

УДК 547.288.3

СЕМИКАРБАЗОНЫ АЦЕТИЛДИГИДРОПИРАНОВ: ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ НА БАЗЕ АЦЕТИЛЕНА В ДВЕ СТАДИИ¹

© 2023 г. И. В. Татарина^a, Н. А. Лобанова^a, И. А. Ушаков^a,
Е. Ю. Шмидт^{a, b}, Б. А. Трофимов^{a, *}

^a ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1

^b ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», Россия, 665835 Ангарск, ул. Чайковского, 60

*e-mail: boris_trofimov@iriioch.irk.ru

Поступила в редакцию 19.12.2022 г.

После доработки 26.12.2022 г.

Принята к публикации 29.12.2022 г.

2-Ацетил-3,4-дигидропираны, диастереоселективно синтезированные из ацетилена и ароматических кетонов в одну синтетическую стадию, при взаимодействии с гидрохлоридом семикарбазида стереоселективно образуют семикарбазоны *E*-конфигурации с выходом до 86%.

Ключевые слова: ацетилен, кетоны, 2-ацетил-3,4-дигидропираны, гидрохлорид семикарбазида, семикарбазоны

DOI: 10.31857/S0514749223030126, **EDN:** TMBRLV

В последние годы активно развиваются исследования реакций ацетилена (многоатомного промышленного продукта) в суперосновных средах. В этих реакциях ацетилен, как правило, участвует как инициирующая и движущая сила при построении сложных молекулярных систем [1–4]. Благодаря высокой и многогранной реакционной способности ацетилена, упрощаются условия реакции с одновременным повышением эффективности синтезов, сокращается число синтетических стадий, что зачастую приводит к однореакторным сборкам высоко функционализированных молекул, способных к дальнейшей легкой модификации [3, 4].

В настоящем сообщении мы кратко описываем диастереоселективный синтез семикарбазонов

2-ацетил-3,4-дигидропиранов из газообразного ацетилена, ароматических кетонов и гидрохлорида семикарбазида в две синтетические операции.

Первая синтетическая операция – это однореакторная диастереоселективная самоорганизация двух молекул ацетилена и двух молекул кетонов в замещенные 2-ацетил-3,4-дигидропираны **1a**, **b** (выход 75 и 73%, соответственно), которая реализуется в суперосновной системе КОН/ДМСО (70°C, 1 ч) с последующей обработкой реакционной смеси трифторуксусной кислотой при комнатной температуре в течение 2–5 мин (схема 1) [5]. 2-Ацетил-3,4-дигидропиран **1c** (выход 56%) был получен из 1,3,5-трифенилпентан-1,5-диона и ацетилена с использованием аналогичной последовательности.

Вторая синтетическая операция включает реакцию полученных дигидропиранов **1a–c** с гидрохлоридом семикарбазида, которая проводится в сухом

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.

Схема 1

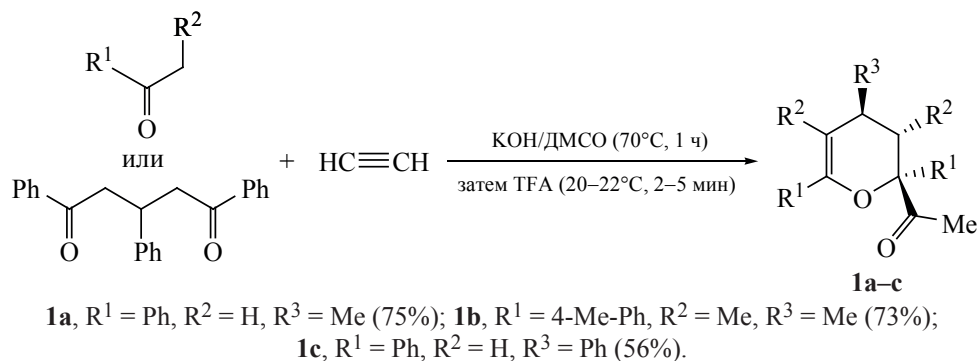
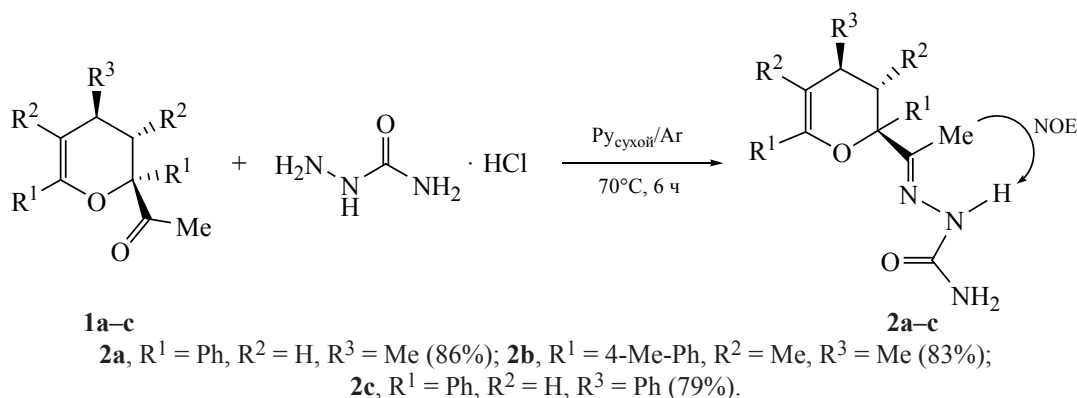


Схема 2



пиридине в атмосфере аргона при 70°C в течение 6 ч. Реакция протекает стереоселективно с образованием семикарбазонов **2a–c** *E*-конфигурации с выходами 79–86% (схема 2). Снижение температуры (до 50°C) и сокращение времени реакции (до 4 ч) приводят к меньшей конверсии 2-ацетил-3,4-дигидропиранов **1a–c**.

E-Конфигурация связи C=N в аддуктах **2a–c** установлена на основании анализа их 2D NOESY спектров (наличие корреляции между протонами NH- и Me-групп). Относительная конфигурация

асимметрических центров дигидропиранового цикла определена путем сравнения спектров ЯМР ¹H и ¹³C продуктов **2a–c** с известными данными [5].

При проведении реакции 2-ацетил-3,4-дигидропирана **1a** с гидрохлоридом семикарбазида в пиридине, содержащем 0.5% воды, неожиданно обнаружено образование дисемикарбазона 5-гидрокси-1,6-дикетона **3a** (наряду с моноаддуктом **2a**). Использование двух эквивалентов семикарбазида в этих же условиях позволило выделить

Схема 3

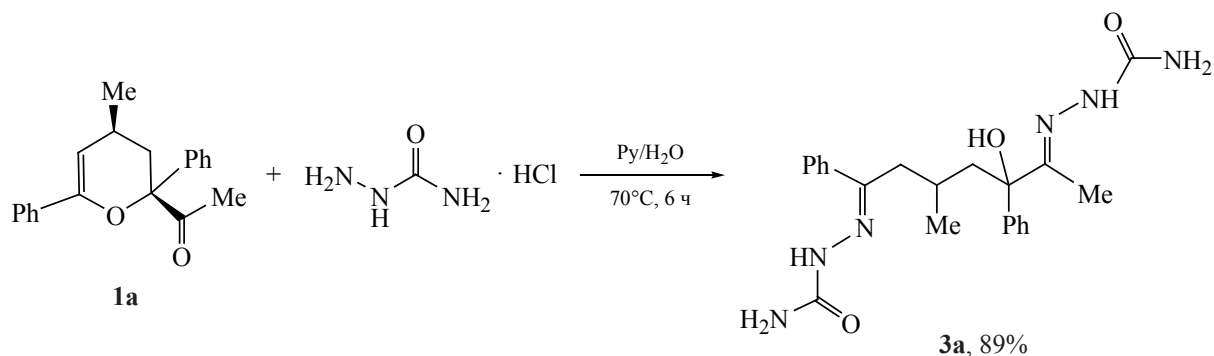
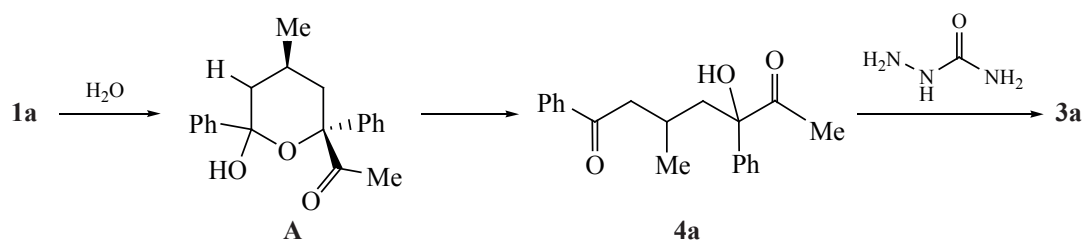


Схема 4



диаддукт **3a** *Z,E*-конфигурации (по данным ЯМР спектроскопии [6]) с выходом 89% (схема 3).

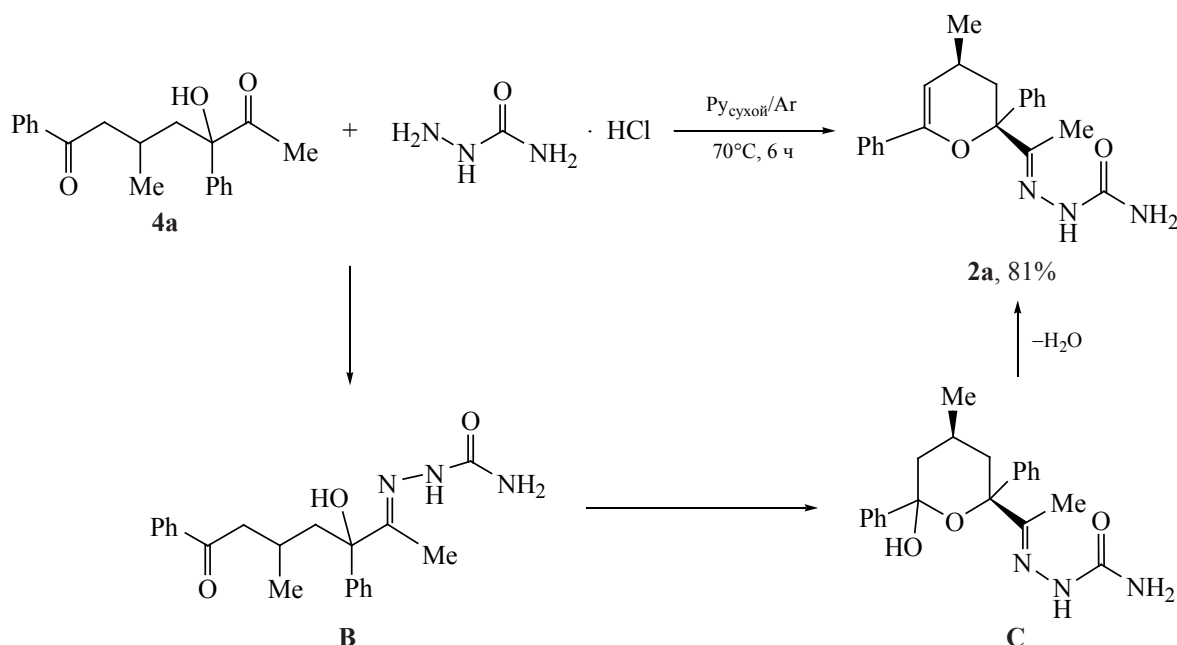
Вероятно, в данном случае, происходит присоединение воды к эндоциклической двойной связи дигидропирана **1a**, раскрытие цикла в полуацетале **A** с образованием 5-гидрокси-1,6-дикетона **4a**, который затем присоединяет две молекулы семикарбазида по обеим карбонильным группам (схема 4).

Интересно, что при попытке присоединить семикарбазид к специально синтезированному дикетону **4a** был выделен только семикарбазон 2-ацетил-3,4-дигидропирана **2a**, т.е., образующийся моносемикарбазон с участием ацетильной группы **B** претерпевает циклизацию в дигидропирановый цикл путем присоединения гидроксильной группы к свободной карбонильной функции с последующим отщеплением молекулы воды от образующегося полуацетала **C** (схема 5).

Синтез семикарбазонов 2a–c. Семикарбазоны **2a–c** получали из 2 ммоль 2-ацетил-3,4-дигидропиранов **1a–c** и 0.22 г (2 ммоль) гидрохлорида семикарбазида в 5 мл сухого пиридина в атмосфере аргона при перемешивании при 70°C в течение 6 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в холодную воду (20 мл), осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили в вакууме, перекристаллизовывали из гексана.

(E)-2-[1-(4-Метил-2,6-дифенил-3,4-дигидро-2H-пиран-2-ил)этилиден]гидразин-1-карбоксамид (2a). Выход 0.60 г (86%), кремовый порошок, т.пл. 182–184°C (гексан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3515 пл, 3475 ср, 3348 пл, 3264 пл, 3203 ср, 3143 пл, 3061 ср, 3031 пл, 2959 ср, 2920 ср, 2872 ср, 1952 сл, 1838 сл, 1696 о.с, 1573 с, 1488 ср, 1442 с, 1399 ср, 1374 сл, 1342 ср, 1283 ср, 1225 ср, 1182 сл, 1131 ср, 1079 с, 996 сл, 944 сл, 909 с, 846 сл, 762 с, 732 с, 697 с, 649 ср, 556 сл, 524 пл, 486 сл. Спектр ЯМР

Схема 5



^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.10 д (3H, 4- CH_3 , J 6.5 Гц), 1.55–1.60 м (1H, H^3), 1.73 с (3H, CH_3CN), 2.75–2.83 м (2H, H^3 , H^4), 5.38 с (1H, H^5), 6.00 уш. с (2H, NH_2), 7.41–7.31 м (6H, Ph), 7.55–7.57 м (2H, H^{o}), 7.71–7.74 м (2H, H^{o}), 8.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 11.4 (CH_3CN), 21.4 (CHCH_3), 25.5 (C^4), 40.7 (C^3), 83.1 (C^2), 105.0 (C^5), 124.3, 125.1 (C^{o} , C^{o}), 127.6, 128.0 (C^{n} , C^{n}), 128.3, 128.5 (C^{m} , C^{m}), 135.6 (C^{u}), 143.0 (C^{u}), 148.5 (C^6), 150.3 ($\text{C}=\text{N}$), 158.2 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д.: –74.4 ($\text{C}=\text{N}$), –235.0 (NH), –308.1 (NH_2). Найдено, %: C 72.41; H 6.55; N 12.28. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.18; H 6.63; N 12.03.

(E)-2-[1-(3,4,5-Триметил-2,6-ди-*n*-толил-3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)этилиден]гидразин-1-карбоксамид (2b). Выход 0.67 г (83%), кремневый порошок, т.пл. 206–209°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3478 ср, 3343 пл, 3268 пл, 3210 ср, 3150 пл, 3028 сл, 2972 ср, 2923 ср, 2879 ср, 1910 сл, 1694 о.с, 1578 с, 1511 ср, 1441 с, 1371 сл, 1315 сл, 1254 сл, 1181 сл, 1128 с, 1095 пл, 1053 сл, 1018 ср, 950 сл, 910 с, 824 пл, 814 ср, 762 сл, 733 с, 665 сл, 647 сл, 622 сл, 561 сл, 542 сл, 5411 сл, 465 сл. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.00 д (3H, 3- CH_3 , J 6.9 Гц), 1.04 д (3H, 4- CH_3 , J 6.9 Гц), 1.67 с (3H, 5- CH_3), 1.73 с (3H, CH_3CN), 1.83–1.90 м (1H, H^3), 2.20–2.24 м (1H, H^4), 2.28 с (3H, ArCH_3), 2.30 с (3H, ArCH_3), 5.95 уш. с (2H, NH_2) 7.06–7.10 м (4H, H^{u} , H^{u}), 7.17–7.19 м (2H, H^{o}), 7.27–7.29 м (2H, H^{o}), 7.86 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.7 (CH_3CN), 16.0 (3- CH_3), 17.6 (5- CH_3), 18.6 (4- CH_3), 21.3 (ArCH_3), 21.11 (ArCH_3), 39.2 (C^4), 47.1 (C^3), 85.2 (C^2), 111.9 (C^5), 126.8, 128.6 (C^{o} , C^{o}), 128.7, 129.0 (C^{m} , C^{m}), 133.8, 137.2 (C^{n} , C^{n}), 137.5 (C^{u}), 138.9 (C^{u}), 144.7 (C^6), 150.1 ($\text{C}=\text{N}$), 157.8 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д.: –72.1 ($\text{C}=\text{N}$), –234.9 (NH), –308.3 (NH_2). Найдено, %: C 73.81; H 7.67; N 10.62. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.04; H 7.71; N 10.36.

(E)-2-[1-(2,4,6-Трифенил-3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)этилиден]гидразин-1-карбоксамид (2c). Выход 0.65 г (79%), кремневый порошок, т.пл. 192–195°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3514 пл, 3476 с, 3396 пл, 3344 пл, 3258 пл, 3207 с, 3145 пл, 3086 ср, 3061 ср, 3027 ср, 2969 ср, 2926 ср, 2888 ср, 1955 сл, 1885 сл, 1808 сл, 1691 о.с, 1596 пл, 1575 с, 1492 с, 1447 с, 1430 пл, 1371 ср, 1351 сл, 1332 ср,

1288 ср, 1208 ср, 1182 ср, 1138 ср, 1118 с, 1077 с, 1053 с, 1001 сл, 968 сл, 950 сл, 909 с, 851 сл, 763 с, 733 с, 700 с, 649 ср, 612 сл, 569 сл, 546 сл, 509 сл, 482 сл. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.79 с (3H, CH_3CN), 1.97 д.д (1H, H^3 , J 13.7, 11.3 Гц), 3.03 д.д (1H, H^3 , J 13.7, 6.5 Гц), 3.94–3.99 м (1H, H^4), 5.58 с (1H, H^5), 6.16 уш.с (2H, NH_2), 7.23–7.41 м (11H, Ph), 7.56–7.59 м (2H, H^{o}), 7.77–7.79 м (2H, H^{o}), 8.42 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 11.7 (CH_3CN), 37.4 (C^4), 41.3 (C^3), 83.2 (C^2), 102.3 (C^5), 124.5, 125.1, 126.7, 127.6, 127.8, 128.4, 128.4, 128.5, 128.7, 135.34, 142.4, 144.7 (18C, Ph), 149.9 (C^6), 150.4 ($\text{C}=\text{N}$), 158.1 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д.: –74.4 ($\text{C}=\text{N}$), –243.6 (NH), –308.5 (NH_2). Найдено, %: C 75.74; H 6.18; N 10.29. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.89; H 6.12; N 10.21.

Синтез дисемикарбазона 3a. Смесь 0.58 г (2 ммоль) дигидропирана **1a** и 0.44 г (4 ммоль) гидрохлорида семикарбазид в 5 мл пиридина (содержание воды 0.5%) перемешивали при 70°C в течение 6 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в холодную воду (20 мл), осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили в вакууме и перекристаллизовывали из гексана.

(2*Z*,2'*E*)-2,2'-(5-Гидрокси-3-метил-1,5-дифенилгептан-1,6-дилиден)бис(гидразин-1-карбоксамид) (3a). Выход 0.76 г (89%), белый порошок, т.пл. 154–156°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3472 ср, 3402 пл, 3274 пл, 3217 с, 3062 ср, 2958 ср, 2924 ср, 2871 сл, 1957 сл, 1687 о.с, 1571 с, 1447 с, 1376 ср, 1344 сл, 1316 сл, 1257 сл, 1182 ср, 1158 сл, 1136 ср, 1100 ср, 1072 ср, 1026 сл, 984 сл, 909 ср, 853 сл, 764 ср, 732 с, 698 ср, 647 сл, 607 сл, 554 сл, 470 сл. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.82 д (3H, 3- CH_3 , J 6.2 Гц), 1.59 с (3H, CH_3CN), 1.67–1.75 м (1H, H^3), 2.11 д.д (1H, H^4 , J 14.5, 5.7 Гц), 2.25 д.д (1H, H^4 , J 14.5, 5.2 Гц), 2.63–2.74 м (2H, H^2 , H^2), 5.75 с (1H, OH), 6.47–6.62 м (4H, 2NH_2), 7.22–7.42 м (8H, Ph), 7.63–7.66 м (2H, H^{o}), 9.10, 9.48 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 12.5 (CH_3CN), 20.6 (3- CH_3), 27.6 (C^3), 33.1 (C^2), 43.9 (C^4), 78.7 (C^5), 125.6, 126.1 (C^{o} , C^{o}), 126.5 (C^{n}), 127.8, 128.1 (C^{m} , C^{m}), 128.2 (C^{n}), 137.3 (C^{u}), 144.9 (C^{u}), 146.7 (C^1), 151.8 (C^6), 157.2, 157.7 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{15}N ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: –68.6 ($\text{C}^1=\text{N}$), –77.4 ($\text{C}^6=\text{N}$), –234.6 (NH), –230.9 (NH), –304.1 (NH_2). Найдено, %: C 62.11; H 6.73; N 19.69.

C₂₂H₂₈N₆O₃. Вычислено, %: С 62.25; Н 6.65; N 19.80.

ИК спектры получали на спектрометре Varian 3100 FT-IR. Спектры ЯМР записаны на спектрометрах Bruker DPX-400 и AV-400 (400.1 МГц для ¹H, 100.6 МГц для ¹³C и 40.5 МГц для ¹⁵N) в CDCl₃ или DMSO-*d*₆. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H выполнено с использованием экспериментов COSY, NOESY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC и 2D ¹H-¹⁵N HMBC. Микроанализы выполнены на анализаторе FlashEA 1112 Series. Температуры плавления (без поправок) измеряли на приборе Кофлера с микротермальной площадкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как известно, семикарбазоны обладают широким спектром биологических свойств [7–9] и активно используются в медицинской практике [10–12]. В то же время, дигидропирановый цикл входит в состав природных продуктов, таких как феромоны, углеводы, алкалоиды и антибиотики [13–15]. Отметим, что поиск новых удобных подходов к синтезу и функционализации дигидропиранов непрерывно продолжается [16]. Как показано выше, новые молекулярные гибриды, объединяющие семикарбазонную функцию и дигидропирановый цикл, сейчас можно получать с высокими выходами в две простые синтетические стадии из доступных исходных соединений (ацетилен, кетоны и семикарбазид).

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания № 121021000199-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Татарина Инна Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6237-8533>

Лобанова Наталья Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-1034>

Ушаков Игорь Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0176-1699>

Шмидт Елена Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0188-3015>

Трофимов Борис Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0430-3215>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rodygin K.S., Werner G., Kucherov F.A., Ananikov V.P. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 965–976. doi 10.1002/asia.201501323
2. Voronin V.V., Ledovskaya M.S., Bogachenkov A.S., Rodygin K.S., Ananikov V.P. *Molecules.* **2018**, *23*, 2442. doi 10.3390/molecules23102442
3. Trofimov B.A., Schmidt E.Yu. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1117–1130. doi 10.1021/acs.accounts.7b00618
4. Шмидт Е.Ю., Трофимов Б.А. *Докл. РАН. Химия, науки о материалах.* **2022**, *505*, 5–24. doi 10.31857/S268695352270008X
5. Schmidt E.Yu., Trofimov B.A., Zorina N.V., Mikhaleva A.I., Ushakov I.A., Skital'tseva E.V., Kazheva O.N., Alexandrov G.G., Dyachenko O.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6727–6730. doi 10.1002/ejoc.201001229
6. Афонин А.В., Ушаков И.А., Тарасова О.А., Шмидт Е.Ю., Михалева А.И., Воронов В.К. *ЖОрХ.* **2000**, *36*, 1831–1837. [Afonin A.V., Ushakov I.A., Tarasova O.A., Schmidt E.Yu., Mikhaleva A.I., Voronov V.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, *36*, 1777–1783.]
7. Venkatachalam T.K., Bernhardt P.V., Noble Ch.J., Fletcher N., Pierens G.K., Thurecht K.J., Reutens D.C. *J. Inorg. Biochem.* **2016**, *162*, 295–308. doi 10.1016/j.jinorgbio.2016.04.006.
8. Jaiswal Sh., Akhilesh, Uniyal A., Tiwari V., Ayyannan S.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2022**, *60*, 116698. doi 10.1016/j.bmc.2022.116874
9. Rajmohan G., Shanmugam R., Elangovan A., Ravindran G., Sangeetha T., Arivazhagan G. *Mater. Today Proc.* **2022**, *60*, 1310–1319. doi 10.1016/j.matpr.2021.09.305
10. Cocco M.T., Cogiv C., Onnis V., Pellerano M.L., de Logu A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 501–506. doi 10.1016/S0968-0896(01)00310-8
11. Jia X., Liu Q., Wang Sh., Zeng B., Du G., Zhang Ch., Li Y. *Bioorg Med. Chem.* **2020**, *28*, 115557. doi 10.1016/j.bmc.2020.115557

12. Pósa V., Hajdu B., Tóth G., Dömötör O., Kowol Ch.R., Keppler B.K., Spengler G., Gyurcsik B., Enyedy É.A. *J. Inorg. Biochem.* **2022**, *231*, 111786. doi 10.1016/j.jinorgbio.2022.111786
13. Kumar S., Malachowski W.P., DuHadaway J.B., LaLonde J.M., Carroll P.J., Jaller D., Metz R., Prendergast G.C., Muller A.J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1706–1718. doi 10.1021/jm7014155
14. Yoo N.H., Jang D.S., Yoo J.L., Lee Y.M., Kim Y.S., Cho J.-H., Kim J.S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 713–716. doi 10.1021/np070489a
15. Cao J., Yu H., Wu Y., Wang X. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2019**, *19*, 292–309. doi 10.2174/1389557518666181026091449
16. Desimoni G., Faita G., Quadrelli P. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2080–2248. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00322

Semicarbazones of Acetyldihydropyrans: Diastereoselective Acetylene-based Two-step Synthesis

I. V. Tatarinova^a, N. A. Lobanova^a, I. A. Ushakov^a, E. Yu. Schmidt^{a, b}, and B. A. Trofimov^{a, *}

^a *A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia*

^b *Angarsk State Technical University, ul. Tchaikovskogo, 60, Angarsk, 665835 Russia*

**e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru*

Received December 19, 2022; revised December 26, 2022; accepted December 29, 2022

2-Acetyl-3,4-dihydropyrans (diastereoselectively synthesized from acetylene and aromatic ketones in a one synthetic operation) reacted with semicarbazide hydrochloride to stereoselectively form semicarbazones of *E*-configuration in up to 86% yield.

Keywords: acetylene, ketones, 2-acetyl-3,4-dihydropyrans, semicarbazide hydrochloride, semicarbazones