

## Синтез и реакции (3+2)-циклоприсоединения $N,N'$ - и $C,N$ -циклических азометиниминов

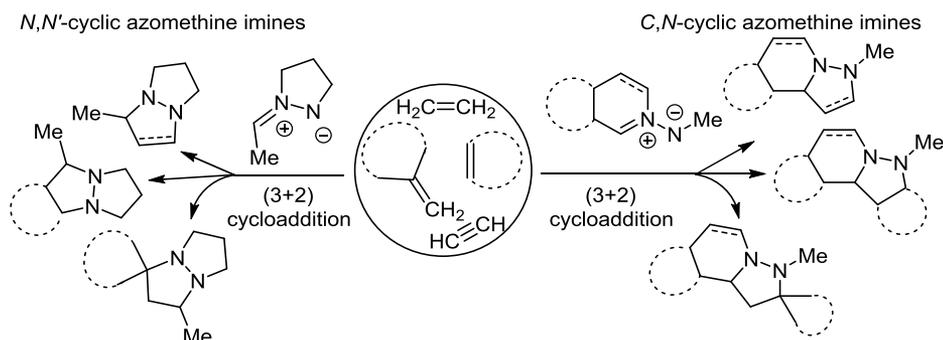
Наталья П. Бельская<sup>1\*</sup>, Василий А. Бакулев<sup>1</sup>, Джи Фан<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: n.p.belskaya@urfu.ru

<sup>2</sup> Государственная лаборатория элементоорганической химии, Нанькайский университет, ул. Вейдзин, 94, Тяньцзинь 300071, Китай; e-mail: fanzj@nankai.edu.cn

<sup>3</sup> Совместный инновационный Центр химических наук и инженерии, Тяньцзинь 300071, Китай

Поступило 14.07.2016  
Принято после доработки 15.08.2016



В обзоре рассматриваются новые методы синтеза  $N,N'$ - и  $C,N$ -циклических азометиниминов, а также наиболее характерные для них превращения – реакции (3+2)-дипольного циклоприсоединения. Особое внимание уделено вопросам регио- и стереоселективности, влиянию структуры исходных соединений, растворителей и катализаторов на направление реакций и выход циклоаддуктов. Обзор включает литературные данные по химии циклических азометиниминов за последние 10 лет. Библиография – 71 ссылка.

**Ключевые слова:** пиразоло[5,1-*a*]изохинолины, пиразоло[1,2-*a*]пиразолы,  $C,N$ -циклические азометинимины,  $N,N'$ -циклические азометинимины, (3+2)-циклоприсоединение.

Азометинимины, как 1,3-диполи, долгое время были представлены в основном ациклическими производными **1**.<sup>1–4</sup> В свою очередь,  $N,N'$ - и  $C,N$ -циклические азометинимины **2**, **3** и **4** (рис. 1), хотя и известны более 50 лет, только в последнее десятилетие стали предметом многочисленных исследований.

Повышенный интерес к этим соединениям можно объяснить появлением новых методов их синтеза, предложенных совсем недавно, развитием каталитических подходов к 1,3-дипольному циклоприсоединению, а также благодаря внедрению новых технологий (микроволновое облучение, ионные жидкости) и использованию новых дипольрофилов. Все это позволило расширить круг субстратов для генерирования *in situ*, а иногда и выделения в индивидуальном виде  $N,N'$ - и  $C,N$ -циклических азометиниминов, преодолеть проблемы нестабильности некоторых производных этих активных частиц или, наоборот, недостаточной

реакционной способности в последующих превращениях. Но, пожалуй, самой важной причиной повышенного внимания химиков к циклическим азометиниминам **2–4** является практическое использование гетероциклических продуктов, синтезированных на основе их реакций (3+2)-циклоприсоединения. Би- и полициклические, конденсированные и спироциклические гетероциклы, содержащие мостиковую группу N–N, являются ключевыми фрагментами фармацевтических препаратов, используются в агрохимии, прояв-

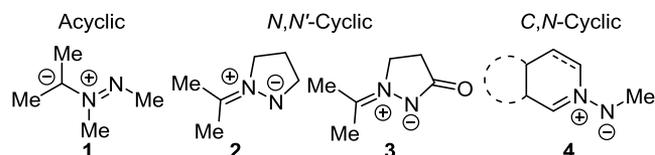
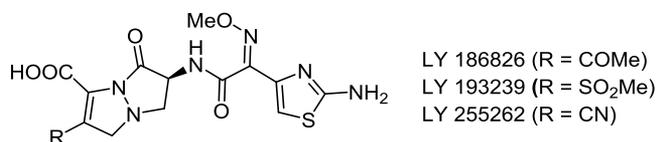


Рисунок 1. Линейные и циклические азометинимины.



**Рисунок 2.** Биологически активные пиразолопиразолидиноны.

ляют многие виды биологической активности.<sup>5–10</sup> Например, антибиотики LY 186826, LY 193239, LY 255262 (рис. 2), в структуру которых входит пиразоло[1,2-*a*]-пиразолоновый цикл, показали высокую антибактериальную активность.<sup>6</sup>

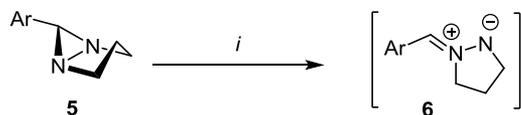
Ранее отдельные примеры синтеза и реакций циклических азометиниминов были рассмотрены в обзорах, посвященные (3+2)-циклоприсоединению 1,3-диполярных частиц.<sup>1–4</sup> Целью данной работы является обобщение методов синтеза *N,N'*- и *C,N*-циклических азометиниминов, которые были разработаны в последнее десятилетие, и новых достижений в области наиболее характерных для них превращений – реакций (3+2)-циклоприсоединения.

### Синтез

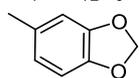
#### *N,N'*- и *C,N*-циклических азометиниминов

*N,N'*-Циклические азометинимины могут быть получены термическим или каталитическим раскрытием диазиридинового цикла в 1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанах **5** в органических растворителях или ионных жидкостях (ILs) (схема 1).<sup>11,12</sup> Образующиеся в этом превращении *N,N'*-циклические азометинимины **6** являются нестабильными и поэтому их вовлекают в последующие реакции без выделения.

**Схема 1**



Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
i: BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, [bmim]BF<sub>4</sub>, [bmim]PF<sub>6</sub>;  
BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, MeCN, 40°C;

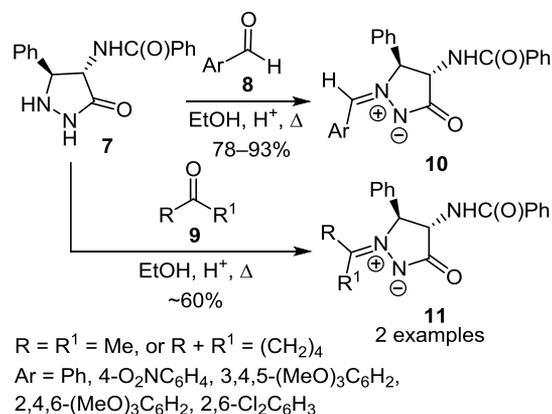


PhMe, Δ; xylene, Δ;  
CAN, MeCN, rt

*N,N'*-Циклические азометинимины **3** получают конденсацией 3-пиразолидинонов с различными ароматическими альдегидами при кипячении в метаноле, этаноле или без растворителя. Присутствие карбонильной группы в α-положении по отношению к атому азота делает их более стабильными. Довольно часто диполи **4** можно выделить и охарактеризовать с помощью спектральных данных и данных РСА. Так, было показано, что *N,N'*-циклические азометинимины **10** существуют преимущественно в форме (*Z*)-изомера относительно связи C=N, даже если в ароматическом цикле имеются два заместителя в *орто*-положении.<sup>13</sup>

Использование кетонов в синтезе соединений **11** ограничено двумя примерами (схема 2). Более того,

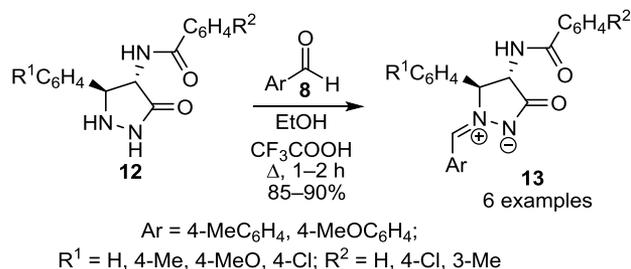
**Схема 2**



полученные азометинимины **11** очень нестабильны, поэтому исследование их структуры спектральными методами оказалось невозможным.<sup>13,14</sup>

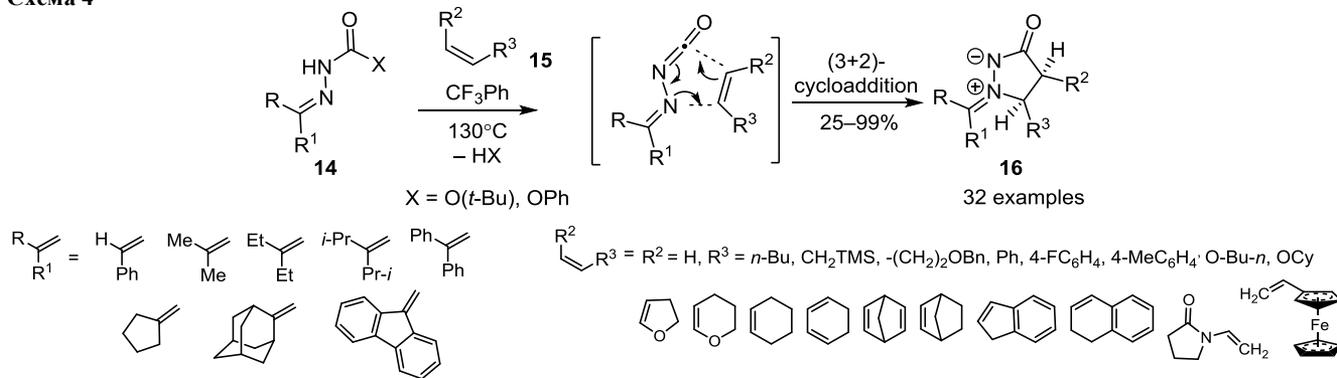
В последнее время именно синтез *N,N'*-циклических азометиниминов путем конденсации с карбонильными соединениями успешно развивается и совершенствуется, благодаря достаточно большому набору исходных соединений. Так, полифункциональные диполи **13** получены конденсацией соответствующих (4*S*,5*S*)-пиразолидинонов **12** с ароматическими альдегидами **8** (схема 3). *N,N'*-Циклические азометинимины **13** получены в виде рацемической смеси с относительной конфигурацией (4*S*,5*S*,*Z*).<sup>15</sup>

**Схема 3**



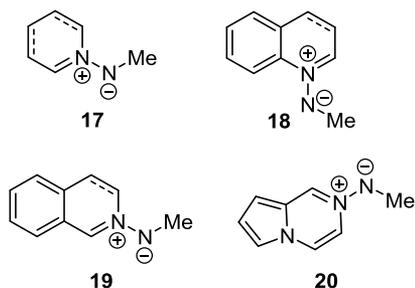
Совершенно новым и чрезвычайно удобным подходом к синтезу *N,N'*-циклических азометиниминов является реакция ацилгидразонов **14** и разнообразных алкенов **15** (аминокарбонилирование), предложенная недавно (схема 4).<sup>16–19</sup> Эта методика позволила получить большую серию новых *N,N'*-циклических азометиниминов **16** достаточно сложной архитектуры.<sup>16</sup> Механизм реакции включает образование на первой стадии имино-изоцианатного интермедиата, в результате термоллиза гидразонов **14**. Далее происходит согласованное (3+2)-циклоприсоединение. Следует отметить, что, благодаря этой методике, стали легкодоступны симметричные и несимметричные кетонпроизводные *N,N'*-циклических азометиниминов, синтез которых ранее был проблематичен (схема 2). Выделенные соединения представляют собой желтые жидкие или кристаллические вещества, строение которых было хорошо изучено спектральными методами. Если в реакции использовались гидразоны несимметричных кетонов, то *N,N'*-циклические азо-

Схема 4



метинимины **16** получали в виде смеси двух диастереомеров, которые можно разделить жидкостной колоночной хроматографией.<sup>18</sup>

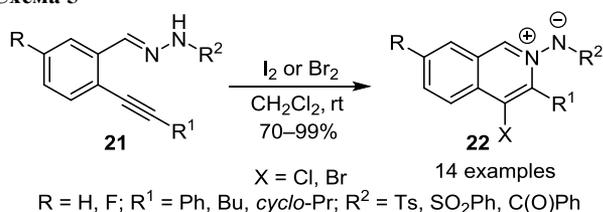
*C,N*-Циклические азометинимины обычно являются частью пиридина, его ароматических (хинолин, изохинолин) или насыщенных циклических аналогов **17–20**<sup>20</sup> (рис. 3).

Рисунок 3. *C,N*-циклические азометинимины **17–20**.

*C,N*-Циклические азометинимины известны уже давно, однако область их распространения не так широка, как область распространения линейных азометиниминов или *N,N'*-циклических азометиниминов из-за меньшей доступности и разнообразия исходных соединений. Первый метод синтеза этих азометиниминов основан на внутримолекулярном алкилировании ароилгидразонов. Следует отметить, что полученные соли (хлориды или бромиды) в некоторых случаях были выделены и охарактеризованы с помощью спектров ЯМР.<sup>3</sup>

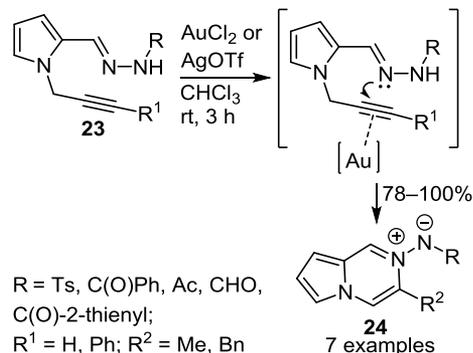
В последние годы были предложены новые методы синтеза *C,N*-циклических азометиниминов. Так, функционализированные азометинимины **22** были получены циклизацией *N*-(2-алкинилбензилиден)гидразинов **21** под действием электрофилов ( $\text{I}_2$  или  $\text{Br}_2$ ). Реакция проходила в мягких условиях и привела к образованию амидов **22** с хорошими выходами (схема 5).<sup>21,22</sup>

Схема 5



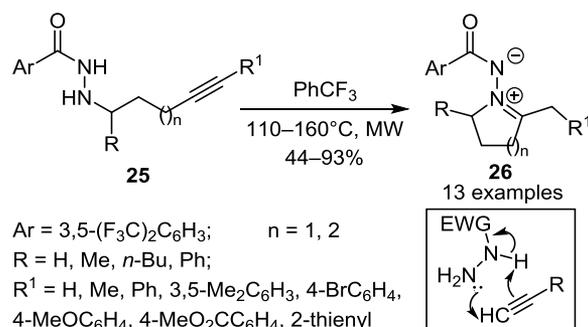
Активация тройной связи к нуклеофильному присоединению атома азота гидразонного фрагмента может быть достигнута и с помощью катализа солями металлов.<sup>20,23</sup> Например, серия новых *C,N*-циклических азометиниминов **24**, конденсированных с пирролом, была получена внутримолекулярной циклизацией гидразонов **23** в присутствии солей Au(III) или Ag(I), причем часто с количественными выходами (схема 6).<sup>20</sup>

Схема 6



Внутримолекулярная циклизация алкинилгидридов **25** при микроволновом облучении приводит к пяти- и шестичленным циклическим азометиниминам **26** (схема 7). Предполагаемый механизм реакции включает присоединение по Коупу с образованием энгидразидного интермедиата. Введение двух электроноакцепторных заместителей ( $\text{CF}_3$ ) в ароматический цикл не только активирует гидразидовый субстрат, но и повышает стабильность диполей **26**.<sup>24</sup> Циклические азометинимины **26** были выделены и изучены с помощью спектральных исследований и PCA.

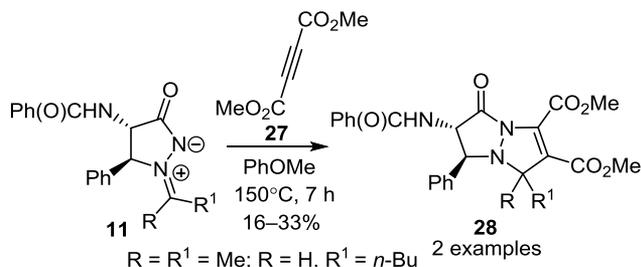
Схема 7



**(3+2)-Циклоприсоединение циклических азотетиниминов к алкинам**

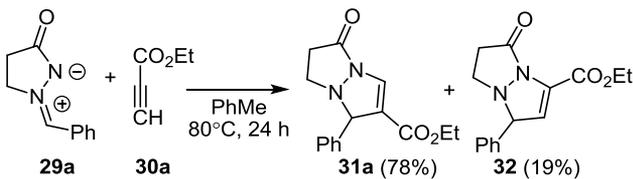
Реакция *N,N'*-циклических азотетиниминов и алкинов проходит в жестких условиях при длительном нагревании реагентов в высококипящем растворителе. Но даже при участии такого активного дипольофила, как диметилловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД), циклоаддукты **28** образуются с низкими выходами (схема 8).<sup>13</sup>

Схема 8



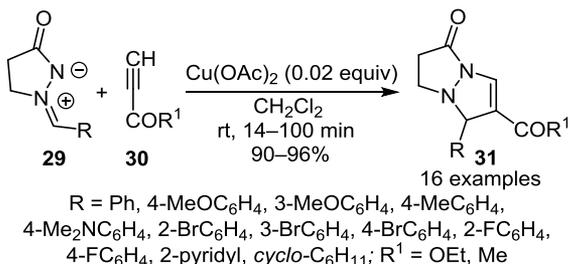
Использование дипольофила с концевой тройной связью приводит к образованию двух региоизомеров с расположением заместителя у атома C-2 или C-3 6,7-дигидро-1*H*,5*H*-пиразоло[1,2-*a*]пиразола, как, например, в реакции *N,N'*-циклического азотетинимина **29a** и этилпропиолата (**30a**) (схема 9).<sup>25</sup>

Схема 9



Необходимость синтеза новых тетрагидропиразоло[1,2-*a*]пиразолонов как аналогов пенициллиновых и цефалоспориновых антибиотиков стимулировала поиск катализаторов для обеспечения удобных условий протекания процесса и повышения его региоселективности. Были предложены различные комбинации кислот Льюиса, хиральных лигандов, а также органические катализаторы. Во многих случаях их использование позволило значительно повысить выход 6,7-дигидро-1*H*,5*H*-пиразоло[1,2-*a*]пиразола, уменьшить время процесса и снизить температуру, а также обеспечить стерео- и энантиоселективность.<sup>23,25–36</sup> Известно, что эффективным катализатором реакций циклоприсоединения являются соли  $\text{Cu(I)}$  и  $\text{Cu(II)}$ .<sup>25–35</sup> Например,  $\text{Cu(OAc)}_2$  катализирует циклоприсоединение азотетин-

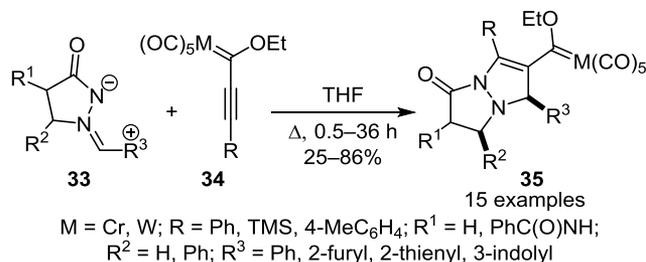
Схема 10



минов **29** к пропиолатам **30** (схема 10) и даже без использования каких-либо дополнительных органических лигандов способствует селективному образованию 5-оксо-6,7-дигидро-1*H*,5*H*-пиразоло[1,2-*a*]пиразолов **31** в мягких условиях.<sup>25</sup>

С высокой региоселективностью протекает (3+2)-циклоприсоединение азотетиниминов **33** к карбенам Фишера **34** (схема 11).<sup>37</sup> В результате реакции были получены функционализированные *N,N'*-бициклические производные пиразолидин-3-она **35** для изучения биологической активности.

Схема 11



Следует отметить, что региоселективность и стереоселективность реакций циклоприсоединения циклических азотетиниминов контролируется не только использованием специальных катализаторов, но в значительной степени определяется строением дипольофила и диполя. Наиболее значимыми, с этой точки зрения, структурными фрагментами в молекуле диполя являются объемные заместители в пиразолидиновом цикле<sup>13</sup> (рис. 4) или у атома углерода фрагмента C–N–N азотетинимина. Присутствие таких заместителей оказывает влияние на направление сближения диполя и дипольофила при их взаимодействии.<sup>13,38</sup>

В реакции (3+2)-циклоприсоединения *N,N'*-циклических азотетиниминов **36** к инолатам лития **37** образуются бипиразолидиноны **38**,<sup>38</sup> в структуре которых индуцируется два стереоцентра. Реакция проходит стереоселективно с высокими выходами как с ароматическими, так и алифатическими инолатами ( $R^2 = \text{Ar}$ , Alk), включая производные спиртов ( $R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{O}^i\text{Pr}$ ,  $(\text{CH}_2)_3\text{OTBS}$ ). Диастереоселективность взаимодействия практически не зависит от электронной природы заместителя в ароматическом цикле у атома углерода азотетиниминного фрагмента, но заметно уменьшается при введении заместителя в *орто*-положение этого цикла ( $R = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ). Особенно большое значение

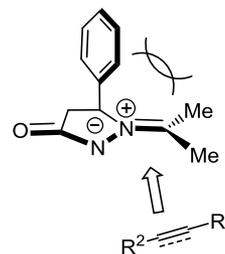
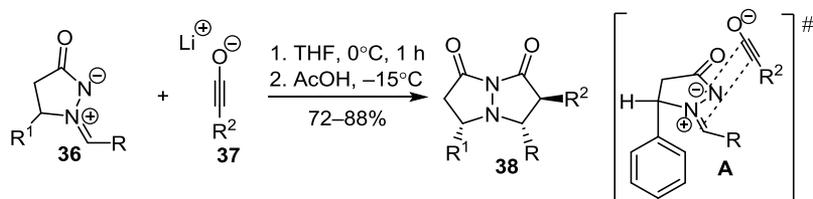


Рисунок 4. Стереохимическая модель согласованного (3+2)-циклоприсоединения, контролируемого заместителем в пиразолидиновом цикле диполя.<sup>13</sup>

Схема 12

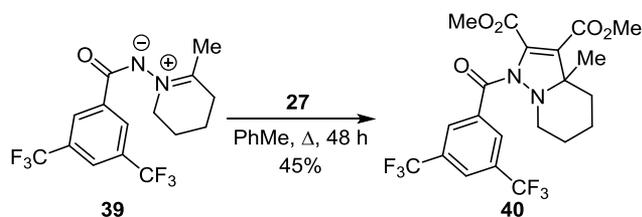


R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<i>dr</i>	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<i>dr</i>	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<i>dr</i>	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<i>dr</i>
Ph	H	Ph	92:8	Ph	H	<i>n</i> -Bu	93:7	4-F <sub>3</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	88:12	Ph	Ph	<i>n</i> -Bu	82:18
Ph	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85:15	Ph	H	BnOCH <sub>2</sub>	89:11	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	89:11	Ph	Me	Ph	88:12
Ph	H	4-F <sub>3</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93:7	Ph	H	TBSOCH <sub>2</sub>	91:9	2-pyridyl	H	Ph	93:7	Ph	Ph	Ph	93:7
Ph	H	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92:8	4-Me <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	87:13	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	64:36	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<i>n</i> -Bu	83:17
Ph	H	2-pyridyl	99:1	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	89:11	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	88:12	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	93:7
Ph	H	Bn	99:1	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	93:7	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	90:10				

имеет введение заместителя в положение 3 пирролидинового цикла ( $R^1 = \text{Me}, \text{Ph}$ ). Он контролирует стереохимический результат циклоприсоединения, определяя возможность атаки дипольофила только с одной стороны молекулы диполя (схема 12). Полученные диастереомеры бипирролидинонов **38** ( $R^1 = \text{Me}, \text{Ph}$ ) отличаются расположением заместителей  $R^1$  и  $R^2$  (причем доминирует *транс*-изомер), в то время как заместители R и  $R^1$  находятся только в *цис*-конфигурации.

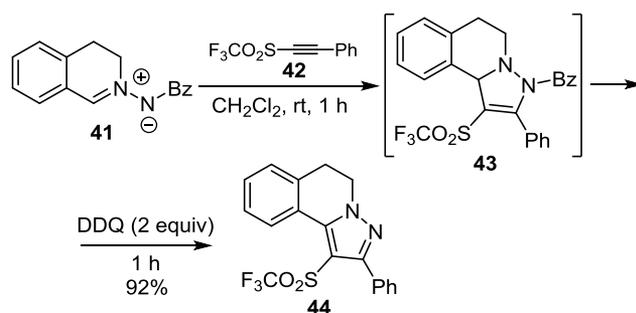
*C,N*-Циклические азометинимины взаимодействуют с терминальными алкинами в присутствии кислот Льюиса с образованием продуктов присоединения по атому углерода азометиниминового фрагмента.<sup>24,39</sup> Однако при использовании дизамещенных производных алкинов образуются соответствующие циклоаддукты. Например, (3+2)-циклоприсоединение азометинимина **39** к ДМАД (**27**) приводит к гексагидропиразоло-[1,5-*a*]-пиридину **40** с умеренным выходом (схема 13).<sup>24</sup>

Схема 13



В реакции *C,N*-циклического азометинимина **41** с алкином **42** на первой стадии происходит образование нестабильного циклоаддукта **43** (схема 14), который при окислении дает устойчивый дигидропиразолоизохинолин **44**.<sup>39</sup>

Схема 14

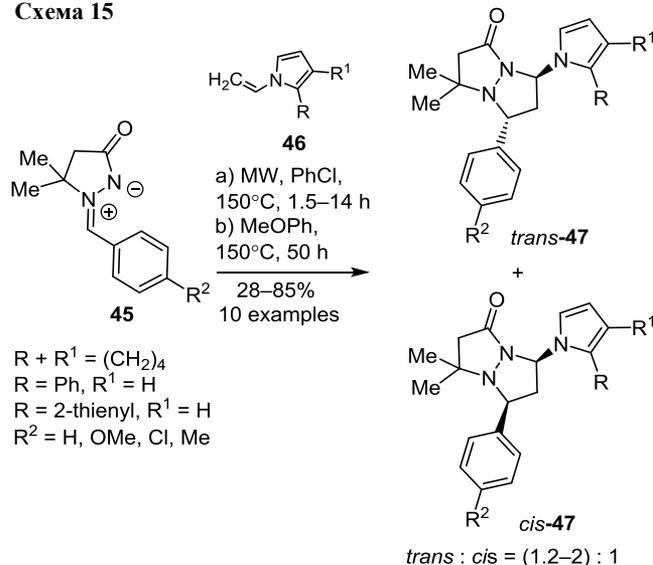


### (3+2)-Циклоприсоединение циклических азометиниминов к связям C=C

В (3+2)-циклоприсоединении циклических азометиниминов к связям C=C в качестве дипольофилов использовались различные замещенные олефины (метилакрилат, диметилмалеат, диметилфумарат, винилпирролы, 2-акрилоил-3-пирозолидинон, ненасыщенные альдегиды, (арилметилен)малонитрилы, β-нитростирола),<sup>11,13,40–51</sup> соединения, содержащие циклическую (малеимиды, циклические винилсульфоны, циклические еноны)<sup>12,13,16,52</sup> и экзоциклическую<sup>53–57</sup> связь C=C. Как и в реакции с алкинами, для осуществления 1,3-дипольного циклоприсоединения к олефинам практически всегда требуется нагревание или микроволновое облучение.<sup>3,4</sup>

Иногда авторы предлагают использовать ионные жидкости,<sup>41,58–60</sup> хотя часто и в обычных органических растворителях реакция осуществляется достаточно успешно. Так, азометинимины **45** взаимодействуют с *N*-винилпирролами **46** только при длительном нагревании при высокой температуре или в микроволновом реакторе (схема 15).<sup>40</sup> Следует отметить, что эта реакция осуществляется по механизму согласованного (3+2)-циклоприсоединения и с высокой региоселективностью приводит к смеси диастереомерных 7-(1*H*-пиррол-1-ил)-тетрагидро-1*H*,5*H*-пиразоло[1,2-*a*]пиразо-

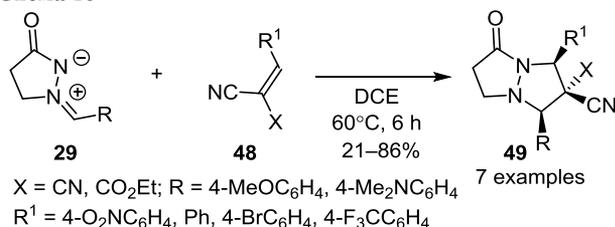
Схема 15



лонов **47**. Региоселективность процесса соответствует распределению зарядов в исходных азометиниминах **45** и винилпирролах **46**. Преимущественное образование *транс*-изомера *trans*-**47** может быть объяснено предпочтительностью формирования *эндо*-переходного состояния, в котором отсутствуют стерические затруднения между пиррольным циклом в диполярофиле **46** и арильным циклом азометинимина **45**.

Циклоприсоединение стабильных азометиниминов **29** к (арилметилиден)малонитрилам **48** проходит также регио- и стереоселективно с образованием 1,3-диарил-5-оксодигидропиразоло[1,2-*a*]пиразол-2-карбонитрилов **49** (схема 16).<sup>41</sup> Значительно легче эти реакции протекают в присутствии катализаторов, позволяя при этом решить и проблемы регио-, стерео- и энантиоселективности.<sup>43–49,60–63</sup>

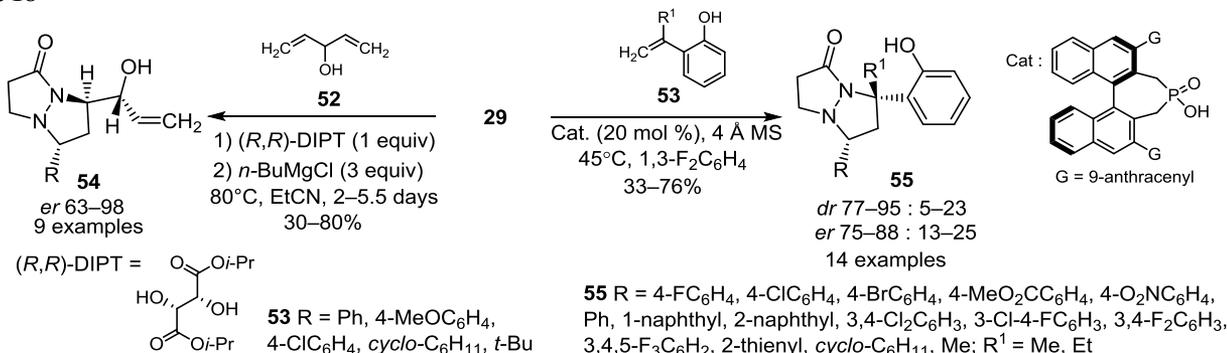
## Схема 16



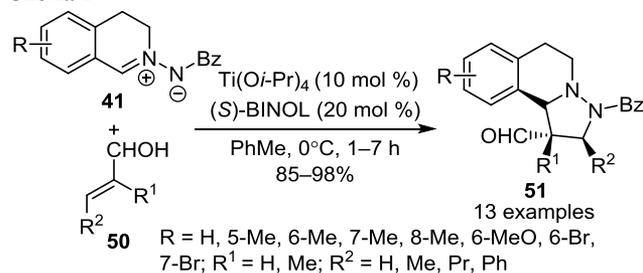
Примером асимметрического (3+2)-циклоприсоединения *C,N*-циклических азометиниминов к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным альдегидам, обеспечившим успешный синтез оптически активных тетрагидроизохинолинов с высокой энантиоселективностью (до 99%), является реакция хинолиновых азометиниминов **41** с ненасыщенными альдегидами **50** (схема 17). Серия новых хиральных гексагидропиразоло[5,1-*a*]изохинолинов **51** была получена в результате этой реакции в присутствии кислоты Льюиса и хирального лиганда.<sup>61</sup> Стереохимия циклоаддуктов **51** была установлена на основании данных РСА.

*N,N'*-Циклические азометинимины обычно взаимодействуют с электронодефицитными диполярофилами в соответствии с классическими (нормальными) электронными требованиями, включая и каталитические реакции. Тем не менее известны два примера циклоприсоединения *N,N'*-циклических азометиниминов **29** к электронообогащенным диполярофилам (аллиловому спирту **52** и *o*-гидроксистиrolам **53**), которые подчиняются инверсным электронным требованиям и протекают

## Схема 18



## Схема 17



в присутствии хирального лиганда ((*R,R*)-диизопропилтарtrate), хлорида бутилмагния или хиральных фосфиновых кислот (схема 18).<sup>62,63</sup> В этом случае образование связей происходит за счет перекрывания ВЗМО алкена и НСМО диполя. Эти реакции являются важным вкладом в развитие потенциала каталитических асимметрических инверсных реакций (3+2)-циклоприсоединения.

В последние годы интенсивно исследуются реакции циклических азометиниминов с алленами как реагентами в (3+2)-циклоприсоединениях. Особый интерес к этим реакциям связан с возможностью участия обеих связей С=С алленов, причем этот процесс может происходить в двух противоположных ориентациях аллена и, как результат реализации всех возможных взаимодействий, привести к образованию нескольких региоизомерных циклоаддуктов, в зависимости от количества и положения заместителей у 1,2-пропандиеновой системы диполярофилов.<sup>64–66</sup>

Циклоприсоединение азометиниминов **41** к алленам **56** происходит региоселективно с образованием только одного 2-эзо-метилового циклоаддукта **57**, у которого два асимметрических атома углерода и который представляет собой смесь диастереомеров (схема 19).<sup>65</sup>

Циклоприсоединение 4-ацетоксиалленатов **58** происходит в мягких условиях при небольшом нагревании в толуоле (схема 20). Процесс завершается элиминированием молекулы уксусной кислоты, поэтому в результате образуются 2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиразоло[1,2-*a*]пиразол-1-оны **59** и 3,5,6,10*b*-тетрагидропиразоло[5,1-*a*]изохинолины **60** с эндоциклической связью С=С.<sup>64</sup>

Термическое диполярное циклоприсоединение *N,N'*-циклических азометиниминов **29** с циклическими алкилвинилсульфонами **61** требует жестких условий для реализации, но протекает диастереоселективно, причем независимо от заместителя в ароматическом цикле диполя (схема 21).<sup>67</sup>

Схема 19

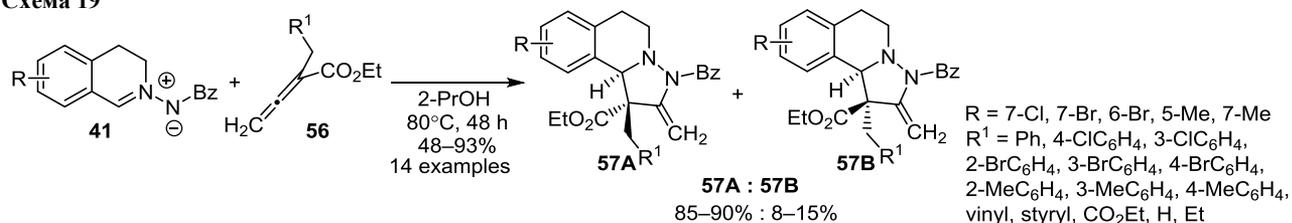


Схема 20

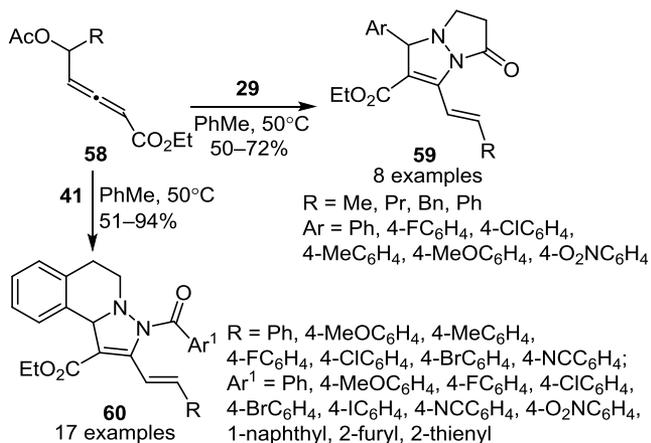
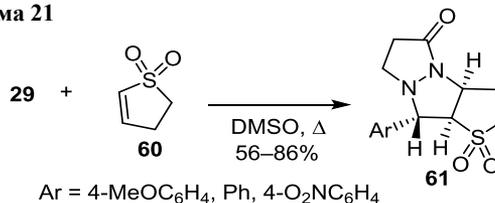


Схема 21



Уникальное трехкомпонентное превращение гидразона **14**, норборнилена и фенилмалеимида **63** через промежуточное образование циклического диполя **16** (вследствие более высокой активности норборнилена) наглядно продемонстрировало потенциальные возможности (3+2)-циклоприсоединения *N,N*-циклических азотениминов **16** в синтезе сложных полициклических гетероциклических систем **66** в одну стадию (схема 24).<sup>16</sup>

Более высокая скорость взаимодействия гидразонов с норборниленом определила и последовательность превращений соединения **67**, содержащего концевую связь C=C. На первой стадии происходит образование азотенимина с норборниленом **68**, а затем реализуется внутримолекулярный вариант (3+2)-циклоприсоединения (схема 25).

В последние годы особое внимание уделяется синтезу спироциклических пиразоло[1,2-*a*]пиразолонов с помощью реакций циклоприсоединения метилениндолов и циклических азотениминов.<sup>54–57</sup> Это связано с

Реакция *N,N*-циклических азотениминов **29** с *N*-арилмалеимидами **63** проходит при нагревании в хлорбензоле (схема 22). При этом, если у *N*-арилмалеимида нет заместителя в *орто*-положении ароматического цикла, то образующийся продукт **63** представляет собой смесь *цис*- и *транс*-циклоаддуктов. Если у *N*-арилмалеимида два *орто*-заместителя, то образуется только *транс*-тетрагидропиразоло[1,2-*a*]пиразоло[3,4-*c*]пиразол **63**.<sup>12</sup> Причиной такой селективности является формирование исключительно *транс*-аддукта в результате *эндо*-приближения реагентов, поскольку *экзо*-взаимодействие в этом случае менее вероятно из-за сильных пространственных затруднений между 2,6-дизамещенным ароматическим фрагментом в малеимиде и фенильным циклом в *Z*-азотенимине **29**.

Исследование реакции *C,N*-циклических азотениминов **41** с *N*-арилмалеимидами **63** в присутствии различных аминов (пирролидин, диэтиламин, пиперидин, ТЭА, ДАБЦО, ДБУ) показало, что третичные амины, особенно ДАБЦО (1,4-диазабикло[2.2.2]октан), оказывают значительный каталитический эффект. Гексагидро-9*H*-пирроло[3',4':3,4]пирроло-[2,1-*a*]изохинолин-9,11(10*H*)-дионы **65** были получены с высокими выходами и региоселективностью (*dr* >25:1) (схема 23).<sup>52</sup>

Схема 22

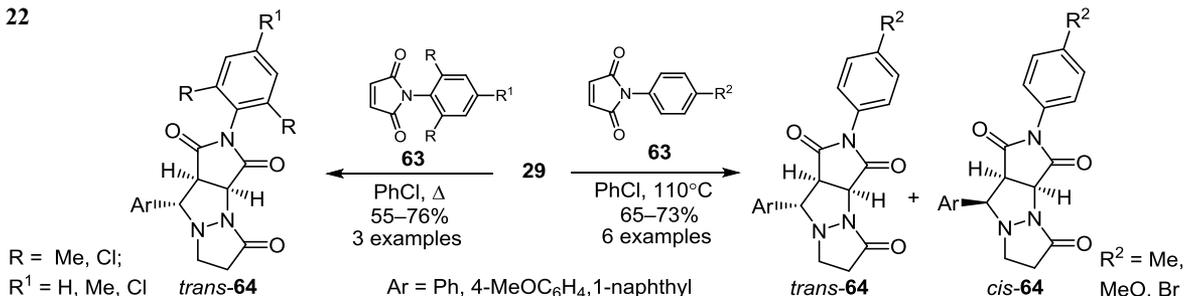


Схема 23

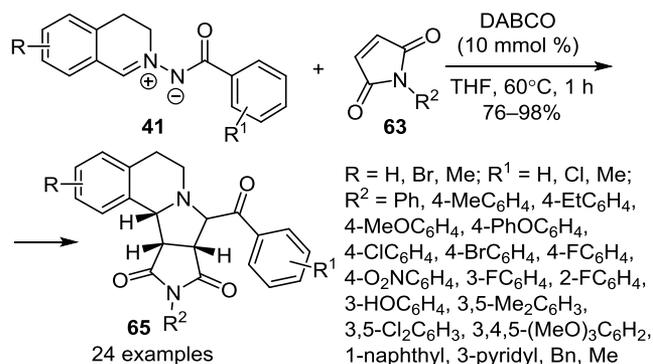


Схема 24

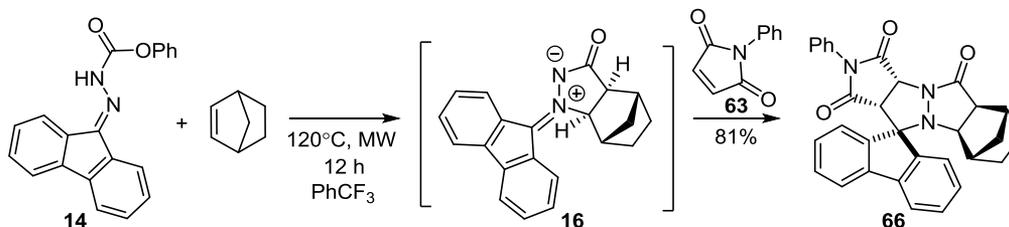
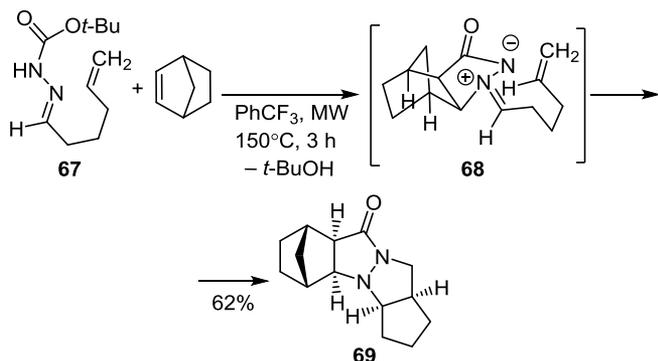


Схема 25



интересом к спироциклооксиндолам как важному структурному фрагменту природных и синтетических веществ с биологической и фармацевтической активностью<sup>56</sup> (рис. 5).

Для изучения реакции циклических азометиниминов и метилениндолинонов были использованы различные растворители, температурные условия,<sup>54–57</sup> хиральные катализаторы<sup>56</sup> и кислоты Льюиса,<sup>57</sup> что позволило

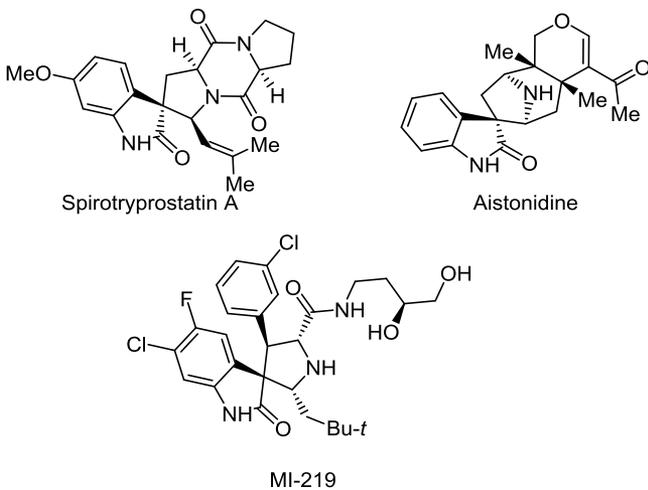
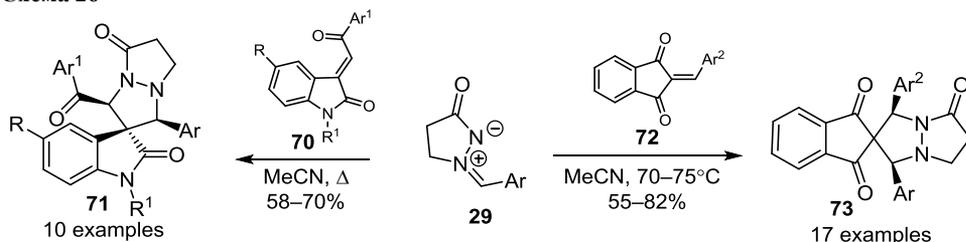


Рисунок 5. Биологически активные соединения, содержащие спиро(пирролидин-3,3'-оксиндол).

Схема 26



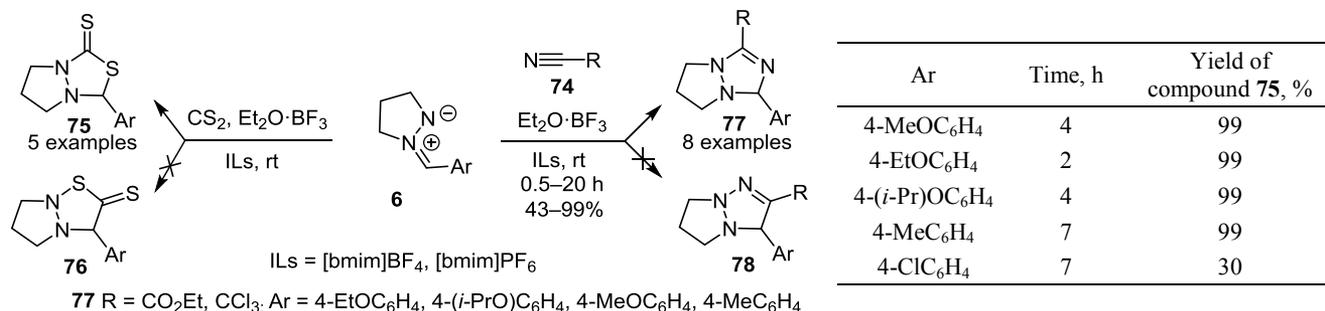
Ar = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
Ar<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
Ar<sup>2</sup> = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
R = Me, Cl; R<sup>1</sup> = Bn, H

разработать удобные методики получения спироциклических производных оксиндола. Так Лу и соавторы<sup>54</sup> в достаточно простых условиях (кипячение в ацетонитриле) и в отсутствие катализатора в реакции циклических азометиниминов **29** с 3-арилалиден-оксиндолами **70** с хорошими выходами и высокой диастереоселективностью получили серию полизамещенных *цис*-спиро[индолин-3,2'-пиразоло[1,2-*a*]-пиразолов **71** (схема 26). В аналогичном превращении с использованием 2-арилиденинден-1,3-дионов **72** были получены преимущественно *цис*-1',3'-диарилзамещенные спиро[инден-2,2'-пиразоло[1,2-*a*]пиразолы **73**.<sup>54</sup> Интересно отметить, что взаимодействие 3-(этоксикарбонилметил)оксиндолов с *N,N'*-циклическими азометиниминами в ацетонитриле при комнатной температуре в присутствии солей меди(II) проходит также стереоселективно, но приводит к образованию преимущественно *транс*-спиро(пиразолидин-3,3'-оксиндолов).<sup>57</sup>

### (3+2)-Циклоприсоединение циклических азометиниминов к гетеродиполярфилам

Активные *N,N'*-циклические азометинимины **6**, генерируемые *in situ* из диазиридинов, взаимодействуют с такими гетеродиполярфилами, как CS<sub>2</sub> и активированные нитрилы **73** (схема 27).<sup>15,59,68–71</sup> В результате образуются 3-арил-дигидро-1*H*,3*H*,5*H*-пиразоло[1,2-*c*]-[1,3,4]тиадиазол-1-тионы **74** и 1-арил-6,7-дигидро-1*H*,5*H*-пиразоло[1,2-*a*][1,2,4]триазолы **76**, хотя принципиально возможно формирование и изомерных циклоаддуктов **75** и **77**, содержащих 1,2,4-тиадиазольный или 1,2,3-триазольный цикл, при другой ориентации связей C=S и C≡N диполярфила в переходном состоянии<sup>69–71</sup> (схема 27). Реакции проходят только в присутствии катализатора (OEt<sub>2</sub>·BF<sub>3</sub>) и значительно ускоряются при использовании ионных жидкостей. Исследование влияния структуры реагентов на циклоприсоединение показало, что скорость взаимодействия зависит от электронной природы заместителей в исходных соединениях (схема 27). Так, введение более электроноакцепторных заместителей в ароматический цикл азометиниминов **6** значительно

Схема 27



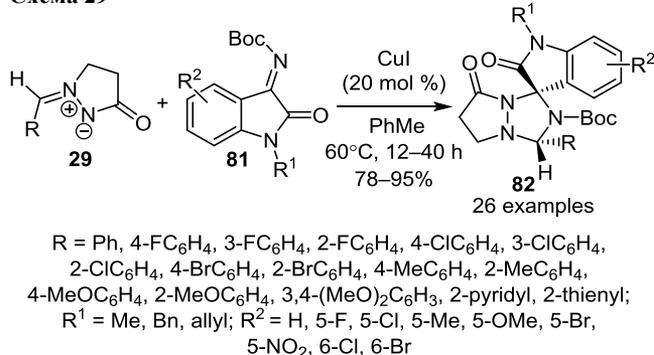
увеличивает время реакции с CS<sub>2</sub>.<sup>69</sup> Циклоприсоединение к нитрилам в большей степени зависит от строения диполярофила.<sup>69</sup> Реакция азометиниминов **6** с трихлорацетонитрилом проходит быстрее (0.5–5 ч), чем аналогичное превращение с участием этилцианоформиата (11–20 ч).

Диполярность нитрильной группы существенно увеличивается при образовании комплексов с Pt(IV), причем настолько, что в ней могут принимать участие даже менее активные азометинимины **12** в достаточно мягких условиях.<sup>15</sup> Более того, было установлено, что циклоприсоединение проходит регио- и стереоселективно и, в отличие от предыдущих исследований,<sup>71</sup> приводит к 6,7-дигидро-1*H*,5*H*-пирозоло[1,2-*a*][1,2,4]триазолам **79**, а не 5,6-дигидро-1*H*,7*H*-пирозоло[1,2-*a*][1,2,3]триазолу **80** (схема 28).

1,3-Диполярное циклоприсоединение *N,N*-циклических азометиниминов **29** к иминооксиндолам **81** в присутствии катализатора (CuI) происходит диастереоселективно с образованием спиро-*N,N*-бициклических индолов **82** (схема 29).<sup>68</sup>

Таким образом, диполярное циклоприсоединение *N,N*- и *C,N*-циклических азометиниминов включает широкий круг диполярофилов и диполей различной структуры, успешно решает проблемы стерео- и региоселективности, активации диполя или диполярофила и представляет собой в настоящее время одну из эффективных стратегий синтеза полициклических насыщенных структур, близких по строению к природным биологически активным веществам, в том числе с несколькими асимметрическими центрами. Кроме того, необходимо отметить важный вклад химии этих соединений (синтез новых диполярных интермедиатов, получение и изучение особенностей структуры стабильных диполей, особенности их стереохимического поведения, новые примеры инверсных реакций, использование новых эффективных катализаторов, синтез сложных гетероциклических систем в одну стадию и т. д.) в теорию 1,3-диполярного цикло-

Схема 29



присоединения и в целом перициклических превращений, которые продолжают оставаться уже на протяжении более 100 лет одним из чрезвычайно привлекательных разделов органической химии.

Бельская Н. П. благодарит за финансирование Министерство образования и науки (госзадание № 4.560.2014/К) и Правительство Российской Федерации (постановление №211, контракт № 02.A03.21.0006).

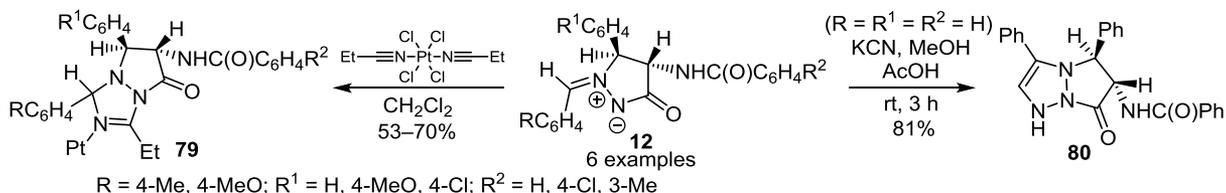
Бакулев В. А. благодарит за финансирование РФФИ (грант 14-03-01033).

Дж. Ван благодарит Государственный фонд естественных наук Китая (№ 21372132) и Международную программу научно-технического сотрудничества Китая (№ 2014DFR41030) за финансовую поддержку проекта.

## Список литературы

- Svete, J. *ARKIVOC* 2006, (vii), 35.
- Tšupova, S.; Mäeorg, U. *Heterocycles* 2014, 88, 129.
- Belskaya, N. P.; Eliseeva, A. I.; Bakulev, V. A. *Russ. Chem. Rev.* 2015, 84, 1226. [*Успехи химии* 2015, 84, 1226.]
- Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 8596.
- Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 10257.

Схема 28



6. Varvounis, G.; Fiamegos Y., Pilidis, G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2001**, 80, 73.
7. Konaklieva, M. I.; Plotkin, B. J. *Curr. Med. Chem.: Anti-Infect. Agents* **2003**, 2, 287.
8. Pezdirc, L.; Stanovnik, B.; Svete, J. *Aust. J. Chem.* **2009**, 62, 1661.
9. Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 444.
10. Reddy, R. J.; Kawai, N.; Uenishi, J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11101.
11. Pleshchev, M. I.; Das Gupta, N. V.; Kuznetsov, V. V.; Fedyanin, I. V.; Kachala, V. V.; Makhova, N. N. *Tetrahedron* **2015**, 71, 9012.
12. Koptelov, Yu. B.; Sednev, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 547. [*Журн. орган. химии* **2011**, 47, 546.]
13. Pezdirc, L.; Grošelj, U.; Meden, A.; Stanovnik, B.; Svete, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 181.
14. Pezdirc, L.; Cerkovnik, J.; Pirc, S.; Stanovnik B.; Svete, J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 991.
15. Smirnov, A. S.; Kritchenkov, A. S.; Bokach, N. A.; Kuznetsov, M. L.; Selivanov, S. I.; Gurzhiy, V. V.; Roodt, A.; Kukushkin, V. Yu. *Inorg. Chem.* **2015**, 54, 11018.
16. Clavette, C.; Gan, W.; Bongers, A.; Markiewicz, T.; Toderian, A. B.; Gorelsky, S. I.; Beauchemin, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 16111.
17. Lavergne, K.; Bongers, A.; Betit, L.; Beauchemin, A. M. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3612.
18. Gan, W.; Moon, P. J.; Clavette, C.; Das Neves, N.; Markiewicz, T.; Toderian, A. B.; Beauchemin, A. M. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1890.
19. Vincent-Rocan, J.-F.; Derasp, J. S.; Beauchemin, A. M. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 16405.
20. Özer, M. S.; Menges, N.; Keskin, S.; Şahin, E.; Balci, M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 408.
21. Ding, Q.; Chen, Z.; Yu, X.; Peng, Y.; Wu, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 340.
22. Yu, X.; Pan, X.; Wu, J. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1145.
23. Ye, S.; Yang, X.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5238.
24. Hunt, A. D.; Dion, I.; Das Neves, N.; Taing, S.; Beauchemin A. M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8847.
25. Shao, C.; Zhang, Q.; Cheng, G.; Cheng, C.; Wang, X.; Hu, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 6443.
26. Yoshimura, K.; Oishi, T.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem.–Eur. J.* **2011**, 17, 3827.
27. Keller, M.; Sido, A. S. S.; Pale, P.; Sommer, J. *Chem.–Eur. J.* **2009**, 15, 2810.
28. Arai, T.; Ogino, Y. *Molecules* **2012**, 17, 6170.
29. Arai, T.; Ogino, Y.; Sato, T. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7776.
30. Suárez, A.; Downey, C.W.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11244.
31. Hori, M.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13198.
32. Shintani, R.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10778.
33. Hashimoto, T.; Takiguchi, Y.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11473.
34. Kirar, E. P.; Grošelj, U.; Mirri, G.; Požgan, F.; Strle, G.; Štefane, B.; Jovanovski, V.; Svete, J. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 5988.
35. Hashimoto, T.; Omote, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 8952.
36. Imaizumi, T.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 20049.
37. Luo, N.; Zheng, Z.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3384.
38. Winterton, S. E.; Ready, J. M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2608.
39. Kawai, H.; Yuan, Z.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5330.
40. Efremova, M. M.; Molchanov, A. P.; Stepanov, A. V.; Kostikov, R. R.; Shcherbakova, V. S.; Ivanov, A. V. *Tetrahedron* **2015**, 71, 2071.
41. Pleshchev, M. I.; Das Gupta, N. V.; Struchkova, M. I.; Goloveshkin, A. S.; Bushmarinov, I. S.; Khakimov, D. V.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2015**, 25, 188.
42. Wang, D.; Deng, H.-P.; Wei, Y.; Xu, Q.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 401.
43. Sibi, M. P.; Rane, D.; Stanley, L. M.; Soeta, T. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2971.
44. Suga, H.; Funiyu, A.; Kakehi, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 97.
45. Chen, W.; Yuan, X.-H.; Li, R.; Du, W.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1818.
46. Novak, A.; Bezenšek, J.; Pezdirc, L.; Grošelj, U.; Kasunič, M.; Podlipnik, Č.; Stanovnik, B.; Šimūnek, P.; Svete, J. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9729.
47. Milosevic S., Togni, A. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9638.
48. Izquierdo, C.; Esteban, F.; Parra, A.; Alfaro, R.; Alemán, J.; Fraile, A.; Ruano J. L. G. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10417.
49. Hespings, L.; Biswas, A.; Daniliuc, C. G.; Mück-Lichtenfeld, C.; Studer, A. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1252.
50. Guo, C.; Fleige, M.; Janssen-Müller, D.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Nat. Chem.*, **2015**, 7, 842.
51. Chen, W.; Du, W.; Duan, Y.-Z.; Wu, Y.; Yang S.-Y.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 7667.
52. Jia, Q.; Chen, L.; Yang, G.; Wang, J.; Wei, J.; Du, Z. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 7150.
53. Koptelov, Yu. B.; Molchanov, A. P.; Kostikov, R. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1134. [*Журн. орган. химии* **2015**, 51, 1154.]
54. Lu, Y.-L.; Sun, J.; Jiang, Y.-H.; Yan, C.-G. *RSC Adv.* **2016**, 6, 50471.
55. Hong, L.; Kai, M.; Wu, C.; Sun, W.; Zhu, G.; Li, G.; Yao, X.; Wang, R. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6713.
56. Yin, C.; Lin, L.; Zhang, D.; Feng, J.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 9691.
57. Zhang, D.; Zhang, D.-M.; Xu, G.-Y.; Sun, J.-T. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, 26, 301.
58. Zlotin, S. G.; Makhova, N. N. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, 79, 543. [*Vcnexu xumuu* **2010**, 79, 603.]
59. Zlotin, S. G.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2010**, 20, 63.
60. Pleshchev, M. I.; Kachala, V. V.; Goloveshkin, A. S.; Bushmarinov, I. S.; Kuznetsov, V. V.; Khakimov, D. V.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2013**, 23, 271.
61. Hashimoto, T.; Maeda, Y.; Omote, M.; Nakatsu, H.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4076.
62. Zhu, R.-Y.; Wang, C.-S.; Zheng, J.; Shi, F.; Tu, S.-J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9305.
63. Yoshida, M.; Sassa, N.; Kato, T.; Fujinami, S.; Soeta, T.; Inomata, K.; Ukaji, Y. *Chem.–Eur. J.* **2014**, 20, 2058.
64. Li, F.; Chen, J.; Hou, Y.; Li, Y.; Wu, X.-Y.; Tong, X. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5376.
65. Na, R.; Liu, H.; Li, Z.; Wang, B.; Liu, J.; Wang, M.-A.; Wang, M.; Zhong, J.; Guo, H. *Tetrahedron* **2012**, 68, 2349.
66. Zhou, W.; Li, X.-X.; Li, G.-H.; Wu, Y.; Chen, Z. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3552.
67. Wong, S. S. Y.; Brant, M. G.; Barr, C.; Oliver, A. G.; Wulff, J. E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1419.
68. Zhao, H.-W.; Li, B.; Pang, H.-L.; Tian, T.; Chen, X.-Q.; Song, X.-Q.; Meng, W.; Yang, Z.; Zhao, Y.-D.; Liu, Y.-Y. *Org. Lett.* **2016**, 18, 848.
69. Syroeshkina, Yu. S.; Kuznetsov, V. V.; Lyssenko, K. A.; Makhova, N. N. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, 58, 366. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2009**, 362].
70. Syroeshkina, Yu. S.; Kuznetsov, V. V.; Struchkova, M. I.; Epishina, M. A.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2008**, 18, 207.
71. Svete, J.; Prešeren, A.; Stanovnik, B.; Golič, L.; Golič-Grdadolnik, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 1323.