

СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ ДИАЦЕТИЛ(ДИАЛКОКСИКАРБОНИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРОКСИЦИКЛОГЕКСАНОНОВ

А.И.Исмиев, А.М.Магеррамов, В.А.Сукач*, М.В.Вовк*

Бакинский государственный университет

Азербайджан, 1148, г. Баку, ул. Академика Захида Халилова, 23. E-mail: arif_ismiev@mail.ru

* Институт органической химии НАН Украины

Ключевые слова: гидроксциклогексаноны; дикетонная конденсация; таутомерия; аннелирование; дегидратация; ароматизация

Обобщены и систематизированы литературные источники, свидетельствующие о важности диацетил (диалкоксикарбонил)замещенных гидроксциклогексанонов как высокофункциональных карбоциклических соединений, с одной стороны, а также о перспективности исследований в области разработки на их основе методов получения разнообразных гетероциклических систем, с другой. Отмечено, что основным методом синтеза диацетил(диалкоксикарбонил)замещенных циклогексанолонов является дикетонная конденсация ацетилацетона или ацетоуксусного эфира с альдегидами при наличии каталитических количеств пиперидина. Важным положительным моментом такого подхода является вариабельность исходных реагентов, что позволяет в широких пределах видоизменять состав заместителей. Вместе с тем, зависимость регионарности и селективности реакции от множества факторов делает исследования в этом направлении интересными и не всегда предсказуемыми. Кроме того, обсуждено явление кето-енольной таутомерии диацетилзамещенных циклогексанолонов и определены факторы, контролирующие устойчивость их енольной формы. Сделан вывод о том, что реакции указанных поликарбонильных соединений с амбидентными азотсодержащими нуклеофильными реагентами являются эффективным вариантом синтеза новых представителей биоперспективных карбоаннелированных гетероциклов: изоксазолов, пиразолов, триазоло[3,4-*b*]хинолинов, тиено [2,3-*c*]изохинолинов и пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов. Подчеркнута значимость для органического синтеза процессов окисления, дегидратации и ароматизации гидроксциклогексанонов.

THE SYNTHESIS AND REACTIONS OF DIACETHYL(DIALKOXYCARBONYL) SUBSTITUTED HYDROXYCYCLOHEXANONES
A.I.Ismiyev, A.M.Maherramov, V.A.Sukach, M.V.Vovk

Key words: cyclohexanones; diketone condensation; tautomerism; annulation; dehydration; aromatization
The literature sources concerning the importance of diacetyl (dialkoxy carbonyl) substituted hydroxycyclohexanones as highly functionalized carbocyclic compounds, on the one hand, as well as, on the other hand, the research prospects in the field of synthetic methods development based on these compounds for obtaining various heterocyclic systems have been generalized and systematized. It has been noted that the main method of the synthesis for diacetyl (dialkoxy carbonyl) cyclohexanones is diketone condensation of acetylacetone or ethyl acetoacetate with aldehydes in the presence of catalytic amounts of piperidine. An important useful peculiarity of this approach is a variation of the initial reagents, allowing modification of the substituents in a wide range. However, the dependence of selectivity and regiodirection of the reaction on various factors makes the studies in this area quite interesting and not always predictable. The phenomenon of keto-enol tautomerism of diacetyl substituted cyclohexanones and factors that control stability of their enol form have been discussed. It has been concluded that reactions of these multicarbonyl compounds with ambident nitrogen-containing nucleophilic reagents are efficacious for the synthesis of new biologically promising representatives of carbocyclic heterocycles, such as isoxazoles, pyrazoles, triazolo[3,4-*b*] quinazolines, thieno[2,3-*c*]isoquinolines and pyrazolo[3,4-*c*]isoquinolines. The importance of oxidation, dehydration and aromatization processes of hydroxycyclohexanones for organic synthesis has been emphasized.

СИНТЕЗ ТА РЕАКЦІЇ ДІАЦЕТИЛ(ДІАЛКОКСИКАРБОНІЛ)ЗАМІЩЕНИХ ГІДРОКСИЦИКЛОГЕКСАНОНІВ
А.І.Ісмієв, А.М.Магеррамов, В.А.Сукач, М.В.Вовк

Ключові слова: гідроксциклогексанони; дикетонна конденсація; таутомерія; анелювання; дегідратація; ароматизація

Узагальнені та систематизовані літературні джерела, які свідчать про важливість діацетил(діалкоксикарбоніл) заміщених гідроксциклогексанонів як високофункціональних карбоциклических сполук, з одного боку, так і перспективність досліджень в області розробки на їх базі методів одержання різноманітних гетероциклических систем, з іншого. Відзначено, що основним методом синтезу діацетил(діалкоксикарбоніл) заміщених циклогексанолонів є дикетонна конденсація ацетилацетону або ацетооцтового естеру з альдегідами при наявності каталітичних кількостей піперидину. Важливим позитивним моментом такої методології є варіабельність вихідних реагентів, що дозволяє в широких межах видозмінювати склад замісників. Разом з тим залежність регіонарності і селективності реакції від багатьох факторів робить дослідження в цьому напрямку цікавими і не завжди передбачуваними. Окрім цього в огляді обговорено явище кето-енольної таутомерії діацетилзаміщених гідроксциклогексанонів і визначені фактори, які контролюють стійкість їх енольної форми. Зроблено висновки, що реакції вказаних полікарбонільних сполук із амбидентними нуклеофільними реагентами є ефективним варіантом синтезу нових біопривабливих представників карбоанельованих гетероциклів: ізоксазолів, пиразолів, триазоло[3,4-*b*]хінолінів, тієно[2,3-*c*]ізохінолінів та пиразоло[3,4-*c*]ізохінолінів. Підкреслена значимість для органічного синтезу процесів окиснення, дегідратації та ароматизації гідроксциклогексанонів.

Карбонильные и поликарбонильные соединения занимают одну из ведущих позиций в органической химии и представляют собой важные объекты для теоретических и синтетических исследований. Особое место в ряду поликарбонильных соединений принадлежит диацетил(диалкоксикарбонил)замещенным гидроксциклогексанонам. Наличие обширной сырьевой базы в виде доступных 1,3-диоксо соединений (ацетилацетон, ацетоуксусный эфир), алифатических и ароматических альдегидов высокий химический потенциал, обусловленный присутствием оксогрупп различного типа, делает указанные соединения весьма ценными строительными блоками органического синтеза. Являясь поликарбонильными соединениями, они способны взаимодействовать с нуклеофильными реагентами, вступать в реакции конденсации и гетероциклизации. Это позволяет получать широкий круг производных, в том числе и обладающих практически ценными свойствами.

С учетом того факта, что последний обзорный материал по данной тематике [1] опубликован в 1999 г., представлялось целесообразным проанализировать и систематизировать оригинальные источники, охватывающие достижения в химии

ацетил(алкоксикарбонил)замещенных гидроксциклогексанонов за последние 15 лет.

1. Способы получения диацетил(диалкоксикарбонил)замещенных гидроксциклогексанонов

Оптимальным методом синтеза диацетил(диэтоксикарбонил) замещенных гидроксциклогексанонов **5**, **6** является diketонная конденсация ацетилацетона **1** или ацетоуксусного эфира **2** с альдегидами в соотношении 2:1 [1] (схема 1). В качестве катализатора обычно используется пиперидин. Реакция хорошо изучена и позволяет получать гидроксциклогексаноны с одинаковыми ацетильными (этоксикарбонильными) заместителями.

Дикетонная конденсация включает три основных стадии: кротоновую конденсацию с образованием халконов **3a,b**, дальнейшую конденсацию Михаэля с образованием 1,5-дикетонов **4a,b** и внутримолекулярную альдолизацию последних, приводящую к гидроксциклогексанонам **5**, **6**.

Сорокин В.В. [2] показал, что гидроксциклогексаноны **7** и **8**, содержащие замещенные ароматические ядра, с хорошими выходами получают при 20°C в течение 7 суток (схема 2). Однако при конденсации ацетилацетона с 2-фтор-

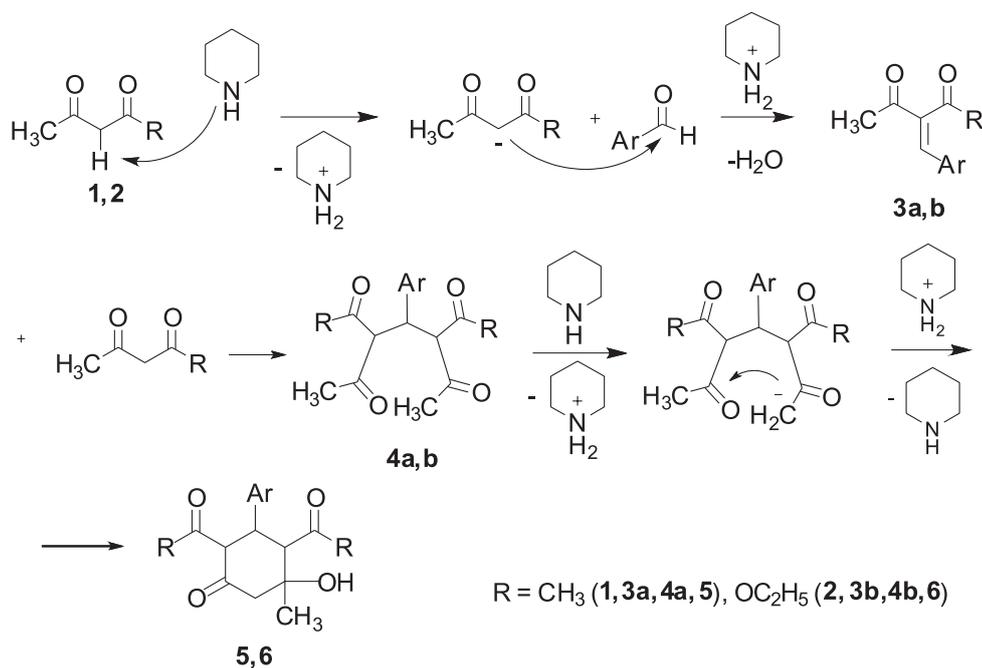


Схема 1

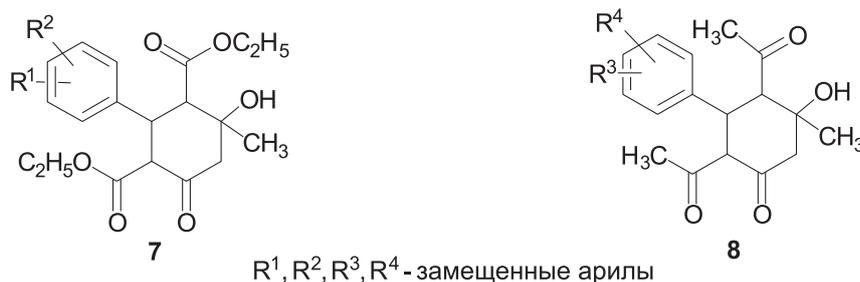


Схема 2

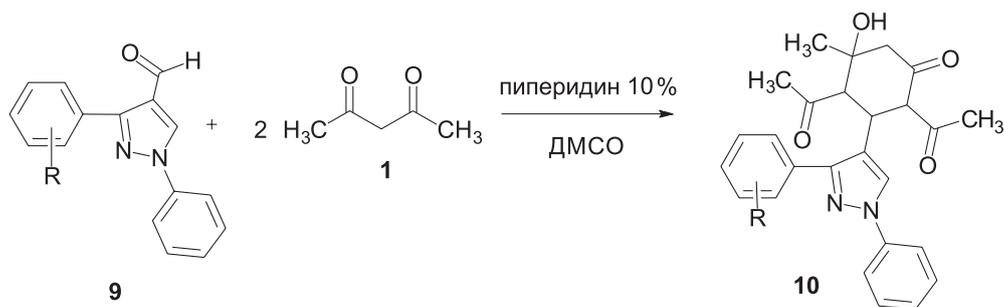


Схема 3

2-хлор-, 2-метокси-, 2-нитро-, 3,4-диметоксибензальдегидами соответствующие кетоны образуются с невысокими (37-50%) выходами.

В то же время при использовании ароматических альдегидов с заместителями с положительным мезомерным эффектом (4-гидрокси-, 4-диметиламино- и 4-гидрокси-3-метокси) через 7 суток из реакционной смеси выделяются халконы с выходом 41-60%, и только при длительном выдерживании реакционной смеси (до 14 суток) конденсация идет глубже с образованием целевых гидроксициклогексанонов.

Примером использования гетероциклических альдегидов в дикетонной конденсации служит реакция пиразол-4-карбальдегидов 9 с ацетилацетоном, приводящая к диацетилзамещенным 1H-пиразолилгидроксициклогексанонам 10 с выходами 66-72 % [3] (схема 3).

В некоторых случаях, в зависимости от строения альдегида и метиленовой компоненты, дикетонная конденсация останавливается на стадии образования халкона или же кислородсодержащих гетероциклических соединений. Например,

при использовании 5-нитрофурфузола единственными продуктами являются фурфурилиденпроизводные 12, 13 [4] (схема 4).

При введении гидроксильной группы в *o*-положение бензальдегида его конденсация с ацетилацетоном либо с эфирами ацетоуксусной кислоты не приводит к образованию β -кетолов. Первоначальный интермедиат А вследствие благоприятного пространственного расположения фенольного гидроксильного и карбонильного групп претерпевает *O*-циклизацию с образованием 3-ацетил-2-гидрокси-2-метил-2H-хромена 14 или 3-ацетил-кумарина 15 [5, 6] (схема 5). Показано, что высокий выход последнего может быть достигнут в присутствии пиперидина при соотношении метиленовой компоненты: альдегид = 2:1. Примечательно, что образующийся α,β -непредельный кетон циклизуется с участием сложноэфирной, а не ацетильной группы, вероятно, вследствие термодинамического контроля реакции.

Наглядным примером влияния строения метиленовой компоненты на характер и направление конденсации с ароматическими альдегидами

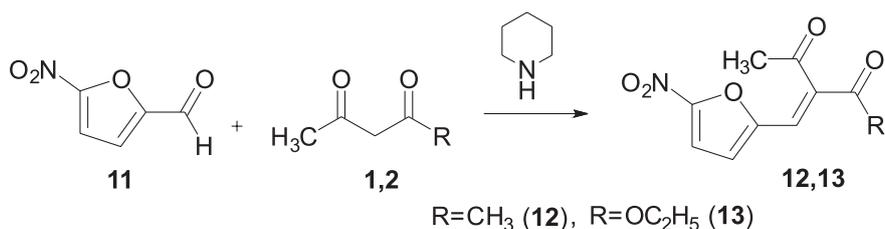


Схема 4

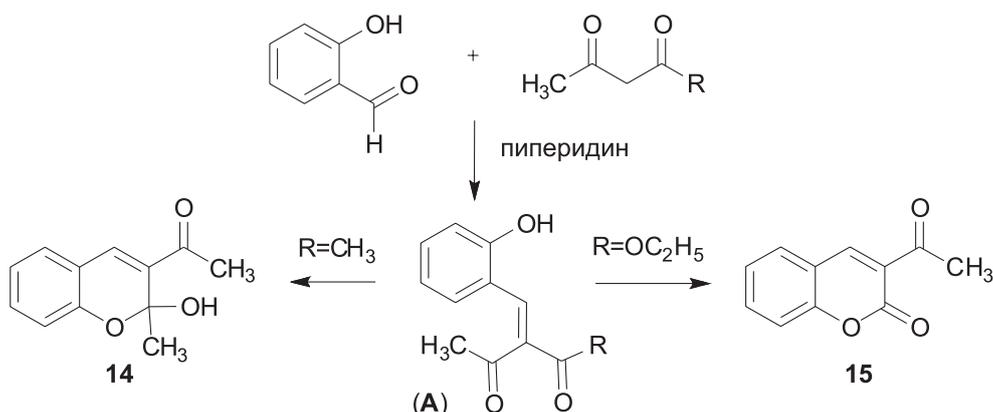


Схема 5

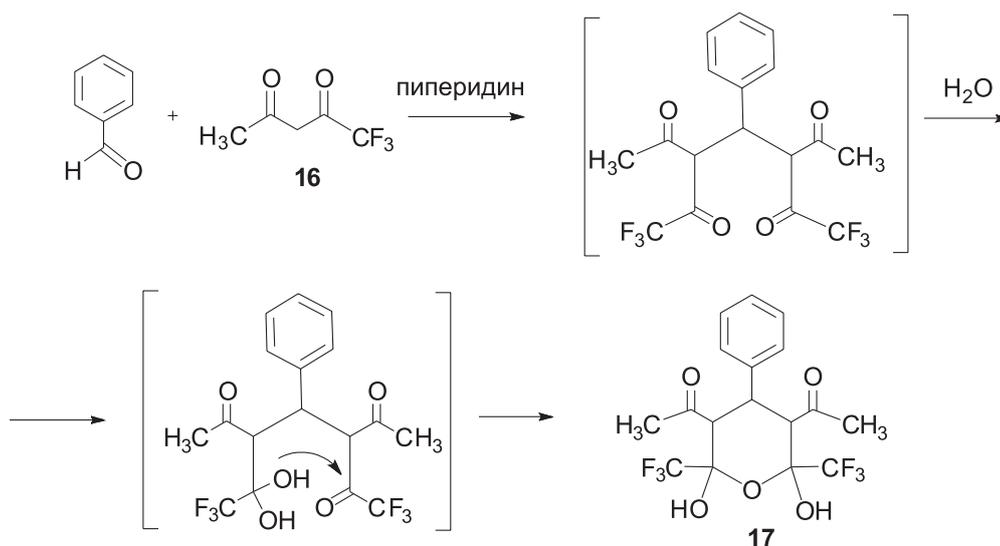


Схема 6

является необычно протекающая конденсация бензальдегида с 1,1,1-трифтор-2,4-пентандионом **16** в условиях основного катализа, которая приводит к 3,5-диацетил-2,6-дигидрокси-2,6-бис(трифторметил)-4-фенилпирану **17** [7] (схема 6). Особенность образования последнего состоит в стадии кетализации, которая реализуется за счет гидратации одной из кетонных групп, активированной трифторметильным заместителем с последующей атакой гидроксильной группы трифторацильной функции по полуацетальному механизму.

Дикетонной конденсацией с выходами 65-90% получены гидроциклогексаноны с дикарбоксамидными заместителями **18**, проявляющими антимикробное действие [8] (схема 7).

Синтез циклогексанолонов **21** с различными карбонилсодержащими заместителями представ-

лен незначительным количеством примеров и был осуществлен в условиях основного катализа при эквимольном соотношении реагентов в две стадии: сначала получали халконы **19** и **20**, а затем – целевые продукты [9] (схема 8).

В указанных условиях нельзя также исключить возможность образования циклогексанолона **B** (схема 9).

Строение соединений **21** было строго доказано с помощью NOESY 2D ЯМР спектра на примере циклогексанкарбоксилат β-кетона с фенильным заместителем, в котором обнаружено взаимодействие протонов метильных групп ацетильного заместителя и алициклического фрагмента (1,75/1,32 м.д.), что возможно только в случае их вицинального расположения. Также выявлены остальные взаимодействия, подтверждающие структуру: протонов

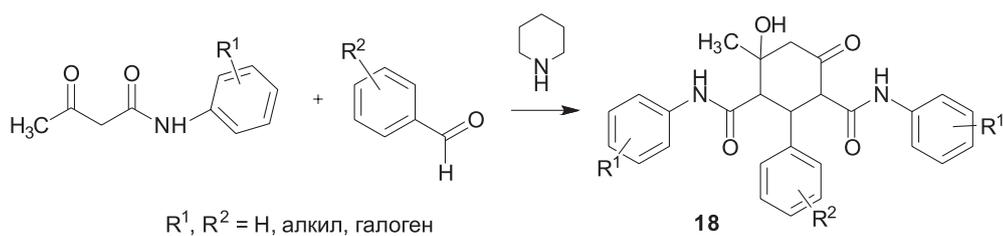


Схема 7

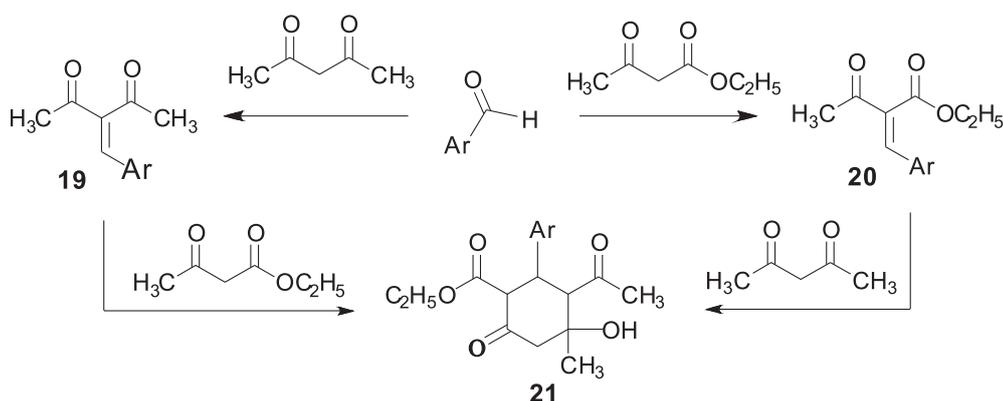


Схема 8

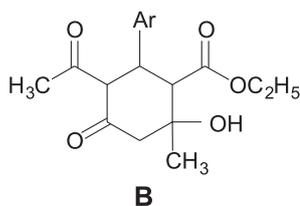


Схема 9

метильной группы ацетильного заместителя с аксиальным протоном в положении 2 (1,75/3,93 м.д.), метильной группы ацетильного заместителя с аксиальным протоном при C³ (1,75/3,31 м.д.) и с обоими протонами при C⁵ (1,75/2,52, 2,68 м.д.) (схема 10).

Другой тип гидроксциклогексанонов с различными карбонилсодержащими заместителями **24** получен аналогичным путем с использованием ацетоацетамидов **22** и ариленацетилацетонов **23** [10] (схема 11).

Иначе протекает реакция этоксикарбонил-ацетамидов **25** с ариленацетилацетоном **26**: после

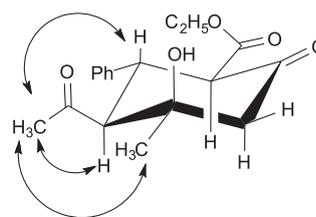


Схема 10

формирования аддукта Михаэля происходит гетероциклизация с образованием производных пиперидин-3-карбоксилатов **27** (схема 12).

В некоторых случаях, например, при реакции этилового эфира ацетоуксусной кислоты с фурфурол дикетонная конденсация не останавливается на стадии образования фурилзамещенного циклокетола, а подвергается дальнейшему превращению в лактонный интермедиат **С**, декарбоксилирование которого приводит к производному циклогексена **29** [11] (схема 13). На примере молекулярной модели промежуточного лактона показано, что расстояние между атомом кис-

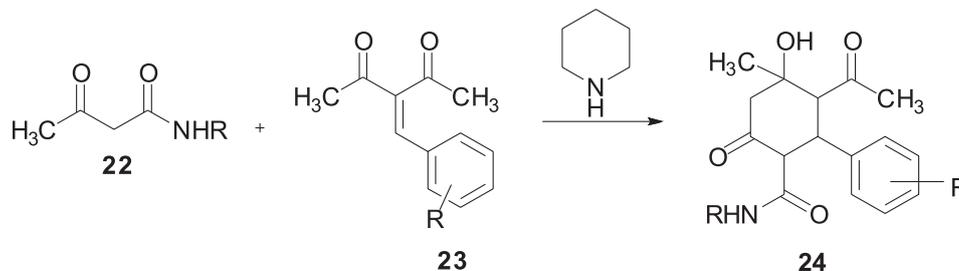


Схема 11

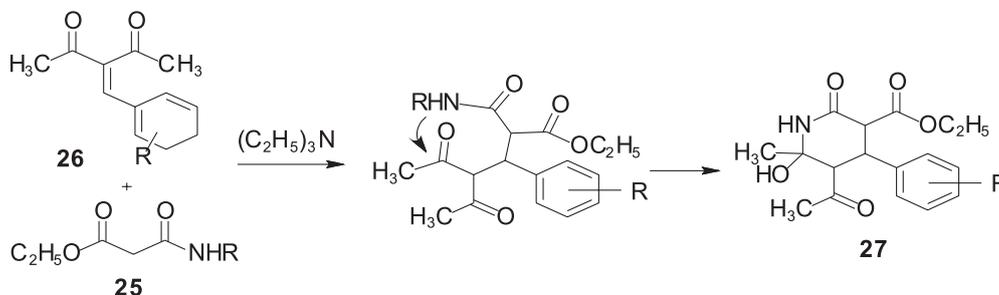


Схема 12

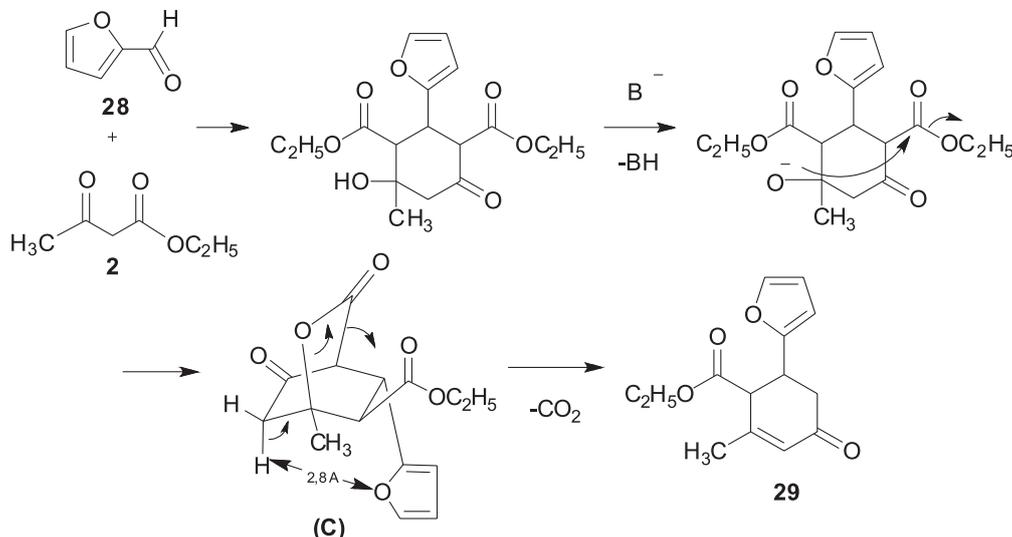


Схема 13

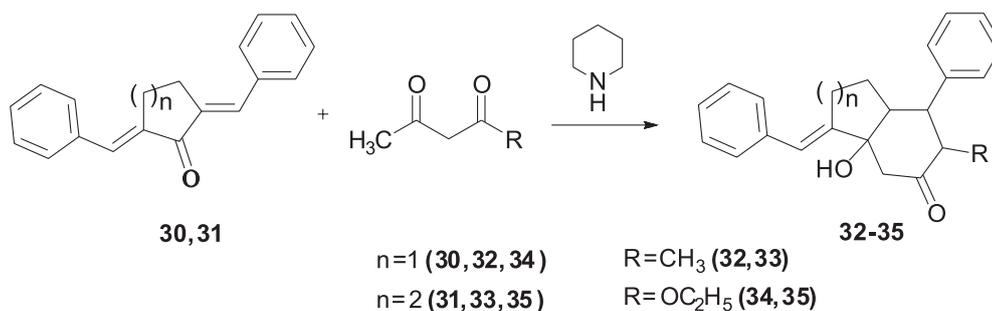


Схема 14

лорода и атомом водорода метиленовой группы в нем близко к водородной связи (2,4-2,8 Å), что способствует депротонированию с последующим расщеплением лактона и его декарбоксилированием до енона.

В работе [12] описана реакция симметричных диенонов циклопента- (гекса)нового ряда **30, 31** с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром в растворе ДМФА в условиях основного катализа, результатом которой является образование карбоциклических продуктов – гидрированных производных индана **32, 34** и нафталина **33,35** с выходами 65-70% (схема 14).

Взаимодействие несимметричных фенилметиленфурилметиленциклоалканонов **36** и **37** с ацетоуксусным эфиром и ацетилацетоном реализуется с участием фенилметиленового фрагмента молекулы и образованием продуктов региоспецифической **38, 39** или региоселективной **40, 41** циклоконденсации (схема 15).

В дикетонной конденсации может участвовать и используемый в эквимольном количестве вторичный амин, как, например, при взаимодействии альдегидов **44** с метиловым эфиром ацетоуксусной кислоты **45** и морфолином **46** в мольном соотношении 1:2:1.5 соответственно в кипящем бензоле в присутствии кислотного катализатора. Продуктами такой реакции являются морфолиноциклогексадиены **47**, образующиеся с выходами 68-83% [13] (схема 16).

Возможный механизм синтеза соединений **47** представлен на схеме 17. Наиболее вероятно, что на начальной стадии вследствие конденсации по Кневенагелю образуются промежуточные енамины **D** и халконы **E**, последующая конденсация которых по Михаэлю приводит к промежуточным аддуктам **F**, склонным к внутримолекулярной кетализации. Однако на этой стадии процесс не останавливается, а сопровождается дегидратацией, приводящей к целевым продуктам.

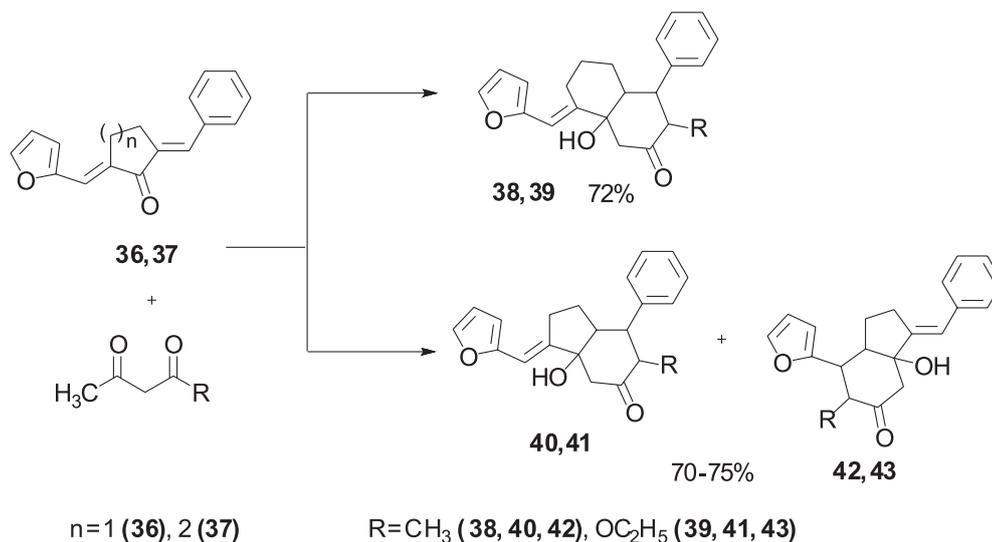


Схема 15

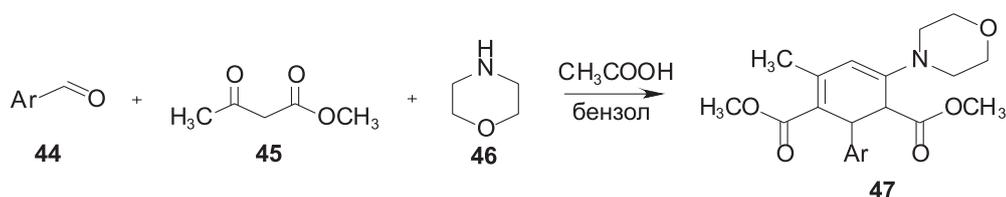


Схема 16

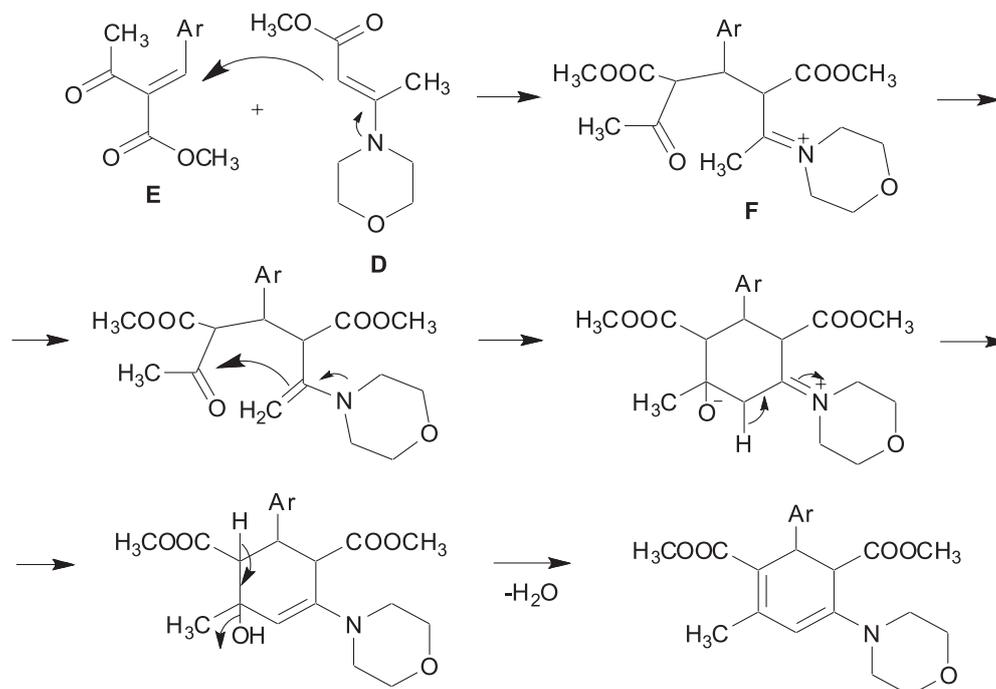


Схема 17

2. Таутомерия диацетилзамещенных гидроксциклогексанонов

В соответствии с литературными аналогиями [14] можно было ожидать, что диацетилзамещенные гидроксциклогексаноны общей формулы **5** будут существовать в трех таутомерных формах: кетонной **5a** и двух енольных **5b** и **5c**, образованных соответственно за счет прототропии от атома C^2 алицикла к атому кислорода алициклической либо экзоциклической карбонильных групп (схема 18).

Единственный пример выделения в индивидуальном состоянии всех 3 форм описан для 3-фенилзамещенного гидроксциклогексанона **5** [15]. Сорокину В.В. и сотр. [16] удалось выделить кето- и енольные формы различных *орто*-фенилзамещенных диацетилциклогексанолонов методом дробной кристаллизации из сухого бензола и установить влияние различных заместителей на кето-енольную таутомерию. Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод, что енольные формы, содержащие заместитель в *орто*-положении ароматического кольца, более устойчивы, чем кетонные, и енолизации кетолов способствуют:

- наличие электроакцепторных групп в ароматическом кольце (NO_2 , F, Cl) и алицикле (ацетильная группа);
- положение заместителей в ароматическом кольце (*- орто* > *- пара*);
- влияние *орто*-заместителя в фенильном кольце на подвижность атома водорода, ответственного за енолизацию.

Последний факт, вероятно, объясняется образованием внутримолекулярных водородных связей типов $F \cdots H$, $Cl \cdots H$, $CH_3O \cdots H$, $O-N=O \cdots H$.

С учетом вышеизложенного процесс енолизации можно представить так, как это показано на схеме 19.

Пространственное сближение (*a,e-цис*) и взаимодействие *орто*- заместителя с метиновой группой способствует депротонизации и перемещению протона к атому кислорода алициклической карбонильной группы. Затем следует изменение геометрии алицикла и образование квазиароматического кольца, стабилизированного водородной связью.

Наличие в диацетилзамещенных циклогексанолонах дикарбонильного фрагмента позволяет

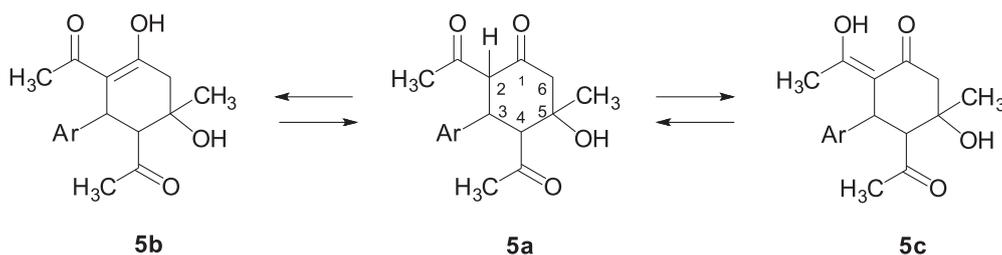


Схема 18

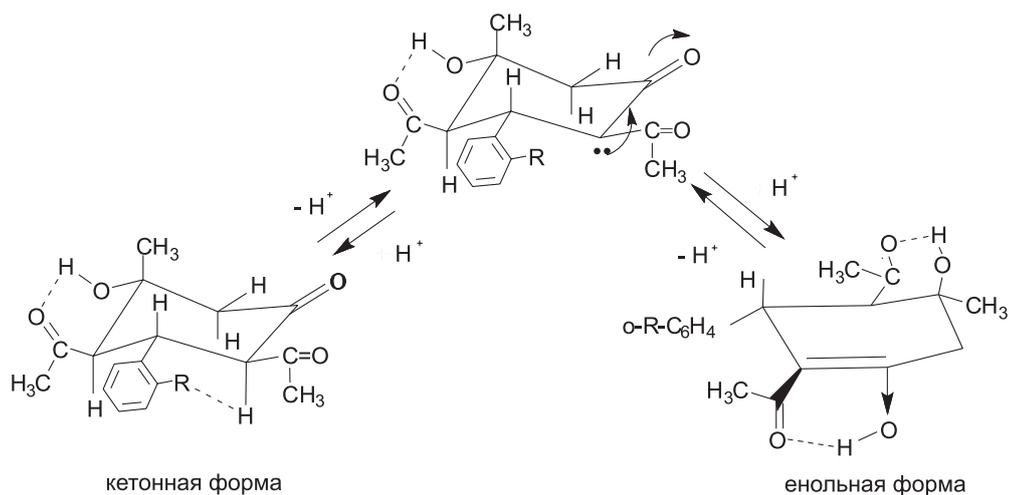


Схема 19

предположить возможность образования комплексов, похожих на ацетилацетонаты, что являлось бы ещё одним из доказательств енольной формы. В работе [17] впервые приведен синтез медных комплексов **48** на основе 2,4-диацетил-Зарил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов **5** и диацетата меди с выходами 50-76%, в которых атом меди ковалентно связан с кислородом гидроксильной группы енола и координационно – с карбонильным кислородом (схема 20).

При взаимодействии циклогексанонов **5** с эфирами трехфтористого бора **49** получены внутри-

молекулярные бороdifториды енольных форм **49a-c**, что подтверждает регионаправленную енолизацию за счет алициклической карбонильной группы [18] (схема 21).

При исследовании взаимодействия диацетил (диалкоксикарбонил) замещенных гидроксциклогексанонов с алкилгалогенидами найдено, что в условиях катализа щелочью, кислотами Льюиса либо без катализатора наряду с продуктами O-алкилирования **50** могут образовываться продукты конкурирующей дегидратации – еноны **51** [19, 20] (схема 22).

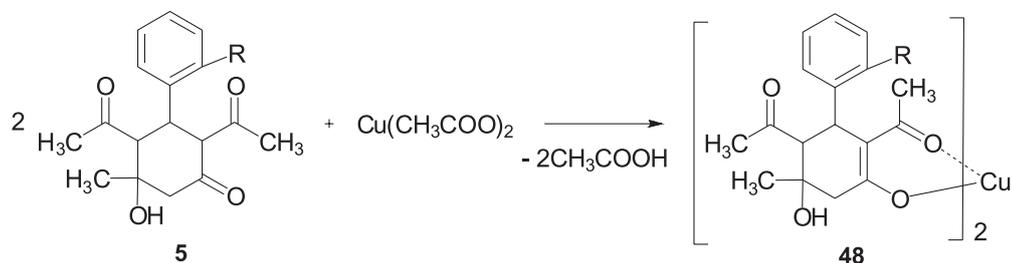
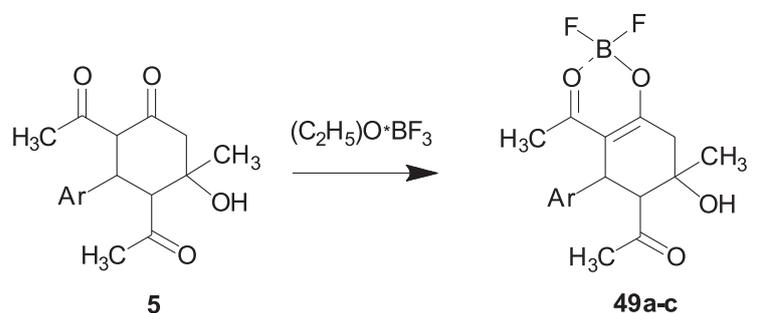


Схема 20



Ar = 4-CH₃OC₆H₄ (**a**), 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**b**), 4-HO-3-(C₂H₅O)C₆H₃ (**c**)

Схема 21

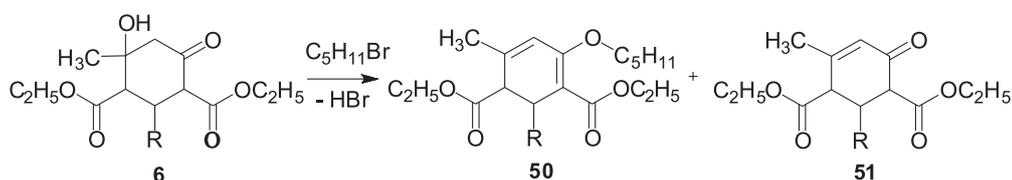


Схема 22

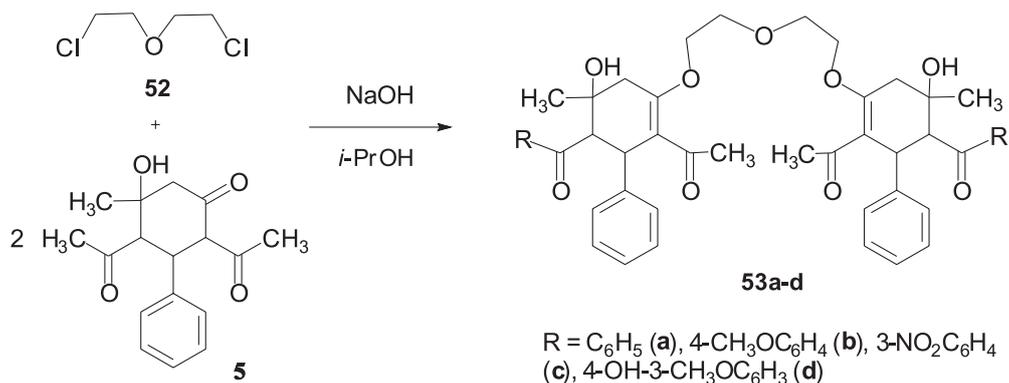


Схема 23

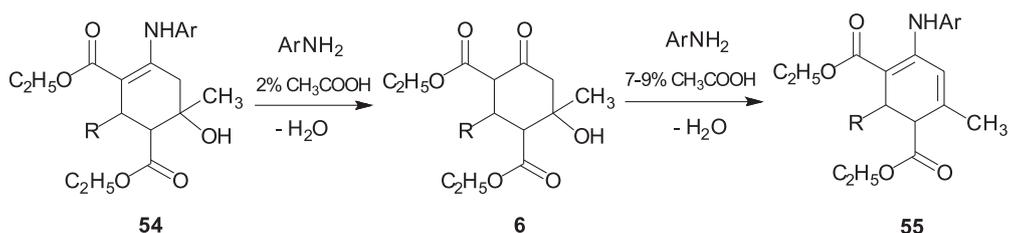


Схема 24

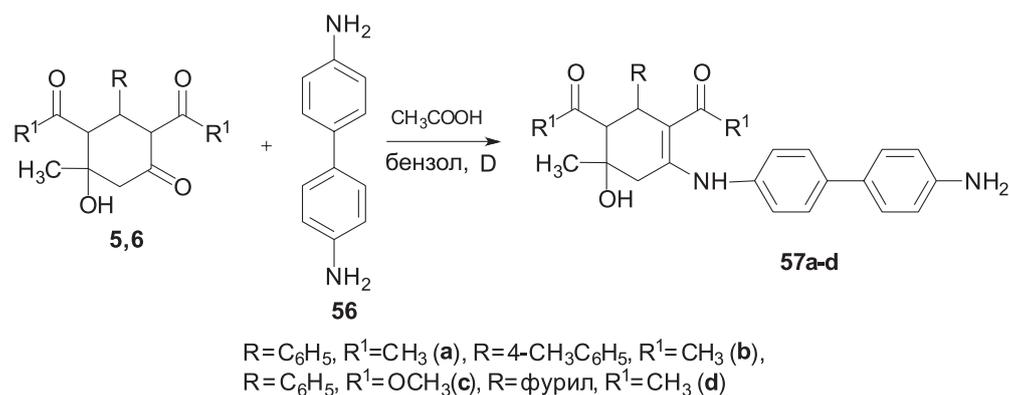


Схема 25

Для предотвращения дегидратации при алкировании циклогексанолонов **5** хлорексом **52** реакцию проводят в изопропиловом спирте, что позволяет сохранить третичные гидроксильные группы в краун-подандах **53a-d** (схема 23).

3. Реакции гидроксициклогексанолонов с азотсодержащими нуклеофилами

Сведения о реакциях диацетил(диалкоксикарбонил)замещенных циклогексанолонов с первичными аминами ранее обобщены в обзоре [1]. Более поздние исследования в этой области [21, 22] посвящены их взаимодействию с ароматическими аминами, содержащими различные по электронной природе заместители. Установлено, что при проведении реакции в бензоле в условиях кислотного катализа (2%-ная CH_3COOH) циклогексанолоны **6** реагируют с замещенными анилинами с образованием с выходами 20-70% циклогексенилариламинов **54**, выявляющих антифаговую активность [23]. При использовании в качестве катализатора 7-9%-ной уксусной кислоты направле-

ние реакции сдвигается в сторону диенаминов **55** (схема 24).

Реакция циклогексанолонов **5,6**, содержащих арильные и фурильный заместители, с бензидином (**56**) в условиях кислотного катализа (2%-ная уксусная кислота), независимо от соотношения реагентов, протекает как моноаминирование с образованием продуктов енаминного строения **57a-d** с выходами 40-76% [24] (схема 25).

Вторая аминогруппа в полученных соединениях малоактивна, вероятно, вследствие делокализации электронной пары по протяженной системе π -связей (схема 26).

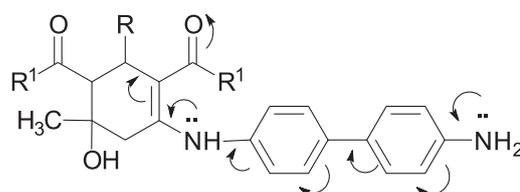


Схема 26

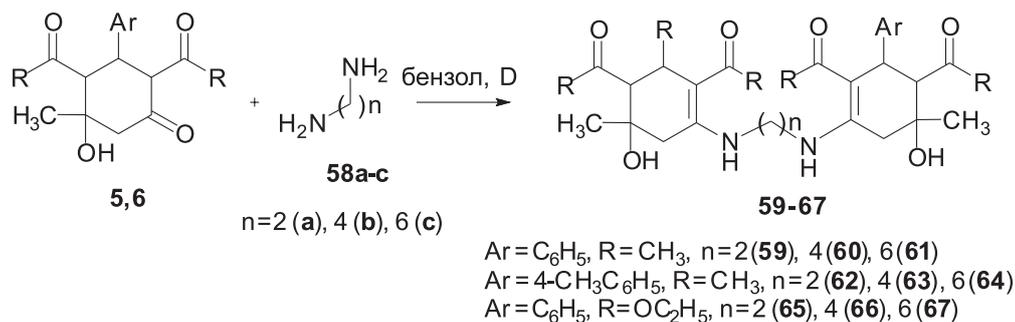


Схема 27

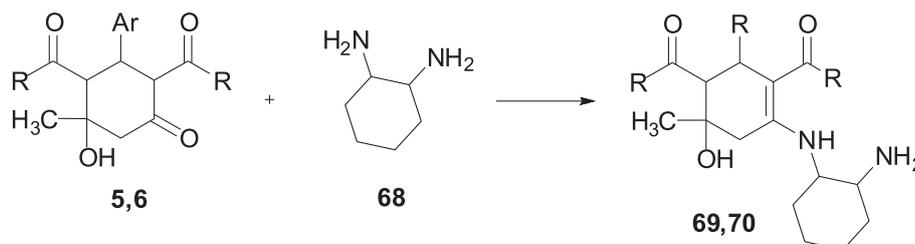


Схема 28

Иначе ведут себя алифатические диамины **58a-c**, которые реагируют с участием обеих аминогрупп диамина с образованием ендиаминов **59-67** [25] (схема 27).

В то же время реакция циклогексанолонов с циклогексил-1,2-диамином **68** протекает как моноаминирование с образованием енаминов **69, 70** с выходами 40-50%, что, по-видимому, обусловлено стерическими факторами (схема 28). Отсутствие возможной гетероциклизации в соединениях **69, 70** связано с *транс*-расположением аминогрупп в циклогексановом кольце аминирующего реагента и трудностями замыкания семичленного цикла.

Авторы публикаций [34-36] показали, что конденсация циклогексанолонов **5, 6** с этаноламином

71 и этиленгликолем **72** протекает с участием алициклической карбонильной группы, но приводит к разным продуктам – N-оксиэтилциклогексил-аминам **73, 74** в случае этаноламина и спироциклическим кеталам **75, 76** в случае этиленгликоля (схема 29).

Исмиев А.И. и сотр. [29] разработали синтетический метод, позволяющий получать при конденсации с алифатическим 1,2-диамином **77**, содержащим объемный 2-хлорпропиловый заместитель, диазаспироциклические соединения **78-81** (схема 30).

Подробным исследованием реакции диизопропил-1,3-дикарбоксилатов **82** с гидразин-гидратом в соотношении 1:1 в кипящем этаноле в отсутствие катализатора обнаружено образование 4,5,6,7-тетра-

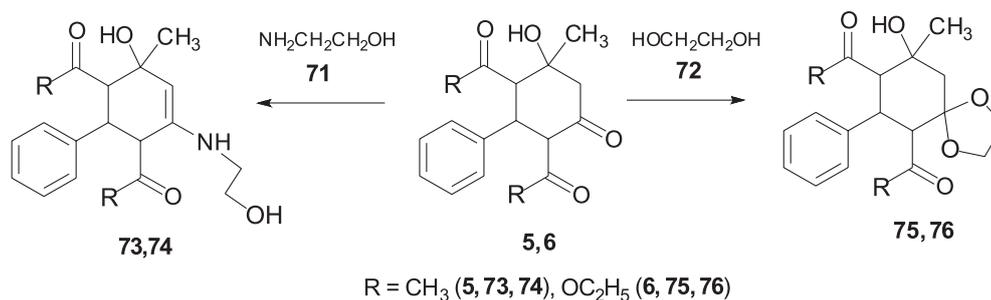


Схема 29

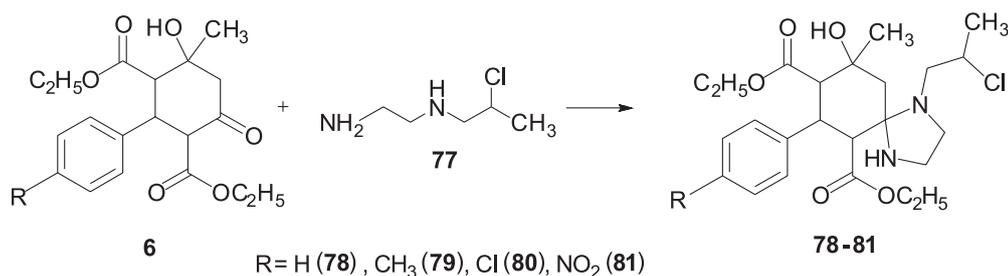


Схема 30

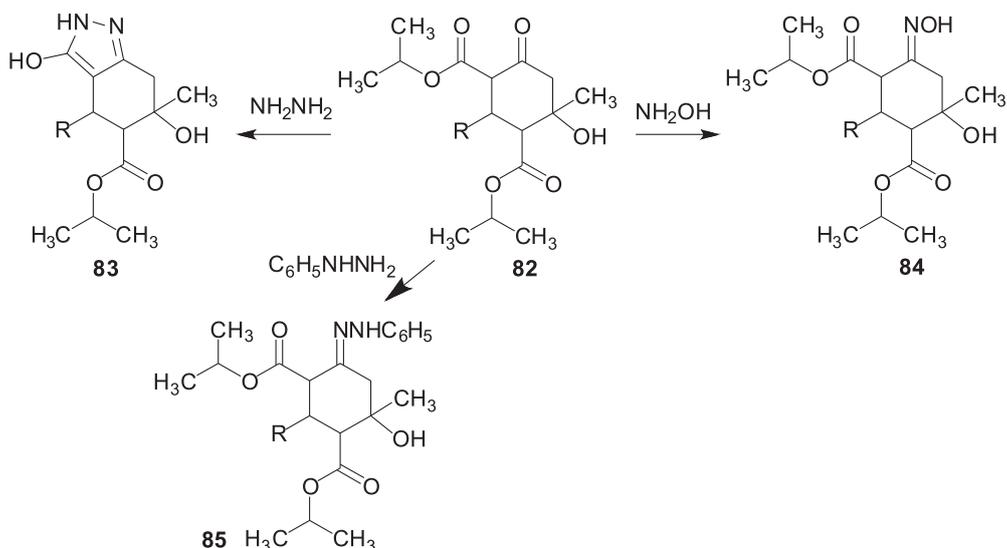


Схема 31

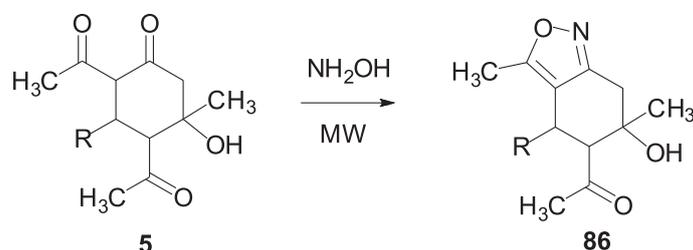


Схема 32

гидро-2*H*-индазол-5-карбоксилатов **83**. Аналогичное взаимодействие с гидроксиламином приводит к оксима **84**, а с фенилгидразином – к гидразонам **85** [30] (схема 31).

В отличие от диэфиров **82** их диацетильные аналоги **5** при конденсации с гидроксиламином в условиях микроволнового облучения образуют продукты гетероциклизации – карбоаннелированные изоксазолы **86** [31] (схема 32).

В то же время при взаимодействии пиразолилзамещенных циклогексанолонов **10** с гидроксил-

амином и гидразином наряду с гетероциклизацией происходит также дегидратация в циклогексановом кольце, приводящая к производным **87** и **88** соответственно [3] (схема 33).

Магеррамов А.М. и сотр. [32] осуществили последовательное превращение диацетилциклогексанолона **5** в индазолиниевую соль **89**, строение которой установлено методом РСА (схема 34).

Указанные авторы разработали метод прямого изоксазолоаннелирования диэтоксикарбонилзамещенного циклогексанолона конденсацией с

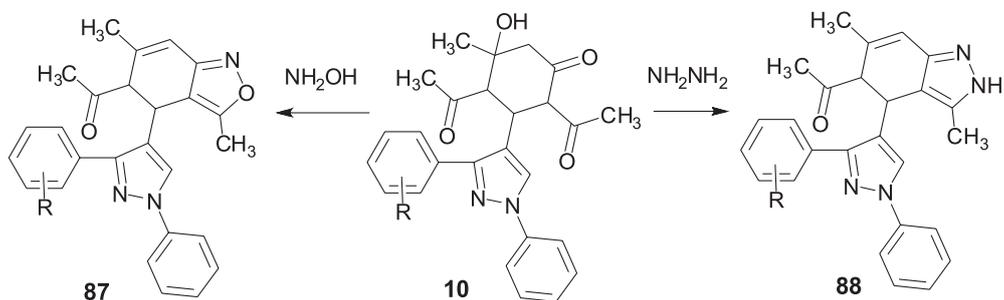


Схема 33

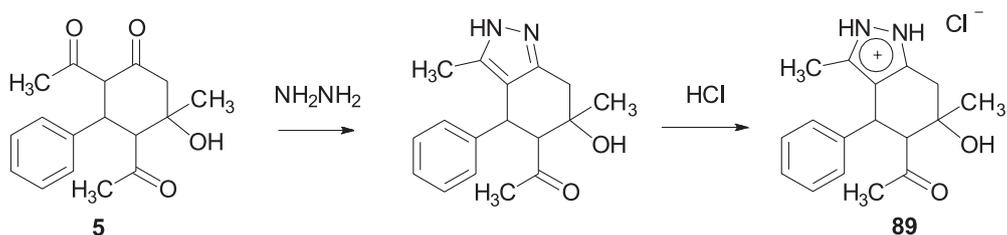


Схема 34

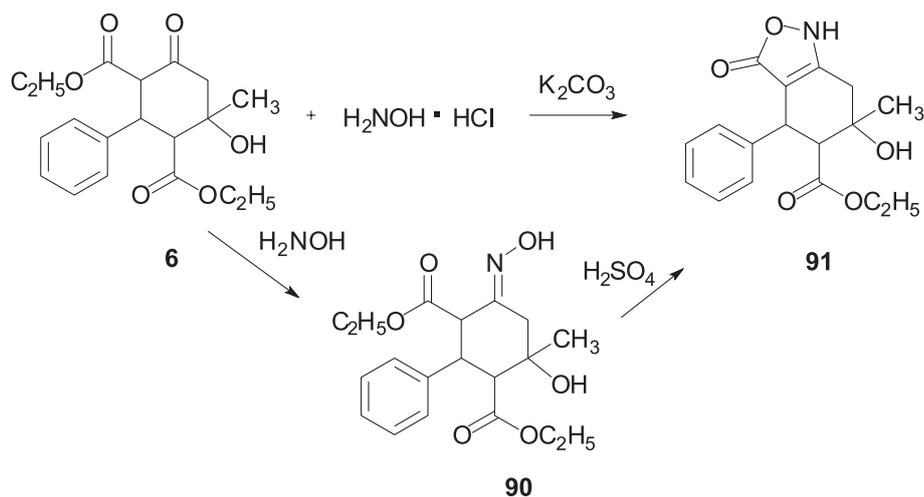


Схема 35

гидроксиламино в присутствии карбоната калия, а также показали, что целевое соединение **91** может быть получено из кетоксима **90** действием концентрированной серной кислоты [33-36] (схема 35).

Значительный синтетический и теоретический интерес представляют собой реакции циклогексанолонов с амбидентными аминоксолами. Показано, что циклоконденсация карбоксилатов **92a,b** с 3-амино-1,2,4-триазолом **93** протекает с реализацией обоих ожидаемых направлений, обуслов-

ленных наличием неэквивалентных нуклеофильных центров в молекуле последнего и приводит к смеси парных гетероциклических систем **94a**, **95a** и **94b**, **95b**, содержащих в своей структуре четыре конденсированных ядра, являющихся структурными аналогами антибиотиков тетрациклинового ряда [37] (схема 36).

В свою очередь, аналогичная азациклизация циклогексанолонов **5** и **6** отличается высокой региоселективностью и с выходами 72-81% приводит

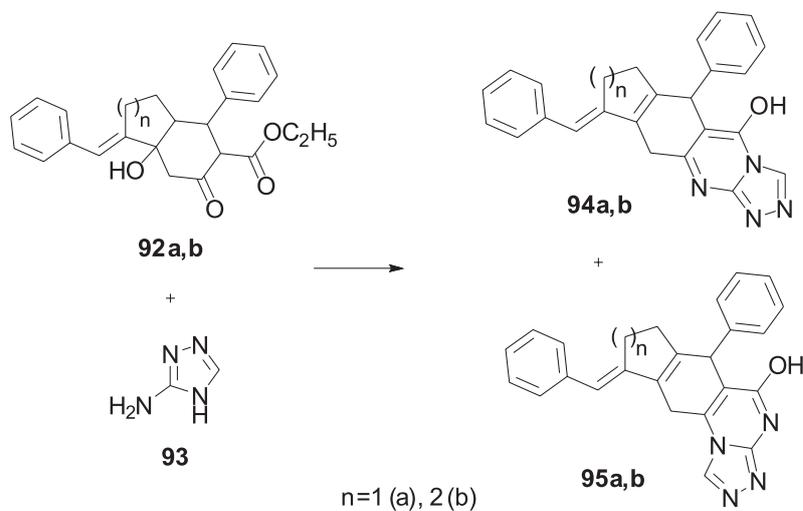


Схема 36

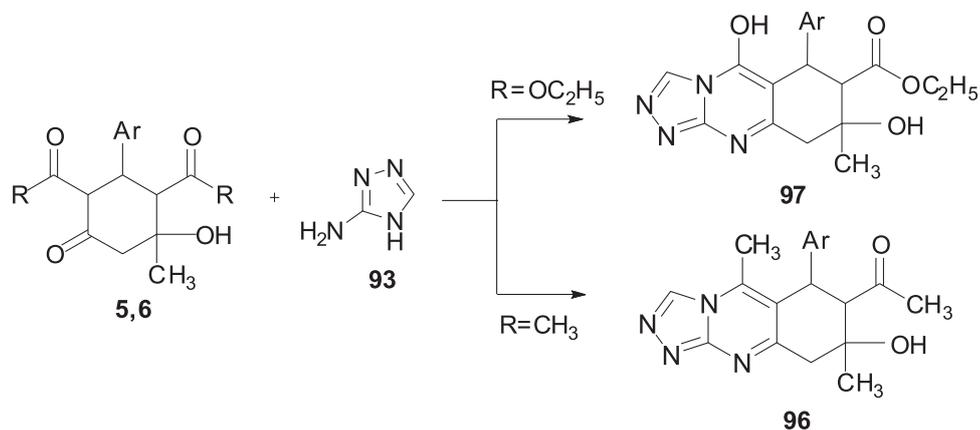


Схема 37

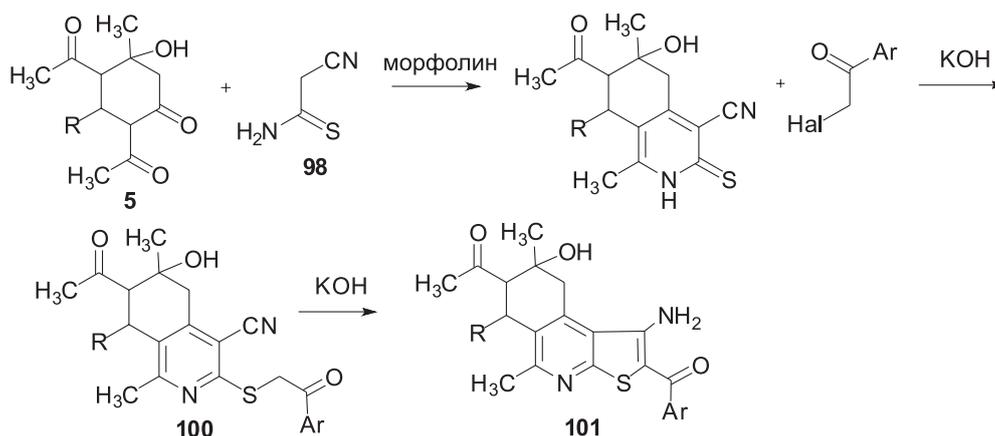


Схема 38

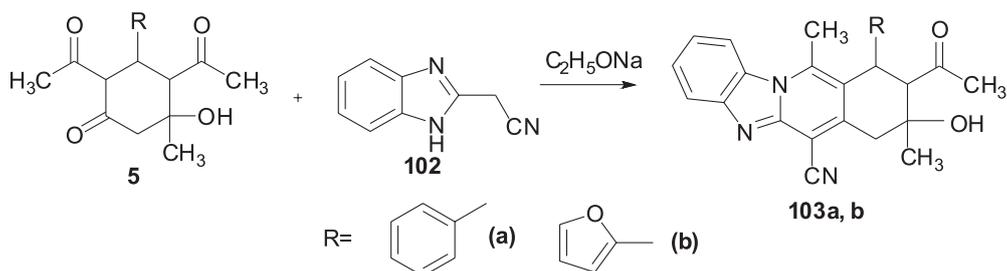


Схема 39

к образованию производных [1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолинов **96** и **97** [38] (схема 37). Структура полученных соединений однозначно была установлена с помощью данных ЯМР ^{13}C и двумерных спектров (NOESY, HSQS).

Циклоконденсация соединений **5** с циантиоацетамидом **98** в безводном этаноле в присутствии морфолина реализуется по схеме формирования производных изохинолина **99**, алкилирование которых галогенкетонами приводит к *S*-алкилтетрагидроизохинолинам **100**, склонным в щелочной среде к внутримолекулярной циклизации по Торпу с образованием замещенных тиено[2,3-*c*]изохинолинов **101** [39, 40] (схема 38).

Подобным образом протекает и циклизация с участием бензимидазолилацетонитрила **102**, успешно используемая для синтеза производных тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолинов **103a,b** [40] (схема 39).

Еще один представитель амбидентных аминокислот – 3-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-5-он **104** также региоселективно реагирует с диаце-

тилциклогексанолонами с образованием пиразоло[3,4-*c*]изохинолин-1-онов **105**, имеющих структуру цвиттер-иона [41] (схема 40).

При исследовании реакции алкилирования полициклических соединений **105** выявлено, что ее направление зависит от природы растворителя. В ДМФА имеет место *N*-алкилирование с образованием *N*-алкилпиразоло[3,4-*c*]изохинолинов **106**, тогда как в ДМСО выделены продукты *O*-алкилирования **107** [42] (схема 41).

Продуктами взаимодействия диацетилциклогексанолонов с малонодинитрилом при 60°C в абсолютном этаноле в присутствии морфолина являются производные гексагидроизохинолина **108** [43] (схема 42).

Вероятный механизм формирования частично гидрированных изохинолинов **108** заключается в первоначальном образовании способного к енолизации интермедиата **J**, внутримолекулярно циклизующегося в иминопиперан **H**, который затем в результате рециклизации Димрота трансформируется в целевые продукты.

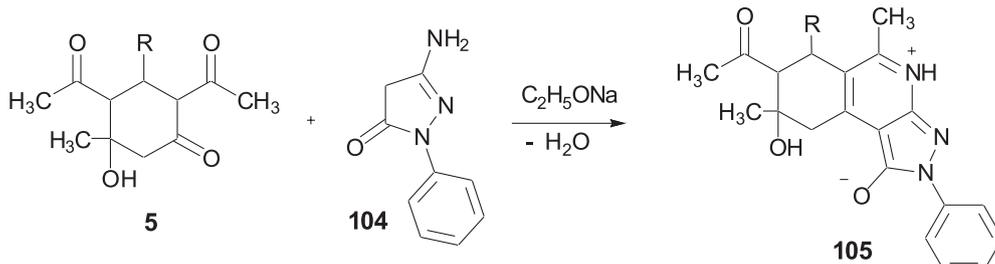


Схема 40

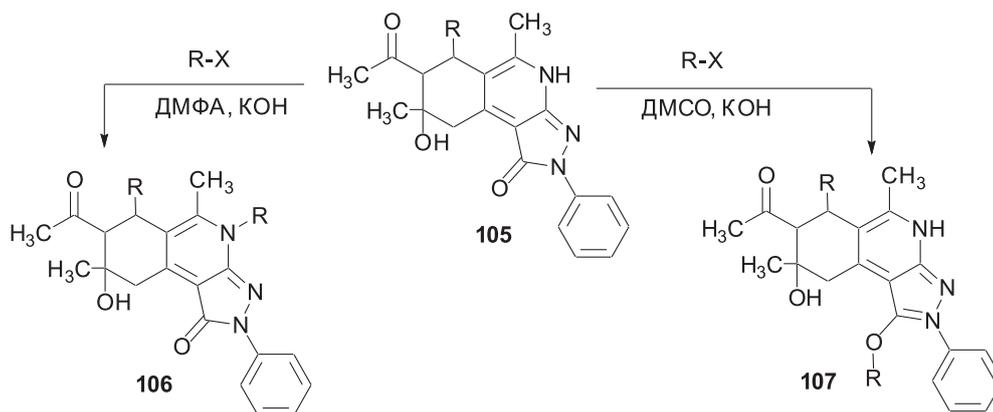


Схема 41

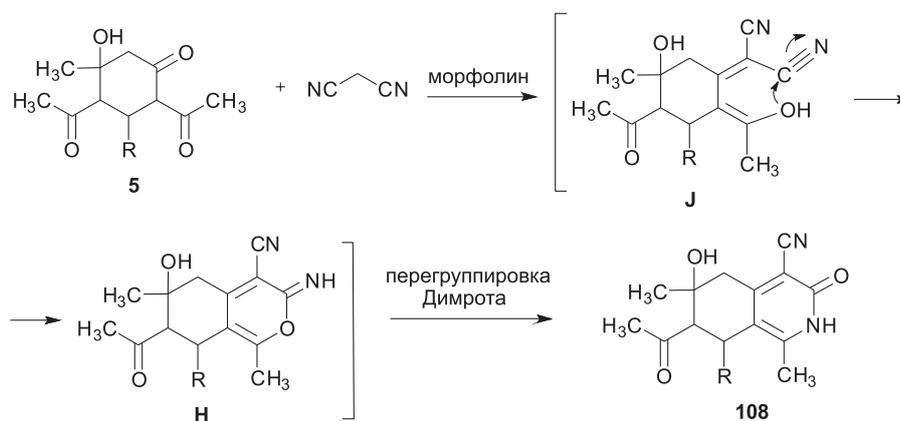


Схема 42

Авторы работы [43] также сообщили о синтезе (тетрагидроизохинолин-3-илиден)малононитрилов **110** взаимодействием диацетилзамещенных гидроксциклогексанолонов с димером малононитрила – 2-амино-1,1,3- трициано-1-пропенон **109** в присутствии этоксида натрия (схема 43).

Тиосемикарбазид **111** реагирует с циклогексанолонами **6** при кипячении в этаноле или бензоле при эквимольном соотношении субстрат/реагент в отсутствие и при наличии катализато-

ра (2%-ная уксусная кислота). Установлено, что смена растворителя не влияет на направление процесса, а наличие катализатора снижает выходы тиосемикарбазонов **112** с 58-86% до 40% [44] (схема 44).

4. Дегидратация гидроксциклогексанолонов

Наличие подвижных атомов водорода в α -положении к гидроксильной группе циклогексанолонов обуславливает их способность к дегидратации по двум направлениям с участием водо-

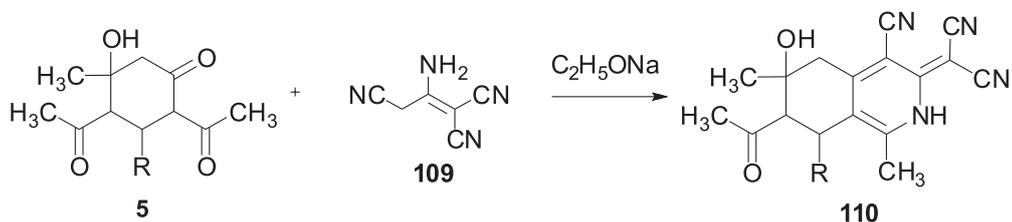


Схема 43

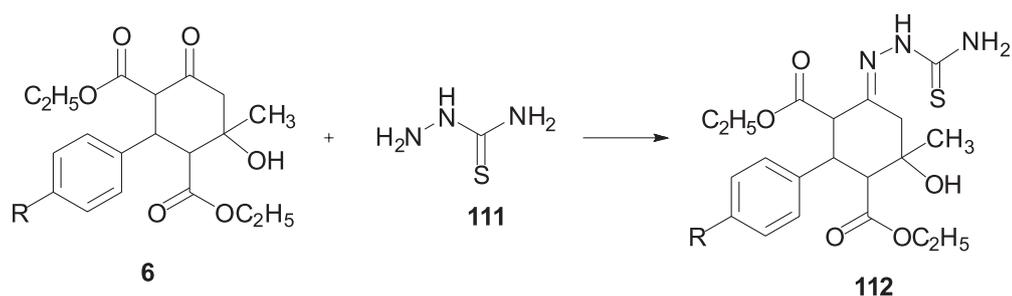


Схема 44

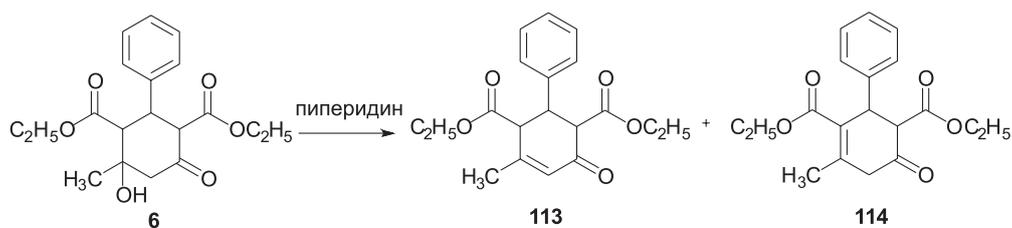


Схема 45

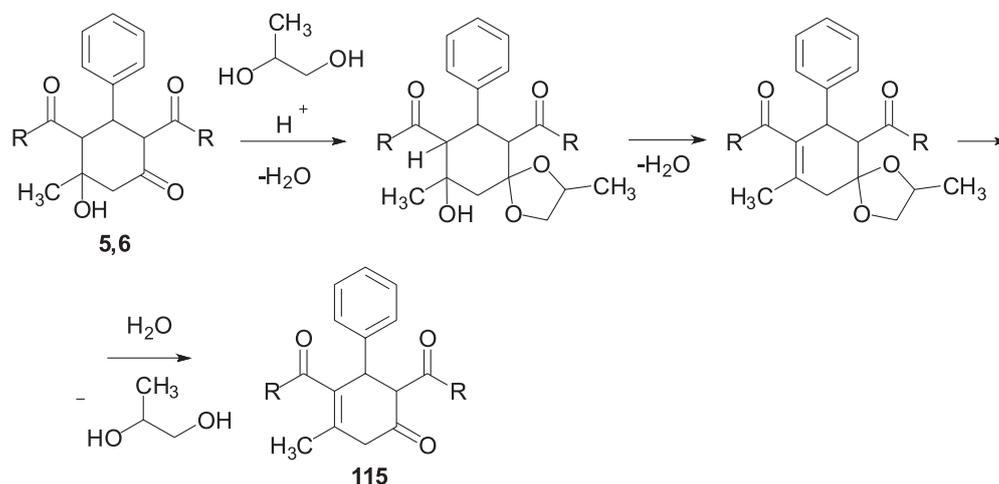


Схема 46

рода при атомах C³ либо C⁵ и образованием α,β- или β,γ-циклогексенонов. Обычно реализуется одновременное протекание обоих направлений дегидратации, приводящее к смеси α,β- и β,γ-циклогексенонов **113** и **114** в соотношении 2:1 при использовании в качестве катализатора пиперидина в смеси этанола и хлороформа [45] (схема 45).

Более селективный процесс наблюдается в присутствии кислотных катализаторов, например, соляной кислоты в этаноле, хлороформе, ледяной уксусной кислоте [46, 47] или *para*-толуолсульфокислоты в кипящем бензоле [48].

Описан и пример кислотокатализируемого селективного синтеза β,γ-циклогексенонов **115**, который достигается при проведении дегидратации в пропиленгликоле [49] (схема 45). Наиболее вероятно, что такой вариант обусловлен превращением под действием гликоля кетонной группы в кетальную, после чего следует дегидратация с образованием сопряженной с ацетильным или алкоксикарбонильным заместителем олефиновой связи. Выделяющаяся при этом вода способ-

ствует гидролизу кеталей и генерированию кетогруппы (схема 46).

Магеррамов А.М., Исмиев А.И. и сотр. установили, что дикарбоксилат **113**, полученный дегидратацией циклогексенолона **6**, при кипячении в этаноле легко реагирует с гидразоном **116** с образованием гидразона **117**, молекулярная структура которого была установлена при помощи РСА [50, 51] (схема 47).

5. Окисление по Байеру-Виллингеру и ароматизация гидроксциклогексанонов

Авторы [52] изучили перекисное окисление дикарбоксилатов **6** в условиях реакции Байера-Виллингера и обнаружили, что в уксусной кислоте под действием 30% H₂O₂ при 95°C происходит деструкция циклогексанового кольца с образованием ранее неизвестных этил 4-арил-2-метил-2-карбоксиметил-5-оксодигидрофуран-3-карбоксилатов **118**, состав и строение которых доказаны с помощью спектральных и структурных методов (схема 48).

Диацетил(диэтилкарбонил)замещенные циклогексаноны **5, 6** при взаимодействии с йодом в

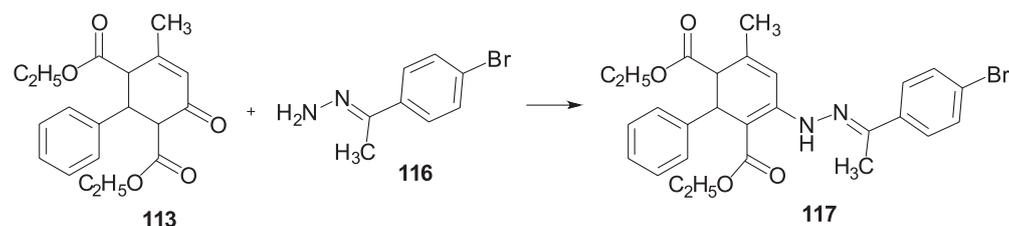


Схема 47

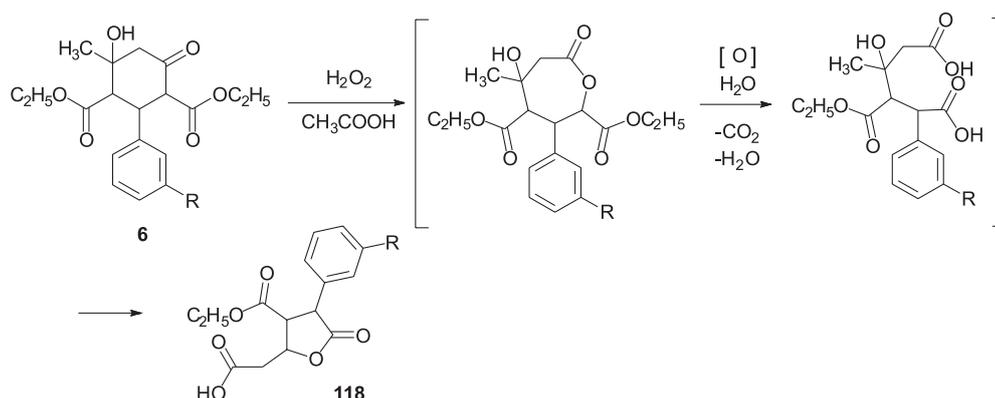


Схема 48

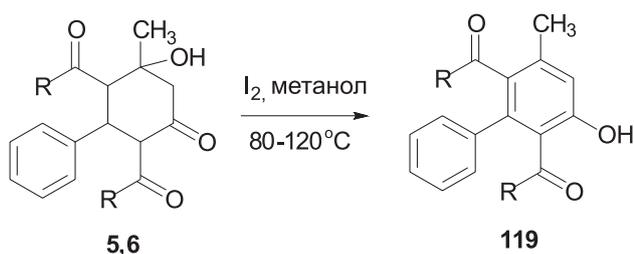


Схема 49

метаноле піддаються окислювальної ароматизації, що приводить до високофункціоналізованим производним бифеніла **119** з виходами 50-55% [53] (схема 49).

Література

1. Kriven'ko A. P., Sorokin V. D. *Russ. J. Org. Chem.*, 1999, Vol. 35, No.8, pp.1097-1112.
2. Sorokin V. V., *Diss. dokt. khim. nauk, Saratov*, 2004, 305 p.
3. Hote B. S., Lokhande P. D. *Synt. Commun.*, 2014, Vol. 44, No.10, pp.1492-1500.
4. Sorokin V. V., Ramazanov A. K., Kriven'ko A. P. *Izvestiya Vysshikh uchebnykh zavedeniy. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, 2002, Vol. 45, No.6, pp.129-134.
5. Rehberg R., Krohnke F. *Lieb. Ann.* 1968, Bd. 717, pp.91-95.
6. Petkov I., Ojilova A., Markov P. *Monatsh. Chem.*, 1990, Vol. 121, No.1, pp.85-88.
7. Aliyev Z. G., Gein V. L., Nosova N. V., Potemkin K. D., Krivenko A. P. *Russ. J. Org. Chem.*, 2006, Vol. 42, No.9, pp.1411-1413.
8. Gein V. L., Levandovskaya E. V., Nosova N. V., Antonova N. V., Voronina E. V., Vakhrin M. I., Kriven'ko A. P. *Pharm. Chem. J.*, 2007, Vol. 41, No.12, pp.643-645.
9. Subbotin V. E., Sorokin V. V., Golikov A. G., Kriven'ko A. P. *Russ. J. Org. Chem.*, 2010, Vol. 46, No.4, pp.594-596.
10. Sargsyan M. S., Hayotsyan S. S., Khachatryan A. Kh., Badasyan A. E., Panosyan G. A., Konkova S. G. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2013, Vol. 48, No.12, pp.1805-1808.
11. Sorokin V. V. *Izvetiya Saratovskoho universiteta. Seriya Khimiya, Biologiya, Ekologiya*, 2007, Vol. 7, pp.42-46.
12. Morozova A. A. *Diss. kand. khim. nauk, Saratov*, 2008, 160 p.
13. Nitta H., Tahimoto K., Ueda I. *Chem. Pharm. Bull.*, 1992, Vol. 40, No.4, pp.858-863.
14. Kingsbury C. A., Richard S. E., Perun T. J. *J. Org. Chem.*, 1970, Vol. 35, No.9, pp.2913-2918.
15. Stanley J., Kingsbury C. A. *J. Org. Chem.*, 1986, Vol. 51, No.13, pp.2539-2544.
16. Sorokin V. V., Kriven'ko A. P., Ramazanov A. K. *Russ. Chem. Bull.*, 2004, Vol. 53, No.12, pp.2782-2786.
17. Ramazanov A. K., *Diss. kand. khim. nauk, Saratov*, 2003, 128 p.
18. Grigir'eva E. A., Komintern E. A., Kriven'ko A. P., Sorokin V. V. *Khimiya i kompyuternoe modelirivaniye. Butlerovskiyе soobscheniya*, 2004, Vol. 5, No.2, pp.59-63.
19. Subbotin V. E., Torgashin E. M., Ramazanov A. K., Sorokin V. V. *Sovremennye problemy teoreticheskoy i eksperimental'noy khimiyi. Saratov*, 2007, p.147.
20. Subbotin V. E., Sorokin V. V. *Problemy teoreticheskoy i eksperimental'noy khimiyi, Ekaterinburg*, 2007, p.319.
21. Sorokin V. V., Grogor'ev A. V., Ramazanov A. K., Kriven'ko A. P. *Russ. J. Org. Chem.*, 2000, Vol. 36, No.6, pp.781-784.
22. Ramazanov A. K., Sorokin V. V., Kriven'ko A. P. *Khimiya i kompyuternoe modelirivaniye. Butlerovskiyе soobscheniya*, 2002, No.6, pp.79-84.
23. Sorokin V. V., Kriven'ko A. P., Vinogradova N. A., Plotnikov O. P. *Khim.-Farm. Zhurn.*, 2001, Vol. 35, No.9, pp.24-25.
24. Shchelochkova O. A., Sorokin V. V., Kriven'ko A. P. *Khimiya i kompyuternoe modelirivaniye. Butlerovskiyе soobscheniya*, 2003, No.1, pp.20-22.
25. Shchelochkova O. A., *Diss. kand. khim. nauk, Saratov*, 2006, 167 p.
26. Krivenko A. P., Kozlova E. A., Grigorev A. V., Sorokin V. V. *Molecules*, 2003, Vol. 8, No.2, pp.251-255.
27. Maharramov A. M., Ismiyev A. I., Rashidov B. A. *Acta Cryst. Sect. E*, 2011, Vol. 67, p.o187.
28. Ismiyev A. I., Rashidov B. A., Aliyev I. A. *Azerb. Chem. J.*, 2011, No.2, pp.73-77.
29. Ismiyev A. I., Maharramov A. M., Aliyeva R. A., Asketov R. K., Makhmudov K. T., Kopylovich M. N., Naili H., Pombeiro J. L. *J. Mol. Struct.*, 2013, Vol. 1032, pp.83-87.
30. Gein V. L., Nosova N. V., Potemkin K. D., Aliyev Z. G., Kriven'ko A. P. *Russ. J. Org. Chem.*, 2005, Vol. 41, No.7, pp.1016-1022.

Для підвищення ефективності окислювальної ароматизації також використовувався ряд інших розчинників і реагентів, серед яких найбільш зручною виявилася система ДАБКО-ДМФА, що дозволяє підвищити виходи производних бифеніла до 50%.

Висновки

Обобщены литературные источники, описывающие методы синтеза, таутомерию и химические превращения диацетил(диалкоксикарбонил) замещенных циклогексанолонов. Показано, что указанный тип соединений отличается широким синтетическим потенциалом и может успешно применяться для получения разнообразных ациклических и гетероциклических производных.

31. Rajanarendar E., Rao K. E., Karunakar D. *Ind. J. Chem. B.*, 2006, Vol. 45, No.3, pp.805-807.
32. Maharramov A. M., Ismiyev A. I., Rashidov B. A., Askerov R. K., Khrustalev V. N. *Acta Cryst. Sect. E.*, 2011, Vol. 67, p.o1127.
33. Maharramov A. M., Ismiyev A. I., Rashidov B. A. *News of Baku university. Series of natural sciences*, 2011, No.1, p.35.
34. Ismiyev A. I., Maharramov A. M., Rashidov B. A., Mammadova G. Z., Askerov R. K. *Acta Cryst. Sect. E.*, 2011, Vol. 67, p.o3018.
35. Maharramov A. M., Ismiyev A. I., Rashidov B. A. *Acta Cryst. Sect. E.*, 2011, Vol. 67, p.m786.
36. Maharramov A. M., Ismiyev A. I., Rashidov B. A. *News of Baku university. Series of natural sciences*, 2011, No.4, p.22.
37. Gulai T. V., Golikov A. G. *Russ. J. Org. Chem.*, 2012, Vol. 48, No.4, pp.613-615.
38. Poplevina N. V., Kuznetsova A. A., Kriven'ko A. P. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2010, Vol. 46, No.9, pp.1148-1150.
39. Dyachenko V. D., Sukach S. M., Dyachenko A. D., Zubatyuk R. I., Shishkin O. V. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2010, Vol. 80, No.10, pp.2037-2042.
40. Sukach S. M., Dyachenko V. D. *Russ. J. Org. Chem.*, 2015, Vol. 51, No.7, pp.1020-1025.
41. Dyachenko V. D., Sukach S. M. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2012, Vol. 82, No.2, pp.305-309.
42. Sukach S. M., Dyachenko V. D. *Russ. J. Org. Chem.*, 2015, Vol. 51, No.6, pp.903-905.
43. Dyachenko V. D., Sukach S. M., Dyachenko A. D. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2015, Vol. 51, No.1, pp.51-55.
44. Poplevina N. V., Kriven'ko A. P., Shchelochkova O. A., Golikova A. G., Solodovnikov S. F. *Russ. J. Org. Chem.*, 2009, Vol. 45, No.12, pp.1790-1794.
45. Lopez A. F. J., Mendoza P. G., Benitez F. Z., Gonzalez F. S. *An. Real. Soc. Esp. Quim.*, 1984, Vol. 80C, p.83.
46. Niwas S., Kumar S., Bhaduri A. *Indian J. Chem. B.*, 1984, Vol. 23, No.7, pp.599-602.
47. Ismiyev A. I., Rashidov B. A., Allakhverdiyev M. A. *Azerb. Chem. J.*, 2007, No.3, p.115.
48. Lopez A. F. J., Mendoza P. G., Benitez F. Z., Gonzalez F. S. *An. Real. Soc. Esp. Quim.*, 1985, Vol. 81C, p.5.
49. Grigor'eva E. *Diss. kand. khim. nauk, Saratov*, 1990, 139p.
50. Ismiyev A. I., Maharramov A. M., Askerov R. K., Potekhin K. A. *J. Struct. Chem.*, 2015, Vol. 56, No.6, pp.1209-1211.
51. Ismiyev A. I. *News of Baku university. Series of natural sciences*, 2013, No.3, p.22.
52. Zinina E. A., Poplevina N. V., Sorokin V. V. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2012, Vol. 48, No.10, pp.1562-1564.
53. Sharma A., Pandey J., Tripathi R. P. *Tetrahedron Lett.*, 2009, Vol. 50, No.16, pp.1812- 1816.

Надійшла до редакції 23.10.2016 р.