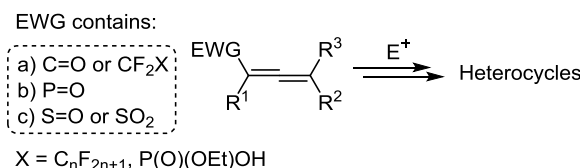


# Синтез гетероциклов из алленов, содержащих электроноакцепторные заместители, в условиях электрофильной активации: последние достижения

Станислав В. Лозовский<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,  
Университетский пр., 26, Санкт-Петербург 198504, Россия; e-mail: lozovskiyastas@gmail.com

Поступило 27.04.2020  
Принято 20.05.2020



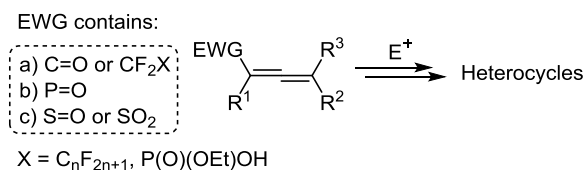
В обзоре рассмотрены последние достижения в синтезе гетероциклических соединений на основе реакций алленов, содержащих электроноакцепторные заместители, с электрофилами. Материал сгруппирован по типу электроноакцепторного фрагмента в алленах: карбонильная, фосфиноксидная и сульфонильная/сульфинильная группы. Библиография включает 28 литературных источников.

**Ключевые слова:** аллен, гетероцикл, кислота, суперкислота, электрофил.

В настоящее время химия алленов переживает период бурного развития. Характерной чертой, привлекающей внимание химиков, является разнообразная, зачастую неожиданная реакционная способность алленов.<sup>1</sup> Кроме того, алленовый фрагмент встречается в природных соединениях<sup>2</sup> и функциональных материалах.<sup>3</sup>

Реакции алленов, содержащих электроноакцепторные заместители, с электрофилами представляют собой эффективный инструмент создания гетероциклических систем. В этом обзоре суммированы последние достижения в данной области с разделением работ по типу электроноакцепторного фрагмента в алленах: карбонильный компонент C=O или его замаскированный вариант CF<sub>2</sub>X (X = C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>, P(O)(OEt)OH), фосфиноксидный компонент P=O и сульфоксидный компонент S=O, в том числе в составе сульфонильной группы SO<sub>2</sub>R (схема 1).

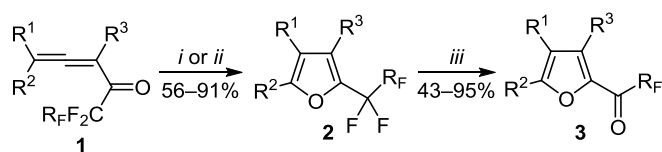
Схема 1



## Реакции алленов, содержащих группу C=O или CF<sub>2</sub>X

Перфторалкил-1,2-алленилкетоны **1** в присутствии каталитических количеств трифторметансульфоновой кислоты (TfOH) или AuCl вступают в реакцию внутримолекулярной циклизации, сопровождающейся миграцией заместителя R<sup>1</sup>, образуя фураны **2** с выходами 56–91%. Гидролиз соединений **2** с нагреванием в присутствии TfOH и H<sub>2</sub>O приводит к образованию кетонов **3** с выходами 43–95%<sup>4</sup> (схема 2).

Схема 2



i: TfOH (5 mol %), PhMe, 60°C, 1.5–10 h

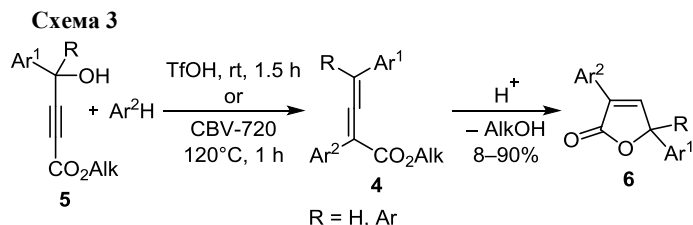
ii: AuCl (5 mol %), PhMe, 100°C, 3–16 h

iii: TfOH (5 mol %), H<sub>2</sub>O (1.5 equiv), PhMe, 100°C, 3–13 h

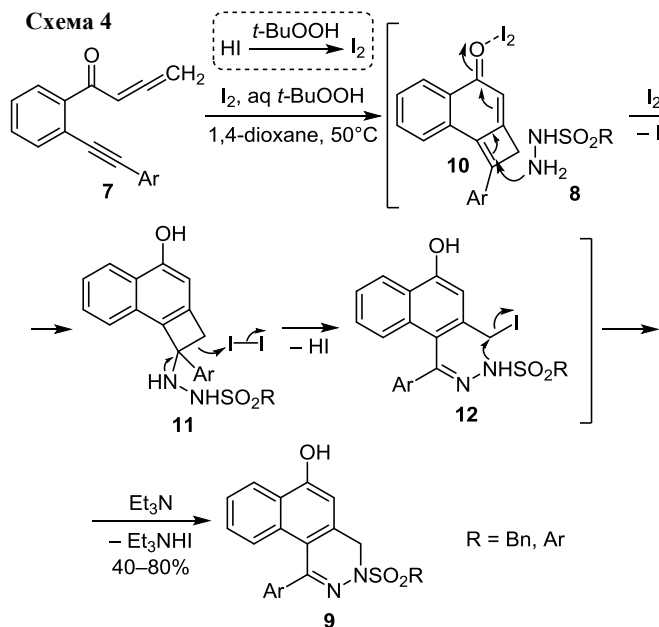
R<sup>1</sup> = H, Ph; R<sup>2</sup> = Alk, Ar; R<sup>3</sup> = Alk; R<sub>F</sub> = *n*-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, *n*-C<sub>5</sub>F<sub>11</sub>

Аллены **4**, образующиеся в результате реакции пропаргиловых спиртов **5** и аренов при промотировании кислотными реагентами (TfOH или цеолитом

HUSY CBV-720), могут подвергаться внутримолекулярной циклизации с формированием арилзамещенных фуранонов **6** с выходами до 90%<sup>5</sup> (схема 3).

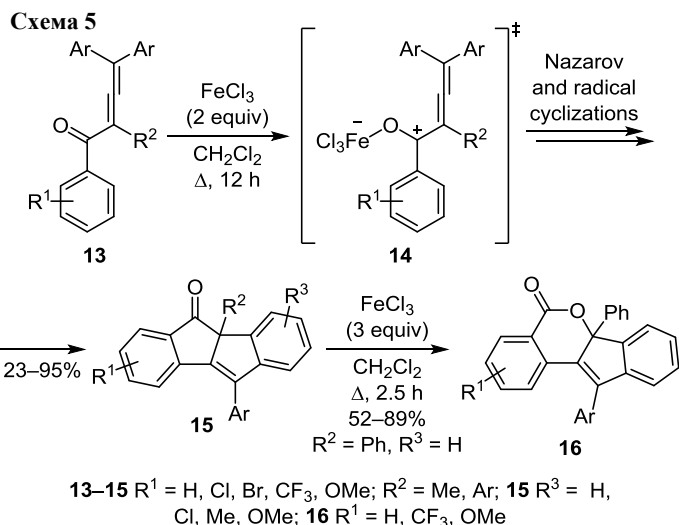


Высоконенасыщенные аллены **7** при взаимодействии с сульфонилгидразидами **8** в присутствии стехиометрических количеств  $\text{I}_2$  и *трет*-бутилгидропероксида образуют 3,4-дигидрофалазины **9** с выходами 40–80%. Иод в этой реакции является многофункциональным промотером: производит электрофильную активацию алленовой системы путем координации по группе  $\text{C}=\text{O}$ , что запускает реакцию (2+2)-циклоприсоединения, приводя к образованию циклобутена **10**, участвует в раскрытии интермедиата **11** и является уходящей группой при конечной циклизации соединения **12**<sup>6</sup> (схема 4).

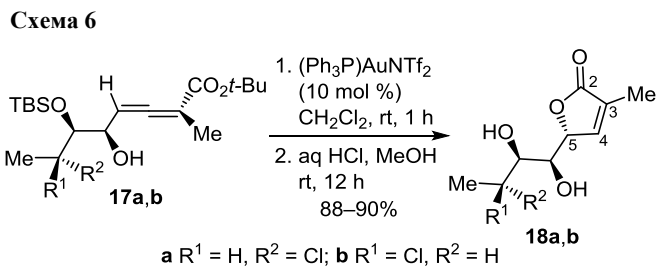


Аналогично  $\text{FeCl}_3$ , координируясь по группе  $\text{C}=\text{O}$  алленов **13** (переходное состояние **14**), обеспечивает последовательность превращений – циклизацию Назарова и радикальную циклизацию, что ведет к образованию карбоциклов **15**. Кипячение последних с дополнительным количеством  $\text{FeCl}_3$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  позволяет синтезировать пираноны **16** по реакции Байера–Виллигера с выходами 52–89%<sup>7</sup> (схема 5).

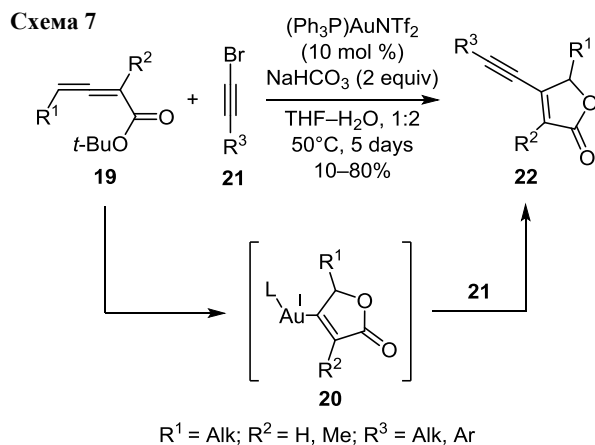
Электрофильная лактонизация хиральных алленов **17a,b** под действием каталитических количеств  $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2$  и последующее снятие защитной *трет*-бутилдиметилсилильной группы в мягких условиях привели к образованию биологически активных



бутенолидов **18a,b** (схема 6), в том числе встречающихся в природе (+)-ксилогиблактонов А–С. Реакция характеризуется диастереоселективностью при формировании хирального центра у атома С-5 и образовании лактонного цикла.<sup>8</sup>



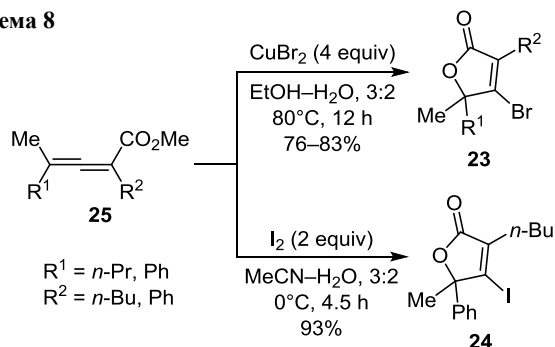
$(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2$  взаимодействует с алленами **19** при нагревании в течение нескольких суток, предположительно образуя лактонный интермедиат **20**, который далее участвует в реакции кросс-сочетания с бром-ацетиленами **21** с образованием лактонов **22**, содержащих ацетиленовый фрагмент, с выходами 10–80%<sup>9</sup> (схема 7).



Для алленов, содержащих карбоксильную или сложноэфирную группу, характерны реакции бром- и иод-лактонизации. Недавними примерами являются

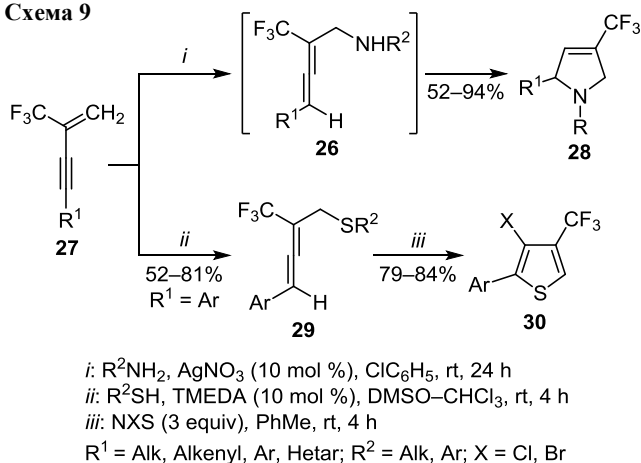
реакции образования 4-бром- и 4-иодлактонов **23** и **24** из алленов **25** под действием избытка  $\text{CuBr}_2$  или  $\text{I}_2$  соответственно, причем циклизация в 4-бромлактоны **23** протекает при нагревании реакционных смесей,<sup>10</sup> а реакция аллена **25** ( $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = n\text{-Bu}$ ) с  $\text{I}_2$  – при охлаждении<sup>11</sup> (схема 8).

Схема 8



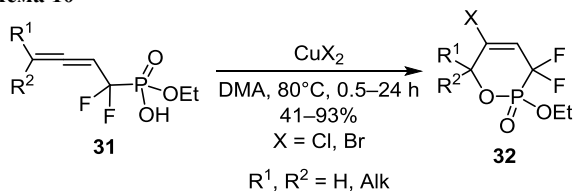
Замещенные аллены **26**, содержащие группы  $\text{NHR}^2$  и  $\text{CF}_3$ , образуются по реакции енинов **27** с первичными аминами в присутствии  $\text{AgNO}_3$ . Далее они превращаются в 4-замещенные 3-пирролины **28** с выходами 52–94%.<sup>12</sup> Из енинов **27** при взаимодействии с тиолами  $\text{R}^2\text{SH}$  в присутствии тетраметилэтилендиамина можно также получить аллены **29** с сульфанильной группой. При обработке таких алленов избытком  $\text{NCS}$  или  $\text{NBS}$  образуются 3-галоген-4-трифторметилтиофены **30** с выходами 79–84%<sup>13</sup> (схема 9).

Схема 9



Нагревание алленов **31** в смеси с  $\text{CuCl}_2$  или  $\text{CuBr}_2$  в  $N,N$ -диметилацетамиде приводит к образованию 2-оксидов 3,3-дифтор-1,2-оксафосфининов **32**, потенциальных миметиков биофосфатов, устойчивых к гидролизу<sup>14</sup> (схема 10).

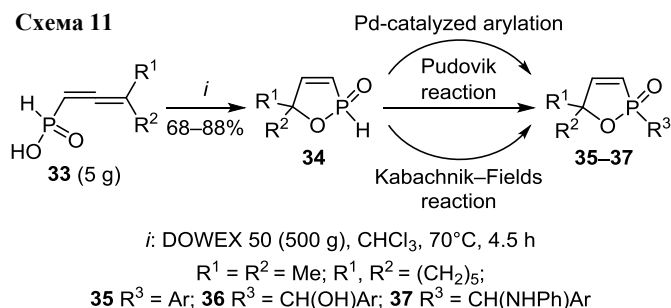
Схема 10



## Реакции алленов, содержащих группу $\text{P}=\text{O}$

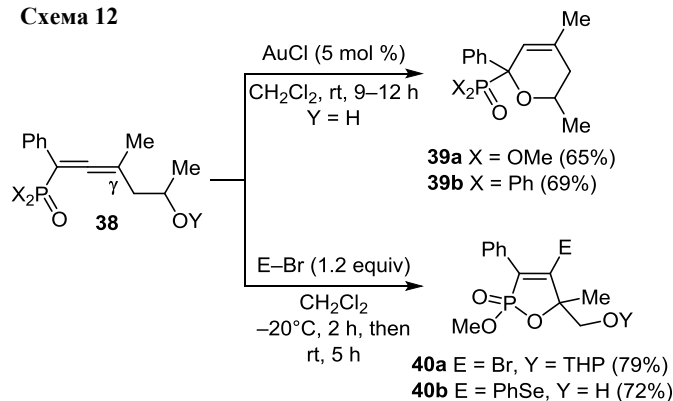
Циклизация алленилфосфиновых кислот **33** под действием значительных количеств (100-кратного массового избытка) ионообменной смолы DOWEX 50 позволяет получить 2-оксиды 2,5-дигидро-1,2-оксафосфолов **34**, которые легко подвергнуть дериватизации по атому фосфора: катализируемое палладием арилирование приводит к образованию соединений **35**, реакция Пудовика приводит к образованию соединений – спиртов **36**, а трехкомпонентная реакция Кабачника–Филдса – вторичных аминов **37**<sup>15</sup> (схема 11).

Схема 11



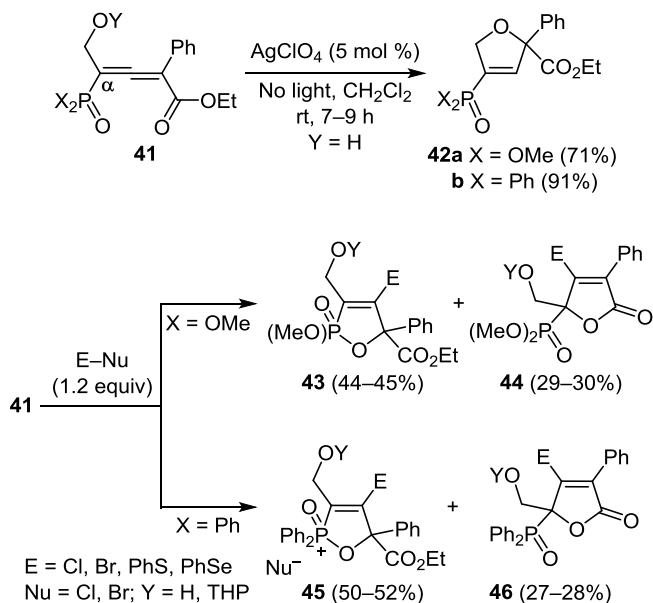
Двойственная реакционная способность в реакциях с электрофилами описана для фосфорсодержащих алленов **38**, имеющих группу  $\text{CH}_2\text{C}(\text{OY})\text{Me}$  ( $\text{Y} = \text{H}$  или тетрагидропиран-2-ильная группа (THP)) в  $\gamma$ -положении алленовой триады. Эта гидроксильная группа может участвовать в циклизации алленов **38** при катализе  $\text{AuCl}$  с образованием полизамещенных пиранов **39a,b**. В то же время в реакциях с  $\text{Br}_2$  и  $\text{PhSeBr}$  аллены **38** образуют 2-оксиды 2-метокси-1,2-оксафосфолов **40a,b**<sup>16</sup> (схема 12).

Схема 12



Сходные фосфорные аллены **41**, содержащие группы  $\text{CH}_2\text{OY}$  ( $\text{Y} = \text{H}$  или THP) и  $\text{P}(\text{O})\text{X}_2$  в  $\alpha$ -положении, также могут взаимодействовать с электрофильными агентами. Так, в реакциях, использующих  $\text{AgClO}_4$  в качестве катализатора, из алленов **41** образуются 2,5-дигидрофураны **42a,b**, тогда как реакции алленов **41** с  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{PhSBr}$  и  $\text{PhSeBr}$  приводят к образованию смеси 2-оксидов 1,2-оксафосфолов **43** и фуранонов **44** ( $\text{X} = \text{OMe}$ ) или смеси солей 1,2-оксафосфолин-2-ия **45** и фуранонов **46** ( $\text{X} = \text{Ph}$ )<sup>17</sup> (схема 13).

Схема 13



Фосфорные аллены **47**, содержащие группу  $\text{X}_2\text{P}=\text{O}$  ( $\text{X} = \text{OR, Ph, NHPg, NR}_2, \text{SAr}$ ), в реакциях с суперкислотами Бренстеда и кислотами Льюиса проявляют высокую реакционную способность. При наличии электронодонорных заместителей  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  эти аллены в суперкислотах Бренстеда образуют соли 1,2-оксафосфиния **48**, обнаруженные методом спектроскопии ЯМР. При увеличении времени реакции или температуры соединения **48** ( $\text{X} = \text{Ph}$ ) могут образовывать 1-оксиды фосфинолинов **49**. Сольволиз солей **48** ( $\text{X} = \text{OR, SAr}$ ) дает 1,2-оксафосфолиевые кислоты **50** или амиды **51**. Для аллена **47** ( $\text{X} = \text{NHPg}$ ) при помощи спектроскопии ЯМР в  $\text{TfOH}$  зафиксирован каскад превращений с участием соединений **47** → **48** → **52** → **53** (схема 14). Гидролиз катиона соединения **53** приводит к образованию соответствующего бензоазафосфеина. При взаимодействии с кислотами Льюиса некоторые аллены **47** ( $\text{X} = \text{Ph, OPh}$ ) образуют продукты внутримолекулярной реакции Фриделя–Крафтса – соединения **49** или **54**<sup>18</sup> (схема 15).

Схема 14

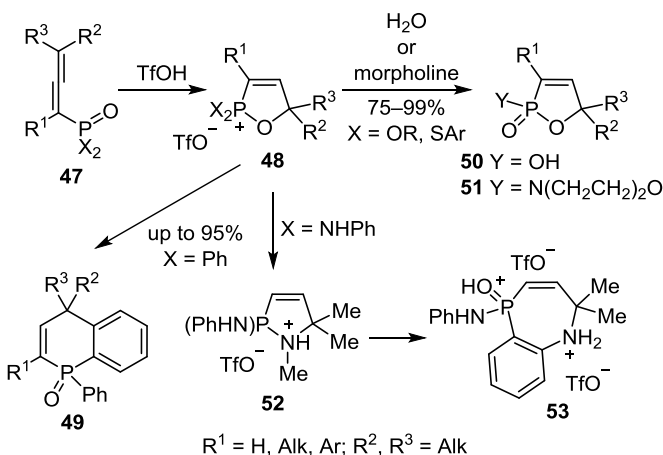
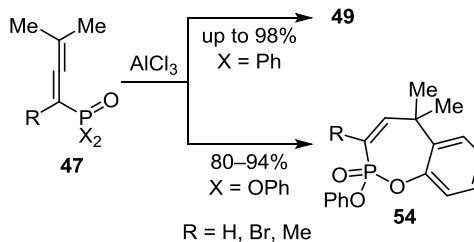
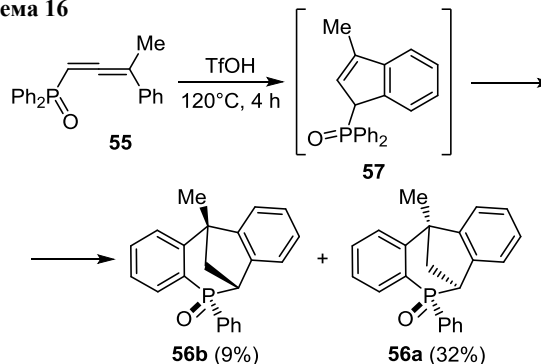


Схема 15



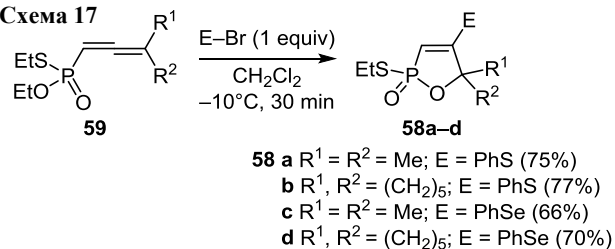
При нагревании аллена **55** в  $\text{TfOH}$  образуется смесь диастереомерных мостиковых бициклов **56a,b** с суммарным выходом 41%. Предположительно, реакция протекает через промежуточное образование индана **57**<sup>19</sup> (схема 16).

Схема 16



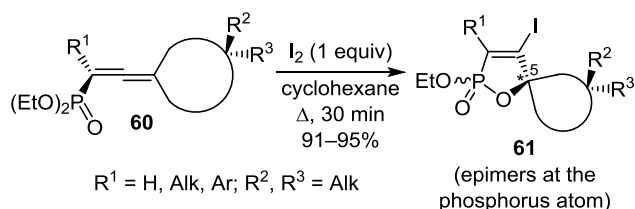
2-Оксиды 2-этилсульфанил-1,2-оксафосфолов **58** с выходами 66–77% образуются при взаимодействии алленов **59** с эквимолярными количествами  $\text{PhSeBr}$  или  $\text{PhSBr}$  при охлаждении в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>20</sup> (схема 17).

Схема 17

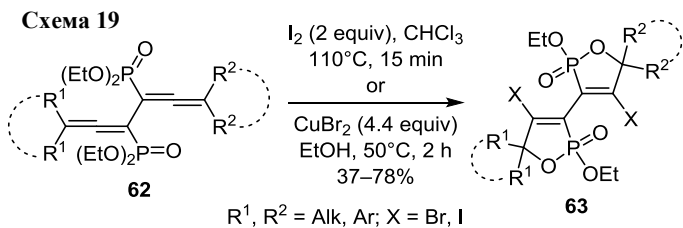


В результате реакции хиральных алленилфосфонатов **60**, содержащих циклический фрагмент, с  $\text{I}_2$  в кипящем циклогексане были синтезированы спироциклические 2-оксиды 4-иод-1,2-оксафосфолов **61** с высокими выходами. Циклизация по атому C-5 протекает диастереоселективно, однако продукты **61** выделяются в виде смесей эпимеров по атому фосфора<sup>21</sup> (схема 18).

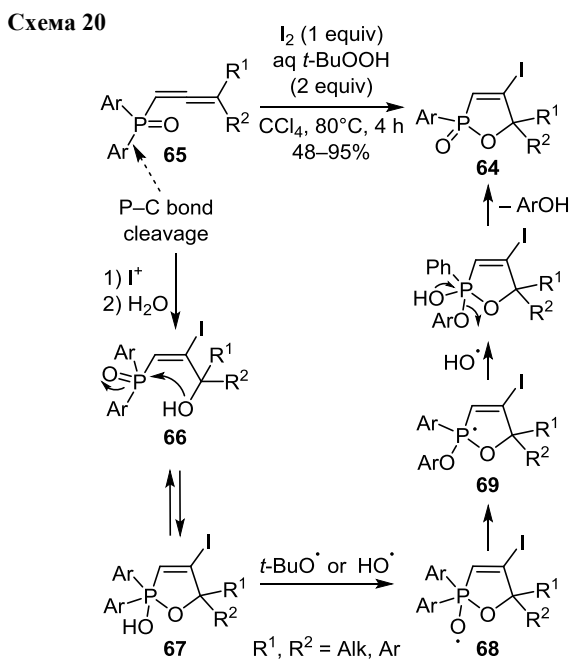
Схема 18



По аналогии с предыдущей реакцией бис(алленил-фосфонаты) **62** подвергаются двойной циклизации под действием  $I_2$  или  $CuBr_2$  с формированием бис(2-оксидов 4-галоген-1,2-оксафосфолов) **63** с выходами 37–78%<sup>22</sup> (схема 19).



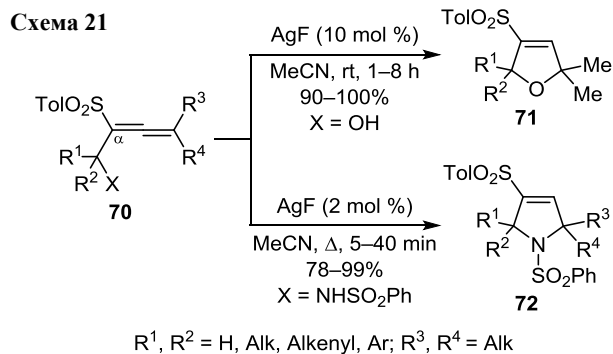
Образование 2-оксидов 2-арил-1,2-оксафосфолов **64** с выходами 48–95% происходит при нагревании (диарилфосфонил)алленов **65** с  $I_2$  и  $t-BuOOH$ . Необычной особенностью реакции является разрыв связи P–C(Ar). Механизм реакции включает иодгидроксилирование аллена **65**, приводящее к образованию алкена **66**, и нуклеофильную циклизацию последнего с получением кислоты **67**. Далее взаимодействие *трет*-бутоксильного (или гидроксильного) радикала с соединением **67** позволяет получить фосфиноксидный радикал **68**, в котором происходит миграция арильного фрагмента с формированием радикала **69**. Гашение этой частицы гидроксильным радикалом и последующая экструзия молекулы фенола ведут к продукту **64**<sup>23</sup> (схема 20).



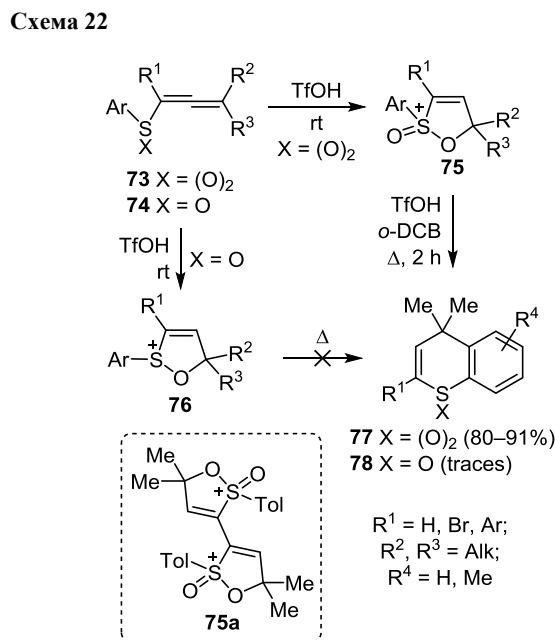
#### Реакции алленов, содержащих группу S=O или SO<sub>2</sub>

Реакции сульфоксид- и сульфонилалленов с электрофилами скудно представлены в современной литературе. Так, за последние 12 лет можно обнаружить только 3 публикации по синтезу гетероциклических соединений из указанных алленов в реакции с электрофильными реагентами.

Сульфонилаллены **70**, содержащие фрагмент  $CXR^1R^2$  ( $X = OH$  или  $NHSO_2Ph$ ) при  $\alpha$ -атоме алленовой системы, способны вступать в реакции гетероциклизации при катализе AgF. При комнатной температуре в MeCN соединения **70** ( $X = OH$ ) образуют 2,5-дигидрофураны **71**,<sup>24</sup> тогда как для синтеза 2,5-дигидропирролов **72** из алленов **70** ( $X = NHSO_2Ph$ ) необходимо кипячение<sup>25</sup> (схема 21).



В сильных кислотах Бренстеда ( $TfOH$ ,  $FSO_3H$ ,  $D_2SO_4$ ) (арилсульфонил)аллены **73** и (арилсульфинил)аллены **74** подвергаются циклизации в соответствующие стабильные 1,2-оксатиолиевые катионы **75** и **76** соответственно, которые были изучены с помощью спектроскопии ЯМР. В течение длительного времени (более месяца) эти катионы были стабильны в кислоте и не переходили в другие частицы (для сравнения с фосфорсодержащими катионами см. схему 14 и превращение соединения **48**→**49**). Гашение растворов катионов **75** и **76** приводит к образованию ациклических продуктов, в то время как кипячение растворов катионов **75** приводит к циклизации в 1,1-диоксиды тиохроменов **77** с высокими выходами. В случае катиона **76** кипячение не позволило получить ожидаемые продукты **78**<sup>26</sup> (схема 22).



В обзоре рассмотрены литературные данные за последние пять лет по использованию алленов, содержащих электроноакцепторные группы, в синтезе гетероциклических соединений при взаимодействии с электрофильными реагентами.

#### Список литературы

1. *Modern Allene Chemistry*; Krause, N.; Hashmi, A. S. K., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
2. Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1196.
3. Rivera-Fuentes, P.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 2818.
4. Xue, C.; Huang, X.; Wu, S.; Fu, C.; Ma, S. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 588.
5. Devleshova, N. A.; Lozovskiy, S. V.; Vasilyev, A. V. *Tetrahedron* **2019**, 75, 130517.
6. Fu, R.; Li, M.-F.; Zhou, P.; Hao, W.-J.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 2280.
7. Miao, M.; Jin, M.; Chen, P.; Wang, L.; Zhang, S.; Ren, H. *Org. Lett.* **2019**, 21, 5957.
8. Park, S.; Pak, G.; Oh, C.; Lee, J.; Kim, J.; Yu, C.-M. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7660.
9. Yang, Y.; Schießl, J.; Zallouz, S.; Göker, V.; Gross, J.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem.–Eur. J.* **2019**, 25, 9624.
10. Yao, Y.; Zhu, G.; Chen, Q.; Qian, H.; Ma, S. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 304.
11. Zhang, W.; Huang, C.; Yuan, Y.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 12430.
12. Zhou, X.; Huang, C.; Zeng, Y.; Xiong, J.; Xiao, Y.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 1084.
13. Cheng, H.; Zhou, X.; Hu, A.; Ding, S.; Wang, Y.; Xiao, Y.; Zhang, J. *RSC Adv.* **2018**, 8, 34088.
14. Jiang, X.; Cai, X.; Lin, Y.; Liu, J. *Tetrahedron* **2018**, 74, 4466.
15. Fourgeaud, P.; Volle, J.-N.; Vors, J.-P.; Békro, Y.-A.; Pirat, J.-L.; Virieux, D. *Tetrahedron* **2016**, 72, 7912.
16. Hasanov, H. H.; Ivanov, I. K.; Christov, V. Ch. *Heteroat. Chem.* **2017**, 28, 1.
17. Ismailov, I. E.; Ivanov, I. K.; Christov, V. Ch. *Phosphorus, Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **2020**, 195, 314.
18. (a) Bogachenkov, A. S.; Dogadina, A. V.; Boyarskaya, I. A.; Boyarskiy, V. P.; Vasilyev, A. V. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 1370. (b) Lozovskiy, S. V.; Ivanov, A. Yu.; Bogachenkov, A. S.; Vasilyev, A. V. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 4505. (c) Lozovskiy, S. V.; Ivanov, A. Yu.; Vasilyev, A. V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, 15, 1491.
19. Lozovskiy, S. V.; Bogachenkov, A. S.; Dogadina, A. V.; Vasilyev, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3167.
20. Enchev, D. D. *Acta Sci. Nat.* **2017**, 4, 13.
21. Berton, J. K. E. T.; Salemi, H.; Pirat, J.-L.; Virieux, D.; Stevens, C. V. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 12439.
22. Essid, I.; Laborde, C.; Legros, F.; Sevrain, N.; Touil, S.; Rolland, M.; Ayad, T.; Volle, J.-N.; Pirat, J.-L.; Virieux, D. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1882.
23. Liu, T.; Zhu, J.; Sun, X.; Cheng, L.; Wu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 3532.
24. Tata, R. R.; Harmata, M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5684.
25. Tata, R. R.; Fu, C.; Kelley, S. P.; Harmata, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 5723.
26. Lozovskiy, S. V.; Ivanov, A. Yu.; Khoroshilova, O. V.; Vasilyev, A. V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 2897.