

## 1,3-Бифункционализирани алени – синтез и конкурентни реакции на електрофилна циклизация

Ивайло Парушев, Ивайло Иванов, Валерий Христов

**1,3-Bifunctionalized allenes – synthesis and competitive reactions of electrophilic cyclization:**  
*The paper discusses the process of creating comfortable and regioselective method for synthesis of 4-heteroatom-functionalized allenecarboxylates by an atom economical [2,3]-sigmatropic rearrangement of the mediated 2-heteroatomfunctionalized alk-3-ynecarboxylates. Reaction of alkyl 4-(dimethoxyphosphoryl), (diphenylphosphinoyl), (benzenesulfinyl), or (methanesulfonyl)-alka-2,3-dienoates with different electrophilic reagents such as sulfonyl chloride, bromine, benzenesulfonyl and benzeneselenyl chlorides takes place with 5-endo-trig cyclization or 2,3-addition reaction depending on the kind of the substituent at the heteroatom.*

**Key words:** 4-Phosphorylated allenates, 4-Sulfinylated allenates, 4-Sulfonylated allenates, 2,5-dihydro-1,2-oxaphospholes, furan-2(5H)-ones, neighbouring group participation.

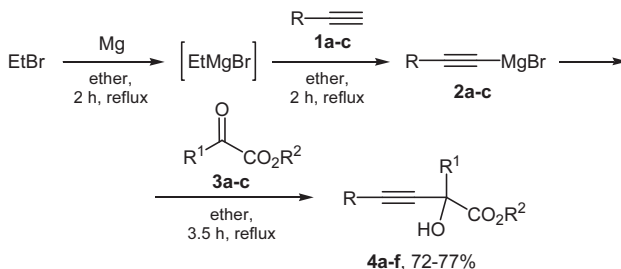
### ВЪВЕДЕНИЕ

Създаването на удобни и селективни методи за получаване на функционализирани алени е особено актуална и интересна задача. Взаимното влияние на двата фрагмента – аленовата система от двойни връзки и функционалната група – правят алените интересни субстрати за изследване на реакциите на електрофилна циклизация с оглед проучване на възможностите и ограниченията им. В литературата са описани редица методи за получаване на функционализирани с карбоксилна [1], фосфорилна (фосфонати [2], фосфинати [3] и фосфин оксиди [4]), сулфоксидна [5] и сулфонова [6] групи алени.

Като част от нашите дългосрочни изследвания върху реакциите на електрофилна циклизация на бифункционализирани алени, ние си поставихме следните задачи: 1) Създаване на удобни и високоселективни методи за синтез на фосфорил-, сулфинил- и сулфонил-заместени аленкарбоксилати с възможности за вариране на заместителите както в аленовата система, така и в карбоксилната, фосфорилната и сярната функции; и 2) Изследване на реакциите с електрофилни реагенти на получените 1,3-бифункционализирани алени с оглед проучване на възможностите и ограниченията на протичащата електрофилна циклизация с конкурентното участие на едната и/или другата функции, свързани с аленовата система.

### ИЗЛОЖЕНИЕ

В изпълнение на набелязаните цели, ние синтезирахме алкил 2-хидроксиалкиноатите 4a-f, при реакция на нуклеофилно присъединяване на етинил магнезиевите бромиди 2a-c към карбонилната група на 2-оксоестерите 3a-c (Схема 1):

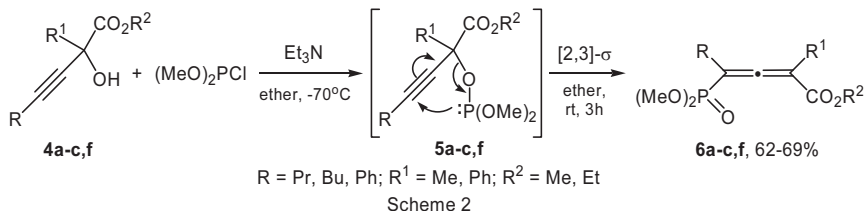


R = Pr, Bu, Ph; R<sup>1</sup> = Me, Ph; R<sup>2</sup> = Me, Et

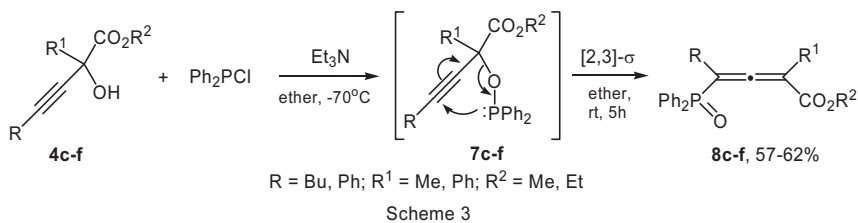
Scheme 1

Синтезираните 2-хидрокси-3-алкиноати 4a-f използвахме като изходни субстрати за получаването на 4-фосфорил-, 4-сулфинил- или 4-сулфонил-аленкарбоксилати.

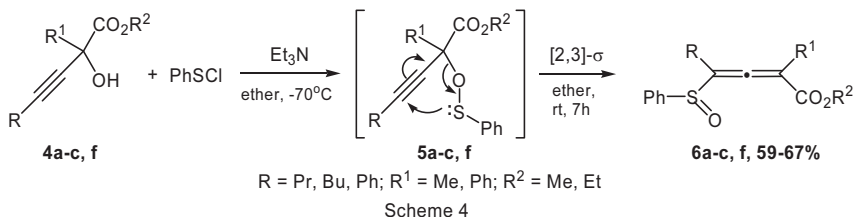
Взаимодействието на алкохолите 4a-c,f с диметилхлорофосфит, получен *in situ* от фосфорен трихлорид и метанол в присъствие на органична база, протича с образуването на пропаргил фосфитите 5a-c,f, които лесно търпят [2,3]-сигматропна прегрупировка и получаване на алкил 4-(диметоксифосфорил)-аленоатите 6a-c,f (Схема 2):



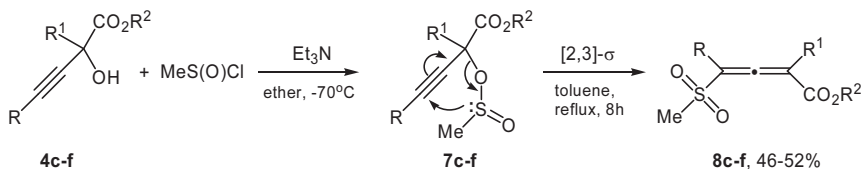
Реакцията на алкохолите 4c-f с дифенилхлорофосфин проведохме в присъствие на триетиламин при температура -70°C, като установихме, че се образуват пропаргил фосфинитите 7c-f, които лесно при стайна температура търпят [2,3]-сигматропна прегрупировка с получаването на съответните алкил 4-(дифенилфосфорил)-алка-2,3-диеноати 8c-f (Схема 3):



С цел получаване на сулфинилрани аленкарбоксилати, ние установихме, че взаимодействието на бензенсулфинил хлорид с алкиноатите 4a-c,f в присъствие на триетиламин протича с междинно образуване на съответните пропаргил сулфенати 5a-c,f, които търпят [2,3]-сигматропна прегрупировка и получаване на 4-(бензенсулфинил)-аленкарбоксилатите 6a-c,f (Схема 4):

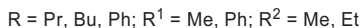
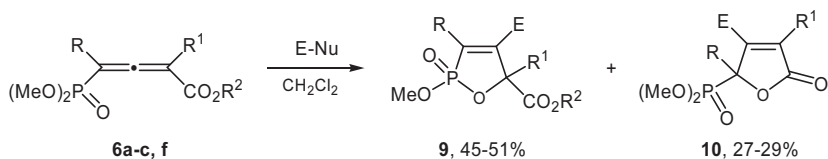


От друга страна, взаимодействието на метансулфинил хлорид с хидрокси-заместените естери 4c-f в присъствие на база протича с междинно образуване на съответните алкоксикарбонил-пропаргил сулфинати 7c-f, които при кипене в толуен търпят [2,3]-сигматропна прегрупировка с получаване на 4-(метансулфонил)-аленоатите 8c-f (Схема 5):



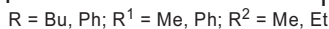
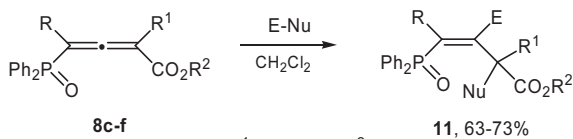
Scheme 5

Ние установихме, че взаимодействието на 4-(диметоксифосфорил)-заместените 2,3-алкадиеноати 6a-c,f с електрофилни реагенти протича с 5-*endo-trig* циклизация с участие и на двете функционални групи, като вътрешни нуклеофили с получаване на смес от 5-алкоксикарбонил-2,5-дихидро-1,2-оксафосфолите 9 и 5-(диметоксифосфорил)-2,5-дихидрофураните 10 в съотношение приблизително 1.7:1 (Схема 6):



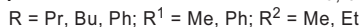
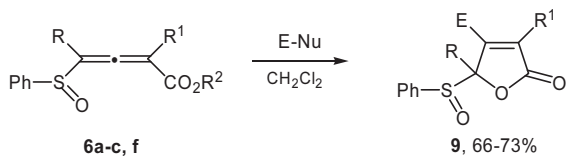
Scheme 6

От друга страна, взаимодействието на електрофили с 4-(дифенилфосфиноил)-аленкарбоксилатите 8c-f протича региоселективно с присъединяване на реагента по 2,3-двойната връзка на аленовата система с получаването на ациклените - (3*E*)-4-(дифенилфосфорил)-алк-3-еноати 11 (Схема 7):



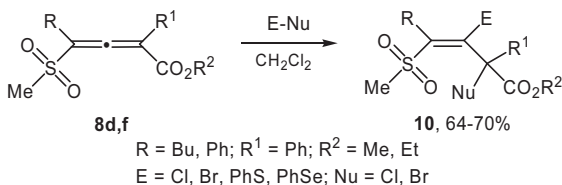
Scheme 7

Реакциите на 4-сулфинил-2,3-алкадиеноатите 6a-c,f с електрофилни реагенти протичат с 5-*endo-trig* циклизация и анхимерното съдействие като вътрешен нуклеофил само на съседната алкоксикарбонилна група с получаване на 5-(бензенсулфинил)-2-фураноните 9 (Схема 8):



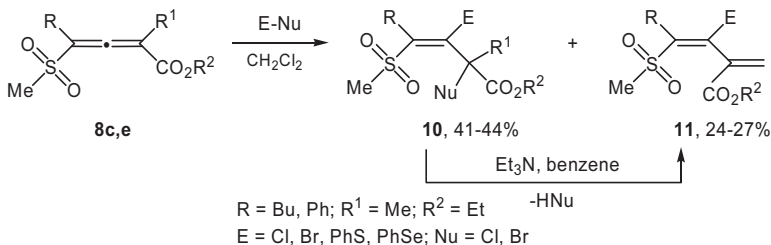
Scheme 8

Различен ход на реакцията се наблюдава, при взаимодействието на 4-(метансулфонил)-2,3-алкадиеноатите 8с-f с електрофилни реагенти в зависимост от вида на заместителя при C<sup>2</sup>-атома на аленовата система. От една страна, ако заместителят е фенолова група (R<sup>1</sup> = Ph) реакцията протича региоселективно с образуване само на ациклените (3E)-4-(метансулфонил)-3-алкеноати 10 (Схема 9):



Scheme 9

От друга страна, ако се съдържа метилов заместител при C<sup>2</sup>-атома на аленовата система (R<sup>1</sup> = Me), ходът на реакцията се променя, като резултатите показват получаването на смес от ациклените (3E)-4-(метансулфонил)-3-алкеноати 10 и (3E)-2-метилен-4-(метансулфонил)-3-алкеноати 11 в съотношение приблизително 1.6:1. Наблюдаваният ход на реакцията, вероятно се дължи на протичането на реакция на елиминиране на халогеноводород на 2-метил-3-алкеноатите 10. Това наше предположение беше потвърдено след кипене в бензен на някои от изолираните 2-метил-3-алкеноати 10 в присъствие на триетиламин, които елиминират халогеноводород с получаване на съответните 2-метилен-3-алкеноати 11 (Схема 10):



Scheme 10

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-, <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- и <sup>31</sup>P-ЯМР-спектроскопия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Създадени са методи за синтез на 4-фосфорилирани, 4-сулфинилирани- или 4-сулфонилирани аленкарбоксилати, които са високо региоселективни, изключително удобни и дават възможности за варирание на заместителите както в аленовата система, така и в двете функционални групи. Изследвани са реакциите им с различни електрофилни реагенти, като е установено, че се получават разнообразни ненаситени хетероциклени и ациклени съединения като много от тях, по литературни данни, са носители на биологична активност.

## ЛИТЕРАТУРА

[1] (a) Bestmann, H. J.; Hartung, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1963, 2, 214-215; (b) Aksnes, G.; Froeyen, P. *Acta Chim. Scand.* 1968, 22, 2347-2347; (c) Lang, R. W.; Hansen, H. -J. *Helv. Chim. Acta* 1980, 63, 438-455; (d) Fillion, H.; Hseine, A.; Pera, M. -H.; Dufaud, V.; Refouvelet, B. *Synthesis* 1987, 708-709; (e) Tanaka, K.; Otsubo, K.; Fuji, K. *Synlett* 1995, 933; (f) Li, C. -Y.; Wang, X. -B.; Sun, X. -L.; Tang, Y.; Zheng, J. -C.; Xu, Z. -H.; Zhou, Y. -G.; Dai, L. -X. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 1494-1495.

[2] (a) Pudovik, A. N.; Aladjeva, I. M. *J. Gen. Chem.* 1963, 33, 700-706; (b) Macomber, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 3072-3075; (c) Denmark, S. E.; Marlin, J. E. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1003-1013; (d) Cai, B.; Blackburn, G. M. *Synth. Commun.* 1997, 27, 3943-3949; (e) Saalfrank, R. W. Haubner, M. Deutscher, C. Bauer, U. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 2367-2372.

[3] (a) Boiselle, A. P.; Meinhardt, N. A. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 1828-1833; (b) Mark, V. *Tetrahedron Lett.* 1962, 281-284; (c) Sevin, A.; Chodkiewicz, W. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1969, 4016-4021; (d) Ignatev, V. M.; Timofeeva, T. N.; Ionin, B. I.; Petrov, A. A. *J. Gen. Chem.* 1969, 39, 1567-1572.

[4] (a) Nicolaou, K. C.; Maligres, P.; Shin, J.; de Leon, E.; Rideout, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 7825-7826; (b) Curfin, M. L.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5278-5287; (c) Grissom, J. W.; Huang, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1995, 34, 2037-2039; (d) Darcel, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Synthesis* 1996, 711-714; (e) de Frutos, O.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 7941-7943; (f) Schmittel, M.; Steffen, J.-P.; Maywald, M.; Engels, B.; Helten, H.; Musch, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* 2001, 1331-1342.

[5] (a) Horner, L.; Binder, V. *Liebigs Ann Chem* 1972, 757, 33-68; (b) Baudin, J.-B.; Julia, S. A.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett* 1989, 30, 4965-4968; (c) Baudin, J.-B.; Bkouche Waksman, I.; Julia, S. A.; Pascard, C.; Wang, Y. *Tetrahedron* 1991, 47, 3353-3364; (d) Wang, X.; Ni, Z.; Lu, X.; Hollis, A.; Banks, H.; Rodriguez, A.; Padwa, A. *J Org Chem* 1993, 58, 5377-5385.

[6] (a) Braverman, S.; Mechoulam, H. *Israel J Chem* 1967, 5, 71-75; (b) Smith, G.; Stirling, C. J. M. *J Chem Soc C* 1971, 1530-1535; (c) Braverman, S.; van Asten, P. F. T. M.; van der Linden, J. B.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett* 1991, 31, 3867-3870.

## Благодарност:

Настоящата работа е част от научно-изследователски проекти № РД-05-247/2012 год. и № РД-08-243/2013 год., които се финансират от фонд „Научни изследвания“ на ШУ „Еп. Константин Преславски“, както и на проект ДРНФ02/13 на Фонд "НИ" - "Развитие на Националната лаборатория по ЯМР спектроскопия в ефективна изследователска инфраструктура за ЯМР анализи на био- и наноматериали". Тази статия е подкрепена 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

## За контакти:

Проф. дхн Валерий Христов, Катедра "Органична химия и технология", Шуменски университет "Епископ Константин Преславски", тел.: 054-830 495, e-mail: vchristo@shu-bg.net.

## Докладът е рецензиран