

ХИМИЯ  $\beta$ -КЕТОАЦЕТАЛЕЙ  
Н. К. Кочетков и Э. Е. Ницантьев

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	31
II. Синтез $\beta$ -кетоацеталей . . . . .	32
1. Синтез на основе $\beta$ -хлорвинилкетонов . . . . .	32
2. Синтез на основе оксиметиленкетонов и их натриевых производных . . . . .	34
3. Другие методы . . . . .	
III. Свойства $\beta$ -кетоацеталей . . . . .	37
1. Реакции ацетальной группы . . . . .	37
2. Реакции карбонильной группы . . . . .	38
3. Реакции, характерные для $\beta$ -дикарбонильных соединений . . . . .	41
4. Реакции мезометиленового звена . . . . .	43

ВВЕДЕНИЕ

$\beta$ -Дикарбонильные соединения имеют важное значение для органической химии. Исследование их свойств в значительной степени способствовало развитию теоретических представлений в органической химии. Трудно переоценить синтетическое применение  $\beta$ -дикарбонильных соединений и их производных, так как они позволяют подойти к самым разнообразным классам соединений.

В настоящее время  $\beta$ -кетоэфиры,  $\beta$ -дикетоны и некоторые другие соединения этого типа являются доступными веществами; в то же время методы синтеза  $\beta$ -кетоальдегидов (оксиметиленкетонов) не разработаны достаточно хорошо, и их использование в синтезе до сегодняшнего дня весьма ограничено. Среди причин, обуславливающих такое положение, можно отметить три обстоятельства.

Прежде всего, круг доступных  $\beta$ -кетоальдегидов со строго установленным строением ограничен. До последнего времени основным методом получения соединений этого класса была реакция формилирования кетонов, открытая Кляйзеном<sup>1-3</sup>. Однако только при формилировании симметрично построенных жирных, жирноароматических и некоторых других кетонов удается получить однозначные результаты; в преобладающем же большинстве случаев реакция идет в нескольких направлениях<sup>3-5</sup>, и получение индивидуальных  $\beta$ -кетоальдегидов оказывается затруднительным, или вовсе невозможным. Вместе с тем следует заметить, что недавно Кочетков, Иванова и Несмеянов<sup>6</sup> предложили принципиально новый метод синтеза простейших  $\beta$ -кетоальдегидов путем алкилирования  $\beta$ -аминовинилкетонов. Этим путем удалось получить ряд недоступных ранее соединений, и, возможно, данный метод займет свое место в синтетической химии.

Серьезной причиной недостаточно широкого использования  $\beta$ -кетоальдегидов является также их очень высокая лабильность. Относительно устойчивы только формильные производные арилметилкетонов и оксиметиленкетоны, содержащие заместитель (алкильную группу, галоид, нитрогруппу) у  $\alpha$ -углеродного атома<sup>3, 7-14</sup>. Прочие соединения этого типа фактически существуют лишь в виде металлических производных, построенных по типу енолятов.

Последняя причина ограниченного синтетического использования  $\beta$ -кетоальдегидов заключается в том, что эти соединения во многих

случаях реагируют неоднозначно. Так, например, синтез гетероциклических соединений пиразолов, изоксазолов и др. на основе  $\beta$ -кетоальдегидов приводит почти всегда к смеси изомеров<sup>15</sup>, что сильно снижает препаративную ценность этих методов.

В связи с отмеченными отрицательными моментами, мешающими синтетическому использованию  $\beta$ -кетоальдегидов, приобретает значительный интерес поиск и применение в синтезе некоторых производных  $\beta$ -кетоальдегидов, которые сохраняя высокую и разнообразную реакционную способность, свойственную самим  $\beta$ -кетоальдегидам, более удобны в работе благодаря своей доступности и устойчивости. Среди таких производных наибольшее значение имеют  $\beta$ -кетоацетали, которым и посвящен настоящий обзор, касающийся методов синтеза и реакций этого класса соединений.

## II. СИНТЕЗ $\beta$ -КЕТОАЦЕТАЛЕЙ

Методы синтеза  $\beta$ -кетоацеталей можно разделить на три группы, из которых наибольшее значение имеет первая группа синтезов.

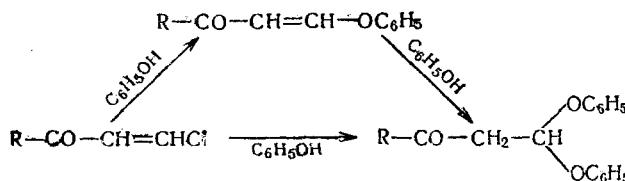
1) Синтез на основе  $\beta$ -хлорвинилкетонов; 2) синтез на основе оксиметиленкетонов или их натриевых производных; 3) другие методы.

### 1. СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ $\beta$ -ХЛОРВИНИЛКЕТОНОВ

Впервые простейшие  $\beta$ -кетоацетали были получены этим методом в 1937 г. Неллесом<sup>16, 17</sup> и группой немецких химиков<sup>18</sup> при взаимодействии  $\beta$ -хлорвинилкетонов со спиртами в присутствии агентов основного характера — гидроокисей, карбонатов щелочных металлов или третичных аминов:



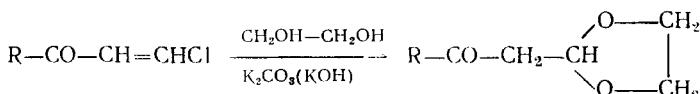
Так как сведения об этом синтезе были изложены только в патентной литературе без указания подробностей, то  $\beta$ -кетоацетали вначале не привлекали внимания исследователей\*. Лишь в 1950 г., одновременно и независимо друг от друга, Несмиянов, Кочетков, Рыбинская<sup>19</sup> и Прайс и Паппалиардо<sup>20</sup> исследовали подробно этот метод и рекомендовали его в качестве препаративного для синтеза диалкилацеталей ацилацетальдегидов (выходы 50—90%) \*\*. В качестве промежуточного продукта предполагалось образование алкил- $\beta$ -алкоксивинилкетонов  $\text{R}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OR}$ <sup>1</sup>, которые в присутствии щелочного катализатора, подобно обычным  $\alpha, \beta$ -непредельным кетонам, присоединяют затем вторую молекулу спирта с образованием  $\beta$ -кетоацеталей. Это предположение о течении реакции подтверждается тем, что при взаимодействии  $\beta$ -хлорвинилкетонов с фенолом образуются  $\beta$ -феноксивинилкетоны, которые в зависимости от условий могут присоединять еще одну молекулу фенола, образуя дифениловый ацеталь<sup>19</sup>:



\* Широкому использованию  $\beta$ -кетоацеталей препятствовало отсутствие удобного метода синтеза  $\beta$ -хлорвинилкетонов, в настоящее время доступных и хорошо изученных<sup>21</sup>.

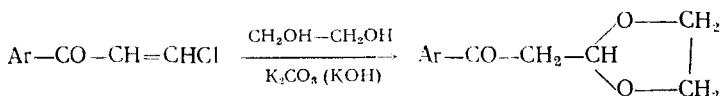
\*\* Интересно отметить, что  $\beta$ -кетоацетали, правда с небольшим выходом, были получены также и при взаимодействии  $\beta$ -хлорвинилкетонов со спиртовым раствором хлористого водорода<sup>19</sup>.

В последние годы синтез диалкилацеталей ацилацетальдегидов видоизменялся и распространялся на получение высших представителей этого ряда<sup>22-24</sup>, а также на получение  $\beta$ -кетоацеталей, содержащих функциональную группу в алкильном радикале<sup>25</sup>. В 1957 г. Кочетков, Нифантьев и Несмеянов разработали метод синтеза циклических этиленациеталей  $\beta$ -кетоальдегидов путем взаимодействия  $\beta$ -хлорвинилкетонов с этиленгликолем в щелочной среде<sup>26</sup>:



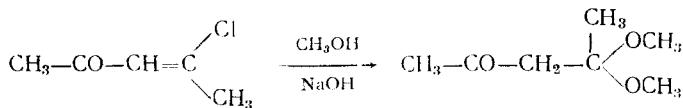
Полученные циклические ацетали выгодно отличаются от соответствующих диалкилацеталей своей большей устойчивостью и возможностью более широкого использования в синтезе.

В то время как попытки получить диалкилацетали ароматического ряда увенчались успехом лишь в случае синтеза простейшего, неустойчивого представителя последних,— диметилового ацетала бензоилацетальдегида<sup>28</sup>, получение циклических ацеталей ароилацетальдегидов не представляет трудностей<sup>27</sup>:

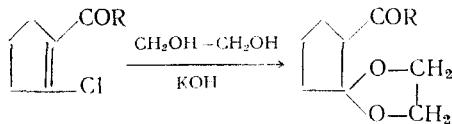


В самое последнее время синтез  $\beta$ -кетоацеталей был распространен и на получение этих соединений в гетероциклическом ряду; таким путем были получены также ацетали  $\alpha$ -фурил-,  $\alpha$ -тиенил-, и  $\alpha$ -сеноноил-ацитоальдегидов<sup>29</sup>.

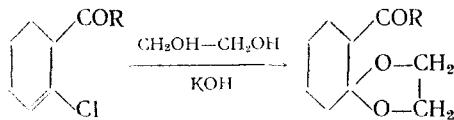
Следует отметить, что в реакцию со спиртами и  $\alpha$ -гликолями в присутствии щелочей могут вступать также и  $\beta$ -алкил- $\beta$ -хлорвинилкетоны, что позволяет получить монокетали  $\beta$ -дикетонов<sup>30-33</sup>:



Более сложный пример этой реакции — взаимодействие ацил-2-хлорцикlopентенов-1 (являющихся фактически алициклическими  $\beta$ -хлорвинилкетонами) с этиленгликолем, приводящее к этиленкеталим 2-ацилцикlopентанона<sup>31</sup>:

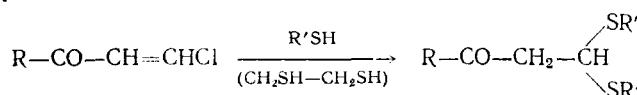


Аналогичные соединения с шестичленным циклом были получены при взаимодействии ацил-2-хлорциклогексенов-2 с этиленгликолем<sup>32-33</sup>:



Последним этапом работы в этом направлении является распространение реакции  $\beta$ -хлорвинилкетонов со спиртами и на их сернистые аналоги — меркаптаны. В этом случае удалось разработать удобный

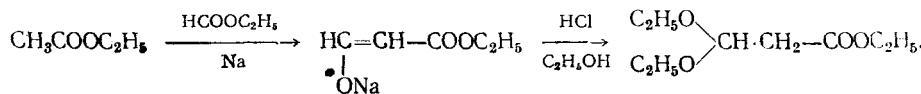
метод синтеза  $\beta$ -кетомеркапталей, практически неизвестных ранее соединений<sup>34</sup>:



Следует отметить, что и здесь более удобными в работе оказались не простейшие меркаптаны, а этандитиол, использование которого приводит к циклическим этиленмеркапталям.

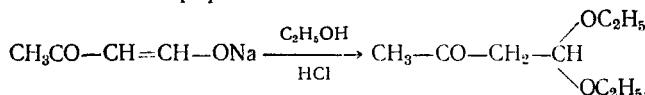
## 2. СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ ОКСИМЕТИЛЕНКЕТОНОВ И ИХ НАТРИЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Переход от енольной формы  $\beta$ -дикарбонильного соединения к ацеталю осуществил впервые в 1927 г. Сугасава<sup>35</sup> на примере натриевого производного формилуксусного эфира:



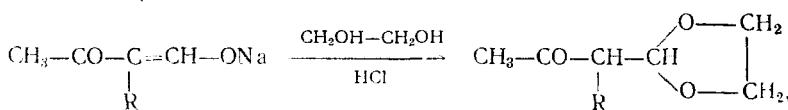
Впоследствии эта реакция разрабатывалась подробнее и была рекомендована как общий метод синтеза различных ацеталей  $\alpha$ -формильных производных эфиров карбоновых кислот<sup>36, 37</sup>.

В 1950-х годах японские химики, возглавляемые Сугасава и Я마다, опубликовали серию работ, посвященных синтезу ацеталей формилацетона. Сугасава<sup>38</sup> получил диэтиловый ацеталь ацетилацетальдегида из натриевой соли формилацетона:



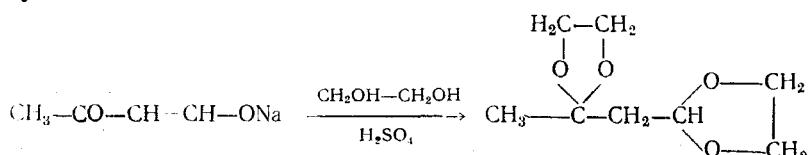
Далее по аналогичной схеме был получен соответствующий диметиловый ацеталь с выходом 45%<sup>39</sup>. Позднее было показано<sup>40</sup>, что катализаторами этой реакции, наряду с хлористым водородом, могут быть также хлорсульфоновая кислота, треххлористый фосфор и хлористый тионил. Взаимодействие натриевого производного формилацетона со спиртами позднее изучал Ричмонд<sup>41</sup>. Им были найдены более выгодные условия синтеза и повышен выход диэтилового ацетала ацетилацетальдегида.

Сообщалось о получении этим же путем этиленациеталей ацетальдегида и  $\alpha$ -метил- $\beta$ -кетомасляного альдегида<sup>42, 43</sup>:



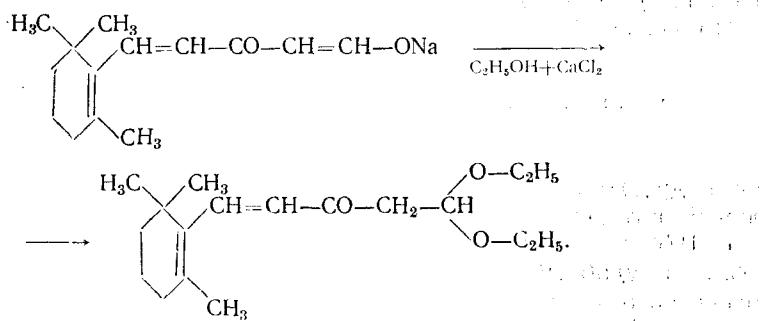
где  $\text{R} = \text{H}; \text{CH}_3$ .

Однако при получении ацеталая формилацетона наряду с последним образуется и бис-этиленовый ацеталь — кеталь. В случае же получения ацеталая  $\alpha$ -метил- $\beta$ -кетомасляного альдегида выход продукта реакции оказался вообще незначительным. Бис-этиленовый ацеталь — кеталь формилацетона был получен в чистом виде в 1950 г. группой японских химиков<sup>44</sup>, применивших в качестве катализатора серную кислоту:

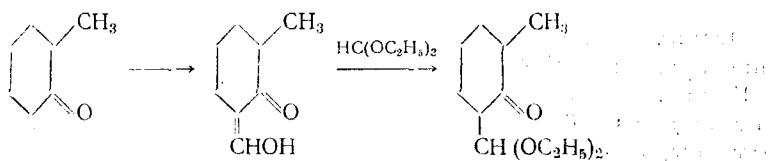


Ройялс с сотрудниками, подробно изучившие реакцию формилирования кетонов, показали, что полученные при формилировании натриевые производные оксиметиленкетонов при взаимодействии со спиртовым раствором хлористого водорода образуют, в зависимости от строения исходного кетона, или ацетали  $\beta$ -кетоальдегидов или  $\beta$ -алоксивинилкетоны<sup>45–47</sup>. Однако чаще всего реакция идет в сторону образования  $\beta$ -алоксивинилкетонов. Так, в частности, из  $\alpha$ -формилциклогексанона и  $\omega$ -формилацетофенона получаются лишь виниловые эфиры, в других случаях получается смесь продуктов реакции и только из некоторых простейших формилкетонов удалось однозначно получить  $\beta$ -кетоацетали.

Рассмотренный метод был распространен и на получение некоторых  $\beta$ -кетоацеталей более сложного строения. Так, Шанц<sup>48</sup> получил ацеталь из натриевого производного формил- $\beta$ -ионона обработкой его спиртовым раствором хлористого кальция:

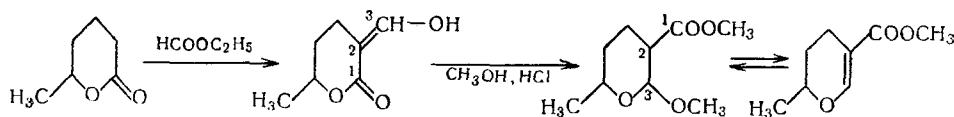


Ружичка с сотрудниками<sup>49</sup> синтезировали ацетали оксиметиленкетонов ряда циклогексана и циклогептана из свободных оксиметиленкетонов с применением ортомуравиного эфира, например:



По данным, полученным в последнее время<sup>50</sup>, формилциклогексанон в аналогичных условиях синтеза образует не  $\beta$ -кетоацеталь, а  $\beta$ -этоксивинилкетон.

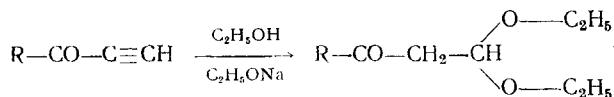
К описанным выше синтезам близко примыкает интересная, открытая недавно Корте<sup>51–53</sup>, реакция, позволяющая перейти от лактонов и тиолактонов к кислотам дигидропиранового, дигидрофуранового и дигидротиофенового рядов, например:



Из изложенного выше видно, что синтез  $\beta$ -кетоацеталей из оксиметиленкетонов пригоден для препаративного использования далеко не во всех случаях. Помимо того, что реакция идет неоднозначно, неудобство этого метода усугубляется еще и тем, что само формилирование, как указывалось в начале обзора, может идти также в нескольких направлениях, что сильно затрудняет выделение индивидуальных оксиметиленкетонов.

## 3. ДРУГИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА

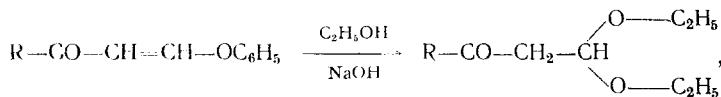
Боуден, Броуде и Джонс<sup>54</sup> описали получение двух представителей  $\beta$ -кетоацеталей присоединением спирта по тройной связи ацетиленовых кетонов в присутствии этилата натрия.



где  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{C}_3\text{H}_7$ .

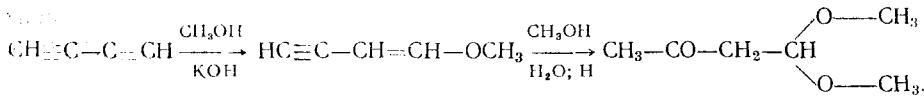
В литературе описан синтез  $\beta$ -кетоацеталей окислением ацеталей соответствующих альдольей<sup>55</sup>. Этот способ не нашел широкого применения из-за малой доступности  $\beta$ -оксиацеталей. Напротив, как это будет показано ниже, чаще восстановление  $\beta$ -кетоацеталей используют как метод синтеза  $\beta$ -оксиацеталей, являющихся интересными исходными веществами для некоторых синтезов.

Получение  $\beta$ -кетоацеталей из  $\beta$ -феноксивинилкетонов<sup>56</sup>:



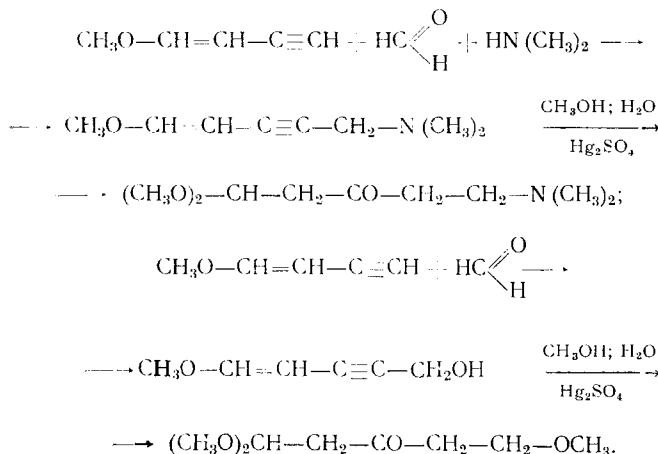
как и другие вышеописанные синтезы, представляют лишь принципиальный интерес.

В 1953 г. Франк, Крафт, Титтен и Вебер на основе бутадиена разработали удобный промышленный метод синтеза первого члена гомологического ряда  $\beta$ -кетоацеталей — диметилового ацетала ацетилацетальдегида<sup>57</sup>:



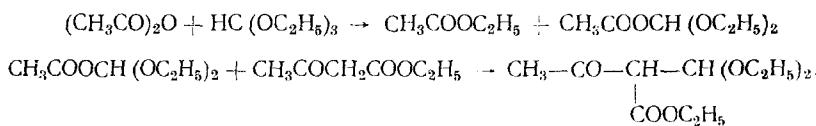
Открытию изложенной реакции предшествовало всестороннее изучение превращений бутадиена и его ближайших производных<sup>58–62</sup>.

К сожалению, этот удобный метод все еще не был применен для синтеза других  $\beta$ -кетоацеталей, однако некоторые из них все же были получены. Сюда относится синтез таких  $\beta$ -кетоацеталей, которые имеют в своем составе кроме ацетальной и кетонной еще другие функциональные группы, как например,<sup>63, 64</sup>:



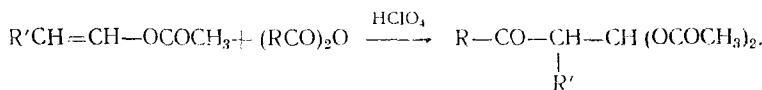
Для полноты изложения следует упомянуть об интересной реакции, позволяющей получить  $\beta$ -кетоацетали, содержащие в  $\alpha$ -положении карбэто-

кеильную группу. Такие  $\beta$ -кетоацетали могут быть получены по схеме<sup>65</sup>:



Соединения подобного типа представляют, бесспорно, большой интерес, однако общих методов синтеза их еще не предложено.

К этим превращениям близко относится недавно описанная реакция, приводящая к образованию дикацетатов  $\beta$ -кетоальдегидов, ранее совершенно неизвестных<sup>66</sup>:

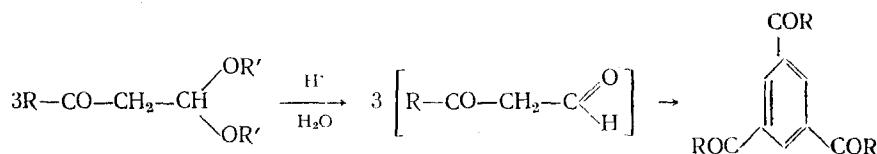


### III. СВОЙСТВА $\beta$ -КЕТОАЦЕТАЛЕЙ

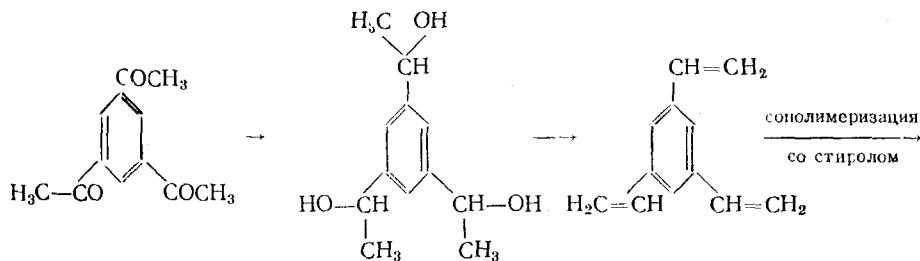
$\beta$ -Кетоацетали содержат две функциональные группы, а также мезометиленовое звено, обладающее повышенной реакционной способностью. В связи с этим реакции  $\beta$ -кетоацеталей целесообразнее всего рассматривать по следующим разделам: 1) реакции ацетальной группы; 2) реакции карбонильной группы; 3) реакции, характерные для  $\beta$ -дикарбонильных соединений; 4) реакции мезометиленового звена.

#### 1. РЕАКЦИИ АЦЕТАЛЬНОЙ ГРУППЫ

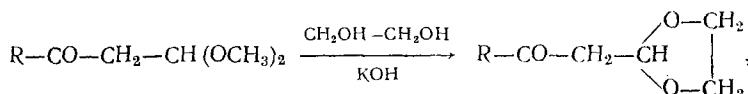
$\beta$ -Кетоацетали проявляют почти все характерные для ацеталей реакции. Так, они гидролизуются в присутствии даже небольшого количества минеральных кислот или под действием уксусной кислоты. При этом образуются оксиметиленкетоны, которые циклизуются самопроизвольно в соответствующие триацетилбензолы<sup>19</sup>:



Следует отметить, что триацетилбензол ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) в последние годы нашел применение в промышленном производстве 1,3,5-тривинилбензола, используемого для получения синтетических смол<sup>67</sup>:

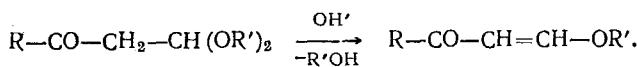


Подобно другим ацеталям, диалкильные  $\beta$ -кетоацетали вступают в реакцию с этиленгликолем, претерпевая переацетализацию<sup>26</sup>:



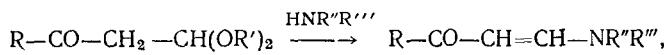
где  $\text{R} = \text{C}_8\text{H}_7$ ;  $\text{C}_6\text{H}_6$ .

В присутствии щелочных катализаторов  $\beta$ -кетоацетали отщепляют молекулу спирта, переходя при этом в  $\beta$ -алкоксивинилкетоны<sup>47</sup>:



В жирном ряду эта реакция протекает с большим трудом; напротив, ароматические  $\beta$ -кетоацетали очень легко теряют молекулу спирта.

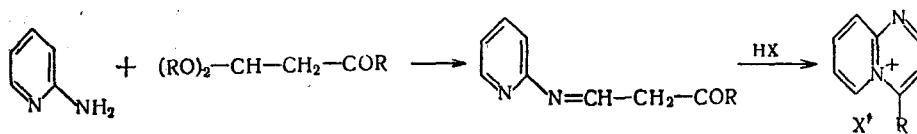
Специфической реакцией  $\beta$ -кетоацеталей является исключительно легко протекающее взаимодействие их с аммиаком, первичными и вторичными аминами, приводящее к  $\beta$ -аминовинилкетонам<sup>68</sup>:



где  $\text{R}''$ ,  $\text{R}''' = \text{H}$ ;  $\text{Alk}$ .

Следует, однако, отметить, что аминовинилкетоны целесообразнее получать, по крайней мере в большинстве случаев, непосредственно из  $\beta$ -хлорвинилкетонов<sup>69-71</sup>.

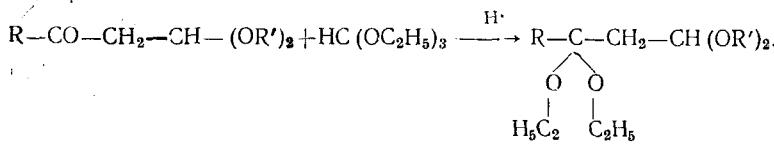
Недавно Несмеянов, Рыбинская и Бельский получили соли 4-алкил-1-азадегидрохинолизиния, применив в реакции с  $\beta$ -кетоацеталями  $\alpha$ -аминопиридин<sup>72</sup>. Данная реакция идет через промежуточное образование аминовинилкетонов, выделенных авторами:



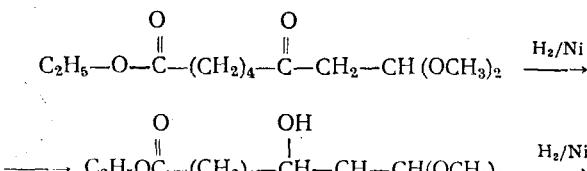
В дальнейшем удалось усовершенствовать этот синтез и проводить его, не выделяя промежуточного продукта<sup>73</sup>.

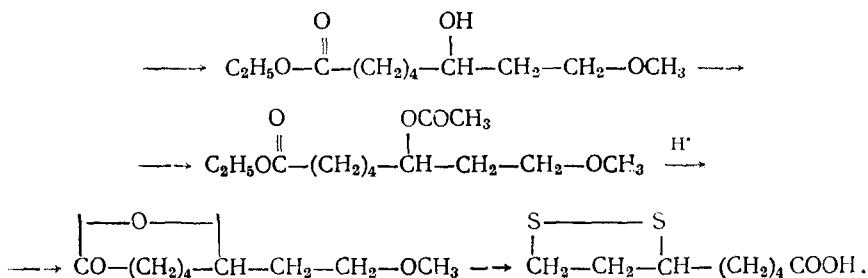
## 2. РЕАКЦИИ КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЫ

$\beta$ -Кетоацетали во многих реакциях ведут себя как типичные карбонильные соединения. Так, аналогично простейшим кетонам, они реагируют с ортомуравыным эфиром в присутствии кислого катализатора<sup>74</sup>. При этом с высоким выходом образуются ацеталь — кетали:

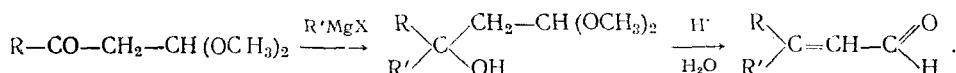


Карбонильная группа  $\beta$ -кетоацеталей легко восстанавливается при действии литийалюминийгидрида<sup>4, 42</sup>, изопропилата алюминия<sup>23</sup> или натрия в спирте<sup>49</sup>. Полученные вторичные спирты часто подвергают дегидратации и омылению, это является удобным путем получения  $\alpha, \beta$ -непредельных альдегидов. Недавно осуществлен новый синтез  $\alpha$ -липоновой кислоты<sup>25</sup>, который включает в качестве первой стадии каталитическое восстановление кетонной группы  $\beta$ -кетоацетала до спиртовой. Исходным веществом в данном случае является диметиловый ацеталь  $\omega$ -карбэтоксивалерионилацетальдегида:

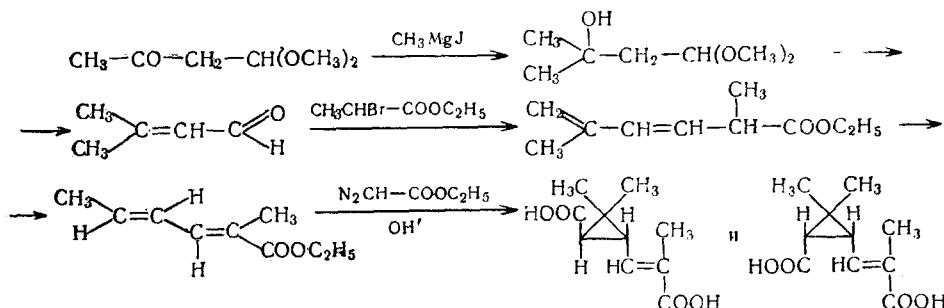




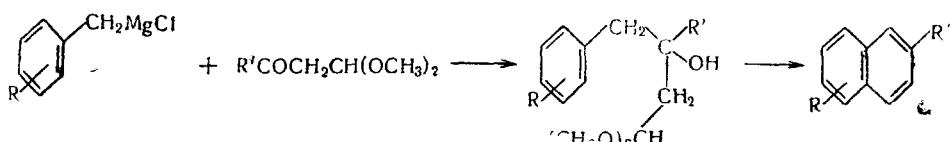
$\beta$ -Кетоацетали гладко вступают в реакцию с магнийорганическими соединениями. Прайс и Паппалаардо<sup>20</sup> на основе этой реакции синтезировали ряд  $\alpha,\beta$ -непредельных альдегидов, близких к алифатическим терпенам:



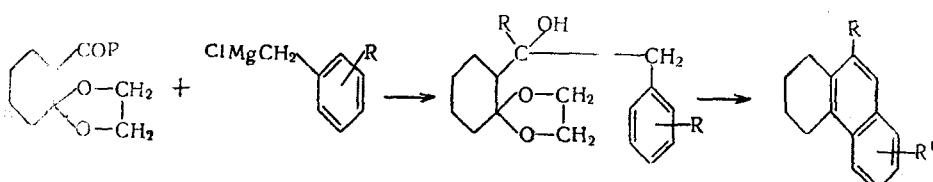
Аналогичную реакцию Кромби<sup>75</sup> использовал для получения  $\alpha,\beta$ -непредельного альдегида, необходимого для синтеза сложных природных кислот циклопропанового ряда:



В последние годы были разработаны методы синтеза ароматических и гетероциклических соединений, основанные на циклизации третичных спиртов, образующихся при присоединении металлоорганических соединений к карбонильной группе  $\beta$ -кетоацеталей. Так, Кочетков, Нифантьев и Несмеянов<sup>26, 76</sup> показали, что таким путем можно удобно получить алкилнафтилины, исходя из хлористого бензила и  $\beta$ -кетоацеталей по схеме:

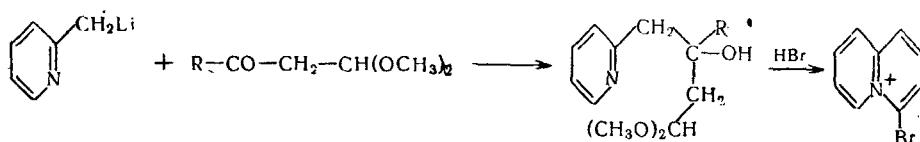


Расширяя границы указанной реакции, далее был разработан общий метод синтеза алкилтетрагидрофенантренов<sup>32, 33</sup>. В данном случае исходными веществами служили  $\beta$ -кетоацетали, циклогексанового ряда:

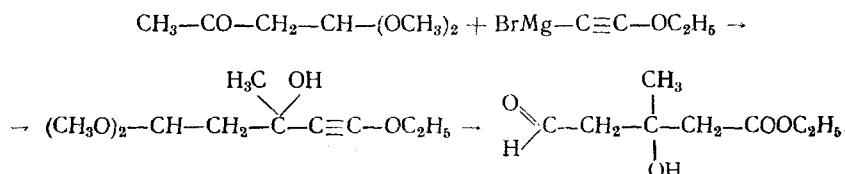


По этой реакции удалось получить ряд неописанных ранее алкилтетрагидрофенантренов. Полученные вещества легко и почти с количественным выходом дегидрируются над палладием в соответствующие алкилфенантрены, что может служить путем синтеза последних.

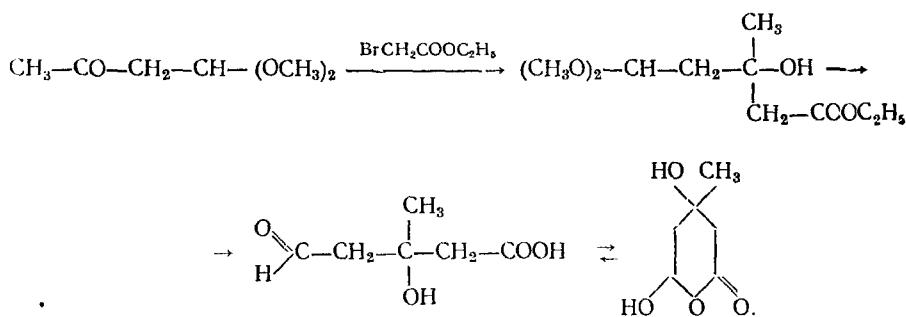
Две группы советских и английских химиков<sup>77, 78</sup> синтезировали соли 2-алкилдегидрохинолизиния, проводя реакцию между  $\beta$ -кетоацеталями и  $\alpha$ -николиллитием с последующей циклизацией образующегося карбинала:



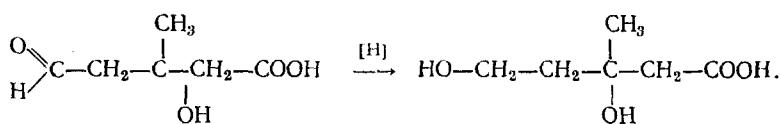
Очень интересны работы по синтезу соединений, родственных  $\beta, \delta$ -диокси- $\beta$ -метилвалериановой (мевалоновой) кислоты, имеющей большое значение как фактор роста некоторых микроорганизмов, например, бактерий *Lactobacillus acudophilus*. В 1957 г. Берч, Прайд и Смит<sup>79</sup> получили непредельную альдегидокислоту, близкую по структуре к мевалоновой, при помощи реакции между диметиловым ацеталем ацетилацетальдегида и этоксиэтинилмагнийбромидом:



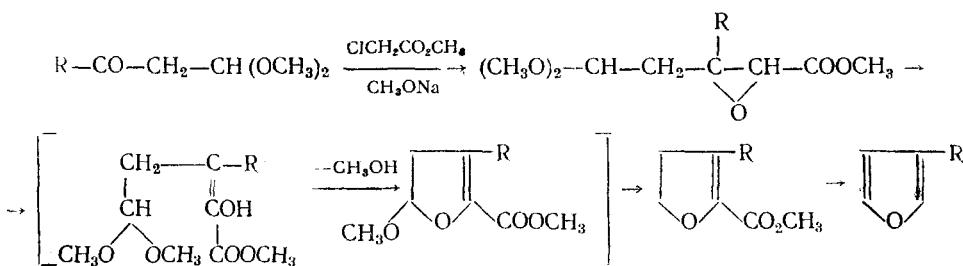
Почти одновременно Фолкерс с сотрудниками, используя реакцию Реформатского, синтезировал *DL*-3-окси-2-метилглутаровую альдегидокислоту<sup>80</sup>:



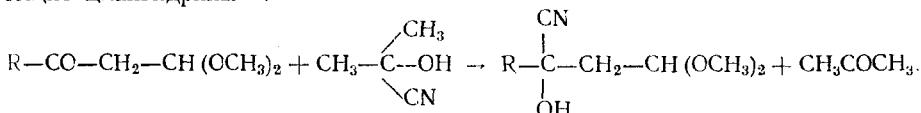
Восстановлением полученного продукта боргидридом натрия или водородом над платиной Фолкерсу удалось синтезировать мевалоновую кислоту:



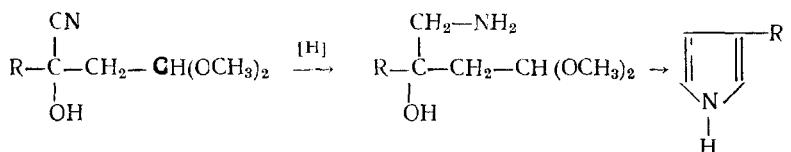
В 1956 г. Бернесс впервые ввел  $\beta$ -кетоацетали в реакцию Дарзана. При циклизации полученных глицидных эфиров он получил некоторые интересные производные фурана<sup>81</sup>:



К сожалению, эта перспективная реакция не была развита далее.  $\beta$ -Кетоацетали при взаимодействии с ацетонциангирином образуют соответствующие циангидрины<sup>82</sup>:

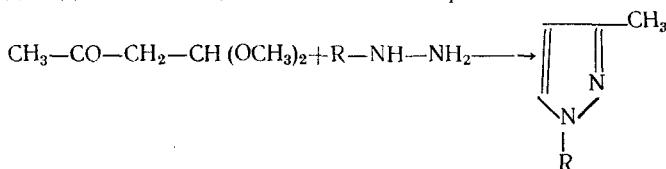


Последние являются интересными полупродуктами для синтеза, например, для получения 3-алкилпирролов<sup>82</sup>:



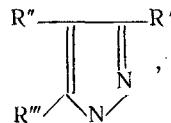
### 3. РЕАКЦИИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ $\beta$ -ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Как производные 1,3-диоксисоединений,  $\beta$ -кетоацетали могут быть использованы в синтезе гетероциклических систем. В 1951 г. Несмиянов, Кочетков и Рыбинская<sup>19</sup> получили из диметилового ацетала ацетилацетальдегида N-замещенные 3-метилпиразолы:



где  $R = C_6H_5$ ;  $nNO_2 = C_6H_4$ .

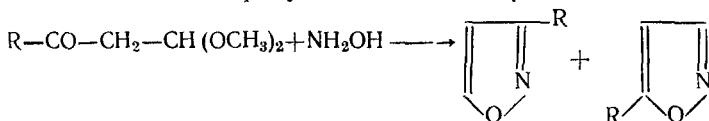
Эту реакцию изучали также и другие авторы<sup>22, 64, 83, 84</sup>, причем были получены с выходом 50—85% различные пиразолы с общей формулой



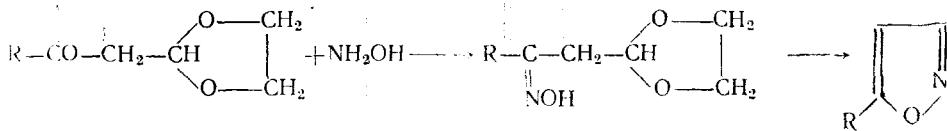
где  $R = H; AlK; C_6H_5; 4-NO_2-C_6H_4; 2,4-(NO_2)_2-C_6H_3; CONH_2; CSNH_2; R'; R''; R''' = H; AlK$ .

При этом выяснилось, что «нормальная» реакция  $\beta$ -кетоацеталей с гидразином протекает с промежуточным образованием гидразона по карбонильной группе, который в ряде случаев был выделен.

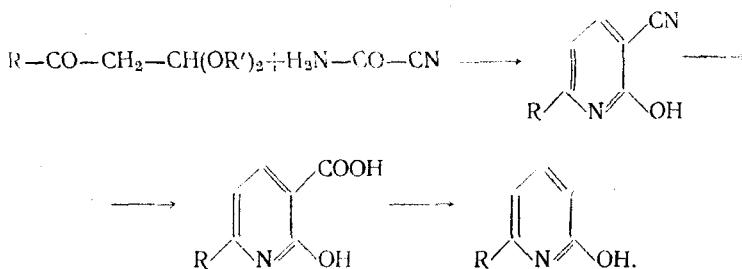
В литературе имеются указания на возможность синтеза изоксазолов на основе  $\beta$ -кетоацеталей. В том случае, когда использовались диметиловые ацетали<sup>83</sup>, образуется смесь  $\alpha$  и  $\gamma$ -алкилизоксазолов:



Если для синтеза использовать более устойчивые этиленацетали, то реакция идет однозначно и образуются только  $\gamma$ -замещенные изоксазолы<sup>85</sup>. При исследовании этой реакции было показано, что она протекает через промежуточное образование оксимов, которые при желании могут быть выделены:

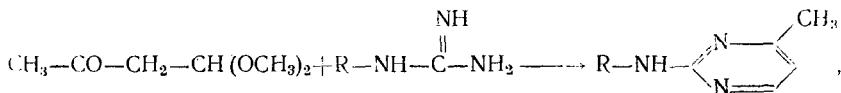


В 1952 г. Кочетков предложил общий метод синтеза 6-алкил-3-цианопирилонов-2 на основе  $\beta$ -кетоацеталей<sup>86</sup>. Полученные соединения были использованы автором для получения труднодоступных 6-алкил-2-оксипиридинов:



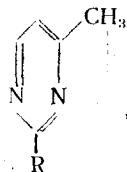
Недавно Франке и Крафт<sup>83</sup> распространяли указанный метод и на синтез различных полизамещенных пиридинов.

Один из важнейших сульфамидных препаратов, относящихся к пуримидиновому ряду,— 2-сульфаниламино-4 метилпиримидин (сульфомерозин) и его N-замещенные аналоги были получены японскими химиками<sup>39, 42, 43, 87</sup> на основе диметилового ацетала ацетилацетальдегида или метилметоксивинилкетона с выходом 70—80%:



где R = H; n-NH<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>; n-CH<sub>3</sub>CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>; n-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—N—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>

Этими же авторами, а также Франке и Крафтом<sup>83</sup> получены другие 2-замещенные производные 4-метилпиримидина общей формулы:

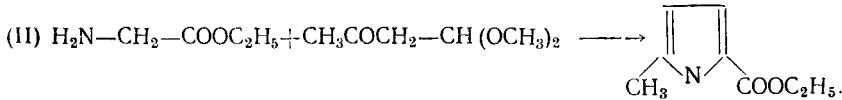
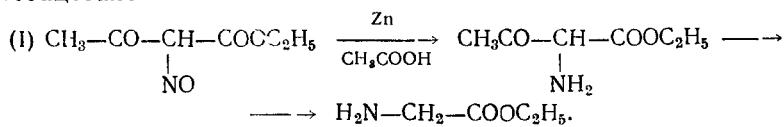


где R = OH; SH; Cl; NH<sub>2</sub>; NH—CN; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Важный полупродукт химико-фармацевтической промышленности 2-амино-4-метилпиримидин был получен с выходом 85%.

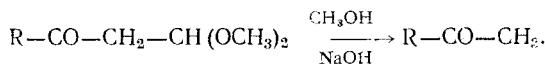
Фишер и Финк<sup>88</sup> применили в синтезе пиролов по Кнорру диметиловый ацеталь ацетилацетальдегида. Однако вместо ожидаемого 2,4-диметил-5-карбэтокси-3-формилпиррола ими был получен 2-метил-5-карбоэтоксипиррол. Авторы дали следующее объяснение такому ходу реакции: в условиях реакции после восстановления изонитрозоацетоуксусного эфира в аминоацетоуксусный эфир происходит отщепление уксусной кислоты и образуется эфир гликокола, который и реагирует

с  $\beta$ -кетоацеталем:



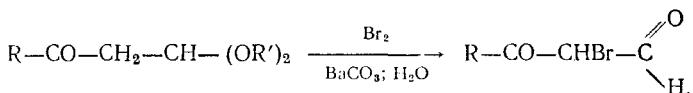
В пользу вышеприведенной схемы говорит то обстоятельство, что из изонитрозобутироилуксусного эфира также образуется 2-метил-5-карбэтоксирирол. Недавно эта реакция вновь подвергалась обсуждению<sup>89</sup>.

Подобно прочим  $\beta$ -дикарбонильным соединениям,  $\beta$ -кетоацетали способны легко подвергаться кетонному расщеплению<sup>90, 91</sup>. На этом основан метод синтеза метилкетонов, разработанный японскими химиками<sup>92</sup>:



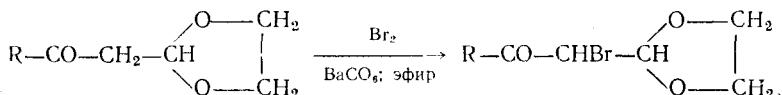
#### 4. РЕАКЦИИ МЕЗОМЕТИЛЕННОГО ЗВЕНА

Реакции замещения в мезометиленовом звене  $\beta$ -кетоацеталей стали известны только в самое последнее время, когда было подробно изучено бромирование этих соединений<sup>93, 94</sup>. Исследовались различные бромирующие агенты (N-бромукусцинimid, диоксандибромид, бром) в разных растворителях; наилучшие результаты получались при бромировании бромом в присутствии агентов, связывающих бромистый водород, причем результаты реакции зависят от применяемого растворителя. При бромировании  $\beta$ -кетоацеталей бромом в водной среде в присутствии карбоната бария наблюдается замещение одного из атомов водорода в центральном метиленовом звене; одновременно происходит гидролиз ацетальной (циклической или диалкильной) группировки, в результате чего образуются  $\alpha$ -бром- $\beta$ -кетоальдегиды:



где R=CH<sub>3</sub>; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R'=CH<sub>3</sub>; R=R'=CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>

При бромировании  $\beta$ -кетоацеталей в среде абсолютного эфира в присутствии сухого карбоната бария, когда гидролиз ацетальной группы исключен, образуются ацетали  $\alpha$ -бром- $\beta$ -кетоальдегидов.

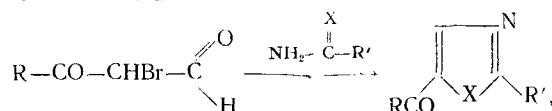


где R=Alk; Ar.

Этим путем реакция идет только с наиболее устойчивыми этилен-ацеталиями. Полученные ацетали  $\alpha$ -бром- $\beta$ -кетоальдегидов при мягком кислотном гидролизе превращаются в упомянутые выше  $\alpha$ -бром- $\beta$ -кетоальдегиды.

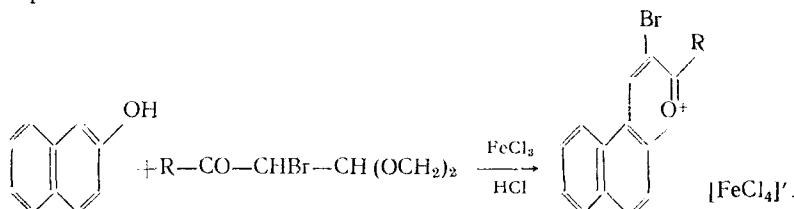
При рассмотрении реакции бромирования можно сделать вывод, что ацетальная группировка  $\beta$ -кетоацеталей оказывает заметное влияние на реакционную способность молекулы, причем бром вступает исключительно в мезометиленовое звено. Рассматриваемая реакция

интересна также с той точки зрения, что она делает доступными а-бром- $\beta$ -кетоальдегиды и их ацетали, весьма реакционноспособные соединения, основные линии использования которых кратко изложены ниже. Так, при взаимодействии а-бром- $\beta$ -кетоальдегидов с мочевиной, тиомочевиной и тиоамидами кислот легким получаются недоступные ранее кетоны ряда оксазола и тиазола<sup>94</sup>:

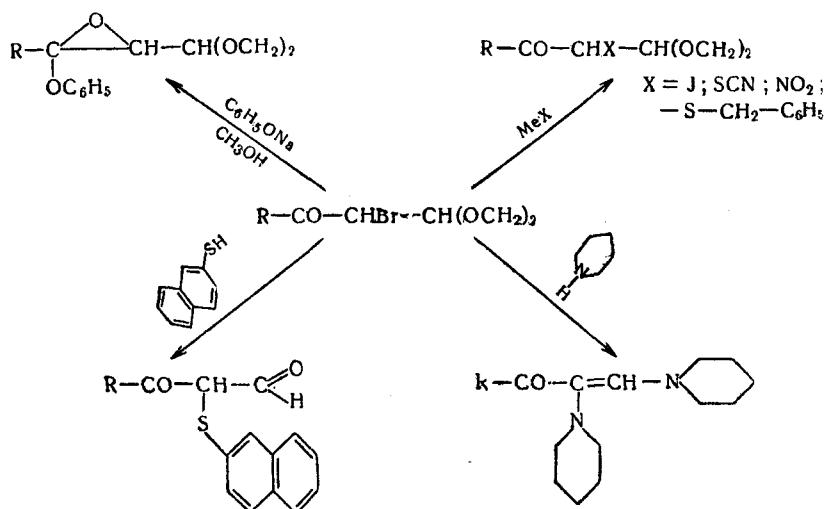


где R=AlK; R'=NH<sub>2</sub>, H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; X=O, S.

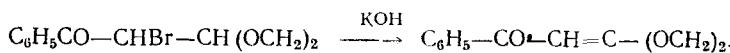
Ацетали а-бром- $\beta$ -кетоальдегидов также можно использовать в синтезе гетероциклических соединений, например, в синтезе бромзамещенных пирилиевых солей<sup>94</sup>:



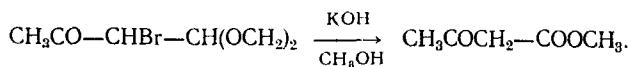
Другая линия синтетического использования бромкетоацеталей связана с тем, что атом брома в них может быть легко замещен на различные группировки и другие атомы, что дает возможность получить различные замещенные  $\beta$ -кетоацетали и родственные им вещества<sup>95</sup>:



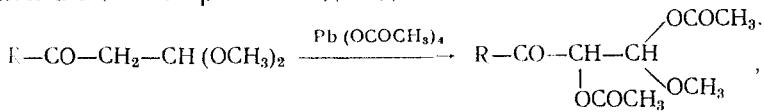
Значительный интерес представляет также дегидробромирование а-бром- $\beta$ -кетоацеталей. При использовании порошкообразного едкого кали и проведения реакции в среде бензола образуется ацеталь ацилкетона, например<sup>93</sup>:



Если отщепление хлористого водорода проводить действием избытка спиртовой щелочи, то получается эфир  $\beta$ -кетокислоты<sup>93</sup>:

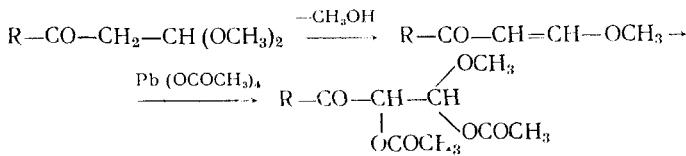


Реакцию  $\beta$ -кетоацеталей с тетраацетатом свинца изучали две группы химиков<sup>93, 95, 97</sup>, причем было показано, что продуктами ее являются ацилаллил- $\alpha$ -ацетокси- $\beta$ -кетоальдегиды:

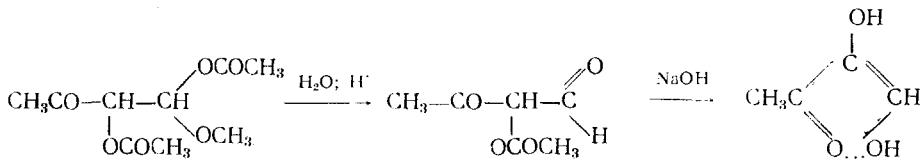


где  $\text{R}=\text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_3\text{H}_7; \text{C}_6\text{H}_5$ .

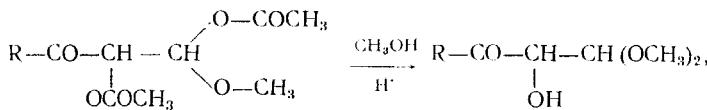
Механизм этой реакции следующий<sup>98</sup>: сначала от  $\beta$ -кетоацетала по типу  $\beta$ -элиминации отщепляется молекула спирта и образующийся  $\beta$ -метоксивинилкетон, который, подобно другим виниловым эфирам<sup>99</sup>, окисляется по двойной связи:



При ступенчатом гидролизе простейшего из полученных продуктов, образуется с высоким выходом метилредуктон<sup>100</sup>:

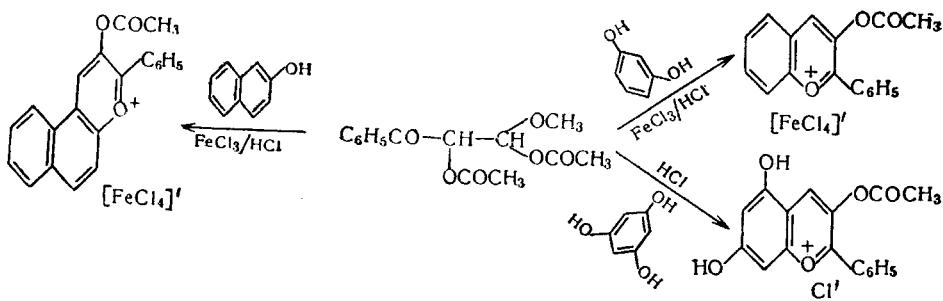


Этим путем можно получить и другие алкилредуктоны. Ацетоксикетоацилали, превращаются под действием спиртового раствора хлористого водорода в ацетали  $\alpha$ -окси- $\beta$ -кетоальдегидов<sup>97, 98</sup>.



где  $\text{R}=\text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_3\text{H}_7; \text{C}_6\text{H}_5$ .

Большой интерес представляет, по-видимому, реакция ацетоксикетоацилалей с фенолами, приводящая к различным ацетоксизамещенным солям пирилия<sup>98</sup>. В случае  $\beta$ -нафтола и резорцина применялось конденсирующее средство (хлорное железо), в случае флороглюцина применение конденсирующего средства излишне:



Полученные этим путем соли флавилия являются моноацетилированными производными природных антицианидинов, в силу чего синтез представляется достаточно интересным.

Рассмотрение свойств и методов получения  $\beta$ -кетоацеталей показы-

вает, что на основе этих доступных и вместе с тем реакционноспособных соединений могут быть получены представители различных классов органических веществ. К настоящему времени уже синтезировано несколько интересных природных соединений, фармакологически активных препаратов и других веществ, считавшихся ранее недоступными или труднодоступными. Вместе с тем детальное изучение этого класса начато только в самое последнее время и имеющиеся сведения о превращениях  $\beta$ -кетоацеталей еще далеко не охватывают все синтетические возможности, заложенные в эти интересные соединения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. L. Claisen, L. Fischer, Ber., **20**, 2191 (1887).
2. L. Claisen, L. Fischer, Ber., **21**, 1144 (1888).
3. L. Claisen, L. Meyerowitz, Ber., **22**, 3272 (1889).
4. E. Royals, K. Brannock, J. Am. Chem. Soc., **76**, 1180 (1954).
5. E. Royals, E. Covington, там же, **77**, 3155 (1955).
6. Н. К. Кочетков, М. Г. Иванова, А. Н. Несмеянов, Изв. АН СССР, ОХН, **1956**, 676.
7. M. E. Hultigst, Am. pat. 2436360; C. A., **42**, 3438 (1948).
8. W. Dickmann, L. Platz, Ber., **37**, 4633 (1904).
9. P. Kofelein, K. Whitoles, J. Chem. Soc., **1953**, 4020.
10. B. Eistert, F. Armemann, F. Haupter, Ber., **88**, 939 (1955).
11. L. Panizzi, Gazz. Chim. Ital., **76**, 56 (1946).
12. H. Hill, Ber., **15**, 1906 (1882).
13. J. Grard, C. r., **190**, 187 (1930); C. A., **24**, 2723 (1930).
14. S. Olsen, L. Kuhn, C. Freidburg, Ber., **81**, 540 (1948).
15. R. Auwers, W. Schidt, Ber., **58**, 528 (1925).
16. I. Nells, Am. pat. 2191373 (1937); C. A., **31**, 7444 (1937).
17. Брит. пат. 466890 (1937); C. A., **31**, 7886 (1937).
18. Герм. пат. 650359; C., 1937, II, 3381.
19. А. Н. Несмеянов, Н. К. Кочетков, М. И. Рыбинская, Изв. АН СССР, ОХН, **1951**, 395.
20. C. Price, I. Rappalardo, J. Am. Chem. Soc., **72**, 2613 (1950).
21. Н. К. Кочетков, Усп. химии, **24**, 32 (1955).
22. K. P. Kaufmann, W. Stamm, Fette. Seife. Anstrm., **59**, 946 (1957); РЖХим., **1958**, 57349.
23. S. Wakayama, S. Itan, S. Yui, H. Masakawa, J. Chem. Soc. Jap., **78**, 1925 (1957); РЖХим., **1958**, 57345.
24. P. Grunanger, D. Grieco, Gazz. Chim. Ital., **88**, 296 (1958).
25. U. Schmidt, P. Graefen, Ber., **92**, 1177 (1959).
26. Н. К. Кочетков, Э. Е. Нифантьев, А. Н. Несмеянов, Изв. АН СССР, ОХН, **1957**, 949.
27. Н. К. Кочетков, Э. Е. Нифантьев, С. Д. Соколов, ЖОХ, **29**, 2570 (1959).
28. L. Panizzi, Gazz. Chim. Ital., **77**, 549 (1947).
29. Н. К. Кочетков, Э. Е. Нифантьев, Л. В. Нифантьева, ЖОХ, **30**, 241 (1960).
30. M. Julie, Ann. Chim., **5**, 595 (1950).
31. Н. К. Кочетков, Э. Е. Нифантьев, В. Н. Шибаев, ЖОХ, **29**, 2324 (1959).
32. Н. К. Кочетков, Э. Е. Нифантьев, В. Н. Шибаев, ЖОХ, **30**, 2275 (1960).
33. Н. К. Кочетков, Э. Е. Нифантьев, В. Н. Шибаев, Хим. наука и пром., **4**, 808 (1959).
34. Н. К. Кочетков, Э. Е. Нифантьев, В. Н. Кулаков, ДАН, **125**, 327 (1959).
35. S. Sugawara, J. Pharm. Soc. Jap., **54**, 551 (1927).
36. S. M. McElvain, R. L. Clarke, J. Am. Chem. Soc., **69**, 2657, (1947).
37. А. С. Елин, О. Ю. Магидсон, ЖОХ, **21**, 780 (1951).
38. Sugawara, Яп. пат., 177821 (1949); C. A., **46**, 1585 (1952).
39. I. Hata, S. Iamada, I. Gwao, K. Kato, N. Sugimimoto, R. Inaiye, J. Pharm. Soc. Jap., **69**, 477 (1949); C. A., **44**, 3455 (1950).
40. S. Sugawara, Яп. пат., 680 (1950); C. A., **47**, 2198 (1953).
41. H. Richmond, Am. пат., 2570715 (1951); C. A., **46**, 5080 (1952).
42. S. Sugawara, S. Iamado, J. Pharm. Soc. Jap., **71**, 1349 (1951); C. A., **46**, 8034 (1952).
43. S. Sugawara, Яп. пат., 555 (1950); C. A., **47**, 2198 (1953).
44. S. Sugawara, S. Iamado, M. Nagahashi, J. Pharm. Soc. Jap., **71**, 1345 (1951); C. A., **46**, 8034 (1952).
45. S. Sugawara, Яп. пат., 556 (1950); C. A., **47**, 2198 (1953).
46. E. Royals, K. Brannock, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2050 (1953).
47. E. Royals, K. Brannock, там же, **76**, 3041 (1954).
48. E. Schanz, там же, **68**, 2553 (1946).

49. L. Ružicka, C. Seidel, H. Sihinz, M. Pfeiffer, *Helv. Chem. Acta*, **31**, 422 (1948).
50. Г. С. Гусакова, З. А. Панферова, Э. П. Полубнева, *ЖОХ*, **29**, 2768 (1959).
51. F. Korte, H. Machleidt, *Ber.*, **88**, 136 (1955).
52. F. Korte, H. Machleidt, *Ber.*, **88**, 1684 (1955).
53. F. Korte, K. Lörgmer, *Ber.*, **90**, 1290 (1957).
54. K. Boudon, E. Brauden, E. Jones, *J. Chem. Soc.* 1946, 945.
55. K. Matsui, M. Okidaira, E. Iamashita, *J. Chem. Soc. Jap.*, **65**, 365 (1944); *C. A.*, **41**, 3753 (1947).
56. Н. К. Кочетков, М. И. Рыбинская, А. Н. Несмейнов, *ДАН*, **59**, 799 (1951).
57. W. Franke, R. Kraft, D. Teitejen, H. Weberg, *Ber.*, **86**, 793 (1953).
58. A. Auerhahn, K. Stadler, Герм. пат. 601822 (1932); *C. A.*, **125**, 8444 (1954).
59. W. Franke, K. Seeman, Герм. пат. 870840 (1942); *C. A.*, **1935**, I, 2255.
60. W. Lautenschlager, Герм. пат. 870840 (1951); *C. A.*, **1953**, 7923.
61. R. Kraft, Герм. пат. 5598 (1952).
62. М. Ф. Шостаковский, А. В. Богданова, Г. К. Гусельникова, *Усп. химии*, **28**, 1052 (1959).
63. A. Dornow, F. Ische, *Ber.*, **89**, 870 (1956).
64. A. Dornow, F. Ische, *Ber.*, **89**, 880 (1956).
65. H. W. Post, E. K. Erikson, *J. Org. Chem.*, **2**, 260 (1938).
66. A. Wagner, W. Kall, *Ang. Chem.*, **71**, 41 (1959).
67. D. Mowry, E. L. Ringwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2037 (1950).
68. Франц. пат. 840107 (1938); *C. II.*, 3193 (1938).
69. Н. К. Кочетков, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1953**, 991.
70. Н. К. Кочетков, Я. В. Домбровский, Р. Трау, А. В. Шагеева, *ЖОХ*, **277**, 1626 (1952).
71. А. Н. Несмейнов, Н. К. Кочетков, Я. В. Домбровский, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1955**, 174.
72. А. Н. Несмейнов, М. И. Рыбинская, Н. К. Кельский, *ДАН*, **113**, 343 (1957).
73. А. Н. Несмейнов, М. И. Рыбинская, *ДАН*, **118**, 297 (1957).
74. S. Sugasawa, Яп. пат. 1526 (1950); *C. A.*, **47**, 1730 (1953).
75. L. Crombe, S. H. Nagreg, K. S. Sleep, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2743.
76. Н. К. Кочетков, Э. Е. Ницантьев, А. Н. Несмейнов, *ДАН*, **104**, 422 (1955).
77. А. Н. Несмейнов, М. И. Рыбинская, *ДАН*, **116**, 93 (1957).
78. A. Richards, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3067.
79. A. Birch, E. Pride, H. Smith, там же, **1957**, 5096.
80. C. Schunk, E. Linn, J. Huff, H. Slegg, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3294 (1957).
81. D. Burnes, *J. Org. Chem.*, **21**, 102 (1956).
82. H. Plieninger, W. Büchler, *Ang. Chem.*, **71**, 163 (1959).
83. W. Franke, K. Kraft, там же, **67**, 395, (1955).
84. D. Burnes, *J. Org. Chem.*, **21**, 97 (1956).
85. Н. К. Кочетков, Е. Д. Хомутова, *ЖОХ*, **30**, 954 (1960).
86. Н. К. Кочетков, *ДАН*, **84**, 289 (1952).
87. S. Sugasawa, J. Ban, K. Machizuki, *J. Pharm. Soc. Jap.*, **69**, 82 (1949); *C. A.*, **44**, 3455 (1950).
88. H. Fischer, S. Fink, *J. Physiol. Chem.*, **280**, 123 (1944).
89. A. Treiggs, A. Oko, Lieb. Ann., **611**, 139 (1958).
90. W. Johnop, N. Posvic, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1361 (1947).
91. А. Н. Несмейнов, Н. К. Кочетков, М. И. Рыбинская, Э. Б. Углова, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1955**, 649.
92. S. Wakayama, K. Maekawa, *J. Chem. Soc. Jap.*, **58**, 716 (1955); *РЖХим.* **1956**, 32381.
93. Н. К. Кочетков, Э. Е. Ницантьев, *ДАН*, **121**, 462 (1958).
94. Н. К. Кочетков, Э. Е. Ницантьев, Н. В. Молодцов, *ЖОХ*, **29**, 2330 (1959).
95. Э. Е. Ницантьев, Н. В. Молодцов, Л. И. Кудряшов, Н. К. Кочетков, *ДАН*, **130**, 91 (1959).
96. H. Plieninger, R. Müller, *Ang. Chem.*, **68**, 619 (1956).
97. H. Böhme, U. Schneider, *Ber.*, **91**, 1100 (1958).
98. Н. К. Кочетков, Э. Е. Ницантьев, *ЖОХ*, **30**, 1866 (1960).
99. R. Siege, P. Dimrot, K. Woll, K. Simon, C. Weis, *Ber.*, **90**, 1070 (1957).
100. K. Müller, H. Plieninger, *Ang. Chem.*, **69**, 581 (1957).