

Посвящается профессору А. Ф. Пожарскому в связи с его 80-летием

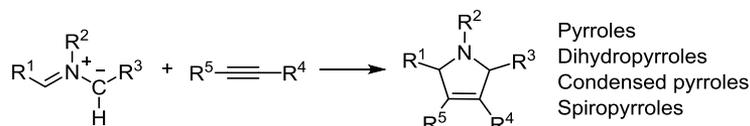
Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между азометин-илидами и алкинами

Анна В. Гулевская^{1*}, Юлия И. Нелина-Немцева¹

¹ Химический факультет, Южный федеральный университет, ул. Зорге, 7, Ростов-на-Дону 344090, Россия; e-mail: agulevskaya@srfedu.ru

Поступило 25.07.2018

Принято 6.09.2018



Рассмотрены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между азометин-илидами и алкинами, приводящие к образованию пирролов, а также их гидрированных и конденсированных аналогов. Литературные сведения систематизированы в соответствии с типом азометин-илида и методом его генерирования. В обзоре собрана информация, опубликованная преимущественно в 2000-е гг. Библиография 133 ссылки.

Ключевые слова: азометин-илиды, алкины, пирролы, конденсированные пирролы, 1,3-диполярное циклоприсоединение.

1,3-Диполярное циклоприсоединение – важнейший метод синтеза пятичленных гетероциклов, отвечающий принципам зеленой химии и позволяющий получать как простые, так и сложные биологически и фармацевтически значимые молекулы. За последние 20 лет вышло множество обзоров и книг, посвященных различным аспектам 1,3-диполярного циклоприсоединения (избранные обзоры^{1–22}). В обзорах^{2,4–13,17} рассмотрены энантиоселективные методы, в том числе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, катализируемые комплексами переходных металлов,^{2,6,8,11} кислотами Льюиса,⁷ а также органокаталитические реакции.^{11,12} Опыт применения азометин-иминов в органическом синтезе суммирован в обзорах.^{14,15} В обзорах^{16,22} и монографии¹ представлены сведения об использовании реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе природных и биологически активных соединений. Опубликована также статья, посвященная результатам теоретического исследования реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения между шестью типами 1,3-диполей и двумя диполярофилами (этиленом и ацетиленом).²³

В настоящем обзоре рассмотрены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между производными ацетилена и азометин-илидами. С синтетической точки зрения азометин-илиды – одни из наиболее важных

1,3-диполей. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов к алкинам позволяют получать пирролы, пирролины, пирролизины, индолизины и другие конденсированные и спирочлененные пирролы, которые являются структурной основой многих биологически активных природных соединений, а также лекарственных средств.¹⁸ Один из лучших обзоров по использованию азометин-илидов в органическом синтезе был опубликован в 2003 г. и охватывает период с 1988 по 2003 г.³ Внутримолекулярным реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием азометин-илидов посвящен обзор 2005 г.¹⁸ В других специализированных обзорах, связанных с химией азометин-илидов, обсуждается синтез биологически активных природных соединений,^{16,19} а также энантиоселективные реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.¹⁷ Информация об использовании ацетиленов в качестве диполярофилов в этих и общих обзорах по реакциям [3+2]-циклоприсоединения представлена фрагментарно. Это отчасти связано с тем, что, в соответствии с экспериментальными данными, ацетилены менее активны как диполярофилы по сравнению с алкенами, содержащими те же заместители.

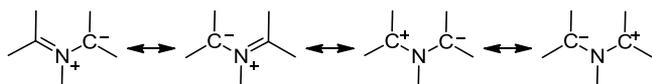
В предлагаемом обзоре собрана информация, опубликованная преимущественно в 2000-е гг. Ранние работы цитируются либо в историческом контексте, либо в связи с их сохраняющейся важностью. Литературные сведения систематизированы в соответствии с типом азометин-илида и методом его генерирования.

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

1. Реакции с азиний-идами

Азометин-илид имеет четыре π -электрона, распределенные между тремя атомами звена C–N–C, и может быть представлен более чем одной резонансной структурой, две из которых характеризуются наличием противоположных зарядов в положениях 1 и 3 (схема 1). Бирадикальная резонансная структура также может быть добавлена к возможным резонансным формам азометин-илида. Однако, согласно квантово-химическим расчетам, вклад бирадикальной структуры $\cdot a-b-c \cdot$ в случае нитрильных, диазониальных и азометиниальных диполей незначителен.²³ Относительный вклад различных резонансных структур в резонансный гибрид зависит от заместителей у каждого атома диполя. Углерод, несущий электроноакцепторные заместители, имеет больший частичный отрицательный заряд, так как акцепторный заместитель принимает участие в его делокализации, стабилизируя тем самым 1,3-диполь.

Схема 1



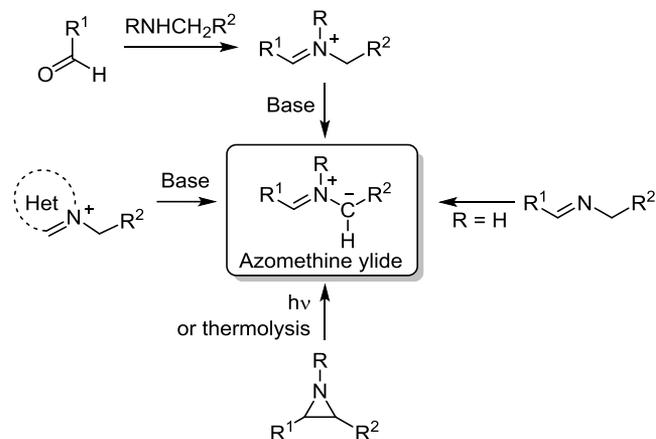
С точки зрения теории граничных молекулярных орбиталей азометин-илиды – диполи, богатые электронами, и в их реакциях с диполярфилами доминирующим является взаимодействие ВЗМО азометин-илида и НСМО диполярфила. Поэтому электронодефицитные диполярфилы легче реагируют с азометин-илидами. Согласно расчетам Эсса и Хука, выполненным высокоточным методом CBS-QB3,²³ энергия, необходимая для искажения 1,3-диполя и диполярфила и приближения их структуры к структуре переходного состояния, в большей степени определяет легкость процесса [3+2]-циклоприсоединения. Эти расчеты еще раз подтвердили предпочтительность согласованного механизма реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием этилена и ацетилен. Авторы упомянутого исследования²³ пришли также к неожиданному выводу, что значения активационных барьеров для 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием этилена и ацетилен приблизительно одинаковы, несмотря на различия в термодинамике и ширине энергетического зазора между граничными МО.

Одним из факторов, влияющих на региоселективность процесса, является стерический, определяющий, что основным будет продукт, в котором объемные группы диполя и диполярфила максимально удалены друг от друга. Однако на практике это не всегда соблюдается. Региоселективность [3+2]-циклоприсоединения также зависит от значений орбитальных коэффициентов на концевых атомах ВЗМО и НСМО реагирующих молекул. При этом предпочтительная ориентация при присоединении определяется условием максимального перекрытия граничных орбиталей.

Азометин-илиды обычно генерируют *in situ* в реакциях аминов и альдегидов путем депротонирования

соответствующих иммониевых солей или через протонный сдвиг в имидах (схема 2).^{3,16–19} Другим общим синтетическим подходом является термическое или фотохимическое раскрытие гетероцикла в азиридинах.

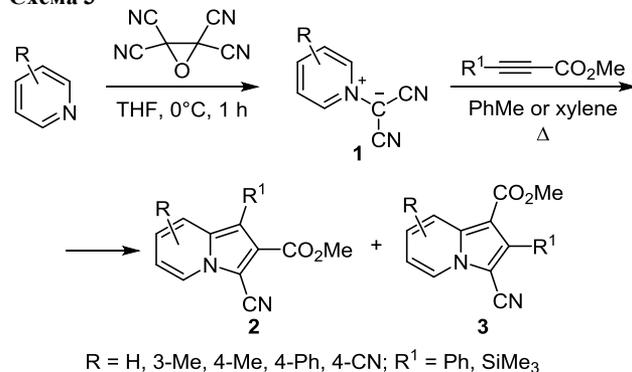
Схема 2



В реакциях с алкинами чаще других азометин-илидов использовались азиний-илиды, благодаря легкости генерирования из азиниевых солей и доступности исходных веществ. Диполярфилами в этих реакциях выступали, как правило, активированные акцепторными заместителями алкины – пропаргилаты, эфиры ацетилендикарбоновой кислоты и т. п., а продуктами – индолизины и другие мостиковые полиядерные производные пиррола.

Азиний-илиды получают различными способами. Например, дицианометилды пиридиния **1** были получены путем взаимодействия пиридинов с тетрацианэтиленоксидом. Диполи **1** реагировали с метил-3-(триметилсилил)пропиолатом в кипящем толуоле, образуя смесь изомерных индолизинов **2** и **3** с общим выходом от 19 до 72% (схема 3).²⁴ В большинстве случаев преобладал региоизомер **2**, что, по-видимому, связано со стерическим фактором: объемные группы диполя и диполярфила в аддукте максимально удалены друг от друга. В отличие от этого, реакция илидов **1** с метил-3-фенилпропиолатом в кипящем ксилоле приводила к региоселективному образованию индолизинов **3** с выходами 40–80%. Очевидно, региоизомер **3** соответствует присоединению формально отрицательного

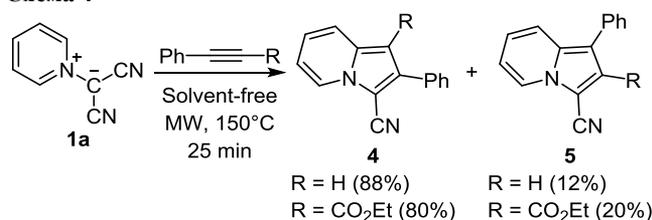
Схема 3



конца диполя к наиболее электронодефицитному атому углерода связи $C\equiv C$ диполярфила. Следует отметить, что циклоприсоединение азиний-илидов к ацетиленам первоначально приводит к образованию соответствующих дигидроиндолизинов, которые легко ароматизуются либо под действием кислорода воздуха, либо, как в данном примере, отщепляя молекулу HCN.

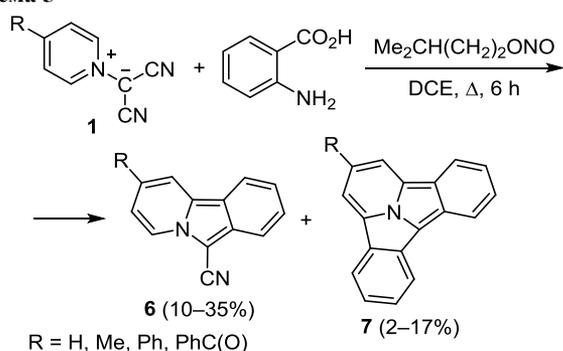
В надежде увеличить региоселективность реакции циклоприсоединения было осуществлено взаимодействие *N*-дицианометилита пиридиния **1a** с этил-3-фенилпропиолатом и фенилацетиленом без растворителя в условиях микроволнового облучения (MW) (схема 4).²⁵ Однако и в этом случае была получена смесь индолизинов **4** и **5**, в которой преобладал региоизомер **4**.

Схема 4



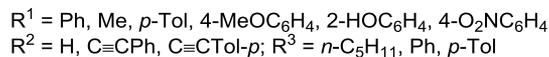
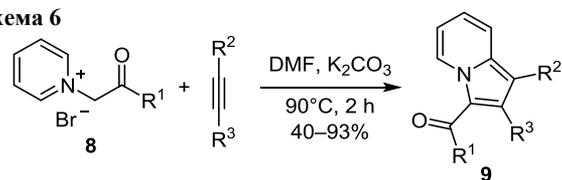
Своеобразным ацетиленовым диполярфилом служил также дегидробензол, генерируемый *in situ* при диазотировании антралиновой кислоты. Кипячение смеси антралиновой кислоты, изоамилнитрита и *N*-дицианометилита пиридиния в 1,2-дихлорэтане (DCE) приводило к образованию с умеренными выходами пиридо[2,1-*a*]изоиндол-6-карбонитрила **6** и бензо[1,2]индолизино[3,4,5-*ab*]изоиндола **7** (схема 5).²⁶ Для понимания механизма образования соединения **7** см. раздел 8.

Схема 5



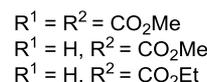
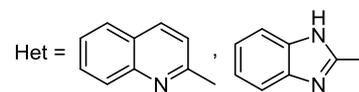
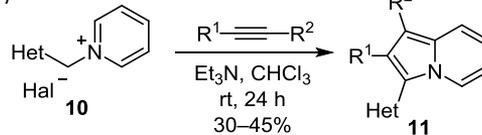
Чаще азиний-илиды генерируют в основных средах из *N*-алкилазиниевых солей, содержащих акцепторные группы в алкильном заместителе. Так, нагревание солей **8** с неактивированными алкинами (фенилацетиленом, *n*-толилацетиленом, гептином, 1,4-дифенилбута-1,3-диеном, 1,4-ди-*n*-толилбута-1,3-диеном) и поташом в диметилформамиде приводит к региоселективному образованию 3-ацилиндололизинов **9** с выходами 40–93% (схема 6).²⁷ Самые низкие выходы были получены при использовании в качестве диполярфила 1-гептина.

Схема 6



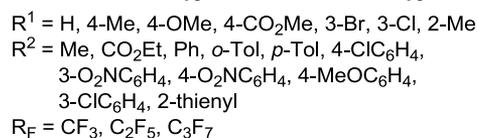
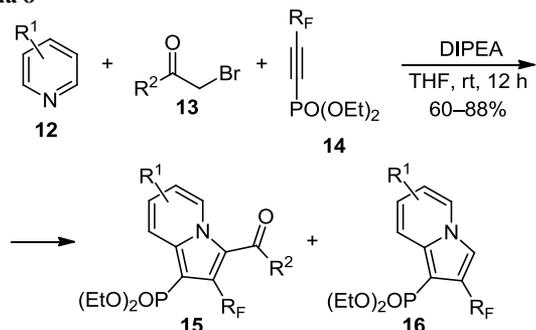
Аналогично взаимодействием солей *N*-(гетарилметил)пиридиния **10** с эфирами пропаргиловой и ацетилендикарбоновой кислот в присутствии Et_3N при комнатной температуре получены 3-гетарилиндолизины **11** с умеренными выходами (схема 7).^{28,29} Реакция протекала региоспецифично, но неактивированные алкины (фенилацетилен, пропин, 1-пентин, 1-гексин) не давали соответствующих индолизинов в столь мягких условиях.

Схема 7



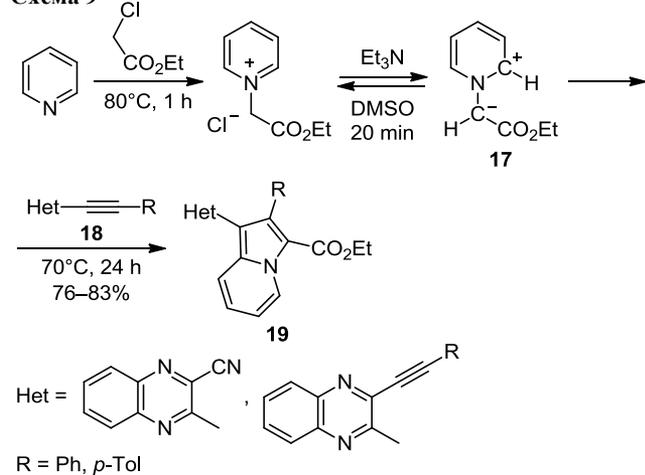
Одним из неудобств при работе с азиниевыми солями является их гигроскопичность. К счастью, их синтез и последующее циклоприсоединение можно осуществить одnoreакторно. Так, трехкомпонентная реакция пиридинов **12**, бромацетофенонов **13** и перфторалкинилфосфонатов **14** в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA) дает индолизины **15** с выходами 60–88% (схема 8).³⁰ В некоторых случаях из реакционной смеси было выделено незначительное количество деацилированного продукта циклоприсоединения **16**.

Схема 8



Трехкомпонентная реакция между пиридином, этилхлорацетатом и алкинилхиноксалинами **18** в присутствии основания позволяет получать с хорошими выходами бигетарилы **19**, содержащие индолизиновый фрагмент (схема 9).³¹ π-Дефицитный хиноксалин активирует сопряженную тройную связь к циклоприсоединению. Реакция протекает с высокой степенью региоселективности: во всех случаях наиболее электронодефицитный атом углерода связи C≡C исходного гетарилацетиленового атома углерода азиний-ионида **17**. Процесс протекает эффективно даже при наличии в исходном гетарилацетилене *орто*-заместителя (CN, C≡CR), при этом *орто*-цианогруппа (потенциальный дипольрофил) не затрагивается. Данная реакция – едва ли не единственный пример межмолекулярной реакции [3+2]-циклоприсоединения между гетарилацетиленом и азиний-ионидами.

Схема 9



Арилацетилены – малоактивные дипольрофилы, однако присутствие сопряженных функциональных групп, как донорных, так и акцепторных, повышает их реакционную способность. В 2005 г. была предложена оригинальная методика, согласно которой терминальный алкин **20** вначале превращали в арил(алкинил)-кетон **21** в каталитической реакции ацилирования и через 2 ч в реакционную смесь добавляли соль пиридиния **22** (схема 10).³² В результате однократного процесса ацилирования – 1,3-дипольного циклоприсоединения с выходами 41–59% были получены индолизины **23**. Реакция протекала региоселективно, и только в одном случае (R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = Ph, R³ = 4-MeOC₆H₄, R⁴ = H) было зафиксировано образование смеси региоизомеров в соотношении 3:1. Аналогично из биспиридиниевых солей были получены бииндолизины **24**.

Для генерирования ионида из солей пиридиния **25** вместо традиционного основания использовался 2-метилоксиран (схема 11).^{33–36} Предложенный авторами этих работ механизм включает атаку галогенид-иона на оксирановый цикл, приводящую к его раскрытию и образованию алкоксида, который затем и депрото-

Схема 10

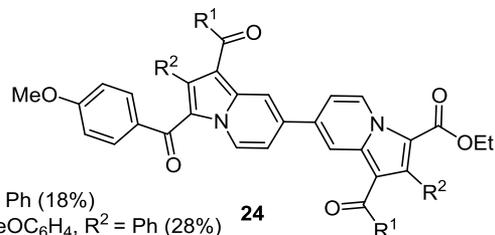
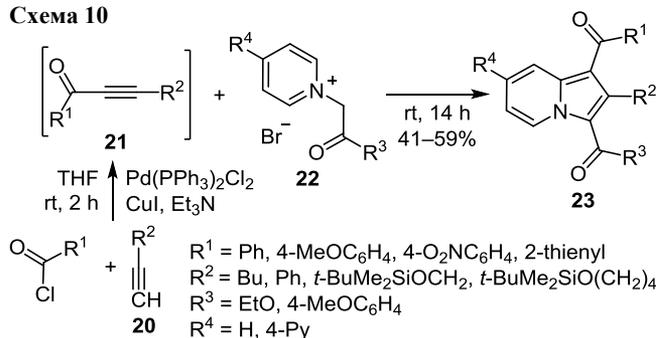
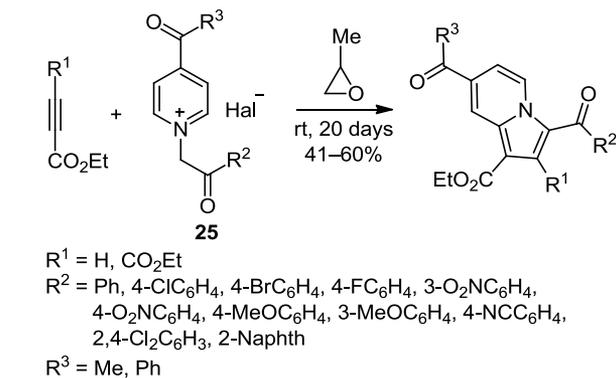


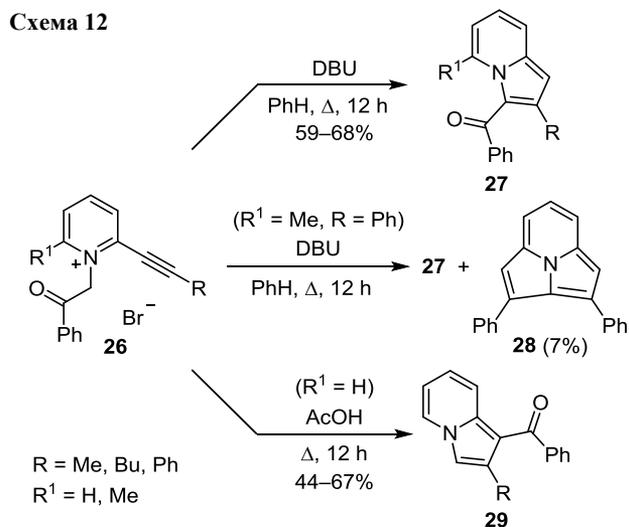
Схема 11



нирует соль пиридиния. 2-Метилоксиран служит также растворителем в этом превращении.

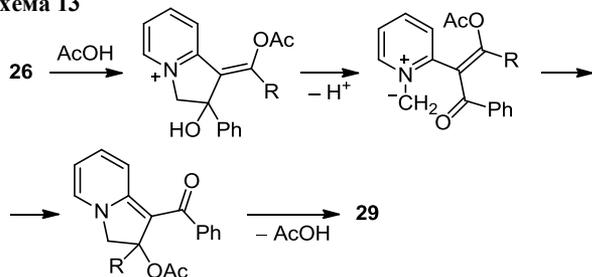
Описан пример внутримолекулярного циклоприсоединения азиний-ионида по связи C≡C. При кипячении солей 1-фенил-2-алкинилпиридиния **26** с диазациклоундецином (DBU) в бензоле были получены 3-бензоиндолизины **27** (схема 12).^{37,38} В случае

Схема 12



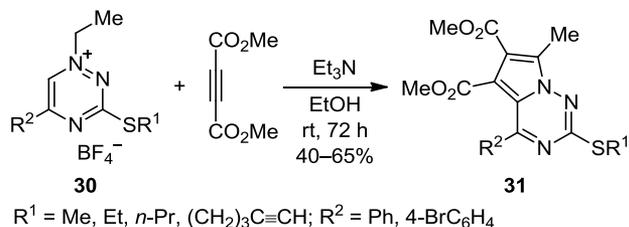
соединения **26** с 6-метильным и 2-фенилэтильным заместителями у гетероцикла побочным продуктом реакции оказался 2,4-дифенилпирроло[2,1,5-*cd*]индолизин **28**. Его образование – результат дальнейшей конденсации с участием бензоильной и метильной групп в соединении **27**. Интересно, что при нагревании солей **26** в кипящей уксусной кислоте образуются изомерные 1-бензоилиндолизины **29**. Предложенный авторами механизм их образования показан на схеме 13, его ключевой стадией является [3+2]-циклоприсоединение к алкеновой связи.

Схема 13



Помимо солей пиридиния в качестве предшественников 1,3-диполей использовались соли триазиния, изохинолиния, хинолиния, фталазиния и др., что позволило получить разнообразные азааналоги индолизинов и их бензопроизводные. Так, например, триазиниевые соли **30** в присутствии Et₃N в абсолютном этаноле вступают в реакцию с диметилацетилендикарбоксилатом (DMAD), образуя пирроло[1,2-*f*][1,2,4]триазины **31** (схема 14).³⁹ В отличие от DMAD, фенилацетилен, ди(4-нитрофенил)ацетилен и ди(пиридин-2-ил)ацетилен не реагируют с солями **30** в этих условиях.

Схема 14



Предложен одноконтентный трехкомпонентный синтез пирроло[1,2-*a*]хинолинов **35**, включающий кватернизацию хинолинов **32** 2-бромацетофенонами **33** и последующее циклоприсоединение генерируемых *in situ* азометин-илидов к терминальным алкинам **34** (схема 15).⁴⁰ Интересно, что реакция с DMAD в этих же условиях не давала целевых продуктов. Благодаря своей высокой реакционной способности DMAD быстрее реагировал с хинолиновым атомом азота как с нуклеофилом. Однако пирроло[1,2-*a*]хинолины **37** все же были получены из предварительно синтезированных солей хинолиния **36** и DMAD или диэтилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (DEAD).

Реакция соли изохинолиния **38** с DMAD в присутствии Et₃N приводит к образованию смеси ароматического циклоаддукта **39** с небольшим количеством дигидроаддукта **40** в виде *транс*-изомера (схема 16).⁴¹

Схема 15

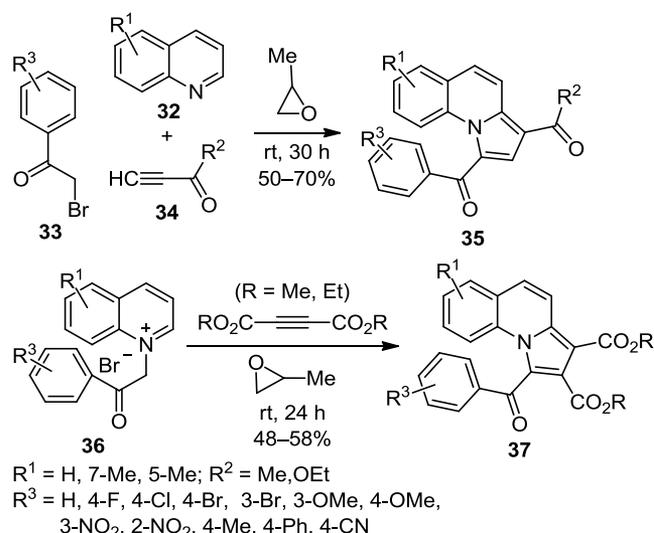
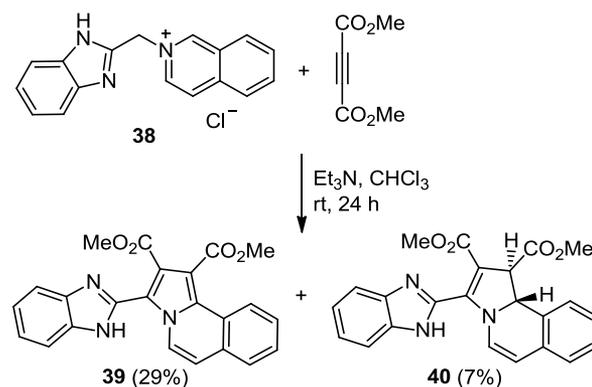


Схема 16



При сравнении двух методов получения пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **42** из солей **41**: (i) с использованием дихромата тетраиспиридинкобальта (TPCD) в качестве окислителя и Et₃N в ДМФА и (ii) в среде 2-этилоксирана, играющего роль растворителя и основания (схема 17), было установлено, что процедура (i) дает более высокие выходы целевых продуктов.⁴² В отсутствие окислителя в различных растворителях образуются смеси ароматического и дигидроцикло-

Схема 17

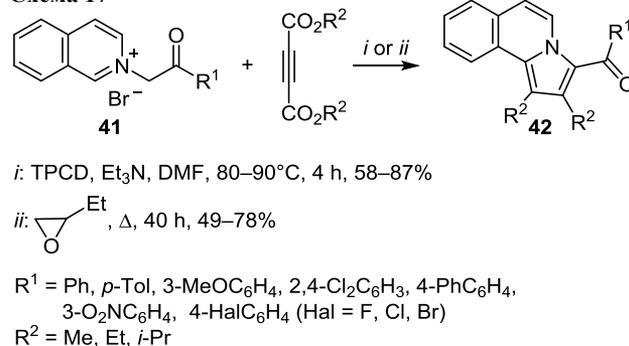
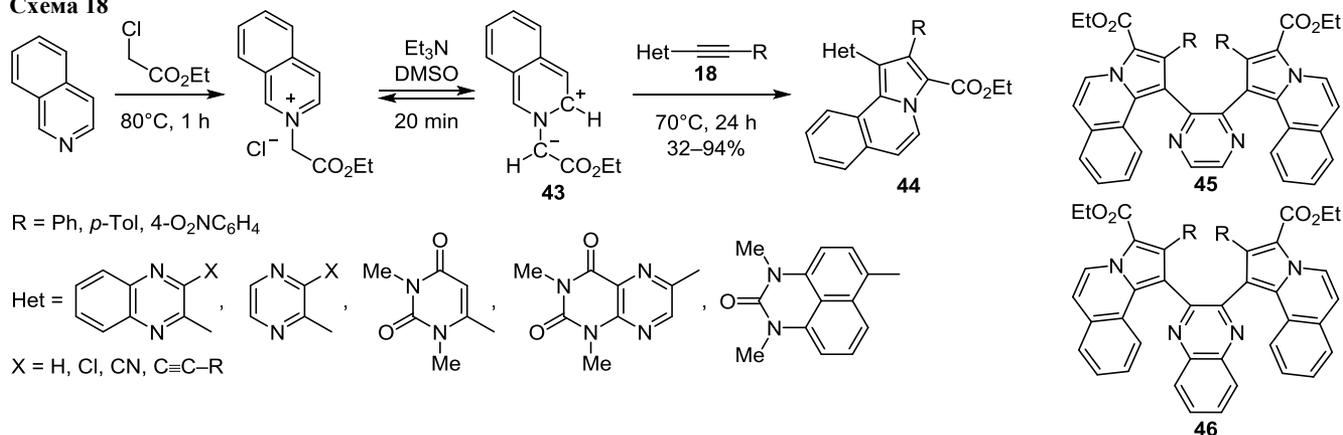


Схема 18

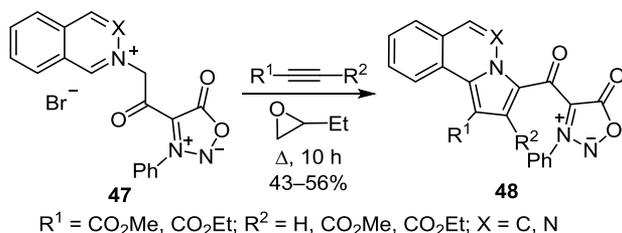


аддуктов. Аналогичные результаты были получены и при исследовании реакций циклоприсоединения между солями 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина и DMAD, метил- или этилпропаргилатами в описанных выше условиях.⁴³

Трехкомпонентная реакция между изохинолином, этилхлорацетатом и гетарилацетиленами **18** (производными пиразина, хиноксалина, урацила, лумазина, перимидона) в присутствии основания позволяет получать с хорошими выходами бигетарилы **44**, содержащие пирроло[2,1-*a*]изохинолиновый фрагмент (схема 18).³¹ 2,3-Диалкинилпиразины и 2,3-диалкинилхиноксалины способны вступать в реакции двойного 1,3-дипольного циклоприсоединения с азиний-илидами с участием обеих алкинильных групп исходной молекулы, образуя соединения **45**, **46**. Выход циклоаддукта зависит от π-дефицитности гетероцикла, сопряженного с тройной связью, будучи максимальным для алкинилхиноксалинов. 6-(Фенилэтинил)-1,3-диметил-1*H*-перимидин-2(3*H*)-он не вступает в вышеописанную реакцию, в то же время 6-[(4-нитрофенил)этинил]производное перимидона образует циклоаддукт с выходом 55%, хотя и при более высоком и длительном нагревании. Реакция протекает исключительно региоселективно: во всех случаях наиболее электронодефицитный атом углерода связи C≡C исходного гетарилацетилена присоединяется к экзоциклическому атому углерода азиний-илида **43**.

Интересный пример реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения описан в недавней работе.⁴⁴ Исходными веществами служили соли изохинолина или фталазиния **47**, содержащие два различных 1,3-дипольных фрагмента – потенциальный азометинилидный и сидноновый (схема 19). Нагревание солей **47** с эфирами ацетилендикарбоновой и пропаргилловой

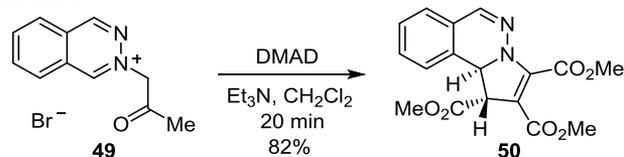
Схема 19



кислот в 2-этилоксиране во всех случаях приводило к образованию соединения **48** – продукта циклоприсоединения с участием исключительно азометин-илидного фрагмента.

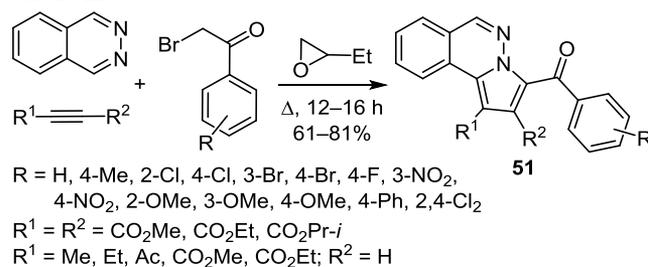
Взаимодействие фталазиниевой соли **49** с DMAD в присутствии Et₃N в хлористом метиле протекает при комнатной температуре в течение 20 мин, однако его продуктом является дигидроаддукт **50** (схема 20).⁴⁴

Схема 20



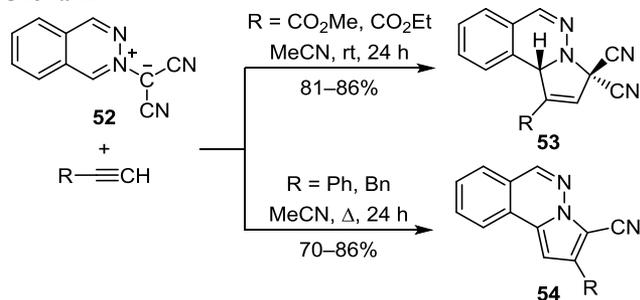
В отличие от этого, трехкомпонентная реакция между фталазином, бромацетофенонами и эфирами ацетилендикарбоновой и пропаргилловой кислот при кипячении в 2-этилоксиране приводит к региоселективному образованию ароматических пирролофталазинов **51** (схема 21).^{45,46}

Схема 21



Результаты реакций фталазиний-илида **52** с 1-алкинами зависят от природы последних. Так, при использовании в качестве дипольофилов алкилпропаргилатов образовывались дигидроциклоаддукты **53**, отвечающие присоединению отрицательно заряженного конца диполя к незамещенному и одновременно наиболее электронодефицитному атому углерода связи C≡C дипольофила (схема 22).⁴⁷ Реакция с фенил- и бензилацетиленами требовала нагревания и приводила к образованию ароматических продуктов **54** с обратной региоселективностью. В этом случае формально отри-

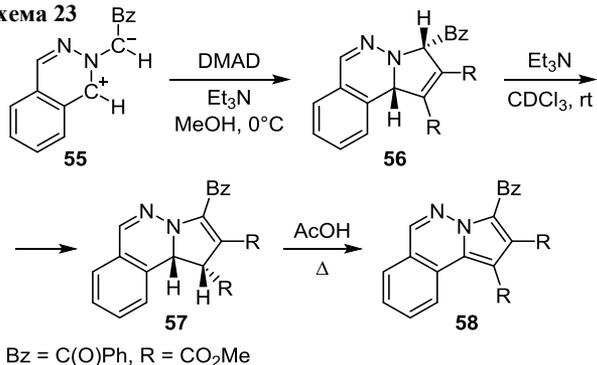
Схема 22



цательно заряженный конец илзда присоединялся к внутреннему атому углерода связи C≡C.

Первичные *цис*-3,10b-дигидроциклоаддукты **56**, образующиеся в реакции илзда **55** с DMAD в метаноле при 0 °C, в среде дейтерохлороформа в присутствии Et₃N подвергаются стерео- и региоспецифичной изомеризации в *цис*-1,10b-дигидроциклоаддукты **57** (схема 23).⁴⁸ Последние при кипячении в уксусной кислоте ароматизируются, образуя соответствующие пирролофалазины **58**.

Схема 23

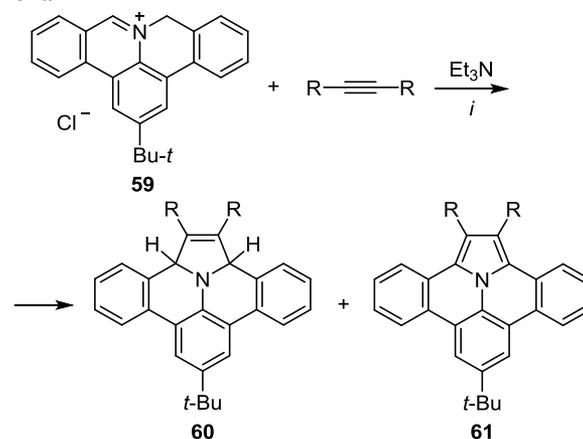


Как и в ряде предыдущих примеров, реакции между хлоридом 2-*трет*-бутил-8*H*-изохинолино[4,3,2-*de*]фенантролиния (**59**) и симметричными внутренними алкинами в присутствии основания при комнатной температуре приводят к образованию дигидроаддуктов **60**, в то время как нагревание реакционной смеси способствует их окислительной ароматизации и образованию труднодоступных полядерных пирролов **61** (схема 24).⁴⁹

В роли предшественников 1,3-диполей могут выступать даже стерически затрудненные соли фенантролиния **62** (схема 25).^{48,50–52} Реакция протекает при комнатной температуре, приводя к образованию смеси 10,11-дигидропирроло[1,2-*a*][1,10]фенантролинов **63** и продуктов их окислительной ароматизации **64** в соотношении ~3:2. Упаривание реакционной смеси по окончании циклоприсоединения и последующее часовое кипячение в этаноле приводит к полной ароматизации аддукта **63**. Реакция протекает региоселективно.

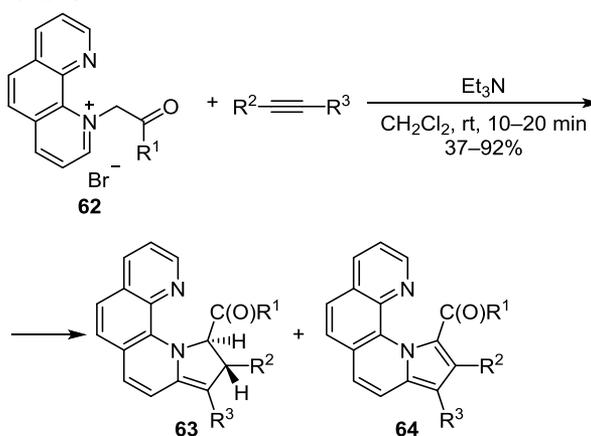
В отличие от других азиниевых солей, соли хиназолиния **65** при длительном кипячении с бут-3-ин-2-оном или эфирами пропаргиловой и ацетилендикарбоновой кислот в 2-этилоксиране образуют не ожидаемые пирролохиназолины, а *N*-арилпирролы **66** (схема 26).⁵³ В ходе реакции первичный дигидроциклоаддукт вместо

Схема 24



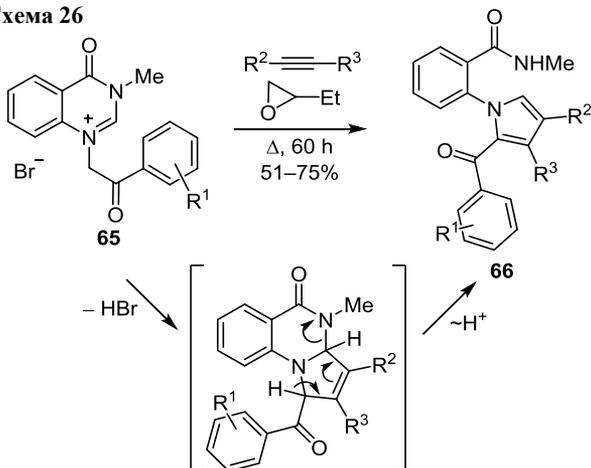
<i>i</i>	R	Yield, % 60	61
CH ₂ Cl ₂ , rt	CO ₂ Me	60	–
PhMe, 100°C	Ph	–	30
PhMe, 100°C	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄	–	20

Схема 25



R¹ = 4-BrC₆H₄, 4-PhC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄
 R² = H, R³
 R³ = CO₂Me, CO₂Et, CO₂Pr-*i*

Схема 26



R¹ = H, 4-F, 4-Cl, 4-Br, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-OMe
 R² = R³ = CO₂Me or R² = Ac, CO₂Me, CO₂Et; R³ = H

окислительной ароматизации подвергается раскрытию пиридинового цикла с переносом протона.

Диалкил-3-(хинолин-2-ил)индолизин-1,2-дикарбоксилаты и диалкил-3-(хинолин-2-ил)пирроло[2,1-*a*]изохинолин-1,2-дикарбоксилаты **68** образуются с высокими выходами при взаимодействии активированных алкинов с азиний-идами **69**, генерируемыми в катализируемой иодом реакции 2-метилхинолина **67** и пиридина (или изохинолина) в присутствии основания (схемы 27, 28).⁵⁴

Схема 27

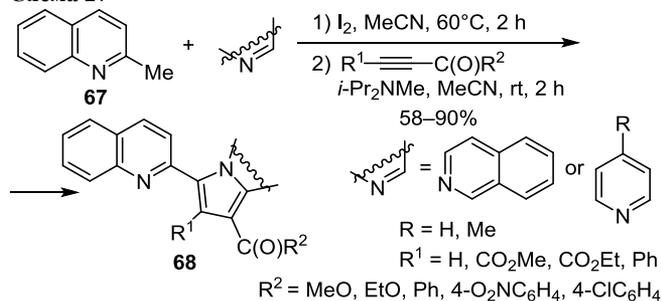


Схема 28

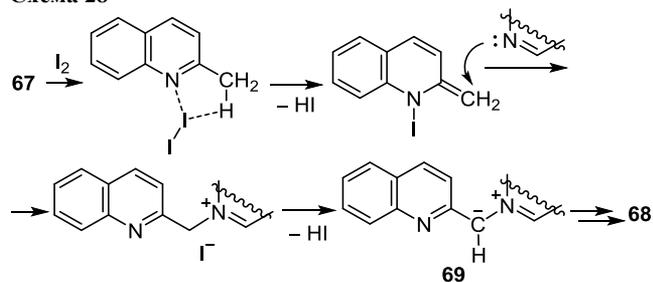


Схема 30

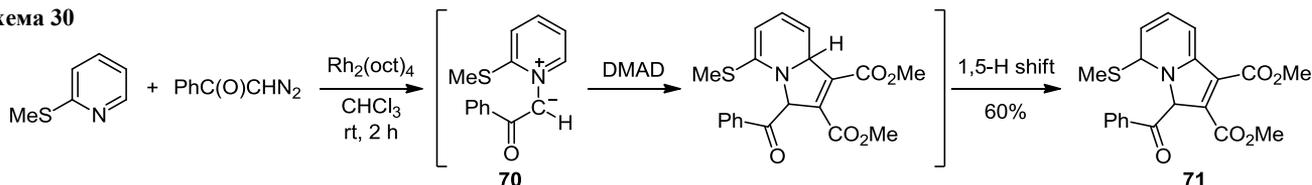


Схема 31

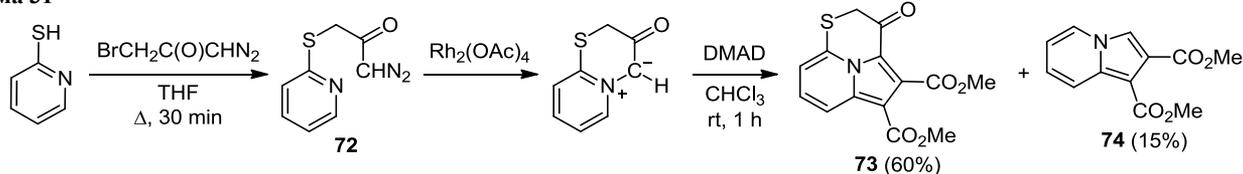
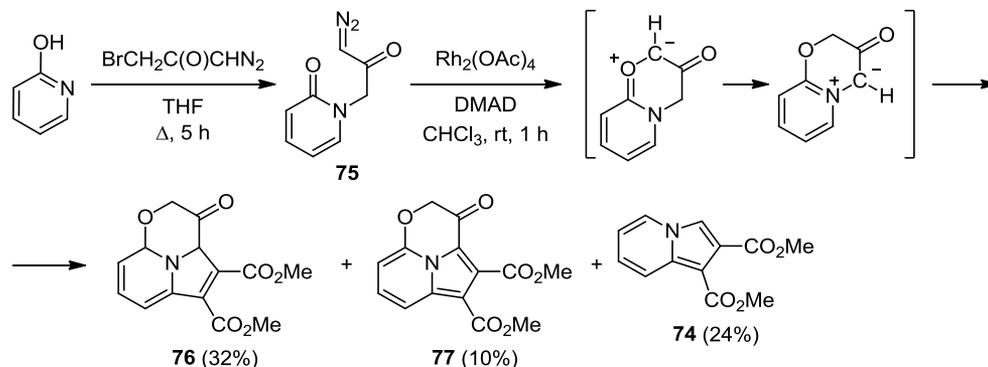
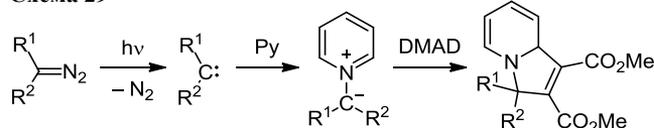


Схема 32



Известно, что пиридин легко перехватывает синглетные карбены, образуя пиридиний-илиды.⁵⁵ В типичном эксперименте диазоалкан или диазириин облучают УФ светом в присутствии пиридина, получая пиридиний-илид, способный далее реагировать с различными дипольярофилами (схема 29).

Схема 29



Взаимодействие 2-(метилсульфанил)пиридина с α -диазоацетофеноном и DMAD в присутствии каталитических количеств октаоата родия(II) приводит к образованию индолизина **71** (схема 30).⁵⁵ В ходе реакции генерируемый под действием родиевого катализатора пиридиний-илид **70** присоединяет молекулу DMAD, 1,5-гидридный сдвиг приводит к циклоаддукту **71** как термодинамически более устойчивому таутомеру.

В тех же условиях 1-диазо-3-(пиридин-2-илсульфанил)пропан-2-он (**72**) образует смесь [1,3]тиазино[4,3,2-*cd*]индолизина **73** и продукта элиминирования из этого соединения молекул CO и CH₂S – индолизина **74** (схема 31).⁵⁵ Реакция диазокетона **75** с DMAD протекает аналогично с образованием смеси соединений **74**, **76** и **77** (схема 32).⁵⁵ В качестве источников карбена использовались также 4-(бензоксазол-2-ил)-1-дiazобутан-2-он и 1-(бензоксазол-2-илсульфанил)-3-дiazопропан-2-он.

Схема 33

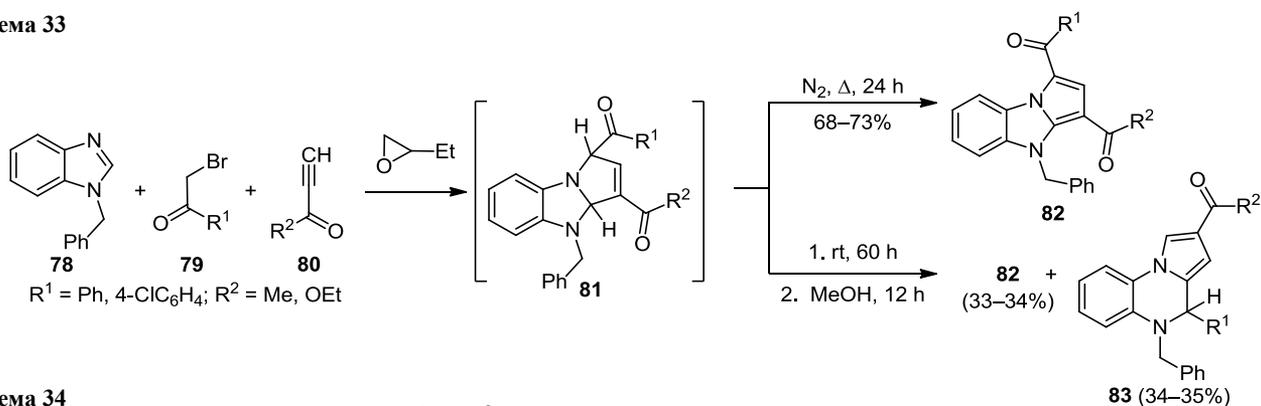
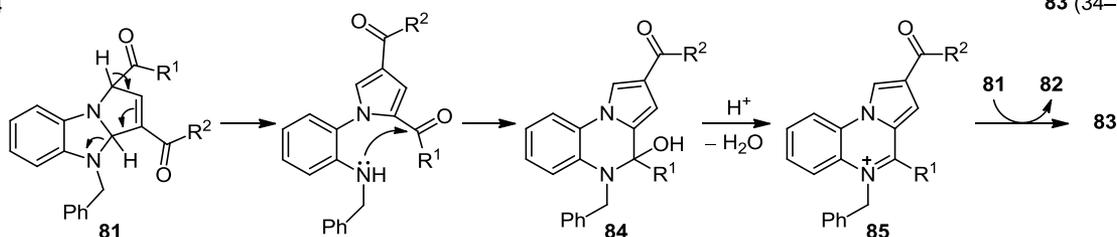


Схема 34



2. Реакции с азольи-идами

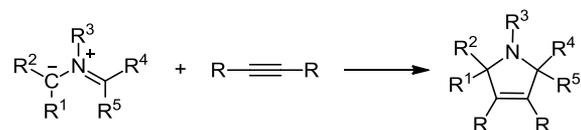
Реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения с участием азольи-илидов протекают неоднозначно.^{56–61} Трехкомпонентная реакция между бензимидазолом **78**, бромацетофенонами **79** и активированными ацетиленами **80** в 2-этилоксиране в зависимости от условий дает либо ожидаемый циклоаддукт **82** (кипячение, 24 ч), либо смесь этого соединения и пирролохиноксалина **83** в соотношении 1:1 (60 ч при комнатной температуре) (схема 33).⁵⁶ По мнению авторов, пирролохиноксалины **83** образуются в результате раскрытия имидазольного цикла в первичном дигидроциклоаддукте **81** (схема 34). Последующая внутримолекулярная реакция ацилирования ведет к замыканию пиразинового цикла и образованию интермедиата **84**, который самопроизвольно ароматизуется, давая соль пирролохиноксалиния **85**. Ключевой интермедиат данного превращения **81** восстанавливает эту соль до конечного дигидропирролохиноксалина **83**, превращаясь в продукт **82**.

Проанализировав условия описанных в литературе реакций солей бензимидазолия с ацетиленами и их влияние на соотношение продуктов [3+2]-циклоприсоединения и последующей рециклизации в пирролохиноксалины, авторы вышеуказанных работ сделали следующие выводы:^{57,61} в присутствии оснований образование пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов становится преобладающим процессом, в то время как в нейтральных средах или в присутствии окислителей наряду с пирролохиноксалином образуется значительное количество нормального продукта 1,3-дипольного циклоприсоединения – пирроло[1,2-*a*]бензимидазола.

3. Реакции с азиридинами

Реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения алкинов с ациклическими азометин-идами приводят к образованию производных 2,5-дигидропиррола – важнейшего

Схема 35



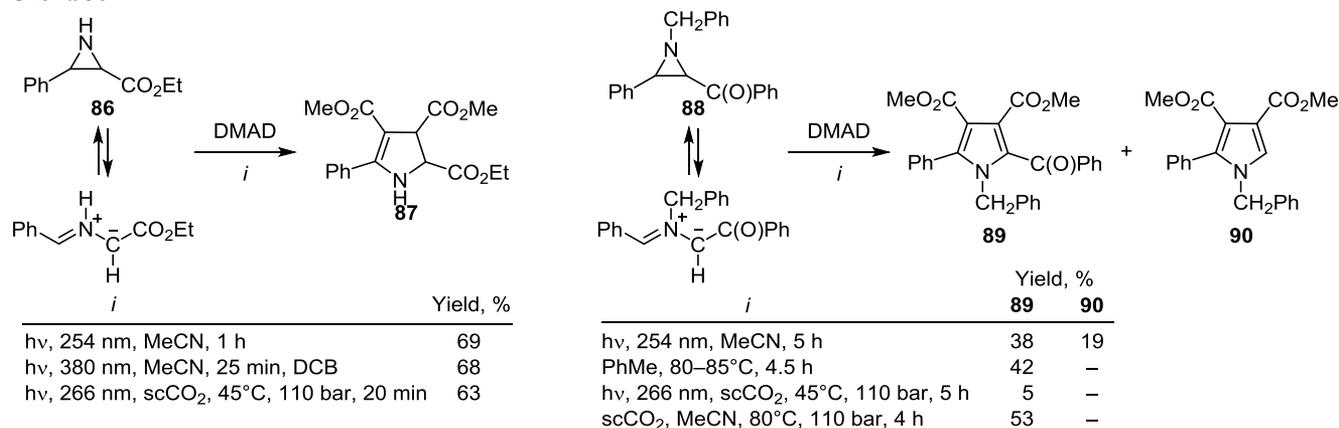
структурного элемента множества природных алкалоидов (схема 35).

Ациклические азометин-илиды образуются из азиридинов в условиях термолиты или фотолиты. Недавно был опубликован исчерпывающий обзор, посвященный реакциям циклоприсоединения между азиридинами и алкинами.⁶² Ниже приведены лишь два иллюстративных примера, в которых напряженные азиридины подвергаются электроциклическому раскрытию в условиях фотолиты или термолиты, образуя азометин-илиды.

Были изучены реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения азиридинов **86** и **88** и DMAD в различных условиях: при облучении в ацетонитриле и сверхкритическом CO_2 (scCO_2), а также при нагревании в толуоле и сверхкритическом CO_2 (схема 36).⁶³ Как видно, в случае азиридина **86** в различных условиях были получены соизмеримые выходы циклоаддукта **87**. Фотохимическая реакция азиридина **88** с DMAD в MeCN приводила к смеси продуктов **89** и **90**, в то время как при обычном нагревании в толуоле образовывался исключительно пиррол **89**. Фотохимическая реакция в сверхкритическом CO_2 была малоэффективна, а термическая реакция с добавлением незначительного количества ацетонитрила позволила получить пиррол **89** с выходом 53%.

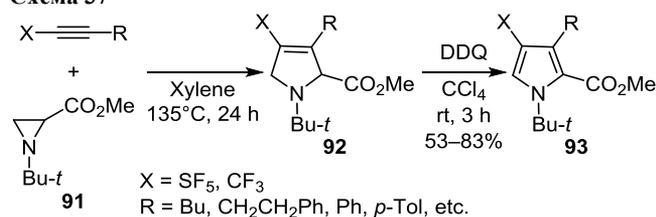
В целом термические реакции более эффективны. Так, нагревание в ксилоле азиридина **91** и алкинов, содержащих акцепторные группы CF_3 и SF_5 , привело к образованию 2,5-дигидропирролов **92**, которые немедленно после выделения были подвергнуты окисли-

Схема 36



тельной ароматизации действием DDQ (схема 37).⁶⁴ Выходы пирролов **93** при этом составили 53–83%.

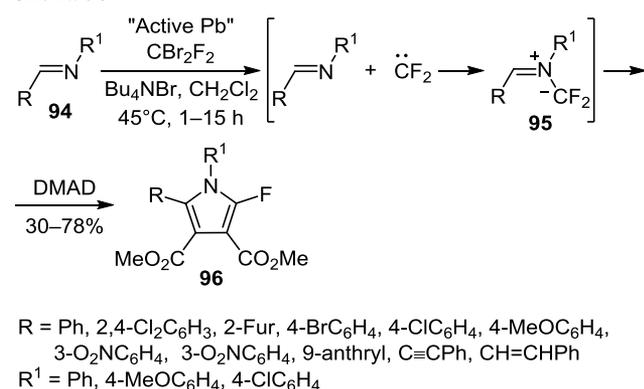
Схема 37



4. Реакции с азометин-илидами, генерируемыми из иминов и карбенов или металлокарбенов

Пример получения азометин-илидов из реакции азометинов с карбенами представлен в работе российских химиков.⁶⁵ Дифторкарбен генерировали из дибромдифторметана в присутствии активного свинца* и бромида тетрабутиламмония (схема 38). Далее дифторкарбен реагировал с имидами **94**, приводя к азометин-илидам **95**. 1,3-Диполярное циклоприсоединение илидов **95** к DMAD привело к образованию пирролов **96**. Первичный циклоаддукт подвергался ароматизации с отщеплением молекулы HF. В качестве диполярофилов использовались также несимметричные активи-

Схема 38



* Активный свинец получали восстановлением ацетата свинца боргидридом натрия в водном растворе уксусной кислоты.

рованные ацетилены – этилпропионат и метиловый эфир тетроловой кислоты. Реакция протекала регио-селективно, но с низкими выходами (10–13%). При использовании метил-3-фенилпропиолата была получена смесь региоизомеров с суммарным выходом 6%. Интересно, что в тех же условиях реакция с 3-фенилпропиоловым альдегидом давала продукт 1,3-диполярного циклоприсоединения илида **95** к группе C=O диполярофила.

Рутениевые и родиевые комплексы эффективно катализируют трехкомпонентные реакции между имидами, эфирами ацетилендикарбоновой кислоты и диазосоединениями (метил-2-диазоацетатом,⁶⁶ 2-диазоацетонитрилом,⁶⁷ диметил-2-диазомалонатом,⁶⁸ схемы 39–41). Реакции протекают через промежуточные металлкарбеновые комплексы, которые далее взаимодействуют с имидами, формируя 1,3-диполи.

Схема 39

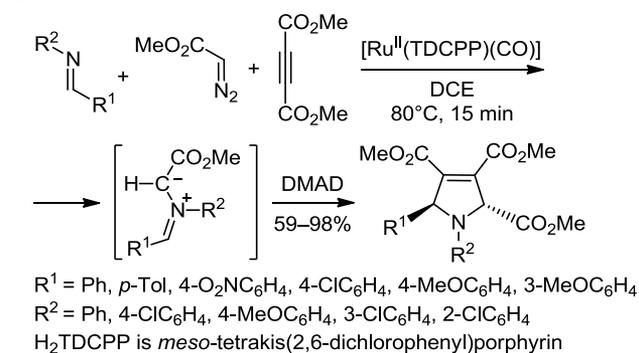
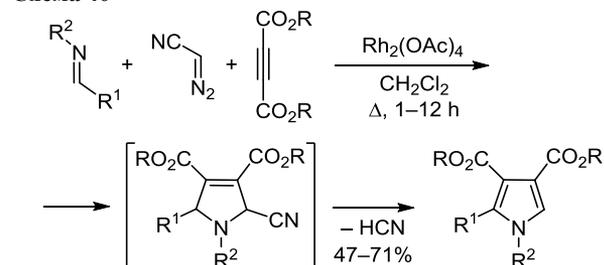
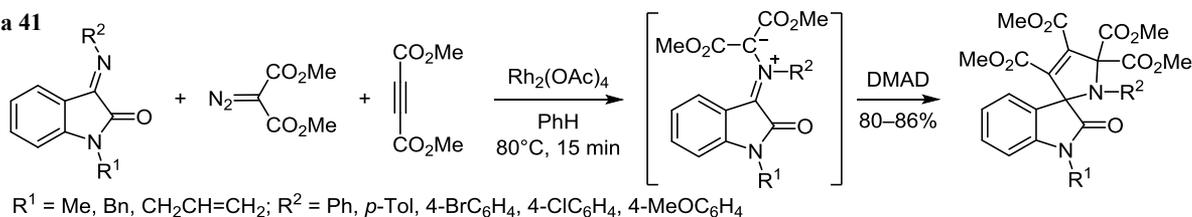


Схема 40



R = Me, Et; R¹ = Ph, *p*-Tol, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3,4-Cl₂C₆H₄
R² = Ph, *m*-Tol, 4-IC₆H₄

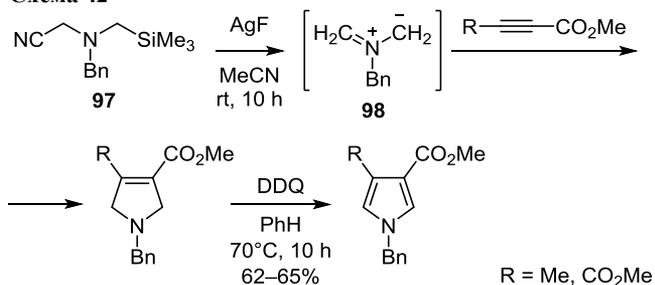
Схема 41



5. Реакции с азометин-идами, генерируемыми путем силатропии или десилилирования α -силилметиламинов и иминов

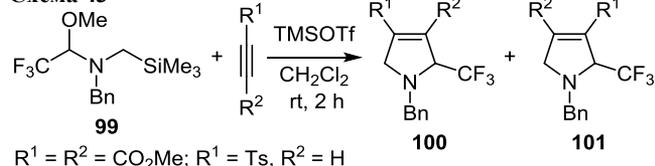
Удобными предшественниками нестабилизированных азометин-идов служат легкодоступные α -цианосилиламины, например соединение **97** (схема 42).⁶⁹ В основе синтетического подхода лежит способность атомов кремния перемещаться к силилофилу (например, AgF), что превращает исходный α -цианосилиламин в карбанион, который, теряя цианид-ион, образует азометин-илид **98**, способный эффективно реагировать с DMAD и метилпропаргилатом.

Схема 42



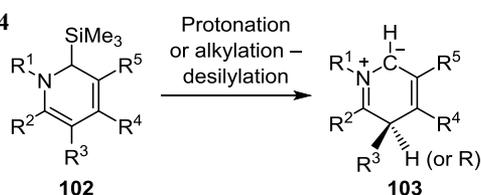
Аналогичная реакция амина **99** и DMAD в присутствии триметилсилилтрифлата, выполняющего роль силилофила, приводит к образованию пирролина **100** ($R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$) с выходом 97% (схема 43).⁷⁰ Взаимодействие с тозилацетиленом дает смесь региоизомеров **100** и **101** с общим выходом 90% в соотношении 7:2.

Схема 43



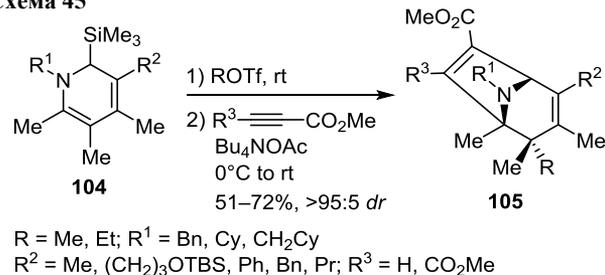
2-(Триметилсилил)-1,2-дигидропиридины **102** способны выступать предшественниками 6-членных эндоциклических нестабилизированных азометин-идов **103** (схема 44).⁷¹ Последние формируются в результате протонирования соединений **102** и последующего десилилирования.

Схема 44



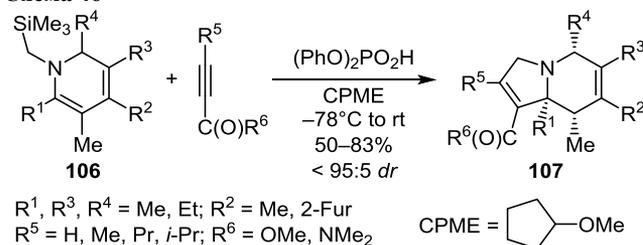
лирования. Азометин-илиды **103** легко вступают в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с электронодефицитными алкинами. Аналогичный процесс протекает и при алкилировании 2-(триметилсилил)-1,2-дигидропиридинов **102**. Так, кватернизация соединений **104** алкилтрифлатом, инициируемое ацетатом тетрабутил-аммония десилилирование и последующее взаимодействие промежуточного азометин-ида с алкином приводят к образованию тропанов **105** (схема 45).⁷² Реакция протекает с хорошими выходами и исключительной региоселективностью, а при использовании этилтрифлата с высокой диастереоселективностью.

Схема 45



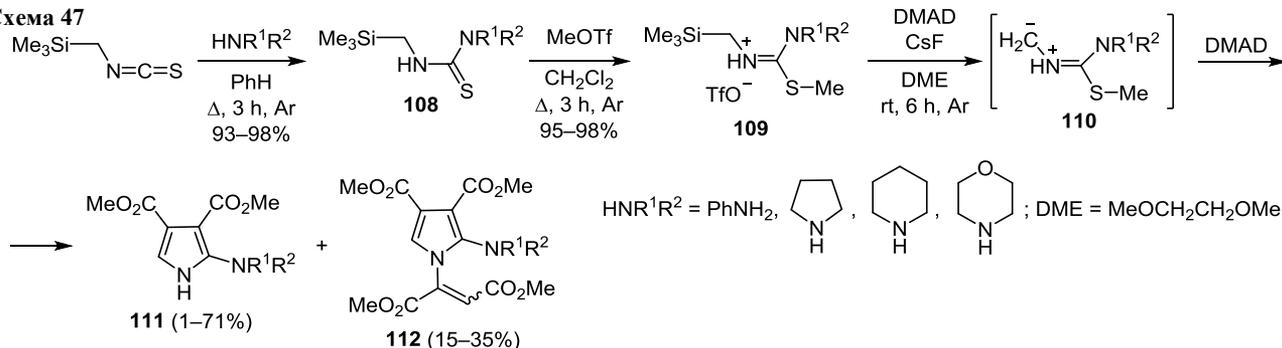
Было также показано, что дигидропиридины **106**, содержащие *N*-триметилсилилметильный заместитель, при обработке дифенилгидрофосфатом в присутствии алкина подвергаются протонированию–десилилированию–циклоприсоединению, образуя индолизидины **107** с хорошими выходами (схема 46).⁷² При использовании в качестве диполярофилов внутренних алкинов со сложноэфирными группами реакция протекает с высокой регио- и диастереоселективностью. В случае терминальных алкинов диастереоселективность несколько ниже. Следует отметить, что 1,2-дигидропиридины **104** и **106** легкодоступны и были получены путем катализируемой Rh(I) реакции C–H-алкилирования–электроциклизации из α,β -ненасыщенных иминов и внутренних алкинов.

Схема 46



Удобный подход к генерированию *N*-незамещенных азометин-идов заключается в *S*-алкилировании доступных *N*-(триметилсилилметил)тиомочевин **108** и

Схема 47



дальнейшем десилилировании соответствующих иммониевых солей **109** действием фторид-иона (схема 47).⁷³ Сформированные таким образом азометин-илиды **110** взаимодействуют с DMAD, образуя смесь пирролов **111** и **112**, соотношение которых зависит от избытка вводимого в реакцию диполярфила. В ходе превращения первичный дигидроциклоаддукт ароматизуется, элиминируя молекулу метантиола.

Генерирование азометин-илидов через десилилирование встречается во множестве других работ. Коматсу и соавторы показали, что азометин-илиды можно генерировать из α -силилиминов либо путем термической 1,2-силатропии, либо при обработке фенилтрифторсиланом, служащим одновременно средством кватернизации и десилилирования (схема 48).⁷⁴⁻⁷⁷ Сформированные таким образом азометин-илиды реагируют с различными диполярфилами, включая эфиры ацетилендикарбоновой кислоты (схема 49).⁷⁶ Те же авторы описали твердофазный синтез пирролов с применением данной методики.^{78,79}

Схема 48

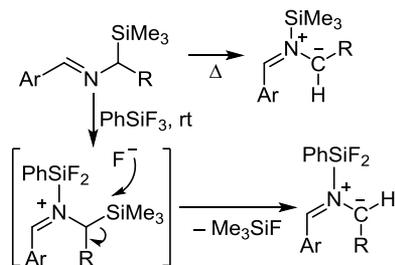
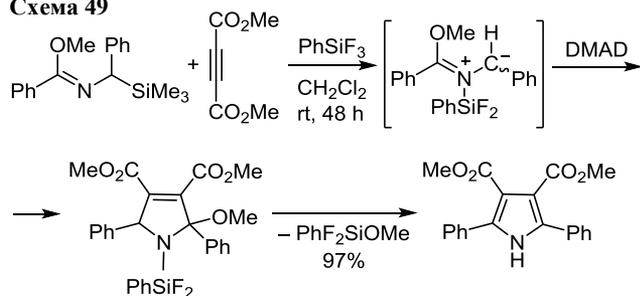


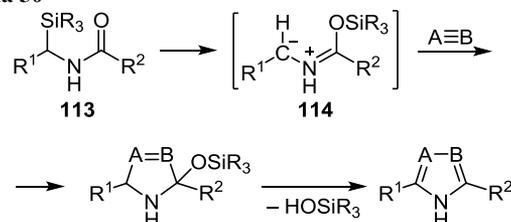
Схема 49



В реакциях α -силиламинов **113** сильное сродство кремния к кислороду приводит к 1,4-сигматропному сдвигу силильной группы к амидному кислороду и образованию промежуточного азометин-илида **114**, способного вступать во взаимодействия с различными

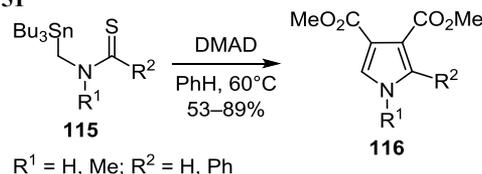
диполярфилами (схема 50).⁸⁰ Стабилизированные азометин-илиды с арильными или электроноакцепторными группами в положении 1 или 3 диполя генерируются в мягких условиях, для нестабилизированных азометин-илидов требуется высокая температура.

Схема 50



При использовании *N*-(трибутилстаннилметил)тиоамидов **115** протекает аналогичный процесс 1,4-станнатропии (схема 51).⁸¹ Реакция с DMAD в мягких условиях дает пирролы **116** с хорошими выходами.

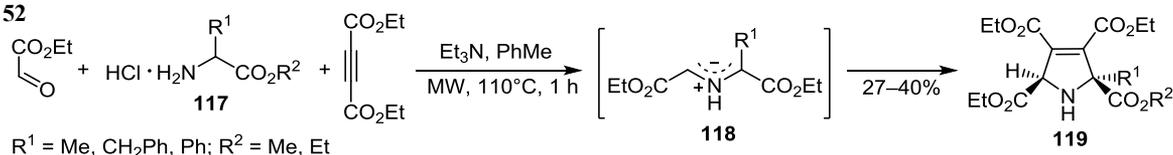
Схема 51



6. Реакции с азометин-илидами, генерируемыми из аминов и карбонильных соединений

Генерирование азометин-илидов *in situ* в реакциях α -аминоэфиров с альдегидами – один из общих подходов, применяемых в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Трехкомпонентная реакция между этилгликоксилатом, гидрохлоридом α -аминокислоты **117** и DEAD в присутствии основания в условиях микроволнового облучения приводит к образованию с умеренными выходами пирролидинов **119** с *цис*-расположением заместителей в положениях 2 и 5 (схема 52).⁸² При использовании метилпропаргилата в качестве диполярфила была получена сложная смесь продуктов, из которой авторы не смогли выделить какой-либо циклоаддукт. Предполагаемый механизм превращения включает образование соответствующего иминоэфира – предшественника диполя, 1,2-прототропный сдвиг и 1,3-диполярное циклоприсоединение. Высокая стерео-

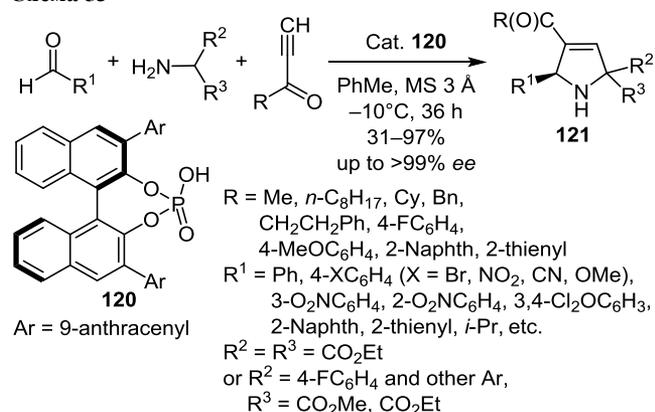
Схема 52



селективность процесса объясняется промежуточным образованием 1,3-диполя W-формы **118**.

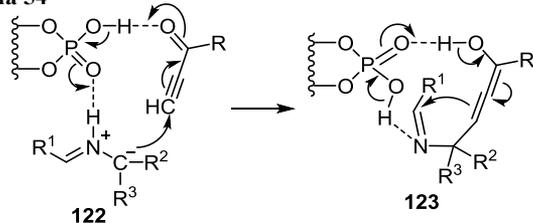
Китайским ученым удалось осуществить каталитическое асимметрическое [3+2]-циклоприсоединение азометин-илидов, генерируемых *in situ* из альдегидов и α -аминоэфиров, к электронодефицитным терминальным алкинам (инонам) (схема 53).^{83,84} Регио- и стереоселективное образование 2,5-дигидропирролов **121** обеспечивала хиральная кислота Бренстеда **120**. В реакцию были введены ароматические альдегиды как с донорными, так и акцепторными заместителями. Алифатические альдегиды были менее реакционноспособны. При использовании эфиров α -арилглицина реакция приводила к образованию двух стереоизомерных 2,5-дигидропирролов **121**, легко разделяемых хроматографически.⁸⁵

Схема 53



Региоселективность данной реакции, по мнению авторов цитированных выше работ и согласно квантово-химическим расчетам в рамках теории функционала плотности, связана с формированием переходного комплекса **122**, в котором катализатор образует водородные связи с карбонильным кислородом инона и группой NH азометин-илида (схема 54).⁸³ Это делает β -углерод связи $\text{C}\equiv\text{C}$ инона более электрофильным, а отрицательно заряженный углерод диполя – более нуклеофильным. Такая двойная активация обеспечивает мягкое сопряженное присоединение азометина к иному (**122**→**123**) и последующую циклизацию Манниха

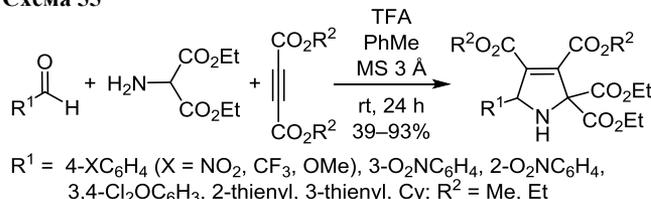
Схема 54



с замыканием пиррольного цикла. Таким образом, описанная выше реакция протекает как последовательный, а не согласованный процесс.

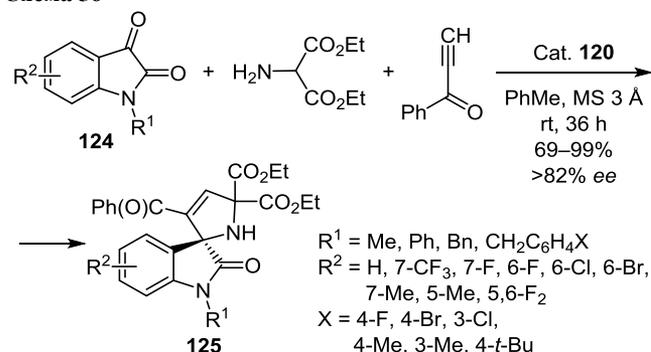
В подобной реакции с внутренними алкинами (DMAD и DEAD) катализатором служила трифторуксусная кислота (TFA) (схема 55).⁸⁶

Схема 55



В присутствии хиральной фосфорной кислоты **120** производные изатина **124** также реагируют с аминмалоновым эфиром и 1-фенилпропином, образуя фармацевтически значимые спиро[индолин-3,2'-пирролы] **125** с четвертичным стереогенным центром (схема 56).⁸⁷ Реакция протекает с высокими выходами и высокой энантиоселективностью.

Схема 56



Не только хиральный катализатор **120**, но и эфират трехфтористого бора способствует диастереоселективному образованию дигидроспиро[индолин-3,2'-пирролов] **127** в реакциях между бензиламины **126**, изатинами **124** и DMAD (схема 57).⁸⁸ В этом случае

Схема 57

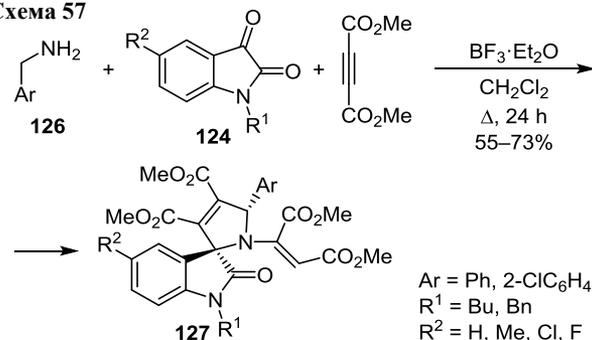
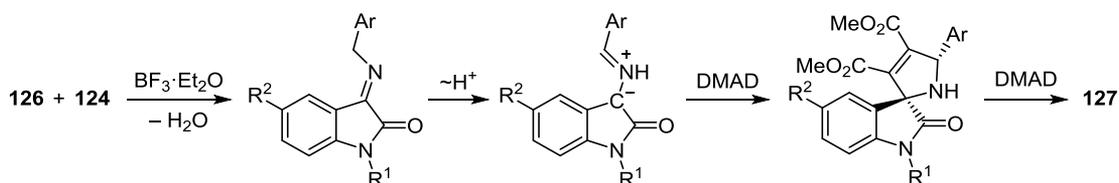


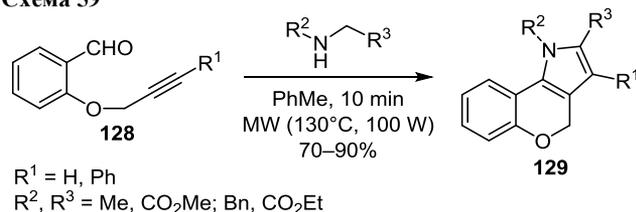
Схема 58



1,3-диполярное циклоприсоединение сопровождается нуклеофильным присоединением NH-незамещенного первичного циклоаддукта ко второй молекуле DMAD (схема 58). Трифторуксусная кислота также эффективно катализирует подобный процесс.⁸⁹

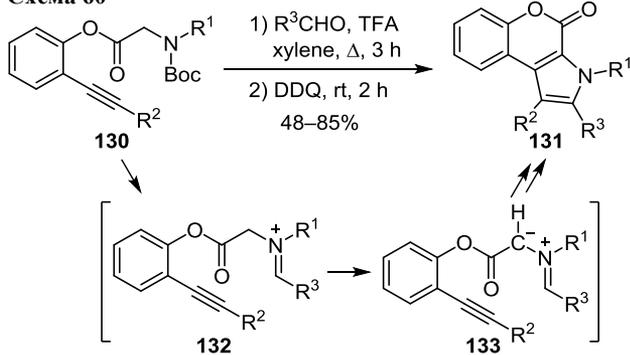
Конденсация ароматических альдегидов **128**, содержащих пропаргильную группу в боковом заместителе, с метилсаркозинатом и этил-*N*-бензилглицинатом в условиях микроволнового облучения приводит к образованию за короткое время и с высокими выходами бензопиранопирролов **129** (схема 59).⁹⁰ Реакция при конвекционном нагреве менее эффективна и более продолжительна.

Схема 59



Хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-оны **131** синтезируются в одnoreакторном процессе из *N*-замещенных Вос-глицинатом **130** и ароматических альдегидов в присутствии TFA (схема 60).⁹¹ Трифторуксусная кислота способствовала снятию защитной группы Вос и конденсации амида с альдегидом. Первичный дигидроциклоаддукт, образуемый в результате депротонирования промежуточного иминиевого иона **132** и последующего внутримолекулярного [3+2]-циклоприсоединения в илде **133**, без предварительного выделения подвергали окислительной ароматизации действием DDQ.

Схема 60

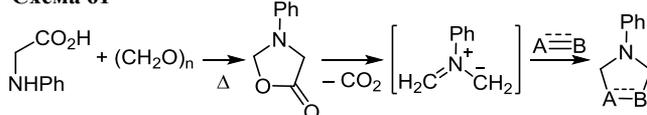


$R^1 = \text{Et, } n\text{-Pr, CH}_2\text{CH}_2\text{Ph;}$
 $R^2 = \text{Ph, 4-XC}_6\text{H}_4 \text{ (X = F, MeO, NO}_2, \text{CF}_3, \text{I, Br),}$
 1-Naphth, 2-Fur, 3-thienyl, etc.
 $R^3 = \text{CO}_2\text{Me, CO}_2\text{Et, C(O)NHMe}$

7. Реакции с азометин-идами, генерируемыми путем декарбоксилирования аминокислот в присутствии альдегидов или кетонов

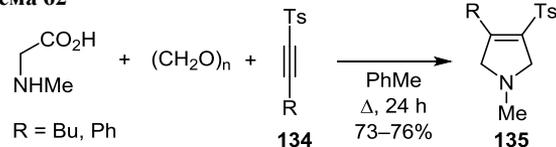
Еще один распространенный подход к формированию азометин-илидов – декарбоксилирование аминокислот в присутствии альдегидов. Так, например, *N*-фенилглицин при кипячении с параформальдегидом образует 3-фенилоксазолидин-5-он (схема 61).⁹² Последний легко отщепляет молекулу CO₂, что приводит к соответствующему нестабилизированному азометин-илиду, образование которого можно зафиксировать с помощью диполярфила.

Схема 61



Азометин-илид, генерируемый из саркозина и параформальдегида, взаимодействует с алкинилсульфонами **134** с образованием дигидропирролов **135** (схема 62).⁹³

Схема 62



Конденсация тиазолидин-4-карбоновых кислот **136** с алифатическими и ароматическими альдегидами в присутствии DMAD приводит к 5,7а-дигидро-1*H*,3*H*-пирроло[1,2-*c*]тиазолам **138** и **139** (схема 63).⁹² Продуктами реакции 2-замещенных 1,3-тиазолидин-4-карбоновых кислот **136** являются преимущественно или исключительно *rel*-(3*R*,5*R*,7*aS*)-диастереомеры **138**. Квантово-химические расчеты показали, что процесс протекает через промежуточный *анти*-диполь **137**, который более устойчив, чем *син*-диполь.

В аналогичные превращения были введены и циклические кетоны. Так, изатин взаимодействует с пролином и фенилацетиленом или этилфенилпропаргилатом, образуя спиро[индолин-3,3'-пирролизины] **141** (схема 64).⁹⁴ Согласно квантово-химическим расчетам, данная реакция контролируется ВЗМО диполя и НСМО диполярфила. В случае ВЗМО диполя **140** орбитальный коэффициент больше у атома С-1, чем у атома С-2. В то же время для НСМО фенилацетилена орбитальный коэффициент у атома углерода, несущего фенил, больше, чем у концевго атома углерода тройной связи. Это и объясняет региоселективность циклоприсоединения.

Схема 63

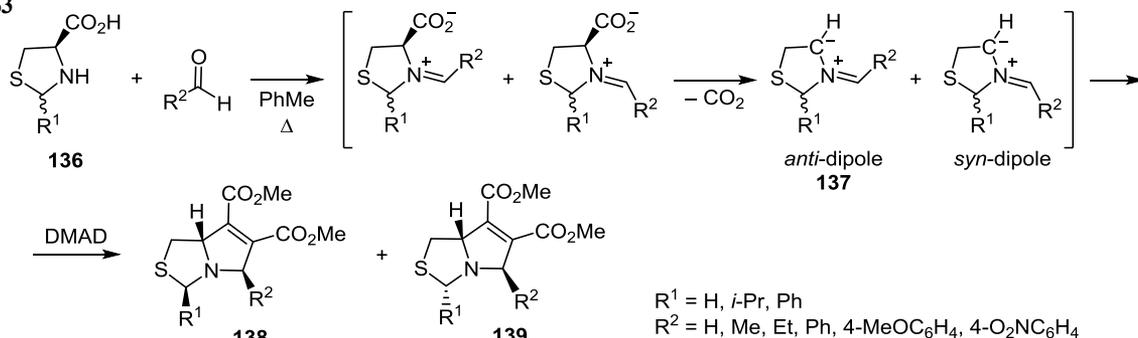
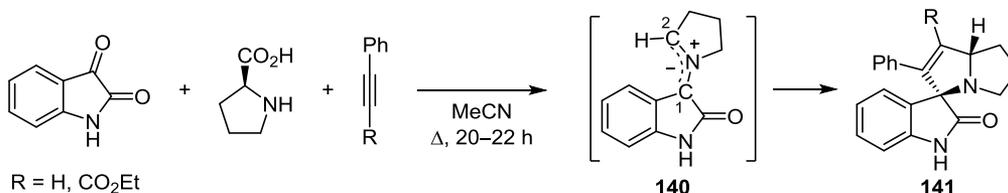


Схема 64



CuI катализирует подобную реакцию с терминальными ацетиленами (эфирами и амидами пропаргиловой кислоты) (схема 65).⁹⁵ Некаталитическая реакция более продолжительна (24 ч) и менее эффективна (выходы не превышают 70%).

В реакциях производных изатина с пролином, гидроксипролином и тиазолидин-4-карбоновой кислотой **142** в качестве диполярофилов использовались DMAD и DEAD.⁹⁶ Установлено, что при проведении реакции в метаноле при комнатной температуре с 1 экв. алкина образуются ожидаемые спиро[индолин-3,3'-пирролизины] **143** (схема 66). При использовании 5-кратного избытка DMAD и нагревании реакционной смеси основными продуктами реакций оказались спиро[индолин-3,7'-пирроло[1,2-*a*]азепины] **144**. Предполагаемый механизм этого каскадного превращения представлен на схеме 67. В условиях избытка алкина пролин (или его аналог) присоединяется к активированной связи C≡C, образующийся при этом цвиттер-ион **145** теряет молекулу CO₂ и превращается в интермедиат **146**. Нуклеофильное присоединение последнего

Схема 65

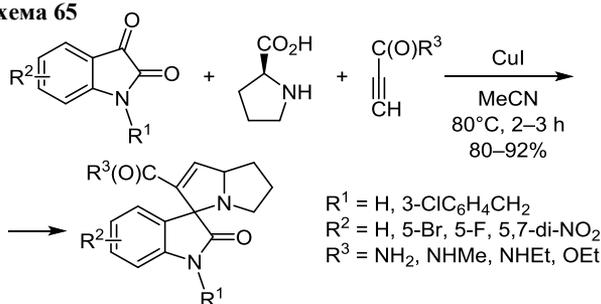


Схема 66

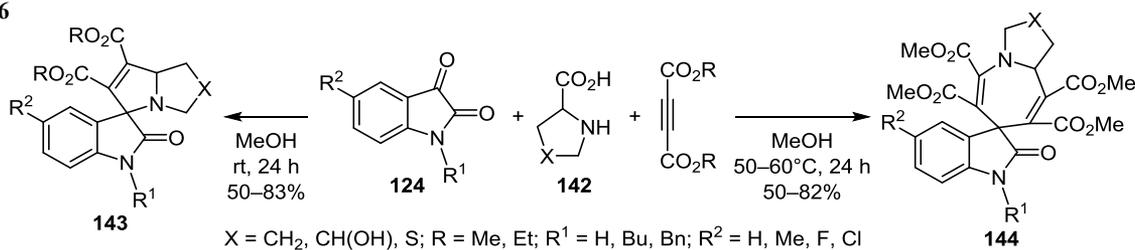


Схема 67

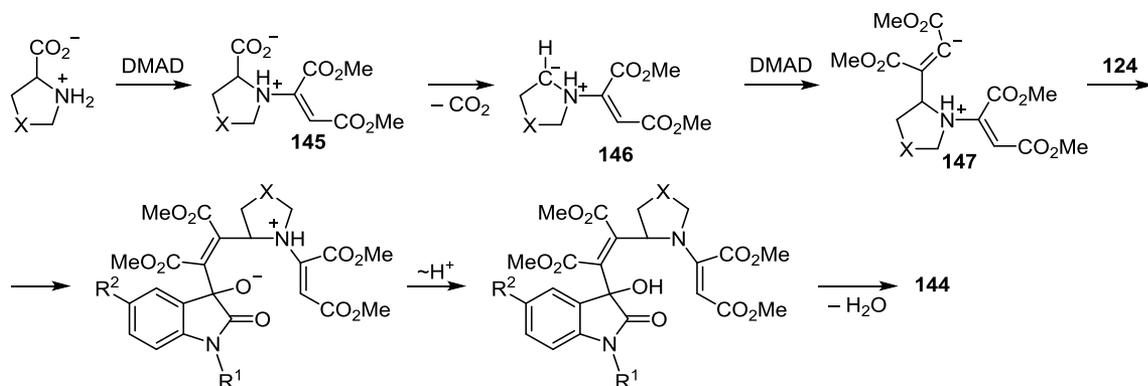


Схема 68

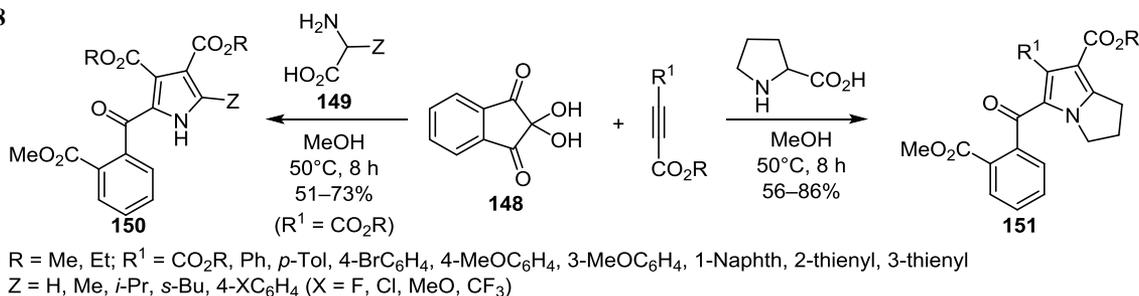
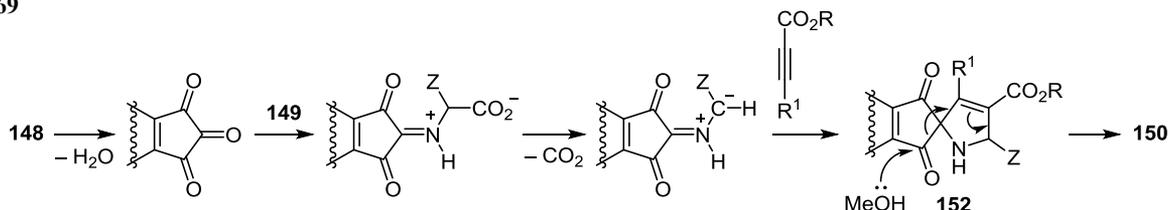


Схема 69

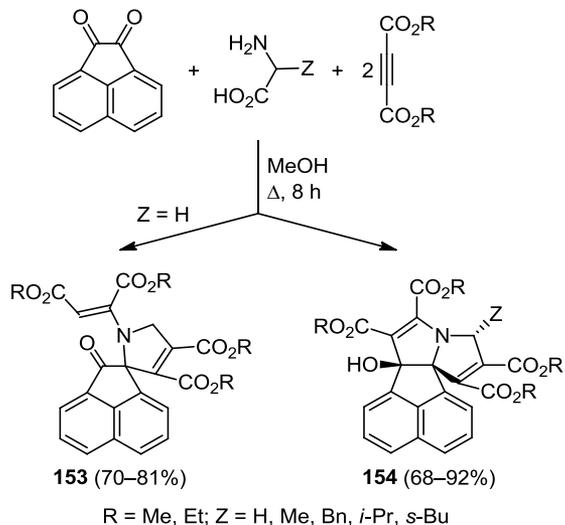


к еще одной молекуле DMAD ведет к образованию нового аддукта **147**, который и вступает во взаимодействие с изатиним. Дальнейшие трансформации приводят к спиросоединению **144**.

В отличие от изатина, реакция нингидрина (**148**) с α -аминокислотами **149** и активированными алкинами дает тетразамещенные пирролы **150**, а при использовании пролина – дигидропирролизины **151** (схема 68).⁹⁷ В ходе реакции нуклеофильная атака метанола на кетогруппу в спирициклоаддукте **152** приводит к раскрытию цикла и образованию конечного продукта **150** (схема 69).

Некоторая специфика наблюдается и в трехкомпонентной реакции между аценафтилен-1,2-дионом, эфирами ацетилендикарбоновой кислоты (2 экв.) и α -аминокислотами (схема 70).⁹⁸ Реакция с глицином приводит к образованию спиро[аценафтилен-1,2'-пирролов] **153**, а при использовании других α -аминокислот (аланина, фенилаланина, валина, изолейцина) протекает более глубокое превращение, продуктами которого являются конденсированные пирролизины **154**.

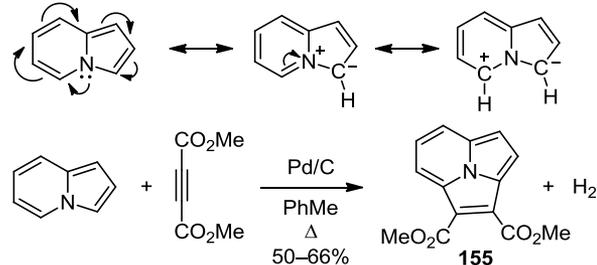
Схема 70



8. Другие способы генерирования азометин-илидов и их реакции с алкинами

Одно из первых сообщений о взаимодействии азометин-илидов с ацетиленами было опубликовано в 1959 г.⁹⁹ Интересно, что 1,3-диполем служил индолизин (схема 71). Изобразив резонансные структуры индолизина, можно убедиться, что это действительно диполь, принадлежащий к классу азометин-илидов. Взаимодействие индолизина и DMAD при кипячении в толуоле в присутствии палладия на угле приводит к образованию диметилпирроло[2,1,5-*cd*]индолизин-1,2-дикарбоксилата (**155**) с хорошим выходом. Pd/C принимает участие в ароматизации первичного циклоаддукта посредством его дегидрирования.

Схема 71



Возвращаясь к соединению **7** (схема 5), следует заключить, что его образование – результат дальнейшей реакции [3+2]-циклоприсоединения между пиридо[2,1-*a*]изоиндолом **6** (фактически бензоаннелированным индолизином) и дегидробензолом.

2,5,7-Трифенилимидазо[1,2-*c*]тиазол-6-ий-1-ид (**156**) также использовался в качестве диполярфила в реакциях с симметричными внутренними и терминальными активированными ацетиленами, при этом с высокими выходами и региоселективностью были получены аддукты **157** (схема 72).¹⁰⁰

Пирролотиазол **159**, генерируемый путем дегидратации сульфоксида **158**, действует как азометин-илид в реакции с DMAD, образуя циклоаддукт **160** (схема 73).¹⁰¹

Схема 72

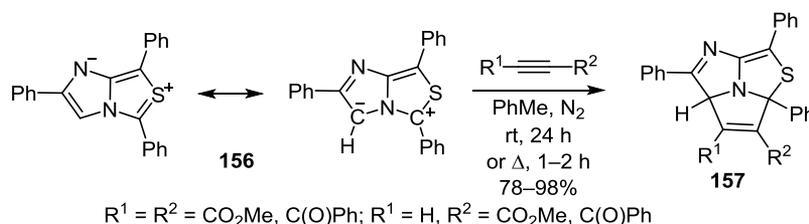
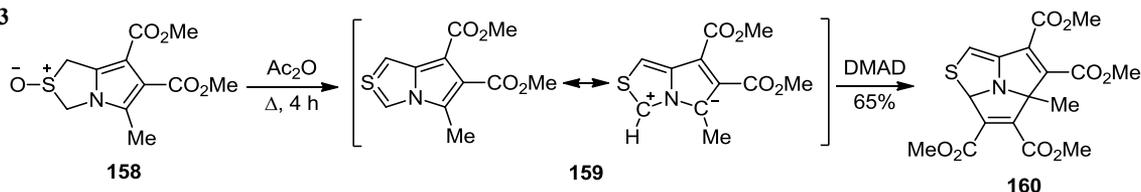


Схема 73



В последние годы усилия ученых направлены на поиск новых путей генерирования реакционноспособных нестабилизированных 1,3-диполей. Описана реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения между этил-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)ацетатом (**161**) и DEAD, катализируемая молекулярным иодом и перекисью водорода и приводящая к образованию пирролоизохинолинов **162** (схема 74).¹⁰² Механизм этого каскадного превращения иллюстрирует схема 75. Под действием генерируемой из иода и H_2O_2 иодноватистой кислоты исходное соединение **161** окисляется в соль дигидроизохинолиния **163**, превращаясь при этом в соль **164** и генерируя из соединения **163** ирид **165**, который затем вступает во взаимодействие с DEAD. Первичный продукт этой реакции – 3,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин **166** – под действием H_2O_2 подвергается окислительной ароматизации с образованием соединения **162**.

Схема 74

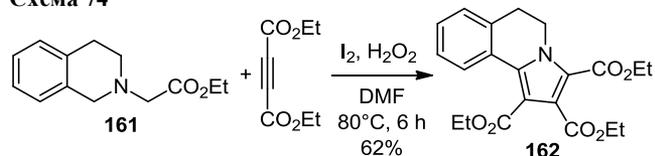
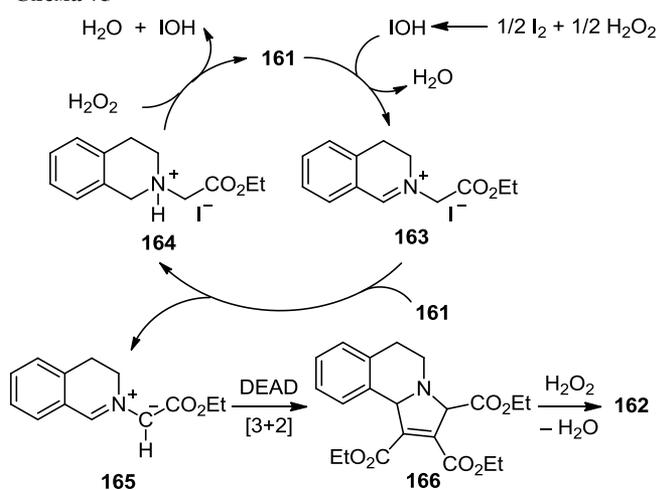


Схема 75



Азотин-илиды **168** формируются также в ходе катализируемой Au реакции имино с алкинами (схема 76).¹⁰³ Процесс начинается с селективной активации алкина за счет координации с металлокомплексом. Нуклеофильная атака иминного азота по активированной связи $\text{C}\equiv\text{C}$ приводит к образованию винильного комплекса золота **167**, из которого катализатор регенерируется в ходе протодеаурирования с помощью кислого α -протона (обозначен жирным курсивом). Образовавшийся азотинилид **168** вступает в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с различными дипольрофилами. Те же авторы осуществили аналогичную внутримолекулярную реакцию, используя в качестве предшественника диполя имин **169**, а в качестве дипольрофила – DMAD (схема 77).¹⁰⁴ В результате была получена смесь дигидроциклоаддукта **170** и продукта его окислительной ароматизации – пирролоизохинолина **171**. Отмечалось, что в процессе хроматографической очистки на силикагеле и

Схема 76

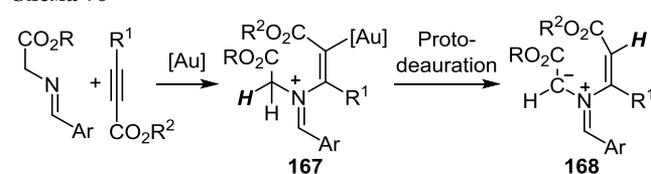


Схема 77

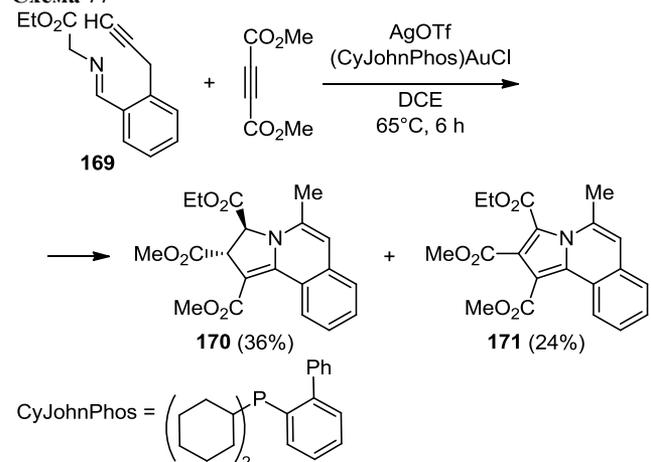
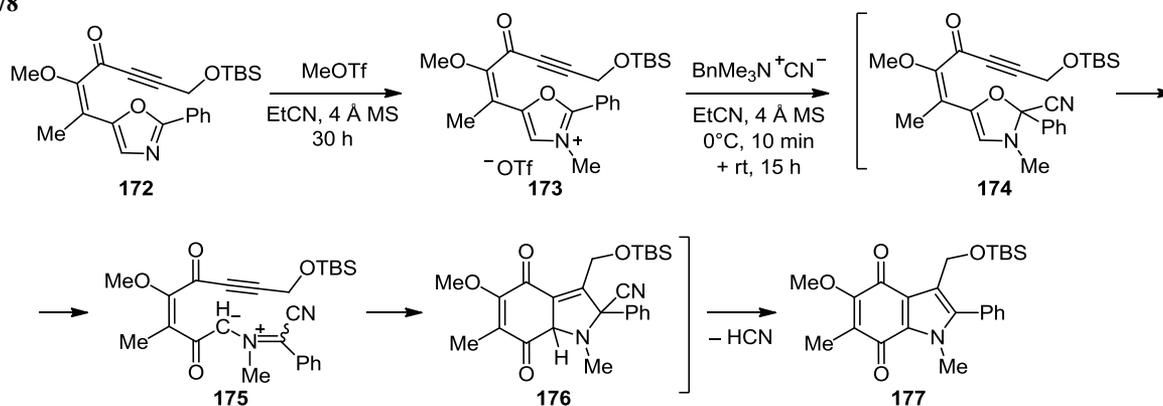


Схема 78



при хранении в открытой колбе первичный дигидроаддукт **170** постепенно окисляется.

Предшественниками азометин-илидов могут служить оксазолы. Для этого оксазолы, например соединение **172**, превращают в оксазолиевые соли, например соль **173** (схема 78).^{105,106} В результате присоединения цианид-иона к соли **173** образуется неустойчивый оксазолиновый интермедиат **174**. Электроциклическая реакция приводит к его раскрытию и образованию 1,3-диполя **175**. Внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение дает дигидроциклоаддукт **176**. Элиминирование молекулы HCN обеспечивает образование индол-4,7-диона **177** с выходом 40%. В цитируемых работах^{105,106} описаны и другие примеры подобных превращений.

9. Реакции с мюнхнонами и другими мезоионными соединениями

Более полувека назад Рольф Хьюсен обнаружил несколько мезоионных соединений, способных реагировать с диполярофилами с образованием различных гетероциклов (см. обзор¹⁰⁷). Термин "мезоионный" образован сложением начальной части слова "мезомерный" со словом "ионный" и используется для описания биполярных 5-членных гетероциклов с экзоциклическими атомами азота или халькогенов, в которых отрицательный и положительный заряды делокализованы таким образом, что их строение невозможно удовлетворительно описать ни ковалентными, ни полярными структурами. Некоторые из мезоионных соединений, например мюнхноны (1,3-оксазолий-5-оксиды), содержат в своей структуре фрагмент азометин-илида и демонстрируют соответствующую реакционную способность

(схема 79). В ходе реакции циклоприсоединения мюнхнона **178** с алкином первичный циклоаддукт **179** теряет молекулу CO₂, как правило, образуя смесь региоизомерных пирролов **180** и **181**. Методам синтеза и реакционной способности мюнхнонов посвящены обзоры,^{108,109} а также статья в рубрике "Angewandte Highlights".¹¹⁰

Не повторяя содержания указанных обзоров, следует остановиться на некоторых ключевых моментах. Низкая региоселективность реакций мюнхнонов с алкинами^{111,112} стимулировала исследования, направленные на модификацию мюнхнонов, а также дизайн новых классов мезоионных соединений, содержащих азометин-илидный фрагмент. В частности, были получены мюнхноны **A**, иминомюнхноны **B**^{113,114} и фосфамюнхноны **C**^{115–118} (схема 80). Был разработан общий подход к формированию всех трех типов мюнхнонов, основанный на трехкомпонентной реакции иминов, галогенангидридов, а также СО в присутствии палладиевого катализатора (в синтезе мюнхнонов **A**),¹¹⁹ изонитрилов (в синтезе иминомюнхнонов **B**)¹²⁰ или PR₃ (в синтезе фосфамюнхнонов **C**, или монреалонов).¹¹⁷ Сформированные таким образом диполи вводили во взаимодействие с диполярофилами.

Схема 80

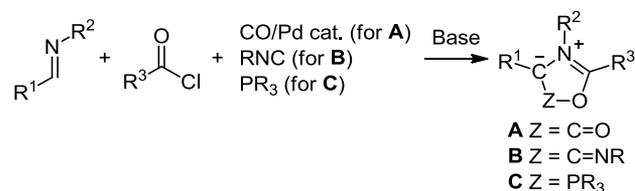
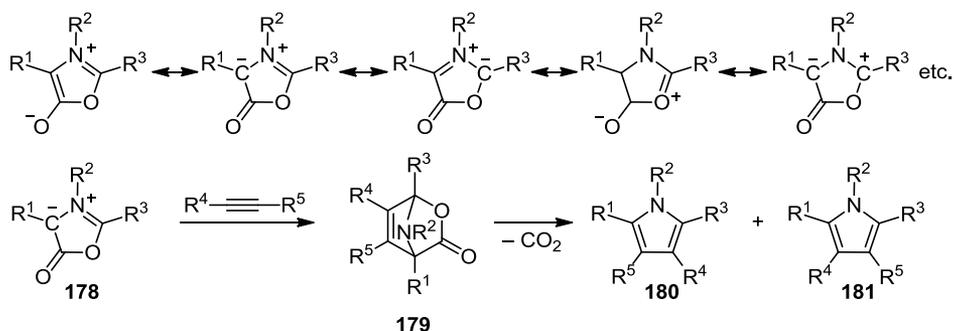
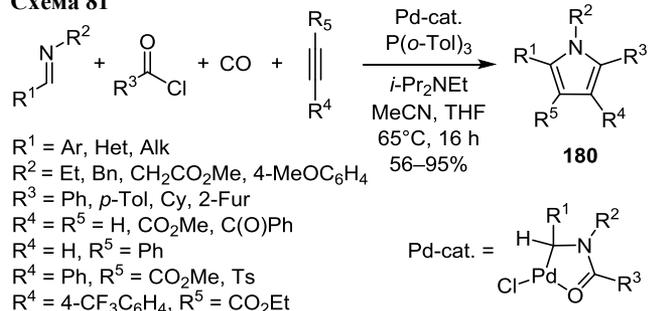


Схема 79



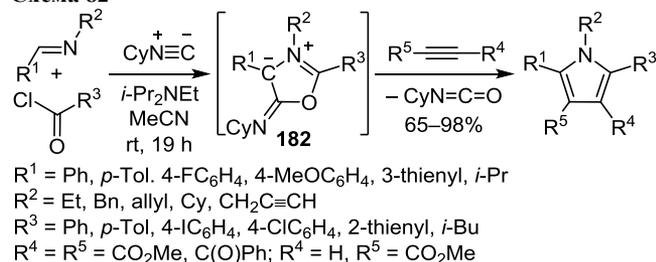
Так, многокомпонентная реакция между иминами, галогенангидридами, алкинами и СО в присутствии палладиевого катализатора не только приводит к образованию пирролов **180** с высокими выходами, но и позволяет использовать в качестве диполярфилов неактивированные алкины – фенилацетилен и даже незамещенный ацетилен (схема 81).¹¹⁹ В реакциях с несимметричными алкинами образуются оба региоизомера **180** и **181**, соотношение которых зависит от стерических и электронных эффектов заместителей.

Схема 81



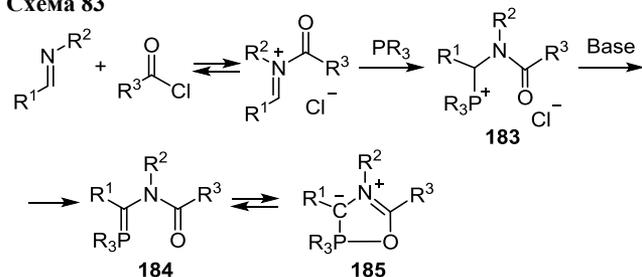
Описанный выше синтез имеет некоторые ограничения. Относительно низкая скорость катализа (16 ч при 65 °С) не позволяет вводить в реакцию не очень стабильные субстраты. Например, имины ароматических альдегидов – пригодные субстраты, а склонные к енолизации *N*-алкиламещенные имины и галогенангидриды карбоновых кислот в условиях реакции быстро разлагаются. С этой точки зрения более удобной является реакция с изонитрилами, интермедиатами в которой служат иминомюнхноны **182** (схема 82).¹²⁰ Реакция не требует палладиевого катализатора и протекает при комнатной температуре.

Схема 82



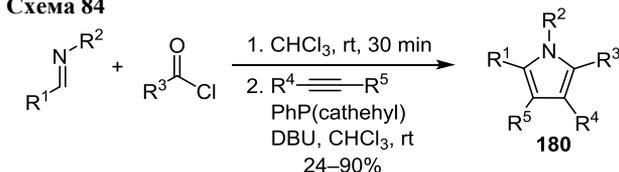
Очевидно, фосфамюнхноны – валентные таутомеры амидозамещенных реагентов Виттига. Способность этих соединений взаимодействовать с алкинами с образованием пирролов зависит от природы группы PR_3 и ее сродства к карбонильному кислороду.^{115–117} Такая способность ярче выражена у электронодефицитных фосфитов и фосфонитов, в то время как реагенты Виттига на основе алкилфосфинов существуют в ациклической форме. Другими словами, нуклеофильность реагента PR_3 должна быть достаточной для образования соли типа **183**, но атом фосфора в фосфин-илиде **184** должен быть достаточно электронодефицитным для образования связи P–O (структура **185**) (схема 83).

Схема 83



Испытание серии реагентов с общей формулой PR_3 в отображенной на схеме 83 реакции показало, что лучше других в реакциях с алкинами взаимодействуют фосфамюнхноны на основе 2-фенил-1,3,2-бензодиафосфола (PhP(cathehyl)) (схема 84).¹¹⁷ Реакция непродолжительна и, в отличие от предыдущих реакций с СО и изонитрилами, региоселективна: электронодефицитная группа в диполярфиле, как правило, направляется в сторону от фосфорного фрагмента (в пирроле **180** это заместитель R^4).

Схема 84



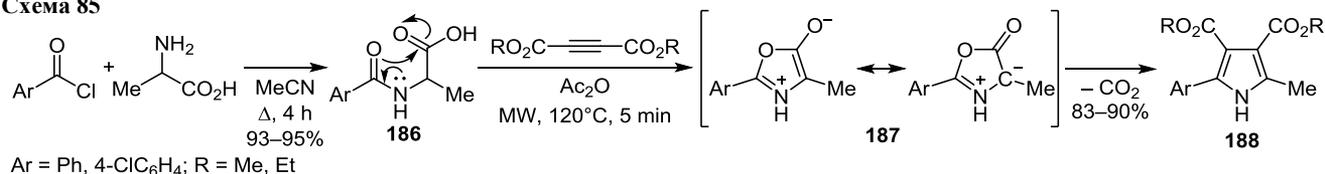
$R^1 = \text{Ph, } p\text{-Tol, 4-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 2\text{-Naphth, 2-thienyl; } R^2 = \text{Et, allyl, Bn, 4-MeOC}_6\text{H}_4; R^3 = i\text{-Pr, } t\text{-Bu, Ph, } p\text{-Tol, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-Fur, 2-thienyl; } R^4 = \text{CO}_2\text{Me, CO}_2\text{Et, CH}_2\text{OC(O)Et; } R^5 = \text{H or } R^4 = R^5 = \text{H, CO}_2\text{Me, C(O)Ph}$

Было проведено экспериментальное и теоретическое исследование, направленное на сравнение и осмысление реакционной способности мюнхнонов и их имино- и фосфаналогов.¹²¹ Основной вывод таков: мезоионные диполи различных типов взаимно дополняют друг друга в синтезе пирролов; мюнхноны и имино-мюнхноны обеспечивают региоселективное циклоприсоединение с богатыми электронами алкинами, в то время как фосфамюнхноны реагируют региоселективно с электронодефицитными алкинами.

Было также показано, что нагревание *N*-ариламидов аланина **186** с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты в присутствии уксусного ангидрида в условиях микроволнового облучения позволяет получать с высокими выходами и за короткое время тетразамещенные пирролы **188** (схема 85). Механизм превращения включает дегидратацию амида **186** под действием уксусного ангидрида, приводящую к образованию мюнхнона **187**, и последующее циклоприсоединение.¹²¹

Среди других публикаций следует выделить работы, описывающие твердофазный синтез пирролов с участием закрепленных на полимерной подложке алкинилсульфонов и мюнхнонов,⁹³ многокомпонентный синтез сопряженных полимеров с чередующимися пиррольными и другими ароматическими циклами на основе реакции циклоприсоединения фосфамюнхнонов к алкинам,^{122,123} а также серию статей, в которых

Схема 85



1,3-дипольное циклоприсоединение мюнхнонов к алкинам являлось ключевой стадией синтеза моно-терпеновых индольных алкалоидов,¹²⁴ аторвастатина и его аналогов,^{125–127} (–)-разинилама (Rhazinilam)¹²⁸ и гомолога пирролиндолизидинового алкалоида мирмикарина 215B (Mymmicarin 215B).¹²⁹

Были также получены мезоионные диполи других типов, которые в реакциях с дипольофилами демонстрируют реакционную способность азометин-илида. Например, установлено, что более стабильные, чем реагенты Виттига, и доступные реагенты Хорнера–Уодсворта–Эммонса **189** (схема 86) также могут использоваться в качестве предшественников 1,3-диполей.¹¹⁸ В частности, аминофосфонаты **192**, полученные из имида **190**, хлорангидрида **191** и триалкилфосфитов, при обработке LiHMDS депротонируются с образованием солей **193** (схема 87). Последние могут циклизоваться с образованием азометин-илидов **194**, которые и вступают далее в реакцию циклоприсое-

динения с DMAD, образуя пиррол **195** (R¹ = CO₂Me). Аналогичная реакция с метилбут-2-иноатом протекает только в присутствии кислоты Льюиса (LA), которая нейтрализует заряд на атоме кислорода в интермедиате **193** и облегчает его циклизацию в диполь **194**. Наиболее эффективным среди других кислот Льюиса оказался триметилсилилхлорид, позволивший синтезировать пиррол **195** (R¹ = Me) с выходом 95%. В реакцию были введены и другие реагенты Хорнера–Уодсворта–Эммонса и ацетилены.

Недавно канадские химики получили новые мезоионные 1,3-диполи **197** из хлорангидридов пиридин- и хинолин-2-карбоновых кислот **196** и иминов (схема 88).¹³⁰ Авторы рассматривают эти соединения как стабилизированные мезоионные аналоги азиний-илидов. Диполи **197** вступают в реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения не только с активированными алкинами, но даже с триметилсилилацетиленом, образуя индолизины или пирролохинолины **198**. Электронодефицитные алкины реагируют с такими 1,3-диполями быстро и в мягких условиях (выходы 52–93%). Реакции с алкинами, не имеющими акцепторных групп, такими как фенилацетилен и триметилсилацетилен, требуют небольшого нагревания (выходы 47–66%). Реакции протекают региоселективно даже при использовании терминальных алкинов.

Схема 86

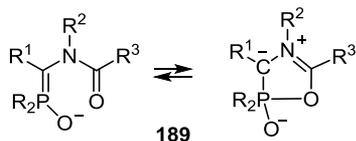


Схема 87

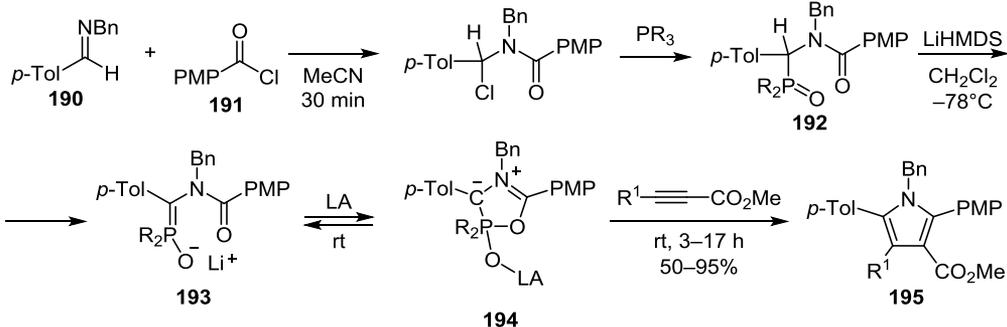
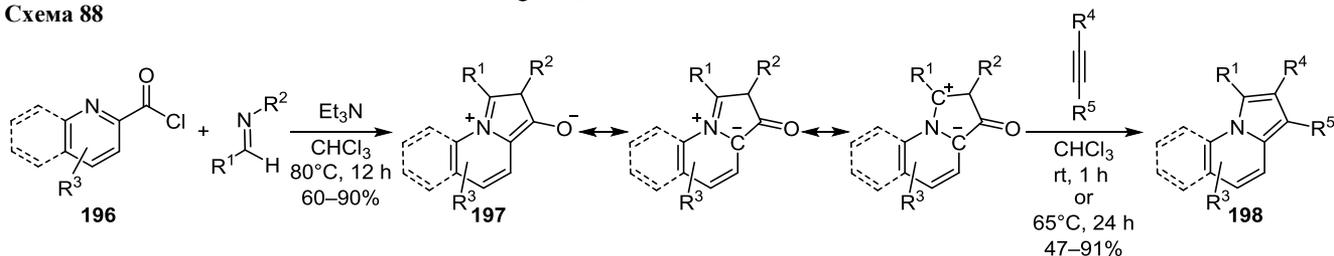
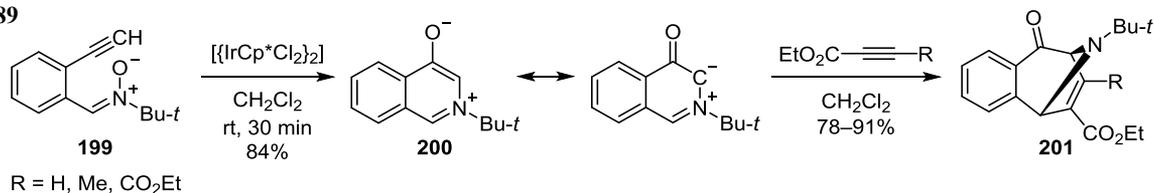
LA = *t*-BuPh₂SiCl, SiCl₄, TBSCl, TESCl, TMSClPMP = *p*-MeOC₆H₄R¹ = CO₂Me, MePR₃ = P(OEt)₃, (PhO)₂POH, MeO-P(O)(Ph)₂

Схема 88



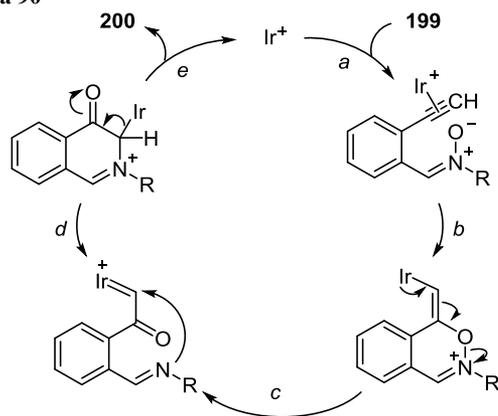
R¹ = *p*-Tol, 4-MeOC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-Naphth, 2-thienyl, 3-Py, *i*-Pr, Cy; R² = Et, Bn, *n*-C₆H₁₃, *n*-C₈H₁₇, 4-MeOC₆H₄
R³ = H, 6-C(O)NHBn; R⁴ = R⁵ = CO₂Me, C(O)Ph; R⁴ = H, R⁵ = Ph, CO₂Me, CH₂OMe, SiMe₃

Схема 89



2-*tert*-Бутилизохинолиний-4-олат **200**, полученный путем катализируемой Ir циклизации нитрона **199**, проявляет реакционную способность азометин-ида и вступает во взаимодействие с активированными ацетиленами с образованием производных 8-азабицикло[3.2.1]окта-3,6-диена **201** (схема 89).¹³¹ Реакция с менее активными диполярофилами, в частности PhC≡CMe, не протекает. Механизм образования диполя **200** представлен на схеме 90. Каталитический цикл включает: *a* – координацию иридия по связи C≡C исходного нитрона; *b* – 6-*экзо-диг*-циклизацию с участием активированной тройной связи и кислорода нитронного фрагмента; *c* – раскрытие оксазинового цикла по связи N–O и формирование α-оксокарбеноидного интермедиата; *d* – нуклеофильную атаку иминного азота на электрофильный карбеноидный фрагмент, ведущую к замыканию гетероцикла, и *e* – регенерацию катализатора и образование азометин-ида **200**.

Схема 90



* * *

Анализируя региоселективность рассмотренных в обзоре реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения между азометин-идами и алкинами, можно заключить следующее. При наличии в диполярофиле электроноакцепторных групп (алкоксикарбонильной, ацильной, диалкоксифосфорильной, π-дефицитной гетарильной) формально отрицательный конец стабилизированного диполя присоединяется исключительно или преимущественно к наиболее электронодефицитному атому углерода связи C≡C диполярофила (рис. 1). Это правило относится как к терминальным, так и несимметричным внутренним алкинам. Исключением является метиловый эфир 3-(триметилсилил)пропаргиловой кислоты (схема 3), в котором региоселективность, по-видимому, определяется преимущественно стерическим фактором. В случае терминальных арил- и алкилацетиленов

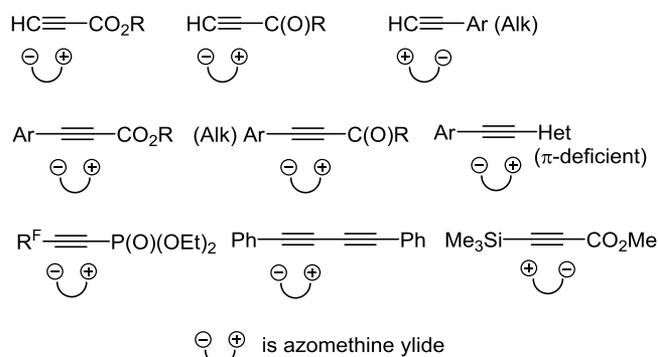


Рисунок 1. Региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения между азометин-идами и ацетиленами.

формально положительный конец диполя присоединяется к концевому углероду тройной связи. В то же время 1,4-дифенилбута-1,3-диин (схема 6) присоединяет отрицательный конец диполя к атому углерода, соседнему с фенильным циклом. Эти правила не соблюдаются в случае мезоионных соединений. Так, независимо от природы заместителя при связи C≡C терминального ацетилена диполь **197** присоединяется своим положительным центром к незамещенному углероду связи C≡C (схема 88).

В завершение следует обратить внимание читателей на теоретические статьи, в которых обсуждаются механизмы реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения и сравнивается реакционная способность различных диполей и диполярофилов.^{23,132,133}

1,3-Диполярное циклоприсоединение азометин-илов к ацетиленам является эффективным методом синтеза пирролов, его гидрированных, спиросочлененных и конденсированных производных, в том числе биологически и фармацевтически значимых.

Существует множество различных методов генерирования азометин-илов, благодаря чему в циклоаддукты могут быть введены разнообразные функциональные группы. Как правило, для облегчения формирования азометин-ида использовались стабилизирующие анионные группы (например, карбонильная, цианогруппа). Азиний-идами, генерируемые из различных предшественников и имеющие возможности для делокализации как положительного, так и отрицательного зарядов, чаще других азометин-илов применялись в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с алкинами. Методы, позволяющие формировать и использовать в реакциях с алкинами нестабилизированные азометин-идами, очевидно, требуют дальнейшего развития. Следует обратить особое внимание на использование для этих целей высокорекреационно-

способных интермедиатов типа карбенов и карбеноидов.

Диполярфилами в описанных выше реакциях чаще всего служили эфиры пропаргиловой и ацетилендикарбоновой кислот, иноны и другие активированные алкины. Реакции с неактивированными алкинами и арилацетиленами редки. В этой связи важно подчеркнуть, что некоторые мезоионные соединения, содержащие азометин-илидный фрагмент, позволяют проводить реакции даже с неактивированными алкинами, включая ацетилен. Использование потенциала этих реакций – задача ближайшего будущего. Имеются единичные сообщения о реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения между гетарилацетиленами и азометин-илидами. Между тем эти реакции позволяют синтезировать бигетарилы, содержащие сразу два фармакофорных фрагмента, что также может стимулировать рост исследований реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения.

За последние 15–20 лет получили распространение многокомпонентные одnoreакторные, каталитические и каскадные синтезы, обеспечивающие атом-экономность, экологичность и технологичность методов. Их широкое применение будет способствовать дальнейшему раскрытию синтетических возможностей реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения между азометин-илидами и ацетиленами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Южного федерального университета (внутренний грант ВнГр-07/2017-18).

Список литературы

1. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A.; Pearson, W. H., Eds.; Wiley: New York, 2002.
2. Kanemasa, S. *Synlett* **2002**, 1371.
3. Nájera, C.; Sansano, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.
4. Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.
5. Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3235.
6. Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2887.
7. Bădoiu, A.; Brinkmann, Y.; Viton, F.; Kündig, E. P. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 1013.
8. Gołębiewski, W. M.; Gucma, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 1687.
9. Kanemasa, S. *Heterocycles* **2010**, 82, 87.
10. Kissane, M.; Maguire, A. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 845.
11. Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 377.
12. Xing, Y.; Wang, N.-X. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 938.
13. Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 5366.
14. Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 8596.
15. Bel'skaya, N. P.; Bakulev, V. A.; Fan, Z. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 627. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 627.]
16. Döndas, H. A.; De Gracia Retamosa, M.; Sansano, J. M. *Synthesis* **2017**, 2819.
17. Bdiri, B.; Zhao, B.-J.; Zhou, Z.-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 876.
18. Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2765.
19. Pandey, G.; Dey, D.; Kumar Tiwari, S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 699.
20. Hladíková, V.; Váňa, J.; Hanusek, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 1317.
21. Wang, X.; Wang, X.; Wang, X.; Zhang, J.; Liu, C.; Hu, Y. *Chem. Rec.* **2017**, 17, 1231.
22. Padwa, A. *ARKIVOC* **2018**, (iv), 23.
23. Ess, D. H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10187.
24. Matsumoto, K.; Uchida, T.; Konishi, H.; Watanabe, Y.; Aoyama, K.; Asahi, M. *Chem. Lett.* **1987**, 16, 807.
25. Díaz-Ortiz, A.; Díez-Barra, E.; de la Hoz, A.; Loupy, A.; Petit, A.; Sánchez, L. *Heterocycles* **1994**, 38, 785.
26. Matsumoto, K.; Uchida, T.; Sugi, T.; Yagi, Y. *Chem. Lett.* **1982**, 11, 869.
27. Shang, Y.; Zhang, M.; Yu, S.; Ju, K.; Wang, C.; He, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6981.
28. Belguedj, R.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Chibani, A. *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **2015**, 70, 885.
29. Belguedj, R.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Belfaitah, A.; Bouraiou, A. *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **2015**, 70, 555.
30. Liu, H.; He, D.; Sun, Z.; He, W.; Han, J.; Chen, J.; Deng, H.; Shao, M.; Zhang, H.; Cao, W. *Tetrahedron* **2018**, 74, 135.
31. Nelina-Nemtseva, J. I.; Gulevskaya, A. V.; Pozharskii, A. F.; Nguyen, H. T. L.; Filatova, E. A. *Tetrahedron* **2016**, 72, 2327.
32. Rotaru, A. V.; Druta, I. D.; Oeser, T.; Müller, T. J. *J. Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1798.
33. Georgescu, E.; Georgescu, F.; Danila, M.; Barbu, L.; Dumitrascu, F. *Rev. Chim. (Bucharest)* **2009**, 60, 883.
34. Georgescu, E.; Georgescu, F.; Filip, P.; Dumitrascu, D. G.; Dumitrascu, F. *Rev. Chim. (Bucharest)* **2008**, 59, 883.
35. Georgescu, E.; Georgescu, F.; Filip, P.; Popa, M. M.; Dumitrascu, F. *Rev. Chim. (Bucharest)* **2008**, 59, 1224.
36. Georgescu, E.; Georgescu, F.; Filip, P.; Miu, B.; Dumitrascu, F. *Rev. Chim. (Bucharest)* **2009**, 60, 377.
37. Sashida, H.; Kato, M.; Tsuchiya, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 3826.
38. Tsuchiya, T.; Kato, M.; Sashida, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 4666.
39. Mochul'skaya, N. N.; Andreiko, A. A.; Charushin, V. N.; Shulgin, B. V.; Raikov, D. V.; Solomonov, V. I. *Mendeleev Commun.* **2001**, 11, 19.
40. Georgescu, E.; Caira, M. R.; Georgescu, F.; Drăghici, B.; Popa, M. M.; Dumitrascu, F. *Synlett* **2009**, 1795.
41. Belguedj, R.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Belfaitah, A.; Chibani, A.; Bouraiou, A. *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **2016**, 71, 231.
42. Dumitrascu, F.; Caira, M. R.; Georgescu, E.; Georgescu, F.; Drăghici, C.; Popa, M. M. *Heteroat. Chem.* **2011**, 22, 723.
43. Caira, M. R.; Popa, M. M.; Drăghici, C.; Barbu, L.; Dumitrascu, D.; Dumitrascu, F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5635.
44. Albota, F.; Drăghici, K.; Caira, M. R.; Dumitrascu, F. *Tetrahedron* **2015**, 71, 9095.
45. Caira, M. R.; Georgescu, E.; Georgescu, F.; Albota, F.; Dumitrascu, F. *Monatsh. Chem.* **2011**, 142, 743.
46. Dumitrascu, F.; Caproiu, M. T.; Georgescu, F.; Drăghici, B.; Popa, M. M.; Georgescu, E. *Synlett* **2010**, 2407.
47. Butler, R. N.; Coyne, A. G.; McArdle, P.; Cunningham, D.; Burke, L. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1391.
48. Dumitrașcu, F.; Mitan, C. I.; Drăghici, C.; Căproiu, M. T.; Răileanu, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8379.
49. Ito, S.; Tokimaru, Y.; Nozaki, K. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 221.
50. Dumitrascu, F.; Caira, M. R.; Drăghici, C.; Caproiu, M. T.; Badoiu, A. *Molecules* **2005**, 10, 321.
51. Dumitrascu, F.; Drăghici, C.; Caira, M. R.; Badoiu, A.; Barbu, L.; Cristea, M. *ARKIVOC* **2005**, (x), 165.
52. Dumitrascu, F.; Caira, M. R.; Drăghici, C.; Caproiu, M. T.; Barbu, L. *Rev. Chim. (Bucharest)* **2009**, 60, 851.

53. Dumitrascu, F.; Georgescu, E.; Caira, M. R.; Georgescu, F.; Popa, M.; Draghici, B.; Dumitrescu, D. G. *Synlett* **2009**, 3336.
54. Yavari, I.; Naeimabadi, M. *Synth. Commun.* **2018**, 48, 632.
55. Padwa, A.; Austin, D. J.; Precedo, L.; Zhi, L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1144.
56. Nicolescu, A.; Deleanu, C.; Georgescu, E.; Georgescu, F.; Iurascu, A.-M.; Shova, S.; Filip, P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1486.
57. Georgescu, E.; Nicolescu, A.; Georgescu, F.; Teodorescu, F.; Marinescu, D.; Măcsim, A.-M.; Deleanu, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2377.
58. Dumitrescu, D.; Georgescu, E.; Caira, M. R.; Draghici, C.; Dumitrascu, F. *Synlett* **2017**, 2241.
59. Moldoveanu, C.; Zbancioc, G.; Mantu, D.; Maftei, D.; Mangalagiu, I. *PLoS One* **2016**, 11, e0156129. DOI: 10.1371/journal.pone.0156129
60. Georgescu, E.; Nicolescu, A.; Georgescu, F.; Shova, S.; Teodorescu, F.; Măcsim, A.-M.; Deleanu, C. *Synthesis* **2015**, 643.
61. Georgescu, E.; Nicolescu, A.; Georgescu, F.; Teodorescu, F.; Shova, S.; Marinou, A. T.; Dumitrascu, F.; Deleanu, C. *Tetrahedron* **2016**, 72, 2507.
62. Feng, J.-J.; Zhang, J. *ACS Catal.* **2016**, 6, 6651.
63. Gomes, P. J. S.; Nunes, C. M.; Pais, A. A. C. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Arnaut, L. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5475.
64. Dolbier, W. R.; Zheng, Z. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5626.
65. Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Sidorina, E. S.; Kostikov, R. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 231.
66. Li, G.-Y.; Chen, J.; Yu, W.-Y.; Hong, W.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2153.
67. Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1811.
68. Rajasekaran, T.; Karthik, G.; Sridhar, B.; Subba Reddy, B. V. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1512.
69. Padwa, A.; Chen, Y.-Y.; Dent, W.; Nimmegern, H. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4006.
70. Tran, G.; Meier, R.; Harris, L.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11071.
71. Ischay, M. A.; Takase, M. K.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2478.
72. Chen, S.; Bacauanu, V.; Knecht, T.; Mercado, B. Q.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12664.
73. Tsuge, O.; Hatta, T.; Tashiro, H.; Kakura, Y.; Maeda, H.; Kakehi, A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7723.
74. Komatsu, M.; Ohno, M.; Tsuno, S.; Ohshiro, Y. *Chem. Lett.* **1990**, 19, 575.
75. Iyoda, M.; Sultana, F.; Komatsu, M. *Chem. Lett.* **1995**, 24, 1133.
76. Washizuka, K.-I.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12969.
77. Komatsu, M.; Okada, H.; Yokoi, S.; Minakata, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1603.
78. Komatsu, M.; Okada, H.; Akaki, T.; Oderaotoshi, Y.; Minakata, S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3505.
79. Okada, H.; Akaki, T.; Oderaotoshi, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 197.
80. Oderaotoshi, Y.; Cheng, W.; Fujitomi, S.; Kasano, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 5043.
81. Komatsu, M.; Kasano, Y.; Yonemori, J.-i.; Oderaotoshi, Y.; Minakata, S. *Chem. Commun.* **2006**, 526.
82. Mancebo-Aracil, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 662.
83. Shi, F.; Luo, S.-W.; Tao, Z.-L.; He, L.; Yu, J.; Tu, S.-J.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4680.
84. Shi, F.; Tao, Z.-L.; Yu, J.; Tu, S.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 2056.
85. Shi, F.; Xing, G.-J.; Tan, W.; Zhu, R.-Y.; Tu, S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1482.
86. Tan, W.; Du, B.-X.; Guo, L.; Li, M.; Xing, G.-J.; Shi, F. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 52, 1055.
87. Shi, F.; Zhu, R.-Y.; Liang, X.; Tu, S.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2447.
88. Wu, P.; Gao, H.; Sun, J.; Yan, C.-G. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, 28, 329.
89. Tan, W.; Zhu, X.-T.; Zang, S.; Xing, G.-J.; Zhu, R.-Y.; Shi, F. *RSC Adv.* **2013**, 3, 10875.
90. Bashirdes, G.; Safir, I.; Mohamed, A. S.; Barbot, F.; Laduranty, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4915.
91. Vidadala, S. R.; Waldmann, H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 3358.
92. Cardoso, A. L.; Kaczor, A.; Silva, A. M. S.; Fausto, R.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9861.
93. Gao, D.; Zhai, H.; Parvez, M.; Back, T. G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8057.
94. Pardasani, R. T.; Pardasani, P.; Chaturvedi, V.; Yadav, S. K.; Saxena, A.; Sharma, I. *Heteroat. Chem.* **2003**, 14, 36.
95. Singh, S. N.; Regati, S.; Paul, A. K.; Layek, M.; Jayaprakash, S.; Reddy, K. V.; Deora, G. S.; Mukherjee, S.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5448.
96. Yang, F.; Sun, J.; Gao, H.; Yan, C.-G. *RSC Adv.* **2015**, 5, 32786.
97. Shirsat, P. K.; Khomane, N. B.; Mali, P. R.; Maddi, R. R.; Nanubolu, J. B.; Meshram, H. M. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 11218.
98. Yavari, I.; Baoosi, L.; Halvagar, M. R. *Mol. Diversity* **2017**, 21, 257.
99. Galbraith, A.; Small, T.; Boekelheide, V. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 582.
100. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Hamamoto, T. *Chem. Lett.* **1983**, 12, 763.
101. Sutcliffe, O. B.; Storr, R. C.; Gilchrist, T. L.; Rafferty, P. *Tetrahedron* **2000**, 56, 10011.
102. Huang, H.-M.; Li, Y.-J.; Ye, Q.; Yu, W.-B.; Han, L.; Jia, J.-H.; Gao, J.-R. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1084.
103. Sugimoto, K.; Yamamoto, N.; Tominaga, D.; Matsuya, Y. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1320.
104. Sugimoto, K.; Hoshiba, Y.; Tsuge, K.; Matsuya, Y. *Synthesis* **2016**, 1855.
105. Bobeck, D. R.; Warner, D. L.; Vedejs, E. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8506.
106. Vedejs, E.; Naidu, B. N.; Klapars, A.; Warner, D. L.; Li, V.-s.; Na, Y.; Kohn, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15796.
107. Gribble, G. W. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A.; Pearson, W. H., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, 2002, vol. 59, p. 681.
108. Gribble, G. W. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy, Part A*; Taylor, E. C.; Wipf, P., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, 2003, vol. 60, p. 473.
109. Miao, Q.; Sun, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 913.
110. Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 9708.
111. Padwa, A.; Burgess, E. M.; Gingrich, H. L.; Roush, D. M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 786.
112. Coppola, B. P.; Noe, M. C.; Schwartz, D. J.; Abdon, R. L., II; Trost, B. M. *Tetrahedron* **1994**, 50, 93.
113. Roesler, P.; Fleury, J.-P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 631.
114. Clerin, D.; Meyer, B.; Fleury, J. P.; Fritz, H. *Tetrahedron* **1976**, 32, 1055.

115. St. Cyr, D. J.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12366.
116. Krenske, E. H.; Houk, K. N.; Arndtsen, B. A.; St. Cyr, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10052.
117. St-Cyr, D. J.; Morin, M. S. T.; Bélanger-Gariépy, F.; Arndtsen, B. A.; Krenske, E. H.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4261.
118. Morin, M. S. T.; St-Cyr, D. J.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4916.
119. Dhawan, R.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 468.
120. St. Cyr, D. J.; Martin, N.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 449.
121. Morin, M. S. T.; St-Cyr, D. J.; Arndtsen, B. A.; Krenske, E. H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17349.
122. Shahvelayati, A. S.; Oladkazemi, M. *Iran J. Org. Chem.* **2013**, *5*, 1041.
123. Kayser, L. V.; Vollmer, M.; Welnhöfer, M.; Kriekziokat, H.; Meerholz, K.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10516.
124. Tokuyama, H. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2015**, *73*, 1120.
125. Lopchuk, J. M.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3208.
126. Pandey, P. S.; Rao, T. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 129.
127. Park, W. K. C.; Kennedy, R. M.; Larsen, S. D.; Miller, S.; Roth, B. D.; Song, Y.; Steinbaugh, B. A.; Sun, K.; Tait, B. D.; Kowala, M. C.; Trivedi, B. K.; Auerbach, B.; Askew, V.; Dillon, L.; Hanselman, J. C.; Lin, Z.; Lu, G. H.; Robertson, A.; Sekerke, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1151.
128. Sugimoto, K.; Miyakawa, Y.; Tokuyama, H. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3619.
129. Angle, S. R.; Qian, X. L.; Pletnev, A. A.; Chinn, J. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 2015.
130. Erguven, H.; Leitch, D. C.; Keyzer, E. N.; Arndtsen, B. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 6078.
131. Song, G.; Chen, D.; Su, Y.; Han, K.; Pan, C.-L.; Jia, A.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7791.
132. Vivanco, S.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Prieto, P.; Morao, I.; Linden, A.; Cossío, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6078.
133. Freindorf, M.; Sexton, T.; Kraka, E.; Cremer, D. *Theor. Chem. Acc.* **2014**, *133*, 1423.