

СИНТЕЗ 4,6-ДИАРИЛЗАМЕЩЕННЫХ БИЦИКЛО[3.3.1]НОНА-3,6-ДИЕН-2-ОНОВ

© 2023 г. С. Г. Михалёнок, В. С. Безбородов, Н. М. Кузьменок,
А. И. Савельев, А. С. Орёл*

УО «Белорусский государственный технологический университет»,
Беларусь, 220006 Минск, ул. Свердлова, 13а
*e-mail: oleg993@gmail.com

Поступила в редакцию 12.08.2022 г.
После доработки 24.08.2022 г.
Принята к публикации 25.08.2022 г.

Бицикло[3.3.1]нонановая система является важным структурным мотивом множества природных соединений. В данной работе представлен краткий синтетический путь, позволяющий сконструировать бицикло[3.3.1]нонановую систему, используя альдольно-котоновую конденсацию. Наша стратегия основана на использовании циклогекс-2-енонов, содержащих еще одну карбонильную группу в боковой цепи, в качестве ключевого структурного предшественника. Реакция демонстрирует хорошие результаты для соединений, содержащих электронодонорные группы в ароматических заместителях. Очевидным преимуществом описанного синтеза бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов является двухстадийная схема, требующая только два строительных блока (таких как основание Манниха и ацетоуксусный эфир), открывающая доступ к целевой бициклической системе.

Ключевые слова: основание Манниха, циклогекс-2-енон, присоединение по Михаэлю, альдольно-котоновая конденсация, бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-он

DOI: 10.31857/S0514749223070078, **EDN:** HTAMSF

ВВЕДЕНИЕ

Производные бицикло[3.3.1]нонана широко встречаются в природных источниках и представляют значительный интерес для медицинской химии [1–4]. К настоящему времени органиками-синтетиками разработано множество методов синтеза функционализированных производных бицикло[3.3.1]нонана и исследования в этой области активно продолжаются [5–8]. Среди всего многообразия синтетических методов стоит выделить те методы, которые задействуют реакции кислотно-катализируемой альдольно-котоновой конденсации [9–14], в связи с простотой их осуществления и возможностью сконструировать сложный углеродный скелет за минимальное число стадий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наша исследовательская группа в течение ряда лет работает в области химии циклогекс-2-енонов

и, после краткого обзора литературы, приведенного выше, мы пришли к заключению, что замещенные циклогекс-2-еноны общей структурной формулы **1** (рис. 1) могут служить удобной платформой для создания бицикло[3.3.1]нонановой системы.

На первый взгляд синтез циклогекс-2-енонов **1** не должен вызывать затруднений, в литературе имеется ряд примеров их получения на основе солей Манниха и ацетоуксусного эфира [15–17]. При попытке провести конденсацию соли Манниха **2**

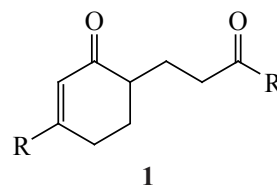
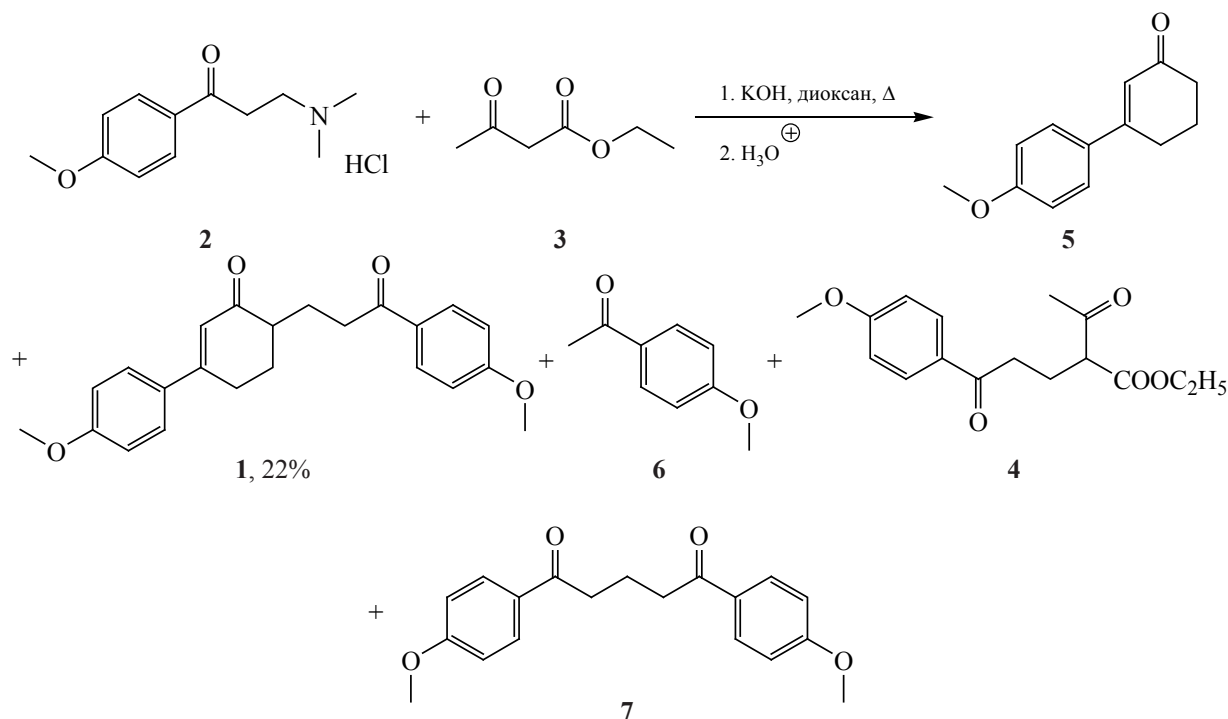


Рис. 1. Общая структурная формула **1**

Схема 1



с ацетоуксусным эфиром **3** была получена сложная смесь продуктов **4–7**, в то время как целевой енон **1** был выделен с выходом 22% (схема 1).

Для анализа причин образования смеси продуктов следует рассмотреть протекающие превращения (схема 2). На первом этапе из соли Манниха **2** под действием щелочи образуется винилкетон **8**. Далее этот кетон может вступать в реакцию присоединения по Михаэлю с образованием продукта **4**, а тот в свою очередь может претерпевать внутримолекулярную альдольно-кетоновую конденсацию, гидролиз сложноэфирной группы и последующее декарбоксилирование при подкислении, что, в конечном итоге, приводит к продукту **5**. Повторение аналогичной последовательности превращений с участием продукта **4** и винилкетона **8** приводит к желаемому дикетону **1a**. Наличие в реакционной среде воды (образующейся при реакции соли Манниха с гидроксидом калия, а также содержащейся в самой щелочи) приводит к ретро-распаду винилкетона **8** до *n*-метоксиацетофенона **6** и формальдегида. Дальнейшее присоединение по Михаэлю *n*-метоксиацетофенона **6** к винилкетону **8** дает симметричный дикетон **7**. Таким образом становится очевидным, что присутствие

воды в реакционной системе крайне нежелательно из чего в свою очередь можно заключить, что вместо соли Манниха следует вводить в реакцию основание Манниха. Также следует использовать некоторый избыток основания Манниха по отношению к стехиометрическому, так как полностью подавить побочные реакции вряд ли представляется возможным.

Проведение серии экспериментов по оптимизации реакции конденсации показало, что для успешного осуществления синтеза циклогекс-2-енонов **1** следует использовать основание Манниха (не соль как в предварительном эксперименте) при соотношении реагентов **9–3–KOH** равном 2.3:1:1.7. Было показано, что использование большего количества щелочи или проведение реакции в присутствии катализатора межфазного переноса (18-краун-6), существенно не влияет на выход целевого продукта **1**, а в присутствии пятикратного избытка щелочи выход **1** значительно снижается. Также следует избегать проведения реакции в концентрированных растворах, в связи с образованием побочных продуктов тримеризации винилкетонс [17, 18]. В наших экспериментах наилучшие результаты были достигнуты при начальной концентрации основа-

Схема 2

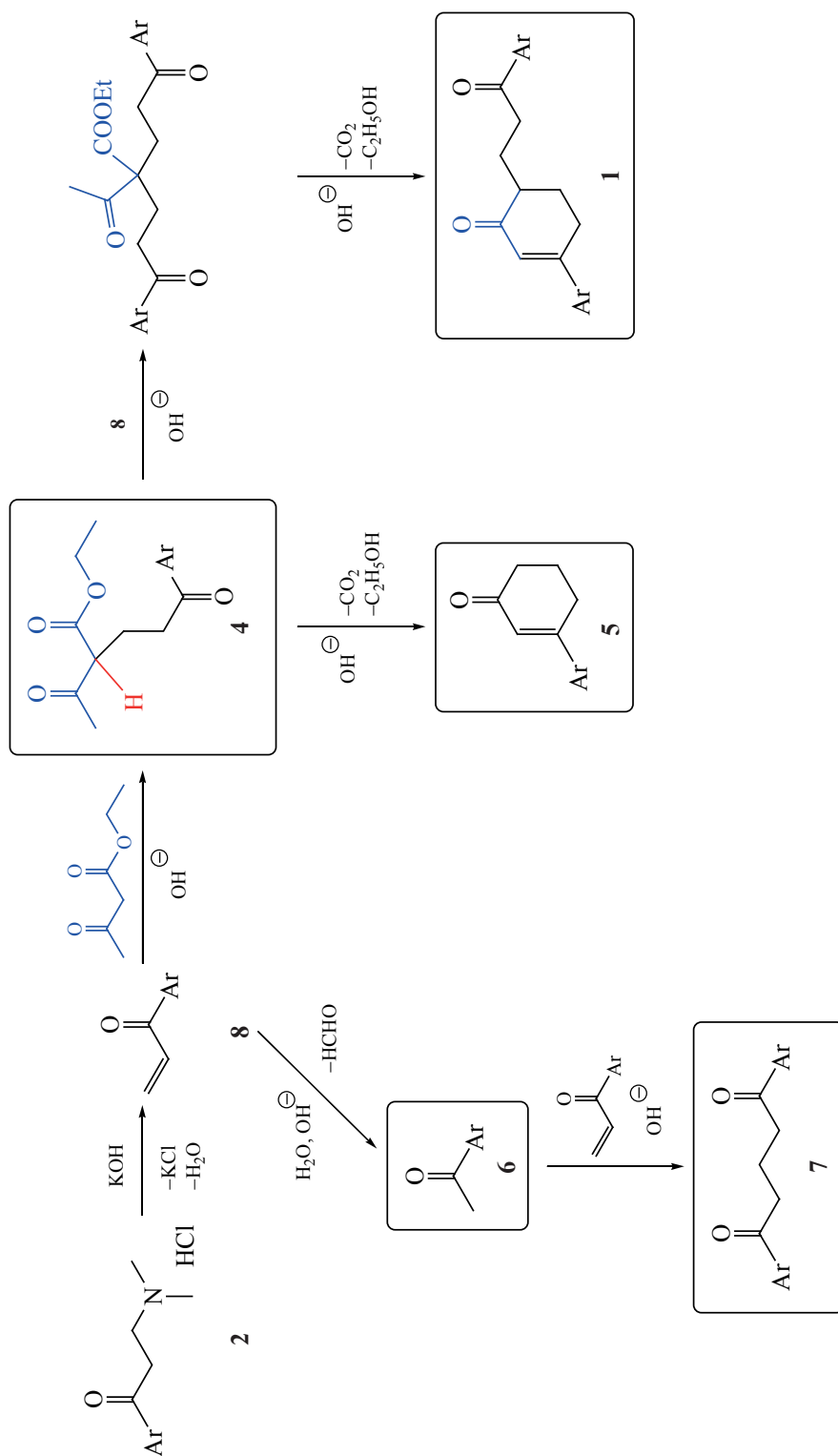
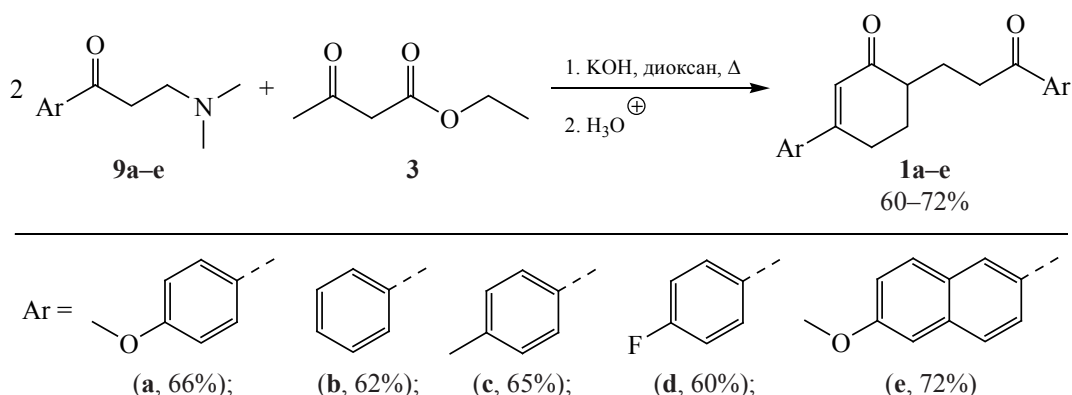


Схема 3



ния Манниха около 0.5 моль/л. С использованием оптимизированной методики нами был осуществлен синтез циклогекс-2-енонов **1a–e** (схема 3).

Для осуществления реакций конденсации хорошо зарекомендовали себя не только обычные кислоты, как было указано выше, но и элементарный иод [20, 21]. В качестве модельного соединения был использован дион **1a**. Кипячение указанного кетона с иодом (20 мол %) в изопропиловом спирте привело к образованию смеси целевого бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она **10a** и продукта ароматизации **11a** в практически равных количествах (схема 4). Варьирование количества применяемого иода и условий проведения реакции не позволило коренным образом изменить ситуацию.

С целью поиска оптимальных условий синтеза бициклического продукта **9** нами была проделана серия экспериментов, в ходе которой были опробованы различные растворители и осуществлено варьирование количества применяемого иода. Замена растворителя на толуол позволила исклю-

чить образование продукта ароматизации **11a**, однако побочно протекала реакция гетероциклизации с образованием незначительных количеств продукта **12** (схема 5). Образование указанного гетероциклического продукта известно из литературы [13, 22, 23], где показано, что данный процесс может быть доминирующим. Наилучший результат был достигнут при использовании 50 мол % иода при проведении реакции в толуоле с одновременной отгонкой воды. При этом полная конверсия исходного енона **1a** достигалась за 30 мин, а выход **10a** составил 82%.

Также нами был опробован классический вариант кислотного катализа [9–14]. В серии экспериментов было показано, что использование в качестве катализатора 20 мол% хлорной или серной кислот в ацетонитриле позволяет получить желаемый бициклический продукт с сопоставимыми выходами. Другие протестированные неорганические (H_3PO_4) и органические кислоты ($\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$, CF_3COOH , TsOH) показали плохие результаты или

Схема 4

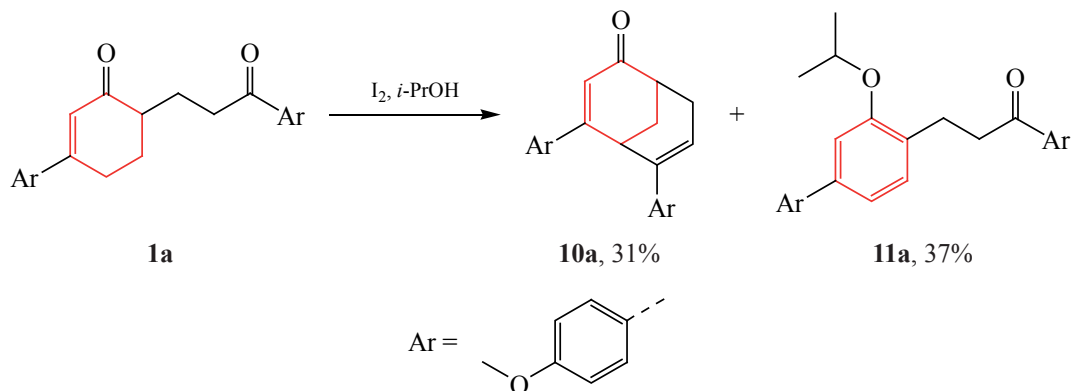
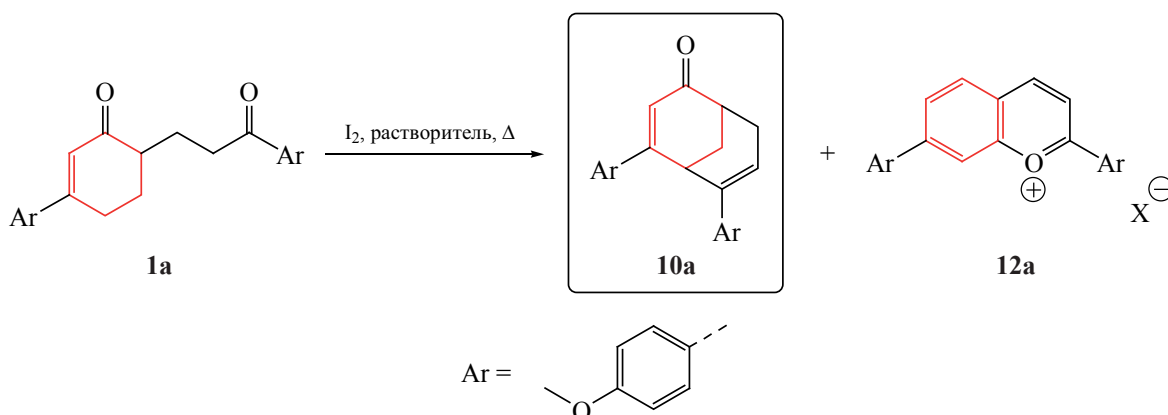


Схема 5



были вовсе неактивны в отношении обсуждаемой трансформации.

С использованием вышеописанных методик был осуществлен синтез серии бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов **10a–e** (схема 6).

Варьирование заместителя в ароматическом ядре показало четкую зависимость: наличие донорного заместителя (метокси группы) в соединении **1a** позволяет быстро и с хорошим выходом синтезировать целевой бицикл **10a**; проведение реакции с соединениями **1b** и **c** требует более продолжительного кипячения, для соединения **1e** требуется продолжительное кипячение, при этом выход продуктов заметно снижается (в том числе из-за побочных процессов, протекающих в кислой среде), а бициклический продукт **10d** образуется в следовых количествах. Продолжительное кипячение дикетона **1d** с иодом или кислотой приводит к образованию смеси продуктов, в которой

при помощи 1H ЯМР был зафиксирован желаемый бицикл **10d**, однако основным выделенным веществом оказался хроман **13** (схема 7). По-видимому, в данном случае накопление продукта обратной реакции конденсации **10d** происходит очень медленно, в то время как продукт необратимой реакции гетероциклизации-ароматизации **13** становится основным.

Для описанного превращения может быть предложен классический механизм альдольно-кнотонной конденсации в кислой среде, представленный на схеме 8.

Рассмотрение предложенного механизма позволяет заключить, что значительное влияние на стабилизацию промежуточно образующихся бензильных карбокатионов оказывают электронодонорные заместители в ароматическом ядре, что и было зафиксировано экспериментально.

Схема 6

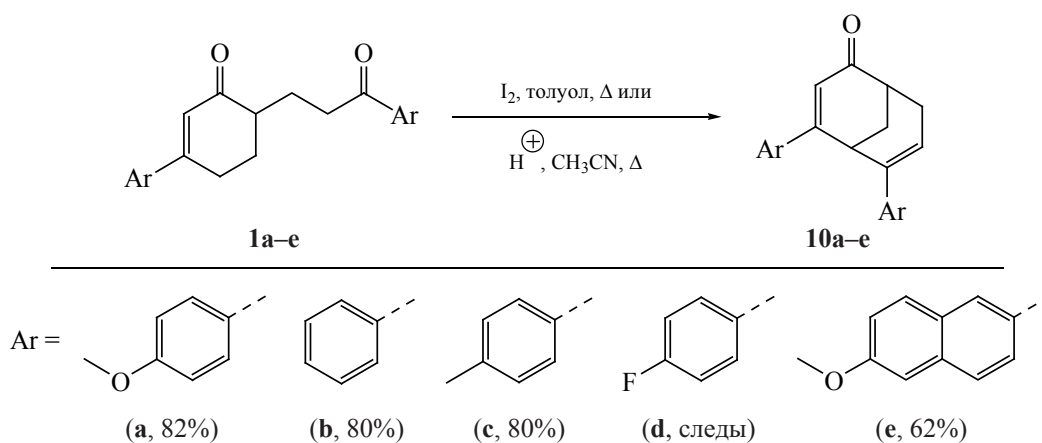
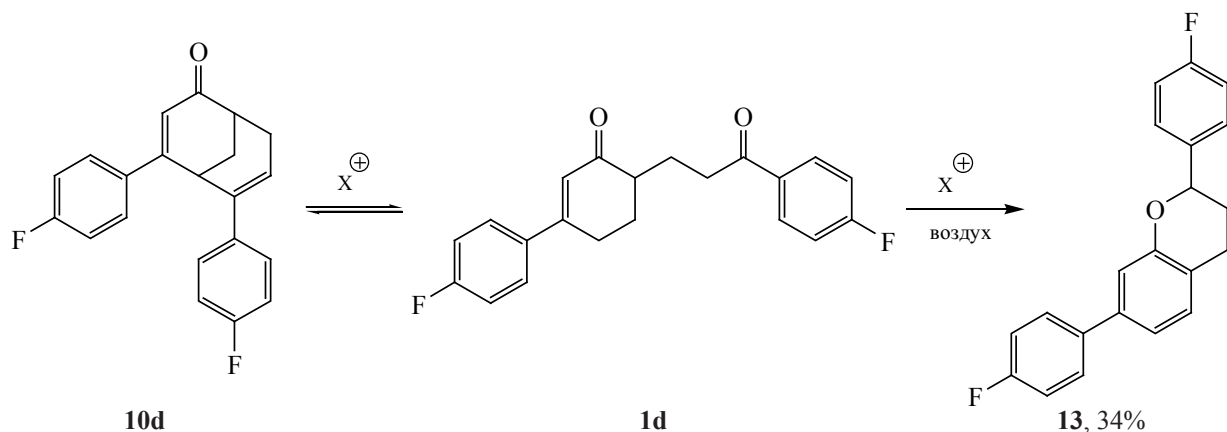


Схема 7



Строение всех синтезированных соединений подтверждено спектральными методами. Для соединения **10a** выполнены эксперименты COSY, HSQC, HMBC, результаты которых представлены на рис. 2 и 3. В спектрах COSY присутствуют не только кросс-пики, отвечающие взаимодействию через две и три связи, но и кросс-пики дальних спин-спиновых взаимодействий между протонами H^1 и H^5 (W-эффект), а также H^5 и H^{8b} (гомоаллильное взаимодействие).

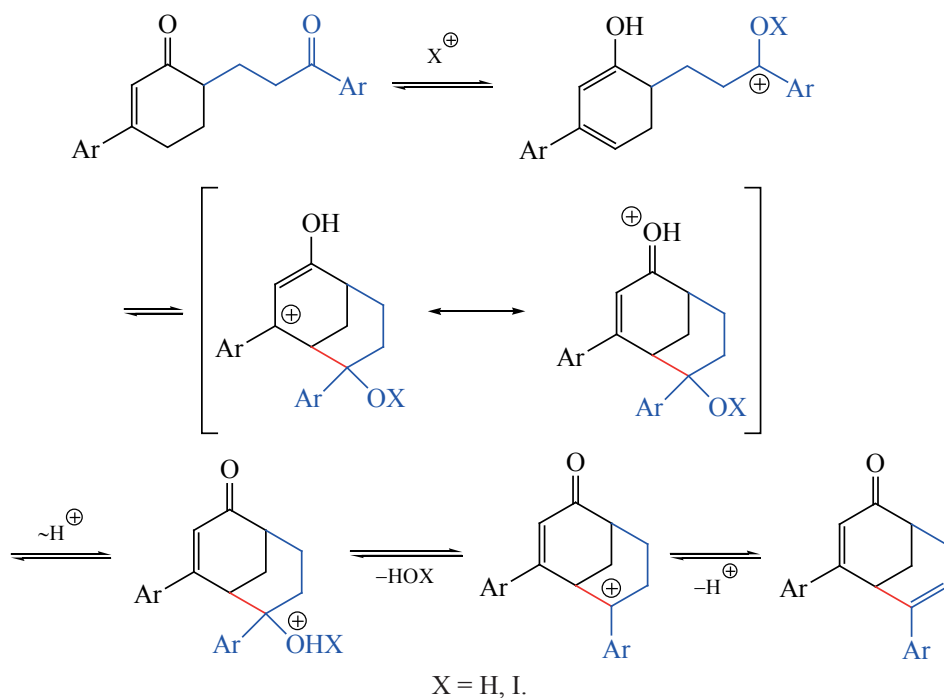
Суммарно данные ^1H , ^{13}C ЯМР, DEPT 135, COSY, HSQC, HMBC спектров подтверждают

предложенную бициклическую структуру соединений **10**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все коммерчески доступные реагенты и растворители использовались без дополнительной очистки, если не указано иное. Контроль протекания реакций и чистоты всех полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках TLC Silica gel 60 F_{254} (Merck). Для хроматографии использовали силикагель Silica gel 60 0.063–0.2 мм (Merck). Температуры плавления полученных соединений измерены на приборе BÜCHI B-540. ИК спектры

Схема 8



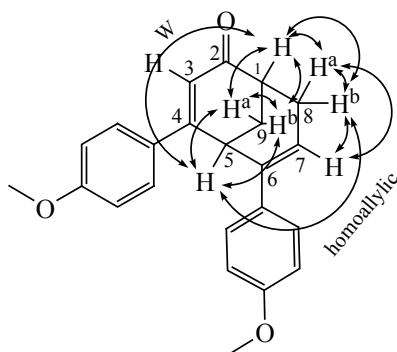


Рис. 2. Основные COSY корреляции 10a

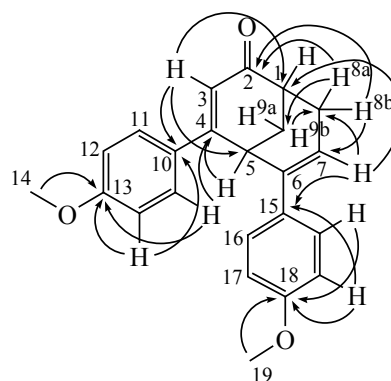


Рис. 3. Основные HMBC корреляции 10a

сняты на приборе Jasco FT/IR-4100 в таблетках KBr. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance-500 (500 МГц для ^1H , 126 МГц для ^{13}C и 470 МГц для ^{19}F). В качестве внутреннего стандарта при регистрации ЯМР спектров использованы тетраметилсилан или остаточные сигналы растворителя (CDCl_3 : 7.26 м.д. для ядер ^1H , 77.0 м.д. для ядер ^{13}C).

Общая методика получения циклогекс-2-енонов 1a–e. К раствору 0.025 моль соли Манниха 2a–e в 10 мл воды при интенсивном перемешивании добавляли раствор 1.2 г (0.03 моль) NaOH в 5 мл воды, затем 5 г NaCl и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Экстракт высушивали Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток использовали без дополнительной очистки. Смесь 0.023 моль основания Манниха, полученного на предыдущей стадии, 1.3 г (0.01 моль) ацетоуксусного эфира, 1.12 г (0.017 моль) гидроксида калия и 45 мл диоксана кипятили при интенсивном перемешивании 1–2 ч. После этого реакционную смесь охлаждали, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток обрабатывали 50 мл 10% серной кислоты. Органический продукт экстрагировали хлороформом (3×30 мл), высушивали MgSO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток кристаллизовали из изопропилового спирта. Маточный раствор после удаления изопропилового спирта может быть подвергнут колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир–этилацетат, 3:1), что позволяет получить еще 10–15% продукта.

3-(4-Метоксифенил)-6-[3-(4-метоксифенил)-3-оксипропил]циклогекс-2-ен-1-он (1a). Выход 2.4 г (66%), белые кристаллы, т.пл. 120.9–122.5°C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2955, 2925, 2839, 1676, 1645, 1604, 1575, 1508, 1458, 1416, 1371, 1313, 1283, 1249, 1215, 1184, 1171, 1118, 1032, 998, 879, 842, 805, 789. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.89–2.00 м (2H), 2.13–2.21 м (1H), 2.22–2.30 м (1H), 2.41–2.49 м (1H), 2.71 д.д.д.д (1H, $\text{H}_{\text{enone}}^b$ -4, J 18.1, 9.2, 4.8, 1.9 Гц), 2.86 д.т (1H, $\text{H}_{\text{enone}}^a$ -4, J 17.9, 5.0 Гц), 3.10 т (2H, CH_2COAr , J 7.5 Гц), 3.83 с (3H, OCH_3), 3.86 с (3H, OCH_3), 6.36 д (1H, H_{enone} -2, J 1.3 Гц), 6.92 д (2H, ArH, J 8.9 Гц), 6.93 д (2H, ArH, J 8.9 Гц), 7.51 д (2H, ArH, J 8.9 Гц), 7.99 д (2H, ArH, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.9, 27.1, 28.7, 35.5, 44.9, 55.3, 55.4, 113.6 (2C), 114.2 (2C), 123.1, 127.6 (2C), 129.9, 130.4, 130.5 (2C), 158.0, 161.2, 163.4, 198.9, 201.8. Найдено, %: C 75.71; H 6.57. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 75.80; H 6.64.

3-Фенил-6-(3-фенил-3-оксипропил)циклогекс-2-ен-1-он (1b). Выход 1.9 г (62%), белые кристаллы, т.пл. 82.7–84.4°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3054, 3036, 3016, 2957, 2933, 2876, 1683, 1650, 1608, 1579, 1446, 1218. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.91–2.03 м (2H), 2.16–2.33 м (2H), 2.44–2.52 м (1H), 2.81 д.д.д.д (1H, $\text{H}_{\text{enone}}^b$ -4, J 17.8, 9.1, 4.7, 1.9 Гц), 2.88 д.т (1H, $\text{H}_{\text{enone}}^a$ -4, J 18.1, 5.0 Гц), 3.18 т (2H, CH_2COAr , J 7.5 Гц), 6.40 с (1H, H_{enone} -2), 7.37–7.42 м (3H), 7.43–7.49 (2H), 7.50–7.58 м (3H), 8.00 д (2H, ArH, J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.7, 27.5, 28.9, 36.3, 45.1, 125.0, 126.1 (2C), 128.2 (2C), 128.6 (2C), 128.8 (2C), 130.0, 133.1, 137.0, 138.6, 158.7, 200.3, 201.8. Найдено, %: C 82.84; H 6.59. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 82.86; H 6.62.

3-(*n*-Толил)-6-[3-(*n*-толил)-3-оксипропил]циклогекс-2-енон (1c). Выход 2.16 г (65%), белые кристаллы, т.пл. 118.4–121.1°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3026, 2952, 2918, 2869, 2825, 1683, 1648, 1606,

1510, 1407, 1368, 1219, 1207, 804. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.90–2.00 м (2H), 2.14–2.24 м (1H), 2.24–2.31 м (1H), 2.38 с (3H, CH_3), 2.41 с (3H, CH_3), 2.43–2.49 м (1H), 2.77 д.д.д.д (1H, $\text{H}_{\text{enone}}^{\text{b}}-4$, J 18.0, 9.4, 4.9, 1.9 Гц), 2.86 д.т (1H, $\text{H}_{\text{enone}}^{\text{a}}-4$, J 18.0, 4.9 Гц), 3.14 т (2H, CH_2COAr , J 7.5 Гц), 6.39 д (1H, $\text{H}_{\text{enone}}-2$, J 1.4 Гц), 7.21 д (2H, ArH, J 8.2 Гц), 7.25 д (2H, ArH, J 8.2 Гц), 7.44 д (2H, ArH, J 8.2 Гц), 7.90 д (2H, ArH, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3, 21.7, 24.8, 27.3, 28.8, 36.2, 45.1, 124.2, 126.0 (2C), 128.3 (2C), 129.3 (2C), 129.5 (2C), 134.5, 135.6, 140.4, 143.8, 158.6, 200.0, 201.9. Найдено, %: C 83.05; H 7.26. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 83.10; H 7.28

3-(4-Фторфенил)-6-[3-(4-фторфенил)-3-оксопропил]циклогекс-2-ен-1-он (1d). Выход 2.04 г (60%), белые кристаллы, т.пл. 130.0–130.5°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2957, 2933, 2877, 2842, 1681, 1645, 1601, 1511, 1453, 1411, 1371, 1248, 1217, 1159. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.91–2.02 м (2H), 2.13–2.23 м (1H), 2.25–2.33 м (1H), 2.43–2.51 м (1H), 2.78 д.д.д.д (1H, $\text{H}_{\text{enone}}^{\text{b}}-4$, J 18.2, 9.2, 5.0, 1.9 Гц), 2.85 д.т (1H, $\text{H}_{\text{enone}}^{\text{a}}-4$, J 18.2, 5.0 Гц), 3.15 т (2H, CH_2COAr , J 7.5 Гц), 6.35 д (1H, $\text{H}_{\text{enone}}-2$, J 1.3 Гц), 7.10 т (2H, ArH, J 8.6 Гц), 7.13 т (2H, ArH, J 8.6 Гц), 7.53 д.д (2H, ArH, J 9.1, 5.3 Гц), 8.03 д.д (2H, ArH, J 9.0, 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.7, 27.5, 28.9, 36.2, 45.0, 115.7 д (2C, $^2J_{\text{C-F}}$ 22.3 Гц), 115.9 д (2C, $^2J_{\text{C-F}}$ 22.0 Гц), 124.8, 128.0 д (2C, $^3J_{\text{C-F}}$ 8.5 Гц), 130.8 д (2C, $^3J_{\text{C-F}}$ 9.1 Гц), 133.3 д ($^4J_{\text{C-F}}$ 2.9 Гц), 134.6 д ($^4J_{\text{C-F}}$ 3.0 Гц), 157.5, 163.8 д ($^1J_{\text{C-F}}$ 240.5 Гц), 165.8 д ($^1J_{\text{C-F}}$ 244.5 Гц), 198.6, 201.5. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: –105.4, –110.5. Найдено, %: C 74.05; H 4.30. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.10; H 5.33.

3-(6-Метоксинафталин-2-ил)-6-[3-(6-метоксинафталин-2-ил)-3-оксопропил]циклогекс-2-ен-1-он (1e). Выход 3.34 г (72%), белые кристаллы, т.пл. 184.4–186.9°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3059, 2943, 2939, 1665, 1626, 1593, 1486, 1275, 1232, 1192, 1021. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.98–2.11 м (2H), 2.23–2.39 м (2H), 2.50–2.59 м (1H), 2.85–2.95 м (1H, $\text{H}_{\text{enone}}^{\text{b}}-4$), 3.02 д.т (1H, $\text{H}_{\text{enone}}^{\text{a}}-4$, J 18.0, 4.9 Гц), 3.29 т (2H, CH_2COAr , J 7.5 Гц), 3.93 с (3H, OCH_3), 3.94 с (3H, OCH_3), 6.55 с (1H, $\text{H}_{\text{enone}}-2$), 7.13 д (1H, ArH, J 2.5 Гц), 7.15 д (1H, ArH, J 2.5 Гц), 7.18 д.д (1H, ArH, J 9.0, 2.5 Гц), 7.20 д.д (1H, ArH, J

9.0, 2.5 Гц), 7.63 д.д (1H, ArH, J 8.7, 1.7 Гц), 7.74 д (1H, ArH, J 8.9 Гц), 7.76 д (2H, ArH, J 9.0 Гц), 7.87 д (1H, ArH, J 9.0 Гц), 7.95 с (1H, ArH), 8.04 д.д (1H, ArH, J 8.7, 1.5 Гц), 8.49 с (1H, ArH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.9, 27.2, 28.8, 36.2, 45.2, 55.4, 55.4, 105.7, 105.7, 119.5, 119.6, 123.8, 124.4, 124.6, 125.9, 127.0, 127.2, 127.9, 128.5, 129.8, 130.2, 131.2, 132.3, 133.2, 135.4, 137.2, 158.4, 158.7, 159.7, 199.9, 201.8. Найдено, %: C 80.11; H 6.02. $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 80.15; H 6.08.

Этил-2-ацетил-5-(4-метоксифенил)-5-оксопентаноат (4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.27 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 2.28 с (3H, COCH_3), 2.21–2.31 м (2H, COCH_2CH_2), 2.99 т (2H, COCH_2CH_2 , J 7.1 Гц), 3.63 т (1H, CH, J 7.1 Гц), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.16–4.25 м (2H, OCH_2CH_3), 6.93 д (2H, ArH, J 8.9 Гц), 7.93 д (2H, ArH, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.4, 22.5, 29.2, 35.3, 55.5, 58.5, 61.5, 113.8 (2C), 129.8, 130.4 (2C), 163.6, 169.7, 197.6, 203.1. Найдено, %: C 65.74; H 6.90. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 65.78; H 6.95.

4'-Метокси-5,6-дигидро-[1,1'-бифенил]-3(4H)-он (5). Выход 7%, т.пл. 75.0–77.5°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3026, 2938, 1647, 1596, 1571, 1512, 1423, 1257, 1184, 1033. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.14 квинтет (2H, CH_2 , J 6.2 Гц), 2.47 т (2H, CH_2 , J 6.7 Гц), 2.75 д.т (2H, CH_2 , J 6.2, 1.3 Гц), 3.84 с (3H, OCH_3), 6.39 с (1H, $\text{H}_{\text{enone}}-2$), 6.93 д (2H, ArH, J 8.9 Гц), 7.52 д (2H, ArH, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.8, 27.9, 37.2, 55.4, 114.2 (2C), 123.7, 127.7 (2C), 130.8, 159.2, 161.3, 199.9. Найдено, %: C 77.15; H 9.96. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 77.20; H 6.98.

1,5-Бис(4-метоксифенил)пентан-1,5-дион (7). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.17 квинтет (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 3.05 т (4H, $2\text{CH}_2\text{CO}$, J 7.0 Гц), 3.86 с (6H, 2OCH_3), 6.93 д (4H, ArH, J 8.8 Гц), 7.97 д (4H, ArH, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.3, 37.4 (2C), 55.5 (2C), 113.8 (4C), 130.1 (2C), 130.4 (4C), 163.5 (2C), 198.6 (2C). Найдено, %: C 73.06; H 6.45. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 73.10; H 6.51.

Получение 4,6-дизамещенных бицикло-[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов 10а–е. а. К раствору 1 ммоль циклогекс-2-енона **1а–е** в 5 мл толуола добавили 127 мг (0.5 ммоль) иода и центр кипения. Полученную смесь кипятили с ловушкой для

воды, контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь охлаждали, промывали раствором Na_2SO_3 и NaHCO_3 , сушили MgSO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток подвергали колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир–этилацетат, 3:1).

b. К раствору 1 ммоль циклогекс-2-енона **1a–e** в 5 мл ацетонитрила добавляли 37 мг (0.2 ммоль) 53% раствора HClO_4 или 20 мг H_2SO_4 . Полученную смесь кипятили, контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь охлаждали, промывали раствором NaHCO_3 , сушили MgSO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток подвергали колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир–этилацетат, 3:1).

4,6-Бис(4-метоксифенил)бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-он (10a). Выход 284 мг (82%), бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3014, 2951, 2928, 2882, 2841, 1720, 1651, 1602, 1568, 1511, 1463, 1442, 1284, 1271, 1247, 1210, 1185, 1158, 1027, 995. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.27 д.т (1H, H^{9a} , J 12.3, 2.7 Гц), 2.34 д.д (1H, H^{8a} , J 19.3, 4.2 Гц), 2.58 д.т (1H, H^{9b} , J 12.3, 3.1 Гц), 2.69 д.д.д (1H, H^{8b} , J 19.3, 7.5, 2.8 Гц), 2.87–2.93 м (1H, H^1), 3.73 с (3H, H^{19}), 3.75 с (3H, H^{14}), 3.97 с (1H, H^5), 5.69 т (1H, H^7 , J 3.7 Гц), 6.20 с (1H, H^3), 6.68 д (2H, H^{17} , J 8.6 Гц), 6.69 д (2H, H^{12} , J 8.6 Гц), 7.04 д (2H, H^{16} , J 8.6 Гц), 7.27 д (2H, H^{11} , J 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.9 (C^8), 32.3 (C^9), 36.5 (C^5), 39.2 (C^1), 55.2 (C^{19}), 55.3 (C^{14}), 113.4 (C^{17}), 113.8 (C^{12}), 122.5 (C^3), 123.5 (C^7), 127.7 (C^{16}), 128.4 (C^{11}), 130.1 (C^{10}), 134.4 (C^{15}), 141.7 (C^6), 158.6 (C^{18}), 161.0 (C^{13}), 167.5 (C^4), 203.4 (C^3). Найдено, %: С 79.70; Н 6.38. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 79.74; Н 6.40.

4,6-Дифенилбицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-он (10b). Выход 228 мг (80%), бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3016, 2951, 2928, 2885, 2840, 1722, 1655, 1603, 1568, 1158, 1027. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.31 д.т (1H, H^{9a} , J 12.3, 2.7 Гц), 2.37 д.д (1H, H^{8a} , J 19.3, 4.2 Гц), 2.64 д.т (1H, H^{9b} , J 12.3, 3.1 Гц), 2.72 д.д.д.д (1H, H^{8b} , J 19.3, 7.5, 2.8, 1.1 Гц), 2.91–2.95 м (1H, H^1), 4.02 с (1H, H^5), 5.79 т (1H, H^7 , J 3.7 Гц), 6.21 с (1H, H^3), 7.05–7.21 м (8H, ArH), 7.23–7.28 м (2H, ArH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.9, 32.3, 36.9, 39.3, 124.2, 124.3, 126.5 (2C),

126.8 (2C), 127.0, 128.1 (2C), 128.3 (2C), 129.7, 138.1, 141.4, 142.2, 168.3, 203.5. Найдено, %: С 88.02; Н 6.32. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}$. Вычислено, %: С 88.08; Н 6.34.

4,6-Бис(*n*-толил)бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-он (10c). Выход 251 мг (80%), бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3015, 2951, 2930, 2885, 1722, 1655, 1603, 1568, 1512. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.23 с (3H, CH_3), 2.25 с (3H, CH_3), 2.27 д.т (1H, H^{9a} , J 12.3, 2.7 Гц), 2.35 д.д (1H, H^{8a} , J 19.5, 4.3 Гц), 2.59 д.т (1H, H^{9b} , J 12.1, 3.1 Гц), 2.69 д.д.д (1H, H^{8b} , J 19.5, 7.8, 3.0 Гц), 2.87–2.94 м (1H, H^1), 3.99 с (1H, H^5), 5.75 т (1H, H^7 , J 3.7 Гц), 6.21 с (1H, H^3), 6.93 д (2H, ArH, J 8.2 Гц), 6.98 д (2H, ArH, J 8.2 Гц), 7.00 д (2H, ArH, J 8.2 Гц), 7.19 д (2H, ArH, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.0, 21.2, 28.9, 32.4, 36.5, 39.3, 123.5, 123.9, 126.3 (2C), 126.7 (2C), 128.8 (2C), 129.1 (2C), 135.1, 136.5, 138.7, 140.0, 142.0, 168.1, 203.5. Найдено, %: С 87.81; Н 7.00. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}$. Вычислено, %: С 87.86; Н 7.05.

4,6-Бис(6-метоксинафталин-2-ил)бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-он (10e). Выход 276 мг (62%), стеклообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.37 д.т (1H, H^{9a} , J 12.0, 2.5 Гц), 2.44 д.д (1H, H^{8a} , J 19.5, 4.1 Гц), 2.67 д.т (1H, H^{9b} , J 12.0, 3.0 Гц), 2.77 д.д.д (1H, H^{8b} , J 19.5, 7.2, 3.0 Гц), 2.94–3.00 м (1H, H^1), 3.80 с (3H, OCH_3), 3.82 с (3H, OCH_3), 4.24 с (1H, H^5), 5.92 т (1H, H^7 , J 3.7 Гц), 6.39 с (1H, H^3), 6.91 д (1H, ArH, J 2.5 Гц), 6.93–6.97 м (2H, ArH), 6.99 д.д (2H, ArH, J 8.9, 2.5 Гц), 7.25 д (1H, ArH, J 8.6 Гц), 7.32 д.д (1H, ArH, J 8.5, 1.7 Гц), 7.38–7.54 м (4H, ArH), 7.63 с (1H, ArH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.5, 32.5, 36.0, 39.1, 55.0, 55.3, 105.5, 106.0, 113.4, 113.6, 118.0, 119.4, 120.8, 122.5, 123.5, 124.3, 124.8, 127.0, 127.7, 128.4, 129.5, 130.6, 134.2, 138.5, 138.9, 139.5, 141.2, 158.7, 159.8, 165.1, 201.7. Найдено, %: С 83.35; Н 5.81. $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 83.38; Н 5.87.

3-(3-Изопропилокси-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1-(4-метоксифенил)пропан-1-он (11). Выход 149 мг (37%), бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2974, 2930, 2838, 1675, 1601, 1576, 1510, 1495, 1464, 1306, 1287, 1251, 1175, 1123, 1030. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.39 д [6H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.0 Гц], 3.04 т (2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, J 8.0 Гц), 3.23 т (2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, J 8.0 Гц), 3.84 с (3H, OCH_3), 3.86 с (3H, OCH_3), 4.68 септет [1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$,

J 6.0 Гц], 6.93 д (2H, ArH, J 8.8 Гц), 6.97 д (2H, ArH, J 8.8 Гц), 7.03 с (1H, ArH), 7.04 д.д (1H, ArH, J 7.6, 1.7 Гц), 7.23 д (1H, ArH, J 7.6 Гц), 7.49 д (2H, ArH, J 8.8 Гц), 8.0 д (2H, ArH, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.4 (2C), 26.2, 38.9, 55.4, 55.5, 69.9, 111.4, 113.7 (2C), 114.2 (2C), 118.8, 128.1 (2C), 129.2, 130.1, 130.5 (2C), 130.7, 134.0, 140.4, 156.1, 159.1, 163.4, 198.9. Найдено, %: C 77.11; H 6.91. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 77.20; H 6.98.

2,7-Бис(4-фторфенил)хроман (13). Выход 109 мг (34%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.03–2.13 м (1H, $\text{H}_{\text{chromane}}$), 2.18–2.25 м (1H, $\text{H}_{\text{chromane}}$), 2.82 д.д.д (1H, $\text{H}_{\text{chromane}}$, J 16.6, 5.2, 3.3 Гц), 3.00 д.д.д (1H, $\text{H}_{\text{chromane}}$, J 16.5, 11.2, 6.0 Гц), 5.07 д.д (1H, $\text{H}_{\text{chromane}-2}$, J 10.4, 2.3 Гц), 7.05–7.11 м (6H, ArH), 7.14 д (1H, ArH, J 7.8 Гц), 7.41 д.д (2H, ArH, J 9.0, 5.4 Гц), 7.52 д.д (2H, ArH, J 8.9, 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.9, 30.0, 77.4, 115.3, 115.5 д (2C, $^2J_{\text{C-F}}$ 21.3 Гц), 115.6 д (2C, $^2J_{\text{C-F}}$ 21.3 Гц), 119.2, 120.9, 127.8 д (2C, $^3J_{\text{C-F}}$ 8.0 Гц), 128.5 д (2C, $^3J_{\text{C-F}}$ 8.0 Гц), 130.0, 136.9 д ($^4J_{\text{C-F}}$ 3.0 Гц), 137.4 д ($^4J_{\text{C-F}}$ 2.9 Гц), 139.7, 155.3, 162.5 д (2C, $^1J_{\text{C-F}}$ 246.3 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: –114.4, –115.8. Найдено, %: C 78.25; H 5.00. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FO}$. Вычислено, %: C 78.29; H 5.06. Литературные спектральные данные аналогов приведены в [24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен простотой синтетический путь получения бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов, открывающий возможность конструировать сложный углеродный скелет за минимальное число стадий на основании доступных солей Манниха и ацетоуксусного эфира. Показана перспективность предложенного способа для получения 4,6-диарилзамещенных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов, содержащих электронодонорные заместители в ароматическом ядре.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлёнок Сергей Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7433-9889>

Безбородов Владимир Степанович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1903-7957>

Кузьменок Нина Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8432-347X>

Орёл Александр Степанович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2951-2504>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы доступны на <https://www.elibrary.ru>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Takashima, J., Ohsaki, A. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1493–1496. doi 10.1021/np010389j
2. Amagata, T., Tanaka, M., Yamada, T., Minoura, K., Numata, A. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1493340–1493345. doi 10.1021/np070529a
3. Wu Q., Li S.-W., Xu H., Wang H., Hu P., Zhang H., Luo C., Chen K.-X., Nay B., Guo Y.-W., Li X.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12105–12112. doi 10.1002/anie.202003643
4. Duan Y., Hu P., Guo Y., Bu P., Shi Z., Cao Y., Zhang Y., Hu H., Tong Q., Qi C. *Phytochemistry*. **2022**, *199*, 113166. doi 10.1016/j.phytochem.2022.113166
5. Shen X., Ting C.P., Xu G., Maimone T.J. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, Art. 508. doi 10.1038/s41467-020-14354-5
6. Jones K.E., Park B., Doering N.A., Baik M.-H., Sarpong R. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20482–20490. doi 10.1021/jacs.1c10804
7. Sanchez A., Maimone T.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 7594–7599. doi 10.1021/jacs.2c02627
8. Ji Y., Hong B., Franzoni I., Wang M., Guan W., Jia H., Li H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202116136. doi 10.1002/anie.202116136
9. Daube W.G., McFarland J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4245–4248. doi 10.1021/ja01501a032
10. Knott P.A., Mellor J.M. *J. Chem. Soc. (C)*. **1971**, 670–674. doi 10.1039/J39710000670
11. Das Gupta R., Ranu B.C., Ghatak U.R. *Indian J. Chem., Sect. B*. **1983**, *22B*, 619–620.
12. Chakraborti R., Ranu B.C., Ghatak U.R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5268–5271. doi 10.1021/jo00225a054
13. Пчелинцева Н.В., Колеватова Я.Г., Маркова Л.И., Федотова О.В., Решетов П.В. **2008**, *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 1283–1286. [Pchelintseva N.V., Kolevatova Ya.G., Markova L.I., Feotova O.V., Reshetov P.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1267–1270.] doi 10.1134/S1070428008090030
14. Zhao Y.-L., Chen L., Yang S.-C., Tian C., Liu Q. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5622–5625. doi 10.1021/jo900764s

15. Crotti P., Macchia F. *Gazz. Chim. Ital.* **1970**, *100*, 999–1011.
16. Carpio H., Rooks W.H., Crabbe P. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 634–637. doi 10.1021/jm00298a012
17. Rao H.S.P., Rao A.V., Desai A. *Proc. Natl. Acad. Sci. India Sect. A Phys. Sci.* **2013**, *83*, 195–206. doi 10.1007/s40010-013-0076-6
18. Möhrle H., Platzek T., Wille R., Wendisch D. *Z. Naturforsch., Teil B.* **1985**, *40*, 524–533. doi 10.1515/znb-1985-0415
19. Li Z., He L., Fu R., Song G., Song W., Xie D., Yang J. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 4321–4328. doi 10.1016/j.tet.2016.05.071
20. Das B., Thirupathi P., Mahender I., Reddy K.R. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *247*, 182–185. doi 10.1016/j.molcata.2005.11.044
21. Breugst M., Heiden D. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9187–9199. doi 10.1002/chem.201706136
22. Цимбаленко Д.А., Скуратова М.И., Федотова О.В., Харченко В.Г. *ХГС.* **1999**, *35*, 1688–1690. [Tsimbalenko D.A., Skuratova M.I., Fedotova O.V., Kharchenko V.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 1482–1483.] doi 10.1007/BF02251826
23. Буров А.М., Пчелинцева Н.В., Федотова О.В. *ХГС.* **2008**, *44*, 1152–1159. [Burov A.M., Pchelintseva N.V., Fedotova O.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 924–930.] doi 10.1007/s10593-008-0134-1
24. Wang Z., Fan G., Zeng Z., Wang X., Jiang R. Междунар. заявка WO 2019 76343. *C.A.* **2019**, *170*, 534763.
25. Qin Y., Wang W. Пат. 105001212 (**2018**). КНР. *C.A.* **2015**, *163*, 649336.

Synthesis of 4,6-Disubstituted Bicyclo[3.3.1]nona-3,6-dien-2-ones

S. G. Mikhalyonok, V. S. Bezborodov, N. M. Kuz'menok, A. I. Savelyev, and A. S. Arol*

Belarusian State Technological University, ul. Sverdlova, 13a, Minsk, 220006 Belarus

*e-mail: olegk993@gmail.com

Received August 12, 2022; revised August 24, 2022; accepted August 25, 2022

Bicyclo[3.3.1]nonane system is an important structural motif observed in a diverse natural products. Here, we report a concise synthetic route exploiting aldol condensation reactions for construction bicyclo[3.3.1]nonane ring system. Our strategy employs cyclohex-2-enones bearing another carbonyl group in side chain as key structural unit. The reaction showed good results for substrates bearing electron-donating groups in aromatic substituents. Overall, the described synthesis of bicyclo[3.3.1]nona-3,6-dien-2-ones required 2 steps and only 2 building blocks (such as Mannich base and acetoacetic ester) to access desired bicyclic system.

Keywords: Mannich base, cyclohex-2-enone, Michael addition, aldol condensation, bicyclo[3.3.1]nona-3,6-dien-2-one