

ТРИФТОРУКСУСНЫЙ АНГИДРИД КАК АКТИВАТОР РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ МЕТИЛАРИЛ КЕТОНОВ КАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ

© 2020 г. Э. А. Шокова*, В. А. Тафеенко, В. В. Ковалев

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы 1, стр. 3

*e-mail: shokova@petrol.chem.msu.ru

Поступила в редакцию 01 июля 2018 г.

После доработки 13 февраля 2020 г.

Принята к публикации 14 февраля 2020 г.

Трифторуксусный ангидрид использован в качестве эффективного активатора реакции ацилирования метиларилкетонных карбоновыми кислотами в присутствии протонных и апротонных кислот [$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, $n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{BF}_3\cdot(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$]. Во всех случаях основными продуктами реакций являются β -дикетоны. При использовании эфирата трехфтористого бора β -дикетоны в процессе реакции образуются с высокими выходами в виде BF_2 -хелатов.

Ключевые слова: 1,3-дикетоны, ацилирование, трифторуксусный ангидрид, карбоновые кислоты, метиларилкетонные, кислотный катализ.

DOI: 10.31857/S051474922010016X

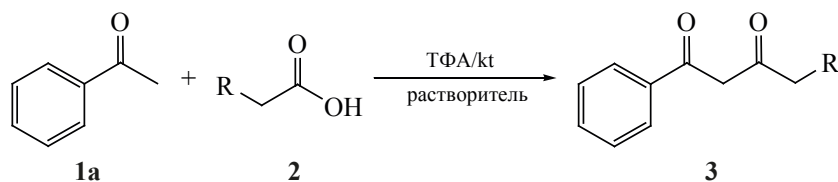
β -Дикарбонильные соединения являются одним из наиболее важных классов органических соединений и широко используются в качестве ключевых строительных блоков в органическом синтезе, проявляют различные виды биологической активности, в том числе противоопухолевую, антивирусную, противовоспалительную, антиоксидантную и противомикробную, обладают широким спектром ионофорных свойств [1–4].

Ранее [5] нами впервые удалось осуществить прямой синтез β -кетокислот непосредственно из карбоновых кислот без их предварительной активации. Карбоновые кислоты с разветвленными алкильными заместителями (*трет*-бутилуксусная, *изо*-валерьяновая, а также 1-адамантилуксусная) в системе трифторуксусный ангидрид/трифторметансульфоновая кислота ($\text{TFA}/\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) подвергаются процессу самоацилирования, превращаясь в соответствующие β -дикарбонильные соединения. TFA, легко образуя *in situ* ацилтрифторацетаты кислот, играет роль активирующего агента.

Использованная в качестве катализатора процесса ацилирования $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, способствует енолизации карбонильных соединений и усиливает ацилирующую активность ацилтрифторацетатов. Предложенная система TFA/ $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ позволила разработать простой и эффективный способ получения широко используемых в органическом синтезе β -дикетонов, а также осуществить *one-pot* синтеза гетероциклических соединений из аренов и карбоновых кислот [6, 7].

Настоящая работа ставит своей целью изучить возможность применения TFA в качестве активирующего агента для получения β -дикетонов с использованием других, более доступных чем трифторметансульфоновая кислота, кислотных катализаторов. Объектами исследования были выбраны ароматические кетоны: ацетофенон **1a** и гетероциклический 2-ацетилтиофен **1b**. В качестве катализаторов кроме $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ использовались две другие протонные кислоты: метансульфоновая кислота (MeSO_3H) и *n*-толуолсульфонокислота

Схема 1.



R = *t*-Bu (a), 1-Ad (b).

kt (катализатор): CF₃SO₃H, MeSO₃H, *n*-TСК·H₂O; растворитель: CH₂Cl₂, CH₃NO₂.

(*n*-TСК·H₂O), а также эфираг трёхфтористого бора (BF₃·Et₂O).

Оказалось, что взаимодействие ацетофенона с *трет*-бутилуксусной кислотой **2a** в ТФА независимо от применяемого катализатора (MeSO₃H или *n*-TСК·H₂O) (соотношение реагентов – **1a–2a–ТФА–kt** = 1:1:6:1) как и при использовании трифторметансульфоновой кислоты [6] приводит к образованию β-дикетона **3a** (схема 1).

Максимальные выходы дикетона **3a** были достигнуты после 4-часового кипячения реакционных смесей в нитрометане в присутствии MeSO₃H (60–65%) или *n*-TСК·H₂O (57–60%), хотя выходы несколько уступают выходу дикетона **3a** (70%), полученному в реакции с применением CF₃SO₃H (CH₂Cl₂, комнатная температура, 2–4 ч). Проведение реакций с MeSO₃H при комнатной температуре (3 сут) снижает выход β-дикетона **3a** до 35% в CH₂Cl₂ и до 23% в CH₃NO₂. Аналогичная реакция ацетофенона с 1-адамантилуксусной кислотой **2b** в присутствии MeSO₃H после 2-часового кипячения в нитрометане приводит к образованию адамантилсодержащего β-дикетона **3b** с выходом 25%, что почти вдвое меньше, чем его выход (47%) в реакции с CF₃SO₃H [6].

Весьма эффективно протекает ацилирование ацетофенона *трет*-бутилуксусной кислотой в ТФА в присутствии BF₃·Et₂O. Оказалось, что

после 48-часового стояния реакционной смеси (соотношение реагентов = 1:1:3:1) целевой дикетон образуется с высоким выходом в виде дифторбората **4** (схема 2).

Ацилирование ацетилтиофена **1b** *трет*-бутилуксусной кислотой в среде ТФА ранее не изучалось. В настоящей работе эта реакция впервые была изучена при использовании в качестве катализатора реакции ацилирования трифторметансульфоновой кислоты. Оказалось, что при эквимолекулярных количествах ацетилтиофена, *трет*-бутилуксусной кислоты и CF₃SO₃H β-дикетон **5a** является основным продуктом реакции и образуется в условиях А–В (схема 3) с выходами 56–60%, причем в реакции достаточно использования 3 экв активатора.

При использовании избытка ацилирующего агента (2 экв) выход **5a** достигает 90% в условиях Г. Побочным продуктом в этой реакции является 2,5-дизамещённый тиофен **6** с моно- и β-дикарбонильными заместителями, максимальный выход которого не превышает 5%. При замене *трет*-бутилуксусной кислоты на 1-адамантилуксусную кислоту (условия Б, 24 ч) единственным продуктом реакции оказался адамантилсодержащий β-дикетон **5b**, выход которого составил 80%, что значительно выше чем при использовании трифторметансульфоновой кислоты (0.5 экв) [6].

Схема 2.

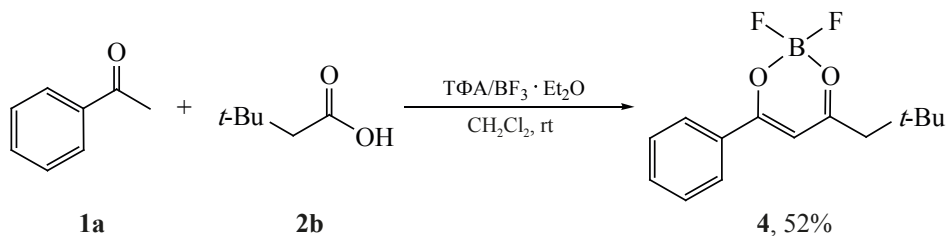
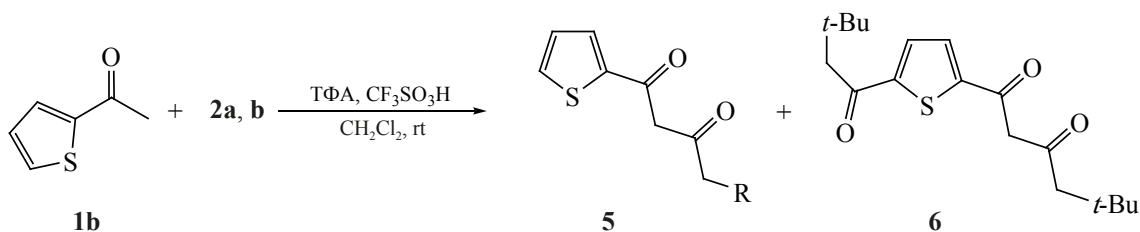


Схема 3.



R = *t*-Bu (а), 1-Ad (б).

Условия реакции: ТФА:CF₃SO₃H, время реакции: 1:1:6:1, 22 ч (А); 1:1:3:1, 48 ч (Б); 1:1:1.5:1, 24 ч (В); 1:2:3:1, 24 ч (Г).

Результаты, полученные при изучении взаимодействия α -ацетилтиофена с *tert*-бутилуксусной кислотой в ТФА в присутствии MeSO₃H, *n*-ТСК·H₂O и BF₃·Et₂O представлены в таблице 1. Оказалось, что замена достаточно дорогого катализатора CF₃SO₃H на более доступные – MeSO₃H и *n*-толуолсульфокислоту – не влияет на направление процесса. В выбранных условиях (табл. 1, № 1–5) основным продуктом реакции по-прежнему является β -дикетон **5a**. Однако, его выход не превышает 35%, считая на исходный ацетилтиофен. Тем не менее процесс получения β -дикетона в присутствии *n*-ТСК (дешёвый катализатор, вдвое меньшее количество ТФА, комнатная температура, табл. 1, № 5) является достаточно привлекательным.

Полученные результаты свидетельствуют о большей реакционной способности водородов метильной группы CH₃CO-фрагмента по сравнению

с H⁵ тиофенового ядра исходного кетона и о том, что повышение температуры реакции благоприятствует образованию дизамещённого тиофена **6**. Подтверждением явились результаты взаимодействия β -дикетона **5a** с *tert*-бутилуксусной кислотой в ТФА в присутствии *n*-ТСК·H₂O в хлористом метиле при кипячении. Дизамещённый тиофен **6** при этом был выделен с выходом 40%.

Неожиданные результаты были получены при попытке проацилировать *tert*-бутилуксусной кислотой адамантилсодержащий β -дикетон **5b** (соотношение реагентов **2a–5b–ТФА–*n*-ТСК** = 1:1:6:1) в среде ТФА. Выделенными продуктами реакции оказались два соединения: β -дикетон **5a** и дизамещённый тиофен **6**, содержащий только фрагменты *tert*-бутилуксусной кислоты (схема 4).

Вероятно, в процессе превращений имеет место переацилирование исходного дикетона **5b** в

Таблица 1. Взаимодействие α -ацетилтиофена с *tert*-бутилуксусной кислотой в ТФА в присутствии MeSO₃H, *n*-ТСК·H₂O и BF₃·Et₂O.

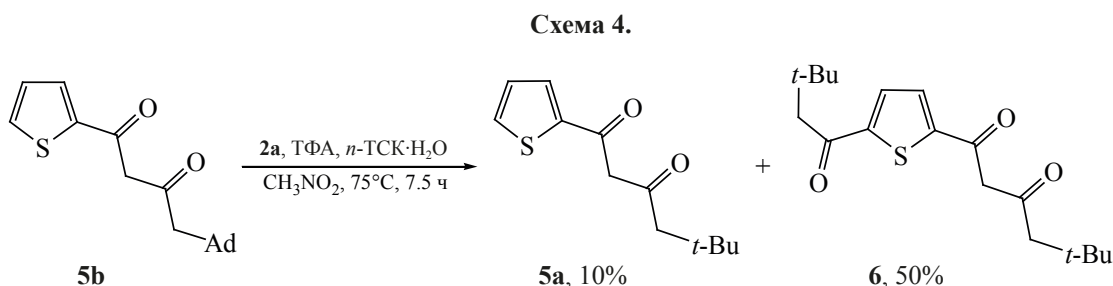
№	kt	Условия реакции ^а			Выход (выделено), % ^б		
		растворитель	температура, °С	время, ч	5a	6	2a
1	MeSO ₃ H	CH ₂ Cl ₂	кип.	3	следы	следы	90
2	<i>n</i> -ТСК·H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	кип.	3	28	20	40
3	MeSO ₃ H	CH ₃ NO ₂	75	4	28	13	
4	<i>n</i> -ТСК·H ₂ O	CH ₃ NO ₂	75	4	23	7	18
5 ^д	<i>n</i> -ТСК·H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	rt	48	32	3	23
6 ^д	BF ₃ ·Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂	rt	96	60 ^{с,д}		

^а Во всех случаях в реакции вводился 1 ммоль ацетилтиофена; соотношение реагентов **1b–2a–ТФА–kt** = 1:1:6:1 (в ммоль).

^б Выход, считая на исходный кетон.

^с Использовано 3 экв ТФА.

^д Дикетон образуется в виде BF₂-хелата **7** (см. рисунок).



дикетон **5a**, который в свою очередь ацилируется *трет*-бутилуксусной кислотой. Причём, количество образующегося трикетона **6** (50%) значительно превышало количество продукта переацилирования **5a** (10%). Следует отметить, что возможность переацилирования β-дикетонов известна и имеет достаточно общий характер [8].

Заслуживает внимания лёгкость получения, очистки и достаточно высокий выход дифторбората **7** при использовании в качестве катализатора эфирата трёхфтористого бора (табл. 1, № 6). Образование 2,5-дизамещённых тиофенов в данном случае не наблюдалось. Молекулярная структура хелатного производного **7** была подтверждена данными РСА анализа (см. рисунок).

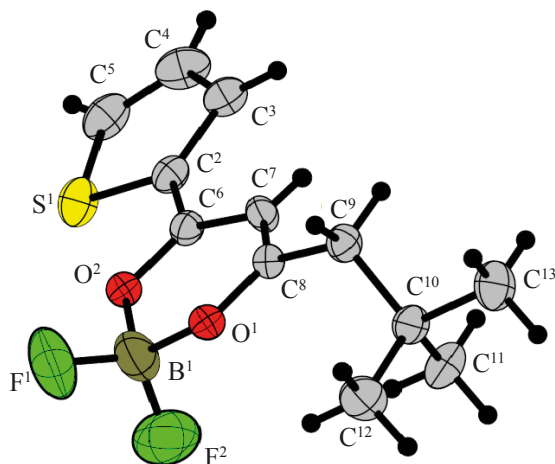
Рентгеноструктурное исследование соединения **7**. Бесцветные прозрачные кристаллы, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (272.12), триклинные, пространственная группа *P*-1, *a* 6.9641(5) Å, *b* 9.6509(7) Å, *c* 11.1094(6) Å, α 103.362(6)°, β 91.794(6)°, γ 109.906(6)°, *V* 678.09(9) Å³, *Z* 2, $d_{\text{ввч}}$ 1.333 г/см³. Результаты РСА соединения **7** зарегистрированы в Кем-

бриджем центре кристаллографических данных под номером CCDC 1850382. Эти данные доступны на www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Таким образом, изучена возможность использования в синтезе β-дикетонов трифторуксусного ангидрида в качестве активатора реакции ацилирования арилметилкетонных карбоновыми кислотами в присутствии различных кислотных катализаторов [$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, $n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$, H_2O , $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$]. Было показано, что при использовании в этом процессе, наряду с ранее предложенной трифторметансульфоновой кислотой, более доступных метансульфонокислоты, *n*-толуолсульфонокислоты и эфирата трёхфтористого бора целевые β-дикарбонильные соединения могут быть получены с высокими выходами. В реакции с $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ дикетоны были получены в виде BF_2 хелатов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H (400 МГц) и ¹³C (100 МГц) были зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 в CDCl_3 , в качестве внутреннего стандарта использовались сигналы растворителя. Данные РСА для соединения **7** были получены с использованием дифрактометра STOE с полупроводниковым детектором Pilatus100K, микрофокусным пучком CuK_α (1.54086 Å), многослойным, тонкопленочным, фокусирующим монохроматором. Обработка рентгеновских данных проведена с использованием STOEX-AREA 1.67 пакета программ (STOE&Cie GmbH, Darmstadt, Germany, 2013). Полученные интегральные интенсивности обрабатывались программой LANA (входит в пакет X-Area) для минимизации разности эквивалентных отражений (multi-scan метод). ТСХ-анализ проводили на пластинках Merck DC Alufolien Kieselgel 60 F_{254} , проявитель – УФ (254 нм). Для препаративной колоночной хро-



Молекулярная структура соединения **7**. Эллипсоиды тепловых колебаний показаны с вероятностью 50%.

матографии был использован силикагель Merck Kieselgel 40/60. ТФА был перегнан перед использованием над P_2O_5 .

Стандартная методика ацилирования арилметилкетонов. Смесь реагентов выдерживали определённое время при заданной температуре (все количественные данные приведены в тексте статьи), после чего разлагали водой и экстрагировали хлористым метилом. Экстракт последовательно промывали водой, 2% раствором бикарбоната натрия до слабо-щелочной реакции промывных вод и снова водой до нейтральной реакции, высушивали сульфатом магния и растворитель отгоняли. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – CH_2Cl_2 . При получении BF_2 -хелатных соединений **4** и **7** достаточной оказывалась обработка реакционной массы после упаривания гексаном. β -Дикетоны **3** и **5b** были описаны ранее [6].

5,5-Диметил-1-фенил-3-оксагексен-1-ил дифторборат (4). Получен из кетона **1a** (0.120 мл, 1 ммоль), кислоты **2a** (0.13 мл, 1 ммоль), ТФА (0.42 мл, 3 ммоль) и $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.13 мл, 1 ммоль) в 2 мл CH_2Cl_2 , гт, 48 ч. Выход 138 мг (52%), светло-желтый порошок, т.пл. 118–119°C, R_f 0.70 ($CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.04 с (9H, *t*-Bu), 2.48 с (2H, CH_2t -Bu), 6.55 с [1H, $CH=C(OB)$], 7.53 т ($2H_{аром}$, J 7.6 Гц), 7.68 т ($1H_{аром}$, J 7.6 Гц), 8.05 д ($2H_{аром}$, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 29.6 [$C(CH_3)_3$], 33.2 [$C(CH_3)_3$], 51.1 (CH_2t -Bu), 98.5 [$CH=C(OB)$], 128.6 ($CH_{аром}$), 128.8 ($CH_{аром}$), 130.9 ($C_{аром}$), 135.0 ($CH_{аром}$), 181.9 [$CH=C(OB)$], 194.4 (CO). Найдено, %: С 63.51; Н 6.14; F 13.88. $C_{14}H_{17}BF_2O_2$. Вычислено, %: С 63.19; Н 6.44; F 14.28. M 266.09.

5,5-Диметил-1-(2-тиенил)гексан-1,3-дион (5a). Получен из кетона **1b** (0.105 мл, 1 ммоль), кислоты **2a** (0.26 мл, 2 ммоль), ТФА (0.42 мл, 3 ммоль) и CF_3SO_3H (0.088 мл, 1 ммоль) в 2 мл CH_2Cl_2 , гт, 24 ч. Выход 201 мг (90%), блестящий оранжевый порошок, т.пл. 58–60°C, R_f 0.75 ($CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), кетон–енол (4:96%), δ , м.д. (енол): 1.03 с (9H, *t*-Bu), 2.09 с (2H, CH_2t -Bu), 5.94 с [1H, $CH=C(OH)$], 7.11 м ($1H_{аром}$), 7.58 д ($1H_{аром}$, J 4.8 Гц), 7.67 д ($1H_{аром}$, J 3.5 Гц), 15.66 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 29.5 [$C(CH_3)_3$], 31.5 [$C(CH_3)_3$],

50.4 (CH_2t -Bu), 97.5 [$CH=C(OH)$], 127.8 ($CH_{аром}$), 129.8 ($CH_{аром}$), 132.1 ($CH_{аром}$), 142.0 ($C_{аром}$), 182.5 [$CH=C(OH)$], 187.4 (CO). Найдено, % С 64.47; Н 7.36; S 14.39. $C_{12}H_{16}O_2S$. Вычислено, % С 64.25; Н 7.19; S 14.29. M 224.32.

5,5-Диметил-1-[5-(3,3-диметилбутаноил)-2-тиенил]гексан-1,3-дион (6). Получен из дикетона **7a** (0.22 г, 1 ммоль), кислоты **2a** (0.26 мл, 2 ммоль), ТФА (0.84 мл, 6 ммоль) и *n*-ТСК· H_2O (0.19 г, 1 ммоль) в 2 мл CH_2Cl_2 , кип., 5 ч. Выход 129 мг (40%), светло-желтый порошок, т.пл. 172–174°C, R_f 0.55 ($CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), кетон–енол (2:98%), δ , м.д. (енол): 1.05 с (9H, *t*-Bu), 1.07 с (9H, *t*-Bu), 2.25 с (2H, CH_2t -Bu), 2.77 с (2H, CH_2t -Bu), 6.00 с [1H, $CH=C(OH)$], 7.65 д ($2H_{аром}$, J 3.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 29.5 [$C(CH_3)_3$], 29.6 [$C(CH_3)_3$], 31.4 [$C(CH_3)_3$], 31.7 [$C(CH_3)_3$], 50.9 (CH_2t -Bu), 51.0 (CH_2t -Bu), 98.0 [$CH=C(OH)$], 129.5 ($CH_{аром}$), 131.7 ($CH_{аром}$), 147.0 ($C_{аром}$), 149.2 ($C_{аром}$), 180.2 [$CH=C(OH)$], 190.7 (CO), 192.7 (CO). Найдено, %: С 67.33; Н 8.26; S 9.56. $C_{18}H_{26}O_3S$. Вычислено, % С 67.04; Н 8.13; S 9.94. M 322.46.

5,5-Диметил-1-(2-тиенил)-3-оксагексен-1-ил дифторборат (7). Получен из кетона **1b** (0.105 мл, 1 ммоль), кислоты **2a** (0.13 мл, 2 ммоль), ТФА (0.42 мл, 3 ммоль) и *n*-ТСК· H_2O (0.19 г, 1 ммоль) в 2 мл CH_2Cl_2 , кип., 5 ч. Выход 129 мг (60%), бесцветные прозрачные кристаллы, т.пл. 138–139°C, R_f 0.70 ($CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.10 с (9H, *t*-Bu), 2.44 с (2H, CH_2t -Bu), 6.31 с [1H, $CH=C(OB)$], 7.26 м ($1H_{аром}$), 7.87 д ($1H_{аром}$, J 4.8 Гц), 8.01 д ($1H_{аром}$, J 3.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 29.6 [$C(CH_3)_3$], 33.1 [$C(CH_3)_3$], 50.8 (CH_2t -Bu), 97.9 [$CH=C(OH)$], 129.1 ($CH_{аром}$), 134.8 ($CH_{аром}$), 135.9 ($C_{аром}$), 137.2 ($CH_{аром}$), 175.6 [$CH=C(OB)$] 192.6 (CO). Найдено, %: С 53.19; Н 5.33; S 11.69. $C_{12}H_{16}O_2S$. Вычислено, %: С 52.97; Н 5.56; S 11.78. M 272.12.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Benetti S., Romagnoli R., De Risi C., Spalluto G., Zanirato V. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1065–1114. doi 10.1021/cr00036a007

2. Kel'in A.V. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1691–1711. doi 10.2174/1385272033486233
3. Vigato P.A., Peruzzo V., Tamburini S. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1099–1201. doi 10.1016/j.ccr.2008.07.013
4. Шокова Э.А., Ким Дж.К., Ковалев В.В. *ЖОрХ.* **2015**, 51, 773–847. [Shokova E.A., Kim D.K., Kovalev V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 755–830.] doi 10.1134/S1070428015060019
5. Kovalev V., Shokova E., Shmailov A., Vatsouro J., Tafeenko V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3754–3761.
6. Kim J.K., Shokova E., Tafeenko V., Kovalev V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2270–2278. doi 10.3762/bjoc.10.236
7. Kim J.K., Gong M., Shokova E.A., Tafeenko V.A., Kovaleva O.V., Wu Y., Kovalev V.V. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 5625–5638. doi 10.1039/D0OB01228A
8. Katritzky A.R., Wang Z., Wang M., Wilkerson C.R., Hall C.D., Akhmedov N.G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6617–6622. doi 10.1021/jo0492741

Trifluoroacetic Anhydride as an Activator of the Acylation Reaction of Methyl Aryl Ketones with Carboxylic Acids

E. A. Shokova*, V. A. Tafeenko, and V. V. Kovalev

Lomonosov Moscow State University, 119991, Russia, Moscow, Leninskie gory 1, str. 3

**e-mail: shokova@petrol.chem.msu.ru*

Received July 1, 2020; revised February 13, 2020; accepted February 14, 2020

Trifluoroacetic anhydride is used as an effective activator of the acylation of methylaryl ketones with carboxylic acids in the presence of protic and aprotic acids [$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{BF}_3(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$]. In all cases, the main reaction products are β -diketones. When boron trifluoride etherate is used, β -diketones are formed in high yields as BF_2 chelates.

Keywords: β -diketones, acylation, trifluoroacetic anhydrid, carboxylic acids, methyl aryl ketones, acid catalysis