

Циклизация 1-арил-5-фенилпент-4-ен-2-ин-1-онов в 2,3-дигидропиран-2-оны в трифторметансульфоновой кислоте

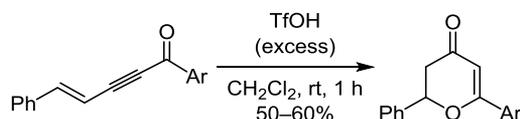
Анна С. Заливацкая^{1,2}, Александр А. Голованов^{2,3}, Александр В. Васильев^{1,2*}

¹ Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет, Институтский пер., 5, Санкт-Петербург 194021, Россия; e-mail: aleksvasil@mail.ru

² Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия

³ Тольяттинский государственный университет, ул. Белорусская, 14, Тольятти 445020, Россия

Поступило 3.06.2020
Принято 17.07.2020



1-Арил-5-фенилпент-4-ен-2-ин-1-оны под действием избытка трифторметансульфоновой кислоты при комнатной температуре за 1 ч внутримолекулярно циклизируются в 6-арил-2-фенил-2,3-дигидропиран-4-оны с выходами 50–60%.

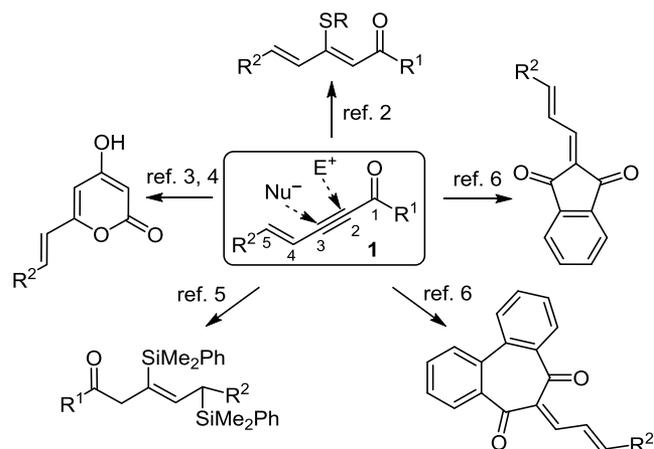
Ключевые слова: дигидропираноны, сопряженные ениноны, трифторметансульфоновая кислота, карбокатионы, циклизация.

Различные сопряженные ениноны являются ценными соединениями для органического синтеза. Наличие в их структурах трех линейно- или кросс-сопряженных важных функциональных фрагментов (кратных двойных и тройных связей углерод–углерод, а также карбонильной группы) позволяет енинонам вступать в разнообразные синтетически превращения. В настоящее время увеличилось число работ, посвященных методам синтеза органических соединений на основе превращений енинонов.¹ Тем не менее среди всех возможных сопряженных енинонов наименее исследованными остаются линейно-сопряженные пент-4-ен-2-ин-1-оны **1** (схема 1), в том числе вследствие трудности их синтеза.

По литературным данным известно, что в реакциях с S-нуклеофилами 1,5-диарилбут-4-ен-2-ин-1-оны взаимодействуют по атому С-3 ацетиленовой связи с образованием диеноновых структур (схема 1).² Ениноны, не содержащие арильных заместителей при карбонильной группе, взаимодействуют с нуклеофилами аналогичным образом. Например, описана^{3,4} внутримолекулярная циклизация с участием алкоксикарбонильной группы и атома С-3 тройной связи енинов, катализируемая комплексами золота в присутствии АсОН (схема 1). Нуклеофильное силилирование енинонов и их карбоксианалогов, катализируемое комплексами меди(II), происходит по атомам С-3 и С-5 ениновой

системы, приводя к соответствующим бисилильным производным (схема 1).⁵ В противоположность этому, с электрофильными реагентами реакции енинонов **1** протекают по атому С-2 ацетиленовой связи. Так, представлены внутримолекулярные реакции, в которых атом С-2 тройной связи выступает в роли нуклеофильного центра, что в итоге приводит к различным карбоциклам⁶ (схема 1).

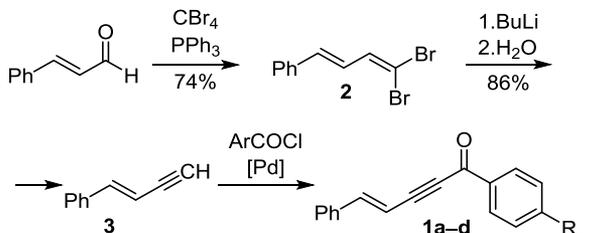
Схема 1. Литературные данные по синтетически значимым превращениям линейно-сопряженных пент-4-ен-2-ин-1-онов **1**



До настоящего времени превращения пент-4-ен-2-ин-1-онов **1** под действием различных электрофильных реагентов, таких как кислоты Бренстеда или Льюиса, систематически не изучали. Можно предположить, что протонирование в кислотах Бренстеда (или координация с кислотами Льюиса) основных центров (кратных связей углерод–углерод и кислорода карбонильной группы) сопряженных енинонов **1** приведет к генерированию высокорекреационноспособных катионных частиц, имеющих несколько электрофильных центров. В суперэлектрофильных средах такие частицы могут циклизоваться, что открывает новые синтетические пути к практически значимым функциональным производным гетероциклов.^{1,7} Поэтому цель настоящей работы – исследование превращений 1,5-диарилпент-4-ен-2-ин-1-онов **1a–d** в сильных кислотах Бренстеда H₂SO₄ и TfOH (трифторметансульфовая кислота – суперкислота⁸).

Серия исходных 1-арил-5-фенилпент-4-ен-2-ин-1-онов **1a–d** синтезирована в три стадии (схема 2). На первом этапе в результате реакции Виттига коричневого альдегида с CBr₄ и PPh₃ образовался дибромдиен **2**. Последующие элиминирование HBr под действием BuLi и гидролиз приводили к 1-фенилбут-1-ен-3-ину (**3**), кросс-сочетание по Соногашире которого с ароилхлоридами и дало целевые ениноны **1a–d** с выходами 40–61%.

Схема 2. Синтез сопряженных енинонов **1a–d**



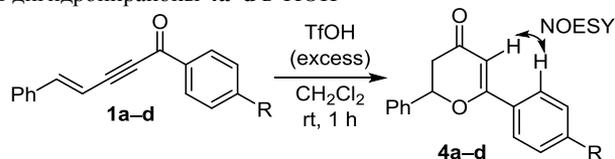
1a R = H (50%), **b** R = Me (40%), **c** R = Cl (61%), **d** R = Br (45%)

Нами найдено, что под действием избытка TfOH (15 экв.) при комнатной температуре в течение 1 ч ениноны **1a–d** циклизуются в 6-арил-2-фенил-2,3-дигидропиран-4-оны **4a–d** с выходами 50–60% (схема 3). Строение соединений **4a–d** установлено методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрометрии высокого разрешения. Положение двойной связи в дигидропираноносовой системе соединений **4b–d** дополнительно подтверждено с помощью эксперимента NOESY корреляций между винильным протоном пиранонового цикла и *орто*-протонами соседнего арильного заместителя. В спектрах ЯМР ¹H дигидропиранонов **4a–d** наблюдаются следующие характеристичные сигналы дигидропиранонового фрагмента: протон 2-CH группы CPh при 5.56–5.59 м. д., винильный протон 5-CH при 6.09–6.13 м. д., а также два диастереотопных протона группы 3-CH₂ с характерным набором сигналов АВ-системы при 2.73–2.75 и 2.96–2.97 м. д. А в спектрах ЯМР ¹³C отмечаются сигналы атомов углерода пиранононовой структуры C-2 и C-3 при 81.2–

81.4 и 43.0–43.1 м. д. соответственно и карбонильных атомов углерода C=O при 192.8–193.3 м. д.

Сходные по структуре 2,3-дигидропиран-4-оны были также получены нами ранее в результате циклизации кросс-сопряженных 1,5-диарилпент-1-ен-4-ин-3-онов (Ar–CH=CH–CO–C≡C–Ar') в H₂SO₄.⁷ Однако в настоящей работе проведение реакций енинонов **1a–d** в H₂SO₄ привело к получению сложных смесей веществ – возможно, вторичных продуктов последующего ароматического сульфирования.

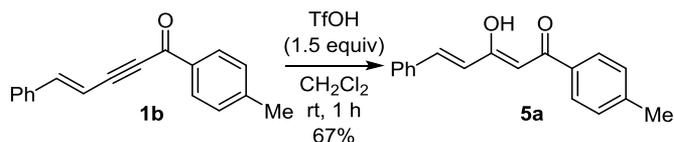
Схема 3. Циклизация енинонов **1a–d** в дигидропираноны **4a–d** в TfOH



4a R = H (50%), **b** R = Me (50%), **c** R = Cl (60%), **d** R = Br (50%)

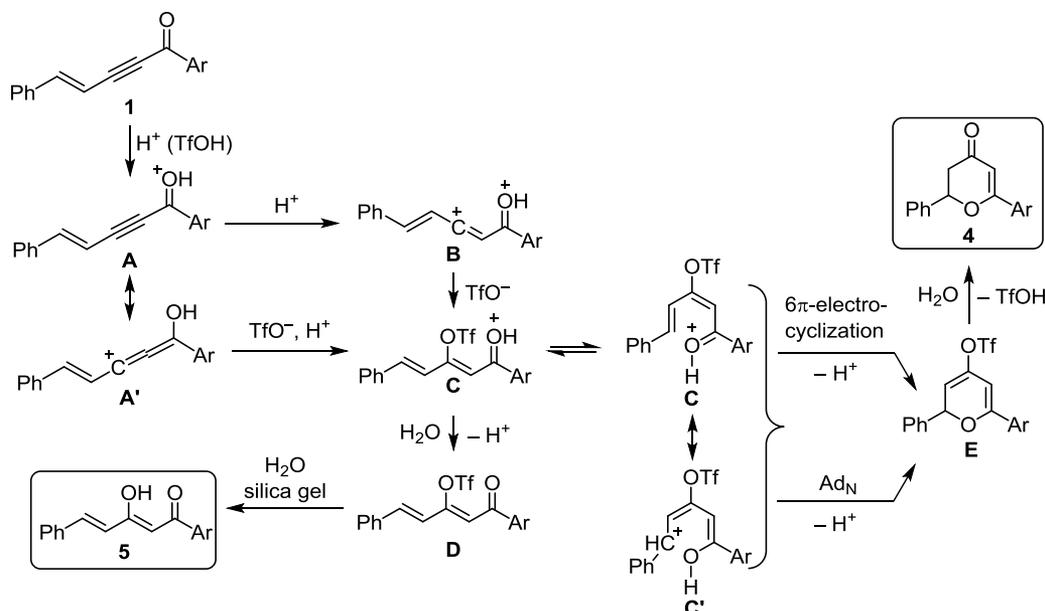
Дополнительно нами изучена реакция енинона **1b** с меньшим количеством TfOH (1.5 экв.). В этом случае после хроматографического разделения на силикагеле выделен продукт реакции Кучерова – гидратации ацетиленовой связи – енольная форма **5a** соответствующего β-дикетона (схема 4). Возможно, соединение **5a** образуется в результате гидролиза промежуточного винилтрифлата, генерируемого в результате присоединения TfOH к ацетиленовой связи исходного енинона **1b**.

Схема 4. Превращение енинона **1b** в соединение **5a** под действием 1.5 экв. TfOH



Совокупность полученных в настоящей работе экспериментальных данных, а также результаты нашего предыдущего исследования по превращениям кросс-сопряженных енинонов в кислотах⁷ позволяют выдвинуть предположение о возможных механизмах циклизации енинонов **1a–d** в дигидропираноны **4a–d** (схема 5). Первоначальное протонирование в TfOH атома кислорода карбонильной группы субстратов **1** приводит к катионам **A** ↔ **A'**, которые в свою очередь в суперкислоте TfOH могут протонироваться по ацетиленовой связи с образованием дикатионов **B**. При взаимодействии с анионами трифлата TfO[−] частицы как **A**, так и **B** могут образовывать *O*-протонированные формы винилтрифлатов **C**. В условиях малых количеств TfOH реакция останавливается на этой стадии. Последующая гидролитическая обработка реакционных растворов приводит к винилтрифлатам **D**. Последние, по-видимому, нестабильны и довольно быстро гидролизуются до енольных форм дикетонов **5** при хранении на воздухе или в условиях хроматографиче-

Схема 5. Предполагаемый механизм превращений енинонов 1 в TfOH



ского разделения на силикагеле (схема 4). В избытке TfOH реакция идет дальше и происходит циклизация катионов C в пирановые структуры E, гидролиз которых заканчивается формированием дигидропиранонов 4. По данным работ,^{7,9,10} циклизация O-протонированных енольных форм C↔C' (или подобных им енольных структур) в пираны E может протекать по двум альтернативным механизмам: как согласованная 6π-электроциклизация (резонансная форма C) или нуклеофильное присоединение Ad_N (резонансная форма C') (схема 5). На данном этапе исследования трудно однозначно постулировать по какому из этих двух механизмов протекает данная циклизация. Однако тот факт, что для достижения циклизации катионов C в пираны E необходим избыток суперкислоты TfOH, которая способствует сольватации промежуточных катионных частиц, может указывать на ионный характер ключевых интермедиатов циклизации, что, возможно, имеет место в случае реакции Ad_N.

Известно, что 2,3-дигидропиран-4-оновый фрагмент входит в структуру многих природных и биологически активных соединений,^{11–13} поэтому разработка методов получения производных 2,3-дигидропиран-4-онового ряда является перспективным направлением в органической химии.

Таким образом, в результате исследования разработан новый метод синтеза производных 2,3-дигидропиран-4-онового ряда циклизацией 1,5-диарилпент-4-ен-2-ин-1-онов в трифторметансульфоновой кислоте.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker AM-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃. В качестве внутренних стандартов использованы остаточные сигналы растворителя (7.26 м. д. для ядер ¹H и 77.0 м. д. для ядер ¹³C). Масс-спектры

высокого разрешения записаны на приборе Bruker micrOTOF, ионизация электрораспылением. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Alugram SIL G UV-254. Реакционные смеси разделяют методом колоночной хроматографии (на силикагеле Merck 60) или методом препаративной ТСХ (на пластинах с силикагелем ЛС 5/40), элюент петролейный эфир (фракция с т. кип. 40–70 °С) – EtOAc.

Получение и свойства следующих соединений описаны ранее: 1,1-дибром-4-фенилбута-1,3-диен (2),¹⁴ 1-фенилбут-1-ен-3-ин (3),¹⁵ 1,5-дифенилпент-4-ен-2-ин-1-он (1a),¹⁶ 1-(4-метилфенил)-5-фенилпент-4-ен-2-ин-1-он (1b),¹⁶ 1-(4-хлорфенил)-5-фенилпент-4-ен-2-ин-1-он (1c).¹⁶

(4E)-1-(4-Бромфенил)-5-фенилпент-4-ен-2-ин-1-он (1d). Выход 200 мг (45%). Светло-желтые иглы. Т. пл. 89.5–90.0 °С (EtOH–H₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 6.38 (1H, д, ³J = 16.2, =CH); 7.34–7.40 (4H, м, H Ph, =CH); 7.47–7.49 (2H, м, H Ph); 7.65 (2H, д, J = 8.6, H Ar); 8.03 (2H, д, J = 8.6, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 88.8; 93.7; 105.3; 127.2; 129.1; 129.6; 130.4; 131.1; 132.1; 135.2; 135.9; 148.4; 176.8. Найдено, m/z: 311.0073 [M+H]⁺. C₁₇H₁₂BrO. Вычислено, m/z: 311.0066.

Синтез 2,6-диарил-2,3-дигидро-4H-пиран-4-онов 4a–d из енинонов 1a–d в TfOH (общая методика). К раствору 0.086 ммоль енинона 1a–d в 0.1 мл CH₂Cl₂ при интенсивном перемешивании при комнатной температуре добавляют 0.11 мл (1.29 ммоль) TfOH, смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь выливают в 50 мл H₂O, экстрагируют CHCl₃ (3 × 25 мл). Объединенные экстракты промывают 50 мл H₂O, 25 мл водного раствора NaHCO₃, вновь 25 мл H₂O, сушат Na₂SO₄. Растворитель удаляют при пониженном давлении, продукт выделяют методом препаративной ТСХ на пластинах с силикагелем ЛС 5/40 мкм, элюент петролейный эфир – EtOAc, 95:5. Разделенные фракции смывают с сорбента CH₂Cl₂.

2,6-Дифенил-2,3-дигидро-4H-пиран-4-он (4a).⁷ Выход 11 мг (50%). Светло-желтое твердое вещество. Т. пл. 94–95 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.75 (1H, АВ-система, д. д. д., ²J = 16.9, ³J = 3.4, ⁴J = 0.8, CH₂); 2.97 (1H, АВ-система, д. д. д., ²J = 16.9, ³J = 14.1, CH₂); 5.59 (1H, д. д., ³J = 14.1, ³J = 3.4, СНPh); 6.13 (1H, д., ⁴J = 0.8, =CH); 7.41–7.47 (4H, м, Н Ph); 7.48–7.52 (3H, м, Н Ph); 7.77–7.80 (2H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 43.1 (3C); 81.2 (2C); 102.5; 126.3; 126.8; 128.9; 129.0 (2C); 131.9; 132.7; 138.5; 170.5; 193.1 (C=O). Найдено, m/z: 251.1073 [M+H]⁺. C₁₇H₁₅O₂. Вычислено, m/z: 251.1067.

6-(4-Метилфенил)-2-фенил-2,3-дигидро-4H-пиран-4-он (4b). Выход 10 мг (50%). Масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.40 (1H, с, CH₃); 2.73 (1H, АВ-система, д. д. д., ²J = 16.9, ³J = 3.4, ⁴J = 0.9, CH₂); 2.96 (1H, АВ-система, д. д. д., ²J = 16.9, ³J = 14.1, CH₂); 5.56 (1H, д. д., ³J = 14.1, ³J = 3.4, СНPh); 6.12 (1H, д., ⁴J = 0.9, =CH); 7.25–7.27 (2H, м, Н Ar); 7.39 (2H, д., J = 8.0, Н Ar); 7.42–7.44 (2H, м, Н Ar); 7.47–7.51 (2H, м, Н Ar); 7.76–7.79 (2H, м, Н Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.4; 43.0 (3C); 81.2 (2C); 102.4; 126.4; 126.8; 128.8; 129.7; 131.9; 132.8; 135.4; 139.0; 170.6; 193.3 (C=O). Найдено, m/z: 265.1230 [M+H]⁺. C₁₈H₁₇O₂. Вычислено, m/z: 265.1223.

2-Фенил-6-(4-хлорфенил)-2,3-дигидро-4H-пиран-4-он (4c). Выход 13 мг (60%). Масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.75 (1H, АВ-система, д. д. д., ²J = 16.9, ³J = 3.4, ⁴J = 0.9, CH₂); 2.96 (1H, АВ-система, д. д. д., ²J = 16.9, ³J = 14.1, CH₂); 5.58 (1H, д. д., ³J = 14.1, ³J = 3.4, СНPh); 6.09 (1H, д., ⁴J = 0.9, =CH); 7.41 (2H, д., J = 8.8, Н Ar); 7.44–7.48 (5H, м, Н Ph); 7.71 (2H, д., J = 8.8, Н Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 43.1 (3C); 81.4 (2C); 102.6; 126.4; 128.1; 129.0; 129.1; 129.2; 131.2; 138.1; 138.3; 169.2; 192.8 (C=O). Найдено, m/z: 285.0683 [M+H]⁺. C₁₇H₁₄ClO₂. Вычислено, m/z: 285.0677.

6-(4-Бромфенил)-2-фенил-2,3-дигидро-4H-пиран-4-он (4d). Выход 10 мг (50%). Масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.75 (1H, АВ-система, д. д. д., ²J = 17.0, ³J = 3.4, ⁴J = 0.9, CH₂); 2.96 (1H, АВ-система, д. д. д., ²J = 17.0, ³J = 14.1, CH₂); 5.58 (1H, д. д., ³J = 14.1, ³J = 3.4, СНPh); 6.10 (1H, д., ⁴J = 0.9, =CH); 7.42–7.50 (5H, м, Н Ph); 7.57 (2H, д., J = 8.8, Н Ar); 7.64 (2H, д., J = 8.8, Н Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 43.0 (3C); 81.4 (2C); 102.6; 126.4; 126.6; 128.3; 129.1 (2C); 132.2; 138.2; 169.4; 192.9 (C=O). Найдено, m/z: 329.0180 [M+H]⁺. C₁₇H₁₄BrO₂. Вычислено, m/z: 329.0172.

(2Z,4E)-3-Гидрокси-1-(4-метилфенил)-5-фенилпента-2,4-диен-1-он (5a) синтезируют по общей методике полу-

чения соединений **4a–d** из 20 мг (0.08 ммоль) енинона **1b** и 18 мг (1.2 ммоль) TfOH в 0.1 мл CH₂Cl₂. Продукт выделяют колоночной хроматографией на силикагеле, элюент петролейный эфир – EtOAc, 99:1. Выход 14 мг (67%). Масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.39 (3H, с, CH₃); 6.34 (1H, с, =CH); 6.62 (1H, д., ³J = 15.8, =CH); 7.21 (2H, д., J = 8.0, Н Ar); 7.46–7.50 (4H, м, Н Ar); 7.53–7.57 (1H, м, Н Ar); 7.68 (1H, д., ³J = 15.8, =CH); 7.94–7.97 (2H, м, Н Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.6; 97.6; 122.5; 127.5; 128.2; 128.8; 132.5; 132.6; 136.5; 140.3; 140.6; 180.1; 189.1. Найдено, m/z: 265.1227 [M+H]⁺. C₁₈H₁₇O₂. Вычислено, m/z: 265.1223.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех синтезированных соединений, а также спектры NOESY соединений **4c,d**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 18-13-00008).

Список литературы

- Golovanov, A. A.; Odin, I. S.; Zlotski, S. S. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 280. [*Успехи химии* **2019**, *88*, 280.]
- Golovanov, A. A.; Gusev, D. M.; Zlotskii, S. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1205. [*Журн. орган. химии* **2016**, *52*, 1212.]
- Dhiman, S.; Ramasastry, S. S. V. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5116.
- Mokar, B. D.; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8966.
- Meng, F.-F.; Xie, J.-H.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5306.
- Mondal, A.; Hazra, R.; Grover, K.; Raghu, M.; Ramasastry, S. S. V. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2748.
- Saulnier, S.; Lozovskiy, S. V.; Golovanov, A. A.; Ivanov, A. Yu.; Vasilyev, A. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3635.
- Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Sommer, J.; Molnar, A. *Superacid Chemistry*; Wiley: New York, 2009, p. 525.
- MacDonald, F. K.; Burnall, D. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6973.
- Yang, F.; Ji, K.-G.; Zhao, S.-C.; Ali, S.; Ye, Y.-Y.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Chem.–Eur. J.* **2012**, *18*, 6470.
- Zheng, J.; Lin, L.; Fu, K.; Zhang, Y.; Liu, X.; Feng, X. *Chem.–Eur. J.* **2014**, *20*, 14493.
- Larrosa, I.; Romea, P.; Urpi, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2683.
- Clarke, P. A.; Santos, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045.
- Michaelides, I. N.; Darses, B.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 664.
- Torrado, A.; Lopez, S.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *Synthesis* **1995**, 285.
- Hoshi, M.; Yamazaki, H.; Okimoto, M. *Synlett* **2010**, 2461.