

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДОБНЫЙ СИНТЕЗ ГЕТАРИЛЭТИНИЛКЕТОНОВ
ИЗ ГЕТАРИЛКАРБАЛЬДЕГИДОВ И АЦЕТИЛЕНА

Ключевые слова: ацетиленовые кетоны, пропаргиловые спирты, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-илоксил, аэробное окисление.

Интерес к α,β -ацетиленовым кетонам во многом обусловлен тем, что сопряжённая система тройная связь – карбонильная группа присутствует во многих природных соединениях, обладающих биохимической активностью [1].

α,β -Ацетиленовые кетоны часто используют для синтеза [1, 2] и функционализации [3, 4] различных ароматических и гетероциклических соединений. Например, недавно было открыто их беспалладиевое кросс-сочетание с пирролами и индолами, позволяющее легко вводить ацилэтинильную группу в пиррольное ядро [5].

Получают α,β -ацетиленовые кетоны обычно ацилированием терминальных алкинов [1, 6, 7], ацетиленидов металлов [8] или алкинилборанатов [9] ацил- или арилгалогенидами. Однако эти методы малопригодны для получения ацетиленовых кетонов с терминальной тройной связью.

Такие кетоны чаще всего получают окислением вторичных пропаргиловых спиртов. Для этого, как правило, используют стехиометрические и сверхстехиометрические количества окислителей: MnO_2 [10], соединения гипервалентного иода [11], хлорхромат пиридиния и дихромат пиридиния [12], окислитель Сверна (оксалилхлорид в ДМСО) [13].

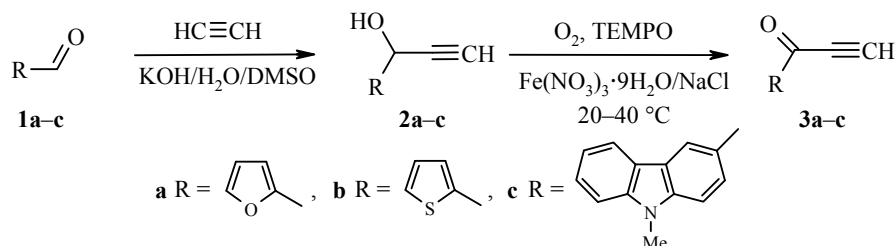
В ряду α,β -ацетиленовых кетонов гетарилэтинилкетоны остаются наименее доступными, по-видимому, главным образом по двум фундаментальным причинам: чувствительность многих гетероциклов к окислителям [14] и трудность получения вторичных ацетиленовых спиртов. Последние в основном синтезируют присоединением к карбонильной группе различных ацетиленидов [15, 16], в то время как наиболее простой путь к вторичным пропаргиловым спиртам – этинирование ароматических альдегидов в присутствии КОН (реакция Фаворского) – до сих пор считался неэффективным [17].

Здесь мы описываем удобный способ синтеза гетарилэтинилкетонов, представляющий собой комбинацию нового варианта реакции Фаворского с мягким и экологически чистым атом-экономным окислением получаемых гетарилэтинилкарбинолов кислородом в присутствии каталитической системы 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-илоксил (TEMPO)/ $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O/NaCl$ согласно [18, 19].

Гетарилкарбальдегиды **1a–c** обрабатывают ацетиленом при атмосферном давлении в присутствии КОН в водном ДМСО при охлаждении ($-5 \div -7$ °C). Выходы гетарилэтинилкарбинолов **2a–c** составляют 47–61%. Причиной умеренных выходов карбинолов **2a–c**, по-видимому, является их лёгкая прототропная изомеризация в соответствующие алленовые спирты и далее в

винилгетарилкетоны, полимеризующиеся по анионному механизму. Такая изомеризация наблюдалась при попытке получения вторичного ацетиленового спирта из 1-винил-4,5-дигидробензо[*g*]индол-2-карбальдегида и фенил-ацетилен в системе КОН/ДМСО [17].

Полученные спирты **2a–c** окисляют кислородом в присутствии каталитической системы TEMPO/Fe(NO₃)₃·9H₂O/NaCl в органическом растворителе при температуре 20–40 °С в зависимости от строения пропаргилового спирта. Выходы кетонов **3a–c** 86–95%.



Обычно окислительные системы на базе тетраметилпиперидилоксида для окисления вторичных спиртов используются в стехиометрических вариантах [20]. Однако окисление самым экологически чистым и доступным окислителем – кислородом – в присутствии каталитических количеств системы TEMPO/Fe(NO₃)₃·9H₂O/NaCl обладает неоспоримым преимуществом как более атом-экономное и экологически безопасное (по сравнению со стехиометрическими вариантами).

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker IFS25 в микрослое (соединения **2a,b**) или таблетках KBr (соединения **2c, 3a–c**). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт ГМДС. Элементный анализ выполнен на приборе Thermo Finnigan EA 1112 Series Flash Elemental Analyzer. Температуры плавления определены на приборе Stuart.

1-Гетарилпроп-2-ин-1-олы 2a–c (общая методика). Смесь 50 мл ДМСО, 6.5 г (100 ммоль) КОН и 5 мл воды охлаждают при перемешивании до –5÷–7 °С (~20–30 мин), пропуская ацетилен. Затем в течение 1.5 ч, продолжая пропускать ацетилен, добавляют по каплям раствор 50 ммоль альдегида **1a–c** в 20 мл ДМСО при указанной температуре. После добавления раствора альдегида ацетилен пропускают через реакционную смесь ещё в течение 1–1.5 ч. Затем охлаждающую баню убирают и при пропускании ацетилена позволяют реакционной смеси нагреться до комнатной температуры, затем смесь выливают в раствор 10.7 г (200 ммоль) NH₄Cl в 200 мл воды и экстрагируют эфиром (6 × 70 мл). Экстракты промывают водой (3 × 80 мл) и сушат над MgSO₄. Остаток после удаления эфира перегоняют в вакууме (спирты **2a,b**) или очищают колоночной хроматографией на SiO₂ (гексан – диэтиловый эфир, 1:1) (продукт **2c**).

1-(2-Фурил)проп-2-ин-1-ол (2a). Выход 3.72 г (61%). Т. кип. 79–80 °С (4 мм рт. ст.). Спектральные характеристики совпадают с литературными [16].

1-(2-Тиенил)проп-2-ин-1-ол (2b). Выход 3.45 г (47%). Т. кип. 96–98 °С (4 мм рт. ст.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2120 (C≡C), 3291 (≡CH), 3350 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.64 (1H, д, *J* = 2.2, ≡CH); 3.07 (1H, уш. с, OH); 5.59 (1H, д, *J* = 2.0, СНОН); 6.94 (1H, д, д, *J* = 5.0, *J* = 3.6, H-4); 7.14 (1H, д, д, *J* = 3.6, *J* = 1.2, H-3); 7.26 (1H, д, д, *J* = 5.0, *J* = 1.2, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 59.5; 74.3; 82.8; 125.7; 126.0; 126.6; 143.7. Найдено, %: С 60.56; Н 4.43; S 23.36. С₇H₆OS. Вычислено, %: С 60.84; Н 4.38; S 23.20.

1-(9-Метилкарбазол-3-ил)проп-2-ин-1-ол (2с). Выход 5.99 г (51%). Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 91–93 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2120 (C≡C), 3280 (≡CH), 3368 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.27 (1H, уш. с, OH); 2.73 (1H, с, ≡CH); 3.83 (3H, с, NCH₃); 5.65 (1H, с, СНОН); 7.22–7.25 (1H, м, H-6); 7.37–7.40 (2H, м, H-1,8); 7.46–7.49 (1H, м, H-7); 7.64–7.67 (1H, м, H-2); 8.09–8.11 (1H, м, H-5); 8.27 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.0; 64.9; 74.6; 84.1; 108.4; 108.5; 118.7; 119.0; 120.3; 122.5; 122.6; 124.5; 125.8; 130.7; 140.9; 141.3. Найдено, %: С 81.42; Н 5.54; N 5.99. С₁₆H₁₃NO. Вычислено, %: С 81.68; Н 5.57; N 5.95.

1-Гетарилпроп-2-ин-1-оны 3a,b (общая методика). К суспензии 0.202 г (0.5 ммоль) Fe(NO₃)₃·9H₂O, 0.030 г (0.5 ммоль) NaCl и 0.047 г (0.3 ммоль) TEMPO в 20 мл CH₂Cl₂ при перемешивании одной порцией добавляют 10.0 ммоль гетарилпропинола **2a,b**. Затем через смесь барботируют кислород в течение 4 ч. Растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из *n*-гексана.

1-(2-Фурил)проп-2-ин-1-он (3a). Выход 1.16 г (95%). Т. пл. 44–46 °С (т. пл. 43–46 °С [21]). Спектральные характеристики совпадают с литературными [16].

1-(2-Тиенил)проп-2-ин-1-он (3b). Выход 1.33 г (92%). Т. пл. 36–38 °С (т. пл. 39–40 °С [22]). Спектральные характеристики совпадают с литературными [22].

1-(9-Метилкарбазол-3-ил)проп-2-ин-1-он (3с). К суспензии 0.065 г (0.160 ммоль) Fe(NO₃)₃·9H₂O, 0.010 г (0.160 ммоль) NaCl и 0.015 мг (0.096 ммоль) TEMPO в 20 мл толуола при перемешивании одной порцией добавляют 0.750 г (3.20 ммоль) пропинола **2с**. Затем при температуре 40 °С через реакционную смесь барботируют кислород в течение 2 ч. После окончания реакции (контроль методом ТСХ) растворитель удаляют, остаток пропускают через небольшую колонку с SiO₂ (гексан – диэтиловый эфир, 10:1). Выход 0.640 г (86%). Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 104–106 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (CO), 2091 (C≡C), 3213 (≡CH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.43 (1H, с, ≡CH); 3.75 (3H, с, NCH₃); 7.26–7.30 (2H, м, H-6,7); 7.34–7.36 (1H, м, H-8); 7.47–7.51 (1H, м, H-5); 8.05–8.07 (1H, м, H-1); 8.20–8.22 (1H, м, H-2); 8.79–8.80 (1H, м, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.2; 79.8; 80.9; 108.1; 109.0; 120.3; 120.6; 122.6; 122.8; 123.5; 126.7; 127.4; 127.9; 141.6; 144.4; 176.7. Найдено, %: С 81.99; Н 4.82; N 6.11. С₁₆H₁₁NO. Вычислено, %: С 82.38; Н 4.75; N 6.00.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *J. Org. Chem.*, **69**, 1615 (2004).
2. X. Zhang, S. Sarkar, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, **71**, 236 (2006).
3. Л. Н. Собенина, А. П. Деменев, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов, *Успехи химии*, **71**, 641 (2002).
4. B. A. Trofimov, L. N. Sobenina, A. P. Demenev, A. I. Mikhaleva, *Chem. Rev.*, **104**, 2481 (2004).
5. B. A. Trofimov, L. N. Sobenina, in *Targets in Heterocyclic Systems*, O. A. Attanasi, D. Spinelli (Eds.), Royal Society of Chemistry, Roma, 2009, vol. 13, p. 92.
6. K. Y. Lee, M. J. Lee, J. N. Kim, *Tetrahedron*, **61**, 8705 (2005).
7. M. S. M. Ahmed, A. Mori, *Org. Lett.*, **5**, 3057 (2003).
8. B. Wang, M. Bonin, L. Micouin, *J. Org. Chem.*, **70**, 6126 (2005).
9. Y. Nishihara, D. Saito, E. Inoue, Y. Okada, M. Miyazaki, Y. Inoue, K. Takagi, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 306 (2010).
10. Y. Fujita, M. Yonehara, M. Tetsuhashi, T. Noguchi-Yachide, Y. Hashimoto, M. Ishikawa, *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 1194 (2010).
11. P. Wessig, A. Matthes, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 2642 (2011).
12. R. S. Menon, M. G. Banwell, *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 5483 (2010).
13. J. A. Marshall, W. J. DuBay, *J. Org. Chem.*, **58**, 3435 (1993).
14. А. Т. Солдатенков, К. Б. Полянский, Н. М. Колядина, С. А. Солдатова, *XTC*, 803 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 633 (2009).]

15. U. Kazmaier, S. Lucas, M. Klein, *J. Org. Chem.*, **71**, 2429 (2006).
16. V. Singh, V. Singh, *Synth. Commun.*, **40**, 1280 (2010).
17. Е. Ю. Шмидт, И. А. Бидусенко, Н. И. Процук, И. А. Ушаков, А. В. Иванов, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов, *ХГС*, 883 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 822 (2012).]
18. S. Ma, J. Liu, S. Li, B. Chen, J. Cheng, J. Kuang, Y. Liu, B. Wan, Y. Wang, J. Ye, Q. Yu, W. Yuan, S. Yu, *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 1005 (2011).
19. J. Liu, X. Xie, Sh. Ma, *Synthesis*, 1569 (2012).
20. L. J. Tilley, J. M. Bobbitt, S. A. Murray, C. E. Camire, N. A. Eddy, *Synthesis*, 326 (2013).
21. М. И. Шевчук, М. К. Братенко, И. Н. Чернюк, М. Г. Мосейчук, *Журн. общ. химии*, **57**, 1059 (1987).
22. F. Shi, S.-W. Luo, Z.-L. Tao, L. He, J. Yu, S.-J. Tu, L.-Z. Gong, *Org. Lett.*, **13**, 4680 (2011).

**Д. Н. Томилин¹, О. В. Петрова¹, Л. Н. Собенина¹,
А. И. Михалева¹, Б. А. Трофимов^{1*}**

¹ *Иркутский институт химии
им. А. Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия
e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru*

Поступило 28.12.2012
