

Фторсодержащие 1,3,4-оксадиазолы и другие азолы в реакциях циклоприсоединения

Николай В. Васильев^{1,2*}, Татьяна С. Кострюкова²,
Георгий В. Затонский², Сергей З. Вацадзе³

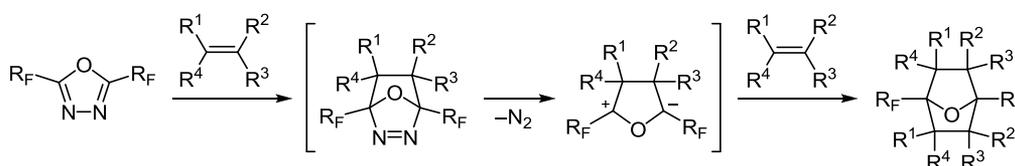
¹ Московский государственный областной университет,
ул. Радио, 10, Москва 107005, Россия; e-mail: nikolai-vasilev@mail.ru

² Государственный НИИ биологического приборостроения,
Волоколамское шоссе, 75–1, Москва 123424, Россия; e-mail: kostatat@mail.ru

³ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, 1, Москва 119991, Россия; e-mail: zurabych@gmail.com

Поступило 13.07.2016

Принято 5.08.2016



В обзоре представлены сведения по реакциям циклоприсоединения фторсодержащих 1,3,4-оксадиазолов и некоторых других фторсодержащих азолов, приводящим к образованию большого набора оксакаркасных соединений новых структурных типов. Реакции осуществляются как каскадные (тандемные) процессы (2+4)-циклоприсоединения с образованием оксадиазабиклопептенов с последующим ретро-(2+3)-циклоприсоединением, экструзией азота и повторным (2+3)-циклоприсоединением. Обсуждаются препаративные возможности реакций, стереохимические и орбитальные эффекты, влияющие на их направление.

Ключевые слова: оксакаркасные соединения, фторсодержащие 1,3,4-оксадиазолы, фторсодержащие оксазолы, согласованное циклоприсоединение, (2+3)-циклоприсоединение, (2+4)-циклоприсоединение.

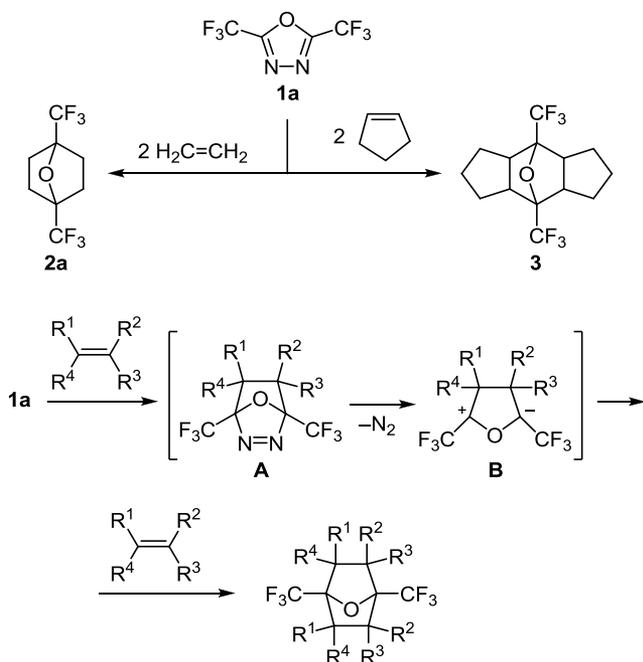
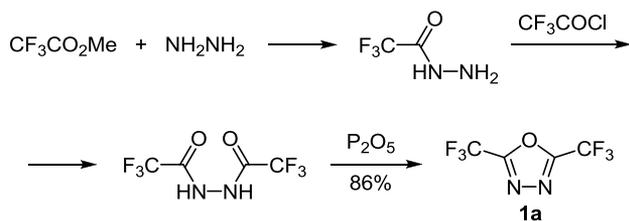
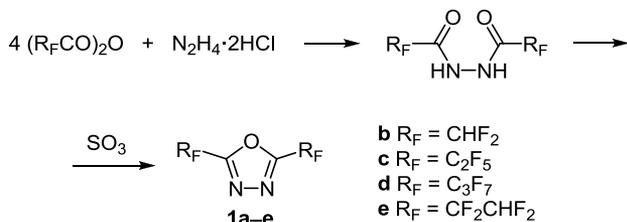
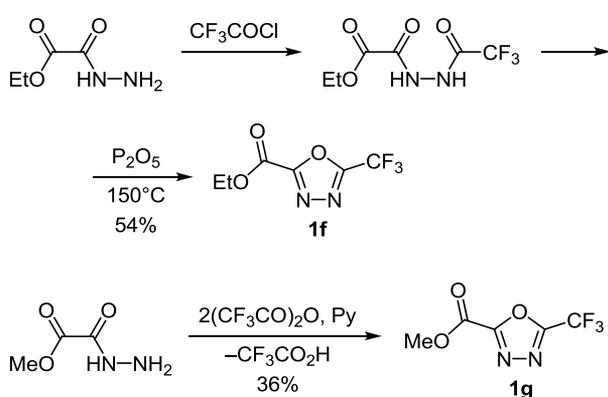
Реакции циклоприсоединения гетероциклических соединений, с одной стороны, предоставляют химикам неопределимые возможности увеличения разнообразия структурных типов циклических соединений,^{1,2} с другой стороны, стереоспецифичность и региоселективность согласованного циклоприсоединения позволяют применять эти процессы для молекулярной сборки функционализированных систем для "таргетной" доставки медицинских препаратов, конструирования конформационно жестких спейсеров, стереохимического моделирования природных соединений и их аналогов.^{1–3} Сорок процентов новых препаратов, прошедших клинические испытания в 2012–2013 гг. являются фторорганическими соединениями, большая часть которых относится к гетероциклическому ряду.⁴ В данном обзоре в основном представлены реакции циклоприсоединения фторированных гетероциклических соединений.

Тридцать лет тому назад в журнал "Химия гетероциклических соединений" была направлена первая экспериментальная работа, посвященная циклоприсоединению 1,3,4-оксадиазола (опубликована в 1987 г.).⁵ На примере реакций 2,5-бис(трифторметил)-1,3,4-окса-

диазола (**1a**) с этиленом и циклопентеном в жестких температурных условиях (200–220 °C) было показано образование оксабициклопептана **2a** и оксатетрациклопентана **3** (схема 1). Был предложен механизм реакции, заключающийся в первичном (2+4)-циклоприсоединении с образованием оксадиазабиклопептенов **A**, последующим ретро-(2+3)-циклоприсоединением и повторным (2+3)-циклоприсоединением промежуточных циклических карбонилилидов **B** с образованием 7-оксабициклопептанов. Промежуточные продукты не были зафиксированы в этой работе, также как они не зафиксированы и до настоящего времени после тридцатилетнего изучения этих реакций.

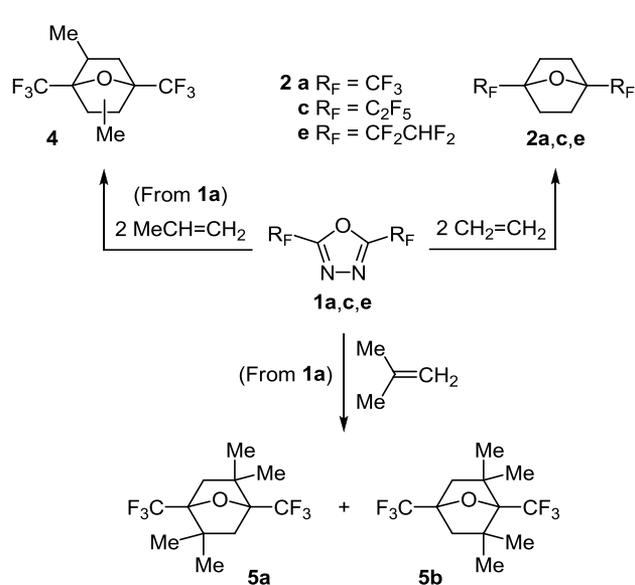
В последующем реакции оксадиазола **1a**, других фторсодержащих оксадиазолов **1b–e**, а также оксадиазолов с алкоксикарбонильными заместителями **1f,g** были достаточно хорошо изучены, что объясняется препаративной доступностью оксадиазолов, которые образуются по одностадийной, двустадийной или трехстадийной схемам с удовлетворительными выходами (схемы 2–4).^{6–8} Кроме того, оксадиазол **1a** является коммерчески доступным реагентом (CAS 1868-48-0).

Схема 1

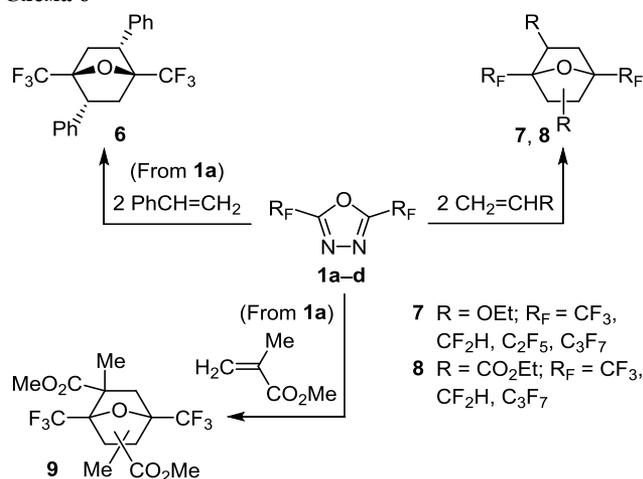
Схема 2⁶Схема 3⁷Схема 4⁸

Реакции оксадиазолов с ациклическими алкенами изучались в основном на примере фторсодержащих оксадиазолов и описаны в работе⁹ и, главным образом, в журнале "Химия гетероциклических соединений" в 1990 г.¹⁰ и в "Journal of Fluorine Chemistry" в 1993 г.^{7a} Реакции оксадиазолов **1a,c,e** с этиленом осуществляются в жестких условиях ($\approx 200^\circ\text{C}$), однако при этом за несколько десятков часов достигаются достаточно высокие выходы продуктов **2a-c** (50–80%) (схема 5).^{5,7a,9} Пропилен реагирует с оксадиазолом **1a** в более мягких условиях начиная с $\approx 160^\circ\text{C}$ и образует 7-оксабициклогептан **4** с высоким выходом (78%). Регио- и стереоселективность циклоприсоединения низки: по данным спектроскопии ЯМР циклоаддукт **4** является смесью пяти регио- и стереоизомеров из шести возможных с преобладанием региоизомеров "голова к хвосту" в соотношении 1.5:1. *экзо,экзо*-2,6-Диметилкоксибициклогептан в смеси не был обнаружен исходя из анализа констант спин-спиновой взаимодействия H–F. Реакция изобутилена с оксадиазолом **1a**, осложненная полимеризацией алкена, осуществляется начиная с 170°C и приводит к региоселективному результату – преобладанию аддукта "голова к хвосту" (соединение **5a**), содержание изомера "голова к голове" (соединение **5b**) не превышает 15%. Тетраметилэтилен не удается вовлечь в реакции с фторсодержащими оксадиазолами даже в жестких условиях.

Взаимодействие стирола с оксадиазолом **1a** осложнено процессами олигомеризации, в результате с невысоким выходом выделен *эндо,эндо*-2,5-дифенилзамещенный аддукт **6**.¹⁰ Этилвиниловый эфир и этилакрилат, пожалуй, являются наиболее активными диенофилами среди функционально замещенных алкенов. Их реакции с оксадиазолами **1a-d** начинаются при $100\text{--}110^\circ\text{C}$, а при $150\text{--}170^\circ\text{C}$ приводят к образованию аддуктов **7, 8** во многих случаях с высокими выходами.^{7a,10} Оксабициклогептаны **7, 8** представляют собой смеси двух изомеров, структуры

Схема 5⁶

которых не были отнесены. Следует также отметить, что стерически затрудненный метилакрилат вступает во взаимодействие с оксадиазолом **1a** в жестких условиях с образованием смеси изомеров **9** с невысоким выходом (схема 6).

Схема 6^{7a,10}

Функционально замещенные алкены с повышенной электрофильностью: малеиновый ангидрид, эфиры фумаровой или малеиновой кислот, тетрацианоэтилен, а также полифторалкены – не удалось вовлечь в циклоприсоединение, что указывает на контролируемый НСМО характер циклоприсоединения по диену ((2+4)-циклоприсоединение).^{7a}

Циклические алкены вступают в реакции циклоприсоединения с оксадиазолами наиболее активно по мере увеличения напряженности кратной связи.¹⁰ В то время как реакция соединения **1a** с циклогексеном затруднена и плохо воспроизводится (выход аддукта **10** – 4%), взаимодействие с циклопентеном при температурах ≥ 200 °C приводит к образованию циклоаддукта **3** с выходом $\geq 30\%$.^{5,10} Авторам работы¹¹ удалось выделить циклоаддукт **3** с выходом 49%, в этой же работе упоминается об образовании циклоаддукта **11a** при взаимодействии оксадиазола **1a** с *транс*-циклооктеном (выход 75%) (в работе¹¹ отсутствует экспериментальное описание соединения **11a** и условий его получения). В реакцию с *транс*-циклооктеном в необычно мягких условиях (20 °C, 2,5 сут) успешно вовлекался несимметричный 2-трифторметил-5-этилсульфонил-1,3,4-оксадиазол **1h**, при этом циклоаддукт **11b** получен с удовлетворительным выходом 68% (схема 7).¹²

В сравнении с другими алкенами циклопропены необычно взаимодействуют с оксадиазолами.¹¹ Так, оксадиазол **1a** и 2,5-бис(метоксикарбонил)-1,3,4-оксадиазол (**1i**) (R = CO₂Me) взаимодействуют с циклопропенами в мягких условиях (20–55 °C), реакции заканчиваются одинарным циклоприсоединением с образованием γ -пиренов **12** с умеренными и высокими выходами (44–94%) (схема 8) (в работе¹¹ отсутствует экспериментальное описание некоторых из γ -пиренов **12**).

Таким образом, только циклобутены не вовлечены в реакции циклоприсоединения с оксадиазолами, хотя такая попытка была, по-видимому, предпринята.¹¹

Схема 7

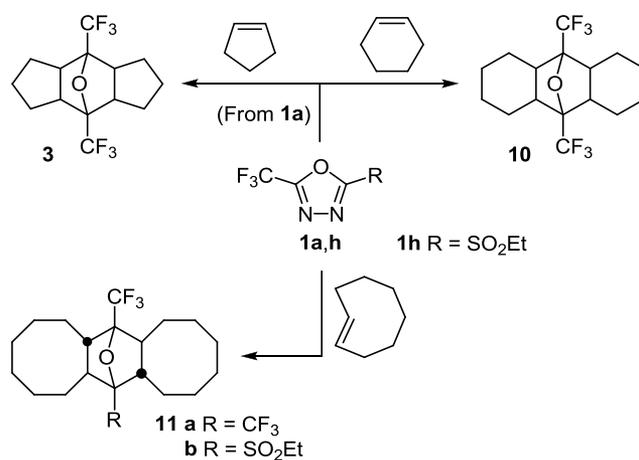
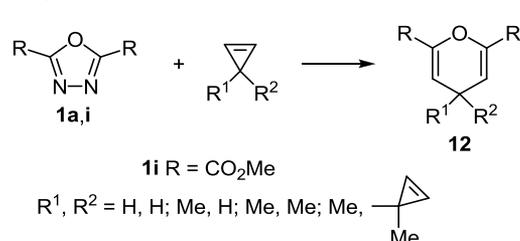


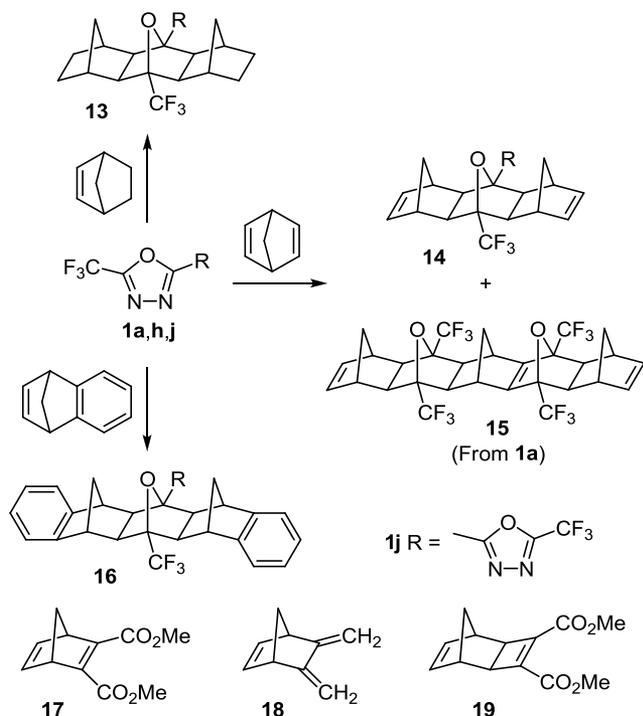
Схема 8



Бициклические и полициклические диенофилы достаточно активны в реакциях с оксадиазолами, их циклоприсоединение является важной методологией получения полинорборнанов, данные по этим реакциям весьма многочисленны и обобщены в работе Маргети с соотр.¹³ В связи с этим в обзоре будут приведены только общие результаты исследований. Первоначально были изучены реакции оксадиазола **1a** с норборненом,^{11,14} которые приводят к продукту двойного циклоприсоединения – оксагексациклану **13** в *цис,цис*-конфигурации. *цис,цис*-Ориентация циклоприсоединения обнаружена и при взаимодействии оксадиазола **1a** с норборнадиеном, в результате которого происходит образование оксагексациклодиена **14**^{10,11,14} (20, 67, 30% соответственно), однако в этом случае реакция осложнена повторным циклоприсоединением с образованием оксадекациклодиена **15**.¹⁰ Норборнадиен, по нашим наблюдениям, начинает взаимодействовать с оксадиазолом **1a** уже с 100–110 °C, а при 160 °C реакции заканчиваются за несколько часов.¹⁰ Бензонорборнен взаимодействует с оксадиазолом **1a** в сопоставимых условиях, образуя циклоаддукт **16**.¹⁴ В аналогичные реакции с норборненом, норборнадиеном и бензонорборненом вовлечены оксадиазол **1h** и бисоксадиазол **1j**.¹² Результатом этих реакций является образование *цис,цис*-ориентированных циклоаддуктов **13**, **14**, **16** (схема 9).

Позднее были подробно изучены реакции циклоприсоединения оксадиазолов **1a,i** к замещенным соединениям норборненового ряда: бис(метоксикарбонил)норборнадиену **17**,¹⁵ диметилензамещенному норборнену **18**,¹⁶ циклобутенсодержащему норборнену **19**,¹⁷ а также к более сложным норборненовым системам (см. обзор¹³). При этом даже при наличии других

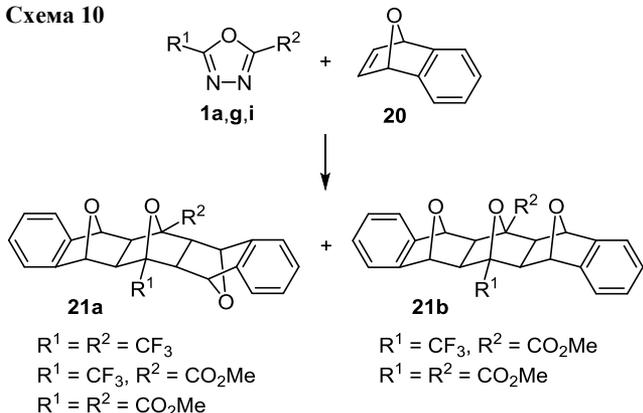
Схема 9



возможных направлений реакций реализуется двойное *экзо,экзо*-циклоприсоединение оксадиазолов по незамещенной кратной норборненовой связи, подобно реакции получения соединения **13** (схема 9).

В отличие от норборненов, 7-оксабензонорборнен **20** взаимодействует с оксадиазолом **1a**, образуя *экзо,эндо*-циклоаддукт **21a**.¹⁸ Оксадиазолы **1g,i**¹³ в реакции с соединением **20** демонстрируют двойственную реакционную способность: происходит образование как *экзо,эндо*-циклоаддукта **21a**, так и *экзо,экзо*-аддукта **21b** в приблизительно равных соотношениях (схема 10).

Схема 10

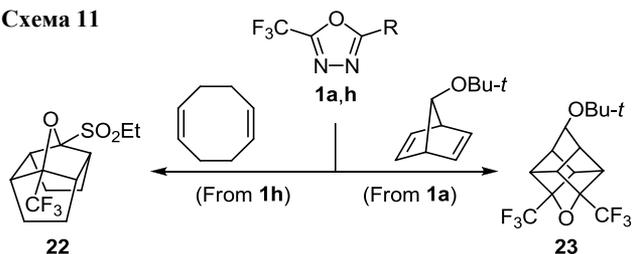


Изучение стереохимии циклоприсоединения оксадиазолов с норборненами и норборнадиенами позволило разработать ансамбли, применимые в качестве спейсеров.¹⁹

Диены систематически изучены в реакциях циклоприсоединения с оксадиазолами в работах.^{8,20} Существенным отличием этих реакций, впервые отмеченным в работе,¹² является внутримолекулярное циклоприсое-

динение.¹² На примере реакции 5-трифторметил-2-этилсульфонил-1,3,4-оксадиазола (**1h**) с циклоокта-1,5-диеном было зафиксировано образование тетрациклического соединения **22**.¹² В последующем 2,5-бис(трифторметил)оксадиазол **1a** был вовлечен в реакцию с 7-(*трет*-бутоксид)норборнадиеном и при этом был получен феноменальный результат – "одностадийное" образование оксабисгомокубана **23**, также реализующееся по механизму внутримолекулярного циклоприсоединения (схема 11).²¹ При этом незамещенный норборнадиен, как уже указывалось, взаимодействует по механизму двойного циклоприсоединения с образованием циклоаддуктов **14** и **15** (схема 9).

Схема 11



В последующем при систематическом изучении диенов различного строения выявлено, что процессы внутримолекулярного и двойного циклоприсоединения могут реализовываться одновременно либо с существенным преобладанием одного из них. Так, взаимодействие оксадиазола **1a** с бутадиеном начинается при 120 °С, а при 140–160 °С приводит к образованию продукта как двойного, так и внутримолекулярного циклоприсоединения (соединения **24** и **25** соответственно) в соотношении приблизительно 1:1. Конверсия оксадиазола **1a** в этих условиях достаточно высокая (≥70%). Соединения **24** и **25** являются продуктами циклоприсоединения карбонилилида **24a** в результате межмолекулярного и внутримолекулярного⁸ процессов соответственно (схема 12).

Стерическая напряженность, которая возникает при циклоприсоединении 2,3-диметилбутадиена к оксадиазолу **1a**, существенно осложняет процессы. В этом случае не удастся выделить продукт "двойного" циклоприсоединения. Вместе с тем образуется продукт внутримолекулярного циклоприсоединения **26**, а также трифторацетамид **27** и 4,5-диметил-2-трифторметилпиридин **28** (схема 13). Последние явились неожиданными результатами этого взаимодействия. Образование соединений **27** и **28** является результатом параллельного процесса и объясняется высокой активностью 2,3-диметилбутадиена, который сам выступает в качестве 1,3-диена по отношению к кратной связи C=N оксадиазола **1a** ((4+2)-циклоприсоединение), образуя малоустойчивый циклоаддукт **26a**. В результате последующих ионных превращений циклоаддукта **26a** с раскрытием оксадиазолинового цикла и элиминированием трифторацетамида **27** происходит образование пиридина **28**.⁸

Реакция несимметричного оксадиазола **1f** с 2,3-диметилбутадиеном, проведенная авторами,⁸ приводит к

Схема 12

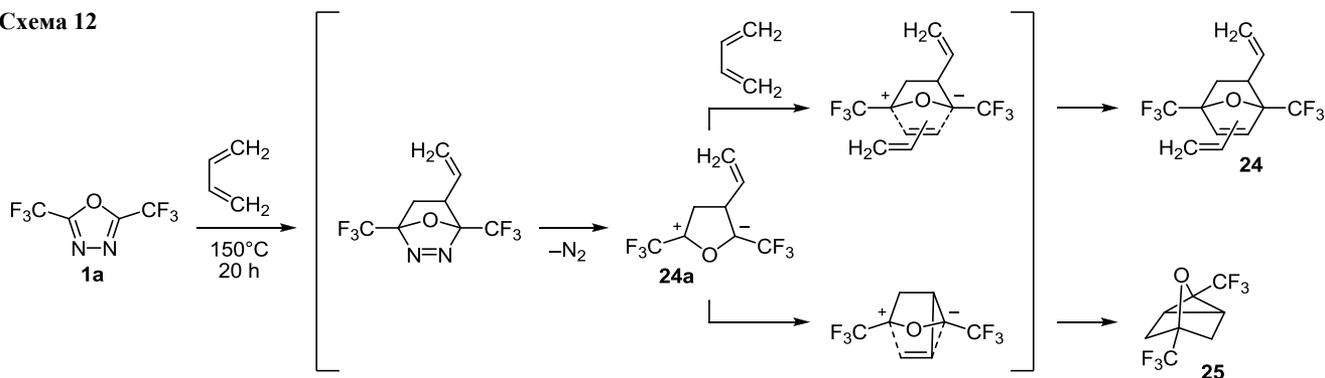
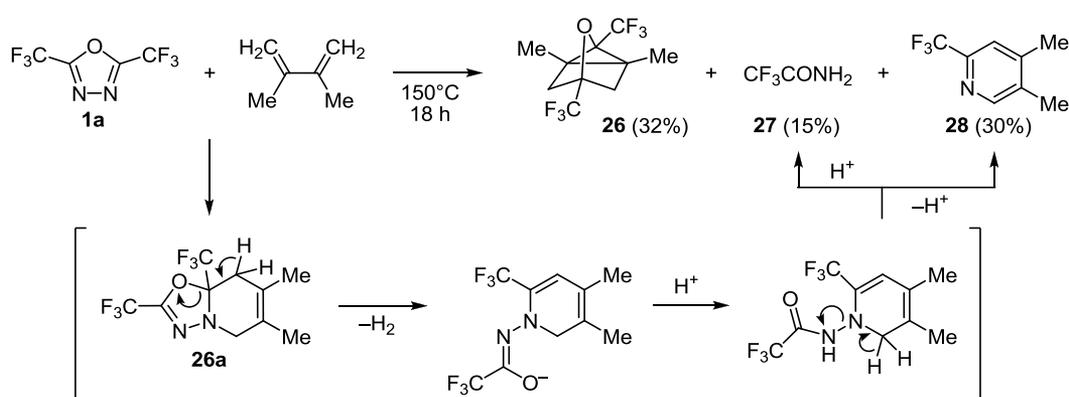
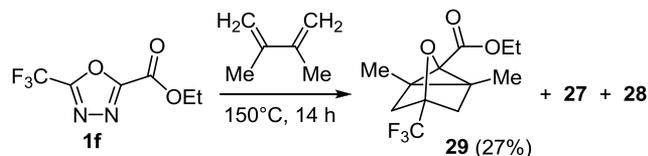


Схема 13



аналогичному результату – образованию продукта внутримолекулярного циклоприсоединения **29** и продуктов **27** и **28** (схема 14). Судя по образованию соединений **27** и **28**, (4+2)-циклоприсоединение 2,3-диметилбутадиена по связи C=N оксадиазола **1f** осуществляется неспецифично. Вместе с тем уретан и 4,5-диметил-2-этоксикарбонилпиридин, которые могли образоваться в этой реакции, не были зафиксированы. Образование соединения **29** происходит региоселективно и *анти*-направленно зарядовому контролю, который мог осуществляться при первоначальном сближении реагентов. Строение соединения **29** установлено рентгеноструктурным анализом (рис. 1).⁸

Схема 14



Ациклические гетеродиены, содержащие связи C=X, не изучены в данных реакциях. Попытки авторов настоящего обзора вовлечь акролеин в реакции с оксадиазолами привели к олигомеризации. Диены, в которых связи C=C разделены гетероатомом X, изучены на примерах X = O, S, N. Взаимодействие оксадиазола **1a** с дивиниловым эфиром осуществляется в весьма жестких условиях (≥ 200 °C, 20 ч), при этом с низким выходом образуется только продукт двойного циклоприсоединения **30**. Дивинилсульфид при взаимодействии с окса-

диазолом **1a** в более мягких условиях (175 °C, 5 ч) образует приблизительно равные количества оксабициклогептана **31** и оксатиатрициклооктана **32**, являющегося продуктом внутримолекулярного циклоприсоединения (схема 15).⁸

Аллильные системы намного легче и более однозначно взаимодействуют с оксадиазолами. Диаллиловый эфир реагирует с оксадиазолами **1a,f**, практически не образуя продуктов двойного циклоприсоединения. Продукты внутримолекулярного циклоприсоединения, диоксатрициклодеканы **33a** (130 °C, 30 ч) и **33b** (160 °C, 7 ч), образуются с высокими выходами и практически не нуждаются в очистке (схема 16).⁸

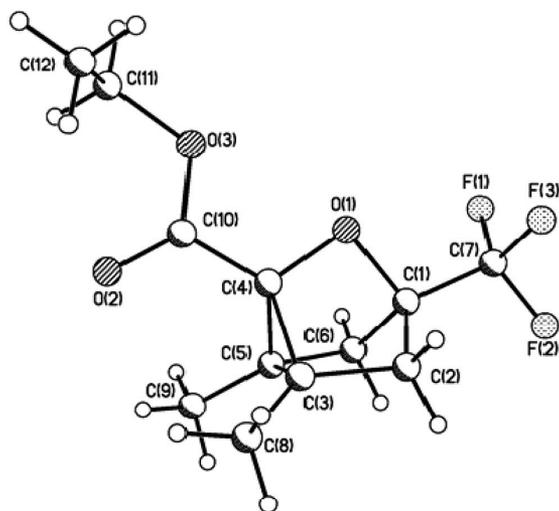
Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **29**.

Схема 15

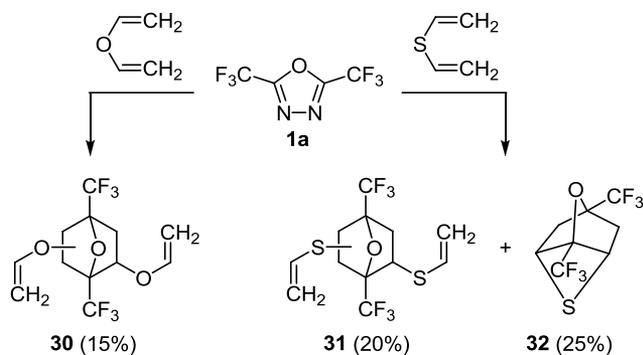
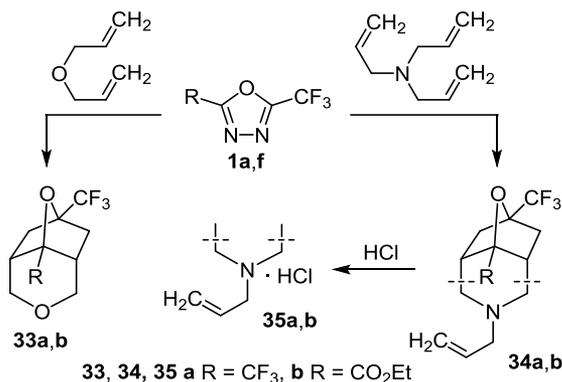


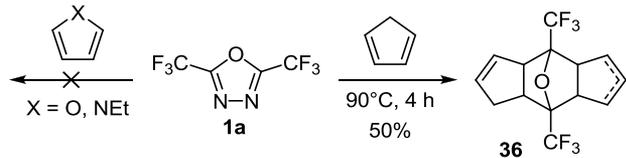
Схема 16



Аналогичную активность проявляет триаллиламин, взаимодействуя с оксадиазолами **1a,f** (130 °С, 14 ч) и образуя продукты внутримолекулярного циклоприсоединения – оксазатрициклодеканы **34a,b**, которые при подкислении переходят в соответствующие гидрохлориды **35a,b**.²² Соединения **33b** и **34b** образуются региоспецифично: судя по спектральным данным, этоксикарбонильный заместитель ориентирован в сторону стерически невыгодного положения, подобно наблюдаемому ранее в соединении **29**.

Циклические диены отчасти уже освещены при рассмотрении реакций норборнадиена. В работе⁸ описано, что в ряду пятичленных диенов: циклопентадиен, фуран, *N*-этилпиррол – только циклопентадиен обладает активностью и при 120 °С взаимодействует с оксадиазолом **1a**, образуя продукт двойного циклоприсоединения **36** (схема 17). Фуран и *N*-этилпиррол не реагируют с оксадиазолом **1a** даже при 200 °С.

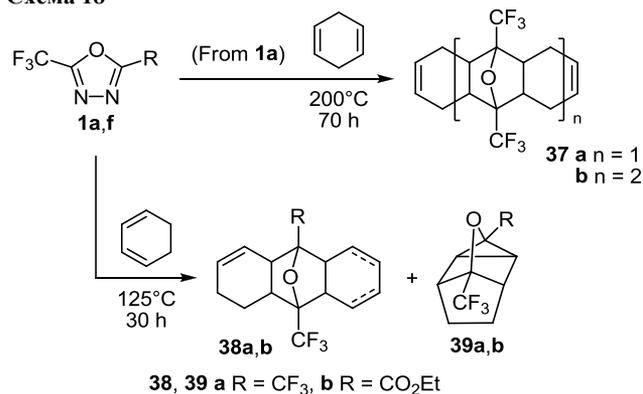
Схема 17



Вероятно, соединения, которые могут образовываться в реакциях внутримолекулярного циклоприсоединения пятичленных диенов, чрезвычайно напряжены.

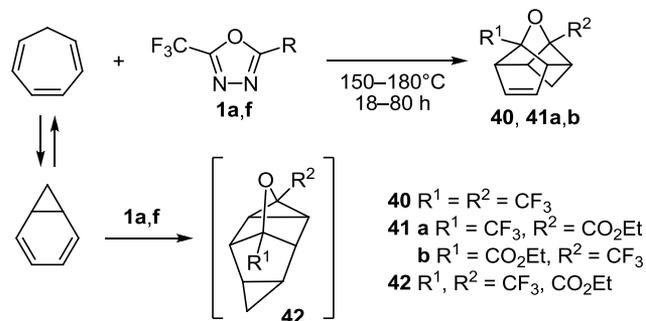
Среди циклогексадиенов активность сопряженного 1,3-циклогексадиена существенно выше, чем 1,4-циклогексадиена, и при взаимодействии с оксадиазолом **1a** 1,4-циклогексадиен реагирует в крайне жестких условиях (200 °С, 70 ч), образуя только продукты двойного циклоприсоединения **37a,b**. В результате циклоприсоединения 1,3-циклогексадиена к оксадиазолам **1a,f** реализуются оба пути реакции и образуются продукты как двойного, так и внутримолекулярного циклоприсоединения (соединения **38a,b** и **39a,b** соответственно) (схема 18). Стереоспецифичность образования соединения **39b** подтверждает отсутствие зарядового контроля в процессе циклоприсоединения оксадиазола **1f**.^{8,22}

Схема 18



Реакции оксадиазолов **1a,f** с циклогептатриеном осуществляются в достаточно жестких условиях, но приводят к образованию продуктов внутримолекулярного циклоприсоединения **40** (160–180 °С, 80 ч) и **41a,b** (150–160 °С, 18 ч) с удовлетворительными выходами (схема 19). Осложнения реакции циклоприсоединения циклогептатриена, по-видимому, связаны с внутримолекулярным циклоприсоединением оксадиазолов к продукту 6π-электроциклической изомеризации циклогептатриена – норкарADIENU, однако выделение примесных гипотетических аддуктов **42** не было осуществлено. Тетрациклодецен **40** выделен после многократного фракционирования в вакууме, его структура согласуется со спектрами ЯМР и доказана рентгеноструктурным анализом (рис. 2). Изомеры **41a,b** образуются приблизительно в равных соотношениях.^{8,20}

Схема 19



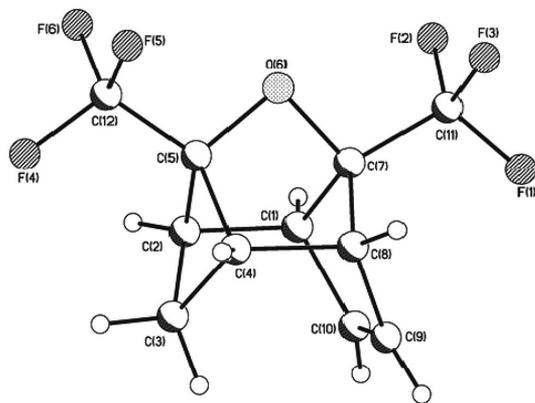
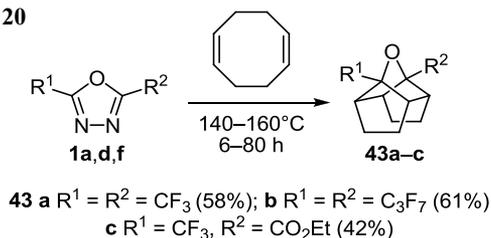


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения 40.

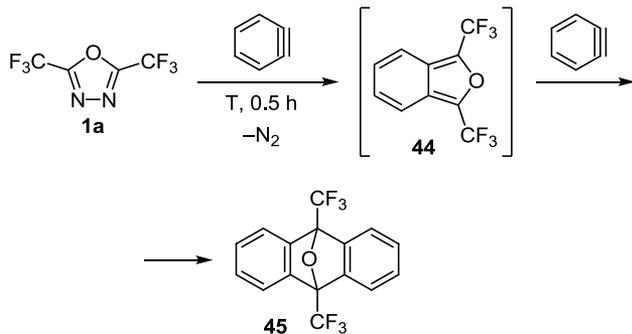
Изучение циклоприсоединения циклооктадиена-1,5, начатое в работе¹² на примере оксадиазола **1h** (схема 11), продолжено с оксадиазолами **1a,d,f**.⁸ Реакции реализуются исключительно как процессы внутримолекулярного циклоприсоединения, выходы тетрациклических продуктов **43a,b,c** удовлетворительные: 58%, 61%, 42% соответственно (схема 20). Наиболее легко реагирует оксадиазол **1f** (140 °C, 6 ч), затем оксадиазол **1a** (150 °C, 25 ч) и наиболее длительно реализуется циклоприсоединение оксадиазола **1d** (160 °C, 80 ч).

Схема 20



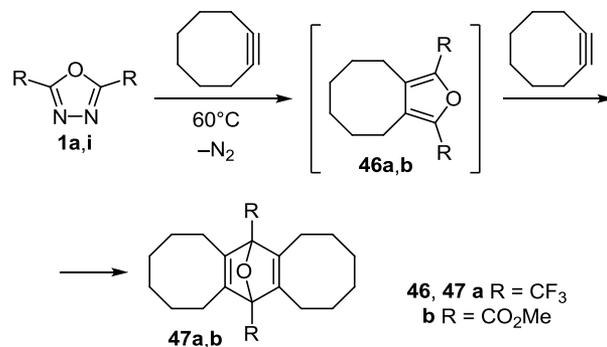
Реакции с аддендами ацетиленового ряда сравнительно мало изучены. Впервые они зафиксированы на примере взаимодействия дегидробензола с оксадиазолом **1a**. Минутя промежуточный бензофуран **44**, в этой реакции был выделен оксадибензонорборнадиен **45** с невысоким выходом (16%) (схема 21).¹⁴

Схема 21



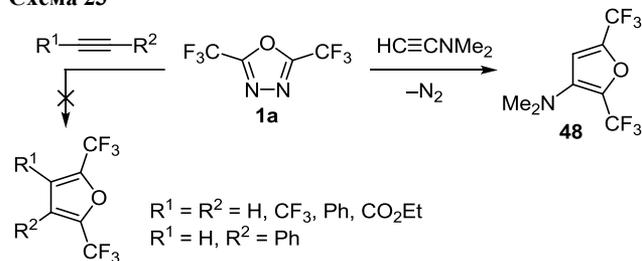
Изучено взаимодействие оксадиазолов **1a,i** с циклооктином, промежуточные фураны **46a,b** (41 и 73%) в этом случае были выделены (схема 22). Получение норборнадиенов **47a,b** (74 и 66%) также отмечено в работе.¹¹

Схема 22



При взаимодействии оксадиазола **1a** с инамином с удовлетворительным выходом (75%) получен диметиламинофуран **48**, повторного циклоприсоединения в этом случае не наблюдалось (схема 23).¹¹ Реакции ненапряженных алкинов, традиционно использующихся в реакциях циклоприсоединения производных ацетилендикарбоновых кислот, фенил-, дифенилацетилена, перфторбутина-2 и самого ацетилена с фторированными оксадиазолами, в том числе с соединением **1a**, не осуществляются даже в жестких условиях.^{7a,10}

Схема 23



Изучение механизма реакций оксадиазолов и его теоретическая интерпретация представлены в ряде работ, однако нельзя считать его окончательно установленным. Судя по условиям реакций и выходам получаемых аддуктов, активность фторсодержащих оксадиазолов несколько снижается в ряду **1a**→**1b**→**1c**→**1d**. Несимметричные оксадиазолы **1f-h,j**, по-видимому, являются более активными, так же как и бис(метоксикарбонил)замещенный оксадиазол **1i**. Уже в начале изучения фторсодержащих оксадиазолов отмечалось, что реакции характеризуются на первой стадии как (2+4)-циклоприсоединение, то есть как реакции с контролем НСМО по диену и контролем ВЗМО по диенофилу. Такое заключение соответствует низким значениям энергий НСМО и ВЗМО (граничных орбиталей) оксадиазолов, которые были рассчитаны по методу MNDO с предварительной оптимизацией методом MM-2 и представлены в работе⁷ (рис. 3). Расчетные значения ВЗМО подтверждаются симпатными низкими значениями потенциалов ионизации, полученными для оксадиазолов экспериментально (рис. 3).²³

В последующем обращенный характер первой стадии циклоприсоединения был подтвержден неэмпирическими расчетами модельной реакции циклоприсоединения с этиленом, энергия активации 38.1 ккал/моль (метод HF/3-21G).²⁴

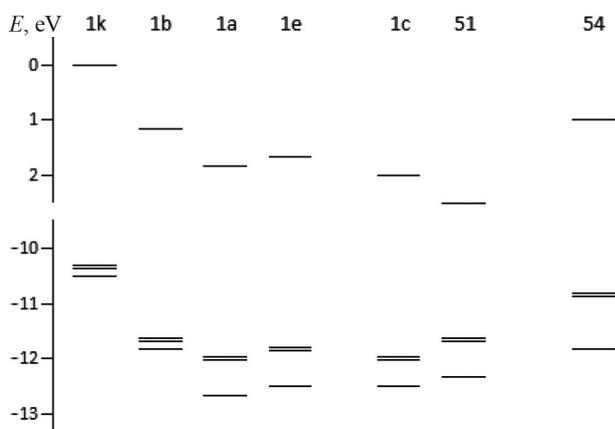
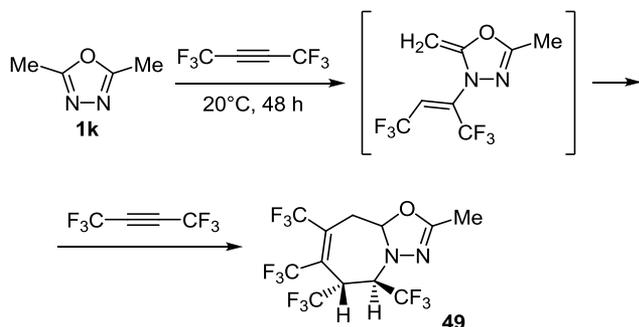


Рисунок 3. Энергии НСМО и ВЗМО оксадиазолов (одинарная линия) и потенциалы ионизации (двойная линия).

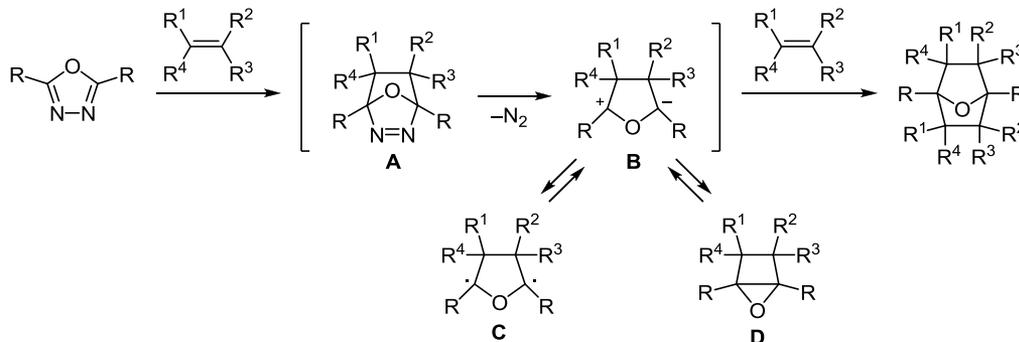
Нефторированные 1,3,4-оксадиазолы, по-видимому, не склонны к циклоприсоединению с использованием *эндо*-диенового фрагмента. Так, 2,5-диметил-1,3,4-оксадиазол **1k** не взаимодействует с большинством диенофилов донорного и акцепторного ряда, зафиксировано только его взаимодействие с перфторбутином-2, которое осуществляется с образованием конденсированного циклоаддукта **49**, являющегося продуктом первоначальной еновой реакции и последующего (4+2)-циклоприсоединения перфторбутина-2 к образовавшемуся *экзо*-диеновому компоненту (схема 24).²⁵

Схема 24



Важным для определения стереохимического результата реакций циклоприсоединения оксадиазолов является определение роли возможных промежуточных интермедиатов: оксазабициклогептена **A**, карбонилилида **B**, которые, как уже отмечалось, не были зафиксированы в индивидуальном состоянии. В процессе научного обсуждения рассматривались структуры,

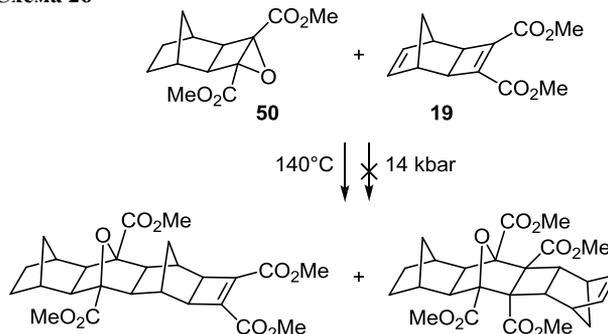
Схема 25



альтернативные карбонилилиду **B**: бирадикалы **C** и циклобутенэпоксид **D** (схема 25).

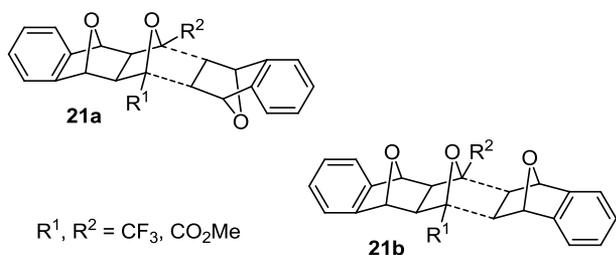
В работе¹⁷ изучена возможность проведения реакций без термической инициации процесса с инициацией высоким давлением (14 кбар). В этих условиях наблюдалось двойное циклоприсоединение оксадиазола **1a** к норборнену и бензонорборнену по схеме 9, однако даже в таких условиях не фиксировалось выделения промежуточных интермедиатов, в том числе соединения **A**. Выходы циклоаддуктов, полученных под высоким давлением, были умеренными или даже ниже, чем выходы продуктов, полученных при термической инициации. Этой же группой исследователей продемонстрировано, что интермедиат **D** циклобутенэпоксидного типа, по-видимому, не участвует в реакциях циклоприсоединения оксадиазолов, поскольку независимо полученный циклобутен-эпоксид **50** взаимодействует с циклобутенсодержащим норборненом **19** с отличающимся стереохимическим результатом и вообще не взаимодействует под давлением 14 кбар (схема 26).

Схема 26



Авторами настоящего обзора также изучена система оксадиазол **1a** – циклопентен при 12 кбар и 20 °С (Е. В. Полуни, Н. В. Васильев, неопубликованные результаты). Продукт реакции в соответствии со схемой 1, соединение **3**, не был зафиксирован при комнатной температуре, а при ≈50 °С происходило бурное экзотермическое разложение, по-видимому, вследствие распада интермедиата **A**.

Микроволновая инициация циклоприсоединения оксадиазолов **1a, g, i** с 7-оксабензонорборненом **20** (схема 10), приводит к существенному уменьшению продолжительности процессов в сравнении с термическим инициированием или применением высоких

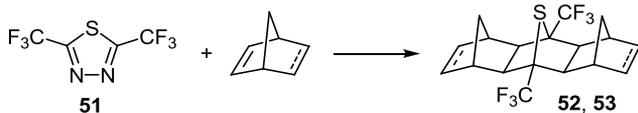
Рисунок 4. Структуры интермедиатов **B-21a** и **B-21b**.

давлений.^{15,26} В работе¹⁵ также проведены расчеты методом *ab initio* RHF/6-31G* переходных состояний *экзо*- и *эндо*-типов и сделано заключение о существовании дополнительных взаимодействий для более выгодного *эндо*-интермедиата **B-21a**, в сравнении с *экзо*-интермедиатом **B-21b** (рис. 4; различия энергий активации от 4.6 до 7.5 кДж/моль в зависимости от типа расчета).

Предпочтительность при образовании продуктов двойного или внутримолекулярного циклоприсоединения оксадиазолов к диенам обсуждалась в работах.^{8,21} Казалось вероятным, что этот вопрос связан со стереохимией сближения реагентов, то есть первоначальным *экзо*- либо *эндо*-присоединением кратной связи к оксадиазольному циклу. Авторы²¹ осуществили расчет энергий активации промежуточных оксадиазабиперитенов **A** в различных реакциях с диенами и обнаружили минимальные энергии для форм, соответствующих реальным результатам реакций циклоприсоединения. Таким образом, энергетика *экзо*- или *эндо*-сближения реагентов на первоначальном этапе является одним из основных факторов. Очевидно, что некоторая конформационная подвижность диенов также способствует увеличению продуктов внутримолекулярного циклоприсоединения. На примере циклоприсоединения дивинилового эфира и дивинилсульфида (схема 15) видно, что реакции внутримолекулярного циклоприсоединения являются стерически требовательными. Известно, что углы у атома серы в сульфидах существенно меньше, чем у кислорода в эфирах.

Реакции других фторсодержащих азолов менее изучены. Параллельно исследованию реакций оксадиазола **1a** были изучены реакции 2,5-бис(трифторметил)-1,3,4-тиадиазола (**51**), который оказался существенно менее активным и реагировал только с напряженными диенофилами, такими как норборнен¹² (140 °C, 5 сут, 21%) и норборнадиен¹⁷ (высокое давление, 29%). Тиагексациклические соединения **52**, **53** образуются в *экзо,экзо*-конфигурациях (схема 27).

Схема 27

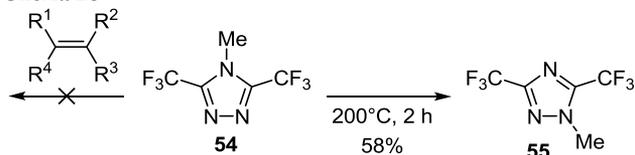


Есть также упоминание¹¹ о взаимодействии тиадиазола **51** с инамином с образованием тиофена в реакции, аналогичной приведенной на схеме 23, однако в работе нет указания экспериментальных данных.

Расчеты показывают, что тиадиазол **51** имеет низкую энергию НСМО (рис. 3) и должен быть весьма активным диеном.^{7a} В связи с этим фактором, определяющим невысокую реакционную способность тиадиазола **51**, является повышенная ароматичность, также как это происходит с тиофеном, реакционная способность которого снижена в сравнении с фураном.

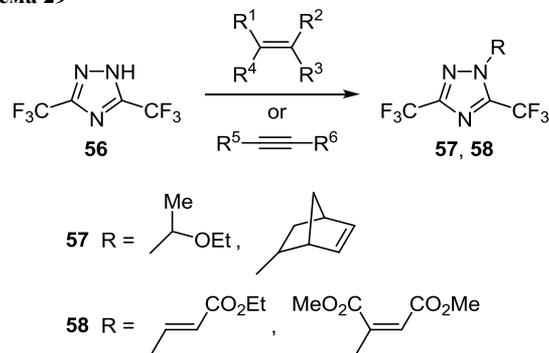
Симметричный фторсодержащий триазол **54** даже в жестких условиях не взаимодействует с алкенами и диенами, что объясняется параллельной перегруппировкой в несимметричный триазол **55** (схема 28).^{7a}

Схема 28



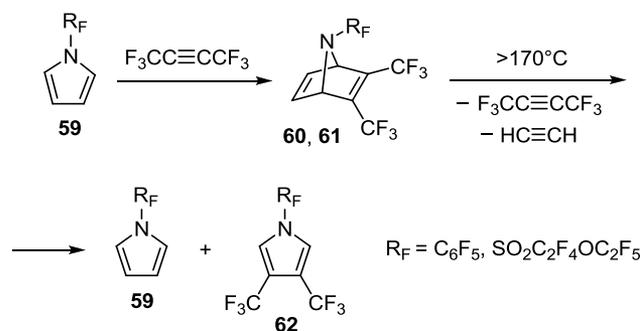
Несимметричный *N*-замещенный триазол **56** не склонен к реакциям циклоприсоединения: при нагревании с алкенами и ацетиленами он реагирует как NH-кислота, присоединяясь по кратным связям с образованием триазолов **57** и **58** (схема 29).²⁷

Схема 29



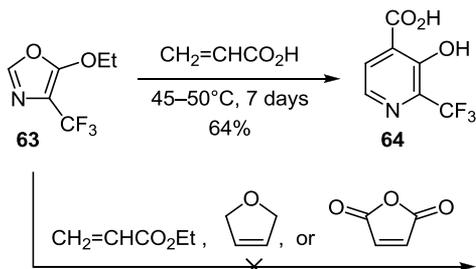
Получение симметричных фторсодержащих триазолов с фторированными заместителями в трех положениях не удалось осуществить никакими методами. Вместе с тем введение фторированных заместителей аналогичными приемами к атому азота пиррола осуществляется достаточно легко и приводит к существенной активизации *эндо*-диенового компонента пирролов **59** в реакциях Дильса–Альдера. Образующиеся 7-азанорборнадиены **60**, **61** достаточно устойчивы и подвергаются ретродиеновому распаду только выше 170 °C (схема 30).²⁸

Схема 30



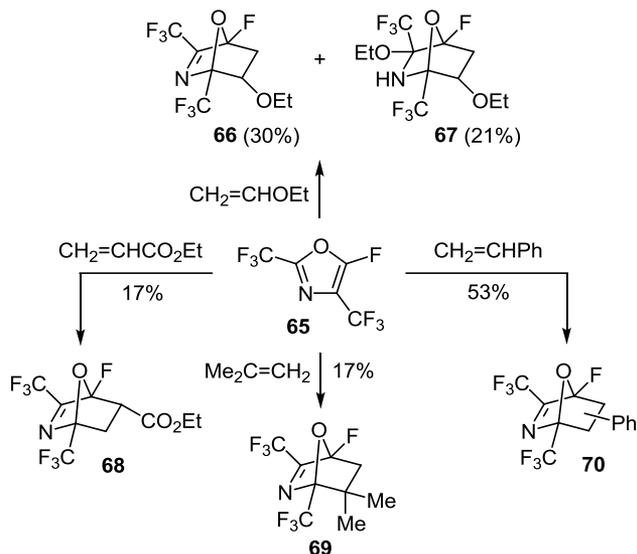
Среди фторированных азолов активность проявляют также фторсодержащие оксазолы. Китайскими исследователями отмечалась реакция трифторметилсодержащего оксазола **63** с акриловой кислотой (схема 31).²⁹ Авторы полагают, что трифторметильная группа вносит дезактивирующий эффект, что препятствует циклоприсоединению этого оксазола к различным диенофилам (этилакрилату, 2,5-дигидрофурану, малеиновому ангидриду). В реакциях оксазола **63** не фиксировалось образования бициклических аддуктов, реакция с акриловой кислотой привела к производному 3-гидроксипиридина **64**, что является обычным результатом реакций циклоприсоединения оксазолов, не содержащих фтора (реакция Кондратьевой³⁰).

Схема 31

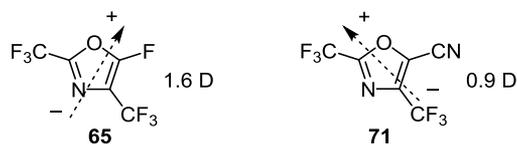


Более плодотворным оказалось изучение реакции 2,4-бис(трифторметил)-5-фтороксазола **65**.³¹ Его взаимодействие с ациклическими алкенами в достаточно мягких условиях (100–110 °С) приводит к образованию оксазобициклических соединений **66–70** (схема 32).

Схема 32



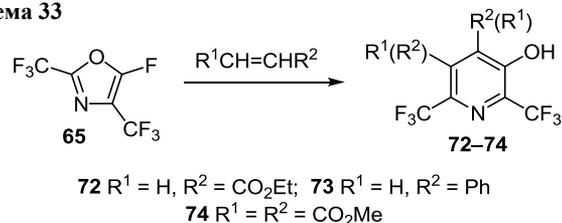
Реакции характеризуются регио- и стереоселективностью, реализуются в основном в соответствии с полярностью молекул оксазола **65** и диенофилов, в случае этилвинилового эфира и этилакрилата заместители ориентируются строго в *эндо*-положение образующегося цикла. Распределение электронной плотности в молекулах оксазолов **65** и **71** рассчитано неэмпирическим методом (*ab initio* G3-21)³¹ (рис. 5).

Рисунок 5. Распределение электронной плотности в молекулах оксазолов **65** и **71**.

Отмечалась также неоднозначность присоединения стирола к оксазолу **65**, приведшая к получению смеси изомеров соединения **70** в соотношении 1:2:3. В случае этилвинилового эфира наблюдалось образование высококипящего продукта **67**, который был идентифицирован как продукт присоединения этанола к бициклопентену **66**.

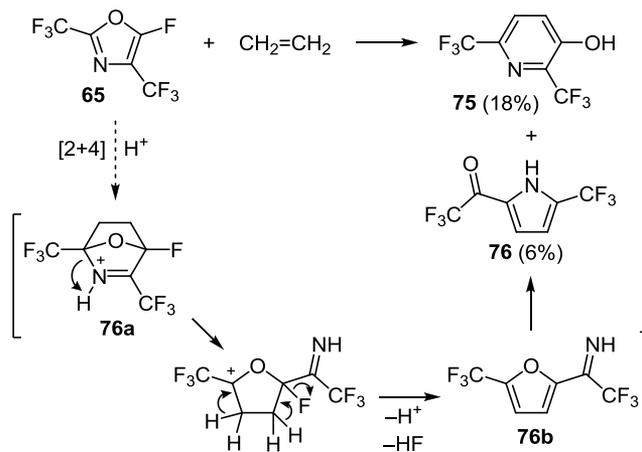
Проведение реакций циклоприсоединения оксазола **65** в жестких условиях (150–160 °С) приводит к дальнейшим превращениям первоначально образующихся бициклопентенов **68**, **70**, при этом образуются смеси региоизомеров замещенных 3-гидроксипиридинов **72**, **73**. Образование 3-гидроксипиридина **74** наблюдалось также в жестких условиях при взаимодействии оксазола **65** с диметилфумаратом или диметилмалеатом (схема 33).³¹

Схема 33



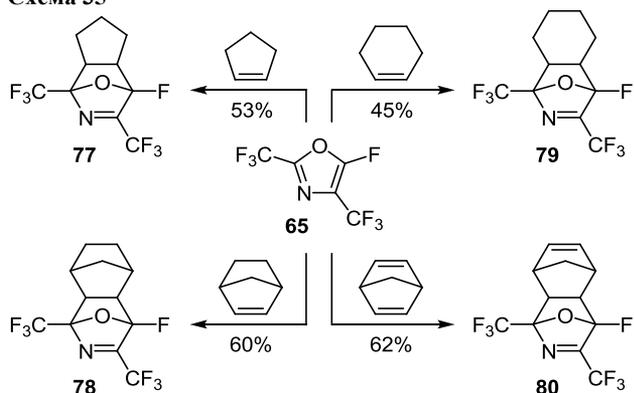
Реакция оксазола **65** с этиленом осуществляется более сложно с образованием 2,6-бис(трифторметил)-3-гидроксипиридина **75** по реакции Кондратьевой, а также его структурного изомера – кетопиррола **76**, образование которого, подтвержденное данными РСА, явилось неожиданностью. Механизм образования соединения **76** представлен как электрофильный процесс раскрытия первоначально образующегося циклоаддукта **76a** с последующим образованием иминофурана **76b** и его изомеризацией в кетопиррол (схема 34).³¹

Схема 34



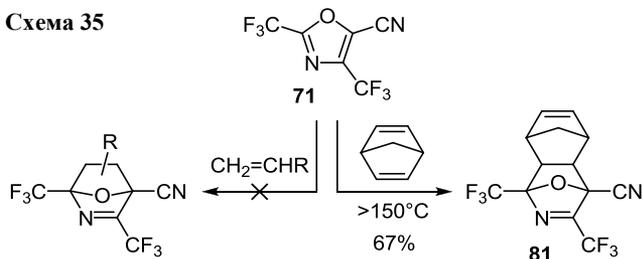
Способность циклоприсоединения оксазола **65** к циклическим алкенам растет в ряду циклогексен < циклопентен < норборнен < норборнадиен, то есть с увеличением напряжения кратной связи (2.6, 6.9, 23.6 и 31.6 ккал/моль соответственно³²). Реакции с норборнадиеном, норборненом и циклопентеном легко осуществляются при 80–110 °С за 4–8 ч, циклогексен взаимодействует в более жестких условиях (120–140 °С, 18 ч). Образующиеся каркасные соединения **77–80** (схема 35) достаточно устойчивы.³¹

Схема 35



Авторы³¹ отмечают, что цианоксазол **71** существенно менее активен в сравнении с оксазолом **65** и не вступает в реакции (2+4)-циклоприсоединения с ациклическими алкенами, а среди циклических алкенов зафиксировано его взаимодействие только с норборнадиеном: образование оксатетрациклодиена **81** происходит в жестких условиях (≥ 150 °С) (схема 36). Такой результат плохо согласуется с орбитальным и электронным строением оксазола **71**, в том числе и его полярностью (расчеты методом *ab initio* G3-21, см. выше).

Схема 35



В целом фторсодержащие оксазолы, так же как и фторированные оксадиазолы, представляются достаточно эффективными прекурсорами фторсодержащих соединений различных структурных типов, в том числе достаточно сложных каркасных соединений, а также соединений ряда пиридина. Однако в сравнении с оксадиазолами методы получения полифторированных оксазолов, описанные в работе,³³ значительно более сложные, а исходные реагенты коммерчески труднодоступны.

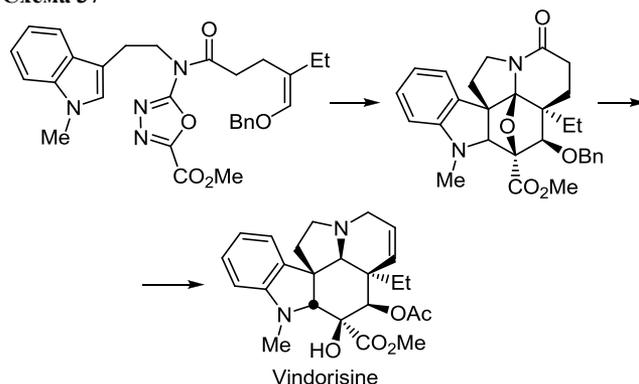
Прикладные аспекты реакций циклоприсоединения. Фторированные каркасные соединения различных структурных типов, полученные в результате циклоприсоединения фторсодержащих азолов, к сожа-

лению, мало изучены в качестве потенциальных лекарственных препаратов. Вместе с тем известно, что аналогичные соединения обладают физиологической активностью ГАМК-эффекторного типа.³⁴

В работах ряда авторов осуществлены целенаправленные исследования по получению "геометрически точных, функционализированных макроструктур" поликаркасного типа. Полученные, в том числе в реакциях фторсодержащих 1,3,4-оксадиазолов с норборнадиеновыми соединениями (схемы 9, 10), поликаркасные соединения – "блоки: прутки, кривые и углы", являются модулями для дальнейшего архитектурного конструирования напряженных спейсеров для ДНК-анализа.^{13,18,19,35–39} Исследования в этой области объединены в так называемую BLOCK Design технологию.^{19a}

Нельзя не отметить классические работы группы Богера и сотрудников по стереонаправленному получению алкалоидов и их синтетических аналогов путем внутримолекулярного циклоприсоединения оксадиазолов. В этих реакциях не исследуются фторированные соединения, однако закономерности осуществляемых процессов вполне укладываются в выявленные закономерности реакций циклоприсоединения, рассмотренные выше. Высокая стереоселективность изученных реакций, которые авторы называют тандемным или каскадным циклоприсоединением, позволяет получать в некоторых случаях в одну стадию производные виндоризина (схема 37), винбластин, виндолин, миновин и другие многочисленные синтетические аналоги алкалоидов с формированием четырех связей, трех новых циклов и установлением шести стереоцентров.^{40–45}

Схема 37



Успехи, достигнутые при изучении каскадных превращений фторсодержащих 1,3,4-оксадиазолов, являются существенным расширением методологии реакции Дильса–Альдера. Процессы, реализующиеся на первой стадии как (2+4)-циклоприсоединение, являются плодотворным методом получения фторсодержащих циклических и каркасных соединений. Синтетически привлекательными представляются возможности синтеза фторированных оксакаркасных соединений новых структурных типов путем внутримолекулярного циклоприсоединения. Несмотря на то, что в ряде случаев эти реакции являются препаративными, они явно недостаточно изучены. Так, некоторые структурные типы представлены всего несколькими

или только одним примером получения сложного каркасного соединения, образующегося в одном процессе.

Хорошо разработанной областью представляется химия функционализированных полиноборнанов, которые имеют многочисленные перспективы использования в фармацевтике и биомедицинских технологиях. Ряд соединений, рассмотренных в настоящем обзоре, в том числе фторированные триазолы и 3-оксипиридины, обладают выраженными лигандными свойствами, в частности образуют люминесцирующие комплексы с лантаноидами, имеющие перспективы применения в иммунофлуоресцентном анализе, подобно азольным лигандам, рассмотренным в обзоре.³

Авторы благодарят за финансовую поддержку РФФИ (грант № 16-29-10755-офи_м), а также Московский государственный областной университет (грант № 2016-1).

Список литературы

1. *Fluorine in Heterocyclic Chemistry, Volume 1: 5-Membered Heterocycles and Macrocycles*; Nenajdenko, V., Ed.; Springer, 2014.
2. Ananikov, V. P.; Khemchyan, L. L.; Ivanova, Yu. V.; Bukhtiyarov, V. I.; Sorokin, A. M.; Prosvirin, I. P.; Vatsadze, S. Z.; Medved'ko, A. V.; Nuriev, V. N.; Dilman, A. D.; Levin, V. V.; Koptuyg, I. V.; Kovtunov, K. V.; Zhivonitko, V. V.; Likholobov, V. A.; Romanenko, A. V.; Simonov, P. A.; Nenajdenko, V. G.; Shmatova, O. I.; Muzalevskiy, V. M.; Nechaev, M. S.; Asachenko, A. F.; Morozov, O. S.; Dzhevakov, P. B.; Osipov, S. N.; Vorobyeva, D. V.; Topchiy, M. A.; Zotova, M. A.; Ponomarenko, S. A.; Borshchev, O. V.; Luponosov, Yu. N.; Rempel, A. A.; Valeeva, A. A.; Stakheev, A. Yu.; Turova, O. V.; Mashkovsky, I. S.; Sysolyatin, S. V.; Malykhin, V. V.; Bukhtiyarova, G. A.; Terent'ev, A. O.; Krylov, I. B. *Russ. Chem. Rev.* **2014**, *83*, 885. [Успехи химии **2014**, *83*, 885.]
3. Vatsadze, S. Z.; Nuriev, V. N.; Zyk, N. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 1091. [Химия гетероцикл. соединений **2005**, 1290.]
4. Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422.
5. Vasil'ev, N. V.; Lyashenko, Yu. E.; Kolomiets, A. F.; Sokol'skii, G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1987**, *23*, 470. [Химия гетероцикл. соединений **1987**, 562.]
6. (a) Brown, H. C.; Cheng, M. T.; Parcell, L. J.; Pilipovich, D. J. *Org. Chem.* **1961**, *26*, 4407. (b) Chambers, W. J.; Coffman, D. D. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4410.
7. (a) Vasiliev, N. V.; Lyashenko, Yu. E.; Patalakha, A. E.; Sokolski, G. A. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 227. (b) Ляшенко, Ю. Е.; Белоусова, С. П.; Васильев, Н. В.; Сокольский, Г. А.; Николаев, К. М. Патент SU 1340075, 1987.
8. Vasil'ev, N. V.; Romanov, D. V.; Bazhenov, A. A.; Lyssenko, K. A.; Zatonksy, G. V. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 740.
9. Ляшенко, Ю. Е.; Васильев, Н. В.; Гонтарь, А. Ф.; Сокольский, Г. А. Патент SU 1553533, 1990.
10. Vasil'ev, N. V.; Lyashenko, Yu. E.; Galakhov, M. V.; Kolomiets, A. F.; Gontar', A. F.; Sokol'skii, G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, *26*, 81. [Химия гетероцикл. соединений **1990**, 95.]
11. Thalhammer, F.; Wallfaher, U.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3231.
12. Seitz, G.; Gerninghaus, C. H. *Pharmazie* **1994**, *49*, 102.
13. Margetic, D.; Trošelj, P.; Johnston, M. R. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2011**, *8*, 49.
14. Seitz, V. G.; Wassmuth, H. *Chem. Zeitung* **1988**, *112*, 80.
15. Margetić, D.; Eckert-Maksić, M.; Trošelj, P.; Marinić, Ž. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 408.
16. Warrenner, R. N.; Butler, D. N.; Liu, L.; Margetic, D.; Russell, R. A. *Chem.–Eur. J.* **2001**, *7*, 3406.
17. Warrenner, R. N.; Margetic, D.; Tiekink, E. R. T.; Russell, R. A. *Synlett* **1997**, 196.
18. Warrenner, R. N.; Butler, D. N.; Liao, W. Y.; Pitt, I. G.; Russell, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1889.
19. Warrenner, R. N.; Butler, D. N.; Russell, R. A. *Synlett* **1998**, 566.
20. Vasil'ev, N. V.; Romanov, D. V.; Truskanova, T. D.; Lyssenko, K. A.; Zatonksy, G. V. *Mendeleev Commun.* **2006**, *16*, 186.
21. Warrenner, R. N.; Elsey, G. M.; Russell, R. A.; Tiekink, E. R. T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5275.
22. Vasil'ev, N. V.; Zatonksy, G. V.; Kostyukova, T. S.; Vatsadze, S. Z. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 750. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 750.]
23. Golyavin, A. V.; Vasiliev, N. V.; Rodin, A. A.; Kolomietz, A. F.; Sinyakov, Y. V.; Reingand, L. M. *J. Gen. Chem. USSR* **1989**, *59*, 2411. [Журн. общ. химии **1989**, *59*, 2698.]
24. (a) Jursic, B. S.; Zdravkovski, Z. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3015. (b) Jursic, B. S. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1998**, *452*, 153.
25. Koshelev, V. M.; Chehlov, A. N.; Vasil'ev, N. V.; Gontar, A. F.; Martynov, I. V. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1989**, *38*, 671. [Изв. АН СССР, Сер. хим. **1988**, 744.]
26. Warrenner, R. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3363.
27. Abdul-Ghani, M. M.; Tipping, A. E. *J. Fluorine Chem.* **1995**, *72*, 135.
28. Moiseev, S. V.; Vasil'ev, N. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 1948. [Изв. АН, Сер. хим. **2005**, 1890.]
29. Shi, G.; Xu, Y.; Xu, M. *J. Fluorine Chem.* **1991**, *52*, 149.
30. (a) Kondrat'eva, G. Ya. *Khim. Nauka Promysh. (Chem. Sci. Industr.)* **1957**, *2*, 666 [in Russian]; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 6345. (b) Кондратьева, Г. Я.; Чжи-хэн, Х. *Докл. АН СССР* **1961**, *141*, 861.
31. Vasil'ev, N. V.; Koshelev, V. M.; Romanov, D. V.; Lyssenko, K. A.; Antipin, M. Yu.; Zatonksii, G. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 1680. [Изв. АН, Сер. хим. **2005**, 1630.]
32. Allinger, N. L.; Sprague, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5734.
33. (a) Koshelev, V. M.; Barsukov, I. N.; Vasil'ev, N. V.; Gontar', A. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 1418. [Химия гетероцикл. соединений **1989**, 1699.] (b) Koshelev, V. M.; Truskanova, T. D.; Cherstkov, V. F.; Romanov, D. V.; Vasil'ev, N. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 1675. [Изв. АН, Сер. хим. **2005**, 1626.]
34. Fetisov, V. I.; Maslov, A. A.; Prokofiev, S. E.; Sokolov, V. B.; Vasiliev, N. V. *J. Fluorine Chem.* **1991**, *54*, 300.
35. Van Vliet, L. D.; Ellis, T.; Foley, P. J.; Liu, L.; Pfeffer, F. M.; Russell, R. A.; Warrenner, R. N.; Hollfelder, F.; Waring, M. J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2326.
36. Margetic, D.; Russell, R. A.; Warrenner, R. N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4003.
37. Lowe, A. J.; Long, B. M.; Pfeffer, F. M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3376.
38. Butler, D. N.; Shang, M.; Warrenner, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5985.
39. Trošelj, P.; Đilović, I.; Matković-Čalogović, D.; Margetić, D. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 83.
40. Wilkie, G. D.; Elliott, G. I.; Blagg, B. S. J.; Wolkenberg, S. E.; Soenen, D. R.; Miller, M. M.; Pollack, S.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11292.
41. Ishikawa, H.; Boger, D. L. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2009**, *67*, 123.
42. Yuan, Z. Q.; Ishikawa, H.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 741.
43. Elliott, G. I.; Velcicky, J.; Ishikawa, H.; Li, Y.; Boger, D. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 620.
44. Kato, D.; Sasaki, Y.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3685.
45. Campbell, E. L.; Skepper, C. K.; Sankar, K.; Duncan, K. K.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5306.