

Б. А. Трофимов, Л. А. Опарина, О. В. Высоцкая, А. В. Степанов,
Н. К. Гусарова*

**ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ
ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ
5-АЛКИЛ-5-ГИДРОКСИМЕТИЛ-2-(2-ФУРИЛ)-1,3-ДИОКСАНОВ**

Винилирование *цис*-5-алкил-5-гидроксиметил-2-(2-фурил)-1,3-диоксанов в системе КОН–ДМСО при атмосферном или повышенном давлении ацетилена (85–100 °С, 3 ч) протекает стереоселективно и приводит к образованию *цис*-5-алкил-5-винилоксиметил-2-(2-фурил)-1,3-диоксанов с выходом до 93%.

Ключевые слова: ацетилен, виниловые эфиры, триолы, фурфурол, циклоацетали.

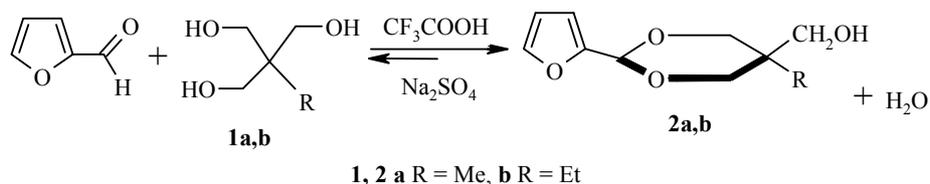
1,3-Диоксаны продолжают привлекать внимание исследователей как фундаментальный класс гетероциклических соединений, широко используемых для получения лекарственных препаратов [1–3], химических средств защиты растений [4–6], специальных растворителей, добавок к топливам [7–9] и т. д. Особое внимание в последние годы уделяется функционализированным 1,3-диоксанам, синтезируемым из возобновляемого сырья. В этом плане следует отметить фурановые гидроксилсодержащие 1,3-диоксацикланы, которые легко получают взаимодействием фурфурола (продукта гидролиза пентозанового сырья) с многоатомными спиртами [10–14]. К этому классу соединений относится, например, препарат "Краснодар-1" (5-гидроксиметил-2-(2-фурил)-5-этил-1,3-диоксан) [5], обладающий рострегулирующим и фунгицидным действием. Избирательная модификация гидроксилсодержащих фурановых диоксацикланов может существенно расширить их синтетический и практический потенциал. Перспективной в этом направлении является их реакция с ацетиленом, открывающая удобный подход к синтезу новых производных фурановых 1,3-диоксанов, содержащих высокорекреационноспособные винил-оксигруппы.

Цель настоящего исследования – разработка простого и технологически реального метода винилирования 5-алкил-5-гидроксиметил-2-(2-фурил)-1,3-диоксанов ацетиленом.

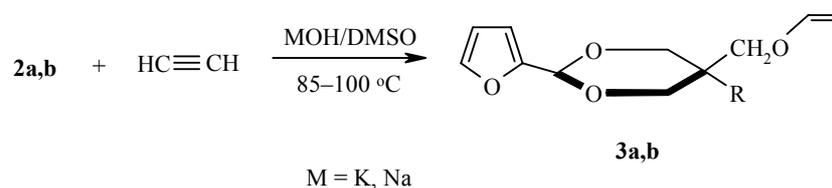
В литературе описаны методы синтеза исходных 5-алкил-5-гидроксиметил-2-(2-фурил)-1,3-диоксанов конденсацией трис(гидроксиметил)алканов и фурфурола при комнатной температуре или нагревании (80–120 °С) в присутствии кислотных катализаторов (*n*-толуолсульфокислота, H₂SO₄, бензойная кислота, катионообменные смолы, VF₃•Et₂O). В этих условиях

5-алкил-5-гидроксиметил-2-(2-фурил)-1,3-диоксаны образуются с выходом до 74% в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (относительно расположения фурильной и гидроксиметильной групп в положениях 2 и 5 диоксанового цикла) [10–12, 14].

В настоящей работе нами усовершенствован данный метод, а именно повышена его эффективность и стереоселективность. Этого результата удалось достичь путем проведения реакции трис(гидроксиметил)алканов с фурфуролом при комнатной температуре (48 ч, ТГФ) в присутствии каталитических количеств (1 мас%) CF_3COOH . Кроме того, чтобы сместить равновесие этой реакции в сторону более полной конверсии исходных реагентов (т. е. подавить обратный процесс гидролиза), в реакционную смесь был введен прокаленный Na_2SO_4 для связывания выделяющейся воды. В этих условиях конденсация 1,1,1-трис(гидроксиметил)этана (**1a**) и 1,1,1-трис(гидроксиметил)пропана (**1b**) с фурфуролом приводит к стереоселективному образованию *цис*-изомеров соответствующих 5-алкил-5-гидроксиметил-2-(2-фурил)-1,3-диоксанов **2a,b** с выходом до 90%.



Эксперименты показали, что синтезированные *цис*-изомеры гидроксиметил-1,3-диоксанов **2a,b** реагируют с ацетиленом в сверхосновных системах MOH ($\text{M} = \text{Na}, \text{K}$) – ДМСО при атмосферном или повышенном давлении и температуре 85–100 °С (3–11 ч), образуя соответствующие виниловые эфиры **3a,b** с сохранением *цис*-конфигурации исходного спирта (таблица). Это свидетельствует о том, что обратимого раскрытия диоксанового цикла в ходе винилирования не происходит.



В лучших условиях (система KOH –ДМСО, 100 °С, 3 ч, атмосферное давление или система KOH –ДМСО, 85–90 °С, 3 ч, начальное давление ацетилена 14 атм) выход соединений **3a,b** составляет 90–93% при полной конверсии исходных гидроксиметил-1,3-диоксанов **2a,b** (таблица, оп. 1–4).

Реакция 5-алкил-5-гидроксиметил-2-(2-фурил)-1,3-диоксанов с ацетиленом*

Опыт	Спирт 2, 25 ммоль	МОН, 50 моль%	Темпе- ратура, °С	Время, ч	Конвер- сия 2, %	Вини- ловый эфир 3	Вы- ход** , %
1	<i>цис-2a</i>	КОН	100	3	100	<i>цис-3a</i>	91
2	<i>цис-2b</i>	КОН	100	3	100	<i>цис-3b</i>	92
3	<i>цис-2a</i>	КОН	85–90	3	100	<i>цис-3a</i>	93
4	<i>цис-2b</i>	КОН	85–90	3	100	<i>цис-3b</i>	90
5	<i>цис-2a</i>	КОН	85	3	76	<i>цис-3a</i>	67
6	<i>цис-2b</i>	КОН	85	3	73	<i>цис-3b</i>	60
7	<i>цис-2b</i>	КОН	85	5	95	<i>цис-3b</i>	80
8	<i>цис-2b</i>	NaOH	85	11	15	<i>цис-3b</i>	9***
9	<i>цис-2b</i>	NaOH	100	6	90	<i>цис-3b</i>	80

* Опыты 1, 2, 5–9 проводились при атмосферном давлении (скорость подачи ацетилена ~1 л/ч); опыты 3, 4 реализованы в автоклаве (начальное давление ацетилена 14 атм); во всех опытах в качестве растворителя использован ДМСО (25 мл).

** Препаративный выход (рассчитан на взятый спирт 2).

*** Выход рассчитан по данным спектра ЯМР ¹H.

Мониторинг реакции осуществляли методом ЯМР ¹³C. Образование виниловых эфиров **3a,b** наблюдали по увеличению сигналов β-атома углерода винилоксигрупп (δ 86–87 м. д.), а о конверсии исходных соединений судили по исчезновению резонансных сигналов атомов углерода, связанных с гидроксильными группами (δ 60–65 м. д.). Один набор сигналов в спектрах ЯМР ¹H виниловых эфиров **3a,b** свидетельствует, что эти эфиры образуются стереоселективно в виде одного (в данном случае – *цис*) стереоизомера.

Синтезированные виниловые эфиры представляют собой бесцветные низкоплавкие кристаллические вещества, хорошо растворимые в эфире, спирте, ацетоне, ограниченно в углеводородах, не растворимые в воде. В ИК спектрах соединений **3a,b**, помимо характеристических полос фурановых и диоксановых циклов, наблюдаются полосы поглощения винилоксигруппы при 1620–1640, 1320, 1200, 830 см⁻¹ [15].

Таким образом, в результате проведенного исследования разработан эффективный и стереоселективный метод синтеза новых функциональных 1,3-диоксанов, содержащих фурановые гетероциклы и винилоксигруппы, способные к дальнейшей модификации [15–19].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны при комнатной температуре на приборе Bruker DPX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , значения δ приведены относительно остаточных сигналов дейтерированного растворителя. ИК спектры сняты на спектрометре Bruker JFS-25 в области $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ в таблетках KBr. Температуры плавления соединений измерены на приборе Stuart SMP3 (в капилляре).

Фурфурол перед употреблением очищали фракционной перегонкой, все остальные реагенты и растворители использовали без дополнительной очистки. В работе использовали 1,1,1-трис(гидроксиметил)этан (Aldrich) и 1,1,1-трис(гидроксиметил)пропан (BASF).

Синтез 5-алкил-5-гидроксиметил-2-(2-фурил)-1,3-диоксанов (2) (общая методика). К раствору 4.8 г (50 ммоль) фурфуrolа в 15 мл ТГФ добавляют триол **1** (50 ммоль), 6.0 г Na_2SO_4 и 0.10–0.12 г (1 мас% от смеси реагентов) CF_3COOH . Суспензию перемешивают при комнатной температуре 48 ч, фильтруют, из фильтра отгоняют ТГФ при пониженном давлении. Осадок промывают диэтиловым эфиром (~25–30 мл), и эфирный экстракт объединяют с сиропообразной массой, полученной после отгонки ТГФ. Выпавший осадок непрореагировавшего триола **1** отфильтровывают, эфирный фильтрат концентрируют на роторном испарителе, затем в вакууме до самопроизвольной кристаллизации конечного продукта. Перекристаллизацией из CCl_4 получают *цис*-изомеры диоксанов **2**. Спектральные характеристики синтезированных соединений **2a,b** идентичны характеристикам изомеров, описанных ранее в работах [14, 20, 21]; их *цис*-конфигурация установлена в [22] методом PCA.

***цис*-5-Гидроксиметил-5-метил-2-(2-фурил)-1,3-диоксан (2a)**. Выход 6.19 г (62%), т. пл. $78\text{ }^\circ\text{C}$ (CCl_4) (т. пл. $76\text{--}78\text{ }^\circ\text{C}$ [14], т. пл. $67\text{--}68\text{ }^\circ\text{C}$ [20]).

***цис*-5-Гидроксиметил-2-(2-фурил)-5-этил-1,3-диоксан (2b)**. Выход 9.55 г (90%), т. пл. $80\text{--}82\text{ }^\circ\text{C}$ (CCl_4) (т. пл. $70\text{ }^\circ\text{C}$ [20, 21]).

Винилирование 5-алкил-5-гидроксиметил-2-(2-фурил)-1,3-диоксанов (общая методика). А. В реакционную колбу объемом 50 мл, снабженную эффективным обратным холодильником, термометром, магнитной мешалкой и барботером для подачи ацетилена, помещают 25 мл ДМСО, 25 ммоль спирта **2**, 0.82 г (12.5 ммоль) $\text{KOH}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$, нагревают до $100\text{ }^\circ\text{C}$ и пропускают ацетилен со скоростью ~1 л/ч до исчезновения сигналов исходных соединений в спектре ЯМР ^{13}C реакционной смеси (3 ч). По окончании синтеза реакционную массу разбавляют водой (1:1), экстрагируют диэтиловым эфиром (7×10 мл), объединенные экстракты промывают водой (2×10 мл), сушат Na_2SO_4 . После удаления растворителя сырой продукт дополнительно очищают флэш-хроматографией (основной Al_2O_3 , гексан).

Б. В автоклаве ($V = 0.25$ л) при перемешивании нагревают ($85\text{--}90\text{ }^\circ\text{C}$, 3 ч) 25 ммоль спирта **2**, 0.82 г (12.5 ммоль) $\text{KOH}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$, 25 мл ДМСО в присутствии ацетилена (начальное давление 14 атм). Реакционную смесь обрабатывают аналогично методу А.

***цис*-5-Винилоксиметил-5-метил-2-(2-фурил)-1,3-диоксан (3a)**. Выход 5.09 г (91%) (метод А), 5.20 г (93%) (метод Б); кристаллы белого цвета, т. пл. $50\text{ }^\circ\text{C}$ (гексан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 528 ср, 559 ср, 599 ср, 632 ср, 666 ср, 740 с, 760 с, 803 ср, 827 с, 845 ср, 881 ср, 916 с, 927 с, 947 с, 968 с, 1010 с, 1026 с, 1042 ср, 1078 сл, 1109 с, 1144 с, 1153 с, 1174 с, 1204 с, 1229 ср, 1253 сл, 1315 ср, 1322 ср, 1360 с, 1406 с, 1463 с, 1506 ср, 1617 с, 1638 пл, 2793 сл, 2836 ср, 2869 ср, 2920 ср, 2937 ср, 2965 ср, 2980 ср, 3050 сл, 3126 ср, 3148 сл. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.84 (3H, с, CH_3); 3.63 (2H, д, $^2J = 11.7$, H-4a,6a); 3.92 (2H, с, OCH_2); 4.00 (1H, д, д, $^3J = 6.8$, $^2J = 1.8$, =CH-*cis*); 4.07 (2H, д, $^2J = 11.7$, H-4e,6e); 4.26 (1H, д, д, $^3J = 14.3$, $^2J = 1.8$, =CH-*trans*); 5.52 (1H, с, H-2); 6.37 (1H, д, д, $^3J = 2.9$, $^3J = 1.6$, H-4

фурана); 6.46 (1H, д, $^3J = 2.9$, H-3 фурана); 6.53 (1H, д, д, $^3J = 14.3$, $^3J = 6.8$, =CHO); 7.41 (1H, уш. с, H-5 фурана). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 152.25 (OCH=); 150.81 (C-2 фурана); 142.61 (C-5 фурана); 110.28 (C-4 фурана); 107.55 (C-3 фурана); 96.40 (C-2, $^1J_{\text{C,H}} = 161.1$); 86.66 (CH₂=); 73.31 (C-4,6); 70.20 (OCH₂); 34.36 (C-5); 17.35 (CH₃). Найдено, %: С 64.42; Н 7.18. С₁₂Н₁₆О₄. Вычислено, %: С 64.27; Н 7.19.

цис-5-Винилоксиметил-2-(2-фурил)-5-этил-1,3-диоксан (3b). Выход 5.47 г (92%) (метод А), 5.35 г (90%) (метод Б); кристаллы белого цвета, т. пл. 41 °С (гексан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 521 ср, 590 ср, 627 ср, 661 ср, 753 с, 776 ср, 801 ср, 815 с, 832 с, 849 ср, 882 ср, 894 ср, 926 с, 940 с, 958 пл, 971 с, 994 ср, 1013 с, 1030 с, 1059 с, 1103 с, 1148 с, 1157 с, 1200 с, 1217 пл, 1252 ср, 1278 сл, 1323 ср, 1360 ср, 1372 ср, 1380 ср, 1412 с, 1452 пл, 1470 с, 1506 ср, 1601 пл, 1621 с, 2807 сл, 2862 ср, 2887 ср, 2933 ср, 2965 ср, 2981 ср, 3042 сл, 3093 ср, 3120 сл. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.84 (3H, т, $^3J = 7.6$, CH₃); 1.29 (2H, к, $^3J = 7.6$, CH₂); 3.63 (2H, д, $^2J = 11.7$, H-4a,6a); 3.99 (2H, с, OCH₂); 4.01 (1H, д, д, $^3J = 6.7$, $^2J = 1.6$, =CH-*cis*); 4.11 (2H, д, $^2J = 11.7$, H-4e,6e); 4.27 (1H, д, д, $^3J = 14.3$, $^2J = 1.6$, =CH-*trans*); 5.50 (1H, с, H-2); 6.37 (1H, д, д, $^3J = 2.9$, $^3J = 1.6$, H-4 фурана); 6.45 (1H, д, $^3J = 2.9$, H-3 фурана); 6.52 (1H, д, д, $^3J = 14.3$, $^3J = 6.7$, =CHO); 7.40 (1H, уш. с, H-5 фурана). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 152.14 (OCH=); 150.84 (C-2 фурана); 142.59 (C-5 фурана); 110.26 (C-4 фурана); 107.54 (C-3 фурана); 96.49 (C-2); 86.55 (CH₂=); 72.53 (C-4,6); 66.85 (OCH₂); 36.42 (C-5); 24.03 (CH₂); 6.80 (CH₃). Найдено, %: С 65.63; Н 7.54. С₁₃Н₁₈О₄. Вычислено, %: С 65.53; Н 7.61.

Работа выполнена при финансовой поддержке Президентом РФ научных школ (НШ-263.2008.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. X. Li, M. Zhao, Y. R. Tang, C. Wang, Z. Zhang, S. Peng, *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 8 (2008).
2. T. Asaki, T. Aoki, T. Hamamoto, Y. Sugiyama, S. Ohmachi, K. Kuwabara, K. Murakami, M. Todo, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 981 (2008).
3. Ж. Даргазанли, Я. Эвонно, Д. Фрост, П. Ларденуа, М. Севрен, П. Жорж, Пат. РФ 2163601; *Б. И.*, № 6 (2001).
4. Н. И. Ненько, Т. П. Косулина, В. Г. Кульневич, В. П. Смоляков, Г. Е. Гоник, Ю. С. Поспелова, Л. Л. Кныр, А. Я. Барчукова, Е. П. Алешин, П. А. Галенко-Ярошевский, Пат. РФ 2042326; *Б. И.*, № 24 (1995).
5. Т. Д. Хлебникова, Е. А. Кантор, Н. А. Толмачева, Пат. РФ 2141202; *Б. И.*, № 32 (1999).
6. Е. В. Громачевская, Н. И. Ненько, Е. Б. Усова, В. Г. Кульневич, В. П. Смоляков, Ф. В. Квитковский, В. Г. Калашников, Пат. РФ 2138164; *Б. И.*, № 27 (1999).
7. M. A. Kousemaker, K. D. Thiele, WO Pat. 010131 (2005); <http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?wo=2005010131>
8. D. J. Miller, L. Peereboom, A. K. Kolah, N. S. Asthana, C. T. Lira, WO Pat. 093896 (2006); <http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?wo=2006093896>
9. D. J. Miller, L. Peereboom, A. K. Kolah, N. S. Asthana, C. T. Lira, US Pat. 7321052 (2008); <http://www.patentstorm.us/patents/7321056.html>
10. З. И. Зеликман, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 367 (1969). [*Chem. Heterocycl Comp.*, **5**, 278 (1969)].
11. Е. А. Кантор, Т. Д. Хлебникова, Г. А. Мельницкая, Пат. РФ 2086550; *Б. И.*, № 22 (1997).

12. В. Г. Кульневич, В. Г. Калашников, Т. П. Косулина, Н. И. Ненько, В. П. Смоляков, в кн. *Новые направления в химии циклических ацеталей*, под ред. И. Б. Абдрахманова, Уфа, 2002, с. 7.
13. Е. В. Громачевская, Ф. В. Квитковский, Е. Б. Усова, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 1137 (2004). [*Chem. Heterocycl Comp.*, **40**, 979 (2004)].
14. Y. Li, X. Zhang, T. Ren, J. Zhou, *Synth. Commun.*, **36**, 1679 (2006).
15. Б. А. Трофимов, *Гетероатомные производные ацетилена. Новые мономеры, реагенты и полупродукты*, Наука, Москва, 1981.
16. В. А. Трофимов, *Curr. Org. Chem.*, **6**, 1121 (2002).
17. Б. А. Трофимов, Н. К. Гусарова, *Успехи химии*, **76**, 550 (2007).
18. N. K. Gusarova, S. F. Malysheva, L. A. Oparina, N. A. Belogorlova, A. P. Tantsyrev, L. N. Parshina, B. G. Sukhov, R. T. Tlegenov, B. A. Trofimov, *ARKIVOC*, **vii**, 260 (2009).
19. L. A. Oparina, S. F. Malysheva, N. K. Gusarova, N. A. Belogorlova, O. V. Vysotskaya, A. V. Stepanov, A. I. Albanov, B. A. Trofimov, *Synthesis*, 3427 (2009).
20. Ю. Ю. Самитов, З. И. Зеликман, В. Г. Кульневич, *Журн. структур. химии*, **10**, 234 (1969).
21. Г. А. Мельницкая, А. Х. Курамшин, Т. Д. Хлебникова, И. А. Мельницкий, Е. А. Кантор, *Журн. структур. химии*, **38**, 1083 (1997).
22. Р. Р. Абзалимов, М. А. Хусаинов, Т. Д. Хлебникова, в кн. *Структура и динамика молекулярных систем*, Казань, 2003, с. 143.

Иркутский институт химии
им. А. Е. Фаворского СО РАН,
Иркутск 664033, Россия
e-mail: gusarovairk@rambler.ru

Поступило 30.07.2009