

СИНТЕЗ 2,3–ДИГИДРОБЕНЗО[*b*][1,4]ДИОКСИНОВ ПО ГЕТЕРО-РЕАКЦИИ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА НА ОСНОВЕ 3,5-ДИ(*трет*-БУТИЛ)-6-НИТРО-1,2-БЕНЗОХИНОНА

© 2024 г. Е. П. Ивахненко^{а,*}, В. И. Малай^{а,**}, О. П. Демидов^б,
Н. И. Мережко^а, С. Е. Кислицин^а, В. И. Минкин^а

^аНаучно-исследовательский институт физической и органической химии, Южный федеральный университет, Россия, 344091 Ростов-на-Дону, просп. Стачки, 194/2

^бСеверо-Кавказский федеральный университет,

Россия, 355017 Ставрополь, ул. Пушкина, 1

*e-mail: ivakhnenko@sfnedu.ru

**e-mail: malay@sfnedu.ru

Поступила в редакцию 09.11.2023 г.

После доработки 18.12.2023 г.

Принята к публикации 20.12.2023 г.

Активированный нитрогруппой пространственно-экранированный *о*-хинон может выступать в качестве эффективного диена в реакции Дильса-Альдера. Взаимодействие двукратного избытка 3,5-ди-(*трет*-бутил)-6-нитро-1,2-бензохинона в реакции с ариламинами в среде изопропанол/метилэтилкетон (1:1) приводит к образованию производных ((2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-ил)окси)-3-нитрофенолов.

Ключевые слова: Реакция гетеро-Дильса-Альдера, [4+2]-циклоприсоединение, орто-хиноны, 6-нитро-1,2-бензохинон, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин

DOI: 10.31857/S0514749224080034 EDN: RARVUE

Молекулярная структура *орто*-хинонов, включающая две карбонильные группы, фрагменты 1,2-ендиона и 3,5-диен-1-она, создает возможность нескольких направлений их реакций, включая: образование оснований Шиффа, присоединение типа Михаэля, а также реакции циклоприсоединения, и обеспечивает удобный доступ к получению разнообразных N,O-гетероциклических систем [1–3]. Введение в *о*-хиноновое кольцо мощной электроноакцепторной нитрогруппы в 6-нитро-3,5-ди-(*трет*-бутил)-1,2-бензохинон 1 приводит к резкому увеличению электрофильности соседнего углерода, позволяет преодолеть пространственные препятствия, создаваемые объемистыми *трет*-бутильными группами, и перенаправляет реакцию с аминами с пути образования основания Шиффа

на путь 1,4-присоединения по Михаэлю [4,5]. Другим примером специфической реакционной способности 1 является его реакция с ароматическими аминами и ацетоном, приводящая к образованию производных новой гетероциклической системы 1*H*-циклопента[*b*]пиридин-4,5-диона (схема 1) [6].

Вероятный механизм реакции (подтвержден DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) расчетами) включает предварительные стадии нуклеофильного присоединения амина к хинону 1 и последующие конденсацию с ацетоном, дегидратацию образовавшегося имина и циклизацию с отщеплением молекулы HNO₂. Настоящая работа посвящена дальнейшему изучению этой реакции за счет расширения ассортимента используемых монокарбонильных компонентов.

Схема 1

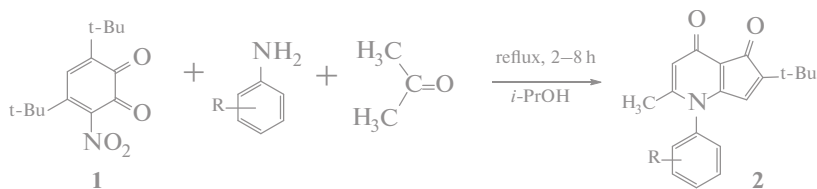
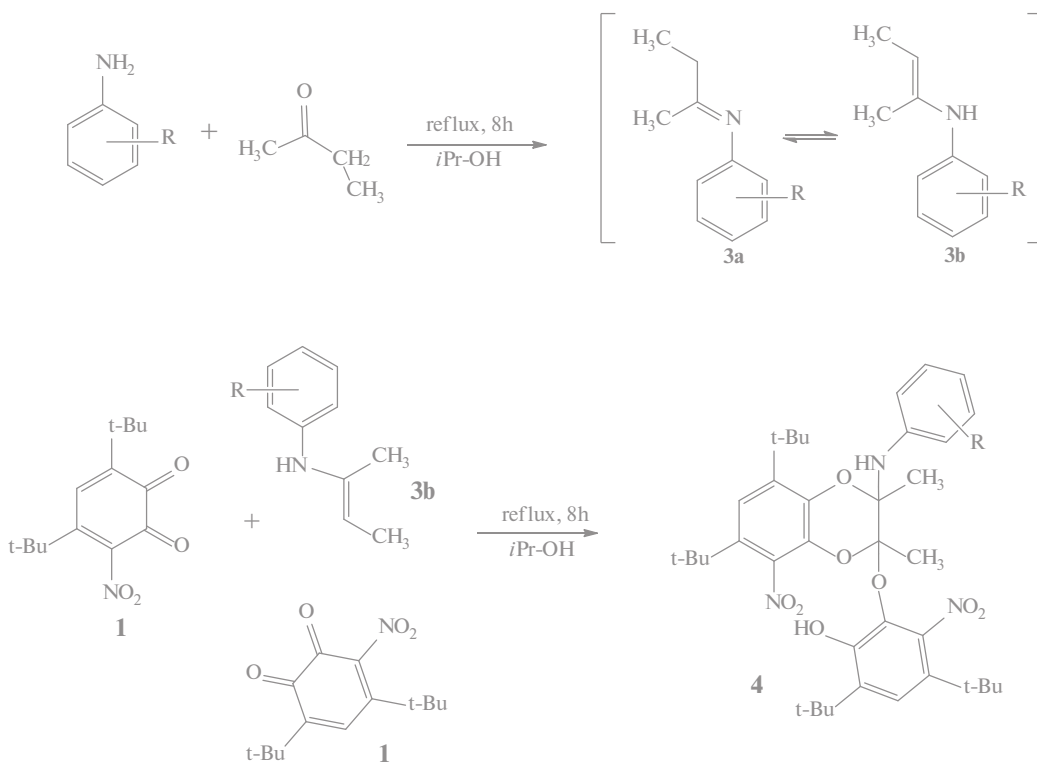
Синтез 6-(*мет*-бутил)-2-метил-1-арил-1*H*-циклопента[*b*]пиридин-4,5-дионов 2.R = H, *m,p*-CH₃, *m,p*-OCH₃, *m*-Cl, *p*-Br, *p*-COCH₃, *p*-COOH, *p*-COOCH₃, *p*-SO₂NH₂

Схема 2

Синтез дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-ил-окси-3-нитрофенолов 4a) *p*-CH₃, b) *m*-CH₃, c) *m*-Cl

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Однако оказалось, что при тех же относительно мягких условиях реакция с метилэтилкетонem, на первой стадии которой образуется соответствующий имин (изомеризующийся в его енаминовую таутомерную форму), развивается в направлении образования производных 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксиновой системы 4 (схема 2). На своей основ-

ной стадии циклизации (4 + 2) Дильса-Альдера этот механизм полностью аналогичен предложенному ранее для энантиоселективного органокаталитического арилоксилирования альдегидов *o*-хинонами [7]. В условиях реакции он дополняется спонтанным присоединением второй молекулы *o*-хинона.

Строение соединений 4 (а–с) как производных системы [1,4]диоксина было установлено с помо-

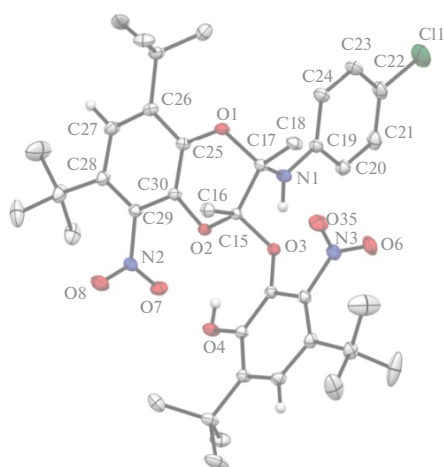


Рис. 1. Молекулярное строение соединений **4** (с).

щью ЯМР, ИК- и масс-спектроскопии и рентгено-структурного анализа для соединения **4** (с) (рис. 1).

В ЯМР ^1H спектре соединений **4** на 1.5–1.6 м.д. присутствовали синглетные трехпротонные сигналы метильных групп, встраиваемых в структуру гетероциклов из метилэтилкетона.

Конформация дигидродоксинового кольца наиболее близка к полукреслу, как в ранее изученной структуре 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ила [8]. Атомы O1 и O2 незначительно и разнонаправленно отклоняются от плоскости фенильного фрагмента ($-0.0042(18)$ Å и $0.0287(18)$ Å, соответственно). При этом атомы C15 и C17 располагаются на расстоянии $0.396(2)$ и $-0.439(2)$ Å по обе стороны от средней плоскости дигидробензодиоксинового кольца. Все длины связей и углы лежат в типичных диапазонах, встречающихся в органических структурах (рис. 2).

Основные длины связей и валентные углы для соединения **4** (с) приведены в табл. 1 и 2.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все использованные реагенты и растворители являются коммерчески доступными (Aldrich) и использовались без дополнительной очистки. Полученные продукты были охарактеризованы ^1H и ^{13}C ЯМР-, ИК-спектроскопией и элементарным анализом. ^1H и ^{13}C ЯМР спектры были зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance (600 МГц) в растворе CDCl_3 . ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Varian Excalibur 3100 FTIR. Рентгеноструктур-

Таблица 1. Основные длины связей соединения **4** (с)

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
C1 ¹ -C ²²	1.7444(15)	C ⁵ -C ⁴	1.3874(18)
O ³ -C ¹⁵	1.4107(14)	C ⁵ -C ⁷	1.5385(18)
O ³ -C ¹	1.3940(14)	C ²⁶ -C ³⁵	1.5428(18)
O ² -C ¹⁵	1.4430(13)	C ²⁶ -C ²⁷	1.390(2)
O ² -C ³⁰	1.3749(14)	C ²⁸ -C ²⁷	1.398(2)
O ¹ -C ²⁵	1.3734(15)	C ²⁸ -C ³¹	1.5422(19)
O ¹ -C ¹⁷	1.4608(15)	C ²⁰ -C ²¹	1.373(2)
O ⁴ -C ⁶	1.3541(15)	C ³⁵ -C ³⁷	1.508(13)
O ⁷ -N ²	1.2205(16)	C ³⁵ -C ³⁶	1.455(13)
N ² -O ⁸	1.2100(17)	C ³⁵ -C ³⁸	1.560(13)
N ² -C ²⁹	1.4726(16)	C ³⁵ -C ^{37A}	1.530(5)
N ¹ -C ¹⁷	1.4256(17)	C ³⁵ -C ^{36A}	1.559(5)
N ¹ -C ¹⁹	1.3911(16)	C ³⁵ -C ^{38A}	1.521(5)
O ⁵ -N ³	1.2187(19)	C ⁷ -C ⁹	1.538(3)
N ³ -O ⁶	1.2100(19)	C ⁷ -C ⁸	1.532(2)
N ³ -C ²	1.4722(17)	C ⁷ -C ¹⁰	1.533(2)
C ¹⁵ -C ¹⁷	1.5600(15)	C ¹¹ -C ¹⁴	1.504(4)
C ¹⁵ -C ¹⁶	1.5081(17)	C ¹¹ -C ¹³	1.472(4)
C ³⁰ -C ²⁵	1.3905(16)	C ¹¹ -C ¹²	1.534(5)
C ³⁰ -C ²⁹	1.3886(17)	C ¹¹ -C ^{12A}	1.469(7)
C ¹ -C ⁶	1.3903(16)	C ¹¹ -C ^{13A}	1.560(9)
C ¹ -C ²	1.3944(16)	C ¹¹ -C ^{14A}	1.426(8)
C ²⁵ -C ²⁶	1.4031(18)	C ²¹ -C ²²	1.379(3)
C ²⁹ -C ²⁸	1.3875(18)	C ²⁴ -C ²³	1.392(2)
C ⁶ -C ⁵	1.4040(17)	C ²² -C ²³	1.356(3)
C ¹⁷ -C ¹⁸	1.5212(17)	C ³¹ -C ³³	1.524(5)
C ² -C ³	1.3852(18)	C ³¹ -C ³⁴	1.603(7)
C ³ -C ⁴	1.3996(19)	C ³¹ -C ³²	1.501(5)
C ³ -C ¹¹	1.5479(17)	C ³¹ -C ^{32A}	1.670(13)
C ¹⁹ -C ²⁰	1.387(2)	C ³¹ -C ^{33A}	1.491(17)
C ¹⁹ -C ²⁴	1.395(2)	C ³¹ -C ^{34A}	1.354(11)

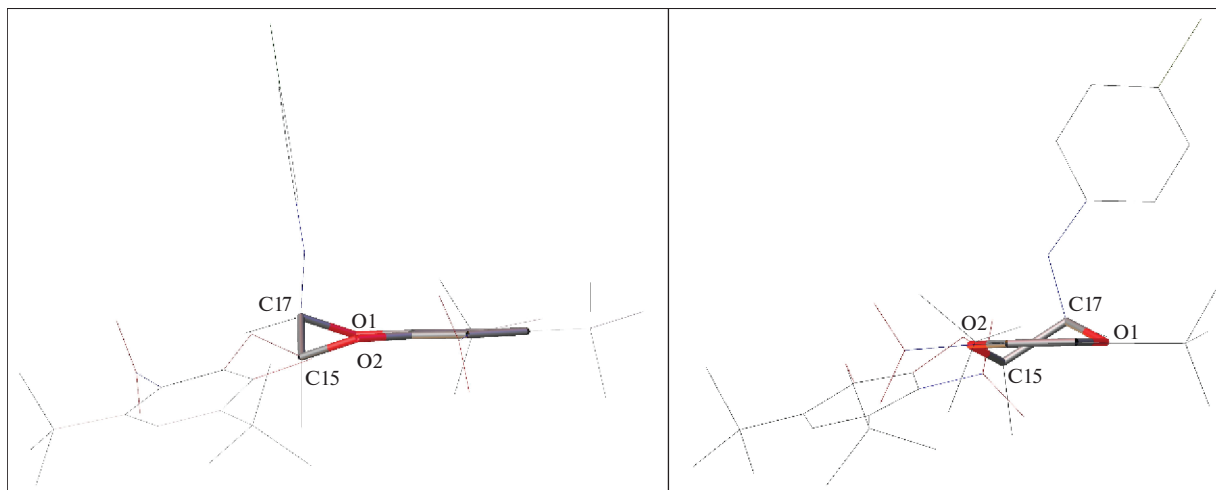


Рис. 2. Вид сбоку в двух проекциях диоксинового фрагмента **4** (с). Атомы водорода опущены для ясности.

ные данные соединения **4** (с) получены на автоматизированном дифрактометре (Agilent SuperNova) с использованием стандартной процедуры. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении для неводородных атомов. Координаты атомов и другие параметры структуры **4** (с) депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2236129; deposit@ccdc.cam.ac.uk или http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Общая методика получения **4** (а–с). К раствору анилина (1,0 ммоль) в изопропанол/метилэтилкетоне (1 : 1, 30 мл) добавляли 3,5-ди-(*трет*-бутил)-6-нитро-1,2-бензохинона **1** (530 мг, 2,0 ммоль).

Таблица 2. Основные валентные углы соединения **4** (с)

Связь	Угол, град	Связь	Угол, град
C ¹ -O ³ -C ¹⁵	122.38(9)	O ² -C ¹⁵ -C ¹⁶	109.47(10)
C ³⁰ -O ² -C ¹⁵	116.26(8)	C ¹⁶ -C ¹⁵ -C ¹⁷	115.69(10)
C ²⁵ -O ¹ -C ¹⁷	115.74(9)	O ¹ -C ¹⁷ -C ¹⁵	106.44(9)
O ⁷ -N ² -C ²⁹	118.52(11)	O ¹ -C ¹⁷ -C ¹⁸	104.93(10)
O ⁸ -N ² -O ⁷	123.33(12)	N ¹ -C ¹⁷ -O ¹	110.79(10)
O ⁸ -N ² -C ²⁹	118.04(11)	N ¹ -C ¹⁷ -C ¹⁵	107.18(9)
C ¹⁹ -N ¹ -C ¹⁷	127.50(11)	N ¹ -C ¹⁷ -C ¹⁸	115.28(11)
O ⁵ -N ³ -C ²	117.26(13)	C ¹⁸ -C ¹⁷ -C ¹⁵	111.91(10)
O ⁶ -N ³ -O ⁵	124.17(14)	O ³ -C ¹⁵ -C ¹⁷	105.45(9)
O ⁶ -N ³ -C ²	118.48(13)	O ³ -C ¹⁵ -C ¹⁶	114.47(10)
O ³ -C ¹⁵ -O ²	104.45(8)	O ² -C ¹⁵ -C ¹⁷	106.45(9)

Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 8 часов. Неочищенную реакционную смесь перекристаллизовали из ацетона.

4,6-ди-*трет*-бутил-2-((5,7-ди-*трет*-бутил-2,3-диметил-8-нитро-3-(*п*-толиламино)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-ил)окси)-3-нитрофенол **4** (а)

Бесцветное твердое вещество (70%); Т.пл. 150–152°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3487, 3409, 2959, 2913, 2871, 1616, 1531, 1483, 1409, 1364, 1301, 983. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.31 с (9H), 1.34 с (18H), 1.43 с (9H), 1.53 с (3H), 1.57 с (3H), 2.29 с (3H), 4.53 с (1H), 6.99 д (*J* 8.2 Гц, 2H), 7.06 д (*J* 8.1 Гц, 2H), 7.09 с (1H), 7.25 с (1H), 7.35 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.49, 18.78, 20.71, 29.19, 29.25, 29.38, 29.58, 30.87, 30.89, 30.39, 35.45, 35.52, 35.66, 35.79, 89.49, 105.72, 119.38, 122.76, 124.38, 129.36, 130.66, 132.00, 132.57, 132.98, 138.42, 138.80, 139.26, 139.51, 139.95, 143.47, 146.67. HRMS (ESI) *m/z*: [*M* + Na]⁺ Вычислено для C₃₉H₅₃N₃O₈Na 714.3725; Найдено 714.3721.

4,6-ди-*трет*-бутил-2-((5,7-ди-*трет*-бутил-2,3-диметил-8-нитро-3-(*м*-толиламино)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-ил)окси)-3-нитрофенол **4** (б)

Бесцветное твердое вещество (55%); Т.пл. 135–140°C. Бесцветное твердое вещество (55%); Т.пл. 135–140°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3502, 3420, 2955, 2912, 2871, 1613, 1529, 1482, 1407, 1366, 1297, 980. Спектр

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32 с (9H), 1.34 с (9H), 1.36 с (9H), 1.44 с (9H), 1.55 с (3H), 1.60 с (3H), 2.29 с (3H), 4.61 с (1H), 6.82 д (J 7.5 Гц, 1H), 6.87 д (J 7.9 Гц, 1H), 6.90 с (1H), 7.09 с (1H), 7.12 т (J 7.7 Гц, 1H), 7.26 с (1H), 7.32 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.21, 18.63, 21.29, 29.17, 29.22, 29.34, 29.63, 30.84, 30.87, 30.94, 35.44, 35.54, 35.63, 35.78, 89.12, 105.80, 119.46, 120.13, 122.87, 123.58, 123.89, 128.58, 130.63, 131.87, 132.10, 132.60, 138.15, 138.59, 138.78, 139.54, 139.92, 141.99, 143.45, 146.67. HRMS (ESI) m/z : $[M + \text{Na}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_8\text{Na}$ 714.3725; Найдено 714.3718.

4,6-ди-*трет*-бутил-2-((5,7-ди-*трет*-бутил-3-((4-хлорфенил)амино)-2,3-диметил-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-ил)окси)-3-нитрофнол **4** (с)

Бесцветное твердое вещество (46%); Т.пл. 145–148°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3482, 3402, 2960, 2911, 2871, 1598, 1528, 1493, 1407, 1364, 1298, 983. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.31 с (9H), 1.33 с (18H), 1.43 с (9H), 1.55 с (3H), 1.58 с (3H), 4.67 с (1H), 7.01 д (J 8.5 Гц, 2H), 7.10 с (1H), 7.19 с (1H), 7.21 д (J 8.5 Гц, 2H), 7.26 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.24, 18.79, 29.24, 29.42, 29.63, 30.84, 30.88, 30.94, 35.47, 35.55, 35.68, 35.82, 88.98, 105.63, 119.63, 122.95, 124.57, 128.31, 128.83, 130.78, 131.83, 131.96, 132.85, 138.07, 138.82, 139.72, 139.98, 140.81, 143.37, 146.52. HRMS (ESI) m/z : $[M + \text{Na}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{ClN}_3\text{O}_8\text{Na}$ 734.3179; Найдено 734.3170.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В реакции, представленной на схеме 2, 6-нитро-3,5-ди-(*трет*-бутил)-*о*-бензохинон ведет себя как гетеродиен. Потенциально *о*-хиноны могут выступать в реакциях (4 + 2) Дильса-Альдера в качестве диенофилов и диенов. В то время как диенофильная активность *о*-хинонов была изучена достаточно полно [9–10], примеры реакций, в которых *о*-хиноны функционируют как карбо- [11] или гетеродienes [7,12], редки.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-13-00022, <https://rscf.ru/project/19-13-00022/>).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ивахненко Евгений Петрович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0338-6466>

Малай Василий Игоревич, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-5302-743X>

Демидов Олег Петрович, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-3586-0487>

Кислицин Сергей Евгеньевич, ORCID:
<https://orcid.org/0009-0007-0873-696X>

Мережеко Никита Иванович, ORCID:
<https://orcid.org/0009-0000-2672-4072>

Минкин Владимир Исаакович, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-6096-503X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abakumov G.A., Druzhkov N.O., Kurskii Yu.A., Abakumova L.G., Shavyrin F.S., Fukin G.A. *Russ Chem Bull.*, **2005**, 54, 2571–2577. doi 10.1007/s11172-0157-7
2. Vasu D., Leich J.A., Dixon D.J. *Tetrahedron*, **2019**, 75, 50, 130726. doi 10.1016/j.tet.2019.130726
3. Nicolas Y., Allama F., Lepeltier M., Massin J., Castet F., Ducasse L., Hirsch I., Boubegtiten Z., Jonusauskas G., Olivier C., Toupance T. *Chem Eur J.* **2014**, 20, 3678–88. doi 10.1002/chem.201303775
4. Ivakhnenko E., Malay V., Romanenko G., Demidov O., Knyazev P., Starikov A., Minkin V. *Tetrahedron* **2021**, 79, 131841. doi 10.1016/j.tet.2020.131841
5. Ивахненко Е.П., Малай В.И., Демидов О.П., Минкин В.И. *ЖОХ*. **2023**, 59, 8, 1032–1040. doi 10.31857/S0514749223080049
6. Ivakhnenko E., Malay V., Demidov O., Starikov A., Minkin V. *Tetrahedron* **2022**, 103, 132575. doi 10.1016/j.tet.2021.132575
7. Hernandez-Juan F.A., Cockfield D.M., Dixon D.J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1605–1608. doi 10.1016/j.tetlet.2006.12.140
8. Richard A.S., Murthy S.M., Basavaraju Y.B., Yathirajan H.S., Parkin S., Van Meervelt L. *Acta Crystallographica, E. Cryst. Com.* **2023**, 79, 674–677. doi 10.1107/S2056989023005613

9. Mazza S., Danishefsky S., McCurry P. *J. Org. Chem.* **1976**, 39, 3610–3611. doi 10.1021/jo00938a043.
10. Charini R., Fang C., Herrington D., Higgs K., Rodrigo R., Taylor N. *Aust. J. Chem.* **1997**, 50, 271–278. doi 10.1071/C96099
11. Escorihuela J., Looijen W., Wang X., Aquino A., Lischka H., Zuillhof H. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 13557–13566. doi 10.1021/acs.joc.0c01674
12. Bekele T., Shah M. H., Wolfer J., Abraham C. J., Weatherwax A., Lectka T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1810–1811. doi 10.1021/ja058077g

Synthesis of 2,3-Dihydrobenzo[B][1,4]Dioxins by the Hetero-Diels-Alder Reaction Based on 3,5-Di(tert-butyl)-6-nitro-1,2-benzoquinone

E. P. Ivakhnenko^a, *, V. I. Malay^a, **, O. P. Demidov^b, N. I. Merezhko^a,
S. E. Kislitsin^a, and V. I. Minkin^a

^a*Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University,
prosp. Stachki, 194/2, Rostov-on-Don, 344090 Russia*

^b*North Caucasus Federal University, ul. Kulakova, 2, Stavropol, 355029 Russia*

*e-mail: e.ivakhnenko@ipoc.sfedu.ru

**e-mail: malay@sfedu.ru

Received November 9, 2023; revised December 18, 2023; accepted December 20, 2023

A sterically hindered o-quinone activated by a nitro group can act as an effective diene in the Diels-Alder reaction. The interaction of a twofold excess of 3,5-di(tert-butyl)-6-nitro-1,2-benzoquinone in the reaction with arylamines in an isopropanol/methylethyl ketone medium (1 : 1) leads to the formation of derivatives ((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)oxy)-3-nitrophenols.