

С. А. Шевелев*, А. М. Старосотников

**ПЕРИЦИКЛИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ
[4+2]- И [3+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ НИТРОАРЕНОВ
В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

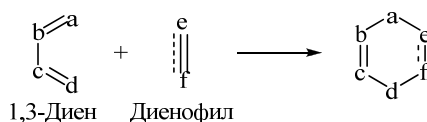
Обобщены собственные и литературные данные по вовлечению нитроаренов в перициклические реакции [4+2]- и [3+2]-циклоприсоединения с образованием гетероциклов, конденсированных с исходным ароматическим карбоциклом. Высокоэлектрофильные бициклические нитроарены (суперэлектрофилы) способны вступать в диеновый синтез с нуклеофильными алкенами в качестве гетеродиенов (C=C-N(O)=O) с образованием дигидро-1,2-оксазин-*N*-оксидов. Динитробензолы, 1,3,5-тринитробензол, их замещённые производные и аналоги, а также моно- и 1,3-динитробензолы, аннелированные электроноакцепторными азолами и пиридином, способны вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в качестве диполярофилов (по связи C=C(NO₂)) с *N*-алкилазотетрагидропиридинами (1,3-диполи), образуя аннелированные к ароматическому ядру *N*-алкилпирролидины, пирролины или пирролы (в зависимости от структуры нитросубстратов). Прослежена связь реакционной способности нитроаренов в перициклических реакциях [4+2]- и [3+2]-циклоприсоединения с их электрофильностью.

Ключевые слова: азотсодержащие гетероциклы, ароматические нитросоединения, 1,3-диполярное циклоприсоединение, перициклические реакции, реакция Дильса–Альдера

**ПЕРИЦИКЛИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ
[4+2]- И [3+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ.
СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ И МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ**

Перициклические реакции циклоприсоединения – реакции с образованием нового цикла из двух реагирующих молекул без элиминирования каких-либо групп или атомов, сопровождающиеся общим уменьшением кратности связей. Наиболее важными перициклическими реакциями циклоприсоединения являются реакции [4+2]-циклоприсоединения (диенового синтеза или Дильса–Альдера) и реакции [3+2]-циклоприсоединения (1,3-диполярного циклоприсоединения) [1–3].

Реакции [4+2]-циклоприсоединения – это образование шестичленных циклов при взаимодействии сопряжённых 1,3-диенов (4π-система) с алкенами и ацетиленами (диенофилами, 2π-система) [4, 5].

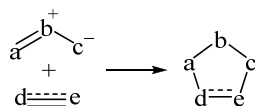


[4+2]-Циклоприсоединение (диеновый синтез) – одна из наиболее широко применяемых в органической химии реакций [2, 4–7]. В частности, она используется для синтеза разнообразных полициклических производных, в том числе природных соединений и их аналогов.

1,3-Диены и особенно диенофилы по большей части вступают в реакцию [4+2]-циклоприсоединения лишь при наличии активирующих группировок. Если атомы a-f являются атомами углерода, то образуются карбоциклы. Однако в реакции [4+2]-циклоприсоединения вступают и различные гетеродиены, например C=C-C=N, C=C-C=O, N=C-C=N, а также гетеродиенофилы, например -C=N, -C=O, -C=S, -N=N-, -S=O, -N=O. В случае гетеродиенов и/или гетеродиенофилов образуются разнообразные шестичленные гетероциклы. Присоединение 1,3-диенов к ароматическим связям C=C не характерно.

Кроме межмолекулярного диенового синтеза, известны многочисленные примеры внутримолекулярного диенового синтеза, когда в одной молекуле содержатся 1,3-диен и диенофил, которые при определённом расположении способны реагировать между собой. Об энантиоселективности реакций диенового синтеза см., например [8, 9].

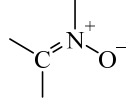
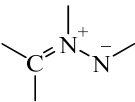
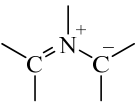
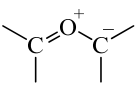
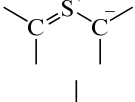
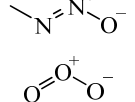

Реакции [3+2]-циклоприсоединения (1,3-диполярного циклоприсоединения) – это присоединение 1,3-диполярных молекул к кратным связям различных соединений (диполярофилов) с образованием пятичленных гетероциклов [10, 11].



1,3-Диполь – это сопряжённая система из трёх атомов (различные комбинации атомов C, N, O или S), между которыми распределены 4π-электрона (4π-система) (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Основные типы диполей

Аллильный		Пропаргильно-алленовый	
$\text{a}=\text{b}^+\text{c}^- \longleftrightarrow \text{a}^+\text{b}=\text{c}^-$		$\text{a}\equiv\text{b}^+\text{c}^- \longleftrightarrow \text{a}^+\text{b}=\text{c}$	
	Нитроны	$\text{N}\equiv\text{N}^+\text{N}^-$	Азиды
	Азотетинимины	$\text{N}\equiv\text{N}^+\text{C}^-$	Диазосоединения
	Азотетинилиды	$-\text{C}\equiv\text{N}^+\text{O}^-$	Нитрилоксиды
	Карбонилилиды	$-\text{C}\equiv\text{N}^+\text{N}^-$	Нитрилимины
	Тиокарбонилилиды	$-\text{C}\equiv\text{N}^+\text{S}^-$	Нитрилсульфиды
	Азокисоединения	$-\text{C}\equiv\text{N}^+\text{C}^-$	Нитрилиды
	Озон	$\text{N}\equiv\text{N}^+\text{O}^-$	Закись азота

Некоторые 1,3-диполи являются вполне стабильными соединениями (например нитроны, органические азиды, диазосоединения), другие – нестабильными интермедиатами и их генерируют *in situ*. Ряд мезоионных гетероциклов также способны выступать в роли 1,3-диполей. В качестве диполярофилов (2π -система) используются алкены и ацетилены (обычно с активирующими заместителями), а также соединения с кратными связями, содержащими гетероатомы, например $C=O$, $C=S$, $C=N$.

Присоединение 1,3-диполей к ароматическим углеводородам не характерно. Одним из редких исключений является способность ряда полициклических углеводородов с пониженной ароматичностью (фенантрен, антрацен и др.) вступать в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с некоторыми 1,3-диполями [12].

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения являются одним из наиболее эффективных современных приёмов создания самых разнообразных пятичленных гетероциклов. Реакции диенового синтеза и 1,3-диполярного циклоприсоединения, как правило, регио- и стереоселективны, что способствует их использованию в синтезе природных объектов и их аналогов, а также фармакологических препаратов [10, 11]. В работах последних лет показано, что возможно осуществить и контролировать энантиоселективные реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения либо за счёт подбора соответствующих субстратов, либо используя хиральные катализаторы [13].

С целью синтеза полициклических структур кроме межмолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения довольно часто используется внутримолекулярное [3+2]-циклоприсоединение при наличии соответственно расположенных в одной молекуле 1,3-диполя и диполярофила [10, 11].

Реакции диенового синтеза и 1,3-диполярного циклоприсоединения – изоэлектронные процессы и их механизмы сходны. Изучению механизмов этих процессов посвящено большое количество работ, приведённые ниже положения взяты из работ [14–17]. Для этих реакций характерны два основных механизма: согласованный и ступенчатый (двустадийный). В случае согласованного механизма одновременно образуются две новые связи, причём процесс характеризует согласованное перераспределение электронов. Реакция протекает в одну стадию через образование циклического переходного состояния, в котором реагенты находятся в параллельных плоскостях. Ступенчатый (двустадийный) механизм включает образование ациклического интермедиата с последующим замыканием цикла и образованием конечного продукта.

Согласованный механизм может быть синхронным и асинхронным. В первом случае образование новых связей в переходном состоянии происходит одновременно (синхронно). Во втором случае новые связи в переходном состоянии образуются не одновременно (по очереди). Согласованный механизм считается более характерным для реакций [4+2]- и [3+2]-циклоприсоединения.

В соответствии с теорией граничных орбиталей [1, 18] перициклические реакции циклоприсоединения происходят за счёт перекрывания высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) одного реагента с низшей свободной молекулярной орбиталью (НСМО) другого реагента. Степень взаимодействия этих двух молекулярных орбиталей обратно пропорциональна разнице их энергий, т. е. чем меньше разница в энергиях ВЗМО и НСМО реагентов, тем легче происходят перициклические реакции [4+2]- и [3+2]-циклоприсоединения.

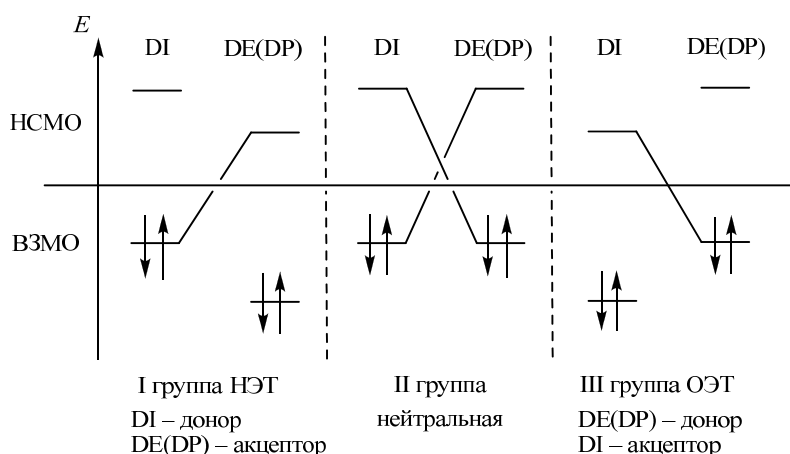
Для классификации таких реакций предложено использовать характер взаимодействия ВЗМО и НСМО исходных соединений. По этому признаку реакции могут быть разделены на три группы.

В I группу входят процессы, которые контролируются взаимодействием ВЗМО_{1,3-диен (1,3-диполь)}–НСМО_{диенофил (диполярофил)}. Это так называемые реакции с нормальными электронными требованиями, НЭТ (normal electron demand, NED). III группу образуют процессы, контролируемые взаимодействием ВЗМО_{диенофил (диполярофил)}–НСМО_{1,3-диен (1,3-диполь)}, – реакции с обращёнными электронными требованиями, ОЭТ (inverse electron demand, IED).

Если энергии граничных молекулярных орбиталей реагентов близки, то реакции контролируются обоими видами взаимодействия ВЗМО–НСМО (II группа).

При введении электроноакцепторного заместителя в молекулу реагента снижается энергия его НСМО, а при введении электронодонорного заместителя повышается энергия его ВЗМО. Поэтому для реакций с НЭТ при введении электроноакцепторных заместителей в молекулу диенофила (диполярофила) и/или донорных заместителей в молекулу 1,3-диена (1,3-диполя) перициклические реакции циклоприсоединения будут протекать легче вследствие сближения энергий (уменьшения разницы в энергиях) НСМО диенофила (диполярофила) и ВЗМО 1,3-диена (1,3-диполя) (рисунок, I группа). Обратная ситуация реализуется для реакций с обращёнными электронными требованиями: перициклической реакции циклоприсоединения будет способствовать введение электронодонорных заместителей в молекулу диенофила (диполярофила) и/или электроноакцепторных заместителей в молекулу 1,3-диена (1,3-диполя) (рисунок, III группа). Если энергии соответствующих граничных молекулярных орбиталей исходных реагентов сходны (рисунок, II группа), то либо не наблюдается существенного изменения скорости реакции, либо введение заместителей, приводящих к значительному перераспределению электронной плотности и действующих в разных направлениях, благоприятствует протеканию реакции.

Большую роль в осуществлении перициклических реакций циклоприсоединения часто играют катализаторы, обычно кислоты Льюиса, которые образуют комплексы с молекулами реагентов, причём катализатор в большинстве случаев оказывает влияние, аналогичное действию электроно-



Классификация перициклических реакций по характеру взаимодействия ВЗМО и НСМО исходных соединений. DI – 1,3-диен (1,3-диполь), DE(DP) – диенофил (диполярофил)

акцепторного заместителя. Ускорение реакции с НЭТ (рисунок, I группа) наблюдается при селективной координации кислоты Льюиса к диенофилу (диполярофилу), что приводит к снижению энергии НСМО и тем самым к уменьшению разности энергий (ΔE) между ВЗМО и НСМО. Связывание кислоты Льюиса с 1,3-диеном (1,3-диполем) ведёт к ингибированию реакции, а координация с обоими реагентами не оказывает значительного влияния на скорость реакции. Для процессов с ОЭТ (рисунок, III группа) ситуация противоположная. Для процессов II группы использование кислоты Льюиса способствует протеканию процесса, если кислота Льюиса селективно присоединяется либо к одному, либо к другому реагенту; при совместной координации эффект отсутствует.

Сравнительно недавно для оценки перициклических реакций циклоприсоединения применён новый показатель – индекс глобальной электрофильности реагентов (ω , уравнение (1)), характеризующий электрофильность в основном состоянии молекулы, т. е. в её исходной геометрии [19–21]:

$$\omega = \mu^2/2\eta, \quad (1)$$

где μ – электронный химический потенциал, η – химическая жёсткость, $\mu = 0.5(E_{\text{ВЗМО}} + E_{\text{НСМО}})$, $\eta = E_{\text{НСМО}} - E_{\text{ВЗМО}}$, $E_{\text{НСМО}}$ и $E_{\text{ВЗМО}}$ – энергии соответствующих граничных орбиталей реагента.

Обычно для расчёта энергий граничных орбиталей в настоящее время используют квантово-химическую теорию DFT, метод B3LYP в базисе 6-31G* и ему подобных [21]. Разница в индексах глобальной электрофильности реагентов ($\Delta\omega$ 1,3-диенов и диенофилов, 1,3-диполей и диполярофилов) определяют полярность реакции. В принципе, чем больше $\Delta\omega$, тем в большей степени осуществима перициклическая реакция циклоприсоединения при прочих равных условиях [21]. Кроме глобальной электрофильности, может быть определена локальная электрофильность ω_k : $\omega_k = \omega \cdot f^+$, где f^+ – нуклеофильная функция Фукуи [20]. Значение ω_k позволяет определить место наиболее вероятной атаки нуклеофила. Другая полезная характеристика реакций перициклического циклоприсоединения – параметр ΔN_{max} (уравнение (2)) – мера максимального количества электронного заряда, которое данный электрофил может принять.

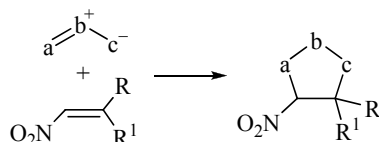
$$\Delta N_{\text{max}} = -\mu/\eta \quad (2)$$

Для наиболее употребительных 1,3-диенов, 1,3-диполей, диенофилов и диполярофилов в литературе приведены рассчитанные параметры μ , η , ω , ΔN_{max} , энергии их ВЗМО и НСМО как для [4+2]-циклоприсоединения [20], так и для [3+2]-циклоприсоединения [19]. В полученных единых шкалах для этих процессов реагенты разбиты по их глобальной электрофильности на сильные, умеренные и маргинальные (последние по существу – нуклеофилы), например для 1,3-диполей: сильные электрофилы (озон, азоксисоединения и др.), $\omega > 1.50$ эВ; умеренные электрофилы (диазоалканы, нитроны, N_2O и др.), $\omega = 0.93$ – 1.50 эВ; маргинальные электрофилы (нитрилоксины, азиды, азометинилиды, нитрилимины), $\omega < 0.93$ эВ [19]. В случае диенофилов маргинальными электрофилами являются виниловые эфиры, енамины и подобные производные, т. е. нуклеофильные алкены ($\omega = 0.27$ – 0.77 эВ) [20].

Значения электронного химического потенциала μ реагентов позволяют отнести перicyклическую реакцию циклоприсоединения к одной из трёх групп (рисунок) [20, 21]. Если $\mu_{\text{диена (1,3-диполя)}} > \mu_{\text{диенофила (диполярофила)}}$, то это реакция I группы (НЭТ), при этом диен (1,3-диполь) является донором, а диенофил (диполярофил) – акцептором. Если $\mu_{\text{диена (1,3-диполя)}} < \mu_{\text{диенофила (диполярофила)}}$, то это реакция III группы (ОЭТ), диен (1,3-диполь) выступает в качестве акцептора, а диенофил (диполярофил) – в качестве донора. Если μ реагентов близки (примерно равны), то это II группа, нейтральная.

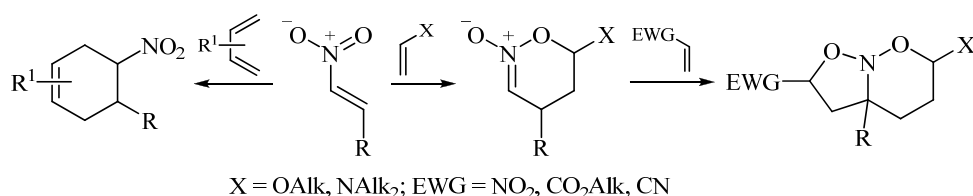
СОПРЯЖЁННЫЕ НИТРОАЛКЕНЫ КАК ДИПОЛЯРОФИЛЫ, ДИЕНОФИЛЫ И ГЕТЕРОДИЕНЫ

Многие 1,3-диполи способны присоединяться к сопряжённым нитроалкенам. Как и другие подобные алкены, имеющие электроакцепторную группу при двойной связи, нитроалкены являются реакционноспособными диполярофилами [22, 23]. Известны многочисленные примеры реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения сопряжённых нитроалкенов с азометинидами [24–29], нитронами [30, 31], нитрилоксидами [32] и другими диполями.



Результатом реакций [3+2]-циклоприсоединения с участием нитроалкенов, как правило, являются производные пятичленных гетероциклов, содержащие нитрогруппу. Многие из них являются полифункциональными предшественниками природных соединений и лекарственных препаратов [10].

В реакциях [4+2]-циклоприсоединения сопряжённые нитроалкены могут выступать в качестве как диенофилов, так и гетеродиенов [33].



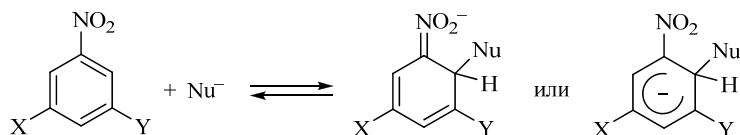
В первом случае реакция протекает в соответствии с нормальными электронными требованиями, что приводит к образованию циклогексенового кольца. Взаимодействие сопряжённых нитроалкенов с нуклеофильными диенофилами приводит к циклическим нитронатам (дигидро-1,2-оксазин-N-оксидам), при этом одна из связей N–O нитрогруппы участвует в составе 4π-фрагмента гетеродиена. Образующиеся нитронаты, в свою очередь, являются 1,3-диполями и способны присоединяться к алкенам, активированными электроакцепторными заместителями.

Это свойство лежит в основе тандемных реакций [4+2] / [3+2]-циклоприсоединения с участием нитроалкенов [34]. Реакциям гетеро-Дильса–Альдера сопряжённых нитроалкенов с нейтральными (неактивированными) алкенами посвящен целый ряд работ [35–42]. Из-за низкой нуклеофильности указанных диенофилов для успешного протекания реакций, как правило, необходимо

использование катализаторов (кислот Льюиса). В случае высококонуклеофильных диенофилов, таких как алкилвиниловые эфиры или енамины, применение катализаторов не требуется, они присоединяются к нитроалкенам при достаточно низкой температуре с высокой регио- и стереоселективностью [43–47].

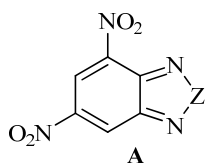
ДВОЙСТВЕННАЯ ПРИРОДА НИТРОАРЕНОВ

Нитроарены – уникальный класс ароматических карбоциклических соединений, обладающих двойственной природой. Они весьма склонны к реакциям ароматического нуклеофильного замещения ($S_N Ar$), в которых нитрогруппа является одной из самых лучших уходящих (нуклеофугных) групп и одновременно одним из лучших активаторов ароматического нуклеофильного замещения других типов нуклеофугов [48, 49]. Способность к реакциям замещения является характерным признаком ароматичности [50]. Вместе с тем нитроарены весьма склонны и к реакциям присоединения к ароматическому циклу: они образуют с различными типами нуклеофилов стабильные анионные аддукты (σ -комплексы) в *орто/пара*-положениях по отношению к нитрогруппе [48, 51–53].



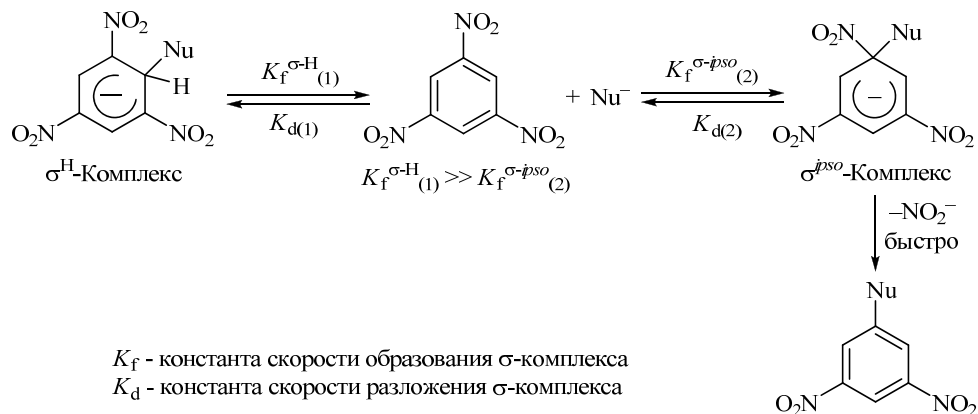
Процесс образования σ -комплексов хорошо изучен, включая кинетические и термодинамические характеристики [48, 51, 53]. В этом отношении нитроарены в определённой степени подобны сопряжённым нитроалкенам, которые, являясь сильными электрофилами, весьма легко присоединяют самые разнообразные нуклеофилы к двойной связи [54].

Несомненно, способность присоединять нуклеофилы к ароматическому ядру (по связям $C=C$, активированным нитрогруппами) является признаком снижения ароматичности [55]. Исходя из данных по способности образовывать σ^H -комплексы и вступать в перициклические реакции (см. далее), ароматический характер 10π -гетероароматических субстратов типа **A** уменьшается в ряду: $Z = S > Se > O$, а электроноакцепторные свойства аннелированного гетероцикла увеличиваются в обратном порядке [55].



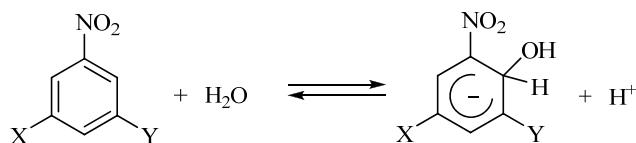
Увеличение числа *мета*-расположенных нитрогрупп также увеличивает способность подобных соединений к σ -комплексобразованию [48, 51, 53, 56].

Классическое ароматическое нуклеофильное замещение также идёт через образование σ^{ipso} -комплекса, но скорость образования σ -аддукта по незамещённому положению (σ^H -комплекса) значительно выше, чем по замещённому положению [48]. Однако σ^H -комплексобразование представляет собой обратимый процесс, в то время как ароматическое замещение, идущее через σ^{ipso} -комплекс, необратимо [48].



Поэтому, если после образования σ^{H} -комплекса (установления равновесия) остаётся кинетически значимая концентрация нитросубстрата, может происходить нуклеофильное замещение.

Существуют количественные экспериментальные способы определения электрофильности нитроаренов как способности присоединять нуклеофилы с образованием σ^{H} -комплексов. Так, положение равновесия образования анионных σ^{H} -аддуктов (термодинамическая электрофильность) определяют с использованием в качестве стандартного нуклеофила воду (при 25 °C). В этом случае тестом положения равновесия является показатель кислотности $pK_a^{\text{H}_2\text{O}}$ [56].



Нитроарены, у которых $pK_a^{\text{H}_2\text{O}} > 8$ не способны присоединять молекулу воды с образованием σ^{H} -комплекса. В таких случаях используют определение равновесия σ^{H} -комплексобразования с OH^- с последующим пересчётом на $pK_a^{\text{H}_2\text{O}}$, уравнение (3).

$$pK_a^{\text{H}_2\text{O}} = pK_w - \lg K^{\text{OH}^-}, \quad (3)$$

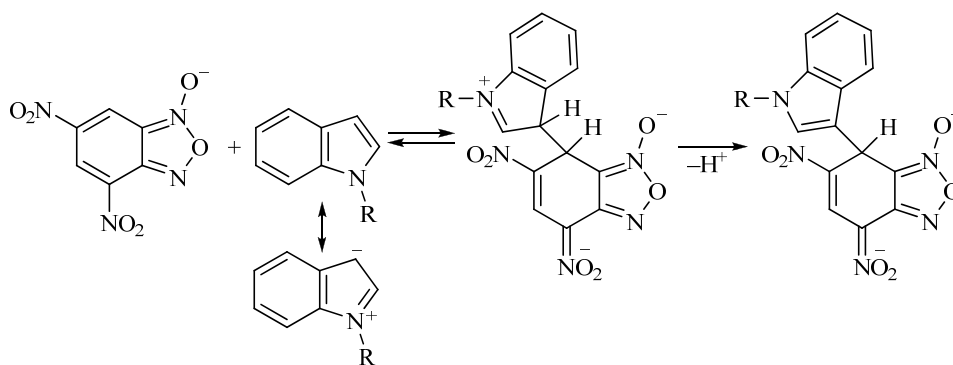
где K_w – ионное произведение воды, K^{OH^-} – константа комплексобразования с OH^- .

Если нитроарен недостаточно хорошо растворим в воде, то определяют кислотность в среде метанола с последующим пересчётом на $pK_a^{\text{H}_2\text{O}}$ (уравнение (4)):

$$pK_a^{\text{H}_2\text{O}} = pK_a^{\text{MeOH}} - 2.52 \quad (4)$$

Термодинамические значения электрофильности ($pK_a^{\text{H}_2\text{O}}$) ряда нитроаренов различных типов приведены в табл. 2 [56].

Следует отметить, что нитроарены с $pK_a^{\text{H}_2\text{O}} \leq 7.5\text{--}8.0$, названные суперэлектрофилами, способны образовывать σ^{H} -комплексы с чрезвычайно слабыми С-нуклеофилами, такими как полигидрокси- и полиалкоксибензолы или π -избыточные ароматические гетероциклы (индолы, пирролы, фураны, тиофены и др.), причём в отсутствие какого-либо основания [56, 57].



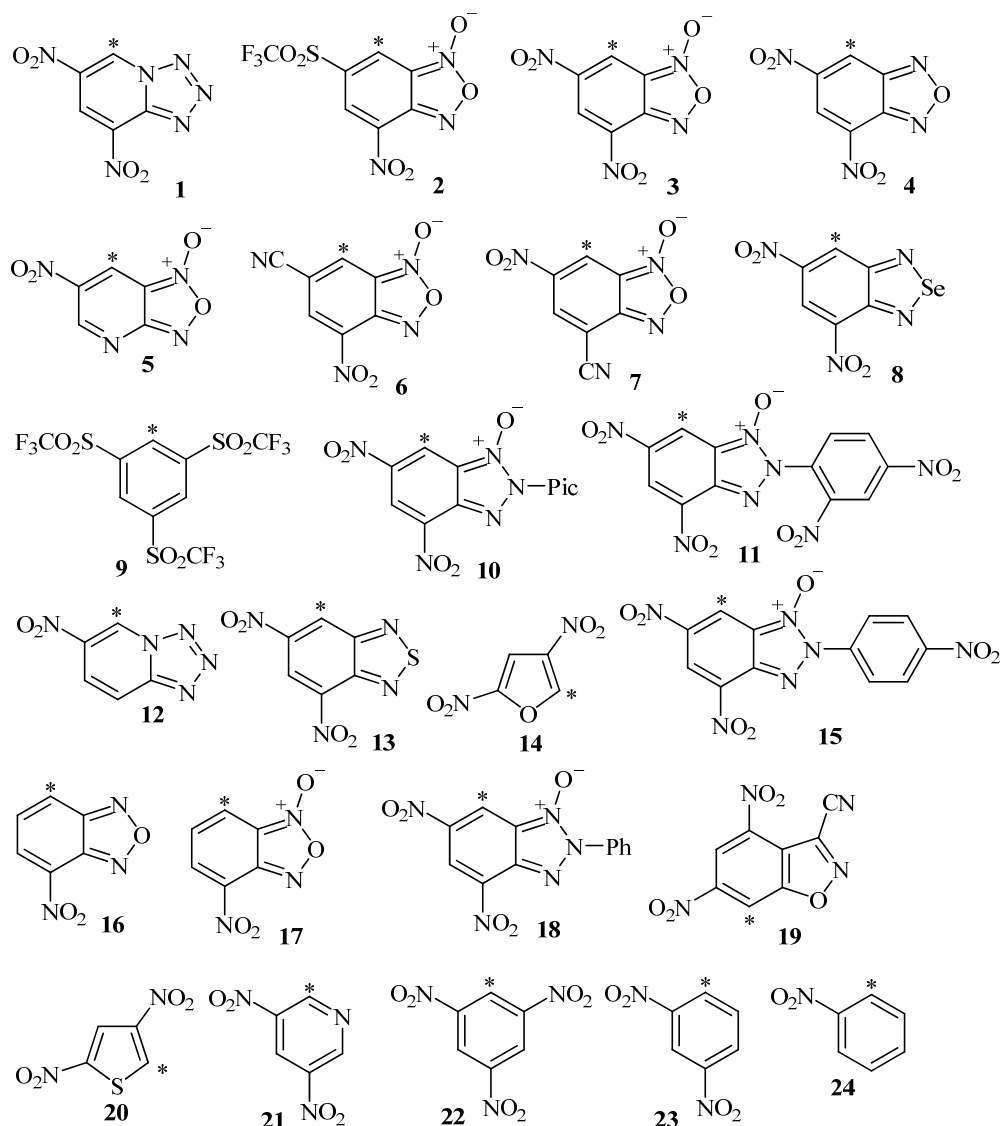
Низкая ароматичность суперэлектрофилов [58] приводит к тому, что они способны вступать в реакцию Дильса–Альдера ([4+2]-циклоприсоединения) с участием связи, активированной нитрогруппой, причём, как показано на примере взаимодействия с циклогексадиеном, чем выше электрофильность нитроарена (чем ниже $pK_a^{H_2O}$), тем легче происходит диеновый синтез [56, 59] (подробнее см. следующий раздел). Основная заслуга в создании концепции суперэлектрофильности нейтральных органических нитросоединений и подробное изучение их химических свойств принадлежит группе Терье, многочисленные ссылки на работы этой группы приведены в настоящем обзоре и в цитируемых в нём статьях (например [55–57]).

Таблица 2

Термодинамические ($pK_a^{H_2O}$) и кинетические (E) параметры образования анионных σ^H -комплексов 6π- и 10π-нитросубстратов и ряда других электрофильных структур (при 25 °С), а также расчётные данные глобальной электрофильности (ω) и параметра ΔN_{max} [56]

Элек- трофил	$pK_a^{H_2O}$	E	ω	ΔN_{max}	Элек- трофил	$pK_a^{H_2O}$	E	ω	ΔN_{max}
1	0.4	-4.67	4.42	1.61	13	7.86	-8.40	4.42	1.61
2	2.95	-4.91	5.33	1.80	14	8.48	-8.82	-	-
3	3.75	-5.06	5.46	1.85	15	9.00	-9.16	4.90	1.76
4	3.92	-5.46	4.86	1.54	16	10.07	-9.85	3.79	1.35
5	4.06	-5.86	4.80	1.70	17	10.37	-10.04	4.21	1.47
6	4.65	-7.01	5.25	1.81	18	10.73	-10.30	4.18	1.63
7	5.86	-6.41	5.15	1.78	19	~11	-	-	-
8	6.34	-7.40	4.51	1.52	20	11.70	-12.33	-	-
9	6.60	-7.57	-	-	21	~12	-	-	-
10	6.70	-7.63	5.98	2.06	22	13.43	-13.19	-	-
11	7.15	-7.93	5.45	-	23	~20	-	-	-
12	7.55	-9.05	3.49	1.27	24	~28	-	-	-

Рассчитанная глобальная электрофильность ω (табл. 2) и экспериментальная электрофильность $pK_a^{H_2O}$ не всегда изменяются симбатно, прямая пропорциональность между ними отмечается только для родственных типов нитроаренов, причём с различными коэффициентами пропорциональности для каждого типа нитросоединений [56, 57]. По мнению Терье и сотрудников, лучшая корреляция с экспериментальной термодинамической электрофильностью $pK_a^{H_2O}$ должна быть у максимального значения локальной электрофильности $\omega_{k(max)}$ [57].



* Место присоединения нуклеофила.

Электрофильность нитроаренов может быть оценена и кинетически как скорость присоединения к ним стандартных нуклеофилов. Такого рода оценка электрофильности возможна с использованием нового общего подхода к нуклеофильности и электрофильности, разработанная Г. Майром и сотрудниками за последние 10 лет [60, 61]. Эти авторы показали, что возможно описать скорость взаимодействия большого количества различных комбинаций электрофил–нуклеофил с помощью трёхпараметрового уравнения (5):

$$\lg K(20\text{ }^\circ\text{C}) = S(N + E) \quad (5)$$

В этом уравнении E – параметр электрофильности, N – параметр нуклеофильности, S – параметр селективности нуклеофила. Основываясь на уравнении (5), построены шкалы общей электрофильности E и нуклеофильности N , которые могут быть использованы, чтобы определить реакционную способность многих типов электрофильных и нуклеофильных субстратов.

Используя данные кинетики реакций нитроаренов с набором калиброванных нуклеофилов (замещённые индолы, пирролы, енамины) с известными значениями параметров N и S , получены данные общей электрофильности (кинетической электрофильности) E для большого числа нитросубстратов (табл. 2) [56, 62–65]. Интересно отметить, что по общей электрофильности нейтральные нитросубстраты **1**, **2**, **3**, **4** ($E = -4.67, -4.91, -5.06, -5.46$ соответственно) очень близки с катионом *para*-нитрофенилдиазония ($E = -5.1$).

Между термодинамической $pK_a^{H_2O}$ и кинетической E электрофильностями существует прямая зависимость (уравнение (6)), несмотря на то, что E определялась в MeCN, а $pK_a^{H_2O}$ – в воде [56].

$$E = -0.662 pK_a^{H_2O} - 3.2 \quad (r^2 = 0.987) \quad (6)$$

Параметр E является общим для различных классов электрофилов, что позволяет сравнивать электрофильность нитроаренов и других типов соединений.

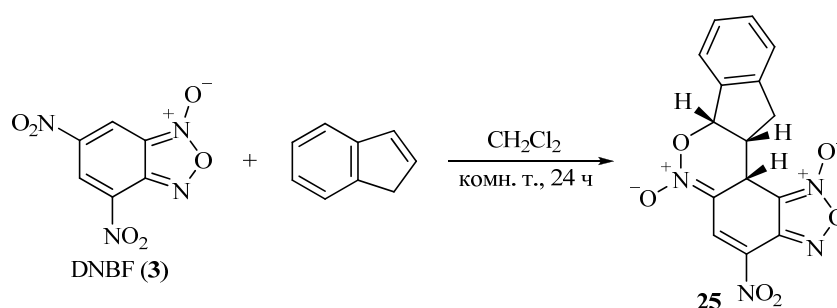
РЕАКЦИИ [4+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ НИТРОАРЕНОВ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ (НИТРОАРЕНЫ КАК ГЕТЕРОДИЕНЫ)

Выше мы отмечали, что для перициклических реакций [4+2]- и [3+2]-циклоприсоединения не характерно циклоприсоединение к ароматическим соединениям. Склонность ароматических соединений к реакциям замещения и затруднённость процессов присоединения обусловлены в "идеальных" случаях наличием у них циклического равномерного сопряжения $4n+2$ π -электронов в плоской замкнутой системе [50], чем ароматические соединения отличаются от "открытых" 2π -систем. Известно, что под влиянием сильных электроноакцепторных фрагментов и групп, например NO_2 , нарушается циклическое сопряжение за счёт изменения межатомных расстояний и порядков связей в ароматических соединениях [50, 55, 56], т. е. понижается ароматичность. Можно полагать, что для осуществления перициклических реакций циклоприсоединения у ароматических нитросоединений последние должны обладать значительно пониженной ароматичностью. В этом случае можно ожидать, что фрагмент $C=C-NO_2$ в нитроаренах будет близок по химическим свойствам к сопряжённым нитроалкенам и может, в принципе, обладать способностью вступать в перициклические реакции циклоприсоединения.

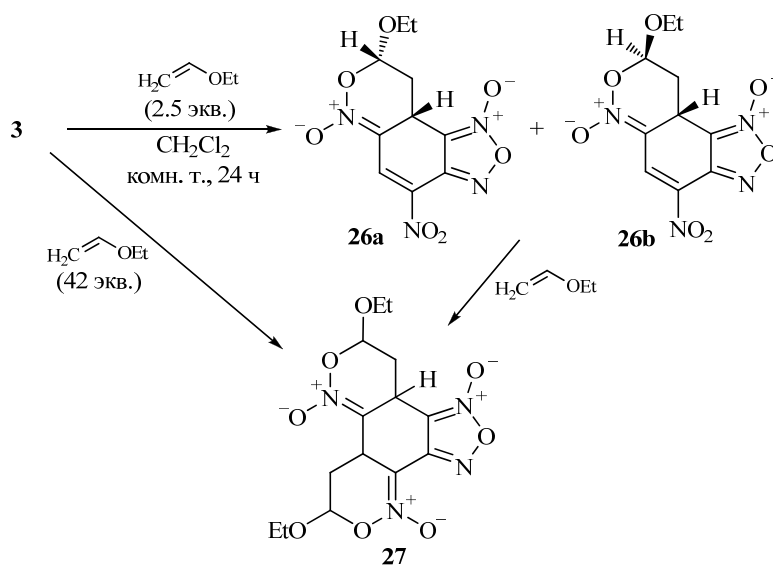
Выше в предыдущем разделе уже отмечалось, что нитроарены способны присоединять к ароматическому ядру (к связи $C=C$, активированной нитрогруппой) различные нуклеофилы, образуя стабильные анионные σ^H -комплексы (σ^H -аддукты). Как уже указывалось, способность присоединять нуклеофилы определяет электрофильность нитроаренов, причём эта способность может быть определена количественно путём экспериментального определения значений $pK_a^{H_2O}$ или E . Знание этих величин позволило Терье и его группе определить те значения электрофильности, при которых нитроарены способны вступать в реакции [4+2]-циклоприсоединения с обычными 1,3-диенами, и качественно оценить скорость этих процессов на примере реакций с циклогекса-1,3-диеном [56, 59].

Нитроарены способны вступать в реакции [4+2]-циклоприсоединения как в качестве диенофилов (НЭТ), так и в качестве гетеродиенов (ОЭТ). По аналогии с сопряжёнными нитроалкенами, лишь во втором случае реакции приводят к образованию гетероциклов, поэтому в свете темы настоящего обзора остановимся на них более подробно.

Необходимо подчеркнуть, что для осуществления подобных процессов исходное нитросоединение должно обладать очень высокой электрофильностью – быть суперэлектрофилом ($pK_a^{H_2O} \leq 7.5-8.0$), как, например, производные **1–5**, **8**, **10**, **12**, **13** в табл. 2, причём наиболее изученный суперэлектрофил 4,6-динитробензофуросан (**3**) на 10 порядков более электрофилен, чем обычный электрофил – *сим*-тринитробензол (**22**). Впервые такое превращение было обнаружено Терье и сотрудниками [66], которые показали, что при смешении эквимольных количеств *N*-оксида 4,6-динитробензофуросана (DNBF, **3**) и индена в ДМСО, CH_2Cl_2 или MeOH образуется продукт, спектральные характеристики которого существенно отличаются от таковых для выделенных ранее σ -комплексов DNBF. Сопоставив свои данные с ранее опубликованными, авторы пришли к выводу, что полученное соединение является дигидро-1,2-оксазин-*N*-оксидом **25**, образование которого может быть как двустадийным (через σ -комплекс), так и согласованным через циклическое переходное состояние, т. е. [4+2]-циклоприсоединением с обращёнными электронными требованиями.

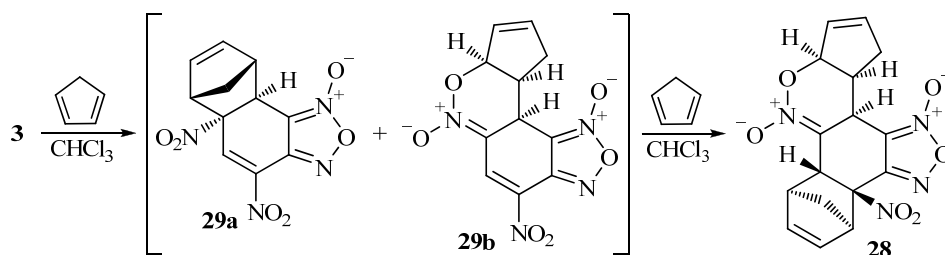


Позднее [67] было обнаружено образование подобных циклоаддуктов DNBF и с другими нуклеофильными диенофилами, в частности с этилвиниловым эфиром. При проведении реакции в присутствии 2.5 эквивалентов диенофила, образовалась смесь диастереомерных дигидро-1,2-оксазин-*N*-оксидов **26a,b** (4:1).



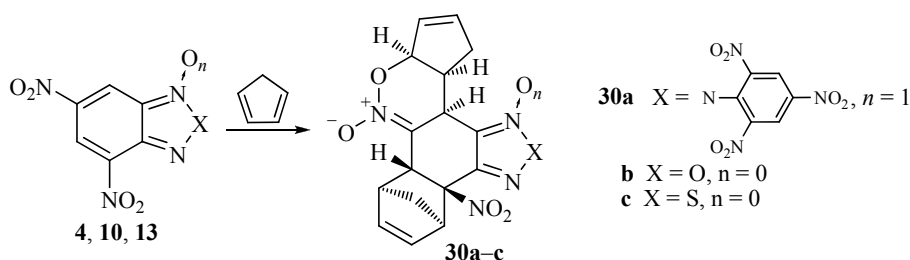
Проведение реакции в этилвиниловом эфире как в растворителе давало смесь нескольких диастереомерных бис-аддуктов **27**. Stereoхимия основных из них была установлена, механизм образования циклоаддуктов также соответствует ОЭТ.

Двойственная реакционная способность DNBF в реакциях [4+2]-циклоприсоединения была продемонстрирована на примере его взаимодействия с циклопентадиеном [68]. Добавление избытка диена к раствору DNBF (**3**) в хлороформе при 0 °С приводило лишь к одному диастереомеру **28**, который был выделен в виде рацемической смеси.



Снижение температуры реакции до $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ позволило установить, что первоначально образующиеся аддукты **29a,b**, зафиксированные с помощью спектров ЯМР ^1H , при постепенном повышении температуры реагируют далее с образованием полициклического производного **28**. Таким образом, на начальной стадии происходят два конкурентных процесса, протекающих в соответствии с НЭТ и ОЭТ, последний из которых ведёт к формированию гетероциклического кольца.

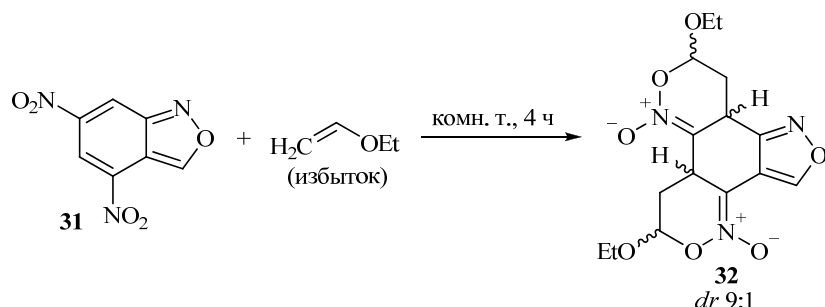
Ряд других высокоэлектрофильных ароматических нитросоединений также были вовлечены в реакции Дильса–Альдера в качестве гетеродиенов. Так, 4,6-динитро-2-пикрилбензотриазол-1-оксид (**10**), сходный по строению с DNBF, при обработке избытком циклопентадиена даёт аналогичный бис-аддукт [4+2]-циклоприсоединения **30a**, содержащий оксазиновый цикл, с выходом 92% [69].



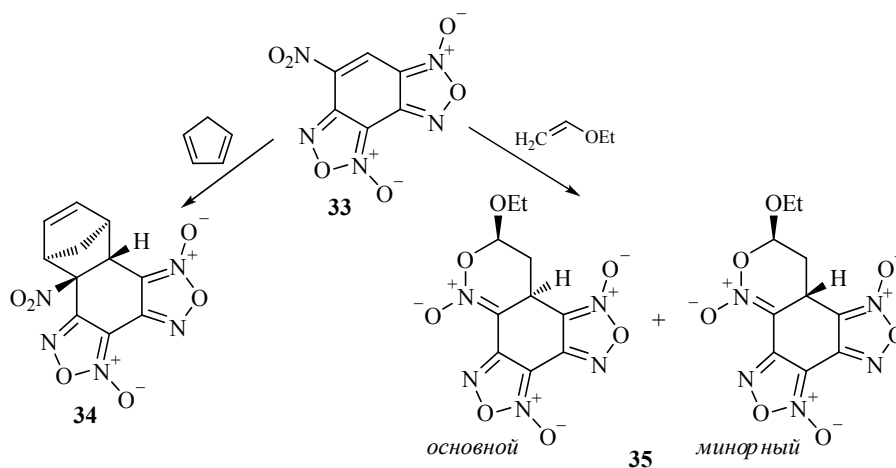
4,6-Динитробензофуразан (**4**) и 4,6-динитробензотиадиазол (**13**) ведут себя похожим образом [63], образуя бисаддукты с циклопентадиеном **30b,c** с выходами 68 и 32% соответственно. Интересно, что сходный по строению 4,6-динитробензоселенадиазол ($\text{X} = \text{Se}$, $n = 0$) не даёт стабильного продукта.

Ещё одним примером нитроаренов, способных к [4+2]-циклоприсоединению с ОЭТ, является 4,6-динитробензо[с]изоксазол (**31**) [70], который является структурным аналогом 4,6-динитробензофуразана. Несмотря на то, что один из атомов азота в структуре **4** заменён на фрагмент CH , антранил **31** обладает достаточной реакционной способностью для аннелирования двух

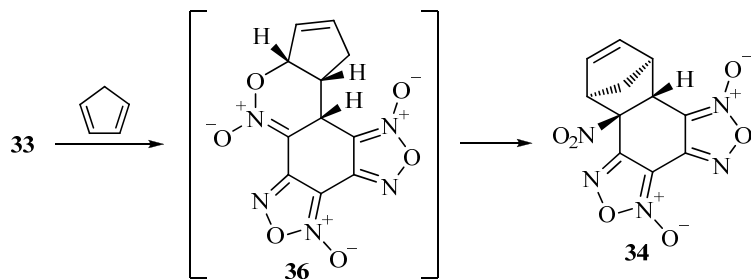
оксазиновых циклов к бензольному кольцу при реакции с избытком этилвинилового эфира.



В работе [71], посвящённой изучению свойств 4-нитробензодифуроксана (NBDF, **33**), сообщается, что, несмотря на формально ароматическое строение, фрагмент $C=C-NO_2$ имеет выраженный нитроолефиновый характер. Показано, что NBDF реагирует и с диенами (в соответствии с НЭТ) и в качестве гетеродиена с этилвиниловым эфиром (ОЭТ) с образованием поликонденсированных гетероциклов **34** и **35** соответственно.

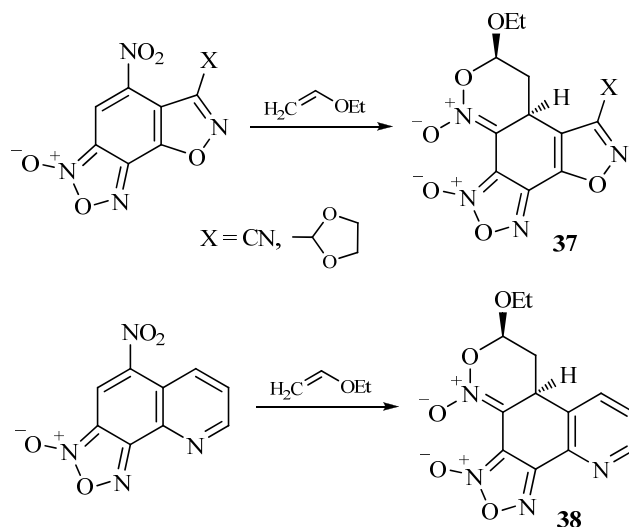


Однако позднее [72] на основе экспериментальных и расчётных данных авторы установили, что реакция NBDF (**33**) с циклопентадиеном протекает через образование ОЭТ-интермедиата **36**, который впоследствии перегруппировывается в термодинамически более устойчивый НЭТ-продукт **34**.



При замене одного из фуроксановых циклов в NBDF на другой электронодефицитный цикл – изоксазольный [73] или пиридиновый [74], суперэлектрофильные свойства нитроаренов сохраняются. Обнаружено, что реакции

с этилвиниловым эфиром, как и в случае NBDF, приводят к производным бензоксазин-*N*-оксида **37** и **38**, конденсированным с двумя различными гетероциклическими кольцами.

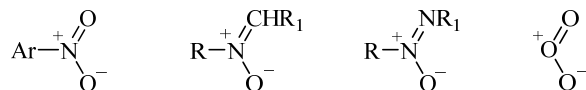


Таким образом, способность суперэлектрофильных нитроаренов вступать в реакции Дильса–Альдера в качестве гетеродиенов с нуклеофильными диенофилами представляет собой общий метод аннелирования одного или двух оксазиновых циклов к бензольному кольцу. Такая возможность связана, прежде всего, с достаточно низкой ароматичностью связей C=C бензольного цикла, активированных нитрогруппами в этом типе нитросубстратов.

РЕАКЦИИ [3+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ НИТРОАРЕНОВ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

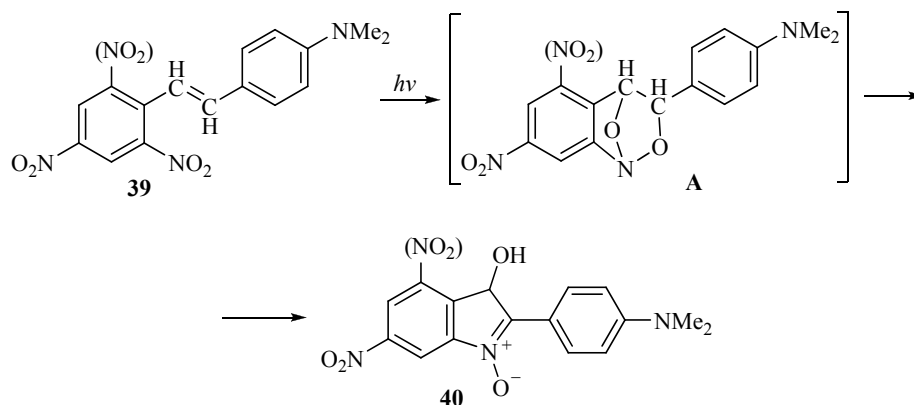
Ароматическая нитрогруппа как 1,3-диполь

Ароматическую нитрогруппу можно рассматривать как 1,3-диполь. Действительно, нитрогруппа представляет собой систему из трёх атомов, между которыми распределены 4 π -электрона, и в этом смысле её строение аналогично другим диполям аллильного типа, она изоэлектронна нитронам, азоксисоединениям, озону и др. [10].



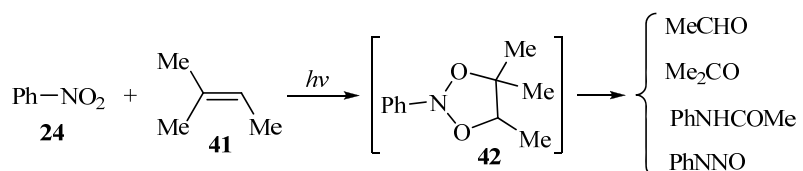
Поэтому результатом циклоприсоединения нитроарена по кратной связи могли бы быть пятичленные гетероциклы – 1,3,2-диоксазины.

Первое упоминание о том, что ароматическая нитрогруппа может выступать в качестве 1,3-диполя и присоединяться по связи C=C, относятся к 1955 г., когда Сплиттер и Калвин опубликовали статью [75], в которой сообщали о фотохимических реакциях *транс-орто*-нитростильбенов **39**. При облучении прямым солнечным светом вместо ожидаемых авторами *цис*-стильбенов образовались соответствующие изотгоны **40**.



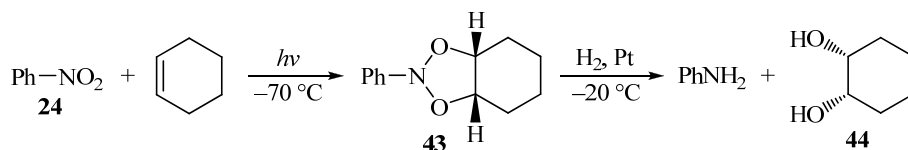
В качестве одного из возможных интермедиатов был предложен полицикл **A**, который формально является аддуктом внутримолекулярного [3+2]-циклоприсоединения нитрогруппы (диполя) к двойной связи стильбена (диполярофила), хотя авторы и предположили ступенчатый, а не синхронный процесс его образования [75].

Позднее было обнаружено, что фотолиз смеси нитробензола (**24**) и 2-метил-2-бутена (**41**) приводит к сложной смеси продуктов, в состав которой входят ацетон, ацетальдегид и продукты восстановления нитробензола [76].



Кроме того, при облучении смеси нитробензола и циклогексена с выходом 10% был выделен адипиновый альдегид, т. е. результат реакции сходен с таковым в случае озонлиза [76]. Авторы предложили схему образования карбонильных соединений, ключевой стадией которой является циклоприсоединение нитробензола к алкену с образованием 1,3,2-диоксазолидина **42**.

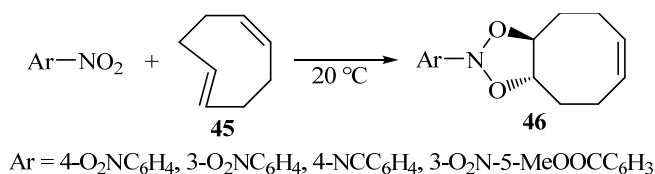
Впервые выделить и охарактеризовать кристаллический циклоаддукт нитробензола (**24**) к алкену удалось при облучении нитробензола в растворе циклогексена при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ с последующим упариванием избытка алкена при отрицательной температуре [77].



Образующийся 2-фенил-1,3,2-диоксазолидин **43** (первый представитель циклических производных трёхвалентного азота, содержащих две связи N–O) представляет собой чрезвычайно нестабильное вещество, которое разлагается за несколько минут при комнатной температуре [77]. Помимо спектральных методов строение продукта подтверждено результатами его каталитического гидрирования, при котором со сравнимыми выходами были выделены *цис*-1,2-циклогександиол (**44**) и анилин. Аналогично ведёт себя нитробензол

и в присутствии других алкенов (норборнен, гексен-1 и 1-метилциклогексен). В своей последующей работе [78] те же авторы исследовали влияние заместителей как в ядре нитроарена, так и в молекуле алкена на протекание реакции, изучили её механизм и показали, что циклоприсоединение протекает как двустадийный электрофильный процесс – атака алкена нитрогруппой в n,π^* -триплетном состоянии, т. е. с участием бирадикального интермедиата.

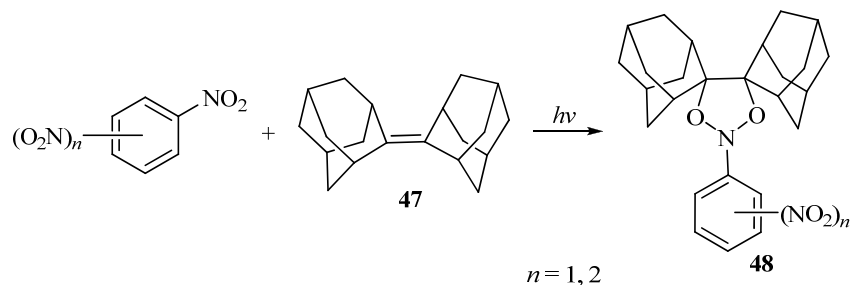
В отличие от фотохимических реакций, термическое 1,3-диполярное циклоприсоединение нитроаренов к алкенам было обнаружено значительно позже. Такой процесс оказался возможен в случае, когда диполярофил имеет пространственно напряжённую структуру, а в молекуле диполя (нитросоединения) присутствуют электроноакцепторные заместители [79]. Так, реакция (*Z,E*)-циклооктадиена-1,5 (**45**) с замещёнными нитробензолами протекает при комнатной температуре в течение нескольких дней.



Образующиеся при этом циклоаддукты **46** достаточно устойчивы в апротонных растворителях при комнатной температуре, однако быстро разлагаются в протонных, например в метаноле [79]. Таким образом, электроноакцепторные заместители в молекуле нитроарена не только ускоряют саму реакцию, но и обуславливают стабильность аддуктов.

Перечисленные выше примеры циклоприсоединения нитроаренов к алкенам обсуждаются ещё в одной работе [80], авторы которой изучили экспериментально, а также с помощью квантово-химических методов реакции присоединения нитроаренов к ряду алкенов и показали, что нитрогруппа является малореакционноспособным 1,3-диполем из-за значительного активационного барьера. Более того, термохимические расчёты показали, что нитрогруппа более склонна вступать в реакции циклоприсоединения в качестве 2π -компонента, нежели 1,3-диполя.

Изучены фотохимические реакции полинитробензолов с адамантилиден-адамантаном (**47**) [81]. В этом случае моно- и динитрофенилзамещённые 1,3,2-диоксазолидины **48** были получены с выходами 6–32%, а структура одного из аддуктов была подтверждена рентгеноструктурным анализом.

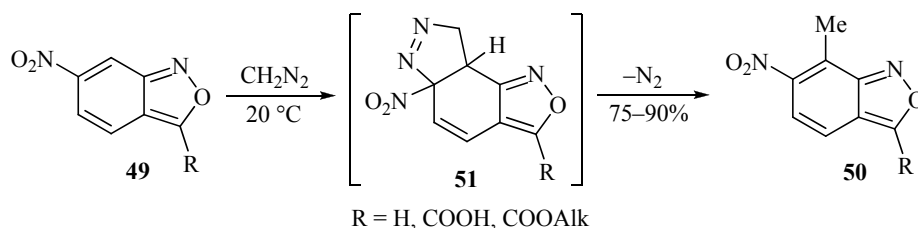


Следует отметить, что 1,3,5-тринитробензол (ТНБ) в данном процессе оказался более реакционноспособным по сравнению с динитробензолами, в то время как мононитробензол в этих условиях не реагировал.

1,3-Дипольное циклоприсоединение азометинилидов к нитроаренам. О реакциях других 1,3-диполей с нитроаренами

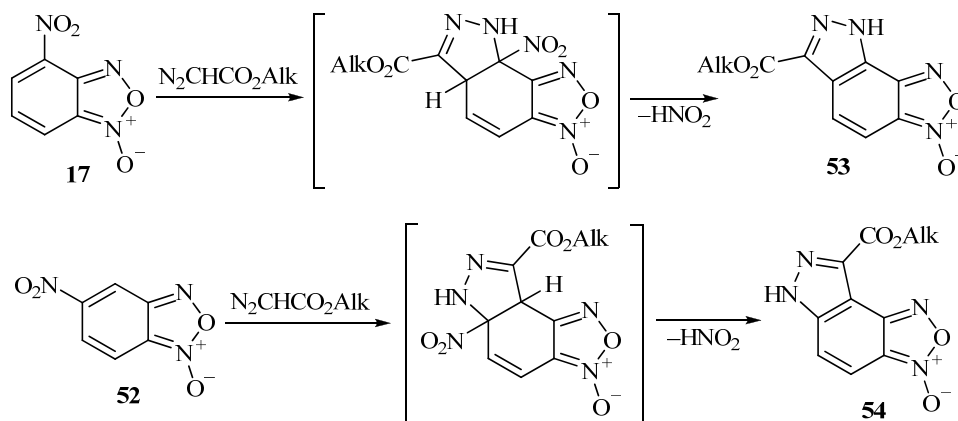
Известно, что нитроалкены легко реагируют с различными 1,3-диполями с образованием широкого круга пятичленных гетероциклов [33]. Ароматические нитросоединения ряда бензола имеют в своем составе подобные фрагменты ($C=C-NO_2$), и следовательно можно ожидать, что они также будут способны присоединять некоторые диполи, по крайней мере нуклеофильные.

Однако реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения, в которых нитроарены выступают в качестве диполярофилов, до последнего времени были практически не изучены. Описано лишь несколько примеров присоединения алифатических диазосоединений к бензольному кольцу бензоазолов, содержащему нитрогруппы. Так, реакция 3-замещенных 6-нитробензо[с]изоксазолов **49** с избытком диазометана приводит к 7-метил-6-нитропроизводным **50** [82].



Несмотря на то, что выделить промежуточные аддукты [3+2]-циклоприсоединения **51** не удалось, авторы сообщают, что при более низкой температуре эти интермедиаты были ими зафиксированы хроматографически [82].

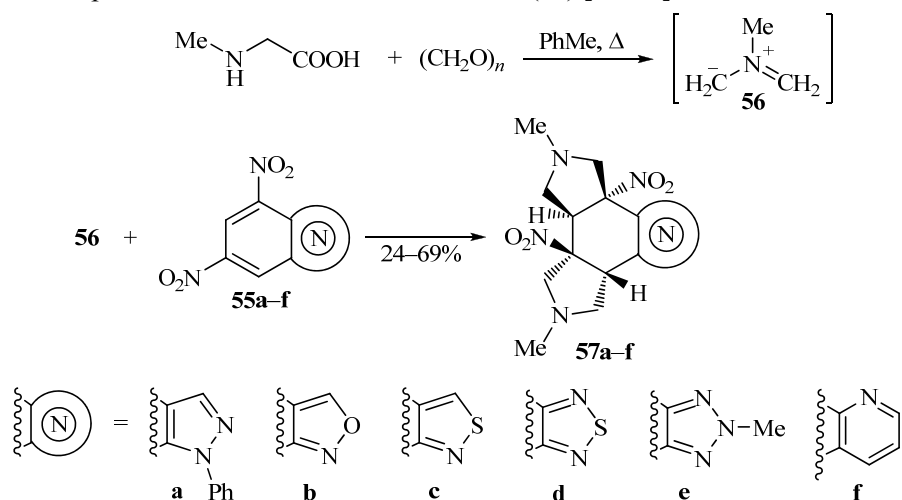
При взаимодействии 4- и 5-нитробензофуроксанов **17** и **52** с алкилдиазоацетатами образующиеся первоначально циклоаддукты претерпевают ароматизацию с отщеплением азотистой кислоты, что приводит к пиразолобензофуоксанам **53** и **54** с высокими выходами [83].



Систематические исследования реакций нитроаренов с *N*-алкилазометинидами проводятся в течение последних нескольких лет авторами настоящего обзора. В результате был разработан принципиально новый подход к синтезу полициклических гетеросистем, в состав которых входят важные фармакофорные гетероциклические фрагменты (пирролидины, пирролины, пирролы и др.).

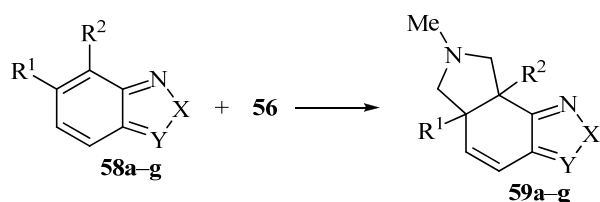
Первым примером циклоприсоединения азометинилидов к ароматическим двойным связям $C=C$, активированным нитрогруппами, в нитроаренах является

взаимодействие 4,6-динитробензоазолов, а также 6,8-динитрохинолина **55** с нестабилизированным *N*-метилазометинилидом (**56**) [84, 85].



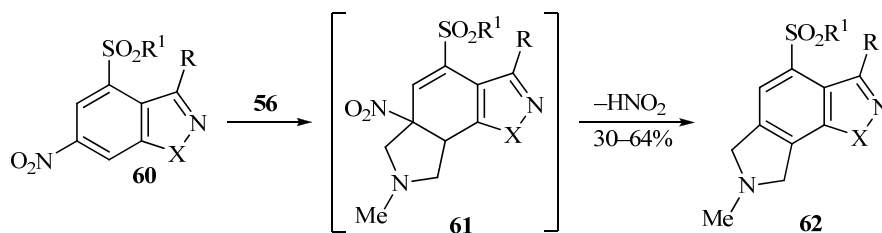
При этом во всех случаях наблюдалось циклоприсоединение диполя по обоим фрагментам C=C-NO₂ с образованием полициклических систем **57**, содержащих два пирролидиновых цикла [84, 85]. Реакции протекают стереоселективно, при этом первое и второе циклоприсоединения происходят с разных сторон относительно плоскости бензольного цикла. Такое поведение динитробензоазолов аналогично реакциям [4+2]-циклоприсоединения и может быть связано со снижением ароматичности и, как следствие, увеличением электрофильности ароматической системы под влиянием двух нитрогрупп и аннелированного гетероцикла.

Было обнаружено [86], что и мононитробензоазолы (4- и 5-нитробензофуразаны, -тиадиазолы, -селенадиазолы и -[с]изоксазолы) образуют циклоаддукты с *N*-метилазометинилидом (**56**). Диполь присоединяется только по активированной нитрогруппой связи C=C, и образуются производные тетрагидроизоиндола, конденсированные с азолами.



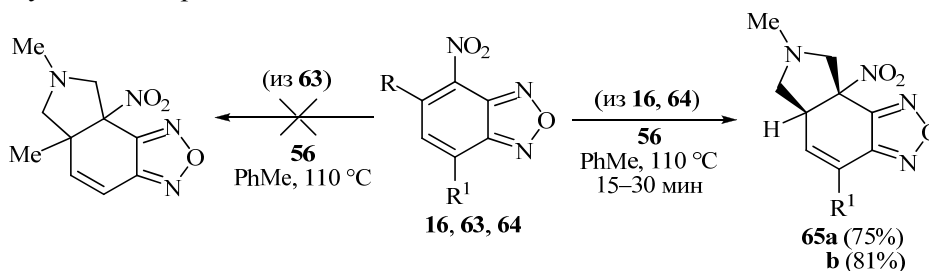
Соединение	X	Y	R ¹	R ²	Продукт	Выход, %
58a	O	N	H	NO ₂	59a	75
58b	S	N	H	NO ₂	59b	42
58c	Se	N	H	NO ₂	59c	46
58d	O	CH	NO ₂	H	59d	40
58e	O	N	NO ₂	H	59e	98
58f	S	N	NO ₂	H	59f	64
58g	Se	N	NO ₂	H	59g	47

Аналогично ведут себя сульфонильные производные **60**, содержащие одну нитрогруппу. Однако в этом случае промежуточно образующиеся аддукты циклоприсоединения **61** в условиях реакции претерпевают ароматизацию бензольного цикла с отщеплением азотистой кислоты [86].



R = H, 1,3-диоксолан-2-ил, CO₂Et; X = O, NPh

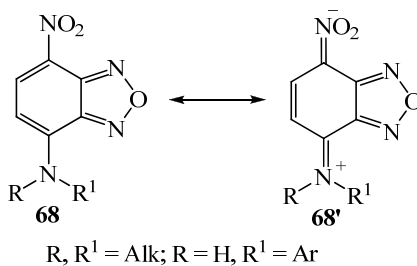
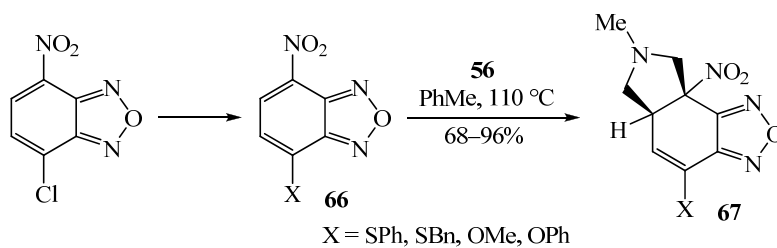
Необходимо отметить, что стерические факторы оказывают существенное влияние на возможность протекания 1,3-дипольного циклоприсоединения к нитробензоазолам. Было обнаружено [87], что 5-метил-4-нитробензофуразан (**63**) в отличие от незамещенного в положении 5 аналога **16** не образует аддукта циклоприсоединения.



16 R = R¹ = H; **63** R = Me, R¹ = H; **64** R = H, R¹ = Me; **65 a** R¹ = H, **b** R¹ = Me

В то же время изомерный 7-метил-4-нитробензофуразан **64** в реакции с *N*-метилазометинилидом (**56**) подобно соединению **16** с высоким выходом даёт производное тетрагидроизоиндола **65b** [87].

Изучены реакции [3+2]-циклоприсоединения *N*-метилазометинида (**56**) к 4-*X*-7-нитробензофуразанам **66** [87]. Оказалось, что природа заместителя X оказывает существенное влияние на возможность протекания процесса: в случае X = SR, OR циклоприсоединение проходит обычным образом, циклоаддукты **67** образуются с высокими выходами, однако при наличии диалкил- или арил-аминогруппы в *para*-положении к нитрогруппе образование циклоаддуктов не наблюдается. Вероятно, это связано с тем, что в структуру 7-аминопроизводных большой вклад вносит резонансная бетаиновая структура **68'**.



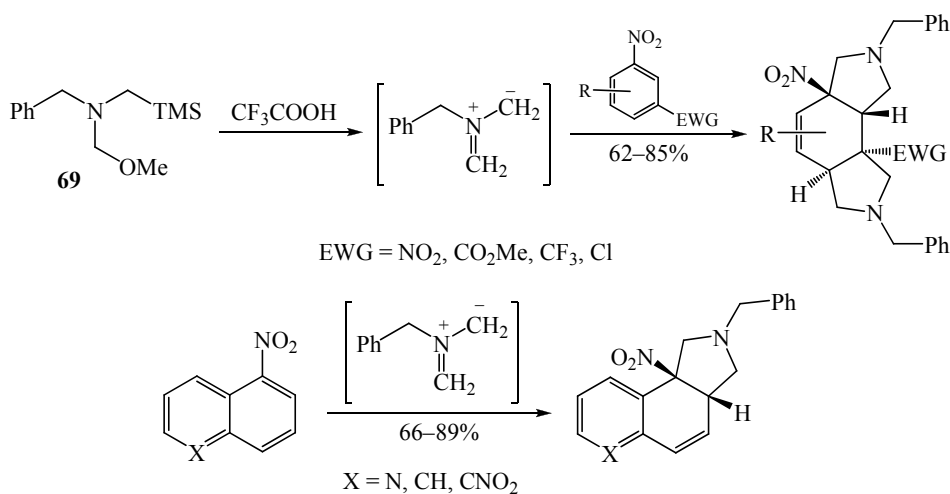
Для всех указанных выше моно- и динитробензаннелированных гетероциклов квантово-химическими методами (HF/STO-3G и B3LYP/6-31G*) изучено геометрическое и электронное строение и оценены индексы реакционной способности [88]. Показано, что 1,3-диполярное циклоприсоединение *N*-метилазометинида (**56**) к этим диполярофилам имеет полярный характер и протекает в соответствии с нормальными (неинверсионными) электронными требованиями. Была обнаружена линейная зависимость между разностью в энергиях НСМО диполярофила (нитросубстрата) и ВЗМО диполя ΔE , с одной стороны, и разностью их электрофильностей $\Delta\omega$, с другой. Эта зависимость описывается уравнением (8):

$$\Delta E = -0.73632 \cdot (\Delta\omega) + 2.97042, \quad R^2 = 0.97 \quad (8)$$

Введение электроноакцепторных заместителей в молекулу диполярофила понижает энергию его НСМО и способствует протеканию реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения за счёт уменьшения энергетической щели между граничными орбиталями реагентов [88]. Отметим, что большинство изученных бициклических нитросоединений не вступает в реакцию Дильса–Альдера ([4+2]-циклоприсоединения): динитропроизводные **55a,e,f**, а также все моонитросоединения, что свидетельствует о значительно более высокой реакционной способности 1,3-диполей (по крайней мере азометинида) по сравнению с 1,3-диенами по отношению к нитроаренам.

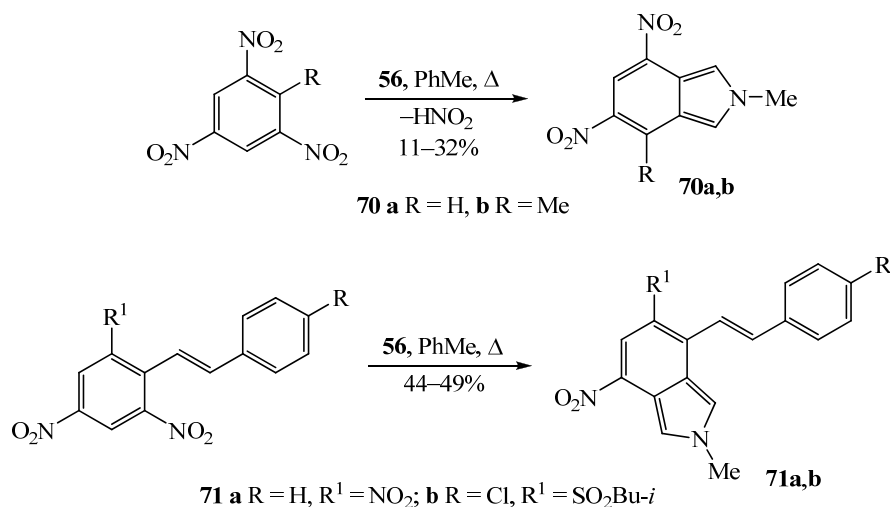
Укажем также, что в группе нитробензоазолов 6-нитро-1-фенилиндазол ($\omega = 2.59$) не реагирует с *N*-метилазометинида (**56**), в то время как 4,6-динитро-1-фенилиндазол ($\omega = 3.53$) легко и быстро вступает в эту реакцию [84, 88], что вновь свидетельствует о решающей роли электрофильности нитроаренов в перциклических процессах. Вероятно, для осуществления [3+2]-циклоприсоединения в ряду нитросодержащих бензоазолов глобальная электрофильность должна быть $\omega > 2.6$, как, например, у нитросульфона **60** ($R = H, R^1 = Ph, X = NPh$) $\omega = 2.77$.

Группой французских учёных изучены реакции ряда моно- и динитропроизводных бензола, нафталина и некоторых бензогетероциклов с нестабилизированным *N*-бензилазометинида (**56**) [89]. Диполь генерировали *in situ* из силилированного гемиаминала **69** под действием каталитических количеств CF_3COOH .

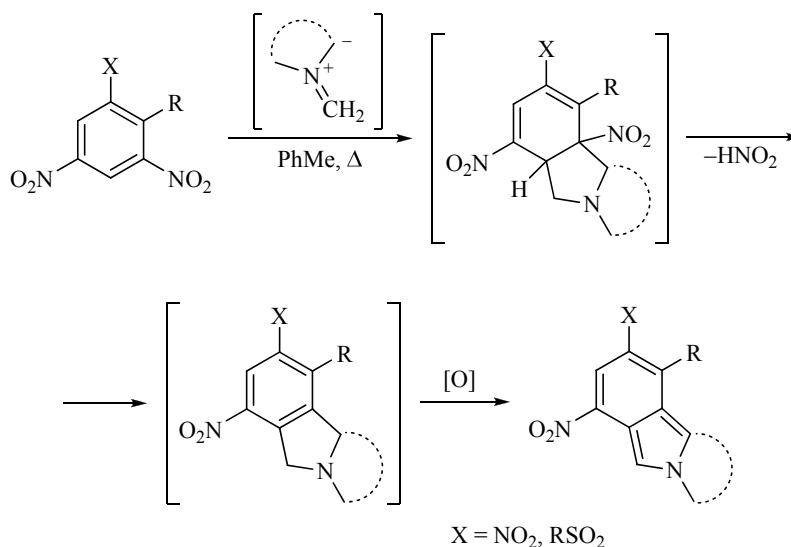


В результате в зависимости от мольного соотношения реагентов и структуры диполярофила были получены циклоаддукты, содержащие один или два пирролидиновых цикла, конденсированных с бензольным кольцом [89]. Авторами показано, что для успешного протекания реакции необходимо наличие в бензольном цикле нитрогруппы и ещё какого-либо электроноакцепторного заместителя (мононитробензол в данных условиях в реакцию с азометинилидом не вступает), в случае производных нафталина достаточно только одной нитрогруппы

В продолжение систематических исследований авторы данного обзора изучили реакции замещённых ди- и тринитробензолов с рядом *N*-алкилазометинилидов [90]. Было показано, что производные 1,3-ди- и 1,3,5-тринитробензола в реакциях с *N*-метилазометинилидом (**56**) с умеренными выходами дают изоиндолы **70**, **71**.

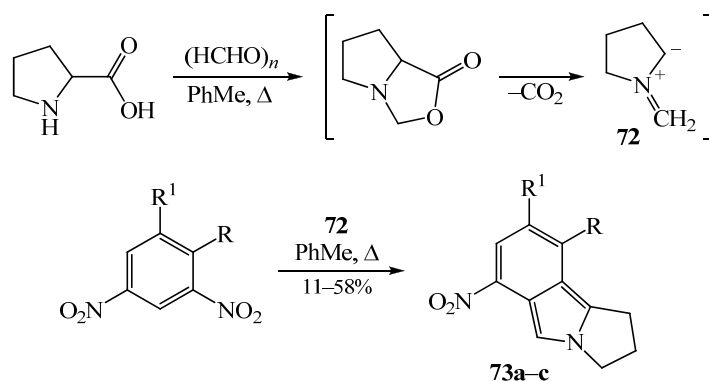


Интересно, что в отличие от подобных реакций нитробензоазолов в данном случае после [3+2]-циклоприсоединения диполя происходит быстрое отщепление HNO_2 с последующим окислением [90].



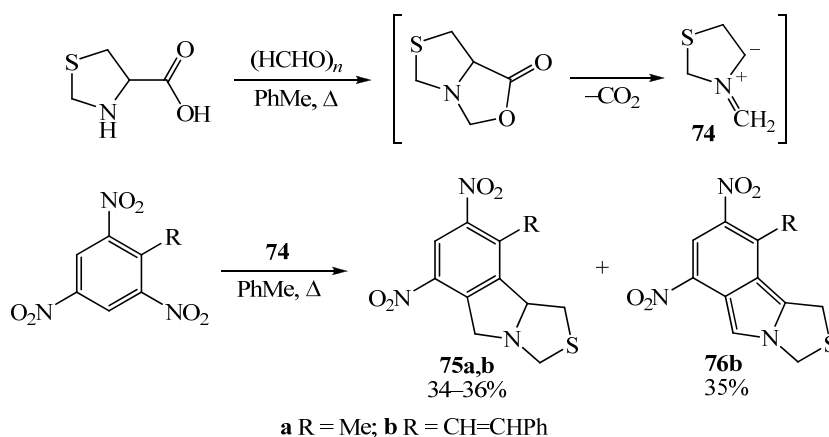
Реакции проводят в присутствии воздуха, но в качестве окислителя, вероятнее всего, выступают нитросубстраты, так как при проведении реакций в инертной атмосфере выходы продуктов практически не изменяются [90]. Кроме того, следует отметить, что в случае моноциклических производных ди- и тринитробензола присоединение диполя происходит лишь по одной из ароматических связей C=C, активированных нитрогруппами, а именно по положениям 2 и 3 относительно заместителя R¹.

Использование циклических аминокислот вместо саркозина для генерации соответствующего диполя, и последующая реакция [3+2]-циклоприсоединения позволяет получать изоиндолы, конденсированные с ещё одним гетероциклом. Так, в случае пролина были получены трициклические производные **73** [90].

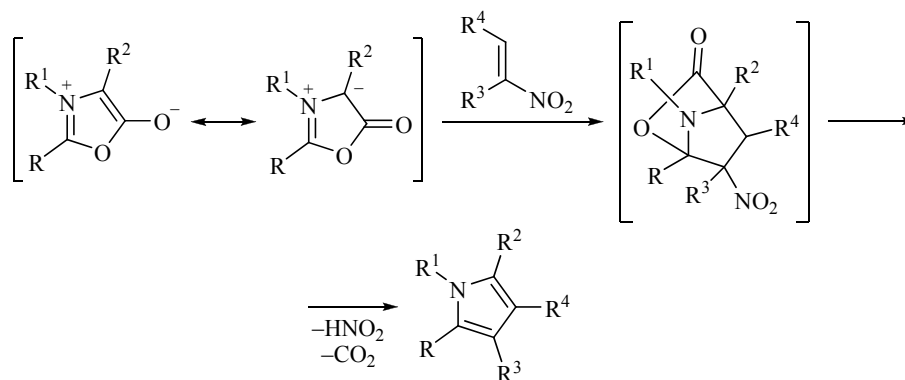


73 a R = PhCH=CH, R¹ = NO₂; **b** R = 4-Cl-C₆H₄CH=CH, R¹ = SO₂Bu-*i*; **c** R = Me, R¹ = NO₂

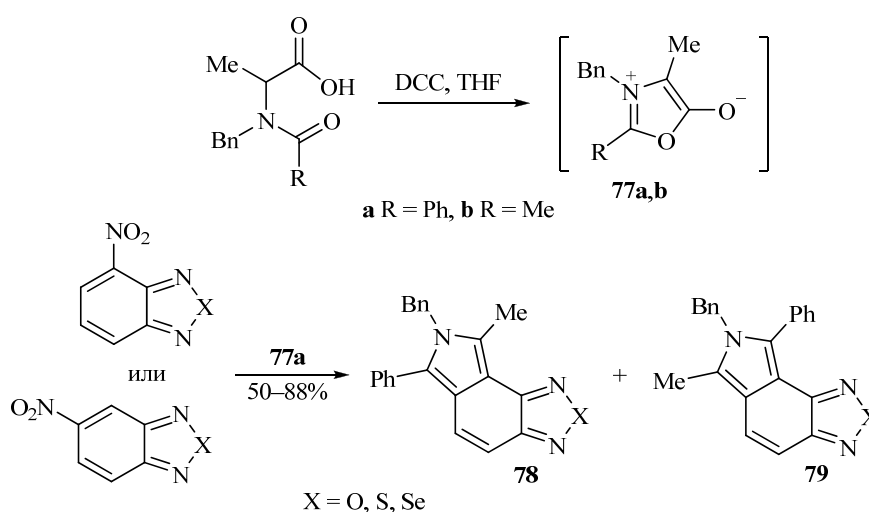
Однако при использовании тиазолидин-4-карбоновой кислоты в этих условиях соответствующий изоиндолин не удаётся полностью окислить в изоиндол.



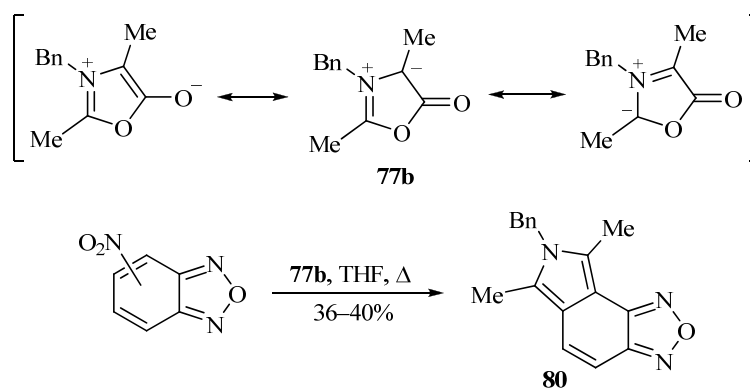
Ещё одним примером 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием нитроаренов является взаимодействие нитропроизводных бензоазолов с мезо-ионными 1,3-оксазолиятами-5 (мюнхнонами) [91]. Известно, что мюнхноны реагируют как 1,3-диполи с сопряжёнными нитроалкенами [92] и с некоторыми нитрогетероциклами [93]. Молекула мюнхнона содержит фрагмент циклического азометинида, поэтому его реакция с нитроалкеном приводит к бициклическим интермедиатам, которые затем претерпевают элиминирование HNO₂ и CO₂ с образованием пирролов.



Реакции несимметричного мюнхнона **77a** с нитропроизводными бензофуразана, бензотиадиазола и бензоселенадиазола дают смеси изомерных изоиндолов, конденсированных с соответствующими азолами [91].



Каждый из изомеров может быть выделен в индивидуальном состоянии хроматографически. В случае 2,4-диметилмюнхнона **77b** в результате реакций с 4- или 5-нитробензофуразанами образуется один и тот же изоиндол **80** [91].



Таким образом, авторами был разработан новый одностадийный метод синтеза изоиндолов за счёт аннелирования пиррольного цикла к бензольному ядру нитроаренов.

На основе обобщения собственных и литературных данных показана возможность и условия вовлечения нитроаренов в перициклические реакции [4+2]- и [3+2]-циклоприсоединения в зависимости от структуры нитроаренов и их электрофильности. Приведённые результаты могут служить основой для направленного синтеза замещённых полициклических конденсированных гетероциклов различных типов, в том числе ранее мало- или вовсе недоступных, например нитрозамещённых изоиндолов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. Fleming, *Pericyclic Reaction*, Oxford University Press, Oxford, 1999.
2. W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, 1990.
3. S. Kobayashi, K. A. Jorgensen, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 2001.
4. A. Wasserman, *Diels-Alder Reactions*, Elsevier, New York, 1965. [А. Вассерман, *Реакция Дильса–Альдера*, пер. с англ., Москва, 1968.]
5. А. С. Онищенко, *Диеновый синтез*, Изд-во АН СССР, 1963. [А. S. Onishchenko, *Diene Synthesis*, Israel Programm Translations, Jerusalem, 1964.]
6. W. Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, Cambridge University Press, Cambridge, 1978.
7. F. Fringuelli, A. Taticchi, *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*, Wiley, New York, 2001.
8. W. Oppolzer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**, 876 (1984).
9. K. Narasaka, *Synthesis*, 1 (1991).
10. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa (Ed.), Wiley, New York, 1984.
11. A. Padwa, W. H. Pearson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Wiley, New York, 2002.
12. R. Huisgen, W. Scheer, *Tetrahedron Lett.*, **12**, 481 (1971).
13. K. V. Gothel, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.*, **98**, 863 (1998).
14. В. А. Тартаковский, И. Е. Членов, *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева*, **12**, 252 (1977).
15. K. N. Houk, J. Gonzalez, Y. Li, *Acc. Chem. Res.*, **28**, 81 (1995).
16. М. Л. Кузнецов, *Успехи химии*, **75**, 1045 (2006). [*Russ. Chem. Rev.*, **75**, 935 (2006).]
17. V. D. Kiselev, A. I. Kononov, *J. Phys. Org. Chem.*, **22**, 466 (2009).
18. I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reaction*, J. Wiley and sons, New York, 1976.
19. P. Perez, L. R. Domingo, M. L. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron*, **59**, 3117 (2003).
20. L. R. Domingo, M. L. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, **58**, 4417 (2002).
21. P. Perez, L. R. Domingo, M. L. Aurell, R. Contreras, *J. Org. Chem.*, **68**, 3884 (2003).
22. А. Барански, В. И. Келарев, *ХГС*, 435 (1990). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **26**, 371 (1990).]
23. С. С. Новиков, Г. А. Швехгеймер, В. В. Севостьянова, В. А. Шляпочников, в кн. *Химия алифатических и алициклических нитросоединений*, Химия, Москва, 1974, с. 239.
24. H. Pellissier, *Tetrahedron*, **63**, 3235 (2007).
25. C. Najera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.*, **7**, 1105 (2010).
26. L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.*, **108**, 2887 (2008).
27. M. Alvarez-Corral, M. Munoz-Dorado, I. Rodriguez-Garcia, *Chem. Rev.*, **108**, 3174 (2008).
28. G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.*, **106**, 4484 (2006).
29. M. Ayerbe, A. Arrieta, F. P. Cossio, *J. Org. Chem.*, **63**, 1795 (1998).
30. A. Padwa, L. Fisera, K. F. Koehler, A. Rodriguez, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.*, **49**, 276 (1984).

31. R. Huisgen, H. Hauck, H. Seidl, M. Burger, *Chem. Ber.*, **102**, 1117 (1969).
32. G. A. Shvekhgeimer, *Synthesis*, 612 (1976).
33. N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 2001, Ch. 8, p. 231.
34. S. E. Denmark, A. Thorarensen, *Chem. Rev.*, **96**, 137 (1996).
35. S. E. Denmark, C. J. Cramer, J. A. Sternberg, *Helv. Chim. Acta*, **69**, 1971 (1986).
36. S. E. Denmark, C. J. Cramer, J. A. Sternberg, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3693 (1986).
37. S. E. Denmark, M. S. Dappen, C. J. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1306 (1986).
38. H. Uno, K.-I. Goto, N. Watanabe, H. Suzuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 289 (1989).
39. S. E. Denmark, Y.-C. Moon, C. J. Cramer, M. S. Dappen, C. B. W. Senanayake, *Tetrahedron*, **46**, 7373 (1990).
40. S. E. Denmark, Y.-C. Moon, C. B. W. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 311 (1990).
41. S. E. Denmark, B. S. Kesler, Y.-C. Moon, *J. Org. Chem.*, **57**, 4912 (1992).
42. S. E. Denmark, A. Stolle, J. A. Dixon, V. J. Guagnano, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 2100 (1995).
43. Y. Tohda, N. Yamawaki, H. Matsui, T. Kawashima, M. Ariga, Y. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 461 (1988).
44. Y. Tohda, K. Tani, N. Yamawaki, M. Ariga, N. Nishiwaki, K. Kotani, E. Matsumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 1222 (1993).
45. J.-E. Backvall, U. Karlsson, R. Chinchilla, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5607 (1991).
46. A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, G. Spalluto, V. Zanirato, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2517 (1991).
47. A. Papchikin, P. Agback, J. Plavec, J. Chattopadhyaya, *J. Org. Chem.*, **58**, 2874 (1993).
48. F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement. The Influence of the Nitro Group*, VCH, New York, 1991.
49. В. М. Власов, *Успехи химии*, 764 (2003). [*Russ. Chem. Rev.*, **72**, 681 (2003).]
50. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985.
51. F. Terrier, *Chem. Rev.*, **82**, 77 (1982).
52. G. A. Artamkina, M. P. Egorov, I. P. Beletskaya, *Chem. Rev.*, **82**, 427 (1982).
53. E. Buncel, M. R. Crampton, M. J. Strauss, F. Terrier, *Electron-Deficient Aromatic- and Heteroaromatic-Base Interactions*, Elsevier, Amsterdam, 1984.
54. V. V. Perekalin, E. S. Lipina, V. M. Berestovitskaya, D. A. Efremov, *Nitroalkenes: Conjugated Nitro Compounds*, Wiley, New York, 1994.
55. F. Terrier, J. M. Dust, E. Buncel, *Tetrahedron*, **68**, 1829 (2012).
56. E. Buncel, F. Terrier, *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 2285 (2010).
57. S. Lakhdar, G. Berionni, R. Goumont, F. Terrier, *Lett. Org. Chem.*, **8**, 108 (2011).
58. T. Boubaker, A. P. Chartrousse, F. Terrier, B. Tangour, J. M. Dust, E. Buncel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1627 (2002).
59. R. Goumont, F. Terrier, D. Vichard, S. Lakhdar, J. M. Dust, E. Buncel, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8363 (2005).
60. H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.*, **36**, 66 (2003).
61. H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 938 (1994).
62. F. Terrier, S. Lakhdar, T. Boubaker, R. Goumont, *J. Org. Chem.*, **70**, 6242 (2005).
63. S. Lakhdar, R. Goumont, T. Boubaker, M. Mokhtari, F. Terrier, *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 1910 (2006).
64. S. Lakhdar, R. Goumont, F. Terrier, T. Boubaker, J. M. Dust, E. Buncel, *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 1744 (2007).
65. S. Lakhdar, M. Westermaier, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.*, **71**, 9088 (2006).
66. P. MacCormack, J. C. Halle, M. J. Pouet, F. Terrier, *J. Org. Chem.*, **53**, 4407 (1988).
67. J.-C. Halle, D. Vichard, M.-J. Pouet, F. Terrier, *J. Org. Chem.*, **62**, 7178 (1997).
68. P. Sepulcri, J. C. Halle, R. Goumont, D. Riou, F. Terrier, *J. Org. Chem.*, **64**, 9254 (1999).
69. D. Vichard, T. Boubaker, F. Terrier, M.-J. Pouet, J. M. Dust, E. Buncel, *Can. J. Chem.*, **79**, 1617 (2001).

70. A. M. Starosotnikov, M. A. Leontieva, M. A. Bastrakov, A. V. Puchnin, V. V. Kachala, S. A. Shevelev, *Mendeleev Commun.*, **20**, 165 (2010).
71. S. Kurbatov, R. Goumont, J. Marrot, F. Terrier, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 1037 (2004).
72. D. V. Steglenko, M. E. Kletsky, S. V. Kurbatov, A. V. Tatarov, V. I. Minkin, R. Goumont, F. Terrier, *J. Phys. Org. Chem.*, **22**, 298 (2009).
73. А. М. Старосотников, М. А. Бастраков, С. А. Шевелев, R. Goumont, F. Terrier, *Сб. тез. междунар. конф. «Новые направления в химии гетероциклических соединений»*, 3–8 мая 2009 г., Кисловодск, 2009, с. С-441.
74. M. A. Bastrakov, A. M. Starosotnikov, S. A. Shevelev, in *Abstracts of 17th European Symposium on Organic Chemistry*, Crete, 2011, p 1.290.
75. J. S. Splitter, M. Calvin, *J. Org. Chem.*, **20**, 1086 (1955).
76. G. Buchi, D. E. Ayer, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 689 (1956).
77. J. L. Charlton, P. De Mayo, *Can. J. Chem.*, **46**, 1041 (1968).
78. J. L. Charlton, C. C. Liao, P. De Mayo, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2463 (1971).
79. J. Leitich, *Angew. Chem.*, **88**, 416 (1976)
80. S. Ranganathan, D. Ranganathan, P. V. Ramachandran, M. K. Mahanty, S. Bamezai, *Tetrahedron*, **37**, 4171 (1981).
81. K. Okada, Y. Saito, M. Oda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1731 (1992).
82. R. Chandra Boruah, P. Devi, J. S. Sandhu, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 1555 (1979).
83. P. Devi, J. S. Sandhu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 990 (1983).
84. M. A. Bastrakov, A. M. Starosotnikov, S. Yu. Pechenkin, V. V. Kachala, I. V. Glukhov, S. A. Shevelev, *J. Heterocycl. Chem.*, **47**, 893 (2010).
85. L. S. Konstantinova, M. A. Bastrakov, A. M. Starosotnikov, I. V. Glukhov, K. A. Lysov, O. A. Rakitin, S. A. Shevelev, *Mendeleev Commun.*, **20**, 353 (2010).
86. A. M. Starosotnikov, M. A. Bastrakov, S. Yu. Pechenkin, M. A. Leontieva, V. V. Kachala, S. A. Shevelev, *J. Heterocycl. Chem.*, **48**, 824 (2011).
87. С. Ю. Печенкин, А. М. Старосотников, М. А. Бастраков, И. В. Глухов, С. А. Шевелев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 73 (2012).
88. А. М. Старосотников, Д. В. Хакимов, М. А. Бастраков, С. Ю. Печенкин, С. А. Шевелев, Т. С. Пивина, *ХГС*, 271 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 215 (2011).]
89. S. Lee, I. Chataigner, S. R. Piettre, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 472 (2011).
90. A. M. Starosotnikov, M. A. Bastrakov, V. V. Kachala, P. A. Belyakov, I. V. Fedyanin, S. A. Shevelev, *Synlett*, 2400 (2012).
91. S. Yu. Pechenkin, A. M. Starosotnikov, M. A. Bastrakov, V. V. Kachala, S. A. Shevelev, *Mendeleev Commun.*, **22**, 35 (2012).
92. M. Avalos, R. Babiano, A. Cabanillas, P. Cintas, J. L. Jimenez, J. C. Palacios, *J. Org. Chem.*, **61**, 7291 (1996).
93. G. W. Gribble, E. T. Pelkey, W. M. Simon, H. A. Trujillo, *Tetrahedron*, **56**, 10133 (2000).

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия
e-mail: shevelev@ioc.ac.ru

Поступило 1.11.2012