

Adrian Zając^{a,b}Tomasz Girek^a

^aInstytut Chemii i Ochrony Środowiska, Akademia im. Jana Długosza,
42–200 Częstochowa, Al. Armii Krajowej 13/15, t.girek@ajd.czyst.pl

^bCentrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych, Polska Akademia Nauk, Zakład Chemii Heteroorganicznej 90 – 363 Łódź, ul. Sienkiewicza 112.

Syntetycznie użyteczne reakcje pochodnych cyklopropenu

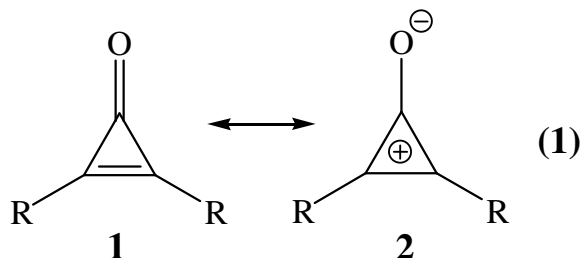
Streszczenie: Omówiono metody syntezy i reaktywność cyklopropenu i jego wybranych pochodnych, opisano również ich niektóre właściwości fizykochemiczne.

Słowa kluczowe: cyklopropenon, difenylocyklopropenon, cykloaddycja, ekspansja pierścienia, redukcja, podstawienie elektrofilowe.

Pierwszy związek zawierający układ cyklopropenu, 2,3-difenylocyklopropenon, otrzymali niezależnie w 1959 r. Breslow [1a] oraz Vol'pin [1b] ze współpracownikami [1a-c]. Po raz pierwszy cyklopropenon został otrzymany i scharakteryzowany w roztworze w zespole Breslowa [2a] w 1967 roku, a następnie wyizolowany [2b].

Cyklopropenon jest bezbarwną cieczą o temperaturze topnienia -28°C . W temperaturze -78°C i nieobecności powietrza jest trwały przez wiele miesięcy, ale w temperaturze pokojowej szybko polimeryzuje. W roztworze, szczególnie w polarnych rozpuszczalnikach organicznych, jest dużo bardziej stabilny. Należy podkreślić, że cyklopropenon, mimo naprężonej budowy cząsteczki jest bardzo trwały [2c].

Interesująca chemia cyklopropenu i jego pochodnych niewątpliwie wiąże się z faktem, że ich płaskie, naprężone struktury są opisane przez dwie formy mezoizomeryczne $\mathbf{1} \leftrightarrow \mathbf{2}$ (Równ. 1), co powoduje, że pochodne cyklopropenonowe wykazują wielokierunkową reaktywność [3], choć ich aromatyczność jest ciągle dyskusyjna [4].



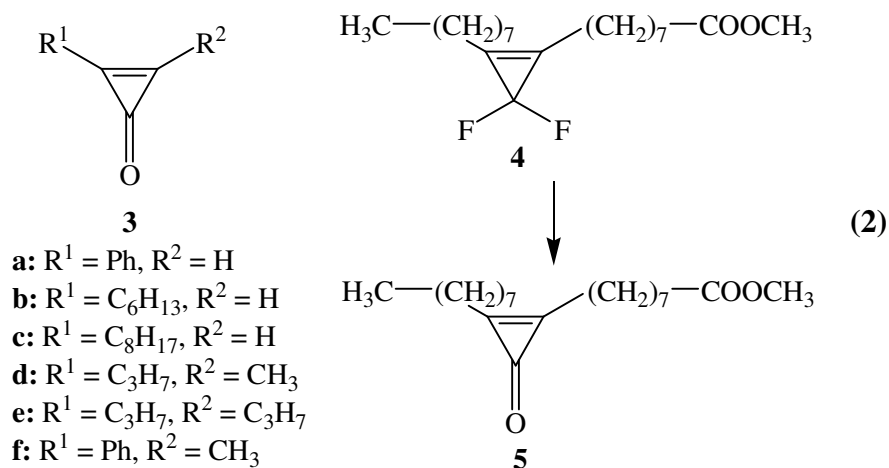
Wzrost zainteresowania pochodnymi cyklopropanonu jest związany również z ich działaniem biologicznym. Między innymi strukturę taką posiada antybiotyk penitrycyna. Ostatnio zsyntetyzowany, zawierający cyklopropanon peptyd okazał się być inhibitorem proteinaz, m.in. papainy [5-7].

1. Otrzymywanie pochodnych cyklopropanonu

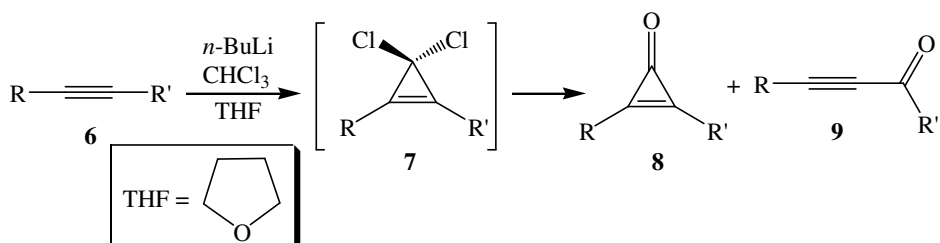
Typowe syntezy cyklopropanonów wykorzystują następujące reakcje:

- a) addycja dihalogenokarbenów do pochodnych acetyleny (dihalogenocyklopropanowanie), z towarzyszącą jej hydrolizą pośrednich *gem*-dihalogenocyklopropanów;
- b) wprowadzenie podstawników w pozycje 2 i 3 acetalu cyklopropanonu z następną jego deprotekcją;
- c) arylowanie i alkilowanie metodą Friedela–Craftsa związków aromatycznych jonem trichlorocyklopropenyliowym;
- d) zasadowa cyklizacja 1,3-dibromoketonów;
- e) metalowanie acetalu cyklopropanonu [8].

Ulepszoną metodę generowania *gem*-difluorocyklopropanów zastosowano również ostatnio z powodzeniem do syntezy *gem*-difluorocyklopropanów [9]. Dla licznych alkinów wydajności były bliskie ilościowej. Stwierdzono, że *gem*-difluorocyklopropeny otrzymywane tą metodą były analitycznie czyste i dlatego można je było przechowywać przez nieokreślony czas bez dostępu wilgoci, jednakże w jej obecności gwałtownie hydrolizowały z utworzeniem cyklopropanonów **3a – f**. Metodę tę zastosowano z powodzeniem do konwersji związku **4** do cyklopropanonu **5** (Równ. 2) [9].

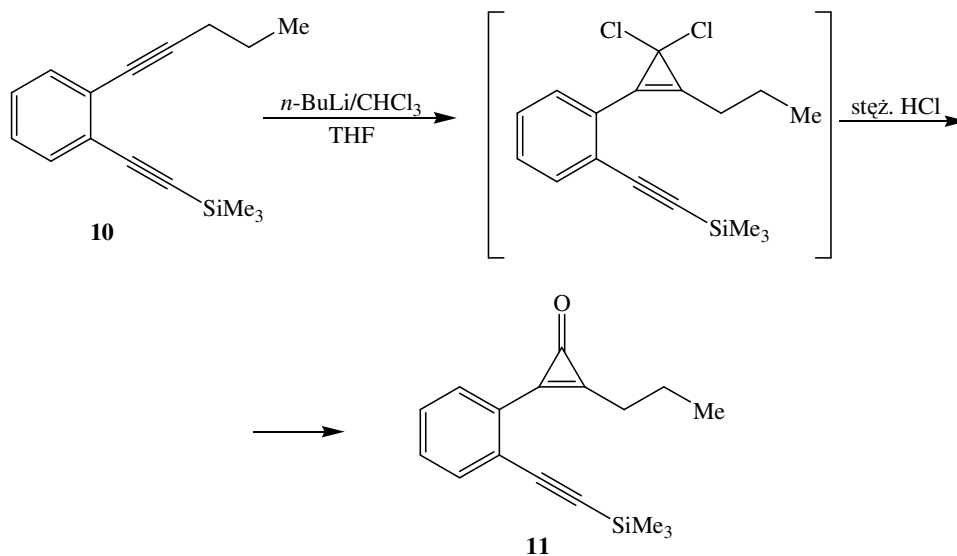


Dialkylcyklopropenony **8** (R, R' = Me, Et, *n*-Pr, *n*-pentyl lub R-R' = -(CH₂)₆-, -(CH₂)₁₀-, -(CH₂)₁₃-) tworzyły się w jednoetapowej reakcji alkinów **6** z łagodnym reagentem karbenoidowym LiCCl₃•3THF (powstałym *in situ* w reakcji *n*-BuLi, CHCl₃ i THF), której towarzyszyła kwasowa hydroliza przejściowych związków **7** (Schemat 1). Jako produkty uboczne uzyskano niewielkie ilości ynonów **9** [7].



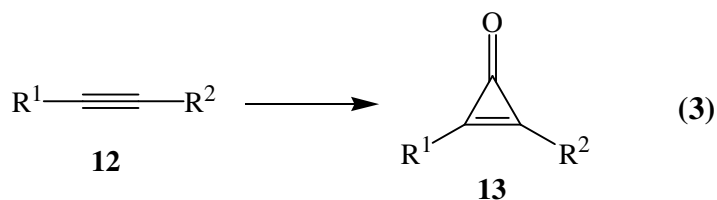
Schemat 1

Za pomocą tego samego układu karbenoidowego możliwe było również przeprowadzenie regioselektywnego cyklopropanowania *o*-dialkinylo-podstawionego benzenu **10** w cyklopropenon **11** (Schemat 2). Niestety, konwersja na etapie cyklopropanowania była niewielka (9%), a *o*-alkinylo-fenylocyklopropenon **11** okazał się nietrwały [1].



Schemat 2

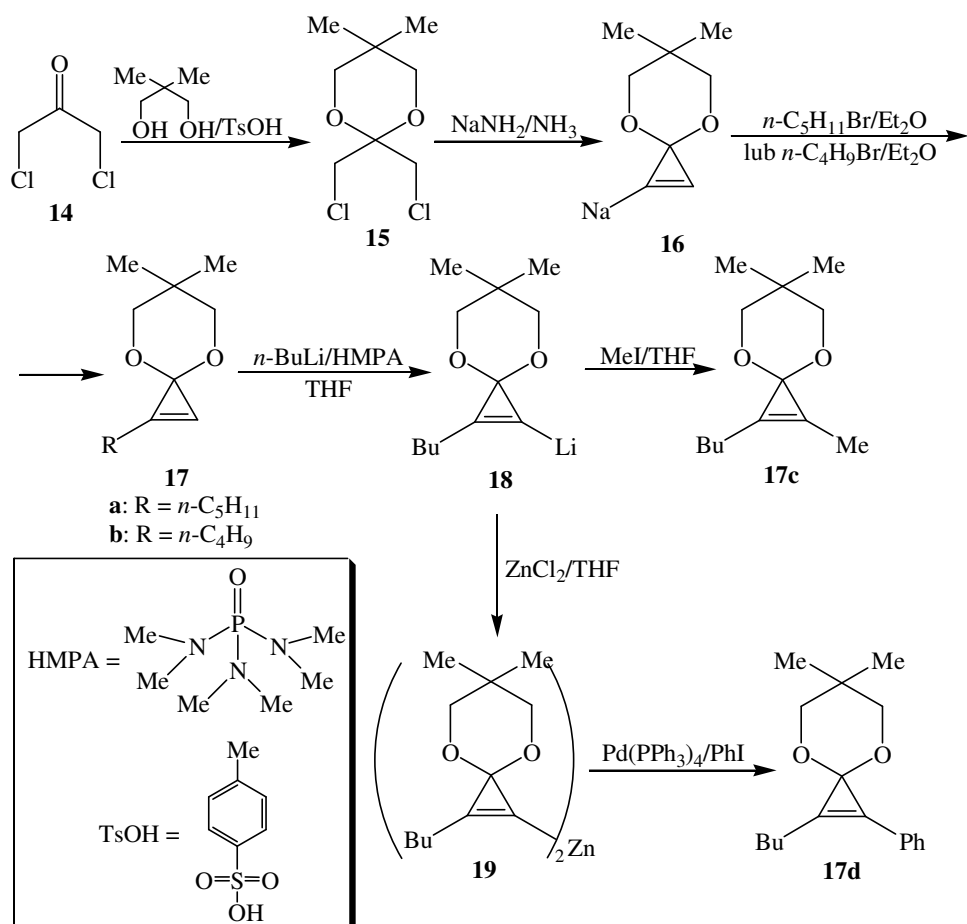
Chlorofluorokarben, otrzymany w warunkach katalizy przeniesienia fazowego może służyć jako czynnik cyklopropanujący; przyłącza się on do alkinów dużo łatwiej niż dichlorokarben. Niektóre wielopodstawione lub charakteryzujące się dużą zawadą przestrzenną acetyleny, które nie ulegają addycji z $:\text{CCl}_2$, reagują z $:\text{CClF}$ [10]. Jednak dobre wydajności osiągnięto dla alkinów, takich jak **12d** i **12m**, zawierających grupy aromatyczne i alifatyczne o umiarkowanych rozmiarach przestrzennych. Natomiast dla pochodnych z grupami o dużej zawadzie przestrzennej lub zawierającymi halogeny zaobserwowano spadek wydajności (**12b**, **12c**, **12g**, **12j**, **12l**, **12p**) (Równ. 3) [10].



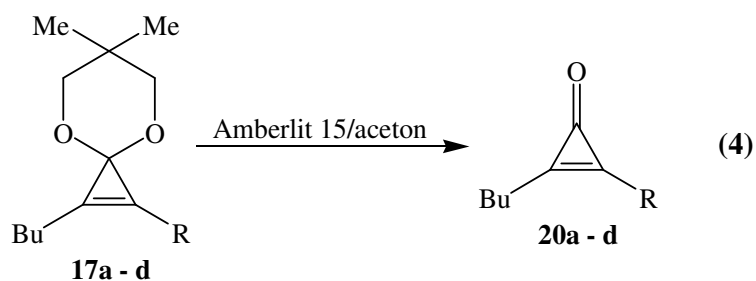
	R ¹	R ²
a	1-adamantyl	1-(1- <i>t</i> -butylo)cyklopropyl
b	1-adamantyl	1-(1- <i>t</i> -butylo-2,2-dichloro)cyklopropyl
c	1-adamantyl	1-(1- <i>t</i> -butylo-2-chloro-2-fluoro)cyklopropyl
d	1-adamantyl	mezytyl
e	1- <i>t</i> -butyl	1-(1-metylo)cyklopropyl
f	mezytyl	mezytyl
g	mezytyl	1-(1- <i>t</i> -butylo-2,2-dichloro)cyklopropyl
h	mezytyl	1-(1- <i>t</i> -butylo-2-chloro-2-fluoro)cyklopropyl
i	mezytyl	2-(2-metoksypropyl)
j	mezytyl	2-(2-metoksy-3,3-dimetylo)butyl
k	mezytyl	2-(2-tetrahydropiranyloksy)propyl
l	1-adamantyl	2-(2-tetrahydropiranyloksy)propyl
m	mezytyl	(1-tetrahydropiranyloksy)etyl
n	mezytyl	1-(1-tetrahydropiranyloksy-2,2-dimetylo)propyl
o	mezytyl	dietoksymetyl
p	mezytyl	trietoksymetyl

Alternatywna metoda otrzymywania pochodnych cyklopropenonu wykorzystuje reakcję wprowadzania podstawników w pozycję 2 i 3 pierścienia cyklopropenowego acetalu cyklopropenonu. I tak 1,3-dichloroaceton **14** przeprowadzono w acetal **15**. Reakcja **15** z amidkiem sodu w ciekłym amoniaku prowadziła do soli sodowej acetalu cyklopropenonu **16**. W reakcji tej soli z bromkiem *n*-butylowym lub *n*-amylowym otrzymano odpowiednie acetale 2-alkilocyklopropenonu **17a** i **17b** (wydajność ok. 80%). Acetal **17b** deprotonowano za pomocą *n*-BuLi uzyskując sól **18**, która z kolei reagowała z jodkiem metylu tworząc acetal 2-butylo-3-metylocyklopropenonu **17c** (wydajność 64%). Sól litową **18** transmetalowano również chlorkiem cynku do pochodnej cynkoorganicznej **19**, która ulegała katalizowanemu palladem sprzęganiu z jodobenzenem, tworząc acetal 2-butylo-3-fenylocyklopropenonu **17d** (wydajność 59%) (Schemat 3). Ponieważ cyklopropenony są wrażliwe na działanie kwasów, deprotekcję acetalu **17** prowadzono w łagodnych warunkach.

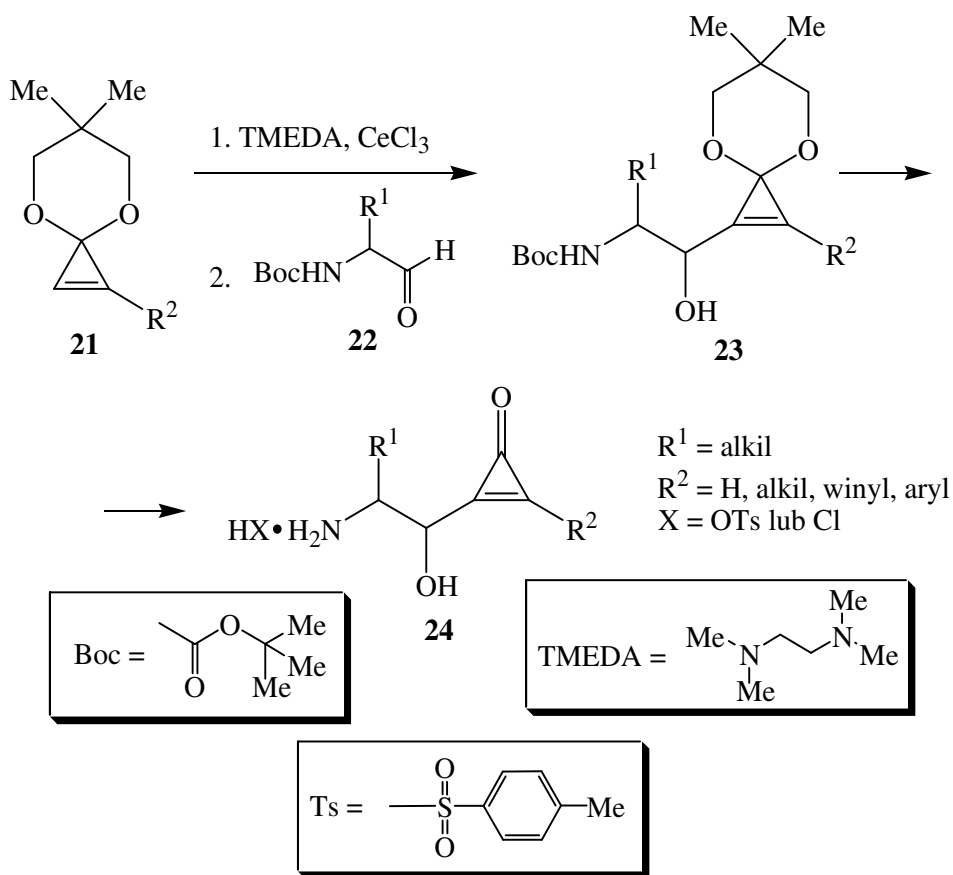
Stwierdzono, że w wyniku transacetalizacji w acetonie, katalizowanej żywicą jonowymienną Amberlit 15 uzyskano najlepsze wydajności pochodnych cyklopropenonów **20** (Równ. 4) [1, 8].



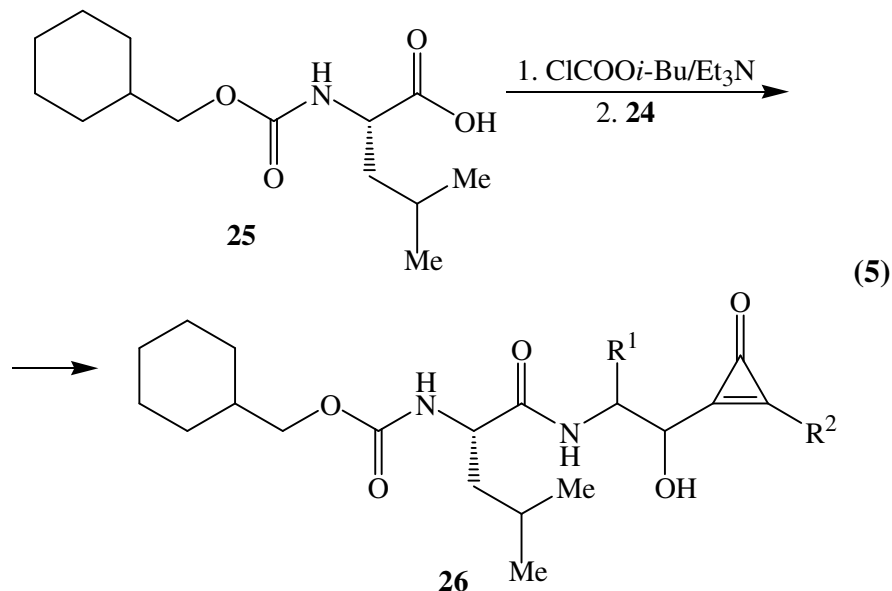
Schemat 3



Metodę „acetalową” zastosowano również w syntezie nowej klasy silnych, nieodwracalnych inhibitorów proteinaz cysteinowych **26**, zawierających cząsteczkę cyklopropenu. Acetal cyklopropenu **21** litowano w obecności *N,N,N',N'*-tetrametyloetylenodiaminy (TMEDA), a następnie transmetalowano do soli dichlorocerowej i poddano reakcji z *N*-Boc-aminoaldehydami **22**, otrzymując alkohole **23**. W następnym etapie dokonano ich deacetalizacji, otrzymując aminy **24** jako sole z TsOH lub HCl (Schemat 4). Cząsteczkę kwasu karboksylowego (*S*)-*N*-cykloheksylometoksykarbonyloleucyny **25** aktywowano chloromrówczanem izobutyli w obecności trietyloaminy, a otrzymany bezwodnik poddano reakcji z aminami **24**, co dało oczekiwane związki **26** (Równ. 5) [11].

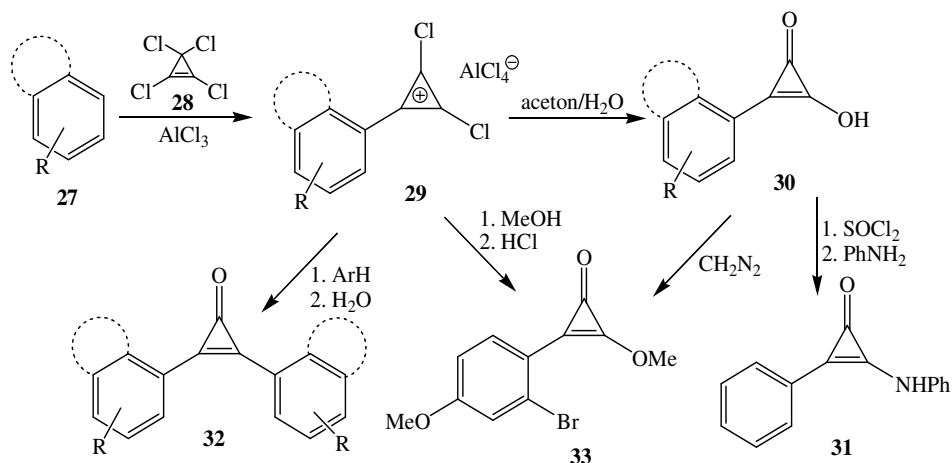


Schemat 4



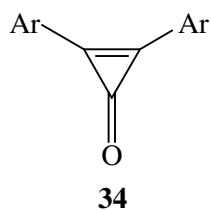
Arylowanie i acylowanie metodą Friedela – Craftsa wykorzystywano również do otrzymywania podstawionych cyklopropenonów. Reakcja tetrachlorocyklopropenu **28** z bezwodnym chlorkiem glinu prowadzi do utworzenia kationu trichlorocyklopropeniowego. Wykorzystano go następnie jako czynnik elektrofilowy w alkilowaniu związków aromatycznych **27**, które z kolei prowadziło do otrzymania kationu arylochlorocyklopropeniowego **29**.

W wyniku jego kontrolowanej hydrolizy w mieszaninie acetonu i wody uzyskano arylohydroksycyklopropenon **30** ze średnią wydajnością. W reakcji soli **29** z metanolem i po następnej hydrolizie stężonym kwasem solnym powstaje arylometoksycyklopropenon **33**. Związek **33** otrzymano alternatywnie poprzez estryfikację arylohydroksycyklopropenonu **30** diazometanem. Traktowanie fenylohydroksycyklopropenonu **30** chlorkiem tionyłu przekształca go w niestabilny arylochlorocyklopropenon, który z aniliną tworzy 2-fenyl-3-*N*-fenyloaminocyklopropenon **31**. Reakcja soli arylocyklopropeniowej **29** z drugą cząsteczką związku aromatycznego prowadzi do produktów **32** (Schemat 5) [1c].



Schemat 5

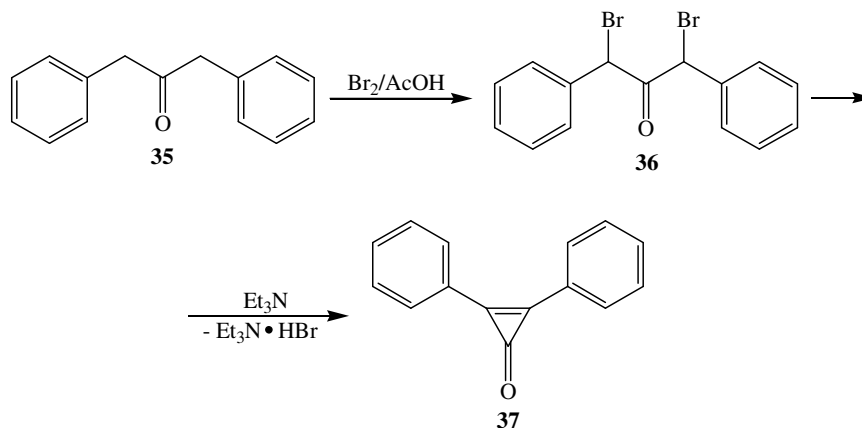
Metodą tą otrzymano również symetrycznie podstawione diarylocyklopropenony **34** [12].



Ar = 4-*tert*-butylofenyl
 2,4-dimetylofenyl
 2,5-dimetylofenyl
 mezytyl

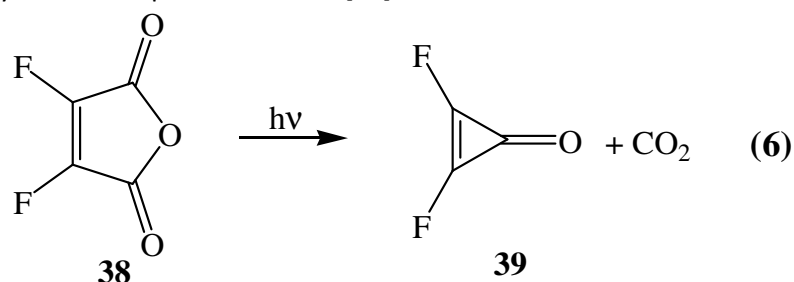
Cyklizacja dibromoketonów, będąca kolejną metodą syntezy podstawionych cykloproponenów, polega na otrzymaniu odpowiedniego dibromoketonu, a następnie na jego debromowaniu w obecności zasad [13 a, b].

Metodą tą otrzymano difenylocyklopropenon **37** wychodząc z 1,3-difenyloacetonu **35**, poprzez trwały, wyizolowany produkt pośredni **36** (Schemat 6) [13 a, b].



Schemat 6

Ponadto opracowano niekonwencjonalną metodę syntezy difluorocyklopropanonu **39**. Otrzymano go z wydajnością 21% poprzez fotolizę w fazie gazowej bezwodnika difluoromaleinowego **38** (Równ. 6). Związek okazał się nietrwały w temperaturze pokojowej, ale mógł być przechowywany przez dłuższy czas w temperaturze -78°C [14].



2. Reaktywność pochodnych cyclopropanonu

2.1. Cykloaddycja difenylocyklopropanonu

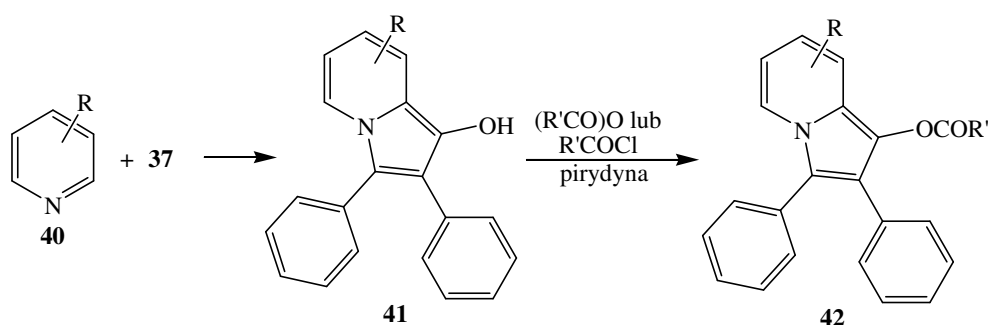
Intensywność badań nad reaktywnością difenylocyklopropanonu związana jest niewątpliwie z jego aktywnością biologiczną [15-17].

Opisano wiele reakcji difenylocyklopropanonu ze związkami azaaromatycznymi. Ze względu na obecność sprzężonego układu elektronów π difenylocyklopropanon zachowywał się w tych reakcjach jak typowy elektrofil

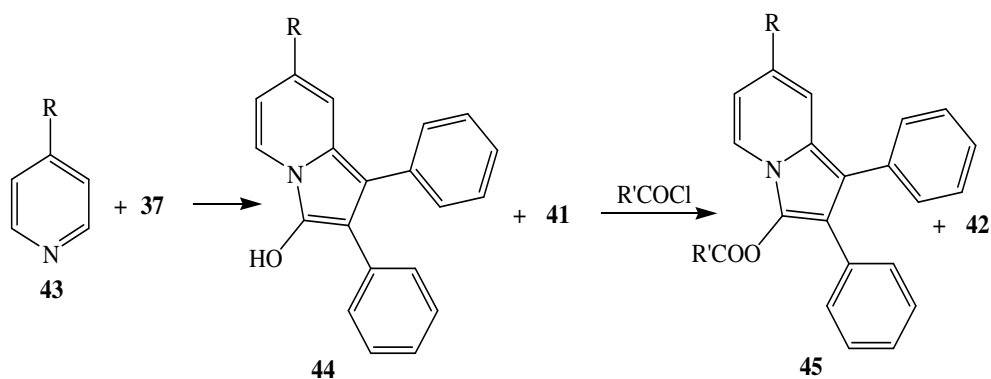
i ulegał cykloaddycji do pierścienia heterocyklicznego, zawierającego wolną parę elektronową na atomie azotu.

Przykładami tego typu cykloaddycji mogą być wysokowydajne syntezy różnych 2,3-difenylo-1-hydroksyindolizyn **41** i ich estrów **42**, wykorzystujące podstawione pirydyny **40** ($R = H, Me, Et, CN, CHO, COOH, MeOCO, t-Bu, H_2NCO, MeCO$) i difenylocykloproponon **37** (Schemat 7), oraz nowa bezrozpuszczalnikowa metoda syntezy 1,2-difenylo-3-hydroksyindolizyn **44** i ich estrów **45** (Schemat 8) [18].

Stwierdzono przy tym, że w reakcji 4-cyjanopirydyny **43** ($R = CN$) z **37** w dichloroetylenie (DCE) w podwyższonej temperaturze powstawał związek **41** ($R = 4-CN$); jego estrowe pochodne inhibują działanie 15-lipoksygenazy (15-LO), która uczestniczy w utlenianiu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i może być jednym z czynników wywołujących arteriosklerozę [19].

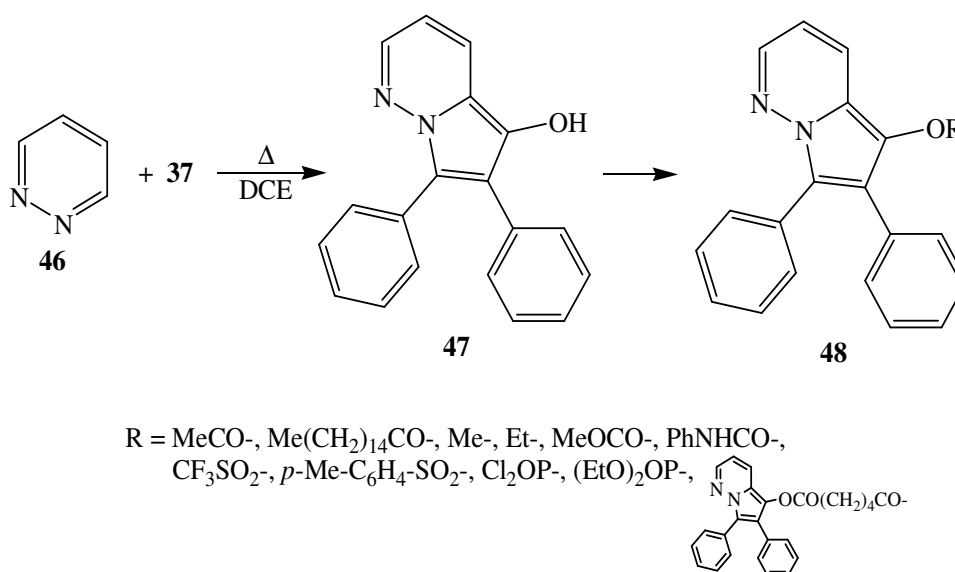


Schemat 7



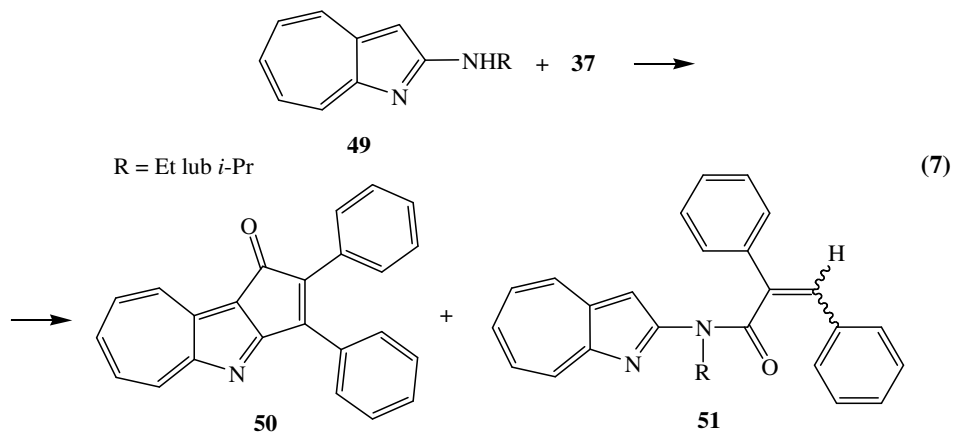
Schemat 8

Podobnie przebiega reakcja cyklizacji pirydazyny **46** z difenylocyklopropenonem **37** prowadząca do pirolo[1,2-*b*]pirydazyn-5-olu **47**. Funkcjonalizacja grupy hydroksylowej w **47** za pomocą chlorków kwasowych lub bezwodników, halogenków alkilowych, chloromrówczanów lub izocyjanianów w obecności odpowiedniej zasady umożliwia uzyskanie pirolo[1,2-*b*]pirydazyn **48**, będących aktywnymi inhibitorami utleniania lipidów *in vitro* (Schemat 9) [20].

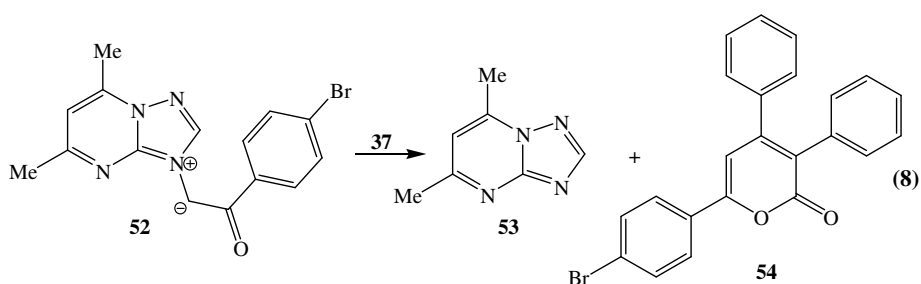


Schemat 9

Natomiast reakcja 2-alkiloamino-1-azaazulenów **49** z **37** powstaje 1,2-difenylo-3*H*-9-azacyklopent[*a*]azulen-3-on **50** i mieszanina izomerów *N*-(1-azaazulen-2-yl)-*N*-etylo-2,3-difenylo-2-propenamidu **51** (Równ. 7) [21].

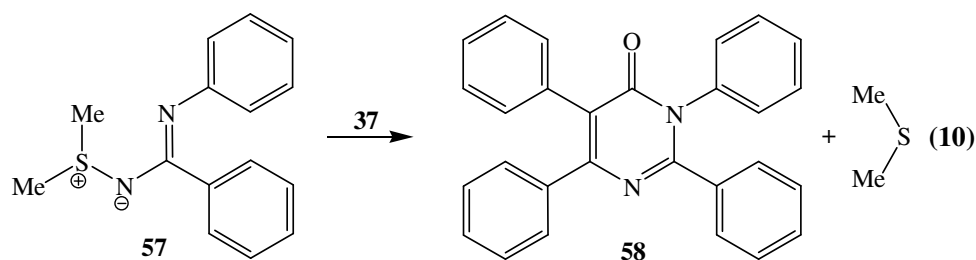
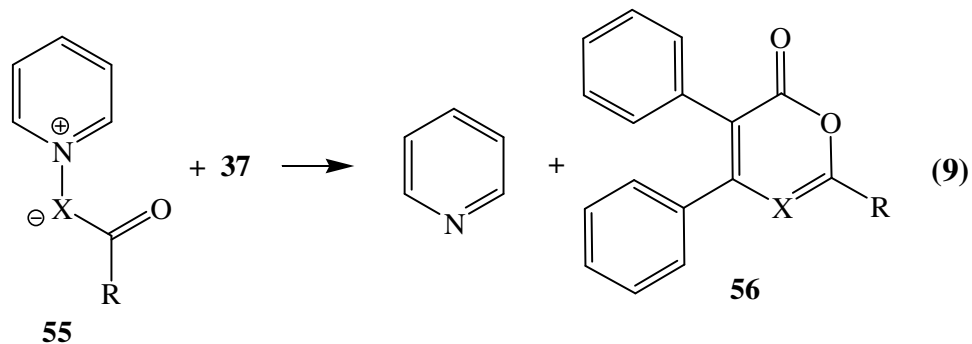


Difenylocyklopropenon ulega również cykloaddycji z różnego rodzaju ylidami. I tak, w reakcji ylidu azotowego **52** ze związkiem **37** uzyskano dwa produkty. Jednym z nich była 5,7-dimetylo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirymidyna **53** (wydajność 74,5%), a drugim 6-(4-bromofenilo)-3,4-difenylo-2*H*-piran-2-on **54** (wydajność 62,5%) (Równ. 8) [22].

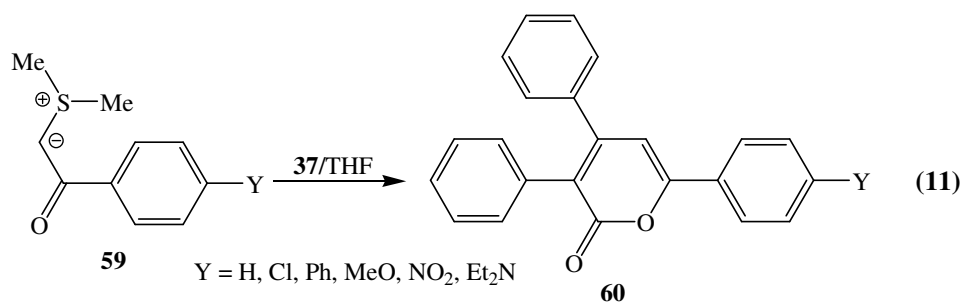


Podobnie reakcja acylometylidenów pirymidyniowych **55** (X = CR) i ich azotowych analogów, acyloimidów **55** (X = N) z **37** przebiega z utworzeniem odpowiednio pironów **56** (X = CR) lub oksazynonów **56** (X = N), którym towarzyszy pirydyna (Równ. 9) [23].

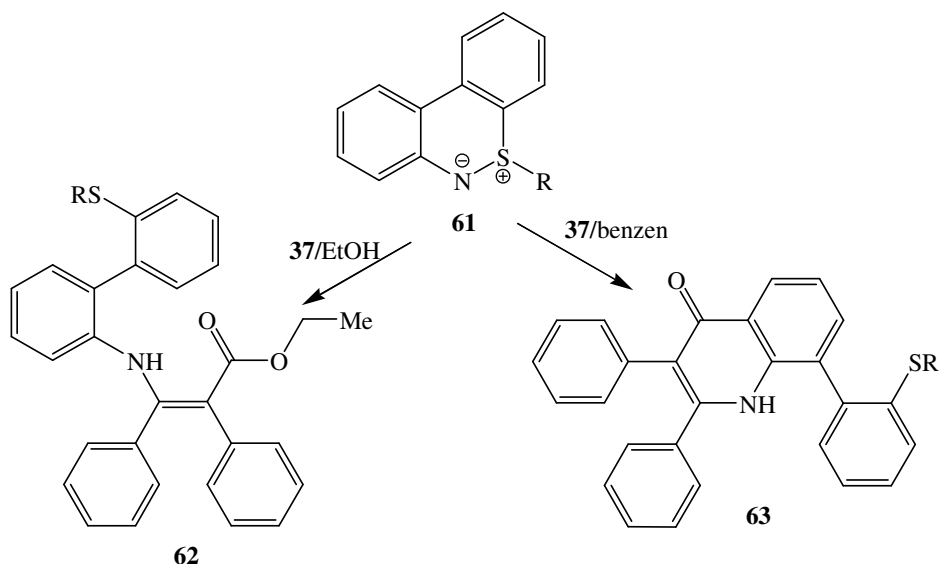
W analogicznej reakcji ylidów **57** działaniem **37** samorzutnie powstaje pirymidon **58** i siarczek dimetylowy (Równ. 10) [23].



Ylidy siarkowe **59**, otrzymane *in situ* z odpowiednich soli sulfoniowych, poddane reakcji z **37** tworzą 3,4,6-trifenyl- α -pirony **60**, odznaczające się zielonkawożółtą lub czerwonałą fluorescencją (Równ. 11) [24].

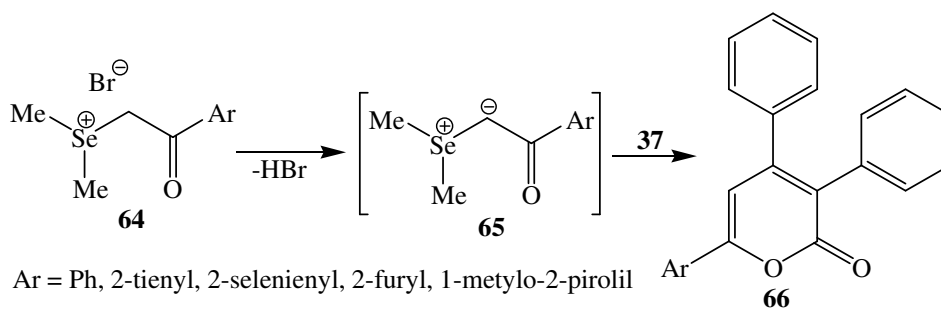


Badano także reakcję tiazafenantrenów [25] i tianaftalenów [26] z **37** w różnych rozpuszczalnikach. W wyniku reakcji **61** (R = Me, Et, Pr) z **37** w etanolu uzyskano ester etylowy **62** (wydajność 16-34%) (Schemat 10), natomiast ta sama reakcja prowadzona w benzenie przebiega z utworzeniem pochodnych 4-chinolonu **63** (Schemat 10) [25].



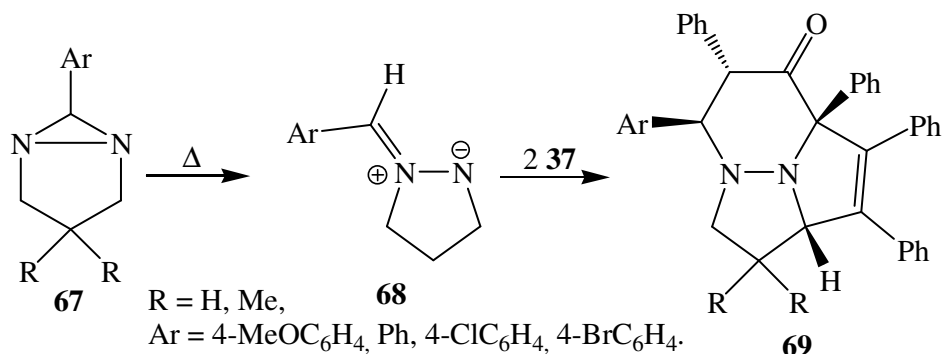
Schemat 10

Ylidy selenowe również ulegają podobnej reakcji. Stwierdzono, że 1,3-dipolarna cykloaddycja reaktywnych selenowych karbonyloylidów **65** z **37** stanowi dogodną metodę syntezy 3,4,6-triarylo-2-pironów **66**. Stabilne sole selenoniowe – bromki aryloacylodimetyloselenoniowe **64** – są związkami wyjściowymi w tej syntezie. Deprotonowanie ich metanolem w roztworze wodorotlenku potasu przebiega z utworzeniem odpowiednich ylidów **65**, z których bez wyizolowania, w reakcji z **37** uzyskano produkty **66** (Schemat 11) [27].



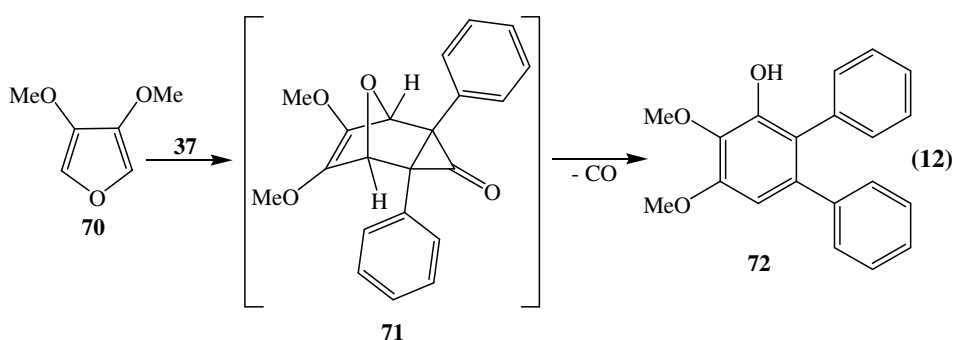
Schemat 11

Podobnie reagują z cyklopropenonem ylidy azotowe. W reakcji [2+3] cykloaddycji difenylocyklopropenonu **37** do imin azometinowych **68** tworzących się z 6-arylo-1,5-diazabicyklo[3.1.0]heksanów **67** otrzymano z dobrą wydajnością tricykliczne 4a,7b-diazacyklopenta[*cd*]inden-7-ony **69** (Schemat 12) [28].

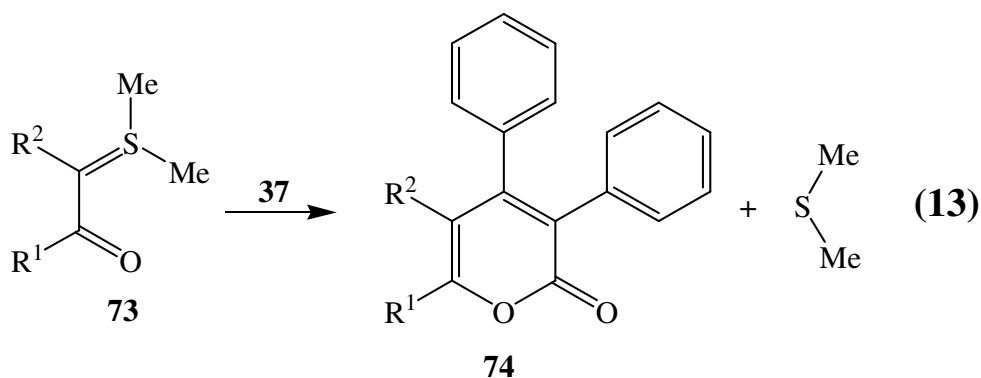


Schemat 12

Difenylocyklopropenon **37** w pewnych warunkach może stanowić dienofil zarówno względem dienów cyklicznych, jak i acyklicznych, ulegając [4+2] cykloaddycji. Reaktywny furan, 3,4-dimetoksyfuran **70**, ulega takiej właśnie cykloaddycji z **37** we wrzącym toluenie dając 2,3-dimetoksy-5,6-difenylofenol **72** z wydajnością 24%. Związek **72** tworzy się prawdopodobnie poprzez dekarbonylowanie i przegrupowanie tworzącego się wstępnie adduktu **71** (Równ. 12) [29].

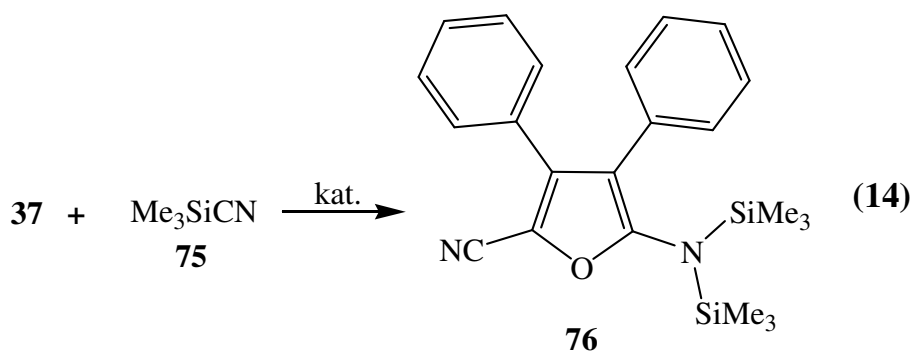


Ylidy siarkowe **73**, zachowujące się jako dieny acykliczne, reagują inaczej z **37** tworząc 2-pirony **74** (Równ. 13) [30].

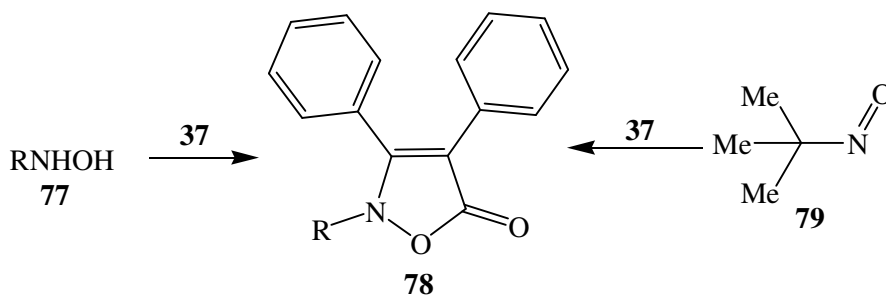


Difenylocyklopropenon ulega też cykloaddycji ze związkami acyklicznymi, które nie są dienami, prowadzącej do ekspansji jego pierścienia. Reakcja ta przebiega zarówno z udziałem, jak i bez udziału grupy karbonylowej.

Przykładem może być reakcja **37** z cyankiem trimetylosililowym **75** w obecności $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$, która w podwyższonej temperaturze prowadzi do 5-[*N,N*-bis(trimetylosililo)amino]-3,4-difenylo-2-furanokarbonitrylu **76** z wydajnością 41% (Równ. 14) [31].

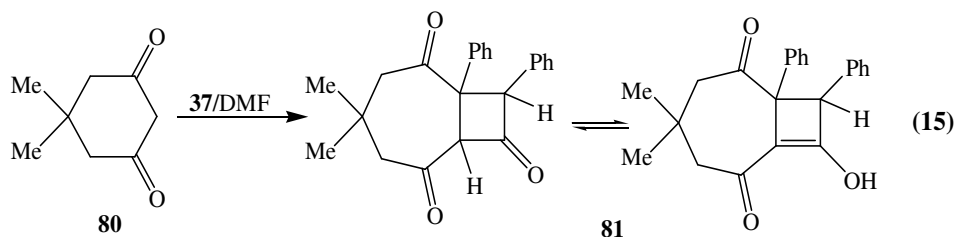


Podobnie **37** reaguje z hydroksyloaminami **77** ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}$) tworząc 3,4-difenyloizoksazol-5(2*H*)-ony **78** ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}$) i z 1,1-dimetylonitrozoetanem **79** tworząc 3,4-difenylo-2-*tert*-butyloizoksazol-5(2*H*)-on **78** ($\text{R} = t\text{-Bu}$) (Schemat 13) [32].

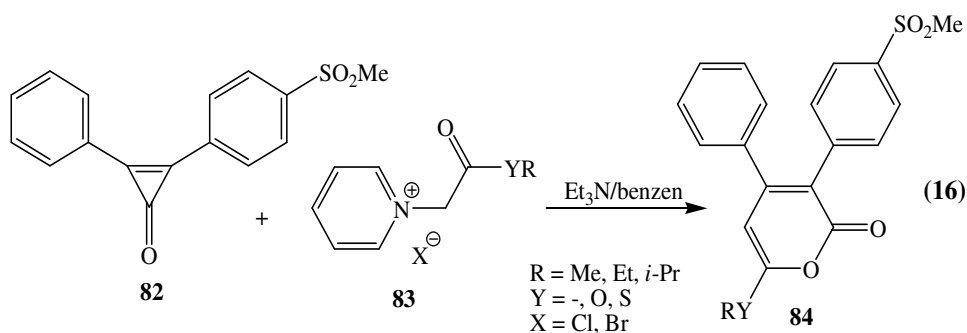


Schemat 13

Reakcja tego typu przebiega również z cyklicznymi β -diketonami; np. z 5,5-dimetylo-1,3-cykloheksadionu **80** działaniem **37** uzyskano bicykliczny triketon **81** (Równ. 15) [33].

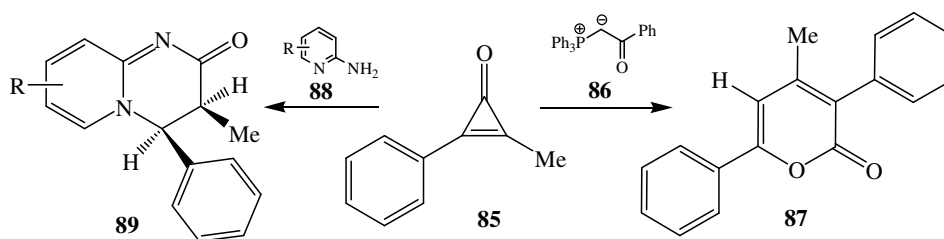


Analogicznej reakcji ulegają karbonylowe sole pirydyniowe. 6-Alkilo-, alkoxy- lub alkilotio-podstawione 3-(4-metanosulfonylofenylo)-4-fenylopiran-2-ony **84** otrzymano z niską lub średnią wydajnością (9 – 44%) w wyniku kondensacji **82** z odpowiednimi halogenkami pirydyniowymi **83** w obecności zasady (Et_3N) (Równ. 16). Wyniki badań wykazały, że związek **84** ($\text{Y} = \text{S}$, $\text{R} = \text{Et}$) wykazuje silną i selektywną inhibicję izozymu COX-2 [34].



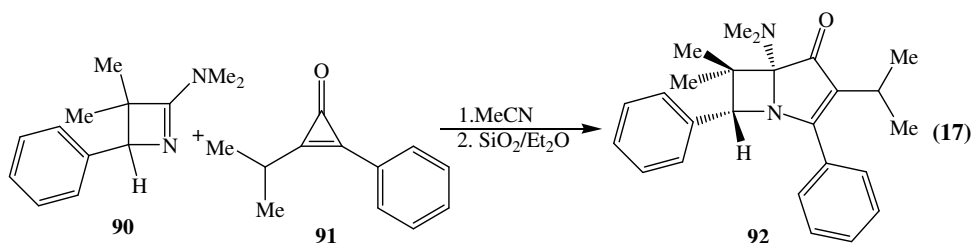
2.2. Cykloaddycja innych pochodnych cyklopropenonu

Niesymetryczne pochodne, takie jak fenylometrylocyklopropenon **85** wykazują ambidentną reaktywność z nukleofilami. I tak, w reakcji **85** z ylidem **86** otrzymano 4-metylo-2-piron **87**, podczas gdy w reakcji z 2-aminopirydynami **88** powstają 3-metylopirydo-pirymidyny **89** (Schemat 14) [35].



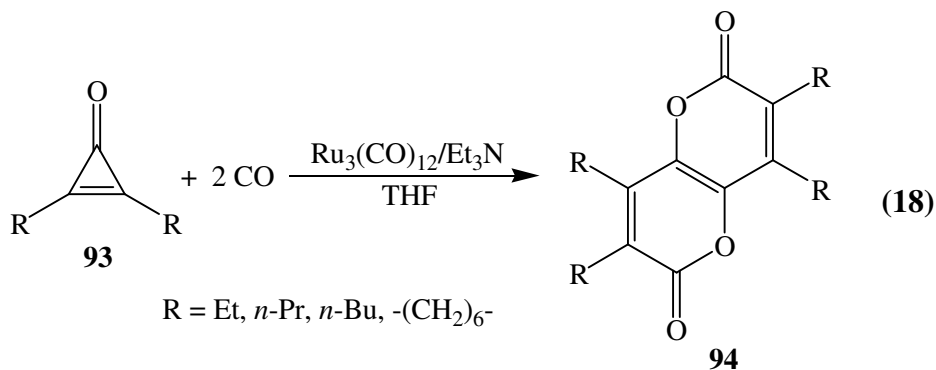
Schemat 14

Inaczej przebiega reakcja **90** z 2-izopropyl-3-fenylcyklopropenonem **91**, dająca produkt, który izomeryzuje na silikazelu w eterze z utworzeniem *egzo*-**92** (Równ. 17) [36].



Znanych jest też kilka stechiometrycznych reakcji cyklopropenonów z kompleksami metali przejściowych dających metalocyklobutenony [37], kompleksy maleoilometaliczne [38] i dwurdzeniowe kompleksy [39] tworzące się przez rozerwanie wiązania C-C. Kompleksy te wykazywały właściwości katalizatorów. Opierając się na powyższych wynikach opracowano nową, katalizowaną rutenem dimeryzację cyklopropenonów i kodimeryzację cyklopropenonów z alkinami [40].

I tak, poddając mieszaninę cyklopropenonu **93**, $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ i Et_3N w THF działaniu tlenku węgla pod ciśnieniem 15 atm w 140°C przez 20 h uzyskano produkt karbonylacyjnej dimeryzacji, tj. tetrapodstawiony piranopiranodion **94**, z dużą wydajnością i wysoką selektywnością (Równ. 18) [40].

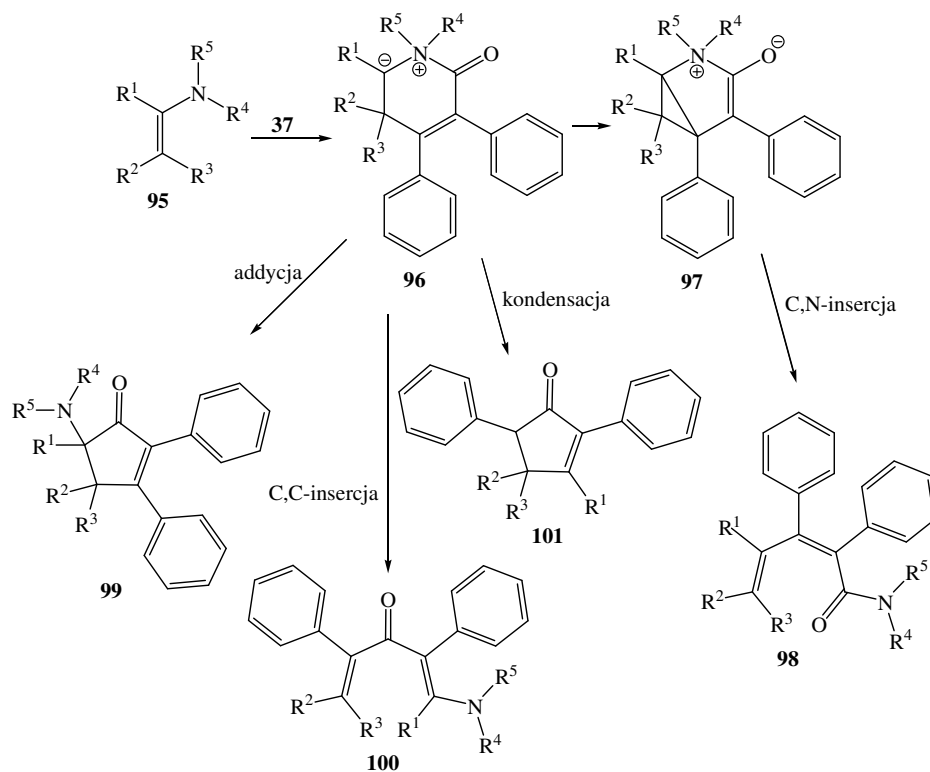


2.3. Reakcje z enaminami i enaminonami

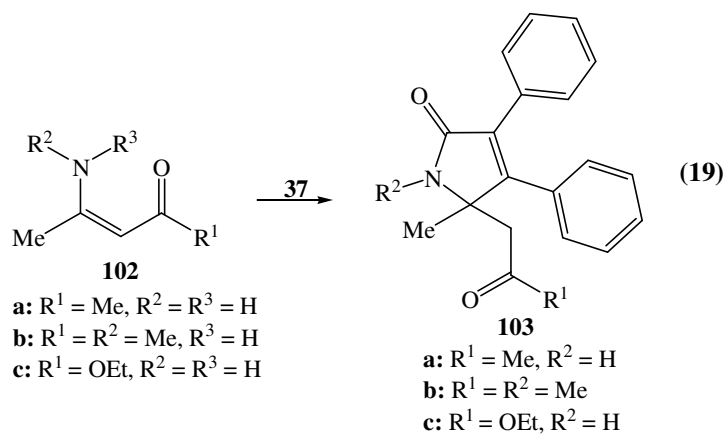
Reakcje pochodnych cyklopropenonu z enaminami [41 – 43] i enaminonami [44 – 46] prowadzą zarówno do acyklicznych, jak i cyklicznych produktów.

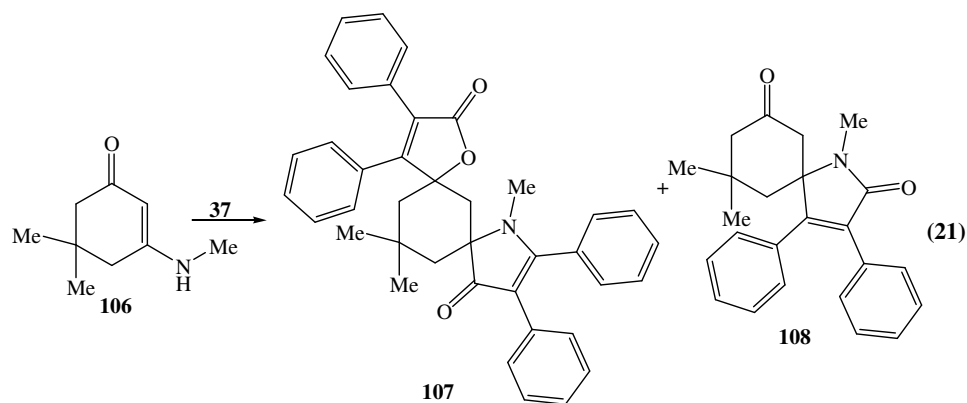
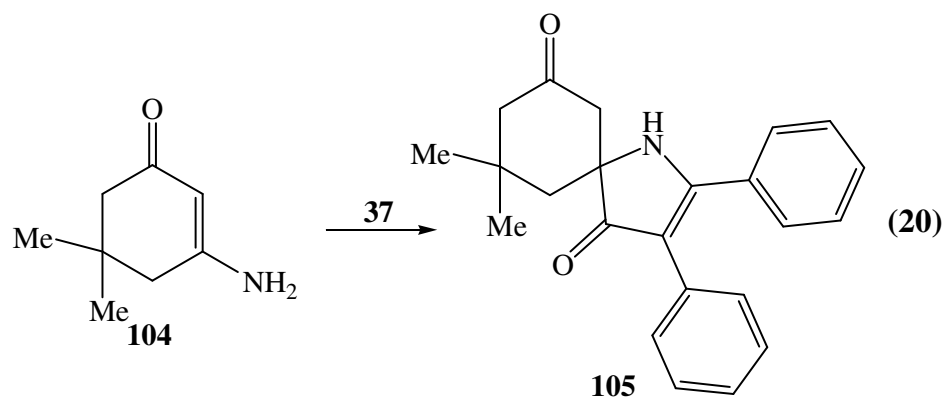
Reakcja enamin **95** ze związkiem **37** przebiega poprzez ylidy **96** i betainy **97** dostarczając amidów **98**, powstałych przez C,N-insercję, jako głównych produktów [42,43], choć w kilku reakcjach produktami ubocznymi lub nawet głównymi były δ -aminocyklopentenony **99**, β -aminony **100** i cyklopentenony **101** powstałe, odpowiednio, przez addycję [41], C,C-insercję [42,43] i kondensację [43] (Schemat 15).

Stwierdzono również, że difenylocyklopropenon reagował z karbonylowymi enaminami, czyli enaminonami [44 – 46]. I tak, w reakcji **37** z pierwszo- i drugorzędowymi acyklicznymi enaminonami **102a–c** we wrzącym toluenie uzyskano 1,5-dihydro-2*H*-pirol-2-ony **103a–c** z dobrą wydajnością (Równ. 19). W reakcji pierwszorzędowego cyklicznego enaminonu **104** powstaje 1,5-dihydro-4*H*-pirol-4-on **105** (Równ. 20), podczas gdy w reakcji drugorzędowego cyklicznego enaminonu **106** otrzymano **107** jako główny produkt cykloaddycji i związek **108** jako produkt uboczny (Równ. 21) [44].

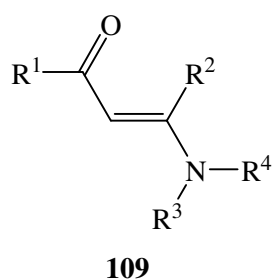


Schemat 15





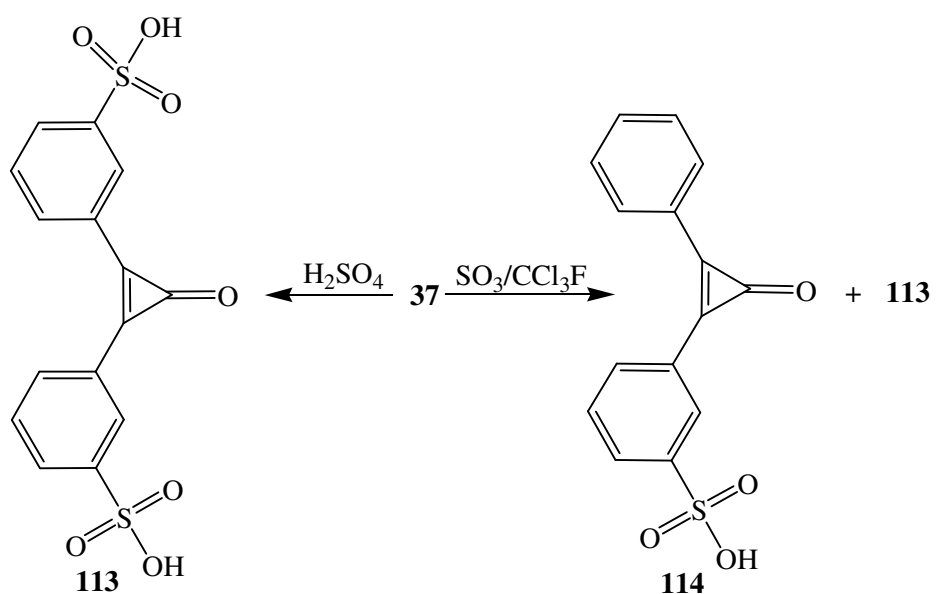
Interesujące jest, że przy ogrzaniu difenylocykloproponu **37** z pięcioma różnymi β -karbonyloenaminami **109a-e**, reakcje przebiegają wolniej niż odpowiednie reakcje ze zwykłymi enaminami, a główną reakcją (wydajność 10 – 69%) jest we wszystkich przypadkach C,N-insercja [45].



- a:** $R^1 = R^2 = \text{Me}$, $R^3R^4 = \text{C}_4\text{H}_8$
b: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{Me}$
c: $R^1 = R^3 = R^4 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$
d: $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = R^4 = \text{Me}$
e: $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3R^4 = \text{C}_4\text{H}_8$

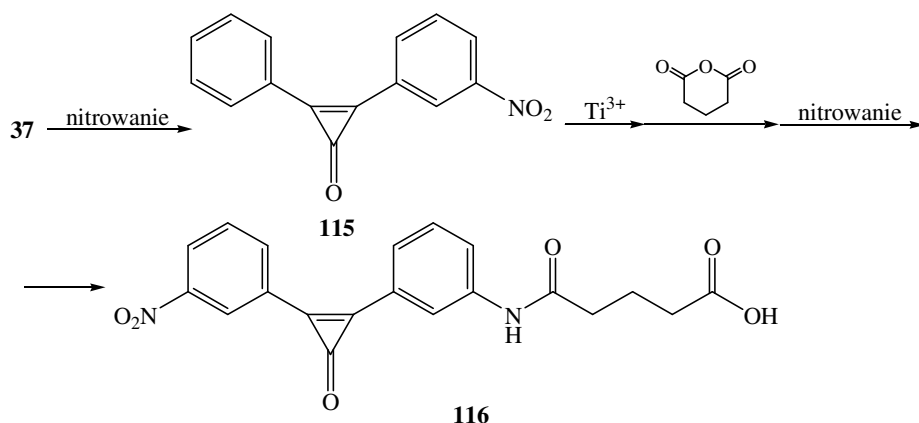
W podobnych reakcjach difenylocykloproponu z enaminotioenami następuje eliminacja siarkowodoru i powstają inne produkty [46].

Sulfonowanie **37** w 105% kwasie siarkowym przebiega z utworzeniem kwasu 2,3-difenylcyklopropenono-3',3''-disulfonowego **113**, natomiast w wyniku sulfonowania za pomocą trójtlenku siarki w CCl_3F uzyskano kwas 3'-sulfonowy **114** i kwas 3',3''-disulfonowy **113** z wydajnością, odpowiednio, 45 % i 19 % (Schemat 16) [50].



Schemat 16

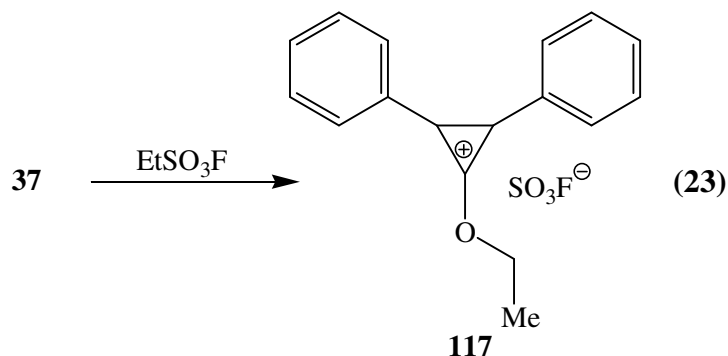
Cyklopropenon **37** ulega również nitrowaniu tworząc 2-(3-nitrofenyl)-3-fenylocyklopropenon **115** [51,52]. Grupa nitrowa została następnie zredukowana za pomocą Ti^{3+} do odpowiedniej aminy, z której działaniem bezwodnika glutarowego uzyskano monoamid. Następnie nitrowanie niepodstawionego do tej pory pierścienia fenyłowego prowadziło do utworzenia związku **116** (Schemat 17), który wywoływał uwalnianie przeciwciał skutecznie katalizujących hydrolizę estrów [52].



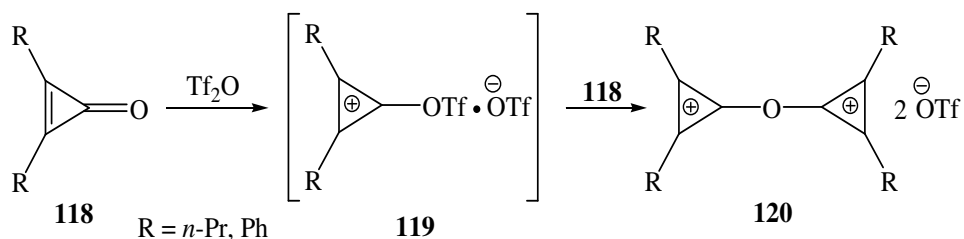
Schemat 17

2.6. Otrzymywanie związków jonowych cyklopropenonu

Interesujące jest otrzymywanie soli difenylocyklopropenyliowych **117** w reakcji difenylocyklopropenonu **37** z tetrafluoroboranem trietylokseniowym (odczynnikiem Meerweina). Odczynnik ten często zastępuje się jednak fluorosiarczanem etylu, który jest mniej wrażliwy na działanie wilgoci. Fluorosiarczan etylu w reakcji z **37** w dichlorometanie tworzy sól cyklopropenyliową **117**, reagującą jako elektrofил z różnymi aminami (Równ. 23) [53].

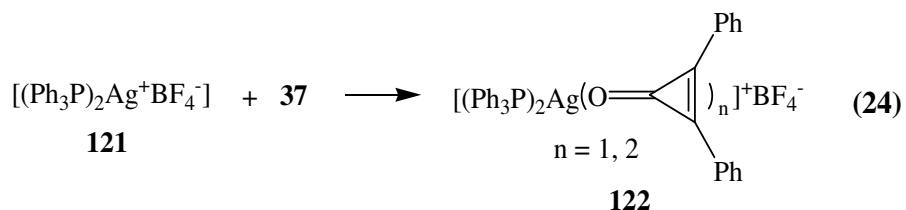


Natomiast dodanie bezwodnika kwasu trifluorometanosulfonowego, $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, tj. Tf_2O , do roztworów podstawionych cyklopropenonów **118** w bezwodnym CH_2Cl_2 lub CCl_4 prowadzi do utworzenia soli **120**. Reakcja prawdopodobnie przebiega poprzez wstępne sulfonowanie aktywnych związków karbonylowych **118** z utworzeniem monokationów **119** (Schemat 18) [54].



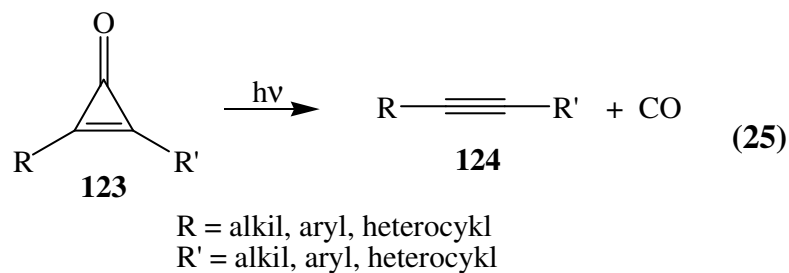
Schemat 18

Difenylocyklopropenon **37** tworzy także związki kompleksowe z kationami metali. Np. traktując kompleks tetrafluoroboranu srebra z trifenylfosfiną $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Ag}^+\text{BF}_4^-$ **121** ketonem **37** (w stosunku molowym 1:2) uzyskano kompleksy **122** (Równ. 24) [55].



2.7. Przemiany fotochemiczne

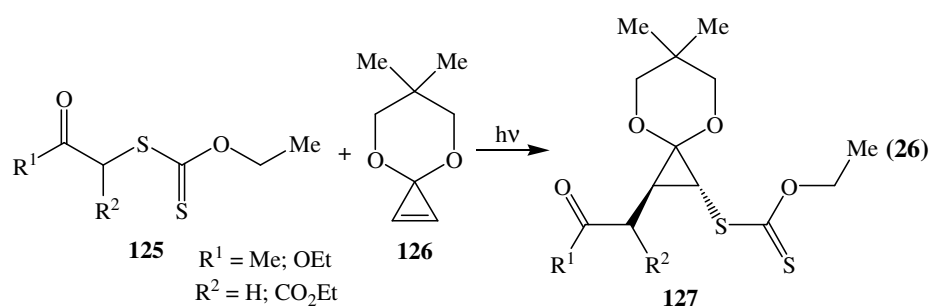
Naświetlając promieniowaniem UV alkilo-, arylo- i hetero- podstawione cyklopropenony **123**, zarówno w metanolu [12], jak i w benzenie [66] otrzymano z wysoką wydajnością alkiny **124** (Równ. 25) [1,56,57].



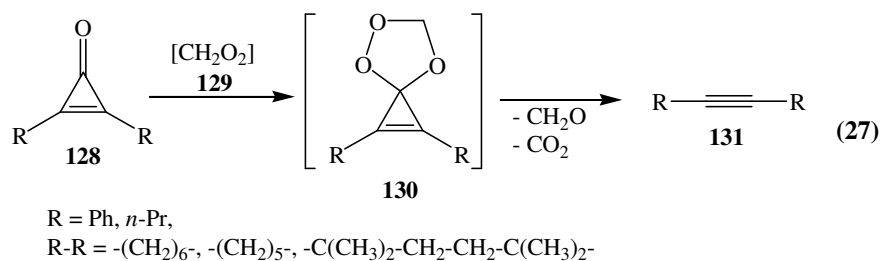
2.8. Inne reakcje

Międzycząsteczkowa addycja rodników węglowych do rodnikofilowych alkenów, znana jako addycja rodnikowa Michaela lub addycja Giese, jest skuteczną metodą tworzenia wiązania C–C [58].

Naświetlanie mieszaniny **125** i **126** promieniowaniem UV w benzenie, w obecności nadtlenu dilauroilu prowadzi do utworzenia adduktów **127** (Równ. 26) [58].



Pochodne cykloproponenu **128** reagują również z *O*-tlenkiem formaldehydu **129** tworząc spiroozonki **130**, które, z wyjątkiem trwałego związku **130**, R-R = $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$, ulegają samorzutnemu rozkładowi do dwutlenku węgla, formaldehydu i alkinów **131** (Równ. 27) [59].



Podsumowanie

W artykule przedstawiono syntetycznie użyteczne pochodne cykloproponenu. W pierwszym rozdziale omówiono syntezy tych związków, a następnie scharakteryzowano ich reaktywność opisując cykloaddycje i reakcje z aminami, oraz redukcję i podstawienie elektrofilowe.

Literatura

1. a) R. Breslow, R. Haynie, J. Mirra, *J. Am. Chem. Soc.* 1959, **81**, 247; b) M. E. Vol'pin, Y. D. Koreshkov, D. N. Kursanov, *Dokl. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1959, 506; c) A. Poloukhine, V. V. Popik, *J. Org. Chem.* 2003, **68**, 7833;
2. a) R. Breslow, G. Ryan, *J. Am. Chem. Soc.* 1967, **89**, 3073; b) R. Breslow, M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, **94**, 4787; c) F. R. Brown, D. H. Finseth, F. A. Miller, K. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* 1975, **97**, 1011;
3. E. I. Klimova, T. Klimova, S. H. Ortega, M. E. Rabell, L. R. Ramirez, M. M. Garcia, *J. Organomet. Chem.* 2004, **689**, 2395;
4. R. Salcedo, C. Olvera, *J. Mol. Struct. (Theochem)* 1999, **460**, 221;
5. S. Cunha, A. Kascheres, *J. Mol. Struct. (Theochem)* 1996, **364**, 45;
6. R. Ando, T. Sakaki, Y. Morinaka, C. Takahashi, Y. Tamao, N. Yoshii, S. Katayama, K. Saito, H. Tokuyama, M. Isaka, E. Nakamura, *Bioorg. Med. Chem.* 1999, **7**, 571;
7. K. A. Netland, L. – L. Gundersen, F. Rise, *Synth. Commun.* 2000, **30**, 1767;
8. M. Isaka, S. Ejiri, E. Nakamura, *Tetrahedron* 1992, **48**, 2045;
9. Y. Bessard, M. Schlosser, *Tetrahedron* 1991, **47**, 7323;
10. E. V. Dehmlow, A. Winterfeldt, *Tetrahedron* 1989, **45**, 2925;
11. R. Ando, T. Sakaki, Y. Morinaka, C. Takahashi, Y. Tamao, N. Yoshii, S. Katayama, K. Saito, H. Tokuyama, M. Isaka, E. Nakamura, *Bioorg. Med. Chem.* 1999, **7**, 571;
12. S. Staicu, I. G. Dinulescu, F. Chiraleu, M. Avram, *J. Organomet. Chem.* 1976, **117**, 385;
13. a) K. Matsumoto, A. Okada, T. Girek, Y. Ikemi, J. C. Kakehi, *Heterocyclic Commun.* 2002, **8**(4), 325; b) K. Matsumoto, T. Girek, A. Okada, N. Hayashi, *Heterocycles* 2003, **59**(2), 477;
14. C. A. Jacobs, J. C. Brahms, W. P. Dailey, K. Beran, M. D. Harmony, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114**, 115;
15. C. Cotellessa, K. Peris, E. Caracciolo, C. Mordenti, S. Chimenti, *Journal of American Academy of Dermatology* 2001, **44**, 73;
16. G. Orecchia, P. Malagoli, *Journal of Investigative Dermatology (Supplement)* 1995, **104**, 35;
17. J. Shapiro, J. Tan, V. Ho, V. Tron, *Journal of Investigative Dermatology (Supplement)* 1995, **104**, 36;
18. D. H. Wadsworth, S. L. Bender, D. L. Smith, H. R. Luss, C. H. Weidner, *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 4639;
19. L. Gundersen, K. E. Malterud, A. H. Negussie, F. Rise, S. Teklu, O. B. Østby, *Bioorg. Med. Chem.* 2003, **11**, 5409;
20. O. B. Østby, L. – L. Gundersen, F. Rise, Ø. Antonsen, K. Fosnes, V. Larsen, A. Bast, I. Custers, G. R. M. M. Haenen, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 2001, **334**, 21;
21. N. Abe, T. Murafuji, Y. Sugihara, A. Kakehi, *Heterocycles* 1995, **41**, 2289;
22. M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu, E. Imai, K. Tanaka, K. Kimura, Y. Hashimoto, S. Inagaki, N. Goto, M. Kido, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1987, 2531;
23. J. J. Barr, R. C. Storr, V. K. Tandon, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1980, 1147;
24. K. Hirano, S. Minakata, M. Komatsu, *Chem. Lett.* 2001, **1**, 8;

25. H. Shimizu, M. Ozawa, T. Matsuda, K. Ikedo, T. Kataoka, M. Hori, K. Kobayashi, Y. Tada, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1994; 1709;
26. M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu, K. Narita, S. Ohno, H. Ogura, H. Takayanagi, Y. Iitaka, H. Koyama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1988, 1885;
27. N. N. Magdesieva, N. M. Koloskova, L. N. Ngi, *Chemistry of Heterocyclic Compounds (Engl. Trans.)* 1977, **13**, 1177;
28. A. P. Molchanov, D. I. Sipkin, Y. B. Koptelov, R. R. Kostikov, *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 453;
29. K. Matsumoto, Y. Ikemi, S. Hashimoto, H. S. Lee, Y. Okamoto, *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 3729;
30. T. L. Gilchrist, C. J. Harris, C. J. Moody, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1975, 1969;
31. N. Chatani, T. Hanafusa, *J. Org. Chem.* 1987, **52**, 4408;
32. A. Ligouri, G. Sindona, N. Uccella, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1987, 961;
33. V. Bilinski, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 1985, **68**, 2140;
34. P. N. Praveen Rao, M. Amini, H. Li, A. G. Habeeb, E. E. Knaus, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, **13**, 2205;
35. A. Kascheres, J. C. Filho, S. Cunha, *Tetrahedron* 1993, **49**, 381;
36. F. Stierli, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 1983, **66**, 1366;
37. W. Wong, S. J. Singer, W. D. Pitts, S. F. Watkins, W. H. Baddley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1972, 672;
38. L. Song, A. M. Arif, P. J. Stang, *Organometallics* 1990, **9**, 2792;
39. W. E. Carroll, N. Green, J. A. K. Howard, M. Pfeffer, F. G. A. Stone, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1978, 1472;
40. T. Kondo, Y. Kaneko, Y. Taguchi, A. Nakamura, T. Okada, M. Shiotsuki, Y. Ura, K. Wada, T. Mitsudo, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, **124**, 6824;
41. O. Tsuge, S. Okita, M. Noguchi, H. Watanabe, *Chem. Lett.* 1981, 1439;
42. V. Bilinski, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 1972, **55**, 1271;
43. M. A. Steinfels, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 1972, **55**, 702;
44. C. Kascheres, A. Kascheres, P. S. H. Pilli, *J. Org. Chem.* 1980, **45**, 5340;
45. V. Bilinski, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 1974, **57**, 2525;
46. A. Kascheres, C. Kascheres, A. C. Herrera Braga, *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 1702;
47. M. Takahashi, C. Nozaki, Y. Shibasaki, *Chem. Lett.* 1987, 1229;
48. M. L. Di Vona, V. Rosnati, *Tetrahedron* 1993, **49**, 10925;
49. G. A. Russell, V. Malatesta, D. E. Lawson, R. Steg, *J. Org. Chem.* 1978, **43**, 2242;
50. A. Koeberg – Telder, T. A. Kortekaas, H. Cerfontain, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1979, 851;
51. C. W. Bird, A. F. Hamer, *Org. Prep. Preced. Int.* 1970, **2**, 79;
52. F. Grynszpan, E. Keinan, *Chem. Commun.* 1998, **8**, 865;
53. H. Yoshida, K. Yagi, T. Tamai, H. Sano, T. Ogata, K. Matsumoto, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1985, **58**, 1073;
54. P. J. Stang, G. Maas, D. L. Smith, J. A. McCloskey, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, **103**, 4837;
55. C. – J. Lin, S. Lin, G. – H. Lee, Y. Wang, *J. Organomet. Chem.* 1997, **535**, 149;
56. J. J. Grabowski, J. S. Simon, K. S. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, **106**, 4615;

57. M. Terazima, T. Hara, N. Hirota, *Chem. Phys. Lett.* 1995, **246**, 577;
58. Z. Ferjančić, Ž. Čeković, R. N. Saičić, *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 2979;
59. C. Berger, C. Bresler, U. Dilger, D. Geuenich, R. Herges, H. Röttele, G. Schröder, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, **37**, 1850.
-

Adrian Zajac

Tomasz Girek

Synthetically useful reactions of cyclopropenone derivatives

Abstract: Syntheses and reactivity of cyclopropenone and its selected derivatives are presented. Some properties of these compounds are also described.

Keywords: cyclopropenone, diphenylcyclopropenone, cycloaddition, ring expansion, reduction, electrophilic substitution.