

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես 64, №2, 2011 Химический журнал Армении

УДК 547.233 + 547.442.3 + 547.442.8 + 547.593.3

**ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ ДОМИНО РЕАКЦИЯ С УЧАСТИЕМ
ПЕРВИЧНЫХ АМИНОВ, АЦЕТИЛАЦЕТОНА
И АРИЛИДЕНАЦЕТИЛАЦЕТОНА.
СИНТЕЗ 5-N-R-АМИНО-3-АРИЛ-2,4-ДИАЦЕТИЛ-
4-ЦИКЛОГЕКСЕН-1-ОЛОВ**

М. С. САРГСЯН*, А. Х. ХАЧАТРЯН и С. Г. КОНЬКОВА

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт органической химии
Армения, 0091, Ереван, ул. 3. Саркавага, 167а
E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

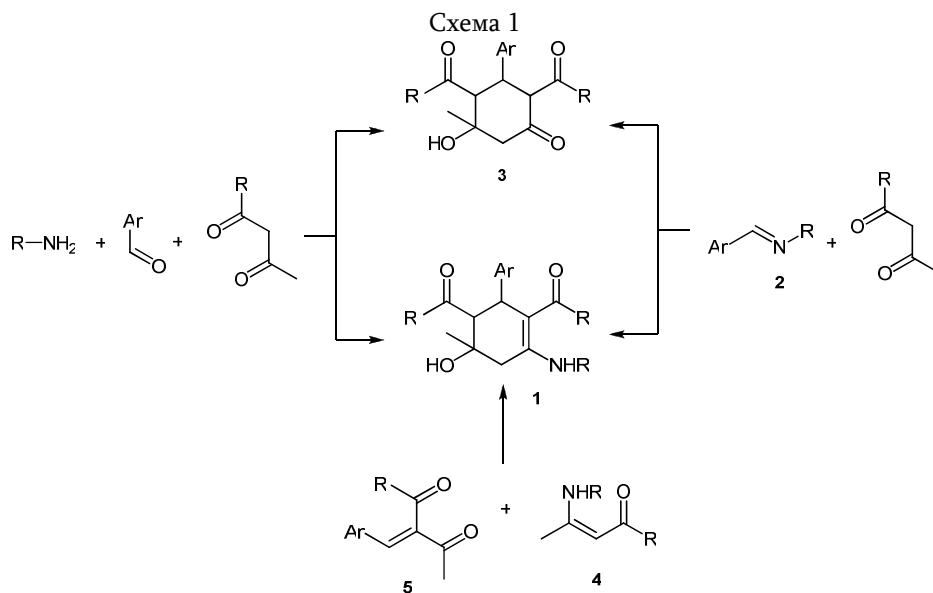
Поступило 18 X 2010

Показано, что при взаимодействии первичных аминов, ацетилацетона и арилиденацетилацетона происходит трехкомпонентная домино реакция с образованием производных 5-N-R-амино-4-циклогексен-1-ола. Установлено, что в зависимости от реакционной способности первичного амина параллельно могут происходить двухкомпонентные реакции арилиденацетилацетона и ацетилацетона или арилиденацетилацетона с амином с образованием производных 2,4-диацетил-5-гидроксипентилциклогексан-1-ола и 4-N-R-амино-4-арил-3-ацетилбутанона-2, соответственно.

Библ. ссылок 11.

Недавно нами было показано, что при трехкомпонентном взаимодействии первичных алкиламинов, альдегида и ацетилацетона [1] или ацетоуксусного эфира [2] при комнатной температуре происходит карбоциклизация с образованием производных 5-N-R-амино-4-циклогексен-1-ола (**1**). Последние получают также при реакции соответствующих оснований Шиффа **2** с ацетилацетоном [3]. Необходимо отметить, что в указанных реакциях иногда наблюдается образование в качестве побочного продукта производного 5-гидрокси-5-метил-циклогексан-1-ола **3** (циклокетол). В отличие от этого производные 5-амино-4-циклогексен-1-ола (**1**) являются единственными продуктами взаимодействия енамино-

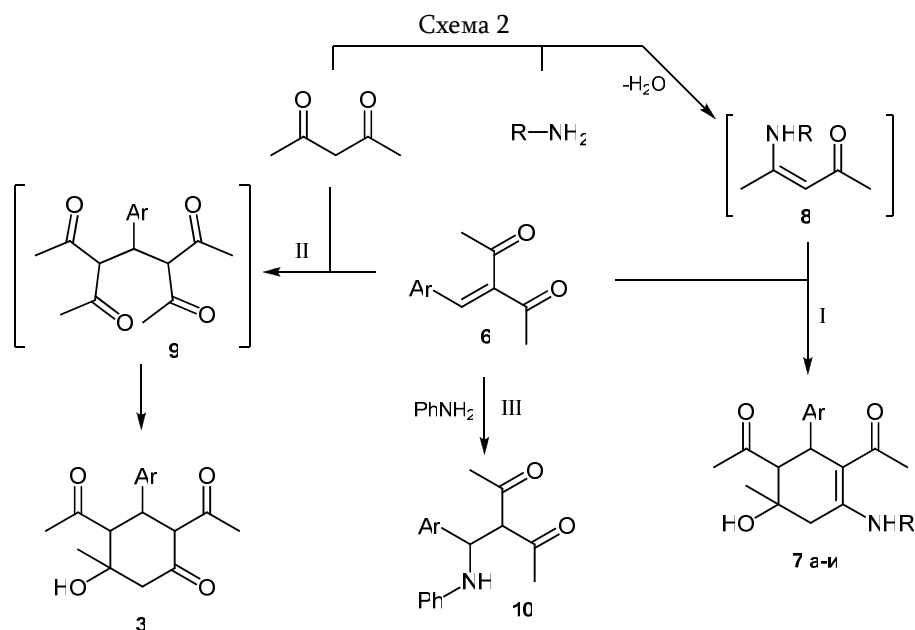
нов **4** с халконами **5** указанных β -дикарбонильных соединений [4] (схема 1).



$R = \text{Alk}; R' = \text{CH}_3, \text{OEt}.$

С целью выяснения причин указанных различий и ввиду того, что циклогексеновое кольцо, содержащее аминную группу, присутствует в природных соединениях [5] и биологически активных препаратах, в частности тамифлю [6], в настоящей работе исследован альтернативный вариант обнаруженной нами реакции [1,2], представляющий собой трехкомпонентное взаимодействие арилиденацетилацетона (халкон, **6**) со смесью первичного амина и ацетилацетона.

Установлено, что такое взаимодействие, в зависимости от характера первичного амина, приводит к образованию либо производного аминоциклогексенола **7a-e** с выходами 50-65%, либо циклокетола **3** ($R' = \text{CH}_3$, 55-57%), либо их смеси. Обнаружен также аддукт **10**, представляющий собой продукт присоединения амина к халкону (схема 2).



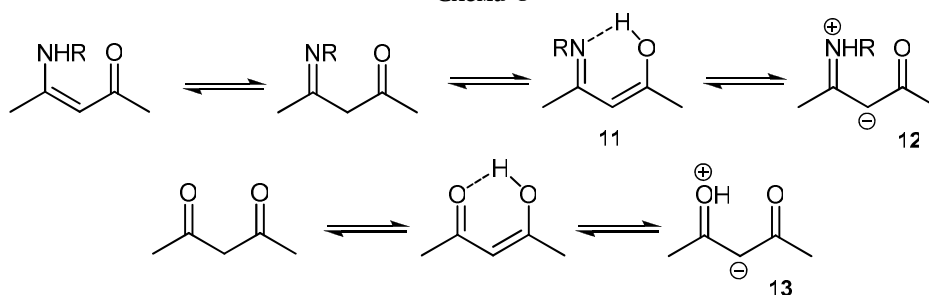
а) $Ar = Ph$, $R = (CH_2)_2OH$; б) $Ar = Ph$, $R = (CH_2)_3OH$; в) $Ar = p\text{-NO}_2Ph$, $R = (CH_2)_2OH$; г) $Ar = p\text{-ClPh}$, $R = (CH_2)_2OH$; д) $Ar = \Phi y$, $R = (CH_2)_2OH$; е) $Ar = \Phi y$, $R = (CH_2)_3OH$; ж) $Ar = Ph$, $R = (CH_2)_4OH$; з) $Ar = Ph$, $R = \text{изо-C}_4H_9$; и) $Ar = Ph$, $R = CH_2Ph$.

Как и следовало ожидать, полученные данные являются следствием того, что в отличие от халкон-енамина в данном случае могут происходить несколько параллельных реакций. Так, если амин при комнатной температуре с ацетилацетоном образует енамин **8**, то понятно, что в этом случае его взаимодействие с халконом **6** приведет к продукту **7** [4]. Иначе говоря, происходит трехкомпонентная домино реакция с образованием производных аминциклогексенола (реакция I, схема 2). Если же реакционная способность амина подавлена пространственным фактором, например, когда аминная группа присоединена к третичному атому углерода, то вначале, в условиях основного катализа, происходит присоединение ацетилацетона к халкону **6** с образованием аддукта Михаэля **9**, который далее внутримолекулярно циклизуется в циклокето **3** (реакция II). Возникает вопрос, почему в случае образования енамина **8** подавляется реакция Михаэля. Причиной тому может являться большая реакционная способность енамина по сравнению с ацетилацетоном. И действительно, отдельным опытом было показано, что если к смеси эквивалентного количества ацетилацетона и его енамина **8** ($R = CH_2CH_2OH$) при комнатной температуре добавляется халкон **6** ($Ar = Ph$), образуется производное аминциклогексенола **7a**. Если вопрос касается только различия реакционных способностей, то с точки зрения количественных соотношений, особенно если енамин и халкон получают *in situ*

(как в данной работе), циклокетол **3** должен образоваться также. И на самом деле, иногда параллельно с аминокциклогексенолом **7** он образуется, а в случае бензиламина становится основным продуктом.

Что касается большей реакционной способности енаминона **8** по сравнению с ацетилацетоном, то это, по-видимому, связано с тем, что образование цвиттер-иона **12** [7] из енольной формы иминокетона **11** протекает быстрее за счет большей основности иминной группы, чем цвиттер-иона **13**. Кроме того, анионный центр в цвиттер-ионе **13** менее реакционноспособен, чем в **12** (схема 3).

Схема 3



Третьей реакцией в описываемом трехкомпонентном взаимодействии является присоединение амина к халкону. Известно [7], что в зависимости от условий реакции и характера амина эта реакция может быть обратимой, но в случае анилина, как показал эксперимент, образуется исключительно продукт присоединения **10**. Это означает, что, во-первых, основность анилина недостаточна для каталитического деаминирования β-аминодикетона **10**, и, во-вторых, халкон более электрофилен, чем ацетилацетон.

Таким образом, установлено, что для целенаправленного синтеза производных 5-N-R-амино-4-циклогексен-1-ола можно применять трехкомпонентную реакцию первичного алкиламина, арилиденацетилацетона и ацетилацетона, заранее выяснив, что ацетилацетон с первичным амином при комнатной температуре образует соответствующий енаминон.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе “Varian Mercury 300VX” с рабочей частотой 300.077 МГц при температуре 303 К в растворе ДМСО-*d*₆ (внутренний стандарт – ТМС), ИК-спектры – на приборе “Specord 75 IR” в вазелиновом масле.

Общее описание трехкомпонентного взаимодействия халконов, первичных аминов и ацетилацетона. К раствору 10 ммоль халкона **6** в 5 мл абс.

этанола добавляли 10 ммоль амина и 10 ммоль ацетилацетона и выдерживали при комнатной температуре до прекращения выделения кристаллов. Выделившиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

Соединение **7г** синтезировано впервые, а остальные – в работах [3,8-11].

3-Фенил-5-N-(2-гидрокси)этиламино-2,4-диацетил-1-метил-4-циклогексен-1-ол (7а). Из 1.88 г (10 ммоль) бензилиденацетилацетона, 0.61 г (10 ммоль) этаноламина и 1 г (10 ммоль) ацетилацетона получили 2.1 г (63.5 %) **7а**, т.пл. 158°C [3].

3-Фенил-5-N-(3-гидрокси)пропиламино-2,4-диацетил-1-метил-4-циклогексен-1-ол (7б). Из 1.88 г (10 ммоль) бензилиденацетилацетона, 0.75 г (10 ммоль) 3-аминопропанола и 1 г (10 ммоль) ацетилацетона получили 1.96 г (57.1 %) **7б**, т.пл. 154°C [3].

3-п-Нитрофенил-5-N-(2-гидрокси)этиламино-2,4-диацетил-1-метил-4-циклогексен-1-ол (7в). Из 1.4 г (6 ммоль) п-нитробензилиденацетилацетона, 0.37 г (6 ммоль) этаноламина и 0.6 г (6 ммоль) ацетилацетона получили 1.25 г (55.5 %) **7в**, т.пл. 159°C [3].

3-п-Хлорфенил-5-N-(2-гидрокси)этиламино-2,4-диацетил-1-метил-4-циклогексен-1-ол (7г). Из 1.72 г (7.7 ммоль) п-хлорбензилиденацетилацетона, 0.47 г (7.7 ммоль) этаноламина и 0.77 г (7.7 ммоль) ацетилацетона получили 1.52 г (54%) **7г**, т.пл. 162-163°C.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3300 (ОН), 3200-3100 (NH), 1700 (CO), 1580-1520 (C=C-CO), 860, 810 (аром.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 1.17 (с, 3H (1)Me); 4.18 (с, 1H, C(1)OH); 1.94, 1.54 (оба с, по 3H, C(2)Ac, C(4) Ac); 2.57 (д, 1H, H(2), J=10.0); 4.15 (д, 1H, H(3), J=10.0); 2.46, 2.58 (оба д, по 1H, H(6), H(6), J=17.4, J=17.3); 7.04-7.10, 7.17-7.23 (оба м, по 2H, C(3)Ar); 11.45 (т, 1H, NH, J=5.6); 3.23-3.40 (м, 2H, NCH₂); 3.59 (к, 2H, CH₂O, J=5.3); 4.64 (т, 1H, CH₂OH, J=5.0).

3- α -Фурил-5-N-(2-гидрокси)этиламино-2,4-диацетил-1-метил-4-циклогексен-1-ол (7д). Из 1.78 г (10 ммоль) фурилиденацетилацетона, 0.61 г (10 ммоль) этаноламина и 1 г (10 ммоль) ацетилацетона получили 2.1 г (65 %) **7д**, т.пл. 156°C [8].

3- α -Фурил-5-N-(3-гидрокси)пропиламино-2,4-диацетил-1-метил-4-циклогексен-1-ол (7е). Из 1.78 г (10 ммоль) фурилиденацетилацетона, 0.75 г (10 ммоль) 3-аминопропанола и 1 г (10 ммоль) ацетилацетона получили 2 г (59 %) **7е**, т.пл. 147°C [8].

Взаимодействие бензилиденацетилацетона со смесью бутаноламина и ацетилацетона. Из 1.88 г (10 ммоль) бензилиденацетилацетона, 0.9 г (10 ммоль) бутаноламина и 1 г (10 ммоль) ацетилацетона получили 1.85 г смеси 3-фенил-5-N-(4-гидрокси)бутиламино-2,4-диацетил-1-метил-4-циклогексен-1-ола (**7ж**, 83%) и 3-фенил-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-4-циклогексан – 1 – она (**3**, 17%). В спектре ЯМР ^1H полученной смеси при-

сутствуют все сигналы зарегистрированных индивидуальных веществ **7ж** [9] и **3** [10].

Взаимодействие бензилиденацетилацетона со смесью изобутиламина и ацетилацетона. Из 1.57 г (8.35 ммоль) бензилиденацетилацетона, 0.61 г (8.35 ммоль) изобутиламина и 0.835 г (8.35 ммоль) ацетилацетона получили 1.3 г смеси 3-фенил-5-N-изо-бутиламино-2,4-диацетил-1-метил-4-циклогексен-1-ола (**7з**, 60 %) и циклокетола **3** (40%). В спектре ЯМР ¹H полученной смеси присутствуют все сигналы, зарегистрированных индивидуальных веществ **7з** [3] и **3** [10].

Взаимодействие бензилиденацетилацетона со смесью трет-бутиламина и ацетилацетона. Из 3.76 г (20 ммоль) бензилиденацетилацетона, 1.46 г (20 ммоль) трет-бутиламина и 2 г (20 ммоль) ацетилацетона получили 3.8 г (54.5 %) циклокетола **3**, т.пл. 159 °C [10].

Взаимодействие бензилиденацетилацетона со смесью 2-метил-2-аминопропанола и ацетилацетона. Из 2.07 г (11 ммоль) бензилиденацетилацетона, 0.98 г (11 ммоль) 2-метил-2-аминопропанола и 1.1 г (11 ммоль) ацетилацетона получили 1.8 г (56.9%) циклокетола **3**, т.пл. 159°C [10].

Взаимодействие бензилиденацетилацетона со смесью бензиламина и ацетилацетона. Из 1.88 г (10 ммоль) бензилиденацетилацетона, 1.07 г (10 ммоль) бензиламина и 1 г (10 ммоль) ацетилацетона получили 1.12 г смеси 3-фенил-5-N-бензиламино-2,4-диацетил-1-метил-4-циклогексен-1-ола (**7и**, 40%) и циклокетола **3** (60%). В спектре ЯМР ¹H полученной смеси присутствуют все сигналы, зарегистрированных индивидуальных веществ **7и** [3] и **3** [10].

Взаимодействие бензилиденацетилацетона с 2-N-(2-гидрокси)этиламино-2-пентен-4-оном в присутствии ацетилацетона. Из смеси 1.88 г (10 ммоль) бензилиденацетилацетона, 1.43 г (10 ммоль) 2-N-(2-гидрокси)этиламино-2-пентен-4-она и 1 г (10 ммоль) ацетилацетона получили 2.41 г (73%) 3-фенил-5-N-(2-гидрокси)этиламино-2,4-диацетил-1-метил-4-циклогексен-1-ола (**7а**), т.пл. 159°C [3].

Взаимодействие бензилиденацетилацетона со смесью анилина и ацетилацетона. Из смеси 0.95 г (5 ммоль) бензилиденацетилацетона, 0.46 г (5 ммоль) анилина и 0.5 г (5 ммоль) ацетилацетона получили 1.1 г (78%) 4-N-фениламино-4-фенил-3-ацетилбутанона-2 (**10**), т. пл. 95°C, который соответствует с заводским образцом [11].

ԵՌԿՈՄԴՈՆԵՆՏ ԴՈՄԻՆՈ ՌԵԱԿՑԻԱ ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ ԱՄԻՆՆԵՐԻ,
ԱՑԵՏԻԼԱՑԵՏՈՆԻ ԵՎ ԱԴԻԼԻԴԵՆԱՑԵՏԻԼԱՑԵՏՈՆԻ ՄԱՍՆԱԿՑՈՒՑԹՅԱՄԲ:
5-N-R-ԱՄԻՆՈ-3-ԱԴԻԼ-2,4-ԴԻԱՑԵՏԻԼ-4-ՑԻԿԼՈՂԵՔՍԵՆ-1-ՈՒԼԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Մ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ա. Խ. ԽԱԶՍԵՐՅԱՆ և Ս. Գ. ԿՈՆԿՈՎԱ

Ցույց է տրվել, որ առաջնային ամինների, ագետիլացետոնի և արիլիդենացետիլացետոնի փոխազդեցության ժամանակ տեղի է ունենում եռլոմպոնենտ դոմինո

ռեակցիա, որի հետևանքով առաջանում են 5-N-R-ամին-4-ցիկլոհեքսեն-1-ոլի ածանցյալներ:

Պարզվել է, որ կախված ամինի բնույթից զուգահեռ կարող են ընթանալ երկկոմպոնենտ ռեակցիաներ արիլիդենացետիլացետոնի և ացետիլացետոնի կամ արիլիդենացետիլացետոնի և ամինի մասնակցությամբ՝ առաջացնելով համապատասխանաբար 2,4-դիացետիլ-5-հիդրօքսի-5-մեթիլ-1-ցիկլոհեքսանոնի և 4-N-R-ամին-4-արիլ-3-ացետիլ-2-բուտանոնի ածանցյալներ:

THREE-COMPONENT DOMINO REACTION OF PRIMARY AMINES, ACETYLACETONE AND ARYLIDENEACETYLACETONE. THE SYNTHESIS OF 5-N-R-AMINO-3-ARYL-2,4-DIACETYL-4- CYCLOHEXEN-1-OLS

M. S. SARGSYAN, A. Kh. KHACHATRYAN and S. G. KONKOVA

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
Institute of Organic Chemistry
167a, Z. Sarkavag Str., Yerevan, 0091, Armenia
e-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com
tel.: + 37493284843

It has been shown that the interaction of primary amines, acetylacetone and arylideneacetylacetone flows as three-component domino reaction, leading to the formation of 5-N-R-amino-4-cyclohexen-1-ol derivatives. It has been established that depending on the reactivity of primary amines the parallel two-component interactions of arylideneacetylacetone and acetylacetone or arylideneacetylacetone and amine can occur, leading to the formation of derivatives of 2,4-diacetyl-5-hydroxy-5-methylcyclohexan-1-one and 4-N-R-amino-4-aryl-3-acetylbutanone-2 correspondingly.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Տարգսյան Մ.Ս., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г.* // ЖОХ, 2009, т. 79, №5, с. 866.
- [2] *Տարգսյան Մ.Ս., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Конькова С.Г.* // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, №3-4, с. 504.
- [3] *Տարգսյան Մ.Ս., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г.* // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, №3-4, с. 392.
- [4] *Конькова С.Г., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Саргсян М.С.* // ЖОХ, 2008, т. 78, №4, с. 698.
- [5] *Geirsson J.K.F., Arnadottir L., Jonsson S.* // Tetrahedron, 2004, v. 60, Iss. 41, p. 9149.
- [6] *Ishikawa H., Suzuki T., Hayashi Y.* // Angew. Chem. Intl. Ed., 2009, v. 48, p. 1304.
- [7] *Greenhill J.V.* // Chem. Soc. Rev., 1977, v. 6, p. 277.
- [8] *Конькова С.Г., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Киноян Ф.С., Саргсян М.С.* // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, №3-4, с. 401.
- [9] *Айоцян С.С.* // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, №1-2, с. 134.
- [10] *Finar J.L.* // J. Chem. Soc., 1961, №2, p. 674.
- [11] *Schiff R.* // Chem. Ber., 1898, Bd II, №31, S 1392.