С. Ф. Василевский*, Д. С. Баранов

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ 1- И 2-АЛКИНИЛ- 9,10-АНТРАХИНОНОВ: НОВЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ И МЕХАНИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Обобщены новые (2005—2012 гг.) данные об особенностях и закономерностях каскадных реакций 1- и 2-алкинил-9,10-антрахинонов с полифункциональными реагентами (гуанидин, мочевина, тиомочевина), а также реакций внутримолекулярной гетероциклизации *орто*-аминопроизводных 1- и 2-алкинил-9,10-антрахинонов. Представлены механизмы новых реакций.

Ключевые слова: азотистые гетероциклы, алкины, 9,10-антрахинон, механизмы, перегруппировки, реакционная способность, циклизация.

Современный период развития органической химии можно смело назвать ренессансом химии ацетилена. Авторы обзора [1] считают, что этот раздел химии "будет оставаться быстро развивающейся областью в течение нескольких следующих лет". Действительно, в последние три десятилетия возрастающий интерес к соединениям с тройными связями как к высокореакционноспособным полупродуктам многоцелевого назначения и перспективному классу соединений в поиске эффективных фармацевтических препаратов отмечен в обширной библиографии [2–7].

Широкое применение ацетиленов в органической химии связано с высокой степенью ненасыщенности тройной связи, обладающей уникальной реакционной способностью — склонностью к реакциям электрофильного, нуклеофильного, радикального и согласованного присоединений. Дополнительными синтетическими возможностями обладают активированные ацетилены, проявляющие повышенную реакционную способность в реакциях нуклеофильного присоединения.

При рассмотрении реакций присоединения неизбежно возникает вопрос о региоселективности процесса при наличии альтернативных путей. Обобщение литературных данных по изучению влияния внутренних (структура субстрата, природа заместителей) и внешних параметров (условия реакции, природа катализаторов) на регионаправленность реакций полинуклеофильных реагентов с активированными арил- и гетарилацетиленами со сближенными функциональными группами – актуальная проблема. Выявление закономерностей этих процессов будет способствовать углублённому пониманию реакционной способности соединений с тройной связью и пополнению массива данных правил Болдуина [8], объясняющих принципы направления циклизации при наличии альтернативных путей. Эта область органической химии вновь привлекает пристальное внимание учёных [9].

В настоящем обзоре представлена серия работ, посвящённых изучению реакций 1- и 2-алкинил-9,10-антрахинонов с полифункциональными реагентами (гуанидин, мочевина, тиомочевина), а также реакций внутримолекуляр-

ной гетероциклизации *орто*-аминопроизводных 1- и 2-алкинил-9,10-антрахинонов. Акцент сделан на особенностях механизмов указанных реакций. Последний обзор по химии алкинилпроизводных хинонов охватывает литературу до 2004 г. [7], в настоящей работе обобщаются данные 2005–2012 гг.

Реакционная способность 1- и 2-алкинил-9,10-антрахинонов весьма чувствительна к изменению как внутренних (структурных) факторов, так и внешних условий. Это обстоятельство наряду с использованием азотистых полифункциональных реагентов в качестве нуклеофилов предопределяет возможность протекания многоканальных превращений. Действительно, интригующие результаты были получены при изучении взаимодействия 1-(фенилэтинил)-9,10-антрахинона ($\mathbf{1a}$) с гуанидином в кипящем бутаноле [$\mathbf{10}$]. Были обнаружены три продукта каскадных превращений: 2-фенил-7H-дибензо[de,h]хинолин-7-он ($\mathbf{2a}$), 2-амино-3-бензоил-7H-дибензо[de,h]хинолин-7-он ($\mathbf{3a}$) и 1-фенил-2H-дибензо[de,h]изохинолин-3,7-дион ($\mathbf{4a}$).

Две первые конденсированные системы **2a** и **3a** являются близкими аналогами апорфиноидных алкалоидов — продуктами 6-эндо-диг- и 6-экзо-дигатаки соответственно. Особенно удивительным представляется образование изохинолин-3,7-дионового производного **4a** формально путём внедрения атома азота между атомами углерода тройной связи. Этот процесс сопровождается образованием шести (!) новых связей. В классических реакциях ацетиленовых соединений возникают, как правило, две или четыре новые связи. Образование же новых шести связей наблюдается лишь в реакциях, сопровождающихся деструкцией молекулы, например при окислении ацетилена с образованием двух молекул карбоновых кислот. Необходимо отметить, что это новая реакция в химии ацетилена.

По мнению авторов [10], формирование дибензо[de,h]хинолин-7-она **2a** может реализоваться через присоединение гуанидина по карбонильной группе с последующей внутримомолекулярной нуклеофильной атакой аминогруппы гуанидинового фрагмента по β -углеродному атому С \equiv С-связи (6-эn-do-du-e-циклизация) и элиминированием молекул H_2O и NH_2CN (или NH_2OH и HCN).

1a
$$\xrightarrow{\text{(NH}_2)_2\text{CNH}}$$
 $\xrightarrow{\text{NH}_2\text{Ph}}$ $\xrightarrow{\text{NH}_2\text{Ph}}$ $\xrightarrow{\text{NH}_2\text{Ph}}$ $\xrightarrow{\text{NH}_2\text{CN}}$ $\xrightarrow{\text{-NH}_2\text{CN}}$ $\xrightarrow{\text{-NH}_2\text{CN}}$ 2a

Процесс образования гетероцикла 3a можно описать как серию последовательных реакций, где ключевой стадией является атака внешнего нуклеофила (воды или молекулы гуанидина) по β -углеродному атому С \equiv С-связи с синхронным 6-экзо-замыканием цикла при участии α -углеродного атома и электрофильного углерода гуанидинового фрагмента. Последующее элиминирование молекулы аммиака обеспечивает ароматизацию конечного продукта [10]. Этот тип гетероциклизации 1-алкинил-9,10-антрахинонов в 2-амино-3-ароил-7H-дибензо[de,h]хинолин-7-оны ранее не был известен.

$$\begin{array}{c} \text{Ia} & (\text{NH}_2)_2\text{CNH} \\ \text{HN} & \text{OH} \\ \text{HN} & \text{HN} & \text{NH} \\ \text{NH}_2 & \text{OH} \\ \text{NH}_2 & \text{NH}_2 & \text{NH}_3 \\ \text{NH}_2 & \text{NH}_2 & \text{NH}_3 \\ \text{NH}_2 & \text{NH}_2 & \text{NH}_3 \\ \text{NH}_2 & \text{NH}_3 & \text{NH}_2 & \text{NH}_3 \\ \text{NH}_2 & \text{NH}_2 & \text{NH}_3 & \text{OH} \\ \text{NH}_2 & \text{NH}_3 & \text{OH} & \text{NH}_3 & \text{OH} \\ \text{NH}_2 & \text{NH}_3 & \text{OH} & \text{OH} \\ \text{NH}_3 & \text{OH} & \text{OH} & \text{OH} \\ \text{NH}_2 & \text{NH}_3 & \text{OH} & \text{OH} \\ \text{NH}_3 & \text{OH} & \text{OH} & \text{OH} \\ \text{NH}_2 & \text{NH}_3 & \text{OH} & \text{OH} \\ \text{NH}_3 & \text{OH} & \text{OH} & \text{OH} \\ \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{OH} & \text{OH} \\ \text{NH}_2 & \text{NH}_3 & \text{OH} & \text{OH} \\ \text{NH}_3 & \text{OH} & \text{OH} & \text{OH} \\ \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{OH} \\ \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 \\ \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 \\ \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 \\ \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 \\ \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 \\ \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 \\ \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{NH}_4 \\ \text{NH}_4 & \text{NH}_4 & \text{N$$

Образование изохинолин-3,7-диона **4a**, как полагают авторы [10], является результатом серии каскадных превращений, включающих присоединение гуанидина по карбонильному атому углерода с последующим 5-экзо-дигзамыканием фуранового кольца атакой ОН-группы по α-углеродному атому тройной связи. Далее циклический интермедиат подвергается фрагментации/

рециклизации. Последующая атака NH_2 -группы по карбонильному атому углерода сопровождается образованием ещё одного цикла, а дальнейшие перегруппировка и элиминирование приводят к диону **4a**.

Углубленное изучение реакции гуанидина с 1-(R-этинил)-9,10-антрахинонами 1 показало, что направление реакции существенно зависит от природы заместителя R при $C \equiv C$ -связи. Так, в реакциях гуанидина с антрахинонами 1b—e, содержащими донорные заместители R, образуются не три, а два продукта, причем преимущественно или исключительно образуются 2-амино-3-ароил-7H-дибензо[de,h]хинолин-3-оны 3b—e (выходы 25–64%) [10, 11].

Соеди-	R	Выход, %		
		соединения 3	соединения 4	
1b	4-MeOC ₆ H ₄	35	19	
1c	1,5-Диметилпиразол-4-ил	25	19	
1d	$Me_3C_6H_2$	33	_	
1e	$4-Me_2NC_6H_4$	64	_	

Для акцепторных заместителей наблюдается иная картина [12]. Взаимодействие алкинов **1f**—**j** с гуанидином в кипящем бутаноле даёт как ожидаемые продукты **3** и **4**, так и новые поликонденсированные соединения, не содержащие аннелированных гетероциклических ядер в своей структуре — 9,18-диарил(гетарил)тетрабензо[a,de,j,mn]тетрацен-4,13-дионы **5f**—**i** [10, 11].

Алкин	R	Выход, %			
		соединения 3	соединения 4	соединения 5	
1f	4-BrC ₆ H ₄	32	18	12	
1g	4-AcC ₆ H ₄	10	40	12	
1h	Изохинолин-3-ил	_	35	24	
1i	2-Пиридил	7	_	41	
1j	$4-O_2NC_6H_4$	_	43	_	

Среди гетероциклических продуктов реакции гуанидина с алкинами 1g–j наблюдается преобладание дибензо[de,h]изохинолин-3,7-дионов 4g–j, в то время как для 1b–e они являются минорными продуктами. Только в случае алкина 1f более предпочтительной оказалась 6- 9κ 30- ∂ u2-циклизация, приводящая к хинолину 3f (выход 32%), что характерно для алкинов с донорным заместителем при тройной связи. Возможно, это связано с +M-эффектом атома брома в исходном соединении. Низкая конверсия наблюдалась для субстрата 1i с пиридильным заместителем R. Он, единственный из соединений 1 с акцепторной функцией R, не приводил к образованию свойственного для них гетероцикла 4, давая с выходом 7% аминокетон 3i [12].

Но наиболее существенное различие в реакционной способности алкинилантрахинонов с донорными и акцепторными группами при С≡С-связи проявилось в образовании ранее неизвестных поликонденсированных соединений 5f–i (выходы 12–41%) в реакциях ацетиленов 1f–i [12].

Открытые новые реакции алкинил-9,10-антрахинонов с гуанидином имеют не только важное теоретическое значение, но и представляют практический интерес, так как в большинстве случаев главным продуктом этих реакций являются 2-R-7H-дибензо[de,h]хинолин-7-оны — близкие структурные аналоги апорфиноидных алкалоидов. Эти производные нашли широкое применение в качестве антираковых препаратов [13, 14].

В связи с тем, что практическую значимость найденных реакций несколько снижает образование смеси продуктов, требующей хроматографического разделения, авторами обзора был предпринят поиск региоселективных методов, который завершился успехом. Было найдено, что реакция алкинов 1 с мочевиной в расплаве не только близка к требованиям зелёной химии, но и приводит исключительно к гетероциклам 2a-c,i-n с выходами 50-87% [15]. Важным преимуществом найденного метода является не только высокая региоселек-

тивность процесса, но и его применимость к субстратам как с донорными, так и акцепторными заместителями при тройной связи. Простота проведения реакции, лёгкость выделения продуктов делают этот метод перспективным для направленного синтеза пиридинантронов 2, проявляющих противораковую активность [13, 14] и повышенный эффект подавления ацетилхолинэстеразы [16].

$$\begin{array}{c}
R \\
O \\
NH_2
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
N \\
NH_2
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
1a,b,d,i-n \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
2a,b,d,i-n \\
\end{array}$$

Внутримолекулярная реакция присоединения с участием фрагмента мочевины и *орто*-расположенной алкинильной группы соединения **6** протекает как 6-э κ 3 σ -дu ε -циклизация, приводя к образованию смеси E- и Z-нафтохиназолинов **7a**,**b** (E:Z=7:2) [17].

PhHN
O
HN
O
Ph

KOH
DMSO
$$56\%$$
 $7 \text{ a } R = H, R^1 = Ph; \mathbf{b} R = Ph, R^1 = H$

Интересные результаты получены при исследовании реакционной способности 9,10-антрахинонов, содержащих фрагменты пропаргиловых спиртов. Показано, что такие превращения носят более сложный характер и в процесс гетероциклизации вовлекается не только *пери*-карбонильная, но и гидроксильная группа. Так, при взаимодействии 1-(3'-гидрокси-3'-метилбутин-1'-ил)-9,10-антрахинона ($\mathbf{1n}$) и его олефинового аналога $\mathbf{1o}$ с (NH_2)₂CNH·HCl в кипящем пиридине в присутствии $\mathrm{K}_2\mathrm{CO}_3$ (16-60 ч) происходит образование оксазолиденметилантрахинонов $\mathbf{8n}$, \mathbf{o} (выходы 75 и 53% соответственно). При этом в случае алкина $\mathbf{1n}$ был выделен также в небольшом ($\mathbf{7\%}$) количестве бензо[h]хромено[$\mathbf{4}$, $\mathbf{5}$, $\mathbf{6}$ - \mathbf{c} de]хинолин $\mathbf{9n}$ [$\mathbf{18}$].

 $\mathbf{n} R = Me, \mathbf{o} R = Me_2C = CH(CH_2)_2$

Благодаря α -гидроксильной группе алкинового остатка, реализуется новый тип гетероциклизации — образование арилметилиден-2-оксазолина $\mathbf{8}$, который становится основным процессом, а аннелирование к антрахиноновому ядру — минорным. Возможный маршрут превращения $\mathbf{1} \rightarrow \mathbf{8}$ включает присоединение гуанидина по активированной С \equiv С-связи с последующим образованием алкоголят-аниона (под действием основания), его атаку на атом углерода, несущий частичный положительный заряд, и элиминирование NH₃ [18].

Ar
$$H_{2N}$$
 NH H_{2N} $H_$

В поисках селективного пути реакции в неё был вовлечен 2-(3'-гидрокси-3'-метилбутин-1'-ил)-9,10-антрахинон (**10a**), в котором алкинильная группа удалена от С=О-группы. Действительно, в этом случае реакция спирта **10a** с гуанидином приводила к одному продукту — 4-[(9,10-антрахинон-2-ил)метилиден]-5,5-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-амину (**11a**), выход которого составил 75% [18].

$$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \text{OH} \\ \text{Me} \end{array} \begin{array}{c} \text{(NH_2)_2CNH-HC1} \\ \text{K_2CO_3, Py} \\ \text{75\%} \end{array} \begin{array}{c} \text{Me} \\ \text{NNO} \\ \text{NH_2} \end{array}$$

Следует отметить, что эта циклизация может быть распространена и на простые активированные ароматические производные алкиновых спиртов [18].

$$Ar = \frac{Me}{OH} Me \xrightarrow{(NH_2)_2CNH \cdot HCl} Me \xrightarrow{N} Me \xrightarrow{N} NH_2$$

$$Ar = 4-O_2NC_6H_4, 4-(4-O_2NC_6H_4)C_6H_4$$

Выявлено, что в реакции соединения **1n** с гуанидином важную роль играет природа растворителя и основания. Если в этой реакции вместо смеси $(NH_2)_2CNH\cdot HCl$ с K_2CO_3 использовать спиртовый раствор свободного основания гуанидина, то помимо гетероциклов **8n** и **9n** образуется также 12-(9,10-антрахинон-1-ил)-2,2-диметил-2H-фенантро[2,1,10-def]хромен-1,6-дион (**12**) [19].

$$1n \xrightarrow{\text{(NH2)2CNH} \\ \text{BuOH}} \begin{array}{c} 8n \\ 38\% \end{array} + \begin{array}{c} 9n \\ 8\% \end{array} + \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{array} \text{Me} \\ 12 \\ 13\% \end{array}$$

Интересным представляются результаты исследования реакционной способности активированных ацетиленовых спиртов с тиомочевиной, поскольку в одном реагенте присутствуют два разнохарактерных нуклеофильных центра: атомы азота и серы. Показано, что реакция спирта **10a** с тиомочевиной приводит к образованию 4-[(9,10-антрахинон-2-ил)метилиден]-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-2-амина (**13a**) с выходом 38% [20]. В случае другого активированного субстрата **10b** образовались тиазолин **13b** (выход 37%) и 4-(2,5-диметил-4-нитробензилиден)-5,5-диметилтиазолидин-2-тион (**14**) (выход 10%).

Ar
$$\longrightarrow$$
 Me \longrightarrow Me \longrightarrow Me \longrightarrow Me \longrightarrow NH₂ + Me \longrightarrow NH₂ + Me \longrightarrow NH₂ + Me \longrightarrow NH₂ S S Ar = 4-O₂N-2,5-Me₂C₆H₂

Следует отметить, что для медицинской химии тиазолиновые соединения представляют значительный интерес, поскольку некоторые антибиотики содержат этот структурный фрагмент [21].

Таким образом, результаты серии работ, посвящённых изучению закономерностей и особенностей реакционной способности 1- и 2-алкинил-9,10-антрахинонов с полифункциональными реагентами вносят определённый вклад в правила циклообразования Болдуина и открывают путь к синтезу тиазолинов, оксазолинов и конденсированных гетероциклов, многие из которых имеют хорошие перспективы как потенциальные лекарственные средства.

Рассмотренные выше реакции представляют собой примеры межмолекулярного нуклеофильного присоединения по С≡С-связи, приводящие к различным азотистым гетероциклам.

Другие не менее важные реакции внутримолекулярного электрофильного присоединения вицинально функционализированных этиниларенов (гетаренов) также часто используют для направленного синтеза аннелированных гетероциклов, в том числе биологически активных [6].

Так, в работе [22] описана циклизация *виц*-аминоалкинилантрахинонов **15**, приводящая к аннелированию пиридинового цикла **16**.

O NH₂

$$R = Ph, t-Bu; X = Cl, Br$$

O N

R

1) HX

2) NaHCO₃
O N

R

1 1) HX

2) NaHCO₃
O 16

Анализируя литературу последних 10–20 лет, можно отметить, что одним из наиболее рациональных подходов к получению высокоэффективных препаратов является синтез синтетических или природных гибридов, включающих два или более структурных фрагмента различных типов.

В работе [23] сообщается о попытке синтеза конъюгата, который сочетает элементы ацетиленовых структур, проявляющих антираковую активность [4], и аннелированных 9,10-антрахиноидных циклов, способных включаться в двойную спираль ДНК [24]. Однако при попытке синтезировать ацетиленовые производные антраизоксазола 17а,b из 2-иодпроизводных 18а,b и PhC≡CCu в условиях реакции Кастро (Ру, 115 °C, 6 ч) были получены неожиданные продукты каскадных превращений − 5-R-1*H*-нафто[2,3-*g*]индол-6,11-дионы 19а,b (выходы 66 и 74% соответственно) [23].

Pd/Cu-кат.
PhC
$$\equiv$$
CH
PhC \equiv CH
PhC \equiv CH
PhC \equiv CH
PhC \equiv CUI, DMF
PhC \equiv CCU

 $\mathbf{a} \ \mathbf{R} = 3\text{-MeC}_6 \mathbf{H}_4 \mathbf{NH}, \ \mathbf{b} \ \mathbf{R} = 4\text{-MeC}_6 \mathbf{H}_4 \mathbf{NH}$

Было установлено, что образование нафтоиндолов **19а,b** можно рассматривать как 3-стадийный процесс, который включает Сu-катализируемое восстановительное раскрытие изоксазольного кольца, кросс-сочетание промежуточного *виц*-аминогалогенида с ацетиленидом меди и нуклеофильное присоединение NH₂-группы по С≡С-связи в аминоацетиленах **20а,b** на заключительной стадии [23].

Для подтверждения этой схемы реакцией Соногаширы были синтезированы возможные промежуточные ацетилены **20a,b** (выходы 65 и 86%). ТСХ реакционной смеси конденсации Кастро иодидов **18a,b** с фенилацетиленидом меди показала, что амины **20a,b** действительно образуются в ходе реакции. Дополнительно их участие на заключительной стадии подтверждено циклизацией аминов **20a,b** под действием СuI в ДМФА в 5-R-1*H*-нафто[2,3-g]-индол-6,11-дионы **19a,b** (выходы 97% и 58% соответственно) [23].

Циклизация протекала в течение 2 ч даже при 50 °C в ДМФА в присутствии CuI. Этот экспериментальный факт опровергает результаты Шварцберга с соавторами [7], которые, ссылаясь на собственные данные, утверждали, что вицинальные 1-амино-2-ацетиленил- и 2-амино-1-ацетиленил-9,10-антрахиноны "претерпевают внутримолекулярную циклизацию в присутствии ацетиленида меди или порошкообразной меди (но не галогенидов Cu(I)) в пиридине или ДМФА при 80–153 °C с образованием нафтоиндолдионов".

В связи с неудачной попыткой применения реакции Кастро в синтезе алкинилантраизоксазолов был использован альтернативный путь, включающий получение 1-амино-2-алкинил-9,10-антрахинонов **20а**—**f**, диазотирование, замену диазогруппы на азидную (образование азидов **21а**—**f**) и циклизацию последних в целевые 3-(R-этинил)-6*H*-антра[1,9-*cd*]изоксазол-6-оны **17а**—**f** [25].

Успех этого подхода очевиден, так как известно, что реакции диазониевых солей *виц*-алкинил-9,10-антрахинонов могут идти в нежелательном направлении — в сторону образования аннелированных пиразолов [26]. К тому же солям диазония на основе этиниларенов свойственна циклизация в соответствующие конденсированные диазины [27].

$$\begin{array}{c|c}
O & NH_2 \\
\hline
NaNO_2, HX \\
\hline
60-80\%
\end{array}$$

 $\mathbf{R} = \mathbf{Ph, COPh, COBu-}t, \mathbf{COPr, H, Bu, CH_2OPh, C_6H_{10}OH; X = Cl^-, HSO_4^-; Y = O, Cl_2OPh, Copherent Coph$

Избежать нежелательных реакций и получить целевые 3-(R-этинил)-6*H*-антра[1,9-*cd*]изоксазол-6-оны **17**, по мнению авторов [25], позволило быстрое прибавление NaN₃ к диазониевой соли 2-алкинил-9,10-антрахинона и лёгкость замещения диазогруппы на азидную. При этом исходные 1-амино-2-алкинил-9,10-антрахиноны **20а**—**f** были получены из соответствующих 2-галогенопроизводных по реакции Соногаширы с терминальными ацетиленами, несущими как донорные, так и акцепторные заместители (выходы 75–85%).

Амины **20а**—**f** диазотировали амилнитритом или изопропилнитритом в ледяной АсОН при комнатной температуре в течение 0.5–2.0 ч. Только для пространственно-затруднённого дурольного производного потребовалась повышенная температура реакции (50 °C, 2 ч). Азиды **21а**—**f** были получены с выходами 64–94%.

Успех в осуществлении завершающей стадии — термической циклизации азидов **21** в изоксазолы **17** — не был очевиден заранее. Известно, что азиды с вицинальными ацетиленовыми группами в ряду хинонов весьма лабильны и при термической обработке генерируют высокореакционноспособные кетены **22**. Последние при взаимодействии с внешними нуклеофильными реагентами (например растворителем) превращаются в замещённые фенолы [28–31]. Однако циклизация азидов **21а**—**f** в кипящем толуоле успешно завершалась в течение 5–15 мин, выходы 3-алкинил-6*H*-антра[1,9-*cd*]изоксазол-6-онов **17а**—**f** составляли 67–93%.

$$\begin{array}{c} Cl & O \\ Cl & O \\ EtO & N_3 & -N_2 \end{array} \qquad \begin{array}{c} Cl & O \\ EtO & Ph \\ NuH & Ph \\ Nu & Nu \end{array}$$

Для выявления общности такого подхода к синтезу алкинил-6*H*-антра-[1,9-*cd*]изоксазол-6-онов авторами [25] была изучена реакция диазотирования других производных 1-амино-2-этинил-9,10-антрахинона, в частности содержащих гидроксильную группу в положении 4 антрахинонового кольца и разнохарактерные заместители в ацетиленовом остатке. Отмечено, что диазотирование 4-гидроксипроизводных **23** проходит с осмолением, поэтому гидроксильная группа была избирательно ацилирована в присутствии NH₂-группы уксусным ангидридом в пиридине [32].

Диазотирование аминов **23а–d,h** как NOHSO₄, так и амилнитритом с последующим действием NaN_3 на раствор соли диазония приводит к азидам. Последние, в свою очередь, при кипячении в толуоле в течение 20–40 мин циклизуются в изоксазолантроны **24а–d,h** без затрагивания $C \equiv C$ -связи [32].

Реакция диазотирования субстратов **23e**—**g** с электронодонорными заместителями при тройной связи протекает по принципиально иному пути, чем для соответствующих акцепторных аналогов. В частности, их взаимодействие с NOHSO₄ (или амилнитритом) ведёт к образованию не изоксазолов, а индазолов **25e**—**g** через нуклеофильную атаку ацетиленового остатка на концевой атом азота диазониевой группы. При этом ацетильная группа сохраняется в продукте реакции [32].

В работе [25] приведены квантово-химические расчёты, иллюстрирующие важную роль поляризации С \equiv С-связи и селективную стабилизацию переходных состояний в электрофильной циклизации алкинов. Отмечается существенная роль содействия внешнего нуклеофила (H_2O) на стабильность переходных состояний.

Таким образом, изучение диазотирования 2-алкинил-1-амино-4-гидрокси-(ацилокси)-9,10-антрахинонов **23** показало, что направление реакций весьма чувствительно к природе заместителей как в алкиновой, так и в антрахиноновой частях молекулы. Донорные заместители (NHAr, OH) в положении 4 антрахинонового кольца стабилизируют диазониевую соль. Этот эффект позволяет заместить диазониевую группу азидной с последующим замыканием изоксазольного цикла и сохранением С≡С-связи. В противоположность этому 5-экзо-диг-циклизация в пиразолы наблюдается при наличии ацетоксигруппы в положении 4 и донорных заместителей в алкиновом фрагменте [32].

Таким образом, представленный в обзоре материал демонстрирует высокий синтетический потенциал ацетиленовых производных 9,10-антрахинона в направленном синтезе труднодоступных полигетероциклических систем, перспективных в поиске биологически активных соединений. Кроме того, понимание закономерностей гетероциклизации алкинил-9,10-антрахинонов имеет фундаментальное значение для решения стержневых вопросов строения молекул и реакционной способности.

Авторы надеются, что настоящий обзор привлечёт внимание коллегхимиков к исследованию многоликой химии ацетилена, которая принесёт ещё немало удивительных открытий в фундаментальных и прикладных сферах.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 10-03-00257а), СО РАН (межакадемический интеграционный проект № 51) и Химического сервисного центра СО РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. R. Chinchilla, C. Najera, Chem. Rev., 107, 874 (2007).
- 2. С. Ф. Василевский, Л. Ф. Семенова, В. А. Агафонова, *XIC*, 1584 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1283 (2010).]
- 3. S. F. Vasilevsky, B. Gold, T. F. Mikhailovskaya, I. V. Alabugin, *J. Phys. Org. Chem.*, **25**, 998 (2012).
- 4. V. M. Dembitsky, D. O. Levitsky, *Nat. Prod. Commun.*, **1**, 405 (2006).
- 5. R. C. Larock, *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science*, F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski (Eds.), Wiley-VCH, 2005.
- 6. S. F. Vasilevsky, E. V. Tretyakov, J. Elguero, Adv. Heterocycl. Chem., 82, 1 (2002).
- 7. М. С. Шварцберг, И. И. Барабанов, Л. Г. Феденок, *Успехи химии*, **73**, 171 (2004).

- 8. J. E. Baldwin, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 18, 734 (1976).
- 9. K. Gilmore, I. V. Alabugin, Chem. Rev., 111, 6513 (2011).
- 10. S. F. Vasilevsky, D. S. Baranov, V. I. Mamatyuk, Y. V. Gatilov, I. V. Alabugin, *J. Org. Chem.*, **74**, 6143 (2009).
- 11. Д. С. Баранов, С. Ф. Василевский, Изв. АН, Сер. хим., 1008 (2010).
- 12. Д. С. Баранов, Дис. канд. хим. наук, Новосибирск, 2010.
- 13. H. Tang, X.-D. Wang, Y.-B. Wei, S.-L. Huang, Z.-S. Huang, J.-H. Tan, L.-K. An, J.-Y. Wu, A. S.-C. Chan, L.-Q. Gu, *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 973 (2008).
- 14. Y. D. Min, S. U. Choi, K. R. Lee, Arch. Pharm. Res., 29, 627 (2006).
- 15. D. S. Baranov, S. F. Vasilevsky, B. Gold, I. V. Alabugin, RSC Adv., 1, 1745 (2011).
- 16. H. Tang, F.-X. Ning, Y.-B. Wei, S.-L. Huang, Z.-S. Huang, A. S.-C. Chan, L.-Q. Gu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 3765 (2007).
- 17. В. А. Савельев, В. А. Лоскутов, ХГС, 791 (1991). [Chem. Heterocycl. Compd., 27, 621 (1991).]
- 18. D. S. Baranov, A. A. Ryabichev, V. I. Mamatyuk, Y. V. Gatilov, V. G. Kartsev, S. F. Vasilevsky, *Mendeleev Commun.*, **22**, 114 (2012).
- D. S. Baranov, S. F. Vasilevsky, V. I. Mamatyuk, Y. V. Gatilov, *Mendeleev Commun.*, 19, 326 (2009).
- 20. Д. С. Баранов, В. И. Маматюк, Ю. В. Гатилов, С. Ф. Василевский, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1554. (2012).
- 21. A.-C. Gaumont, M. Gulea, J. Levillain, Chem. Rev., 109, 1371 (2009).
- 22. M. S. Shartsberg, E. A. Kolodina, Mendeleev Commun., 18, 109 (2008).
- S. F. Vasilevsky, L. M. Gornostaev, A. A. Stepanov, E. V. Arnold, I. V. Alabugin, Tetrahedron Lett., 48, 1867 (2007).
- 24. T. Tuttle, E. Kraka, D. Cremer, J. Am. Chem. Soc., 127, 9469 (2005).
- 25. A. A. Stepanov, L. M. Gornostaev, S. F. Vasilevsky, E. V. Arnold, V. I. Mamatyuk, D. S. Fadeev, B. Gold, I. V. Alabugin, *J. Org. Chem.*, **76**, 8737 (2011).
- 26. M. S. Shvartsberg, I. D. Ivanchikova, L. G. Fedenok, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6749 (1994).
- 27. E. V. Tretyakov, D. W. Knight, S. F. Vasilevsky, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 3721 (1999).
- 28. N. V. Nguyen, H. W. Moore, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1066 (1984).
- 29. N. V. Nguyen, K. Chow, H. W. Moore, J. Org. Chem., 52, 1315 (1987).
- 30. N. V. Nguyen, K. Chow, J. O. Karlsoon, R. Doedens, H. W. Moore, *J. Org. Chem.*, **51**, 419 (1986).
- 31. H. W. Moore, K. Chow, N. V. Nguyen, J. Org. Chem., 52, 2530 (1987).
- 32. М. С. Соколова, В. А. Береснев, О. И. Каргина, Л. М. Горностаев, *Журн. орган. химии*, **44**, 1654 (2008).

Институт химической кинетики и горения СО РАН, ул. Институтская, 3, Новосибирск 630090, Россия e-mail: vasilev@kinetics.nsc.ru Поступило 11.10.2011