

УДК 547.812.4+547.812.7

ПІРАН-2-ОН-6-КАРБОНОВА КИСЛОТА В РЕАКЦІЇ МЕСРВЕЙНА

Х. Піткович¹, Р. Литвин¹, Ю. Горак¹, В. Кінжибало²

¹Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: obushak@in.lviv.ua;

²Інститут низьких температур і структурних досліджень, ПАН,
вул. Окульна, 2, 50-422 Вроцлав, Польща

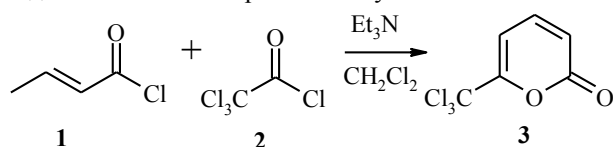
Запропоновано простий, зручний та ефективний метод синтезу 3-арил-2-пірон-6-карбонових кислот. Ці сполуки утворюються під час взаємодії 2-пірон-6-карбонової кислоти з арендіазонієвими солями в умовах реакції Месрвейна.

Ключові слова: арилювання, 2-пірон-6-карбонова кислота, реакція Месрвейна, арендіазонієві солі.

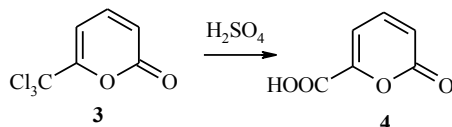
DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.5902.311>

Властивості природних та синтетично отриманих піран-2-онів в органічній хімії викликають значний інтерес у науковців, оскільки вони є важливим класом сполук у практичному відношенні: їх використовують як дієнофіли в органічному синтезі для отримання поліфункційних сполук, вони можуть вступати в реакції гетероциклізації та конденсації, утворюючи нові фармакофорні фрагменти [1]. Деякі з таких продуктів застосовують у медичній хімії [2], зокрема як інгібітори протеази.

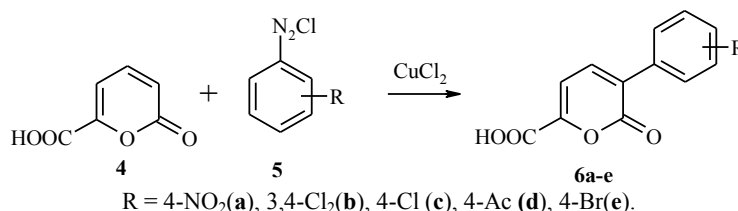
Головними методами отримання таких сполук вважають реакції гетероциклізації [3–7], проте, зазвичай, вони є високовартісними. А оскільки інших методів синтезу арилпіронів небагато, то властивості таких сполук вивчено недостатньо. Водночас останніми роками опубліковано в наукових журналах з медичної та органічної хімії чимало розробок, які стосуються різних видів біологічної активності похідних пірону [8, 9]. Скориставшись відомою методикою [10], ми синтезували 6-трихлорометил-2-пірон **3** взаємодією хлорангідридів кротонової та трихлороцтової кислот. Реакція проходить за наявності триетиламіну:



Отриманий пірон **3** нагрівали до 80°C у концентрованій сульфатній кислоті до закінчення реакції, отже, отримали продукт – 2-пірон-6-карбонову кислоту **4**:



Беручи до уваги, що деякі похідні 2-пірону вступають у реакцію Меєрвейна [0], ми дослідили взаємодію кислоти **4** з арендіазонієвими солями **5**. З'ясовано, що за наявності каталітичних кількостей хлориду купруму(II) відбувається арилювання сполуки **4** у положення 3, внаслідок чого одержали сполуки **6a–e** (табл. 1) з невисокими виходами:



Будову сполук **6a–e** підтвердили даними ЯМР ¹H і ¹³C спектроскопії (табл. 2) та рентгеноструктурним аналізом (рис. 1). Про селективність арилювання у положення 3 піронового ядра засвідчують, зокрема, значення КССВ у спектрах ЯМР ¹H.

Таблиця 1

Характеристики одержаних сполук **6a–e**

Table 1

Characteristics of the resulting compounds **6a–e**

№	Вихід, %	T _{топл.} , °C	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
			С	Н		С	Н
6a	14	245 (EtOH-DMF)	55,95	3,21	C ₁₂ H ₇ NO ₆	55,18	2,70
6b	20	229 (EtOH-DMF)	50,99	1,52	C ₁₂ H ₆ Cl ₂ O ₄	50,56	2,12
6c	13	224 (EtOH-DMF)	58,03	2,35	C ₁₂ H ₇ ClO ₄	57,51	2,82
6d	11	250 (EtOH-DMF)	65,33	3,28	C ₁₄ H ₁₀ O ₅	65,12	3,90
6e	14	256 (EtOH-DMF)	48,06	2,89	C ₁₂ H ₇ BrO ₄	48,84	2,39

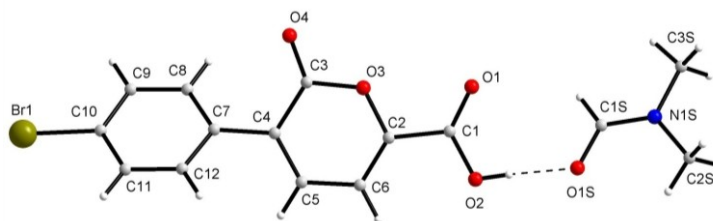


Рис. 1 Молекулярна структура сполуки **6e** (кристалосольват з ДМФА)
Fig. 1. X-ray crystal structure of **6e** (crystal solvate with DMF)

Таблиця 2

Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C сполук **6a–e**

Table 2

Spectral data for the synthesized compounds **6a–e**

№	Хімічні зміщення, δ , м.ч.
6a	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ : 2,73 і 2,89 (с + с, 3H + 3H, ДМФА), 7,29 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, пірон), 7,95 (с, 1H, ДМФА), 7,99 – 8,03 (м, 3H, C_6H_4 + пірон), 8,31 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H, C_6H_4). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO) δ : 31,25 (ДМФА), 36,25 (ДМФА), 111,07, 123,88 (2C), 128,81, 130,14 (2C), 140,95, 142,24, 147,88, 149,96, 159,77, 160,65, 162,78 (ДМФА).
6b	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ : 7,24 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H, пірон), 7,70 – 7,75 (м, 2H, C_6H_3), 7,95 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H, пірон), 8,02 (с, 1H, C_6H_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO) δ : 110,84, 128,03, 129,00, 130,58, 130,98, 131,55, 132,12, 135,00, 141,30, 159,13, 159,94.
6c	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ : 7,25 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, пірон), 7,51 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H, C_6H_4), 7,73 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H, C_6H_4), 7,83 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, пірон). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO) δ : 111,39, 128,06 (2C), 129,75, 130,60 (2C), 133,19, 134,37, 140,39, 148,86, 160,07, 160,64.
6d	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ : 2,60 (с, 3H, CH_3), 7,26 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, пірон), 7,86 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, C_6H_4), 7,92 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, пірон), 8,01 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, C_6H_4). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO) δ : 27,28 (ДМФА), 111,14, 123,45, 128,61 (2C), 129,06 (2C), 130,12, 137,23, 138,87, 141,33, 149,59, 159,98, 160,74, 198,15.
6e	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ : 7,25 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, пірон), 7,63 – 7,70 (м, 4H, C_6H_4), 7,85 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, пірон). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO) δ : 111,25, 123,06, 129,71, 130,86 (2C), 131,80 (2C), 133,62, 140,37, 149,07, 159,95, 160,74.

Отже, розширено межі застосування реакції Меєрвейна: показано, що 2-пірон-6-карбонова кислота вступає у цю реакцію, хоча й 3-арил-2-пірон-6-карбонові кислоти утворюються з невисокими виходами.

Спектри ЯМР ^1H записували на приладі Varian Mercury 500 (500 МГц), розчинник ДМСО- d_6 та спектри ЯМР ^{13}C – на приладі Varian Mercury 125 (125 МГц), розчинник ДМСО- d_6 . Рентгеноструктурний аналіз сполук виконано на дифрактометрі Kuma KM4CCD. Чистоту продуктів доводили за допомогою ТІХХ.

6-Трихлорометил-2-пірон 3

До охолодженої суміші 2,1 г (0,02 моль) хлорангідриду кротонової кислоти і 0,7 г (0,038 моль) хлорангідриду трихлороцтової кислоти додають за допомогою крапельної лійки розчин 6 мл (0,043 моль) триетиламіну в метилені хлористому за інтенсивного перемішування та без доступу вологи. Отриману суспензію продовжують перемішувати за охолодження протягом 20 год. Опісля реакційну суміш промивають водою, тоді насиченим розчином соди, відганяють за допомогою роторного випарювача розчинник, а залишок перекристалізують з діетилового етеру. Вихід 80 %, температура плавлення 63–64 °С.

2-Пірон–6-карбонова кислота 4

Отриманий у попередній реакції 6-трихлорометил-2-пірон **3** 5,3 г (0,025 моль) розчиняють у 20 мл концентрованої сульфатної кислоти. Суміш нагрівають протягом 4 год за температури 80 °С. Охолоджену суспензію обережно виливають на лід за перемішування. Відфільтровують, перекристалізують. Вихід 98 %, температура плавлення 232–233 °С.

3-Арил-2-пірон–6-карбонова кислоти ба-е

До 0,01 моль відповідного аміну додають 5 мл 20 %-ої хлоридної кислоти. Охолоджують до 0–5 °С і прикрапають за перемішування розчин 0,7 г NaNO₂ в 4 мл H₂O. Після закінчення реакції розчин арендіазонієвої солі фільтрують. У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вводили 0,01 моль 2-пірон–6-карбонової кислоти **4**, 0,1 г CuCl₂ · 2H₂O, 20 мл ацетону. До одержаного розчину за інтенсивного перемішування поступово прикрапають розчин солі арендіазонію. Після закінчення виділення азоту реакційну суміш розводять водою (40 мл), продукт відфільтровують і перекристалізують зі суміші спирт-ДМФА.

1. *McGlacken G. P., Fairlamb I. J. S.* 2-Pyrone natural products and mimetics: isolation, characterisation and biological activity // *Nat. Prod. Rep.* 2005. Vol. 22. P. 369–385. DOI: <https://doi.org/10.1039/B416651P>
2. *Zuurbier K. W. M., Leser J., Berger T.* et al. 4-Hydroxy-2-pyrone formation by chalcone and stilbene synthase with nonphysiological substrates // *Phytochemistry.* 1998. Vol. 49 (7). P. 1945–1951. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00346-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00346-X)
3. *Zimmermann H. E., Grunewald G. L., Paufler R. M.* Cycloadditions of halogen-substituted 2H-pyran-2-ones // *Org. Synth.* 1973. Vol. 5. P. 982. DOI: <https://doi.org/10.15227/orgsyn.005.0012>
4. *Nakagawa M.* et al. 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one and 2H-pyran-2-one // *Org. Synth.* 1977. Vol. 56. P. 49. DOI: <https://doi.org/10.15227/orgsyn.056.0049>
5. *Metanis N., Keinan E., Dawson P. E.* A Designed Synthetic Analogue of 4-OT Is Specific for a Non-Natural Substrate // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127. No. 16. P. 5862–5868. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja050110b>
6. *Won-Suk Kim* Regioselectivity in the Stille Coupling Reactions of 3,5-Dibromo-2-pyrone // *J. Am. Chem. Soc.* 2003. Vol. 125. P. 14288–14289. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja037043a>
7. *Stetter H.* Eine neue Synthese von 2 H-Pyran-1-onen // *Synthesis.* 1986. Vol. 4. P. 140. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-1986-31501>
8. *Fairlamb J. S., Marrison L. R., Dickinson J. M., Schmidt P. J.* 2-Pyrones possessing antimicrobial and cytotoxic activities // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2004. Vol. 12. Is. 15. P. 4285–4299. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.01.051>
9. *McGlacken G. P., Fairlamb I. J. S.* 2-Pyrone natural products and mimetics: isolation, characterisation and biological activity // *Nat. Prod. Rep.* 2005. Vol. 22. P. 369–385. DOI: <https://doi.org/10.1039/B416651P>
10. *Rey M., Dunkelblum E., Allain R., Dreiding A. S.* Synthesen von 2-Pyronen aus a, p-ungesättigten Saurechloriden und tertiären Aminen // *Helvetica Chimica Acta.* 1970. Vol. 53. No. 258. P. 2158–2175. DOI: <https://doi.org/10.1002/hlca.19700530829>

11. Lytvyn R. Z., Neshchadin A., Pitkovych Kh. Y., Horak Yu. I. et al. A simple and convenient synthesis of 3-arylpyran-2-ones via Meerwein reaction // *Tetrahedron Lett.* 2016. Vol. 57. P. 118–121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.11.076>

PYRAN-2-ONE-6-CARBOXYLIC ACID UNDER MEERWEIN REACTION CONDITIONS

Kh. Pitkovych¹, R. Lytvyn¹, Y. Horak¹, V. Kinzhybalo²

¹*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: obushak@in.lviv.ua;*

²*Institute of Low Temperature and Structure Research
Polish Academy of Sciences, Okólna, 2, 50–422 Wrocław, Poland*

Pyrone derivatives represent an important class of naturally occurring lactones, which are structural subunits in numerous natural products that exhibit a wide range of biological activities, such as antimicrobial, androgen-like, phytotoxic, antifungal, and pheromonal effects.

A simple, convenient and efficient procedure was proposed for the synthesis of 3-arylpyran-2-one-6-carboxylic acids from the reaction of appropriate pyran-2-ones and arenediazonium chlorides under Meerwein reaction conditions. Starting 2-oxo-2*H*-pyran-6-carboxylic acid were synthesized by interaction of trichloroacetyl chloride and (2*E*)-but-2-enoyl chloride with triethylamine in a dichloromethane as a solvent, with further heating of the product – 6-(trichloromethyl)-2*H*-pyran-2-one to 80°C in the medium of sulfate acid.

It was found that this substrate was arylated selectively into 3-position of pyran-2-one. In this way we obtained derivatives of such compounds: 3-(4-nitrophenyl)-2-oxo-2*H*-pyran-6-carboxylic acid, 3-(3,4-dichlorophenyl)-2-oxo-2*H*-pyran-6-carboxylic acid, 3-(4-chlorophenyl)-2-oxo-2*H*-pyran-6-carboxylic acid, 3-(4-acetylphenyl)-2-oxo-2*H*-pyran-6-carboxylic acid and 3-(4-bromophenyl)-2-oxo-2*H*-pyran-6-carboxylic acid. This method of obtaining substituted 3-aryl-2-oxo-2*H*-pyran-6-carboxylic acids is general utility compared to other methods and it is a good alternative to transition-metal-catalyzed arylation reactions because it is ligand free and uses inexpensive and commercially available reagents and catalysts.

The structures of products have been confirmed by ¹H, ¹³C NMR spectra and single crystal X-ray data analysis for 3-(4-bromophenyl)-2-oxo-2*H*-pyran-6-carboxylic acid.

Meerwein reaction products – the 3-aryl-2-oxo-2*H*-pyran-6-carboxylic acids are convenient scaffolds for further organic synthesis.

Keywords: arylation, 2-pyrone-6-carboxylic acid, Meerwein reaction, arenediazonium salts.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2017

Прийнята до друку 11.04.2018