

УДК 547.34

ХЕМОСЕЛЕКТИВНОЕ ВИНИЛИРОВАНИЕ ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ ХИНИНА СИСТЕМОЙ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫЙ АЦЕТИЛЕН/ДИФЕНИЛФОСФИНОКСИД: АЛЬТЕРНАТИВА S_N^H Ag РЕАКЦИИ

© 2019 г. П. А. Волков, А. А. Тележкин, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, А. И. Албанов,
Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов*

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», 664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского 1
*e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 20 мая 2019 г.

После доработки 18 октября 2019 г.

Принята к публикации 24 октября 2019 г.

В условиях трехкомпонентной S_N^H Ag реакции из хинина и дифенилфосфиноксида в присутствии фууроилацетилена вместо ожидаемого продукта кросс-сочетания по пиридиновому кольцу хемо-селективно образуется виниловый эфир хинина и продукт двойного присоединения дифенилфосфин-оксида к тройной связи фууроилацетилена.

Ключевые слова: винилирование, хинин, электронодефицитный ацетилен, дифенилфосфиноксид, S_N^H Ag реакция.

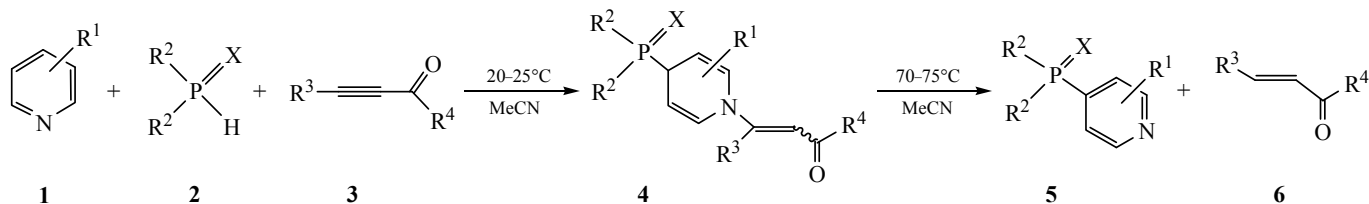
DOI: 10.1134/S051474921912019X

Недавно мы обнаружили новую разновидность нуклеофильного замещения водорода в гетероароматическом кольце – региоселективное кросс-сочетание пиридинов **1** с вторичными фосфинхалькогенами **2** в присутствии электронодефицитных ацетиленов **3**, которые в этом процессе играют роль окислителя, стереоселективно восстанавливаясь в соответствующие *E*-алкены. Интермедиатами этой S_N^H Ag реакции являются функционализированные дигидропиридины **4** – продукты тандемного *N*-вини-

лирования/ C^4 -фосфорилирования, которые далее ароматизируются в замещенные пиридины **5** за счет элиминирования соответствующего алкена **6** (схема 1) [1].

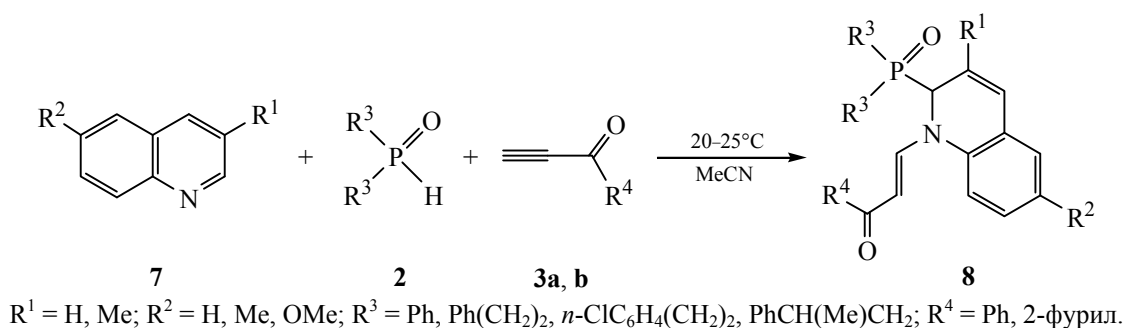
Оказалось, что в случае хинолинов **7** эта реакция останавливается на стадии образования соответствующих дигидропроизводных **8** – продуктов тандемного *N*-винилирования/ C^2 -фосфорилирования пиридиновой части хинолина (схема 2) [2].

Схема 1.



$R^1 = \text{H, Me}; R^2 = \text{Ph, Ph}(\text{CH}_2)_2, n\text{-ClC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2, \text{PhCH}(\text{Me})\text{CH}_2; R^3 = \text{H, Ph}; R^4 = \text{Me, Et, Ph, 2-фурил}; X = \text{O, S, Se}.$

Схема 2.



Целью нашей работы была попытка использовать эту высокоэффективную, протекающую при комнатной температуре двойную функционализацию хинолиновой системы для модификации молекулы хинина (**9**).

Вопреки ожиданиям, вместо трёхкомпонентной $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}\text{Ag}$ реакции по пиридиновому кольцу, наблюдалось регио- и стереоселективное винилирование гидроксильной группы электронодефицитным ацетиленом (фууроилацетилен, **3b**) и образование соответствующего винилового эфира **10**, т.е. модификация хинина пошла по непредсказанному направлению. Параллельно имеет место другая двухкомпонентная реакция – двойное присоединение дифенилфосфиноксида к тройной связи ацетилена **3b** с образованием функционализированного бис(дифенилфосфорил)-1-(2-фурил)-1-пропанона (**11**) (схема 3).

Модифицированный хинин **10** выделен с выходом 50%, хотя по спектрам ЯМР ^1H реакционной смеси никаких других производных хинина не образуется, т.е. реакция относительно хинина является практически количественной. бис(Дифенилфосфорил)-1-(2-фурил)-1-пропанон (**11**) образуется за счет избытка ацетилена.

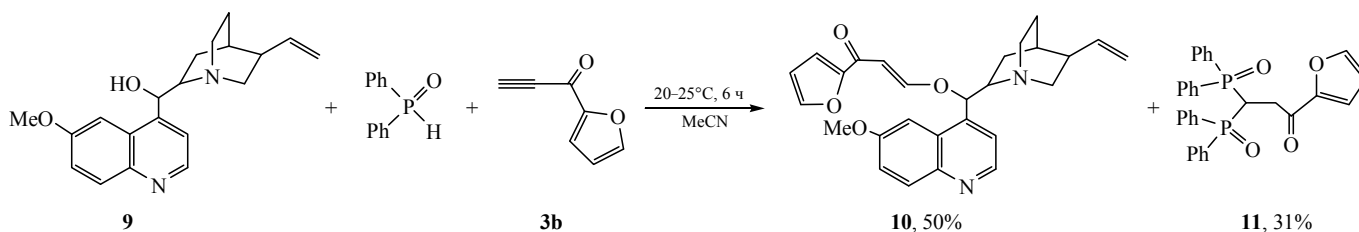
Обращает на себя внимание необычная легкость (комнатная температура) нуклеофильного присоединения к ацетилену как гидроксильной группы, так и P–H связи дифенилфосфиноксида, что, по-

видимому, обусловлено не только электронодефицитностью данной тройной связи, но и внутренним катализом со стороны высокоосновного хинуклидинового фрагмента ($\text{p}K_{\text{a}} 11.3$ [3]), а также возможным синергетическим участием достаточно основного хинолинового атома азота ($\text{p}K_{\text{a}} 4.9$ [4]). Описанное ранее присоединение дифенилфосфиноксида к бензоилацетилену, аналогу ацетилена **3b**, протекает в присутствии KOH в кипящем ТГФ ($63\text{--}65^\circ\text{C}$) [5].

Очевидно, что описанное нуклеофильное присоединение гидроксильной группы хинина к электрофильной тройной связи в системе электронодефицитный ацетилен/вторичный фосфинхалькогенид не исключает дальнейшую модификацию хинолинового фрагмента хинина в той же системе по типу $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}\text{Ag}$ реакции как с полным ее завершением, так и с остановкой на стадии дважды функционализированного дигидропроизводного. Это будет проверяться в рамках нашего дальнейшего исследования.

Как известно, хинин является традиционным лекарственным средством, в первую очередь противомаларийным, а кроме того, обладает широким набором других видов фармакологической активности. Модификация хинина и его производных привлекает постоянное внимание специалистов органического синтеза [6], фармакологии и медицинской химии [7–9]. Обнаруженная нами

Схема 3.



реакция открывает принципиально новые перспективы в этой области.

Реакция хинина (9) с дифенилфосфиноксидом и фууроилацетиленом (3b). Смесь 129 мг (0.4 ммоль) хинина (9), 81 мг (0.4 ммоль) дифенилфосфиноксида и 62 мг (0.52 ммоль) фууроилацетилена (3b) в 2 мл ацетонитрила перемешивали при 20–25°C в течение 6 ч до полного исчезновения в спектре ЯМР ^{31}P сигнала исходного вторичного фосфиноксида; растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 , элюент – этилацетат–EtOH (2:1). Выделяли виниловый эфир хинина 10 и бис(дифенилфосфорил)-1-(2-фурил)-1-пропанон (11).

(E)-1-(2-Фурил)-3-[(6-метокси-4-хинолинил)-(5-винил-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метокси]-2-пропен-1-он (10). Выход 89 мг (50%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.66 м, 1.81 м (4H, $\text{H}^{15,17}$, хинуклидин), 1.88 м (1H, H^{14} , хинуклидин), 2.35 м (1H, H^{13} , хинуклидин), 2.69 д.д, 3.17 уш.д (2H, H^{12} , хинуклидин, $^2J_{\text{HH}}$ 13.8, $^3J_{\text{HH}}$ 10.7 Гц), 2.79 м, 3.28 м (2H, H^{18} , хинуклидин), 3.29 м (1H, H^{16} , хинуклидин), 4.00 с (3H, OMe), 4.96 д, 4.99 д (2H, $=\text{CH}_2$, $^{trans}J_{\text{HH}}$ 17.4, $^{cis}J_{\text{HH}}$ 10.2 Гц), 5.74 д.д.д (1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $^{trans}J_{\text{HH}}$ 17.4, $^{cis}J_{\text{HH}}$ 10.2, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 5.91 уш.с (1H, OCH), 6.34 д [1H, $=\text{CH}-\text{C}(\text{O})$, $^{trans}J_{\text{HH}}$ 12.0 Гц], 6.48 д.д (1H, H^4 , фурил, $^3J_{4-3}$ 3.4, $^3J_{4-5}$ 2.2 Гц), 7.01 д (1H, $\text{H}^{3'}$, фурил, $^3J_{3-4}$ 3.4 Гц), 7.29 д (1H, H^6 , хинолин, $^4J_{6-8}$ 2.8 Гц), 7.34 д (1H, $\text{H}^{3'}$, хинолин, $^3J_{3-2}$ 4.6 Гц), 7.44 д.д (1H, H^8 , хинолин, $^3J_{8-9}$ 9.0, $^4J_{8-6}$ 2.8 Гц), 7.51 д (1H, $\text{H}^{5'}$, фурил, $^3J_{5-4}$ 2.2 Гц), 7.73 д (1H, $=\text{CHO}$, $^{trans}J_{\text{HH}}$ 12.0 Гц), 8.08 д (1H, H^9 , хинолин, $^3J_{9-8}$ 9.0 Гц), 8.76 д (1H, H^2 , хинолин, $^3J_{2-3}$ 4.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.0 (C^{15} , хинуклидин), 27.3 (C^{17} , хинуклидин), 27.7 (C^{14} , хинуклидин), 39.4 (C^{13} , хинуклидин), 42.9 (C^{18} , хинуклидин), 55.9 (OMe), 56.7 (C^{12} , хинуклидин), 59.6 (C^{16} , хинуклидин), 83.2 (OCH), 100.7 (C^6 , хинолин), 104.4 [$=\text{CH}-\text{C}(\text{O})$], 112.3 ($\text{C}^{4'}$, фурил), 114.8 ($=\text{CH}_2$), 116.4 ($\text{C}^{3'}$, фурил), 118.6 (C^3 , хинолин), 122.1 (C^8 ,

хинолин), 131.7 (C^4 , хинолин), 132.2 (C^9 , хинолин), 141.2 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 142.2 (C^5 , хинолин), 144.7 (C^{10} , хинолин), 145.9 ($\text{C}^{5'}$, фурил), 147.5 (C^2 , хинолин), 153.3 ($\text{C}^{2'}$, фурил), 158.3 (C^7 , хинолин), 161.1 ($=\text{CHO}$), 178.2 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 72.81; H 6.29; N 6.21. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 72.95; H 6.35; N 6.30.

бис(Дифенилфосфорил)-1-(2-фурил)-1-пропанон (11). Выход 65 мг (31%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.40 т.д (2H, CH_2P , $^3J_{\text{PH}}$ 14.6, $^3J_{\text{HH}}$ 5.4 Гц), 4.66 м (1H, CHCH_2P), 6.35 м (1H, $\text{H}^{4'}$, фурил), 6.83 м (1H, $\text{H}^{3'}$, фурил), 7.23–7.28 (12H, $\text{H}^{m,n}$, Ph), 7.37 м (1H, $\text{H}^{5'}$, фурил), 7.75, 7.86 (8H, H^o , Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 31.9. Найдено, %: C 70.78; H 4.95; P 11.60. $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{P}_2$. Вычислено, %: C 70.99; H 5.00; P 11.81.

Эксперимент проводили в инертной атмосфере (аргон). Контроль за ходом реакции осуществляли методом спектроскопии ЯМР ^{31}P . Коммерчески доступные хинин и дифенилфосфиноксид (Sigma-Aldrich) использовались без дополнительной очистки. Фууроилацетилен получен по методике [10].

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P получены на спектрометрах Bruker DPX-400 и Bruker AV-400 (Германия) [400.13, 100.62 и 161.98 МГц соответственно] в CDCl_3 , внутренний стандарт – ГМДС (^1H , ^{13}C), внешний – 85%-ная H_3PO_4 (^{31}P). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H проведено с использованием 2D гомоядерного корреляционного метода COSY. Резонансные сигналы атомов углерода отнесены на основании анализа 2D гетероядерных корреляционных спектров HSQC и HMBSC.

БЛАГОДАРНОСТИ

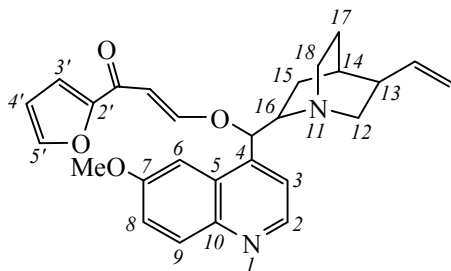
Работа выполнена с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-73-10080).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



10

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trofimov B.A., Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K., Chupakhin O.N. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 3371. doi 10.1039/c8cc01155a
2. Trofimov B.A., Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K., Belogolova A.M., Trofimov A.B. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 6244. doi 10.1021/acs.joc.9b00519
3. Aggarwal V.K., Emme I., Fulford S.Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 692. doi 10.1021/jo026671s
4. Lokov M., Tshepelevitsh S., Heering A., Plieger P.G., Vianello R., Leito I. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4475. doi 10.1002/ejoc.201700749
5. Glotova T.E., Dvorko M.Yu., Arbuzova S.N., Ushakov I.A., Verkhoturova S.I., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 109. doi 10.2174/157017807780414109
6. Низамов И.С., Никитин Е.Н., Батыева Э.С., Фасхетдинов Р.Ф., Черкасов Р.А. *ЖОрХ.* **2015**, 51, 915. [Nizamov I.S., Nikitin E.N., Batyeva E.S., Faskhetdinov R.F., Cherkasov R.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 899.] doi 10.1134/S1070428015060147
7. Ashley E.A., Phyo A.P. *Drugs.* **2018**, 78, 861. doi 10.1007/s40265-018-0911-9
8. Liles N.W., Page E.E., Liles A.L., Vesely S.K., Raskob G.E., George J.N. *Am. J. Hematol.* **2016**, 91, 461. doi 10.1002/ajh.24314
9. Jones R.A., Panda S.S., Hall C.D. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 335. doi 10.1016/j.ejmech.2015.02.002
10. Томилин Д.Н., Петрова О.В., Собенина Л.Н., Михалева А.И., Трофимов Б.А. *ХГС.* **2013**, 2, 367. [Tomilin D.N., Petrova O.V., Sobenina L.N., Mikhaleva A.I., Trofimov B.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 341.] doi 10.1007/s10593-013-1252-y

Electron-deficient Acetylene/Diphenylphosphine Oxide System: An Alternative to S_N^H Ar Reaction

P. A. Volkov, A. A. Telezhkin, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova, A. I. Albanov,
N. K. Gusarova, and B. A. Trofimov*

A.E. Favorskii Irkutsk institute of chemistry SB RAS, 664033, Russia, Irkutsk, ul. Favorskogo 1
*e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru

Received May 20, 2019; revised October 18, 2019; accepted October 24, 2019

The three-component S_N^H Ar reaction between quinine, diphenylphosphine oxide and furoylacetylene chemoselectively affords, instead of the expected product of cross-coupling at the pyridine ring, quinine vinyl ether and the product of double addition of diphenylphosphine oxide to the triple bond of furoylacetylene.

Keywords: vinylation, quinine, electron-deficient acetylene, diphenylphosphine oxide, S_N^H Ar reaction