

КОНДЕНСАЦИЯ ЭФИРОВ МЕТИЛЕНАКТИВНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С ДИАЛКИЛОКСАЛАТАМИ (ОБЗОР)

Обобщены литературные данные и приведены новые сведения о получении, строении, свойствах и биологической активности эфиров 2-оксокарбонных кислот и их кольчатых аналогов, образующихся в результате сложноэфирной конденсации эфиров метиленапроизводных карбонных кислот с диалкилоксалатами. Предложены новые термины тонкого органического синтеза: «оксалилацетатные системы», «оксалилацетатный синтез».

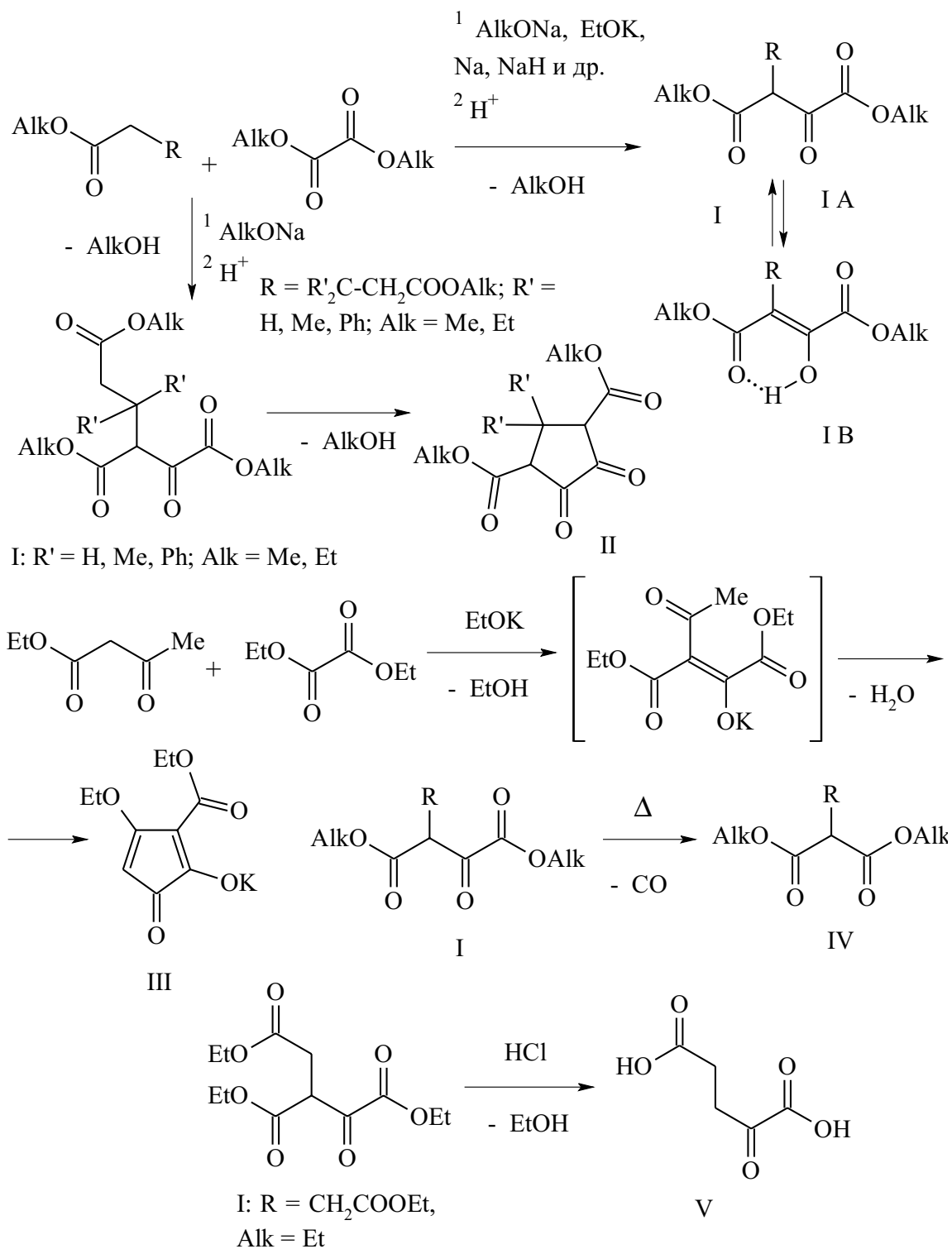
Конденсация Клайзена или ацилирование по Гейтеру - Клайзену – это реакция альдегидов или кетонов (непосредственно реакция Клайзена), сложных эфиров (модификация Вислиценуса), амидов или нитрилов, содержащих активированную акцептором метиленовую группу, со сложными эфирами моно- или дикарбонных кислот в присутствии сильных оснований. Подробные сведения об этой реакции содержатся во многих классических трудах, в частности изданиях [1–6]. Разновидностью сложноэфирной реакции Клайзена является внутримолекулярная циклоконденсация Дикмана, приводящая к кольчатым производным β -кетокислот, также получившая широкое обсуждение в литературе [1–6]. При значительном количестве частных сведений до настоящего времени не было опубликовано обобщающих работ, посвященных реакциям метиленакарбонильных соединений с производными дикарбонных кислот, в частности эфирами, амидами, галогенангидами щавелевой кислоты. Недавно нами были отданы в печать две главы обзора по наиболее подробно изученной конденсации метилкетонов с диалкилоксалатами в синтезе биологически активных трикарбонильных систем [7, 8], а в ближайшее время планируется публикация третьей части обзора по тетракарбонильным соединениям и некоторым поликетидам – продуктам реакции Клайзена.

В настоящей работе мы суммируем известные сведения и обсуждаем современные данные о сложноэфирной конденсации Клайзена метил(ен)активных эфиров карбонных кислот с диалкилоксалатами в синтезе эфиров 2-оксокарбонных кислот и некоторых их нециклических и кольчатых производных – оксалилацетатных систем со сближенными 1,2- и 1,3-дикарбонильными звеньями.

Первые сведения о взаимодействии эфиров метиленапроизводных карбонных кислот с оксалатами появились в конце XIX века, когда Вислиценус с сотрудниками стали изучать реакции эфиров уксусной, пропионовой, масляной, фенилуксусной кислот с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты, протекающие в присутствии натрия или этилата натрия (см., например, издания [1, 9–11] и списки литературы в них).

В результате конденсации с препаративными выходами выделяли диэтиловые эфиры щавелевоуксусной кислоты и ее гомологов (I: R = H, Me, Et, Ph; Alk = Et) (рис. 1). К сожалению, вклад Вислиценуса в науку в свое время был недостаточно оценен, и эта группа реакций по сложившейся традиции продолжает называться конденсацией Клайзена.

К середине XX столетия исследования сложноэфирной конденсации расширились за счет применения в реакциях с диалкилоксалатами разнообразных эфиров насыщенных и ненасыщенных монокарбонных кислот: уксусной, пропионовой, масляной, изомасляной, кротоновой, сорбиновой и многих других алкил- и алкенилкарбонных кислот. Применяли также эфиры дикарбонных кислот: янтарной и глутаровой. В оксалильных реакциях использовали моно-, диалкил- и арилпроизводные эфиров карбонных кислот, а также ацетоуксусный эфир. Реже пользовались эфирами моонитрилов или амидов кислот. Конденсацию проводили в присутствии оснований: алкоголятов натрия, этилата калия, трифенилметилнатрия, гидроксида натрия или металлического натрия с различной степенью дисперсности [1, 12–22]. В зависимости от функционального характера заместителя R в β -дикарбонильном звене были получены как линейные продукты кон-



R = H, Alk' (Me, Et, Pr, Me, CH и др.), PhCH₂, PhCH₂CH₂, MeCH=CH, MeCH=CH-CH=CH, Ph, Ar, ArCH₂O, MeCO, CH₂COOAlk, (CH₂)_nCOOAlk, MeCHCH₂COOEt, Me₂C-CH₂COOEt, PhCHCH₂COOEt; R' = H, Me, Ph; Alk = Me, Et

Рисунок 1. Катализируемая основаниями конденсация эфиров метиленапроизводных карбоновых кислот с диалкилмалонатами

денсации (оксалилирования) – различные эфиры 2-замещенных алкоксалилуксусных кислот (I: прототропные формы IA и IB), так и алициклические соединения – производные 2,3-диоксоциклопентанкарбоновых кислот (II), (III) [1, 4] (рис. 1). Условия проведения конденсации, особенности и подробности процессов, частные примеры и список оригинальной литературы приведены в обзоре [1], а также в более поздних работах [17–22]. Отметим, что воспроизвести реакцию ацетоуксусного эфира с диэтилоксалатом в присутствии натрия, метилата натрия или гидроксида натрия и выделить какие-либо продукты нам не удалось из-за смолообразования.

За последние полвека накопилось много отдельных частных сведений об оксалильной конденсации Клайзена (оксалилацетатном синтезе), протекающей как с эквимольными количествами карбонильных реагентов, так и с двукратным избытком одного из них [5, 23–27]. Основное внимание уделялось изучению реакций, приводящих к образованию линейных моно-оксалильных систем I с различными заместителями R в β -дикарбонильном звене.

Соединения I часто используют как полупродукты в синтезе практически важных замещенных эфиров малоновой кислоты (IV), образующихся при термическом декарбонилировании (обычно в условиях перегонки) оксалилацетатов I [1, 5, 17, 23, 25, 27]. Кислотным гидролизом триэтилоксопропантрикарбоксилата I ($R = CH_2COOEt$, $Alk = Et$), синтезированного конденсацией диэтилсукцината с диэтилоксалатом в присутствии этилата калия или натрия, с препаративным выходом получают 2-оксоглутаровую кислоту (V) [5, 23] (рис. 1).

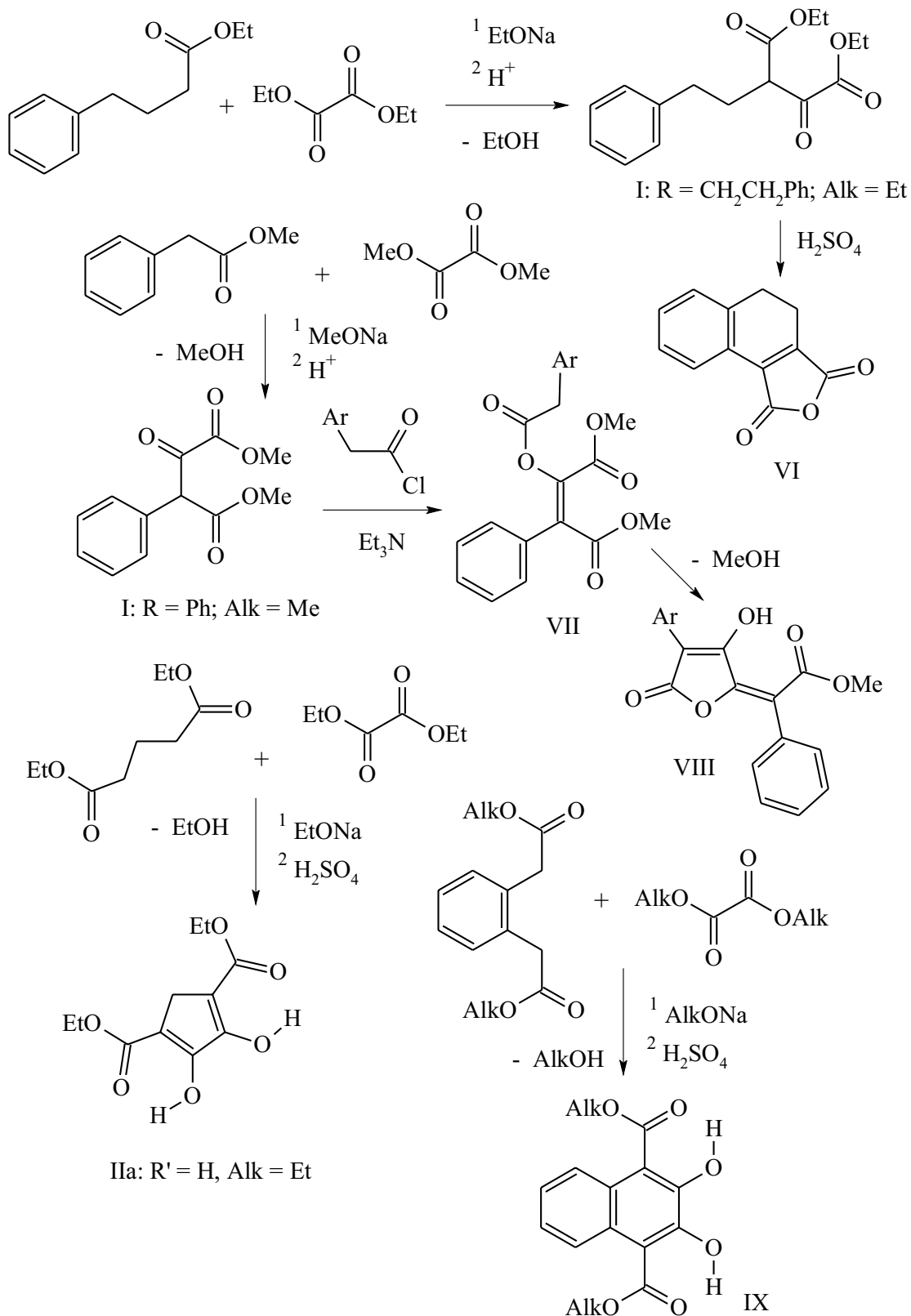
Образующийся в результате кислотной циклизации оксалильного эфира I ($R = PhCH_2CH_2$, $Alk = Et$) 3,4-дигидронафталевый ангидрид (VI) является ценным диенофилом [18, 23] (рис. 2).

O-ацилирование арилацетилхлоридами диметилфенилоксалацетата I ($R = Ph$, $Alk = Me$), легко доступного конденсацией метилового эфира фенилуксусной кислоты с диметилоксалатом, приводит к эфирам ациленолов (VII), которые в присутствии триэтила-

мина циклизуются в [4-арил-3-гидрокси-5-оксофуран-2(5H)-илиден](фенил)ацетаты (вульпиновые кислоты) (VIII) [24] (рис. 2). Вульпиновая кислота (VIII: $Ar = Ph$) и ее производные – представители класса 4-илидентетрановых кислот – являются пигментами лишайников из родов *Sticta*, *Candelaria*, *Calycium*, *Evernia* (*E. vulpina*), *Lepraria* и обладают противовоспалительными свойствами [10, 24, 28].

Разработан препаративный метод и подобраны условия прямой циклоконденсации диэтилового эфира глутаровой кислоты с диэтилоксалатом с образованием диэтилового эфира 4,5-дигидрокси-3,5-циклопентадиен-1,3-дикарбоновой кислоты (IIa: $R' = H$, $Alk = Et$; диенольная форма) [26]. Аналогичным образом в присутствии алкоголятов натрия из диалкил-2,2'-(1,2-фенилен)диацетатов и диалкилоксалатов получены диалкиловые эфиры 2,3-дигидрокси-нафталин-1,4-дикарбоновой кислоты (IX) [26] (рис. 2). Соединения IIa и IX являются удобными лигандами для построения разнообразных полиядерных металл(II)хелатных комплексных структур, в частности, *металла*-коронандов и *металла*-коронатов [26].

Субстратами, перспективными для синтетических целей и биологических исследований, также являются доступные оксалилацетатные производные, у которых одна из сложноэфирных групп трансформирована в лактонное кольцо. Ранее мы кратко рассматривали случаи оксалильной конденсации некоторых метиленпроизводных азотистых гетероциклов [7], не редки аналогичные примеры и с кислородсодержащими гетероциклическими соединениями. Хорошо известны моно-оксалилацетатные системы на основе этоксалилпроизводных 2-оксофурана (X), (XI) и 2-пиранонов (XII), (XIII), образующиеся при реакции Клайзена CH_2 -лактонов (XIV) с диэтилоксалатом в присутствии оснований [29–33] (рис. 3). В этом случае в лактонный цикл вовлечена концевая карбонильная группа β -диоксозвена оксалилацетата. В альтернативной реакции линейных щавелевоуксусных эфиров I с альдегидами образуются производные 4,5-диоксофуран-3-карбоксилатов (XV: таутомерные формы XVA и XVB) [34–37]. При этом лактонный цикл формируется за счет α -ди-



Ar = Ph, 4-ClC₆H₄; Alk = Me, Et

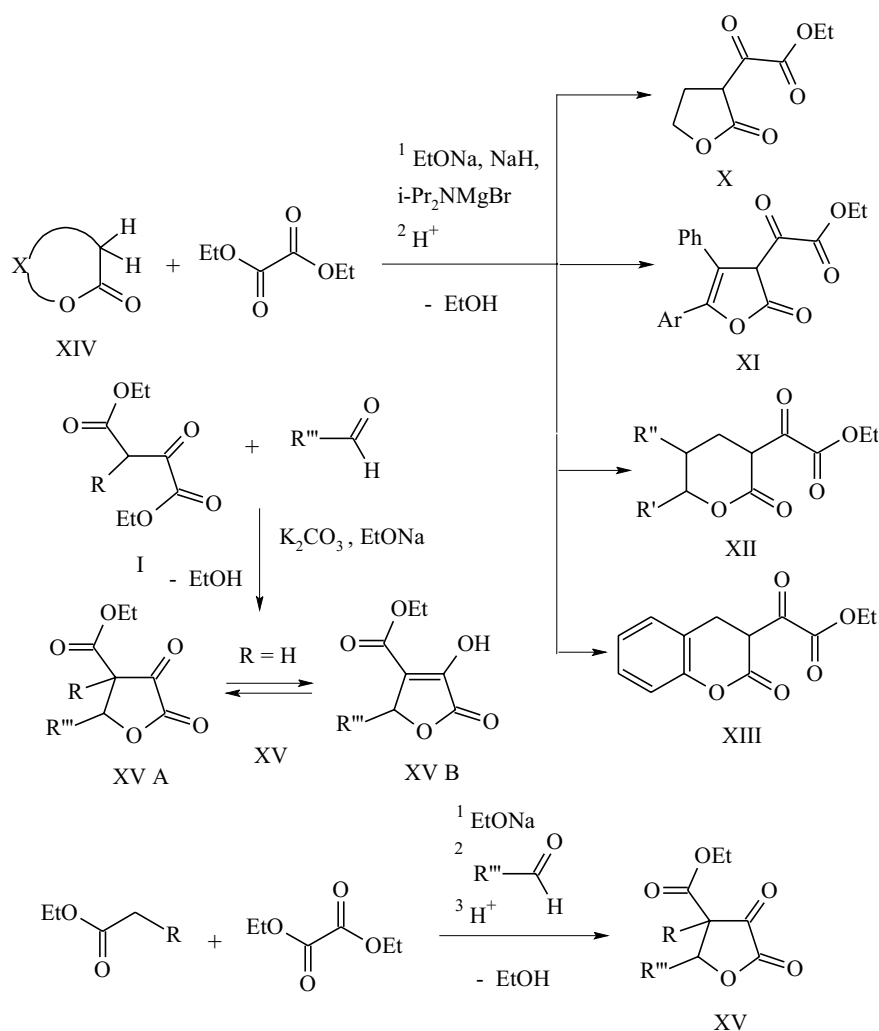
Рисунок 2. Синтез и свойства оксалиацетатов и их циклических производных

оксофрагмента эфира. Следует обратить внимание на возможность применения трехкомпонентного одностадийного синтеза фуранонов XV из эфиров метиленактивных карбоновых кислот, диэтилоксалата и альдегидов в присутствии основания, не выделяя промежуточные эфиры I или их металлоляты [37] (рис. 3).

Основная среда способствует протеканию конденсации альдольного типа, а при подкислении протекает самопроизвольная гетероциклизация R'''CH(OH)-этоксалилацетатного интермедиата. Примечательно, что среди пятичленных лактонов препаративно доступными являются оба региоизомера X и XV (R = R''' = H).

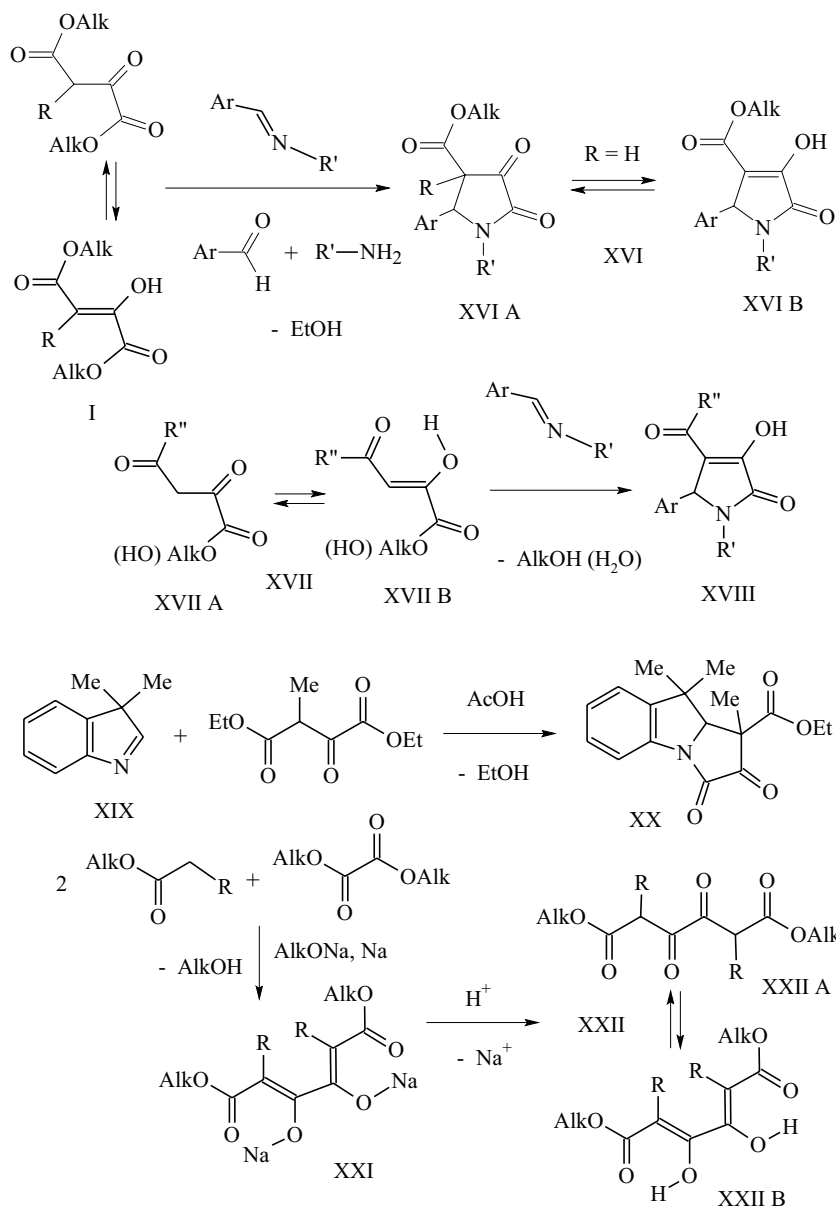
В обзоре [37] приведены подробные сведения о перспективном для дальнейшего изучения классе тетрагидрофуран-2,3-дионов XV с различными ацильными заместителями в положении 4 гетероциклического кольца.

Аза-аналоги лактонов XV – 2(3)-замещенные эфиры 4,5-диоксопиррол-3-карбоновых кислот (XVI: таутомеры XVIIA и XVIIB) получают подобной же конденсацией оксалилацетатов I со смесью ароматических альдегидов и аминов или непосредственно с ариленаминами (основаниями Шиффа) [38, 39] (рис. 4). Возможно также осуществление трехкомпонентного синтеза пирролонов XVI непосредственно из эфиров метиленактивных карбоновых кислот, диэтилоксалата в основной среде и



R = R' = H, Me, Ph; R'' = H, COOEt; R''' = H, Pr, Ar; X = CH₂CH₂, PhCHCH₂CH₂, C₆H₄CH₂, ArC=CPh

Рисунок 3. Синтез O-гетероциклических производных оксалилацетатов



R = H, Me; R' = Alk, Ar, Het, (CH₂)_nCOOAlk и др.; R'' = Alk, Ar, Het; Alk = Me, Et

Рисунок 4. Синтез N-гетероциклических оксалилмоноацетатных производных и структурно близких 2,4-диоксоэфиров; получение оксалилдиацетатов

оснований Шиффа, но для этого требуются дополнительные исследования. Реакция оксалильных производных I с илиденаминами изучена удовлетворительно, однако наиболее тщательно и подробно с указанными реагентами исследовано взаимодействие структурно близких соединений – ацилпировиноградных кислот и их эфиров (XVII: формы XVII A и XVII B), которое приводит к 3-R''-аналогам соединений XVI – лактамам (XVIII) [39–42]. Синтезу и свойствам 4-ацил-3-гидро-

кси-2,5-дигидропиррол-2-онов XVIII посвящена обзорная работа [39]. Отметим, что среди соединений XVIII найдены вещества, обладающие широким спектром биологического действия: противомикробной, противовирусной, противовоспалительной, анальгетической и другими видами активности при низкой острой токсичности [39–42].

Кольчатые соединения, содержащие связь C=N, способны вступать с оксалилацетатами в реакцию гетероаннелирования по

азометиновому звену. Так, 3,3-диметил-3*H*-индол (XIX) взаимодействует с диэтил-2-метил-3-оксосукцинатом, образуя этиловый эфир 1,9,9-триметил-2,3-диоксо-2,3,9,9а-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]индол-1-карбоновой кислоты (XX) [43] (рис. 4). Позволим себе предположить *a priori*, что эта реакция также может быть проведена в трехкомпонентном варианте из этилпропионата, диэтилоксалата в присутствии основания и азометина XIX.

Отметим, что в настоящей работе для сложноэфирной оксалильной конденсации Клайзена и ее продуктов впервые предлагаются новые термины: «оксалилацетатные системы», «оксалилацетатный синтез».

Карбонильные реагенты вступают в оксалильную конденсацию Клайзена не только в традиционно эквивалентных количествах, но реакция также гладко протекает и при двукратном избытке одного из них, при этом реализуется иное направление – образуются оксалилдиацетатные тетраоксо-системы.

Так, эфиры α -метиленактивных карбоновых кислот взаимодействуют с диалкилоксалатами в соотношении 2:1 при нагревании в спиртовых растворах, бензоле или диэтиловом эфире с алкоголями щелочных металлов (чаще всего – этилатом натрия) или металлическим натрием, образуя после мягкой кислотной нейтрализации натриевых енолятов (XXI) диалкиловые эфиры 3,4-диоксо-1,6-гександиовых кислот (XXII: диоксоформа XXIIА и преобладающая диенольная форма XXIIВ: R = H) [1, 26, 44] (рис. 4).

Сведений о соединениях XXII и ближайших α -дикарбонильных производных эфиров имеется очень мало, отрывочная информация доступна в основном по синтезу эфиров 3,4-диоксо-1,6-гександиовой (кетипиновой) кислоты XXII (R = H; Alk = Me, Et). Дальнейшее подробное изучение строения, исследование нуклеофильных превращений и биологической активности эфиров XXII и аналогичных оксалилдиацетатных структур представляется перспективным.

Имеются данные о том, что гидролитическое воздействие минеральных кислот (H₂SO₄, HCl) на динатриевый енолят диметилового эфира 3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-диовой кислоты XXI (R = H; Alk = Me) при-

водит к образованию кетипиновой кислоты (XXIII: возможные прототропные формы XXIIIА и XXIIIВ), существующей в растворах преимущественно в виде γ -лактона (форма XXIIIС) [45], а также илидентетроновых производных – 3-гидрокси-5-оксофуран-2(5*H*)-илиденуксусной кислоты (XXIV) и ее эфира (XXV: R' = H) [44, 46]. Алкилирование натрийенолята диметилкетипината XXI (R = H; Alk = Me) в кислой среде сопровождается гетероциклизацией в 4-R'-фуриленацетаты (XXV: R' = Me, PhCH₂, HC≡C-CH₂) [44] (рис. 5).

Ближайшие функциональные производные эфиров XXII – оксонитрилы (XXVI) – легко образуются в результате реакции двукратного избытка арилацетонитрилов с диэтилоксалатом в присутствии этилата натрия по Клайзену [47, 48]. Гидролизом соединений XXVI получают биологически активные эфиры – вальпиновые кислоты VIII или карбоксильные аналоги – пульвиновые кислоты (XXVII) [47, 48] (рис. 5).

Структурное родство продуктов оксалилацетатных превращений – илиденбутенолидов и оксопроизводных циклопентана подтверждает термическая перегруппировка 2-гидрокси-2-циклопентен-1,4-дионов (XXVIII) в 4-илидентетроновые кислоты (XXIX) и основная перегруппировка последних обратно в циклопентендионы [37, 49, 50] (рис. 5).

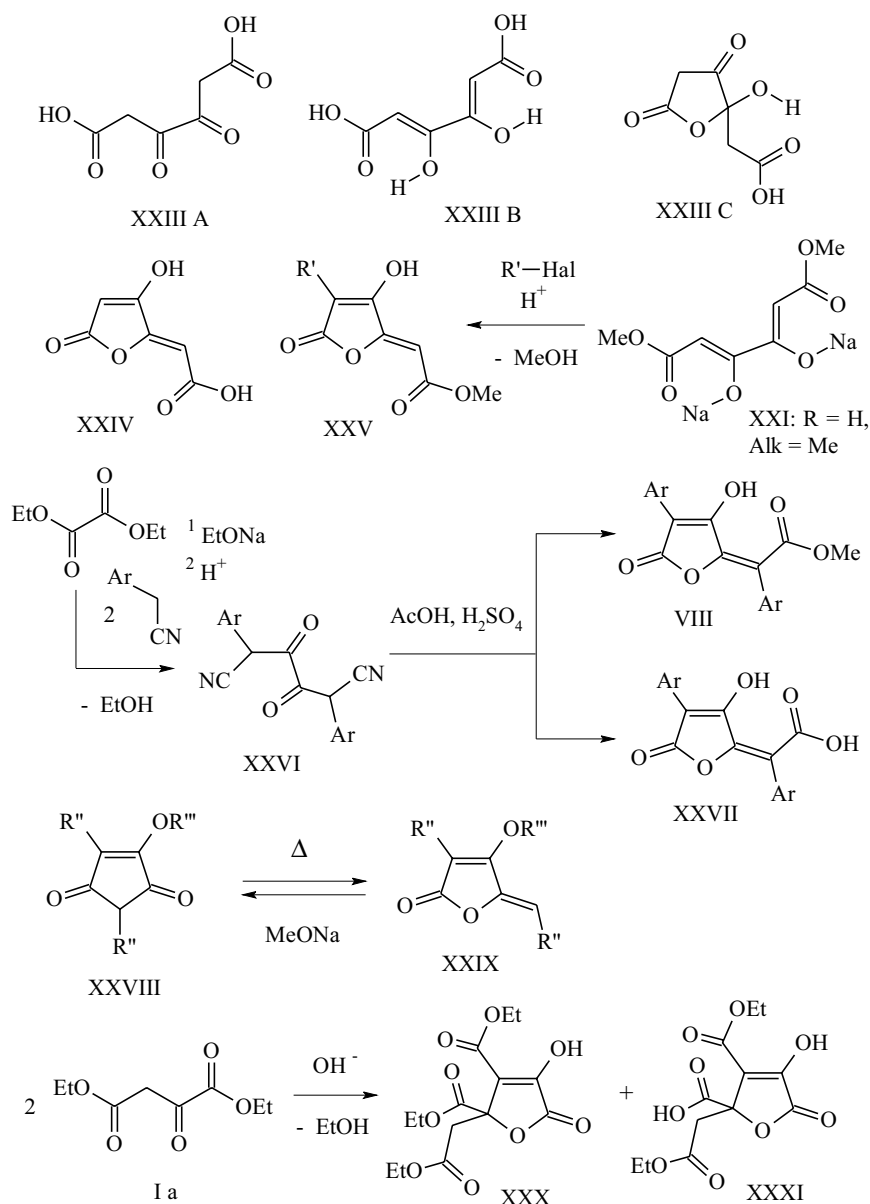
В результате сложноэфирной реакции Клайзена, проводимой в условиях общехимического или ферментативного катализа, кроме оксалилацетатов I и XXII могут образовываться побочные продукты их полного или частичного гидролитического расщепления (уксусная и щавелевая кислоты, оксалилуксусные кислоты и их моноэфиры) или самоконденсации (линейные или циклические димеры и их производные).

Так, в основной среде щавелевоуксусный эфир (Iа: R = H, Alk = Et) подвергается димеризации с элиминированием этанола, и в результате были выделены гетероциклические продукты – диэтиловый эфир 2-(2-этокси-2-оксоэтил)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидрофуран-2,3-дикарбоновой кислоты (XXX) и 3-этоксикарбонил-2-(2-этокси-2-оксоэтил)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидрофуран-2-карбоновая кислота (XXXI) [51] (рис. 5).

Литературных данных о строении оксалиацетатов сравнительно немного. Известно, что в твердом состоянии и растворах соединения I существуют преимущественно в 2(Z)-енольной форме эфиров 3-R-2-гидрокси-2(Z)-бутен-1,4-диовых кислот II, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью (ВВС) *OH*-хелатного типа C(2)OH ... O=C(4). Аналогичная форма *OH*-хелатов преобладает у большинства близких по строению ацилпировиноградных кислот XVIIВ и их производных [7, 52]. У оксалидиацетатов

XXII в растворах имеются по крайней мере две основные формы: диенольная XXIIВ и дикетонная XXIIА [26], а у кетипиновой кислоты XXIII отмечены два линейных таутомера XXIIIА и XXIIIВ и кольчатая 2,4-диоксофурановая форма XXIIIС [45] (рис. 5). Особенности строения других производных эфиров 2-оксокарбоновых кислот и продуктов их химических превращений обсуждаются при отдельных частных структурах.

В процессе оксалиацетатного синтеза получают и нередко используют в разнооб-

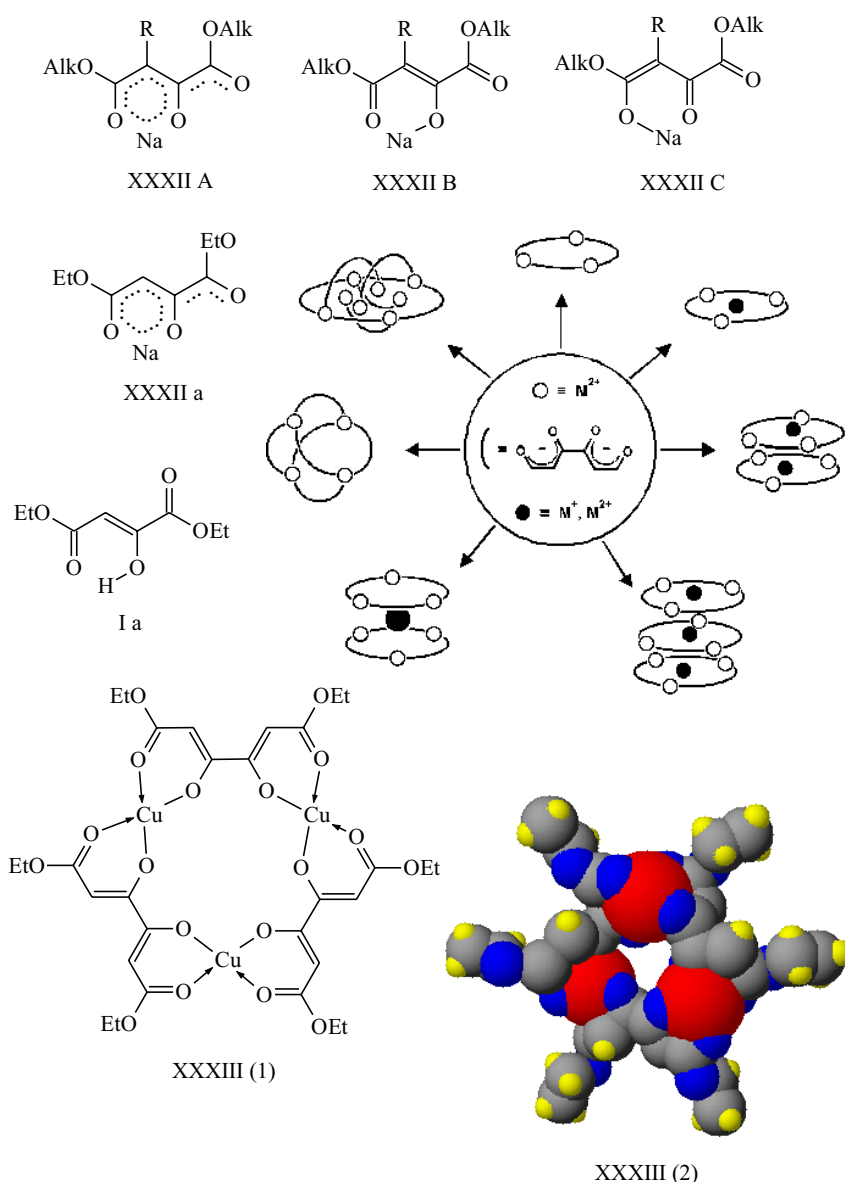


R' = Me, PhCH₂, HC≡C-CH₂; R» = Me, Ar, COMe, COOMe; R''' = H, Me

Рисунок 5. Оксалидиацетаты, производные кетипиновой кислоты и 2(5)-оксофурана: синтез и строение

разных реакциях щелочные металлические производные соединений I, например монокальциевые III, моно-натриевые еноляты (XXXII) или динатриевые хелаты XXI [1, 44, 53]. Литературные сведения об особенностях строения этих веществ отсутствуют. По нашим предварительным данным, в растворах соединений XXXII (форма XXXIIA) в неполярных растворителях, так же, как и в растворах аналогичных металл-енолятов ацилпириватов XVII ($R'' = \text{Alk, Ar}$) [7], двойные связи

делокализованы по всей 1,2,4-трикарбонильной системе молекулы, включая сложноэфирный карбонил (рис. 6). Об этом, в частности, свидетельствует отсутствие выраженных отчетливых полос поглощения карбонильных групп в области $1300\text{--}1900\text{ см}^{-1}$ в ИК-спектре натриевого енолята диэтилового эфира щавелевоуксусной кислоты (XXXIIa: $R = \text{H, Alk} = \text{Et}$), снятом в растворе хлороформа (рис. 7). В этом спектре полосы валентных колебаний сложноэфирных карбонильных групп и свя-



Обозначения заместителей такие же, как на рис. 1. В схеме: светлый кружок – ионы металлов(II) в составе коронандов, темный – ионы металлов(I,II) в коронатах; дугой обозначены лиганды – двухзарядные оксалилдиацетатные анионы

Рисунок 6. Особенности строения металл-енолятов и хелатов оксалилацетатов

зи С=C енола резко уширены, сильно сглажены и растянуты в значительном частотном интервале (около 1420–1650 см⁻¹). Вместе с тем в твердом состоянии енолят ХХХIIа, по-видимому, представлен смесью двух возможных региоизомеров: (ХХIIIВ) и (ХХIIIС) с локализованным при фрагментах С(2)-О и, соответственно, С(4)-О атомом натрия, о чем свидетельствуют четыре сближенных, но отчетливо разделенных сравнительно высокочастотных полосы валентных колебаний карбонильных групп двух сложноэфирных функций 1717, 1696, 1680, 1665 см⁻¹ (рис. 7). При растворении изомеры ХХIIIВ и ХХIIIС вновь переходят в «усредненную» форму ХХХIIа.

Косвенным признаком, подтверждающим равномерное перераспределение электронной плотности в молекуле соединения ХХХIIа в связи с делокализацией кратных связей, является резкое усиление окраски при его растворении по сравнению с твердой фазой за счет возрастания цепи сопряжения.

Отметим, что в ИК-спектре натриевого енолята ХХХIIа, записанном в водном растворе, присутствует очень широкий неразделен-

ный интенсивный сигнал в области поглощения карбонильных групп (1520–1730 см⁻¹), что связано с гидратацией. Полосы поглощения сложноэфирных карбонил енолята ХХХIIа в твердой фазе сдвинуты в более низкочастотную область в среднем на 20-30 см⁻¹ по сравнению с таковыми в спектре «Н⁺-формы» – щавелевоуксусного эфира Ia (R = H, Alk = Et).

Наличие фенильного заместителя в положении 3 оксалилдиацетата I (R = Ph, Alk = Et) способствует смещению полос групп COOEt в его ИК-спектре примерно на 10-15 см⁻¹ в область более низких частот по сравнению с «простым» эфиром Ia (R = H, Alk = Et) [27].

Добавим, что соединение ХХХIIа предлагается фирмой Алдрич как реактив (diethyl oxalate, sodium salt) и в службе Chemical Abstracts имеет номер CAS 40876-98-0 [53]. Судя по представленному на интернет-сайте ИК-спектру (<http://www.chemexper.com/chemicals/supplier/cas/40876-98-0.html>), енолят ХХХIIа в твердом состоянии имеет следующие характеристические полосы: 1710, 1680, 1550 см⁻¹.

Некоторые оксалилдиацетаты ХХII, так же как и кольчатые дигидроксипроизводные цик-

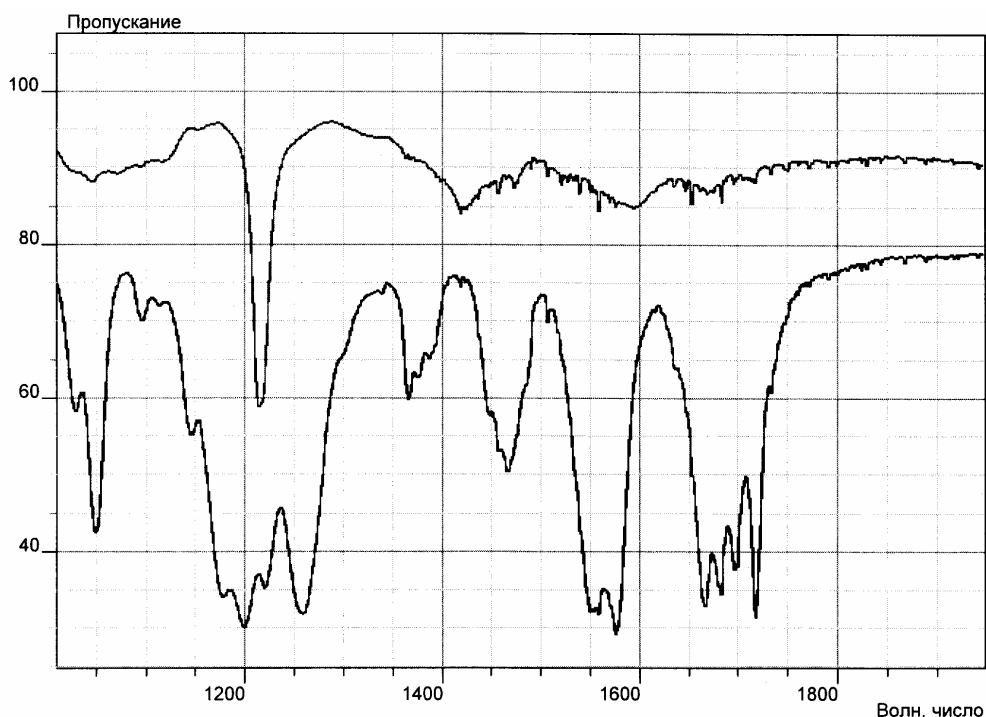


Рисунок 7. ИК-спектры натриевого енолята диэтилоксалацетата ХХХIIа (верхний – в растворе хлороформа, нижний – в пасте твердого вещества в масле), записаны на спектрометре «Инфралюм ФТ-02» *

* Авторы выражают благодарность кандидату химических наук, старшему преподавателю ХБФ ОГУ Д.А. Раздобреву за помощь в работе

лопентадиендикарбоновой кислоты IIa и нафталиндикарбоновой кислоты IX, используются в качестве лигандов для конструирования полиядерных металл(I,II)хелатных комплексных соединений [26]. На рис. 6 приводим общую схему построения *металла*-коронандов и *металла*-коронатов, представленную в работе [26]; светлым кружком обозначены ионы металлов(II) в составе коронандов, темным – ионы металлов(I,II) в коронатах; в качестве лигандов (изображены дугой) выбраны двухзарядные оксалилдиацетатные анионы.

По предварительным результатам, нам удалось синтезировать один из подобных изображенным на схеме медь(II)-коронандов состава 3:3 на основе щавелевоуксусного эфира Ia – гексаэтил-*трис*-(3,4-дигидроксигекса-2,4-диендиоат) меди(II), предполагаемая структурная формула [XXXIII (1)], сферическая модель молекулы [XXXIII (2)] (рис. 6).

Перспективной модификацией структуры эфиров I введением ацилметильного звена в оксалильный фрагмент молекулы является трехкомпонентная конденсация эквивалентных количеств этилацетата, диэтилоксалата и метилкетонов в бензоле в присутствии натрия [54, 55]. В результате реакции были выделены этиловые эфиры 6-R-3,4,6-триоксогексановой кислоты (XXXIV: в растворах две линейные формы XXXIVA, XXXIVB и циклооксатуомер XXXIVC), имеющие функционализованную заместителем RCOCH_2 оксалилацетатную часть структуры [54, 55] (рис. 8).

На первой стадии реакции образуется натриевый енолят XXXIIa, который в дальнейшем реагирует с метилкетонами, что приводит после мягкой кислотной нейтрализации к продуктам XXXIV. Некоторые соединения XXXIV ($\text{R} = \text{Ar}$) были получены ранее гидратацией эфиров 5-арил-3-оксофуран-2(3*H*)-илиденуксусной кислоты (XXXV) в кислой среде [56, 57] (рис. 8), а также другими, менее удобными и труднодоступными способами [58]. Отметим, что 3,4,6-триоксоэфиры XXXIV вполне удачно используются в органическом синтезе, в том числе для получения биологически активных соединений [55–57].

Примеры успешных реакций эфиров α -метиленактивных карбоновых кислот с участием двукратного избытка диалкилоксалатов

нам не известны. Прообразом таких превращений является межмолекулярная самоконденсация в основной среде щавелевоуксусного эфира Ia по группам $\text{C}(2)=\text{O}$ одной молекулы и $\text{C}(3)\text{H}_2$ второй с образованием фурантрикарбоксилата XXX [51] (рис. 5). Возможность этой реакции определяется наличием как метиленовой группы β -кетоефирного звена, так и карбонила этоксилильного фрагмента.

Среди продуктов ацилирования по Клайзену нам не известны также возможные, но мало устойчивые диоксалилацетаты (XXXVI) (рис. 8), которые могут промежуточно образоваться в реакции при соотношении метиленакарбоксилатов и диэтилоксалатов 1:2 и, по-видимому, способны подвергаться быстрому разложению до исходных оксо соединений. Тем не менее, как более простые системы этого класса, так и немногие функционализированные акцепторами производные диоксалилацетатов существуют.

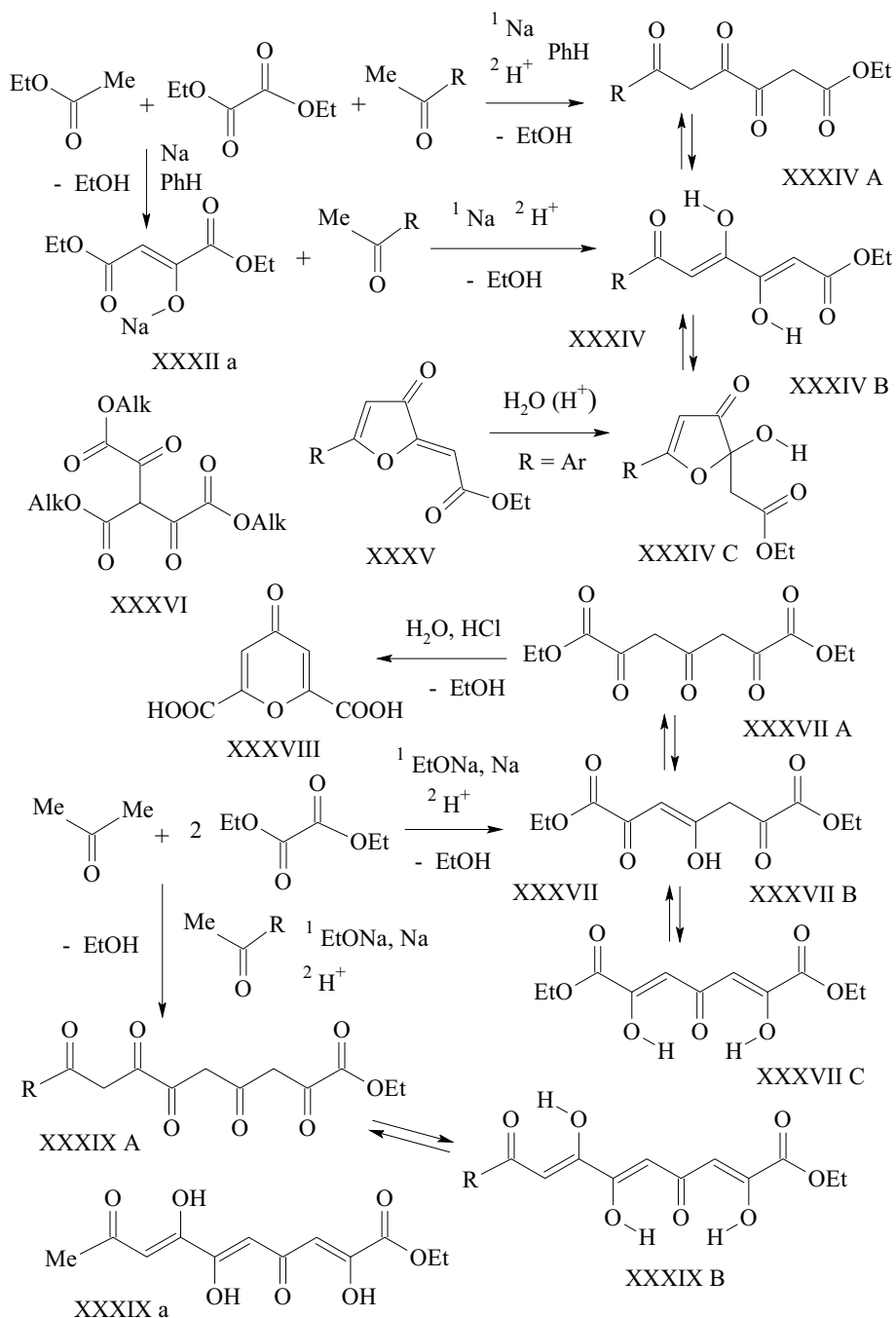
Типичным представителем соединений, имеющих в своем составе диоксалилацетильное (оксалилацетилацетатное) звено, является диэтиловый эфир 2,4,6-триоксопимелиновой (ксантохелидоновой) кислоты (XXXVII: кетонная XXXVIIA и возможные енольные формы XXXVIIB и XXXVIIIC), легко образующийся при конденсации ацетона с двукратным избытком диэтилоксалата в присутствии этилата натрия [10, 18] или, по нашим данным, металлического натрия в среде кипящего бензола с последующим осторожным подкислением реакционной смеси. Неожиданной оказалась возможность раздельного существования моно- и диенольной форм XXXVIIIB и XXXVIIIC в твердом состоянии [10], однако эти структуры требуют дополнительного детального исследования. Кислотным гидролизом диэфира XXXVII получена 4-оксопиран-2,6-дикарбоновая (хелидоновая) кислота (XXXVIII) (рис. 8), которая содержится в траве чистотела *Chelidonium majus* [18].

Введение второй молекулы метилкетона во взаимодействие со смесью ацетон – диэтилоксалат (1:2) – натрий в бензоле приводит к замечательному результату: образуются этиловые эфиры 9-R-2,4,6,7,9-пентаоксонановой кислоты (XXXIX: формы XXXIXA и XXXIXB) [54, 59–61] (рис. 8).

Особенности строения соединения (XXXIXa: R = Me) рассматривались в наших работах [60, 61]. Не менее сильно впечатляют неограниченные возможности конструирования разнообразных поликарбонильных систем (поликетидов) на основе простых и доступных метиленкарбониль-

ных соединений и диалкилоксалатов, обсуждаемые в работах [62–64].

Ограниченные возможности по объему настоящего обзора не позволяют нам привести многочисленные и разнообразные примеры нуклеофильных превращений оксалилацетатных систем, обсудить биохимические аспекты



R = Me, Ph, Ar, 4-MeOC₆H₄CH=CH

Рисунок 8. Синтез и структура функционализированных акцепторами оксалилацетатных систем

и особенности физиологического действия щавелевоуксусной кислоты и ее производных. Укажем лишь некоторые данные, в основном применительно к структурам, упоминаемым в обзоре. Следует отметить, что часть биологической информации уже обсуждалась нами выше при рассмотрении отдельных групп соединений, а также приводилась в обзоре [8].

Хорошо известно, что оксалилацетаты и некоторые их производные являются жизненно важными биологическими субстратами; щавелевоуксусная кислота содержится во всех растительных и животных тканях, принимает участие в цикле трикарбоновых кислот и в процессах переаминирования [11].

Продолжаются многолетние исследования, посвященные поиску биологически активных соединений в рядах 3-гидрокси-2,5-дигидрофуран-2-онов XV ($R = H$) и 3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-онов (XVI). Среди этих соединений, а также их производных найдены вещества, обладающие противомикробной, противовирусной, противовоспалительной, анальгетической и другими видами биологического действия [8, 37, 39–42, 65]. Образующиеся при взаимодействии 2-аминофенола, 1,2-диаминобензола и их производных с оксалилацетатами I и близкими ацилпироватами XVII 3-(2-оксоилиден)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2-оны и 3-(2-оксоилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны обладают заметным бактериостатическим эффектом [8, 66, 67].

Оксалилацетаты успешно используются в синтезе лекарственных препаратов. Так, диэтиловый эфир 2-оксо-3-фениллантарной кислоты I ($R = Ph$) применяется в производстве спазмолитического средства – люминала (фенбарбитала) [15]. Из натриевого енолята щавелевоуксусного эфира XXXIIa и мочевины в несколько простых стадий получают оротат калия, применяемый в комплексной терапии при заболеваниях печени, желчных путей и при сердечной недостаточности [68].

Перспективы дальнейших исследований в области изучения оксалилацетатных систем заключаются, по нашему мнению, в следующих направлениях работы:

1. Синтез и структурные исследования щелочных металл-енолятов оксалил(ди)ацетатов и хелатных систем на основе комплек-

сообразования оксалилацетатных лигандов с ионами Mg(II), Ca(II), Cu(II), Co(II), Ni(II) и других металлов. Получение, изучение строения и свойств новых *металла*-коронандов и *металла*-коронатов.

2. Получение, изучение строения и химических превращений ацилметилпроизводных оксалилацетатов. Проведение ацилирования енолятов оксалилмоноацетатов и их солей, получение новых 4-ацилпроизводных фуран-2,3-диононов. Изучение электрофильных реакций енолятов оксалил(ди)ацетатов. Галогенирование натриевых енолятов оксалилмоноацетатов и получение потенциально биологически активных галогенпроизводных триоксо-соединений; возможная димеризация в гексакарбонильные системы. Алкилирование и ацилирование динатриевых енолятов оксалилдиацетатов и ацилметилоксалилацетатов в синтезе 4-ацил-2-(ди)ацилметилен-3-гидроксифуран-5(2*H*)-ононов. Регионаправленный синтез ацил-4-илиденбутенолидов – аналогов вольпиновых кислот, имеющих до пяти электронодефицитных центров в молекуле. Нуклеофильные реакции и циклопентендионовая перегруппировка 2-ацилметилен-3-гидроксифуран-5(2*H*)-ононов.

3. Исследование трехкомпонентной оксалильной конденсации эфиров метиленактивных карбоновых кислот с диалкилоксалатами и метилкетонами в присутствии оснований. Синтез ацилметилоксалилацетатов, их прототропные превращения и кольчато-цепные интерконверсии. Нуклеофильные реакции ацилметилоксалилацетатов в синтезе линейных и гетероциклических азотсодержащих соединений. Трехкомпонентная оксалильная реакция эфиров карбоновых кислот с диалкилоксалатами и галогенметилметилкетонами, катализируемая основаниями: исследование препаративных возможностей.

4. Разработка новых методов получения эфиров 4,5-диоксопиррол-3-карбоновых кислот, их производных и близких по строению гетероциклических соединений многокомпонентной оксалилацетатной реакцией эфиров карбоновых кислот с диалкилоксалатами, альдегидами и аминами или гидразинами (или солями этих реаген-

тов) в присутствии оснований с последующей кислотной обработкой.

5. Исследование возможности протекания реакций эфиров α -метиленактивных карбоновых кислот с двукратным избытком диалкилоксалатов. Изучение вероятности самоконденсации оксалильных производных трикарбоксилатов и структурно близких поликетидов в основной среде.

6. Изучение оксалильной конденсации Клайзена эфиров или амидов метиленактивных карбоновых кислот, соответственно, с моноамидами или эфирами щавелевой кислоты. Синтез, строение и нуклеофильные превращения оксамоилацетатов и алкокса-

лилацетамидов. Получение новых практически значимых карбонильных производных окса- и азаетероциклов.

Таким образом, оксалилацетатные системы, образующиеся в результате сложноэфирной конденсации Клайзена, а также продукты их химических превращений являются перспективными и доступными объектами для исследования физико-химических свойств и биологической активности. Изучение этих объектов продолжается, перспективы намечены, и мы надеемся, что настоящий обзор послужит стимулом для развития данной области органической химии и прикладных исследований.

Список использованной литературы:

1. 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. – Houser C.R., Hudson B.E. The acetoacetic ester condensation and certain related reactions // Organic Reactions. Vol. 1. Ed. Adams R. New York: John Wiley & Sons Inc., London: Chapman & Hall Ltd. Publ., 1942. P. 266-302. – http://www.sciencemadness.org/library/books/organic_reactions_v1.pdf
2. 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.
3. Вацура К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. Москва: изд-во «Химия», 1976. 528 с.
4. Мищенко Г.Л., Вацура К.В. Синтетические методы органической химии. Справочник. Москва: изд-во «Химия», 1982. 440 с.
5. 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.
6. Hassner A., Stumer C. Organic Syntheses Based on Name Reactions and Unnamed Reactions. Oxford, New York, Tokyo: Elsevier Science Publ., 1994. P. 65.
7. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н., Ноздрин И.Н. Конденсация Клайзена метилкетонов с диалкилоксалатами в синтезе биологически активных карбонильных соединений (обзор, часть 1) // Вестник Оренбургского гос. ун-та. Оренбург, 2007 (в печати).
8. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н. Конденсация Клайзена метилкетонов с диалкилоксалатами в синтезе биологически активных карбонильных соединений (обзор, часть 2) // Вестник Оренбургского гос. ун-та. Оренбург, 2007 (в печати).
9. Губен И. Методы органической химии. Перевод с нем. М.В. Гумилевой под ред. А.В. Кирсанова. Т. 3. Вып. 2. Москва: ОНТИ НКТП, Глав. ред. хим. литературы, 1935. С. 427, 435-437.
10. Словарь органических соединений. Строение, физические и химические свойства важнейших органических соединений и их производных. Т. 3. Перевод с англ. Под ред. И. Хейльброна, Г.М. Бэнбери. Москва: изд-во иностранной лит., 1949. С. 321-324, 546, 547, 846, 847, 922.
11. Краткая химическая энциклопедия. Т. 5. Под ред. И.Л. Кнунянца. Москва: изд-во «Советская энциклопедия», 1967. С. 907-908.
12. Organic Syntheses. An Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals. Vol. 17. Ed. L.F. Fieser. New York: John Wiley & Sons Inc. Publ., London: Chapman & Hall Ltd. Publ., 1937. P. 54-55.
13. Organic Syntheses. An Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals. Vol. 18. Ed. R.C. Fuson. New York: John Wiley & Sons Inc. Publ., London: Chapman & Hall Ltd. Publ., 1938. P. 24-26.
14. Asano M., Arata Y., Ban S. Condensation of fat acid esters with oxalic acid ester // J. Pharm. Soc. Japan. 1941. Vol. 61. P. 220-228. – Chem. Abstr. 1951. Vol. 45. N 4. 1518^l.
15. Беркенгейм А.М. Практикум по синтетическим лекарственным и душистым веществам и фотореактивам. Москва, Ленинград: гос. науч.-техн. изд-во химической лит., 1942. С. 31-33.
16. Organic Syntheses. An Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals. Vol. 26. Ed. H. Adkins. New York: John Wiley & Sons Inc. Publ., London: Chapman & Hall Ltd. Publ., 1946. P. 42-44.
17. Floyd D.E., Miller S.E. Synthesis of alkylmalonic esters by oxalate condensations // J. Amer. Chem. Soc. 1947. Vol. 69. N 10. P. 2354-2355. – http://pubs.acs.org/cgi-bin/abstract.cgi/jacsat/1947/69/i10/f-pdf/f_ja01202a030.pdf
18. Синтезы органических препаратов. Сб. 2. Перевод с англ. Под ред. акад. Б.А. Казанского. Москва: изд-во иностранной лит., 1949. С. 53-55, 543-545, 599-600, 604-605.
19. Синтезы органических препаратов. Сб. 4. Перевод с англ. Под ред. акад. Б.А. Казанского. Москва: изд-во иностранной лит., 1953. С. 284-286.
20. Organic Syntheses. An Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals. Vol. 34. Ed. W.S. Johnson. New York: John Wiley & Sons Inc. Publ., London: Chapman & Hall Ltd. Publ., 1954. P. 13-16.
21. Синтезы органических препаратов. Сб. 6. Перевод с англ. проф. А.Ф. Платэ. Москва: изд-во иностранной лит., 1956. С. 89-92.
22. Organic Syntheses. An Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals. Vol. 44. Ed. W.E. Parham. New York – London – Sydney: John Wiley and Sons Inc. Publ., 1964. P. 67-69.

23. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. Т. 4. Перевод с англ. Под ред. акад. И.Л. Кнунянца. Москва: изд-во «Мир», 1971. С. 239-241.
24. Weinstock J., Blank J.E., Oh H.-J., Sutton B.M. A regiospecific synthesis of substituted vulpinic acids // *J. Org. Chem.* 1979. Vol. 44. N 5. P. 673-676. – РЖ Химия. 1979. 15Е 159. – http://pubs.acs.org/cgi-bin/abstract.cgi/jocea/1979/44/i05/f-pdf/f_jo01319a002.pdf
25. Органикум. Практикум по органической химии. Т. 2. Перевод с нем. Под ред. проф. К. Шветлика. Москва: изд-во «Мир», 1979. С. 155-164.
26. Low N. Polynukleare Metall(II)-Chelatkomplexe durch spontane Selbstorganisation: *metalla*-Kronenether und ihre Einschlu α -Komplexe, tetranukleare und octanukleare Metall-Chelate. Dissertation. Erlangen-Nurnberg: Institut fur Organische Chemie der Friedrich-Alexander-Universitat, 1997. 102 S. – http://www2.chemie.uni-erlangen.de/services/dissonline/data/dissertation/Norbert_Loew/html/index.html.
27. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории. Перевод с нем. Под ред. доктора хим. наук Ю. Е. Алексеева. Москва: изд-во «Мир», 1999. С. 218-219.
28. Pattenden G. Natural 4-ylidenebutenolides and 4-ylidenetetrionic acids // *Fortschritte Chem. Organ. Naturst.* Vol. 35. Wien-New York, 1978. P. 133-198. – РЖ Химия. 1979. 10Е 151.
29. Korte F., Buchel K., Machleidt H. α -Hydroxyalkyliden-lacton-Umlagerung, VII. Synthese von 5.6-Dihydro-4H-Pyran-3.5-di- und -2.3.5-Tricarbonsaure-Estern // *Berichte.* 1957. Bd 90. N 10. S. 2280-2284.
30. Korte F., Buchel K.H. Acyl-lacton-Umlagerung, XIV. Die Umlagerung von bicyclischen α -Acyl- γ - und - δ -lactonen // *Chemische Berichte.* 1960. Bd 93. N 5. S. 1025-1033.
31. Baddar F.G., Sherif S. 141.?-Aroylpropionic acids. Part XVIII. Their conversion into 4,5-diarylfuran-2,3-dicarboxylic acids // *J. Chem. Soc.* 1961. P. 707-709.
32. 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.
33. Tanaka A., Yamashita K. A simple procedure for α -methylenation of α - and ω -lactones // *Agric. Biol. Chem.* 1978. Vol. 42. N 8. P. 1585-1588.
34. Schinz H., Hinder M. Darstellung und Eigenschaften verschiedener α -Keto- β -Lactone // *Helv. Chim. Acta.* 1947. Bd 30. N 5. P. 1349-1373.
35. Schinz H., Rossi A. Preparazione di ulteriori α -cheto- β -lactoni e scissione termica degli α -cheto- β -lactoni con sostituenti alchilici in posizione γ // *Helv. Chim. Acta.* 1948. Bd 31. N 7. P. 1953-1962.
36. Ames G.R., Davey W. 368. *cyclo*Hexane-1:3-diones. Part IV. The synthesis of further terphenyl derivatives // *J. Chem. Soc.* 1958. P. 1794-1799.
37. Гейн В.Л., Андрейчиков Ю.С. Синтез и химические превращения тетрагидро-2,3-фурандионов // *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов.* Под ред. проф. Ю.С. Андрейчикова. Пермь: изд-во Пермского гос. ун-та, 1994. С. 147-166.
38. Titus R.L., Emerson D.W., Gonzalez R.M. Synthesis of the (Z) and (E) isomers of 1,2-diaryl-3-methyl-4,5-dioxo-3-pyrrolidinedicarboxylic acid esters. Structural assignment by NMR and mass spectroscopy // *J. Heterocycl. Chem.* 1990. Vol. 27. N 7. P. 1857-1860.
39. Гейн В.Л., Андрейчиков Ю.С. Синтез и химические свойства тетрагидропиррол-2,3-дионов // *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов.* Под ред. проф. Ю.С. Андрейчикова. Пермь: изд-во Пермского гос. ун-та, 1994. С. 166-188.
40. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Зыкова С.С., Колла В.Э., Шуклина Н.С., Одегова Т.Ф. Синтез и фармакологическая активность 3-гидрокси-1,5-диарил-4-пивалоил-2,5-дигидро-2-пирролонов // *Хим.-фарм. журнал.* 2002. Т. 36. №4. С. 23-26.
41. Гейн В.Л., Платонов В.С., Воронина Э.В. Синтез и противомикробная активность 1,5-диарил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов // *Хим.-фарм. журнал.* 2004. Т. 38. №6. С. 31-32.
42. Гейн В.Л., Юшков В.В., Касимова Н.Н., Шуклина Н.С., Васильева М.Ю., Губанова М.В. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность 1-(2-аминоэтил)-5-арил-4-ацил-3-окси-3-пирролин-2-онов // *Хим.-фарм. журнал.* 2005. Т. 39. №9. С. 33-36.
43. Le Count D.J., Marson A.P. Cycloadditions of 3H-indoles // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1988. N 3. P. 451-455.
44. Stachel H.-D. Uber β -Alkylidentetransuren. 2. Mitt. // *Arch. Pharm. und Ber. Dtsch. pharm. Ges.* 1965. Bd 298. N 7. S. 447-453. – РЖ Химия. 1967. 2Ж 618.
45. Stachel H.-D. Die Struktur der Ketipinsaure und ihrer Derivate // *Liebigs Ann. Chem.* 1965. Bd 689. S. 118-126. – РЖ Химия. 1966. 12Ж 113.
46. Stachel H.-D. Uber β -Alkyliden-tetransuren. I // *Arch. Pharm.* 1963. Bd 296/68. N 7. S. 479-487. – РЖ Химия. 1964. 8Ж 98.
47. Fleming I., Harley-Mason J. Enol elimination reactions. Part II. A new synthesis of tetrionic acids // *J. Chem. Soc.* 1963. N 10. P. 4778-4784.
48. Ayoub M.T., Bashi G.M.G. Synthesis and reaction of some substituted butenolides // *J. Iraqi Chem. Soc.* 1986. Vol. 11. N 1. P. 79-88. – РЖ Химия. 1987. 11Ж 213.
49. Rehse K., Lehmk J. Anticoagulante 3-Aryl-5-benzylidentetransuren // *Arch. Pharm.* 1985. Bd 318. N 1. S. 11-14. – РЖ Химия. 1985. 10Ж 174.
50. Clemo N.G., Gedge D.R., Pattenden G. Synthesis of calythrone and related cyclopentene-1,3-diones via rearrangement of 4-ylidenebutenolides // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1981. N 5. P. 1448-1453. – РЖ Химия. 1981. 21Е 119.
51. Cocker W., Ladwa P.H., McMurry T.V.H., Ntamila M.S. Reactions of some dicarbonyl compounds. Part II // *J. Chem. Soc.* 1971. C. P. 1708-1711.
52. 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.
53. Sigma-Aldrich. Catalogue Handbook of Fine Chemicals. Справочник химических реактивов и лабораторного оборудования. Москва: «ТехКэр Системс, Инк.», 2003–2004. С. 652. – www.sigma-aldrich.com
54. Schmitt V.J. Oxalester-Kondensationen II. Uber die gemischte Kondensation des Oxalesters mit Essigester und Aceton // *Liebigs Ann. Chem.* 1950. Bd 569. S. 28-32. – *Chem. Abstr.* 1951. Vol. 45. N 4. 1516^l.
55. Козьминых Е.Н., Гончаров В.И., Козьминых В.О. Удобный способ синтеза этиловых эфиров 2-(5-арил-2-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-2-фуранил)уксусной кислоты // Сборник тезисов Международной конф. по химии гетероциклических соединений «Кост-2005», посвященной 90-летию со дня рождения проф. Алексея Николаевича Коста. Россия, Москва, МГУ, 17-21 октября 2005 г. Москва: ИИХР, 2005. С. С-102.

56. Авт. свид. СССР 1606510 (1989) / Козьминых В.О., Игидов Н.М., Андрейчиков Ю.С. Способ получения 5-арил-2-гидрокси-2-метоксикарбонилметил-2,3-дигидрофуран-3-онов // Открытия, изобретения. 1990. №42. С. 111. – РЖ Химия. 1991. 90 43 П.
57. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Коньшина Л.О., Семенова З.Н., Лядова Н.В., Плаксина А.Н., Андрейчиков Ю.С. Синтез и противомикробная активность 2-замещенных 5-арил-2,3-дигидро-3-фуранонов и 1,6-диарил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионон // Хим.-фарм. журнал. 1991. Т. 25. №12. С. 43-47.
58. Шуров С.Н., Павлова Е.Ю., Ливанцова Л.И., Зайцева Г.С., Андрейчиков Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы XXXV. Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионон с ацетальными кетона. Синтез, строение и реакции гетероциклизации алкиловых эфиров 5-арил-2-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидрофуран-2-илукусных кислот // Журнал органической химии. 1993. Т. 29. №11. С. 2275-2289.
59. Lehmann E., Grabow W. Synthesis of higher polyketo carboxylic acids of the aliphatic series. I // Berichte. 1935. Bd 68B. S. 703-707. – Chem. Abstr. 1935. Vol. 29. N 12. 3984⁵.
60. 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.
61. 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-2-(3-гидрокси-4-метил-2,5-диоксо-3-циклопентенилиден)уксусной кислот: синтез и особенности строения // Журнал органической химии. 2006. Т. 42. №10. С. 1460-1463.
62. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. Химическое разнообразие и топология полиоксо-систем, содержащих три и более чередующихся сближенных α - и β -дикарбонильных звеньев // Материалы XXXIV научно-технич. конф. по результатам работы проф.-препод. состава, аспирантов и студентов Северо-Кавказского гос. технич. ун-та за 2004 год. Естественные и точные науки. Технические и прикладные науки. Ставрополь: изд-во СевКавГТУ, 2005. Т. 1. С. 35.
63. Козьминых В.О., Фисенко Д.М. Разнообразие направлений реакции Клайзена метилкетонов с диалкилоксалатами и алкилоксиамидами // Материалы IX региональной научно-технич. конф. «Вузовская наука – Северо-Кавказскому региону». Естественные и точные науки. Технические и прикладные науки. Ставрополь: изд-во СевКавГТУ, 2005. Том 1. С. 14-15.
64. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н. Современные направления научных исследований в области синтетической и структурной органической химии для развития регионального университетского комплекса // Развитие университетского комплекса как фактор повышения инновационного и образовательного потенциала региона. Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. Секция 13. Университетский округ: инновационное взаимодействие в образовательном пространстве региона. Оренбург, Оренбургский гос. ун-т, 7-9 февраля 2007 г. Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ, 2007. С. 197-207.
65. Гейн В.Л., Гейн Л.Ф., Шептуха М.А., Воронина Э.В. Синтез и противомикробная активность 4-ацил-3-гидроксипиро-[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионон // Хим.-фарм. журнал. 2005. Т. 39. №10. С. 30-31.
66. Гейн В.Л., Рассудихина Н.А., Воронина Э.В. Синтез и противомикробная активность 6-этилсульфонил-3-ацилметилден-1,4-бензоксазин-2-онон // Хим.-фарм. журнал. 2006. Т. 40. №10. С. 32-33.
67. Бабеньшева А.В., Лисовская Н.А., Белевич И.О., Лисовенко Н.Ю. Синтез и антимикробная активность замещенных бензоксазинов и хиноксалинов // Хим.-фарм. журнал. 2006. Т. 40. №11. С. 31-32.
68. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты (справочник). Москва: изд-во «Медицина», 1971. С. 257-258.

Статья поступила в редакцию 16.04.07