

Посвящается академику РАН М. Г. Воронкову в связи с его 90-летием

А. И. Михалева\*, О. В. Петрова, Л. Н. Собенина

## 2-ФЕНИЛПИРРОЛ: ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ИЗ ОКСИМА АЦЕТОФЕНОНА И АЦЕТИЛЕНА ПО РЕАКЦИИ ТРОФИМОВА

На основе реакции оксима ацетофенона с ацетиленом в системе КОН–ДМСО разработан технологически ориентированный, однореакторный вариант синтеза 2-фенилпиррола высокой степени чистоты с выходом до 74%. Реакция проводится при атмосферном давлении ацетилена и температуре 135–150 °С. Синтез реализован в лаборатории (стеклянная аппаратура) и в укрупнённом масштабе (стендовая установка, реактор объёмом 10 л).

**Ключевые слова:** ацетилен, оксим ацетофенона, 2-фенилпиррол.

2-Фенилпиррол – важный представитель соединений пиррольного ряда. Его производные изучаются в качестве прекурсоров лекарственных препаратов для лечения психических [1] и сердечно-сосудистых заболеваний [2], а также нарушений, вызванных ограничением функции головного мозга [3, 4]. 2-Фенилпиррол и его производные используются в синтезе боррадиазиндаценовых красителей [5] и электропроводящих пигментных композиционных материалов [6]. Он также применяется для регулирования электропроводности полимеров, используемых в медицинских исследованиях [7]. В связи с этим разработке новых эффективных методов синтеза 2-фенилпиррола уделяется всё больше внимания [8–13].

Описан трёхстадийный синтез 2-фенилпиррола из ацетофенона и *O*-(2-гидроксиэтил)гидроксиламина (уксусная кислота, пиридин/этанол, кипячение) с последующими иодированием полученного оксима иодидом метилтрифенилфосфония и циклизацией образующегося иодида в системе *t*-BuOK–*t*-BuOH. Суммарный выход 2-фенилпиррола в этом синтезе не превышает 59% [8].

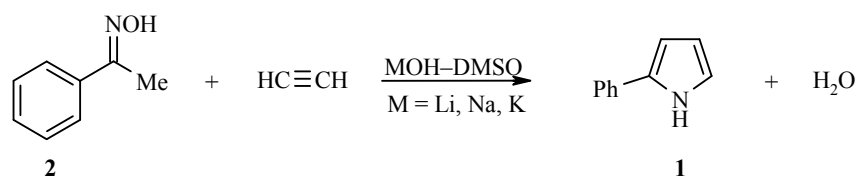
Позже были разработаны методы синтеза 2-фенилпиррола, основанные на Pd-катализируемом кросс-сочетании пиррола с фенилгалогенидами [9–11]. Например, кросс-сочетание бромбензола с 1-пирролилцинкхлоридом, получаемым *in situ* из 1-пирролилнатрия и хлорида цинка, в присутствии каталитической системы [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-PPh<sub>3</sub> (*N*-метилпирролидон, 140 °С, 2 ч) приводит к 2-фенилпирролу (по данным ГЖХ) с выходом 75% [9]. В процессе также образуются 5% 3-фенилпиррола и 15% бифенила, что затрудняет выделение и очистку целевого продукта. 2-Фенилпиррол с выходом 86% получен кросс-сочетанием пиррола с иодбензолом в присутствии каталитической системы Pd(OAc)<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>-MgO (диоксан, 150 °С, 12–15 ч) [10]. С выходом 56% 2-фенилпиррол образуется при кросс-сочетании

пиррола и иодбензола в присутствии Pd(OH)<sub>2</sub>/C (триэтаноламин, 100 °С, 24 ч) [11].

Реакция пиррола с [Ph<sub>2</sub>I]BF<sub>4</sub> в присутствии 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазол-2-илидендиацетата палладия (25 °С, 15 ч) позволяет синтезировать 2-фенилпиррол с выходом 69% [12]. 2-Фенилпиррол с выходом 45% получен ароматизацией 2-фенил-1-пирролина (синтезирован из 4-хлорбутиронитрила и фенилмагнибромидом) на активированном угле в кипящем толуоле [13]. Недавно 2-фенилпиррол получен с выходом 55% внутримолекулярной циклизацией 1-амино-1-фенил-3-бутин-2-ола при нагревании его в этаноле в присутствии 10 моль% дирутениевого комплекса – {[Cr\*RuCl(μ<sub>2</sub>-SMe)<sub>2</sub>RuCr\*(OH)<sub>2</sub>]OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>}, где Cr\* = η<sup>5</sup>-C<sub>3</sub>Me<sub>5</sub>, (70 °С, 24 ч) [14].

Таким образом, известные методы синтеза 2-фенилпиррола либо многостадийны, либо основываются на труднодоступных исходных веществах и требуют использования дорогостоящих катализаторов, зачастую при недостаточно высоком выходе и селективности.

Задолго до появления описанных выше методов синтеза 2-фенилпиррола (**1**), нами был запатентован [15] простой однореакторный метод его получения с выходом 42–64%. Метод основывается на взаимодействии оксима ацетофенона (**2**) с ацетиленом в суперосновной системе LiOH–ДМСО (100 °С, автоклав, начальное давление ацетилена 12–15 атм.) по реакции Трофимова [16–21].



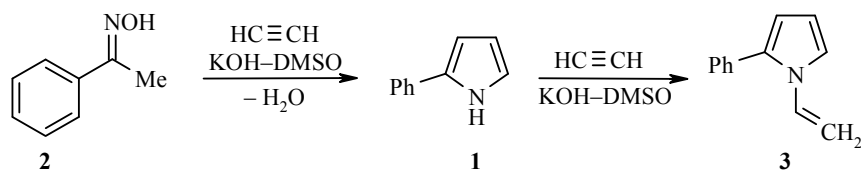
Позже эта реакция была реализована при атмосферном давлении ацетилена в системе KOH–ДМСО (95–97 °С, 9–10 ч) [22]. Отличием этого варианта синтеза было использование большого избытка KOH (до 2.3 моль) на 1 моль оксима **2** и добавление в реакционную смесь 10% воды (от объёма взятого растворителя). При этом выход пиррола **1** составлял 73%, а конверсия оксима **2** не превышала 35% (выход пиррола **1** на взятый оксим 25%).

Таким образом, очевидные преимущества данного метода [15, 22] (одна препаративная операция, доступность исходных веществ и катализаторов) делают его перспективным для дальнейшего совершенствования и приближения к требованиям современной технологии.

В результате исследования реакции был разработан высокоселективный однореакторный технологически ориентированный метод синтеза пиррола **1** с выходом до 74% и чистотой 99.9%. Экспериментальные подробности и условия этого метода кратко изложены в патенте [23].

В настоящей статье обсуждаются теоретические аспекты и особенности новой модификации реакции, ставшей основой разработанного метода.

Фундаментальной причиной снижения выхода пиррола **1**, получаемого по реакции Трофимова, является возможность взаимодействия пиррола **1** со второй молекулой ацетилена, приводящая к 1-винил-2-фенил-



пирролу (**3**) – в данном случае нежелательному побочному продукту. В результате, при достаточно высокой конверсии исходного оксима **2** образуется трудноразделимая смесь пирролов **1** и **3**. Это не позволяет достичь высокого выхода целевого продукта и селективности процесса при технологически приемлемых степенях превращения исходного оксима.

При оптимизации метода было учтено различие механизмов этих последовательных реакций. Первая реакция представляет собой основно-катализируемое построение пиррольного кольца. Реакция проходит через несколько элементарных стадий, включая [3,3]-сигматропную перегруппировку промежуточного *O*-винилоксима [16, 18, 24–26], и заканчивается выделением молекулы воды. Вторая реакция является нуклеофильным присоединением пиррола **1** к ацетилену. Присутствие воды незначительно влияет на образование пиррольного кольца, но при этом заметно тормозит винилирование пирролов [16]. Однако скорость присоединения пиррола к ацетилену резко возрастает с повышением концентрации катализатора – КОН [16]. Важной особенностью изучаемого процесса является постепенное превращение щёлочи под действием ацетилена и воды в каталитически неактивный (на стадии винилирования) ацетат калия [27]. По мере накопления воды в реакционной смеси концентрация КОН снижается и, следовательно, падает скорость винилирования образующегося пиррола **1**.

Используя эти особенности последовательных реакций, можно выйти на саморегулируемый процесс, позволяющий существенно повысить выход пиррола **1** и подавить нежелательную реакцию винилирования, поскольку вода, выделяющаяся в результате первой реакции, тормозит нежелательный синтез пиррола **3**. Скорость образования пиррола **3** будет снижаться при уменьшении концентрации КОН. Очевидно, что содержание пиррола **3** в реакционной смеси можно понизить также за счёт сокращения продолжительности процесса.

Новая модификация синтеза пиррола **1** обеспечивает 73–74% выход высококачественного (99.9%) пиррола **1** и включает в себя:

1) значительное снижение концентрации КОН в реакционной среде (с 60–100 [22] до 8–16% от массы оксима), что обеспечивает существенное снижение скорости винилирования образующегося пиррола **1** и предотвращает связывание выделяющейся воды щёлочью;

2) существенное повышение концентрации исходного оксима **2** в реакционной среде (от 0.73 [22] до 1.32–1.85 моль/л), что приводит к повышению скорости реакции на первой стадии (построение пиррольного кольца) и тормозит вторую нежелательную стадию;

3) значительное повышение температуры реакции (от 95–97 [22] до 135–150 °С), что сокращает продолжительность процесса в два раза;

4) новый способ выделения пиррола **1** – отгон большей части ДМСО (70–80%) из реакционной среды с последующим разбавлением остатка

водой, отделением целевого продукта фильтрованием и перекристаллизацией из петролейного эфира.

Таким образом, разработан технологически реальный селективный синтез 2-фенилпиррола с выходом до 74% и чистотой 99.9% из доступных оксима ацетофенона и ацетилена в системе КОН–ДМСО. Реакция проводится при атмосферном давлении ацетилена и температуре 135–150 °С. Синтез может быть реализован в лаборатории (стеклянная аппаратура) и в укрупнённом масштабе (стендовая установка, реактор объёмом 10 л).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker ISF-25 в таблетках KBr, спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – на спектрометре Bruker DPX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ГМДС ( $\delta$ , 0.05 м. д.). Контроль за чистотой полученного пиррола **1** осуществлялся методом ГЖХ на приборе Agilent Technologies 6890N.

**Синтез 2-фенилпиррола (1) в стеклянной аппаратуре.** В колбу ёмкостью 250 мл с магнитной мешалкой помещают 100 мл ДМСО, 25.0 г (0.185 моль) оксима **2** и 2.3 г (0.036 моль) КОН (8% от массы оксима в пересчёте на коммерческий 88% КОН). Реакционную смесь при энергичном перемешивании нагревают до 150 °С и барботируют ацетилен со скоростью ~30–40 мл/мин. Через 6 ч реакционную смесь охлаждают (57–60 °С), отгоняют в вакууме (5–6 мм рт. ст.) 70 мл ДМСО и остаток разбавляют водой (1:1 по объёму). Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Получают 21.4 г 2-фенилпиррола **1** с чистотой 98%, примесь 1-винил-2-фенилпиррола (**3**) – 2% (ГЖХ). Выход пиррола **1** в пересчёте на чистый препарат – 79%. После перекристаллизации из петролейного эфира (т. кип. 70–100 °С) получают 19.2 г (73%) перламутровых светло-розовых кристаллов с чистотой 99.9% (ГЖХ), т. пл. 129 °С совпадает с данными [15]. Параметры спектров ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  соответствуют описанным ранее [15].

**Синтез 2-фенилпиррола (1) на стендовой установке.** В стальной реактор ёмкостью 10 л с механической мешалкой, рубашкой для электроподогрева и змеевиком для внутреннего охлаждения загружают 5 л ДМСО, 1000 г (7.40 моль) оксима **2** и 91.5 г (1.44 моль) КОН (8% от массы оксима, в пересчёте на коммерческий 88% КОН). Через реакционную смесь при перемешивании и нагревании (120–125 °С) пропускают азот в течение 0.5 ч со скоростью 0.8–1 л/мин, а затем ацетилен в течение 5 ч со скоростью 2.1 л/мин при 135–143 °С. Температуру в реакторе регулируют скоростью подачи ацетилена и внутренним охлаждением (из-за экзотермичности реакции в змеевик подаётся холодная вода). Давление ацетилена в реакторе при этом не превышает 0.4–0.8 атм. После прекращения пропускания ацетилена реакционную смесь выдерживают ещё 0.5 ч при 140–143 °С до полного расходования растворённого в ней ацетилена. Затем отгоняют 4 л (80%) ДМСО (в нём содержится 0.6 г пиррола **1**, ГЖХ), остаток разбавляют водой (1:1 по объёму), кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выделяют 972.4 г 2-фенилпиррола (**1**), чистота 91%, примесь пиррола **3** – 9% (ГЖХ). Выход пиррола **1** в пересчёте на чистый препарат – 84%. После перекристаллизации из петролейного эфира (т. кип. 70–100 °С) получают 784.7 г (74%) пиррола **1** с чистотой 99.9% (ГЖХ).

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 08-03-12008-офи, 10-03-91154-ГФЕН\_а) и Совета по грантам Президента РФ (грант НШ 3230.2010.3).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Stemp, C. N. Johnson, US Pat. Appl. 5637609; *Chem. Abstr.*, **123**, 55690 (1995).
2. B. B. Lohray, V. B. Lohray, V. K. G. Barot, US Pat. Appl. 6987123.
3. G. Zoller, R. Beyerle, U. Schindler, R.-E. Nitz, P. A. Martorana, US Pat. Appl. 4785010; *Chem. Abstr.*, **111**, 23384 (1989).
4. L. C. López Cara, M. E. Camacho, M. Dora Carrión, V. Tapias, M. A. Gallo, G. Escames, D. Acuña-Castroviejo, A. Espinosa, A. Entrena, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 2655 (2009).
5. M. Verdoes, B. I. Florea, U. Hillaert, L. I. Willems, W. A. van der Linden, M. Saeheng, D. V. Filippov, A. F. Kisselev, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, *ChemBioChem*, **9**, 1735 (2008).
6. Р. Д. Стрэмел, РФ Пат. 2046414; *Б. И.*, № 29, 264 (1995).
7. W. Kung, P. O. Vogelhut, US Pat. Appl. 4560534; *Chem. Abstr.*, **103**, 67869 (1985).
8. D. Dhanak, C. B. Reese, S. Romana, G. Zappia, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 903 (1986).
9. L. Filippini, M. Gusmeroli, R. Riva, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1755 (1992).
10. B. Sezen, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5274 (2003).
11. F. Jafarpour, S. Rahiminejadan, H. Hazrati, *J. Org. Chem.*, **75**, 3109 (2010).
12. N. R. Deprez, D. Kalyani, A. Krause, M. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 4972 (2006).
13. S. A. Carabineiro, R. M. Bellabarba, P. T. Gomes, I. M. Fonseca, *Catal. Lett.*, **111**, 221 (2006).
14. Y. Yada, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Organometallics*, **27**, 3614 (2008).
15. Б. А. Трофимов, С. Е. Коростова, А. И. Михалева, Л. Н. Балабанова, А. Н. Васильев, М. В. Сигалов, А. с. СССР 601282; *Б. И.*, № 13, 79 (1978).
16. Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, *N-Винилпирролы*, Наука, Новосибирск, 1984.
17. E. Abele, E. Lukevics, *Heterocycles*, **53**, 2285 (2000).
18. А. И. Михалева, Е. Yu. Schmidt, in *Selected Methods for Synthesis and Modification of Heterocycles*, V. G. Kartsev (Ed.), IBS Press, Moscow, 2002, vol. 1, p. 334.
19. R. J. Tedeschi, in *Encyclopedia of Physical Science and Technology*, 3rd ed., R. A. Meyers (Ed.), Acad. Press, San Diego, 2004, vol. 1, p. 55.
20. E. Abele, E. Lukevics, in *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*, Z. Rappoport, J. F. Liebman (Eds.), Wiley, Chichester, 2008, p. 241.
21. Z. Wang, in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Z. Wang (Ed.), Wiley, London, 2009, part 3, p. 2793.
22. Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, С. Е. Коростова, А. Н. Васильев, Л. Н. Балабанова, Л. И. Синева, Л. А. Игнатъева, А. с. СССР 694504; *Б. И.*, № 40, 89 (1979).
23. Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, Л. Н. Собенина, О. В. Петрова, Пат. РФ 2397974; *Б. И.*, № 24 (2010).
24. В. А. Trofimov, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky (Ed.), Acad. Press, San Diego, 1990, vol. 51, p. 177.
25. В. А. Trofimov, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, R. A. Jones (Ed.), Wiley, New York, 1992, vol. 48, part II, p. 131.
26. В. А. Trofimov, *Curr. Org. Chem.*, **6**, 1121 (2002).
27. Б. А. Трофимов, *Гетероатомные производные ацетилена. Новые полифункциональные мономеры, реагенты и полупродукты*, Наука, Москва, 1981, с. 14.

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

Поступило 10.12.2010