

Э. Абеле, Э. Лукевиц

**СИНТЕЗ СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЕННЫХ
ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ КЕТОНОВ В УСЛОВИЯХ
МЕЖФАЗНОГО И МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОГО КАТАЛИЗА***

(ОБЗОР)

Обобщены данные по способам получения стерически затрудненных кетонов – производных фурана, тиофена, пиррола и пиридина. Рассмотрены пути арилирования хроман-4-онов и синтеза стерически затрудненных ненасыщенных и кремнийсодержащих гетероароматических кетонов.

Ключевые слова: гетероароматические кетоны, стерически затрудненные кетоны, алкилирование, арилирование, межфазный катализ, металлокомплексный катализ.

Стерически затрудненные кетоны представляют интерес как синтоны для асимметрического синтеза, а также как интермедиаты в тонком органическом синтезе и синтезе биологически активных соединений. В данной работе рассмотрены новые методы получения с помощью межфазного и металлокомплексного катализа стерически затрудненных гетероароматических кетонов типа $\text{Het-COCH}_2\text{R}$, Het-COCHR_2 или Het-COCR_3 (Het = гетарил; R = алкил, арил, гидроксигруппа, алкокси) и родственных структур (например, арилированные хроман-4-оны). В обзоре представлены главные направления синтеза этих соединений, показана реакционная способность субстратов и селективность процессов.

1. СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЕННЫЕ КЕТОНЫ РЯДА ФУРАНА И ТИОФЕНА

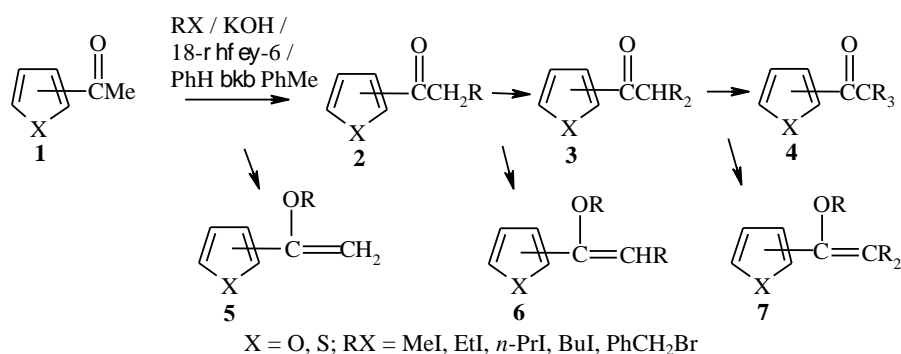
1.1. Синтез насыщенных фурановых и тиофеновых кетонов

Классические методы синтеза стерически затрудненных фурановых и тиофеновых кетонов ($\text{Het-COCH}_2\text{R}$, Het-COCHR_2 или Het-COCR_3 , где Het = 2- и 3-фурил или тиенил; R = алкил, арил) основаны главным образом на ацилировании фурана и тиофена хлорангидридами или ангидридами карбоновых кислот по Фриделю–Крафтсу [1, 2]. Однако, в силу существования весьма ограниченного числа разветвленных ацилирующих агентов, данный метод не является общим.

Межфазный катализ значительно расширяет возможности синтеза рассматриваемых соединений. Алкилирование 2-ацетилфурана, 2- и 3-ацетилтиофенов **1** алкил- и бензилгалогенидами проводили в двухфазной каталитической системе жидкость/твердое тело/бензол или толуол в присутствии каталитических количеств 18-краун-6. Так, алкилирование кетонов **1**

* Посвящается проф. Я. Л. Гольдфарбу в связи со 100-летием со дня его рождения.

метилюидом при комнатной температуре приводит к соответствующим продуктам С-диалкилирования **3** с выходом 52–75% [3, 4]. По данным масс-спектрологии, образование кетонов проходит через продукты монометилирования **2**, исчезающие из раствора по окончании реакций. Соединения **3** при комнатной температуре не претерпевают каких-либо последующих превращений. Однако 2-фурил- и 3-тиенил(изопропил)-кетоны типа **3** при повышенной температуре удается проалкилировать до соответствующих *трет*-бутилкетонов **4**, выделенных с выходами 50 и 11% соответственно.



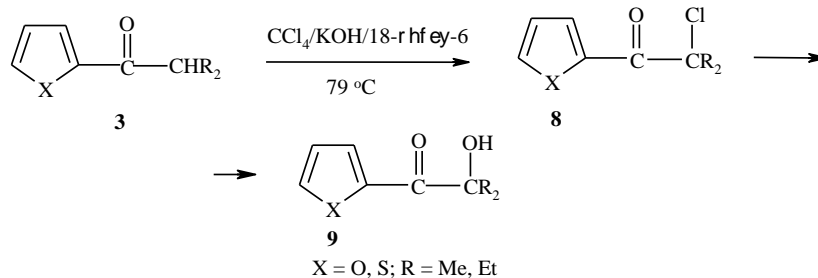
При взаимодействии кетонов с менее жесткими, чем MeI, электрофилами такими, как EtI, *n*-PrI и *n*-BuI, реакционные смеси по окончании процесса содержат три продукта. Во всех случаях в качестве основных продуктов были выделены соответствующие С-диалкилированные кетоны **3** (содержание в реакционных смесях 58–83%), побочных – О-моно- **5** (10–16%) и С,О-диалкилированные производные **6** (7–24%). Индивидуальные соединения **3** в этих случаях выделены вакуум-перегонкой с выходами 32–59%.

Алкилирование 2-ацетилфурана и 2-ацетилтиофена бензилбромидом в условиях межфазного катализа происходит С-региоселективно и приводит к соответствующим 2-бензил-1-(2-гетарил)-3-фенилпропанонам с выходами 45–50%. Спектры ЯМР этих кетонов имеют некоторые особенности. Во-первых, химические сдвиги групп CH₂ (2.80–2.83 и 3.11–3.13 м. д.) показывают, что протоны метиленовых групп бензильных заместителей неэквивалентны. Это можно объяснить, если предположить, что в 2-бензил-3-фенил-1-(2-фурил и 2-тиенил)пропанонах взаимодействие фенильных колец с другими фрагментами молекулы приводит к полному торможению вращения вокруг простых связей СН–СН₂. Следует также отметить сильнополюсный сдвиг кольцевых протонов фуранового и тиофенового колец этих соединений (от –0.13 до –0.33 м. д.) по сравнению с сигналами, наблюдающимися в спектрах С-диалкилированных кетонов с алкильными заместителями. Некоторые похожие особенности недавно были обнаружены у дибензилированного ацетофенона [5].

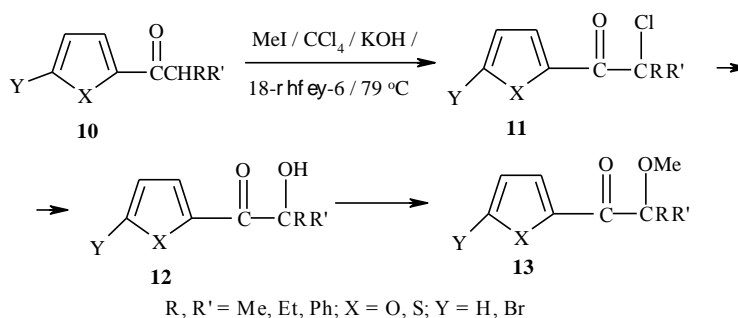
Таким образом, при алкилировании метилкетонов **1** во всех случаях основными продуктами являются С-диалкилированные производные, причем в случаях метилирования и бензилирования это единственные продукты. При использовании других алкилирующих агентов наблюдается частичное

O-алкилирование енольной формы кетонов. Во всех случаях региоселективность C-алкилирования равномерно уменьшается с ростом длины цепи алкилирующего агента.

Стерически затрудненные фурановые и тиофеновые кетоны **3** в системе CCl_4 /твердый KOH/18-краун-6 при повышенной температуре дают соответствующие α -гидроксикетоны **9** с выходами 28–44%. Образование соединений **9** происходит через промежуточные продукты хлорирования **8**, полностью исчезающие из реакционных смесей по окончании процесса [6].

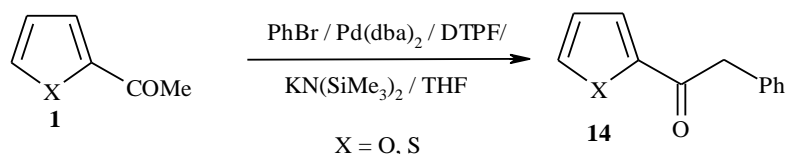


Известно, что α -алкоксикарбонильные соединения представляют интерес благодаря своей фотоактивности, а также применяются в качестве интермедиатов в органическом синтезе. Нами разработан новый селективный межфазно-каталитический (МФК) *one-pot* метод α -метоксилирования стерически затрудненных кетонов. Так, фурановые и тиофеновые кетоны **10** в системе MeI/ CCl_4 /тв. KOH/18-краун-6 дают соответствующие α -метоксикетоны **13** с выходами 30–57%. Образование кетонов **13** происходит через промежуточные продукты **11** и **12**, полностью исчезающие из реакционных смесей по окончании процесса. Данный метод также эффективен в синтезе ароматических стерически затрудненных кетонов [7]. Взаимодействие кетонов **10** с менее жесткими, чем MeI, электрофилами – EtI и *n*-PrI в МФК системе CCl_4 /тв. KOH/18-краун-6 приводит к сложной смеси продуктов [8].



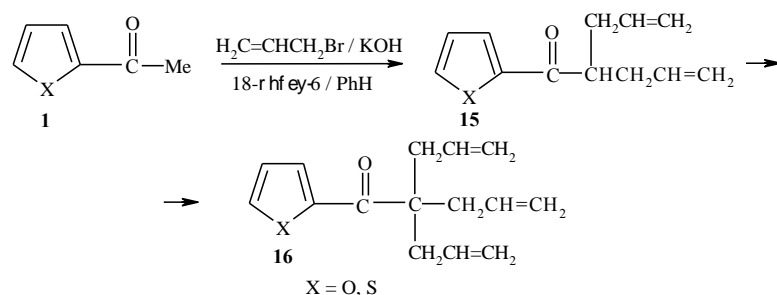
Стерически затрудненные фурановые и тиофеновые кетоны можно получать также арилированием метилкетонов бромбензолом в присутствии комплексного Pd-катализатора, содержащего в качестве лигандов остатки дибензилиденацетона (dba). Так, 2-ацетилфуран и 2-ацетилтиофен **1** в системе бромбензол/Pd(dba)₂/1,1-бис(ди-*o*-толилфосфино)ферроцен

(DTPF)/KN(SiMe₃)₂/тетрагидрофуран дают 1-(2-фурил или тиенил)-2-фенилэтаноны **14** с выходами 57 и 68%. Реакции арилирования в данных условиях проходят с хорошей селективностью [9].

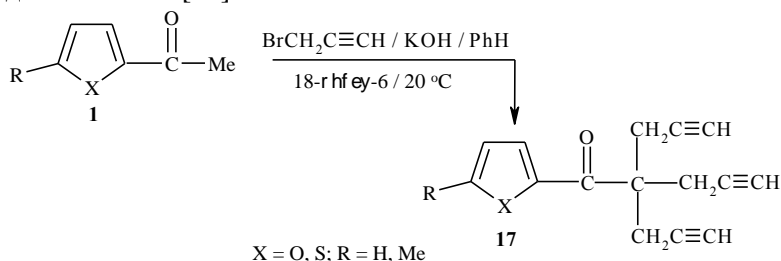


1.2. Синтез ненасыщенных фурановых и тиофеновых кетонов

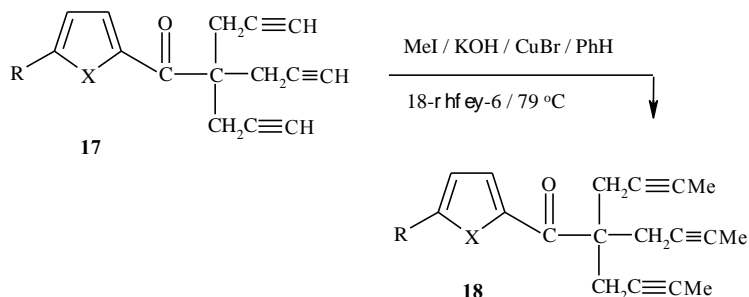
2-Ацетилфуран и 2-ацетилтиофен с аллилбромидом и пропаргилбромидом в целом реагируют так же, как с алкилгалогенидами. Как правило, селективность этих реакций выше, чем в случае алкилгалогенидов (EtI, *n*-PrI и *n*-BuI). Варьирование соотношения реагентов и условий реакции позволяет получить из кетонов **1** и аллилбромидом С-ди- и С-триаллилированные продукты. Так, реакция 2-ацетилфурана и 2-ацетилтиофена **1** с аллилбромидом в МФК системе тв. КОН/18-краун-6 / бензол (молярное соотношение **1** : CH₂=CHCH₂Br : КОН : 18-краун-6 1 : 2.1 : 6 : 0.05) при комнатной температуре дает С-диаллилированные продукты **15** с выходами 36–48%. Образуются также С-триаллилированные (17–45%), О-моно- (0–4%), С,О-ди- (0–4%) и С,С,О-триаллилированные производные (0–5%) [10]. Аллилирование кетонов **1** аллилбромидом при повышенной температуре в присутствии тв. КОН и 18-краун-6 в бензоле (молярное соотношение **1** : CH₂=CHCH₂Br : КОН : 18-краун-6 1 : 5 : 6 : 0.1) позволяет получить С-триаллилированные продукты **16** с выходами 54–64%.



Реакции фурановых и тиофеновых метилкетонов **1** с пропаргилбромидом в МФК системе тв. КОН/18-краун-6/бензол (молярное соотношение **1** : HC≡CCH₂Br : КОН : 18-краун-6 1 : 5 : 5 : 0.05) при комнатной температуре идут селективно и приводят к С-трипропаргилпроизводным **17** с выходами 63–78% [11].

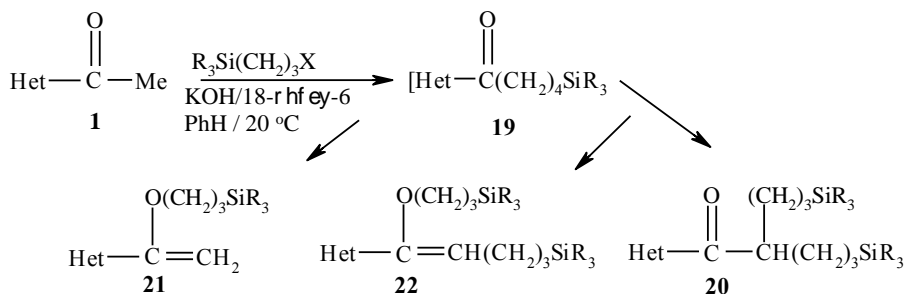


Полученные С-трипропаргилкетоны **17** далее были селективно модифицированы в МФК системе MeI/тв. KOH/18-краун-6/CuBr/бензол (молярное соотношение **17** : MeI : KOH : 18-краун-6 : CuBr 1 : 6 : 6 : 0.2 : 0.1). Триметилированные продукты **18** выделены колоночной хроматографией с выходами 36–58%.



1.3. Синтез стерически затрудненных кремнийсодержащих фурановых и тиофеновых кетонов

Нами разработан новый МФК метод синтеза стерически затрудненных кетонов **20**, содержащих силильные группы, из 2-ацетилфурана и 2-ацетилтиофена **1** в системе R₃Si(CH₂)₃X (R = Me, Et; X = Br, I) / тв. KOH/18-краун-6/бензол (молярное соотношение кетон : R₃Si(CH₂)₃X : KOH : 18-краун-6 1 : 4 : 4 : 2) при комнатной температуре [12].



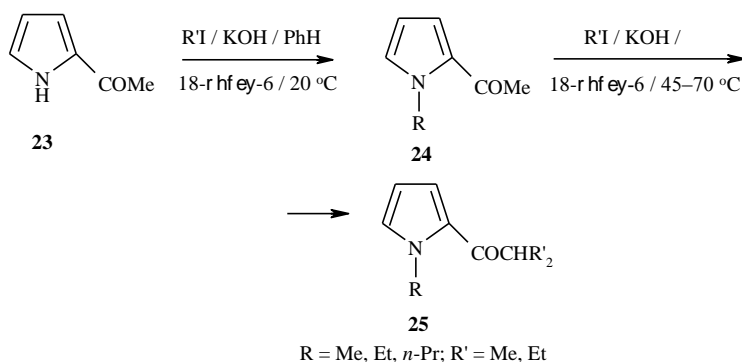
Het = 2-ацетилфуран, 2-ацетилтиофен; R = Me, Et

Алкилирование кетонов **1** Me₃Si(CH₂)₃I в системе тв. KOH/18-краун-6/бензол при комнатной температуре дает в качестве основных продуктов соответствующие С-диалкилированные кетоны **20** (селективность 49–70%) с выходом до 48%. Кроме основных в реакционных смесях в различных количествах содержится два типа продуктов алкилирования енольной формы – О-моно- **21** (12–18%) и С,О-диалкилированные **22** (18–33%).

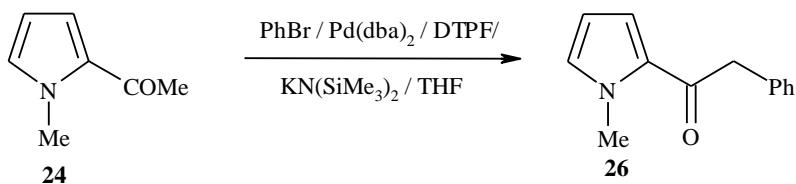
Реакция 2-ацетилтиофена с Et₃Si(CH₂)₃Br в аналогичных МФК условиях менее селективна. В этих случаях по окончании процесса реакционные смеси кроме ожидаемых соединений **20**, **21** и **22** содержали также десилилированные продукты. Кетон **20** (R = Et) выделен колоночной хроматографией с выходом 18%.

2. СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЕННЫЕ ПИРОЛЬНЫЕ КЕТОНЫ

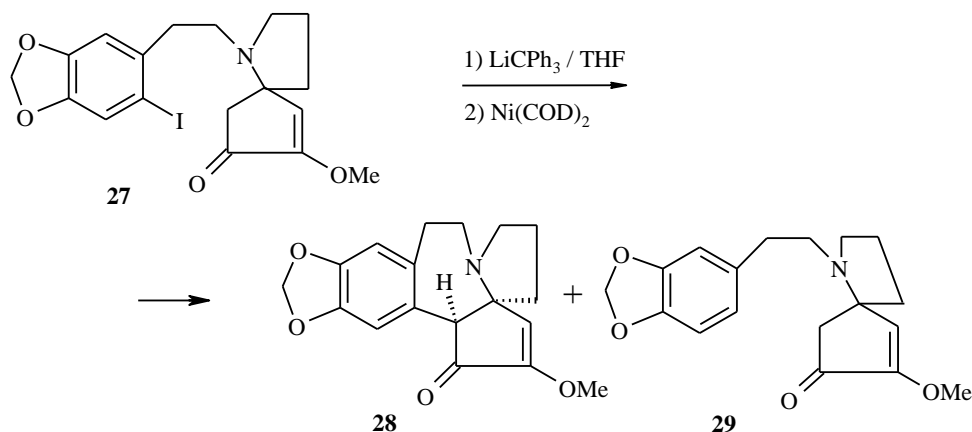
Использование МФК систем типа жидкость/тв. тело позволяет, меняя условия, проводить как N-алкилирование 2-ацетилпиррола, так и последующее C-алкилирование боковой цепи. Реакции 2-ацетилпиррола **23** с алкилиодидами в системе тв. KOH/18-краун-6/бензол (молярное соотношение **23** : RI : KOH : 18-краун-6 1 : 5 : 5 : 0.01) при комнатной температуре проходят N-региоселективно и приводят к 1-алкил-2-ацетилпирролам **24** с выходами 78–82%. Однако при повышенной температуре в присутствии алкилиодида (R'I), тв. KOH и 18-краун-6 удается проалкилировать кетоны **24** до соответствующих C-диалкилпроизводных **25** (молярное соотношение **24** : R'I : KOH : 18-краун-6 1 : 8 : 4 : 0.1). Продукты реакции **25** выделены вакуумной перегонкой с выходами 51–73% [13].



1-Метил-2-ацетилпиррол **24** в системе бромбензол /Pd(dba)₂/1,1-бис(ди-*o*-толилфосфино)ферроцен (DTPF)/KN(SiMe₃)₂/тетрагидрофуран при повышенной температуре дает 1-(1-метил-2-пирролил)-2-фенилэтанон **26** с выходом 79% [9].



Внутримолекулярное арилирование, катализируемое комплексами никеля, использовано в синтезе производных природного противоракового алкалоида цефалотаксина. Так, взаимодействие 1-аза-8-метоксиспиро[4.4]нон-8-ен-7-она **27** с трифенилметидом лития в тетрагидрофуране с последующей обработкой реакционной смеси комплексом Ni(COD)₂ дает смесь циклического **28** (30%) и дегалогенированного продукта **29** (30%) [14, 15]. Эта циклизация также была осуществлена под облучением в присутствии KNH₂/Na/K или *t*-BuOK.

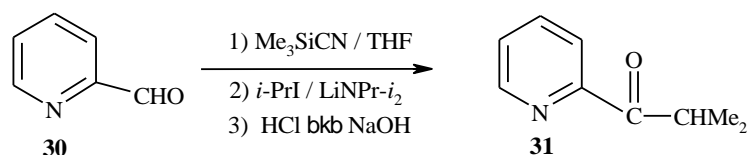


3. СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЕННЫЕ ПИРИДИНОВЫЕ КЕТОНЫ

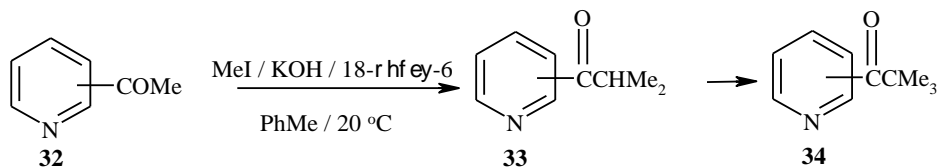
3.1. Синтез насыщенных пиридиновых кетонов

Известно лишь несколько классических методов синтеза стерически затрудненных пиридиновых кетонов (Py-COCH₂R, Py-COCHR₂ или Py-COCOR₃, где R = алкил, арил). Одним из наиболее распространенных методов является присоединение реагентов Гриньяра к пиридиновым нитрилам. Таким образом получен 2-пиридил(изопропил)кетон из 2-цианопиридина и бромида изопропилмагния [16].

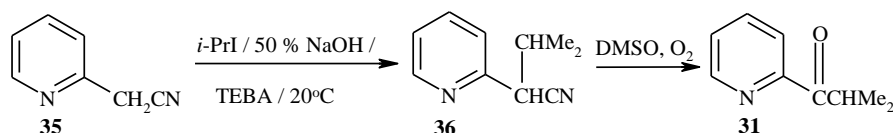
2-Пиридил(изопропил)кетон **31** был получен также реакцией 2-пиридинкарбальдегида **30** с триметилцианосилоном с последующей обработкой диизопропиламинидом лития и алкилирующим агентом. Гидролиз реакционной смеси приводил к образованию кетона **31** с выходом 75% [17].



Применение межфазного катализа значительно упрощает синтез стерически затрудненных пиридиновых кетонов. Варьирование соотношения реагентов и условий реакции позволяет получить из 2-, 3- и 4-ацетилпиридинов **32** соответствующие изопропилпиридил- **33** и *tert*-бутилпиридилкетоны **34** [18] с выходом 13–67%. Однако попытки получить в чистом виде *tert*-бутил(3-пиридил)кетон были неудачны из-за нестабильности этого соединения.

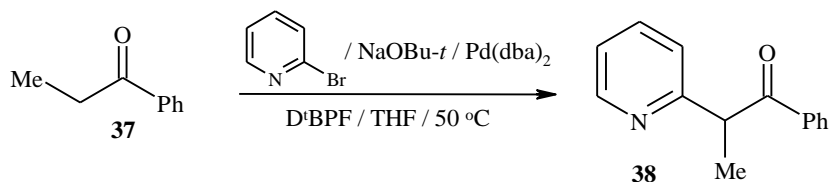


2-Метил-1-(2-пиридил)пропанон **31** получен окислительным децианированием соответствующего нитрила. Алкилирование 2-пиридилацетонитрила **35** изопропилиодидом в МФК системе ТЭБА/50% водн. NaOH при комнатной температуре дает нитрил **36**. Обработка соединения **36** кислородом в диметилсульфоксиде приводит к кетону **31** с выходом 51% [19].



Позже было показано, что окислительное децианирование пиридиновых, хинолиновых, пирезиновых и пиримидиновых нитрилов в условиях МФК является универсальным методом синтеза соответствующих арилгетарилкетонов [20].

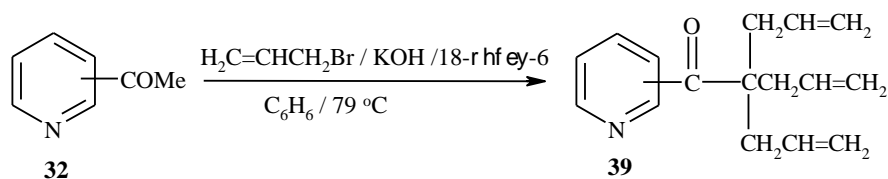
Стерически затрудненный 1-фенил-2-(3-пиридил)пропанон **38** был успешно получен Pd-катализируемым арилированием пропиофенона **37** при 50 °С в системе 3-бромпиридин/Pd(dba)₂/1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен (D^tBPF)/NaOBu-*t*/тетрагидрофуран (молярное соотношение 2-бромпиридин : **37** : Pd(dba)₂ : D^tBPF : NaOBu-*t* 1 : 1.1 : 0.02 : 0.025 : 1.5). В этих условиях продукт **38** был селективно получен с выходом 87%. Высокая каталитическая активность данной системы объясняется, по видимому, образованием хелатных комплексов палладия в каталитическом цикле [21].



Следует отметить еще два метода синтеза пиридиновых кетонов. Во-первых, гетероароматические кетоны Нет-COCHMeR (где Нет = 3-пиридил и др.; R = H, алкил) получены из соответствующих ненасыщенных кетонов, которые содержат по крайней мере два геминальных атома водорода в α-положении, и MeOH в газовой фазе при 300–350 °С в присутствии Ce, Cr, Fe, Mg или оксидов Mn [22]. 3-(3-Пиридил)-2-бутанон получен из 3-бромпиридина и 3-хлор-2-бутанона электрохимической реакцией на Al- или Zn-аноде в присутствии комплекса NiBr₂bpy [23].

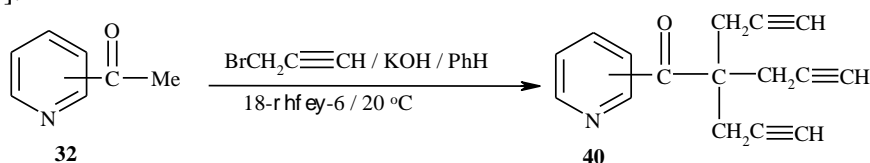
3.2. Синтез ненасыщенных пиридиновых кетонов

Аллилирование 2- и 3-ацетилпиридинов **32** аллилбромидом при повышенной температуре в присутствии тв. KOH и 18-краун-6 в бензоле (молярное соотношение **32** : CH₂=CHCH₂Br : KOH : 18-краун-6 1 : 5 : 6 : 0.1) позволяет селективно получить С-триаллилированные продукты **39** с выходами 54–64% [10].



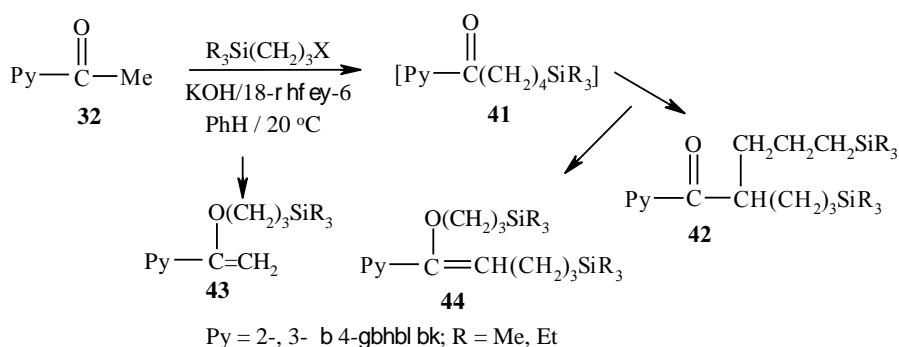
Однако аллилирование 2- и 3-ацетилпиридинов аллилбромидом в системе тв. КОН/18-краун-6/бензол при комнатной температуре оказалось неэффективным, так как приводило к сложной смеси продуктов с низкими выходами.

Реакции ацетилпиридинов **32** с пропаргилбромидом в МФК системе тв. КОН /18-краун-6 /бензол (молярное соотношение **32** : $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$: КОН : 18-краун-6 1 : 5 : 5 : 0.05) при комнатной температуре идут селективно и приводят к С-трипропаргилпроизводным **40** с выходами 34–46% [11].



3.3. Синтез стерически затрудненных кремнийсодержащих пиридиновых кетонов

Разработан новый МФК метод синтеза стерически затрудненных кетонов **20**, содержащих силильные группы, из ацетилпиридинов **32** в системе $\text{R}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{X}$ (R = Me, Et; X = Br, I) /тв. КОН/18-краун-6/бензол (мольное соотношение кетон : $\text{R}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{X}$: КОН : 18-краун-6 1 : 4 : 4 : 2) при комнатной температуре [12].

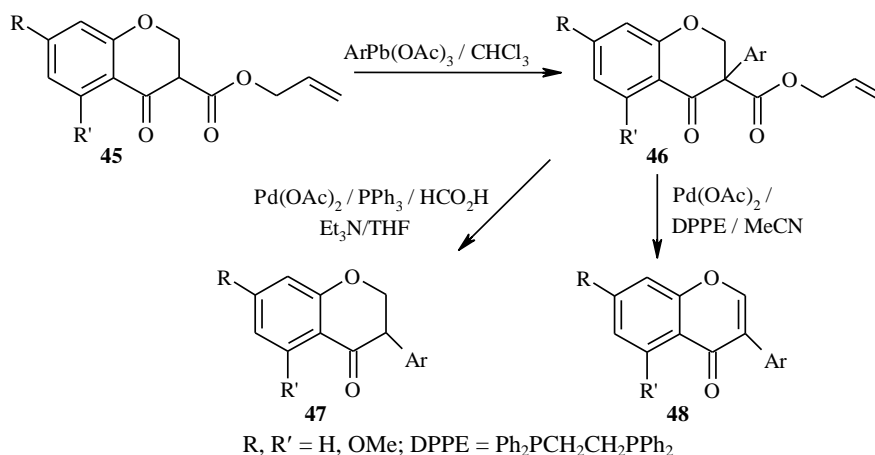


Алкилирование кетонов **32** $\text{Me}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{I}$ в системе тв. КОН /18-краун-6/ бензол при комнатной температуре дает в качестве основных продуктов соответствующие С-диалкилированные кетоны **42** (селективность 46–50%) с выходом до 43%. Кроме того, в реакционных смесях в различных количествах содержатся О-моно- **43** (14–36%) и С,О-диалкилированные **44** (18–38%) продукты. Реакция 2-ацетилпиридина с $\text{Et}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ в аналогичных МФК условиях менее селективна. Кетон **42** (R = Et) выделен колоночной хроматографией с выходом 20%.

4. АРИЛИРОВАНИЕ ХРОМАН-4-ОНОВ

Производные хроман-4-онов представляют интерес как биологически активные соединения. Недавно были разработаны удобные методы арилирования хроман-4-онов и 4-гидроксикумаринов арилвисмутными и арилсвинцовыми реагентами. Взаимодействие хроман-4-онов с арилвисмутными реагентами, такими, как Ph_3BiCO_3 , PhBiCl_2 , PhBi(OAc)_2 , Ph_4BiOTos , Ph_5Bi , $\text{Ph}_3\text{Bi(OTs)}_2$, $\text{Ph}_3\text{Bi(NO}_3)_2$, $p\text{-Tol}_3\text{Bi(OAc)}_2$ и $(m\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4)_3\text{Bi(NO}_3)_2$, приводит к их 3-дифенилзамещенным [24]. В результате арилирования 3-арил-4-гидроксикумаринов Bi(V) реагентами 3-арил-4-гидроксикумарины получены с выходами до 92%.

Арилирование производных 3-аллилоксикарбонилхроман-4-онов **45** арилсвинцовыми(IV) ацетатами в присутствии пиридина дает β -кето-эфиры **46**, которые под действием ацетата палладия в присутствии или отсутствие HCO_2H легко превращаются в соответствующие изофлаваноны **47** (выход 79–97%) или изофлавоны **48** (68–90%) [25].



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Casarini, L. Lunazzi, D. Macciantelli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1839 (1985).
2. S. Scholz, H. Marschall-Weyerstahl, P. Weyerstahl, *Lieb. Ann. Chem.*, 1935 (1985).
3. Э. М. Абеле, Ю. Ш. Гольдберг, Ю. Ю. Попелис, М. В. Шиманская, *ЖОрХ*, **26**, 1784 (1990).
4. Yu. Goldberg, E. Abele, M. Shymanska, *Synth. Commun.*, **20**, 2741 (1990).
5. E. Diez-Barra, A. de la Hoz, A. Loupy, A. Martinez-Gonzalez, V. Martinez-Merino, S. Merino, R. Paugam, P. Sanchez-Verdu, J. Sansoulet, J. Torres, *Tetrahedron*, **53**, 3659 (1997).
6. Э. Абеле, К. Рубина, Ю. Попелис, Ю. Гольдберг, М. Шиманска, *ХТС*, 312 (1994).
7. E. Abele, K. Rubina, M. Shymanska, E. Lukevics, *Synth. Commun.*, **25**, 1371 (1995).
8. E. Abele, K. Rubina, J. Popelis, A. Gaukhman, E. Lukevics, *Latv. J. Chem.*, No. 2, 69 (1999).
9. B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12382 (1997).
10. E. Ābele, R. Ābele, J. Popelis, I. Mazeika, E. Lukevics, *Latv. J. Chem.*, No. 2, 76 (1999).
11. Э. Абеле, Р. Абеле, Ю. Попелис, И. Мажейка, Э. Лукевиц, *ХТС*, 495 (1999).

12. E. Ābele, R. Ābele, P. Arsenyan, I. Sleikša, J. Popelis, E. Lukevics, *Latv. J. Chem.*, в печати.
13. Yu. Goldberg, E. Abele, M. Shymanska, *Synth. Commun.*, **21**, 557 (1991).
14. M. F. Semmelhack, R. D. Stauffer, T. R. Rogerson, *Tetrah. Lett.*, 4519 (1973).
15. M. F. Semmelhack, B. P. Chong, R. D. Strauffer, T. D. Rogerson, A. Chong, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 2507 (1975).
16. S. C. Shaw, B. Kumar, H. C. Shaw, *J. Indian Chem. Soc.*, **55**, 916 (1978).
17. K. Deuchert, U. Hertenstein, S. Huenig, *Synthesis*, 777 (1973).
18. K. Rubina, Yu. Goldberg, M. Shymanska, *Synth. Commun.*, **19**, 2489 (1989).
19. A. Donetti, O. Boniardi, A. Ezhaya, *Synthesis*, 1009 (1980).
20. C. K. F. Hermann, Y. P. Sachdeva, J. F. Wolfe, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1061 (1987).
21. M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1473 (1999).
22. H. H. Lenz, Ger. Pat. 3422282; *Chem. Abstr.*, **105**, 42335 (1986).
23. M. Durandetti, S. Sibille, J.-Y. Nedelec, J. Perichon, *Synth. Commun.*, **24**, 145 (1994).
24. D. R. Barton, P. M. X. Donnelly, J.-P. Finet, P. H. Stenson, *Tetrahedron*, **44**, 6387 (1988).
25. D. M. X. Donnelly, J.-P. Finet, B. A. Rattigan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1729 (1993).

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006
e-mail: abele@osi.lv

Поступило в редакцию 15.05.2000