

УДК 547.462.3

НОВЫЙ СИНТЕЗ ЕНИНОВЫХ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2022 г. С. А. Соков^{1,2}, С. С. Злотский², А. В. Вологжанина³, А. А. Голованов^{1,*}

Представлено академиком РАН М.С. Юнусовым 16.03.2022 г.

Поступило 23.03.2022 г.

После доработки 27.04.2022 г.

Принято к публикации 16.05.2022 г.

Конденсация арилпропаргильных альдегидов с малоновой кислотой в АсОН приводит к образованию 2-(3-арилпроп-2-ин-1-илиден)малоновых кислот с выходами 68–85%. Аналогичная реакция с 4-фторфенилпропаргильным альдегидом, проводимая в этаноле в присутствии 2-аминопиридина, сопровождается внутримолекулярной циклизацией и приводит к образованию не описанного ранее 5-(4-фторбензилиден)-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилата. Строение данного соединения подробно исследовано методом рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: α -ацетиленовые альдегиды, внутримолекулярная циклизация, малоновая кислота, фуранон

DOI: 10.31857/S2686953522100053

Производные сопряженных енинов, содержащие электроноакцепторные группы, обладают высокой реакционной способностью по отношению к нуклеофильным, электрофильным реагентам и 1,3-диполям, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных “строительных блоков” для целенаправленного органического синтеза ценных продуктов [1–11].

Вместе с тем сведения о ениновых дикарбонových кислотах $RC\equiv CCH=C(CO_2H)_2$ и их производных немногочисленны и противоречивы [12–15], что определяет важность и актуальность разработки методов их синтеза и модификации. Целью данного исследования была разработка эффективного метода синтеза таких кислот.

Для получения пропаргилиденмалоновых кислот нами выбраны α -ацетиленовые альдегиды **1a–g** (схема 1), легко доступные для синтеза на основе соответствующих терминальных алкинов [16, 17]. Из литературных данных известно, что конденсацию альдегидов типа **1** с малоновой кислотой обычно проводят в среде ледяной уксусной кислоты [12, 13]. Однако нам не удалось достиг-

нуть высоких выходов целевых соединений в этих условиях, поскольку исходные вещества **1** и **2** не взаимодействовали полностью ни при длительном контакте (более 2 нед.) при комнатной температуре, ни при нагревании в АсОН, согласно предварительным данным, полученным методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). С учетом результатов этих экспериментов мы подобрали условия наиболее полного и селективного взаимодействия альдегидов **1a–g** с кислотой **2**. Для этого конденсацию проводили в муравьиной, уксусной и трифторуксусной кислотах, а также в 1,4-диоксане с добавкой эфира трифторида бора (10 мол. %).

Во всех случаях в течение нескольких суток из реакционной смеси были выделены кристаллы целевых продуктов, но наибольшие выходы (74–86%) были достигнуты при проведении реакции в среде уксусной кислоты с добавкой ~5 мол. % концентрированной серной кислоты (табл. 1, 2).

Альдегиды **1b, g**, содержащие в фенильном ядре электроотрицательные атомы галогенов, были использованы в реакции с СН-кислотой **2** и аминопипридином **4**. Хлорпроизводное **1g** оказалось нереакционноспособным, тогда как конденсация фторсодержащего альдегида **1b** в этих условиях привела к образованию 5-(4-фторбензилиден)-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилата **5** (в виде гидрата 2-аминопипидиниевой соли).

К сожалению, спектры ЯМР не позволили однозначно подтвердить строение, поэтому монокристаллы соединения **5** были подробно исследованы методом рентгеноструктурного анализа

¹ Тольяттинский государственный университет, 445020 Тольятти, Россия

² Уфимский государственный нефтяной технический университет, 450064 Уфа, Россия

³ Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, 119991 Москва, Россия

*E-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru

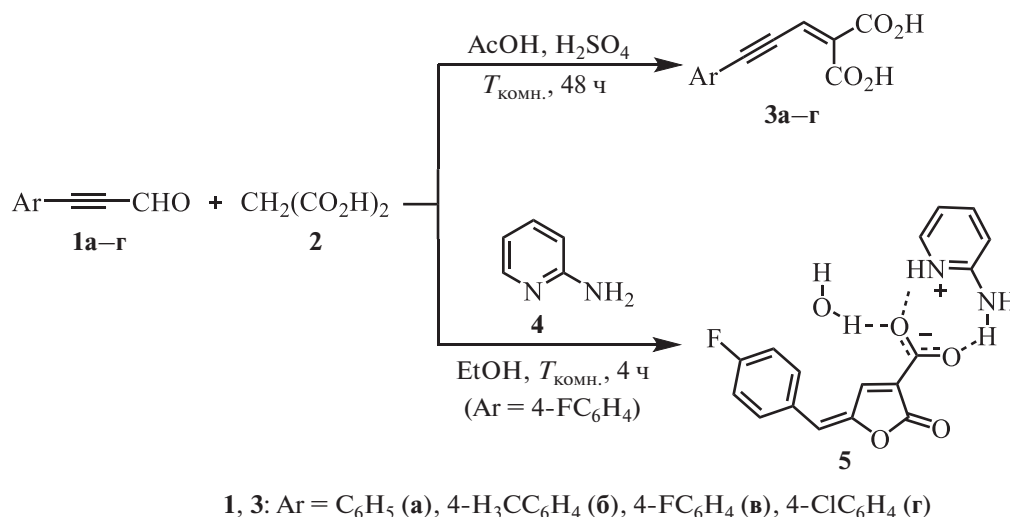


Схема 1

(рис. 1). Положения атомов водорода были определены из разностных синтезов электронной плотности и уточнены свободно, что позволило однозначно подтвердить депротонирование карбоксильной группы и образование 2-аминопиридиния.

Таким образом, состав соединения должен быть записан как [C₅H₇N₂][C₁₂H₆FO₄] · H₂O, где пара катион–анион образует 8-членный цикл за счет двух водородных связей N–H...O с участием аминогруппы и гетероцикла ($r(\text{N}\dots\text{O}) = 2.641(3)–2.879(4) \text{ \AA}$, $\angle\text{NHO} = 164(3)^\circ–176(3)^\circ$); второй протон аминогруппы образует бифуркатную водородную связь с атомами кислорода карбонильной и карбоксильной групп ($r(\text{N}\dots\text{O}) = 2.837(3)–3.095(3) \text{ \AA}$, $\angle\text{NHO} = 119(3)^\circ–148(3)^\circ$), а молекулы воды, мостиковые между двумя анионами, связывают за счет водородных связей ($r(\text{O}\dots\text{O}) = 2.749(3)–2.871(3) \text{ \AA}$, $\angle\text{OHO} = 168(3)^\circ–171(4)^\circ$) всю систему в бесконечные ленты, параллельные кристаллографической оси *b* (рис. 2). Длины одинарных и двойных связей между атомами углерода в анионе свидетельствуют о делокализации

электронной плотности во фрагменте C1=C2–C3=C4–C5: так, двойные связи C1=C2 и C3=C4 удлинены (1.348(4) и 1.349(4) Å соответственно), а связи C2–C3 и C4–C5 укорочены (1.426(4) и 1.458(4) Å соответственно) по сравнению со стандартными величинами.

4-Фторфенильный цикл, по-видимому, также участвует в образовании общей π-системы, поскольку связь C1–C6 укорочена (1.447(4) Å), а плоскости двух циклов компланарны (диэдральный угол между их плоскостями равен 2.7(1)°). Как из анализа длин связей, так и из карт деформационной электронной плотности следует, что наибольшая электронная плотность концентрируется на двойной связи C1=C2. На атоме кислорода O1 находится одна, а на атомах O2, O3 и O4 – по две неподеленные электронные пары.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹H и ¹³C ЯМР растворов кислот **3а–г** регистрировали на приборе Bruker AMX-400 при рабочих частотах 400 и 100 МГц соответственно;

Таблица 1. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **3, 5**

Соединение	Выход, %	$T_{\text{пл.}}^{a,b}, ^\circ\text{C}$	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
			С	Н		С	Н
3а	86	188–189	66.34	3.51	C ₁₂ H ₈ O ₄	66.67	3.73
3б	77	172–173	67.69	4.30	C ₁₃ H ₁₀ O ₄	67.82	4.38
3в	70	>210	61.53	3.12	C ₁₂ H ₇ FO ₄	61.55	3.01
3г	74	>210	57.34	3.01	C ₁₂ H ₇ ClO ₄	57.51	2.82
5	64	146–147	58.77	4.22	C ₁₇ H ₁₅ FN ₂ O ₅	58.96	4.37

^a Кислоты **3** перекристаллизованы из AcOH, фуранон **5** – из смеси EtOH–H₂O. ^b Кислоты **3** плавятся с разложением; по этой причине, например, $T_{\text{пл.}}$ соединения **3а**, приведенные в литературе [12, 15], существенно различаются.

Таблица 2. Спектральные характеристики соединений 3, 5

Соединение	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.)	^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.)
3а	6.93 (с, 1H, =CH), 7.39–7.42 (м, 3H, H ^{Ar}), 7.44–7.47 (м, 2H, H ^{Ar})	84.3, 101.4 (C \equiv C), 117.9, 120.0, 128.4, 131.9, 138.2, 143.3 (C=C, C ^{Ar}), 164.3, 165.6 (CO ₂ H)
3б	2.34 (с, 3H, CH ₃), 6.94 (с, 1H, =CH), 7.27 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.22 Гц, H ^{Ar}), 7.37 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.22 Гц, H ^{Ar})	21.1 (CH ₃), 84.8, 102.6 (C \equiv C), 118.2, 121.3, 130.0, 131.7, 137.9, 140.2 (C=C, C ^{Ar}), 164.3, 165.7 (CO ₂ H)
3в	6.90 (с, 1H, =CH), 7.14–7.30 (м, 4H, H ^{Ar})	85.9, 101.3 (C \equiv C), 119.1 (д, $^1J_{\text{CF}}$ 3.7 Гц), 121.1 (д, $^1J_{\text{CF}}$ 22.0 Гц), 129.5, 132.8, 135.6 (д, $^1J_{\text{CF}}$ 9.0 Гц), 141.3 (д, $^1J_{\text{CF}}$ 255.1 Гц, C=C, C ^{Ar}), 164.1, 165.8 (CO ₂ H)
3г	6.94 (с, 1H, =CH), 7.30–7.66 (м, 4H, H ^{Ar}), 11.49 (уш. с, 1H, CO ₂ H)	86.1, 100.7 (C \equiv C), 120.1, 120.8, 129.9, 133.4, 134.9, 138.9 (C=C, C ^{Ar}), 164.3, 165.7 (CO ₂ H)
5	3.45 ^a (уш. с, H ₂ O), 6.78 (с, 1H), 7.39–7.41 (м, 3H), 7.51–7.63 (м, 2H), 7.73–7.80 (м, 2H), 8.15–8.35 (м, 2H)	126.1, 128.0 (д, J_{CF} 18.7 Гц), 128.1, 129.3, 129.4, 129.7, 130.1, 130.4, 131.3 (д, J_{CF} 16.4 Гц), 131.4, 131.5, 137.9, 148.69, 148.73, 167.9, 168.1

^a Без учета интегральной интенсивности сигнала.

спектры соединения **5** регистрировали на спектрометре Bruker AM-500 при рабочих частотах 500 и 125 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно (спектры всех соединений зарегистрированы для растворов в ДМСО- d_6). Ход реакций и чистоту получаемых соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil в системе EtOAc–циклогексан. Альдегиды **1а–г** получены по методике, описанной в работе [17].

Рентгенодифракционный эксперимент проведен на автоматическом четырехкружном дифрактометре с двумерным детектором Bruker Apex II при

120.0(2) К. Кристаллы $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_5$ ($F_w = 346.31$) моноклинные (группа $P2_1/c$): $a = 13.578(5)$ Å, $b = 6.615(3)$ Å, $c = 18.113(7)$ Å, $\beta = 103.733(9)^\circ$, $V = 1580.2(11)$ Å³, $Z = 4$, $d = 1.456$ г см⁻³, $\mu = 0.116$ мм⁻¹. Структуры расшифрованы методом сопряженного пространства, реализованном в программе SHELXT [18] и уточнены методом No-SpherA2 [19] в базисном наборе def2-SVP/B3LYP с помощью программы Olex2-1.5 [20] по F^2 по всем данным. Все атомы, включая водород, были найдены в разностном синтезе электронной плотности и уточнены в анизотропном приближении.

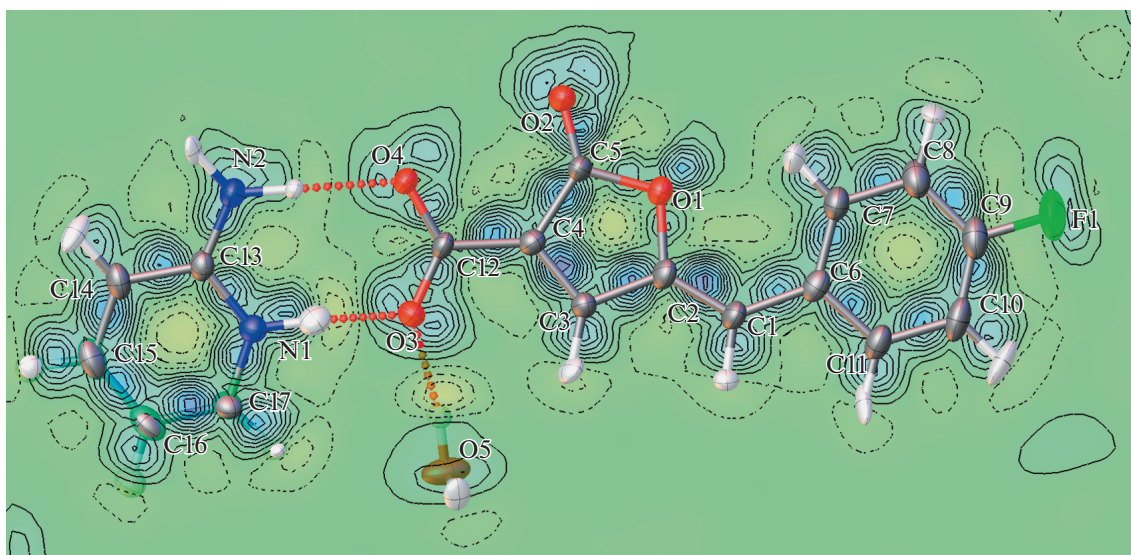


Рис. 1. Общий вид независимой части кристаллической ячейки соединения **5** (в тепловых эллипсоидах с вероятностью 50%), по данным РСА, с картой деформационной электронной плотности (положительные значения показаны сплошной линией, отрицательные – пунктиром через каждые $0.1 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$).

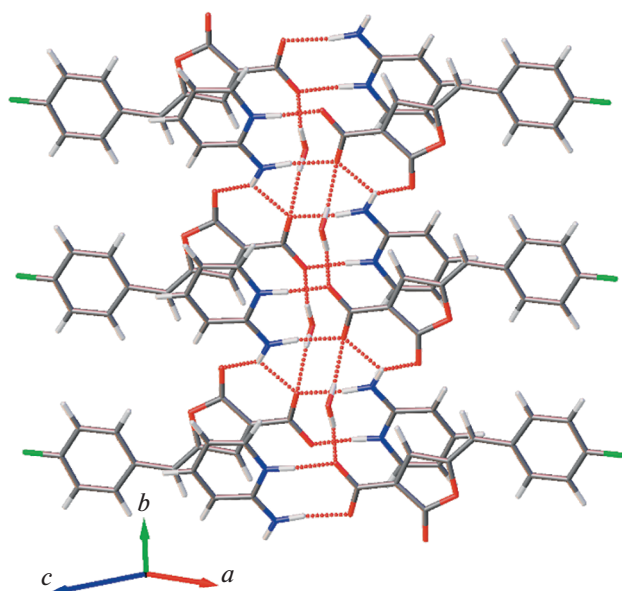


Рис. 2. Фрагмент водородно-связанных цепей (показаны пунктиром) в структуре соединения 5.

Факторы расходимости составили $R_1 = 0.0657$ (для 1931 наблюдаемых отражений), $wR_2 = 0.1330$, $GOF = 0.990$ (для 4847 независимых отражений, $R_{int} = 0.1491$). Координаты атомов и величины температурных параметров депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2156476.

Арилпропаргилиденмалоновые кислоты **3a–г**. К раствору 5 ммоль соответствующего альдегида **1** и 520 мг (5 ммоль) малоновой кислоты **2** в 3 мл $AcOH_{лед.}$ добавляли 25 мг (0.26 ммоль, 5 мол. %) концентрированной H_2SO_4 и выдерживали при комнатной температуре двое суток, после чего выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали небольшим количеством холодного метанола и сушили на воздухе.

5-(4-Фторбензилиден)-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилат **5**. К раствору 148 мг (1 ммоль) 4-фторфенилпропаргилового альдегида **1в** и 104 мг (1 ммоль) малоновой кислоты **2** в 4 мл 96%-го этанола добавляли 94 мг (1 ммоль) 2-аминопиридина **4**. Выпавшие через 4 ч игольчатые кристаллы отфильтровывали, промывали холодным метанолом и сушили. Выделено 221 мг продукта **5** (выход 64%).

ВЫВОДЫ

Таким образом, показано, что реакция конденсации α -ацетиленовых альдегидов с малоновой кислотой приводит к образованию соответствующих арилпропаргилиденмалоновых кислот. Взаимодействие 4-фторфенилпропаргилового

альдегида с малоновой кислотой в присутствии 2-аминопиридина в спиртовой среде сопровождается циклизацией и образованием производного фуранона. Полученные данные могут использоваться при разработке общих методов синтеза биологически активных производных фуранона или ениновых дикарбоновых кислот.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Рентгеноструктурный анализ выполнен при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sosnovskikh V.Ya. // Russ. Chem. Rev. 2021. V. 90. № 4. P. 511–527. <https://doi.org/10.1070/RCR5008>
2. Голованов А.А., Гусев Д.М., Один И.С., Злотский С.С. // ХГС. 2019. V. 55. P. 333–348. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02462-0>
3. Соков С.А., Один И.С., Злотский С.С., Голованов А.А. // ЖОрХ. 2020. V. 56. P. 1590–1597. <https://doi.org/10.31857/S0514749220100146>
4. Ignatiuk Ž.A., Janicki M.J., Góra R.W., Konieczny K., Kowalczyk R. // Adv. Synth. Catal. 2019. V. 361. P. 1108–1116. <https://doi.org/10.1002/adsc.201801498>
5. Cohen D.T., Cardinal-David B., Scheidt K.A. // Angew. Chem., Int. Ed. 2011. V. 50. P. 1678–1682. <https://doi.org/10.1002/anie.201005908>
6. Pinto N., Neel M., Panossian A., Retailliau P., Frison G., Voituriez A., Marinetti A. // Chem. Eur. J. 2010. V. 16. P. 1033–1045. <https://doi.org/10.1002/chem.200901893>
7. Wei L., Ding S., Liu M., Yu Z., Xiao Y. // Org. Lett. 2021. V. 23. P. 7718–7723. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c02646>
8. Golubev P., Karpova E.A., Pankova A.S., Sorokina M., Kuznetsov M.A. // J. Org. Chem. 2016. V. 81. P. 11268–11275. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02217>
9. Reddy C.R., Reddy M.D. // J. Org. Chem. 2014. V. 79. P. 106–116. <https://doi.org/10.1021/jo4023342>
10. Golovanov A.A., Odin I.S., Zlotskii S.S. // Russ. Chem. Rev. 2019. V. 88. P. 280–318. <https://doi.org/10.1070/RCR4808>
11. Pankova A.S. // ХГС. 2020. V. 56. P. 829–836. <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02739-9>
12. Wiley R.H., Jarboe C.H., Hayes F.N. // J. Am. Chem. Soc. 1957. V. 79. P. 2602–2605. <https://doi.org/10.1021/ja01567a065>
13. Belil C., Pascual J., Serratosa F. // Tetrahedron. 1964. V. 20. P. 2701–2708. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)90851-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)90851-8)

14. *Nobuhara A.* // *Agr. Biol. Chem.* 1969. V. 33. P. 1264–1269.
<https://doi.org/10.1080/00021369.1969.10859456>
15. *Яковлева Е.А., Сурова И.В., Стадничук М.Д.* // *ЖОХ.* 1993. V. 63. P. 1096–1102.
16. *Journet M., Cai D., Di Michele L.M., Larsen R.D.* // *Tetrahedron Lett.* 1998. V. 39. P. 6427–6428.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)01352-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01352-5)
17. *Tschitschibabin A.* // *Chem. Ber.* 1904. V. 37. P. 186–188.
<https://doi.org/10.1002/cber.19040370133>
18. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr.* 2015. V. 71A. P. 3–8.
<https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>
19. *Kleemiss F., Dolomanov O.V., Bodensteiner M., Peyerimhoff N., Midgley M., Bourhis L.J., Genoni A., Malaspina L.A., Jayatilaka D., Spencer J.L., White F., Grundkoetter-Stock B., Steinhauer S., Lentz D., Puschmann H., Grabowsky S.* // *Chem. Sci.* 2021. V. 12. P. 1675–1692.
<https://doi.org/10.1039/D0SC05526C>
20. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.* // *J. Appl. Cryst.* 2009. V. 42. P. 339–341.
<https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>

ORIGINAL SYNTHESIS OF ENYNE DICARBOXYLIC ACIDS

S. A. Sokov^{a,b}, S. S. Zlotsky^b, A. V. Vologzhanina^c, and A. A. Golovanov^{a,#}

^a *Togliatti State University, 445020 Togliatti, Russian Federation*

^b *Ufa State Petroleum Technological University, 450064 Ufa, Russian Federation*

^c *A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russian Federation*

[#] *E-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru*

Presented by Academician of the RAS M.S. Yunusov 16.03.2022 г.

Condensation of arylpropargylic aldehydes with malonic acid in AcOH leads to formation of 2-(3-arylprop-2-in-1-iliden)malonic acids with up to 68–85% yields. The same reaction with 4-fluorophenylpropargylic aldehyde in ethanol in presence of 2-aminopyridine is accompanied by intramolecular cyclization, and leads to a previously undescribed 5-(4-fluorobenzylidene)-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carboxylate. The resulting compound was studied in detail by X-ray diffraction analysis.

Keywords: α -acetylenic aldehydes, intramolecular cyclization, malonic acid, furanone