

Н. Г. Батенко, Г. А. Карливан, Р. Э. Валтер

**МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГЕТЕРОАРИЛЗАМЕЩЕННЫХ
1,4-БЕНЗО- И 1,4-НАФТОХИНОНОВ**

(ОБЗОР)

Обобщены методы синтеза гетероарилзамещенных 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонов со связью С–С между фрагментами гетероцикла и хинона.

Ключевые слова: гетероарил-1,4-бензохиноны, гетероарил-1,4-нафтохиноны, синтез.

Бензохиноны и их производные широко применяются в органическом синтезе как синтоны и реагенты [1, 2]. Их используют в качестве электроноакцепторных компонентов для получения комплексов с переносом заряда и ион-радикальных солей [3, 4]. Производные бензохинонов, выделенные из природных источников, являются субъединицами натуральных продуктов и участвуют во многих биологических процессах, таких как транспорт электронов, фотосинтез растений, коагуляция крови, клеточное дыхание [1, 2, 5]. Опубликованы обзоры по синтезу гидроксихинонов [6], 1,4-бензохинонов, конденсированных с гетероциклами [7, 8], однако до сих пор не обобщены методы синтеза гетероарилпроизводных 1,4-бензохинонов и 1,4-нафтохинонов, в молекулах которых фрагменты гетероцикла и хинона соединены связью С–С. Гетероарилзамещенные бензохиноны продемонстрировали противораковые [9–11], противогрибковые, антибактериальные свойства [11] и антидиабетическую активность [12]. Настоящий обзор посвящен обобщению и систематизации методов получения этих соединений. Методы синтеза гетероарилпроизводных хинонов можно разделить на 3 группы: образование связи С–С между хиноном и гетероциклом, построение гетероцикла на базе хинона и построение хинона на базе гетероцикла.

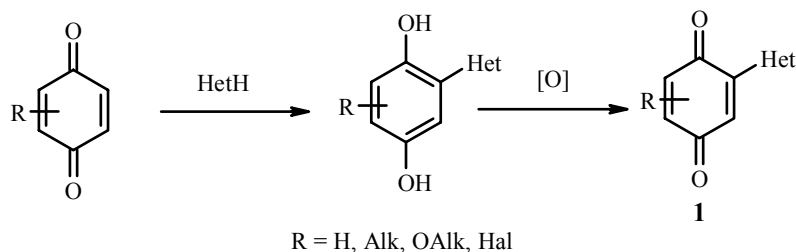
1. МЕТОДЫ С ОБРАЗОВАНИЕМ СВЯЗИ С–С

1.1. Некаталитическое образование связи углерод–углерод

Этот процесс может протекать как реакция присоединения или замещения. В случае присоединения хинон превращается в гидрохинон, затем следует окисление, которое осуществляется избытком хинона или специальными окислителями. Как правило, одним из условий реакции является избыток хинона. Полученные данным методом гетероарилпроизводные хинонов представлены в таблице.

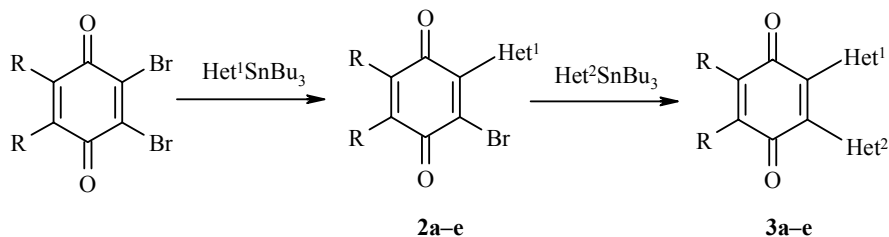
Хинон	Гетероцикл	Продукт	Метод*	Литература
	 R = H, OH; R ¹ = H, Me, CHO, CO ₂ H		A	[13]
 R = Br, OMe			A	[14, 15]
	 X = S, O		Б	[16]
			Б	[17]
			A	[18]
 R = COMe, CO ₂ Me, NO ₂			Б	[19, 20]
	 R = H, Me R ¹ = H, Ar, CO ₂ H		Б	[21–23]
 Hal = Cl, Br	 R = H, Me		Б	[21, 23]

*Реакция проводится при нагревании (А) и при комнатной температуре (Б).



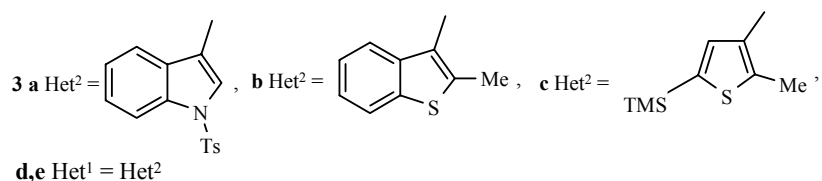
1. 2. Реакции галогенхинонов с гетероарилстаннанами, катализируемые палладием

Взаимодействие дибромхинонов и трибутилстаннилгетероаренов проводится в условиях реакции Штилле. Реакция протекает в нейтральных условиях между оловоорганическими соединениями и различными электрофилами в присутствии каталитических количеств палладия [24] и обладает высокой степенью селективности. Этим методом можно получить как симметрично [25, 26], так и несимметрично 2,3-дизамещенные хиноны [26]. В качестве катализатора используется $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Симметричные 2,3-дигетероарил-1,4-бензохиноны получают взаимодействием 1 экв. 2,3-дибромхинона с 2 экв. трибутилстаннилгетероарена. Выходы $\sim 70\%$. Получение дигетарилбензохинона **3** с различными заместителями в положениях 2 и 3 протекает согласно схеме [25, 26]:

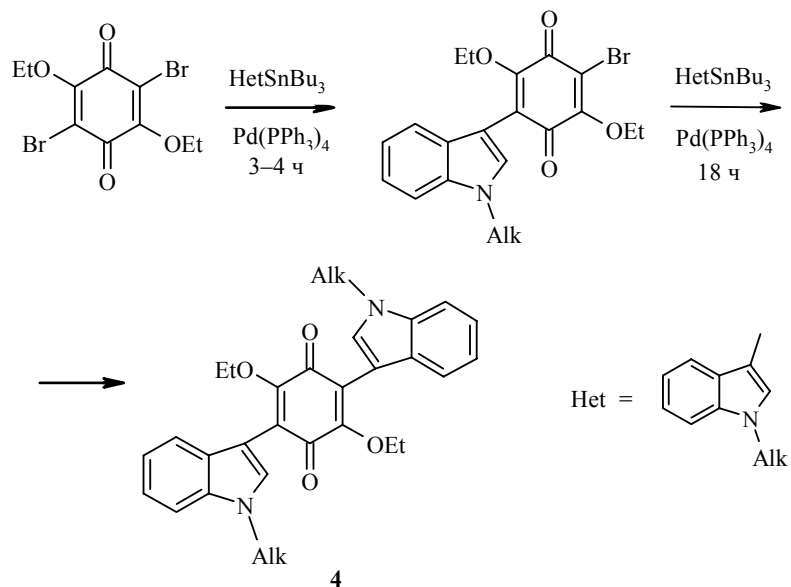


2,3 a-c R = Me, **d, e** R + R = бензо; **a-c** Het¹ = 1,5-диметил-2-цианопиррол-4-ил;

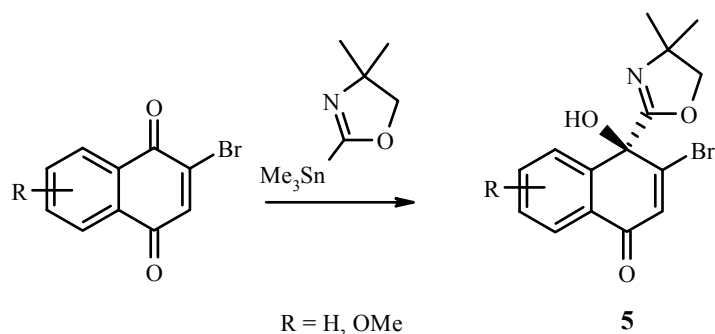
2 d Het¹ = 2-фенил-4-фурил, **e** Het¹ = 1-метил-2-фенилпиррол-4-ил;



В реакции 2,5-дибромбензохинона с избытком 3-индолилстаннана в стандартных условиях реакции Штилла вначале образуется монозамещенный продукт, а затем, значительно медленнее, 2,5-дизамещенный бензохинон **4** [27]. Такой двустадийный способ позволяет получать 2,5-бисиндолилхиноны с различными алкильными заместителями у атома азота.

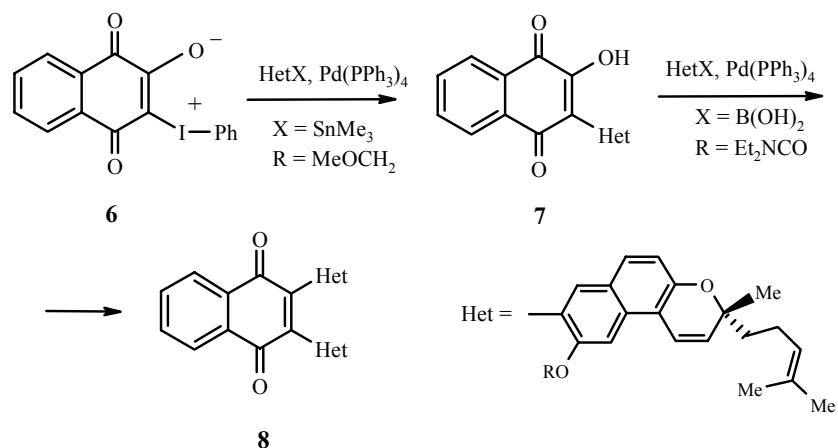


Аналогичная реакция протекает между пиранилстаннаном и 2-бром-1,4-нафтохиноном в кипящем диоксане [28, 29]. Для образования связи углерод–углерод необходимо присутствие 5% Pd(PPh₃)₄. При оптимизации условий реакции оказалось, что добавление CuBr к Pd(PPh₃)₄ увеличивает выход конечного продукта и/или уменьшает время реакции.



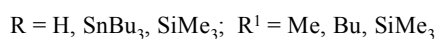
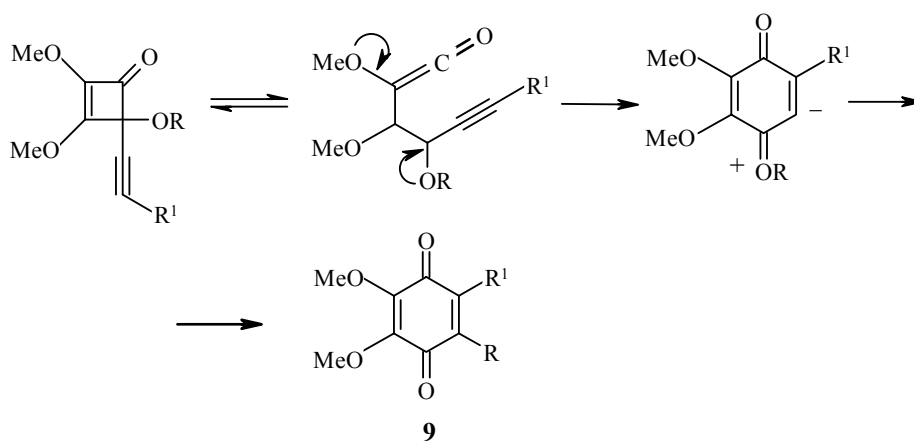
Применение аналогичных условий реакции для получения оксазолин-2-ил-1,4-нафтохинона не дало положительного результата, поэтому авторы работы [30] отказались от использования катализатора, что привело к присоединению оксазолина к вицинальной карбонильной группе относительно атома брома. Реакция протекает региоселективно с образованием единственного продукта **5**. Примечательно, что присоединение происходит у стерически более затрудненной карбонильной группы.

В реакции нафтопиранилстаннана с бетаином **6** [31] образуется нафтохинон **7** с выходом 75 %. Отметим, что введение аналогичного заместителя в положение 3 в условиях реакции Штилле (Pd(PPh₃)₄/LiCl/ диоксан/60 °С) протекает сложнее и с более низкими выходами. Однако, если использовать условия реакции Сузуки (Pd(PPh₃)₄/K₃PO₄/DMФА/60 °С), выход 2,3-дизамещенного хинона **8** возрастает до 20%.



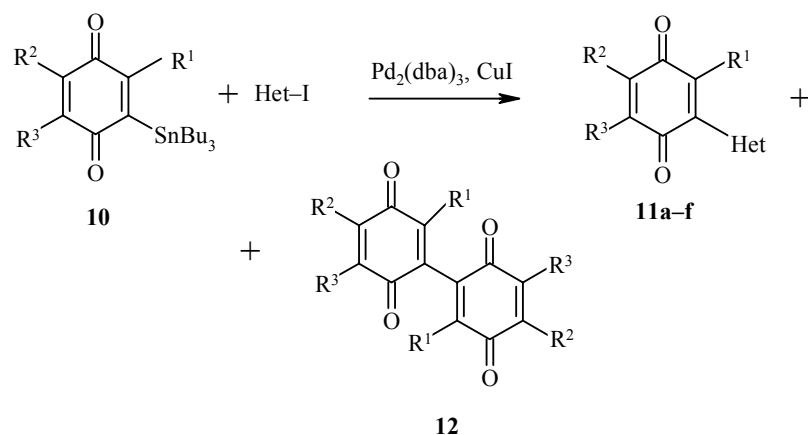
1. 3. Реакция станилхинонов с гетероарилиодидами, катализируемая палладием

Трибутилстаннилхиноны **9** получают рециклизацией 4-алкинилциклобутенонов [32, 33]:



2-Трибутилстаннил-1,4-нафтохиноны получены также в реакциях 2-бром-1,4-нафтохинонов с трибутилстаннанами на палладиевом катализаторе [34].

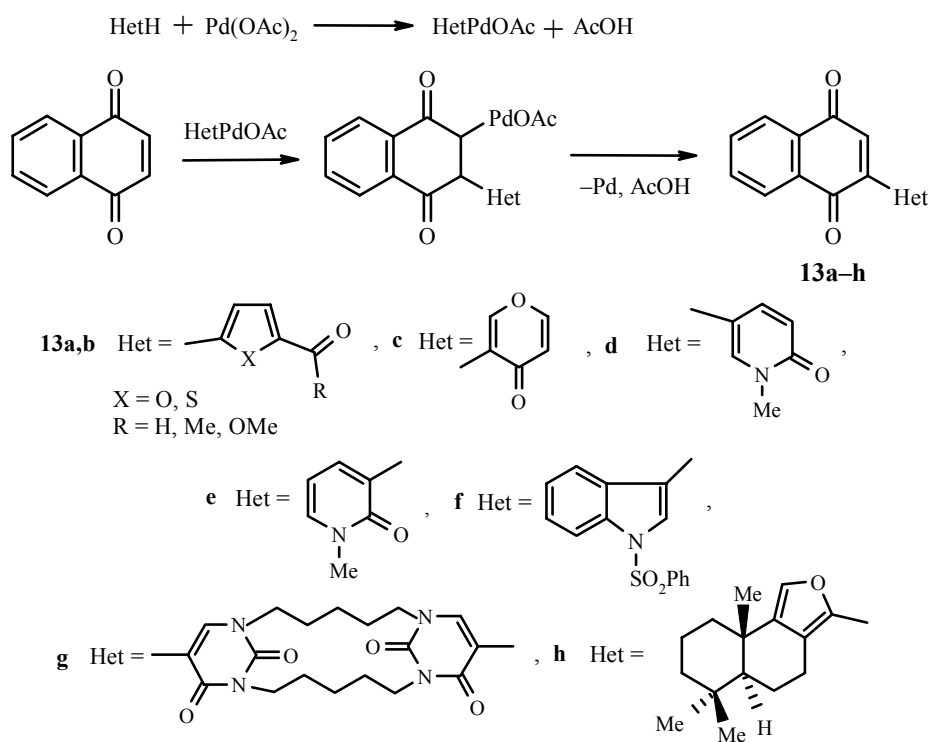
В реакциях [35] станилпроизводных хинонов **10** с гетероарилиодидами происходит образование основного продукта **11** и побочного симметричного димера хинона **12**. Заметим, что для уменьшения образования димера сначала прибавляют 2 экв. гетероарилиодида к палладиевому катализатору и лишь затем станилхинон **10**. В качестве катализатора используется 2.5 мол. % Pd₂(dba)₃ (dba = дибензиден-ацетон), 50 мол. % CuI и 20 мол. % Ph₃As (при необходимости).



11a-d R¹ = R² = R³ = Me; **a** Het = 2-тиенил; **b** Het = 5-пиримидил,
c Het = 4-(1-метоксиметил)пиразолил, **d** Het = 2-пиридил; **e** R¹ = Bu, R² = Me,
R³ = OMe, Het = 5-пиримидил; **f** R¹ = SiMe₃, R² + R³ = бензо, Het = 5-пиримидил

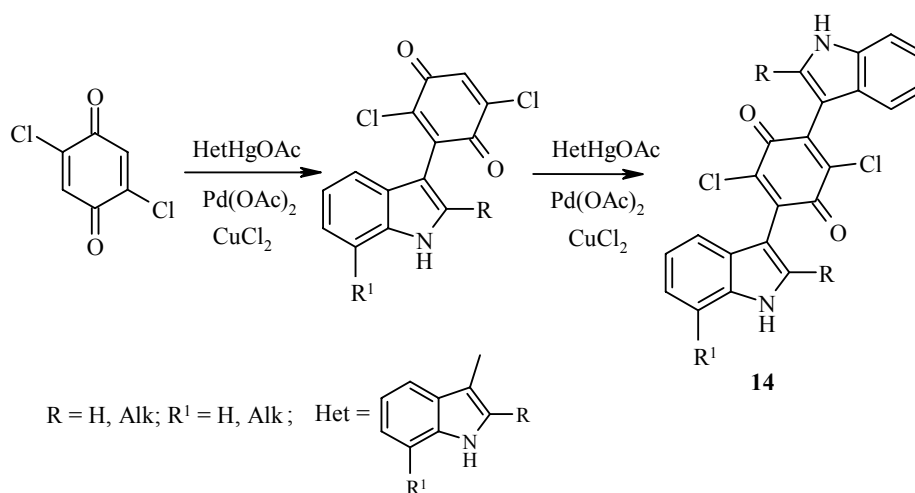
1.4. Окислительное сочетание 1,4-нафтохинонов с гетероаренами при действии ацетата палладия

Гетероарилзамещенные 1,4-нафтохиноны могут быть получены в реакции окислительного сочетания. Хорошо известны примеры реакций, протекающих между гетероаренами и олефинами в присутствии ацетата палладия [36]. Этот метод был использован для получения замещенных 1,4-нафтохинонов **13a-f** [11], **13g** [37], **13h** [38].



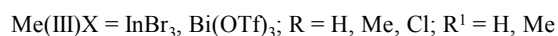
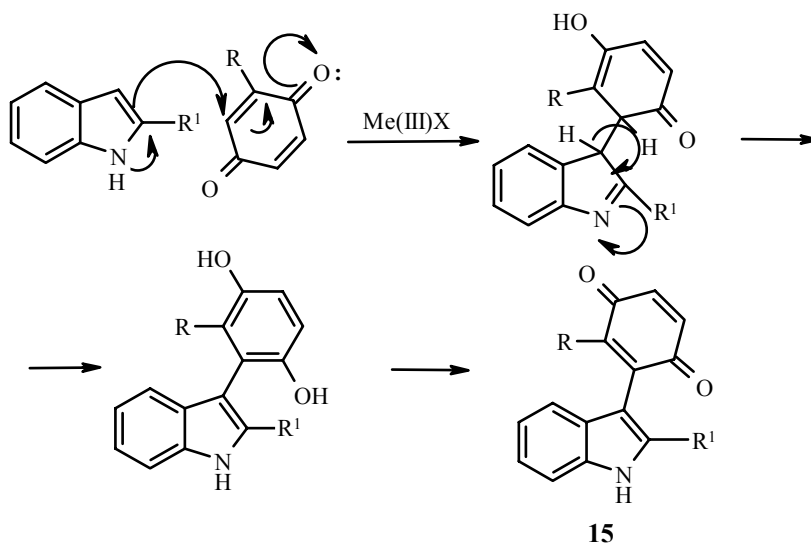
По данным [11], в этих условиях не протекает окислительное сочетание между нафтохиноном и тиофеном или фураном. Однако реакцию можно осуществить, если фуран или тиофен содержат в качестве 2-заместителей формильную, ацетильную или сложноэфирную группу. Процесс протекает с образованием первичного гетероарилпалладиевого интермедиата, в свою очередь легко вступающего в реакцию с 1,4-нафтохиноном. Конечные гетероарилнафтохиноны **13** образуются при кипячении в уксусной кислоте с выходами 18–79% в зависимости от используемого гетероцикла.

Этим методом удалось получить также 2,5-бис(индол-3-ил)-1,4-бензохиноны **14**. В этом случае образованию связи С–С предшествует реакция замещения AsOHg на AsOPd в положение 3 стерически затрудненных индолов. Однако, так как продукт первичной конденсации относительно нестабилен, выход конечного бензохинона **14** составил менее 10% [27].

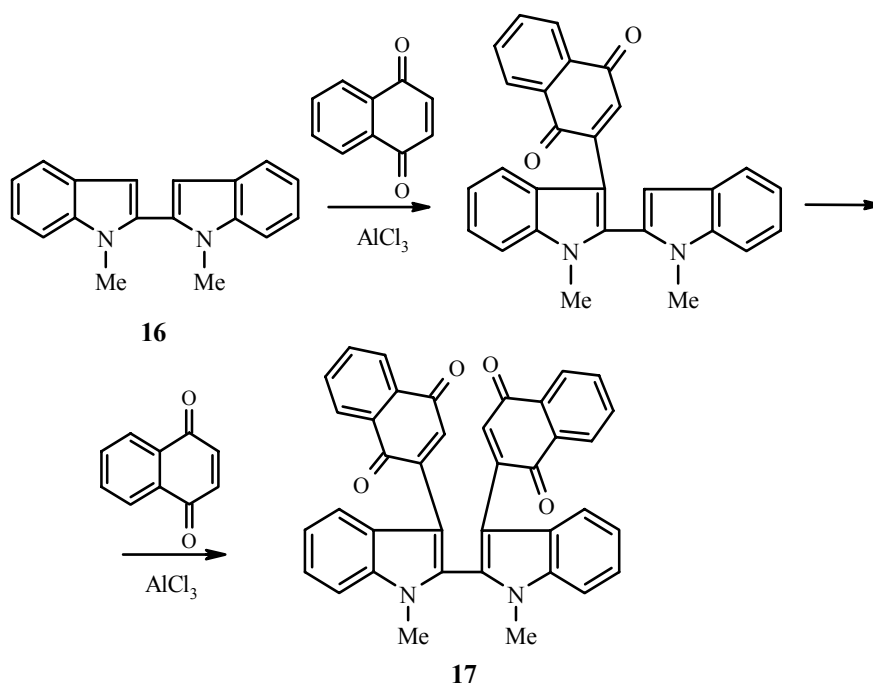


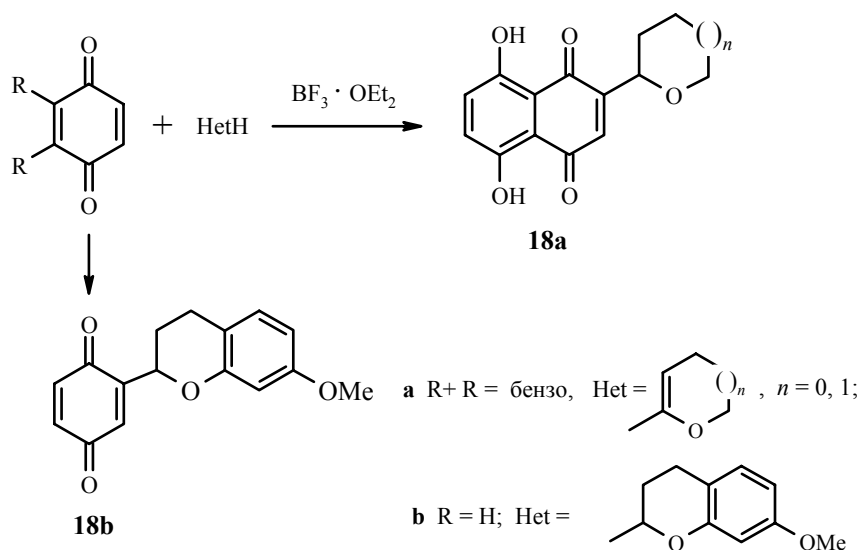
1. 5. Образование связи С–С между хиноном и гетероциклом, катализируемое кислотами

Кислоты Льюиса в последнее время широко используются для синтеза гетероарилбензохинонов. Опубликован ряд сообщений о синтезе индолилбензохинонов [39–42], бензопиранилбензохинонов [43], тетрагидрофурил- и тетрагидропиранилбензохинонов [44].



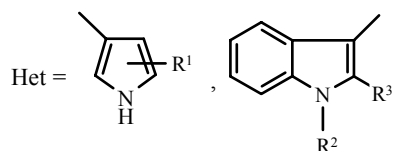
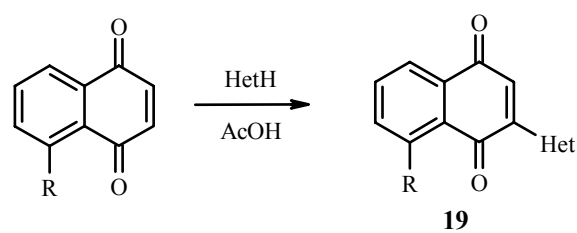
Вероятно, образование индолилбензохинона **15** [39, 41] включает присоединение индола к хинону, активированному кислотой Льюиса. Образовавшийся продукт таутомеризуется в гидрохинон, который быстро окисляется вторым эквивалентом 1,4-бензохинона. Метод применим для индолов, имеющих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители. При взаимодействии 2,2'-бисиндола **16** с нафтохиноном в присутствии трихлорида алюминия образуется рацемическая смесь симметричных атропоизомеров **17**.





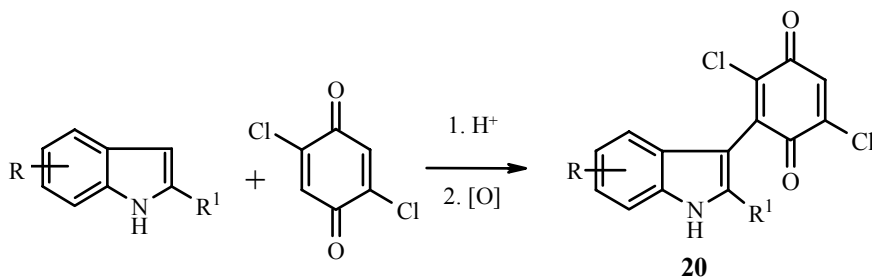
В реакции дигидрофурана или дигидропирана с 5,8-дигидрокси-1,4-нафтохиноном (нафтазарином) происходит первичная атака гидрохинонового кольца. Нафтазарин, благодаря присутствию двух гидроксильных групп в положении 5 и 8, образует таутомерную систему. Продукт реакции таутомеризуется в более стабильную форму **18a** [44], в которой заместитель уже находится в кольце хинона. Реакция хромена с бензохиноном в присутствии BH_3 и последующее окисление воздухом приводят к хинону **18b** [43].

Уксусная кислота. В реакциях 1,4-нафтохинонов с алкилзамещенными пирролами [45] или индолами [46, 47] в присутствии уксусной кислоты образуются 2-гетероарил-1,4-нафтохиноны **19**.



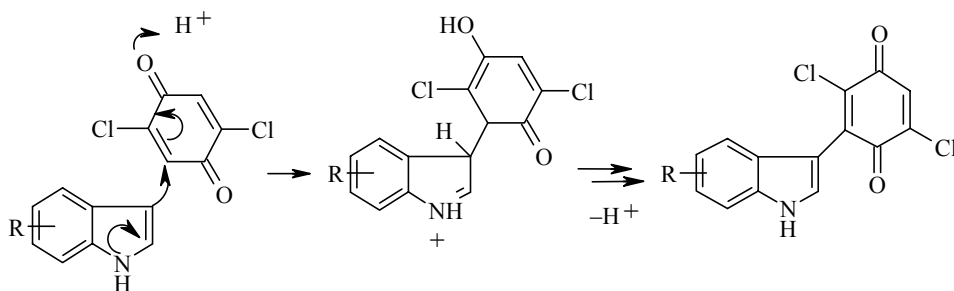
R = H, OH; R¹ = H, Alk, OAlk, Ac; R² = H, Alk; R³ = H, Me

Минеральные кислоты. Конденсация индолов с 2,5-дихлор-1,4-бензохинонами, катализируемая HCl или H₂SO₄, применялась для синтеза большой группы замещенных индол-3-ил-1,4-бензохинонов **20** [10, 48, 49].



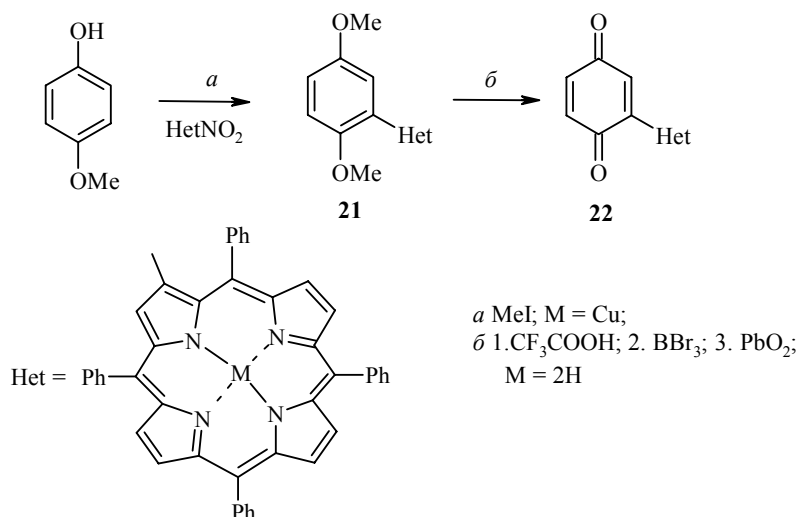
R = H, Alk, OAlk, Ar, OAr, Hal; R¹ = H, Alk, Ar

Предполагаемый механизм образования индол-3-илхинонов состоит в следующем: протон активирует незамещенное положение хинона, к которому присоединяется индол. Начальный продукт присоединения таутомеризуется в гидрохинон и затем окисляется до конечного продукта **20** [10, 49].

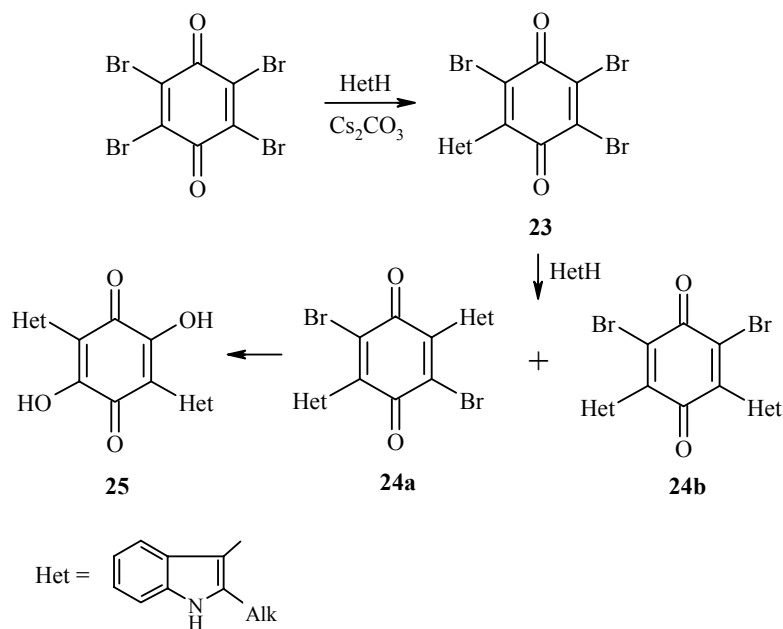


Реакция протекает легче между бензохиноном и алкилзамещенными индолами, чем с галогензамещенными индолами, которые дают более низкие выходы. Наличие заместителя в положении 4 индола влияет на ход реакции отрицательно, что, очевидно, связано со стерическим экранированием реакционного центра.

Другие катализаторы. При кипячении 2-нитро-5,10,15,20-тетрафенилпорфирина меди в *n*-метоксифеноле в присутствии гидроксида натрия образуется связь между бензольным кольцом и β-атомом углерода одного из пиррольных колец. Дальнейшее метилирование приводит к 1,4-диметоксибензолу **21**, а последующее деметилирование и окисление – к ковалентно-связанной порфирин-хиноновой системе **22** [50].



Описан метод [9] эффективного и быстрого синтеза 2,5-бис(индол-3-ил)-3,6-дигидрокси-1,4-бензохионов в реакции *n*-броманила с 2-алкил-индолами. Обработка 1 экв. *n*-броманила 2 экв. индола в присутствии карбоната цезия в ацетонитриле при комнатной температуре приводит к смеси региоизомеров **24a** (46%) и **24b** (44%). Образование моноаддукта **23** протекает быстрее (~2 ч), чем присоединение второго эквивалента индола (~22 ч). Гидролиз хинона **24a** при кипячении в водно-спиртовом растворе гидроксида калия приводит к 2,5-бисиндолил-3,6-дигидроксибензохиону с выходом 78%. Отметим, что хинон **24b** не удалось гидролизовать аналогичным образом. Дигидроксихинон **25** можно получить без предварительного выделения региоизомеров путем гидролиза их смеси.

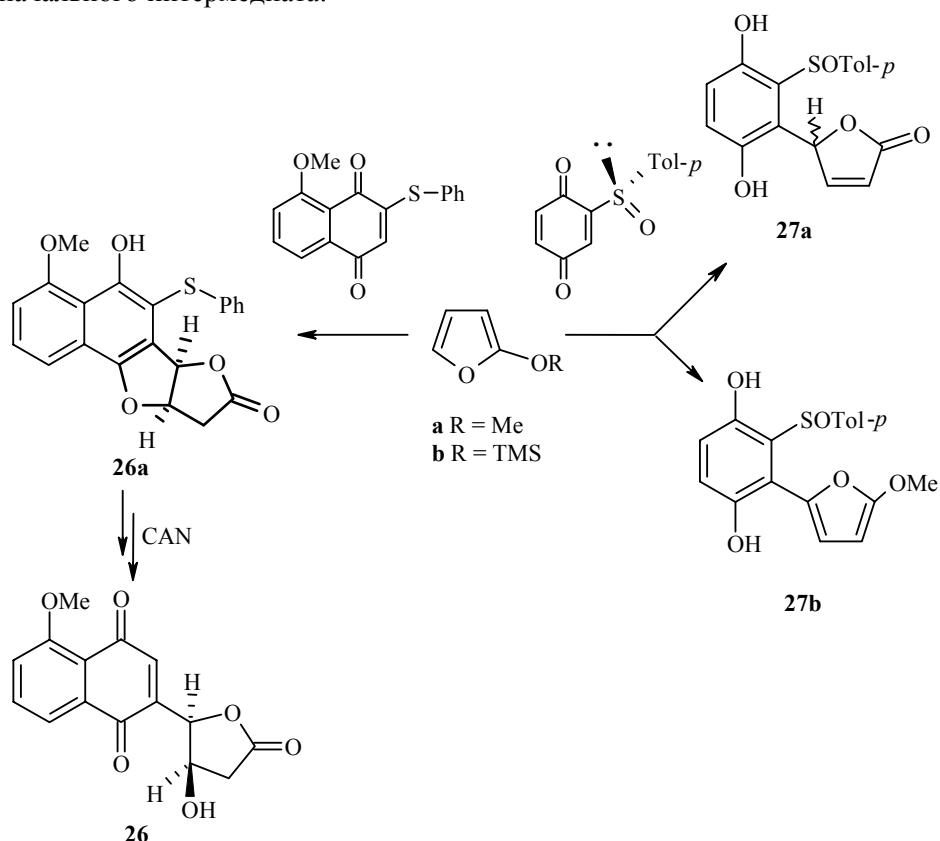


Астеррихиноны (2,5-бисиндол-3-ил-3,6-диметокси-1,4-бензохиноны, у которых индолные фрагменты имеют 3-метилбут- или 1,1-диметилпроп-2-енильные заместители в положениях 1 или 2 индола) – группа соединений, выделенных из *Aspergillus terreus* и обладающих противораковой, антидиабетической и противовирусной активностью [27]. Для выяснения взаимосвязи между химическим строением и биологической активностью проведен ряд модификаций как алкильных заместителей индола [51], так и гидроксигрупп хинона [52, 53].

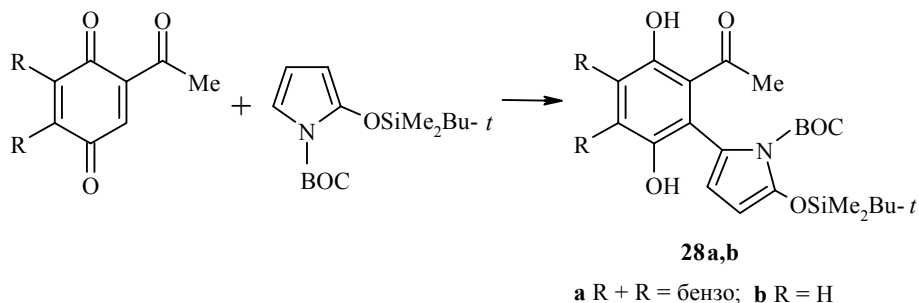
1. 6. Реакция гетероциклов с активированными хинонами

При взаимодействии 2-триметилсилилофурана с активированным нафтохиноном происходит образование аддукта **26a**, который затем подвергается окислительному расщеплению церийаммоний нитратом (CAN). В результате дальнейших превращений образуется нафтохинон **26** (югломицин А) [54].

Образование соединений **27a** и **27b** [55] является результатом взаимодействия замещенного в положении 2 фурана и активированного бензохинона. Вначале происходит атака нуклеофильного атома С-5 фурана электрофильным атомом С-3 бензохинона, а затем ароматизация начального интермедиата.

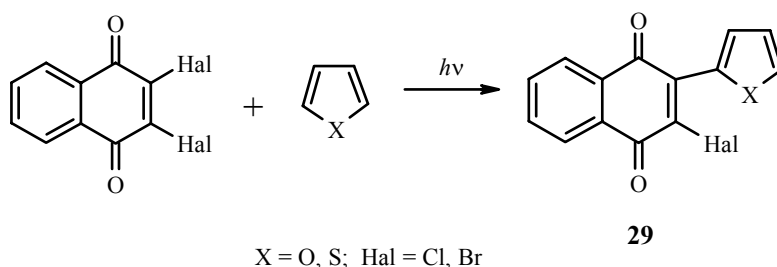


При использовании электронодефицитных 2-ацетилзамещенных 1,4-бензо- или 1,4-нафтохинонов продукт **28** является результатом электрофильного замещения у атома С-5 пиррола [56, 57].

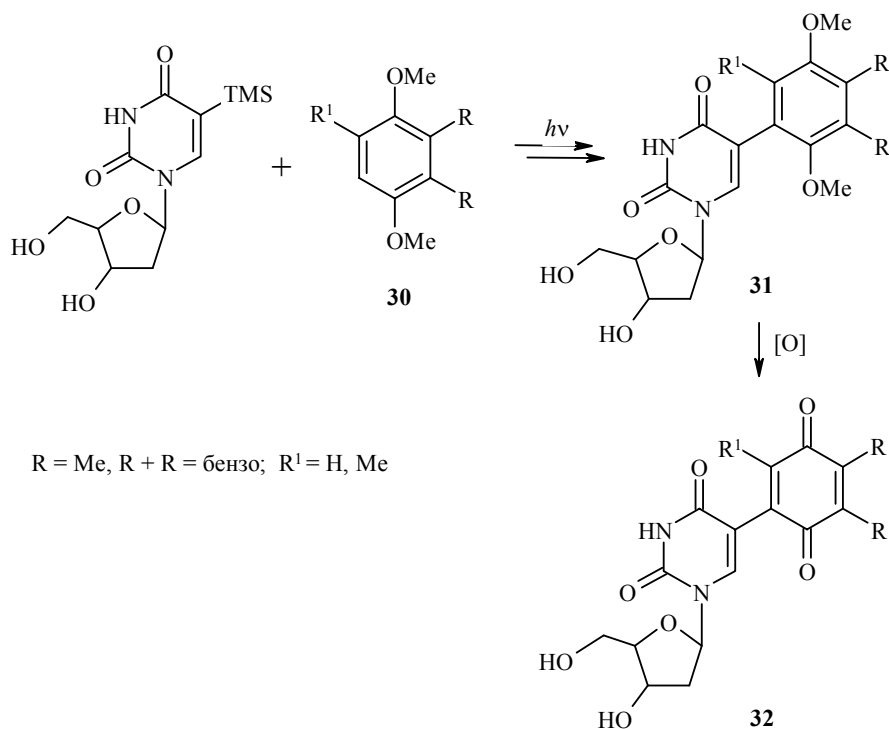


1. 7. Образование связи С–С в гомолитических реакциях

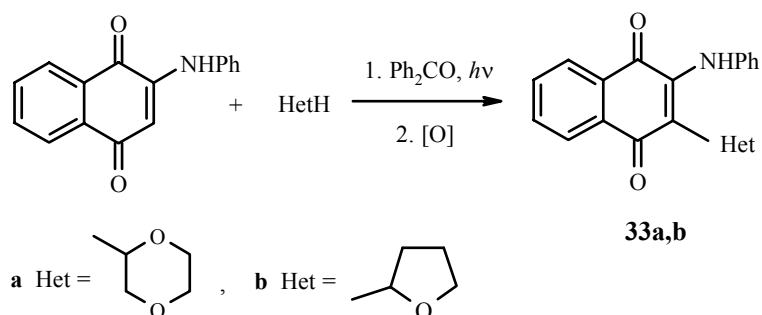
Фотохимические реакции между галоген-1,4-нафтохинонами и тиофеном [58] или фураном [59] могут быть инициированы фотоэлектронным переносом с гетероцикла на нафтохинон и образованием продукта **29**.



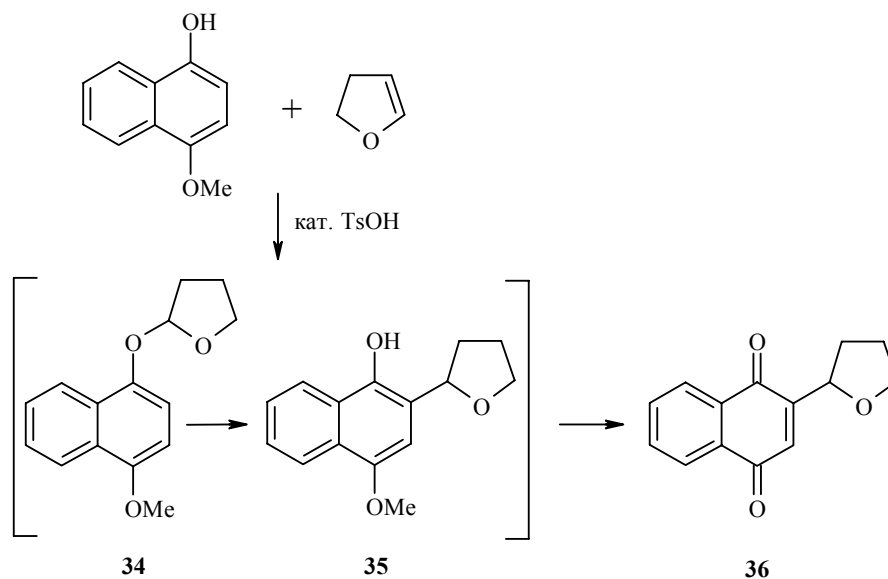
В работе [60] предложен следующий способ синтеза 2'-дезоксисуридин-5-ил-1,4-бензохинона **32**: раствор замещенного 1,4-диметоксибензола или нафталина **30** и 5-триметилсилил-2'-дезоксисуридина облучают при длине волны 254 и 310 нм. В случае 1,4-диметоксинафталина образуется смесь изомеров, состоящая из соединения **31** и продуктов замещения в бензольном кольце 1,4-нафтохинона. Окислительное деметилирование проводят водным раствором CAN в течение нескольких минут. Соединение **32** можно получить также при реакции соединения **30** и 4-О-триметилсилил-5-иод-2'-дезоксисуридина в присутствии Pd.



Облучение раствора 2-анилино-1,4-нафтохинона, содержащего избыток ТГФ или диоксана и 2 экв. бензофенона, приводит к образованию смеси 1,4-нафтохинона и 1,4-дигидроксинафталина. Дальнейшее окисление ведет к продуктам **33** [61].



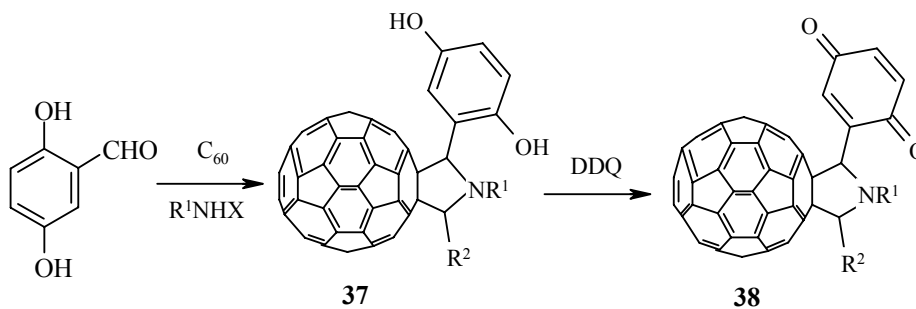
Анодное окисление 4-метокси-1-нафтола [62, 63] в присутствии дигидрофурана приводит вначале к соединению **34**, затем следует миграция O → C тетрагидрофурильного остатка с образованием соединения **35**, которое при двухэлектронном окислении дает нафтохинон **36** с выходом 79%.



2. МЕТОДЫ ПОСТРОЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛА НА БАЗЕ ХИНОНА

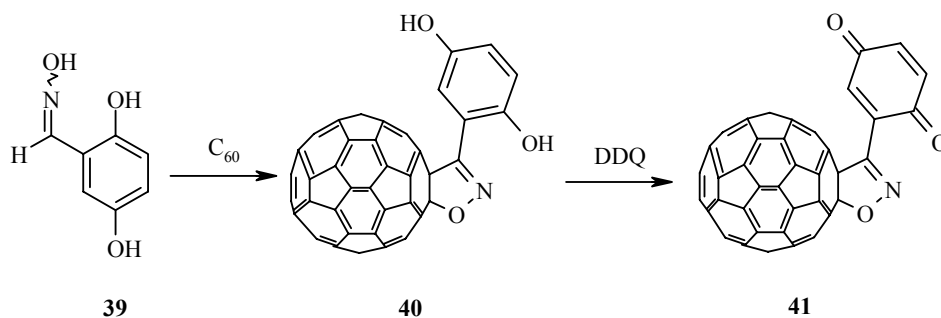
Химическая природа гетероциклов различна, поэтому разработка общих методов построения гетероциклов на базе хинонов является весьма трудной задачей. В этом разделе представлены также частные методы синтеза отдельных гетероциклических систем.

Производные фуллерена **38**, содержащие аннелированный пирролидин, ковалентно связанный с 1,4-бензохиноном, можно получить в результате прямой реакции C_{60} с 2,5-дигидроксибензальдегидом и замещенными аминами [64]. Так как гидрохиноны **37** плохо растворимы в большинстве органических растворителей, окисление дихлордистицианобензохиноном (DDQ) проводилось в смеси толуол–этилацетат.

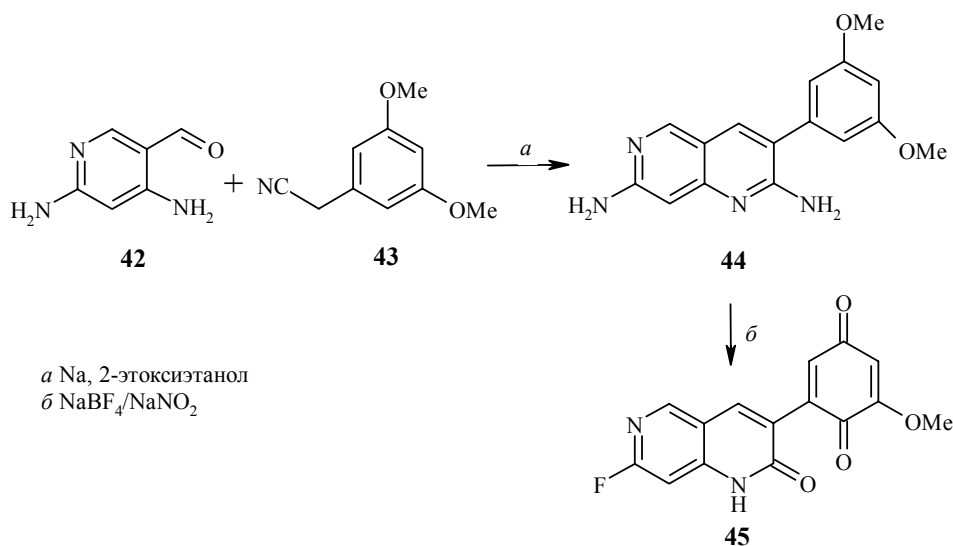


a X = Ph(CH₂)SiMe₃, R¹ = H, R² = Ph; **b** X = CH₂COOH, R¹ = Me, R² = H

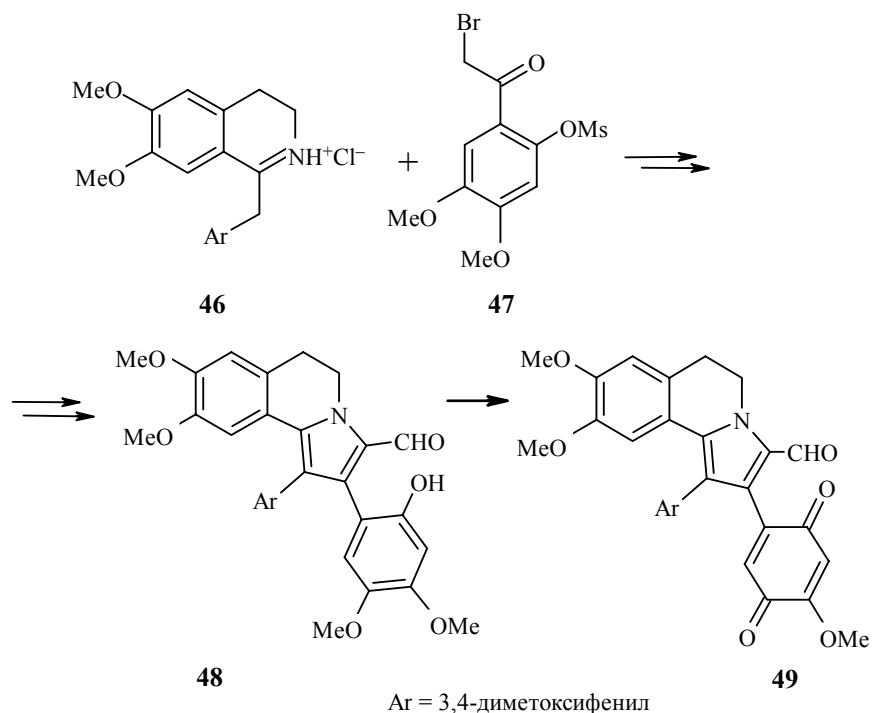
Реакция оксима 2,5-дигидроксибензальдегида с C_{60} и N-хлорсукцинимидом в присутствии пиридина и триэтиламина приводит к образованию [65] гидрохинона **40** с низким выходом (8%). Хинон **41** [65], связанный с изоксазолом, аннелированным к фуллерену, получается путем окисления гидрохинона **40**.



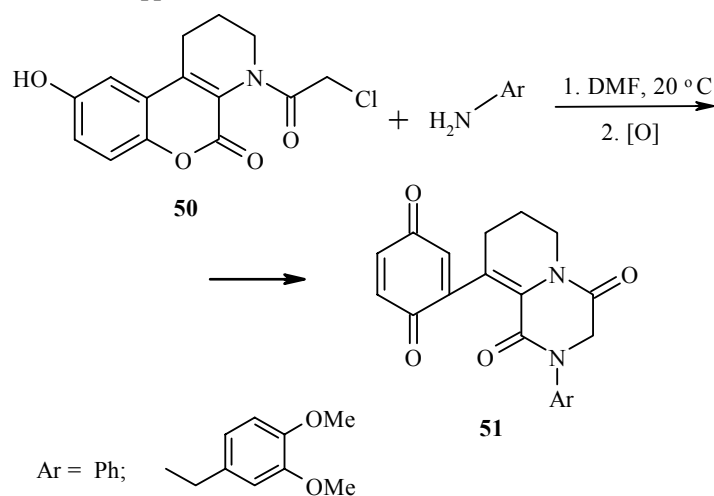
При взаимодействии 4,6-диаминоникотинальдегида **42** с фенилацетонитрилом **43** в присутствии металлического натрия в 2-этоксиэтаноле образуется производное нафтиридина **44**. В результате дальнейших превращений получен бензохинон **45** [66].



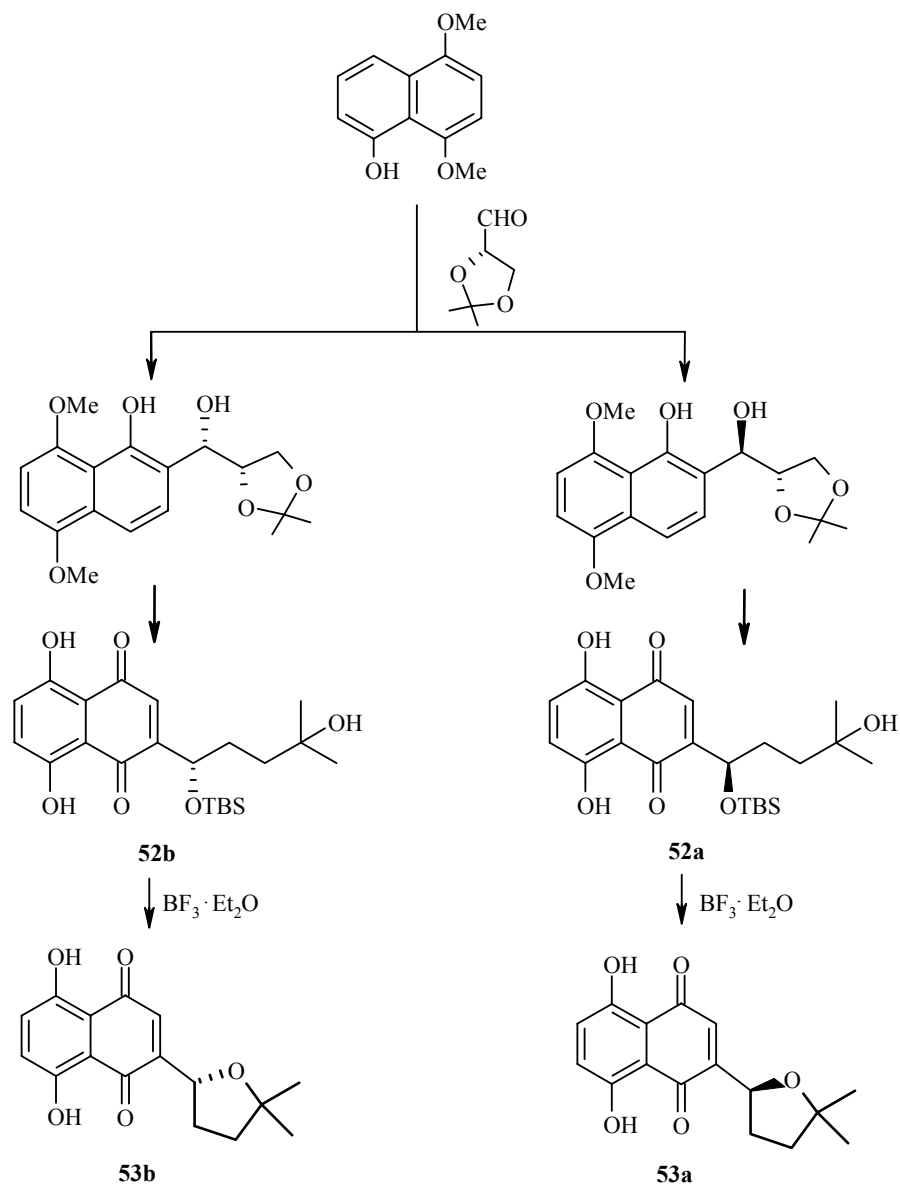
Для получения природного алкалоида ламелларина G предложена [67] следующая схема. Конденсация гидрохлорида 3,4-дигидропаверина **46** с фенилбромидом **47** в ацетонитриле в присутствии карбоната калия ведет к образованию замещенного пирроло[2,1-*a*]изохинолина (реакция Кнорра), в молекуле которого на последующих стадиях вводится формильная группа и удаляется метильная. При окислении образовавшегося изо-хинолина **48** могут протекать две реакции: замыкание гемиацетального цикла путем внутримолекулярного присоединения гидроксила к альдегидной группе и окисление гемиацетала до лактона, что приводит к системе ламелларина G, а также окисление фенольного кольца с образованием хинона **49**. При окислении MnO₂ образуется смесь обоих продуктов с преобладанием хинона **49**. Ламелларин G получен с выходом 80 % при окислении **48** смесью Pd(OAc)₂/PPh₃/K₂CO₃/PhBr в ДМФА.



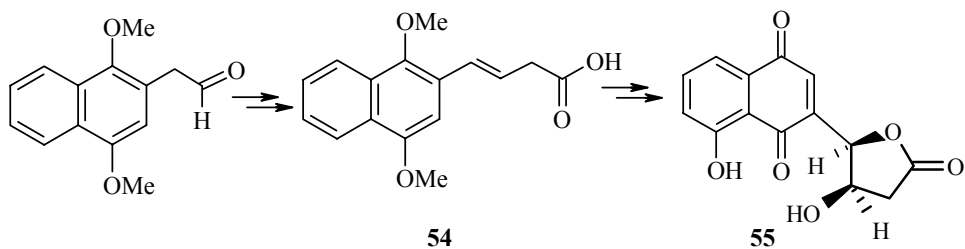
Реакция N-хлорацетилпроизводного хромено[3,4-*b*]пиридина **50** с первичными ариламинами и последующее окисление приводят к необычной рециклизации с образованием пиридопиазидиона **51**, C–C связанного с бензохиноновым фрагментом [68].



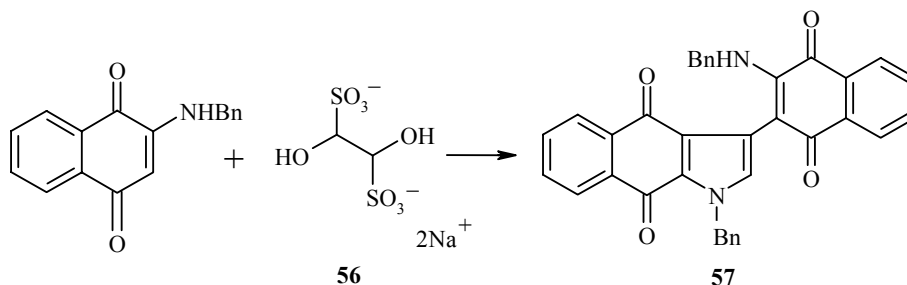
С целью получения ингибиторов теломеразы синтезированы [69] оптически активные производные 5,8-дигидроксиафтохинона **53a,b**. Образование хирального центра происходит при прямом C-арилровании *D*-2,3-изопропилиденглицеринового альдегида 5,8-диметоксиафтолом в присутствии $\text{Ti}(\text{OPr-}i)_3$ или MeMgBr . С MeMgBr образуется *эритро*-изомер, а с $\text{Ti}(\text{OPr-}i)_3$ – *трео*-изомер. После окисления системы нафтола, конструирования боковой цепи и удаления *трет*-бутилдиметилсилильной группы (TBS) получены циклоалканин **53a** и циклошиконин **53b**.



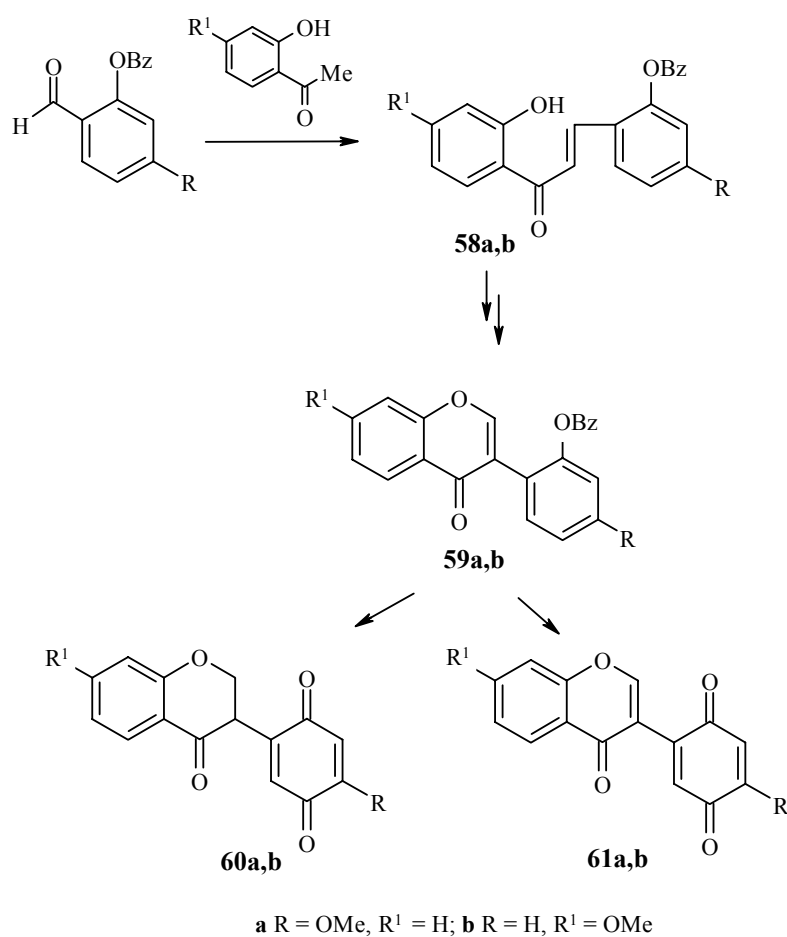
Асимметрическое дигидроксилирование *E*-изомера 4-(1,4-диметокси-2-нафтил)бутен-3-овой кислоты (**54**) с последующим окислением CAN приводит к хинону **55** [70].



Реакция динатриевой соли **56** (бисульфитное производное глиоксаля) с избытком 2-бензиламино-1,4-нафтохинона в присутствии K_2CO_3 приводит к 2-бензиламино-3-(1-бензил-1*H*-бензо[*f*]индол-4,9-дион-3-ил)-1,4-нафтохинону (**57**) [71].

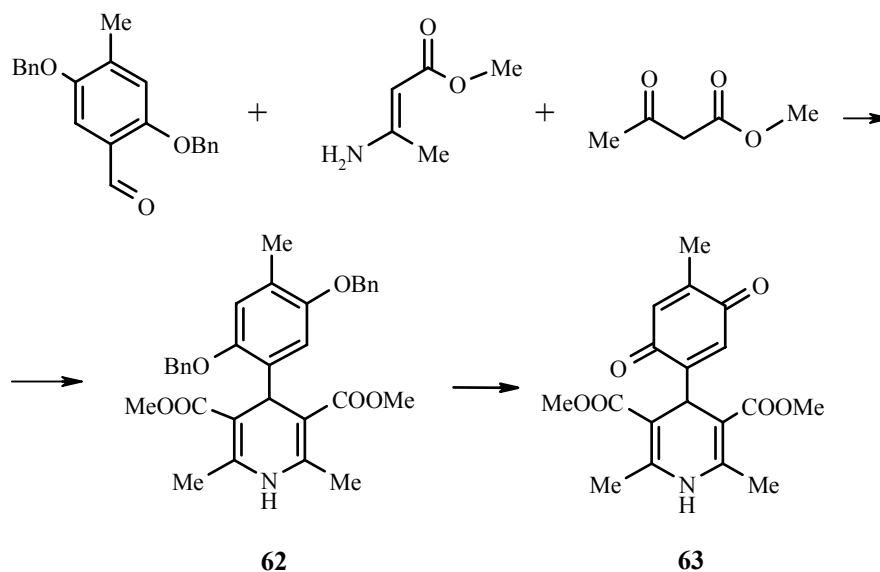


Изофлаван- и изофлаван-3-ил-1,4-бензохиноны **60** и **61** синтезированы [72] по схеме:

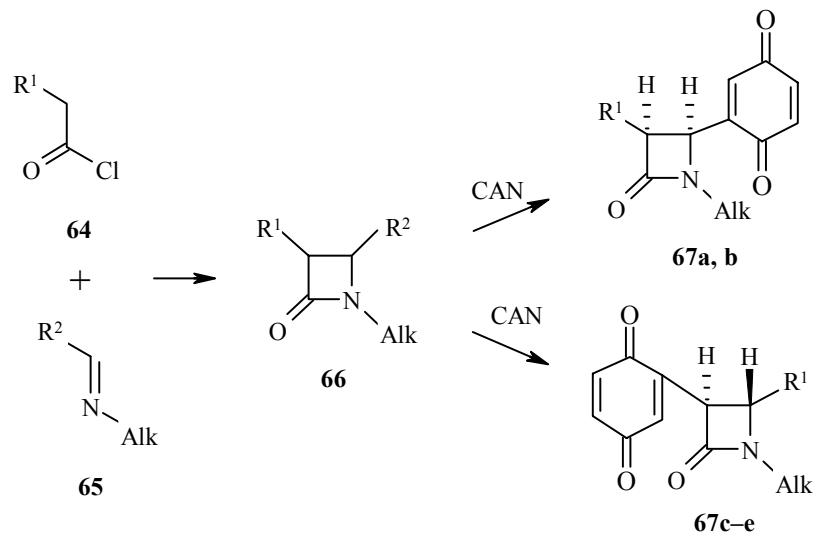


2-Бензилокси-4-замещенный бензальдегид, реагируя с 2-гидрокси-4-замещенным ацетофеноном в присутствии щелочи, образует халкон **58**. Затем после ацилирования, обработки $Tl(NO_3)_3/CH(OMe)_3$ и разбавленной HCl получают изофлавоны **59**, гидрирование и последующее окисление которого солью Фреми приводят к хинону **60**. Дебензилирование изофлавоны **59** HBr и последующее окисление дают хинон **61**.

Синтез дигидропиридина **62** осуществлен [73] разновидностью метода Ганча по приведенной ниже схеме. После удаления защитных групп и окисления Ag_2O получен хинон **63**.

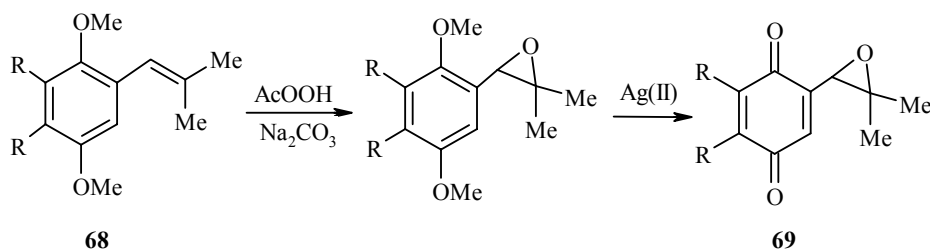


Предложен метод синтеза *цис*- и *транс*- β -лактамов **67**, имеющих у атомов С-3 и С-4 хиноновый заместитель [74]. 2,5-Диметоксифенилзамещенный β -лактамы **66a** получен в результате кетен-иминного [2+2]-циклоприсоединения из хлорида **64** и соответствующего имина **65** в присутствии Et_3N в виде *цис*-диастереомера. Энантимерно чистый 2-азетидинон (+)-**66b** образуется при использовании (S)-4-фенил-2-оксазолидин-3-илацетилхлорида. Соединения **66c–e** синтезированы как *транс*-диастереомеры. Конечные хиноны получены окислительным деметилированием CAN в водном ацетонитриле.



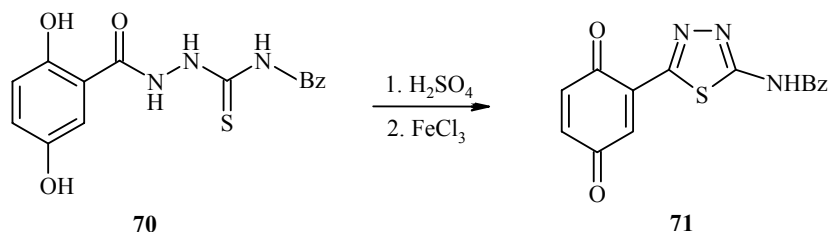
a $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = 2,5$ -диметоксифенил; **b** $\text{R}^1 = (\text{S})$ -4-фенил-2-оксооксазолидин-3-ил, $\text{R}^2 = 2,5$ -диметоксифенил; **c** $\text{R}^1 = 2,5$ -диметоксифенил, $\text{R}^2 = 2$ -фурил; **d** $\text{R}^1 = 2,5$ -диметоксифенил, $\text{R}^2 = 3$ -фурил; **e** $\text{R}^1 = 2,5$ -диметоксифенил, $\text{R}^2 = 3$ -тиенил

Оксиранил-1,4-бензо- и -1,4-нафтохиноны **69** получены путем эпокси-дирования стерически затрудненной двойной связи 1,4-диметоксиарена **68** с последующим окислительным деметилированием [75].



$\text{R} = \text{Me}$, OMe ; $\text{R} + \text{R} = \text{бензо}$

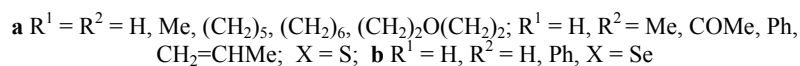
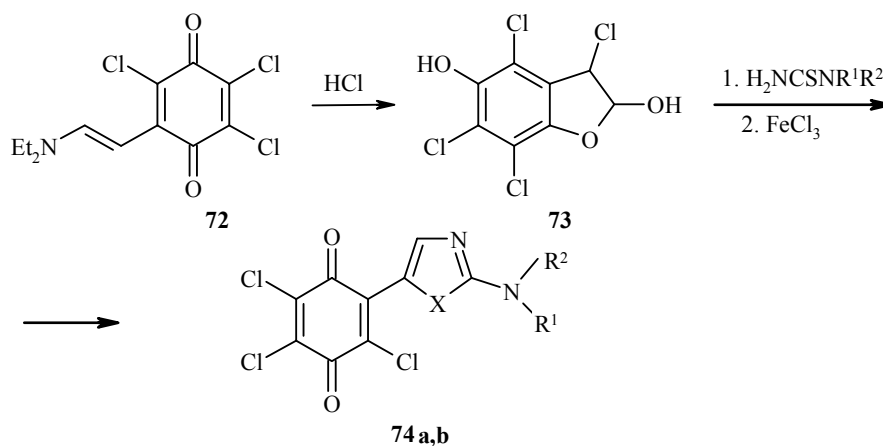
Циклизация боковой цепи гидрохинона **70** в кислой среде и последующее окисление дают 1,3,4-тиадиазол-2-ил-1,4-бензохинон **71** [76].



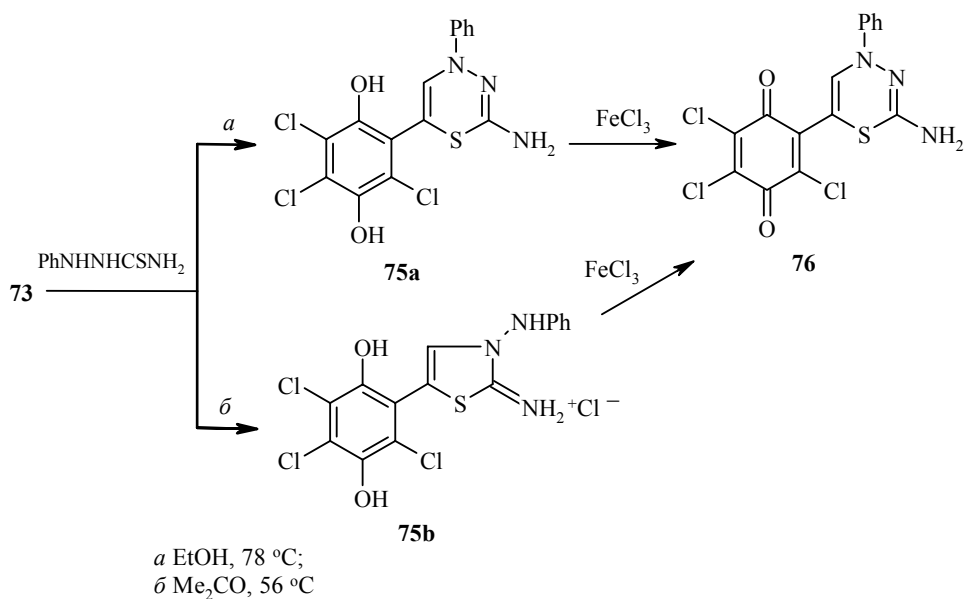
Наиболее общим способом построения гетероцикла на базе хинона является метод, описанный в [77]. Здесь при конструировании гетероцикла в качестве универсального синтона используется 2,5-ди- гидрокси-3,4,6,7-тетрахлор-2,3-дигидробензо[*b*]фуран (**73**) (преобладает 2,3-*транс*-

конфигурация), который является циклической таутомерной формой арилзамещенного α -хлорацетальдегида и образуется при взаимодействии винилхинона **72** с HCl в растворе диоксана [78]. Построение гетероцикла осуществляется путем взаимодействия бензофурана **73** с бифункциональными нуклеофильными реагентами. На первой стадии протекает нуклеофильное замещение атома хлора, продукт которого далее подвергается рециклизации с образованием трихлор-гидрохинонилзамещенного гетероцикла, а в конце гидрохиноновый фрагмент окисляется до хинона. Ограничением этого метода является то обстоятельство, что реакция успешно осуществима только, если одним из нуклеофильных центров реагента является атом серы (или селена), который, как правило, осуществляет первичную атаку по электрофильному центру C–Cl. В некоторых случаях после нуклеофильного замещения атома хлора вместо рециклизации наблюдалось образование трициклического конденсированного производного бензо[*b*]фурана за счет замыкания цикла путем внутримолекулярного замещения гидроксигруппы [79–82].

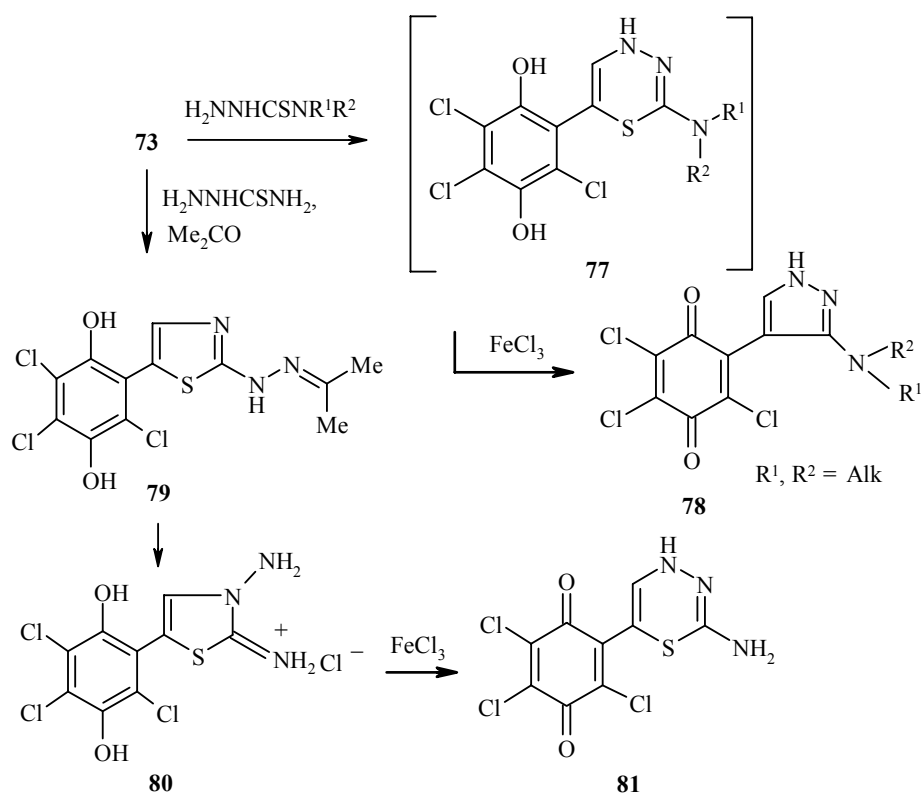
В реакциях бензо[*b*]фурана **73** с тиомочевинной и ее замещенными производными, а также с селеномочевинами и последующего окисления образовавшихся гидрохинонов удалось синтезировать целый ряд (2-аминотиазол-5-ил)- [83–86] и (2-аминоселеназол-5-ил)-1,4-бензохинонов **74** [87]. Бензохиноны **74** (X = S) с немного более низкими выходами были также получены [83, 88] путем реакции винилхинона **72** с тиомочевинами в присутствии HCl и последующего окисления, т. е. без выделения бензо[*b*]фурана **73**. В реакциях с N,N'-дизамещенными тиомочевинами получены соответствующие производные 2-имино-3-алкилтиазолинов.



При проведении реакции между бензо[*b*]фураном **73** и 1-фенилтиосемикарбазидом в этаноле образуется гидрохинон **75a**, при нагревании в ацетоне – гидрохинон **75b**. Окисление обоих гидрохинонов приводит к хинону **76** [89].



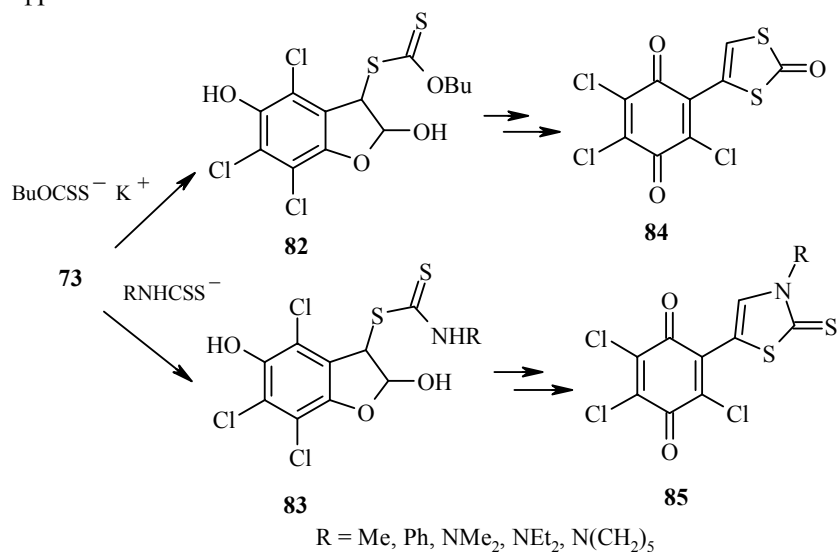
Реакция бензо[*b*]фурана **73** с 4,4-диалкилтиосемикарбазидом идет с образованием промежуточного 1,3,4-тиадиазина **77**, из которого после экстрюзии атома серы и окисления формируется производное пиразола **78** [89, 90].



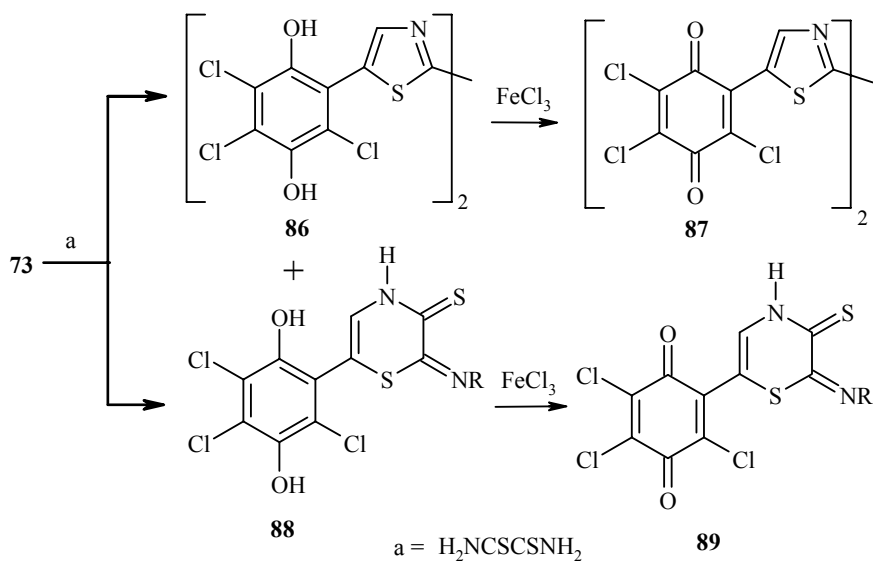
При проведении реакции между бензо[*b*]фураном **73** и тиосемикарбазидом в ацетоне, образуется тиазол **79**, при дальнейшем кислотном гидролизе которого происходит отщепление изоропилиденовой группы.

В результате формируется более стабильное 2-иминотиазолиновое кольцо соединения **80**. Окисление протекает с одновременной изомеризацией гетероцикла и приводит к образованию (2-амино-4Н-1,3,4-тиадиазин-6-ил)-трихлорбензохинона (**81**) [91].

Взаимодействие бензо[*b*]фурана **73** с *O*-бутилксантогенатом калия [81], триэтиламмониевыми солями *N*-метил- или *N*-фенилдитиокарбаминовых кислот [92] и *N,N*-диалкилгидразиниевыми солями *N,N*-диалкилгидразидов дитиоугольной кислоты [82] приводит к замещению атома хлора в положении 3 и образованию соответствующих производных **82** и **83**. Их нагревание в присутствии конц. H_2SO_4 или HCl приводит к рециклизации с образованием кольца 1,3-дителиол-2-она [81] или тиазолин-2-тиона [82, 92]. Соответствующие хиноны **84** и **85** получены при окислении гидрохинонового фрагмента.



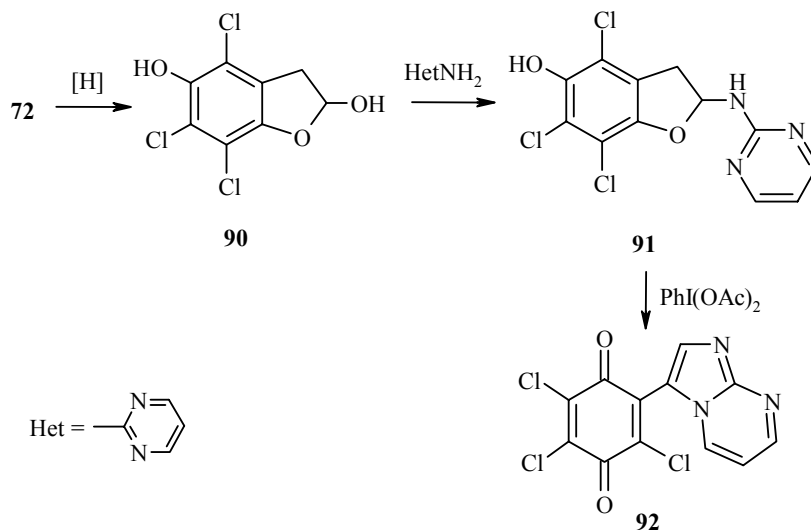
При взаимодействии бензо[*b*]фурана **73** с диамидом дитиошавелевой кислоты (рубановая кислота) в уксусной кислоте получен 2,2'-би[5-(2,5-ди-



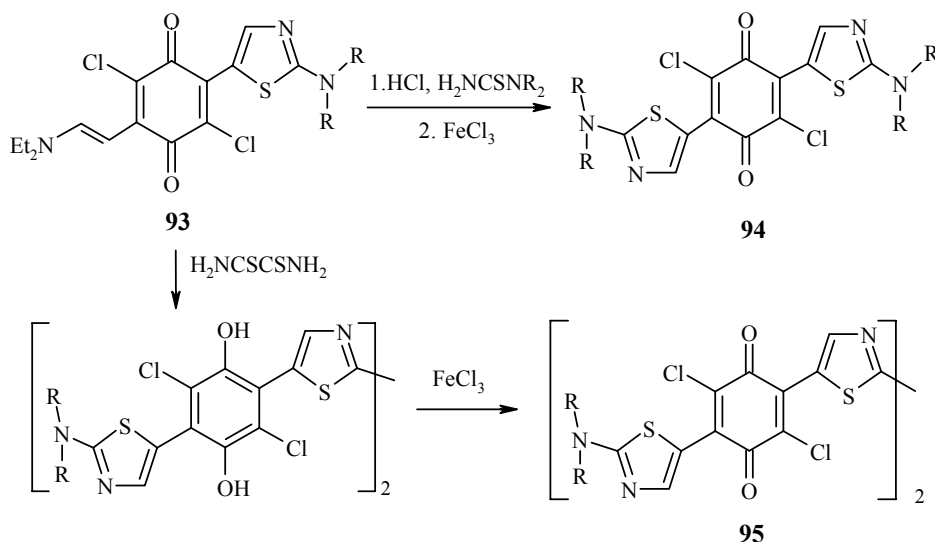
гидрокси-3,4,6-трихлорфенил)тиазол] **86**, легко окисляющийся в хинон **87**

[93, 94]. Побочным продуктом реакции бензо[*b*]фурана **73** с рубеоновой кислотой является 2-имино-3,4-дигидро-4Н-1,4-тиазин-3-тион **88**, который также окислен до хинона **89**.

При восстановлении винилхинона **72** дитионитом натрия или дихлоридом олова получен дигидробензо[*b*]фуран **90** [95], который в реакции с 2-аминопиримидином образует продукт замещения **91**. При окислении замещенного дигидробензо[*b*]фурана **91** фенилиодоацетатом протекает окислительная рециклизация с образованием бензохинона **92** [96].



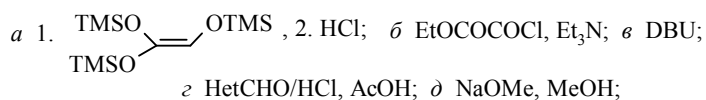
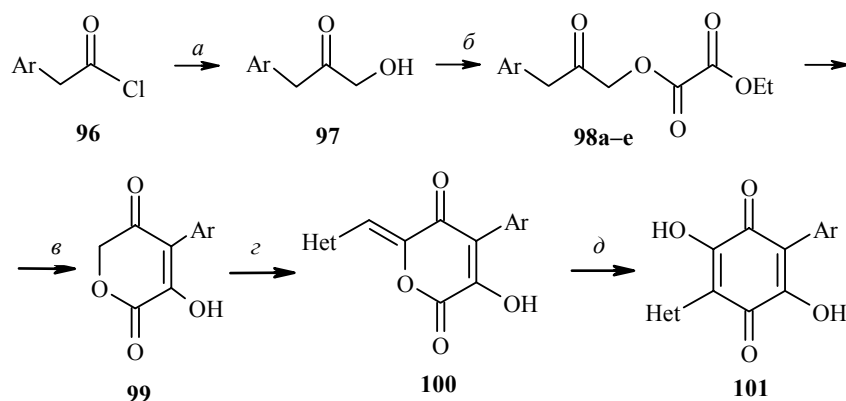
Хиноны **94** и **95** были получены [97, 98] на базе винилхинона **93**, синтезированного по методике [99, 100] из бензохинонов **74** (X = S). 2,5-Положение гетероарильных заместителей в молекуле хинона **94** доказано методом спектроскопии ЯМР ^{13}C [97].



94 R = H, Alk; **95** R = Me, R + R = (CH₂)₅

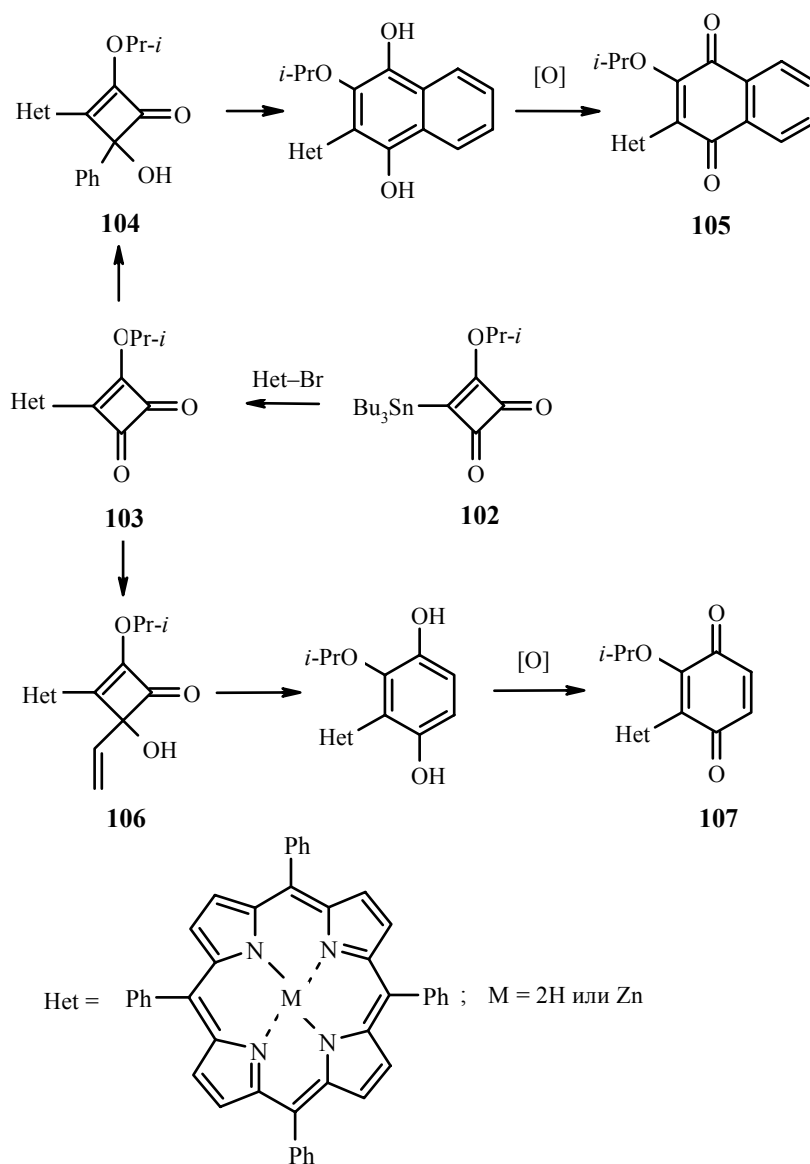
3. ПОСТРОЕНИЕ ХИНОНА НА БАЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛА

Серия различных гетероарилзамещенных 1,4-бензохинонов была получена по схеме, разработанной для синтеза природного астеррихинона В1. Реакция ацилхлорида **96** с три(триметилсилокси)этиленом в присутствии каталитических количеств TiCl_4 [101] или SnCl_4 [102] с последующим гидролизом и декарбоксилированием приводит к α -гидроксикетону **97** с выходом 70%. Ацилирование соединения **97** этилоксалилхлоридом дает оксалат **98**, который циклизуется при использовании 2 экв. 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундецена-7 (DBU) в ДМФА. В этой реакции образуется ключевой пирандион **99** с выходом 65%. Выход продукта конденсации пирандиона **99** с гетероарилкарбальдегидом в присутствии ацетата аммония достигает 75%. Катализируемая NaOMe перегруппировка протекает при комнатной температуре и выход хинонов **101** составляет 98%.

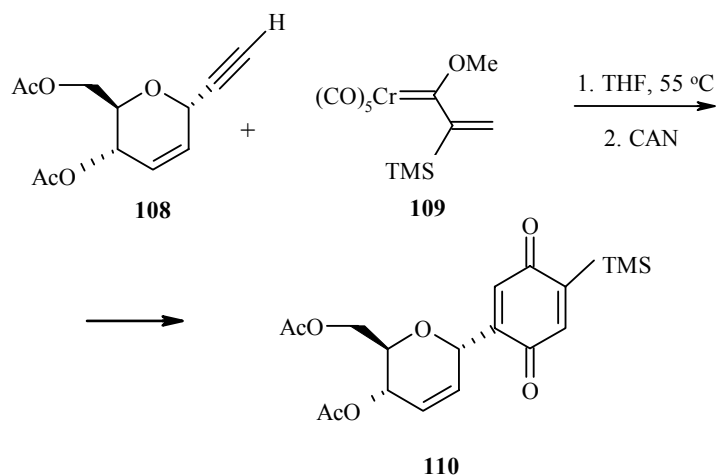


98 a–d $\text{Ar} = \text{Ph}$; **a** $\text{Het} = 3$ -индолил, **b** $\text{Het} = 1$ -метилиндол-3-ил, **c** $\text{Het} = 3$ -бензотиенил,
d $\text{Het} = 3$ -бензофурил; **e** $\text{Ar} = 7$ -метилиндол-3-ил, $\text{Het} = 3$ -индолил

Для получения соединений, в которых хиноновый фрагмент соединен с порфирином, может применяться реакция Штилле [103, 104]. Исходный 3-изопропокси-4-трибутилстаннилциклобутен-1,2-дион **102** вступает в реакцию с бромтетрафенилпорфирином и образует соответствующий 4-гетероарил-3-изопропоксициклобутен-1,2-дион **103**. В качестве катализатора был использован $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{AsPh}_3$. Реакция соединения **103** ($\text{M} = \text{Zn}$) с фениллитием в ТГФ при -78°C протекает в течение нескольких минут и с выходом 89% дает соединение **104**. Изолирование и очистка продукта **104** не обязательна для синтеза конечного нафтохинона **105**. Термическая перегруппировка соединения **104** через промежуточный гидрохинон приводит к ожидаемому порфиринзамещенному нафтохинону **105**, выход 82%. Присоединение 1.5 экв. бромида винилмагния к раствору соединения **103** ($\text{M} = \text{Zn}$) в ТГФ дает промежуточный винилциклобутенон **106**, который при нагревании перегруппировывается в гидрохинон. Для окисления гидрохинона и получения хинона **107** используется DDQ. Отмечена возможность использования этой последовательности реакций для получения триады хинон–порфирин–хинон.



При проведении реакции бензаннелирования между этинильным производным дигидропирана **108** и алкенилкарбеном **109** с последующим окислением образуется хинон **110** с выходом 61% [105].



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, S. Patai (Ed.), Wiley, London et al., 1974, Pt. 1 and 2, 1274 p.
2. *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, S. Patai, Z. Rappoport (Eds.), Wiley, Chichester, 1988, Vol. 2, Pt. 1 and 2, 1711 p.
3. C. Vazquez, J. C. Calabrese, D. A. Dixon, J. S. Miller, *J. Org. Chem.*, **58**, 65 (1993).
4. O. Ya. Neilands, Latv. PSR ZA Vestis. Fiz. un tehn. zin. ser., Nr. 6, 63 (1981).
5. R. H. Thompson, *Naturally Occurring Quinones*, Chapman and Hall., London, 1-3.
6. S. Spyroudis, *Molecules*, **5**, 1291 (2000).
7. P. R. W. Middleton, J. Parrick, in: *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, S. Patai, Z. Rappoport (Eds.), Wiley, Chichester et al., 1988, Vol. 2, Pt. 2, p. 1099.
8. M. Tišler, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **45**, 37 (1989).
9. G. D. Harris, A. Nguyen, H. App, P. Hirth, G. McMahon, C. Tang, *Org. Lett.*, **1**, 431 (1999).
10. M. C. Pirrung, K. Park, Z. Li, *Org. Lett.*, **3**, 365 (2001).
11. T. Itahara, *J. Org. Chem.*, **50**, 5546 (1985).
12. B. Zhang, G. Salituro, D. Szalkowski, Z. Li, Y. Zhang, I. Royo, D. Vilella, M. T. Diez, F. Pelaez, C. Ruby, R. L. Kendall, X. Mao, P. Griffin, J. Calaycay, J. R. Zierath, J. V. Heck, R. G. Smith, D. E. Moller, *Science*, **284**, 974 (1999).
13. V. K. Tandon, R. V. Singh, S. Rai, R. B. Chor, Z. Khan, *Boll. Chim. Farm.*, **141**, 304 (2002).
14. J.-C. Henrion, B. Jacquet, M. Hocquaux, G. Barre, C. Lion, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **103**, 163 (1994).
15. J.-C. Henrion, B. Jacquet, M. Hocquaux, C. Lion, M. Hedayatullah, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **105**, 409 (1996).
16. A. K. El-Shafei, A. M. El-Sayed, A. Sultan, H. Abdel-Ghany, *Gazz. Chim. Ital.*, **120**, 197 (1990).
17. A. A. Hassan, N. K. Mohamed, E. H. El Tamany, B. A. Ali, A. E. Mourad, *Monatsh. Chem.*, **126**, 653 (1995).
18. F. Siberdt, J. Nasielski, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **106**, 85 (1997).
19. J. A. Valderrama, J. Benites, M. Cortes, D. Pessoa-Mahana, E. Prina, A. Fournet, *Tetrahedron*, **58**, 881 (2002).
20. J. A. Valderrama, J. Benites, M. Cortes, D. Pessoa-Mahana, M. Preite, J. Benites, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3563 (2000).

21. J. M. Ribo, C. Acero, *Liebigs Ann. Org. Bioorg. Chem.*, 509 (1995).
22. C. Lion, R. Baudry, M. Hedayatullah, L. Da Conceicao, M. Hocquaux, S. Genard, J. Maignan, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 1635 (2000).
23. H. Laatsch, B. Renneberg, U. Hanefeld, M. Kellner, H. Pudleiner, G. Hamprecht, H.-P. Kraemer, H. Anke, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 537 (1995).
24. D. R. Mckean, G. Parrinello, A. F. Renaldo, J. K. Stille, *J. Org. Chem.*, **52**, 422 (1987).
25. X. Deng, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 7703 (2001).
26. S. Yoshida, H. Kubo, T. Saika, S. Katsumura, *Chem. Lett.*, 139 (1996).
27. M. C. Pirrung, Z. Li, K. Park, J. Zhu, *J. Org. Chem.*, **67**, 7919 (2002).
28. N. Tamayo, A. M. Echavarren, M. C. Paredes, *J. Org. Chem.*, **56**, 6488 (1991).
29. A. M. Echavarren, N. Tamayo, D. J. Cardenas, *J. Org. Chem.*, **59**, 6075 (1994).
30. K. W. Stagliano, H. C. Malinakova, J. S. Harwood, *J. Org. Chem.*, **66**, 7530 (2001).
31. K. W. Stagliano, H. C. Malinakova, *J. Org. Chem.*, **64**, 8034 (1999).
32. J. O. Karlsson, N. V. Nguyen, L. D. Foland, H. W. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3392 (1985).
33. L. D. Foland, J. O. Karlsson, S. T. Perri, R. Schwabe, S. L. Xu, S. Patil, H. W. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 975 (1989).
34. G. Bringmann, R. Gotz, P. A. Keller, R. Walter, M. R. Boyd, F. Lang, A. Garcia, J. J. Walsh, I. Tellitu, K. V. Bhaskar, T. R. Kelly, *J. Org. Chem.*, **63**, 1090 (1998).
35. L. S. Liebeskind, S. W. Riesinger, *J. Org. Chem.*, **58**, 408 (1993).
36. R. Asano, I. Moritani, Y. Fujiwara, Sh. Teranishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 663 (1973).
37. T. Itahara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 3239 (1996).
38. J. A. Valderrama, J. Benites, M. Cortes, H. Pessoa-Mahana, E. Prina, A. Fournet, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 4713 (2003).
39. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, T. Swamy, *Synthesis*, **1**, 106 (2004).
40. A. V. Reddy, K. Ravinder, T. V. Goud, P. Krishnaiah, T. V. Raju, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 6257 (2003).
41. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, T. Swamy, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 9121 (2003).
42. U. Pindur, Y.-S. Kim, D. Schollmeyer, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 377 (1994).
43. G. A. Kraus, I. Kim, *J. Org. Chem.*, **68**, 4517 (2003).
44. Y. Tanoue, A. Terada, H. Taniguchi, T. Okuma, H. Kaai, M. Anan, Y. Kakara, M. Doi, Sh.-i. Morishita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 3712 (1993).
45. C. Lion, R. Baudry, M. Hedayatullah, L. Conceicao, S. Genard, J. Maignan, *J. Heterocycl. Chem.*, **39**, 125 (2002).
46. J.-C. Henrion, B. Jacquet, M. Hocquaux, G. Barre, M. Hedayatullah, C. Lion, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **105**, 557 (1996).
47. J.-C. Henrion, B. Jacquet, M. Hocquaux, C. Lion, G. Barre, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **104**, 521 (1995).
48. J. Sohn, B. Kiburz, Z. Li, L. Deng, A. Safi, M. C. Pirrung, J. Rudolph, *J. Med. Chem.*, **46**, 2580 (2003).
49. M. C. Pirrung, L. Deng, Z. Li, K. Park, *J. Org. Chem.*, **67**, 8374 (2002).
50. A. Sen, V. Krishnan, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8437 (1996).
51. H. B. Wood, Jr., R. Black, G. Salituro, D. Szalkowski, Z. Li, Y. Zhang, D. E. Moller, B. Zhang, A. B. Jones, *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 1189 (2000).
52. A. Kaji, K. Kimura, M. Teranishi, N. Kiriyama, M. Nomura, K.-i. Miyamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1325 (1998).
53. A. Kaji, R. Saito, Y. Hata, N. Kiriyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 77 (1999).
54. M. A. Brimble, E. Ireland, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3109 (1994).
55. M. C. Carreno, J. L. Garcia Ruano, A. Urbano, C. Z. Remor, Y. Arroyo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 4357 (1999).
56. M. A. Brimble, C. Burgess, R. Halim, M. Petersson, J. Ray, *Tetrahedron*, **60**, 5751 (2004).
57. M. A. Brimble, R. Halim, M. Petersson, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4777 (2002).
58. K. Maruyama, H. Tamiaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 1847 (1987).
59. M. Yamaji, M. Kurumi, H. Kimura, H. Shizuka, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **1**, 1859 (1999).
60. L. A. Al-Razzak, D. Schwepler, Ch. J. Decedue, J. Balzarini, E. De Clercq, M. P. Mertes, *J. Med. Chem.*, **30**, 409 (1987).

61. K. Kobayashi, M. Suzuki, H. Takeuchi, A. Konishi, H. Sakurai, H. Sugimoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1099 (1994).
62. G. A. Kraus, I. Kim, *Tetrahedron*, **59**, 7935 (2003).
63. H. R. El-Seedi, S. Yamamura, S. Nishiyama, *Tetrahedron*, **58**, 7485 (2002).
64. M. Iyoda, F. Sultana, A. Kato, M. Yoshida, Y. Kuwatani, M. Komatsu, S. Nagase, *Chem. Lett.*, 63 (1997).
65. B. M. Illescas, N. Martin, *J. Org. Chem.*, **65**, 5986 (2000).
66. A. M. Thompson, H. D. H. Showalter, W. A. Denny, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **12**, 1843 (2000).
67. S. Ruchirawat, T. Mutarapat, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1205 (2001).
68. V. M. Lyubchanskaya, S. A. Savina, L. M. Alekseeva, V. G. Granik, *Mendeleev Commun.*, **13**, 29 (2003).
69. Q. Lu, W. Liu, J. Ding, J. Cai, W. Duan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1375 (2002).
70. H. R. Mohan, A. S. Rao, *Synthetic Comm.*, **23**, 2579 (1993).
71. M. A. Rerghot, *Rev. Roum. Chim.*, **48**, 197 (2003).
72. C.-Y. Chang, L.-J. Huang, J.-P. Wang, C.-M. Teng, S.-C. Chen, S.-C. Kuo, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 964 (2000).
73. U. Kucklaender, P. Ulmer, G. Zerta, *Arch. Pharm.*, **322**, 437 (1989).
74. B. Alcaide, P. Almendros, N. R. Salgado, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1503 (2001).
75. K. Kloc, J. Mlochowski, L. Syper, M. Mordarski, *J. Prakt. Chem.*, **328**, 419 (1986).
76. M. A. Hassan, A. O. Maslat, M. Abussaud, I. Ch. Ahmed, A. S. AlKofahi, *Arch. Pharm.*, **331**, 385 (1998).
77. R. Valters, G. Karlivans, J. Gulbis, M. Utinans, A. Vace, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **95–96**, 457 (1994).
78. Р. Э. Валтер, Э. Э. Лиепиньш, Г. А. Карливан, В. Р. Зиньковска, М. Ф. Утинан, *ЖОрХ*, **21**, 436 (1985).
79. Г. А. Карливан, Р. Э. Валтер, А. Э. Баце, Ю. В. Гулбис, *ХГС*, 463 (1996).
80. R. Valters, G. Karlivans, A. Vace, J. Gulbis, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **120–121**, 411 (1997).
81. Г. А. Карливан, Р. Э. Валтер, Ю. В. Гулбис, *ХГС*, 1055 (1998).
82. Ю. В. Гулбис, Р. Э. Валтер, *ХГС*, 1556 (2001).
83. М. Ф. Утинан, Р. Э. Валтер, Г. А. Карливан, Э. Э. Лиепиньш, А. С. Эджиня, *ХГС*, 692 (1988).
84. Р. Э. Валтер, Г. А. Карливан, М. Ф. Утинан, Ю. В. Гулбис, *Сибирск. хим. журн.*, **4**, 39 (1992).
85. М. Ф. Утинан, Ю. В. Гулбис, Р. Э. Валтер, Э. Э. Лиепиньш, Г. А. Карливан, А. С. Эджиня, *ХГС*, 410 (1991).
86. М. Ф. Утинан, Ю. В. Гулбис, Р. Э. Валтер, Г. А. Карливан, *ХГС*, 427 (1992).
87. М. Ф. Утинан, Р. Э. Валтер, Г. А. Карливан, *ХГС*, 1430 (1989).
88. Г. А. Карливан, Р. Э. Валтер, М. Ф. Утинан, *ХГС*, 849 (1985).
89. G. Karlivans, J. Gulbis, R. Valters, A. Vace, R. Kamprag, *Latvian J. Chem.*, 99 (1994).
90. Ю. В. Гулбис, М. Ф. Утинан, Г. А. Карливан, Р. Э. Валтер, *ХГС*, 424 (1992).
91. Г. А. Карливан, Р. Э. Валтер, А. Э. Баце, Ю. В. Гулбис, *ХГС*, 1424 (1996).
92. Ю. В. Гулбис, Р. Э. Валтер, Г. А. Карливан, М. Ф. Утинан, *ХГС*, 111 (1994).
93. R. Valters, G. Karlivans, J. Gulbis, A. Vace, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **153–154**, 411 (1999).
94. Г. А. Карливан, Р. Э. Валтер, А. Э. Баце, *ХГС*, 988 (1999).
95. Г. А. Карливан, Р. Э. Валтер, *ХГС*, 1837 (2003).
96. Г. А. Карливан, Р. Э. Валтер, *ХГС*, 939 (2004).
97. Н. Г. Батенко, Р. Э. Валтер, Г. А. Карливан, *ХГС*, 835 (2000).
98. N. Batenko, R. Valters, G. Karlivans, *Scientific Proceedings of RTU. Material Science and Applied Chemistry*, **7**, 99 (2003).
99. D. Buckley, H. Henbest, P. Slade, *J. Chem. Soc.*, 4891 (1957).

100. M. Alnabari, S. Bittner, *Synthesis*, **8**, 1087 (2000).
101. K. Liu, L. Xu, D. Szalkowski, Z. Li, V. Ding, G. Kwei, S. Huskey, D. E. Moller, J. V. Heck, B. B. Zhang, A. B. Jones, *J. Med. Chem.*, **43**, 3487 (2000).
102. K. Liu, H. B. Wood, A. B. Jones, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5119 (1999).
103. X. Shi, Sk. R. Amin, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.*, **65**, 1650 (2000).
104. X. Shi, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.*, **65**, 1665 (2000).
105. S. R. Pulley, J. P. Carey, *J. Org. Chem.*, **63**, 5275 (1998).

*Рижский технический университет,
Рига LV-1048, Латвия*

e-mail: rvalters@latnet.lv

Поступило в редакцию 13.02.2005