

**В. Г. Харченко, Л. И. Маркова, О. В. Федотова,
Н. В. Пчелинцева**

**РЕАКЦИИ 1,5-ДИКЕТОНОВ
С АММИАКОМ И ЕГО ЗАМЕЩЕННЫМИ**

(ОБЗОР)

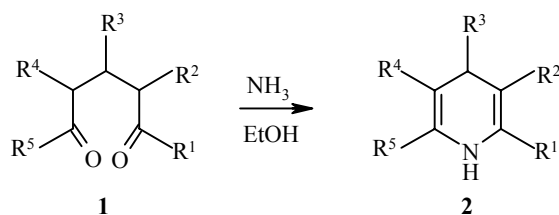
В обзоре обобщены литературные данные и собственные экспериментальные результаты, касающиеся взаимодействия алифатических, семи- и оксосемициклических 1,5-дикетонов, алкилиден- и арилиден-2,2-дицикланонов с аммиаком, ацетатом аммония и производными XNH_2 , где $X = Alk, Ar, OH, NH_2, PhNH, ArCONH, CHO$, отмечены особенности и закономерности превращений в азагетероциклы в зависимости от природы реагентов, условий реакций.

Ключевые слова: алкилиден-, арилидендицикланоны, ароилпирролы, 3-гидрохинол-2-оны, дигидро-1,2-дiazепины, N-R-дигидропиридины, дигидро-, тетрагидропиридины, 1,5-дикетоны, октагидроакридины, пентан-1,5-дионы, 2-пентен-1,5-дионы, пиразолины, пиразолы, пиридины, пиридиновые, пиперидиновые основания, семи-, оксосемициклические 1,5-дикетоны, соли пиридиния, тетрагидрохинолины, азагетероциклизация, индолизация, пиринизация, свойства, синтез, строение.

Азагетероциклы относятся к одному из наиболее важных классов гетероциклических соединений, среди которых ведется направленный поиск практически ценных веществ. Известные методы аминирования замещенных 1,5-дикетонов и получения на их основе азагетероциклов различной степени насыщенности ряда пиридина, хинолина, акридина включают реакции с аммиаком и уксуснокислым аммонием, гидроксил-амином, гидразином и его замещенными, ДМФА, а также каталитическое гидроаминирование. В указанном порядке методы обсуждаются в обзоре.

1. Реакции с аммиаком и ацетатом аммония

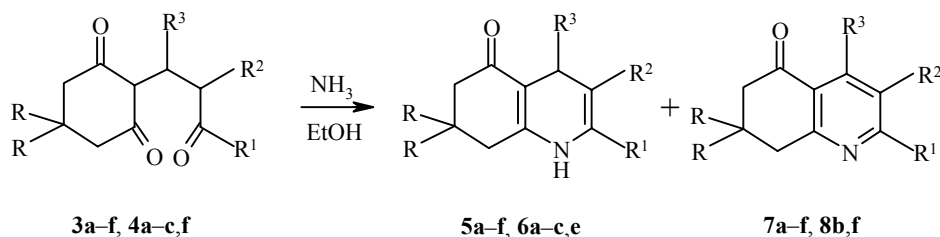
В работах, положивших начало исследованиям взаимодействия 1,5-дикетонов **1** с аммиаком, было установлено, что оно приводит, в основном, к 1,4-дигидропиридинам **2** или их возможным изомерам [1–6]. При изучении разных вариантов указанной реакции оказалось, что лишь при использовании дикетонов **1**, полученных на основе метиленактивных соединений (ацетилацетона, ацетоуксусного эфира и др.), образуются устойчивые продукты **2**, гетероцикл которых стабилизирован сложноэфирными [2, 7–9], карбоксильными, карбонильными [3, 10–13] или алкилтиогруппами [14].



$R^1 = R^5 = \text{Ph}$, $R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{COOH}$; $R^1 = R^5 = \text{Me}$, $R^2 = R^4 = \text{COOEt}$, $R^3 = \text{H}$; $R^1 = R^5 = \text{Ph}$, $R^2 = R^4 = \text{COOEt}$, $R^3 = \text{Ph}$; $R^1 = R^5 = \text{Me}$, $R^2 = R^4 = \text{COMe}$, $R^3 = \text{H}$; $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = \text{Ph}$, $R^4 = \text{COOEt}$; $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{Ph}$; $R^1 = R^3 = R^5 = \text{Ph}$, $R^2 = R^4 = \text{SPH}$

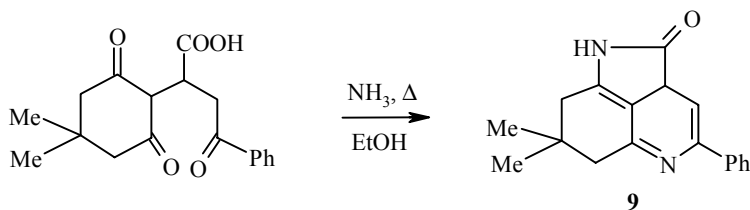
В 1,4-дигидропиридины легко превращаются 1,5-дикетоны, содержащие два заместителя в положении 3 [15]. Из 1,5-дикетонов, не имеющих электроакцепторных групп, при реакции с аммиаком получить продукты типа **2** не удастся. В жестких условиях в таких случаях образуются пиридиновые основания [2, 4, 15, 16]. Роль окислителя первоначально образующихся 1,4-дигидропиридинов выполняет кислород воздуха либо специально введенные оксиданты [3, 17–19].

Семициклические оксо-1,5-дикетоны (трикетоны) **3**, **4** при кипячении с аммиаком в этаноле образуют устойчивые 5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолины **5**, **6**, что можно объяснить наличием в их молекуле сопряженного *блп*-электронного фрагмента $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{NH}-$ [20–23]. Наряду с продуктами **5**, **6** в отдельных случаях возможно образование 5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов **7**, **8** [20–23].

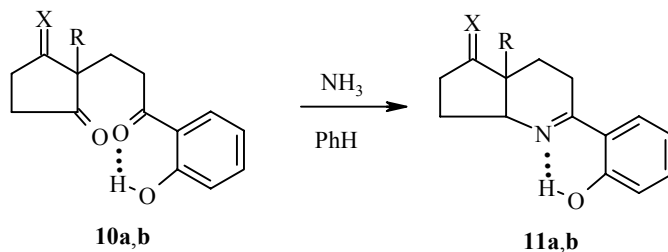


3, **5**, **7** $R = \text{H}$; **4**, **6**, **8** $R = \text{Me}$; **3–8 a** $R^1 = R^3 = \text{Ph}$; **b** $R^1 = \text{Ph}$, $R^3 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$;
c $R^1 = R^3 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **d** $R^1 = \text{Ph}$, $R^3 = p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; **e** $R^1 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{H}$;
 $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_4$; $R^3 = \text{H}$; **3–8** $R^2 = \text{H}$

Родственный природным алкалоидам 7,7-диметил-2-оксо-4-фенил-1,2,6,7,8,8а-гексагидропирроло[4,3,2-*d,e*]хинолин (**9**) синтезирован с выходом 50% при нагревании в автоклаве с аммиаком спиртового раствора 2-[1-карбокси-3-фенил-3-пропанон-1-ил]димедона [24].



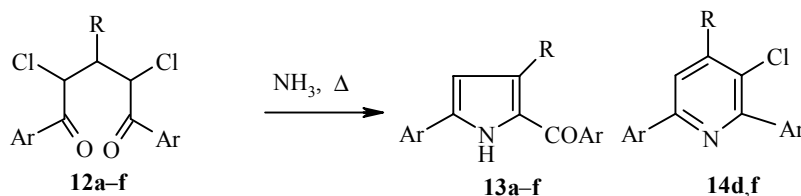
В результате взаимодействия с аммиаком в бензоле дикетона **10a** и трикетона **10b** получены необычные продукты **11a,b** соответственно [25].



10, 11 a X = O, R = Me; b X = H₂, R = H

Устойчивость последних объясняется наличием водородной связи между атомами азота и водорода группы *o*-ОН фенильного заместителя.

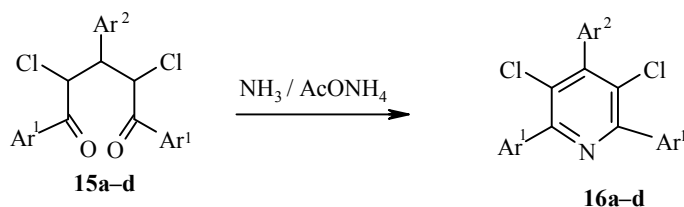
2,4-Дихлорзамещенные 1,5-дикетоны **12a–f**, в отличие от их аналогов **1** (R² = R⁴ = H), взаимодействуют при 60 °С с аммиаком в диоксане (а дикетон **12b** – также и в смеси спирт–бензол) с образованием ароилпирролов **13a–f** (выходы 47–80%); в случае дикетонов **12d,f** в небольших количествах получены также 3-хлорпиридины **14d** (16%), **14f** (9%) [26–28].



12, 13 a Ar = Ph, R = H; b Ar = *p*-MeOC₆H₄, R = H; c Ar = *p*-ClC₆H₄, R = H; e Ar = R = Ph;
12–14 d Ar = Ph, R = Me; f Ar = Ph, R = *p*-ClC₆H₄

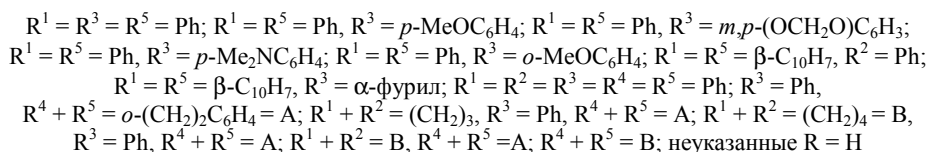
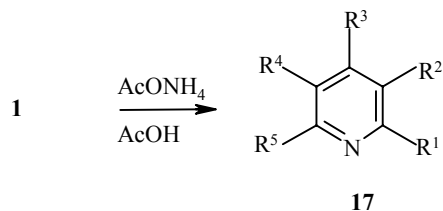
Напротив, в уксусной кислоте дихлордикетоны **12a,c–e** с аммиаком или ацетатом аммония образуют при 60–80 °С преимущественно монохлорпиридины **14a,c–e** (выходы 79–92%) и только из дикетона **12c** с выходом ~9% получен ароилпиррол **13c**. При взаимодействии дихлордикетонов **12a,d,e** с ацетатом аммония в диоксане (60 °С) образуются смеси, в которых содержание хлорпиридинов **14a,d,e** составляет 58, 68 и 67%, а пирролов **13a,d,e** – 34, 37 и 21%, соответственно, [26–28].

Непредельные 1,3,5-триарил-2,4-дихлор-1,5-дикетоны **15a–d** при взаимодействии с аммиаком в диоксане при 60 °С либо с ацетатом аммония в уксусной кислоте при 80 °С превращаются в 2,4,6-триарил-3,5-дихлорпиридины **16a–d** [28–30].

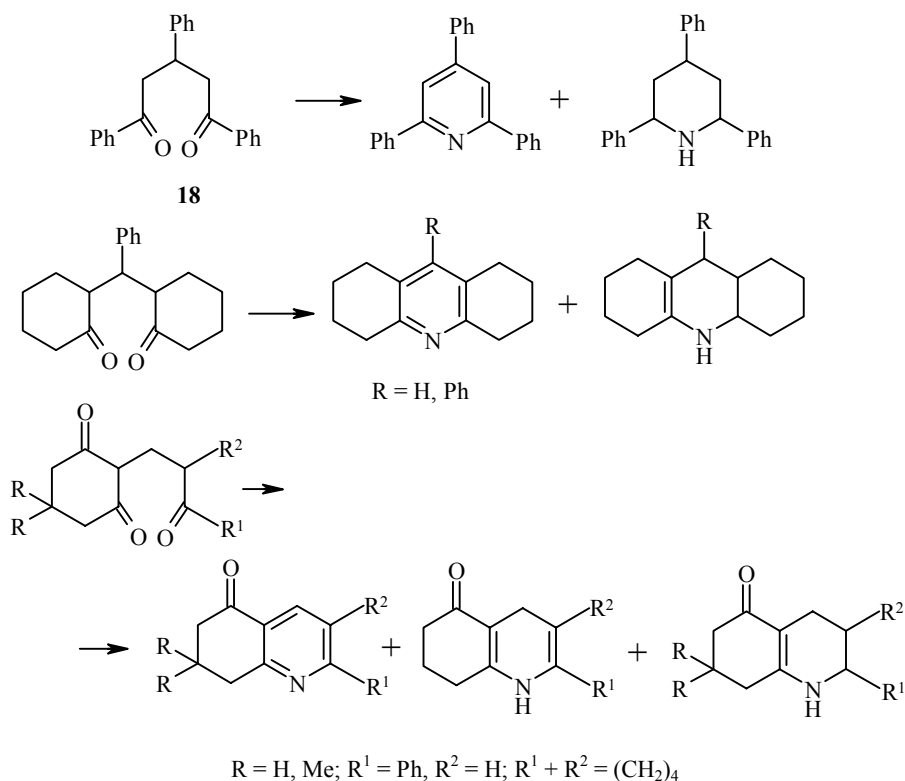


15, 16 a Ar¹ = Ar² = Ph; b Ar¹ = *p*-ClC₆H₄, Ar² = Ph; c Ar¹ = Ph, Ar² = *p*-ClC₆H₄;
d Ar¹ = Ph, Ar² = *p*-MeOC₆H₄

Реакциям дикетонов **1** с ацетатом аммония в уксусной кислоте (улучшенный синтез Чичибабина) посвящены многочисленные исследования, что объясняется эффективностью метода для получения пиридиновых оснований типа **17**, а в ряде случаев пиперидиновых или тетрагидропиридиновых оснований [7, 16, 31–43].



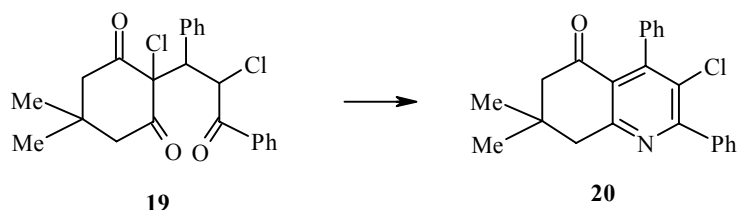
Образование, наряду с пиридинами, пиперидинов или тетрагидропиридинов объясняется способностью возникающих неустойчивых 1,4-дигидропиридинов к диспропорционированию [21, 25, 32, 34]:



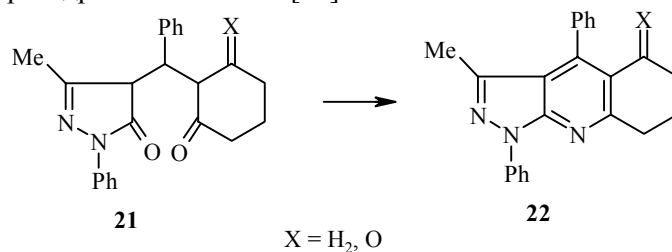
Упомянутые выше семициклические оксо-1,5-дикетоны **3a–c**, **4a–c**, а также трикетоны **3g** и **4g** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^3 = p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$) при действии ацетата аммония в уксусной кислоте образуют соответствующие продукты пиридинизации – 5-оксотетрагидрохинолины **7a–e,g**, **8a–c,g** в отличие от трике-

тона **3d**, который превращается в 5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин **5d**. Устойчивость последнего можно объяснить наличием электроакцепторного заместителя (группы $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$) в положении 4 дигидропиридинового цикла [44–46].

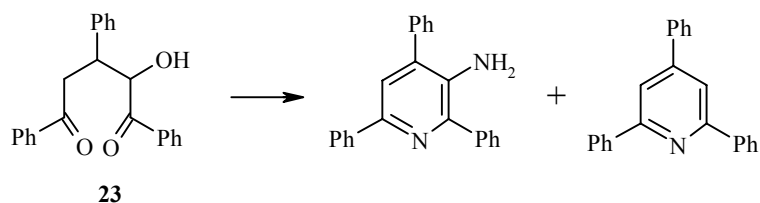
Из дихлорзамещенного оксо-1,5-дикетона **19** и ацетата аммония в ледяной уксусной кислоте при $105\text{ }^\circ\text{C}$ с выходом 68% получается монохлорзамещенный оксотетрагидрохинолин **20** [44].



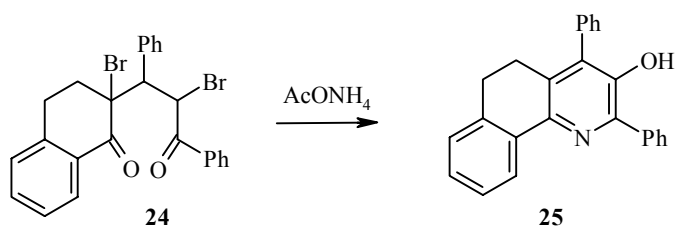
Нагревание 1,5- и оксо-1,5-дикетонов **21**, содержащих пиразолоновый цикл, с ацетатом аммония в уксусной кислоте приводит к пиразоло[4,5-*b*]-5,6,7,8-тетрагидрохинолинам **22** [47].



В аналогичных условиях трифенилзамещенный 2-гидроксипентан-1,5-дион **23** претерпевает необычные превращения в 3-аминотрифенилпиридин и трифенилпиридин [48].



При действии ацетата аммония на дибромдикетон **24** имеет место не только пиридинизация первоначально образующегося продукта, но и обмен одного атома брома на гидроксильную группу с образованием замещенного дигидробензохинолина **25** [49].



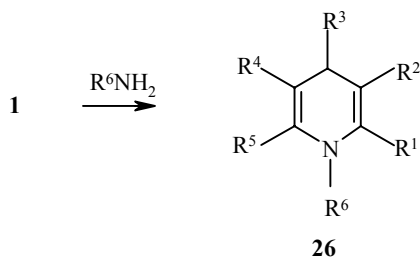
Приведенные примеры взаимодействия 1,5-дикетонов с аммиаком и ацетатом аммония свидетельствуют о широких возможностях направленного синтеза различных азагетероциклов: 1,4-дигидропиридинов, ароил-пирролов, пиридинов.

2. Реакции 1,5-дикетонов с первичными аминами

В результате подробного исследования взаимодействия 1,5-дикетонов различного строения с первичными алкил- и ариламинами [50] выявлена зависимость легкости протекания реакции от природы исходных реагентов. Установлено, что она снижается в ряду: алициклические диоксо-соединения, метиленбисциклогексаноны и их аналоги > семициклические 1,5-дикетоны > жирноароматические 1,5-дикетоны. Реакции последних с первичными аминами изучались и ранее [5], однако строение полученных продуктов было недостаточно доказано. Замена шестичленного алицикла на пятичленный приводит к значительному снижению активности бициклических 1,5-дикетонов. Первичные алифатические амины более реакционноспособны в указанных реакциях, чем ароматические, причем среди последних активнее соединения с электронодонорными заместителями в бензольном кольце, нежели с электроноакцепторными.

Характер образующихся продуктов определяется принадлежностью к определенной группе соединений исходных дикетонов (арилалифатических, семициклических, алкилиден- и арилидендицикланонов и др.), а также аминов (алифатических, ароматических и др.).

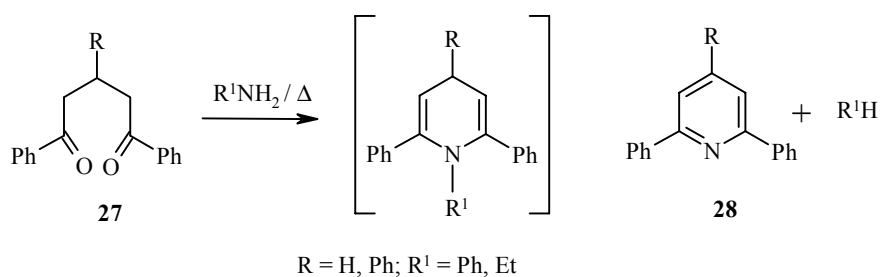
1,5-Дикетоны **1**, полученные на основе метиленактивных соединений, образуют с первичными аминами, как и с аммиаком, N-замещенные 1,4-дигидропиридины **26**, содержащие в положениях 3 и 5 электроноакцепторные группы [51–55].



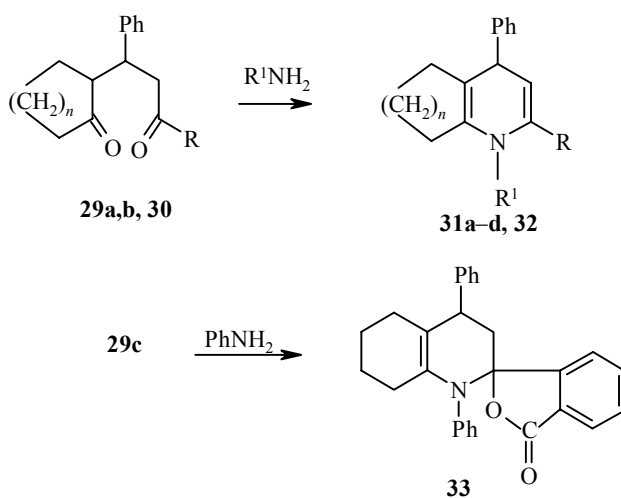
1, 26 $R^1 + R^2 = R^4 + R^5 = \text{CH}_2\text{-CMe}_2\text{-S-CH}_2$, $R^3 = \text{H}$, $R^6 = \text{PhCH}_2$;
 $R^3 = \text{Me}$, $R^6 = \text{PhCH}_2$, $R^3 = \text{Ph}$, $R^6 = \text{PhCH}_2$, $R^3 = \text{Ph}$, $R^6 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$, $R^3 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$,
 $R^6 = \text{PhCH}_2$, $R^3 = \text{Ph}$, $R^6 = \text{PhCH}_2$, $R^1 = \alpha\text{-тиенил}$, $R^2 = R^5 = (\text{CH}_2)_4$, $R^6 = \text{PhCH}_2$

1,4-Дигидропиридины, не имеющие электроноакцепторных заместителей, неустойчивы [56, 57].

В случае арилалифатических 1,5-дикетонов **27** часто имеет место пиридинизация первоначально образующихся 1,4-дигидропиридинов, в результате которой получают пиридины **28** [5, 50].

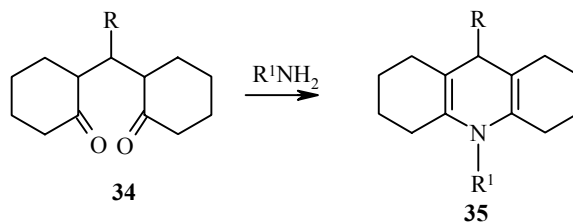


Из семициклических 1,5-дикетон ов **29a,b, 30** и первичных ароматических аминов получены N-замещенные 5,6-тетра(пента)метилендигидропиридины **31a-d, 32**, соответственно, [50, 58–60]. Из дикетона **29c** и анилина образуется спиросоединение **33** [50]:



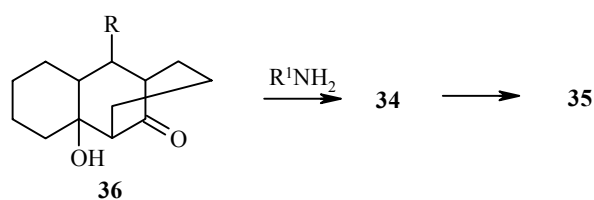
29a-c $n = 2$; **a** R = Ph; **b** R = α -тиенил; **c** R = o -HOOC $_6$ H $_4$; **30** $n = 3$; R = Ph; **31a-d** $n = 2$,
a R = α -тиенил, R¹ = Ph; **b** R¹ = α -нафтил; **c** R¹ = p -MeOOC $_6$ H $_4$, **d** R¹ = PhCH $_2$;
32 $n = 3$, R = R¹ = Ph

Отличительным свойством 1,5-дикетон ов , содержащих в α -положении метильную или метиленовую группу, является способность к внутримолекулярной циклизации по типу альдольной конденсации, которая легко протекает в ряду α -R-метилендициклогексанон ов [33]. Последние до настоящего времени остаются труднодоступными, поскольку даже следовые количества щелочи вызывают их альдолизацию. Возникающие β -циклокетолы легко подвергаются ретроальдольному распаду при нагревании в присутствии оснований, что делает их синтетическими эквивалентами 1,5-дикетон ов в различных реакциях, в том числе аминирования. Наиболее активны в рассматриваемых реакциях алкилидендициклогексанон ы . Так, метилен- и этилидендициклогексанон ы **34** реагируют с первичными ароматическими аминами без нагревания в водно-спиртовом растворе, образуя, в основном, 2,3,5,6-бис(тетраметилен)-1,4-дигидропиридиновые системы **35** (R = H, Me) [50, 61]. Подобные продукты (R = Ar) получены и из арилидендициклогексанон ов при кипячении в бензоле или ксилоле [50].



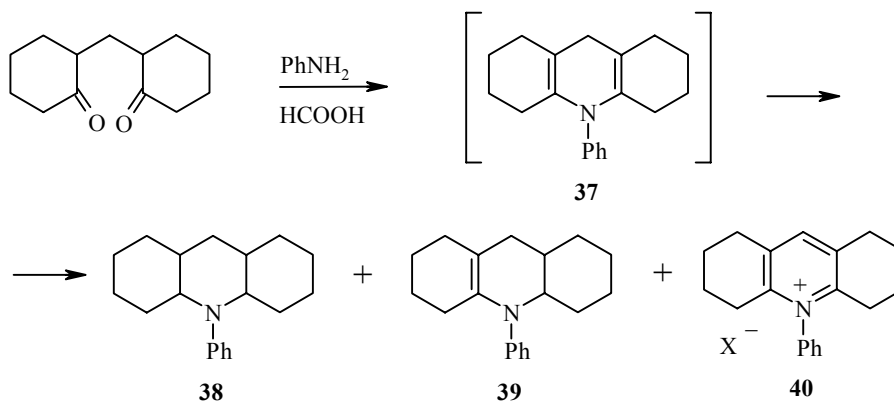
34 R = H, Me, Ph, *p*-MeOC₆H₄, *p*-Et₂NC₆H₄; **35** R = H, Me, R¹ = Ph, *p*-Et₂NC₆H₄, *p*-HOC₆H₄, *m*-BrC₆H₄, *p*-O₂NC₆H₄, *p*-MeOOC₆H₄, β-окси-α-нафтил; R = *p*-MeOC₆H₄, R¹ = Ph, *p*-Et₂NC₆H₄, R = *p*-Me₂NC₆H₄, R¹ = Ph

Арилендициклогексаноны **34** труднодоступны, их образование имеет место при дециклизации соответствующих β-циклокетолов **36**, которые взаимодействуют с первичными аминами в присутствии катализатора (TsOH) как 1,5-дикетоны [50, 62].

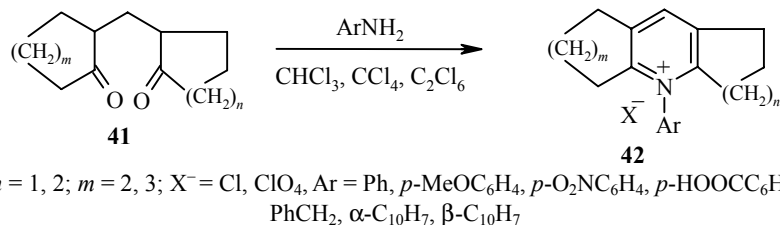


R = Ph, R¹ = PhCH₂, C₆H₁₁; R = *p*-MeOC₆H₄, R¹ = PhCH₂

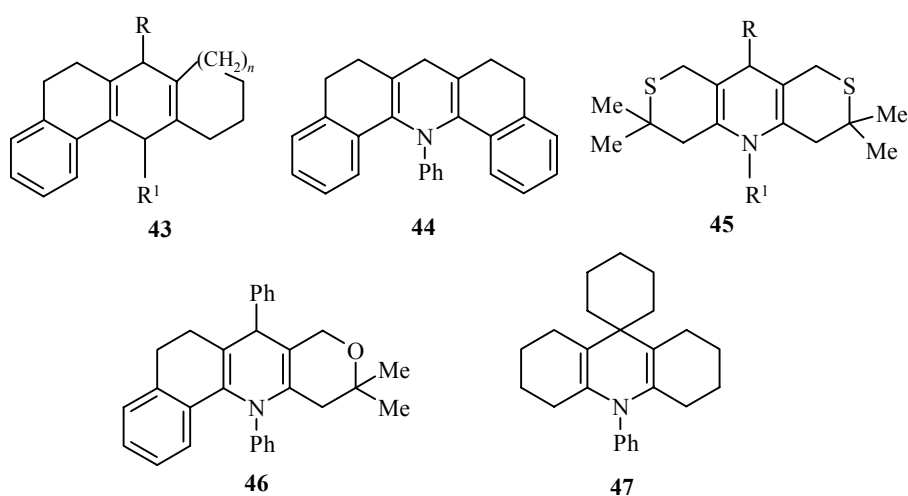
Дикетоны **34** (R = H, Ph) при нагревании в уксусной кислоте с алифатическими аминами чаще образуют N-R¹-сим-октагидроакридины типа **35** (R¹ = Me, HOCH₂CH₂, EtOOCCH₂) либо смеси последних с соответствующими декагидроакридинами [50, 61–63]. В случае ароматических аминов в среде уксусной кислоты происходит диспропорционирование первоначально образующихся N-R¹-сим-октагидроакридинов до соответствующих N-R¹-додекагидроакридинов и солей N-R¹-октагидроакридиния [61]. Метиленбисциклогексанон в среде муравьиной кислоты при действии анилина превращается через N-Ph-октагидроакридин **37** в N-Ph-замещенные пергидроакридин **38**, додекагидроакридин **39** и соль сим-октагидроакридиния **40**, которая выделена в виде перхлората [64–66].



Взаимодействие ароматических аминов с дикетонами **41** в присутствии хлороформа, тетрахлорметана или гексахлорэтана приводит к солям арилпиридиния **42**, которые выделяются в виде хлоридов или перхлоратов [50, 54–64, 67, 68].

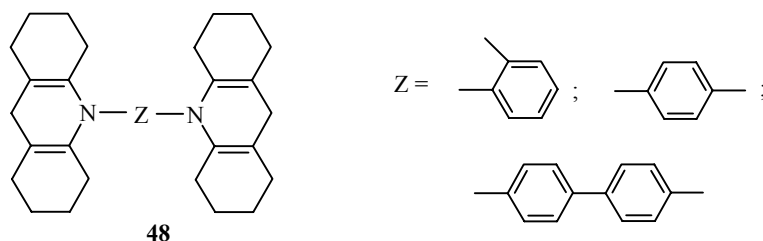


На основе разнообразных 1,5-дикетонных и первичных аминов построен также ряд поликонденсированных систем **43–47** [50].



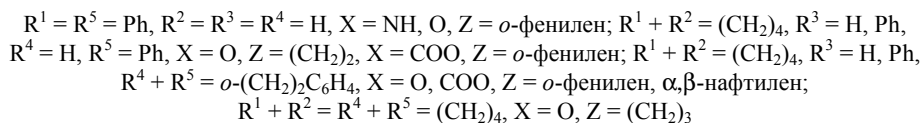
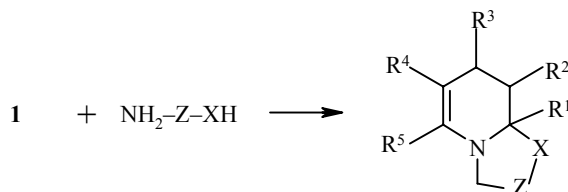
43 $n = 1, R = \text{H}, R^1 = \text{Ph}, \alpha\text{-нафтил}, p\text{-MeOOC}_6\text{H}_4; n = 2; R = \text{H}, R^1 = \text{нафтил}, p\text{-HOOC}_6\text{H}_4; R = R^1 = \text{Ph}; R = \text{Ph}, R^1 = p\text{-MeOOC}_6\text{H}_4; R = \text{Ph}, p\text{-MeOC}_6\text{H}_4, p\text{-MeOOC}_6\text{H}_4;$
45 $R = \text{H}, \text{Me}, R^1 = p\text{-MeOOC}_6\text{H}_4$

Из метилен-2,2'-дициклогексанона и диаминов, таких как *o*-, *n*-фенилендиамин и бензидин синтезированы арилендидакагидроакридины **48** [58].



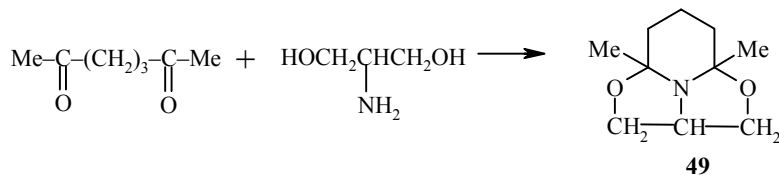
При взаимодействии 1,5-дикетонных с аминами, содержащими дополнительный нуклеофильный центр, последний также может участвовать в реакции, что приводит к более сложным продуктам.

На большом числе примеров [50, 69–79] взаимодействия арилатифатических семи- и полициклических 1,5-дикетонов с бифункциональными аминами алифатического и ароматического рядов, содержащих гидроксильную, карбоксильную или вторую аминогруппу, разработана реакция так называемой «двойной циклизации», общая схема которой приведена ниже.

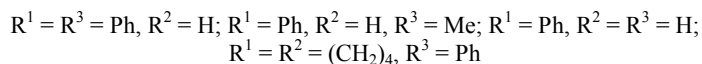
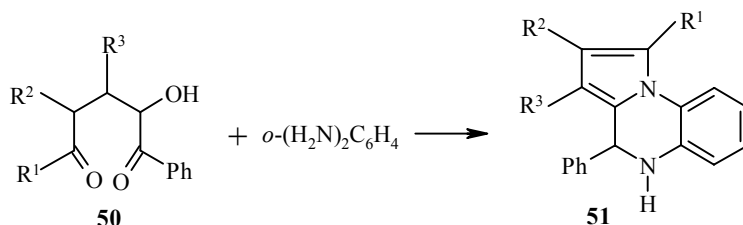


Учитывая однотипность реакции "двойной циклизации", многочисленность полученных соединений, приведенные под схемой значения R, X, Z иллюстрируют лишь отдельные известные случаи образования продуктов, молекулы которых включают азотсодержащий гетероцикл.

В результате взаимодействия гептан-2,6-диона и содержащего три функциональные группы пропан-2-амино-1,3-диола получено трициклическое соединение **49** [80].

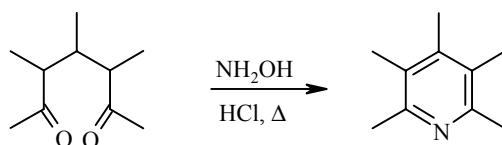


Участие в реакции трех функциональных групп 2-гидрокси-1,5-дикетонов **50** и двух групп NH_2 *o*-фенилендиамина привело к 4,5-дигидропирроло[1,2-*a*]хиноксалинам **51** [50].



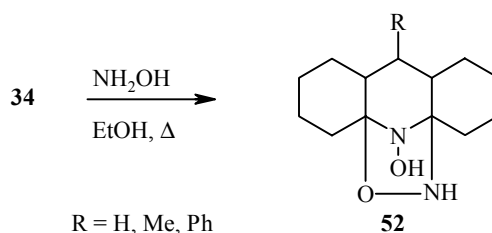
3. Реакции 1,5-дикетонов с гидроксиламином

Кневенагель впервые установил, что при нагревании 1,5-дикетонов с солянокислым гидроксиламином образуются соответствующие пиридины (пиридинизация по Кневенагелю–Штоббе) [2, 7, 81]. Этот способ применим к алифатическим [81–83], бициклическим [31, 84–86], семициклическим [87–90], арилаллифатическим [2, 91, 92] 1,5-дикетонам и оксо-1,5-дикетонам семициклического ряда [93–95].

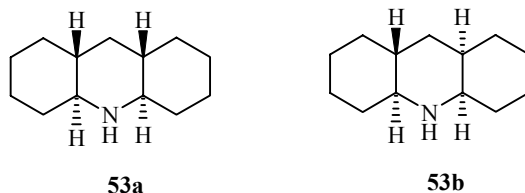


В присутствии оснований из 1,5-дикетонов и гидроксиламина образуются моно- [88], ди- [83, 91, 96, 97] или (в случае семициклических оксо-1,5-дикетонов) триоксими [44], которые при действии соляной кислоты или хлористого водорода также претерпевают пиридинизацию, причем из триоксимов образуются оксими тетрагидрохинолинов.

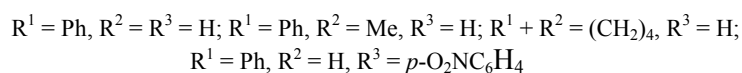
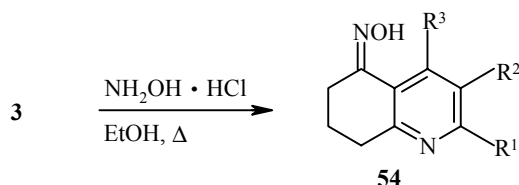
Исключение составляют упомянутые выше 2,2'-алкилиден(арилиден)-дидиклогексаноны [75]. Их взаимодействие с 2 экв. гидроксиламина в присутствии оснований при обычной температуре приводит не к диоксима, как полагали ранее [98, 99], а тетрациклическим соединениям **52** [100], строение которых подтверждено химическими превращениями [96].



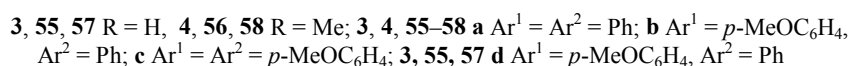
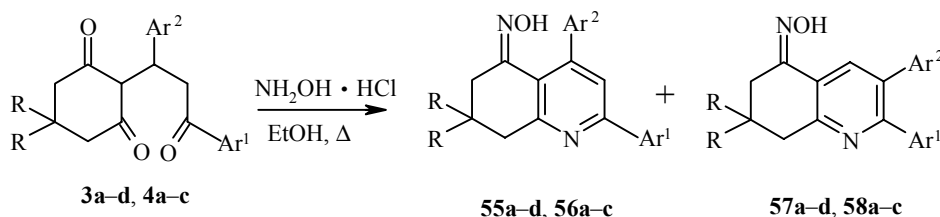
Так, из метилен-2,2'-дидиклогексанона и гидроксиламина были получены α - и β -стереоизомеры продукта **52** (R = H), отвечающие *мезо*- и *рацемической* формам исходного дикетона [57]. При восстановлении натрием в бутаноле из α -изомера **52** получен *транс-син-транс*-, а из β -изомера **52** – *транс-анти-цис*-изомер пергидроакридина **53a** и **53b** соответственно.



Характер реакции оксо-1,5-дикетонов **3** (трикетонов) с солянокислым гидроксиламином в спирте (кипячение) определяется положением и природой заместителей в пропанонильном фрагменте. При $R^3 = H$ или $R^3 = p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ имеет место пиридинизация с образованием соответствующих оксимов 5,6,7,8-тетрагидрохинолинов **54** [93–95, 101, 102].



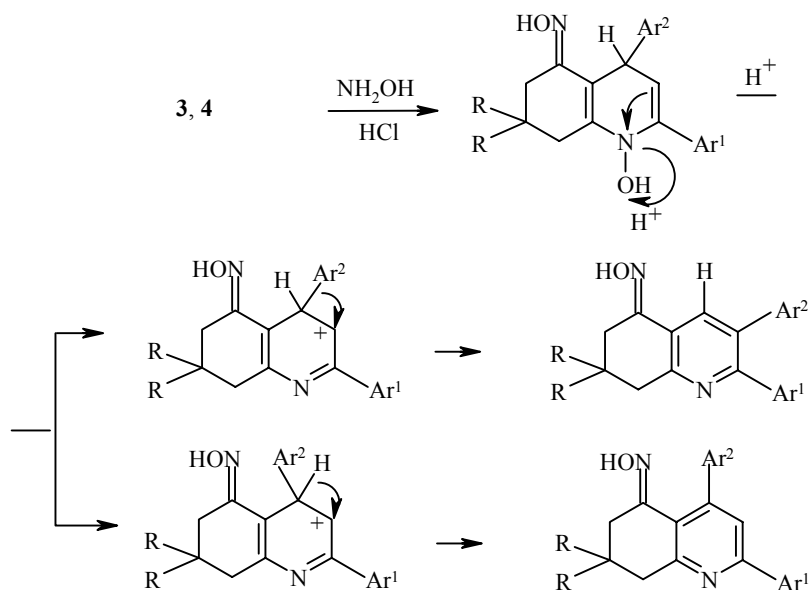
В аналогичных условиях при трехкратном избытке солянокислого гидроксиламина диарилзамещенные трикетоны типа **3**, **4** претерпевают пиридинизацию, сопровождающуюся аниотропной перегруппировкой. В результате образуются ожидаемые оксимы 1,3-диарил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолина **55**, **56** и изомерные им оксимы 2,3-диарил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолина **57**, **58** [93–95].



Наличие электронодонорной метоксигруппы в Ar^1 и Ar^2 способствует перегруппировке и увеличению выхода изомеров **57** и **58** в два раза [95]. В случае электроноакцепторной группы NO_2 в Ar^1 или Ar^2 перегруппировка не имеет места [95].

Показано, что на выход изомерного оксима **58c** влияет растворитель: в среде уксусной кислоты соотношение оксимов **56c–58c** составляет 1:3, а в этаноле – 1:2; следовательно уксусная кислота способствует образованию продукта перегруппировки **58c**, что видимо, обусловлено возрастанием кислотности среды.

Предложена следующая схема указанной перегруппировки [94]:

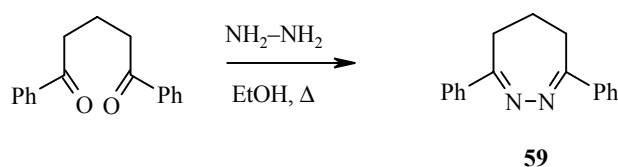


Структура оксима **58c** подтверждена данными РСА, спектральных и химических методов [94].

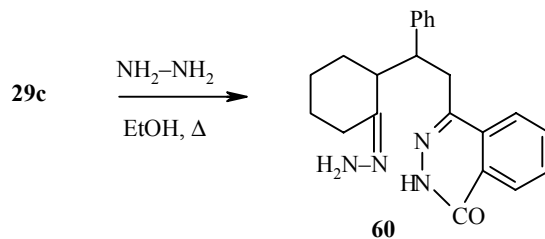
4. Реакции 1,5-дикетонов с гидразином и фенилгидразином

Гидразин как реагент в реакциях с 1,5-дикетонами представляет особый интерес, так как позволяет осуществить синтез пяти-, шести- и семи-членных гетероциклов, содержащих один или два атома азота. В литературе имеются сведения о характере взаимодействия жирноароматических семициклических, бициклических 1,5-дикетонов и оксо-1,5-дикетонов с солянокислым гидразином, гидразингидратом и фенилгидразином в различных условиях.

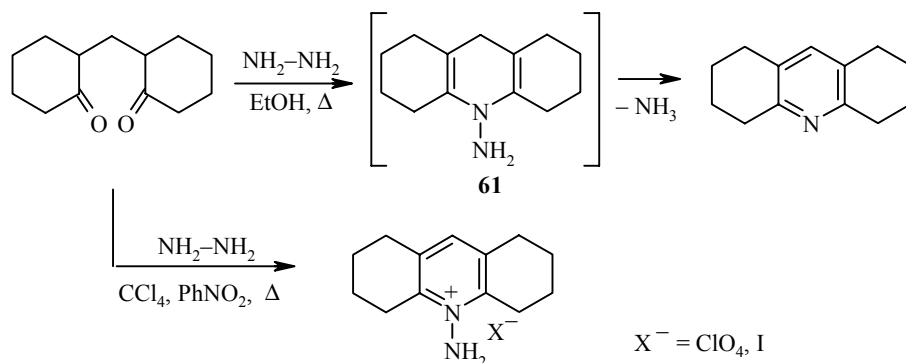
Установлено, что направление процесса определяется строением используемых реагентов и условиями реакции (природой растворителя, температурой). Так, 1,5-дифенилпентан-1,5-дион с гидразингидратом при кипячении в этаноле образует дигидро-1,2-дiazепин **59** [103, 104]:



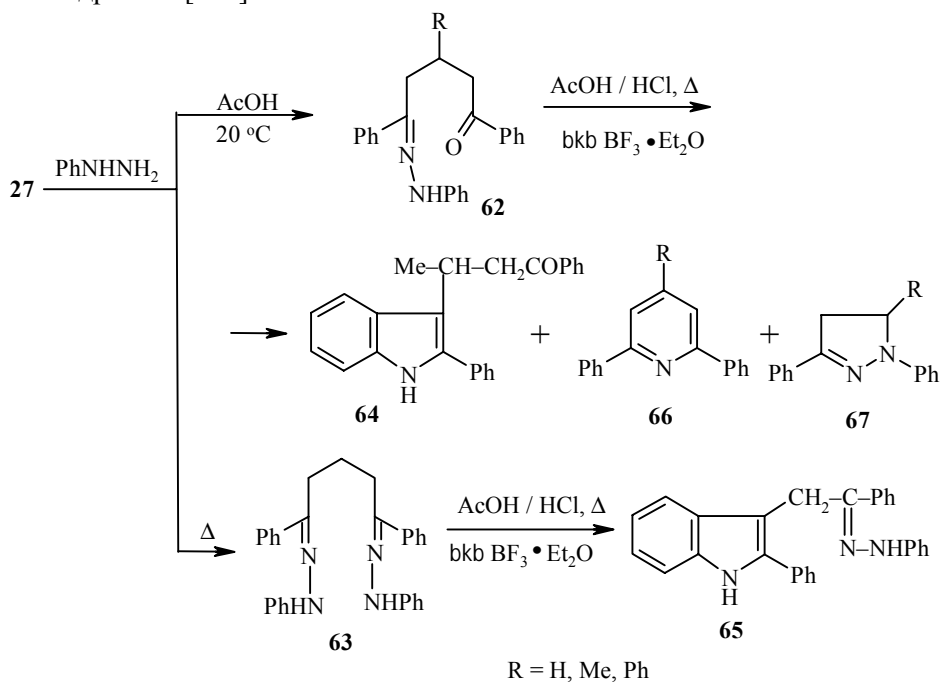
В случае семициклического 1,5-дикетона **31c** при любом соотношении реагентов получен гидразонофалазон **60** [105].



Взаимодействие метилендициклогексанона с гидразингидратом в очень мягких условиях приводит к *сим*-октагидроакридину, который, вероятно, образуется в результате отщепления аммиака от первоначально возникающего N-аминодекагидроакридина (**61**) и пиридинизации гетероцикла, а в присутствии акцепторов гидрид-иона процесс завершается образованием соли 10-амино-*сим*-октагидроакридиния [106].

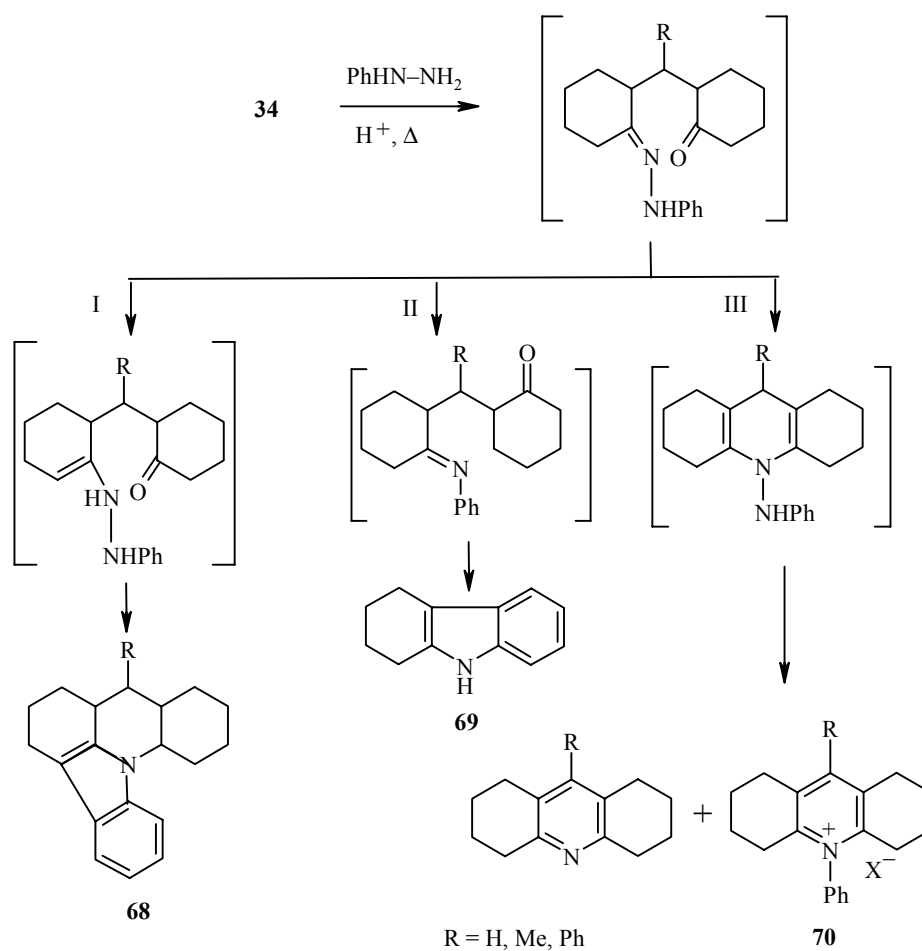


Арилалифатические 1,5-дикетоны типа **27** с фенилгидразином при комнатной температуре в среде уксусной кислоты образуют монофенилгидразоны **62**. Бисфенилгидразон **63** удалось получить только при нагревании в уксусной кислоте 1,5-дифенилпентан-1,5-диона с избытком фенилгидразина [107]:

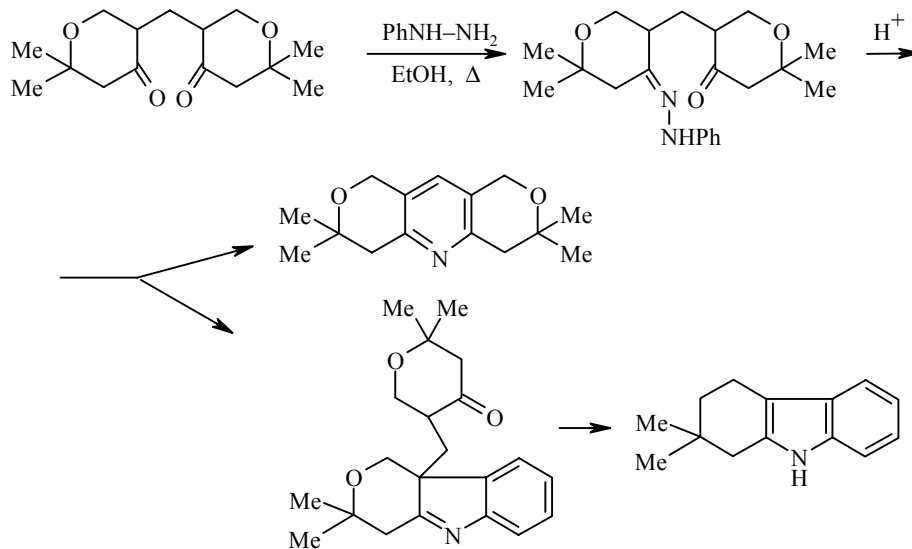


При нагревании в уксусной кислоте, а также при обработке уксусной кислотой, насыщенной хлористым водородом, или при действии эфирата трехфтористого бора на соединения **62** и **63** их превращения протекают неоднозначно. Продукты индолизации **64** и **65** получены только из монофенилгидразона **62** ($R = \text{Me}$) и дифенилгидразона **63** соответственно. В случае фенилгидразонов **62** имеют место пиридинизация в соответствующие пиридины **66** и образование пиразолинов **67** (при $R = \text{Me}, \text{Ph}$), которое является результатом ретромихаэлевского распада гидразонов **62** (или исходных дикетонов) и последующей реакции с фенилгидразином [107].

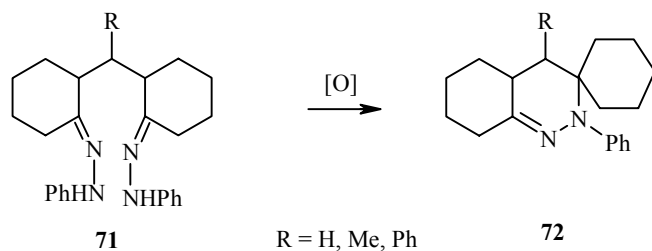
Бициклические 1,5-дикетоны типа **34** при действии фенилгидразина в кислой среде претерпевают сложные превращения: наряду с индолизацией и образованием конденсированных индолов **68**, **69** (пути I, II) имеет место превращение в *сим*-октагидроакридины и соответствующие соли **70** (путь III) [108].



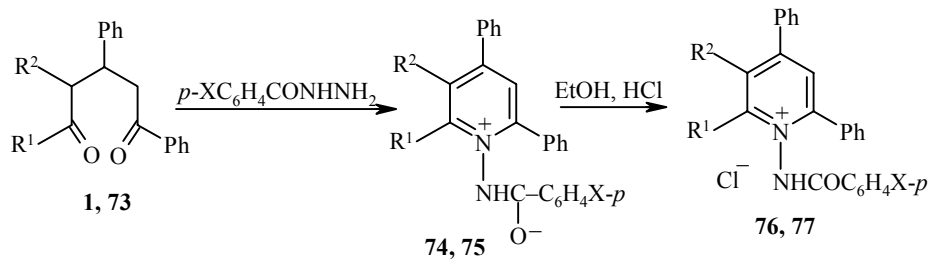
Подобно рассмотренным diketонам **34** взаимодействует с фенилгидразином и метилен-3,3'-бис(5,5-диметил-4-оксотетрагидропиранил) [108]:



Бисфенилгидразоны **71**, полученные из diketонов **34** в щелочной среде, при действии окислителей (кислорода или хлорного железа) циклизируются в замещенные Δ¹⁽⁹⁾-октагидроциннолин-3-спироциклогексаны **72** [109].

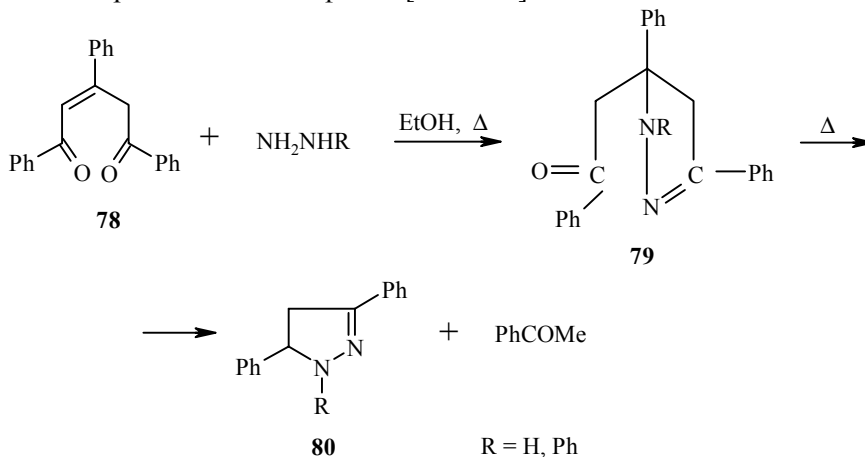


Взаимодействие ариалифатического diketона **1** или семициклического diketона **73** с ароилгидразинами приводит к соответствующим бетаинам **74**, **75**, которые при обработке спиртом, насыщенным хлористым водородом, превращаются в соли **76**, **77** [110].

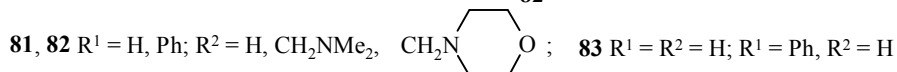
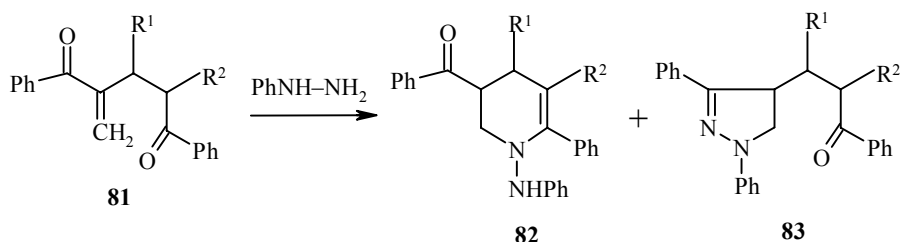


1, **74**, **76** R¹ = Ph, R² = H; **73**, **75**, **77** R¹ + R² = CH₂CMe₂OCH₂; **74**-**77** X = H, Cl, NO₂

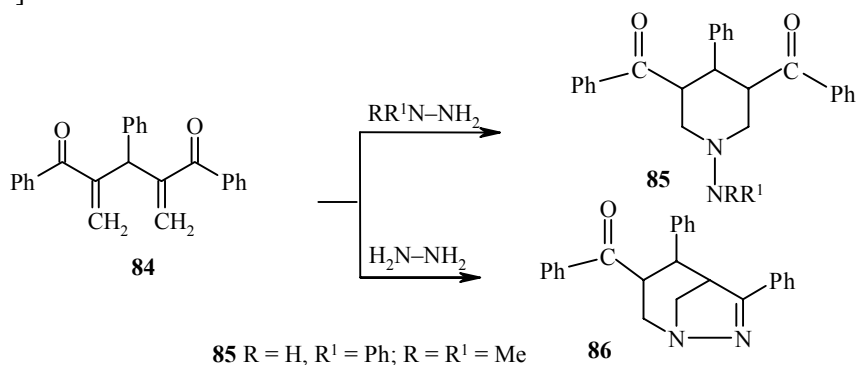
Непредельные 1,5-дикетоны образуют необычные продукты с гидразином и фенилгидразином. Так, в случае замещенного пентендиона **78** получены пиразолины **79**, которые при нагревании выше температуры плавления или перекристаллизации из уксусной кислоты распадаются на замещенный пиразол **80** и ацетофенон [111–113].



2-Метиленпентан-1,5-дионы **81** реагируют с фенилгидразином по двум группам (метиленовой и 5-карбонильной) с образованием продуктов, дегидратация которых приводит к N-аминофенил-5-фенациттетрагидропиридинам **82**, а в случае дикетонов ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$) выделены также и 4-(3-фенил-3-оксопропил)-1,3-дифенилпиразолины **83** [114].



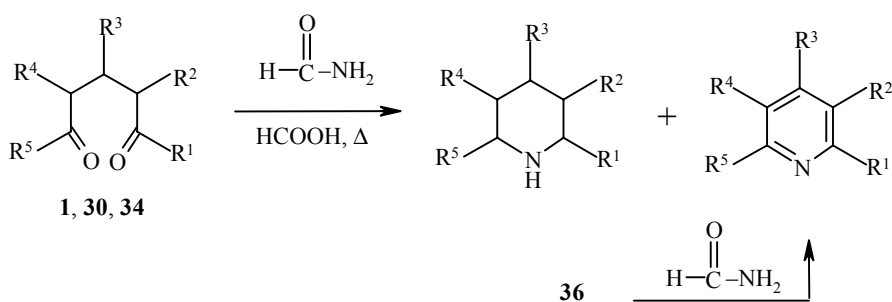
Взаимодействие 2,4-диметил-1,3,5-трифенилпентан-1,5-диона (**84**) с фенилгидразином или N,N-диметилгидразином приводит к образованию стереоизомерных N-замещенных 3,5-дibenзоил-4-фенилпиперидинов **85** [114]:



В результате реакции дикетона **84** с гидразином получен бициклический продукт с узловым атомом азота **86** [114].

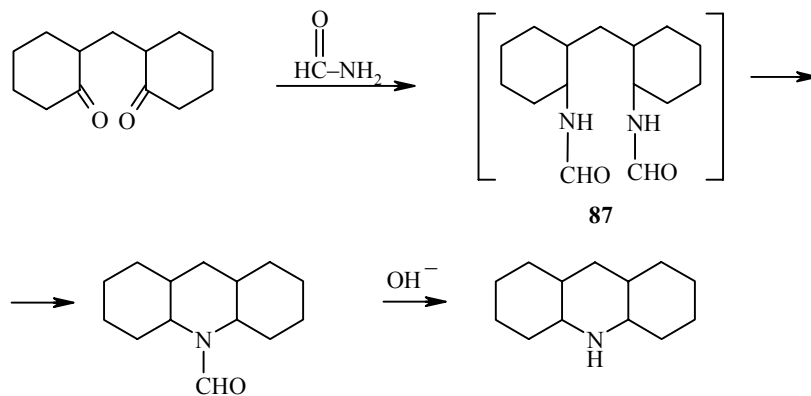
5. 1,5-Дикетоны в реакции Лейкарта

Реакция Лейкарта – взаимодействие при нагревании (130–170 °С) раствора 1,5-дикетона или продукта его циклокетонизации **36** с формамидом [115, 116] либо с избытком смеси формиата аммония и формамида [34] приводит во всех случаях преимущественно к производным пиперидина [16, 31, 115, 116]. Предполагается, что первоначально образуется соответствующий 1,4-дигидропиридин, который диспропорционируется с образованием смеси пиперидинового и пиридинового оснований [31, 34, 117, 118]. Так, из 1,5-дикетонов типа **1**, **30**, **34** и формамида наряду с производными пиперидина получены и некоторые количества производных пиридина [16, 31, 34, 119].



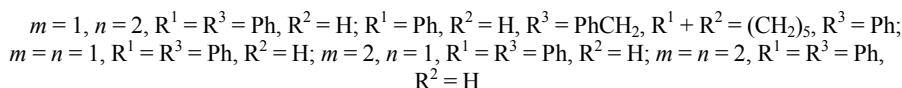
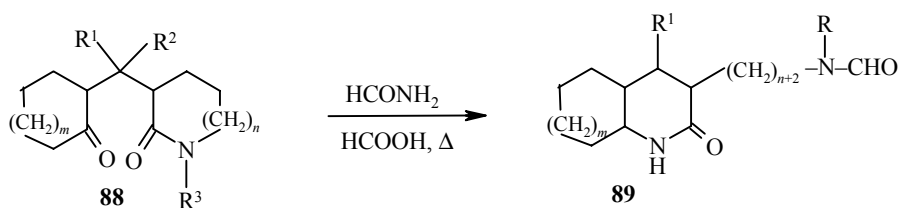
1 R¹ = R⁵ = Ph; R¹ = R³ = R⁵ = Ph; R¹ = R⁵ = *p*-MeOC₆H₄, R³ = *o,p,o*-(MeO)₃C₆H₂; **30** R¹ = R³ = Ph, R⁴ + R⁵ = (CH₂)₄; **34** R¹ + R² = R⁴ + R⁵ = (CH₂)₄; **36** R = Me, Ph, α-фурил; неуказанные R = H

β-Циклокетолы **36** – продукты внутримолекулярной карбоциклизации 1,5-дикетонов в условиях реакции Лейкарта дециклизуются, поэтому из них образуются те же соединения, что и из соответствующих им 1,5-дикетонов [31, 39, 115, 116]. Механизм рассматриваемой реакции остается пока дискуссионным. Допускается также восстановление дигидропиридина муравьиной кислотой. Колонж [16] для метилендициклогександиона предположил образование в качестве промежуточного продукта соответствующего диформильного производного диамина **87**.



Семициклические 1,5-дикетоны типа **29**, **30** с формамидом (130–170 °С) образуют смесь *цис*- и *транс*-изомеров пергидрохинолинов [120]. Из метиленбисциклогексана с тем же реагентом получается смесь *транс-син-транс*- (α -) и *транс-анти-цис*- (β -) стереоизомерных пергидроакридинов [121, 122]. В случае этилиденбисциклогексана в вышеприведенных условиях синтезирован 9-метилпергидроакридин в виде смеси α -, β - и γ -(*цис-син-цис*)-стереоизомеров [123, 124]. Следует также упомянуть альтернативный стереоспецифичный метод получения N-замещенных пергидроакридинов: одновременным действием амина и боргидрида калия на метиленбисциклогексанон [125, 126].

На основе замещенных лактамов **88** по реакции Лейкарта осуществлен синтез 3-(ω -аминоалкил)гидрохинолонов **89** [127].



6. Каталитическое гидроаминирование

С целью синтеза труднодоступных насыщенных азагетероциклов рядов пиперидина, пергидрохинолина, пергидроакридина и родственных соединений в Саратовском госуниверситете проведены широкие систематические исследования каталитического гидроаминирования жирноароматических, семициклических, бициклических и др. 1,5-дикетонов и продуктов их внутримолекулярной альдольной карбоциклизации. В качестве катализаторов использованы металлы VIII группы – Ni/Ru, Ru/C, Ni_{ск.}, RuO₂ и Pd/C, в качестве аминирующих реагентов – аммиак, метиламин, анилин и другие алкил- и ариламины, а также этаноламин, пропаноламин, нитробензол и некоторые нитросоединения. Каталитическое аминирование осуществляется, в основном, при 100–150 °С, а в случае RuO₂ даже при 20–25 °С. Как правило, при каталитическом гидроаминировании образуются выше-названные насыщенные азагетероциклы; лишь в отдельных случаях имеет место пиридинизация, либо образование соответствующих диолов. Результаты каталитического гидроаминирования 1,5-дикетонов обобщены А. П. Кривенько и соавторами в ряде обзоров и пособий [128–132], причем большое внимание уделено стереохимии насыщенных азагетероциклов всех изученных рядов. Это дает нам основание в данной работе не приводить подробный анализ закономерностей и особенностей названного процесса, а отослать читателя к публикациям [128–132].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. Paul, C. Strasser, *Ber.*, **20**, 1889, 2576 (1887).
2. E. Knoevenagel, R. Weissgerber, *Ber.*, **26**, 436 (1893).
3. M. Scholtz, *Ber.*, **30**, 2295 (1897).
4. E. Knoevenagel, J. Fuchs, *Ber.*, **35**, 1788, 2848 (1902).
5. K. W. Merz, H. Richter, *Arch. Pharm.*, **275**, 294 (1937).
6. Е. И. Орлов, *ЖРФХО*, **38**, 1200 (1906).
7. E. Knoevenagel, *Liebigs Ann. Chem.*, **281**, 25 (1894).
8. P. Rabe, F. Elze, *Liebigs Ann. Chem.*, **332**, 18 (1904).
9. F. Muchael, W. Moller, *Liebigs Ann. Chem.*, **670**, 63 (1963).
10. D. Vorlender, *Liebigs Ann. Chem.*, **309**, 348 (1899).
11. Г. Я. Ванаг, Э. Я. Грен, Э. И. Станкевич, *Изв. вузов. Химия. и хим. технол.* **2**, 210 (1959).
12. Г. Я. Ванаг, Э. И. Станкевич, *ЖОХ*, **30**, 3287 (1960).
13. H. Antake, *J. Chem. Soc.*, 2263 (1965).
14. F. Kröhnke, G. M. Ahrenholz, K. F. Grosse, *J. Prakt. Chem.*, **11**, 256 (1960).
15. A. Peres de Carvalho, *Ann. Chim. (Roma)*, **4**, 449 (1935).
16. J. Colong, J. Dreux, H. Deleplase, *Bull. Soc. Chim. France*, 447 (1957).
17. *Imperial Chemical Industries Ltd, Belg.*, 669512; *Chem. Abstr.*, **65**, 7153 (1966).
18. *Neth. Pat. Appl.*, **6**, 511861; *Chem. Abstr.*, **65**, 5446 (1966).
19. T. W. Whaley, D. G. Off, *J. Labell. Compounds and Radiopharm.*, **10**, 283 (1974); *Chem. Abstr.*, **81**, 135894 (1974).
20. Т. Д. Казаринова, Л. И. Маркова, В. Г. Харченко, *ХГС*, 511 (1990).
21. Т. Д. Казаринова, Л. И. Маркова, В. Г. Харченко, *ХГС*, 647 (1994).
22. Л. И. Маркова, Т. Д. Казаринова, *Нуклеофильные реакции карбонильных соединений*. Тез. докл., Саратов, 1985, 45.
23. Т. Д. Казаринова, О. В. Литвинов, Л. И. Маркова, С. Н. Чалая, Г. Е. Мариничева, В. Г. Харченко, *IV Всесоюз. конф. по химии азотсодерж. гетероцикл. соединений*. Тез. докл., Новосибирск, 1987, 61.
24. С. В. Дубовицкий, *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов*, Изд-во СГУ, Саратов, 1996, 136.
25. Л. И. Дончак, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 239 (1975).
26. В. Г. Харченко, С. Н. Чалая, О. В. Литвинов, *ХГС*, 352 (1985).
27. В. Г. Харченко, С. Н. Чалая, Л. К. Куликова, О. В. Литвинов, *Хим.-фарм. журн.*, 824 (1987).
28. V. G. Kharchenko, S. N. Chalaya, O. V. Fedotova, N. B. Pchelintseva, *9-th Symposium on the chemistry of heterocyclic compounds*, Bratislava, 1987, 197.
29. Н. В. Пчелинцева, С. Н. Чалая, В. Г. Харченко, *ЖОрХ*, **26**, 1904 (1990).
30. Н. В. Пчелинцева, Дис. канд. хим. наук, Саратов, 1990.
31. М. Н. Тиличенко, В. И. Высоцкий, *ДАН*, **119**, 1162 (1958).
32. В. И. Высоцкий, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 751 (1965).
33. P. L. Frank, R. P. Seven, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2629 (1949).
34. F. Chubb, A. S. Hay, R. V. Sandin, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 6042 (1953).
35. М. Н. Тиличенко, В. И. Высоцкий, В. Г. Харченко, *Ученые записки Саратовского ун-та*, **71**, 159 (1959).
36. М. Н. Тиличенко, В. Г. Харченко, *ЖОХ*, **32**, 1192 (1962).
37. L. Birkofer, S. M. Kim, H. D. Engels, *Chem. Ber.*, **95**, 1495 (1962).
38. В. Г. Харченко, Н. М. Купранец, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 13 (1968).
39. N. Barbulescu, F. Potmischil, D. Romer, *Rev. Chim. (RSR)*, **21**, 677 (1970).
40. H. Essavy, A. A. Hamed, *Indian J. Chem.*, **16 B**, 880 (1978).
41. M. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 200 (1952).
42. S. Julia, D. Varech, *Bull. Soc. Chim. France*, 1127 (1959).
43. J. Colong, J. Dreux, S. Thier, *C. r.*, **244**, 89 (1957).
44. Т. Д. Казаринова, Дис. канд. хим. наук, Саратов, 1989.
45. Л. И. Маркова, Т. Д. Казаринова, Л. М. Юдович, В. Г. Харченко, *ХГС*, 209 (1990).
46. В. Г. Харченко, Л. И. Маркова, Т. Д. Казаринова, Л. М. Юдович, *ХГС*, 915 (1985).

47. Л. В. Черкесова, К. В. Митюрина, *Нуклеофильные реакции карбонильных соединений*. Тез. докл., Саратов, 1977, 68.
48. В. И. Высоцкий, Т. В. Московкина, *Химия дикарбонильных соединений*, Зинатне, Рига, 1986, 86.
49. Д. А. Цимбаленко, М. В. Скуратова, О. В. Федотова, *Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии*, Изд-во СГУ, Саратов, 1999, 100.
50. В. А. Каминский, Дис. докт. хим. наук, Владивосток, 1981.
51. P. Haas, *J. Chem. Soc.*, 189 (1961).
52. I. G. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1382 (1945).
53. Э. И. Станкевич, Г. Я. Ванаг, *Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим.*, 223 (1961).
54. A. R. Katritzky, I. W. Suwinsky, *Tetrahedron*, **31**, 1549 (1975).
55. F. Wille, W. Sihab, *Monatsch. Chem.*, **108**, 929 (1977).
56. D. Craig, L. Schaeffgen, W. P. Tyler, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1624 (1948).
57. N. C. Cook, I. E. Lions, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3283 (1965).
58. А. Н. Саверченко, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 1232 (1972).
59. Т. В. Заболотнова, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 471 (1981).
60. С. А. Шумаков, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 109 (1990).
61. А. Н. Саверченко, З. Р. Беккерова, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 243 (1974).
62. В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ЖОрХ*, **5**, 186 (1969).
63. А. Н. Саверченко, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 384 (1973).
64. В. И. Высоцкий, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 376 (1971).
65. N. Barbulescu, F. Potmischil, *Rev. Roum. Chim.*, 1601 (1970).
66. N. Barbulescu, F. Potmischil, *Liebigs Ann. Chem.*, **735**, 132 (1970).
67. В. А. Каминский, А. Н. Саверченко, М. Н. Тиличенко, *ЖОрХ*, **6**, 404 (1970).
68. В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 1434 (1974).
69. В. И. Алексеев, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 235 (1975).
70. Т. В. Московкина, В. А. Каминский, В. И. Алексеев, В. К. Гамов, М. Н. Тиличенко, *Химия дикарбонильных соединений*, Зинатне, Рига, 1976, 101.
71. В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 1140 (1971).
72. Л. Н. Дончак, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 239 (1975).
73. В. А. Каминский, В. К. Гамов, Л. М. Еремеева, Л. Н. Дончак, А. Н. Саверченко, Т. В. Московкина, В. И. Алексеев, М. Н. Тиличенко, *Химия дикарбонильных соединений*. Тез. докл., Рига, 1981, 100.
74. Л. М. Еремеева, Т. В. Московкина, Ю. В. Василенко, А. Н. Саверченко, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 240 (1979).
75. В. А. Каминский, Л. Н. Дончак, А. Н. Саверченко, *Нуклеофильные реакции карбонильных соединений*, Изд-во СГУ, Саратов, 1982, 108.
76. Л. Н. Дончак, М. А. Загоруйко, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов*, Изд-во СГУ, Саратов, 1996, 34.
77. О. Ю. Слабко, О. И. Брицина, В. А. Каминский, *ХГС*, 982 (1991).
78. В. А. Каминский, О. Ю. Слабко, М. В. Гомолач, *ХГС*, 927 (1990).
79. В. А. Каминский, О. Г. Пестова, Л. В. Метенная, *ХГС*, 1495 (1992).
80. H. S. Broadbent, W. S. Burnham, R. M. Scheeley, R. K. Olsen, *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 337 (1976).
81. E. Knoevenagel, *Ber.*, **36**, 2129, 2136, 218 (1903).
82. E. Knoevenagel, *Ber.*, **26**, 1085 (1893).
83. E. E. Bleise, M. Montagne, *C. r.*, **170**, 1760 (1925).
84. N. S. Gill, K. V. James, P. Lions, R. T. Potts, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4923 (1952).
85. М. Н. Тиличенко, Г. В. Павель, *ЖОрХ*, **1**, 1992 (1965).
86. Г. А. Климов, М. Н. Тиличенко, А. с. СССР 572455; Б. И., № 31, 29 (1977).
87. H. Stobbe, H. Volland, *Ber.*, **35**, 3973 (1902).
88. H. Stobbe, *J. Prakt. Chem.*, **86**, 210 (1912).
89. W. E. Hahn, J. Epzstain, *Rocz. Chem.*, **37**, 403 (1963).
90. М. Н. Тиличенко, Г. В. Павель, А. Д. Чумак, *ЖОрХ*, **7**, 701 (1971).
91. М. Н. Тиличенко, *ЖОХ*, **25**, 2503 (1955).
92. Л. С. Новиков, В. А. Мезенцев, И. Г. Тищенко, *ХГС*, 1693 (1979).
93. В. Г. Харченко, Л. И. Маркова, Т. Д. Казаринова, Л. М. Юдович, *ХГС*, 846 (1985).

94. В. Г. Харченко, Ю. Г. Стручков, А. А. Еспенбетов, Л. И. Маркова, Т. Д. Казаринова, *ХГС*, 1085 (1987).
95. Л. И. Маркова, Т. Д. Казаринова, Л. М. Юдович, В. Г. Харченко, *ХГС*, 209 (1990).
96. В. D. Shaw, *J. Chem. Soc.*, 500 (1937).
97. Н. Бэрбулеску, Г. Бэдице, М. Н. Тиличенко, *ЖОХ*, **33**, 4027 (1963).
98. М. Н. Тиличенко, *Ученые записки СГУ*, **75**, 60 (1962).
99. A. Palsky, J. Hult, J. Dreux, *C. r.*, **262**, 1543 (1966).
100. В. К. Гамов, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 1525 (1974).
101. Т. Д. Казаринова, Л. И. Маркова, В. Г. Харченко, *ХГС*, 511 (1990).
102. В. Г. Харченко, Л. И. Маркова, Т. Д. Казаринова, Л. М. Юдович, *ХГС*, 846 (1985).
103. C. G. Oveberger, J. J. Monagle, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4470 (1956).
104. M. Lipp, F. Dallacker, S. Munnes, *Liebigs Ann. Chem.*, **618**, 110 (1958).
105. Л. Н. Дончак, Т. В. Заболотнова, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *Химия дикарбонильных соединений*. Тез. докл., Рига, 1981, 69.
106. Т. В. Московкина, В. А. Каминский, В. И. Высоцкий, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 826 (1973).
107. Т. В. Московкина, М. Н. Тиличенко, *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов*, Изд-во СГУ, Саратов, 1996, 31.
108. Т. В. Московкина, Е. В. Чеботкевич, *Нуклеофильные реакции карбонильных соединений*. Тез. докл., Саратов, 1985, 22.
109. Т. В. Московкина, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 821 (1983).
110. Т. В. Московкина, *XVI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии*. Тез. докл., С.-Петербург, 1998, 216.
111. W. Schneider, *Liebigs Ann. Chem.*, **438**, 115 (1924).
112. A. T. Balaban, P. T. Frangopol, G. Matzescu, C. D. Nenitzescu, *Bull. Soc. Chim. France*, 298 (1962).
113. A. T. Balaban, *Tetrahedron*, **26**, 739 (1970).
114. Г. В. Павель, М. В. Денисенко, Н. П. Багрина, *Химия дикарбонильных соединений*. Тез. докл., Рига, 1981, 174.
115. М. Н. Тиличенко, В. Г. Харченко, *ЖОХ*, **30**, 2283 (1960).
116. М. Н. Тиличенко, В. Г. Харченко, *ЖОХ*, **29**, 2370 (1959).
117. В. А. Каминский, А. Н. Саверченко, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 1539 (1970).
118. Л. М. Еремеева, Ю. Ф. Василенко, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 1361 (1977).
119. N. Sugimoto, *J. Chem. Soc. Jpn, Pure Chem. Sect.*, **64**, 192 (1944).
120. Т. В. Московкина, М. Н. Тиличенко, В. Н. Куриленко, *Хим.-фарм. журн.*, № 7, 3 (1973).
121. N. Barbulescu, F. Potmischil, *Tetrahedron Lett.*, 5276 (1969).
122. N. Barbulescu, F. Potmischil, *Rev. Roum. Chim.*, 1427 (1969).
123. N. Barbulescu, F. Potmischil, *Tetrahedron Lett.*, 2309 (1969).
124. N. Barbulescu, F. Potmischil, O. Romer, *Rev. Chim. (RSR)*, **21**, 451 (1970).
125. В. И. Высоцкий, *ЖОрХ*, **4**, 1494 (1968).
126. В. И. Высоцкий, *ХГС*, 1236 (1970).
127. С. А. Шумаков, В. А. Каминский, *ХГС*, 525 (1992).
128. А. П. Кривенько, Т. Г. Николаева, В. Г. Харченко, *ХГС*, 435 (1987).
129. А. П. Кривенько, П. В. Решетов, Т. Г. Николаева, *Башкир. хим. журн.*, **3**, 125 (1996).
130. Т. Г. Николаева, П. В. Решетов, А. П. Кривенько, *ХГС*, 867 (1997).
131. А. П. Кривенько, Т. Г. Николаева, *Восстановительное аминирование в синтезе азаетероциклов*, Изд-во СГУ, Саратов, 1991, 82.
132. А. П. Кривенько, Т. Г. Николаева, *Химия пяти- и шестичленных N,O-содержащих гетероциклов*, Изд-во СГУ, Саратов, 1997, гл.10, 162.

Саратовский государственный
университет им. Н. Г. Чернышевского,
Саратов 410026
e-mail: sorokin@info.sgu.ru

Поступило в редакцию 21.03.2001
После доработки 10.04.2003