ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2020, том 56, № 7, с. 1137–1142

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.333.2 + 547.744

ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ РЕАКЦИЯ 1,3,4,6-ТЕТРАКЕТОНОВ, АЦЕТОНА И АМИНОВ

© 2020 г. А. Р. Галеев, И. Г. Мокрушин, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец*

ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614990, Россия, г. Пермь, ул. Букирева 15
**e-mail: koh2@psu.ru*

Поступила в редакцию 17 марта 2020 г.
После доработки 22 марта 2020 г.
Принята к публикации 26 марта 2020 г.

1,6-Диарилгексан-1,3,4,6-тетраоны взаимодействуют с о-аминофенолом и ацетоном по ранее неизвестному пути, приводящему к образованию замещенных 3-гидрокси-1-{5-[(2-гидроксифенил)амино]-[1,1'-бифенил]-3-ил}-3-арилпроп-2-ен-1-онов. Использование вместо о-аминофенола других первичных аминов приводит к преимущественному формированию замещенных 1-арил-2-(4-ароил-3-гидрокси-5,5-диметил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-илиден)этан-1-онов.

Ключевые слова: мультикомпонентные реакции, 1,3,4,6-тетракарбонильные соединения, анилины, ацетон, пирролины.

DOI: 10.31857/S0514749220070198

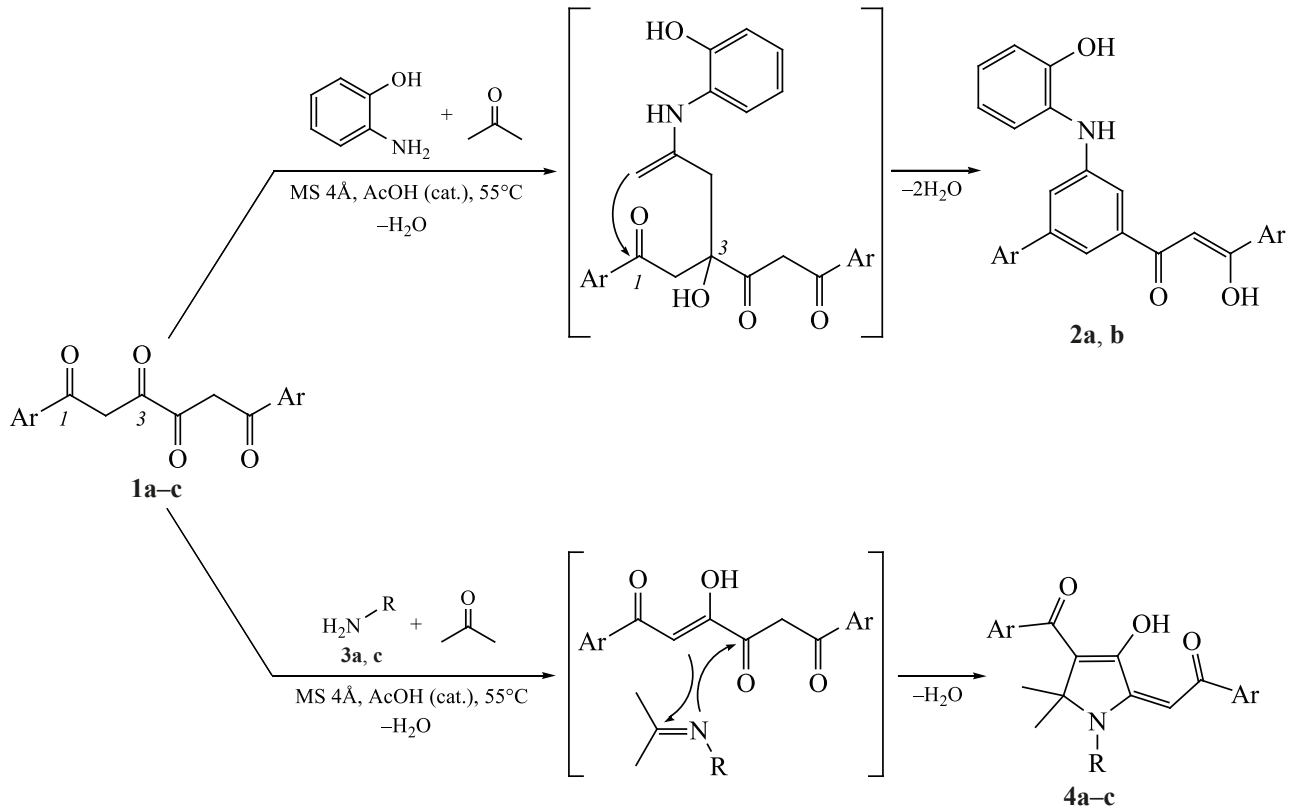
1,3,4,6-Тетракарбонильные соединения находят применение в синтезе гетероциклов [1–5], однако их мультикомпонентные реакции мало изучены. Сообщается о синтезе полизамещенных пирролов и пирролинов взаимодействием 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений с п-толуидином и бензальдегидом или ацетоном [6–8]. Ранее нами разработана методика синтеза м-замещенных анилинов трехкомпонентной реакцией ацетона, аминов и электронодефицитных 1,3-дикетонов [9]. В настоящей работе изучена реакция ацетона, 1,6-диарилгексан-1,3,4,6-тетраонов и аминов.

Взаимодействие 1,6-диарилгексан-1,3,4,6-тетраонов **1a**, **b** с о-аминофенолом в среде ацетона в присутствии молекулярных сит и каталитического количества уксусной кислоты при 55°C в течение 4–10 ч приводит к образованию замещенных 3-гидрокси-1-{5-[(2-гидроксифенил)амино][1,1'-бифенил]-3-ил}-3-арилпроп-2-ен-1-онов **2a**, **b** (схема 1), структура которых подтверждена рентгеноструктурным анализом (РСА) на примере соединения **2a** (рис. 1). Предполагаемая схема реакции включает образование енамина, атакующего атом C^3 тетракетона **1**, с последующей внутримолекулярной циклизацией.

По другому пути [7, 8] протекает взаимодействие тетракетонов **1a–c** с *о*-анизидином и бензиламином в среде ацетона. В аналогичных условиях образуются замещенные 1-арил-2-(4-ароил-3-гидрокси-5,5-диметил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-илиден)этан-1-оны **4a–c**, структура которых подтверждена РСА на примере соединения **4a** (рис. 2). Предполагаемая схема реакции включает атаку имина ацетона енольным фрагментом тетракетона с последующей внутримолекулярной циклизацией.

Описанная реакция тетракетонов с ацетоном и *о*-аминофенолом является примером нового направления в химии 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений, которое реализуется только в случае

Схема 1.



1, **2**, Ar = Ph (**a**), 4-MeC_6H_4 (**b**), 4-MeOC_6H_4 (**c**); $_3$, R = CH_2Ph (**a**), 2-MeOC_6H_4 (**b**); **4**, Ar = Ph, R = CH_2Ph (**a**); Ar = 4-MeOC_6H_4, R = CH_2Ph (**b**); Ar = Ph, R= 2-MeOC_6H_4 (**c**).

o-аминофенола. При использовании в качестве аминов этаноламина, бензиламина, циклогексиламина, *o*-анизидина и анилина в большинстве случаев образуются сложные смеси соединений с преобладанием пирролинов **4**, а продукты анилинового ряда **2** образуются в минорных количествах (согласно данным ВЭЖХ-МС).

(*Z*)-3-Гидрокси-1-{5-[(2-гидроксифенил)амино][1,1'-бифенил]-3-ил}-3-фенилпроп-2-ен-1-он (2a). В круглодонную колбу добавляли 1.176 г (4 ммоль) 1,6-дифенилгексан-1,3,4,6-тетраона (**1a**), 10 мл ацетона, 480 мг (4.4 ммоль) *o*-аминофенола, 3 г молекулярных сит 4 Å и 72 мкл (30 мол %) уксусной кислоты. Полученный раствор кипятили в течение 4 ч (до растворения соединения **1a**). Молекулярные сита удаляли, растворитель упаривали, остаток кристаллизовали из уксусной кислоты. Полученный порошок (0.93 г) перекристаллизовывали из метанола. Выход 600 мг (37%), оранжевый порошок, т.пл. 152–154°C, R_f 0.55 (толуол–этилацетат, 5:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3354, 3327, 1702, 1596, 1554. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 5.75 уш.с (3H), 6.82 с (1H), 6.93 т.д (1H, *J* 7.6, 1.6 Гц), 7.03 д.д (1H, *J* 8.1, 1.5 Гц), 7.11 т.д (1H, *J* 7.7, 1.6 Гц), 7.19 т (1H, *J* 1.9 Гц), 7.28 д.д (1H, *J* 7.9, 1.6 Гц), 7.32–7.41 м (1H), 7.40–7.50 м (5H), 7.51–7.59 м (3H), 7.67 т (1H, *J* 1.5 Гц), 7.93–8.01 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 93.7, 113.8, 116.0, 118.5, 118.6, 121.4, 124.2, 126.4, 127.4 (4C), 128.0, 128.7, 128.8 (2C), 129.0 (2C), 132.6, 135.6, 137.6, 140.5, 143.4, 146.1, 150.7, 185.8, 186.0. Найдено, %: C 79.40; H 5.11; N 3.36. $C_{27}H_{21}NO_3$. Вычислено, %: C 79.59; H 5.19; N 3.44.

Рентгеноструктурное исследование соединения **2a**. Триклинная сингония, пространственная группа *P*–1, $C_{27}H_{21}NO_3$, *M* 407.45, *a* 7.0893(16), *b* 9.8456(18), *c* 15.880(3) Å, α 95.915(15), β 101.091(17), γ 106.953(18)°, *V* 1025.4(4) Å^3, *Z* 2, $d_{выч}$ 1.320 г/см^3, μ 0.086 мм$^{-1}$. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0618 [для 2901 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1789 (для всех 4792 независимых отражений), *S* 1.057.

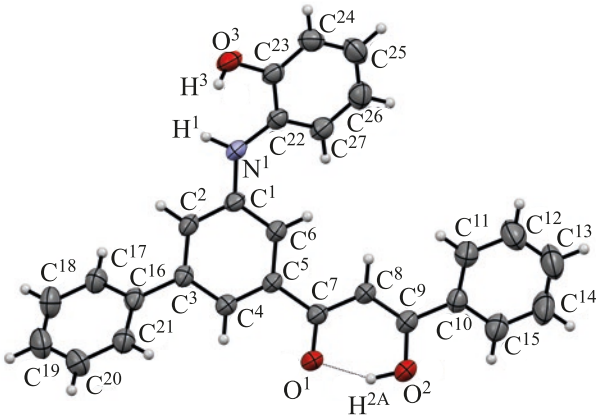


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **2a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

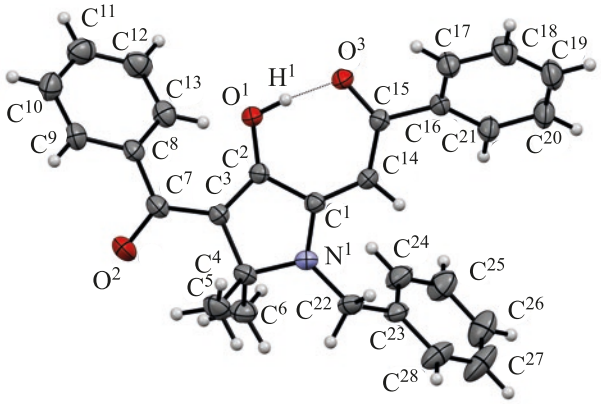


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **4a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности.

(*Z*)-3-Гидрокси-1-(5-((2-гидроксифенил)амино)-4'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(*n*-толил)-проп-2-ен-1-он (2b). В круглодонную колбу добавляли 1.610 г (5 ммоль) 1,6-ди(*n*-толил)гексан-1,3,4,6-тетраона (**1b**), 15 мл ацетона, 600 мг (5.5 ммоль) *o*-аминофенола, 3 г молекулярных сит 4 Å и 90 мкл (30 мол %) уксусной кислоты. Полученный раствор кипятили в течение 10 ч (до растворения соединения **1b**). Молекулярные сита удаляли, растворитель упаривали, остаток кристаллизовали из этанола, затем перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Выход 1.050 г (48%), желто-оранжевый порошок, т.пл. 137–139°C, R_f 0.58 (толуол–этилацетат, 5:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3388, 3353, 1700, 1599, 1543. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.40 с (3H), 2.43 с (3H), 6.11 уш.с (3H), 6.79 с (1H), 6.93 т.д (1H, *J* 7.6, 1.5 Гц), 7.02 д.д (1H, *J* 8.1, 1.5 Гц), 7.06–7.13 м (1H), 7.15 с (1H), 7.21–7.31 м (5H), 7.41 с (1H), 7.46 д (2H, *J* 7.8 Гц), 7.64 с (1H), 7.88 д (2H, *J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.2, 21.7, 93.4, 113.5, 115.9, 118.1, 118.3, 121.3, 123.9, 126.1, 127.2 (2C), 127.4 (2C), 129.0, 129.5 (2C), 129.7 (2C), 132.9, 137.5, 137.7, 137.8, 143.1, 143.4, 146.1, 150.5, 185.7, 186.0. Найдено, %: C 80.22; H 5.84; N 3.21. $C_{29}H_{25}NO_3$. Вычислено, %: C 79.98; H 5.79; N 3.22.

2-(4-Бензоил-1-бензил-3-гидрокси-5,5-диметил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-илиден)-1-фенилэтан-1-он (4a). В микрореакторную виалу объемом 3 мл добавляли 147 мг (0.5 ммоль) соединения **1a**, 1 мл ацетона, 60 мкл (0.55 ммоль) бензиламина (**3a**), 250 мг молекулярных сит 4 Å и 9 мкл (30 мол %) уксусной кислоты. Виалу помещали в разогретую до 55°C баню и выдерживали в течение 30 мин (до растворения соединения **1a**). Молекулярные сита удаляли, растворитель упаривали. Остаток разделяли колоночной хроматографией (силикагель 35–70 мкм), элюент толуол–ацетон, 30:1. Выход 89 мг (42%), желтый порошок, т.пл. 156–158°C, R_f 0.34 (толуол–ацетон, 30:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3176, 1608, 1600, 1538. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.71 с (6H), 4.77 с (2H), 5.67 уш.с (1H), 7.27–7.38 м (5H), 7.39–7.48 м (5H), 7.48–7.52 м (1H), 7.53–7.57 м (2H), 7.77–7.88 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 25.2 (2C), 46.2, 72.7, 90.6, 120.8, 126.5 (2C), 127.8 (2C), 127.9 (2C), 128.1, 128.4 (2C), 128.8 (2C), 129.3 (2C), 131.6, 132.0, 134.7, 138.8, 140.5, 158.1, 164.7, 187.8, 191.6. Найдено, %: C 79.36; H 6.09; N 3.18. $C_{28}H_{25}NO_3$. Вычислено, %: C 79.41; H 5.95; N 3.31.

Рентгеноструктурное исследование соединения **4a**. Моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/c$, $C_{28}H_{25}NO_3$, *M* 423.49, *a* 24.914(4), *b* 14.839(3), *c* 12.370(2) Å, β 95.663(15)°, *V* 4550.8(14) Å^3, *Z* 8, $d_{выч}$ 1.236 г/см^3, μ 0.080 мм$^{-1}$. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0593 [для 6012 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1458 (для всех 10775 независимых отражений), *S* 1.019.

2-[4-Бензил-3-гидрокси-4-(4-метоксибензоил)-5,5-диметил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-илиден]-1-(4-метоксифенил)этан-1-он (4b). В микрореакторную виалу объемом 2 мл добавляли 89 мг (0.25 ммоль) 1,6-ди(4-метоксифенил)-гексан-1,3,4,6-тетраона (**1c**), 1 мл ацетона, 30 мкл (0.275 ммоль) бензиламина (**3a**), 150 мг молекулярных сит 4 Å и 4.5 мкл (30 мол %) уксусной кис-

лоты. Виалу помещали в разогретую до 55°C баню и выдерживали в течение 2 сут (до растворения соединения **1c**). Молекулярные сита удаляли, растворитель упаривали. Остаток разделяли колоночной хроматографией (силикагель 35–70 мкм), элюент: градиент от толуола к смеси толуол–ацетон, 20:1. Выход 43 мг (37%), желтая аморфная масса, R_f 0.24 (толуол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3180, 1602, 1544, 1512. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.68 с (6H), 3.81 с (3H), 3.87 с (3H), 4.74 с (2H), 5.64 уш.с (1H), 6.79 д (2H, *J* 8.9 Гц), 6.94 д (2H, *J* 8.8 Гц), 7.28–7.32 м (2H), 7.30–7.38 м (1H), 7.42 т (2H, *J* 7.3 Гц), 7.55 д (2H, *J* 8.9 Гц), 7.87 д (2H, *J* 8.8 Гц), 13.67 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 25.3 (2C), 46.1, 55.5, 55.5, 72.5, 89.9, 113.3 (2C), 113.7 (2C), 121.0, 126.5 (2C), 128.0, 129.2 (2C), 130.0 (2C), 131.2, 131.4 (2C), 132.9, 135.0, 157.1, 162.9, 162.9, 164.2, 186.6, 190.3. Найдено, %: C 74.54; H 6.12; N 3.01. $C_{30}H_{29}NO_5$. Вычислено, %: C 74.52; H 6.05; N 2.90.

2-[4-Бензоил-3-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-5,5-диметил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-илиден]-1-фенилэтан-1-он (4c). В микрореакторную виалу объемом 3 мл добавляли 147 мг (0.5 ммоль) соединения **1a**, 1 мл ацетона, 62 мкл (0.55 ммоль) *o*-анизидина (**3b**), 250 мг молекулярных сит 4 Å и 9 мкл (30 мол %) уксусной кислоты. Виалу помещали в разогретую до 55°C баню и выдерживали в течение 2 сут (до растворения соединения **1a**). Молекулярные сита удаляли, растворитель упаривали. Остаток разделяли колоночной хроматографией (силикагель 35–70 мкм), элюент: градиент от толуола к смеси толуол–ацетон, 50:1. Фракции с продуктом упаривали на ротационном испарителе, остаток кристаллизовали из метанола. Выход 42 мг (19%), желто-оранжевый порошок, т.пл. 166–168°C, R_f 0.36 (толуол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3178, 1611, 1597, 1545. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.54 с (3H), 1.73 с (3H), 3.83 с (3H), 5.39 уш.с (1H), 7.10–7.18 м (2H), 7.21 д.д (1H, *J* 8.0, 1.8 Гц), 7.31 т (2H, *J* 7.6 Гц), 7.38–7.48 м (3H), 7.49–7.57 м (2H), 7.58–7.67 м (2H), 7.82–7.90 м (2H), 14.13 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 24.4, 25.9, 55.9, 74.4, 90.1, 112.9, 121.1, 121.5, 123.3, 127.8 (2C), 127.9 (2C), 128.4 (2C), 128.8 (2C), 130.9, 131.5, 131.5, 131.8, 138.8, 140.7, 156.1, 158.0, 166.6, 187.5, 191.9. Найдено, %: C 76.79; H 5.76; N 3.10. $C_{28}H_{25}NO_4$. Вычислено, %: C 76.52; H 5.73; N 3.19.

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance III HD (Швейцария) при 400 и 101 МГц соответственно в $CDCl_3$ с использованием остаточного пика растворителя в качестве стандарта ($CDCl_3$, δ_H 7.26 м.д., δ_C 77.16 м.д.). ИК спектры записаны в вазелиновом масле на спектрометре Perkin Elmer Spectrum Two (США). Элементный анализ выполнен на анализаторе vario Micro cube (Германия). Полноту протекания реакции определяли методом УВЭЖХ-МС на хроматографе Waters UPLC Acquity I-Class (США) с диодно-матричным детектором PDA eλ Detector и масс-спектрометрическим детектором Xevo TQD (режим ионизации – электрораспыление ESI$^+$). Колоночную флэш-хроматографию осуществляли на силикагеле Acros Organics (35–70 мкм, 60 Å). ТСХ анализ проводили на пластинках Silica gel 60 F_{254} (Merck); проявление с помощью УФ-облучения (254 нм). Молекулярные сита 4 Å были активированы перед использованием. Тетракетоны **1a–c** синтезированы по методике [10], амины очищены перед использованием. РСА проведен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Великобритания) с использованием Mo источника излучения (MoK_α 0.71073 Å), сканирование при 295(2) K. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [11]. Структуры расшифрованы с помощью программы SHELXS [12] и уточнены полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [13] с графическим интерфейсом OLEX2 [14]. Атомы водорода групп NH и OH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номерами CCDC 1990508 (**2a**) и 1990509 (**4a**) и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 18-33-01084 мол_а) и Правительства Пермского края.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Finar I.L. *J. Chem. Soc*. **1955**, 1205–1208. doi 10.1039/JR9550001205
2. Козьминых В.О., Софьина О.А., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н. *ЖОрХ*, **2001**, *37*, 1719–1724. [Koz'minykh V.O., Sof'ina O.A., Igidov N.M., Koz'minykh E.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2001**, *37*, 1649–1654.] doi 10.1023/A:1013884909709
3. Муковоз П.П., Горбунова А.В., Козьминых В.О., Слепухин П.А., Ганебных И.Н., Ельцов О.С., Козьминых Е.Н. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 999–1005. [Mukovoz P.P., Gorbunova A.V., Koz'minykh V.O., Slepukhin P.A., Ganebnykh I.N., El'tsov O.S., Koz'minykh E.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 993–999.] doi 10.1134/S1070428016070125
4. Степанова Е.Е., Красоха М.О., Галеев А.Р., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*, **2018**, *54*, 1716–1719. [Stepanova E.E., Krasokha M.O., Galeev A.R., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2018**, *54*, 1735–1738.] doi 10.1134/S1070428018110209
5. Кобелев А.И., Степанова Е.Е., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ХГС*. **2019**, *55*, 897–901. [Kobelev A.I., Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2019**, *55*, 897–901.] doi 10.1007/s10593-019-02555-w
6. Муковоз П.П., Козьминых В.О., Горбунова А.В., Козьминых Е.Н., Слепухин П.А., Ганебных И.Н., Ельцов О.С. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 852–857. [Mukovoz P.P., Koz'minykh V.O., Gorbunova A.V., Koz'minykh E.N., Slepukhin P.A., Ganebnykh I.N., El'tsov O.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 838–843.] doi 10.1134/S1070428016060130
7. Муковоз П.П., Козьминых В.О., Андреева В.А., Ельцов О.С., Слепухин П.А., Козьминых Е.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 877–879. [Mukovoz P.P., Koz'minykh V.O., Andreeva V.A., El'tsov O.S., Slepukhin P.A., Koz'minykh E.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 860–863.] doi 10.1134/S107042801506007X
8. Муковоз П.П., Слепухин П.А., Козьминых В.О., Андреева В.А., Ельцов О.С., Ганебных И.Н., Козьминых Е.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *85*, 1983–1988. [Mukovoz P.P., Slepukhin P.A., Koz'minykh V.O., Andreeva V.A., El'tsov O.S., Ganebnykh I.N., Koz'minykh E.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *85*, 2715–2720.] doi 10.1134/S1070363215120087
9. Galeev A.R., Dmitriev M.V., Mokrushin I.G., Mashevskaya I.V., Maslivets A.N., Rubin M. *Org. Biomol. Chem*. **2019**, *17*, 10030–10044. doi 10.1039/C9OB02120E
10. Unterhalt B., Pindur U. *Arch. Pharm*. **1977**, *310*, 264–268. doi 10.1002/ardp.19773100315
11. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33
12. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
13. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect C*. **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
14. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst*. **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

Three-Component Reaction of 1,3,4,6-Tetraketones, Acetone, and Amines

A. R. Galeev, I. G. Mokrushin, M. V. Dmitriev, and A. N. Maslivets*

Perm State University, 614990, Russia, Perm, ul. Bukireva 15
**e-mail: koh2@psu.ru*

Received March 17, 2020; revised March 22, 2020; accepted March 26, 2020

1,6-Diarylhexane-1,3,4,6-tetraones interact with o-aminophenol and acetone in a previously unknown way leading to the formation of substituted 3-hydroxy-1-{5-[(2-hydroxyphenyl)amino]-[1,1'-biphenyl]-3-yl}-3-aryl-prop-2-en-1-ones. The use of other primary amines instead of o-aminophenol leads to the preferential formation of substituted 1-aryl-2-(4-aroyl-3-hydroxy-5,5-dimethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ylidene)ethane-1-ones.

Keywords: multicomponent reactions, 1,3,4,6-tetracarbonyl compounds, anilines, acetone, pyrroline