

Т. В. Московкина

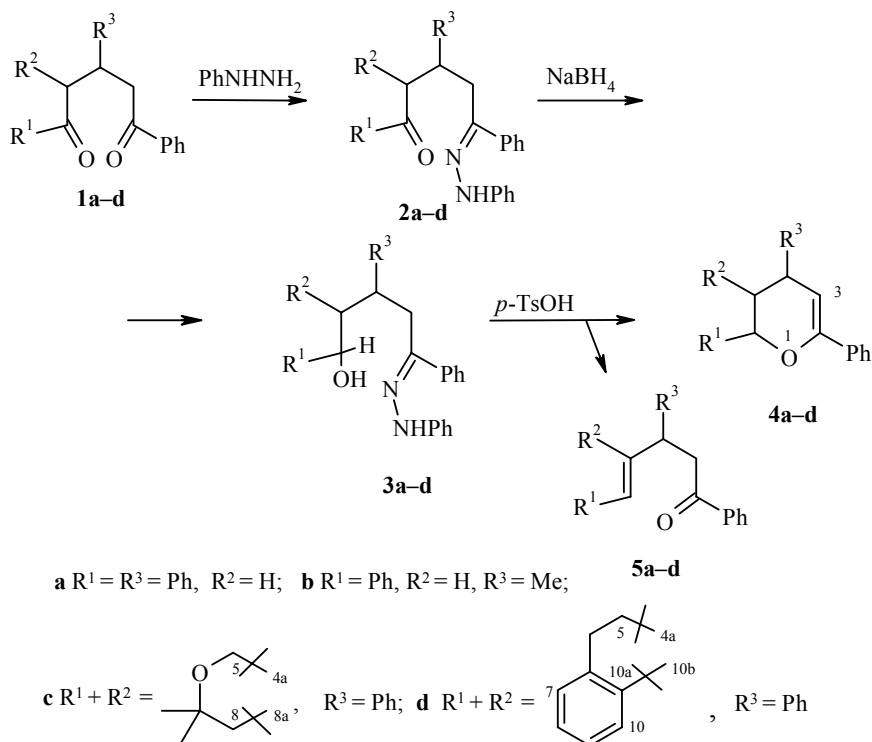
**НОВАЯ РЕАКЦИЯ ФЕНИЛГИДРАЗОНОВ 1,5-ДИКЕТОНОВ.
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ДИГИДРОПИРАНА**

Показано, что монофенилгидразоны 1,5-дикетонов при восстановлении боргидридом с последующей обработкой образующихся гидразоноспиртов кислотными агентами превращаются в производные дигидропирана с отщеплением фенолгидразина в виде соответствующей соли. В качестве побочных продуктов этой реакции выделены γ,δ -ненасыщенные кетоны. Высказаны соображения о путях образования этих соединений.

Ключевые слова: дигидропираны, 1,5-дикетоны, монофенилгидразоны, ненасыщенные кетоны, боргидридное восстановление, циклизация.

1,5-Дикетоны и их производные являются доступными синтонами для синтеза различных гетероциклических систем. Например, на основе фенолгидразонов 1,5-дикетонов получены пиридокарбазолы [1], индолакридины [2], циннолины [3], производные индола [4], а из бисфенилгидразона гептан-2,6-диона синтезирован гомолог вибриндола, антибиотика дииндолилметанового ряда [5].

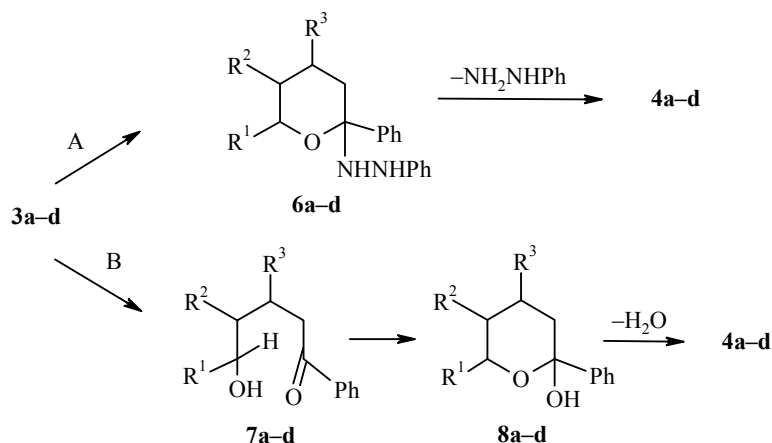
В настоящей работе показано, что монофенилгидразоны **2a-d**, полученные из 1,5-дикетонов **1a-d**, превращаются в производные дигидропирана **4a-d** при боргидридном восстановлении с последующей обработкой реакционных смесей кислотными агентами.



Монофенилгидразоны **2a-d** получили при взаимодействии с солянокислым фенилгидразином при кипячении в спирте в присутствии ацетата натрия. Соединения **2a-c** были известны ранее [3, 4], а гидразон **2d** получен впервые.

Реакция получения дигидропиранов **4a-d** из фенилгидразонов **2a-d** может быть проведена в один или два этапа, т. е. без выделения или с выделением промежуточных гидразонспиртов **3a-d**. Последние, после боргидридного восстановления гидразонов **2a-d** в этиловом или изопропиловом спиртах, получают с хорошими выходами, а при обработке *n*-толуолсульфонокислотой или абсолютным спиртом, насыщенным хлористым водородом, дают производные **4a-d** и фенилгидразин в виде соли соответствующей кислоты. Выходы целевых соединений **4a-d** составляют 30–50%.

Их образование можно представить как результат циклизации гидразонспиртов и последующего отщепления фенилгидразина (путь А). Менее вероятным мы считаем путь В через гидролиз гидразонного фрагмента, последующую циклизацию кетолов **7a-d** и дегидратацию гидрокситетрагидропиранов **8a-d**. В самом деле, в условиях указанной выше кислотной обработки исходных **2a-d** их гидразонные группы не гидролизировались, как было установлено с помощью ТСХ. Можно предположить, что и в гидразонспиртах **3a-d** такой гидролиз также не происходит.



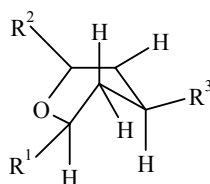
Свойства и спектральные данные полученных соединений приведены в таблице. Следует отметить, что в ИК спектре гидразона **2c** имеется полоса поглощения при 1700 см^{-1} , что подтверждает образование гидразона по карбонилу фенацильного типа. Соответственно, в ИК спектрах гидразонов **2a,b,d** полосы валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ наблюдаются при $1670\text{--}1678 \text{ см}^{-1}$. Для гидразона **2d** выбор в пользу приведенной структуры сделан на основании его масс-спектра. В масс-спектре электронного удара ранее неизвестного гидразона **2d** имеется не только пик молекулярного иона* 444 , но и пик фрагментарного иона 298 , соответствующий отщеплению боковой цепи с разрывом связи $\text{C}\text{--}\text{C}$ в β -положении к карбонильной группе тетралонового фрагмента молекулы.

* Здесь и далее для пиков ионов даны значения m/z .

Гидразоноспирты **3a–d** не имеют в ИК спектрах полос валентных колебаний карбонильной группы, но в них имеются полосы гидроксильной группы при 3580–3600, а также полосы связей N–H при 3296–3340 и C=N при 1602 см⁻¹.

Строение дигидропиранов **4a–d**, кроме данных спектров ЯМР, приведенных в таблице, подтверждается данными ИК, масс- и УФ спектров. Так, в их ИК спектрах отсутствуют полосы валентных колебаний групп C=O и O–H, но имеются полосы связи C=C при 1645–1652 см⁻¹. В УФ спектрах (изопропиловый спирт–вода) максимумы поглощения наблюдаются при 270 нм. В масс-спектрах соединений **4a,b,d** имеются пики молекулярных ионов 312, 250 и 338, а в масс-спектре хемоионизации соединения **4c** – пик иона 321 [M+H]⁺.

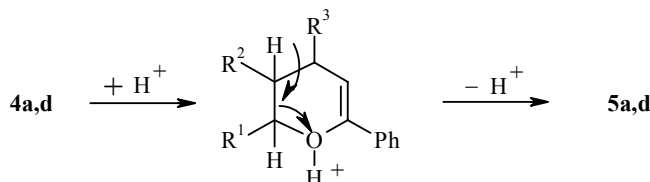
Особенности спектров ЯМР ¹H соединений **4a,b** позволяют сделать некоторые предположения о стереохимии этих соединений. Так, в спектрах **4a,b** сигналы протонов H-6 наблюдаются в виде дублета дублетов при 5.06 м. д. Наличие КССВ аксиально-аксиального типа ($J = 10$ Гц) показывает, что этот протон имеет аксиальную ориентацию. Винильный протон H-3 дает дублеты дублетов при 5.59 и 5.42 м. д. ($J_1 = 4.6$, $J_2 = 1.2$ Гц в спектре **4a** и $J_1 = 4.4$, $J_2 = 1.0$ Гц в спектре **4b** соответственно). Вероятно, малая константа – результат так называемого W-взаимодействия с одним из протонов в положении 5. Тогда стереохимически эти соединения соответствуют формуле **9**.



9

В качестве побочных продуктов в изученной реакции были выделены непредельные кетоны **5a,d**. Строение кетонов **5a,d** доказано данными спектров ЯМР, ИК и масс-спектров, а для соединения **5d** – еще и 2D ЯМР спектроскопией, а именно: экспериментами ¹H, ¹H–COSY и HMQC, позволившими выявить все спиновые системы (таблица). Их масс-спектры имеют пики молекулярных ионов при тех же значениях m/z , как и спектры соответствующих дигидропиранов **4a,d**.

Предположительно, эти соединения образуются из соответствующих дигидропиранов по приведенной ниже схеме, что подтверждено экспериментом по превращению **4a**→**5a** при обработке абсолютным спиртом, насыщенным HCl.



Т а б л и ц а 1

Свойства дигидропиранов 4a–d и непредельных кетонов 5a,d

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Масс-спектр, <i>m/z</i>	Выход, %
		С	Н			
4a	C ₂₃ H ₂₀ O	<u>88.56</u> 88.46	<u>6.27</u> 6.41	120	312 [M] ⁺	66
4b	C ₁₈ H ₁₈ O	<u>86.62</u> 86.40	<u>7.10</u> 7.20	100–101	250 [M] ⁺	30
4c	C ₂₃ H ₂₀ O	<u>86.00</u> 86.25	<u>6.10</u> 6.25	88–90	320 [M] ⁺	40
4d	C ₂₅ H ₂₂ O	<u>88.54</u> 88.75	<u>6.28</u> 6.50	63–64	338 [M] ⁺	50
5a	C ₂₃ H ₂₀ O	<u>88.42</u> 88.46	<u>6.30</u> 6.41	78	312 [M] ⁺	30
5d	C ₂₅ H ₂₂ O	<u>88.68</u> 88.75	<u>6.60</u> 6.50	64	339 [M+H]	24

Т а б л и ц а 2

Спектры дигидропиранов 4a–d и непредельных кетонов 5a,d

Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H, δ , м. д. (<i>J</i> , Гц)
4a	1652 (C=C)	5.59 (1H, д. д, <i>J</i> ₁ = 4.6, <i>J</i> ₂ = 1.2, H-3); 5.06 (1H, д. д, <i>J</i> ₁ = 10.0, <i>J</i> ₂ = 2.7, H-6); 3.67 (1H, м, H-4); 2.38 (1H, д. д. д, <i>J</i> ₁ = 6.3, <i>J</i> ₂ = 10.0, <i>J</i> ₃ = 13.7, H _a -5); 2.18 (1H, д. д. т, <i>J</i> ₁ = 13.7, <i>J</i> ₂ = 2.7, <i>J</i> ₃ = 1.2, H _c -5)
4b	1650 (C=C)	5.42 (1H, д, <i>J</i> ₁ = 1.0, <i>J</i> ₂ = 4.4, H-3); 5.05 (1H, д. д, <i>J</i> ₁ = 2.7, <i>J</i> ₂ = 9.5, H-6); 2.42 (1H, д. д. д, <i>J</i> ₁ = 3.2, <i>J</i> ₂ = 6.7, <i>J</i> ₃ = 13.4, H-4); 2.10 (1H, д. д. д, <i>J</i> ₁ = 6.1, <i>J</i> ₂ = 9.5, <i>J</i> ₃ = 13.7, H _a -5); 1.83 (1H, д. д. т, <i>J</i> ₁ = 1.2, <i>J</i> ₂ = 3.7, <i>J</i> ₃ = 13.7, H _c -5); 1.17 (3H, д, <i>J</i> ₁ = 4.9, CH ₃)
4c	1650 (C=C)	5.38 (1H, д, <i>J</i> = 3.6, H-3); 4.51 (1H, м, H-8a); 3.71 (2H, м, H-5); 3.53 (1H, д. д, <i>J</i> ₁ = 3.6, <i>J</i> ₂ = 6.1, H-4); 1.98 (1H, м, H-4a); 1.66 (1H, д. д, <i>J</i> ₁ = 4.1, <i>J</i> ₂ = 13.7, H _c -8); 2.05 (1H, д. д, <i>J</i> ₁ = 8.0, <i>J</i> ₂ = 13.7, H _a -8); 1.26 (3H, с, CH ₃); 1.38 (3H, с, CH ₃)
4d	1656 (C=C)	5.47 (1H, д, <i>J</i> = 2.8, H-3); 4.95 (1H, д, <i>J</i> = 2.8, H-10b); 3.45 (1H, д. д, <i>J</i> ₁ = 2.8, <i>J</i> ₂ = 6.0, H-4); 1.88 (1H, м, H-4a); 3.0 (2H, м, H-6); 2.7 (2H, м, H-5)
5a	1648 (C=C), 1681(CO)	3.51 (2H, АВ часть АВХ системы <i>J</i> ₁ = 7.0, <i>J</i> ₂ = 2.2, <i>J</i> ₃ = 16.7, 2H-2); 4.31 (1H, м, H-3); 6.41 (1H, м, H-4)
5d	1652 (C=C), 1678 (CO)	3.46 (1H, д. д, <i>J</i> ₁ = 7.3, <i>J</i> ₂ = 16.6, H-2); 3.64 (1H, д. д, <i>J</i> ₁ = 7.2, <i>J</i> ₂ = 16.6, H-2); 4.24 (1H, т, <i>J</i> = 7.5, H-3); 6.35 (1H, уш. д, <i>J</i> = 1.4, H-5); 2.17 (2H, м, 2H-6); 2.72 (2H, м, 2H-7)

Основным методом получения дигидропирановых производных яв-

ляется диеновый синтез из α,β -непредельных кетонов и различных соединений, имеющих двойную связь [6–9]. Некоторые соединения, имеющие карбонильные группы в положениях 1, 5, также удавалось превратить в такие производные. Так, известен синтез дигидропиранов из ε -кетокислот при действии на них уксусного ангидрида [10]. Оксопропилпиразолонны гетероциклизуются при ионном гидрировании триэтилсианом и трифторуксусной кислотой в присутствии каталитических количеств эфирата трехфтористого бора с образованием замещенных 5,6-дигидропирано[3,2-*d*]-пиразолов [11]. Хотя синтезы дигидропиранов из самих 1,5-дикетонов не были описаны, различные трикетоны типа оксо-1,5-дикетонов при ионном или каталитическом гидрировании над никелем Ренея или при боргидридном восстановлении превращались в дигидропирановые производные, имеющие кетогруппу, сопряженную с двойной связью дигидропиранового ядра [11]. В то же время 2-(1,3-дифенил-3-оксопропил)тетралон-1 (**1d**) при каталитическом гидрировании на Ni_{сk}, при 150 °С в среде уксусной кислоты претерпевает восстановление карбонильных групп и гетероциклизацию, ведущую к соответствующему тетрагидропирану [11].

Трансформация монофенилгидразонов 1,5-дикарбонильных соединений в производные дигидропирана ранее известна не была. Таким образом, нами обнаружено новое направление превращений этих легко доступных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе Bruker WM-250 (250 МГц) в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС, ИК спектры – на спектрометре Spectrum BX-2 FT-IR System (Perkin–Elmer). Масс-спектры получали на спектрометрах LKB 9000S с прямым вводом образца в ионный источник, ионизирующее напряжение 70 эВ. ВЭЖХ-МС проводили на хромато-масс-спектрометре Agilent 1100 Series LC/MSD (Hewlett Packard, США) с использованием колонки LiChroCART CN (4 × 250 мм, зернение сорбента 5 мкм) при температуре термостата 40 °С в режиме линейного градиентного элюирования (30–70% водный ацетонитрил) со скоростью 2 °С/мин. Скорость элюирования 0.5 мл/мин, детектирование по электронным спектрам поглощения (200–300 нм), ионизация – электроспреей при атмосферном давлении, режим регистрации положительных ионов, напряжение на ионизаторе 70 В, напряжение в ионизационной камере 4 кВ, поток газа-осушителя (азот) 6 л/мин, давление газа распылителя (азот) 50 кг/см². Диапазон регистрируемых масс *m/z* 150–700.

Температуру плавления выделенных соединений определяли на столике Voetius. Для колоночной хроматографии низкого давления использовали силикагель L (Chemapol, бывшая Чехословакия) или оксид алюминия. Контроль за ходом реакций и разделением реакционных смесей осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil, обнаружение пятен в УФ свете или парами иода.

Монофенилгидразоны 1,5-дикетонов 2a–d получают как описано в работе [4]. Соединения **2a–c** были известны ранее [3, 4]. Монофенилгидразон **2d**, выход 90%, т. пл. 131 °С (из спирта). Найдено, %: С 84.00; Н 6.25; N 6.47. C₃₁H₂₈N₂O. Вычислено, %: С 83.78; Н 6.30; N 6.30. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1605 (C=N), 1671 (C=O), 3260 (N–H). Масс спектр (ЭУ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 444 [M]⁺ (20); 335 (7); 298 (70); 99 (90); 57 (100).

Восстановление монофенилгидразонов 2a–d с последующей гетероциклизацией. А. К раствору 1 ммоль гидразона **2a–d** в 20 мл изопропилового спирта прибавляют 0.152 г (4 ммоль) NaBH₄ и кипятят 2 ч. Растворитель удаляют при нагревании на водяной бане, к полученному остатку прибавляют 30 мл воды и 30 мл эфира. Эфирный слой отделяют, промывают водой до нейтральной реакции, сушат MgSO₄ и упаривают. Остаток кипятят с 10 мл 0.6% раствора *n*-толуолсульфокислоты в абсолютном бензоле с ловушкой Дина–Старка. Из реакционной смеси отгоняют растворитель, остаток обрабатывают 20 мл воды и

20 мл эфира. Эфирный слой отделяют, промывают водой до нейтральной реакции, сушат $MgSO_4$ и упаривают. Остаток хроматографируют на колонке с оксидом алюминия в системе этилацетат–петролейный эфир, 1 : 50. Получают, соответственно, 2,4,6-трифенил-5,6-дигидропиран (**4a**), 2,6-дифенил-4-метил-5,6-дигидропиран (**4b**), 7,7-диметил-2,4-дифенил-4a,7,8,8a-тетрагидро-4H,5H-пирано[4,3-b]пиран (**4c**), 2,4-дифенил-4a,5,6,10b-тетрагидро-4H-бензо[h]хромен (**4d**) и, в качестве побочных продуктов, непредельные кетоны 1-оксо-1,3,5-трифенилпентен-4 (**5a**) и 1-(1,2-дигидронафтил-3)-1,3-дифенилпропанон-3 (**5d**) (табл. 1 и 2).

Б. Реакцию восстановления проводят как описано выше. Гидразоноспирты **3c,d** кристаллизуют из спирта, а гидразоноспирты **3a,b** очищают колоночной флеш-хроматографией на оксиде алюминия в градиенте растворителей этилацетат–петролейный эфир 1:50 → 1:1. Соединение **3a**, выход 88%, масло. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1602 (C=N), 3600 (OH), 3340 (N-H). Соединение **3b**, выход 57%, масло. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1602 (C=N), 3592 (OH), 3300 (NH). Соединение **3c**, выход 93%, т. пл. 110–112 °C (из спирта). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1602 (C=N), 3578 (O-H), 3264 (N-H). Масс-спектр (ХИ), m/z (I, %): 429 $[M+H]^+$. Соединение **3d**, выход 73%, т. пл. 176 °C (из спирта). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1602 (C=N), 3591 (O-H), 3260 (N-H). Масс-спектр (ЭУ), m/z (I, %): 446 $[M]^+$, 428 $[M^+-H_2O]$, 298, 167.

Полученные гидразоноспирты циклизуют как описано выше, константы, аналитические и спектральные данные продуктов циклизации **4a–d** приведены в табл. 1 и 2.

Получение непредельного кетона 5a из дигидропирана 4a. Раствор 30 мг дигидропирана **4a** в 2 мл абсолютного этанола, насыщенного HCl, нагревают 1 ч. Этанол отгоняют в вакууме, к остатку прибавляют 5 мл воды и 5 мл эфира, эфирный слой промывают водой, сушат $MgSO_4$, эфир отгоняют, остаток очищают колоночной флеш-хроматографией на оксиде алюминия в системе этилацетат–петролейный эфир, 1 : 50. Получают 19 мг (65%) кетона **5a**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. В. Московкина, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 46 (1986).
2. Т. В. Московкина, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 822 (1983).
3. Т. В. Московкина, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 645 (1976).
4. Т. В. Московкина, *ХГС*, 1355 (2002).
5. Т. В. Московкина, Т. В. Пянзин, В. В. Исаков, *ХГС*, 281 (2001).
6. A. Sera, M. Ohara, H. Yamada, E. Egashira, N. Ueda, J. Setsune, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 1912 (1994).
7. W. G. Dauben, H. O. Krabbenhoft, *J. Org. Chem.*, **42**, 282 (1977).
8. R. I. Longley Jr, W. S. Emerson, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3079 (1950).
9. G. Dujardin, M. Maudet, E. Brown, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8619 (1994).
10. M. Trolliet, R. Longegari, J. Dreux, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1484 (1974).
11. В. Г. Харченко, Н. В. Пчелинцева, Л. И. Маркова, О. В. Федотова, *ХГС*, 1155 (2000).

Дальневосточный государственный
университет,
Институт химии и прикладной экологии,
Владивосток 690600, Россия
e-mail: innast@imb.dvo.ru

Поступило в редакцию 26.04.2004