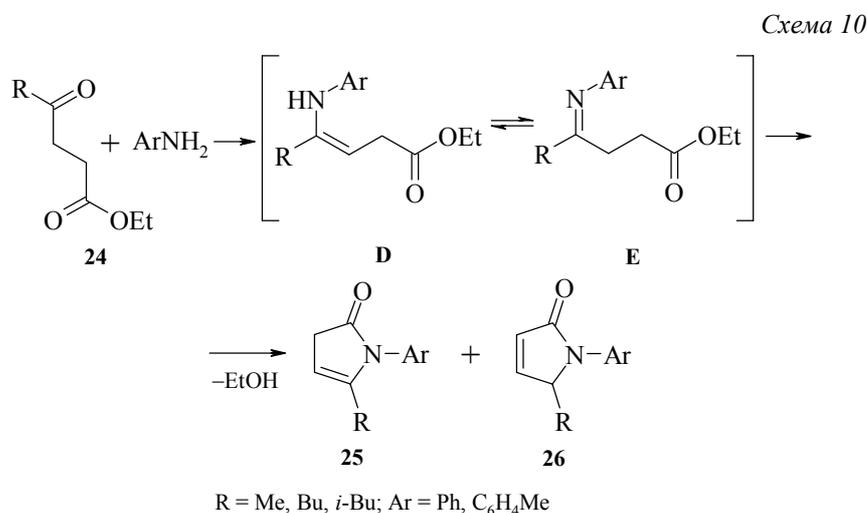
Схема 9



При длительном нагревании 5-метил-5-оксипирролидоны **21** отщепляют воду, образуя 5-метил-3*H*-пиррол-2-оны **22** [70–72], существующие в таутомерной смеси с соединениями, имеющими экзоциклическую двойную связь.

Реакцией  $\alpha$ -кетолов ( $\alpha$ -ацетолов) с амидами  $\alpha$ -цианоуксусной кислоты в присутствии этилата натрия в спирте получены 3-карбомоил-4,5,5-триметил-1-алкил-5*H*-пиррол-2-оны с выходом до 63–82% [73].

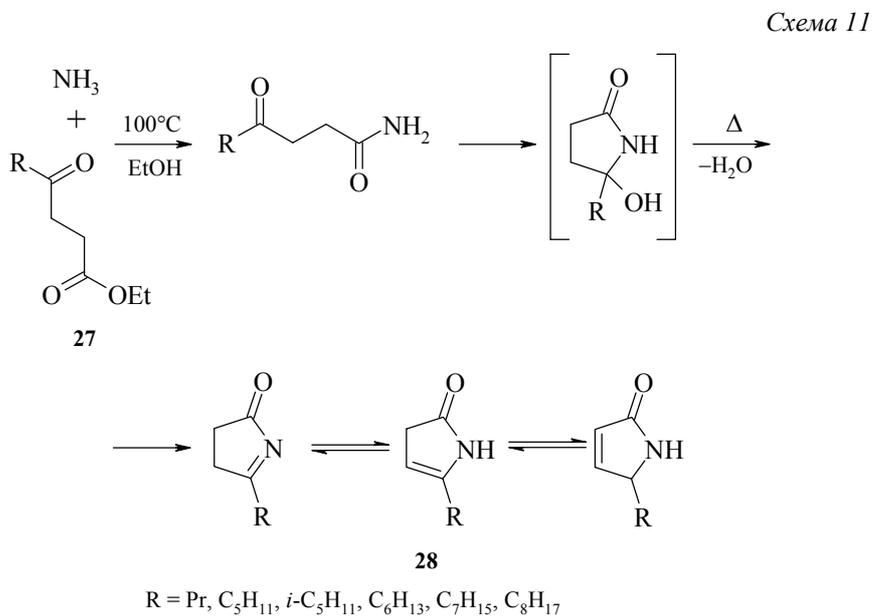
Взаимодействие этиловых эфиров 4-оксоалкановых кислот **24** с ароматическими аминами (анилин, *n*-толуидин) при проведении реакции в жестких условиях (ксилол, 120°C, 3 часа) и соотношении реагентов 1 : 3 протекает с образованием *N*-арил-5-алкил-пиррол-2-онов в виде 3*H*-изомеров **25** с выходом 63–75% [74, 75] (схема 10).



Одновременно с 3*H*-формой в этих условиях получены *N*-арил-5-алкил-5*H*-пиррол-2-оны **26** с выходом 10–35%.

В более мягких условиях (этанол, 70–75°C) реакция приводит к получению смеси продуктов с общим выходом, не превышающим 18%.

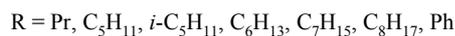
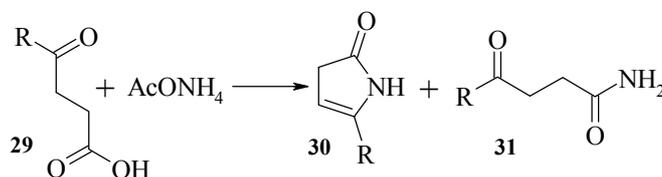
С целью получения *N*-незамещенных 3*H*-пиррол-2-онов **28**, этиловые эфиры 4-оксоалкановых кислот **27** обрабатывались аммиаком при соотношении реагентов 1 : 3 в автоклаве [76, 77] (схема 11).



Показано, что аммонолиз этиловых эфиров оксокислот приводит к амидам 4-оксоалкановых кислот, которые выделены путем упаривания спиртовых растворов аминированных эфиров 4-оксокислот. Дальнейшая циклодегидратация амидов в пиррол-2-оны осуществляется путем перегонки в вакууме.

Взаимодействие 4-оксоалкановых кислот **29** с ацетатом аммония проводилось кипячением в среде ксилола или уксусного ангидрида. Целевые N-незамещенные пиррол-2-оны **30** с лучшими выходами (до 70%) получены при использовании уксусного ангидрида (схема 12).

Схема 12

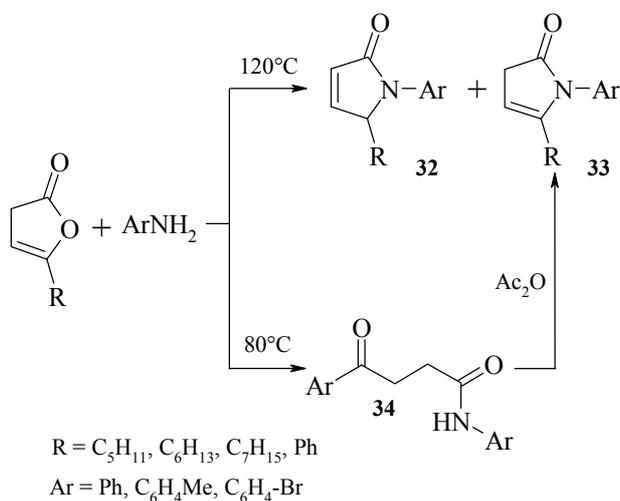


Использование ксилола позволяет получать пиррол-2-оны с выходом до 55%; одновременно, при использовании этого растворителя, выделены амиды 4-оксокислот **31** (20%) [76].

## 2. Синтезы на основе соединений фуранового ряда

Взаимодействие кислородсодержащих гетероциклов, таких как фуран-2-оны с первичными аминами, представляет значительный интерес ввиду возможности получения таких продуктов, как амиды 4-оксоалкановых кислот и оксилактамов, являющихся кольчато-цепными изомерами. Показано [78], что оксилактамы образуются лишь в реакциях с метиламином, в то время как с другими аминами выделены ациклические продукты – амиды 4-оксокислот [79–88]. 5-Алкил(арил)-3*H*-фуран-2-оны (лактоны енолов  $\gamma$ -кетокислот) являются также удобными исходными реагентами в синтезе их N-содержащих гетероаналогов. Они реагируют с первичными ароматическими аминами (анилином, *n*-толуидином) в растворе ксилола при 120°C с образованием смесей 1-арил-5-алкил(арил)-3*H*-пиррол-2-онов **32** и 1-арил-5-алкил(арил)-5*H*-пиррол-2-онов **33** (схема 13). Целевые продукты выделены в основном в виде 3*H*-изомеров 1,5-дизамещенных пиррол-2-онов (70–75%). Содержание 5*H*-формы в реакционной смеси незначительно.

Схема 13

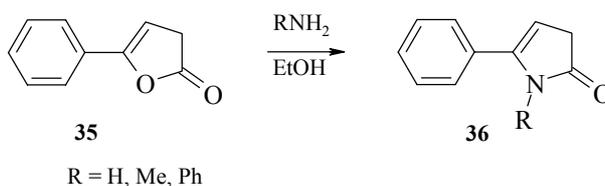


Образующиеся амиды **34** подвергаются последовательно циклизации в таутомерные 1-арил-5-алкил(арил)-5-гидрокси-2-оксопирролидоны с дальнейшей дегидратацией и частичной изомеризацией *3H*-формы в более устойчивые *5H*-изомеры.

Целенаправленно амиды оксокислот получены в более мягких условиях, при проведении реакции в растворе бензола при 80°C, и сокращении времени контакта реагентов в два раза, дальнейшая их внутримолекулярная циклодегидратация проходит при кипячении в присутствии уксусного ангидрида [89–92].

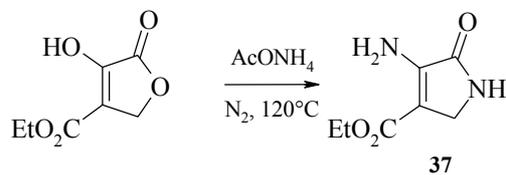
5-Фенил-*3H*-пиррол-2-он **36** с выходом до 65% получен рециклизацией кислородного гетероаналога **35** в абсолютном этаноле под действием аммиака [93], метиламина [78, 94, 95], анилина [96] (схема 14).

Схема 14



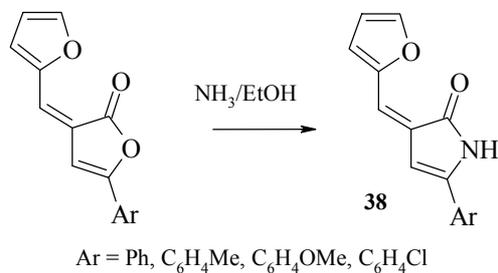
Использование в качестве аминирующего агента ацетата аммония приводит к замещению гидроксильной группы в положении 3 и циклизации с образованием 3,4-дизамещенных пиррол-2-онов **37** [97] (схема 15).

Схема 15



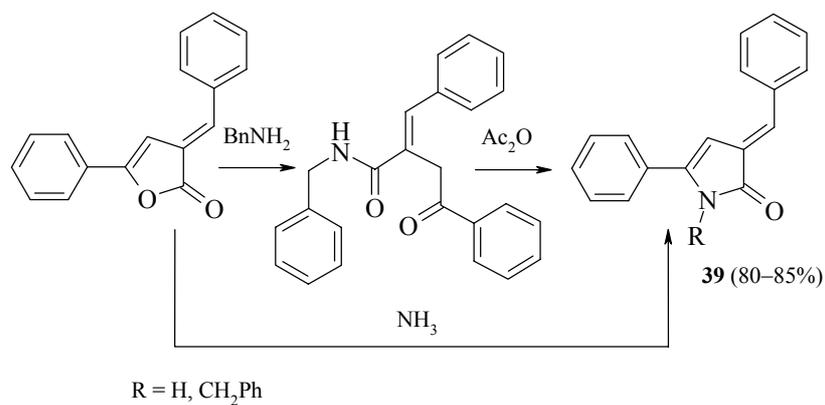
Этот же метод синтеза был распространен и на ряд 3*H*-пиррол-2-онов **38**, имеющих в положении С-3 фурфурилиденовый заместитель [93, 98] (схема 16).

Схема 16



Бензилиден-3*H*-пиррол-2-он **39** получен взаимодействием его кислородного гетероаналога с бензиламином [99] (схема 17).

Схема 17

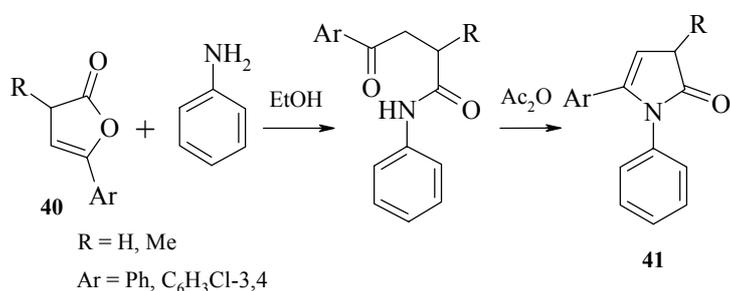


Использование водно-спиртового раствора аммиака позволяет получить в одну стадию незамещенные по атому азота 3-арилиден-3*H*-пиррол-2-оны с выходом до 85% [100].

В случае получения N-замещенных арилиденовых 3H-пиррол-2-онов, имеющих ароматический заместитель при атоме азота, процесс протекает через образование амидов оксоалкановых кислот, которые циклизируются в присутствии водоотнимающих средств [100].

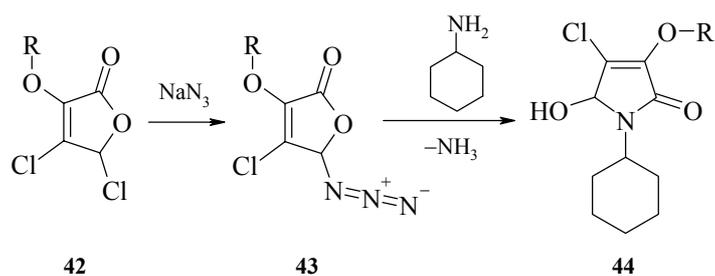
5-Арил-3-метил-3H-фуран-2-он **40** под действием анилина в этаноле с хорошим выходом образует амид замещенной β-бензоилпропионовой кислоты, циклизация которого в 1,5-диарилзамещенный 3H-пиррол-2-он **41** протекает при кипячении в уксусном ангидриде [101–104] (схема 18).

Схема 18

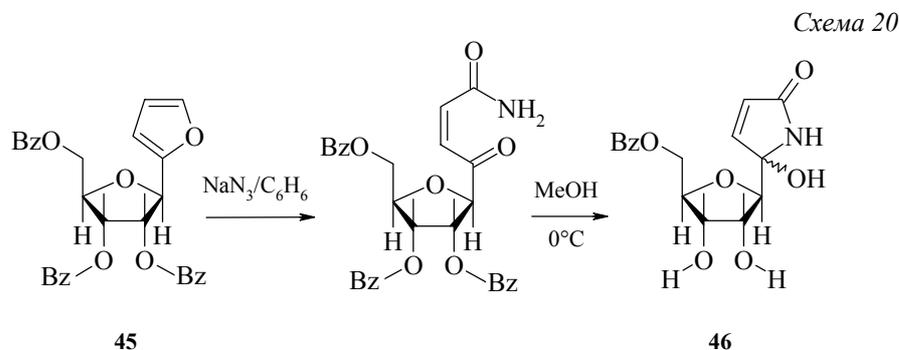


При рециклизации 4,5-дихлор-3-алкокси-5H-фуран-2-оны **42** образуют N-циклогексил-5H-пиррол-2-оны. Последовательной обработкой азидом натрия первоначально получены 5-азидо-4-хлор-3-алкокси-фуран-2-оны **43**, кипячение последних с избытком циклогексиламина позволяет получать N-циклогексил-3,4,5-замещенные пиррол-2-оны **44** [105–107] (схема 19).

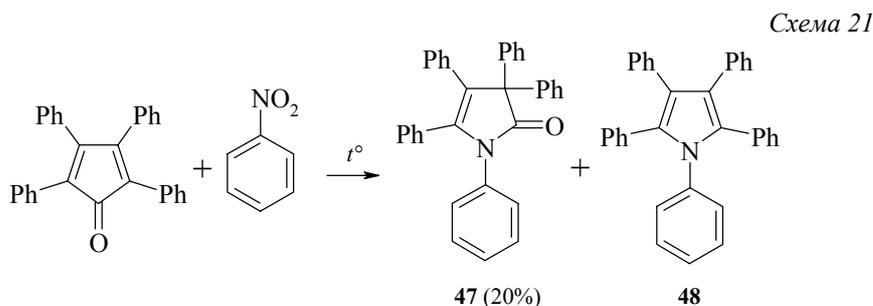
Схема 19



5H-Пиррол-2-он **46**, имеющий в положении С-5 углеводный остаток, получен многостадийным синтезом из гликозилфурана **45**, который на ключевой стадии обрабатывали азидом натрия в бензоле [108] (схема 20).

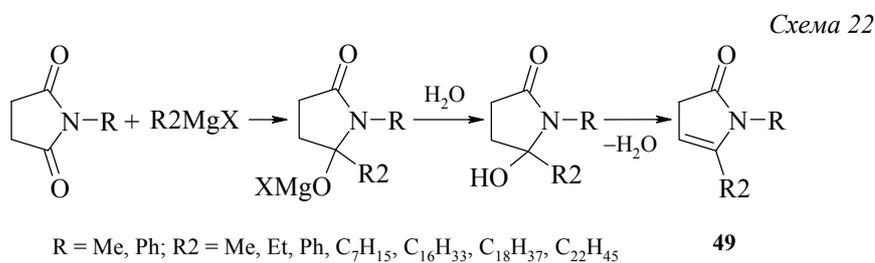


1,3,3,4,5-Пентафенил-3*H*-пиррол-2-он **47** получают кипячением тетрафенилциклопентадиенона в нитробензоле с выходом 20% [109], одновременно с высоким выходом выделяют и пентафенилпиррол **48** (схема 21).



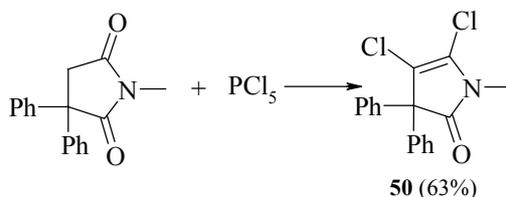
### 3. Синтезы на основе N-содержащих гетероциклов

В начале XX века Лукеш с соавторами [82, 85, 110–119] предложили способ получения пиррол-2-онов на основе обработки N-замещенного сукцинимиды реактивом Гриньяра. Таким методом получен ряд 3*H*-пиррол-2-онов **49**, имеющих метильный или фенильный заместитель при атоме азота гетероцикла (схема 22), а также объемный алкильный или фенильный заместитель в пятом положении [120–127].



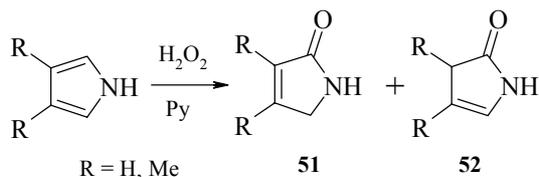
Еще один метод получения 3*H*-пиррол-2-она **50** на основе реакции *N*-замещенного сукцинимиды с пентахлоридом фосфора предложен авторами [128, 129] (схема 23).

Схема 23



Смеси 5*H*- **51** и 3*H*-пиррол-2-онов **52** получены окислением пиррола или 3,4-диметилпиррола концентрированным раствором перекиси водорода в пиридине [43, 130, 131] (схема 24). Доля 3*H*-изомера в реакционной смеси составляет около 1%, а при наличии в положении 3 гетерокольца этильного заместителя и использовании в качестве растворителя метанола выход 3*H*-изомера может достигать 30–40% [132].

Схема 24

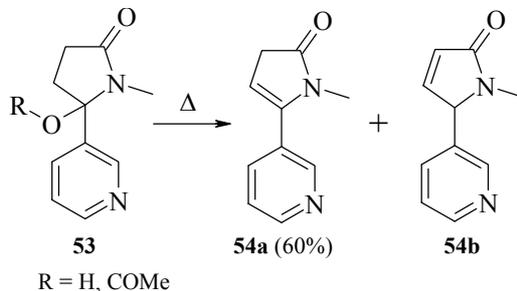


Эти же продукты получены фотоокислением пиррола и 1-метилпиррола [9, 133–142].

Хорошо изучены реакции фотоокисления пиррола, которые приводят, в основном, к образованию с хорошим выходом 5*H*-изомера *N*-незамещенного пиррол-2-она. Выделить 3*H*-изомер данный метод не позволяет.

Окислением пиррольного цикла, имеющего во втором положении пиридиновый фрагмент, получены 3*H*- и 5*H*-изомеры 1,5-дизамещенных пиррол-2-онов. Термическая дегидратация замещенных пирролидонов **53** приводит к смеси изомерных пиррол-2-онов **54a** и **54b** [143, 144] (схема 25).

Схема 25

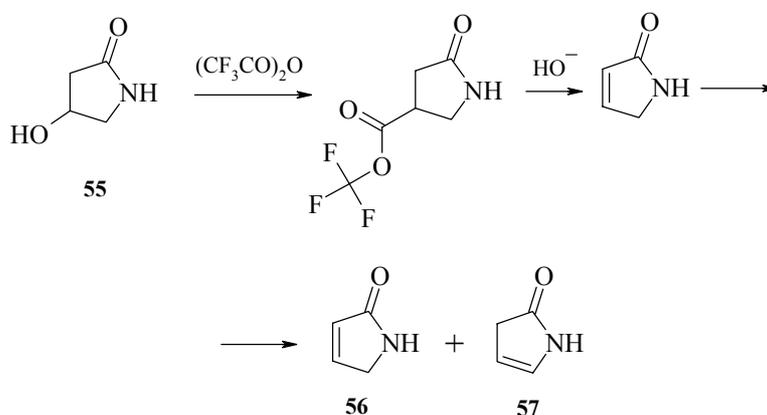


3,3,4,5-Тетрафенил-3*H*-пиррол-2-он получен окислением соответствующего замещенного пиррола азотной кислотой [145–147]. Действие кислородом воздуха на 3,5-диметилпиррол позволяет получить с хорошими выходами 3,5-диметил-3-оксипиррол-2-он [148–151]. Известно также электрохимическое окисление замещенного пиррола до соответствующего пиррол-2-она [152].

Обработка 1-арил-2-бензоил-3-амино-4-циано-5-метоксипиррола морфолином приводит к образованию 1-арил-3-циано-4-амино-5*H*-пиррол-2-она [153].

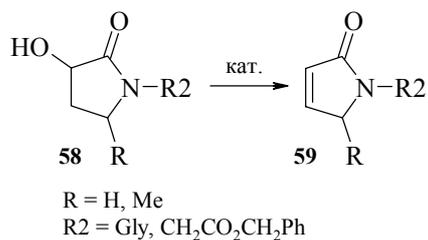
На основе гидроксипирролидона **55** осуществлен синтез *N*-незамещенных пиррол-2-онов в виде смеси 5*H*- **56** и 3*H*-изомеров **57** (схема 26). В реакционной смеси доля 3*H*-формы составляет 0.5%, однако, при хроматографировании 5*H*-формы **56** (жидкостная хроматография на сефадексе LH-20 ЭА) с выходом 84% происходит изомеризация **56** в 3*H*-форму **57** [154].

Схема 26



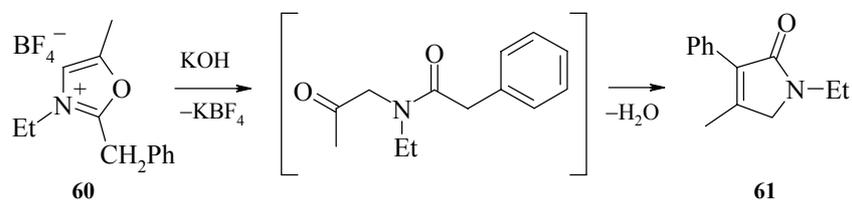
Из 3-гидроксипирролидонов **58** в присутствии водоотнимающих средств с выходом до 65% синтезированы *N*-замещенные 5*H*-пиррол-2-оны **59** [155] (схема 27).

Схема 27



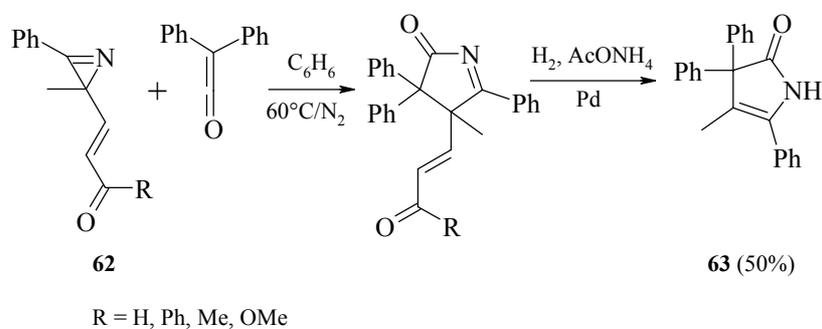
Перегруппировка соли оксазолия **60** в 5*H*-пиррол-2-он **61** наблюдается под действием основания, при этом выход продукта составляет 70% [156] (схема 28). Изомеризации в 3*H*-форму в данном случае не наблюдается.

Схема 28



Конденсацией дифенилкетена с 1-азирин-3-метилакрилатом **62** получены 3,3,5-трифенил-4-замещенные пиррол-2-оны **63** [157] (схема 29).

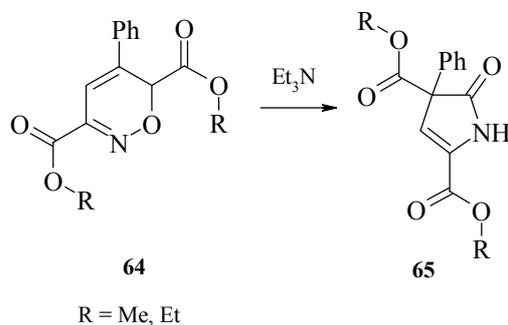
Схема 29



Образование 2*H*-пиррол-2-онов происходит через атаку атома азота азирина на электрофильный атом углерода кетена [157–159]. Далее продукт претерпевает, под действием водорода и ацетата аммония на Pd катализаторе, реакцию ретро-Михаэля с образованием соединения **63** с выходом 50%.

Трансформация шестичленного гетероцикла **64** в пятичленную систему **65** проходит за счет 1,2 миграции этоксикарбонильной группы под действием триэтиламина [160, 161] (схема 30). Выход продукта до 70%.

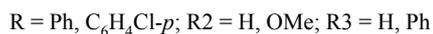
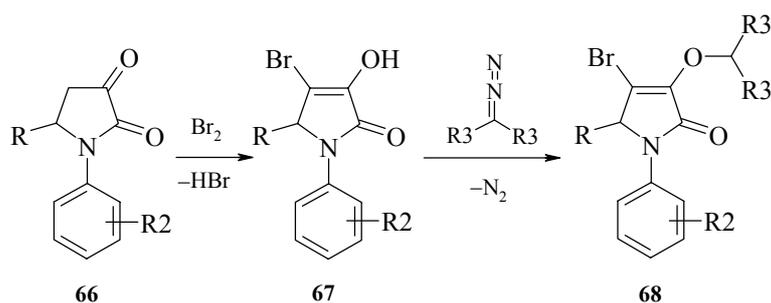
Схема 30



Селективно, с выходом до 100%, получают 3-метил-4-алкил-5*H*-пиррол-2-оны из 2-тозил-3,4-дизамещенных-пирролов [162].

1,5-Диарил-тетрагидропиррол-2,3-дионы **66** при бромировании дают производные, существующие в енольной форме **67**, алкилирование которых диазометаном и дифенилдиазометаном протекает с образованием 3-алкоксипроизводных **68** [163] (схема 31).

Схема 31



## Литература

1. Luker T., Koot W.-J., Hiemstra H., Speckamp W.N., *J. Org. Chem.* **1998** 63 220.
2. Smith A.B., Knight S.D., Sprengeler P.A., Hirschmann R., *Bioorg. Med. Chem.* **1996** 4 (7) 1021.
3. Sudoh M., Pauletti G.M., Yao W., *et al.*, *Pharm. Res.* **1998** 15 (5) 719.
4. Smith A.B., Hirschmann R., Pasternak A., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1997** 40 2440.
5. Rico R., Bermejo K., *Tetrahedron Lett.* **1996** 37 (32) 5809.
6. Hofmann T., *J. Agric. Food. Chem.* **1998** 46 3902.
7. Carmeli S., Moore R.E., Patterson G.M.L., Mirabimides A.D., *Tetrahedron Lett.* **1991** 47 (12–13) 2087.
8. Haladova M., Eisenreichova E., Buškova A., *et al.*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988** 53 (1) 157.
9. Bois-Chonssy M., Barbier M., *Tetrahedron* **1983** 39 (11) 1915.
10. Wetterberg L., Formgren B., *Ann. Clin. Res.* **1976** 8 (17) 162.
11. Nakamura H., Kishi Y., Shimomura O., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1989** 111 (19) 607.
12. Schabacher K., Zeeck A., *Tetrahedron Lett.* **1973** 29 2691.
13. Абдулаев Н.Д., Самиков К., Анцупова Т.П. и др., *Хим. прир. соед.* **1987** 23 (5) 692.
14. Schneider H.-J., Wang M., *J. Org. Chem.* **1994** 59 7473.
15. Heinz F., Doris H., *Monatsh. Chem.* **1992** 123 779; *РЖХим.* **1993** 5Ж226.
16. Daroca A., Merce R., Ribo J.M., *et al.*, *Monatsh. Chem.* **1984** 115 357.
17. Ribo J.M., Masip M.D., Valles A., *Monatsh. Chem.* **1981** 112 359.

18. Boiadjiev S.E., Lightner D.A., *J. Org. Chem.* **1998** 63 6220.
19. Cossauer A., Hirsch W., *Liebigs Ann. Chem.* **1974** 9 1496.
20. Tabei X., Ito H., Tukada T., *Heterocycles* **1981** 16 795; *РЖХим.* **1981** 20E73.
21. Schipper D., van der Baan J.L., Harms N., Sickelhaupt F., *Tetrahedron Lett.* **1982** 23 1293.
22. Henning H.G., Hentschel Ch.K.-A., *Naturwissenschaften* **1989** 38 244.
23. Ori K., Mimaki Y., Mito K., *et al.*, *Phytochemistry* **1992** 31 2767.
24. Miller S.L., Tinto W.F., Yang J.-P., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1995** 36 5851.
25. Well M., Rampersad D., *J. Natur. Prood.* **1989** 52 891; *РЖХим.* **1990** 12E128.
26. Eisenreichova E., Haladova M., Buckova A., *et al.*, *Phytochemistry* **1992** 31 1084.
27. Haladova M., Eisenreichova E., Buckova A., *et al.*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1991** 56 436.
28. Paik S., Carmeli S., Cullingham J., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1994** 116 8116.
29. Rajski S.R., Williams R.M., *Chem. Rev.* **1998** 98 2733.
30. Lee K.H., Olson G.L., Bolin D.R., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2000** 122 8370.
31. West R.R., van Ness J., Varming A.-M., *et al.*, *J. Antibiot.* **1996** 49 967.
32. Schlessinger R.H., Graves D.D., *Tetrahedron Lett.* **1987** 28 4385.
33. Общая органическая химия, под ред. Бартона Д., Уоллиса У.Д., М.: Химия, 1985, т. 8, с. 365.
34. Francisco F., Victoria M.M., *J. Heterocycl. Chem.* **1987** 24 (5) 1269.
35. Kenhout W., Koeveringe J.A., Lugtenburg J., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1981** 100 (3) 106; *РЖХим.* **1981** 17E185.
36. Wolff L., *Ann. Chem.* **1885** 229 249.
37. Walton E., *J. Chem. Soc.* **1940** 438.
38. Abd Alla M.M., Soliman E.A., Osman M.W., *Rev. Roum. Chim.* **1980** 25 (3) 415.
39. Kugel M., *Ann. Chem.* **1898** 299 50.
40. Кочарян С.Т., Чуркина Н.П., Разина Т.Л. и др., *ХГС* **1994** (10) 1345.
41. Chalchat J.C., Garry R.P., Michnet A., *C. R. Acad. Sci.* **1982** 295 (10) 871.
42. Grob C.A., Ankli P., *Helv. Chem. Acta* **1949** 32 (6) 2010.
43. Atkinson J.H., Atkinson R.S., Johnson A.W., *J. Chem. Soc.* **1964** 26 (2) 5999.
44. Москаленко А.С., Просяник А.В., Кольцов Н.Ю. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1992** (1) 167.
45. Krimen L.I., *Chem. Rev.* **1963** 5 511.
46. Pesson L.M., Humbert D., Dursin M., *et al.*, *C. R. Acad. Sci.* **1971** 272 478.
47. Rigby J.H., Qabar M., Ahmed G., Hughes R.C., *Tetrahedron* **1993** 49 (45) 10219; *РЖХим.* **1994** 24E193.
48. Caballero E., Puebla P., Domercq M., *et al.*, *Tetrahedron* **1994** 50 (26) 7849; *РЖХим.* **1995** 9Ж144.
49. Шостаковский Б.М., Самойлова М.Я., Бельский И.Ф., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1968** 1630.
50. Domschke G., *Z. Chem.* **1980** 20 (1) 16.
51. Boyd G.V., Heatherington K., *Chem. Commun.* **1971** 7 346.
52. Boyd C.V., Heatherinton K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973** 20 2523.
53. Banluenga J., Fananás F.J., Foubelo F., Yus M., *Tetrahedron Lett.* **1988** 29 (38) 4859.
54. Boyd G.V., Heatherington K., *Chem. Commun.* **1971** 7 346.
55. Schmitz E., Heuck U., Preuschhof H., *J. Prakt. Chem.* **1979** 321 (3) 387.

56. Schmitz E., Heuck U., Habisch D., *J. Prakt. Chem.* **1976** 318 (3) 471.
57. Oijima I., Korda A., Shay W.R., *J. Org. Chem.* **1991** 56 (6) 2024.
58. Sigman M.S., Eaton B.E., *J. Org. Chem.* **1994** 59 (24) 7488.
59. Loffer A., Norris F., Taub W., *et al.*, *Helv. Chem. Acta* **1970** 53 (2) 403.
60. Abell A.D., Oldham M.D., Taylor J.M., *J. Org. Chem.* **1995** 60 (5) 1214.
61. Feberli P., Houlihan W.J., *J. Org. Chem.* **1969** 34 (1) 165.
62. Bianchi G., Gamba-Invernizzi A., Gandolfi R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974** 15 1757.
63. Blanch J.H., Fretheim K., *J. Chem. Soc. C* **1971** 10 1892.
64. Chiron R., Graff Y., Ramachandran R., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972** 9 3396.
65. Howard E.G., Lindsey R.V., Theobald C.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1959** 81 (16) 4350.
66. Ramirez F., Paul A.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1955** 77 (12) 3337.
67. Rothe M., Toth T., Jacobs D., *Angew. Chem.* **1971** 83 (3) 113.
68. Rothe M., Steinberger R., *Tetrahedron Lett.* **1970** 9 649.
69. Schulte K.E., Reisch J., *Arch. Pharm.* **1959** 292 (3) 125.
70. Квитко И.Я., Соколова Н.Б., *ХГС* **1972** (6) 791.
71. Шейман Б.М., Денисова Л.Я., Дымова С.Ф., Березовский В.М., *ХГС* **1973** (1) 22.
72. Юзефовия Л.Ю., Шейман Б.М., Филиппова Т.М., *ХГС* **1978** (6) 758.
73. Melikian G., Rouessane F., Alexandre C.A., *Synth. Commun.* **1993** 23 (19) 2631; *РЖХим.* **1994** 8Ж155.
74. Егорова А.Ю., Седавкина В.А., Тимофеева З.Ю., *ХГС* **2001** (6) 755.
75. Морозова Н.А., Егорова А.Ю., Седавкина В.А., *ХГС* **1994** (3) 349.
76. Егорова А.Ю., Седавкина В.А., Тимофеева З.Ю., *ХГС* **2001** (5) 602.
77. Егорова А.Ю., в сб. *Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений*, Саратов: Изд. Сарат. Унив., 2000, с. 65.
78. Wedler C., Costisella B., Schick H., *J. Prakt. Chem.* **1990** 332 4.
79. Стракова И.А., Страков А.Я., Гудринице Э.Ю., Сихт Н.И., *ХГС* **1974** (9) 1265.
80. Cromwell N.H., Cook K.E., *J. Am. Chem. Soc.* **1958** 80 4573.
81. Lukeš R., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1929** 1 118.
82. Lukeš R., Prelog V., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1929** 1 282.
83. Chiron R., Graff Y., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970** 2 575.
84. Ramachandran R., Chiron R., Graff Y., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972** 3 1031.
85. Chiron R., Graff Y., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971** 6 2145.
86. Foucand A., Barret G., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969** 8 2836.
87. Keller O., Prelog V., *Helv. Chim. Acta* **1971** 54 (8) 2572.
88. Yates S.G., Tookey H.L., Ellis J.J., *Tetrahedron Lett.* **1967** 9 621.
89. Егорова А.Ю., Савкин Р.Г., в сб. *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов*, Саратов: Изд. Сарат. Унив., 1992, 1, с. 64.
90. Седавкина В.А., Морозова Н.А., Егорова А.Ю., Савкин Р.Г., в сб. *Химия и технология фурановых соединений*, Краснодар: Изд-во Краснодар. Политехн. ин-та, 1995, с. 21.
91. Седавкина В.А., Морозова Н.А., Егорова А.Ю., Савкин Р.Г., *Тез. VIII Междунар. конф. по химическим реактивам*, Уфа–Москва, 1995, с. 79.
92. Савкин Р.Г., Егорова А.Ю., в сб. *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов*, Саратов: Изд-во Сарат. Унив., 1996, с. 32.
93. Hashem A.I., *J. Prakt. Chem.* **1979** 321 (3) 516.

94. Semonsky M., Cerny A., Kakac B., Subrt V., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1963** 28 3278.
95. Kraatz U., Hasenbrink W., Wamhoff H., Korte F., *Ber.* **1971** 104 2458.
96. Treibs A., Grimm D., *Liebigs Ann. Chem.* **1971** 752 44.
97. Green D.M., Long A.G., May P.J., Turner A.F., *J. Chem. Soc.* **1964** 2 766.
98. Rao I.S., Filler R., *J. Chem. Soc.* **1963** 10 4996.
99. Filler R., Hebron L.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1959** 20 391.
100. Егорова А.Ю., *Дисс. д-ра хим. наук*, Саратов: СГУ, 2001.
101. Jones J.B., Young J.M., *Can. J. Chem.* **1966** 44 1059.
102. Semonsky M., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1963** 28 (12) 3278.
103. Semonsky M., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1968** 33 (8) 2698.
104. Shapiro R., Chatterjie N., *J. Org. Chem.* **1970** 35 (2) 447.
105. Jännisch K., Ambros H.-D., *J. Prakt. Chem.* **1990** 332 (2) 233.
106. Murakami M., Hayashi M., Ito Y., *J. Org. Chem.* **1994** 59 7910.
107. Angustin M., Schneider B., Könler M., *J. Prakt. Chem.* **1979** 321 (5) 797.
108. Maebo I., Hara O., Suzuki M., Furukawa H., *J. Org. Chem.* **1987** 52 2368.
109. Ranganathan S., Kar S.K., *Tetrahedron Lett.* **1971** 21 1855.
110. Mayo P., Reid S.T., *Chem. Ind.* **1962** 35 1576.
111. Queen A., Reipas A., *J. Chem. Soc. C.* **1967** 4 245.
112. Lukeš R., Prelog V., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1929** 1 334.
113. Chiron R., Graff Y., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967** 10 3715.
114. Lukeš R., Linhartova Z., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1960** 25 (2) 502.
115. Lukeš R., Blaha K., *Chem. Listy* **1952** 46 726.
116. Lukes R., Prelog V., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1929** 1 617.
117. Lukeš R., Prelog V., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1931** 25 101.
118. Lukeš R., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1960** 25 (4) 1063.
119. Summour A., El-Hashash M., *J. Prakt. Chem.* **1972** 314 906.
120. Lukeš R., Zabacova A., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1959** 24 (9) 3189.
121. Hubert J.C., Wunberg J.B.P.A., Speckamp W.N., *Tetrahedron* **1975** 31 (11–12) 1437.
122. Awad W.J., Ismail M.F., Al-Nuaimi K.S., *J. Prakt. Chem.* **1975** 317 (1) 29.
123. Barret G., Foucaud A., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968** 11 4594.
124. Lukeš R., Cerny M., *Chem. Listy* **1957** 51 (7) 1327.
125. Chasis M.-F., Socnen M., Foucaud M.A., *C. R. Acad. Sci.* **1969** 269 (25) 499.
126. Uno H., Yayama A., Suzuki H., *Chem. Lett.* **1991** 7 1165.
127. Wijnberg J.B.P.A., Speckamp W.N., Schoemaker H.E., *Tetrahedron Lett.* **1974** 46 4073.
128. Chasle M.-F., Foucaud A., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972** 1 195.
129. Chasle M.-F., Foucaud A., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972** 4 1535.
130. Smith E.B., Jeasen H.B., *J. Org. Chem.* **1967** 32 3330.
131. Bodor N., Dewar M.J.S., Harget A.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1970** 92 (10) 2929.
132. Pichon-Santander C., Scott A.J., *Tetrahedron Lett.* **2000** 41 (16) 2825.
133. Quistad G.B., Lightner D.A., *Tetrahedron Lett.* **1971** 46 4417.
134. Bocchi V., Chierici L., Gardini G.P., Mandelli R., *Tetrahedron* **1970** 26 4073.
135. Rangon A., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971** 6 2068.
136. Hunt R., Reid S.T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1972** 20 2527.
137. Cardini G.P., *Ateneoparm. Ser. 1* **1968** 39 (5) 27; *РЖХим.* **1970** 13Ж289.

138. Oda K., Tsujita H., Sakai M., Machida M., *Chem. Pharm. Bull.* **1998** 46 (10) 1522.  
139. Kurita J., Takayama K., Tsuchiya T., *Chem. Pharm. Bull.* **1985** 33 (8) 3540.  
140. Martin M.J., Bermejo F., *Tetrahedron Lett.* **1995** 36 (42) 7705.  
141. Yakushijin K., Suzuki R., Kawaguchi N., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1986** 34 (5) 2049.  
142. Seebach D., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1963** 96 2723.  
143. Liu X., Zang L., van der Schyf C.J., *et al.*, *Chem. Res. Toxicol.* **1999** 12 (6) 508.  
144. Shao X., Kohrt J., Bates D.K., *Molecules* **1996** 1 (7) 1012.  
145. Lutz R.E., Boykin D.W., *J. Org. Chem.* **1967** 32 (4) 1179.  
146. Dufraisse C., Rio G., Ranjon A., *C. R. Acad. Sci.* **1967** 265 (31) 310.  
147. Moon M.W., *J. Org. Chem.* **1977** 42 (13) 2219.  
148. Rio G., Mause D., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972** 12 4610.  
149. Hoft E., Katrizky A.R., Nesbit M.R., *Tetrahedron Lett.* **1967** 32 3041.  
150. Treibs A., Jacob K., Dietl A., *Liebigs Ann. Chem.* **1967** 702 112.  
151. Bauer H., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1967** 100 1701.  
152. Tedjar F., Ymmel S., Janda M., *et al.*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989** 5 1299.  
153. Rehwald M., Schafer H., Gewalt K., *Monatsh. Chem.* **1997** 128 (8–9) 933;  
*РЖХим.* **1998** 5Ж192.  
154. Baker J.T., Sifniades S., *J. Org. Chem.* **1979** 44 (15) 2798.  
155. Mattern R.-H., *Tetrahedron Lett.* **1996** 37 (3) 291.  
156. Фисюк А.С., Воронцова М.А., *ХГС* **1997** (7) 979.  
157. Kascheres A., Nunes Jr.J., Brandao F., *Tetrahedron* **1997** 53 (26) 7089.  
158. Hassner A., Miller A.S., Haddadin M.J., *Tetrahedron Lett.* **1972** 14 1353.  
159. Yoshida H., Sogame S., Bando S., *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983** 56 (12) 3849.  
160. Donohoe T.J., Guyo P.M., Beddoes R.L., Helliwell M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998** 4 667.  
161. Nakada Y., Hata T., Tamura C., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1981** 22 473.  
162. Kinoshita H., Hayashi Y., Murata Y., Inomata K., *Chem. Lett.* **1993** 8 1437;  
*РЖХим.* **1994**13Ж144.  
163. Гейн В.А., Иваненко О.И., Масливец А.Н., Андрейчиков Ю.С., *ЖОрХ* **1990** 26 (12) 2628.

## Химия циклогомологов ксантинов

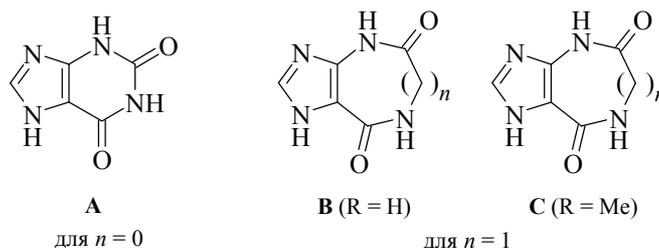
Иванов Э.И.

Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины  
65080, Одесса, Люстдорфская дорога, 86

### 1. Синтез циклогомологов ксантинов

Имидазо[4,5-*e*]-1,4-дiazепины – формально являются семичленными гомологами ксантинов. Генетическая связь между ксантинами и их циклогомологами может быть выражена на примере ксантина схемой 1, где **A** – ксантин, а **B** и **C** – его циклогомологи (схема 1):

Схема 1

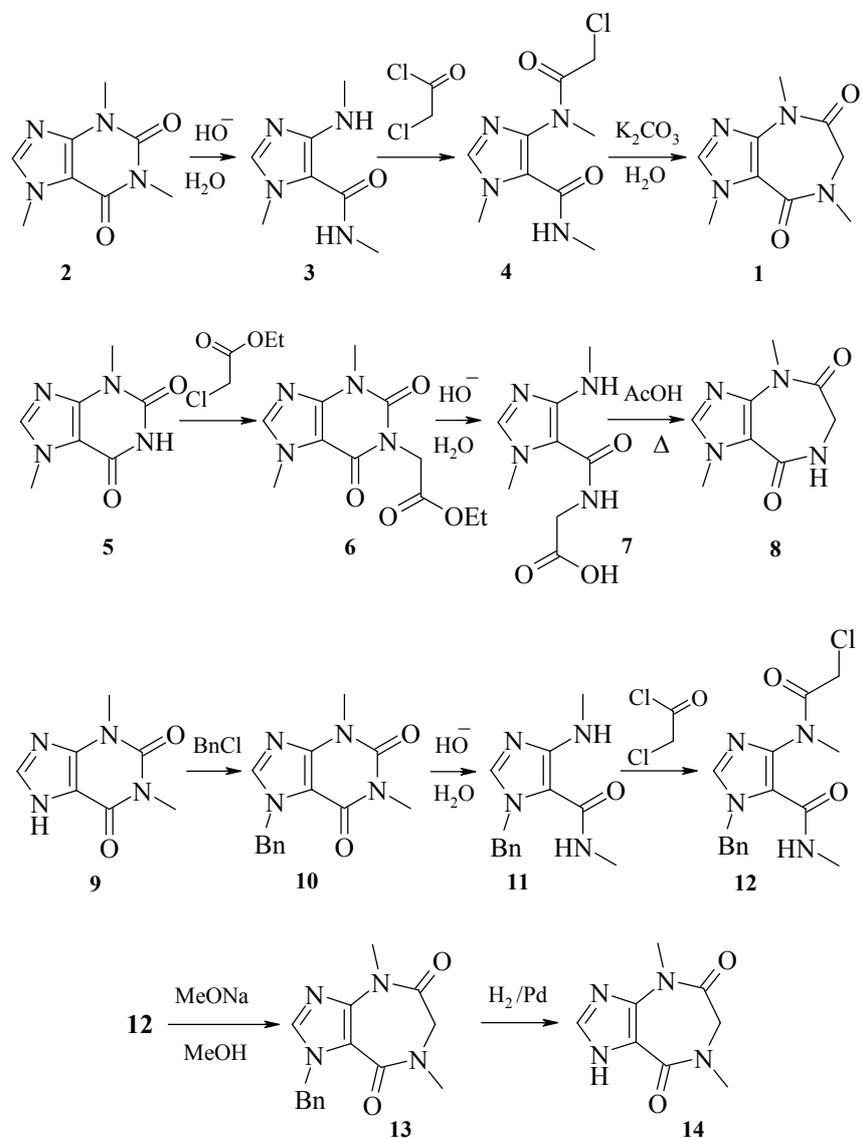


Синтез первого представителя этого ряда – циклогомолога кофеина **1** – был осуществлен Ивановым и Богатским [1, 2] из кофеина **2**. Интерес к соединениям типа **B** обусловлен, в основном, их структурным родством как с соответствующими пуринами, так и 1,4-бензодиазепинами, изостерами которых они являются.

Успешное внедрение в медицинскую практику многочисленных препаратов группы 1,4-бензодиазепина [3] вызвало огромный интерес к новым производным этого класса, включая структуры, содержащие в качестве фрагментов ядра различные гетероциклы [4–7]. С другой стороны, эти работы стимулировали открытие "аномальных нуклеозидов" [8–10] и природных противоопухолевых антибиотиков группы имидазо[4,5-*e*]-1,4-дiazепина (в частности, азепиномицина) [11–13].

Одним из основных методов получения циклогомологов ксантинов является их синтез на основе природных пуринов.

Использование для получения циклогомологов кофеина **2**, теофиллина **5** и теобромина **9** в рамках схемы "пурин – его циклогомолог", основанной на способности 1,3,7-триалкилзамещенных ксантинов в результате щелочного гидролиза превращаться в производные кофеидина типа **3**, **7** и **11**, оказалось успешным для синтеза три- и диметилзамещенных циклогомологов ксантина (**1**, **8**, **14**) [1, 2, 14–19] (схема 2).



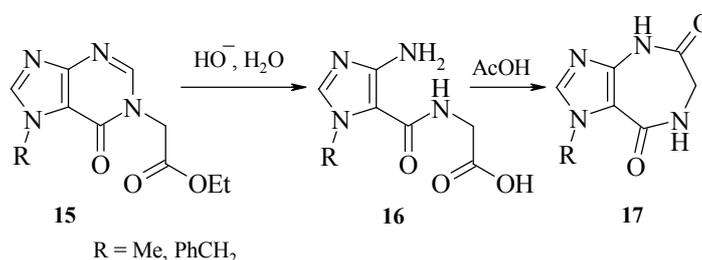
Поскольку щелочному гидролизу легко подвергаются лишь триалкилзамещенные ксантины, теобромин **5** и теofilлин **9** алкилированием в присутствии оснований предварительно переводят в соединения **6** и **10**.

Продукт гидролиза ксантина **6**, соединение **7**, при кипячении в метанольном растворе HCl или в ледяной уксусной кислоте превращают в циклический гомолог теобромина **8** [16, 17].

Ацилированием кофеидинов **3** и **11** хлорацетилхлоридом в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или  $\text{CHCl}_3$  при комнатной температуре синтезированы хлорацетиламины **4** и **12**, циклизация которых при действии  $\text{NaH}/\text{ДМФА}$  или  $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{CH}_3\text{OH}$  завершается образованием циклогомолога кофеина **1** или 1-Вп-замещенного диазепина **13**. Дебензилированием последнего над  $\text{Pd}$  чернью синтезирован циклогомолог теофиллина **14**.

Аналогичным образом циклизуют в имидазолдиазепины **17** производные **16**, синтезированные из 1-замещенных гипоксантинов **15** [14, 15] (схема 3).

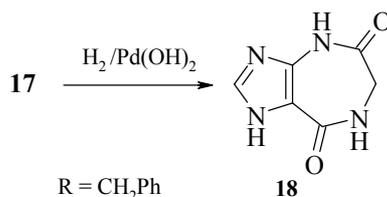
Схема 3



Для синтеза соединения **1** оптимальным является использование на стадии циклизации водных растворов соды или поташа при  $60^\circ\text{C}$ , что позволяет получать конечный продукт хроматографической чистоты с выходом 96–98% [18].

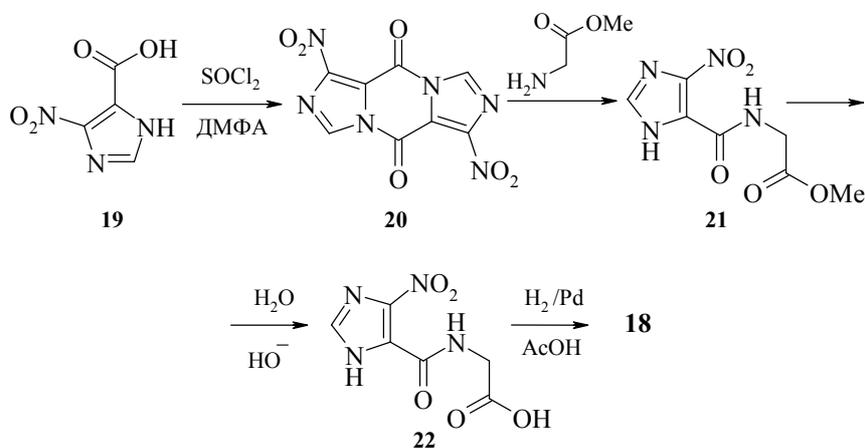
Несмотря на то, что циклогомолог ксантина **18** был получен каталитическим дебензилированием производного **17** ( $\text{R} = \text{PhCH}_2$ ) [15], широкое использование подхода "пурин – его циклогомолог", осложнено синтетическими трудностями получения 1- $\text{R}$ -гипоксантинов типа **15** (схема 4).

Схема 4



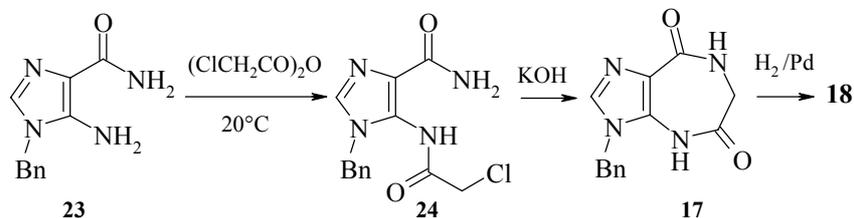
Аналогичным недостатком страдает предложенный нами путь синтеза производного **18** из 5-нитроимидазол-4-карбоновой кислоты **19** [20]. Соединение **19** в среде  $\text{SOCl}_2/\text{ДМФА}$  (10 : 1) легко превращается в диимидазодикетопиперазин **20**. Моноциклический продукт **21**, образующийся под действием метилового эфира глицина на **20**, после гидролиза дает аминокислоту **22**. Последняя, в условиях восстановительной циклизации, переходит в имидазо[4,5-*e*]-1,4-дiazепин **18** [15] (схема 5).

Схема 5



Удобный метод синтеза диазепина **18** разработан нами на основе 1-бензил-5-аминоимидазол-4-карбоксамиды **23**, полученного по известной методике [21] из цианацетамида. Соединение **23** ацилируют ангидридом хлоруксусной кислоты (АХК) при комнатной температуре в сухом диоксане (схема 6).

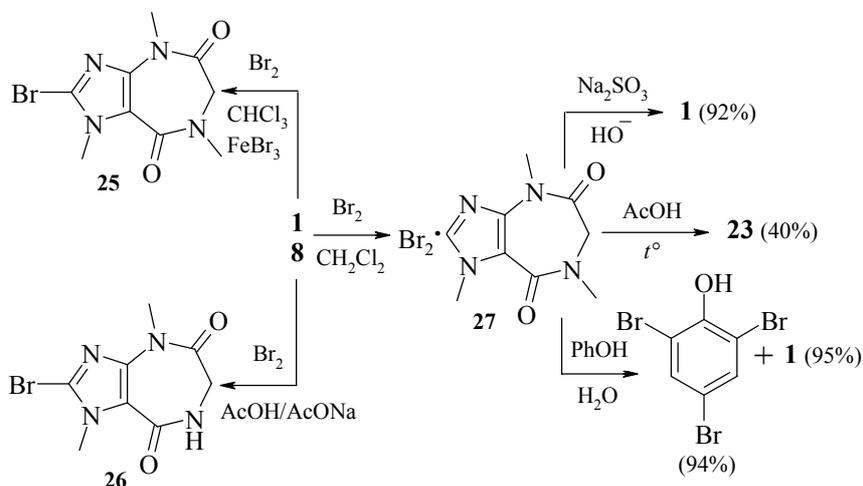
Схема 6



Хлорацетиламинопроизводное **24** циклизуют в соединение **17** при действии избытка порошкообразного KOH в кипящем ацетоне, а бензильную группу удаляют гидрированием над палладиевой чернью [22].

## 2. Химические свойства циклогомологов ксантинов

Как известно, важнейшие превращения ксантинов и 1,4-бензодиазепинов основаны на реакциях электрофильного и нуклеофильного замещения. Это же относится и к химическим превращениям циклогомологов ксантинов. Бромирование циклогомолога кофеина **1** до 2-бромпроизводного **25** проводят молекулярным бромом (в H<sub>2</sub>O или AcOH) или безводным FeBr<sub>3</sub> в кипящем CHCl<sub>3</sub> [23] (схема 7).

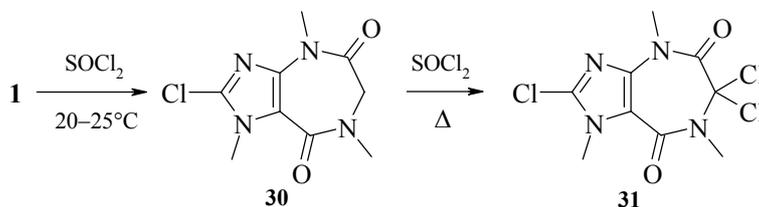


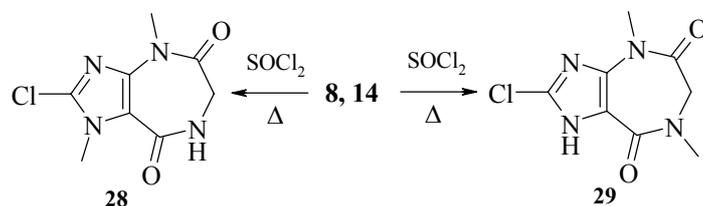
Соединение **8** в этих условиях гладко не бромруется. Продукт **26** удалось получить при действии брома на раствор исходного вещества в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия. Взаимодействие эквимольных количеств соединения **1** и брома при комнатной температуре в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или  $\text{CHCl}_3$  приводит к комплексу **27** ярко-оранжевого цвета [16]. Соединение **27** в водно-щелочном растворе сульфита натрия превращается в исходный продукт **1**, реагирует с водным раствором фенола с образованием имидазодиазепина **1** и 2,4,6-трибромфенола и переходит в 2-бромпроизводное **25** в кипящей уксусной кислоте или воде [1].

Метилированные ксантины типа **2** хлорируются хлором в воде. При действии хлора на растворы циклогомологов **1**, **8** и **14** в воде или  $\text{CHCl}_3$  образуются сложные смеси гигроскопичных продуктов, не содержащие по данным хроматографического анализа ни исходных веществ, ни 2-хлорпроизводных **28–30**.

Циклогомолог кофеина **1** в хлористом тиониле при комнатной температуре превращается в 2-хлорпроизводное **30**, а в кипящем  $\text{SOCl}_2$  получен 2,6,6-трихлорзамещенный продукт **31** [23].

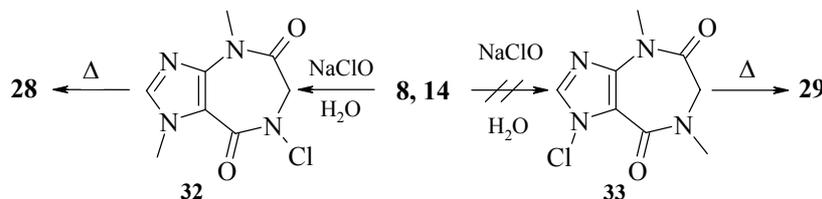
Интересно отметить, что кофеин **2** в этих условиях не хлорируется, а монохлорирование циклогомологов теобромона **8** и теофиллина **14** кипящим  $\text{SOCl}_2$  протекает с трудом и не завершается в течение 40 ч (схема 8).





Высокий выход соединения **28** достигнут при термической перегруппировке в кипящем декане N-хлорпроизводного типа **32**, полученного при действии на циклогомолог **8** водного раствора NaClO [23]. Выделить соединение **33** в аналогичных условиях не удалось (схема 9).

Схема 9



Следует отметить, что несмотря на структурную аналогию циклогомологов кофеина, теофиллина и теобромина их поведение в условиях реакций галогенирования существенно различается.

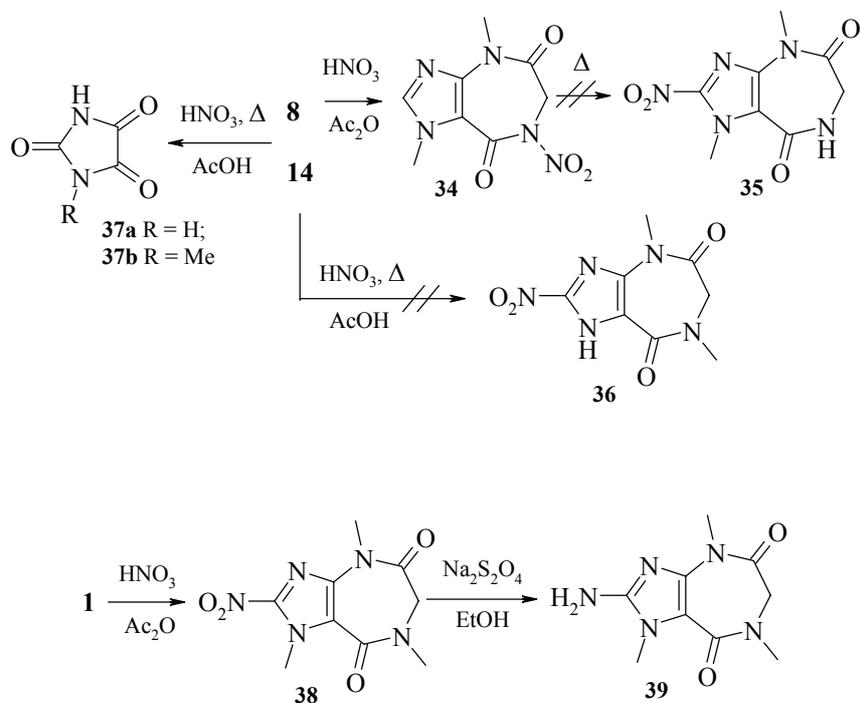
Кроме того, отношение циклогомологов (**1**, **8**, и **14**) к галогенирующим агентам заметно отличается от такового для соответствующих ксантинов. Так, кофеин, теобромин и теофиллин **2**, **5**, **9** не реагируют с  $\text{SOCl}_2$  ни при комнатной температуре, ни при нагревании.

Подобные различия в реакционной способности наблюдаются и при нитровании соединений **1**, **8** и **14**.

Так, взаимодействие циклического гомолога теобромина **8** с дымящей  $\text{HNO}_3$  в  $\text{Ac}_2\text{O}$  приводит к 7-нитропроизводному **34**. Однако, перегруппировать продукт **34** в 2-нитропроизводное или получить 2-нитрозамещенные диазепины **35** и **36** не удается даже при кипячении циклических гомологов **8** и **14** в смеси  $\text{AcOH}$  и  $\text{HNO}_3$ . При этом в качестве основных продуктов выделены парабановые кислоты (**37a**, **b**). Напротив, гомолог кофеина **1** при действии концентрированной азотной кислоты в уксусном ангидриде гладко превращают в 2-нитроимидазодиазепин **38**, который восстанавливают дитионитом натрия в этаноле в соответствующий амин **39** [24].

Метилирование ксантина является важной реакцией при синтезе теобромина и кофеина. Хорошо известно, что ксантин **2** алкилируется в щелочной среде в последовательности N-3, N-7, N-1 [25].

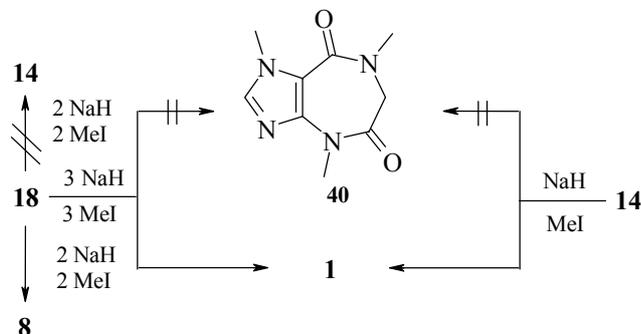
Нами изучена последовательность метилирования атомов азота в циклогомологе ксантина **18**.



Метилирование осуществляют иодистым метилом в ДМФА в присутствии NaH. При воздействии на соединение **18** трех молей иодистого метила и гидрида натрия теоретически возможно образование двух изомерных продуктов **1** и **40**. Однако единственным продуктом реакции является гомолог кофеина **1**. То, что при этом не обнаруживается и следов изогомолога **40** объясняется, как установлено нами, меньшей термодинамической стабильностью изомера **40**, связанной с дополнительным напряжением диазепинового кольца за счет взаимного отталкивания  $\text{CH}_3$ -групп у N-1 и N-8 в молекуле этого соединения [26].

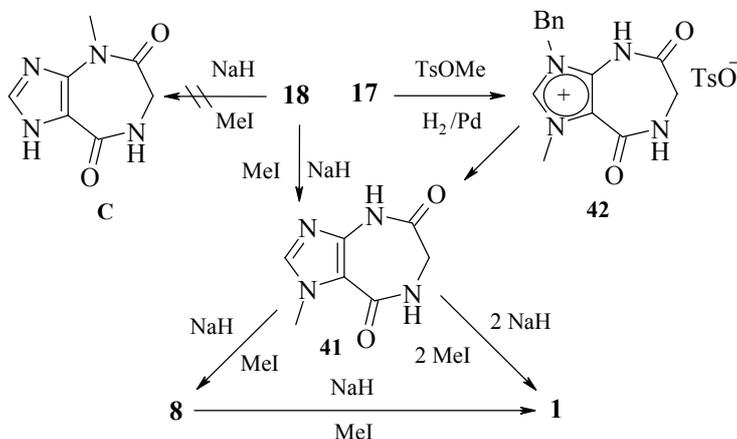
Этим обстоятельством, по всей видимости, обусловлено и то, что в результате монометилирования циклогомолога теофиллина **14** в аналогичных условиях получен только продукт **1**.

При действии на соединение **18** двух эквивалентов иодистого метила и гидрида натрия с хорошим выходом выделен гомолог теобромина **8**. По данным ТСХ реакционная смесь в этом случае кроме основного продукта **8** содержит следовые количества соединения **18** и триметилпроизводного **1**, но не содержит циклогомолога теофиллина **14** (схема 11).



Заметим, что в присутствии оснований ксантин метилируется двумя эквивалентами иодистого метила до теобромина **5**, а его избытком – до кофеина **2** [27]. Продукт монометилирования циклогомолога ксантина **41** получен из диазепамина **18** при использовании в реакции одного эквивалента основания и метилирующего агента. При этом в реакционной смеси не обнаружен продукт типа **C**. Строение соединения **41** подтверждено встречным синтезом из производного **17** через тозилметилат **42** и последующее дебензилирование его водородом над палладиевой чернью [28].

В результате монометилирования имидазодиазепамина **41** получен гомолог теобромина **8**. Использование в этой реакции двух эквивалентов гидрида натрия и иодистого метила приводит к триметилпроизводному **1**.

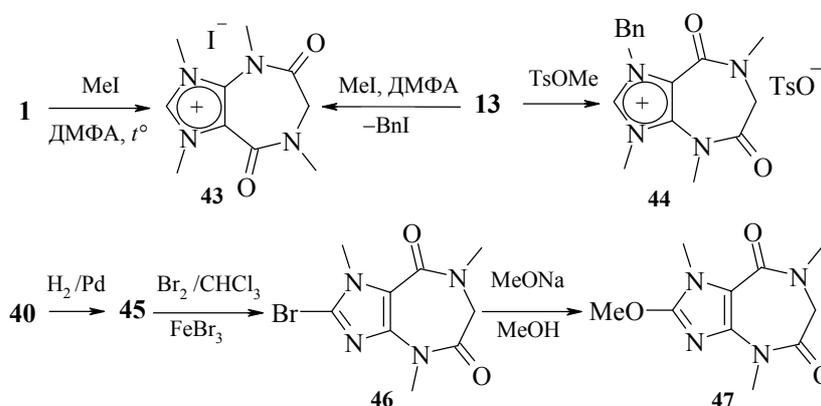


Таким образом, порядок метилирования атомов азота иодистым метилом в присутствии оснований в циклогомологе **18** отличается от такового для самого ксантина **2**. Метилирование соединения **18** начинается, в отличие от ксантина, с имидазольного ядра и проходит в последовательности N-1, N-4, N-7 [29].

Алкилирование имидазо-[4,5-*e*]-1,4-дiazепинов в нейтральной среде проходит с образованием четвертичных солей типа **42–44**. При кватернизации 1-бензилзамещенного циклогомолога теофиллина **13** иодистым метилом в ДМФА получен продукт дебензилирования **43**, идентичный тетраметилпроизводному, синтезированному из бицикла **1** [30]. При использовании метилтозилата соединение **13** превращено в четвертичную соль **44**, дебензилированием которой водородом над палладиевой чернью впервые получен циклогомолог изокофеина **40** [26].

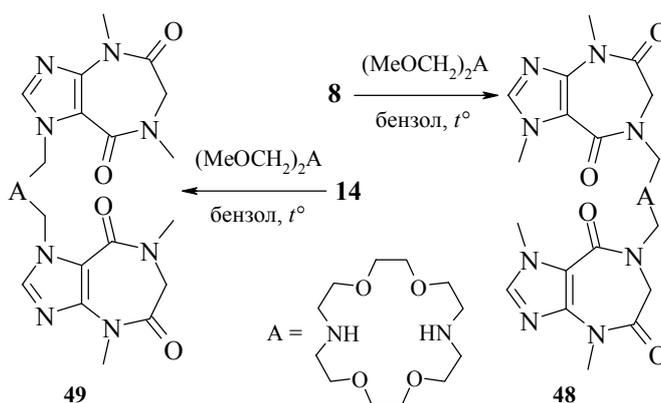
Бромированием гомолога изокофеина **45** синтезировано 2-бромпроизводное **46**, которое при нагревании с метилатом натрия в метаноле переходит в 2-метоксиимидазодиазепин **47** (схема 13).

Схема 13



В условиях модифицированной реакции Манниха диметилциклогомологи **8** и **14** при нагревании с раствором *N,N'*-бис(метоксиметил)-диаза-18-краун-6 в бензоле образуют соединения **48** и **49** [31] (схема 14).

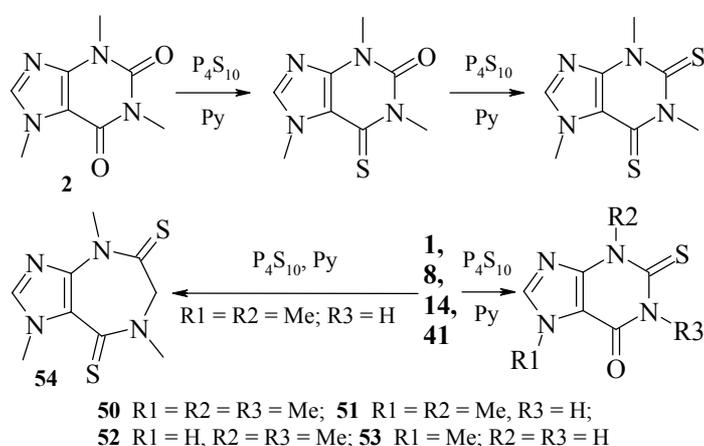
Схема 14



Реакция замещения атомов кислорода на серу имеет большое препаративное значение в химии 1,4-бензодиазепинов и пуринов [32].

Взаимодействие диазепинов **1**, **8**, **14**, **41** с  $P_4S_{10}$  в безводном пиридине в зависимости от соотношения реагентов завершается образованием либо продуктов моноотионирования **50–53**, либо дитионов типа **54** [28, 33]. Нами установлено, что моноотионирование имидазо[4,5-*e*]1,4-диазепинов **1**, **8**, **14** и **41** начинается с C=O группы в положении 5, удаленной от имидазольного кольца. Хорошо известно, что в метилксантинах, в частности в кофеине **2**, моноотионирование проходит по амидному карбонилу, контактирующему с имидазольным ядром, а в жестких условиях осуществляется дитионирование [34] (схема 15).

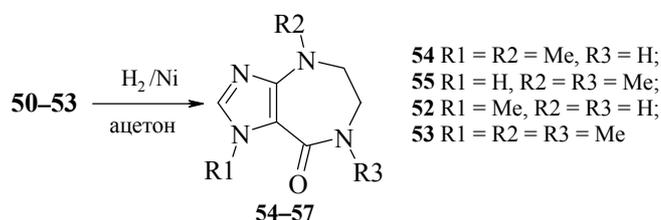
Схема 15



Вероятно, эти отличия связаны с тем, что в ксантинах имидазольный фрагмент является электронодонорным по отношению к сопряженному с ним пиримидиновому циклу, тогда как в циклогомологах этот же фрагмент оказывает акцепторное влияние.

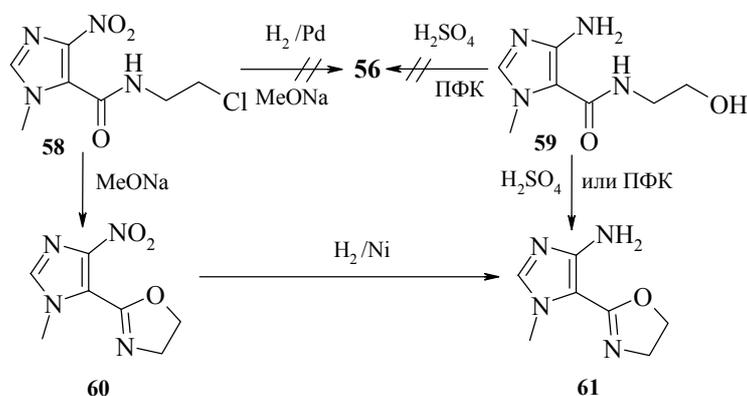
Превращением моноотионов **50–53** над никелем Ренея в монокарбонильные соединения **54–57**, структура которых однозначно доказана на основе данных спектров ПМР, одновременно является дополнительным подтверждением строения исходных моноотионов.

Схема 16



Полученные данные противоречат результатам работы [35], в которой сообщалось о синтезе имидазодиазепина **56** либо в две стадии из нитропроизводного **58**, либо внутримолекулярной циклизацией амина **59** под действием серной кислоты или ПФК. В действительности оказалось, что в описываемых условиях из соединений **58** и **59** авторами [35] получены не диазепины типа **56**, а оксазолины **60** и **61**, строение которых помимо данных масс-спектрометрии и ПМР-спектров доказано нами превращением нитросоединения **60** [28] в аминопроизводное **61**, синтезированное из соединения **59** по методу [35]. Тот факт, что в указанных условиях образуются оксазолины типа **60** и **61**, находится в полном соответствии с известными данными [36] и дополнительно подтверждено нами [37] (схема 17).

Схема 17

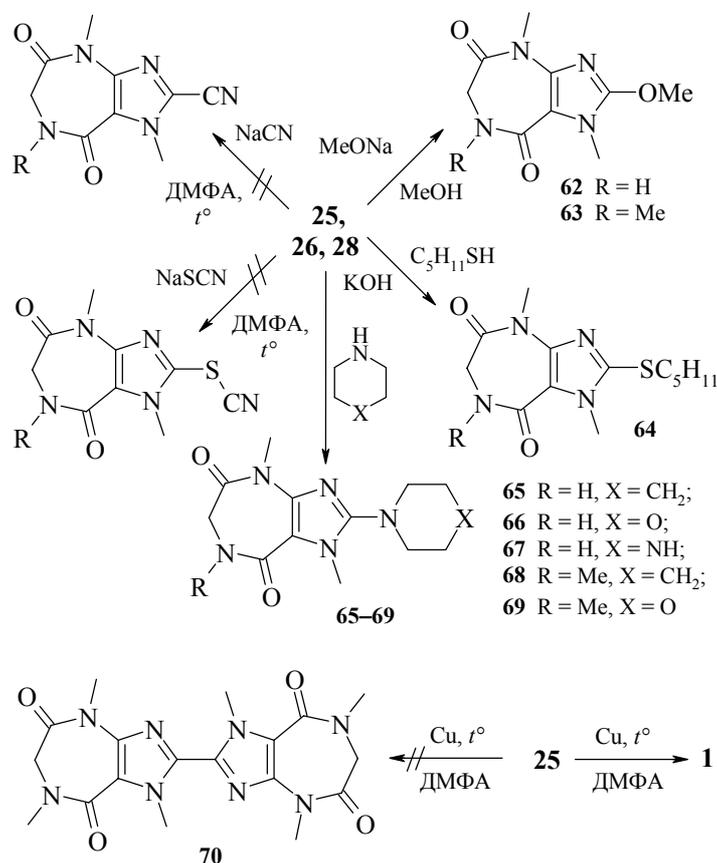


2-Галогенпроизводные **24–26**, **28** и нитросоединение **38** являются удобными реагентами для синтеза алкокси- и аминсоединений этого ряда. Так, вещества **25**, **26** и **28**, подобно 8-галогенксантинам легко взаимодействуют с метилатом натрия, меркаптанами и циклическими аминами с образованием продуктов нуклеофильного замещения **62–69**, но не реагируют с цианидом и роданидом натрия [2, 24].

Нитропроизводное **38** легко превращается в 2-метоксиимидазодиазепин **63** при нагревании его раствора в метаноле, насыщенном газообразным хлороводородом.

При кипячении раствора соединения **25** в ДМФА в присутствии порошка меди образуется исходный циклогомолог **1**, а не продукт конденсации по Ульману **70** [24] (схема 18).

Структурные и конформационные особенности циклогомологов ксантинов и их производных рассмотрены в работах [39, 40], особенностям их деградации под электронным ударом посвящена статья [41].



По результатам исследований физиологической активности установлено, что некоторые имидазо[4,5-*e*]-1,4-дiazепины рассматриваемого типа проявляют высокую инотропную и гипотензивную активность.

### Литература

1. Богатский А.В., Иванов Э.И., *Укр. хим. журн.* **1980** 46 (10) 1074.
2. Иванов Э.И., Богатский А.В., Захаров К.С., *Докл. АН СССР* **1980** 255 (3) 591.
3. Богатский А.В., Андронати С.А., *Успехи химии* **1970** 39 2217.
4. Schulze E., *Deutsche Apotheker Zeitung* **1975** 115 (34) 1253.
5. Nawoiski A., *Wiad. Chem.* **1977** 34 (12) 753.
6. Chimirci A., Gitto R., Grasso S., *et al.*, *Heterocycles* **1993** 36 (3) 601.
7. Chulam M., Podala R., Khalil A., *et al.*, *Heterocycles* **1986** 24 (12) 3489.
8. Schneller S.W., Thompson R.D., Cory J.G., *et al.*, *Heterocycles* **1984** 27 924.

9. Chu C.K., Cutler S., *J. Heterocycl. Chem.* **1986** 23 289.
10. Huryn D.M., Okabe M., *Chem. Rev.* **1992** 1745.
11. Fujii T., Saito T., Fujisama T., *Heterocycles* **1988** 27 (5) 1163.
12. Isshiki K., Takahashi Y., *et al.*, *J. Antibiot.* **1987** 40 (10) 1461.
13. Bridson P.K., *Heterocycles* **1994** 38 (5) 1007.
14. Bridson P.K., Weirich T.P., *J. Heterocycl. Chem.* **1988** 25 1179.
15. Daly J.W., Hide I., Bridson P.K., *J. Med. Chem.* **1990** 33 (10) 2818.
16. Иванов Э.И., Ярошенко И.М., Калаянов Г.Д., *ХГС* **1989** (12) 1699.
17. Иванов Э.И., Ярошенко И.М., Калаянов Г.Д., *Укр. хим. журн.* **1990** 56 (12) 1316.
18. Иванов Э.И., Калаянов Г.Д., Ярошенко И.М., Геращенко В.В., А. с. СССР 1 684 283, *Бюлл. изобрет.* **1991** (38) 115.
19. Ohsaki T., Kuviki T., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1986** 34 (9) 3573.
20. Кулев Л.П., Гирева Р.Н., *Журн. прикл. хим.* **1957** (7) 811.
21. Иванов Э.И., Калаянов Г.Д., Ярошенко И.М., *ХГС* **1990** (7) 997.
22. Sen A.K., Ray S., *Indian J. Chem., Sect. B* **1976** 14 346.
23. Иванов Э.И., Калаянов Г.Д., *ХГС* **1992** (4) 511.
24. Иванов Э.И., Калаянов Г.Д., Ярошенко И.М., *ХГС* **1992** (7) 955.
25. Иванов Э.И., *ХГС* **1998** (6) 824.
26. Химия гетероциклических соединений, под ред. Иванского В.И., М.: Высшая школа, 1978, т. 3, с. 424.
27. Иванов Э.И., Шапиро Ю.Е., Калаянов Г.Д. и др., *ХГС* **1992** (3) 385.
28. Общая органическая химия, под ред. Бартона С.Д., Оллиса У.Д., М.: Химия, 1985, т. 8, с. 588.
29. Калаянов Г.Д., Иванов Э.И., Грищук Л.В., *ХГС* **1993** (9) 1203.
30. Иванов Э.И., *ХГС* **1998** (5) 701.
31. Иванов Э.И., Калаянов Г.Д., Ярошенко И.М., Степанов Д.Е., *ХГС* **1989** (11) 1570.
32. Иванов Э.И., Конуп И.П., Конуп Л.А. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1993** (7) 37.
33. Montgomery J.A., Nolum L.V., *J. Am. Chem. Soc.* **1958** (80) 404.
34. Иванов Э.И., Калаянов Г.Д., Грищук Л.В. и др., *Журн. структ. хим.* **1993** 34 (3) 86.
35. Гетероциклические соединения, под ред. Эльдерфильда Р., М.: Мир, 1969, т. 8, с. 245.
36. Резниченко Л.А., Кочергин П.М., *ХГС* **1990** (8) 1140.
37. Гетероциклические соединения, под ред. Эльдерфильда Р., М.: Мир, 1969, т. 5, с. 302.
38. Иванов Э.И., Калаянов Г.Д., Ярошенко И.М., *ЖОХ* **1989** 25 (9) 1975.
39. Иванов Э.И., Калаянов Г.Д., Грищук Л.В. и др., *Журн. структ. хим.* **1993** 34 (3) 86.
40. Дворкин А.А., Симонов Ю.А., Малиновский А.А. и др., *ЖОХ* **1993** 63 (10) 2329.
41. Грень А.И., Калишевич В.С., Мазепа А.В. и др., *ЖОХ* **1992** 62 (12) 2739.

# Пергидроазолы и пергидроазины: Синтез и области применения

Клочкова И.Н., Семенова Н.Н.

Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского  
410600, Саратов, ул. Астраханская, 83

## Введение

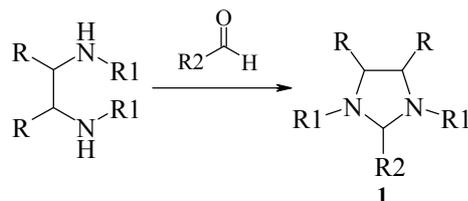
Производные пергидроазинового и пергидроазольного ряда представляют научный и практический интерес вследствие структурной близости к природным соединениям, разнообразной биологической активности и высокой реакционной способности, определяющей их широкие синтетические возможности в плане создания новых практически полезных гетероциклических систем [1–11].

Обзор посвящен анализу методов синтеза пергидроазолов и -азинов, содержащих два или три гетероатома, в частности, имидазолидинового, пиперазинового и гексагидротриазинового рядов.

## 1. Конденсация диаминов с монокарбонильными соединениями

При взаимодействии 1,2-диаминов с карбонильными соединениями образуются насыщенные пятичленные гетероциклы с двумя атомами азота.

Получение имидазолидинов **1**, исходя из N,N'-дизамещенных этилендиаминов и альдегидов описано в работах [1, 12–29]. Эти реакции протекают обычно в мягких условиях. Выходы циклических продуктов составляют 20–85%, а в некоторых случаях близки к количественным.



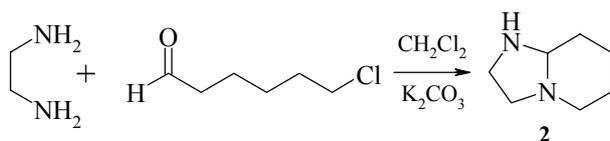
R = H, Ph; R1 = Me, Et, CH<sub>2</sub>=CH, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>,  
Ph, CH<sub>2</sub>Ph, *p*-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH(CN)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R2 = H, Me, Bu, Ph,  
*p*-MeCO<sub>2</sub>NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Het

Конденсация 1,2-диаминов, содержащих одну первичную и одну вторичную аминогруппы этого типа с альдегидами может приводить к ациклическим продуктам – изомерным имидазолидинам основаниям Шиффа [30, 31].

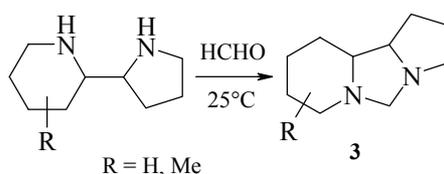
Особенностью реакций алифатических 1,2-диаминов, содержащих первичные аминогруппы, с альдегидами является образование *бис*-азометинов [1], которые

могут быть восстановлены натрием в этиловом спирте, амальгамой натрия [12–14, 23], а также каталитическим гидрированием [12, 14] до соответствующих N,N'-дизамещенных этилендиаминов, которые, в свою очередь, могут быть использованы для синтеза имидазолидинов.

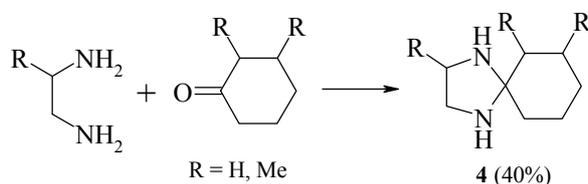
При взаимодействии этилендиамина с 6-хлоргексаналем создаются условия для внутримолекулярного алкилирования и образования соответствующего конденсированного производного **2** [32].



Циклизация пирролидил-пиперидинов с формальдегидом приводит к пергидропиридо[1,2-с]-пирроло[2,1-е]имидазолам **3** структурно близких природным алкалоидным системам [33].



При конденсации 1,2-диаминов с циклогексаноном образуются спироциклические системы **4** [34–37].



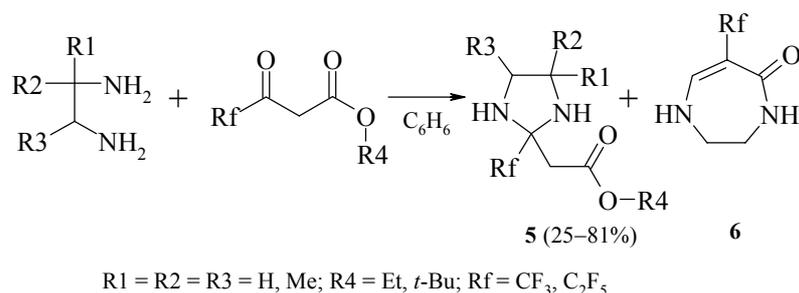
Использование в этой реакции ароматического диамина привело к имидазолидиновым производным с выходами 64–77% [38].

Конденсация N,N'-дизамещенных этилендиаминов с циклогексанонами также приводит к образованию спироциклических имидазолидинов [28]. Так, в случае применения в качестве аминирующего агента N,N'-диметилэтилендиамина в отсутствие кислотного катализатора [39] получен N,N'-диметил-2,2-пентаметилен-имидазолидин с выходом 50%.

## 2. Конденсация 1,2-диаминов с дикарбонильными соединениями

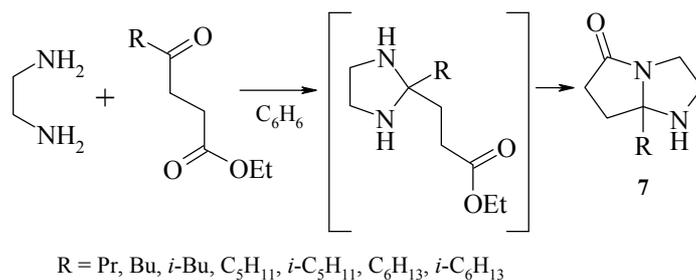
Для введения карбонилсодержащих функций в имидазолидиновое кольцо в качестве субстратов в реакциях с алифатическими 1,2-диаминами, содержащими две первичные аминогруппы, были использованы 1,3- и 1,4-дикарбонильные соедине-

ния. Эти реакции характеризуются меньшей селективностью, часто сопровождаются образованием нескольких гетероциклических продуктов [37, 40], либо дальнейшим внутримолекулярным ацилированием функционализированных имидазолидинов, что приводит к образованию конденсированных гетероциклов [41]. Так, при взаимодействии этилендиамина, 1,2-диаминопропана и 2,3-диаминобутана со сложными эфирами полифторалкилзамещенных 3-кетокислот, наряду тетрагидро-1,4-дiazепин-5-онами **6**, получены 2-перфторалкилимидазолидинил-2-ацетаты **5** [37, 40]:

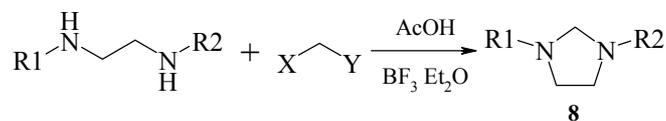


Показано, что соотношение продуктов реакции определяется порядком смешения реагентов и характером растворителя. Прибавление диамина к кето-эфиру и кислая среда благоприятствуют образованию имидазолидинов (кинетический контроль); выход diaзепинона увеличивается с повышением температуры (термодинамический контроль) и основности среды. В неполярных растворителях повышается выход как имидазолидина, так и diaзепинона [40].

При взаимодействии этилендиамина с этиловыми эфирами 4-кетокислот с участием обеих карбонильных групп различной активности реакция не останавливается на стадии образования имидазолидинов; продуктами ее являются 5-алкил-1,4-дiazабцикло[3,3,0]октан-8-оны **7** [41]:



Взаимодействие N,N'-диацилированных производных этилендиамина с алкилирующими реагентами, такими как диметилацетали формальдегида, ацетальдегида и бензальдегида, триоксан, диацетилформаль, диацетоксидиметиловый и хлордиметиловый эфир в различных растворителях в присутствии эфирата трехфтористого бора приводит к функционализированным имидазолидинам **8** [42].

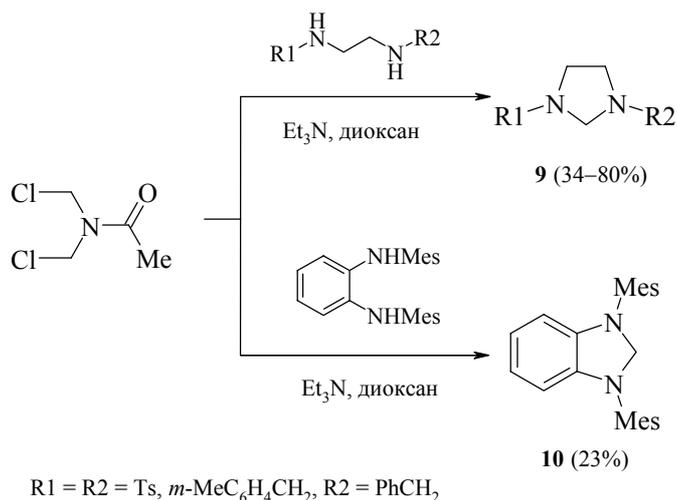


XCH<sub>2</sub>Y = MeOCH<sub>2</sub>OMe, (CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>, AcOCH<sub>2</sub>OAc, ClCH<sub>2</sub>OAc;

R1 = PhCH<sub>2</sub>, PhSO<sub>2</sub>, *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, Ts;

R2 = PhCH<sub>2</sub>, PhSO<sub>2</sub>, *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, EtCO, Mes

Метиленирующими агентами могут являться также N,N-бис-(хлорметил)-амиды [43]. Установлено, что в реакциях N,N'-бис(хлорметил)ацетамида с N,N-диацилированными производными этилендиамина и *o*-фенилендиамина в присутствии как основания (триэтиламина), так и кислоты (BF<sub>3</sub>) независимо от характера ацильного заместителя образуются N,N'-диацилированные имидазолидины **9**, **10** [43].



### 3. Конденсация аминов, аминоалкилгидразинов, гидразидов α-аминокислот с карбонилсодержащими соединениями

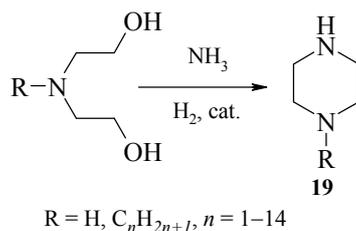
Первичные амины по аналогии с аммиаком легко образуют циклические тримеры оснований Шиффа **11** с выходами, близкими к количественным, при взаимодействии с формальдегидом. Последний образуется *in situ* при термическом разложении параформа в инертном растворителе (толуол, гептан) [44–48]. Возможно использование и водного раствора формальдегида [48]:



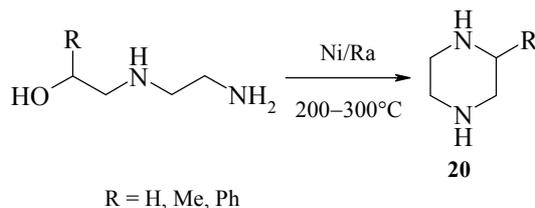


#### 4. Гетероциклизация диаминов и $\beta$ -аминоспиртов

В результате циклодегидратации или аминирования аминоспиртов, алкандиолов, 1,2-дигалогеноалканов могут быть получены соединения пиперазинового ряда [55]. Наибольшее число работ в этой области посвящено каталитической межмолекулярной циклизации моно- и диэтанолламинов [56–58].



C-замещенные пиперазины **20** могут быть получены парофазным методом из соответствующих оксиэтилендиаминов с выходами до 80% [61]. Так, из N-( $\beta$ -окси-пропил)-этилендиамина получен 2-метилпиперазин с выходами до 80% [59–61]:



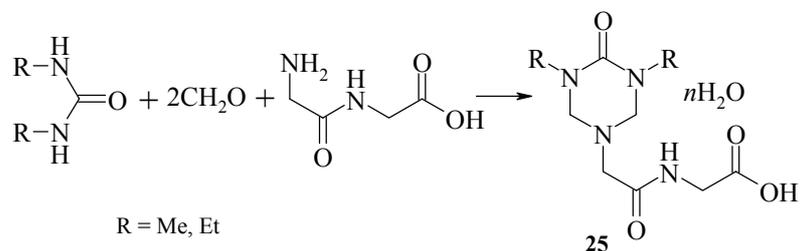
При нагревании 5-амино-2,2,5-триметил-3-азагексанола-1 до 200°C в присутствии никелевого катализатора образуется 2,2,5,5-тетраметилпиперазин с выходом 68% [59]. Модификация этого метода с использованием метанола в качестве растворителя позволяет получить 1,2,2,2,5,5-гексаметилпиперазин с выходом 42% [60]. N,N'-Дизамещенные пиперазины могут быть получены обработкой свободного основания избытком соответствующего алкилирующего агента [61]. Для получения монопроизводных используют ацильную защиту одной аминогруппы с последующим ее элиминированием после введения требуемого радикала [62].

#### 5. Синтезы на основе карбамидов

При взаимодействии мочевины с бифункциональными amino- и оксосоединениями, а также при внутримолекулярной циклизации замещенных мочевины образуются производные имидазолидина, называемые циклическими мочевины [7].

Так, при конденсации карбамида с этилендиамином имидазолидин-2-он образуется с выходом до 98% [7, 63–65]. Замещенные имидазолидин-2-оны получают взаимодействием алкилированных 1,2-диаминов с мочевиной [63, 66, 68]. Выходы достигают 80%:





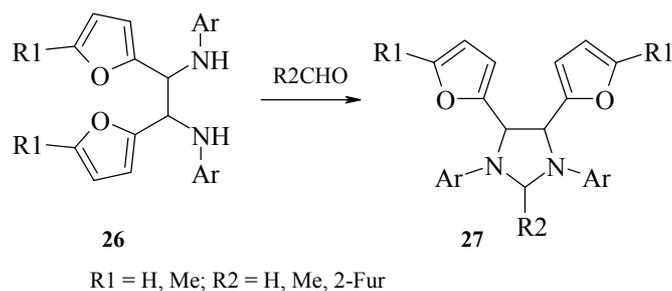
## 6. Синтез пергидроазолов и -азинов на основе фурановых соединений

Методы синтеза насыщенных азгетероциклов на основе амино- и оксофуранов могут быть классифицированы в соответствии с двумя типами превращений: реакции конденсации функционально замещенных алкил(арил)фуранов и реакции раскрытия фуранового цикла с образованием моно- и дикарбонильных соединений и последующей азациклизацией. Последние превращения являются следствием каталитических процессов гидрогенолиза, гидролиза и гидроаминирования, которые могут протекать в паровой и жидкой фазе.

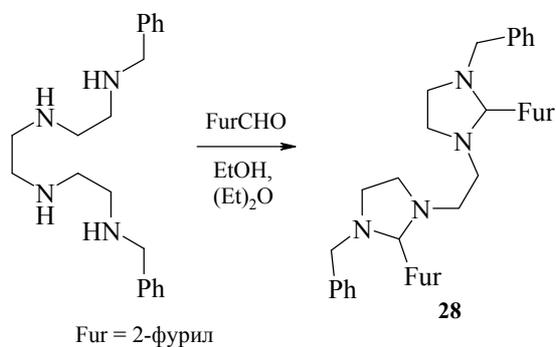
### 6.1 Конденсация фурановых аминов, полиаминов, оксосоединений

Конденсацией  $N,N'$ -диалкил-, аралкилзамещенных этилендиаминов с фурфуролом и его 5-производными получен ряд фуран-2-ил-содержащих имидазолидинов [12–16]. 2-Фурановый заместитель также может быть введен в положения 1,3,4,5-имидазолидинового кольца.

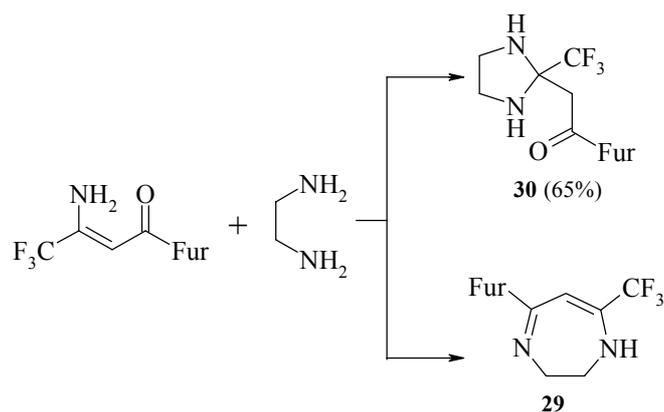
При конденсации диаминов **26** с альдегидами при 20°C синтезированы соответствующие имидазолидины **27** с выходами 31–100% [17]:



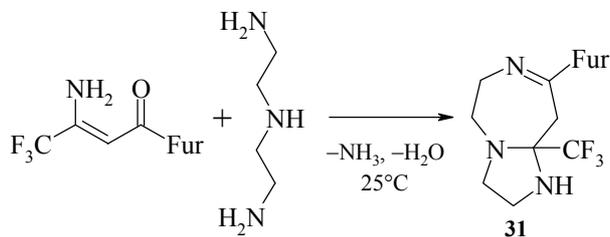
Конденсация полиамина, содержащего четыре вторичных аминогруппы, с фурфуролом приводит к продукту циклизации **28**, в котором два имидазолидиновых кольца связаны диметиленовым мостиком [80]:



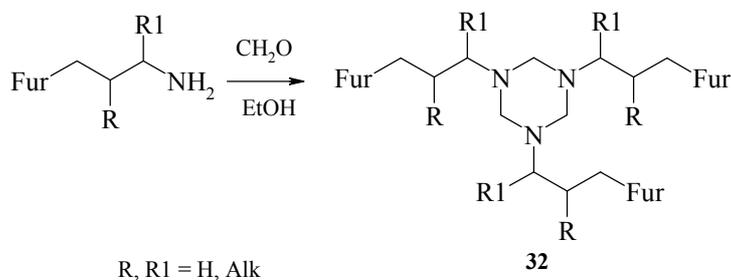
При взаимодействии этилендиамина с  $\beta$ -амино- $\beta$ -полифтормалкилвинилкетонами преимущественным направлением реакции является образование термодинамически более стабильных дигидроазинов **29**. Установлено, что в среде этилендиамина при комнатной температуре основными продуктами реакции являются фурилсодержащие имидазолидины **30** [81].



Взаимодействие  $\beta$ -амино- $\beta$ -полифтормалкилвинилкетон с диэтилентриамином приводит к конденсированной системе – 1,4,8-триазабицикло[5,3,0]дец-4-ену **31** [82].



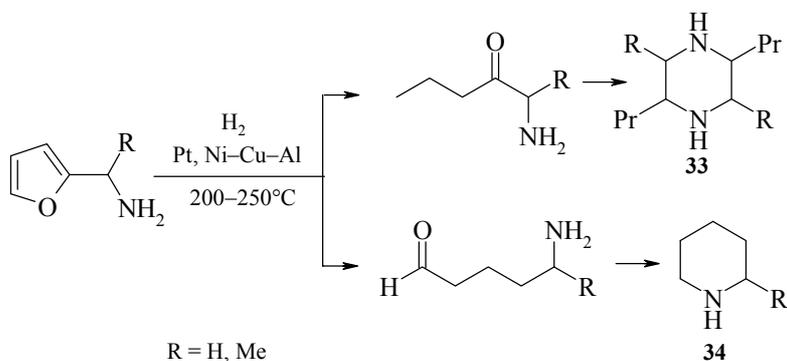
Единственным примером синтеза 1,3,5-пергидротриазинов **32** на основе фурановых аминов является тримеризация  $\gamma$ -фурилпропиламинов с формальдегидом, протекающая в мягких условиях с высокими выходами (50–85%) [83].



Таким образом, на основе аминов, полиаминов, оксосоединений получены некоторые представители фурилзамещенных пергидроазинов и -азолов. Однако, эти синтезы базируются на труднодоступных исходных веществах или отличаются многостадийностью [84].

#### 6.2 Реакции каталитического синтеза пергидроазинов и -азолов

Возможности каталитического синтеза соединений пирролидинового, пиперидинового и пиперазинового рядов посредством гидронолиза аминокетонфуранов в условиях парофазного процесса с последующей внутримолекулярной циклизацией образующихся аминокетонфуранов представлены в работах [4, 85–91]. Соотношение продуктов реакций определяется строением исходных аминов и зависит от скорости гидронолиза связей C<sub>2</sub>-O и C<sub>5</sub>-O фуранового цикла.

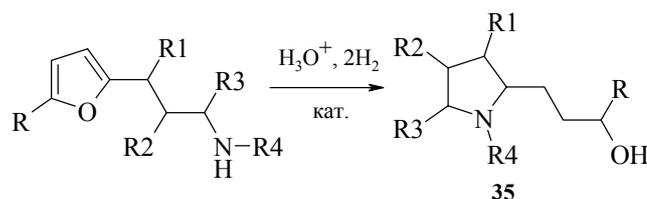


В условиях жидкофазного гидроаминирования превращения аминокетонфуранов в насыщенные азетероциклы связаны с гидролитическим расщеплением фуранового или дигидрофуранового циклов.

Систематические исследования этого процесса позволили разработать методы получения оксиалкилзамещенных пирролидинов [3, 8–11, 94, 95, 99–106] и цикланопирролидинов [8, 92–98] посредством гидроаминирования первичных,

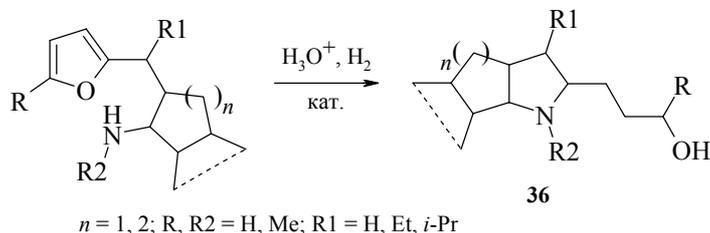
вторичных аминов и диаминов, содержащих (цикло)алкильные, арильные, окси- и аминокильные заместители при атоме азота и в углеродной цепи. Реакция осуществляется при температуре 60–100°C, pH 4–5, давлении водорода 5–6 МПа в присутствии катализаторов на основе металлов VIII группы [92, 96, 101, 102].

Гетероциклизация фурановых аминов, содержащих аминогруппу в третьем положении боковой цепи относительно гетерокольца, приводит к образованию 2-гидроксипропилпирролидинов **35** [9–11]:



R = H, Me; R1, R2 = H, Et, *i*-Pr; R3 = H, Me, *i*-Bu, *t*-Bu, Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>;  
R4 = H, Me, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, Ph, *m*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-OEtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

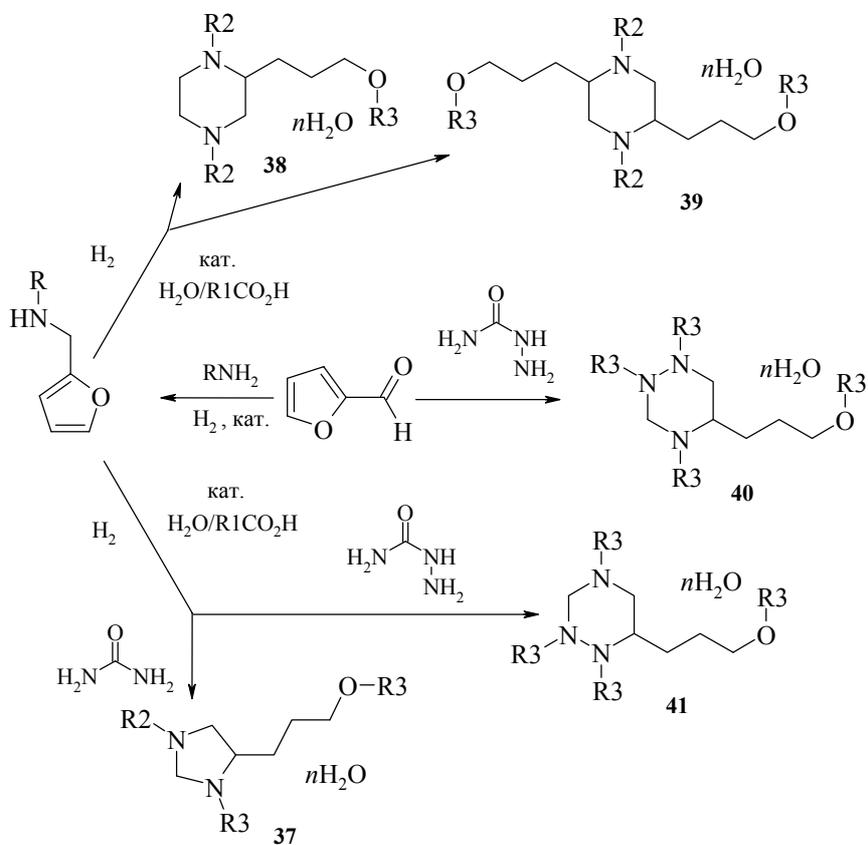
При использовании фурфурилзамещенных алициклических аминов образуются полициклические алкилкарбинолы – производные циклопента(*b*)-пирролидина, октагидроиндола, бензо(*c*)октагидроиндола и инданопирролидина **36** [5, 8, 9]:



$n = 1, 2$ ; R, R2 = H, Me; R1 = H, Et, *i*-Pr

Побочными продуктами всех вышеуказанных реакций являются тетрагидрофурановые амины, образующиеся в результате гидрирования двойных связей фуранового цикла [5, 8].

Рециклизация фурфуриламинов и карбамидных производных в условиях жидкофазного каталитического гидроаминирования, в кислых водно-органических средах, приводит к неизвестным ранее и недоступным иными путями гидроксилзамещенным имидазолидинам **37**, пиперазинам **38**, **39** и 1,2,4-пергидротриазинам **40**, **41** [107–109]. Схема азациклизации аминфуранов установлена на основании интерпретации экспериментальных данных по изотопному обмену методом спектроскопии <sup>13</sup>C путем сравнительного анализа спектров продуктов реакции, полученных в условиях протоно- и дейтерообмена [108]. Суммарный выход азагетероциклов достигает 80% [107, 110].



## 7. Области применения пергидроазолов и -азинов

Пергидроазолы и -азины являются биологически активными веществами широкого спектра действия. За последние десятилетия среди представителей этих классов обнаружены вещества противомикробного [111–116], фунгистатического и фунгицидного [117–120], противовирусного [121–127] действия. Сообщается о нейро- [128, 129], психо- [130, 131], вазо- [132, 133] и кардиотропной [135] активности, анальгетическом [131], противовоспалительном [126, 135] и противоопухолевом [125–127] действии производных пирролидинового, имидазолидинового, пиперидинового и пиперазинового рядов. Гидрированные азины и азолы являются ингибиторами многих ферментов [135–139], в том числе протеазы ВИЧ [127, 140–142], обладают радиопротекторными свойствами [143], являются основой пестицидных препаратов нового поколения [144] и регуляторов роста и развития растений [145–147].

Характеризуя основные тенденции современного направленного синтеза и исследований биологически активных веществ следует отметить диастерео-селективный синтез биоактивных молекул при использовании хиральных предшественников, в том числе природного происхождения [137, 142, 148–153]; синтез сложных конденсированных, а также аннелированных и спиросочлененных азотсодержащих гетероциклических систем как структурных фрагментов при построении молекул антибиотиков новых поколений, в том числе, противоопухолевых [128, 133, 137, 148, 150, 151]; синтез радиоактивных индикаторов для ферментов при исследовании биохимических процессов *in vivo* [154]; создание компьютерной системы предсказания биологической активности [155, 156].

Появление работ в области прогнозирования спектра биологической активности веществ [157] стимулировало развитие математических методов установления зависимости "структура–активность", в том числе квантовохимического моделирования [158] и молекулярного дизайна потенциальных терапевтических, иммунологических, ветеринарных и пестицидных препаратов гетероциклического строения, в том числе, пергидроазоловых и азиновых рядов [113, 159]. Помимо биологической активности, соединения пергидроазоловых и азиновых рядов обладают и другими практически полезными свойствами, определившими их разнообразное техническое применение. Так, их окисленные производные являются электроактивными материалами для химических источников тока малой мощности, предполагающими их использование в технологиях создания преобразователей энергии и информации [160]. Представители аза(полиаза)циклоалканов находят применение в качестве сенсбилизирующих компонентов фотоматериалов [161], антикоррозионных агентов [162]. Они являются необходимым звеном технологий полимерных и текстильных материалов [163], пищевой химии [164], а также используются при разработке многих других технических решений [165].

Таким образом, изучение пергидроазолов и азинов весьма перспективно в плане обнаружения новых полезных свойств и возможности их практической реализации.

## Литература

1. Ferm R.J., Riebsomer J.L., *Chem. Rev.* **1954** 54 (4) 593.
2. Dunlop A., Peters F., *The Furans*, New York: Wiley, 1953.
3. Пономарев А.А., *Синтезы и реакции фурановых веществ*, Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1960.
4. Бельский И.Ф., Шостаковский В.М., *Катализ в химии фурана*, М.: Химия, 1972.
5. Кривенько А.П., Николаева Т.Г., Харченко В.Г., *ХГС* **1987** (4) 435.
6. Лукевиц Э., Шиманска М., Лейтис Л., Иовель И., *ХГС* **1994** (11–12) 1482.
7. Бакибаев А.А., Яговкин А.Ю., Вострецов С.Н., *Успехи химии* **1998** 67 (4) 333.
8. *Химия пяти-, шестичленных N, O-содержащих гетероциклических соединений*, под ред. Кривенько А.П., Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1997.
9. Клочкова И.Н., Кривенько А.П., Норицина М.В., *Пирролидилалканола*, Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1979.

10. Клочкова И.Н., Норицина М.В., Саратовский государственный ун-т, М., 1996, с. 34, Деп. в ВИНТИ 23.07.96, № 2518-В96.
11. Клочкова И.Н., Норицина М.В., в кн. *Химия пяти-, шестичленных N, O-содержащих гетероциклических соединений*, под ред. Кривенько А.П., Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1997, с. 27.
12. Rameau J.Th.L.B., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1938** 57 192.
13. Lob G., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1936** 55 859.
14. Billmann J.H., Ju Yu C.H., Lyman R.C., *J. Org. Chem.* **1952** 17 (10) 1375.
15. Carpenter A.J., Chadwick D.J., *Tetrahedron* **1985** 41 (18) 3803.
16. Пешкина И.В., Покало Е.И., Курамшин А.Х., Хлебникова Т.Д., *Материалы 36 Междун. научной студ. конф. "Студент и научно-технический прогресс": Химия*, Новосибирск: Новосиб. ун-т, 1998, с. 23.
17. Karaman B., Fiser-Jakic I., Behluli M., Jakopcic K., *Glas. hem i tehnol. Bi H. 1980-1981 (1983)* (27–28) 81; *РЖХим* **1984** 15Ж245.
18. Moos F., *Ber.* **1887** 20 (1) 732.
19. Witek S., Bielawska A., Bielawska J., *Pol. J. Chem.* **1982** 56 (1) 207.
20. Lawson D.F., Antkowiak T.A., Stayer M.L., *et al.*, Патент США 5 274 106; *РЖХим.* **1995** 5Н88 П.
21. Jaunin R., *Helv. Chim. Acta* **1960** 43 (73) 561.
22. Salvin V.S., Adams J.R., Патент Канады 498 186; *РЖХим* **1956** 3О339П.
23. Van Alphen J., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1935** 54 93.
24. Смушкевич Ю.И., Марьяновская Н.Н., Суворов Н.Н., *Тр. Моск. хим.-технол. ин-та им. Д.И.Менделеева* **1969** (61) 154.
25. Fife T.H., Hutchins J.E.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1976** 98 (9) 2536.
26. Lambert J.B., Huseland D.E., Wang G., *Synthesis* **1986** (8) 657.
27. Zahn H., Wilhelm H., Rauchle A., *Ann.* **1953** 579 (1) 14.
28. Charpuis C., Gauvreau A., Kläebe A., *et al.*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973** (3) 977.
29. Семенова Н.Н., Илюшкин А.П., Клочкова И.Н., в сб. *Новые достижения в органической химии*, Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1997, с. 83.
30. Riebsomer J.L., *J. Org. Chem.* **1950** 15 (2) 237.
31. Ferm R.J., Riebsomer J.L., Martin E.L., Daub G.H., *J. Org. Chem.* **1953** 18 (6) 643.
32. Adler R.W., Eastment P., Moss R., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1982** 23 (40) 4181.
33. Chivers P.J., Crabb T.A., Williams R.D., *Tetrahedron* **1969** 25 (14) 2921.
34. Pearson D.E., Jones W.H., Cope A.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1946** 68 (7) 1125.
35. Bergmann E.D., Meeron E., Hirshberg Y., Pinchas S., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1952** 71 200.
36. Bergmann E.D., Herman D., Zimkin E., *J. Org. Chem.* **1948** 13 (3) 353.
37. Joullie M.M., Slusarczuk G.M.J., Dey A.S., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1967** 32 (13) 1403.
38. Rao P.S., Venkataratnam R.V., *Synth. Commun.* **1991** 21 (17) 1811.
39. Nelsen S.F., Hintz P.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1972** 94 (20) 7114.
40. Slusarczuk G.M.J., Joullie M.M., *J. Org. Chem.* **1971** 36 (1) 37.
41. Седавкина В.А., Лизак И.В., Сорокин Н.Н., *ХГС* **1987** (10) 1405.
42. Лукьянов О.А., Похвистнева Г.В., Терникова Т.В., *Изв. АН, Сер. хим.* **1994** (8) 1452.
43. Лукьянов О.А., Терникова Т.В., *Изв. АН, Сер. хим.* **1998** (11) 2270.
44. Verardo G., Giumanini A.G., Cauci S., *Acta Chem. Hung.* **1986** 122 (1) 3.

45. Hyun-Joon H., Jang-Min S., Kyong-Ho K., *et al.*, *Tetrahedron* **1998** 54 (5–6) 851.
46. Giumanini A.G., Verardo G., *J. Farm. Prakt. Chem.* **1987** 329 (6) 1087.
47. Chrisey L., Brossi A., *Heterocycles* **1989** 29 (6) 1179.
48. Rivers G.T., Rybacki R.L., Патент США 5 554 349; *РЖХим* **1996** 1Р90П.
49. Тартаковский В.А., Ермаков А.С., Сигаи Н.В., Виноградов Д.Б., *Изв. АН, Сер. хим.* **2000** (6) 231.
50. Warman M., Siele V.J., Gilbert E.E., *J. Heterocycl. Chem.* **1973** 10 (1) 97.
51. Гольдин Г.С., Балабина Т.А., Ушакова А.Н., Циомо С.Н., *ЖОрХ* **1974** 10 2218.
52. Лобанов П.С., Полторак А.Н., Потехин А.А., *ЖОрХ* **1980** (16) 2297.
53. Сурин В.А., Зенкевич И.Г., Лобанов П.С., Потехин А.А., *ЖОрХ* **1983** (19) 2288.
54. Лобанов П.С., Полторак А.Н., Потехин А.А., *ЖОрХ* **1978** (14) 1086.
55. Шиманская М.В., Ошис Я.Ф., Андерсон А.А., *ХТС* **1983** (12) 1587.
56. Тарасевич В.А., Козлов Н.Г., *Успехи химии* **1999** 68 (1) 61.
57. Норицина М.В., Клочкова И.Н., *Тез. 4 Всесоюз. научн. конф. по химии азотсодержащих гетероцикл. соединений*, Новосибирск, 1987, с. 52.
58. Охаси Ю., Нисидзава Й., Такаиси Н., Заявка Японии 62 145 076; *РЖХим.* **1988** 17Н134П.
59. Kitchen L.J., Pollard C.B., *J. Am. Chem. Soc.* **1947** 69 (4) 854.
60. Plante L.T., Clapp L.B., *J. Org. Chem.* **1956** 21 (1) 86.
61. Hamlin K.E., *J. Am. Chem. Soc.* **1949** 71 2731.
62. Ges G., Leusher F., Патент ФРГ 2 304 155; *РЖХим* **1975** 12О208П.
63. Schweitzer C.E., *J. Org. Chem.* **1950** 15 (3) 471.
64. Butler A.R., Hussain I., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981** 317.
65. Novak D., Hehn Z., Maczynsa M., *et al.*, Патент ПНР 145 549; *РЖХим.* **1978** 5Н129П.
66. Mulvaney J.F., Evans R.L., *Ind. Eng. Chem.* **1948** 40 (3) 393.
67. Нагата Т., Кадзимото Н., Вада М., Мидзута Х., Заявка Японии 61 236 769; *РЖХим* **1988** 1Н153П.
68. Kanetani F., Negoro K., Matsue K., *J. Chem. Soc. Jpn., Chem. Ind. Chem.* **1985** (5) 938; *РЖХим.* **1985** 22Ж376.
69. Ютилов Ю.М., Светлова И.А., *ХТС* **1973** (1) 138.
70. Schweitzer C.E., *J. Org. Chem.* **1950** 15 (3) 475.
71. Dillmar H.R., Loder D.J., US Patent 2 416 046; *Chem. Abstr.* **1947** 41 P3482a.
72. Larson A.T., Loder D.J., US Patent 2 416 057; *Chem. Abstr.* **1947** 41 3482b.
73. Loder D.J., US Patent 2 425 627; *Chem. Abstr.* **1947** 41 P 7411c.
74. Терпигоев А.Н., Рудакова С.Б., *ЖОрХ* **1998** 34 (7) 1078.
75. Шуталев А.Д., Сивова Н.В., *ХТС* **1996** (10) 1337.
76. Neville R.V., *J. Org. Chem.* **1958** 23 (10) 1558.
77. Заявка Японии 6 475 471; *РЖХим* **1990** 6Н143П.
78. Vail S.L., Barker R.H., Mennitt P.G., *J. Org. Chem.* **1965** 30 (7) 2179.
79. Злотин С.Г., Шарова И.В., Лукьянов О.А., *Изв. АН, Сер. хим.* **1996** (3) 777.
80. Van Alphen J., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1936** 55 669.
81. Сосновских В.Я., Куценко В.А., *Изв. АН, Сер. хим.* **1999** (3) 546.
82. Сосновских В.Я., Куценко В.А., Ятлук Ю.Г., *Изв. АН, Сер. хим.* **2000** (8) 1432.
83. Бунтякова Н.А., Тараскин К.А., Харченко В.Г., *ХТС* **1983** (2) 175.

84. Лихошерстов А.М., Пересада В.П., Сколдинов А.П., Тез. Всесоюз. совещ. "Кислородсодержащие гетероциклы", Краснодар, 1990, с. 98.
85. Бельский И.Ф., *ЖОХ* **1962** (32) 2905.
86. Бельский И.Ф., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1962** (6) 1077.
87. Бельский И.Ф., Шуйкин Н.И., Скобцева Г.Е., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1963** (9) 1678.
88. Шуйкин Н.И., Петров А.Д., Глуховцев В.Г. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1964** (9) 1682.
89. Шуйкин Н.И., Бельский И.Ф., Абгафарова Г.Е., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1965** (1) 163.
90. Абгафарова Г.Е., Шуйкин Н.И., Бельский И.Ф., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1965** (4) 734.
91. Бельский И.Ф., Бельский Ф.И., Шостаковский В.М., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1977** (6) 1364.
92. Пономарев А.А., Кривенько А.П., Норицина М.В., А. с. СССР 158 277, *Бюлл. изобрет.* **1963** (21) 15.
93. Пономарев А.А., Кривенько А.П., Норицина М.В., *ЖОХ* **1963** (33) 1778.
94. Пономарев А.А., Норицина М.В., Кривенько А.П., *ДАН* **1964** 156 (1) 102.
95. Пономарев А.А., Норицина М.В., Кривенько А.П., *ХГС* **1966** (6) 923.
96. Пономарев А.А., Норицина М.В., Кривенько А.П., А. с. СССР 913 671, *Бюлл. изобрет.* **1965** (24) 22.
97. Пономарев А.А., Кривенько А.П., А. с. СССР 1 131 213, *Бюлл. изобрет.* **1968** (5) 10.
98. Кривенько А.П., Котенко Т.Ф., *ХГС* **1974** (12) 1639.
99. Норицина М.В., Клочкова И.Н., Быковская Т.С., *ХГС* **1976** (2) 186.
100. Клочкова И.Н., Куликова Л.К., Норицина М.В., *Хим.-фарм. журн.* **1977** (9) 63.
101. Клочкова И.Н., Лазарев С.А., Андрианов В.Г. и др., *ХГС* **1983** (2) 222.
102. Клочкова И.Н., Норицина М.В., Растегаев О.Ю., А. с. СССР 1 049 482, *Бюлл. изобрет.* **1983** (39) 104.
103. Клочкова И.Н., Норицина М.В., Растегаев О.Ю., Анисимова О.А., А. с. СССР 1 204 617, *Бюлл. изобрет.* **1986** (2) 101.
104. Клочкова И.Н., Норицина М.В., А. с. СССР 1 139 727, *Бюлл. изобрет.* **1985** (6) 74.
105. Клочкова И.Н., Норицина М.В., А. с. СССР 1 245 572, *Бюлл. изобрет.* **1986** (27) 66.
106. Клочкова И.Н., Сорокин Н.Н., Норицина М.В., *ХГС* **1988** (8) 1058.
107. Клочкова И.Н., Шляхтин А.В., Семенова Н.Н. и др., в сб. *Химия и технология фурановых соединений*, Краснодар: Изд-во КубГТУ, 1997, ч. 2, с. 13.
108. Норицина М.В., Клочкова И.Н., Сорокин Н.Н., *ХГС* **1990** (2) 177.
109. Михайловский А.Г., Сыропятов Б.Я., Долженко А.В., Шкляев В.С., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 1, с. 435.
110. Клочкова И.Н., Семенова Н.Н., Сазонов А.А., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 399.
111. Sunagava M., Matsumura H., Vando T., Патент США 5 522 952; *РЖХим.* **1996** 11О106П.

112. Heinisch L., Schnabelrauch M., Mollmann U., Reissbrodt R., Заявка Германии 19 654 920; *РЖХим.* **1999** 11041П.
113. Easmon J., Heinisch G., Holzer W., *Sci. Pharm.* **1999** 67 (3) 62.
114. Nishno C., Uetake T., Патент США 5 925 667; *РЖХим.* **2000** 140135П.
115. Харченко В.Г., Норицина М.В., Клочкова И.Н. и др., А. с. СССР 666 803, *Бюлл. изобрет.* **1982** (3) 110.
116. Харченко В.Г., Норицина М.В., Клочкова И.Н. и др., А. с. СССР 675 817, *Бюлл. изобрет.* **1982** (3) 116.
117. Клочкова И.Н., Семенова Н.Н., Куликова Л.К., Норицина М.В., *Хим.-фарм. журн.* **2001** 35 (8) 20.
118. Negele M., Lui N., Vaasner B., Haenssler G., Заявка ФРГ 4 301 112; *РЖХим.* **1996** 100276П.
119. Schafer P., Hamprecht G., Heistracher E., *et al.*, Заявка ФРГ 4 323 916; *РЖХим.* **1996** 130286П.
120. Bhatt P., Srivastava S., Mehta P., *Indian J. Chem.* **1998** 37 (5) 514.
121. Bernd M., Kutscher B., Beckers T., Klenner T., Заявка Германии 19 544 212; *РЖХим.* **1999** 50161П.
122. Adams G.E., Fielden E.M., Naylor M.A., Strafford J.J., Заявка Великобритании 2 270 691; *РЖХим.* **1995** 11073П.
123. Wentland M.P., Perni R.B., Dorff P.H., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993** 36 (11) 1580.
124. Mertens A., Schafer W., Poll T., Заявка ФРГ 4 108 395; *РЖХим.* **1994** 1074П.
125. Chen B., Chen H., Gesicki G., *et al.*, Патент США 5 952 381; *РЖХим.* **2000** 170157П.
126. Dickhaut J., Заявка Германии 1 963 532; *РЖХим.* **1999** 16044П.
127. Oohashi T., Nishiyama S., Yamamura S., Kato K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998** 8 (10) 1187; *РЖХим.* **1999** 22E219.
128. Deninno M., Патент США 5 939 398; *РЖХим.* **2000** 150133П.
129. Giard T., Lasne M., Plaquevent J., *Tetrahedron Lett.* **1999** 40 (30) 5495.
130. Bos M., Hunkeler W., Riemer C., Заявка ЕПВ 0 930 302; *РЖХим.* **2000** 12083П.
131. Strupczewski J., Helsley G., Glamkovcki E., *et al.*, Патент США 5 919 798; *РЖХим.* **2000** 13084П.
132. Neises B., Ganxhorn A., Tarnus C., Broevsma R., Патент США 5 563 156; *РЖХим.* **1999** 60189П.
133. Grydlewski R., Gravier D., Casaclebaid F., Hou G., Заявка Франции 2 750 862; *РЖХим.* **2000** 60114П.
134. Sinha N., Anand N., Saxena A., Заявка ЕПВ 0 913 397; *РЖХим.* **2000** 12081П.
135. Ohtani M., Kato T., Watanabe F., Seno K., Патент США 5 955 616; *РЖХим.* **2000** 170126П.
136. Getman D., DeCrescenzo G., Freskoa J., *et al.*, Патент США 5 968 970; *РЖХим.* **2000** 18080П.
137. Blanco M.-J., Sardina F., *J. Org. Chem.* **1998** 63 (10) 3411.
138. Kempf D., Norbeck D., Sham H., Zhao C., Патент США 5 583 233; *РЖХим.* **1999** 240203П.
139. Клочкова И.Н., Семенова Н.Н., Сафонова А.А., Норицина М.В., *Хим.-фарм. журн.* **1999** 33 (12) 12.
140. De Lucca G.V., *J. Org. Chem.* **1998** 63 (14) 4755.
141. Stinson S., *Chem. Eng. News* **1994** 72 (20) 6; *РЖХим.* **1995** 5061.

142. Griffart B., Langlois N., *Tetrahedron Lett.* **1994** 35 (18) 2889.
143. Тарахтий Э.А., Сидорова Л.П., Жигальский О.А., Чупахина О.Н., *Хим.-фарм. журн.* **1998** 32 (1) 17.
144. Enders D., Plant A., Kavin D., Prokopenko O., *Liebigs Ann. Chem.* **1995** (6) 1127; *РЖХим.* **1996** 2Е218.
145. Banasiak L., Bruckner H.-J., Kluge E., *et al.*, Патент Германии 296820; *РЖХим.* **1994** 17О297П.
146. Мельников Н.Н., Грапов А.Ф., Козлов В.А. и др., А. с. СССР 1 156 370, *Бюлл. изобрет.* **1993** (37) 38.
147. Клочкова И.Н., Хонина Л.С., Хатаева Л.Ю. и др., Патент России 2 039 041, *Бюлл. изобрет.* **1995** 19.
148. Ikota N., *Heterocycles* **1995** 45 (5) 983.
149. Tanaka K.I., Suzuli H., Sawanishi H., *Heterocycles* **1996** 43 (1) 205.
150. Davies S., Duxon D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998** (17) 2635.
151. Sato Yoshihiro, Saito Nozomi, Mori Miwako, *Tetrahedron* **1998** 54 (7) 1153.
152. Karlsson S., Hedenstrom E., *Acta Chem. Scand.* **1999** 53 (8) 620.
153. Bloch R., BrilletFernandez C., Mandville G., *Tetrahedron* **1994** 5 (4) 745.
154. van Dort M., Kilbourn M., Mangner T., *J. Labell. Comp. Radiopharm.* **1994** 34 (5) 447; *РЖХим.* **1996** 8Е126.
155. Филимонов Д.А., Поройков В.В., Каранчева Е.И. и др., *Эксперим. клинич. фармакол.* **1995** 58 (2) 56.
156. Глориозова Т.А., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Поройков В.В., *Хим.-фарм. журн.* **1998** 32 (12) 32.
157. Hladon V., Laskowska H., Sloderbach A., Melzer E., *Pol. J. Pharmacol.* **1997** 49 (6) 471; *РЖХим.* **1999** 90369.
158. Ляшук С.Н., Еня В.И., Скрыпник Ю.Г., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 193.
159. Тюрина Л.А., Колбин А.М., Валитов Р.Б., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 1, с. 549.
160. Клочкова И.Н., Михайлова А.М., Ефанова В.В., Харченко В.Г., А. с. СССР 1 074 097 **1983**.
161. Поспелова Н.В., Кириленко Г.В., Патент России 2126166; *Бюлл. изобрет.* **1999** (4).
162. Патент США 4 631 138; *Chem. Abstr.* **1987** (106) 217806.
163. Папукова К.П., Демин А.А., Самсонов Г.В., *Высокомолекуляр. соедин.* **1995** 37 (10) 1644.
164. Hofmann T., *J. Agric. Food Chem.* **1998** 46 (10) 3896.
165. Оганесян Д.Н., Абрамян А.А., Шакарянц М.В., Аванесян Э.С., *Арм. хим. журн.* **1994** 47 (1) 79.

## Успехи химии конденсированных хиназолинов

Ковтуненко В.А., Кисель В.М.

Национальный университет им. Тараса Шевченко  
01033, Киев, ул. Владимирская, 64

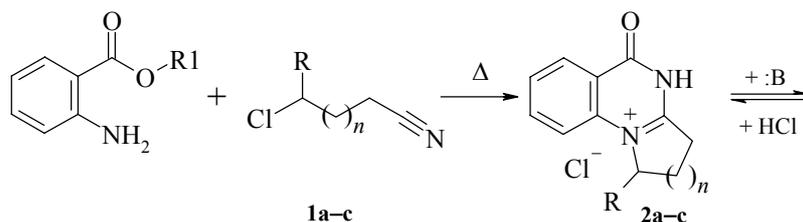
### Введение

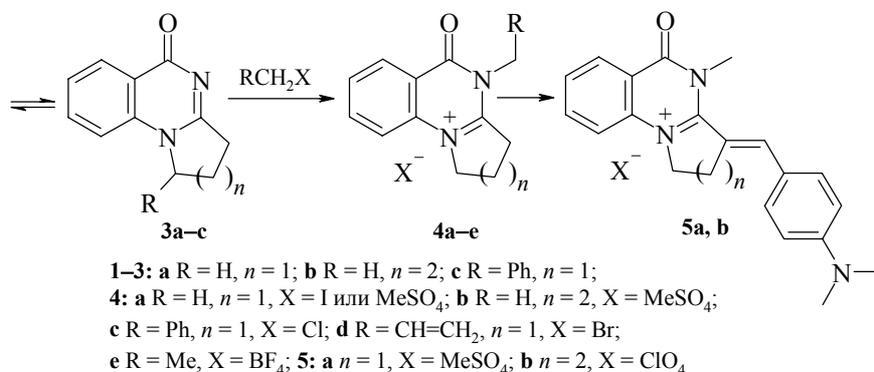
Хорошо известно, что соединения, включающие хиназолиновую систему, весьма перспективны с позиции биоскрининга.

В настоящем обзоре рассмотрены данные по синтезу аннелированных производных хиназолина на основе использования 1,4- и 1,5-дизлектрофильных реагентов, таких как  $\delta$ - и  $\gamma$ -галогиднитрилы и др., а также свойства гетероциклов этой группы. Основу обзора составляют публикации и материалы исследований химиков Национального университета имени Тараса Шевченко.

### 1. 1,2,3,5-Тetraгидропирроло[1,2-*a*]хиназолин-5-оны и 2,3,4,6-тетрагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хиназолин-6-он

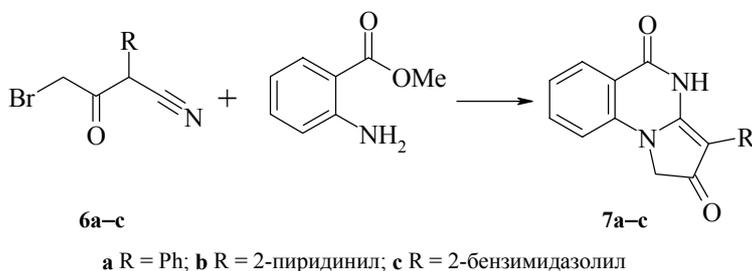
Одним из наиболее простых и эффективных подходов к синтезу аннелированных хиназолинов является конденсация  $\gamma$ -хлорбутиронитрилов **1a, c** и  $\delta$ -хлорвалеронитрила **1b** с эфирами антралиловой кислоты. Реакция протекает при нагревании эквимольных количеств указанных веществ при температуре 120–140°C (без растворителя) в течение 8–10 часов и приводит к образованию гидрохлоридов 1,2,3,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хиназолин-5-онов **2a, c** и 2,3,4,6-тетрагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хиназолин-6-она **2b**, которые при обработке раствором щелочи дают основания **3a–c** [1, 2].





2-Амино-3-этоксикарбонилтиофены (аминоэфиры Гевальда) реагируют с галоиднитрилами **1a-c** по той же схеме, образуя производные 4,6,7,8-тетрагидропирроло[1,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-4-она [3].

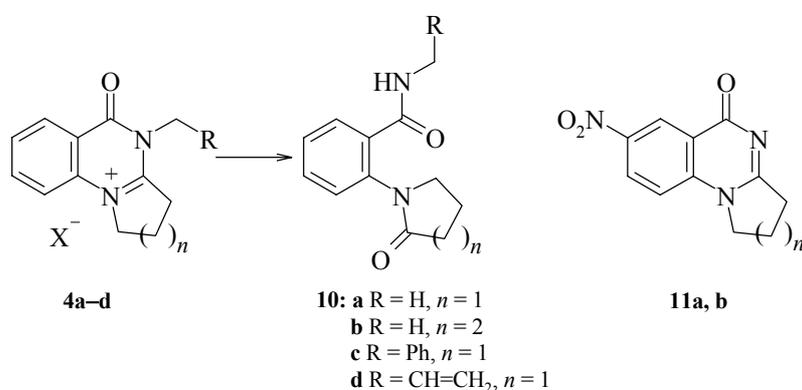
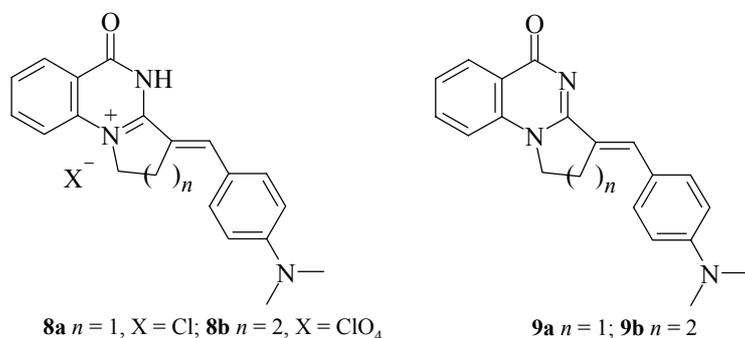
В аналогичной реакции успешно был использован  $\alpha$ -бромацетилфенил-ацетонитрил **6a**, взаимодействие которого при кипячении в ацетонитриле с двойным избытком метилового эфира антралиновой кислоты привело с выходом 47% к 3-фенил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хиназолин-2,5-диону **7a** [4].



Интересно отметить, что соединение **7a** является *4H* таутомером, тогда как близкое к нему соединение **3a** существует в форме *3H* таутомера.

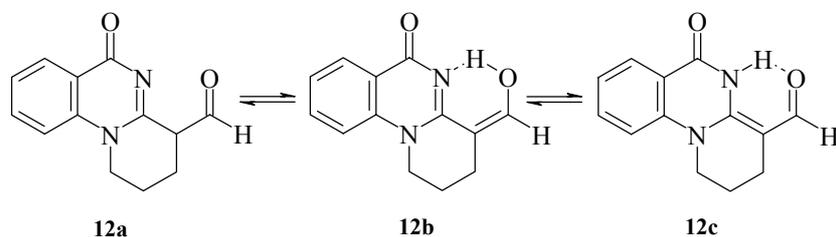
Аналогично, соединения **7b, c** [5] получались из соответствующих хлорпроизводных **6b, c**, синтез которых был описан ранее [6].

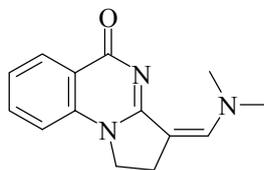
Показано, что основания **3a, b** протонируются и алкилируются по атому азота N-4(5) [7]. Образующиеся при этом соли **2a-c** или четвертичные соли **4a-e**, обладающие достаточно активной метиленовой группой в  $\beta$ -положении к атомам азота хиназолинового цикла, способны вступать в конденсацию с альдегидами, образуя сильно окрашенные ариленпроизводные **5a, b, 8a, b** и **9a, b**.



При действии щелочи на водные растворы четвертичных солей **4a-d** происходит раскрытие пиримидинового цикла с образованием соединений **10a-d** [8].

Нитрование 1,2,3,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хиназолин-5-он **3a** и 2,3,4,6-тетрагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хиназолин-6-он **3b** протекает односторонне и приводит к получению нитропроизводных **11a, b** [7]. Иначе протекают процессы формилирования этих соединений в условиях реакции Вильсмейера. Так, из соединения **3b** образуется таутомерное формилпроизводное **12a, b, c**, а его пятичленный аналог **3a** в тех же условиях дает 3-(1-диметиламинометилиден)-1,2,3,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хиназолин-5-он **13** [7].



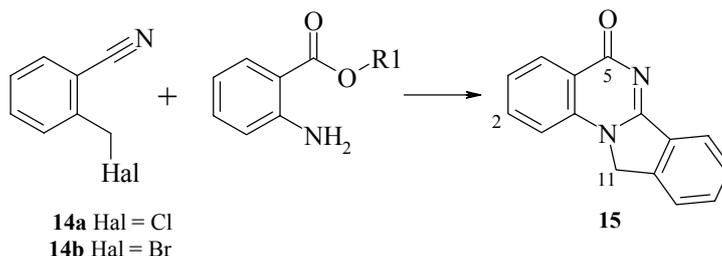


13

Показано [2, 9], что производные 1,2,3,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хиназолин-5-онов **2a, c**, 2,3,4,6-тетрагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хиназолин-6-она **2b** и 4,6,7,8-тетрагидропирроло[1,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-4-она проявляют высокий уровень нейротропной активности.

## 2. Изоиндолохиназолины

В качестве 1,4-диэлектрофильного реагента, родственного  $\omega$ -галогеннитрилам **1a–c**, можно рассматривать *o*-хлор(бром)метилбензонитрил **14a, b**. В работе [10] было показано [10], что при взаимодействии **14a** с эфирами антраниловой кислоты образуется 5,11-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-он **15**.

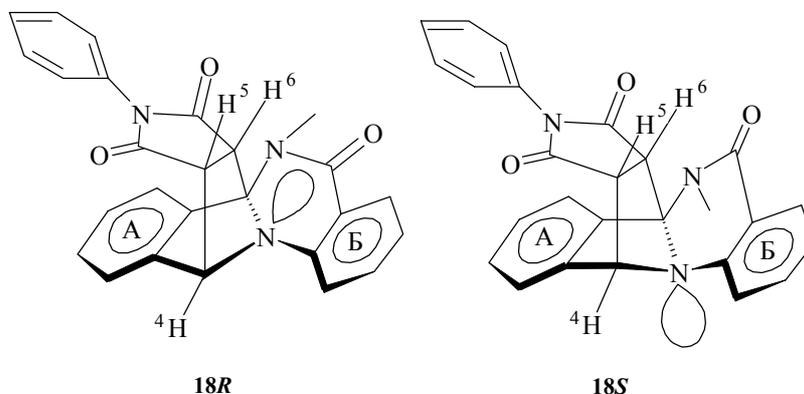


Позднее было установлено, что не менее эффективно конденсация *o*-хлорметилбензонитрила протекает и с антраниловой кислотой в ДМФА [11]. Соответствующие производные соединения **15** могут быть получены при использовании в аналогичной реакции 5-хлорантраниловой кислоты [12] и 2-бромметил-5-нитробензонитрила [13].

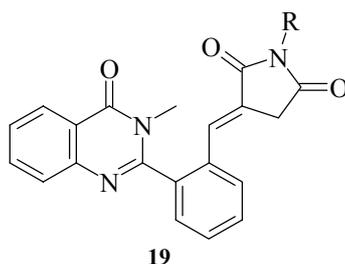
Используя вместо производных антраниловой кислоты тиофеновые аналоги (аминоэфиры Гевальда) можно получить по вышеуказанной схеме из **14a, b** с высокими выходами производные 4,10-дигидротиено[3',2':5,6]пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-4-она [14], также как исходя из 3-амино-2-карбетоксибензофуранов – 2,8-дигидробенз[4',5']фуоро[2',3':5,6]пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-2-оны [15, 16].

5,11-Дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-оны – слабые основания (они могут быть перекристаллизованы из уксусной кислоты без изменений) и образуют соли лишь с минеральными кислотами. При сплавлении с алкилирующими агентами (диметилсульфатом или этиловым эфиром *n*-толуолсульфокислоты) происходит образование четвертичных солей [17], строение которых было детально исследовано методом  $^1\text{H}$  ЯМР [18]. Четвертичные соли **16a–c** показали высокий

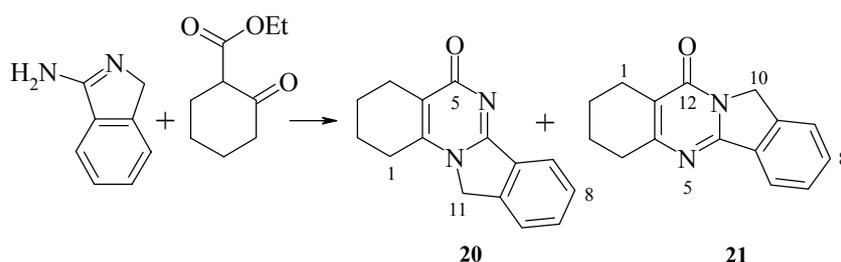




По иному направлению протекают реакции 6-метил-5,6-дигидроизоиндоло-[2,1-*a*]хиназолин-5-она **17a** с другими *N*-замещенными малеинимидами. На семи примерах (на основе данных ЯМР и РСА) было показано, что вместо продуктов циклоприсоединения образуются 2-{2-[(*E*)-1*R*-2,5-диоксопирролидинилиден-метил]фенил}-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолины **19** [28, 29].



Нами предложен новый путь к конденсированным хиназолонам **20**, **21** на основе реакции хлоргидрата аминоизоиндола с 2-карбэтоксциклогексаноном [30]:

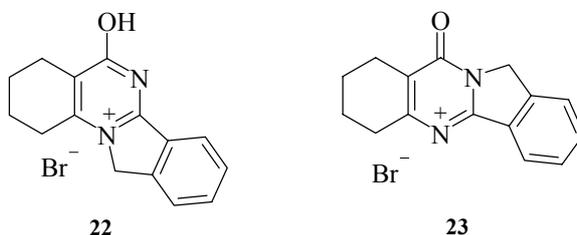


Методом спектроскопии ЯМР с использованием лантаноидных сдвиг-реагентов (ЛСР) было установлено, что образующийся в больших количествах, хроматографически более подвижный изомер, имеющий менее высокую температуру плавления и большую растворимость в хлороформе, относится к ряду производных 1,2,3,4,10,12-гексагидроизоиндоло[1,2-*b*]хиназолин-12-она **21**. Менее хромато-

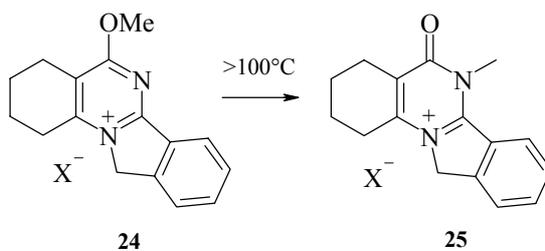
графически подвижный и более высокоплавкий изомер имеет альтернативное строение, представляя собой 1,2,3,4,5,11-гексагидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-он **20** [31].

Проблема различия изомеров, продуктов конденсации  $\beta$ -кетоэфиров с  $\alpha$ -аминоазагетероциклами, более полно обсуждена в статье [32] и обзоре [33].

Данные квантовохимических расчетов соединений **20**, **21** показали, что у обоих изомеров наибольшая электронная плотность сосредоточена на атоме азота пиридинового типа и карбонильном атоме кислорода [13, 34]. Тем не менее, исследование их солей методом ИК спектроскопии показало, что если соединение **21** протонируется по атому азота N-5 (структура **23**), то изомер **20** – по карбонильному кислороду (структура **22**).

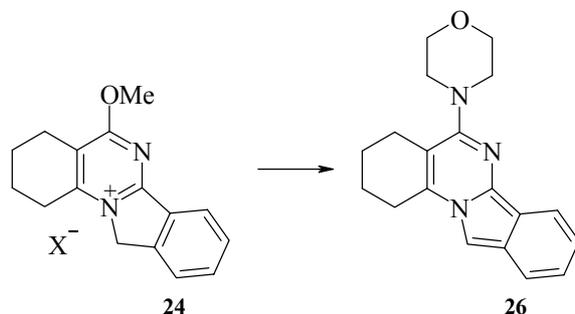


При алкилировании соединения **21**, независимо от природы алкилирующего агента и условий реакций, алкильный остаток присоединяется только к атому азота N-5. Изомер **20** взаимодействует с метиловым эфиром *n*-толуолсульфокислоты или диметилсульфатом как в растворителе, так и при сплавлении при температуре не выше 100°C, образуя продукты O-метилирования **24**.

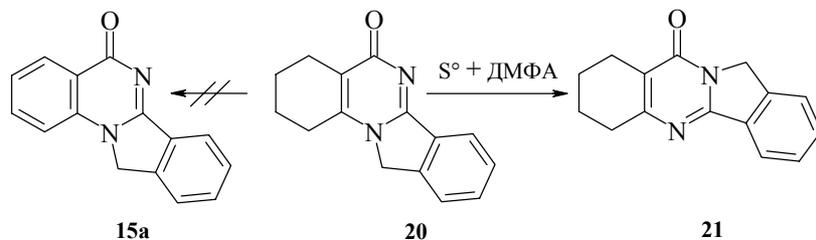


Нагревание O-метилпроизводных **24** при температуре 135–140°C приводит к образованию четвертичных солей – продуктов N-алкилирования **25**. Таким образом, происходит миграция алкильного остатка по типу перегруппировки Чэпмена.

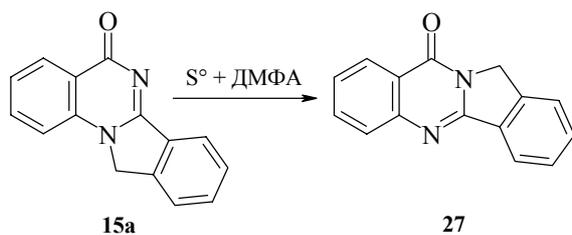
Нагревание соли **24** с морфолином ведет к нуклеофильной замене метоксигруппы и образованию 4-(1,2,3,4-тетрагидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-ил)морфолина **26**.



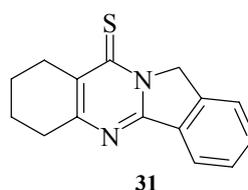
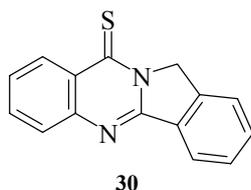
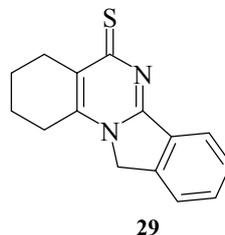
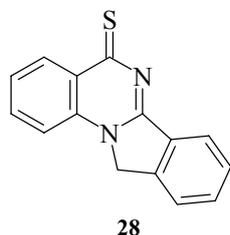
При попытке провести реакцию дегидрирования соединения **20** путем сплавления с элементарной серой или при кипячении с серой в ДМФА, вместо ожидаемого 5,11-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-она **15a**, был выделен продукт изомеризации **21** [35, 36].



Оптимальными условиями изомеризации следует считать 30–40 минутное кипячение эквивалентной смеси 1,2,3,4,5,11-гексагидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-она **20** и элементарной серы в десятикратном мольном количестве ДМФА. Как было показано, перегруппировка ангулярных конденсированных изоиндольных систем в линейные имеет общий характер. Например, этим путем 5,11-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-он **15a** был изомеризован в труднодоступный линейный аналог **27** [20].



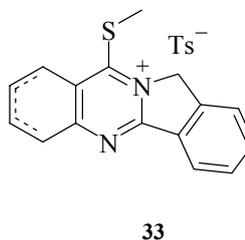
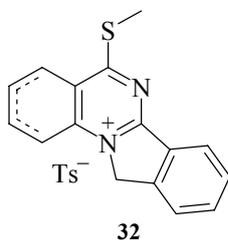
Позже была отработана технология получения соединения **27** этим методом с выходом до 70% [37]. Аналогично, перегруппировкой 4,10-дигидротиено[3',2':5,6]-пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-4-онов можно получить новые производные 4,6-дигидротиено[2',3':4,5]пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-4-она [38]. Данные масс-спектрометрического исследования соединений **15**, **20**, **21**, **27** приведены в работе [39].



Производные **15a**, **20**, **21**, **27** при нагревании с пентасульфидом фосфора в сухом пиридине дают с высоким выходом соответствующие тионы **28–31** [34].

Тионы **28** и **29**, как и соответствующие им кислородные аналоги, под влиянием элементарной серы в растворе ДМФА перегруппировываются в изомерные соединения **30** и **31**.

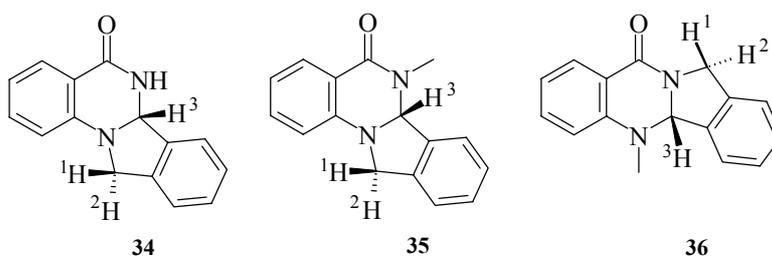
Тионы **28–31** легко алкилируются по атому серы, образуя четвертичные соли **32** и **33**. Интересно отметить, что четвертичные соли типа **32** весьма неустойчивы и быстро разлагаются на воздухе [13].



Было показано [13], что нитрование 5,11-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-она **15a** проходит по атому С8 бензольного кольца изоиндолиновой части молекулы с образованием 8-нитро-5,11-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-она, который был также получен из антраниловой кислоты и 2-бромметил-5-нитробензонитрила.

Интересной и важной в плане получения биологически активных веществ реакцией является восстановление квазиароматических гетероциклических систем с помощью комплексных гидридов металлов, которое рассматривается как нуклеофильная атака гидрида на наиболее электрофильный центр. Квазиароматические системы, у которых атом азота вносит лишь один электрон в совместную  $\pi$ -систему, восстанавливаются значительно легче бензоидных. Образование четвертичных солей еще более облегчает тенденцию к присоединению к ним нуклео-

филов. Мы восстанавливали как соединение **15a**, так и четвертичные соли **16a** и **27** с помощью боргидрида натрия в метаноле.



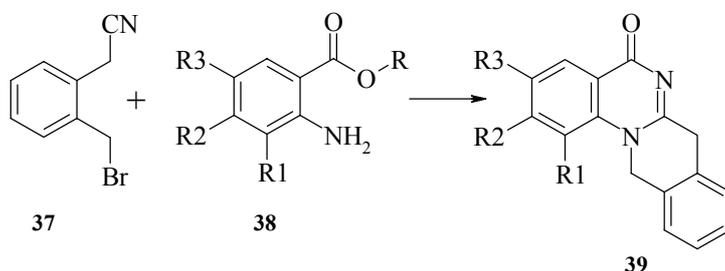
Интересной особенностью полученных соединений **34–36** является наблюдаемое в их ПМР спектрах дальнейшее спин-спиновое взаимодействие между протонами Н-1 и Н-3, находящимися в W-конформации по отношению друг к другу.

Ряд солей изоиндолохиназолинов прошел биологический скрининг, показав различную степень нейротропной активности по аналептическому типу действия. Наиболее перспективными оказались соли типа **16**, обладающие достаточно высокой биологической активностью, хорошей растворимостью и относительно низкой токсичностью. Сравнительное их исследование с коразолом и бемегридом, применяющимся в клинике в качестве аналептических средств, показало, что они по эффективности возбуждения дыхания в 5 раз превышают стандарты, стимулируют биоэлектрическую активность мозга при отсутствии прессорного эффекта и характеризуются более чем в 10 раз меньшей токсичностью [16].

### 3. Isoхинохиназолины

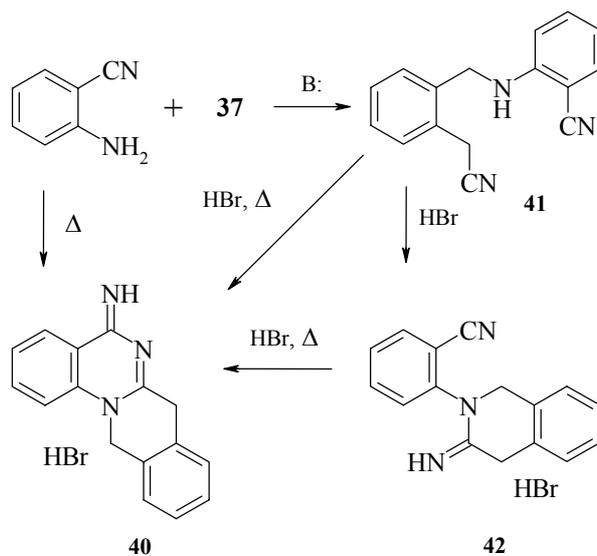
#### 3.1 Синтез изохино[2,3-*a*]хиназолинов

Дальнейшее развитие разрабатываемый нами подход к синтезу конденсированных хиназолинов, основанный на конденсации  $\omega$ -галогензамещенных нитрилов с антралиновыми кислотами и их эфирами, получил с введением в синтетическую практику *o*-(бромметил)фенилацетонитрила **37** [40]. Было найдено, что при конденсации **37** с эфирами антралиновой кислоты **38a** (R = Me, Et) образуется гидробромид 7,12-дигидро-5*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-она **39a** с выходом 86% в пропаноле-2 [41] и 91% при сплавлении (110–120°C) [42]. Позже было показано, что эфиры могут быть заменены антралиновой кислотой, но выходы при этом существенно понижаются [43]. Синтез изохинохиназолинов **39b–g** из соответствующих замещенных в бензольном ядре антралиновых кислот **3b–d, f** (R = H) или их эфиров **38e, g** (R = Me) протекает с выходом от 10% (**f**) до 60% (**e**).



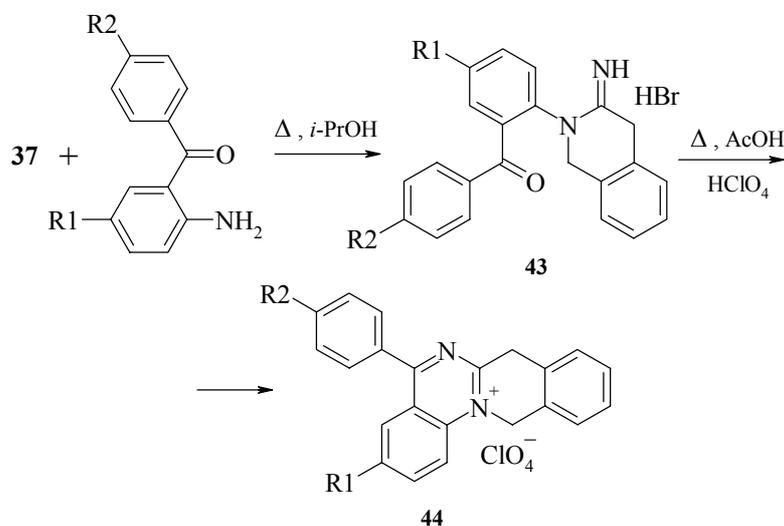
**38a–c, 39a–e** R1 = H; **38a, c, d, f, g, 39a, c, d, f, g** R2 = H;  
**38a, b, e, 39a, b, e** R3 = H; **38b, 39b** R2 = Cl;  
**38c, 39c** R3 = Br; **38d, 39d** R3 = Me; **38e, 39e** R2 = CO<sub>2</sub>Me;  
**38f, 39f** R1 = R3 = Cl; **38g, 39g** R1 = R3 = Br

Взаимодействием соединения **37** с антранилонитрилом был синтезирован 7,12-дигидро-5*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-имин **40** с выходом 70% [44, 45], который под действием кислот гидролизуется в хиназолинон **39a**.

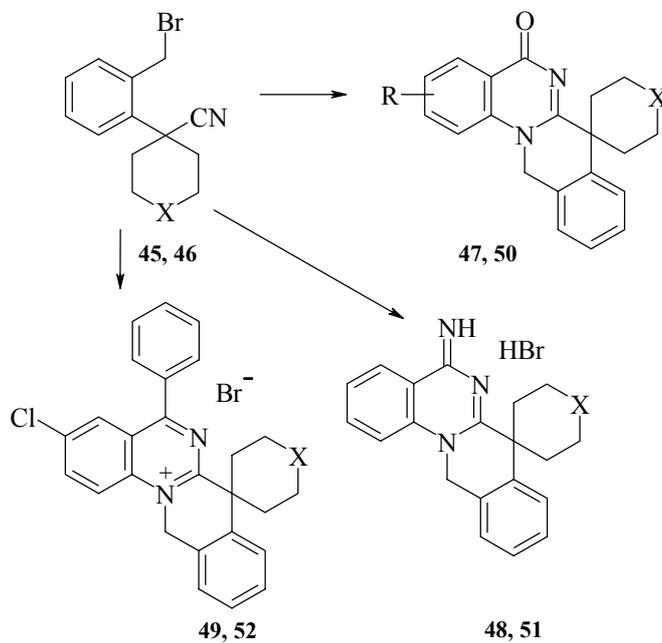


При этом, варьируя условия проведения реакции между бромнитрилом **37** и антранилонитрилом, удалось выделить и идентифицировать промежуточно образующиеся аминитрил **41** и изохинолинимин **42**, а также найти условия их превращения в целевой тетрацикл **40**.

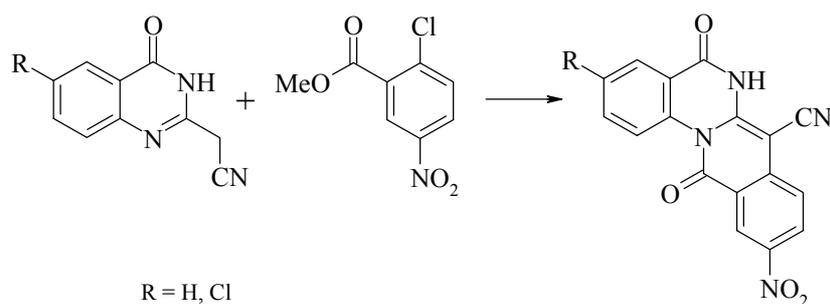
Взаимодействие бромнитрила **37** с *o*-аминобензофенонами останавливается на стадии образования гидробромидов изохинолиниминов **43**, которые при нагревании в уксусной кислоте в присутствии HClO<sub>4</sub>, претерпевают дальнейшую циклизацию в 5-арил-7*H*,12*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-13-ий перхлораты **44** с суммарным выходом по двум стадиям до 62% [46].



Интересные результаты получены при использовании недавно полученных синтонов, таких как 4-[2-(бромметил)фенил]тетрагидропиран-4-карбонитрил **45** и 1-[2-(бромметил)фенил]-1-циклопентанкарбонитрил **46** [46]. Их конденсация с *o*-аминокарбонильными соединениями бензольного ряда приводит с выходами 50–80% к производным новых спироциклических систем – спиро[5*H*-изохино-[2,3-*a*]иназолин-7(12*H*),4'-2*H*-пиран]а **47–49** (X = O) [47] и спиро[5*H*-изохино-[2,3-*a*]хиназолин-7(12*H*),1'-циклопентан]а **50–52** (X = связь) [48].

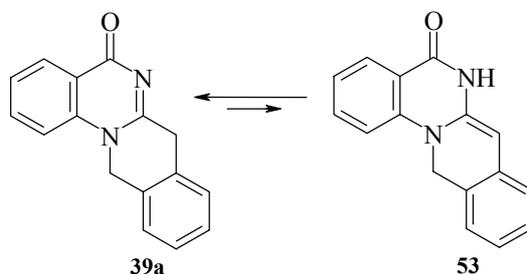


Следует заметить, что первая работа, в которой имеется упоминание о изохинохиназолиновой системе, относится к 1969 году [49]. В ней исследовано взаимодействие *o*-цианметилбензойной кислоты с различными 1,3-диаминами, но без однозначного доказательства строения продуктов. Позже полученным соединениям было приписано линейное строение изохино[3,2-*b*]хиназолина [50]. На наш взгляд, это отнесение является предпочтительным. Такой же точки зрения придерживаются авторы работы [51], в которой описан первый достоверный пример синтеза производного изохино[2,3-*a*]хиназолиновой гетероциклической системы. Использованный ими метод заключается во внутримолекулярном алкилировании соединения Рейссерта, получаемого из 4-фенилхиназолина и *o*-хлорметилбензоилхлорида. Реакция сопровождается дегидроцианированием и приводит к 5-фенил-12*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-12-ону. Если положение 4 исходного хиназолина свободно, то аннелирование изохинолинового цикла приводит к образованию 8*H*-изохино[3,2-*c*]хиназолин-8-она [52, 53]. Еще один подход к синтезу изохино[2,3-*a*]хиназолинов, предложенный в работе [54], основан на циклоконденсации 2-цианметилхиназолин-4(3*H*)-онов с метил 2-хлор-5-нитробензоатом в присутствии оснований.

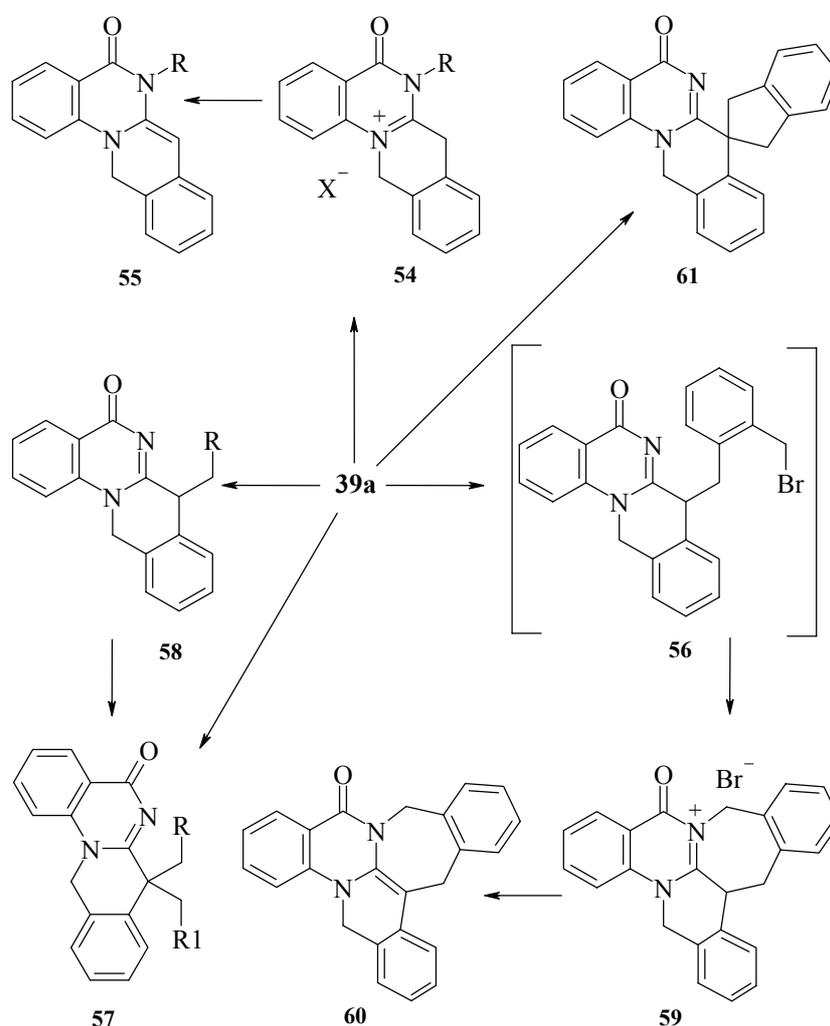


### 3.2 Строение и свойства изохино[2,3-*a*]хиназолинов

Для изохино[2,3-*a*]хиназолинона **39a**, равно как и для других соединений этой серии [55, 56], можно допустить возможность таутомерного превращения в енаминную форму **53**. Специально проведенными спектральными исследованиями установлено, что, как в кристаллическом состоянии, так и в растворах (CHCl<sub>3</sub>, DMSO, спирты), это соединение существует исключительно в иминной форме **39a** [57].



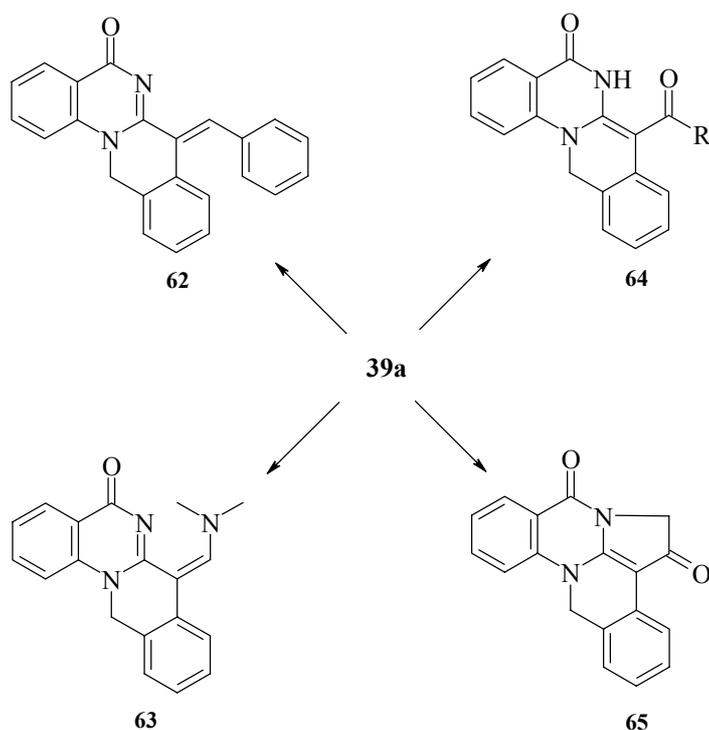
Тем не менее, в химических реакциях это соединение ведет себя как типичный сенамин. Именно наличием равновесия  $39a \rightleftharpoons 53$  можно объяснить легкий дейтерообмен протонов при атоме C(7), наблюдаемый в спектрах ЯМР  $^1H$  в присутствии  $D_2O$  или  $CF_3CO_2D$ . Алкилирование изохинохиназолинона  $39a$  протекает по N(6) или C(7) в зависимости от природы алкилирующего агента и условий проведения реакции. Так, при алкилировании метилтозилатом [58] и этилиодидом [57] с выходами 31 и 40% соответственно выделены продукты N(6)-алкилирования  $54$ , которые действием триэтиламина превращены в 6-алкил-6,12-дигидро-5H-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-оны  $55$ . Взаимодействие соединения  $39a$  с бензилгалогенидами или фенацилбромидом приводит к образованию продуктов C(7)-алкилирования  $56$  (R = Ar, COAr) [57, 59, 60].



Алкилирование аниона, генерируемого из изохинохиназолина **39a** действием сильных оснований, всегда протекает по атому углерода C7, независимо от природы алкилирующего агента, причем остановить реакцию на стадии моноалкилирования не удастся. Так, взаимодействие изохинохиназолина **39a** в присутствии изопропилата натрия в изопропанол с небольшим избытком метил- и этилиодида, бензилхлорида приводит к смеси соответствующего 7,7-диалкилпроизводного **57** и исходного вещества.

Алкилирование изохинохиназолина 9-оксилилендибромидом в условиях сплавления при 110–120°C сопровождается внутримолекулярным N(5)-алкилированием с образованием бромида 11-оксо-4*b*,5,10,16-тетрагидро-11*H*-10*a*-азониа-15*b*-азадибенз[*a,e*]плеядена (**59**) с выходом 75%.

Принципиально иначе протекает взаимодействие этих же реагентов в присутствии сильных оснований. В этом случае реакция между изохинохиназолином **39a** и *o*-ксилилендибромидом приводит с выходом 80% к спиро[5*H*-изохино[2,3-*a*]-хиназолин-7(12*H*), 2'-индан]-5-ону (**61**). Таким образом, в этих условиях реализуется внутримолекулярное C(7)-алкилирование в интермедиате **58**.



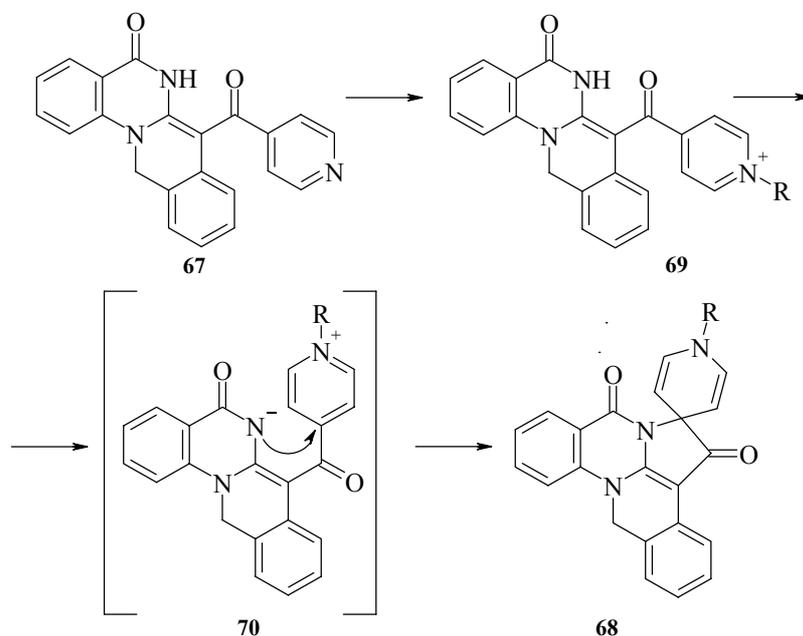
Метиленовая группа при атоме C(7) в 7,12-дигидроизохинохиназолинах проявляет высокую активность в реакциях с карбонильными соединениями. Так, гидробромид изохинохиназолина **39a**·HBr и четвертичная соль **54** (R = Me) вступают в цианиновые конденсации с *n*-диметиламинобензальдегидом [61]. Свободное основание **39a** при нагревании в спиртовых растворах с ароматическими

альдегидами в присутствии пиперидина превращается в 7-(1-арилметилен)-7,12-дигидро-5*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-оны **62** с выходами 75–98% [62]. Арилизоцианаты легко взаимодействуют с изохинохиназолином **39a** при непродолжительном нагревании в бензоле с образованием *N*-арил-5-оксо-6,12-дигидро-5*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7-карбоксамидов **64** (R = NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-*p*) с выходами ~75%.

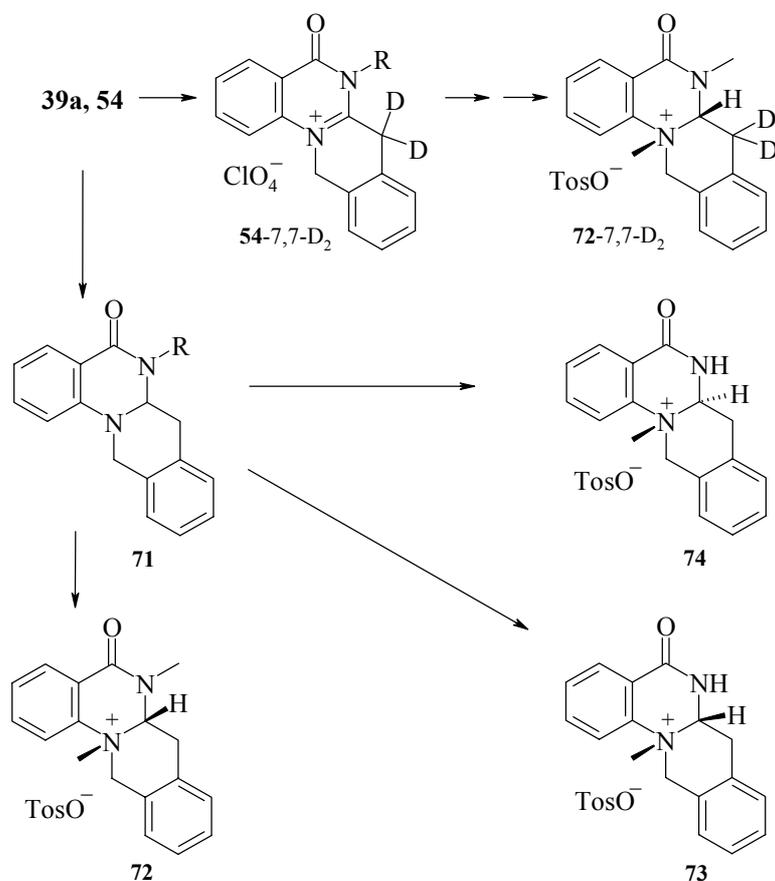
При попытке провести формилирование изохинохиназолинона **39a** в условиях реакции Вильсмайера (DMFA–POCl<sub>3</sub>) был получен 7-(1-диметиламинометилден)-7,12-дигидро-5*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-он **63** с выходом 56% [61]. Лишь с низким выходом (29%) удалось получить 5-оксо-6,12-дигидро-5*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7-карбальдегид **64** (R = H) в результате конденсации изохинохиназолинона **39a** с этилформиатом в присутствии метилата натрия. В то же время ацилирование изохинохиназолинона **39a** хлорангидридами уксусной и бензойных кислот проходит гладко, позволяя синтезировать 7-ацил-6,12-дигидро-5*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-оны **64** (R = Me, Ar) с выходами 55–60%.

В случае использования хлорацетилхлорида реакция не останавливалась на стадии продукта ацилирования **64** (R = CH<sub>2</sub>Cl), а сопровождалась циклизацией в 7*H*,12*H*-6*a*,11*b*-диазабензо[*e*]ацеантрилен-5,7(6*H*)-дион **65**.

Еще более необычно протекает ацилирование изохинохиназолинона **39a** изоникотиноилхлоридом в среде безводного пиридина [63]. Промежуточный 7-изоникотиноил-6,12-дигидро-5*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-он **67** способен вступать в реакцию внутримолекулярного присоединения с образованием производных новой гетероспирановой системы 1'-ацил-спиро[7*H*,12*H*-6*a*,11*b*-диазабензо[*e*]ацеантрилен-6,4'(1'*H*)-пиридин]-5,7-дионов **68** (R = COMe, COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe, COPy-4) с выходами около 70%.



Свободное основание **39a** и четвертичная соль **54** ( $R = \text{Me}$ ,  $X = \text{TosO}^-$ ) легко подвергаются восстановлению боргидридом натрия с образованием 6,6*a*,7,12-тетрагидро-5*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-онов **71** ( $R = \text{H}$ ,  $\text{Me}$ ) с выходами 89 и 63% соответственно [59]. Эти соединения могут быть алкилированы по узловому атому азота N(13). Интересными оказались различия в стереохимии этих реакции в зависимости от природы  $R$  при N(6). В случае  $R = \text{Me}$  кватернизация метилтозилатом проходит стереоселективно с образованием с выходом 70% тозилата 6,13-диметил-5-оксо-6,6*a*,7,12-тетрагидро-5*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-13-ия **72** с *цис*-ориентацией метильной группы при N(13) и метинного протона при C(6*a*).

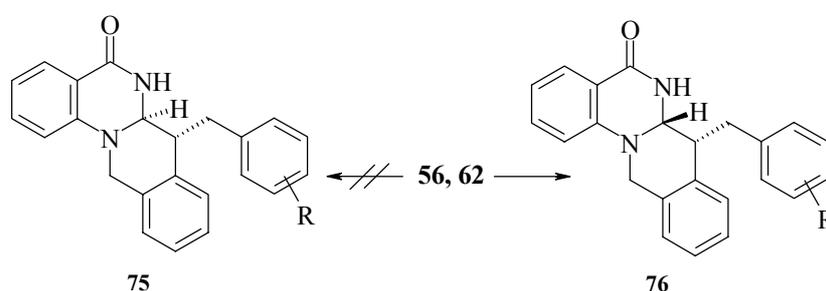


В то же время продукт алкилирования производного **71** ( $R = \text{H}$ ) оказался смесью примерно равных количеств *цис*- и *транс*-изомеров **73** и **74**, каждый из которых выделен в индивидуальном состоянии дробной кристаллизацией.

Строение соединений **72**, **73**, **74** было установлено на основании спектров ЯМР  $^1\text{H}$  с использованием данных NOESY, а также на основе синтеза и исследования дейтерированного аналога **72** (7,7- $\text{D}_2$ ).

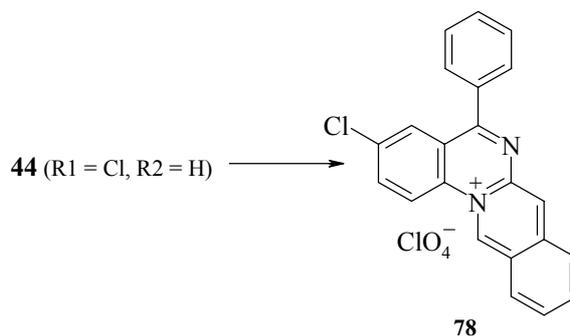
7-Ацилзамещенные изохинохиназолиноны **64** при обработке боргидридом натрия претерпевают дезацилирование с последующим восстановлением промежуточного соединения **39a** и образованием в итоге тетрагидропроизводного **71** (R = H) [62].

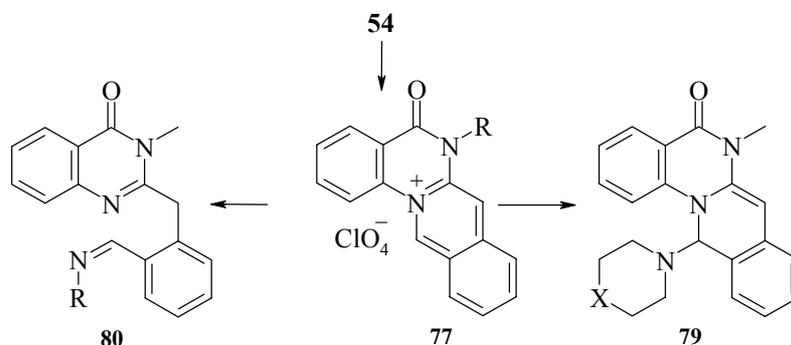
Восстановление 7-бензил- и 7-арилиденовых производных **56**, **62** происходит высоко стереоселективно [62]. Из двух возможных изомеров, с *трео*- (**75**) и *эритро*-конфигурацией (**76**), образуются только *эритро*-изомеры **76** с выходами, близкими к количественным. Очевидно, это связано со стерической предпочтительностью атаки боргидридного аниона с менее экранированной стороны в 7-бензильных интермедиатах.



Оказались неудачными все попытки провести боргидридное восстановление 7,7-добензил-замещенных изохинохиназолинонов **57**. Лишь спироциклическое соединение **61**, в котором стерическое влияние заместителей в положении 7 сведено к минимуму, удалось восстановить в системе спирт–ДМФА кипячением в течение 1 ч с пятикратным избытком  $\text{NaBH}_4$ .

Интересной с теоретической точки зрения представляется ароматизация изохинохиназолиновой системы. Этот процесс был осуществлен при попытке провести конденсацию четвертичной соли **54** (R = Me, X =  $\text{ClO}_4^-$ ) с *n*-бромбензальдегидом в среде уксусного ангидрида. Единственным выделенным с 15% выходом продуктом реакции оказался 6-метил-5-оксо-5*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-6-ий перхлорат **77** (R = Me) [61].

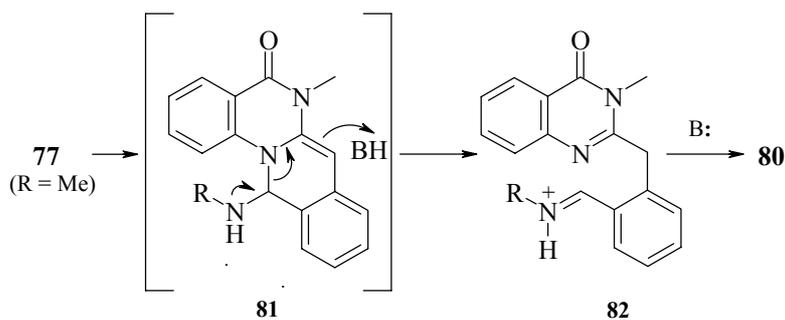




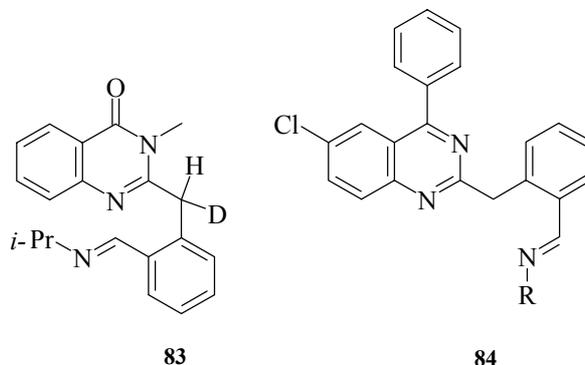
Позже [64] был предложен препаративный способ реализации этого превращения, заключающийся в непродолжительном нагревании исходной соли в нитробензоле. Выход дегидрированного производного **77** достигает при этом 90%. В этих же условиях происходит дегидрирование солей соединений **54** ( $R = \text{Et}$ ,  $X = \Gamma$ ) и **44** ( $R_1 = \text{Cl}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ) с образованием производного **77** ( $R = \text{Et}$ ) и **78**.

При изучении соединения **77** ( $R = \text{Me}$ ) показаны выраженные электрофильные свойства изохинолинариевой ароматической системы и установлено, что катион **77** присоединяет нуклеофилы по атому C(12). При действии на **77**  $\text{NaBH}_4$  в спирте образуется продукт **55** ( $R = \text{Me}$ ), а в спиртово-уксуснокислой среде восстановление проходит глубже до тетрагидропроизводного **71**.

Взаимодействие изохинонолина **77** с вторичными аминами (морфолин, пиперидин) приводит к аддуктам **79** с выходами около 40%. Реакция с первичными аминами сопровождается расщеплением изохинолинового цикла и приводит к альдимидам **80**. Спектральными методами показано, что на первой стадии этого превращения происходит образование аддуктов **81**.



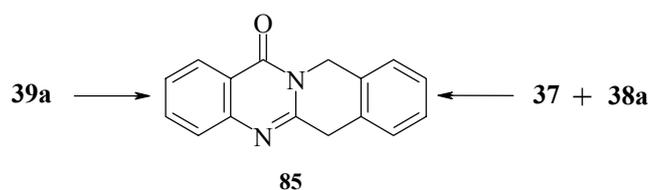
Предложенный механизм аминолиза подтверждается образованием монодегидрированного по метиленовой группе хинолинона **83** при осуществлении реакции **77** с изопропиламином в  $\text{D}_2\text{O}$ .



Аналогично соли **77** ведет себя в реакциях с первичными аминами ароматическая соль **78**, из которой были получены фенилхиназолины **84** с выходами около 55% [43].

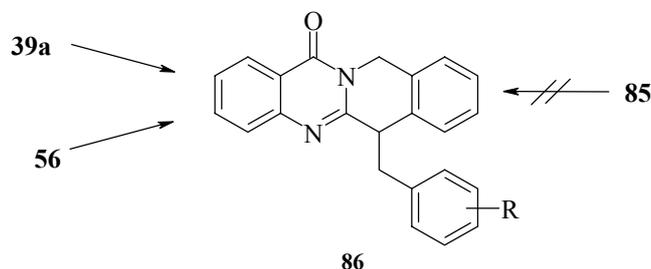
### 3.3 Перегруппировка в ряду изохино[2,3-*a*]хиназолинов: новый подход к синтезу изохино[3,2-*b*]хиназолинов

Неожиданным и весьма интересным свойством изохинохиназолинона **39a** оказалась перегруппировка его солей (гидробромида или перхлората) в соли 6,11-дигидро-13*H*-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она **85** [41]. Реакция протекает нацело в результате 0.5 ч кипячения исходного соединения в *N*-метилпирролидоне, выход выделяемого продукта составляет 70%. Кроме того, оказалось, что гидробромид изохинохиназолинона **85** может быть также получен непосредственно из метилили этилантранилата и *o*-бромметилфенилацетонитрила, но с меньшим выходом (40%) [42].



В работе [65] описан альтернативный способ получения изохинохиназолинона **85** пятистадийным синтезом, исходя из индан-2-она через перегруппировку Бекмана.

Новые синтетические возможности указанной перегруппировки обнаружены при исследовании алкилирования изохинохиназолинона **39a** бензилгалогенидами. Оказалось, что их сплавление при высоких температурах (170–200°C) приводит к гидрогалогенидам 6-бензил-6,11-дигидро-13*H*-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-онов **86·HX** с выходами 45–53%, охарактеризованным также в виде свободных оснований **86** [66].



Специальными опытами установлено, что в указанных выше условиях алкилирование изохинохиназолинона **85** бензилгалогенидами не происходит, следовательно, в ходе превращения **39a** → **86**·HX алкилирование предшествует перегруппировке.

Наблюдаемые реакции имеют явные элементы сходства с уже упоминавшейся выше перегруппировкой **15a** → **27**. В то же время механизм каждого из этих превращений, вероятно, различен. Это проявляется в различии условий, приводящих к перегруппировке в каждом из случаев. Из описанных в цитированных источниках данных, а также неопубликованных наших наблюдений, следует, что ангулярные изохинохиназолиноны способны к перегруппировке только в виде протонных солей, причем природа аниона не является определяющим фактором. В отличие от изомеризации соединения **15a**, не удастся провести перегруппировку свободного основания **35a** его нагреванием в ДМФА в присутствии серы. С другой стороны, не склонны к термической перегруппировке протонные соли изоиндолхиназолинона **15a**. Установление механизмов этих превращений требует проведения дополнительных исследований.

Рассмотренные в разделе 3 соединения исследованы на предмет противомикробной активности по отношению к грам-положительным (*S. aureus* ATCC 25923) и грам-отрицательным (*E. Coli* ATCC25922, *P. aeruginosa*) бактериям. Противогрибковое действие изучалось на грибах *A. niger*, *Microsporium gypseum* 33/Mi-12, *Microsporium canis* 4, *Trichophyton mentagrophytes* var *gypseum* 6-B, *Candida albicans*). Установлено, что изученные соединения обладают противомикробной и противогрибковой активностью при минимальных ингибирующих концентрациях порядка 7.8–500 мкг/мл.

## Литература

1. Ковтуненко В.А., Солошонок Л.В., Тылтин А.К., *ХТС* **1979** (10) 1427.
2. Бабичев Ф.С., Громов Л.А., Ковтуненко В.А. и др., А. с. СССР 722 095, *Бюлл. изобрет.* **1983** (25) 90.
3. Ковтуненко В.А., Солошонок Л.В., Тылтин А.К., Бабичев Ф.С., *Укр. хим. журн.* **1983** 49 (8) 855.
4. Ковтуненко В.А., Купчевская И.П., Толмачева В.С. и др., *Укр. хим. журн.* **1995** 61 (2) 43.
5. Бабичев Ф.С., Воловенко Ю.М., *Укр. хим. журн.* **1977** 43 (7) 711.
6. Бабичев Ф.С., Воловенко Ю.М., *ХТС* **1976** (8) 1147.

7. Солошонок Л.В., *Автореф. дисс. канд. хим. наук*, Киев: КГУ, 1989.
8. Ковтуненко В.А., Солошонок Л.В., Поляков В.Р. и др., *Укр. хим. журн.* **1988** 54 (10) 1079.
9. Бабичев Ф.С., Ковтуненко В.А., Громов Л.А. и др., А. с. СССР 1 487 420, *Бюлл. изобрет.* **1988** (30) 14.
10. Бабичев Ф.С., Тылтин А.К., *Укр. хим. журн.* **1970** 36 (2) 175.
11. Бабичев Ф.С., Тринус Ф.П., Громов Л.А. и др., А. с. СССР 527 423, *Бюлл. изобрет.* **1976** (33) 13.
12. Тылтин А.К., Ковтуненко В.А., Рытова Н.Н., Бабичев Ф.С., *ХГС* **1977** (8) 1129.
13. Ищенко В.В., *Автореф. дисс. канд. хим. наук*, Киев: КГУ, 1988.
14. Бабичев Ф.С., Мельниченко А.В., Тылтин А.К., Ковтуненко В.А., *Вестник Киевск. Унив., Хим.* **1986** (27) 34.
15. Бабичев Ф.С., Мельниченко А.В., Тылтин А.К., Ковтуненко В.А., *Укр. хим. журн.* **1986** 52 (3) 296.
16. Ковтуненко В.А., *Дисс. д-ра хим. наук*, Киев: КГУ, 1988.
17. Бабичев Ф.С., Громов Л.А., Ковтуненко В.А. и др., А. с. СССР 681 807, *Бюлл. изобрет.* **1978** (30) 18.
18. Войтенко З.В., Самойленко В.П., Тылтин А.К., Туров А.В., *Укр. хим. журн.* **2001** 67 (10) 111.
19. Ковтуненко В.А., Войтенко З.В., Шептун В.Л. и др., *Укр. хим. журн.* **1985** 51 (9) 976.
20. Бабичев Ф.С., Ковтуненко В.А., *Химия изоиндола*, Киев: Наукова думка, 1983.
21. Ковтуненко В.А., Войтенко З.В., *Успехи химии* **1994** 63 (12) 1064.
22. Ковтуненко В.А., Войтенко З.В., Шептун В.Л. и др., *ХГС* **1984** (11) 1497.
23. Бабичев Ф.С., Ковтуненко В.А., Войтенко З.В., Тылтин А.К., *Успехи химии* **1988** 57 (5) 713.
24. Ковтуненко В.А., Войтенко З.В., Савранский Л.И. и др., *ХГС* **1988** (2) 216.
25. Ковтуненко В.А., Войтенко З.В., Тылтин А.К., Бабичев Ф.С., *Доп. АН УРСР, Сер. Б: Геолог., хим. та біол. науки* **1986** (3) 32.
26. Ковтуненко В.А., Войтенко З.В., Тылтин А.К. и др., *Укр. хим. журн.* **1983** 49 (12) 1287.
27. Ковтуненко В.А., Войтенко З.В., Кучеренко Т.Т. и др., *ХГС* **1990** (2) 190.
28. Войтенко З.В., Самойленко В.П., Ковтуненко В.А. и др., *ХГС* **1999** (5) 669.
29. Ковтуненко В.А., Ищенко В.В., Тылтин А.К. и др., *ХГС* **1985** (10) 1368.
30. Корнилов М.Ю., Тылтин А.К., Туров А.В., Бабичев Ф.С., *Укр. хим. журн.* **1975** 41 (4) 390.
31. Ищенко В.В., Ковтуненко В.А., Тылтин А.К. и др., *Укр. хим. журн.* **1990** 56 (5) 517.
32. Ковтуненко В.А., Ищенко В.В., Тылтин А.К., Бабичев Ф.С., *ДАН СССР* **1987** 294 375.
33. Ковтуненко В.А., Ищенко В.В., Тылтин А.К., Бабичев Ф.С., *Укр. хим. журн.* **1991** 57 (2) 172.
34. Ковтуненко В.А., Ищенко В.В., Тылтин А.К., Бабичев Ф.С., *Доп. АН УРСР, Сер. Б: Геол. хим. біол. науки* **1987** (11) 41.
35. Бабичев Ф.С., Ковтуненко В.А., Ищенко В.В. и др., *ХГС* **1985** (12) 1691.
36. Ковтуненко В.А., Ищенко В.В., Тылтин А.К., Бабичев Ф.С., *ДАН СССР* **1988** 299 373.

37. Ковтуненко В.А., Ищенко В.В., Тылтин А.К., Бабичев Ф.С., А. с. СССР 1 336 517, *Бюлл. изобрет.* **1987** (13) 25.
38. Бабичев Ф.С., Ковтуненко В.А., Ищенко В.В. и др., А. с. СССР 1 427 788, *Бюлл. изобрет.* **1987** (36) 60.
39. Терентьев П.Б., Ковтуненко В.А., Войтенко З.В. и др., *ХГС* **1991** (7) 923.
40. Ковтуненко В.А., Кисель В.М., Туров А.В. и др., *Укр. хим. журн.* **1988** 54 (9) 967.
41. Кисель В.М., Ковтуненко В.А., Туров А.В. и др., *ДАН СССР* **1989** 306 (3) 628.
42. Ковтуненко В.А., Кисель В.М., Туров А.В. и др., А. с. СССР 1558914, *Бюлл. изобрет.* **1990** (20) 15.
43. Потиха Л.М., *Автореф. дис. канд. хим. наук*, Киев, 1996.
44. Кисель В.М., Ковтуненко В.А., Тылтин А.К., Бабичев Ф.С., *Укр. хим. журн.* **1990** 56 (7) 749.
45. Кисель В.М., Потиха Л.М., Ковтуненко В.А. и др., *ХГС* **1995** (5) 664.
46. Кисель В.М., Платонов М.О., Костырко Е.О., Ковтуненко В.А., *ХГС* **2000** (8) 1035.
47. Кисель В.М., Костырко Е.О., Платонов М.О., Ковтуненко В.А., *ХГС* **2002** (3) 335.
48. Кисель В.М., Костырко Е.О., Ковтуненко В.А., *ХГС* **2002**, в печати.
49. Schefczik E., *Liebigs Ann. Chem.* **1969** 729 83.
50. Schefczik E., GDR Patent 1960099; *Chem. Abstr.* **1971** (75) 63750p.
51. Uff V.C., Joshi B.L., Popp F.D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986** (12) 2295.
52. Kaut J., Popp F.D., Uff V.C., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** 22 (5) 1313.
53. Hahn J.T., Popp F.D., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 (5) 1357.
54. Воловенко Ю.М., *ХГС* **1997** (8) 1139.
55. Бабичев Ф.С., Патратий В.К., Ковтуненко В.А. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1990** (5) 32.
56. Бабичев Ф.С., Громов Л.А., Ковтуненко В.А. и др., *Тез. Всесоюз. науч. конф. "Синтез, фармакология и клинические аспекты новых психотропных и сердечно-сосудистых веществ"*, Волгоград, 1989, с. 206.
57. Кисель В.М., Потиха Л.М., Ковтуненко В.А., *ХГС* **2000** (5) 643.
58. Кисель В.М., Ковтуненко В.А., Туров А.В. и др., *ХГС* **1991** (3) 389.
59. Кисель В.М., Потиха Л.М., Ковтуненко В.А., *ХГС* **1995** (3) 423.
60. Кери Ф., Сандберг Р., *Углубленный курс органической химии*, М.: Химия, 1981, т. 1, с. 155.
61. Кисель В.М., Ковтуненко В.А., Потиха Л.М. и др., *Укр. хим. журн.* **1992** 58 (9) 790.
62. Кисель В.М., Потиха Л.М., Туров А.В., Ковтуненко В.А., *ХГС* **2001** (9) 1258.
63. Кисель В.М., Ковтуненко В.А., Потиха Л.М. и др., *Укр. хим. журн.* **1993** 59 (10) 1070.
64. Кисель В.М., Ковтуненко В.А., Потиха Л.М., Туров А.В., *ХГС* **1995** (4) 522.
65. Wendelin W., Keimelmaug H., Huber M., *Sci. Pharm.* **1988** 56 (3) 195.
66. Кисель В.М., Потиха Л.М., Ковтуненко В.А., *ХГС* **2001** (1) 131.

## Ацилпировиноградные кислоты в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений

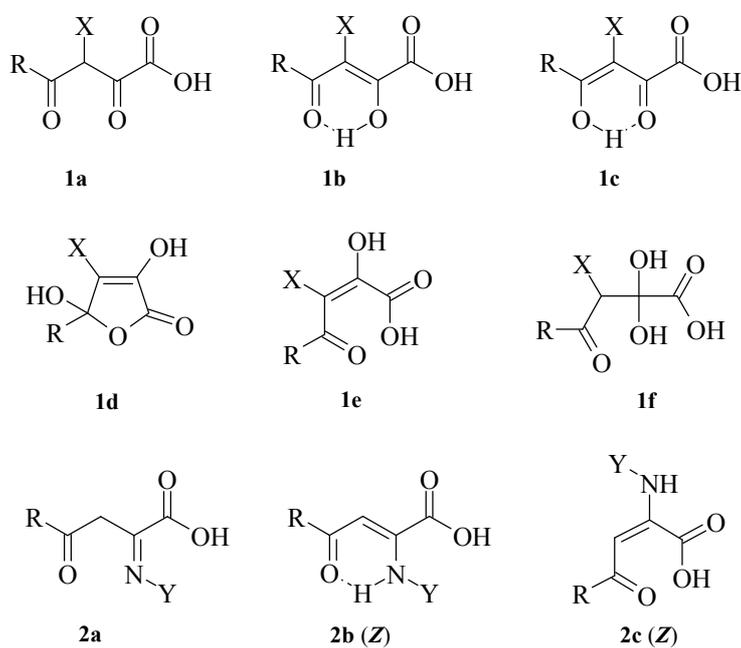
Козьминых В.О., Козьминых Е.Н.

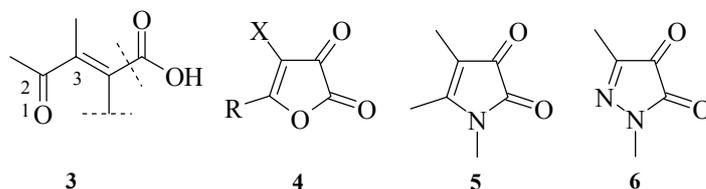
Пермская государственная фармацевтическая академия  
614051, Пермь, а/я 8519

### Введение

Ацилпировиноградные кислоты (АПК) **1a–f** и некоторые их производные – эфиры, амиды, гидразиды (схема 1) – в последние 30 лет получили широкое распространение в препаративном органическом синтезе [1, 2].

Схема 1





**1a** R = Alk, *cyclo*-Alk, X = H; **1b** R = PhCH=CH, PhCH(Hal)CH(Hal), ArCOCH<sub>2</sub>, X = H; **1c** R = Ar,  $\alpha$ -нафтил, X = H; **1d** R = C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, X = H; **1e** R = Het, X = H; **1f** R = Alk, PhCH=CH, Ar, X = Hal; **2a** R = Y = Ar, R = Ar, Y = Het; **2b** R = C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, Y = H, Alk, *cyclo*-Alk; **2c** R = Ar, Y = HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, PhNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *o*-Ph<sub>2</sub>C(OH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-HSC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, OH

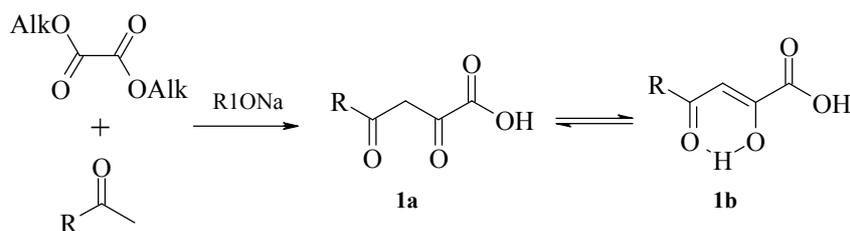
Синтез, строение и свойства циклических производных АПК, 2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **4**, подробно рассмотрены в обзорах [3–6], тогда как азааналогов, пиррол-2,3-дионов **5** и пиразол-4,5-дионов **6**, – в сводках [7, 8]. В настоящей работе мы дополнили известные сведения [1, 2] и обобщили современные данные по синтезу, строению и реакциям гетероциклизации АПК и их иминопроизводных **2**, которые приводят к разнообразным азотсодержащим моно-, би-, трициклическим и более сложным системам.

Также отмечены практические аспекты использования исходных кислот **1**, **2** и продуктов их гетероциклизации.

### Синтез и строение ацилпирвиноградных кислот и их производных

Выбор оптимальной стратегии синтеза большого ряда гетероциклов определяется в значительной степени доступностью исходных синтонов **1**, **2**. Это заставляет нас в рамках настоящего обзора рассмотреть важнейшие синтетические подходы к производным АПК, а также привести данные о прототропной и кольчато-цепной таутомерии этих соединений, имеющей принципиальное значение для понимания их реакционной способности.

Схема 2



R = Alk (C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>) [12, 19, 20], *cyclo*-Alk [24], H<sub>2</sub>C=C(Me), Me<sub>2</sub>C=CH, MeCH=CH-CH=CH, PhCH=CH [15, 16], MeCONHCH(CH<sub>2</sub>Alk), MeCONHCH(CH<sub>2</sub>Ar) [23], ArCOCH<sub>2</sub> [10, 13], Ar [11, 12, 18, 21], Het [17], Fc (ферроценил) [9]

Основным препаративным методом получения ацилпировиноградных кислот **1**, не имеющих заместителей в положении 3, является конденсация Кляйзена метилкетонов с эфирами щавелевой кислоты в присутствии оснований – алколятов или гидридов щелочных металлов [1, 9–21] (схема 2).

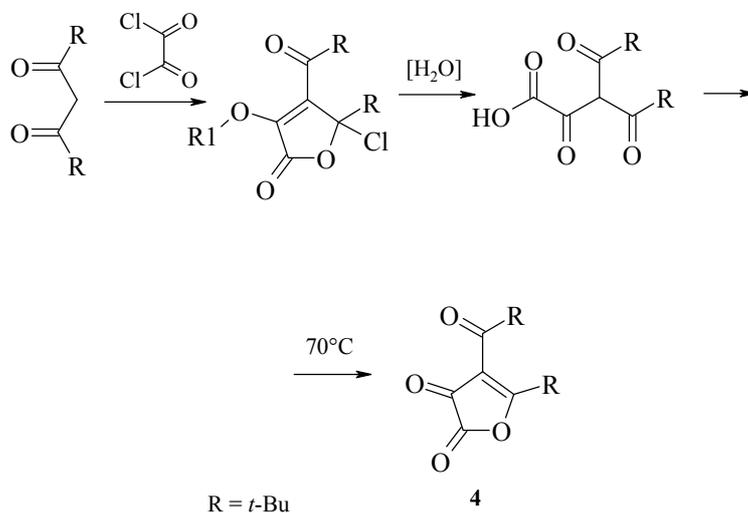
Конкретные условия и методики синтеза различных ацилпировиноградных кислот приведены в работах [11, 15, 17–25].

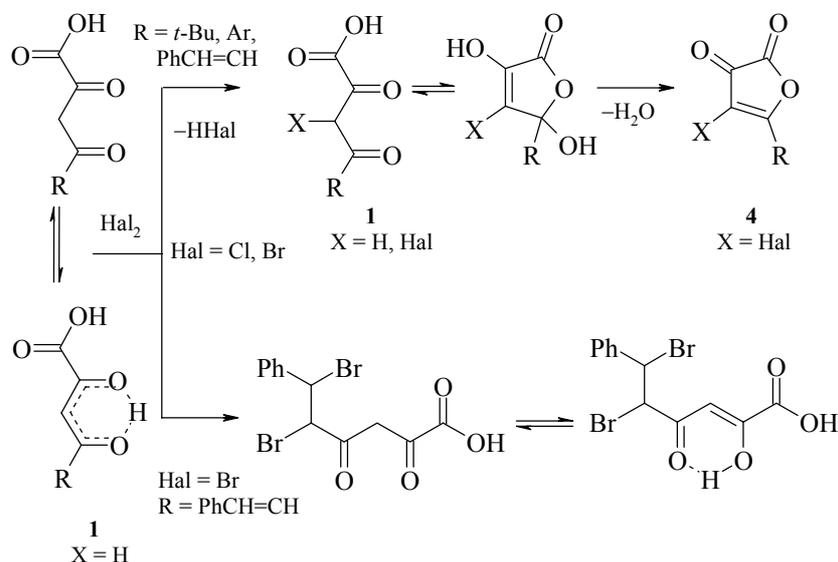
Колленц и соавторы [26] сообщили о синтезе 3-(2,2-диметилпропаноил)-5,5-диметил-2,4-диоксогексановой кислоты **1** (R = *t*-Bu, X = COBu-*t*) при мягком гидролизе 5-*tert*-бутил-3-гидрокси-4-пivaloил-5-хлор-2,5-дигидрофуран-2-она. Полученная кислота легко дегидратируется с образованием 5-*tert*-бутил-4-пivaloил-2,3-дигидрофуран-2,3-диона **4** (R = *t*-Bu, X = COBu-*t*) (схема 3).

3-Галоген-2,4-диоксобутановые кислоты **1** (X = Hal) легко образуются при галогенировании кислот **1** (X = H) в мягких условиях [10, 16, 27] (схема 3). Растворы таких галогенпроизводных при стоянии или нагревании окрашиваются в желто-оранжевый цвет, что обусловлено постепенной дегидратацией и образованием 4-галоген-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **4** (X = Hal) [3, 6, 16].

Дециклизация присоединением воды к 5-(β-стирил)-4-хлор-2,3-дигидрофуран-2,3-диона **4** (R = PhCH=CH, X = Cl) в мягких условиях приводит с хорошим выходом к β-хлорциннамоилпировиноградной кислоте [16].

Схема 3





Для АПК **1** характерно таутомерное строение. В кристаллическом состоянии многие ацилпировиноградные кислоты **1** ( $\text{R} = t\text{-Bu, Ar, X} = \text{H}$ ) имеют строение 2-гидрокси-4-оксо-2-(*Z*)-бутеновых кислот (форма **1b**, см. схему 1) [18–20, 28–31]. Так, по данным ИК спектроскопии [18, 28, 29], квантово-химических расчетов и РСА анализа [31] бензоилпировиноградная кислота в кристаллическом состоянии существует в форме **1b**, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью. В растворах кислот **1** ( $\text{X} = \text{H}$ ) присутствуют преобладающий таутомер **1b** и минорная  $\beta$ -дикетонная форма **1a** [2, 18–21, 23, 28–30], а в ДМСО- $d_6$ , по данным  $^1\text{H}$  ЯМР для пивалоилпировиноградной кислоты отмечено 5% *5-трет*-бутил-5-гидрокситетрагидрофуран-2,3-диона, присутствие которого объясняет необычное поведение этой кислоты в реакциях с NH-нуклеофилами [19, 20, 32, 33]. В кислых растворах некоторых АПК **1** отмечена гидратная форма **1f** [23, 34], находящаяся в термодинамическом равновесии с енолом **1b**. В результате расчетов циннамоилпировиноградной кислоте **1** ( $\text{R} = \text{PhCH=CH, X} = \text{H}$ ) приписано наиболее вероятное строение 4-гидрокси-2-оксо-6-фенил-3-(*Z*),5(*E*)-гексадиеновой кислоты (форма **1c**), хотя по данным РСА в кристалле присутствует также и форма **1b** [31]. Недавно нами обнаружено, что некоторые ароилпировиноградные кислоты **1** ( $\text{R} = 2,4,6\text{-Me}_3\text{Ph, 4-MeOPh, 4-MeCOPh, X} = \text{H}$ ) и в кристаллах, и в растворе находятся в виде геометрических изомеров, 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-(*E*)-бутеновых кислот **1e**, которые отличаются от их (*Z*)-аналогов [18, 21, 29]. Вероятно, форма **1e** отличается относительно прочной ВМВС  $\text{C}(1)\text{OH}\cdots\text{O}=\text{C}(4)$  [35]. Галогензамещенные кислоты **1** ( $\text{R} = t\text{-Bu, Ar, X} = \text{Hal}$ ) находятся и в твердом состоянии и в растворе в форме **1a** [27], но в растворе также присутствует и кольчатый оксоатаутомер **1d**.

Ближайшие производные АПК – замещенные 2-амино- и 2-гидразино-4-оксо-2-бутеновые кислоты **2** – рассмотрены в работах [36–40]. Традиционным методом получения 2-ариламино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот **2** ( $\text{R} = \text{Y} = \text{Ar}$ ) является присоединение ароматических аминов (чаще всего анилина [35–37]) в мягких

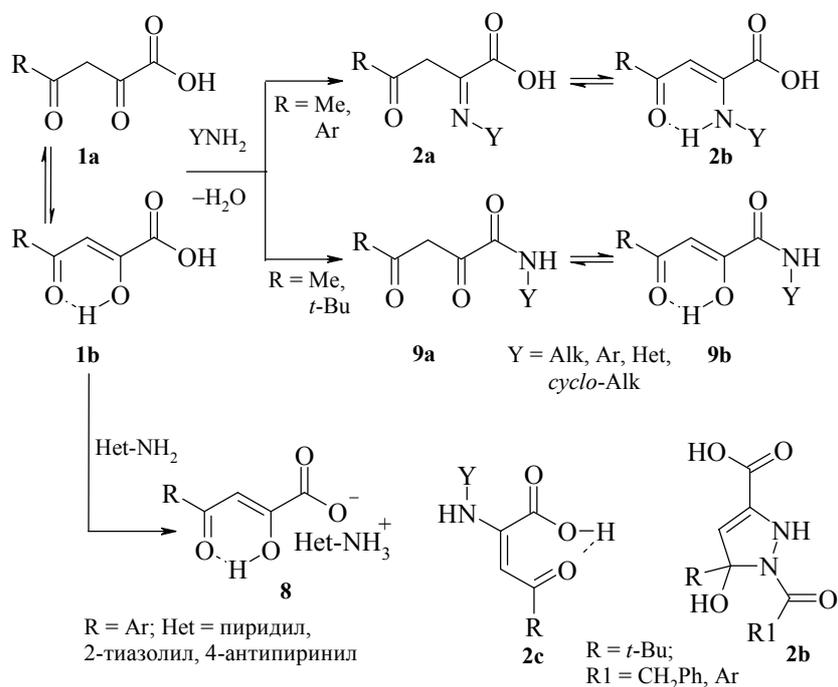
условиях по  $\alpha$ -карбонильной группе ароилпировиноградных кислот **1** ( $R = Ar$ ,  $X = H$ ) [35, 36–42] (схема 4).

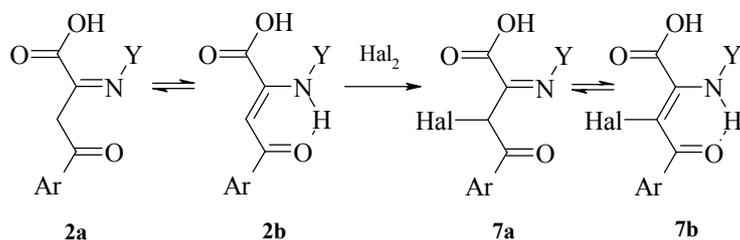
Подробно изучены кинетика и механизм реакции ароилпировиноградных кислот с ариламинами [35, 37, 38, 41].

Недавно был расширен круг замещенных кислот **2** за счет введения в  $\alpha$ -положение АПК **1** бифункционального гидразинового звена. Так, 4-замещенные 2-гидразино-4-оксо-2-бутеновые кислоты **2** ( $R = t\text{-Bu}$ ,  $Ar$ ,  $\alpha$ -нафтил;  $Y = NPh(NO_2)_2$ , 2,4,  $NHCOAlk$ ,  $NHCOAr$ ,  $N=CHAr$ ,  $N=CMe_2$ ,  $N=CAr_2$  и др.) получены в результате взаимодействия пивалоил- или ароилпировиноградных кислот **1** ( $R = t\text{-Bu}$ ,  $Ar$ ,  $\alpha$ -нафтил;  $X = H$ ) с 2,4-динитрофенилгидразином [50–52], гидразидами карбоновых кислот [53], гидразонами [54] (схема 4) или азинами альдегидов и кетонов [55]. Имеются сведения о получении 2-метиленигидразино производных 4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот **2** ( $R = Ar$ ;  $Y = N=CR_2$ ), являющихся полупродуктами в синтезе практически значимых 5-арилпиразол-3-карбоновых кислот, реакцией ароилпировиноградных кислот с метиленфосфазинами [56].

Установлено, что в твердом состоянии 2-амино-(и 2-гидразино)-4-оксо-2-бутеновые кислоты **2** ( $R = Alk$ ,  $Ar$ ) представляют собой енамины (енгидразины) и существуют в *Z*-конформации **2b** [39, 40, 44, 57]. Установлено, что в растворах энгидраинокарбонильные соединения содержат формы **2a** [50–54], **2b** [50–56, 58] (схема 1), а также впервые отмеченный гидроксипиразолиновый таутомер **2d** ( $R = t\text{-Bu}$ ;  $R' = CH_2Ph$ ,  $Ar$ ) [53] (схема 4).

Схема 4





2a

2b

7a

7b

Y = Alk, Ar, Het,  
cyclo-Alk

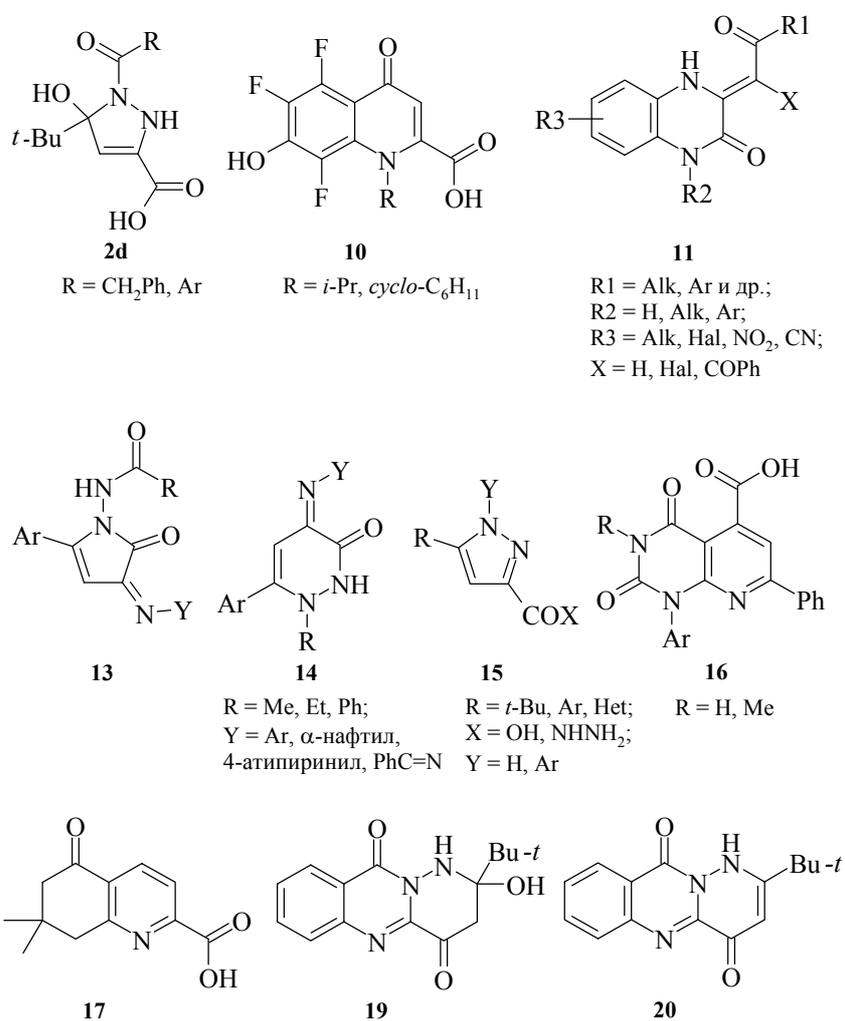
2: R = Me, Y = Ar [46]; R = Ar, Y = Alk, *cyclo*-Alk [27];  
 R = Ar, Y = HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, PhNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; R = Y = Ar [35, 36–42];  
 R = Ar, Y = 2-Ph<sub>2</sub>C(OH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> [39, 40, 48];  
 R = Ar, Y = 2-HSC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> [47]; R = Ph, Y = 2-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> [49]; R = C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>F<sub>4</sub>OH,  
 Y = H, Alk, *cyclo*-Alk, Ph [43]; R = Ar, Y = 4-антипиринил [42, 44, 45];  
 R = Ar, Y = OH; R = *t*-Bu, Ar, α-нафтил; Y = 2,4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NH [50–52];  
 R = *t*-Bu, Y = NHCOCH<sub>2</sub>Ph, NHCOAr [53];  
 R = *t*-Bu, Ar; Y = N=CHAr, N=CMe<sub>2</sub>, N=CAr<sub>2</sub> и др. [54, 55]

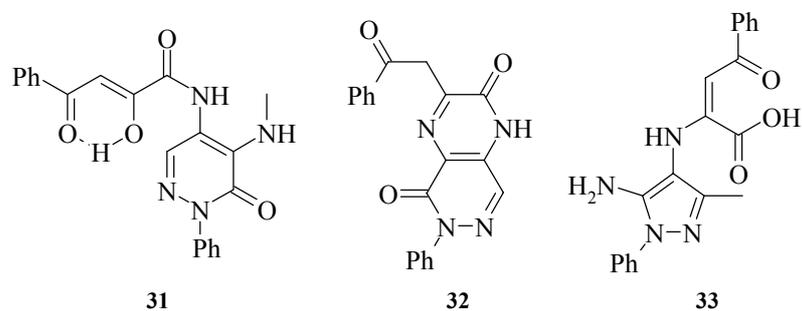
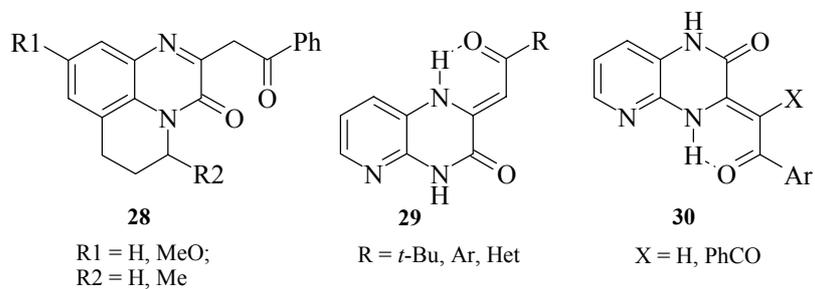
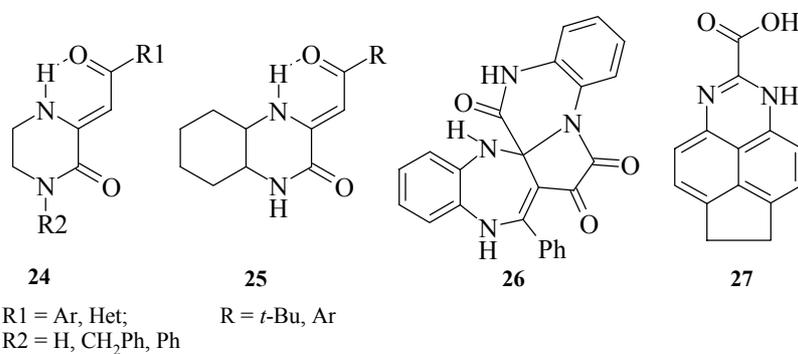
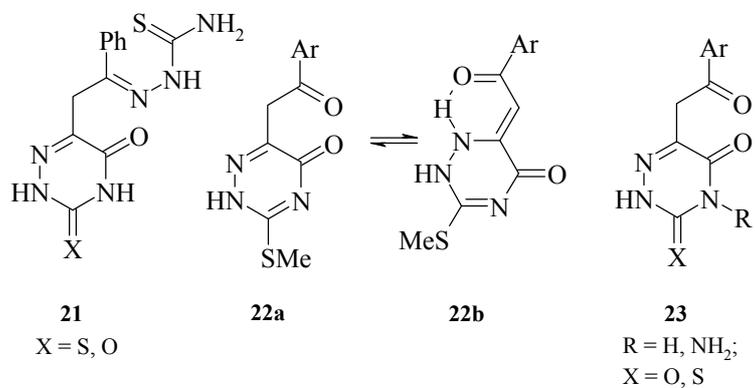
На основе АПК **1**, их 2-имино-замещенных **2** и широко используемых гетероциклических производных, 2,3-дигидрофуран-2,3-диононов **4**, получают разнообразные биологически активные соединения [2, 3, 5, 6, 11, 16–18, 20, 21, 27, 32, 33, 40, 42, 44, 50, 52, 54, 59–61]. Сами кислоты **1** обычно не проявляют выраженного фармакологического действия [16, 17, 60], являясь среднетоксичными [17] или малотоксичными веществами [40, 60]. Исключение составляют: *n*-фенилбензоилпировиноградная кислота **1** (R = 4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X = H), у которой обнаружен невысокий противовоспалительный эффект [61], 5,6-дибром-2,4-диоксо-6-фенилгексановая кислота **1** (R = PhCH(Br)CH(Br), X = H), имеющая значительную бактериостатическую активность [16], а также некоторые гетероилпировиноградные кислоты **1** (R = Het, X = H) и их соли, обладающие слабой противомикробной активностью и проявляющие антиагрегационное действие по отношению к тромбоцитам [17]. Сообщалось о том, что соли 2-, 3- и 4-аминопиридинов и ароилпировиноградных кислот **8** (в основном, малотоксичные) проявляют анальгетическое, противовоспалительное и антигипоксическое действие [62]. 4-Арил-3-галоген-2,4-диоксобутановые кислоты **1** (X = Hal) обладают выраженным противомикробным и анальгетическим действием [63]. Опубликованы данные о биологической активности иминопроизводных АПК **2**, у которых найден бактериостатический эффект по отношению к штаммам золотистого стафилококка и кишечной палочки [40, 50, 52, 54], а также обнаружено противолейкемическое [54], анальгетическое [42, 44, 54] и противовоспалительное [42] действие. Эфиры енаминокислот проявляют умеренную противовоспалительную активность [61], а также используются в синтезе азотистых гетероциклических антибактериальных средств [64].

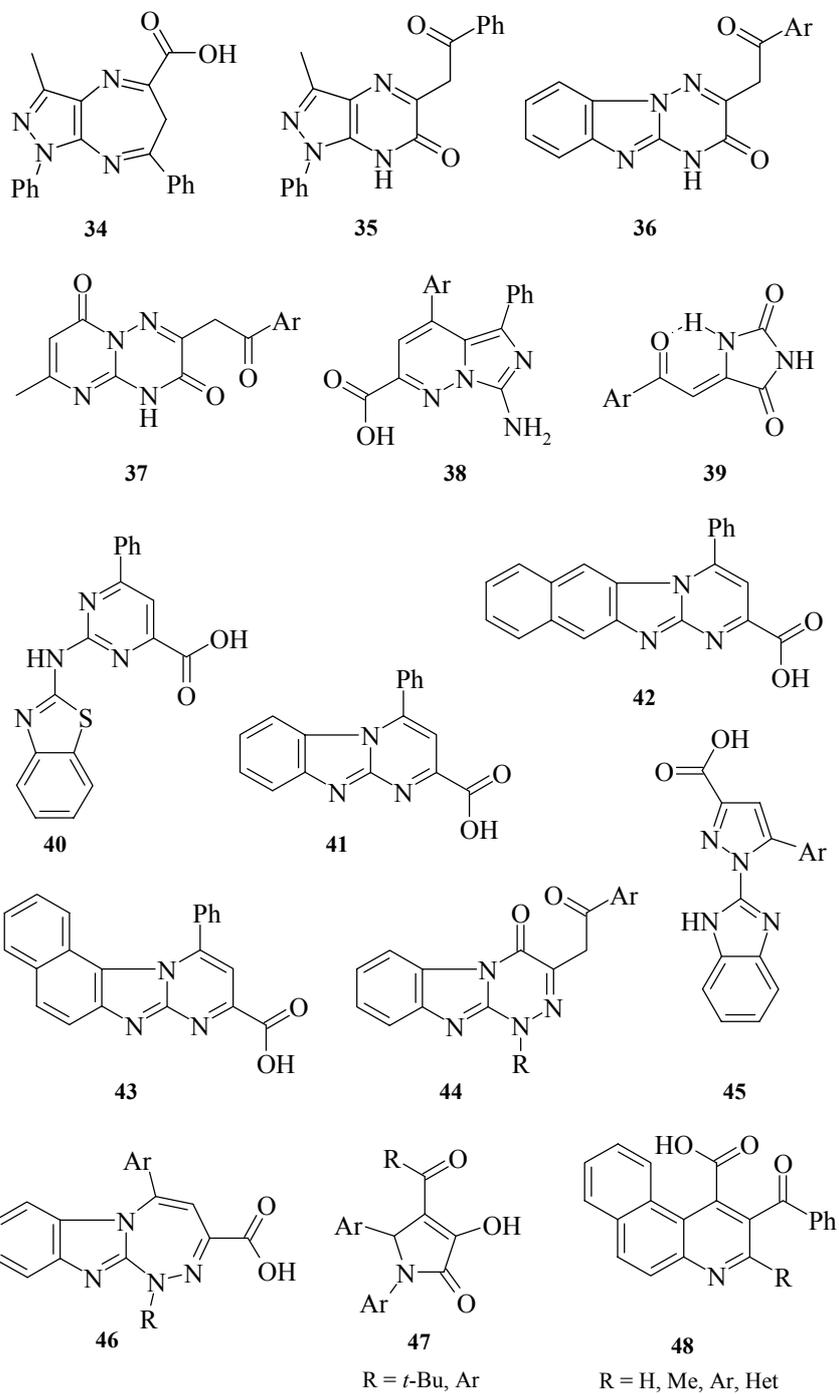
**Реакции ацилпировиноградных кислот и их 2-иминопроизводных  
в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений**

АПК являются удобными субстратами для получения разнообразных азотсодержащих гетероциклических систем. На схеме 5 изображены азотистые гетероциклы, синтезированные в результате циклизации АПК и их 2-иминопроизводных, в основном, при действии нуклеофильных реагентов.

Схема 5





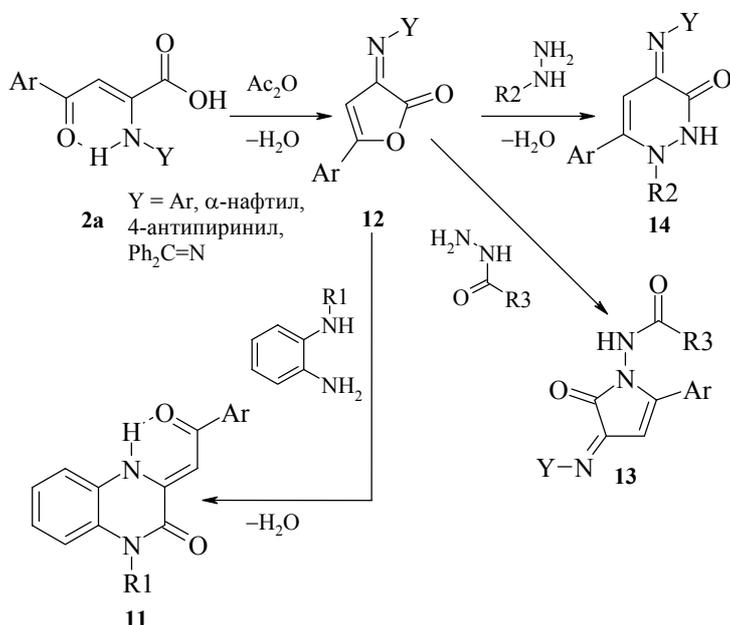


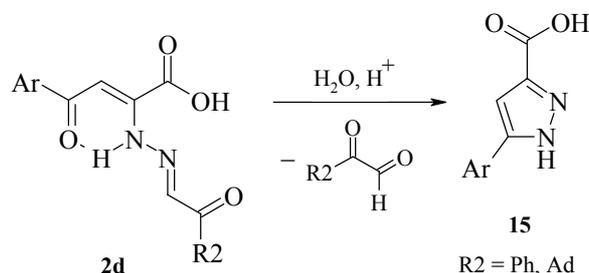
### Самопроизвольные циклизации иминопроизводных ацилпировиноградных кислот

Примеры внутримолекулярных циклизаций производных АПК (**2**) с образованием азотистых гетероциклов сравнительно немногочисленны. Так, 2-алкиламино- и циклоалкиламинопроизводные 4-оксо-2-бутеновых кислот **2b** (R = C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, Y = *i*-Pr, *цикло*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>) при нагревании с водной щелочью образуют соответствующие 1-замещенные 7-гидрокси-4-оксо-5,6,8-трифторхинолин-2-карбоновые кислоты **10** [1, 2, 43]. 2-Фенилгидразон 2,4-диоксо-4-фенил-2-бутеноата **2** (R = Ph, Y = 2-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) при нагревании количественно переходит в 3-бензоилметилеилен-1,2,3,4-тетрагидрохинокалин-2-он **11** (R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = X = H) [2, 49] (схема 5).

Недавно проф. В.В. Залесовым с соавторами был разработан перспективный вариант лактонной циклизации – дегидратация 2-аминозамещенных 4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот **2a** (R = Ar; Y = Ar, α-нафтил-, 2-пиридил-, 4-антипиринил-, Ph<sub>2</sub>C=N) в среде уксусного ангидрида с образованием 5-арил-3-имино-2,3-дигидрофуран-2-онов **12** [42, 44, 45, 65]. Лактоны **12** легко вступают в разнообразные нуклеофильные реакции, приводящие к азотистым гетероциклам, например, к 3-арилметилеилен-1,2,3,4-тетрагидрохинокалин-2-онам **11**, иминопроизводным пирролин-2-она **13** и пиридазин-3,4-диона **14** [65] (схема 6).

Схема 6





При гидролизе 4-арил-2-ацилметилгидразино-4-оксо-2-бутиновых кислот **2d** (R = Ar, Y = N=CHCOPh, N-CHCOAd) выделены 3-пиразолкарбоновые кислоты (**15**) [56] (схема 6).

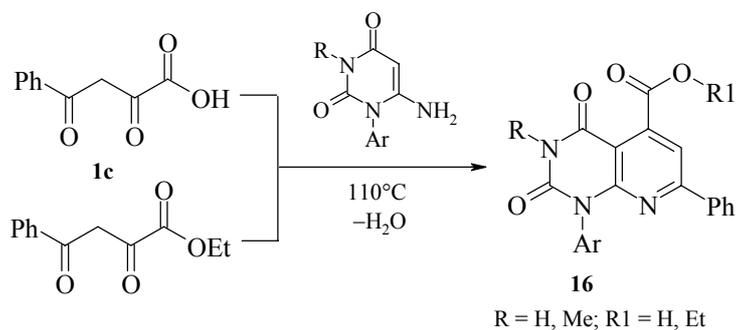
### Нуклеофильные реакции ацилпировиноградных кислот и их производных в синтезе азотсодержащих гетероциклов

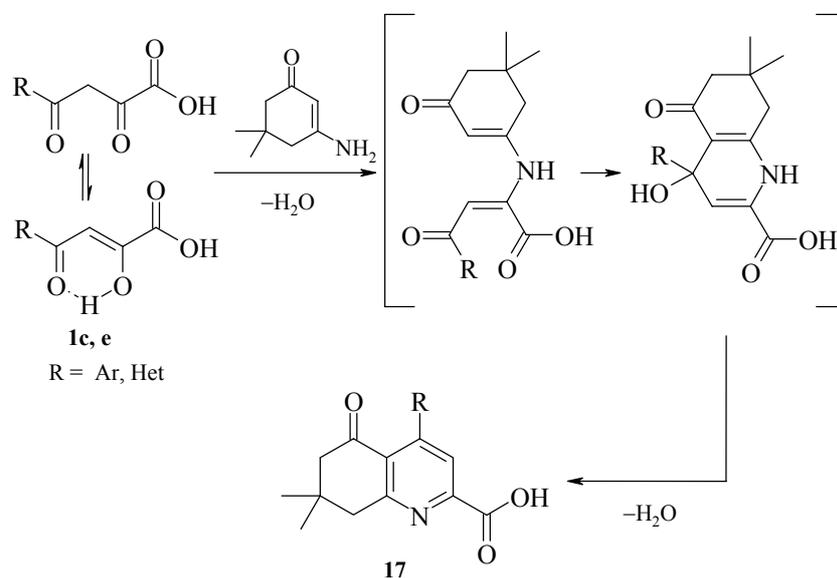
Наиболее характерными и практически важными являются нуклеофильные превращения АПК и их производных. Эти реакции широко используются в синтезе моноциклических и аннелированных пяти-, шести- и семичленных гетероциклов, многие из которых являются биологически активными соединениями. Хорошо известны реакции АПК с моно- и бифункциональными нуклеофилами.

#### Реакции с бифункциональными N,C-нуклеофилами

М. Риди в 1959 г. описал взаимодействие бензоилпировиноградной кислоты **1c** (R = Ph, X = H) и ее этилового эфира с замещенными 6-аминоурацилами [66]. В результате были выделены производные 2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты **16** [66] (схема 7). В 2000 г. появилось сообщение [67] о том, что ароил- и гетероилпировиноградные кислоты **1c**, **e** (R = Ar, Het; X = H) реагируют с 3-амино-5,5-диметил-2-циклогексеноном, образуя 4-замещенные 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновые кислоты **17** (схема 7).

Схема 7



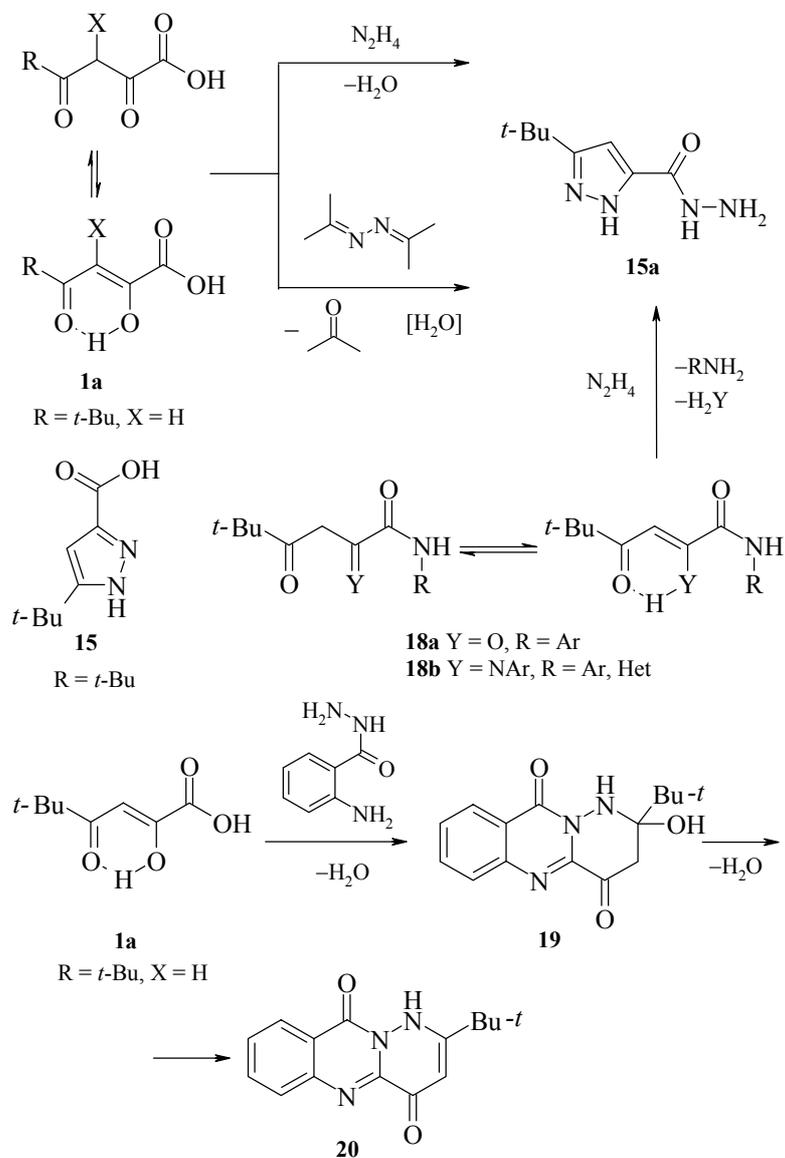


#### Реакции с бифункциональными азотистыми нуклеофилами

Превращения АПК при действии N,N-динуклеофильных реагентов весьма разнообразны. Ранее в обзоре [2] были рассмотрены некоторые реакции синтонов **1** и близких по строению соединений с гидразинами и различными 1,2-диаминными.

Установлено, что ароил- и гетероилпировиноградные кислоты **1c, e** ( $\text{R} = \text{Ar, Het}$ ;  $\text{X} = \text{H}$ ) селективно реагируют с гидразинами, образуя 5-замещенные пиразол-3-карбоновые кислоты **15** ( $\text{X} = \text{OH}$ ) [2, 17, 68] (схема 5). Описана реакция циклогекс-1-ен-1-ил-2,4-диоксобутановой кислоты **1a** с гидразином, приводящая к гидразиду кислоты **15** ( $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_9$ ,  $\text{X} = \text{NHNH}_2$ ,  $\text{Y} = \text{H}$ ) [24]. Недавно нами было установлено, что пивалоилпировиноградная кислота **1a** ( $\text{R} = t\text{-Bu}$ ,  $\text{X} = \text{H}$ ) взаимодействует в мягких условиях с гидразингидратом, образуя гидразид 5-*трет*-бутилпиразол-3-карбоновой кислоты **15a** ( $\text{R} = t\text{-Bu}$ ,  $\text{X} = \text{NHNH}_2$ ,  $\text{Y} = \text{H}$ ) [69]. Гидразид **15a** также получен циклизацией кислоты **1a** ( $\text{R} = t\text{-Bu}$ ,  $\text{X} = \text{H}$ ) при действии азина ацетона или реакцией амидов пивалоилпировиноградной кислоты **18a, b** с гидразингидратом [69] (схема 8). Отметим, что реакция с азидом ацетона протекает необычно для АПК: из ароилпировиноградных кислот **1** ( $\text{R} = \text{Ar}$ ,  $\text{X} = \text{H}$ ) при действии этого реагента образуются 4-арил-2-изопропилиденгидразино-4-оксо-2-бутеновые кислоты **2** ( $\text{R} = \text{Ar}$ ;  $\text{Y} = \text{N}=\text{CMe}_2$ ) [55].

1-Арилзамещенные пиразол-3-карбоновые кислоты **15** ( $\text{R} = t\text{-Bu}$ ,  $\text{X} = \text{OH}$ ,  $\text{Y} = \text{Ar}$ ) (схема 5) легко образуются при взаимодействии арилгидразинов с кислотой **1a** ( $\text{R} = t\text{-Bu}$ ,  $\text{X} = \text{H}$ ) [68].



В связи с разнообразием способов получения практически важных производных пиразола отметим, что 5-арилпиразол-3-карбоновые кислоты **15** ( $\text{R} = \text{Ar}$ ), их эфиры и амиды также образуются при кислотном гидролизе 2-метиленигидразино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот **2** ( $\text{R} = \text{Ar}$ ,  $\text{Y} = \text{N}=\text{CR}_2$ ) и указанных производных [56]. Установлено, что пиразолкарбоновые кислоты **15** и их производные: эфиры, амиды, гидразиды (например, гидразид **15a**) обладают выраженной противо-

микробной [2, 17, 24, 52, 69–73], противоопухолевой [2, 24], противовоспалительной [2, 59, 60, 72, 74] и анальгетической активностью [2, 74] при низкой токсичности (ЛД<sub>50</sub> обычно превышает 1000 мг/кг) [60, 68].

Реакции АПК **1a**, **c** (R = *t*-Bu, Ar,  $\alpha$ -нафтил-, X = H) с 2,4-динитрофенилгидразином [50–52], гидразидами карбоновых кислот [53], гидразонами альдегидов и кетонов [54] или азинами альдегидов и кетонов [55], как было показано выше, обычно к образованию 2-гидразино-4-оксо-2-бутеновые кислот **2** (R = *t*-Bu, Ar,  $\alpha$ -нафтил-, Y = NHC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-2,4, NHCOalk, NHCOAr, N=CHAr, N=CMe<sub>2</sub>, N=CAr<sub>2</sub> и др.).

Своеобразно протекает взаимодействие пивалоилпировиноградной кислоты **1a** (R = *t*-Bu, X = H) с гидразидом антралиловой кислоты, в результате чего выделен кольчатый O,N-полуацеталь **19**, который при дегидратации, протекающей в условиях неоднократной перекристаллизации продукта, переходит в 2-*трет*-бутил-1*H*-пиридазино[3,2-*b*]хиназолин-4,10-дион **20** [68, 75] (схема 8). Соединения **19** и **20** обладают бактериостатическим действием по отношению к штаммам золотистого стафилококка и кишечной палочки [75].

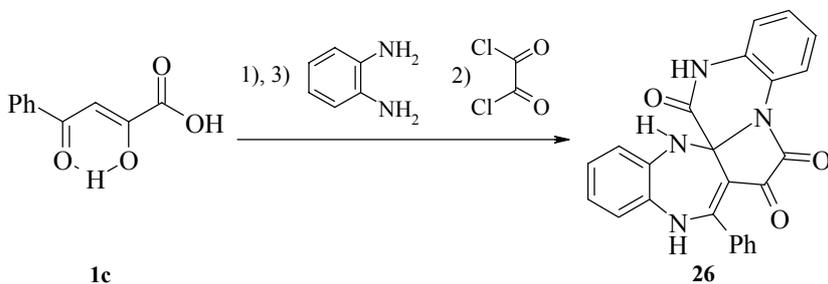
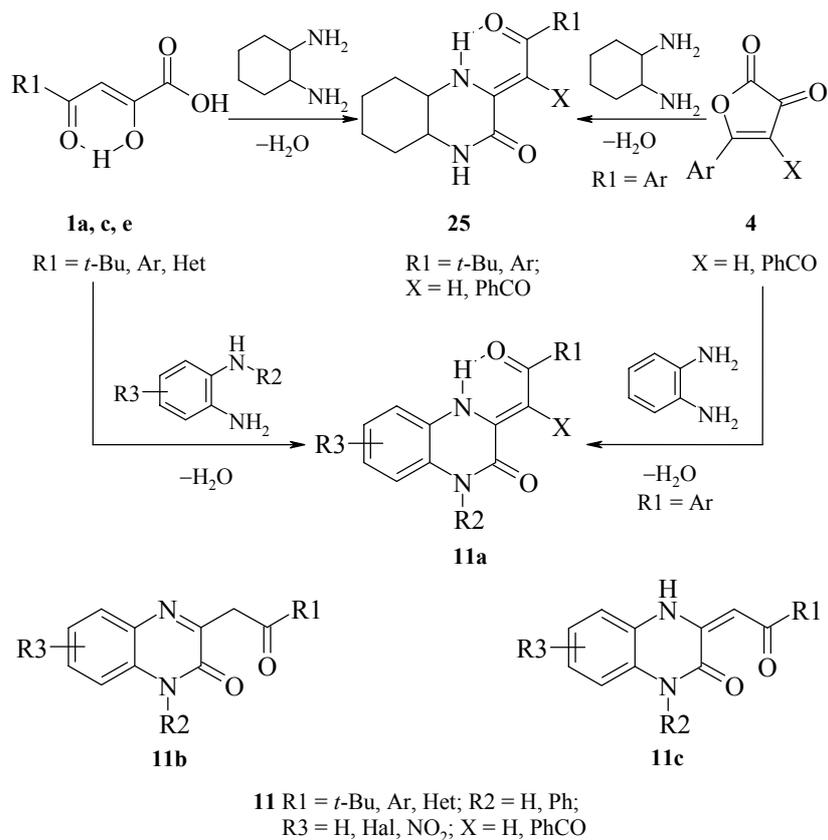
Известны реакции гетероциклизации ароилпировиноградных кислот **1c** (R = Ar, X = H) при действии семикарбазида, тиосемикарбазида и некоторых их производных [2]. Так, кислота **1c** (R = Ph, X = H) с семикарбазидом образует 2-семикарбазон **2d** (R = Ph, Y = NHCONH<sub>2</sub>), который при нагревании циклизуется в 5-фенилпиразол-3-карбоновую кислоту **15** (R = Ph, X = OH), а с тиосемикарбазидом – через промежуточный 2,4-*бис*-тиосемикарбазон – дает при щелочном гидролизе оксо- и тиоксопроизводные 1,2,4-триазина (**21**: X = S, O) [2]. Близкие продукты – триазины **22a**, **b** и (**23**: R = H, X = O) – получены в различных условиях при взаимодействии АПК **1c** (R = Ar, X = H) с гидроiodидом S-метилизотиосемикарбазида [2, 76], а тиоксотриазины (**23**: R = NH<sub>2</sub>, X = S) – с тиосемикарбазидом [2, 76] (схема 5).

Реакции АПК **1** с 1,2-диаминами хорошо изучены. Так, известно, что взаимодействие АПК **1c**, **e** (R = Ar, Het; X = H) с 1,2-диаминоэтаном [2, 77], N-бензил-1,2-диаминоэтаном или N-фенил-1,2-диаминоэтаном [2] приводит к образованию 3-ароилметиленипиперазин-2-онам **24** (схема 5). Соединение **24** (R1 = Ph, R2 = H) при кислотном гидролизе превращается в бензоилпировиноградную кислоту **1c** (R = Ph, X = H), а при действии брома или бензоилхлорида дециклизуется в N-бром- или N-бензоиламиноэтилиминопроизводные кислот **2** (R = Ph, Y = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBr, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOPh) [77]. Пиперазины **24** проявляют выраженное противовоспалительное, анальгетическое и противосудорожное действие [2, 60, 78–80] при низкой токсичности [2, 60, 79, 80]. Взаимосвязь строения соединений **24** с их противовоспалительной активностью рассматривалась в работе [60]. Под руководством проф. Ю.С. Андрейчикова и проф. А.В. Милютин (Пермская фармацевтическая академия) разработано эффективное противовоспалительное средство – препарат мефепирон **24** (R1 = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R2 = H) [81]. Реакция АПК **1a**, **c** (R = *t*-Bu, Ar; X = H) с 1,2-диаминоциклогексаном приводит к образованию 3-ацилметиленадекагидрохиноксалин-2-онов **25** (R1 = *t*-Bu, Ar; X = H) [82]. Соединения **25** получены также рециклизацией 2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **4** (X = H, PhCO) при действии 1,2-диаминоциклогексана [59, 82, 83] (схема 9).

Подробно изучено взаимодействие АПК с *o*-фенилендиамин и его производными, которое приводит к 3-ароилметилени-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-

2-оны **11a** (R1 = Ar) (схема 5). Аналогично ароилметиленипроизводным **11** (R1 = Ar) [2, 11, 21, 84–86] реакцией АПК **1a, e** с *o*-фенилендиаминами получены 3-пivaloилметилени- и 3-гетероилметилени-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны **11** (R1 = *t*-Bu, Het) [21, 87]. Азины **11** (X = H, PhCO) также синтезированы рециклизацией соответствующих фуран-2,3-дионов **4** при взаимодействии с *o*-фенилендиамином [3, 59, 83] (схема 9).

Схема 9



Описано взаимодействие АПК **1b, f** ( $R = \text{PhCH}=\text{CH}, \text{PhCH}(\text{Br})\text{CH}(\text{Br})$ ;  $X = \text{H}, \text{Hal}$ ) с *o*-фенилендиамином, которое также приводит к соответствующим соединениям **11** [14–16].

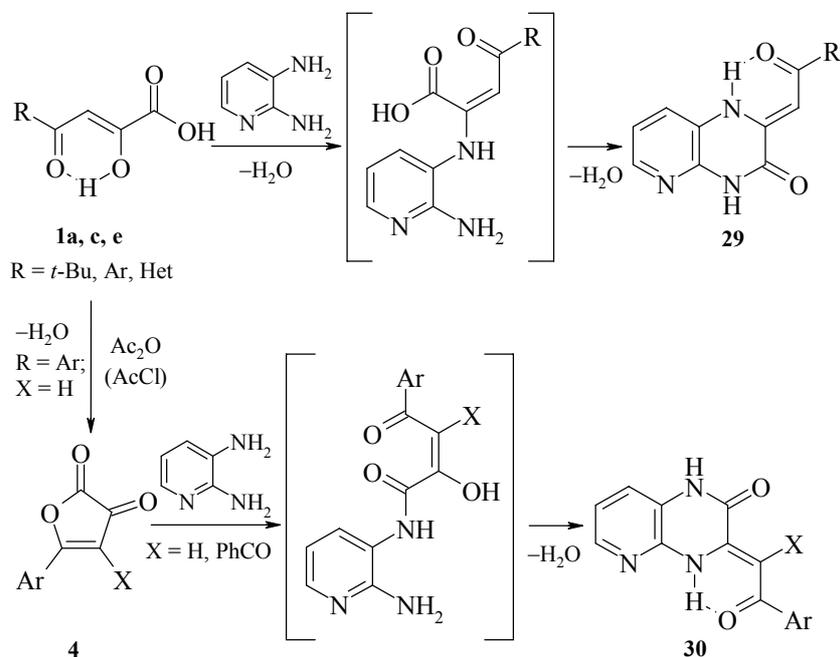
В отличие от данных работ [2, 88], получены сведения о том, что хиноксалоны **11** ( $R_1 = \text{Ar}$ ) имеют в растворе ДМСО заметное количество (до 3–5%) имино-таутомера **11b** [21], а в случае ди- и тризамещенных в бензольном кольце соединений **11** ( $R_1 = 2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$  и  $2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$ ) преобладает впервые отмеченный нами (*E*)-изомер **11c** (84% и 88%).

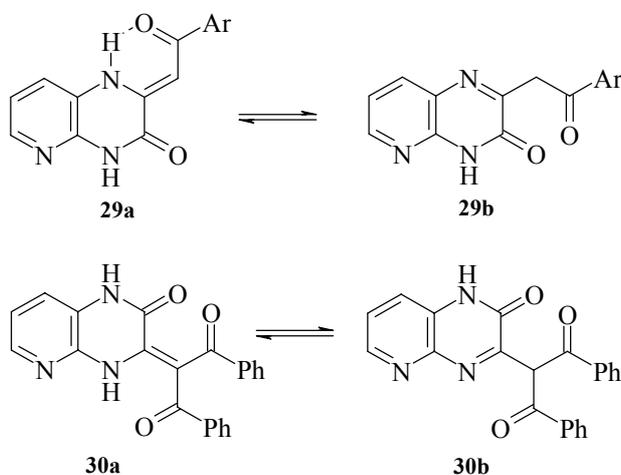
В азидах **11** присутствует реакционноспособное енаминокарбонильное звено, и действием на них оксалилхлорида получены конденсированные гетероциклические системы, например, оксопроизводные пирроло[1,2-*a*]хиноксалина [84, 85, 87]. Недавно опубликовано сообщение о синтезе в три стадии оксопроизводного хиноксалино[1,2-*a*]пирроло[2,3-*b*][1,5]бензодиазепина **26** реакцией бензоилпировиноградной кислоты **1c** ( $R = \text{Ph}, X = \text{H}$ ) с *o*-фенилендиамином и оксалилхлоридом [89] (схема 9).

У хиноксалонов **11** обнаружена противомикробная, противогрибковая, противовоспалительная и туберкулостатическая активность [2, 3, 86, 90, 91].

Реакции бензоилпировиноградной кислоты **1c** ( $R = \text{Ph}, X = \text{H}$ ) с 5,6-диаминоаценафтенем и замещенными 8-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолинами приводят, как было отмечено в обзоре [2], к образованию производных 6,7-этанопиримидин-2-карбоновой кислоты **27** или 4,5,6,7-тетрагидропиридо[1,2,3-*d,e*]хиноксалин-3-она **28** [92] (схема 5). Отметим, что соединения **28** проявляют *in vitro* туберкулостатическое действие [92].

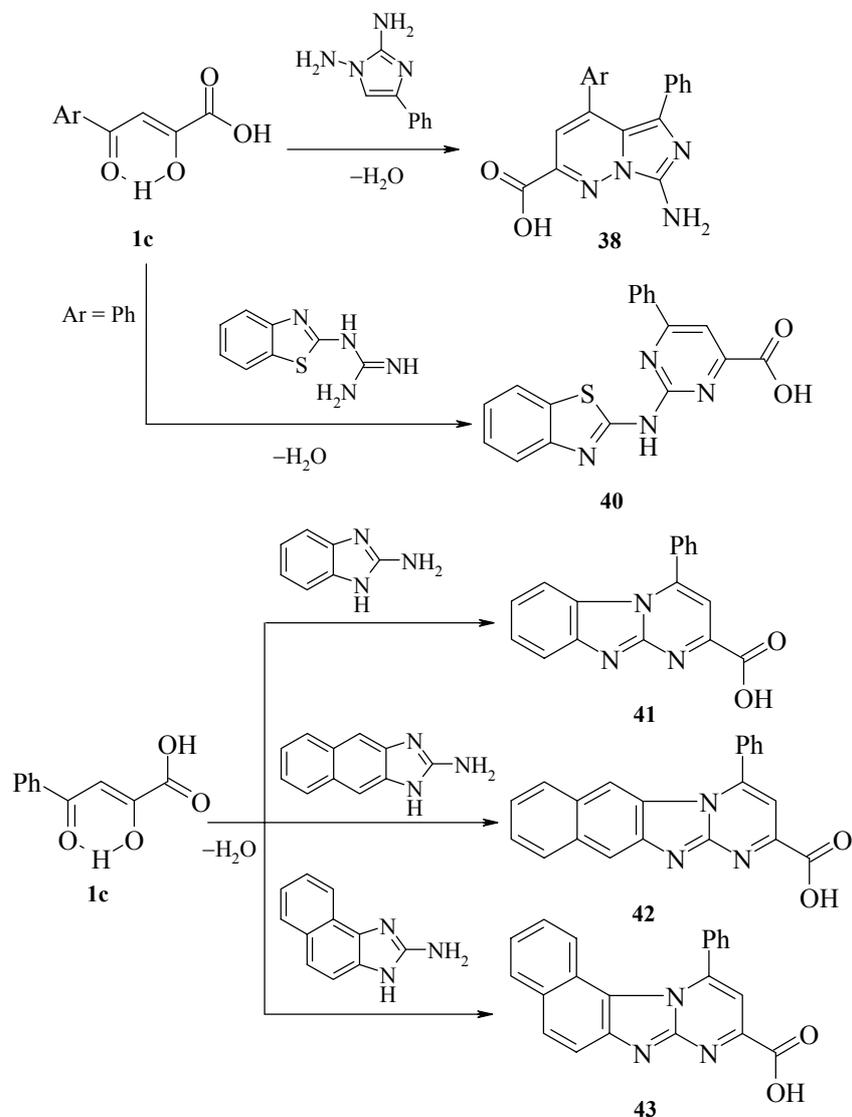
Схема 10





Взаимодействие АПК и их производных с несимметричными 1,2-диаминами во многих случаях протекает региоселективно, что является ценным достоинством таких циклизаций. Известны данные о получении (*Z*)-2-гетероилметил-1,2,3,4-тетрагидропиrido[2,3-*b*]пиразин-3-онов (**29**: R = Het) реакцией 4-(2-фурил)- и 4-(5-тиазолил)-2,4-диоксобутановых кислот **1e** с 2,3-диаминопиридином [2, 84, 86, 93] (схема 5). Структура соединений **29** ранее была принята без доказательства, по косвенным данным, а механизм реакции и причины региоселективности в статьях [86, 93] не обсуждались. Нами было подробно исследовано взаимодействие как самих АПК **1a**, **c** (R = *t*-Bu, Ar), так и их производных – 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **4** (X = H, PhCO) – с 2,3-диаминопиридином и выделены соответствующие (*Z*)-2-ацилметил-1,2,3,4-тетрагидропиrido[2,3-*b*]пиразин-3-оны **29** (R = *t*-Bu, Ar) и изомерные (*Z*)-3-ацилметил-1,2,3,4-тетрагидропиrido[2,3-*b*]пиразин-2-оны (**30**: X = H, PhCO) [21, 59, 83] (схема 10). Соединения **29** и **30** обладают выраженной бактериостатической активностью по отношению к штаммам золотистого стафилококка и кишечной палочки [21, 86].

Подробно описано взаимодействие ароилпировиноградных кислот **1c** (R = Ar, X = H) с 4-амино-5-метиламино- и 4,5-диамино-1,6-дигидропиридазин-6-онами, 4,5-диамино-3-метил-1-фенилпиразолом, 1,2-диаминобензимидазолом и 1,2-диамино-4-метил-1,6-дигидропиримидин-6-оном [2]. На основе этих реакций получены производные 1,6-дигидропиридазин-6-она **31** и 1,2,5,6-тетрагидропиразино[2,3-*d*]пиридазин-2,5-диона **32** (ошибочно названного продуктом циклоприсоединения [2]), 5-аминопиразола **33** и продуктов его превращений – пиразоло[3,4-*b*][1,4]дiazепин-5-карбоновой кислоты **34** и пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-она **35**, [1,2,4]триазино[2,3-*a*]бензимидазол-3(4*H*)-она **36** и пиримидо[1,2-*b*][1,2,4]триазин-3,8-диона **37** (схема 5). К этому материалу можно добавить не вошедшие в обзор [2] сведения о синтезе производных имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-карбоновой кислоты **38** реакцией АПК **1c** (R = Ar) с 1,2-диамино-4-фенил-1*H*-имидазолом [94] (схема 11).

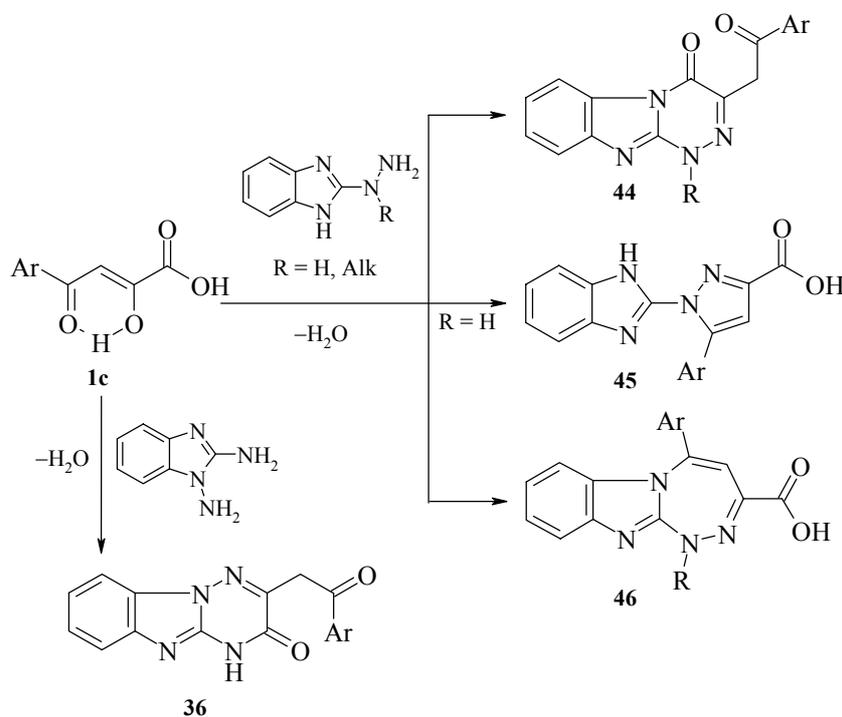


Интересно отметить, что в этой реакции диамин взаимодействует с кислотами **1c** не как N,N-, а как 1,3-N,C-бифункциональный агент. Альтернативная 1,4-N,N-гетероциклизация в данных условиях не реализуется.

Реакции АПК с 1,3-N,N-динуклеофилами – производными мочевины и гуанидина – изучены не так подробно. Среди таких реакций известно взаимодействие ароилпировиноградных кислот **1c** ( $R = \text{Ar}$ ,  $X = \text{H}$ ) с мочевиной, которое осуществляется при сплавлении реагентов и приводит к (Z)-5-ароилметиле-

имидазолидин-2,4-дионом **39** [2] (схема 5). Соединения **39** мало токсичны, обладают противосудорожной активностью и угнетают деятельность микросомальных ферментов печени [2, 3]. Данные о других реакциях АПК **1** с 1,3-N,N-динуклеофилами мы впервые обобщаем в данном обзоре. Гуанидины с экзоциклической группой  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ , например 2-бензотиазолилгуанидин, реагируют с бензоилпировиноградной кислотой **1c** ( $\text{R} = \text{Ph}$ ), образуя замещенные 2-(2-бензотиазолиламино)пиримидин-6-карбоновые кислоты, например, соединение **40** [95]. Циклические аналоги гуанидина – 2-аминобензимидазол и 2-аминонафтоимидазолы – вступают в конденсацию с кислотой **1c** ( $\text{R} = \text{Ph}$ ), приводя к производным пиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-2-карбоновой кислоты **41** или, соответственно, пиримидо[1,2-*a*]нафтоимидазол-2-карбоновых кислот **42** и **43** [96] (схема 11). Конкуренция между кольчатым амидиновым и гидразиновым фрагментами 2-гидразинобензимидазолов в реакциях с ароилпировиноградными кислотами **1c** ( $\text{R} = \text{Ar}$ ) ведет к значительному разнообразию продуктов – образуются [1,2,4]триазино[4,3-*a*]бензимидазол-4(1*H*)-оны **44**, изомерные соединения **36**, а также производные 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты **45** и 1*H*-[1,2,4]триазепино[4,3-*a*]бензимидазол-3-карбоновой кислоты **46** [97] (схема 12). Отметим, что функционализированное гуанидиновое звено присутствует также в указанных выше реагентах – 1,2-диаминобензимидазоле и замещенном 1,2-диаминопиримидине, реакции которых с АПК приводят к структурно близким конденсированным азидам **36** и **37** [2].

Схема 12



## Заключение

На основе перспективных "конструкционных блоков" – легко доступных реакционноспособных ацилпировиноградных кислот – осуществляется целенаправленный тонкий органический и комбинаторный синтез разнообразных азотсодержащих гетероциклических соединений. Исследование химических превращений и биологического действия АПК и их производных в настоящее время продолжается.

## Литература

1. Салоутин В.И., Бургарт Я.В., Чупахин О.Н., *Успехи химии* **1999** 68 (3) 227.
2. Перевалов С.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н., *Успехи химии* **2001** 70 (11) 1039.
3. Шуруп С.Н., Андрейчиков Ю.С., в сб. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*, Пермь: Пермский ун-т, 1994, с. 5.
4. Колленц Г., в сб. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*, Пермь: Пермский ун-т, 1994, с. 55.
5. Некрасов Д.Д., *ХГС* **2001** (3) 291.
6. Некрасов Д.Д., в сб. *История химии: область науки и учебная дисциплина. К 100-летию профессора Н.А. Фигуровского*, М.: МГУ, 2001, с. 133.
7. Масливец А.Н., Андрейчиков Ю.С., в сб. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*, Пермь: Пермский ун-т, 1994, с. 91.
8. Пименова Е.В., Андрейчиков Ю.С., в сб. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*, Пермь: Пермский ун-т, 1994, с. 188.
9. Lačan M., Šarac-Arneri R., *Croat. Chem. Acta* **1971** 43 (4) 215.
10. Clark В.Р., Ross W.J., Todd A., Заявка Великобритании 2 123 813; *РЖХим.* **1984** 23О12П.
11. Андрейчиков Ю.С., *Методы синтеза биологически активных гетероциклических соединений*, Пермь: Пермский ун-т, 1989.
12. Парфенов О.В., Артемьев С.А., Хамаев В.Х., *Тез. регион. совещ. респ. Ср. Азии и Казахстана по хим. реактивам*, Ташкент, 1990, т. 1, ч. 2, с. 292.
13. Stiles M., Selegue J.P., *J. Org. Chem.* **1991** 56 (12) 4067.
14. Подвинцев И.Б., Шуруп С.Н., Андрейчиков Ю.С., Косвинцева Л.С., Пермский ун-т, Пермь, 1997, с. 14, Деп. в ВИНТИ 24.09.97, № 2906-В97; *РЖХим.* **1998** 4Ж156Деп.
15. Шуруп С.Н., Подвинцев И.Б., Косвинцева Л.С., Андрейчиков Ю.С., *ЖОрХ* **1997** 33 (8) 1192.
16. Подвинцев И.Б., *Автореф. дисс. канд. хим. наук*, Пермь: Пермский ун-т, 1997.
17. Янборисов Т.Н., Жикина И.А., Андрейчиков Ю.С. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1998** 32 (9) 26.
18. Козьминых Е.Н., *Дисс. д-ра фарм. наук*, Пермь: Пермская фарм. акад., 1999.
19. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Березина Е.С. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **2000** (9) 1564.
20. Березина Е.С., Козьминых В.О., Игидов Н.М. и др., *ЖОрХ* **2001** 37 (4) 574.
21. Софьина О.А., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н. и др., *ЖОрХ* **2001** 37 (7) 1067.

22. Cooke R.G., Merrett B.K., O'Loughlin G.J., Pietersz G.A., *Aust. J. Chem.* **1980** 33 (10) 2317; *РЖХим.* **1981** 13E183.
23. Mounier C.E., Shi J., Sirimanne S.R., *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1997** 272 (8) 5016.
24. Walker G.N., US Patent 3 449 350; *Chem. Abstr.* **1969** 71 70595.
25. Перевозчикова С.А., Перевозчиков Л.А., Козлов А.П., *Труды Междунар. науч. конф. "Перспективы развития естественных наук в высшей школе"*, Пермь: Пермский ун-т, 2001, т. 1, с. 88.
26. Kollenz G., Kappe C.O., Nabey H.A., *Heterocycles* **1991** 32 (4) 669.
27. Беляев А.О., Козьминых Е.Н., Козьминых В.О., *Мат. межвуз. юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию высшего образования на Урале "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2001, с. 32.
28. Козьминых Е.Н., Игидов Н.М., Козьминых В.О., *Мат. юбил. межвуз. науч.-практ. конф., посвящ. 275-летию г. Перми и 80-летию фарм. образования на Урале "80 Лет фармацевтическому образованию и науке на Урале: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 1998, с. 54.
29. Козьминых Е.Н., Игидов Н.М., Колотова Н.В. и др., в сб. *Химия для медицины и ветеринарии*, Саратов: Саратовский ун-т, 1998, с. 90.
30. Козьминых Е.Н., Чупилова Е.А., Игидов Н.М., Козьминых В.О., *Мат. юбил. межвуз. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2000, с. 59.
31. Алиев З.Г., Шуров С.Н., Некрасов Д.Д. и др., *Журн. структ. хим.* **2000** 41 (6) 1255.
32. Игидов Н.М., Софьина О.А., Широлина Т.М. и др., *Тез. докл. Междунар. науч. конф. "Органический синтез и комбинаторная химия"*, Москва, 1999, с. 106.
33. Ширинкина С.С., Игидов Н.М., Березина Е.С. и др., *Труды Междунар. науч. конф. "Перспективы развития естественных наук в высшей школе"*, Пермь: Пермский ун-т, 2001, т. 1, с. 150.
34. Battesti P., Battesti O., Sélim M., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974** (9–10) 2214.
35. Козлов А.П., Рябова В.В., Козлова Г.А., Андрейчиков Ю.С., *ЖОрХ* **1997** 33 (3) 413.
36. Шапетько Н.Н., Хатипов С.А., Андрейчиков Ю.С. и др., *ЖОХ* **1985** 55 (3) 661.
37. Козлов А.П., Рябова В.В., Андрейчиков Ю.С., *ЖОрХ* **1987** 23 (8) 1665.
38. Козлов А.П., Рябова В.В., Козлова Г.А., Андрейчиков Ю.С., *ЖОрХ* **1997** 33 (3) 406.
39. Колотова Н.В., Козьминых В.О., Долбилкина Э.В., Козьминых Е.Н., *Изв. АН, Сер. хим.* **1998** (11) 2317.
40. Колотова Н.В., Козьминых В.О., Долбилкина Э.В. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1998** 32 (9) 32.
41. Козлов А.П., *Автореф. дисс. д-ра хим. наук*, Саратов: Саратов. ун-т, 1996.
42. Рубцов А.Е., Ковыляева Н.В., Залесов В.В., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 257.
43. Салютин В.И., Базыль И.Т., Скрыбина З.Э. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1994** (2) 299.

44. Рубцов А.Е., Махмудов Р.Р., Ковыляева Н.В., Залесов В.В., *Труды Междунар. науч. конф. "Перспективы развития естественных наук в высшей школе"*, Пермь: Пермский ун-т, 2001, т. 1, с. 171.
45. Рубцов А.Е., Залесов В.В., *ХТС* **2001** (8) 1130.
46. Küster W., Erfle E., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1926** 59 1015.
47. Софьина О.А., Козьминых В.О., Игидов Н.М. и др., *Тез. докл. участников школы молодых ученых "Органическая химия в XX веке"*, М.: МСХА, 2000, с. 110.
48. Козьминых Е.Н., Колотова Н.В., Игидов Н.М. и др., в сб. *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов*, Саратов: Саратовский ун-т, 1996, с. 128.
49. Масливец А.Н., Смирнова Л.И., Иваненко О.И., Андрейчиков Ю.С., *ХТС* **1991** (5) 697.
50. Широлина Т.М., Козьминых Е.Н., Березина Е.С., Козьминых В.О., *Тез. докл. участников школы молодых ученых "Органическая химия в XX веке"*, М.: МСХА, 2000, с. 106.
51. Широлина Т.М., Козьминых Е.Н., Игидов Н.М. и др., Пермская фарм. акад., Пермь, 2001, с. 12, Деп. в ВИНТИ 15.05.01, № 1252-В2001; *РЖХим.* **2001** 01.21-19Ж.179Деп.
52. Широлина Т.М., Козьминых Е.Н., Игидов Н.М., Козьминых В.О., *Труды Междунар. науч. конф. "Перспективы развития естественных наук в высшей школе"*, Пермь: Пермский ун-т, 2001, т. 1, с. 145.
53. Игидов Н.М., Широлина Т.М., Козьминых Е.Н. и др., *Мат. юбил. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы фарм. науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2000, с. 45.
54. Широлина Т.М., Козьминых В.О., Игидов Н.М. и др., *Тез. докл. Молодежн. науч. школы-конф. "Актуальные проблемы органической химии"*, Екатеринбург: УрО РАН, 2001, с. 327.
55. Корзун А.Е., Пермь: Пермский ун-т, 2000, Website: [http://geg.chem.usu.ru/win/conf/organ/Tez\\_organ.html](http://geg.chem.usu.ru/win/conf/organ/Tez_organ.html).
56. Глебова Е.А., Пулина Н.А., Катаев С.С., Залесов В.В., *Тез. докл. Молодежн. науч. школы по органической химии*, Екатеринбург: УрО РАН, 2000, с. 199.
57. Курковская Л.Н., Шапетько Н.Н., Андрейчиков Ю.С., Сараева Р.Ф., *Журн. структ. хим.* **1975** 16 (1) 139.
58. Якимович С.И., Зерова И.В., *ЖОрХ* **1978** 14 (1) 42.
59. Трапезникова Н.Н., *Автореф. дисс. канд. хим. наук*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2002.
60. Махмудов Р.Р., *Труды Междунар. науч. конф. "Перспективы развития естественных наук в высшей школе"*, Пермь: Пермский ун-т, 2001, т. 1, с. 158.
61. Гаврилова Н.Е., Глебова Е.А., Залесов В.В. и др., *Мат. Всерос. науч. конф., посвящ. 95-летию Уфимского НИИВС им. И.И. Мечникова "Актуальные вопросы разработки, производства и применения иммунобиологич. и фармацевтич. препаратов"*, Уфа, 2000, ч. 2, с. 48.
62. Ковыляева Н.В., Махмудов Р.Р., Катаев С.С., Залесов В.В., *Тез. докл. 5 Молодежн. науч. школы-конф. по органич. химии*, Екатеринбург: УрО РАН, 2002, с. 291.
63. Беляев А.О., Козьминых Е.Н., Игидов Н.М. и др., *Тез. докл. 5 Молодежн. науч. школы-конф. по органич. химии*, Екатеринбург: УрО РАН, 2002, с. 87.

64. Уэда А., Окума К., Заявка Японии 54 157 539; *РЖХим.* **1980** 22О65П.
65. Рубцов А.Е., Ковьяева Н.В., Залесов В.В., *Тез. докл. 5 Молодежн. науч. школы-конф. по органич. химии*, Екатеринбург: УрО РАН, 2002, с. 374.
66. Ridi M., *Ann. Chim.* **1959** 49 (5–6) 944; *РЖХим.* **1960** 4 13443.
67. Васянин П.Н., Толмачева И.А., Павлова Е.Ю. и др., в сб. *Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений*, Саратов: Саратовский ун-т, 2000, с. 38.
68. Касаткина Ю.С., Игидов Н.М., Широлина Т.М. и др., *Тез. докл. областной конф. молодых ученых и студентов "Проблемы химии и экологии"*, Пермь: Пермский технич. ун-т, 2002, с. 20.
69. Березина Е.С., Игидов Н.М., Касаткина Ю.С., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 41.
70. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Ильенко В.И. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1992** 26 (7–8) 28.
71. Милютин А.В., Игидов Н.М., Амирова Л.Р. и др., в сб. *Актуальные проблемы фармации*, Барнаул: Алтайский мед. ун-т, 1995, с. 121.
72. Милютин А.В., Амирова Л.Р., Крылова И.В. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1997** 31 (1) 32.
73. Трапезникова Н.Н., Козьминых Е.Н., Широлина Т.М., Козьминых В.О., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 309.
74. Милютин А.В., Амирова Л.Р., Колла В.Э. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1998** 32 (8) 24.
75. Касаткина Ю.С., Игидов Н.М., Козьминых В.О., *Мат. юбил. межвуз. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2000, с. 46.
76. Андрейчиков Ю.С., Кольцова С.В., Жикина И.А., Некрасов Д.Д., *ЖОрХ* **1999** 35 (9) 1567.
77. Bodforss S., *Liebigs Ann. Chem.* **1965** 681 89; *РЖХим.* **1965** 22Ж192.
78. Милютин А.В., Сафонова Н.В., Голенева А.Ф. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1994** 28 (12) 37.
79. Милютин А.В., Сафонова Н.В., Махмудов Р.Р. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1996** 30 (3) 42.
80. Милютин А.В., Сафонова Н.В., Махмудов Р.Р. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1998** 32 (1) 27.
81. Наседкин В.И., Метелева Е.В., Курдина Л.Н. и др., Пермская фарм. акад., Пермь, 1991, с. 7, Деп. в ВИНТИ 12.03.91, № 1193-В91.
82. Софьина О.А., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Козьминых В.О., *Тез. докл. Молодежн. науч. школы по органич. химии*, Екатеринбург: УрО РАН, 2000, с. 166.
83. Трапезникова Н.Н., Козьминых Е.Н., Игидов Н.М. и др., Пермская фарм. акад., Пермь, 2001, с. 11, Деп. в ВИНТИ 16.10.01, № 2172-В2001.
84. Машевская И.В., Толмачева И.А., Кольцова С.В., Масливец А.Н., в сб. *Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений*, Саратов: Саратовский ун-т, 2000, с. 155.

85. Смирнова И.В., Масливец А.Н., *Труды Междунар. науч. конф. "Перспективы развития естественных наук в высшей школе"*, Пермь: Пермский ун-т, 2001, т. 1, с. 127.
86. Машевская И.В., Толмачева И.А., Воронова Э.В. и др., *Хим.-фарм. журн.* **2002** 36 (2) 33.
87. Масливец А.Н., Красных О.П., Конюхова Н.А., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 1, с. 409.
88. Iwanami Y., Inagaki T., *J. Heterocycl. Chem.* **1976** 13 681.
89. Масливец А.Н., Машевская И.В., Востров Е.С., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 418.
90. Sanna P., Carta A., Loriga M., *et al.*, *Farmaco* (Amsterdam) **1999** 54 (3) 169.
91. Буканова Е.В., Березина Е.С., Игидов Н.М., Козьминых В.О., *Мат. конф. "Медицина в XXI веке: эстафета поколений"*, Курган, 2001, с. 90.
92. Карцева Т.В., Предводителя Г.С., Шведов В.И. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1978** 12 (7) 89.
93. Машевская И.В., Толмачева И.А., Масливец А.Н., *ХГС* **2000** (9) 1277.
94. Кругленко В.П., Повстяной В.М., Повстяной М.В., Клюев Н.А., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 1, с. 378.
95. Шихалиев Х.С., Крыльский Д.В., Герман Е.А., Стебенева И.А., *Тез. докл. третьего Всероссийского симпозиума по органической химии "Стратегия и тактика органического синтеза"*, Ярославль, 2001, с. 117.
96. Ried W., Müller W., *J. Prakt. Chem.* **1959** 8 (3–4) 132; *РЖХим.* **1959** 23 82330.
97. Повстяной М.В., Федосенко Е.Н., Кругленко В.П., *Укр. хим. журн.* **1990** 56 (10) 1089.

## Синтез стабильных гетероароматических карбенов ряда бензимидазола и 1,2,4-триазола и их прекурсоров

Коротких Н.И.<sup>1</sup>, Раенко Г.Ф.<sup>1</sup>, Киселев А.В.<sup>1</sup>, Книшевицкий А.В.<sup>1</sup>, Швайка О.П.<sup>1</sup>, Каули А.Г.<sup>2</sup>, Джонс Дж.Н.<sup>2</sup>, Макдональд Ч.Л.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт физико-органической химии и углехимии  
НАН Украины им. Л.М. Литвиненко  
83114, Донецк, ул. Р. Люксембург, 70

<sup>2</sup>Техасский университет, Остин, США  
Department of Chemistry & Biochemistry,  
the University of Texas at Austin, Austin, 78712, USA

### Введение

Химия стабильных нуклеофильных карбенов, начало которой положено в работах Бреслоу и Ванцлика, и развивавшаяся долгое время в экспериментах *in situ* [1], получила новый импульс, когда Бертран [2, 3] и Ардуэнго [4, 5] выделили первые представители фосфанилсилилкарбенов и имидазолин-2-илиденов, соответственно, и доказали экспериментально стабильность синглетных нуклеофильных карбенов при нормальных условиях. Впоследствии был синтезирован ряд новых классов стабильных карбенов, в т.ч. ациклические диаминокарбены [6], 1,2,4-триазолин-5-илидены [7], тиазолин-2-илидены [8] и др. Большинство из полученных до сих пор соединений относится к гетероциклическим карбенам, а наиболее стабильные из них – к гетероароматическим карбенам (ГК), которым свойственна ароматическая делокализация в кольце с участием вакантной орбитали карбенового атома углерода.

Развитие получили также несколько методов синтеза стабильных карбенов. К способу Ардуэнго [4, 5], который в сущности является модификацией способа Ванцлика [9], и состоит в депротонировании азолиевых солей гидридами или алкоголятами металлов в тетрагидрофуране, добавились способ Куна [10], заключающийся в восстановительной десульфуризации имидазолтионов под действием калия в тетрагидрофуране, а также способ Эндерса [7, 11], в котором путем депротонирования 1,3,4-трифенил-1,2,4-триазолиевой соли в спирте получается 1,3,4-трифенил-5-метокси-5*H*-1,2,4-триазолин, превращающийся при нагревании в соответствующий карбен с элиминированием метанола. Олдер и сотр. модифицировали способ Ардуэнго, применив для депротонирования такие реагенты как бис-диизопропиламид лития, бис(триметилсилил)амид калия и др., и обнаружили впервые комплексование карбеном ионов щелочных металлов [6, 12]. Херрманн и соавт. доказали применимость для синтеза имидазолин-2-илиденов и бискарбенов этого ряда амидов металлов в жидком аммиаке и его смесях с бис-карбенов тетрагидрофураном [13, 14]. Позднее было проведено множество работ, в которых синтезированы новые типы стабильных карбенов и бискарбенов (напр., пиридин-содержащие бискарбены [15]). Однако, авторы, похоже, не ставили перед собой

цель получения чистых кристаллических карбенов и растворы карбенов, приготовленные *in situ*, использовали в синтезе комплексов металлов. Все опубликованные способы получения стабильных нуклеофильных карбенов требуют специальных условий эксперимента в отсутствие влаги и кислорода с использованием сухого бокса или техники Шленка.

В изучении свойств стабильных нуклеофильных карбенов центральное место занимают реакции с электрофилами, особенно с разнообразными соединениями металлов. Образование карбеновых комплексов металлов привлекает значительное внимание из-за их высокой стабильности (большей, чем стабильность известных комплексов с другими лигандами) и каталитических свойств этих соединений. Вместе с тем, обнаружен ряд новых реакций с органическими субстратами, которые стали возможны лишь благодаря работе с индивидуальными стабильными карбенами. Наиболее полно синтез и свойства стабильных карбенов изложены в обзорах [16, 17], более ранние данные по химии ГК приведены в статье [1].

Следует отметить, что здесь мы упомянули только о стабильных нуклеофильных, преимущественно гетероароматических карбенах, которые являются в основном состоянием синглетными, в то время как химия триплетных карбенов представляет особую область, получившую в последнее время также значительное ускорение (здесь наибольший вклад внесли работы Томиоки и сотр. [18]). Однако, устойчивость триплетных карбенов пока не может идти в сравнение с нуклеофильными синглетными карбенами (время жизни наиболее стабильного триплетного карбена (2-бром-4-*трет*-бутил-6-дурилфенил)(2,6-*бис*-трифторметил-4-*трет*-бутил)карбен – до 16 мин при комнатной температуре в бензольном растворе [18], в то время как многие синглетные карбены хранятся месяцами без заметных изменений). Особую область представляют также гетероароматические электрофильные карбены, среди которых пока не найдено стабильных вариантов, но идет поиск таких структур и способов их получения.

### **Синтез гетероароматических монокарбенов ряда бензимидазола и 1,2,4-триазола**

Среди известных классов гетероароматических карбенов производные бензимидазола оставались до недавнего времени неизученными. Из 1,2,4-триазолин-5-илиденов было получено только одно 1,3,4-трифенилзамещенное соединение. Между тем, 1,2,4-триазолин-5-илиден представляет необычную систему, которая при меньшем уровне основности и нуклеофильности по сравнению с имидазолин-2-илиденовой обладает повышенной устойчивостью. Только в одной работе [19] описан кристаллический трис(имидазолин-2-)илиден, однако, его кристаллическая структура и химические свойства не исследовались. Как уже упоминалось, в ряде работ бисимидазолин-2-илидены получались *in situ*, но не выделялись в чистом виде. Интерес представляло развитие методов синтеза стабильных карбенов, менее зависящих от специальных условий эксперимента.

В настоящей работе мы приводим новые данные о синтезе и свойствах стабильных гетероароматических монокарбенов или бискарбенов ряда бензимидазола и 1,2,4-триазола, а также их предшественников, полученные преимущественно авторами статьи.

Одной из основных целей, которые мы ставили перед собой, был синтез стабильного гетероароматического карбена ряда бензимидазола. Для решения этой задачи разработан способ получения стерически затрудненных бензимидазолиевых солей **1**.

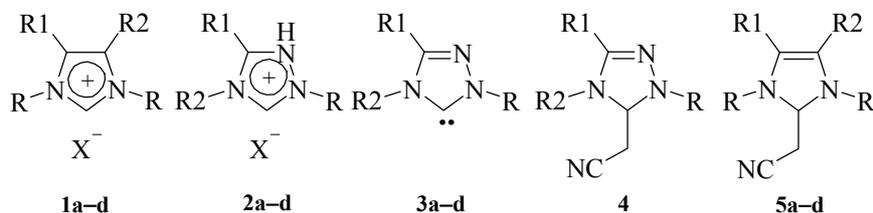
В качестве стерически объемного заместителя был выбран 1-адамантил, так как его производное в свое время было с успехом использовано в синтезе первого стабильного ГК [4]. Введение этого радикала в систему бензимидазола оказалось легко осуществить путем прямого алкилирования бензимидазола 1-бромадамантаном в присутствии ацетата натрия в уксусной кислоте [20]. Однако, в этом случае реакция протекает неполно и дает только 33% чистого соединения. В *o*-дихлорбензоле в присутствии карбоната калия можно получить 1-(1-адамантил)-бензимидазол с выходом 54%, который далее кватернизуется 1-бромадамантаном с высоким выходом (90%). Наконец, еще более совершенным вариантом синтеза диадамантильной соли **1c** является проведение препаративно одностадийной кватернизации бензимидазола 1-бромадамантаном в *o*-дихлорбензоле в присутствии гидрида кальция (выход соли 72%). В этом случае, наиболее эффективно протекает первичное моноадамантилирование бензимидазола, что, в свою очередь, облегчает последующую кватернизацию. Роль основания в способах с применением карбоната калия и гидрида кальция заключается в генерации из 1-бромадамантана 1,3-дегидроадамантана, который заметно быстрее реагирует с азолами, чем 1-бромадамантан. Соли с простыми алкильными, аралкильными заместителями **1a**, **b** являются весьма доступными и получены обычными способами алкилирования соответствующих азолов алкилгалогенидами (метилюдиодом, бензилхлоридом) в метаноле **1a** или уксусной кислоте **1b** в присутствии ацетата натрия. Однако, было известно, что депротонирование последних приводит к димерам соответствующих карбенов [21]. Соль **1d** получена путем окисления 1,3,4,5-тетрафенилмидазол-2-тиона азотной кислотой согласно способу [22].

Адамантилирование 3,4-диарилзамещенных 1,2,4-триазолов в уксусной кислоте, в отличие от бензимидазолов, протекает более гладко и с высокими выходами (71–96%) приводит к 1-адамантилзамещенным 1,2,4-триазолиевым солям **2a–d**. Кватернизации в положение 2 не отмечалась. Синтез остова 1,2,4-триазола с арильными заместителями в положениях 3, 4 оказалось удобно осуществлять путем рециклизации 2-фенил-1,3,4-оксадиазола с анилинами в присутствии трифторуксусной кислоты. Роль последней заключается в катализе реакции раскрытия оксадиазольного цикла, предотвращении образования красящих веществ и возгонки аминов. Успешное введение адамантильных заместителей в системы бензимидазола и 1,2,4-триазола позволило приступить ко второй стадии процесса – карбенообразованию.

Используя метод Ардуэнго [4, 5] для синтеза 1,3-ди(1-адамантил)бензимидазолин-2-илидена из соответствующей соли в тетрагидрофуране мы обнаружили, что процесс протекает крайне медленно (более 1 суток при действии гидрида натрия) [23]. Эти обстоятельства стимулировали к поискам более удобных методов.

Нами изучено, в частности, влияние некоторых растворителей (ароматических растворителей и ацетонитрила) на протекание реакции депротонирования азолиевых солей (имидазолиевых, бензимидазолиевых и 1,2,4-триазолиевых). Ароматические растворители оказались удобными для выделения образовавшихся

карбенов, а ацетонитрил, как было найдено, существенно ускоряет карбенообразование, благодаря высокой полярности (3.37 D).



**1a, 5a** R = Me; **1b, 5b** CH<sub>2</sub>Ph; **1c, 5c** 1-Ad; **1d, 5d** R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Ph; **2, 3** R = 1-Ad;  
**2a, 3a, 4** R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Ph; **2b, 3b** R<sub>1</sub> = Ph; R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-*p*; **2c, 3c** R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-*p*;  
**2d, 3d** R<sub>1</sub> = Ph; R<sub>2</sub> = α-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>; **4a-c, 5a-c** R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = (CH)<sub>4</sub>; **1, 2a-d** X = Br, ClO<sub>4</sub>

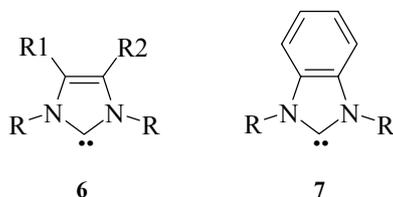
Изучая влияние ароматических растворителей на карбенообразование, мы обнаружили очень удобный способ получения карбенов путем депротонирования солей **2a** *трет*-бутилатом калия в ароматических растворителях (бензол, толуол) (способ **A**) [24]. Эта модификация способа депротонирования позволила получить с хорошими выходами достаточно чистые образцы 3,4-диарил-1,2,4-триазолин-5-илиденов **3a, d** (64 и 51% соответственно). На первой стадии реакции происходит обмен ионов соли на *трет*-бутилат, на второй – последующий распад *трет*-бутилата азолия на карбен и *трет*-бутанол. Благодаря простоте осуществления процесса и отсутствию побочных процессов, способ **A** может рассматриваться как весьма перспективный для получения различных типов ГК. По сравнению с синтезом по Ардуэнго [4, 5], предлагаемая модификация исключает две дополнительные препаративные стадии (удаление тетрагидрофурана и экстракцию карбена бензолом).

Действие гидрида натрия на соли **2a-c** в ацетонитриле также ведет к стабильным карбенам-1,2,4-триазолин-5-илиденам **3a-c** (способ **B**), которые выпадают в виде бесцветных кристаллических осадков [24]. Но 1,2,4-триазолин-5-илиден **3a** *in situ* внедряется в C–H связь ацетонитрила при нагревании или при длительной выдержке при комнатной температуре (в течение нескольких дней) с образованием азолина **4** (выход 11%). Тот же результат получен при взаимодействии чистого 1,2,4-триазолин-5-илидена **3a** с ацетонитрилом. Реакция проводилась при 100°C в течение 10 ч (азолин **4**, образующийся по данным ТСХ в смеси до 40–50% был выделен с выходом 17%). Тем не менее карбены **3b, c** были получены с высокими выходами (68–95%) и без ощутимых примесей азолинов **4**.

Сравнивая варианты **A** и **B**, следует заметить, что процедура **A** дает иногда лучшие результаты, чем **B** (например, для синтеза **3a**), а по способу **B** вовсе не удалось получить соединение **3d**.

Таким образом, путь синтеза карбенов в ацетонитриле (способ **B**) позволяет получить 1,2,4-триазолин-5-илидены **3** в одну стадию с минимальными затратами времени по сравнению со способом Эндерса [7]. Полученные карбены, вероятно, имеют меньшую нуклеофильность по сравнению с имидазолин-2-илиденами и могут рассматриваться как амбидентные системы (один циклический атом азота

N<sup>2</sup> и атом углерода C<sup>5</sup> имеют свободные электронные пары в плоскости гетероядра).



Изучено депротонирование 2-незамещенных имидазолиевых и бензимидазолиевых солей **1a–d** в безводном ацетонитриле. Депротонирование гидридом натрия дало продукты внедрения соответствующих карбенов в C–H связи ацетонитрила – 2-цианометил-2H-азолины **5a–d** [24]. Они были впервые выделены в чистом кристаллическом состоянии.

Как было показано выше, C–H внедрение карбена в ацетонитриле протекает также при депротонировании стерически затрудненной 1,3-ди(1-адамантил)-бензимидазолиевой соли **1c**. Но продукт реакции (соединение **5c**) по хроматографическим свойствам напоминает ионные соединения. Аналогично последним, оно слабо растворимо в органических растворителях, даже в таких высокополярных, как ДМСО. При нагревании же в бензоле или ДМСО наблюдается его распад.

Соединение **5c** нельзя рассматривать как просто аддукт карбена типа **6** с ацетонитрилом, как предложил Ардуэнго и соавторы для продукта из 1,3-ди(1-адамантил)имидазолин-2-илидена и ацетонитрила [25]. Это, вероятно, поляризованная форма цианметильного производного азолина, что подтверждается некоторой удлинённостью связи C<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub> (154.8 пм, для **5d** эта связь несколько короче – 153.5 пм). Синтезированные нами 2-цианметилазолины **5a–d** относительно стабильны при хранении.

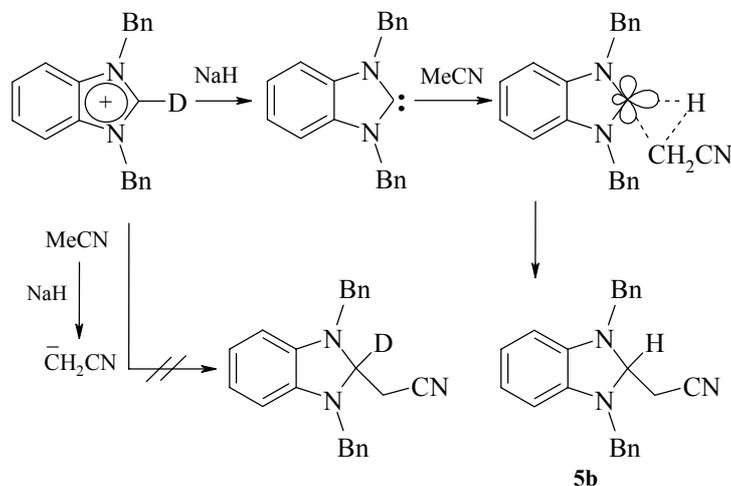
Механизм этой реакции может быть описан как последовательность стадий отщепления протона от азолиевой соли с образованием карбена **6**, дальнейшего отщепления карбеном протона от ацетонитрила с последующей рекомбинацией промежуточного азолиевого катиона с цианметанид анионом <sup>-</sup>CH<sub>2</sub>CN.



Альтернативный вариант реакции – генерация сначала аниона <sup>-</sup>CH<sub>2</sub>CN и рекомбинация его с азолиевым катионом – вряд ли осуществим, т.к. реакция ацетонитрила с гидридом натрия протекает много медленнее, чем с азолиевыми солями, что фиксируется методом ТСХ, и обуславливается меньшей кислотностью ацетонитрила (pK<sub>a</sub> 25) по сравнению с азолиевыми солями (pK<sub>a</sub> < 24).

Чтобы выяснить детально, какой процесс в действительности имеет место, мы провели реакцию 2-дейтеро-1,3-добензилбензимидазолиевой соли с ацетонитрилом в присутствиии гидрида натрия (схема 1). Отсутствие дейтерия в продукте реакции – цианометилазолине **5b** свидетельствует о карбеновом механизме процесса.

Схема 1



Следует отметить, что в аналогичных условиях ациклические фосфанилид-карбены реагируют с ацетонитрилом с образованием азиринов [26], а электрофильный N-фторпиридин-2-илиден дает с нитрилами и цианатами пиридо[1,2-*a*]-1,3,5-триазин-4-оны [27].

При нагревании стерически затрудненного соединения **5c** ( $180^{\circ}\text{C}$ ) в вакууме с  $\alpha$ -элиминированием ацетонитрила и образованием чистого карбена **7** (способ C) [24]. Нагревание в ароматических растворителях (бензол, толуол) дает аналогичные результаты, хотя в кипящем бензоле требуется большая продолжительность процесса. Так, впервые был получен представитель стабильных карбенов ряда бензимидазола **7** в виде бесцветного высокоплавкого вещества, которое кристаллизуется из толуола и может храниться при комнатной температуре под аргоном по крайней мере в течение 6 месяцев без существенных изменений.

Можно предположить, что синтез карбенов через промежуточные цианметилазолины (способ C) может быть применен для других стерически затрудненных структур типа **6**, что будет изучено позднее. Но элиминирование ацетонитрила из стерически открытых соединений **5a**, **b**, **d** не удалось осуществить. Вероятно, прочность связи  $\text{Nt-C}$  в них оказалась много больше, чем в азолине **5c**.

Реакция, обратная разложению **5c**  $\rightarrow$  **7**, т.е. внедрение **7**  $\rightarrow$  **5c** протекает почти мгновенно (превращение карбена **7** в ацетонитриле завершается через несколько мин при комнатной температуре и через 15–30 мин в толуоле в тех же условиях).

Таким образом нами установлено, что внедрение в  $\text{C-H}$  связь ацетонитрила протекает с высокоосновными ГК (имидазолин-2-илиденами и бензимидазолин-2-илиденами), но имеет место даже с 1,2,4-триазолин-5-илиденами, хотя много медленнее. Мы также синтезировали новый тип ГК бензимидазолин-2-илиденов **7** и ряд новых (адамантил, арил-замещенных) 1,2,4-триазолин-5-илиденов **3a-d**, которые весьма стабильны при хранении и наиболее стабильны к влаге и кислороду среди обычных (алкил- и арилзамещенных) азолинилиденов.

Следует отметить, что независимо от нас и почти в то же время Ган и соавт. сообщили о синтезе представителя бензимидазолин-2-илиденов (1,3-динеопентил-

производного) в виде смеси двух хиральных форм путем восстановления соответствующего тиона калий-натриевым сплавом при комнатной температуре в течение 20 суток [28]. Синтез **7**, предложенный в нашей работе [24a], – много проще и селективнее, причем образующийся единственный изомер содержит один изомер, более стабилен при хранении и удобен в работе, чем вышеупомянутый карбен Гана.

### Синтез гетероароматических бискарбенов ряда 1,2,4-триазола

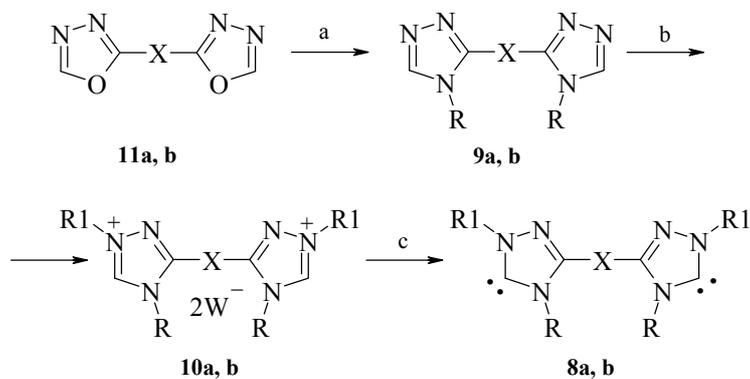
Высокая стабильность карбенов ряда 1,2,4-триазола стимулировала интерес к соединениям с двумя карбеннесущими ядрами. Особо следует отметить, что такие структуры могут содержать формально конъюгированную систему между карбеновыми центрами. Интерес к ним стимулируется, в частности, тем, что полимерные структуры на их основе могут проявлять повышенную поляризуемость, проводимость, магнитные свойства и т.п. Известно, что гетероциклическим соединениям характерна анизотропия проводимости электронных эффектов [29], поэтому представляет интерес изучение таких эффектов, например, в случае 1,1'-, 3,3'-, 4,4'-положения триазолинилиденовых гетероядер.

Значительные возможности может открыть химия металлокомплексов поликарбенов с сопряженными межкарбеновыми связями, которые представляют новый тип металлокомплексных структур. Первую попытку получения подобных комплексов осуществил Бертран и сотр. [30] путем реакции *бис*-трифлата 1,2,4-триметил-1,2,4-триазолиевого бикатиона с ацетатом серебра. Однако, полученный полимер был неоднороден, стабилен лишь в кристаллическом состоянии и ионы серебра в нем подвергались обмену в растворе.

Схема синтеза карбенов **8a–c** включает получение *бис*-1,2,4-триазолов **9a, b**, их кватернизацию алкилгалогенидами и депротонирование солей **10a–c** (схему 2) [31].

Для синтеза карбеновых прекурсоров, *бис*-1,2,4-триазолов **9a, b**, разработан новый способ, который заключается в рециклизации мостиковых *бис*-1,3,4-оксадиазолов **11a, b** под действием ароматических аминов. Ранее рециклизации 1,3,4-оксадиазолов под действием аминов и гидразинов были описаны только для моноядерных 3,5-дизамещенных систем [32, 33]. Превращение *бис*-ядерных 2-незамещенных оксадиазолов в 3,3'-незамещенные *бис*-1,2,4-триазолы проведена нами впервые. Процесс протекает эффективно при нагревании смеси бисоксадиазолов **11a, b** с аминами при температуре 200°C, но приводит к обильному образованию окрашенных примесей. Кроме того, некоторые амины подвергаются при температуре реакции возгонке. Для уменьшения этих нежелательных процессов нами применен катализ трифторуксусной кислотой в *o*-дихлорбензоле. В этих условиях получены хорошие выходы бистриазолов **9a, b** (95 и 55% соответственно).

Дальнейшая кватернизация бистриазолов **10** алкилгалогенидами протекает легко в уксусной кислоте или диметилформамиде. Применение уксусной кислоты особенно желательно в случаях реакции 1-бромаадамантиана, который в апротонных средах в присутствии оснований способен подвергаться дегидробромированию. Депротонирование солей **11a–c** осуществлялось под действием *трет*-бутилата калия в ароматических растворителях, преимущественно в толуоле, согласно методике [24].



a -  $\text{RNH}_2/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , *o*-дихлорбензол;

b -  $\text{R1W}/\text{AcOH}$  или ДМФА;

c - *t*-BuOK/толуол;

**8a, 10a** R = Ph, R1 = 1-Ad, X = *p*- $\text{C}_6\text{H}_4$ ;

**8b, 10b** R = *p*- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ , R1 = 1-Ad, X =  $(\text{CH}_2)_4$ ;

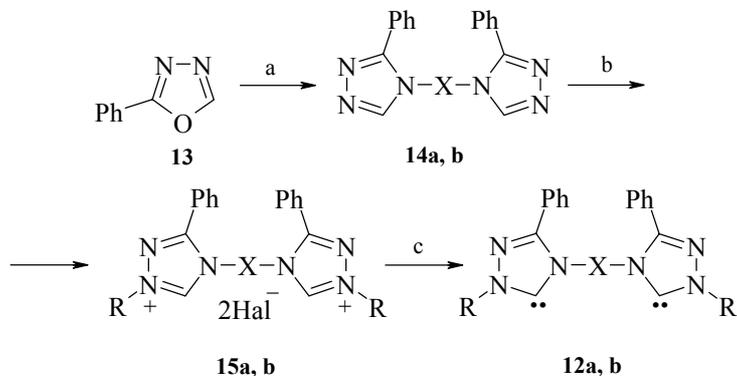
**9a** R = Ph, X = *p*- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; **9b** R = *p*- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ , X =  $(\text{CH}_2)_4$ ;

**11a** X = *p*- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; **11b** X =  $(\text{CH}_2)_4$ ;

W = Br,  $\text{ClO}_4$

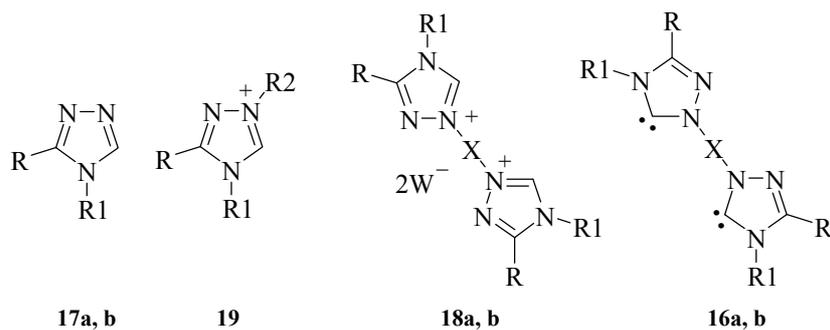
Для получения *бис*-1,2,4-триазолин-5-илиденов **12a, b**, в которых два триазолинилиденовых ядра связаны между собой *n*- или *m*-фениленовыми мостиками в 4-положении [31], предпринят синтез соответствующих мостиковых бистриазолов **14a, b**, которые далее подвергались кватернизации алкилирующими реагентами и депротонированию полученных *бис*-солей **15a, b** действием оснований (схема 3). 4,4'-Связанные мостиковые бистриазолы **12a, b** нами впервые получены рециклизацией 2-фенилоксидазола **13** под действием солянокислой соли *n*-фенилендиамина в присутствии ацетата натрия в небольшом количестве *o*-дихлорбензола, и рециклизацией с *m*-фенилендиамином в присутствии трифторуксусной кислоты и *o*-дихлорбензола. Синтез *бис*-1,2,4-триазолиевых солей **15a, b** включал кватернизацию соответствующих триазолов адамантилгалогенидами в среде безводной уксусной кислоты (выходы 67–92%). Депротонирование *бис*-1,2,4-триазолиевых солей **15a, b** проводилось действием на них *трет*-бутилатом калия в толуоле в безводных условиях. *бис*-Триазолинилидены **12a, b** получены с выходами 50–52%.

Синтез 1,1'-связанных *бис*-1,2,4-триазолин-5-илиденов **16a, b** осуществлялся путем двойной кватернизации 3,4-диарил-1,2,4-триазолов **17a, b** под действием 1-хлор-4-бромбутана или 2,2'-дихлордиэтилового эфира с последующим депротонированием полученных солей **18a, b** реакцией с *трет*-бутилатом калия в толуоле.



a -  $\text{NH}_2\text{XNH}_2$ ,  $\text{H}^+$ , *o*-дихлорбензол;  
 b -  $\text{RHal}$ ,  $\text{AcOH}$ ;  
 c - *t*-BuOK, толуол;  
**14a** X = *p*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **14b** X = *m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**12a**, **15a** R = 1-Ad, X = *p*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**12b**, **15b** R = 1-Ad, X = *m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**15a**, **15b** Hal = Br

Следует отметить, что реакция кватернизации протекает в два этапа. На первом – образуется триазолиевая соль **19**, которая далее алкилирует вторую молекулу триазола **17**. Оба эти процесса протекают последовательно и обычно не требуют разделения стадий. В случае же получения соли **18b**, ввиду протекания неидентифицированных побочных процессов, оказалось целесообразным получить вначале соль **19** путем кватернизации триазола **21a** в избытке 2,2'-дихлордиэтилового эфира, а затем провести второй этап процесса с чистой солью **19** и триазолом **21a**.



**16–18a** R = R1 = Ph; **16a**, **18a** X = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>;  
**16–18b** R = Ph, R1 = BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **16b**, **18b** X = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;  
**18a, b** W = ClO<sub>4</sub>; **19** R = R1 = Ph, R2 = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl

## Структура гетероароматических карбенов, солей и 2*H*-азолинов

Строение карбенов **3b**, **c**, **7**, изучено методом рентгеноструктурного анализа и сопоставлено с параметрами структуры солей **1c**, **2c** и азолинов **5c**, **d**.

Результаты анализа **7** (табл. 1) показывают заметное увеличение длин связей у карбенового центра  $r(C_2-N_{1(3)})$  по сравнению с соответствующей азолиевой солью **1c** ( $\Delta\delta$  3.8 пм). Эти значения являются промежуточными между одинарной и двойной [длины связей  $C_2-N_{1(3)}$  в **7** (около 137 пм) – существенно меньше, чем простые связи C–N (например,  $r$  149–150 пм для связей  $N_{1(3)}$ -замест.)]. В структуре соли **1c** те же связи также делокализованы, но ближе к типичной двойной связи ( $r$  132.2, 133.6 пм). Имидазольное ядро в **7** – почти плоское, что благоприятствует сопряжению. По сравнению с азолином **5c** все связи гетероядра карбена **7** короче, что можно объяснить как делокализационное сжатие, связанное с электроноакцепторным воздействием карбенового атома углерода. Таким образом, мнение об отсутствии ароматической делокализации в гетероядре карбена, высказанное для имидазолин-2-илиденов [34], не подтверждается. Интересно, что длины связей C–N в азолинах **5c**, **d** – немного короче, чем нормальные одинарные связи C–N, что, вероятно, обусловлено поляризацией связи и небольшим вкладом резонансной структуры азолий гидроксида для соединений **5c**, **d**. Однако молекулы последних включают почти плоский фрагмент  $N_3-C_4-C_5-N_1$ , а атом  $C_2$  выступает из плоскости остальной части цикла на  $17^\circ$ .

**Таблица 1.** Длины связей (пм) и внутренние углы ( $^\circ$ ) в гетероядрах **1c**, **5c**, **d**, **7** по сравнению с **6**

Величина	<b>4c</b>	<b>5c</b>	<b>5d</b>	<b>7</b> R = 1-Ad	<b>6</b> R1 = R2 = H R = 1-Ad [3a]
$r(C_2-N_1)$	133.6(4)	147.6(3)	146.6(3)	137.4(4)	136.5(4)
$r(C_5-N_1)$	139.9(4)	143.9(3)	145.3(3)	140.2(4)	138.1(4)
$r(C_4-C_5)$	141.5(4)	141.1(3)	136.4(3)	139.8(4)	133.5(5)
$r(N_1\text{-замест.})$	148.9(4)	150.7(3)	143.0(3)	149.3(4)	144.1(4)
$\theta(N_1-C_2-N_3)$	112.2(3)	106.00(17)	105.0(19)	103.8(2)	101.4(2)

*Примечание.* Нумерация атомов в гетероядре соответствует нумерации атомов в химическом названии соединения. Атомы углерода фрагмента  $CH_2CN$  обозначены  $C_6$  и  $C_7$ . Некоторые другие длины связей и углы: **5c**  $r(C_2-C_6)$  154.8(3);  $r(C_4-N_3)$  139.6(3);  $\varphi(C_2-N_1-C_5-C_4)$  17.0(2);  $\varphi(N_1-C_2-C_6-C_7)$  65.0(2).

Подобные наблюдения были сделаны и для 1,2,4-триазолин-5-илиденов **3b**, **c** по сравнению с соответствующей солью **1c** (табл. 2), хотя все длины связей в гетероядре здесь различны. Длина связи  $r(C_2-N_4)$  **3b**, **c** увеличивается по сравнению с солевой особенно сильно ( $\Delta r$  5.7 пм),  $r(C_2-N_1)$  изменяется много меньше ( $\Delta r$  3.4 пм).

**Таблица 2.** Длины связей (пм) и внутренние углы в гетероядрах (°) **1c** и **2b, c**

Величина	<b>1c</b>	<b>2b</b>	<b>2c</b>
$r(\text{C}_2\text{-N}_4)$	132.9(4)	138.6(3)	138.4(5)
$r(\text{N}_1\text{-N}_2)$	136.7(4)	139.4(3)	138.8(6)
$r(\text{C}_3\text{-N}_2)$	131.5(4)	130.1(3)	130.0(5)
$r(\text{C}_3\text{-N}_4)$	138.1(4)	138.4(3)	138.4(5)
$r(\text{N}_1\text{-subst})$	149.3(4)	148.0(3)	148.1(5)
$\theta(\text{N}_1\text{-C}_2\text{-N}_4)$	107.6(3)	100.3(2)	100.3(3)
$\theta(\text{C}_3\text{-N}_2\text{-N}_1)$	104.7(3)	103.1(2)	103.5(3)

Вероятно, делокализация в соли **2c** и в карбенах **3b, c** относится главным образом к гетероядру в целом (напр., расстояние  $r(\text{C}_3\text{-N}_4)$  в **3b, c** – около 138 пм, т.е. короче, чем обычно наблюдаемая для ординарной связи C–N, напр., для связи  $\text{N}_1$ -заместитель  $r$  148 пм). Обнаружение сжатия в карбеновом ядре **7** позволяет предположить, что близость длин связей в азометиновом фрагменте триазолинилиденнов типа **3** [ $r(\text{C}=\text{N})$  130.0] и модельного 1,3,4-трифенил-5-метокси-5*H*-триазолина [ $r(\text{C}=\text{N})$  129.6] [7] может быть обусловлено той же причиной (связанным с делокализацией карбеновым сжатием).

Внутренние углы в гетероядрах карбенов **3b, c, 7** напоминают углы при других пиридиновых атомах азота в азолах. Так, угол  $\theta(\text{N}_1\text{-C}_2\text{-N}_3)$  у карбенового атома углерода в **7** – 103.8° много меньше, чем для соли **1c** ( $\Delta\theta$  8.4°), что является результатом отталкивания  $sp^2$ -электронов карбенового атома углерода и связей C–N соседнего атома азота. Аналогичные изменения были найдены при сравнении углов при атоме  $\text{C}^5$   $\theta(\text{N}_1\text{-C}_5\text{-N}_4)$  для соли **1c** и карбенов **3b, c** ( $\Delta\theta$  7.3°). Различие между карбенами **7** и **3b, c** ясно обнаруживается по различию углов у карбенового атома  $\theta(\text{N}_1\text{-C}_{2(5)}\text{-N}_{3(4)})$ , которые больше для карбена **7** (103.8°) и промежуточные между имидазолин-2-илиденами (**6**, 101–102°) [4, 5] и имидазолидин-2-илиденами (104.7–106.4°) [35], ощутимо большие, чем для 1,2,4-триазолин-5-илиденов **3b, c** (100.3°). Похоже, что угол при карбеновом атоме углерода может быть индикатором стабилизации нуклеофильных карбенов посредством ароматической делокализации.

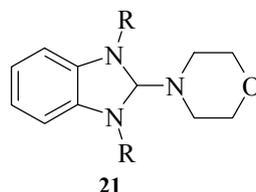
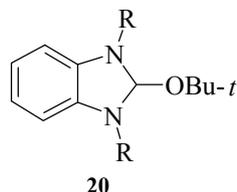
### Свойства гетероароматических карбенов

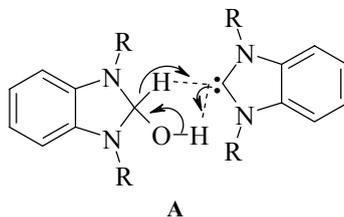
*Спектральные свойства.* Характерными спектральными особенностями карбенов **3a–d** являются сигналы атома углерода в спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР в области 210–211 м.д. (для триазолинилидена Эндерса 214.6 м.д. [7]). Сигналы алмазоподобных и ароматических протонов в спектрах ПМР карбенов **3a–d** смещены в сильное поле по отношению к соевым ( $\Delta\delta$  0.2–0.5 м.д.). В спектре карбена **7** сигнал карбенового углерода в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР наблюдается при  $\delta$  223.0 м.д., и наблюдается также смещение всех сигналов протонов ароматических и алмазоподобных сигналов в спектрах ПМР карбена в сильное поле по сравнению с соевыми ( $\Delta\delta$  0.4–0.6 м.д.).

В спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР бискарбенов **8a**, **b** сигнал ядер карбенового углерода проявляется при  $\delta$  208–228 м.д. Интересно, что этот сигнал ароматической структуры **9a** находится в заметно более слабом поле ( $\delta$  228 м.д.), чем бискарбена с алифатическим мостиком **8b** ( $\delta$  208 м.д.), что косвенно указывает на наличие конъюгации между карбеновыми циклами и ароматическим мостиком в бензольном растворе **8a**. Примечательно смещение в спектрах ПМР карбенов **3**, **8** сигнала протонов ближайших к азоту метиленовых звеньев адамантила в слабополюную область 2.6 м.д., что не наблюдалось даже для солей **2**, **10a**, **b**, **13a**, **b**, в которых акцепторное влияние оказывает катион (максимальное значение  $\delta$  2.24–2.29 м.д.). Также и другие сигналы адамантильных протонов (карбенов закономерно смещены в сильное поле по отношению к солевым,  $\Delta\delta$  0.1–0.3 м.д.). Вероятно, ближайший к ядру слой адамантильных протонов испытывает дезэкранирующее влияние, вследствие попадания в зону, близкую к торцу карбеновой электронной пары. Для жесткой структуры карбена **8a** это происходит с обеими адамантильными группами, для гибкой структуры **8b** – только с одной из двух. Для бензимидазолин-2-илидена **7** слабополюное смещение сигнала также отмечается [24], однако оно может быть связано также с дезэкранированием аннелированным ароматическим кольцом (в спектре соответствующей бензимидазолиевой соли положение родственного сигнала – подобное). Другие сигналы (ароматических и адамантильных протонов) закономерно смещены в спектрах карбенов **8a–c**, **12a**, **b** по отношению к солевым в сильное поле ( $\Delta\delta$  0.4–0.8 и 0.2–0.3 м.д., соответственно).

**Основность.** Стабильные нуклеофильные карбены являются сильнейшими основаниями (для 1,3-диизопропилимидазолин-2-илидена  $pK_a$  24 в диметилсульфоксиде- $d_6$ ) и по этому показателю среди нейтральных соединений они уступают только основаниям Швезингера [36]. Основность бензимидазолин-2-илидена **7** является также весьма высокой ( $pK_a$  23.4 в бензоле- $d_6$ ), но закономерно более низкой, чем имидазолин-2-илиденов.

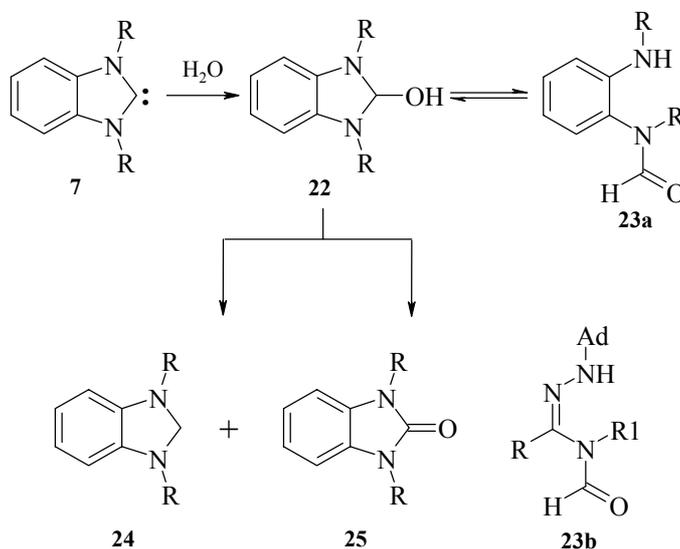
**Реакции внедрения.** Как отмечалось ранее, карбены легко реагируют с кислотами и основаниями, в которых наблюдается внедрение карбена в полярную связь X–H. С ГК продуктами этих реакций являются соответствующие азолины. Такие продукты ранее получались только *in situ* с высокоэлектрофильными дитиолиевыми и 1,2,4-триазолиевыми солями [7, 37]. Доказано, в частности, что в случае реакции 1,3,4-трифенил-1,2,4-триазолиевой соли с метилатом натрия в спирте образуется вначале 5-метокси-5H-1,2,4-триазаолин, который далее при нагревании разлагается до триазаолинилидена [7]. Нами установлено, что 2-*трет*-бутоксизолин **20** и 2-морфолиноазолин **21** образуются из бензимидазолиевых солей и *трет*-бутанола и морфолина в присутствии оснований *in situ*, а также в реакциях индивидуальных карбенов с указанными реагентами.





Реакции карбенов с водой изучались уже давно в экспериментах *in situ*. Вначале продуктами превращения считали гидроксиды азолия (гидроксиазолины) **22** (схема 4) из-за сильно щелочной реакции водных растворов [38].

Схема 4



Впоследствии на основании данных физических методов исследования была доказана структура N-формиламинов **23** – продуктов раскрытия азолиевого кольца промежуточных 2-гидрокси-2*H*-азолинов [39, 40]. Однако, в водной среде могут быть стабилизированы и охарактеризованы ионные гидроксиды азолия, которые способны существовать при комнатной температуре по крайней мере в течение недели [41]. Известно также, что стабилизированные электроноакцепторными заместителями (COOMe), 2-гидроксибензимидазолины могут существовать в ковалентной форме [42].

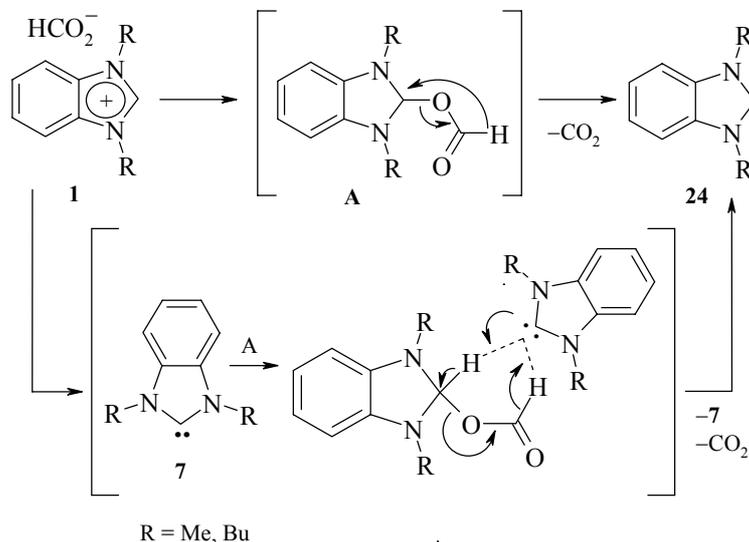
На примерах превращений стабильных карбенов **3с**, **7** с водой нами также подтверждено образование N-формиламинов **23а**, **б**. Однако, если заместители при атомах азота азолиевого ядра – стерически громоздкие (гидролиз 1,3-ди(1-адамантил)бензимидазолин-2-илидена **7**), гидроксиды азолия **22** становятся достаточно устойчивыми и впервые наблюдалось их равновесие с N-формиламином **23а** даже в малополярных растворителях, например, хлороформе.

Диссоциация 2-гидроксиазолинов **22** при нагревании с образованием карбена и воды даже в условиях тщательного вакуумирования происходит лишь отчасти, при этом наблюдается их диспропорционирование с образованием соответствующих азолонов и азолинов [43]. Образование азолона в этой реакции для 1,3-диметил-2-гидрокси-2*H*-бензимидазолина отмечалось и ранее [38], однако, вторым продуктом реакции считали 1-метилбензимидазол. Нами найдено, что присутствие водоотнимающих агентов (оксид бария или кальция) не изменяет направление реакции, но в присутствии гидроксида кальция образуются исключительно 2*H*-азолины. Реакция диспропорционирования 2-гидроксиазолинов протекает, по-видимому, по карбеновому механизму и связана с восстановлением промежуточных карбенов гидроксиазолином в комплексе типа А [44]. В присутствии гидридов, очевидно, происходит восстановление карбена водородом, выделяющимся при распаде гидроксиазолина.

С учетом этих экспериментальных фактов более понятным становится и еще одна реакция восстановления, родственная описанной выше, протекающая при нагревании формиатов азолия [45]. Аналогично гидроксиазолинам **21** 2-формилоксиазолин (формиат азолия) **1e** способен восстанавливать промежуточный карбен – продукт диссоциации формилоксиазолина – с образованием 2*H*-азолина **24** (схема 5). Чувствительность реакции к присутствию влаги, которая снижает выход азолина, подтверждает протекание реакции по карбеновому механизму. Вместе с тем, параллельно может протекать нечувствительная к влаге реакция Лейкарта с внутримолекулярным восстановлением связи C=N<sup>+</sup>. Этот путь должен становиться доминирующим в отсутствие *мезо*-протона в структуре соли.

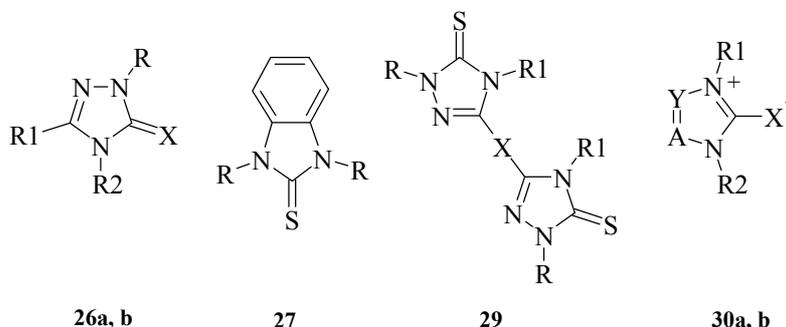
*C–H внедрения.* Как было упомянуто выше, карбены **3**, **7** демонстрируют различную реакционную способность по отношению к ацетонитрилу. Ранее подобные реакции были также описаны для реакций карбенов *in situ* с C–H кислотами, напр., ацетонитрилом (pK<sub>a</sub> 25) с образованием соответствующих замещенных алканов [1, 46]. Реакция электрофильных карбенов с ацетонитрилом была изучена кинетическими методами [47]. Внедрение нуклеофильного 1,3-дифенилимидазолидин-2-илидена (полученного из его димера) *in situ* в кислые C–H связи было описано Ванцликом [48], который использовал для реакции с ацетонитрилом высокотемпературную процедуру (150–180°C). Также известны аналогичные *in situ* превращения гетероароматических карбенов дитиолинилиденных с малонитрилом (pK<sub>a</sub> 11–12) и циклопентаном (pK<sub>a</sub> 15) [1, 37]. В статье [37] реакции внедрения нуклеофильного карбена дитиолин-2-илидена в C–H связи считаются результатом образования промежуточного активного илидного комплекса.

Превращения чистых высоконуклеофильных карбенов с ацетонитрилом до недавнего времени не были изучены. Херрманн и соавт. [13, 14, 16] отмечали, что имидазолин-2-илидены не реагируют с ацетонитрилом и смесь ацетонитрил–тетрагидрофуран была использована для получения металл–карбеновых комплексов. Эндерс предполагал, что условия, при которых могут образоваться продукты C–H внедрения, находятся за пределами их устойчивости (более 150°C) [11]. Недавно появилась новая статья Ардуэнго [25], в которой описаны реакции C–H внедрения главным образом насыщенного и, вероятно, высокоосновного 1,3-димезитилимидазолидин-2-илидена, включая реакцию с ацетонитрилом, однако кристаллическая структура продуктов реакции не была определена.



Таким образом, на примере реакций имидазолин-2-илиденов и бензимидазолин-2-илидена **6**, **7** и 1,2,4-триазолин-5-илиденов **3** нами показано, что C–H внедрение является важнейшим химическим свойством ГК. Основность реагирующих карбенов при этом может быть существенно ниже, чем цианометанид-иона, так что реакции, вероятно, характерен согласованный механизм, при котором первичный отрыв протона от ацетонитрила не является обязательным.

*Реакции с халькогенами.* Сера считается наилучшей ловушкой для карбенов [46]. Нами изучены реакции **3a** и **7** с серой и **3c** с селеном. Все указанные карбены реагируют с серой и селеном очень быстро (в течение нескольких минут) с образованием тионов **26a** и **27** и селенона **26b** соответственно. Но в результате реакции карбена **7**, кроме тиона **26a**, было также выделено глубоко окрашенное (в красно-коричневый цвет) соединение **28**, которое имеет состав  $(C_{27}H_{34}N_2)_2S_7 \cdot 4C_6H_6$  и включает кристаллизационный бензол [вероятно, структура соединения типа  $Crb^+ - S^-(S^+ = S^-)_3 = Crb$ , где Crb – фрагмент карбена **7** в азолиевом виде ( $Crb^+ -$ ) или в нейтральной форме ( $Crb =$ )]. Соединение **28** весьма нестабильно к кислороду и влаге, при растворении в хлороформе образует тион **26** (16%) и соль **1c** с анионом  $HS_3O_4^-$  (60%). Для вещества **28** не удалось записать как спектры ЯМР и ИК, так и изучить строение методом рентгеноструктурного анализа из-за легкого его превращения в полярных растворителях. Основная причина, благодаря которой удалось выделить соединение – его низкая растворимость в бензоле, из которого оно кристаллизуется в ходе образования. На основании состава, цвета и вышеуказанных особенностей химического поведения, вещество **28**, вероятно, может быть отнесено к гипервалентным соединениям серы. Выходы тиона **26** значительно разнятся в избытке карбена (49%) и избытке серы (90%), что связано с возникновением соединения **28**. Образование гипервалентных соединений **28** может в действительности быть причиной того, что выходы тионов уменьшаются в некоторых случаях этой реакции.



**26a–b, 27, 29** R = 1-Ad; **26a** R1 = R2 = Ph; **26b** R1 = R2 = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-*p*;  
**29** R1 = Ph, X = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*; **30a, 30b** Y, A = (CH)<sub>4</sub>, R1 = R2 = 1-Ad;  
**30a, 30b** Y = N, A = CPh; R1 = R2 = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-*p*;  
X = S(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, S<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

При действии на бискарбен **16a** серой в толуоле с выходом 51% был получен тион **29**, однако, методом ТСХ фиксируются ряд побочных продуктов, по хроматографическому поведению напоминающие гипервалентные.

*Комплексообразование.* Сейчас уже можно определенно утверждать, что образование гипервалентных соединений с атомами элементов, содержащих вакантные s,p,d или f-орбитали является характерным химическим свойством стабильных нуклеофильных карбенов [16, 17, 49]. Установлено, что особенно легко это взаимодействие протекает с атомами переходных элементов, в частности с тяжелыми металлами.

В связи с отсутствием в литературе сведений о бискарбеновых комплексах с конъюгированными межкарбеновыми связями мы решили синтезировать первый стабильный биметаллический комплекс бискарбена **8a** с соединениями редких земель, в частности, празеодима. Обработка трис-ацетилацетоната празеодима в толуоле дикарбеном **8a** при мольном соотношении реагентов 2 : 1 получен биметаллический комплекс R<sub>3</sub>PrCrb–X–CrbPrR<sub>3</sub> (R – ацетилацетонатный фрагмент; Crb – триазолинилиденовое звено бискарбена **8a**), который характеризуется высокой растворимостью в полярных апротонных и ароматических растворителях и малой растворимостью в предельных углеводородах.

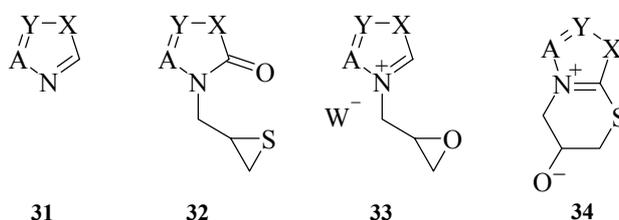
Карбены **16** характеризуются исключительной склонностью к комплексообразованию с ионами металлов, даже щелочных. Особенно значительно комплексообразование бискарбеном **16b**. Так, даже перхлорат калия, почти не растворимый в полярных растворителях, в комплексо-связанном виде становится умеренно растворимым в толуоле.

За последние десять лет описано множество реакций карбенов с электрофильными (активированными электроноакцепторными заместителями) соединениями неметаллов. Среди них такие соединения как тионилхлорид, хлорид серы, пентафториодбензол, молекулярные галогены (иод, хлор), фенилфосфортетрафторид, фенилфосфиниден и др. [17, 49]. Как отмечалось выше, нами впервые найдено гипервалентное соединение молекулярной серы.

Кроме того, активированные сульфиды и дисульфиды также реагируют с ГК, что показано на примере превращения карбенов **7** и **3b**, с *бис*-(*n*-нитрофенил)-

сульфидом и дисульфидом [24, 44]. При этом образуются глубоко окрашенные (от красно-фиолетового до красно-оранжевого цвета) гидролитически неустойчивые гипервалентные соединения серы **30** [ $X = S(C_6H_4NO_2)_2$ ,  $S_2(C_6H_4NO_2)_2$ , для комплекса карбена **7** с сульфидом  $\lambda$  490 нм]. Отсутствие взаимодействия указанных карбенов с родственным 4,4'-динитродифенилоксидом позволяет предположить, что связь C-S в указанных гипервалентных соединениях образуется за счет  $\pi-d$  взаимодействия.

Продукты реакции ГК с серой могут быть использованы для синтеза различных гетероциклических соединений. Так, нами показано применение тионирования карбенов для получения производных тиранов [50]. Соответственно, при взаимодействии азолов **31** (имидазолов, бензимидазолов, бензотиазола) с эпихлоргидрином и серой получают N-тиранометильные производные азолонов **32** через промежуточные N-(2,3-эпоксипропил)азолиевые соли **33**, соответствующие N-глицидилазолтионы и цвиттер-ионы **34**.



**31**

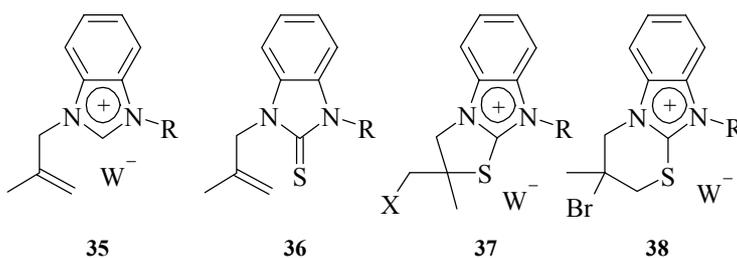
**32**

**33**

**34**

$X = NMe, S; Y, A = (CH)_4; Y = A = CH$   
 $W = Cl, ClO_4$

Карбеноидная реакция N-аллилзамещенных бензимидазолиевых солей **35** применена для получения тиранилметилазолонов **32** путем тионирования солей серой в присутствии оснований, галогенизации промежуточных тионов **36** и рециклизации образовавшихся 2-галогенметилазолотиазолиевых **37** и 3-галогеназоло-1,3-тиазиниевых солей **38** под действием щелочей [51].



**35**

**36**

**37**

**38**

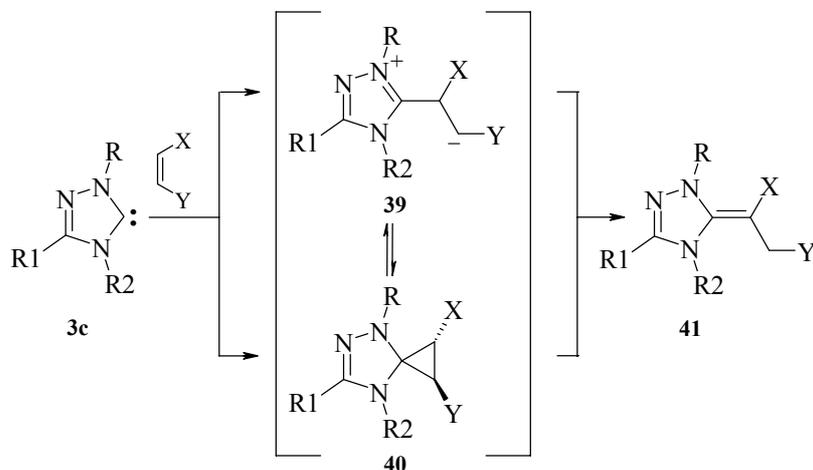
$R = Me, CH_2Ph; X = Br, I; W = ClO_4, Br, I$

*Реакции гетероароматических карбенов с двойными связями.* Алкилирование ГК с помощью активированных кратных связей протекает необычно. При этом азолиевая структура, характерная продуктам реакции карбенов с алкилгало-

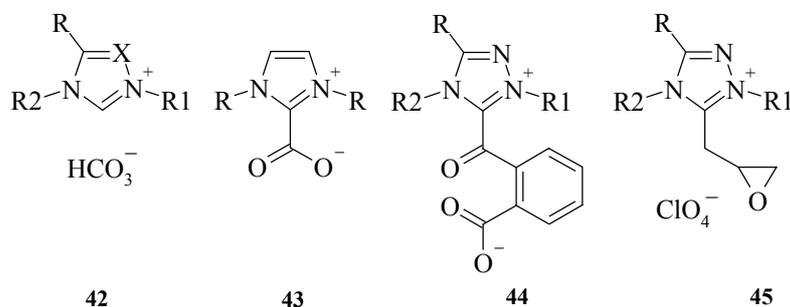
генидами, не образуется, так как в этом случае происходит циклоприсоединение с последующим преобразованием первоначального аддукта, сопровождающимся миграцией протона. Впервые такое направление реакции наблюдал на примере превращения циклопропенилиденов с эфирами малеиновой кислоты Джонс и соавт. [52].

Эндерс осуществил несколько вариантов подобного превращения триазолинилидена **3** ( $R = R1 = R2 = C_6H_5$ ) – с эфирами малеиновой и фумаровой кислот, акрилонитрилом, нитростиролом и малеимидами (N-Me, Bu, Ph, схема 6). В ходе реакции, по мнению авторов, вначале происходит образование цвиттер-иона **39**, который находится в равновесии с спироциклопропаном **40**. В **39** происходит сдвиг протона (1,2-*H*) с образованием соответствующего азолинилиден-сукцинимида **41**. Наличие в цепи превращений карбанионного фрагмента подтверждается возникновением олигомерного продукта присоединения, который получается вследствие нуклеофильной атаки карбаниона на вторую молекулу олефина. В работе [44] были сопоставлены результаты реакции с 1-фенилмалеимидом двух классов карбенов 1,3-ди(1-адамантил)бензимидазолин-2-илидена **7** и 3,4-ди(4-бромфенил)-1,2,4-триазолин-5-илидена **3с**. Оказалось, что первый дает преимущественно продукты олигомерного строения, а второй – продукт присоединения и протонного смещения **41**. Причиной такого различия может быть больший вклад структуры циклопропана **40** в равновесии  $39 \leftrightarrow 40$ , обусловленный большей электронодефицитностью триазолиевого цикла по сравнению с бензимидазолиевым.

Схема 6



Возможность взаимодействия карбенов **3**, **7** с диоксидом углерода рассматривалась в работе [44]. Было установлено, что в отсутствие влаги реакция не протекает, однако, в присутствии воды почти мгновенно количественно образуются гидрокарбонаты азолия **42**. Бензимидазолин-2-илиден **7** не реагирует вероятно из-за стерических препятствий подходу реагента к карбеновому центру.



Однако, в случае более основных и стерически менее экранированных карбенов, имидазолин-2-илиденов, удалось получить гетероциклические бетаины типа **43** [53]. Вероятно, подобное превращение возможно также для гидрированных аналогов имидазолин-2-илиденов и ациклических карбенов.

Фталевый ангидрид реагирует с триазолинилиденом **3c** весьма легко с образованием ацилтриазолиевого цвиттер-иона **44** [44]. Последний характеризуется исключительно высокой лабильностью к влаге и, по-видимому, аналогичен N-ацилпиридиниевым солям.

Реакции с органическими оксидами, в частности, оксиранами интересны не только с точки зрения синтеза на их основе *спиро*-гетероциклических соединений, но и с позиции получения производных малых циклов с гетероциклическими ионными фрагментами, когда используется свойство оксирановых циклов к рециклизации, подобно описанному в работе [54]. В частности, реакцией карбена **3b, c** с эпихлоргидрином в присутствии перхлората натрия впервые получены C-глицидилазолиевые соли на примере 3-глицидил-1,2,4-триазолиевых солей **45**. Интересно, что спироциклических структур здесь не зафиксировано, однако, они образуются в превращениях оксиранов, не содержащих в молекуле легко уходящих групп (например, с бутилглицидиловым эфиром). Характерной чертой спектров ПМР солей **45** является проявление сигнала протонов группы  $\text{CH}_2\text{C}$ , присоединенной к азолиевому ядру, в более сильном поле (2.8 м.д.), чем для известных N-глицидилазолиевых солей (4.0–4.9 м.д.). Возможно, что причиной такого смещения является не только более низкие акцепторные свойства триазолиевого катиона в положении 5, по сравнению с атомом азота  $\text{N}^+$ , но и экранирование протонов со стороны  $\sigma$ -связей C–H адамантильной группы.

В заключение следует отметить, что в обзор включены лишь результаты исследований ГК, связанные с химией бензимидазола и триазола, что далеко не исчерпывает всей химии ГК – быстро развивающейся области. Однако, даже эти результаты убеждают в том, что выделение индивидуальных карбенов предоставляет новые возможности для изучения превращений этих новейших реагентов, недоступные ранее методами эксперимента *in situ*. Дальнейшее развитие химии ГК должно сделать эти вещества вполне доступными для органического синтеза и катализа.

*Благодарность* приносится фонду Роберта А.Уэлча (США) за поддержку рентгеноструктурных исследований, фонду фундаментальных исследований и министерству образования и науки Украины за общую поддержку работы (грант № 03.07/00215).

## Литература

1. Швайка О.П., Коротких Н.И., Асланов А.Ф., *XTC* **1992** (9) 1155.
2. Igau A., Grutzmacher H., Bacciredo A., Bertrand G., *J. Am. Chem. Soc.* **1988** 110 (19) 6463.
3. Gillette G.R., Bacciredo A., Bertrand G., *Angew. Chem.* **1990** 102 (12) 1486.
4. Arduengo A.J., Harlow R.L., Kline M., *J. Am. Chem. Soc.* **1991** 113 (1) 361.
5. Arduengo A.J., Dias H.V.R., Harlow R.L., Kline M., *J. Am. Chem. Soc.* **1992** 114 (14) 5530.
6. Alder R.W., Allen P.P., Murray M., Orpen A.G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996** 35 (10) 1121.
7. Enders D., Breuer K., Raabe G., *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995** 34 (9) 1021.
8. Arduengo A.J., Goerlich J.R., Marshall W.J., *Liebigs Ann./Recueil* **1997** 365.
9. Wanzlick H.W., *Angew. Chem.* **1962** 74 129.
10. Kuhn N., Kratz T., *Synthesis* **1993** (12) 561.
11. Enders D., Breuer K., Runsink J., Teles J.H., *Liebigs Ann. Chem.* **1996** 2019.
12. Alder R.W., Blake M.E., Bortolotti C., *et al.*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999** (3) 241.
13. Herrmann W.A., Elison M., Fischer J., *et al.*, *Chem. Eur. J.* **1996** 2 (12) 1627.
14. Herrmann W.A., Elison M., Fischer J., *et al.*, *Chem. Eur. J.* **1996** 2 (7) 772.
15. Caballero A., DiezBarra E., Jalon F.A., *et al.*, *J. Org. Chem.* **2001** 617 (1) 395.
16. Herrmann W.A., Kocher K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997** 36 2162.
17. Bourissou D., Guerret O., Gabbai P., Bertrand G., *Chem. Rev.* **2000** 100 (1) 39.
18. Hirai K., Tomioka H., *J. Am. Chem. Soc.* **1999** 121 (13) 10213.
19. Dias H.V.R., Jin W., *Tetrahedron. Lett.* **1994** 35 (9) 1365.
20. Раенко Г.Ф., Коротких Н.И., Пехтерева Т.М., Швайка О.П., *ЖОрХ* **2000** 37 9.
21. Cardin D.J., Doyle M.J., Lappert M.F., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972** 927.
22. Schonherr H.J., Wanzlick H.W., *Liebigs Ann. Chem.* **1970** 103 (4) 1037.
23. Коротких М.И., Раенко Г.Ф., Асланов О.Ф., Швайка О.П., *Тез. доп. 17-й Укр. конф. з органіч. хімії*, Харків, 1995, т. 1, с. 86.
24. (a) Коротких М.И., Раенко Г.Ф., Швайка О.П., *Доп. НАН України.* **2000** (2) 135; (b) Коротких Н.И., Раенко Г.Ф., Пехтерева Т.М., Швайка О.П., *Доп. НАН України* **1998** (6) 149; (c) Korotkikh N.I., Rayenko G.F., Shvaika O.P., *Report at the 17-th Congress on Heterocyclic Chemistry*, Vienna, 1999, PO-383.
25. Arduengo A.J., Calabrese J.C., Davidson F., *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **1999** 82 2348.
26. Alcaraz G., Wecker U., Bacciredo A., *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995** 34 (11) 1246.
27. Kiselyov A.S., Strekowsky L., *Tetrahedron Lett.* **1994** 35 (2) 207.
28. Hahn F.E., Wittenbecher L., Boese R., Blaser D., *Chem. Eur. J.* **1999** 82 2348.
29. Швайка О.П., Корженевская Н.Г., Литвиненко Л.М. и др., *Докл. АН СССР* **1983** 273 (2) 360.
30. Guerret O., Sole S., Gornitzka H., Teichert M., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1997** 119 6668.
31. (a) Коротких Н.И., Раенко Г.Ф., Швайка О.П., *Тез. докл. 6 Междунар. конф. по химии карбенов и родственных интермедиатов*, СПб, 1998, с. 81; (b) Коротких Н.И., Раенко Г.Ф., Киселев А.В. и др., *Тез. докл. I Всеросс. конф. по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста*, Суздаль, 2000, с. 230.

32. Левин М.Я., Скоробогатова М.С., *XTC* **1967** 339.
33. Швайка О.П., Коротких Н.И., Терещенко Г.Ф., Ковач Н.А., *XTC* **1976** (6) 853.
34. Arduengo A.J., Dias H.V.R., Dixon D.A., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1994** *116* (15) 6812.
35. Arduengo A.J., Goerlich J.R., Marshall W.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1995** *117* 11027.
36. Alder R.W., Allen P.R., Williams S.J., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995** (12) 1267.
37. (a) Hartzler H.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1970** *92* 1413; (b) Pazdro K.M., Polaczkowa W., *Roczn. Chem.* **1971** *54* 1487.
38. Fischer O., Rigaud M., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1901** *34* 4203; *ibid.* **1902** *35* 1258.
39. Bunting J.V., in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, New York: Academic Press, 1979, vol. 25, p. 2.
40. (a) Vorsanger H., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964** 3118; (b) *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967** 551; (c) *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967** 556; (d) *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967** 2124.
41. Smith C.W., Rasmussen R.S., Ballard S.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1949** *71* (3) 1082.
42. Patchornick A., Berger A., Katchalski E., *J. Am. Chem. Soc.* **1957** *79* 7416.
43. Константинченко А.А., Морковник А.С., Пожарский А.Ф., Тертов Б.А., *XTC* **1985** (12) 1694.
44. Раенко Г.Ф., *Дисс. канд. хим. наук*, Донецк: ИнФОРУ НАН Украины, 2000.
45. Коротких М.И., Раенко Г.Ф., Швайка О.П., *Доп. НАН України* **2001** (11) 130.
46. (a) Kirmse W., *The carbene chemistry*, New York: Academic Press, 1964; (b) Нефедов О.М., Иоффе А.И., Менчиков Л.Г., *Химия карбенов*, М.: Химия, 1990.
47. (a) Zupancic J.J., Grasse P.B., Lapin S.C., Schuster G.B., *Tetrahedron* **1985** *41* (8) 1471; (b) Griller D., Nazran A.S., Scaiano J.C., *Tetrahedron* **1985** *41* (8) 1525; (c) Wong P.C., Griller D., Scaiano J.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1982** *104* (24) 6631; (d) Griller D., Hadel L., Nazran A.S., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1984** *106* (8) 2227.
48. (a) Wanzlick H.W., Schickora E., *Chem. Ber.* **1961** *94* 2389; (b) Wanzlick H.W., Kleiner H.-J., *Chem. Ber.* **1963** *96* 3094; (c) Wanzlick H.W., Ahrens H., *Chem. Ber.* **1964** *97* 2447; (d) Wanzlick H.W., Ahrens H., *Chem. Ber.* **1966** *99* 1580.
49. Carmalt C.J., Cowley A.H., *Adv. Inorg. Chem.* **2000** *50* 1.
50. Швайка О.П., Коротких Н.И., Асланов А.Ф., *Докл. АН УССР, Сер. Б* **1990** (5) 46.
51. Коротких Н.И., Раенко Г.Ф., Асланов А.Ф., Швайка О.П., *XTC* **1994** (5) 706.
52. Jones W.M., Stowe M.E., Well S.E.E., Lester E.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1968** *90* (7) 1849.
53. Kuhn N., Steimann M., Weyers G., *Z. Naturforsch. B* **1999** *54* 427.
54. Коротких Н.И., *Рос. хим. журн.* **1999** (1) 138.

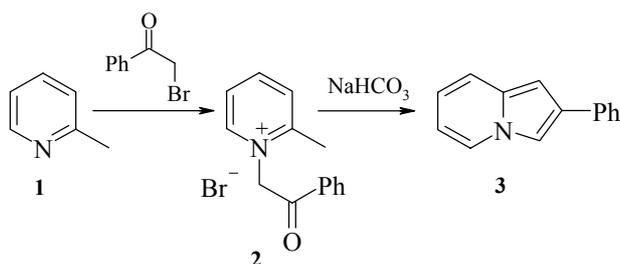
## Синтез производных пирролсодержащих гетероароматических систем с мостиковым атомом азота

Кочергин П.М., Дружинина А.А.

Центр по химии лекарственных средств – Всероссийский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт  
119815, Москва, Зубовская, 7

### Введение

А.Е. Чичибабин открыл эффективный метод надстраивания пиррольного кольца на основе 2-алкилпиридинов. Реакцией  $\alpha$ -пиколина **1** с фенацилбромидом был получен бромид 1-фенацил-2-метилпиридиния **2**, нагревание которого в водном растворе  $\text{NaHCO}_3$  приводило к образованию 2-фенилпирроло[1,2-*a*]пиридина **3** [1–3].

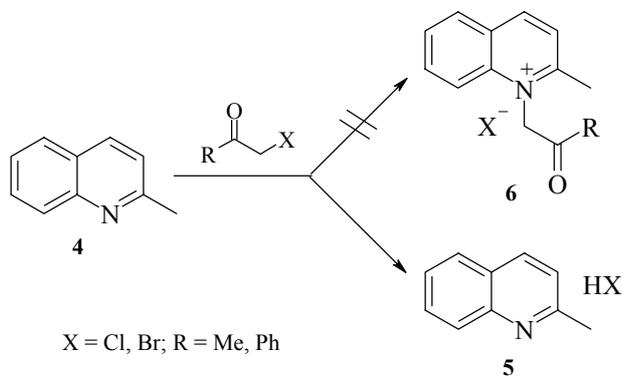


Бициклическую гетероароматическую систему пирроло[1,2-*a*]пиридин Чичибабин назвал индолизином, Шольц [4] – пирроколином.

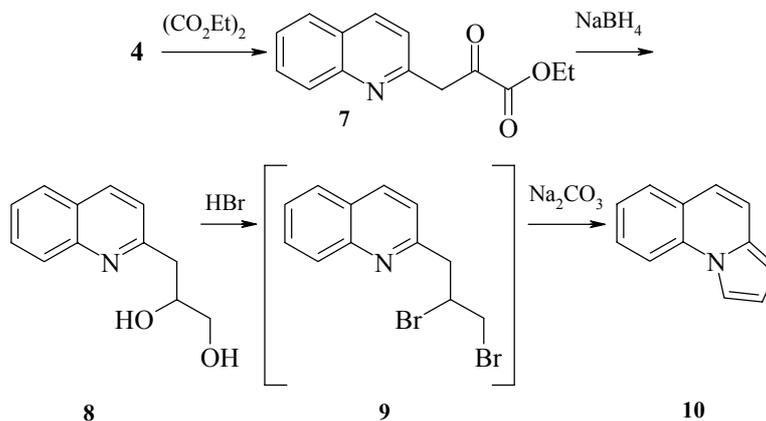
Метод Чичибабина оказался общим не только для синтеза различных производных индолизина, нашедших освещение в обзорах [5–8] и препаративном руководстве [9], но и производных других би(три)циклических систем, включающих конденсированное пиррольное кольцо. Этому вопросу посвящен предлагаемый обзор.

### Надстраивание пиррольного кольца на основе шестичленных гетероциклов

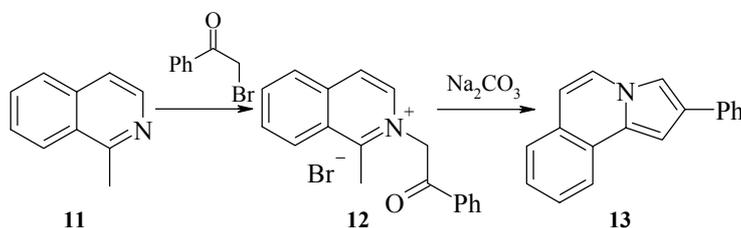
Чичибабин в своих работах [1, 2] сообщил, что открытый им метод синтеза производных индолизина из 2-алкилпиридинов и  $\alpha$ -галогенкарбонильных соединений может быть распространен и на получение производных пирроло[1,2-*a*]хинолина. Однако позднее было установлено, что при взаимодействии хинальдина **4** с хлор-ацетоном и фенацилбромидом происходит образование гидрогалогенидов хинальдина **5**, а не галогенидов 1-ацилалкил-2-метилхинолиния **6** [10].

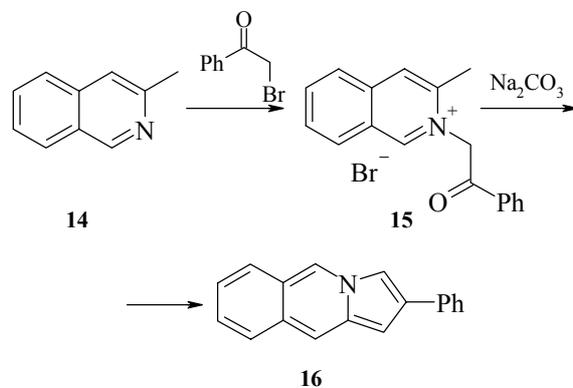


Пирроло[1,2-*a*]хинолин **10** был синтезирован позднее из хинальдина **4** обходным путем по схеме [11]:

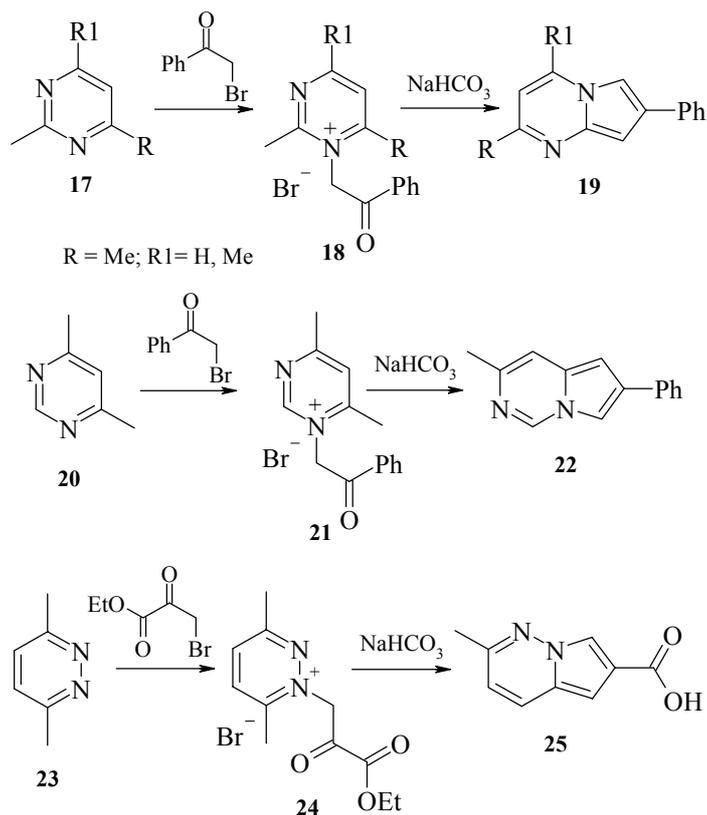


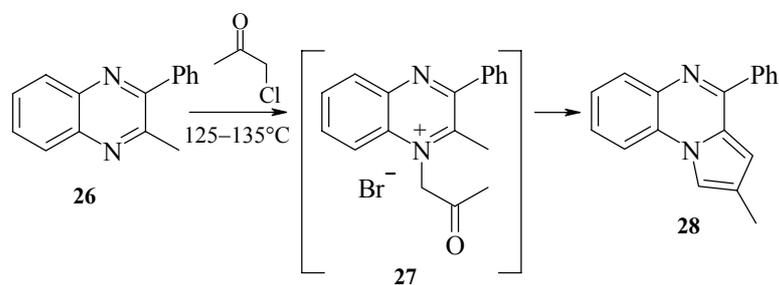
В отличие от хинальдина, при взаимодействии 1-метил- и 3-метилизохинолинов **11**, **14** с фенилбромидом имеет место обычная реакция кватернизации с образованием соответствующих четвертичных солей **12**, **15**. Нагреванием последних в водном растворе карбоната натрия были получены 2-фенилзамещенные пирроло[1,2-*a*]изохинолины **13** и пирроло[1,2-*b*]изохинолины **16** [12].



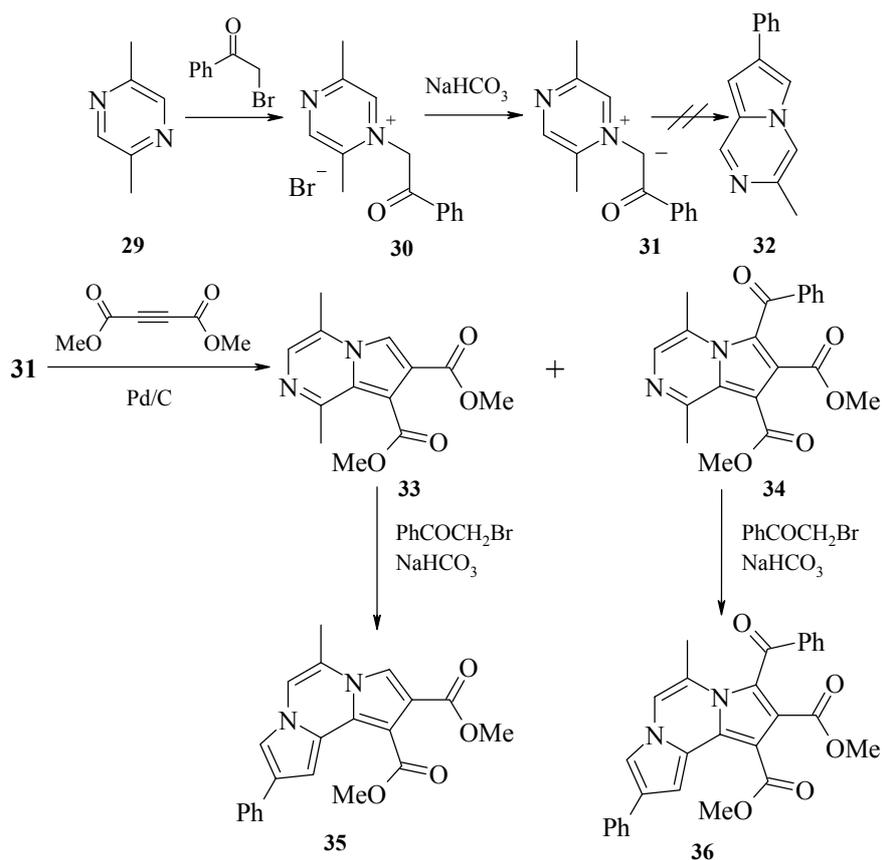


Из числа диазинов в реакции Чичибабина использовали метилзамещенные пиримидины, пиридазины и хиноксалины, при этом получены производные пирроло[1,2-*a*]пиримидина **19** [13], пирроло[1,2-*c*]пиримидина **22** [14], пирроло[1,2-*b*]пиридазина **25** [15] и пирроло[1,2-*b*]хиноксалина **28** [16].





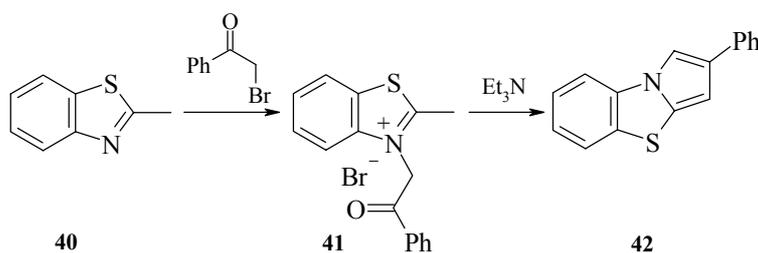
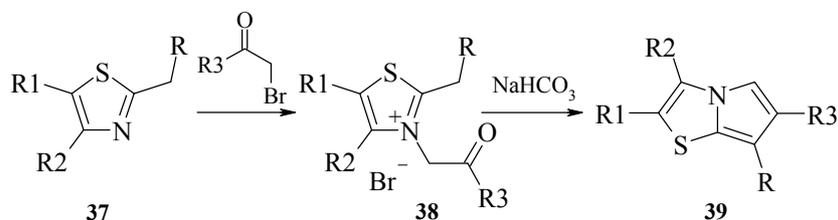
Кипячением бромида 1-фенацил-2,5-диметилпиразиния **29** в водном растворе  $\text{NaHCO}_3$  не удалось получить 2-фенил-6-метилпирроло[1,2-*a*]пиразин **32** [17]. При проведении этой реакции на холоду был выделен ирид **31**, конденсация которого с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты привела к образованию смеси диметилового эфира 5,8-диметилпирроло[1,2-*a*]пиразина **33** и его 3-бензильного производного **34**. Интересно, что оба эти соединения, в отличие от 2,5-диметилпиразина **29**, легко превращаются по реакции Чичибабина в соответствующие производные дипирролопиразина **35**, **36** [17].



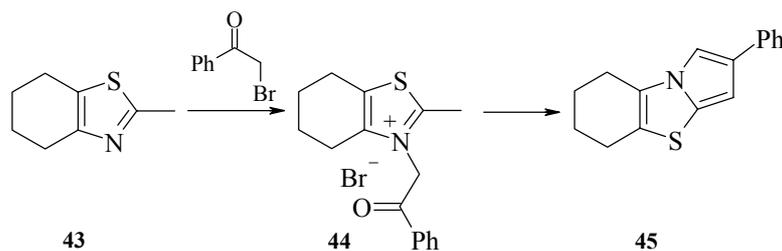
## Надстраивание пиррольного кольца на основе пятичленных гетероциклов

В ряду пятичленных гетероциклов реакция Чичибабина изучена на примере производных тиазола, бензотиазола, тетрагидробензотиазола, имидазола, имидазолина, бензимидазола и индолизина.

Так, при алкилировании 2-алкилзамещенных тиазола, бензотиазола и тетрагидробензотиазола **37**, **40**, **43**  $\alpha$ -галогенкетонами и последующей циклизацией промежуточных галогенидов тиазолия (бензотиазолия, тетрагидробензотиазолия) **38**, **41**, **44** под действием неорганических или органических оснований были получены производные пирроло[2,1-*b*]тиазола **39** [18–23], пирроло[2,1-*b*]бензотиазола **42** [24] и пирроло[2,1-*b*]тетрагидробензотиазола **45** [23]. Попытки циклизации четвертичной соли **41** под действием  $\text{NaHCO}_3$  были безуспешными [25], однако, под действием триэтиламина циклизация прошла нормально с образованием соединения **42**.

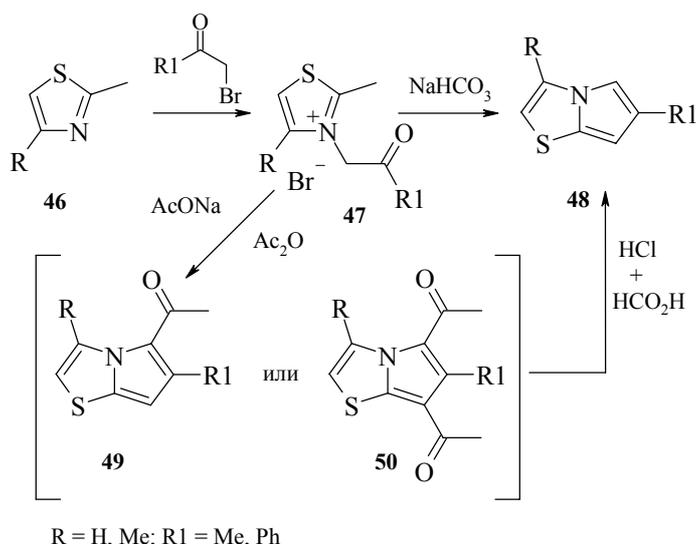


$\text{R} = \text{H, Alk, NHCOPh}$ ;  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2 = \text{H, Alk}$ ;  $\text{R}_3 = \text{Ar}$



Моллой с соавторами [23] отметили, что циклизация галогенидов тиазолия **47** в водном растворе  $\text{NaHCO}_3$ , в ДМФА или ДМСО в присутствии бутилата калия, ацетатов натрия или лития, а также триэтиламина протекает с низкими выходами в производные пирроло[2,1-*b*]тиазола **48**. Поэтому авторы изучили циклизацию

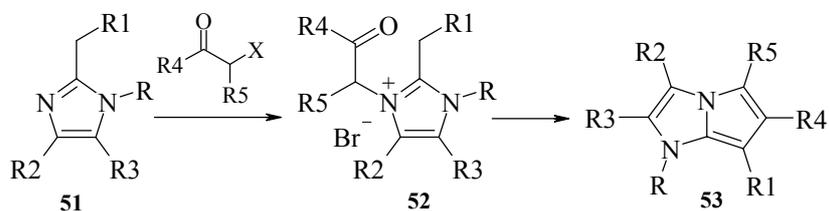
бромидов и перхлоратов тиазолия **47** под действием ацетата натрия в среде уксусного ангидрида. В результате этой реакции получают ацетил- или диацетил-производные пирролотиазола **49**, **50** или их смеси, нагревание которых в системе HCl–HCOOH приводит к деацилированию с образованием соединений **48** с высокими выходами [23].



По аналогичным схемам из бромидов **41**, **44** получены производные пирролобензотиазола **42** и пирролотетрагидробензотиазола **45**.

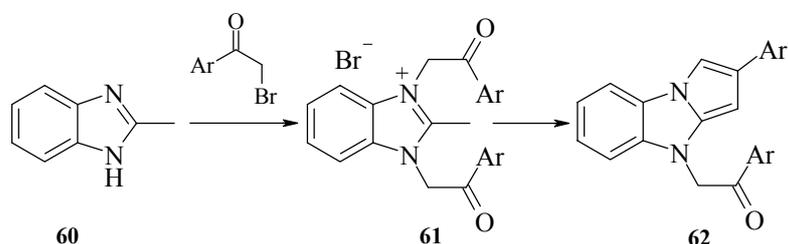
Кватернизация 1,2-диалкил производных имидазола **51**, имидазолина **54** и бензимидазола **57**  $\alpha$ -галогенкетонами протекает легко и приводит с высокими выходами к соответствующим галогенидам имидазолия **52** [26–30], имидазолия **55** [31–33] и бензимидазолия **58** [26, 30, 34–42].

Циклизация четвертичных солей **52**, **55** и **58** протекает под действием различных оснований (таких как карбонаты и бикарбонаты щелочных металлов, едкие щелочи, алкоголяты натрия, амины, четвертичные аммониевые основания и др.) и приводит к производным пирроло[1,2-*a*]имидазола **53** [26, 28, 30, 43, 44], пирроло[1,2-*a*]имидазолина **56** [31–33] и пирроло[1,2-*a*]бензимидазола **59** [26, 30, 34–42].

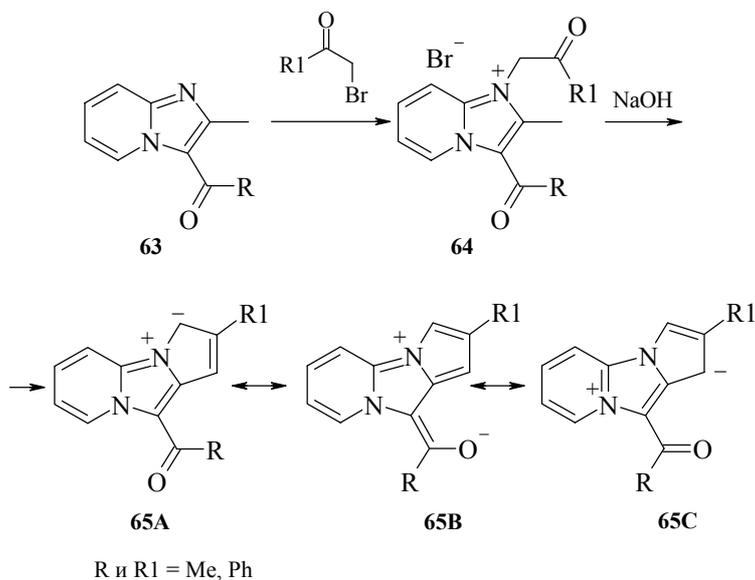


R = Alk, Aralk, Ar; R1 = H, Alk, CN, CO<sub>2</sub>Et; R2 = H, Ar, Cl, Br;  
R3 = H, Ar, Cl; R4 = Alk, Ar; R5 = H, Alk, Ar



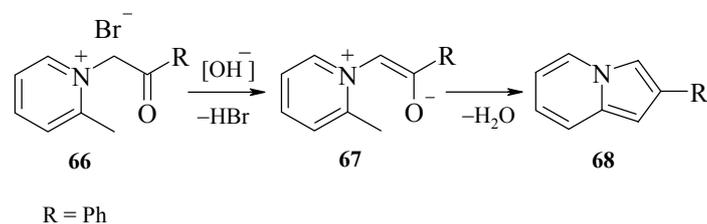


Аналогично, трициклические соединения ряда пирролоимидазопиридина **65** получены из 2-метил-3-ацил-имидазо[1,2-*a*]пиримидинов **63** путем обработки их бромкетонами и дальнейшей циклизации четвертичных солей **64** [46]. Особенностью системы **65** является ее цвиттер-ионное строение, которое описывается, по мнению авторов, набором резонансных структур **A**, **B** и **C**.

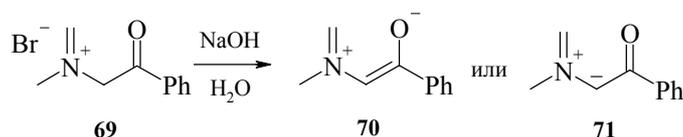


### О механизме замыкания пиррольного кольца при синтезе индолизинов по Чичибабину

Несмотря на большое количество работ по синтезу производных индолизина методом Чичибабина, механизм реакции циклизации галогенидов 1-ацилалкил-2-алкилпиридиния **66** до сих пор неокончательно установлен. В обзорах [5–7] и статье [47] обсуждается предположение, что промежуточными продуктами являются ангидрооснования (илиды) **67**, однако в этих работах они не выделялись.



Данное предположение основано на работах Кренке [46, 48–56], который, изучая действие едкого натра на бромфенацилаты пиридина,  $\beta$ - и  $\gamma$ -пиколинов, хинолина, изохинолина, бензотиазола и имидазо[1,2-*a*]пиридина, выделил соответствующие ангидрооснования. С помощью УФ спектров автор установил, что эти соединения в зависимости от характера гетероциклического основания имеют строение O- или C-бетаинов **70**, **71**.



Образование цвиттер-иона Кренке объясняет повышенной кислотностью метиленовой группы в производных **72**. Эта группировка в **72**, по мнению автора, является аналогом активной  $\text{CH}_3$ -группы ацетилацетона **73**.

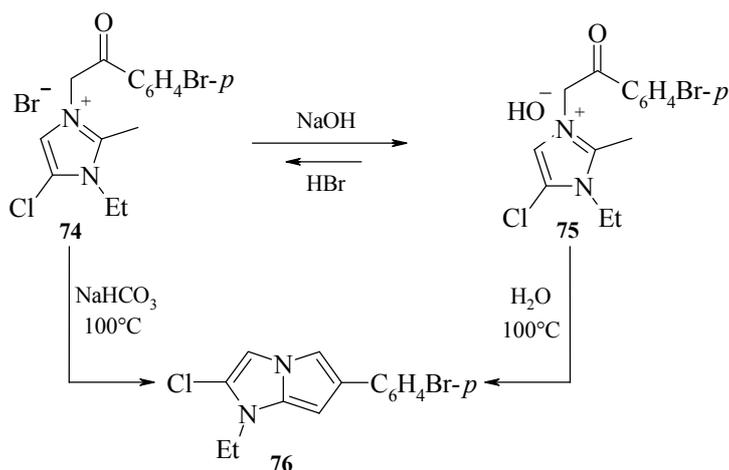


Выделенные Кренке ангидрооснования, естественно, не могут превращаться в производные пиррола, поскольку они не содержат алкильной группы в  $\alpha$ -положении гетероциклического ядра. Изучение действия щелочей на галогениды N-фенацилпроизводных 2-алкилпиридиния и других азотистых 2-алкилгетероциклов автором не проводилось.

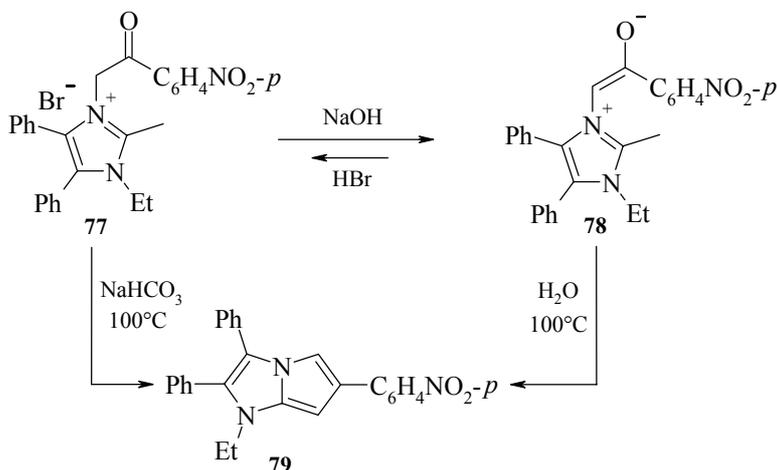
Брэгг и Вибберли [57], сомневаясь в правильности приведенного выше механизма замыкания пиррольного кольца, выдвинули свой вариант механизма реакции Чичибабина. Он заключается в депротонировании метильной группы на первой стадии процесса и последующей альдольной конденсации. Следует отметить, что этот механизм реакции тоже не подтвержден выделением каких-либо промежуточных продуктов.

В работах [27, 32, 38, 43] при циклизации бромидов имидазолия, имидазолина и бензимидазолия **52**, **55**, **58** в производные пирролоимидазола, пирролоимидазолина и пирролобенимидазола **53**, **56**, **59** было выделено два типа промежуточных соединений – четвертичные аммониевые основания (гидроокиси) и ангидрооснования (илиды). Строение этих соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, УФ- и ПМР-спектров.

При действии NaOH в водном растворе на холоду (18–20°C) на бромид 1-этил-2-метил-3-*p*-бромфенацил-5-хлоримидазолия **74** было выделено кристаллическое вещество, которое по элементному составу и ИК-спектру (наличие полосы в области 1710 см<sup>-1</sup>) является соответствующей гидроокисью имидазолия **75**. Это соединение при обработке HBr превращается в бромид **74**, а при нагревании в воде в отсутствие какого-либо щелочного агента – в 1-этил-2-хлор-6-*n*-бромфенилпирроло[1,2-*a*]имидазол **76** [43].



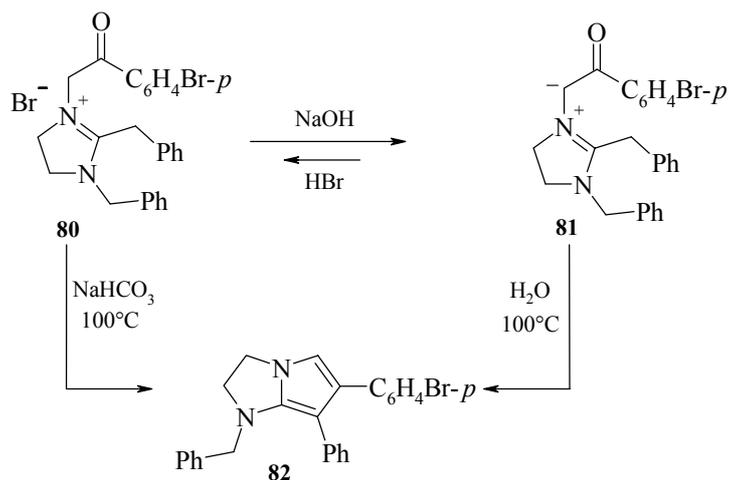
В этой же работе [43] описано выделение гидроокиси 1-этил-2-метил-3-децил-5-хлоримидазолия при нагревании соответствующего хлорида имидазолия в воде в присутствии эквимольного количества NaHCO<sub>3</sub>.



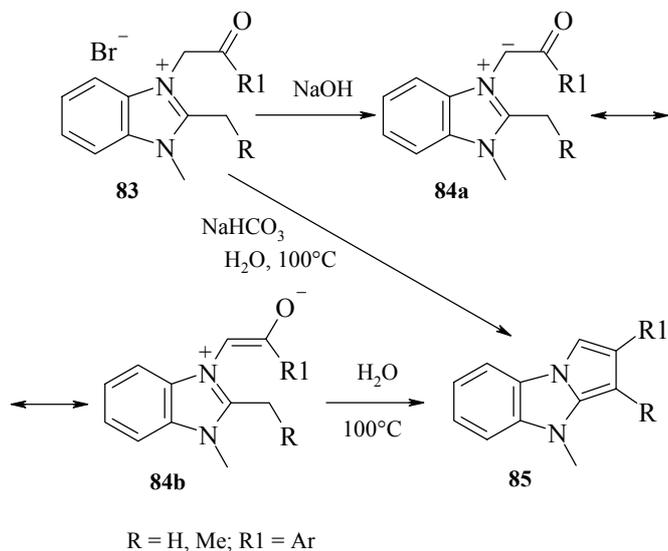
В сообщениях [27, 28] описано действие NaOH на холоду на галогениды имидазолия **77**, при этом были выделены ангидрооснования, которые, судя по ИК спектрам (отсутствие полосы поглощения группы CO), имеют структуру O-бета-

инов **78**. Эти соединения, как и гидроокиси имидазолия, при действии HBr превращаются в исходные бромиды имидазолия **77**, а при нагревании в воде циклизируются в производные пирролоимидазола **79** [28].

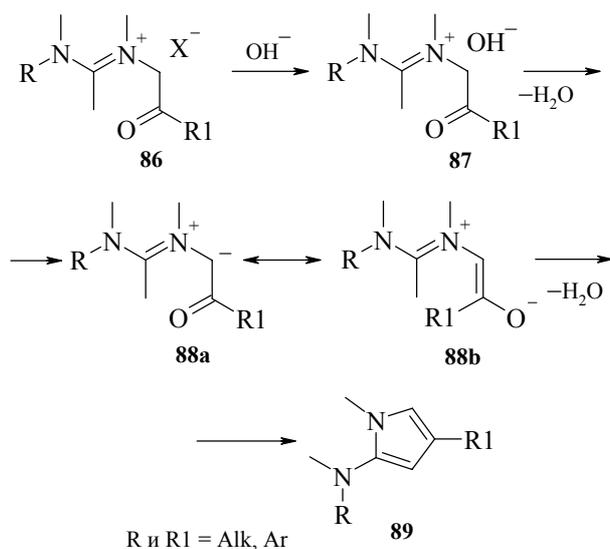
Аналогичными свойствами обладают ангидрооснования имидазолия, с тем отличием, что эти соединения, судя по ИК-спектрам (наличие полосы поглощения группы CO в области 1655–1725 см<sup>-1</sup>), имеют структуру С-бетаинов [32].



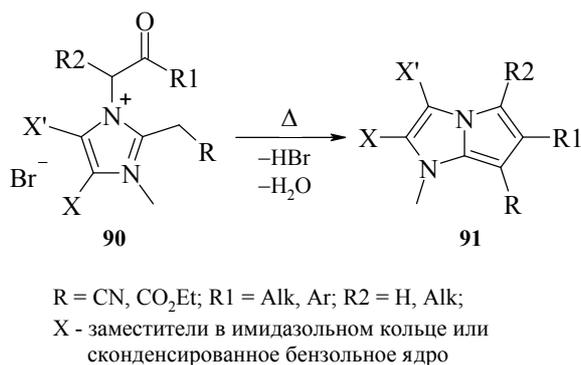
Кристаллические ангидрооснования **84** были выделены также при обработке галогенидов бензимидазолия **83** эквимольным количеством NaOH или NaHCO<sub>3</sub>. Строение этих соединений установлено с помощью ИК-, УФ- и ПМР-спектров, а также превращением в исходные бромиды **83** и производные пирролобензимидазола **85**. Судя по ИК-спектрам, эти соединения в кристаллическом состоянии существуют в форме С-бетаинов **84a**, а в растворах – в форме О-бетаинов **84b** [38].



Таким образом, учитывая обнаружение промежуточных продуктов реакции Чичибабина, можно предположить следующий механизм замыкания пиррольного кольца. Первой стадией этого процесса является образование гидроокисей имидазолия **87**, дегидратация которых приводит к образованию таутомерных С- или О-бетаинов **88a, b**. Нагревание этих соединений сопровождается отщеплением молекулы воды за счет атомов водорода активной метильной или метиленовой группы в положении 2 имидазольного ядра и атома кислорода фрагмента кетона и приводит к замыканию пиррольного цикла **89** [28, 32, 38, 43].



Весьма вероятно, что по аналогичной схеме протекает реакция Чичибабина при синтезе других пирролсодержащих систем с узловым атомом азота.



Следует отметить, что циклизация галогенидов имидазолия и бензимидазолия **90**, содержащих в положении 2 активирующие СН<sub>2</sub>-группу электроноакцепторные радикалы (CN, COOAlk), протекает при нагревании в воде или ацетоне в отсут-

ствии щелочного агента [39]. Эту реакцию можно проводить, исходя из 1,2-дизамещенных имидазола (бензимидазола) и  $\alpha$ -бромкетонов, минуя выделение четвертичных солей.

## Литература

1. Чичибабин А.Е., *Журн. рус. физ.-хим. об-ва* **1927** 59 477.
2. Tschitschibabin A.E., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1927** 60 1607.
3. Чичибабин А.Е., Патент Германии 464 481, *Frdl.* **1931** 16 2625.
4. Scholtz M., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1912** 45 734.
5. Borgrows E.T., Holland D.O., *Chem. Rev.* **1948** 42 611.
6. Mosby W.L., *Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms*, New York: Wiley, 1961, pt. I, p. 239.
7. Простаков Н.С., Бактибаев О.Б., *Успехи химии* **1975** 44 (9) 1649.
8. Blewitt H.L., in *Special Topics in Heterocyclic Chemistry*, Weisberger A., Taylor E.C., Eds., New York: Intersci., 1977, p. 117.
9. Пожарский А.Ф., Анисимова В.А., Чупак Е.Б., *Практические работы по химии гетероциклов*, под ред. Тертова Б.А., Ростов: Изд-во Рост. ун-та, 1988, с. 158.
10. Borrors E.T., Holland D.O., *J. Chem. Soc.* **1946** 42 (3) 611.
11. Roberts E.M., Gates M., Boekelheide V., *J. Org. Chem.* **1955** 20 1445.
12. Sparragne R.H., Патент США 2 622 082.
13. Ochiai E., Janai M., *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1939** 59 97; *Zbl.* **1941** 1 1806.
14. Boekelheide V., Kertely S.S., *J. Org. Chem.* **1963** 28 3212.
15. Letsinger R., Lasco R., *J. Org. Chem.* **1956** 21 764.
16. Taylor E., Cheesman G., *J. Am. Chem. Soc.* **1964** 86 1830.
17. Boekelheide V., Fahrenholts K., *J. Am. Chem. Soc.* **1961** 83 458.
18. Kondo H., Nagasava F., *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1937** 57 308; *Zbl.* **1938** 2 859.
19. Erlenmeyer H., Weber O., Schmidt P., et al., *Helv. Chim. Acta* **1948** 31 1142.
20. Traupel W., Erne M., Sorkin E., *Helv. Chim. Acta* **1950** 33 1960.
21. Кибирев В.К., Бабичев Ф.С., *Укр. хим. журн.* **1964** (30) 488.
22. Pyl Th., Dince H., Sietz O., *Liebigs Ann. Chem.* **1964** 676 141.
23. Molloy B.B., Reid D.H., Skelton F., *J. Chem. Soc.* **1965** 65.
24. Kröhnke F., Friedrich W., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1963** 96 1195.
25. Ochiai E., Nishásawa T., *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1940** 60 43.
26. Кочергин П.М., Дружинина А.А., Палей Р.М., *ХГС* **1966** (1) 149.
27. Дружинина А.А., Кочергин П.М., *ХГС* **1967** (3) 527.
28. Дружинина А.А., Кочергин П.М., Бычкова Н.П., *ХГС* **1969** (5) 856.
29. Дружинина А.А., Кочергин П.М., Алексеева Л.М., *ХГС* **1972** (3) 405.
30. Кочергин П.М., Дружинина А.А., Палей Р.М., *ХГС* **1976** (11) 1549.
31. Дружинина А.А., Кочергин П.М., А. с. СССР 196 867, *Бюлл. изобрет.* **1967** (12) 40.
32. Дружинина А.А., Кочергин П.М., *ХГС* **1969** (5) 862.
33. Дружинина А.А., Кочергин П.М., А. с. СССР 417 424, *Бюлл. изобрет.* **1974** (8) 69.
34. Бабичев Ф.С., Бабичева А.Ф., *ХГС* **1967** (1) 187.

35. Палей Р.М., Кочергин П.М., *ХГС* **1967** (3) 536.
36. Бабичев Ф.С., Кутров Г.П., Корнилов М.Ю., *Укр. хим. журн.* **1968** (34) 1020.
37. Палей Р.М., Кочергин П.М., *ХГС* **1969** (5) 865.
38. Палей Р.М., Кочергин П.М., *ХГС* **1969** (6) 1075.
39. Бабичев Ф.С., Кутров Г.П., Корнилов М.Ю., *Укр. хим. журн.* **1970** (36) 909.
40. Кузьменко Т.А., Кузьменко В.В., Симонов А.М., Филиппов С.А., *ХГС* **1982** (3) 388.
41. Пожарский А.Ф., Кузьменко Т.А., Кузьменко В.В. и др., *ХГС* **1984** (2) 188.
42. Палей Р.М., Кочергин П.М., Черняк С.А., *ХГС* **1993** (5) 656.
43. Дружинина А.А., Кочергин П.М., *ХГС* **1967** (3) 532.
44. Кочергин П.М., Машковский М.В., Дружинина А.А., Каминка М.Э., *Хим.-фарм. журн.* **1976** 10 (4) 59.
45. Кочергин П.М., Палей Р.М., *ХГС* **1970** (4) 572.
46. Scilling K., Kröhnke F., Kickhöfen B., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1955** 88 1093.
47. Vuu-Hoi Ng., Iacquignon P., Xuong N., Javit D., *J. Org. Chem.* **1954** 19 1370.
48. Kröhnke F., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1933** 66 604.
49. Kröhnke F., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1933** 66 1386.
50. Kröhnke F., Fasold K., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1934** 67 656.
51. Kröhnke F., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1935** 68 1177.
52. Kröhnke F., Timmer H., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1936** 69 614.
53. Bohimunn F., Kröhnke F., *Naturwissenschaften* **1952** 43.
54. Kröhnke F., *Angew. Chem.* **1953** 65 607.
55. Kröhnke F., Zecher W., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1962** 95 1128.
56. Kröhnke F., Friedrich W., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1963** 96 1195.
57. Bergg D., Wibberley D., *J. Chem. Soc.* **1963** 3277.

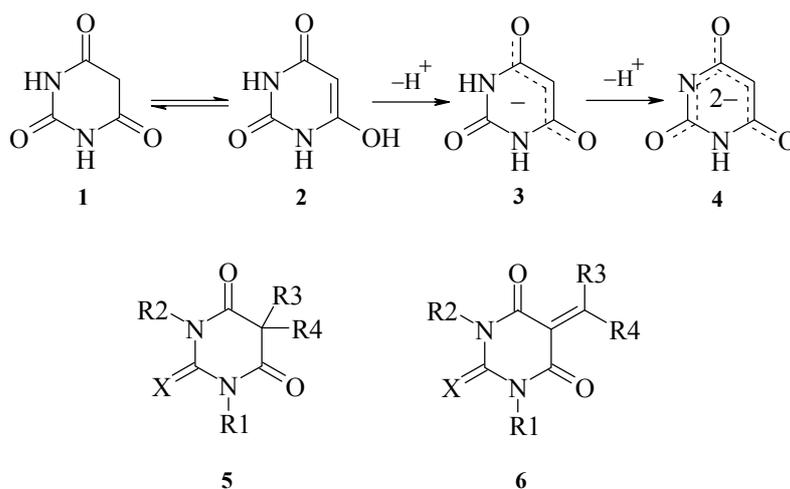
# Барбитуровые кислоты в синтезе новых гетероциклических систем: 1. Синтез азагетероциклов

Краснов К.А.

*С-Петербургская Государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова  
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47*

## 1. Введение

Барбитуровые кислоты – один из немногих классов гетероциклических соединений, известность которых, в связи с широким использованием производных этого ряда в медицине, распространяется далеко за пределы химии. Барбитуровыми кислотами традиционно называют моноциклические соединения, включающие пергидропиримидин-2,4,6-трионовый фрагмент (**1**, **5**, **6**), либо его енольные (**2**) или ионизованные (**3**, **4**) формы. 2-Тиоаналоги этого ряда **5**, **6** (X = S) известны под названием 2-тиобарбитуровых кислот.

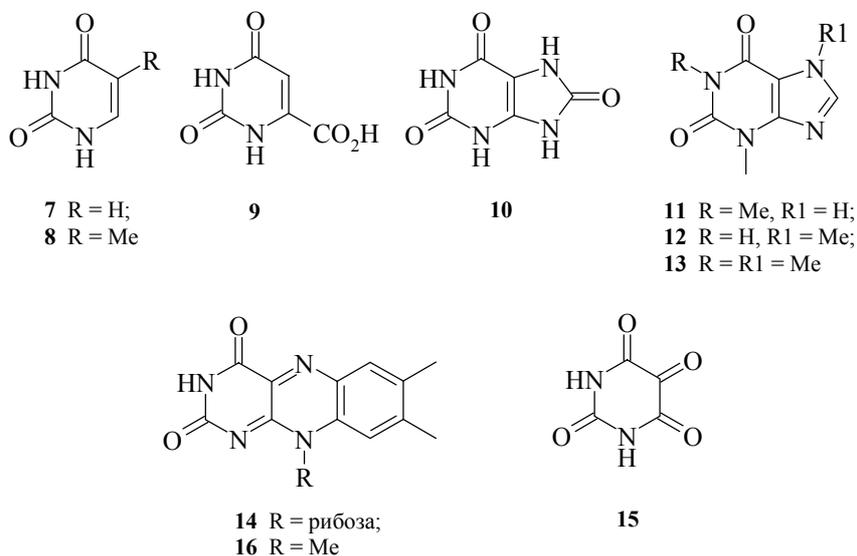


Химия этих соединений подробно рассмотрена в трех обзорах: Левиной и Величко (1960) [1], Bobranski (1977) [2] и Wojarski *et al.* 1985 [3], а также в соответствующем разделе монографии Brown [4]. Помимо этого, в литературе присутствует большой, но крайне разрозненный и требующий систематизации материал, касающийся целенаправленного использования барбитуровых кислот как синтонов для получения новых гетероциклических систем. Учитывая объем этого материала, накопленного за более чем 100-летний период, в настоящем обзоре (часть 1) сведены данные по синтезу только азотистых гетероциклов, тогда

как системы, содержащие помимо азота, кислород и серу в качестве гетероатомов, будут рассмотрены в части 2.

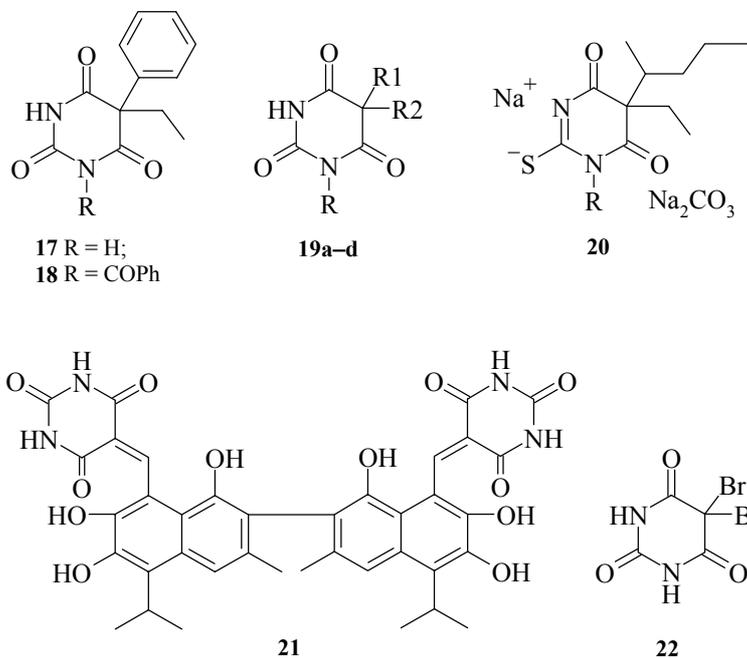
Привлекательность данного направления во многом определяется фармакофорными свойствами базового фрагмента **1** и его структурной близостью к целому ряду соединений природного происхождения, таких как урацилы (**7**, **8**), оротовая (**9**) и мочева (**10**) кислоты, ксантины (**11–13**), флавины (**14**, **16**) и др.

Сама барбитуровая кислота **1** также встречается в живой природе, образуясь, например, при микробиологическом окислении тимина **8** [5], рибофлавина **14** (витамина B<sub>2</sub>) [6]. Известны микроорганизмы, метаболизирующие кислоту **1** [7]. 5-Оксобарбитуровая кислота (**15**) (аллоксан) и ее производные являются типичными продуктами метаболического окисления пуриновых соединений **10–13** [8].



Как лекарственные препараты, среди производных барбитуровой кислоты наибольшую известность получили снотворные и седативные: фенобарбитал (**17**); барбитал, барбамил, гексенал, нембутал **19** (**a** R = H, R1 = R2 = Et; **b** R = H, R1 = Et, R2 = *i*-Am; **c** R = R1 = Me, R2 = циклогексен-1-ил, Na-соль; **d** R = H, R1 = Et, R2 = *sec*-Am, Na-соль); тиопентал-натрий (**20**) и др., и противосудорожные средства (бензонал **18**) [9]. Батриден **21** (продукт конденсации барбитуровой кислоты и природного альдегида госсипола) применяется в качестве иммуностропного препарата [9], а 5,5-дибромбарбитуровая кислота (**22**) – в качестве антисептика [10].

Не менее важны и другие аспекты биологического действия барбитуровых кислот. В работе [11] показано, что вещества, содержащие 2,4,6-триоксопиримидиновый фрагмент, угнетают рост большинства групп микроорганизмов.



Общеизвестный препарат фенобарбитал **17** одновременно является наиболее универсальным индуктором целого ряда ферментных систем организма (оксигеназных, глутатион-зависимых, липопротеазных и др.), на чем основано его широкое применение в биохимических экспериментах [12].

Эти и многие другие свойства делают особенно перспективным использование "синтетического потенциала" барбитуровых кислот для создания новых гетероцических систем, как потенциальных препаратов для медицины и биологии.

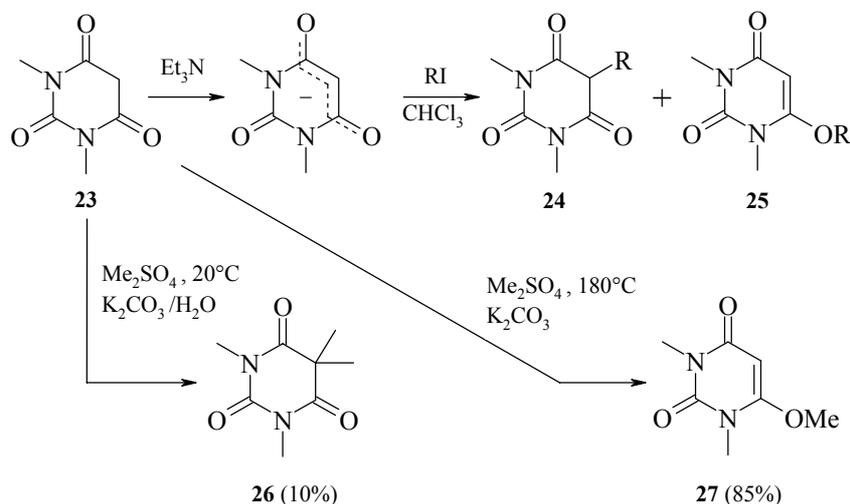
## 2. Многоцентровая реакционная способность барбитуровых кислот и синтез моноциклических производных пиримидина

Строение, таутомерия, СН-кислотность и ряд других свойств барбитуровых кислот [1–4] сближают их с циклическими β-дикетонами, среди которых наиболее близкими свойствами обладают 1,3-индандионы [13]. Эти данные были существенно дополнены в диссертациях [14, 15] и в работах [16–21]. Рассмотрение всех этих аспектов не входит в рамки настоящего обзора, но необходимо упомянуть о важнейших свойствах барбитуровых кислот, особо отметив неординарные с точки зрения химии β-дикетонов реакции.

Как и многие β-дикетоны, кислота **1** легко реагирует с электрофильными реагентами, вступая в реакции галогенирования, нитрования, нитрозирования

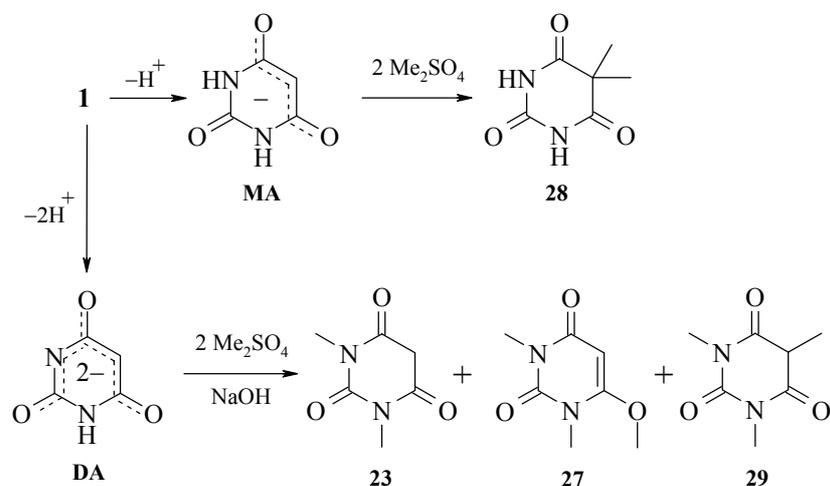
и т.п., образуя соответствующие C<sup>5</sup>-замещенные производные. Хлорокись фосфора замещает гидроксигруппы на атомы хлора. При окислении кислоты **1** образуется аллоксан **15** и другие продукты. Алкилирование кислоты **1** и ее производных галоидными алкилами, алкилсульфонатами протекает последовательно по атому углерода C<sup>5</sup> и далее по атомам азота N<sup>1(3)</sup> [1].

Одним из наиболее малоизученных вопросов в химии барбитуровых кислот следует назвать их многоцентровую реакционную способность. Лишь в последние годы было показано, что анионы этих соединений обладают амбидентными свойствами. Так, 1,3-диметилбарбитуровая кислота **23** при взаимодействии с алкилиодидами может образовывать продукты алкилирования по атомам углерода C<sup>5</sup> **24** или кислорода O<sup>4(6)</sup> **25**, что типично для многих β-дикетонов [22]. При этом данные кинетики алкилирования кислоты **23** и ее производных позволяют отнести анионы этого типа к числу наиболее слабых углеродных нуклеофилов [22].

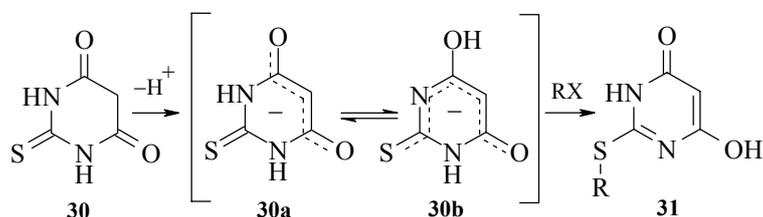


Диметилсульфат в водном растворе метилирует соль кислоты **23** по атому C<sup>5</sup> с низким выходом [23], а в жестких условиях (180°C) с высоким выходом образует 1,3-диметил-6-метоксиурацил **27** [14].

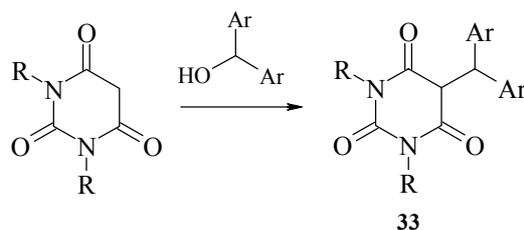
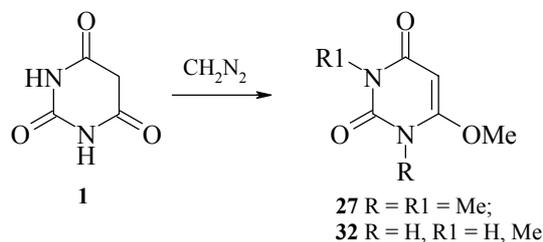
Реакционная способность анионов кислоты **1** имеет более сложный характер. В моноанионной форме (**MA**) кислота **1** метилируется диметилсульфатом с образованием 5,5-диметилпроизводного **28**, а в дианионной (**DA**), в зависимости от условий, образует либо 1,3-диметилбарбитуровую кислоту **23** [24], либо смесь N-, O- и C-метилпроизводных **23**, **27**, **29** с преобладанием первого [23]. Напротив, анионы 5,5-дизамещенных кислот **8** практически лишены амбидентных свойств и алкилируются только по атомам азота N<sup>1(3)</sup> [1].



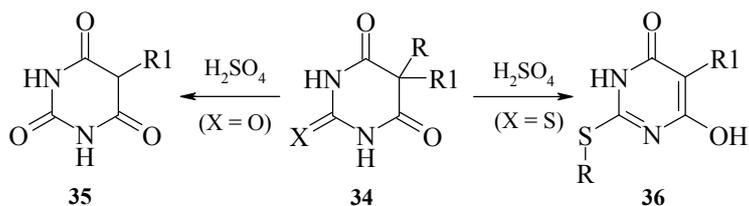
Алкилирование 2-тиобарбитуровой кислоты **30** алкилгалогенидами и диметилсульфатом протекает по атому серы и приводит к производным **31** [1], что, по мнению [15], объясняется существованием таутомерных анионов **30a** и **30b**, из которых последний обладает более высокой нуклеофильностью.



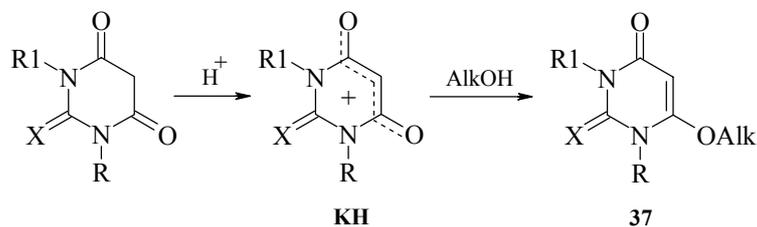
Низкая нуклеофильность моноанионов барбитуровой кислоты **1** и ее производных, объясняющаяся их высокой кислотностью и соответственно, слабой основностью сопряженных оснований, является одной из важнейших особенностей этих соединений, отличающих их от других  $\beta$ -дикетонов. Вероятно, поэтому реакции алкилирования барбитуровых кислот, протекающие по механизму  $SN_2$ , имеют весьма ограниченное применение [1]. С другой стороны, химия этих соединений изобилует примерами  $SN_1$  реакций и других процессов, протекающих через высокополярные и ионные промежуточные состояния. Так, кислота **1** и ее N-замещенные производные исключительно легко метилируются диазометаном с образованием 6-метоксиурацилов **27**, **32** [25–27].



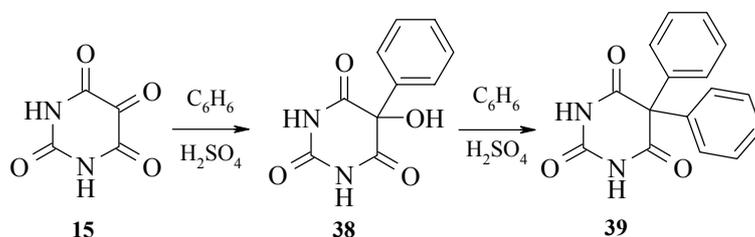
Алкилирование диарилкарбинолами приводит с высоким выходом к 5-диарилметилбарбитуровым кислотам **33** в присутствии кислот Льюиса ( $\text{BF}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ) [28], причем реакции могут протекать и без катализатора, так как кислотность барбитуровых кислот достаточно высока, чтобы вызвать образование промежуточного диарилкатиона [29]. Процессы обратного характера – деалкилирование производных **34**, где одним из заместителей (R) является вторичная алкильная группа с образованием 5-моноалкилбарбитуровых кислот **35**, наблюдаются под действием серной кислоты; в случае 2-тиоаналогов **34** (X = S) происходит изомеризация в производные **36** с переносом вторичной алкильной группы на атом серы [30].



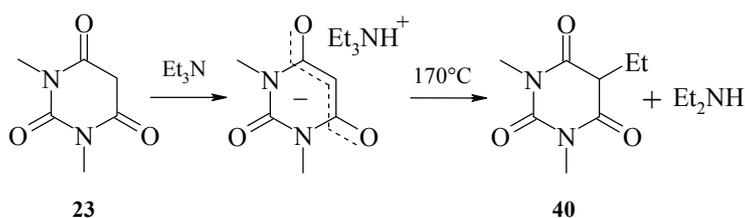
Возможность образования катионов в сильноокислых средах в сочетании с устойчивостью к кислотам позволяет использовать барбитуровые кислоты как электрофилы. Алкилирование барбитуровых и тиобарбитуровых кислот метанолом и другими алифатическими спиртами под действием сильных кислот ( $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  или  $\text{BF}_3$ ), протекающее, вероятно, через катионные формы (**КН**), приводит к 6-алкоксиурацилам **37** [31–33].



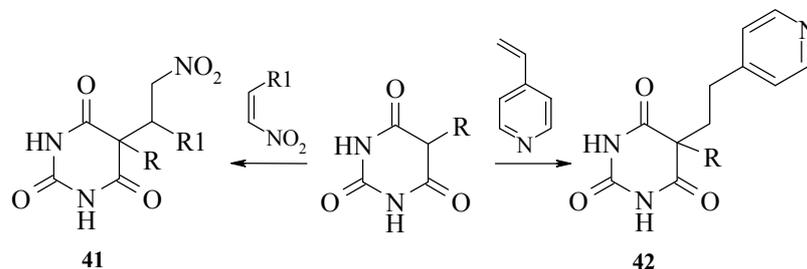
Аллоксан **15** в кислой среде способен электрофильно атаковать ароматические системы, например его реакция с бензолом в присутствии серной кислоты приводит к образованию 5,5-дифенилбарбитуровой кислоты **39** [34], промежуточным соединением, очевидно, является 5-гидроксипроизводное **38**.



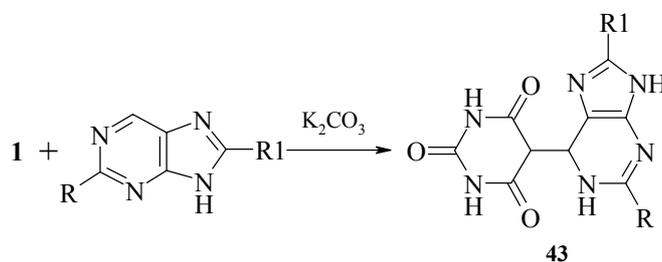
Анионы барбитуровых кислот проявляют необычную реакционную способность в ионно-парных процессах. Алкилирование основаниями Манниха, такими как грамин и его аналоги, приводит к 5-(индол-3-ил)-барбитуровым кислотам [35]. Более неожиданным выглядит алкилирование барбитуровых кислот инертными алкиламинами. Например, кислота **23** в жестких условиях (170°C) расщепляет триэтиламин, образуя с 90%-ным выходом 1,3-диметил-5-этилбарбитуровую кислоту **40** и диэтиламин [36].



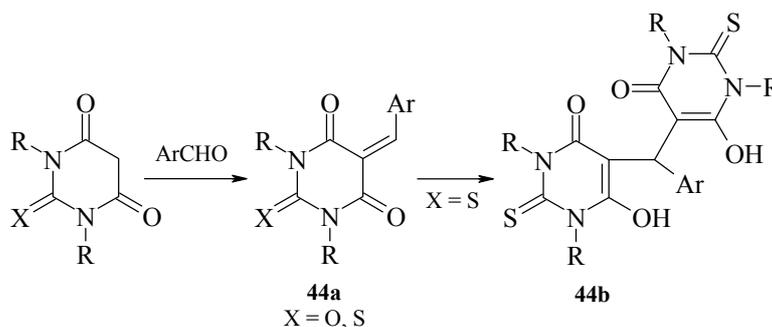
Барбитуровые кислоты считаются малореакционноспособными по отношению к большинству соединений, содержащих активированные двойные С=С связи [1], реагируя только с производными нитроэтилена [37] и 4-винилпиридином [38] с образованием аддуктов **41**, **42**. В последнем случае, тем не менее, реакция протекает необычно быстро, что можно объяснить возникновением промежуточной винилпиридиниевой соли.



Описано также присоединение кислоты **1** к пуринам, приводящее к аддуктам **43** [39].



Среди реакций барбитуровых кислот с карбонильными соединениями наиболее изучены их конденсации с ароматическими альдегидами, которые протекают исключительно легко, приводя к 5-арилиденбарбитуровым кислотам **44a** [1, 40]. 2-Тиобарбитуровые кислоты, в зависимости от условий, могут образовывать как арилиденпроизводные **44a**, так и производные 5,5-бис-пиримидиниларилметана **44b** [41].

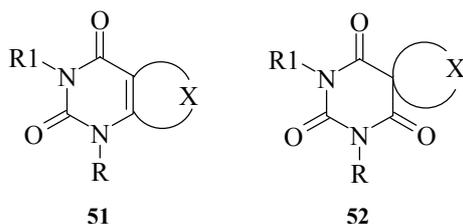


Соединения **44a** отличаются своеобразием кислотно-основных свойств, проявляя Бренстедову кислотность за счет наличия NH-групп и Льюисову кислотность – за счет сильно поляризованной связи C<sup>5</sup>=CHAr [42]. Доминирование Льюисовых свойств обуславливает легкость присоединения нуклеофилов к производным **44a** с образованием лабильных аддуктов **45**, **46** и др. [42, 43].

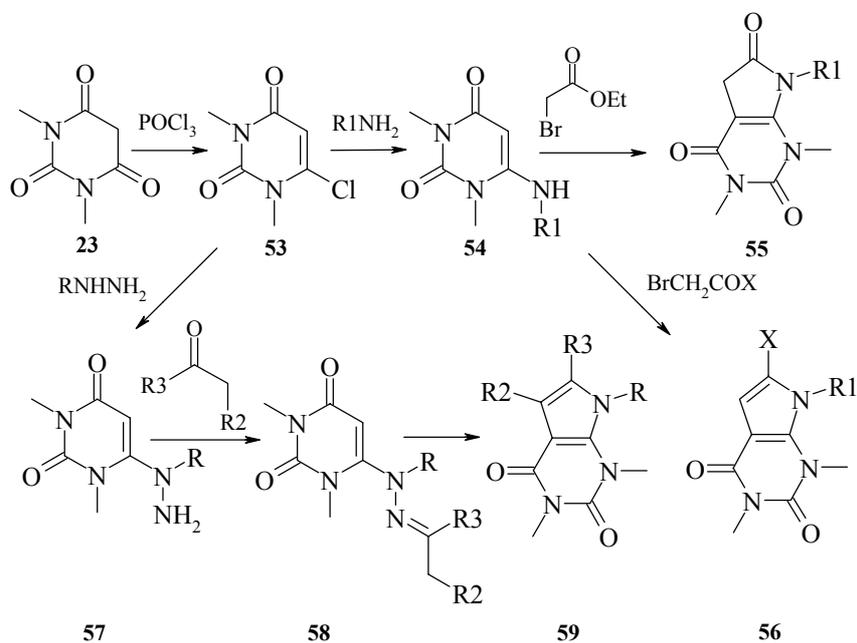


### 3. Аннелирование барбитуровых кислот через атомы β-дикарбонильного фрагмента азотистыми гетероциклами

Как отмечено выше, химические превращения барбитуровых кислот **1**, **2**, как правило, протекают с участием атомов β-дикарбонильного фрагмента. В соответствии с этим, большинство реакций аннелирования барбитуровых кислот направлены на создание соединений общей формулы **51** или **52**, в которых конъюгация пиримидинового цикла осуществляется через атомы углерода C<sup>5</sup> и C<sup>4(6)</sup>.

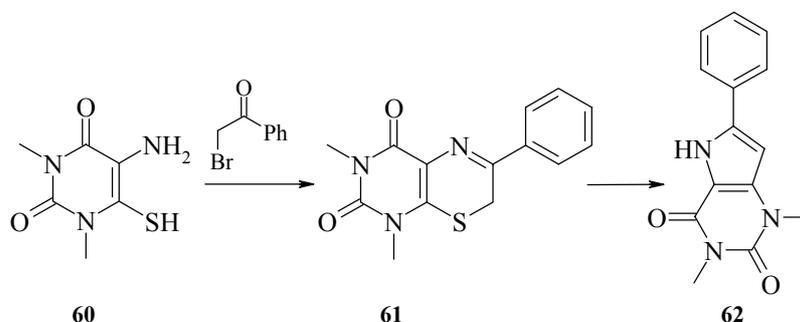


Следует отметить, что среди рассматриваемых в этой главе синтезов соединений группы **51**, где X – атом азота, некоторые циклизации барбитуровых кислот протекают через 6-аминопроизводные урацила **54** (R1 = Alk, Ar). В действительности примеров гетероаннелирования 6-аминоурацилов гораздо больше, однако, все производные **54**, имеющие незамещенную аминогруппу (R1 = H) получают не из барбитуровых кислот, а другими путями и поэтому такие соединения (**54**, R1 = H) к теме настоящего обзора прямого отношения не имеют.

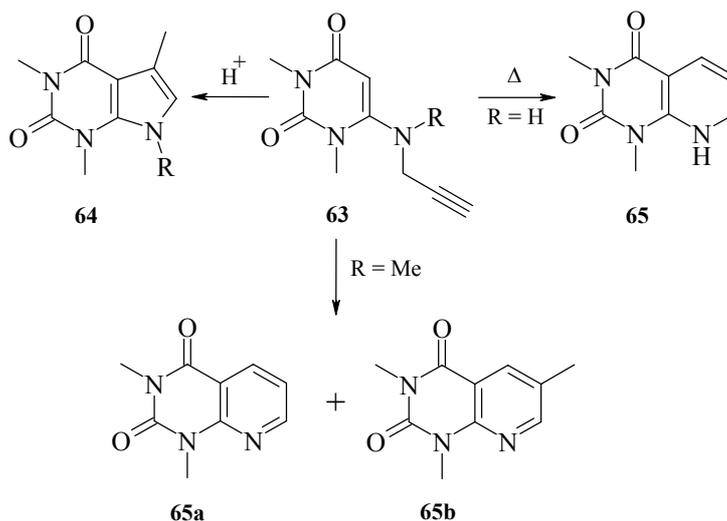


Переход от барбитуровых кислот к пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионам может быть осуществлен через соответствующие 6-алкиламино- **54** или 6-гидразиноурацилы **57**. При алкилировании 6-алкиламиноурацилов **54** этилбромацетатом образуются пирролидонопиримидины **55** [51]. Алкилирование соединений **54**  $\alpha$ -бромкетонами приводит к пирролопиримидинам **56** ( $X = \text{Alk}$ ) [50], а в аналогичной реакции **54** с фенацилпиридиний-бромидом  $\text{PhCOCH}_2\text{-NC}_5\text{H}_5^+ \text{Br}^-$  получены фенилпроизводные **56** ( $R = \text{Ph}$ ) [52]. Взаимодействие 6-гидразиноурацилов **57** с кетонами приводит к гидразонам **58**, циклизация которых протекает аналогично реакции индолизации по Фишеру с образованием пирролопиримидинов **59** [53].

В работе [54] описан нестандартный путь синтеза производного пирроло[3,2-*d*]пиримидина **62** из 4-тио-5-аминобарбитуровой кислоты **60**, которую алкилировали фенацилбромидом с дальнейшей десульфуризацией полученного пиримидотиазина **61**.

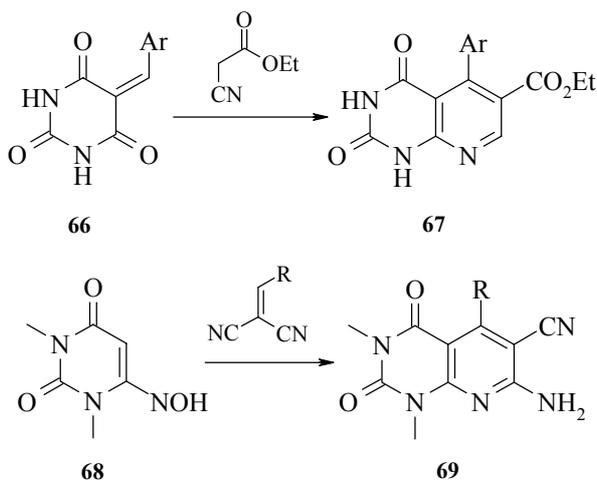


1,3-Диметил-6-пропаргиламиноурацилы **63**, получаемые из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **23** по общей схеме через 6-хлорурацил **53**, циклизуются под действием кислот в пирролопиримидины **64** [55, 56].

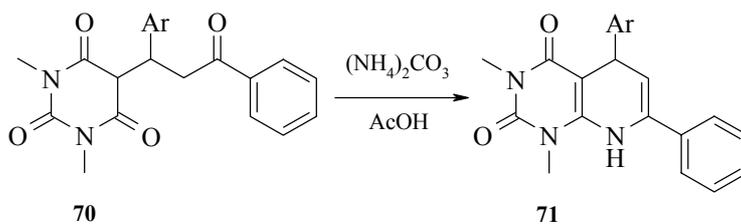


В то же время при термически индуцируемой циклизации соединений **63** (R = H) было получено с выходом 11% производное дигидропиридина **65**, а при R = Me реакция сопровождалась изомеризацией и приводила к производным **65a** (38%) и **65b** (12%) [56].

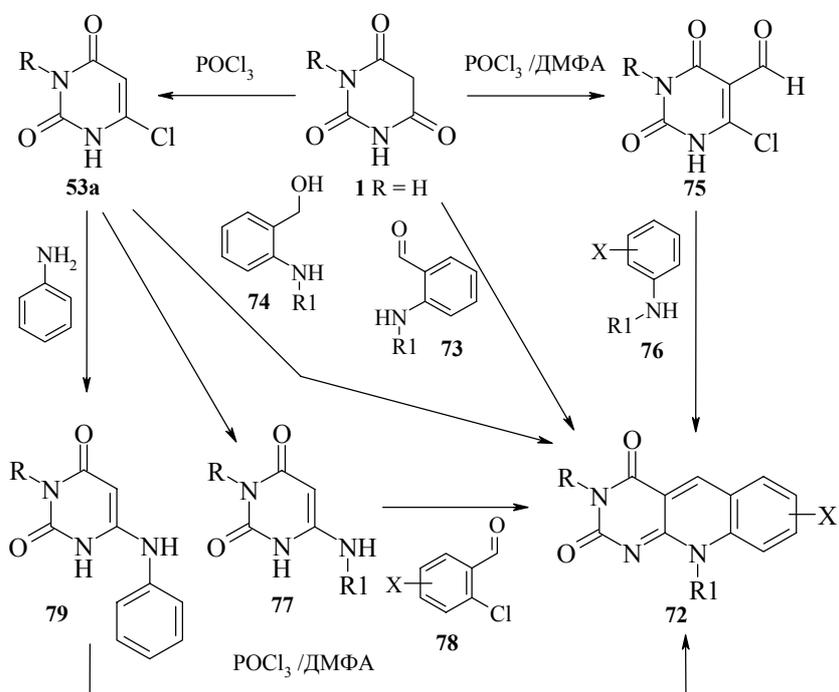
При синтезе других бициклических пиридопиримидинов **67** и **69** использовались реакции 5-арилденбарбитуровых кислот **66** с этилцианацетатом [57, 58] и 1,3-диметил-6-гидроксиламиноурацила **68** с арилденмалонодинитрилами [59].



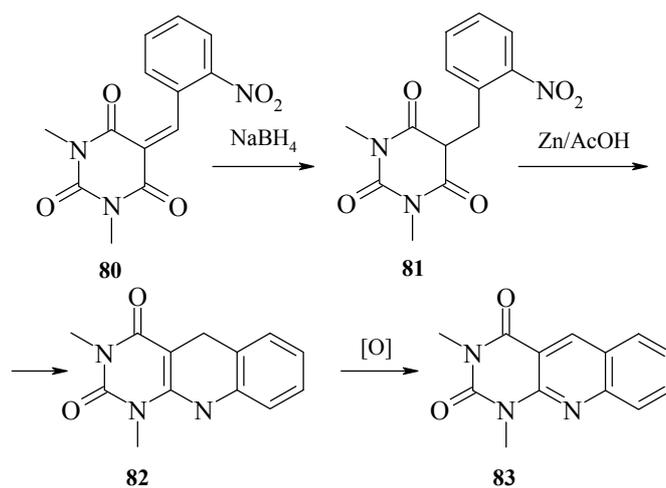
Еще один пример замыкания дигидропиридинового цикла описан для соединений **70**, взаимодействие которых с солями аммония приводит к производным **71** [60].



Производные барбитуровой кислоты часто используются при синтезе трициклических систем бензопиридопиримидинового ряда, среди которых наибольший интерес вызывает группа деазафлавина **72**, природного соединения, участвующего в клеточных окислительно-восстановительных процессах в качестве кофермента [61, 62]. Одним из методов синтеза деазафлавина и его аналогов **72** является конденсация кислоты **1** и ее 1-алкилпроизводных с *o*-аминобензальдегидами **73** [63–65].

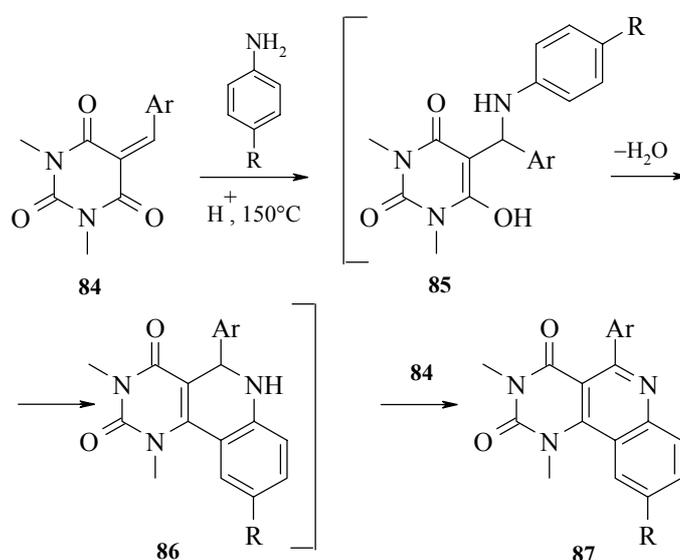


Соединения **72** получались также из барбитуровых кислот через 6-хлорурацилы **53a** и *o*-аминобензиловых спирты **74** [66], 5-формил-6-хлорурацилы **75** и *N*-алкиланилины **76** [67], 6-алкиламиноурацилы **77** и *o*-хлорбензальдегиды **78** [68] или формилированием 6-анилиноурацилов **79** [67].

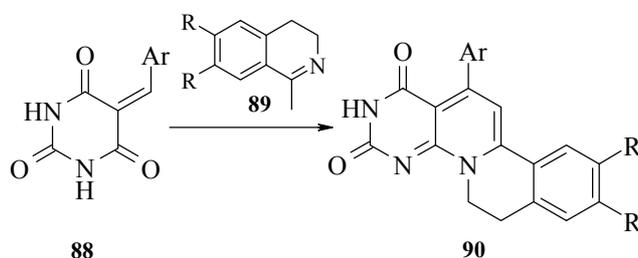


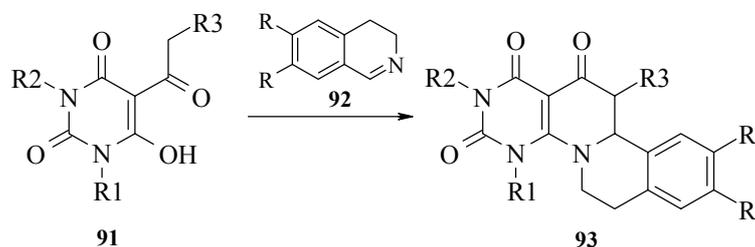
При последовательном восстановлении 1,3-диметил-5-*o*-нитробензилиденбарбитуровой кислоты **80** боргидридом натрия и цинком образуется производное бензпиридинопиримидина **82**, дегидрирование которого приводит к соединению **83**, изомерному диметилдезафлавину (неопубликованные данные).

При взаимодействии 1,3-диметил-5-арилиденбарбитуровых кислот **84** с ароматическими аминами получены соединения с триазафенантроновым скелетом **87**. Эта реакция, имеющая нетривиальный механизм, протекает через образование аддукта **85**, циклизирующегося в дигидрохинолинопиримидин **86**, который окисляется избытком исходной арилиденбарбитуровой кислоты **84** в конечный продукт **87** [60].

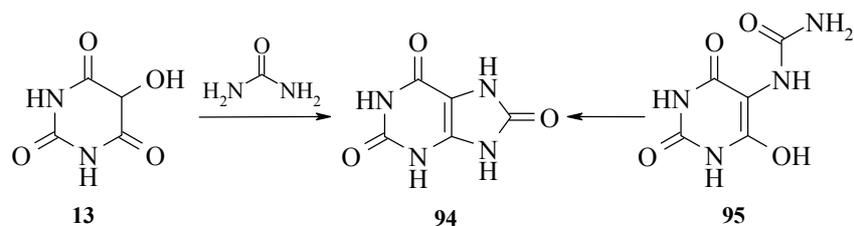


Конденсация 5-бензилиденбарбитуровых кислот **88** с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами **89** позволила осуществить синтез тетрациклических систем – 8,15,17-триаза-D-гомогонанов **90**, которые представляют азааналоги природных стероидных соединений [69]. Эти же вещества **90** могут быть получены с помощью трехкомпонентной конденсации барбитуровой кислоты **1**, ароматического альдегида и производного дигидроизохинолина **89** [70]. Аннелирование ацилбарбитуровых кислот **91** 3,4-дигидроизохинолинами **92** является путем синтеза других производных 8,15,17-триаза-D-гомогонана **93** [71, 72].

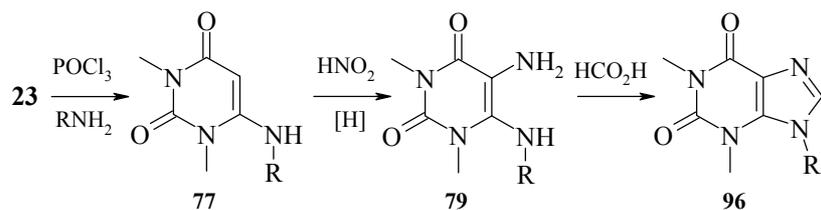




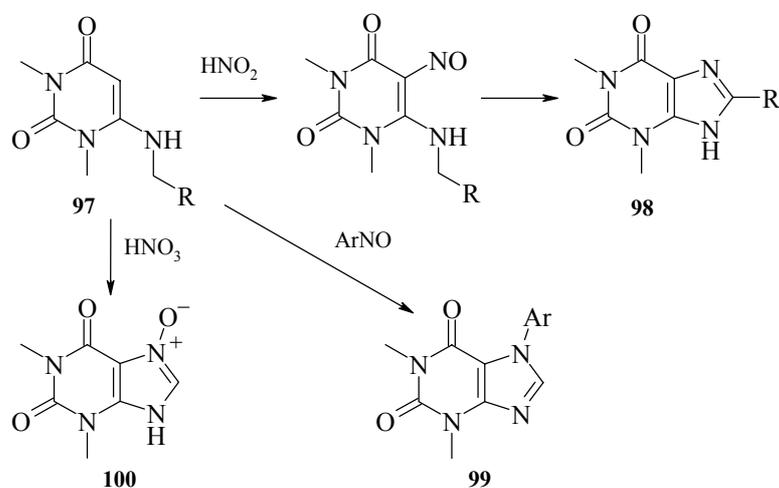
Другим направлением реакций аннелирования барбитуровых кислот является синтез тетразагетероциклических систем, в частности имидазолпиримидинов, которые представляют структурную основу многих природных веществ пуринового ряда. Из 5-гидроксibarбитуровой кислоты **13** и мочевины получают мочевую кислоту **94** [73], другим общеизвестным способом синтеза соединения **94** является циклизация псевдомочевой кислоты **95**, получаемой из 5-аминобарбитуровой кислоты и цианата калия [74].



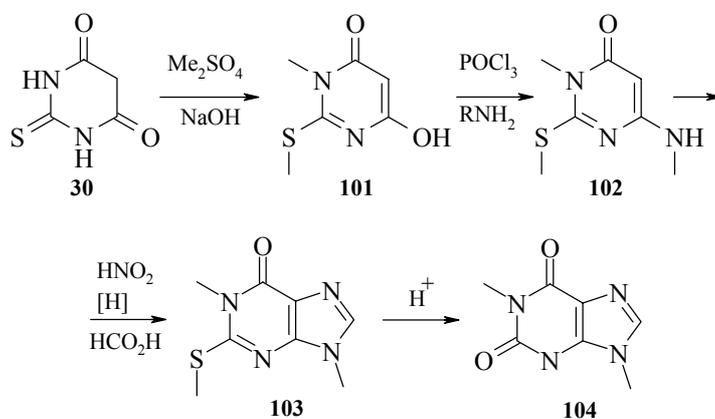
Барбитуровые кислоты используются при синтезе 6-алкил- и 6-ариламиноурацилов **77**, **79**, из которых получают по стандартной схеме производные изоксантина **96**, хотя большинство других соединений пуринового ряда получают иными путями, например через 6-аминоурацил или другие вещества, см. обзоры [75, 76].



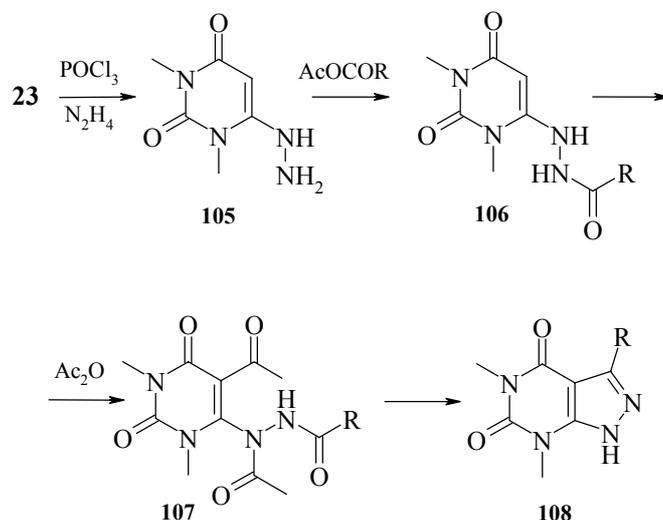
Из 6-алкиламиноурацилов **97** нитрозированием могут быть получены 8-алкилксантины **98** [77], при взаимодействии с ароматическими нитрозосоединениями – 7-арилксантины **99** [78], а при окислении 6-бензиламиноурацила **97** (R = Ph) азотной кислотой – N-оксид **100** [79].



В другой схеме синтеза исходили из 2-тиобарбитуровой кислоты **30**, метилированием которой получали соединение **101**, его помощью реакций хлорирования и нуклеофильного замещения превращали в 6-метиламинопроизводное **102** и затем нитрозированием, восстановлением и формилированием получали 2-метилтио-производное пурина **103**. Кислотный гидролиз последнего приводил к кислородному аналогу **104** [80].

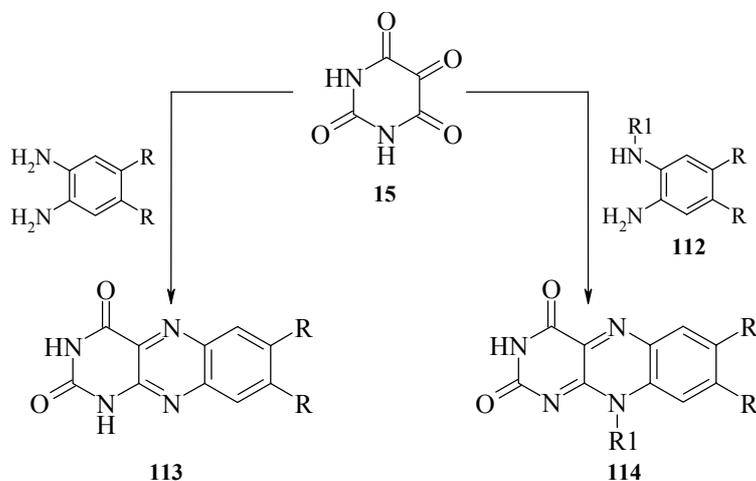


Барбитуровые кислоты могут быть использованы для синтеза пиразолопиримидинов, хотя таких примеров известно немного. 6-Гидразино-1,3-диметилурацил **105**, получаемый по стандартному пути из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **23**, циклизуется под действием ацилирующих агентов в производные **108** ( $\text{R} = \text{H}, \text{Me}$ ) [81].

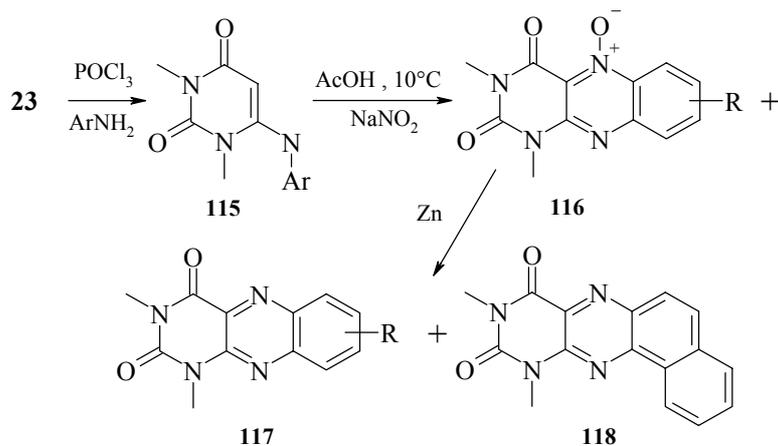


Из 1,3-диарил-2-тиобарбитуровых кислот **109** обработкой триэтилортоформи-  
 атом и далее гидразином получены 2-тио[2,3-*d*]пиразолопиримидины **111** [82].

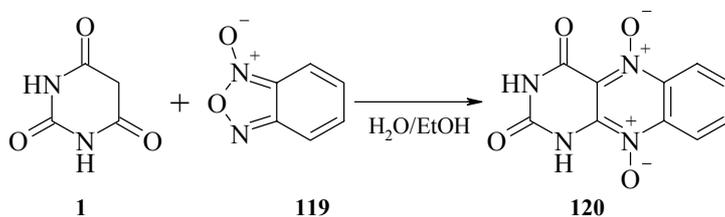
Значительную практическую ценность представляют барбитуровые кислоты как синтоны для получения бензопиразинопиримидинов – аллоксазинов **113** и изо-аллоксазинов **114**, из которых представители последней группы широко распространены в природе, особенно витамин В<sub>2</sub>, или рибофлавин (**114**, R = рибитил) [83]. Соединения **113** обычно получают конденсацией аллоксана **15** или его N-алкилпроизводных (часто используют вместо аллоксанов димерные аналоги – аллоксантины) с *o*-фенилендиаминами **112** (R = H) [84, 85], а **114** – аналогично из N-замещенных *o*-фенилендиаминов **112** (R = H, Me) [86–91].



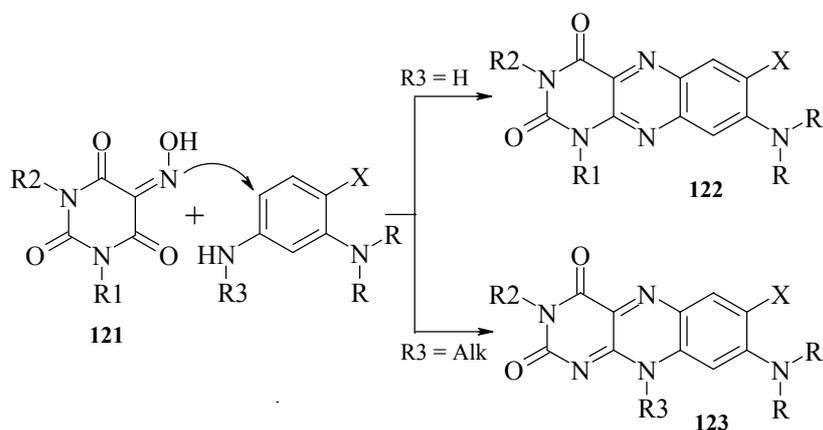
Для синтеза некоторых труднодоступных вышеописанными способами аллоксазинов использован метод, основанный на нитрозировании 6-анилиноурацилов **115**, который в мягких условиях приводит к производным 1,3-диметилаллоксазина **117**, **118** и их N<sup>5</sup>-оксидам **116**, а чистые аллоксазины **117**, **118** получаются при обработке реакционной смеси цинком [92].



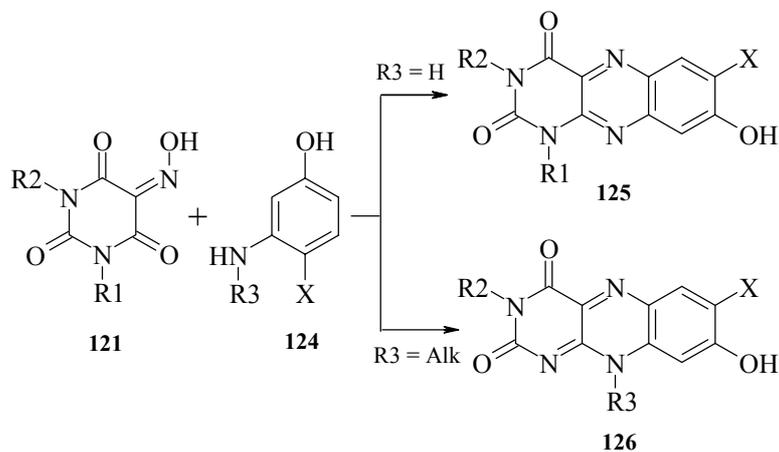
Реакция барбитуровой кислоты **1** с бензофураксаном **119** в нейтральной среде приводит к образованию аллоксазин-5,10-диоксида **120** [93].



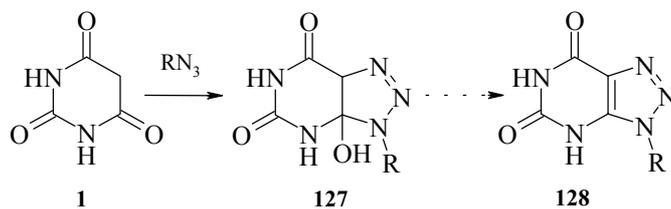
Взаимодействие 5-оксииминобарбитуровых кислот **121** с *m*-фенилендиаминами, известное как реакция Пилоти, является удобным методом синтеза 8-аминоаллоксазинов **122** [94] и 8-амино-10-алкил-изоаллоксазинов **123** [95].



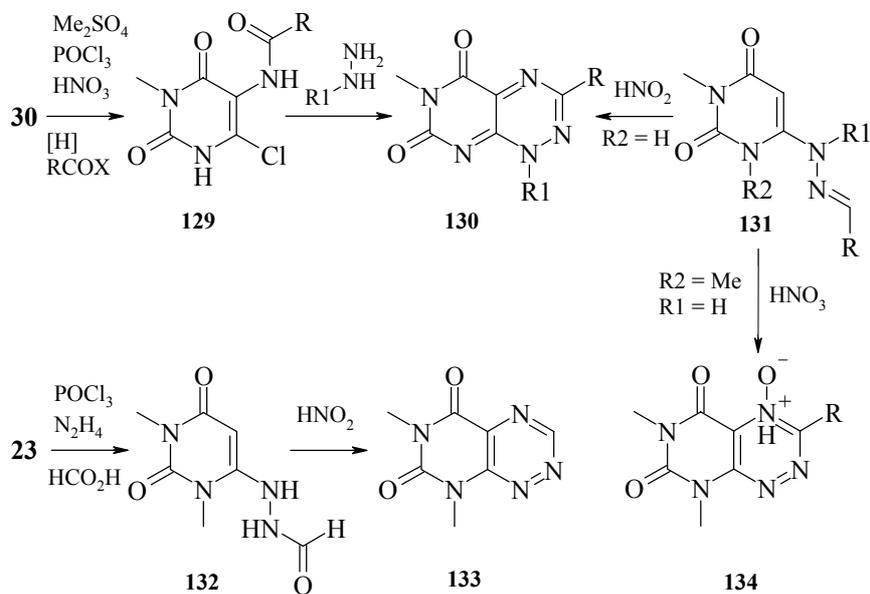
Аналогичным путем из кислот **121** и *m*-аминофенолов **124** (R2 = H) образуются 8-гидроксиаллоксазины **125**, а из монозамещенных или незамещенных кислот **121** (R1 = H, R2 = H, Alk) и *N*-алкиламинофенолов **124** (R2 = Alk) – производные 8-гидроксиизоаллоксазина **126** [96], из которых последние принадлежат к группе природных флавопротеинов [97].



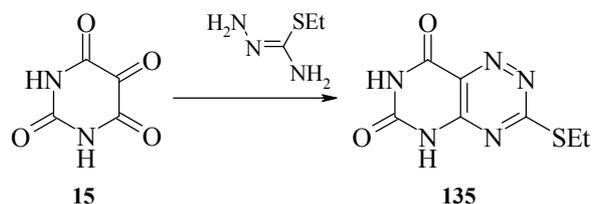
Взаимодействие кислоты **1** с алкилазидами приводит к триазолопиримидинам **127** [98] (учитывая неустойчивость подобных систем, можно было бы ожидать ее дальнейшей дегидратации в производное **128**).



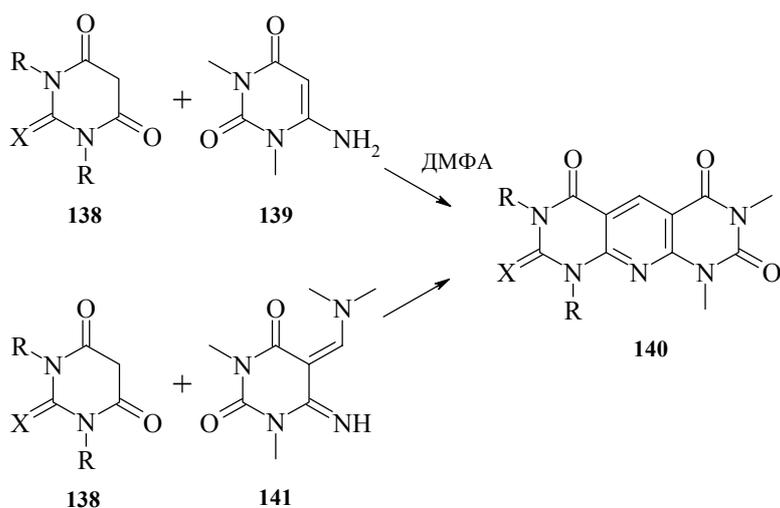
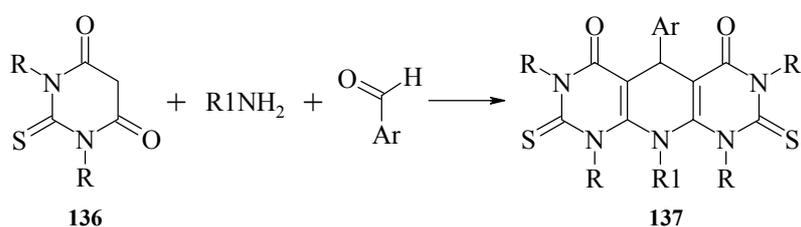
Барбитуровые кислоты использовались также в синтезе еще нескольких типов полиазетероциклических систем. Метод синтеза токсофлавина **131** – природного токсина и антибиотика и других триазинопиримидинов использует уже упомянутую выше схему на основе 2-тиобарбитуровой кислоты **30**, из которой пятистадийным синтезом получали 5-ациламино-6-хлорурацил **129**, который при взаимодействии с алкилгидразинами циклизовали в производные **130** [80]. Изомерный токсофлавиноу природный антибиотик фервенулин **133** был получен аналогично из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **23** через 6-формилгидразинурацил **132** [99]. Другой, более простой метод синтеза токсофлавина и его аналогов основан на нитрозировании гидразонов **131**, которых приводит к соединениям **130** [100], а нитрование соединений **134** позволяет получать фервенулин-4-оксид и другие производные этого ряда [101].



Еще одна триазинопиримидиновая система **135** была получена при взаимодействии аллоксана **15** с этилтиосемикарбазидом [102].



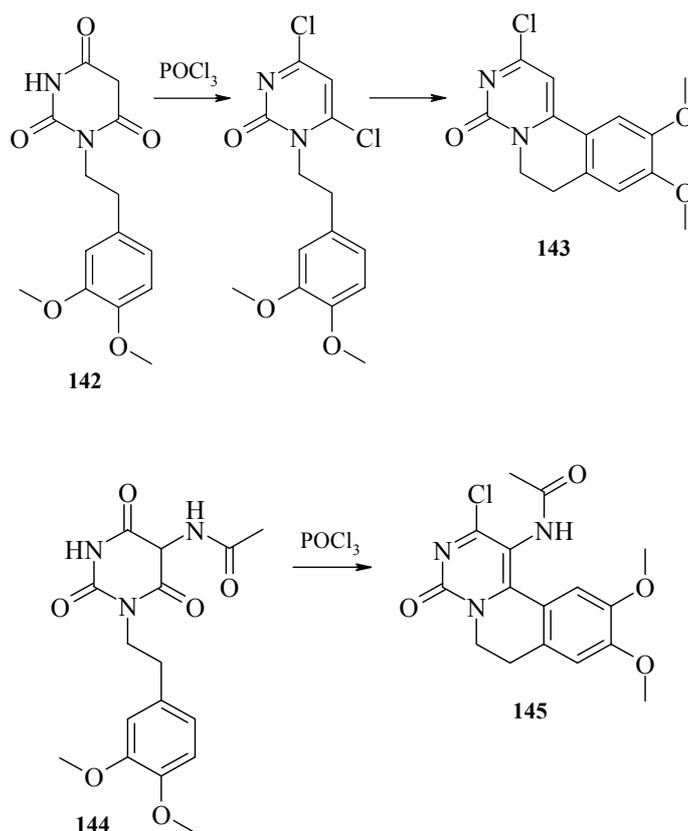
В трехкомпонентной конденсации 1,3-дизамещенных 2-тиобарбитуровых кислот **136** с аминами и ароматическими альдегидами при нагревании в метаноле образуются трициклические пиримидодигидропиридопиримидины **137** [103].



Соединения близкого строения **140** получают при взаимодействии 1,3-диалкилбарбитуровых кислот **138** с 1,3-диметил-6-аминоурацилом **139** при кипячении в ДМФА, реакция, по-видимому, протекает через образование 5-диметиламинометиленабарбитуровой кислоты [104]. Модификация этой методики, использующая конденсацию кислот **138** с 5-диметиламинометиленапроизводным 6-аминоурацила **141**, приводит к соединениям этой же группы **140** [105].

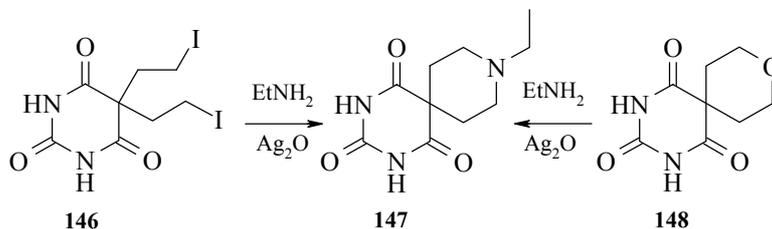
Неожиданное превращение 1-(3,4-диметоксифенилэтил)барбитуровой кислоты **142** в трициклическую систему **143** наблюдается под действием хлорокиси фосфора, что представляет собой редкий пример аннелирования барбитуровых

кислот через узловой атом азота [106]. Реакция протекает, очевидно, через производное 4,6-дихлорпиримидина и включает стадию электрофильной атаки атома углерода C<sup>6</sup> на ароматическое кольцо. Аналогичным образом циклизуется 5-ацетиламино-1-(3,4-диметоксифенилэтил)барбитуровая кислота **144**, образуя трициклическое производное **145** [107].

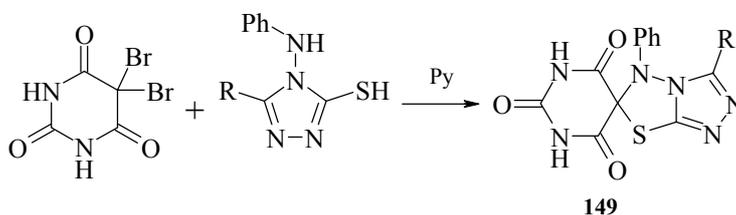


#### 4. 5,5-Спиробарбитуровые кислоты

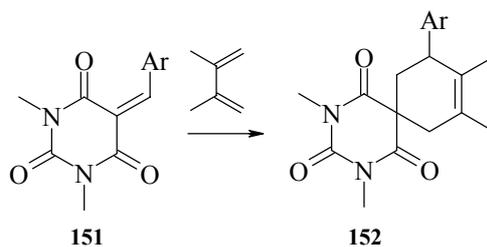
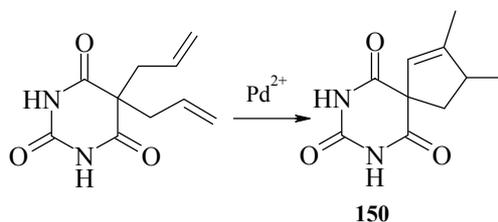
Для получения 5,5-спиробарбитуровых кислот могут быть использованы методы, исходящие из 5-галоген- или 5-галогеналкил барбитуровых кислот, однако этот путь представлен всего двумя примерами. 5,5-Ди-(2-иодэтил)барбитуровая кислота **146** при взаимодействии с этиламино образует спиропроизводное **147** [108], это же соединение может быть получено из 5,5-спиротетрагидропиранобарбитуровой кислоты **148** [109].



В другом примере из 5,5-дибромбарбитуровой кислоты и 4-анилино-5-меркапто-3-алкил-1,2,4-триазолов были синтезированы соответствующие спирогетерилбарбитуровые кислоты **149** [110].

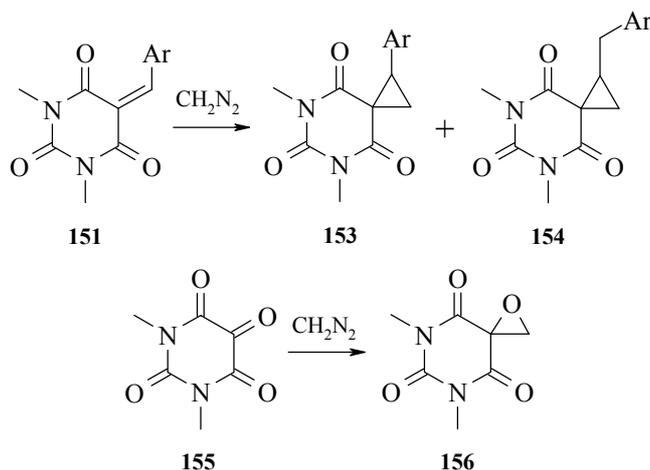


Большее значение при получении 5,5-спиробарбитуровых кислот имеют реакции присоединения к производным барбитуровой кислоты, содержащим заместители непердельного характера. При нагревании в присутствии солей  $\text{Pd}^{2+}$  5,5-диаллилбарбитуровая кислота изомеризуется в спиропроизводное **150** [111].

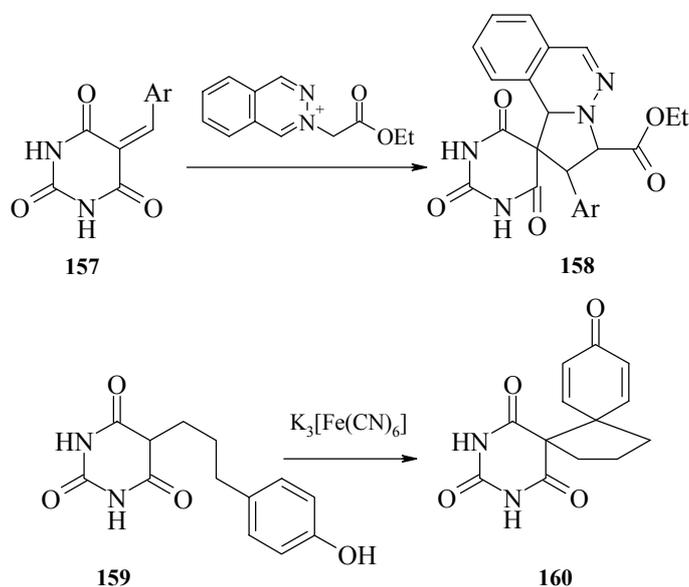


Циклоприсоединение 2,3-диметилбутадиена к 5-арилденбарбитуровым кислотам **151** приводит к образованию производных спироциклогексенбарбитуровой кислоты **152** [112]. В случае присоединения диазометана к соединениям **151**

образуются производные циклопропана **153** и **154** в различных соотношениях, получение последних связано протеканием реакции внедрения [112]. Взаимодействие 1,3-диметилаллоксана **155** с диазометаном приводит к образованию оксирана **156** [113].

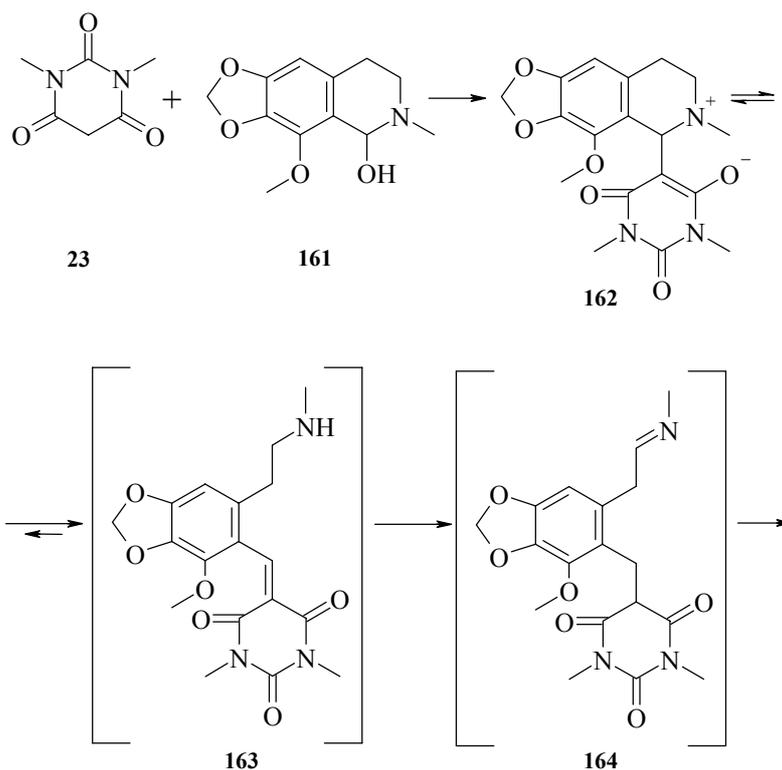


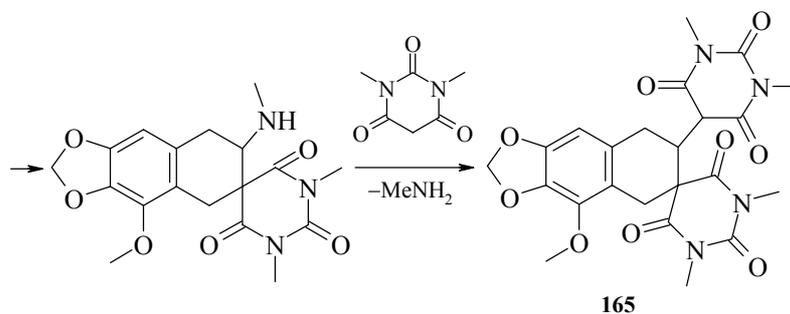
Другим примером реакции диполярного присоединения к 5-бензилиденбарбитуровым кислотам **157** является их взаимодействие с катионом N-карбоэтоксиметилфталязина, что позволяет синтезировать труднодоступные тетрациклические спиросоединения **158** [114].



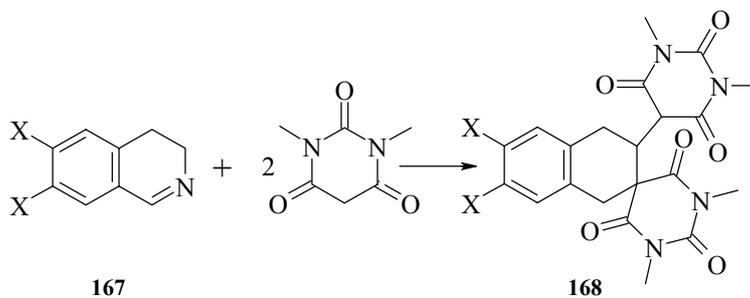
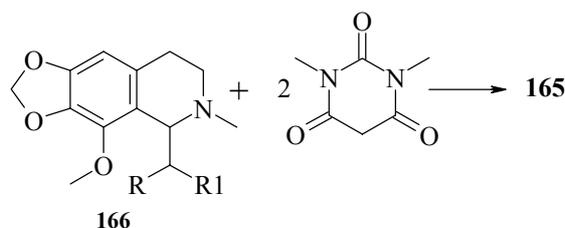
Интересная циклизация наблюдается при окислении 5-(*l*-гидроксифенил-3-пропил)барбитуровой кислоты **159** красной кровяной солью, в результате которой образуется система с двумя спирановыми фрагментами **160** [115].

Еще одна необычная реакция, приводящая к спиропроизводному **165**, протекает при взаимодействии двойного количества 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **23** с котарнином **161** [116, 117]. На первой стадии этого процесса образуется цвиттер-ионная 1,3-диметил-5-дигидрокотарнилбарбитуровая кислота **162** [118], исследование которой в работах [119, 120] позволило предположить возможность изомеризации подобных соединений в раскрытую таутомерную форму **163**. Соединение **162**, реагируя в раскрытой форме **163**, перегруппировывается с окислением метиламиногруппы и восстановлением арилиденной двойной связи, после чего происходит циклизация в соединение **164**. В жестких условиях (150°C) исходная кислота **23** атакует амин **164**, нуклеофильно вытесняя метиламиногруппу и образует конечное спиропроизводное **165** [116]. Соединение **165** образуется также из кислоты **23** и оснований Манниха дигидрокотарнинового ряда **166** (R = H, R' = NO<sub>2</sub>; R = Ph, R' = CN) [117]. Интермедиат **164** недавно был выделен и охарактеризован, что подтвердило возможность ключевой стадии процесса – перегруппировки соединения **162** в спиропроизводное **164** [121].



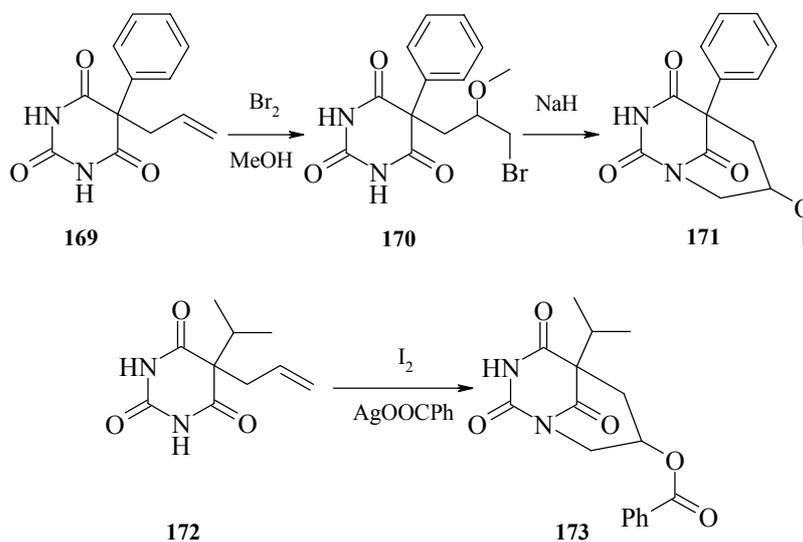


Также недавно было установлено, что кислота **23** вступает в реакцию с 3,4-дигидроизохинолинами **167**, которые, аналогично котарнину, образуют аддукты, близкие по строению к соединению **162**, в более жестких условиях превращающиеся в спиетроизводные **168** [122].

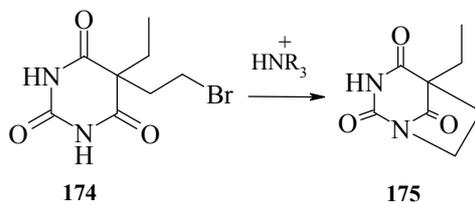


## 5. Получение каркасных систем пиримидинового ряда

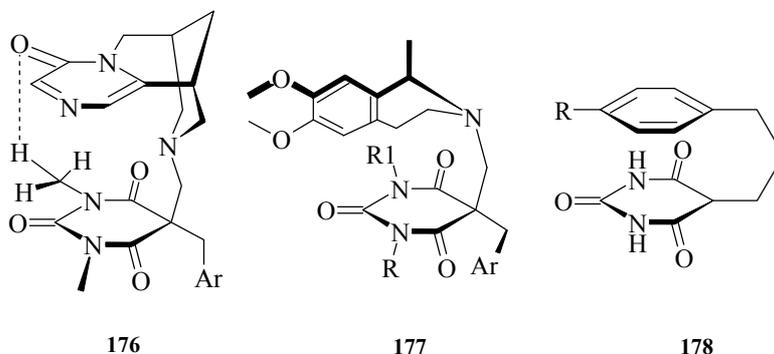
Известен ряд примеров циклизации 5,5-диалкилпроизводных барбитуровой кислоты в пиримидиновые системы, связанные через узловые атомы азота N<sup>3</sup> и углерода C<sup>5</sup>. 5-Фенил-5-аллилбарбитуровая кислота **169**, присоединяя бром в метаноле, образует бромпроизводное **170**, которое в результате внутримолекулярного алкилирования циклизуется в необычную гетероциклическую систему **171** [123]. Аналогичная система **173** образуется при обработке 5-аллил-5-изопропил-барбитуровой кислоты **172** иодом и бензоатом серебра [124].



Реакция внутримолекулярного алкилирования 5-этил-5-бромэтилбарбитуровой кислоты **174** в присутствии триалкиламина приводит к образованию бициклического производного пиримидина с этиленовым каркасным звеном **175** [125]. Объяснить получение данной стерически достаточно напряженной системы обычной нуклеофильной реакцией непросто, нельзя исключить, что циклизация протекает через кватернизованную соль промежуточного четвертичного амина.

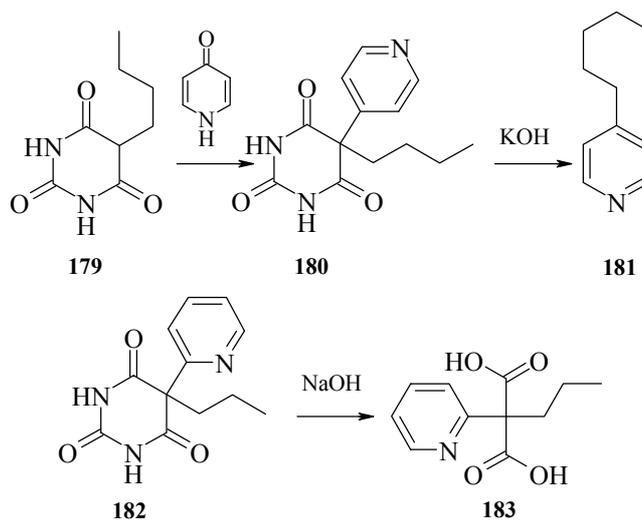


В отношении каркасных систем, крайне редких среди производных пиримидина, интересно отметить, что пространственные структуры некоторых 5,5-диалкилбарбитуровых кислот включают элементы каркасного типа; возможно, именно эти стереохимические особенности способствуют образованию выше-рассмотренных гетероциклов. В качестве примера можно привести соединения **176–178**, пространственное строение которых в случае производного **176** (пунктирной линией изображена водородная связь между NCH<sub>3</sub>-группой и атомом кислорода карбонильной группы) было установлено комплексом методов, включая РСА и спектроскопию ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C [126, 127], и методы спектроскопии ЯМР и УФ для производных **177** [126] и **178** [128].

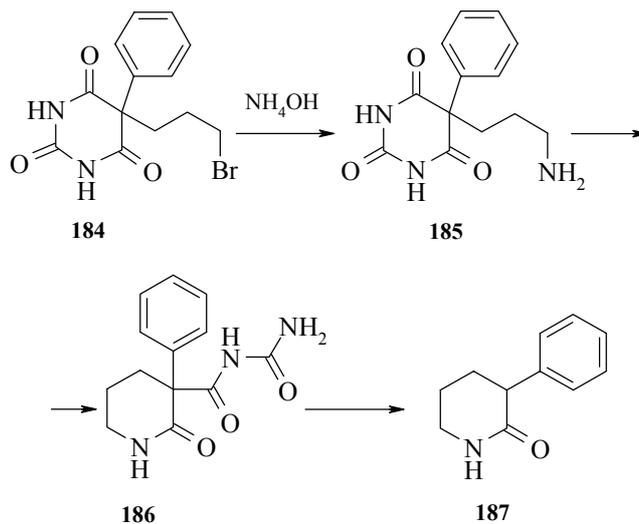


### 6. Деструкция барбитуровых кислот и синтез азгетероциклов, не содержащих пиримидинового ядра

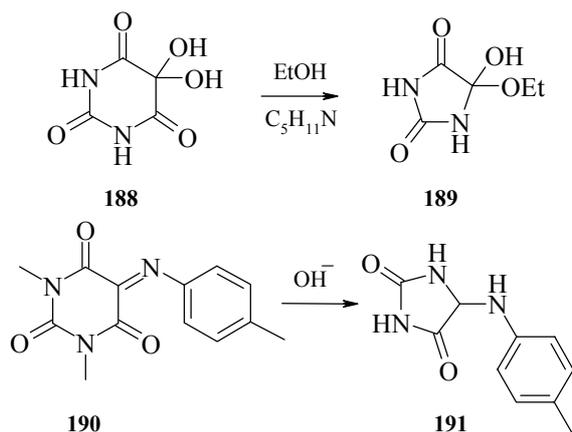
Известны примеры реакций, в ходе которых цикл барбитуровой кислоты разрушается и при этом образуются другие азгетероциклические системы. Наиболее очевидным синтетическим приемом такого типа является введение в молекулу барбитуровой кислоты нового гетероциклического фрагмента, после чего 2,4,6-триоксопиримидиновый цикл может быть разрушен щелочным гидролизом. Так, при синтезе 4-*n*-пентилпиридина **181** на первой стадии проводили присоединение 5-бутилбарбитуровой кислоты **179** к пиридону-4, получая 5-бутил-5-(4-пиридил)-барбитуровую кислоту **180**, которую далее гидролизовали до целевого продукта **181** [129]. Аналогично, алкилированием 5-пропилбарбитуровой кислоты  $\alpha$ -бромпиридином получали производное **182**, гидролиз которого приводил к соответствующему 2-пиридилпроизводному малоновой кислоты **183** [130].



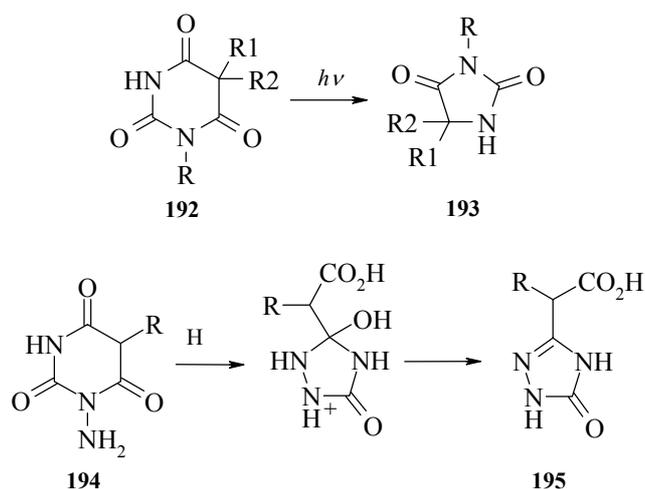
Описан также ряд процессов более сложного характера, включающих перегруппировки и рециклизации производных барбитуровой кислоты. Так, 5-фенил-5-(3-бромпропил)барбитуровая кислота **184** под действием аммиака превращается в 3-аминопропилпроизводное **185**, которое рециклизуется, образуя в конечном итоге 3-фенилпиперидон-2 **187** [131].



Для 5-гидрокси- и 5-галогенбарбитуровых кислот характерна изомеризация в производные гидантоина [132]. Аллоксангидрат **188** изомеризуется в спирте в присутствии пиперидина в 4-гидрокси-4-этоксикарбонилгидантоин **189** [133]. Соединение **190** (продукт конденсации 1,3-диметилаллоксана с *n*-толуидином) под действием оснований превращается в 1,3-диметил-4-(*n*-толиламино)гидантоин **191** [134].

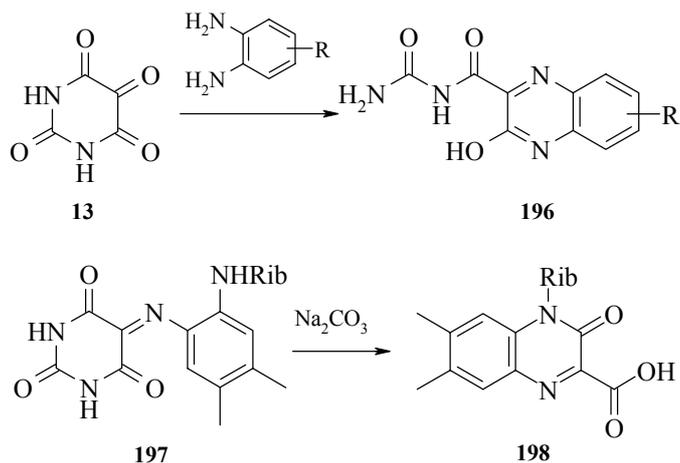


Описаны также примеры фотохимической изомеризации 5,5-диалкилбарбитуровых кислот **192**, в которых, наряду с ациклическими соединениями образуются алкилпроизводные гидантоина **193** [135, 136]. В аналогичные превращения вступают также 5-метилбарбитуровая кислота [137] и аллоксангидрат [138].

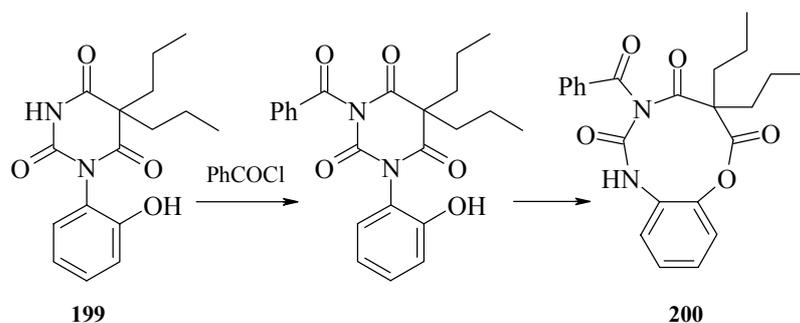


Перегруппировка 1-аминобарбитуровых кислот **194** в кислой среде приводит к образованию 2-(5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-карбоновых кислот **195** [139].

При взаимодействии аллоксана **15** с *o*-фенилендиаминами возможно раскрытие пиримидинового цикла и образование бензпиразиновых производных **196** [140, 141]. Аналогичное превращение соединения **197** (где Rib – остаток рибозы) в щелочной среде в производное **198** описано в работе [142].



В заключении отметим интересную перегруппировку 1-*o*-гидроксифенил-5,5-дипропилбарбитуровой кислоты **199**, которая при бензоилировании претерпевает раскрытие пириимидинового цикла и превращается в производное 9-членной гетероциклической системы **200** [143, 144].



### Литература

1. Левина Р.Я., Величко Ф.К., *Успехи химии* **1960** 29 929.
2. Bobranski B., *Wiadomosci Chim.* **1977** 31 231.
3. Wojarski J.T., Mokrosz J.L., Barton A.J., Paluchowska M.N., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985** 38 229.
4. Brown D.J., in *The Pyrimidines*, New York, 1985.
5. Hayaishi O., Kornberg A., *J. Am. Chem. Soc.* **1951** 73 2975.
6. Haley E.E., Lambooy J.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1954** 76 2926.
7. Hayaishi O., Kornberg A., *J. Biol. Chem.* **1952** 197 717.
8. Лунт Е., в кн. *Общая органическая химия*, под ред. Бартона Д., Оллиса У.Д., М.: Химия, 1985, т. 8, с. 633.
9. Машковский М.Д., *Лекарственные средства*, Харьков: Торсинг, 1997, т. 1, с. 560.
10. Negver M., *Organic Chemical Drugs and their Synonyms*, Berlin: Akademie-Verlag, 1987, vols. 1–3.
11. Biswas C., *Dissert. Abstr.* **1964** 24 (9) 3501.
12. Ляхович В.В., Цирлов И.Б., *Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков*, Наука: Новосибирск, 1981, с. 242.
13. Нейланд О.Я., Страдынь Я.П., Силиныш Э.А. и др., *Строение и таутомерные превращения β-дикарбонильных соединений*, Рига: Зинатне, 1977, с. 60.
14. Краснов К.А., *Дисс. канд. хим. наук*, Ленинград: ЛТИ им. Ленсовета, 1990.
15. Слесарев В.И., *Дисс. д-ра хим. наук*, СПб: СПГМА, 1992.
16. Соловьев В.И., Захаров А.П., Андреева И.Н., Слесарев В.И., *ЖОХ* **1990** 60 (4) 730.
17. Солдатова Т.В., Кабо Г.Я., Козыро А.А., Френкель М.Л., *Журн. физ. хим.* **1990** 64 2336.
18. Slesarev V.I., Popov A.S., *Russ. J. Gen. Chem.* **1999** 69 (6) 986.
19. Slesarev V.I., Popov A.S., *Russ. J. Gen. Chem.* **2000** 70 (4) 615.

20. Millefiori S., Millefiori A., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 639.
21. Jovanovic M.V., Biehl E.R., *J. Heterocycl. Chem.* **1987** 24 (1) 191.
22. Краснов К.А., Слесарев В.И., Артемьева З.Л., *ЖОрХ* **1989** 25 (12) 1553.
23. Краснов К.А., Слесарев В.И., *ЖОрХ* **1997** 33 (4) 601.
24. Herzig H., *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1921** 117 (1) 13.
25. Nevill G.A., Avdovich H.W., *Can. J. Chem.* **1972** 50 (6) 880.
26. Краснов К.А., Слесарева В.И., Студенцов Е.П., *ЖОрХ* **1987** 23 (9) 1995.
27. Краснов К.А., Слесарев В.И., Захаров А.П., Григорьева Э.Г., *ХГС* **1987** (11) 1523.
28. Whitehead C.W., Whitesitt C.A., Thompson A.R., *J. Org. Chem.* **1974** 39 (5) 586.
29. Краснов К.А., Слесарев В.И., Иванов А.Ю., *Тез. Симп. по органической химии "Петербургские встречи-95"*, СПб, 1995, т. 2, с. 214.
30. Maynert E.W., Dawson J.M., *J. Biol. Chem.* **1952** 195 389.
31. Stankiewicz K., Bobranski B., *Farmaco, Ed. Sci.* **1978** 33 740.
32. Капустина Г.В., Краснов К.А., Слесарев В.И., *ЖОрХ* **1988** (24) 464.
33. Руденко Е.С., Краснов К.А., Слесарев В.И., *ЖОрХ* **1989** 25 (12) 2608.
34. Morosmann H.J., *Helv. Chim. Acta* **1935** 18 1254.
35. Суворов Н.Н., Вележева В.С., Вампилова В.В., Гордеев Е.Н., *ХГС* **1974** (4) 515.
36. Краснов К.А., *ЖОрХ* **2000** 36 (2) 302.
37. Джумагельдыева Н., Конькова В.А., *Журн. прикл. хим.* **1966** 39 (2) 483.
38. Shapiro S.L., Vandurco V., Freedman L., *J. Org. Chem.* **1962** 27 174.
39. Pendergost W., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973** 2759.
40. Ивин Б.А., Дьячков А.И., Вишняков И.М. и др., *ЖОрХ* **1979** 15 (11) 1337.
41. Москвин А.В., Петрова Н.М., Полковникова И.Н. и др., *ЖОХ* **1995** 65 (7) 1161.
42. Haslinger E., Reithmaier M., Robien W., Wolschann P., *Monatsh. Chem.* **1984** 115 (3) 375.
43. Москвин А.В., Кульпина Г.В., Стрелкова Л.Ф. и др., *ЖОрХ* **1989** 25 2208.
44. Краснов К.А., Карцев В.Г., Сантарович Е.Э., *ХГС* **2002** (5).
45. Краснов К.А., Карцев В.Г., в печати.
46. Tanaka K., Chen X., Yoneda F., *Tetrahedron* **1988** 44 (11) 3241.
47. Minoru S., Chiruka V., *Chem. Pharm. Bull.* **1969** 17 (4) 738.
48. Mikhopadhyaya J.K., Sklenak S., Rappoport Z., *J. Org. Chem.* **2000** 65 6856.
49. Jursic B.S., Neumann D.M., *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 (48) 8435.
50. Пестов Д.В., Слесарев В.И., Гинак А.И., Слесарева В.И., *ХГС* **1988** 7 952.
51. Ogura H., Sakaguchi M., Takeda K., *Chem. Pharm. Bull.* **1972** 20 404.
52. Taylor E.C., Garcia E.E., *J. Org. Chem.* **1965** 30 655.
53. Senda S., Hirota K., *Chem. Lett.* **1972** 367.
54. Fenner H., Motschall H., *Tetrahedron Lett.* **1971** 4185.
55. Kawahara N., Nakajima T., Itoh T., Ogura H., *Heterocycles* **1984** 22 (10) 2217.
56. Kawahara N., Nakajima T., Itoh T., Ogura H., *Chem. Pharm. Bull.* **1985** 33 (11) 4740.
57. El-Hashash M.A., Mahmoud M., El-Fiky H., *Rev. Roum. Chem.* **1979** 24 1191.
58. Fahmy A.F., Mohamed M.M., Afifi A.A., El-Hashash M.A., *Rev. Roum. Chem.* **1980** 25 125.
59. Gogoi M., Bhuyan P., Sandhu J.S., Baruah J.N., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984** 1549.

60. Zoorob H.H., Zahab M.M.A., Mamdouh A.-M., Ismail M.A., *Tetrahedron* **1996** 52 (30) 10147.
61. Eirich L.D., Vogels G.D., Wolfe R.S., *Biochemistry* **1978** 17 4583.
62. Yoneda F., Tanaka K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988** 1549.
63. Conrad M., Reinbach H., *Chem. Ber.* **1901** 34 1339.
64. King F.E., King T.J., *J. Chem. Soc.* **1947** 726.
65. O'Brein D.E., Weinstock L.T., Cheng C.C., *J. Heterocycl. Chem.* **1970** 7 99.
66. Chen X., Nagata M., Tanaka K., Yoneda F., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989** 44.
67. Yoneda F., Sakuma Y., Mizumoto S., Ito R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1976** 1 1805.
68. Nagamatsu T., Hashigyuchi Y., Yoneda F., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1984** 1 561.
69. Mikhal'chuk A.L., Gulyakevich O.V., *Russ. Chem. Bull.* **1996** 45 2235.
70. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридий-Пресс, 2000, т. 2, с. 426.
71. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Краснов К.А. и др., *ЖОХ* **1993** (29) 1236.
72. Akhrem A.A., Gulyakevich O.V., Mikhal'chuk A.L., in *Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids*, Kartsev V.G., Tolstikov G.A., Eds., Moscow: Iridium-Press, 2001, vol. 1, p. 31.
73. Каррер П., *Курс органической химии*, Ленинград: Гос. научно-техн. изд-во хим. литературы, 1960, с. 1039.
74. Cavalien L.F., Blair V.E., Brown G.B., *J. Am. Chem. Soc.* **1948** 70 1240.
75. Lister J.H., in *Fused Pyrimidines, Part II: The Purines*, Brown D.J., Ed., London: Wiley-Interscience, 1971.
76. Лунт Е., в кн. *Общая органическая химия*, под ред. Бартона Д., Оллиса У.Д., М.: Химия, 1985, т. 8, с. 588.
77. Goldner H., Dietz G., Carstens E., *Liebigs Ann. Chem.* **1966** 691 142.
78. Taylor E.C., Yoneda F., *J. Org. Chem.* **1972** 37 1547.
79. Yoneda F., Sakuma Y., *Chem. Pharm. Bull.* **1973** 21 448.
80. Daves G.D., Robins J.R.K., Cheng C.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1962** 84 (5) 1724.
81. Pfleiderer W., Ferch H., *Liebigs Ann. Chem.* **1958** 615 43.
82. Devi N.A., Singh L.V., *Indian J. Chem.* **1994** 33 (11) 1091.
83. Головкин Б.Н., Руденская Р.Н., Трофимова И.А., Шретер А.И., *Биологически активные вещества растительного происхождения*, М.: Наука, 2000, т. 1, с. 104.
84. Kuhling B., *Chem. Ber.* **1891** 24 (7) 2363.
85. Clark-Lewis J.W., Moody K., *Austr. J. Chem.* **1970** 23 (6) 1229.
86. Hippchen H., *Chem. Ber.* **1947** 80 283.
87. Bergel F., Cohen A., Haworth J.W., *J. Chem. Soc.* **1945** 185.
88. Adams R.R., Weisel C.A., Mosher H.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1946** 68 883.
89. Hall D.M., Tumer E.E., *J. Chem. Soc.* **1945** 899.
90. Slama J.T., Radziejewski C., Orugnati S., Kaiser E.T., *J. Am. Chem. Soc.* **1984** 106 (22) 6778.
91. Kumar V., Averill B.A., *J. Heterocycl. Chem.* **1988** 25 241.
92. Краснов К.А., *ЖОрХ* **1998** 34 (1) 129.

93. Панасюк П.М., Мельникова С.Ф., Целинский И.В., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2000, т. 2, с. 228.
94. Piloty O., Finckh K., *Liebigs Ann. Chem.* **1904** 333 52.
95. Hammerich P., Prijs B., Erlenmeyer H., *Helv. Chim. Acta* **1959** 42 1604.
96. Ghisla S., Mayhew S.G., *Eur. J. Biochem.* **1976** 63 373.
97. Mayhew S.G., Whitfield C.D., Ghisla S., Schuman-Jorns M., *Eur. J. Biochem.* **1974** 44 579.
98. Васильева С.А., Калимуллина Л.Х., Такаева А.З., Сафаров М.Г., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2000, т. 2, с. 56.
99. Daves G.D., Robins J.R.K., *J. Org. Chem.* **1961** 26 5256.
100. Yoneda F., Nagamatsu T., Ishiba M., *J. Heterocycl. Chem.* **1974** 11 83.
101. Sakuma Y., Matsumoto S., Nagamatsu T., Yoneda F., *Chem. Pharm. Bull.* **1976** 24 338.
102. Heinisch L., Ozegowski W., Muhlstadt M., *Chem. Ber.* **1964** 97 5.
103. Ahluwalia V.K., Das U., *Indian J. Chem.* **1996** 35B 852.
104. Hirota K., Kitade Y., Senda S., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** 22 345.
105. Ram V.J., V.-Berge O.A., Vietick A.J., *J. Heterocycl. Chem.* **1988** 25 217.
106. Kienzle F., Bounameaux Y., Minder R.E., Muggli R., *Helv. Chim. Acta* **1986** 69 1671.
107. Howarth G.A., *Heterocycles* **1989** 29 1929.
108. Rio G., Ranjon A., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958** 2 543.
109. Stanfield J.A., Daugherty P.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1959** 81 5167.
110. Chande M.S., Bhandari J.D., Joshi V.R., *Indian J. Chem.* **1993** 32B 1218.
111. Grigg R., Mitchell T.R.B., Ramasubbu A., *Chem. Commun.* **1979** 666.
112. Bedner R., Haslunger E., Hezzig U., Polansky O.E., *et al.*, *Monatsh. Chem.* **1976** 107 1115.
113. Arndt A., Eistert B., Ender W., *Chem. Ber.* **1929** 62 44.
114. Сухотин А.В., Карцев В.Г., Александров Ю.А., в печати.
115. Kende A.S., Koch K., Smith C.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1988** 110 (7) 2210.
116. Краснов К.А., Карцев В.Г., *ЖОрХ* **2002** (3) 38.
117. Краснов К.А., Карцев В.Г., Хрусталеv В.Н., *Изв. АН, Сер. хим.* **2002** (8) 1418.
118. Krasnov K.A., Yurova M.N., Kartsev V.G., in *Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids*, Kartsev V.G., Tolstikov G.A., Eds., Moscow: Iridium-Press, 2001, vol. 2, p. 152.
119. Краснов К.А., Юрова М.Н., Карцев В.Г., *Хим. прир. соед.* **2001** 6 465.
120. Краснов К.А., Карцев В.Г., Хрусталеv В.Н., *Изв. АН, Сер. хим.* **2002**, в печати.
121. Краснов К.А., Карцев В.Г., в печати.
122. Краснов К.А., Карцев В.Г., в печати.
123. Smissman E.E., Robinson R.A., Carri I.B., Boyer-Matuszak A.J., *J. Org. Chem.* **1970** 35 3823.
124. Meltre R.I., Lewis A.D., *J. Org. Chem.* **1956** 21 256.
125. Кнабджоhann F., *Doctoral (Chem.) Dissertation*, Univ. Hamburg, 1977.
126. Краснов К.А., Горовой А.С., Карцев В.Г., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2000, т. 1, с. 361.

127. Краснов К.А., Горовой А.С., Хрусталеv В.Н., Карцев В.Г., *Хим. прир. соед.*, в печати.
128. Haslinger E., Kalchhauser H., Wolschann P., *Monatsh. Chem.* **1982** 113 633.
129. Smith F.K., Evans G.G., *Tetrahedron Lett.* **1972** 1237.
130. Frank R.L., Phillips R.R., *J. Am. Chem. Soc.* **1949** 71 2804.
131. Smissman E.E., Wirth P.J., *J. Org. Chem.* **1975** 40 1576.
132. Van der Plas H.C., in *Ring Transformations of Heterocycles*, New York: Academic Press, 1973, vol. 2, p. 125.
133. Clark-Lewis J.W., Edgar J.A., *J. Chem. Soc.* **1962** 2401.
134. Sayer J.M., DePecol M., *J. Am. Chem. Soc.* **1977** 99 2665.
135. Barton A.J., Bojarski J.T., Mokrosz J.L., *Tetrahedron Lett.* **1982** 23 2133.
136. Barton A.J., Zurowska A., Bojarski J.T., Welna W., *Pharmazie* **1983** 38 268.
137. Fahr E., Fecher P., Roth G., Wuestenfeld P., *Angew. Chem.* **1980** 92 858.
138. Otsuji Y., Wake S., Imoto E., *Tetrahedron* **1970** 26 4139.
139. Jacobsen N.W., McCarthy B.L., Smith S., *Austr. J. Chem.* **1979** 32 161.
140. Petering H.G., Giessen G.J., *J. Org. Chem.* **1961** 26 2818.
141. King F.E., Clark-Lewis J.W., *J. Chem. Soc.* **1951** 3379.
142. Tisher M., Wellmann J.W., Ladenburg K., *J. Am. Chem. Soc.* **1945** 67 2165.
143. Sladovska H., *Rocz. Chem.* **1972** 46 857.
144. Sladovska H., *Rocz. Chem.* **1972** 46 615.

## Двухстадийный синтез пирролов из кетонов и ацетиленов по реакции Трофимова

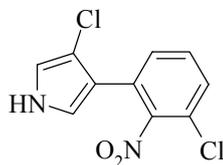
Михалева А.И., Шмидт Е.Ю.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН  
664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1

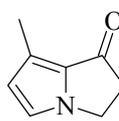
### Введение

Интерес к химии пирролов не ослабевает. Исследование природных объектов приводит к обнаружению новых пиррольных соединений, среди которых присутствуют антибиотики (**A**), феромоны (**B**, **C**), токсины (**D**), ингибиторы деления клеток и иммуномодуляторы [1–3]. Пиррольные структуры входят в состав многих фундаментальных с биологической точки зрения соединений, таких как хлорофилл, гемоглобин, витамин В<sub>12</sub>, алкалоиды (**E**) и т.п., участвующих в фиксации солнечной энергии, процессах переноса кислорода и других жизнеобеспечивающих реакциях (**F**) [4–7]. Некоторые простые пирролы (в частности, 2-ацетилпиррол) были обнаружены в летучих составляющих черного чая, японском хмеле, табачных листьях, валериане, а также в жареных зернах какао и кофе (**G**). В морских организмах обнаружены разнообразные полициклические вторичные метаболиты, содержащие бромпиррольные структурные элементы (**H**, **I**) [8], выделен ряд алкалоидов, имеющих в своем составе алкил- и арилзамещенные пиррольные фрагменты [9–11]. Из микробного экстракта *Streptomyces rimosus* выделено пиррольное соединение, пригодное для обнаружения гистидинкиназы бактерий (**J**) [12, 13] и обладающее грамм-положительной противомикробной активностью против устойчивых бактериальных штаммов [14]. Обнаружены полизамещенные пирролы, проявившие активность против эпидермоидной карциномы человека (**K**) [15, 16]. 1,2-Диарилпирролы оказались сильными селективными ингибиторами фермента циклооксигеназы-2 (COX-2) человека, который играет важную роль в развитии воспалительных процессов [17]. 1-Фенил-3-(аминометил)пиррол проявил высокое сродство к подтипам D2, D3, D4 допаминовых рецепторов [18]. У некоторых ароил(аминоацил)пирролов найдена антиконвульсивная активность [19].

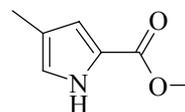
Пирролы все шире используются в синтезе аналогов природных соединений [20] и фармацевтических препаратов [21–24].



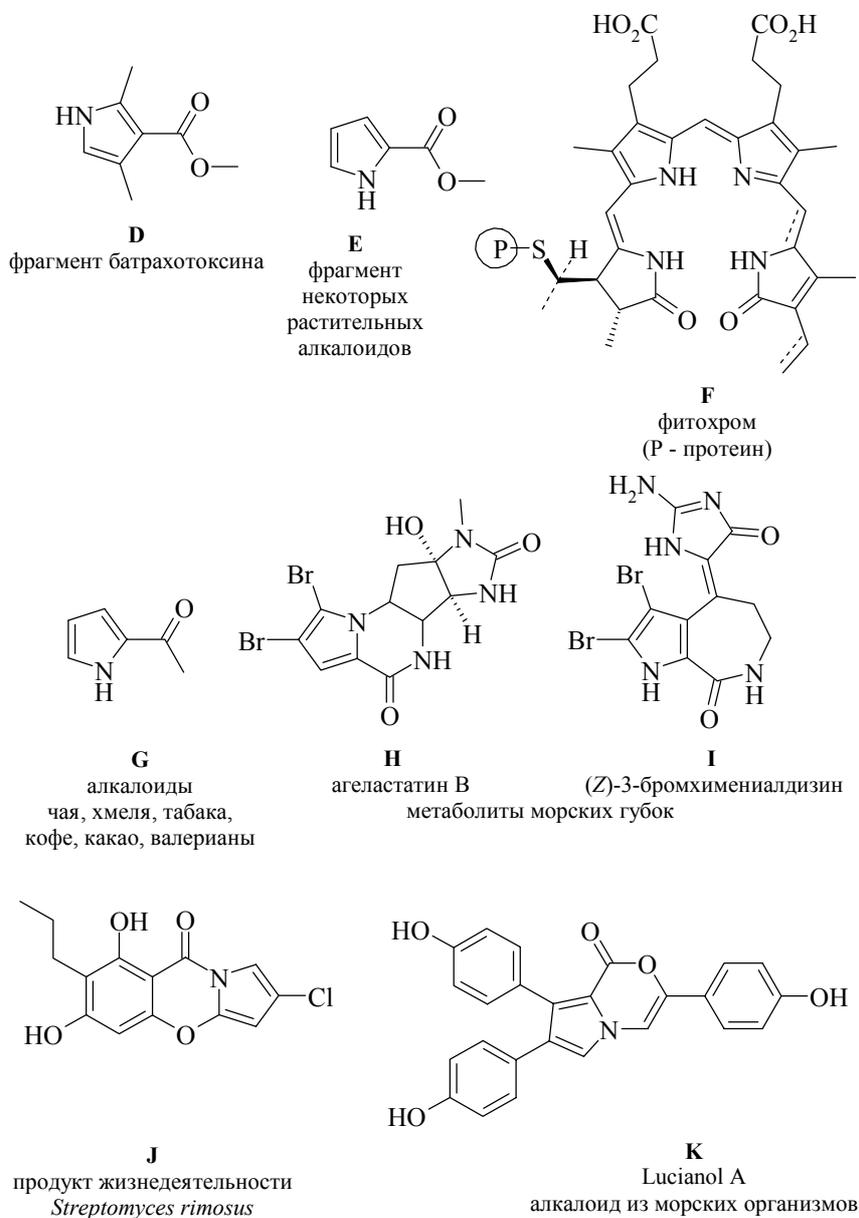
**A**  
антибиотик пирроленитрин  
из *Pseudomonas Pyrocinia*



**B**  
половой феромон  
бабочки *Lycorea ceres*



**C**  
феромон  
муравья



Быстро расширяются сферы технического применения пиррольных производных как электропроводящих [25, 26], оптикоэлектронных [27–29] и сенсорных [30] материалов. Заметим, что приведенные ссылки носят чисто иллюстративный характер. На самом деле поток публикаций, посвященных этим направлениям, огромен и продолжает увеличиваться.

Закономерно растет число монографий [4, 31–35], статей и обзоров [36–49], имеющих отношение к разнообразным аспектам препаративной, теоретической и прикладной химии пирролов.

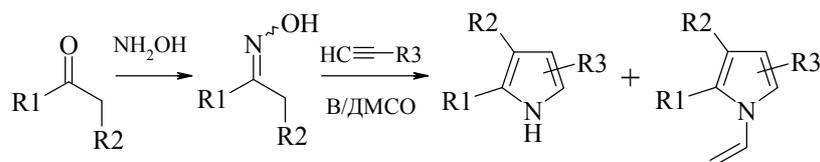
Первый синтез пиррола был описан более 150 лет назад [50]. С тех пор регулярно появляются сообщения о новых достижениях в этой области. Различные модификации классических методов построения пиррольного кольца (главным образом, синтезы Кнорра, Пааля–Кнорра и Ганча) описаны в обзорах [36–46] и монографиях [31–35]. Недавно [51] проанализированы новейшие достижения в области синтеза полизамещенных пирролов. Вместе с тем синтез простых соединений пиррольного ряда, особенно алкилзамещенных пирролов, до сих пор представляет серьезные трудности [31]. Среди многочисленных методов построения пиррольного кольца [31, 52] только некоторые имеют по-настоящему препаративное значение. Большинство же из них – многостадийны, трудоемки и требуют труднодоступных исходных веществ или неудобных и опасных в обращении металлорганических реагентов.

Ситуация заметно изменилась с открытием и систематическим изучением синтеза пирролов из кетонов (через кетоксимы) и ацетиленов в системе KOH–DMCO (реакция Трофимова) [47, 53–85]. Получение пирролов и N-винилпирролов (до открытия этой реакции практически неизвестных) с различными заместителями, в том числе и алкильными, стало возможным не только в лабораторных, но и в укрупненных (пилотных) масштабах [63].

Со времени появления последнего обзора [69], в котором обобщались результаты изучения реакции Трофимова, появилось много новых публикаций на эту тему. Анализ этих материалов, имеющих принципиальное значение для химии пиррола, является предметом настоящего обзора.

### Синтез пирролов из кетонов и ацетилена, его производных и родственных соединений

Общий метод построения пиррольного кольца основан на реакции кетоксимов с ацетиленами в системе [сильное основание (В)–DMCO], открытой в начале 70-х годов Трофимовым с сотр. [59–74].



R1, R2, R3 = H, алкил и др. заместители;  
 В = гидроксиды, алкоксиды или оксиматы щелочных металлов,  
 четвертичные аммониевые основания

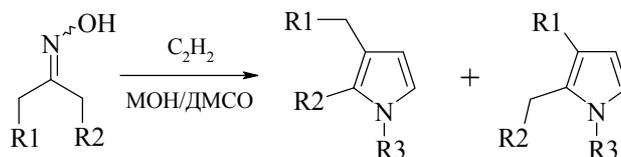
Реакция позволяет получать труднодоступные пирролы и N-винилпирролы (последние образуются при избытке ацетилена). Выходы, как правило, составляют 50–70%, а в благоприятных случаях достигают 100%. Необходимым условием протекания реакции является наличие в кетоксиме групп CH<sub>2</sub> или CH<sub>3</sub> в α-положе-

нии к оксимной функции. Гетероциклизация гладко протекает при температуре 70–120°C, чаще при 90–100°C. Иногда достаточно только нагреть реагенты до этой температуры, как начинается мягкий экзотермический процесс, терморегуляцию которого далее можно осуществлять подачей ацетилена. В исполнении синтез предельно прост: обычно в нагретый перемешиваемый раствор реагентов пропускается ацетилен при атмосферном давлении. Для завершения реакции требуется в среднем 3–5 часов, под давлением процесс заканчивается за 2–3 часа. В качестве оснований можно использовать гидроокиси щелочных металлов, оксиматы, алкоголяты, а также четвертичные аммониевые основания.

Этот простой и эффективный синтез является, по сути, двухстадийным превращением кетонов в пирролы. При этом становится возможным вводить в пиррольное ядро алкильные, циклоалкильные, арильные и гетарильные заместители, синтезировать пирролы, конденсированные с алифатическими макроциклами, терпеноидными и стероидными структурами. Не удивительно, что открытие этой реакции послужило дополнительным стимулом развития химии пиррола. К настоящему времени в этой области опубликовано более 300 работ. Большинство из них рассматривались в монографиях [59, 60, 63] и обзорах [61, 62, 64–74]. Поэтому здесь мы лишь кратко обсуждаем условия синтеза пирролов и N-винилпирролов из диалкил-, алкиларил(гетарил), циклических и гетероциклических кетонов, а также терпеноидных кетонов. Более подробно обсуждаются новые данные о развитии реакции Трофимова, не вошедшие в обобщающие публикации. В отличие от предыдущих обзоров здесь впервые приведены типичные методики и варианты синтезов наиболее важных пирролов и N-винилпирролов.

## 1. Синтез пирролов из диалкилкетонов

Реакция оксимов симметричных диалкилкетонов с ацетиленом приводит к 2-алкил- и 2,3-диалкилпирролам и их N-винильным производным, выход до 95% [86]. Оксимы несимметричных диалкилкетонов в зависимости от условий дают либо 2,3-диалкилзамещенные пирролы и их N-винильные производные, либо их смесь с соответствующими 3-незамещенными пирролами, причем последние можно получать в количествах, вполне приемлемых для препаративного разделения [87].



R1 = H, Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *n*-Am, *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>;

R2 = H, Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *t*-Bu, *n*-Am;

R3 = H, CH<sub>2</sub>=CH;

M = Li, Na, K

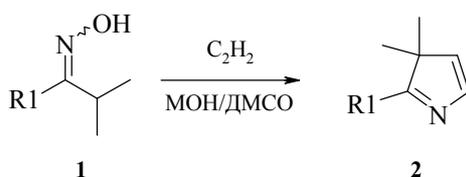
В тех случаях, когда возможна конкуренция метильной и метиленовой групп, в образовании пиррольного кольца в основном принимает участие последняя [87].

Синтез N-винилпирролов из симметричных и несимметричных кетоксимов обычно проводится в автоклаве (120–140°C, 1–3 ч) при большом избытке ацетилену (10–20 атм) и массовом соотношении гидроксид калия–кетоксим 0.1–0.3 : 1. Оптимальное объемное соотношение кетоксим : ДМСО, равно 1 : (8–16).

Пирролы, незамещенные по атому азота, лучше получать при контролируемом пропускании ацетилену в реакционную смесь (атмосферное давление, 93–100°C, 6–10 ч, 40–100% КОН от массы кетоксима) в среде ДМСО, содержащего 4–10% воды, которая подавляет реакцию винилирования.

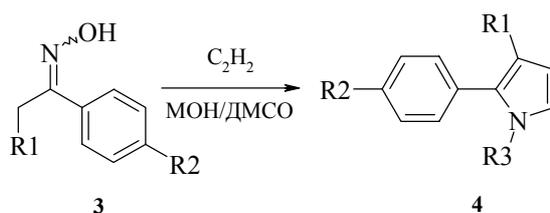
## 2. Из алкиларилкетонсв

Из изопропиларил(гетарил)кетоксимсв **1** в условиях реакции Трофимова (70–90°C, 4–5 ч, атмосферное давление ацетилену) можно получать труднодоступные 3H-пирролы **2** с выходом до 53% [88, 89].



R1 = Ph, 2-тиенил; M = Li, Na, K

Взаимодействие алкиларилкетоксимсв **3** с ацетиленом при 100°C (ДМСО, 20–30% КОН от массы кетоксима, 3 ч, начальное давление ацетилену 10–14 атм) приводит к N-винил-2-арилпирролам **4** (R3 = CH<sub>2</sub>=CH) с выходами до 72% [90]. При проведении реакции с рассчитанным количеством ацетилену или при его недостатке получают соответствующие NH-пирролы **4** (R3 = H), выходами до 64% [90].

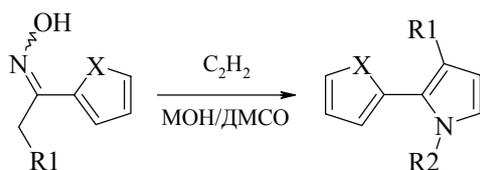


R1 = Alk (C<sub>1</sub> - C<sub>9</sub>); R2 = H, Me, Et, MeO, Ph, PhO, Cl;  
R3 = H, CH<sub>2</sub>=CH; M = Li, Na, K

Строение алкиларилкетоксимсв **3** не оказывает существенного влияния на выход N-винилпирролов, хотя наблюдается тенденция к повышению выхода в случае увеличения длины алкильного заместителя (R1) в исходных кетоксимах [90].

### 3. Из алкилгетарилкетонов

Из 2-ацилфуранов [91] и 2-ацилтиофенов [92] через соответствующие кетоксимы легко получают 2-(2'-фурил)-3-алкил- и 2-(2'-тиенил)-3-алкилпирролы и их N-винильные производные. Таким же путем можно синтезировать 2-(2'-селениенил)пирролы [93] и дипирролы [94].



R1 = H, Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>;  
R2 = H, CH<sub>2</sub>=CH; X = NMe, O, S, Se;  
M = Li, Na, K

Для синтеза N-винил-2-(2'-фурил)-3-алкилпирролов (выходы до 85%) рекомендованы [91] следующие условия: температура реакции 110–130°C, избыток ацетилена (начальное давление 15 атм), продолжительность реакции 3 ч, массовое соотношение кетоксим : KOH 1 : 1. При 130–140°C алкилфурилкетоксимы легко образуют N-винилпирролы также и при атмосферном давлении, хотя продолжительность реакции возрастает до 6–8 часов. При недостатке ацетилена синтезируются соответствующие 2-(2'-фурил)пирролы [91].

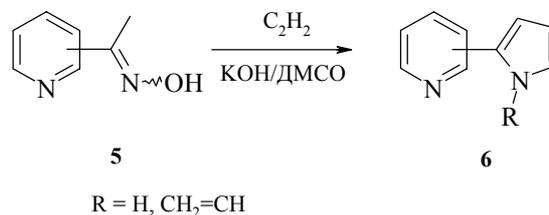
Реакция алкилтиенилкетоксимов с ацетиленом, приводящая с выходом до 70% к N-винил-2-(2'-тиенил)-3-алкилпирролам, гладко протекает при 100–130°C и может быть реализована как при повышенном, так и при атмосферном давлении [92]. 2-(2'-Тиенил)-3-алкилпирролы с выходами до 53% можно получить при использовании суперосновной пары LiOH–DMCO, либо при добавлении воды в количестве 5–15% от массы DMCO, либо при строгом дозировании ацетилена.

Показана возможность синтеза 2-(2'-селениенил)пиррола (выход 10%) и N-винил-2-(2'-селениенил)пиррола (выход 2%) из метил-2-селениенилкетоксима и ацетилена при 95–97°C [93]. Низкий выход селениенилпирролов объясняется их неустойчивостью в системе KOH–DMCO.

Взаимодействием оксима N-метил-2-ацетилпиррола с ацетиленом [94] при атмосферном (80°C, 7 ч) или повышенном давлении (90°C, 3 ч, начальное давление ацетилена 12 атм) получают N-метил-2-(2'-пирролил)пиррол (выход 11%) и его N-винильное производное (выход 40%).

Среди многочисленных методов синтеза замещенных пирролов имеются лишь единичные примеры получения пирролов с пиридиновыми заместителями. Между тем соединения такого типа интересны как аналоги природного алкалоида никотина.

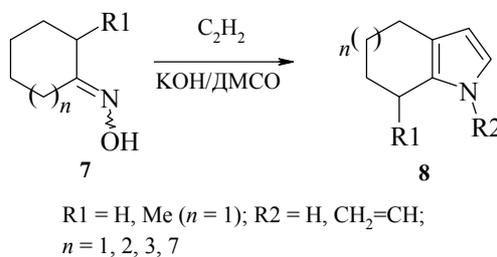
Учитывая это, была детально исследована реакция оксима 2-ацетилпиридина **5** с ацетиленом, приводящая к NH- и N-винил-2-(2'-пиридил)пирролам [95] **6**, которая позднее была распространена на оксимы 3- и 4-ацетилпиридинов [96, 97].



Оксимы ацетилпиридинов **5** реагируют с ацетиленом (начальное давление 16 атм) при температуре 105–120°C и эквимолярном соотношении KOH : оксим, образуя только соответствующие N-винилпирролы **6** (R = CH<sub>2</sub>CH) с выходами до 68%. Проведение реакции в более мягких условиях (начальное давление ацетилена 12–14 атм, 80–85°C, мольное соотношение KOH : оксим 1 : 2) способствует селективному получению соответствующих NH-пирролов **6** (R = H) (выходы 42–80%).

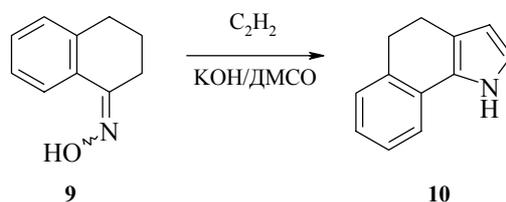
#### 4. Из циклических и гетероциклических кетонов

В условиях реакции Трофимова (90–140°C) из оксимов **7**: циклогексанона [98], 2-метилциклогексанона [63], циклогептанона (суберона) [99], циклооктанона и циклододеканона [100] получены соответствующие пирролы **8** (R<sub>2</sub> = H): 4,5,6,7-тетрагидроиндол, 7-метил-4,5,6,7-тетрагидроиндол, 4,5,6,7,8-пентагидро-1*H*-циклогепта[*b*]пиррол, 4,5,6,7,8,9-гексагидро-1*H*-циклоокта[*b*]пиррол, 4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-декагидро-1*H*-циклододека[*b*]пиррол и N-винил производные (R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>=CH) этих соединений с выходами до 100%.

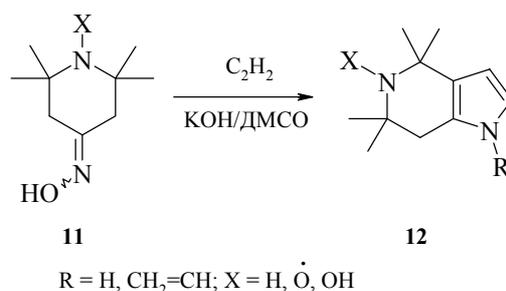


Опыты по синтезу N-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндола из циклогексаноноксида и ацетилена (110°C, концентрация KOH 0.4 моль/л) на 5-ти и 25-литровых установках [101], проведенные под давлением до 1.5 атмосфер, показали, что производительность 1 л катализаторного раствора может составить 50–100 г N-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндола в час. Эти результаты подтверждают высокую технологичность реакции Трофимова. Они послужили базой для разработки технологического процесса получения различных пирролов и их N-винильных производных на пилотных установках [101].

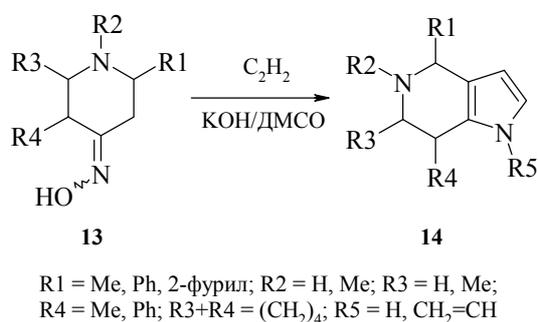
Оксим α-тетралона **9** также легко взаимодействует с ацетиленом (90°C, 2 ч, 30% KOH от массы кетоксида, атмосферное давление), образуя 4,5-дигидробензо[*g*]индол **10**, выход 70% [102].



Из оксима с нитроксильным центром – 2,2,6,6-тетраметил-1-нитроксил-4-гидроксииминопиперидина **11** ( $X = \dot{\text{O}}$ ), а также оксима 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидона **11** ( $X = \text{H}$ ) и его 1-гидроксипроизводного **11** ( $X = \text{OH}$ ) ( $90\text{--}105^\circ\text{C}$ , атмосферное давление ацетилена) были получены, соответственно, 4,4,6,6-тетраметил-5-нитроксил-4,5,6,7-тетрагидро-5-азаиндол **12** ( $X = \dot{\text{O}}$ ,  $\text{R} = \text{H}$ ), 4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-5-азаиндол **12** ( $X = \text{H}$ ,  $\text{R} = \text{H}$ ) и его N-винильное производное **12** ( $X = \text{H}$ ,  $\text{R} = \text{CH}_2=\text{CH}$ ) с выходами от 24 до 90% [103].

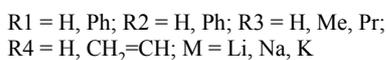
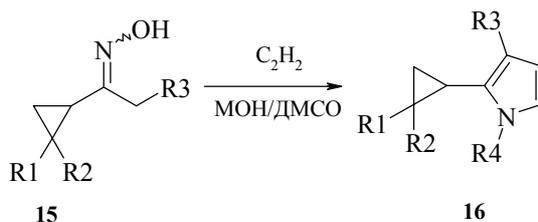


Оксимы 1,2,5-триметилпиперидин-4-она, 2-метил- и 2-(2-фурил)-4-кетодакагидрохинолинов **13** с ацетиленом ( $85\text{--}95^\circ\text{C}$ , атмосферное давление) образуют замещенные пирроло[3,2-*c*]пиперидины **14** ( $\text{R}_5 = \text{H}$ ) и их N-винильные производные **14** ( $\text{R}_5 = \text{CH}_2=\text{CH}$ ) с выходами до 69% [104].



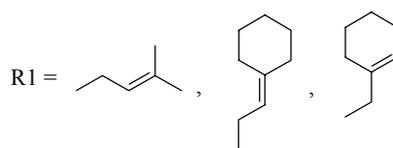
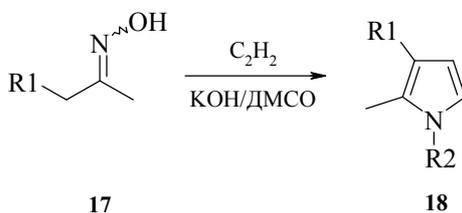
## 5. Из алкилциклопропилкетонатов

Взаимодействием алкилциклопропилкетоксимов **15** с ацетиленом получены смеси 2-циклопропил-3-алкилпирролов **16** ( $R_4 = H$ ) и их N-винильных производных **16** ( $R_4 = CH_2=CH$ ) при атмосферном давлении ацетилена ( $90-100^\circ C$ ) с выходом от 24 до 64% [105].



## 6. Из терпеноидных кетонатов

Оксимы непредельных терпеноидных кетонатов (4-алкен-2-онов) **17** реагируют с ацетиленом (автоклав,  $90-95^\circ C$ ), образуя 2-метил-3-(2-алкенил)пирролы **18** ( $R_2 = H$ ) и их N-винильные производные **18** ( $R_2 = CH_2=CH$ ) с суммарным выходом 46–80% без изомеризации алкенильного заместителя [106].

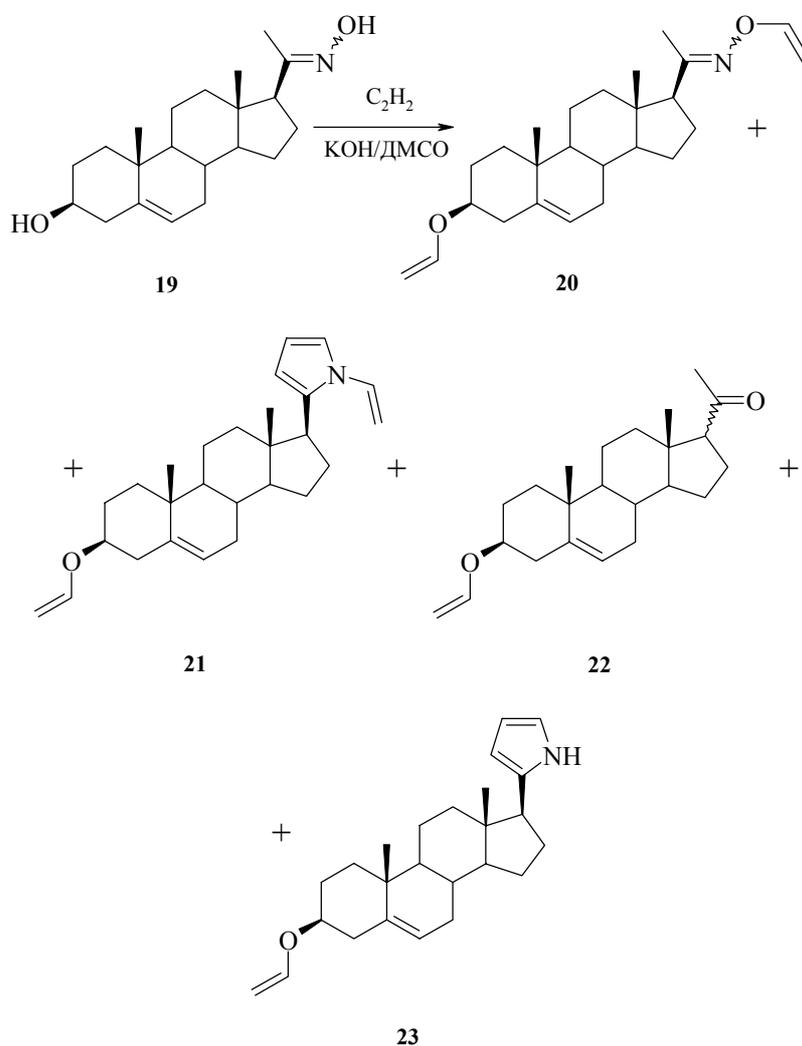


## 7. Из кетостероидов

Двухстадийный метод построения пиррольного кольца из ацетилена и кетонатов (через кетоксимы) в системе  $KOH-DMCO$  по реакции Трофимова недавно был распространен на кетостероиды [107, 108]. Формирующееся пиррольное кольцо

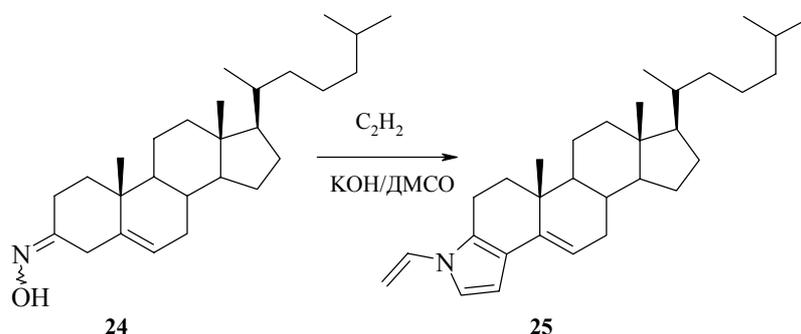
может быть либо аннелировано к стероидному скелету, либо введено в заместитель. Возможна одновременная реализация обоих вариантов.

Реакция была изучена на примере оксима  $\Delta^5$ -прегнен-3 $\beta$ -ол-20-она **19**, выбранного в качестве типичного представителя кетостероидов [107]. Для уменьшения числа возможных продуктов реакции были найдены условия (100°C, 5 ч, начальное давление ацетилена 14 атм), в которых происходит исчерпывающее винилирование 3-ОН-группы и образующейся NH-пиррольной функции. Полученные этим путем соединения **20**, **21**, **22** (соотношение 1 : 5 : 2, соответственно) являются представителями ранее неизвестных семейств функционализированных стероидов.



При проведении реакции в более мягких условиях (75°C, 5 мин), наряду с производным N-винилпиррола **21**, наблюдается также образование его предшественника 3β-винилокси-17β-(2-пирролил)-Δ<sup>5</sup>-андростена **23**. Соотношение полученных продуктов свидетельствует о том, что винилирование спиртовой и оксимной групп является наиболее легко протекающими процессами [107].

Первая удачная попытка аннелирования стероидного скелета N-винилпиррольным фрагментом взаимодействием оксима 5-холестен-3-она **24** с ацетиленом была проведена в работе [108]. При этом наблюдалось региоспецифичное образование соединения **25** при участии метиленовой группы в положении 4 с выходом 25%.

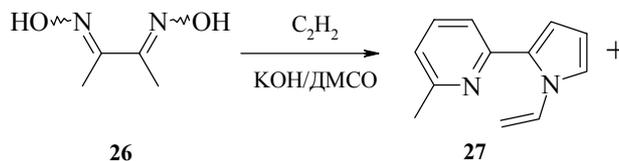


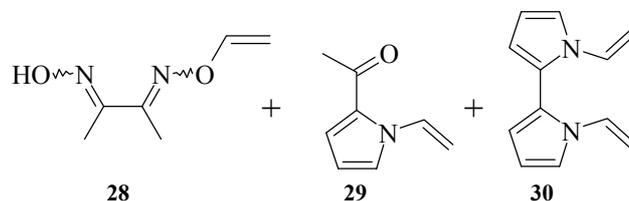
Снижение температуры от 120 до 100°C и ниже приводит к значительному падению скорости целевой реакции по сравнению со скоростями побочных процессов, наиболее вероятными из которых являются прототропная миграция Δ<sup>5</sup> → Δ<sup>4</sup> в исходном кетоксиме **24** и последующее частичное деоксимирование. При температуре реакции выше 120°C образуется значительное количество смолообразных примесей, что затрудняет выделение целевых продуктов [108].

## 8. Из дикетонов

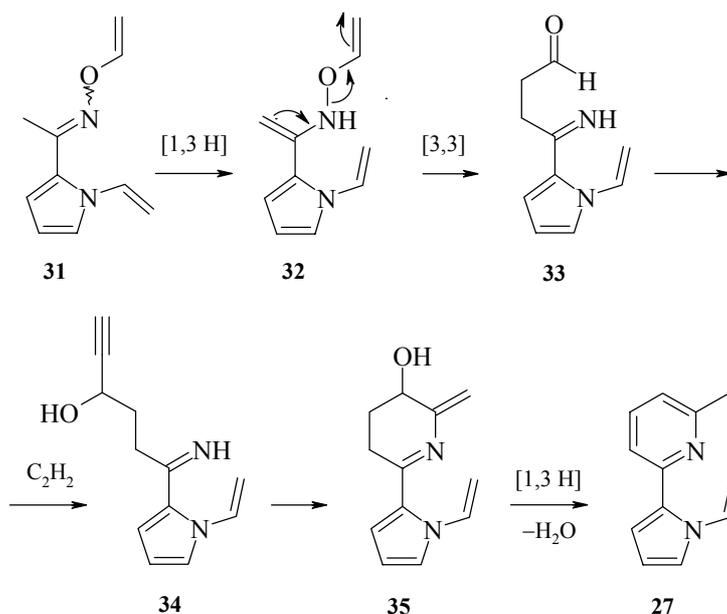
Сообщается [109] о необычном результате реакции Трофимова, в которую был вовлечен диметилглиоксим **26** – простейший представитель ряда α-дикетоксимов.

В реакционной смеси, полученной в обычных условиях (KOH–DMF, 100–140°C, начальное давление ацетилена 15 атм), среди ожидаемых продуктов реакции, таких как O-винилдиметилглиоксим **28**, 2-ацетил-N-винилпиррол **29** и N,N'-дивинил-2,2'-дипиррол **30**, был также идентифицирован N-винил-2-[2'-(6'-метилпиридил)]пиррол **27**.





Содержание пиридилпиррола **27** в смеси продуктов зависит от условий реакции, достигая 36%. Его образование [109] объясняется следующим образом: О-винилкетоксим **31** – нормальный продукт реакции Трофимова с диметилглиоксимом **26** претерпевает [1,3] прототропный сдвиг под действием сверхоснования KOH–DMCO, что приводит к винилгидроксиламину **32**. Последний далее перегруппировывается в иминоальдегид **33** ([3,3] сигматропный сдвиг), улавливаемый ацетиленом с образованием ацетиленового спирта **34** (реакция Фаворского). Последующие циклизация в гидроксипроизводное **35** и ароматизация в итоге приводят к пиридилпирролу **27**.

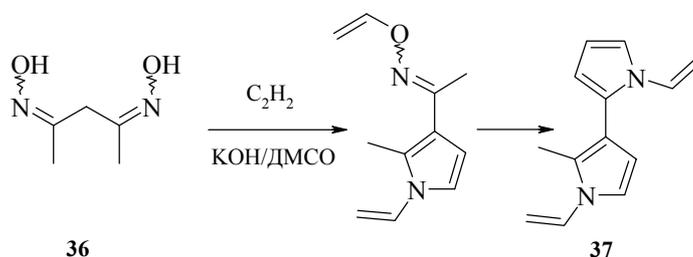


Образование N-винил-2-[2'-(6'-метилпиридил)]пиррола **27** в реакции диметилглиоксима с ацетиленом помогает лучше понять механизм синтеза пирролов по Трофимову. Хотя давно считалось [63], что в этой реакции образуются иминоальдегиды типа **33**, они, как и винилгидроксиламины типа **32**, остаются на данный момент последними двумя интермедиатами в многостадийной схеме замыкания пиррольного кольца, которые не были выделены. Образование пиридинового кольца, наблюдаемое в ходе пиррольного синтеза, подразумевает захват имино-

альдегида **33** ацетиленом и, следовательно, может считаться дополнительной экспериментальной поддержкой предложенного ранее механизма реакции [63].

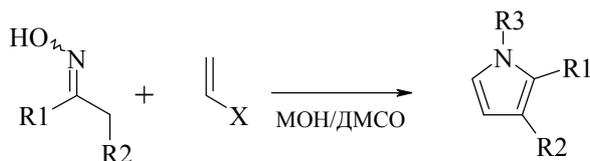
С другой стороны, это новое расширение реакции Трофимова, несмотря на умеренный (неоптимизированный) выход пиридилпиррола **27**, может иметь препаративную ценность как прямой синтез никотиноподобного алкалоида из простых доступных исходных материалов (диметилглиоксима и ацетилена).

С целью получения новых дипирролов и расширения синтетических возможностей реакции Трофимова исследовано взаимодействие диоксима 2,4-пентандиона **36** с ацетиленом (100–140°C, 1–5 ч, начальное давление 15 атм) [110]. Реакция протекает региоселективно с вовлечением на первой стадии в процесс построения пиррольного кольца метиленовой группы диоксима, вследствие чего единственным конечным продуктом является несимметричный N,N'-дивинил-2-метил-2-(3'-пирролил)пиррол (**37**), получаемый с выходом до 30%.



### 9. Винилгалогениды и дигалогенэтаны как синтетические эквиваленты ацетилена в реакции Трофимова

Взаимодействие кетоксимов с винилгалогенидами при 80–130°C (атмосферное давление) приводит к пирролам и их N-винильным производным [111].

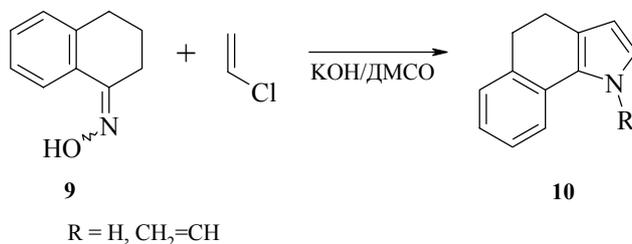


R1 = Alk; R2 = H, Alk; R3 = H, CH<sub>2</sub>=CH;  
X = Cl, Br; M = Na, Cs

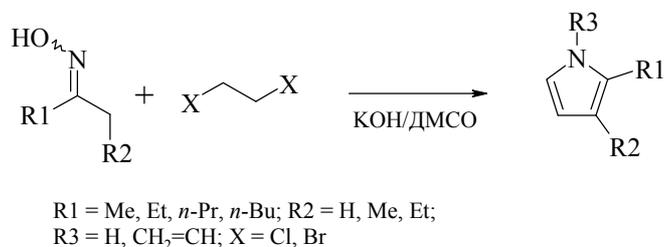
Варьируя соотношение реагентов и условия, можно проводить реакцию селективно, получая либо преимущественно пирролы с выходом около 40%, либо N-винилпирролы (выход до 35%).

Конденсацией циклогексаноноксима с хлористым винилом при 90–130°C получен 4,5,6,7-тетрагидроиндол с выходом 78% при конверсии оксима до 75% [112]. 4,5-Дигидробензо[g]индол (**10** (R = H) и его N-винильное производное **10**

(R = CH<sub>2</sub>=CH) (общий выход 50%) синтезированы взаимодействием оксима α-тетралона **9** с хлористым винилом при 140–150°C [113].



В реакции Трофимова наряду с винилгалогенидами вместо ацетиленовых соединений можно использовать и дигалогенэтаны (избыток гидроокиси щелочного металла, 90–120°C) [114].



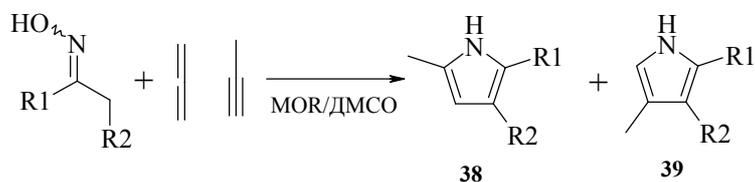
Как и с винилгалогенидами, в зависимости от соотношения реагентов и условий, реакция может быть направлена в сторону преимущественного образования невинилированных, либо винилированных пирролов. Подробности синтеза пирролов из кетоксимов и 1,2-дихлор- или 1,2-дибромэтаноов описаны в [115, 116].

Этот вариант реакции Трофимова, несмотря на меньшие выходы пирролов (до 40%), может оказаться более приемлемым для лабораторий, не располагающих свободным ацетиленом и опытом работы с ним.

## 10. Реакции кетоксимов с замещенными ацетиленами

Синтезу пирролов из кетоксимов и замещенных ацетиленов в условиях реакции Трофимова посвящено еще не так много работ. Большинство из них обсуждается в монографии [63].

Недавно [117] опубликованы результаты изучения реакции кетоксимов с простейшим гомологом ацетилена, пропином, его изомером алленом и их смесями. Эксперименты, проведенные в системах МОН–ДМСО (М = К, Cs) или КОВу-*t*-ДМСО, как при атмосферном, так и при повышенном давлении при различных температурах и времени контакта реагентов, показали, что в большинстве случаев региоселективно образуются 4- (**38**) и 5-метилизомеры (**39**).



R1 = Me, *i*-Pr, *t*-Bu, Ph, 2-фурил, 2-тиенил; R2 = H, Me;  
 R1+R2 = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; R = H, *t*-BuO; M = K, Cs

Температура и время реакции, а также состав исходной пропин–алленовой смеси практически не влияют на соотношение образующихся пирролов. Наблюдается лишь слабая зависимость соотношения региоизомеров от природы катализатора и давления (концентрации) пропина. Итог реакции существенным образом зависит от строения кетоксима и определяется не только электронными, но и стерическими факторами. С разветвлением радикала, находящегося у оксимной функции, возрастает доля 4-метилзамещенного пиррола **39** в смеси. Это четко прослеживается, если сравнить результаты, полученные для ацетоксима, метилизопропилкетоксима и пинаколиноксима. Более объемный оксимат-анион, очевидно, по стерическим причинам, предпочитательнее атакует C<sup>1</sup> атом пропина. В то же время оксими циклогексана и 2-ацетилфурана реагируют региоселективно с образованием практически только 5-метилпирролов **38**. С оксимами метилэтилкетона, ацетофенона и 2-ацетилтиофена реакция протекает менее селективно: доля 5-метилзамещенных пирролов **38** составляет 90–92%.

Исследуемые реакции сопровождаются деоксимированием кетоксимов и присоединением NH-пирролов к пропину и аллену, приводящим к N-2-пропенилпирролам.

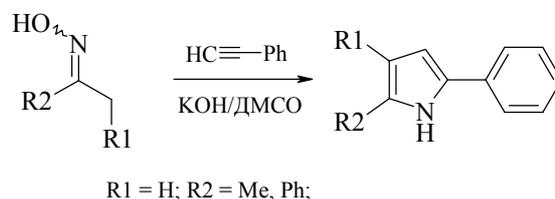
По сравнению с ацетиленом пропин и аллен менее реакционноспособны, что относится как к стадии гетероциклизации, так и реакции винилирования.

Заслуживает внимания также тот факт, что в реакции метилэтилкетоксима с пропин-алленовой смесью, несмотря на повышенную температуру (115–125°C), в построении пиррольного кольца участвует только метиленовая группа (5-метил-2-этилпиррол не идентифицирован). В то же время с ацетиленом в этих условиях региоспецифичность реакции нарушается: реагирует не только метиленовая, но и в незначительной степени метильная группа кетоксима, и в реакционной смеси появляется N-винил-2-этилпиррол [63].

Синтез пирролов из кетонов и пропин–алленовой смеси, являющейся многоатомным побочным продуктом пиролиза углеводородов, принципиально расширяет препаративные возможности реакции Трофимова. Впервые становятся легкодоступными 5-метилзамещенные пирролы **38**, имеющие разнообразные заместители в положениях 2 и 3.

С диацетиленом образование пирролов не наблюдалось, хотя соответствующие O-винилкетоксими – ожидаемые предшественники пирролов – были выделены [118, 119].

Взаимодействие оксимов ацетона и ацетофенона с фенилацетиленом (120–140°C) приводит к 2-фенилпирролам (неоптимизированные выходы 21 и 15%, соответственно) [120].



Винилацетилен с кетоксимами при 60–75°C не образует пирролов: с выходом до 50% получены смеси О-3- и О-2-бутинил- и О-2,3-бутадиенилкетоксимов [121, 122].

### Заклучение

Двухстадийный синтез пирролов из кетонов по реакции Трофимова за 30 лет после своего открытия превратился в надежный инструмент химии пиррола, вошел в американскую энциклопедию [53], фундаментальные монографии [54, 63], обзоры [51, 61, 62, 64–74] и учебные пособия [57].

Успех этого нового подхода к построению пиррольного кольца обусловлен тем, что он удачно дополняет существующие методы синтеза пирролов, позволяет легко получать пирролы с алкильными, арильными и гетарильными заместителями, а также различные аннелированные пиррольные системы. Потенциал реакции далеко не исчерпан. Недавние работы по вовлечению в нее стероидных кетонов, дикетонов, метилацетилена и аллена – яркие тому свидетельства.

Важным преимуществом синтеза пирролов по реакции Трофимова по сравнению со многими другими методами является его технологичность, возможность использования его для коммерческого выпуска крупных партий труднодоступных представителей пиррольного ряда, что убедительно продемонстрировано пилотированием синтеза N-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндола в заводских условиях. Поэтому в ближайшие годы можно ожидать повышения заинтересованности промышленности химических реактивов в освоении этого метода.

### Литература

1. Faulkner D.J., Venkateswarlu Y., Rao M.R., *Tetrahedron* **1997** 53 3457.
2. Reddy R.M.V., Rao M.R., Rhodes D., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1999** 42 1901.
3. Patterson J.M., *Synthesis* **1976** 281.
4. Katritzky A.R., Rees C.W., Scriven E.F.V., in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Oxford: Pergamon Press, **1996**, vol. 2, p. 1.
5. Casiraghi G., Zanardi F., Rassa G., Pinna L., *Org. Prep. Proced. Int.* **1996** 28 641.
6. Takohata H., Momose T., in *The Alkaloids*, Cordel G.A., Ed., San Diego: Academic Press, 1993.
7. Hoshino O., in *The Alkaloids*, Cordel G.A., Ed., San Diego: Academic Press, 1998, vol. 51, p. 324.
8. Faulkner D., *J. Nat. Prod. Rep.* **2000** 17 7.

9. Spivey A.C., Frampton C.S., Battersby A.R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996** 2103.
10. Jacobi P.A., Buddhu S.C., Fry D., Rajeswari S., *J. Org. Chem.* **1997** 62 2894.
11. Leung S.H., Nguyen L.T., Smith K.M., *Heterocycl. Commun.* **1996** (2) 9.
12. Trew S.J., Wrigley S.K., Pairet L., *J. Antibiotics* **2000** 53 (1) 1.
13. Raggatt M.E., Simpson T.J., Wrigley S.K., *Chem. Commun.* **1999** 11 1039.
14. Breinholt J., Gurtler H., Kjar A., *et al.*, *Acta Chem. Scand.* **1998** 52 1040.
15. Furstner A., Weintritt H., Hupperts A., *J. Org. Chem.* **1995** 60 6637.
16. Gupton G.T., Krumpe K.E., Burnham B.S., Dwornik K.A., *Tetrahedron* **1998** 54 5075.
17. Khanna I.K., Weier R.M., Yu Y., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1997** 40 1619.
18. Thurkauf A., Yuan J., Chen X., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1995** 38 4950.
19. Carson J.R., Carmosin R.J., Pitis P.M., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1997** 40 1578.
20. Anderson H.J., Loader C.E., *Synthesis* **1985** 353.
21. Lainton J.A.H., Huffman J.W., Martin B.R., Compton D.R., *Tetrahedron Lett.* **1995** 36 1401.
22. DeLeon C.Y., Ganem B., *Tetrahedron* **1997** 53 7731.
23. Jacobi P.A., Coutts L.D., Gou J.S., *et al.*, *J. Org. Chem.* **2000** 65 205.
24. Portevin B., Tordjman C., Pastoureau P., *et al.*, *J. Med. Chem.* **2000** 43 4582.
25. Gimenez I.F., Alves O.L., *J. Braz. Chem. Soc.* **1999** (10) 167.
26. Reynolds J.R., Poropatic P.A., Toyooka R.L., *Macromolecules* **1987** 20 958.
27. Nizuski-Mann R.E., Cava M.P., *Heterocycles* 1992 34 2003.
28. Hou S.-S.P., Yeh Y.-H., *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 1309.
29. Silva C.D., Walker D.A., *J. Org. Chem.* **1998** 63 6715.
30. Evans P., de Lacy B.P.J., Guernion N., *et al.*, *Synthetic Metals* **2000** 114 181.
31. Jones R.A., Been G.P., *The Chemistry of Pyrroles*, New York: Academic Press, 1977.
32. Bird C.W., Cheeseman C.W.H., in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky A.R., Rees C.W., Eds., Oxford: Pergamon Press, 1984, p. 89.
33. Sundberg R.J., in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky A.R., Rees C.W., Scriven E.F.V., Eds., Oxford: Pergamon Press, 1996, vol. 2, p. 119.
34. Sundberg R.J., in *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Suschitzky H., Gribble G.W., Eds., Oxford: Pergamon Press, 1996, vol. 8, p. 103.
35. Gilchrist T.L., in *Heterocyclic Chemistry*, Harlow: Longman Scientific & Technical, 1994, p. 189.
36. Lue P., Greenhill J.V., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1996** 67 207.
37. Jones R.A., *Chem. Heterocycl. Compds.* **1990** 38 1.
38. Gilchrist T.L., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998** 615.
39. Gilchrist T.L., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999** 2849.
40. Gilchrist T.L., *Contemp. Org. Synth.* **1995** (2) 337.
41. Sundberg R.J., in *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Suschitzky H., Gribble G.W., Eds., Oxford: Pergamon, 1992, vol. 4, p. 81.
42. Sundberg R.J., Nguyen P.V., in *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Suschitzky H., Gribble G.W., Eds., Oxford: Pergamon, 1994, vol. 6, p. 110.
43. Ticler M., Kolar P., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1995** 64 1.
44. Patterson J.M., *Synthesis* **1976** 281.
45. Marcaccini S., Torroba T., *Org. Prep. Proc. Int.* **1993** 25 143.

46. Collins I., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000** 2845.
47. Settambolo R., Mariani M., Gaiazzo A., *J. Org. Chem.* **1998** 63 10022.
48. Lagu B., Pan M., Wachter M.P., *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 6027.
49. Gabriele B., Salerno G., Fazio A., Bossio M.R., *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 (7) 3139.
50. Runge F.F., *Ann. Phys.* **1834** 31 65.
51. Ferreira V.F., De Souza M.C.B.V., Cunha A.C., et al., *Org. Prep. Proced. Int.* **2001** 33 411.
52. Gossauer A., *Die Chemie der Pyrrole*, Berlin: Springer, 1974.
53. Tedeschi R.J., in *Encyclopedia of Physical Science and Technology*, San Diego: Acad. Press, 1992, vol. 2, p. 27.
54. Bean G.P., in *The Synthesis of 1-H-Pyrroles. Part. 1. The Synthesis and the Chemical and the Physical Aspects Pyrrole Ring*, Jones R.A., Ed., New York: Wiley, 1990, p. 105.
55. Gilchrist T.L., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2001 1 2491.
56. Puciova M., Ertl P., Toma S., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1994** 59 175.
57. Пожарский А.Ф., Анисимова В.А., Цупак Е.Б., в сб. *Практические работы по химии гетероциклов*, Ростов: Изд-во Ростовского университета, 1988, с. 9.
58. Пожарский А.Ф., *ХГС* **1989** (1) 3.
59. Трофимов Б.А., *Гетероатомные производные ацетилена. Новые полифункциональные мономеры, реагенты и полупродукты*, М.: Наука, 1981, с. 163.
60. Трофимов Б.А., Голованова Н.И., Шергина Н.И. и др., *Атлас спектров ароматических и гетероциклических соединений*, Новосибирск: Институт органической химии, 1981, т. 21.
61. Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Михалева А.И., *Итоги науки и техники*, М.: Органическая химия, 1987, т. 7.
62. Трофимов Б.А., Михалева А.И., *ХГС* **1980** (10) 1299.
63. Трофимов Б.А., Михалева А.И., *N-Винилпирролы*, Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1984.
64. Trofimov B.A., *Z. Chem.* **1986** 26 (2) 41.
65. Собенина Л.Н., Михалева А.И., Трофимов Б.А., *Успехи химии* **1989** (2) 275.
66. Собенина Л.Н., Михалева А.И., Трофимов Б.А., *ХГС* **1989** (3) 291.
67. Trofimov B.A., in *Adv. Heterocycl. Chem.*, Katritzky A.R., Ed., San Diego: Acad. Press, 1990, vol. 51, p. 177.
68. Trofimov B.A., in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, vol. 48: *Pyrroles*, pt. 2, Jones R.A., Ed., New York: Wiley, 1992, 131.
69. Trofimov B.A., Mikhaleva A.I., *Heterocycles* **1994** 37 (2) 1193.
70. Trofimov B.A., *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994** 95–97 145.
71. Трофимов Б.А., Михалева А.И., *ЖОрХ* **1996** 32 (8) 1127.
72. Коростова С.Е., Михалева А.И., Васильцов А.М., Трофимов Б.А., *ЖОрХ* **1998** 34 (7) 967.
73. Коростова С.Е., Михалева А.И., Васильцов А.М., Трофимов Б.А., *ЖОрХ* **1998** 34 (12) 1767.
74. Коростова С.Е., Михалева А.И., Трофимов Б.А., *Успехи химии* **1999** (6) 506.
75. Юровская М.А., Дружинина В.В., Тюреходжаева М.А., Бундель Ю.Г., *ХГС* **1984** (1) 69.

76. Юровская М.А., Афанасьев А.З., Бундель Ю.Г., *ХГС* **1984** (8) 1077.
77. Простаков Н.С., Варламов А.В., Борисова Т.Н., Сергеева Н.Д., *ХГС* **1987** (9) 1286.
78. Борисова Т.Н., Варламов А.В., Сергеева Н.Д. и др., *ХГС* **1987** (7) 973.
79. Борисова Т.Н., Алиев А.Э., Стажарова И.А. и др., *ХГС* **1991** (6) 849.
80. Борисова Т.Н., Стажарова И.А., Алиев А.Е. и др., *ХГС* **1991** (10) 1375.
81. Борисова Т.Н., Алиев А.Э., Сахнова Е.А. и др., *ХГС* **1993** (1) 137.
82. Алиев А.Э., Сеницына А.А., Борисова Т.Н. и др., *ХГС* **1993** (1) 75.
83. Ряшенцева М.А., *Успехи химии* **1995** 64 (10) 1032.
84. Варламов А.В., Борисова Т.Н., Воскресенский Л.Г., *ХГС* **1995** (1) 136.
85. Варламов А.В., Воскресенский Л.Г., Борисова Т.Н. и др., *ХГС* **1999** (5) 683.
86. Михалева А.И., Трофимов Б.А., Васильев А.Н., *ЖОрХ* **1979** 15 (3) 602.
87. Трофимов Б.А., Михалева А.И., Васильев А.Н., Сигалов М.В., *ХГС* **1978** (1) 54.
88. Трофимов Б.А., Шевченко С.Г., Коростова С.Е. и др., *ХГС* **1985** (11) 1573.
89. Коростова С.Е., Шевченко С.Г., Сигалов М.В., *ХГС* **1991** (10) 1371.
90. Трофимов Б.А., Коростова С.Е., Балабанова Л.Н., Михалева А.И., *ХГС* **1978** (4) 489.
91. Трофимов Б.А., Михалева А.И., Половникова Р.И. и др., *ХГС* **1981** (8) 1058.
92. Коростова С.Е., Михалева А.И., Нестеренко Р.Н. и др., *ЖОрХ* **1985** 21 (2) 406.
93. Михалева А.И., Нестеренко Р.Н., Васильцов А.М. и др., *ХГС* **1992** (5) 708.
94. Коростова С.Е., Шевченко С.Г., Сигалов М.В., Голованова Н.И., *ХГС* **1991** (4) 460.
95. Петрова О.В., Михалева А.И., Собенина Л.Н. и др., *ЖОрХ* **1997** 33 (7) 1078.
96. Petrova O.V., Mikhaleva A.I., Sobenina L.N., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **1997** (4) 162.
97. Афонин А.В., Ушаков И.А., Петрова О.В. и др., *ЖОрХ* **2000** 36 (7) 1074.
98. Михалева А.И., Трофимов Б.А., Васильев А.Н., *ХГС* **1979** (2) 197.
99. Трофимов Б.А., Михалева А.И., Атавин А.С. и др., А. с. СССР 518 493, *Бюлл. изобрет.* **1976** (23).
100. Васильцов А.М., Полубенцев Е.А., Михалева А.И., Трофимов Б.А., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1990** (4) 864.
101. Михалева А.И., Трофимов Б.А., Васильев А.Н. и др., *Изв. СО АН СССР, Сер. хим.* **1981** (1) 150.
102. Трофимов Б.А., Михалева А.И., Нестеренко Р.Н., *ЖОрХ* **1978** 14 (5) 1119.
103. Трофимов Б.А., Шапиро А.Б., Нестеренко Р.Н. и др., *ХГС* **1988** (3) 350.
104. Трофимов Б.А., Васильцов А.М., Михалева А.И. и др., *ХГС* **1991** (10) 1365.
105. Коростова С.Е., Домнин И.Н., Викторов Н.Б. и др., *ЖОрХ* **1996** 32 (8) 1219.
106. Трофимов Б.А., Васильцов А.М., Шмидт Е.Ю. и др., *ЖОрХ* **1994** 30 (4) 576.
107. Васильцов А.М., Шмидт Е.Ю., Михалева А.И. и др., *ХГС* **2001** (12) 1641.
108. Васильцов А.М., Зайцев А.Б., Михалева А.И. и др., *ХГС* **2002** (1) 66.
109. Vasil'stov A.M., Zaitsev A.B., Schmidt E.Yu., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **2001** (2) 74.
110. Васильцов А.М., Зайцев А.Б., Михалева А.И. и др., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 58.
111. Трофимов Б.А., Михалева А.И., *ЖОрХ* **1980** 16 (3) 672.

112. Трофимов Б.А., Михалева А.И., Васильев А.М., А. с. СССР 840 038, *Бюлл. изобрет.* **1981** (23).
113. Михалева А.И., Алиев И.А., Нестеренко Р.Н., Калабин Г.А., *ЖОрХ* **1982** 18 (10) 2229.
114. Трофимов Б.А., Михалева А.И., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1979** (12) 2840.
115. Михалева А.И., Трофимов Б.А., Васильев А.Н. и др., *ХГС* **1982** (9) 1202.
116. Михалева А.И., Трофимов Б.А., Васильев А.Н., Комарова Г.А., А. с. СССР 979 337, *Бюлл. изобрет.* **1982** (45).
117. Trofimov B.A., Tarasova O.A., Mikhaleva A.I., *et al.*, *Synthesis* **2000** (11) 1585.
118. Соколянская Л.В., Волков А.Н., Трофимов Б.А., *ЖОрХ* **1976** 12 (4) 905.
119. Трофимов Б.А., Соколянская Л.В., Волков А.Н., Михалева А.И., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1980** (12) 2803.
120. Трофимов Б.А., Михалева А.И., Коростова С.Е., Калабин Г.А., *ХГС* **1977** (2) 994.
121. Трофимов Б.А., Михалева А.И., Нестеренко Р.Н. и др., *ЖОрХ* **1988** 24 (12) 2618.
122. Васильцов А.М., Михалева А.И., Нестеренко Р.Н., Калабин Г.А., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1989** (7) 1702.

## Алкалоиды ряда пирроло[1,2-*b*]пиразола: Синтез витасомнина и его структурных аналогов

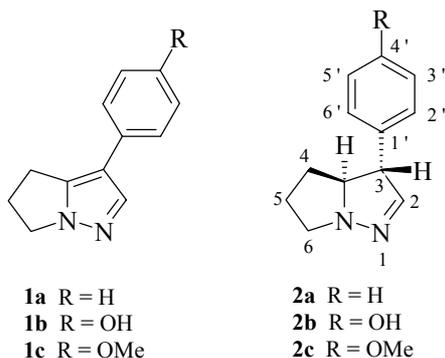
Михалёнок С.Г., Кузьменок Н.М., Звонок А.М.

Белорусский государственный технологический университет  
220050, Минск, ул. Свердлова, 13-А

### Введение

Фитохимический анализ экстрактов корней или цельных растений *Withania somnifera* Dunal, *Newbouldia laevis* и *Elytraria acaulis*, широко используемых в этномедицинской практике в Африке и Индии, позволил выделить и идентифицировать несколько алкалоидов ряда пирроло[1,2-*b*]пиразола [1–6]. Первый из них был выделен в 1911 году из корней *Withania somnifera* Dunal путем обработки аморфного основания водным раствором щелочи [1]. Позже, в 1963 году более детальное исследование веществ, извлекаемых из корней этого же растения, позволило выделить в чистом виде ряд алкалоидов, среди которых было и описанное выше соединение, строение которого долго не удавалось установить [2]. Эта задача была успешно решена лишь в 1966 году [7]. Новому алкалоиду была приписана структура 5,6-дигидро-3-фенил-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразола **1a** и дано название "витасомнин".

Более двух десятилетий витасомнин считался уникальным алкалоидом с пирроло[1,2-*b*]пиразольным скелетом. И только сравнительно недавно, еще пять алкалоидов сходного строения были выделены из растений *Newbouldia laevis* и *Elytraria acaulis* – 4'-гидроксивитасомнин **1b**, 4'-метоксивитасомнин **1c**, ньюбоулдин **2a**, 4'-гидрокси-ньюбоулдин **2b** и 4'-метокси-ньюбоулдин **2c** [3–6]:



Как показали исследования биологической активности, витасомнин и его аналоги неактивны против золотистого стафилококка и не цитотоксичны для клеток линии KB. В то же время **1** проявил себя как спазмолитик и депрессант центральной и периферической нервной системы, а также как мягкий анальгетик [8], что

проявляет традиционное лечебное действие экстрактов, содержащих данные алкалоиды (общеукрепляющее, адаптогенное, стресс-протекторное, улучшающее метаболизм мозга, иммуностимулирующее, противовоспалительное и др. действия) [8–12].

В патентной литературе имеется информация об использовании соединений со структурным фрагментом пирроло[1,2-*b*]пиразола в качестве средств защиты растений [13], при разработке новых фотоматериалов [14, 15].

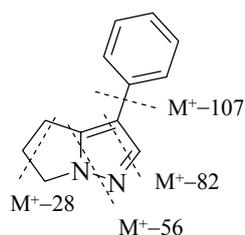
### Строение витасомнина и его аналогов, спектральные свойства

Спектральные данные витасомнина **1** и его аналогов описаны достаточно полно и послужили основанием для установления их структуры. Положение полос поглощения в УФ-спектрах соединений **1a–c** и **2a–c** ( $\lambda_{\text{макс}} = 248\text{--}253$  нм,  $\lg \varepsilon = 4.13\text{--}4.35$  и  $\lambda_{\text{макс}} = 227\text{--}240$  нм,  $\lg \varepsilon 3.60\text{--}4.02$ , соответственно), а также наблюдаемый гипсохромный сдвиг при каталитическом гидрировании гидрохлорида **1a** указывают на характер сопряжения бензольного кольца с азольными циклами [3–5, 7].

Характерной особенностью ИК-спектров арилзамещенных пирролидино-[1,2-*b*]пиразолов **1a–c** и **2a–c** является присутствие полос поглощения кратных связей C=C и C=N при  $1610\text{--}1629$   $\text{см}^{-1}$  и  $1570\text{--}1580$   $\text{см}^{-1}$  [3–5, 7].

В масс-спектрах соединений **1a–c** и **2a–c**, наряду с характеризующимися наибольшей интенсивностью пиками молекулярных ионов, имеются пики ионов  $[\text{M}-28]^+$ , образующиеся в результате экструзии этилена, что подтверждается присутствием соответствующих пиков метастабильных ионов. Основные направления распада арилзамещенных пирроло[1,2-*b*]пиразолов представлены на примере витасомнина на схеме 1 [3–5, 7]:

Схема 1



Спектральные данные  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  ЯМР алкалоидов **1a–c** и **2a–c** представлены в таблице 1 [3–5, 7]. Значения химических сдвигов C-3 и C-3a соединений **1a–c** ( $\sim 115$  м.д.) и **2a–c** ( $\sim 60$  м.д.), а также присутствие и мультиплетность сигналов протонов, связанных с указанными атомами углерода, в соединениях **2a–c** позволяют приписать соединениям **1a–c** структуру 3-арил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло-[1,2-*b*]пиразолов, а соединениям **2a–c** – 3-арил-3*a*,4,5,6-тетрагидро-3*H*-пирроло-[1,2-*b*]пиразолов. На основании данных эффекта Оверхаузера установлена транс-идная ориентация атомов водорода Н-3 и Н-3a в ньюбоулдине и его производных

**2a–c** [3]. Спектральные данные **1c** и **2c** сходны с данными их гидроксипаналогов **1b** и **2b**.

**Таблица.** Данные  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  ЯМР спектров алкалоидов **1a–c** и **2a–c**

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м.д., КССВ ( $J$ ), Гц											
	2	3	3a	4	5	6	1'	2', 6'	3', 5'	4'	OCH <sub>3</sub>	
<b>1a*</b>	$^{13}\text{C}$	141.0	115.4	142.7	26.5	23.9	47.6	133.5	125.1	128.9	125.7	
	$^1\text{H}$ уш. с	7.73			3.07 т (7)	2.67 м (7)	4.13 т (7)			7.13–7.43		
<b>1b**</b>	$^{13}\text{C}$	140.0	115.6	142.2	26.2	23.4	47.2	124.6	126.2	115.6	155.1	
	$^1\text{H}$ уш. с	7.67			3.03 т (7)	2.67 м (7)	4.13 т (7)		7.26д (8.5)	6.83д (8.5)		
<b>1c**</b>	$^{13}\text{C}$	141.2	115.8	142.5	26.3	23.4	47.2	124.4	126.2	115.6	156.2	57.1
	$^1\text{H}$ уш. с	7.68			3.06 м	2.68 м	4.12 м		7.35д (8.5)	6.96д (8.5)		3.88 с
<b>2a*</b>	$^{13}\text{C}$	147.0	61.1	71.4	31.4	23.9	53.6	140.5	127.3	129.0	127.4	
	$^1\text{H}$ уш. с	6.82	4.05 уш. с	3.68 м	2.00 м 1.56 м	1.70 м	3.69 м 3.17 м			7.26–7.34		
<b>2b**</b>	$^{13}\text{C}$	149.1	60.1	70.8	31.3	23.5	53.4	130.5	128.2	115.8	156.0	
	$^1\text{H}$ уш. с	6.83	3.93 уш. с	3.63 м	2.00 м 1.60 м	1.67 м	3.64 м 3.13 м		7.00д (8.5)	6.70д (8.5)		
<b>2c**</b>	$^{13}\text{C}$	149.1	60.1	70.8	31.3	23.5	53.4	130.5	128.2	115.8	158.0	56.4
	$^1\text{H}$ уш. с	6.83	3.93 уш. с	3.63 м	2.00 м 1.60 м	1.67 м	3.64 м 3.13 м		7.09д (8.5)	6.83д (8.5)		3.83 с

\*CDCl<sub>3</sub>

\*\*CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD (9 : 1)

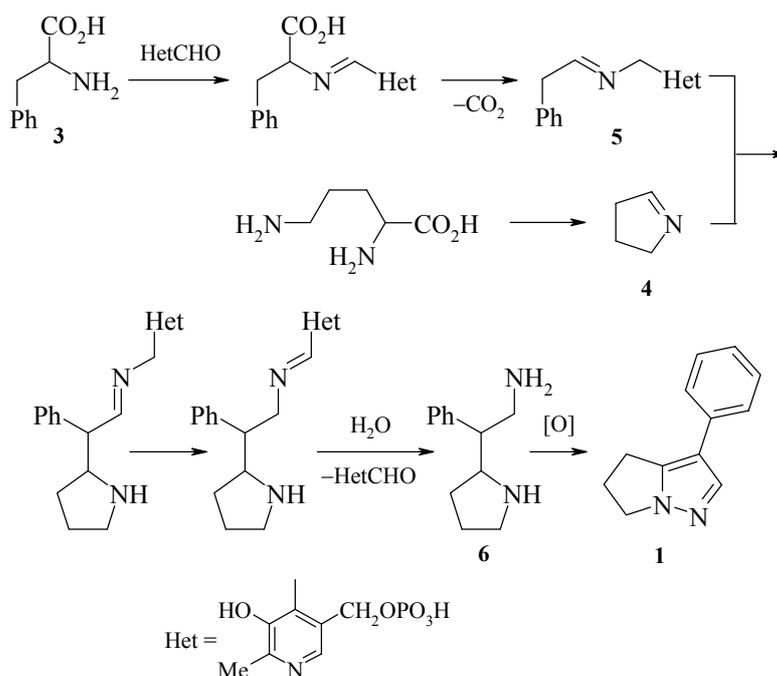
Несмотря на присутствие двух асимметрических центров в молекулах 3-арил-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-*b*]пиразолов, выделенные алкалоиды **2a–c** не проявляют оптической активности, и, следовательно, в природе они находятся в виде рацемических смесей [3].

### Биогенетическая схема синтеза витасомнина

Так как витасомнин содержит пиразольное ядро, которое ранее не встречалось в природных алкалоидах, представляло интерес выяснить, каким образом подобная уникальная молекула формируется в растениях. Этому вопросу посвящены исследования Опака, который в 1968 г. опубликовал биогенетическую гипотезу синтеза витасомнина [16]. Он предположил, что витасомнин образуется из  $\beta$ -фенилаланина **3** и  $\Delta^1$ -пирролина **4**, который в свою очередь конструируется, согласно приведенной ниже схеме **2**, из орнитина. Эта гипотеза представлялась вероятной, учитывая,

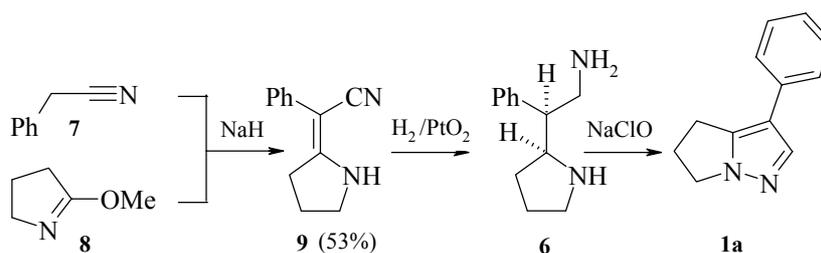
что и другие алкалоиды из корней *Withania Somnifera Dunal* также могут происходить из  $\Delta^1$ -пирролина.

Схема 2



В реальном синтезе (схема 3) в качестве лабораторного варианта биогенетического интермедиата **5** был выбран бензилцианид **7**, а интермедиата  $\Delta^1$ -пирролина **4** – *O*-метилбутиролактам **8**, который может быть легко получен из пирролидона.

Схема 3



Трехстадийная схема включала восстановление продукта конденсации **9** в ключевой диамин **6** биогенетической схемы и его окислительную циклизацию под действием гипохлорита натрия. Заключительная стадия синтеза, которая по мнению авторов, моделирует вариант биохимического окисления, привела к смеси

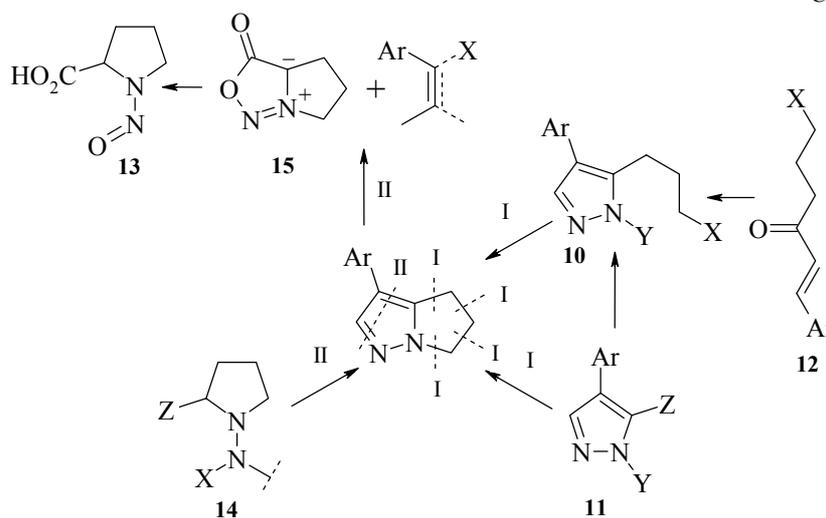
веществ, из которой с выходом 7.5% (в расчете на **9**) хроматографически был выделен витасомнин **1a**. Реализация синтетической трехстадийной схемы, составленной по схеме биогенетического типа, подтверждает реальность последней.

В 1970 г. биогенетическая гипотеза была подтверждена еще раз работой O'Donovan и Forde по изучению биосинтеза витасомнина [17]. Растения *Withania Somnifera* подпитывались через специальное фильтрующее устройство в течение 14 дней D,L-фенилаланином, содержащим  $^{14}\text{C}$ , затем растения собирали и выделяли смесь алкалоидов. Немеченный витасомнин прибавляли к смеси в качестве хроматографической метки и извлекали алкалоид с помощью препаративной тонкослойной хроматографии. В другом эксперименте подпитка производилась D,L-орнитином, также содержащим  $^{14}\text{C}$ , и далее извлекали витасомнин, как описано выше. В обоих случаях очищенный алкалоид обладал активностью.

### Методы синтеза витасомнина

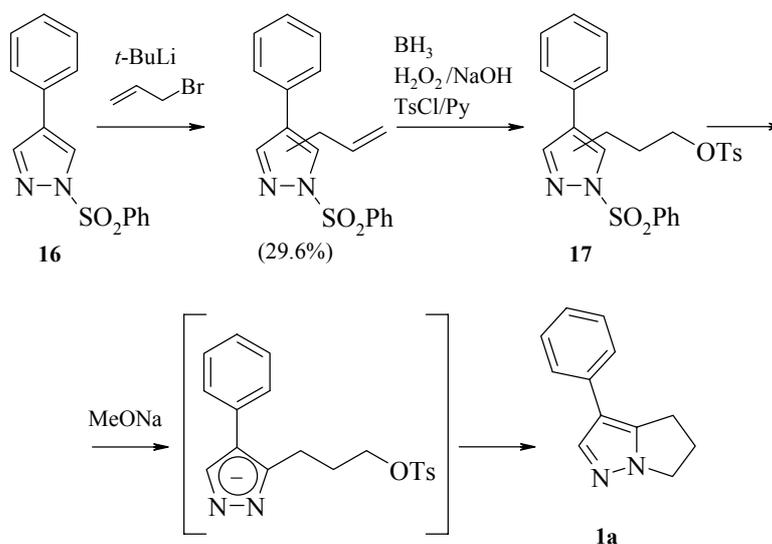
Подходы к синтезу витасомнина на основе замещенных пиразолов предполагают использование в качестве ключевых субстратов  $\gamma$ -замещенные пропилпиразолы **10**, которые, в свою очередь, получают функционализацией пиразолов **11** в положение 3 или конструированием пиразольного кольца с требуемой явной или скрытой функциональностью на базе ненасыщенных кетонов **12**. Альтернативный подход, включающий формирование пиразольного цикла, основывается на использовании N-нитрозо **13** или N-аминопираолов **14**, первый из которых трансформирует в 1,3-диполь **15** с последующим циклоприсоединением к соответствующему диполярофилу, а второй циклизуется после предварительного ацилирования или алкилирования.

Схема 4



Так, например, в работе [18] в качестве исходного субстрата используют сульфоамид 4-фенилпиразола **16**, который превращают путем аллилирования и окислительного гидроборирования-тозилирования в соответствующий 3-( $\gamma$ -тозилксирипил)-4-фенилпиразол **17**, циклизующийся в витасомнин под действием метилата натрия (схема 5):

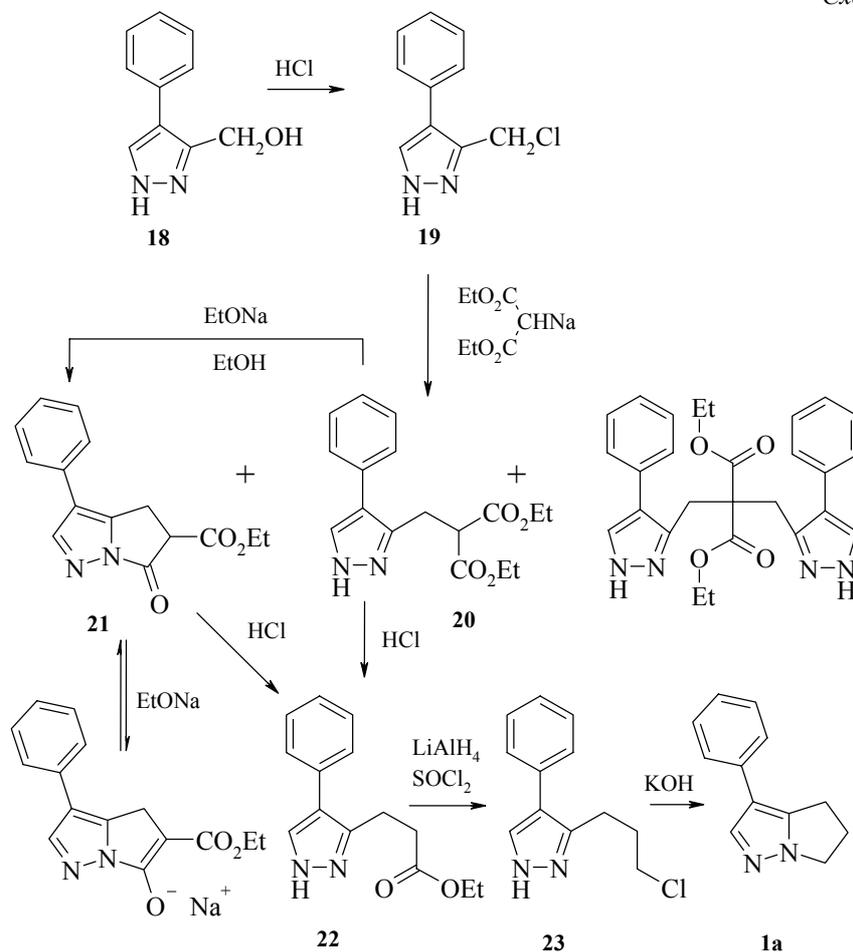
Схема 5



В работе [19] предложены две схемы синтеза витасомнина с использованием в качестве исходных субстратов замещенных в положении 3 4-фенилпиразолов (схемы 6–8). По первому пути исходный 3-гидрокси-4-фенилпиразол **18** после превращения в 3-хлорметилпроизводное **19** вводили в реакцию с натрий-малоновым эфиром. Из трех образовавшихся эфиров основной – диэтил(4-фенилпиразолил-3)метилмалонат **20** – под действием метилата натрия может превращаться в лактамовый эфир **21**, гидролиз и декарбоксилирование которого привели к  $\beta$ -пиразолилзамещенной пропионовой кислоте **22**. Последующее ее восстановление алюмогидридом лития до соответствующего карбинола, обмен гидроксила на галоид и внутримолекулярная циклизация  $\gamma$ -хлорпропилзамещенного пиразола **23** позволили получить вещество, которое по всем свойствам идентично природному витасомнину **1a**.

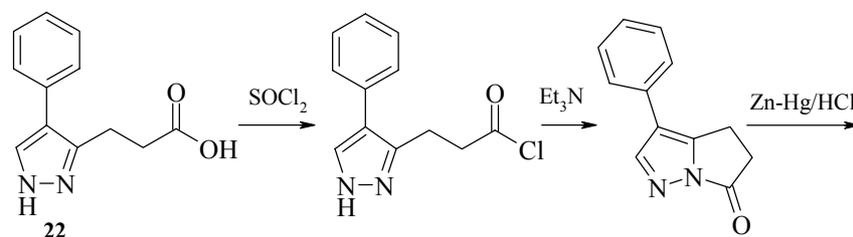
Непосредственный переход от лактамового эфира **21** к витасомнину путем восстановления карбонильной группы и декарбоксилирования, как показано авторами работы [19], невозможен из-за разрыва амидной связи. Указанный путь синтеза витасомнина приведен ниже на схеме 6:

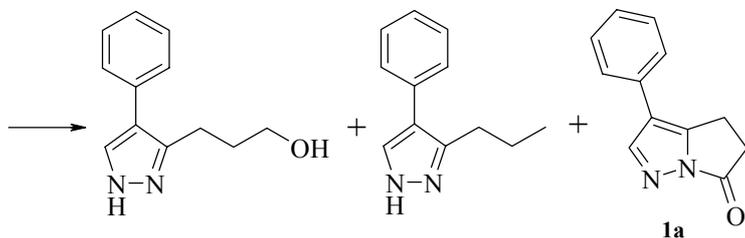
Схема 6



Еще один вариант трансформации β-(4-фенилпиразолил-3)пропионовой кислоты **22** путем восстановления соответствующего лактама по Клемменсену приводит к раскрытию пирролидинового цикла с образованием смеси замещенных пиразолов, из которой витасомнин **1a** был выделен в качестве побочного продукта (схема 7):

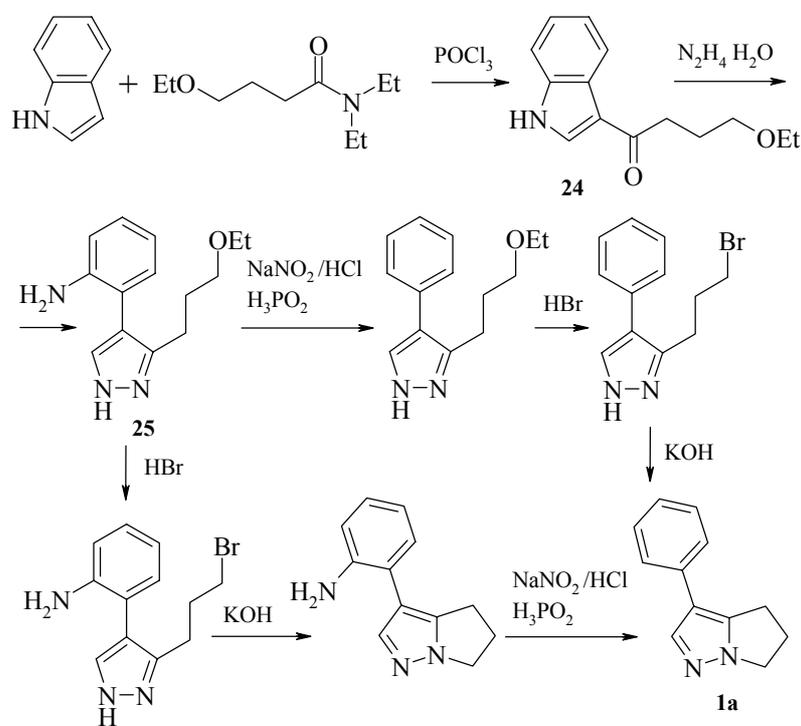
Схема 7





В этой же работе предложен еще один метод синтеза витасомнина на основе индола (схема 8).

Схема 8

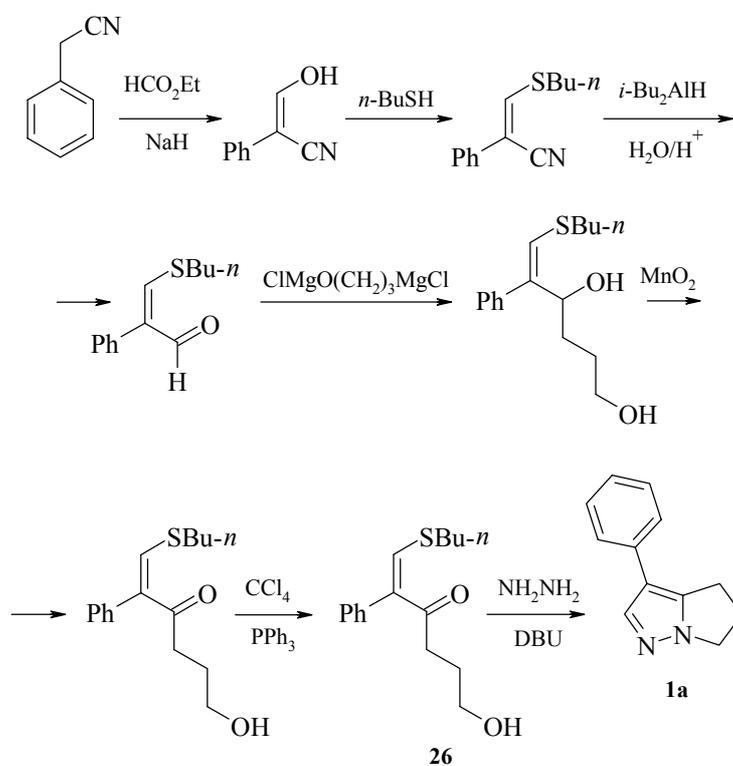


На стадии превращения 3-(4-этоксипропил)индола **24** в 3-(этоксипропил)-4-(2'-аминофенил)пиразол **25** была использована открытая Альберти реакция трансформации 3-ацилиндолов в 4-(2'-аминофенил)пиразолы под действием гидразингидрата. Из полученного пиразола **25** конечный продукт можно синтезировать различными путями: либо диазонируемую соль путем восстановительного дезаминирования под действием  $\text{H}_3\text{PO}_2$  перевести в 3-(этоксипропил)-4-фенилпиразол, который затем ввести в реакцию с 47%-ной  $\text{HBr}$  и циклизовать под действием основания, либо эти операции произвести в обратном порядке, как показано

на схеме 8. В работе [19] не приведены выходы продуктов на отдельных стадиях и в методиках в целом, что не позволяет судить о преимуществах этих схем.

Аналогичный подход к синтезу витасомнина реализован в работах [20, 21], однако здесь ключевыми интермедиатами являются  $\gamma'$ -замещенные  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны. Ниже представлена схема семистадийного синтеза, включающая построение такого  $\gamma'$ -хлорзамещенного ненасыщенного кетона **26**, еноновая система которого используется для генерирования пиразольного кольца реакцией с гидразином, и последующей циклизацией под действием основания с выходом витасомнина **1a** 11.3% в расчете на исходный фенилацетонитрил [20] (схема 9):

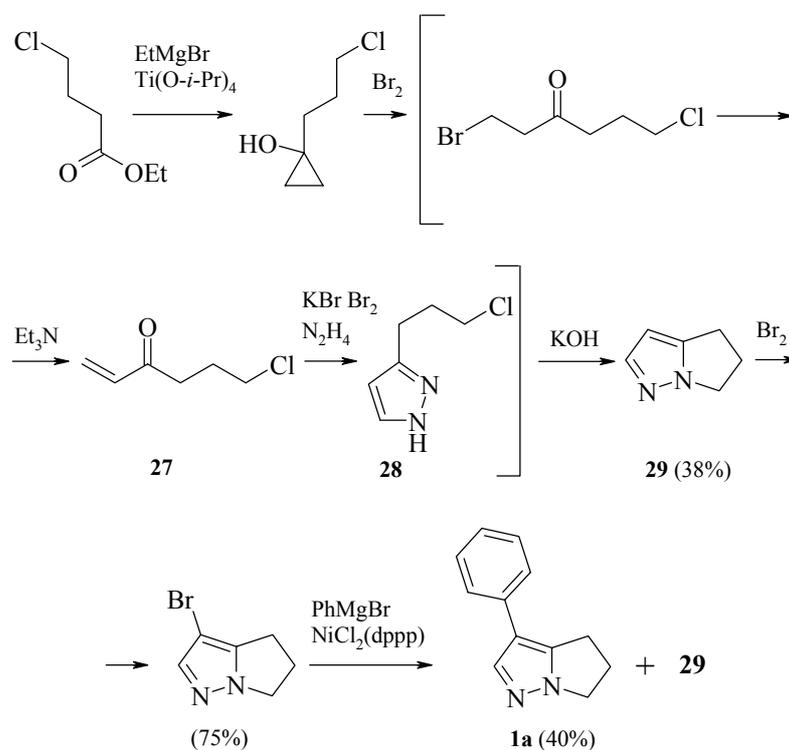
Схема 9



Синтетическая стратегия, демонстрирующая превращение функционализованных циклопропанолов в пиразолы и последующие превращения их в 4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолы как ключевые соединения в синтезе витасомнина, описана в работе [21]. Предложенная схема также включает образование в качестве интер-

медиата  $\gamma$ -хлорзамещенный ненасыщенный кетон **27** с последующим переводом его в 3- $\gamma$ -пропилзамещенный пиразол **28**, который циклизуется с образованием 4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразола **29**. Необходимость введения фенильного заместителя в пиразольное кольцо **29** с использованием металлоорганического синтеза на заключительных стадиях процесса существенно снижает выход целевого продукта (схема 10):

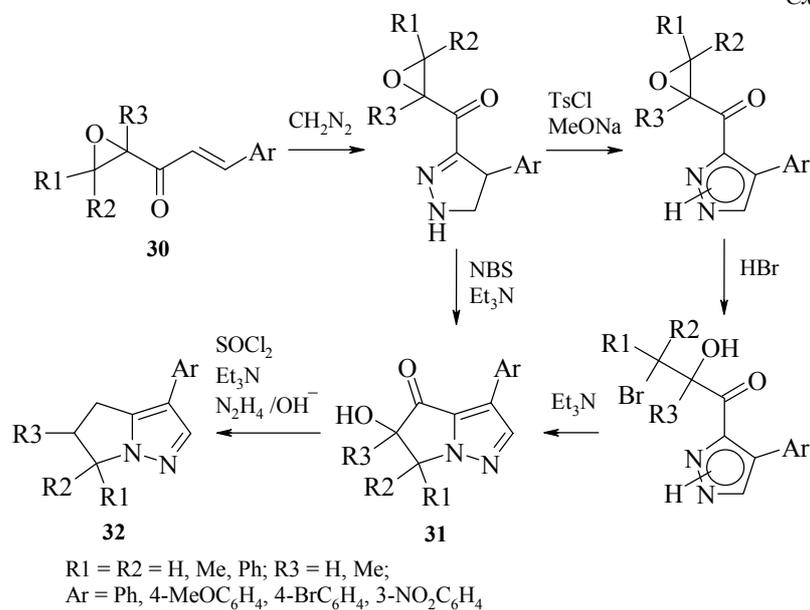
Схема 10



Использование кратной связи  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных эпоксикетонов **30** для построения азольного цикла путем 1,3-диполярного циклоприсоединения и чувствительность оксиранового кольца к последующей внутримолекулярной нуклеофильной атаке позволили разработать удобный подход к синтезу оксигенированных производных витасомнина **31** [22–25], успешно восстановленных далее в витасомнин и его алкилзамещенные аналоги **32** [26, 27].

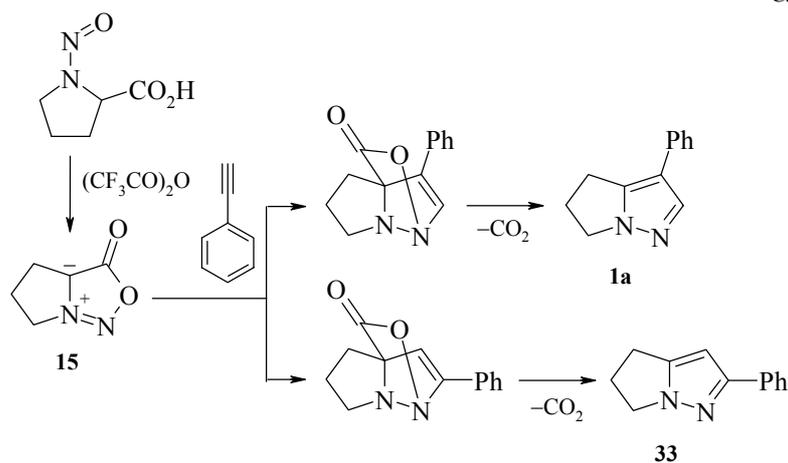
Формирование пиразольного кольца путем использования 1,3-диполярного циклоприсоединения мезоинного синтона **15** открывает прямой путь к 4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолам (схема 4 путь II).

Схема 11



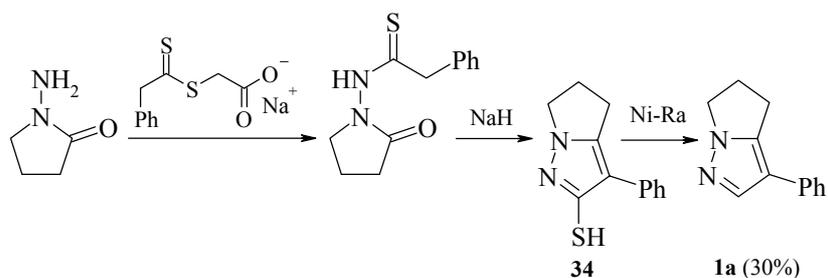
Применение циклического мезоионного синтона **15**, полученного при взаимодействии N-нитрозопролина с ангидридом трифторуксусной кислоты, для конструирования пиразольного кольца путем 1,3-диполярного циклоприсоединения к фенилацетилену, позволило осуществить прямой синтез витасомнина. Циклоприсоединение синтона **15** к фенилацетилену протекает нерегиоселективно и, в зависимости от соотношения 1,3-диполя и диполярофила, выход витасомнина составляет 7–18%, а его региоизомера "изовитасомнина" **33** – 23–51%. Наилучший выход **1a** был достигнут при четырехкратном мольном избытке фенилацетилена, но и в этих условиях **1a** оказался минорным продуктом [28].

Схема 12



N-Аминопирролидон после тиаоцилирования бензилдитиокарбонилатацетатом вовлекался во внутримолекулярную конденсацию под действием гидрида натрия с образованием 2-меркаптозамещенного производного витасомнина **34**, восстанавливаемого далее до целевого алкалоида с суммарным выходом 30% [29].

Схема 13



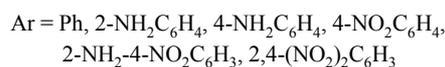
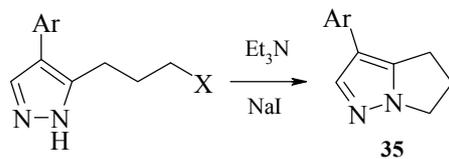
Представленные выше подходы к синтезу витасомнина были использованы впоследствии для получения разнообразных функционально замещенных пирроло-[1,2-*b*]пиразолов, многие из которых обладают полезными свойствами, что будет проиллюстрировано в следующем разделе.

### Синтез функционально замещенных пирроло[1,2-*b*]пиразолов

Методы синтеза структурных аналогов алкалоида витасомнина на базе замещенных пиразолов включают не только циклизацию  $\gamma$ -замещенных пропилпиразолов и эпоксипропионилпиразолов с образованием связи C–N, но и ряд конденсаций с формированием C–C связей пиррольного кольца.

Замещенные по бензольному кольцу аналоги витасомнина **35**, обладающие седативным, мочегонным и противоязвенным действиями, были получены по предложенной ранее схеме на основе 4-арил-3-(3-хлор-пропилпиразолов), циклизующихся под действием основания [30].

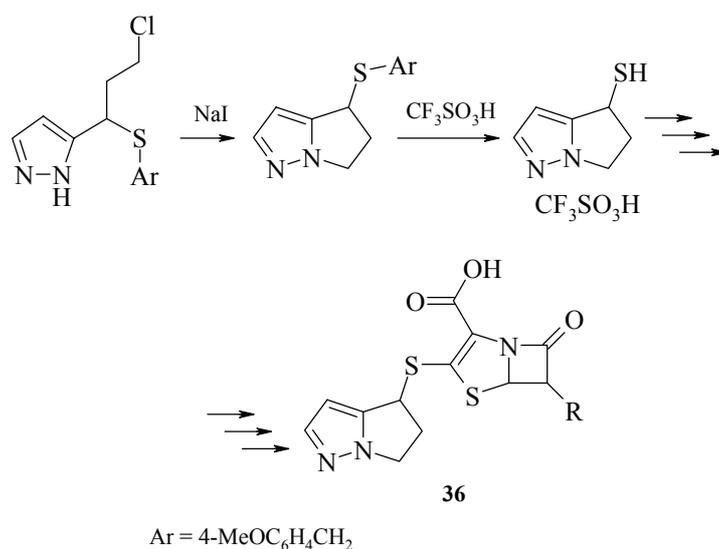
Схема 14



Направленная модификация  $\beta$ -лактамных антибиотиков сочетанием с дигидропирроло[1,2-*b*]пиразолом, описанная в ряде патентов, позволила получить

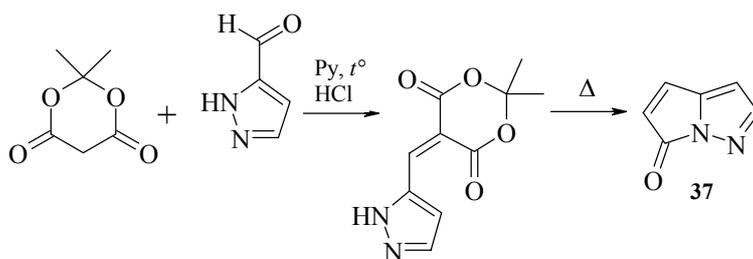
новые антибиотики **36** с чрезвычайно широким спектром антибактериальной активности [12, 31].

Схема 15



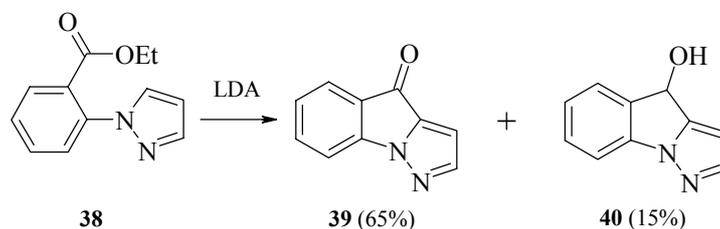
6-Оксозамещенный пирроло[1,2-*b*]пирозол **37** образуется с выходом 18% при термической циклизации и декарбоксилировании пиразолилелидена, полученного при конденсации пиразол-3-карбальдегида с кислотой Мелдрума [32, 33].

Схема 16



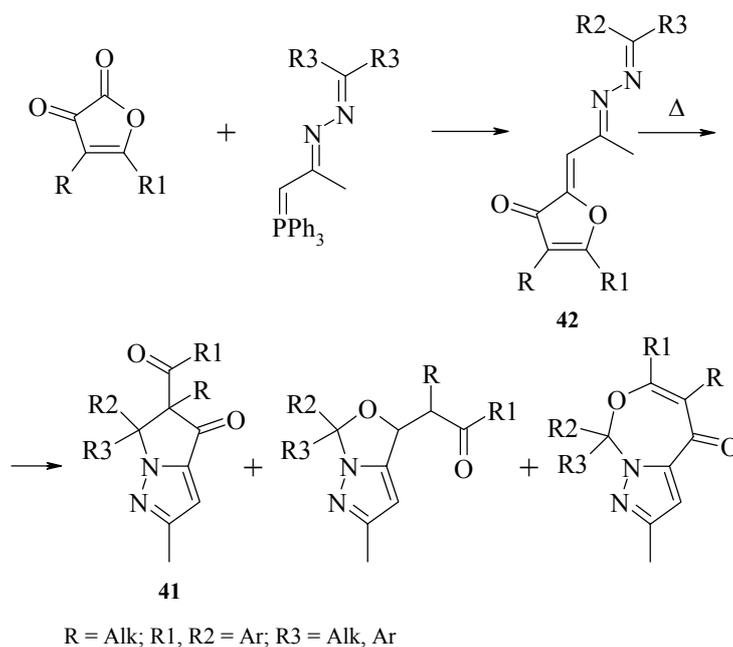
Формирование С–С связи пирролидинового цикла с участием  $\alpha$ -углеродного атома N-фенилзамещенного пиразола **38**, содержащего сложноэфирную группу в *орто*-положении бензольного кольца, которая под действием сильных оснований подвергается нуклеофильной атаке с образованием конденсированного пирроло-[1,2-*b*]пиразол-4-она, представлено в работе [34]. Наряду с кетоном **39** был выделен также и продукт его восстановления **40** под действием диизопропиламида лития.

Схема 17



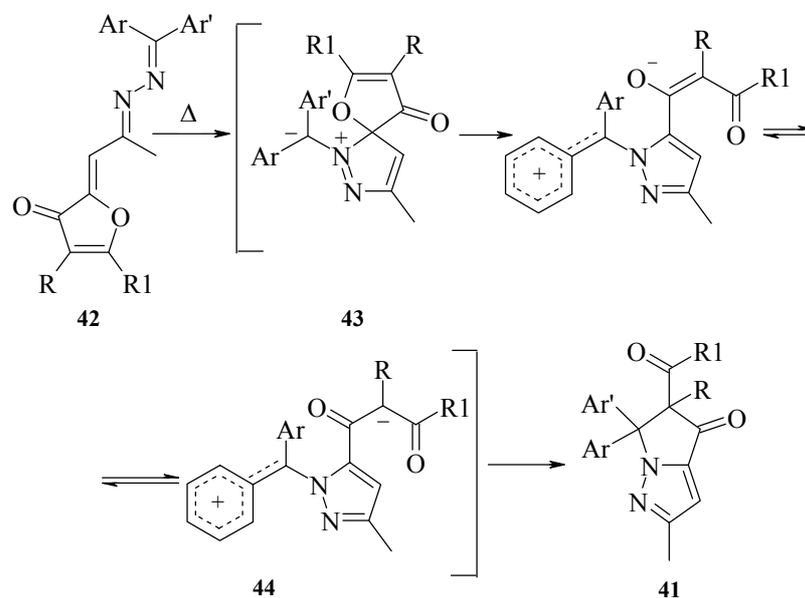
Оксигенированные в положении 4 пирроло[1,2-*b*]пиразолы **41** в смеси с другими бициклическими пиразолами были получены при пиролизе азинов винильных аналогов лактонов **42**. В работе [35] показано, что реакция Виттига фурандионов с фосфоранами, протекающая исключительно по карбонильной группе лактона, приводит к азидам **42** с выходом 78–90%. Последние, при наличии дифенилметинного фрагмента у азота, циклизуются при кипячении в толуоле с образованием смеси бициклических пиразолов, содержащей от 8% до 50% 4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-4-онов **41**, которые не удалось выделить в индивидуальном виде (схема 18).

Схема 18



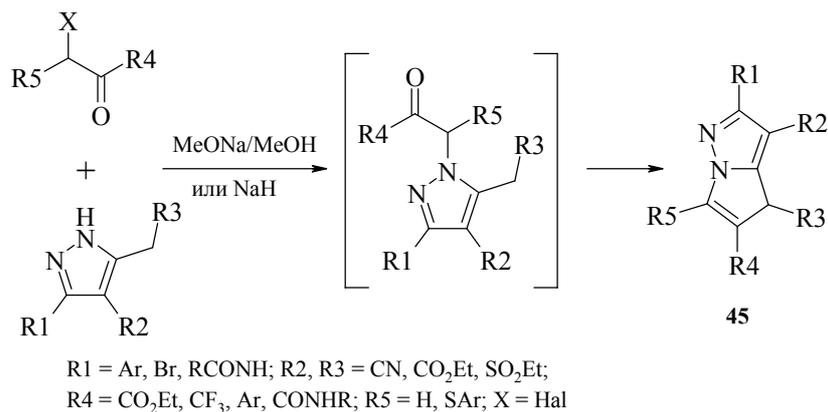
Механизм образования пирролидино[1,2-*b*]пиразолов **41** включает, по мнению авторов [35], азотино-иминный интермедиат **43**, который путем раскрытия фуранового кольца трансформируется в цвиттер-ион **44**, один из путей циклизации которого (5-экзо-триг-процесс, согласно правилу Болдуина) изображен на схеме 19.

Схема 19



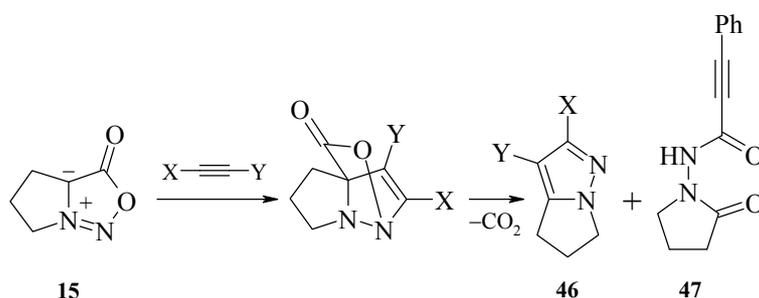
N-Замещенные пиразолы, содержащие метиленовую компоненту в положении 5 пиразольного кольца и карбонильную группу в  $\beta$ -положении N-алкильного заместителя, способны подвергаться внутримолекулярной конденсации с замыканием  $C_4-C_5$  связи бициклической азольной системы. Это продемонстрировано в ряде патентов, когда этот подход был положен в основу синтеза ряда функционально замещенных 6H-пирроло[1,2-b]пиразолов **45**, используемых в материалах для цветной фотографии [14, 15].

Схема 20



Циклоприсоединение 1,3-диполей, включенных во фрагмент циклической пиррольной системы или в ациклическую часть исходного субстрата (последнее предполагает формирование обоих азольных циклов одновременно), часто привлекается как синтетический инструмент для получения веществ со структурным фрагментом пирроло[1,2-*b*]пиразола (схема 4 путь II). Так, мезоионный синтон **15** при взаимодействии с моно- и дизамещенными ацетиленами способен образовывать продукты 1,3-диполярного циклоприсоединения **46** с выходом 5–92% [36, 37].

Схема 21

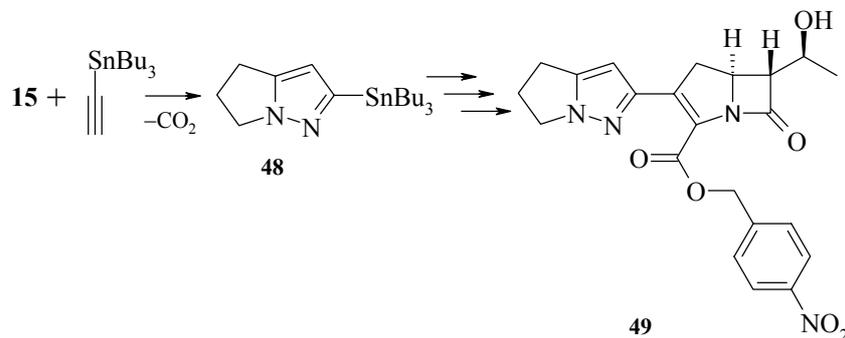


**46** X, Y (выход, %): Ph, Ph (45);  $\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{CO}_2\text{Me}$  (80); H,  $\text{CO}_2\text{Et}$  (37);  $\text{CO}_2\text{Et}$ , H (54);  $\text{CO}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CO}_2\text{Ph}$  (92);  $\text{CO}_2\text{H}$ , Ph (7); Ph,  $\text{CO}_2\text{H}$  (5)

Интересно отметить, что карбоксилированный в положение 2 аналог витасомнина **46** ( $X = \text{CO}_2\text{H}$ ,  $Y = \text{Ph}$ ) и его региоизомер ( $X = \text{Ph}$ ,  $Y = \text{CO}_2\text{H}$ ), являются минорными продуктами в реакции синтона **15** с фенилпропиоловой кислотой, а основным продуктом (выход 86%) оказался 4-фенилпропиолиламино-2-пирролидон **47**, полученный в результате внутримолекулярной редокс-перегруппировки.

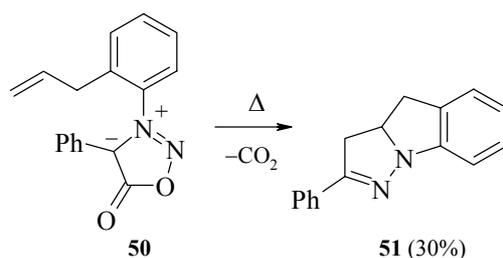
Введение в реакцию с **15** в качестве диполярофила трибутилстаннилацетилена позволило использовать полученный аддукт **48** для конструирования нового антибиотика на основе конденсированных  $\beta$ -лактамов **49** [38].

Схема 22



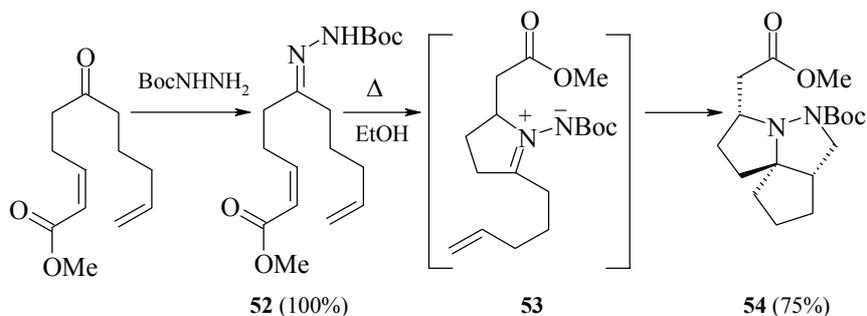
Присоединение циклических мезоионных диполей **50** может осуществляться внутримолекулярно и при этом, как показано в работе [39], последующая экструзия CO<sub>2</sub> сопровождается перегруппировкой с образованием частично гидрированного бензопирроло[1,2-*b*]пиразола **51**.

Схема 23



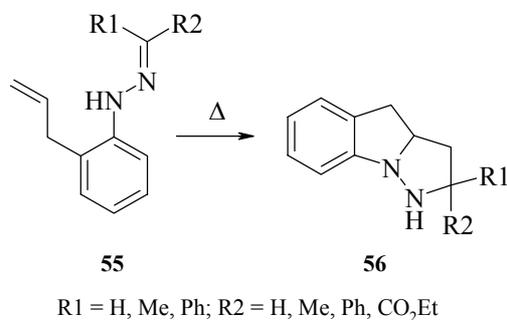
Циклические азотинимины **53**, образующиеся из гидразонов непредельных кетонов **52**, как фрагмент пиррольного цикла реагируют по кратной связи с формированием [1,2-*b*] сочлененного пиразольного кольца, причем, если эта атака осуществляется внутримолекулярно, то образуются трициклические азолы **54** [40].

Схема 24



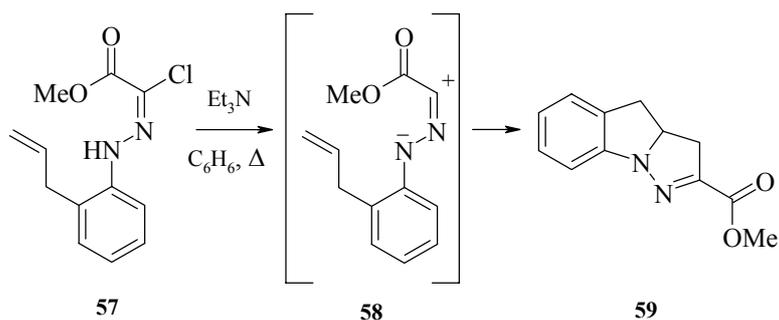
Внутримолекулярное циклоприсоединение азотиниминов, генерированных *in situ* из *o*-аллилфенилгидразонов **55** в кислой среде, по терминальной кратной связи приводит с выходом 20–80% к циклической системе, в основе которой лежит гидрированный пирроло[1,2-*b*]пиразольный скелет **56** [41].

Схема 25



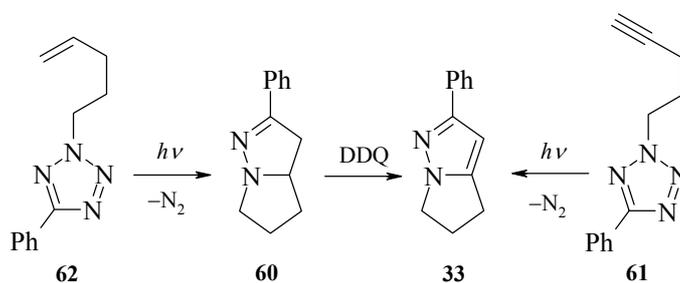
При использовании по той же схеме сопряженного нитрилимина **58**, полученного на основе гидразоноилхлорида **57**, выделяется соединение **59** с требуемым сочленением азольных циклов [42].

Схема 26



"Изовитасомнин" **33** и "изоньюбулдин" **60** были получены также при внутримолекулярной циклизации нитрилиминов, фотохимически генерируемых из  $\delta,\epsilon$ -ненасыщенных амилтетразолов **61**, **62** [43].

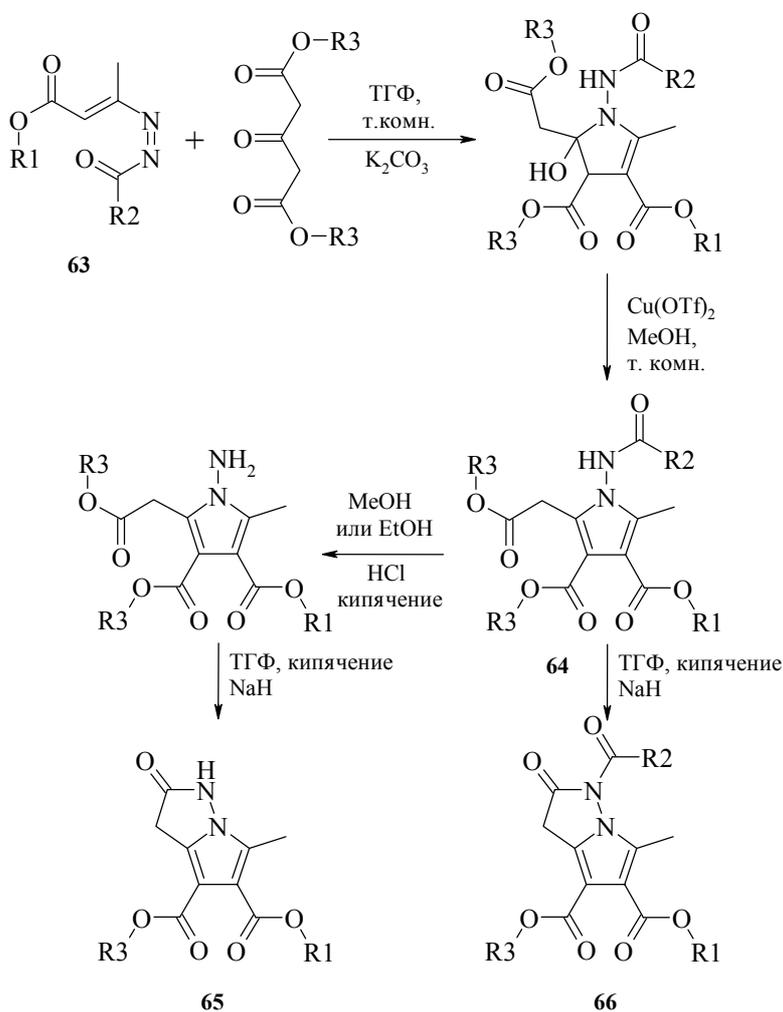
Схема 27



Согласно анализу общих подходов к синтезу пирроло[1,2-*b*]пиразолов, N-аминопирролы способны вовлекаться во внутримолекулярную циклизацию по функционализованному заместителю в  $\alpha$ -положении боковой цепи.

Так, в работе [44] на базе 1,2-диаза-1,3-бутадиенов **63** и 1,3-ацетондикарбоксилатов осуществлен синтез эфиров N-амино- $\alpha$ -карбоксиялкилзамещенных пирролов **64**, которые под действием сильного основания конденсируются в 2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолы **65**, **66** с выходами 48–94%.

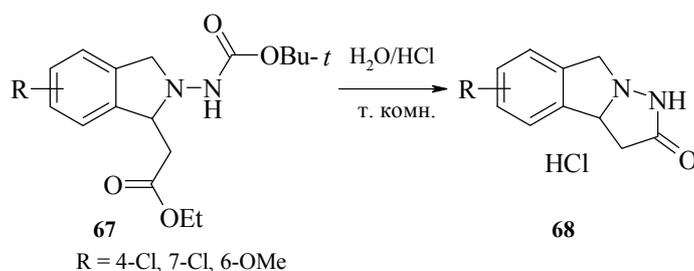
Схема 28



R1 = Me, Et; R2 = NH<sub>2</sub>, O*Bu-t*; R3 = Me, Et

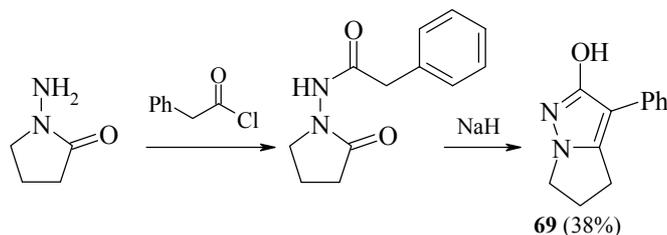
По этой же схеме, циклизацией соединений **67** в условиях кислотного катализа получены конденсированные с бензольным кольцом 2-оксопирроло[1,2-*b*]-пиразолы **68**, обладающие пролонгированным гипертензивным действием [45].

Схема 29



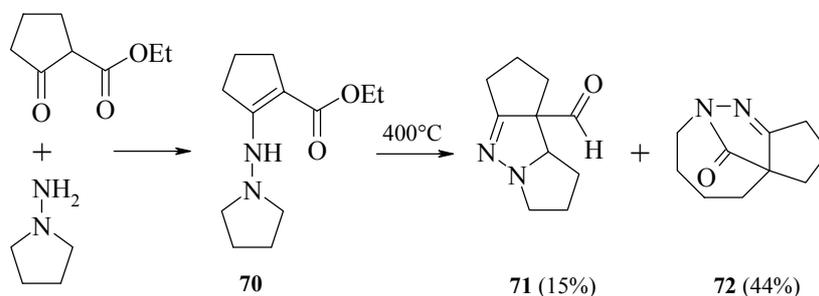
Образование С–N связи пиразольного цикла в таких подходах может предшествовать его замыканию. Примером реализации такой стратегии может служить синтез 2-тио-, 2-метилтио- и 2-гидроксизамещенных аналогов витасомнина **34**, **69** на основе N-аминопирролидона, который после ацилирования циклизуется в условиях основного катализа [29] (схемы 13 и 30).

Схема 30



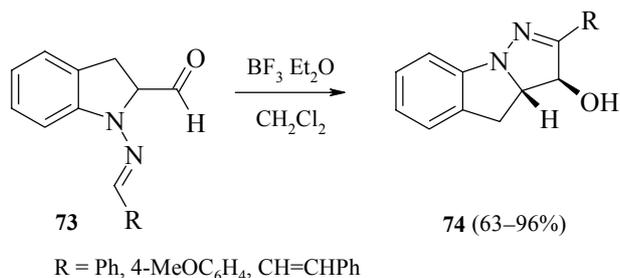
В работе [46] описана термическая циклизация продукта конденсации N-аминопирролидина с  $\alpha$ -карбэтоксициклопентаном **70**, приводящая к смеси трициклических азолов **71**, **72**, один из которых содержит структурный фрагмент пирроло[1,2-*b*]пиразола.

Схема 31



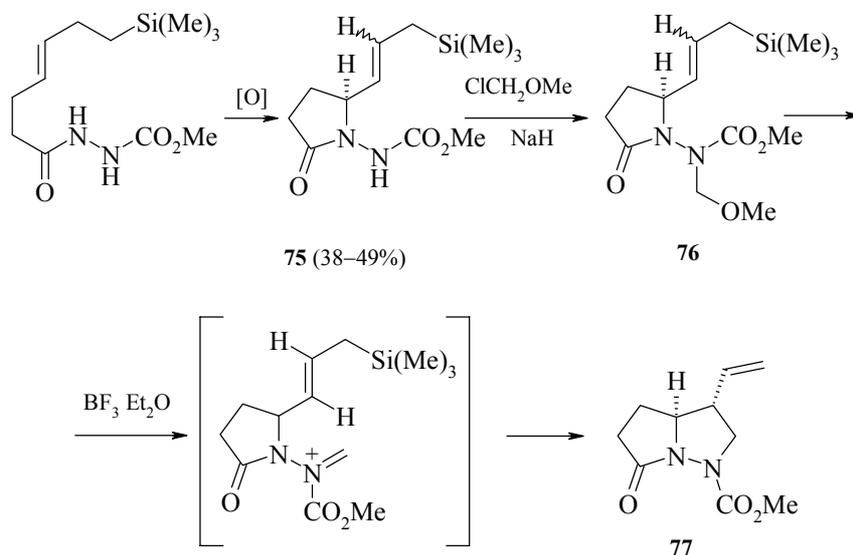
Конденсированный с бензольным кольцом пирроло[1,2-*b*]пирозол **74** был получен при внутримолекулярной циклизации в присутствии кислот Льюиса Шиффовых оснований  $\alpha$ -формил-1-аминодигидроиндола **73** [47].

Схема 32



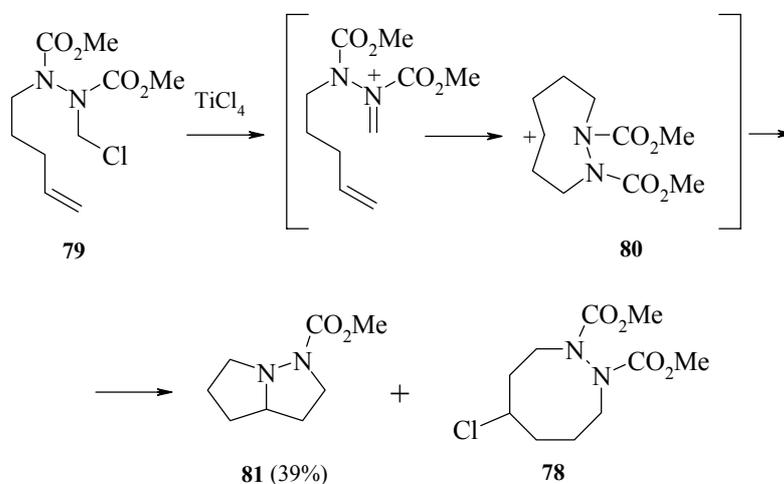
Синтетические возможности пятичленных гетероциклических аллилсиланов **75**, полученных с использованием азасовой реакции, в синтезе бициклических 1,2-диазолов проиллюстрированы в работе [48] превращением циклического гидразида **76**, содержащего пропенилсилановую группу как скрытую форму концевой двойной связи, в функционально замещенный гидрированный 6-оксопирроло-[1,2-*b*]пирозол **77**. Высокая стереоселективность циклизации **76** объясняется авторами синклиальной конформацией N-ацилгидразониевого интермедиата, которая по стерическим причинам является предпочтительной.

Схема 33



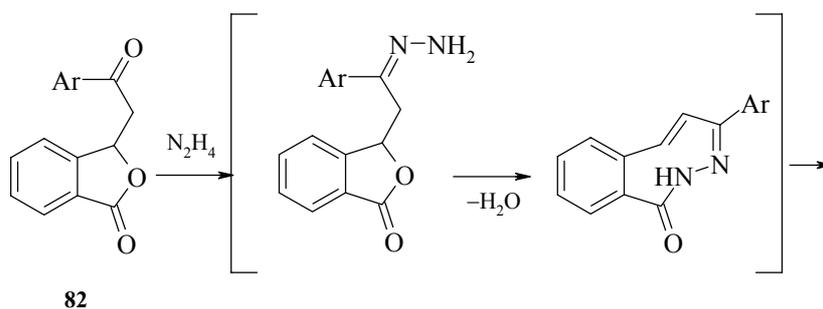
При разработке метода синтеза циклических 1,2-дiazосоединений **78** на основе N,N-ди(метоксикарбонил)гидразиниевых интермедиатов было установлено, что восьмичленная система **80**, образующаяся из реакционноспособных хлорзамещенных предшественников **79**, за счет трансаннулярной нуклеофильной атаки циклизуется в 1-карбметоксипергидропирроло[1,2-*b*]пиразол **81** с выходом 39%. В этой реакции формирование обоих колец гетероциклической системы происходит одновременно [49].

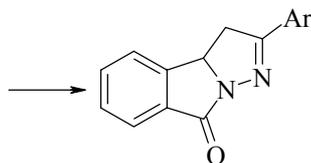
Схема 34



Обработка гидразином полученных конденсацией Кляйзена 3-фенилфталидов **82**, также ведет через первоначальные гидразоны к восьмичленным интермедиатам, выделить которые не удалось. Последние спонтанно циклизируются в оксигенированные бензопирроло[1,2-*b*]пиразолы **83** [50].

Схема 35





**83** (38–95%)

Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
2,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4,6-Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

Суммируя сказанное выше, можно утверждать, что разработка подходов к синтезу даже такой простой, с точки зрения химика, молекулы, как алкалоид витасомнин, позволяет не только иллюстрировать уровень развития современной синтетической органической химии, но и возможности ее дальнейшего совершенствования. Открытие и изучение уникальных пиразольных алкалоидов группы витасомнина углубляет и расширяет наши представления о веществах живой природы.

## Литература

1. Power F.B., Salway A.H., *J. Chem. Soc.* **1911** 99 496.
2. Schwarting A.E., Bobbit J.M., Rother A., *et al.*, *Lloydia* **1963** 26 258.
3. Adesanya S.A., Nia R., Fontaine C., Pals M., *Phytochemistry* **1994** 34 (4) 1053.
4. Houghton P., Pandey R., Hawkes J., *Phytochemistry* **1994** 35 (6) 1602.
5. Aladesanmi A.J., Nia R., Nahrstedt A., *Planta Med.* **1998** 64 (1) 90.
6. Ravikanth V., Ramesh P.V., Venkateswarlu Y., *Biochem. Syst. Ecol.* **2001** 29 (7) 753.
7. Schroeter H.B., Neumann D., Katritzky A.R., Swinbourne F.J., *Tetrahedron* **1966** 22 (8) 2895.
8. Hueller H., Peters R., Scheler W., *et al.*, *Pharmazie* **1971** 26 (6) 361.
9. Sharma K., Dandia P.C., *Indian Drugs* **1992** 29 (6) 247.
10. Patwardhan B., US Patent 5 494 668.
11. Morimoto A., Takasugi T., Jpn. Patent 718 998; *Chem. Abstr.* **1971** 75 49073p.
12. Takemura M., Nishi T., Susaki H., *et al.*, EP 368 259; *Chem. Abstr.* **1990** 113 191057h.
13. Ishida Y., Ohta K., Nakahama T., Yoshikawa H., EP 238 070; *Chem. Abstr.* **1988** 108 204632r.
14. Shimada Y., Matsuoka K., Suzuki M., *et al.*, EP 107 518; *Chem. Abstr.* **1992** 117 17150.
15. Yoshioka Y., Hirano S., Suzuki M., Jpn. Patent 05 232 651; *Chem. Abstr.* **1994** 120 178105x.
16. Onaka T., *Tetrahedron Lett.* **1968** 54 5711.
17. O'Donovan D.J., Forde T.J., *Tetrahedron Lett.* **1970** 42 3637.
18. Takano S., Imanura J., Ogasawara K., *Heterocycles* **1982** 19 (7) 1223.
19. Morimoto A., Noda K., Matanade T., Takasugi H., *Tetrahedron Lett.* **1968** 54 5707.
20. Guzman-Perez A., Maldonado L.A., *Synth. Commun.* **1991** 21 (15, 16) 1667.

21. Kulinkovich O., Masalov N., Tyvorskii V., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1996** 37 (7) 1095.
22. Звонок А.М., Кузьменок Н.М., Станишевский Л.С., *ХТС* **1989** (10) 1391.
23. Звонок А.М., Окаев Е.Б., Кузьменок Н.М., *Вестн АН БССР, Сер. хим.* **1990** (4) 60.
24. Звонок А.М., Кузьменок Н.М., Скаковский Е.Д., А. с. СССР 1 397 448, *Бюлл. изобрет.* **1988** (19) 98.
25. Звонок А.М., Кузьменок Н.М., А. с. СССР 1 310 396, *Бюлл. изобрет.* **1987** (18) 97.
26. Звонок А.М., Кузьменок Н.М., *ХТС* **1993** (10) 1345.
27. Звонок А.М., Кузьменок Н.М., *ХТС* **1994** (1) 49.
28. Ranganathan D., Bamezai S., *Synth. Commun.* **1985** 15 (3) 259.
29. Zubek A., *Pharmazie* **1969** 24 (7) 382.
30. Morimoto A., Noda K., Jpn. Patent 71 2658; *Chem. Abstr.* **1971** 75 5895d.
31. Sato M., Takemura M., Higashi K., *et al.*, EP 210 883; *Chem. Abstr.* **1987** 106 213640c.
32. McNab H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987** 3 653.
33. McNab H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987** 3 657.
34. Katayama H., Sakurada M., Herath W.H.H., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1992** 40 (9) 2267.
35. Schweizer E.E., Hayes J.E., Lee K.J., Rheingold A.L., *J. Org. Chem.* **1987** 52 (7) 1324.
36. Ranganathan D., Bamezai S., Saini S., *Indian J. Chem.* **1991** 30B (2) 169.
37. Ranganathan D., Bamezai S., *Tetrahedron Lett.* **1983** 24 (10) 1067.
38. Coulton S., Hinks J.D., Hunt E., WO 9 511 905; *Chem. Abstr.* **1995** 123 111752z.
39. Meier H., Heimgartner H., *Helv. Chim. Acta* **1986** 69 (4) 927.
40. Dolle R.E., Barden M.C., Brennan P.E., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1999** 40 (15) 2907.
41. Katayama H., Takatsu N., Kitano H., Shimaya Y., *Chem. Pharm. Bull.* **1990** 38 (5) 1129.
42. Padwa A., Nahm S., *J. Org. Chem.* **1981** 46 (7) 1402.
43. Padwa A., Nahm S., Sato E., *J. Org. Chem.* **1978** 43 (9) 1664.
44. Attanasi O.A., De Crescentini L., Filippone P., Mantellini F., *Synlett* **2000** (7) 955.
45. Cohnen E., Armah B., DE 3 314 843; *Chem. Abstr.* **1985** 102 78874g.
46. Coqueret X., Bourelle-Warginer F., Chucho J., Toupet L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987** (2) 365.
47. Shen J.-K., Katayama H., *Chem. Lett.* **1992** 3 451.
48. Sarkar T.K., Gangopadhyay P., Satapathi T.K., *Tetrahedron Lett.* **1999** 40 (2) 395.
49. Rutjes F.P.J.T., Hiemstra H., Mooiweer H.H., Speckamp W.N., *Tetrahedron Lett.* **1988** 29 (52) 6975.
50. Bousquet E.W., Moran M.D., Harmon J., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1975** 40 (15) 2208.

## Илиды азотистых оснований в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения

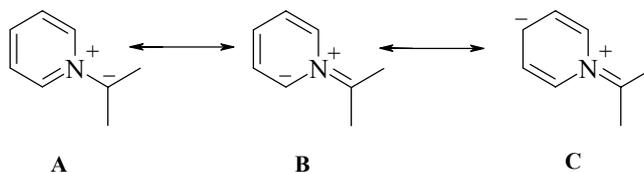
Серов А.Б.<sup>1</sup>, Карцев В.Г.<sup>2</sup>, Александров Ю.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского  
Нижегород, пр. Гагарина, 23

<sup>2</sup>InterBioScreen  
121019, Москва, а/я 218

### Введение

Широко используемые в синтетической практике илиды пиридина (изображаемые набором резонансных структур **A**, **B**, **C**), и илиды других азотистых оснований, представляют собой цвиттер-ионные соединения, в которых положительный заряд локализован на атоме азота, а отрицательный – распределен между атомами ациклического и циклического фрагментов [1]:



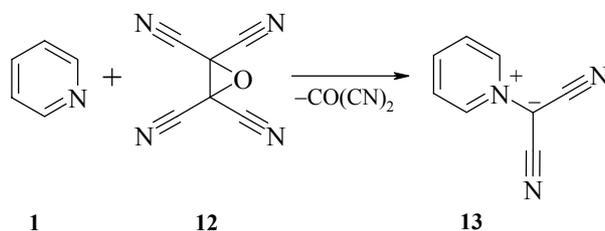
Наличие сильно поляризованной триады атомов  $\delta^-C-N^+-C^\delta$  позволяет применять илиды в качестве 1,3-динуклеофилов. В результате 1,3-диполярного присоединения таких реагентов к непредельным соединениям (диполярофилам) возможно образование различных гетероциклических систем с узловым атомом азота. Этот подход к синтезу азотистых гетероциклов, относящийся к числу наиболее общих методов построения гетероциклического скелета, рассмотрен в настоящем обзоре.

### 1. Синтез илидов азотистых оснований

Для получения азотистых илидов **4** обычно проводят кватернизацию гетероциклического основания **1**  $\alpha$ -галогенкарбонильным соединением **2**, после чего целевой илид генерируют добавлением триэтиламина или щелочи (схема 1).

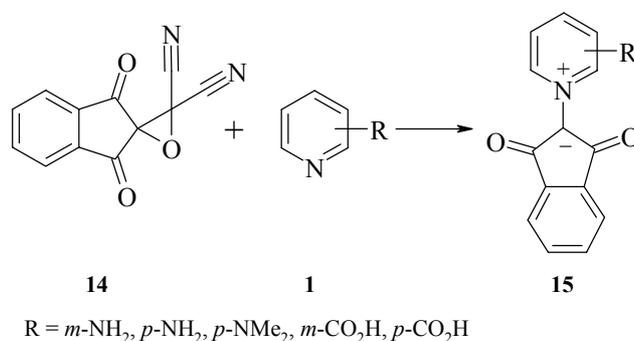


Схема 4



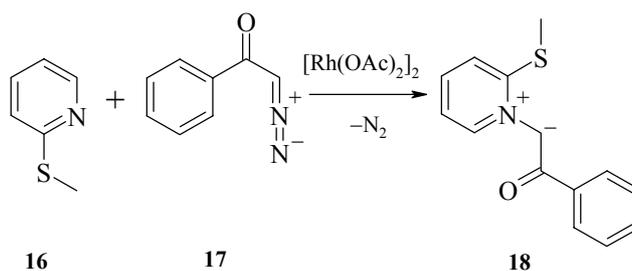
Аналогично получают стабильные илиды индандионового ряда **15** (схема 5) [7].

Схема 5

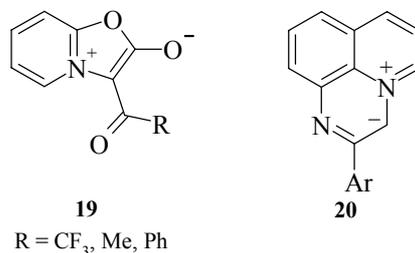


Изящным одностадийным методом получения илидов **18** может служить реакция производного пиридина **16** с диазочапонильным соединением **17** (схема 6) [8].

Схема 6



Отдельно следует отметить реакции 2-гидроксипиридина и 8-аминохинолина с галогенкетонами. В первом случае это приводит к бициклическим **19** [9], а во втором – к трициклическим **20** [10, 11] мезоионным соединениям, которые обладают свойствами 1,3-динуклеофилов:

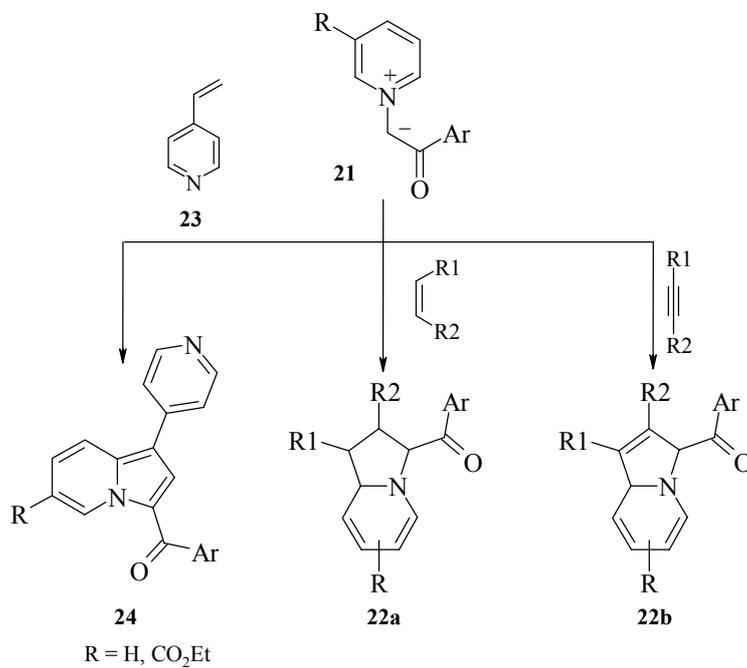


Вышеуказанными способами могут быть получены (как правило, *in situ*) ильиды из других многочисленных азотистых оснований, использование которых обсуждается ниже.

#### Азотистые ильиды в синтезе гетероциклов

Среди наиболее часто используемых 1,3-диполей следует назвать пиридиниевые ильиды, 1,3-диполярное циклоприсоединение которых к активированным кратным связям широко представлено в литературе. Ильиды пиридиния с акцепторными заместителями относительно устойчивы и, как правило, реагируют с дипольофилами более гладко, чем ильиды незамещенного пиридина. Влияние донорных заместителей в пиридиновом кольце имеет обратный характер, снижая скорость реакции и увеличивая выход побочных продуктов [12].

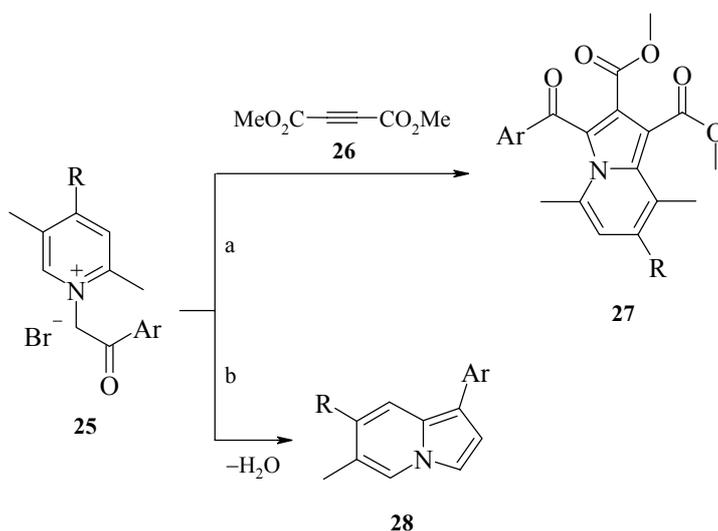
Схема 7



Соединения индолизинового ряда **22** получают в реакциях циклоприсоединения илидов пиридиния **21** к производным малеиновой, фумаровой, акриловой, ацетилендикарбоновой кислот, акрилонитрилу, дегидробензолу [2, 12, 13, 14, 15] (схема 7). В качестве диполярофилов используют также и 2- и 4-винилпиридины **23**. При этом, в результате окисления промежуточного продукта исходным илидом образуются полностью ароматизованные индолизины **24** (схема 7) [16].

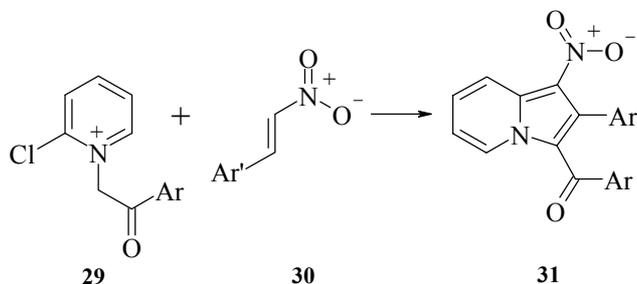
При использовании  $\alpha$ -метилзамещенных производных пиридина **25** следует учитывать возможность внутримолекулярной циклизации кватернизованных производных в **28** (путь b, схема 8). Тем не менее, взаимодействие илида с активным диполярофилом (диметилацетилендикарбоксилатом) протекает селективно (путь a) с образованием ароматизованного индолизинового производного **27** (схема 8) [17].

Схема 8



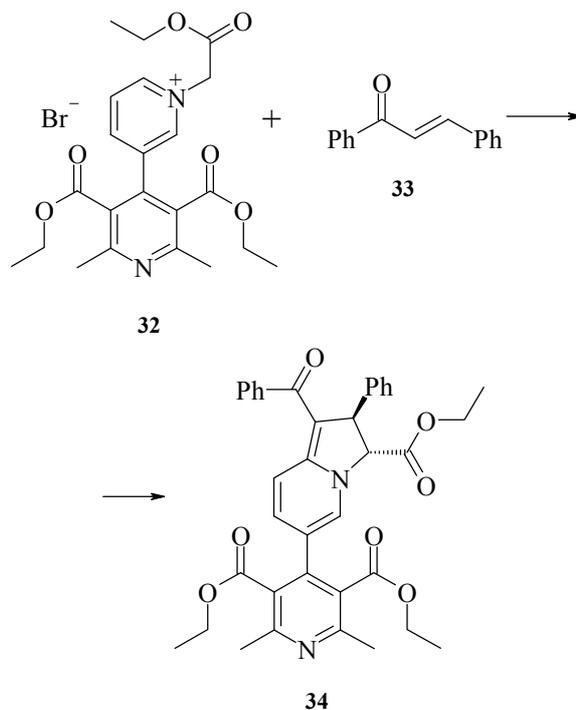
Если  $\alpha$ -заместителем в пиридиновом кольце илида **29** является атом хлора, то присоединение к  $\omega$ -нитростиролу **30** сопровождается дегалогенированием и окислительной ароматизацией образующегося индолизина **31** (схема 9) [18]:

Схема 9



Присоединение илида **32** к халкону **33** сопровождается частичной ароматизацией образующегося индолизина **34** (схема 10) [19].

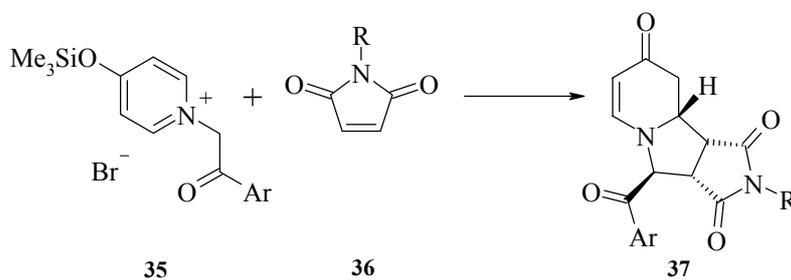
Схема 10



*Примечание.* Здесь и далее на схемах изображены относительные конфигурации асимметрических центров.

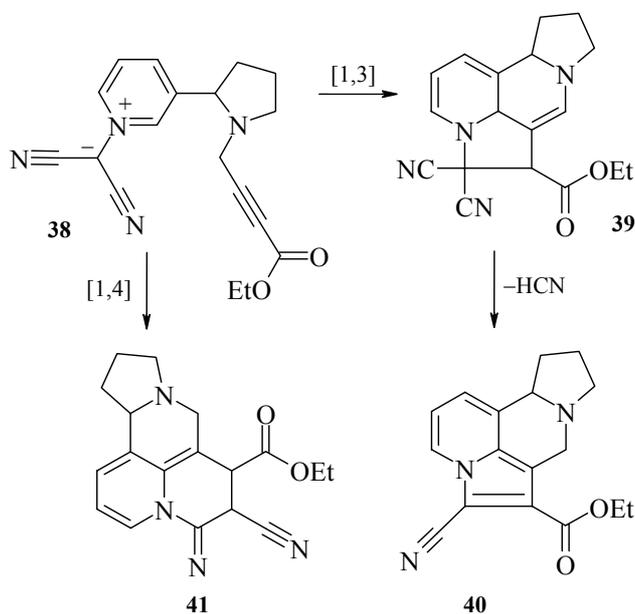
Использование илида 4-гидроксипиридиния **35**, защищенного триметилсилильной группой, в реакции с малеимидом **36** приводит (после гидролиза) к системе **37** с дигидропиридин-4-оновым фрагментом (схема 11) [20].

Схема 11



Внутримолекулярной реакцией [1,3]-циклоприсоединения никотиний дигианометилида **38** с высоким выходом получена тетрациклическая система **40** (отщепление HCN возможно на завершающей стадии, схема 12). Интересно отметить, что эта реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения сопровождается также и [2+4]-присоединением, которое приводит к образованию минорного изомера **41** [21].

Схема 12



Аналогично пиридиниевым илидам получают илиды диазиниевых оснований, которые также могут использоваться в качестве 1,3-динуклеофилов. Пиридазиниевые илиды **42** значительно более устойчивы, чем илиды пиридиния, и одновременно более активны в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. На схеме 13 приведены продукты циклоприсоединения илидов пиридазиния **43**, **44** к малеидам **36**, халконам, эфиру ацетилендикарбоновой кислоты **26** [12, 15, 22, 23], а на схеме 14 – к двойным связям малых циклов [24].

Схема 13

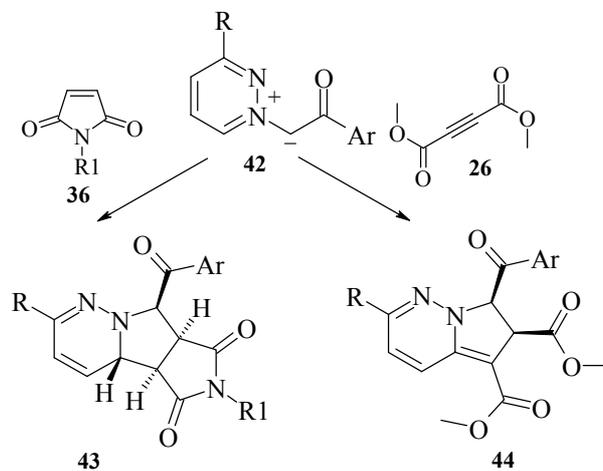
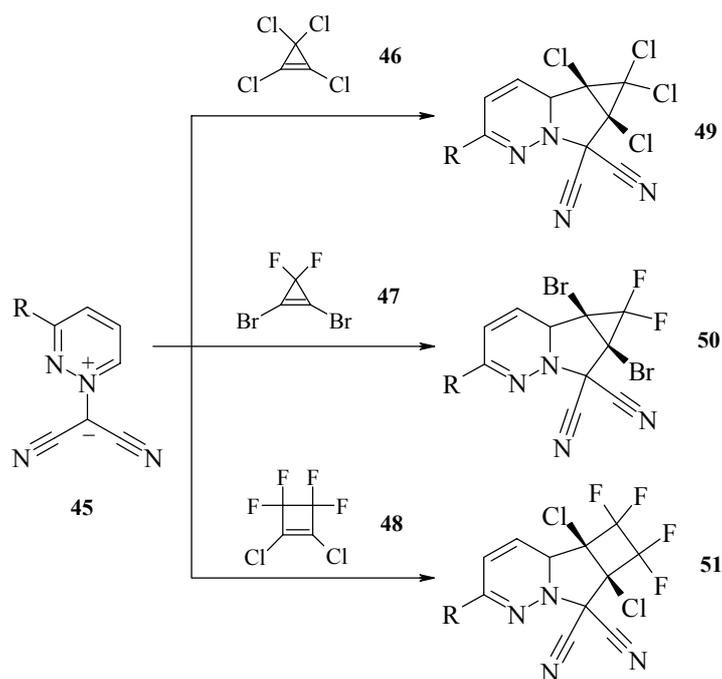
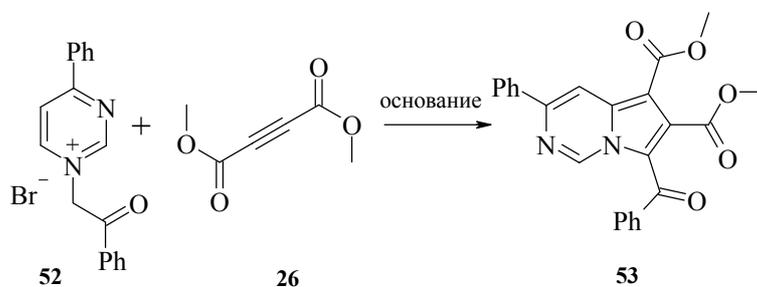


Схема 14



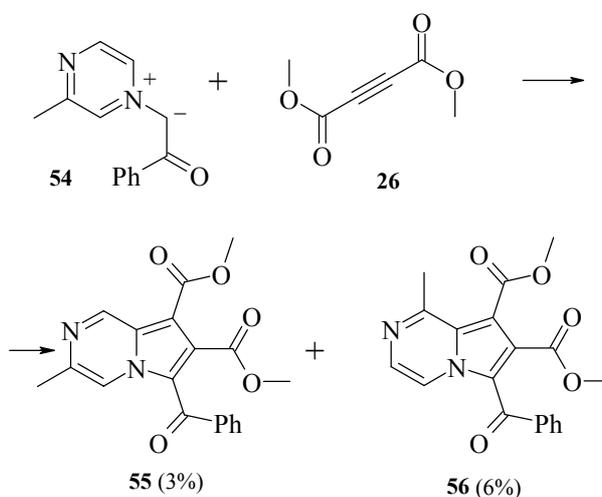
1,3-Диазининовые (пиримидининовые) илиды, как 1,3-динуклеофилы, относительно малоизучены. Известен пример присоединения илида, получаемого из соли 4-фенилпиримидиния **52**, к ацетилендиметилдикарбоксилату **26** с образованием соответствующего производного пирролопиримидина **53** (схема 15) [25].

Схема 15



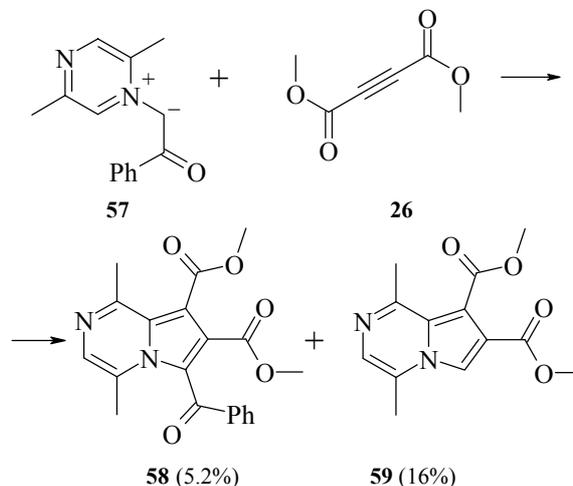
1,4-Диазиниевые (пирозиниевые) илиды рассматривают в литературе как 1,3-динулеофилы достаточно часто, но, как правило, выходы продуктов реакции малы из-за неустойчивости такого рода илидов. Так, присоединение илида **54** к ацетилендиметилдикарбоксилату **26** приводит к двум продуктам **55**, **56** с низким выходом (схема 16) [26].

Схема 16



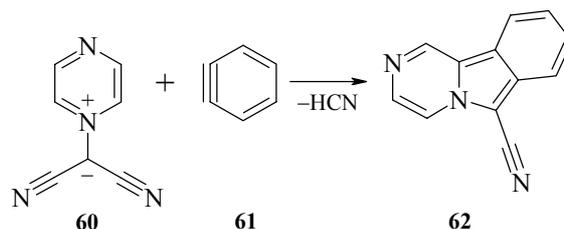
В аналогичной реакции N-фенацил-2,5-диметилпирозиниевого илида **57** главным продуктом является диметил-1,4-диметилпирроло[1,2-*a*]пирозин-7,8-дикарбоксилат **59**, образующийся, вероятно, за счет отщепления бензальдегида от неароматизированной системы (схема 17) [27].

Схема 17



Циклоприсоединение илида **60** к дегидробензолу **61** сопровождается элиминированием синильной кислоты (схема 18) [14].

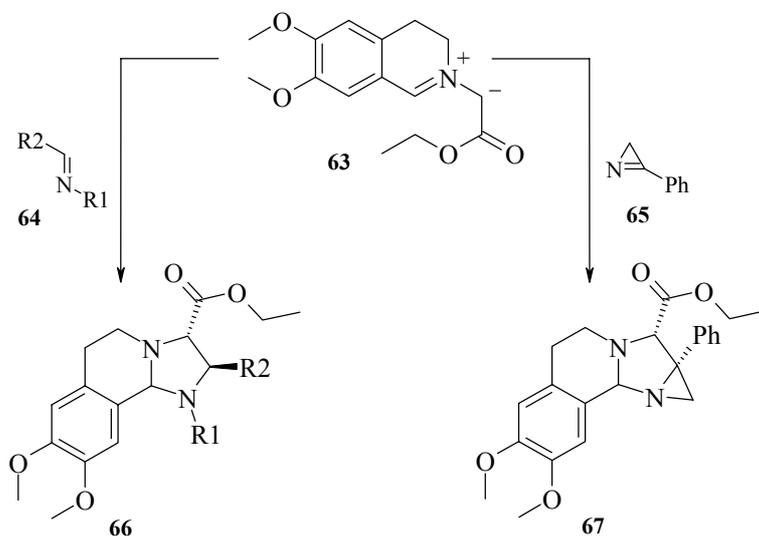
Схема 18



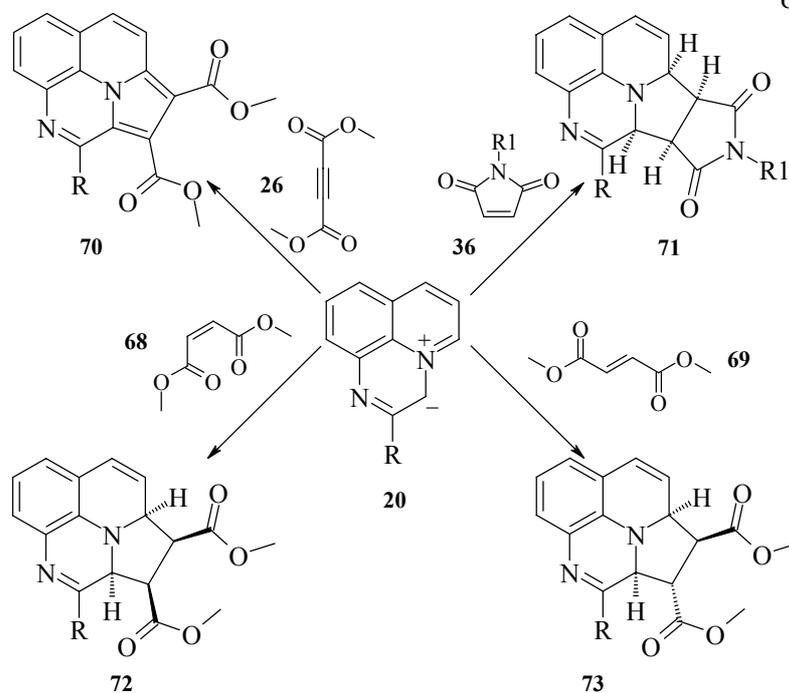
Хинолин и ряд его производных, по сравнению с моноциклическими основаниями, образует более устойчивые илиды, которые являются эффективными реагентами по отношению к большому числу диполярфилов. Получены продукты циклоприсоединения хинолиниевых илидов к таким соединениям, как малеимиды [12], акрилонитрил [28], цианоацетилен [29], ацетилендикарбоксилаты [30], *транс*-1,1-дициано-1,3-бутадиены [31].

Реакции илидов хинолиния и изохинолиния с различными диполярфилами достаточно изучены. Из последних можно отметить малеимиды [12, 13, 15], диметилацетилендикарбоксилат [30], цианоацетилены [29], акрилонитрил [15, 28], эфиры фумаровой и малоновой кислот [15], нитростиролы [15], арилиденпроизводные малонитрила [15].

6,7-Диметокси-3,4-дигидроизохинолин, основание неароматического типа, также образует илиды **63**, круг реакций присоединения которых оказался даже шире, чем в случае илидов изохинолиния. Помимо присоединения к стандартным реагентам – малеимидам [32], халконам [33], эфирам фумаровой и малеиновой кислот [34], они реагируют с основаниями Шиффа **64** и 3-фенил-2*H*-азирином **65** (схема 19) [34].

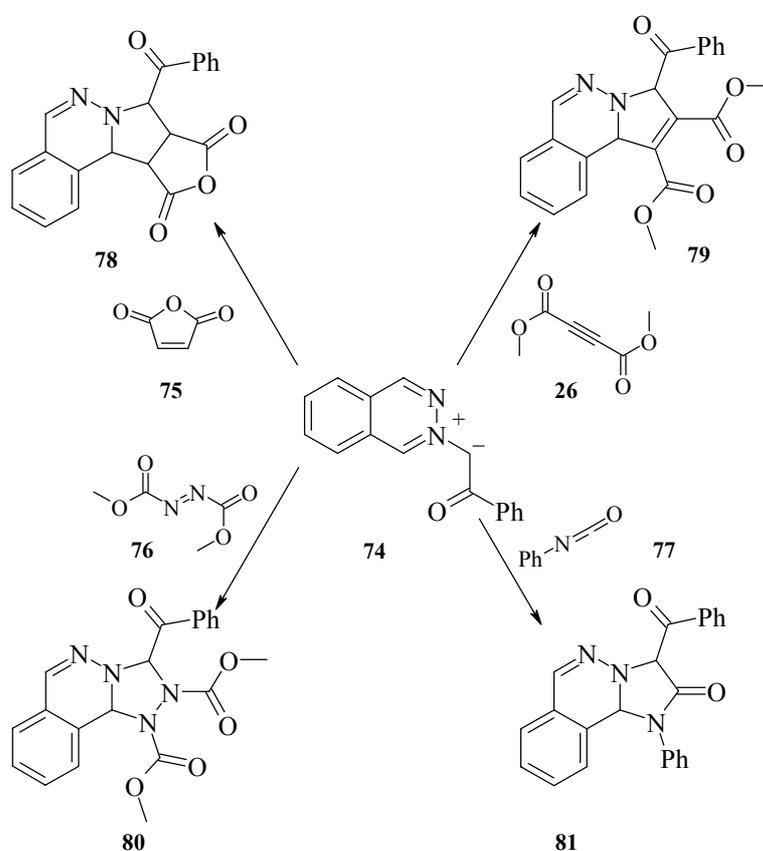


В ряду хинолиновых производных интересный пример представляет илид **20**, получаемый из 8-аминохинолина и фенацилбромида. Реакции этого трициклического диполя **20** с малеимидами **36**, эфирами fumarовой **69** и малеиновой **68** кислот, ацетилендиметилдикарбосилатом **26** приводят к соответствующим продуктам **70–73** (схема 20) [10, 11].



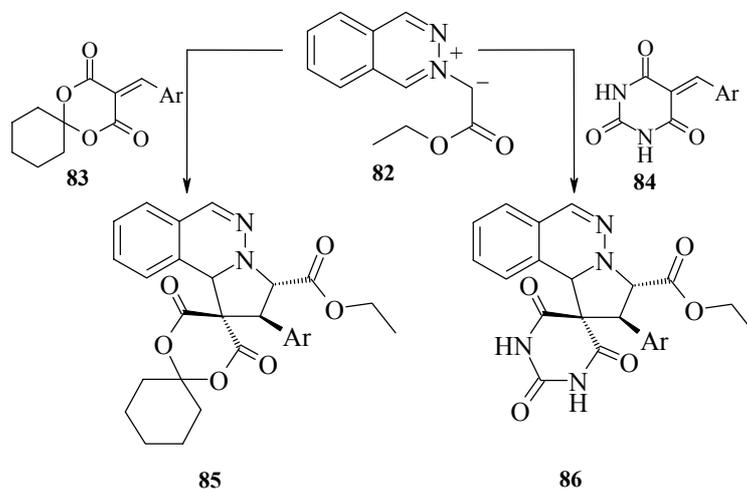
Фталазиниевые илиды, структурно подобные изохинолиниевым аналогам, как реагенты более удобны, ввиду большей стабильности как исходных, так и конечных продуктов. В работе [35] описано взаимодействие илида **74** с малеиновым ангидридом **75**, ацетилендиметилдикарбоксилатом **26**, азодиметилдикарбоксилатом **76** и фенилизотиоцианатом **77** (схема 21).

Схема 21



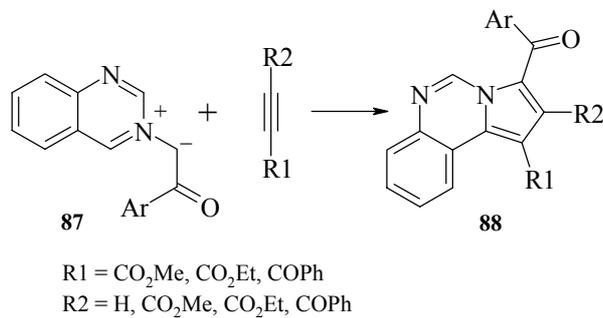
Используя фталазиниевый илид **82**, впервые удалось осуществить реакции дипольного присоединения с такими соединениями, как ариленпроизводные кислоты Мелдрума **83** и барбитуровой кислоты **84** (схема 22) [36].

Схема 22



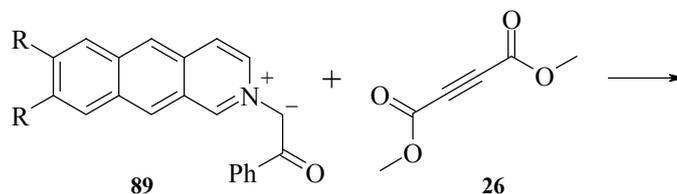
В работе [37] описаны реакции ильда хиназолиния **87** с рядом диполярофилов (схема 23).

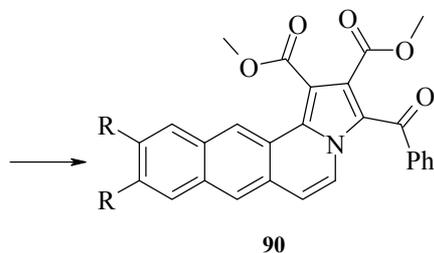
Схема 23



Реакции циклоприсоединения бензо[*g*]изохинолиниевого ильда **89** и его 7,8-диметилпроизводного **89** к диметилацетилендикарбоксилату **26** рассмотрены в работе [38] (схема 24).

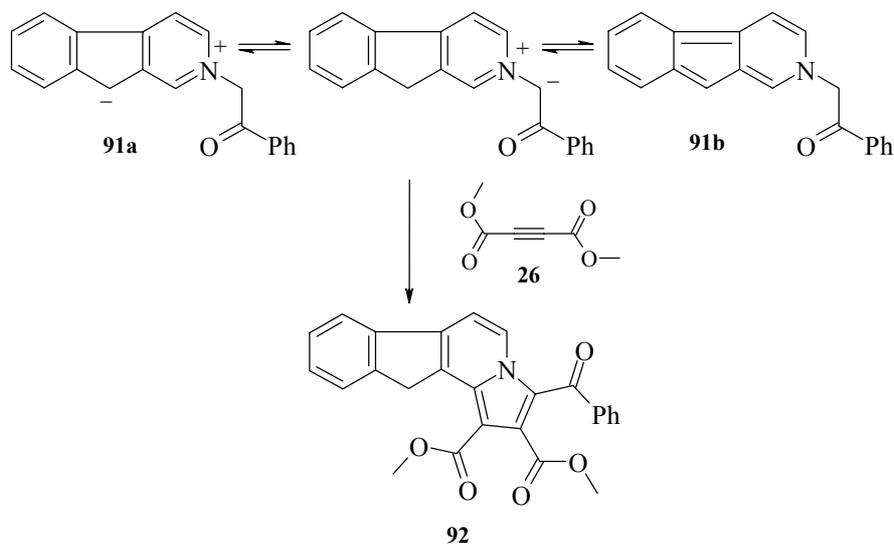
Схема 24





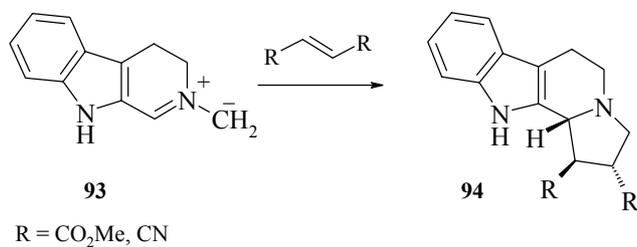
Илиды на основе 2- и 4-азафлуоренов [39] представляют особую группу мезо-ионных соединений с маловыраженным цвиттер-ионным характером. Доминирование стабильной мезомерной формы **91b** и незначительный вклад мезоионной структуры **91a** определяют относительно невысокую реакционную способность таких динуклеофилов и низкий выход продуктов реакции с ацетилендиметилдикарбоксилатом **26** (схема 25).

Схема 25



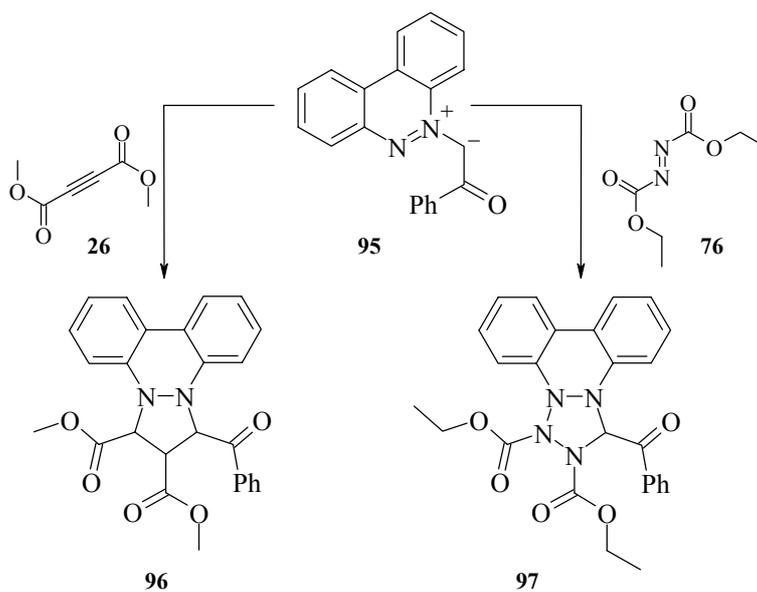
3,4-Дигидро-β-карболиниевые илиды, среди которых особый интерес представляют илиды азометинового типа **93**, присоединяются к диметилфумарату и фумаронитрилу с образованием пирроло-β-карболиновых систем **94** (схема 26) [40].

Схема 26



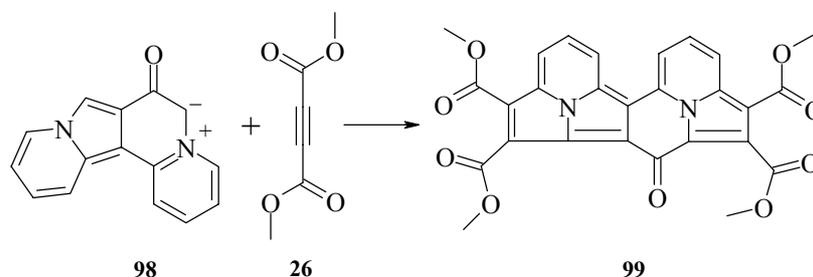
Илиды бензоцинолиния вступают в стандартные реакции (схема 27), но особенностью присоединения **95** к ацетилендиметилдикарбоксилату **26** является образование полностью восстановленного пиразольного цикла в аддукте **96** [41, 42].

Схема 27



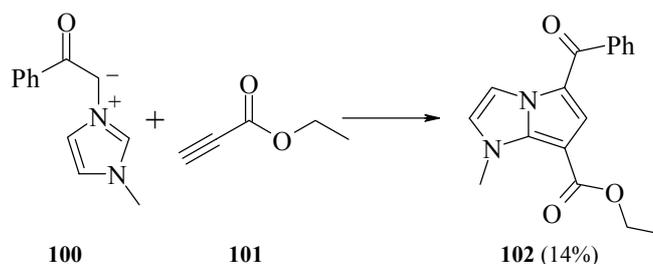
В стандартных условиях 1,3-диполярного циклоприсоединения внутримолекулярно кватернизованный тетрациклический илид **98** присоединяет одновременно две молекулы диполярофила **26** (схема 28) [43].

Схема 28



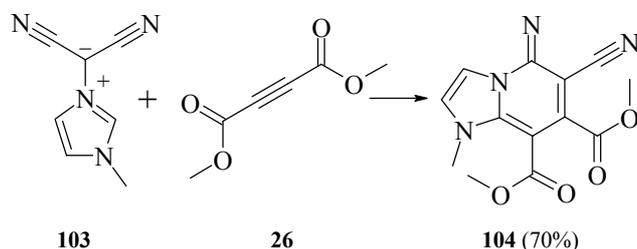
Илиды имидазолиевого ряда отличаются своеобразной реакционной способностью. Так, илид **100** реагирует с этилпропиолатом **101** по обычному направлению, но с низким выходом **102** (схема 29) [44].

Схема 29



В то же время при взаимодействии этого же илида **100** с азодиэтилдикарбонатом не удастся выделить ожидаемый продукт циклоприсоединения. Процесс сопровождается элиминированием метилимидазола [45]. Напротив, взаимодействие илида **103** с ацетилендиметилдикарбонатом **26** протекает с высоким выходом, однако образующееся соединение представляет собой продукт не 1,3-, а аномального 1,4-циклоприсоединения (схема 30) [44].

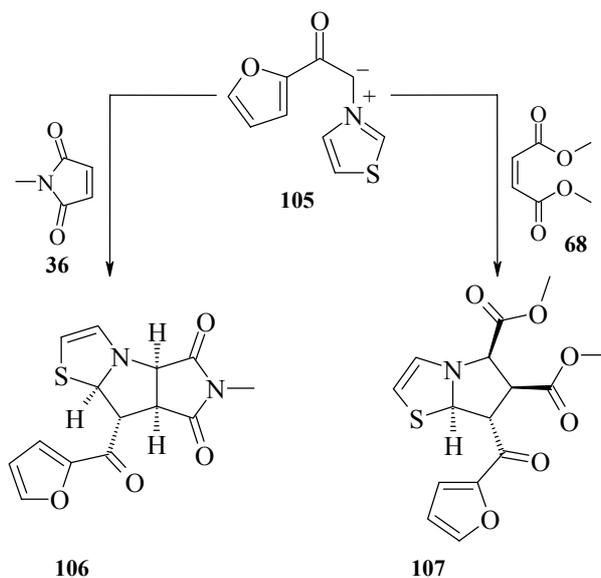
Схема 30



Илид 1-метилбензимидазолия реагирует с этилпропиолатом, как и его метил-имидазольный аналог (схема 29), но с еще более низким выходом конечного продукта **102** (4%) [46].

В отличие от имидазольных производных, илид тиазолия **105** присоединяется к метилмалеимиду **36** и диметилмалеату **68** по стандартной схеме, выходы **106** и **107** при этом близки к количественным (схема 31) [47].

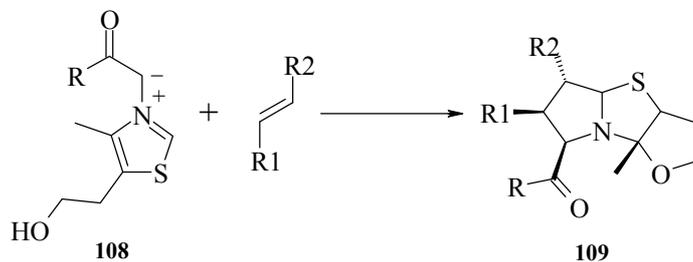
Схема 31



1,3-Циклоприсоединение N-фенацилида 4-метилтиазолия к N-фенилмалеимиду протекает с умеренным (36%) выходом [48].

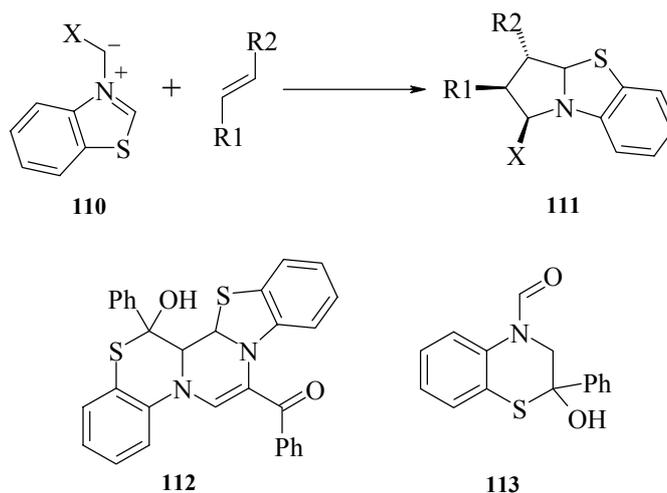
Присоединение илидов 5-гидроксиэтил-4-метилтиазолия **108**, как правило, сопровождается дополнительной циклизацией, приводя в конечном итоге к трициклическим системам **109** (схема 32) [48, 49].

Схема 32



Илиды бензотиазолиевого ряда **110** в реакциях 1,3-диполярного присоединения изучены еще более подробно, чем моноциклические тиазольевые аналоги. Образование продуктов циклоприсоединения описывается стандартной схемой (схема 33) [12, 15, 52–54].

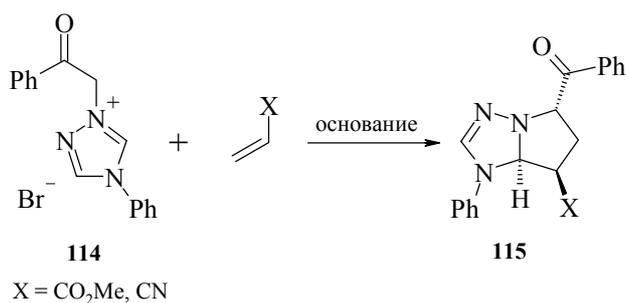
Схема 33



В качестве побочных продуктов в этих реакциях образуются незначительные количества димера илида бензотиазолия **112** и продукта перегруппировки **113** [52].

Относительно небольшое число работ посвящено илидам 1,2,4-триазолиевого и 1,2,4-триазиниевого ряда. Бромид 1-фенацил-4-фенил-1,2,4-триазолия **114** вступает в реакцию с акрилонитрилом и метилакрилатом в условиях основного катализа [55, 56] (схема 34).

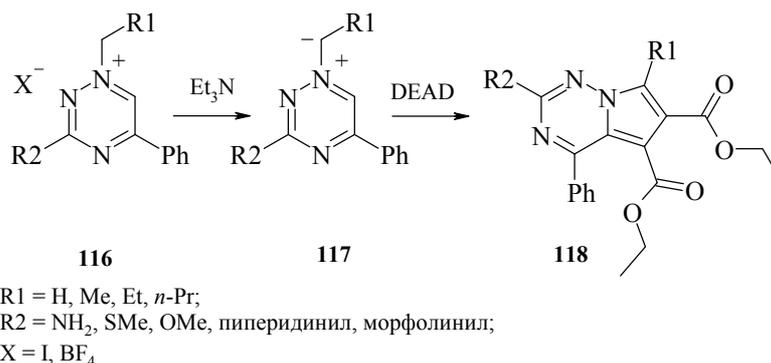
Схема 34



При действии триэтиламина на 1-алкил-5-фенил-1,2,4-триазиниевые соли **116** получают необычные азотетинные илиды **117**. Существование таких диполей обусловлено сильным электроакцепторным эффектом триазинового цикла,

компенсирующим отсутствие в соединении  $\alpha$ -карбонильной функции. В реакции илидов **117** с ацетилендиэтилдикарбоксилатом **26** (DEAD) образуются пирроло-[2,1-f]1,2,4-триазины **118** (схема 35) [57].

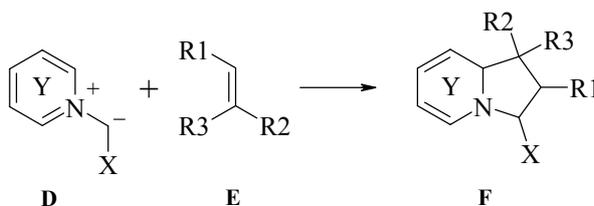
Схема 35



## 2. Влияние структуры диполярофила на направление реакции 1,3-циклоприсоединения

Большинство диполярофилов **E**, содержащих активированную кратную связь, взаимодействует с азотиниевыми илидами **D** по классической схеме реакции 1,3-диполярного присоединения, образуя соединения типа **F** (схема 36).

Схема 36



Как правило, однозначно протекают реакции присоединения к симметричным диполярофилам, таким, как малеиновый ангидрид, малеимиды, эфиры малеиновой и фумаровой кислот, фумаронитрил. Для несимметрично замещенных диполярофилов строение продуктов присоединения определяется в большей степени электронными и в меньшей – стерическими факторами и его можно предсказать для халконов, эфиров акриловой кислоты, акрилонитрила и ряда других соединений [1, 12–15].

Диполярофилы с тройной связью – производные ацетилена – склонны реагировать по классической схеме. В случае несимметрично замещенных производных

направление реакции присоединения полностью определяется электронными факторами, что создает возможность региоселективного синтеза.

Вместе с тем, особенностью реакций ацетиленовых диполярофилов (например, ацетилендиметилдикарбоксилата, этилпропиолата) является часто наблюдаемая ароматизация образующихся продуктов циклоприсоединения за счет окисления исходным илидом или другими компонентами, что уже было рассмотрено выше (схемы 7, 8). В ряде случаев были выделены промежуточные продукты реакции, например, при взаимодействии илида фенацилизохинолиния с ацетилендиметилдикарбоксилатом [42]. Окислительная ароматизация может протекать самопроизвольно при нагревании [42], а также в присутствии катализатора (Pd/C) [27].

К группе аномально реагирующих диполярофилов следует отнести производные циклопропена. Некоторые из них, такие, как пергалогенциклопропены (схема 14, [24]) и отдельные представители 1,2-дифенил-1-циклопропенового ряда [54] образуют обычные продукты 1,3-циклоприсоединения. Однако ряд других примеров не укладывается в стандартную схему. Так, в реакциях 1,2-дифенил-3-диацетилэтилиден-1-циклопропена и его дицианэтилиденового аналога с илидами пиридиния вместо 1,3-циклоприсоединения наблюдается элиминирование соответствующего азотистого основания [53].

В других примерах реакции 1,3-циклоприсоединения сопровождаются перегруппировками (схемы 37, 38, 39) [53, 54]:

Схема 37

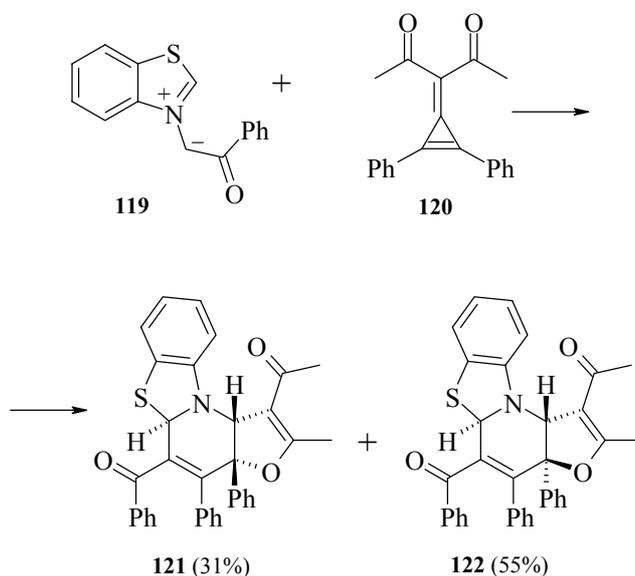


Схема 38

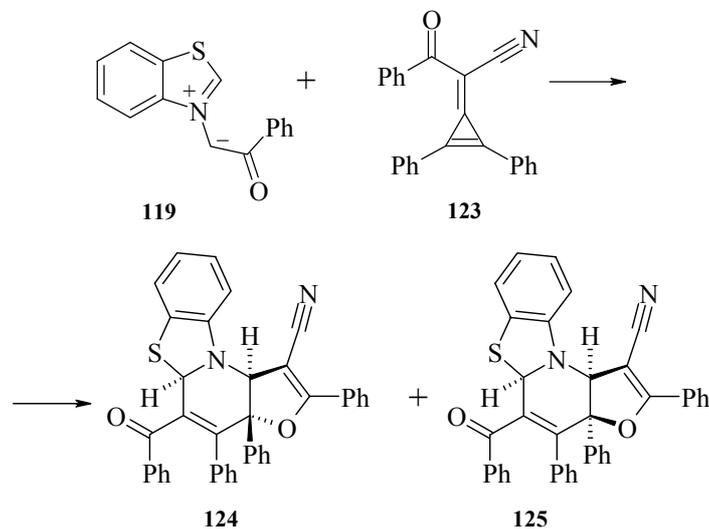
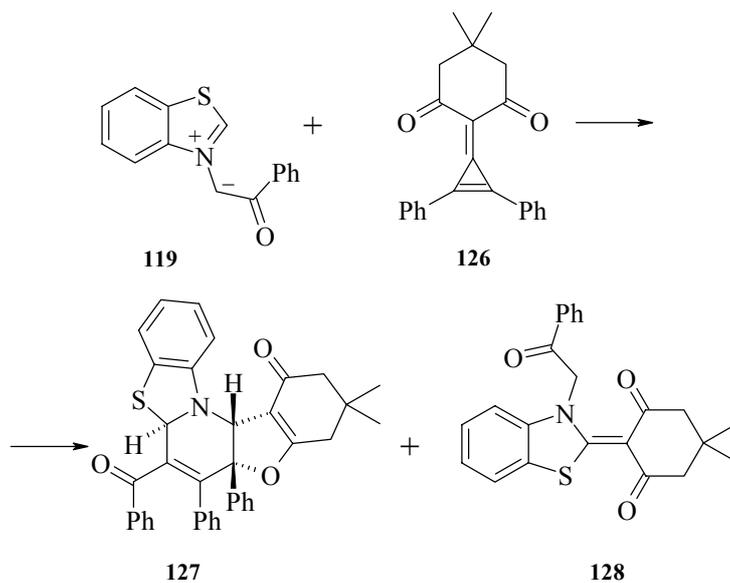


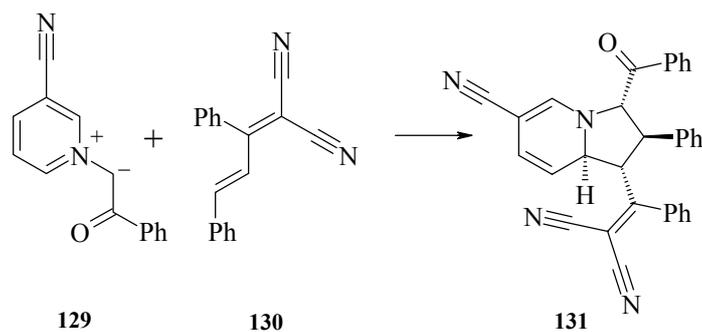
Схема 39



При взаимодействии пиридиновых илидов с арилиденпроизводными малонитрила, этилцианацетата и цианацетамида могут параллельно протекать ряд реакций: 1,3-циклоприсоединения, элиминирования пиридинового основания и циклоконденсации. В серии работ [58–64] показано, что в зависимости от природы функционального заместителя в молекуле диполярофила, структура конечного

продукта реакции может принципиально меняться. Например, присоединение илида **129** к *транс*-1,1-дициано-2,4-дифенил-1,3-бутадиену **130** проходит удаленной от электроноакцепторных групп кратной связи (схема 40) [32, 65].

Схема 40



Интересную группу диполярных субстратов представляют 2-оксоиндолин-3-илиды **133**. Присоединение илидов к таким диполярфилам протекает неоднозначно, так как в данном случае стерические факторы имеют эффект, противоположный электронным. При присоединении илида фенацилпиридина к 3-[(*E*)-2-оксо-2-фенилэтилиден]-2-индолинону имеет место элиминирование молекулы пиридина и образование спироциклопропанового продукта [66].

В работах [67, 68] на основе данных  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии показано, что циклоприсоединение диполя **132** ( $\text{R} = \text{OMe}$ ,  $\text{X} = \text{Z} = \text{COOMe}$ ) к **133** приводит к соединению **G** с выходом, близким к количественному (схема 41a).

Схема 41a

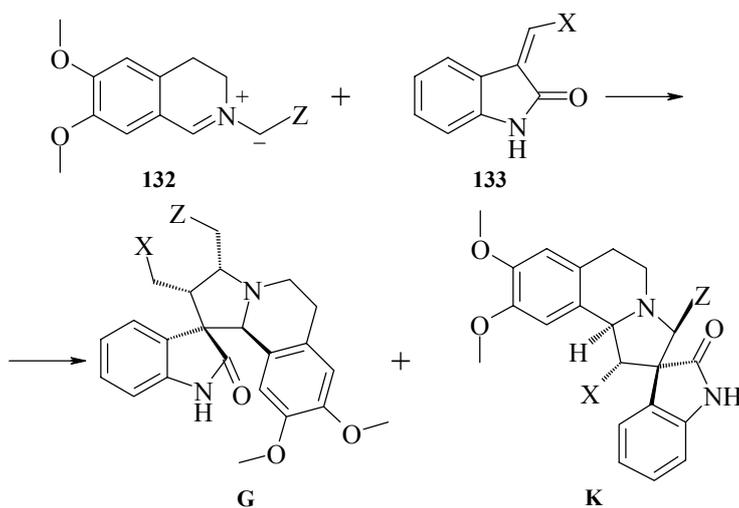
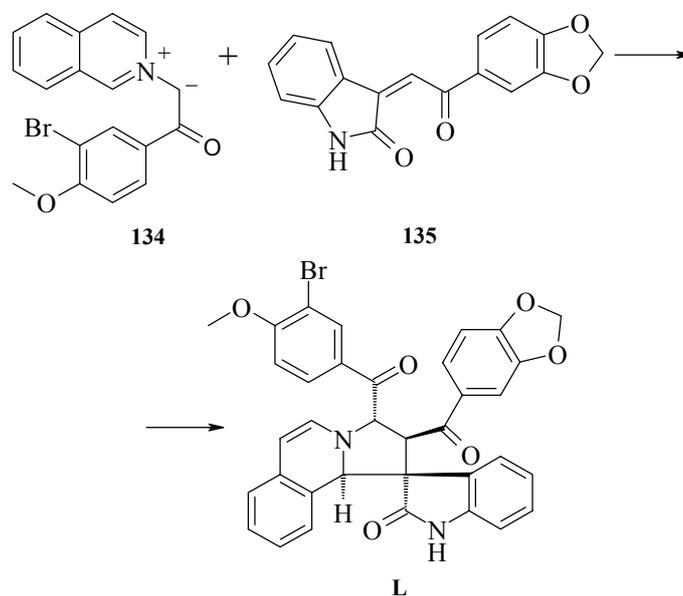


Схема 41b



Однако, в [69] показано, что присоединение илида **132** к нитрометиленоксоиндолу **133** ( $X = \text{NO}_2$ ) приводит к продукту с другим типом пространственной ориентации **K** ( $X = \text{NO}_2$ ,  $Z = \text{COOMe}$ ). В другой работе (на близких моделях **134**, **135**) удалось получить соединения типа **L** и доказать их строение методом РСА (схема 41b) [70].

### Заключение

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что синтетические возможности илидов азотистых оснований в реакциях циклоприсоединения открывают интересный путь к различным классам аннелированных гетероциклических соединений. Некоторые представители этих классов являются исходными реагентами в синтезе уникальных соединений – аналогов природных веществ, обладающих ценными фармакологическими свойствами. Эти аспекты делают данное направление одним из наиболее интересных и перспективных в химии аннелированных азотистых гетероциклов.

### Литература

1. Джонсон А., *Химия илидов*, М.: Мир, 1969 [Jonson A., *Ylide Chemistry*, New York: Academic Press, 1966].
2. Tsuge O., Kanemasa Sh., Takenaka Sh., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987** 60 1489.

3. Светкин Ю.В., Дружинина Г.И., Светкин А.Ю., Бойко Г.П., *Бюлл. изобрет.* **1980** 92.
4. Чернюк И.Н., Шелест В.В., Роговик Л.И., *Укр. хим. журн.* **1981** 47 433.
5. Linn W.J., Webster O.W., Benson R.E., *J. Am. Chem. Soc.* **1965** 87 3651.
6. Padwa A., Austin D.J., Precedo L., Lin Zhi, *J. Org. Chem.* **1993** 58 1144.
7. Matsumoto K., Ikemi Yu., *Heterocycles* **1980** 14 1445.
8. Neiland O., Prikule D., Adamsone B., *et al.*, *Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis, Kim. Ser.* **1980** 663.
9. Friedrichsen W., Schroeer W.D., Debaerdemaeker T., *Liebigs Ann. Chem.* **1980** 1836.
10. Kanemasa Sh., Kobira S., Kajigaeshi Sh., *Chem. Lett.* **1980** 951.
11. Kanemasa Sh., Kobira S., Kajigaeshi Sh., *Heterocycles* **1980** 14 1107.
12. Tsuge O., Kanemasa Sh., Takenaka Sh., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985** 58 3137.
13. Tsuge O., Kanemasa Sh., Takenaka Sh., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986** 59 3631.
14. Uchida T., Aoyama K., Nishicawa M., Kuroda T., *J. Heterocycl. Chem.* **1988** 25 1793.
15. Tsuge O., Kanemasa Sh., Takenaka Sh., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985** 58 3320.
16. Терентьев П.Б., Виноградова С.М., Кост А.Н., *ХГС* **1980** 651.
17. Простаков Н.С., Гайворонская Л.А., Анастаси Р.И., Синельщиков А.В., *Изв. Высш. Учебн. Зав., Хим. Хим. Технол.* **1979** 22 1197.
18. Бабаев Е.В., Пасичниченко К.Ю., Рыбаков В.Б., Жуков С.Г., *ХГС* **2000** 1378.
19. Макарова Н.В., Плотнищева А., Тирзитис Г. и др., *ХГС* **1997** 202.
20. Tsuge O., Kanemasa Sh., Takenaka Sh., *J. Org. Chem.* **1986** 51 1853.
21. Seitz G., Tegethoff R., *Arch. Pharm.* **1993** 326 443.
22. Сухотин А.В., Серов А.Б., Карцев В.Г., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 446.
23. Corp E., Dorneanu M., Zugravescu I., *Bul. Inst. Politeh. Iasi, Sect. 2: Chim. Ing. Chim.* **1979** 24 (1-2) 79.
24. Osawa A., Wada I., Igeta H., *et al.*, *Fukusokan Kagaku Toronkai Koen Yoshishu* **1979** 12 256.
25. Georgescu F., Chiraleu F., Georgiescu E., Zugravescu I., *Rev. Roum. Chim.* **1981** 26 879.
26. Stuckwisch C.G., *Synthesis* **1973** 469.
27. Boekelheide V., Fahrenholtz K., *J. Am. Chem. Soc.* **1961** 83 458.
28. Chupakhin O.N., Rudakov B.V., Alexeev S.G., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **1992** 85.
29. Fröhlich J., Kröhnke F., *Chem. Ber.* **1971** 104 1621.
30. Tadashi T., Kanematsu K., Yukimoto Yu., *J. Chem. Soc. C* **1970** 481.
31. Henrick C.A., Ritchie E., Taylor W.C., *Aust. J. Chem.* **1967** 20 2467.
32. Шетопалов А.М., Литвинов В.П., Шаранин Ю.А., Хорошилов Г.Е., *ДАН* **1990** 312 1156.
33. Tóth G., Tischler Th., Bende Z., *et al.*, *Monatsh. Chem.* **1990** 121 529.
34. Tischler Th., Kádas I., Bende Z., Töke L., *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 867.
35. Bende Z., Töke L., Weber L., *et al.*, *Tetrahedron* **1984** (40) 369.
36. Petrovanu M., Sauciu A., Gabe I., Zugravescu I., *Rev. Roum. Chim.* **1969** 14 1153.

37. Georgiescu E.I., Georgescu F., Gheorghiu M., *et al.*, *Rev. Roum. Chim.* **1985** 30 611.
38. Простаков Н.С., Кузнецов В.И., Датта Рай Г., Сергеева Н.Д., *ХГС* **1980** 806.
39. Простаков Н.С., Гайворонская Л.А., Анастаси Р.И. и др., *ХГС* **1979** 1514.
40. Poissonet G., Theret M.H., Dodd R.H., *Heterocycles* **1993** 36 435.
41. Corp E., Dorneanu M., Zugravescu I., *Bul. Inst. Politeh. Iasi, Sect. 2: Chim. Ing. Chim.* **1980** 25 (3–4) 87.
42. Farnum D.G., Alaimo R.J., Dunston J.M., *J. Org. Chem.* **1967** 32 1130.
43. Matsuda Y., Gotou H., Yamashita M., *et al.*, *Heterocycles* **1992** 34 2277.
44. Boekelheide V., Fedoruk N.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1968** 90 3830.
45. Jones R.A., Arques J.S., Garcia E.Z., *et al.*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986** 1745.
46. Ogura H., Kikuchi K., *J. Org. Chem.* **1972** 37 3679.
47. Tsuge O., Kanemasa Sh., Takenaka Sh., *Heterocycles* **1983** 20 1907.
48. Potts K.T., Choudhury D.R., Westby T.R., *J. Org. Chem.* **1976** 41 187.
49. Liu H.H., Chen T.Yu., Uang B.J., *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)* **1992** 39 359.
50. Kraus G.A., Nagy J.O., *Tetrahedron Lett.* **1981** 22 2727.
51. Kraus G.A., Nagy J.O., *Tetrahedron* **1985** 41 3537.
52. Tsuge O., Shimoharada H., Noguchi M., *Heterocycles* **1981** 15 807.
53. Tsuge O., Shimoharada H., Noguchi M., *Chem. Lett.* **1981** 1199.
54. Tsuge O., Shimoharada H., Noguchi M., *Chem. Lett.* **1981** 1493.
55. Petrovanu M., Luchian C., Surpateanu Gh., Barboiu V., *Rev. Roum. Chim.* **1979** 24 1053.
56. Tempe H.-J., Schröder V., Worschech R., *Rev. Roum. Chim.* **1980** 25 407.
57. Kröhnke F., Zecher W., *Angew. Chem.* **1962** 74 811.
58. Шестопапов А.М., Литвинов В.П., Родиновская Л.А., Шаранин Ю.А., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1991** 146.
59. Шестопапов А.М., Шаранин Ю.А., Нестеров В.Н. и др., *ХГС* **1991** 1248.
60. Шестопапов А.М., Родиновская Л.А., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1990** 2593.
61. Шестопапов А.М., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., *ХГС* **1990** 363.
62. Шестопапов А.М., Демерков А.С., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., *ХГС* **1991** 1082.
63. Шестопапов А.М., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., Нефедов О.М., *ЖОрХ* **1989** 25 1111.
64. Литвинов В.П., Шестопапов А.М., Шаранин Ю.А., Мортиков В.Ю., *ДАН* **1989** 309 115.
65. Сухотин А.В., Карцев В.Г., Александров Ю.А., настоящее издание.
66. Шестопапов А.М., Шаранин Ю.А., Нестеров В.Н. и др., *ХГС* **1991** 1354.
67. El-Ahl A.A.S., *Polish J. Chem.* **1997** 71 27.
68. Nyerges M., Gajdics L., Szöllösy A., Töke L., *Synlett* **1999** 111.
69. Fejes I., Töke L., Nyerges M., Chwang Siek Pak, *Tetrahedron* **2000** (56) 639.
70. Серов А.Б., Карцев В.Г., Александров Ю.А., настоящее издание.
71. Kabayashi Yo., Kumadaki I., Kabayashi E., *Heterocycles* **1981** 15 1223.

## Эпибатидин и проблема неопиоидных анальгетиков

Толстикова Г.А.<sup>1</sup>, Дембицкий В.М.<sup>2</sup>, Толстикова Т.Г.<sup>1</sup>,  
Шульц Э.Э.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
630090, Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry and Natural Products, School of Pharmacy  
91120, Israel, Box 12065, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem

### Введение

Разработка анальгетиков, свободных от такого опасного свойства, как зависимость и привыкание организма, а также других нежелательных последствий, относится к числу особо важных задач медицинской химии.

В самое последнее время активно обсуждается вопрос о перспективах поиска анальгетиков неопиоидного механизма действия среди агонистов нейрональных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) [1–5].

Агенты этого типа рассматриваются также в связи с проблемами возрастной нейродегенерации. К последним относятся болезни Альцгеймера, Паркинсона, деменция Леви [6, 7].

В развитии этого направления большую роль сыграла публикация Дали с сотрудниками [8], описывающая строение и фармакологическую активность алкалоида эпибатидина (далее ЭБ), выделенного из экстракта кожи эквадорской древесной лягушки *Epipredobates tricolor*. Это соединение в опытах на мышах проявило в 200–500 раз более высокую анальгетическую активность, чем морфин, однако, что еще более важно, анальгезия, вызванная ЭБ, не снималась налоксоном, антагонистом опиоидных рецепторов. Кроме того, что новый алкалоид оказался сильным агонистом нейрональных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

За 10 лет, прошедших после выхода статьи [8], опубликовано более сотни работ, посвященных синтезу ЭБ и его аналогов. Настоящий обзор обсуждает как современные подходы к получению производных 7-азабицикло[2,2,1]гептана и других азабициклов, так и проблемы создания агонистов нейрональных nAChR, молекулы которых являются азотистыми гетероциклами.

### Алкалоиды ядовитых южноамериканских древесных лягушек

Одним из наиболее интересных результатов в исследовании ядов южноамериканских древесных лягушек можно назвать выделение из экстракта кожи *Phylobates aurotaenia* батрахотоксина I – суперактивного токсина стероидной природы [9].

К настоящему времени из экстрактов кожи различных древесных лягушек Южной Америки удалось выделить более 500 алкалоидов [10–12], большинство из которых относится к производным пиперидина, декагидрохинолина и другим аза-

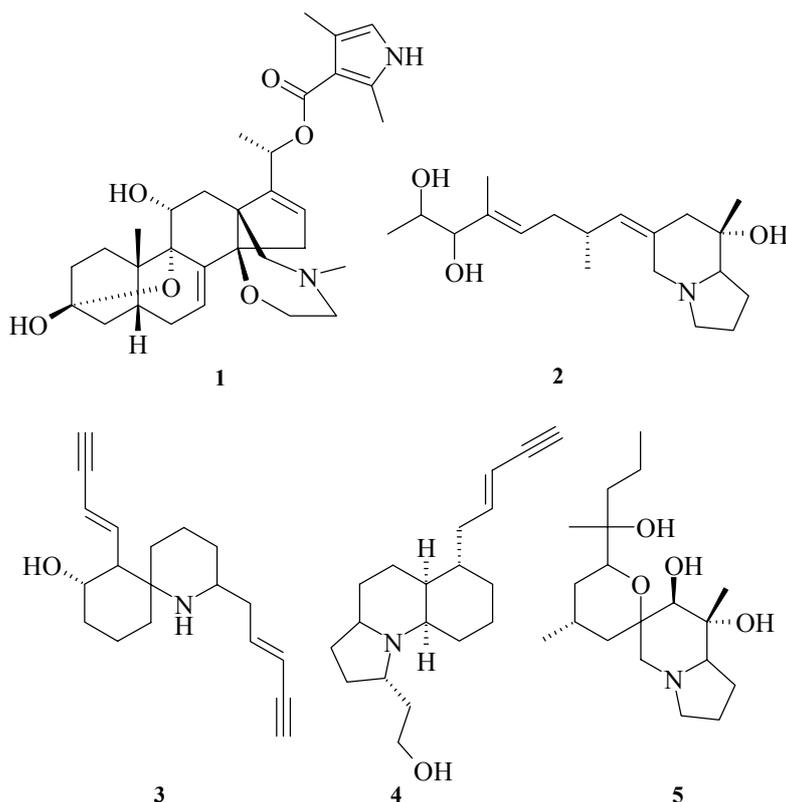
би- и трицикланам. В качестве характерных примеров можно привести структуры алкалоидов 2–6.

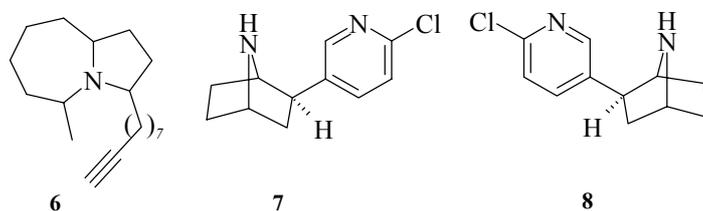
Что касается ЭБ, то нативный алкалоид 7 имеет строение 1*R*,2*R*,4*S*-2-(6-хлор-3-пиридил)-7-азабицикло[2,2,1]гептана [13]. Благодаря работе Кори с сотрудниками [14] физиологи получили в свое распоряжение не только (–)-алкалоид 7, идентичный природному, но и его (+)-энантиомер 8. Оба энантиомера показали идентичную биологическую активность [15, 16].

В работе [13] приводятся константы энантиомерно чистых алкалоидов: (–)-эпibatидин HCl 7,  $[\alpha]_D^{24} -33.7^\circ$  (MeOH),  $T_{пл} 130^\circ\text{C}$ ; (+)-эпibatидин·HCl 8,  $[\alpha]_D^{24} -34.7^\circ$  (MeOH),  $T_{пл} 150^\circ\text{C}$ .

Теоретическое изучение строения ЭБ с помощью методов молекулярной механики (CVFF и CFF91) и полуэмпирических методов позволило установить наличие шести конформаций у нейтральной молекулы и четырех – для протонированной формы [17].

Схема 1



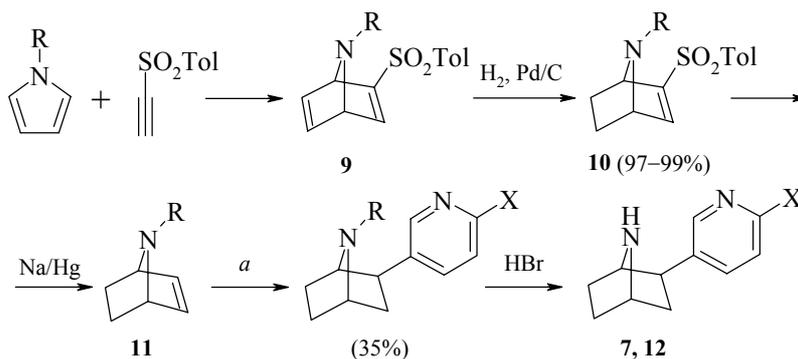


### Полный синтез эпибатидина

Развитие работ по синтезу ЭБ безусловно интересно, особенно с позиции поиска общих подходов к получению 7-азабицикло[2,2,1]гептанов [18] и других родственных азабицикланов.

В наиболее очевидной схеме синтеза ЭБ использована реакция диенового синтеза между N-замещенными (CO<sub>2</sub>R, Boc) пирролами и ацетиленовыми диенофилами [18].

Схема 2

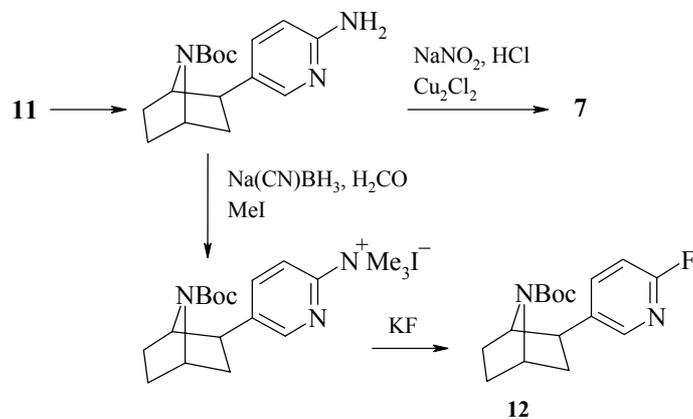


*a* - 2-хлор-5-иодпиридин или 2-фтор-5-иодпиридин,  
Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, ДМФА, C<sub>3</sub>H<sub>10</sub>NH, HCO<sub>2</sub>H, 70°C, 6 ч  
R = CO<sub>2</sub>Et, Boc; X = Cl, F

Циклоприсоединение толилэтилсульфона к N-замещенным пирролам приводит к аддуктам **9** с выходом от 36 [19] до 82% [20]. Ключевым синтоном в этой схеме, как и в ряде других, является неопределенный сульфен **10**, который может быть либо десульфенирован в азанорборнен **11**, либо использован в реакции сопряженного присоединения.

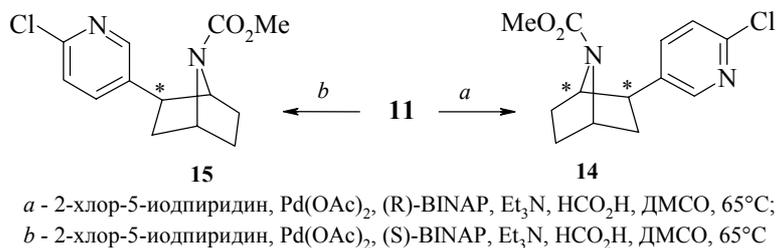
Азанорборнен **11** вводят в восстановительную реакцию Хека с 5-иодпиридинами, которая в присутствии комплекса палладия и донора протонов, протекает стереоспецифично как экзо-процесс [19, 21]. Общий выход алкалоидов **7**, **12** несколько выше при использовании в качестве реагента 2-амино-5-иодпиридина с последующим диазотированием 2-аминопроизводного **13**, либо его кватернизацией [21].

Схема 3



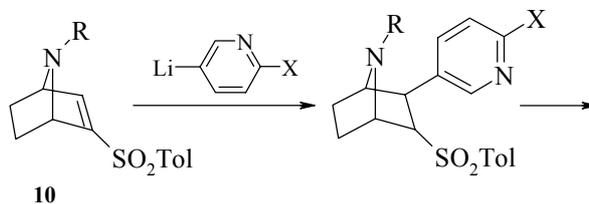
Описан асимметрический вариант реакции Хека с применением бисфосфинов Нойори. Так, из **11** в присутствии (*R*)-BINAP был получен 2*R*-изомер **14** с содержанием 81%. Применение (*S*)-BINAP дал 2*S*-изомер **15** с чистотой 71% [22].

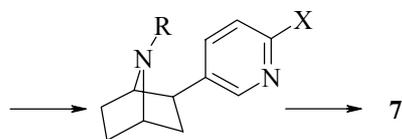
Схема 4



Присоединение производных 3-пиридиллития к непредельным сульфонам **10** протекает экзо-стереоспецифически. Лучший выход получен в реакции с 3-литий-6-метоксипиридином [20].

Схема 5



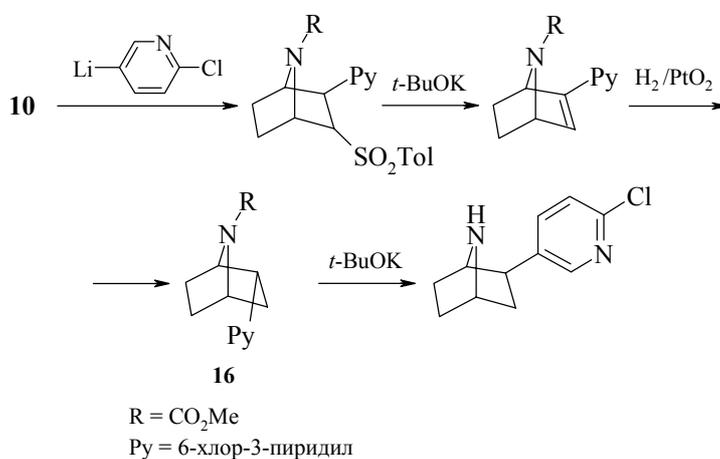


R = CO<sub>2</sub>Me; X = Cl (67%);

R = Boc; X = OMe (85%)

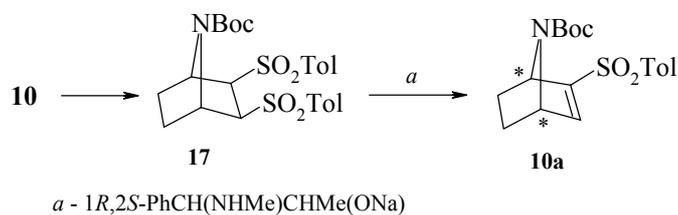
Схема, предусматривающая взаимодействие N-метоксикарбонил-сульфона **10** с 3-литий-6-хлорпиридином, оказалась более сложной, поскольку привела к получению эндо-изомера (±)-ЭБ **16** [23].

Схема 6



Интересен синтез хирального сульфона **10a**, осуществленный путем энантио-селективного отщепления элемента *n*-толилсульфиновой кислоты от дисульфона **17** под действием Na-алкоксида 1*R*,2*S*-эфедрина [24, 25].

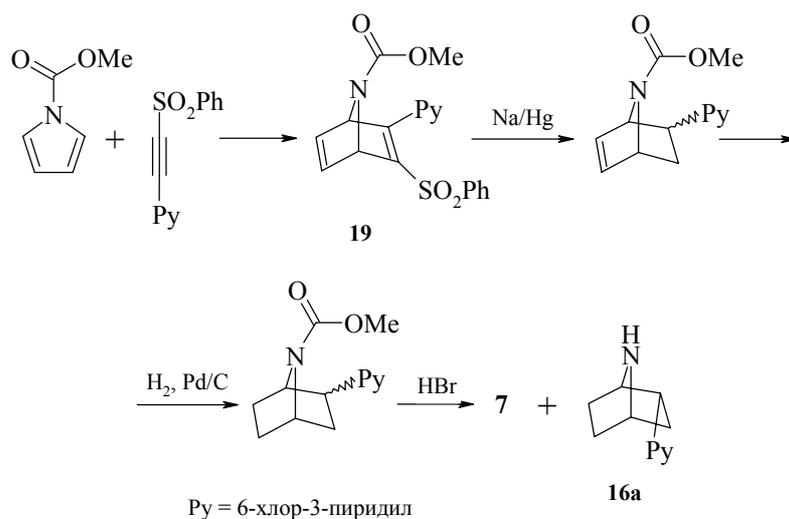
Схема 7



Другая схема синтеза ЭБ предусматривает использование реакции N-метоксикарбонилпиррола с диенофилом **18**, которая проходит гладко при 85°C с образованием 7-азанорборнадина **19**. К сожалению, последующие стадии не отличаются

стереоспецифичностью; в результате образуется смесь алкалоидов с преобладанием (2 : 1) эндо-ЭБ **16a** [26]. Продукт **16a** удалось расщепить с помощью ди-О-толуоилвинной кислоты с получением оптически активного неприродного (1*R*,2*S*,4*S*)-энантиомера.

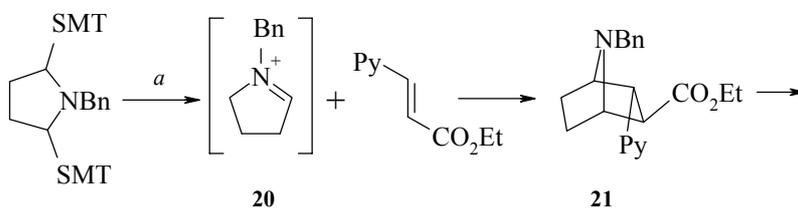
Схема 8

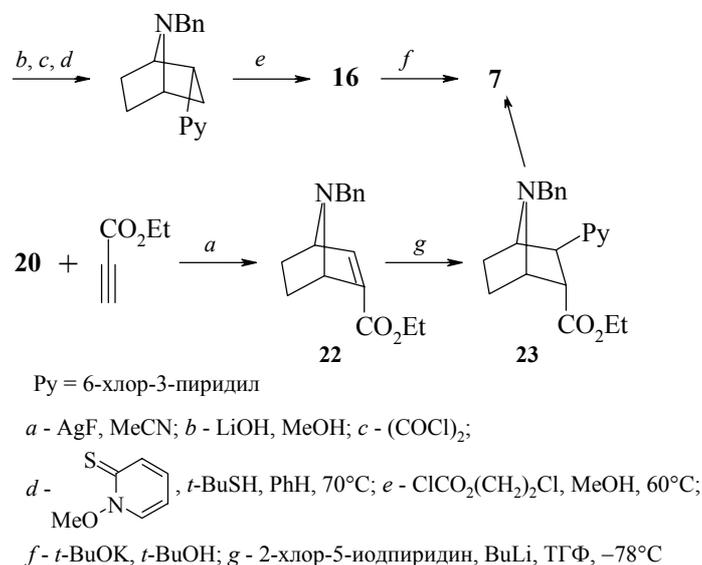


Использование сульфона **10** для синтеза ( $\pm$ )-ЭБ описано в работах [27, 28]. Циклоприсоединение по схеме [3+2] удалось провести с использованием ильда **20**, образующегося из N-бензил-2,5-бис-триметилсилил-пирролидина [29, 30]. Присоединение диполя **20** к 6-хлор-3-пиридилакрилату приводит к эфиру **21**. Далее следуют стадии декарбосилирования и изомеризации эндо-изомера **16** в ( $\pm$ )-ЭБ.

Реакция ильда **20** с этилпропиолатом позволяет получить непредельный эфир **22**, гладко присоединяющий 6-хлор-3-пиридил-литий с образованием эфира **23**.

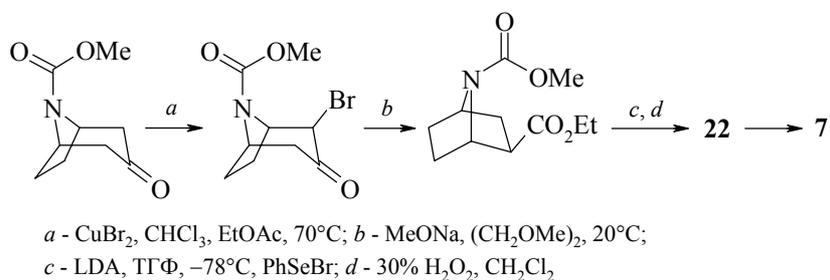
Схема 9





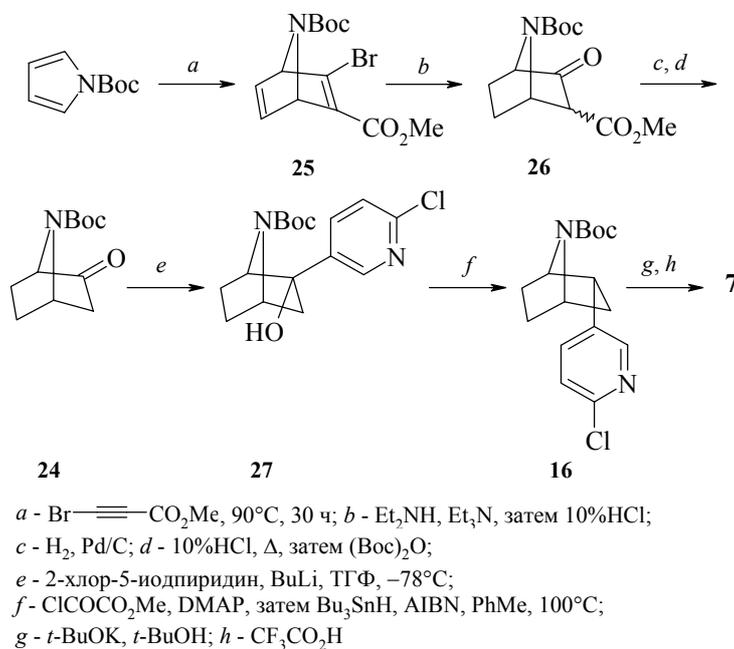
Непредельный эфир **22** легко может быть получен из аналога тропинона (схема 10) [31, 32]. Дальнейший синтез ЭБ аналогичен приведенному на схеме 9.

Схема 10

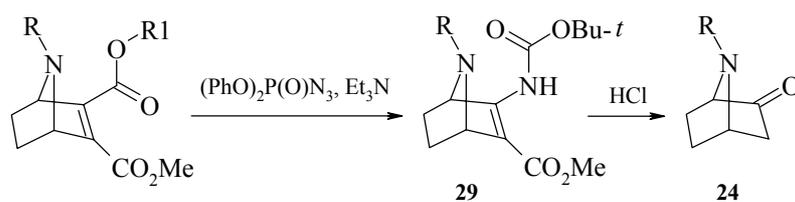


Большое внимание в литературе уделено синтезу 7-азабицикло[2,2,1]гептен-2-она **24**, получение ЭБ из которого удалось хорошо отработать.

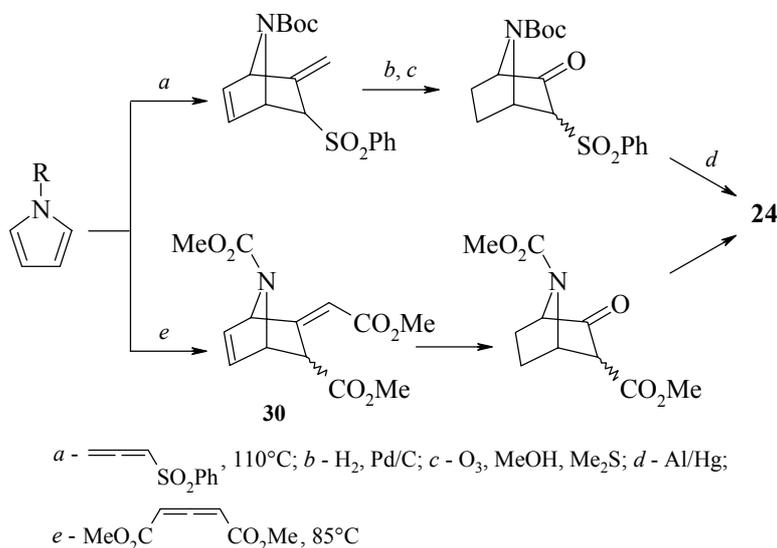
Согласно [33, 34], циклоприсоединение метил-3-бромпропиолата к N-восзамещенному пирролу проходит гладко, а полученный при этом аддукт **25** легко превращается в кетоэфир **26**. Дальнейшие превращения ясны из схемы 11. Тонким моментом синтеза является стадия дезоксигенирования третичного спирта **27**, проходящая с обращением конфигурации. Завершающей стадией является уже описанная изомеризация эндо-изомера в ( $\pm$ )-ЭБ.



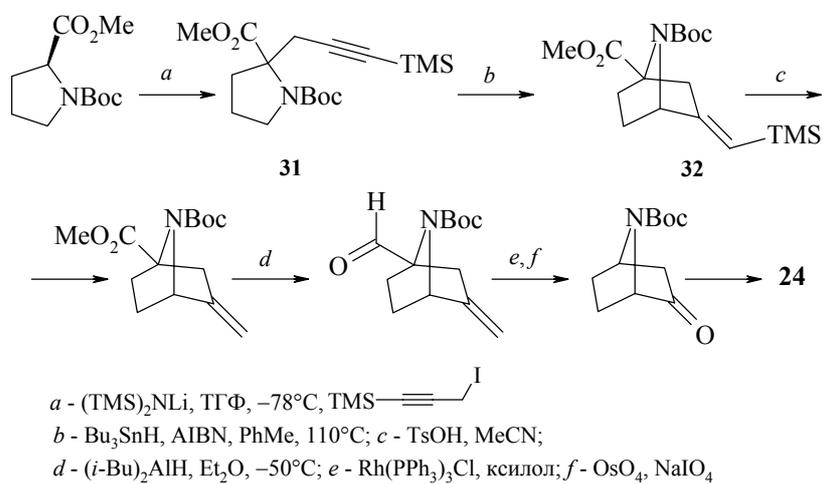
Интересен синтез кетона **24** из азанорборнена **28**, производного от аддукта N-тозил-пиррола с диметилацетилендикарбоксилатом [35]:



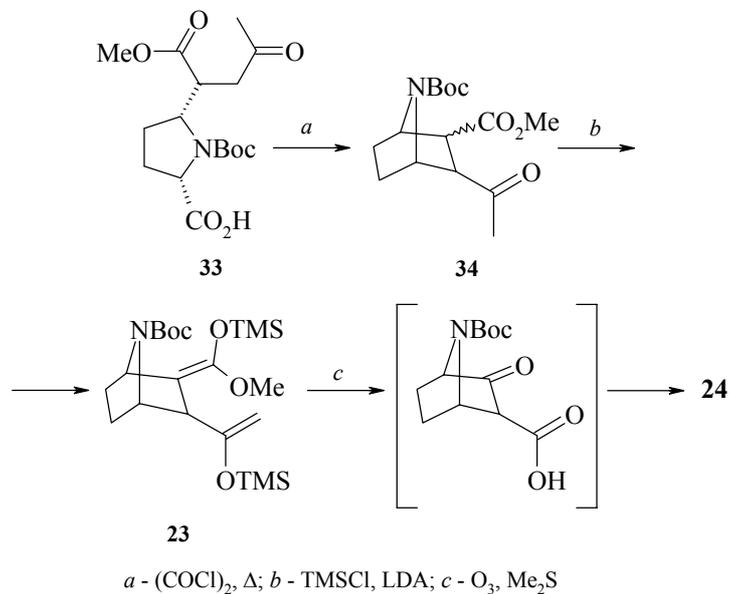
Предложен путь получения кетона **24**, начинающийся с циклоприсоединения фенилаллилсульфона к N-Вос-пирролу [36]. Можно использовать *цис*-1,3-дикарбметоксиаллен, который, реагируя с N-метоксикарбонилпирролом, дает аддукт **30** (схема 13):



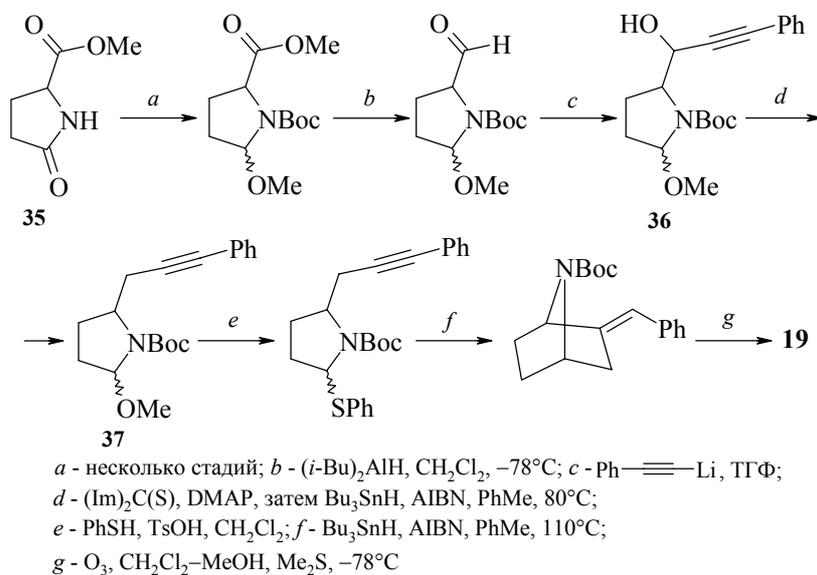
В другой схеме [37], N-Бос-метил-пролинат превращают в ацетиленовый N-бензоат **31**, который далее циклизуют по радикальному методу, получая ключевой синтон **32**. Остальные превращения достаточно ясны из схемы 14 [37].



Из энантиомерных производных пролина **33** получают кетозфир **34**, затем следуют силилирование и озонлиз. Последняя стадия примечательна спонтанным декарбосилированием промежуточно образующейся кетокислоты [38]:

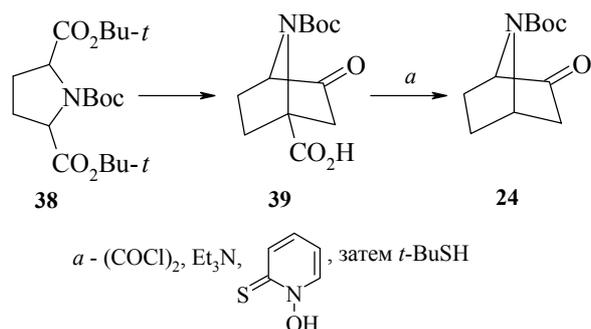


Оптически чистый N-Бос-кетон **24** получен из (*S*)-пироглутамата **35** [39]. Сложными стадиями в этой схеме является дезоксигенирование ацетиленового оксифира **36** и свободнорадикальная циклизация тиоацетала **37**.



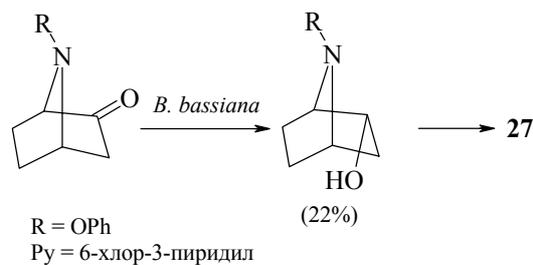
В работе [40] приводится весьма сложный путь синтеза (1*S*,4*R*)-кетона **24** из производного пролина **38**, который через целый ряд стадий превращается в кетокислоту **39**. Ее декарбоксилирование дает целевой кетон **24**:

Схема 17

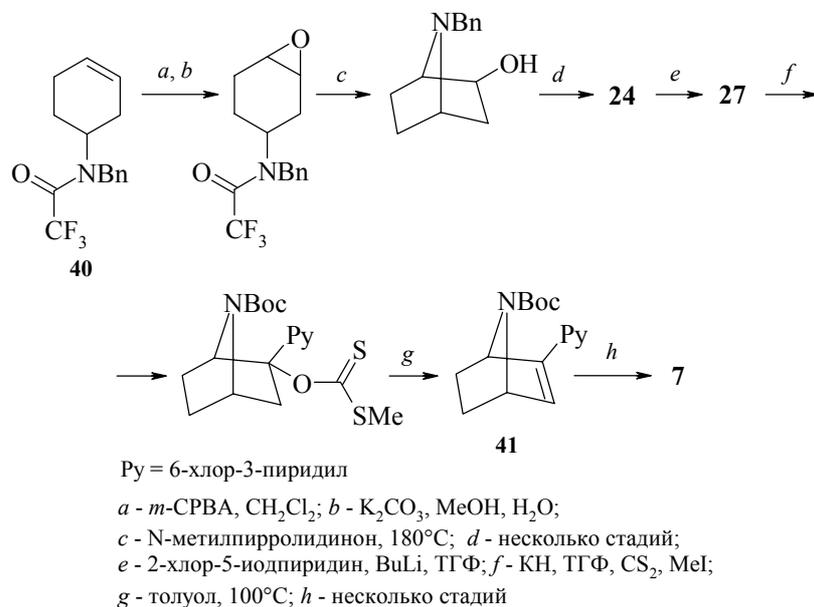


Описано микробиальное окисление *N*-замещенных 7-азанорборнанов, приводящее к оптически активным 7-азабицикло[2,2,1]гептан-2-олам. Так, культура *Rhizopus nigricans* превращает *N*-Boc-7-азанорборнан в 2-гидроксипроизводные при соотношении эндо : экзо = 62 : 38 [41], тогда как грибок *Beauveria bassiana* селективно превращает *N*-бензоил-7-азанорборнан в эндо-7-бензоилазанорборнанол-2 [42, 43].

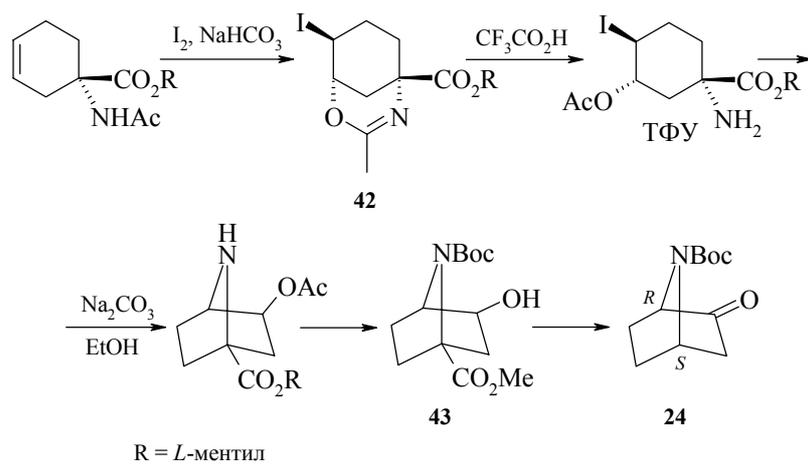
Схема 18



Широкое развитие получил подход, основанный на формировании остова 7-азанорборнана циклизацией 1,4-дизамещенных производных циклогексана. Так, в работе [13] исходным продуктом послужил дважды *N*-защищенный 4-аминоциклогексен **40**, дальнейшие превращения которого достаточно просты. Последующая работа этих же авторов [44] интересна тем, что в ходе синтеза ЭБ из кетона **24** используется метод Чугаева для дегидратации третичного спирта **27**.

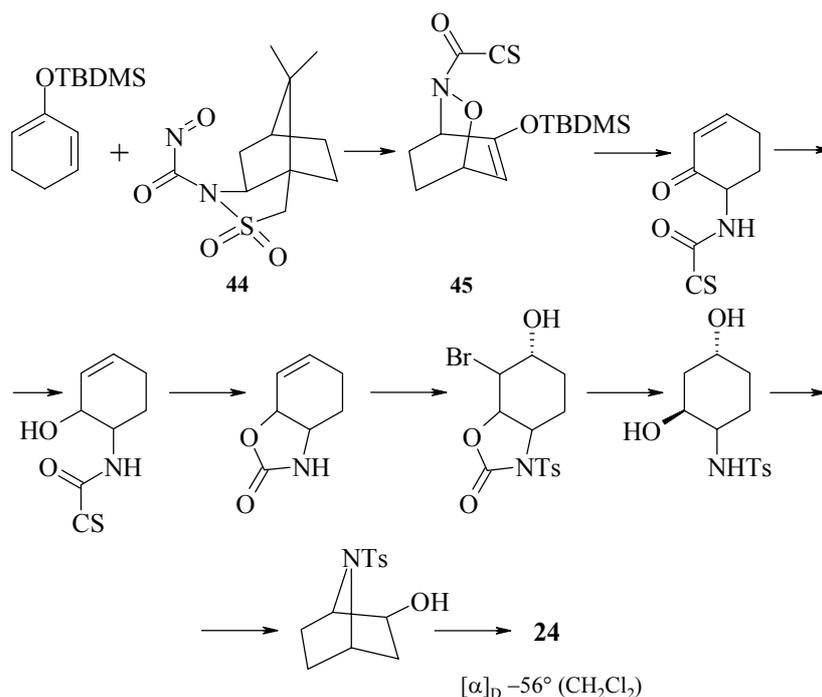


Интересны примеры использования асимметрического синтеза в схемах получения оптических изомеров кетона **24**. Например, энантиоспецифичная реакция Дильса–Альдера бутадиена с 8-фенилментил-2-ацетидакрилатом и последующее иодокиснение позволяют получить 1,3-оксазин **42**. Его превращение в (1*S*,3*S*,4*R*)-оксиэфир **43** весьма просто. Далее следует получение известного кетоэфира **39** и *N*-Вос-кетона **24**, на основе которого можно получить (+)-ЭБ [45].



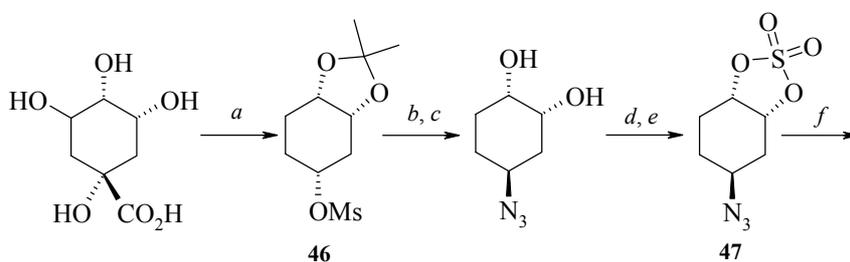
Гетероциклический диенофил, полученный из камфорсульфата **44**, гладко присоединяется к 3-трет-бутил-диметилсилоксициклогексадиену-1,3, давая оптически активный аддукт **45**, для которого предложены два пути перехода к кетону **24**, один из которых приводится на схеме 21 [46, 47].

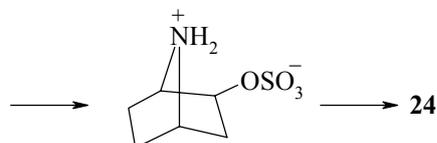
Схема 21



D-(-)-Хинная кислота послужила предшественником в синтезе кетала **46**, из которого был получен кетон **24** высокой оптической чистоты {[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -78° (CHCl<sub>3</sub>)} [48]. Важным моментом синтеза является получение циклического сульфата **47** и его последующее превращение в азабициклан.

Схема 22



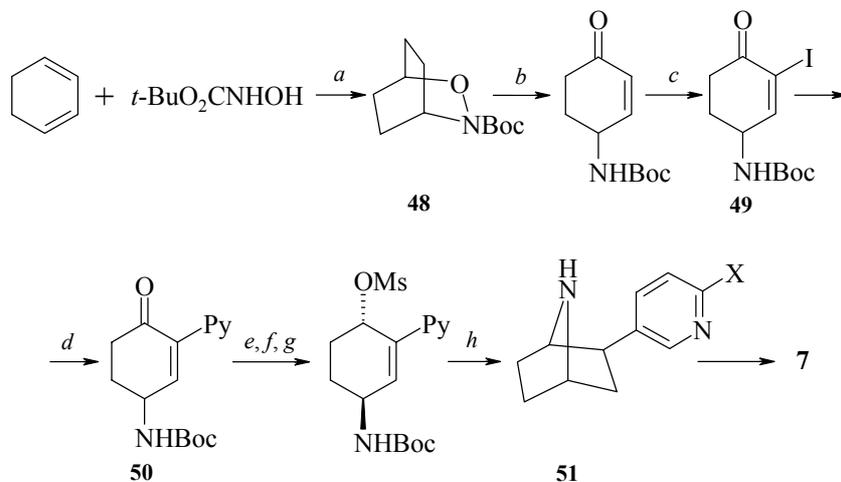


*a* - несколько стадий; *b* -  $\text{NaN}_3$ , ДМФА; *c* - 5%  $\text{HCl}$ ;  
*d* -  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; *e* -  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $20^\circ\text{C}$ ;  
*f* -  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ , ТГФ- $\text{H}_2\text{O}$

Для построения циклогексановых предшественников ЭБ часто используют предварительную "сборку" элементов циклогексана и пиридина, после чего следует введение функциональных групп и проведение других ключевых реакций.

Например, методом гетеродиенового синтеза из 1,3-циклогексадиена удается получить аддукт **48**, дальнейшие превращения которого в ключевой синтон **49** идут с выходами не менее 88% [49]. Далее следует кросс-сочетание с оловоорганическим пиридиновым реагентом, катализируемое фосфиновым комплексом палладия, приводящее к синтону **50**. Слабым местом схемы является безусловно, низкая стереоселективность гидрирования, благодаря чему целевой продукт **51** составляет только одну треть от суммы стереоизомеров.

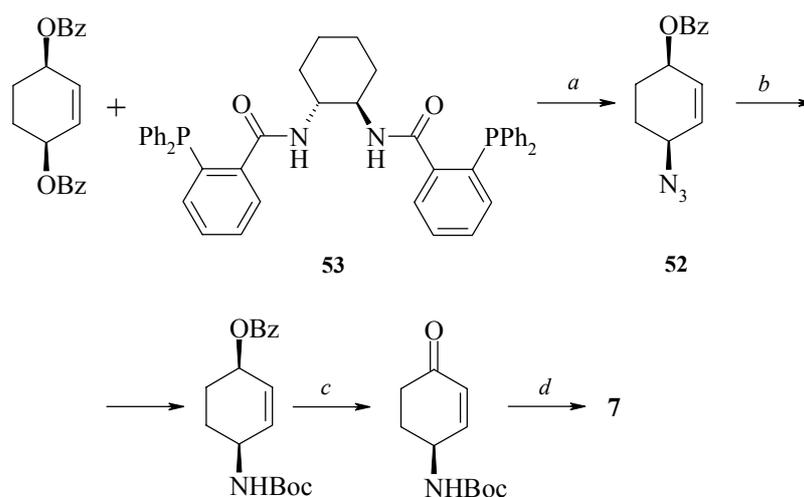
Схема 23



*a* -  $\text{Bu}_4\text{NIO}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ; *b* -  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , затем  $\text{MnO}_2$ ;  
*c* -  $\text{I}_2$ ,  $\text{Py}$ ; *d* -  $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SnBu}_3$ ,  $\text{Pd}[(o\text{-Tol})_3\text{P}]_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{ZnBr}_2$ , ДМФА;  
*e* -  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $-70^\circ\text{C}$ ; *f* - 6N  $\text{HCl}$ ,  $20^\circ\text{C}$ ; *g* -  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ;  
*h* -  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , затем  $\text{NaOH}$ , затем  $\text{CHCl}_3$ ,  $55^\circ\text{C}$

Богатый арсенал современных методов заложен в асимметрическом синтезе (-)-ЭБ из 1,4-дibenзоилоксациклогексена [50]. Первая стадия замещения одной бензоильной группы на азидо-группу с получением азидобензоата **52** осуществляется с энантиомерным выходом более 95% под действием палладиевого комплекса, модифицированного лигандом **53**.

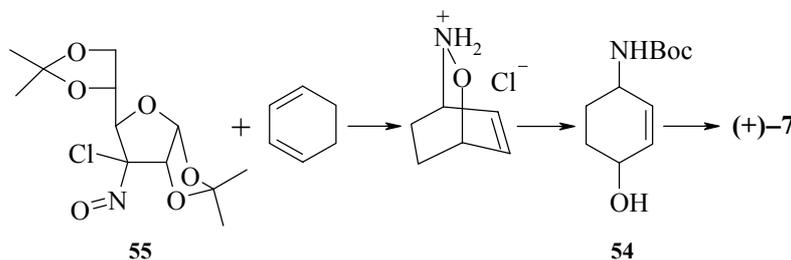
Схема 24



*a* -  $(P_3-C_3H_5PdCl)_2$ ,  $TMSN_3$ , ТГФ, 0°C; *b* -  $PMe_3$ , THF-H<sub>2</sub>O, затем  $(Boc)_2O$ ,  $Et_3N$ ; *c* -  $K_2CO_3$ , затем Десс-Мартин-периодинан,  $CH_2Cl_2$ ; *d* - аналогично Схеме 23

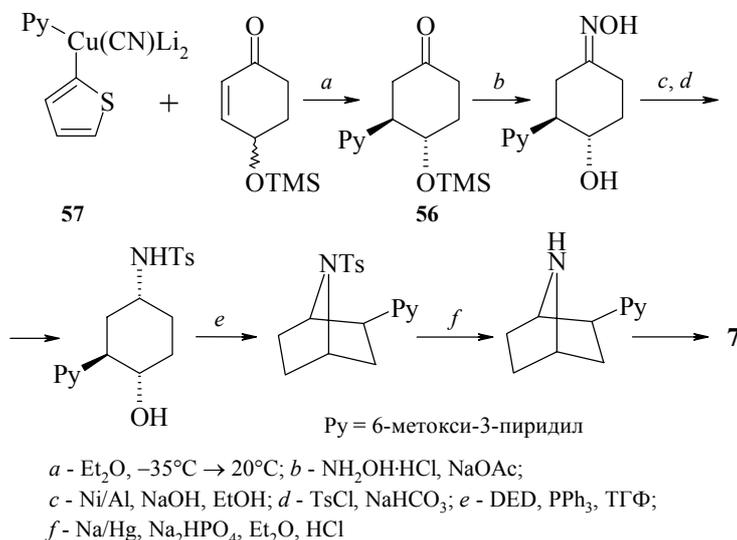
В связи со схемой, реализованной в работе [50], следует отметить вариант синтеза N-Вос-аминоспирта **54**, пригодного для получения (+)-ЭБ. Присоединение хлорнитрозо-производного диацетонглюкозы **55** к 1,3-циклогексадиену дает оптически активный аддукт, легко превращающийся в синтон **54** [51].

Схема 25



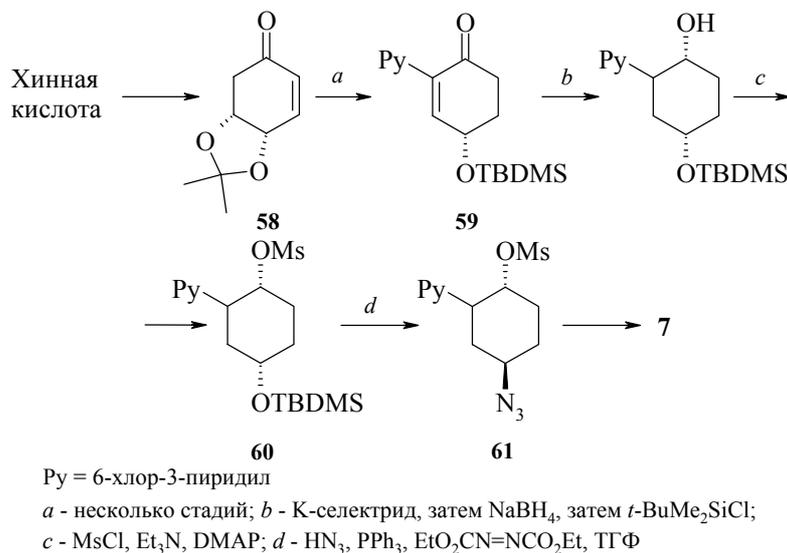
Для сборки перспективного синтона **56** полезным оказался литий-купратный реагент **57**, показавший 90%-ную стереоселективность [52].

Схема 26



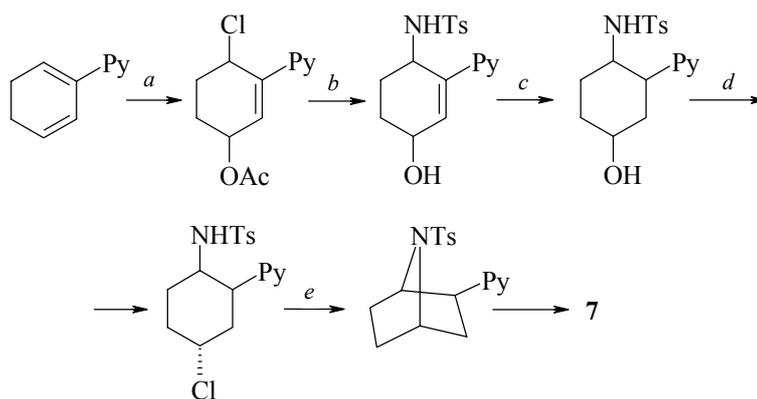
Уже упоминавшаяся хинная кислота, превращенная ранее известным образом в кетон **58**, послужила хиральным предшественником в синтезе (-)-ЭБ [53]. Пиридилирование кетона **58** сделано известными методами (схема 23, 24), далее последовало восстановление пиридилкетона **59** с получением защищенного диола **60**. Тонким моментом является прямое введение азидогруппы, приводящее к азидомезилату **61**, от которого путь к (-)-ЭБ понятен.

Схема 27



Заслуживают внимания схемы синтеза на основе 2-пиридил-1,3-циклогексадиена. Например, используется 1,4-присоединение, катализируемое Pd(OAc)<sub>2</sub> в присутствии *p*-бензохинона [54, 55].

Схема 28



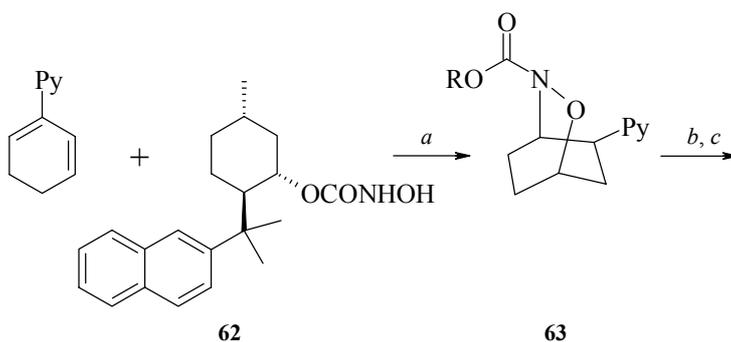
Py = 6-метокси-3-пиридил

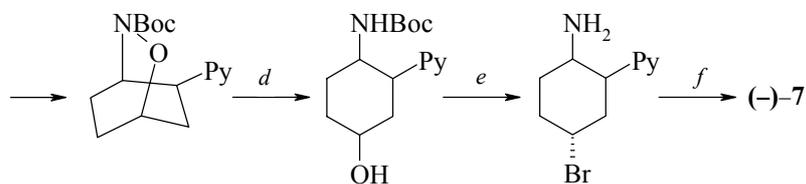
*a* - Pd(OAc)<sub>2</sub>, бензохинон, LiCl, LiOAc, HOAc; *b* - TsNNa, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>;

*c* - H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>, EtOH; *d* - SOCl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>; *e* - K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH

Изыщный синтез (-)-ЭБ высокой чистоты {[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> -6.26° (CHCl<sub>3</sub>), T<sub>пл</sub> 61–62°C} осуществили авторы работ [56, 57]. Началом синтеза служит присоединение к 2-пиридилциклогексадиену ацетилнитрозо-диенофила, образующегося *in situ* при окислении гидроксамовой кислоты **62** реагентом Сверна. Аддукт **63**, образующийся преимущественно, далее превращается в (-)-ЭБ.

Схема 29

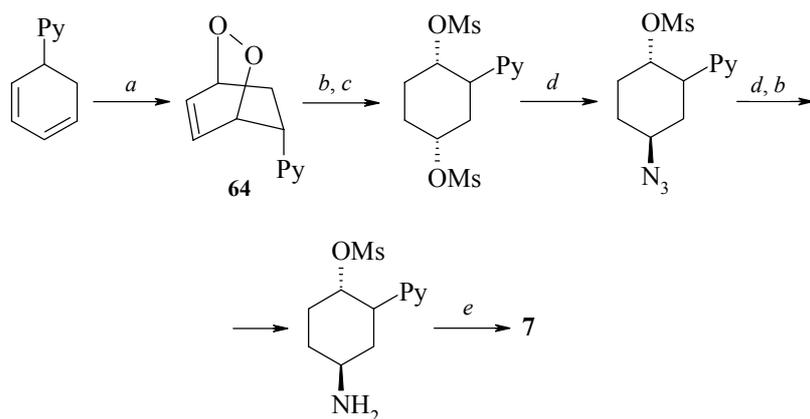




*a* -  $(\text{COCl})_2$ , ДМСО,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; *b* -  $\text{LiNH}_2\cdot\text{BH}_3$ , ТГФ; *c* -  $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ;  
*d* -  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ , MeCN,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $100^\circ\text{C}$ ; *e* -  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ , затем  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  
*f* - известные стадии

Фотоокисление 5-пиридил-1,3-циклогексадиена, сенсibilизированное порфирином с образованием эндоперекиси **64**, можно рассматривать как схему, заслуживающую внимание [58].

Схема 30



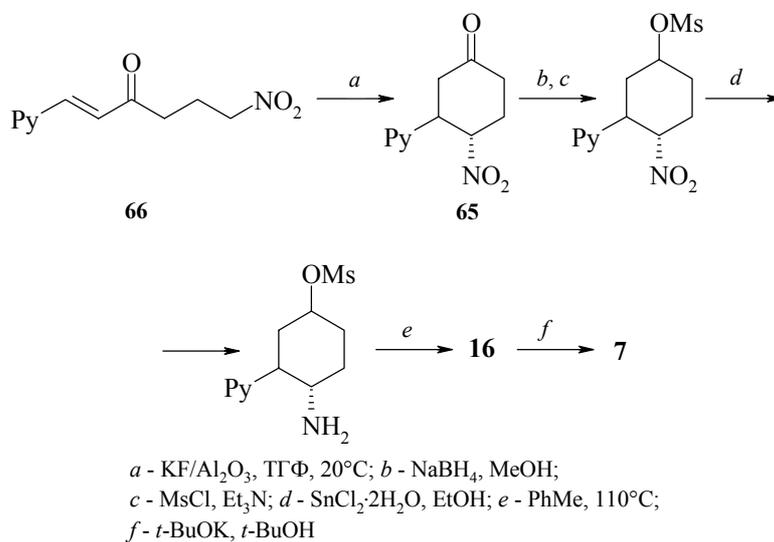
Py = 6-хлор-3-пиридил

*a* -  $\text{O}_2$ , 5,10,15,20-тетрафенил-21*H*,23*H*-порфин,  $\text{CCl}_4$ , Hg-лампа,  $20^\circ\text{C}$ ;  
*b* -  $\text{H}_2$ ,  $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ , MeOH; *c* - MsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , диоксан,  $0^\circ\text{C}$ ;  
*d* -  $\text{NaN}_3$ , ДМФА; *e* -  $\text{CHCl}_3$ ,  $55^\circ\text{C}$

Четыре работы посвящены использованию в качестве ключевого синтона 3-пиридил-4-нитроциклогексанона **65**, получаемого независимыми способами.

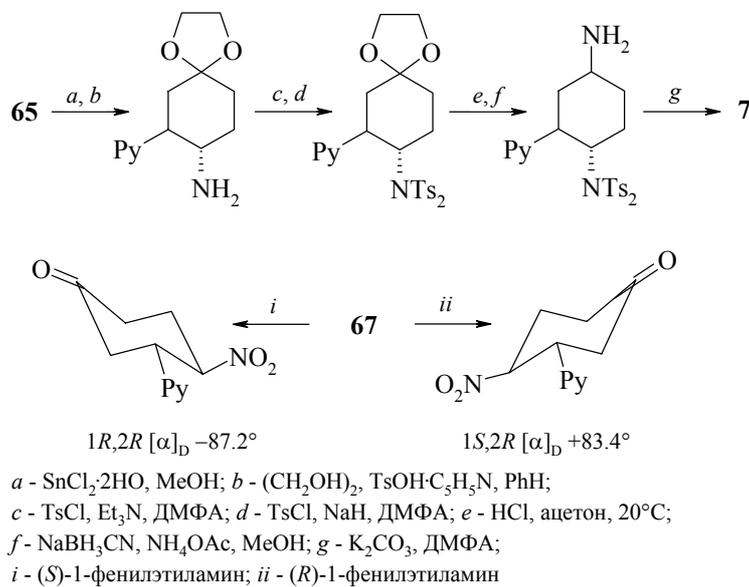
Согласно [59, 60], нитрокетон **65** следует получать из алифатического предшественника **66**. Интересен факт получения оптических антиподов нитрокетонов путем кристаллизации с оптически активными 1-фенилэтиламинами. Без сомнения, эта находка открывает путь к синтезу обоих стереоизомерных ЭБ.

Схема 31



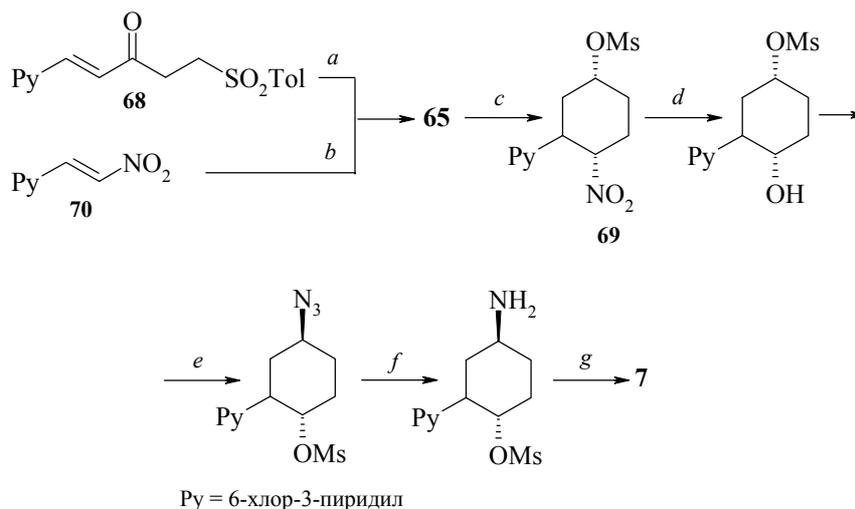
Если первая схема, приводящая к эндо-ЭБ **16**, достаточна традиционна, то получение ЭБ путем циклизации N,N-дитозилата диамина **67** – прием в синтезе этого алкалоида совершенно новый.

Схема 32



Циклизация алифатического сульфона **68** также приводит к нитрокетону **65**, восстановлением которого L-селектридом с последующим мезилированием получают нитромезилат **69** с удовлетворительным выходом. Дальнейшая последовательность ясна из схемы 33 [61].

Схема 33

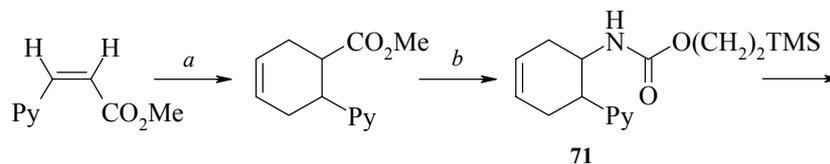


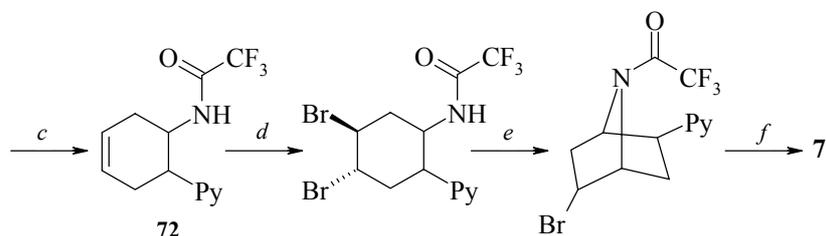
*a* - MeNO<sub>2</sub>, KF; *b* - CH<sub>2</sub>=C(OSiMe<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>; *c* - L-селектрид, затем MsCl, разделение; *d* - O<sub>3</sub>, затем NaBH<sub>4</sub>, MeOH; *e* - NaN<sub>3</sub>, затем MsCl; *f* - SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O; *g* - CHCl<sub>3</sub>, 55°C

Две схемы предусматривают получение ЭБ диеновым синтезом из 6-хлор-3-пиридил-нитроэтилена **70** [62, 63]. Последовательность превращений аналогична приведенной на схеме 33. Финальным синтоном является аминомезилат **71**. Примечательной особенностью работы [63] является использование реагентов, закрепленных на полимерных носителях.

В целом, диеновый синтез лежит в основе наибольшего числа схем. Так, в первом синтезе ЭБ [14] начальной стадией является циклоприсоединение *цис*-6-хлор-3-пиридилакрилата к 1,3-бутадиену. Важной деталью является разделение рацемата соединения **72** на колонке с хиральной фазой. В результате был получен (-)-ЭБ { $[\alpha]_D^{23} -5.0^\circ$ }.

Схема 34



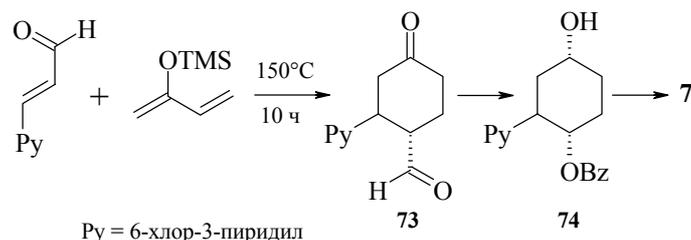


Py = 6-хлор-3-пиридил

*a* - C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>, PhMe, 190°C, 24 ч; *b* - (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, PhMe, 85°C, затем HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>TMS;  
*c* - Bu<sub>4</sub>NF, ТГФ, 55°C, затем (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23°C, Diacel AS;  
*d* - Et<sub>4</sub>NBr, Br<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C; *e* - *t*-BuOK, ТГФ, -78°C;  
*f* - Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, PhH, 70°C, затем MeONa, MeOH

Схема с использованием 6-хлор-3-пиридилакролеина менее удобна, поскольку требует проведения дополнительных стадий, связанных с превращением в аддукте **73** формильной группы в гидроксильную [64], что дает синтон **74**. Перевод последнего в ЭБ включает стадии, описанные в схемах 26, 27, 30.

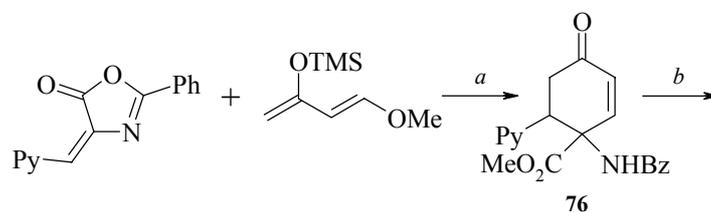
Схема 35

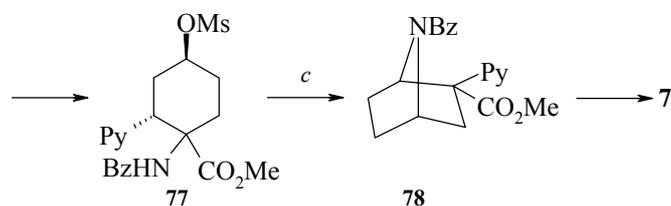


Py = 6-хлор-3-пиридил

Диеновый синтез с участием азлактона **75** и диена Данишевского проходит неожиданно гладко, давая непредельный кетоэфир **76**, дальнейшие превращения которого логичны. Примечательна циклизация мезилата **77** в азанорборнан **78** с экзо-ориентацией пиридилного заместителя [65]. Декарбоксилирование с применением 2-тиопиридона проведено по схеме 9.

Схема 36

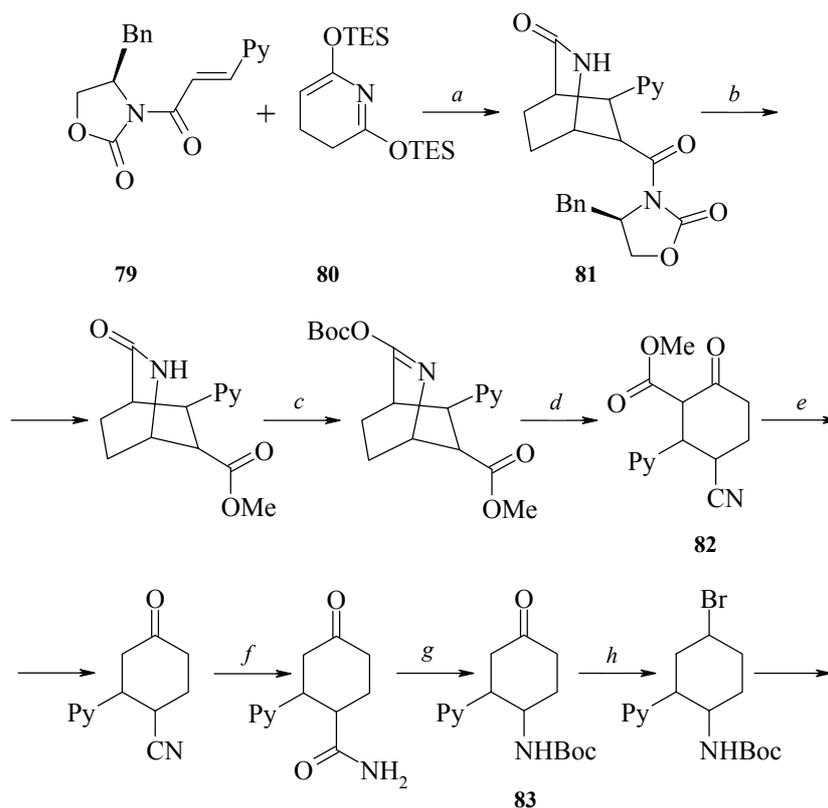


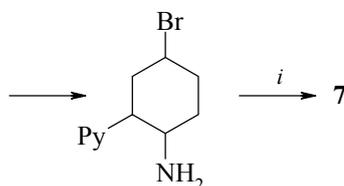


*a* - толуол, 110°C, затем HCl, затем DBU, MeOH;  
*b* - 3 стадии; *c* - *t*-BuOK, THF, -78°C

Элегантный синтез, завершившийся получением (-)-ЭБ  $\{[\alpha]_D^{25} -6.7^\circ (\text{CH}_2\text{Cl}_2)\}$ , выполнен с применением катализированной  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  энантиоселективной реакции Дильса–Альдера. Диастереоселективность циклоприсоединения акрилата **79** к гетеродиену **80**, приводящая к аддукту **81**, превышает 95% [66]. В этой схеме ряд тонкостей заслуживают внимания. К их числу относятся: синтез нитрила **82** и деградация CN-группы с образованием N-Вос-аминокетона **83**.

Схема 37





Py = 6-хлор-3-пиридил

*a* -  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; *b* -  $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $60^\circ\text{C}$ ;  
*c* -  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , DMAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; *d* -  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , ТГФ- $\text{H}_2\text{O}$ ; *e* - ДМСО,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $130^\circ\text{C}$ ;  
*f* -  $\text{Me}_3\text{SiOK}$ , толуол,  $70^\circ\text{C}$ ; *g* -  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , *t*-BuOH; *h* - 3 стадии; *i* -  $\text{CHCl}_3$ ,  $60^\circ\text{C}$

### Фармакологическая характеристика ( $\pm$ )-эпibatидина – агониста центральных *H*-холинорецепторов

Никотиновые холинорецепторы классифицируют на *nAChR* нейронального и мышечного типов. Нейрональные представляют собой пентамеры и состоят из субъединиц  $\alpha 2$ – $\alpha 9$  и  $\beta 2$ – $\beta 4$  [4]. Мышечные, включающие 4 субъединицы ( $\alpha$ ;  $\beta$ ;  $\gamma$ ;  $\epsilon$ ), находятся в скелетных мышцах и вызывают их сокращение [2].

Каждый подтип *nAChRs* вовлечен в различные функции нервной системы. Так, проведение нервного импульса регулируется  $\alpha 3(\alpha 5)\beta 4$  подтипами, боль контролируется главным образом подтипами  $\alpha 4\beta 2$ . Подтипы могут селективно изменяться при некоторых патологиях мозга. В частности, возникновение фронтальной эпилепсии связано со снижением функции подтипа  $\alpha 4\beta 2$ . Возникновению шизофрении сопутствует видоизменение в  $\alpha 7^*$  подтипе [67]. Типичные изменения в течение заболевания Альцгеймера объясняют снижением функции нескольких подтипов *nAChRs* [6, 7].

В связи с этим, исследование селективных эффекторов различных подтипов *nAChRs* перспективно как в плане поиска новых лекарственных препаратов, так и диагностических средств для быстрого обнаружения патологии мозга.

Поскольку ЭБ является ненаркотическим анальгетиком, то дальнейшие исследования его фармакологической активности проводились в сравнении с агонистами *nAChR* никотином и цитизином.

Высокая анальгетическая активность ЭБ показана на крысах на моделях электрического, термического и фокусированного светом раздражения [7]. Доза-зависимый анальгетический эффект ЭБ наблюдается в дозах от 0.5 до 1.0 мг/кг [68].

Установлено, что антагонистом ЭБ является мекамиланин [5, 69]. Анальгетический эффект ЭБ можно заблокировать специфическими (нифедипин) и неспецифическими (хлоризондамин) никотиновыми антагонистами [70, 71].

На модели гипералгезии, индуцированной формалиновым воспалением и термическим раздражением, для ЭБ определена высокая антигипералгетическая активность и установлена  $\text{ED}_{50}$  1.72 мг/кг [72].

В дозе 0.98 мг/кг ( $\pm$ )-ЭБ снижает побочные эффекты (атаксия и седативные проявления) клонидина и неостигмина [73].

Совместное введение ЭБ и антагониста кальциевых каналов [(±) Bay K 8644] приводит к ослаблению анальгезии. На фоне активации кальциевых каналов происходит усиление анальгетического эффекта (±)-ЭБ. Эти данные показывают модулирующую роль кальция в (±)-ЭБ-индуцируемой анальгезии и подчеркивают относительную динамику кальция в функции *nAChR* [74].

Показано [75], что ЭБ в дозах 5, 10 и 50 мкг/кг индуцирует экспрессию Fos-иммуннореактивного белка разных отделов головного мозга крыс.

Была установлена прямая корреляция снижения локомоторной активности и температуры тела с анальгетическим эффектом ЭБ [76]. Спинальная доставка ЭБ вызывает доза-зависимое увеличение высвобождения глутамата у крыс, которое коррелирует с активацией поведения [77].

В экспериментах на животных были также выявлены отрицательные свойства ЭБ. Через 10 мин после введения ЭБ развивается депрессия и гипотермия, появляется цианозность, повышается артериальное давление в среднем на 40 мм рт. ст. Подобно никотину, но в гораздо меньшей дозе, ЭБ вызывает угнетение дыхания, вплоть до полной его остановки. Длительное применение (±)-ЭБ и резкая отмена приводит к развитию абстинентного состояния [78]. При применении ЭБ наблюдается резкое снижение массы тела животных.

При изучении фармакокинетики ЭБ обнаружена видоспецифичность его метаболизма. Так, интенсивность метаболизма обоих энантиомеров ЭБ изменяется в ряду: макака резус > собака > крыса = человек [79].

Радиолигандным методом определено равное высокое аффинное связывание ЭБ с  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 7^*$ ,  $\alpha 3\beta 4$  и  $\alpha 1\beta 1\gamma \epsilon$  подтипами [80–82].

Таким образом, хотя ЭБ вряд ли может рассматриваться в качестве реально ценного для клиники анальгетика, однако, без сомнения, он является уникальным реагентом для нейрофармакологических исследований.

### Биологическая активность производных и аналогов эпибатидина

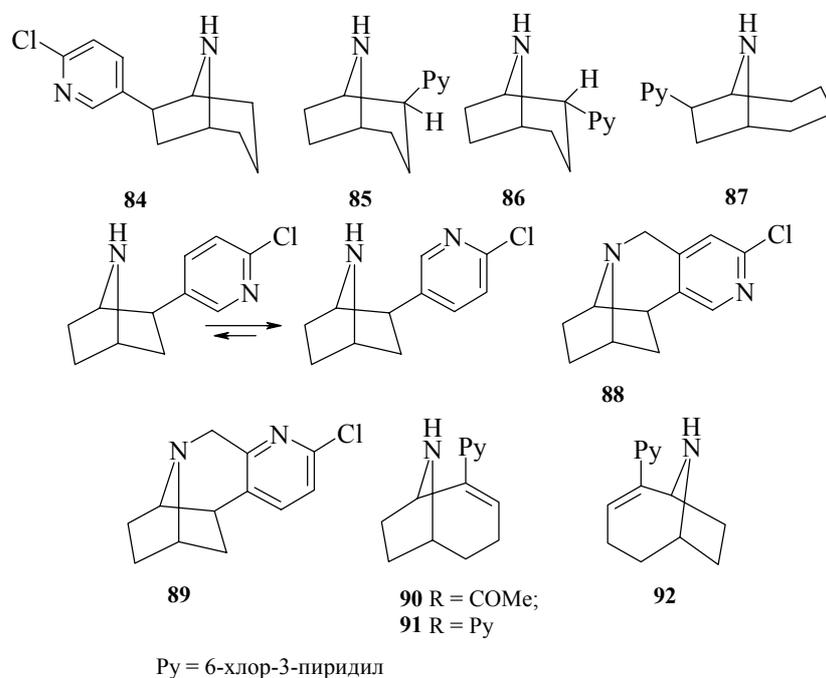
Фторэпибатидин имеет одинаковую с ЭБ константу связывания с *nAChR* [21]. Более обстоятельные данные на эту тему содержатся в недавней работе [83], где показано, что оба энантиомера ЭБ, фтор-, бром-, иоданалоги, а также дегалогенированное соединение обладают близкими значениями констант связывания с  $\alpha 4\beta 2$  подтипом *nAChRs*. Соединения с полярными заместителями (ОН или NMe<sub>2</sub>) на порядки уступают им по активности. Описано получение радиолиганда [<sup>18</sup>F], использованного для изучения механизма действия ЭБ [84].

Близким по активности к ЭБ оказался и фенилэпибатидин [85].

Гомоэпибатидин **84**, показавший в тесте "горячая пластинка" анальгезию всего в 4 раза меньшую, чем (±)-ЭБ, оказался весьма токсичен: ЛД<sub>50</sub> 1 мг/кг [32, 86].

Производные 2-пиридил-7-азабицикло[3,2,1]октана **85**, **86** связывались с *nAChR* в 2500 раз слабее, чем (±)-ЭБ [87]. Весьма слабыми агонистами *nAChR* оказались бисгомоэпибатидин **87** [88] и соединения **88**, **89** [89].

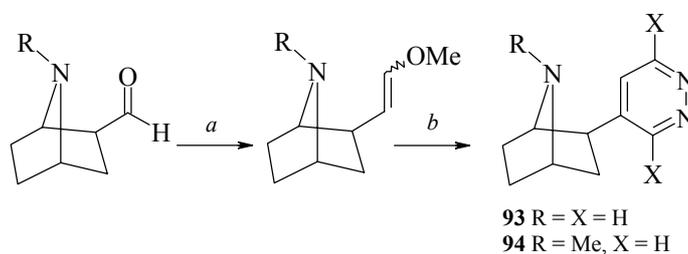
Алкалоид анатоксин-А **90** известен как мощный агонист *nAChR*. Его хлорпиридиновый аналог **91** (UB-165) [90] по степени связывания с *nAChR* занимает промежуточное положение между анатоксином и ЭБ [91]. Соединение **92** в 20 раз менее активно своего изомера **91**.

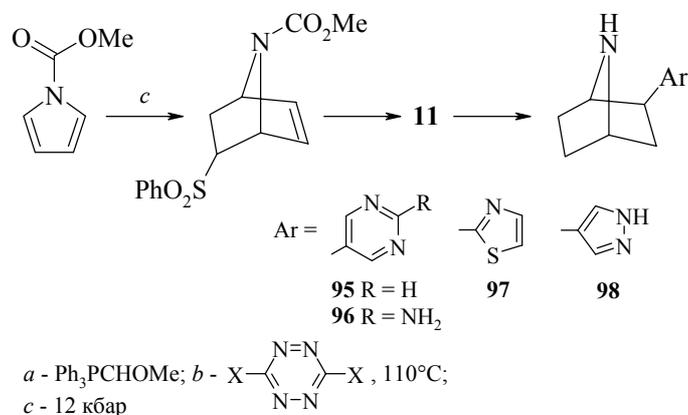


Перспективной группой агонистов оказались производные 7-азанорборнана, содержащие гетероциклические заместители, отличные от пиридиновых. Интерес представляют пиазиновые аналоги ЭБ, например **93**, **94**, которые проявляют большую селективность в отношении различных подтипов *n*AChRs. Так, соединение **93** только в 4 раза менее активно в отношении подтипа  $\alpha 4\beta 2$ , но в 30 раз менее активно к  $\alpha 3\beta 4$ , а **94** в 25 раз селективнее к  $\alpha 4\beta 2$  подтипу [81].

Из числа других гетероаналогов ЭБ (схема 39), синтезированных с использованием общего подхода (см. также схемы 2, 3) [91, 92] наиболее интересными оказались пиримидиновые производные **95** и **96**.

Соединения, содержащие тиазольный **97** и пиазольный **98** заместители, уступают ЭБ на несколько порядков по связывающему действию.

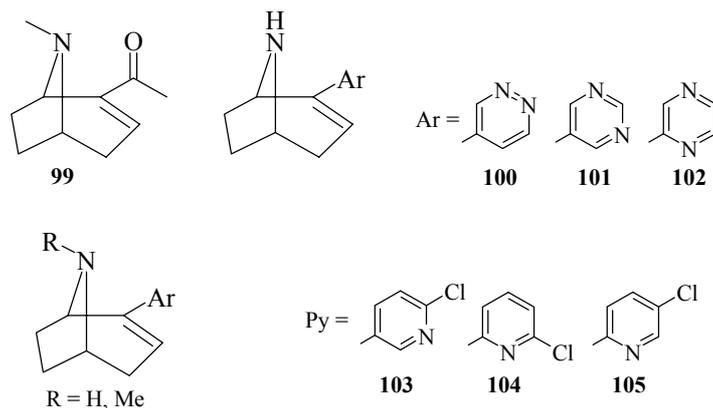


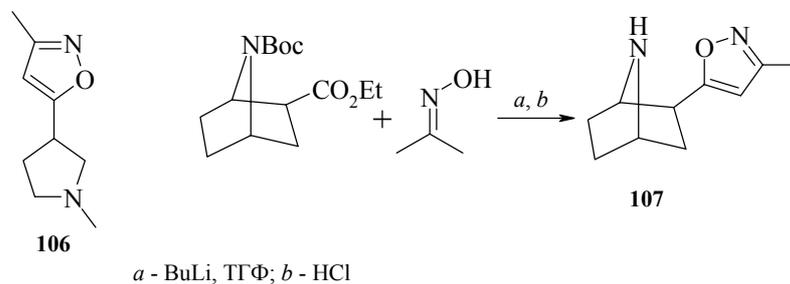


Соединения **100–102**, аналоги природного токсина (+)-ферругинина **99**, проявили активность связывания с  $\alpha 4\beta 2$  подтипами (от умеренной до высокой), но примечательно низкую связываемость с  $\alpha 7^*$  подтипами. Наиболее активным оказался пиримидин **101** [93]. Высокое сродство к *n*AChR обнаружили также пиридил-производные 8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ена **103–105**. Указанные агенты вызывают у животных явление подобное паркинсонизму [94].

Описанный выше (схема 9) принцип [3+2]-циклоприсоединения использован для получения производных 7-азанорборнан карбоновой кислоты, применяемой в синтезе ряда аналогов ЭБ [95]. Учитывая, что изостер никотина АВТ-418° **106** был предложен для лечения болезни Альцгеймера [96], были исследованы изоксазольные изостеры ЭБ, лучший из которых эпибоксидин **107** по способности замещать [ $^3\text{H}$ ]-цитизин в мембранах коры головного мозга крыс лишь в 4 раза уступал ЭБ при в 9 раз меньшей токсичности [97, 98].

Схема 40





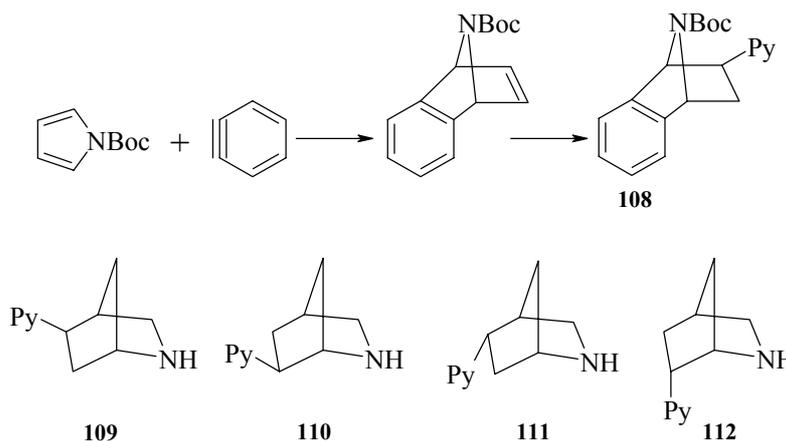
Высокое сродство к *n*AChR проявил бензоаналог ЭБ **108**, ключевой стадией синтеза которого является циклоприсоединение дегидробензола к N-Вос-пирролу [99].

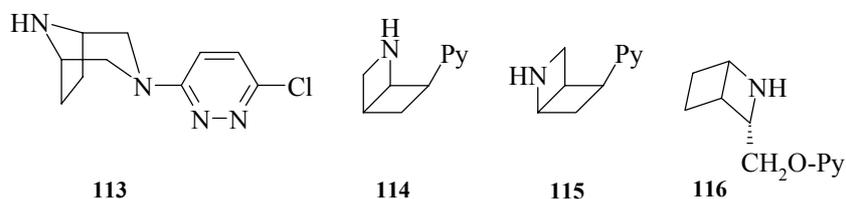
Соединение **112** с характерной для ЭБ возможностью пространственного сближения атомов азота обладает высокой связывающей способностью к  $\alpha 4\beta 2$  подтипам. Соединения **109–111**, у которых, подобно эндо-ЭБ, нет условий для взаимного ориентирования атомов азота, обладают слабой активностью (эндо-ЭБ в 150 раз более слабый агонист *n*AChR по сравнению с ЭБ) [101].

Перспективным оказалось производное 3,8-диазацикло [3,2,1]-октана **113**, показавшее высокую аффинность к подтипу  $\alpha 4\beta 2$  рецепторов. Это соединение обнаружило хорошую защиту (в дозе 5 мг/кг) в тесте абдоминальной констрикции (уксусные корчи), а в дозе 20 мг/кг оно способно полностью предотвращать развитие констрикции у животных [102].

Аналоги ЭБ, содержащие фрагмент 2-азабицикло[2,2,0]гексана **114–116**, по константе связывания с *n*AChR они в 50 и более раз уступают ЭБ [103, 104].

Схема 41





Несомненно, наиболее интересным результатом поиска активных аналогов ЭБ явилось открытие мощных агонистов *n*AChR среди производных азетидина. Так, эфир 3-оксипиридина **117**, обозначаемый в статьях как агент А-85380 [105, 106], обладает аффинностью к  $\alpha 4\beta 2$  подтипам, вполне сравнимой с ЭБ. Новый агонист *n*AChR **118** (АВТ-594) [77, 105] при острой и хронической боли он проявляет анальгетическую активность равную эффекту морфина. По важнейшим фармакологическим характеристикам является двойником ЭБ, практически не обладая побочными эффектами последнего, что позволяет рассматривать АВТ-594 **118** и его эфир **119** как новую группу высокоэффективных оральных анальгетиков.

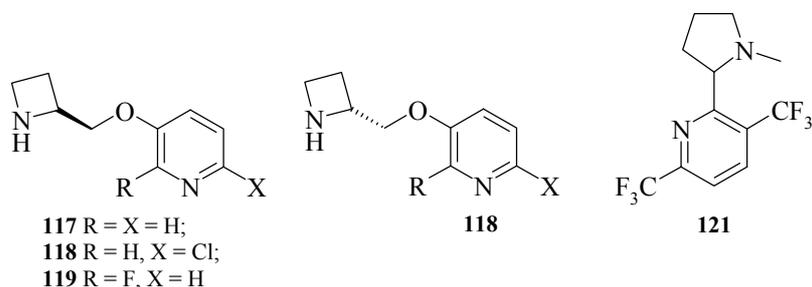
Согласно [107–109], [ $^{18}\text{F}$ ] – производное агента А-85380 **120** является удобным объектом для исследования механизма действия производных азетидина. Авторы работы [80] пришли к выводу о высокой перспективности использования соединения **120** и его производных для лечения расстройств ЦНС и болезней Альцгеймера и Паркинсона.

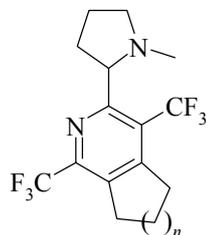
Синтезирован ряд 2-(2'-пирролидинил-3-пиридинов) **121**, **122**, рассматриваемых в качестве перспективных лигандов *n*AChR [110].

Цитизин и его производные, имеющие трициклический скелет с фиксированным расположением атомов азота, являются объектом внимания как основа разработки средств для нейрофармакологии [111, 112]. В работе [112], выявлен весьма перспективный агент 3-бромцитизин **123**, показавший близкие к ( $\pm$ )-ЭБ константы связывания с  $\alpha 4\beta 2$  и  $\alpha 7$  подтипами *n*AChRs. Характерна избирательность действия 3-бромцитизина в отношении только двух подтипов *n*AChRs.

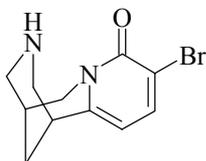
Недавно было показано, что производное пиридилизоксазола **124** также обладает свойствами анальгетика, реализующего свое действие через *n*AChR [113].

Схема 42

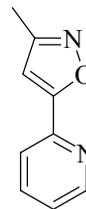




**122**  
n = 1, 2



**123**



**124**

Таким образом, успехи в изучении фармакологических свойств эпibatидина и его аналогов свидетельствуют о перспективности поиска ненаркотических анальгетиков и средств лечения нейродегенераций среди агонистов нейрональных ацетилхолиновых рецепторов.

## Литература

- Holladay M.W., Dart M.J., Lynch J.K., *J. Med. Chem.* **1997** 40 (26) 4169.
- Decker M.W., Meyer M.D., *Biochem. Pharmacol.* **1999** 58 (4) 917.
- Gotti G., Carbonelle E., Moretti M., *et al.*, *Behav. Brain. Res.* **2000** 113 183.
- Arias H.R., *Neurochem. Internat.* **2000** 36 595.
- MacPherson R.D., *Pharmacol. Therapeutics* **2000** 88 (1) 163.
- Hellstrom-Lindahl E., Court J.A., *Behav. Brain. Res.* **2000** 113 (1) 159.
- Perry E., Martin-Ruiz C., Lee M., *et al.*, *J. Pharmacol.* **2000** 393 (2) 215.
- Spande T.F., Garaffo H.M., Edwards M.W., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1992** 114 (8) 3475.
- Tokuyama T., Daly J.W., Witkop B., *J. Am. Chem. Soc.* **1969** 91 (14) 3931.
- Daly J.W., Spande T.F., in *The Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Pelletier S., Ed., New York: Wiley, 1986, vol. 4, p. 3.
- Daly J.W., Garaffo H.M., Spande T.F., in *The Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Pelletier S., Ed., Oxford: Elsevier, 1999, vol. 13, p. 1.
- Carraffo H.M., Jain P., Spande T., *et al.*, *J. Natur. Prod.* **2001** 64 (4) 421.
- Fletcher S.R., Baker R., Chambers M.S., *et al.*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993** 36 (4) 595.
- Corey E.J., Loh T.P., AchyuthaRao S., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1993** 58 (21) 5600.
- Myers C.W., Daly J.W., *Science* **1993** 262 (8) 1193.
- Badio B., Daly J.W., *Mol. Pharmacol.* **1994** 45 (3) 563.
- Campillo N., Paez J.A., Alkorta I., Goya S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998** (17) 2665.
- Zhengming Chen, Trudell M.L., *Chem. Rev.* **1996** 96 1179.
- Clayton S.C., Regan A.C., *Tetrahedron Lett.* **1993** 34 (46) 7493.
- Giblin G.M.P., Jones C.D., Simpkins N.S., *Synlett* **1997** (5) 589.
- Liang F., Navarro H.A., Abraham P., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1997** 40 (15) 2293.

22. Namyslo J.C., Kaufmann D.E., *Synlett* **1999** (6) 804.
23. Gibbin G.M., Jones C.D., Simpkins N.S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998** (22) 3689.
24. Jones C.D., Simpkins N.S., Giblin G.M., *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 (9) 1021.
25. Jones C.D., Simpkins N.S., Giblin G.M., *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 (9) 1023.
26. Dao Fei Huang, Shen T.Y., *Tetrahedron Lett.* **1993** 34 (27) 4477.
27. Kotian P.L., Carroll F.I., *Synth. Commun.* **1995** 25 (1) 63.
28. Bricaddy L.E., Liang F., Abraham P., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 (30) 5321.
29. Pandey G., Bagul T.D., Lakshmalah G., *Tetrahedron Lett.* **1994** 35 (40) 3439.
30. Pandey G., Bagul T.D., Sahoo A.K., *J. Org. Chem.* **1998** 63 (3) 760.
31. Xu R., Chu G., Bai D., *Tetrahedron Lett.* **1996** 37 (9) 1463.
32. Bai D., Xu R., Chu G., Zhu X., *J. Org. Chem.* **1996** 61 (14) 4600.
33. Zhang C., Trudell M.L., *J. Org. Chem.* **1996** 61 (20) 7189.
34. Zhang C.M., Ballay C.J., Trudell M.L., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999** (3) 675.
35. Okabe K., Natsume M., *Chem. Pharm. Bull.* **1994** 42 1432.
36. Pavri N.P., Trudel M.L., *Tetrahedron Lett.* **1997** 38 (46) 7993.
37. Ikeda M., Kugo Y., Kondo Y., *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997** (22) 3339.
38. Hernandez A., Marcos M., Rapoport H., *J. Org. Chem.* **1995** 60 (9) 2683.
39. Clive D.L., Yen V.S., *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 (26) 4789.
40. Campbell J.A., Rapoport H., *J. Org. Chem.* **1996** 61 (18) 6313.
41. Davis C.R., Johnson R.A., Cialdella J.I., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1997** 62 (7) 2244.
42. Olivo H.F., Hemenway M.S., Gezginci M.H., *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 (11) 1309.
43. Olivo H.F., Hemenway M.S., *J. Org. Chem.* **1999** 64 (24) 8968.
44. Fletcher S.R., Baker R., Chambers M.S., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1994** 59 (7) 1771.
45. Averoza A., Cativiela C., Fernandez-Recio M., Peregrina J.M., *Tetrahedron: Asymmetry* **1999** 10 3999.
46. Cabanal-Duvillard I., Berrier J.-F., Chosez L., *et al.*, *Tetrahedron* **2000** 56 3763.
47. Cabanal-Duvillard I., Berrier J.-F., Royer J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2000** 11 2525.
48. Albertini E., Barco A., Benetti S., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1997** 38 (5) 681.
49. Sirisoma N.S., Johnson C.R., *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 (15) 2059.
50. Trost B.M., Cook G.R., *Tetrahedron Lett.* **1996** 37 (42) 7485.
51. Hall A., Bailey P.D., Rees D.C., *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000** (2) 329.
52. Sestani K., Melenski E., Jirkovsky I., *Tetrahedron Lett.* **1994** 35 (32) 5417.
53. Barros M.T., Maycock Ch.D., Ventura M.R., *Tetrahedron Lett.* **1999** 40 (3) 557.
54. Backvall J.-E., *Pure Appl. Chem.* **1999** 71 (6) 1065.
55. Palmgren A., Larsson A.L.E., Backvall J.-E., *J. Org. Chem.* **1999** 64 (3) 836.
56. Aoyagi S., Tanaka R., Naruse M., Kibayashi C., *J. Org. Chem.* **1998** 63 (23) 8397.
57. Aoyagi S., Tanaka R., Naruse M., Kibayashi C., *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 (27) 4513.
58. Ko S.Y., Lerpiniere J., Linney I.D., Wrigglesworth R., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994** 1775.
59. Szantay Cs., Kardos-Balogh Zs., Moldvai I., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1994** 35 (19) 3171.
60. Szantay Cs., Kardos-Balogh Zs., Moldvai I., *et al.*, *Tetrahedron* **1996** 52 (33) 11053.
61. Barco A., Benetti S., De Risi C., *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.* **2001** (5) 975.

62. Habermann J., Ley S.V., Scott J.S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999** (10) 1253.
63. Albertini E., Barco A., Benetti S., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1994** 35 (49) 9297.
64. Broka C.A., *Tetrahedron Lett.* **1993** 34 (22) 3251.
65. Avenzoza A.A., Busto J.H., Cativiela C., Peregrona J.M., *Synthesis* **1998** (9) 1335.
66. Evans D.A., Scheidt K.A., Downey C.W., *Organic Lett.* **2001** 3 (19) 3009.
67. Mrutle A., Zhang X., Court J., *et al.*, *J. Chem. Neuroanat.* **2001** 22 (1) 115.
68. Khan I.M., Buerkle H., Taylor P., Yaksh T.L., *Neuropharmacology* **1998** 37 (8) 1515.
69. Damaj I.M., Tucker S.M., Aceto M.D., Martin B.R., *Med. Chem. Res.* **1994** 4 (7/8) 483.
70. Badio B., Shi D., Garraffo M., Daly J.W., *Drug Dev. Res.* **1995** 36 (1) 46.
71. Damaj I.M., Martin B.R., *Eur. J. Pharmacol.* **1996** 300 (1) 51.
72. Gilbert S.D., Clark T.M., Flores C.M., *Pain* **2001** 89 159.
73. Hama A.T., Lloyd G.K., Menzaghi F., *Pain* **2001** 91 131.
74. Bannon A.W., Gunther K.L., Decker M.W., Arneric S.P., *Brain Res.* **1995** 678 (2) 244.
75. Watanabe K., Hashimoto K., Nishimura T., *et al.*, *Brain Res.* **1998** 797 (1) 135.
76. Bannon A.W., Gunther K.L., Decker M.W., *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1995** 51 (4) 693.
77. Qian C., Chen S., Libertin-Garahan L., *et al.*, *Med. Chem. Res.* **1994** 4 493.
78. Boyce S., Webb J.K., Shepherd S.L., *et al.*, *Pain* **2000** 85 443.
79. Morrison D., Hitzel L., Watt P., Locker K.L., *J. Chromatography A* **2000** 896 (1–2) 229.
80. Silver W., Nordberg A., Langstrom B., *et al.*, *Behav. Brain Res.* **2000** 113 (1) 143.
81. Che D., Wegge T., Stubbs M.T., *et al.*, *J. Med. Chem.* **2001** 44 (1) 47.
82. Buisson B., Vallejo Y.F., Green W.N., Bertrand D., *Neuropharmacol.* **2001** 39 (9) 2561.
83. Carroll F.I., Liang F., Navarro H.A., *et al.*, *J. Med. Chem.* **2001** 44 (13) 2229.
84. Dolci L., Dolle F., Valette H., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **1999** 7 (2) 467.
85. Carroll F.I., Lee J.R., Navarro H.A., *et al.*, *J. Med. Chem.* **2001** 44 (24) 4039.
86. Xu R., Bai D., Chu G., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996** 6 (3) 279.
87. Zhang C., Gyermek L., Trudell M.L., *Tetrahedron Lett.* **1997** 38 (32) 5619.
88. Cox C.D., Malpass J.R., *Tetrahedron* **1999** 55 (52) 11879.
89. Bricaddy L.E., Mascarella S.W., Navarro H.A., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 3795.
90. Wright E., Gallagher T., Sharples C.G., Wonnacott S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997** 7 2867.
91. Seerden J.-P.G., Tulp M.Th.M., Scheeren H.W., Kruse C.G., *Bioorg. Med. Chem.* **1998** 6 (11) 2103.
92. Bannon A.W., Decker M.W., Holladay M.W., *et al.*, *Science* **1998** 279 (1) 77.
93. Gundisch D., Harms K., Schwarz S., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2001** 9 (7) 2683.
94. Rade S., Hezky P., Hafner W., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000** 10 (1) 55.
95. Pandey G., Laha J.K., Mohanakrishnan A.K., *Tetrahedron Lett.* **1999** 40 6065.
96. Arneric S.P., Sullivan J.P., Briggs C.A., *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994** 270 310.
97. Singh S., Avor K.S., Pouw B., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1999** 47 (10) 1501.
98. Pandey G., Sahoo A.K., Gadre S.R., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1999** 64 (13) 4990.

99. Koren A.O., Horti A.G., Kimes A., *et al.*, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1997** 40 518.
100. Kasyan A., Wagner C., Maier M.E., *Tetrahedron* **1998** 54 (28) 8047.
101. Meyer M.D., Desker M.W., Rueter L.E., *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* **2000** 393 (1–3) 171.
102. Barlocco D., Cignarella G., Tondi D., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1998** 41 (3) 674.
103. Krow G.R., Yuan J., Fang Y., *et al.*, *Tetrahedron* **2000** 56 (18) 9227.
104. Krow G.R., Yuan J., Huang Q., *et al.*, *Tetrahedron* **2000** 56 (18) 9233.
105. Holladay M.W., Wasicak J.T., Lin N.-H., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1998** 41 (2) 407.
106. Abreo M.A., Lin N.-H., Garvey D.S., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1996** 39 (4) 817.
107. Dolle F., Dolci L., Valette H., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1999** 42 (12) 2251.
108. Decker M.W., Meyer M.D., *Biochem. Pharmacol.* **1999** 58 (6) 917.
109. Gohlke H., Gundisch D., Schwarz S., *et al.*, *J. Med. Chem.* **2002** 45 (5) 1064.
110. Che D., Siegl J., Seitz G., *Tetrahedron: Asymmetry* **1999** 10 (2) 573.
111. Imming P., Klaperski P., Stubbs M.T., *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **2001** 36 (2) 375.
112. Marriere E., Rouden J., Tadino V., Lasne M.-C., *Org. Lett.* **2000** 2 (8) 1121.
113. Silva N.M., Tributino J.L., Miranda A.L., *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **2002** 37 (1) 163.

## Гуанидины в синтезе азгетероциклов

Шихалиев Х.С., Фалалеев А.В., Крыльский Д.В.

Воронежский государственный университет  
394693, Воронеж, Университетская пл., 1

### Введение

Гуанидины, как бифункциональные нуклеофилы, могут участвовать в различных реакциях гетероциклизации. Химия гуанидинов рассмотрена в ряде обзорных работ [1, 2], но специального исследования, посвященного их применению в синтезе гетероциклов нет. Как показывает анализ литературы, на основе трехатомного фрагмента гуанидина и его производных при использовании соответствующих циклизующих агентов, возможен синтез четырех-, пяти-, шести- и семиатомных азгетероциклических систем.

### Синтез четырехатомных азгетероциклов

Примеры синтеза четырехатомных азгетероциклов на основе гуанидинов немногочисленны. Так, в реакции замещенных гуанидинов **1** с изоцианатами **2** образуются продукты [2+2]-циклоприсоединения (4,4-диамино-1,3-дiazетидины-оны-2 **3**, схема 1), а взаимодействие **1** с кетенами **4** приводит к  $\beta$ -лактамам (производным аминокетидинов **5**, схема 2) [3].

Схема 1

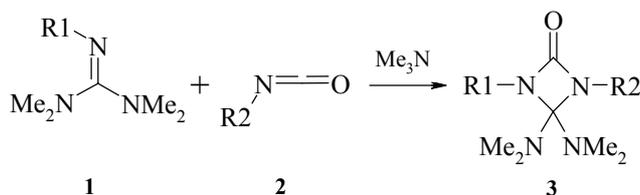
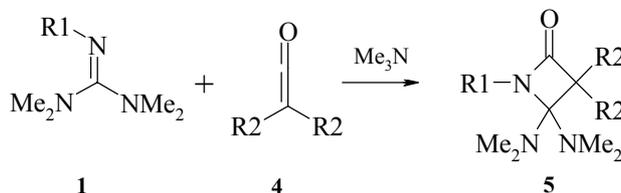


Схема 2

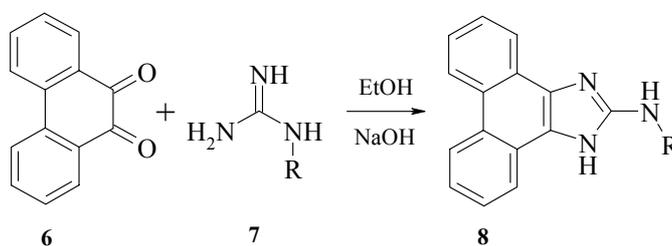


### Синтез пятиатомных азгетероциклов

Гуанидин и его производные широко используются в синтезе пятиатомных азгетероциклов. Значительное число работ посвящено изучению реакций гетероциклизации гуанидинов с  $\alpha$ -дикарбонильными соединениями и их аналогами.

В данном аспекте можно отметить реакцию 9,10-фенантрехинона **6** с циклогексилгуанидином или изопропилгуанидином **7** ( $R = C_6H_{11}$  или  $i\text{-Pr}$ ), которая протекает в щелочном этаноле и приводит к 1*H*-фенантро[9,10-*d*]имидазол-2-аминам **8** с небольшой примесью их  $N^1$ -алкилзамещенных изомеров. В то же время фенилгуанидин, как и третбутилгуанидин, реагируют с **6** с образованием исключительно производных **8** (схема 3) [4].

Схема 3



Присоединение гуанидинов **9** к диэтилмезоксалу **10** или к дегидроаскорбиновой кислоте **12** приводит к 2-аминоимидазольным системам **13**, **14** (схемы 4, 5) [5].

Схема 4

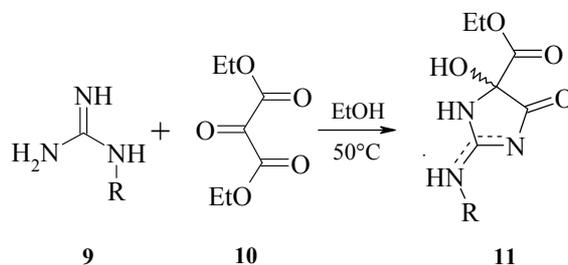
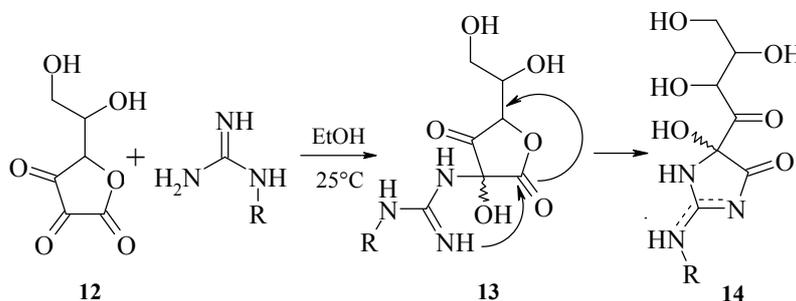
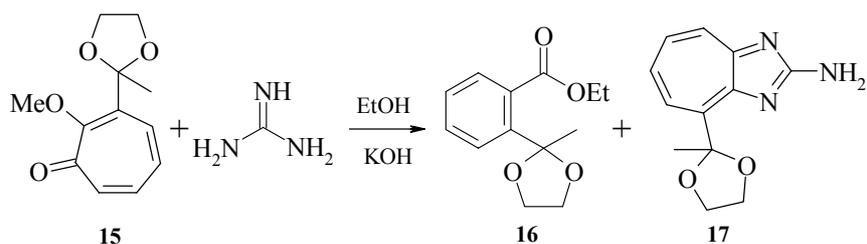


Схема 5



При нагревании производных трополона **15** с гидрохлоридом гуанидина в присутствии KOH в этаноле был получен 2-амино-4-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-циклогептимидазол **17** (выход 5%), и продукт перегруппировки **16** (выход 64%, схема 6). Использование карбоната гуанидина позволило повысить выход **17** в этой реакции до 21% [6].

Схема 6



Аналогичный синтез был осуществлен в работе [7]. Авторы сообщают, что в результате реакции метилового эфира 3-изопропил-**18** и 3-изопропенилтрополона **18a** с гуанидином, 1-метилгуанидином и 1,1-диметилгуанидином были получены соответствующие имидазолные производные **19**, **20** (схемы 7 и 8).

Схема 7

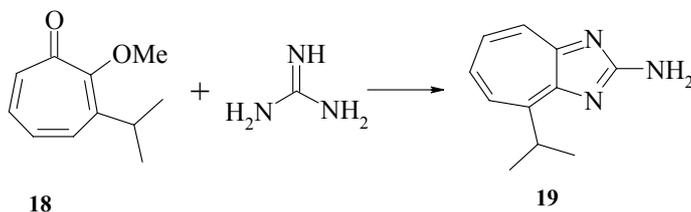
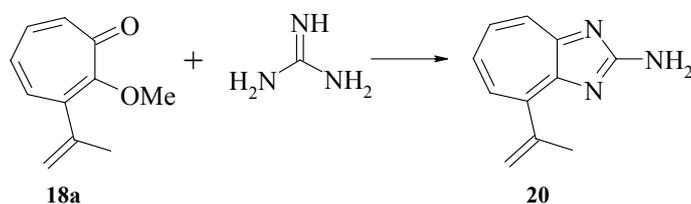
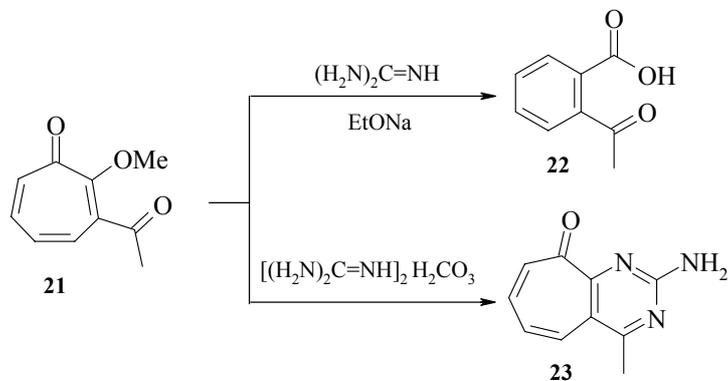


Схема 8



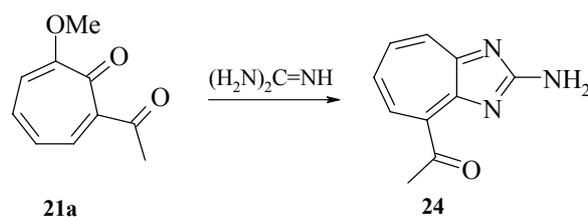
Взаимодействие метилового эфира 3-ацетилтрополона **21** с гуанидином было рассмотрено также в работе [8]. В присутствии EtONa соединение **21** превращалось в 2-ацетилбензойную кислоту **22**.

Схема 9



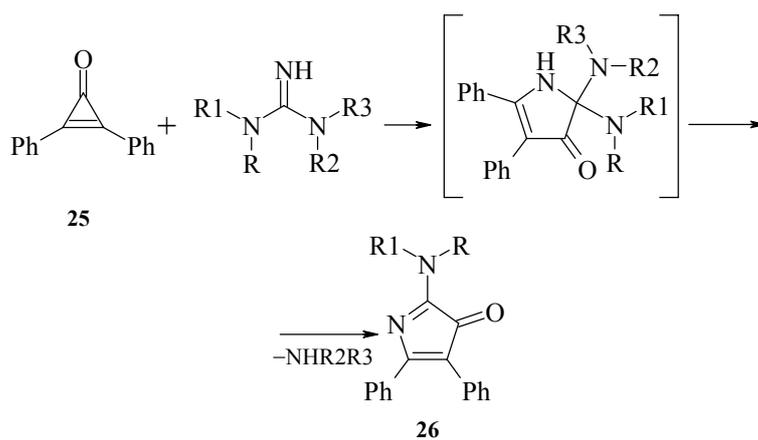
В нейтральных условиях, реакция **21** с карбонатом гуанидина ведет 2-амино-4-метил-9*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-9-ону **23**. В отличие от **21**, циклоконденсация его изомера – 2-ацетил-7-метокситропона **21a** – приводит к образованию 4-ацетил-2-амино-циклогептимидазола **24** (схемы 9, 10).

Схема 10



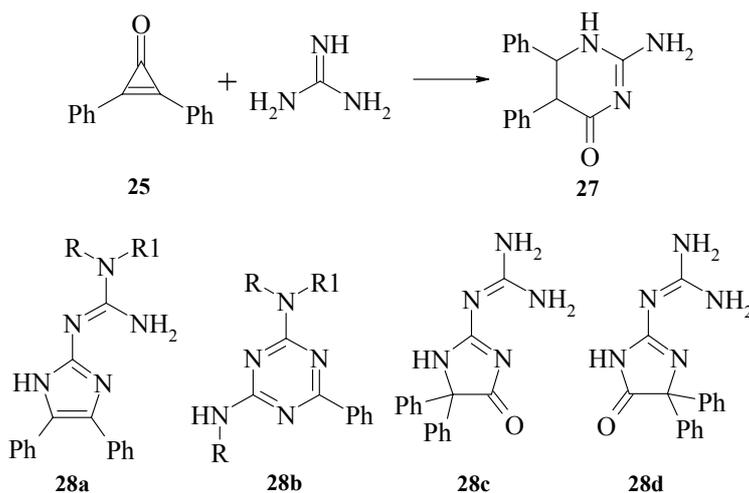
Реакция дифенилциклопропенона **25** с 1,1,3,3-тетраалкилгуанидинами протекает с образованием 2-амино-4,5-дифенил-3*H*-пиррол-3-онов **26** (схема 11).

Схема 11



В то же время в случае незамещенного гуанидина, также как моно-, ди- или тризамещенных гуанидинов, взаимодействие с дифенилциклопропеноном **25** приводит к соответствующим производным 5,6-дигидро-5,6-дифенил-4(1*H*)-пиримидинона **27** (схема 12) [9].

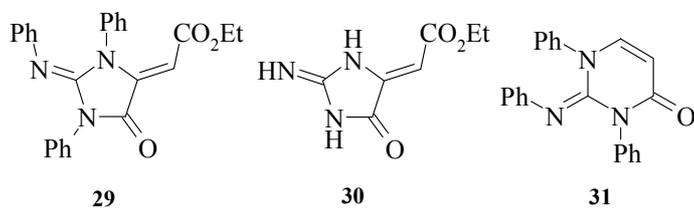
Схема 12



Еще одним процессом, в котором возможно образование, как пятичленных, так и шестичленных гетероциклов, является взаимодействие *бис*-гуанидинов с бензоином при кипячении в спирте [10]. В результате получается ряд имидазолиновых и триазиновых производных **28a–d**.

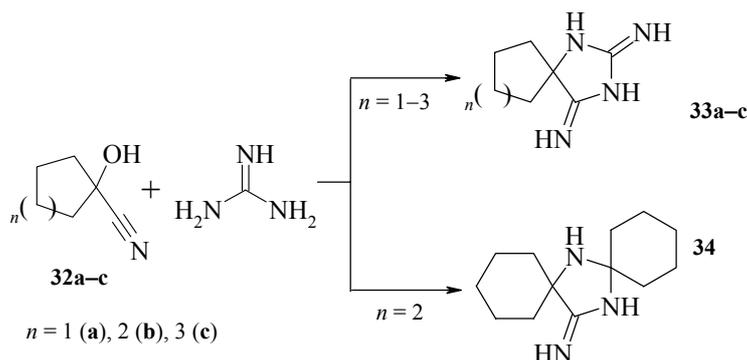
Циклоконденсация гуанидинов с диметилацетилендикарбоксилатом (ДАДК), как показано в работе [11], может приводить к образованию пиримидиноновых, либо имидазолиноновых структур. Кристаллографическое исследование показало, что 1,2,3-трифенилгуанидин образует при взаимодействии с ДАДК пятиатомную циклическую систему **29**. Аналогично, имидазолонное строение имеет аддукт **30**, полученный присоединением гуанидина к ДАДК. В то же время, при взаимодействии 1,2,3-трифенилгуанидина с метилпропиолатом была получена шестиатомная пиримидиноновая система **31** (схема 13).

Схема 13



Циангидрины и  $\alpha$ -аминонитрилы, как правило, реагируют с гуанидинами при нагревании в ДМФА с образованием соединений имидазолидинового ряда [12–14]. Например, из циклических циангидринов **32a–c** этим путем были синтезированы спироциклические системы различного строения **33a–c**, **34** (схема 14).

Схема 14



В условиях нагревания без растворителя реакция незамещенного гуанидина с циклопентанонциангидрином **32d** приводит к получению сложной полициклической системы, строение которой установить окончательно не удалось (предположительно продукту может соответствовать формула **35a** или **35b**, схема 15). В другом примере описана необычная конденсация ацетонциангидрина **35e** с гуанидином, приводящая к образованию дикетопиперазиновой системы **36** (схема 16) [12, 13].

Нагревание цианида гуанидина в пентан-3-оне сопровождается димеризацией, продуктом которой является 2,4-диамино-1,3,5-триазин **37** (схема 17) [12].

Схема 15

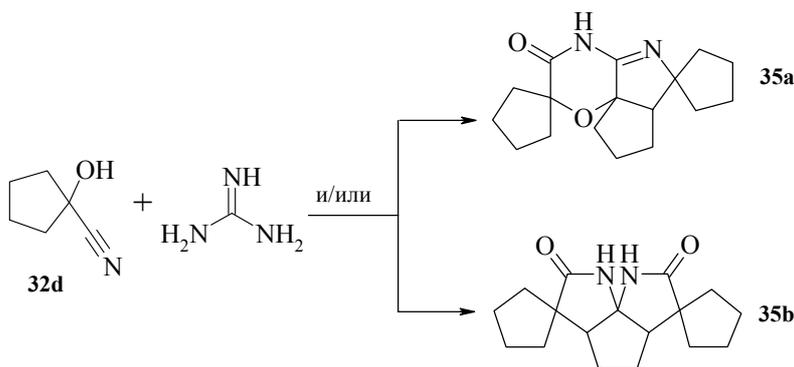


Схема 16

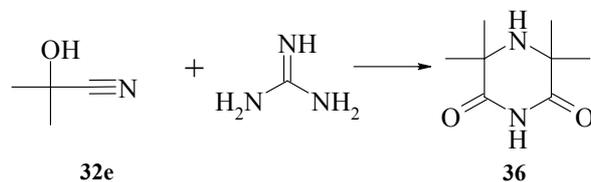
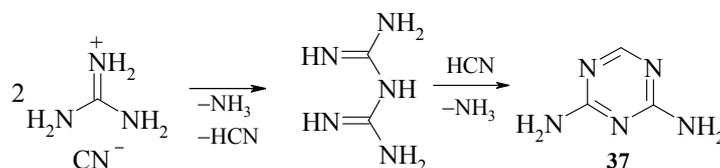
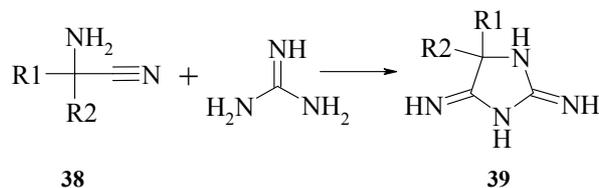


Схема 17



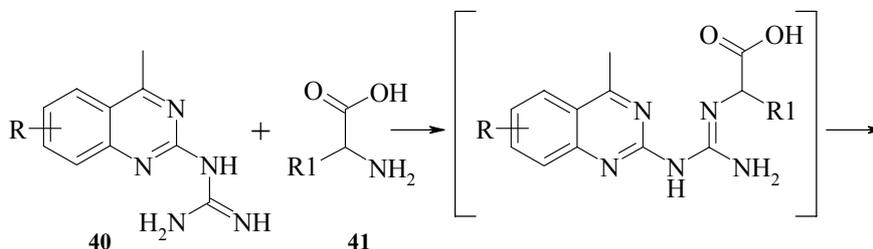
В работе [13] описаны реакции аминитрилов **38** с гуанидином в ДМФА приводящие к образованию соответствующих 5-замещенных имидазолин-2,4-дионов **39** (схема 18).

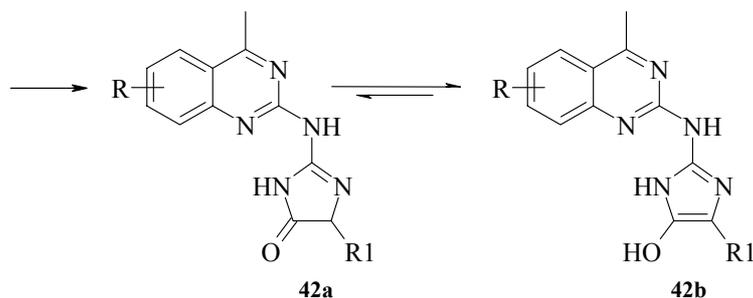
Схема 18



Интересно отметить, что хиназолин-2-ил-гуанидины **40** легко конденсируются с α-аминокислотами **41** при кипячении в воде или при нагревании в ДМФА [15]. Эта реакция, протекающая с выделением аммиака, на первом этапе приводит к производным иминокислот, которые циклизируются с отщеплением воды в соответствующие (хиназолин-2-ил-амино)-1*H*-имидазол-5-оны **42** (схема 19).

Схема 19

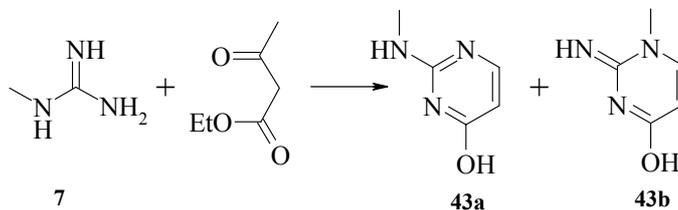




### Синтез шестиатомных азгетероциклов

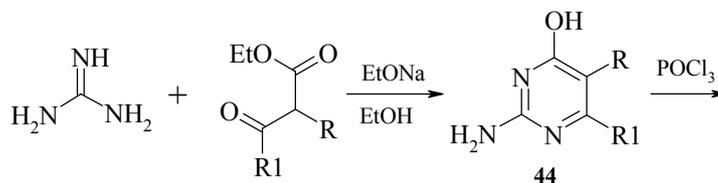
Как известно, гуанидины широко используются в синтезе производных пиридинового ряда. Пиримидины могут быть получены путем конденсации гуанидинов с различными  $\beta$ -дикарбонильными [16–22] и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными карбонильными соединениями [22] с достаточно высокими выходами. Образование 2-алкиламинопроизводных пиримидина из замещенных гуанидинов, таких как алкил и арил производные [23], дициандиамид [24], арил-сульфонилгуанидины [25] и арилбигуанидины [26] протекает селективно; однако реакция метилгуанидина **7** с этилацетоацетатом [27] дает смесь изомеров **43a** и **43b** (схема 20).

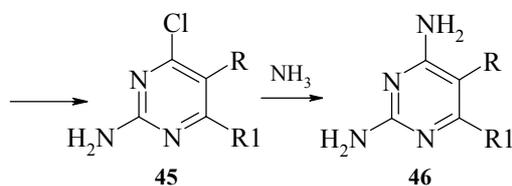
Схема 20



Взаимодействие гидрохлорида гуанидина с производными этилацетоацетата ведет к 2-амино-4-оксипиримидинам **44**, которые могут быть трансформированы (путем обычных превращений) в соответствующие 4-хлор- **45** и 4-аминопиримидины **46** (схема 21) [28].

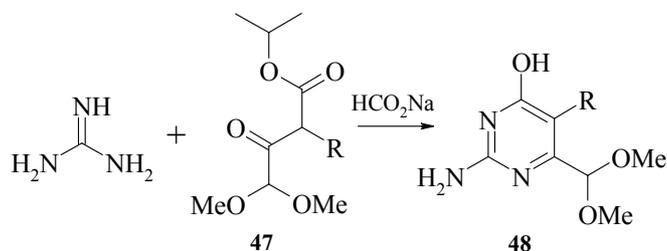
Схема 21





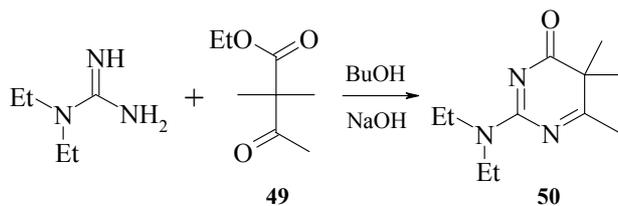
Аналогично протекает конденсация гуанидина и полифункционального диметилацетала **47** в присутствии формиата натрия. Эта гетероциклизация протекает с сохранением ацетальной группы и образованием соответствующего гидроксипиридина **48** (схема 22) [29].

Схема 22

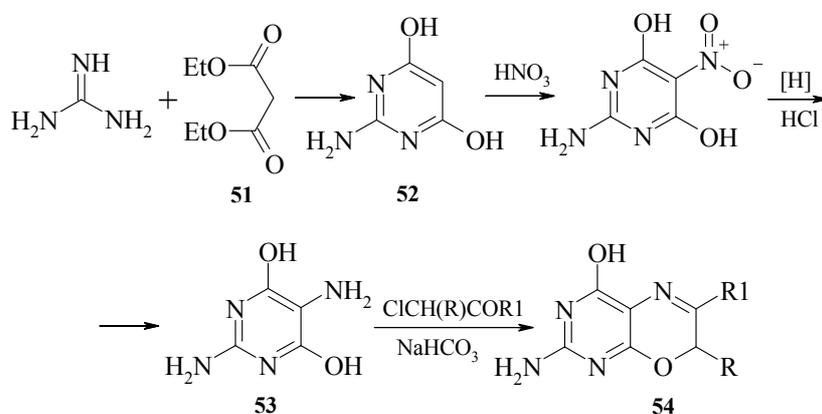


Реакцией нитрата N,N-диэтилгуанидина с 2,2-димитилэтилацетоацетатом **49** в бутаноле в присутствии NaOH получают 2-диэтиламино-5,5,6-триметил-4(5H)-пиридинон **50** (схема 23) [30].

Схема 23

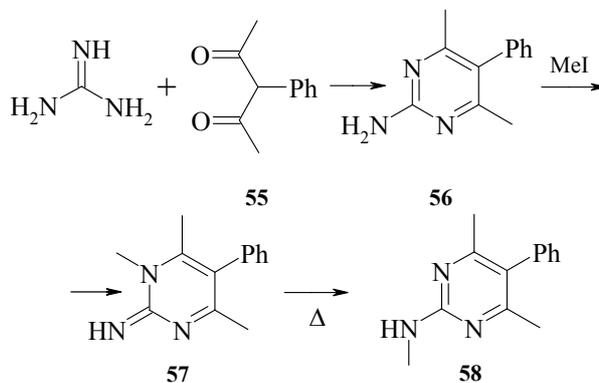


Авторы работы [31] утверждают, что N,N'-дифенилгуанидин, реагируя с малонилхлоридом, образует лишь 2-имино-4,6-диоксо-1,3-дифенилгексагидропиридин. При аналогичной конденсации гуанидина с диэтилмалонатом **51** образуется 2-амино-4,6-дигидроксипиридин **52**, нитрование которого с последующим восстановлением приводит к 2,5-диамино-4,6-дигидроксипиридину **53**. Взаимодействие **53** с галогенкетонами в присутствии NaHCO<sub>3</sub> позволяет получить 2-амино-4-гидрокси-6,7-диалкил-пиримидо[4,5b][1,4]оксазины **54** (схема 24) [32].

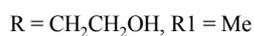
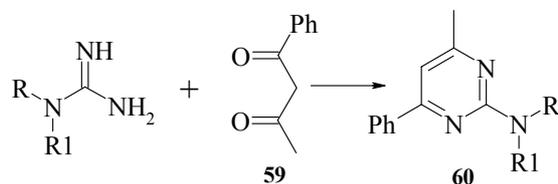


Продукт конденсации ацетилацетона с дициандиамидом был ошибочно идентифицирован в работе [33], как 3-циано-4,6-диметил-2-имино-1,2-дигидропиримидин. Позже было установлено, что это соединение представляет собой 2-цианамидо-4,6-диметилпиримидин [34].

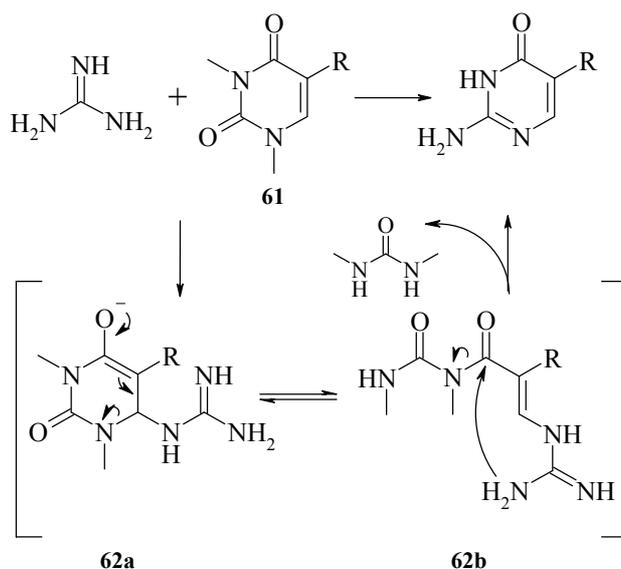
Реакция 3-фенилацетилацетона **55** с незамещенным гуанидином протекает с образованием 2-амино-4,6-диметил-5-фенилпиримидина **56** [35]. Метилирование соединения **56** по атому азота N<sup>1</sup> приводит к производному **57**, которое при нагревании перегруппировывается в 2-метиламино-4,6-диметил-5-фенилпиримидин **58** (схема 25).



Взаимодействие N,N-замещенных гуанидинов с бензоилацетоном **59** приводит исключительно к производным **60**, замещенным по 2-аминогруппе (схема 26) [36]. Этот путь был использован в синтезе 2-(2-гидроксиэтиламино)-пиримидинов из N-(2-гидроксиэтил)-N-метилгуанидина и различных β-дикетонных, содержащих в первом положении арильный заместитель [37].



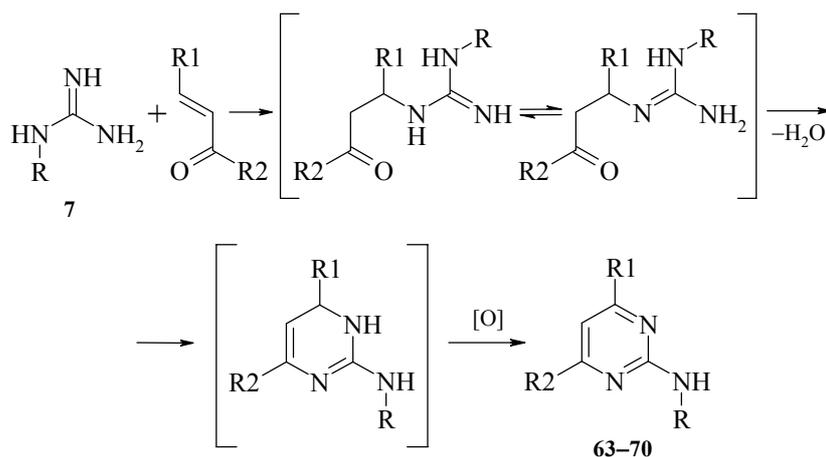
Реакции 1,3-дизамещенных урацилов **61** с 1,3-бифункциональными нуклеофилами, такими как гуанидин, сопровождаются кольчато-цепными превращениями, приводя к очевидному смещению соответствующих фрагментов пиримидинового кольца (схема 27) [38].



Много внимания в литературе уделено исследованию реакций циклоконденсации гуанидинов с  $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями. Этот подход является одним из наиболее простых путей синтеза 2-замещенных простых пириминов. Для облегчения циклизации можно использовать молекулярные сита (цеолиты). Так, при проведении конденсации бензальацетофенона с ацетилгуанидином в присутствии молекулярных сит в растворе ДМСО при пропускании тока сухого воздуха был получен 2-ацетил-амино-4,6-дифенилпиридин **63**. По-видимому, реакция начинается с нуклеофильной атаки гуани-

дина по активированной двойной связи (присоединение по типу реакции Михаэля) с последующим замыканием цикла и окислением образовавшегося дигидропиримидина (схема 28).

Схема 28



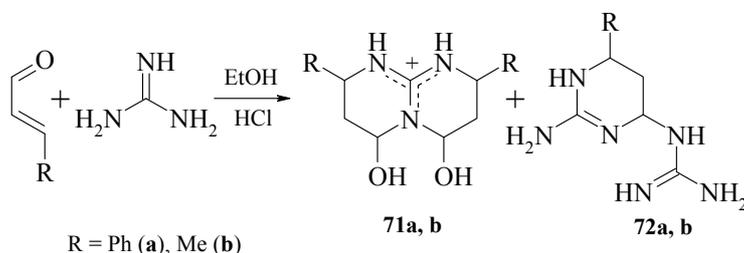
Аналогичные конденсации были проведены для ряда других  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений. Коричный альдегид с ацетилгуанидином образует 2-ацетиламино-4-фенилпиримидин **64** ( $R = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ), гидролиз которого соляной кислотой приводит к 2-амино-4-фенилпиримидину **65** ( $R = \text{H}$ ,  $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ) с количественным выходом. Необходимо отметить, что наличие диметиламино- и нитрогрупп в пара-положении бензольного кольца коричневого альдегида приводит к уменьшению выхода соответствующих пиримидинов **66**, **67** приблизительно в два раза.

В результате конденсации бензальацетона, кротонового альдегида или акролеина с ацетилгуанидином получены 2-ацетиламино-4-метил-6-фенил- (**64**), 2-ацетиламино-4-метил- (**68**) и 2-ацетиламинопиримидин (**69**), соответственно [39]. В конденсацию с  $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями вступает не только свободный гуанидин, но и его соли. При реакции бензальацетофенона и коричневого альдегида с карбонатом гуанидина образуются описанные выше производные пиримидина **70** и **65**, соответственно. Аналогичные результаты получены и с ацетатом гуанидина.

Циклизация *N*-монозамещенных гуанидинов с непредельными кетонами в трет-бутаноле приводит к 3,4-дигидро-2-аминопиримидинам [40]. Эти соединения, нестабильные в протонных средах (вода, этанол), были выделены в чистом виде лишь из апротонных растворителей (ДМФА, ДМСО).

Интересен тот факт, что конденсацией коричневого альдегида с гидрохлоридом незамещенного гуанидина в этаноле в присутствии концентрированной  $\text{HCl}$  получена смесь солей 2-амино-6-гуанидино-4-фенил-3,4,5,6-тетрагидро-1*H*-пиримидина **72a** и пиримидопиримидиния **71a** (схема 29).

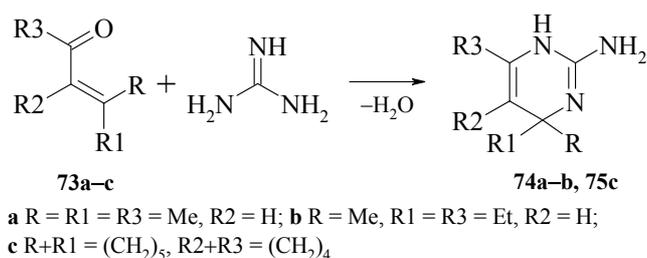
Схема 29



Аналогично, реакцией кротонового альдегида и гидрохлорида незамещенного гуанидина были синтезированы **72b** и **71b** (схема 29) [41].

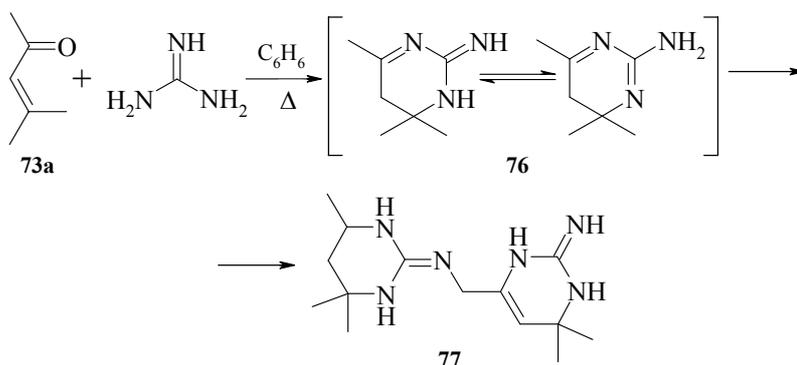
Реакция гуанидина с 3,3-двузамещенными 2-пропилен-1-онами **73** приводит к образованию стабильных 1,4-дигидро-2-пиримидинаминов **74** или **75** [42].

Схема 30



С другой стороны, гетероциклизация гуанидина с окисью мезитила **73a** (в эквимольных соотношениях) приводит к смеси 4,4,6-триметил-3,4-дигидропиримидинимина-2(1H) **76** и димера **77**, причем выход и соотношение последних зависит от времени и условий реакции [43].

Схема 31



Действие окиси мезитила **73a** на метил-, бензил- и фенилгуанидины приводит [44] к образованию 2-алкилимино-4,4,6-триметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов (схема 32).

Схема 32

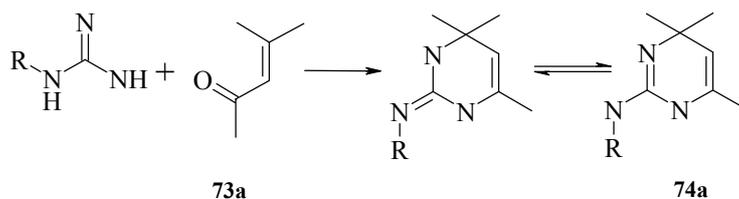
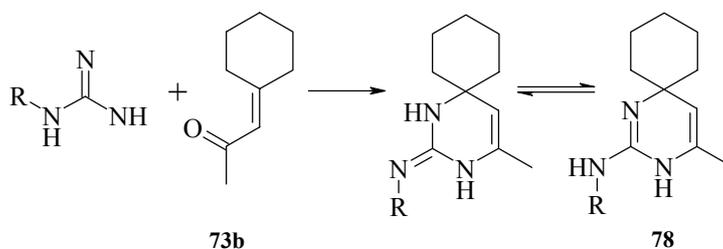
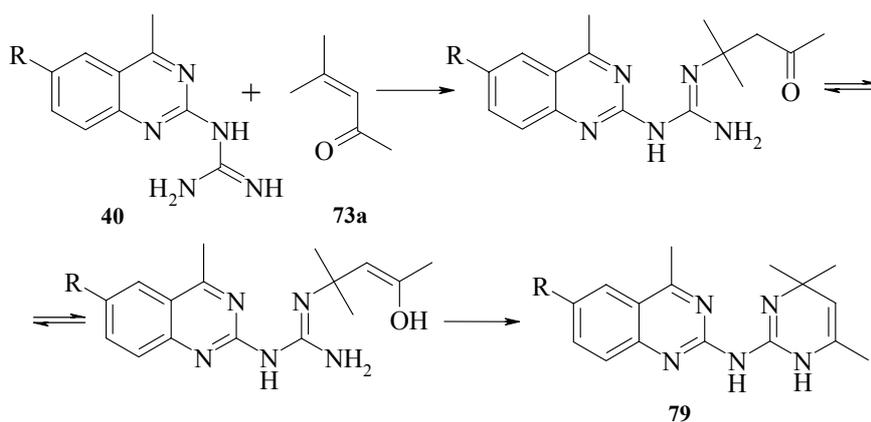


Схема 32a



Аналогично, конденсация циклогексилиденацетона **73b** с бензилгуанидином приводит к 2-бензилимино-4-метил-1,3-дiazоспиро(5,5)ундека-4-ену, существующему в виде таутомерной смеси с производным **78** (схема 32a). Изомерные 1- и 3-алкилпиримидины в этих реакциях не образуются.

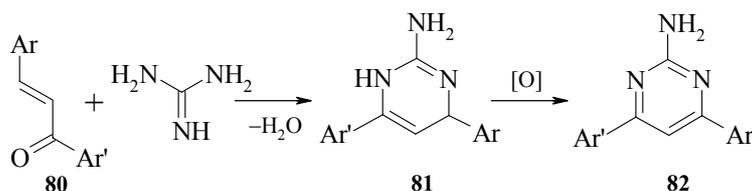
Схема 33



Подобная конденсация 6(7)-R-4-метилхинолинил-2-гуанидинов **40** с окисью мезитила **73a** протекает с образованием 4,4,6-триметил-1,4-дигидропиримидинов **79** (схема 33) [45]. Производные **79** довольно устойчивы к окислению (ароматизации) ввиду наличия *gem*-диметильной группы в положении С-4.

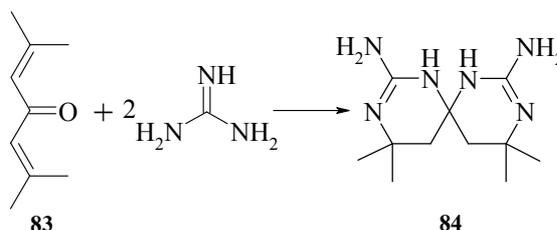
Монозамещенный 1,3-дифенил-2-пропилен-1-он **80** образует с гуанидином нестабильное соединение **81**, которое под действием кислорода воздуха окисляется (в этаноле, при комнатной температуре) до ароматической системы **82** (схема 34) [42].

Схема 34



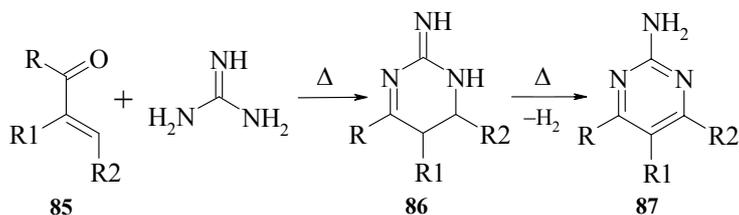
Конденсация незамещенного гуанидина с фороном **83** в условиях реакции Траубе и Шварца приводит к спиропроизводному бис-пиримидина **84** (схема 35) [43].

Схема 35

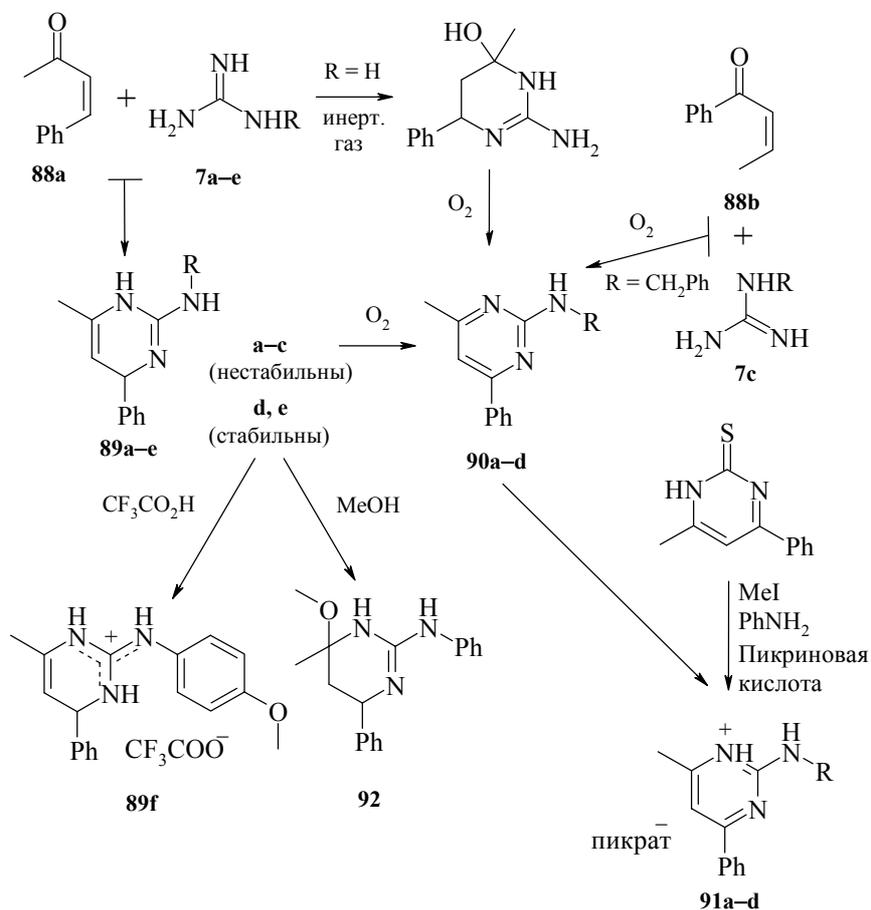


Согласно [46], реакция гуанидина с винилкетонами **85** приводит к неустойчивым соединениям – 2-иминотетрагидропиримидинам **86**, которые в ходе реакции окисляются в соответствующие 2-аминопиримидины **87** (схема 36).

Схема 36



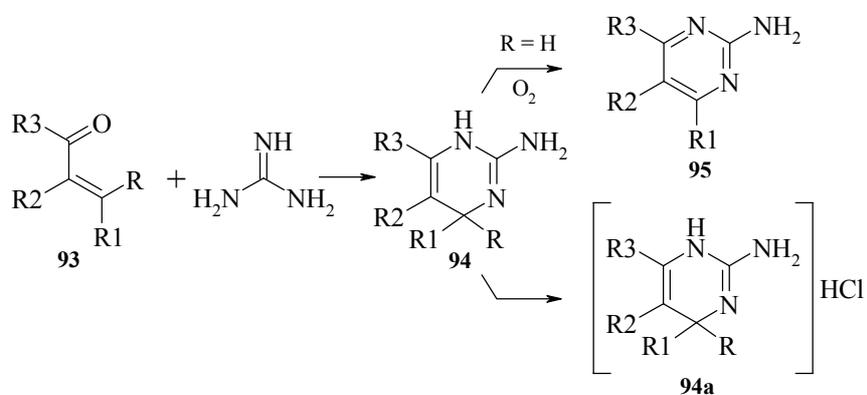
Монозамещенные гуанидины **7a–e** реагируют с фенилбутенонами **88a** и **88b**, во всех случаях образуя пиримидины, замещенные по 2-аминогруппе **89** и **90** (схема 37). Структура и дальнейшие превращения этих продуктов обсуждаются в [42, 47].



Циклоконденсация алкилгуанидинов **7b, c** с винилкетонами **88a** и **88b** в присутствии атмосферного кислорода сопровождается ароматизацией и приводит к пиридинам **90**. Промежуточные дигидропиридины **89b, c** выделены не были. В то же время, продукты взаимодействия арилгуанидинов **7d, e** с **88a** – дигидропиридинамины **89d, e** – достаточно устойчивы и могут быть выделены. Добавление метанола к **89d** приводит к 6-метокси-2-пиридинамину **92**. В атмосфере азота гуанидин, реагируя с **88a**, образует аминопиридинол, который при нагревании в бензоле трансформируется в пиридин **90**.

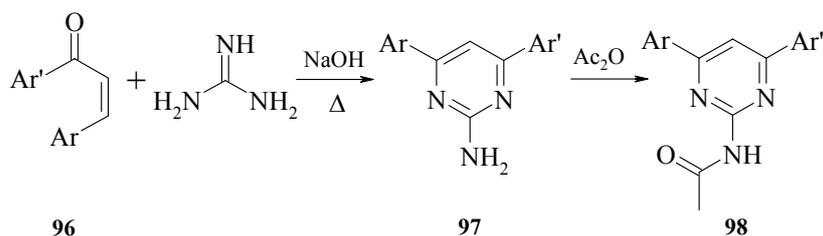
$\beta,\beta$ -Дизамещенные алкеноны **93**, взаимодействуя с гуанидином **7**, образуют стабильные дигидропиридинамины **94**. С другой стороны, алкеноны **93** ( $R = H$ ) с гуанидином образуют лабильные дигидропиридинамины **94**, которые часто в процессе реакции трансформируются в ароматические системы **95**. При этом важно отметить, что неустойчивые в свободном виде, производные **94** могут быть стабилизированы путем превращения в соли **94a** (схема 38).

Схема 38



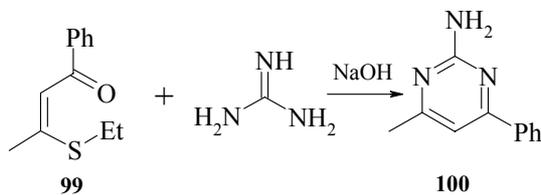
Другой интересной реакцией подобного типа, является взаимодействие 1,3-диарил-2-пропен-1-онов **96** с гидроклоридом гуанидина в присутствии водного раствора гидроксида натрия с образованием соответствующих 2-амино-4,6-диарилпиримидинов **97** (схема 39) [48]. Ацилирование диарилпиримидинов **97** уксусным ангидридом приводит к N-ацилпроизводным **98**.

Схема 39



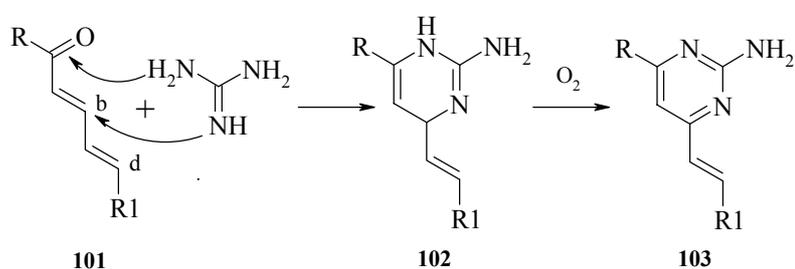
Нагревание 1-фенил-3-этилсульфанил-2-бутен-1-она **99** с гуанидином в присутствии гидроксида натрия приводит к образованию 2-амино-4-метил-6-фенилпиримидина **100**. В данной реакции могут быть использованы и другие  $\beta$ -сульфанилпроизводные  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов, что представляет удобный путь синтеза различных 2-аминопиримидинов (схема 40) [49].

Схема 40



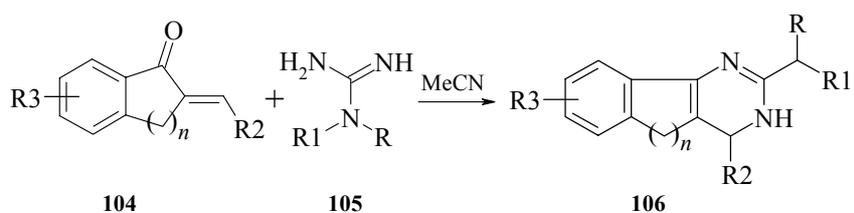
Согласно существующим представлениям о механизмах реакций пентадиенонов с нуклеофилами, присоединение аминов к таким системам протекает, как правило, по карбонильной группе, а не по двойным С=C связям. Дополнительным подтверждением этому послужило изучение взаимодействия гуанидинов с 1,5-дизамещенными-2,4-пентадиен-1-онами **101** в различных растворителях или без растворителя при воздействии кислорода воздуха [50]. Показано, что гуанидин реагирует с 6-фенил-3,5-гексадиен-2-оном, 1,3-диарил-2,4-пентадиен-1-онами также, как и с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными кетонами. В результате присоединения гуанидина образуются дигидропиримидины **102**, которые окисляются до соответствующих 6-стирил-2-пиримидинаминов **103** (схема 41).

Схема 41



Необходимо отметить, что гуанидин намного медленнее взаимодействует с пентадиенонами **101**, чем с  $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами.

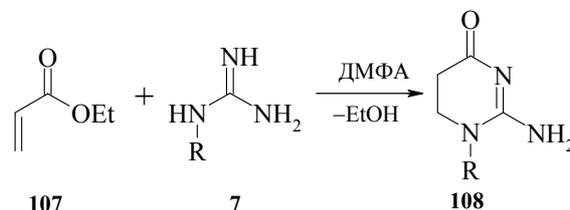
Схема 42



Другим примером гетероциклизации с  $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями является конденсация циклических кетонов **104** с диалкилгуанидинами **105** или их солями, с образованием конденсированных соединений типа **106**, обладающих противовоспалительной активностью (схема 42) [51].

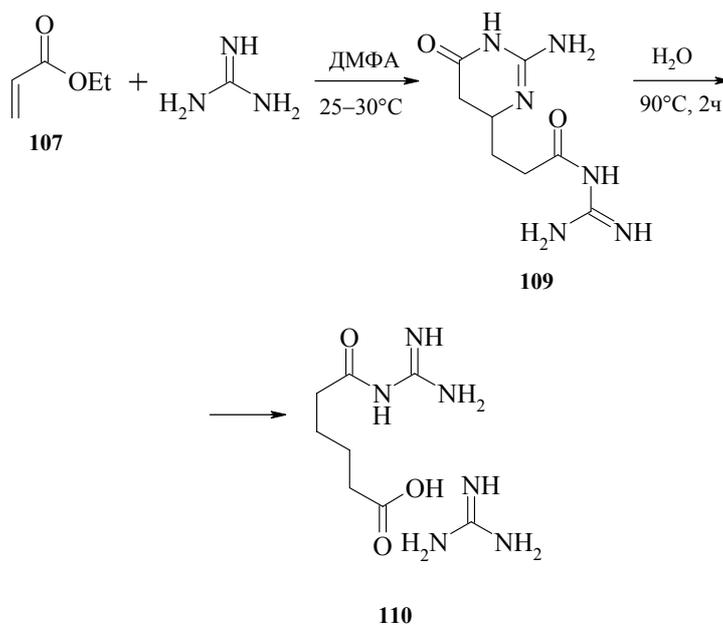
Циклизация гуанидинов **7** с непредельными кислотами или их эфирами, такими как метиловый эфир акриловой кислоты **107**, в ДМФА или спирте, приводит к 1-алкил-2-амино-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-онам **108** (схема 43) [52].

Схема 43



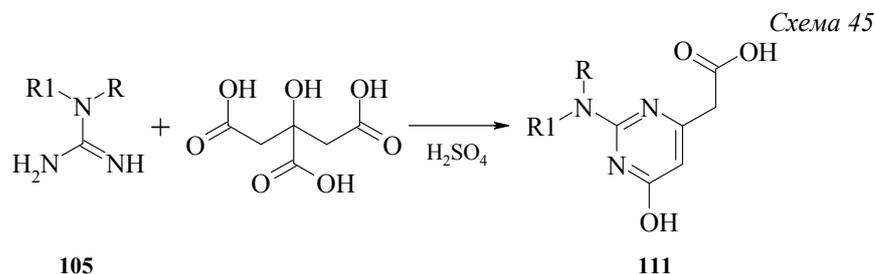
Аналогичные структуры получены в результате подобной циклизации N-замещенных гуанидинов с другими ненасыщенными эфирами, такими, как метилакрилат и метилметакрилат. В результате были выделены ожидаемые 2-амино-5,6-дигидропиримидин-(1*H*)-оны **108** [53].

Схема 44

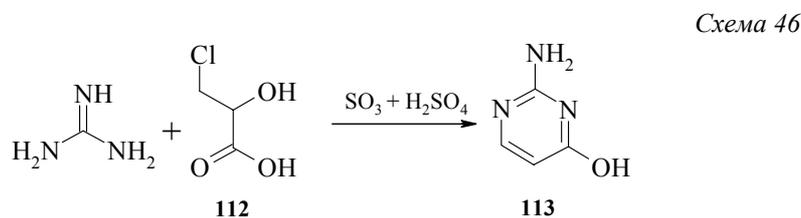


В то же время, взаимодействие гуанидина с метилакрилатом **107** в ДМФА протекает с образованием 4-[2(амидинокарбамоил)-этил]-1,4,5,6-тетрагидропиримидина **109**, который при выдерживании в воде при 90°C превращается в гуанидиновую соль кислоты **110** (схема 44) [54].

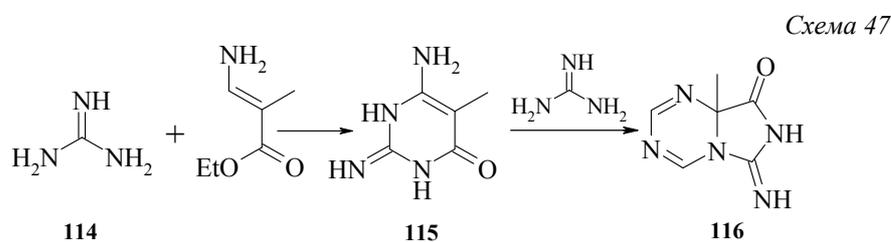
Метод получения 2-амино-4-гидрокси-6-укусных кислот **111** основан на конденсации гуанидинов **105** с лимонной кислотой (схема 45). Реакция, очевидно, включает стадии дегидратации и декарбоксилирования лимонной кислоты [55].



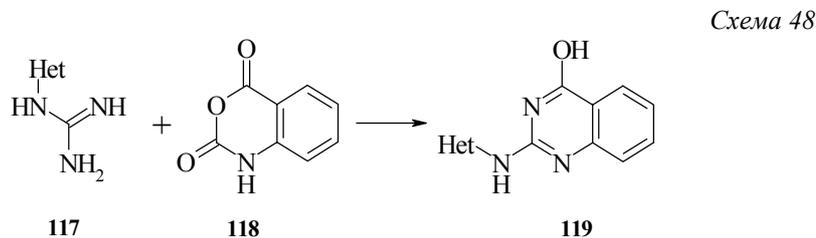
Взаимодействием β-хлор-α-оксипропионовой кислоты **112** с сульфатом гуанидина, авторы работы [56] получили 2-амино-4-оксиимидазин **113** (схема 46).



Установлено, что при конденсации гуанидина с непредельными аминокислотами или их эфирами (например, с **114**), первоначально образующийся пиридинон **115** перегруппировывается с образованием бициклической имидазо-[1,5-а]-1,3,5-триазинового системы **116** (схема 47) [57].

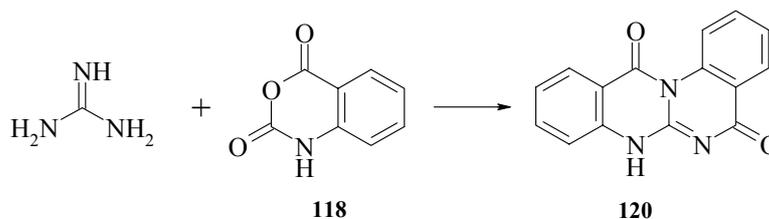


Взаимодействие монозамещенных гетарилгуанидинов **117** с изатовым ангидридом **118** ведет к образованию 2-амино-4-гидроксихиназолинов **119** (схема 48) [58].



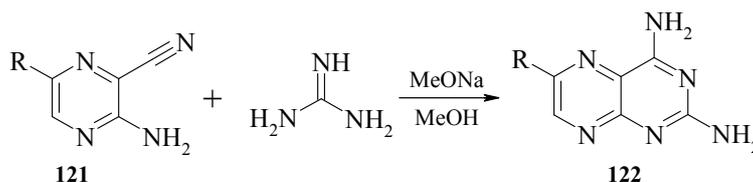
В то же время, конденсация гидрохлорида гуанидина с тем же реагентом приводит к 5*H*-хиназолино[3,2-*a*]хиназолин-5,12(6*H*)-диону **120** (схема 49) [59].

Схема 49



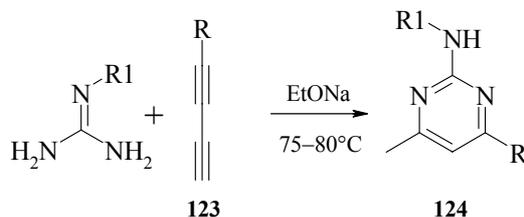
Циклизация 5-алкил-2-амино-3-цианпиразинов **121** с незамещенным гуанидином ведет к бициклическим 2,4-диаминопиразинопиримидинам **122** (схема 50) [60].

Схема 50

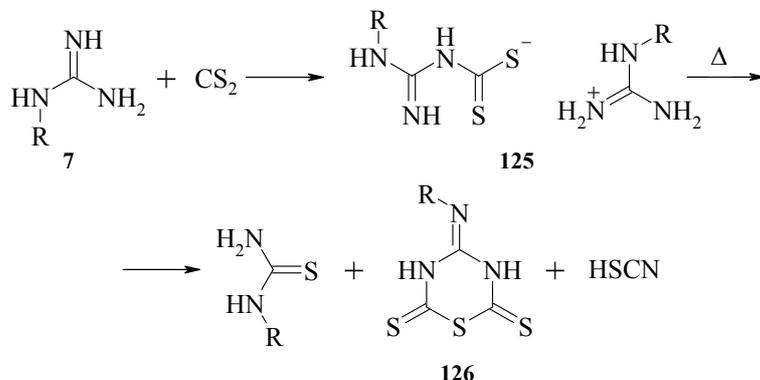


Еще одним методом синтеза 2-аминопиримидинов является взаимодействие диinov **123** с замещенными гуанидинами в присутствии EtONa [61]. Эта циклизация приводит к производным **124** (схема 51), вероятно через стадию гидратации диина.

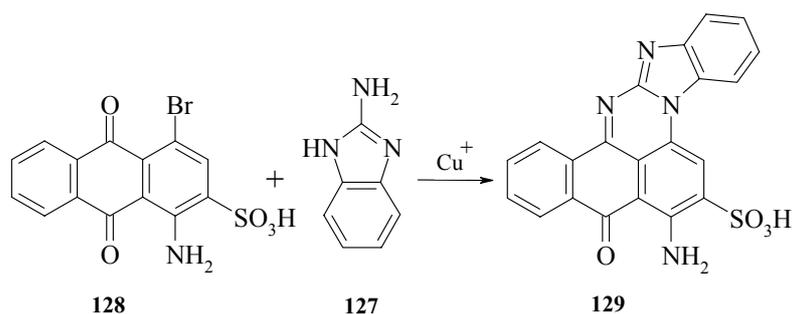
Схема 51



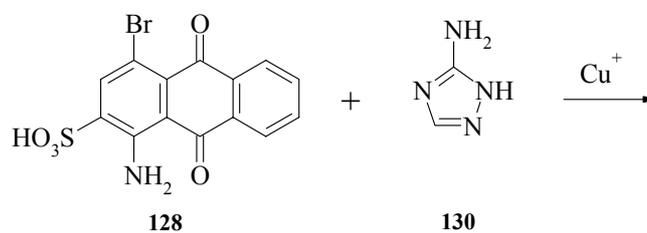
Интересно отметить, что при реакции гуанидинов **7** с сероуглеродом в холодном ацетоне образуются аддукты **125**, дальнейшее кипячение которых приводит к получению производных 1,3,5-тиадиазина **126** в смеси с ациклическими соединениями (схема 52) [62].

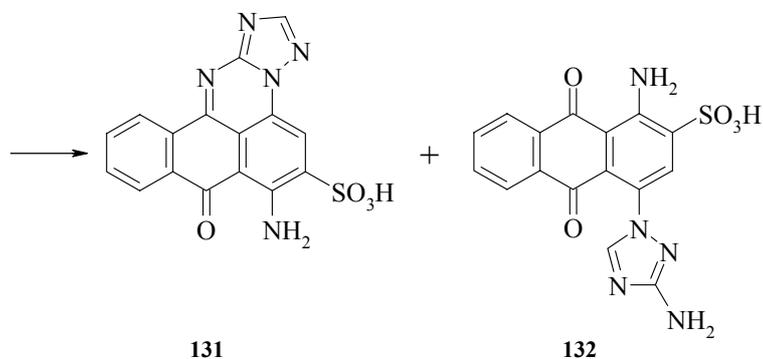


Арилирование циклических аналогов гуанидина  $\alpha$ -галогенантрахинонами ведет к образованию новых антрапиримидинов. Например, по реакции Ульмана 2-аминобензимидазола **127** с сульфокислотой **128** впервые получено производное бензимидазоантрапиримидина **129** (схема 53).



В аналогичных условиях, конденсация 3-аминотриазола **130** протекает по двум направлениям, приводя к смеси 1,2,4-триазолоантрапиримидина **131** и 1-амино-4-(3'-амино-1',2',4'-триазолил)-антрахинон-2-сульфокислоты **132** (схема 54) [63].



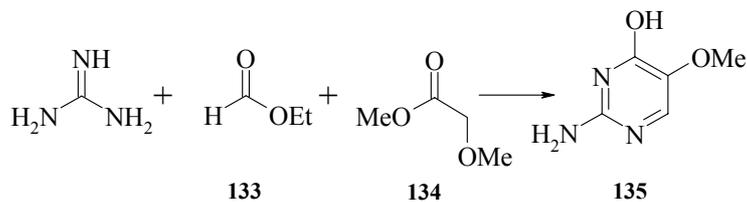


### Трехкомпонентные реакции гетероциклизации

Циклизацию гуанидинов можно так же проводить с участием трех реагентов.

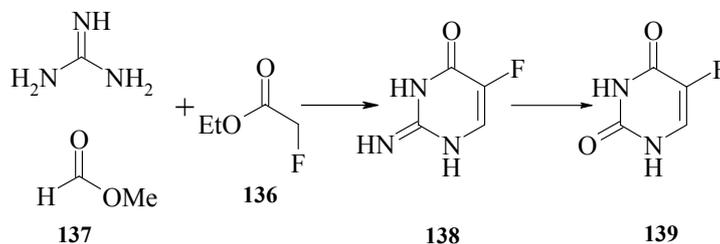
Например, прибавление к смеси этилформиата **133** с гидрохлоридом гуанидина и метилметоксиацетатом **134** суспензии EtONa в бензоле, приводит к образованию 2-амино-4-гидрокси-5-метоксипиримидин **135** (схема 55) [64].

Схема 55



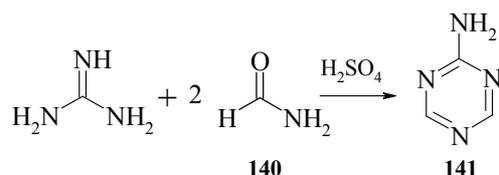
Обработкой смеси этилфторацетата **136** и метилформиата **137** в толуоле метилатом натрия, а затем гидрохлоридом гуанидина, был получен 5-фторизоцитозин **138**, который затем гидролизовали в 5-фторурацил **139** (схема 56) [65].

Схема 56



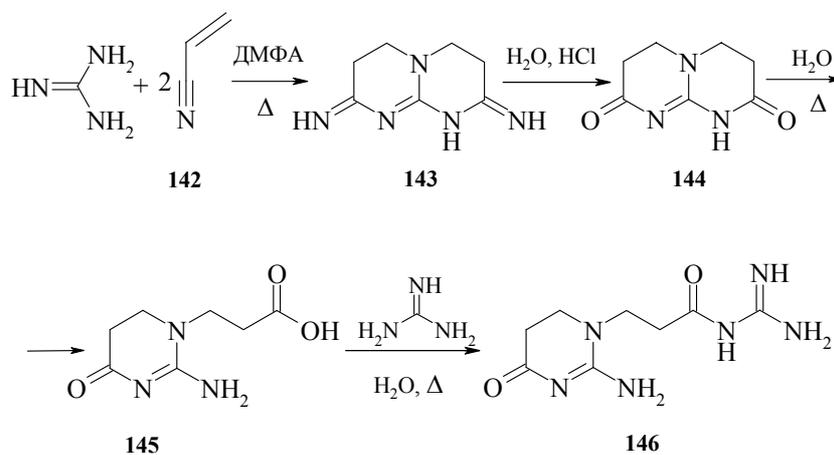
2-Амино-симм-триазин **141** синтезирован реакцией гидрохлорида незамещенного гуанидина и двух молей формамида **140** в присутствии кислот (схема 57) [66].

Схема 57

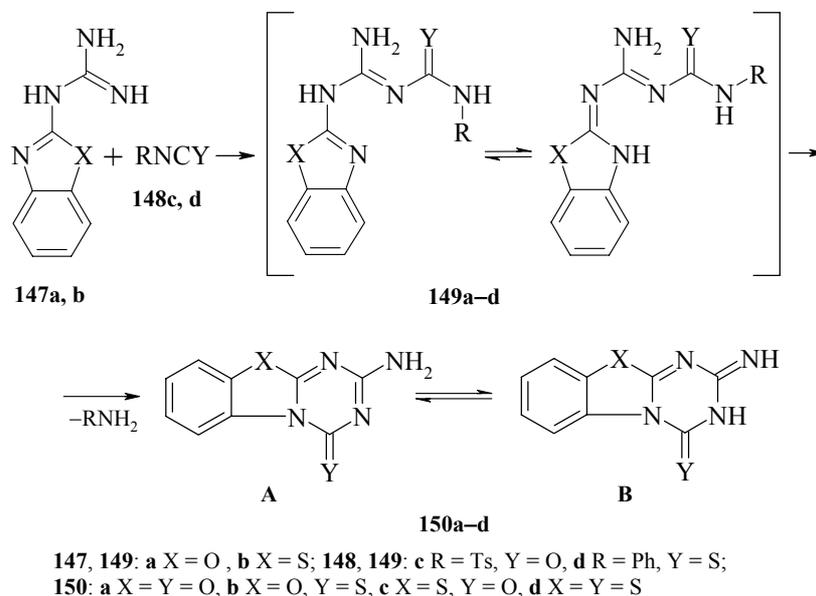


Другим примером трехкомпонентной циклизации является конденсация акрилонитрила **142** с гуанидином [67]. При этом получается производное гексагидропиримидо[1,2-*a*]пиримидина **143**, которое гидролизуется до 3,4,6,7,8,9-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидин-2,8-диона **144**. Дальнейший гидролиз приводит к 2-амино-4-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-1-( $\beta$ -пропионовой кислоте) **145**, которая под действием избытка гуанидина превращается в амид **146** (схема 58). Интересно, что последняя стадия **145**  $\rightarrow$  **146** легко протекает при кипячении в воде.

Схема 58



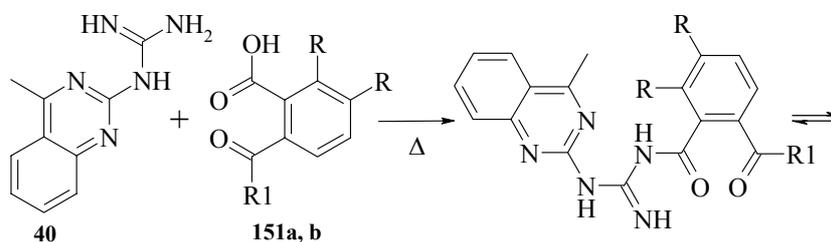
Взаимодействие бензоксазол-2-гуанидинов **147a** и их тиа-аналогов **147b** с тозилизотиоцианатом **148c** и фенилизотиоцианатом **148d** приводит, в результате циклизации аддуктов **149a-d**, к трициклическим соединениям **150a-d** (схема 59) [68].

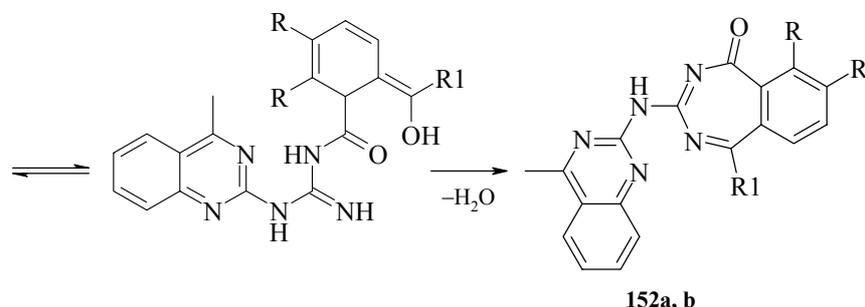


Аза-аналог триазинтиона **150b** (X = N, Y = S) был синтезирован взаимодействием бензимидазол-2-гуанидина с сероуглеродом [69].

### Синтез семиатомных азгетероциклов

Примеры использования замещенных гуанидинов в синтезах семиатомных бензодиазепинов немногочисленны, хотя такая циклизация хиназолинил-2-гуанидинов **40** с некоторыми  $\gamma$ -бизэлектрофильными реагентами известна [70].





**151, 152: a** R = H, R1 = Me; **b** R = OMe, R1 = H

Хиназолил-2-гуанидины **40** легко конденсируются с ортокарбонилбензойными кислотами **151** при нагревании в абсолютном диоксане в присутствии молекулярных сит **3А** и триэтиламина в качестве катализатора. В реакциях были изучены орто-ацетилбензойная **151а** и опиановая кислоты **151б**. В обоих случаях единственными продуктами конденсации были соответствующие 3-(хиназолинил-2')-амино-2,4-бензодиазепиноны-5 **152** (схема 60).

## Литература

1. Smith P.A.S., *Open Chain Nitrogen Compounds* **1966** 2 (8) 29.
2. Gautier J.A., Miocque M., Farnoux C.C., *The Chemistry of Amidines and Imidates*, 1975, vol. 7, p. 283.
3. Anselm J.P., *Chem. Carbon-Nitrogen Double Bond* **1970** 1 (7) 299.
4. Saito S., Ozaki H., Itano H.E.A., *Chem. Pharm. Bull.* **1982** 30 (11) 3890.
5. Quirosa-Guillou C., Renko D.Z., Thal C., *Tetrahedron* **1992** 48 (31) 6385.
6. Kimiaki I., Yosuke K., Bing-Zhu Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987** 60 185.
7. Nimura R., Ishida N., Imafuku K., *J. Heterocycl. Chem.* **1992** 29 (4) 795.
8. Zhong-Tian J., Kimiaki I., Hisashi M., *J. Chem. Soc.* **1982** (4) 1037.
9. Eicher T., Franke G., *Liebigs Ann. Chem.* **1981** (8) 1337.
10. Burmistrov K., Fleck A., Schramm H.W., *Sci. Pharm.* **1994** 62 172.
11. Morrin R.A., Wallis J.D., *J. Chem. Soc.* **1981** (2) 415.
12. Wendelien W., Schramm H.-W., Zmolnig I., *Monatsh. Chem.* **1981** 112 (2) 853.
13. Wendelien W., Kern W., Schramm H.-W., Zmolnig I., *Monatsh. Chem.* **1981** 112 1091.
14. Tadashi S., Shoji E., Soji H., *Synthesis* **1975** 11 718.
15. Шихалиев Х.С., Фалалеев А.В., Ермолова Г.И., Соловьев А.С., *XTC* **1999** (7) 934.
16. (a) Jaeger M., *Ann.* **1891** (262) 365; (b) Müller B., *J. Prakt. Chem.* **1897** 2 (56) 475; (c) Wheeler G., Johnson H., *Am. Chem. J.* **1903** 29 496.
17. (a) Combes J., Combes P., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1892** 3 (7) 791; (b) Hale G., Brill S., *J. Am. Chem. Soc.* **1912** 34 82; (c) Benary F., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1930** 63 2601; (d) Rupe M., Huber L., *Helv. Chim. Acta.* **1927** 10 846.
18. Price P., Moos N., *J. Am. Chem. Soc.* **1945** 67 207.

19. (a) Traube A., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1893** 26 2551; (b) Michael M., *J. Prakt. Chem.* **1894** 2 (49) 26.
20. Traube A., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1900** 33 37; Патенты Германии 158 592, 162 657, 168 405, 293 163.
21. Traube A., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1904** 37 4544; Патент Германии 165 692.
22. Traube A., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1898** 35 40; Патент Германии 158 890.
23. (a) Traube A., Schwerz B., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1899** 32 3163; (b) Bowden M., Jones N., *J. Chem. Soc.* **1946** 953; (c) Reppe J., B.I.O.S. Rept. 266 (15) London, **1946**; (d) Phillips O., Mentha K., *J. Am. Chem. Soc.* **1954** 76 574.
24. Majima F., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1908** 41 176.
25. Pohl K., *J. Prakt. Chem.* **1908** 2 (77) 533.
26. (a) Rose D., Swain C., *J. Chem. Soc.* **1945** 689; (b) Leitch F., Baker E., Brickman A., *Can. J. Res. B* **1947** 25 14.
27. Curd A., Rose D., *J. Chem. Soc.* **1946** 362.
28. Jonak J.P., Zakrgewski S.F., Mead L.H., *J. Med. Chem.* **1972** 15 (6) 662.
29. Hong Chung H., Piantadosi C., Irvin J.L., *J. Pharm. Sci.* **1970** 59 (11) 1637.
30. Carciun L., Horvat A., Mager S., *Stud. Univ. Babes-Bolyai Chem.* **1996** 41 (1) 35.
31. Basterfield, Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1926** 48 2371.
32. Hattori M., Sato S., *J. Chem. Soc. Jpn.* **1975** 10 1780.
33. Hale G., Vibrans M., *J. Am. Chem. Soc.* **1918** 40 1060.
34. Birtwell H., *J. Chem. Soc.* **1953** 1725.
35. Brown D.J., England B.T., *J. Chem. Soc. C* **1971** 2 250.
36. Wendelien W., Shermanz K., Schweiger K., *Monatsh. Chem.* **1983** 144 137.
37. Kreutzberger A., Burger A., *Arch. Pharm.* **1993** 326 (8) 473.
38. Kosaku H., Hironao S., Yuriko K., Yoshifumi M., *J. Chem. Soc.* **1990** 1 123.
39. Маклаев В.П., Вайс А.Л., *XTC* **1975** (11) 1555.
40. Kim Y.H., Yoon C.M., Lee N.J., *Heterocycles* **1981** 16 149.
41. Wendelien W., *Monatsh. Chem.* **1974** 105 (2) 283.
42. Wendelien W., Kerbl H., *Monatsh. Chem.* **1984** 115 309.
43. Wendelien W., Harler A., *Monatsh. Chem.* **1974** 105 563.
44. Wendelien W., Schermanz K., Fuchsgruber A., Harler A., *Monatsh. Chem.* **1980** 111 1399.
45. Шихалиев Х.С., Фалалеев А.В., Ермолова Г.И., Соловьев А.С., *XTC* **2002** (2) 256.
46. Wendelien W., Harler A., *Monatsh. Chem.* **1975** 106 (3) 563.
47. Wendelien W., Shermanz K., *Monatsh. Chem.* **1973** 104 (1) 650.
48. Farouk H., Salim S., *J. Heterocycl. Chem.* **1982** 19 1087.
49. Takehiko N., Tatsuhiro T., Yoshimory O., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** 22 405.
50. Wendelien W., Schramm H.-W., Blasi-Rabassa A., *Monatsh. Chem.* **1985** 116 385.
51. Krapcho J., Chester F., US Patent 516 306; *Chem. Abstr.* **1975** 52 43715.
52. Wendelin W., Riedl R., *Monatsh. Chem.* **1985** 116 (2) 237.
53. Wendelin W., Schermanz K., *J. Heterocycl. Chem.* **1984** 21 (1) 65.
54. Саркисьянц С.А., Ясницкий Б.Г., в сб. *Методы получения химреактивов и препаратов*, М., 1970, № 21, с. 67.
55. Sengupta S.K., Chatterjee S., Protopapa H.K., Modest E.J., *J. Org. Chem.* **1972** 32 (9) 1323.

56. Перри Д.Р., Патент СССР 1 993 701, 1977.
57. Сугино К., Танака Т., Патент Японии 23 152, 1970.
58. Kryl'skii D.W., Shikhaliev Kh.S., Shestakov A.S., Falaleev A.V., in *Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids*, Kartsev V.G., Tolstikov G.A., Eds., Moscow: Iridium Press, 2001, vol. 2, p. 158.
59. Takahashi M., Onizava S., Shioda R., *J. Chem. Soc. Jpn. Chem. Ind. Chem.* **1972** 7 1259.
60. Kaes E., Holzer J., Патент ФРГ 2 215 896, 1973.
61. Billings W.G., US Patent 3 501 469; *Chem. Abstr.* **1971** 77 11456.
62. Сугино К., Танака Т., Патент Японии 18 866, 1970.
63. Adam J.M., Winkler T., Rihs G., *Helv. Chim. Acta* **1982** 65 (7) 227.
64. Taylor E.C., Perlman K.L., Kim Y., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1973** 95 (19) 6413.
65. Кириллова М.А., Марегина И.А., Петров А.А., *ЖОХ* **1971** (1) 14.
66. Moharir I.E., *Indian J. Chem.* **1974** 12 (5) 490.
67. Pentimalli Z., Milani G., *Gazz. Chim. Ital.* **1970** 100 (12) 1106.
68. Крыльский Д.В., Шихалиев Х.С., *ХГС* **2001** (4) 567.
69. Badawey El-Sayed A.M., Карпе Т., *Arch. Pharm.* **1997** 330 (3) 59.
70. Шихалиев Х.С., Фалалеев А.В., Соловьёв А.С., *Вестник ТГУ* **1999** 4 (2) 255.

## Синтез 3,3-диалкилпроизводных 3,4-дигидроизохинолина

Шкляев Ю.В.

Институт технической химии УрО РАН  
614990, Пермь, ул. Ленина, 13а

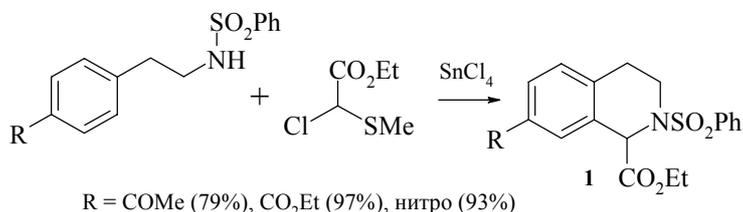
### Введение

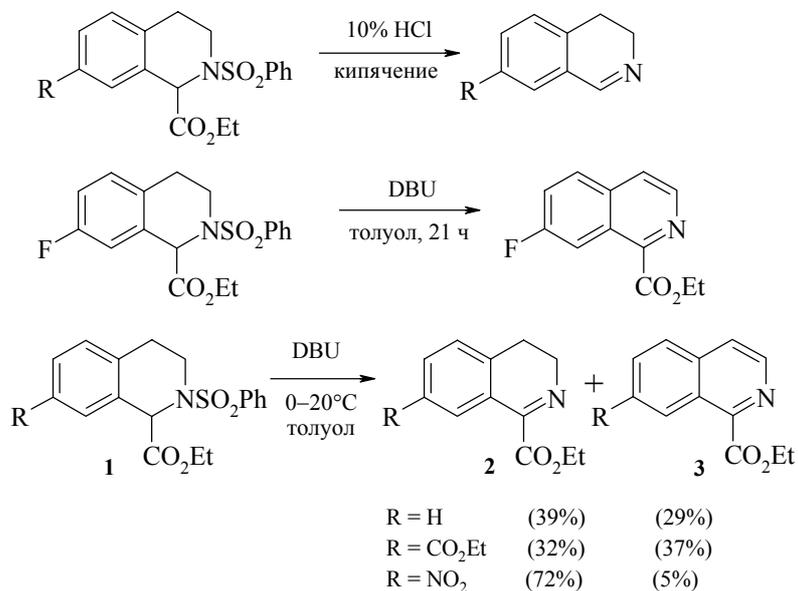
Как известно, гидрированные производные изохинолина широко распространены в природе, особенно среди растительных алкалоидов [1]. Значительное число природных и синтетических производных этого ряда используется в медицине в качестве лекарственных препаратов. Это вызывает неослабевающий интерес к изохинолиновым системам и стимулирует разработку новых подходов к их синтезу.

Среди производных этого класса, как отдельную группу, следует отметить 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолины, химия которых особенно интенсивно развивалась в последние годы. В настоящем обзоре рассматриваются методы получения 3,3-диалкилзамещенных 3,4-дигидроизохинолинов и механизмы протекающих реакций.

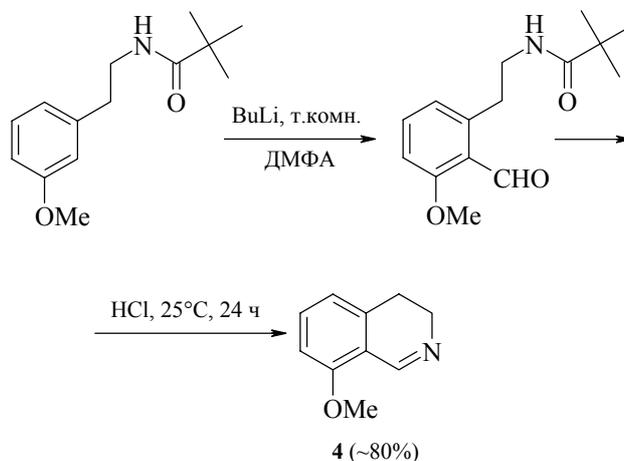
### 1. Синтез 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов

Наиболее общим путем синтеза 3,4-дигидроизохинолинов, в том числе и 3,3-дизамещенных, является реакция Бишлера–Напиральского [2]. Разработанные в последнее время на ее основе методы позволяют проводить циклизацию производных 2-фенилэтиламина в соответствующие 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины **1** даже при наличии в ароматическом ядре таких электроноакцепторов, как галогены и нитрогруппа [3]. Дальнейшая обработка производного **1** различными реагентами приводит к получению 3,4-дигидроизохинолинов **2**, или ароматических систем **3**.

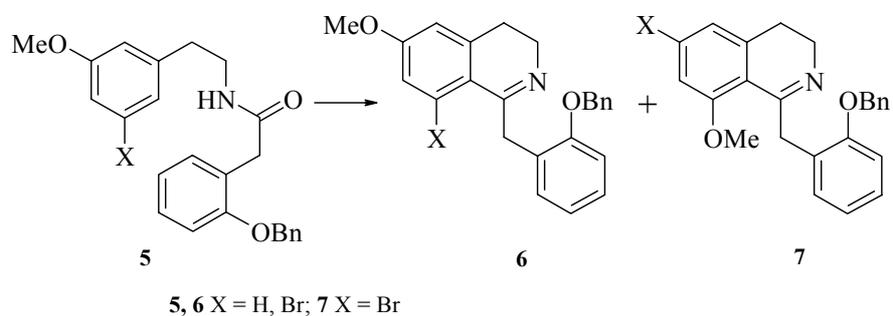




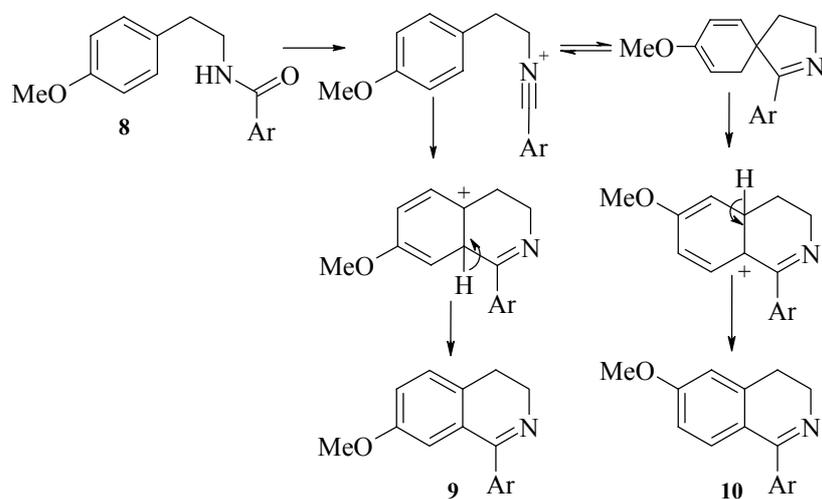
Относительно малодоступные 8-метоксипроизводные **4** можно получить следующей интересной последовательностью реакций [4]:

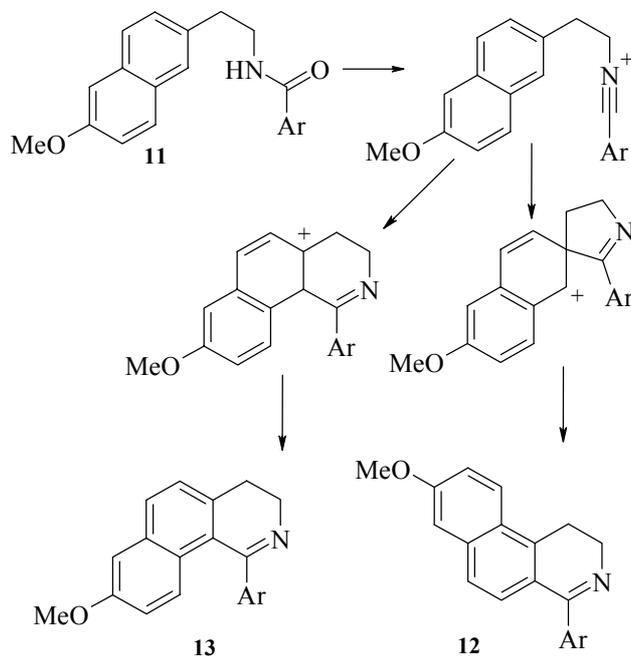


При проведении реакции Бишлера–Напиральского в ряде примеров были отмечены интересные аномалии. Так, циклизация 3-метоксипроизводных амидов **5** протекает по обычному направлению с образованием продукта **6**, или смеси **6** и **7** в случае X = Br, в соответствии с *орто*–*пара*-ориентирующим эффектом метокси-группы [5, 6].

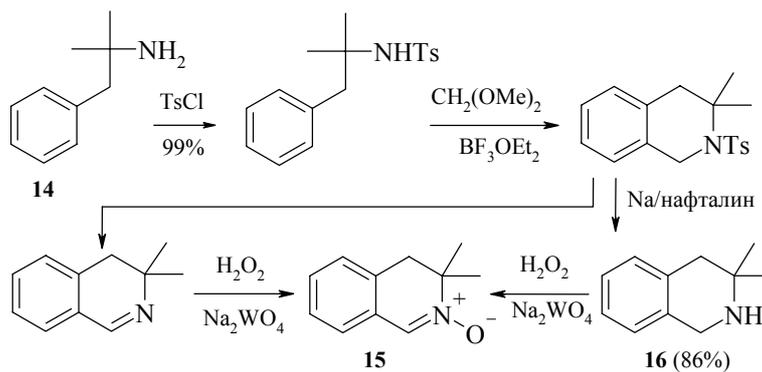


В то же время в случае 4-метоксифенилэтиламида **8** неожиданно была получена смесь 1-фенил-7-метокси- **9** и 1-фенил-6-метокси-3,4-дигидроизохинолинов **10** в соотношении примерно 1 : 1 [6]. Аналогичный результат наблюдался и для N-[2-(6-метоксинафтил)этил]-4-метоксибензамида **11**, из которого была получена смесь бензо[*f*]- (**12**) и бензо[*g*]-производных дигидроизохинолина (**13**), также в эквимольном соотношении. Для объяснения полученных результатов авторы постулировали промежуточное образование соответствующих спиро-пирролинов.





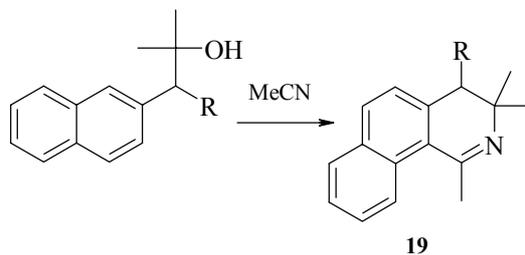
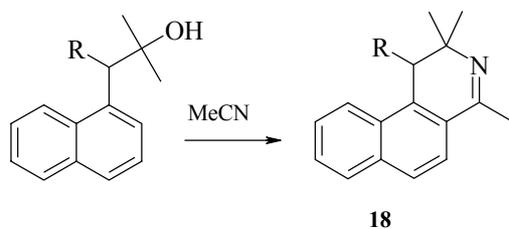
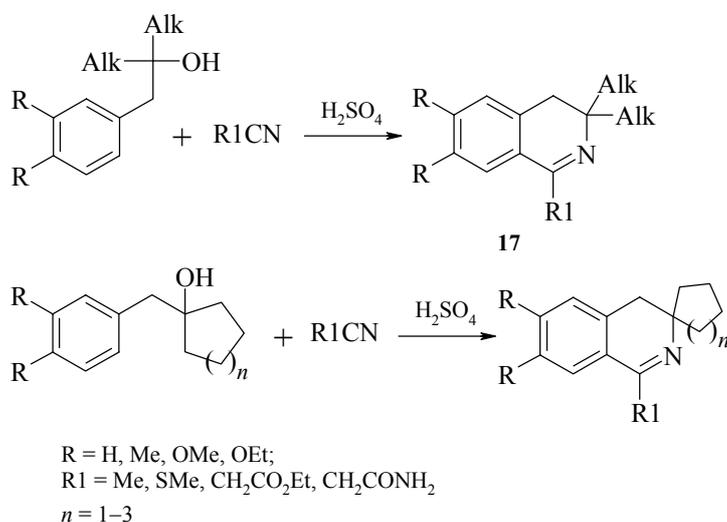
3,4-Дигидроизохинолины, содержащие алкильные заместители в положении 3, долгое время были сравнительно мало изучены. Интерес к синтезу производных этого существенно возрос в связи с обнаружением соединений с высокой биологической активностью. Так, в работе [7] предложен новый подход к синтезу 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-N-оксида **15** – эффективного препарата против септического и травматического шока. Следует отметить, что на стадии циклизации был использован N-активированный субстрат в реакции Пикте–Шпенглера, поскольку исходные 2-метил-3-фенил-2-аминопропаны **14** в свободном виде дают сравнительно низкие выходы изохинолинов как по Пикте–Шпенглеру, так и по Бишлеру–Напиральскому.

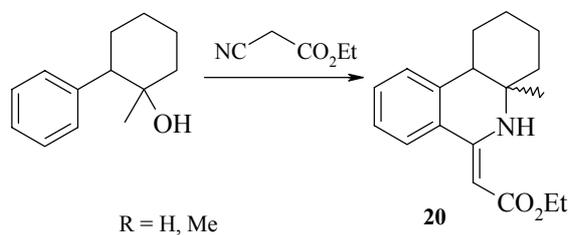


Тем не менее, подход к синтезу 3,4-дигидропроизводных изохинолина окислением тетрагидропроизводных **16** представляется нерациональным.

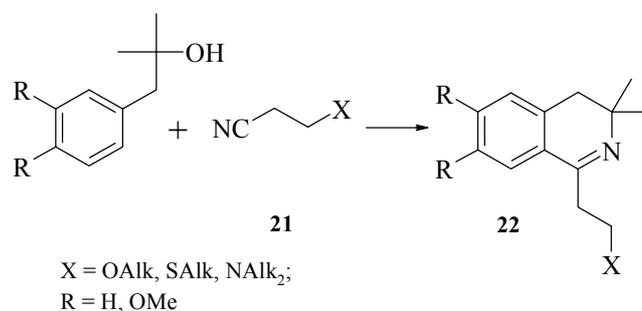
Более синтетически привлекательным выглядит использование реакции Графа–Риттера. Одним из первых примеров такого подхода был проведенный с низким выходом синтез 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина [8], однако в исследованиях В.С. Шкляева с сотрудниками были разработаны высокоэффективные методы, которые сделали получение 1-замещенных 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов **17** довольно рутинной процедурой [9–12].

Метод оказался пригоден также для получения производных бензо[*f*]- (**18**) и бензо[*h*]-3,4-дигидроизохинолина (**19**) и гексагидрофентантридинов **20** [13–15].

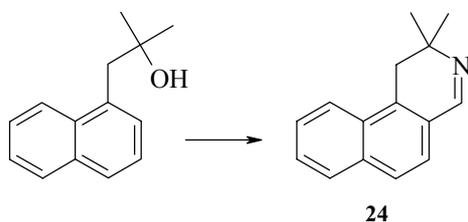
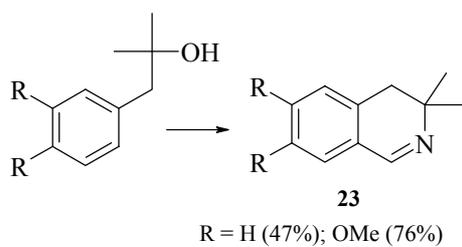




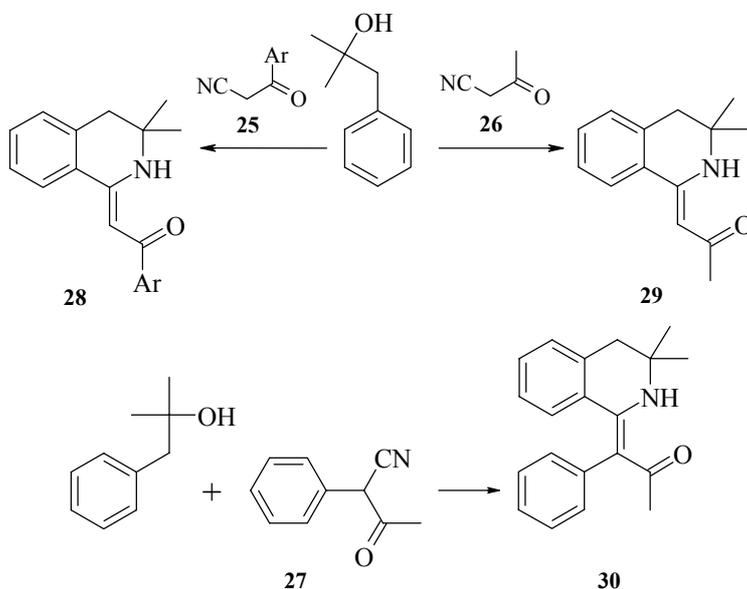
Важным достижением в синтезе производных 3,4-дигидроизохинолина **22** явилась возможность использования в реакции Риттера нитрилов **21** – продуктов цианэтилирования OH-, SH- и NH-содержащих соединений [16, 17].



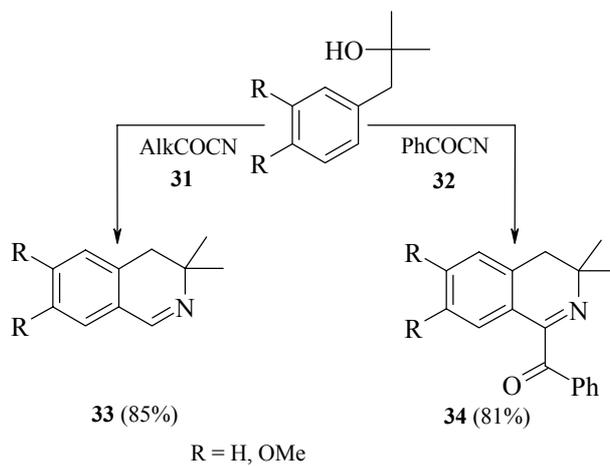
Как удалось показать, диалкилбензилкарбинолы реагируют не только с нитрилами, но и с синильной кислотой (получаемой *in situ*) с образованием 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов **23**, **24**, не замещенных по положению 1, что открывает другой путь к получению описанного в [7] противошокового препарата **15** [18–19].



В аналогичную реакцию легко вступают  $\alpha$ -цианокетоны **25–27**, образуя продукты **28–30** [20].

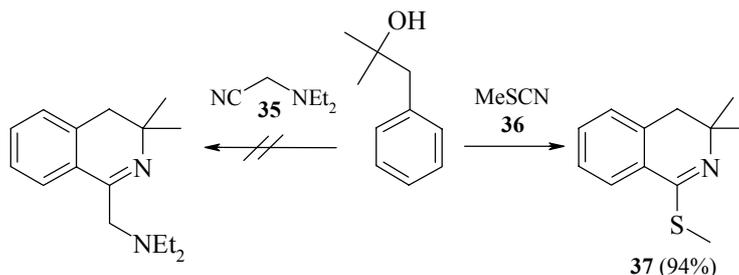


Интересно, что взаимодействие алифатических **31** и ароматических **32** ацилнитрилов с диалкилбензилкарбинолами протекает по разным направлениям, приводя к образованию продуктов **33** и **34** [21].

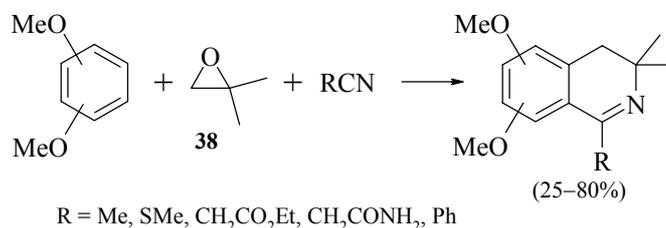


В реакцию Риттера вступает также хлорацетонитрил [22] и другие  $\omega$ -галогеналкилнитрилы, что позволило получить ряд перспективных синтонов для комбинаторной химии [23].

Вообще нитрилы для данной реакции оказались одной из самых универсальных групп реагентов. Циклизацию не удалось осуществить лишь в случае соединений, содержащих сильную электроноакцепторную группу рядом с нитрильной (тригалогенацетонитрилы, цианамиды и т.п.). Также реакция не идет для диметиламиноацетонитрила **35**, но легко протекает для метилродана **36**, приводя к образованию 1-метилтио-3,3-диметил-3,4-дигидризохинолина **37** [22].



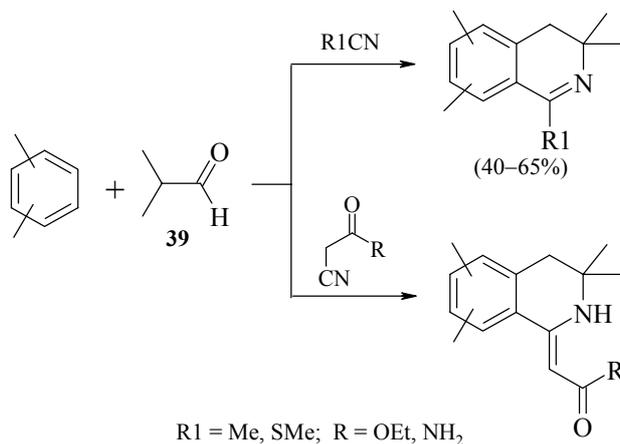
Возможности данного метода ограничиваются, пожалуй, только необходимостью проведения магнийорганического синтеза для получения исходного карбинола. Этот недостаток удалось преодолеть разработкой трехкомпонентного "one pot" синтеза 3,3-диметил-3,4-дигидризохинолинов из 1,2- или 1,4-диметоксибензолов, окиси изобутилена **38** и нитрилов при их совместном (1 : 1 : 1) введении в серную кислоту [23].



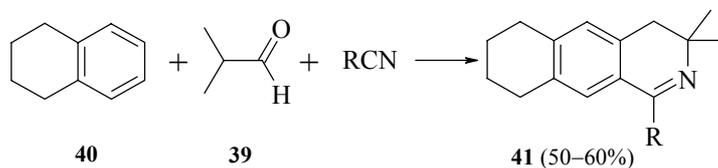
Метод отличается простотой и высоким выходом целевых продуктов, однако требует использования довольно дорогой и токсичной окиси изобутилена.

Учитывая это, особый интерес представляет еще один подход к синтезу 3,3-диалкил-3,4-дигидризохинолинов, основанный на трехкомпонентной конденсации замещенного арена, альдегида и нитрила в серной кислоте. Как известно, альдегиды под действием серной кислоты взаимодействуют с аренами, образуя диарилметаны (реакция Байера [24]). На промежуточной стадии реакции образуется  $\alpha$ -арилалкилкарбинол или, что в данном случае одно и то же, соответствующий карбениевый ион [25]. В случае использования изомаляного альдегида **39** (или другого  $\alpha$ -дизамещенного ацетальдегида) образующийся промежуточный карбинол дегидратируется в соответствующий карбкатионный интермедиат, способный участвовать во внутримолекулярной реакции Риттера. Действительно, как показано в [26], в присутствии нитрилов трехкомпонентный синтез на основе

как 1,2-(1,4)-диметоксибензолов, так и *o*- и *p*-ксилолов, приводит к образованию соответствующих 3,4-дигидроизохинолинов.

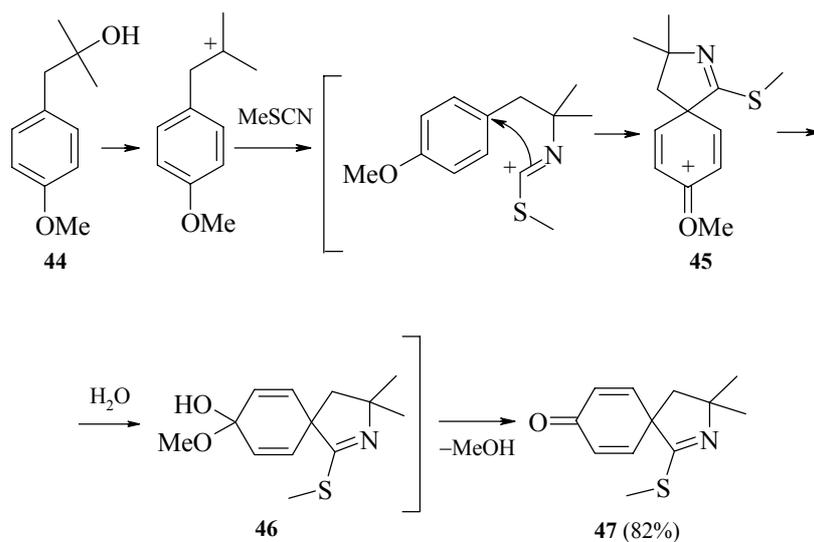
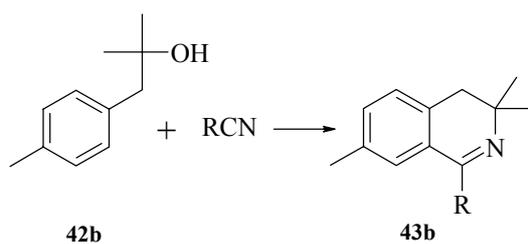
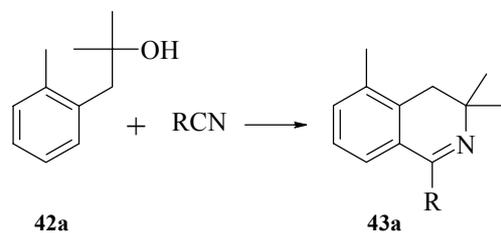


Аналогичным путем на основе тетралина **40** были получены сравнительно малодоступные производные гексагидробензо[*g*]изохинолина **41** [27, 28].



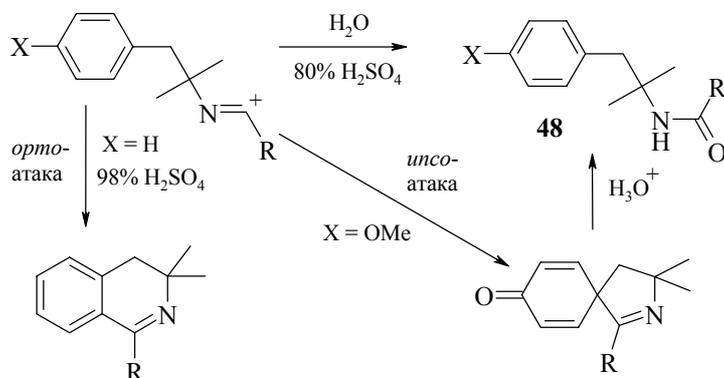
## 2. 3,4-Дигидроизохинолины и изомерные спироциклические производные

Рассмотренные выше методы гетероциклизаций на основе реакции Риттера приводят к образованию производных 3,4-дигидроизохинолина при условии использования аренов, в которых фенильный радикал либо незамещен, либо замещен двумя метильными или метоксигруппами в *o*-, *p*-положениях. Направление реакции может существенно измениться, если арен содержит только один донорный заместитель. Так, *o*- и *p*-толилкарбинолы **42a, b** реагируют по общей схеме, образуя соответствующие триметил-3,4-дигидроизохинолины **43a, b** [14], но 4-метоксибензилкарбинол, в аналогичных условиях дегидратирующийся в катион **44**, взаимодействует с метилроданом с образованием 2,5-циклогексадиен-4-он-спиро-3'-(2'-метилтио-5',5'-диметил-1'-пирролина) **47** [29–31].

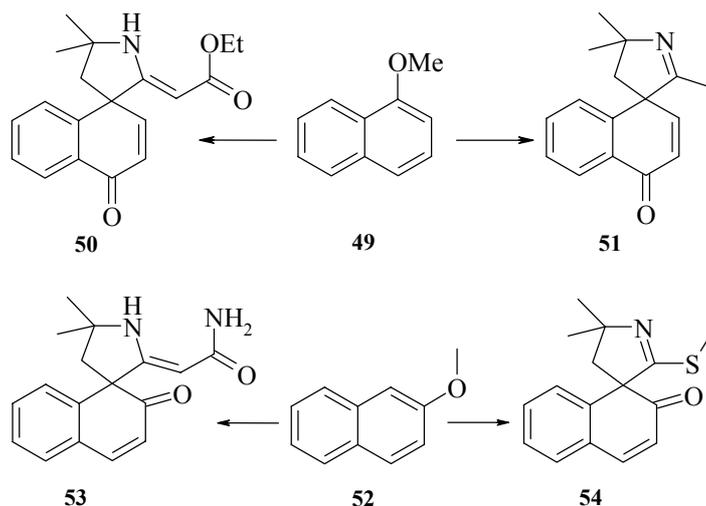


Таким образом, предположение авторов [6] о возможности промежуточного образования спиранных продуктов типа **45** в условиях реакции Бишлера–Напиральского получило дополнительное экспериментальное подтверждение.

При спирогетероциклизации анизольных соединений использование других типов нитрилов, кроме метилродана **36**, приводит к продуктам диенон-фенольной перегруппировки **48** в ходе выделения [34].



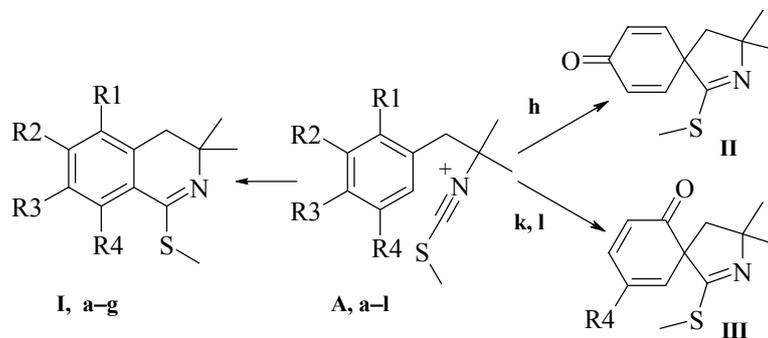
Интересные результаты были получены при трехкомпонентной спирогетероциклизации 1-метокси- **49** и 2-метоксинафталинов **52**, изомасляного альдегида и нитрилов в серной кислоте [28].



Как видно из приведенной схемы, аннелированное бензольное кольцо оказывает стабилизирующее влияние на данную систему, в результате чего при выделении продуктов не происходит диенон-фенольная перегруппировка, что позволяет значительно расширить круг нитрилов, вовлекаемых в реакцию и получить соединения типа **50**, **51**, **53** и **54**.

В работе [35] показано, что направление атаки нитрилиевого иона зависит от соотношения зарядов на *ortho*- и *ipso*-атомах углерода в ароматической системе.

Расчет производили полуэмпирическим методом ССП МО ЛКАО в приближении AM1 (пакет Hyperchem 5.01). Результаты приведены в таблице.



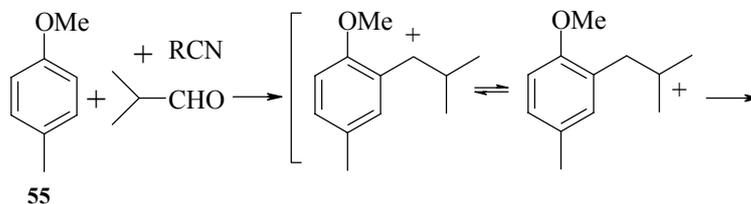
A : a R1 = R2 = R3 = R4 = H; b R1 = R2 = R4 = H, R3 = Me;  
 c R1 = Me, R2 = R3 = R4 = H; d R1 = R4 = Me, R2 = R3 = H;  
 e R1 = R4 = H, R2 = R3 = Me; f R1 = R4 = H, R2 = R3 = OMe;  
 g R1 = R4 = OMe, R2 = R3 = H; h R1 = R2 = R4 = H, R3 = OMe;  
 k R1 = OMe, R2 = R3 = R4 = H; l R1 = OMe, R2 = R3 = H, R4 = Me

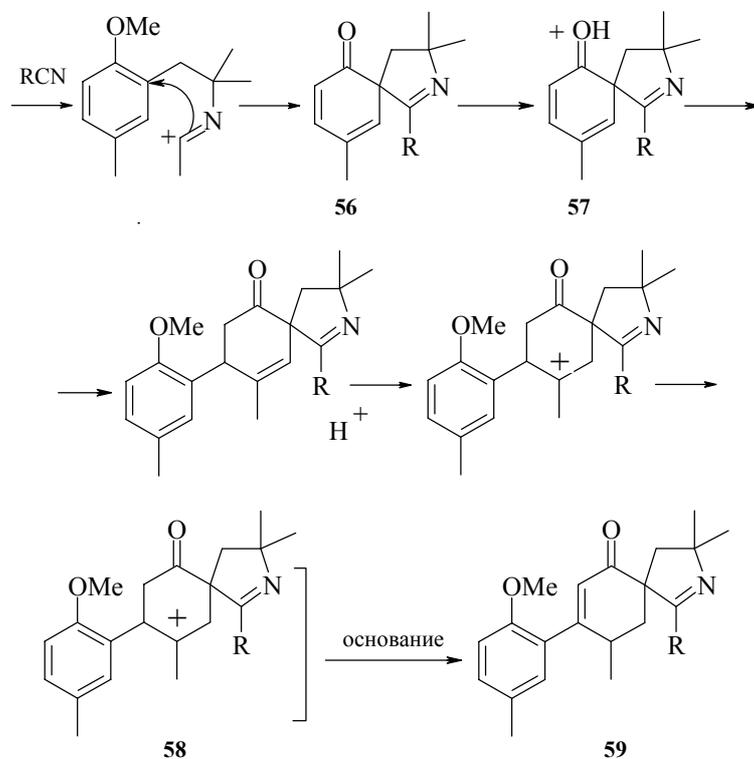
**Таблица.** Заряды на атомах углерода нитрилиевого иона и направление реакции гетероциклизации

<i>q</i> , заряды на атомах нитрилиевого иона А, а.е.										
	a	b	c	d	e	f	g	h	k	l
<i>Inco</i>	-0.126	-0.130	-0.122	-0.111	-0.124	-0.119	-0.109	-0.164	-0.146	-0.139
<i>Орто</i>	-0.136	-0.133	-0.122	-0.152	-0.153	-0.147	-0.155	-0.109	-0.116	-0.122
$\Delta$	-0.01	-0.003	0	-0.041	-0.029	-0.028	-0.046	0.055	0.030	0.017
Тип Соед.	I	I	I	I	I	I	I	II	III	III

Как видно из приведенных данных, при значениях  $\Delta$ , меньших или равных нулю, образуются только производные 3,4-дигидроизохинолина I. При заряде на *исо*-атоме большем, чем на *орто*-, т.е. при положительных значениях  $\Delta$ , происходит спироциклизация в производные II и III.

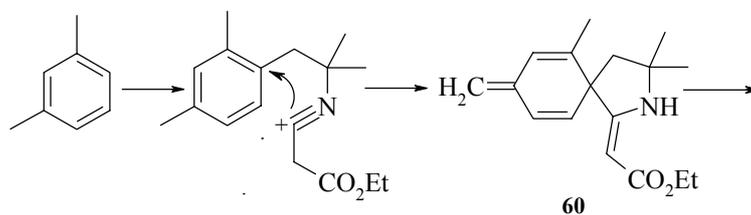
Как показано в предварительных публикациях [35, 36], продукты *орто*-спирогетероциклизации II и III не выделяются непосредственно, а претерпевают дальнейшие превращения в реакционной среде.

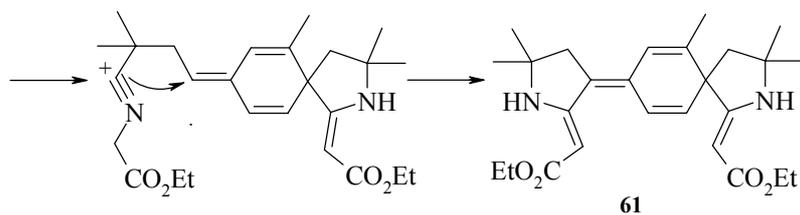




При анализе продуктов, полученных из ионов **A** (**k**, **i**) было установлено, что 1-метилтио-3,3,9-триметил-2-азаспиро[4,5]дека-1,7,9-триен-6-он (соединение **3i**, **56**) протонируется в условиях реакции Риттера и атакует еще не вошедший в реакцию 4-метиланизол **55**. Протонирование образовавшейся молекулы в серной кислоте приводит к образованию иона **58** и (*R,S*)-1,3,3,9-тетраметил-8-(1'-метокси-4'-метилфенил-2')-2-азаспиро[4,5]дека-1,7-диен-6-она **59**.

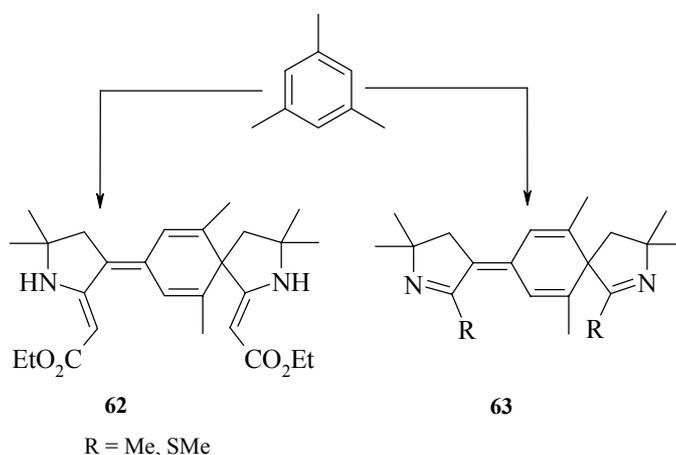
Еще более необычный результат был получен при трехкомпонентной реакции *m*-ксилола, изомаляного альдегида и циануксусного эфира [28, с. 97]. Вместо ожидаемого производного 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-илиден-уксусной кислоты был выделен 1'-карбэтоксиметилен-3',3'-диметил-2'-азациклопентил-1-карбэтоксиметилен-3,3-диметил-2-азаспиро[4,5]дека-6,8(5'),9-триен **61**, образование которого протекает, очевидно, через интермедиат **60**.





Структура **61** расшифрована при помощи 1D и 2D ЯМР экспериментов (Кодесс М.И., Институт органического синтеза УрО РАН, Екатеринбург). Другие нитрилы в подобную реакцию с *m*-ксилолом не вступали.

Аналогичная гетероциклизация с образованием производных **62** и **63**, причем на более представительном наборе нитрилов, была проведена для мезитилена [28].



*Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 01-03-96479 Урал).*

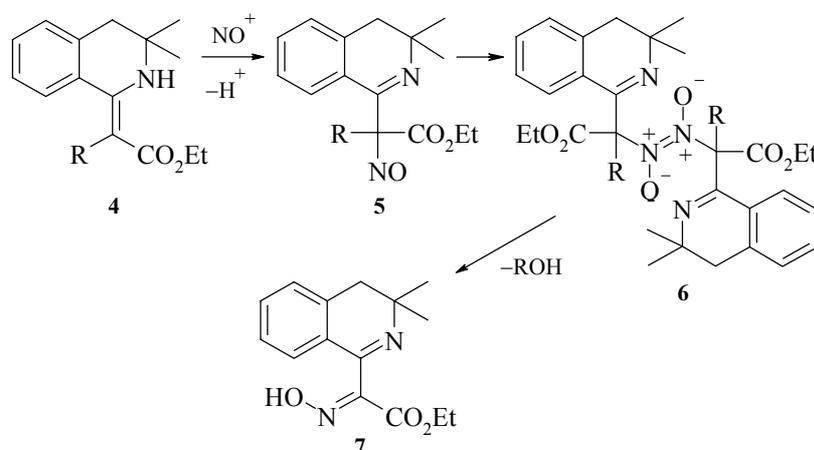
## Литература

1. Семенов А.А., *Очерк химии природных соединений*, Новосибирск: Наука, 2000, с. 660.
2. Уэли В.М., Говиндачари Т.Р., в сб. *Органические реакции*, М.: Изд-во иностранной литературы, 1953, т. 6, с. 98.
3. Kohno H., Yamada K., *Heterocycles* **1999** 1 103.
4. Schlosser M., Simig G., *Tetrahedron Lett.* **1991** 17 1965.
5. Claudi F., Di Stefano A., Napolitani F., *et al.*, *J. Med. Chem.* **2000** 4 599.
6. Doi S., Shirai N., Sato Y., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997** 2217.
7. Watson T.J.N., *J. Org. Chem.* **1998** 2 406.
8. Engel E., Seeger E., Teufel H., *Chem. Ber.* **1971** 1 248.
9. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Вахрин М.И., Леготкина Г.И., А. с. СССР 771 093, *Бюлл. изобрет.* **1980** (38) 136.

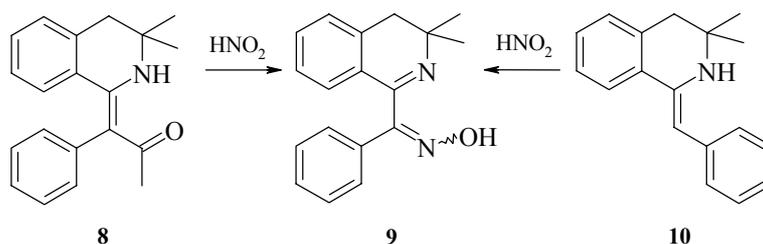
10. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Вахрин М.И., *ХГС* **1989** (9) 1239.
11. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Леготкина Г.И. и др., *ХГС* **1983** (11) 1560.
12. Александров Б.Б., Гаврилов М.С., Вахрин М.И., Шкляев В.С., *ХГС* **1985** (6) 794.
13. Александров Б.Б., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В., *ХГС* **1992** (3) 375.
14. Шкляев Ю.В., Глушков В.А., Аушева О.Г., Нифонтов Ю.В., в сб. *Енамины в органическом синтезе*, Екатеринбург: УрО РАН, 2001, с. 12.
15. Михайловский А.Г., Шкляев В.С., Вейхман Г.А., Вахрин М.И., *ХГС* **1993** (10) 1374.
16. Дормидонтов М.Ю., Закс А.С., Бурди Н.З. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1989** (8) 929.
17. Дормидонтов М.Ю., Сыропятов Б.Я., Даутова Р.З. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1990** (1) 22.
18. Михайловский А.Г., Александров Б.Б., Вахрин М.И., *ХГС* **1992** (8) 1144.
19. Михайловский А.Г., Шкляев В.С., Фешина Е.В., *ХГС* **1998** (2) 236.
20. Михайловский А.Г., *ХГС* **2000** (2) 264.
21. Глушков В.А., Карманов В.И., Фешина Е.В. и др., *ХГС* **2001** (1) 108.
22. Фешин В.П., Шкляев В.С., Мисюра И.Л. и др., *ЖОХ* **1996** (10) 1368.
23. Glushkov V.A., Shklyayev Yu.V., *Mendeleev Commun.* **1998** (1) 17.
24. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л., *Именные реакции в органической химии*, М.: Химия, 1976, с. 26.
25. Arcoleo A., Natoli M.C., Magino M.L., *Ann. Chim. (Ital.)* **1970** (4) 323.
26. Шкляев Ю.В., Нифонтов Ю.В., в сб. *Перспективы развития естественных наук в высшей школе*, Пермь: Изд-во Перм. гос. ун-та, 2001, т. 1, с. 63.
27. Простаков Н.С., *Успехи химии* **1969** (9) 1712.
28. Нифонтов Ю.В., *Дисс. канд. хим. наук*, Пермь: Институт технической химии, 2001.
29. Glushkov V.A., Shklyayev Yu.V., Sokol V.I., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **1998** (6) 227.
30. Глушков В.А., Аушева О.Г., Постаногова Г.А., Шкляев Ю.В., *ХГС* **2000** (11) 1559.
31. Глушков В.А., Аушева О.Г., Шкляев Ю.В., *ХГС* **2000** (5) 693.
32. Glushkov V.A., Shklyayev Yu.V., Davidov V.V., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **1999** (4) 170.
33. Сокол В.И., Сергиенко В.С., Глушков В.А. и др., *Кристаллография* **2001** (2) 250.
34. Глушков В.А., Аушева О.Г., Шуров С.Н., Шкляев Ю.В., *Изв. АН, Сер. хим.* **2001** (9) 1571.
35. Шкляев Ю.В., Нифонтов Ю.В., в сб. *Перспективы развития естественных наук в высшей школе*, Пермь: Изд-во Перм. гос. ун-та, 2001, т. 1 "Органическая химия", с. 67.
36. Нифонтов Ю.В., Шкляев Ю.В., *Тез. XXXVII Всеросс. научн. конф. по проблемам математики, информатики, физики и химии*, М.: РУДН, 2001, с. 59.



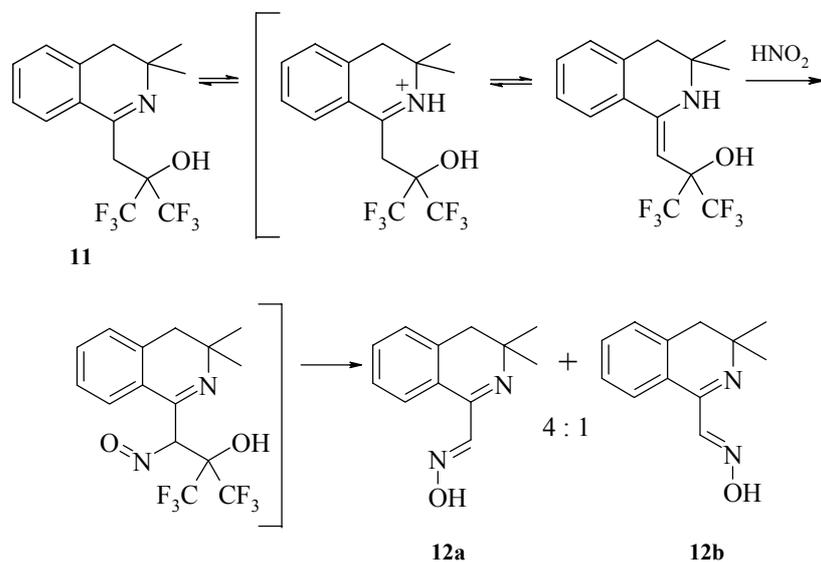
Нитрозирование эфиров **4** приводит к С-нитрозосоединениям **5**, которые выделяются в виде вязких голубых масел ( $\lambda_{\max}$  620 нм,  $\epsilon$  115). В избытке кислоты соединение **5** легко растворяется с образованием голубого раствора, переходящего в желтый через 2–3 ч, очевидно, за счет димеризации в производное **6**. Дальнейшая нейтрализация приводит к расщеплению димера **6** с одновременным отщеплением алифатического радикала и образованию во всех случаях одного и того же продукта – оксима этилового эфира 3,3-диметил-3,4-дигидроизохиолин-1-ил-глиоксильной кислоты **7** [1]. Методом ГЖХ показано, что алифатический радикал отщепляется в виде соответствующего спирта.



Аналогично, при нитрозировании 1-( $\alpha$ -ацетилбензил)-3,3-диметил-3,4-дигидроизохиолина **8** наблюдается разрыв связи  $\text{C}^\beta$ -ацил с образованием оксима 1-бензоил-3,3-диметил-3,4-дигидроизохиолина **9** [2]. Последний может также быть получен нитрозированием 1-бензилиден-3,3-диметил-3,4-дигидроизохиолина **10**.

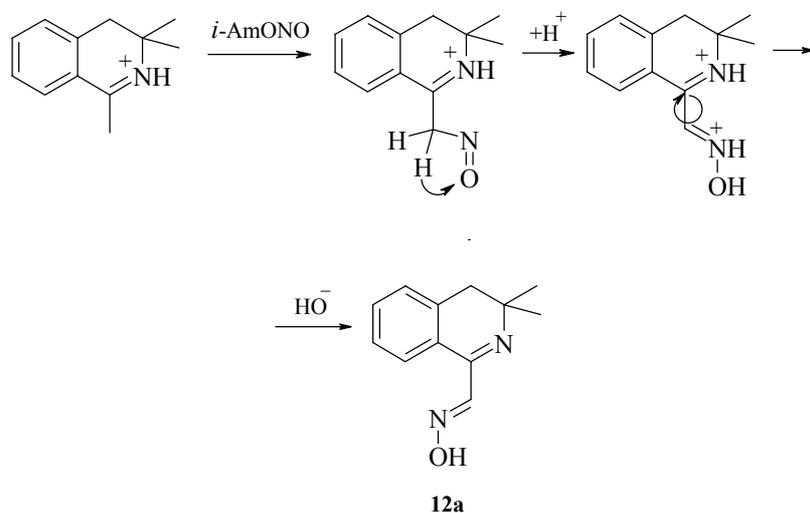


Разрыв связи  $\text{C}^\beta$ -заместитель в 1-замещенных производных 3,4-дигидроизохиолина наблюдается также при нитрозировании аддукта 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохиолина с гексафторацетоном **11** [3].

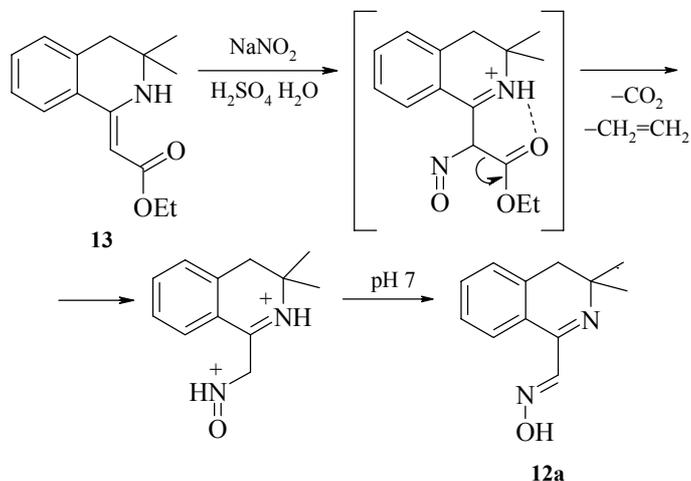


Образующийся в этой реакции оксим является смесью *s-транс-анти*- и *s-цис-анти*-изомеров **12a** и **12b** в соотношении 4 : 1, что было установлено по данным РСА в кристалле и ЯЭО в растворе [4].

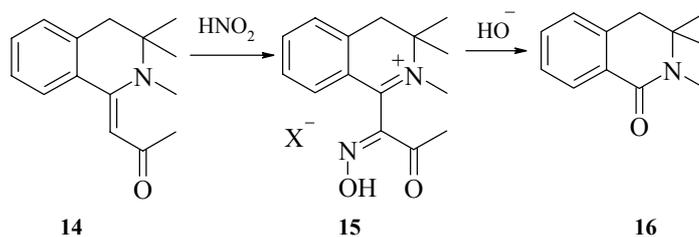
К чистому *s-транс-анти*-изомеру **12a** приводит реакция хлоргидрата 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина с изоамилнитритом в абсолютном спирте [5].



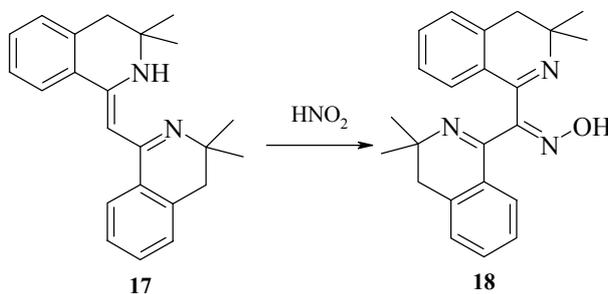
Этот же изомер **12a** образуется при нитрозировании соединения **13** в 73%-ной серной кислоте. При проведении этой реакции в 23%-ной серной кислоте оксим **12a** гидролизовался до соответствующего альдегида [4].



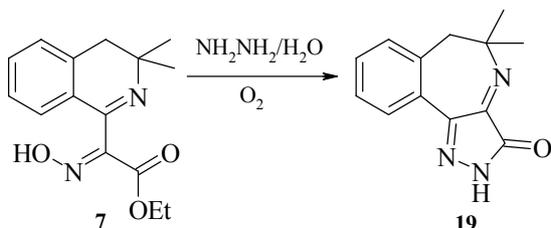
При изучении нитрозирования N-метилированных производных 3,4-дигидроизохинолина **14** было установлено, что соли оксимов **15** при подщелачивании претерпевают разрыв связи C1–Cβ с образованием 2,3,3-триметил-3,4-дигидроизокарбостирила **16** [6]. Следует отметить, что в виде солей оксимы **15** достаточно устойчивы и могут быть выделены в кристаллическом виде.



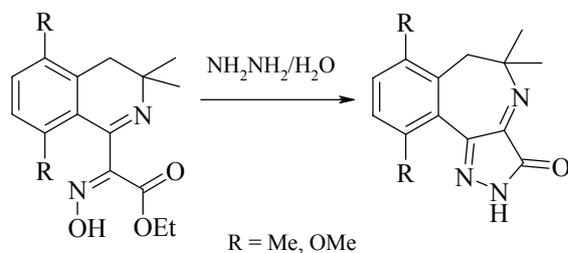
Также легко протекает нитрозирование бис-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метана **17**, приводя к оксиму бис-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)кетона (**18**). Интересно, что в кристаллах этого соединения водородная связь оксимного гидроксила является межмолекулярной, что обуславливает образование бесконечной в пределах кристалла спиральной структуры [7].



Описанный выше оксим **7** под действием гидразингидрата в спирте в присутствии кислорода воздуха вступает в интересную реакцию, превращаясь в трициклическое производное **19**, которое содержит бензазепиновую систему, аннелированную пиразольным циклом [8].

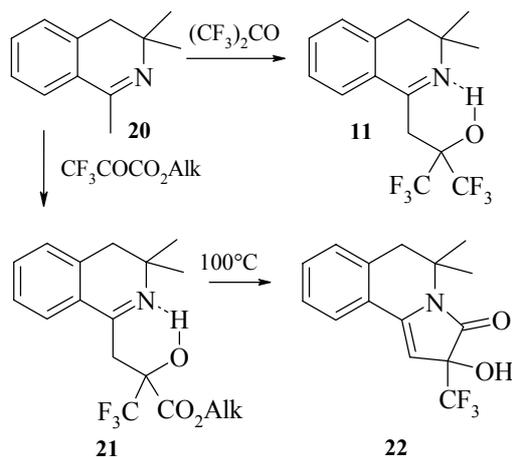


Аналогичная реакция обнаружена и в случае других производных этого ряда. Стерические препятствия у 8-ого атома углерода не влияют на характер процесса [9].



### 1.2 Присоединение к трифторметилзамещенным 1,2-ненасыщенным и $\alpha$ -карбонильным соединениям

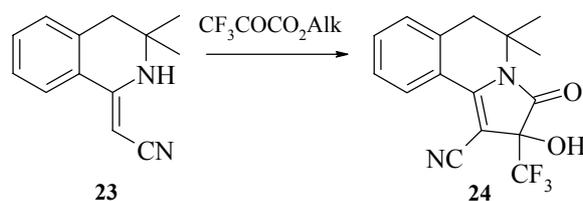
1,3,3-Триметил-3,4-дигидроизохинолин **20** и его производные легко взаимодействуют с гексафторацетоном при 20°C в среде фреона-113 [10].



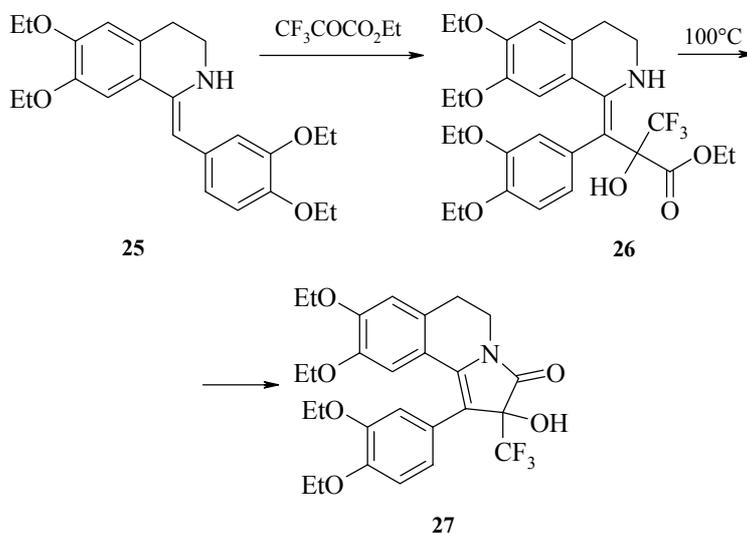
Несмотря на значительный I-эффект двух электроноакцепторных групп, соединения **11**, **22** существуют исключительно в иминной форме, вероятно, за счет сильной ВМВС между атомом азота и "кислым" протоном гидроксильной группы.

Аддукты **21**, образующиеся из **20** и эфиров трифторпировиноградной кислоты (ЭТФПВК), склонны к лактамизации в 2-окси-2-трифторметил-3-оксо-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолины **22** при повышенной температуре.

Еще легче протекает циклизация при взаимодействии 1-цианометилден-3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **23** с ЭТФПВК, которая приводит к пирроло[2,1-*a*]изохинолинам **24** уже при 20°C.

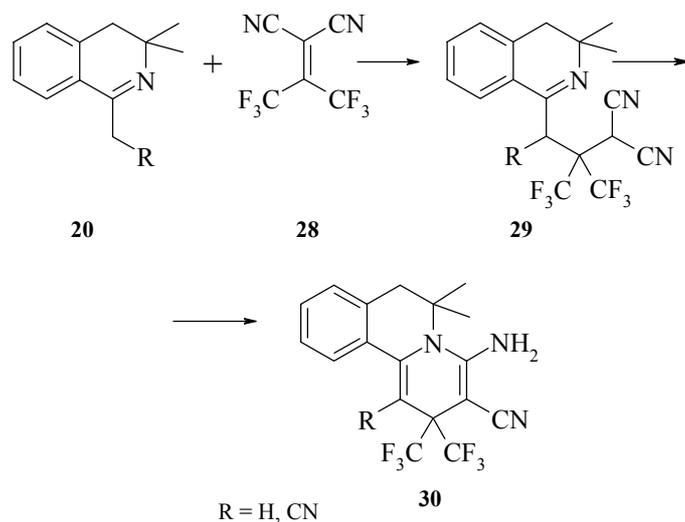


Наличие *gem*-диметильной группы в положении 3, по-видимому, увеличивает скорость лактамизации. Так, для реакции 1-(6',7'-диэтоксibenзилиден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **25** с ЭТФПВК удастся выделить не только продукт лактамизации **27**, но и предшествующий ему продукт гидроксиалкилирования **26** [11].



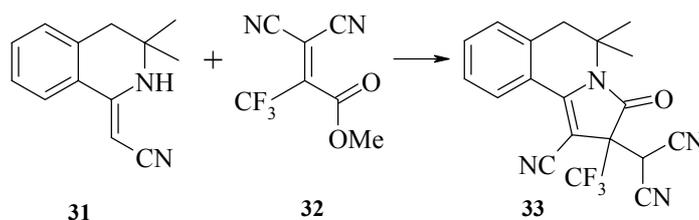
В работе [12] показано, что производные 3,4-дигидроизохинолина легко образуют комплексы с переносом заряда при взаимодействии с  $\pi$ -акцепторными соединениями типа хлоранила, что позволяет следить за ходом реакции методом ТСХ по характерному окрашиванию продуктов реакции.

При взаимодействии с более сильной  $\pi$ -кислотой – 1,1-дициано-2,2-бис(трифторметил)этиленом **28** – в четыреххлористом углероде при 20°C происходит алкилирование 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина **20** по активированной метильной группе [13].



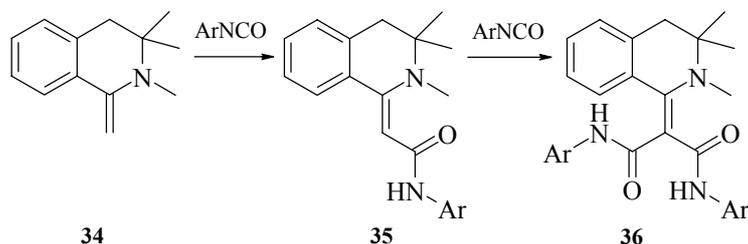
Промежуточное соединение **29**, существующее в форме енамина, циклизуется в производное хинолизина **30** [14].

В реакции 1-цианометилденпроизводного **31** с метиловым эфиром 3,3-дициано-2-(трифторметил)акриловой кислоты **32** образуется  $\gamma$ -лактам **33**, т.е. скорость лактамизации промежуточного енамина значительно выше скорости альтернативной циклизации в соответствующий хинолизидин.

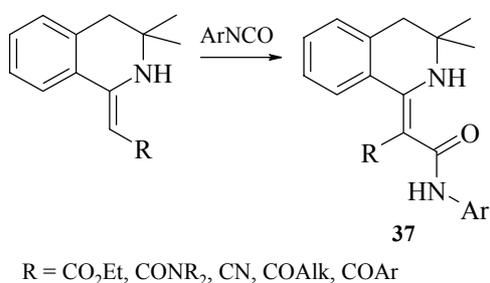


### 1.3 Реакции 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина и его производных с изоцианатами

Реакция 1-метилен-2,3,3-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **34** с одним или двумя эквивалентами изоцианата приводит к моно- **35** или дизамещенным **36** производным изохинолина [15].

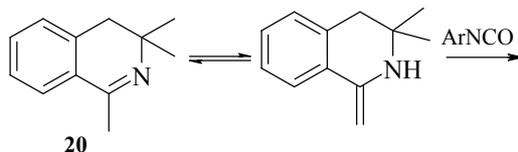


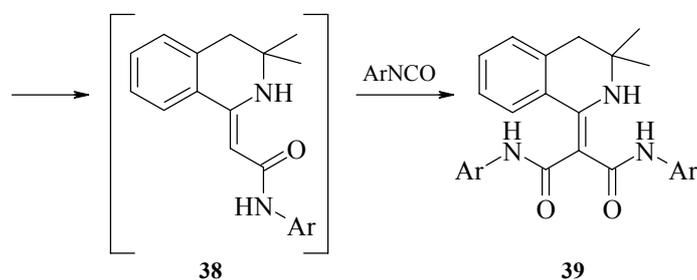
Карбамоилирование производных 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил-уксусной кислоты и других соединений, содержащих акцепторный заместитель в енаминовом фрагменте, также протекает исключительно по атому углерода с образованием соответствующих амидов **37**.



Ароматические изоцианаты, при взаимодействии с эквимольным количеством 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина **20**, склонны образовывать продукты дикарбамоилирования – 2-(3',3'-диалкил-1',2',3',4'-тетрагидроизохинолилинден-1')-малондиамиды **39**. Так, использование *n*-замещенных фенилизотиоцианатов при комнатной температуре приводит практически только к производным **39** и лишь к следовым количествам монокарбамоилпроизводных **38**. *o*-Замещенные изоцианаты в этих условиях образуют смесь продуктов моно- и дикарбамоилирования. Тем не менее, чистые продукты монокарбамоилирования – амиды изохинолил-1-уксусной кислоты **38** могут быть получены при проведении реакции в кипящем ксилоле, как в случае *n*-, так и *o*-замещенных фенилизотиоцианатов.

Очевидно, эти результаты можно объяснить относительно низкой реакционной способностью исходного соединения **20**, ввиду крайне малого содержания активной енаминной формы в подобных системах [10, 16]. Напротив, продукты **38**, имеющие енаминное строение и существующие в *Z*-конфигурации, стабилизированной ВМВС [17], значительно быстрее реагируют с изоцианатом.

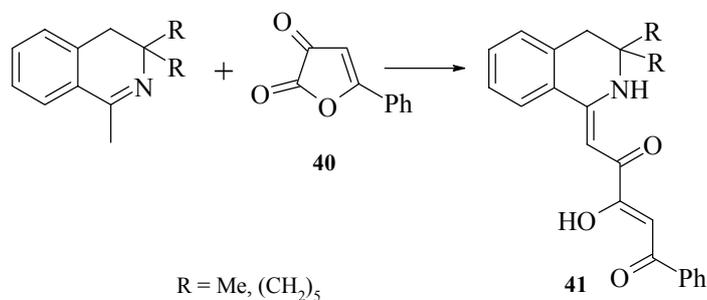




Склонность 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина **20** к бис-карбамоилрованию позволяет предложить это соединение в качестве отвердителя при синтезе полиуретанов [18, 19].

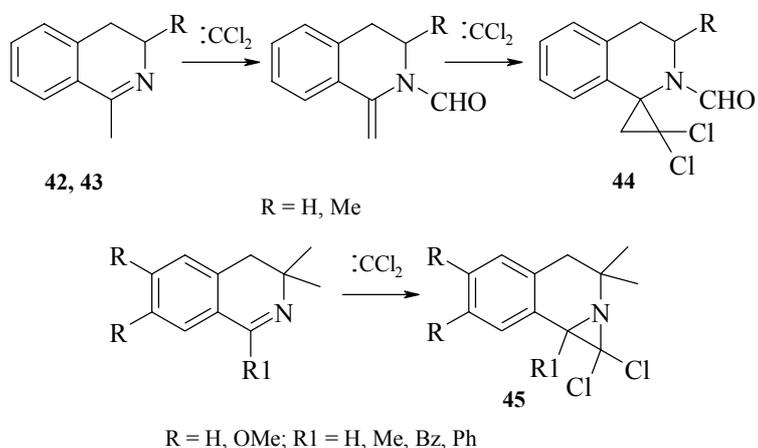
*1.4 Реакция 1-метил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов с 5-фенил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионом*

Согласно данным работы [20], реакция ацилирования 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина **20** 5-фенил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионом **40** приводит к образованию соответствующего производного, замещенного по атому азота. Этот результат был опровергнут в работе [21], в которой было показано, что продуктами данной реакции являются соответствующие 3,3-диалкил-1-(3'-гидрокси-2',5'-диоксо-5'-фенил-пент-*Z*-3'-ен-*Z*-1'-илиден)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины **41**.

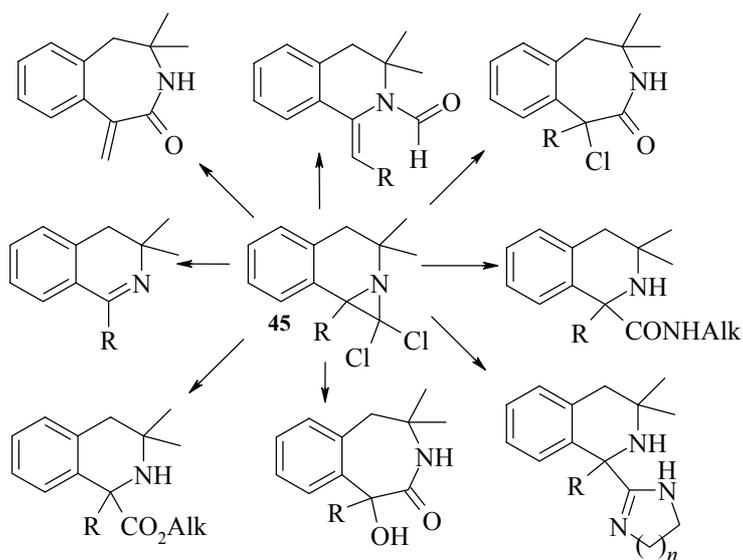


*1.5 Реакция 1-метил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина с дихлоркарбеном*

В отличие от производных 3,4-дигидроизохинолина **42** и **43**, не содержащих гем-диметильной группы, взаимодействие которых с дихлоркарбеном приводит к *N*-формил-1-дихлорциклопропанам **44**, 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолин **20** при любом методе генерации карбена дает азириноизохинолины **45** [22].

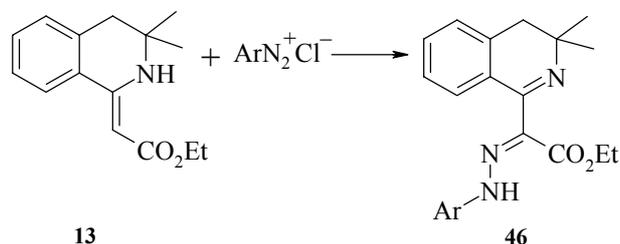


Образующиеся дихлоразирониновые производные **45** легко подвергаются дальнейшим трансформациям [23].

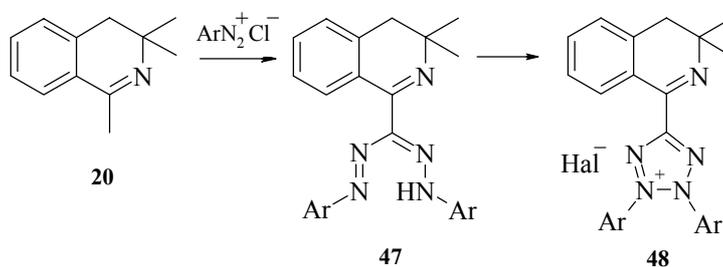


### 1.6 Реакции с солями арилдазония

Аналогично β-дикарбонильным соединениям, карбонилсодержащие производные 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина легко вступают в реакцию Яппа–Клинге-мана. Так, эфиры 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил-1-уксусной кислоты **13** взаимодействуют с солями диазония в водной среде при pH 2–4 с образованием соответствующих гидразонов **46** [24].



При этих значениях pH с солями арилдиазония реагирует и 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолин **20**, образуя производные формазана **47** [25], легко окисляющиеся в соли тетразолия **48**.



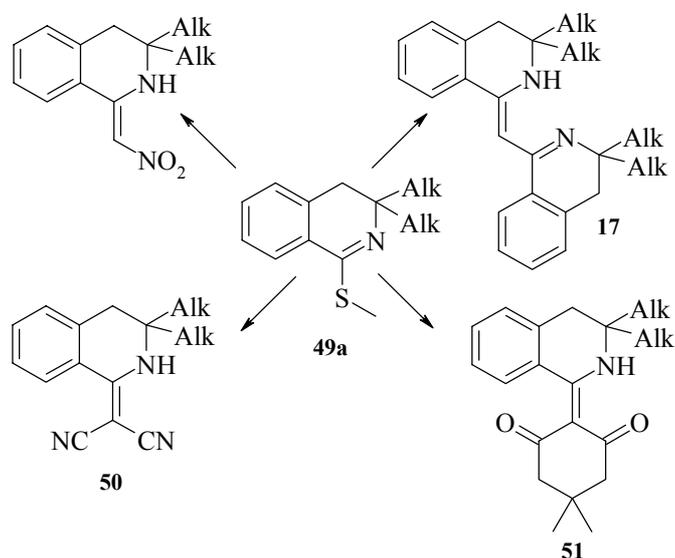
## 2. 1-Метилтио-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолины в реакциях с нуклеофильными реагентами

Методы получения 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов, содержащих 1-метилтиогруппу, достаточно хорошо разработаны, что делает перспективным использование этих соединений как реагентов для дальнейших модификаций. Как тиолактимные эфиры, эти производные способны взаимодействовать с различными нуклеофилами с замещением метилтиогруппы, тем самым открывая возможности для синтеза большого числа труднодоступных 1-замещенных изохинолинов и родственных гетероциклических систем.

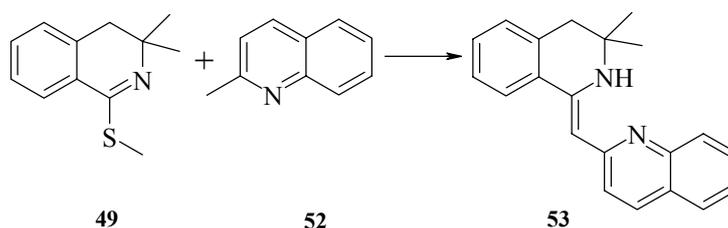
### 2.1 Взаимодействие 1-метилтио-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов с СН-кислотами

1-Метилтио-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин **49** и его гомологи **49а** достаточно легко реагирует с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями и их производными – циануксусным эфиром, цианацетамидом и т.п. [26, 27]. Например, реакция с малондинитрилом с образованием соединения **50** протекает в течение 5–6 мин при 40–50°C без растворителя.

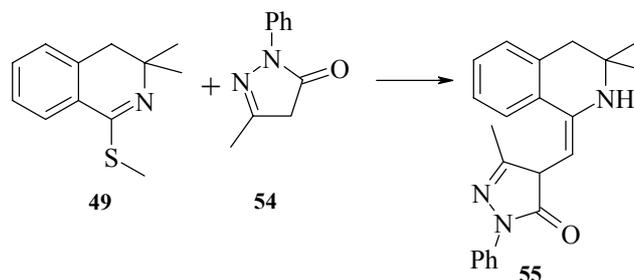
Взаимодействие **49** с 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолином **20** при 150°C в течение 2 ч приводит к бис-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)метану **17** [26]. Общая схема реакций с СН-активными соединениями представлена ниже.



При кипячении в пиколине, лутидине или коллидине тиолактимный эфир **49** не вступает в реакцию, тогда как с более высококипящим хинальдином **52** образует 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1-(хинолил-2')-метан **53** [28].

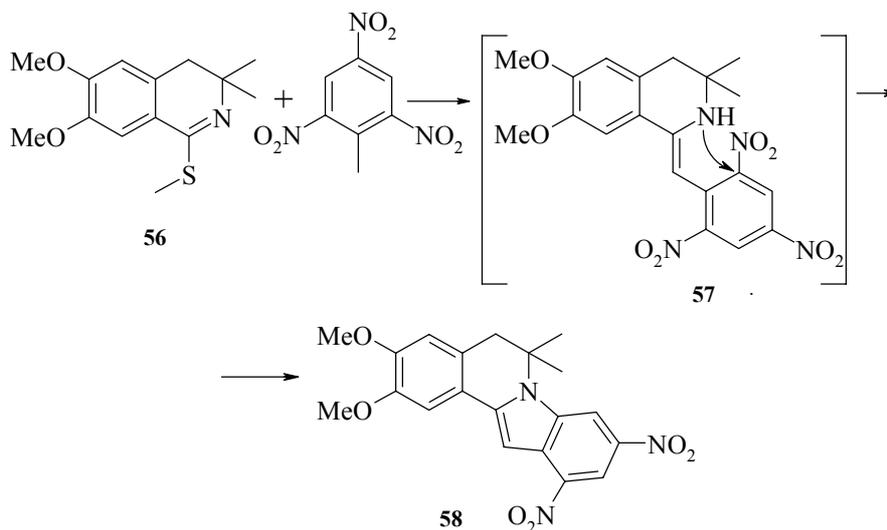


Легко протекает и реакция тиолактимных эфиров с 3-метил-1-фенилпиразолоном **54** в кипящей уксусной кислоте [29, 30].

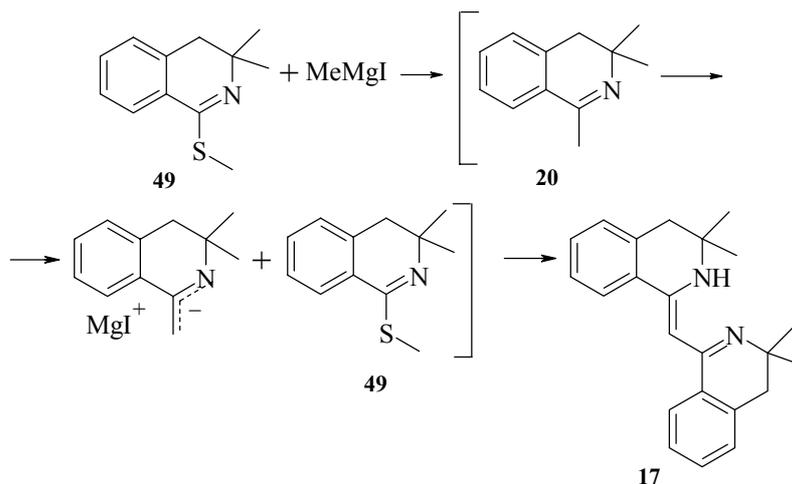


Интересный метод получения аналогов алкалоида криптоаустолина **58** [31] разработан авторами [32] на основе генерации новой С–С-связи взаимодействием 1-метилтио-3,3-диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолина **56** с 2,4,6-три-

нитротолуолом. Образующееся производное тринитробензилиден-3,4-дигидроизохинолина **57** циклизуется за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения нитрогруппы атомом азота изохинолинового кольца.



Несколько особняком стоит взаимодействие с металлоорганическими соединениями, также приводящее к образованию новой С–С связи. Арилмагнигалогениды с тиолактимными эфирами не реагируют. Напротив, в случае алкилмагнигалогенидов реакция протекает относительно легко, позволяя получать 1-алкилзамещенные-3,4-дигидроизохинолины. Интересная аномалия наблюдается для метилмагниидида, при использовании которого единственным продуктом реакции является *бис*-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)метан (**17**, выход 94%) [33].



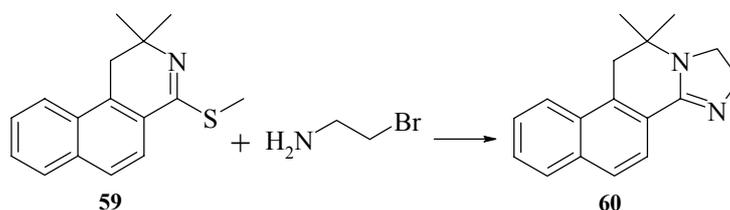
По-видимому, образующийся на первой стадии реакции 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолин **20** взаимодействует с метилмагниййодидом с выделением молекулы метана и образованием азааллильного аниона. Последний реагирует с еще не вступившим в реакцию тиолактимным эфиром **49**, приводя к димеру **17**.

## 2.2 Реакции 1-метилтио-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов с аминами

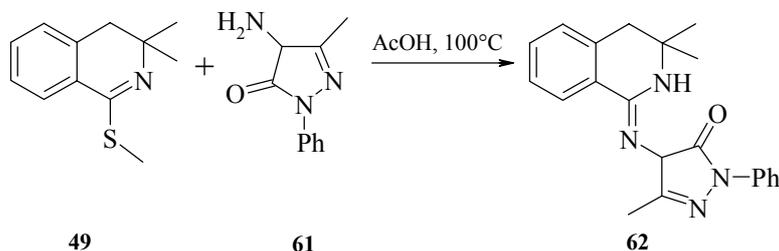
Тиолактимные эфиры **49** легко взаимодействуют с первичными аминами при кипячении в ледяной АсОН, либо без растворителя при 150°C [34]. Реакции эффективно протекают как с алифатическими, так и с ароматическими аминами, причем наличие одного *орто*-заместителя и (или) электроноакцепторной группы сказывается только на скорости реакции.



Реакцию бензо[*l*]-тиолактимного эфира **59** с гидробромидом 2-бромэтиламина используют для получения 13,15-диазагонана **60** [35].



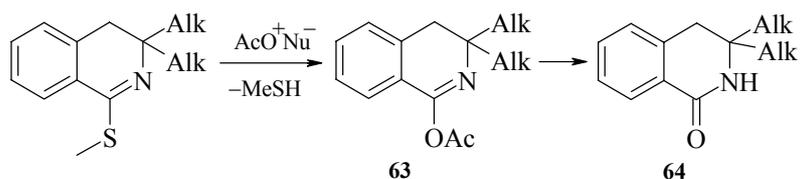
Столь же легко идет и реакция с 4-аминоантипирином **61**, приводящая к **62** [36].



Для вторичных алифатических аминов аналогичная реакция также характерна, однако ее удается осуществить только в отсутствии растворителя. Проведение процесса в растворе АсОН приводит исключительно к 3,3-диалкил-3,4-ди-

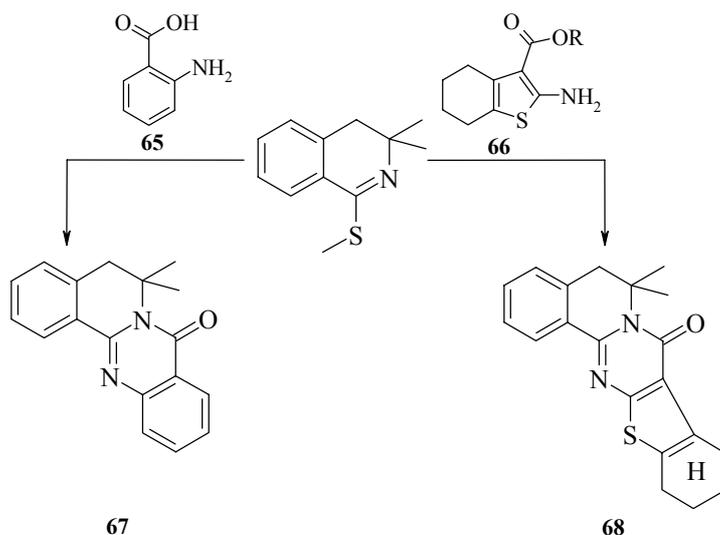
гидроизокарбостирилам **64**. В этих условиях к тому же результату приводит и взаимодействие тиолактимных эфиров с 2,6-дизамещенными анилинами, N-метил-анилином или 1-аминоадамантаном.

Вероятно, этот путь реакции связан с нуклеофильной атакой ацетат-иона на атом С1 с замещением метилтио группы и последующим гидролизом образовавшегося 1-ацилокси-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина **63** до соединения **64**.

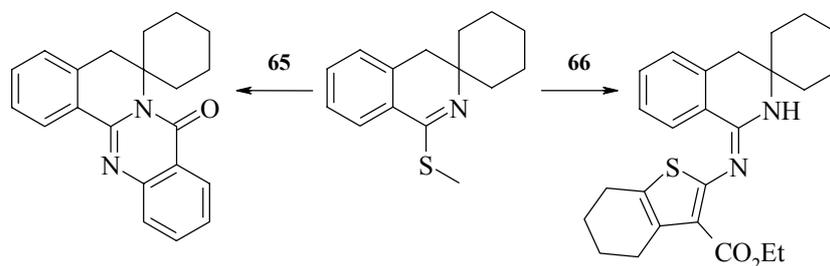


Методам синтеза изокарбостирилол посвящен обзор [37].

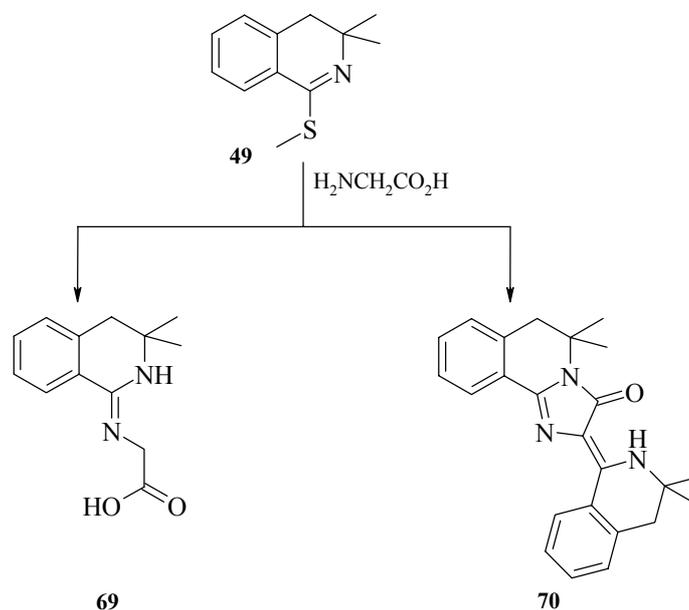
Интересные гетероциклические системы **67**, **68** образуются при использовании антраниловой кислоты **65** или тиофенов Гевальда **66** [34].



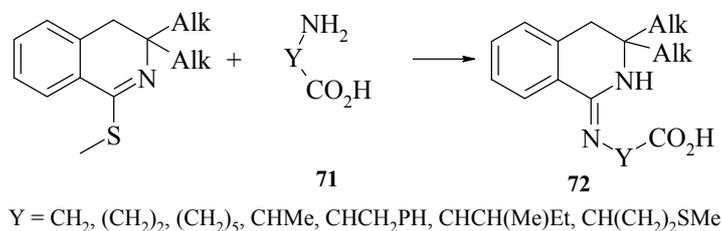
При этом следует отметить, что для антраниловой кислоты **65** циклизация идет при любых заместителях в 3-ем положении кольца тиолактимного эфира, тогда как этиловый эфир 2-амино-4,5-тетраметилтиофен-2-карбоновой кислоты **66** приводит к продукту циклизации только в случае *гем*-диметильной группы. При увеличении объема заместителя в 3-ем положении реакция протекает только по аминогруппе без дальнейшей циклизации.



В реакции с глицином, в зависимости от соотношения реагентов и условий проведения процесса, образуются соединения двух типов: **69** и **70** [38].

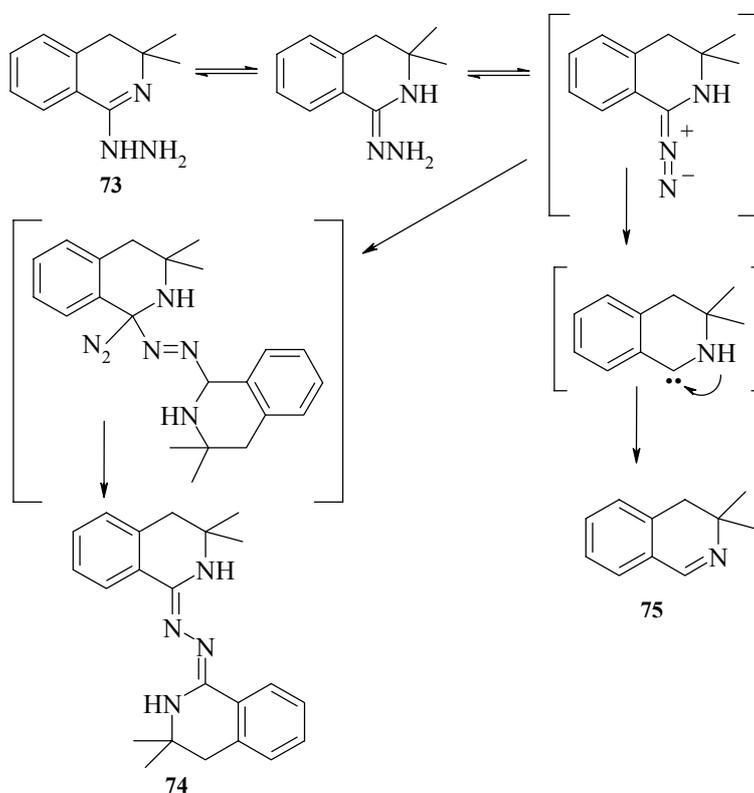


Также были проведены реакции тиолактимных эфиров с рядом аминокислот **71с**. При использовании оптически активных аминокислот оптическая активность сохранялась и в продуктах реакции **72** [39–41].

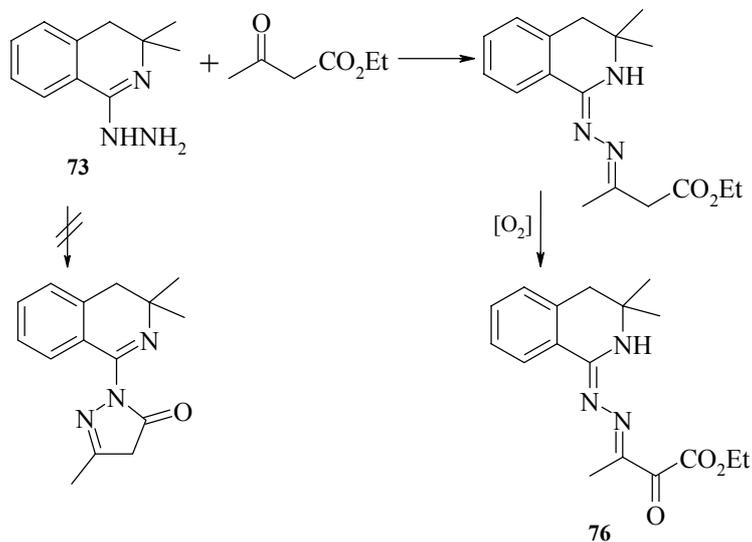


2.3 Реакции 1-метилтио-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина с гидразином и гидразидами кислот

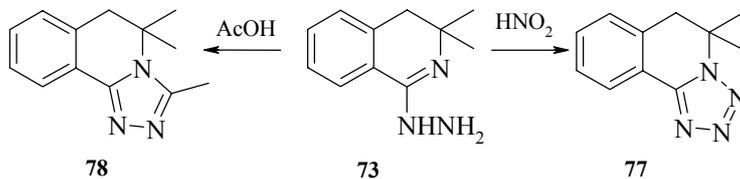
В работе [42] показано, что тиолактимный эфир **49** взаимодействует с гидразином с образованием 1-гидразино-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина **73**. Там же показано, что соединение **73** легко окисляется диоксидом марганца, хлорным железом или кислородом воздуха до азина **74** и 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина **75**, причем реализуются оба возможных пути реакции.



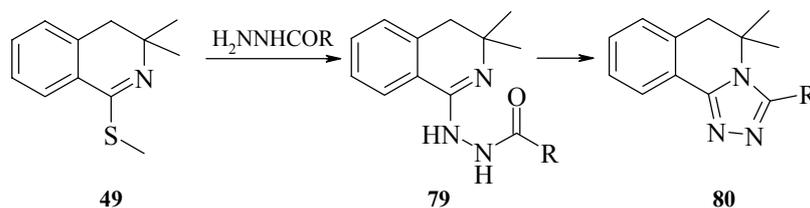
Циклизация 1-гидразинопроводных **73** с ацетоуксусным эфиром неожиданно приводит к "смешанному" азину 3,3-диметил-3,4-дигидроизокарбостирила и эфира 2,3-диоксобутановой кислоты **76** [43].



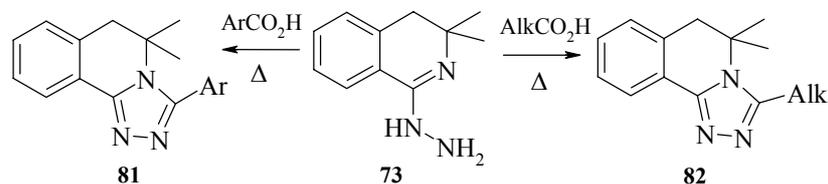
1-Гидразинопроизводное **73** проявляет и обычные для подобных соединений свойства – циклизуется при обработке нитритом натрия на холоду в 5,5-диметил-5,6-дигидротетразоло[5,1-*a*]изохинолин **77**, а при нагревании в уксусном ангидриде образует производное 1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолина **78** [44].



При взаимодействии тиолактимного эфира **49** с гидразидами кислот легко могут быть получены триазоло[3,4-*a*]изохинолины **80**, при этом можно также выделить и промежуточные *N*-замещенные гидразиды **79**.



Другим общим путем синтеза 3-замещенных 1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолинов **81**, **82** является нагревание 1-гидразинопроизводного **73** в соответствующей карбоновой кислоте [44].



Отмечено, что в триазоло[3,4-*a*]изохинолиновой системе ввиду стерических препятствий, создаваемых *гем*-диметильной группой, свободное вращение арильного радикала вокруг связи C(3)–C(1') невозможно [45]. Поэтому при наличии *орто*-заместителей в арильном радикале наблюдается расщепление сигналов *гем*-диметильной группы в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ .

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 01-03-96479 Урал).

## Литература

1. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Гаврилов М.С., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1986** (4) 959.
2. Глушков В.А., Карманов В.И., Фешина Е.В. и др., *ХГС* **2001** (1) 108.
3. Александров Б.Б., Гаврилов М.С., Свиридов В.Д. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1990** (9) 2136.
4. Сокол В.И., Давыдов В.В., Карташева И.В. и др., *Кристаллография* **1999** (2) 247.
5. Mistryukov E.A., Rozpravka Ya., Sorokina O.N., *Mendeleev Commun.* **1993** (4) 205.
6. Шкляев Ю.В., Сыропятов Б.Я., Шкляев В.С. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1999** (9) 8.
7. Сокол В.И., Давыдов В.В., Шкляев Ю.В. и др., *Кристаллография* **1997** (3) 442.
8. Shklyayev Yu.V., Glushkov V.A., Davidov V.V., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **2000** (1) 36.
9. Нифонтов Ю.В., Шкляев Ю.В., *Тез. XXXVII Всеросс. научн. конф. по пробл. математики, физики, химии*, М.: Изд-во УДН, 2001, с. 59.
10. Свиридов В.Д., Чкаников Н.Д., Александров Б.Б. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1990** (6) 1405.
11. Свиридов В.Д., Чкаников Н.Д., Шкляев Ю.В. и др., *ХГС* **1990** (12) 1689.
12. Гаврилов М.С., Александров Б.Б., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В., *Тез. II Уральской конф. "Енамины в орг. синтезе"*, Пермь, 1991, с. 31.
13. Тютин В.Ю., Чкаников Н.Д., Шкляев Ю.В. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1992** (8) 1888.
14. Бабичев Ф.С., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П. и др., *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и СН-ОН- и NH-групп*, Киев: Наукова думка, 1985.
15. Бороненкова Е.А., Сыропятов Б.Я., Горбунов А.А. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1994** (8) 18.
16. Kessar S.V., *Tetrahedron Lett.* **1982** 40 4179.
17. Александров Б.Б., Гаврилов М.С., Вахрин М.И., Шкляев В.С., *ХГС* **1985** (6) 794.

18. Шкляев Ю.В., Терешатова Э.Н., Александров Б.Б. и др., в сб. *Синтез и свойства сетчатых полимеров*, Свердловск: УрО АН СССР, 1990, с. 45.
19. Шкляев Ю.В., Шкляев В.С., Александров Б.Б. и др., А. с. СССР 1 620 448, *Бюлл. изобрет.* **1991** (2).
20. Андрейчиков Ю.С., Александров Б.Б., Ионов Ю.В., Шкляев В.С., *ХГС* **1982** (3) 420.
21. Шкляев Ю.В., Масливец А.Н., *ЖОрХ* **1997** (2) 319.
22. Хлебников А.Ф., Костиков Р.Р., Шкляев В.С. и др., *ХГС* **1990** (8) 1086.
23. Хлебников А.Ф., Никифорова Т.Ю., Новиков М.С., Костиков Р.Р., *ЖОрХ* **1997** (6) 951.
24. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Вахрин М.И., Леготкина Г.И., А. с. СССР 852 865, *Бюлл. изобрет.* **1979** (29).
25. Александров Б.Б., Леготкина Г.И., Вахрин М.И. и др., в сб. *Получение биологически активных продуктов органического синтеза*, Свердловск: УрО АН СССР, 1988, с. 4.
26. Горбунов А.А., Дормидонтов М.Ю., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В., *ХГС* **1992** (12) 651.
27. Дормидонтов М.Ю., Александров Б.Б., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В., *ХГС* **1990** (7) 995.
28. Сокол В.И., Давыдов В.В., Елехина Н.А. и др., *ЖНХ* **2001** (1) 77.
29. Сокол В.И., Рябов М.А., Давыдов В.В. и др., *ЖНХ* **1998** (4) 561.
30. Рябов М.А., Меркурьева Н.Ю., Давыдов В.В. и др., *ЖНХ* **1999** (8) 1297.
31. Общая органическая химия, под ред. Бартона Д., Уоллиса У.Д., М.: Химия, 1985, т. 8, с. 283.
32. Gulevskaia V.G., Kuvshinov A.V., Shevelev S.A., Shklyayev Yu.V., *Abstr. Conf. on the Scientific and Technological Potential of the Western Ural for Conversion of Defense Industry*, Perm', 2001, p. 48.
33. Александров Б.Б., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В., *Металлоорганическая химия* **1991** (1) 193.
34. Шкляев Ю.В., Глушков В.А., Белогуб Н.Б., Мисюра И.Л., *ХГС* **1996** (6) 800.
35. Александров Б.Б., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В., *ХГС* **1991** (6) 854.
36. Сокол В.И., Давыдов В.В., Сергиенко В.С. и др., *ЖНХ* **2001** (2) 275.
37. Глушков В.А., Шкляев Ю.В., *ХГС* **2001** (6) 723.
38. Горбунов А.А., Карманов В.И., Майорова О.А., Шкляев Ю.В., *ХГС* **1997** (6) 852.
39. Сыропятов Б.Я., Горбунов А.А., Бороненкова Е.А. и др., *Хим-фарм. журн.* **1996** (11) 13.
40. Горбунов А.А., Вихарев Ю.Б., Аникина Л.В. и др., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 83.
41. Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Сафин В.А. и др., в сб. *Перспективы развития естеств. наук в высш. школе: Тр. междунар. конф.*, Пермь, 2001, т. 1.
42. Сокол В.И., Рябов М.А., Меркурьева Н.Ю. и др., *Изв. РАН, Сер. хим.* **1996** (12) 2468.
43. Сокол В.И., Давыдов В.В., Шкляев Ю.В. и др., *Изв. РАН, Сер. хим.* **1999** (5) 966.
44. Александров Б.Б., Глушкова Е.Н., Глушков В.А. и др., *ХГС* **1994** (4) 511.
45. Горбунов А.А., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В., *ХГС* **1992** (7) 1001.

---

---

# ИЗБРАННЫЕ МЕТОДИКИ

---

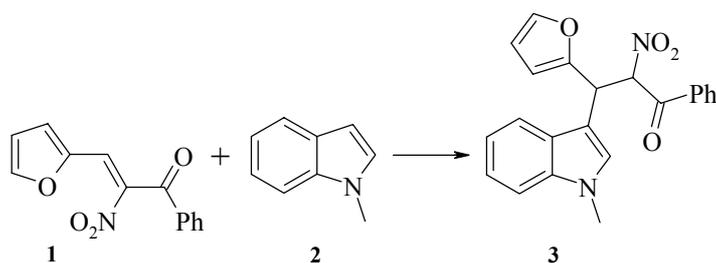
---



### 3-(1-Метилиндолил-3-ил)-2-нитро-1-фенил-3-(фуран-2-ил)-пропан-1-он

Абоскалова Н.И., Бахарева С.В., Берестовицкая В.М.

Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,  
Санкт-Петербург



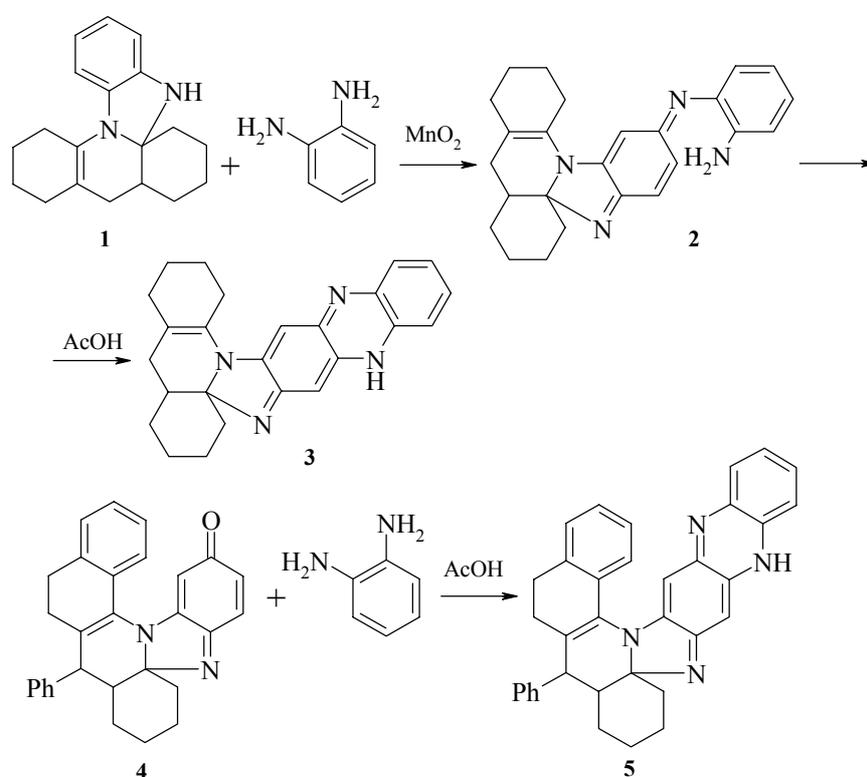
Смесь 0.8 г (0.0033 моль) 2-нитро-1-фенил-3-(фуран-2-ил)-2-пропен-1-она **1** [1] и 0.43 г (0.0033 моль) 1-метилиндола **2** нагревают на песчаной бане до полного разжижения твердой фазы. После 12 ч выдержки при комнатной температуре затвердевшую массу обрабатывают минимальным количеством этанола и твердый продукт отделяют на фильтре. Получают 0.95 г соединения **3** в виде желтых кристаллов.  $T_{\text{пл}}$  110–112°C (из этанола). Выход 77%. Структура **3** доказана по данным ИК (Specord-75 IR,  $\text{CHCl}_3$ ), ПМР (Bruker AC-200,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) спектроскопии и элементного анализа.

1. Берестовицкая В.М., Абоскалова Н.И., Ишмаева Э.А., *ЖОХ* **2001** 71 (12) 2049.

**1,2,3,4,5,5a,6,7,8,9-Декагидро-12H-акридино-  
[10',4a':1,2]имидазо[4,5-b]феназин и 7-фенил-  
5,6,7,7a,8,9,10,11-октагидро-14H-бензо[5',6']-  
акридино[10',4a':1,2]имидазо[4,5-b]феназин**

Агеенко Н.В., Слабко О.Ю., Каминский В.А.

Дальневосточный государственный университет



**7-(2-Аминофенил)имино-1,2,7,10-тетрагидро-1,10a-циклогексано-3,4-цикло-  
гексенопиридо[1,2-a]бензимидазол (2).** К раствору 0.21 г (2 ммоль) *o*-фениленди-  
амина в 30 мл ацетона прибавляют при перемешивании 0.5 г (1.8 ммоль) соеди-  
нения 1 [1], 3 г (34.5 ммоль) MnO<sub>2</sub> и перемешивают в течение 4 ч до исчезновения в  
реакционной смеси исходного соединения 1 (контроль – ТСХ). Отфильтровывают  
MnO<sub>2</sub> (фильтр Шотта №3), промывают его несколько раз ацетоном (по 5 мл) до  
обесцвечивания промывочного раствора. Фильтрат разбавляют водой в 2 раза и

добавляют  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до выпадения осадка, который отфильтровывают, промывают водой и сушат. После кристаллизации из гексана получают 0.51 г темно-вишневого кристаллического соединения **2**. Выход 75%,  $T_{\text{пл}}$  108–110°C.

**1,2,3,4,5,5a,6,7,8,9-Декагидро-12H-акридино[10',4a':1,2]имидазо[4,5-b]феназин (3)**. 0.026 г (0.068 ммоль) соединения **2** растворяют в 4 мл уксусной кислоты и оставляют при комнатной температуре на 2 суток до исчезновения в реакционной смеси исходного соединения **2** (контроль – ТСХ). Реакционную смесь разбавляют водой в 2 раза, нейтрализуют насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагируют серным эфиром. Эфирный экстракт сушат над безводным  $\text{MgSO}_4$  и упаривают при комнатной температуре. Остаток растирают с 5 мл гексана и получают 0.022 г оранжевого порошка продукта **3**. Выход 84%,  $T_{\text{пл}}$  181–183°C.

**7-Фенил-5,6,7,7a,8,9,10,11-октагидро-14H-бензо[5',6']акридино[10',4a':1,2]-имидазо[4,5-b]феназин (5) [2]**. К раствору 0.4 г (1 ммоль) соединения **4** [1] в 20 мл уксусной кислоты прибавляют 0.13 г (1.2 ммоль) *o*-фенилендиамина и 0.05 г (0.3 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты. Реакционную смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 6 ч до исчезновения в реакционной смеси исходного соединения **4** (контроль – ТСХ). Реакционную смесь охлаждают, разбавляют водой в 2 раза и нейтрализуют насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Выпавший темный осадок (0.45 г) промывают водой, сушат и кристаллизуют из смеси гексан–метиленхлорид (3 : 1). Получают 0.32 г желтого кристаллического продукта **5**. Выход 66%,  $T_{\text{пл}}$  225–227°C.

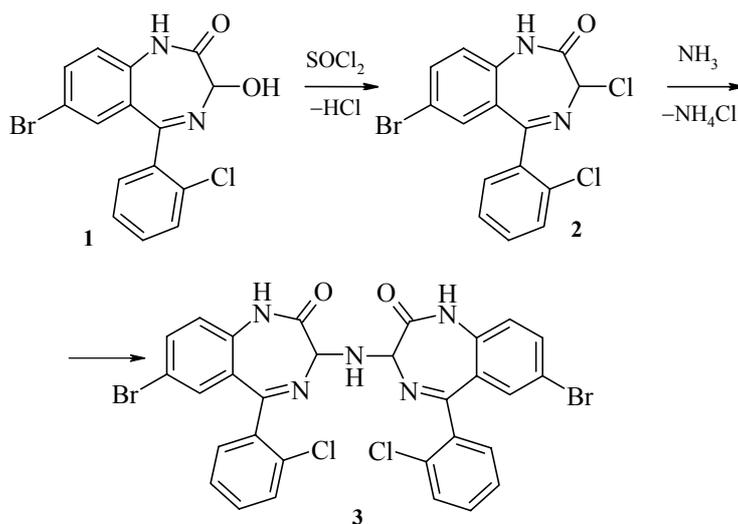
Структура синтезированных соединений **2**, **3**, **5** доказана методами ИК, ПМР спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

1. Еремеева Л.М., Московкина Т.В., Василенко Ю.В. и др., *ХГС* **1979** (2) 240.
2. Каминский В.А., Слабко О.Ю., Тиличенко М.Н., *ХГС* **1988** (6) 793.

## 3,3'-Амино-бис-[7-бром-5-(2-хлорфенил)-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-он]

Андронати К.С., Андронати С.А.

Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины



### 3-Хлор-7-бром-5-(2-хлорфенил)-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-он (2).

К 2.1 г (0.0054 моль) 3-окси-7-бром-5-(2-хлорфенил)-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она **1** при охлаждении прибавляют 10 мл хлористого тионила [1]. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, выпавший осадок быстро фильтруют, промывают двумя порциями по 10 мл сухого эфира и сушат в вакууме. Получают белые или светло-желтые кристаллы. Выход: 2 г (95%),  $T_{\text{пл}}$  216–220°C.

### 3,3'-Амино-бис-[7-бром-5-(2-хлорфенил)-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-он]

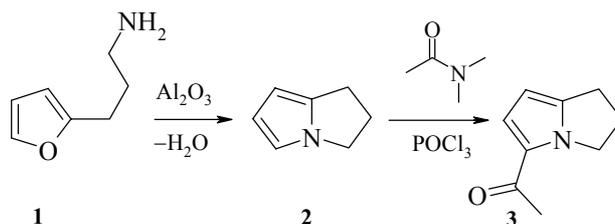
(**3**). Через суспензию 2 г (0.0052 моль) соединения **2** в 100 мл сухого диоксана (при охлаждении и перемешивании) пропускают ток сухого аммиака в течение 15 мин. Реакционную смесь фильтруют, промывают осадок водой до нейтральной реакции промывных вод, затем двумя порциями хлороформа по 25 мл, сушат на воздухе и кристаллизуют из диметилсульфоксида. Получают бесцветные кристаллы. Выход: 1.45 г (74.8%),  $T_{\text{пл}}$  273–276°C (разл.). Структура соединений **2**, **3** доказана методами ИК спектроскопии (Specord IR-75), спектроскопии ПМР, масс-спектрометрии (масс-спектрометр MX-1321) и рентгеноструктурным анализом (дифрактометр КУМА,  $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ).

1. Андронати С.А., Якубовская Л.Н., Андронати К.С. и др., *Укр. хим. журн.* **1994** *60* (10) 712.

## 5-Ацетил-1,2-дигидропирролизин

Астахова Л.Н.

Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского



**1,2-Дигидропирролизин (2).** 50 г (0.4 моль) 3-(фурил-2)-пропиламина [1] пропускают в токе азота через реактор – стеклянную трубку диаметром 35 мм, заполненную гранулированным  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (объем  $80 \text{ см}^3$ ), при температуре  $380^\circ\text{C}$  в течение 3 ч со скоростью 1 капля в 8 с. К реакционной массе добавляют 50 мл диэтилового эфира. Органический слой отделяют от водного, промывают 5% раствором  $\text{H}_2\text{SO}_4$  до кислой реакции промывных вод, водой, раствором щелочи и сушат  $\text{KOH}$ . Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают соединение **2** в виде бесцветной подвижной жидкости. Выход 45%.  $T_{\text{кип}}$   $68\text{--}70^\circ\text{C}/14 \text{ мм рт. ст.}$ ,  $n_D^{20}$  1.5307 [1].

**5-Ацетил-1,2-дигидропирролизин (3).** К 9.5 г (0.1 моль) димилацетамида прикапывают при температуре  $10^\circ\text{C}$  16.9 г (0.1 моль)  $\text{POCl}_3$ . Смесь перемешивают 15 мин при комнатной температуре и разбавляют 25 мл дихлорэтана. К охлажденному до  $5^\circ\text{C}$  раствору прикапывают в течение 1 ч 10.4 г (0.1 моль) **2** в 25 мл дихлорэтана. Реакционную массу кипятят 15 мин, охлаждают до  $25^\circ\text{C}$  и, добавив раствор 75 г ацетата натрия в 100 мл воды, энергично перемешивают при кипении в течение 15 мин. После охлаждения разделяют слои. Водный слой экстрагируют диэтиловым эфиром. Органический слой соединяют с эфирным экстрактом, промывают раствором соды, сушат карбонатом натрия. Растворители отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают бесцветный кристаллический продукт. Выход 58%.  $T_{\text{кип}}$   $105\text{--}106^\circ\text{C}/5 \text{ мм рт. ст.}$ ,  $T_{\text{пл}}$   $37^\circ\text{C}$ . Структура соединения **3** доказана методом ИК спектроскопии и элементным анализом.

**5-Ацетил-1,2-дигидропирролизина семикарбазон**, кристаллы белого цвета с розовым оттенком.  $T_{\text{пл}}$   $214.5\text{--}216^\circ\text{C}$  (из этанола).

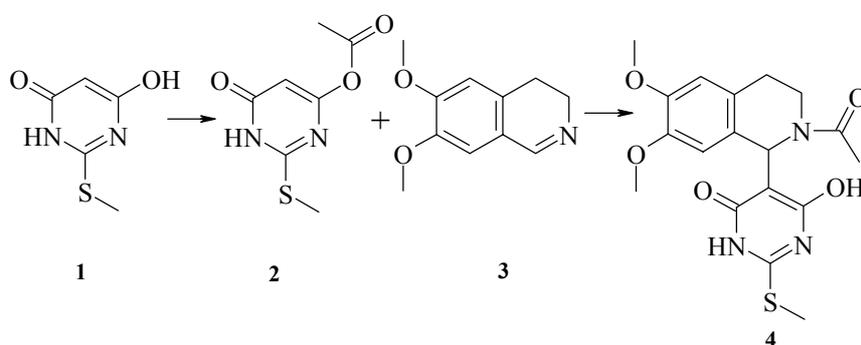
1. Пономарев А.А., Сворцов И.М., *ЖОХ* **1962** 32 (1) 97.

## 5-(2-Ацетил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-1-ил)-6-гидрокси-2-метилсульфенил-1,4-дигидро-пиримидин-4-он

Ахрем А.А.<sup>1</sup>, Гулякевич О.В.<sup>1</sup>, Краснов К.А.<sup>2</sup>, Михальчук А.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии НАН Беларуси

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская Государственная медицинская академия  
им. И.И. Мечникова



**(2-Метилсульфенил-6-оксо-1,6-дигидро-4-пиримидинил)ацетат (2).** К раствору 10.6 г (0.1 моль)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в 150 мл воды прибавляют 15.8 г (0.1 моль) 2-метилтио-4,6-дигидрокси-пиримидина **1** [1] и перемешивают при 40°C до полного растворения. К полученному раствору при интенсивном перемешивании при 20°C прибавляют в течение 5 мин небольшими порциями 15.3 г (0.15 моль) уксусного ангидрида. После прекращения выделения  $\text{CO}_2$  реакционную смесь перемешивают еще 30 мин и оставляют при 15°C на 4 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из спирта. Получают енолацетат **2** в виде белых мелкопризматических кристаллов. Выход 53%,  $T_{\text{пл}}$  223°C.

**5-(2-Ацетил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-1-ил)-6-гидрокси-2-метилсульфенил-1,4-дигидро-пиримидин-4-он (4).** Смесь 0.96 г (5 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина **3** и 1 г (5 ммоль) соединения **2** в 30 мл этилового спирта кипятят в течение 3 ч, выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром и перекристаллизовывают из смеси хлороформ-эфир-гексан. Получают соединение **4** в виде бледно-желтых призматических кристаллов. Выход 78%,  $T_{\text{пл}}$  251–252°C.

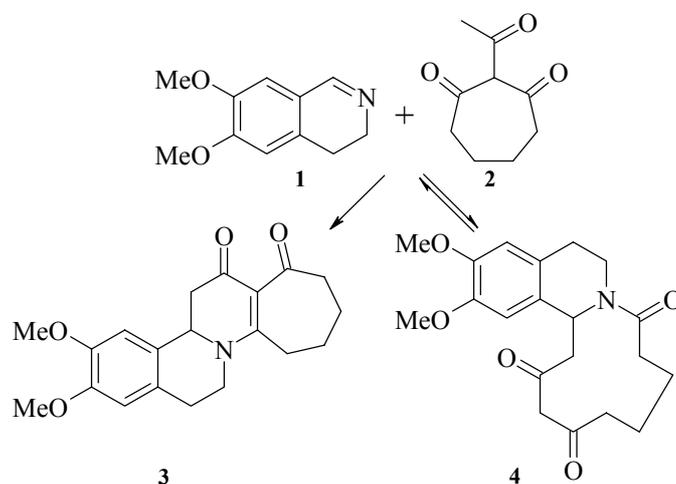
Структура соединений **2** и **4** доказана методами ИК (Protégé 460, KBr), УФ (Specord M-400, EtOH), ЯМР  $^1\text{H}$  (AM-200 Bruker,  $\text{DMSO}-d_6$ , 200.11 MHz) и  $^{13}\text{C}$  (AM-500 Bruker,  $\text{DMSO}-d_6$ , 200 MHz) спектроскопии, масс-спектрометрии (Shimadzu MS QP-5000, 70 eV) и элементным анализом.

1. Davies G.D., Robins P.K., Cheng C.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1962** 84 (9) 1724.

**10,11-Диметокси-1,2,3,4,5,7,8,12*b*,13,14-декагидро-  
циклогепта[5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолин-1,14-дион и  
2,3-диметокси-5,6,8,9,10,11,12,13,14,15,16,16*a*-додека-  
гидроазациклоундецино[2,1-*a*]изохинолин-  
8,13,15-трион**

Ахрем А.А., Гулякевич О.В., Ляхов А.С., Михальчук А.Л.,  
Рубинов Д.Б., Рубинова И.Л.

*Институт биоорганической химии НАН Беларуси*



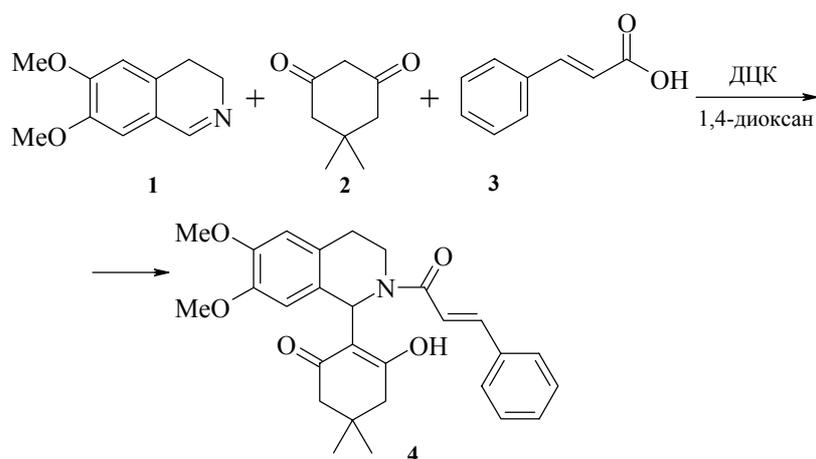
Смесь 0.48 г (2.5 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина **1** и 0.42 г (2.5 ммоль) 2-ацетил-циклогептан-1,3-диона **2** [1] в 5 мл метанола кипятят в атмосфере аргона. После завершения реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь упаривают на половину и оставляют на холоду на 12 ч. Выпавшие кристаллы отделяют и перекристаллизовывают из этанола. Получают азациклоундецино[2,1-*a*]изохинолин **4** (бесцветные призматические кристаллы), выход 20%,  $T_{пл}$  184.5–186°C. Маточный раствор разбавляют эфиром до слабого помутнения и оставляют на холоду на ночь. Выделившееся вещество отделяют и перекристаллизовывают из этанола, высаждая эфиром. Получают циклогепта[5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолин **3** (мелко-призматические белые кристаллы), выход 68.5%,  $T_{пл}$  238.5–239°C. Хроматографией маточных растворов на силикагеле смесью – хлороформ–метанол получают дополнительные количества хроматографически гомогенных продуктов **3** и **4**. Структура соединений **3** и **4** доказана методами ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом, а производного **4** также рентгено-структурным анализом.

1. Mernyi F., Nilsson M., *Acta Chem. Scand.* **1964** 18 (6) 1368.

## 2-{6,7-Диметокси-2-[(*E*)-3-фенил-2-пропеноил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил}-3-гидрокси-5,5-диметил-2-циклогексен-1-он

Ахрем А.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л.

*Институт биоорганической химии НАН Беларуси*

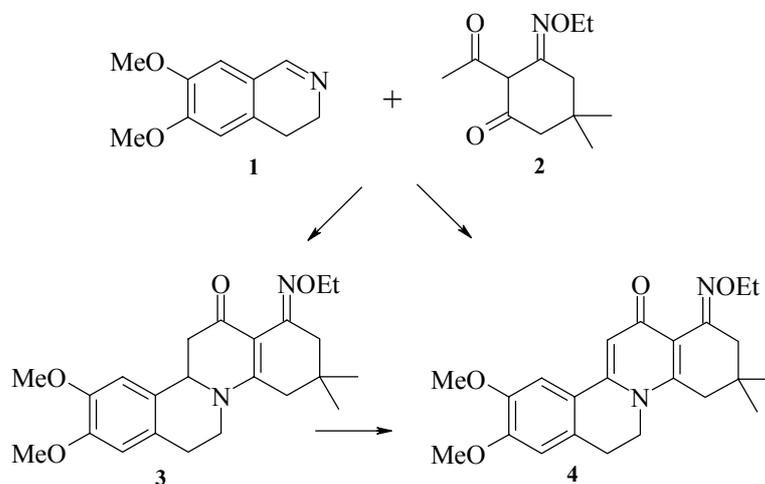


К смеси 0.48 г (2.5 ммоль) 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолина **1**, 0.35 г (2.5 ммоль) димедона **2**, 0.37 г (2.5 ммоль) коричной кислоты **3** в 20 мл 1,4-диоксана прибавляют 0.62 г (3 ммоль) дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) и перемешивают при комнатной температуре 12 ч. К полученной смеси прибавляют 20 мкл (1.1 ммоль) воды и продолжают перемешивание еще 2 ч. Выделившуюся дициклогексилмочевину отфильтровывают, фильтрат упаривают досуха, остаток растворяют в хлороформе и фильтруют через 1.5 см слой силикагеля 5/40 $\mu$ . Фильтрат упаривают на 2/3 исходного объема, разбавляют эфиром, а затем гексаном до слабого помутнения и оставляют кристаллизоваться при +5 $^{\circ}$ C. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси спирта с эфиром. Получают соединение **4** в виде бесцветных мелкопризматических кристаллов. Выход 79.3%.  $T_{\text{пл}}$  175–178 $^{\circ}$ C. Структура соединения **4** доказана методами ИК (Protégé 460, KBr), УФ (Specord M-400, EtOH), ЯМР  $^1\text{H}$  (AM-200 Bruker, 200.11 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) и  $^{13}\text{C}$  (AM-200 Bruker, 90.54 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) спектроскопии, масс-спектрометрии (Shimadzu MS QP-5000, 70 eV) и элементным анализом.

**1-О-Этилоксимы 3,3-диметил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b,12,13-октагидро-1H-изохино[2,1-a]хинолин-1,13-диона и 3,3-диметил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,13-гексагидро-1H-изохино[2,1-a]хинолин-1,13-диона**

Ахрем А.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л.,  
Рубинов Д.Б., Рубинова И.Л.

*Институт биоорганической химии НАН Беларуси*



**3,3-Диметил-9,10-диметокси-1-этилоксимино-2,3,4,6,7,11b,12,13-октагидро-1H-изохино[2,1-a]хинолин-13-он (3).** Смесь 0.57 г (3 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина **1** и 0.68 г (3 ммоль) этиоксиимина **2** [1] в 10 мл метанола кипятят в атмосфере аргона, следя за ходом реакции с помощью ТСХ (Silica gel 60 F254, элюент – хлороформ-метанол, 9.5 : 0.5). По завершении реакции, реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в свежеперегнанном хлороформе и подвергают флэш-хроматографии на 11 г нейтрального силикагеля 5/40 мкм (Chemapol), элюируя свежеперегнанным хлороформом. Собранные элюаты разбавляют гексаном и получают производное **3** в виде белых игольчатых кристаллов. Выход 82.5%.  $T_{пл}$  109–112°C. Структура соединения **3** доказана методами ИК (Protégé 460, KBr), УФ (Specord M-400, EtOH), ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  (AM-200 Bruker, 200.11 MHz для  $^1H$  и 90.54 MHz для  $^{13}C$ ,  $CDCl_3$ ) спектроскопии и элементным анализом.

**3,3-Диметил-9,10-диметокси-1-этилоксиимино-2,3,4,6,7,13-гексагидро-1*H*-изохино[2,1-*a*]хинолин-13-он (4).**

**Метод а.** Смесь 0.57 г (3 ммоль) 3,4-дигидро-изохинолина **1** и 0.68 г (3 ммоль) этоксииминола **2** в 7 мл ледяной уксусной кислоты нагревают в атмосфере аргона при 80–100°C, следя за ходом реакции с помощью ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. Остаток высушивают, растворяют в хлороформе и подвергают флэш-хроматографии на 8 г силикагеля 5/40 мкм (Сетарол), элюируя смесью хлороформ–метанол, 8 : 2. Собранные элюаты упаривают, остаток кристаллизуют из смеси спирта с эфиром. Получают производное **4** в виде белых пластинчатых кристаллов. Выход 81%.  $T_{пл}$  87–92°C.

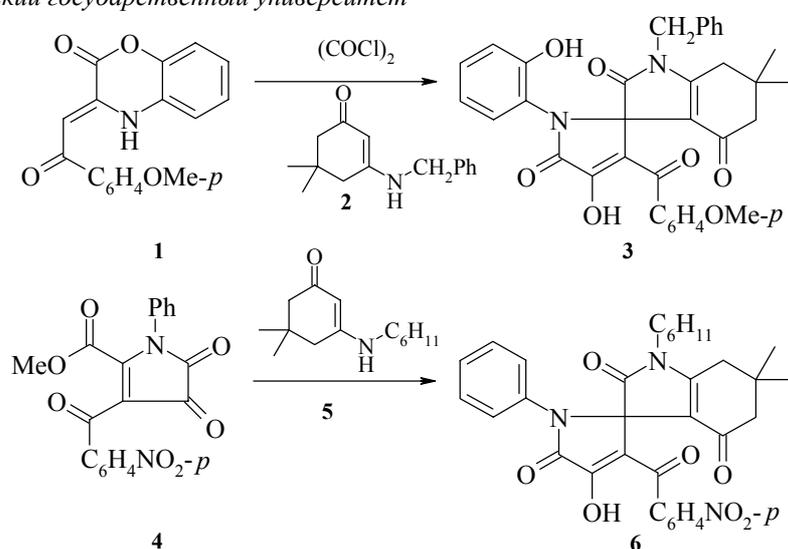
**Метод б.** 0.8 г (2 ммоль) оксима **3** растворяют в 10 мл спирта. К полученному раствору прибавляют 10 мг *n*-толуолсульфокислоты и полученную смесь кипятят, контролируя превращение **3** в **4** с помощью ТСХ. После завершения реакции (~3 ч), реакционную смесь упаривают, остаток растворяют в хлороформе, полученный раствор промывают 5% раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Остаток кристаллизуют из спирта, высаждая эфиром. Получают производное **4** в виде белых пластинчатых кристаллов, идентичное образцу, полученному по методу **а**. Выход 87%.  $T_{пл}$  88–92°C. Структура соединения **4** доказана методами ИК (Protégé 460, KBr), УФ (Specord M-400, EtOH), ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C (AM-200 Bruker, 200.11 MHz для <sup>1</sup>H и 90.54 MHz для <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>) спектроскопии, масс-спектрометрии (Shimadzu MS QP-5000, 70 eV) и элементным анализом.

1. Лахвич Ф.А., Лис Л.Г., Рубинов Д.В. и др., *Весті АН БССР, Сер. хім. навук* **1989** (1) 51.

**1-Бензил-6,6-диметил-2,4-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-индол-3-спиро-2-(4-гидрокси-1-*o*-гидроксифенил-3-*n*-метоксибензоил-5-оксо-2,5-дигидропиррол) и 6,6-диметил-2,4-диоксо-1-циклогексил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-индол-3-спиро-2-(4-гидрокси-1-фенил-3-*n*-нитробензоил-5-оксо-2,5-дигидропиррол)**

Банникова Ю.Н., Верещагина Н.Л., Масливец А.Н.

Пермский государственный университет



**1-Бензил-6,6-диметил-2,4-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-индол-3-спиро-2-(4-гидрокси-1-*o*-гидроксифенил-3-*n*-метоксибензоил-5-оксо-2,5-дигидропиррол) (3).** Раствор 1.50 г (5 ммоль) бензоксазинона **1** и 0.43 мл (5 ммоль) оксалилхлорида в 30 мл абсолютного бензола кипятят 1 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, растворяют в 50 мл абсолютного бензола, добавляют 1.57 г (4.5 ммоль) енамина **2**, кипятят 5 мин, охлаждают, осадок отфильтровывают. Получают 2.35 г **3** в виде светло-желтых кристаллов. Выход 90%.  $T_{пл}$  211–212°C (из этилацетата).

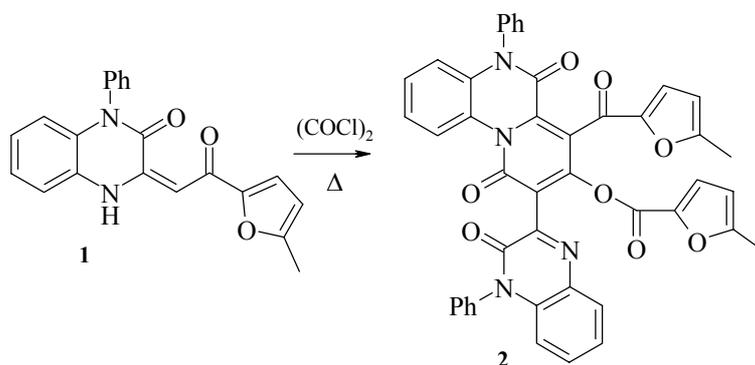
**6,6-Диметил-2,4-диоксо-1-циклогексил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-индол-3-спиро-2-(4-гидрокси-1-фенил-3-*n*-нитробензоил-5-оксо-2,5-дигидропиррол) (6).** Раствор 1.90 г (5 ммоль) пирролдиона **4** и 1.11 г (5 ммоль) енамина **5** в 50 мл абсолютного бензола кипятят 1 мин, охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход **6** 2.51 г (88%) (бесцветные кристаллы),  $T_{пл}$  253–255°C (с разл., из этилацетата).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 02-03-96411, 01-03-32641).

**4-(5-Метил-2-фуроил)-3-(5-метил-2-фуроилокси)-2-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидро-2-хиноксалинил)-6-фенил-5,6-дигидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хиноксалин-1,5-дион**

Боздырева К.С., Масливец А.Н.

Пермский государственный университет



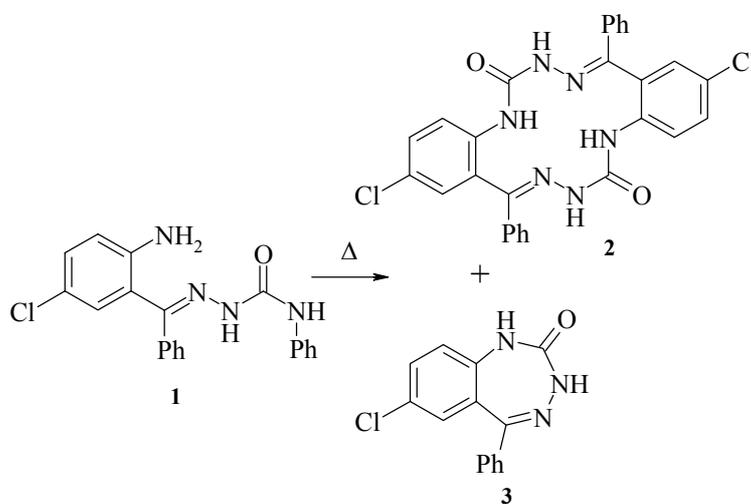
К взвеси 1.72 г (5 ммоль) хиноксалона **1** в 30 мл абсолютного бензола добавляют 0.11 мл (5 ммоль) оксалилхлорида, кипятят 1 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10 мл абсолютного бензола, 10 мл абсолютного петролейного эфира, помещают в 20 мл даутерма А, доводят до кипения, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром, сушат. Получают 2.61 г соединения **2** в виде желтых кристаллов. Выход 71% (в расчете на хиноксалон **1**),  $T_{\text{разл}}$  325–327°C (из толуола). Структура **2** доказана на основе данных спектров ЯМР и ИК в сравнении с модельным соединением [Иzv. АН, Сер. хим. **1999** (11) 2154], а также элементного анализа.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 02-03-96411, 01-03-32641).

**7,16-Дихлор-5,14-дифенил-1,2,3,10,11,12-гексагидрибензо[*e,l*]-1,2,4,8,9,11-гексаазациклотетрадецин-2,11-дион и 7-хлор-5-фенил-1,3,4-бензотриазепин-2-он**

Власюк С.В., Павловский В.И.

*Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины*



В колбу помещают 5 г 4-фенилсемикарбазона 2-амино-5-хлорбензофенона (**1**) и нагревают до плавления на масляной бане. Нагрев продолжают в течение 1.5 ч. При этом наблюдается выделение газообразных продуктов. По окончании реакции выделение газов уменьшается, а расплавленная масса загустевает. Далее содержимое колбы охлаждают и промывают теплым хлороформом. Нерастворившийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из ацетонитрила или пиридина. Получают 2.2 г (60%) макроцикла **2**,  $T_{\text{разл}} > 400^\circ\text{C}$ . Из маточного раствора кристаллизуют 0.73 г (23%) 7-хлор-5-фенил-1,3,4-бензотриазепин-2-он **3**,  $T_{\text{пл}} 240\text{--}242^\circ\text{C}$ .

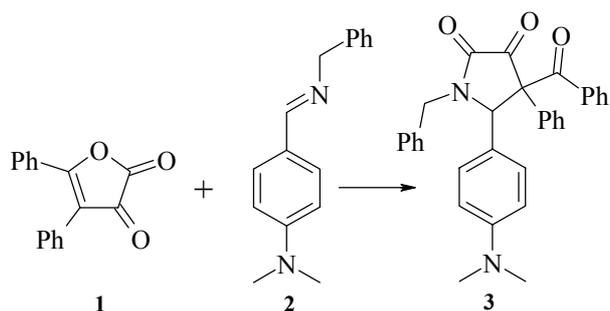
Структура **2** подтверждена данными масс-спектрометрии (MX-1321) и ИК спектроскопии (Specord IR-75), а для структуры **3** также спектроскопии ПМР (WXP-300).

Данные элементного анализа соединений **2** и **3** соответствуют вычисленным.

## 1-Бензил-4-бензоил-5-*p*-диметиламинофенил-4-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиррол-2,3-дион

Востров Е.С., Масливец А.Н.

Пермский государственный университет



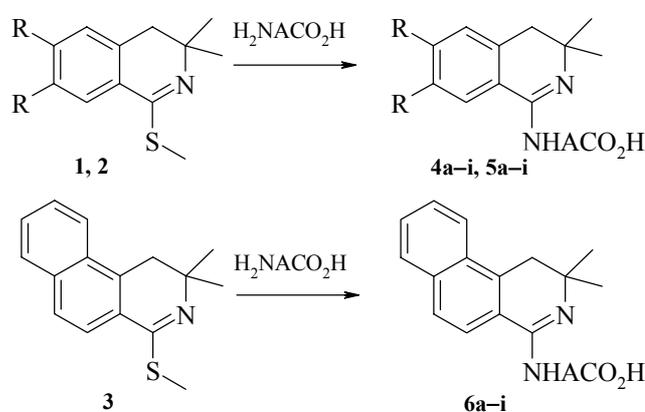
Раствор 1.00 г (3.8 ммоль) фурандиона **1** и 0.90 г (3.8 ммоль) азометина **2** в 10 мл абсолютного хлороформа кипятят 2 мин, охлаждают, осадок отфильтровывают. Получают 1.49 г желтого кристаллического вещества. Выход 80%,  $T_{\text{пл}}$  197–198°C (из 2-пропанола). Структура **3** доказана методами ИК (UR-20), ПМР (AM-400, Bruker) спектроскопии, а также элементным анализом.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 02-03-06605, 02-03-96411).

**N-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-, N-(6,7-диметокси-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)- и N-(3,3-диметил-3,4-дигидробензо[f]изохинолин-1-ил) замещенные аминокислоты**

Горбунов А.А., Шкляев Ю.В.

*Институт технической химии УрО РАН*



$\text{H}_2\text{NCO}_2\text{H}$  = глицин (а); β-аланин (б); γ-аминомасляная к-та (с); ε-аминокапроновая к-та (д); α-аланин (е); лейцин (ф); метионин (г); фенилаланин (h); триптофан (i)

1, 4 R = H  
2, 5 R = OMe

Смесь 0.005 моль соответствующей аминокислоты и 0.005 моль тиолактимного эфира 1–3 [1] тщательно растирают, прибавляют 20 мл этанола и кипятят 3–4 ч (для 4b, i, 5b, c, d, 6b, c, d), 6–8 ч (4c, d, 5i, 6a, i), 10–12 ч (5a, g, h, 6f, h), 16 ч (4a, e, g, h, 6e), 22 ч (4f, 5e, f, 6g). Реакции проводят в токе азота, поглощая выделяющийся метилмеркаптан 20%-ным раствором щелочи. После охлаждения непрореагировавшую аминокислоту отфильтровывают, промывают теплым этанолом, фильтрат упаривают в вакууме, остаток промывают горячим бензолом или сухим эфиром. Для перекристаллизации 4b используют воду, 4c – изопропанол, 6c – метанол, 4d, 6a, b, i – этанол, 4f, g, h – ацетонитрил, 5a, h – хлороформ, 4a, e, 4i – смесь этанола и этилацетата, 5g, i, 6d – смесь хлороформа и бензола, 5b, c, d, e, f, 6e, g, h – смесь хлороформа и этилацетата. Перекристаллизацию из смесей растворителей выполняют следующим образом: к раствору вещества в растворителе, указанном первым, при температуре кипения медленно прибавляют второй растворитель – до появления кристаллов (или помутнения). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных продуктов осуществляют при помощи ТСХ (сили-

кагель, элюенты метанол и метанол–хлороформ 3 : 1, проявление УФ-светом и раствором нингидрина). Структуры соединений доказаны методами ИК-, ПМР-, масс-спектрологии и элементным анализом. Выходы и  $T_{пл}$  указаны в таблице.

Соединение	Выход, %	$T_{пл}$ , °C	Соединение	Выход, %	$T_{пл}$ , °C	Соединение	Выход, %	$T_{пл}$ , °C
<b>4a</b>	86	153–155 с разл.	<b>5a</b>	85	разл. >150	<b>6a</b>	62	159–165
<b>4b</b>	91	226–228	<b>5b</b>	75	210–215	<b>6b</b>	92	225–234
<b>4c</b>	83	200–203	<b>5c</b>	73	267–270	<b>6c</b>	74	280–282
<b>4d</b>	87	215–218	<b>5d</b>	71	179–182	<b>6d</b>	81	разл. >240
<b>4e</b>	52	174–177	<b>5e</b>	64	167–172	<b>6e</b>	54	143–146
<b>4f</b>	75	187–189	<b>5f</b>	50	158–164	<b>6f</b>	29	195–196
<b>4g</b>	69	151–157	<b>5g</b>	56	177–180	<b>6g</b>	45	161–163
<b>4h</b>	64	160–177	<b>5h</b>	62	155–160	<b>6h</b>	79	167–169
<b>4i</b>	63	157–160	<b>5i</b>	67	173–175	<b>6i</b>	44	199–201

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 01-03-96479).*

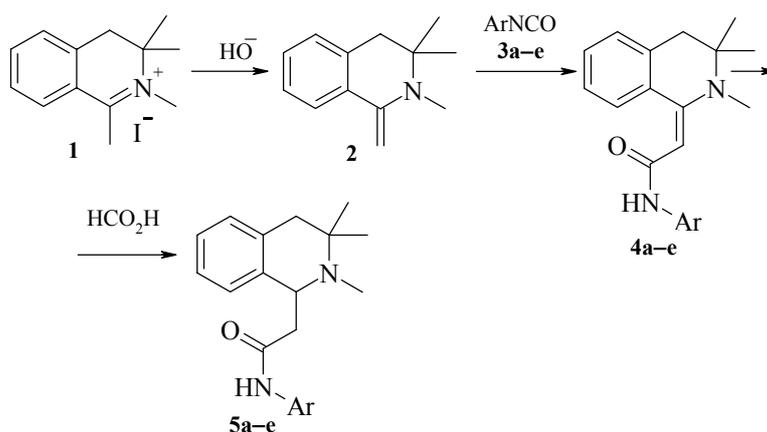
*Работа проводилась также в рамках целевой программы "Поддержка междисциплинарных проектов, выполняемых учеными УрО в содружестве с учеными СО РАН".*

1. Сыропятов Б.Я., Горбунов А.А., Шкляев В.С., *Хим.-фарм. журн.* **1996** 30 (11) 13.

## (*RS*)-2,3,3-Триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил-ацетанилиды

Горбунов А.А., Шкляев В.С.

Институт технической химии УрО РАН



Ar = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**), *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**), 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**e**)

### 2,3,3-Триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-илиден-ацетанилиды (**4a-e**).

К 3.15 г (0.01 моль) 1,2,3,3-тетраметил-3,4-дигидроизохинолинийиодида **1** приливают 30 мл 10%-ого NaOH, размешивают и через 20 мин экстрагируют диэтиловым эфиром (3 × 15 мл). Экстракт сушат MgSO<sub>4</sub> и упаривают до объема 5–10 мл. К полученному раствору 1-метилена-2,3,3-триметил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина **2** приливают раствор 0.009 моль соответствующего изоцианата **3** в 8 мл сухого бензола и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (или 2-пропанола). Выходы и  $T_{\text{пл}}$  (для этанола) указаны в таблице. Полученные соединения **4a-e** существуют в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в соотношении ~10 : 1. Структура их доказана методами ИК- и ПМР-спектроскопии и данными элементного анализа.

### (*RS*)-2,3,3-Триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил-ацетанилиды (**5a-e**).

0.01 моль соответствующего ацетанилида **4** смешивают с 1.2 мл (0.03 моля) HCO<sub>2</sub>H (100%-ной) и нагревают при 50–60°C до исчезновения исходного **4** (1–2 ч), следя за процессом с помощью ТСХ (пластины "Сорбфил", хлороформ–ацетон 9 : 1, проявление парами иода). Реакционную смесь нейтрализуют водным аммиаком, экстрагируют хлороформом, сушат MgSO<sub>4</sub>, упаривают в вакууме, остаток растворяют в небольшом количестве ацетона и оставляют на 1–2 суток при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы **5** перекристаллизовывают из

ацетона. Выходы и  $T_{пл}$  указаны в таблице. Структура соединений **5a–e** доказана методами ИК- и ПМР-спектроскопии и данными элементного анализа.

**Таблица.** Характеристики соединений **4, 5**

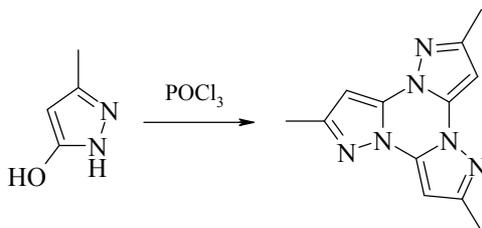
Ar	<b>4a–e</b>		<b>5a–e</b>	
	Выход, %	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	Выход, %	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$
$\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-}p$	79	170–171	80	133–134
$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-}p$	82	161–163	70	143–144
$\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-}p$	89	166–168	72	148–149
$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-}p$	72	165–167	62	127–128
$\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2\text{-}2,4$	76	132–133	58	144–145

1. Горбунов А.А., Шкляев В.С., *II Региональная конференция "Енамины в органическом синтезе"*, Пермь, 1991, с. 29.

## Три[3-метилпиразолил-1,5]

Грандберг И.И., Нам Н.Л.

Московская сельскохозяйственная академия им. К.А. Тимирязева



В круглодонную колбу на 250 мл, помещенную в металлическую баню, засыпают 49 г (0.5 моль) 3-метилпиразолона-5, добавляют 0.1 мл воды и затем частями за 8–10 мин приливают 52 мл (0.55 моль) хлорокиси фосфора. Все необходимо делать под тягой, т.к. идет очень интенсивное выделение хлористого водорода. Температура реакционной смеси при этом повышается до  $\sim 70^\circ\text{C}$  [1–4]. Затем смесь медленно нагревают до  $100^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, при этом продолжается интенсивное выделение HCl и образуется густой расплав. Часть избыточной  $\text{POCl}_3$  отгоняют. После того, как температура в реакционной колбе достигнет  $130^\circ\text{C}$ , интенсивность выделения HCl снижается и смесь начинает окрашиваться в фиолетовый цвет. При  $175^\circ\text{C}$  начинается экзотермическая реакция (в этот момент колбу необходимо вынуть из бани) и температура быстро самопроизвольно повышается до  $210^\circ\text{C}$ . В это же время смесь затвердевает и начинается возгонка трипиразолилена и 3-метил-5-хлорпиразола, всегда присутствующего в виде примеси. Колбу снова помещают в баню и выдерживают при  $190^\circ\text{C}$  в смеси еще 3 ч. После охлаждения в колбу добавляют 120 мл воды и кипятят 30 мин. Затем смесь переносят в стакан на 1 л, добавляют еще 300 мл воды, нейтрализуют содой и снова кипятят в вытяжном шкафу с упариванием воды и 3-метил-5-хлорпиразола до объема  $\sim 250$  мл. Смесь охлаждают, отфильтровывают трипиразолил-1,5, растирают его в ступке и промывают горячими 5% растворами едкого натра, соляной кислоты и водой. Кристаллы тщательно сушат и кипятят с 60 мл смеси гексан–бензол 6 : 1 1 ч с обратным холодильником. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают гексаном (30 мл) и сушат. Получают 16 г (40%) трипиразолилена с  $T_{\text{пл}} 199\text{--}202^\circ\text{C}$ .

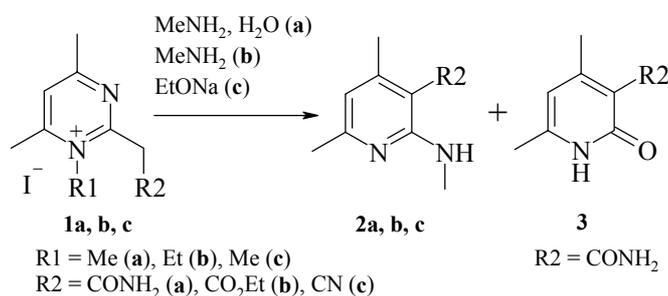
Структура трипиразолилена доказана методами ИК-, УФ-, масс-, ПМР-спектроскопии и элементным анализом.

1. Грандберг И.И., Нам Н.Л., *ХГС* **1994** (5) 616.
2. Bjorkvist B., Helgstrom N.E., *Acta Chem. Scand.* **1967** 21 2295.
3. Нам Н.Л., Грандберг И.И., Шишкин О.В., *ХГС* **1996** (7) 925.
4. Грандберг И.И., Нам Н.Л., Сорокин В.И., *ХГС* **1998** (5) 704.

# 1,2-Дигидро-4,6-диметил-3-карбамоил-2-пиридон, этиловый эфир 2-метиламино-4,6-диметилникотиновой кислоты и 2-метиламино-3-циан-4,6-диметилпиридин

Данагулян Г.Г., Саакян Л.Г., Кочикян О.В., Тадевоян Д.А.

Институт органической химии НАН Армении



**1,2-Дигидро-4,6-диметил-3-карбамоил-2-пиридон (3).** Смесь 1.2 г (0.004 моль) иодида 1,4,6-триметил-2-(карбамоил)метилпиримидиния **1a**, 30 мл 15% спиртового метиламина и 5 мл воды нагревают в течение 20 ч в запаянной ампуле при температуре 90–100°C. Растворитель досуха отгоняют при пониженном давлении, к остатку приливают гексан, отфильтровывают выпавшие кристаллы, которые промывают горячим гексаном, а затем небольшим количеством воды. После высушивания получают 0.54 г 1,2-дигидро-4,6-диметил-3-карбамоил-2-пиридона **3** в виде белых кристаллов.  $T_{пл}$  214–215°C,  $R_f$  0.3 (ацетон). Выход 83%. Из гексанового раствора при отгонке растворителя получают также 60 мг (10%) амида 4,6-диметил-2-метиламиноникотиновой кислоты **2a**.  $T_{пл}$  153–154°C,  $R_f$  0.5 (ацетон–бензол, 3 : 1).

**Этиловый эфир 2-метиламино-4,6-диметилникотиновой кислоты (2b).**

Растворяют 1.05 г (0.003 моль) иодида 4,6-диметил-1-этил-2-(этоксикарбонил)-метилпиримидиния **1b** в 10 мл 15% спиртового раствора метиламина и нагревают в течение 20 ч в запаянной стеклянной ампуле при температуре 90–100°C. После окончания реакции отгоняют при пониженном давлении растворитель, остаток делят на колонке (Silicagel L 40/100, бензол–ацетон 10 : 1). Получают 0.36 г соединения **2b**.  $T_{пл}$  39–40°C,  $R_f$  0.5 (бензол–ацетон, 10 : 1). Выход 58%.

**2-Метиламино-3-циан-4,6-диметилпиридин (2c).** В спиртовом растворе этилата натрия (натрий 0.06 г, 2.7 ммоль в 10 мл EtOH) растворяют 0.6 г (2.0 ммоль) иодида **1c** и оставляют при комнатной температуре на 30 мин. После нейтрализации спиртовым раствором HCl отфильтровывают выпавшую соль. Удаляют

часть растворителя, выпавший осадок отфильтровывают и промывают гексаном. Выход пиридина **2c** 0.3 г (90%),  $T_{пл}$  216–217°C,  $R_f$  0.3 (бензол–ацетон, 3 : 1).

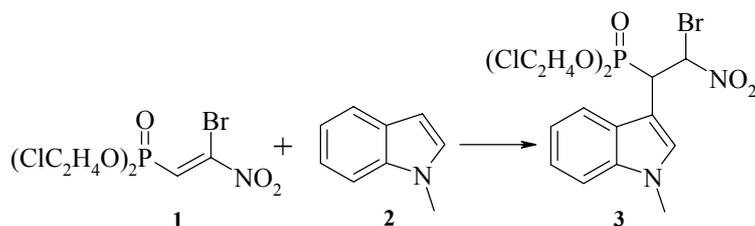
Структура синтезированных соединений **2** и **3** доказана методами ПМР спектроскопии (Varian Mercury-300,  $CDCl_3$ ), масс-спектрометрии (прибор LKB-2091) и элементным анализом.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Республики Армения, а также гранта ACH 006 98 / AC 1-955 Национального фонда науки и передовых технологий (NFSAT) и Американского фонда гражданских исследований и развития (US CRDF).*

## бис-(2-Хлорэтил)-1-(1-метилиндол-3-ил)-2-бром-2-нитроэтилфосфонат

Дейко Л.И., Берестовицкая В.М., Саркисян З.М.

Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,  
Санкт-Петербург



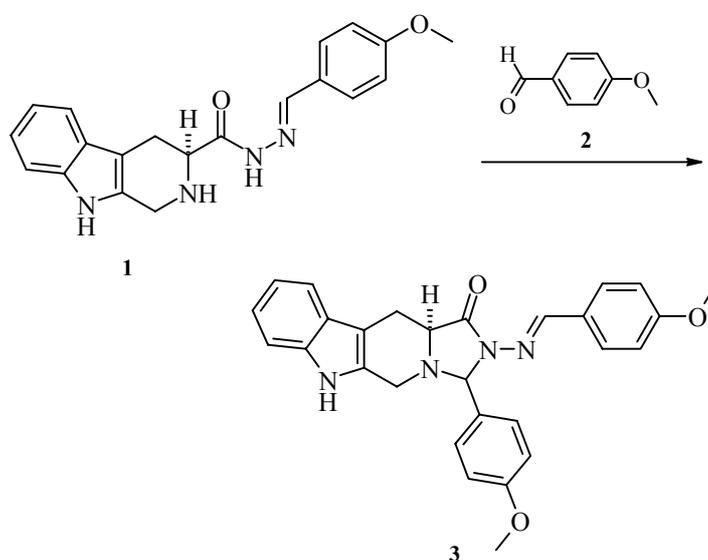
К раствору 0.71 г (0.002 моль) *гем*-бромнитроэтилфосфоната **1** [1] в 7 мл  $\text{CCl}_4$  прибавляют 0.26 г (0.002 моль) 1-метилиндола **2** [2] и выдерживают смесь при температуре 16–18°C в течение 2 ч. После удаления растворителя на роторном испарителе остаток хроматографируют на силикагеле марки Chemapol 250, и из фракции, вымываемой хлороформом, выделяют 0.91 г (93%) **3** в виде вязкого темно-красного масла, представляющего собой смесь диастереомеров (соотношение 5 : 1),  $R_f$  0.31 и 0.58 (Silufol UV 254; смесь гексан : ацетон = 3 : 2). Структура **3** доказана данными ИК (Specord-75 IR,  $\text{CHCl}_3$ ), ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  спектроскопии (AC-200 Bruker в  $\text{CDCl}_3$ ), масс-спектрометрии (MX-1321) и элементного анализа.

1. Богата Ж.Э., Дейко Л.И., Костина Т.К. и др., *ЖОХ* **1995** 65 (1) 160.
2. Heaney H., Ley S.V., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973** (5) 499.

**2,3,5,6,11,11a-Гексагидро-3-(4-метоксифенил)-  
2-{{(E)-[4-(4-метоксифенил)метилиден]амино}}-  
1H-имидазо[5',1':6,1]пиридо[3,4-b]индол-1-он**

Дыбенко А.Г., Москаленко А.В.

*Эксимед–InterBioScreen, Лаборатория синтеза физиологически активных соединений ИБОНХ НАН Украины*



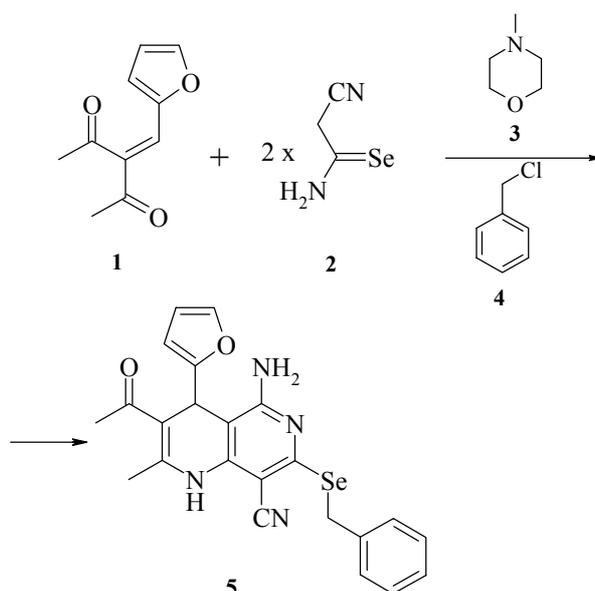
0.44 г (1.3 ммоль) гидразона **1**, полученного по стандартной схеме из метилового эфира 1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин-3-карбоновой кислоты [1], растворяют в 30 мл кипящего этанола. К горячему раствору добавляют 0.2 мл (1.6 ммоль) анисового альдегида **2**, и смесь нагревают в условиях кипения растворителя в течение 24 ч, контролируя ход реакции с помощью ТСХ. Не охлаждая, образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают горячим этанолом. Выход соединения **3** в виде слабо окрашенных кристаллов составляет 0.34 г (54%). Соединение **3** существует в виде смеси диастереомеров. Структура **3** доказана данными ПМР и элементного анализа (DMCO-*d*<sub>6</sub>, Varian VXR-300).

1. Дуленко В.И. и др., β-Карболины. Химия и нейробиология, Киев: Наукова думка, 1992, с. 74.

## 5-Амино-3-ацетил-7-бензилселено-2-метил-4-(2-фурил)-8-циано-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин

Дяченко В.Д., Роман С.В.

Луганский государственный педагогический университет им. Тараса Шевченко,  
Украина



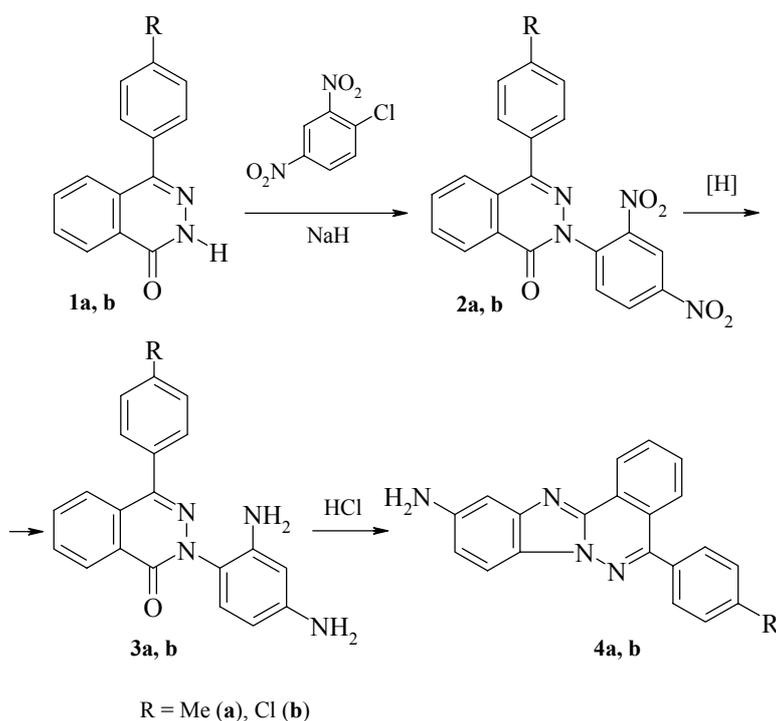
К раствору 0.89 г (5.0 ммоль) 3-(2-фуруриден)ацетилацетона **1** в 15 мл абс. этанола в атмосфере Ar при 20°C и перемешивании прибавляют 1.47 г (10.0 ммоль) цианоселеноацетамида **2** [1], а затем 1.05 мл (10.0 ммоль) N-метилморфолина **3**. Реакционную смесь перемешивают 10 мин, отфильтровывают под аргоном через складчатый фильтр от нерастворившихся примесей, и прибавляют 0.57 мл (5 ммоль) бензилхлорида **4**. Через 48 ч выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. После перекристаллизации из *n*-бутанола получают 1.55 г **5** в виде белых иглообразных кристаллов. Выход 57%.  $T_{пл}$  177–179°C. Структура **5** доказана методами  $^1\text{H}$  ЯМР (Bruker AM-300, ДМСО- $d_6$ ), ИК (ИКС-29, вазелиновое масло) и масс-спектропии (Kratos MS-30, ЭУ, 70 эВ), а также элементным анализом [2].

1. Litvinov V.P., Mortikov V.Yu., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M., *Synthesis* **1985** (1) 98.
2. Литвинов В.П., Роман С.В., Дяченко В.Д., *Докл. АН* **2000** 374 (6) 780.

## 5-(4-*R*-фенил)-10-аминофталазино[2,1-*a*]бензимидазолы

Зубенко А.А., Мамедова Д.А.

Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский институт  
ветеринарной медицины



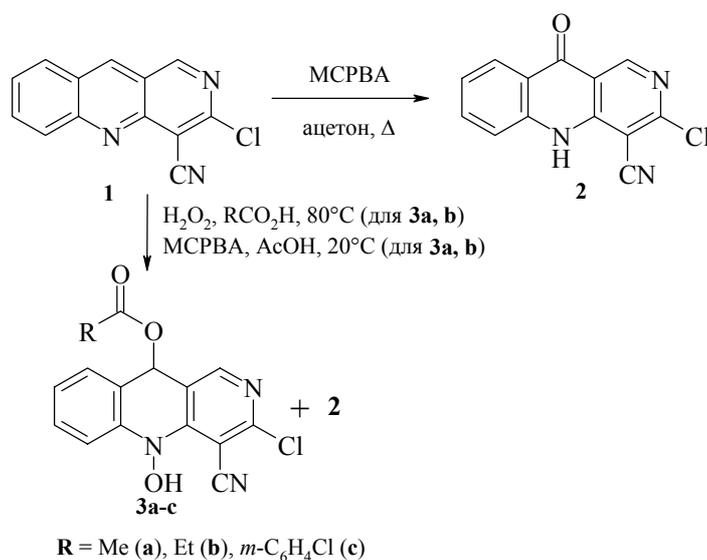
**2-(2,4-Диаминофенил)-4-(4-*R*-фенил)фталазоны-1 (3a, b).** К 0.01 моль соответствующего **1a, b** в 15 мл ДМФА добавляют порциями 0.288 г (0.012 моль) NaH и перемешивают 20 мин. Добавляют 2.02 г (0.01 моль) 2,4-динитро-хлорбензола в 2 приема при перемешивании и охлаждении, затем перемешивают при 40°C 20 мин, охлаждают, выливают в 100 мл воды, отфильтровывают осадок **2a, b**. Сырой **2a, b** прибавляют порциями в течение 20 мин к кипящей смеси 50 мл C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, 10 г порошкового Fe и 0.5 мл конц. HCl. Кипятят при интенсивном перемешивании 2 ч. Добавляют 3 г Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, перемешивают 10 мин, фильтруют смесь, осадок на фильтре промывают 20 мл горячего C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH. Из фильтрата отгоняют 40 мл C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, остаток разбавляют 60 мл H<sub>2</sub>O. Отфильтровывают осадок **3a** (выход 85%, *T*<sub>пл</sub> 167–168°C) или **3b** (выход 80%, *T*<sub>пл</sub> 186–188°C).

**5-(4-*R*-Фенил)-10-аминофалазино[2,1-*a*]бензимидазолы (4a, b).** Смесь 0.01 моль **3a** (или **3b**), 15 мл конц. HCl и 15 мл H<sub>2</sub>O кипятят 12 ч (для **3a**) или 24 ч (для **3b**), охлаждают ледяной водой, отфильтровывают осадок гидрохлорида **4**, смешивают с 15 мл разбавленного NH<sub>4</sub>OH и отфильтровывают осадок **4a** (выход 92%, *T*<sub>пл</sub> 273–275°C) или **4b** (выход 87%, *T*<sub>пл</sub> 283–285°C). Структуры **3a, b** и **4a, b** доказаны методом ПМР спектроскопии (Varian Unity-300) и элементным анализом.

### 3-Хлор-4-циано-10-оксо-5,10-дигидробензо[*b*][1,6]нафтиридин и 3-хлор-4-циано-10-ацилокси-5-гидрокси-5,10-дигидробензо[*b*][1,6]нафтиридин

Иванов А.С., Тугушева Н.З.

ФГУП Государственный научный центр "НИОПИК", Москва



**10-Оксо-3-хлор-5,10-дигидробензо[*b*][1,6]нафтиридин-4-карбонитрил (2).** К суспензии 6 г (0.02505 моль) **1** в 200 мл ацетона при кипячении и перемешивании прибавляют порциями 15 г 50%-ной *m*-хлорнадбензойной кислоты (MCPBA). Контроль над ходом окисления ведут при помощи ТСХ (Silufol UV 254, этилацетат). Ацетон отгоняют до 2/3 объема, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, бензолом, высушивают. Получают соединение **2** в виде мелких игл светло-желтого цвета. Выход 76%.  $T_{пл}$  326.5–327°C (из диоксана).

**10-Ацетокси-5-гидрокси-3-хлор-5,10-дигидробензо[*b*][1,6]нафтиридин-4-карбонитрил (3а) и 5-гидрокси-10-пропионилокси-3-хлор-5,10-дигидробензо[*b*][1,6]нафтиридин-4-карбонитрил (3б).** К суспензии **1** в уксусной (для **3а**) или пропионовой кислоте (для **3б**) прибавляют 8-ми кратный избыток 38%-ной перекиси водорода и перемешивают в течение 1.5 ч при  $80^\circ C$ . Раствор охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают осадок **2** (выход 0.4%). Затем к маточному раствору приливают 25%-ный водный этанол. Отфильтровывают осадок **3а (б)**, промывают водным спиртом и высушивают. Продукты **3а, б** получают в виде

кристаллов белого цвета.  $T_{пл}$  108–109°C (для **3a**, из этанола) и 155.5–158°C (для **3b**, из изопропанола). Выход 26% (для **3a**) и 24% (для **3b**).

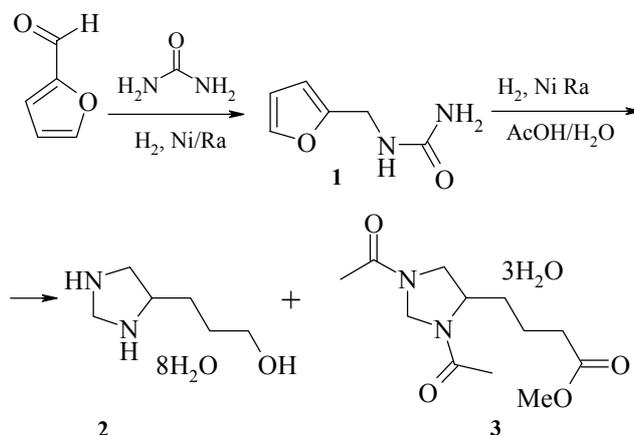
**5-Гидрокси-3-хлор-10-[(3-хлорбензоил)окси]-5,10-дигидробензо[*b*][1,6]нафтиридин-4-карбонитрил (3c).** К 0.25 г (1.044 ммоль) **1** в 10 мл уксусной кислоты прибавляют 0.72 г (2.088 ммоль) 50%-ной *m*-хлорнадбензойной кислоты, перемешивают 2 ч при 20°C, осадок отфильтровывают, промывают этанолом, высушивают. Получают соединение **3c** в виде кристаллов белого цвета. Выход 28%.  $T_{пл}$  242–243.5°C.

Структура соединений **2**, **3a–c** доказана методами ИК,  $^1\text{H}$  ЯМР и  $^{13}\text{C}$  ЯМР (для **3a**) спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом. В синтезе соединений **2**, **3c** используют 50–55%-ную *m*-хлорнадбензойную кислоту (Lancaster, 0286), содержащую 10% *m*-хлорбензойной кислоты и воду.

## 4-(1-Гидроксипропил-3)-имидазолидина октагидрат и 1,3-диацетил-4-(1-ацетоксипропил-3)-имидазолидина тригидрат

Клочкова И.Н., Семенова Н.Н.

Саратовский Государственный университет им. Н.Г. Чернышевского



**N-Фурфурилкарбамид (1).** Во вращающийся стальной автоклав емкостью 150 мл загружают 9.6 г (0.1 моль) фурфуrolа, 6.0 г (0.1 моль) мочевины, растворенной в 50 мл абсолютного этанола, 3 г скелетного никелевого катализатора (Ni Ренея). Начальное давление электролитического водорода 60 атм, температура гидрирования 75–80°C. Поглощение водорода (32 атм) заканчивается за 6 ч. По окончании реакции автоклав разгружают. Гидрогенизат освобождают от катализатора фильтрованием, растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток обрабатывают смесью гексан–этанол (1 : 1), отделяют белый кристаллический осадок, промывают диэтиловым эфиром, сушат. Выход 64%.  $T_{пл}$  74–75°C. Структура соединения 1 подтверждена методами ИК-, ПМР-спектроскопии и элементным анализом. Физические константы и спектральные характеристики соединения 1 соответствуют литературным [1].

**4-(1-Гидроксипропил-3)-имидазолидина октагидрат (2) и 1,3-диацетил-4-(1-ацетоксипропил-3)-имидазолидина тригидрат (3).** Во вращающийся стальной автоклав емкостью 150 мл загружают 65 мл водного раствора уксусной кислоты (CH<sub>3</sub>COOH : H<sub>2</sub>O), 4.9 г (0.035 моль) N-фурфурилкарбамида 1, 0.5 г катализатора никеля скелетного, промотированного 1% Ru. Начальное давление водорода 60 атм, температура 90°C. Поглощение водорода (30 атм) заканчивается через 18 ч, в течение которых дважды добавляется свежая порция катализатора (0.5 г) и

уксусная кислота до pH 4–5. Гидрогенизат отфильтровывают, растворители отгоняют при пониженном давлении, остаток фракционируют в вакууме. Получают соединение **2** в виде вязкой бесцветной жидкости, кристаллизующейся при охлаждении (выход 38%),  $T_{\text{кип}}$  82–85°C/4 мм рт. ст. и соединение **3**, представляющее собой вязкую жидкость светло-желтого цвета, (выход 38%),  $T_{\text{кип}}$  93–96°C/4 мм рт. ст.,  $n_D^{20}$  1.4592. Структура соединений **2**, **3** доказана данными ИК, ПМР спектроскопии (Varian FT-80A, CDCl<sub>3</sub>), дифференциально-термического (Паулик–Паулик–Эрдей, 20–500°C, 10°/мин) и элементного анализов.

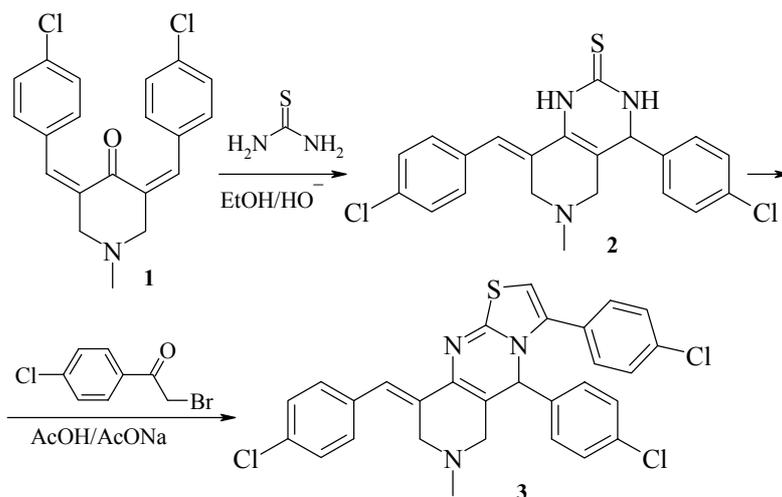
*Работа выполнена при поддержке компании InterBioScreen Ltd.*

1. Клочкова И.Н., Сорокина Т.Е., Норицина М.В., в сб. *Химия и технология фурановых соединений: Межвуз. сб. научн. тр. Краснодар. политехн. ин-та*, Краснодар, 1988, с. 43.

## 3,5-Бис(4-хлорофенил)-9-[(E)-(4-хлоробензилиден)]-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[4,3-d][1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин

Кололейкина О.Д.

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина



**4-(4-Хлорофенил)-8[(E)-(4-хлоробензилиден)]-6-метил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-пиридо[4,3-d]пиримидин-2(1H)тион (2).** Раствор 7 г (0.02 моль) 3,5-бис[(E)-(4-хлоробензилиден)]-1-метил-4-пиперидону 1 [1], 2.9 г (0.04 моль) тиомочевины и 1.2 г (0.03 моль) КОН в 120 мл EtOH кипятят 1.5–2 ч до исчезновения исходного кетона 1, охлаждают. Выпавший продукт отфильтровывают, промывают этанолом, сушат. Получают порошок белого цвета. Выход 5.5 г (68%).  $T_{пл}$  175–177°C.

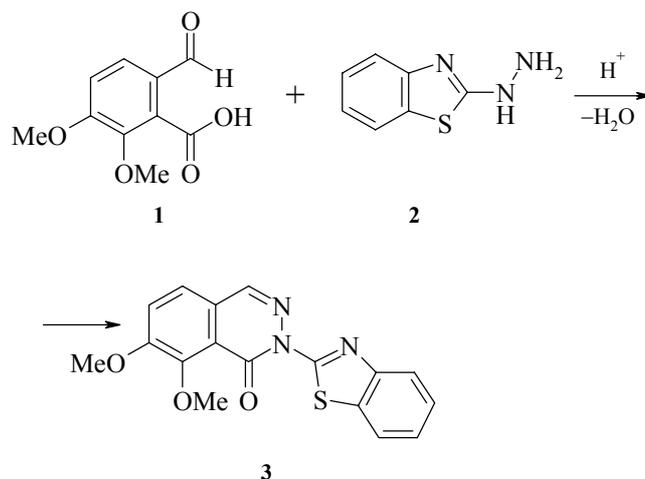
**3,5-Бис(4-хлорофенил)-9-[(E)-(4-хлоробензилиден)]-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[4,3-d][1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин (3).** Раствор 1 г (0.002 моль) тиона 2, 0.6 г (0.0025 моль) 4-хлорфенацилбромида и 0.1 г (0.001 моль) ацетата натрия в 15–20 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 1.5–2 ч до исчезновения исходного тиона 2 и оставляют на ночь. Выпавший осадок бромистоводородной соли 3 отфильтровывают, промывают ледяной уксусной кислотой и сушат. Полученную соль суспендируют в 10 мл этилового спирта при комнатной температуре 1 ч. Суспензию обрабатывают 5–7 мл насыщенного водного раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и перемешивают 1 ч. Продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Получают бледножелтый порошок. Выход 0.6 г (46%).  $T_{пл}$  197–199°C. Структура соединений 2, 3 доказана методами ИК и ПМР спектроскопии.

1. Кларчо J., Турк С.Ф., *J. Med. Chem.* **1979** 22 (2) 207.

## 2-(Бензотиазол-2-ил)-7,8-диметокси-1,2-дигидрофталазин-1-он

Кольцов Н.Ю., Грабовская А.В.

Днепропетровский государственный химико-технологический университет



Раствор 1.0 г (4.8 ммоль) опиановой кислоты **1** и 0.8 г (4.8 ммоль) 2-гидразинобензотиазола **2** [1] в присутствии 2–3 капель конц. HCl в 15 мл этанола кипятят в течение 6 ч в колбе с обратным холодильником. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отделяют и промывают этанолом. После перекристаллизации из этанола получают 1.12 г (68.4%) продукта **3** с  $T_{пл}$  238–239°C.

Структура **3** подтверждена спектром ПМР и данными элементного анализа.

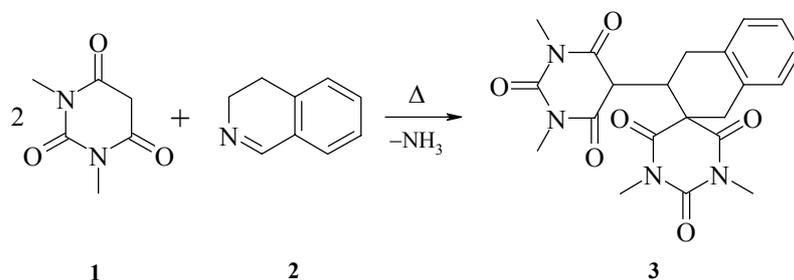
1. Dehuri S.N., Pradhan P.C., Nayak A., *J. Indian Chem. Soc.* **1983** 60 475.

# 1,3-Диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-спиро-6'-{7'-(1,3-диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-ил)-5',6',7',8'-тетрагидронафталин}

Краснов К.А.<sup>1</sup>, Карцев В.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургская Государственная медицинская академия  
им. И.И. Мечникова

<sup>2</sup>InterBioScreen Ltd., Черногловка



Растворяют при нагревании 3.12 г (0.02 моль) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1** в 10 мл диметилацетамида, затем добавляют при перемешивании 1.31 г (0.01 моль) 3,4-дигидроизохинолина **2** [1] и 1.01 г (0.01 моль) триэтиламина. Смесь нагревают до кипения и кипятят с обратным холодильником еще 30 минут до растворения осадка. После охлаждения реакционную массу обрабатывают 70 мл 3%-ного раствора аммиака, водный раствор экстрагируют хлороформом 2 × 20 мл, органический слой отбрасывают, а водный и подкисляют конц. HCl до pH 1. Выпавший осадок отделяют на фильтре, сырой продукт переносят в 50 мл воды, приливают 20 мл спирта и нагревают до кипения. После охлаждения кристаллический осадок отделяют, промывают водным спиртом и сушат. Получают соединение **3** в виде мелкокристаллического порошка светло-кремового цвета с  $T_{пл}$  200–201°C. Выход 46%.

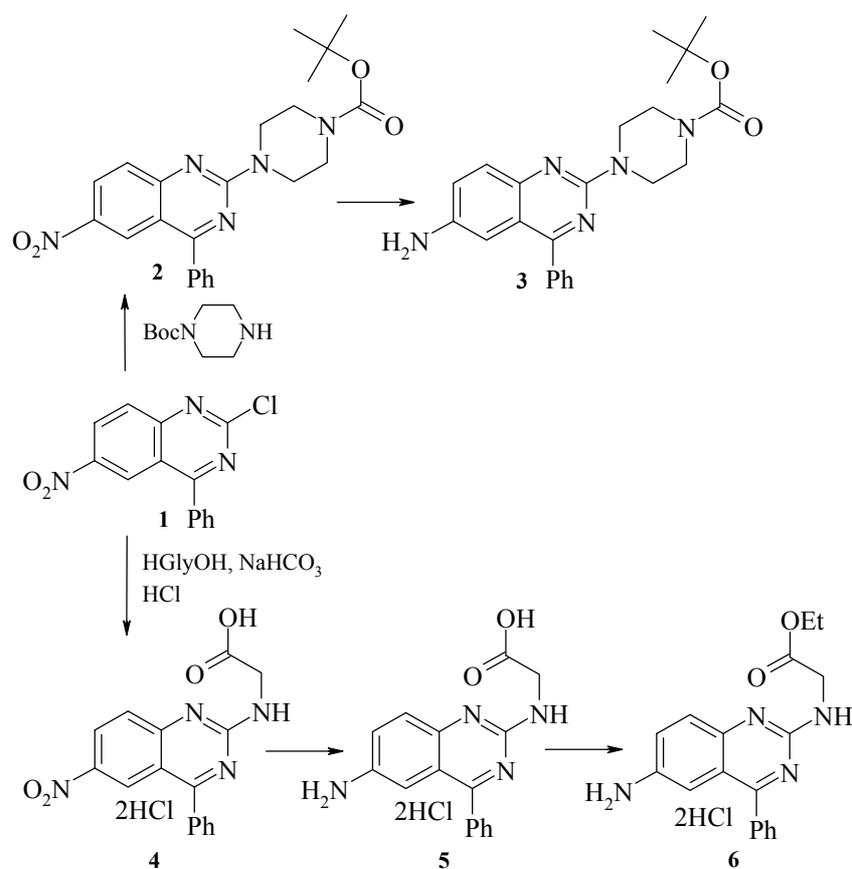
Структура соединения **3** доказана методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C (Bruker AM-500, DMSO-*d*<sub>6</sub>), масс-спектрометрии (MX-1303) и элементного анализа.

1. Pelletier J.C., Cava M.P., *J. Org. Chem.* **1987** 52 616.

## 2-(4'-*трет*-Бутоксикарбонилпиперазин-1'-ил)-4-фенил-6-аминохиназолин и 2-(карбоэтокси)метиламино-4-фенил-6-аминохиназолина дигидрохлорид

Крысько А.А., Чугунов Б.М.

Фізико-хімічний інститут ім. А.В. Богатського НАН України



### 2-(4'-*трет*-Бутоксикарбонилпиперазин-1'-ил)-4-фенил-6-нитрохиназолин (2).

Перемешивают при комн. т-ре смесь 10 мл 2М раствора NaOH и раствора 3 г (0.0105 моль) 2-хлор-4-фенил-6-нитрохиназолина **1** [1] и 2.15 г (0.0116 моль) моно-*трет*-бутоксикарбонилпиперазина в 50 мл хлороформа. После этого к реакционной смеси добавляют 100 мл хлороформа, органическую фазу отделяют, промывают последовательно 1М раствором HCl, водой, затем сушат над безводным

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Затем растворитель отгоняют в вакууме и остаток кристаллизуют из спирта. Выход 93%. *T*<sub>пл</sub> 184°C.

**2-(4'-*трет*-Бутоксикарбонилпиперазин-1'-ил)-4-фенил-6-аминохиназолин (3).**

К раствору 3.1 г (0.007 моль) **2** в 40 мл спирта добавляют 0.5 г 3% Pd/C, доводят раствор до кипения, и к кипящей реакционной смеси прибавляют по каплям раствор 3.5 мл 98% гидразингидрата в 15 мл спирта. По окончании прибавления гидразингидрата реакционную смесь кипятят до прекращения выделения аммиака. После этого раствор кипятят 10 мин с 1 г активированного угля, фильтруют, и фильтрат упаривают. Выход 89%. *T*<sub>пл</sub> 180–182°C.

**2-(Карбокси)метиламино-4-фенил-6-нитрохиназолин (4).** К 3.94 г (0.0525 моль) глицина, 6.47 (0.077 моль) NaHCO<sub>3</sub> в 50 мл H<sub>2</sub>O прибавляют раствор 10 г (0.035 моль) 2-хлор-4-фенил-6-нитрохиназолина **1** в 20 мл 1,4-диоксана [1]. Смесь перемешивают 20 мин, фильтруют и подкисляют маточник конц. HCl. Выделившийся осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции, затем спиртом. Выход 86%. *T*<sub>пл</sub> 270–274°C (с разложением).

**2-(Карбокси)метиламино-4-фенил-6-аминохиназолина дигидрохлорид (5).**

К суспензии 1.5 г 3% Pd/C в 50 мл воды прибавляют 20 мл спирта и 10 г (0.0277 моль) **4**. Полученную смесь нагревают до 80°C и при этой температуре и перемешивании прикапывают к ней 14 мл 98% гидразингидрата. После этого реакционную смесь перемешивают при той же температуре до прекращения выделения аммиака. Затем, к полученному раствору добавляют 3 г активированного угля, кипятят 15 мин и, горячим, фильтруют. Упаривают растворитель в вакууме, к остатку добавляют 10 мл 1M HCl и оставляют полученный раствор на 6 ч при 0°C, затем выделившийся осадок отфильтровывают и промывают 10 мл холодной воды. Выход 76%. *T*<sub>пл</sub> 165–170°C.

**2-(Карбоэтокси)метиламино-4-фенил-6-аминохиназолина дигидрохлорид (6).**

Суспендируют 7.5 г **5** (0.02 моль) в 50 мл спирта. Полученную суспензию охлаждают до –10°C и при перемешивании прибавляют к ней по каплям 3 мл SOCl<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при –10°C, затем нагревают до 40°C и перемешивают при этой температуре еще 5 ч. Растворитель упаривают в вакууме, твердый остаток заливают 3% раствором NaHCO<sub>3</sub>, и продукт экстрагируют хлороформом, органический слой промывают водой, отделяют и сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученный раствор фильтруют и продувают через него ток сухого HCl до прекращения выделения осадка. Осадок отделяют и получают **4**. Выход 68%. *T*<sub>пл</sub> 152–157°C.

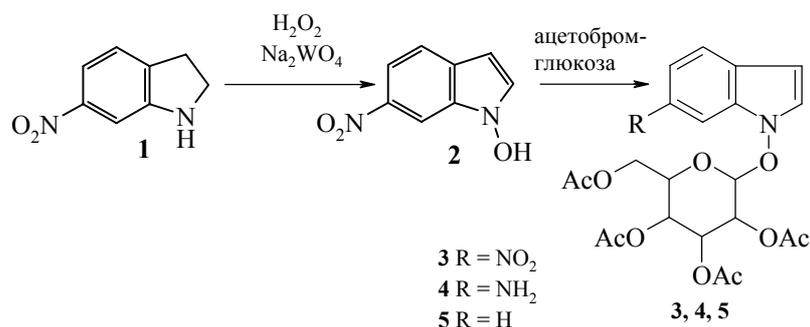
Структура полученных соединений доказана методами ИК спектроскопии, масс-спектрометрии (MX-1321) и ПМР (Varian WXP-300, ДМСО-*d*<sub>6</sub>).

1. Богатский А.В., Андронати С.А., Жилина З.И., *ЖОрХ* **1977** 13 (8) 1773.

## 1-[(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-окси]индол

Лавренов С.Н., Преображенская М.Н.

Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва



**6-Нитро-1-гидроксииндол (2)** [1]. К перемешиваемой суспензии 0.7 г (2.4 ммоль) Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> (свежеприготовленного из H<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> и NaOH) в 30 мл смеси метанол–вода 10 : 1, добавляют 2 г (12.2 ммоль) 6-нитроиндолина **1**, затем при комнатной температуре по каплям добавляют 8 мл (70.6 ммоль) 30% водного раствора H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, следя за тем, чтобы температура смеси не поднималась выше 30°C (реакция сильно экзотермическая). Через 20 мин после окончания прибавления H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> реакционную массу разбавляют насыщенным водным раствором NaCl (300 мл), экстрагируют этилацетатом, затем к экстракту добавляют водный 2Н раствор NaOH (200 мл), переводя соединение **2**. Промывают водную фазу еще два раза по 50 мл этилацетата, затем подкисляют до pH 5–6 раствором NaHSO<sub>4</sub>, и экстрагируют этилацетатом выделяющийся **2**, промывают органический слой насыщенным водным раствором NaCl до нейтральной реакции, сушат экстракт безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают в вакууме. Получают 1.5 г (8.4 ммоль) **2** в виде темно-оранжевого порошка. R<sub>f</sub> 0.63 (петролейный эфир–этилацетат 1 : 1; Merck 5554).

**6-Нитро-1-[(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)окси]индол (3)** [2]. К перемешиваемой суспензии 4.6 г (33.3 ммоль) безводного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 40 мл сухого ацетона при комнатной температуре добавляют 1 г (5.6 ммоль) **2** и затем 4.61 г (11.2 ммоль) α-D-ацетобромглюкозы. Реакционную смесь инкубируют при перемешивании в течение 15 ч, затем разбавляют этилацетатом (100 мл), промывают 1Н р-ром NaOH несколько раз, насыщенным водным раствором NaCl, затем сушат экстракт безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривают в вакууме.

После колоночной хроматографии в системе петролейный эфир–этилацетат 2 : 1 (R<sub>f</sub> 0.32; Merck 5554) получают 2.15 г (75% выход) **3** в виде желтых кристаллов.

Продукт также можно очищать кристаллизацией из смеси петролейный эфир–этилацетат.  $T_{пл}$  138–141°C (этилацетат);  $[\alpha]_D^{20}$  –80.4° (с 0.5; CHCl<sub>3</sub>).

*Примечание.* Аналогичным образом получают 5-нитро-1-[(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)окси]индол; 5-нитро-1-[(2,3,5-три-О-бензоил-β-D-рибофуранозил)окси]индол; 2-метоксикарбонил-1-[(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)окси]индол. Метод является общим для получения соединений, имеющих электрооакцепторный заместитель в индольном ядре. Получить 1-[(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)окси]индол **5** прямым гликозильрованием незамещенного в ядре 1-гидроксииндола не удастся, поэтому для его синтеза используют следующий метод.

#### **1-[(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)окси]индол (5).**

К раствору 250 мг (0.49 ммоль) **3** в ТГФ, при перемешивании, при 0°C добавляют 2 мл 6N HCl, затем 290 мг (4.43 ммоль) цинковой пыли. После растворения цинка, без выделения образовавшегося неустойчивого 6-аминопроизводного **4**, добавляют 20 мл этанола и затем, при охлаждении до –5°C, добавляют 100 мг (1.45 ммоль) NaNO<sub>2</sub>. Смесь перемешивают в течение 10 мин, затем кипятят с обратным холодильником в течение 20 мин, разбавляют насыщенным водным раствором NaCl, экстрагируют этилацетатом, промывают раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушат экстракт безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривают в вакууме.

После очистки колоночной хроматографией в системе петролейный эфир–этилацетат 2 : 1 ( $R_f$  0.68; Merck 5554) получают 139 мг **5** (61% выход) в виде светло-коричневого стекловидного вещества.  $[\alpha]_D^{20}$  –42.6° (с 1; CHCl<sub>3</sub>).

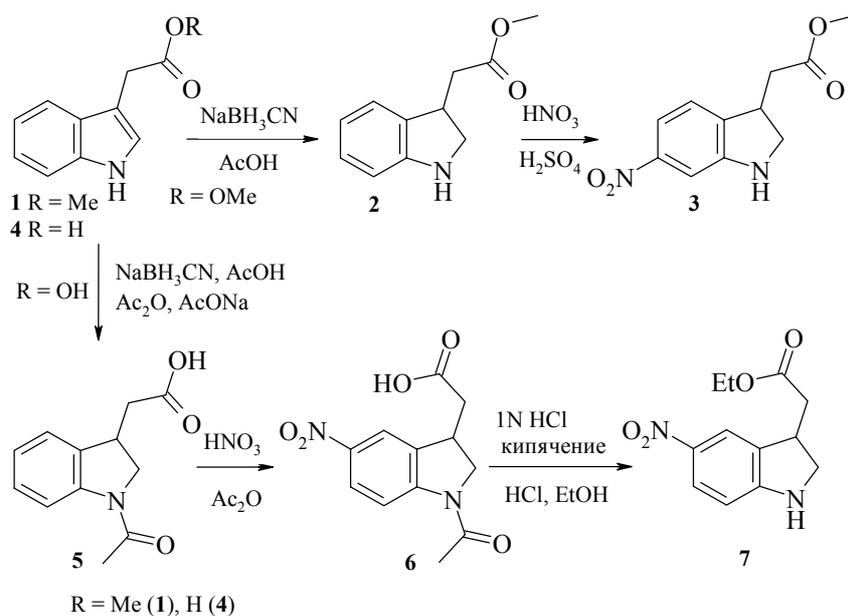
Структура соединений **2**, **3**, **5** доказана методами ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии и масс-спектрометрическим анализом.

1. Somei M., *Heterocycles* **1999** 50 (20) 1157.
2. Lavrenov S.N., Korolev A.M., Preobrazhenskaya M.N., *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic acids* **2001** 20 (10–11) 1881.

## Синтез эфиров 5- и 6-нитроиндолинилуксусных кислот

Лакатош С.А., Королев А.М., Преображенская М.Н.

Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва



**Метилловый эфир (2,3-дигидроиндол-3-ил)уксусной кислоты (2).** Метилловый эфир индол-3-ил уксусной кислоты **1** (5 г, 26.3 ммоль) растворяют в 100 мл AcOH. К полученному раствору порциями в течение 3 ч прибавляют  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (5 г, 79.6 ммоль) при  $10^\circ\text{C}$  и оставляют на ночь при перемешивании. Реакционную смесь разбавляют водой 200 мл и добавляют 200 мл EtOAc, кислоту нейтрализуют бикарбонатом натрия. Органический слой промывают водой ( $2 \times 50$  мл), продукт реакции экстрагируют 1N раствором HCl ( $4 \times 100$  мл). После нейтрализации кислоты бикарбонатом натрия метилловый эфир индолин-3-уксусной кислоты **2** экстрагируют эфиром ( $2 \times 100$  мл). Эфирный экстракт промывают водой (50 мл), насыщенным раствором NaCl (50 мл), высушивают ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривают при пониженном давлении. Остаток (желтое масло) представляет собой чистый продукт **2** (4 г, 20.8 ммоль), выход 79.1% ( $R_f$  0.57,  $\text{CHCl}_3$ -MeOH 10 : 1).

**Метилловый эфир 6-нитро-(2,3-дигидроиндол-3-ил)уксусной кислоты (3).**

Метилловый эфир индолин-3-уксусной кислоты **2** (5 г, 26.1 ммоль) растворяют при  $0^\circ\text{C}$  в 50 мл конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . К полученному раствору при перемешивании при  $0^\circ\text{C}$

прикапывают раствор 1.2 мл  $\text{HNO}_3$  ( $d = 1.52 \text{ г/см}^3$ ) в 10 мл конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Реакционную смесь оставляют на 10 мин при перемешивании и затем выливают на лед. Смесь была разбавлена ледяной водой (300 мл) и pH смеси доводят до нейтрального прибавлением бикарбоната натрия. Продукты реакции экстрагируют  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 100$  мл). Экстракт промывают насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  ( $3 \times 50$  мл), высушивают ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривают при пониженном давлении. Продукт **3** ( $R_f$  0.22, *n*-гептан– $\text{EtOAc}$  3 : 1) выделяют при помощи флэш-хроматографии (силикагель, *n*-гептан– $\text{EtOAc}$  4 : 1). Выделено 3.3 г продукта **3** (14.0 ммоль), выход 53.6%,  $T_{\text{пл}}$  101–103°C.

**1-Ацетил-(2,3-дигидроиндол-3-ил)уксусная кислота (5).** Индол-3-ил-уксусную кислоту **4** (5 г, 28.6 ммоль) растворяют в 100 мл  $\text{AcOH}$ . К полученному раствору порциями в течение 3 ч прибавляют  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (5 г, 79.6 ммоль) при 10°C и оставляют на ночь при перемешивании. Реакционную смесь упаривают в вакууме, растворяют в 100 мл уксусного ангидрида и добавляют 2 г безводного ацетата натрия. Реакционную смесь оставляют при перемешивании на ночь. Реакционную смесь разбавляют водой (200 мл), pH доводят до 3 добавлением  $\text{NaHCO}_3$ . Продукт **5** экстрагируют  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывают раствором  $\text{NaCl}$  ( $4 \times 70$  мл), высушивают ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривают при пониженном давлении. Остаток (желтое масло) представляет собой чистый продукт **5** ( $R_f$  0.3,  $\text{CHCl}_3$ – $\text{MeOH}$  10 : 1).

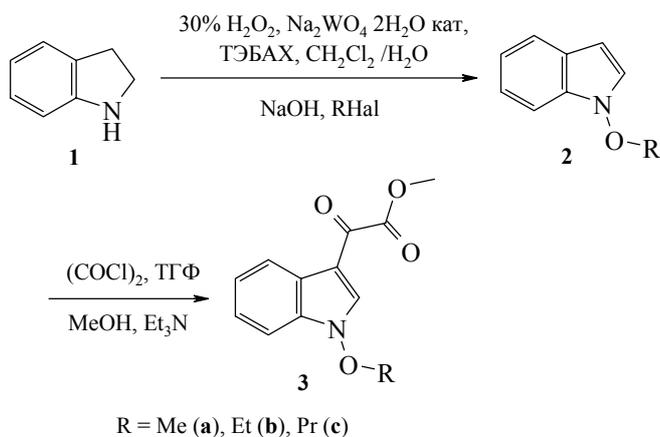
**1-Ацетил-5-нитро(2,3-дигидроиндол-3-ил)уксусная кислота (6).** Продукт **5** (1 г, 4.6 ммоль) растворяют в 30 мл  $\text{Ac}_2\text{O}$ , к раствору прикапывают при 10°C раствор 0.23 мл  $\text{HNO}_3$  ( $d = 1.52 \text{ г/см}^3$ ) в 3 мл  $\text{Ac}_2\text{O}$  и оставляют при перемешивании на 3 ч. Реакционную смесь выливают на лед, добавляют 50 мл  $\text{EtOAc}$  и pH реакционной смеси доводят до 4 бикарбонатом натрия. Органический слой промывают насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  ( $3 \times 20$  мл), высушивают ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривают в вакууме. Остаток подвергают колоночной хроматографии (силикагель,  $\text{CHCl}_3$ – $\text{AcOH}$  50 : 1). Фракции, содержащие продукт **6**  $R_f$  0.11, упаривают в вакууме, получают 720 мг (2.7 ммоль) **6**, выход 59.3%,  $T_{\text{пл}}$  200–202°C.

**5-Нитро(2,3-дигидроиндол-3-ил)уксусной кислоты этиловый эфир (7).** Продукт **6** (300 мг, 1.14 ммоль) кипятят в 2N  $\text{HCl}$  (40 мл) до полного растворения (2.5 ч). Реакционную смесь упаривают до минимального объема в вакууме, остаток лиофилизировывают и растворяют в 40 мл 2N  $\text{HCl}$  в  $\text{EtOH}$  и оставляют на ночь при перемешивании. Реакционную смесь упаривают, растворяют в  $\text{EtOAc}$  (50 мл), промывают раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 20$  мл), насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  ( $2 \times 20$  мл), высушивают ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривают при пониженном давлении. Продукт **7** ( $R_f$  0.19,  $\text{CHCl}_3$ ) выделяют при помощи флэш-хроматографии (силикагель, *n*-гептан– $\text{EtOAc}$  3 : 1). Получают 245 мг **7** в виде масла оранжевого цвета (0.92 ммоль), выход 86%.

## Синтез 1-алкоксииндолов методом МФК и метиловых эфиров (1-алкоксииндол-3-ил)-глиоксальных кислот

Лакатош С.А., Лавренов С.Н., Королев А.М., Преображенская М.Н.

Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва



**1-Алкоксииндолы 2.** К раствору индолина **1** (5 г, 0.042 ммоль) и триэтилбензил-аммония хлорида (6 г, 26 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 мл) добавляют суспензию Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O в воде (5 мл), приготовленную из H<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> (1.5 г, 6 ммоль) и NaOH (0.48 г, 12 ммоль). Смесь перемешивают 30 мин, и затем капают 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (23 мл, 0.38 моль) при сильном перемешивании, при температуре 15–18°C. Ход реакции контролируют по ТСХ (*n*-гептан–EtOAc 5 : 1) хроматограммы проявляют реактивом Эрлиха. Пятно, соответствующее 1-гидроксииндолу (*R<sub>f</sub>* 0.53), проявляется темно-фиолетовым цветом. Когда большая часть индолина вступает в реакцию, смесь охлаждают до 0°C и добавляют NaOH (20 г), следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 3°C. После этого к реакционной массе добавляют соответствующий галоидный алкил в количестве 4-х эквивалентов (0.168 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. По завершении реакции реакционную массу разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл) и водой (200 мл). Органический слой промывают 1N HCl (2 × 50 мл), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), затем водой, насыщенным раствором NaCl, высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и упаривают при пониженном давлении. Остаток подвергают флэш-хроматографии (*n*-гептан). После упаривания растворителя получают соответствующий 1-алкоксииндол **2** в виде масла.

**1-Метоксииндол (2a)** бесцветное масло, выход 45%,  $R_f$  0.41 (*n*-гептан–EtOAc 25 : 1).

**1-Этоксииндол (2b)** бесцветное масло, выход 40%,  $R_f$  0.51 (*n*-гептан–EtOAc 25 : 1).

**1-Пропоксииндол (2c)** бесцветное масло, выход 41%,  $R_f$  0.62 (*n*-гептан–EtOAc 25 : 1).

Структура веществ подтверждена методами ЯМР и масс-спектрометрии.

**Метилыые эфиры 1-алкоксииндолил-3-глиоксалевого кислоты 3.** К раствору 1-алкоксииндола **2** (6.8 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляют раствор оксалил хлорида в 5 мл ТГФ (1.1 г, 8.8 ммоль) и перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь обрабатывают раствором Et<sub>3</sub>N (2 мл) в MeOH (25 мл) при 0°C, оставляют при 20°C на 20 мин и упаривают в вакууме. Остаток растворяют в смеси воды и EtOAc (1 : 1, 50 мл), органический слой промывают водой (3 × 20 мл), насыщенным раствором NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают в вакууме. Метилый эфир соответствующей 1-алкоксииндолил-3-глиоксалевого кислоты **3** выделяют с помощью флэш-хроматографии (CHCl<sub>3</sub>).

**Метил 3-(1-метоксииндолил)глиоксалат (3a):** выход 90%, белые кристаллы,  $T_{пл}$  90–92°C (CHCl<sub>3</sub>),  $R_f$  0.28 (*n*-гептан–EtOAc 3 : 1); MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$  233 M<sup>+</sup>.

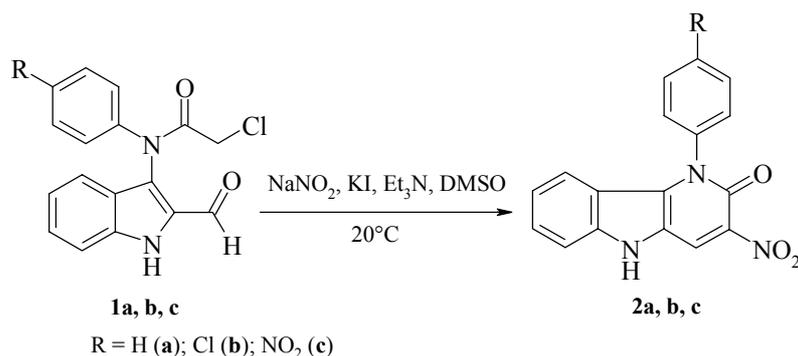
**Метил 3-(1-этоксииндолил)глиоксалат (3b):** выход 86%, масло желтоватого цвета,  $R_f$  0.34 (*n*-гептан–EtOAc 3 : 1), MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$  247 M<sup>+</sup>.

**Метил 3-(1-пропоксииндолил)глиоксалат (3c):** выход 85%, бесцветное масло,  $R_f$  0.43 (*n*-гептан–EtOAc, 3 : 1) MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$  261 M<sup>+</sup>.

## 1-Арил-2-оксо-3-нитро-1,2-дигидропиридо[3,2-*b*]индолы

Ланцетти Н.А., Рябова С.Ю.

ФГУП Государственный научный центр "НИОПИК", Москва



**1-Арил-2-оксо-3-нитро-1,2-дигидропиридо[3,2-*b*]индолы (2a, b, c).** К раствору 1 ммоль соответствующего альдегида (**1a, b, c**) [1] в 3 мл ДМСО прибавляют 0.12 г (1.7 ммоль) нитрита натрия, 0.03 г (0.18 ммоль) иодида калия и 2 капли триэтиламина. Смесь перемешивают 4 ч при 20°C и оставляют на ночь. В случае соединений **2a** и **2b** выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, метанолом и сушат. Для выделения **2c** реакцию массу выливают в воду, желтый осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и полученное вещество промывают кипящим MeOH.

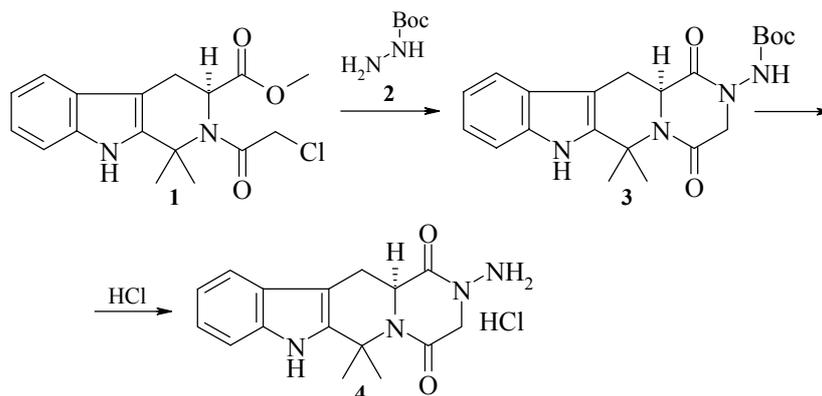
Выходы: **2a** 37% в виде кристаллов оранжевого цвета,  $T_{пл}$  362–364°C (из ДМФА); **2b** 28% в виде кристаллов желто-оранжевого цвета,  $T_{пл}$  382–384°C (из ДМФА); **2c** 20% в виде кристаллов оранжевого цвета,  $T_{пл}$  372–372.5°C (из смеси ацетон : ДМФА 2 : 1). Структура **2a, b, c** доказана методами ИК, ПМР спектроскопии (AC-200 Bruker), масс-спектрометрии (JSQ-900) и данными элементного анализа.

1. Рябова С.Ю., Тугушева Н.З., Алексеева Л.М., Граник В.Г., *Хим.-фарм. журн.* **1996** 30 (7) 42.

## 2-Амино-2,3,6,7,12,12а-гексагидро-6,6-диметил-пиразино[2',1':6,1]пиридо[3,4-*b*]-индол-1,4-дион

Милевская В.Б., Дыбенко А.Г.

Эксимед–InterBioScreen, Лаборатория синтеза физиологически активных соединений ИБОНХ НАН Украины



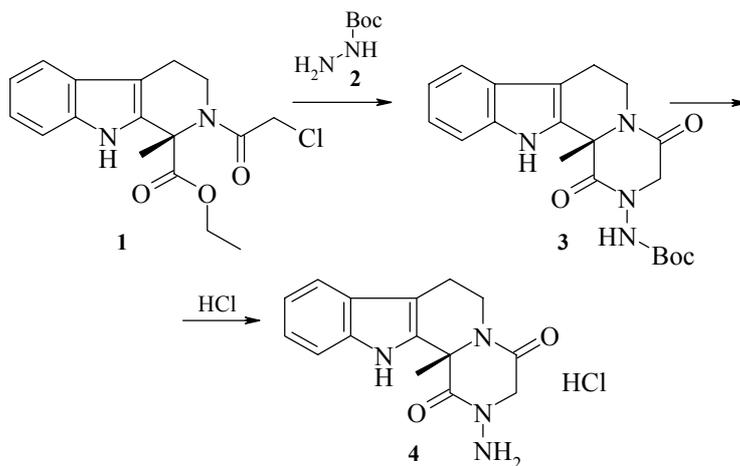
Раствор 0.8 г (0.006 моль) *tert*-бутилоксикарбонилгидразина **2** [1] и 1.00 г (0.003 моль) метилового эфира 1,1-диметил-2-(2-хлорацетил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]-индол-3-карбоновой кислоты **1** (получен из *L*-триптофана) [2] в 30 мл сухого диоксана перемешивают при кипении в течение 10–12 ч, контролируя исчезновение исходного эфира при помощи ТСХ. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают диоксаном. Объединенный фильтрат упаривают до небольшого объема и добавляют к подкисленной воде. Затвердевшую массу растирают до мелкого состояния, фильтруют, промывают водой и высушивают при 50–60°C. После флеш-хроматографии (метанол–хлороформ 9 : 1) и дополнительной рекристаллизации из метанола получают 2-(*tert*-бутилоксикарбониламино)-2,3,6,7,12,12а-гексагидро-6,6-диметилпиразино[2',1':6,1]пиридо[3,4-*b*]индол-1,4-дион **3** в виде бесцветных кристаллов. Для удаления *tert*-бутилоксикарбонильной (ВОС) группы соединение **3** растворяют в 5 мл диоксана и добавляют 5 мл насыщенного раствора HCl в диоксане. Образовавшийся в течение получаса гидрохлорид 2-амино-2,3,6,7,12,12а-гексагидро-6,6-диметилпиразино-[2',1':6,1]пиридо[3,4-*b*]индол-1,4-диона **4** отфильтровывают, промывают диоксаном, затем эфиром, высушивают и перекристаллизовывают из метанола. Общий выход соединения **4** (в расчете на исходный эфир **1**) 0.52 г (54%) в виде слабо окрашенных кристаллов. Структуры соединений **3** и **4** подтверждены спектрами ПМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, Varian VXR-300) и данными элементного анализа.

1. Carpio L.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1959** 81 955.
2. Дуленко В.И. и др., *β-Карболины. Химия и нейробиология*, Киев: Наукова думка, 1992, с. 74.

## 2-Амино-2,3,6,7,12,12*b*-гексагидро-12*b*-метил-пиразино[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индол-1,4-дион

Милевская В.Б., Дыбенко А.Г.

Эксимед–InterBioScreen, Лаборатория синтеза физиологически активных соединений ИБОНХ НАН Украины



Раствор 0.8 г (0.006 моль) Вос-гидразина **2** [1] и 1.00 г этилового эфира 1-метил-2-(2-хлорацетил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-карбоновой кислоты **1** [2] в 30 мл сухого диоксана перемешивают при кипении в течение 10–12 ч до исчезновения исходного эфира. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают диоксаном. Объединенный фильтрат упаривают до небольшого объема и добавляют к подкисленной воде. Затвердевшую массу растирают до мелкого состояния, фильтруют, промывают водой и высушивают при 50–60°C. После флеш-хроматографии (метанол–хлороформ 9 : 1) и дополнительной рекристаллизации из метанола получают соединение **3** в виде бесцветных кристаллов. Для удаления ВОС-группы соединение **3** растворяют в 5 мл диоксана и добавляют 5 мл насыщенного раствора HCl в диоксане. Образовавшийся в течение получаса гидрохлорид 2-амино-2,3,6,7,12,12*b*-гексагидро-12*b*-метилпиразино-[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индол-1,4-диона **4** отфильтровывают, промывают диоксаном, затем эфиром, высушивают и перекристаллизовывают из метанола. Выход соединения **4** 0.46 г (48%) в виде слабо окрашенных кристаллов. Структуры соединений **3** и **4** подтверждены спектрами ПМР и данными элементного анализа.

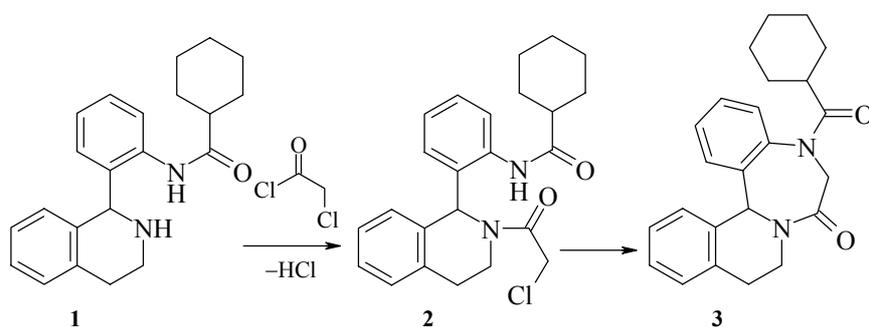
Работа выполнена по идее и при поддержке InterBioScreen Ltd.

1. Carpio L.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1959** 81 955.
2. Дуленко В.И. и др., *β-Карболины. Химия и нейробиология*, Киев: Наукова думка, 1992, с. 16.

**(±)-N-{2-[2-(Хлорацетил)-1,2,3,4-тетрагидро-  
изохиолин-1-ил]фенил}циклогексанкарбоксамид и  
(±)-5-(циклогексилкарбонил)-5,9,10,14b-тетрагидро-  
изохиолино[2,1-d][1,4]бензодиазепин-7-(6H)-он**

Михайлицын Ф.С.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова



**(±)-N-{2-[2-(Хлорацетил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-1-ил]фенил}цикло-  
гексанкарбоксамид (2).** К охлажденной смеси 2.0 г (0.006 моль) (±)-N-{2-[2-(1,2,  
3,4-тетрагидроизохиолин-1-ил]фенил]циклогексанкарбоксамида **1** в 15 мл ди-  
хлорметана и 1.7 мл 50% водного раствора NaOH медленно прибавляют при  
перемешивании 0.9 г (0.006 моль) хлорацетилхлорида. Смесь перемешивают 1 ч  
при комнатной температуре и выливают в 15 мл воды. Органический слой отде-  
ляют, промывают водой, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, полностью упаривают и к остатку  
прибавляют 5 мл этилацетата. Твердый продукт отфильтровывают и кристал-  
лизуют из бензола. Получают белые кристаллы с  $T_{пл}$  165–167°C. Выход 2.1 г  
(85.4%).

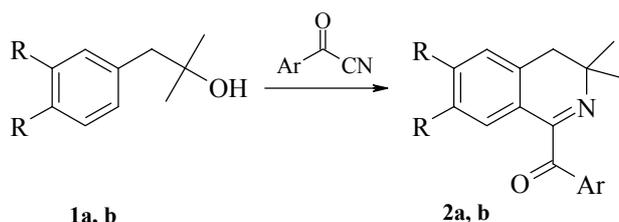
**(±)-5-(Циклогексилкарбонил)-5,9,10,14b-тетрагидроизохиолино[2,1-d][1,4]-  
бензодиазепин-7-(6H)-он (3).** Смесь 2.05 г (0.005 моль) (±)-N-{2-[2-(хлорацетил)-  
1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-1-ил]фенил}циклогексанкарбоксамида **2**, 10 мл ди-  
хлорметана, 1.5 мл 50% водного раствора NaOH и 0.15 г бензилтриэтиламмония  
хлорида кипятят с обратным холодильником и перемешивают в течение 7 ч.  
Реакционную массу выливают в 20 мл воды, отделяют органический слой,  
промывают его водой, 5%-ной соляной кислотой, снова водой и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.  
После удаления растворителя получают желтоватое масло, которое дважды  
кристаллизуют из смеси этилацетат–гептан (1 : 1). Получают 0.8 г продукта **3**  
(43%) в виде белых кристаллов с  $T_{пл}$  208–210°C.

Структура соединений **2** и **3** подтверждена данными ПМР-спектров (XL-200  
Varian, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) и элементным анализом.

## 1-Ароил-3,4-дигидроизохинолины

Михайловский А.Г.

Институт технической химии УрО РАН



R = H (1a, 2a); OMe (1b, 2b);

Ar = Ph (2a); *o*-толил (2b)

**1-Бензоил-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин (2a).** К смеси 1.31 г (0.01 моль) бензоилцианида и 1.50 г (0.01 моль) диметилбензилкарбинола **1a** в 30 мл бензола добавляют по каплям 4 мл конц. серной кислоты. Смесь нагревают при интенсивном перемешивании 40 мин при 60–70°C, охлаждают, выливают на 50 г льда и отделяют бензольный слой. Водную фазу нейтрализуют аммиаком. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из пентана. Получают порошок белого цвета. Выход 82%.  $T_{пл}$  59–60°C.

**1-(*o*-Толуоил)-3,3-диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин (2b).** К смеси 1.45 г (0.01 моль) *o*-толуоил цианида и 2.10 г (0.01 моль) 2-(3,4-диметоксибензил)-пропан-2-ола **2a** в 30 мл бензола и 2 мл ледяной уксусной кислоты добавляют по каплям 4 мл концентрированной серной кислоты. Смесь нагревают при интенсивном перемешивании 15 мин при 60–70°C, охлаждают, выливают на 50 г льда и отделяют бензольный слой. Водную фазу нейтрализуют аммиаком. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат, растворяют в этилацетате и пропусканием сухого HCl получают гидрохлорид, который отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из ацетонитрила. Получают порошок желтого цвета. Выход 81%.  $T_{пл}$  204–205°C.

Структура соединений **2a**, **2b** доказана методами ИК, ПМР спектроскопии и элементным анализом [1].

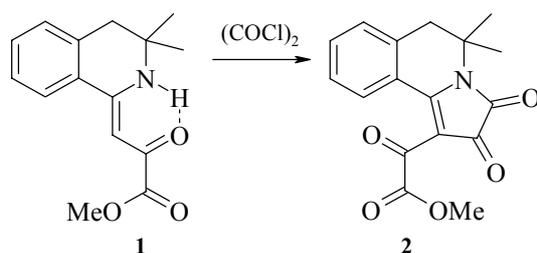
1. Михайловский А.Г., ХГС 2000 264.



## 2,3-Диоксо-5,5-диметил-1-метоксалил- 2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин

Михайловский А.Г.

*Институт технической химии УрО РАН*



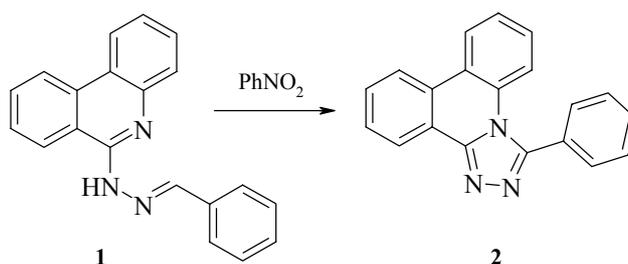
**2,3-Диоксо-5,5-диметил-1-метоксалил-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин (2).** К 0.86 мл (0.01 моль) оксалилхлорида в 50 мл абсолютного эфира при 0–5°C добавляют в течение 15 мин смесь 2.59 г (0.01 моль) соединения **1** [1] и 2.76 мл (0.02 моль) триэтиламина в 150 мл эфира. Реакционную смесь доводят до 20°C и оставляют при этой температуре еще 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из изопропанола. Получают порошок ярко-красного цвета. Выход 76%.  $T_{\text{пл}}$  185–186°C. Структура соединения **2** доказана методами ИК, ПМР спектроскопии и элементным анализом [1].

1. Михайловский А.Г., *XTC* 1996 685.

## 5-Фенил-1,2,4-триазоло[4,3-*f*]фенантридин

Михайловский А.Г.

Институт технической химии УрО РАН



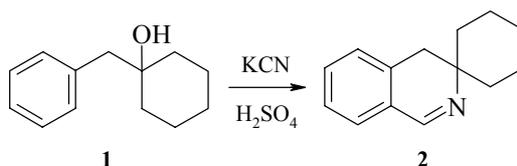
**5-Фенил-1,2,4-триазоло[4,3-*f*]фенантридин (2).** Раствор 2.97 г (0.01 моль) гидразона **1** кипятят в 30 мл нитробензола в течение 1 ч, охлаждают до 20°C, разбавляют 50 мл этанола. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из изопропанола. Получают порошок белого цвета. Выход 71%.  $T_{пл}$  146–148°C. Структура соединения **2** доказана методами ИК, ПМР спектроскопии и элементным анализом [1].

1. Михайловский А.Г., ХГС 1998 186.

### 3-спиро-Циклогексил-3,4-дигидроизохинолин

Михайловский А.Г.

Институт технической химии УрО РАН



*Внимание! В ходе реакции образуется газообразная синильная кислота. Поэтому синтез следует проводить обязательно в вытяжном шкафу. В случае резкого вспенивания реакционной смеси, которое часто наблюдается после окончания добавления серной кислоты, следует остановить мешалку и подождать окончания процесса вспенивания.*

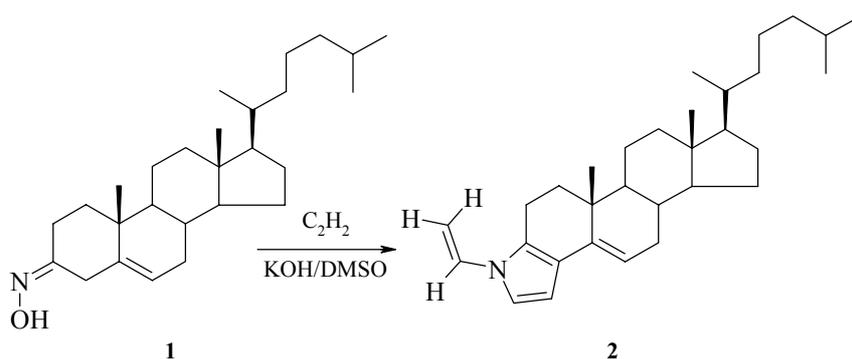
**3-спиро-Циклогексил-3,4-дигидроизохинолин (2).** Смесь 19.0 г (0.10 моль) 1-бензилциклогексанола **1** и 8.45 г (0.13 моль) цианида калия в 150 мл бензола помещают в трехгорлую круглодонную колбу на 500 мл, снабженную обратным холодильником и мешалкой. К этой смеси добавляют по каплям 30 мл конц. серной кислоты, охлаждая колбу ледяной водой (температура около +5°C). При этом наблюдается разогрев смеси. После перехода цианида калия в раствор (см. выше меры предосторожности) смесь перемешивают до достижения комнатной температуры, а затем еще 1 ч при кипячении на водяной бане, охлаждают до комнатной температуры, выливают на 200 г льда, затем отделяют бензольный слой. Водную фазу нейтрализуют раствором аммиака. Полученное основание экстрагируют гексаном. Гексановую вытяжку сушат над K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, отгоняют растворитель. Остаток растворяют в 250 мл этилацетата и пропусканием сухого HCl получают гидрохлорид соединения **2**, который отфильтровывают и сушат. После перекристаллизации из изопропанола получают 13.2 г гидрохлорида **2** в виде бесцветных кубических кристаллов.  $T_{пл}$  210–211°C. Выход 56%. Структура соединения **2** доказана спектрами ЯМР (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C), масс-спектрами и элементным анализом [1].

1. Михайловский А.Г., Шкляев В.С., Фешина Е.В., ХТС 1998 236.

## N-Винил-5-пирроло[3,4-*b*]холестен

Михалева А.И., Шмидт Е.Ю.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН



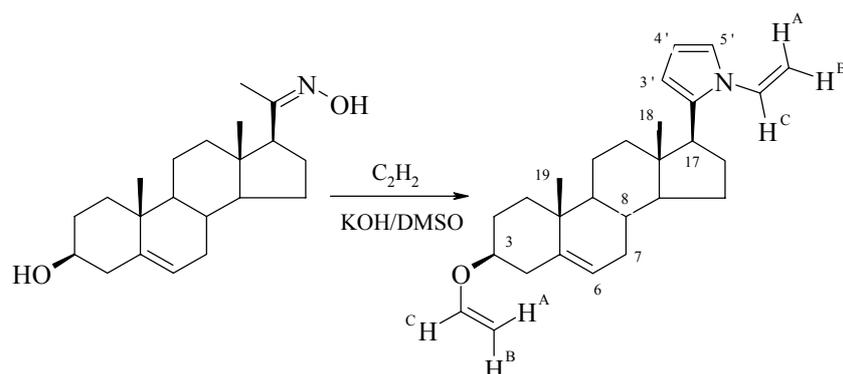
Смесь 0.82 г (2.1 ммоль) 5-холестен-3-он оксима **1**, 0.7 г (10.8 ммоль) КОН и 50 мл ДМСО загружают в стальной поллитровый вращающийся автоклав, насыщают ацетиленом (начальное давление 14 атм, максимальное в ходе реакции – 25 атм). При перемешивании доводят температуру реакционной смеси до 120°C и продолжают перемешивание при данной температуре 30 мин. После охлаждения к реакционной смеси добавляют 50 мл воды и проводят экстракцию эфиром (40 мл × 4). Экстракт промывают водой (30 мл × 4) и сушат над прокаленным поташом. Остаток после выпаривания эфира делят на колонке (деактивированная основная окись алюминия, гексан). После перекристаллизации из ацетона выделяют 0.23 г (25%) N-винил-5-пирроло[3,4-*b*]холестена **2** в виде тонких бесцветных прозрачных игл. При 136°C кристаллы приобретают бурую окраску, а при 146°C плавятся. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): N-винильная группа – 6.77 (1H, дд,  $\text{H}^C$ ), 5.01 (1H, дд,  $\text{H}^A$ ,  $^2J_{\text{AB}}$  1.3,  $^3J_{\text{AC}}$  13.7), 4.58 (1H, дд,  $\text{H}^B$ ,  $^3J_{\text{BC}}$  6.7); пиррольное кольцо – 6.86 (1H, д,  $\text{H}^5$ ), 6.25 (1H, д,  $\text{H}^4$ ,  $^3J_{45}$  3.1), 5.69 (1H, м,  $\text{H}^6$ ), 0.98 (3H, с, Me-19), 0.92 (3H, с, Me-21), 0.86 (3H, с, Me-26), 0.85 (3H, д, Me-27), 0.71 (3H, с, Me-18). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): N-винильная группа – 130.33 ( $\text{C}^a$ ), 96.38 ( $\text{C}^b$ ); пиррольное кольцо – 126.67 ( $\text{C}^2$ ), 116.65 ( $\text{C}^4$ ), 105.57 ( $\text{C}^3$ ). Молекулярный ион  $M^+$  433. Найдено, %: С 85.11, Н 11.56, N 3.48.  $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{N}$ . Вычислено, %: С 85.85, Н 10.92, N 3.23.

1. Васильцов А.М., Зайцев А.Б., Михалева А.И. и др., ХГС **2002** (1) 66.

## 3β-Винилокси-17β-(N-винил-пиррол-2-ил)-Δ<sup>5</sup>-андростен

Михалева А.И., Шмидт Е.Ю.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН



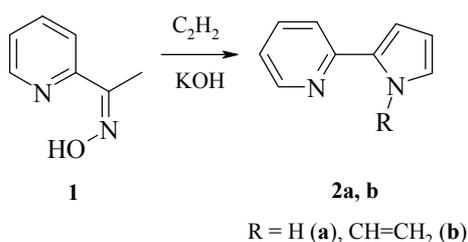
Смесь 3.32 г (10 ммоль) оксима Δ<sup>5</sup>-прегнен-3β-ол-20-она и 1.68 г (30 ммоль) KOH в 50 мл ДМСО насыщают ацетиленом (начальное давление при комнатной температуре – 14 атм) в автоклаве, нагревают (100°C, 5 ч, максимальное давление – 30 атм), охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют диэтиловым эфиром (20 мл × 5). Экстракты промывают водой (5 мл × 3) и сушат над MgSO<sub>4</sub>. После отгонки эфира полученную смесь продуктов разделяют с помощью препаративной ТСХ (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, диэтиловый эфир–пентан 1 : 3) и получают 3β-винилокси-17β-(N-винилпиррол-2-ил)-Δ<sup>5</sup>-андростен (чистота ~90%, выход 63%). Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J, Гц): О-винильная группа – 6.30 H<sup>C</sup> (1H, дд, <sup>3</sup>J<sub>BC</sub> 6.7, <sup>3</sup>J<sub>AC</sub> 13.7), 4.28 (1H, дд, H<sup>A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> 1.3), 3.99 (1H, дд, H<sup>B</sup>); N-винильная группа – 6.99 H<sup>C</sup> (1H, дд, <sup>3</sup>J<sub>BC</sub> 8.8, <sup>3</sup>J<sub>AC</sub> 15.7), 5.05 (1H, дд, H<sup>A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> 1.0), 4.58 (1H, дд, H<sup>B</sup>); пиррольное кольцо – 6.01 (1H, дд, H<sup>3'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>3'-4'</sub> 3.7, <sup>4</sup>J<sub>3'-5'</sub> 1.7), 6.16 (1H, дд, H<sup>4'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4'-5'</sub> 3.0), 6.94 (1H, дд, H<sup>5'</sup>); стероидный фрагмент – 3.63 (1H, м, H<sup>3</sup>), 5.38 (1H, м, H<sup>6</sup>), 2.74 (1H, м, H<sup>17</sup>), 0.99 (3H, с, Me-21), 0.55 (3H, с, Me-18).

1. Васильцов А.М., Шмидт Е.Ю., Михалева А.И. и др., ХТС **2001** (12) 1641.

## 2-(2'-Пиридил)пиррол и N-винил-2-(2'-пиридил)пиррол

Михалева А.И., Шмидт Е.Ю.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН



**2-(2'-Пиридил)пиррол** [1]. Смесь 2.0 г (15 ммоль) оксима 2-ацетилпиридина и 1.8 г (32 ммоль) KOH в 30 мл ДМСО нагревают с ацетиленом (начальное давление при комнатной температуре – 14 атм) в стальном вращающемся автоклаве (объем 250 мл) при 80–85°C в течение 3.5 ч (максимальное давление при 85°C – 30 атм). После охлаждения до комнатной температуры реакционную массу разбавляют водой (1 : 3) и экстрагируют эфиром (20 мл × 5), эфирные вытяжки промывают водой (10 мл × 3) и сушат поташом. После удаления эфира получают 1.69 г (выход 80%) 2-(2'-пиридил)пиррола.  $T_{пл}$  88–89°C (петролейный эфир).

**N-Винил-2-(2'-пиридил)пиррол** [2]. Получают с выходом 68% при нагревании оксима 2-ацетилпиридина, эквимолярного количества KOH в ДМСО под давлением ацетилена (начальное давление при комнатной температуре – 16 атм) при 120°C в течение 3 ч (максимальное давление при 120°C – 30 атм).  $T_{кип}$  121–122°C/3 мм рт. ст.,  $n_D^{20}$  1.6458,  $d_4^{20}$  1.2190.

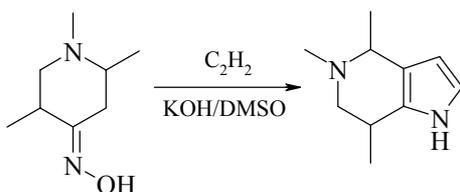
Структура полученных соединений **1**, **2** подтверждена данными ЯМР- и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

1. Афонин А.В., Ушаков И.А., Петрова О.В. и др., *ЖОрХ* **2000** 36 (7) 1074.
2. Petrova O.V., Mikhaleva A.I., Sobenina L.N., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **1997** (4) 162.

## 4,5,7-Триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2*c*]пиридин

Михалева А.И., Шмидт Е.Ю.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН



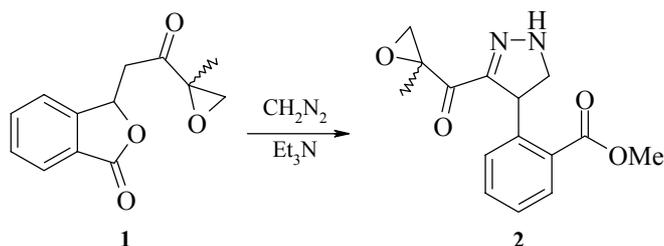
Через смесь 4.0 г (26 ммоль) оксима 1,2,5-триметилпиперидин-4-она и 1.5 г (26 ммоль) измельченного KOH в 40 мл ДМСО при 85°C в течение 7 ч пропускают ацетилен со скоростью ~400–600 мл/мин. KOH нейтрализуют  $CO_2$ , осадок отфильтровывают, фильтрат перегоняют на водяной бане при 60–65°C/5–7 мм рт. ст. В дистилляте, по данным ГЖХ, содержится только ДМСО и следы исходного оксима. Кубовый остаток перекристаллизовывают из гексана. Получают 2.6 г (выход 62%) 4,5,7-триметилпирроло[3,2*c*]пиперидина, белые кристаллы,  $T_{пл}$  143°C. Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 7.86 (1H, уш. с, NH), 6.61 (1H, т,  $H^2$ ,  $^3J_{2-3}$  3.0), 5.95 (1H, т,  $H^3$ ), 3.18 (1H, м,  $H^4$ ,  $^3J_{4-Me}$  6.5,  $^4J_{4-3}$  2.3), 3.06 (1H, м,  $H^7$ ), 2.95 (1H, дд,  $H^{6e}$ ,  $^2J_{6a-6e}$  10.5,  $^3J_{6e-7}$  5.0), 2.24 (1H, дд,  $H^{6a}$ ,  $^3J_{6a-7}$  11.5), 2.41 (3H, с, NMe), 1.34 (3H, д, 4-Me,  $^3J_{4-Me}$  6.5), 1.13 (3H, д, 7-Me,  $^3J_{7-Me}$  6.5). Молекулярный ион  $M^+$  164. Препаративной ТСХ из остатка выделяют 0.55 г (выход 13%) изомерного 4,5,7*a*-триметилпирроло[3,2*c*]пиперидина, белые кристаллы,  $T_{пл}$  127–129°C. Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 7.90 (1H, уш. с, NH), 6.61 (1H, т,  $H^2$ ,  $^3J_{2-3}$  3.0), 5.94 (1H, т,  $H^3$ ), 3.42 (1H, м,  $H^4$ ,  $^3J_{4-Me}$  6.5,  $^4J_{4-3}$  1.0), 2.87 (1H, м,  $H^7$ ), 2.66 (1H, дд,  $H^{6e}$ ,  $^2J_{6a-6e}$  11.5,  $^3J_{6e-7}$  0.5), 2.67 (1H, дд,  $H^{6a}$ ,  $^3J_{6a-7}$  6.0), 2.43 (3H, с, NMe), 1.29 (3H, д, 4-Me,  $^3J_{4-Me}$  6.5), 1.22 (3H, д, 7-Me,  $^3J_{7-Me}$  6.5). Молекулярный ион  $M^+$  164.

1. Трофимов Б.А., Васильцов А.М., Михалева А.И. и др., *XTC* **1991** (10) 1365.

## Метилловый эфир 2-[2-метил-3-оксиранокарбонил-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил] бензойной кислоты

Михалёнок С.Г., Кузьменок Н.М., Звонок А.М.

Белорусский государственный технологический университет



К 2.32 г (0.01 моль) смеси диастереомеров 3-(3-метил-2-оксо-3,4-эпоксибутил)-фталида **1** в 50 мл диэтилового эфира прибавляют при перемешивании 75 мл эфирного раствора диазометана, полученного из 11 г N-нитрозометилмочевины по стандартной методике [1], и 4.2 мл (0.03 моль) триэтиламина. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 2 дней. Выпавшую в осадок диастереомерную смесь **2** отфильтровывают, промывают смесью эфир–этанол 3/1 и сушат на воздухе. Полученный желтоватый порошок перекристаллизовывают из этанола и выделяют 2.5 г белых кристаллов (выход 87%,  $T_{пл}$  142–143°C). Структура доказана методами ИК,  $^1H$  ЯМР спектроскопии (Bruker AC-200,  $CDCl_3$ ) и элементным анализом.

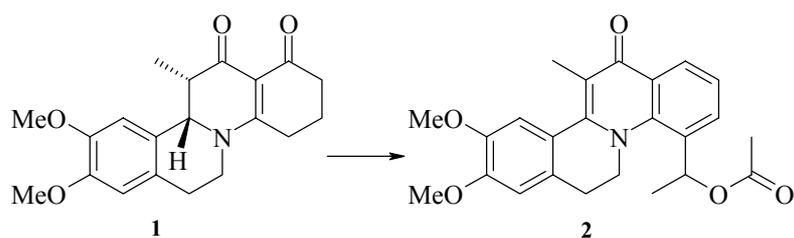
Фталид **1** получен конденсацией 2-ацетил-2-метилоксирана с *o*-формилбензойной кислотой в присутствии 2 эквивалентов КОН в метаноле.

1. Арндт Ф., *Синтезы органических препаратов*, М.: Изд-во иностранной литературы, 1949, сб. 2, с. 174.

## 1-(12-Метил-9,10-диметокси-13-оксо-7,13-дигидро-6*H*-изохино[2,1-*a*]хинолин-4-ил)этил ацетат

Михальчук А.Л., Гулякевич О.В.

*Институт биоорганической химии НАН Беларуси*



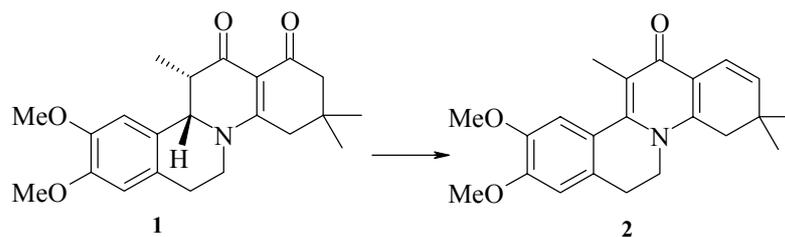
Смесь 1.71 г (5 ммоль) циклогексано[5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолин-1,13-диона **1** [1] и 0.65 г (7.9 ммоль) плавящего ацетата натрия в 15 мл уксусного ангидрида кипятят 6 ч в атмосфере аргона, следя за ходом реакции с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь упаривают досуха, остаток обрабатывают смесью хлороформ–вода, хлороформный слой отделяют, сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают, упаривают до 5–7 мл и подвергают флэш-хроматографии на 15 г силикагеля 5/40μ, элюируя хлороформом. Из собранных элюатов получают циклогексано[5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолин-13-он **2** в виде желто-зеленых кристаллов. Выход 84.8%.  $T_{пл}$  184.5–186.5°C (CHCl<sub>3</sub>–гексан). Структура соединения **2** доказана методами ИК (Protégé 460, KBr), УФ (Specord M-400, EtOH), ЯМР <sup>1</sup>H (AM-200 Bruker, CDCl<sub>3</sub>, 200.11 MHz) и <sup>13</sup>C (AM-200 Bruker, CDCl<sub>3</sub>, 90.54 MHz) спектроскопии, масс-спектрометрии (Shimadzu MS QP-5000, 70 eV), элементным и рентгеноструктурным анализом (Nicolet R3m).

1. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Рубинов Д.Б., Ахрем А.А., ХТС **1993** (3) 374.

### 3,3,12-Триметил-9,10-диметокси-4,6,7,13-тетрагидро-3*H*-изохино[2,1-*a*]хинолин-13-он

Михальчук А.Л., Гулякевич О.В.

*Институт биоорганической химии НАН Беларуси*



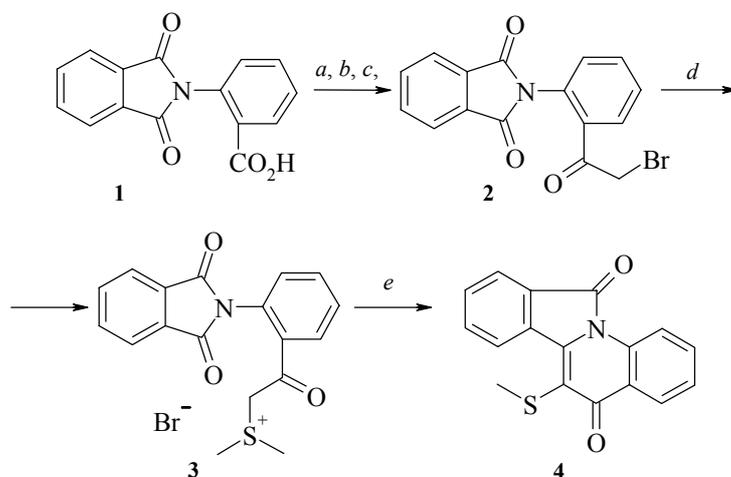
Смесь 1.2 г (3.5 ммоль) циклогексано[5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолина (8-аза-*D*-гомогона-12,17*a*-диона **1** [1]) и 10 мл уксусного ангидрида кипятят в атмосфере азота 13 ч, затем реакционную смесь упаривают досуха, остаток сушат в вакуум-эксикаторе над КОН и растворяют в хлороформе. Полученный раствор подвергают флеш-хроматографии на 10 г силикагеля 5/40μ (элюент хлороформ–гексан, 1 : 1). Получают циклогексано[5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолин **2** в виде кремовых пластинчатых кристаллов. Выход 81.2%.  $T_{пл}$  249–252°C (хлороформ–гексан). Структура соединения **2** доказана методами ИК (Protégé 460, KBr), УФ (Specord M-400, EtOH), ЯМР  $^1H$  (AM-200 Bruker,  $CDCl_3$ , 200.11 MHz) и  $^{13}C$  (AM-200 Bruker,  $CDCl_3$ , 90.54 MHz) спектроскопии, масс-спектрометрии (Shimadzu MS QP-5000, 70 eV), элементным и рентгеноструктурным анализом (Nicolet R3m).

1. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., Веренич А.И. и др., в сб. *Енамины в органическом синтезе*, под ред. Шкляева Ю.В., Екатеринбург: УрО РАН, 1996, с. 111.

## 6-Метилтио-5,11-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]-хинолин-5,11-дион

Муллагалин И.З., Лакеев С.Н., Майданова И.О.,  
Абдуллин М.Ф., Галин Ф.З.

Институт органической химии УНЦ РАН



*a* -  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ; *b* -  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ; *c* -  $\text{HBr}$ ; *d* -  $\text{Me}_2\text{S}$ ; *e* -  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{CHCl}_3$

**2-[2-(Бромацетил)-фенил]-фталимид (2).** К суспензии 5.34 г (20 ммоль) кислоты **1**, полученной по стандартной методике [1], в 100 мл сухого бензола прибавляют 5.95 г (50 ммоль) хлористого тионила и кипятят с обратным холодильником 3 ч. Растворитель и избыток хлористого тионила отгоняют, полученный хлорангидрид используют без очистки. Раствор 2.85 г (10 ммоль) хлорангидрида в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  прибавляют при  $-5^\circ\text{C}$  к перемешиваемому эфирному раствору диазометана, полученного из 4 г (40 ммоль) нитрозометилмочевины. Затем реакционную массу перемешивают 0.5 ч при  $-5^\circ\text{C}$ , температуру доводят до комнатной и прикапывают 11.7 мл 48%-го водного раствора  $\text{HBr}$ . После окончания выделения азота раствор перемешивают еще 1 ч. Органический слой промывают 5%-ным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , сушат над  $\text{MgSO}_4$ . После отгонки растворителя получают 3.06 г (89%) **2** в виде порошка белого цвета.  $T_{\text{пл}}$  198–200°C (из ацетона).

**2-[2-(Фталимида)-фенил]-2-оксоэтил-диметилсульфоний бромид (3).** К раствору 3.44 г (10 ммоль) бромкетона **2** в 30 мл сухого ацетона при перемешивании прибавляют 1.86 г (30 ммоль) диметилсульфида и смесь выдерживают в течение

12 ч. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном. Получают 3.41 г (84%) **3** в виде белого порошка.  $T_{пл}$  159–160°C.

**6-Метилгио-5,11-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]-хинолин-5,11-дион (4)**. К суспензии 2.27 г (5.6 ммоль) сульфониевой соли **3** в 10 мл  $CHCl_3$ , охлажденной до 10°C, при перемешивании прибавляют смесь 0.7 мл 12.5 н. NaOH и 4 мл насыщенного раствора  $K_2CO_3$ . Реакционную смесь перемешивают 30 мин при 10°C, затем доводят температуру до комнатной. Органический слой сушат над  $K_2CO_3$ , растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток чистят колоночной хроматографией. Получают 1.11 г (68%) **4** в виде кристаллов ярко-желтого цвета.  $T_{пл}$  170–171°C.

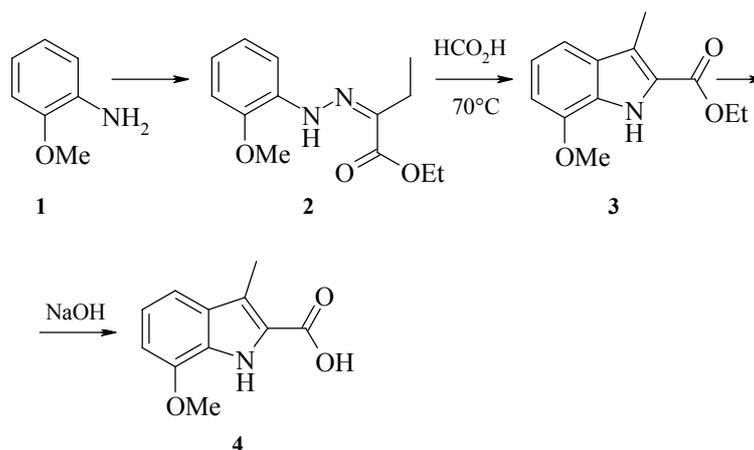
Структура соединений **2**, **3**, **4** доказана методами ИК, ЯМР-спектроскопии и элементным анализом.

1. Sheehan J.C., Chapman D.W., Roth R.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1952** 3822.

### 3-Метил-7-метоксииндол-2-карбоновая кислота

Нам Н.Л., Грандберг И.И.

Московская сельскохозяйственная академия им. К.А. Тимирязева



В 1.5 л стакане смешивают при хорошем размешивании мешалкой Хершберга 140 мл (~1.5 м) концентрированной соляной кислоты с 300 г льда и добавляют 62 г (57 мл, 0.5 м) *o*-анизида (1) при внешнем охлаждении льдом с солью до 0–5°C [1]. Затем медленно прикапывают, поддерживая температуру 0–5°C, холодный раствор 36 г (0.503 м) NaNO<sub>2</sub> в 200 мл воды. После окончания прибавления нитрита натрия смесь размешивают еще 20 мин и быстро фильтруют через воронку Бюхнера. Затем холодный раствор полученной соли диазония быстро (в течение ~10 мин) порциями приливают при энергичном размешивании в трехлитровом стакане с внешним охлаждением льдом с солью к свежеприготовленному раствору 125 г (2.25 м) КОН в смеси 50 мл воды и 200 г льда. В этот раствор добавляют ~800 г льда и сразу вливают смесь 79 г (78 мл, 0.5 м) этилацетоуксусного эфира и 80 мл метанола при энергичном размешивании. После этого снимают внешнее охлаждение, смесь размешивают в течение часа и в делительной воронке тщательно встряхивают с 600 мл теплого бензола. Бензольный слой отделяют, промывают его 100 мл воды, фильтруют на воронке Бюхнера диаметром ~70 мм через слой силикагеля толщиной ~1 см. Силикагель промывают 40 мл теплого бензола и бензольные вытяжки упаривают на роторном испарителе. Полученную в остатке темно-красную массу гидразона (2) без очистки смешивают с 300 мл 90%-ной НСООН, при этом наблюдается слабо экзотермическая реакция. Далее кипятят смесь с обратным холодильником в течение 5 ч. На роторном испарителе отгоняют большую часть НСООН, остаток (~250 мл) смешивают с

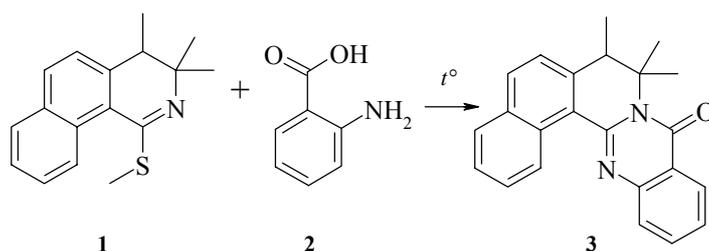
700 мл воды и тщательно размешивают. С выпавшей полукристаллической темной массы декантируют воду и еще дважды промывают ее порциями по 200 мл воды. Полученный сырой этиловый эфир 7-метокси-3-метилиндол-2-карбоновой кислоты (**3**) растворяют при нагревании в 300 мл, прибавляют 2 л 2 н. водного раствора NaOH и кипятят 6 ч с обратным холодильником. Затем из реакционной массы отгоняют около 0.5 л растворителя и охлаждают. Щелочной раствор в делительной воронке тщательно встряхивают с 300 мл теплого бензола и отбрасывают бензольный экстракт. Затем эту операцию проводят еще дважды бензолом и один раз эфиром. Щелочной раствор фильтруют на воронке Бюхнера диаметром ~70 мм через слой силикагеля толщиной ~2 см, затем силикагель промывают 40 мл теплой воды. Объединенный фильтрат при размешивании подкисляют 15%-ной соляной кислотой до pH ~2. Выпадающая темная густая масса кислоты (**4**) медленно кристаллизуется. Через сутки ее отделяют, промывают дважды порциями по 150 мл воды и кипятят 5 мин с 200 мл 20%-ной уксусной кислоты, охлаждают, отделяют полукристаллическую массу, промывают ее 200 мл воды и перекристаллизовывают из 50%-ной уксусной кислоты. Выпавшие темные кристаллы промывают водой, оставляют под слоем воды на сутки, отфильтровывают, измельчают и сушат в течение 12 часов под вакуумом при 80°C. К полученному сухому порошку прибавляют 60 мл смеси гексан : бензол (3 : 1) и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают, отфильтровывают осадок и снова сушат под вакуумом 12 ч при комнатной температуре. Получено 31 г (30%) 7-метокси-3-метилиндол-2-карбоновой кислоты (**4**), представляющей собой темно-серый порошок с  $T_{пл}$  220–222°C. Структура соединения доказана на основе ИК-, УФ-, ПМР-спектров и данных элементного анализа.

1. Blaikai K.G., Perkin W.H., *J. Chem. Soc.* **1924** 125 296.

### 3,3,4-Триметил-3,4-дигидро-1*H*-бензо[*h*]изохино- [1,2-*b*]хинолизин-11-он

Нифонтов Ю.В., Шкляев Ю.В.

*Институт технической химии УрО РАН*



#### 3,3,4-Триметил-3,4-дигидро-1*H*-бензо[*h*]изохино[1,2-*b*]хинолизин-11-он (3).

Смесь 2.69 г (0.01 моля) 1-метилтио-3,3,4-тетраметил-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолина (1) и 1.37 г (0.01 моля) антралиновой кислоты (2) нагревают на металлической бане при 170–180°C до исчезновения пятна тиолактимного эфира по ТСХ [1]. Расплав выливают в смесь гексан–этилацетат (3 : 1), выделившиеся кристаллы отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Выход 59%.  $T_{пл}$  189–190°C.

Структура синтезированного соединения доказана методами ИК, ПМР и масс-спектрометрии.

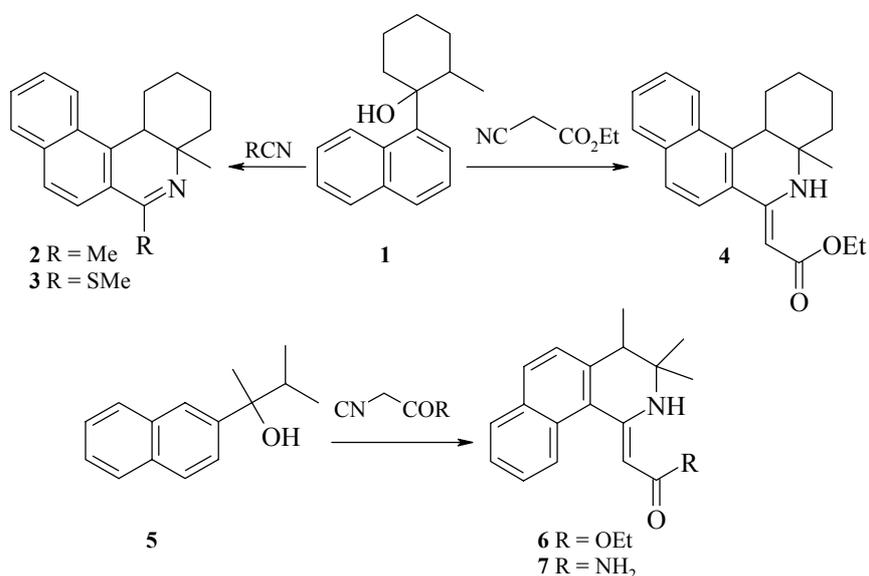
*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 01-03-96479 Урал).*

1. Шкляев Ю.В., Глушков В.А., Аушева О.Г., Нифонтов Ю.В., в сб. *Енамины в органическом синтезе*, Екатеринбург: УрО РАН, 2001, с. 120.

## 6-Замещенные 4*a*-метил-1,2,3,4,4*a*,10*b*-гексагидро-9,10-бензо[*k*]фенантридины и этиловый эфир и амид 2-(3,3,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*h*]изохинолин-1-илиден)-уксусной кислоты

Нифонтов Ю.В., Шкляев Ю.В.

Институт технической химии УрО РАН



**Общая методика синтеза 6-замещенных 4*a*-метил-1,2,3,4,4*a*,10*b*-гексагидро-9,10-бензофенантридинов (2, 3, 4) [1].** Смесь 24 г (0.1 моля) карбинола 1 (полученного из 1-броммагнийнафталина и 2-метилциклогексанола в эфире) и 0.1 моля соответствующего нитрила прибавляют по каплям при охлаждении (0–10°C) и перемешивании к 50 мл концентрированной серной кислоты [1]. Перемешивают 30 мин, разбавляют 300 мл воды, экстрагируют 50 мл толуола, органический слой отбрасывают, остаток подщелачивают водным аммиаком до pH 8–9. Выделившийся осадок отделяют, промывают водой, сушат на воздухе и кристаллизуют из гексана, получая соответствующий продукт 2–4.

**4,6-Диметил-1,2,3,4,4*a*,10*b*-гексагидро-9,10-бензофенантридин (2).** Бесцветные кристаллы. Выход 49%.  $T_{пл}$  117–118°C.

**4-Метил-6-метилтио-1,2,3,4,4a,10b-гексагидро-9,10-бензофенантридин (3).** Бесцветные кристаллы. Выход 62%.  $T_{пл}$  69–70°C.

**4-Метил-6-карбэтоксиметилен-1,2,3,4,4a,5,6,10b-октагидро-9,10-бензофенантридин (4).** Бесцветные кристаллы. Выход 81%.  $T_{пл}$  115–116°C.

**Этиловый эфир 3,3,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*h*]изохинолилиден-1-уксусной кислоты (6)** [2]. Смесь 24.4 г (0.1 моля) 1-(нафтил-2')-1,2-диметилпропанола-1 (5) и 11.3 г (0.1 моля) циануксусного эфира прибавляют по каплям при перемешивании к 50 мл концентрированной серной кислоте в течение 30 мин при температуре 0–5°C [1]. После окончания перемешивания реакционную смесь выливают в 300 мл воды и экстрагируют 50 мл бензола. Органический слой отбрасывают, а водный нейтрализуют аммиаком, доводя рН среды до 8–9. Выделившееся вещество экстрагируют метилтретбутиловым эфиром и сушат  $MgSO_4$ . Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из гексана. Получают продукт **6** с выходом 49%.  $T_{пл}$  87–88°C.

**Амид 3,3,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*h*]изохинолилиден-1-уксусной кислоты (7)** [2]. Растворяют при перемешивании 1.68 г (0.02 моля) цианацетамида в 10 мл холодной концентрированной серной кислоты и быстро прибавляют одной порцией 4.28 г (0.02 моля) 1-(нафтил-2')-1,2-диметилпропанола-1 (5). Перемешивают 15 мин, разбавляют 100 мл воды, экстрагируют 20 мл бензола. Органический слой отбрасывают, водный подщелачивают до рН 8–9. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и кристаллизуют из гексана. Получают продукт с выходом 55%.  $T_{пл}$  166–167°C.

Структуры всех синтезированных соединений доказаны методами ИК, ПМР и масс-спектрометрии.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 01-03-96479 Урал).*

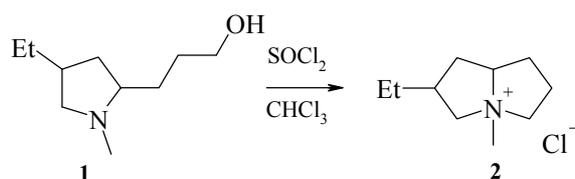
1. Шкляев Ю.В., Нифонтов Ю.В., в сб. *Перспективы развития естественных наук в высшей школе: Тр. междунар. конф.*, Пермь, 2001, т. 1 "Органическая химия", с. 61.
2. Шкляев Ю.В., Глушков В.А., Аушева О.Г., Нифонтов Ю.В., в сб. *Енамины в органическом синтезе*, Екатеринбург: УрО РАН, 2001, с. 120.

## 4-Метил-6-этилпирролизидиния хлорид

Норицина М.В.<sup>1</sup>, Клочкова И.Н.<sup>2</sup>, Семенова Н.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский Государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова

<sup>2</sup>Саратовский Государственный университет им. Н.Г. Чернышевского



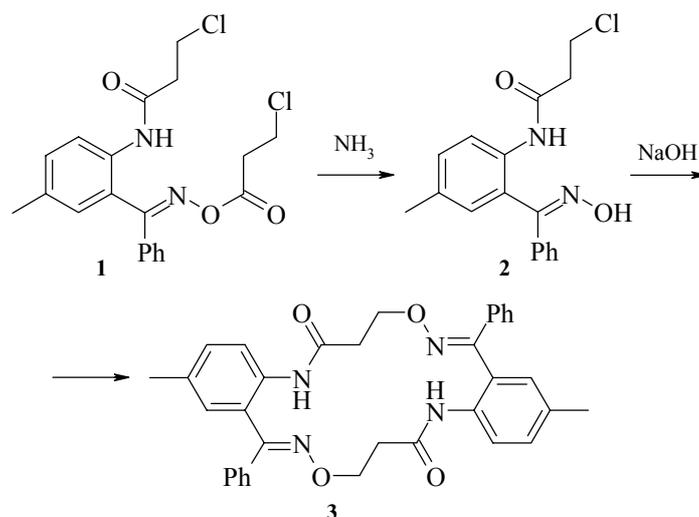
Раствор 8.5 г (0.05 моль) 1-метил-2-(3-гидроксипропил)-4-этилпирролидина **1** [1] в 80 мл безводного хлороформа охлаждают до  $-10^{\circ}\text{C}$  и медленно прикапывают 3.8 г (0.055 моль) хлористого тионила в 10 мл безводного хлороформа. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, после чего раствор кипятят на водяной бане 3 ч, добавляют 5 мл этилового спирта и оставляют на ночь. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток обрабатывают 50% раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, выделившийся маслянистый слой отделяют, растворяют в хлороформе и сушат безводным MgSO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняют, выделившийся осадок кристаллизуют из этилацетата. Выход 71%,  $T_{\text{пл}}$  224–225 $^{\circ}\text{C}$ . Структура соединения **2** доказана методами ИК, ПМР спектроскопии (Specord M-80, Varian FT-80A, CDCl<sub>3</sub>) и элементным анализом.

1. Клочкова И.Н., Норицина М.В., Растегаев О.Ю., Анисимова О.А., А. с. СССР 1 204 617, *Бюлл. изобрет.* **1986** (2) 101.

**9,20-Диметил-7,18-дифенил-1,2,3,4,12,13,14,15-октагидрибензо[*g,p*]-2,11-диокса-1,6,10,15-тетраазациклооктадецин-2,13-дион**

Павловский В.И., Куликов О.В.

Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины



**Оксим 2-β-хлорпропиониламино-5-метилбензофенона (*анти*-изомер) (2).**

К раствору 1.34 г (0.0033 моль) *анти*-изомера β-хлорпропионилоксиимина 5-метил-2-(β-хлорпропионил)аминобензофенона 1 [1] в 15 мл свежеперегнанного диоксана прибавляют 5 мл водного аммиака. Образовавшуюся суспензию перемешивают в течение получаса, затем реакционную смесь выливают в воду, фильтруют выпавший белый осадок, промывают водой, сушат, перекристаллизовывают из смеси бензол–гептан. Выход 87%.  $T_{пл}$  96–98°C.

**9,20-Диметил-7,18-дифенил-1,2,3,4,12,13,14,15-октагидрибензо[*h,q*]-5,16-**

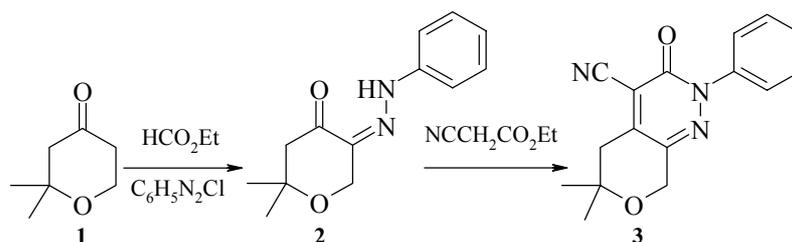
**диокса[1,6,12,17]тетраазациклооктадецин-2,13-дион (3).** К раствору 0.75 г (0.0024 моль) 2 в 10 мл свежеперегнанного диоксана прибавляют раствор 0.24 г гидроксида натрия в 5 мл воды. После перемешивания образовавшейся суспензии в течение 12 ч фильтруют выпавший белый осадок, промывают водой, сушат, перекристаллизовывают из диоксана. Выход 39%.  $T_{пл}$  348–350°C. Структура соединений 2, 3 подтверждена методами ИК спектроскопии (Specord IR-75) и масс-спектрометрии (MX-1321), состав – элементным анализом.

1. Андронати С.А., Павловский В.И., Куликов О.В., *Журн. структ. хим.* **2001** 1035.

## 6,6-Диметил-5,6-дигидро-3-оксо-2-фенил-4-циано-8H-пирано[3,4-с]пиридазин

Пароникян Е.Г.

*Институт тонкой органической химии НАН Армении*



**5-Монофенилгидразон 2,2-диметилтетрагидропиран-4,5-диона (2).** К смеси 12.8 г (0.1 моль) 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она [1] и 11.1 г (0.15 моль) этилформиата, охлажденной до  $-5^{\circ}\text{C}$ , при перемешивании прибавляют раствор метилата натрия в метаноле, приготовленный из 2.3 г (0.1 моль) натрия в 23 мл метанола. Выпавшее натриевое производное формилтетрагидропиранона оставляют на 20 ч при  $20\text{--}22^{\circ}\text{C}$ . Осадок растворяют, прибавляя к реакционной смеси при  $-5^{\circ}\text{C}$  50 мл воды. Полученный раствор приливают к охлажденному до  $0^{\circ}\text{C}$  водному раствору хлористого фенилдиазония, приготовленному обычным способом из 9.3 г (0.1 моль) анилина, 30 мл соляной кислоты и 6.9 г (0.1 моль) нитрита натрия и доведенному до pH 5.0–6.0 ацетатом натрия. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 81.9%,  $T_{\text{пл}}$   $67\text{--}68^{\circ}\text{C}$  (этанол).

**6,6-Диметил-5,6-дигидро-3-оксо-2-фенил-4-циано-8H-пирано[3,4-с]пиридазин (3).** К раствору 2.3 г (0.01 моль) соединения 2, 1.1 г (0.01 моль) этилового эфира циануксусной кислоты в 12 мл ДМСО добавляют 3 мл уксусной кислоты и 1 г ацетата аммония. Смесь выдерживают при  $150\text{--}160^{\circ}\text{C}$  1 ч, охлаждают и выливают в 50 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и сушат. Выход 77.0%,  $T_{\text{пл}}$   $173\text{--}174^{\circ}\text{C}$  (этанол).

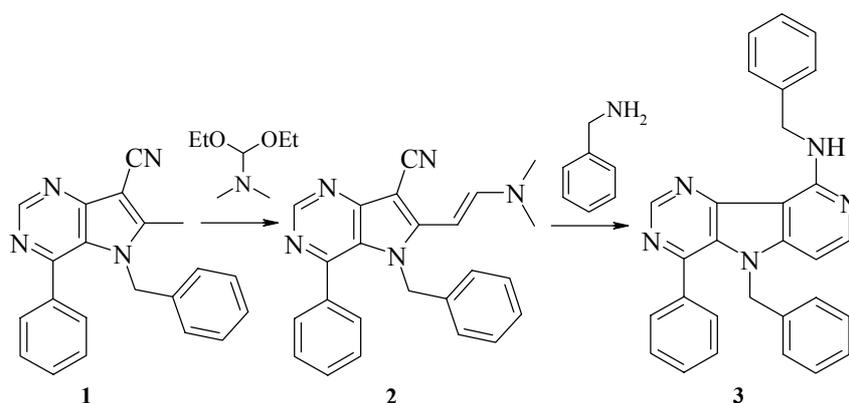
Структура соединений 2 и 3 доказана методами ИК, ПМР спектроскопии (Varian Mercury 300,  $\text{CDCl}_3$ ) и элементным анализом.

1. Синтезы гетероциклических соединений, Ереван, 1969, вып. 8, с. 30.

## Бензил-(9-бензил-1-фенил-9H-2,4,6,9-тетрааза-флуорен-5-ил)-амин

Рындина С.А., Кадушкин А.В.

ФГУП Государственный научный центр "НИОПИК", Москва



**5-Бензил-6(2-диметиламино-винил)-4-фенил-5H-пирроло[3,2-d]-7-цианопири-мидин.** Смесь 2.0 г (6.2 ммоль) соединения **1** [1] и 12 мл диэтилового ацеталь ДМФА кипятят 8 ч, реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из толуола, получают **2** (1.87 г, 80%), желтые кристаллы,  $T_{пл}$  200–202°C.

**Бензил-(9-бензил-1-фенил-9H-2,4,6,9-тетрааза-флуорен-5-ил)-амин.**

Смесь 1.87 г (5 ммоль) производного **2** и 1.6 г (15 ммоль) бензиламина в 40 мл толуола кипятят 24 ч, реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из толуола, получают **3** (1.65 г, 75%), желтые кристаллы,  $T_{пл}$  147–148°C.

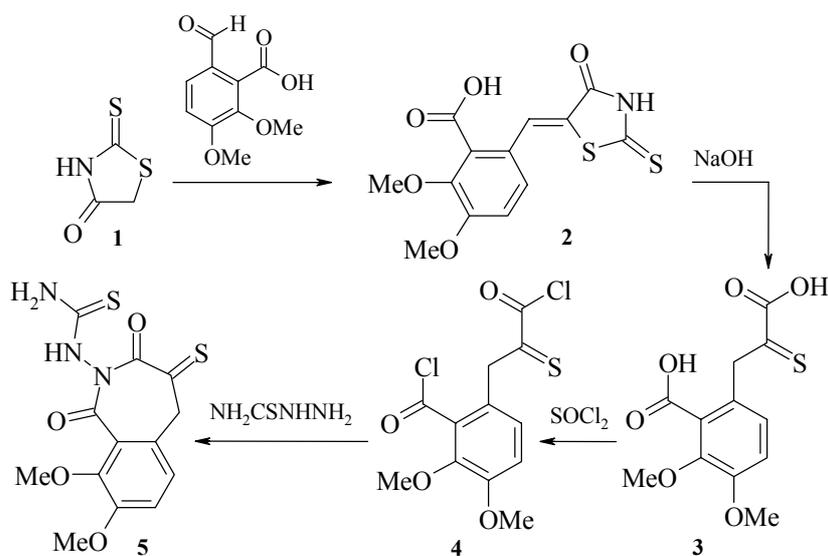
Структура **3** доказана данными элементного анализа, масс-спектрометрии, ИК и <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии.

1. Рындина С.А., Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г., ХТС **2000** (26) 1643.

## (8,9-Диметокси-1,3-диоксо-4-тиоксо-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]азепин-2-ил)-тиомочевина

Семенцев Г.Н., Зименковский Б.С.

Львовский государственный медицинский университет им. Данила Галицкого



### 2,3-Диметокси-6-(4-оксо-2-тиоксо-тиазолидин-5-ил)бензойная кислота (2).

Смесь 26.60 г (0.2 моль) **1** [1], 3.28 г (0.04 моль) безводного ацетата натрия, 42.04 г (0.2 моль) опиановой кислоты в 200 мл уксусной кислоты кипятят в колбе с обратным холодильником на протяжении 6 ч. Осадок отфильтровывают, промывают метанолом, водой и перекристаллизовывают из уксусной кислоты. Выход 61%.  $T_{пл}$  232–233°C. Структура **2** доказана ИК, масс-спектрами и элементным анализом.

**3-(2-Карбокси-3,4-диметоксифенил)-2-тиоксопропановая кислота (3).** В круглодонной колбе с обратным холодильником кипятят 6.51 г (0.02 моль) **2** в 13 мл 30% раствора NaOH на протяжении 30 мин. Реакционную смесь вливают в 40 мл концентрированной соляной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из бутанола. Выход 88%.  $T_{пл}$  254–255°C. Структура **3** доказана методами ИК спектроскопии и элементным анализом.

**Дихлорангидрид 3-(2-карбокси-3,4-диметоксифенил)-2-тиоксопропановой кислоты (4).** В круглодонной колбе с обратным холодильником кипятят 3.70 г (0.013 моль) **3** в 30 мл тионилхлорида на протяжении 30 мин, избыток тионил-

хлорида отгоняют в вакууме, а остаток перекристаллизовывают из толуола. Выход 93%.  $T_{пл}$  165–166°C.

**(8,9-Диметокси-1,3-диоксо-4-тиоксо-1,3,4,5-тетрагидро-бензо[с]азепин-2-ил)-тиомочевина (5).** В круглодонной колбе с обратным холодильником растворяют при нагревании 1.82 г (0.02 моль) тиосемикарбазида в 200 мл диоксана, прибавляют 6.42 г (0.01 моль) **4**. Смесь кипятят на протяжении 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 50% ДМСО. Выход 82%.  $T_{пл}$  222–224°C. Структура соединений доказана методами ИК, масс-спектрологии и элементным анализом.

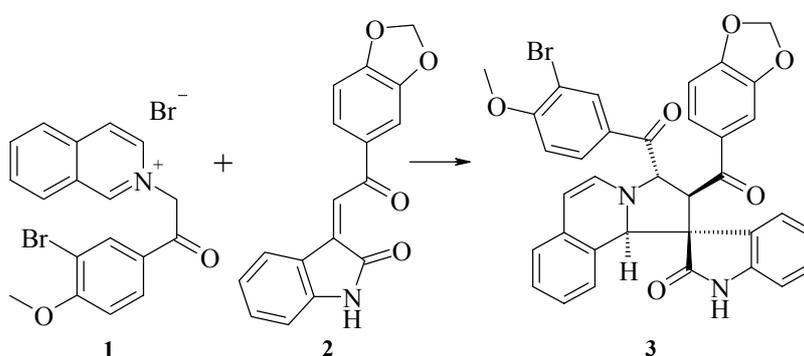
1. Редсман К., Икке Р., Аллес Г., *Синтезы органических препаратов*, М.: Изд-во иностранной литературы, 1953, с. 436.

**1',2'-Бензодиоксол-5'-ил-3'-(3'-бромо-4'-метоксибензоил)-спиро{[индолин-2-он-3,1'-1',2',3',10b'-тетрагидропирроло[2',1']изохинолин]-2'-ил}-метанон**

Серов А.Б.<sup>1</sup>, Карцев В.Г.<sup>2</sup>, Александров Ю.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

<sup>2</sup>InterBioScreen Ltd., Черногловка



**1',2'-Бензодиоксол-5'-ил-3'-(3'-бромо-4'-метоксибензоил)-спиро{[индолин-2-он-3,1'-1',2',3',10b'-тетрагидропирроло[2',1']изохинолин]-2'-ил}-метанон (3).**

К раствору 0.67 г (0.0023 моль) соединения 2 (полученного из изатина и 3,4-метилendioксиацетофенона [1]) и 1 г (0.0023 моль) изохинолинового производного 1 (синтезирован в соответствии [2]) в 100 мл изопропанола и 20 мл ацетонитрила прибавляют по каплям в течение 45 мин 17.5 мл 1%-го раствора триметиламина в изопропаноле и перемешивают 2 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении. Продукт 3 очищают колоночной хроматографией (Florisil, 60–100 mesh, бензол–этилацетат 2 : 1,  $R_f$  0.78). Выход 67%.  $T_{пл}$  196–198°C. Структура 3 доказана методами ИК, ЯМР ( $^1H$  и  $^{13}C$ ) спектроскопии (Bruker AC-300, ДМСО- $d_6$ ) и элементным анализом.

Работа выполнена по идее и при поддержке InterBioScreen Ltd.

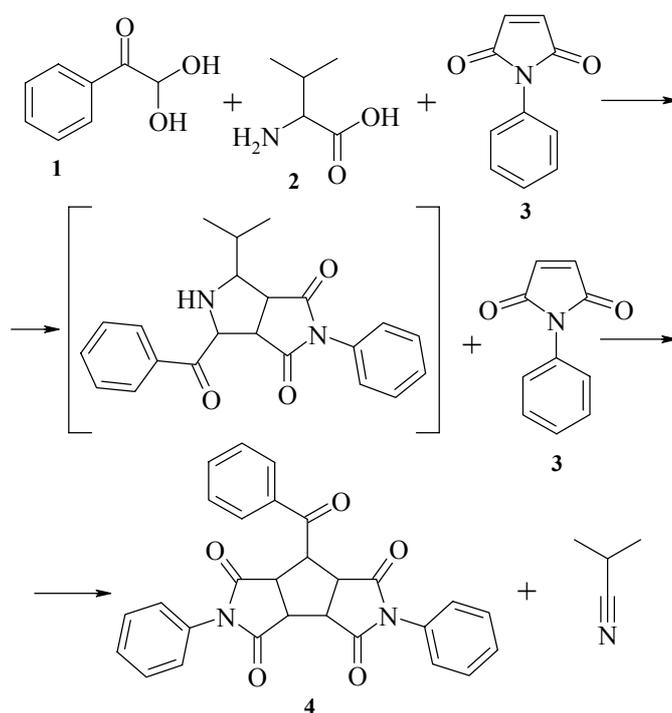
1. Casaschi A., Desimoni G., Faita G., *et al.*, *Gazz. Chim. Ital.* **1993** 123 137.
2. Tsuge O., Kanemasa Sh., Takenaka Sh., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985** 58 3137.

## 7-Бензоил-2,5-дифенилпергидропирроло- [3',4':3,4]циклопента[с]пиррол-1,3,4,6-тетраон

Серов А.Б.<sup>1</sup>, Карцев В.Г.<sup>2</sup>, Александров Ю.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

<sup>2</sup>InterBioScreen Ltd., Черногловка



**7-Бензоил-2,5-дифенилпергидропирроло[3',4':3,4]циклопента[с]пиррол-1,3,4,6-тетраон (4).** Смесь 0.010 моль бензилглиоксала моногидрата **1**, 0.010 моль валина **2** и 0.02 моль N-фенилмалеимида **3** в 30 мл 1,4-диоксана и 20 мл воды нагревают при перемешивании 3 ч [1]. Раствор упаривают в роторном испарителе при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывают из изопропанола. Получают соединение **4** в виде порошка белого цвета. Выход 23%.  $T_{пл}$  253–255°C. Структура **4** установлена на основе спектров ЯМР ( $^1H$ ,  $^{13}C$ ) и элементного анализа.

*Работа выполнена по идее и при поддержке InterBioScreen Ltd.*

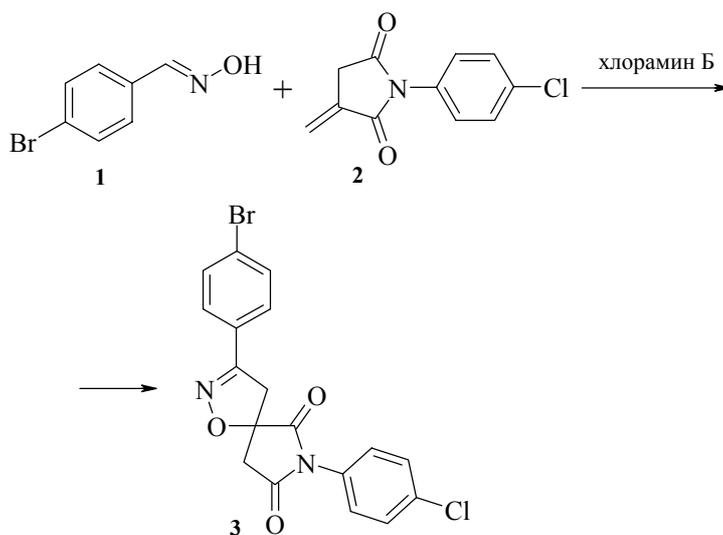
1. Fokas D., Ryan W.J., Casebier D.S., Coffen D.L., *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 2235.

### 3-(4-Бромфенил)-7-(4-хлорфенил)-1-окса-2,7-диаза-спиро[4,4]нон-2-ен-6,8-дион

Серов А.Б.<sup>1</sup>, Сухотин А.В.<sup>1</sup>, Карцев В.Г.<sup>2</sup>, Александров Ю.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

<sup>2</sup>InterBioScreen Ltd., Черноголовка



**3-(4-Бромфенил)-7-(4-хлорфенил)-1-окса-2,7-диаза-спиро[4,4]нон-2-ен-6,8-дион (3).** Смесь 0.010 моль 4-бромбензальдоксима, 0.010 моль N-(4-хлор-фенил)итаконоимида **2** и 0.013 моль хлорамина Б в 25 мл этанола нагревают при перемешивании 1 ч. Образовавшийся в ходе реакции NaCl отфильтровывают и промывают этанолом. Фильтрат выпаривают в роторном испарителе и остаток растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 мл). Раствор промывают водой (15 мл), 1N водным NaOH (2 × 15 мл) и сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (б/в). Раствор упаривают и перекристаллизовывают из изопропанола. Получают соединение **3** в виде порошка белого цвета. Выход 73%. T<sub>пл</sub> 187–189°C.

Структура **3** установлена на основе данных ЯМР (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) и элементного анализа.

*Работа выполнена по идее и при поддержке InterBioScreen.*

## 5-Метокси-3(2-амино-1-гидроксиэтил)индолы

Симаков С.В.<sup>1</sup>, Карцев В.Г.<sup>2</sup>, Рубан Л.Л.<sup>1</sup>, Першина С.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белгородский государственный НИИ технологий медицинской промышленности

<sup>2</sup>InterBioScreen Ltd., Черноголовка

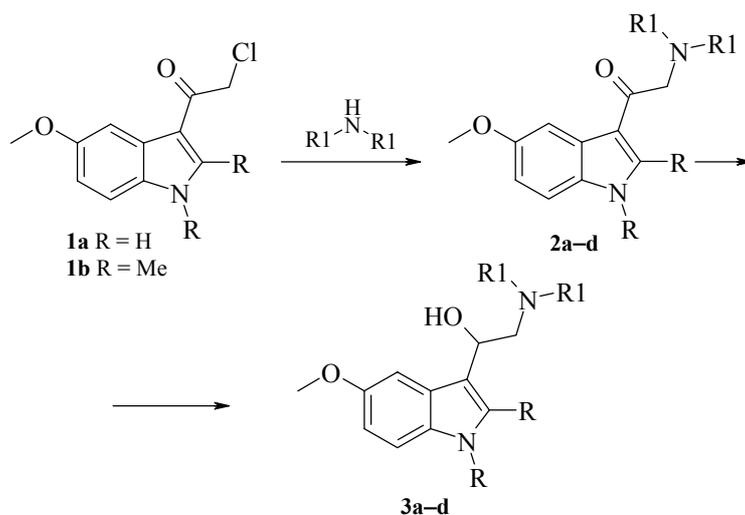


Таблица 1. Реагенты для синтеза, выходы и  $T_{пл}$  соединений **2a-c** и **3a-c**

	R	N(R1) <sub>2</sub>	Выход %	$T_{пл}$ , °C
<b>2a</b>	H		64	134–135
<b>2b</b>	CH <sub>3</sub>		71	141–142
<b>3a</b>	H		58	161–163
<b>3b</b>	CH <sub>3</sub>		63	181–182
<b>2c</b>	H		81	176–177
<b>2d</b>	CH <sub>3</sub>		76	136–137
<b>3c</b>	H		61	144–145
<b>3d</b>	CH <sub>3</sub>		59	158–159

**5-Метокси-3(2-амино-1-оксоэтил)индолы (2a–d).** Смесь 10 ммоль 3-хлорацетил-индола **1a–b**, 0.69 г (5 ммоль)  $K_2CO_3$ , 0.9 г (6 ммоль) NaI и 11 ммоль соответствующего амина в 50 мл ацетона кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч. Содержимое колбы выливают в 100 мл воды и оставляют на 12 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают теплой водой (100 мл), сушат на воздухе и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выходы,  $T_{пл}$  соединений **2a–d** приведены в табл. 1.

**5-Метокси-3(2-амино-1-гидроксиэтил)индолы (3a–d).** К раствору 10 ммоль соединения **2a–d** в 50 мл абсолютного изопропилового спирта при 70–80°C прибавляют 50 ммоль  $K_2NH_4$ . После завершения бурной реакции смесь кипятят в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 100 мл воды и оставляют на 6–8 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре большим количеством горячей воды, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из этилового спирта. Выходы,  $T_{пл}$  соединений **3a–d** приведены в табл. 1.

Структура соединений **2a–d**, **3a–d** доказана методами ПМР, ИК, масс-спектрологии и элементным анализом.

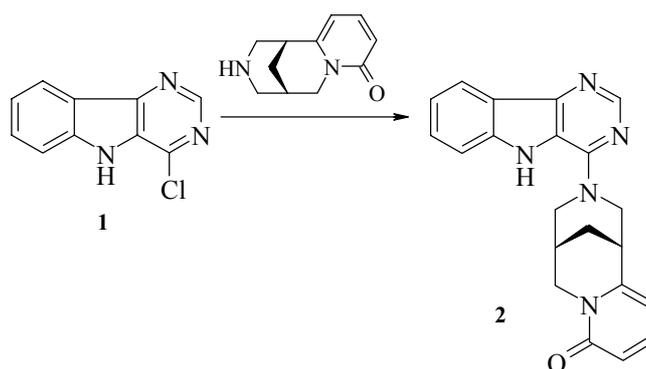
*Работа выполнена по идее и при поддержке InterBioScreen Ltd.*

## 1-(5*H*-Пиримидо[5,4-*b*]индол-4-ил)цитизин

Симаков С.В.<sup>1</sup>, Карцев В.Г.<sup>2</sup>, Рубан Л.Л.<sup>1</sup>, Першина С.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белгородский государственный НИИ технологий медицинской промышленности

<sup>2</sup>InterBioScreen Ltd., Черноголовка



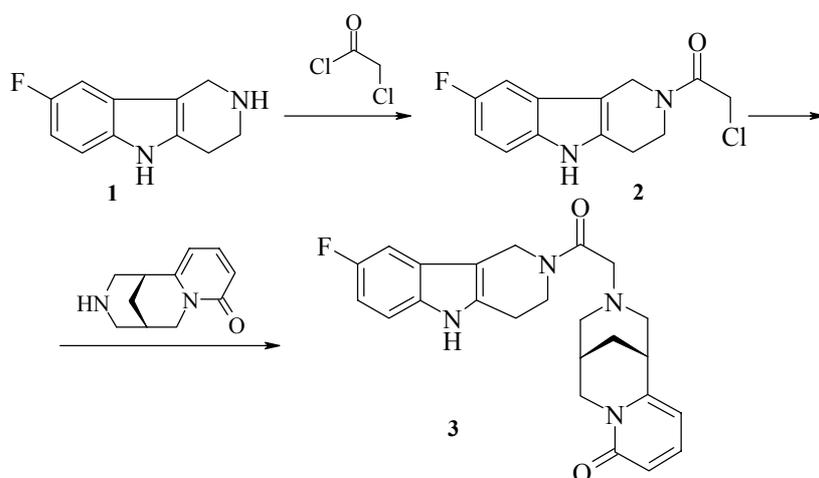
**1-(5*H*-Пиримидо[5,4-*b*]индол-4-ил)цитизин.** Смесь 2.03 г (10 ммоль) 4-хлор-5*H*-пиримидо[5,4-*b*]индола **1**, 0.69 г (5 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.9 г (6 ммоль) NaI и 2.1 г (11 ммоль) цитизина в 50 мл изопропилового спирта кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч. Содержимое колбы выливают в 100 мл воды и оставляют на 12 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают теплой водой (100 мл), сушат на воздухе и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход 67%, *T*<sub>пл</sub> 205–206°C. Структура соединения **2** доказана методами ПМР, ИК, масс-спектрологии и элементным анализом.

*Работа выполнена по идее и при поддержке InterBioScreen Ltd.*

## 1-Цитизил-3-ацетамид 6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболина

Симаков С.В.<sup>1</sup>, Карцев В.Г.<sup>2</sup>, Рубан Л.Л.<sup>1</sup>,  
Першина С.Г.<sup>1</sup>, Лягин В.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белгородский государственный НИИ технологий медицинской промышленности  
<sup>2</sup>InterBioScreen Ltd., Черногловка



**(1-Хлор-3-ацетил)6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболин (2).** К раствору 9.50 г (50 ммоль) 6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболина **1** в смеси 100 мл сухого хлороформа и 30 мл диметилформамида прибавляют 3.95 г (50 ммоль) пиридина, затем при перемешивании и температуре не выше 40°C приливают 5.65 г (50 ммоль) хлорацетилхлорида. Реакционную массу перемешивают в течение 1 ч и выливают в 500 мл воды. Из смеси отгоняют хлороформ и выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают. После высушивания и кристаллизации из этилового спирта получают 11.2 г (85%) соединения **2**,  $T_{\text{пл}}$  196–197°C.

**1-Цитизил-3-ацетамид 6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболин (3).** Смесь 1.33 г (5 ммоль) соединения **2**, 0.35 г (2.5 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 0.9 г (6 ммоль) NaI и 1.05 г (5.5 ммоль) цитизина в 50 мл ацетона кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. Содержимое колбы выливают в 100 мл воды и оставляют на 12 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, промывают теплой водой (100 мл), сушат. Выход соединения **3** составляет 72%,  $T_{\text{пл}}$  157–158°C (этиловый спирт). Структура соединений **2** и **3** доказана методами ПМР, ИК, масс-спектрографии и элементным анализом.

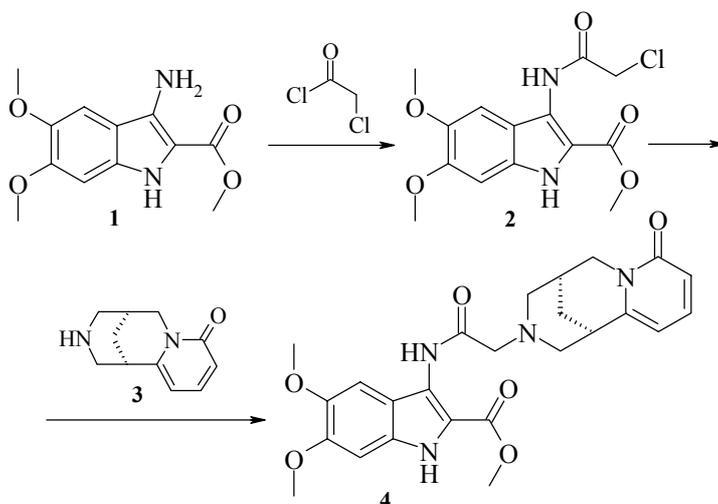
*Работа выполнена по идее и при поддержке InterBioScreen Ltd.*

## Метилловый эфир 3-(2-цитизил-1-ацетиламино)-5,6-диметокси-1H-2-индолкарбоновой кислоты

Симаков С.В.<sup>1</sup>, Карцев В.Г.<sup>2</sup>, Фофанов Г.М.<sup>1</sup>,  
Рубан Л.Л.<sup>1</sup>, Першина С.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белгородский государственный университет

<sup>2</sup>InterBioScreen Ltd., Черноголовка



**Метилловый эфир 3-(α-хлорацетил)амино-5,6-диметоксииндол-2-карбоновой кислоты (2).** К раствору 25 г (0.1 моль) 3-амино-2-карбометокси-5,6-диметоксииндола **1** в 100 мл сухого хлороформа прибавляют 7.9 г (0.1 моль) пиридина, затем при перемешивании и температуре не выше 40°C приливают 11.3 г (0.1 моль) хлорацетилхлорида. Реакционную массу перемешивают 1 ч и выливают в 500 мл воды. Отгоняют хлороформ, осадок отфильтровывают. После сушки и перекристаллизации из этанола получают 27.8 г (85%) продукта **2**,  $T_{пл}$  167–168°C.

**Метилловый эфир 3-(2-цитизил-1-ацетиламино)-5,6-диметокси-1H-2-индолкарбоновой кислоты (4).** Смесь 3.27 г (10 ммоль) **2**, 0.69 г (5 ммоль)  $K_2CO_3$ , 0.9 г (6 ммоль) NaI и 2.1 г (11 ммоль) цитизина в 50 мл ацетона кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч. Содержимое колбы выливают в 100 мл воды и оставляют на 10 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают теплой водой (100 мл) и сушат. Получают соединение **4**,  $T_{пл}$  183–184°C (из изопропанола). Выход 76%.

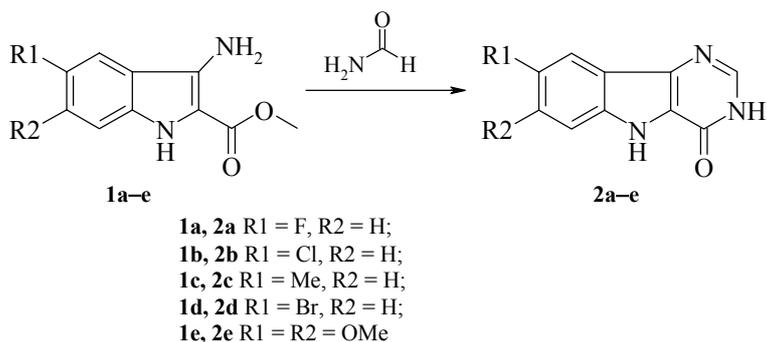
Структура соединений **2** и **4** доказана методами ПМР, ИК, масс-спектропии и элементным анализом.

Работа выполнена по идее и при поддержке InterBioScreen Ltd.

## 7,8-Дизамещенные 4,5-дигидро-3H-пиримидо-[5,4-*b*]индол-4-оны

Симаков С.В., Фофанов Г.М., Антоненко В.В., Шапошников А.Ю.

Белгородский государственный университет



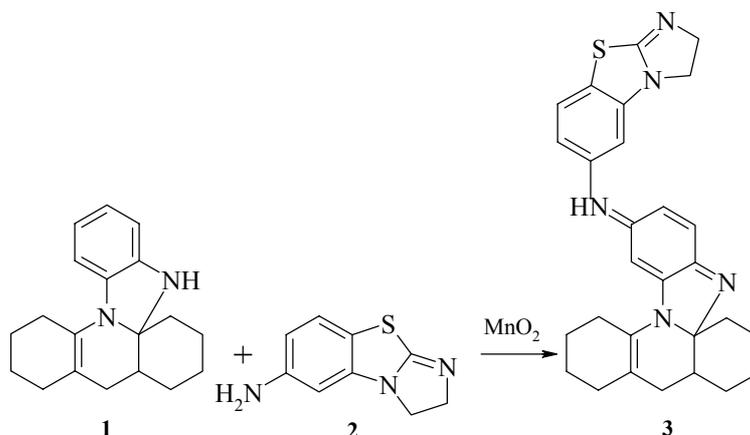
0.1 моль соответствующего 5,6-дизамещенного 2-карбометокси-3-аминоиндола (**1a–e**) в 200 мл формамида кипятят в течение 4 ч с обратным холодильником, охлаждают до 80°C и выливают в 300 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном (3 × 50 мл), диэтиловым эфиром (100 мл) и сушат. Выход соединений **2a–e** составляет 75–80%.  $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$ .

Структура соединений **2a–e** доказана методами ПМР, ИК, масс-спектропии и элементным анализом.

**7[6-[2,3-Дигидропиразоло[1,2-*b*]бензотиазол-6-ил]имино-1,2,7,10-тетрагидро-1,10*a*-циклогексано-3,4-циклогексенопиридо[1,2-*a*]бензимидазол**

Слабко О.Ю., Каминский В.А.

*Дальневосточный государственный университет*



К раствору 0.5 г (2.6 ммоль) соединения **2** в 30 мл ацетона добавляют при перемешивании 0.65 г (2.3 ммоль) соединения **1** [1], 3 г (34.5 ммоль) MnO<sub>2</sub> и перемешивают в течение 30 мин до исчезновения в реакционной смеси исходного **1** (контроль с помощью ТСХ). Отфильтровывают MnO<sub>2</sub> (фильтр Шотта №3), промывают его несколько раз ацетоном (по 5 мл) до обесцвечивания промывочного раствора. При охлаждении до 0°C из фильтрата выпадает мелкокристаллический осадок продукта **3**. Его отфильтровывают и промывают холодным ацетоном. Фильтрат разбавляют водой в 2 раза и добавляют NaCl до выпадения осадка. Оба осадка объединяют и кристаллизуют из смеси гексан–ацетон (1 : 2). В результате получают 0.92 г темно-вишневого кристаллического соединения **3**. Выход 88%.  $T_{пл}$  154–156°C. Структура соединения **3** доказана методами ИК, ПМР спектроскопии и элементным анализом.

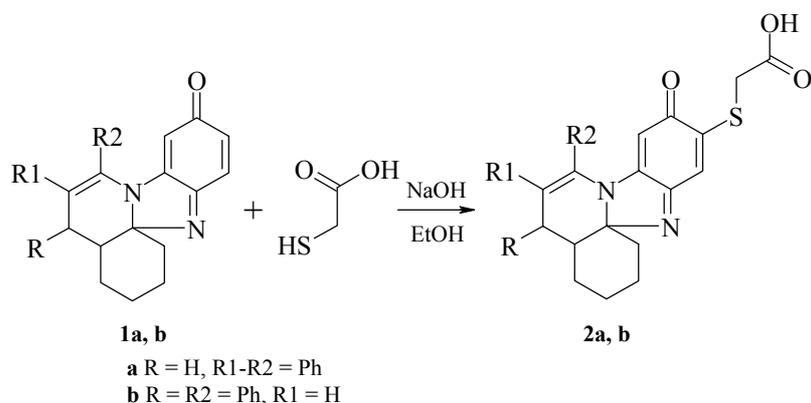
*Реактив 2 был предоставлен компанией InterBioScreen Ltd.*

1. Еремеева Л.М., Московкина Т.В., Василенко Ю.В. и др., *ХГС* **1979** (2) 240.

## 8-Карбоксиметилентио-7-оксо-1,2,7,10-тетрагидро-1,10a-циклогексано-2-R-3-R1-4-R2-пиридо[1,2-a]бензимидазолы

Слабко О.Ю., Каминский В.А.

Дальневосточный государственный университет



Суспензию 2.2 ммоль соединения **1** [1] (**1a** 0.65 г, **1b** 0.85 г) в 30 мл этанола нагревают до полного растворения, охлаждают до 40°C и добавляют 0.4 г (4.5 ммоль) тиогликолевой кислоты и раствор 0.18 г (4.5 ммоль) NaOH в 10 мл этанола. Перемешивают при комнатной температуре 3–4 ч до исчезновения в реакционной смеси исходного **1** (контроль – ТСХ). Реакционную смесь разбавляют водой в 2 раза и нейтрализуют 5% раствором соляной кислоты. В случае соединения **2a** реакционную смесь экстрагируют эфиром, из которого выпадает чистый продукт **2a**. В случае соединения **2b** после нейтрализации водного раствора выпадает красный осадок, кристаллизацией которого из этилацетата получают чистый продукт **2b**. Соединение **2a**: выход 65%,  $T_{пл}$  152–154°C, темно-красные кристаллы; соединение **2b**: выход 77%,  $T_{пл}$  200–202°C, ярко-красные кристаллы.

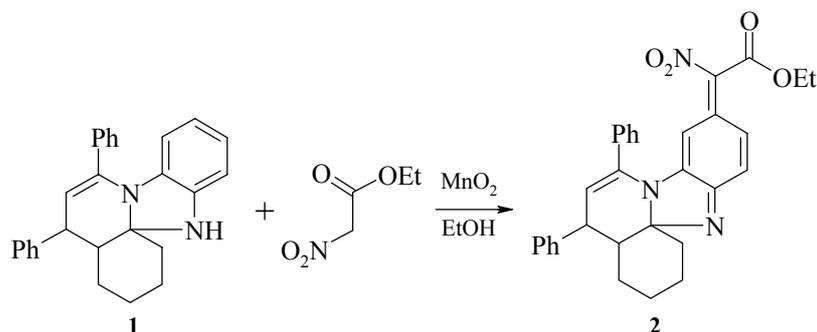
Структура соединений **2a**, **2b** доказана методами ИК, ПМР спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

1. Каминский В.А., Слабко О.Ю., Тиличенко М.Н., *ХГС* **1988** (6) 793.

## 2,4-Дифенил-7-карбэтокси(нитро)метилено-1,2,7,10-тетрагидро-1,10а-циклогексано-пиридо[1,2-а]бензимидазол

Слабко О.Ю., Каминский В.А.

Дальневосточный государственный университет



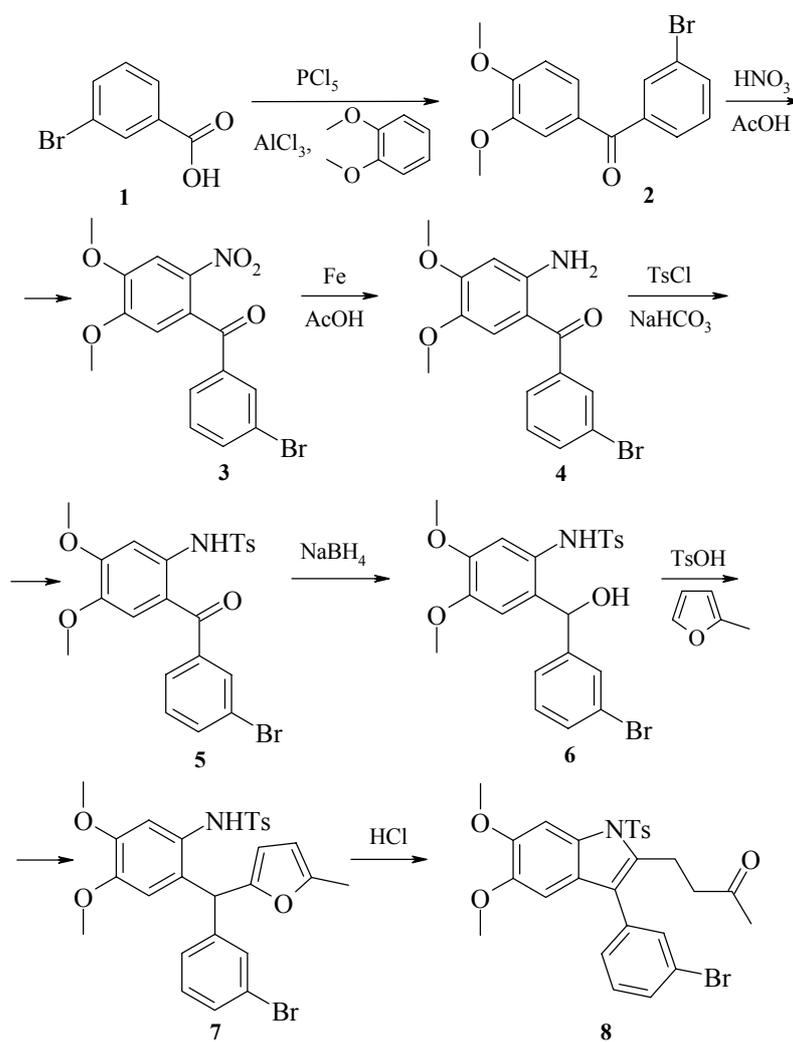
К раствору 1.3 г (10 ммоль) этилового эфира нитроуксусной кислоты в 100 мл этанола прибавляют 2 г (5 ммоль) соединения **1** [1] и 10 г (110 ммоль)  $MnO_2$  и перемешивают в течение 1.5 ч до исчезновения в реакционной смеси исходного соединения **1** (контроль с помощью ТСХ). Отфильтровывают  $MnO_2$  (фильтр Шотта №3), промывают его несколько раз ацетоном (по 5 мл) до обесцвечивания промывочного раствора. Фильтрат разбавляют водой в 2 раза до выпадения осадка. Осадок отфильтровывают, сушат и подвергают хроматографическому делению на  $Al_2O_3$  (этилацетат–гексан 1 : 10). После отгонки растворителя получают 1.8 г продукта **2** в виде сине-фиолетового порошка. Выход 68%.  $T_{пл}$  194–196°C. Структура соединения **2** доказана методами ИК, ПМР спектроскопии и элементным анализом.

1. Еремеева Л.М., Московкина Т.В., Василенко Ю.В. и др., *ХГС* **1979** (2) 240.

## 4-[3-(3-Бромфенил)-5,6-диметокси-1-(4-метилфенил-сульфонил)-1H-индол-2-ил]-2-бутанон

Смирнов С.К., Строганова Т.А., Бутин А.В.

Кубанский государственный технологический университет



**3-Бромфенил-3,4-диметоксифенилметанон (2).** К раствору 100 г (0.5 моль) 3-бромбензойной кислоты в 120 мл нитробензола при охлаждении водой добавляют 118 г (0.57 моль)  $\text{PCl}_5$ , после чего смесь выдерживают на водяной бане при температуре 50–60°C в течение 45 мин, охлаждают до комнатной температуры и помещают в ледяную баню. К охлажденному раствору добавляют 75 г (0.56 моль) безводного  $\text{AlCl}_3$  так, чтобы температура не превышала 20°C, затем по каплям 69 мл (0.47 моль) вератрола при той же температуре. Реакционную смесь нагревают на водяной бане при 60–70°C в течение 2 ч. После окончания выделения хлористого водорода реакционную смесь выливают в лед и обрабатывают 20–25 мл соляной кислоты. Растворитель отгоняют с паром, органический остаток в горячем состоянии выливают в холодную воду и перемешивают до затвердения, кристаллизуют из смеси гексан– $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Получают **2** в виде белого порошка. Выход 73%.  $T_{\text{пл}}$  98–99°C.

**3-Бромфенил-4,5-диметокси-2-нитрофенилметанон (3).** К раствору 32 г (0.1 моль) **2** в 60 мл  $\text{AcOH}$ , помещенному в ледяную баню, добавляют по каплям 27 мл  $\text{HNO}_3$  (красной дымящей) в течение 5 мин. Реакционную смесь выдерживают 10 мин в ледяной бане, 25 мин на кипящей водяной бане, а затем выливают в лед и обрабатывают 95 г  $\text{KOH}$ . Выпавший осадок фильтруют, промывают водой, сушат и кристаллизуют из смеси гексан– $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Получают кристаллы светло-зеленого цвета. Выход 88%.  $T_{\text{пл}}$  124–125°C.

**2-Амино-4,5-диметоксифенил-3-бромфенилметанон (4).** Смесь 33 г (0.09 моль) **3**, 36 г (0.64 моль) порошкового железа, 40 мл этилацетата и 18 мл  $\text{AcOH}$  в 120 мл воды перемешивают при нагревании на кипящей водяной бане в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждают и аккуратно добавляют 130 г  $\text{NaHCO}_3$ . Полученную суспензию перемешивают при нагревании еще 2 ч и фильтруют. Осадок на фильтре тщательно промывают горячим этилацетатом. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток кристаллизуют из смеси этилацетат–гексан. Получают кристаллы ярко-желтого цвета. Выход 88%.  $T_{\text{пл}}$  111–113°C.

**N-[2-(3-Бромбензоил)-4,5-диметоксифенил]-4-метил-бензолсульфонамид (5).** К раствору 24.5 г (0.073 моль) **4** в 120 мл ацетона добавляют 42 г (0.22 моль) *n*-толуолсульфохлорида и кипятят полученную смесь 5 мин. Затем добавляют 19 г (0.22 моль)  $\text{NaHCO}_3$  и 40 мл воды. Суспензию кипятят в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из смеси гексан– $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Получают бледно-желтые кристаллы. Выход 89%.  $T_{\text{пл}}$  163–164°C.

**N-{2-[(3-Бромфенил)-гидроксиметил]-4,5-диметоксифенил}-4-метилбензол-сульфонамид (6).** К кипящему раствору 32 г (0.065 моль) **5** в 450 мл этанола порциями добавляют 5 г (0.13 моль)  $\text{NaBH}_4$ , кипячение продолжают еще 10 мин. Смесь охлаждают и подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 5–6. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из смеси гексан– $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Выход 87%.  $T_{\text{пл}}$  232–233°C.

**N-{2-[(3-Бромфенил(5-метил-2-фурил)метил]-4,5-диметоксифенил-4-метил-бензолсульфонамид (7).** 10 г (0.02 моль) **6** кипятят с обратным холодильником в 200 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с 1 г (0.005 моль) *n*-толуолсульфокислоты в течение 1 мин, затем добавляют 5.4 мл (0.06 моль) сальвана и кипятят до полного исчезновения исходного продукта **6** (ТСХ контроль). Реакционную смесь охлаждают, добавляют 50 мл холодной воды и нейтрализуют  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделяют, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и отгоняют растворитель. Сухой остаток кристаллизуют из смеси гексан– $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Выход 75%.  $T_{\text{пл}}$  161–162°C.

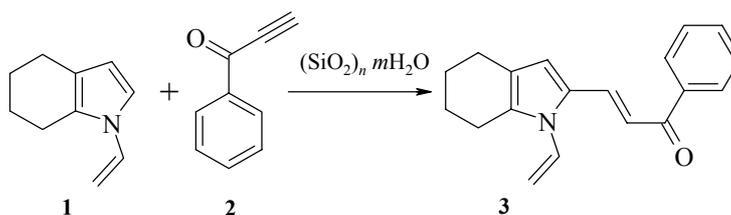
**4-[3-(3-Бромфенил)-5,6-диметокси-1-(4-метилфенилсульфонил)-1*H*-2-индолил]-2-бутанон (8).** К раствору 11.1 г (0.02 моль) **7** в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют 50 мл этанола, насыщенного  $\text{HCl}$ , и кипятят в течение 20 мин, затем приливают 30 мл этанола и продолжают кипячение до полной конверсии **7** (ТСХ контроль). Полученную суспензию разбавляют водой и нейтрализуют  $\text{NaHCO}_3$ , осадок отфильтровывают и кристаллизуют из смеси гексан– $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Выход 75%.  $T_{\text{пл}}$  115–116°C.

Структура соединений **2–8** доказана методами ИК, ПМР спектроскопии и элементным анализом.

## 1-Фенил-3-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-пропенон

Степанова З.В., Собенина Л.Н., Михалева А.И., Трофимов Б.А.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН



К смеси 0.073 г (0.5 ммоль) 1-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндола **1** [1] и 0.065 г (0.5 ммоль) бензоилацетилена **2** добавляют 10-кратный весовой избыток силикагеля, растирают до однородного состояния и выдерживают при комнатной температуре, периодически встряхивая, до появления устойчивого темно-оранжевого окрашивания. После этого реакцию смесь выдерживают до полного исчезновения исходных соединений (контроль методом ТСХ ацетонового экстракта), переносят на колонку с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и вымывают гексаном желто-оранжевую фракцию. Остаток после удаления растворителей (оранжевое масло) очищают перекристаллизацией из смеси гексан–диэтиловый эфир, 2 : 1. Получают 0.116 г (84%) пиррола **3**.  $T_{\text{пл}}$  80–81°C (желтые призмы).

Структура соединения **3** подтверждена  $^1\text{H}$  ЯМР, ИК спектрами и элементным анализом.

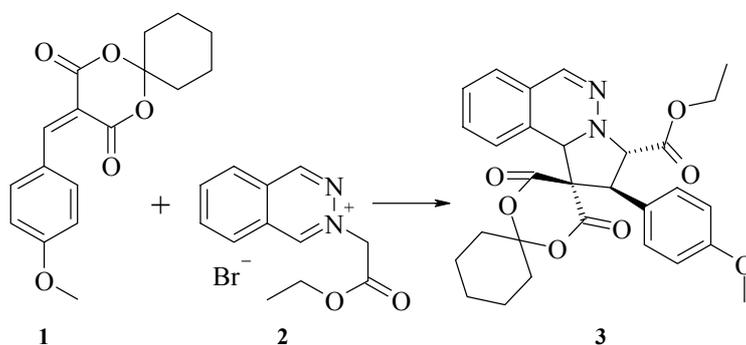
1. Trofimov B.A., Stepanova Z.V., Sobenina L.N., *et al.*, *Synthesis* **2001** 1878.

## 2-(4-Метоксифенил)-1,2,3,10*b*-3-этилкарбокситетрагидропирроло[2,1-*a*]фталазинил-1-спиро-[5'-(1',3'-диоксано)-4',6'-дион-2'-спиро-циклогексан]

Сухотин А.В.<sup>1</sup>, Карцев В.Г.<sup>2</sup>, Александров Ю.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

<sup>2</sup>InterBioScreen Ltd., Черногловка



**2-(4-Метоксифенил)-1,2,3,10*b*-3-этилкарбокситетрагидропирроло[2,1-*a*]фталазин-1-спиро-5'-1',3'-диоксан-4',6'-дион-2-спироциклогексан (3).** 800 мг (2.69 ммоль) бромида 2-этоксикарбонилметилфталазиния [1] растворяют в 100 мл ацетонитрила и прибавляют при перемешивании 0.38 мл триэтиламина (2.7 ммоль). Через 0.5 мин добавляют 815 мг (2.69 ммоль) соединения **1** [2] и перемешивают еще 1.5 ч при 20°C. Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток разделяют на колонке с силикагелем (Davisil, grade 633, 200–425 mesh, 60 Å, этилацетат–бензол 2 : 1,  $R_f$  0.92). Кристаллизуют из смеси ацетон–вода (2 : 1). Выход 110 мг (21%),  $T_{пл}$  179–180°C.

Структура соединения **3** доказана методами ЯМР (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C) спектроскопии и элементным анализом.

*Работа выполнена по идее и при поддержке InterBioScreen Ltd.*

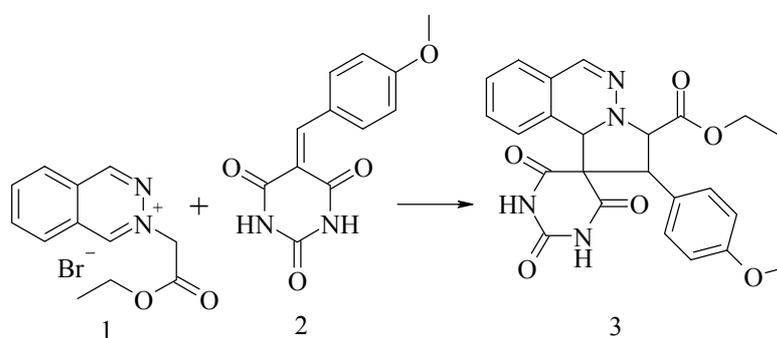
1. Tsuge O., Kanemasa Sh., Takenaka Sh., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985 58 3137.
2. Chhabra B.R., Bolte M.L., Crow W.D., *Aust. J. Chem.* **1984** 37 (8) 1795.

## 2-(4-Метоксифенил)-1,2,3,10*b*-3-этилкарбокситетрагидропирроло[2,1-*a*]фталазинил-1-спиро-5'-гексагидро-2',4',6'-пиримидинтрион

Сухотин А.В.<sup>1</sup>, Карцев В.Г.<sup>2</sup>, Александров Ю.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

<sup>2</sup>InterBioScreen Ltd., Черноголовка



**2-(4-Метоксифенил)-1,2,3,10*b*-3-этилкарбокситетрагидропирроло[2,1-*a*]фталазинил-1-спиро-5'-гексагидро-2',4',6'-пиримидинтрион (3).** 900 мг (3.03 ммоль) бромида 2-этоксикарбонилметилфталазиния **1** [1] растворяют в смеси 50 мл этанола и 50 мл ацетонитрила. При 20°C добавляют при перемешивании 0.42 мл (3.03 ммоль) триэтиламина и через 0.5 мин 600 мг (2.44 ммоль) 5-(4-метоксибензилиден)-барбитуровой кислоты [2] **2**. Суспензию перемешивают еще 2 ч, до исчезновения твердой фазы, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток растворяют в 50 мл бензола и промывают водой (три раза по 50 мл). Продукт выделяют хроматографически на силикагеле (Davisil, grade 633, 200–425 mesh, 60Å, этилацетат–бензол 3 : 1,  $R_f$  0.72). Кристаллизуют из смеси этанол–вода (2 : 1). Осадок белого цвета. Выход 45%.  $T_{пл}$  166–167°C. Структура **3** доказана методами ЯМР ( $^1H$  и  $^{13}C$ ) спектроскопии и элементным анализом.

Работа выполнена по идее и при поддержке InterBioScreen Ltd.

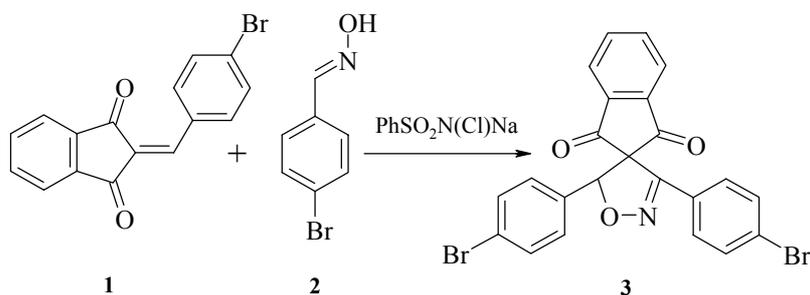
1. Tsuge O., Kanemasa Sh., Takenaka Sh., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985** 58 3137.
2. Chhabra B.R., Bolte M.L., Crow W.D., *Aust. J. Chem.* **1984** 37 (8) 1795.

## Спиро{[1,3-индандион-2,4'-[3',5'-ди(4-бромфенил)-4',5'-дигидроизоксазол]}

Сухотин А.В.<sup>1</sup>, Карцев В.Г.<sup>2</sup>, Александров Ю.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

<sup>2</sup>InterBioScreen Ltd., Черногловка



### Спиро{[1,3-индандион-2,4'-[3',5'-ди(4-бромфенил)-4',5'-дигидроизоксазол]} (3).

1 г (5 ммоль) оксима **2** растворяют в 100 мл этанола, добавляют 1.07 г (5 ммоль) хлорамина Б, перемешивают 10 мин, отфильтровывают NaCl. В полученный раствор прибавляют 1.4 г (4.5 ммоль) *p*-бромбензилиден-1,3-индандиона **1** [1]. Суспензию кипятят с обратным холодильником 40 мин, до полного исчезновения твердой фазы. Разбавляют 100 мл воды и выпаривают при пониженном давлении до половины объема. Экстрагируют эфиром, экстракт промывают водой, сушат, растворитель удаляют. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (Davisil, grade 633, 200–425 mesh, 60Å, AcOEt–бензол 2 : 1,  $R_f$  0.65). Кристаллизуют из этанола. Выход 810 мг (35%),  $T_{\text{пл}}$  238–240°C.

Структура соединения **3** доказана методами ЯМР ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) спектроскопии и элементным анализом.

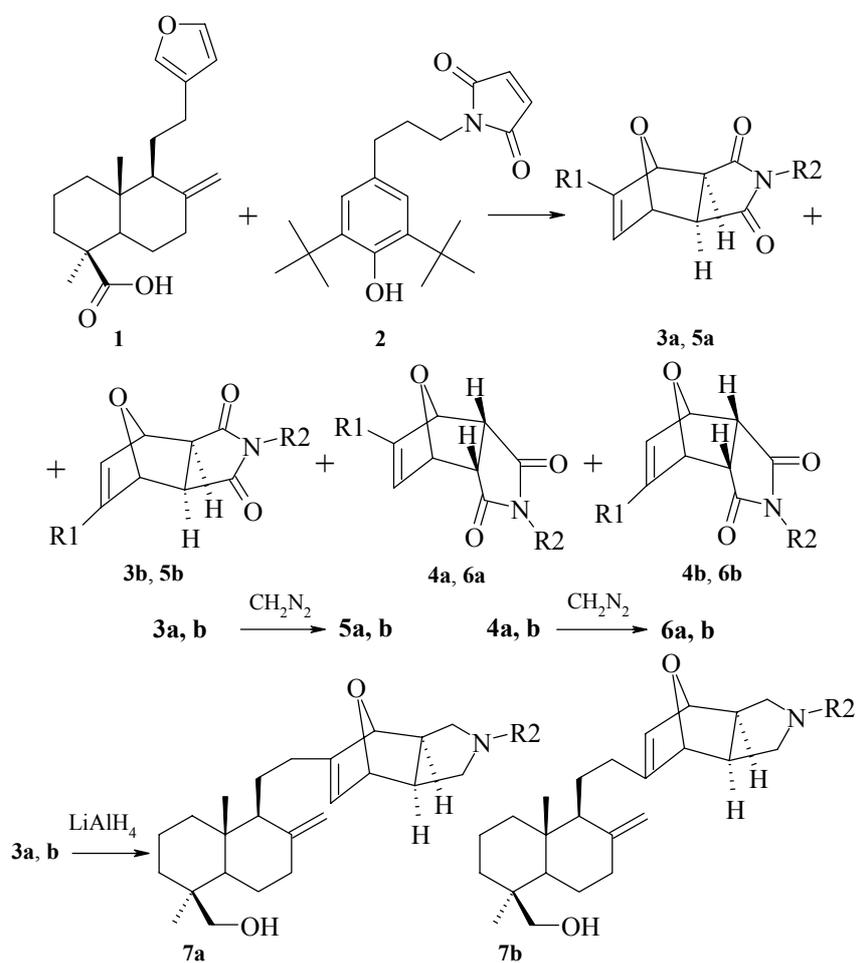
*Работа выполнена по идее и при поддержке InterBioScreen.*

1. Hassner A., Rai K.L., *Synthesis* **1989** 57.

**(1*R*,2*S*,6*R*,7*R*),(1*S*,2*R*,6*S*,7*S*)-8-[(13,14,15,16)-тетранор-18-гидроксиметил-лабда-8(17)-ен-12-ил]-*N*-(4-гидрокси-3,5-ди-*t*-бутилфенил-пропил)-10-окса-4-азатрицикло[5,2,1,0<sup>2,6</sup>]дец-8-ены**

Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Крысин А.П., Толстиков Г.А.

Новосибирский институт органической химии им Н.Н. Ворожцова СО РАН



R1 = (13,14,15,16)-тетранор-18-карбоксии-лабда-8(17)-ен-12-ил  
R2 = 4-гидрокси-3,5-ди-*t*-бутилфенил-пропил.

**(1R,2S,6R,7R),(1S,2R,6S,7S)- и (1S,2S,6R,7S),(1R,2R,6S,7R)-8-[(13,14,15,16)-тетранор-18-карбоксии-лабда-8(17)-ен-12-ил]-4-N-(4-гидрокси-3,5-ди-*t*-бутилфенил-пропил)-10-окса-4-азатрицикло[5,2,1,0<sup>2,6</sup>]дец-8-ен-3,5-дионы (3a, b) и (4a, b).** К перемешиваемому раствору 1.0 г (3.17 ммоль) ламбертиановой кислоты **1** в 20 мл безводного ТГФ в токе аргона добавляют 0.41 г (3.17 ммоль) свеже-прокаленного ZnCl<sub>2</sub> и затем 1.30 г (3.8 ммоль) малеинимида **2**. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре при периодическом перемешивании 20 ч. По окончании реакции смесь разбавляют 30 мл воды, органический слой отделяют, водный экстрагируют CHCl<sub>3</sub> (2 × 25 мл). Объединенный органический слой промывают водой (2 × 20 мл) и высушивают над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на силикагеле (хлороформ–метанол, от 200 : 1 до 50 : 1). Последовательно выделяют 0.67 г (32%) *экзо*-аддуктов **3a, b**, 0.34 г (16%) смеси *экзо*- и *эндо*-аддуктов **3a, b**, **4a, b** и 0.48 г (23%) *эндо*-изомеров **4a, b**. *эндо*-Диастереомер **4a** выделяют в индивидуальном виде (*T*<sub>пл</sub> 93–94°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +22°; с 0.9, хлф). Соотношение **3a, b** : **4a, b** составляет 1.0 : 1.1 (общий выход 75%). Структура соединений доказана методами ИК, ЯМР (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C) спектроскопии и элементарным анализом.

**(1R,2S,6R,7R),(1S,2R,6S,7S)- или (1S,2S,6R,7S),(1R,2R,6S,7R)-8-[(13,14,15,16)-тетранор-18-метоксикарбонил-лабда-8(17)-ен-12-ил]-4-N-(4-гидрокси-3,5-ди-*t*-бутилфенил)пропил-10-окса-4-азатрицикло[5,2,1,0<sup>2,6</sup>]дец-8-ен-3,5-дионы (5a, b) или (6a, b)** получают путем метилирования *экзо*- (**3a, b**) или *эндо*-аддуктов (**4a, b**) диазометаном в метаноле по стандартной методике.

**(1R,2S,6R,7R),(1S,2R,6S,7S)-8-[(13,14,15,16)-тетранор-18-гидроксиметил-лабда-8(17)-ен-12-ил]-N-(4-гидрокси-3,5-дитретбутилфенил)пропил-10-окса-4-азатрицикло[5,2,1,0<sup>2,6</sup>]дец-8-ены (7a, b).** К раствору 0.48 г (0.71 ммоль) **5a, b** в 40 мл сухого ТГФ добавляют небольшими порциями 0.16 г (4.3 ммоль) LiAlH<sub>4</sub>. Реакционную смесь кипятят в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной массе осторожно добавляют каплю воды, образовавшийся осадок отфильтровывают и кипятят с 20 мл хлороформа (2 раза). Осадок отфильтровывают, органические слои объединяют и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают и колоночной хроматографией остатка (хлороформ) на окиси алюминия выделяют 0.202 г (45%) аннелированных пирролидинов **7a, b** (*T*<sub>пл</sub> 65–67°C). Структура соединений установлена на основании ИК (Vector 22), ЯМР (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, Bruker DRX-500) и масс (Finnigan MAT-8200) спектров и элементарного анализа.

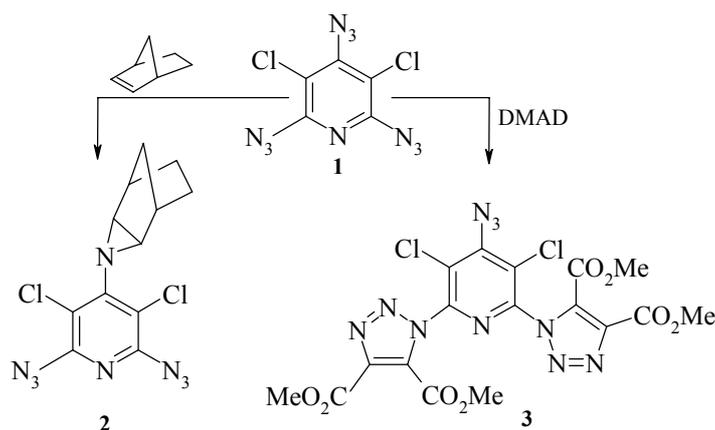
Восстановлением *эндо*-изомеров **6a, b** в приведенных условиях получают **(1S,2S,6R,7S),(1R,2R,6S,7R)**-диастереомеры N-замещенных азатрициклодеценов (выход 42%, *T*<sub>пл</sub> 69–72%).

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 00-03-32882).*

### 3-(2,6-Диазидо-3,5-дихлорпиридин-4-ил)-3-азатрицикло[3,2,1,0<sup>2,4</sup>]октан и его производное

Чапышев С.В.

Институт проблем химической физики РАН



#### 3-(2,6-Диазидо-3,5-дихлорпиридин-4-ил)-3-азатрицикло[3,2,1,0<sup>2,4</sup>]октан (2).

К 0.271 г (1 ммоль) 2,4,6-триазидо-3,5-дихлорпиридина [1] в 50 мл диэтилового эфира добавляют по каплям 0.376 г (4 ммоль) норборнена в 30 мл диэтилового эфира, и полученную смесь оставляют перемешиваться в темноте при комнатной температуре в течение двух недель. Эфир отгоняют в вакууме, остаток промывают горячим пентаном и кристаллизуют из смеси гексан–бензол. Получают кристаллический продукт светло-желтого цвета. Выход 88%.  $T_{пл}$  144–145°C.

#### 4-Азидо-3,5-дихлор-2,6-бис(4,5'-диметоксикарбонил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-пиридин (3).

К 0.271 г (1 ммоль) соединения 1 в 50 мл диэтилового эфира добавляют по каплям 0.568 г (4 ммоль) диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты, и полученную смесь оставляют перемешиваться в темноте при комнатной температуре в течение двух недель. Эфир отгоняют в вакууме, остаток промывают горячим пентаном и кристаллизуют из смеси гексан–бензол. Получают кристаллический продукт светло-желтого цвета. Выход 75%.  $T_{пл}$  139–140°C.

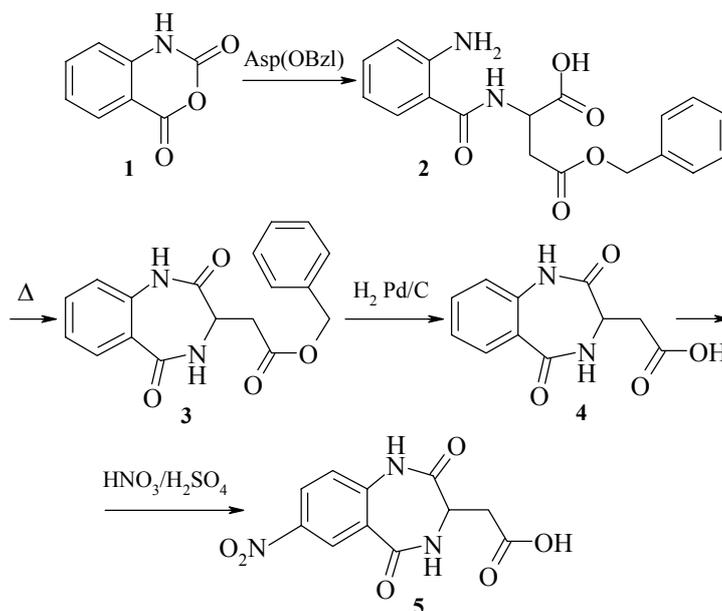
Структура соединений 2 и 3 доказана методами ИК, ПМР, ЯМР <sup>13</sup>С спектроскопии и элементным анализом.

1. Chapyshev S.V., Walton R., Sanborn J.A., Lahti P.M., *J. Am. Chem. Soc.* **2000** 122 (8) 1580.

## ***d,l*-7-Нитро-3-(карбоксии)метил-1,2,4,5-тетрагидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2,5-дион**

Чугунов Б.М., Павловский В.И.

Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины



### ***d,l*-3-Карбобензоксии-2-[(*o*-аминобензоил)амино]-пропионовая кислота (2).**

Смесь 5 г (0.03 моль) изатового ангидрида **1** и  $\beta$ -бензилового эфира аспарагиновой кислоты перемешивают 3 ч при температуре 120°C в 50 мл диметилсульфоксида. Затем растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 80 мл спирта, к полученному раствору при перемешивании добавляют 40 мл воды и оставляют на 6 ч при 0°C. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают спиртом и кристаллизуют из спирта. Выход 86%.  $T_{пл}$  154°C.

### ***d,l*-3-(Карбобензоксии)метил-1,2,4,5-тетрагидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2,5-дион (3).**

8.8 г (0.026 моль) **2** выдерживают 5 ч при 160°C в атмосфере инертного газа. После перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты получают **3**. Выход 98%.  $T_{пл}$  226–227°C.

### ***d,l*-3-(Карбоксии)метил-1,2,4,5-тетрагидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2,5-дион (4).**

К раствору 8.1 г (0.025 моль) **3** в 100 мл диметилформамида добавляют 1 г 3% Pd/C и гидрируют при атмосферном давлении и комнатной температуре в течение

12 ч. Затем растворитель упаривают в вакууме, и остаток обрабатывают 150 мл 3% раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Полученный раствор фильтруют, и фильтрат подкисляют 1М раствором  $\text{HCl}$ . Выпавший осадок отфильтровывают и промывают последовательно водой и спиртом. Выход 99%.  $T_{\text{пл}}$  330°C (с разложением).

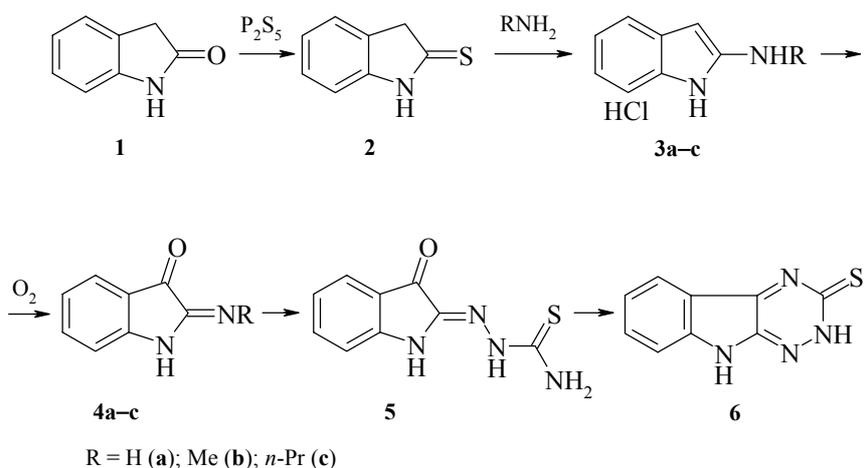
***d,l*-7-Нитро-3-(карбоксии)метил-1,2,4,5-тетрагидро-3H-1,4-бенздиазепин-2,5-дион (5)**. Суспендируют 5.6 г (0.024 моль) **4** в 60 мл охлажденной до 0°C конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Затем к полученной суспензии постепенно прибавляют смесь 1.1 мл  $\text{HNO}_3$  ( $d = 1.51 \text{ г/см}^3$ ) и 10 мл конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , поддерживая температуру в интервале между -10 и -5°C. После этого продолжают перемешивание реакционной смеси до полного растворения осадка. По окончании реакции реакционную массу выливают на лед, отделяют выделившийся осадок и промывают его несколько раз водой. После перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты получают 6.3 г **5**. Выход 94%.  $T_{\text{пл}}$  324–326°C (с разложением).

Структуры соединений **2–5** подтверждены масс-спектрами, ПМР спектрами и элементным анализом. Структура **5** дополнительно подтверждена гидролизом соединения **5** до 5-нитроантралиловой кислоты.

## 2,3-Дигидро-3-тиоксо-1,2,4-триазино[6,5-*b*]индол

Широкий Г.А., Марышева В.В.

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург



**Тиооксиндол (2).** К смеси 0.45 г (0.00343 моль) оксиндола **1** в 10 мл осушенного бензола небольшими порциями добавляют 0.45 г (0.00235 моль) пятисернистого фосфора, затем кипятят при перемешивании в течение 80 мин в токе азота. По остывании бензол декантируют, добавляют 0.3 г (0.00285 моль) сульфида калия и экстрагируют реакционную массу теплой смесью бензола с гексаном (в соотношении 3 : 1) 3 × 20 мл. Полученный экстракт упаривают в вакууме, предохраняя от перегрева на водяной бане со льдом. Выход 21%.  $T_{пл}$  129–130°C,  $T_{пл}$  130°C [1].

**2-Метиламиноиндол гидрохлорид (3b).** В раствор 0.44 г (0.003 моль) **2** в 6 мл метилового спирта пропускают при охлаждении в течение 15 мин 12.8 л (0.55 моль) метиламина, осушенного над безводным ацетатом натрия. К полученной массе добавляют 5 мл 3% раствора хлористого водорода в метиловом спирте, упаривают под вакуумом. Осадок, выпавший при охлаждении на ледяной бане, отфильтровывают, сушат в вакууме над хлористым кальцием. Получают **3b** в виде темно-коричневых кристаллов. Выход 89%.  $T_{пл}$  142–145°C.

**2-*n*-Пропиламиноиндол гидрохлорид (3c).** К раствору 0.21 г (0.0014 моль) **2** в 2.5 мл пропилового спирта при перемешивании добавляют по каплям в токе азота 4.0 мл (0.051 моль) *n*-пропиламина и затем нагревают в течение 3.5 ч. Из реакционной массы отгоняют растворитель и добавляют 15 мл 3% раствора хлористого водорода в метиловом спирте и 3 мл эфира. При этом выделяется **3c** в

виде палево-зеленых игл,  $T_{пл}$  207–209°C. После перекристаллизации из 1% раствора хлористого водорода в метиловом спирте  $T_{пл}$  209–210°C. Выход 14%.

**2-Имино-3-индолинон (4a).** Пропускают безводный аммиак через раствор 0.25 г (0.0017 моль) тиооксиндола **2** в 7 мл метилового спирта в течение 25 мин. При этом может быть выделено **3a**. После выдержки реакционной массы в течение 8 ч при 0°C и последующем пропускании 0.038 л (0.0017 моль) кислорода ее обрабатывают безводным гексаном, что дает **4a** в виде кремово-коричневых игл. Выход 42%.  $T_{пл}$  147°C, ( $T_{пл}$  147°C [2]).

**2-Метилимино-3-индолинон (4b).** Нейтрализуют раствор 0.26 г (0.0014 моль) **3b** в 2 мл хлористого метилена добавлением 0.098 г (0.0001 моль) кристаллического бикарбоната натрия с последующим фильтрованием. Через фильтрат в присутствии триэтиламина пропускают ток кислорода (24 мл) в течение 15–20 мин. Образовавшуюся красно-коричневую суспензию упаривают, осадок фильтруют, сушат в вакууме над NaOH. Выход 10.2%.  $T_{пл}$  139–142°C.

**2-н-Пропиламино-3-индолинон (4c).** Получают аналогично **4b**, красно-коричневые кристаллы. Выход 10%.  $T_{пл}$  137–138°C.

**2-Тиосемикарбазон изатина (5).** К раствору 0.09 г (0.001 моль) тиосемикарбазида в 6 мл воды приливают раствор 0.15 г **4a** в 4 мл спирта или растворы эквимольных количеств **4b** и **4c** соответственно в 6 и 6.5 мл спирта. Перемешивают на холоде в течение 2 ч, выпавший красно-коричневый осадок отфильтровывают, промывают горячей водой и холодным спиртом. Сушат при 90°C в течение 5 ч. Выход 84%.  $T_{пл}$  217–218°C (из спирта, лит. 216–217°C [3, 4]).

**2,3-Дигидро-3-тиоксо-1,2,4-триазино[6,5-*b*]индол (6).** 1 г (0.00455 моль) **5** кипятят в 15 мл 1 н. раствора NaOH в течение 30 мин. По остывании подкисляют соляной кислотой, отфильтровывают алые кристаллы, промывают горячей водой, сушат при 105°C. Выход 87%.  $T_{пл}$  выше 320°C [5].

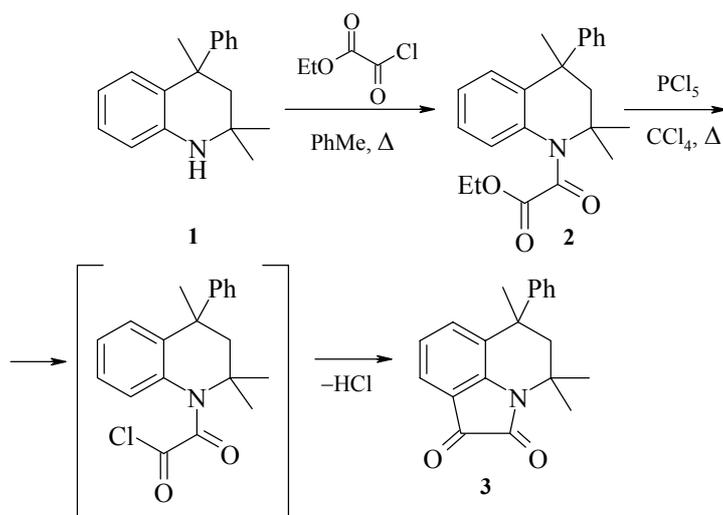
Структура соединений **2–6** доказана методами ИК, ПМР спектроскопии и элементным анализом.

1. Perey J.L., Pirl J., *J. Am. Chem. Soc.* **1935** 57 (2) 566.
2. Reissert A., Heissert K., *Chem. Ber.* **1924** 57 966.
3. Bauer D.J., Sadler P.W., *Brit. J. Pharmacology* **1960** 15 101.
4. Иоффе И.С., Томчин А.Б., Широкий Г.А., *ЖОрХ* **1971** 7 (1) 179.
5. Дмитруха В.С., Пелькис П.С., *ХГС* **1972** (6) 852.

## 6-Фенил-5,6-дигидро-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион

Шихалиев Х.С., Лещева Е.В.

Воронежский государственный университет



**Этоксид-(2,2,4-триметил-4-фенил-(1,2,3,4-тетрагидро-1-хинолил)оксалат (2).** В круглодонную колбу с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой помещают 2.5 г (0.01 моль) 4-фенил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **1** [1], 20 мл сухого толуола, прибавляют при охлаждении 0.011 моль этоксалилхлорида и кипятят в течение суток. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из изопропанола. Выход 64%,  $T_{пл}$  156–158°C.

**6-Фенил-5,6-дигидро-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион (3).** К раствору 0.01 моль этоксалилпроизводного **2** в 30 мл сухого четыреххлористого углерода прибавляют при охлаждении 0.01 моль PCl<sub>5</sub>, выдерживают при комнатной температуре 30 мин, а затем кипятят в течение 1 ч. Растворитель и POCl<sub>3</sub> отгоняют при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из изопропанола. Выход 65%,  $T_{пл}$  173–174°C.

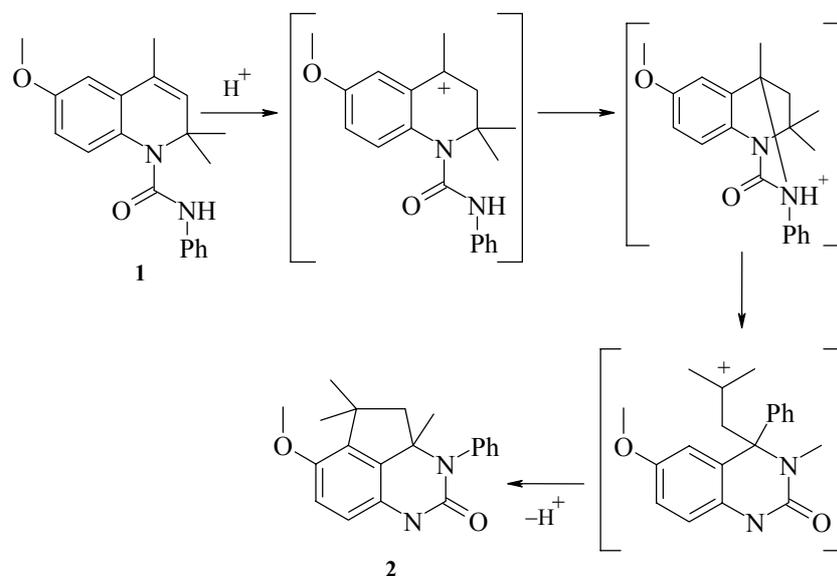
Структура соединений **2** и **3** доказана методами ИК, ПМР, масс-спектропии и элементным анализом.

1. Луговик Б.А., *XГС* 1970 1512.

## 6-Метокси-3-фенил-3*a*,5,5-триметил-1,2,3,3*a*,4,5-гексагидроциклопента[*de*]хиназолин-2-он

Шихалиев Х.С., Золотых К.В.

Воронежский государственный университет



**6-Метокси-3-фенил-3*a*,5,5-триметил-1,2,3,3*a*,4,5-гексагидроциклопента[*de*]-хиназолин-2-он (2).** Растворяют 3.22 г (10 ммоль) карбамида **1** [1] в 25 мл конц.  $H_2SO_4$ , выдерживают реакционную массу при 40–50°C в течение 1 ч, охлаждают и выливают в 200 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и обрабатывают 10 мл 25% водного аммиака. После перекристаллизации из толуола выделяют 0.87 г (27%) соединения **2**,  $T_{пл}$  225–227°C.

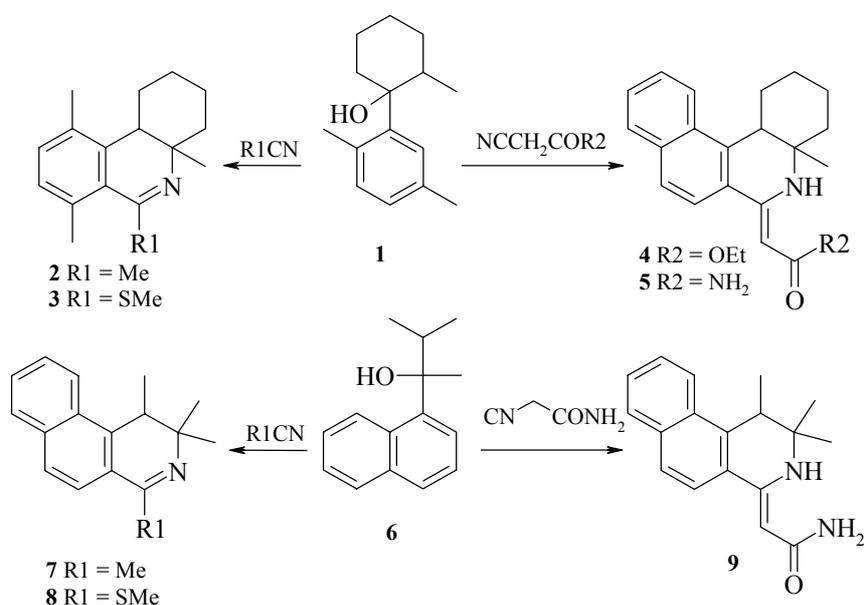
Структура соединения **2** доказана методами ИК, ПМР, масс-спектрологии и элементным анализом.

1. Brack A., *Liebigs Ann. Chem.* **1969** 730 166.

## 6-Замещенные 4*a*,7,10-триметил-1,2,3,4,4*a*,10*b*-гексагидрофенантридины и 4-замещенные 1,2,3-триметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолины

Шкляев Ю.В., Нифонтов Ю.В.

*Институт технической химии УрО РАН*



**Общая методика синтеза 6-замещенных 4*a*-метил-1,2,3,4,4*a*,10*b*-гексагидрофенантридинов (**2**, **3**, **4**).** Смесь 21.6 г (0.1 моля) карбинола **1** (получен из 2-броммагний-пара-ксилола и 2-метилциклогексанона в эфире) и 0.1 моля нитрила прибавляют по каплям при охлаждении (0–10°C) и перемешивании к 50 мл концентрированной серной кислоты [1]. Перемешивают 30 мин, разбавляют 300 мл воды, экстрагируют 50 мл толуола, органический слой отбрасывают, остаток подщелачивают водным аммиаком до pH 8–9. Выделившийся осадок отделяют, промывают водой, сушат на воздухе и кристаллизуют. Соединение **2** охарактеризовано в виде салицилата.

**4*a*,6-Диметил-1,2,3,4,4*a*,10*b*-гексагидрофенантридина салицилат (**2**).**

Выход 39%.  $T_{\text{пл}}$  127–128°C (этанол).

**6-Метилтио-4*a*-метил-1,2,3,4,4*a*,10*b*-гексагидрофенантридин (**3**).** Выход 53%.

$T_{\text{пл}}$  102–103°C (гексан).

**6-Карбэтоксиметилен-4а-метил-1,2,3,4,4а,5,6,10b-октагидрофенантридин (4).**

Выход 59%.  $T_{пл}$  89–90°C (гексан).

**Амид 4а-метил-1,2,3,4,4а,5,6,10b-октагидрофенантридилиден-6-уксусной кислоты (5).** Растворяют при перемешивании 1.68 г (0.02 моля) цианацетамида в 15 мл холодной концентрированной серной кислоте и быстро прибавляют одной порцией 4.32 г (0.02 моля) карбинола **1**. Перемешивают 15 мин, разбавляют 100 мл воды, экстрагируют 20 мл бензола. Органический слой отбрасывают, водный подщелачивают до pH 8–9. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и кристаллизуют. Выход 62%.  $T_{пл}$  119–120°C (этилацетат).

**1,2,2,4-Тетраметил-1,2-дигидро-бензо[*f*]изохинолин (7).** Смесь 21.4 г (0.1 моля) 1-(нафтил-1')-1,2-диметилпропанола-1 **6**, полученного из 1-ацетилнафталина и изопропилмагнийбромида в эфире, и 4.1 г (0.1 моля) ацетонитрила прибавляют по каплям при охлаждении (0–5°C) и перемешивании к 50 мл конц. серной кислоты [2]. После прикапывания перемешивают еще 30 мин, разбавляют 300 мл воды, экстрагируют 50 мл бензола. Органический слой отбрасывают, водный нейтрализуют карбонатом аммония, доводя pH до 8–9. Выделившийся продукт экстрагируют метилтретбутиловым эфиром, сушат б/в  $MgSO_4$ . Растворитель отгоняют на водяной бане, остаток перегоняют в вакууме,  $T_{кип}$  130–135°C/5 мм рт. ст., выход 32%. Продукт охарактеризован в виде салицилата: к раствору 2.37 г (0.01 моль) 1,3,3,4-тетраметил-3,4-дигидро-бензо[*f*]изохинолина в 10 мл сухого диэтилового эфира прибавляют одной порцией раствор 1.38 г (0.01 моль) в 20 мл эфира, перемешивают и оставляют на 30 мин. Выделившийся осадок отделяют, промывают на фильтре 15 мл эфира и кристаллизуют из этанола,  $T_{пл}$  214–215°C.

**4-Метилтио-1,2,2-триметил-1,2-дигидро-бензо[*f*]изохинолин (8).** Получают, как описано выше из 21.4 г (0.1 моля) 1-(нафтил-1')-1,2-диметилпропанола-1 **6** и 7.3 г (0.1 моля) метилтиоцианата. Выход 11.8 г (44%),  $T_{пл}$  58–59°C (этанол).

**Амид 1,2,2-триметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолилиден-4-уксусной кислоты (9).** Растворяют при перемешивании 1.68 г (0.02 моля) цианацетамида в 15 мл холодной концентрированной серной кислоте и быстро прибавляют одной порцией 4.28 г (0.02 моля) карбинола **6**. Перемешивают 15 мин, разбавляют 100 мл воды, экстрагируют 20 мл бензола. Органический слой отбрасывают, водный подщелачивают до pH 8–9. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и кристаллизуют. Выход 64%.  $T_{пл}$  203–204°C (этанол).

Структуры всех синтезированных соединений доказаны ИК, ПМР и масс-спектрами.

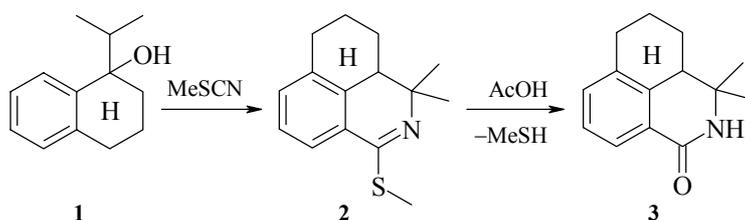
*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 01-03-96479 Урал).*

1. Шкляев Ю.В., Нифонтов Ю.В., в сб. *Перспективы развития естественных наук в высшей школе: Тр. междунар. конф.*, Пермь, 2001, т. 1 "Органическая химия", с. 61.
2. Шкляев Ю.В., Нифонтов Ю.В., в сб. *Перспективы развития естественных наук в высшей школе: Тр. междунар. конф.*, Пермь, 2001, т. 1 "Органическая химия", с. 71.

# 1-Метилтио-3,3-диметил-4,5-тетраметилен-3,4-дигидроизохинолин и 3,3-диметил-4,5-тетраметилен-3,4-дигидроизокарбостирил-1

Шкляев Ю.В., Нифонтов Ю.В.

*Институт технической химии УрО РАН*



**1-Метилтио-3,3-диметил-4,5-тетраметилен-3,4-дигидроизохинолин (2).** Смесь 19.1 г (0.1 моля) карбинола **1** и 7.3 г (0.1 моля) метилродана прибавляют по каплям при охлаждении (0–5°C) и перемешивании к 50 мл конц. серной кислоты. После прибавления перемешивают еще 30 мин, разбавляют 300 мл воды, экстрагируют 50 мл бензола. Органический слой отбрасывают, водный нейтрализуют карбонатом аммония, доводя pH до 8–9. Выделившийся продукт экстрагируют метилтрет-бутиловым эфиром, сушат б/в MgSO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняют на водяной бане, остаток кристаллизуют из гексана. Выход 48%.  $T_{пл}$  76–77°C.

**3,3-Диметил-4,5-тетраметилен-3,4-дигидроизокарбостирил-1 (3).** Раствор 2.45 г (0.01 моль) 1-метилтио-3,3-диметил-4,5-тетраметилен-3,4-дигидроизохинолина **2** в 20 мл уксусной кислоты кипятят в течение 2 ч, разбавляют 100 мл воды, подщелачивают аммиаком до pH 7–8. Выделившийся осадок отделяют, сушат на воздухе и кристаллизуют из этилацетата. Выход 80%.  $T_{пл}$  191–192°C.

Структура синтезированных соединений доказана методами ИК, ПМР и масс-спектрологии.

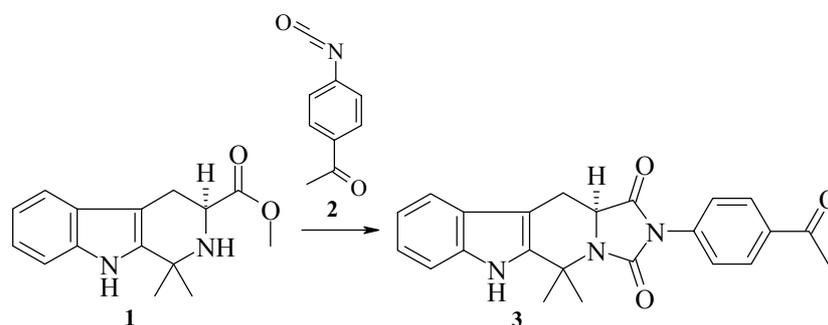
*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 01-03-96479 Урал).*

1. Шкляев Ю.В., Нифонтов Ю.В., в сб. *Перспективы развития естественных наук в высшей школе: Тр. междунар. конф.*, Пермь, 2001, т. 1 "Органическая химия", с. 61.
2. Шкляев Ю.В., Нифонтов Ю.В., в сб. *Перспективы развития естественных наук в высшей школе: Тр. междунар. конф.*, Пермь, 2001, т. 1 "Органическая химия", с. 71.

## 2-(4-Ацетилфенил)-5,5-диметил-2,3,5,6,11,11а-гексагидро-1H-имидазо[1,5-b]β-карболин-1,3-дион

Язловицкий А.В., Дыбенко А.Г.

Эксимед-Ай-Би-Скрин, Лаборатория синтеза физиологически активных соединений ИБОНХ НАН Украины



**2-(4-Ацетилфенил)-5,5-диметил-2,3,5,6,11,11а-гексагидро-1H-имидазо[1,5-b]β-карболин-1,3-дион (3).** К раствору 1.2 г (0.0047 моль) метилового эфира 1,1-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин-3-карбоновой кислоты **1** [1] в 50 мл сухого толуола, нагретого до 80–90°C, добавляют 0.75 г (0.0047 моль) 4-ацетилфенилизоцианата **2**, растворенного в 20 мл сухого толуола. Раствор кипятят 2 ч и упаривают до 30 мл. Выпавший при охлаждении бесцветный осадок отфильтровывают и высушивают. После перекристаллизации из изопропанола получают 1.5 г (83%) соединения **3** в виде бесцветных кристаллов с  $T_{пл}$  276–278°C.

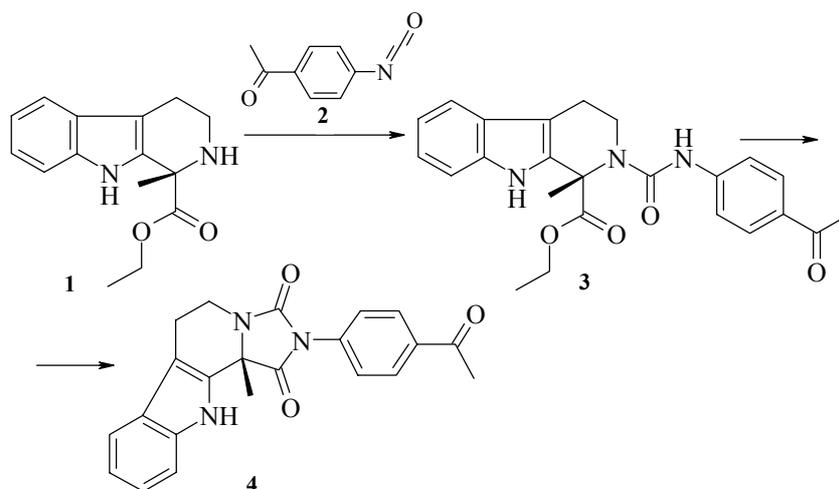
Структура соединения **3** подтверждена спектрами ПМР (DMCO- $d_6$ , Varian VXR-300) и элементным анализом.

1. Дуленко В.И. и др., *β-Карболины. Химия и нейробиология*, Киев: Наукова думка, 1992, с. 74.

## 2-(4-Ацетилфенил)-5,6,11,11*b*-тетрагидро-11*b*-метил-1*H*-имидазо[1',5':1,2]пиридо[3,4-*b*]индол-1,3(2*H*)-дион

Язловицкий А.В., Дыбенко А.Г.

Эксимед–Ай-Би-Скрин, Лаборатория синтеза физиологически активных соединений ИБОНХ НАН Украины



**2-(4-Ацетилфенил)-5,6,11,11*b*-тетрагидро-11*b*-метил-1*H*-имидазо-[1',5':1,2]-пиридо[3,4-*b*]индол-1,3(2*H*)-дион (4).** К раствору 0.9 г (0.0035 моль) этилового эфира 1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-карбоновой кислоты **1** [1] в 35 мл сухого толуола при перемешивании на магнитной мешалке добавляют 0.56 г (0.0035 моль) изоцианата **2**, растворенного в 15 мл сухого толуола. Немедленно после смешения выпадает бесцветный осадок мочевины **3**. Дальнейшее кипячение суспензии приводит к постепенному растворению осадка. Через 3 ч нагревания отгоняют 35–40 мл толуола, а остаточный раствор после охлаждения до комнатной температуры приливают к 100 мл гексана. Сформировавшийся бесцветный осадок отфильтровывают и высушивают. После перекристаллизации из изопропанола получают 1.2 г (85%) соединения **4** в виде бесцветных кристаллов,  $T_{пл}$  208–210°C.

Структура соединения **4** подтверждена спектрами ПМР (DMCO- $d_6$ , Varian VXR-300) и элементным анализом.

1. Дуленко В.И. и др., *β*-Карболины. Химия и нейробиология, Киев: Наукова думка, 1992, с. 16.

## Алфавитный указатель

### А

Абдуллин М.Ф. 572  
Абоскалова Н.И. 515  
Агеенко Н.В. 516  
Александров Ю.А. 393, 585,  
586, 587, 601, 602, 603  
Андронати К.С. 518  
Андронати С.А. 518  
Анисимова Н.А. 7  
Антоненко В.В. 593  
Астахова Л.Н. 519  
Ахрем А.А. 22, 520, 521, 522,  
523

### Б

Банникова Ю.Н. 525  
Бахарева С.В. 515  
Берестовицкая В.М. 7, 515,  
536  
Боздырева К.С. 526  
Бутин А.В. 597

### В

Верещагина Н.Л. 525  
Власюк С.В. 527  
Востров Е.С. 528

### Г

Галин Ф.З. 572  
Глушков В.А. 44, 493  
Голиков А.Г. 65  
Головки Т.В. 91  
Горбунов А.А. 529, 531  
Грабовская А.В. 546  
Грандберг И.И. 79, 533, 574  
Граник В.Г. 91  
Гулякевич О.В. 22, 520, 521,  
522, 523, 570, 571

### Д

Данагулян Г.Г. 534  
Дейко Л.И. 7, 536  
Дембицкий В.М. 418  
Демченко А.М. 118  
Десенко С.М. 140  
Джонс Дж.Н. 279  
Дружинина А.А. 300  
Дыбенко А.Г. 537, 557, 558,  
616, 617  
Дяченко В.Д. 167, 538

### Е

Егорова А.Ю. 181

### З

Звонок А.М. 369, 569  
Зименковский Б.С. 583  
Золотых К.В. 612  
Зубенко А.А. 539

### И

Иванов А.С. 541  
Иванов Э.И. 200

### К

Кадушкин А.В. 582  
Каминский В.А. 516, 594,  
595, 596  
Карцев В.Г. 393, 547, 585,  
586, 587, 588, 590, 591, 592,  
601, 602, 603  
Каули А.Г. 279  
Киселев А.В. 279  
Кисель В.М. 232  
Клочкова И.Н. 213, 543, 579  
Книшевицкий А.В. 279  
Ковтуненко В.А. 232

Козьминых В.О. 255  
Козьминых Е.Н. 255  
Кололейкина О.Д. 545  
Колос Н.Н. 140  
Кольцов Н.Ю. 546  
Королев А.М. 552, 554  
Коротких Н.И. 279  
Кочергин П.М. 300  
Кочикян О.В. 534  
Краснов К.А. 314, 520, 547  
Кривенько А.П. 65  
Крыльский Д.В. 450  
Крысин А.П. 604  
Крысько А.А. 548  
Кузьменок Н.М. 369, 569  
Куликов О.В. 580

## **Л**

---

Лавренов С.Н. 550, 554  
Лакатош С.А. 552, 554  
Лакеев С.Н. 572  
Ланцетти Н.А. 556  
Лещева Е.В. 611  
Лозинский М.О. 118  
Лягин В.Н. 591  
Ляхов А.С. 521

## **М**

---

Майданова И.О. 572  
Макдональд Ч.Л.Б. 279  
Мамедова Д.А. 539  
Марышева В.В. 609  
Масливец А.Н. 525, 526, 528  
Милевская В.Б. 557, 558  
Михайлицын Ф.С. 559  
Михайловский А.Г. 560, 561,  
562, 563, 564  
Михалева А.И. 349, 565, 566,  
567, 568, 600  
Михалёнок С.Г. 369, 569  
Михальчук А.Л. 22, 520, 521,  
522, 523, 570, 571  
Москаленко А.В. 537  
Муллагалин И.З. 572

## **Н**

---

Нам Н.Л. 533, 574  
Нифонтов Ю.В. 576, 577,  
613, 615  
Норицина М.В. 579

## **О**

---

Орлов В.Д. 140

## **П**

---

Павловский В.И. 527, 580,  
607  
Пароникян Е.Г. 581  
Першина С.Г. 588, 590, 591,  
592  
Преображенская М.Н. 550,  
552, 554

## **Р**

---

Раснко Г.Ф. 279  
Решетов П.В. 65  
Роман С.В. 167, 538  
Рубан Л.Л. 588, 590, 591, 592  
Рубинов Д.Б. 521, 523  
Рубинова И.Л. 521, 523  
Рындина С.А. 582  
Рябова С.Ю. 91, 556

## **С**

---

Саакян Л.Г. 534  
Саркисян З.М. 536  
Семенова Н.Н. 213, 543, 579,  
583  
Серов А.Б. 393, 585, 586, 587  
Симаков С.В. 588, 590, 591,  
592, 593  
Слабко О.Ю. 516, 594, 595,  
596  
Смирнов С.К. 597  
Собенина Л.Н. 600  
Степанова З.В. 600  
Строганова Т.А. 597  
Сухотин А.В. 587, 601, 602, 603

## **Т**

---

---

Тадевосян Д.А. 534  
Тимофеева З.Ю. 181  
Толстикова Г.А. 418, 604  
Толстикова Т.Г. 418  
Трофимов Б.А. 600  
Тугушева Н.З. 541

## **Ф**

---

---

Фалалеев А.В. 450  
Фофанов Г.М. 592, 593

## **Х**

---

---

Харитонов Ю.В. 604

## **Ч**

---

---

Чапъшев С.В. 606  
Чебанов В.А. 140  
Чугунов Б.М. 548, 607

## **Ш**

---

---

Шапошников А.Ю. 593  
Швайка О.П. 279  
Широкий Г.А. 609  
Шихалиев Х.С. 450, 611, 612  
Шкляев В.С. 531  
Шкляев Ю.В. 478, 493, 529,  
576, 577, 613, 615  
Шмидт Е.Ю. 349, 565, 566,  
567, 568  
Шульц Э.Э. 418, 604

## **Я**

---

---

Язловицкий А.В. 616, 617

**Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов, том 1**

*Научное издание*

Лицензия ЛР № 066545 от 12.05.99  
Заказ 7515. Подписано в печать 20.01.2003 г.  
Формат 70X100/16. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.  
Бумага офсет №1. Усл. печ. л. 39. Тир. 1 000 экз.  
Издательство "IBS PRESS"  
107076, Москва, Колодезный пер., 14  
e-mail: miridium@mtu-net.ru  
Отпечатано ООО "ИРИДИУМ МЕДИА групп"

