

**Козьминых В.О., Гончаров В.И.\* , Козьминых Е.Н.\*\* , Ноздрин И.Н.\*\***  
Оренбургский государственный университет, \*Ставропольская государственная  
медицинская академия, \*\*Пермский филиал Московского государственного университета  
технологий и управления

## **КОНДЕНСАЦИЯ КЛАЙЗЕНА МЕТИЛКЕТОНОВ С ДИАЛКИЛОКСАЛАТАМИ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (ОБЗОР, ЧАСТЬ 1)**

**Обобщены известные сведения и обсуждаются современные данные о сложноэфирной конденсации Клайзена метилкетонров с диалкилоксалатами в синтезе биологически активных трикарбонильных соединений, а также некоторых поликарбонильных систем (поликетидов), содержащих сближенные 1,2- и 1,3-дикарбонильные звенья.**

Конденсация Клайзена (ацилирование по Гейтеру – Клайзену) – это реакция соединений, содержащих активную метиленовую группу (сложных эфиров, альдегидов, кетонров, нитрилов), со сложными эфирами карбоновых кислот в присутствии основных катализаторов. Подробные сведения об этой реакции содержатся во многих классических трудах, в частности изданиях [1-7]. Модификацией сложноэфирной реакции Клайзена является внутримолекулярная циклоконденсация Дикмана, приводящая к кольчатым производным  $\beta$ -кетокислот и также получившая широкое обсуждение в литературе [1-7]. Вместе с тем специализированные обобщающие работы, посвященные конденсации метиленкарбонильных соединений с производными дикарбоновых кислот, в частности эфирами, амидами, галогенангидридами щавелевой кислоты, по-видимому, отсутствуют. Обзорная информация об оксалильной конденсации метилкетонров очень важна, поскольку образующиеся в результате производные 2,4-дикетокислот и бис- $\beta$ -дикетонров отличаются разнообразием строения, высокой реакционной способностью, являются удобными конструкционными блоками в комбинаторном синтезе активированных 1,3-оксадиенов, а также обладают широким спектром биологической активности: противомикробной, противовирусной, противовоспалительной, анальгетической и многими другими видами действия [8-12].

Общая, но не систематизированная информация о реакциях алкил- и арилметилкетонров с диэтилоксалатом рассеяна в крупных сводках [1, 2, 6]. Отдельные сведения о

взаимодействии метилкетонров с диалкилоксалатами и оксалилхлоридом содержатся в ряде обзоров по химии продуктов конденсации Клайзена – ацилпировиноградных кислот (АПК), их эфиров и аминопроизводных (I: таутомерные формы IA и IB) [10, 12, 13-15], лактонов  $\gamma$ -енольной формы АПК – фуран-2,3-дионов (II) [16-19], а также в главе по синтезу и свойствам кольчатых азааналогов – замещенных пиррол-2,3-дионов (III) (схема 1) в сборнике [16]. Ранее было опубликовано около 50 статей серии «Химия оксалильных производных метилкетонров», в которых рассматривались методы получения, строение, свойства и биологическая активность линейных и циклических производных 1,2,4-трикарбонильных систем [16, 19].

Отметим, что результаты исследований биологической активности АПК, их эфиров и, отчасти, амидов, гидразидов и других производных обобщены в работах [10, 12, 16, 17, 19].

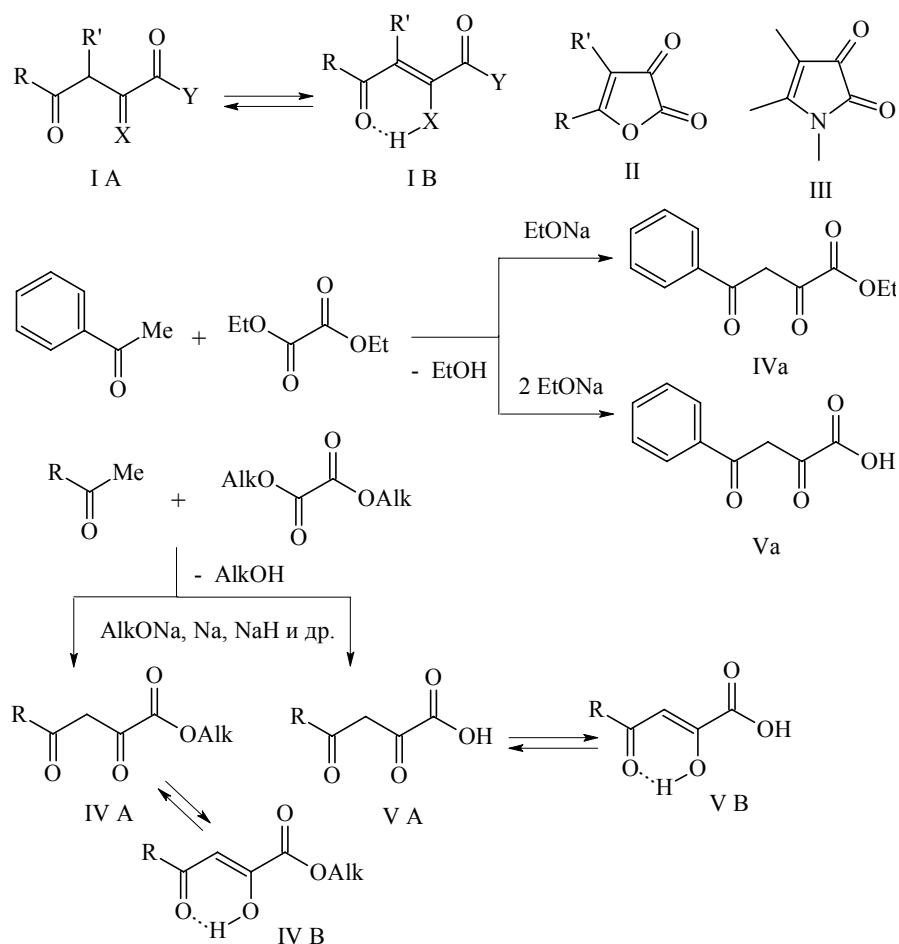
В настоящем обзоре, планируемом к публикации в трех частях, мы суммируем известные сведения и обсуждаем современные данные о сложноэфирной конденсации Клайзена метилкетонров с диалкилоксалатами в синтезе биологически активных три- и тетракарбонильных соединений, а также некоторых поликарбонильных систем (поликетидов), содержащих сближенные 1,2- и 1,3-дикарбонильные звенья. В первой части обзора приводится материал по химии АПК и их производных. Во второй и третьей частях мы будем подробно обсуждать биологическую активность продуктов сложноэфирной конденсации и приведем обзорные данные о тетра- и поликарбонильных системах.

Впервые изучение взаимодействия метилкарбонильных соединений с оксалатами было начато в конце прошлого века Л. Клайзеном и его коллегами на примере реакции ацетофенона с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты в присутствии этилата натрия [20-22]. В результате конденсации, протекающей в среде абсолютного этанола, образуется этиловый эфир бензоилпировиноградной кислоты (IVa) [20, 21] или (в случае двойного избытка этилата натрия) непосредственно бензоилпировиноградная кислота (Va) [22] (схема 1).

При изучении реакции было отмечено, что присутствие незначительного количества воды в этаноле резко снижает выход продуктов IVa и Va [20, 21], поэтому считается, что конденсацию целесообразно проводить со взвесью этилата натрия в абсолютном эфире или бензоле. Исследование осо-

бенностей реакции метилкетонов с диалкилоксалатами показало, что в качестве конденсирующего основания эффективнее использовать метилат натрия в среде метанола, этанола или индифферентного неполярного растворителя [23-25], в результате выделяли метиловые эфиры ацилпировиноградных кислот IV (позднее идентифицированы таутомерные формы IVa и IVb) или кислоты V (формы Va и Vb) (схема 1).

За длительный, более чем вековой период изучения оксалильной конденсации Клайзена для получения эфиров IV в реакцию вводили метилкетоны с разнообразными алифатическими (насыщенными и ненасыщенными) [2, 23, 25-44], циклоалифатическими [2, 41, 45-49], ароматическими [2, 23, 24, 32, 33, 36, 38-43, 46, 50-62], гетероциклическими [24, 39, 42, 46, 48, 61, 63-72], (гет)арилиденовыми [2, 73-77], металлоорганическими (например,



R = Alk, *цикло*-Alk, Ar, Alk, C=CH, ArCH=CH, HetCH=CH, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, Het; R' = H, Hal, Alk, Ar; Alk = Me, Et, Pr, Bu, Am и др.; X = O, NAlk, NAr, NHet, NNHAr и др.; Y = OH, OAlk, NH<sub>2</sub>, NHAr, NHNHAr и др.

Схема 1.

ферроценильными) заместителями [78, 79]. При эквивалентном количестве основания были получены метиловые [2, 25, 34, 36, 39, 44, 57, 61, 62, 70], этиловые [2, 23, 25-31, 39, 41, 48, 49, 52, 53, 58, 59, 61, 63, 65, 68-73, 75], пропиловые [25, 38, 39], бутиловые [25, 35, 39], амиловые [42] и многие другие, в том числе высшие алкильные, алкенильные и алкинильные [61], эфиры ацилпируватов IV. При эквимольном соотношении реагентов и избытке основания были синтезированы ацилпировиноградные кислоты V и их соли с различными заместителями R [8, 22, 31, 54-56, 60, 74, 78-85]. Кроме метилата и этилата натрия в соответствующем спирте или без растворителя [2, 20-39, 42-44, 46, 48, 50, 51, 53, 57-59, 62, 65, 66, 68-72, 74, 75, 80, 81] в реакции использовали такие конденсирующие агенты, как фенолят натрия [53], металлический натрий [2, 52, 63, 86], гидрид натрия [40, 41, 49, 67, 74] или гидрид лития [10, 14]. В качестве основания можно использовать также амид натрия, но при этом часто происходит амидирование образующихся сложных эфиров [1, 2]. Конденсацию кроме спиртовой среды проводили в петролейном эфире [66], диэтиловом эфире [10, 40, 48, 52, 63], тетрагидрофуране [40, 49, 70], диметоксиэтаноле [74], циклогексане [67], бензоле или толуоле [10, 59]. Смесь охлаждали [44, 59], выдерживали при комнатной температуре [34, 48, 57 и др.] или нагревали в растворе в течение 2-11 ч [42, 65-68]. В случае нестабильных или малоустойчивых ароилпируватов для удобства выделения и очистки эфиров IV ( $R = Ar$ ) или для изучения комплексообразования с эфирами IV или кислотами V ( $R = Alk$ ), а также с аналитическими целями получали еноляты, например медные(II) хелаты [10, 26, 30, 52, 53, 63, 69, 70, 87-89]. Некоторые структуры хелатов эфиров IV с катионами металлов и солей ацилпировиноградных кислот представлены в работах [87, 89].

Лучшим препаративным методом оксалильной конденсации метилкетонов, по-видимому, является недавно предложенный способ получения разнообразных 4-(гет)арилзамещенных эфиров IV и кислот V с использованием диметилкетона и *трет*-бутилата натрия в смеси тетрагидрофурана с

диметоксиэтаном [90, 91]. Реакцию удалось провести с кетонами, для которых применение метилата натрия малоэффективно; конденсация протекает быстрее и с более высокими выходами целевых соединений. Для наработки кислот V как активных ингибиторов ВИЧ-1 интегразы [91] этот метод оказался наиболее удобным.

Конденсация Клайзена эквимольных количеств метилкетонов с диалкилоксалатами в присутствии основания, вероятно, протекает по классическому ионному механизму [1, 2] аналогично схеме образования ацетоуксусного эфира. На первой стадии реакции под действием конденсирующего агента (например, алкоголята щелочного металла) происходит отрыв протона от метильной (или, в общем случае, метиленовой группы) и образованием карбаниона (A) (схема 2). На второй стадии карбанион A присоединяется по карбонильной группе сложного эфира, и в результате элиминирования алкоксидного иона из продукта присоединения (B) образуются эфиры IV. Эти стадии процесса обратимы. При последующем действии основания от метиленовой группы эфиров IV отщепляется протон и образуется натриевое (или литиевое) производное аниона (B). В присутствии избытка основания эфиры IV гидролизуются до кислот V через соли (Г).

Наличие 2-фтор-заместителя или 2-гидроксигруппы в бензольном кольце арилметилкетонов приводит при конденсации с диалкилоксалатами в присутствии этилата, метилата натрия или метилата калия к образованию малоустойчивых эфиров IV ( $R = F, OH$ ), которые в процессе реакции или при попытке перекристаллизации гетероциклизуются в эфиры 4-оксо-4*H*-хромен-2-карбоновой кислоты (VI) [10, 14, 53, 57, 92] (схема 3).

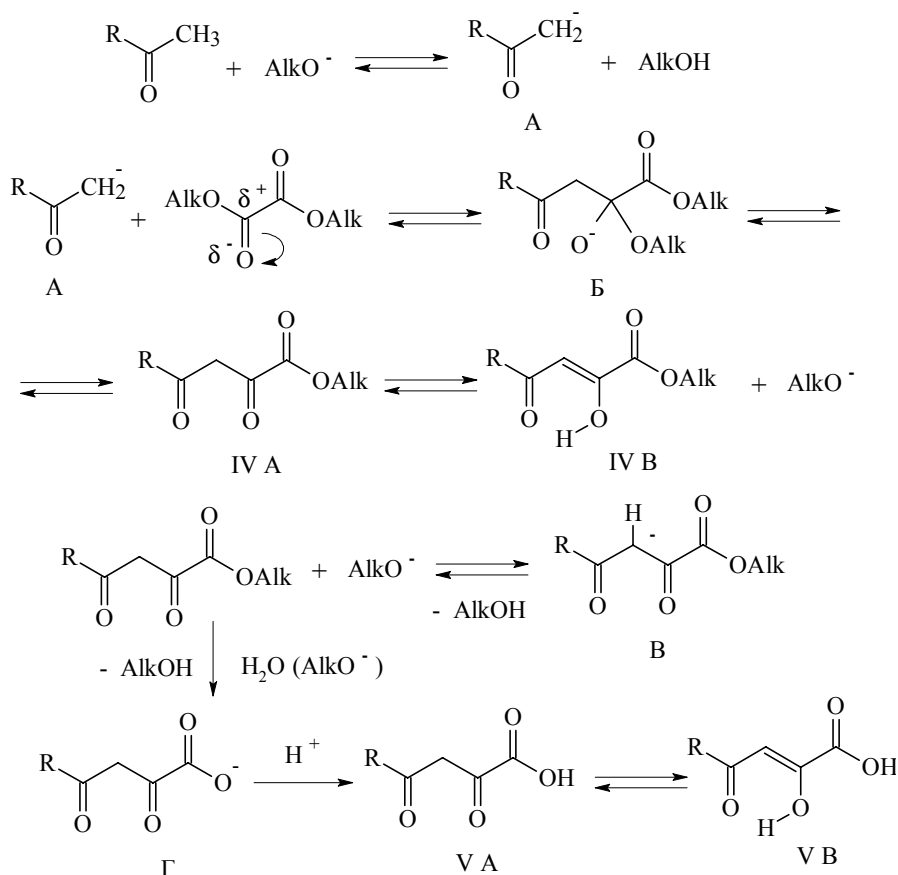
Соединения VI образуются также при кратковременном нагревании устойчивых медных(II) хелатов пентафторбензоилпируватов IV ( $R = R' = F; n = 4$ ) [10, 14] в среде ДМСО. Проведение реакции Клайзена с двукратным избытком основания или в условиях микроволнового облучения с последующей обработкой полученной смеси соляной кислотой позволяет получить хромонкарбоновые кислоты (VII) [57, 92] (схема 3).

Обычно при взаимодействии замещенных 3-алкен-2-онов и диэтилоксата с основаниями получают соответствующие эфиры IV или кислоты V ( $R = \text{Alk}_2\text{C}=\text{CH}$ ,  $\text{ArCH}=\text{CH}$ ,  $\text{HetCH}=\text{CH}$ ) [2, 73-77] (схема 1). Однако в стандартных условиях конденсации изопропилиденметилкетона (VIII) с диалкилоксалатами при участии алкоголятов натрия образуется продукт внутримолекулярного присоединения по двойной связи – эфиры 6,6-диметил-4-оксо-5H-пиран-2-карбоновой кислоты (IX) [87]. Промежуточные малоустойчивые эфиры (IVб:  $\text{Alk} = \text{Me}$ ,  $\text{Et}$ ) удалось выделить при мягкой обработке уксусной кислотой растворов их медных(II) енолятов в хлороформе [87] (схема 3).

В оксалильную конденсацию вступают также некоторые ацилпроизводные метилкетонов. Так, ацетилацетон и 1-(гет)арилбутан-1,3-дионы реагируют с эквивалентными количествами диалкилоксалатов в присутствии гидрида натрия в диметоксиэтаноле или с аце-

татом магния в ДМФА, образуя производные 2,4,6-триоксогексановых кислот или их эфиры (X:  $R = \text{Me}$ ,  $\text{Ar}$ ,  $\text{Het}$ ) [74, 93-95] (схема 3). Поликетиды X ( $R = \text{нафтил}$ ) имеют диенольную структуру эфиров 2,6-дигидрокси-4-оксогекса-2,5-диеновых кислот (XA) [74] с сочлененными  $\beta$ -дикарбонильными звеньями. Отметим, что некоторые кислоты X используют в качестве ингибиторов ВИЧ интегразы для лечения заболеваний, вызванных иммунодефицитом [95]. При циклодегидратации соединений X в кислой среде образуются 4-оксо-4H-пиран-2-карбоновые кислоты или их эфиры (XI) [74, 93, 94] (схема 3). Установлено, что соединения XI ( $R = \text{Ar}$ ) обладают противоаллергическим действием [74].

Имеются данные о том, что ацилирование кольчатых  $\beta$ -дикетонных диалкилоксалатами протекает с образованием  $\beta$ -алкоксалилпроизводных этих дикетонных. Продукт оксалильной конденсации 2-бутанона – 3-метилциклопентан-1,2,4-дион (XII), образу-



$R = \text{Alk}$ , *цикло*-Alk, Ar,  $\text{ArCH}=\text{CH}$ ,  $\text{HetCH}=\text{CH}$ ,  $\text{C}_6\text{F}_5$ , Het; Alk = Me, Et, Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *t*-Bu, *n*-Am и др.

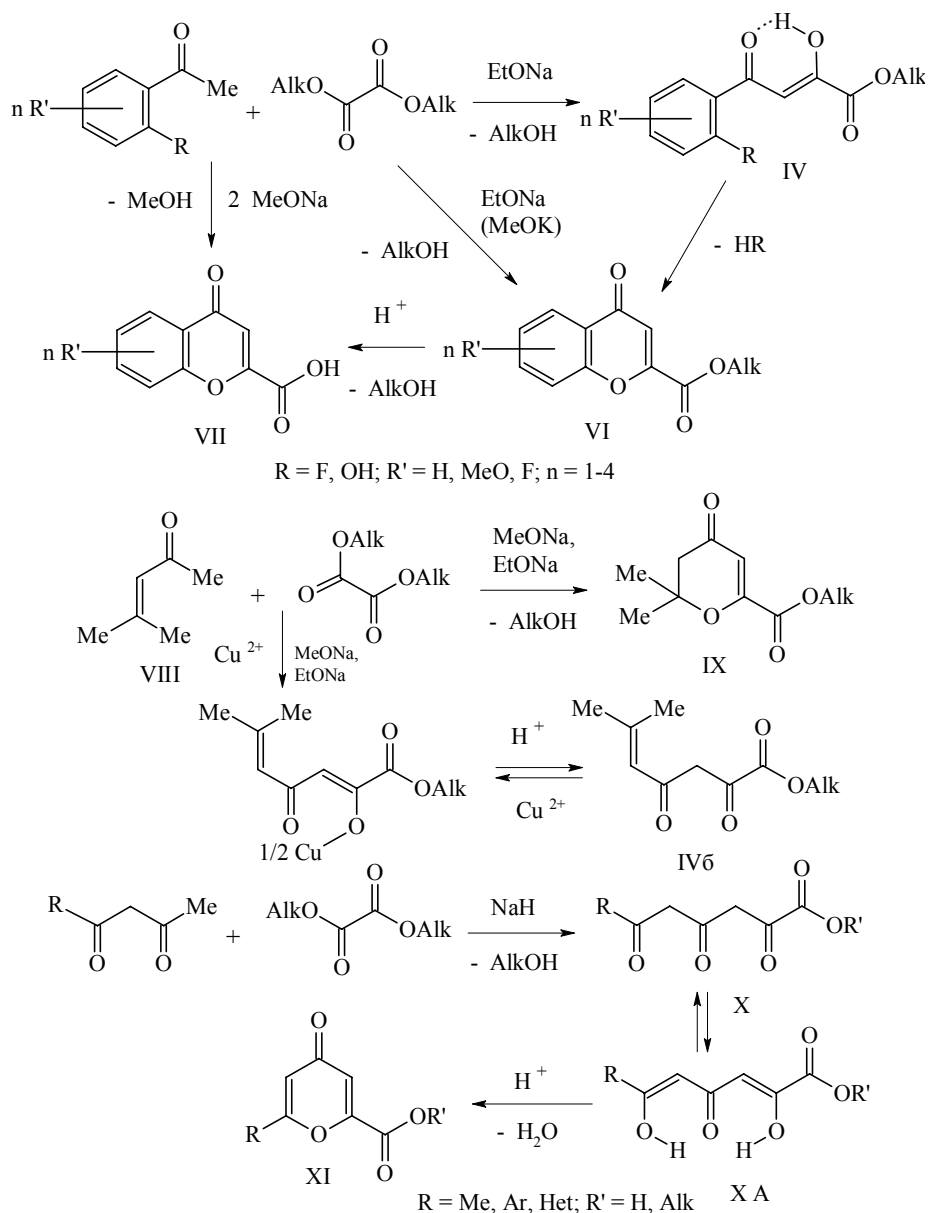
Схема 2.

ющийся из промежуточного пропионилпирувата (IVв), взаимодействует с диэтилоксалатом и этилатом натрия, образуя этиловый эфир 3-метил-2,4,5-триоксо-1-циклопентилглиоксалевой кислоты (XIII) [2] (схема 4).

Соединение XIII образуется также в результате реакции 2-бутанона с двукратным избытком диэтилоксалата в присутствии этилата натрия [2, 96, 97], особенности его строения (в твердом состоянии и растворах присутствует таутомерная форма XIIIА) недавно обсуждались в работах [96, 97] (схема 4).

Отметим, что алкилметилкетоны, начиная с 2-бутанона, конденсируются с диалкилоксалатами, как правило, по наиболее реакционной метильной группе ацетильного звена. В редких случаях реакция протекает также по α-метиленовому звену алкильной цепи [2]. При замене ацетильной группы кетона на гомологичные алканоильные звенья в реакцию сложноэфирной конденсации вступает α-метиленовая группа.

Получить в результате оксалильной конденсации неустойчивые 3-алкилзамещенные



R = Me, Ar, Het (нижнее уравнение), F, OH; R' = H, Alk (нижнее уравнение), MeO, F; Alk = Me, Et; n = 1 – 4.

Схема 3.

ацилпировиноградные кислоты и их эфиры в настоящее время не удалось. При попытке выделения этиловых эфиров 4-арил-2,4-диоксо-3-метилбутановой кислоты (XIVА,В), промежуточно образующихся при взаимодействии 1-арил-1-пропанонов (пропиофенонов) с диэтилоксалатом и метилатом натрия, получен продукт их гетероциклизации – 4,5-замещенные фуран-2,3-дионы II ( $R = Ar, R' = Me$ ) [16, 19, 98]. Действие иодистого метила на ароилпируваты (IVг) также приводит к лактонам II ( $R = Ar, R' = Me$ ) через интермедиаты XIV [19] (схема 4). Разнообразные производные  $\beta$ -арил-ароилпируватов получают дециклизацией синтезируемых другими спо-

собами 4,5-диарилфуран-2,3-дионов II ( $R = R' = Ar$ ) при действии нуклеофилов [19].

Гетероциклы, имеющие в кольце активированное метиленовое звено, в реакции с диалкилоксалатами легко ацилируются по группе  $CH_2$ , образуя соответствующие оксалильные производные. Хорошо известны примеры оксалильной конденсации с участием замещенных 2(3)*H*-пиррол-2(3)-онов, производных индола, в том числе 1,4-дигидроциклопента[*b*]индол-3(2*H*)-она, 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-1-она, 4,5-дигидроизоксазолов [2, 99].

При наличии NH-групп в молекуле метиленактивного гетероцикла протекает кон-

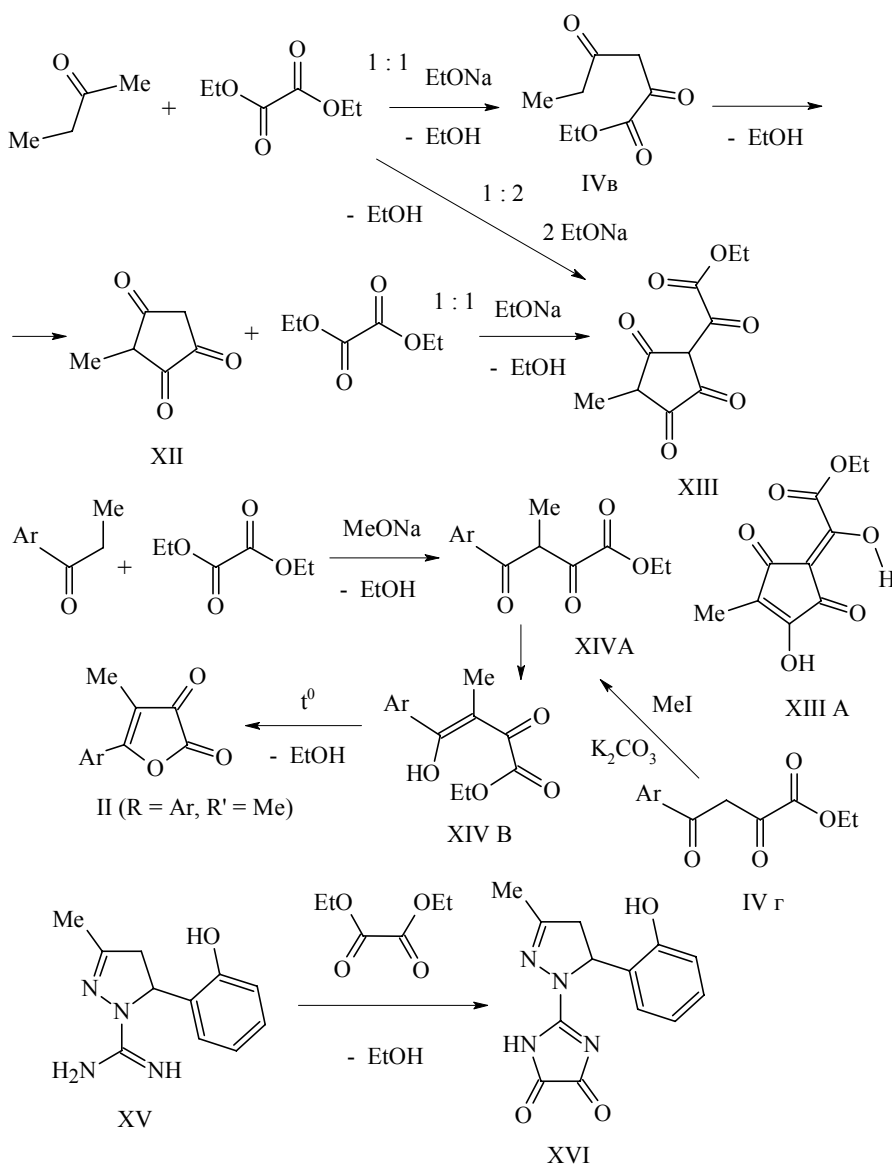


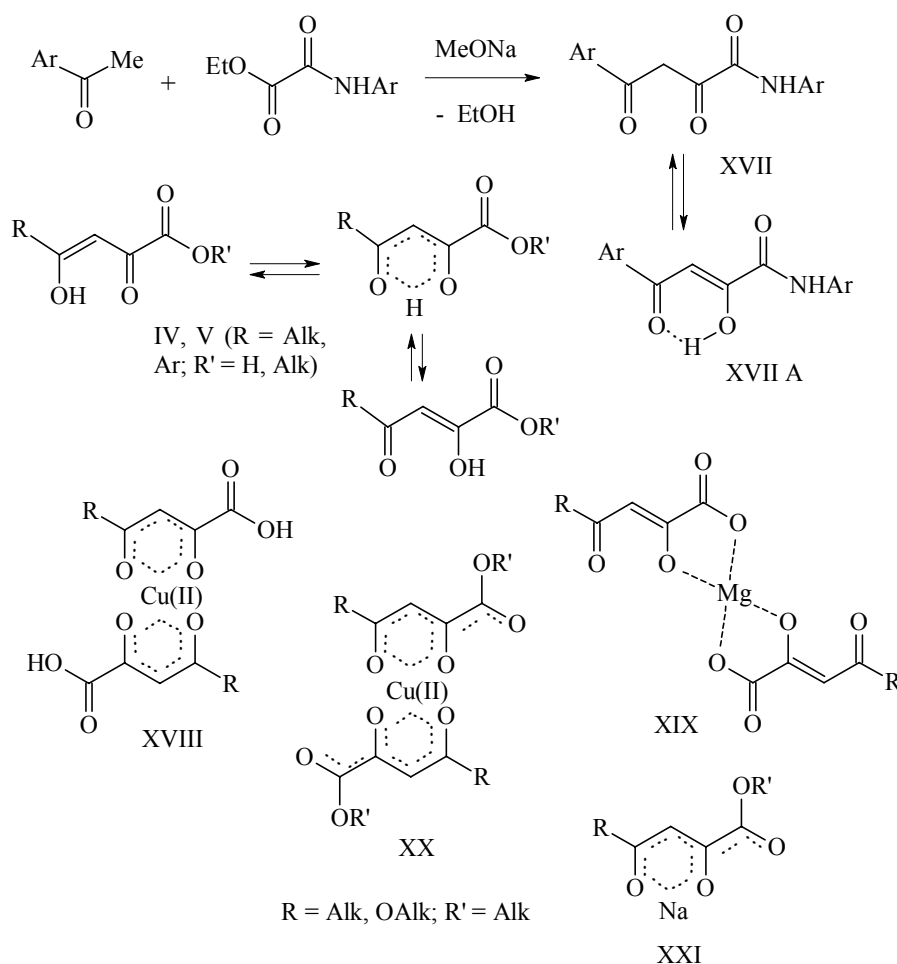
Схема 4.

курентная реакция по NH-нуклеофильному звену. Так, нагревание пиразола (XV) в среде диэтилоксалата приводит к образованию пиразолилимидазола (XVI) [100] (схема 4).

Кроме эфиров, известны реакции с метилкетонами также ряда других производных щавелевой кислоты. В статье [101] сообщалось о взаимодействии ацетофенона и некоторых замещенных в *n*-положении бензольного кольца арилметилкетонов с этиловыми эфирами оксаниловых кислот в присутствии метилата натрия, приводящем с выходами 32-40% к ариламидам ароилпирииноградных кислот (XVII: преобладает таутомер XVIIA) (схема 5). Эта информация была включена в недавно опубликованный обзор [10]. При попытке воспроизвести реакцию, к сожалению, оказалось, что она не является препаративной, протекает с большим трудом и низкими выходами амидов XVII.

Вследствие ограниченного объема настоящей работы нам не удастся привести обширные данные о сложноэфирной конденсации Клайзена в синтезе производных щавелевоуксусной кислоты. В будущем мы планируем посвятить отдельные обзоры как этой теме, так и реакции метилкарбонильных соединений с галогенангидридами щавелевой кислоты в синтезе разнообразных линейных и циклических  $\alpha$ -диоксосистем.

Многие ацилпирваты IV и кислоты V в твердом состоянии и растворах существуют преимущественно в 2(Z)-енольной форме, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью (ВВС) ОН-хелатного типа C(2)ОН ... O=C(4) обычно с копланарным расположением заместителей, – в виде соответствующих производных 2-гидрокси-4-оксо-2(Z)-бутеновых кислот (IVB), (VB) [8, 10, 12, 83, 84, 102, 103]. Аналогичная форма



R = Alk, Ar, OAlk, Het; R' = H, Alk; X = H; Y = Ar; X + Y = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CO)<sub>2</sub>-1,2 (XXII, XXIII)

Схема 5.

ХН-хелатов ( $X = O, NR$ ) преобладает у большинства производных АПК (IV) [8, 10, 12] (схема 1). Особенности строения АПК и их производных (всего отмечено восемь структурных форм) подробно обсуждались в нашем обзоре [12].

В дополнение к ранее опубликованным данным отметим, что ароилпируватам IV ( $R = Ar$ ) и ароилпировиноградным кислотам V ( $R = Ar$ ) в настоящее время придается структура хелатированных псевдодиенолятов, образование которой обусловлено интерконверсией между двумя равно вероятными  $\alpha$ - и  $\gamma$ -енольными таутомерами [87] (схема 5). На состав и относительное содержание в растворах прототропных, гидратных и енолятных форм алканоилпировиноградных кислот V ( $R = Alk$ ) влияют катионы металлов, образующие разнообразные солевые металлокомплексы, например медный (XVIII) и

магниевый (XIX) [87, 103]. По нашим данным, в металл-енолятах ацилпируватов, например (XX) и (XXI) ( $R = R' = Alk$ ), так же как и в аналогичных производных эфиров щавелевоуксусной кислоты XX, XXI ( $R = OAlk, R' = Alk$ ), двойные связи делокализованы по всей 1,2,4-трикарбонильной системе молекулы, включая сложноэфирный карбонил (схема 5). Об этом, в частности, свидетельствует отсутствие полос поглощения карбонильных групп в области 1300–2300  $cm^{-1}$  в ИК спектрах соединений XX и XXI.

Подробная информация о биологической активности и острой токсичности АПК и их многочисленных производных, в том числе эфиров IV и кислот V, содержится в обзорах [10, 12]. Во второй части настоящей работы мы дополним эти сведения и приведем новейшие данные, не вошедшие в указанные сводки.

#### Список использованной литературы:

- Хаузер Ч.Р., Хадсон Б.Е. Конденсация сложных эфиров и смежные реакции // Органические реакции. Сб. 1. Перевод с англ. Под ред. Р. Адамса. Москва: Гос. изд-во иностранной лит., 1948. С. 345-398.
- Хаузер Ч.Р., Свэмер Ф.В., Адамс Дж.Т. Ацилирование кетонов с образованием в-дикетонов или в-кетоальдегидов // Органические реакции. Сб. 8. Перевод с англ. Под ред. Р. Адамса. Москва: Гос. изд-во иностранной лит., 1956. С. 90-262.
- Серрей А. Справочник по органическим реакциям. Именные реакции в органической химии. Перевод с англ. Под ред. доктора хим. наук Н.С. Вульфсона. Москва: Гос. науч.-техн. изд-во хим. лит., 1962. С. 139-141.
- Вацуру К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. Москва: изд-во «Химия», 1976. 528 с.
- Мищенко Г.Л., Вацуру К.В. Синтетические методы органической химии. Справочник. Москва: изд-во «Химия», 1982. 440 с.
- Общая органическая химия. Т. 4. Карбоновые кислоты и их производные. Соединения фосфора. Перевод с англ. Под ред. Д. Бартона, У.Д. Оллиса. Москва: изд-во «Химия», 1983. С. 83-88, 201-204, 348-350.
- Hassner A., Stumer C. Organic Syntheses Based on Name Reactions and Unnamed Reactions. Elsevier Science Publ. Oxford – New York – Tokyo, 1994. P. 65.
- Козьминых Е.Н. Синтез, строение, нуклеофильные превращения и биологическая активность пятичленных 2,3-дигидро-2-метилен-3-оксогетероциклоидов и близких по структуре соединений. Автореф. дис. докт. фарм. наук. Пермская гос. фарм. академия, Пермь, 1999. 44 с.
- Козьминых В.О., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Березина Е.С. 1,3,4,6-Тетракарбонильные системы и родственные структуры со сближенными  $\alpha$ - и  $\beta$ -диоксофрагментами: синтез, строение, реакции с нуклеофилами и биологическая активность // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Москва: изд-во «Иридиум – пресс», 2001. Т. 1. С. 345-349.
- Перевалов С.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. (Гет)ароилпировиноградные кислоты и их производные как перспективные «строительные блоки» для органического синтеза // Успехи химии. 2001. Т. 70. № 11. С. 1039-1058.
- Игидов Н.М. Синтез биологически активных веществ на основе взаимодействия 1,3,4,6-тетракарбонильных и некоторых 1,2,4-трикарбонильных систем с нуклеофильными реагентами. Автореф. дис. докт. фарм. наук. Пермская гос. фарм. академия, Пермь, 2003. 46 с.
- Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. Синтез, строение и биологическая активность ацилпировиноградных кислот и их 2-иминопроизводных (обзор) // Хим.-фарм. журнал. 2004. Т. 38. № 2. С. 10-20.
- Салоутин В.И., Бургарт Я.В., Чупахин О.Н. Фторсодержащие 2,4-диоксокислоты в синтезе гетероциклических соединений // Успехи химии. 1999. Т. 68. № 3. С. 227-239.
- Saloutin V.I., Burgart Y.V., Kappe C.O., Chupakhin O.N. Perfluorinated acyl(aryl)pyruvates as building blocks for the synthesis of heterocycles // Heterocycles. 2000. Vol. 52. P. 1411-1434.
- Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. Ацилпировиноградные кислоты в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклоидов. Под ред. В.Г. Карцева. Москва: изд-во IBS PRESS, 2003. Т. 1. С. 255-278.
- Андрейчиков Ю.С., Гейн В.Л., Залесов В.В., Козлов А.П., Колленц Г., Масливец А.Н., Пименова Е.В., Шуров С.Н. Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклоидов. Под ред. проф. Ю.С. Андрейчикова. Пермь: изд-во Пермского гос. ун-та, 1994. 211 с.
- Некрасов Д.Д. Биологическая активность 5- и 6-членных азогетероциклоидов и их синтез на основе 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-диононов (обзор) // Химия гетероцикл. соедин. 2001. № 3 (405). С. 291-304.
- Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю. Методы синтеза и химическое поведение 4,5-дизамещенных 2,3-дигидрофуран-2,3-диононов // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклоидов. Под ред. В.Г. Карцева. Москва: изд-во IBS PRESS, 2003. Т. 2. С. 361-395.
- Некрасов Д.Д., Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю., Залесов В.В., Пулина Н.А., Рубцов А.Е. Пятичленные гетероциклоиды с вицинальными диоксогруппами. Пермь: изд-во Пермского гос. ун-та, 2004. 183 с.
- Beyer C., Claisen L. Ueber die Einwirkung des Oxaldehyds auf Acetophenon // Berichte. 1887. Bd 20. S. 2078-2081.
- Claisen L., Stylos N. Ueber die Einwirkung des Oxaldehyds auf Acetophenon // Berichte. 1887. Bd. 20. S. 2188-2189.
- Brumme E., Claisen L. Ueber die Einwirkung des Oxaldehyds auf Acetophenon // Berichte. 1888. Bd 21. S. 1131-1135.



23. Freri M. Sintesi di un nuovi derivate della a,g-dichetoesteri // Gazz. chim. ital. 1938. Vol. 68. P. 612-618. – Chem. Abstr. 1939. Vol. 33. 2488<sup>4</sup>.
24. Payard M., Paris I., Conquelet I. Contribution a s̃itude de la fonction enol en serie aroyl acrylique // Trav. soc. pharm. Montpellier. 1976. Vol. 36. N 2. P. 115-127.
25. Royals E. The use of sodium methoxide in the Claisen reaction // J. Amer. Chem. Soc. 1945. Vol. 67. N 9. P. 1508-1509.
26. Lapworth A., Hann A.C.O. CXLVI. – Derivatives of normal and iso-butyrylpyruvic acids // J. Chem. Soc. Trans. 1902. Vol. 81. P. 1485-1491.
27. Lehninger A.L. The synthesis, some derivatives, and the metabolism of a,g-diketo-*n*-octanoic acid // J. Biol. Chem. 1944. Vol. 153. P. 561-570. – Chem. Abstr. 1944. Vol. 38. 4596<sup>6</sup>. – www.jbc.org/cgi/reprint/153/2/561.pdf
28. Keskin H. The preparation of some a,g-diketo acids // Rev. fac. sci. univ. Istanbul. 1944. Vol. 9A. P. 64-68. – Chem. Abstr. 1946. Vol. 40. 1822<sup>7</sup>.
29. Keskin H. a,g-Diketoacid propil esterleri // Rev. fac. sci. univ. Istanbul. 1946. Vol. CII. N 4. P. 143-146.
30. Rinderknecht H., Ward J.L., Bergel F., Morrison A.L. Studies on antibiotics. 2. Bacteriological activity and possible mode of action of certain non-nitrogenous natural and synthetic antibiotics // Biochem. J. 1947. Vol. 41. P. 463-469. – www.biochemj.org/bj/041/0463/0410463.pdf
31. Meister A., Greenstein J.P. Enzymic hydrolysis of 2,4-diketo acids // J. Biol. Chem. 1948. Vol. 175. P. 573-588. – Chem. Abstr. 1949. Vol. 43. N 2. 705g. – www.jbc.org/cgi/reprint/175/2/573.pdf
32. Kegleviž D., Malnar M., Tomljenovič T. A synthesis of some a,g,d,x-tetraketones; polyoxo compounds. IV // Arhiv kemiju (Croat. Chem. Acta). 1954. Vol. 26. N 2. P. 67-69. – Chem. Abstr. 1955. Vol. 49. 15848 g.
33. Isler O., Gutmann H., Straub O., Fust B., Bũhni E., Studer A. Chemotherapie der experimentellen Tuberkulose. II. Kernsubstituierte Isonicotin Sdurehydrazide // Helv. chim. acta. 1955. Bd 38. N 4. S. 1033-1046.
34. Muxfeldt H., Weigle M., Rheenen V. Magnesium methoxide cyclization of biacetyl derivatives // J. Org. Chem. 1965. Vol. 30. N 10. P. 3573-3574.
35. Keskin H., Erkmn J. bber a,g-Diketofett-saęre butyl ester // Istanbul Univ. Fen. Fac. Mecmuasi. 1965. Bd S30. N 1. S. 1-15.
36. Keskin H., Virjini Y. On a,g-dioxo fatty acid methyl esters // Rev. fac. sci. univ. Istanbul. 1966. Vol. C31. N 1 – 4. P. 147-160. – РЖ Химия. 1968. 20Ж 178.
37. Balenovič K., Deljač A., Gaļper B., Stefanaj Z. Reaction of a,g,d,x-tetraketone mit Selentetrachlorid und Schwefeldichlorid. Synthese von 2,5-diacyl-3,4-dihydroxy-selenophenen und -thiophenen // Monatsch. Chem. 1967. Bd 98. N 4. S. 1344-1351.
38. Keskin H., Onural J. Les esters propiliques de sacide a,g-dicetoniques // Rev. fac. sci. univ. Istanbul. 1969. Vol. A34. N 4. P. 95-106.
39. Burch H.A., Gray J.E. Acylpyruvates as potential antifungal agents // J. Med. Chem. 1972. Vol. 15. N 4. P. 429-431.
40. Trogolo C., Bianco A., Sczpati M.L., Bonini C.C. Autoaddizione di a,g-dichetoesteri applicazioni sintetiche dell'addotto da a,g-dicheto-d-metossivalerianato di metile // Ann. chim. 1972. Bd 62. N 10. S. 693-708.
41. Ksander G.M., Mc Murry J.E. A new method for the synthesis of vinyl ketones // Tetrahedron Lett. 1976. N 51. P. 4691-4694.
42. Keskin H., Saęonul V. Sur la preparation et les propriũtis des esters N-pentiliques des acides 2,4-dicetoniques // Chim. acta turc. 1977. Vol. 5. N 1. P. 7-25.
43. Ksander G.M., McMurry J.E., Johnson M. A method for the synthesis of unsaturated carbonyl compounds // J. Org. Chem. 1977. Vol. 42. N 7. P. 1180-1185.
44. Кузнецов О.М., Востриков Н.С., Мифтахов М.С. Синтез метилового эфира 2-гидрокси-4-оксопент-2(Е)-еновой кислоты // Журн. орган. химии. 1998. Т. 34. № 6. С. 939.
45. Tingle J.B. XLVI. – Action of ethyl oxalate on camphor // J. Chem. Soc. Trans. 1890. Vol. 57. P. 652-655.
46. Gardner T.S., Wenis E., Lee J. Synthesis of 5-substituted 3-isoxazolocarboxylic acid hydrazides and derivatives // J. Org. Chem. 1961. Vol. 26. N 5. P. 1514-1518.
47. Wenkert E., Bhattacharya S.K., Wilson E.M. 2-Cyclohexylidencyclohexanone and 2-cyclohex-1'-enylcyclohexanone, and the condensation of the latter with diethyl oxalate // J. Chem. Soc. 1964. N 12. P. 5617-5622.
48. Pat. USA 3449350 (1969) / Walker G.N. Certain pyrazole-3-carboxylic acid hydrazine derivatives. – РЖ Химия. 1970. 12Н 582П.
49. Востриков Н.С., Абутков А.В., Мифтахов М.С. Новые С<sup>3</sup>, С<sup>10</sup> – функционализированные производные камфоры // Журн. орган. химии. 2001. Т. 37. № 1. С. 32-34.
50. Proffit E., Runge R., Blanke H.J. bber Reaktionen Oxaldehydes mit dem Acetophenone // J. pract. Chem. 1954. P. 1190-1191.
51. Butenandt A., Hallman G. Synthesis of *dl*-kynurenine and *dl*-hydroxykynurenine // Z. Naturforsch. 1955. S. 446-447.
52. Fatutta S., Balestra M. Sull'estere etilico dello acido p-fenil-benzoilpiruvico e su alcuni suoi prodotti di ciclizzazione // Gazz. chim. ital. 1958. Vol. 88. N 10. P. 899-909. – РЖ Химия. 1959. № 13. С. 208-209. Реф. 45881.
53. Загоревский В.А., Зыков Д.А. К вопросу о конденсации о-оксиацетофенона с диэтилоксалатом // Журн. общей химии. 1963. Т. 33 (95). № 8. С. 2469-2471.
54. Pat. USA 4337258 (1982) / Rooney C.S., Williams H.W.R., Cragoe E.J., Patchett A.A. 2,4-Dioxo-4-substituted-1-butanoic acid derivatives useful in treating urinary track calcium oxalate lithiasis. – РЖ Химия. 1983. 40 9П.
55. Pat. USA 4423063 (1983) / Rooney C.S., Williams H.W.R., Cragoe E.J., Patchett A.A. 2,4-Dioxo-4-substituted-1-butanoic acid derivatives useful in treating urinary track calcium oxalate lithiasis. – РЖ Химия. 1984. 210 60П.
56. Williams H.W.R., Eichler E., Randall W.C., Rooney C.S., Cragoe E.J., Streeter K.B., Schwam H., Michelson S.R., Patchett A.A., Taub D. Inhibitors of glycollic acid oxidase. 4-Substituted-2,4-dioxobutanoic acid derivatives // J. Med. Chem. 1983. Vol. 26. N 8. P. 1196-1200.
57. Нифонтов Ю.В., Востров Е.С., Посягина Е.Ю., Масливец А.Н. Синтез и нуклеофильные превращения метил-4-о-гидроксифенил-2,4-диоксобутаноата // Проблемы теоретической и экспериментальной химии. Тез. докл. VIII Всероссийской студенческой науч. конф., посвященной 100-летию со дня рождения акад. И.Я. Постовского (1898-1980). Екатеринбург, 18-20 марта 1998 г. Екатеринбург: изд-во УрГУ, 1998. С. 112-113. – РЖ Химия. 2002. № 18. С. 37. Реф. 02.18-19Ж.224.
58. Chen Ying-qu, Dai Li-yan, Yang Bo, Hong Chao-huang. Новый метод синтеза циклопропилкарбоновой кислоты // Gaoxiao huaxue gongcheng xuebao (J. Chem. Eng. Chin. Univ.). 1999. Vol. 13. N 4. P. 368-371. – РЖ Химия. 2000. № 1. С. 22. Реф. 00.01-19Ж.115.
59. Herold P., Indolese A.F., Studer M., Jalett H.P., Siegrist U., Blaser H.U. New technical synthesis of ethyl (*R*)-2-hydroxy-4-phenylbutyrate of high enantiomeric purity // Tetrahedron. 2000. Vol. 56. N 35. P. 6497-6499.
60. Drysdale M.J., Hind S.L., Jansen M., Reinhard J.F. Synthesis and SAR of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acids and esters and 2-amino-4-aryl-4-oxobut-2-enoic acids and esters: potent inhibitors of kynurenine-3-hydroxylase as potential neuroprotective agents // J. Med. Chem. 2000. Vol. 43. N 1. P. 123-127. – Chem. Abstr. 2000. Vol. 132. N 16. 208100j.
61. Pat. USA PCT Int. Appl. WO 0349695 (2003) / Burke T.R., Zhang X., Pais G.C.G., Svarovskaia E., Pathak V.K., Marchand C., Pommier Y. – Chem. Abstr. 2003. Vol. 139. N 3. 36342r.
62. Maurin C., Bailly F., Cotellet Ph. Improved preparation and structural investigation of 4-aryl-4-oxo-2-hydroxy-2-butenic acids and methyl esters // Tetrahedron. 2004. Vol. 60. N 31. P. 6479-6486. – Chem. Abstr. 2004. Vol. 141. N 17. 277318j.
63. Musante C., Fatutta S. Sul furoil-piruvato di etile: composti eterociclici contenenti il nucleo del furano // Gazz. chim. ital. 1958. Vol. 88. N 10. P. 879-898. – РЖ Химия. 1959. № 13. С. 208. Реф. 45880.
64. Јанжuleв Ј., Јанжеvsка М. Ыber Kondensationsprodukte von *r*-Acetylpyridin mit Oxalester // Bull. sci. cons. Acad. RPE. 1961. Bd 6. N 1. S. 1. – РЖ Химия. 1962. 11Ж 247.
65. Gardner T.S., Wenis E., Lee J. Aldonic acid derivatives of aralkylhydrazines // J. Org. Chem. 1964. Vol. 28. P. 1514-1516.
66. Pat. England 1291671 (1972) / Hubert H.W., Barry H.J. Azachromone-2-carboxylic acids. – РЖ Химия. 1973. 11Н 331П.

67. Eiden F., Dobinsky H. 4-Pyrone(2,3-*b*)-pyrrole // Arch. pharm. 1975. Vol. 308. N 8. P. 598-602.
68. Аветисян А.А., Джанджапанян А.Н., Дангян М.Т. Исследования в области ненасыщенных лактонов. XXXV // Химия гетероцикл. соед. 1978. № 12. С. 1611-1614.
69. Drevenkar V., Ытэнгл В., Нерак М.Д., Ытефанас З. Precipitation of copper(II) by formation of a complex with 2,4-dioxo-4-(4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone-3-yl)-butyric acid ethyl ester // Microchem. J. 1979. Vol. 24. N 2. P. 199-211. – РЖ Химия. 1980. 3Г 78.
70. Drevenkar V., Deljac A., Ытефанас З., Сеибл Ж. Condensation of b,d-triketone derived from dehydroacetic acid with aliphatic amines and copper(II) complexes of the Schiff bases // Polyhedron. 1983. Vol. 2. N 6. P. 447-453. – РЖ Химия. 1983. 21Ж 203.
71. Saleh R.M. Use of ethyl 2-thenoylpyruvate in the synthesis of heterocycles and their derivatives // Indian J. Chem. 1991. Vol. 30B. N 3. P. 313-319. – Chem. Abstr. 1991. Vol. 114. N 23. 228839p.
72. Saleh R.M., El-Deen I.M. Synthesis and reactions of ethyl (2-furyol)pyruvate // Rev. roum. chim. 1993. Vol. 38. N 11. P. 1333-1337. – РЖ Химия. 1995. 4Ж 190.
73. Soliman R., Mokhtar H., El Ashry E.S.H. The scope of the reactions of hydrazines and hydrazones. Part IV. Trisubstituted pyrazoles of possible hypoglycemic and antibacterial activity // Pharmazie. 1978. Vol. 33. N 4. P. 184-185. – РЖ Химия. 1979. 8Ж 258.
74. Pat. England 2123813 (1984) / Clark B.P., Ross W.J., Todd A. 2,4,6-Trioxohexanoic acids and esters thereof as intermediates. – РЖ Химия. 1984. 23О 12 П.
75. Albar H.A., Makki M.S.I., Faidallah H.M. Synthesis of heterocyclic compounds from d-unsaturated 1,3-diketo-esters // Indian J. Chem. 1996. Vol. 35B. N 1. P. 23-29. – РЖ Химия. 1997. 8Ж 239.
76. Шууров С.Н., Подвинцев И.Б., Косвинцева Л.С., Андрейчиков Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XLIV. Синтез и нуклеофильные реакции 5-(*b*-стирил)-2,3-дигидро-2,3-фурандиона // Журн. орган. химии. 1997. Т. 33. № 8. С. 1192-1200.
77. Подвинцев И.Б. Синтез и химические свойства замещенных 5-(*b*-стирил)-2,3-дигидро-2,3-фурандионов и продуктов их галогенирования. Автореферат дис. ... канд. хим. наук. Пермь, 1997. 17 с.
78. Лажан М., Рапич В. Ferrocene compounds. I. Acetylferrocene and diethyl oxalate condensation products and their derivatives // Croat. Chem. Acta. 1970. Vol. 42. N 3. P. 411-416. – РЖ Химия. 1971. 11Ж 497.
79. Лажан М., Ыбарж-Арнери Р. Ferrocene compounds. II. 1,1'-Diacylferrocene and diethyl oxalate condensation products and their derivatives // Croat. Chem. Acta. 1971. Vol. 43. N 4. P. 215-219. – РЖ Химия. 1972. 13Ж 500.
80. Breusch F.L., Keskin H. Synthesis of a,g-diketo fatty acids // Enzymologia. 1945. Vol. 11. P. 356-360. – Chem. Abstr. 1946. Vol. 40. 5702<sup>9</sup>.
81. Парфенов О.В., Артемьев С.А., Хамаев В.Х. Синтез альфа-кетокислот // III Региональное совещ. республик Средней Азии и Казахстана по хим. реактивам, 16-19 октября 1990 г. Тез. докл. Ташкент, 1990. Т. 1. Ч. 2. С. 292. – РЖ Химия. 1991. 6 Ж 126.
82. Янборисов Т.Н., Жикина И.А., Андрейчиков Ю.С., Милютин А.В., Плаксина А.Н. Синтез и фармакологическая активность гетероциклопиреноградных кислот и их производных // Хим.-фарм. журнал. 1998. Т. 32. № 9. С. 26-28.
83. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Березина Е.С., Козьминых Е.Н., Касаткина Ю.С. Пивалоилпиреноградная кислота – новый реагент для ацилирования аминов // Известия Акад. Наук. Серия хим. 2000. № 9. С. 1564-1568.
84. Березина Е.С., Козьминых В.О., Игидов Н.М., Ширинкина С.С., Козьминых Е.Н., Махмудов Р.Р., Буканова Е.В. Амиды и гидразиды ацилпиреноградных кислот. VIII. Синтез амидов пивалоилпиреноградной кислоты и их взаимодействие с бензиламином и ариламинами // Журн. орган. химии. 2001. Т. 37. № 4. С. 574-581.
85. Софьяна О.А., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Трапезникова Н.Н., Касаткина Ю.С., Козьминых В.О. Взаимодействие ацилпиреноградных кислот и их производных – 2,3-дигидро-2,3-фурандионов – с 2,3-диаминопиридином // Журн. орган. химии. 2001. Т. 37. № 7. С. 1067-1075.
86. Tingle J., Corsline E. Eine Mittelung zur Aufklärung des Mechanismus der Reaction // J. Amer. Chem. Soc. 1908. Vol. 30. P. 1874-1875.
87. Brecker L., Pogorevc M., Griengl H., Steiner W., Kappe T., Ribbons D.W. Synthesis of 2,4-diketo acids and their aqueous solution structures // New J. Chem. 1999. Vol. 23. N 4. P. 437-446. – Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. N 5. 58630v.
88. Krebs H.A., Johnson W.A. CII. Acetopyruvic acid (6 $\alpha$ -diketovaleric acid) as an intermediate metabolite in animal tissues // Biochem. J. 1937. Vol. 31. P. 772-779. – www.biochemj.org/bj/031/0772/0310772.pdf
89. Kawai H., Kitano Y., Mutoh M., Hata G. Synthesis, structure and antitumor activity of a new water-soluble platinum complex, (1R,2R-cyclohexanediamine-N,N')-[2-hydroxy-4-oxo-2-pentenoato(2-)-O2] platinum(II) // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 1993. Vol. 41. N 2. P. 357-361.
90. Jiang X.-H., Song L.-D., Long Y.-Q. Highly efficient preparation of aryl *b*-diketoacids with *tert*-butyl methyl oxalate // J. Org. Chem. 2003. Vol. 68. N 19. P. 7555-7558.
91. Jiang X.-H., Long Y.-Q. A simple and highly efficient preparation of structurally diverse aryl *b*-diketoacids as HIV-1 integrase inhibitors // Chinese J. Chem. 2004. Vol. 22. N 9. P. 978-983.
92. Bratulescu G. Excellentes voies de synthese des derives des 4-oxo-4H-1-benzopyranes avec le concours de micro-ondes // Acta chim. sloven. 2002. Vol. 49. N 1. P. 173-180. – РЖ Химия. 2002. № 21. С. 30. Реф. 02.21-19Ж.198.
93. Stiles M., Selegue J.P. 6-Phenyl-2,4,6-trioxohexanoic acid // J. Org. Chem. 1991. Vol. 56. N 12. P. 4067-4070.
94. Shahrisa A., Hemmati S. Chemistry of pyrones. Part I. Synthesis of triketones and triketoesters and related 4H-pyran-4-ones // Indian J. Chem. 2000. Vol. 39B. N 3. P. 190-197. – РЖ Химия. 2001. № 7. С. 30. Реф. 01.07-19Ж.177.
95. Pat. USA 6548546 (2001) (PCT Int. Appl. WO 0198248, 2001) / Walker M.A., Johnson T.D., Kim O.A. Preparation of keto acid tautomers as HIV integrase inhibitors for treatment of AIDS or ARC. – Chem. Abstr. 2002. Vol. 136. N 4. 53535m.
96. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н., Фирганг С.И. Синтез и изучение особенностей строения этиловых эфиров 2,6,7-тригидрокси-4,9-диоксо-2,5,7-декатриеновой и 2-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метил-2,5-диоксо-3-циклопентенилиден)уксусной кислот // Вестник Ставропольского гос. ун-та. Ставрополь, 2005. Вып. 42. С. 8-13.
97. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н., Фирганг С.И. Эфиры 2,6,7-тригидрокси-4,9-диоксо-2,5,7-декатриеновой и 2-гидрокси-4-метил-2,5-диоксо-3-циклопентенилиден)уксусной кислот: синтез и особенности строения // Журн. орган. химии. 2006. Т. 42. № 10. С. 1460-1463.
98. Авт. свид. СССР 777030 (1980) / Андрейчиков Ю.С., Козлов А.П. Способ получения 4-алкил-5-арилфуран-2,3-дионов // Открытия, изобретения. 1980. № 41. – РЖ Химия. 1981. 14О 72 П.
99. Жунгиету Г.И., Будьлин В.А., Кост А.Н. Препаративная химия индола. Под ред. А.А. Семенова. Кишинев: изд-во «Штиинца», 1975. 264 с.
100. Svmthk J., Liptaj T. Novel heterocycles containing the pyrazole unit // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 2002. N 10. P. 1260-1265.
101. Андрейчиков Ю.С., Тендрякова С.П., Налимова Ю.А., Питиримова С.Г., Воронова Л.А. Химия оксалильных производных метилкетонов. VII. Синтез и свойства ариламидов ароилпиреноградных кислот // Журн. орган. химии. 1977. Т. 13. № 3. С. 529-531.
102. Алиев З.Г., Шууров С.Н., Некрасов Д.Д., Подвинцев И.Б., Атовмян Л.О. Характер енолизации *b*-дикарбонильного фрагмента в а,g-диоксокарбонильных кислотах. Кристаллическая и молекулярная структура бензоил- и циннамоилпиреноградных кислот // Журн. структурной химии. 2000. Т. 41. № 6. С. 1255-1260.
103. Pokorny D., Brecker L., Pogorevc M., Steiner W., Griengl H., Kappe Th., Ribbons D.W. Proton-nuclear magnetic resonance analyses of the substrate specificity of a *b*-ketolase from *Pseudomonas putida*, acetopyruvate hydrolase // J. Bacteriol. 1999. Vol. 181. N 16. P. 5051-5059. – Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. N 22. 296961y.

13.02.07 г.