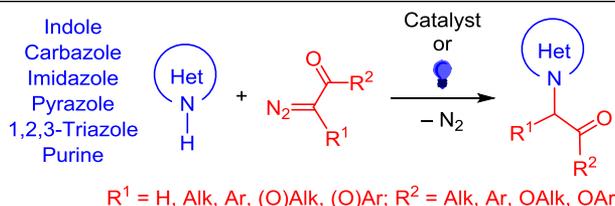


N-Алкилирование азотистых гетероциклов α -диазокарбонильными соединениями

Игорь В. Соловьев¹, Даниил Д. Жуковский¹,
Дмитрий В. Дарьин¹, Михаил Ю. Красавин^{1*}

¹ Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетский пр., 26, Петергоф 198504, Россия; e-mail: m.krasavin@spbu.ru

Поступило 25.04.2020
Принято 11.05.2020



Рассмотрены примеры использования α -диазокарбонильных соединений в реакциях внедрения по связи N–H с образованием продуктов селективного *N*-алкилирования различных пятичленных азотистых гетероциклов и их производных. Литературные сведения систематизированы в соответствии с числом атомов N в гетероцикле. В обзоре собрана информация, опубликованная в период с 2003 по 2020 г.

Ключевые слова: азотистые гетероциклы, α -диазокарбонильные соединения, алкилирование, внедрение по связи N–H.

N-Алкилпроизводные пятичленных азотистых гетероциклов являются важными строительными блоками и структурными единицами многих биологически активных молекул (рис. 1).^{1–3} Например, пиразол **1** может быть использован при лечении аритмии, а бензотриазол **2** обладает антибактериальной активностью. В свою очередь, карбазол **3** способен выступать в качестве модулятора серотониновых рецепторов и

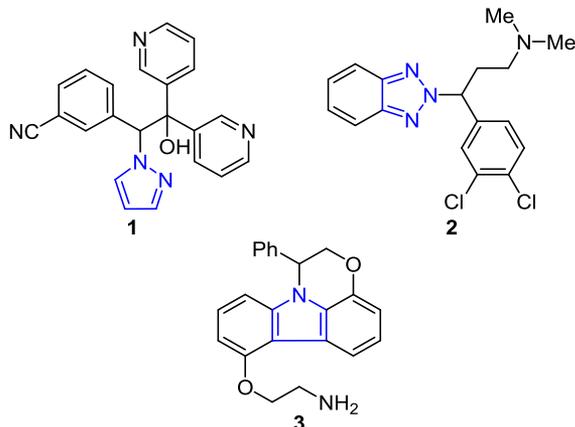
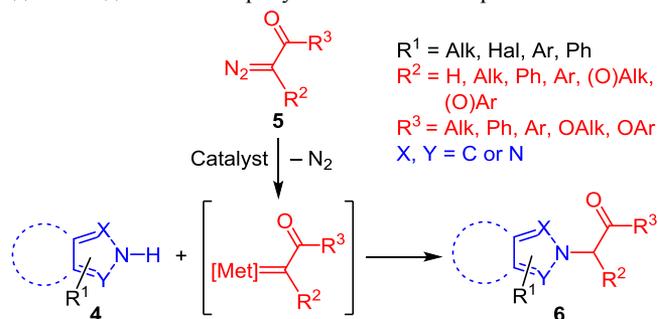


Рисунок 1. Примеры биологически активных соединений, содержащих фрагменты *N*-алкилированных пятичленных гетероциклов.

может быть использован при лечении депрессии, тревожности и других психических расстройств.

Получение *N*-замещенных пятичленных азотистых гетероциклов является актуальной задачей органической химии. Однако зачастую использование классических алкилирующих агентов не отличается высокой стерео- и региоселективностью. Данный обзор посвящен альтернативному методу алкилирования NH-гетероциклов **4**, в основе которого лежит реакция разложения диазосоединений **5** *in situ* с образованием карбеноида с последующим получением продукта реакции внедрения по связи N–H – соединения **6** (схема 1).

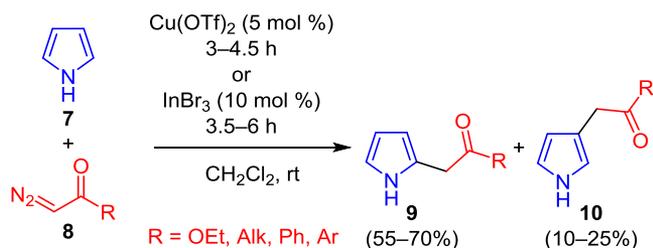
Схема 1. Общая схема получения соединений **6** в ходе реакции внедрения по связи N–H с использованием диазосоединения **5** в присутствии катализатора



Способы *N*-алкилирования гетероциклов путем разложения диазометана и его производных активно развивались во второй половине прошлого века и нашли широкое применение в органической химии.⁴ Иная ситуация сложилась с использованием в подобных превращениях диазомоно- и особенно диазодикарбонильных соединений, которые отличаются значительно большей стабильностью и требуют применения катализаторов или фотохимической активации для инициирования реакции.⁵ До недавнего времени были опубликованы лишь отдельные примеры алкилирования азолов диазоуксусным эфиром и диазоацетофеноном. Некоторое время назад реакции внедрения по связи N–H стали подробно исследоваться на примере широкого круга гетероциклических субстратов с применением различных катализаторов.^{4,5}

Для пирролов **7** к настоящему моменту не разработано эффективного метода *N*-алкилирования с участием диазодикарбонильных соединений **8** из-за эффективного протекания реакции алкилирования по положениям C(2) и C(3) (схема 2).⁶ Это связано с π -избыточной природой пиррола и повышенной нуклеофильностью атомов углерода (C(2) > C(3)), что подтверждается соотношением продуктов **9** и **10**, по сравнению с атомом N, неподеленная пара электронов которого вовлечена в формирование ароматической π -системы. При этом реакции разложения производных пиррола, содержащих диазодикарбонильный фрагмент в боковой цепи при атоме C(2), дают смесь продуктов внутримолекулярного алкилирования по атому C(3) или N.^{7,8}

Схема 2. Реакция алкилирования пиррола **7** диазосоединением **8**



В реакциях индолов с диазодикарбонильными соединениями наблюдается конкуренция между *N*- и *C*-алкилированием. До недавнего времени продукт *N*-алкилирования индола получали в виде смеси,^{9,10} за исключением реакций с использованием производных 2,3-дизамещенных индолов.⁹ Впоследствии появилось сообщение о селективной реакции *N*-алкилирования индолов **11** с использованием 3-диазопиперидин-2-она **12** в присутствии каталитического количества $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4(\text{II})$ с получением продуктов **13a–m** (табл. 1).¹¹

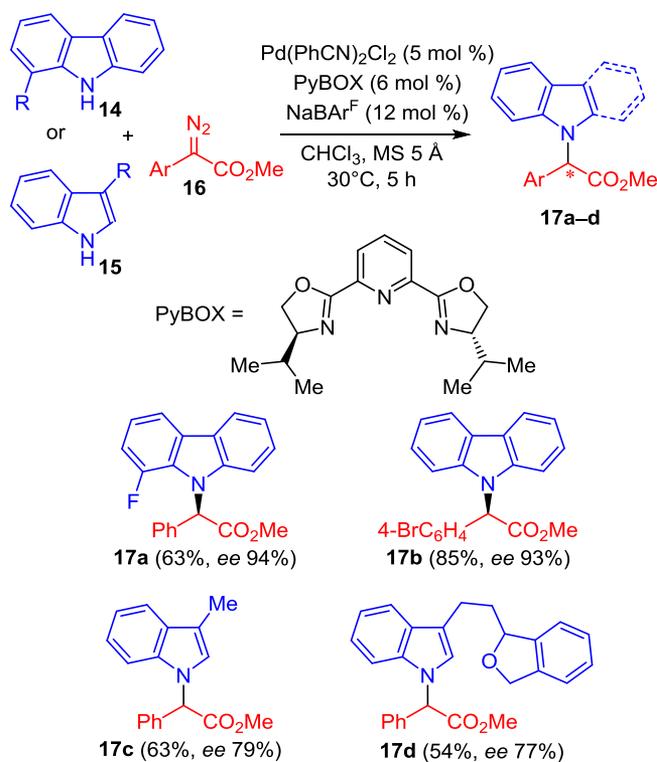
Методика *N*-алкилирования пятичленных гетероциклов, разработанная группой Ван Вранкена, позволяет получить продукты внедрения карбеноида по связи N–H в присутствии палладиевого катализатора.¹² Было показано, что карбазолы **14** и 3-замещенные индолы **15** в присутствии катализатора Pd(II) взаимодействуют с эфирами α -диазофенилуксусных кислот **16**

Таблица 1. Выходы продуктов селективного алкилирования индолов **11** – соединений **13a–m**

Соединение	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
13a	H	H	H	70
13b	H	Br	H	75
13c	H	H	Me	60
13d	H	H	CH ₂ CO ₂ Me	80
13e	H	H	CH ₂ CO ₂ Allyl	75
13f	Me	H	H	80
13g	Me	Br	H	80
13h	Allyl	H	H	85
13i	Allyl	Br	H	85
13j	Bn	H	H	82
13k	Bn	Br	H	85
13l	Propargyl	H	H	85
13m	Propargyl	H	Me	80

с образованием соединений **17a–d** (схема 3). Реакция протекает в мягких условиях с высокими выходами продуктов. Использование различных хиральных лигандов¹³ в составе палладиевого катализатора позволяет получать продукты с высокой энантиомерной

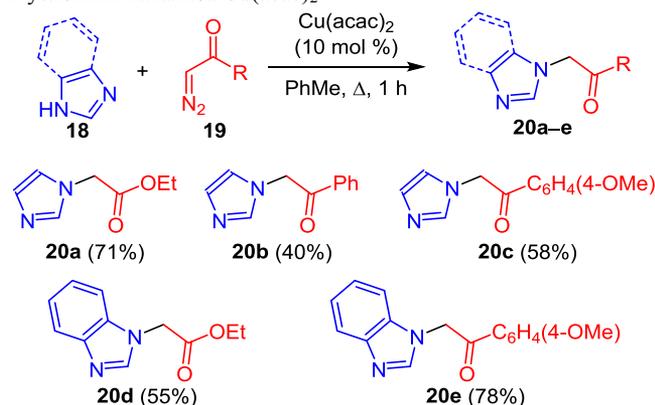
Схема 3. Энантиоселективное алкилирование карбазолов **14** и индолов **15**



чистотой. Позднее в аналогичных условиях была продемонстрирована эффективность катализаторов Cu(I) и Fe(II).¹⁴ Данная методика также эффективна и в *N*-алкилировании производных пиперидина. Однако полученные продукты обладают высокой основностью и, как следствие, легко рацемизируются.¹²

Имидазолы, в свою очередь, претерпевают реакцию *N*-алкилирования α -дiazокарбонильными соединениями без образования продуктов *C*-алкилирования. На примере имидазолов и бензимидазолов **18** описано их алкилирование терминальными diaзоэфирными и diaзокетонами **19** в присутствии катализатора Cu(II) с получением соединений **20a–e** (схема 4).¹⁵

Схема 4. Алкилирование имидазолов и бензимидазолов **18** в условиях катализа Cu(acac)₂



Описанный в 2015 г. метод *N*-алкилирования пиразолов с использованием β -винил- α -diazокарбонильных соединений в присутствии катализаторов Rh(I) или Ag(I) приводит к образованию смеси *N*(1)/*N*(2)-региоизомеров в различных соотношениях.¹⁶ Позднее было описано алкилирование пиразолов **21** циклическими diaзодикетонами **22** (табл. 2).¹⁷ При взаимодействии 5-фенил-1*H*-пиразола **21** с diaзоциклогексан-1,3-дионом **22** в присутствии тиофен-2-карбоксилата Cu(I) (CuTc) в дихлорэтано образуются продукты региоселективного внедрения по связи N–H – соединения **23a–h**. Известно, что diaзосоединения **22** неохотно вступают в реакции внедрения, однако все продукты *N*-алкилирования **23a–h** образуются с высокими выходами независимо от природы заместителя арильного фрагмента и заместителей diaзоциклогексан-1,3-диола **22** (табл. 2).

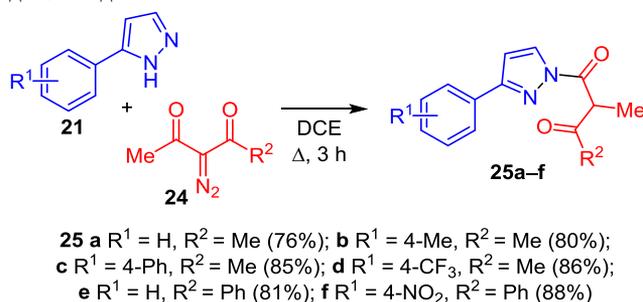
При использовании ациклических α -diazодикарбонильных соединений **24** в стандартных условиях реакции внедрения по связи N–H продукт *N*-алкилирования не был обнаружен. Отметим, что при нагревании 5-фенил-1*H*-пиразола **21** в дихлорэтано в отсутствие катализатора ациклические diaзосоединения **24** претерпевают перегруппировку Вольфа, что приводит к продуктам *N*-алкилирования пиразолов промежуточно образующимся ацилкетеном – соединениям **25a–f** (схема 5).¹⁷

В результате реакции внедрения по связи N–H с участием бензотриазолов и diaзосоединений из-за низкой ароматичности 2*H*-таутомера образуются, как правило, *N*(1)-замещенные производные бензотриазола.^{18,19} Это

Таблица 2. Выходы продуктов алкилирования пиразолов **21** циклическими diaзодикетонами **22** – соединений **23a–h**

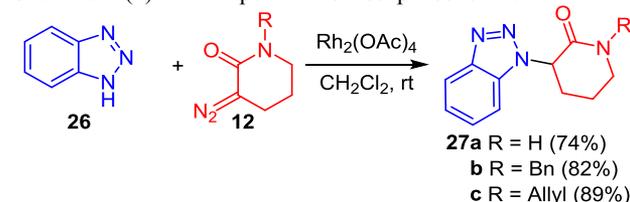
Соединение	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
23a	H	Me	Me	83
23b	Me	Me	Me	83
23c	4-Cl	Me	Me	85
23d	4-OMe	H	Me	85
23e	2,4-Me	H	Me	87
23f	4-Cl	H	Ph	86
23g	4-CF ₃	Me	Me	58
23h	4-Me	H	H	77

Схема 5. Взаимодействие пиразолов **21** с ациклическими diaзосоединениями **24**

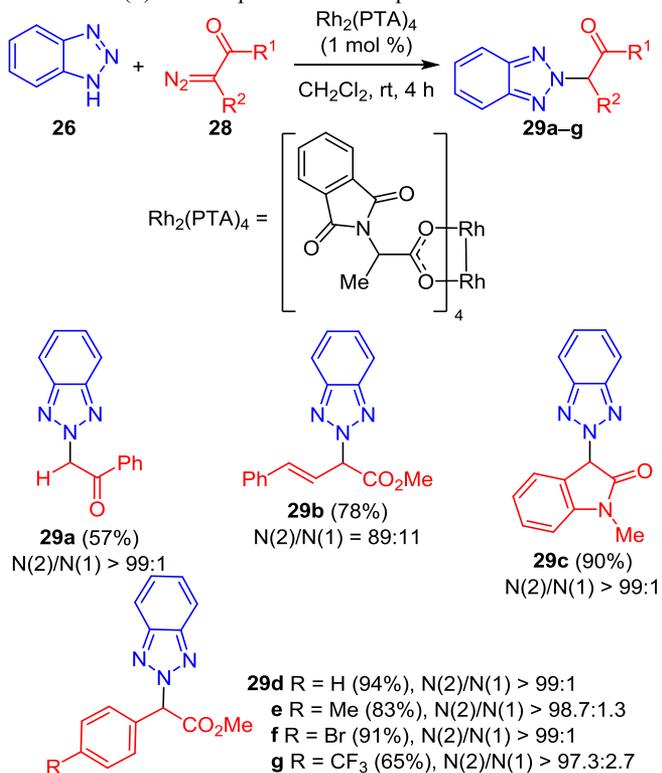


подтверждают результаты реакции алкилирования бензотриазолов **26** с участием diaзосоединений **12** в присутствии катализатора Rh₂(OAc)₄, в результате которой образуются производные биспиразола **27a–c** (схема 6).¹¹

Схема 6. *N*(1)-Алкилирование бензотриазолов **26**

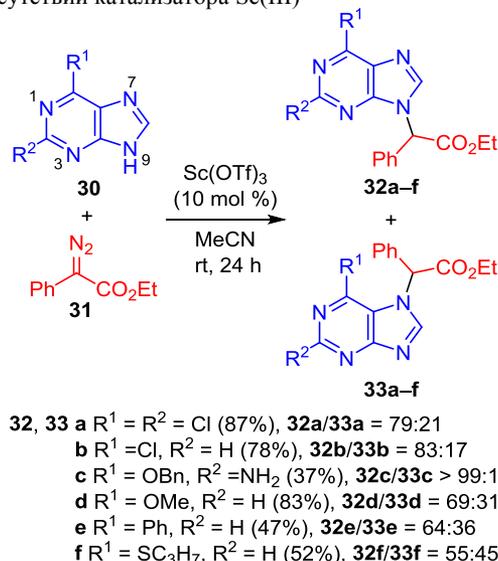


Позднее было показано, что при определенных условиях реакции возможно селективное *N*(2)-алкилирование бензотриазола **26** (схема 7).²⁰ Так, в присутствии родиевого катализатора Rh₂(PTA)₄ и diaзосоединений **28** образуются продукты алкилирования триазола **29a–g** с высокой *N*(1)/*N*(2)-селективностью. В реакции могут быть использованы различные производные **28**, например α -фенилдиазоацетаты с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в ароматическом цикле, алкилдиазоацетаты и циклические diaзосоединения. Разнообразие используемых diaзосоединений **28** подтверждает универсальность данного метода. Высокая

Схема 7. *N*(2)-Алкилирование бензотриазолов **26**

региоселективность процесса объясняется на основании результатов квантово-химических расчетов, которые не исключают вероятность нуклеофильного присоединения стерически менее затрудненного атома N(2) бензотриазола к электрофильному карбену родия.

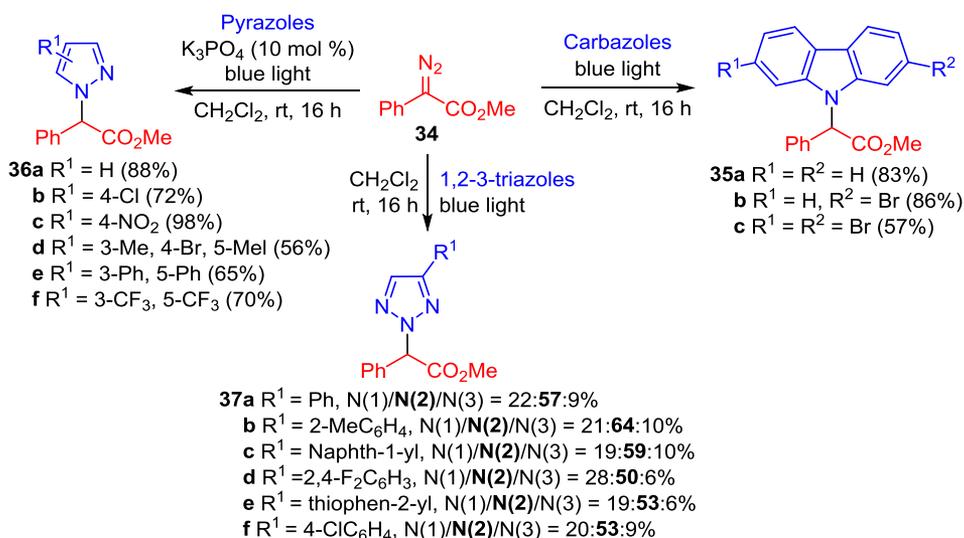
Пуриновые основания **30**, входящие в состав многих противовирусных препаратов (зовиракс, вистид, адефовир), также вступают в реакцию внедрения по связи N–H в присутствии α -фенилдиазоацетата **31** и катализатора Sc(III) с образованием смеси продуктов *N*(9)-алкилирования **32a–f** и *N*(7)-алкилирования **33a–f** (схема 8).²¹ В зависимости от природы заместителей в пириимиди-

Схема 8. Синтез пуринов **32**, **33 a–f** в присутствии катализатора Sc(III)

новом цикле меняется соотношение продуктов реакции, однако во всех случаях основным является продукт *N*(9)-алкилирования **32**. Исследование также показало, что использование других α -диазоэфиров, отличных от α -фенилдиазоацетата **31**, в данном превращении не влияет на региоселективность реакции и выходы продуктов.

Алкилирование различных NH-гетероциклов возможно и в фотолитических условиях. В 2019 г. группа Юрберга исследовала реакцию внедрения по связи N–H на примере различных карбазолов, пиразолов и 1,2,3-триазолов при облучении реакционной смеси светом излучающим диодом (LED). Так, α -диазофенилацетат **34** при облучении LED вступает в реакцию с производными карбазола, пиразола и 1,2,3-триазола при комнатной температуре в растворе CH₂Cl₂, образуя продукты внедрения по связи N–H с умеренными и высокими выходами (схема 9).²² Карбазолы вступают в фотолитическую реакцию с диазкарбонильным соеди-

Схема 9. Фотолитическое алкилирование карбазолов, пиразолов и 1,2,3-триазолов



нением **34** с образованием продуктов **35a,b** с высокими выходами (83–86%), а дибромзамещенный аналог карбазола – соединение **35c** – образуется с более низким выходом (57%). В случае алкилирования пиразола к реакционной смеси добавляют каталитическое количество K_3PO_4 (10 моль. %), необходимое для более эффективного переноса протона в последней стадии превращения и, таким образом, увеличения выходов конечных соединений **36a–f**. Фотолитическая реакция внедрения по связи N–H триазолов протекает с образованием смеси региоизомеров N(1)/N(2)/N(3), где продукты N(2)-алкилирования **37a–f** являются основными продуктами превращения. Данный метод не требует использования катализаторов и инертной среды, также возможно использование различных производных диазосоединения **34**. Реакция протекает в мягких условиях при облучении диодной лампой синего цвета или индивидуального светодиода с длиной волны 470 нм.²³

Недавно сообщалось об использовании диазкарбонильных соединений в синтезе полициклического скелета биологически активных соединений для борьбы с респираторными заболеваниями,²⁴ а также на одной из ключевых стадий биомиметического получения природных алкалоидов индольного типа.²⁵

Таким образом, N-алкилирование различных пятичленных гетероциклов с помощью α -дiazкарбонильных соединений является удобным методом получения продуктов реакции внедрения по связи N–H с высокой стерео- и региоселективностью и умеренными выходами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-33-90018).

Список литературы

- Dinsmore, C. J.; Bergman, J. M.; Beshoe, D. C.; Nanda, K. K.; Isaacs, R.; Payne, L. S.; Neilson, L. A.; Wu, Z.; Bilodeau, M. T.; Manley, P. J.; Balitza, A. E. WO Patent 2006/015159 A2.
- Mahaney, P. E.; Kim, C. Y.; Coghlan, R. D.; Cohn, S. T.; Heffernan, G. D.; Huselton, C. A.; Terefenko, E. A.; Vu, A. T.; Zhang, P.; Burroughs, K. D.; Cosmi, S. A.; Bray, J. A.; Johnston, G. H.; Deecher, D. C.; Trybulski, E. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 5807.
- Tenbrink, R. E. WO Patent 2001009142 A1.

- Pellicciari, R.; Curini, M.; Spagnoli, N. *Arch. Pharm.* **1984**, 317, 38.
- Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9981.
- Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Satheesh, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8331.
- Salim, M.; Capretta, A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8063.
- Cuevas-Yañez, E.; Muchowski, J. M.; Cruz-Almanza, R. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1505.
- Gibe, R.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6247.
- Delgado-Rebollo, M.; Prieto, A.; Pérez, P. J. *ChemCatChem* **2014**, 6, 2047.
- Muthusamy, S.; Srinivasan, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1063.
- Arredondo, V.; Hiew, S. C.; Gutman, E. S.; Premachandra, I. D. U. A.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 4156.
- Shen, H.-Q.; Xie, H.-P.; Sun, L.; Zhou, Y.-G. *Organometallics* **2019**, 38, 3902.
- Shen, H.-Q.; Wu, B.; Xie, H.-P.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2019**, 21, 2712.
- Cuevas-Yañez, E.; Serrano, J. M.; Huerta, G.; Muchowski, J. M.; Cruz-Almanza, R. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9391.
- Gill, A.; Werz, U. R.; Maas, G. Z. *Naturforsch. B: J. Chem. Sci.* **2015**, 70, 747.
- Zuo, Y.; He, X.; Ning, Y.; Tang, Q.; Xie, M.; Hu, W.; Shang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 9766.
- Aruri, H.; Singh, U.; Kumar, M.; Sharma, S.; Aithagani, S. K.; Gupta, V. K.; Mignani, S.; Vishwakarma, R. A.; Singh, P. P. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1000.
- Lee, H.-G.; Won, J.-E.; Kim, M.-J.; Park, S.-E.; Jung, K. J.; Bo, R. K.; Lee, S.-G.; Yoon, Y.-J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5675.
- Wang, K.; Chen, P.; Ji, D.; Zhang, X.; Xu, G.; Sun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 12489.
- Zhou, P.; Xie, M.-S.; Qu, G.-R.; Li, R.-L.; Guo, H.-M. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, 5, 1100.
- Stivanin, M. L.; Fernandes, A. A. G.; da Silva, A. F.; Okada, C. Y.; Jurberg, I. D. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 1106.
- Empel, C.; Patureau, F. W.; Koenigs, R. M. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 11316.
- Gallant, M.; Beaulieu, C.; Berthelette, C.; Colucci, J.; Crackower, M. A.; Dalton, C.; Denis, D.; Ducharme, Y.; Friesen, R. W.; Guay, D.; Gervais, F. G.; Hamel, M.; Houle, R.; Krawczyk, C. M.; Kosjek, B.; Lau, S.; Leblanc, Y.; Lee, E. E.; Levesque, J.-F.; Mellon, C.; Molinaro, C.; Mullet, W.; O'Neill, G. P.; O'Shea, P.; Sawyer, N.; Sillaots, S.; Simard, D.; Slipetz, D.; Stocco, R.; Sørensen, D.; Truong, V. L.; Wong, E.; Wu, J.; Zaghdane, H.; Wang, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 288.
- Sato, K.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3342.