

В. И. Тыворский, А. В. Пукин, Д. Н. Бобров

КОНДЕНСАЦИЯ СТЕРЕОИЗОМЕРНЫХ
2-АЦЕТИЛ-2,3-ДИФЕНИЛОКСИРАНОВ
С ЭТИЛТРИФТОРАЦЕТАТОМ

Взаимодействие *E*-2-ацетил-2,3-дифенилоксирана с этилтрифторацетатом в присутствии изопропилата натрия приводит к 3-гидрокси-6-трифторметил-2,3-дифенил-2,3-дигидро-4Н-пиран-4-ону. *Z*-Ацетилоксиран в тех же условиях в результате ретроальдольного расщепления первичного продукта циклоконденсации образует 3-гидрокси-5-трифторметил-2-фенилфуран.

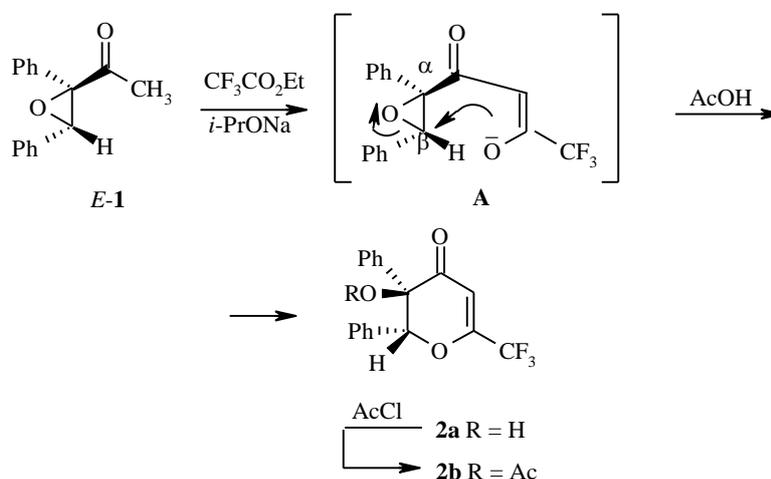
Ключевые слова: *E*- и *Z*-2-ацетил-2,3-дифенилоксираны, этилтрифторацетат.

Замещенные α - и γ -пироны, а также различного строения фураноны, содержащие в составе молекулы *цис*-стильбеновый фрагмент, представляют интерес как вещества, склонные к фотоиндуцированным превращениям. Подобные соединения проявляют фотохромные свойства [1] и могут быть использованы в синтезе производных фенантрена [1–3], пентагелицена [4]. В то же время известно, что введение перфторалкильных групп в пирановые системы, в частности кумарины, которые успешно применяются для генерирования излучения в лазерах [5–7], а также как флуоресцентные метки для биохимических исследований [8, 9], приводит к повышению устойчивости к фотоокислению и влияет на растворимость и спектральные характеристики красителей [7, 10].

Нами показано, что взаимодействием 2-ацетилоксиранов с эфирами перфторалкановых кислот и последующей дегидратацией продуктов этой реакции могут быть получены различные 2-перфторалкил-4Н-пиран-4-оны [11]. В настоящей работе с целью изучения применимости данного подхода для синтеза указанных соединений, содержащих две вицинально расположенные фенильные группы, осуществлена конденсация стереоизомерных 2-ацетил-2,3-дифенилоксиранов (*E*-, *Z*-**1**) с этилтрифторацетатом.

Реакция оксирана *E*-**1** с этилтрифторацетатом в присутствии изопропилата натрия, как и ожидалось [11, 12], привела к гидроксидигидропиранону **2a** с выходом 80%. Относительное расположение гидроксильной группы и 2-Н атома в соединении **2a**, обусловленное *транс*-раскрытием оксиранового цикла со стороны β -углеродного атома в интермедиате **A**, подтверждается значительным смещением сигнала этого протона в слабое поле в спектре ЯМР ^1H ацетата **2b** ($\Delta\delta$ 0.93 м. д.), что характерно для родственных, в том числе флаванонольных систем [12, 13]. Наблюдаемые в ИК спектре соединения **2a** полосы поглощения карбонильной группы и

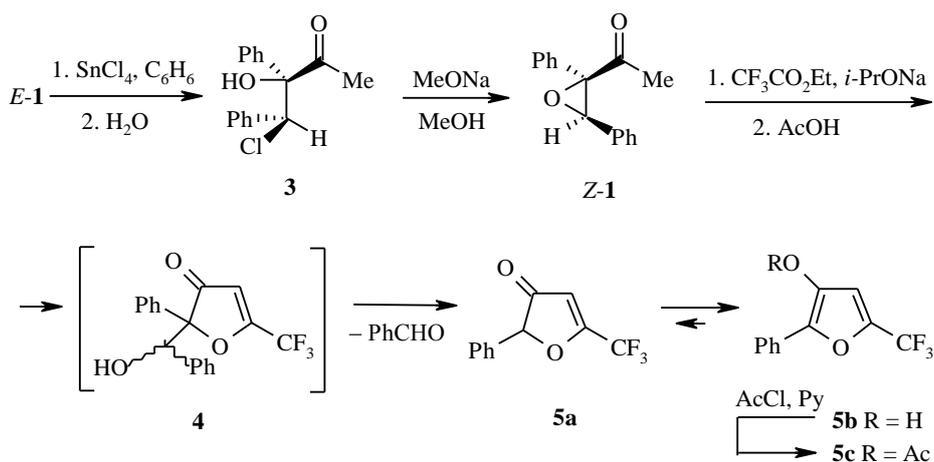
сопряженной с ней двойной связью при 1695 и 1640 cm^{-1} соответственно, а также ретродиеновая фрагментация молекулярного иона, диагностируемая по появлению в масс-спектре интенсивного пика катион-радикала дезоксибензоина (m/z 196), свидетельствуют о формировании в процессе циклизации шестичленного дигидропиранового кольца [12, 14].



Попытка дегидратировать гидроксипиранон **2a** под действием тионилхлорида в пиридине, а также *n*-толуолсульфокислоты в кипящем толуоле, предпринятая с целью формирования *цис*-стильбенового фрагмента, не привела к желаемому результату, что может быть связано с неблагоприятным для элиминирования *цис*-расположением гидроксильной группы и атома водорода пиранового кольца [11].

Для получения гидроксипиранона, стереоизомерного соединению **2a**, исследована реакция ацетилоксирана *Z*-1 с этилтрифторацетатом. Синтезированный ранее на основе четырехстадийной схемы [15] оксиран *Z*-1 был получен нами более простым и эффективным способом с общим выходом 79% из его изомера *E*-1 реакцией со SnCl_4 в бензоле и последующей циклизацией образующегося хлоргидрина **3** метилатом натрия. Приведенные на схеме структура и относительная конфигурация асимметрических атомов соединения **3** представлены с учетом известного факта *цис*-раскрытия трехчленного цикла арилзамещенных ацилоксиранов со стороны β -С-атома под действием кислот Льюиса в апротонных растворителях [16]. Превращение этого продукта в оксиран *Z*-1 в основной среде протекает обычным путем с обращением конфигурации галогеннесущего атома углерода [17, 18]. В спектре ЯМР ^1H оксирана *Z*-1 по сравнению со спектром *E*-изомера водородные атомы ацетильной группы проявляются на 0.12 м. д. в более сильном поле за счет экранирования *цис*-расположенным фенильным кольцом, водородные атомы которого из-за влияния карбонильной группы являются неэквивалентными и дают мультиплетный сигнал. Синглет протона 3-Н также смещен на 0.27 м. д. в более сильное поле из-за отсутствия дезэкранирующего влияния ацетильной группы, характерного для *E*-изомера [19].

Конденсация оксирана *Z*-1 с этилтрифторацетатом в присутствии изо-пропилата натрия неожиданно привела с выходом, близким к количественному, к 3(2H)-фуранону **5a**, являющемуся продуктом циклизации интермедиата типа **A** по α -С-атому и последующей ретроальдолизации образующегося при этом соединения **4**, которое фиксировалось с помощью ТСХ на начальных стадиях процесса, но при попытке выделения легко превращалось в фуранон **5a**. Выделяющийся в результате ретроальдольного расщепления бензальдегид был идентифицирован по его 2,4-динитрофенилгидразону.



Различие региоселективности стадии циклизации в изученной нами конденсации изомерных оксиранов *E*-, *Z*-1 имеет аналогию с проблемой получения шестичленных флаванолов и пятичленных ауранов в ходе окисления *o'*-гидроксиалконов щелочным пероксидом водорода (реакция Алгара–Флинна–Оямада (АФО)) и родственных процессов [20–22]. Однако образование промежуточного соединения **4** связано, по-видимому, со стерическими препятствиями для циклизации по β -С-атому, создаваемыми в соответствующем интермедиате фенильной группой в *цис*-положении к ацильному фрагменту, а не с эффектами заместителей в ароматических ядрах, как в случае реакции АФО.

Соединение **5a**, оказавшееся лабильным на воздухе как при хранении в кристаллическом состоянии, так и при хроматографическом выделении, существует преимущественно в таутомерной гидроксифурановой форме **5b**, о чем свидетельствуют спектры ЯМР 1H и ЯМР ^{13}C . В спектре ЯМР 1H сигнал протона гидроксильной группы проявляется в виде уширенного синглета в относительно сильном для таких систем поле при 4.56 м. д., что характерно для енольных форм соединений, в которых не может реализоваться прочная внутримолекулярная водородная связь, в частности подобных соединению **5b** 3-гидрокситиофенов [23]. При добавлении ДМСО- d_6 к используемому для снятия спектра раствору гидроксифурана **5b** в $CDCl_3$ указанный сигнал сильно смещается в область слабых полей (9.5 м. д.). Спектр ЯМР ^{13}C не содержит сигналов в области больше

180 м. д., специфической для углеродных атомов карбонильной группы, что также свидетельствует о значительном преобладании таутомера **5b**. В то же время в ИК спектре наряду с интенсивной полосой поглощения группы ОН наблюдается слабая полоса при 1740 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям группы С=О, причем в сравнении с гидроксидгидропираноном **2a** карбонильное поглощение более высокочастотное, что свойственно 3(2H)-фуранонам [24]. С целью подтверждения строения соединения **5b** получен его более устойчивый ацетат **5c**, спектральные характеристики которого согласуются с приведенными в литературе для родственных производных фурана: в ИК спектре этого соединения максимум полосы карбонильного поглощения ацетоксильной группы наблюдается при 1785 см^{-1} , что характерно для 3-ацетоксифуранов [25].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометрах Bruker AC-200 с рабочей частотой 200 МГц (растворитель CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС) и Tesla BS-467A с рабочей частотой 60 МГц (для растворов соединений **1** и **3** в CCl_4 , внутренний стандарт ГМДС). Спектры ЯМР ^{13}C получены на спектрометре Bruker AC-200 с рабочей частотой 50.3 МГц для растворов в CDCl_3 . Химические сдвиги измерены относительно ТМС. ИК спектры сняты на спектрофотометре Specord 75 IR в CCl_4 , масс-спектры – на приборе Shimadzu QR-5000 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol, проявление водным раствором перманганата калия.

E-2-Ацетил-2,3-дифенилоксиран (E-1) получают окислением *E*-3,4-дифенил-3-бутен-2-она щелочным раствором пероксида водорода по методу [15]. Выход 90%. Т. пл. $63\text{--}64\text{ }^\circ\text{C}$ (из водного метанола) [15]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.01 (5H, с, Ph); 6.88 (5H, с, Ph); 4.18 (1H, с, 3-H); 2.05 (3H, с, CH_3).

3-Гидроксип-6-трифторметил-2,3-дифенил-2,3-дигидро-4H-пиран-4-он (2a) получают конденсацией ацетилоксирана *E-1* с этилтрифторацетатом по методу [12]. Выход 80%. Т. пл. $73.5\text{--}74\text{ }^\circ\text{C}$ (из гексана). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=C), 1695 (C=O), 3495 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.33–7.05 (10H, м, 2Ph); 6.36 (1H, с, 5-H); 5.63 (1H, с, 2-H); 4.05 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д., J (Гц): 194.41 (C=O); 161.19 (к, $^2J_{\text{C-F}} = 38$, CCF_3); 135.20 (C_{четв.}, Ph); 132.38 (C_{четв.}, Ph); 128.95 (C, Ph); 128.68 (C, Ph); 128.20 (2C, Ph); 127.67 (2C, Ph); 127.62 (2C, Ph); 126.16 (2C, Ph); 118.53 (к, $^1J_{\text{C-F}} = 275$, CF_3); 104.45 (C_H= CCF_3); 88.92 (CHO); 76.12 (COH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335 ($\text{M}^+ + 1$, 20), 334 (M^+ , 100), 229 (37), 228 (77), 196 (58), 165 (17), 131 (94), 118 (27), 105 (90), 91 (17), 90 (28), 89 (20), 77 (65), 53 (17), 51 (14). Найдено, %: C 64.85; H 4.13. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 64.67; H 3.92.

3-Ацетокси-6-трифторметил-2,3-дифенил-2,3-дигидро-4H-пиран-4-он (2b) синтезируют ацилированием соединения **2a** избытком ацетилхлорида [12]. Выход 81%. Т. пл. $90\text{--}91\text{ }^\circ\text{C}$ (из гексана). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1645 (C=C), 1705, 1750 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.37–6.80 (10H, м, 2Ph); 6.56 (1H, с, 2-H); 6.38 (1H, с, 5-H); 2.28 (3H, с, CH_3). Найдено, %: C 63.99; H 4.21. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 63.83; H 4.02.

3-Гидроксип-3,4-дифенил-4-хлорбутан-2-он (3). К раствору 4.0 г (16.8 ммоль) ацетилоксирана *E-1* в 100 мл сухого бензола при перемешивании добавляют по каплям 4.2 мл (36.0 ммоль) SnCl_4 , поддерживая температуру $18\text{--}20\text{ }^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивают еще 2 ч, выливают на 150 г колотого льда, бензольный слой отделяют, промывают последовательно разбавленной соляной кислотой и водой, сушат Na_2SO_4 . Кристаллизацией остатка после удаления бензола получают 4.0 г (87%) хлоргидрина **3**. Т. пл. $95\text{--}96\text{ }^\circ\text{C}$ (из смеси гексан–изопропиловый спирт, 5:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1720 (C=O), 3425, 3545 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.36–6.84 (10H, м, 2Ph); 5.77 (1H, с, CHCl); 4.03 (1H, с, OH); 2.17 (3H, с, CH_3). Найдено, %: C 70.23; H 5.69. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$. Вычислено, %: C 69.95; H 5.50.

Z-2-Ацетил-2,3-дифенилоксиран (Z-1). К раствору 3.0 г (10.9 ммоль) хлоргидрина **3** в 20 мл абсолютного метанола при перемешивании и охлаждении ледяной водой добавляют по каплям раствор метилата натрия, полученный из 0.25 г (10.9 ммоль) натрия и 25 мл абсолютного метилового спирта. После 3 ч перемешивания реакционной смеси метанол упаривают при пониженном давлении, к остатку добавляют 5 мл воды и экстрагируют CH_2Cl_2 . Экстракт промывают водой, сушат Na_2SO_4 , CH_2Cl_2 отгоняют и кристаллизацией остатка получают 2.3 г (89%) оксирана **Z-1**. Т. пл. 70 °С (из гексана) [15]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.57–7.06 (5H, м, Ph); 7.17 (5H, с, Ph); 3.91 (1H, с, 3-H); 1.93 (3H, с, CH_3).

3-Гидрокси-5-трифторметил-2-фенилфуран (5b). К раствору изопропилата натрия, полученному из 0.23 г (10 ммоль) натрия и 7 мл абсолютного изопропилового спирта, приливают 35 мл абсолютного диэтилового эфира и при интенсивном перемешивании добавляют по каплям раствор 1.2 г (5 ммоль) оксирана **Z-1** и 1.2 мл (10 ммоль) этилтрифторацетата в 5 мл эфира, поддерживая температуру от –10 до –12 °С (охлаждение льдом с солью). Реакционную массу перемешивают 6 ч, нейтрализуют уксусной кислотой до pH 6–7, выдерживают 5 ч при 18–20 °С и промывают водой. Эфирный слой встряхивают с насыщенным раствором NaHSO_3 до исчезновения запаха бензальдегида (контроль по ТСХ, проявление спиртовым раствором 2,4-динитрофенилгидразина в присутствии H_2SO_4), вновь промывают водой и сушат Na_2SO_4 . После удаления эфира получают 1.1 г (95%) фурана **5b**. Т. пл. 96–97 °С (из CCl_4). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1635 (C=C), 1745 (C=O), 3595 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 7.83–7.25 (5H, м, Ph); 6.64 (1H, к, $J_{\text{H-F}} = 1.0$, 4-H); 4.56 (1H, уш. с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д., J (Гц): 141.47 (СОН); 137.17 (к, $^2J_{\text{C-F}} = 43$, CCF_3); 130.10 (C-Ph); 128.50 (2C, Ph); 127.05 ($\text{C}_{\text{четв}}$, Ph); 126.50 (C, Ph); 123.33 (2C, Ph); 119.19 (к, $^1J_{\text{C-F}} = 266$, CF_3); 108.22 ($\text{CH}=\text{CCF}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 228 (M^+ , 100), 131 (41), 105 (42), 103 (23), 90 (19), 89 (21), 77 (81), 75 (14), 69 (21), 57 (23), 53 (35), 51 (48), 50 (23), 44 (45), 43 (62), 41 (31). Найдено, %: С 58.11; Н 3.29. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 57.90; Н 3.09.

В аналогичном эксперименте реакционную массу, полученную из 0.3 г (1.3 ммоль) оксирана **Z-1** без обработки раствором NaHSO_3 , хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент CHCl_3). Последовательно выделяют бензальдегид, обработкой которого избытком спиртового раствора 2,4-динитрофенилгидразина в этаноле в присутствии H_2SO_4 получают 0.2 г (56%) 2,4-динитрофенилгидразона бензальдегида, т. пл. 233 °С [26], а также 0.19 г (66%) гидроксифурана **5b**.

3-Ацетокси-5-трифторметил-2-фенилфуран (5c). К раствору 0.28 г (1.2 ммоль) гидроксифурана **5b** в 1 мл сухого пиридина при перемешивании и охлаждении ледяной водой добавляют по каплям 0.18 мл (2.5 ммоль) ацетилхлорида. После 2 ч перемешивания реакционную смесь разлагают добавлением 5 мл воды и экстрагируют CH_2Cl_2 . Экстракт промывают водой, сушат Na_2SO_4 . Остаток после удаления растворителя хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент гексан–эфир, 3 : 1). Выделяют 0.23 г (69%) ацетата **5c**. Т. пл. 36 °С (из пентана). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1635 (C=C), 1785 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.78–7.26 (5H, м, Ph); 7.06 (1H, с, 4-H); 2.35 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д., J (Гц): 167.70 (COCH_3); 143.17 ($\text{C}-\text{OCOCH}_3$); 138.40 (к, $^2J_{\text{C-F}} = 43$, CCF_3); 134.10 (C–Ph); 128.86 (2C, Ph); 128.74 (C, Ph); 128.18 ($\text{C}_{\text{четв}}$, Ph); 124.89 (2C, Ph); 118.93 (к, $^1J_{\text{C-F}} = 267$, CF_3); 110.04 (к, $^3J_{\text{C-F}} = 2$, $\text{CH}=\text{CCF}_3$); 20.92 (COCH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 270 (M^+ , 9), 229 (14), 228 (100), 227 (20), 131 (14), 105 (18), 77 (19), 51 (8), 43 (19). Найдено, %: С 57.98; Н 3.57. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 57.79; Н 3.36.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Rio, J.-C. Hardy, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, No. 10, 3578 (1970).
2. N. Ishibe, M. Sunami, M. Odani, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 463 (1973).
3. N. Ishibe, S. Yutaka, J. Masui, Y. Ishida, *Chem. Commun.*, No. 7, 241 (1975).
4. A. A. Frimer, J. D. Kinder, W. J. Youngs, M. A. B. Meador, *J. Org. Chem.*, **60**, 1658 (1995).
5. S. Kumar, R. Giri, S. C. Mishra, M. K. Machwe, *Indian J. Pure Appl. Phys.*, **33**, 431 (1995).
6. А. В. Кропачев, А. Я. Ильченко, В. И. Попов, Л. М. Ягупольский, *Укр. хим. журн.*, **54**, 1078 (1988).
7. E. J. Schimitschek, J. A. Trias, M. Taylor, J. T. Celto, *IEEE J. Quantum Electronics*, **9**, 781 (1973).

8. А. Н. Маркарян, Я. В. Возный, *Биоорганич. химия*, **16**, 569 (1990).
9. E. R. Bissell, A. R. Mitchell, R. E. Smith, *J. Org. Chem.*, **45**, 2283 (1980).
10. T. Kirrane, W. J. Middleton, *J. Fluor. Chem.*, **62**, 289 (1993).
11. V. I. Tyvorskii, D. N. Bobrov, O. G. Kulinkovich, N. De Kimpe, K. A. Tehrani, *Tetrahedron*, **54**, 2819 (1998).
12. В. И. Тыворский, Л. С. Станишевский, И. Г. Тищенко, *ХГС*, 897 (1978).
13. H. Wagner, O. Seligmann, M. Seitz, D. Abraham, J. Sonnenbichler, *Z. Naturforsch.*, **31B**, 876 (1976).
14. В. И. Тыворский, И. Г. Тищенко, В. П. Субоч, *Изв. АН БССР. Сер. хим. наук*, № 6, 62 (1981).
15. H. E. Zimmermann, L. Singer, V. S. Thyagarajan, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 108 (1959).
16. L. Reichel, A. Neubauer, *Lieb. Ann. Chem.*, 7/8, 1538 (1975).
17. L. Reichel, A. Neubauer, *Z. Chem.*, **8**, 423 (1968).
18. H. H. Wassermann, N. E. Aubrey, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1726 (1956).
19. D. D. Keane, W. I. O'Sullivan, E. M. Philbin, R. M. Simons, P. C. Teague, *Tetrahedron*, **26**, 2533 (1970).
20. W. P. Cullen, D. M. X. Donnelly, A. K. Keenan, P. J. Keenan, K. Ramdas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1671 (1975).
21. T. R. Cormley, W. I. O'Sullivan, *Tetrahedron*, **29**, 369 (1973).
22. J. A. Donnelly, M. J. Fox, T. C. Sharma, *Tetrahedron*, **35**, 1987 (1979).
23. R. Lantz, A.-B. Hörfeldt, *Chem. Scr.*, **2**, 9 (1972).
24. В. Я. Сосновских, М. Ю. Мельников, В. А. Куценко, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1553 (1997).
25. R. Lantz, A.-B. Hörfeldt, *Chem. Scr.*, **10**, 126 (1976).
26. Р. Шрайнер, Р. Фьюзон, Д. Кёртин, Т. Моррилл, *Идентификация органических соединений*, Мир, Москва, 1983, 607.

Белорусский государственный университет,
Минск 220050
e-mail: tyvorskii@chem.bsui.unibel.by

Поступило в редакцию 14.07.99