

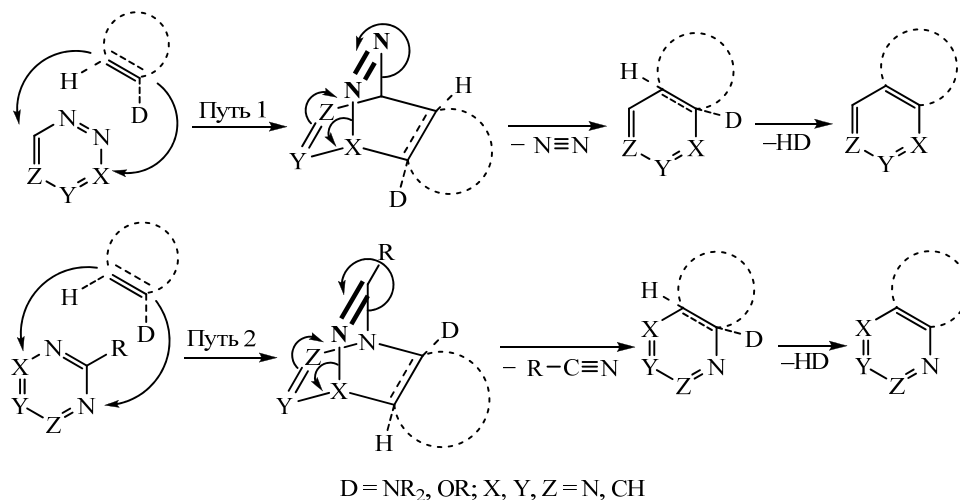
А. М. Прохоров^а, Д. Н. Кожевников^{а,б*}

**РЕАКЦИИ ТРИАЗИНОВ И ТЕТРАЗИНОВ С ДИЕНОФИЛАМИ
(ОБЗОР)**

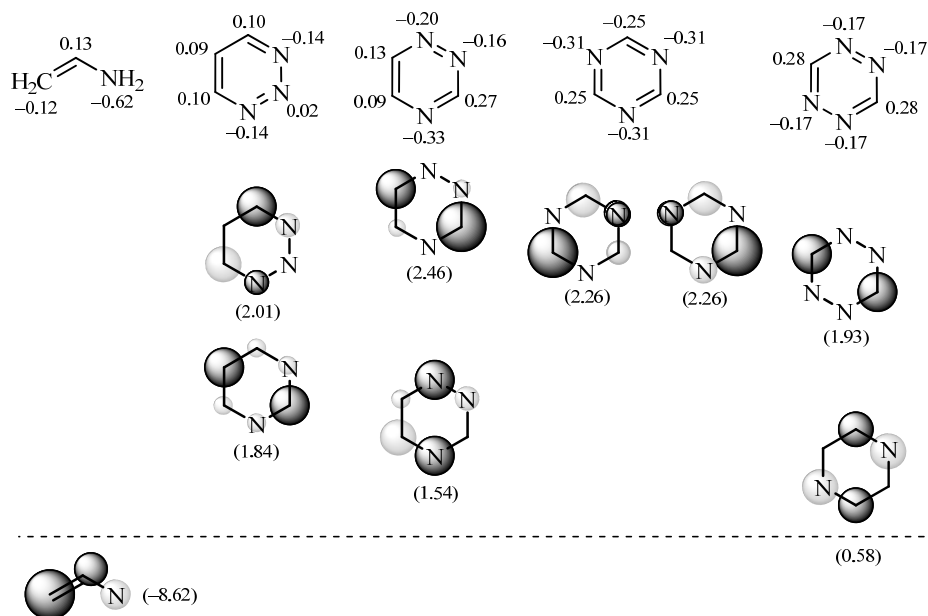
Обобщён и систематизирован материал по развитию ценной синтетической методологии, основанной на реакции Дильса–Альдера с обратными электронными требованиями в ряду π -дефицитных азидиенов – триазинов и тетразинов. Метод позволяет получать моно-, ди- и триазины, содержащие функциональные заместители как из исходного азина, так и из диенофила. Нередко подобные реакции являются наиболее простым или даже единственно возможным способом синтеза веществ с практически полезными свойствами.

Ключевые слова: азидиены, пиридазины, пиридины, пиримидины, тетразины, триазины, реакция Дильса–Альдера.

Азины могут вступать в реакции Дильса–Альдера с обратными электронными требованиями. При этом π -дефицитные триазины и тетразины служат диенами, а в качестве диенофилов используются алкены или алкины с электронодонорными заместителями. Циклоприсоединение инициирует каскад реакций, включающий выброс молекулы азота (путь 1) или нитрила (путь 2) из циклоаддукта в результате ретро-реакции Дильса–Альдера и последующую ароматизацию промежуточного продукта одним из возможных способов, например через элиминирование молекулы амина. Конечным продуктом такого превращения является пиридазин, пиримидин или пиридин. Ретроспективу основополагающих работ в этой области можно проследить по списку литературы в статье Богера [1]. Многочисленные примеры реакции, опубликованные до 1996 г., отражены в обзорах [2–4]. За последние 15 лет появилось множество новых интересных примеров использования реакции Дильса–Альдера в ряду триазинов и тетразинов, обобщению которых и посвящён данный обзор. В основу систематизации положен тип азидиена.



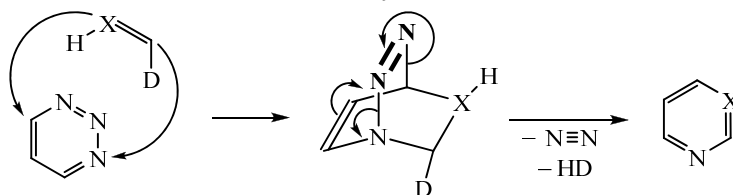
При реализации реакции Дильса–Альдера в ряду триазинов и тетразинов нужно решать проблемы, связанные с повышением реакционной способности и региоселективности циклоприсоединения. Очевидно, что энергия и структура граничных орбиталей обоих реагентов играют в этом случае решающую роль. К сожалению, единственная попытка [1] теоретического анализа реакции Дильса–Альдера всех рассматриваемых азинов основана на полуэмпирических методах (MNDO и AM1) и не учитывает структуру граничных орбиталей. В связи с этим, прежде чем перейти к анализу конкретных реакций, мы рассчитали *ab initio* (MP2/def2-QZVP//B3LYP/def2-QZVP, пакет программ *Orca 2.9.0* [5]) заряды на атомах, высшую занятую молекулярную орбиталь (ВЗМО) для модельного диенофила аминоэтена (модельного енамина) и две низшие свободные молекулярные орбитали (НСМО и НСМО+1) для 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина и тетразина (рисунок). Учитывая, что НСМО и НСМО+1 близки (или вырождены) по энергии, для каждого из рассматриваемых гетероциклов возможны два направления циклоприсоединения (C_3 симметрия 1,3,5-триазина делает эти пути тождественными). Основная разница между ними заключается в дальнейшем превращении циклоаддуктов. Если региоселективность циклоприсоединения определяет НСМО, то в результате последующей ретро-реакции Дильса–Альдера циклоаддукт должен терять молекулу нитрила. Если же азиdien участвует в реакции своей НСМО+1 орбиталью, то от циклоаддукта должна отщепляться молекула азота. Значительно более высокая стабильность молекулы азота делает второй путь более предпочтительным, что показано в последующих примерах реакции. Кроме того, на реализацию того или иного направления могут оказывать влияние заряды на атомах гетероцикла. Например, структура граничных орбиталей тетразина предсказывает возможность циклоприсоединения по атомам С-3,6 (НСМО+1) или N-1,4 (НСМО), однако повышенная электронная плотность на атомах азота значительно затрудняет второе направление реакции.



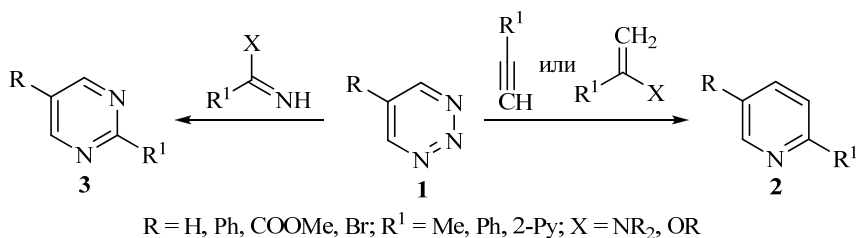
Заряды на атомах (верхний ряд) и локализация взаимодействующих орбиталей (в скобках приведены энергии орбиталей, эВ) аминоэтена (ВЗМО), 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина и тетразина (НСМО и НСМО+1) по результатам квантово-химических расчётов (MP2/def2-QZVP//B3LYP/def2-QZVP)

1,2,3-Триазины как диены

Реакция Дильса–Альдера 1,2,3-триазинов с диенофилами протекает по атомам N-1 и C-4 с отщеплением молекулы азота.

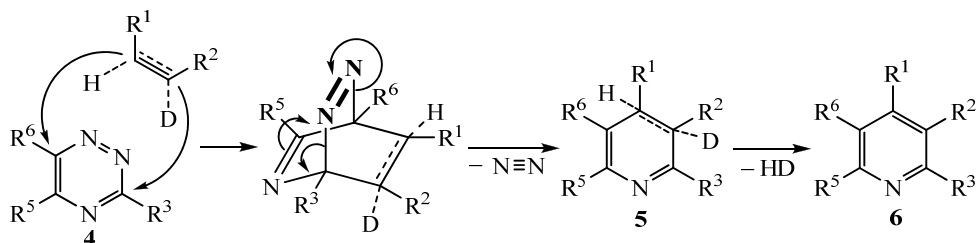


Результаты систематического исследования реакции Дильса–Альдера 1,2,3-триазинов с целью определения границ применения представлены в работах [1, 6]. 1,2,3-Триазины **1** реагируют как с типичными диенофилами (алкинами и π -избыточными алкенами) с образованием замещённых пиридинов **2**, так и с гетеродиенофилами (амидинами или иминоэфирами) с образованием пиридинов **3**.



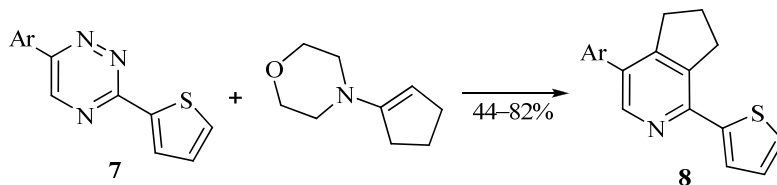
1,2,4-Триазины как диены

Реакции 1,2,4-триазинов **4** с диенофилами широко используются для получения новых многозамещённых пиридинов **6**. При этом циклоприсоединение по атомам C-3,6 триазина сопровождается отщеплением молекулы азота из циклоаддукта и дальнейшей ароматизацией промежуточного дигидропиридина **5**. В этом случае в молекуле пиридина **6** сохраняются не только все заместители, присутствующие в исходном 1,2,4-триазине, но и вносятся дополнительные заместители из диенофила. В качестве диенофилов используются енамины, енолы, алкины и некоторые алкены. Учитывая, что 1,2,4-триазины могут быть получены множеством способов исходя из доступных реагентов с варьированием заместителей в широких пределах, реакция Дильса–Альдера открывает путь к самым разнообразным пиридинам, многие из которых нельзя или очень трудно получить другим способом.



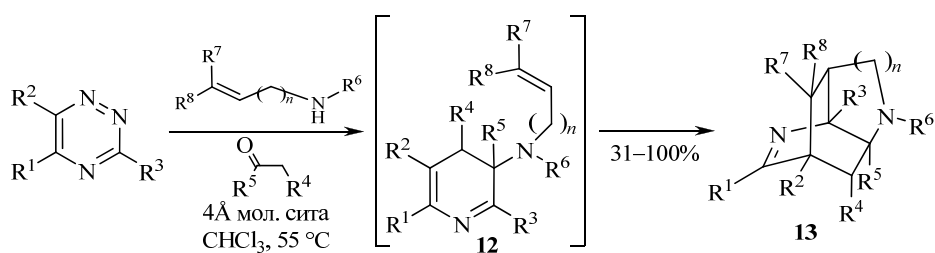
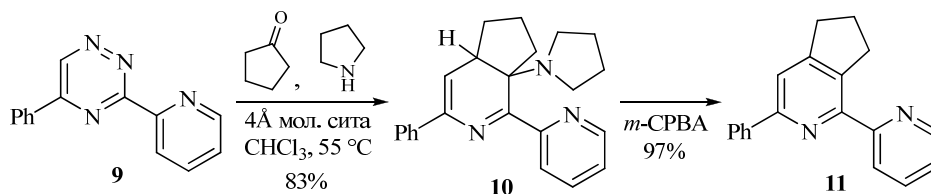
Реакция Дильса–Альдера 1,2,4-триазина в сравнении с другими гетероциклическими диенами была теоретически изучена методом DFT. Предсказано, что в реакциях 1,2,4-триазина с несимметричными диенофилами должны предпочтительно образовываться 4-замещённые пиридины [7].

Очевидно, что реакция Дильса–Альдера должна протекать легче с электроноизбыточными диенофилами. Неудивительно, что в описываемых реакциях наиболее часто используются енамины. Так, реакция 6-арил-3-(тиен-2-ил)-1,2,4-триазинов **7** с морфолиноциклопентеном позволила получить ряд 2-тиенилциклопентенопиридинов **8** – типичных лигандов для циклометаллокомплексов [8, 9]. Электронодонорные (гетеро)ароматические заместители снижают реакционную способность 1,2,4-триазинов **7**, делая реакцию Дильса–Альдера возможной лишь при повышенных температурах.



Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 2-нафтил, 2-тиенил

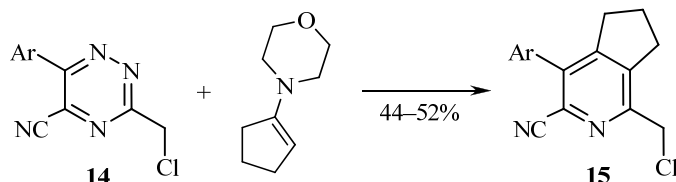
Необходимость применения полученных заранее енаминов затрудняет широкое использование данной реакции. Однако енамины могут быть получены *in situ* реакцией вторичных аминов с альдегидами или кетонами, которая значительно облегчается при использовании молекулярных сит (4Å) для связывания выделяющейся воды. Например, реакция пиридилтриазина **9** с пирролидином и циклопентанон протекает в присутствии молекулярных сит уже при 55 °С с образованием циклоаддукта **10**. Окислительная ароматизация последнего под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты (*m*-CPBA) даёт замещённый бипиридил **11** [10, 11].



$n = 1, 2$; R¹, R² = H, Ph, Fur; R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ = H, различные алкильные или циклоалкильные заместители

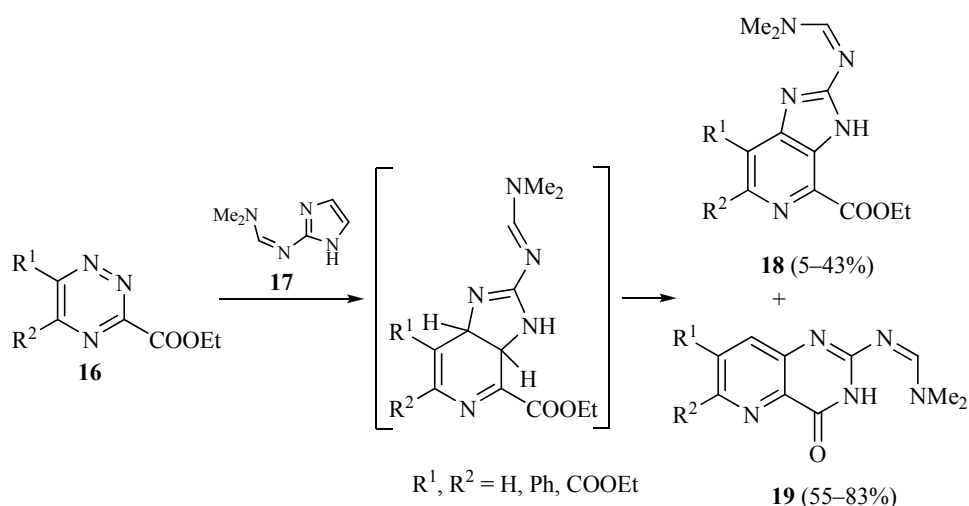
Интересно, что циклоаддукт **12**, содержащий винильную группу в аминном заместителе, далее может вступать во внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера, что приводит к образованию полициклических каркасных продуктов **13**. Использование в этом многоступенчатом процессе циклического енамина (полученного из циклопентанона и диаллиламина) не только ведёт к замыканию четырёх новых С–С связей, но и позволяет регио- и диастереоселективно получить тетрациклический продукт **13** с пятью новыми стереогенными центрами [12, 13]. При этом возможно варьирование структуры всех трёх реагентов: 1,2,4-триазина, кетона и аллиламина.

Введение электроноакцепторных заместителей в 1,2,4-триазиновый цикл закономерно повышает реакционную способность азида. Например, 6-арил-3-хлорметил-5-циано-1,2,4-триазины **14** реагируют с морфолиноциклопентеном значительно легче, чем тиенилтриазины **7**. В результате образуются циклопентенопиридины **15**, несущие хлорметильную и нитрильную группы, что открывает путь к их дальнейшей функционализации [14].



Ar = Ph, толил, нафтил

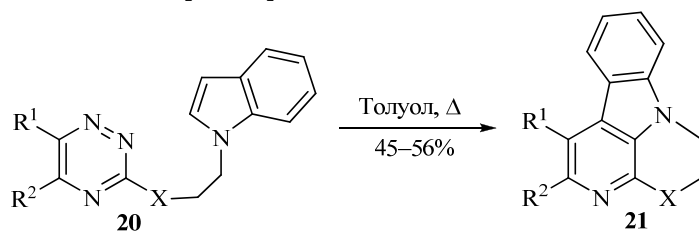
В качестве диенофилов могут быть использованы π -избыточные пятичленные гетероциклы и аминоазолы. Однако триазин должен быть активирован электроноакцепторной группой, например сложноэфирной. Ароматизация промежуточных циклоаддуктов (дегидрирование) протекает с участием второй молекулы триазина. Так, реакция эфиров 1,2,4-триазинкарбоновой кислоты **16** с 2-(алкилиденамино)имидазолами **17** приводит к имидазопиридинам **18**. Побочными продуктами реакции являются пиримидопиридины **19**, образующиеся в результате раскрытия имидазольного цикла и последующей рециклизации с участием сложноэфирной группы [15, 16].



$R^1, R^2 = H, Ph, COOEt$

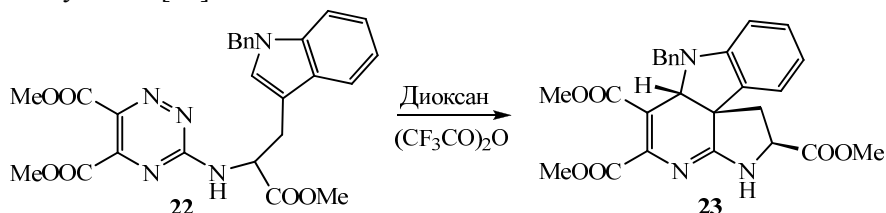
19 (55–83%)

Внутримолекулярные реакции Дильса–Альдера обычно протекают легче, чем межмолекулярные. В частности, нагревание триазина **20**, содержащего диенофильный фрагмент индола в боковой цепи, приводит к получению производных кантина **21** [17, 18].

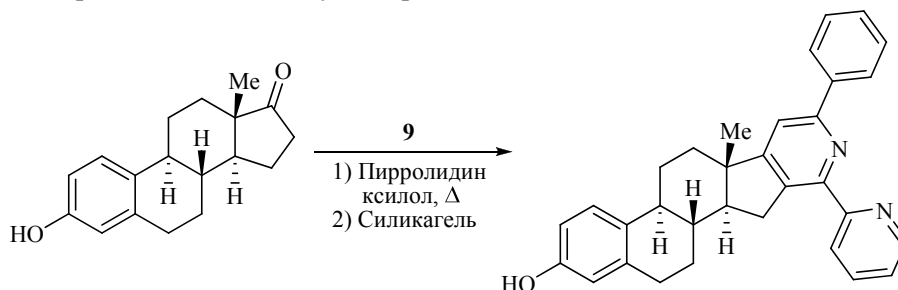


$R^1, R^2 = H, Me, Ph, COOMe; X = SO_2, CH_2$

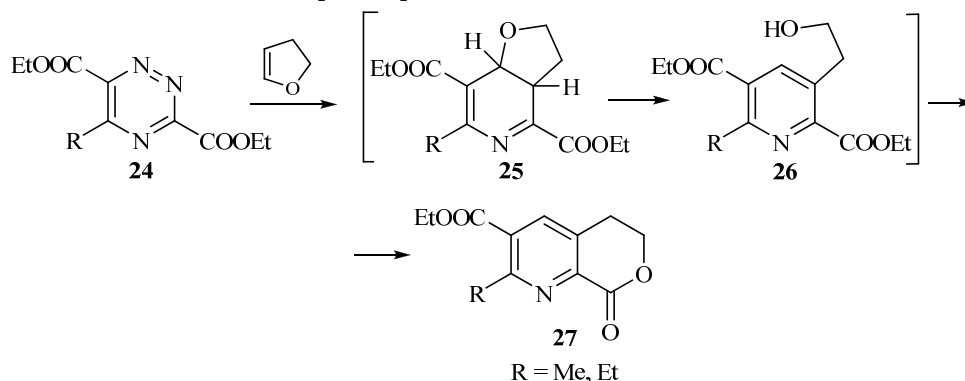
Аналогичная внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера триазины **22**, содержащего фрагмент триптофана, при нагревании в диоксане в присутствии трифторуксусного ангидрида даёт трициклический циклоаддукт **23**. Сравнительно мягкие условия проведения реакции предотвращают ароматизацию аддукта **23** [19].



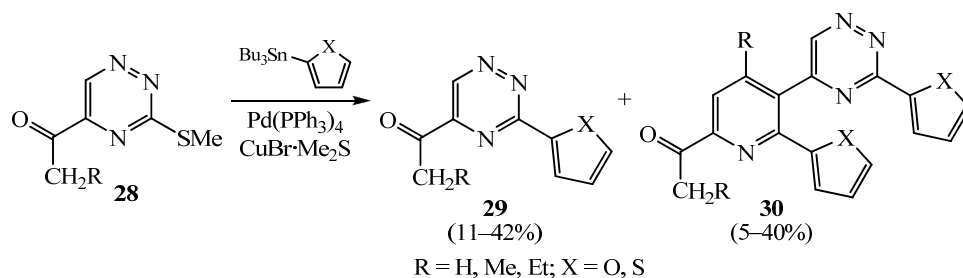
В ряде случаев удобно не только получать енамины *in situ*, проводя реакцию триазины **9** с кетоном, например эстроном, в присутствии пирролидина, но и облегчать стадию реароматизации циклоаддуктов добавлением силикагеля к реакционной смеси, что приведёт, в частности, к модифицированному эстрону с аннелированным по кольцу D пиридиновым циклом [20].



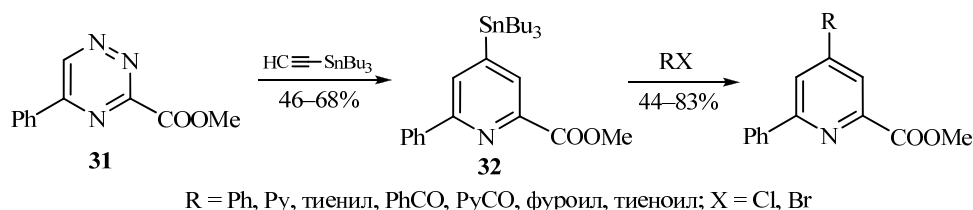
Енолы сравнительно редко используются как диенофилы в реакциях с 1,2,4-триазинами. Однако наличие двух сложноэфирных группировок в 1,2,4-триаazine **24** делает его активным азидиеном и позволяет проводить реакцию с 2,3-дигидрофураном в мягких условиях. Ароматизация образующегося при этом циклоаддукта **25** происходит путём раскрытия тетрагидрофуранового цикла и сопровождается внутримолекулярной перэтерификацией пиридинкарбоксилата **26** с образованием конечного лактона **27** с общим выходом 39–44% [21, 22].



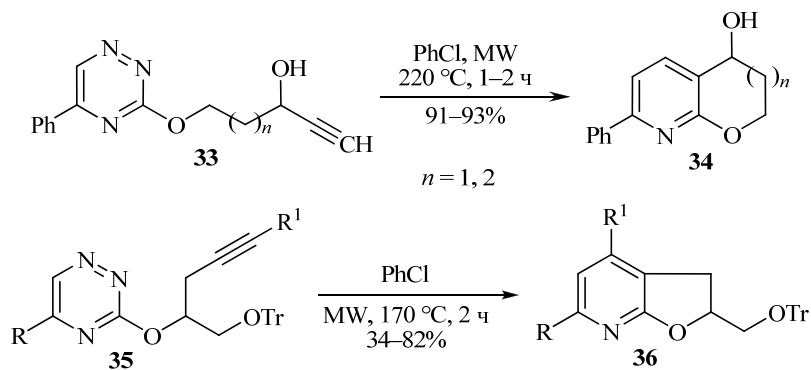
Пиридилтриазин **30** получен как неожиданный побочный продукт реакции Стилле 5-ацил-3-метилтио-1,2,4-триазинов **28** с трибутилларилстанными. Очевидно, что его образование – результат вторичной реакции Дильса–Альдера, в которой одна молекула продукта кросс-сочетания **29** выступает в качестве диена, а вторая (в енольной форме) – в качестве диенофила [23].



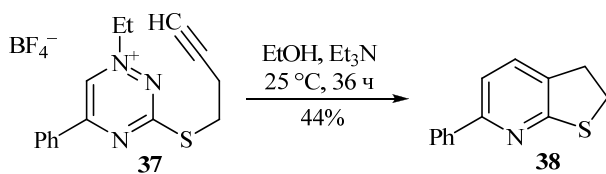
Описано несколько примеров реакций 1,2,4-триазинов с такими мало-активными диенофилами, как алкины. Показано, что трибутилэтинилстаннан более активен как диенофил в обсуждаемых реакциях, чем, например арил-ацетилены. Его взаимодействие с триазином **31** протекает достаточно гладко и региоселективно с образованием соответствующего 4-(трибутилэтинил)-пиридина **32**. Очевидно, что в реакции с алкинами элиминирование молекулы азота после циклоприсоединения сразу приводит к ароматическому продукту [24, 25].



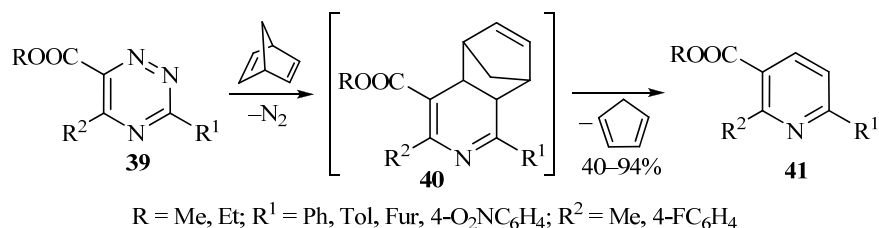
Внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера с участием боковых алкинильных групп довольно широко используется в синтезе конденсированных пиридинов. Например, замещенные дигидрофуропиридины ($n = 0$) и дигидропиранопиридины **34** ($n = 1$) получены из триазинов **33**. Активация микроволновым излучением значительно уменьшает время реакции [26]. Аналогичная реакция триазинов **35** приводит к дигидрофуропиридинам **36** [27].



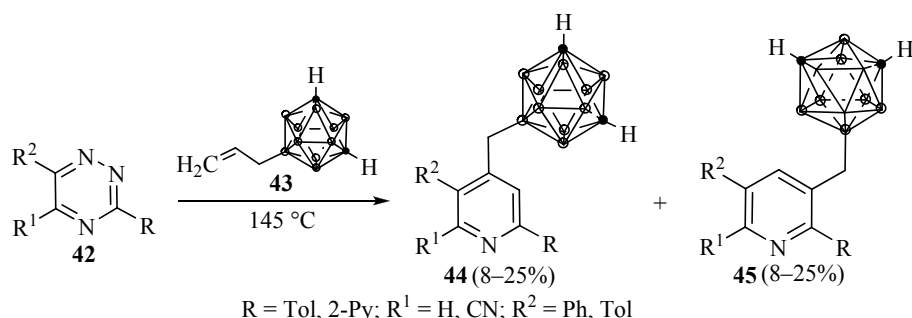
1-Этилтриазиниевый катион **37**, содержащий бутилтиогруппу в положении 3, также претерпевает внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера с образованием дигидротииенопиридина **38** [28].



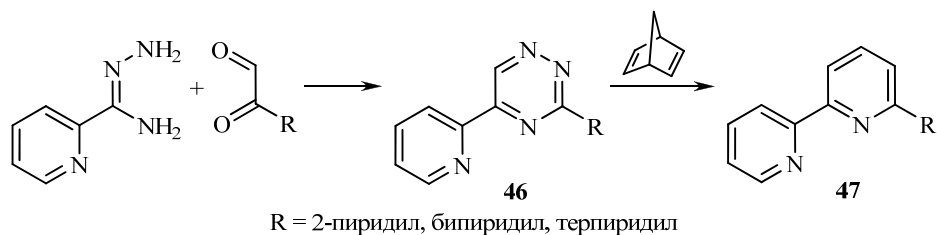
Неактивированные алкены с трудом вступают в реакции Дильса–Альдера с 1,2,4-триазинами. Обычно требуется многочасовое нагревание при высоких температурах. Несмотря на это, широкое применение нашла реакция 1,2,4-триазинов с 2,5-норборнадиеном в качестве диенофила [29]. В частности, нагревание 1,2,4-триазин-6-карбоксилатов **39** с 2,5-норборнадиеном приводит к образованию пиридин-3-карбоксилатов **41**. Промежуточные циклоаддукты **40** неустойчивы и ароматизируются в условиях реакции элиминированием молекулы циклопентадиена в ретро-реакции Дильса–Альдера [30, 31]. Достоинством метода можно считать то, что в конечном пиридине сохраняются все заместители из триазинового цикла, но не вносятся новые заместители.



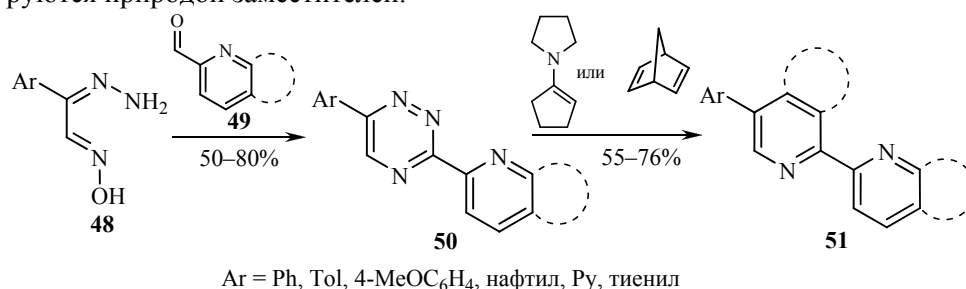
Несимметричные алкены реагируют с 1,2,4-триазинами нерегиоселективно. Так, продолжительное кипячение триазинов **42** с аллилкарбораном **43** в ксилоле приводит к образованию смеси (1:1) изомерных пиридинов **44** и **45**, содержащих в боковой цепи остаток *m*-карборана [32].



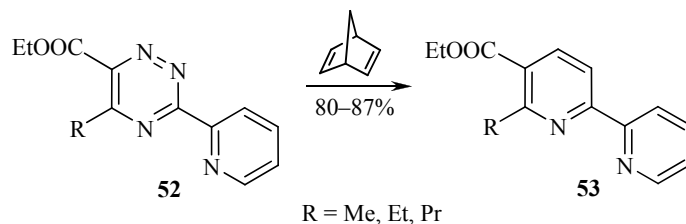
Пиридины часто используются в координационной химии как лиганды для переходных металлов. Особенно широко применяются би- и терпиридины. Неудивительно, что трансформация 1,2,4-триазинов в пиридины стала активно использоваться для получения новых функционализированных олигопиридинов. На множестве элегантных примеров показано, что олигопиридил-1,2,4-триазины **46**, получаемые из доступных строительных блоков (дикетонных и амидразоновых), легко реагируют с 2,5-норборнадиеном с образованием олигопиридинов **47**. Данный подход, основанный на простых реакциях и широком варьировании исходных соединений, подобно детскому конструктору LEGO, позволяет относительно легко "собирать" самые различные олигопиридины [33–38].



Многочисленные примеры использования этой синтетической идеологии отличаются друг от друга выбором метода синтеза исходных 1,2,4-триазинов, который определяет природу и положение заместителей в конечном пиридиновом цикле. 6-Арил-3-пиридил(хинолил)-1,2,4-триазины **50** получают из доступных оксиминогидразонов **48** и пиридин(хинолин)карбальдегидов **49**. Дальнейшее превращение 1,2,4-триазинов **50** в 2,2'-бипиридины **51** протекает относительно легко в результате реакции с морфолиноциклопентеном или 2,5-норборнадиеном [39–41]. Эта же реакция с пиридин-2,6-дикарбальдегидом в качестве исходного вещества приводит к замещённым 2,2':6',2''-терпиридинам [42]. Независимое варьирование трёх реагентов позволило получить широкий ряд функционализированных лигандов, свойства которых контролируются природой заместителей.



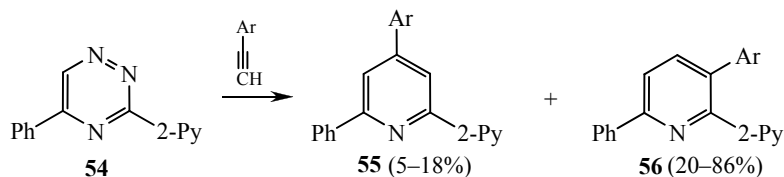
Эфиры 2,2'-бипиридин-5-карбоновой кислоты **53** образуются при взаимодействии 3-пиридил-1,2,4-триазин-6-карбоксилата **52** с 2,5-норборнадиеном. Электроноакцепторная сложноэфирная группа позволяет проводить реакцию в мягких условиях (кипячение в этаноле) [43–45].



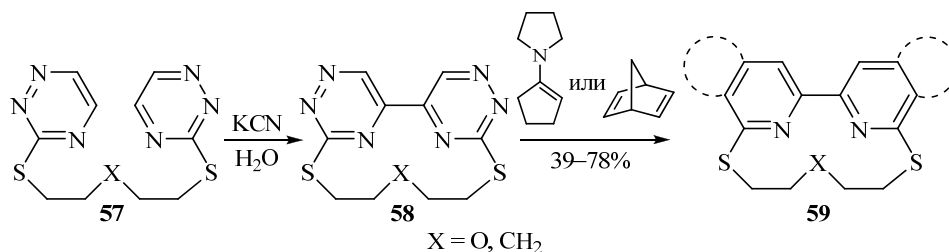
Аналогичный способ используется и для получения соответствующих терпиридинов. Описан одnoreакторный метод получения 5,5''-диэтоксикарбонил-2,2':6',2''-терпиридинов реакцией α -ацетокси- α -хлоро- β -кетоефиров с пиридин-2,6-бисамидразоном и 2,5-норборнадиеном. Реакция протекает через соответствующий бистриазинилпиридин, который немедленно трансформируется в терпиридин [46].

6-Фенил-2,2'-бипиридины хорошо известны как C,N,N-лиганды для получения люминесцентных циклометаллокомплексов платины(II). Фенилбипиридины **55** и **56**, несущие различные ароматические заместители в центральном пиридиновом цикле, были получены реакцией Дильса–Альдера 3-(пиридин-2-ил)-6-фенил-1,2,4-триазина (**54**) с арилацетиленами. Арилацетилены – малоактивные диенофилы в реакциях Дильса–Альдера с обратными электронными требованиями, поэтому обсуждаемая реакция протекает при длительном кипячении в высококипящем растворителе (1,2-дихлорбензол). В результате образуются два региоизомера, причём пространственно более затруднённый бипиридин **56** оказывается основным продуктом (выход 20–86%), в то время как выход изомера **55** не превышает 18%. Авторы объясняют наблюдаемую необычную (ср. с получением станнилпиридина **32**) региоселективность

л,π-взаимодействием в переходном состоянии арилацетилен с внешним пиридиновым циклом в исходном триазине **54** [47, 48].

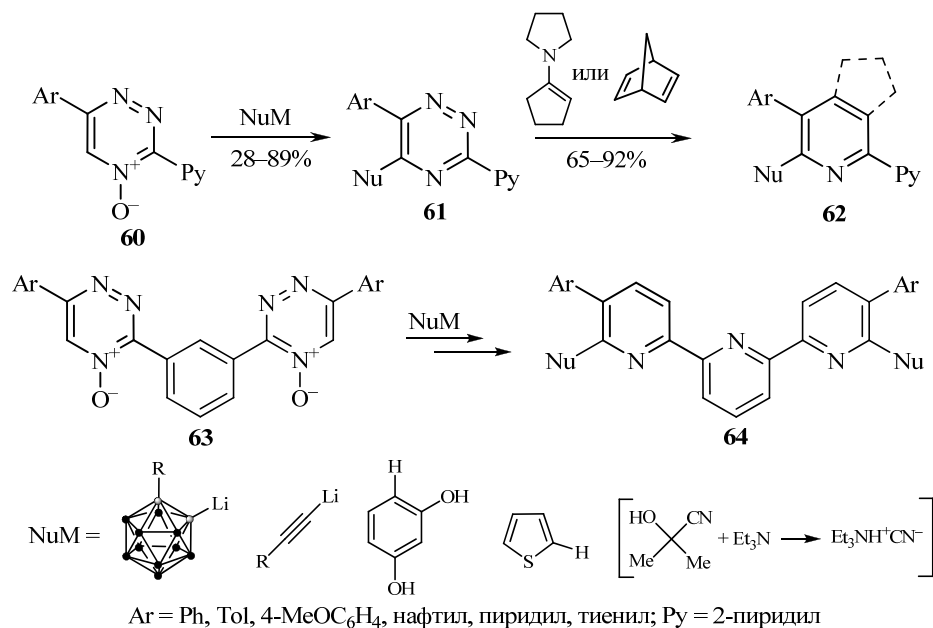


Битриазины, получаемые димеризацией 3-метилтио-1,2,4-триазинов под действием KCN, легко реагируют с норборнадиеном или морфолиноциклопентеном с образованием соответствующих бипиридинов [49, 50]. Этот метод использован в синтезе тиокраунэфиров **59**, несущих фрагмент бипиридина. Так, циклизация тиоподандов с концевыми триазинами **57** под действием KCN приводит к тиоэфирам с битриазинным фрагментом **58**, которые при нагревании с 2,5-норборнадиеном или пирролидиноциклопентеном дают соответствующие тиоэферы **59** [51–53].



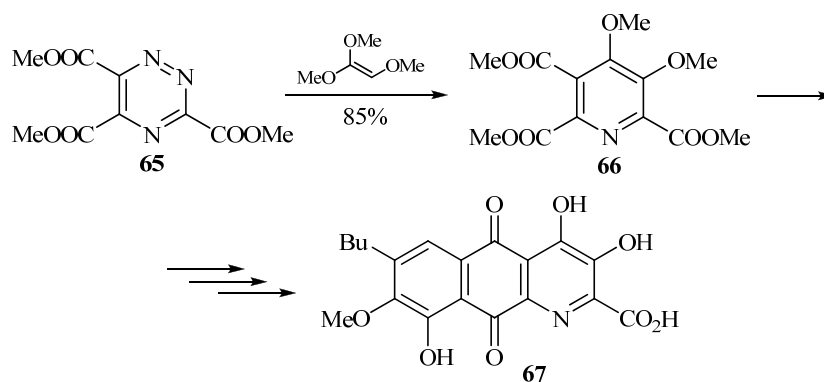
Благодаря высокой электрофильности 1,2,4-триазины легко вступают в реакции присоединения или замещения с нуклеофилами, что широко используется для получения разнообразных функциональных производных триазина. Особенно выделяются реакции 1,2,4-триазин-4-оксидов с С-нуклеофилами, которые позволяют вводить различные заместители в положение 5 триазинового цикла напрямую [54]. Объединение высокой реакционной способности 1,2,4-триазинов в реакциях с нуклеофилами с возможностью их трансформации в пиридины в результате реакции Дильса–Альдера позволяет получать новые функциональные производные пиридина [55]. Этот способ оказался особенно плодотворным в синтезе новых лигандов би- и терпиридинового ряда. Введение определённых заместителей позволяет в рамках этого метода придавать те или иные свойства как лигандам, так и их металлокомплексам.

Так, 3-пиридил-1,2,4-триазин-4-оксиды **60** легко цианируются в реакции с ацетонцианогидрином в присутствии триэтиламина с образованием 3-пиридил-5-циано-1,2,4-триазинов **61** (Nu = CN). Наличие нитрильной группы облегчает последующую реакцию Дильса–Альдера триазинов **61** с 2,5-норборнадиеном или морфолиноциклопентеном, которая приводит к 6-циано-2,2'-бипиридинам **62** (Nu = CN) [56]. Этим же способом из бистриазинилпиридин-*N,N'*-диоксида получены 6,6"-дициано-2,2':6,2"-терпиридины [57–59]. Нитрильная группа может быть в дальнейшем превращена в карбоксильную, гидроксиметильную, аминометильную, что расширяет и модифицирует хелатирующий узел лиганда [58, 59]. Кроме цианид-аниона в предложенном методе использовались различные С-нуклеофилы: литийкарбораны [60, 61], ацетилениды лития, тиофен, резорцин [62]. Во всех случаях были получены новые лиганды – бипиридины **62** или терпиридины **64** с модифицированным хелатирующим узлом.

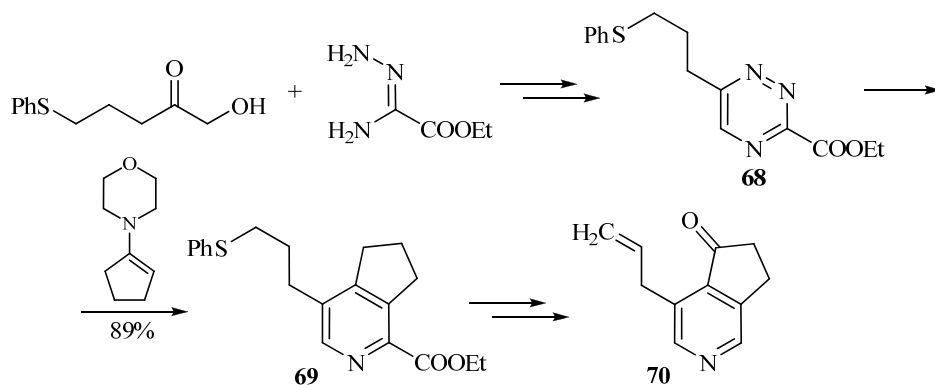


Возможность легкой и широкой модификации олигопиридинов позволяет использовать описанный выше метод для получения новых соединений с полезными свойствами. В частности, предложен синтез новых мезогенных 1,2,4-триазинов и их превращение в пиридины или цианопиридины, обладающие жидкокристаллическими свойствами [63]. Другие примеры получения жидкокристаллических пиридинов и их металлокомплексов представлены в работах [64–67].

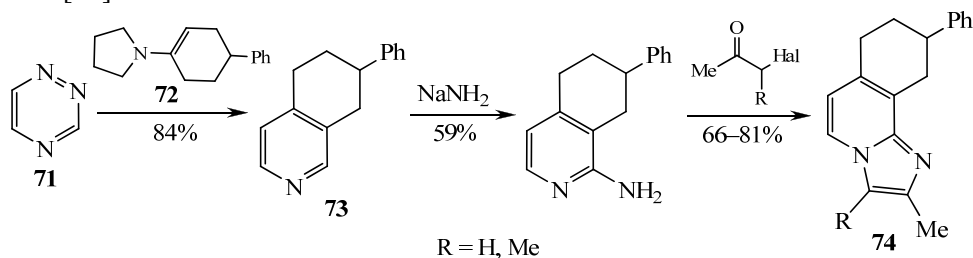
Отдельно стоит рассмотреть примеры использования реакции Дильса–Альдера 1,2,4-триазинов в полном синтезе природных соединений. Часто этот способ становится самым простым или даже единственным путём к ключевым интермедиатам. Например, полный синтез природного азаантрахинона фомазарина **67** основан на получении промежуточного 3,4-диметоксипиридин-2,5,6-трикарбоксилата (**66**) в реакции 1,2,4-триазин-3,5,6-трикарбоксилата (**65**) с 1,1,2-триметоксиэтаном [68].



Эффективный синтез алкалоидов серии луизианина, проявляющих антибактериальную и противоопухолевую активность, также оказался возможным благодаря использованию реакции Дильса–Альдера. Например, ключевой стадией синтеза луизианина С (**70**) служит образование циклопентенопиридина **69** при нагревании триазина **68** с морфолиноциклопентеном [69, 70].

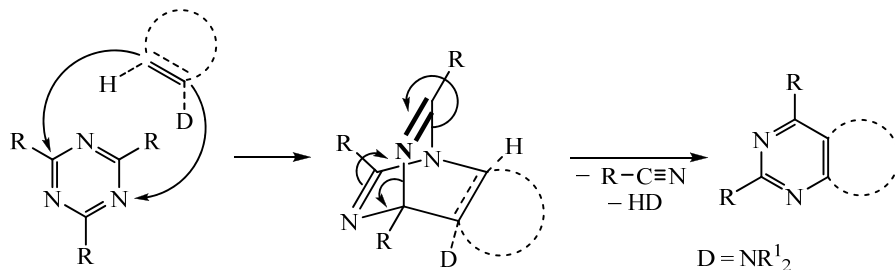


Реакция Дильса–Альдера незамещённого 1,2,4-триазина (**71**) с 1-(4-фенилциклогекс-1-ен-1-ил)пирролидином (**72**) приводит к 7-фенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолину **73**, который является важнейшим полупродуктом в синтезе тетрагидроимидазо[2,1-*a*]изохинолина **74** – ингибитора секреции желудочного сока [71].



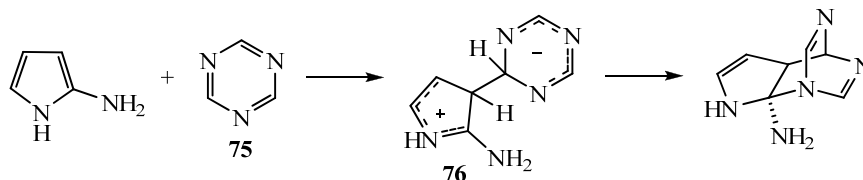
1,3,5-Триазины как диены

В цикле 1,3,5-триазина нет 1,2-сочленённых гетероатомов, поэтому единственная возможность стабилизации первоначально образующегося циклоаддукта связана с выбросом молекулы нитрила. [4+2]-Циклоприсоединение возможно только по одному из атомов азота и атому углерода в γ -положении к нему. Очевидно, что такое присоединение должно быть региоселективным.

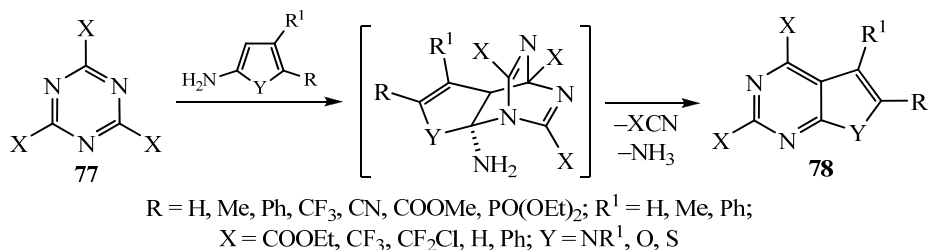


Приведённые в начале обзора данные расчёта граничных орбиталей и зарядов показывают, что низшая свободная молекулярная орбиталь локализована в основном на атоме углерода. Такая структура, а также значительная разница в электронной плотности на атомах азота и углерода способствуют нуклеофильному присоединению по этому атому углерода, а не синхронной реакции циклоприсоединения. Квантово-химические расчёты с применением *ab initio* (MP2), выполненные для реакций Дильса–Альдера 1,3,5-триазина (**75**) с 2-аминопирролом, также предсказывают, что образование циклоаддукта происходит по ступенчатому механизму, включающему нуклеофильное

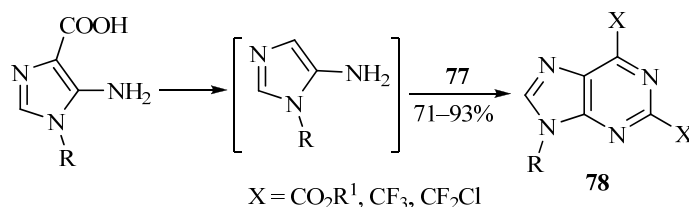
присоединение гетариламина к атому углерода 1,3,5-триазинового цикла с последующей циклизацией аддукта **76** [72, 73]. Этот механизм подтверждён при изучении реакции 1-*tert*-бутил-2-аминопиррола с 2,4,6-трис(трифторметил)-1,3,5-триазином методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N и ^{19}F спектроскопии [74].



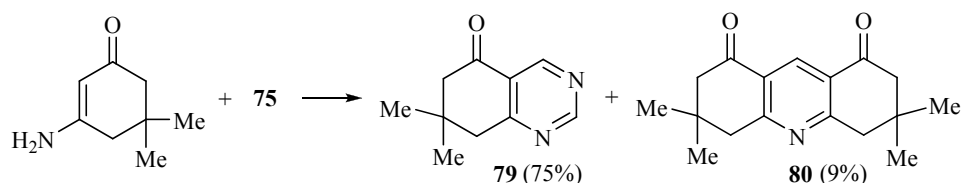
Взаимодействие 1,3,5-триазинов **77** с 2-аминотиофенкарбоновой кислотой, из которой в условиях реакции генерируется действующий диенофил 2-аминотиофен, даёт тиено[2,3-*d*]пиримидины **78** ($\text{Y} = \text{S}$) [75]. Аналогично триазины **77** реагируют с 2-аминопирролом [76, 77], 2-аминоиндолом [78] и аминифураном [79, 80], образуя соответствующие конденсированные гетероциклические системы **78** ($\text{Y} = \text{NR}^1, \text{O}$).



В большинстве случаев для повышения реакционной способности в 1,3,5-триазиновое кольцо вводят электроноакцепторные группировки, например сложноэфирную или трифторметильную. Так, 2,4,6-трис(трифторметил)-1,3,5-триазин (**77**) ($\text{X} = \text{CF}_3$) реагирует с 5-аминоимидазолом, генерируемым *in situ* из 5-аминоимидазол-4-карбоновой кислоты, уже при $0\text{ }^\circ\text{C}$ с образованием 2,6-бис(трифторметил)пурина **78** с высоким выходом [81, 82].



Описана реакция незамещённого 1,3,5-триазина **75** с енамином, полученным из димедона. При этом триазин **75** может реагировать как с одной молекулой енамина, так и с двумя. В последнем случае реализуется двойной каскад реакций Дильса–Альдера, ретро-Дильса–Альдера и ароматизации: сначала с триазином **75**, а затем с образовавшимся бициклическим пиридином **79**, что приводит к трициклическому пиридину **80** [83].

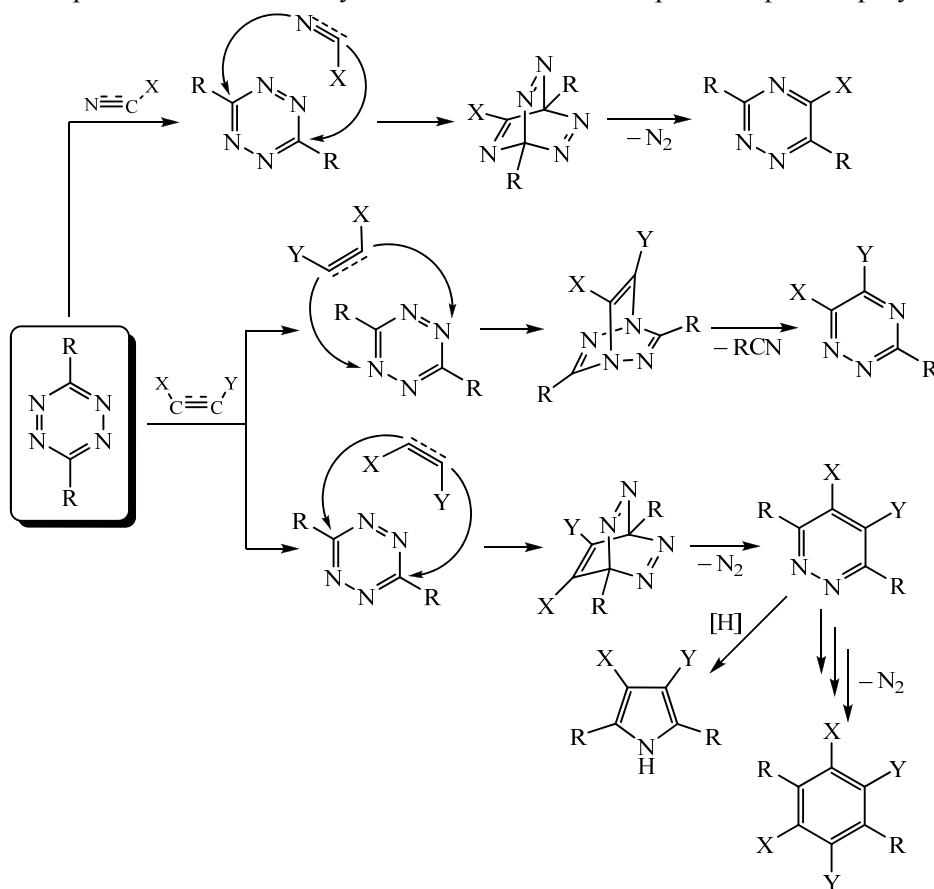


Тетразины как диены

Благодаря присутствию сразу четырех атомов азота в цикле, тетразины ещё более реакционно-способны по отношению к нуклеофильным агентам, чем триазины, в том числе и в реакциях Дильса–Альдера с обратными электронными требованиями. Тетразины вполне могут конкурировать с триазинами по широте использования их реакций [4+2]-циклоприсоединения с образованием новых гетероциклических систем, в синтезе азалигандов и целенаправленном синтезе природных соединений. Кроме того, благодаря своей исключительной реакционной способности, тетразины находят широкое применение в click-реакциях для функционализации различных материалов.

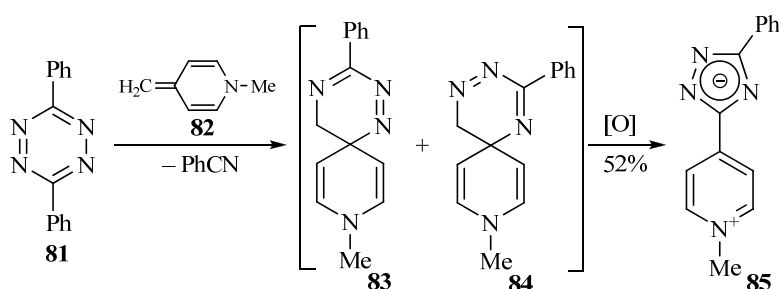
Поскольку данные о реакции Дильса–Альдера 1,2,3,4-тетразинов и 1,2,3,5-тетразинов в литературе отсутствуют, далее под тетразинами будут подразумеваться 1,2,4,5-тетразины (*s*-тетразины). Основные аспекты синтетической химии тетразинов до 2007 г., включая методы их синтеза и функционализации, а также отдельные примеры реакций Дильса–Альдера рассмотрены в обзоре [84]. Ниже реакция [4+2]-циклоприсоединения тетразинов представлена как метод построения новых гетероциклических систем.

Тетразины, подобно триазинам, могут вступать в реакцию Дильса–Альдера несколькими путями. [4+2]-Циклоприсоединение может протекать как по атомам углерода C-3,6, так и по атомам азота N-1,4. В первом случае в результате присоединения C,C-диенофила и последующего высвобождения молекулы азота происходит образование пиридазинового цикла. Если циклоприсоединение идёт с участием азотистого гетеродиенофила образуется

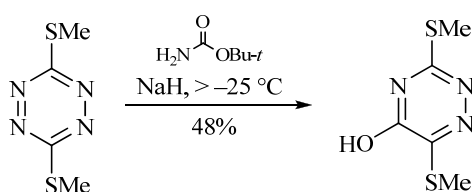


1,2,4-триазиновый цикл. Также 1,2,4-триазиновая система формируется и при присоединении С,С-диенофила по атомам азота тетразина с последующим отщеплением молекулы нитрила. Из перечисленных путей наиболее исследован "классический" вариант циклоприсоединения к тетразинам, ведущий к образованию пиридазинов. Образование пиридазинов, в свою очередь, позволяет использовать тетразины в синтезе и других ароматических систем – пирролов и бензолов.

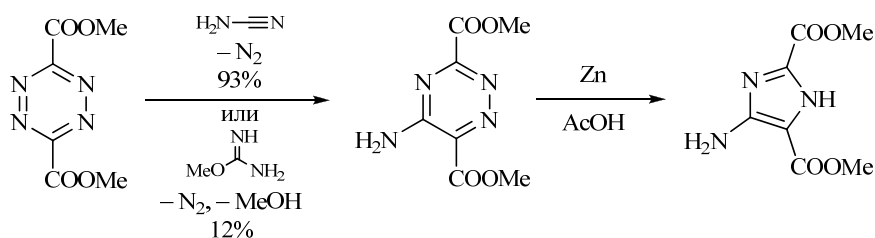
Примеры реакций Дильса–Альдера с образованием 1,2,4-триазинов единичны. Так, присоединение 1-метил-4-метилена-1,4-дигидропиридина (**82**) к дифенилтетразину **81** приводит к образованию триазола **85**. Авторы предполагают, что реакция идёт через промежуточные спиротриазины **83** и **84**, образующиеся в результате циклоприсоединения диенофила к атомам N-1,4 тетразина и последующего элиминирования молекулы бензонитрила. Подобная региоселективность объясняется пространственными затруднениями при образовании циклоаддукта с участием атомов углерода тетразина [85].



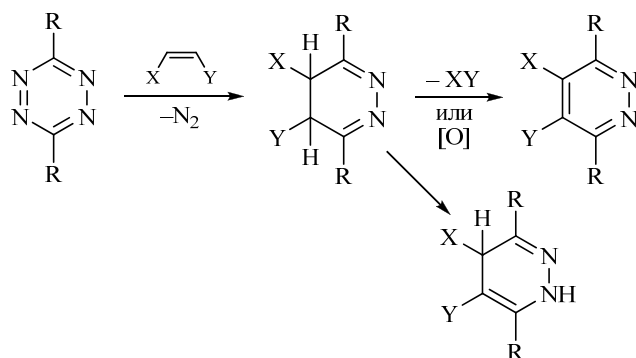
Использование гетеродиенофилов также позволяет трансформировать тетразиновый цикл в 1,2,4-триазиновый. В качестве подобных диенофилов используются карбаматы, *O*-алкилизомочевины, цианамид [86].



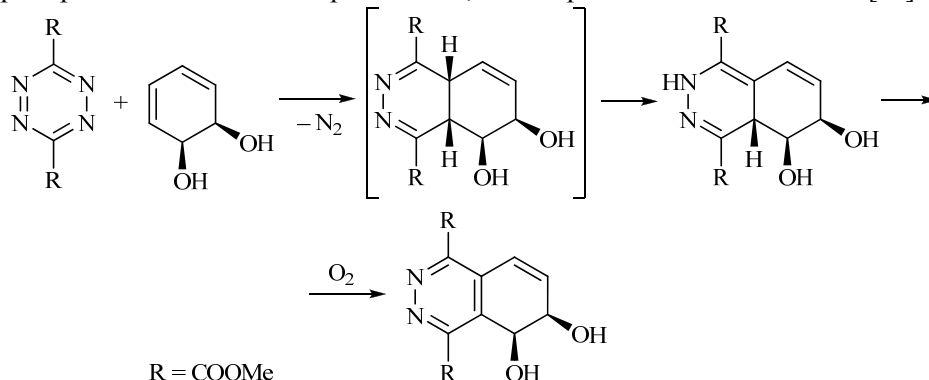
Полученные таким способом триазины могут выступать в роли предшественников в синтезе других гетероциклов – имидазолов. Последние образуются в результате восстановительного сужения цикла [87].



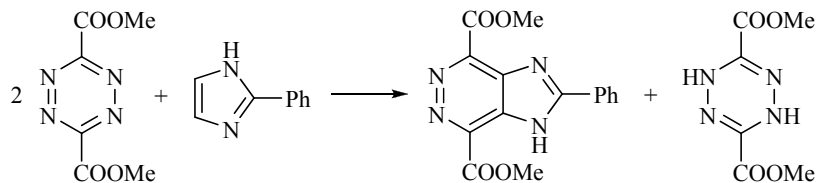
Наиболее исследованы реакции тетразинов с образованием пиридазиновых систем. Образование ароматического пиридазина требует наличия в структуре олефинового диенофила подходящей уходящей группы. В противном случае реакция останавливается на стадии образования дигидропиридазина, чья дальнейшая ароматизация требует участия окислителя.



Окислительный путь ароматизации продукта можно продемонстрировать на примере взаимодействия тетразинов с 5,6-дигидроксициклогексадиеном [88].



В некоторых случаях окисление дигидроаддукта может протекать самопроизвольно за счёт второй молекулы исходного тетразина, выступающей в качестве окислителя [89].

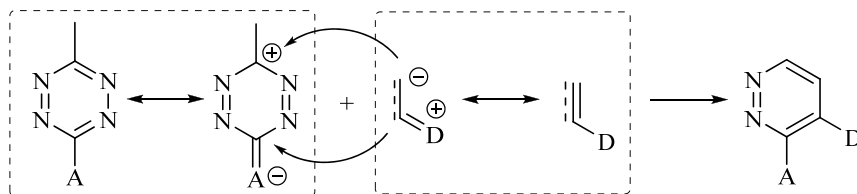


Наиболее активными диенофилами, обеспечивающими *авто*-ароматизацию продуктов циклоприсоединения, являются енамины, за ними следуют эфиры енолов и винилацетаты. По наблюдениям, лимитирующей стадией в реакциях тетразинов с олефинами является именно стадия ароматизации, поэтому характер уходящей группы во многом определяет скорость реакции. Для ускорения реакции за счёт облегчения отщепления уходящей группы в реакционную смесь добавляют протонирующие агенты, например трифторуксусную кислоту [90]. Другим распространённым методом является проведение реакции при активации микроволновым излучением, что позволяет сократить время реакции от нескольких дней до нескольких часов [91].

Ацетиленовые производные как диенофилы значительно уступают по реакционной способности алкенам. Так, например, скорость реакции с инаминами в десятки раз ниже реакций с енаминами. В случае ацетиленов лимитирующей стадией является присоединение диенофила, поскольку вторая стадия – высвобождение молекулы азота – протекает очень легко, практически безбарьерно, что подтверждается как экспериментальными наблюдениями, так и квантово-химическими расчётами [92–94].

Электроноакцепторные группы в исходном тетразине приводят к понижению энергии НСМО молекулы, облегчая присоединение электроноизбыточного диенофила [95, 96].

Важным аспектом циклоприсоединения к тетразинам с различными заместителями при атомах С-3,6 является региоселективность реакции. Региоселективность циклоприсоединения контролируется несколькими факторами: локализацией НСМО молекулы несимметричного тетразина, локализацией ВЗМО диенофила, а также стерическими факторами. При отсутствии пространственных затруднений циклоприсоединение протекает таким образом, что более электроноакцепторный заместитель тетразина оказывается в продукте в *орто*-положении по отношению к электронодонорному заместителю диенофила.

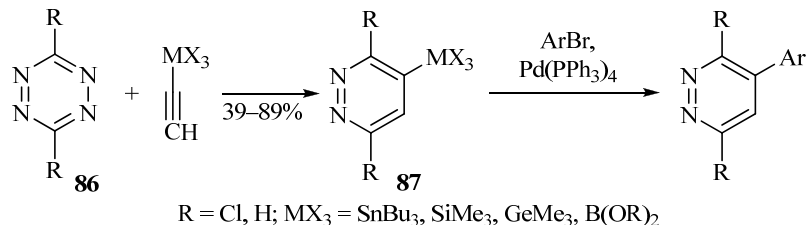


Так, 6-алкилтио-3-амино-1,2,4,5-тетразины преимущественно образуют продукты присоединения с донорным заместителем в положении 4 пиридазинового цикла [97]. Аналогичные результаты получены и для несимметричных 6-алкилтио-3-алкокси-1,2,4,5-тетразинов [98].

Однако в случае объёмных заместителей в тетразиновом цикле региоселективность может кардинально изменяться. Так, использование 3-метилсульфинил-6-метилтио-1,2,4,5-тетразина в качестве азида приводит к обратной региоселективности, по-видимому, из-за пространственных затруднений, создаваемых тионильной группой [99]. Подобное же влияние наблюдалось в реакции тетразина с объёмными ароматическими заместителями и диенофила, несущего циклоалкильные заместители [100].

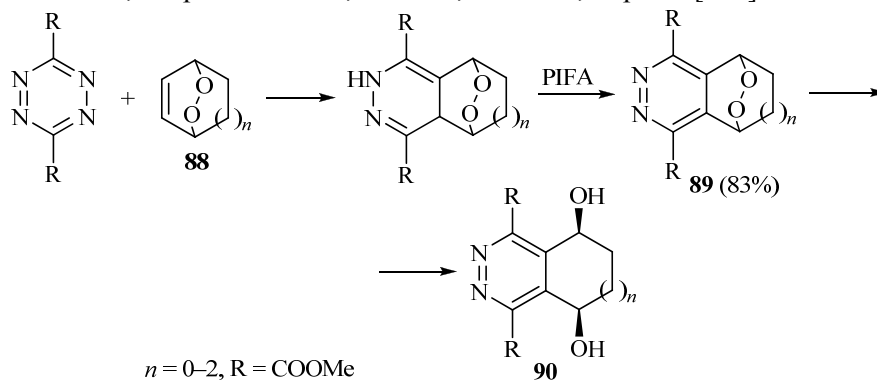
Несмотря на то, что спектр исходных тетразинов достаточно ограничен, огромное число доступных диенофилов позволяет конструировать на их основе разнообразные гетероциклические системы. В зависимости от типа диенофила можно получить широкий ряд замещённых пиридазинов и дигидропиридазинов, конденсированные системы и спироциклы, бициклические аза-структуры и полиазины.

Так, взаимодействие тетразинов **86** с элементоорганическими производными ацетиленов даёт пиридазины **87**, пригодные для дальнейшей функционализации пиридазинового кольца путём катализируемых комплексами палладия реакций кросс-сочетания [101, 102]. Подобным же образом использование алкинилборонатов в качестве диенофилов позволяет получить пиридазилборонаты – ценные реагенты для реакций кросс-сочетания по Сузуки [103].

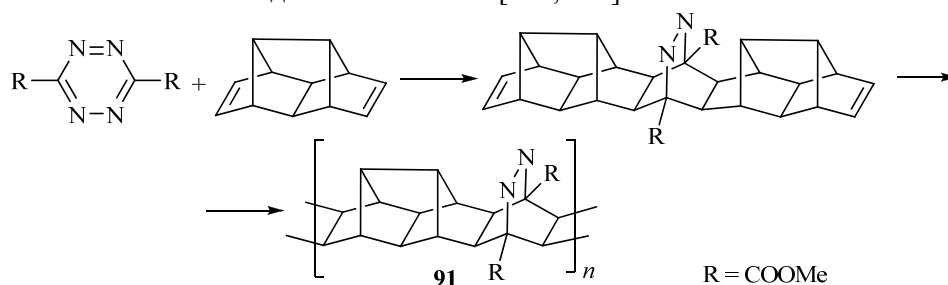


Разнообразные конденсированные системы могут быть построены с участием циклических диенофилов. Так, реакция 3,6-диметоксикарбонил-1,2,4,5-тетразина с линейными или угловыми фурукумаринами позволяет

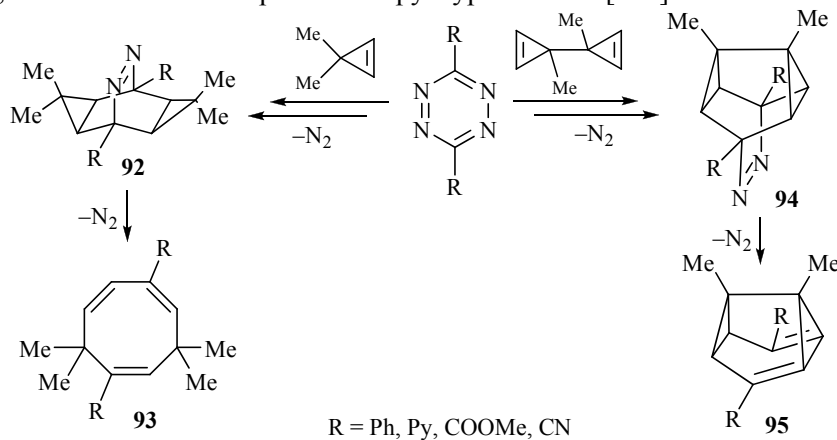
получить пиридазинофурукумарины – азааналоги бензо[*j*]ангелицина и бензо[*h*]псоралена [104, 105]. Использование бензофурана как диенофила открыло путь к ряду пиридазинопсораленов [106]. Весьма эффективными диенофилами при построении конденсированных структур на основе тетразина оказались эндоперекиси циклоалкенов **88**. Продукты подобного взаимодействия – пиридазины **89** могут быть далее трансформированы в циклоалкан-*цис*-диоли **90**, гидроксикетоны, хиноны, лактамы, пирены [107].



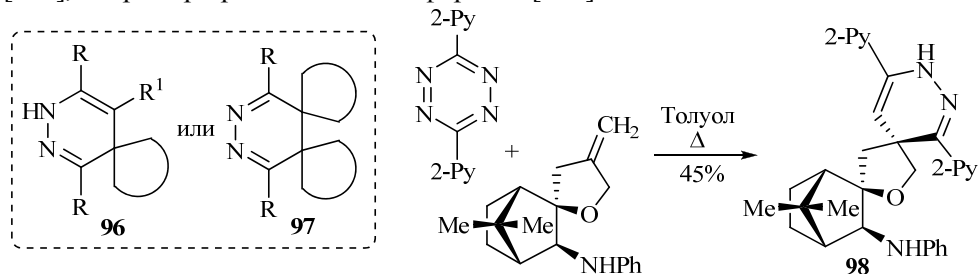
В синтезе сложных полициклических конденсированных систем на основе тетразинов используется возможность повторного циклоприсоединения диенофила к пиридазиновому продукту. Например, за счёт двойного последовательного присоединения к тетразину бис-алкенов, таких как полиборнаны, пентациклические диены, получены полициклические структуры **91**, в которых образующийся из тетразина диазабициклооктеновый фрагмент выступает в качестве жёсткого соединительного звена [108, 109].



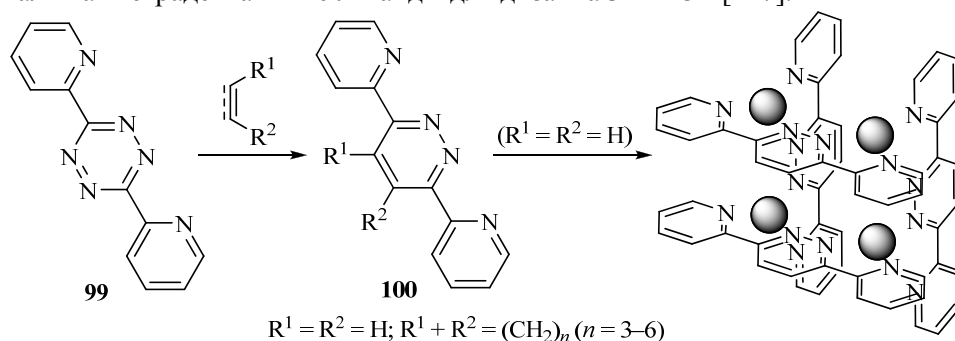
При использовании в качестве диенофилов напряжённых циклопропенов образуются диазаноркарADIены **92** [110], гомобензолы, циклооктатриены **93** [111], а также сложные каркасные структуры **94** и **95** [112].



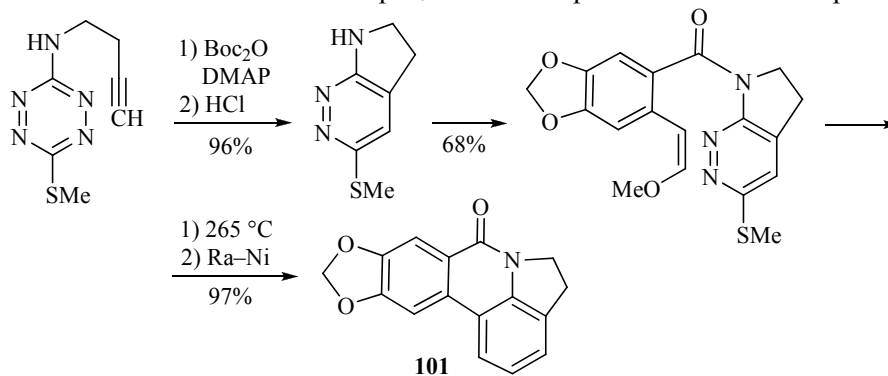
Реакции Дильса–Альдера тетразинов с циклическими олефинами, содержащими экзоциклическую двойную связь, позволяют получать спироциклические системы с двумя или тремя циклами (структуры **96** и **97** соответственно) [100]. Описаны также стереоселективные синтезы асимметрических структур [113], например производных камфоры **98** [114].



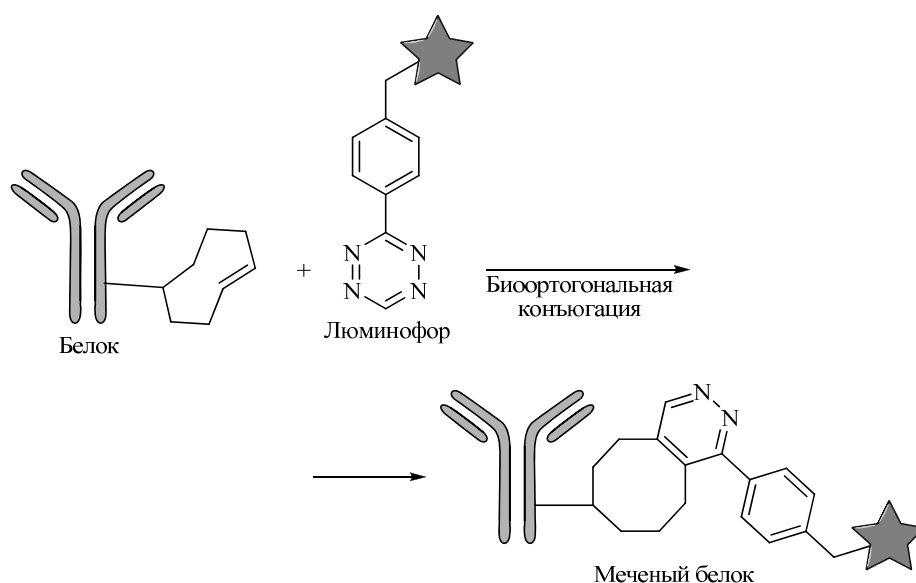
Синтетический потенциал тетразинов в реакциях Дильса–Альдера особенно успешно используется в дизайне азотистых лигандов. Так, 3,6-дипиридил-1,2,4,5-тетразин **99** и получаемые из него пиридазины **100** представляют собой удобные строительные блоки для построения металлоорганических каркасных структур (metal-organic framework – MOF). Реакции циклоприсоединения создают возможность дополнительной функционализации лигандов, позволяя управлять архитектурой создаваемых MOF и придавать им дополнительные свойства [115]. На основе широкого ряда циклических диенов и триенов синтезировано семейство политопных пиридазиновых лигандов различной пространственной геометрии [116]. Полученные из незамещённого тетразина 4,4'-бипиридазин и конденсированный пиридазино[4,5-*d*]пиридазин использовали как тетрадентатные лиганды для дизайна 3D MOF [117].



Циклоприсоединение к тетразинам традиционно остаётся эффективным инструментом в целенаправленном синтезе природных соединений и их аналогов. В качестве иллюстрации можно привести синтез ликоринового



Тетразины находят всё более широкое применение в click-химии: для моментальной функционализации биологических объектов, полимерных материалов и наноструктур. Высокая реакционная способность тетразинов по отношению к диенофилам позволяет использовать их как соединительные элементы для быстрой конъюгации различных маркеров к биологическим объектам. Этот метод функционализации биомолекул в живых системах, вызвавший целую лавину публикаций в последние годы, получил название биоортогональной химии. Принцип метода заключается в быстром взаимодействии тетразина, соединённого с какой-либо сигнальной системой, например люминесцентным или радиоактивным маркером, с биомолекулой, функционализированной подходящим диенофилом, в качестве которого чаще всего используется *транс*-циклооктен. Высокая скорость реакции позволяет применять этот метод даже при исключительно низких концентрациях реагентов, что особенно важно для использования в живых системах [133, 134].



Поскольку аспекты биоортогональной химии представляют отдельное направление и не входят в рамки данного обзора по гетероциклической химии, отметим только, что за последний год было опубликовано несколько обзоров в этой области, в том числе охватывающих прогресс тетразиновой химии в этом направлении [135, 136].

Также следует отметить, что click-реакции тетразинов уже вышли за пределы биоортогональной химии. Так, тетразиновый метод был использован для пост-синтетической модификации MOF [137], для функционализации и сочленения полимеров в мягких условиях без каких-либо катализаторов [138].

За последние 15 лет методология, основанная на реакции Дильса–Альдера с обратными электронными требованиями полиазинов, получила существенное развитие. Множество примеров демонстрируют синтетическую ценность этого метода, который позволяет проводить направленную функционализацию моно- или диазинов, получать новые гетероциклические системы или, исходя из доступных реагентов с применением простых процедур, осуществлять целевой синтез соединений, получение которых другим способом крайне затруднено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. D. Anderson, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 12285 (2011).
2. D. L. Boger, *Chem. Rev.*, **86**, 781 (1986).
3. H. Neunhoeffer, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Eds.), Pergamon Press, Oxford, 1996, vol. 6, p. 507.
4. J. Sauer, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Eds.), Pergamon Press, Oxford, 1996, vol. 6, p. 901.
5. F. Neese, *ORCA – an ab initio, Density Functional and Semiempirical Program Package*, Version 2.9.0, Max-Planck-Institute for Bioinorganic Chemistry, Mülheim a. d. Ruhr, 2012.
6. E. D. Anderson, D. L. Boger, *Org. Lett.*, **13**, 2492 (2011).
7. P. Rooshenas, K. Hof, P. R. Schreiner, C. M. Williams, *Eur. J. Org. Chem.*, 983 (2011).
8. V. N. Kozhevnikov, M. M. Ustinova, P. A. Slepukhin, A. Santoro, D. W. Bruce, D. N. Kozhevnikov, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4096 (2008).
9. D. N. Kozhevnikov, V. N. Kozhevnikov, M. M. Ustinova, A. Santoro, D. W. Bruce, B. Koenig, R. Czerwieńiec, T. Fischer, M. Zabel, H. Yersin, *Inorg. Chem.*, **48**, 4179 (2009).
10. S. A. Raw, R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.*, 508 (2004).
11. S. A. Raw, R. J. K. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 12260 (2004).
12. Y. F. Sainz, S. A. Raw, R. J. K. Taylor, *J. Org. Chem.*, **70**, 10086 (2005).
13. W. J. Bromley, M. Gibson, S. Lang, S. A. Raw, A. C. Whitwood, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron*, **63**, 6004 (2007).
14. В. Н. Кожевников, Д. Н. Кожевников, О. В. Шабунина, Н. Н. Катаева, С. А. Ющук, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2122 (2005).
15. Z. Wan, J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7495 (1997).
16. B. R. Lahue, Z.-K. Wan, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **68**, 4345 (2003).
17. Z.-K. Wan, J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2487 (1998).
18. C. W. Lindsley, D. D. Wisnoski, Y. Wang, W. H. Leister, Z. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4495 (2003).
19. S. C. Benson, L. Lee, L. Yang, J. K. Snyder, *Tetrahedron*, **56**, 1165 (2000).
20. N. Catozzi, W. J. Bromley, P. Wasnaire, M. Gibson, R. J. K. Taylor, *Synlett*, 2217 (2007).
21. S. P. Stanforth, B. Tarbit, M. D. Watson, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6015 (2002).
22. S. P. Stanforth, B. Tarbit, M. D. Watson, *Tetrahedron*, **60**, 8893 (2004).
23. D. Branowska, O. Siuchta, Z. Karczmarzyk, W. Wysocki, E. Wolińska, M. Mojzycz, R. Kawęcki, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 7054 (2011).
24. J. Sauer, D. K. Heldmann, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2549 (1998).
25. G. R. Pabst, J. Sauer, *Tetrahedron*, **55**, 5067 (1999).
26. Y. Hajbi, F. Suzenet, M. Khouili, S. Lazar, G. Guillaumet, *Tetrahedron*, **63**, 8286 (2007).
27. Y. Hajbi, F. Suzenet, M. Khouili, S. Lazar, G. Guillaumet, *Synthesis*, 1349 (2010).
28. N. N. Mochulskaya, A. A. Andreiko, V. N. Charushin, B. V. Shulgin, D. V. Raikov, V. I. Solomonov, *Mendeleev Commun.*, **11**, 19 (2001).
29. O. C. Pfüller, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8821 (1998).
30. B. Shi, W. Lewis, I. B. Campbell, C. J. Moody, *Org. Lett.*, **11**, 3686 (2009).
31. M. Altuna-Urquijo, A. Gehre, S. P. Stanforth, B. Tarbit, *Tetrahedron*, **65**, 975 (2009).
32. A. M. Prokhorov, P. A. Slepukhin, V. L. Rusinov, V. N. Kalinin, D. N. Kozhevnikov, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 3785 (2008).
33. G. R. Pabst, O. C. Pfüller, J. Sauer, *Tetrahedron*, **55**, 5047 (1999).
34. J. Sauer, D. K. Heldmann, G. R. Pabst, *Eur. J. Org. Chem.*, 313 (1999).
35. G. R. Pabst, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6687 (1998).
36. G. R. Pabst, K. Schmid, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6691 (1998).
37. G. R. Pabst, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8817 (1998).
38. G. R. Pabst, O. C. Pfüller, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8825 (1998).

39. V. N. Kozhevnikov, D. N. Kozhevnikov, O. V. Shabunina, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1521 (2005).
40. D. N. Kozhevnikov, O. V. Shabunina, D. S. Kopchuk, P. A. Slepukhin, V. N. Kozhevnikov, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 7025 (2006).
41. V. N. Kozhevnikov, O. V. Shabunina, D. S. Kopchuk, M. M. Ustinova, B. König, D. N. Kozhevnikov, *Tetrahedron*, **64**, 8963 (2008).
42. V. N. Kozhevnikov, D. N. Kozhevnikov, O. V. Shabunina, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1791 (2005).
43. S. P. Stanforth, B. Tarbit, M. D. Watson, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 693 (2003).
44. A. Gehre, S. P. Stanforth, B. Tarbit, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 6974 (2007).
45. A. Gehre, S. P. Stanforth, B. Tarbit, *Tetrahedron*, **65**, 1115 (2009).
46. A. Gehre, S. P. Stanforth, B. Tarbit, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4720 (2008).
47. S. Diring, P. Retailleau, R. Ziessel, *Synlett*, 3027 (2007).
48. S. Diring, P. Retailleau, R. Ziessel, *J. Org. Chem.*, **72**, 10181 (2007).
49. A. Rykowski, D. Branowska, J. Kielak, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3657 (2000).
50. J. Ławecka, B. Bujnicki, J. Drabowicz, A. Rykowski, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 719 (2008).
51. J. Ławecka, E. Olender, P. Piszcz, A. Rykowski, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 723 (2008).
52. J. Ławecka, Z. Karczmarzyk, E. Wolińska, D. Branowska, A. Rykowski, *Eur. J. Org. Chem.*, 4868 (2010).
53. J. Ławecka, Z. Karczmarzyk, E. Wolińska, E. Olender, D. Branowska, A. Rykowski, *Tetrahedron*, **67**, 3098 (2011).
54. D. N. Kozhevnikov, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky (Ed.), 2002, vol. 82, p. 261.
55. D. N. Kozhevnikov, V. N. Kozhevnikov, T. V. Nikitina, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, H. Neunhoffer, *Mendeleev Commun.*, **12**, 30 (2002).
56. V. N. Kozhevnikov, D. N. Kozhevnikov, T. V. Nikitina, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, M. Zabel, B. Koenig, *J. Org. Chem.*, **68**, 2882 (2003).
57. D. N. Kozhevnikov, V. N. Kozhevnikov, T. V. Nikitina, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, I. L. Eremenko, G. G. Aleksandrov, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4923 (2002).
58. V. N. Kozhevnikov, D. N. Kozhevnikov, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, B. König *Synthesis*, 2400 (2003).
59. A. M. Prokhorov, V. N. Kozhevnikov, D. S. Kopchuk, H. Bernard, N. Le Bris, R. Tripier, H. Handel, B. Koenig, D. N. Kozhevnikov, *Tetrahedron*, **67**, 597 (2011).
60. A. M. Prokhorov, D. N. Kozhevnikov, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, I. V. Glukhov, M. Y. Antipin, O. N. Kazheva, A. N. Chekhlov, O. A. Dyachenko, *Organometallics*, **25**, 2972 (2006).
61. A. M. Prokhorov, P. A. Slepukhin, V. L. Rusinov, V. N. Kalinin, D. N. Kozhevnikov, *Chem. Commun.*, 7713 (2011).
62. D. N. Kozhevnikov, V. N. Kozhevnikov, A. M. Prokhorov, M. M. Ustinova, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, G. G. Aleksandrov, B. König, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 869 (2006).
63. V. N. Kozhevnikov, S. J. Cowling, P. B. Karadakov, D. W. Bruce, *J. Mater. Chem.*, **18**, 1703 (2008).
64. V. N. Kozhevnikov, A. C. Whitwood, D. W. Bruce, *Chem. Commun.*, 3826 (2007).
65. V. N. Kozhevnikov, B. Donnio, D. W. Bruce, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 6286 (2008).
66. A. Santoro, A. C. Whitwood, J. A. G. Williams, V. N. Kozhevnikov, D. W. Bruce, *Chem. Mater.*, **21**, 3871 (2009).
67. A. Santoro, A. M. Prokhorov, V. N. Kozhevnikov, A. C. Whitwood, B. Donnio, J. A. G. Williams, D. W. Bruce, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 5248 (2011).
68. D. L. Boger, J. Hong, M. Hikota, M. Ishida, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 2471 (1999).
69. N. Catozzi, P. Wasnaire, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 2865 (2008).
70. N. Catozzi, M. G. Edwards, S. A. Raw, P. Wasnaire, R. J. K. Taylor, *J. Org. Chem.*, **74**, 8343 (2009).
71. A. M. Palmer, B. Grobbel, C. Brehm, P. J. Zimmermann, W. Buhr, M. P. Feth, H. C. Holst, W. A. Simon, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 7647 (2007).

72. Z.-X. Yu, Q. Dang, Y.-D. Wu, *J. Org. Chem.*, **66**, 6029 (2001).
73. Z.-X. Yu, Q. Dang, Y.-D. Wu, *J. Org. Chem.*, **70**, 998 (2005).
74. M. De Rosa, D. Arnold, *J. Org. Chem.*, **74**, 319 (2009).
75. Q. Dang, E. Carruli, F. Tian, F. W. Dang, T. Gibson, W. Li, H. Bai, M. Chung, S. J. Hecker, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 2874 (2009).
76. M. De Rosa, D. Arnold, E. Blythe, M. S. Farrell, T. Seals, K. Wills, M. Medved, *Heterocycl. Commun.*, **13**, 97 (2007).
77. Q. Dang, J. E. Gomez-Galeno, *J. Org. Chem.*, **67**, 8703 (2002).
78. G. Xu, L. Zheng, S. Wang, Q. Dang, X. Bai, *Synlett*, 3206 (2009).
79. Q. Dang, Y. Liu, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 6758 (2009).
80. Z.-X. Yu, Q. Dang, Y.-D. Wu, *J. Org. Chem.*, **70**, 998 (2005).
81. Q. Dang, Y. Liu, Z. Sun, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8419 (2001).
82. V. O. Iaroshenko, A. Maalik, D. Ostrovskiy, A. Villinger, A. Spannenberg, P. Langer, *Tetrahedron*, **67**, 8321 (2011).
83. E. R. Bilbao, M. Alvarado, C. F. Masaguer, E. Raviña, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3551 (2002).
84. N. Saracoglu, *Tetrahedron*, **63**, 4199 (2007).
85. X. Zhou, E. G. Kovalev, J. T. Klug, V. Khodorkovsky, *Org. Lett.*, **3**, 1725 (2001).
86. D. L. Boger, R. P. Schaum, R. M. Garbaccio, *J. Org. Chem.*, **63**, 6329 (1998).
87. J. Müller, R. Troschütz, *Synthesis*, 1513 (2006).
88. G. Özer, N. Saracoglu, A. Menzek, M. Balci, *Tetrahedron*, **61**, 1545 (2005).
89. Z.-K. Wan, G. H. C. Woo, J. K. Snyder, *Tetrahedron*, **57**, 5497 (2001).
90. D. R. Soenen, J. M. Zimpleman, D. L. Boger, *J. Org. Chem.*, **68**, 3593 (2003).
91. R. Hoogenboom, B. C. Moore, U. S. Schubert, *J. Org. Chem.*, **71**, 4903 (2006).
92. D. V. Sadasivam, E. Prasad, R. A. Flowers, II, D. M. Birney, *J. Phys. Chem. A*, **110**, 1288 (2006).
93. V. D. Kiselev, E. A. Kashaeva, G. G. Iskhakova, M. Shihab, A. I. Kononov, *Tetrahedron*, **55**, 12201 (1999).
94. E. Gomez-Bengoa, M. D. Helm, A. Plant, J. P. A. Harrity, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 2691 (2007).
95. D. L. Boger, R. P. Schaum, R. M. Garbaccio, *J. Org. Chem.*, **63**, 6329 (1998).
96. G. L. Rusinov, R. I. Ishmetova, N. I. Latosh, I. N. Ganebnych, O. N. Chupakhin, V. A. Potemkin, *Rus. Chem. Bull.*, **49**, 355 (2000).
97. D. L. Boger, R. P. Schaum, R. M. Garbaccio, *J. Org. Chem.* **63**, 6329 (1998).
98. S. M. Sakya, K. K. Groskopf, D. L. Boger, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3805 (1997).
99. A. Hamasaki, R. Ducray, D. L. Boger, *J. Org. Chem.* **71**, 185 (2006).
100. K.-P. Hartmann, M. Heuschmann, *Tetrahedron*, **56**, 4213 (2000).
101. D. K. Heldmann, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5791 (1997).
102. T. J. Sparey, T. Harrison, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5873 (1998).
103. M. D. Helm, J. E. Moore, A. Plant, J. P. A. Harrity, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 3889, (2005).
104. J. C. González-Gómez, L. Santana, E. Uriarte, *Tetrahedron*, **59**, 8171 (2003).
105. J. C. González-Gómez, T. Dedola, L. Santana, E. Uriarte, M. Begala, D. Copez, G. Podda, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 907 (2000).
106. J. C. González-Gómez, L. Santana, E. Uriarte, *Tetrahedron*, **61**, 4805 (2005).
107. G. Özer, N. Saraçoğlu, M. Balci, *J. Org. Chem.*, **68**, 7009 (2003).
108. D. Margetic, M. R. Johnston, E. R. T. Tiekink, R. N. Warrener, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5277 (1998).
109. R. N. Warrener, D. Margetic, A. S. Amarasekara, D. N. Butler, I. B. Mahadevan, R. A. Russell, *Org. Lett.*, **1**, 199 (1999).
110. J. Sauer, P. Bäuerlein, W. Ebenbeck, C. Gousetis, H. Sichert, T. Troll, F. Utz, U. Wallfaher, *Eur. J. Org. Chem.*, 2629 (2001).
111. J. Sauer, P. Bäuerlein, W. Ebenbeck, H.-D. Fühlhuber, C. Gousetis, K. Wernthaler, *Eur. J. Org. Chem.*, 3999 (2001).

112. J. Sauer, P. Bäuerlein, W. Ebenbeck, J. Schuster, I. Sellner, H. Sichert, H. Stimmelmayer, *Eur. J. Org. Chem.*, 791 (2002).
113. J. L. Han, C. W. Ong, *Tetrahedron*, **62**, 8169 (2006).
114. U. Grošelj, A. Meden, B. Stanovnik, J. Svete, *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 2746 (2007).
115. R. Hoogenboom, G. Kickelbick, U. S. Schubert, *Eur. J. Org. Chem.*, 4887 (2003).
116. F. Thérault, A. J. Blake, C. Wilson, N. R. Champness, M. Schröder, *New J. Chem.*, **30**, 1498 (2006).
117. K. V. Domasevitch, P. V. Solntsev, I. A. Gural'skiy, H. Krautscheid, E. B. Rusanov, A. N. Chernega, J. A. K. Howard, *Dalton Trans.*, 3893 (2007).
118. D. L. Boger, S. E. Wolkenberg, *J. Org. Chem.*, **65**, 9120 (2000).
119. S. C. Benson, L. Lee, L. Yang, J. K. Snyder, *Tetrahedron*, **56**, 1165 (2000).
120. S. M. Skaya, T. W. Strohmeyer, S. A. Lang, Y.-I. Lin, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5913 (1997).
121. U. Joshi, S. Josse, M. Pipelier, F. Chevallier, J.-P. Pradère, R. Hazard, S. Legoupy, F. Huet, D. Dubreuil, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 1031 (2004).
122. D. Che, T. Wegge, M. T. Stubbs, G. Seitz, H. Meier, C. Methfessel, *J. Med. Chem.*, **44**, 47 (2001).
123. D. L. Boger, C. W. Boyce, M. A. Labroli, C. A. Schon, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 54 (1999).
124. D. L. Boger, D. R. Soenen, C. W. Boyce, M. P. Hedrick, Q. Jin, *J. Org. Chem.*, **65**, 2479 (2000).
125. A. Hamasaki, J. M. Zimpleman, I. Hwang, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 10767 (2005).
126. D. L. Boger, J. Hong, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 8515 (2001).
127. L. Fu, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 537 (2010).
128. J. S. Oakdale, D. L. Boger, *Org. Lett.*, **12**, 1132 (2010).
129. W. R. Dolbier, A. Mitani, R. D. Warren, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 1325 (2007).
130. S.-H. Chan, C.-Y. Yick, H. N. C. Wong, *Tetrahedron*, **58**, 9413 (2002).
131. S.-C. Chuang, M. Sander, T. Jarrosson, S. James, E. Rozumov, S. I. Khan, Y. Rubin, *J. Org. Chem.*, **72**, 2716 (2007).
132. M. Sander, T. Jarrosson, S.-C. Chuang, S. I. Khan, Y. Rubin, *J. Org. Chem.*, **72**, 2724 (2007).
133. J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *Nat. Chem. Biol.*, **1**, 13 (2005).
134. M. Wiessler, W. Waldeck, C. Kliem, R. Pipkorn, K. Braun, *Int. J. Med. Sci.*, **7**, 19 (2010).
135. K. Devaraj, R. Weissleder, *Acc. Chem. Res.*, **44**, 816 (2011).
136. W. R. Algar, D. E. Prasuhn, M. H. Stewart, T. L. Jennings, J. B. Blanco-Canosa, P. E. Dawson, I. L. Medintz, *Bioconjugate Chem.*, **22**, 825 (2011).
137. C. Chen, C. A. Allen, S. M. Cohen, *Inorg. Chem. (Washington, DC, U. S.)*, **50**, 10534 (2011).
138. C. F. Hansell, P. Espeel, M. M. Stamenović, I. A. Barker, A. P. Dove, F. E. Du Prez, R. K. O'Reilly, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 13828 (2011).

^a Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: aprohor@yandex.ru

Поступило 21.05.2012

^b Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20,
Екатеринбург 620990, Россия
e-mail: dnk@ios.uran.ru