

И. С. Ковалев^а, Д. С. Копчук^{а,б}, Г. В. Зырянов^{а,б*}, П. А. Слепухин^б,
В. Л. Русинов^{а,б}, О. Н. Чупахин^{а,б}

АРИНОВЫЕ ИНТЕРМЕДИАТЫ В СИНТЕЗЕ ПОЛИЯДЕРНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ (ОБЗОР)

Обобщены представленные в литературе примеры получения полиядерных конденсированных гетероциклических систем посредством реакций циклоприсоединения при участии ариновых интермедиатов, генерированных *in situ*.

Ключевые слова: ариновые интермедиаты, диенофилы, полиядерные гетероциклические системы, реакция Дильса–Альдера, циклоприсоединение.

Полиядерные конденсированные и сопряжённые гетероциклические системы ((изо)хинолины, олигопиридины, (бенз)индолы и т. д.) являются перспективными с точки зрения получения эффективных лекарственных препаратов [1, 2], комплексонов для переходных металлов [3], флуоресцентных сенсорных материалов [4], катализаторов для стереоселективного синтеза [5], а также дизайна эффективных OLED-материалов [6]. При построении полиядерных гетероароматических систем типичным является использование реакций гетероциклизации, например, синтеза Скраупа [7], реакции Крёнке [8] и т. д. Данные методы зачастую ограничены труднодоступностью исходных реагентов, применением жёстких условий и многостадийностью процесса. Поэтому весьма продуктивными являются методы синтеза с использованием реакций циклоприсоединения, например, хорошо известный метод построения олигопиридиновых систем взаимодействием соответствующих 1,2,4-триазинов с 2,5-норборнадиеном и различными енаминами [9–11].

Альтернативными и, по нашему мнению, более перспективными методами построения полиядерных гетероциклических систем являются реакции аринов с различными фрагментами циклических и ациклических соединений, содержащих кратные связи и гетероатомы, с гетероатомными биполярфилами, гетероаренаннелирование гетаринами и т. д. В последнее время в свете новых тенденций в органическом синтезе химия аринов претерпевает своего рода ренессанс и отражена в значительном количестве монографий [12], обзорных статей [13–15] и синтетических работ [16, 17]. Данный обзор посвящён способам построения полиядерных гетероароматических систем, основанных на использовании аринов, генерированных *in situ*.

Использование аринов в качестве диенофилов в реакциях Дильса–Альдера

Арины имеют в своей структуре тройную связь. В отличие от алкинов, в которых негибридизованные π -орбитали расположены вдоль оси молекулы сверху и снизу с целью достижения максимального перекрытия орбиталей,

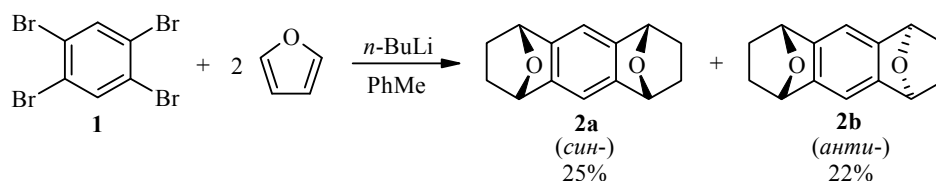
* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звёздочкой.

в аринах π -орбитали разобщены (так как в этом случае тройная связь размещается в циклической молекуле). Как следствие, эффективное перекрывание π -орбиталей отсутствует.

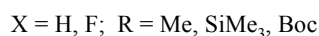
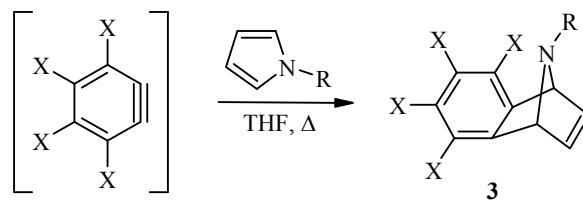
Из-за наличия нелинейной тройной связи в шестичленном цикле арины проявляют ярко выраженные свойства диенофилов в реакциях Дильса–Альдера с сопряжёнными диенами и их гетероатомными аналогами.

Взаимодействие с циклическими диенами

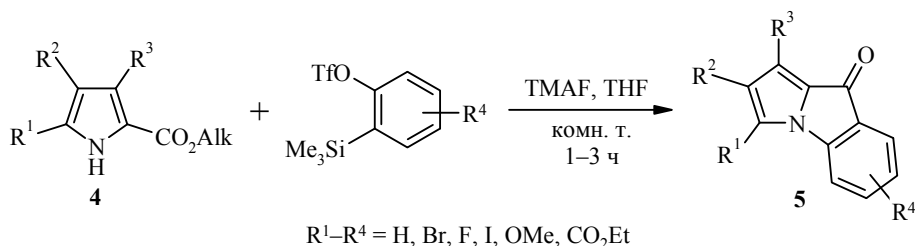
Взаимодействие генерированных *in situ* аринов с фуранами является наиболее распространённым способом получения полиядерных эпоксидов [18]. В большинстве случаев реакция протекает с низкой степенью регио- и стереоселективности и приводит к циклическим эпоксидам в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров. Введением объёмных заместителей в фурановый цикл иногда удаётся добиться преимущественного образования только одного регио(стерео)изомера. Например, 2-карбоксамфосолтамзамещённые фураны при взаимодействии с дегидробензолом приводят к образованию соответствующих оксабензонорборненов с *de* > 98% [19]. В некоторых случаях возможно присоединение к бензольному циклу одновременно двух и трёх фурановых циклов взаимодействием с ди- и триаринами, генерируемыми ступенчато. Например, 1,2,4,5-тетрабромбензол (**1**) и гексабромбензол при взаимодействии с фураном в присутствии *n*-BuLi в толуоле дают соответствующие 1,4,5,8-тетрагидроантрацен-1,4:5,8-диэпоксида **2a,b** [20] и гексагидро-трифенилэпоксид [21].



Незамещённые пирролы не выступают в качестве 4π -компонента для образования конденсированных систем в реакциях с аринами. Например, в результате действия генерированного *in situ* дегидробензола на пиррол единственным продуктом реакции является 2-фенилпиррол [22]. Введение донорных или акцепторных заместителей в положение 1 пиррола изменяет направление реакции, и арины, генерированные из бензотриазенов, антралиновой кислоты или дигалогенбензолов, легко образуют 1,4-*N*-R-(1,4-2*H*)нафталины **3** при взаимодействии с *N*-метил-, *N*-Boc- [23] и *N*-TMS-пирролом [24].

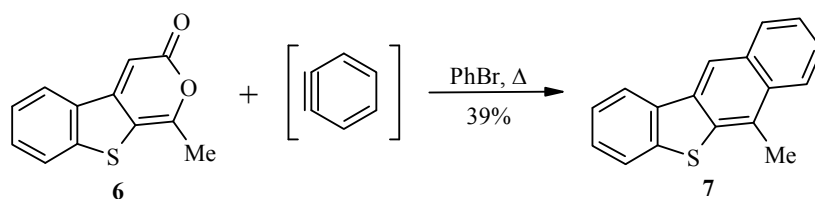


Аналогичное влияние оказывает электроноакцепторная группа в положении 2 пиррольного цикла: взаимодействие индол- и пиррол-2-карбоксилатов **4** с аринами приводит к образованию поликонденсированных пирролоиндолонов **5** [25].



Взаимодействие тиофенов с аринами описано единственным примером, когда тиофен-1-оксид взаимодействует с дегидробензолом, генерированным из *o*-триметилсилилфенил (фенил)иодоний трифлата, с образованием оксатиобензонорборнена *in situ*, который ароматизуется в нафталин посредством выделения оксида серы [26].

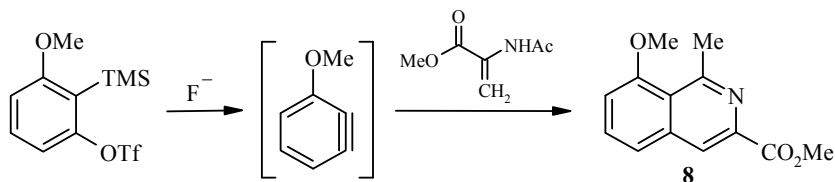
При аннелировании тиофена более реакционноспособным диеном – пиран-3-оном – в структуре **6** происходит смена направления реакции Дильса–Альдера, и взаимодействие бензотиено[2,3-*c*]пиран-3-она **6** с дегидробензолом приводит к бензоаннелированному производному – 6-метилбензо[*b*]нафто[2,3-*d*]тиофену (**7**) [27]:



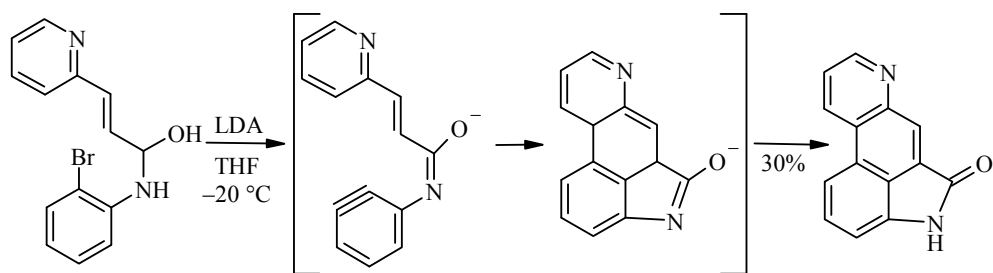
Взаимодействие с ациклическими диенами

В то время как реакции Дильса–Альдера аринов с циклическими диенами более распространены для построения полиядерных гетероциклов, подобные реакции с ациклическими диенами описаны в литературе крайне скудно, возможно, вследствие того, что такие взаимодействия зачастую осложнены конкурирующими процессами ([2+2]-циклоприсоединение, ен-реакции и т. д.).

Например, ацилалкилирование арина, генерированного *in situ* из замещённого силитрифлатанизола, приводит к образованию метилкарбметоксиизохинолина **8** [28].

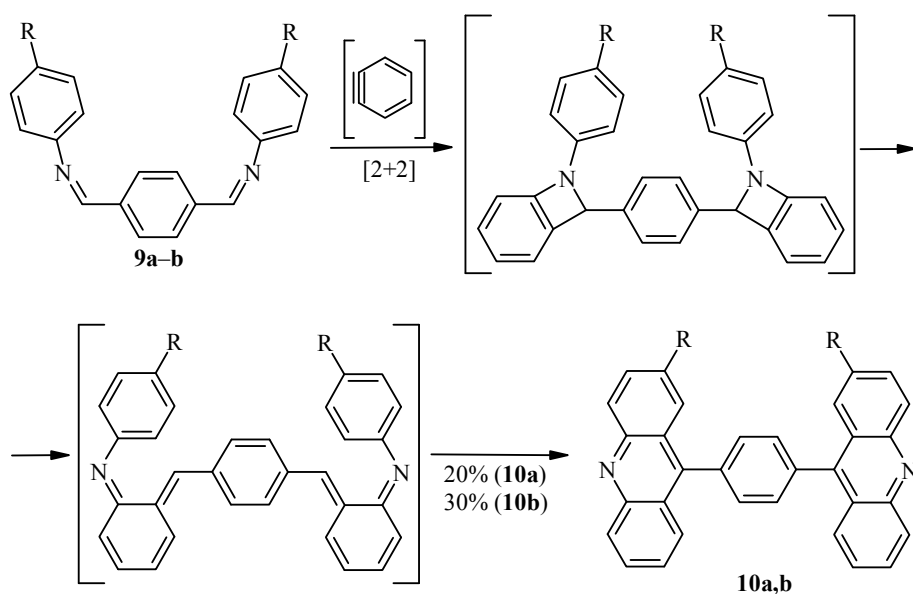


Некоторые из таких реакций имеют важное практическое применение. Например, реакция внутримолекулярного взаимодействия арина с имином была использована в синтезе алкалоидов спорыньи [29].



[2+2]-Циклоприсоединение

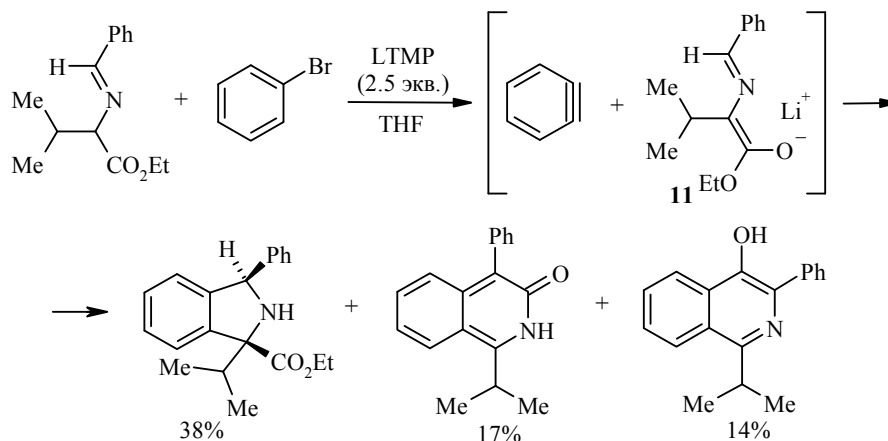
Реакция [2+2]-циклоприсоединения является основным методом построения бензоциклобутанов. При взаимодействии аринов с азометинами происходит образование гетероаналогов бензоциклобутанов, которые являются малоустойчивыми и претерпевают дальнейшие трансформации. Например, при взаимодействии оснований Шиффа **9a–b** с дегидробензолом были получены 1,4-бис(2-*R*-акридин-10-ил)бензолы **10a,b** [30].



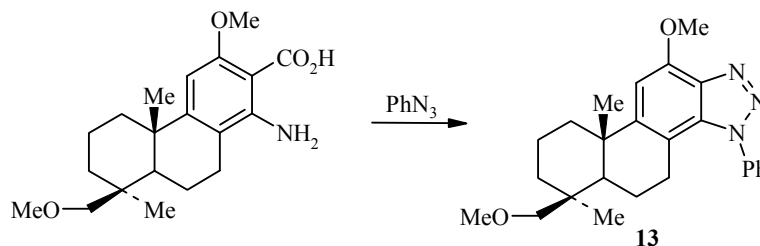
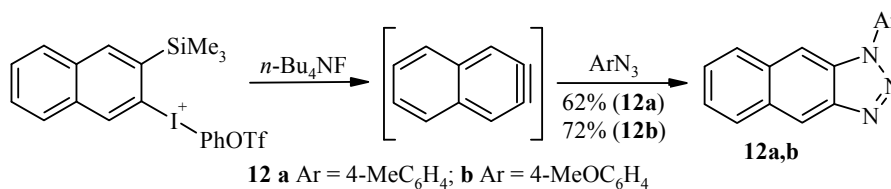
9,10 a R = Me, b R = OMe

1,3-Диполярное циклоприсоединение

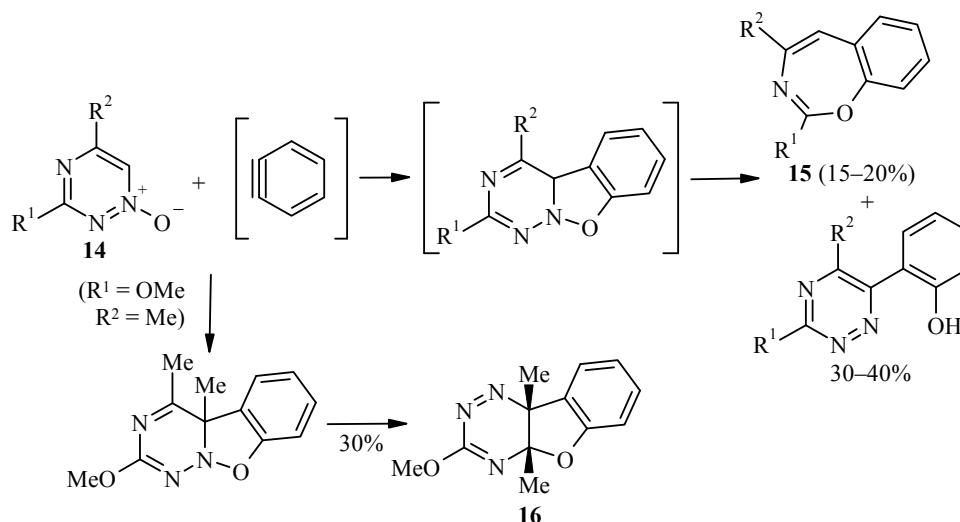
Арины способны к взаимодействию с большим числом циклических и ациклических 1,3-диполярных соединений. В результате [3+2]- и [2+2]-циклоприсоединения происходит построение новых полициклических систем, включающих пяти- и шестичленные циклы. Например, азааллиллитий **11** конкурентно реагирует с арином в реакции [3+2]- и [2+2]-циклоприсоединения, за которой следует перегруппировка [31].



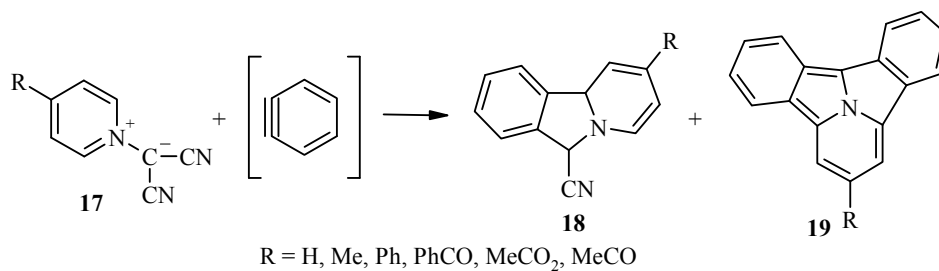
Взаимодействие органических азидов с аринами приводит к образованию аренаннелированных триазолов **12a,b** [32] и **13** [33].



При взаимодействии 1,2,4-триазин-1-оксидов **14** с дегидробензолом, генерируемым *in situ* из антраниловой кислоты, были получены 1,3-бензоксазепины **15** и производные 1,3,5,6-бензоксатриазинона **16** [34].



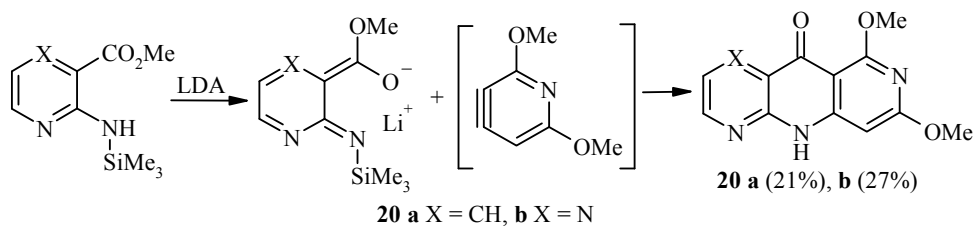
Реакция дцианометилда пиридиния **17** с арином приводит к образованию 6-цианобенз[*a*]индолизина **18** и бенз[*a*]изоиндоло[1,2,3-*cd*]индолизина **19** [35].



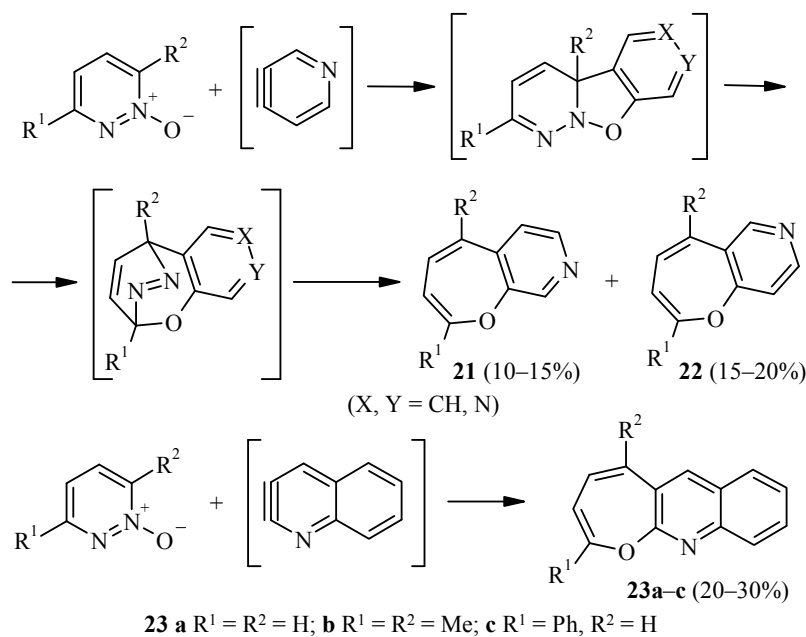
Гетаренаннелирование аринами

Генерирование гетаринов является более трудоёмким, по сравнению с карбоциклическими аринами. Данный факт объясняется тем, что, во-первых, гетероароматические ариновые интермедиаты более подвержены побочным (неариновым) превращениям, и, во-вторых, гетероциклы являются более инертными для генерирования из них ариновых интермедиатов [36]. Тем не менее, такие частицы описаны в литературе, и они могут быть успешно использованы для построения гетероциклических конденсированных систем. Эти реакции условно можно отнести к реакциям гетероаннелирования.

Например, при взаимодействии аринов, полученных из производных пиридина, были синтезированы азаакридоны **20a,b** [37].



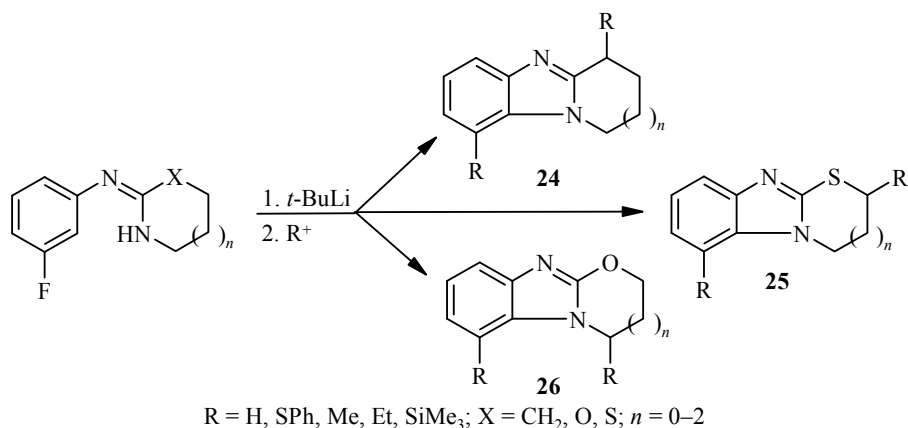
Пиридо- и хинолинооксепины **21–23** получены в реакции пиридазин *N*-оксидов с дегидропиридинами и дегидрохинолинами [38].



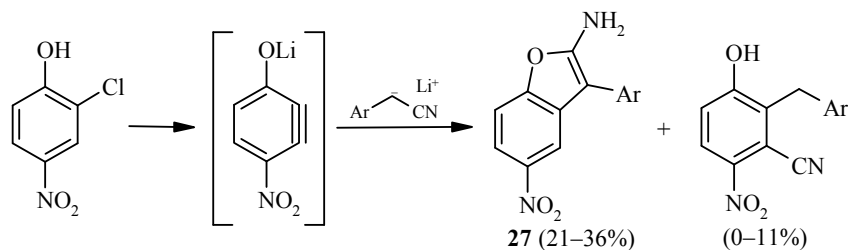
Получение гетероциклов нуклеофильной атакой аринового фрагмента

Квантово-химические расчёты возбуждённых состояний простейшего арина – дегидробензола показали, что вследствие смешения π^* -орбитали и σ^* -орбитали (имеющей более высокую энергию), дегидробензол, а отсюда и арины в целом, обладают низким значением энергии НСМО [39]. Поэтому арины проявляют мощный электрофильный характер в реакциях даже со слабыми нейтральными нуклеофилами.

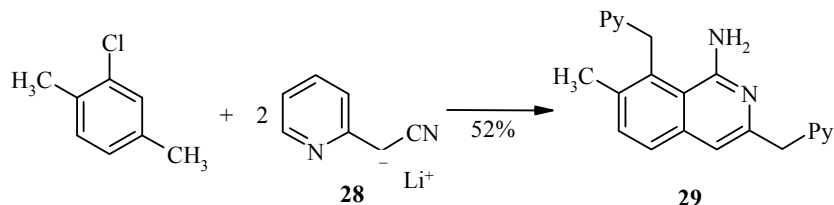
Например, при внутримолекулярной нуклеофильной атаке вторичными аминами аринов, генерированных из фторбензолов, были получены конденсированные бензимидазолы **24–26** [40].



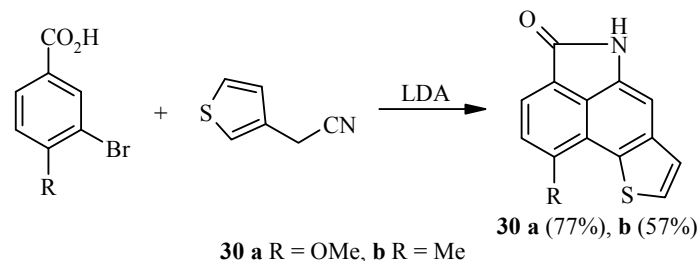
Реакция арина, генерированного из 4-нитро-2-хлорбензола, с α -литийнитрилами приводит к образованию бензо[*b*]фурана **27** [41].



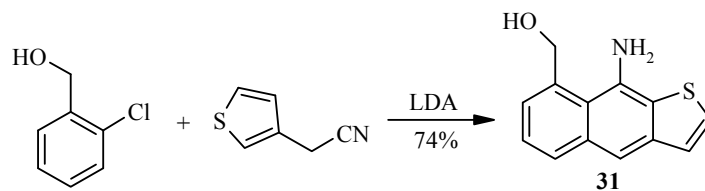
При взаимодействии двух эквивалентов α -литийнитрила **28** с ариновым производным *n*-ксилола в одну стадию образуется 1-аминоизохинолин **29** [42].



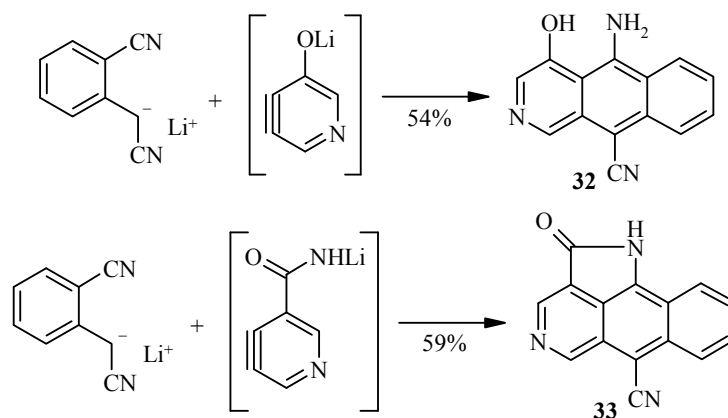
Замещённые 3-бромбензойные кислоты в присутствии литийдиизопропиламида генерируют соответствующий арин. При взаимодействии последнего с 3-тиенилацетонитрилом образуются 1-метокси- и 1-метилтиено[2,3-*f*]бенз[*cd*]индол-4(5*H*)-оны (**30a,b**) [43].



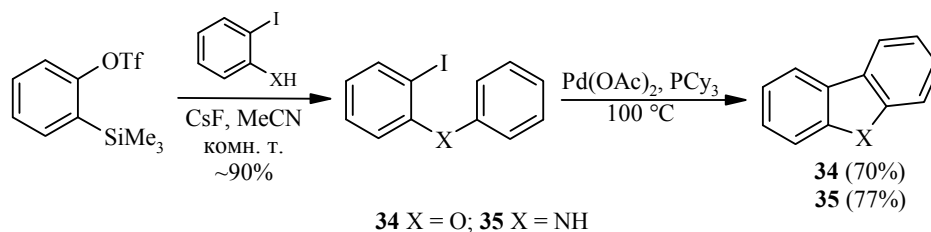
Подобным образом, действием 2-хлорбензилового спирта на 3-тиенил-ацетонитрил, был получен 9-аминонафто[2,3-*b*]тиофен-8-илметанол **31**.



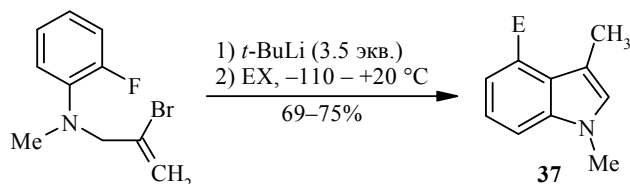
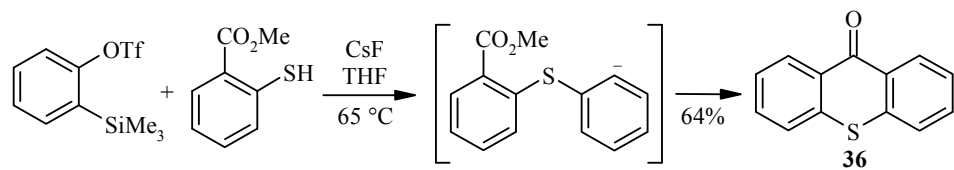
Арины пиридина при взаимодействии с α -литий- α -циано-*o*-толуонитрилом образуют поликонденсированные гетероциклические системы **32** и **33** [44].



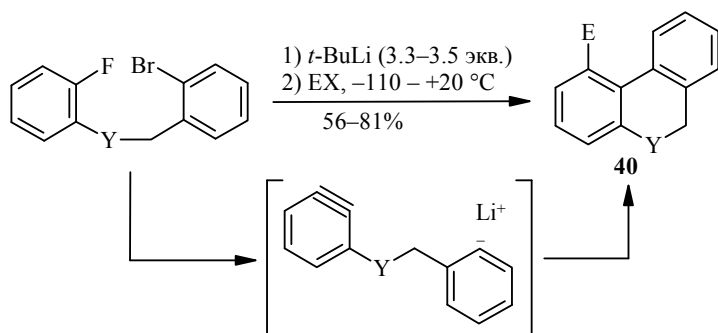
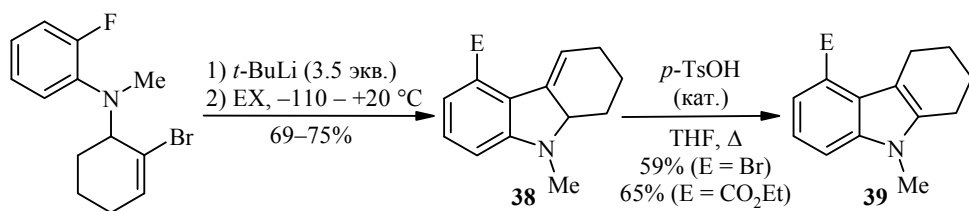
Взаимодействие дегидробензола с анилином или фенолом при катализе палладиевыми комплексами может служить в качестве препаративного метода получения дибензофурана (**34**) и карбазола (**35**) соответственно [45, 46].



Наличие в молекуле электрофила нуклеофильного фрагмента позволяет избежать протонирования промежуточного арилкарбаниона и, как следствие, происходит внутримолекулярная циклизация с образованием гетероциклов **36** [47, 48], **37–40** [49].



EX = H₂O, Bu₃SnCl, PhCHO, EtO₂CCl, и т. п.



EX = H₂O, BrCH₂CH₂Br, EtO₂CCl, и т. п.; Y = NMe, NCH₂CH=CH₂, O, S

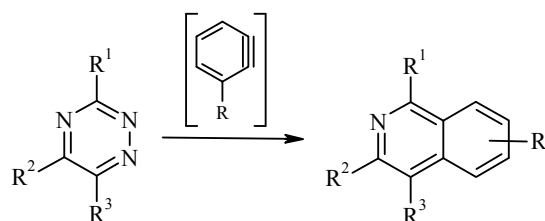
Получение полиядерных гетероциклов реакцией Дильса–Альдера с обратными электронными требованиями

В отличие от обычной реакции Дильса–Альдера, реакция с обратными электронными требованиями происходит между π-дефицитным диеном и π-избыточным диенофилом. Реакция с обратными электронными требованиями часто происходит с соединениями, содержащими гетероатом, и поэтому может быть использована для образования гетероциклических соединений.

Снижение числа атомов азота в цикле, а также электроноакцепторных заместителей приводит к снижению реакционной способности циклических азинов, и поэтому для реакции требуются более жёсткие условия.

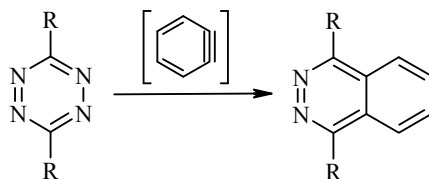
Данный тип реакций получил своё развитие сравнительно недавно и в литературе представлен лишь несколькими примерами.

Так, описано взаимодействие дегидробензола или 3-метилдегидробензола (генерируемого из соответствующей антралиновой кислоты или 1-аминобензотриазола) с 1,2,4-триазидами [50–53].



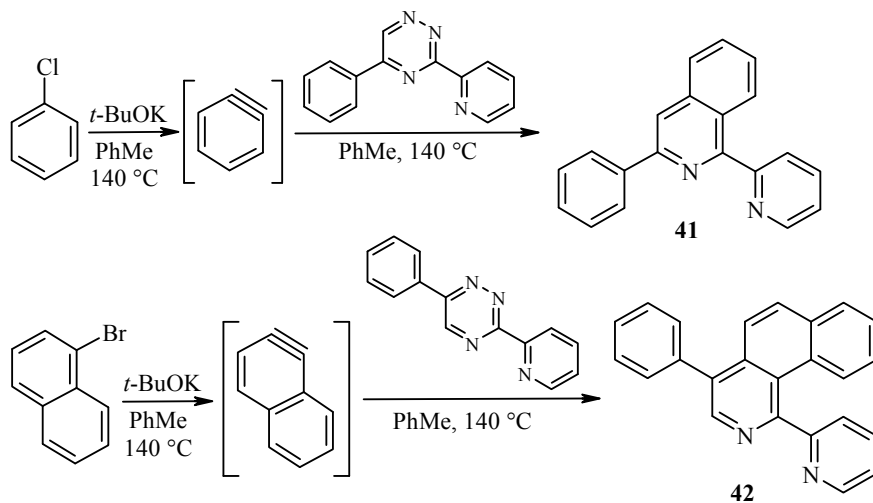
R = H, Me; R¹ = COOEt, R² = R³ = Ph (77%); R¹ = R² = R³ = COOEt (48%);
R¹ = CN, R² = R³ = COOMe (89%)

Аналогичное превращение описано для 1,2,4,5-тетразинов [54–57].



R = COOMe (84%), COMe (39%), 2-пиридил (29%)

Галогенпроизводные аринов являются синтетически более доступными прекурсорами для получения аринов. Недавно нами была показана возможность взаимодействия 1,2,4-триазинов с аринами, генерируемыми из соответствующих хлор- и бромаренов в присутствии *tert*-бутилата калия. Продукты реакции **41**, **42** были получены с выходами, близкими к количественным*.



Таким образом, высокая реакционная способность аринов обуславливает их способность к взаимодействию с широким кругом органических реагентов. Такие реакции приводят к получению новых гетероциклических систем, зачастую недоступных при использовании традиционных методов синтеза. Растущий интерес к химии аринов и их гетероциклических производных также обусловлен появлением новых способов генерирования и стабилизации аринов. Это, в свою очередь, позволяет рассматривать данные высокорекреакционноспособные интермедиаты не только как некие объекты теоретических

* Д. С. Копчук, Г. В. Зырянов, И. С. Ковалев, И. Н. Егоров, В. Л. Русинов, О. Н. Чулахин, ХГС, в печати.

исследований, но и как уже полноценные органические реагенты, возможность применения которых для синтеза гетероциклических систем будет зависеть от способа генерирования аринового интермедиата. В обозримом будущем можно ожидать появления новых способов мягкого генерирования аринов, а также гетероциклических аринов, что несомненно приведёт к получению множества новых гетероциклических систем с разнообразными прикладными свойствами.

Работа выполнена при поддержке Государственного контракта Минобрнауки РФ № 14.740.11.1020.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Y. Kashiwada, A. Aoshima, Y. Ikeshiro, Y.-P. Chen, H. Furukawa, M. Itoigawa, T. Fujioka, K. Mihashi, L. M. Cosentino, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 443 (2005).
2. *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Five Member Heterocyclic Compounds with Nitrogen and Sulfur or Nitrogen, Sulfur and Oxygen (Except Thiazole)*, L. L. Bambas (Ed.), Vol. 4, Published Online 02.01.2008, Print ISBN 9780470375877, Online ISBN 9780470186534. DOI 10.1002/9780470186534.
3. P. Rigo, W. Baratta, K. Siega, G. A. Chelucci, M. Ballico, S. Magnolia, US Pat. Appl. 20100152448.
4. T. Gunnlaugsson, M. Glynn, G. M. Tocci (nee Hussey), P. E. Kruger, F. M. Pfeffer, *Coord. Chem. Rev.*, **250**, 3094 (2006).
5. M. V. Nandakumar, S. Ghosh, C. Schneider, *Eur. J. Org. Chem.*, 6393 (2009).
6. A. Tsuboyama, H. Iwawaki, M. Furugori, T. Mukaide, J. Kamatani, S. Igawa, T. Moriyama, S. Miura, T. Takiguchi, S. Okada, M. Hoshino, K. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12971 (2003).
7. Z. H. Skraup, *Monatsh. Chem.*, **1**, 139 (1881).
8. F. Kröhnke, *Synthesis*, 1 (1976).
9. G. R. Pabst, O. C. Pfüller, J. Sauer, *Tetrahedron*, **55**, 8045 (1999).
10. A. Rykowski, D. Branowska, J. Kielak, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3657 (2000).
11. V. N. Kozhevnikov, O. V. Shabunina, D. S. Kopchuk, M. M. Ustinova, B. König, D. N. Kozhevnikov, *Tetrahedron*, **64**, 8963 (2008).
12. Z. Liu, *Novel Aryne Chemistry in Organic Synthesis*, Iowa State University, 2006, 186 p.
13. S. A. Worlikar, R. C. Larock, *Curr. Org. Chem.*, **15**, 3214 (2011).
14. H. Pellissier, M. Santelli, *Tetrahedron*, **59**, 701 (2003).
15. H. H. Wenk, M. Winkler, W. Sander, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 502 (2003).
16. K. M. Allan, C. D. Gilmore, B. M. Stoltz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 4488 (2011).
17. P. M. Tadross, C. D. Gilmore, P. Bugga, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Org. Lett.*, **12**, 1224 (2010).
18. R. Sanz, *Org. Prep. Proced. Int.*, **40**, 219 (2008).
19. R. Webster, M. Lautens, *Org. Lett.*, **11**, 4688 (2009).
20. K. Shahlai, S. O. Acquah, H. Hart, *Org. Synth.*, **75**, 201 (1998).
21. F. M. Raymo, M. F. Parisi, F. H. Kohnke, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5331 (1993).
22. G. Wittig, G. Reichel, *Chem. Ber.*, **96**, 2851 (1963).
23. M. Lautens, A. Fagnou, V. Zunic, *Org. Lett.*, **4**, 3465 (2002).
24. P. S. Anderson, M. E. Christy, G. F. Lundell, G. S. Ponticello, *Tetrahedron Lett.*, **16**, 2553 (1975).
25. R. D. Giacometti, Y. K. Ramtohul, *Synlett*, 2010 (2009).
26. T. Thiemann, H. Fujii, D. Ohira, K. Arima, Y. Li, S. Mataka, *New J. Chem.*, **27**, 1377 (2003).

27. P. M. Jackson, C. J. Moody, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 681 (1990).
28. P. M. Tadross, C. D. Gilmore, P. Bugga, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Org. Lett.*, **12**, 1224 (2010).
29. C. Gonzalez, E. Guitian, L. Castedo, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 405 (1996).
30. A. A. Aly, N. K. Mohamed, A. A. Hassan, A.-F. E. Mourad, *Tetrahedron*, **55**, 1111 (1999).
31. H. Hussain, E. Kianmehr, T. Durst, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2245 (2001).
32. T. Kitamura, N. Fukatsu, Y. Fujiwara, *J. Org. Chem.*, **63**, 8579 (1998).
33. R. C. Cambie, P. I. Higgs, P. S. Rutledge, P. D. Woodgate, *Aust. J. Chem.*, **47**, 1815 (1994).
34. N. Kakusawa, K. Sakamoto, J. Kurita, T. Tsuchiya, *Heterocycles*, **43**, 2091 (1996).
35. K. Matsumoto, T. Uchida, K. Aoyama, M. Nishikawa, T. Kuroda, T. Okamoto, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1793 (1988).
36. M. G. Reinecke, *Tetrahedron*, **38**, 427 (1982).
37. S. P. Khanapure, B. M. Bhawal, E. R. Biehl, *Heterocycles*, **32**, 1773 (1991).
38. N. Kakusawa, M. Imamura, J. Kurita, T. Tsuchiya, *Heterocycles*, **38**, 957 (1994).
39. N. D. Rondan, N. L. Domelsmith, K. N. Houk, A. T. Bowne, R. H. Levin, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3237 (1979).
40. J. M. Caroon, L. E. Fisher, *Heterocycles*, **32**, 459 (1991).
41. S. Tandel, A. Wang, T. C. Holdeman, H. Zhang, E. R. Biehl, *Tetrahedron*, **54**, 15147 (1998).
42. A. R. Deshmukh, E. R. Biehl, *Heterocycles*, **34**, 99 (1992).
43. A. Wang, E. Biehl, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1461 (1998).
44. A. Wang, H. Zhang, E. R. Biehl, *Heterocycles*, **52**, 1133 (2000).
45. Z. Liu, R. C. Larock, *Org. Lett.*, **6**, 3739 (2004).
46. Z. Liu, R. C. Larock, *Tetrahedron*, **63**, 347 (2007).
47. H. Yoshida, S. Sugiura, A. Kunai, *Org. Lett.*, **4**, 2767 (2002).
48. J. Zhao, R. C. Larock, *Org. Lett.*, **7**, 4273 (2005).
49. J. Barluenga, F. J. Fananas, R. Sanz, Y. Fernandez, *Chem.–Eur. J.*, **8**, 2034 (2002).
50. A. M. d'A. Rocha Gonsalves, T. M. V. D. P. Melo, T. L. Gilchrist, *Tetrahedron*, **48**, 6821 (1992).
51. R. Dhar, W. Huhnermann, T. Kampchen, W. Overheu, G. Seitz, *Chem. Ber.*, **116**, 97 (1983).
52. S. Diring, P. Retailleau, R. Ziessel, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 8069 (2007).
53. S. Diring, P. Retailleau, R. Ziessel, *J. Org. Chem.*, **72**, 10181 (2007).
54. M. Girardot, R. Nomak, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **63**, 10063 (1998).
55. D. Margetic, Y. Murata, K. Komatsu, Z. Marinic, *Helv. Chim. Acta*, **92**, 298 (2009).
56. S. C. Benson, J. L. Gross, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **55**, 3257 (1990).
57. G. Seitz, R. Hoferichter, R. Mohr, *Angew. Chem.*, **99**, 345 (1987).

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

Поступило 15.02.2012

^b Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / ул. Академическая, 20,
Екатеринбург 620219, Россия
e-mail: chupakhin@ios.uran.ru