

УДК 547.314 + 547.38 + 547.36

ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 3,6-ДИГИДРО-2*H*-ПИРАНОВ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ

© 2022 г. Г. М. Талыбов*

Азербайджанский технический университет, Азербайджан, 1073 Баку, просп. Г. Джавида, 25

*e-mail: gtalibov61@gmail.com

Поступила в редакцию 19.12.2021 г.

После доработки 21.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Алкоксиодирование непредельных сложных эфиров коричной кислоты и ее производных с участием кристаллического йода и 2-пропин-1-ола протекает региоселективно по двойной связи. Радикальная циклизация синтезированных иодэфиров с участием (2*S*)-1-ацетилпирролидин-2-карбоксильной кислоты, а также азобисизобутиронитрила (AIBN) приводит к энантиоселективному синтезу замещенных 3,6-дигидро-2*H*-пиранов.

Ключевые слова: алкоксиодирование, коричная кислота, пропаргиловый β-иодэфир, азобисизобутиронитрил, (2*S*)-1-ацетилпирролидин-2-карбоксильная кислота

DOI: 10.31857/S0514749222100111, **EDN:** JWNDXX

Соединения, содержащие замещенные дигидропирановые системы, часто встречаются в различных продуктах природного происхождения [1]. Многие производные дигидро-2*H*-пираны обладают биологической активностью [2, 3]. Согласно литературным [4] данным, дигидро-2*H*-пираны используются в качестве ключевых промежуточных продуктов в органическом синтезе, особенно в качестве защитного реагента для гидроксильной группы в составе спиртов и фенолов [5].

Известен также метод радикальной циклизации пропаргиловых β-галогенэфиров с участием 1-этилпиперидина гипофосфита и азобисизобутиронитрила (AIBN) в растворе бензола, что приводит к региоселективному продукту – производным тетрагидрофурана [6]. Региоселективная циклизация с участием β-иодпропаргиловых эфиров осуществлена впервые.

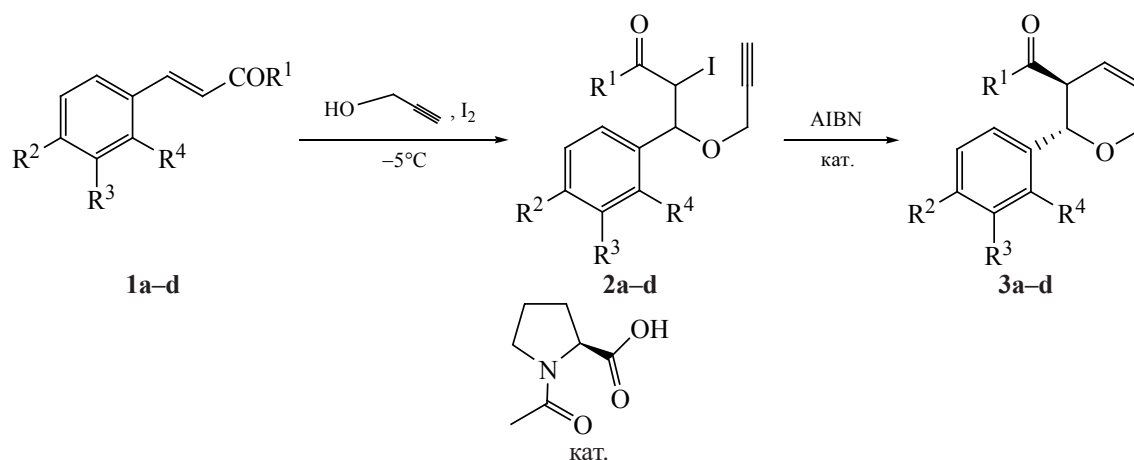
Синтезированы [7] производные 3,6-дигидро-2*H*-пиранов *син*-5-экзо циклизацией соответствующих алкинолов.

Имеются также сообщения [8] о том, что молекулы, содержащие в своем составе тройную связь и гидроксильную группу, в результате внутримолекулярной *эндо*-цикликации приводят к замещенным 3,4-дигидро-2*H*-пиранам.

Цель данной работы – осуществить синтез 3,6-дигидро-2*H*-пиранов более коротким путем.

Алкоксиодирование двойной связи с участием кристаллического йода и пропинола является удобным методом синтеза пропаргилового β-иодэфира [9]. Для этого в смесь из алкена и пропинола, охлажденного до –5°C, постепенно порциями прибавляют кристаллический йод. Радикальная циклизация полученных галоидэфиров **2a–d** с участием (2*S*)-1-ацетилпирролидин-2-карбоксильной кислоты, а также азобис-изобутиронитрила (AIBN)

Схема 1



(2S)-1-ацетилпирролидин-2-карбоксильная кислота

1a–d, 2a–d, 3a–d, R¹ = OEt (**a**), Me (**b, d**), OMe (**c**); R² = OMe (**a–c**), H (**d**);
R³ = OMe (**a, c**), H (**b, d**); R⁴ = H (**a–c**), OMe (**d**).

приводит к замещенным 3,6-дигидро-2H-пиранам **3a–d**. Образование соединений **3a–d** наиболее вероятно объясняется гидролизом C–I связи в момент образования полученных β-иодэфиров **2a–d** под воздействием влажного воздуха, а также контактом с водой. При этом образовавшаяся гидроксильная группа способствует дальнейшей циклизации с участием тройной связи. Образование *транс*-диастереомера подтверждено данными спектров ЯМР ¹H, в которых сигналы протонов у атомов C² и C³ наблюдаются при ~ 4.25 м.д. (д, 1H, O=CCH=, *J* 10.1 Гц) и ~ 4.88 м.д. (д, 1H, ArCHO, *J* 10.1 Гц) соответственно (схема 1).

Состав и структура полученных соединений **2a–d, 3a–d** подтверждены методами ИК, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии и данными элементного анализа.

Синтезированные соединения представляют собой прозрачные вязкие жидкости темно-желтого цвета, хорошо растворимые в органических растворителях и нерастворимые в воде, стабильные при хранении при комнатной температуре.

Йод эфиры 2a–d (общая методика). В охлажденную (–5–0°C) и перемешиваемую смесь из 1.40 г (0.25 ммоль) пропаргилового спирта, 0.25 моль соединения **1a–d** и 0.26 г (0.012 ммоль) HgO постепенно прибавляли 6.35 (0.25 ммоль) мелкокристаллического йода. Перемешивание продолжали при комнатной темпера-

туре еще 2.5 ч. По окончании реакции смесь отфильтровывали, фильтрат промывали 1 н раствором NaOH, затем сушили CaCl₂, эфир отгоняли, продукт реакции **2a–d** разделяли колоночной хроматографией (25% этилацетат–петролейный эфир, 2:1).

Этил-3-(3,4-диметоксифенил)-2-иод-3-(проп-2-ин-1-илокси)пропаноат (2a). Выход 6.88 г (65.8%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3310, 3078, 2981, 2935, 2833, 2200, 1749, 1465, 1421, 1371, 1336, 1261, 1240, 540. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.31 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.45 т (1H, ≡CH, *J* 2.0 Гц), 3.63 д.к (1H, CH₂O, *J* 14.2, 7.1 Гц), 3.94 д.к (1H, CH₂O, *J* 14.2, 7.2 Гц), 3.91 с (6H, 2OCH₃), 4.09 д (2H, OCH₂C≡, *J* 2.0 Гц), 4.23 д (1H, ArCHO, *J* 10.0 Гц), 4.67 д (1H, H₁C, *J* 10.0 Гц), 6.82–6.91 м (3H, ArH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.5, 16.4, 48.3, 48.2, 49.1, 64.4, 66.4, 79.8, 80.0, 110.5, 111.1, 117.8, 134.4, 149.5, 149.8, 171.6. Найдено, %: С 45.48; Н 4.38. С₁₆H₁₉O₅I. Вычислено, %: С 45.95; Н 4.58.

4-(3,4-Диметоксифенил)-3-иод-4-(проп-2-ин-1-илокси)бутан-2-он (2b). Выход 6.18 г (63.7%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3310, 3003, 2937, 2837, 1725, 1595, 1517, 1464, 1421, 1359, 1313, 1032, 550. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.41 с (3H, CH₃), 2.51 т (1H, ≡CH, *J* 2.1 Гц), 3.86 с (3H, OCH₃), 3.91 с (3H, OCH₃), 4.09 д (2H, OCH₂C≡, *J* 2.1 Гц), 4.23 д (1H, ArCHO, *J* 10.0 Гц), 4.67 д (1H, H₁C, *J* 10.0 Гц), 6.84–6.95 м (3H, ArH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.9, 55.3, 56.3, 56.4, 75.8, 78.9, 80.7, 110.4, 111.1,

117.8, 119.8, 122.5, 149.7, 150.1, 170.8. Найдено, %: С 46.22; Н 4.64. $C_{15}H_{17}O_4I$. Вычислено, %: С 46.41; Н 4.41.

Метил-2-иод-3-(4-метоксифенил)-3-(проп-2-ин-1-илокси)пропанат (2с). Выход 6.57 г (68.2%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3318, 3003, 2954, 2906, 2839, 1745, 1612, 1514, 1434, 1305, 1251, 1174, 534. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.48 т (1H, $\equiv CH$, J 2.0 Гц), 3.71 с (3H, OCH_3), 3.79 с (3H, OCH_3), 4.11 д (2H, $OCH_2C\equiv$, J 2.0 Гц), 4.21 д (1H, $ArCHO$, J 10.0 Гц), 4.65 д (1H, H , J 10.0 Гц), 6.86 д (2H, ArH , J 8.1 Гц), 7.28 д (2H, ArH , J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.2, 47.7, 53.4, 55.6, 75.6, 79.1, 80.8, 114.3, 115.7, 123.0, 128.2, 129.9, 131.9, 169.4. Найдено, %: С 46.46; Н 3.89. $C_{14}H_{15}O_4I$. Вычислено, %: С 46.77; Н 3.66.

3-Иод-4-(2-метоксифенил)-4-(проп-2-ин-1-илокси)бутан-2-он (2d). Выход 5.79 г (62.5%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3310, 3078, 3004, 2941, 2839, 1720, 1600, 1492, 1463, 1438, 1357, 1286, 1247, 1211, 560. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.41 т (1H, $\equiv CH$, J 2.4 Гц), 2.38 с (3H, CH_3), 3.86 с (3H, OCH_3), 4.09 д (2H, $OCH_2C\equiv$, J 2.1 Гц), 4.25 д (1H, $O=CCHC=$, J 10.1 Гц), 4.88 д (1H, $ArCHO$, J 10.1 Гц), 6.88–7.15 м (2H, ArH), 7.31–7.38 м (2H, ArH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.3, 53.8, 55.5, 56.4, 74.9, 75.1, 78.9, 111.1, 120.8, 128.3, 130.1, 131.1, 158.2, 169.9. Найдено, %: С 46.72; Н 4.45. $C_{14}H_{15}O_3I$. Вычислено, %: С 46.95; Н 4.22.

Замещенные 3,6-дигидро-2H-пираны 3a–d. В раствор 0.42 ммоль иодэфира **2a–d** и 2.11 ммоль (2S)-1-ацетилпирролидин-2-карбоксильной кислоты в 12 мл сухого бензола при перемешивании при комнатной температуре в течение 30 мин по 10 мг прибавляли AIBN (по 2 порции в атмосфере азота), разбавляли 50 мл диэтиловым эфиром. Органическую фазу отделяли и промывали 2 н HCl (по 10 мл), насыщали водным раствором $NaHCO_3$ (2×10 мл), далее сушили Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме, разделяли колоночной хроматографией с помощью силикагеля (30% этилацетат–петролейный эфир), выделяли циклические продукты **3a–d**.

Этил-(2S,3R)-2-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-2H-пиран-3-карбоксилат (3a). Выход 8.82 г (71.8%), $[\alpha]_D^{20} +32.8$ (c 0.1, $CHCl_3$), диасте-

реомерный избыток (*de*) 99.5%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2968, 2937, 2872, 2837, 1728, 1593, 1517, 1463, 1421, 1377, 1350, 1263, 1136. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.25 т, (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 3.61 д.к (1H, $MeCH_2O$, J 14.2, 7.2 Гц), 3.84 с (3H, OCH_3), 3.89 с (3H, OCH_3), 3.83 д.д (1H, $OCH_2C=$, J 16.2, 1.4 Гц), 3.91 д.к (1H, $MeCH_2O$, J 14.2, 7.2 Гц), 4.05 д.д (1H, $OCH_2C=$, J 16.2, 1.4 Гц), 4.26 д (1H, $ArCHO$, J 5.6 Гц), 4.97 д (1H, H , J 6.9 Гц), 5.08 д (1H, $=CH$, J 5.6 Гц), 5.12 д.д.д (1H, $=CH$, J 5.6, 3J 5.67, 4J 1.47 Гц), 6.84–6.94 м (3H, ArH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.3, 14.7, 37.5, 56.2, 57.5, 60.8, 75.5, 82.1, 84.3, 109.4, 111.5, 118.6, 134.6, 148.9, 149.4, 172.3. Найдено, %: С 65.62; Н 6.48. $C_{16}H_{20}O_5$. Вычислено, %: С 65.74; Н 6.90.

1-[(2S,3R)-2-(3,4-Диметоксифенил)-3,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]этанон (3b). Выход 8.48 г (69.1%), $[\alpha]_D^{20} +45.6$ (c 1.8, $CHCl_3$), *de* 98.2%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2999, 2937, 2837, 1710, 1613, 1520, 1465, 1419, 1357, 1263. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.02 (3H, CH_3), 3.83 д.д (1H, $OCH_2C=$, J 16.2, 1.4 Гц), 3.84 с (3H, OCH_3), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.05 д.д (1H, $OCH_2C=$, J 16.2, 1.4 Гц), 4.25 д (1H, $O=CCHC=$, J 10.1 Гц), 4.88 д (1H, $ArCHO$, J 10.1 Гц), 5.08 д (1H, $=CH$, J 5.6 Гц), 5.12 д.д.д (1H, $=CH$, J 5.6, 3J 5.7, 4J 1.5 Гц), 6.51–6.67 м (3H, ArH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.6, 54.9, 65.4, 72.0, 83.6, 107.6, 109.4, 111.4, 118.8, 119.8, 133.2, 147.2, 149.3, 149.6, 171.9. Найдено, %: С 68.54; Н 6.58. $C_{15}H_{18}O_4$. Вычислено, %: С 68.48; Н 6.98.

Метил-(2S,3R)-2-(4-метоксифенил)-3,6-дигидро-2H-пиран-3-карбоксилат (3с). Выход 7.23 г (63.2%), $[\alpha]_D^{20} +12.6$ (c 2.6, $CHCl_3$), *de* 99.3%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2999, 2952, 2912, 1735, 1612, 1515, 1458, 1436, 1301, 1249, 540. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.72 с (3H, OCH_3), 3.81 с (3H, OCH_3), 4.25 д (1H, $O=CCHC=$, J 10.1 Гц), 4.88 д (1H, $ArCHO$, J 10.1 Гц), 5.08 д (1H, $=CH$, J 5.6 Гц), 5.12 д.д.д (1H, J 5.6, 3J 5.7, 4J 1.5 Гц), 5.17 д (1H, CH , J 6.0 Гц), 6.45–6.91 м (2H, ArH), 7.24–7.38 м (2H, ArH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 52.7, 55.7, 57.4, 63.2, 71.9, 83.7, 106.8, 108.8, 114.3, 127.9, 132.2, 146.9, 159.9, 170.3. Найдено, %: С 67.11; Н 6.92. $C_{14}H_{16}O_4$. Вычислено, %: С 67.24; Н 6.81.

1-[(2S,3R)-2-(2-Метоксифенил)-3,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]этанон (3d). Выход 6.85 г (70.2%). $[\alpha]_D^{20} +23.6$ (c 2.80, $CHCl_3$), *de* 99.2%. ИК спектр,

ν , cm^{-1} : 3078, 2999, 2939, 2839, 1712, 1664, 1602, 1490, 1461, 1438, 1357, 1244. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.21 с (3H, CH_3), 3.64 с (3H, OCH_3), 3.83 д.д (1H, $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$, J 16.2, 1.4 Гц), 4.05 д.д (1H, $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$, J 16.2, 1.4 Гц), 4.25 д (1H, $\text{O}=\text{CCH}=\text{C}$, J 10.1 Гц), 4.88 д (1H, ArCHO , J 10.1 Гц), 5.08 д (1H, $=\text{CH}$, J 5.6 Гц), 5.12 д.д.д (1H, $=\text{CH}$, J 5.6, 3J 5.7, 4J 1.5 Гц), 6.74–6.91 м (2H, ArH), 7.14–7.26 м (2H, ArH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.0, 55.2, 65.3, 72.0, 79.4, 107.5, 110.4, 121.0, 125.8, 128.9, 130.0, 147.3, 156.0, 169.8. Найдено, %: C 72.34; H 6.72. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 72.11; H 6.90.

ИК спектры соединений в тонком слое сняты на приборе Specord 75 IR. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C веществ в CDCl_3 записаны на приборе Bruker SF-300 [300.13 (^1H), 75 (^{13}C) МГц] (Германия), внутренний стандарт-ГМДС. Элементный состав образцов определяли на элементном анализаторе Karlo Erba 1106 (США).

Величину удельного вращения определяли на приборе Polarimeter фирмы Perkin Elmer. Анализ замещенных 3,6-дигидро-2H-пиранов проводили с использованием высокотемпературной хиральной полисилоксановой диамидной неподвижной фазы типа «Chirasil Val» на кварцевой капиллярной колонке длиной 40 м (внутренний диаметр 0.28 мм) и толщиной пленки 0.12 мкм при температуре колонок 125°C с использованием пламенно-ионизационного детектора Carlo Erba, газ-носитель – гелий.

Оптическое вращение измерено на поляриметре CM-3 (цена деления 0.05 град) при комнатной температуре.

Хроматографическое выделение индивидуальных веществ осуществляли на силикагеле (70–

230 меш). Все растворители перед использованием сушили и перегоняли.

Все полученные продукты реакции легко отделились от примесей и получены с чистотой 99.99%.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Талыбов Гюльяхмед Мирахмед оглы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-2974>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Faulkner D. *J. Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435–446.
2. Filler R. *Biomedical Aspect of Fluorine Chemistry*. Tokyo: Kodansha and Elsevier Biomedical, **1982**.
3. Welch J.T. *Tetrahedron.* **1987**, *43*, 3123–3197. doi 10.1016/S0040-4020(01)90286-8
4. Bandgar B.P., Jagtap S.R., Aghade B.B. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 4093–4097. doi 10.1080/00397919508011487
5. Norman R.O.C., Coxon J.M. *Principles of Organic Synthesis*. Boca Raton: CRC Press. **2000**.
6. Roy S.C., Adhikari S. *Tetrahedron.* **1993**, *49*, 8415–8422. doi 10.1016/S0040-4020(01)81924-4
7. Casola K.K., Back D.F., Zeni G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7702–7712. doi 10.1021/jo201211s
8. Schuler M., Silva F., Bobbio C., Tessier A., Gouverneur V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7927–7930. doi 10.1002/anie.200802162
9. Талыбов Г.М., Караев С.Ф., Мехтиева В.З. *ЖОрХ.* **2001**, *37*, 634. [Talybov G.M., Mekhtieva V.Z., Karaev S.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 600.] doi 10.1023/A:1012462709589

Enantioselective Synthesis of Substituted 3,6-Dihydro-2*H*-pyranes by Radical Cyclization

G. M. Talybov*

Azerbaijan Technical University, prosp. G. Javida, 25, Baku, 1073 Azerbaijan

**e-mail: gtalibov61@gmail.com*

Received December 19, 2021; revised April 21, 2022; accepted April 26, 2022

Alkoxyiodination of unsaturated ethers of cinnamic acid with the participation of crystalline iodine and propynol proceeds regioselectively along the double bond. Radical cyclization of the synthesized iodoethers with the participation of (2*S*)-1-acetylpyrrolidine-2-carboxylic acid (and also azobisisobutyronitrile AIBN) leads to the enantioselective synthesis of substituted 3,6-dihydro-2*H*-pyranes.

Keywords: alkoxyiodination, cinnamic acid propargyl β -iodoethers, azobisisobutyronitrile, (2*S*)-1-acetylpyrrolidine-2-carboxylic acid