

## ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

*Посвящается профессору Г. Дубурсу в связи с его 80-летием*

**БИМОЛЕКУЛЯРНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ 1-(*para*-ТОЛИЛ)-  
И 1-(БИФЕНИЛ-4-ИЛ)-3,4,4-ТРИХЛОР-3-БУТЕН-1-ОНОВ  
В 2,3,4,6-ЗАМЕЩЁННЫЕ 4*H*-ПИРАНЫ**

**Ключевые слова:** арилтрихлораллилкетоны, гуанидин, пираны, гетероциклизация, изомеризация, конденсация, таутомерия.

Соединения пиранового ряда известны достаточно давно, тем не менее к ним сохраняется устойчивый интерес в связи с их высокой биологической активностью, обусловленной аффинностью пиранового молекулярного фрагмента к различным рецепторам [1–3]. Биологическое действие пиранов в существенной степени зависит от функционального окружения гетероцикла, определяющего также возможности использования этих веществ в направленном синтезе полезных продуктов [4–6]. Функционально замещённые пираны являются структурными фрагментами большого числа природных биоактивных соединений [7], пестицидов [8], антибактериальных субстанций [9–11] и противоопухолевых агентов [12, 13]. Кроме того, 4-метилден-4*H*-пираны относятся к перспективным OLED-материалам [14].

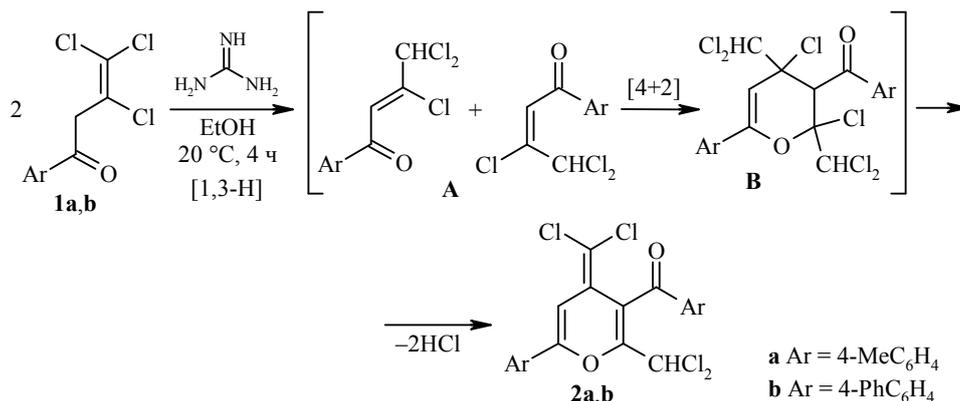
Известны различные методы конструирования пиранового гетероцикла, в том числе основанные на использовании ненасыщенных кетонов. Так, алкил- $\beta,\beta$ -дихлорвинилкетоны, содержащие активную метиленовую группу, под действием безводного  $AlCl_3$  или  $Mg(ClO_4)_2$  вступают в реакцию кротоновой конденсации с последующей внутримолекулярной циклизацией образуя неустойчивого бутадиенового кетона в труднодоступные замещённые 6-( $\beta,\beta$ -дихлорвинил)-2*H*-пиран-2-оны [15].

Недавно было показано, что удобным методом синтеза замещённых биологически активных 4*H*-пиранов является конденсация  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов с ацетилацетатом, цианоацетатом и малонитрилом. Реакция этих же кетонов с гуанидином приводит к формированию пиримидинового гетероцикла [16].

Цель нашей работы заключалась в разработке новых способов синтеза гетероциклических соединений на основе реакционноспособных арилтрихлораллилкетонов – 1-арил-3,4,4-трихлор-3-бутен-1-онов, удобный метод получения которых на основе доступного димера трихлорэтилена был разработан нами ранее [17, 18]. В ходе исследований взаимодействия 1-арил-3,4,4-трихлор-3-бутен-1-онов **1a,b** с гуанидином в этаноле нами было неожиданно обнаружено, что процесс протекает нетривиально и приводит к образованию 2,3,4,6-замещённых 4*H*-пирановых производных – арил(6-арил-2-дихлорметил-4-дихлорметилден-4*H*-пиран-3-ил)метанонов **2a,b** с выходами 37–41%. Оптимальными условиями являются соотношение реагентов кетон : гуанидин = 1:2, температура 20–25 °С. Уменьшение количества гуани-

дина приводит к неполной конверсии кетонов, увеличение избытка гуанидина не оказывает влияния на выход 4*H*-пирановых производных **2a,b**.

Поскольку в образующихся продуктах **2a,b** отсутствуют молекулярные фрагменты гуанидина, можно предположить, что его роль заключается в промотировании гомоконденсации кетонов **1a,b**, которая, возможно, протекает через первоначальную изомеризацию их молекул в термодинамически более стабильный  $\alpha,\beta$ -непредельный кетон **A**. Последующее [4+2]-циклоприсоединение по типу гетеро-реакции Дильса–Альдера, сопровождающееся элиминированием двух молекул HCl в интермедиате **B**, приводит к формированию 4*H*-пирановой структуры **2**.



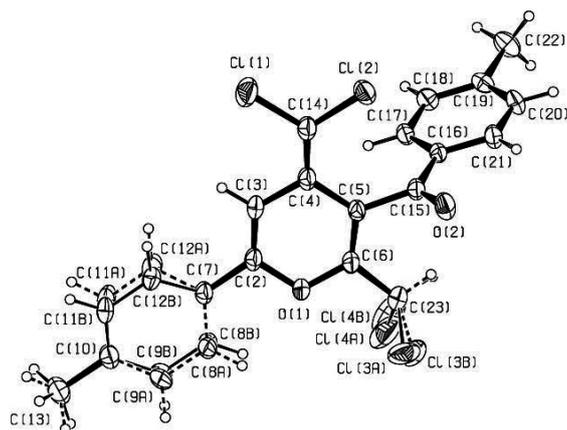
Следует отметить, что реакции 1-фенил(4-бромфенил, 2,5-диметилфенил)-3,4,4-трихлор-3-бутен-1-онов в этих условиях протекали неизбирательно с осмолением реакционной смеси. Использование вместо гуанидина других сильных оснований (KOH, *N,N*-диметиламинопиридина, триэтиламина) в аналогичных условиях также приводило к смолообразным продуктам.

Состав и структура полученных продуктов **2a,b** установлены на основании данных элементного анализа, ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК спектре соединений **2a,b** присутствуют полосы поглощения экзоциклических карбонильных групп с частотой 1663–1651 см<sup>-1</sup> и серия полос в интервале 1451–1603 см<sup>-1</sup>, характеризующая валентные колебания системы сопряжённых связей C=C.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **2a,b** присутствуют синглеты дихлорметильных групп при 6.69 и 6.80 м. д., а также протонов пиранового цикла при 6.31 и 6.39 м. д. соответственно. Отнесения сделаны по аналогии со спектрами ЯМР <sup>1</sup>H хлорзамещённых ненасыщенных кетонов, содержащих близкие структурные фрагменты [19–21]. Кроме того, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H присутствуют сигналы ароматических фрагментов, а в спектре производного **2a** – также синглеты метильных групп *para*-толильных заместителей. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C соответствуют приведённым структурам.

В масс-спектрах пиранов **2a,b** зафиксированы группы пиков молекулярных ионов с соотношением интенсивностей основных изотопных составляющих 77:100:49:10, что указывает на наличие в молекулах 4 атомов хлора [22, 23].

Образование 4*H*-пиранового гетероцикла является неожиданным, поэтому помимо идентификации соединений на основании спектральных данных нами выполнен рентгеноструктурный анализ производного **2a**, для которого удалось получить монокристаллы медленной кристаллизацией насыщенного раствора соединения в метаноле.



Молекулярная структура соединения **2a**. Неводородные атомы представлены в виде эллипсоидов тепловых колебаний с 30% вероятностью. Штриховыми линиями обозначены разупорядоченные фрагменты структуры с меньшей степенью заселённости

Молекула соединения **2a** разупорядочена по двум позициям двух структурных фрагментов: а) атомов хлора и водорода в заместителе  $\text{CHCl}_2$  при атоме C(6) пиранового цикла; б) четырёх атомов бензольного цикла (C(8), C(9), C(11), C(12)) и атомов водорода метильной группы в *para*-толильном заместителе при атоме C(2) пиранового цикла (рисунок). Заселённость разупорядоченных позиций в этих фрагментах составляет 0.612(13)/0.388(13) и 0.524(19)/0.476(19) соответственно. Скелет молекулы является неплоским. Хотя разупорядоченный бензольный цикл развёрнут относительно пиранового цикла на небольшой угол ( $\approx 15\text{--}16^\circ$ ), плоскость последнего составляет диэдральный угол  $75.00(13)^\circ$  с плоскостью другого бензольного цикла. Длины связей и валентные углы в молекуле находятся в пределах значений для соответствующих структурных фрагментов родственных соединений.

Таким образом, нами найден новый метод синтеза 2,3,4,6-замещённого 4*H*-пиранового гетероцикла на основе реакции гомоконденсации 1-арил-3,4,4-трихлор-3-бутен-1-онов в присутствии гуанидина, приводящей к арил-(6-арил-2-дихлорметил-4-дихлорметил-4*H*-пиран-3-ил)метанонам (арил = *para*-толил, бифенил-4-ил).

ИК спектры записаны на фурье-спектрофотометре Nicolet Protege-460 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance-500 (500 и 125 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – сигналы растворителя (7.26 м. д. для ядер  $^1\text{H}$ , 77.2 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Масс-спектры записаны на приборе Hewlett Packard 5890/5972 в режиме ионизации ЭУ (70 эВ), капиллярная колонка HP-5MS 30 м  $\times$  0.25 мм, стационарная фаза (5% PhMe Silicone) 0.25 мкм, температура испарителя 250  $^\circ\text{C}$ . Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе varioMICROcube. Содержание хлора определено модифицированным методом Прегля [24]. Температуры плавления определены на приборе Кофлера. Реагенты и растворители приобретены у фирм Aldrich и Merck и использованы без дополнительной очистки.

**[2-Дихлорметил-4-дихлорметил-6-(4-метилфенил)-4*H*-пиран-3-ил](4-метилфенил)метанон (2a)**. К суспензии 5.27 г (20 ммоль) кетона **1a** в 50 мл EtOH добавляют по каплям раствор гуанидина, приготовленного из 3.82 г (40 ммоль) гидрохлорида гуанидина и 2.24 г (40 ммоль) KOH в 30 мл EtOH. Реакционную смесь

перемешивают при 20 °С в течение 4 ч. Осадок отфильтровывают, промывают EtOH (2 × 20 мл) и сушат в вакууме. Выход 1.86 г (41%), оранжево-красный порошок, т. пл. 201–202 °С (MeOH, с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3095, 3033, 2920, 2854 (C–H), 1663 (C=O), 1603, 1573, 1547, 1510 (C=C), 1412, 1354, 1329, 1281, 1264, 1228, 1180, 1122, 1040, 1014, 927, 907, 809, 748 (C–H, C–O, C–Cl). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.43 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.46 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 6.31 (1H, с, H-5); 6.69 (1H, с,  $\text{CHCl}_2$ ); 7.27–7.35 (4H, м, H Ar); 7.72 (2H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 7.86 (2H, д,  $J = 8.0$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.6 ( $\text{CH}_3$ ); 22.0 ( $\text{CH}_3$ ); 64.3 ( $\text{CHCl}_2$ ); 101.7 (=CH); 109.1, 115.9, 124.6 (3C четв.); 125.2 (2C Ar); 128.6 (C четв.); 129.6 (2C Ar); 129.7 (2C Ar); 130.0 (2C Ar); 134.6, 140.9, 145.9, 148.7, 151.9 (5C четв.); 192.4 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 452  $[\text{M}]^+$  (12), 417  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  (54), 382  $[\text{M}-2\text{Cl}]^+$  (10), 119  $[\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$  (89), 91  $[\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5]^+$  (100). Найдено, %: C 58.66; H 3.62; Cl 31.35.  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 58.18; H 3.55; Cl 31.22.

**(Бифенил-4-ил)[6-(бифенил-4-ил)-2-дихлорметил-4-дихлорметилен-4H-пиран-3-ил]метанон (2b)** получают аналогично, но отфильтрованный осадок из реакционной смеси последовательно промывают EtOH, Et<sub>2</sub>O, и далее продукт реакции выделяют колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , элюент  $\text{CHCl}_3$ –гексан, 6:1). Выход 2.14 г (37%), оранжево-красный порошок, т. пл. 175–177 °С (MeOH, с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3090, 3076, 3058, 3032, 2924, 2853 (C–H), 1651 (C=O), 1601, 1548, 1508, 1486, 1451 (C=C), 1406, 1281, 1227, 1189, 1121, 1046, 1005, 910, 760, 746, 695 (C–H, C–O, C–Cl). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.39 (1H, с, H-5); 6.80 (1H, с,  $\text{CHCl}_2$ ); 7.43 (2H, т,  $J = 8.3$ , H Ar); 7.50 (4H, т,  $J = 8.3$ , H Ar); 7.62–7.69 (4H, м, H Ar); 7.71–7.78 (4H, м, H Ar); 7.91 (2H, д,  $J = 8.3$ , H Ar); 8.04 (2H, д,  $J = 8.3$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 64.3 ( $\text{CHCl}_2$ ); 102.5 (=CH); 109.7, 115.8, 124.6 (3C четв.); 125.7 (2C Ar); 127.2 (2C Ar); 127.5 (2C Ar); 127.7 (2C Ar); 127.8 (C четв.); 127.9 (2C Ar); 128.1 (C Ar); 128.8 (C Ar); 129.1 (2C Ar); 129.2 (2C Ar); 130.1 (2C Ar); 135.6, 139.6, 140.1, 143.3, 147.4, 149.0, 151.6 (7C четв.); 192.4 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 576  $[\text{M}]^+$  (15), 541  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  (57), 506  $[\text{M}-2\text{Cl}]^+$  (17), 181  $[(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$  (77), 153  $[(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}_6\text{H}_4]^+$  (100). Найдено, %: C 66.73; H 3.31; Cl 24.69.  $\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 66.46; H 3.49; Cl 24.52.

Полные кристаллографические данные, условия проведения РСА и параметры уточнения структуры соединения **2a** приведены в файле сопроводительной информации на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант X12CO-012) и Сибирского отделения Российской академии наук (грант СО РАН № 21).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Todorovic, C. Haskell-Luevano, *Peptides*, **26**, 2026 (2005).
2. P. N. Praveen Rao, M. Amini, H. Li, A. G. Habeeb, E. E. Knaus, *J. Med. Chem.*, **46**, 4872 (2003).
3. P. N. Praveen Rao, M. J. Uddin, E. E. Knaus, *J. Med. Chem.*, **47**, 3972 (2004).
4. G. P. Ellis, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: Pyrans and Fused Pyrans: (ii) Reactivity*, A. R. Katritzky, C. W. Rees (Eds.), Pergamon Press, Oxford, 1984, vol. 3, p. 647.
5. K. Afarinkia, T. D. Nelson, M.V. Vinader, G. H. Posner, *Tetrahedron*, **48**, 9111 (1992).
6. K. Kranjc, M. Kočevar, *ARKIVOC*, i, 333 (2013).
7. G. P. McGlacken, I. J. S. Fairlamb, *Nat. Prod. Rep.*, **22**, 369 (2005).
8. E. A. Hafez, M. H. Elnagdi, A. A. Elagamey, F. A. M. El-Taweel, *Heterocycles*, **26**, 903 (1987).

9. R. R. Kumar, S. Perumal, P. Senthilkumar, P. Yogeewari, D. Sriram, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 6459 (2007).
10. I. J. S. Fairlamb, L. R. Marrison, J. M. Dickinson, F.-J. Lu, J. P. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 4285 (2004).
11. M. Kidwai, S. Saxena, P. Mothsra, R. Mohan, S. Biswas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 4295 (2005).
12. J. L. Wang, D. Liu, Z. J. Zhang, S. Shan, X. Han, S. M. Srinivasula, C. M. Croce, E. S. Alnemri, Z. Huang, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **97**, 7124 (2000).
13. Y. Dong, K. Nakagawa-Goto, C.-Y. Lai, S. L. Morris-Natschke, K. F. Bastow, K.-H. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 2341 (2011).
14. C.-T. Chen, *Chem. Mater.*, **16**, 4389 (2004).
15. A. N. Mirskova, G. G. Levkovskaya, M. G. Voronkov, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **26**, 1677 (1977). [*Изв. АН СССР, Сер. хим.*, **8**, 1816 (1977).]
16. R. S. Gouhar, M. Youns, *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, **5** 680 (2014).
17. V. I. Potkin, R. V. Kaberdin, S. K. Petkevich, P. V. Kurman, *Russ. J. Org. Chem.*, **38**, 1099 (2002). [*Журн. орган. химии*, **38**, 1150 (2002).]
18. В. И. Поткин, Н. А. Бумагин, С. К. Петкевич, А. В. Клецков, Ю. С. Зубенко, Н. Е. Голанцов, М. В. Ливанцов, Д. С. Белов, И. С. Веселов, *Докл. НАН Беларуси*, **57**, 67 (2013).
19. S. K. Petkevich, E. A. Dikugar, V. I. Potkin, R. V. Kaberdin, K. L. Moiseichuk, A. P. Yuvchenko, P. V. Kurman, *Russ. J. Gen. Chem.*, **74**, 586 (2004). [*Журн. общ. химии*, **74**, 642 (2004).]
20. A. Roedig, W. Ritschel, *Liebigs Ann. Chem.*, **1**, 13 (1983).
21. A. Roedig, W. Ritschel, *Chem. Ber.*, **116**, 1595 (1983).
22. В. В. Тахистов, *Практическая масс-спектрометрия органических соединений*, Изд-во ЛГУ, Ленинград, 1977, с. 265.
23. В. В. Тахистов, А. А. Родин, Б. Н. Максимова, *Успехи химии*, **60**, 2143 (1991).
24. A. Steyermark, *Quantitative Organic Microanalysis*, Academic Press, New York, London, 1961.

**В. И. Поткин<sup>1\*</sup>, С. К. Петкевич<sup>1</sup>, П. В. Курман<sup>2</sup>,  
Г. Г. Левковская<sup>3</sup>, Л. С. Ивашкевич<sup>4</sup>, А. С. Ляхов<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> *Институт физико-органической химии НАН Беларуси,  
ул. Сурганова, 13, Минск 220072, Беларусь  
e-mail: potkin@ifoch.bas-net.by*

*Поступило 19.05.2014*

<sup>2</sup> *Институт биоорганической химии НАН Беларуси,  
ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2,  
Минск 220141, Беларусь  
e-mail: peter\_kurman@iut.by*

<sup>3</sup> *Иркутский институт химии  
им. А. Е. Фаворского СО РАН,  
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия  
e-mail: ggl@irioc.irk.ru*

<sup>4</sup> *НИИ физико-химических проблем  
Белорусского государственного университета,  
ул. Ленинградская, 14, Минск 220030, Беларусь  
e-mail: lyakhov@bsu.by*