

α,β -Непредельные альдегиды в синтезе пирролов (микрообзор)

Наталья А. Кейко^{1*}, Надежда В. Вчисло¹

¹ Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия; e-mail: keiko@iriouch.irk.ru

Поступило 10.01.2017
Принято 30.01.2017



Обзор посвящен опубликованным за последние 10 лет методам синтеза пирролов на основе α,β -непредельных альдегидов. Основным подходом к синтезу этих гетероциклических систем являются многокомпонентные реакции. Участие алифатических, ароматических, α -разветвленных еналей в таких реакциях позволяет получать целевые пирролы с различным сочетанием заместителей. Показано, что в реакции могут участвовать обе двойные связи ($\text{CH}=\text{CH}$ и $\text{CH}=\text{O}$) непредельного альдегида, а есть примеры с сохранением альдегидной группы.

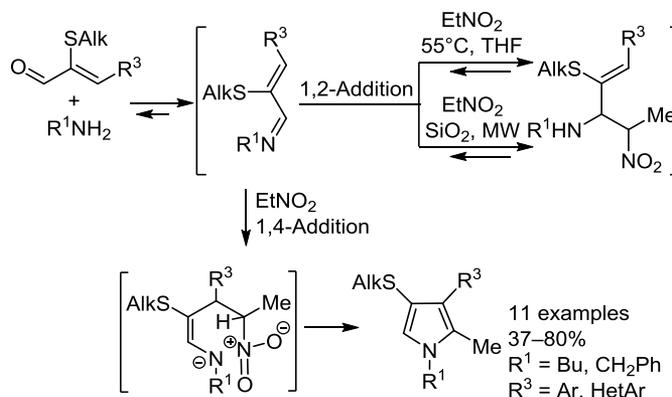
Введение

Пиррольный цикл играет важную роль в природе, так как входит в состав хлорофилла, гемоглобина, витамина B_{12} , L-триптофана, алкалоидов, а также фармакологически ценных соединений.^{1,2} Современная химия пиррола обширна и развивается очень быстрыми

темпами. Среди множества методов синтеза пиррольных систем следует отметить многокомпонентные реакции, которым посвящено большое количество работ.³ В качестве исходных соединений используются и α,β -непредельные альдегиды.

Многокомпонентные реакции

В 2013 г. осуществлен синтез высокофункционализированных пирролов на основе трехкомпонентной реакции 2-алкилтиозамещенных 3-арил(гетарил)пропеналей, первичных аминов и нитроэтана.⁴ Было найдено, что каскадный процесс протекает через образование промежуточного имина исходного еналя, к которому далее легко присоединяется нитроэтан, но не по положению 1,4, как следовало ожидать, а по положению 1,2, образуя кинетически контролируемый 3-алкиламино-2-алкилтио-1-арил(гетарил)-4-нитропентен. При длительном стоянии реакционной смеси, при нагревании или при микроволновой инициации этот аддукт способен полностью трансформироваться в термодинамически контролируемый 1,4-аддукт, который путем внутримолекулярной циклизации образует пиррол.



Кейко Наталья Афанасьевна защитила кандидатскую (1965 г.) и докторскую диссертации (1985 г.) в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского. В настоящее время профессор, ведущий ученый Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского. Круг научных интересов: синтез и свойства ненасыщенных карбонильных и гетероциклических соединений.



Вчисло Надежда Викторовна родилась в 1984 г. в Иркутске, Россия. В 2012 г. в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН защитила кандидатскую диссертацию, написанную под руководством профессора, д. х. н. Н. А. Кейко. Область научных интересов: синтез гетероциклов из α,β -алкеналей.

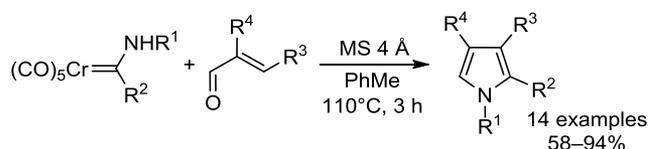
Многокомпонентные реакции (окончание)

Оригинальный метод синтеза тетразамещенных пирролов предложен Акияма и сотр. на основе реакции *N*-алкиламинокарбеновых комплексов хрома и алкенаей.⁵ Добавление в реакцию смесь эквимольных количеств аминов или молекулярных сит 4 Å в качестве дегидратирующих добавок позволяет повысить воспроизводимость реакции и выходы целевых продуктов.

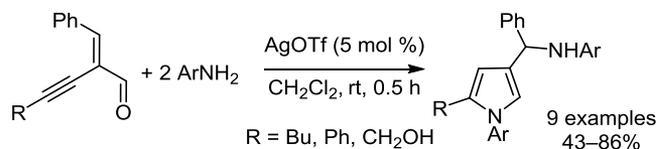
Другой эффективный метод получения 1,2,4-тризамещенных пирролов предполагает AgOTf-катализируемую циклизацию еналей с аминами.⁶

Четырехкомпонентная реакция α,β-непредельного альдегида, первичного амина, оксида углерода(II) и этилена в присутствии Ru₃(CO)₁₂ приводит к синтезу 1,2,3-замещенных пирролов. Реакцию проводили в мультиреакторной установке, состоящей из 96 автоклавов с высоким давлением (8–12 бар).⁷ Сочетания семи алкенаей и восьми различных аминов в комбинаторном подходе позволило получить библиотеку соответствующих дигидропирролонов и пирролов.

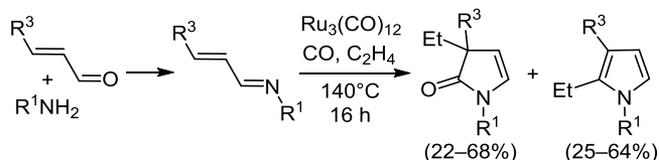
В 2015 г. получен ряд полизамещенных пирролов путем органокаталитической многокомпонентной реакции 1,2-дионон, альдегидов и ариламинов.⁸ Эта методика хорошо адаптирована для ароматических альдегидов, но с непредельными альдегидами она продемонстрирована лишь на одном примере.



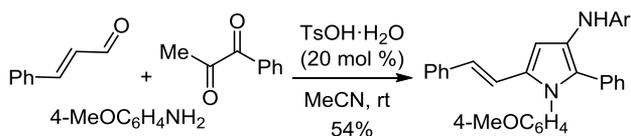
R¹ = Alk; R² = Me, Bu, Ph; R³ = Me, Bn, Ph; R⁴ = H, Me, Bn



R = Bu, Ph, CH₂OH

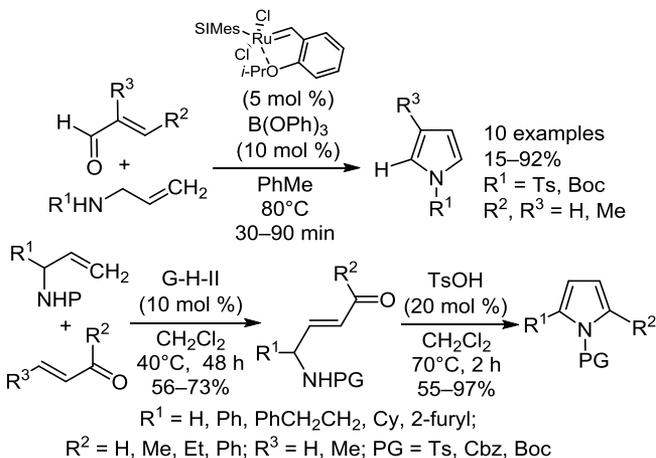


R¹ = Alk, Bn, Ar; R³ = Me, Ph, 2-furyl, ferrocenyl, 4-FC₆H₄, 3-Py

**Кросс-метатезис/циклизация**

Для получения 1,3-дизамещенных пирролов из 2- или 3-метилпропенаей (а также кетонов) и *N*-аллиламинов была разработана уникальная тандемная реакция,⁹ включающая кросс-метатезис с последующей циклизацией. Реакция происходит в среде толуола в присутствии Ru-катализатора и B(OPh)₃ в роли кислоты Льюиса в инертной атмосфере. В качестве катализатора использовали получаемые *in situ* комплексы рутения с различными оптически активными лигандами.

Аналогичный двустадийный процесс включает синтез γ-аминоеналея (а также γ-аминоенонов) через кросс-метатезис с последующей катализируемой кислотой Бренстеда циклизацией в целевые пирролы.¹⁰

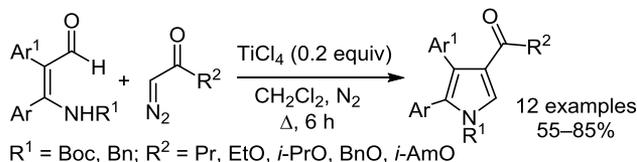
**Присоединение по Михаэлю / альдольная конденсация**

Жонг и соавторы продемонстрировали однокатализаторный метод синтеза полифункционализированных *N*-гидрокси-пирролов с использованием легкодоступных карбонильных оксимов и α,β-непредельных альдегидов.¹¹ Наилучшие результаты достигнуты при проведении синтеза в среде толуола при комнатной температуре и в присутствии диизопропиламина.

Группой Ли предложен оригинальный подход к синтезу полизамещенных пирролов, основанный на конденсации новых β-амидо-α,β-непредельных альдегидов с α-диазокетонами и α-эфирами.¹² Использование алифатических аминоальдегидов не приводит к пирролам.



R¹ = AlkO, Me, Ph; R² = Alk, Ph



R¹ = Boc, Bn; R² = Pr, EtO, *i*-PrO, BnO, *i*-AmO

Список литературы

1. (a) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 264. (b) Mohamed, M. S.; Fathallah, S. S. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2014**, 11, 477.
2. (a) Brown, D. G.; Lister, T.; May-Dracka, T. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 413. (b) Battilocchio, C.; Poce, G.; Alfonso, C.; Porretta, G. C.; Consalvi, S.; Sautebin, L.; Pace, S.; Rossi, A.; Ghelardini, C.; Di Cesare Mannelli, L.; Schenone, S.; Giordani, A.; Di Francesco, L.; Patrignani, P.; Biava, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 3695. (c) Gholap, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 110, 13. (d) Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhimana, S.; Sharma, P. *RSC Adv.* **2015**, 5, 15233.
3. (a) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4402. (b) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 4633. (c) Yurovskaya, M. A.; Alekseyev, R. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 49, 1400. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1507.] (d) Kolos, N. N.; Zubar, V. V.; Omelchenko, I. V.; Musatov, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 237. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 237.]
4. (a) Brandsma, L.; Nedolya, N. A.; Tarasova, O. A.; Trofimov, B. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 1241. [Химия гетероцикл. соединений **2000**, 1443.] (b) Keiko, N. A.; Vchislo, N. V.; Verochkina, E. A.; Larina, L. I. *Tetrahedron* **2014**, 70, 8959. (c) Keiko, N. A.; Aksamentova, T. N.; Chipanina, N. N.; Verochkina, E. A.; Vchislo, N. V. *Tetrahedron* **2013**, 69, 2022.
5. Fuchibe, K.; Ono, D.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2006**, 2271.
6. Chen, W.-L.; Li, J.; Zhu, Y.-H.; Ye, L.-T.; Hu, W.; Mo, W.-M. *ARKIVOC* **2011**, (ix), 381.
7. Biletzki, T.; Imhof, W. *Synthesis* **2011**, 3979.
8. Zheng, Y.; Wang, Y.; Zhou, Z. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 16652.
9. Shafi, S.; Kędziorek, M.; Grela, K. *Synlett* **2011**, 124.
10. Donohoe, T. J.; Race, N. J.; Bower, J. F.; Callens, C. K. A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4094.
11. Tan, B.; Shi, Z.; Chua, P. J.; Li, Y.; Zhong, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 758.
12. Cai, S.; Zeng, J.; Li, Y.; Liu, X.-W. *RSC Adv.* **2014**, 4, 7275.