

Д. А. Руденко, С. Н. Шуров\*, Ю. Г. Степанян

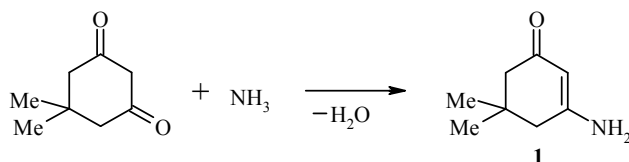
**3-АМИНО-5,5-ДИМЕТИЛЦИКЛОГЕКС-2-ЕНОН  
В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

(ОБЗОР)

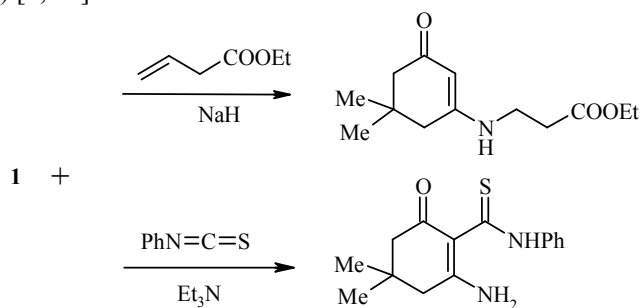
Рассмотрены методы синтеза различных гетероциклических соединений на основе 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-енона.

**Ключевые слова:** акридины, 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-енон, бензотиазолы, дибензофураны, гидрированные индолы, карбазолы, фенантридины.

Незамещенные по атому азота енамины, являясь 1,3-бинуклеофилами, нашли широкое применение для получения различных гетероциклических соединений. Использование циклических енаминов в реакциях с бисэлектрофилами – один из путей синтеза конденсированных гетероциклов. Доступный 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-енон (**1**), получаемый из димедона и аммиака или ацетата (гидроксида) аммония [1–8], является удобным исходным субстратом для синтеза гетероциклических соединений, различающихся количеством циклов, размером гетерокольца, количеством и взаимным расположением гетероатомов.



Нуклеофильными центрами в енаминокетонном фрагменте молекулы соединения **1** являются атомы N и C(2). Известны реакции, в которых енаминон **1** реагирует с моноэлектрофилами как по атому N, так и по атому C(2) [9, 10].



\* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

Анализ литературных данных свидетельствует о повышенной нуклеофильности атома углерода. В реакциях с бисэлектрофилами первоначальной атаке наиболее электрофильного центра реагента, в большинстве случаев, подвергается именно атом углерода, хотя продукты первичного взаимодействия, как правило, не выделяются.

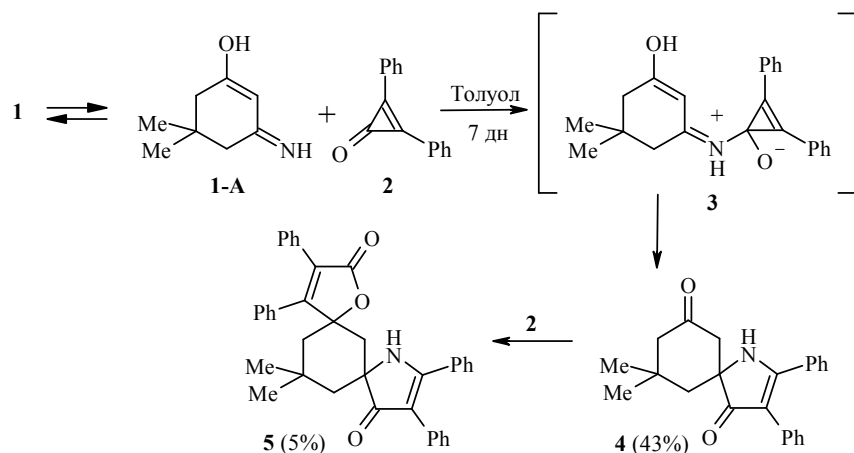
Соединение **1** было впервые описано Зималковским и Римеком ещё в 1961 г., однако его свойства до настоящего времени систематизированы не были. В работе [11] химическое поведение енаминона **1** описано недостаточно полно.

Данный обзор представляет собой первую попытку систематизации литературного материала по использованию енаминона **1** в качестве C,N-биснуклеофильного компонента в синтезе конденсированных гетероциклических систем.

Данные о получении трех- и четырехчленных гетероциклов на основе соединения **1** в литературе отсутствуют.

### 1. Синтез замещенных пирролов

Взаимодействие енаминона **1** с дифенилциклопропеноном (**2**), приводящее к образованию циклогексанспиропирролов **4** и **5**, является единственным примером построения пиррольного цикла на основе соединения **1** [12]. Авторами постулируется образование цвиттериона **3**, в результате реакции кетона **2** с таутомерной формой **1-A** соединения **1**.

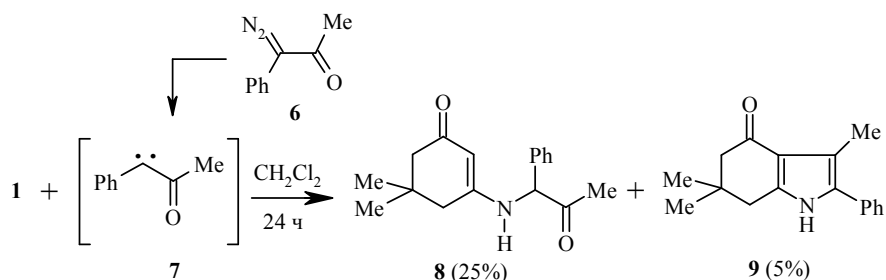


В условиях эксперимента соединение **4**, реагируя со вторым эквивалентом кетона **2**, дает некоторое количество бис-спирана **5**.

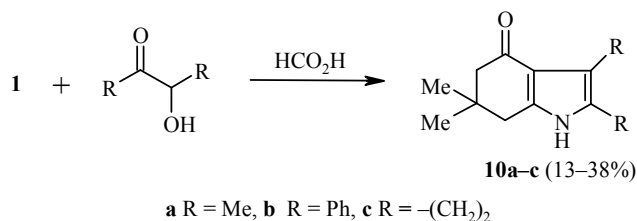
### 2. Синтез замещенных индолов

Гидрированные индолы образуются в результате реакции енаминона **1** с 1,2-бисэлектрофилами. В качестве таковых могут быть использованы  $\alpha$ -гидроксикетоны,  $\alpha$ -дикарбонильные соединения, эфиры некоторых  $\alpha,\beta$ -непредельных карбоновых кислот. Индол **9** в качестве минорного продукта

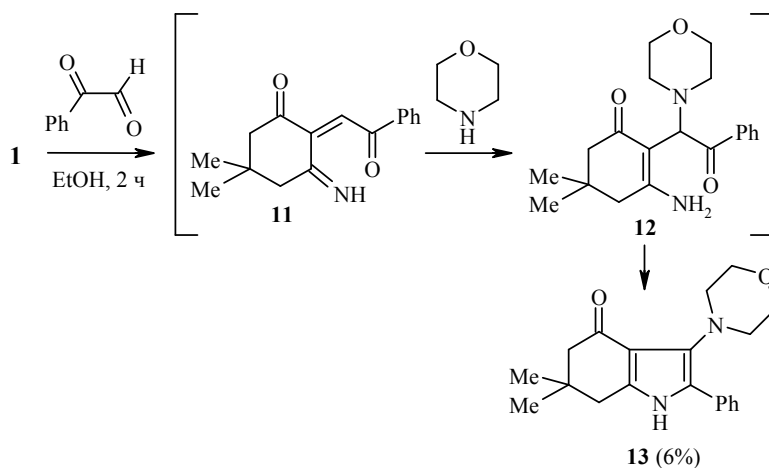
реакции был получен в ходе взаимодействия соединения **1** с оксокарбе-  
ном **7**, генерируемым из 1-дiazо-1-фенилпропан-2-она (**6**) [13].



2,3-Дизамещенные 6,6-диметил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индол-4-оны **10a-c** образуются с невысокими выходами в результате взаимодействия енами-  
нона **1** с  $\alpha$ -гидроксикетонами как 1,2-бисэлектрофилами в присутствии муравьиной кислоты [14].



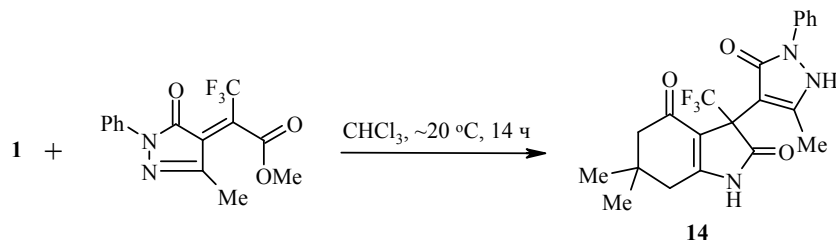
Трехкомпонентная конденсация соединения **1** с фенилглиоксалем и морфолином приводит к образованию 3-(4-морфолино)-1,5,6,7-тетрагидро-  
индол-4-она **13** с низким выходом [15].



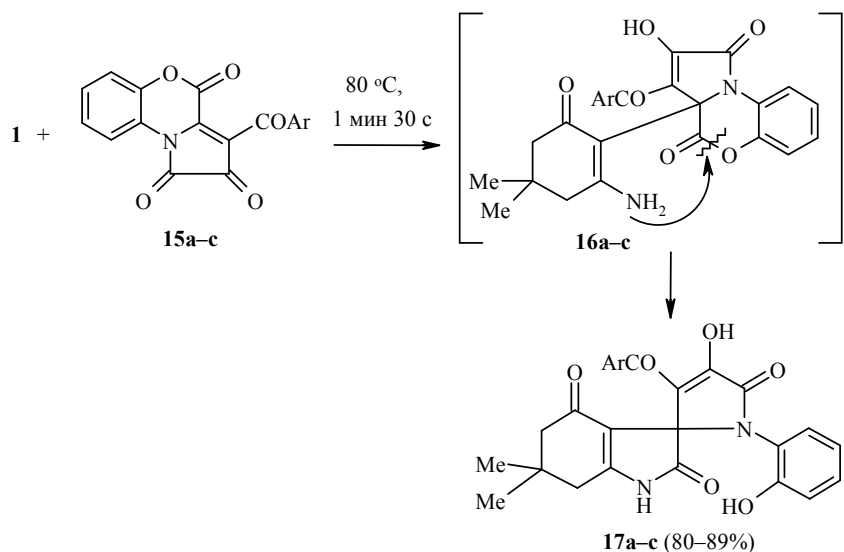
Соединение **12** является продуктом присоединения морфолина к интер-  
медиату **11** и подвергается внутримолекулярной циклизации, давая заме-  
щенный индол **13**.

Как 1,2-бисэлектрофил в реакции с енамином **1** ведет себя метило-  
вый эфир 2-(3-метил-5-оксо-1-фенил-1H-пиразол-4(5H)-илиден)-3,3,3-три-

фторпропионовой кислоты. Продукт реакции описывается как 6,6-диметил-3-(5-метил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)-3,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2,4-дион (**14**) [16]. Схема его образования авторами не обсуждается.



3'-Ароил-4'-гидрокси-1'-(*o*-гидроксифенил)-6,6-диметил-6,7-дигидро-спиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1H,1'H,5H)-трионы **17a–c** получены в результате реакции соединения **1** с 3-ароил-1H-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионами **15a–c** [17–19]. Первая стадия взаимодействия – присоединение атома C(2) енаминного фрагмента соединения **1** к атому C(3а) пирролобензоксазинтрионов **15a–c** (интермедиаты **16a–c**), за которой следует внутримолекулярная нуклеофильная атака атома азота аминогруппы по лактоновому карбонилу, приводящая к образованию гидрированного индольного цикла.

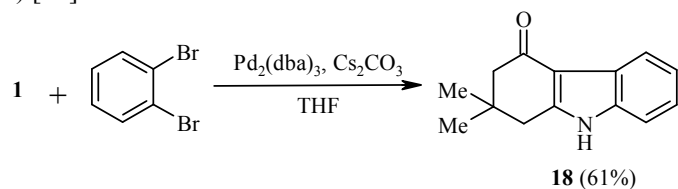


**a** Ar = Ph, **b** Ar = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

### 3. Синтез карбазолов

Образование карбазолов с участием енаминона **1** возможно в тех случаях, когда оба электрофильных центра реагента являются частью шестичленной циклической системы.

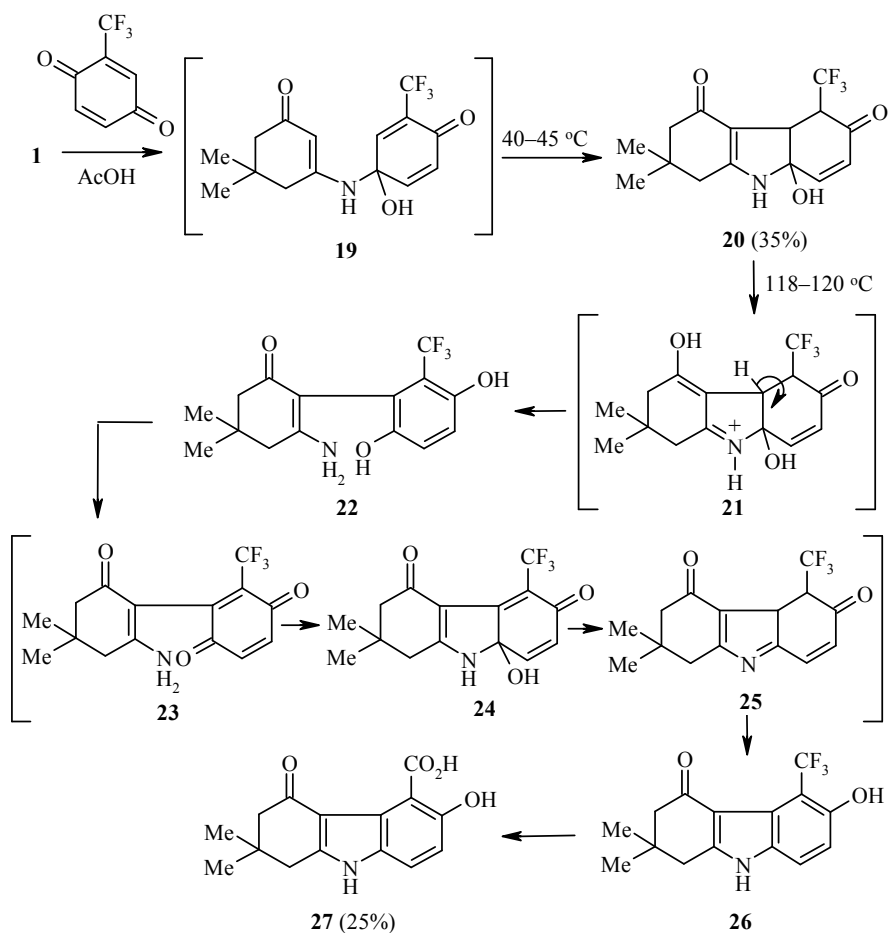
Катализируемая палладием реакция Хека с участием соединения **1** и *o*-дибромбензола приводит к 2,2-диметил-1,2,3,9-тетрагидро-4Н-карбазол-4-ону (**18**) [20].



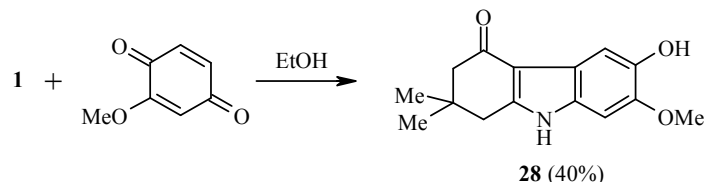
Енаминон **1** вступает в реакцию Неницеску с трифторметил-1,4-бензохиноном в присутствии уксусной кислоты, давая 8а-гидрокси-2,2-диметил-5-(трифторметил)-2,3,4b,5,8a,9-гексагидро-1Н-карбазол-4,6-дион (**20**) [21, 22].

В более жестких условиях (кипячение в АсОН, 16 ч) образуется 6-гидрокси-2,2-диметил-4-оксо-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-5-карбоновая кислота (**27**) [21, 22].

Считается, что предшественником карбазола **20** является карбиноламин **19**. Для объяснения образования карбазола **27** авторами [22] предложена схема, включающая интермедиаты **21–26**.



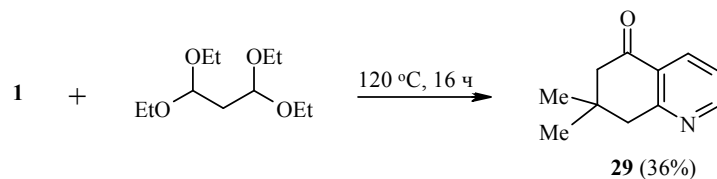
Кипячение енаминона **1** с 2-метокси-1,4-бензохиноном в течение 5 ч приводит к 7-метоксикарбазолу **28** с удовлетворительным выходом [22].



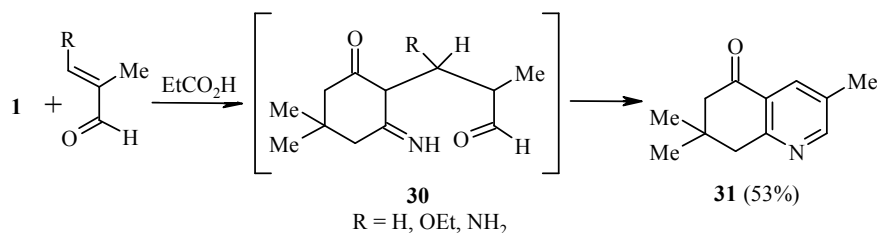
#### 4. Синтез хинолинов

Для построения хинолинового цикла в реакцию с енаминоном **1** вводят 1,3-бисэлектрофилы: 1,3-дикарбонильные соединения (или их синтетические эквиваленты),  $\alpha,\beta$ -непредельные карбонильные соединения, эфиры малоновой кислоты. Использование в качестве бисэлектрофилов производных  $\alpha,\beta$ -непредельных карбоновых кислот позволяет получать гидрированные хинолоны.

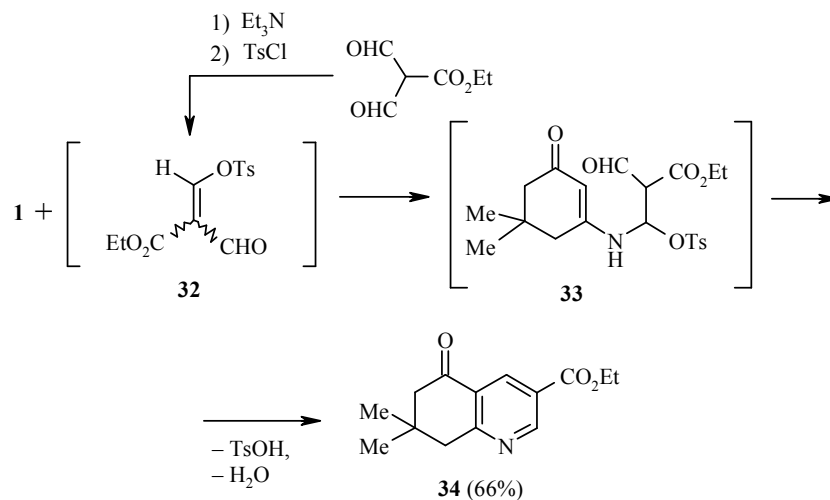
При взаимодействии соединения **1** с 1,1,3,3-тетраэтоксипропаном в отсутствие растворителя образуется 7,7-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он (**29**) [23].



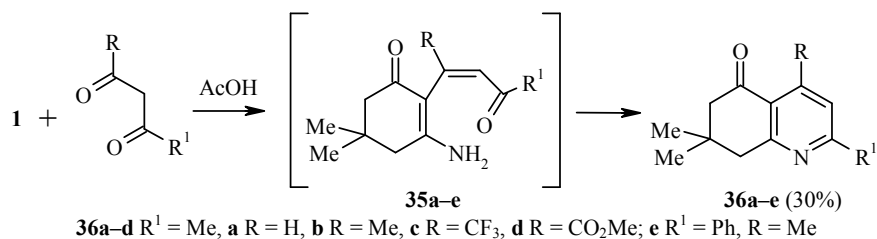
В результате реакции енаминона **1** с метакриловым альдегидом и его 3-амино- и 3-этоксизамещёнными был выделен 3,7,7-триметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он (**31**). Предполагается, что в начале реакции образуется связь C–C (интермедиат **30**) [23, 24].



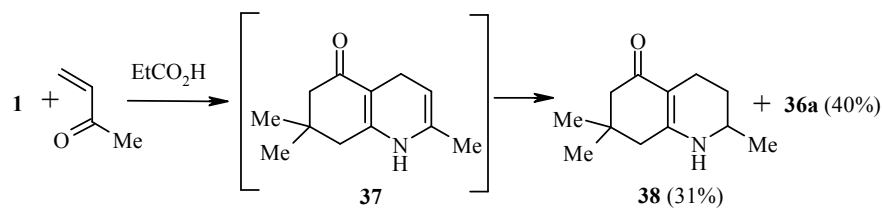
Этиловый эфир 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**34**) получен в результате реакции соединения **1** с этоксикарбонилмалоновым альдегидом в присутствии тозил-хлорида и триэтиламина [25]. В данном случае роль бисэлектрофила играет енольная форма *o*-тозилного производного **32**. Аминирование енаминоном **1** приводит к образованию интермедиата **33**, который далее дегидратируется с отщеплением молекулы толуолсульфокислоты.



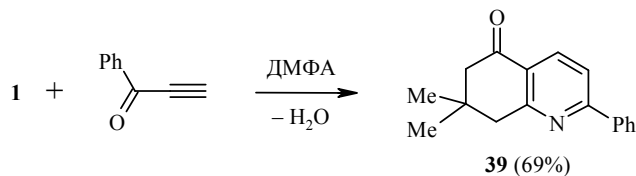
Взаимодействие енаминона **1** с β-дикетонами приводит к 1,3-дизамещенным 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолинам **36a–e**. Предполагается, что первоначально реализуется атака атома С(2) енаминоктонного фрагмента соединения **1** карбонильным атомом углерода дикетона с образованием интермедиатов **35a–e** [26].



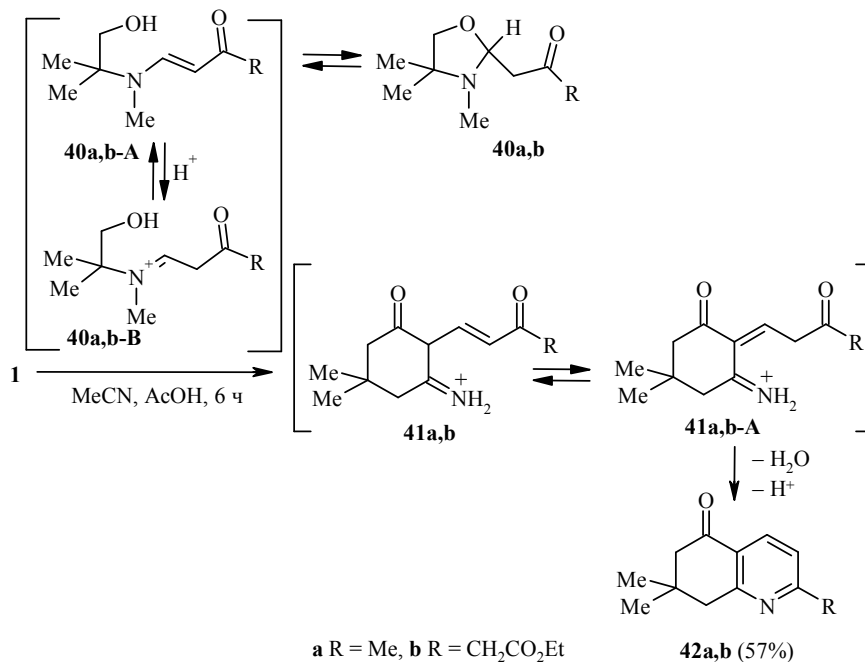
Соединение **36a** и октагидрохинолин-5-он **38** образуются при взаимодействии енаминона **1** с метилвинилкетонам. Предшественником продуктов реакции считается 1Н-тетрагидрохинолин-5-он **37** [27].



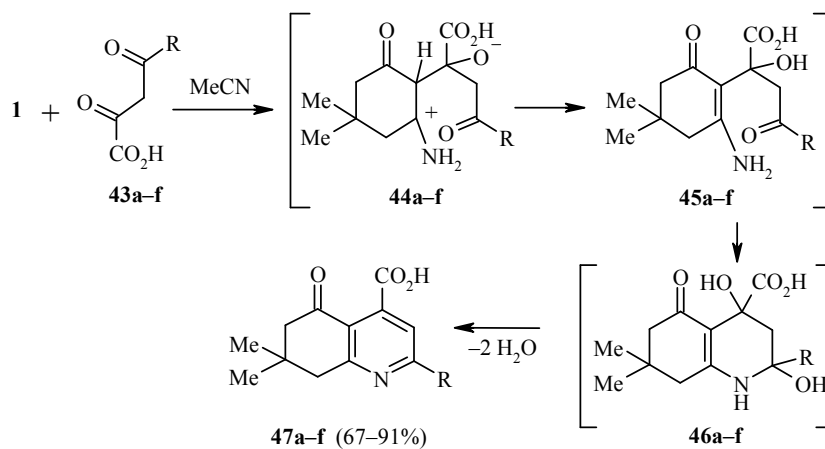
Замена метилвинилкетона на этинилфенилкетон позволяет получить 7,7-диметил-5-оксо-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (**39**) [28].



2-Замещенные 7,7-диметил-5-оксотетрагидрохинолины **42a,b** образуются в результате реакции енамина **1** со склонными к кольчато-цепным превращениям оксазолидинами **40a,b** [29]. По мнению авторов, активным бисэлектрофилом в этой реакции является протонированная цепная форма **40-B**. Продукты С-винилирования **41a,b** через изомеры **41a,b-A** превращаются в хинолины **42a,b**.



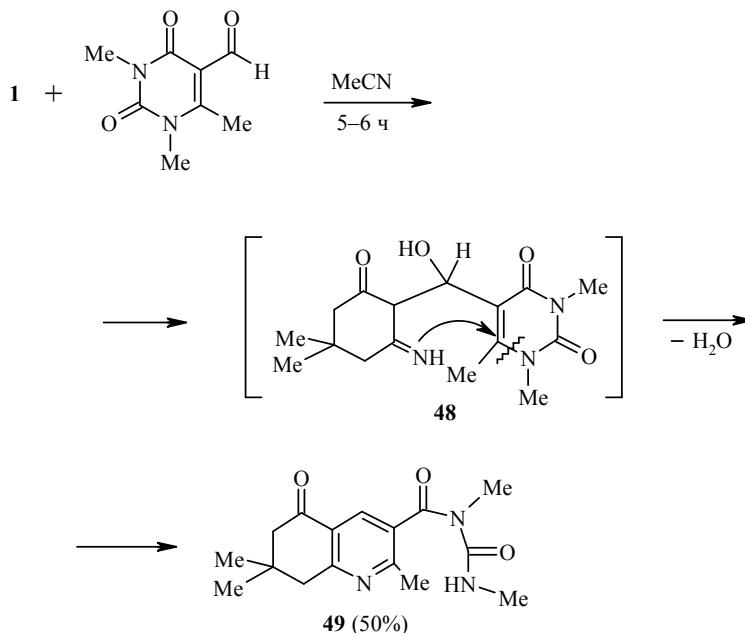
Ацил- и ароилпировиноградные кислоты **43a-f** реагируют с соединением **1**, образуя 2-замещенные 7,7-диметил-5-оксохинолин-4-карбоновые кислоты **47a-f** [30]. Схема реакции, вероятно, также включает первоначальное образование связи С-С (интермедиаты **44a-f** и **45a-f**), за которым следуют циклизация и дегидратация дигидрохинолинов **46a-f**.



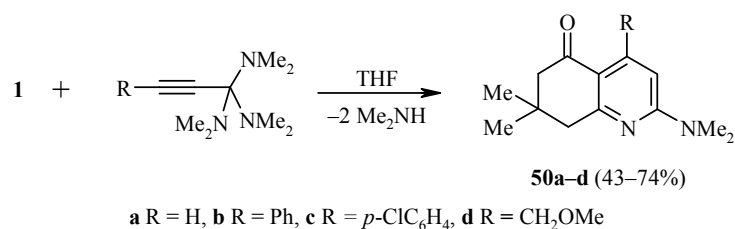
a R = *t*-Bu, b R = Ph, c R = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, d R = *p*-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, e R = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, f R = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



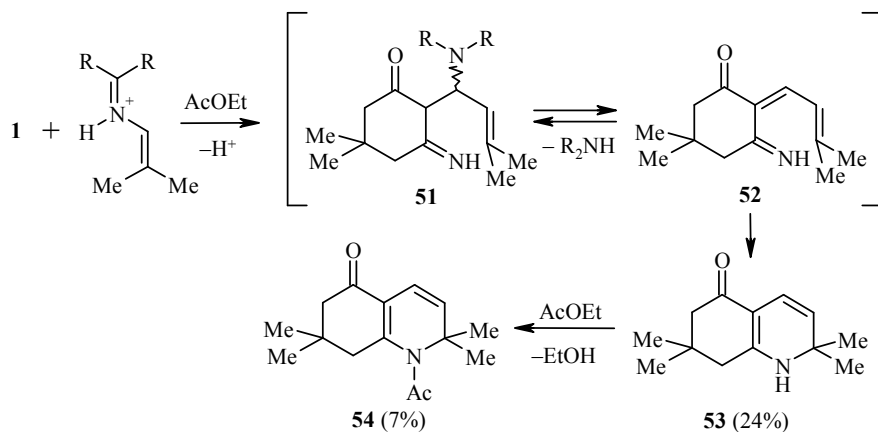
Своеобразно протекает реакция соединения **1** с 1,3,6-триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбальдегидом. После образования связи С–С (интермедиат **48**) происходит внутримолекулярная нуклеофильная атака, которая сопровождается расщеплением пиримидинового цикла и образованием 1,3-диметил-1-(2,7,7-триметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил)карбонилмочевины (**49**) [31].



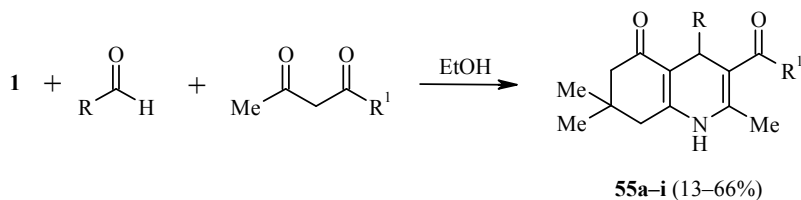
4-Замещенные 2-диметиламино-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолины **50a–d** получены при взаимодействии соединения **1** с замещенными [трис(N,N-диметиламино)метил]ацетиленами [32].



В реакции енаминона **1** с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными катионами иминия, генерируемыми из 3-метилбутенала, образуется 2,2,7,7-тетраметил-5-оксо-1,2,7,8-тетрагидрохинолин-5(6H)-он (**53**) [33]. Данное взаимодействие описывается авторами как формальное [3+3]-циклоприсоединение, включающее интермедиаты **51** и **52**. Образование ацетильного производного **54** как минорного продукта объясняется ацетилированием хинолина **53** в условиях эксперимента.

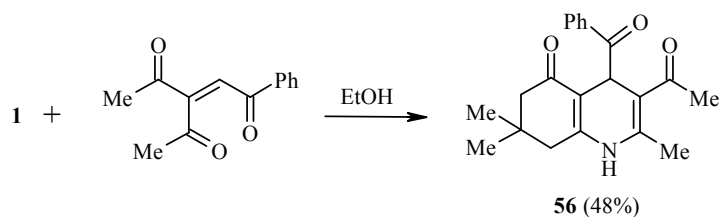


Хинолин-5-оны **55a–i** синтезированы в результате трехкомпонентной конденсации соединения **1** с альдегидами и  $\beta$ -дикетонами [34, 35].

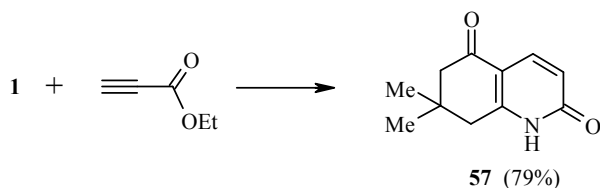


**a–c**  $R = H$ , **d–f**  $R = Me$ , **g–i**  $R = Ph$ ; **a, d, g**  $R^1 = Me$ , **b, e, h**  $R^1 = Ph$ , **c, f, i**  $R^1 = OEt$

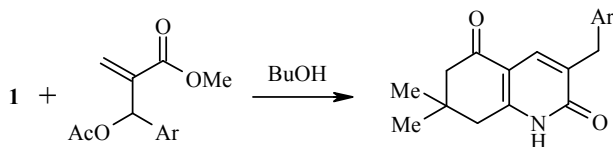
3-Ацил-1-фенилпент-2-ен-1,4-дион как 1,3-бисэлектрофил реагирует с енамином **1** с образованием 3-ацил-4-бензоил-2,7,7-триметил-4,6,7,8-тетрагидро-1H-хинолин-5-она (**56**) [36].



7,7-Диметил-7,8-дигидрохинолин-2,5(1H,6H)-дион (**57**) образуется при взаимодействии соединения **1** с этилпропиолатом [37].



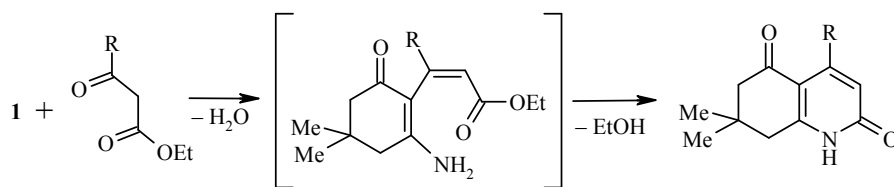
3-Замещенные 7,8-дигидрохиолин-2,5(1H,6H)-дионы **58a–c** получены в результате реакции енаминона **1** с метиловыми эфирами 3-(арилацетоксиметил)бут-3-еновой кислоты по реакции Бейлиса–Хилмана [38].



**58a–c** (41–52%)

**a** Ar = Ph, **b** Ar = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Взаимодействие соединения **1** с этиловыми эфирами β-оксокислот – удобный способ синтеза 4-замещенных 7,7-диметил-7,8-дигидрохиолин-2,5(1H,6H)-дионов **60a–c**. Роль более нуклеофильного центра в молекуле соединения **1** играет атом C(2) [26].

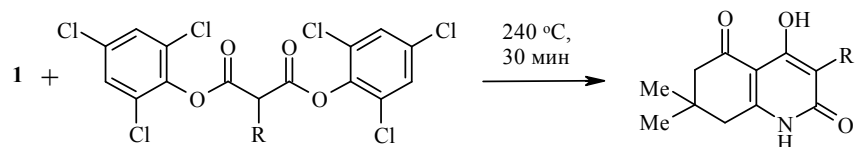


**59a–c**

**60a–c** (20%)

**a** R = Me, **b** R = Ph, **c** R = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

4-Гидрокси-2(1H)-хинолоны **61a–d** образуются с хорошим выходом в результате реакции соединения **1** с трихлорфениловыми эфирами замещенных малоновых кислот [39].



**61a–d** (67–85%)

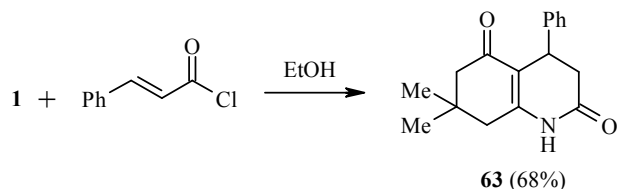
**a** R = Me, **b** R = Bu, **c** R = CH<sub>2</sub>Ph, **d** R = Ph

Соединение **1** реагирует с этилакрилатом, давая 7,7-диметил-4,6,7,8-тетрагидрохиолин-2,5(1H,3H)-дион (**62**) [9].

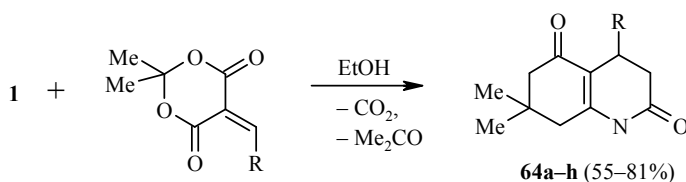


**62** (49%)

Взаимодействие енаминона **1** с хлорангидридом коричной кислоты приводит к 7,7-диметил-4-фенил-4,6,7,8-тетрагидрохиолин-2,5(1H,3H)-диону (**63**) [40].

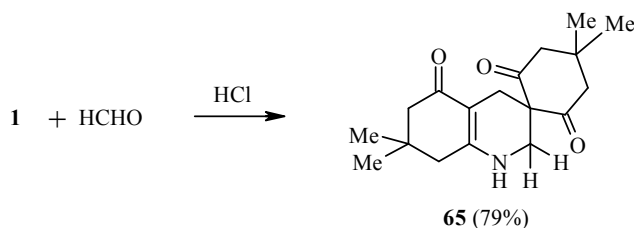


Использование замещённых 5-бензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов в качестве 1,3-бисэлектрофилов в реакции с соединением **1** позволяет получить 4-арил-4,6,7,8-тетрагидрохиолин-2,5(1H,3H)-дионы **64a-h** [40].

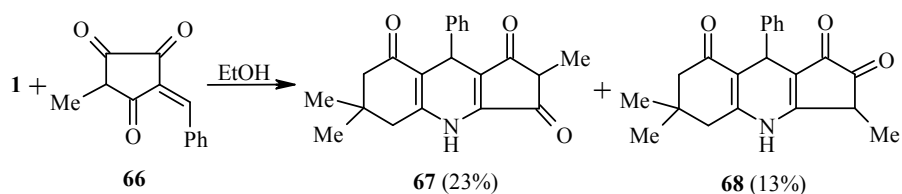


**a** R = Ph, **b** R = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** R = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R = *p*-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**f** R = *p*-Et<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** R = *p*-Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **h** R = *p*-NC(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

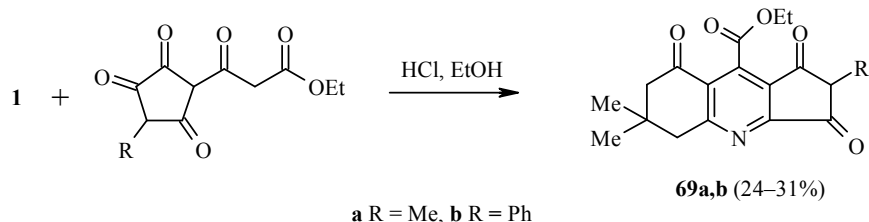
Выдерживание енаминона **1** с формалином в разбавленной HCl при 20 °С в течение 16 ч приводит к образованию 4,4,7',7'-тетраметил-1',2',4',6',7',8'-гексагидро-2H,5'H,6H-спиро[циклогекса-1,3'-хиолин]-2,5',6'-триона (**65**) с хорошим выходом [3]. Механизм реакции авторами не обсуждается.



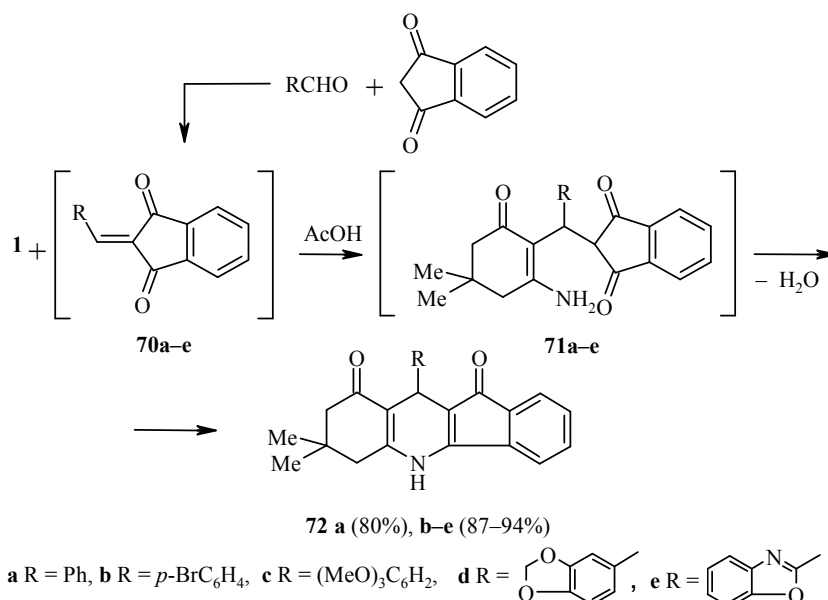
Взаимодействие енаминона **1** с циклопентан-1,2,4-трионом **66** в этаноле дает смесь 2,6,6-триметил-9-фенил-5,6,7,9-тетрагидро-1H-циклопента[*b*]хиолин-1,3,8(2H,4H)-триона (**67**) и 3,6,6-триметил-9-фенил-4,5,6,9-тетрагидро-1H-циклопента[*b*]хиолин-1,2,8(3H,4H)-триона (**68**) [41]. По-видимому, большей электрофильностью в молекуле циклопентантриона **66** обладает винильный атом углерода, роль второго электрофильного центра могут играть как атом C(2), там и атом C(4) молекулы трикетона, что и приводит к образованию региоизомеров **67** и **68**.



С замещёнными этиловыми эфирами 3-оксо-3-(2,3,5-триоксоциклопентил)пропановых кислот соединение **1** реагирует, давая 2-замещённые этиловые эфиры цикlopenta[*b*]хинолин-9-карбоновых кислот **69a–b** [42, 43].

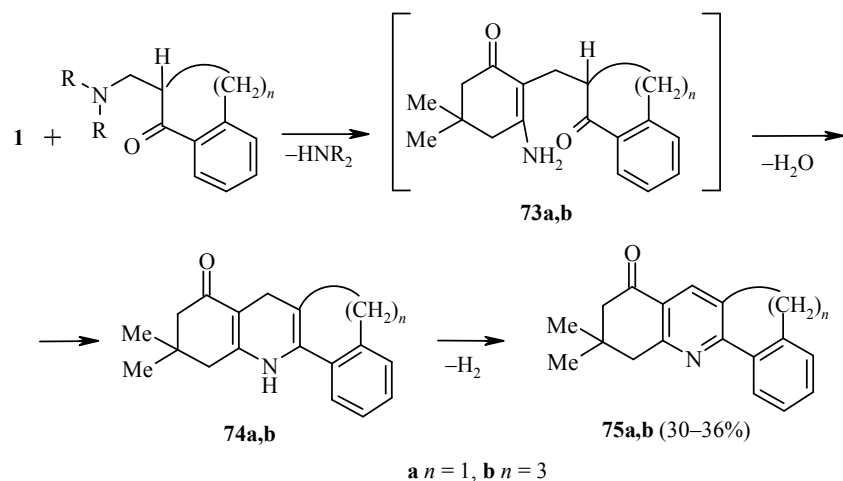


Реакция соединения **1** с бензидениндандионом в ледяной уксусной кислоте приводит к образованию 7,7-диметил-10-фенил-7,8-дигидро-6H-индено[1,2-*b*]хинолин-9,11-диона (**72a**) [44, 45].

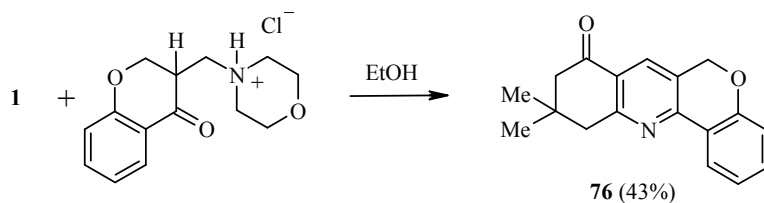


Замещённые метилениндандионы **70a–e** можно генерировать *in situ* и далее вводить во взаимодействие с енамином **1** с образованием интермедиатов **71a–e**. Так, катализируемое толуолсульфокислотой взаимодействие водных растворов соединения **1**, альдегидов и 1,3-индандиона при микроволновом облучении реакционной массы в течение нескольких минут приводит с хорошими выходами к 10-замещённым 7,7-диметил-8,9-дигидро-5H-индено[1,2-*b*]хинолин-9,11(6H,10H)-дионам **72b–e** [46].

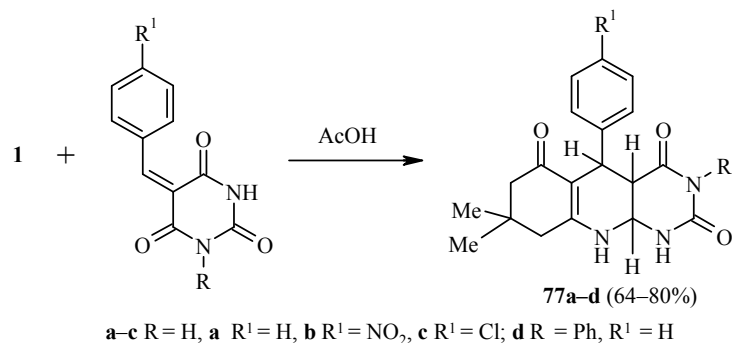
В результате конденсации соединения **1** с производными циклических кетонов как оснований Манниха получены бензоциклоалкено[*b*]хинолоны **75a,b**. На первой стадии реакции происходит С-алкилирование енаминона **1** и образование интермедиатов **73a,b**. Конечные соединения **75a,b** получают путем последовательных реакций дегидратации [47].



По аналогичной схеме с образованием бензопиранхинолинона **76** протекает реакция соединения **1** с солянокислым 3-морфолинометил-4-хромоном [47].



При конденсации эквимольных количеств замещенных бензил-иденбарбитуровых кислот и енаминона **1** в течение 2 ч получены 3-*R*-5-(4-*R*<sup>1</sup>-фенил)-8,8-диметил-5,7,8,9,10,10а-гексагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-2,4,6(1*H*,3*H*,4*aH*)-трионы **77a–d** с хорошими выходами [48].

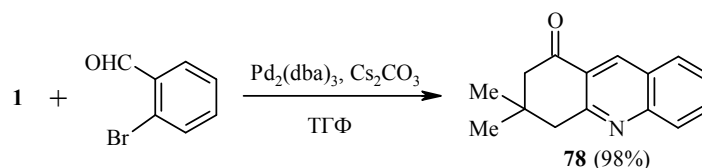


Наиболее эффективным электрофильным центром молекулы реагента является винильный атом углерода; роль второго электрофильного центра играет атом С(4) лактамного карбонила [48].

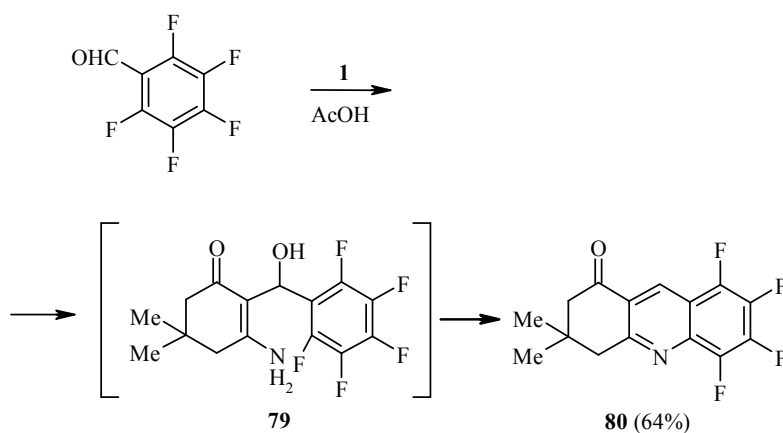
## 5. Синтез акридинов

Образование акридинов на основе енаминона **1** возможно в тех случаях, когда менее электрофильный центр бисэлектрофила входит в состав цикла, а второй, более активный, находится в боковой цепи. В реакциях с участием карбонильных соединений часто роль 1,3-бисэлектрофила может играть 2-алкилиденное (замещённое бензилиденное) производное енаминона **1**.

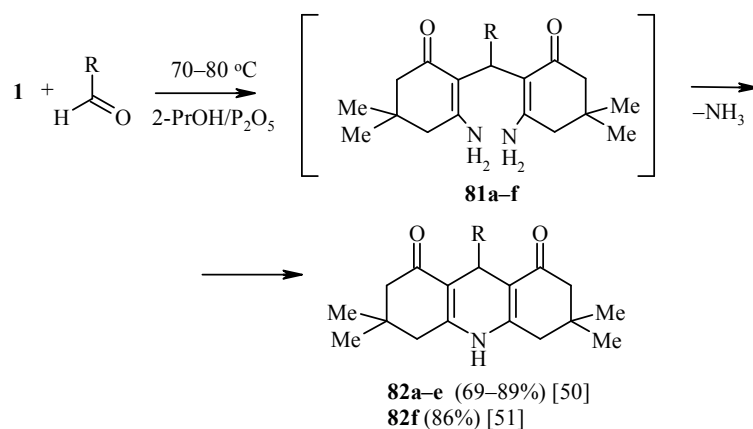
По реакции Хека соединения **1** с *o*-бромбензальдегидом в одну стадию с высоким выходом образуется тетрагидроакридин **78** [20].



С образованием фторированного тетрагидроакридина **80** через интермедиат **79** протекает реакция енаминона **1** с перфторбензальдегидом [49].

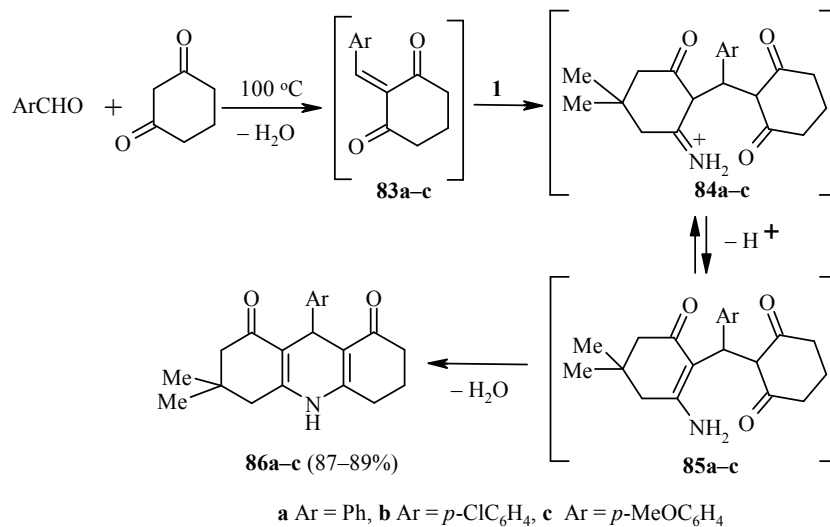


Взаимодействие енаминона **1** с альдегидами в уксусной кислоте или толуоле приводит к 10-замещённым 3,3,6,6-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидроакридин-1,8(2Н,5Н,9Н,10Н)-дионам **82a-f** [3, 35]. Также тетрагидроакридин-1,8-дионы **82a,c-f** с высокими выходами можно получить конденсацией соединения **1** с альдегидами в 20% растворе P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в изопропиловом спирте. Установлено, что интермедиатами данной реакции являются алкилиден-1,1-бис(3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-2-ил)алканы **81a-f** [50, 51].



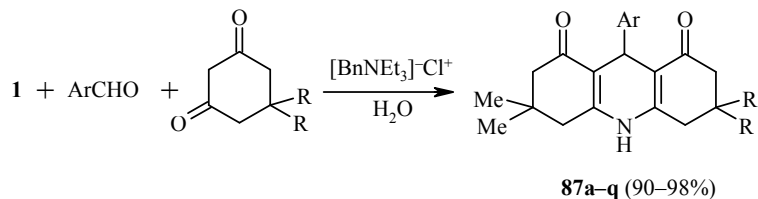
a R = H, b R = Me, c R = Ph, d R = *p*-HO-*m*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, e R = 5-NO<sub>2</sub>-2-фурил, f R = тиенил

Введение в реакцию в качестве третьего компонента 1,3-циклогександиона приводит к образованию соответствующих диметилакридиндионов **86a–c**. На первой стадии происходит конденсация альдегидов с 1,3-циклогександионом с образованием замещённых 2-арилиденциклогексан-1,3-дионов **83a–c**, которые как электрофилы далее взаимодействуют с енамином **1**. Интермедиаты реакции, возможно, имеют структуры **84a–c** и **85a–c**. Взаимодействие протекает как в водной среде, так и в отсутствие растворителя [52].



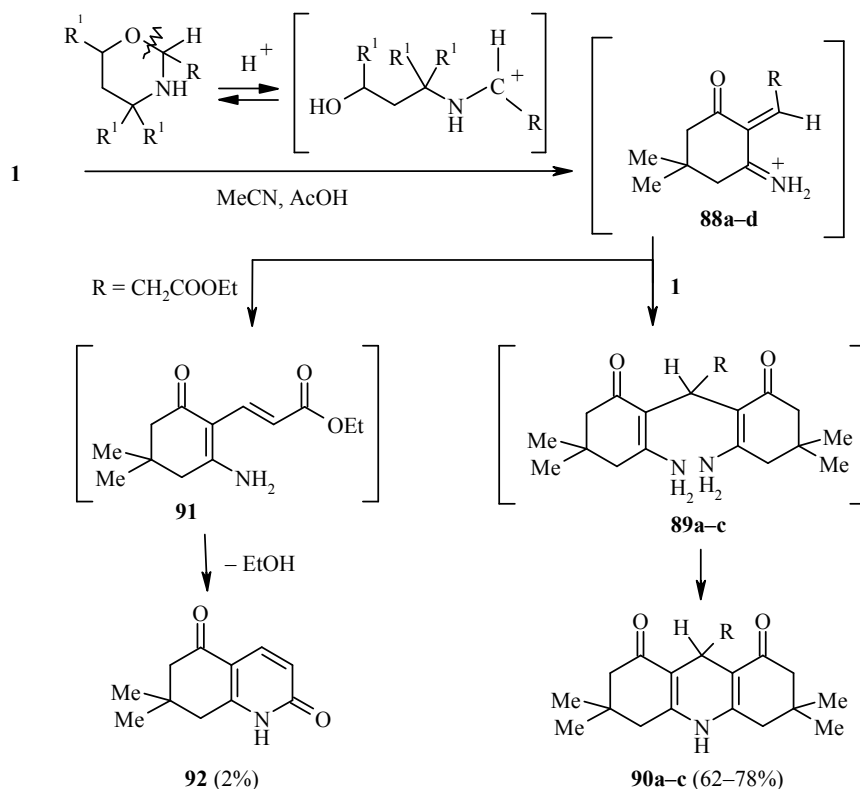
Аналогично происходит взаимодействие соединения **1** с ароматическими альдегидами в водной среде в присутствии [BnNEt<sub>3</sub>]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> в качестве катализатора [53].



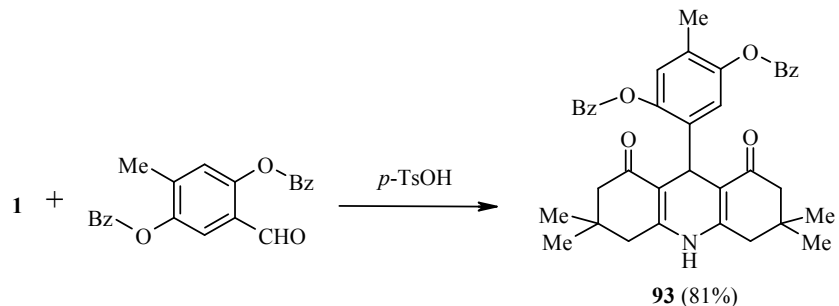


**a-g** R = H, **a** Ar = Ph, **b** Ar = *p*-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** Ar = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** Ar = *m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**f** Ar = *o,p*-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **g** Ar = *m,p*-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **h-q** R = Me, **h** Ar = *p*-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i** Ar = *m*-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**j** Ar = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **k** Ar = *p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **l** Ar = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **m** Ar = *m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **n** Ar = *p*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**o** Ar = *p*-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **p** Ar = *o,p*-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **q** Ar = *o,p*-MeO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

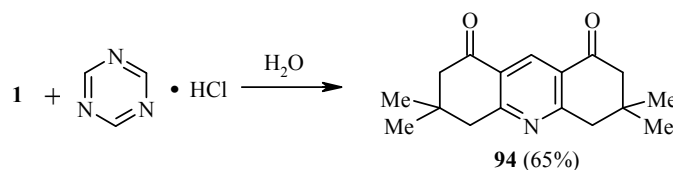
Тетраметилакридиндионы **90a-c** образуются в результате реакции соединения **1** с 2,4,4,6-тетразамещёнными пергидро-1,3-оксазинами в кислой среде [29]. При этом к катионам алкилиденимина **88a-c** присоединяется вторая молекула енаминона **1** с образованием интермедиатов **89a-c**, которые далее превращаются в тетраметилакридиндионы **90a-c**. В том случае, когда R = CH<sub>2</sub>COOEt, через интермедиат **91** образуется с небольшим выходом 7,7-диметил-7,8-дигидрохинолин-2,5(1H,6H)-дион (**92**).



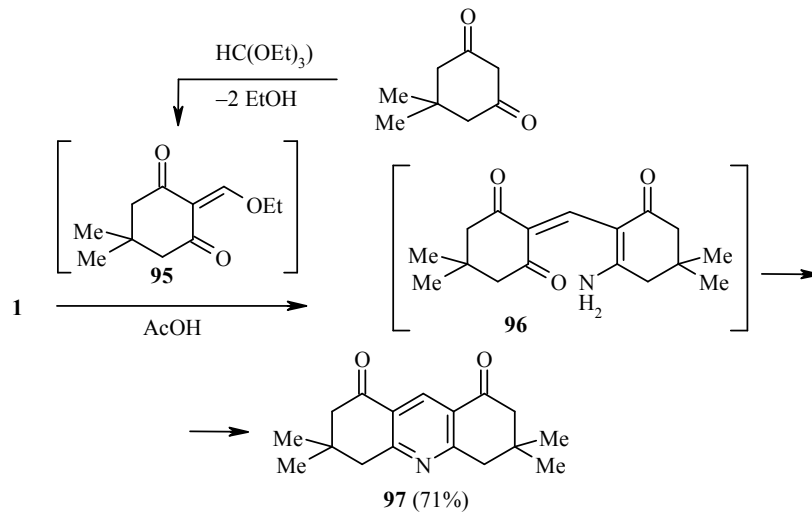
Тетраметилакридиндион **93** получен в результате реакции енаминона **1** с 2,5-бис(бензилокси)-4-метилбензальдегидом [54].



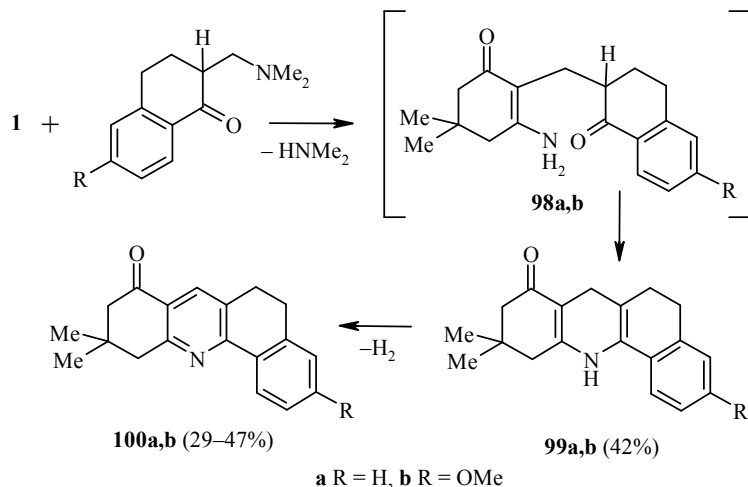
Взаимодействие соединения **1** с гидрохлоридом 1,3,5-триазина в водной среде, в соотношении реагентов 2 : 1, приводит к 3,3,6,6-тетрамethyl-3,4,6,7-тетрагидроакридин-1,8(2Н,5Н)-диону (**94**) [55].



3,3,6,6-Тетрамethyl-3,4,6,7-тетрагидроакридин-1,8(2Н,5Н)-дион (**97**) образуется в результате трехкомпонентной реакции соединения **1**, димедона и этилортоформиата. Взаимодействие этилортоформиата с димедоном приводит к образованию эфира **95**. Последний винилирует енаминон **1** по атому С(2), что приводит к диенамину **96**, циклизация которого и дает тетраметилакридиндион **97** [56].



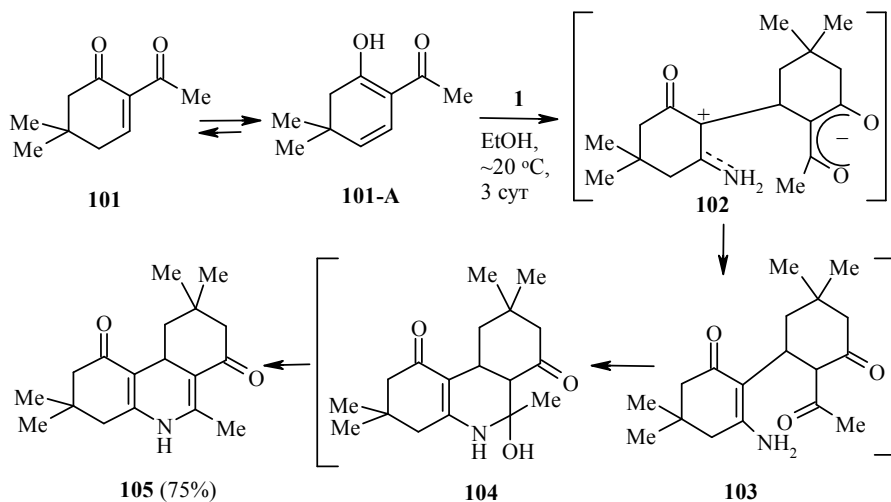
В результате конденсации соединения **1** с основаниями Манниха, производными замещенных тетралонов, получены 3-замещенные 10,10-диметил-5,6,10,11-тетрагидробензо[с]акридин-8(9Н)-оны **100a,b**. Продуктами С(2)-алкилирования являются интермедиаты **98a,b**, внутримолекулярная циклизация которых приводит к соединениям **99a,b**. Дегидрирование интермедиата **99a** дает конечный гексагидробензо[с]акридинон **100** [47].



## 6. Синтез фенантридинов

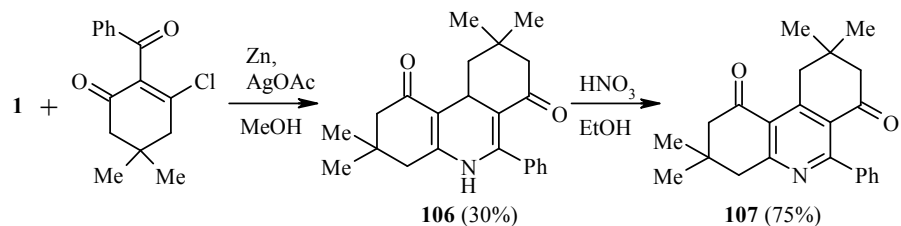
Образование фенантридинов в реакциях енаминона **1** с 1,3-бисэлектрофилами возможно в случаях, когда более активный электрофильный центр, определяющий первоначальное взаимодействие реагентов, принадлежит циклической системе, а менее электрофильный – боковой цепи.

2-Ацетил-5,5-диметилциклогекс-2-енон (**101**), реагируя с соединением **1** в этаноле при кипячении, образует 3,3,6,9,9-пентаметил-3,4,8,9,10,10а-гексагидрофенантридин-1,7(2Н,5Н)-дион (**105**).

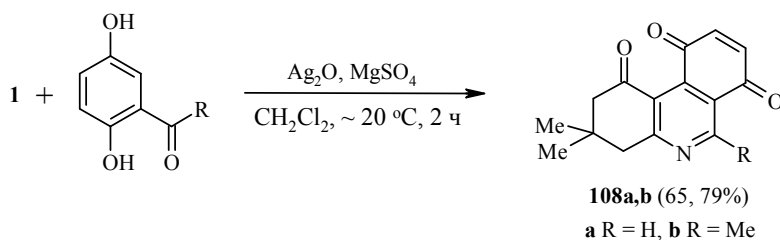


По мнению авторов, бисэлектрофил **101** реагирует в таутомерной форме **101-A**, присоединяясь атомом С(3) к атому С(2) енаминона **1**. Цвиттерийон **102** через интермедиаты **103** и **104** превращается в итоге в фенантридиндион **105** [57].

Взаимодействие соединения **1** с 2-бензоил-5,5-диметил-3-хлорциклогекс-2-еноном приводит к образованию 3,3,9,9-тетраметил-6-фенил-3,4,8,9,10,10а-гексагидрофенантридин-1,7(2Н,5Н)-диона (**106**), в результате дегидрирования которого с хорошим выходом получается соответствующий феноантридиндион **107** [58].



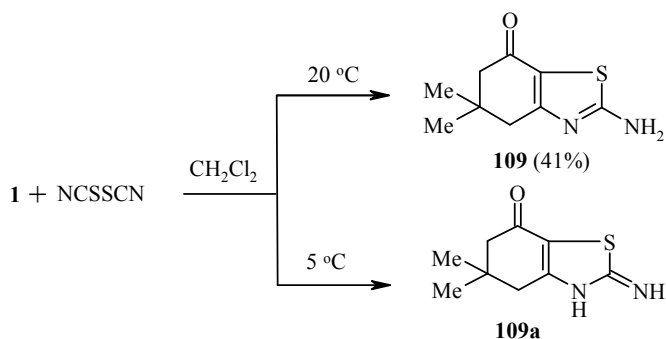
Эффективным является одностадийный способ синтеза феноантридин-1,7,10-трионов **108a,b** из енаминона **1** и 2-ацилгидрохионов [59].



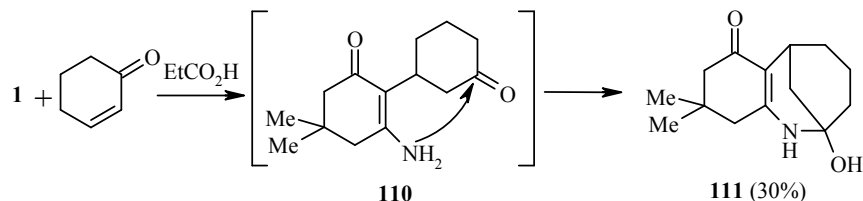
## 7. Синтез прочих гетероциклических систем

Взаимодействие енаминона **1** с 1,2- и 1,3-бисэлектрофилами в зависимости от их строения может приводить к более сложным гетероциклическим системам, не имеющим тривиальных названий.

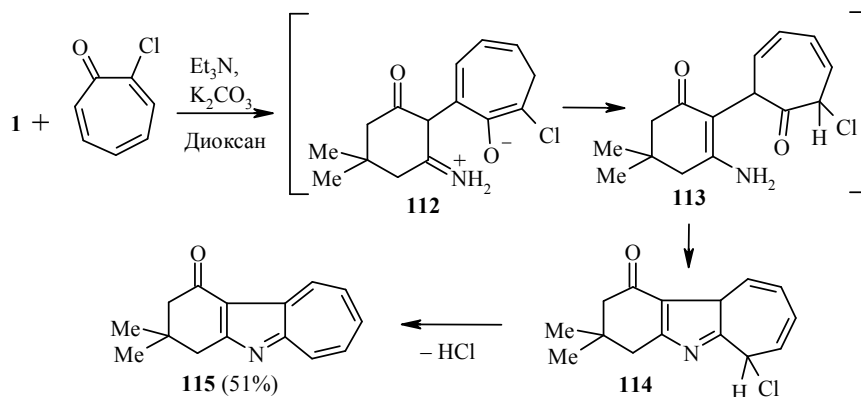
2-Аминобензотиазолон **109** с умеренным выходом образуется при взаимодействии соединения **1** с диороданом в дихлорэтане при 20 °С. При проведении реакции при 5 °С образуется 2-иминобензотиазолон **109a** [60]. Путь образования соединений **109** и **109a** авторы не комментируют.



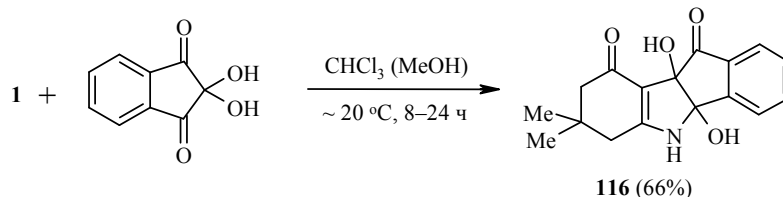
Кипячение эквимольных количеств соединения **1** и циклогексенона в пропионовой кислоте в течение 1 ч приводит к образованию гидроксиазатрициклотридецена **111**. Это возможно только в результате реализации первоначального С-алкилирования с образованием интермедиата **110** [61].



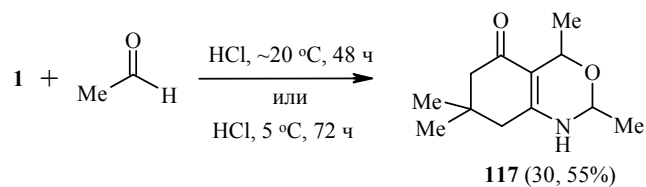
В результате конденсации енаминона **1** с 2-хлорциклогепта-2,4,6-триен-1-оном получен 3,3-диметил-3,4-дигидроциклогепта[*b*]индол-1(2H)-он (**115**) [62]. Авторы считают, что триенон присоединяется к соединению **1** с последовательным образованием интермедиатов **112** и **113**. Внутримолекулярное взаимодействие амино- и карбонильной групп приводит к хлорпроизводному **114**, которое при самопроизвольном отщеплении молекулы HCl дает соединение **115**.



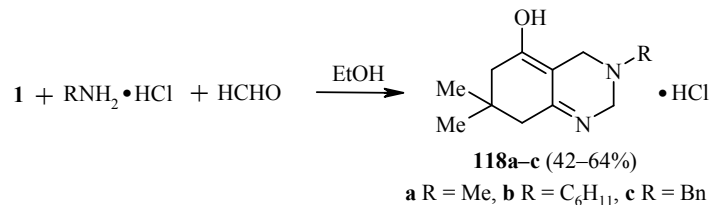
Взаимодействие соединения **1** с нингидрином приводит к образованию 4b,9b-дигидроксииндено[1,2-*b*]индола **116** [63]. Нингидрин в этой реакции ведет себя как типичный 1,2-бисэлектрофил.



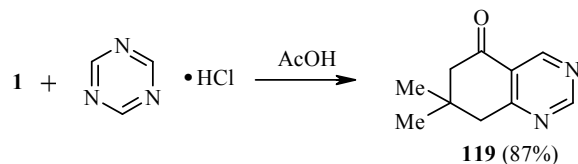
Выдерживание соединения **1** с уксусным альдегидом в разбавленной HCl в течение 48 ч приводит к образованию 2,4,7,7-тетраметил-1,2,4,6,7,8-гексагидро-3,1-бензоксазин-5-она (**117**) [3]. Механизм реакции авторами не обсуждается. Это же соединение **117** образуется с выходом 55% при выдерживании енаминона **1** в растворе ацетальдегида в течение 72 ч при  $5^\circ\text{C}$  [64].



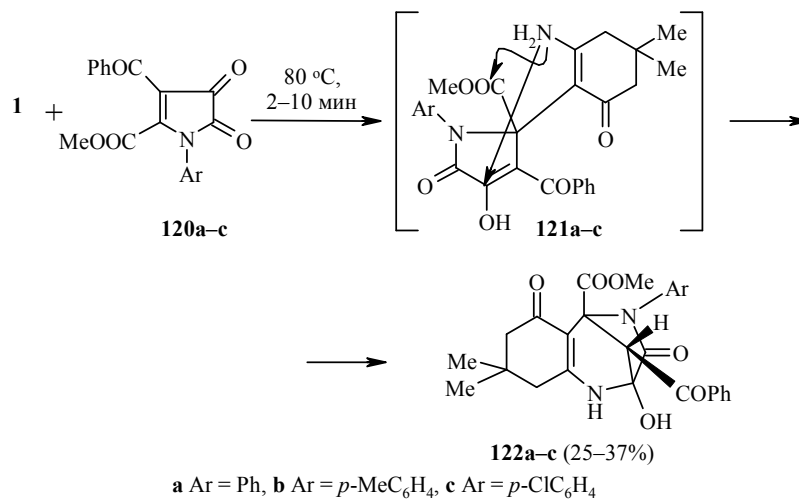
Конденсация енаминона **1** с гидрохлоридами первичных аминов в присутствии формальдегида приводит к образованию 3-замещенных 7,7-диметил-2,3,4,6,7,8-гексагидрохиназолин-5-олов **118a–c** [65].



Продуктом реакции соединения **1** и 1,3,5-триазина в уксусной кислоте является 7,7-диметил-7,8-дигидрохиназолин-5(6H)-он (**119**) [55].

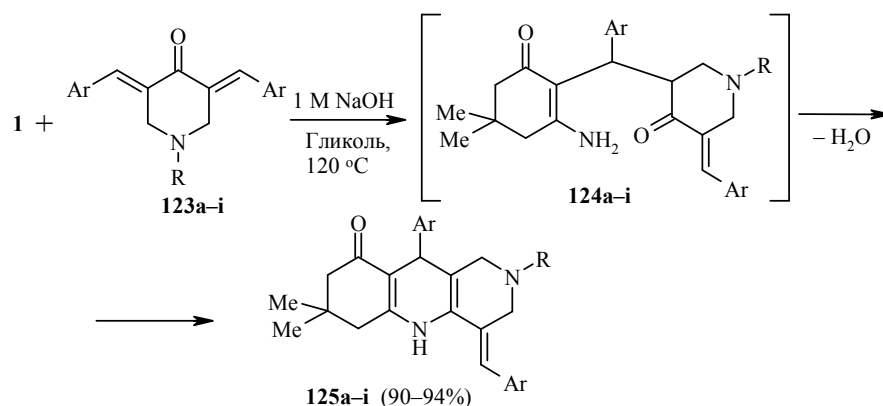


Присоединение енаминона **1** к метиловым эфирам 1-арил-3-бензоил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновых кислот **120a–c** приводит к образованию метиловых эфиров 11-арил-12-бензоил-9-гидрокси-5,5-диметил-3,10-диоксо-8,11-дiazатрицикло[7.2.1.0<sup>2,7</sup>]додек-2(7H)-ен-1-карбоновых кислот **122a–c** [66, 67].



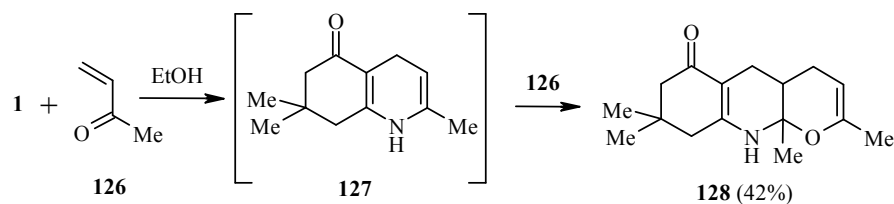
По-видимому, на первой стадии происходит присоединение нуклеофильного центра C(2) енаминона **1** к атому C(2) пирролдионов **120a–c** с образованием интермедиата **121a–c**. При последующем присоединении первичной аминогруппы енаминона **1** к атому C(4) пирролдионов **120a–c** образуются соединения **122a–c**. Это присоединение обратимо и при нагревании соединения **122c** происходят расщепление связи NH–C(OH) и замыкание пиррольного цикла путем внутримолекулярной атаки сложноэфирной карбонильной группы заместителя при атоме C(2) пирролдиона **120c** первичной аминогруппой [66, 67].

При взаимодействии соединения **1** с замещенными 3,5-бис(бензильден)-пиперидин-4-онами **123a–i** в условиях микроволнового облучения реакционной массы, получены бензо[*b*][1,6]нафтиридины **125a–i**. Схема их образования включает присоединение по Михаэлю енаминона **1** к дибензильденпиперидинонам **123a–i** и дегидратацию интермедиатов **124a–i**, сопровождающуюся замыканием цикла [68].



**a–d** R = Me, **a** Ar = Ph, **b** Ar = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** Ar = *p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e–i** R = Bn,  
**e** Ar = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f** Ar = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** Ar = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **h** Ar = *p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i** Ar = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

При взаимодействии енаминона **1** с метилвинилкетонам **126** в этаноле, образуется 2,8,8,10а-тетраметил-4,4а,6,7,8,9,9а,10-октагидро-6Н-пирано[2,3-*b*]хинолин-6-он (**128**), что является следствием реакции [4+2]-циклоприсоединения соединения **126** как оксадиена к связи C(2)=C(3) гидрированного хинолин-5-она **127** [27].



Как было показано выше, на основе енаминона **1** могут быть получены разнообразные конденсированные гетероциклические соединения, многие из которых невозможно синтезировать иными путями.

Многие соединения, полученные на основе енаминона **1**, проявляют биологическую активность. Установлено, что соединение **14** может играть роль ингибитора окисления длинноцепных жирных кислот [16]. Тетрагидрохинолиндион **57** является промежуточным соединением в синтезе модуляторов метаболитных глутаматных рецепторов [37]. Оксохинолинкарбоновые кислоты **47** проявляют умеренную противомикробную активность в отношении *S. Aureus* и *B. Coli* [30]. Декагидроакридиндион **82e** продемонстрировал сравнительно высокую активность и избирательность в отношении кишечной палочки *E. Coli* 675 [51]. Акридины **94** были получены в рамках работ по изысканию средств, действующих на ЦНС [56]. Диметилакридиндионы **87** могут рассматриваться как новый класс регуляторов обмена ионов  $\text{Ca}^{2+}$  [52].

Несмотря на достаточно большой объем проведенных исследований, синтетический потенциал соединения **1** далеко не исчерпан и изучение его химического поведения, несомненно, перспективно.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. F. Zymalkowski, H. Rimek, *Arch. Pharm.*, **294**, 759 (1961).
2. Ж. И. Исин, Н. Ю. Ким, Д. В. Соколов, А. с. СССР 435237 (1974).
3. J. V. Greenhill, *J. Chem. Soc. (C)*, 2699 (1971).
4. B. J. Compton, W. C. Purdy, *Can. J. Chem.*, **58**, 2207 (1980).
5. P. G. Baraldi, D. Simoni, S. Manfredini, *Synthesis*, 902 (1983).
6. H. T. S. Braibante, M. E. F. Braibante, R. B. Giovanni, D. A. Oriques, *J. Braz. Chem. Soc.*, **14**, 994 (2003).
7. Y. Zhao, J. Zhao, Y. Zhou, Z. Lei, L. Li, H. Zhang, *New J. Chem.*, **29**, 769 (2005).
8. S.-L. Xu, C.-P. Li, J.-H. Li, *Synlett*, 818 (2009).
9. J. V. Greenhill, M. A. Moten, R. Hanke, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 287 (1984).
10. J. V. Greenhill, J. Hanaee, P. J. Steel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1869 (1990).
11. E. S. H. El Ashry, L. F. Award, Y. El Kilany, E. I. Ibrahim, in: *Adv. Heterocycl. Chem.*, A. R. Katritzky (Ed.), Elsevier Inc., Amsterdam, 2009, vol. 98, p. 1.
12. C. Kascheres, A. Kascheres, P. S. H. Pilli, *J. Org. Chem.*, **45**, 5340 (1980).
13. M. N. Eberlin, C. Kascheres, *J. Org. Chem.*, **53**, 2084 (1988).
14. H. J. Roth, H. E. Hagen, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.*, **304**, 73 (1971).
15. K. Nagarajan, R. K. Shah, *J. Indian Chem. Soc.*, **66**, 681 (1989).
16. T. Takahashi, T. Nagase, T. Sasaki, A. Nagumo, K. Shimamura, Y. Miyamoto, H. Kitazawa, K. Hidefumi, M. Kanesaka, R. Yoshimoto, K. Aragane, S. Tokita, N. Sato, *J. Med. Chem.*, **52**, 3142 (2009).
17. Н. Л. Рачёва, Дис. канд. хим. наук, Перм. гос. ун-т, Пермь, 2007.
18. Н. Л. Рачёва, С. Н. Шуров, З. Г. Алиев, А. Н. Масливец, *ЖОрХ*, **43**, 103 (2007).
19. И. В. Машевская, А. В. Дувалов, И. А. Толмачева, З. Г. Алиев, А. Н. Масливец, *ЖОрХ*, **40**, 1405 (2004).
20. S. D. Edmondson, A. Mastracchio, E. R. Parmee, *Org. Lett.*, **2**, 1109 (2000).
21. R. Littell, G. O. Morton, G. R. Allen, *Chem. Commun.*, 1144 (1969).
22. R. Littell, G. O. Morton, G. R. Allen Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 3740 (1970).
23. A. C. W. Curran, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 975 (1976).
24. J. V. Greenhill, M. A. Moten, R. Hanke, E. Breitmaier, *J. Chem. Res., Synop.*, 66 (1981).
25. S. Torii, T. Inokuchi, M. Kubota, *Synthesis*, 400 (1986).



26. A. Maquestiau, Y. Van Haverbeke, J. J. Vanden Eynde, N. De Pauw, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **88**, 671 (1979).
27. J. V. Greenhill, M. I. Mohamed, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1411 (1979).
28. E. Schroeder, M. Lehmann, I. Boettcher, *Eur. J. Med. Chem.*, **14**, 309 (1979).
29. K. Singh, J. Singh, H. Singh, *Tetrahedron*, **54**, 935 (1998).
30. С. Н. Шуров, Д. А. Руденко, А. С. Шуров, Ю. А. Щуров, О. В. Винокурова, М. П. Колобова, Л. А. Шурова, в кн. *Инновационный потенциал естественных наук. Труды междунар. науч. конф.*, Перм. ун-т, Пермь, 2006, т. 1, с. 236.
31. H. S. Dolly, S. S. Chimni, S. Kumar, S. S. Chimni, S. Kumar, *J. Chem. Res., Synop.*, 352 (1998).
32. W. Kantlehner, M. Vettel, H. Lehmann, K. Edelmann, R. Stieglitz, I. C. Ivanov, *J. Prakt. Chem.*, **340**, 408 (1998).
33. R. P. Hsung, L.-L. Wei, H. M. Sklenicka, C. J. Douglas, M. J. McLaughlin, J. A. Mulder, L. J. Yao, *Org. Lett.*, **1**, 509 (1999).
34. Э. И. Станкевич, Э. Э. Гринштейн, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 228 (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 196 (1975)].
35. А. Я. Дреймане, Э. Э. Гринштейн, Э. И. Станкевич, *ХГС*, 791 (1980). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **16**, 612 (1980)].
36. A. N. Andin, V. A. Kaminskii, S. V. Dubovitskii, *Heterocycl. Commun.*, **7**, 155 (2001).
37. C. G. R. Parsons, A. Jirgensons, I. Jaunzeme, I. Kalnvinsh, M. Henrich, M. Vanejevs, T. Weil, V. Kauss, W. Danysz, C. Jatzke, WO Pat. 2005082856 (2005).
38. S. Gowrisankar, J. E. Na, M. J. Lee, J. N. Kim, *Bull Korean Chem. Soc.*, **26**, 319 (2005).
39. Т. Карпе, S. Ajili, W. Stadlbauer, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 463 (1988).
40. И. Э. Лиелбриедис, Р. Б. Кампаре, Г. Я. Дубур, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 212 (1990).
41. А. Я. Озола, Э. И. Станкевич, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 632 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **7**, 592 (1971)].
42. А. Я. Озола, Э. И. Станкевич, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 1147 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 1067 (1973)].
43. Э. И. Станкевич, А. Я. Озола, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 231 (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 199 (1975)].
44. Э. И. Станкевич, в кн. *Циклические β-дикетоны*, Изд-во АН ЛатвССР, Рига, 1961, с. 269.
45. Э. И. Станкевич, Г. Я. Ванаг, *ЖОХ*, **32**, 1146 (1962).
46. S.-J. Tu, B. Jiang, J.-Y. Zhang, R.-H. Jia, Y. Zhang, C.-S. Yao, *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 3980 (2006).
47. R. Troschuetz, H. J. Roth, *Arch. Pharm.*, **311**, 400 (1978).
48. Ю. Э. Пелчер, Э. Э. Гринштейн, Э. И. Станкевич, Г. Я. Ванаг, в кн. *ХГС*, Сб. 1, 1967, с. 406.
49. J. B. Jiang, J. Roberts, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 159 (1985).
50. Ю. М. Щекотихин, Ю. А. Гетманенко, Т. Г. Николаева, А. П. Кривенько, *ХГС*, 1344 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 1228 (2001)].
51. Ю. М. Щекотихин, Т. Г. Николаева, Г. М. Шуб, А. П. Кривенько, *Хим.-фарм. журн.*, **35**, № 4, 29 (2001).
52. G.-W. Wang, C.-B. Miao, *Green Chem.*, **8**, 1080 (2006).
53. X.-S. Wang, M.-M. Zhang, D.-Q. Shi, S.-J. Tu, X.-Y. Wei, Z.-M. Zong, *J. Chem. Res.*, 719 (2006).
54. U. Kucklaender, P. Ulmer, G. Zerta, *Arch. Pharm.*, **322**, 437 (1989).
55. E. R. Bilbao, M. Alvarado, C. F. Masaguer, E. Ravina, *Tetrah. Lett.*, **43**, 3551 (2002).

56. А. Н. Пырко, *ХТС*, 774 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 688 (1999)].
57. Я. Я. Озолс, А. Н. Пырко, Ф. А. Лахвич, Б. А. Виганте, Р. Р. Дубуре, Г. Я. Дубур, А. А. Ахрем, *ХТС*, 66 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 58 (1990)].
58. Я. Я. Озолс, А. Н. Пырко, Б. А. Виганте, Р. Р. Дубуре, Г. Я. Дубур, *ХТС*, 631 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 530 (1992)].
59. J. A. Valderrama, M. F. González, P. Colonelli, D. Vásquez, *Synlett*, 2777 (2006).
60. T. Tokumitsu, T. Hayashi, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **33**, 966 (1975); *РЖХим.*, 19Ж325 (1976).
61. I. Chaaban, J. V. Greenhill, M. Ramli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3120 (1981).
62. M. Nitta, S. Mori, Y. Iino, *Heterocycles*, **32**, 23 (1991).
63. H.-J. Hemmerling, G. Reiss, *Synthesis*, 985 (2009).
64. А. А. Ахрем, А. М. Моисеенков, В. В. Веселовский, *ХТС*, 1014 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 942 (1973)].
65. H. E. Hagen, H. J. Roth, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.*, **5**, 331 (1971).
66. Е. С. Денисламова, Ю. Н. Банникова, А. Н. Масливец, *ЖОрХ*, **44**, 772 (2008).
67. Ю. Н. Банникова, Дис. канд. хим. наук, Перм. гос. ун-т, Пермь, 2006.
68. Z.-G. Han, G. Zhang, B. Jiang, N. Ma, F. Shi, H.-G. Tu, *J. Comb. Chem.*, **11**, 809 (2009).

Пермский государственный университет,  
ул. Букирева, 15, Пермь 614990, Россия  
e-mail: seshurov@yandex.ru

Поступило 20.12.2010  
После переработки 06.04.2011