

Элементоорганические производные 2-пирона и их применение в органическом синтезе

В.Н.Калинин, О.С.Шилова

Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук
117813 Москва, ул. Вавилова, 28, факс (095) 135–5085

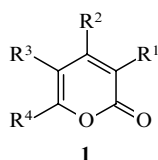
Рассмотрены методы синтеза и свойства металлоорганических (Li, Cu) и элементоорганических (Si, N, S) σ -производных и η^4 -железотрикарбонильных комплексов 2-пирона. Реакции Дильса – Альдера элементоорганических производных 2-пирона с диенофилами протекают в мягких условиях и стереоселективно, что открывает новые пути направленного синтеза полифункциональных циклогексенов и циклогексадиенов.
Библиография — 40 ссылок.

Оглавление

I. Введение	693
II. Синтез и свойства σ -элементоорганических производных 2-пирона	693
III. η^4 -Железотрикарбонильные комплексы 2-пиранов	697

I. Введение

2-Пироновые системы **1** (см.¹) входят в состав стероидных, ^{2–4} нор-, динордиптереноидных ^{5–9} и многих моноциклических ¹⁰ природных продуктов, обладающих широким спектром физиологической активности.



Так, стероидные буфаденолиды проявляют кардиотонические и антинеобластические ³ свойства, а некоторые нор- и динордиптереноидные 2-пироны являются инсектицидными ⁹ и цитотоксическими ^{5–7} агентами.

Использование 2-пиранов в качестве диенов в реакциях Дильса – Альдера с ацетиленовыми ^{11,12} или олефиновыми диенофилами ¹³ открывает широкие возможности стереоселективного получения производных циклогексена и циклогексадиена.

В связи с этим производные 2-пирона и методы их синтеза представляют большой интерес для органика-синтетика.

По химии 2-пиранов имеются обзоры ^{1,14}, однако, элементоорганические производные 2-пиранов изучены мало.

В.Н.Калинин. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией тонкого органического синтеза ИНЭОС РАН. Область научных интересов: металлоорганические соединения и их применение в тонком органическом синтезе.

О.С.Шилова. Кандидат химических наук, научный сотрудник той же лаборатории. Область научных интересов: химия диенов и гетеродиенов. Телефон 135–9251.

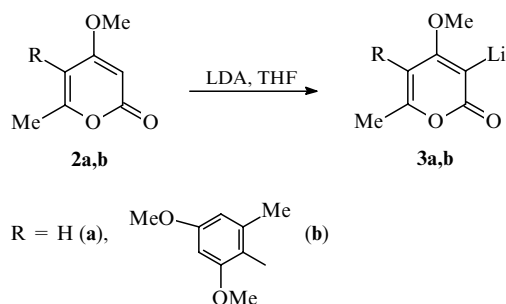
Известны два типа элементоорганических производных 2-пиранов: полученные для Li, Cu, Si, N, S соединения с σ -связью элемент – углеродный атом пиранового кольца и η^4 -железотрикарбонильные комплексы 2-пиранов.

Настоящий обзор является попыткой систематизировать имеющиеся в литературе сведения об элементоорганических соединениях 2-пиранов, методах их получения, реакционной способности и перспективах использования в органическом синтезе.

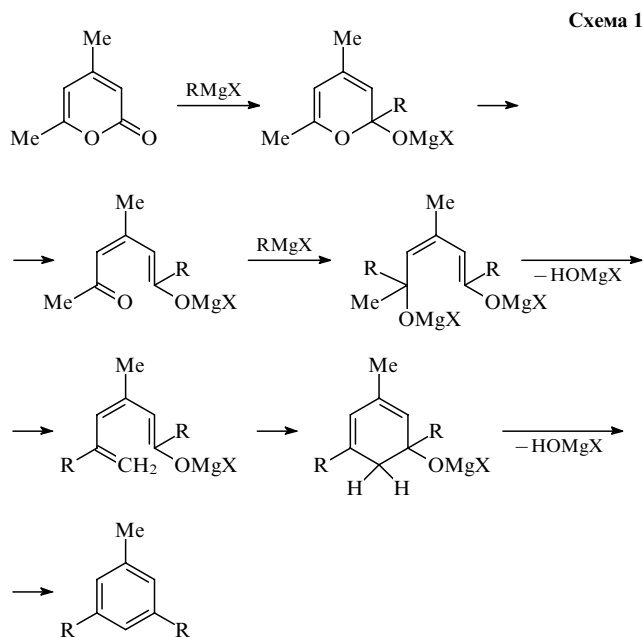
II. Синтез и свойства σ -элементоорганических производных 2-пирона

Получение литийорганических производных 2-пирона связано с определенными трудностями, так как пирановое кольцо весьма чувствительно к действию нуклеофильных реагентов. Нуклеофил атакует карбонильный углерод 2-пирона, ^{15–19} что приводит к раскрытию пиранового кольца и его рециклизации в кольцо непиранового типа, например, бензольное (схема 1).¹⁶

Однако было показано, что 4-метоксипироны-2 (**2**) в мягких условиях литируются диизопропиламидом лития (LDA) в положение **3** с образованием литийорганических производных **3**.¹⁷



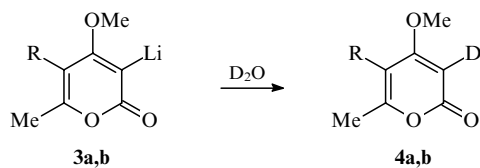
Авторы предполагают, что одновременное присутствие 4-метокси- и 2-оксогрупп в соединениях **2** может влиять и на



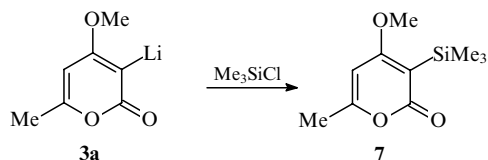
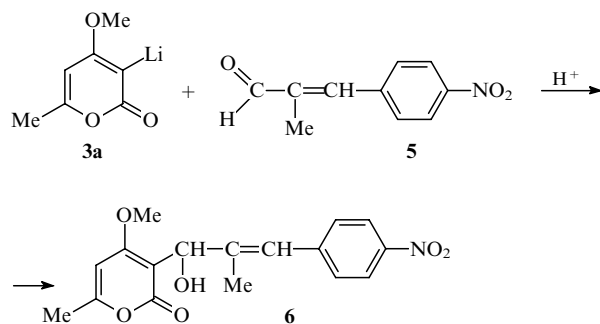
направление литирования и на стабильность образующегося карбаниона.

Литийпроизводное **3a** с выходом 70% было также получено из соединения **2a** действием *n*-бутиллития.¹⁸

Литированные пироны **3a,b** взаимодействуют с тяжелой водой с образованием 3-дейтериопроизводных **4a,b**.¹⁷

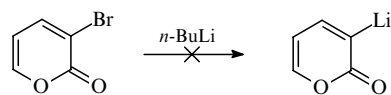


Литийпроизводное **3a** реагирует с 3-(4-нитрофенил)-2-метилпроп-2-еналем (**5**), давая вторичный спирт **6**.¹⁸

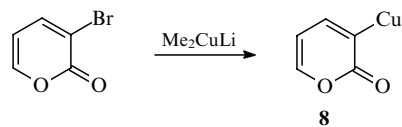


а также с триметилхлорсиланом, образуя 6-метил-4-метокси-3-триметилсилилпирон (**7**).¹⁷ 4-Метокси-6-фенилпирон-2 также литируется в положение 3, но выход полученных из него продуктов не приведен.¹⁷

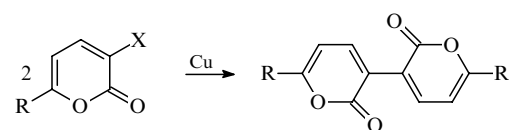
Попытка получения 3-литопирона-2, не содержащего других заместителей в пириновом кольце, действием *n*-бутиллития на 3-бромпирон-2 не удалась.¹⁹



В 1985 г. Познер с соавт.¹⁹ впервые получил 3-куприопирон (**8**) при взаимодействии 3-бромпирона с литийдиметилкупратом.

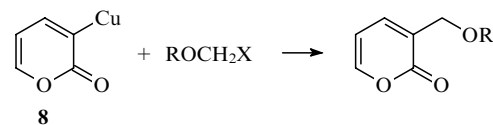


Ранее Соколовская и Молдованова²⁰ синтезировали ряд биспионов реакцией Ульмана, которая протекает через промежуточное образование медьорганических соединений.²¹

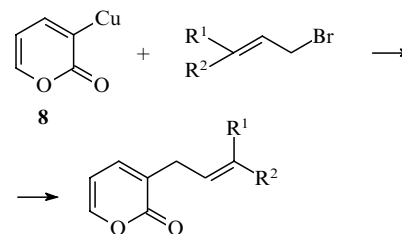


R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-C₁₀H₇; X = Br, I

3-Куприопиرون-2 (**8**) в мягких условиях реагирует с хлорбензиловым и бромметиловым эфирами¹⁹ и аллилбромидом.^{19, 22}

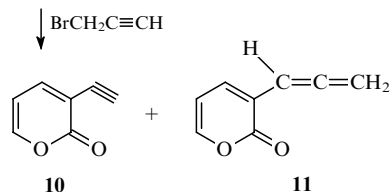
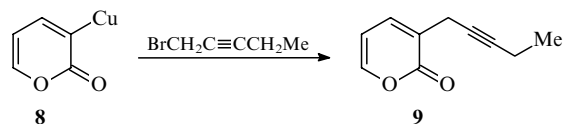


R = Me, X = Br; R = PhCH₂, X = Cl



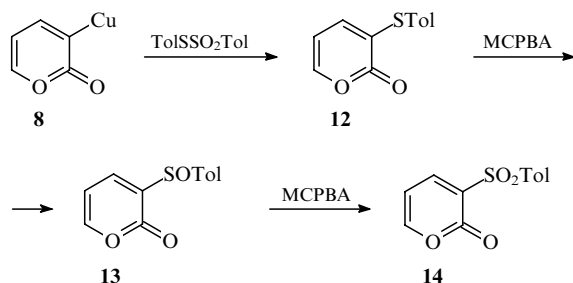
R¹, R² = H; R¹, R² = Me; R¹ = Me, R² =

С 1-бромпент-2-ином 3-куприопирон-2 образует 3-(пент-2-ин-1-ил)пирон (**9**), а с пропаргилбромидом дает смесь 3-пропаргил- (**10**) и 3-алленилпиринов (**11**) в соотношении 3 : 1, но он не реагирует с алкил-, бензил- и бензоилгалогенидами и



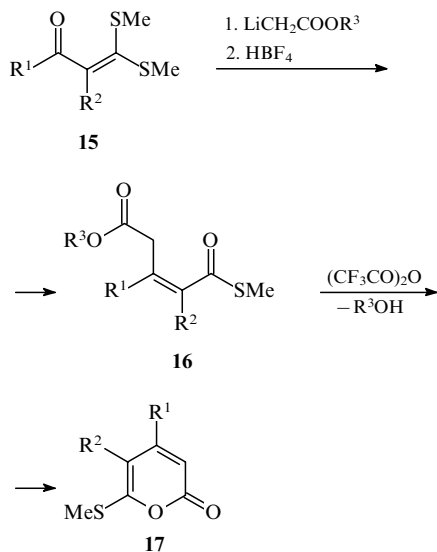
таким образом является значительно менее нуклеофильным реагентом, чем большинство ранее описанных медьорганических соединений.¹⁹

3-Куприопирон (**8**) вступает в реакцию с TolSSO₂Tol (Tol = 4-MeC₆H₄), образуя 3-толилтиопирон (**12**), который может быть окислен *m*-хлорпербензойной кислотой (MCPBA) до 3-толилсульфинил- (**13**) и 3-толилсульфонилпиронов (**14**) соответственно.¹⁹



Другим способом получения сераорганических производных пирона является циклизация тиоэфиров непредельных дикарбоновых кислот.^{23–25}

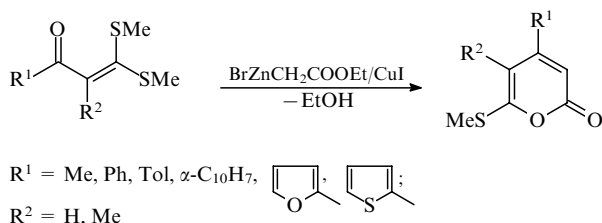
Дитер и Фишпаху²⁴ обнаружили, что α -оксокетендиметилтиоацетали **15** реагируют с *t*-Bu- или *i*-Pr-литиацетатами, образуя монотиоэфиры пент-2-ен-1,5-диовой кислоты **16**, которые под действием трифторуксусного ангидрида циклизуются в замещенные 6-метилтиопироны **17**.



$R^1, R^2 = -(CH_2)_3-, -(CH_2)_4-; R^1 = Et, R^2 = Me;$

$R^3 = t\text{-Bu}, i\text{-Pr}$

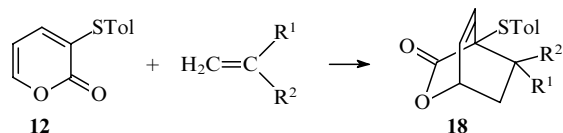
Вместо литиацетатов можно использовать бромцинкацетаты в присутствии иодида одновалентной меди.²³



$R^1 = Me, Ph, Tol, \alpha\text{-C}_{10}\text{H}_7, \text{furan}, \text{thiophene};$
 $R^2 = H, Me$

Реакционной способности сераорганических производных 2-пиронов посвящена обзорная статья Познера²⁶. Введение в пириновое кольцо электронодонорного 4-толилтиольного и электроноакцепторных 4-толилсульфиниль-

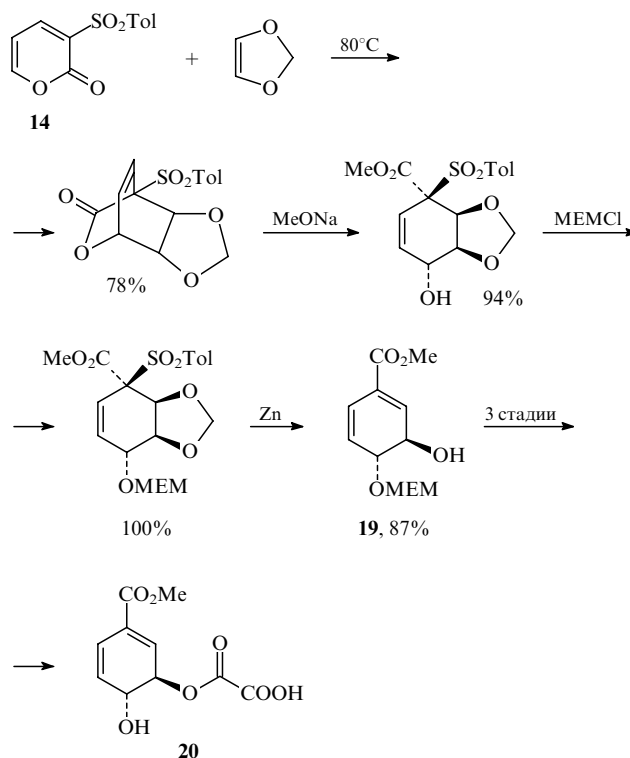
ного и 4-толилсульфонильного заместителей резко изменяет реакционную способность 2-пиронов по отношению к диенам. Так, если не содержащие сераорганических групп 2-пироны реагируют с диенами при 100–200°C, то 3-(4-толилтио)пирон-2 (**12**) взаимодействует с электронообедненными диенами (например, нитроэтиленом, акролеином) уже при 85–90°C. Мягкие условия реакции позволяют выделить промежуточно образующиеся бициклические лактоны **18**, которые при более высоких температурах теряют CO₂ (см.²⁷). Реакции толилтиопирона **12** с нитроэтиленом, акролеином, 2-метилпропеналем и бут-3-ен-2-оном протекают стереоселективно (соотношение *эндо*- и *экзо*-изомеров = 98 : 2).²⁷



$R^1 = H, Me; R^2 = NO_2, CHO, COMe$

При взаимодействии **12** с акрилонитрилом, метилакрилатом, метилметакрилатом и бензилакрилатом стереоселективность гораздо ниже, но среди продуктов реакции все же преобладает *эндо*-изомер.²⁷

Введение в пириновое кольцо электроноакцепторных сульфинильных и особенно сульфонильных заместителей значительно облегчает реакцию пирона с электронодонорными олефинами, такими как виниловые эфиры и диоксолы.²⁸ Так же, как и в случае 3-(4-толилтио)пирона (**12**), при реакциях 3-(4-толилсульфонил)пирона (**14**) с диенами можно выделить бициклические интермедиаты. Реакции также протекают стереоселективно, что было с успехом использовано в синтезе производного циклического диола **19**.

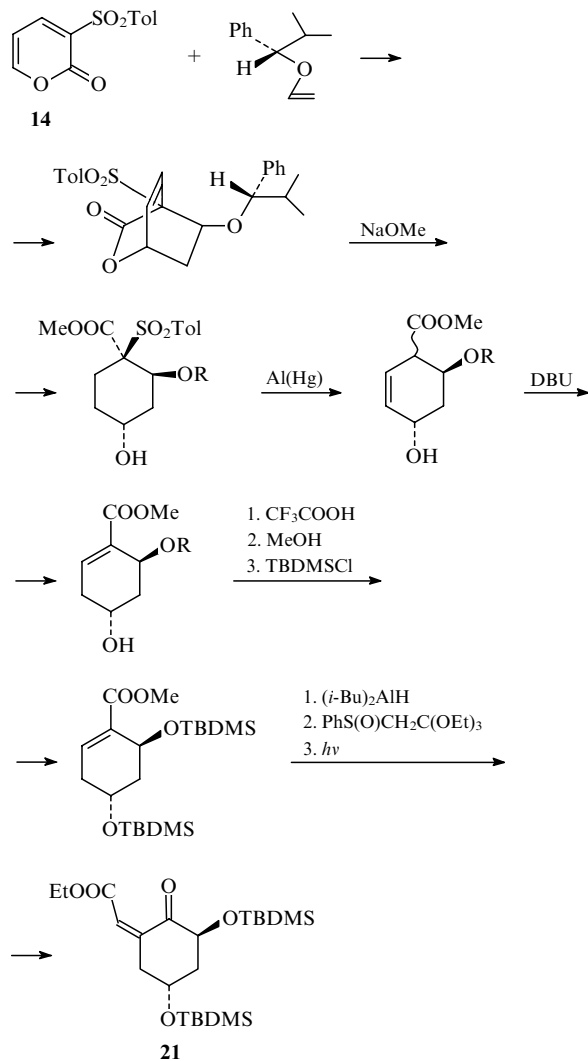


MEM = MeOCH₂

Приведенная выше схема представляет собой удобный путь синтеза производного циклического диола **19**, предшественника хоризмовой кислоты (**20**).²⁶ Хоризмовая кислота, в

свою очередь, является ключевым интермедиатом в шикиматном биосинтетическом пути, который бактерии и низшие растения используют для превращения углеводов в ароматические соединения.^{29, 30}

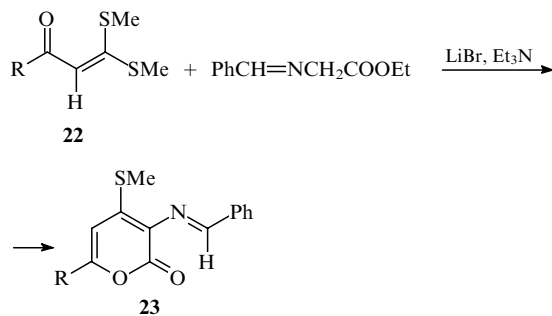
Толуилсульфонилпирон **14** был также использован в синтезе А-кольца гидроксивитамина D₃ (**21**).²⁶



TBDMS = $(t\text{-Bu})\text{SiMe}_2$

DBU — 1,5-диазабисцикло[5.4.0]ундец-5-ен

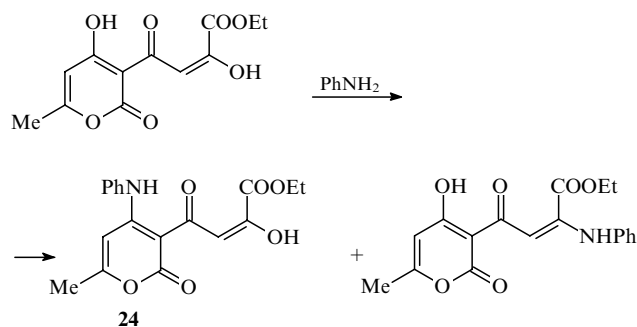
Интересна реакция бисметилтиоацетата **22** с бензилиден-аминоацетатом, приводящая к пиронам, содержащим тио- и иминозаместители (соединение **23**).³¹



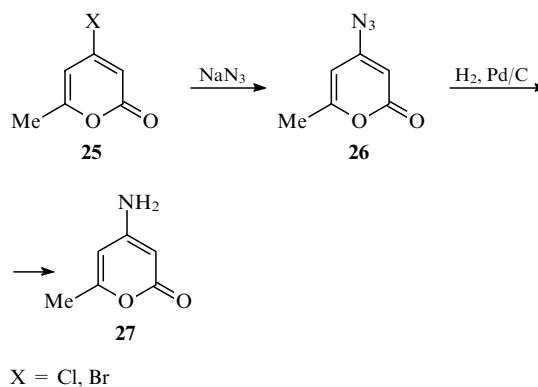
R = Alk, Ar

Известно, что аммиак и амины раскрывают пирановое кольцо с образованием ациклических продуктов, которые затем рециклируются в производные бензола или пири-

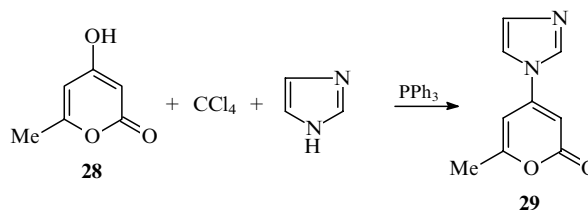
доны.^{32, 33} Однако при реакции замещенного 4-оксипирона с анилином был получен фениламинопирон **24**.³⁴



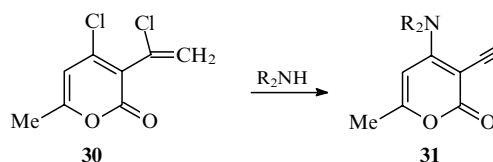
Пирон **27**, содержащий первичную аминогруппу, был синтезирован обменом галогена в 6-метил-4-галогенпилонах (**25**) на азидогруппу и последующим восстановлением 4-азидопирона **26** водородом над палладиевым катализатором.³⁵



При попытке получить 6-метил-4-хлорпирон замещением OH-группы в пироне **28** на хлор при кипячении с CCl_4 , имидазолом и трифенилфосфином был выделен только 6-метил-4-(1-имидазолил)пирон (**29**).³⁵



В литературе имеются данные о том, что реакция 6-метил-4-хлор-3-(1-хлорвинил)пирона (**30**) со вторичными алкиламинами приводит к 6-метил-4-диалкиламино-3-этилпиронам **31**.³⁶



4-Амино-6-метилпирон-2 (**27**) реагирует с альдегидами в присутствии 4-толуолсульфокислоты по положению 3 пиранового кольца с образованием бис(4-аминопирон-3-ил)метанов **32**.³⁴

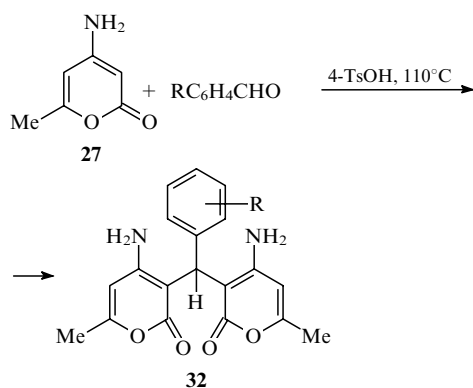
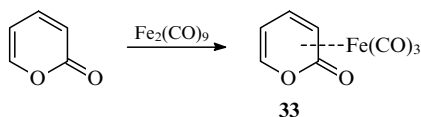


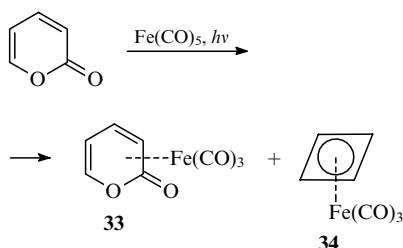
Схема 2

III. η^4 -Железотрикарбонильные комплексы 2-пионов

Диеновая система пиринового кольца может образовывать комплексы с атомами переходных металлов. Так, в 1967 г. нагреванием 2-пиона и дижелезоонакарбонила в гектане было получено первое металлоорганическое производное 2-пиона — η^4 -диеновый комплекс **33**.³⁷



При УФ-облучении пиона и пентакарбонила железа образуется смесь комплекса **33** и циклобутадиенжелезотрикарбонила **34**. (Общий выход продуктов **33** и **34** составляет 10–15%).



Строение пиронжелезотрикарбонильного комплекса авторы подтверждают данными спектров ИК и ПМР. Продукт **33** является единственным η^4 -диеновым комплексом пиона, полученным взаимодействием пиона с карбонилем металла. В остальных случаях η^4 -пионовые лиганды образовывались в результате соиклизации лигандов более простого строения в координационной сфере переходного металла.

Мицудо и соавт.³⁸ описали получение η^4 -пиринового лиганда карбонилированием σ,π -аллильного железотрикарбонильного производного **35** под давлением (схема 2). При нагревании в дихлорэтано η^4 -пириновый комплекс **36** превращается в изомерный продукт **37** с выходом 21%. Строение соединений **36** и **37** было установлено рентгеноструктурным анализом. При нагревании до 60°C комплекс **36** декарбонируется, превращаясь в исходное σ,π -аллильное производное **35**.

Учитывая, что при нагревании под давлением CO комплекс **36** не изомеризуется в **37**, Мицудо и соавт.³⁸ предложили механизм перегруппировки, представленный на схеме 3). На начальной стадии происходит декарбонилирование η^4 -пиринового комплекса **36** в σ,π -аллильное производное **35**, которое через промежуточное образование довольно неустойчивого 2,5-диметоксифуранового комплекса **38** перегруппировывается в σ,π -аллильное производное **39**. Производное **39**, вероятно, карбонируется, превращаясь в комплекс **37**.

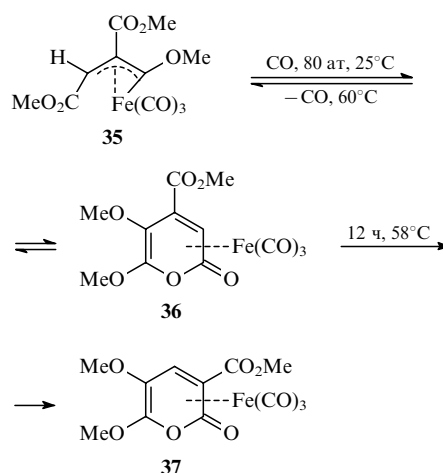
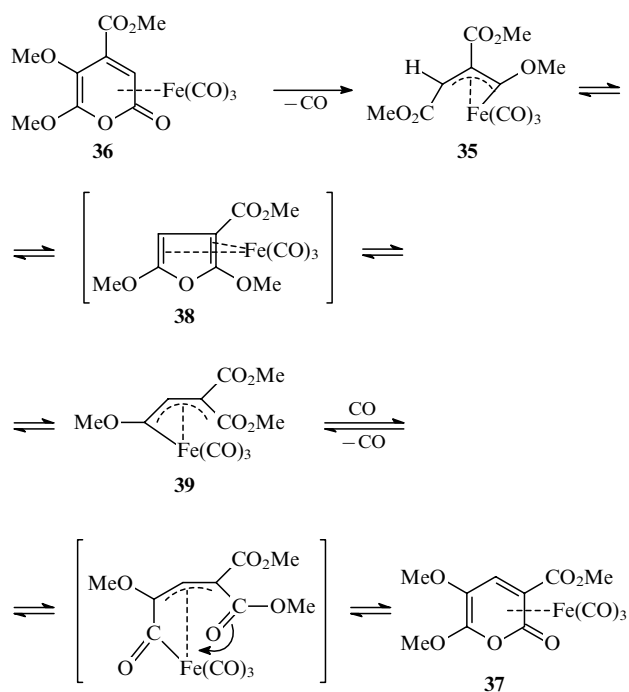
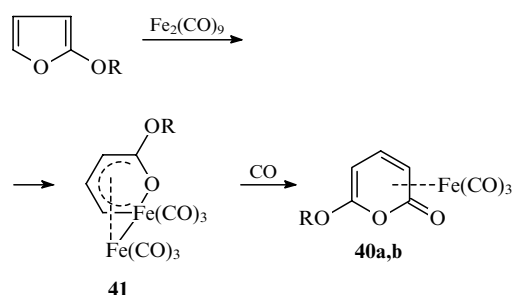


Схема 3



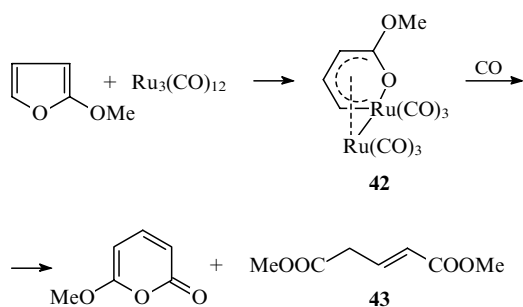
Если принять во внимание, что комплекс **37** образуется при карбонилировании **35** под давлением, то предположение авторов о карбонилировании **39** в растворе в отсутствие давления представляется сомнительным, но все же вероятным, так как продукт перегруппировки **37** получен с низким выходом.

Авторы работы³⁸ упоминают об образовании 6-метокси-пиринового железотрикарбонильного комплекса при реакции 2-метоксифурана и дижелезоонакарбонила, очевидно,

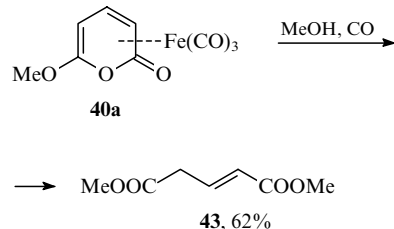


R = Me (a), *t*-Bu (b)

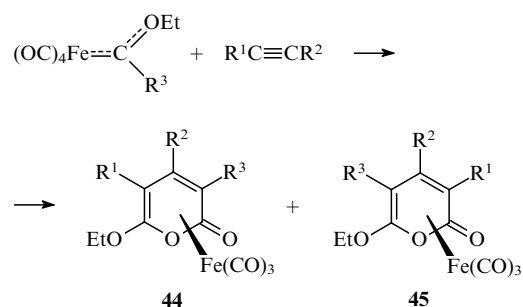
протекающей через внедрение СО в фурановый цикл. В более поздней работе Мицудо с соавт.³⁹ показали, что 2-алкоксифураны взаимодействуют с дижелезонокарбонилем с образованием η^4 -(6-алкоксипирон)железотрикарбонильных комплексов **40**. Предполагается, что вначале образуются комплексы **41**, содержащий металлацикл и связь железо–железо. Карбонилирование **41** приводит к соединениям **40**. В отличие от дижелезонокарбонила трирутенийдодекакарбонил реагирует с 2-метоксифураном при 120°C, давая рутенациклическое соединение только **42**. В более жестких условиях (150°C) и под давлением СО наряду с **42** получены значительные количества 6-метоксипирона и диметилглутаконата **43**.³⁹



Механизм образования соединения **43** не вполне ясен, однако, авторы работы³⁹ предполагают, что он получается при взаимодействии 6-метоксипирона с метанолом, образующимся в результате разложения 2-метоксифурана. В подтверждение своих предположений авторы провели реакцию пиронжелезотрикарбонильного производного **40a** с метанолом под давлением СО и получили диметилглутаконат **43**.³⁹



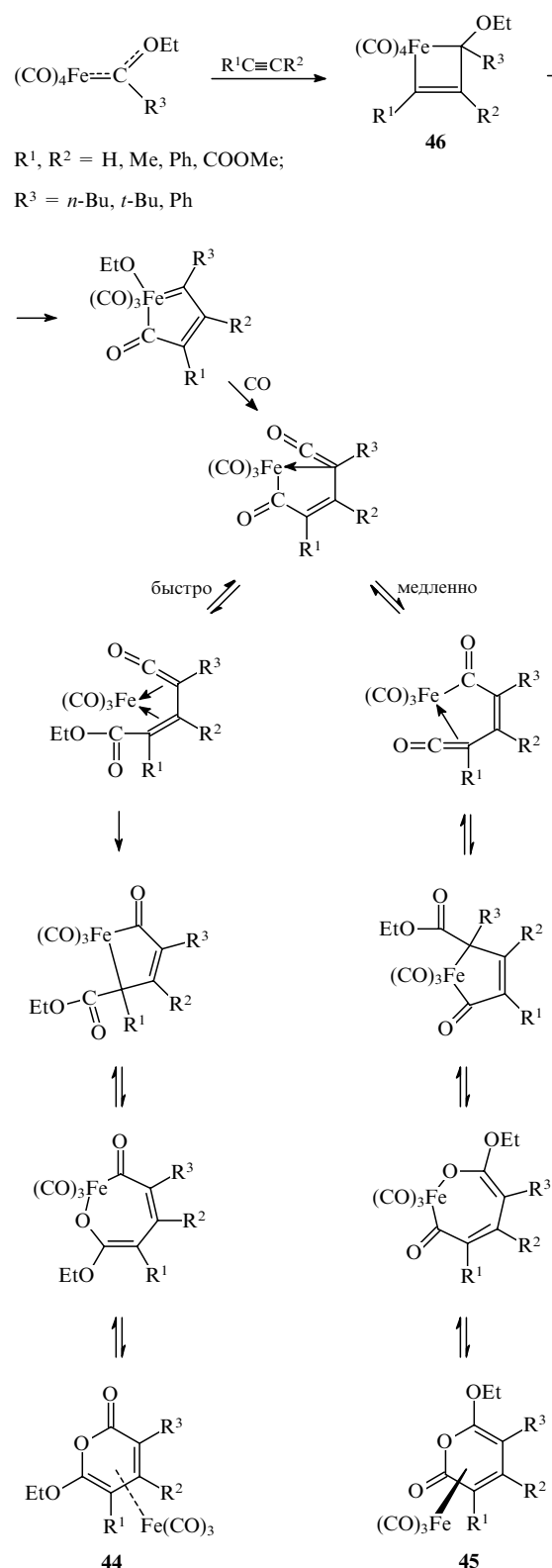
η^4 -Пиронжелезотрикарбонильные комплексы **44**, **45** были получены взаимодействием карбеновых комплексов железа с ацетиленами под давлением СО (см.⁴⁰).



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H, Me, Ph, COOMe}; \text{R}^3 = n\text{-Bu, } t\text{-Bu, Ph}$

Пироновый лиганд в данном случае образуется из карбенового лиганда, двух молекул СО и молекулы ацетилена. η^4 -Пироновые комплексы были выделены с высокими выходами, причем, преобладал изомер **44**. Авторы предлагают следующую схему образования пироновых комплексов (схема 4), хотя считают, что механизм реакции точно не установлен. Однако при быстром хроматографировании реакционной смеси на силикагеле был выделен продукт **46**,

Схема 4



которому по данным спектроскопии ЯМР ¹³С можно приписать металлациклобутеновую структуру. Продукт **46** нестабилен и легко разлагается с образованием пиронжелезотрикарбонильного комплекса **44** и других соединений.⁴⁰

Реакции образования η^4 -пиронного лиганда из аллильного фрагмента и молекулы СО (см.³⁸), а также из молекулы ацетилена, карбенового и карбонильного лигандов в координационной сфере атома железа⁴⁰ не имеют аналогий в

органической химии 2-пиранов. Можно полагать, что применение переходных металлов существенно расширит возможности синтеза 2-пиранов и их производных.

Обзор подготовлен при поддержке Европейского гранта INTAS-93-1588 ISF MA8000 и гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 93-03-4403.

Литература

1. J.Staunton. In *Comprehensive Organic Chemistry. V.4.* (Ed. P.G.Sammes). Pergamon Press, Oxford, 1979. P.624
2. M.A.Goetz, J.Meimerald, T.Eisner. *Experientia*, **37**, 679 (1981)
3. S.M.Kupchan, J.L.Moniot, C.W.Sigel, P.J.Hemingway. *J. Org. Chem.*, **36**, 2611 (1971)
4. K.K.Chem, A.Kovarikova. *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1535 (1967)
5. Y.Hayashi, T.Matsumoto, T.Sakau. *Heterocycles*, **10**, 123 (1978)
6. Y.Hayashi, Y.Yuki, T.Matsumoto, T.Sakau. *Tetrahedron Lett.*, 3637 (1977)
7. Y.Hayashi, Y.Yuki, T.Matsumoto, T.Sakau. *Tetrahedron Lett.*, 2953 (1977)
8. J.W.Loder, R.H.Nearn. *Tetrahedron Lett.*, 2497 (1975)
9. G.B.Russell, P.G.Fenemore, P.Singh. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 166 (1973)
10. N.Adityachaudhury, A.K.Das. *J. Sci. Ind. Res.*, **38**, 265 (1979)
11. T.A.Bryston, D.M.Donelson. *J. Org. Chem.*, **42**, 2930 (1977)
12. J.A.Reed, C.L.Schilling, R.F.Tarvin, T.A.Retting, J.K.Stille. *J. Org. Chem.*, **34**, 2188 (1969)
13. A.P.Kozikovski, E.J.Corey. *Tetrahedron Lett.*, 2389 (1975)
14. A.R.Katritzky. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry. V.3* (Eds A.J.Boulton, A.McKillop). Pergamon Press, Oxford; New York; Toronto; Sydney; Paris; Frankfurt, 1984. P.675; 789
15. R.Gompper, O.Christmann. *Chem. Ber.*, **94**, 1784 (1961)
16. R.Gompper, O.Christmann. *Chem. Ber.*, **94**, 1795 (1961)
17. T.A.Carpenter, P.J.Jenner, F.J.Leeper, J.Staunton. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1227 (1980)
18. M.Moreno-Mañas, R.Pleixats. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 2041 (1991)
19. G.H.Posner, W.Harrison, D.G.Wettlaufer. *J. Org. Chem.*, **50**, 5041 (1985)
20. С.В.Соколовская, Л.К.Молдованова. *Химия гетероцикл. соединений*, 173 (1979)
21. T.Cohen, T.Poeth. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4363 (1972)
22. G.H.Posner, W.Harrison. *J. Organomet. Chem.*, **285**, C27 (1985)
23. A.Datta, H.Иа, H.Junjappa. *J. Org. Chem.*, **55**, 5589 (1990)
24. R.K.Dieter, J.R.Fishpaugh. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3823 (1986)
25. X.Huang, G.Wu. *Youju Huaxue*, **9**, 460 (1989); *Chem. Abst.*, **113**, 6090c (1990)
26. G.H.Posner. *Pure Appl. Chem.*, **62**, 1949 (1990)
27. G.H.Posner, T.D.Nelson, C.M.Kinter, N.Johnson. *J. Org. Chem.*, **57**, 4083 (1992)
28. G.H.Posner, T.D.Nelson. *Tetrahedron*, **46**, 4573 (1990)
29. U.Weiss, J.M.Edwards. *The Biosynthesis of Aromatic Compounds*. Wiley, New York, 1974
30. E.Haslam. *The Shikimate Pathway*. Wiley, New York, 1974
31. М.Р.Валу, Н.Иа, Н.Junjappa. *Tetrahedron*, **46**, 6771 (1990)
32. Н.П.Шушерина, В.Л.Лаптева. *Журн. орг. химии*, **10**, 849 (1974)
33. Н.П.Шушерина, Н.Д.Дмитриева, Е.А.Лукьянец, Р.Я.Левина. *Успехи химии*, **36**, 437 (1967)
34. A.Brbot-Saranovic, B.Katusin-Razem. *Heterocycles*, **29**, 1559 (1989)
35. M.Cervera, M.Moreno-Manas, R.Pleixats. *Tetrahedron*, **46**, 7885 (1990)
36. Y.Azuma, A.Sato, K.Tanno, M.Madarama, S.Hisamichi. *Annu. Rep. Tohoku Coll. Pharm.*, **36**, 219 (1989); *Chem. Abstr.*, **114**, 143052b (1991)
37. M.Rosenblum, C.Gatsonis. *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5074 (1967)
38. T.Mitsudo, H.Watanabe, T.Sasaki, Y.Watanabe, V.Takegami. *J. Chem. Soc.*, 22 (1981)
39. T.Mitsudo, Y.Ogino, Y.Komiya, H.Watanabe, Y.Watanabe. *Organometallics*, **2**, 1202 (1983)
40. M.F.Semmelhack, R.Tamura, W.Schnatter, J.Springer. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5363 (1984)

ORGANOELEMENT DERIVATIVES OF 2-PYRONES AND ITS APPLICATION IN ORGANIC SYNTHESIS

V.N.Kalinin, O.S.Shilova

Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences
28, Ul. Vavilova, 117813 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135-5085

The methods of synthesis of 2-pyrones organometal (Li, Cu) and organoelement (Si, N, S) σ -derivatives and 2-pyrones η^4 -irontricarbonyl complexes and reactivity of these compounds are considered. The Diels-Alder reactions of organoelement 2-pyrone derivatives with dienophiles proceed in mild conditions stereoselectively. It develops the new synthetic pathway to polyfunctionalized cyclohexenes and cyclohexadienes.

Bibliography — 40 references.

Received 22nd February 1994