

Н. Н. Романова, П. В. Кудан, А. Г. Гравис,
Ю. Г. Бундель

ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОВОЛНОВОЙ АКТИВАЦИИ В ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ*

(Обзор)

Обсуждены литературные данные об успешном применении микроволновой активации в химии различных гетероциклов за последние два года.

Ключевые слова: микроволновое воздействие, реакции раскрытия цикла, рециклизация, химические трансформации.

Использование микроволнового воздействия для ускорения химических реакций началось в 1986 г. [1, 2]. За прошедшее время опубликован ряд обзорных статей по применению микроволновой техники в органическом синтезе. С последними достижениями в этой области знакомят обзоры [3–8], более ранние работы обобщены в публикациях [9–12], однако до сих пор нет ни одного обзора по применению микроволнового облучения в химии гетероциклических соединений. В данной работе мы обсуждаем литературные данные последних двух лет по использованию микроволнового воздействия в области синтеза и различных трансформаций гетероциклических соединений.

1. Общие замечания

При воздействии СВЧ-излучения на вещество могут возникать те или иные эффекты, приводящие к выделению тепла [9]. В органическом синтезе наибольшее применение находит эффект, связанный с поляризацией диэлектриков.

Известно, что молекулы полярных веществ (в том числе и гетероциклов) в электростатическом поле стремятся принять такое положение, чтобы их диполи расположились в одном с ним направлении. При этом частота излучения (2540 МГц) имеет тот же порядок, что и частоты вращения молекул. Поэтому микроволновое воздействие вызывает вынужденное вращение полярных молекул. В результате межмолекулярных столкновений энергия распределяется и по другим степеням свободы, происходит нагревание вещества. При этом тепло как бы рождается *in situ* в объеме тела, а не переносится конвекционным путем от

* Посвящается памяти А. Н. Коста в связи с 85-летием со дня рождения.

его внешней границы как в случае обычного нагревания. Это приводит к более равномерному распределению тепла, отсутствию значительных локальных перегревов и, как следствие, к уменьшению количества побочных продуктов.

2. Техника проведения микроволнового эксперимента

К настоящему моменту существует достаточно большое количество СВЧ-печей, специально разработанных для лабораторного применения, однако в подавляющем большинстве микроволновых синтезов подразумевается применение обычных бытовых СВЧ-печей. По сравнению со специальными лабораторными печами бытовые имеют ряд недостатков — не содержат устройств для измерения температуры облучаемого образца, не дают возможности сфокусировать излучение и даже не позволяют изменять мощность излучения. Различные уровни энергии в бытовых СВЧ-печах достигаются только периодическим отключением источника, дающего излучение фиксированной мощности. Это может вызвать проблемы, если смесь охлаждается слишком быстро. Тем не менее, сравнительно низкая стоимость бытовых печей делает их весьма доступными, к тому же, несмотря на указанные ограничения, бытовые СВЧ-печи вполне подходят для проведения многих синтетических реакций, причем в печи одновременно можно проводить сразу несколько реакций.

Очень важно, что микроволновое нагревание часто позволяет отказаться от растворителя, от использования обратного холодильника и проводить реакцию в открытом сосуде. В этом случае температура реакционной смеси не ограничивается температурой кипения растворителя и реакция происходит значительно быстрее.

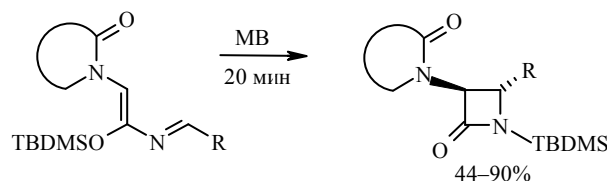
Если реакционная смесь недостаточно хорошо поглощает микроволновое излучение, то необходимо либо использовать твердый носитель, хорошо поглощающий излучение (например, графит), либо ввести другие добавки (например, полярные растворители). Каждый из методов имеет свои недостатки: введение активного носителя сводит на нет все преимущества микроволнового метода нагревания, так как тепло в этом случае возникает на поверхности раздела реакционной смеси с носителем, а не в объеме реакционной среды. Использование летучих растворителей в микроволновом эксперименте может привести к взрыву вследствие воспламенения паров, а от многих высококипящих растворителей трудно избавиться после реакции.

Иногда реакция даже в условиях микроволнового воздействия требует присутствия катализатора. В этом случае наиболее удобно использовать гетерогенный катализатор, поскольку от него легче отделить органические продукты реакции. Для кислотного катализа обычно используют цеолиты, некоторые глины, оксиды кремния или алюминия; для основного — гидроксиды щелочных и щелочноземельных металлов (сообщается также о применении палладиевого и никелевого катализаторов гидрирования). Применение гомогенных катализаторов в микроволновом синтезе ограничивается пока только областью металлокомплексного ката-

лиза. Применению межфазного катализа в условиях микроволновой активации посвящен обзор [5].

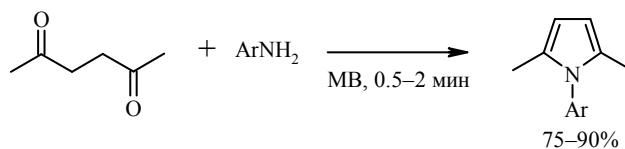
3. Синтез гетероциклических соединений

В работах по применению микроволновой активации в химии гетероциклов наибольшее внимание уделено их синтезу. Несмотря на то, что авторы используют хорошо известные методы получения гетероциклических соединений, микроволновое воздействие делает эти реакции еще более привлекательными. Так, в соответствии с предложенной в работе [13] микроволновой методикой циклизации 1,3-азадиенов в азетидиноны-2 как и в классических условиях, образуются только *транс*-3,4-дизамещенные β -лактамы:



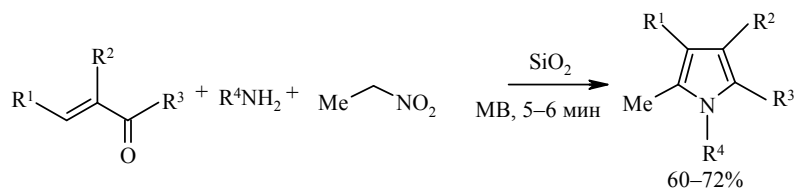
При наличии хирального центра в заместителях азадиена реакция проходит стереоселективно, соотношение диастереомеров изменяется от 56 : 46 до 90 : 10.

Показано [14], что в микроволновых условиях образование N-арилпирролов из анилинов и γ -дикетон происходит всего за несколько минут:



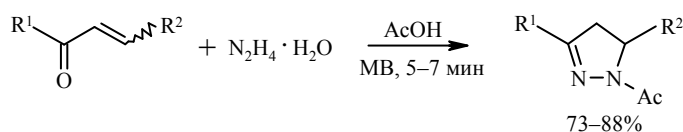
Подобные скоростные процессы заслуживают того, чтобы быть названными экспресс-синтезами. Действительно, время исследователя тратится только на выделение продукта реакции.

Пирролы могут также быть получены с хорошим выходом в ходе трехкомпонентной конденсации α,β -непредельных карбонильных соединений с аминами и нитроалканами в условиях микроволнового воздействия [15]:



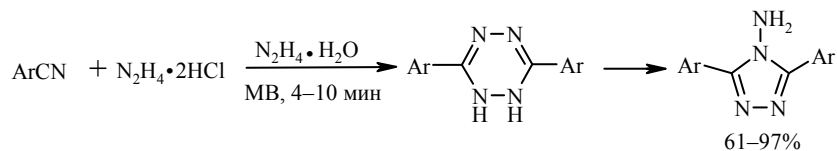
В этой работе удалось не только сократить время реакции с 16–18 ч до 5-6 мин, но и увеличить выход на 10–30%.

Микроволновое облучение α,β -непредельных карбонильных соединений с гидразином в ледяной уксусной кислоте приводит к соответствующим N-ацилпиразолинам [16]:

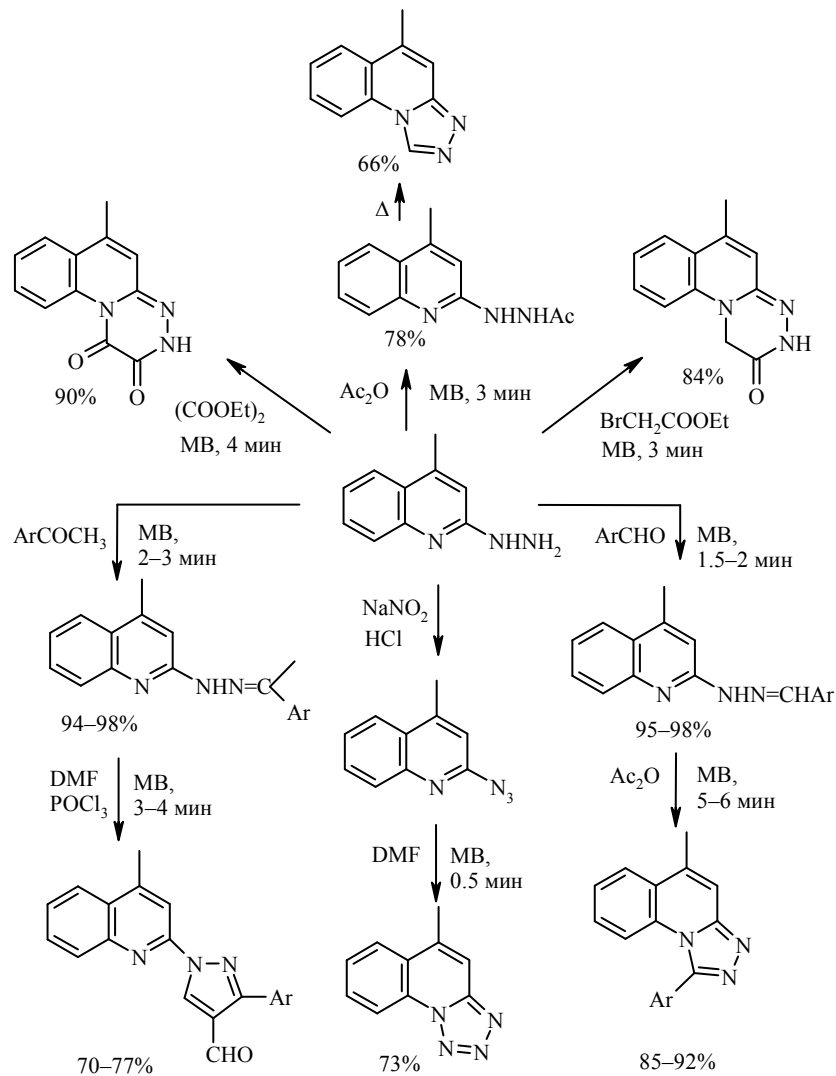


Авторы отмечают, что проведение реакции в классических условиях потребовало бы 5.5–8 ч, т. е. скорость реакции увеличивается приблизительно в 60 раз.

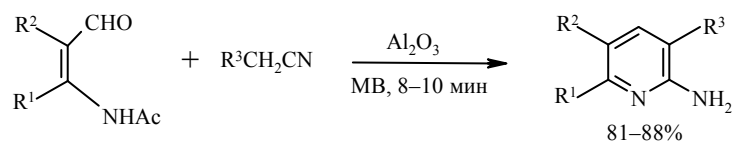
Ряд симметричных 3,5-диарил-4-амино-1,2,4-триазолов получен экспресс-реакцией ароматических нитрилов с гидрохлоридом гидразина в присутствии избытка гидразингидрата в этиленгликоле [17]:



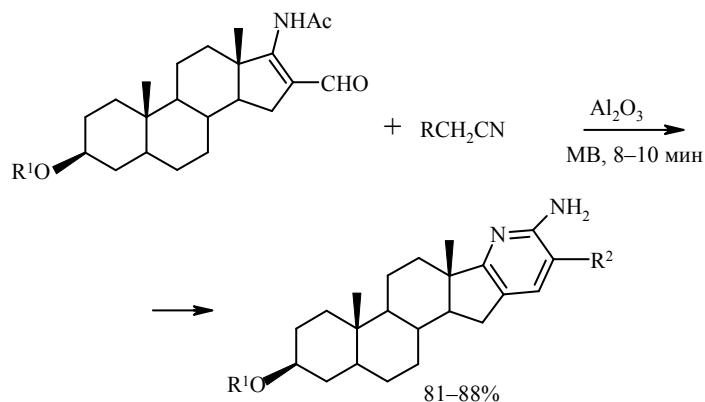
Большой интерес представляет работа [18] по микроволновому синтезу ряда биологически активных конденсированных пяти- и шестичленных азотистых гетероциклов на основе 2-гидразино-4-метилхинолина. В каждом случае микроволновое воздействие позволило не только значительно (в 40–200 раз) сократить время реакции, но и увеличить выход азотистых гетероциклов. Эта работа демонстрирует, насколько перспективным является комплексное применение микроволновой активации на всех стадиях синтеза гетероциклических соединений, включая синтез их предшественников.



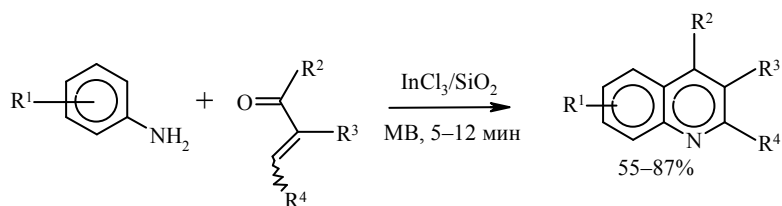
Конденсация β -формиленамидов с цианметиленами на основной окиси алюминия в условиях микроволнового воздействия приводит к α -аминопиридинам [19]:



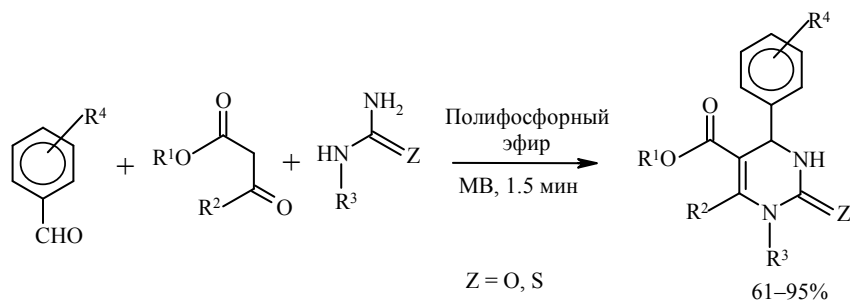
В данной работе получен ряд аннелированных α -аминопиридинов и даже α -аминохинолинов. Небезынтересно применение данной реакции в химии стероидов:



Предложен микроволновой вариант синтеза замещенных хинолинов по Скраупу в присутствии хлорида индия(III) на силикагеле [20]:

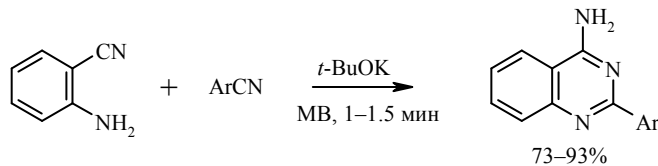


Разработана методика экспресс-синтеза 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов по Биджинелли [21]:

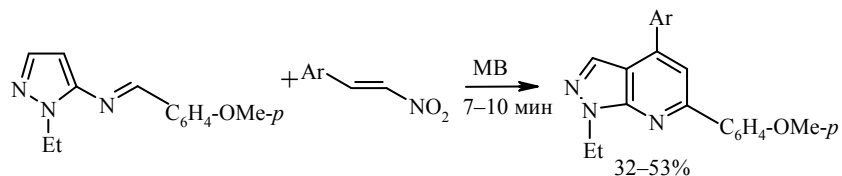


Высокая скорость реакции и возможность варьирования заместителей делают предложенный метод очень удобным для комбинаторного синтеза гетероциклических соединений.

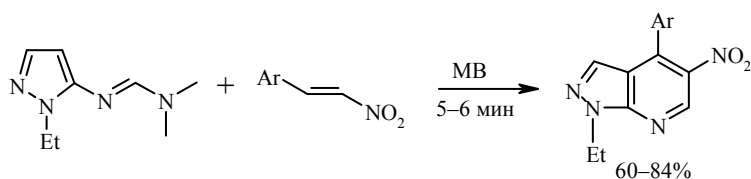
Арилцианиды реагируют с антранилнитрилом, приводя к соответствующим 4-аминохинолинам за очень короткое время микроволнового облучения в присутствии *tert*-бутилата калия [22]:



Пиразолопиридины образуются с хорошими выходами при взаимодействии пиразолилиминов и нитроалкенов в условиях микроволновой активации [23]:

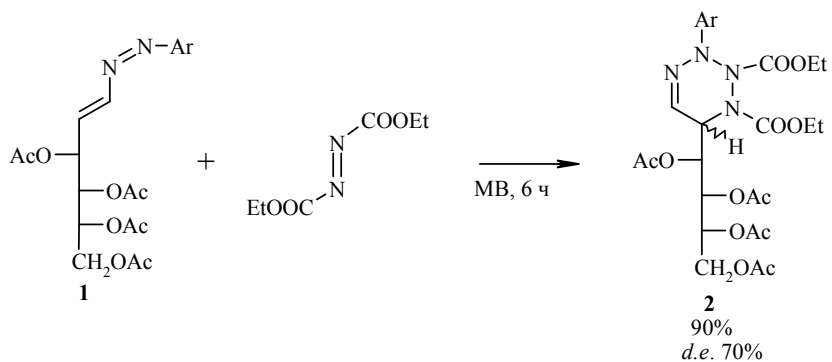


Замена арильной группы имида на аминогруппу позволяет получить нитрозамещенные пиразолопиридины:



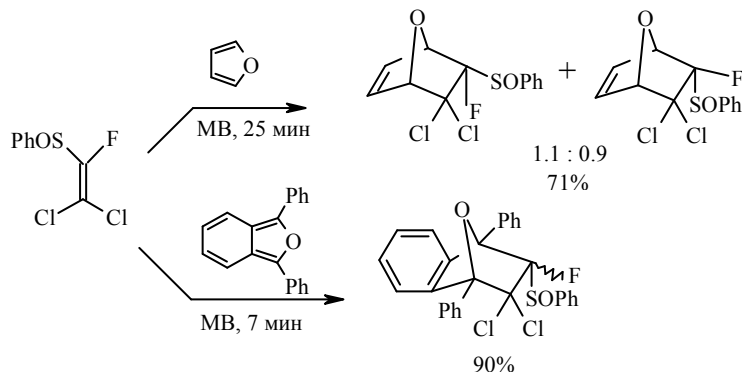
Авторы подчеркивают, что на некоторых субстратах данные реакции при обычном нагревании не происходят вообще.

Реакция Дильса—Альдера гомохиральных 1,2-диаза-1,3-бутадиенов **1** с диэтилазодикарбоксилатом, приводящая к 1,2,3,6-тетрагидро-1,2,3,4-тетразинам **2**, значительно ускоряется под действием микроволнового излучения, причем образование нового хирального центра сопровождается высокой стереоселективностью [24]:



В работе подчеркивается, что в обычных условиях эта конденсация потребовала бы 30 сут.

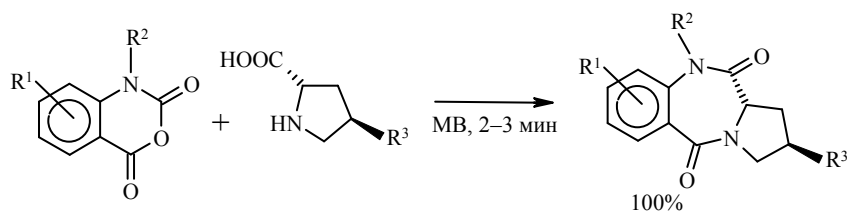
Описано циклоприсоединение фурана и 1,3-дифенилизобензофурана к тригалогенэтилсульфенилбензолам по Дильсу—Альдеру в условиях микроволнового облучения [25]:



Замена *транс*-атома хлора на фтор в исходном диене в реакции с фураном в тех же условиях приводит к увеличению стереоселективности (соотношение диастереоизомеров 2 : 1).

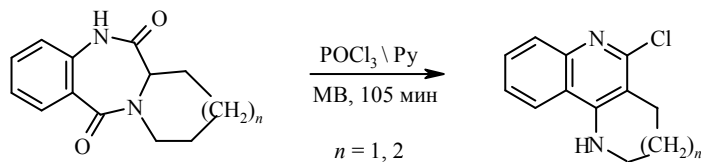
4. Химические превращения гетероциклов в условиях микроволнового воздействия

Одними из наиболее интересных превращений гетероциклических соединений по праву считаются их рециклизации и трансформации. Среди публикаций, посвященных превращениям гетероциклов в микроволновых условиях, несколько примеров реакций данного типа. Так, изатовые ангидриды взаимодействуют с *L*-пролином с образованием бензодиазепиндионов [26]:



Условия реакции настолько мягкие, что не происходит эпимеризация ни по одному из хиральных центров.

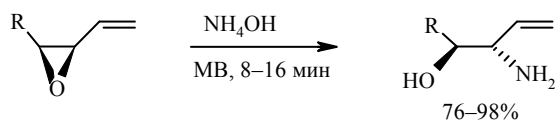
В работе других авторов [27] сами бензодиазепиндионы были рециклизованы при микроволновом воздействии:



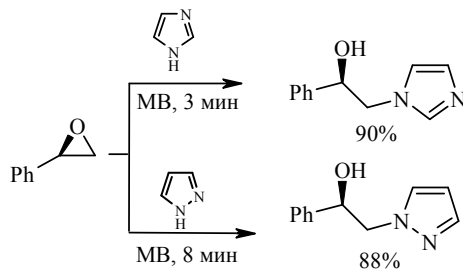
В данном случае микроволновое облучение снижает время проведения реакции всего в три раза, что едва ли оправдывает применение микроволновой техники. Вероятно, столь незначительное увеличение

скорости реакции связано с тем, что в предложенных авторами условиях, как и в классических, реакция происходит в кипящем пиридине. Возможно, эффективнее было бы использование более высококипящего основания.

Известно несколько примеров применения микроволновой активации к реакциям, в которых происходит раскрытие гетероцикла. Так, шведские исследователи [28] изучили аминолиз винилоксиранов в микроволновых условиях:

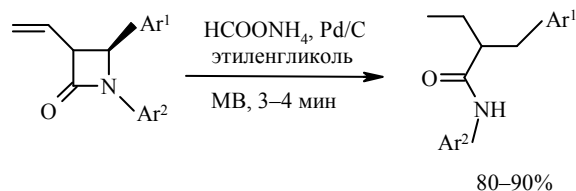


Реакция проходит стереоспецифично и региоселективно: нуклеофильной атаке подвергается преимущественно атом углерода при винильной группе. Применение микроволновой активации в данном случае не только позволяет сократить время реакции с 4 сут до нескольких минут, но и увеличить выходы на 10–50%. Кроме того, микроволновая методика позволяет вводить в реакцию даже инертные в классических условиях субстраты. По-видимому, процесс нуклеофильного раскрытия оксиранового кольца чувствителен к стерическим факторам даже в условиях микроволнового воздействия. Присоединение имидазола и пиразола к 1-фенилоксирану происходит исключительно по атому C₍₂₎ [29]:

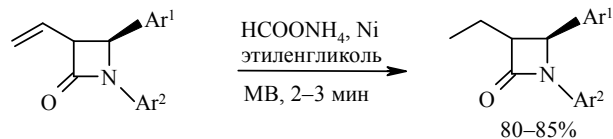


Без микроволновой активации реакция требует присутствия катализатора (толуолсульфокислоты) и проходит за несколько часов с низким выходом, особенно в случае пиразола.

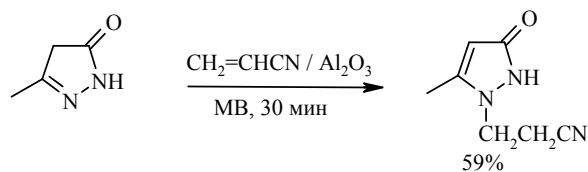
Известно [30], что в ряду 4-арилазетидинонов-2 палладиевый катализатор в микроволновых условиях помимо других восстановительных процессов приводит к гидрогенолизу связи C—N β-лактамного кольца. При этом не затрагиваются сложноэфирные и амидные группы.



Интересно, что, в отличие от палладиевого катализатора, никель Ренея в тех же условиях восстанавливает только кратные связи:

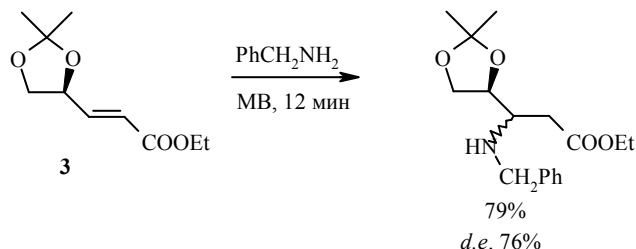


Описано применение микроволновой техники в ряду реакций, приводящих к функционализации гетероцикла. Большой интерес представляет работа по михаэлевскому присоединению акрилонитрила к 5-метилпиразолону-3 [31] на нейтральной или модифицированной едким натром окиси алюминия в условиях микроволнового воздействия. Данная реакция позволяет вводить цианэтильную группу в положение 1 гетероцикла:



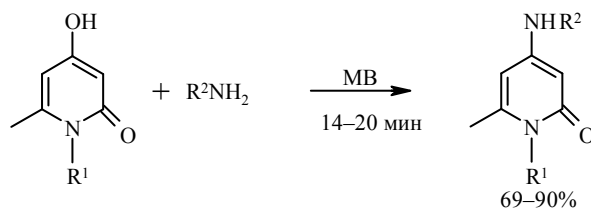
Авторы особо подчеркивают, что пиразолон выступает в реакции в роли именно N-нуклеофила, присоединение по другим возможным нуклеофильным центрам не происходит.

В одной из наших работ [32] описано микроволновое михаэлевское присоединение алифатических аминов к хиральному диоксолану **3**, содержащему этоксикарбонилвинильный заместитель:

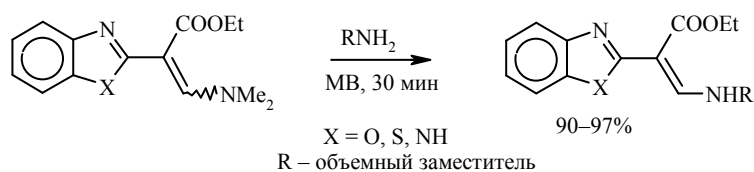


Отметим, что, хотя гетероцикл и не принимает непосредственного участия в реакции, он, имея хиральный углеродный атом, оказывает значительное влияние на конфигурацию вновь образующегося асимметрического центра; присоединение происходит с высокой стереоселективностью.

Группа авторов [33] разработала методику нуклеофильного замещения гидроксильной группы 4-гидрокси-6-метил-2(1H)-пиридонов на аминогруппу в условиях микроволновой активации:

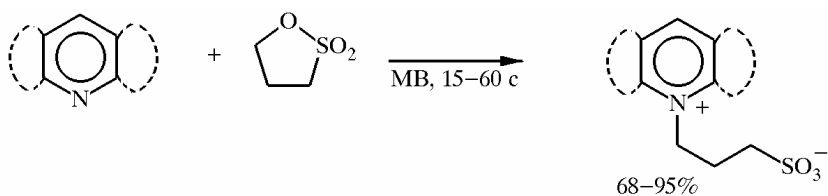


Еще одним примером нуклеофильного замещения при микроволновом воздействии является переаминирование в ряду гетероциклических енаминов [34], причем, как видно из схемы, здесь гетероциклы не затрагиваются, что свидетельствует о мягкости условий реакций.

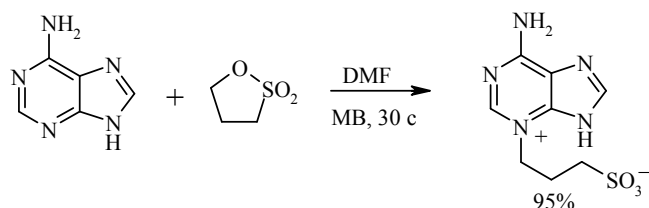


Реакция проходит стереоселективно, причем преимущественно образуется наиболее термодинамически стабильный изомер имина. Для изученных субстратов соотношение изомеров составляет от 93 : 7 до 100 : 0.

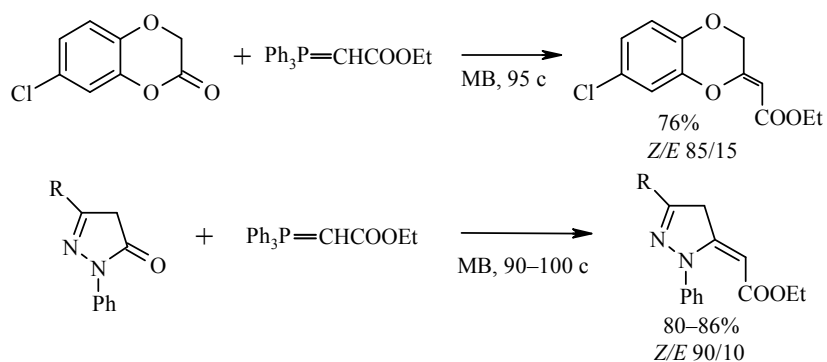
Описан экспресс-метод сульфопропилирования пиридина и его конденсированных аналогов [35]. Это одна из наиболее скоростных микроволновых реакций — она занимает не более 1 мин.



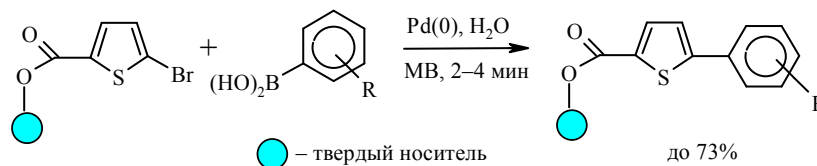
Отдельного упоминания заслуживает региоселективность реакции, что демонстрируется на примере сульфопропилирования аденина:



Сообщается об успешном применении микроволновой активации в реакции Виттига между карбонильными группами γ,δ -лактонов, γ,δ -лактамов и пиразолонов и стабилизированными илидами фосфора [36]:

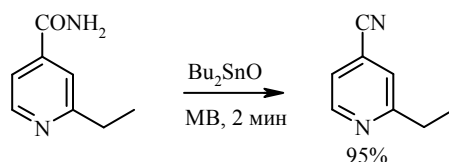


Разработана микроволновая методика твердофазного кросс-сочетания по Сузуки в присутствии каталитических количеств палладия и следов воды. Реакция носит общий характер: имеются примеры ее проведения на гетероциклических субстратах [37]:



Применение микроволновой техники позволило в данном случае не только на два порядка сократить время реакции, но и полностью подавить побочный процесс — гидролиз эфирных групп, который обычно снижает выход арилированных тиофенов на 10–45%.

Большое практическое значение может иметь методика превращения первичных гетероциклических амидов в соответствующие нитрилы, предложенная авторами работы [38]:



Реакция, катализируемая дибутилстаннилоксидом, происходит в микроволновых условиях с высокими выходами всего за несколько минут. Мягкость условий делает эту трансформацию особенно перспективной в химии гетероциклических соединений.

Публикации, связанные с использованием микроволновой активации в химии гетероциклических соединений и представленные в настоящем обзоре, составляют примерно половину всех сообщений по микроволновому органическому синтезу. Почти все рассмотренные в обзоре эксперименты проведены в бытовых СВЧ-печах, а большинство из них (более двух третей) в отсутствие растворителя. Главным преимуществом такого подхода является уменьшение времени проведения реакций до нескольких минут (скорость реакции при этом увеличивается на 2-3 порядка).

Простота и экономичность микроволнового эксперимента, легкость его автоматизации и доступность источников СВЧ-излучения позволяют надеяться, что в ближайшем будущем микроволновый синтез займет достойное место в арсенале химика-гетероциклиста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrah. Lett.*, **27**, 279 (1986).
2. R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrah. Lett.*, **27**, 4945 (1986).
3. X. Fan, J. You, G. Tan, X. Yu, T. Jiao, *Huaxue Jinzhan*, **10**, 285 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**,

- 51987 (1999).
4. W. Hu, W. Hu, J. Wang, J. Ding, L. Yun, *Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi*, **9**, 70 (1999); *Chem. Abstr.*, **131**, 144142 (1999).
 5. S. Deshayes, M. Liagre, A. Loupy, J.-L. Luche, A. Petit, *Tetrahedron*, **55**, 10851 (1999).
 6. R.S. Varma, *Green Chem.*, **1**, 43 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 266976 (1999).
 7. C. R. Strauss, *Aust. J. Chem.*, **52**, 83 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 337666 (1999).
 8. D. Bogdal, *Wiad. Chem.*, **53**, 65 (1999); *Chem. Abstr.*, **131**, 213767 (1999).
 9. J. Jocab, L. H. L. Chia, Y. C. Boey, *J. Mater. Sci.*, **30**, 5321 (1995).
 10. S. Caddick, *Tetrahedron*, **51**, 10403 (1995).
 11. S. A. Galema, *Chem. Soc. Rev.*, **26**, 233 (1997).
 12. F. Langa, P. de la Cruz, A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz, E. Diez-Bazza, *Contemporary Organic Synthesis*, 373 (1997).
 13. G. Martelli, G. Spunta, M. Panunzio, *Tetrah. Lett.*, **39**, 6257 (1998).
 14. T. N. Danks, *Tetrah. Lett.*, **40**, 3957 (1999).
 15. B. C. Ranu, A. Hajra, U. Jana, *Synlett*, 75 (2000).
 16. S. Paul, R. Gupta, *Indian J. Chem.*, **37B**, 1279 (1998).
 17. F. Bentiss, M. Lagrenee, D. Barby, *Tetrah. Lett.*, **41**, 1539 (2000).
 18. M. Kidwai, Y. Goel, R. Kumar, *Indian J. Chem.*, **37B**, 174 (1998).
 19. U. Sharma, S. Ahmed, R. C. Boruah, *Tetrah. Lett.*, **41**, 3493 (2000).
 20. B. C. Ranu, A. Hajra, U. Jana, *Tetrah. Lett.*, **41**, 531 (2000).
 21. C. O. Kappe, D. Kumar, R. S. Varma, *Synthesis*, 1799 (1999).
 22. J. A. Seijas, M. P. Vazquez-Tato, M. M. Martinez, *Tetrah. Lett.*, **41**, 2215 (2000).
 23. A. Diaz-Ortiz, J. R. Carrillo, F. P. Cossio, M. J. Gomez-Escalonilla, A. de la Hoz, A. Moreno, P. Prieto, *Tetrahedron*, **56**, 1569 (2000).
 24. M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, F. R. Clemente, J. L. Jimenez, J. C. Palacios, J. B. Sanchez, *J. Org. Chem.*, **64**, 6297 (1999).
 25. M. Sridhar, K. L. Krishna, J. M. Rao, *Tetrahedron*, **56**, 3539 (2000).
 26. A. Kamal, B.S.N. Reddy, G. S. K. Reddy, *Synlett*, 1251 (1999).
 27. A. Hirschberger, A.-C. Gillard, I. Bureau, S. Rault, *Tetrahedron*, **56**, 1361 (2000).
 28. U. M. Lindstrom, B. Olofsson, P. Somfai, *Tetrah. Lett.*, **40**, 9273 (1999).
 29. H. Glas, W. R. Thiel, *Tetrah. Lett.*, **39**, 5509 (1998).
 30. B. K. Banik, K. J. Barakat, D. R. Wagle, M. S. Manhas, A. K. Bose, *J. Org. Chem.*, **64**, 5746 (1999).
 31. Л. А. Свиридова, Г. А. Голубева, *XTC*, 275 (1999).
 32. N. N. Romanova, A. G. Gravis, I. F. Leshcheva, Yu. G. Bundel, *Mendeleev Commun.*, N 4, 147 (1998).
 33. D. Heber, E. V. Stoyanov, *Synlett*, 1747 (1999).
 34. Z. Dahmani, M. Rahmouni, R. Brugidou, J. P. Bazureau, J. Hamelin, *Tetrah. Lett.*, **39**, 8453 (1998).
 35. M. Adamczyk, S. Rege, *Tetrah. Lett.*, **39**, 9587 (1998).
 36. G. Sabilha, M. M. Reddy, D. Srinivas, J. S. Yadav, *Tetrah. Lett.*, **40**, 165 (1999).
 37. C. G. Blettner, W. A. König, W. Stenzel, T. Schotten, *J. Org. Chem.*, **64**, 3885 (1999).
 38. D. S. Bose, B. Jayalakshmi, *J. Org. Chem.*, **64**, 1713 (1999).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Москва 119899, Россия
e-mail: rom@org.chem.msu.su

Поступило в редакцию 20.06.2000