

А. В. Гулевская\*, Р. Ю. Лазаревич

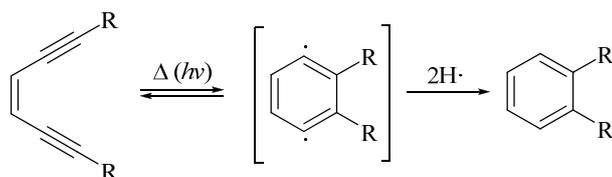
### ЦИКЛИЗАЦИИ ЕНДИИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЭЛЕКТРОФИЛОВ

В обзоре суммированы сведения о циклизациях ендинов, инициируемых атакой внешнего электрофила на  $C\equiv C$ -связь.

**Ключевые слова:** алкины, ендины, полиядерные ароматические соединения, каскадные реакции, циклизации.

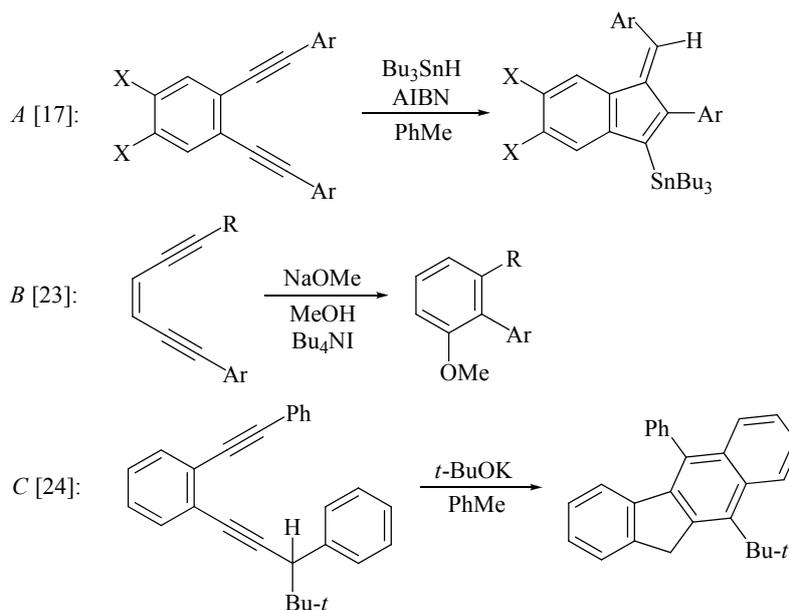
В 1980-х гг. была открыта группа природных антибиотиков, содержащих в своей структуре (*Z*)-гекс-3-ен-1,5-диновый фрагмент [1–7]. Оказалось, что наличие именно этого фрагмента определяет высокую противораковую и антибактериальную активность ендиновых антибиотиков. В основе механизма их биологического действия лежит довольно экзотическая реакция ендинов – циклизация Бергмана (схема 1, [8]), ведущая к образованию бирадикального интермедиата (1,4-дегидробензола), способного разрушать ДНК и протеиновую структуру.

Схема 1



Сегодня бóльшая часть работ по химии ендинов связана с синтезом аналогов природных антибиотиков и оценкой их противораковой активности [7, 9–12]. Синтетический же потенциал ендинов кажется недооценённым. Так, помимо термической и фотохимической реакции Бергмана, известно множество других циклизаций ендинов, протекающих под действием различных реагентов: металлического лития [13, 14], радикалов [15–18], электрофилов [13, 19, 20], комплексов переходных металлов [21], нуклеофилов [22] и т. п. На схеме 2, *A* [17] и *B* [23] приведены отдельные примеры таких циклизаций. Заместитель при ацетиленовой связи может быть также вовлечён в процесс циклизации, что позволяет получать полиядерные молекулы (например схема 2, *C* [24]).

Предметом данного обзора являются циклизации ендинов, инициируемые атакой внешнего электрофила на связь  $C\equiv C$  ендиина. Следует заметить, что электрофильные дигональные циклизации довольно редки. К ним относят лишь те процессы, в которых к замыканию кольца приводит внутримолекулярная атака электрофила (например карбениевого, оксониевого, иминиевого ионов) на  $\pi$ -связь [25]. Более распространены промотируемые электрофилом нуклеофильные циклизации, к которым ведёт внутримолекулярная нуклеофильная атака на  $C\equiv C$ -связь, а роль внешнего электрофила (галогена, иона металла и т. д.) заключается в координации и, таким образом, активации



$\pi$ -связи к взаимодействию с нуклеофилом. Авторы недавнего обзора [25], посвящённого циклизациям алкинов, настаивают на разграничении циклизаций этих двух типов. Однако в случае ендиновых систем, не содержащих нуклеофильных функциональных групп, подобное разграничение достаточно условно.

Действительно, взаимодействие первой тройной связи такого ендиина с электрофилом приводит к образованию карбениевого иона или  $\pi$ -комплекса, который атакует вторую тройную связь. Для второй тройной связи – это электрофильное присоединение, в то время как для активированной электрофилом первой тройной связи – это завершение циклизации через внутримолекулярное взаимодействие с нуклеофилом, роль которого выполняет вторая тройная связь. По мнению авторов другого обзора [26], посвящённого электрофильным циклизациям алкинов как методу синтеза гетероциклов\*, к электрофильным циклизациям относятся процессы, включающие присоединение электрофила к кратной углерод-углеродной связи. Обычно такие реакции циклизации включают координацию электрофила с кратной углерод-углеродной связью и последующую внутримолекулярную нуклеофильную атаку в активированном интермедиате, ведущую к замыканию кольца.

Принимая во внимание вышесказанное, мы сочли уместным разделить настоящий обзор на две части. В первой из них представлены циклизации ендинов, не содержащих нуклеофильных функциональных групп. Во второй – рассмотрены циклизации ендинов под действием электрофилов, в которых помимо обеих  $C\equiv C$ -связей принимает участие присутствующая в ендиине нуклеофильная функциональная группа (амино-, гидроксигруппы и т. п.).

По причинам исторического и прикладного характера большинство известных на сегодняшний день циклизаций ендинов имеет отношение к соединениям карбоциклического ряда, синтетический же потенциал гетероциклических ендинов остаётся малоизученным. Между тем, как будет показано ниже, гетероциклические ендины, благодаря влиянию гетероатома

\* В обзоре [26] циклизации ендинов под действием электрофилов не рассматривались.

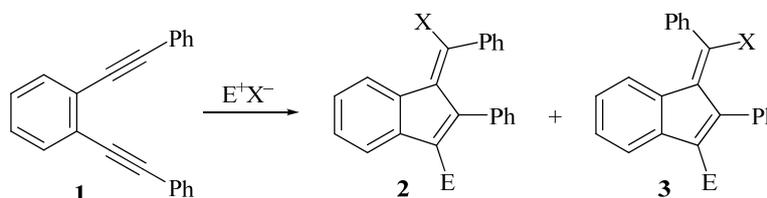
и возможности его прямого участия в циклизациях, нередко проявляют более разнообразную реакционную способность, выступая в качестве полезных синтонов для получения полиядерных гетероциклов, труднодоступных другим путём. Авторы обзора надеются, что представленная информация привлечёт внимание химиков-гетероциклистов к дальнейшему развитию этой интересной и весьма перспективной области.

## ЦИКЛИЗАЦИИ ЕНДИИНОВ, НЕ СОДЕРЖАЩИХ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

### Галогены, интергалогениды, N-галогенсукцинимиды как электрофилы

Первые сообщения об электрофильных циклизациях ендиенов появились в 1960-х гг. [13, 27]. Было показано, что под действием растворов брома или иода в хлороформе 1,2-бис(фенилэтинил)бензол (**1**) трансформируется в производные бензофульвена **2** и **3** (схема 3). Во всех случаях *E*-изомер **2** преобладает или является единственным продуктом реакции.

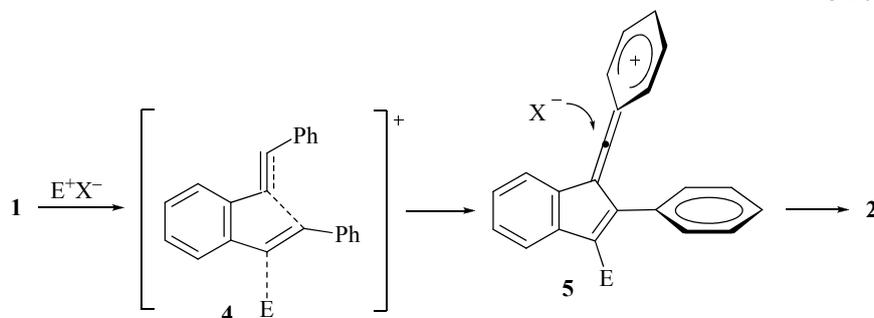
Схема 3



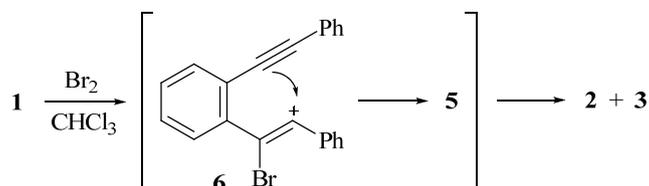
$E^+X^-$	Условия реакции	<b>2</b> , %	<b>3</b> , %
$Br_2$	$CHCl_3$ , 5 °C, 2 ч	77	6
$I_2$	$CHCl_3$ , 20 °C, 14 ч	53	7
$HBr$	$CHCl_3$ , 20 °C, 1.5 ч	55	15
$H_2SO_4$	$AcOH$ , $\Delta$ , $N_2$ , 1 ч	91	— (2: X = OH)
$CF_3SO_3H$	$CH_2Cl_2$ , MeOH, -40 °C, 1.5 ч	68	— (2: X = OH)

Авторы [13, 27] предположили, что в ходе циклизации атака электрофила на одну из тройных связей ведёт к замыканию пятичленного кольца через переходное состояние типа **4** (схема 4). При этом образуется резонансно-стабилизированный карбениевый ион **5**. Преимущественное образование *E*-изомера **2** в этой реакции связано со стерическим фактором: атака иона  $X^-$  на интермедиат **5** происходит "слева", как показано на схеме. Атака "справа" (между двумя бензольными кольцами) стерически более затруднена.

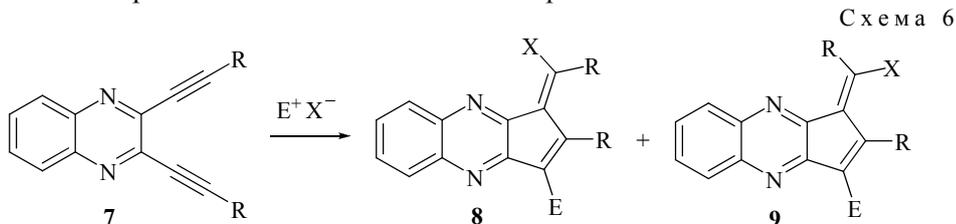
Схема 4



Позднее на основании DFT расчётов авторы [20] пришли к выводу, что истинным минимумом на кривой потенциальной энергии 5-экзо-диг-циклизации 1,2-бис(фенилэтинил)бензола (**1**) под действием брома служит бромвинильный катион **6** (схема 5). В этом катионе орбитали участвующих в циклизации атомов углерода сближены и способны перекрываться в фазе, образуя новую C–C-связь.



2,3-Диалкинилхиноксалины **7** с арильными заместителями при C≡C-связях взаимодействуют с галогенами подобно *орто*-диалкинилбензолу **1**, давая смесь производных фульвена **8** и **9** в соотношении ~2.7 : 1.0 (схема 6) [28]. Использование иодхлорида в качестве электрофила изменяет это соотношение, хотя изомер **8** по-прежнему преобладает. Интересно, что диалкинилхиноксалины **7** с неароматическими заместителями при тройной связи циклизуются в указанных условиях с образованием исключительно изомера **9**.

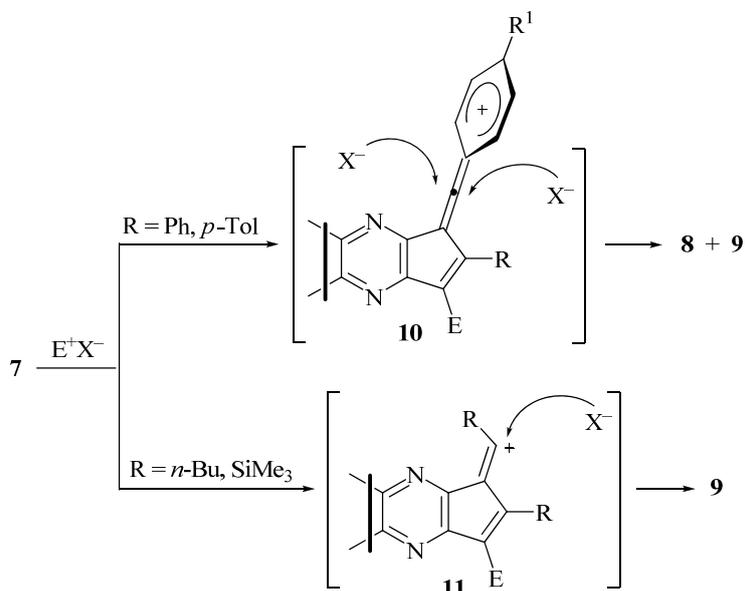


R	E <sup>+</sup> X <sup>-</sup>	Условия реакции	Соотношение <b>8</b> : <b>9</b> (ЯМР)	Выход, %
Ph	Br <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub> , 2 ч	2.6 : 1.0	64 ( <b>8</b> )
<i>p</i> -Tol	Br <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub> , 2 ч	2.6 : 1.0	63 ( <b>8</b> )
Ph	I <sub>2</sub>	MeNO <sub>2</sub> , 24 ч	2.8 : 1.0	59 ( <b>8</b> )
Ph	ICl	CHCl <sub>3</sub> , 24 ч	1.5 : 1.0	45 ( <b>8</b> )
				31 ( <b>9</b> )
<i>n</i> -Bu	Br <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub> , 20 ч	–	73 ( <b>9</b> )
SiMe <sub>3</sub>	Br <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub> , 20 ч	–	57 ( <b>9</b> )

Возвращаясь к механизму электрофильной циклизации *орто*-диалкинилбензола **1** (схемы 4 и 5) и принимая во внимание данные, полученные для *орто*-диалкинилхиноксалина **7**, можно заключить, что резонансная стабилизация промежуточного карбениевого иона **5** не является критическим фактором превращения. Тем не менее природа заместителя при тройной связи влияет на стереохимический результат реакции (схема 7). Резонансно стабилизированный катион **10** может быть атакован галогенид-ионом как "слева" (давая основной продукт **8**), так и "справа" (образуя минорный изомер **9**). Соотношение изомерных продуктов циклизации зависит от используемого электрофила, точнее его противоиона. Атака хлорид-иона на интермедиат **10** "справа", приводящая к образованию соединения **9**, стерически менее затруднена, чем в случае бромида и иодида. Следствием этого является увеличение выхода изомера **9** в реакции с иодхлоридом. Реакции 2,3-диалкинилхиноксалинов **7**, имеющих неароматические заместители при C≡C-связях, с электро-

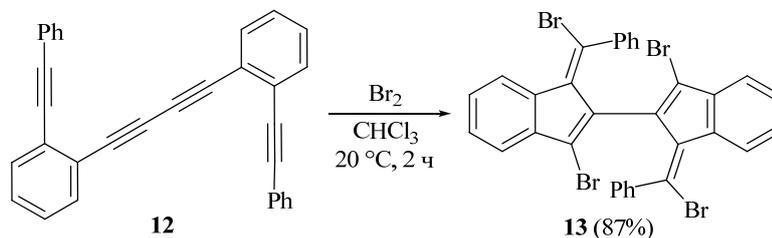
филами, очевидно, протекают через винильный катион типа **11** с более стабильной геометрией, давая исключительно продукт **9**.

Схема 7



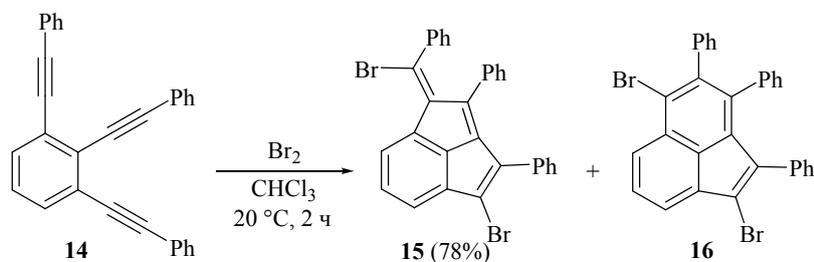
Действие брома на 1,4-бис[2-(фенилэтинил)фенил]бута-1,3-диин **12**, содержащий два эндиновых фрагмента (схема 8), вызывает две независимые 5-экзо-диг-циклизации с образованием производного 2,2'-бииндена **13** [20].

Схема 8



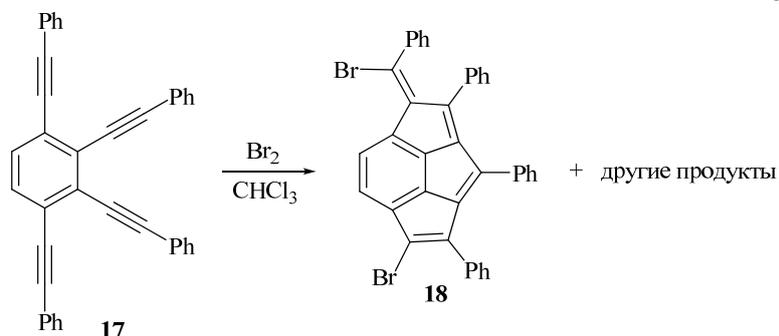
В случае соединения **14** с тремя *орто*-расположенными алкинильными группами в тех же условиях развивается каскадный процесс, включающий две последовательные электрофильные циклизации (схема 9) [20]. Основным его продуктом служит 1*H*-циклопента[*cd*]инден **15** – результат двух последовательных 5-экзо-диг-циклизаций. Минорный продукт **16**, по-видимому, образуется путём 5-экзо- и 6-эндо-дигональных циклизаций. По данным спектроскопии ЯМР соотношение соединений **15:16** составляет 4:1.

Схема 9



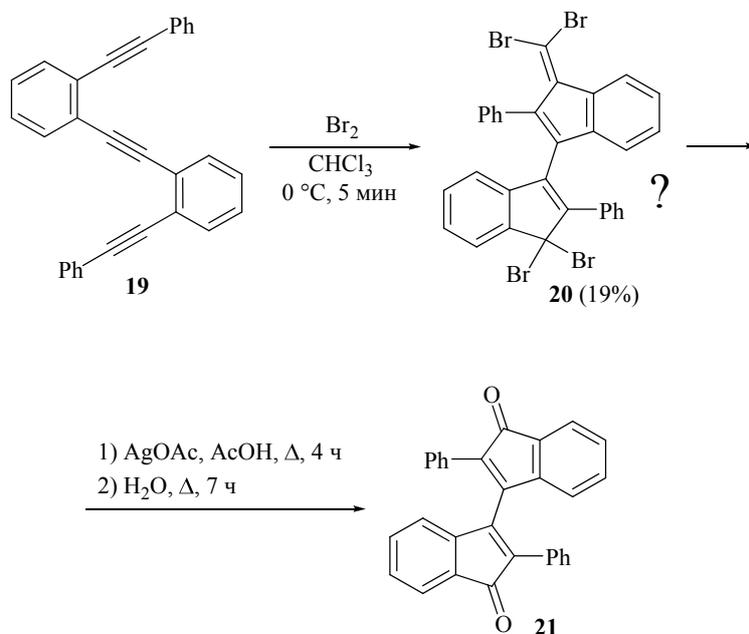
Анализ реакционной смеси 1,2,3,4-тетраалкинилбензола **17** с бромом в хлороформе методом спектроскопии ЯМР выявил образование 3*H*-циклопента[*ijkl*]-ас-индацена **18** наряду с другими продуктами (схема 10) [20].

Схема 10



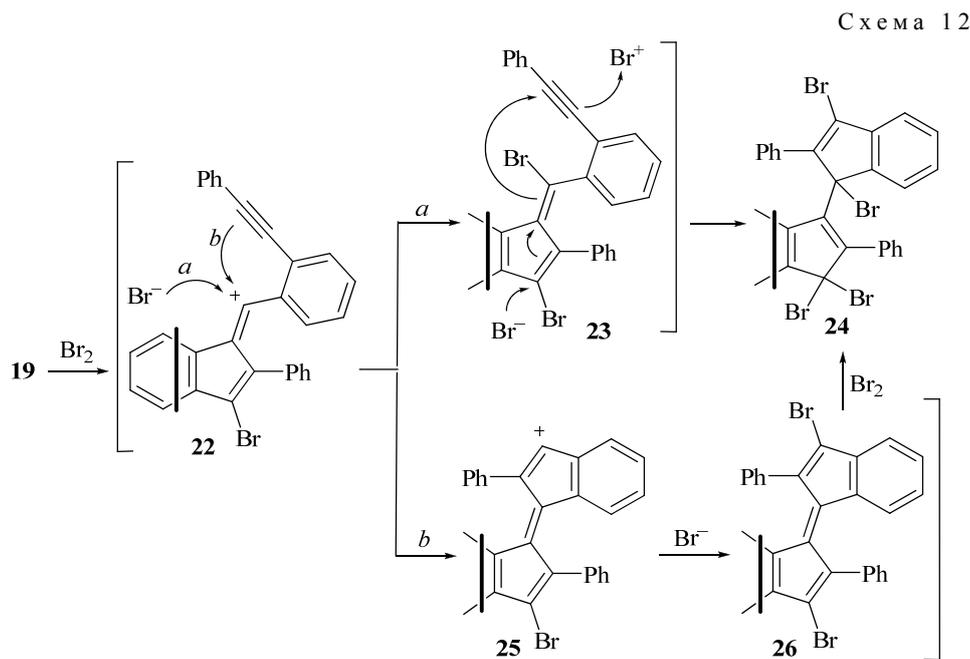
Действие избытка брома на 1,2-бис[2-(фенилэтинил)фенил]этин **19** (схема 11) приводит к образованию тетрабромида, которому авторы [29] ошибочно приписали структуру **20**. Гидролиз этого соединения даёт дикетон **21**.

Схема 11

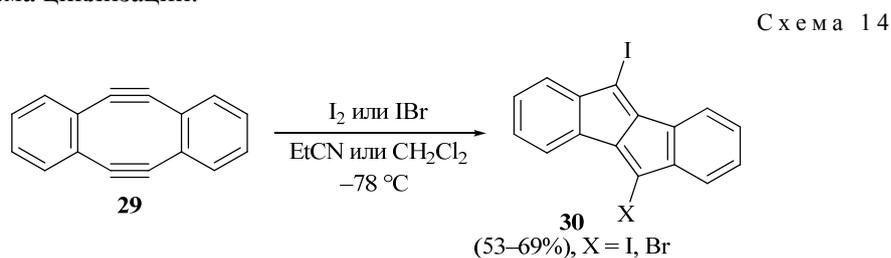


Как предположили сами авторы, полученный тетрабромид образуется в результате дальнейшей циклизации промежуточного дибромиды **23** (схема 12, путь *a*). Следуя их логике, можно утверждать, что выделенный продукт имел структуру **24**. Однако более вероятным представляется иной путь, а именно каскадная электрофильная циклизация  $\mathbf{19} \rightarrow \mathbf{22} \rightarrow \mathbf{25} \rightarrow \mathbf{26}$  и последующее присоединение молекулы брома к дибромиду **26**, приводящее к образованию тетрабромида **24** (схема 12, путь *b*).

Циклододека-1,7-диен-3,5,9,11-тетраины **27**, полученные из соответствующих *орто*-диэтинилбензолов по реакции Глазера, легко взаимодействуют с иодом с образованием 5,6,11,12-тетраиодиндено[1,2-*b*]флуоренов **28** (схема 13) [19, 30].

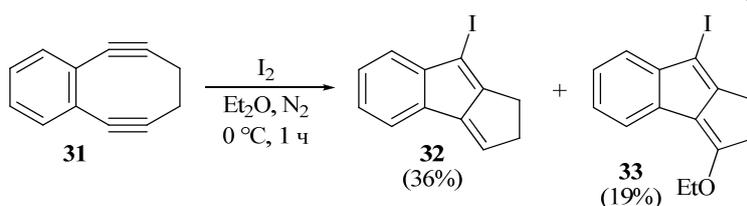


Стерически напряжённый 5,6,11,12-тетрагидродibenzo[*a,e*]циклооктен **29** при обработке иодом или иодбромидом при низкой температуре образует соответствующие дигалогенопроизводные дибензопенталена **30** (схема 14) [31]. Реакция с иодбромидом, дающая 5-бром-10-иодиндено[2,1-*a*]инден в качестве единственного продукта, свидетельствует о реализации ионного механизма циклизации.



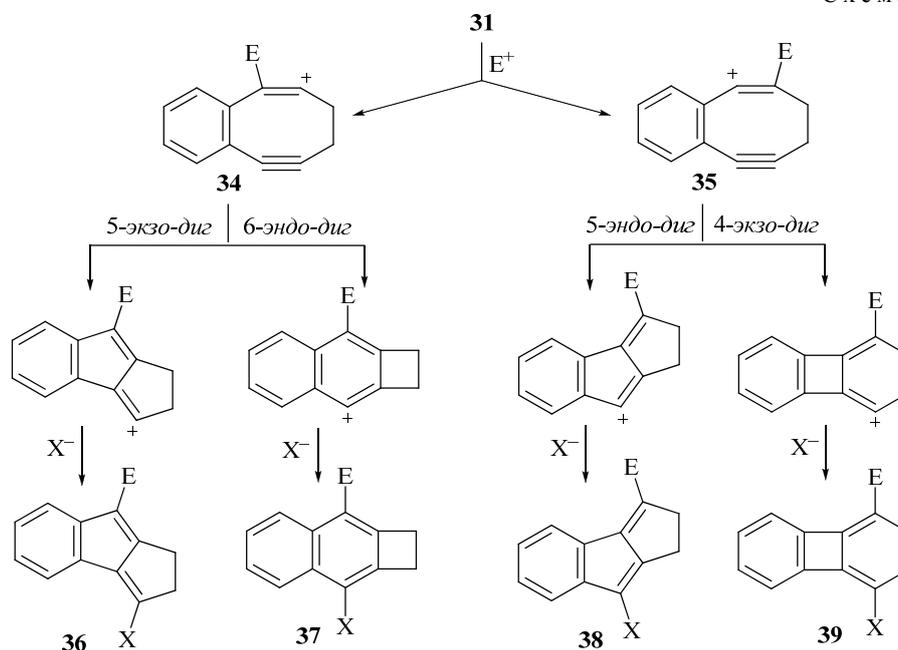
Реакция 3,4-бензоциклоокта-3-ен-1,5-диина **31** с иодом протекает специфически (схема 15). Из сложной реакционной смеси были выделены лишь два продукта – 8-иод-1,2-дигидроциклопента[*a*]инден **32** и его 3-этоксипроизводное **33** [32]. К сожалению, вопрос о том, образуется ли в этой реакции ожидаемый диодид и является ли механизм этой циклизации ионным или радикальным, остался без ответа.

Схема 15

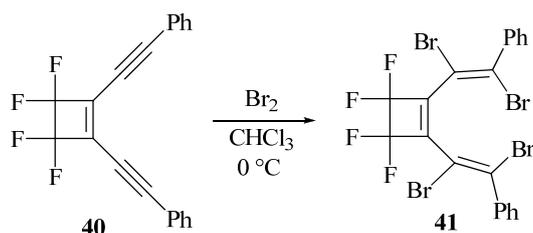


Авторы [32] провели квантово-химические расчёты возможных путей превращения эндиина **31** под действием электрофила (HCl), различающихся направлением первоначальной электрофильной атаки и типом последующей циклизации (схема 16). Согласно им, региоселективное протонирование соединения **31** ведёт к двум различным неклассическим катионам **34** и **35**, при этом катион **34** на 12.9 ккал/моль более стабилен, чем катион **35**. Внутримолекулярная электрофильная атака в карбокатионе **34** может привести как к продукту 5-экзо-диг-циклизации 1,2-дигидроциклопента[а]индену **36**, так и к продукту 6-эндо-диг-циклизации 1,2-дигидроциклобута[б]нафталину **37**. Хотя соединение **36** на 1.4 ккал/моль термодинамически более стабильно, чем изомер **37**, их разделяет существенный кинетический барьер. Циклизация карбокатиона **35**, в свою очередь, может протекать по 5-эндо-диг или 4-экзо-диг типу. Изомер **38** (продукт 5-эндо-диг-циклизации карбокатиона **35**) мало отличается по своей термодинамической стабильности от соединения **36**, в то время как 2,3-дигидробифенилен **39** (продукт 4-экзо-диг-циклизации карбокатиона **35**) дестабилизирован более чем на 35 ккал/моль. Таким образом, теоретически наиболее благоприятной для соединения **31** является электрофильная 5-экзо-дигональная циклизация.

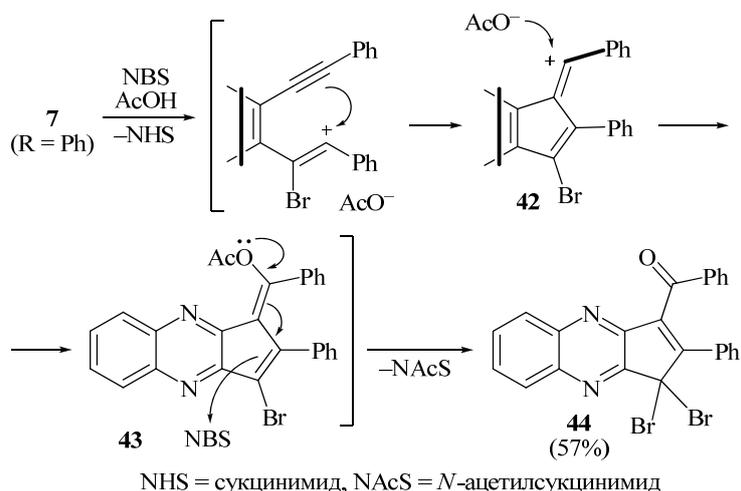
Схема 16



В отличие от других эндиinov, 1,2-диэтилциклобутен **40** при действии брома образует лишь продукт присоединения брома к  $C\equiv C$ -связям **41**, что вполне ожидаемо, учитывая относительную удалённость тройных связей друг от друга в исходной молекуле (схема 17) [33].



Обработка 2,3-бис(фенилэтинил)хиноксалина (**7**) ( $R = \text{Ph}$ ) *N*-бромсукцинимидом (NBS) в уксусной кислоте даёт дибромкетон **44** (схема 18) [28]. Превращение начинается подобно представленным выше реакциям с 5-экзо-диг-циклизации и образования катиона **42**. Однако в отсутствие подходящего нуклеофила этот катион реагирует с уксусной кислотой, давая ацетоксипроизводное **43**. Последующее электрофильное присоединение второго эквивалента NBS и деацилирование приводят к образованию продукта **44**. 1,2-Бис(фенилэтинил)-бензол **1** реагирует с бромом в метаноле аналогично, превращаясь в (1,1-дибromo-2-фенил-1*H*-инден-3-ил)(фенил)метанон [13].



Удивительно, что диалкинилбензол **45** не реагирует с иодом или *N*-иодсукцинимидом (NIS) в безводном ацетонитриле в инертной атмосфере даже при длительном перемешивании [34] (схема 19). Напротив, ациклический ендиин **46** аналогичного строения в тех же условиях образует с умеренным выходом 6,9-дииод-1,2-дигидробензо[*d*]оксепин **47**. Ендиинол **48** при действии NIS превращается в 1-гидрокси-3,6-дииод-1,2-дигидроциклобутабензол **49**. Аналог соединений **46** и **48** с  $\gamma$ -гидроксипропильной группой при тройной связи инертен по отношению к иоду и NIS.

По мнению авторов [34], механизм циклизации спирта **46** в оксепин **47** включает инициируемую атакой иона  $\text{I}^+$  на  $\text{C}=\text{C}$ -связь иодэтерификацию, ведущую к замыканию гетерокольца и образованию эфира **50** (схема 20). Включённый в 11-членный цикл ендииновый фрагмент эфира **50** претерпевает циклизацию Майерса–Сайто, образуя бирадикальный интермедиат **51**. Последний присоединяет два атома иода и отщепляет молекулу HI, давая конечный продукт.

Схема 19

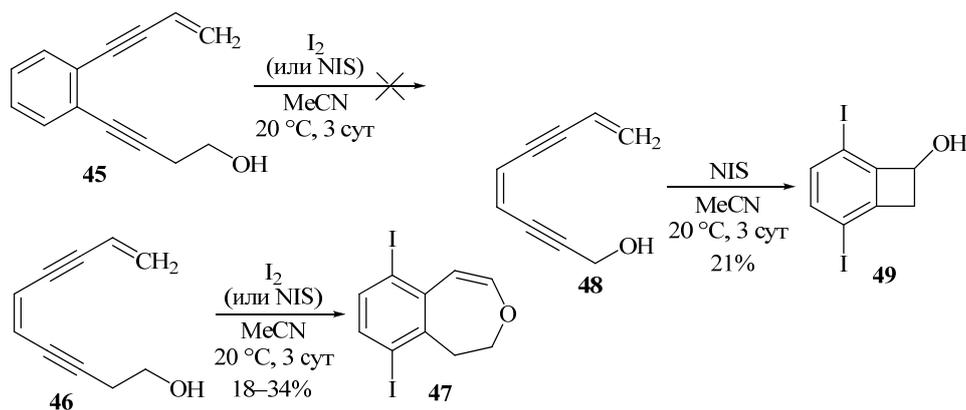
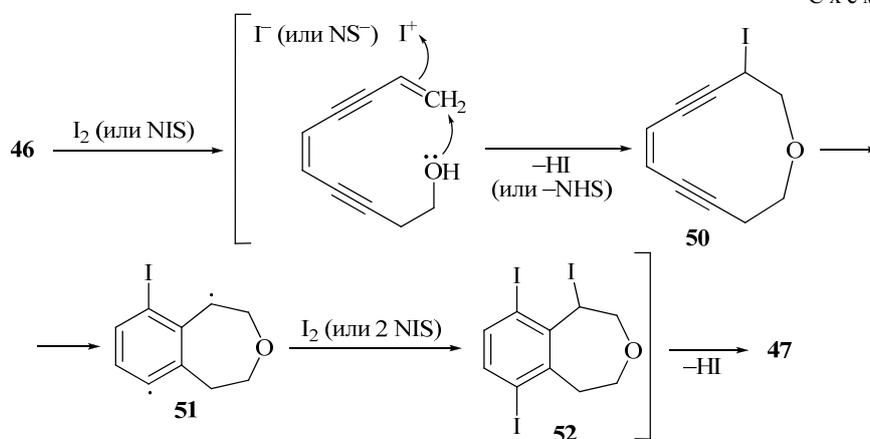
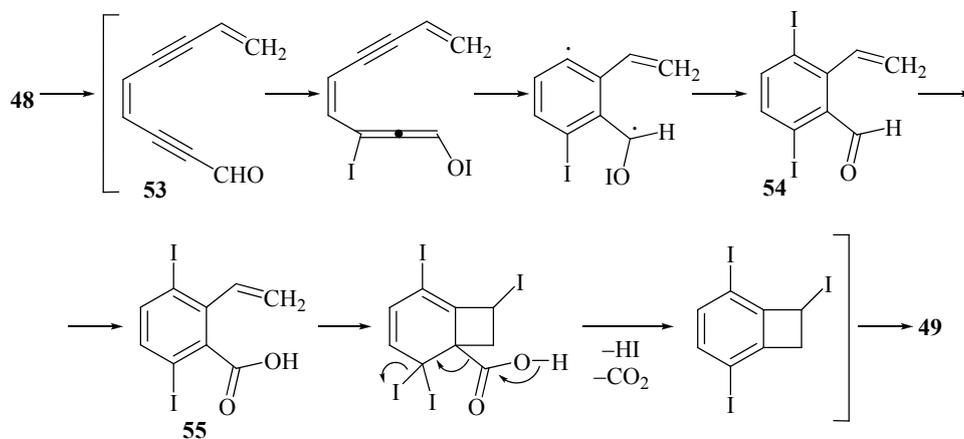


Схема 20



Образование соединения **49**, в ходе которого исходная молекула теряет один атом углерода, авторы [34] представили более сложной схемой 21, включающей окисление гидроксиметильной группы (**48**→**53**), циклизацию Майерса–Сайто, сопряжённое присоединение иода, окисление альдегидной группы производного **54**, электрофильную циклизацию *ortho*-винилбензойной кислоты **55**, декарбоксилирование и гидролиз. Единственный аргумент,

Схема 21



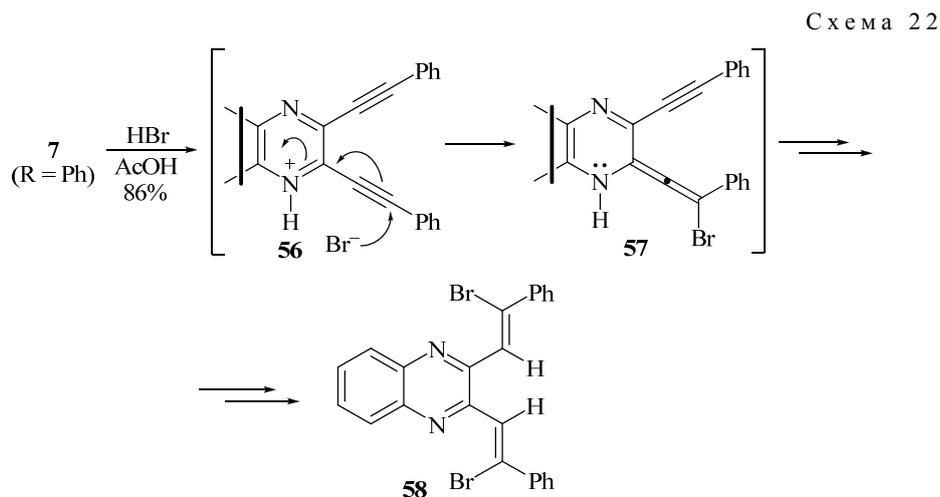
представленный авторами в пользу предложенного механизма, это образование соединения **49** из специально синтезированного для этого альдегида **53**. Однако кажется не вполне логичным, что соединения **46** и **48**, имеющие сходную структуру, реагируют столь различным образом.

Сведения о взаимодействии других ациклических ендионов с галогенами и галогенсодержащими электрофилами в литературе отсутствуют.

### Реакции ендионов с минеральными и органическими кислотами

1,2-Бис(фенилэтинил)бензол (**1**) взаимодействует с HBr подобно реакциям с галогенами с образованием производных бензофульвена **2** и **3** (схема 3, E = H, X = Br). Аналогичное превращение протекает при использовании в качестве электрофила H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [13] или трифторметансульфокислоты [35], но приводит к образованию гидроксипроизводного **2** (X = OH)\*.

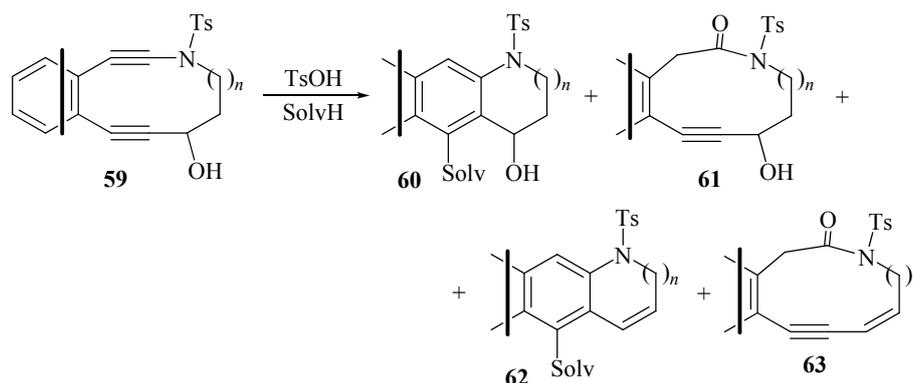
В отличие от диалкинилбензола **1** 2,3-бис(фенилэтинил)хиноксалин (**7**) не циклизуется под действием HBr, а образует продукт присоединения **58** (схема 22) [28]. Причина такого различия заключается в основном характере азакруппы. Очевидно, реакция начинается с её протонирования и образования катиона **56**. Последующая атака бромид-иона даёт алленовый интермедиат **57**, который далее трансформируется в аддукт **58**.



Следующие два примера демонстрируют участие заместителя при тройной связи ендиона в электрофильной циклизации. Нагревание циклических инамидов **59** в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты в 2-пропанолу ведёт к образованию производных нафталина **60** или лактамов **61** в зависимости от размера гетерокольца в исходном соединении (схема 23) [36, 37]. Если ендионовый фрагмент соединения **59** включён в 10- или 11-членный гетероцикл, то единственным продуктом реакции является нафтопирин или нафтоазепин **60** (*n* = 1 или 2 соответственно). Инамиды **59** с 12- и 13-членным циклом селективно образуют соответствующие лактамы **61**.

\* В растворе это соединение существует в форме фенил(2-фенил-1*H*-инден-3-ил)метанола.

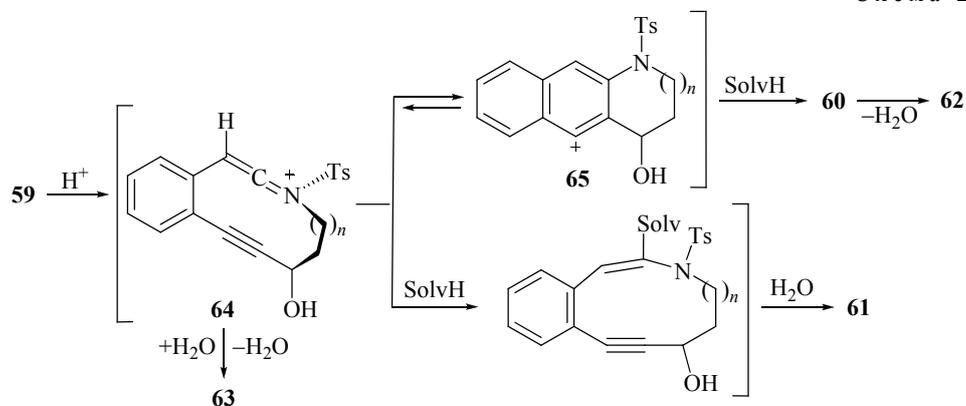
Схема 23



$n$	SolvH	Условия реакции	<b>60</b> (%)	<b>61</b> (%)	<b>62</b> (%)	<b>63</b> (%)
1	2-PrOH			–	–	–
2	2-PrOH	60 °C, 12 ч	52	–	–	–
3	2-PrOH	55 °C, 96 ч	–	43	–	–
4	2-PrOH	55 °C, 96 ч	–	53	–	–
2	MeOH	60 °C, 12 ч	44	38	–	–
2	Бензол	55 °C, 20 ч	–	–	21	–
3	Бензол	55 °C, 20 ч	–	–	18	28
4	Бензол	55 °C, 20 ч	–	–	–	41

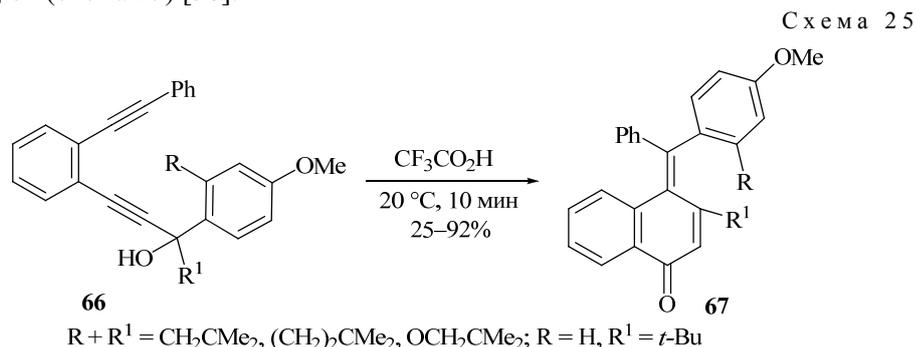
На основании квантово-химических расчётов и кинетических измерений авторы [36, 37] предположили, что превращение начинается с протонирования инамидного фрагмента соединения **59** (схема 24). Образующийся при этом кетениммониевый ион **64** находится в равновесии с циклической формой **65**. Положение этого равновесия зависит от размера кольца в исходном соединении. В случае 10-членного инамида **59** ( $n = 1$ ) нафтильный катион **65** сильно преобладает и взаимодействует с молекулой растворителя (SolvH), образуя соединение **60**. В случае 11-членного аналога в реакционной смеси оба катиона **64** и **65** присутствуют в заметных количествах. Дальнейшее развитие реакции зависит от природы используемого растворителя: катион **65** быстрее реагирует с нуклеофильным растворителем, поэтому единственным продуктом реакции оказывается нафтоазепин **60**. Однако замена изопропанола более нуклеофильным метанолом ведёт к накоплению в реакционной смеси лактама **61** – продукта присоединения молекулы растворителя к катиону **64** и последующего гидролиза.

Схема 24

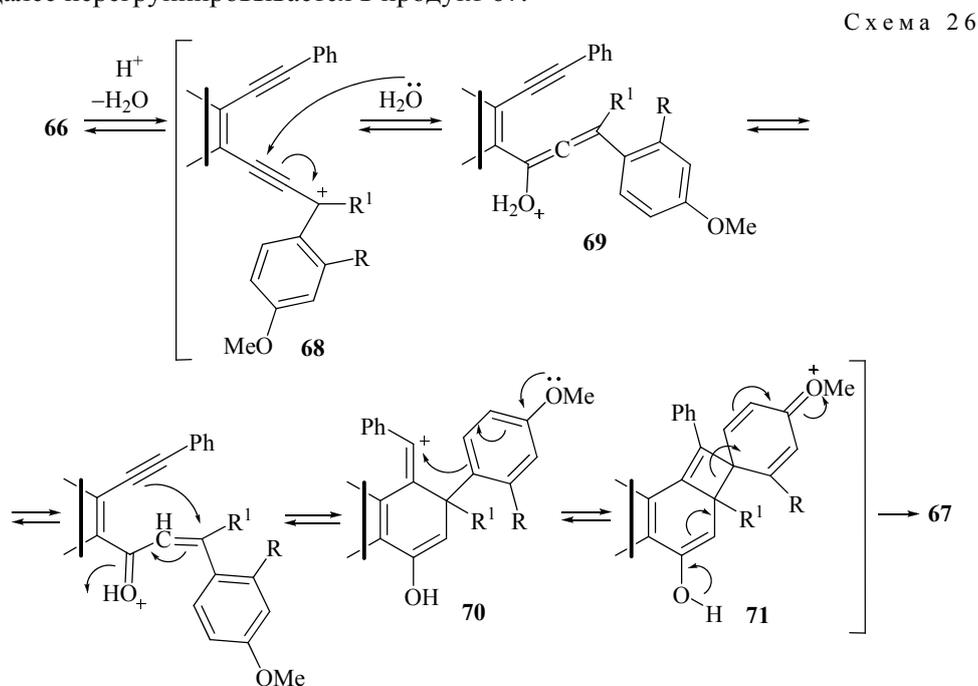


Катионы **64**, образующиеся при протонировании инамидов **59** с гетероциклом большого размера, циклизируются с трудом и при термоллизе в 2-пропаноле дают соответствующие лактамы **61**. Превращение протекает аналогично и при использовании бензола в качестве растворителя, однако при этом катионы **65** вступают в реакцию  $S_E2$  Ar с бензолом с последующей дегидратацией первоначально образующихся продуктов **60**. В свою очередь, катион **64** подвергается последовательным процессам гидратации и дегидратации, давая лактам **63**.

Ендин **66**, содержащий гидроксиметильный заместитель при  $C\equiv C$ -связи, при действии трифторуксусной кислоты превращается в 1,4-нафтохинон-метид **67** (схема 25) [38].



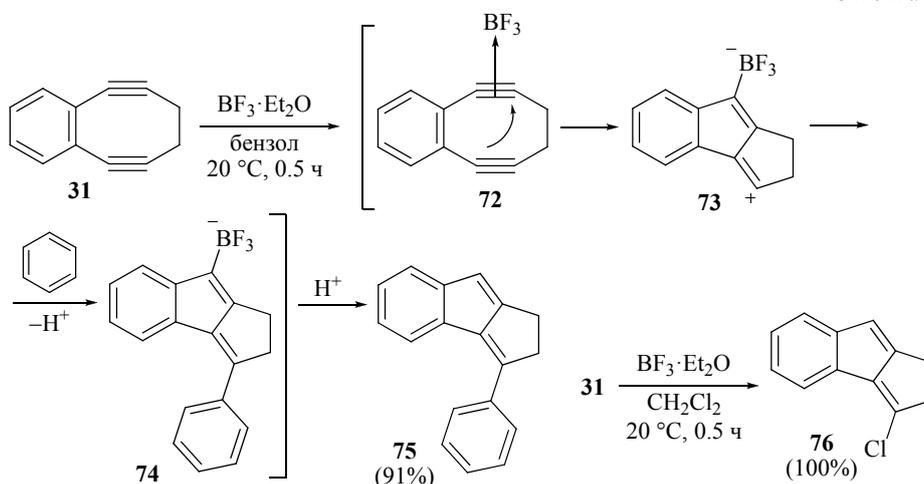
Циклизация начинается с кислотнo-катализируемой дегидратации соединения **66** и образования катиона **68** (схема 26). Сопряжённое присоединение воды к этому катиону даёт алленовый интермедиат **69**, который подвергается электрофильной 6-экзо-диг-циклизации с образованием винильного катиона **70**. Внутримолекулярная электрофильная атака карбокатиона на атом С-4 метоксифенильного фрагмента ведёт к формированию спироцикла **71**, который далее перегруппировывается в продукт **67**.



## Реакции эндинов с другими электрофилами

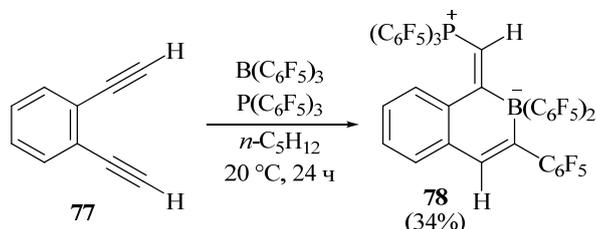
При обработке соединения **31** эфиром трёхфтористого бора в бензоле образуется 3-фенил-1,2-дигидроциклопента[*a*]инден **75** (схема 27) [32]. Механизм этой трансаннулярной циклизации, предположительно, включает комплексообразование одной из тройных связей соединения **31** с кислотой Льюиса. Внутримолекулярное взаимодействие положительно заряженного фрагмента  $\pi$ -комплекса **72** с соседней C=C-связью ведёт к 5-экзо-дигональной карбоциклизации и образованию биполярного интермедиата **73**. Далее протекает реакция электрофильного замещения, в которой эта частица служит электрофилом, а растворитель (бензол) – субстратом. Образующийся при этом боратный комплекс **74** протонируется *in situ* (или при подкислении реакционной смеси), давая трициклический продукт **75**. При использовании в качестве растворителя хлористого метилена реакция протекает аналогично с образованием 3-хлор-1,2-дигидроциклопента[*a*]индена **76** с количественным выходом. Такое направление реакции соответствует теоретическим расчётам авторов [32], представленным в предыдущем разделе и на схеме 16.

Схема 27



Недавно описано весьма специфическое взаимодействие *орто*-диэтинилбензола **77** с так называемой фрустрированной Льюисовской парой (frustrated Lewis pair, FLP) – высокоэлектрофильным трис(гексафторфенил)бораном и слабонуклеофильным трис(гексафторфенил)фосфином [39]. Продуктом этой реакции является производное бензо[*c*]боринина **78** (схема 28).

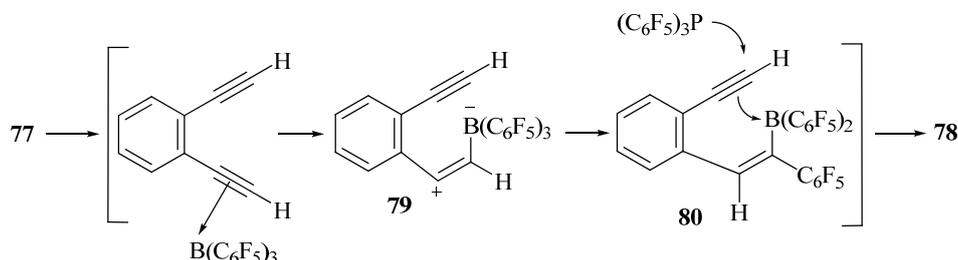
Схема 28



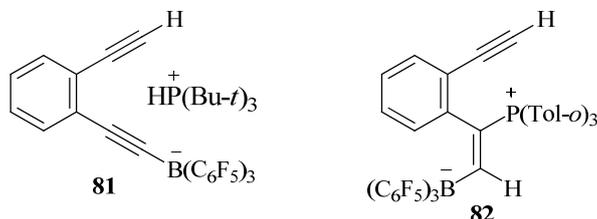
Циклизации предшествует реакция 1,1-карбоборирования, включающая координацию триарилборана по тройной углерод-углеродной связи, образование цвиттер-ионного интермедиата **79**, 1,2-гидридный сдвиг и 1,2-сдвиг арила (**79**→**80**, схема 29). Внутримолекулярная электрофильная атака атома

бора на соседнюю связь  $C\equiv C$  ведёт к 6-экзо-диг-циклизации интермедиата **80** и инициирует нуклеофильное присоединение триарилфосфина (кооперативное 1,2-присоединение FLP к тройной связи).

Схема 29

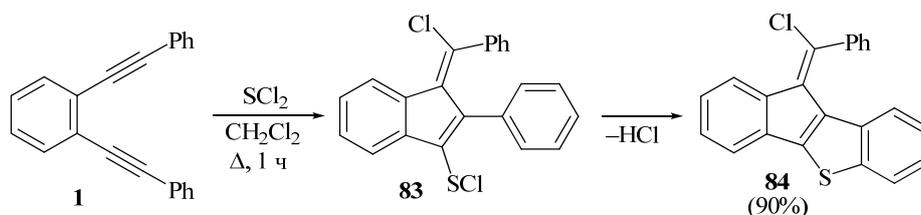


Интересно, что при использовании в качестве основания Льюиса трис-(*tert*-бутил)фосфина наблюдается лишь образование триалкилфосфоний алкинилборатной соли **81**, а реакция соединения **77** с парой  $B(C_6F_5)_3 / P(o-Tol)_3$  протекает как 1,2-присоединение к одной из тройных связей, давая цвиттер-ионный продукт **82**.



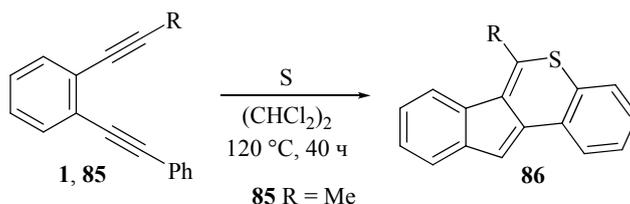
Под действием дихлорида серы 1,2-бис(фенилэтинил)бензол (**1**) циклизуется в бензо[*d*]индено[1,2-*b*]тиофен **84** [40] (схема 30). На первом этапе этого превращения, как и в реакциях соединения **1** с галогенами, образуется продукт электрофильной 5-экзо-диг-циклизации **83**. Дальнейшая внутримолекулярная электрофильная атака хлорсульфидного фрагмента по соседнему бензольному кольцу приводит к замыканию тиофенового цикла и образованию продукта **84**.

Схема 30



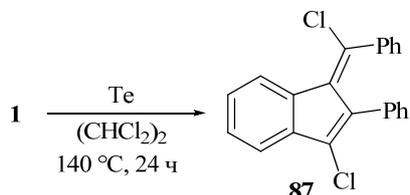
Интересно, что диалкинилбензолы **1** и **85** при продолжительном нагревании с серой в 1,1,2,2-тетрахлорэтане образуют индено[1,2-*c*]тиохромены **86** (схема 31) [41]. Однако механизм этого превращения не вполне понятен. Авторы лишь отмечают, что его интермедиатами могут быть высоко-реакционноспособные тиирены.

Схема 31



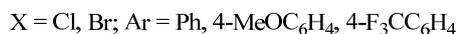
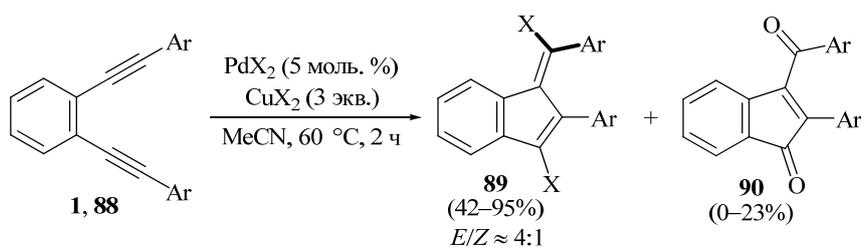
Нагревание 1,2-бис(фенилэтинил)бензола (**1**) с эквимолярным количеством теллура в 1,1,2,2-тетрахлорэтане даёт дихлорбензофульвен **87** [42] с выходом 51% (схема 32). Реакция не зависит от присутствия инициаторов или перехватчиков свободных радикалов, но ускоряется в присутствии следовых количеств воды.

Схема 32



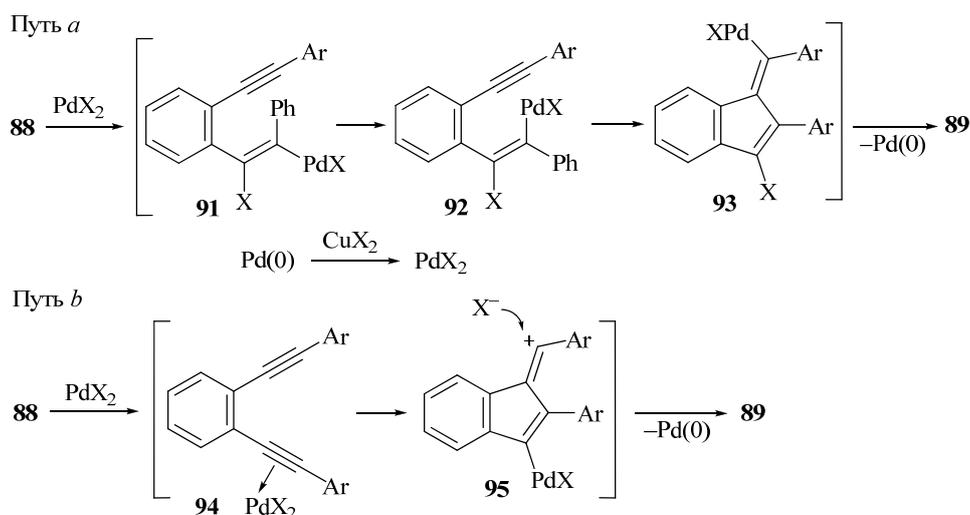
1,2-Диалкинилбензолы **88** с арильными заместителями при тройных связях циклизуются в бензофульвены **89** при нагревании с галогенидами палладия и меди в ацетонитриле [21] (схема 33). Преобладающим в смеси изомерных бензофульвенов **89** является *E*-изомер. В большинстве случаев из реакционной смеси был также выделен соответствующий дикетон **90**. Реакция с бромидом палладия и меди протекает более селективно, чем при использовании соответствующих хлоридов.

Схема 33



Механизм образования бензофульвенов **89**, по мнению авторов, включает *цис*-присоединение галогенида палладия к C≡C-связи, последующую *цис-транс*-изомеризацию аддукта **91** в **92**, 5-экзо-*диг*-карбоциклизацию и восстановительное элиминирование Pd(0) из интермедиата **93** (схема 34, путь *a*).

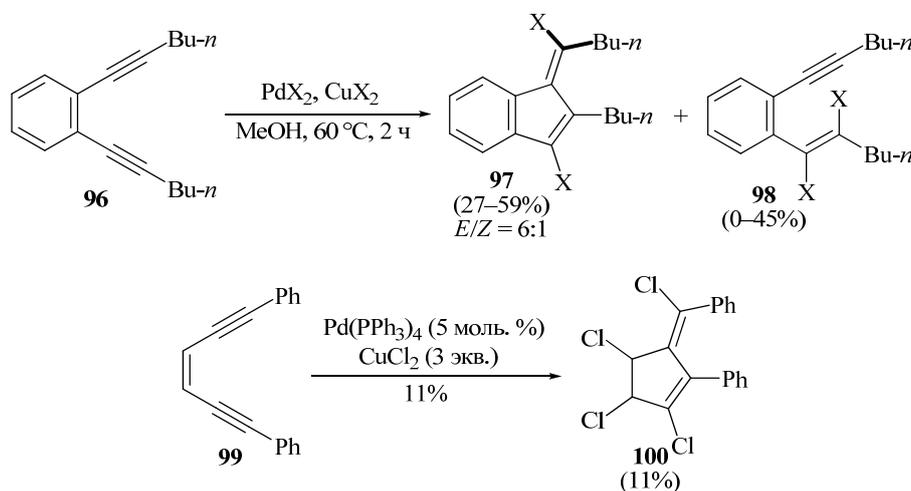
Схема 34



Однако, на наш взгляд, эта схема не объясняет высокую селективность образования *E*-изомера **89**. Так, 5-экзо-дигональная карбоциклизация интермедиата **92** должна протекать как *цис*-присоединение и приводить к образованию изомера соединения **93** с группой PdX, расположенной по другую сторону от двойной связи. Почему происходит изомеризация? В этой связи, более вероятным представляется другой механизм (схема 34, путь *b*), в котором на первой стадии исходный эндиин образует  $\pi$ -комплекс **94** с PdX<sub>2</sub>, инициируя электрофильную 5-экзо-*диg*-циклизацию. Образующийся при этом винильный катион **95** стабилизирован резонансом за счёт арильного заместителя. Именно это обстоятельство и диктует направленность нуклеофильной атаки галогенид-иона и селективное образование *E*-изомера **89** (см. схему 4).

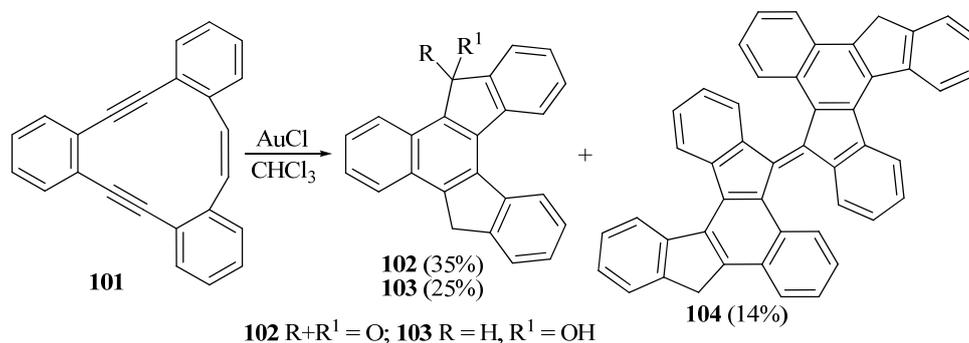
Наличие алкильных групп при тройных связях диалкинилбензола **96** затрудняет процесс циклизации (схема 35), при этом наряду с циклическим продуктом **97** образуется винилдигалогенид **98** [21]. (*Z*)-1,6-Дифенилгекс-3-ен-1,5-диин **99** также циклизуется с трудом, образуя тетрахлорпроизводное фульвена **100** с выходом 11% [21].

Схема 35



(*Z*)-Трибензо[*c,g,k*]-1,2,5,6-тетрагидро[12]аннулен (**101**) в присутствии хлорида золота(I) в хлороформе образует смесь полиядерных продуктов **102–104** (схема 36) [43].

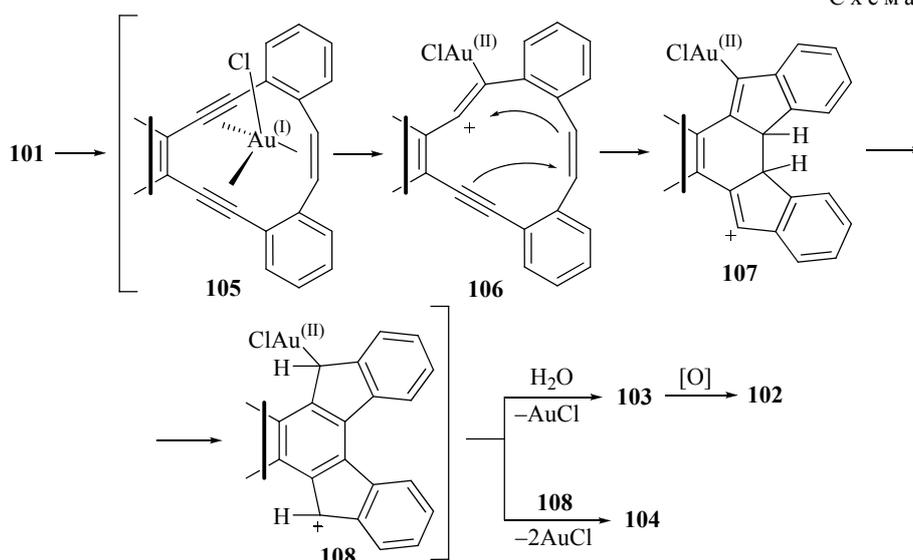
Схема 36



В работе [43] отмечается, что, несмотря на стерическую напряжённость, соединение **101** с трудом вступает в термическую циклизацию Бергмана. Напротив, реакция с AuCl протекает легко. И хотя авторы не обсудили механизм

обнаруженной циклизации, можно предположить, что она носит электрофильный характер. В частности, превращение, по-видимому, начинается с образования комплекса **105**, который через промежуточный винильный катион типа **106** подвергается двум электрофильным *5-экзо-триг*- и *5-эндо-диг*-циклизациям, как показано на схеме 37. Образующий при этом интермедиат **107** изомеризуется в катион **108**, который под действием воды даёт продукт **103**. Окисление последнего приводит к образованию кетона **102**. Димеризация интермедиата **108** ("голова к хвосту") даёт минорный продукт **104**.

Схема 37



### ЦИКЛИЗАЦИИ С УЧАСТИЕМ ПРИСУТСТВУЮЩИХ В ЕНДИИНЕ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

Такие циклизации характерны для *орто*-диалкиниларенов, содержащих в *орто*-положении к алкинильной группе заместитель с нуклеофильными атомами кислорода, азота, серы и т. д. Некоторые из них уже были представлены в нашем недавнем обзоре [22], посвящённом нуклеофильным циклизациям эндиinov как методу синтеза полиядерных гетероциклов. Ниже рассмотрены лишь не вошедшие в обзор [22] работы.

Метилбензоат **109**, содержащий в *орто*-положении эндииновый фрагмент, в присутствии хлорида железа(III) взаимодействует с дифенилдисульфидом или дифенилдиселенидом, образуя соответствующий (*E*)-3-(2-фенил-3-(фенилхалькогено)-1*H*-инден-1-илиден)изобензофуран-1(3*H*)-он (**110**) (схема 38) [44].

Первоначально  $\text{FeCl}_3$  реагирует с диарилдихалькогенидом, образуя комплексную соль  $\text{PhY}^+[\text{FeCl}_3(\text{YPh})]^-$  (схема 39). Электрофильное присоединение катиона к менее электронодефицитной и стерически более доступной тройной связи исходного эндиина даёт интермедиат **111** с весьма реакционноспособным трёхчленным циклическим сульфенониевым (селенониевым) фрагментом. Образование последнего инициирует электрофильную *5-экзо-дигональную* карбоциклизацию и гетероциклизацию с участием боковой метоксикарбонильной группы (**111**→**112**). Завершает этот каскадный процесс деметилирование оксониевого интермедиата **112**, в котором принимает участие анион  $[\text{FeCl}_3(\text{YPh})]^-$ .

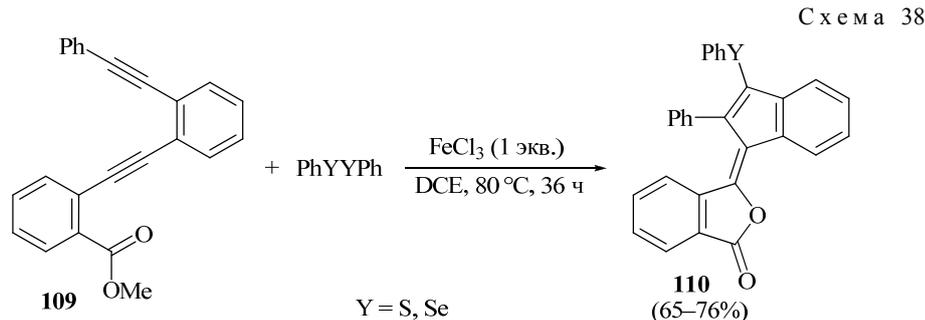
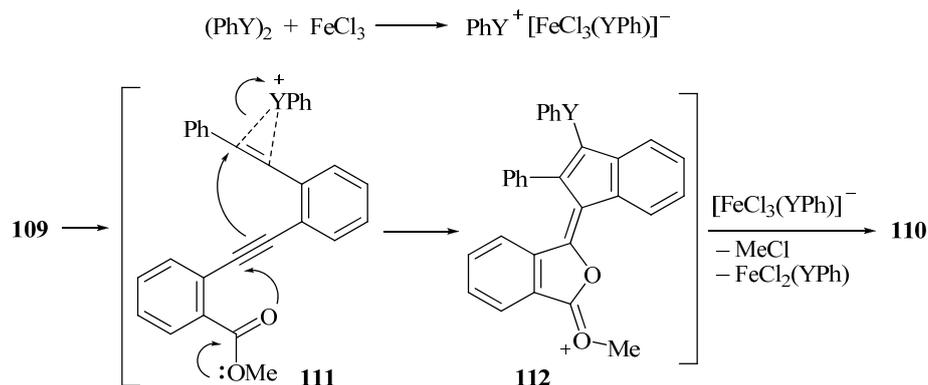
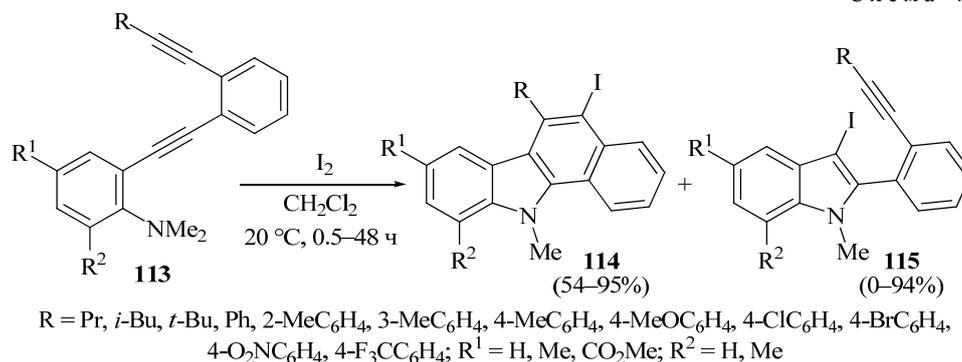


Схема 39



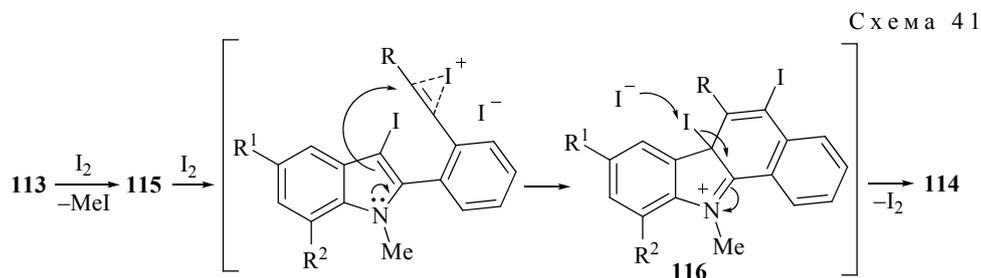
Обработка *N,N*-диметил-2-[2-(2-алкинилфенил)этинил]анилинов **113** иодом (1.2 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  приводит к образованию бензо[*a*]карбазолов **114** [45] (схема 40). При наличии в анилиновом ядре электроакцепторного заместителя  $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$  единственным продуктом реакции являются индолы **115**. Однако небольшая модификация условий реакции для таких субстратов, а именно кипячение в течение 48 ч в ТГФ, также позволяет получать карбазолы **114**. Циклизация **113**→**114** протекает и при действии NIS на соединение **113** в присутствии каталитических количеств  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  или  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$ . Кроме того  $\text{I}_2$ ,  $\text{ICl}$ ,  $\text{NIS}/\text{Ph}_3\text{PAuCl}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{AuCl}_3$ ,  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  и  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}_3$  катализируют превращение индолов **115** в карбазолы **114**.

Схема 40



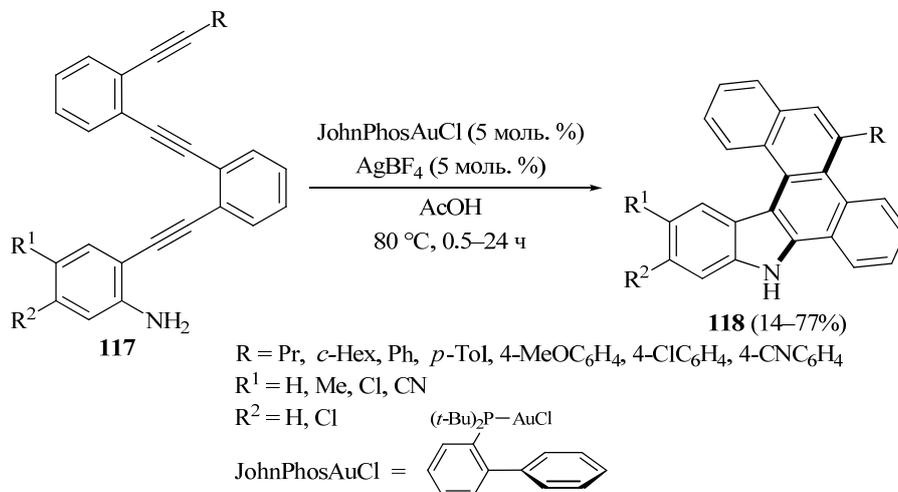
Механизм каскадной циклизации анилинов **113** в карбазолы **114** включает промежуточное образование индолов **115** (схема 41) [46]. Иод, присутствующий в реакционной смеси в небольшом избытке, может координировать тройную углерод-углеродную связь, промотируя карбоциклизацию с

образованием интермедиата **116**. Последующая атака иодид-иона на катион **116** ведет к регенерации иода и возобновлению каталитического цикла. В присутствии комплексов палладия и золота реакция протекает аналогично с той лишь разницей, что в координации C≡C-связи участвуют эти комплексы.

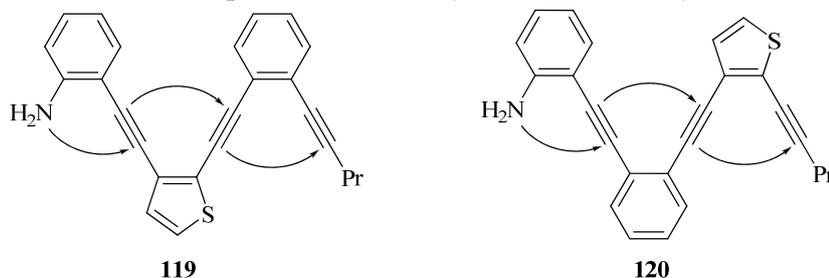


Анилины **117** при нагревании в уксусной кислоте в присутствии комплекса JohnPhosAuCl и AgBF<sub>4</sub> подвергаются каскадной циклизации, включающей три последовательные стадии (гидроаминирование – гидроарилрование – гидроарилрование) и приводящей к образованию бензо[*a*]-нафто[2,1-*c*]карбазолов **118** (толстыми линиями обозначены формирующиеся в процессе циклизации связи) [46] (схема 42). *tert*-Бутильная группа в качестве заместителя R стерически затрудняет второе гидроарилрование, продуктом реакции в этом случае является соответствующий бензокарбазол. Наличие электроноакцепторной CN-группы в *para*-положении к аминогруппе, очевидно, ведёт к понижению нуклеофильности последней и, как результат, существенному снижению выхода продукта **118**.

Схема 42

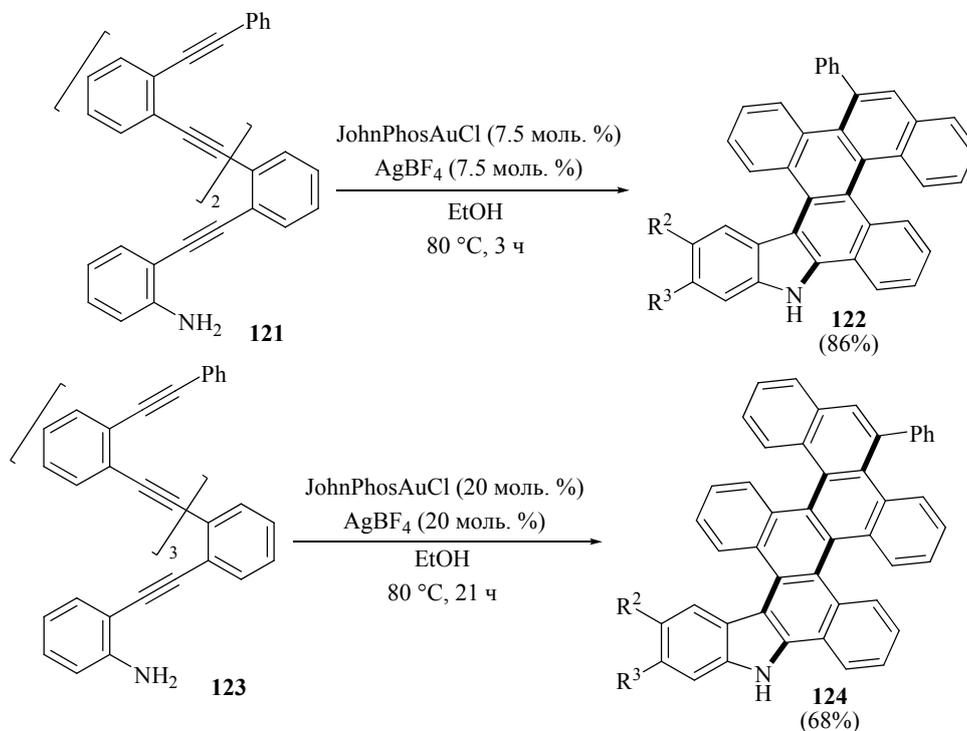


2,3-Диалкилтиофены **119** и **120** вступают в аналогичную циклизацию [46].



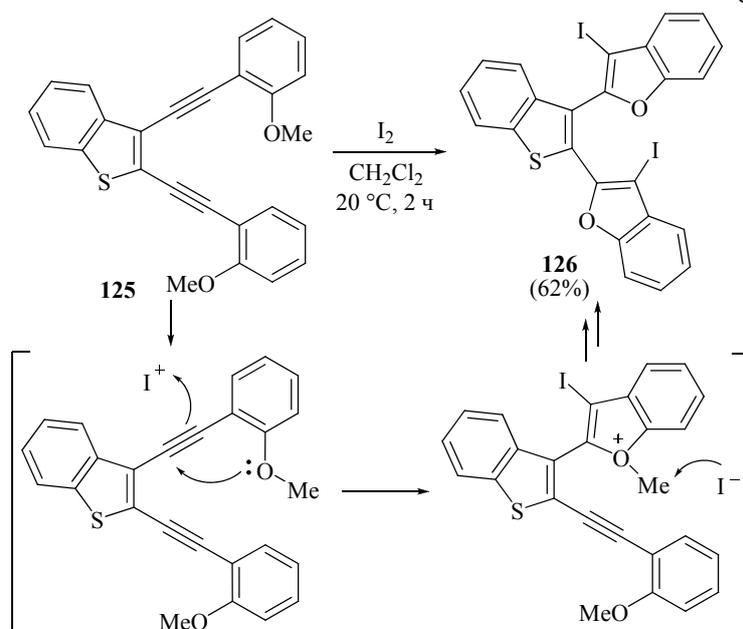
Комплексы золота эффективно катализируют даже каскады из четырёх и пяти последовательных циклизаций **121**→**122** и **123**→**124**, позволяя получать с хорошим выходом бензоаннелированные хризено[5,6-с]- и нафто[1',2':11,12]-хризено[5,6-с]карбазолы **122** и **124** соответственно (схема 43) [46].

Схема 43



При действии иода (2-метоксифенил)этильные группы диалкинилбензотиофена **125** ведут себя независимо друг от друга и участвуют в двойной промотируемой электрофилом нуклеофильной гетероциклизации, ведущей к

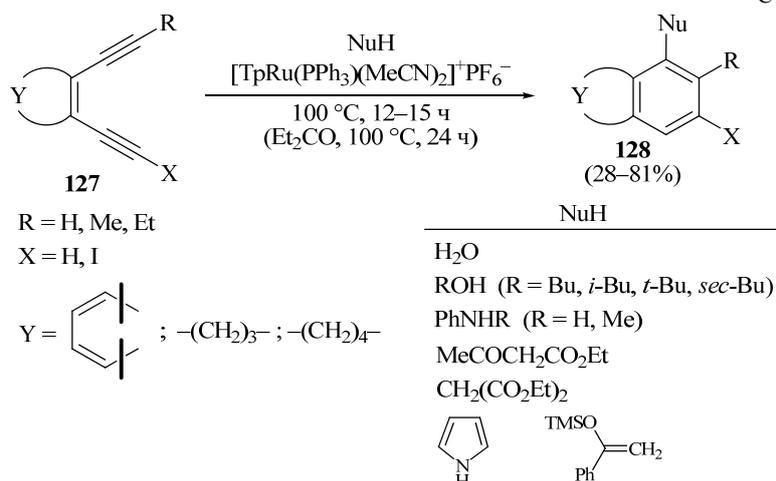
Схема 44



замыканию двух бензофурановых колец и образованию дигетарилбензо-тиофена **126**, как показано на схеме 44 [47].

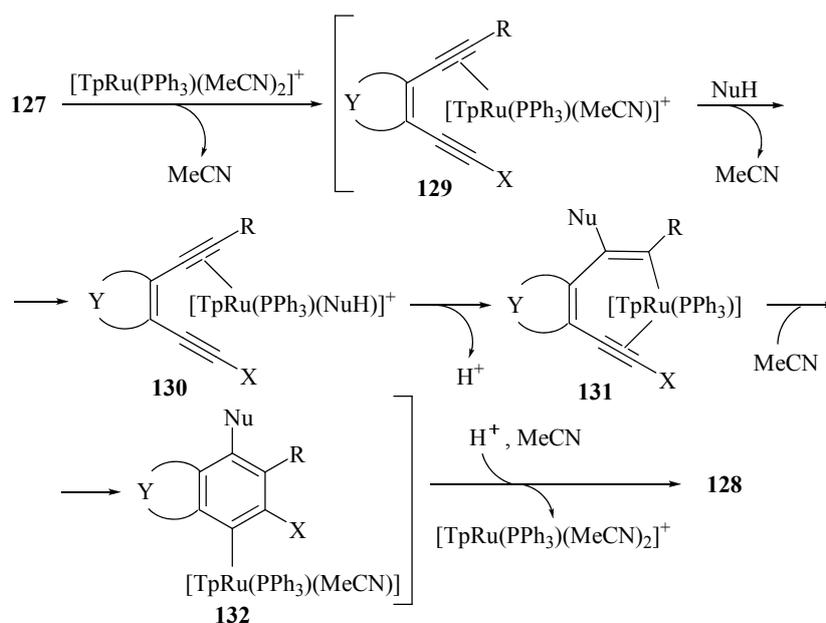
Рутениевый комплекс  $\text{TpRu}(\text{PPh}_3)(\text{MeCN})_2\text{PF}_6$  катализирует нуклеофильную ароматизацию эндинов **127**→**128** под действием мягких O-, N- и C-нуклеофилов, включая воду, спирты, ароматические амины, соединения с активным метиленовым звеном (схема 45) [48]. Реакция протекает с высокой степенью региоселективности – нуклеофил присоединяется исключительно к атому углерода тройной связи с наибольшей электронной плотностью.

Схема 45



В ходе циклизации рутениевый катализатор теряет молекулу ацетонитрила и селективно связывается со связью  $\text{C}\equiv\text{C}$  эндиина, образуя  $\pi$ -комплекс **129** (схема 46) [48], после чего происходит лигандный обмен молекулы  $\text{MeCN}$  на нуклеофил (**129**→**130**) и последующая трансформация в винилрутениевый интермедиат **131**. Внутримолекулярная 6-эндо-*dig*-циклизация даёт арилрутениевый комплекс **132** и далее конечный продукт ароматизации **128**.

Схема 46



Как видно, продуктами представленных в обзоре превращений во многих случаях являются соединения карбоциклического ряда. Это связано с тем, что в упомянутых во введении циклизациях (электрофильных, нуклеофильных, радикальных и т. д.) использовались, как правило, ациклические и бензо-аннелированные ендиновые субстраты. Однако нет сомнения, что ендины гетероциклического ряда могут проявлять более разнообразную реакционную способность и служить полезными исходными веществами в синтезе полиядерных гетероциклических молекул.

Авторы обзора надеются, что представленная информация будет способствовать изучению свойств гетероциклических ендинов и применению данного метода в синтезе полиядерных гетероциклических соединений.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 11-03-00079-а).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30**, 1387 (1991).
2. M. D. Lee, G. A. Ellestad, D. B. Borders, *Acc. Chem. Res.*, **24**, 235 (1991).
3. A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *J. Med. Chem.*, **39**, 2103 (1996).
4. H. H. Wenk, M. Winkler, W. Sander, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 502 (2003).
5. P. R. Hamann, J. Upešlacis, D. B. Borders, in *Anticancer Agents from Natural Products*, G. M. Cragg, D. G. I. Kingston, D. J. Newman (Eds.), CRC Press, Boca Raton, 2005, p. 451.
6. И. А. Маретина, Б. А. Трофимов, *Успехи химии*, **75**, 913 (2006).
7. M. C. Joshi, D. S. Rawat, *Chem. Biodiversity*, **9**, 459 (2012).
8. R. R. Jones, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 660 (1972).
9. A. Basak, S. Mandal, S. S. Bag, *Chem. Rev.*, **103**, 4077 (2003).
10. D. S. Rawat, J. M. Zaleski, *Synlett*, 393 (2004).
11. M. Kar, A. Basak, *Chem. Rev.*, **107**, 2861 (2007).
12. И. А. Маретина, *Журн. общ. химии*, **78**, 244 (2008).
13. H. W. Whitlock, Jr., P. E. Sandvick, L. E. Overman, P. B. Reichardt, *J. Org. Chem.*, **34**, 879 (1969).
14. J. D. Bradshaw, D. Solooki, C. A. Tessier, W. J. Youngs, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3177 (1994).
15. B. Köhig, W. Pitsch, M. Klein, R. Vasold, M. Prall, P. R. Schreiner, *J. Org. Chem.*, **66**, 1742 (2001).
16. J. L. Scott, S. R. Parkin, J. E. Anthony, *Synlett*, 161 (2004).
17. S. V. Kovalenko, S. Peabody, M. Manoharan, R. J. Clark, I. V. Alabugin, *Org. Lett.*, **6**, 2457 (2004).
18. S. W. Peabody, B. Breiner, S. V. Kovalenko, S. Patil, I. V. Alabugin, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 218 (2005).
19. Q. Zhou, P. J. Carroll, T. M. Swager, *J. Org. Chem.*, **59**, 1294 (1994).
20. P. R. Schreiner, M. Prall, V. Lutz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 5757 (2003).
21. C.-Y. Lee, M.-J. Wu, *Eur. J. Org. Chem.*, 3463 (2007).
22. А. В. Гулевская, А. С. Тягливый, *XTC*, 87 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 82 (2012).]
23. M.-J. Wu, C.-F. Lin, W.-D. Lu, *J. Org. Chem.*, **67**, 5907 (2002).
24. H. Li, H.-R. Zhang, J. L. Petersen, K. K. Wang, *J. Org. Chem.*, **66**, 6662 (2001).
25. K. Gilmore, I. V. Alabugin, *Chem. Rev.*, **111**, 6513 (2011).
26. B. Godoi, R. F. Schumacher, G. Zeni, *Chem. Rev.*, **111**, 2937 (2011).
27. H. W. Whitlock, P. E. Sandvick, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4525 (1966).

28. A. V. Gulevskaya, R. Yu. Lazarevich, A. F. Pozharskii, *Tetrahedron*, **69**, 910 (2013).
29. B. J. Whitlock, H. W. Whitlock, *J. Org. Chem.*, **37**, 3559 (1972).
30. D. T. Chase, B. D. Rose, S. P. McClintock, L. N. Zakharov, M. M. Haley, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 1127 (2011).
31. F. Xu, L. Peng, A. Orita, J. Otera, *Org. Lett.*, **14**, 3970 (2012).
32. C. Werner, H. Hopf, J. Grunenberg, P. G. Jones, *Eur. J. Org. Chem.*, 4027 (2010).
33. И. Л. Кнунянц, Е. Я. Первова, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 71 (1967). [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*, **16**, 64 (1967).]
34. S. Das, A. Basak, *Synlett*, 501 (2008).
35. M. Schmittel, S. Kiau, *Liebigs Ann./Recl.*, 1391 (1997).
36. A. Poloukhine, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 12062 (2007).
37. A. Poloukhine, V. Rassadin, A. Kuzmin, V. V. Popik, *J. Org. Chem.*, **75**, 5953 (2010).
38. B. Wen, J. L. Petersen, K. K. Wang, *Org. Lett.*, **13**, 168 (2011).
39. R. Liedtke, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Organometallics*, **30**, 5222 (2011).
40. T. J. Barton, A. J. Nelson, J. Clardy, *J. Org. Chem.*, **36**, 3995 (1971).
41. J. Blum, Y. Badrieh, O. Shaaya, L. Meltser, H. Schumann, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **79**, 87 (1993).
42. J. Blum, W. Baidossi, Y. Badrieh, R. E. Hoffman, H. Schumann, *J. Org. Chem.*, **60**, 4738 (1995).
43. M. Iyoda, K. Fuchigami, A. Kusaka, T. Yoshida, M. Yoshida, H. Matsuyama, Y. Kuwatani. *Chem. Lett.*, 860 (2000).
44. Z. Li, J. Hong, L. Weng, X. Zhou, *Tetrahedron*, **68**, 1552 (2012).
45. C.-C. Chen, S.-C. Yang, M.-J. Wu, *J. Org. Chem.*, **76**, 10269 (2011).
46. K. Hirano, Y. Inaba, K. Takasu, S. Oishi, Y. Takemoto, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.*, **76**, 9068 (2011).
47. S. Mehta, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, **75**, 1652 (2010).
48. A. Odedra, C.-J. Wu, T. B. Pratap, C.-W. Huang, Y.-F. Ran, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 3406 (2005).

Южный федеральный университет,  
ул. Зорге, 7, Ростов-на-Дону 344090, Россия  
e-mail: agulevskaya@sfedu.ru

Поступило 9.10.2012