

З. Ю. Тимофеева, А. Ю. Егорова

КОНДЕНСАЦИЯ МИХАЭЛЯ
3-АРИЛИДЕН-3Н-ПИРРОЛ-2-ОНОВ И -ФУРАН-2-ОНОВ
С ЦИКЛОГЕКСАНОНОМ

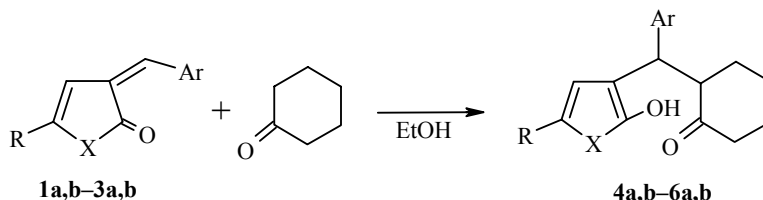
Исследована конденсация Михаэля в ряду 3-арилиден-5-арил-3Н-пиррол-2-онов и -фуран-2-онов, содержащих активированную связь С=С, с циклогексаноном. Показано, что продукты конденсации представляют собой 1,5-дикарбонильные соединения, имеющие в своем составе гетероциклический фрагмент. Спектральными данными доказана енолизация одной из оксогрупп, приводящая к образованию гидроксипиррольной и гидроксифурановой структур.

Ключевые слова: N-арил-3-арилиден-5-арил-3Н-пиррол-2-оны и N-незамещенные 3-арилиден-5-арил-3Н-пиррол-2-оны, 3-арилиден-5-арил-3Н-фуран-2-оны, циклогексанон, акцептор, конденсация.

Реакция Михаэля позволяет получать ациклические, семи- и бициклические 1,5-дикетоны симметричного и несимметричного строения. Данная конденсация имеет большое синтетическое значение, так как позволяет в одну стадию удлинять углеродную цепь и вводить разнообразные заместители в структуру изучаемых соединений.

В литературе превращения, основанные на конденсации Михаэля с использованием в качестве аддентов гетероциклических соединений, рассмотрены в ряду пиразолонов-5 [1], пиронов [2] и 5-R-3Н-фуран-2-онов [3]. Однако сведения об использовании непредельных пятичленных гетероциклов в качестве акцептора в реакции Михаэля отсутствуют.

В структуре 3-арилиден-3Н-фуран-2-онов и 3-арилиден-3Н-пиррол-2-онов содержится активированная двойная связь и, как ранее показано [4], связи С=С и С=О фиксированы в *S-цис*-конфигурации, что делает возможным их использование как акцептора в конденсации Михаэля. В качестве адденда нами введен циклогексанон.

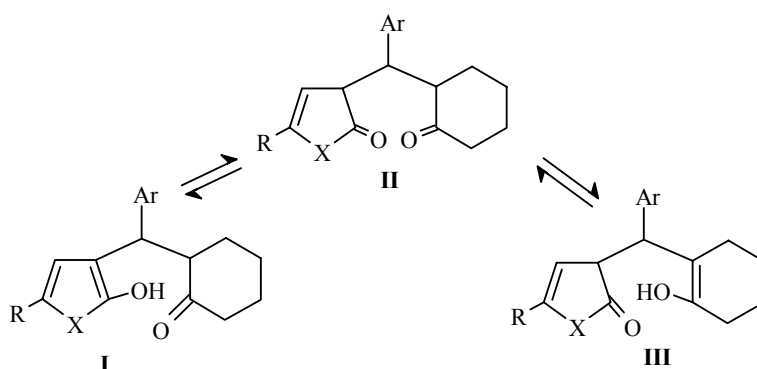


1–6 R = C₆H₄Me; 1, 4 X = N–Ph, a Ar = Ph, b Ar = C₆H₄OMe-*p*; 2, 5 X = N–H, a Ar = Ph, b Ar = C₆H₄NMe₂-*p*; 3, 6 X = O, a Ar = C₆H₄NO₂-*m*, b Ar = C₆H₄OH-*p*

Конденсация Михаэля в ряду 3-арилиден-3Н-пиррол-2-онов 1, 2 прово-

дидась при температуре реакционной среды 60–65 °С в условиях основного катализа (пиперидин), растворитель этанол. N-Фенил-5-(4-метилфенил)-3-(арил-2-циклогексанонилметил)-2-гидроксипирролы **4a,b** и 5-(4-метилфенил)-3-(арил-2-циклогексанонилметил)-2-гидроксипирролы **5a,b** выделены с выходом до 70% (табл. 1).

Отсутствие в ИК спектрах соединений **4, 5** полосы поглощения, характерной для карбонильной группы β,γ-ненасыщенных лактамов, и наличие широкой полосы поглощения связанной гидроксильной группы дают основание предполагать существование выделенных соединений **4, 5** в енольной форме, причем енолизации может подвергаться как карбонильная группа гетероциклического фрагмента, так и группа C=O циклогексанонового фрагмента, что делает возможным существование следующих изомеров.



В области 1610–1608 отмечена полоса поглощения, характерная для связи C=C, сопряженной с ароматическим заместителем, в области 3352–3188 широкая полоса поглощения гидроксильной группы, в области 1700 см⁻¹ интенсивная полоса поглощения карбонильной группы циклогексанонового фрагмента.

Данные спектров ЯМР ¹H дают дополнительное доказательство структуры соединений **4a,b, 5a,b**. Отмечены следующие сигналы: синглет винильного протона пиррольного цикла при 5.90–6.15 (1H), серия сигналов протонов циклогексанонового кольца наблюдается в сильном поле при 1.05–2.10 м. д. (8H), метиновые протоны располагаются в сильном поле и различаются формой, так экзоциклический протон, расположенный рядом с арильным заместителем, отмечен при 3.00–3.06 (1H, д), третичный протон циклогексанонового кольца – при 3.20–3.30 м. д. (1H, м). В слабом поле наблюдается уширенный сигнал протона гидроксильной группы при 5.00–5.06 м. д. Протоны ароматических заместителей располагаются при 7.35–7.75 м. д. (табл. 2).

Енолизацию соединений **4, 5** можно объяснить тем, что циклогексаноновое кольцо находится в конформации *кресла*, в связи с этим наблюдается сближение двух карбонильных групп, в результате соединения **4, 5** стабилизируются в енольной форме.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	n_D^{20}	Выход, %
		С	Н	N			
4a	C ₃₀ H ₂₉ NO ₂	<u>82.86</u>	<u>6.82</u>	<u>3.31</u>	–	1.6095	70
		82.73	6.71	3.22			
4b	C ₃₁ H ₃₁ NO ₃	<u>80.06</u>	<u>6.41</u>	<u>3.23</u>	–	1.6140	63
		79.97	6.71	3.01			
5a	C ₂₄ H ₂₅ NO ₂	<u>79.74</u>	<u>6.53</u>	<u>3.42</u>	–	1.6030	65
		80.19	7.01	3.90			
5b	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₂	<u>78.13</u>	<u>6.08</u>	<u>6.53</u>	–	1.6100	65
		77.58	7.51	6.96			
6a	C ₂₄ H ₂₃ NO ₅	<u>70.98</u>	<u>5.60</u>	<u>3.56</u>	146–148	–	60
		71.10	5.71	3.45			
6b	C ₂₄ H ₂₄ O ₄	<u>70.98</u>	<u>5.60</u>	–	125–126	–	68
		76.57	6.43				

Для объяснения полученных экспериментальных данных, уточнения возможных таутомерных форм продуктов данной реакции нами квантово-химическим методом МО ЛКАО ССП в приближении РМЗ с помощью программы МОРАС рассчитаны стандартные теплоты образования (ΔH_f^{298}) соединений **4–6** и их кето-енольных таутомеров, образование которых возможно в ходе реакции конденсации.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J, Гц)
4a	6.10 (1H, с, Н-4); 3.06 (1H, д, J = 2.00, Н-2 Ar); 3.30 (1H, м, Н-2); 1.05–2.10 (8H, м, 4CH ₂); 2.33 (3H, с, CH ₃); 7.35–7.65 (14H, м, C ₆ H ₅); 5.02 (1H, уш. с, OH)
4b	6.15 (1H, с, Н-4); 3.05 (1H, д, J = 2.20, Н-2 Ar); 3.25 (1H, м, Н-2); 1.05–2.00 (8H, м, 4CH ₂); 2.33 (3H, с, CH ₃); 3.80 (3H, с, OCH ₃); 7.35–7.75 (13H, м, C ₆ H ₅); 5.00 (1H, уш. с, OH)
5a	5.95 (1H, с, Н-4); 3.00 (1H, д, J = 2.50, Н-2 Ar); 3.30 (1H, м, Н-2); 1.10–2.10 (8H, м, 4CH ₂); 2.35 (3H, с, CH ₃); 7.35–7.75 (9H, м, C ₆ H ₅); 5.06 (1H, уш. с, OH); 5.00 (1H, уш. с, NH)
5b	5.90 (1H, с, Н-4); 3.00 (1H, д, J = 2.50, Н-2 Ar); 3.20 (1H, м, Н-2); 1.10–2.10 (8H, м, 4-CH ₂); 2.35–2.85 (9H, с, CH ₃); 7.35–7.75 (8H, м, C ₆ H ₅); 5.02 (1H, уш. с, OH); 5.00 (1H, уш. с, NH)
6a	6.10 (1H, с, Н-4); 3.05 (1H, д, J = 2.00, Н-2 Ar); 3.23 (1H, м, Н-2); 1.05–2.10 (8H, м, 4CH ₂); 2.33 (3H, с, CH ₃); 7.35–7.55 (8H, м, C ₆ H ₅); 5.00 (1H, уш. с, OH)
6b	6.12 (1H, с, Н-4); 3.08 (1H, д, J = 2.10, Н-2 Ar); 3.25 (1H, м, Н-2); 1.15–2.20 (8H, м, 4CH ₂); 2.35 (3H, с, CH ₃); 7.30–7.50 (8H, м, C ₆ H ₅); 5.00 (1H, уш. с, OH)

Т а б л и ц а 3

Стандартные теплоты образования соединений **4a–6a и их изомеров I–III**

Соединение	ΔH_{f298} , кДж/моль		
	I	II	III
4a	-8.23	30.97	59.06
5a	-133.42	-110.78	-87.94
6a	-283.85	-261.15	-248.53

Анализ термодинамических характеристик позволяет заключить, что соединения **4** наиболее термодинамически устойчивы в форме таутомера **I**. Способность карбонильной группы гетероцикла подвергаться енолизации выше таковой для карбонильной группы циклогексанового фрагмента таутомера **II** объясняется образованием более устойчивых ароматических структур и согласуется с данными спектров ИК и ЯМР ^1H (табл. 3).

Для 3-арилиден-3Н-фуран-2-онов **3** взаимодействие проводилось в условиях, аналогичных проведению конденсации в ряду N-содержащих аналогов. 5-(4-Метилфенил)-3-(арил-2-циклогексанонилметил)-2-гидрокси-фураны **6a,b** выделены с выходом до 74% (табл. 1).

В ИК спектрах соединений **6a,b** в области 1610–1605 отмечена полоса поглощения, характерная для связи C=C, сопряженной с ароматическим заместителем, в области 3350–3186 – широкая полоса поглощения гидроксильной группы, в области 1698 cm^{-1} – интенсивная полоса поглощения карбонильной группы циклогексанового фрагмента.

Данные спектров ЯМР ^1H наиболее информативны для доказательства структуры соединений **6**. В спектрах отмечены следующие сигналы: синглет винильного протона фуранового цикла при 6.10–6.12 (1H), серия сигналов протонов циклогексанового кольца наблюдается в сильном поле при 1.05–2.20 м. д., метиновые протоны располагаются в сильном поле и различаются формой, так протон, расположенный рядом с арильным заместителем отмечен при 3.05–3.08 (1H, д), протон циклогексанового кольца – при 3.23–3.25 м. д. (1H, м). В слабом поле наблюдается уширенный сигнал протона гидроксильной группы при 5.00 м. д. Протоны ароматических заместителей располагаются при 7.30–7.55 м. д. (табл. 2).

Для исходных арилиденовых 3Н-пиррол-2-онов **1**, **2** и 3Н-фуран-2-онов **3** рассчитаны значения одноэлектронной плотности на низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО) при экзоциклическом sp^2 -гибризованном атоме углерода методом PM3 по программе MOPAC: **1a** – 0.2335, **1b** – 0.2168, **2a** – 0.2090, **2b** – 0.2100, **3a** – 0.1736, **3b** – 0.2209.

В данном случае, основываясь на полученных результатах, можно предполагать наибольшую активность у 1-фенил-5-(4-метилфенил)-3-бензиден-3Н-пиррол-2-она (**1a**) (максимально локализована НСМО, что соответствует наибольшему значению одноэлектронной плотности, наибольший индекс) при участии в конденсации Михаэля в качестве акцептора.

Нитрогруппа в наибольшей степени понижает значения одноэлектронной плотности на НСМО (электронная плотность максимально локализована) и в связи с этим 5-(4-метилфенил)-3-(3-нитробензилиден)-3Н-фуран-2-он (**3a**) является наименее активным. Таким образом, влиянием заместителя в ароматическом фрагменте можно объяснить лучший выход соединения **4a** (табл. 1).

Таким образом, впервые на основании экспериментальных и расчетных данных показано, что 3-арилиден-3Н-пиррол-2-оны и 3-арилиден-3Н-фуран-2-оны являются высокореакционноспособными соединениями, обладают большой поляризуемостью π -связи и способны к взаимодействию в условиях конденсации Михаэля с такими аддендами как циклогексанон.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ИКС-29. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Varian FT-80A (80 МГц) в CDC1₃, внутренний стандарт TMS.

5-Арил-3-арилиден-3Н-фуран-2-оны получены по методике [5], N-Н(Аг)-3-арилиден-3Н-пиррол-2-оны по методике [6].

2-Гидрокси-5-(4-метилфенил)-N-фенил-3-(фенил-2-циклогексанонилметил)пиррол (4a), **2-гидрокси-3-[(4-метоксифенил)-2-циклогексанонилметил]-5-(4-метилфенил)-N-фенилпиррол (4b)**, **2-гидрокси-5-(4-метилфенил)-3-(фенил-2-циклогексанонилметил)-пиррол (5a)**, **2-гидрокси-5-(4-метилфенил)-3-[(4-диметиламинофенил)-2-циклогексанонилметил]пиррол (5b)**. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой, обратным холодильником, помещают раствор 0.01 моль соответствующего 3-арилиден-3Н-пиррол-2-она **1a,b**, **2a,b** в этиловом спирте, 0.01 моль циклогексанона, в качестве катали-затора используют пиперидин. Реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 2 ч. Промывают водой, реакционную смесь очищают на хроматографической колонке. Элюент гексан.

3-(Арил-2-циклогексанонилметил)-2-гидрокси-5-(4-метилфенил)фураны 6a,b получают по аналогичной методике исходя из 0.01 моль соответствующего 3-арилиден-3Н-фуран-2-она **3a,b**, 0.01 моль циклогексанона и каталитических количеств пиперидина. После обработки водой, выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых МК-2952.2007.3 и РФФИ 05-03-32196.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. C. Ross, R. Levine, *J. Org. Chem.*, **29**, 2340 (1964).
2. А. А. Аветисян, А. А. Каграманян, Г. С. Меликян, *Арм. хим. журн.*, **42**, 633 (1989).
3. А. Ю. Егорова, З. Ю. Тимофеева, *ЖОХ*, **73**, 694 (2003).
4. А. Ю. Егорова, П. В. Решетов, Н. А. Морозова, В. А. Седавкина, *ХГС*, 1043 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 910 (1997)].
5. В. А. Седавкина, Н. А. Морозова, А. Ю. Егорова, И. Г. Остроумов, *ХГС*, 451 (1987). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 377 (1987)].
6. А. Ю. Егорова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 172 (2002).

Саратовский государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского, Саратов 410012, Россия
e-mail: Zlata_1@mail.ru
e-mail: Yegorovaay@mail.ru

Поступило 30.12.2005