

Химия азакумаринов

Журавель И.А.¹, Карасёв А.А.², Коваленко С.Н.¹, Черных В.П.¹

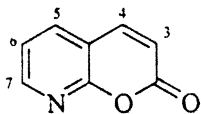
¹Национальная фармацевтическая академия Украины

61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53

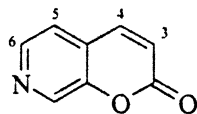
²НИИ химии Харьковского Национального университета им. В.Н. Каразина

61077, Харьков, пл. Свободы, 4

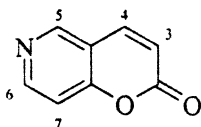
Кумарины (2*H*-1-бензопираноны, 2*H*-хромен-2-оны), в которых одна или несколько СН-групп замещены на атомы азота, называют азакумаринами. К этому классу соединений относятся и 2*H*-1,3-, и 2*H*-1,4-бензоксазин-2-оны (3- и 4-азакумарины), однако в настоящем обзоре мы остановимся лишь на 2*H*-пиран-2-онах, гетероаннелированных по связи С(5)-С(6) с шестичленными азотсодержащими гетероциклами. На сегодня химия азакумаринов фактически представлена структурами семи типов:



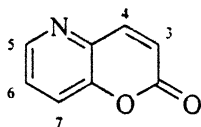
2*H*-пирано[2,3-*b*]пиридин-2-он



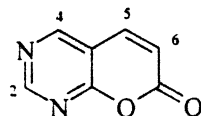
2*H*-пирано[2,3-*c*]пиридин-2-он



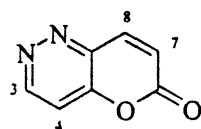
2*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-2-он



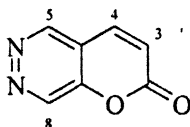
2*H*-пирано[3,2-*b*]пиридин-2-он



7*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-7-он



6*H*-пирано[3,2-*c*]пиридазин-6-он



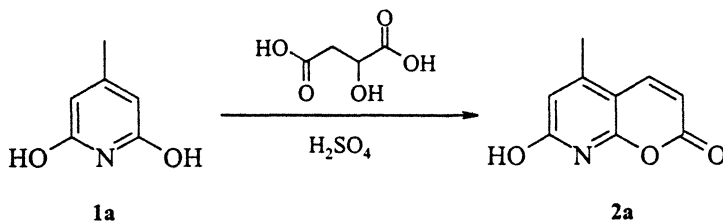
2*H*-пирано[2,3-*d*]пиридазин-2-он

Для синтеза азакумаринов, как правило, применимы способы получения кумаринов, однако основной характер исходных соединений в большинстве случаев требует внесения корректив в методики синтеза.

Реакция Пехмана

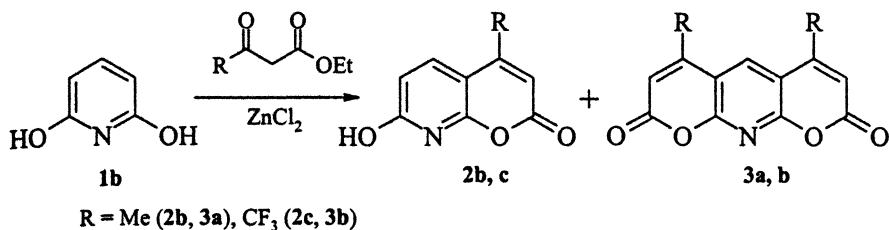
Наиболее широко в синтезе азааналогов кумаринов используются различные модификации реакции Пехмана. Взаимодействие гидроксипроизводных шестичленных азотсодержащих гетероциклов с яблочной кислотой или с эфирами β -кетокислот в присутствии катализаторов позволяет получать азакумарины с алкильными и арильными заместителями в положениях 3 и 4 пиранонового фрагмента. Первый представитель азакумаринов – 7-гидрокси-5-метил-8-азакумарин **2a** – был синтезирован в 1934 году [1] взаимодействием 2,6-дигидрокси-4-метилпиридина **1a** и яблочной кислоты в присутствии концентрированной H_2SO_4 при $100^\circ C$ (схема 1).

Схема 1

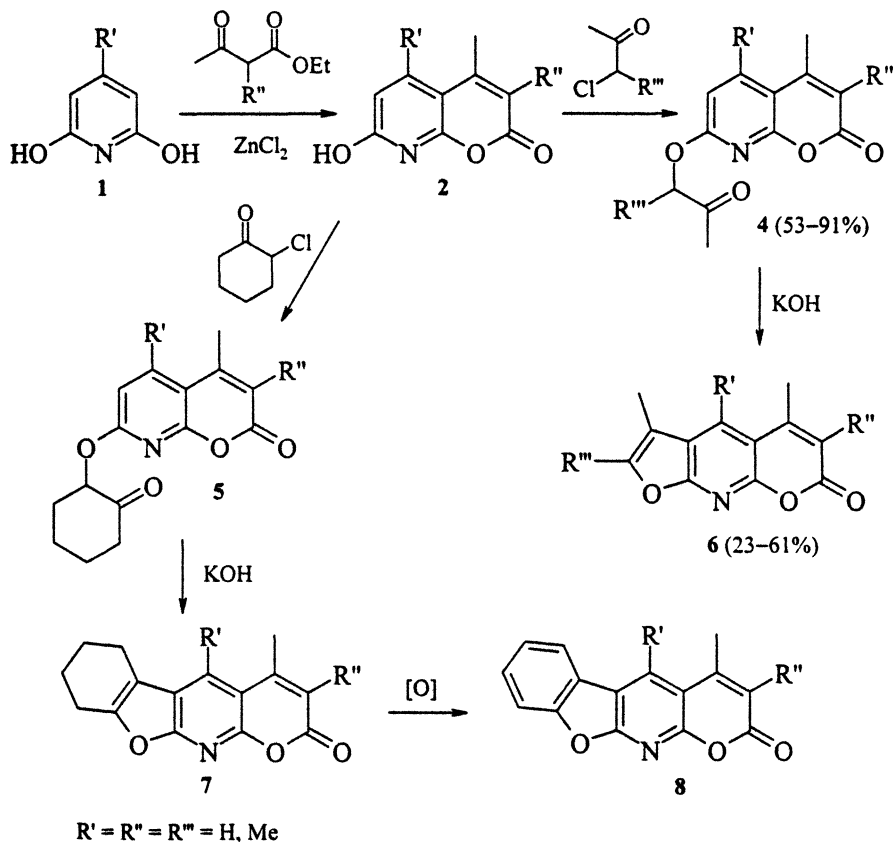


Аналогично из 2,6-дигидроксипиридина **1b** получен 7-гидрокси-8-азакумарин **2b**, хотя и с низким выходом – 8% [2]. Попытки провести реакцию сульфатов 2-гидрокси- и 2,6-дигидроксипиридина с ацетоуксусным эфиром в присутствии концентрированной H_2SO_4 или $ZnCl_2$ оказались безуспешными. Такой результат автор [2] объясняет возможностью разложения солей при температуре выше $100^\circ C$ или же образованием стабильных комплексов пиридинов с катализатором. По мнению Моффетта [3], в условиях реакции Пехмана происходит протонирование пиридинового азота, что существенно снижает реакционную способность субстрата в реакциях электрофильного замещения.

При проведении реакции 2,6-дигидроксипиридина **1b** с ацетоуксусным эфиром установлено, что кроме азакумарина **2b** (15%) образуется незначительное количество продукта бисприсоединения – 4,6-диметил-2,8-диоксо-2*H*,8*H*-10-азабензо[1,2-*b*:5,4-*b'*]дипирана **3a**. Соответствующее 4,6-бис(трифторметил)замещенное **3b** становится основным продуктом реакции (50%) в случае использования трифторацетоуксусного эфира [4] (схема 2).

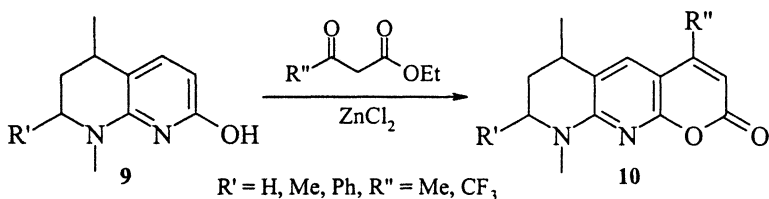


7-Гидрокси-8-азакумарины типа 2, полученные конденсацией 2,6-дигидрокси-пиридина **1b** и 2,6-дигидрокси-4-метилпиридина **1a** с ацетоуксусным и метилацетоуксусным эфирами при нагревании в присутствии ZnCl_2 , далее после превращения в кетозфиры **4**, **5** были использованы в синтезе азапсораленов **6–8** [5, 6] (схема 3).



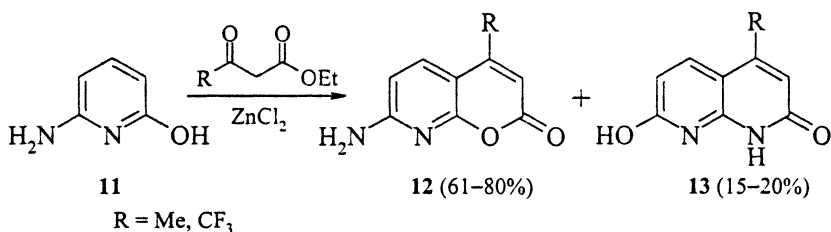
Взаимодействием замещенных 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинов **9** с эфирами ацетоуксусной и трифторацетоуксусной кислот получены замещенные 2-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*b*][1,8]нафтиридины **10** (11–95%) [7] (схема 4).

Схема 4



Из 2-алкиламино-, 2-диалкиламино- и 2-морфолино-6-гидрокси-пиридинов по реакции Пехмана получен ряд 8-азакумаринов. В случае 2-амино-6-гидрокси-пиридинов со свободной аминогруппой **11** образуется смесь азакумаринов **12** и нафтиридинов **13** [4] (схема 5).

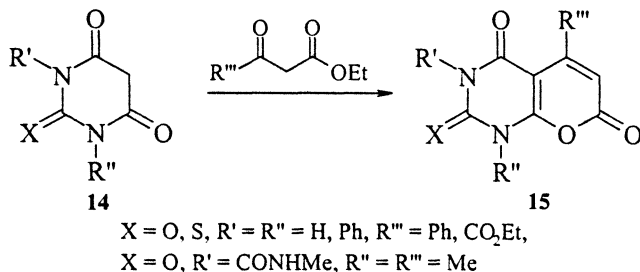
Схема 5



Защита аминогруппы действием этилхлорформата позволяет получать конечный продукт **12** с выходом 63% без примеси изомера **13** [4]. 7-Амино-8-азакумарины **10**, **12** предложено использовать в качестве флуоресцентных красителей для электролюминесцентных элементов [8].

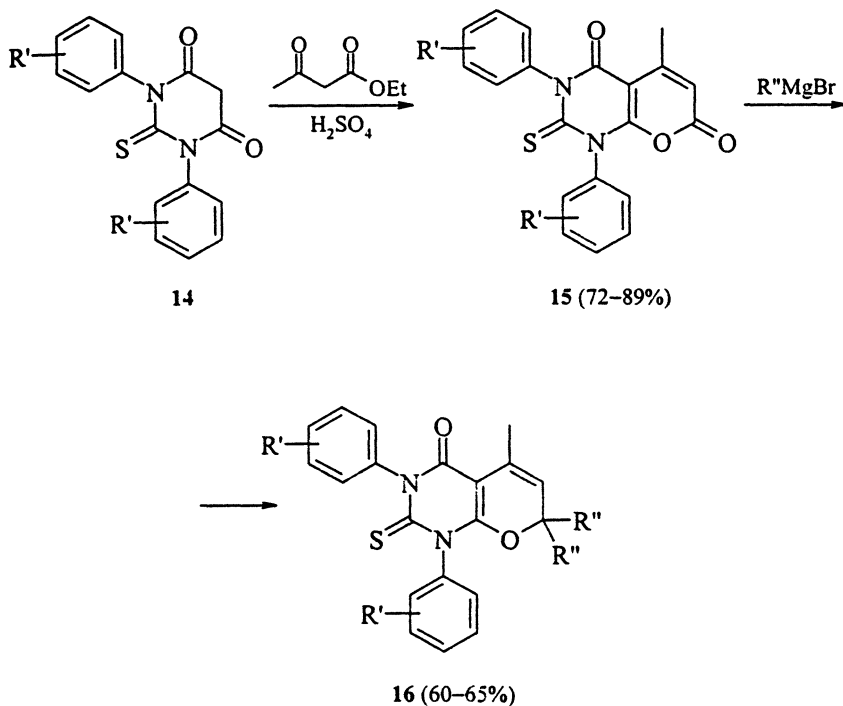
При нагревании производных барбитуровой и тиобарбитуровой кислоты **14** с ацетоуксусным эфиром [9], бензоилуксусным эфиром и диэтиловым эфиром 2-кетоянтарной кислоты [10] получен ряд 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,7(1*H*, 3*H*)-трионов **15** (схема 6).

Схема 6



Конденсация 1,3-диарилтиобарбитуровых кислот **14** с ацетоуксусным эфиром приводит к 1,3-диарил-1,2,3,4-тетрагидро-5-метил-4,7-диоксо-2-тиоксо-7H-пирано-[2,3-d]пиримидинам **15**, обработкой которых реактивами Гриньяра были получены 7,7-диалкилзамещенные **16**, проявляющие антибактериальную и противогрибковую активность [11, 12] (схема 7).

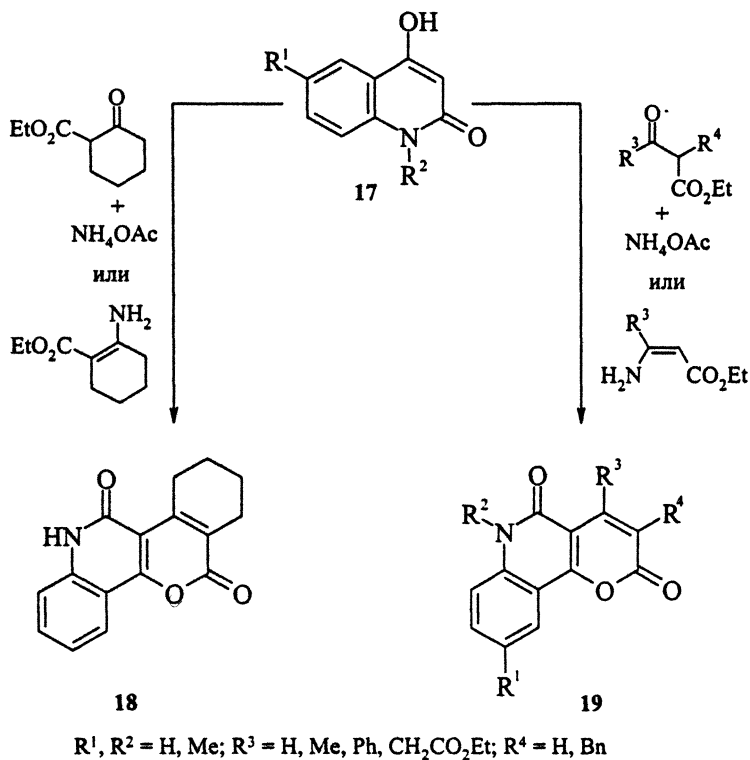
Схема 7



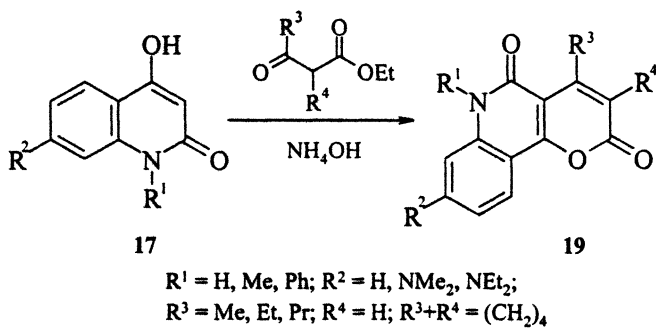
$\text{R}' = \text{H}, 2\text{-Me}, 3\text{-Me}, 2\text{-Cl}, 3\text{-Cl}, 4\text{-Cl}, 2\text{-OMe}, 3\text{-OMe}, 4\text{-OMe}; \text{R}'' = \text{Me}, \text{Et}$

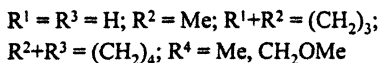
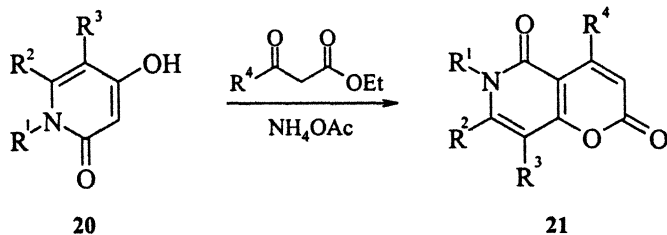
Модификация Каппе-Майера

На примере превращения 4-гидроксихиолин-2(1H)-онов **17** в тетрациклические и трициклические 6-азакумарины **18** и **19** предложена модификация реакции Пехмана с использованием как эфиров β -кетокислот и ацетата аммония, так и готовых снamiнов: эфиров β -аминокротоновой, β -диметиламиноакриловой или 2-аминоциклогексен-1-карбоновой кислот [13, 14, 15] (схема 8).



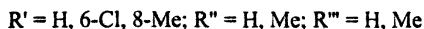
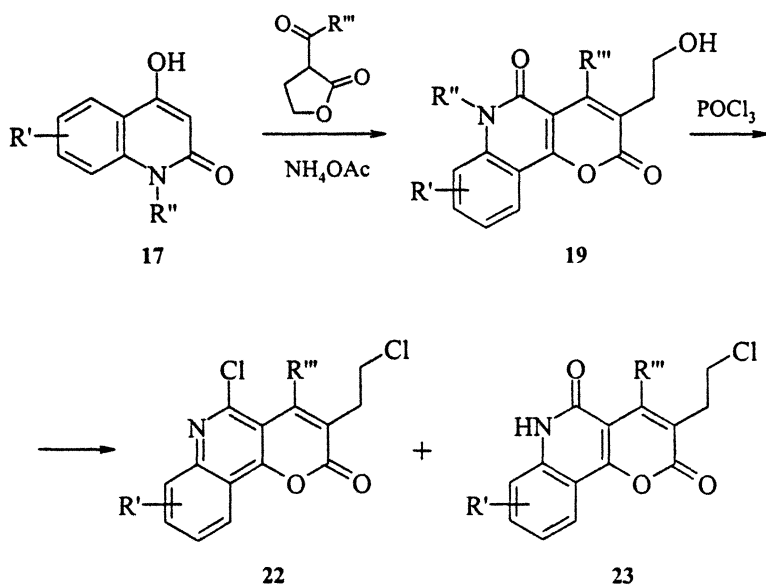
Замещенные 2-пиридоны **20** и 2-хинолоны типа **17** были использованы для получения новых конденсированных гетероциклических систем **19**, **21** – производных 6-азакумарина, обладающих интенсивной флуоресценцией [16] (схема 9).



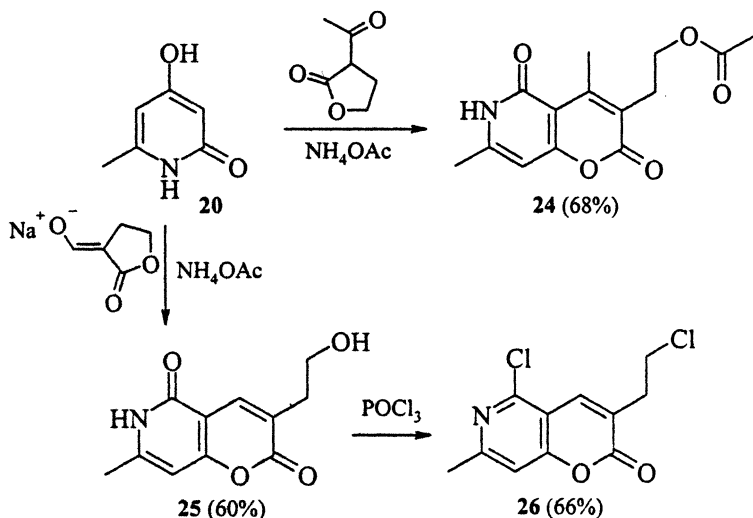


Реакцией 4-гидрокси-2(1H)хинолонов 17 с циклическими β-кетозэфирами – α-ацетилбутиролактоном или α-формилбутиролактоном – в присутствии ацетата аммония с выходами 70–85% синтезированы пирано[3,2-с]хинолин-2,5(6H)-дионы 19, из которых при действии хлорокиси фосфора получены дихлорпроизводные 22 или смесь продуктов 22 и 23, разделяемая хроматографически [17] (схема 10).

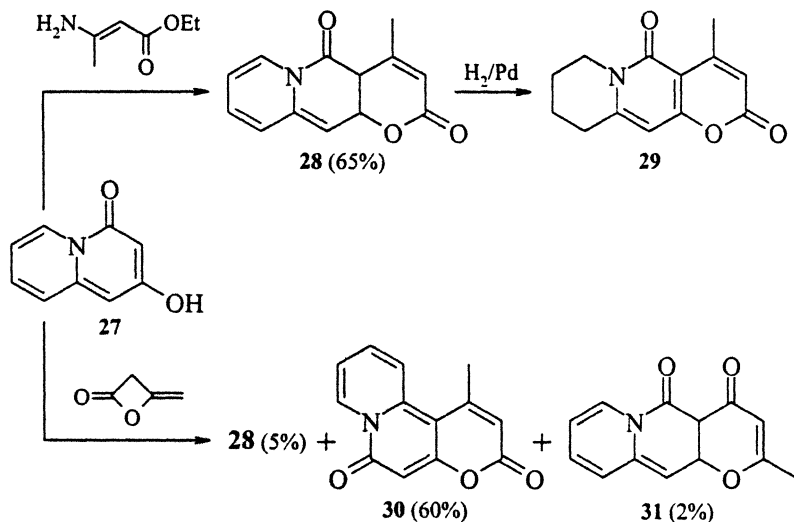
Схема 10



Аналогичные превращения в 6-азакумарины 24–26 описаны и для 6-метил-4-гидрокси-2(1H)пиридона типа 20 [17] (схема 11).

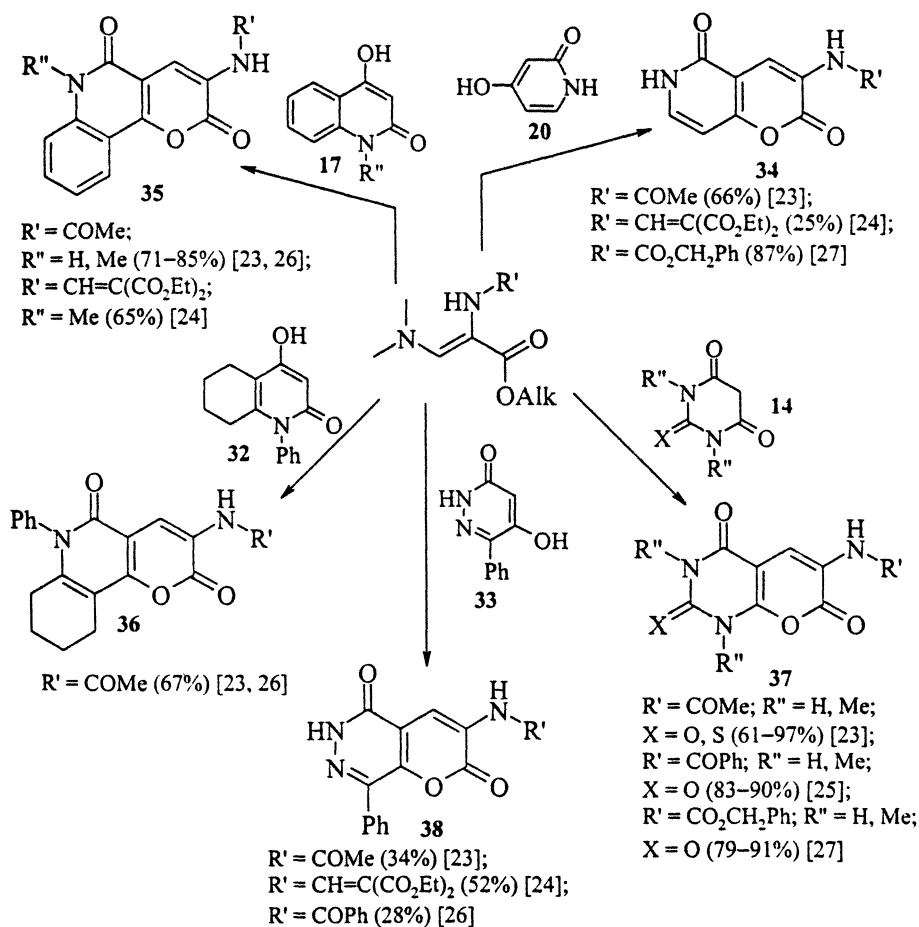


Взаимодействие 2-гидрокси-4*H*-хинолизин-4-она **27** с этиловым эфиром β -аминокроновой кислоты приводит к линейно аннелированному 4-метил-2,5-диоксо-2*H*,5*H*-пирано[2,3-*b*]хинолизину **28**, который при каталитическом восстановлении превращается в 7,8,9,10-тетрагидропроизводное **29** (82%) [18]. Хинолизин **28** также образуется в качестве побочного продукта в реакции соединения **27** с дикетеном, основным продуктом которой является 1-метил-3,6-диоксо-3*H*,6*H*-пирано[3,2-*a*]хинолизин **30**, а в качестве незначительной примеси образуется изомерная [2,3-*b*]аннелированная система **31** (схема 12).



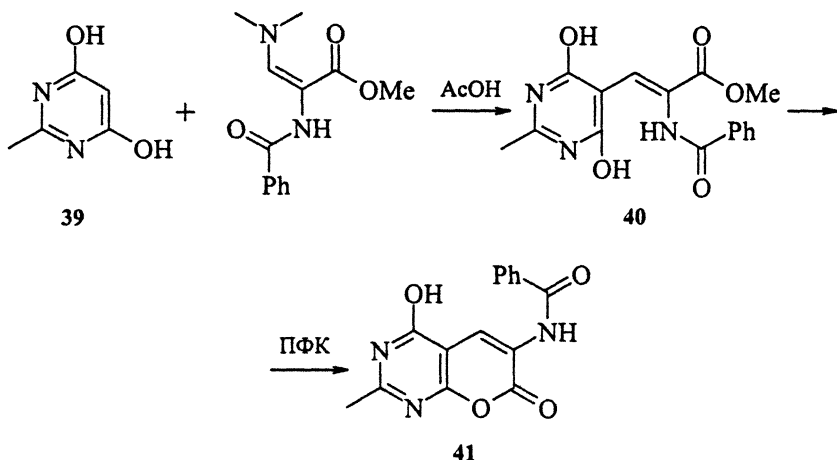
Вместо эфиров β -кетокислот в реакции Пехмана можно использовать формил-производные СН-кислот или такие их синтетические эквиваленты, как этокси-метилмалононитрил [19], эфиры этоксиметиленмалоновой [20], этоксиметиленциануксунитрил [21] и N,N-диметиламинометилмалоновой кислот [22]. Взаимодействием 4-гидрокси-2(1H)-пиридин-5(1H)-онов 20, N-замещенных 4-гидрокси-хинолин-2(1H)-онов 17 и их 5,6,7,8-тетрагидропроизводных 32, производных барбитуровых и тиобарбитуровых кислот 14, 5-гидрокси-6-фенилпиридазин-3(2H)-она 33 с (Z)-2-ацетиламино-3-диметиламино- [23], (Z)-2-[(2,2-бис-этоксикарбонил)винил]амино- [24], 2-бензоиламино-3-диметиламино- [25, 26] и (2-бензилоксикарбонил)амино-3-диметиламиноакриловой кислотами [27] получены 3-N-замещенные 2H-пирано[3,2-c]пиридин-2,5-дионы 34, 2H-пирано[3,2-c]хинолин-2,5-дионы 35, 36, 7H-пирано[2,3-d]пиримидин-7-оны 37, 2H-пирано[2,3-d]пиридазин-2,5-дионы 38 (схема 13). Конденсацию проводят в уксусной кислоте или без растворителя при нагревании реагентов в течение 1–2 ч.

Схема 13



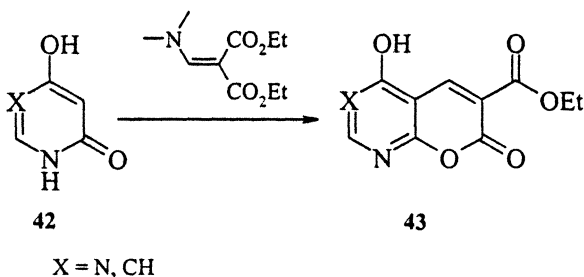
4,6-Дигидрокси-2-метилпиримидин **39** в этой реакции менее активен, чем производные барбитуровой кислоты [28]. Кроме того, при его взаимодействии с 2-бензоиламино-3-диметиламиноакриловой кислотой удалось выделить нециклический интермедиат **40** (57%), который при нагревании с полифосфорной кислотой циклизуется в производное 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидина **41** (71%) (схема 14).

Схема 14

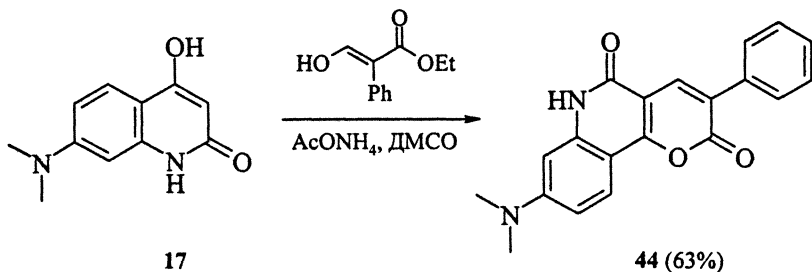


Диэтиловый эфир *N,N*-диметиламинотетракарбоновой кислоты при нагревании в течение 3 часов в уксусной кислоте с урацилом (**42**, X = N) или с 4-гидроксипиридин-2(2*H*)-оном (**42**, X = CH) образует соответствующие азакумарины **43** с выходами 53% (X = N) и 94% (X = CH) [22] (схема 15).

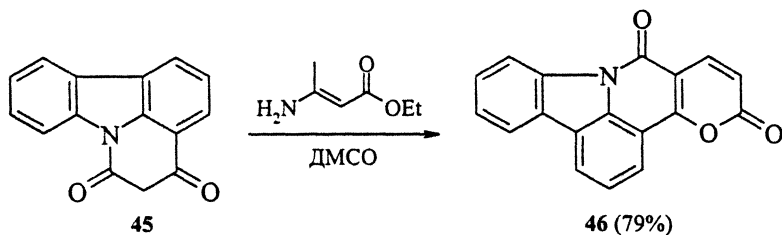
Схема 15



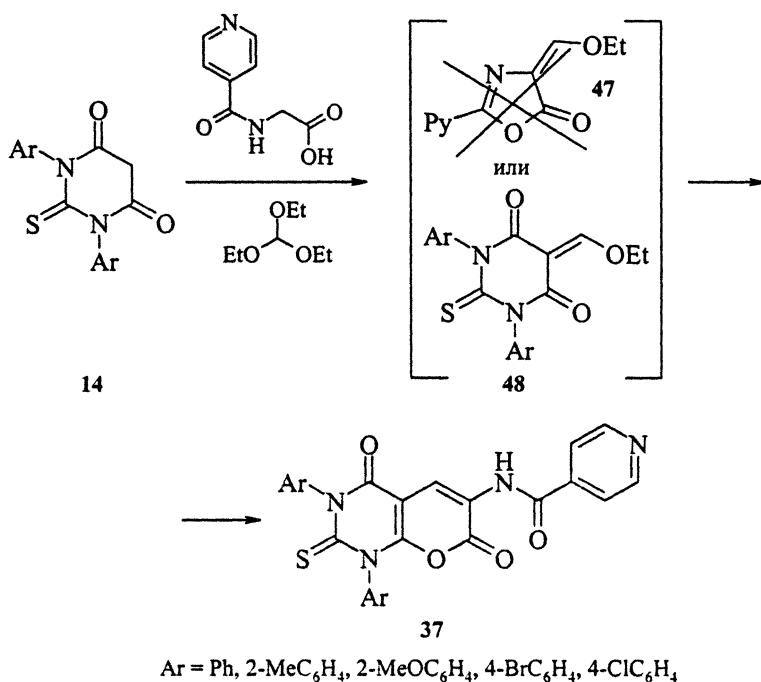
В реакции 4-гидрокси-7-*N,N*-диметиламинохинолин-2(1*H*)-она **17** с эфиром 2-фенилакриловой кислоты получен 8-(*N,N*-диметиламино)-3-фенил-2*H*-пирано-[3,2-*c*]хинолин-2,5(6*H*)-дион **44**, обладающий интенсивной флуоресценцией (λ_{max} 515 нм) [16] (схема 16).



При термической конденсации карбазола **45** с эфиром β-аминокротоновой кислоты получен 4-метил-5-оксо-5*H*-пирано[2,3-*e*]пиридо[3,2,1-*jk*]карбазол **46** (λ_{max} 432 нм) [16], который обладает свойствами оптического отбеливателя (схема 17).

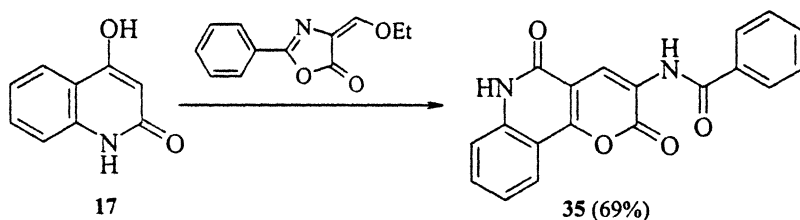


Предложен удобный синтез 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,7-(1*H*,3*H*)-трионов **37** (14–85%) трехкомпонентной конденсацией производных барбитуровой кислоты **14**, *N*-ацилглицинов и *C*₁-синтонов (триэтилортоформата, диэтоксиметилацетата или диметилацетата *N,N*-диметилформамида) в уксусном ангидриде [29, 30, 31]. На примере реакции 1,3-диарилтиобарбитуровой кислоты с гиппуровой кислотой и триэтилортоформатом изучен механизм процесса и рассмотрены возможные его каналы. По первому из них гиппуровая кислота дает с ортоэфиром 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)оксазолон **47**, который затем взаимодействует с производными барбитуровой кислоты **14**, образуя конечный продукт **37**. По второму варианту вначале образуются 5-формилпроизводные барбитуровой кислоты **48**, а затем происходит циклоконденсация с гиппуровой кислотой. Установлено, что реализуется второй путь [32] (схема 18).

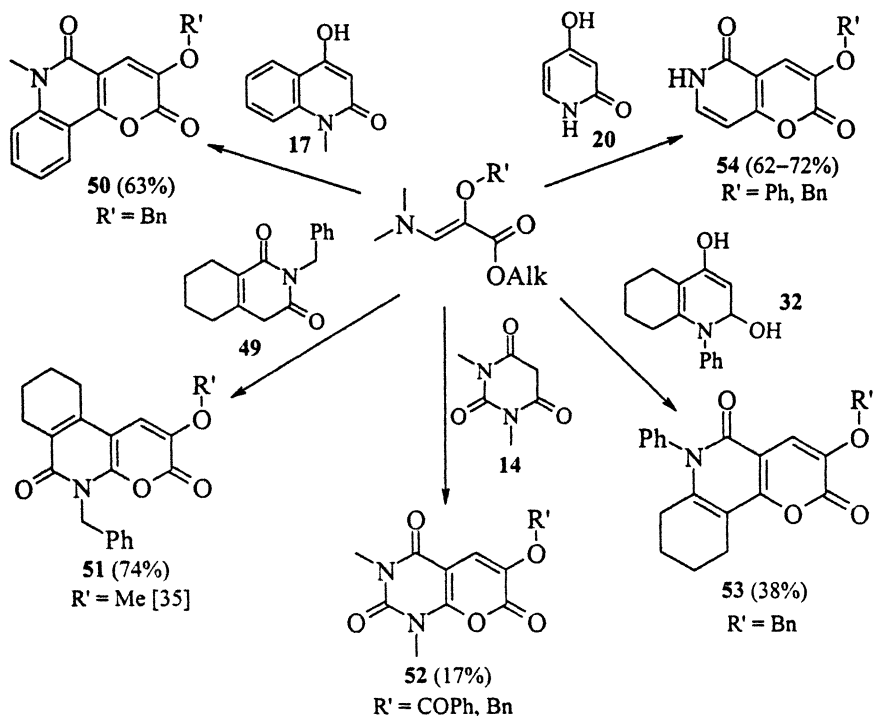


Однако, другими авторами сообщается о проведении реакции барбитуровой и 1,3-диметилбарбитуровой кислот с 4-этоксиметил-2-фенил-5(4*H*)-оксазолоном с получением 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,7-(1*H*,3*H*)-трионов [33]. Реакция протекает как в кислой среде (кипячение в уксусной кислоте), так и в основных растворителях (смесь этанола и триэтиламина при комнатной температуре или смесь пиридина и триэтиламина при кипении). Подобная реакция с 4-гидроксиинолин-2(1*H*)-оном 17 протекает только в смеси пиридина и триэтиламина. Методом ПМР-спектроскопии авторы подтвердили образование ангулярного изомера 35 (схема 19).

Схема 19

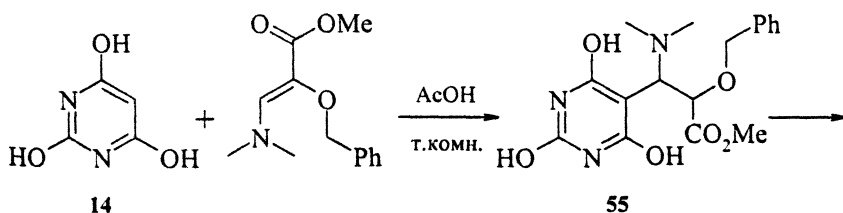


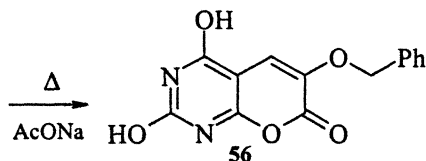
Реакциями эфиров 2-гидроксизамещенных 3-диметиламиноакриловых кислот с соединениями 14, 17, 20, 32 и 49 получены 3-*R*-оксиазакумарины 50–54 [34, 35] (схема 20).



При обработке 3-бензилоксипроизводных **50**, **52**, **54** смесью ДМФА и диоксана (1 : 1) в присутствии Pd в автоклаве происходит дебензилирование с образованием 3-гидроксиазакумаринов (73–98%) [34]. Реакция метилового эфира 2-бензилокси-3-диметиламиноакриловой кислоты с барбитуровой кислотой **14** изучена более подробно. Авторами [34] установлено, что при комнатной температуре в среде уксусной кислоты образуется соль метилового эфира 3-диметиламино-2-гидрокси-3-(2,4,6-тригидроксипиримидин-5-ил)пропионовой кислоты **55** с барбитуровой кислотой, которая при кипячении в присутствии ацетата натрия отщепляет диметиламин и циклизуется в 6-бензилокси-2,4-дигидрокси-7H-пирано-[2,3-d]пиримидин-7-он **56** (схема 21).

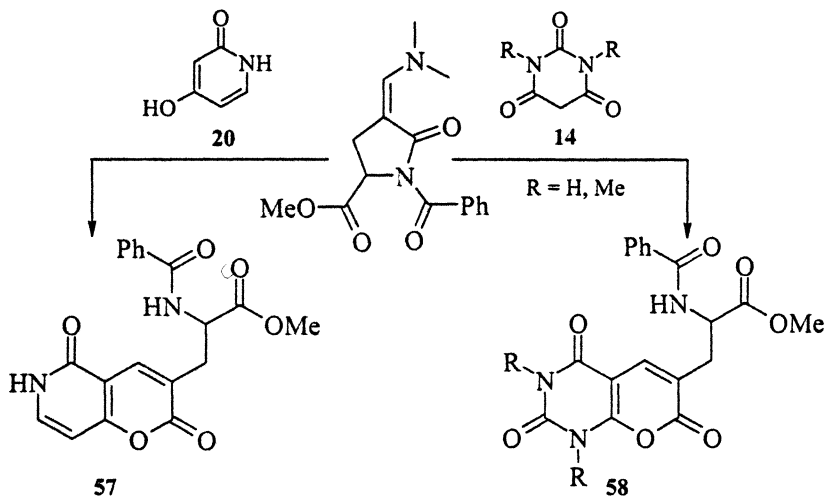
Схема 21





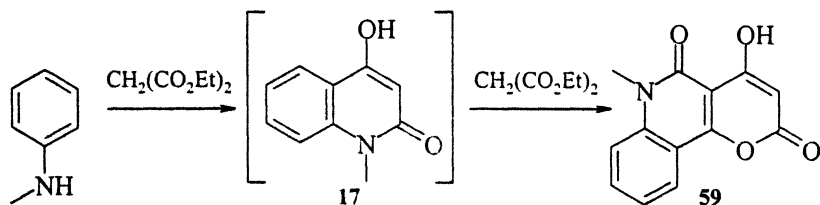
Взаимодействием 4-гидроксипиридин-2(2H)-она **20** или производных барбитуровой кислоты **14** с эфиром 1-бензоил-4-диметиламинометил-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты получены 3-алкилкумарины **57**, **58** [36] (схема 22).

Схема 22

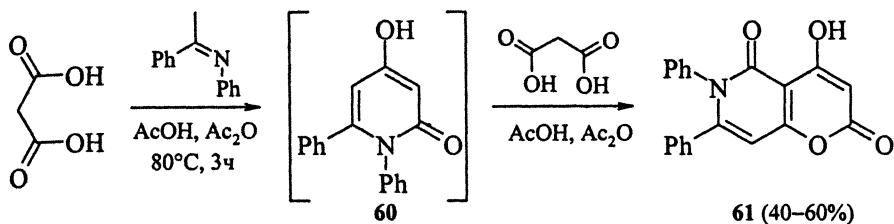


Одним из лучших методов получения 4-гидроксиазакумаринов является термическая конденсация гидроксипроизводных азотсодержащих гетероциклов, например 4-гидрокси-2H-хинолин-2-онов [37], и эфиров малоновой кислоты. В частности, известен одностадийный вариант синтеза пиранохинолина **59** из N-моноалкиланилина и малонowego эфира [37–40] (схема 23).

Схема 23

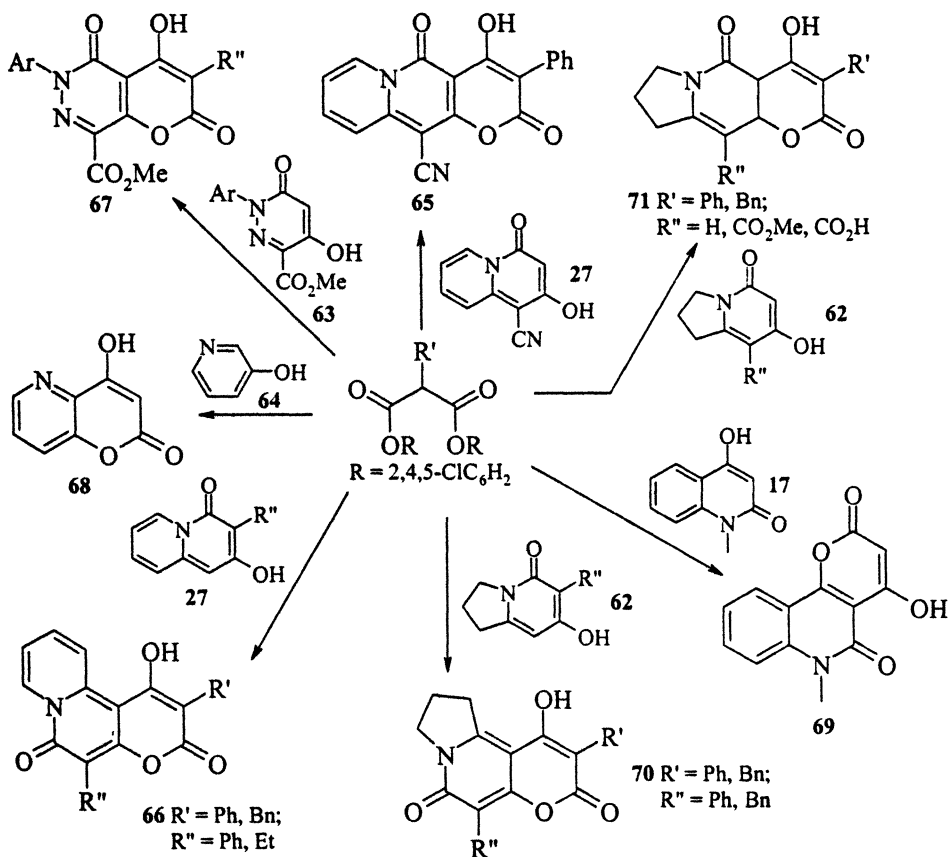


Смесь малоновой кислоты, уксусного ангидрида и анилада ацетофенона в уксусной кислоте образует *in situ* интермедиат **60**, который в избытке малоновой кислоты превращается в 4-гидрокси-6,7-дифенилпирано[3,2-с]пиридин-2,5(6H)-дион **61** (43%) [41] (схема 24).



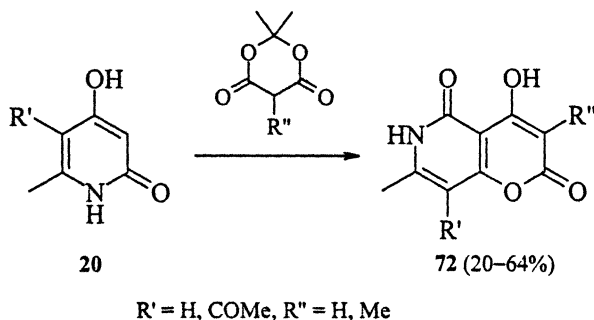
Взаимодействие гидроксипроизводных азотсодержащих гетероциклов 17, 27, 62–64 с ди-(2,4,6-трихлорфенил)малоновыми эфирами использовали для получения замещенных 4-гидроксиазакумаринов 65–71 (65–90%) [18, 42–45] (схема 25).

Схема 25



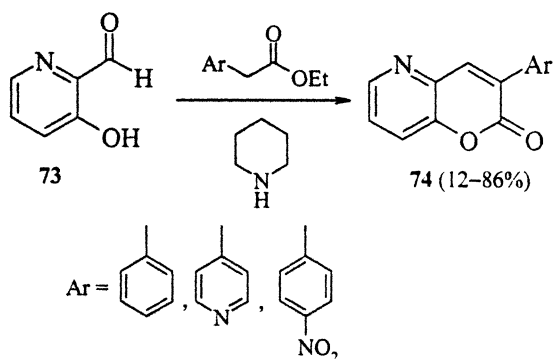
Описан синтез замещенных 4-гидрокси-5,6-дигидро-2*H*-пирано[3,2-с]пирин-2,5-дионов **72** взаимодействием 4-гидрокси-6-метилпирин-2(1*H*)-онов **20** с кислотами Мельдрума при нагревании в этаноле [46] (схема 26).

Схема 26

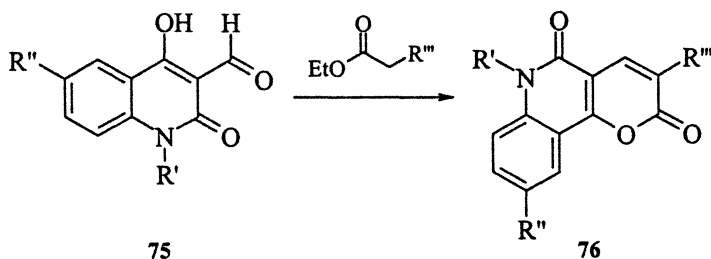


Для получения азакумаринов с заместителями в положении 3 обычно используют реакцию Кневенагеля: взаимодействие гидроксиальдегидов пиридина с метиленактивными соединениями в присутствии пиперидина. Моффетт [3] получил ряд 5-азакумаринов с арильными и гетарильными заместителями **74** при действии эфиров арил- и пиридилуксусных кислот на 3-гидрокси-2-формилпирин **73** (схема 27). 3-Гидрокси-6-метил-2-формилпирин с цианацетамидом и тиоцианацетамидом образует амид и тиамид 6-метил-5-азакумарин-3-карбоновой кислоты (24–26%) [47].

Схема 27



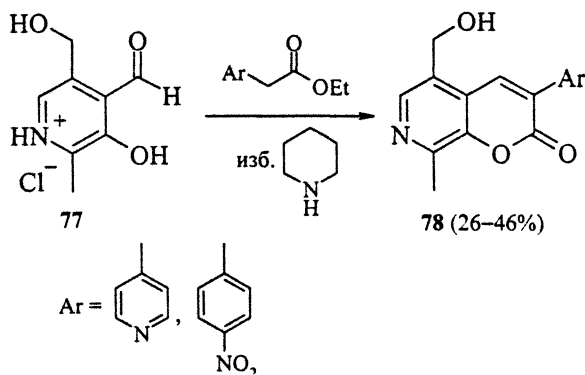
Исходя из 3-формил-4-гидроксихинолин-2(2*H*)-онов **75** и эфиров замещенных уксусных кислот, получены производные 6-азакумарина **76** [48] (схема 28).



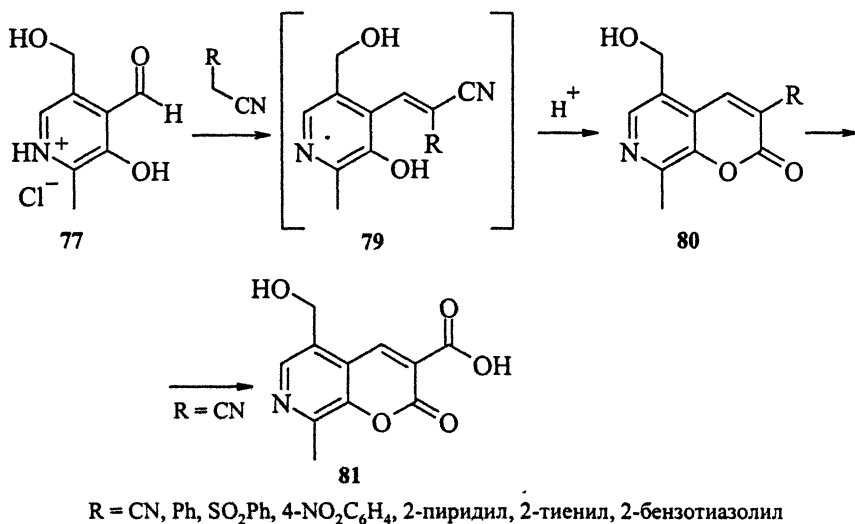
$R' = \text{Me, Ph, } R'' = \text{H, Br;}$
 $R''' = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{CO}_2\text{Et, CONHPh, COMe}$

3-Ацетил-4-гидроксихинолин-N-метилхинолин-2(1H)-он в реакции с малонитрилом образует соответствующий 6-азакумарин [49].

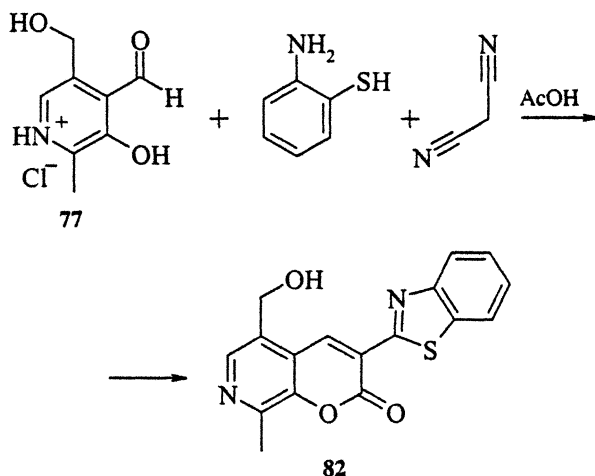
Серия работ проведена с использованием пиридоксала **77**. Обычно в реакцию вводят его хлористоводородную соль, поэтому необходим избыток пиперидина [3] (схема 29).



Ряд 3-замещенных 5-гидроксиметил-8-метил-7-азакумаринов **80** получен реакцией Кневенагеля из пиридоксала **77** и ацетонитрила в одну стадию в водной среде. Реакцию проводили в гетерогенной фазе (pH 8.3–13.4; 20°C или 90°C), при этом выходы значительно выше (70–95%), чем в гомогенной спиртовой среде. Промежуточные пиридилакрilonитрилы **79** не были выделены, при подкислении смеси они сразу превращаются в 7-азакумарины **80**, из 3-цианозамещенного соединения получена карбоновая кислота **81** [50] (схема 30).



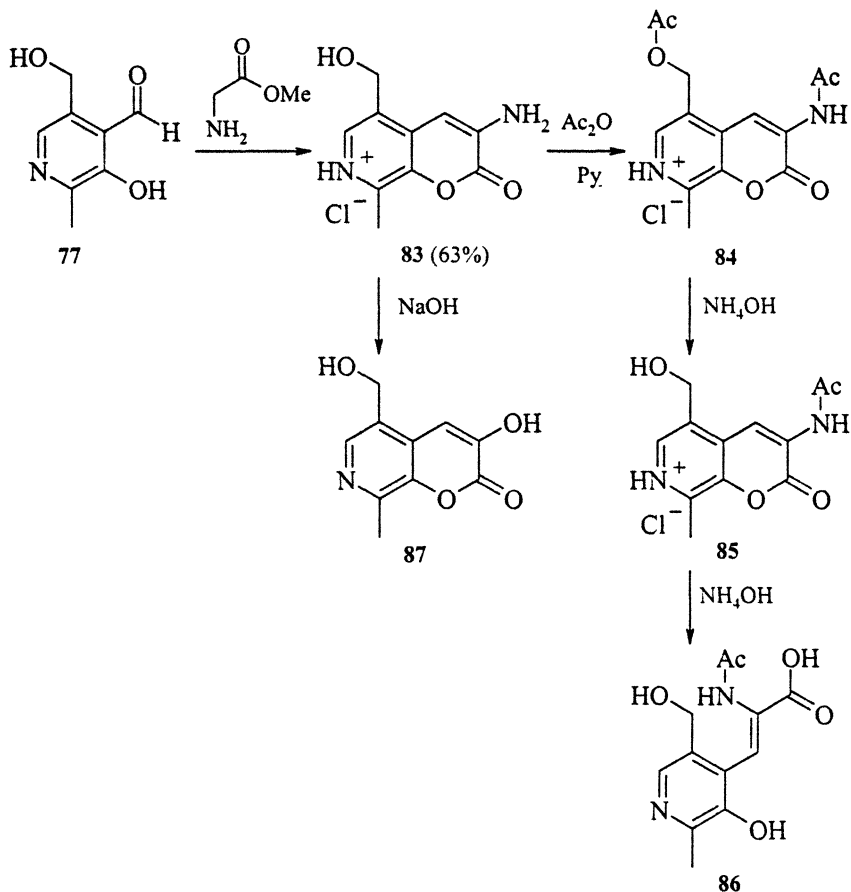
Реакцию с гидрофобными нитрилами (R = Ph, 4-NO₂C₆H₄, 2-тиенил, 2-бензотиазолил) проводили в присутствии каталитических количеств бромид цетилтриметиламмония. Особого внимания заслуживает одностадийный синтез 3-(2-бензотиазолил)-7-азакумарина **82** (схема 31).



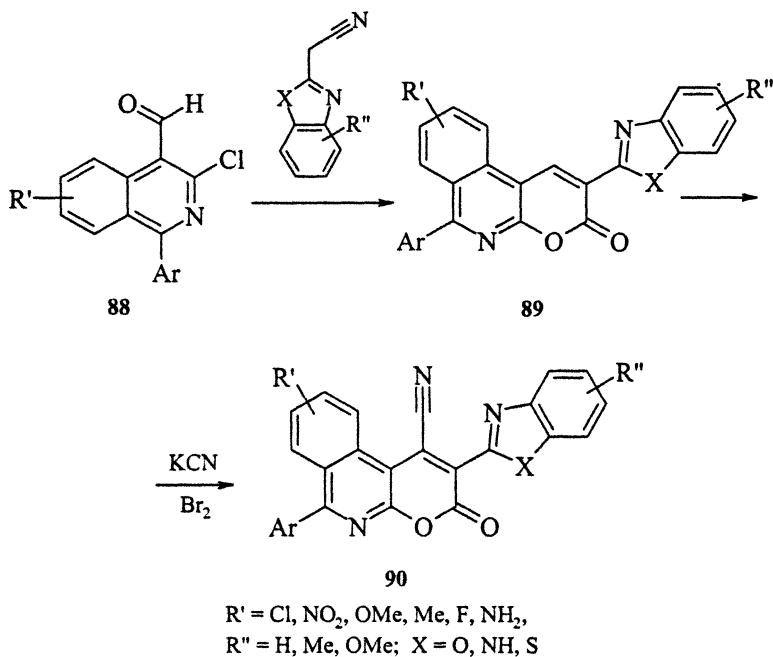
Предметом интенсивных исследований в качестве удобных моделей реакций фосфата пиридоксала с ферментами являлось взаимодействие пиридоксала с аминокислотами. Более подробно [51] изучена реакция пиридоксала **77** с метило-

вым эфиром глицина в пиридине, которая может протекать как с образованием альдимины, так и 3-амино-7-азакумарина **83**. Ацетилирование последнего дает диацетильное производное **84**, которое возможно селективно деацилировать. При обработке моноацетильного производного **85** концентрированным раствором аммиака раскрывается лактонный цикл и образуется N-ацетил-2-(α^4 -пиридоксиден)глицин **86**. Азакумарин **83** под действием 1N NaOH дезаминируется до кетокислоты, которая легко замыкает лактонный цикл, превращаясь в 3-гидрокси-7-азакумарин **87** (схема 32).

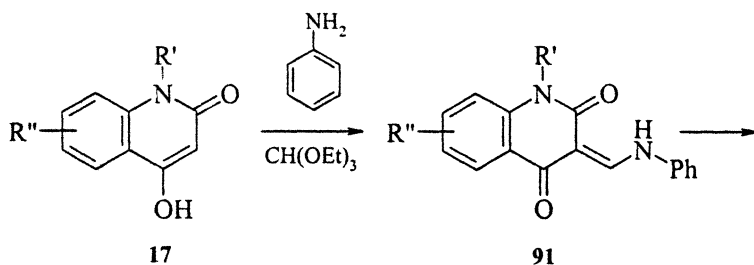
Схема 32

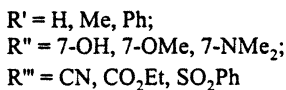
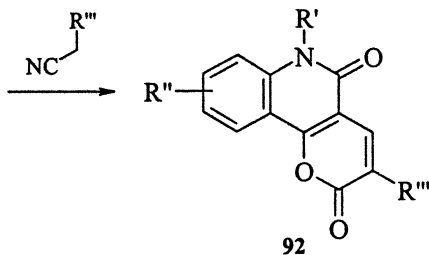


В реакцию Кневенагеля с гетарилацетонитрилами вводили 1-арил-3-хлор-4-формилизохинолины **88**. Синтезированные 3-гетарил-6-арил-3H-пирано[2,3-c]-изохинолин-3-оны **89** (63–71%) использовали для получения 4-цианопроизводных **90**, предложенных в качестве красителей синтетических волокон [52] (схема 33).



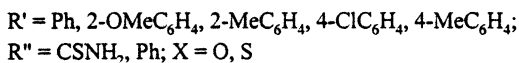
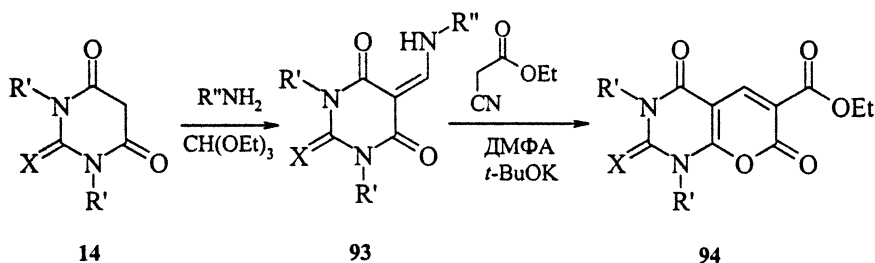
Серия работ посвящена получению конденсированных 2*H*-пиран-2-онов исходя из арилиденпроизводных, получаемых совместным действием ортомуравьиного эфира и анилина на 1,3-дикарбонильные соединения. Реакцию проводят в ледяной уксусной кислоте или в ДМФА в присутствии сильных оснований (*t*-BuOK или KOH). Так, 4-гидроксихинолин-2-оны **17** при нагревании с эквимольным количеством анилина и 1.5 избытком ортоэфира образуют 3-анилинометилен-хинолин-2,4(2*H*,4*H*)-дионы **91**, которые в реакции с нитрилами превращаются в соответствующие пиринохинолоны **92** (34–93%). При этом остаток анилина замещается на карбанион нитрила, и при подкислении замыкается пираноновый цикл [20, 53–56] (схема 34).





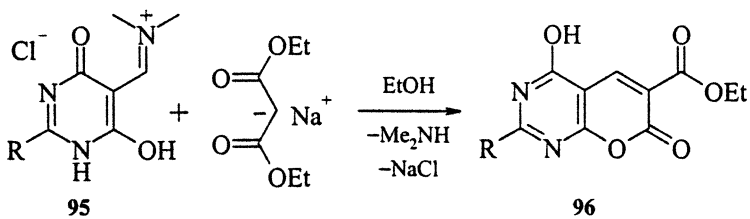
Аналогично протекает реакция производных тиоуреидометиленбарбитуровых кислот **93** с цианкусным эфиром [57] и анилометиленбарбитуровых кислот с метиленактивными нитрилами [58] в присутствии *трет*-бутоксид калия, в результате которой образуются 1,3-диарил-6-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидро-4-оксо-7*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-7-оны **94** (62–72%) (схема 35).

Схема 35



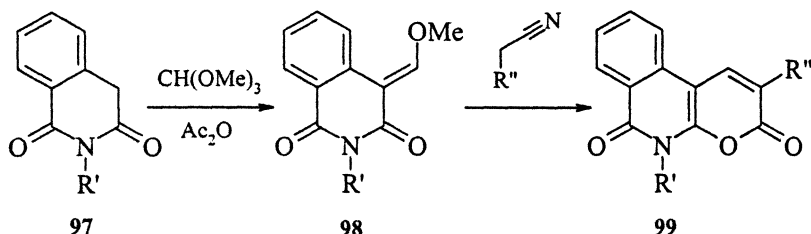
Хлориды *N,N*-диметил-*N*-(6-оксо-4-гидрокси-3,6-дигидро-5-пиримидинил)метилениминов **95** реагируют с натриймалоновым эфиром, образуя 4-гидрокси-6-этоксикарбонилпирано[2,3-*d*]пиримидин-7-оны **96** (53–55%) [59] (схема 36).

Схема 36



Гомофталимиды **97** конденсируются с триметоксиметаном в присутствии уксусного ангидрида, образуя эфиры енолов **98**, которые в реакции с метилен-активными нитрилами в присутствии оснований дают пирано[3,2-с]изохинолин-3,6-дионы **99** (50–68%) [60, 61] (схема 37).

Схема 37



R' = H, Me;

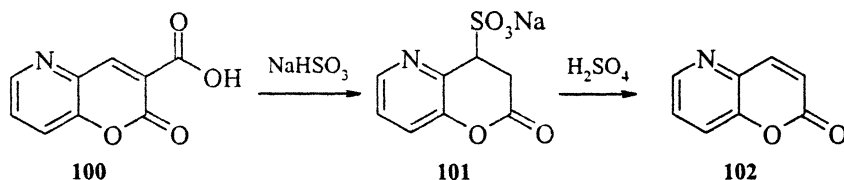
R'' = CO₂Me, CO₂Et, CN, SO₂Ph, 2-бензимидазолил, 2-бензтриазолил

Реакция Кневенегеля–Дёбнера

Взаимодействие азааналогов салициловых альдегидов с малоновой кислотой в присутствии оснований протекает через стадию образования *E*-изомеров 3-(4-гидрокси-2-пиридин-3-ил)акриловых кислот, которые при нагревании с различными циклизующими агентами (полифосфорной кислотой, гидрохлоридом пиридина) образуют 5-азакумарин [3] или 6-азакумарин (45%) [62]. Аналогично 2-гидрокси- и 2-метокси-2-пиридин-3-карбальдегиды легко образуют 8-азакумарин (50–71%) [62, 63].

При взаимодействии 2-формил-3-гидрокси-2-пиридина, малоновой кислоты и анилина была выделена 5-азакумарин-3-карбоновая кислота **100**, получены ее амиды и сложные эфиры. Разработана также [64] методика мягкого декарбоксилирования кислоты **100** с использованием гидросульфита натрия, реакция протекает через соль **101** и при подкислении дает 5-азакумарин **102** (схема 38).

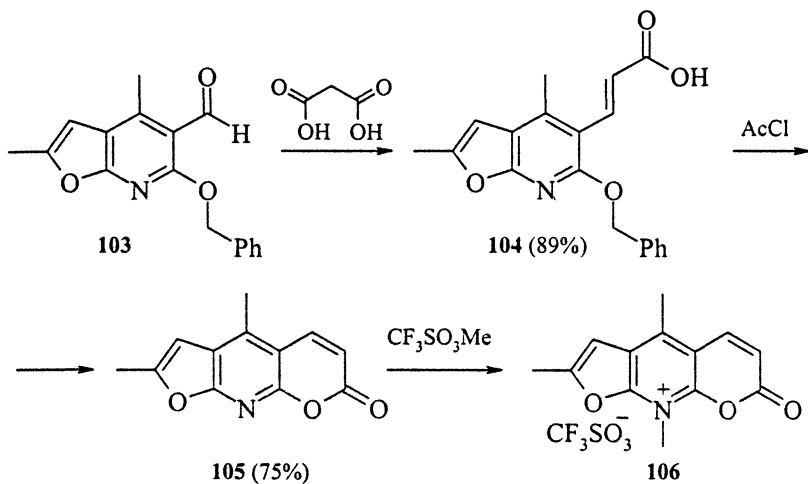
Схема 38



Аналогичные реакции проведены и с 7-азакумарин-3-карбоновой кислотой [65].

Предложен метод синтеза диметил-8-азасоралена **105** [66] из 6-(бензилокси)-2,4-диметилфуоро[2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегид **103**, который в реакции Дебнера с малоновой кислотой образует *транс*-кислоту **104**. Далее при действии кипящего ацетилхлорида в присутствии иодида фенилтриметиламмония происходит замыкание пиранонового цикла. Замена растворителя на ацетилбромид увеличивает выход конечного продукта до 98%. Последующее метилирование метилтрифлатом приводит к четвертичной соли **106** (94%). С иодистым метилом реакция не протекает (схема 39).

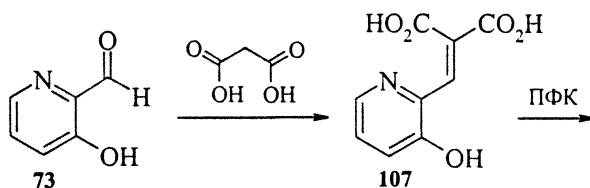
Схема 39

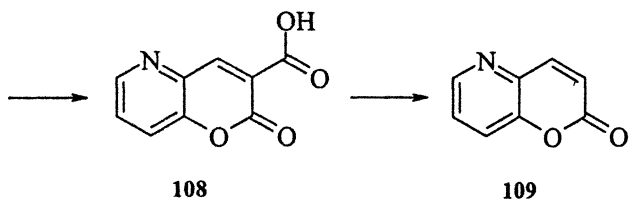


Реакция Перкина

Гетероциклические гидроксильные альдегиды в качестве исходных соединений открывают возможность широкого применения для синтеза азакумаринов реакции Перкина. При взаимодействии 3-гидрокси-2-формилпиридина с уксусным ангидридом выделен 5-азакумарин (26%), с фенилуксусной кислотой получен 3-фенил-5-азакумарин (12%) [3]. Нагревание с полифосфорной кислотой (3-гидрокси-2-пиридил)метилемалоновой кислоты **107**, полученной из 3-гидрокси-2-формилпиридина **73** и малоновой кислоты, приводит к карбоновой кислоте **108**, декарбоксилирование которой дает незамещенный 5-азакумарин **109** [3] (схема 40).

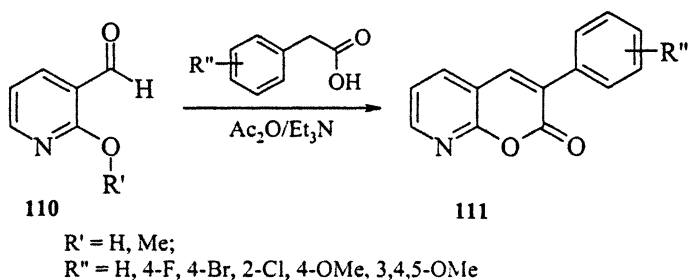
Схема 40





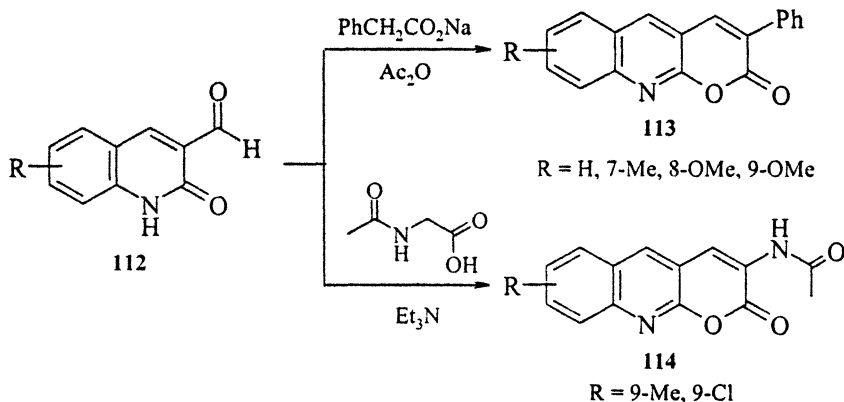
2-Гидрокси- или 2-метоксипиридин-3-карбальдегиды **110** с фенилуксусными кислотами в присутствии уксусного ангидрида и триэтиламина образуют 3-замещенные 8-азакумарины **111** [62, 63] (схема 41).

Схема 41



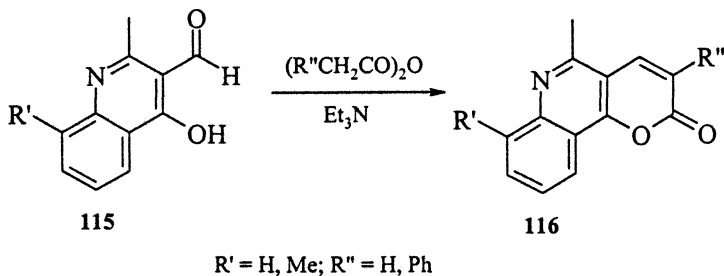
Аналогично протекает реакция 3-формилхинолин-2(2*H*)-онов **112** с фенилацетатом натрия в уксусном ангидриде. Выход 3-фенил-2*H*-пирано[2,3-*b*]хинолин-2-онов **113** составляет 70–80% [67]. При взаимодействии **112** с ацетилглицином в присутствии уксусного ангидрида и триэтиламина образуются 3-ацетиламино-2*H*-пирано[2,3-*b*]хинолин-2-оны **114** с выходом 30–40% [67] (схема 42).

Схема 42



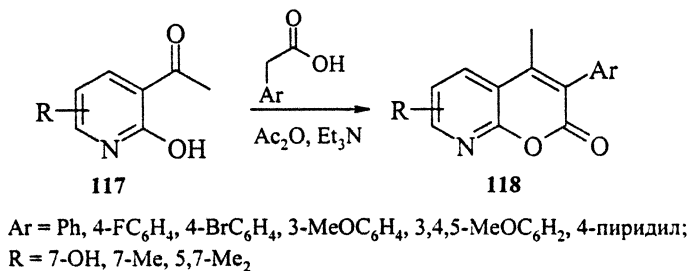
Легко протекает реакция 2-метил-3-формил-4-гидроксихинолина **115** с уксусным ангидридом в присутствии триэтиламина с образованием 5-метил-2*H*-пирано[3,2-*c*]хинолин-2-онов **116** [68] (схема 43).

Схема 43



Одним из вариантов синтеза азакумаринов по Перкину является реакция Костанецкого–Робинсона. Эта реакция использована Моффеттом [3] для превращения 3-ацетил-2-гидроксипиридинов **117** в 8-азакумарины **118** (схема 44).

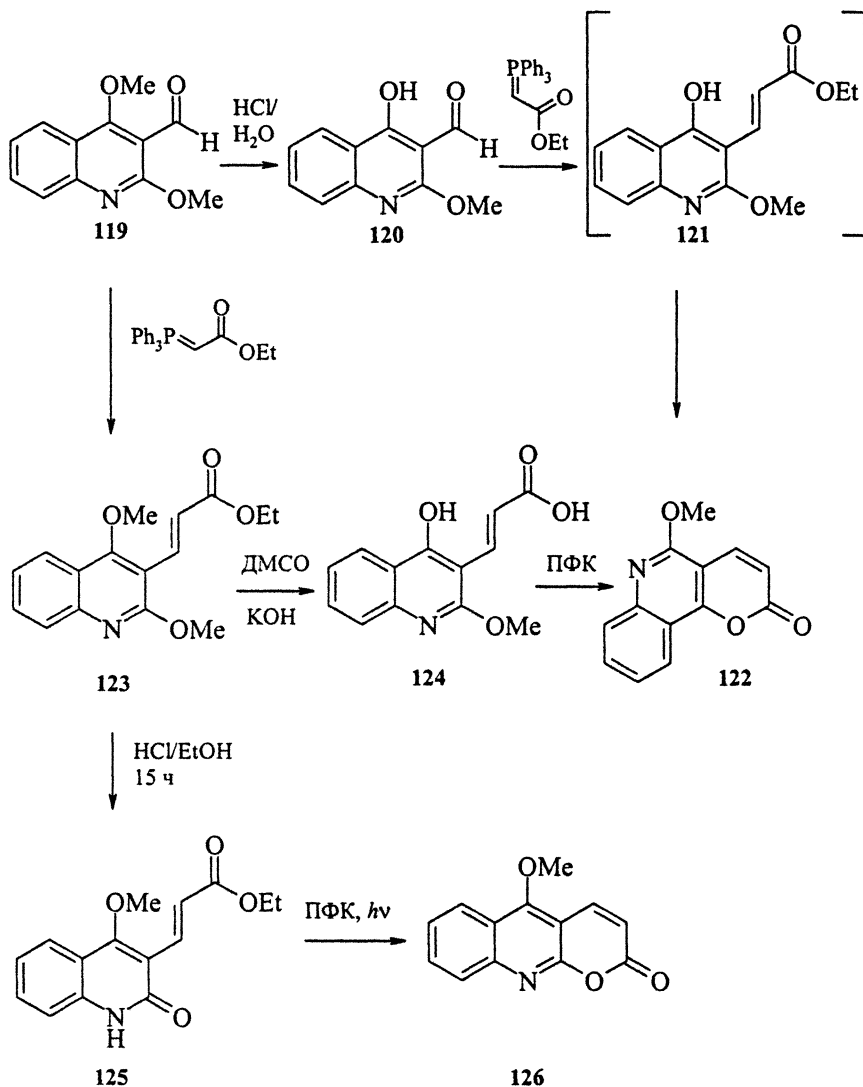
Схема 44



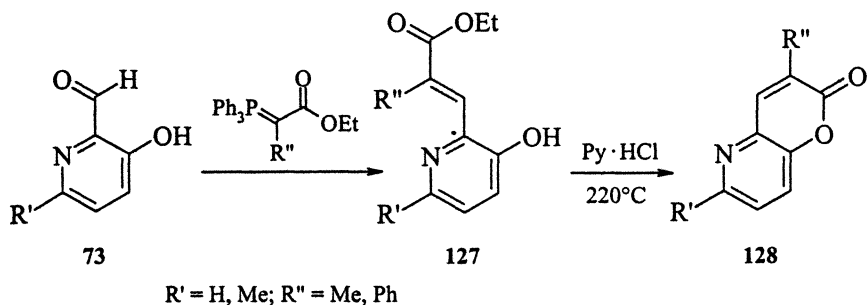
Аналогично получены 3-(4-метоксифенил)-7-азакумарин и ряд 3-арил-2,5,7-триметил-6-азакумаринов [3].

Реакция Виттига

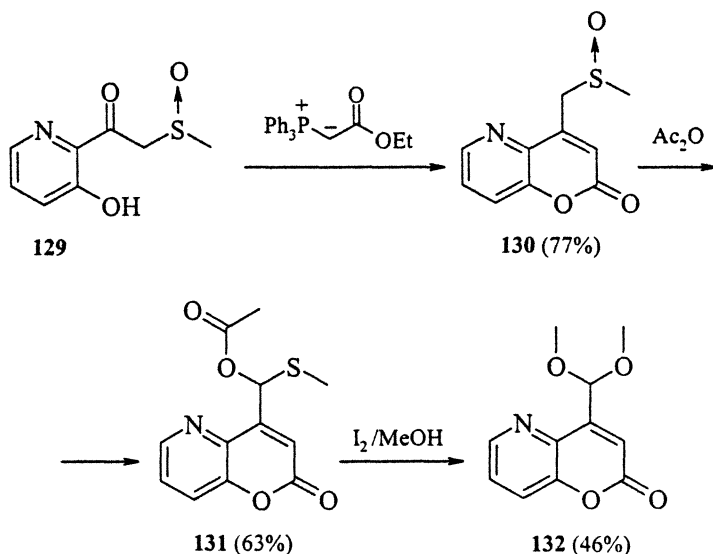
Изучена [69] реакция 2,4-диметоксихинолин-3-карбальдегида **119** и 4-гидрокси-2-метоксихинолинкарбальдегида **120** с этоксикарбонилметилтрифенилфосфораном, которая через производные хинолилакриловых кислот **121**, **123–125** с высокими выходами приводит, в зависимости от условий, к ангулярно **122** или линейно аннелированным **126** пиранохинолинам (схема 45).



С использованием приведенных методик [69] предложен эффективный метод синтеза 5-азакумаринов **123** из 2-формил-3-гидрокси-пиридинов **73** [70]. При этом в реакции с этоксикарбонилфосфоранами (бензол, атмосфера азота, 60°C) удалось с хорошими выходами (75% и 82%) выделить интермедиаты – *транс*-пиридилакриловые эфиры **127** (схема 46). Для изомеризации и циклизации последних Квевинер [62] предложил использовать гидрохлорид пиридина, что позволило получить целевые продукты **128** с хорошими выходами (67–72%).



3-Гидрокси-2-(метилсульфинилацетил)пиридин **129** при кипячении в диоксане в течение 20 ч с этоксикарбонилметилтрифенилфосфораном образует 4-(метилсульфинилметил)-5-азакумарин **130**, нагревание которого в уксусном ангидриде приводит к продукту перегруппировки Пуммерера – ацетату **131**, дающему при кипячении в метаноле в присутствии иода 4-(диметокси)метил-2*H*-пирано-[3,2-*b*]пиридин-2-он **132** [71] (схема 47).

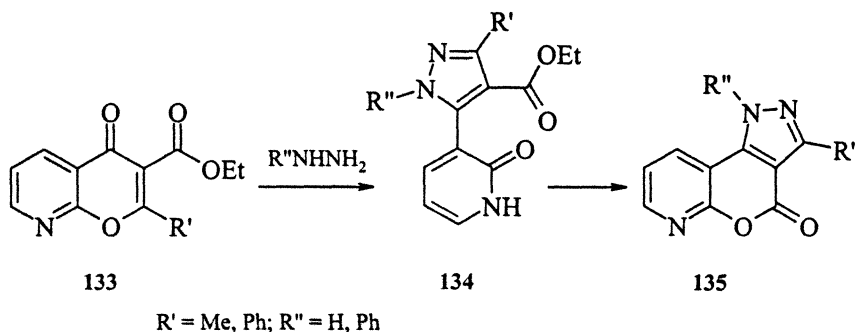


Рециклизации в синтезе азакумаринов

Некоторые азакумарины получены в результате рециклизаций. Так, реакцией производных эфиров 3-азахроменкарбоновых кислот **133** с фенилгидразином и гидразином получены этиловые эфиры 1,3-дизамещенных 5-(2-оксопиридин-3-ил)-

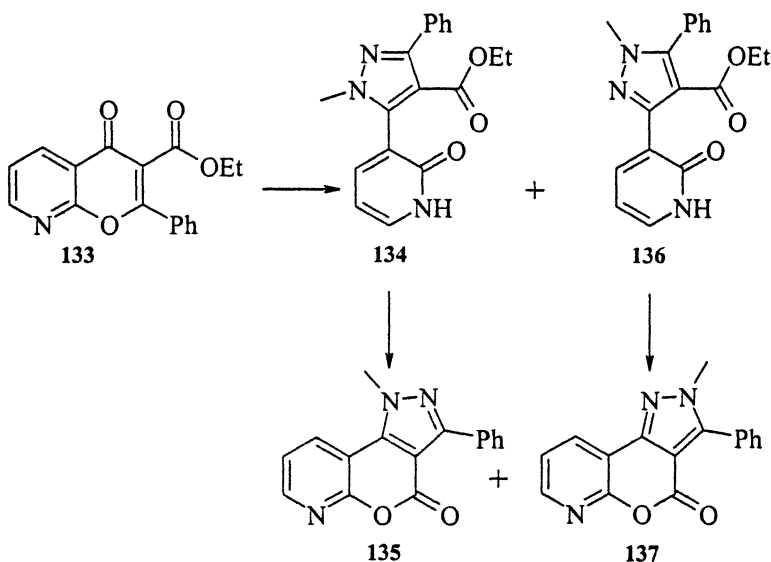
пирозол-4-карбоновых кислот **134**, которые при нагревании до температуры плавления образуют трициклические структуры **135** [72] (схема 48).

Схема 48



Взаимодействие этилового эфира 4-оксо-2-фенил-4H-пирано[2,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты **133** с метилгидразином приводит к смеси изомерных эфиров **134** и **136**, которые при нагревании до 260°C образуют 2-метил-3-фенил-2H-пиразоло[3',4':4,5]пирано[2,3-*b*]пиридин-4-он **135** (12%) и 1-метил-3-фенил-1H-пиразоло[5',4':4,5]пирано[2,3-*b*]пиридин-4-он **137** (5%) [72] (схема 49).

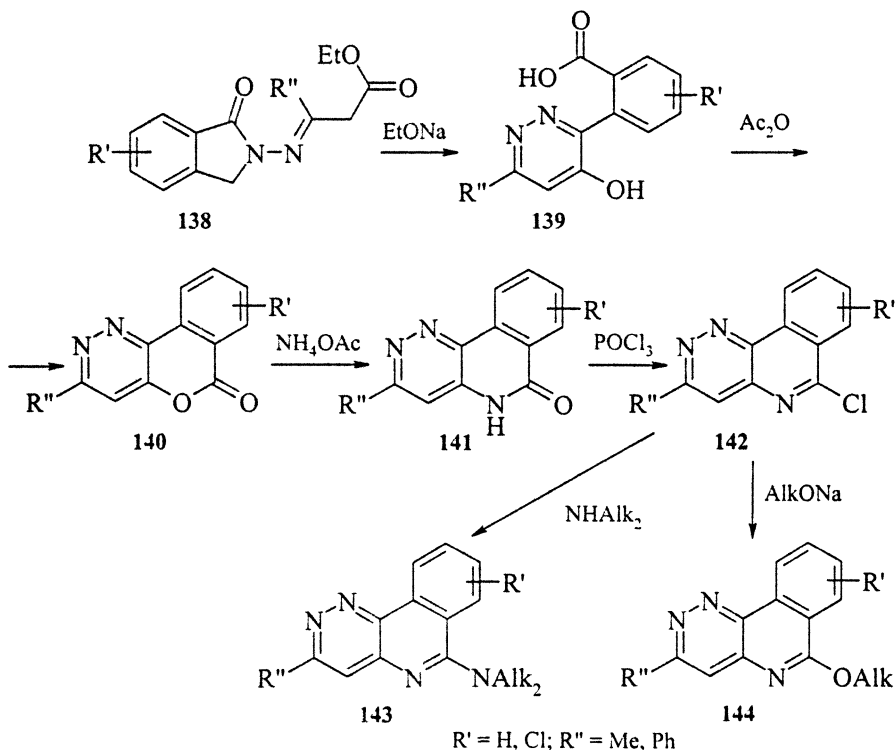
Схема 49



Разработан способ получения [73] производных пиридазино[4,3-*c*]изохинолина из эфира 3-замещенной-3-(2,3-дигидро-1-оксо-1H-2-изоиндолиминопропановой кислоты **138**, которая при обработке этилатом натрия в этаноле образует в

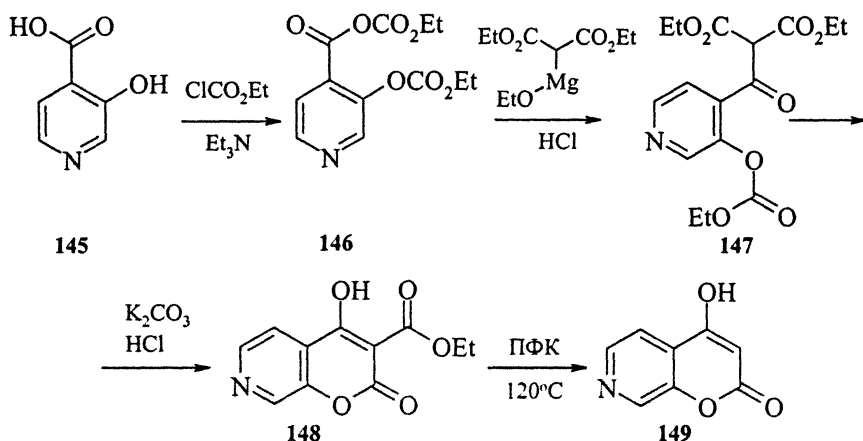
качестве основного продукта (52–74%) 2-[(4-гидрокси-6-замещенные)-3-пиридазинил]бензойные кислоты **139**. Последние при нагревании в смеси уксусного ангидрида и толуола циклизируются в 6*H*-[2]бензопирано[4,3-*c*]пиридазин-6-оны **140**, которые в реакции с ацетатом аммония превращаются в лактамы **141**. Под действием хлорирующих агентов образуются 6-хлорпиридазино[4,3-*c*]изохинолины **142**, легко взаимодействующие с аминами или алколятами. Среди полученных веществ **143**, **144** обнаружены соединения с выраженным анксиолитическим действием, на основе которых разработан ряд фармацевтических композиций [74, 75] (схема 50).

Схема 50

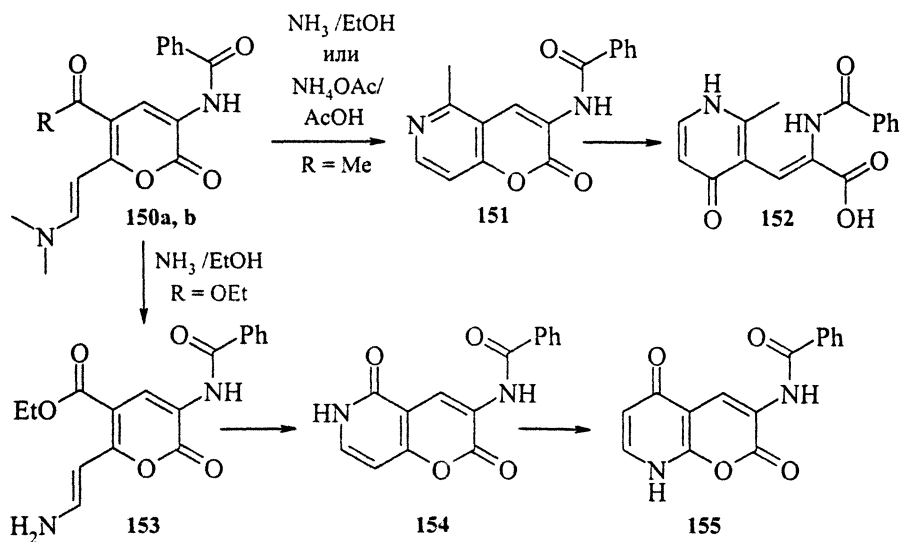


Другие методы синтеза азааналогов кумаринов

Исходя из 3-гидроксиизоникотиновой кислоты **145** получен 4-гидрокси-7-азакумарин **149**. Реакция протекает через стадию образования смешанного ангидрида замещенной изоникотиновой и угольной кислот **146**, последний под действием этоксимагнилиймалонового эфира трансформируется в этиловый эфир 3-(этоксикарбонилокси)изоникотиноилмалоновой кислоты **147**, который превращается в сложный эфир **148** и далее с полифосфорной кислотой – в конечный продукт **149** [76, 77] (схема 51). Аналогично получен 4-гидрокси-5-азакумарин.



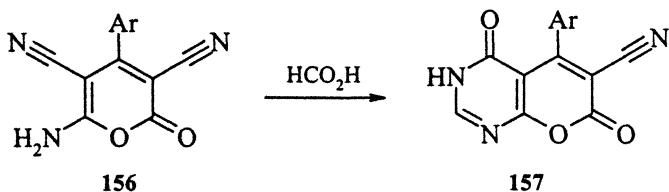
Описана трансформация 5-ацетил-3-бензоиламино-6-(2-диметиламино-1-этил)-2H-пиран-2-она **150a** (R = Me) под действием аммиака в этаноле при комнатной температуре. В этих условиях происходит замещение диметиламиногруппы на группу NH₂ с последующей циклизацией в 3-бензоиламино-5-метил-2H-пирано-[3,2-c]пиридин-2-он **151** (77%). Аналогичная реакция происходит и в присутствии ацетата аммония в уксусной кислоте при температуре кипения (выход 86%) [78]. При взаимодействии соединения **151** с этилатом натрия в этаноле при комнатной температуре происходит раскрытие пиранонового кольца с образованием 2-бензоиламино-3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридинил-3)пропеновой кислоты **152** (28%). Если реакцию проводить с гидразингидратом, образуется гидразид этой кислоты (78%) [78] (схема 52).



В реакции 3-бензоиламино-6-(2-диметиламино-1-этилен)-5-этоксикарбонил-2*H*-пиран-2-она **150b** с аммиаком, протекающей аналогично описанному выше через соединение **153**, выделен не ожидаемый продукт **154**, а изомерный ему 3-бензоиламино-2*H*-пирано[2,3-*b*]пиримидин-2,5-дион **155** (62%) [78]. Авторы работы [78] приводят механизм данного превращения, включающий рециклизацию пиранового цикла соединения **154** в щелочной среде.

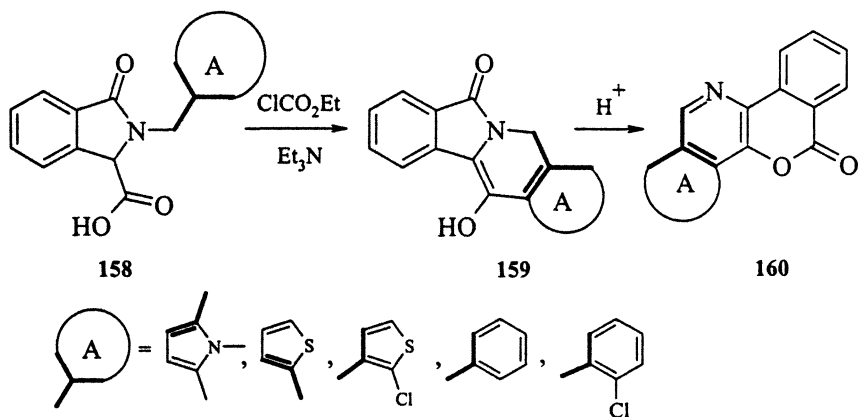
Обработка 6-амино-2-оксо-4-фенил-2*H*-пиран-3,5-дикарбонитрила **156** муравьиной кислотой приводит к образованию соответствующего 6,8-диазакумарина **157** [79] (схема 53).

Схема 53



Оригинальный метод синтеза конденсированных 5-азакумаринов – гетероаналогов антибиотика гилвокарцина – приведен в работе [80] (схема 54). Исходные 2-(арилметил)фталидин-3-карбоновые кислоты **158** циклизуют по Фриделю–Крафтсу с образованием индолизинов **159** (70–90%). Нагревание последних в толуоле в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты в течение 1–3 дней дает азакумарины **160** с хорошими выходами (72–90%).

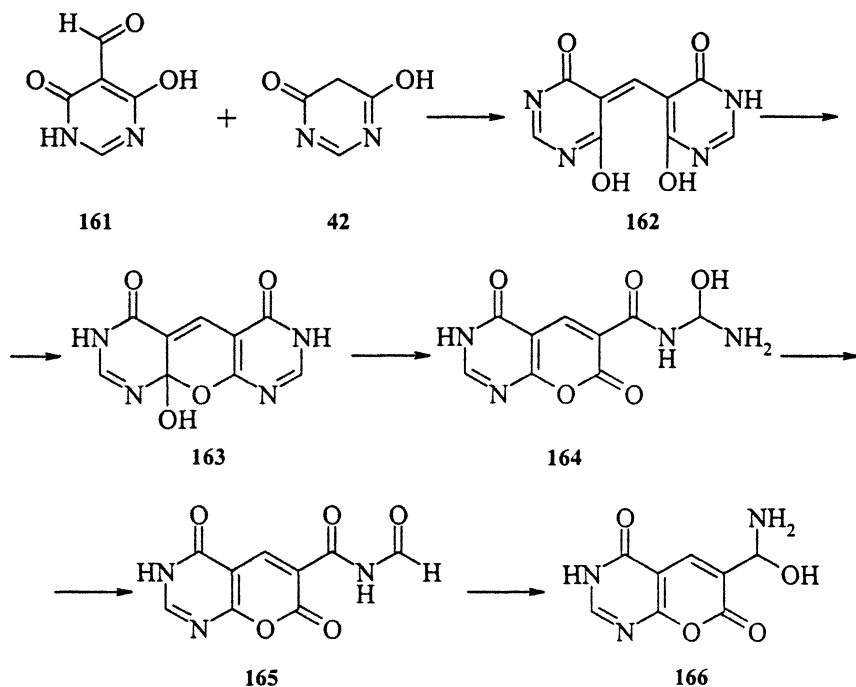
Схема 54



В реакции 4,6-дигидроксипиримидин-5-карбальдегида **161** с 4,6-дигидрокси-пиримидином **42** первоначально образующийся продукт конденсации **162** гетероциклизуется, но в возникающем полуацетале **163** один из пиримидиновых циклов раскрывается, в результате чего формируется пирано[2,3-*d*]пиримидиновая гетеро-

циклическая система **164**. При мольном соотношении 1 : 1 в кипящей уксусной кислоте в течение 15 мин с выходом 21% выделен 3-(N-формилкарбамоил)пирано-пиримидин **165**, при более длительном нагревании получен 3-карбамоилпирано-пиримидин **166** (75%) [81] (схема 55).

Схема 55



Литература

1. Robinson R., Watt J.S., *J. Chem. Soc.* **1934** (10) 1536.
2. Galka G., *Rocz. Chem.* **1973** 47 (9) 1747.
3. Moffett R.B., *J. Org. Chem.* **1970** 35 (11) 3596.
4. Atkins R.L., Bliss D.E., *J. Org. Chem.* **1978** 43 (10) 1975.
5. Chilin A., Rodighiero P., Pastorini G., Guiotto A., *Gazz. Chim. Ital.* **1988** 118 (7) 513.
6. Guiotto A., Chilin A., Manzini P., *et al.*, *Farmaco* **1995** 50 (6) 479.
7. Henry R.A., Hammond P.R., *J. Heterocycl. Chem.* **1977** 14 1109.
8. Shinkai M., Namiki T., Nakada H., *et al.*, US Patent 5 104 740.
9. Schulte K.E., Mang R., *Arch. Pharm.* **1963** 296 (6) 501.
10. Ridi M., *Gazz. Chim. Ital.* **1952** 82 (1) 23.
11. Ahluwalia V.K., Batla R., Khurana A., Kumar R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1990** 29 (12) 1141.

12. Ahluwalia V.K., Kumar R., Khurana A., Bhatla R., *Tetrahedron* **1990** 46 (11) 3953.
13. Kappe T., Baxevanidis G., Ziegler E., *Monatsh. Chem.* **1971** 102 (5) 1392.
14. Kappe T., Mayer C., *Synthesis* **1981** (7) 524.
15. Habib N.S., Kappe T., *Monatsh. Chem.* **1984** 115 (5) 1459.
16. Wolfbeis O.S., *Monatsh. Chem.* **1982** 113 (3) 365.
17. Toche R.B., Jachak M.N., Sabnis R.W., Kappe T., *J. Heterocycl. Chem.* **1999** 36 (2) 467.
18. Kappe T., Linnau Y., *Liebigs Ann. Chem.* **1972** 761 (1) 25.
19. Schmidt H.-W., Schipfer R., Junek H., *Liebigs Ann. Chem.* **1983** (4) 695.
20. Ahluwalia V.K., Dudeja S., Sahay R., Kumar R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** 35 (12) 1319.
21. Schmidt H.-W., Junek H., *Monatsh. Chem.* **1978** 109 (4) 1075.
22. Kusar M., Svete J., Stanovnik B., *J. Heterocycl. Chem.* **1996** 33 (4) 1041.
23. Kralj L., Hvala A., Svete J., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1997** 34 (1) 247.
24. Toplak R., Selic L., Sorsak G., Stanovnik B., *Heterocycles* **1997** 45 (3) 555.
25. Stanovnik B., Svete J., Tisler M., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 (5) 1273.
26. Kmetc M., Stanovnik B., Tisler M., Kappe T., *Heterocycles* **1993** 35 (2) 1331.
27. Toplak R., Svete J., Stanovnik B., Grdadolnik S.G., *J. Heterocycl. Chem.* **1999** 36 (1) 225.
28. Ornik B., Cadez Z., Stanovnik B., Tisler M., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 (3) 1021.
29. Kepe V., Kocevar M., Polanc S., *et al.*, *Tetrahedron* **1990** 46 (6) 2081.
30. Cernigoj-Marzi A., Polanc S., Kocevar M., *J. Heterocycl. Chem.* **1997** 34 (6) 1753.
31. Ahluwalia V.K., Sharma M.K., Sharma R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1991** 30 (10) 978.
32. Ahluwalia V.K., Sharma R., Sharma M.K., *Indian J. Chem., Sect. B* **1992** 31 (10) 688.
33. Kepe V., Kocevar M., Petric A., *et al.*, *Heterocycles* **1992** 33 (2) 843.
34. Smodis J., Stanovnik B., *Tetrahedron* **1998** 54 (33) 9799.
35. Escudero S., Perez D., Guitain E., Castedo L., *J. Org. Chem.* **1997** 62 (10) 3028.
36. Skof M., Svete J., Stanovnik B., *Heterocycles* **1999** 51 (5) 1051.
37. Kappe T., Aigner R., Hohengassner P., Stadlbauer W., *J. Prakt. Chem., Chem. Ztg.* **1994** 336 (7) 596.
38. Faber K., Kappe T., *J. Heterocycl. Chem.* **1984** 21 (6) 1881.
39. Kappe C.O., Kappe T., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 (6) 1555.
40. Roschger P., Stadlbauer W., *Liebigs Ann. Chem.* **1990** (8) 821.
41. Stadlbauer W., Badawey E.-S., Hojas G., *et al.*, *Molecules* **2001** 6 (4) 338.
42. Kappe T., Chirazi M.A.A., Ziegler E., *Monatsh. Chem.* **1972** 103 (2) 426.
43. Nohammer G., Kappe T., *Monatsh. Chem.* **1976** 107 (4) 859.
44. Dannhardt G., Meindl W., Gussmann S., *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **1987** 22 (6) 505.
45. Schober B.D., Megyeri G., Kappe T., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 (1) 169.
46. Ziegler E., Junek H., Herzog U., *Monatsh. Chem.* **1971** 102 (5) 1626.
47. Saint-Ruf G., De A., Brunskill J.S.A., Jeffrey H., *J. Heterocycl. Chem.* **1980** 17 (1) 81.
48. Gupta M.C.L.N., Rao V.S., Darbarwar M., *Synth. Commun.* **1990** 20 (14) 2103.

49. Hafez E.A.A., Elnagdi M.H., Elagamey A.G.A., El-Taweel F.M.A.A., *Heterocycles* **1987** 26 (4) 903.
50. Brufola G., Fringuelli F., Piermatti O., Pizzo F., *Heterocycles* **1997** 45 (9) 1715.
51. Korytnyk W., Ahrens H., *J. Heterocycl. Chem.* **1970** 7 (5) 1013.
52. Deger H.-M., Konz E., Eur. Patent 90 305.
53. Wolfbeis O.S., Ziegler E., *Z. Naturforsch. B, Chem. Sci.* **1976** 31 (4) 514.
54. Knierzinger A., Wolfbeis O.S.; *J. Heterocycl. Chem.* **1980** 17 (25) 225.
55. Bellassoued-Fargeau M.-C., Graffe B., Sacquet M.-C., Maitte P., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** 22 (3) 713.
56. Escudero S., Perez D., Guitain E., Castedo L., *J. Org. Chem.* **1997** 62 (10) 3028.
57. Ahluwalia V.K., Garg V.K., Dahiya A., Alauddin M.D., *Indian J. Chem., Sect. B* **1995** 34 (1) 51.
58. Wipfler H., Ziegler E., Wolfbeis O.S., *Z. Naturforsch. B* **1978** 33 (9) 1016.
59. Brederock H., Simchen G., Wagner H., Santos A.A., *Liebigs Ann. Chem.* **1972** 766 73.
60. Wolfbeis O.S., Trummer I., Knierzinger A., *Liebigs Ann. Chem.* **1981** (5) 811.
61. Perez D., Bures G., Guitian E., Castedo L., *J. Org. Chem.* **1996** 61 (5) 1650.
62. Trecourt F., Marsais F., Gundor T., Queguiner G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990** (9) 2409.
63. Bonnetaud B., Queguiner G., Pastour P., *J. Heterocycl. Chem.* **1972** 9 (1) 165.
64. Dejardin J.V., Lapiere C.-L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978** (1-2) 75.
65. Dejardin J.V., Lapiere C.-L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978** (1-2) 72.
66. Van Sickle A.P., Rapoport H., *J. Org. Chem.* **1990** 55 (3) 895.
67. Tilakraj T., Ambekar S.Y., *J. Indian Chem. Soc.* **1986** 63 (11) 981.
68. Chudgar R.J., Trivedi K.N., *J. Indian Chem. Soc.* **1972** 49 (1) 41.
69. Narasimhan N.S., Bhagwat S.P., *Synthesis* **1979** (11) 903.
70. Billeret D., Blondeau D., Sliwa H., *J. Heterocycl. Chem.* **1993** 30 (3) 671.
71. Von Strandtmann M., Connor D.T., Shavel J.J., *J. Heterocycl. Chem.* **1972** 9 (1) 175.
72. Melani F., Cecchi L., Colotta V., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1988** 25 (5) 1367.
73. Toja E., Omodei-Salc A., Nathansohn C., *Tetrahedron Lett.* **1979** (31) 2921.
74. Toja E., Eur. Patent 134 461.
75. Toja E., US Patent 4 716 159.
76. Lapiere C.T., Dejardin J.V., Jakubowski B., Germ. Patent 2 442 666.
77. Dejardin J.V., Lapiere C.L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1979** (5-6) 289.
78. Strah S., Svete J., Stanovnik B., *J. Heterocycl. Chem.* **1996** 33 (4) 1303.
79. Riad B.Y., Hassam S.M., *Sulphur Lett.* **1989** 10 (1-2) 1.
80. Othman M., Pigeon P., Decroix B., *Tetrahedron* **1998** 54 (30) 8737.
81. Москвин А.В., Петрова Н.М., Ивин Б.А., *ЖОХ* **1996** 66 (10) 1748.