

КОНКУРЕНТНИ РЕАКЦИИ НА ЕЛЕКТРОФИЛНА ЦИКЛИЗАЦИЯ НА 1,3-БИФУНКЦИОНАЛИЗИРАНИ АЛЕНИ

Ивайло Парушев, Ивайло Иванов, Валерий Христов

*Шуменски университет „Епископ Константин Преславски“,
Факултет по природни науки,*

*Катедра по органична химия и технология,
9712 Шумен, ул. „Университетска“ 115, e-mail: parushev.chem@abv.bg*

ABSTRACT

The present article discusses a reaction of 4-sulfinylated and 4-sulfonylated allenecarboxylates with different electrophilic reagents such as sulfonyl chloride, bromine, benzenesulfonyl and benzeneselenyl chlorides. Treatment of 4-(benzenesulfonyl)-allenoates with electrophiles gives 5-(benzenesulfonyl)-furan-2(5*H*)-ones as a result of the neighbouring carboxylate group participation in the cyclization. On the other hand, 4-(methanesulfonyl)alk-(3*E*)-enoates were prepared by *chemo*-, *regio*-, and *stereoselective* electrophilic addition to the C²-C³-double bond in the allenoate moiety of 4-(methanesulfonyl)-allenecarboxylates. When R¹ = Me, the treatment with electrophiles gives mixtures of 4-(methanesulfonyl)alk-(3*E*)-enoates and 4-(methanesulfonyl)-2-methylene-alk-(3*E*)-enoates as a result of addition and elimination reactions.

Key words: Bifunctionalized allenes, electrophilic cyclization, furan-2(5H)-ones, (3E)-3,2-adducts

ВЪВЕДЕНИЕ

Алените са изключително реактивоспособни съединения, като през последните 10 – 15 години са изучени голям брой нови реакции с тяхното участие. Много от тези реакции са намерили приложение като етапи от многостадийни процеси за синтеза на природни вещества [1].

Синтетичният потенциал на функционализираните алени предизвиква вниманието на все повече учени, което довежда до създаването на нови методи за получаване на различни хетеро- и карбоциклени системи [2].

Като част от нашата дългогодишна програма за синтез и изучаване на електрофилните реакции на бифункционализирани алени [3], ние насочихме своите изследвания върху реакциите на синтезирани от нас 4-сулфинилирани или 4-сулфонилирани аленкарбоксилати с поредица електрофилни реагенти.

ИЗЛОЖЕНИЕ

В предишна разработка ние докладвахме удобен и селективен метод за синтез на 1,3-бифункционализирани алени [4]. Този метод се състои (Схема 1) във взаимодействие на синтезирани от нас 2-хидроксиалк-3-иноати **1** със сулфанил- или сулфинил-хлориди в присъствие на органична база с междинно образуване на пропаргил сулфанати **2** или сулфинати **4**, които спонтанно (при сулфанатите) или при кипене в толуен (при сулфинатите) търпят [2,3]-сигматропна прегрупировка до очакваните 1,3-бифункционализирани алени.

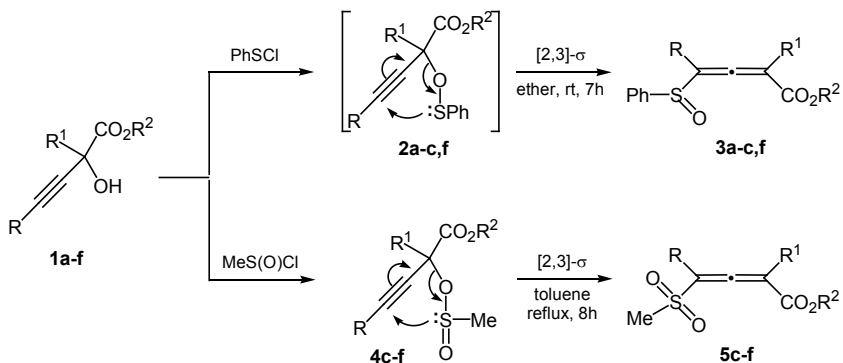


Схема 1. Получаване на 4-сулфинилирани или 4-сулфонилирани аленкарбоксилати **3** и **5**

В настоящата статия представяме получените резултати от изучаването на реакциите на синтезираните от нас 4-сулфинилрани или 4-сулфонилрани аленкарбоксилати **3** или **5** с електрофилни реагенти. Нашите изследвания започнахме с оптимизиране на реакционните условия. За целта проведохме бромиране на моделното съединение етил 4-(бензенсулфинил)-2,4-дифенил-бута-2,3-диеноат **3f** в различни разтворители с промяна на реакционната температура, реакционното време и еквивалентността на електрофилния реагент.

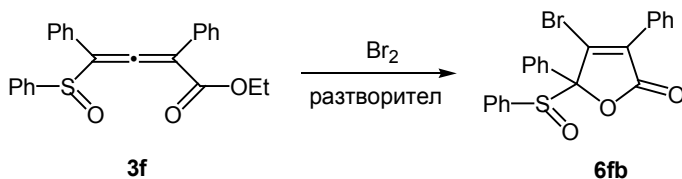


Схема 2. Оптимизиране на реакционните условия за електрофилна циклизация на етил 4-(бензенсулфинил)-2,4-дифенилбута-2,3-диеноата **3f**

Установихме, че във всички случаи при бромиране протича 5-*endo-trig* циклизация с анхимерно съдействие като съседна група на етоксикарбонилната функция и получаване на 5-(бензенсулфинил)-4-бромо-3,5-дифенилфуран-2(5H)-она **6fb** (Схема 2).

В Таблица 1 са представени експерименталните резултати от проведените изследвания за оптимизиране на реакционните условия на електрофилна циклизация на етил 4-(бензенсулфинил)-2,4-дифенилбута-2,3-диеноата **3f** с бром. Първоначално изследвахме реакцията в разтворител дихлороетан при стайна температура (Таблица 1, № 1). При тези условия бромирането протича с добив 44%. При кипене в дихлороетан добивът намалява (Таблица 1, № 2). По-високи добиви се получават при провеждане на реакцията при отрицателни температури в разтвор на дихлороетан или хлороформ с 1.5 екв. бром (Таблица 1, № 3 – № 5). Използването на полярни разтворители, като тетраhydroфуран, етанол, ацетонитрил и нитрометан (Таблица 1, № 6 – № 9), води до получаването на продукта с ниски добиви. С подобен добив протича и взаимодействието в бензен (Таблица 1, № 10). От друга страна, при провеждането на реакцията в дихлорометан добивът достига до 73% (Таблица 1, № 11 – № 14). Нашите изследвания показаха, че най-висок добив от продукта се получава в дихлорометан при температура -20°C и 1.5 екв. електрофилен реагент (Таблица 1, № 13).

Таблица 1. Оптимизиране на реакционните условия за електрофилна циклизация на етил 4-(бензенсулфинил)-2,4-дифенилбута-2,3-диеноата **3f** с бром

№	Бром (екв.)	Разтворител*	Реакционна темп. (°C)	Реакционно време (h)	Добив** (%)
1	1.0	ClCH ₂ CH ₂ Cl	rt	10	44
2	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	кипене	6	31
3	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-78	7	51
4	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-20	7	60
5	1.5	CHCl ₃	-20	6	52
6	1.5	THF	-20	8	51
7	1.5	EtOH	-30	6	28
8	1.5	MeCN	-20	8	49
9	1.5	MeNO ₂	-20	7	57
10	1.5	PhH	rt	8	35
11	1.0	CH ₂ Cl ₂	rt	8	56
12	1.2	CH ₂ Cl ₂	-20	7	66
13	1.5	CH₂Cl₂	-20	7	73
14	2.0	CH ₂ Cl ₂	-20	9	65

* Реакциите са проведени в съответния разтворител (10 mL + 10 mL)

** Добиви след изолиране с колонна хроматография

За да изследваме възможностите за електрофилна циклизация на синтезираните от нас сулфиниларени аленкарбоксилати **3a – c, f**, ние изследвахме взаимодействието им с поредица електрофилни реагенти. Експерименталните резултати показват, че във всички случаи се осъществява петчленна хетероциклизация с анхимерно съдействие като вътрешна група само на алкоксикарбонилната функция с получаването на γ -лактоните **6** с добив 66 – 73%.

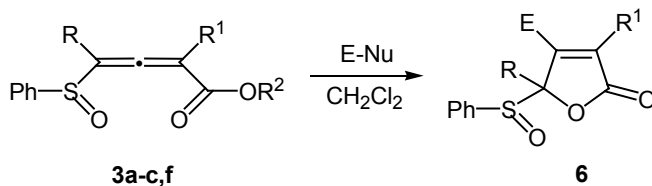


Схема 3. Електрофилна циклизация на 4-сулфиниларените аленкарбоксилати **3**

Таблица 2. Получаване на 5-(бензенсулфинил)-фуран-2(5H)-оните 6

№	Ален	R	R ¹	R ²	E	Време, h	6, Добив*, %
1	3a	Pr	Me	Et	Cl	4	6aa, 70
2	3a	Pr	Me	Et	SePh	6	6ad, 68
3	3b	Pr	Ph	Me	Br	6.5	6bb, 72
4	3c	Bu	Me	Et	Br	5	6cb, 71
5	3c	Bu	Me	Et	SePh	6	6cd, 67
6	3f	Ph	Ph	Et	Cl	6	6fa, 71
7	3f	Ph	Ph	Et	Br	7	6fb, 73
8	3f	Ph	Ph	Et	SPh	11	6fc, 68
9	3f	Ph	Ph	Et	SePh	9	6fd, 66

* Изоларани чрез колонна хроматография

Синтезираните от нас 4-сулфониларани аленкарбоксилати 5c – f използвахме като субстрати за разширяване на изследванията ни върху реакциите на съра съдържащи алени с електрофилни реагенти.

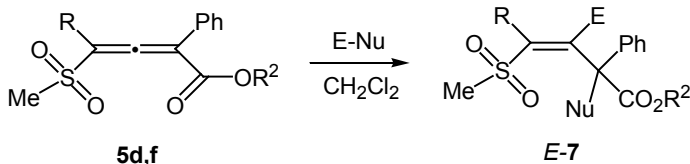


Схема 4. Електрофилни реакции на 4-сулфонилараните 2-фенил-аленкарбоксилати 5d,f

Реакциите на 4-сулфонилараните 2-фенил-аленкарбоксилати 5d,f с халогени и бензенселанил хлорид (Схема 4) протичат *региоселективно* с присъединяване на реагента по 2,3-двойната връзка на аленоатната система и образуването на ациклените 4-(метансулфонил)-2-фенил-алк-(3E)-еноати 7 с добри добиви (Таблица 3).

Таблица 3. Получаване на 4-(метансулфонил)-алк-(3E)-еноатите 7

№	Ален	R	R ²	E	Nu	Време, h	7, Добив*, %
1	5d	Bu	Me	Br	Br	7	7db, 68
2	5d	Bu	Me	SePh	Cl	9	7dd, 64
3	5f	Ph	Et	Cl	Cl	6	7fa, 67
4	5f	Ph	Et	Br	Br	9.5	7fb, 70
5	5f	Ph	Et	SePh	Cl	13	7fd, 64

* Изоларани чрез колонна хроматография

Когато в молекулата на аленовите субстрати **5c,e** се съдържа метилов заместител при C²-атома на аленоатната система (R¹ = Me), ходът на реакцията се променя, като резултатите показват получаването на смес от ациклените 4-(метансулфонил)-2-метил-алк-(3E)-еноати **7** и 2-метилен-4-(метансулфонил)-алк-(3E)-еноати **8** в съотношение приблизително 1.6 : 1 (Таблица 4).

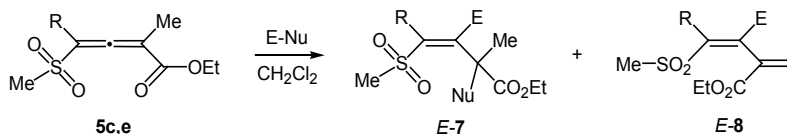


Схема 5. Електрофилни реакции на 4-сулфонилните 2-метил-аленкарбоксилати **5c,e**

Таблица 4. Получаване на 4-(метансулфонил)-алк-(3E)-еноатите **7** и 2-метилен-4-(метансулфонил)-алк-(3E)-еноатите **8**

№	Ален	R	E	Nu	Време, h	7 , Добив*, %	8 , Добив*, %	Съотношение
1	5c	Bu	Br	Br	6	7cb , 43	8cb , 27	1.55 : 1
2	5c	Bu	SePh	Cl	8	7cd , 41	8cd , 25	1.63 : 1
3	5e	Ph	Br	Br	8	7eb , 44	8eb , 27	1.61 : 1
4	5e	Ph	SePh	Cl	10.5	7ed , 41	8ed , 24	1.72 : 1

* Изоларани чрез колонна хроматография

Наблюдаваният ход на реакцията вероятно се дължи на протичането на реакция на дехидрохалогениране на 2-метил-алк-(3E)-еноатите **7**. Това наше предположение беше потвърдено след кипене в бензен на изолирания етил 2,3-дибромо-4-(метансулфонил)-2-метилокт-(3E)-еноат **7cb** в присъствие на триетиламин, който елиминира бромоводород с получаване на етил 3-бромо-4-(метансулфонил)-2-метилен-окт-(3E)-еноата **8cb**.

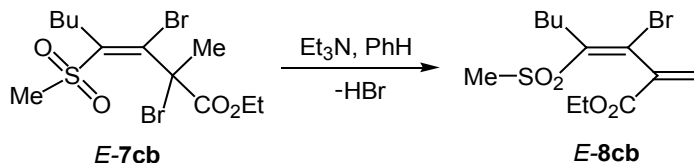


Схема 6. Реакция на елиминирание на 2-метилокт-(3E)-еноата **7cb**

В експериментално отношение ходът на всички реакции е проследяван тънкослойно хроматографски и ИЧ-спектрално. Получените продукти са изолирани и пречистени чрез колонна хроматография, а структурата на синтезираните съединения е установена чрез ИЧ-, ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектроскопия и елементен анализ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изследвани са взаимодействията на 4-сулфинилирани или 4-сулфонилирани аленкарбоксилати с електрофилни реагенти като сулфурил хлорид, бром, бензенсулфанил хлорид и бензенселанил хлорид. Оптимизирани са условията на реакциите по отношение на разтворител, реакционна температура и време и молно съотношение на електрофила. Установено е, че се получават хетероциклени или ненаситени ациклени съединения в зависимост от вида на сярната функция.

БЛАГОДАРНОСТ

Настоящата работа е част от научноизследователския проект № РД-08-208/2014 г., който се финансира от фонд „Научни изследвания“ на ШУ „Еп. Константин Преславски“. Този доклад е подкрепен по Проект BG051PO001-3.3.06-0003 „Изграждане и устойчиво развитие на докторанти, постдокторанти и млади учени в областта на природните, техническите и математическите науки“. Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси“, съфинансирана от Европейския социален фонд на Европейския съюз.

ЛИТЕРАТУРА

1. (a) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829 – 2871; (b) Ma, S. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 91 – 102.
2. (a) Bates, R. W.; Satcharoen, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 12 – 21; (b) Petrov, P. Y.; Angelov, C. M.; Petrov, G.; Alexiev, A.; Cavell, R. G. *Heteroatom Chem.* **2004**, *15*, 413 – 417; (c) Hassan, H. H. A. M. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 413 – 439; (d) Petrov, P. Y.; Angelov, C. M.; McDonald, R.; Alexiev, A.; Cavell, R. G. *Heteroatom Chem.* **2010**, *21*, 196 – 202; (e) Back, T. G.; Clary, K. N.; Gao, D. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4498 – 4553.

3. (a) Christov, V. Ch.; Nikolova, R.; Prodanov, B. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2000**, *166*, 275 – 281; (b) Christov, V. Ch.; Prodanov, B. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2000**, *166*, 265 – 273; (c) Christov, V. Ch.; Prodanov, B. *Heterocyclic Commun.* **2002**, *8*, 349 – 354; (d) Christov, V. Ch.; Prodanov, B. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2002**, *177*, 243 – 249; (e) Christov, V. Ch.; Prodanov, B. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1777 – 1780; (f) Christov, V. Ch.; Prodanov, B. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1577 – 1588; (g) Christov, V. Ch.; Ivanova, J. G. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2231 – 2244; (h) Ismailov, I. E.; Ivanov, I. K.; Christov, V. Ch. *Molecules* **2014**, *19*, 11056 – 11076; (i) Ismailov, I. E.; Ivanov, I. K.; Christov, V. Ch. *Molecules* **2014**, *19*, 6309 – 6329.
4. Ivanov, I. K.; Parushev, I. D.; Christov, V. Ch. *Heteroatom Chem.* **2013**, *24*, 322 – 331.