

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДК 547.294.314.07(088.8)

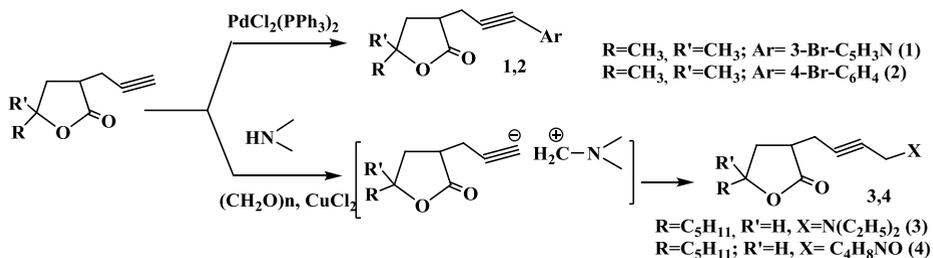
НОВЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 5,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-3-(ПРОП-2-ИНИЛ)ДИГИДРОФУРАН-2(3*H*)-ОНОВ

Бутанолидное кольцо является составной частью многих природных соединений. В последние годы ведутся интенсивные исследования по выделению и установлению строения поли- и гетероциклических соединений, содержащих бутанолидное кольцо [1-4]. Большой интерес к этим соединениям объясняется высокой биологической активностью их различных производных как природного происхождения, так и синтетических аналогов [5-7]. Из сказанного очевидно, что разработка новых методов синтеза лактонсодержащих соединений представляет актуальную задачу.

Ранее нами было разработано множество способов получения различных функционально замещенных бутанолидов, на основе которых был синтезирован большой ряд их производных, обладающих ценными свойствами [8,9]. В данной работе приводятся результаты исследований, позволяющих сохранить тройную связь в молекуле и создать новую функциональную группу. В литературе описаны единичные соединения подобной структуры, синтез которых связан с труднодоступными исходными соединениями, а также катализаторами [10,11]. С целью расширения ассортимента указанных соединений и разработки новых методов синтеза полифункциональных бутанолидов в качестве объектов исследований нами выбраны 5,5-дизамещенные-3-(проп-2-инил)дигидрофуран-2(3*H*)-оны, обладающие большим синтетическим потенциалом.

С целью разработки способа получения дизамещенных алкинилбутанолидов нами изучено поведение 5,5-дизамещенных-3-(проп-2-инил)дигидрофуран-2(3*H*)-онов в условиях реакций Соногаширы и аминометилирования по Манниху. Эти методы широко применяются в тонком органическом синтезе для арилирования и аминометилирования терминальной ацетиленовой группы, однако в литературе отсутствуют данные о применении указанных реакций в области химии лактонов.

Нами установлено, что при взаимодействии пропилилбутанолидов с арилгалогенидами в присутствии палладиевых катализаторов образуются 2-(4-арил-бут-2-ин-1-ил)-4-замещенные дигидрофуран-2(3*H*)-оны. С другой стороны, показано, что исходные пропилилбутанолиды со вторичными аминами и параформом в присутствии хлористой меди образуют 2-(4-замещенные-2-бут-1-инил)-4-замещенные дигидрофуран-2(3*H*)-оны, содержащие аминный фрагмент, в частности, диалкиламино или морфолино группы.



Найдены оптимальные условия проведения указанных реакций, а также установлено, что, независимо от структуры использованных арилгалогенидов и аминов, целевые продукты получаются с высокими выходами.

Таким образом, в результате проведенных исследований нам удалось пропилилбутанолиды вовлечь в реакции Соногаширы и Манниха, разработать общие методы синтеза бутанолидов ранее не известного строения, содержащих дизамещенную ацетиленовую группу, расширить ассортимент потенциально биологически активных бутанолидов.

Экспериментальная часть

ИК-спектры веществ **1-4** получали на приборе "Nikolet Ftir Nexus". Спектры ЯМР ^1H растворов веществ в DMSO-d_6 получали на приборе "Varian Model Mercuri-500 (500 МГц)". Для ТСХ применяли пластины "Silufol UV-254", элюент – уксусная кислота:метанол:бензол – 1:1:4, проявление – парами йода. Температуры плавления кристаллических соединений определяли на микронагревательном столике марки Voetius.

Синтез исходных 5,5-дизамещенных-3-(проп-2-инил)дигидрофуран-2(3*H*)-онов описан в работе [12].

Общая методика получения 3-(3-арил)проп-2-инил-5,5-диметилдигидрофуран-2(3*H*)-онов (1,2). В колбу Шленка помещают 1 экв. арилбромида, 0.1 моля сокатализатора – CuI , из колбы максимально отсасывают воздух и наполняют аргоном (процесс повторяют 2-3 раза). К смеси добавляют палладиевый катализатор, ДМФА (8 мл на 0.3 г арилбромид), 1 экв. триэтиламина и 1.5 экв. соответствующего бутанолида. Смесь нагревают на масляной бане 2-3 ч при 90-100°C. За ходом реакции наблю-

дают методом ТСХ. После удаления растворителя конечный продукт очищают методом колоночной хроматографии.

3-(3-(3-Бромпиридин-2-ил)проп-2-инил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (1). Выход 76%, т.пл. 68-70°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д., Гц: 1.40 (с, 3H, Me); 1.49 (с, 3H, Me); 2.10-2.15 (м, 1H, CH_2CMe); 2.43, 2.45 (дд, 1H, $^3J = 8.9$, CH_2CMe); 2.77, 2.80 (д, 1H, $^3J = 8.5$, CH_2C); 3.00, 3.04 (д, 1H, $^3J = 4.4$, CH_2C); 3.07-3.14 (м, 1H, CHCO); 7.08 (дд, 1H, $^3J = 8.2$, $^4J = 4.6$, NH пиридин); 7.86 (дд, 1H, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.5$, NH пиридин); 8.46 (дд, 1H, $^3J = 4.6$, $^4J = 1.2$, NH пиридин). Спектр ЯМР ^{13}C : 20.9 (CH_2), 27.1, 28.9 (Me), 40.0 (CH), 40.6 (CH_2), 81.0, 82.7, 91.7 (C), 123.6, 139.8 (CH), 143.4 (C), 148.2 (CH), 176.3 (C=O). Масс-спектр (GC, 70eV): m/z (%) = 309 (74), M^+ , 307 (74), 292 (72), 264 (65), 252 (64), 250 (50), 248 (60). Найдено, %: C 54.65; H 4.65; Br 26.10; N 4.60. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: C 54.56; H 4.58; Br 25.93; N 4.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3040 (CHар.); 2230 (C \equiv C); 1750 (C=Олактон); 1610 (C=C ар.); 1120, 1270 (C-O-C).

3-(3-(4-Бромфенил)проп-2-инил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (2). Выход 56%, т.пл. 81-83°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д., Гц: 1.40 (с, 3H, Me); 1.49 (с, 3H, Me); 2.05-2.09 (м, 1H, CH_2CMe); 2.35, 2.37 (дд, 1H, $^3J = 9.1$, CH_2CMe); 2.71, 2.75 (д, 1H, $^3J = 7.6$, CH_2C); 2.85, 2.88 (д, 1H, $^3J = 4.4$, CH_2C); 3.01-3.08 (м, 1H, CHCO); 7.22-7.24 (м, 2H, CHPh); 7.39-7.42 (м, 2H, CHPh). Спектр ЯМР ^{13}C : 20.8 (CH_2); 27.3, 29.0 (Me); 40.2 (CH); 40.3 (CH_2); 81.7, 82.6, 87.2, 122.1, 122.2 (C); 131.5, 133.1 (CH); 176.6 (C=O).

Масс-спектр (GC, 70eV): m/z (%) = 308 (7) M^+ ; 306 (6); 250 (100); 222 (13); 195 (21); 171 (59); 141 (25); 115 (57); 43 (31). Найдено, %: C 58.55; H; 5.05; Br 26.10. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$. Вычислено, %: C 58.65; H 4.92; Br 26.01. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3050 (CHар.); 2230 (C \equiv C); 1760 (C=Олактон); 1605 (C=C ар.); 1185, 1264 (C-O-C); 825 (C-Br).

Общая методика получения 2-(4-замещенных-бут-2-ин-1-ил)-4-замещенных дигидрофуран-2(3H)-онов (3,4). В колбу помещают 0.035 моля 2-пропаргил-4-замещенного бутанолида, 0.053 моля вторичного амина, 1.6 г (0.05 моля) параформа, 0.4 г хлористой меди в 55 мл абс. диоксана. Смесь нагревают на масляной бане при 95-100°C в течение 8 ч, затем в вакууме водоструйного насоса отгоняют диоксан, и реакционную смесь охлаждают. Остаток подкисляют раствором соляной кислоты до pH 2-3 и экстрагируют эфиром. Водный слой при охлаждении подщелачивают раствором аммиака до pH 7-8, экстрагируют эфиром, экстракты промывают водой и сушат над безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют.

3-(4-(Диэтиламино)бут-2-инил)-5-пентилдигидрофуран-2(3H)-он (3). Выход 79%, т.кип. 160-161/1, n_D^{20} 1.4745, d_4^{20} 0.9591. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.90 т (3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$); 1.05 т (6H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 1.25 м (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.30 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.50 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 1.90 д и 2.15 д (2H, CH_2 в цикле); 2.30 м (1H, CH в цикле); 2.40 м (4H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 2.20 м и 2.45 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$); 3.40 м (2H, NCH_2); 4.40 м (1H,

CHO). Найдено, %: С 73.28; Н; 10.10; N 5.00. $C_{17}H_{29}NO_2$. Вычислено, %: С 73.07; Н 10.46; N 5.01. R_f 0.40. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2130 (C≡C); 1770 (C=Олактон); 1140, 1240 (C-O-C). Оксалат, т.пл. 103-105°C.

3-(4-Мрорфолинобут-2-инил)-5-пентилдигидрофуран-2(3H)-он (4). Выход 68%, т.кип. 189-190/1, n_D^{20} 1.4910, d_4^{20} 1.0429. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.90 т (3H, $CH_3(CH_2)_4$); 1.23 м (4H, $CH_3CH_2CH_2CH_2$); 1.32 м (2H, $CH_3CH_2CH_2$); 1.50 м (2H, CH_2CH_2CH); 1.90 д и 2.15 д (2H, CH_2 в цикле); 2.30 м (1H, CH в цикле); 2.20 м и 2.45 м (2H, $CH_2C\equiv$); 2.50 т (4H, N(CH_2)₂ морф.); 3.37 с (2H, $NCH_2C\equiv$); 3.65 м (4H, 2 CH_2O морф.). 4.30 м (1H, CHO). Найдено, %: С 69.33; Н; 9.00; N 4.66. $C_{17}H_{27}NO_3$. Вычислено, %: С 69.59; Н 9.28; N 4.77. R_f 0.56. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2160 (C≡C); 1765 (C=Олактон); 1120, 1240 (C-O-C). Оксалат, т.пл. 132-134°C.

5,5-ԵՐԿՏԵՂԱԿԱՎՎԱԾ-3-(ՊՐՈՊ-2-ԻՆԻԼ)ԴԻՆԻԴՐՈՖՈՐԱՆ-2(3H)-ՈՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

**Տ. Վ. ԴՈՉԻԿՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Վ. Ս. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ,
Է. Վ. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ա. Մ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Տ. Վ. ԳՐԻԳՐՅԱՆ և Պ. ԼԱՆԳԵՐ**

Առաջին անգամ ուսումնասիրվել է 5,5-երկտեղակալված-3-(պրոպ-2-ինիլ)դինիդրոֆուրան-2(3H)-ոնների վարքը Սոնոգաշիրայի արիլացման և Մաննիխի ամինոմեթիլացման ռեակցիաների պայմաններում: Ցույց է տրվել, որ Սոնոգաշիրայի ռեակցիայի պայմաններում ծայրային հոսակի կապը հեշտությամբ ենթարկվում է արիլացման, առաջացնելով քրոս-համակցման վերջանյութ: Հաստատվել է, որ երկրորդային ամինների և պարաֆորմի հետ $CuCl_2$ -ի ներկայությամբ ելային բուտանոլիդները հաջողությամբ ենթարկվում են ամինոմեթիլացման, որը հնարավորություն է տալիս ամինային խումբ ներմուծելով պահպանել հոսակի կապը: Անկախ արիլհալոգենիդների և ամինների կառուցվածքից, մշակված մեթոդները թույլ են տալիս ընտրողաբար իրականացնել գործընթացը, սինթեզել բուտանոլիդների պոլիֆունկցիոնալ ածանցյալներ և ընդլայնել պոտենցիալ կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների ընտրանին:

NEW CONVERSIONS OF 5,5-DISUBSTITUTED-3-(PROP-2-YNYL)DIHYDROFURAN-2(3H)-ONES

**T. V. GHOSHIKYAN^a, M. A. SAMVELYAN^a, V. S. HARUTYUNYAN^a,
E. V. HARUTYUNYAN^a, A. M. PETROSYAN^a, T. V. GRIGORYAN^a and P. LANGER^b**

^a) Yerevan State University

1, Alex Manoulyan Str., 0025, Yerevan, Armenia
E-mail: msamvelyan@ysu.am

^b) Universität Rostock, Institut für Chemie

3a Albert-Einstein Str., 18059, Rostock, Germany
E-mail: peter.langer@uni-rostock.de

^c) Leibniz-Institut für Katalyse an der Universität Rostock e.V.

29 a Albert Einstein Str., 18059, Rostock, Germany

Sonogashira and Mannich aminomethylation reactions of 5,5-disubstituted-3-(prop-2-ynyl)dihydrofuran-2(3H)-ones were carried out for the first time. It was shown that

under Sonogashira reaction conditions the arylation of a terminal triple bond ran smoothly to form desired cross-coupling products.

It was demonstrated that the reaction of initial butanolides with tertiary amines and paraformaldehyde resulted in aminomethylation in the presence of CuCl_2 . The reaction provides high yields and allows to introduce an amino group while preserving the triple bond. Regardless of the structure of aryl halides and amines the developed procedures make it possible to carry out the reactions in high yields. In fact, established methods provide the synthesis of various functionalized butanolides and thus extend the library compounds with potential biological activity.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Xue Y.-B., Zhang Y.n-L., Yang J.-H. // Chem.Pharm.Bull., 2010, v. 58(12), p. 1606.
[2] Zhou H., Zhu T., Cal Sh.. Chem.Pharm.Bull. // 2011, v. 59 (6), p. 762.
[3] Pudhom K., Nuanyai Th., Matsubar K.. Chem.Pharm.Bull. // 2012, v. 60 (12), p.1538.
[4] Zhang De-Wu, Liu Xiao, Xie Dan. Chem.Pharm.Bull. // 2013, v. 61 (5), p. 576.
[5] Trmcic M.V., Matovic R.V., Tovilovic G.I. // Org. Biomol.Chem., 2012, v. 10, p. 4933.
[6] Thomanek H., Schenk S.T., Stein E. // Org. Biomol. Chem., 2013, v. 11, p. 6994.
[7] Vouaniou H., Tapia R., José Cano M. // Org. Biomol. Chem., 2014, v. 12, p. 667.
[8] Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. // ЖОрХ, 2008, т. 44, вып. 12, с. 1826.
[9] Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. // Хим.-фарм.ж., 2009, т. 43, №3, с. 22.
[10] Sridharan V., Fan L., Takizawa Sh., Suzuki T., Sasai H. // Org.Biomol. Chem., 2013, 11, 5936.
[11] Harschneck T., Kirsch S.F., Wegener M. // SYNLETT, 2011, №8, p 1151.
[12] Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. // ЖОрХ, 2008, т. 44, вып. 12, с. 1826.

a) Ереванский государственный университет

Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1

E-mail: msamvelyan@ysu.am

b) Институт химии Ростокского университета

Германия, 18059, Росток, ул. А. Эйнштейна, 3а

c) Институт катализа при Ростоксом университете

Германия, 18059, Росток, ул. А. Эйнштейна, 29а

E-mail: peter.langer@uni-rostock.de

Т. В. КОЧИКЯН^a

М. А. САМВЕЛЯН^a

В. С. АРУТЮНЯН^a

Э. В. АРУТЮНЯН^a

А. М. ПЕТРОСЯН^{a,b,c}

Т. В. ГРИГОРЯН^{a,b}

П. ЛАНГЕР^{b,c}

Поступило 6 VI 2014