

В. А. Артемов, В. Л. Иванов,
В. П. Литвинов

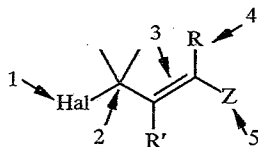
ПРОИЗВОДНЫЕ γ -ГАЛОГЕНКРОТОНОВЫХ КИСЛОТ —
УДОБНЫЕ РЕАГЕНТЫ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

(ОБЗОР)

В обзоре впервые обобщены литературные данные по использованию производных γ -галогенкротоновых кислот в синтезе пяти- и шестичленных гетероциклов, содержащих один или несколько гетероатомов в цикле, и их аннелированных аналогов.

Ключевые слова: сентиолатонитрилы, конденсированные пиридины и пиримидины, производные кротоновой кислоты, каскадная гетероциклизация.

Функционально замещенные кротоновые кислоты обладают большим синтетическим потенциалом, особенно для получения различных типов гетероциклов. В этом отношении особое место занимают производные γ -галогенкротоновых кислот, которые содержат в молекуле такую функциональную группировку Z, как сложноэфирная, нитрильная, карбоксильная, а в качестве галогена — атомы хлора или брома.



Замещенные 4-галогенкротоновые кислоты содержат несколько реакционных центров, предопределяющих тип взаимодействий, в которых они могут участвовать:

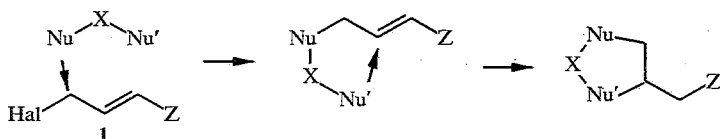
1. Атом галогена, легко вступающий в реакции нуклеофильного замещения.
2. Метиленовая группа, находящаяся в винилогичном положении к электроноакцепторной группе Z.
3. Двойная связь, активированная к нуклеофильному и циклоприсоединению наличием сопряженной группы Z.
4. Заместитель R (от атома H и углеводородных до функциональных групп, аналогичных группировке Z).
5. Электроноакцепторная группа Z, способная подвергаться нуклеофильной атаке.

Превращения, в которые вступают производные 4-галогенкротоновых кислот, классифицированы нами по реакционным центрам, участвующим в ходе реакции. В связи с тем, что атом галогена практически всегда подвергается нуклеофильному замещению, которое часто происходит не на ключевой стадии синтеза, основной акцент в обзоре сделан на реакциях по другим реакционным центрам.

1. РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ ДВОЙНОЙ СВЯЗИ

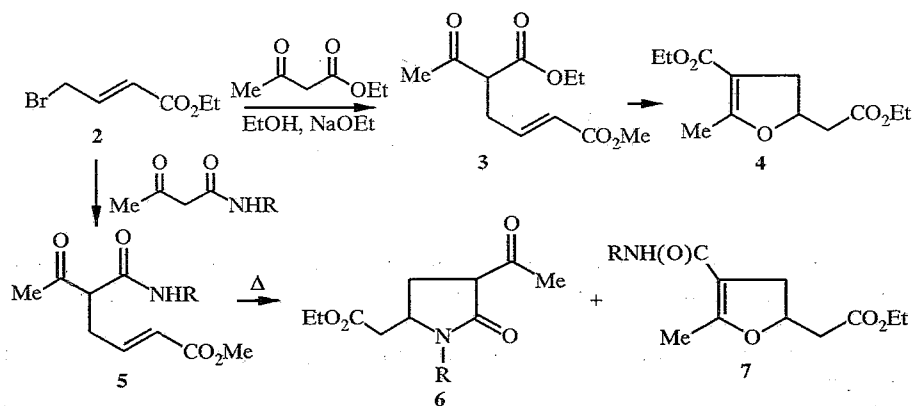
1.1. Нуклеофильное присоединение по двойной связи

В литературе широко описаны подходы к построению гетероциклических систем на основе производных γ -галогенкродоновых кислот, ключевой стадией которых является нуклеофильное присоединение по двойной связи кродонового фрагмента. Такой путь циклизации осуществляется при взаимодействии соединения 1 с динуклеофилами, при этом, как правило, первоначально происходит нуклеофильное замещение атома галогена, а затем присоединение второго нуклеофильного центра по Михаэлю:



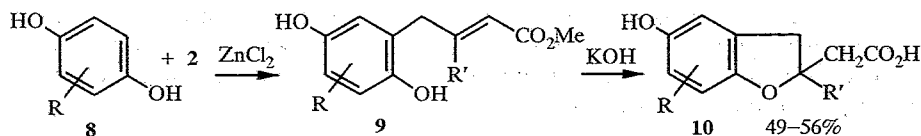
Производное γ -галогенкродоновой кислоты выступает как 1,2-диэлектрофил, и в случае 1,3-динуклеофилов образуются пятичленные, а в случае 1,4-динуклеофилов — шестициленные гетероциклы. Нуклеофильный центр, атакующий двойную связь на ключевой стадии, может представлять собой как гетероатом (O, S, N), так и атом углерода.

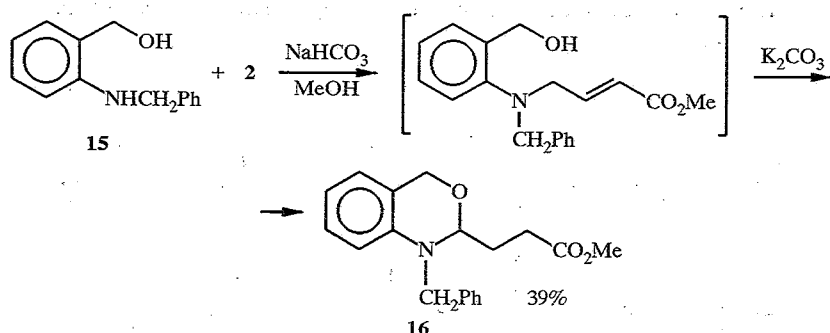
Полученный из ацетоуксусного эфира и 4-бромэтилкродоната 2 кетозфир 3 циклизуется при нагревании с образованием дигидрофурана 4 [1, 2]. Реакция протекает как внутримолекулярное присоединение группы OH енольной формы соединения 3 по двойной связи.



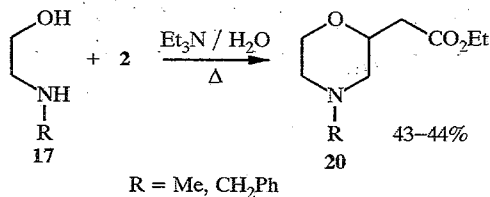
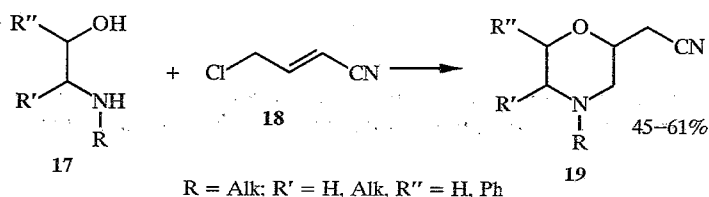
Аналогичные реакции с участием производных ацетоацетамида 5 дают смесь пирролидонов 6 и дигидрофуранов 7, очевидно, из-за конкуренции O- и N-присоединения по Михаэлю [2]. Соединения 5 удается выделить только в случае проведения реакции при комнатной температуре. При нагревании образуются только циклические продукты.

Гидрохиноны 8 алкилируются 4-бромметилкродонатами 2 в условиях реакции Фриделя—Крафта с образованием соединений 9. При обработке последних щелочью происходит внутримолекулярное присоединение группы OH по двойной связи, приводящее к бензо[*b*]фуранам 10 [3].

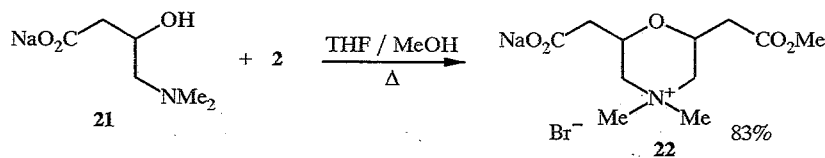




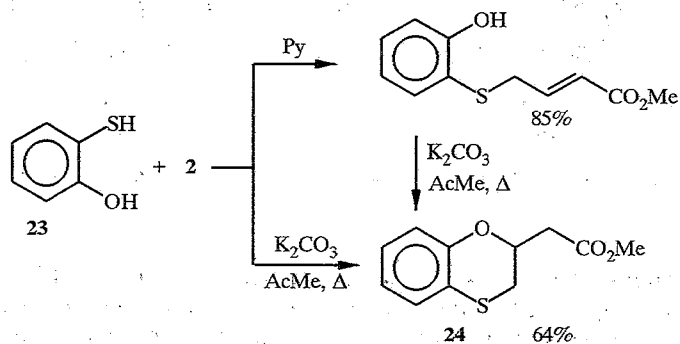
Алифатические 2-аминоспирты 17 вступают в подобные превращения как с 4-хлорократонитрилом 18, так и с 4-бромэтилкротонатом 2, причем с умеренными выходами образуются тетрагидро-1,4-оксазины 19 или 20 [8, 9].



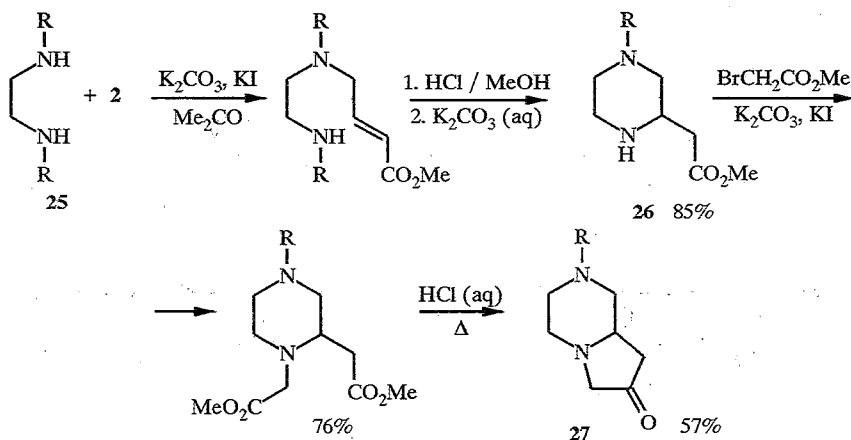
Аналогично построенный третичный амин 21 также реагирует с 4-бромметилкротонатом 2 при кипячении в смеси ТГФ/метанол с образованием четвертичной соли 22 [10]:



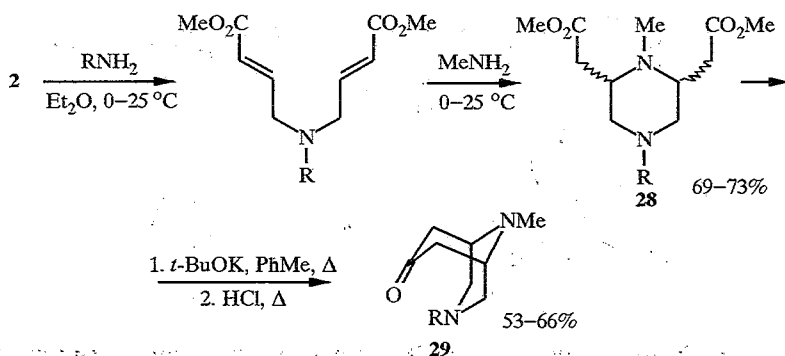
1,4-Бензооксазин 24 был получен взаимодействием *o*-меркаптофенола 23 и 4-бромметилкротоната 2 [5].



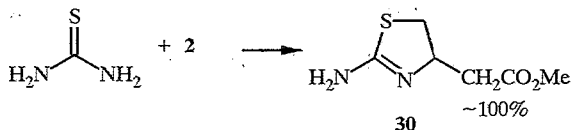
Описаны также реакции, в которых нуклеофильным центром, присоединяющимся по двойной связи, является атом азота. Так, диамин **25** реагирует с 4-бромметилкротонатом **2** с образованием гексагидропиразина **26** [11], который может быть превращен в октагидропирроло [1,2-*a*] пиразин **27**:



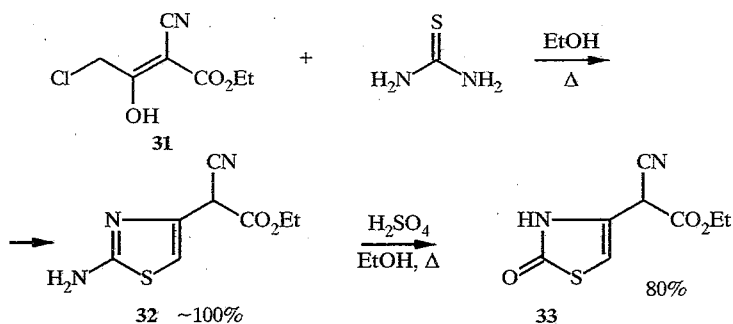
Известен также пример присоединения внешнего нуклеофила одновременно по двум двойным связям с образованием гидрированного пиразина **28** [12], который был использован далее для синтеза бициклической мостиковой системы **29**:



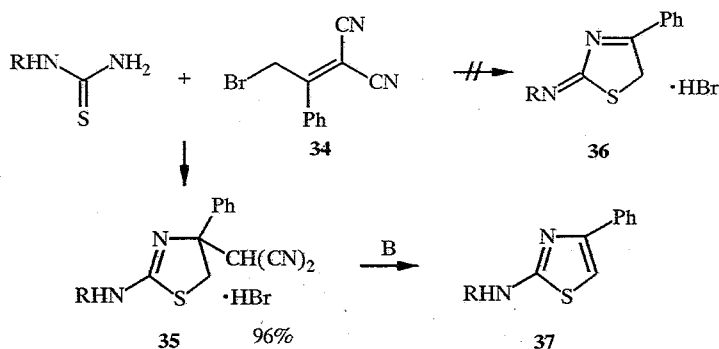
Реакции, в которых присоединяющимся по Михаэлю нуклеофилом является атом азота, характерны также для тиомочевин и ее аналогов. В этом случае происходит алкилирование по атому серы с последующей внутримолекулярной реакцией Михаэля, приводящей к образованию тиазольного цикла. Так, тиомочевина вступает в реакцию с 4-бромметилкротонатом **2**, дающую с количественным выходом дигидротиазол **30** [13]:



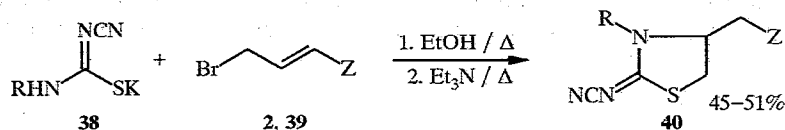
Аналогичная реакция протекает между тиомочевинной и этиловым эфиром 3-гидрокси-4-хлор-2-цианокротоновой кислоты **31**. В этом случае дегидратация промежуточного циклического продукта приводит к тиазолу **32**, который, в свою очередь, может быть гидролизован до соответствующего тиазолона-2 **33** [14].



Замещенные тиомочевинны реагируют с (2-бром-1-фенилэтилиден)малонитрилом **34** с образованием гидробромидов тиазолинов **35** [15]. Первоначальное предположение об образовании в этой реакции иминов **36** [16] впоследствии не подтвердилось [15]. При обработке основаниями соли **35** элиминируют малонитрил, что приводит к замещенным 2-амино-4-фенилтиазолам **37** [15].

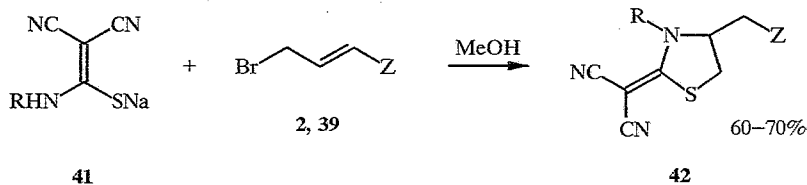


Реакции N-циантиомочевин **38**, имеющих вторичную аминогруппу, с этил- γ -бромкротонатом **2** или γ -бромкротонитрилом **39** протекают по обсуждавшейся на предыдущих примерах схеме и приводят к образованию иминотиазолидинов **40** [17]:

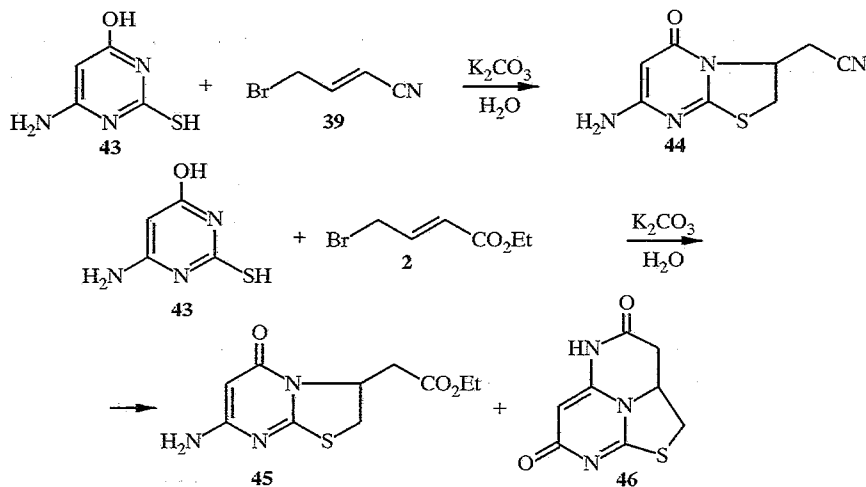


2. Z = CO₂Et, 39 Z = CN

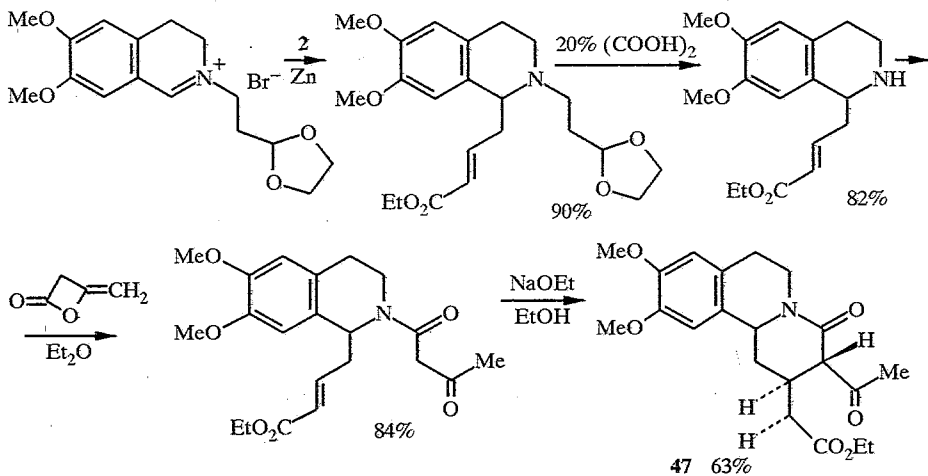
Подобные превращения характерны и для аддуктов изотиоцианатов и малонитрила **41** [18]. В этом случае получаются тиазолы **42**:



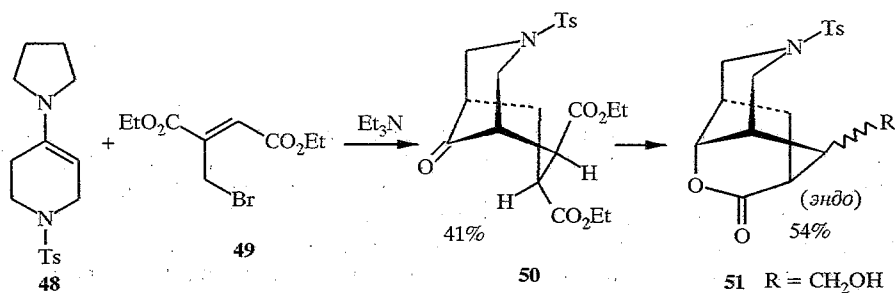
Аналогично, из 4-амино-6-оксопиримидин-2-тионов **43** и этил-4-бромкродоната **2** или 4-бромкродонитрила **39** образуются дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиноны **44**, **45** [19]. В случае нитрила **39** эта реакция протекает региоселективно: по двойной связи присоединяется ближний к кислороду атом азота пиримидинового цикла и реакция останавливается на стадии образования бициклического соединения **44**. При использовании 4-бромкродоната **2** реакция Михаэля нерегиоселективна и изомерный тиазолопиримидин с благоприятным расположением амино- и карбоэтоксильной групп претерпевает внутримолекулярную конденсацию, приводящую к трициклической системе **46**:



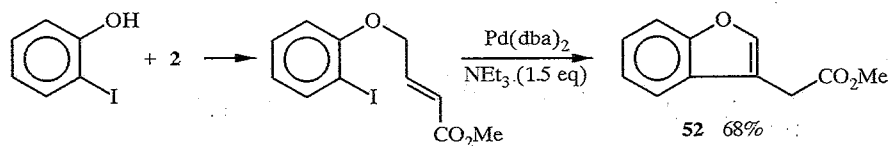
Синтез (+)-эметина **47** включает внутримолекулярную реакцию Михаэля с участием метиленовой группы β -дикарбонильного фрагмента и двойной связи кродонового остатка, приводящую к образованию пиперидинового цикла [20, 21].



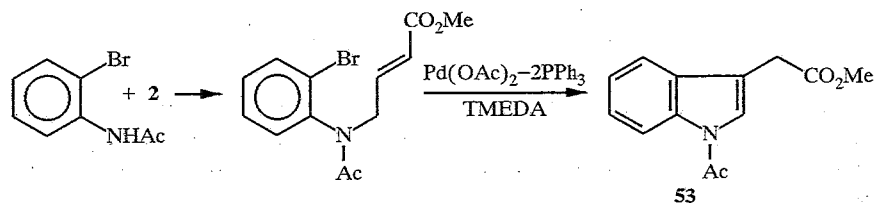
Реакция енамина *N*-тозилпиперидона-4 **48** с 4-броммезаконатом **49** приводит к бициклическому соединению **50** [22]. В данном случае исходный енамин выступает в качестве *C,C*-1,3-динуклеофила. Бицикл **50** может быть превращен в каркасный лактон **51**:



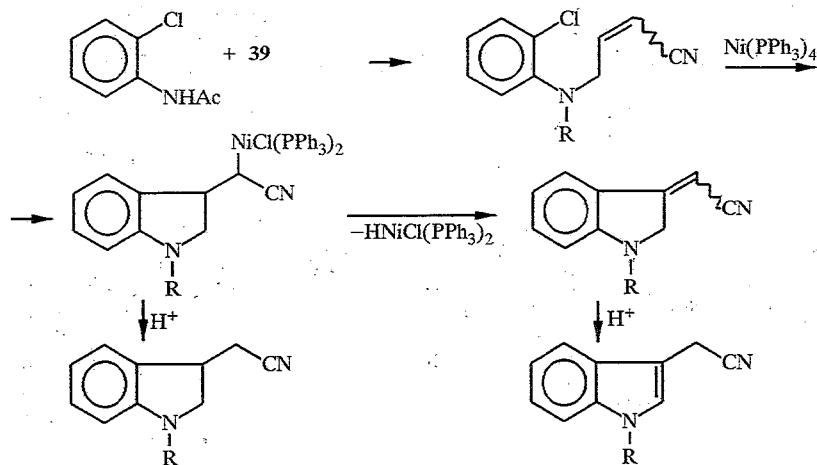
Важным подходом к синтезу бензофуранов и индолов является реакция Хека, которая заключается во внутримолекулярном сочетании арилгалогенидов с подходящим образом расположенной двойной связью под действием палладиевого катализатора. С использованием этого подхода из *o*-иодфенола и 4-бромметилкротоната **2** были получены метиловый эфир бензофуран-3-уксусной кислоты **52** [23].



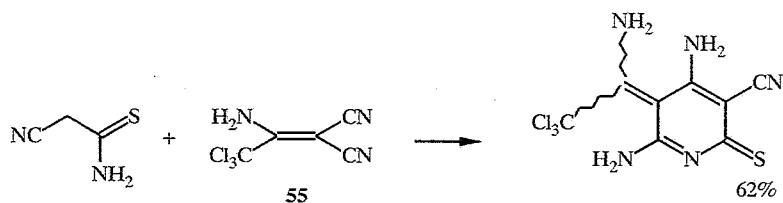
o-Бромацетанилид в этих условиях превращается в производное индолилуксусной кислоты **53** [24].



Подобная реакция происходит и с никелевым катализатором [25]:

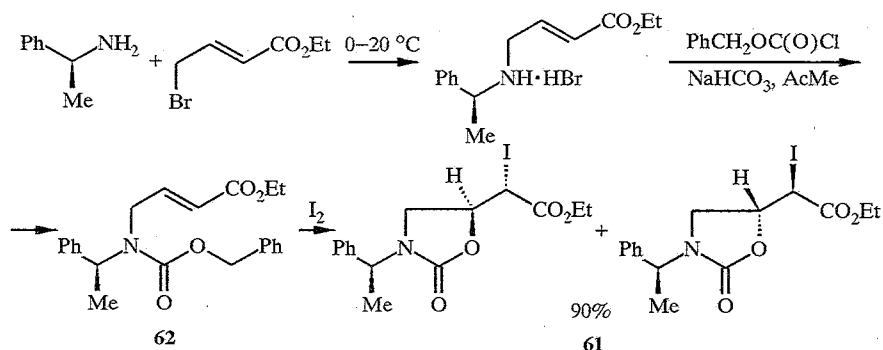


Однако эти результаты вызывают серьезные сомнения. И маловероятно, с нашей точки зрения, превращение в этих условиях производного малонитрила **55**, описанное в той же статье [29]:

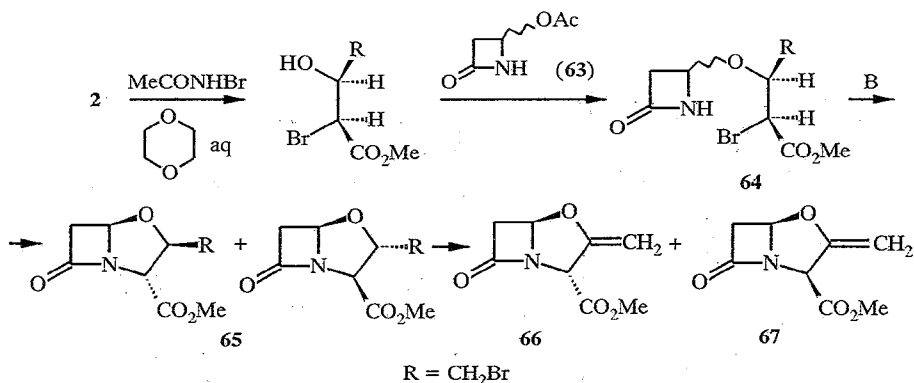


1.2. Электрофильное и радикальное присоединение к двойной связи

Реакции электрофильного присоединения по двойной связи кротонового фрагмента, приводящие к гетероциклам, редки. Описан только один пример такого превращения: (5*S*,*R*)-3-[(1*S*)-фенилэтил]-5-[(1*S*,*R*)-этоксикарбонил-фенил-иодометил]оксазолидин-2-он **61** был получен из ациклического производного **62** электрофильным иодированием [30]. Общий выход продукта составил 90% (соотношение изомеров 1 : 1).

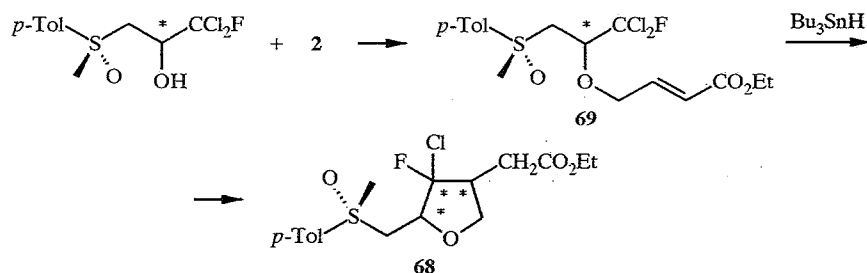


Известен также пример косвенного применения электрофильного присоединения к кротоновой системе для синтеза оксазольного цикла. Гидроксибромирование 4-бромметилкротоната **2** с последующим взаимодействием с лактамом **63** приводит к производному **64**, претерпевающему в основных условиях циклизацию с образованием смеси стереоизомеров **65** [31].



Стереизомеры **65** самопроизвольно превращаются в смесь метил-*(2RS,5RS)*-3-метил-7-оксо-4-окса-1-азабцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилатов **66** и **67** в соотношении 3 : 7 с общим выходом 48%.

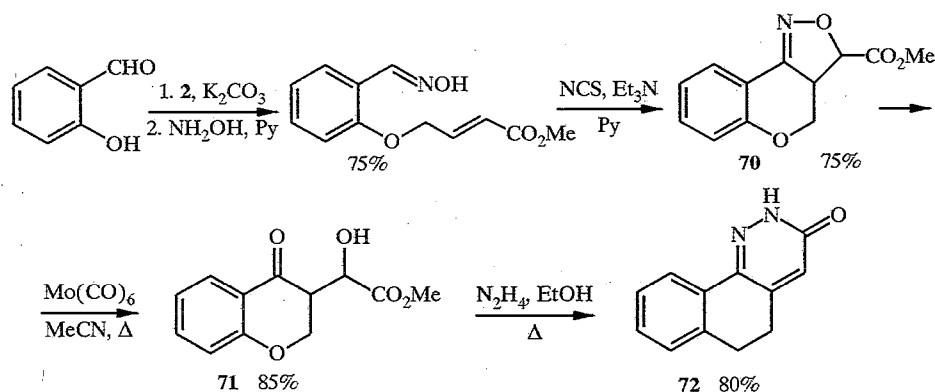
Известен только один пример образования гетероциклической системы путем радикального присоединения к двойной связи. Так, тетрагидрофураны с тремя асимметрическими центрами **68** были получены из соединения **69** [32]:



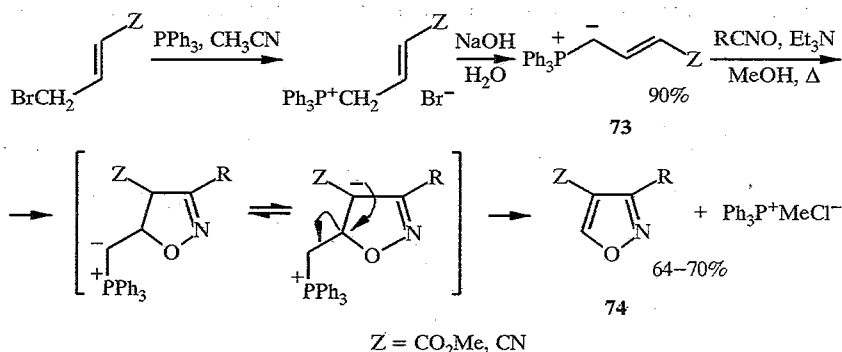
1.3. 1,3-Дипольное присоединение по двойной связи

Особое место в ряду циклизаций, затрагивающих двойную связь кротонового фрагмента, занимают реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения. Описаны меж- и внутримолекулярные реакции циклоприсоединения с такими 1,3-диполями, как нитрилоксиды, нитрилимины, нитроны, азометинимиды и диазосоединения.

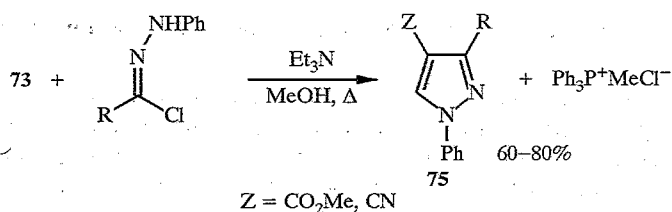
Нитрилоксид, генерируемый из оксима салицилальдегида, алкилированным по гидроксигруппе 4-бромметилкротонатом **2**, вступает во внутримолекулярное [3+2]-циклоприсоединение с образованием 4,5-дигидро-3Н-[1]бензопирано[4,3-с]изоксазол-3-карбоксилата **70**, который может вступать в дальнейшие превращения с образованием различных гетероциклических систем **71**, **72** [33, 34].



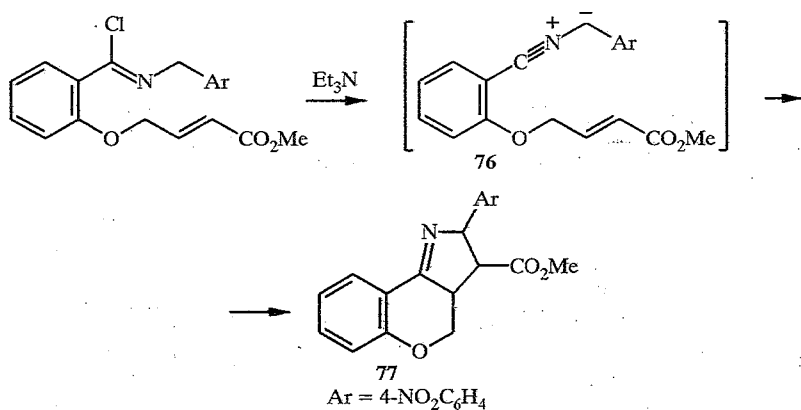
Фосфониевые илidy 73, получающиеся из соответствующих производных 4-бромкотоновой кислоты, вступают в 1,3-диполярное присоединение с нитрилоксидами с последующим элиминированием метиленфосфониевого фрагмента и образованием изоксазолов 74 по следующей схеме [35]:



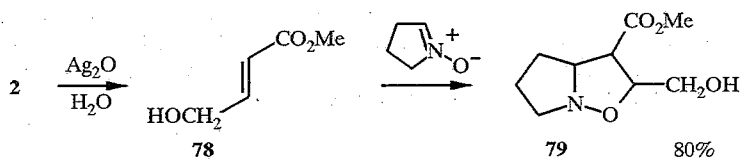
Аналогичным образом при реакции фосфониевых илidy 73 и нитрилимидов образуются пиразолы 75 [35]:



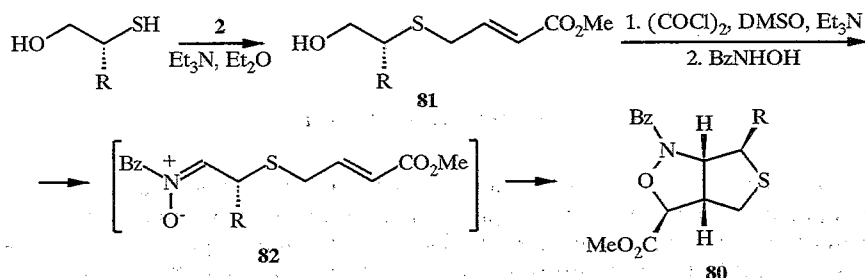
Описано также присоединение нитрилида 76 к двойной связи кротонового фрагмента в производных салициловой кислоты [36]. Такое присоединение идет с практически количественным выходом и приводит к бензопиранопирролам 77:



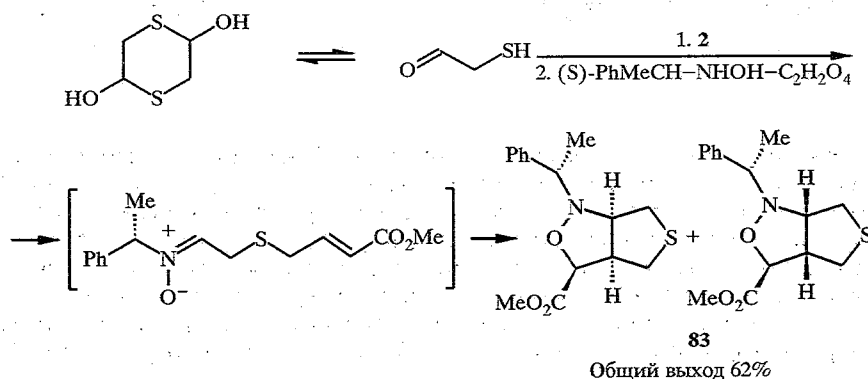
В свою очередь, нитроны присоединяются к двойной связи кротонового фрагмента с образованием гидрированных изоксазолов. Так, 1-пирролин-1-оксид реагирует с гидроксипроизводным 78, получающимся из 4-бромметилкротоната 2 действием окиси серебра, с образованием оксазола 79 [37].



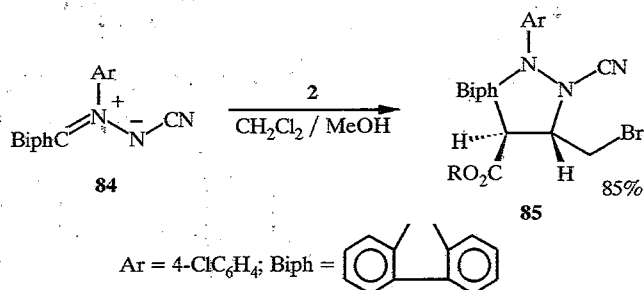
Разработан метод получения гидрированных тиеноизоксазолов **80** из 4-бромметилкротоната **2** и тиогликолей в две стадии. Образующиеся сначала спирты **81** окисляют в альдегид по Корнблюму и переводят в нитроны **82**, которые в условиях реакции не выделяются и сразу вступают в диполярное циклоприсоединение, образуя тиеноизоксазолы **80** [38]. Реакция протекает стереоселективно с образованием только одного изомера:



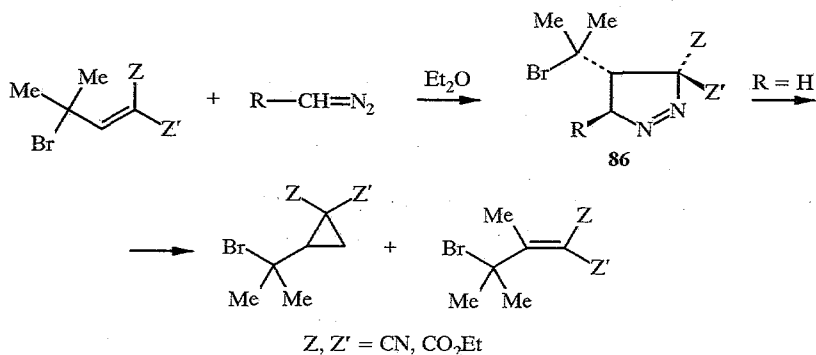
Аналогичная реакция с меркаптоацетальдегидом приводит к смеси стереоизомеров **83** с общим выходом 62% [38]:



Илид **84** реагирует с 4-бромметилкротонатом **2** с образованием тетрагидропиразола **85** селективно и с высоким выходом [39]:

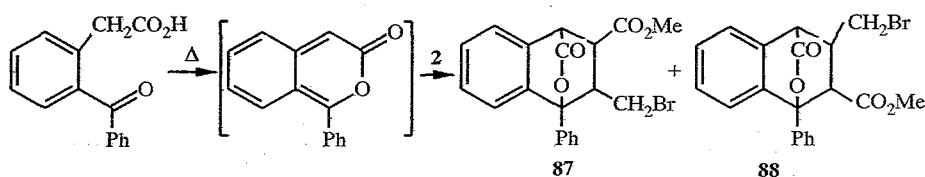


Ряд работ посвящен взаимодействию (2-бромалкилиден)малонитрилов и аналогичных эфиров с диазоалканами [40—43], приводящему к образованию продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения **86**, которые довольно лабильны и разлагаются при комнатной температуре:

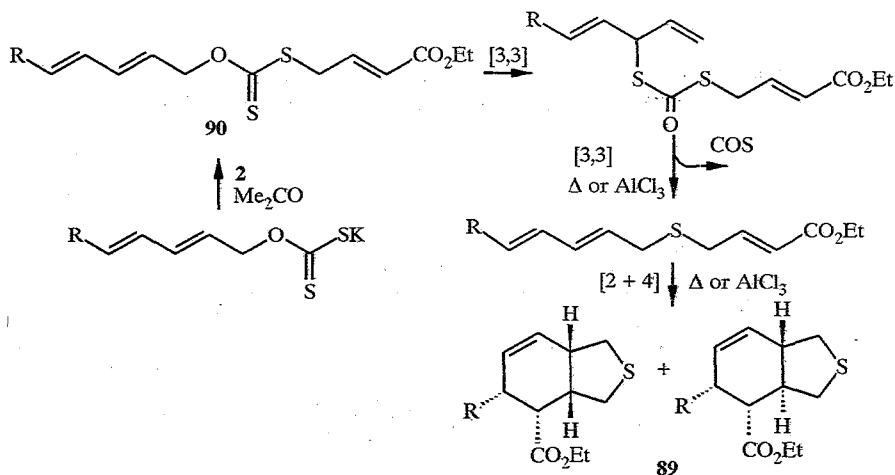


1.4. Реакция Дильса—Альдера

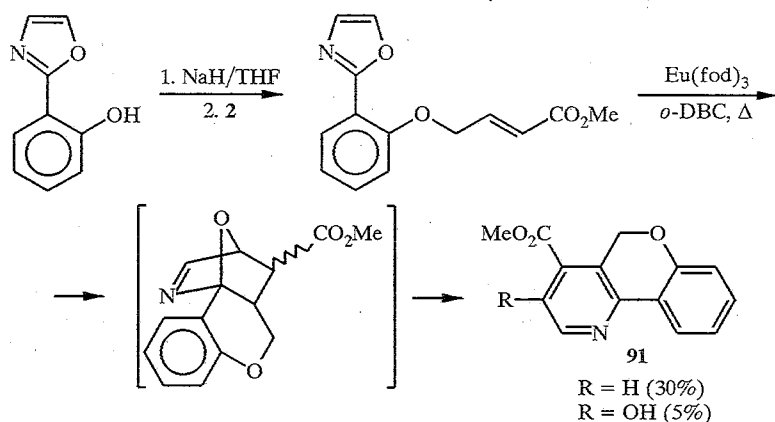
Для производных кротоновой кислоты, двойная связь которых активирована электроноакцепторным влиянием сложноэфирной группы, описана также гетероциклизация по Дильсу—Альдеру, причем известны как межмолекулярные, так и внутримолекулярные варианты этой реакции.



Реакция Дильса—Альдера между 1-фенил-2-бензопиран-3-оном и метил-4-бромкротонатом **2** приводит к полициклическим гидропиранонам **87** и **88** [44]. Японские авторы предложили способ получения гидрированных бензо[с]тиофенов **89**, ключевой стадией которого является внутримолекулярное [2+4]-циклоприсоединение. Исходный для этого превращения ксантогенат **90** был получен на основе этил-4-бромкротоната **2**. Опереот синтез включает каскад двух [3,3]-сигматропных сдвигов и внутримолекулярной реакции Дильса—Альдера, которые приводят к конечным бициклическим продуктам **89** [45].



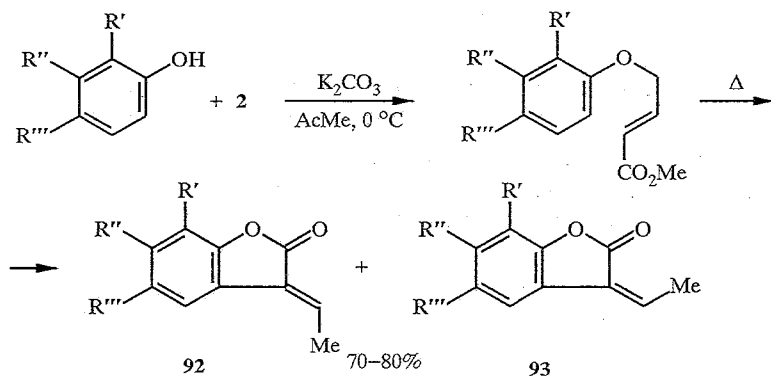
Интересным примером служит синтез бензопирано[4,3-*b*]пиридинов, в котором ключевой стадией является реакция Дильса—Альдера между оксазольным и кротоновым фрагментами. Последующее элиминирование воды из образующегося аддукта циклоприсоединения приводит к 1-бензопирано[4,3-*b*]пиридиновой системе **91** [46].



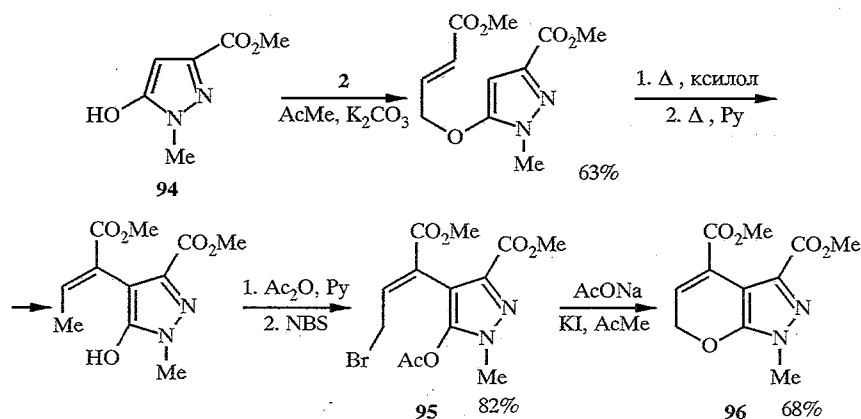
1.5. Сигматропные перегруппировки с участием двойной связи кротонового фрагмента

В литературе описаны [3,3]-сигматропные перегруппировки (Кляйзена и ее тиоаналог) с участием двойной связи кротонового фрагмента, приводящие в конечном счете к образованию гетероциклической системы.

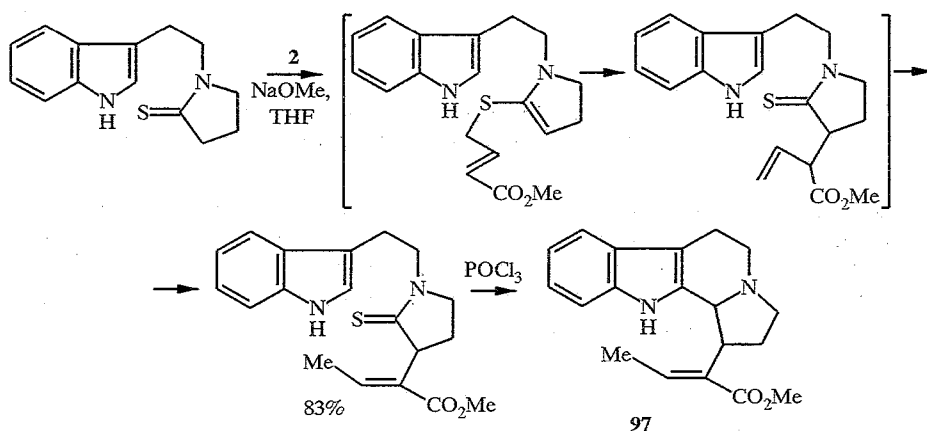
Конденсированные фураны **92**, **93** могут быть получены из фенолов реакцией с метил-4-бромкротонатом **2** [47]:



Гидроксипиразолы **94** служат исходными соединениями для получения пиранопиразолов **96** [48]. Синтетическая цепочка включает последовательные стадии алкилирования по гидроксильной группе пиразола **94** метил-4-бромкротонатом **2**, перегруппировки Кляйзена, миграции двойной связи, ацилирования гидроксигруппы и аллильного бромирования, что приводит к пиразолу **95**. Этот пиразол на заключительной стадии претерпевает внутримолекулярное замещение атома Вг с образованием пиранопиразолов **96**:

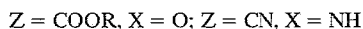
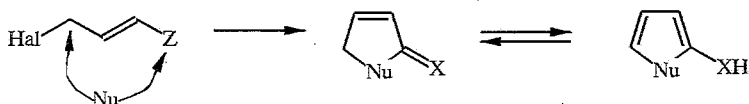


В работе [49] ключевой стадией синтеза также является [3,3] сигматропная перегруппировка с последующим электрофильным замыканием шестичленного азотсодержащего цикла и образованием тетрациклической системы **97**.



2. ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ГАЛОГЕНКРОТОНОВЫХ КИСЛОТ КАК 1,4-ДИЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ СУБСТРАТЫ

В отличие от взаимодействия с 1,3- или 1,4-динуклеофилами, реакция производных γ -галогенкотоновых кислот с мононуклеофилами протекает по иной схеме и другим реакционным центрам:

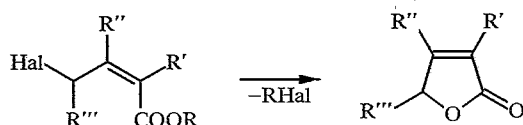


Циклизация протекает как 1,4-динуклеофильная атака — $\text{S}_{\text{N}}2$ замещение атома галогена и нуклеофильное взаимодействие с группой Z. Эти процессы разделены во времени, о чем говорит возможность выделения во многих случаях тех или иных интермедиатов, и очередность их образования сильно зависит от условий синтеза. Для образования гетероцикла по такой схеме обычно требуется *цис*-расположение заместителей при двойной связи кротонового фрагмента. Поскольку производные *цис*-кротоновой кислоты малодоступны и легко перегруппиро-

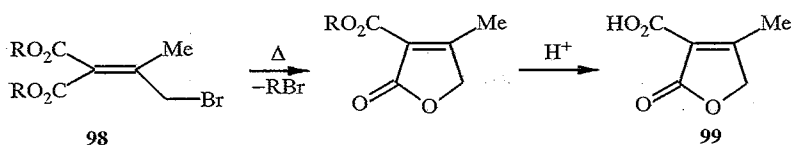
ываются в *транс*-изомеры, большинство циклизаций этого типа проведены на субстратах, содержащих две группы Z (производные малоновой и фумаровой кислот). Однако иногда удается провести циклизацию и с *транс*-производными. В этих случаях реакция требует применения катализаторов, таких, как ионы металлов.

Нуклеофилами в превращениях такого рода могут выступать атомы O (внутренний нуклеофил), N (NH₃, RNH₂), S (NaSH, KSAc), что приводит соответственно к фуранам, пирролам и тиофенам.

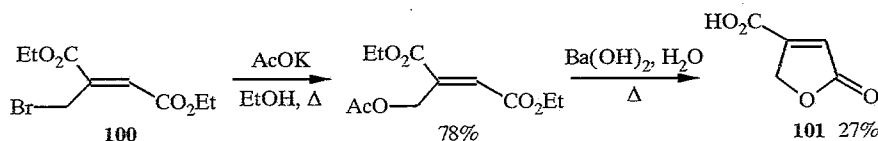
Для нуклеофильной атаки кислородом по обсуждаемой схеме описаны исключительно реакции, в которых атакующий атом O уже присутствует в молекуле исходного субстрата (группа COOR) и таким образом является внутренним нуклеофилом. Циклизация протекает по следующей схеме:



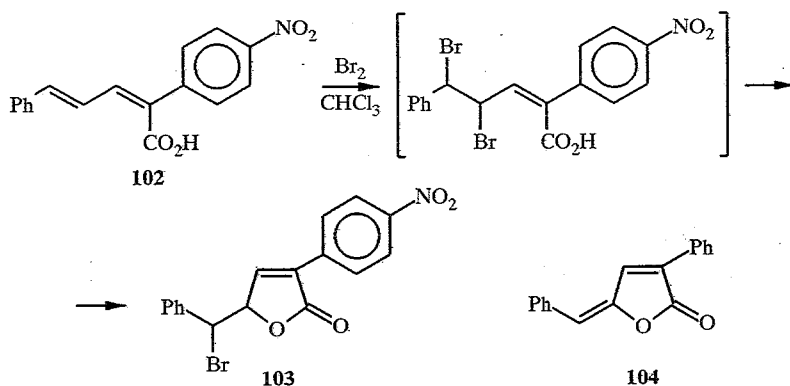
Так, нагреванием при 150—160 °С (2-бром-1-метилэтилиден)малонатов **98** с последующей модификацией карбоксильной группы были синтезированы различные замещенные бутенолиды **99** [50].



Аконовая кислота **101** была также получена из этил-4-бром-3-карбэтоксикротонатов **100** [51]. Первоначально атом брома нуклеофильно замещается на ацетоксигруппу, а на второй стадии происходит лактонизация, включающая последовательные стадии гидролиза и дегидратации.

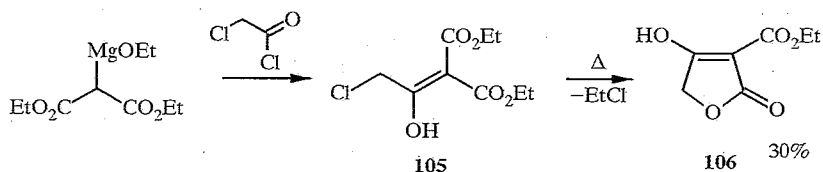


При бромировании диена **102** *in situ* образуется полизамещенное производное 4-бромкротеновой кислоты, которое лактонизируется с образованием бутенолида **103** [52].

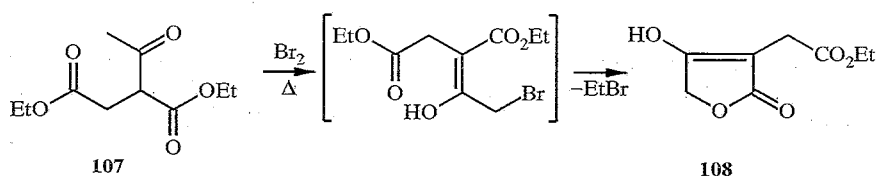


Аналогичная реакция в присутствии Et_3N была описана и ранее [53]. В этом случае выделялся также продукт дегидробромирования 104.

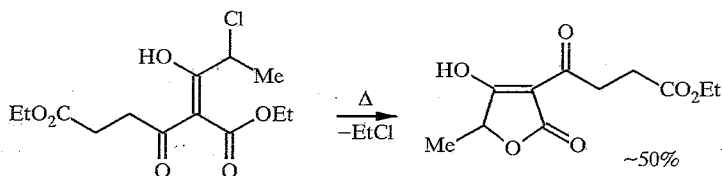
Этил(2-хлор-1-гидроксиэтилиден)малонат 105 претерпевает термическую циклизацию с образованием 3-карбэтокситетроновой кислоты 106, сопровождающуюся элиминированием этилхлорида [54].



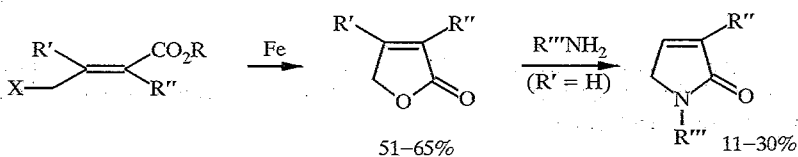
Гомолог соединения 105 с атомом Br вместо Cl, получающийся *in situ* галогенированием производного ацетоуксусного эфира 107, подвергается лактонизации с образованием производного тетроновой кислоты 108 [55].



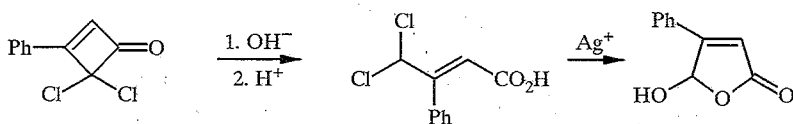
Этот способ был распространен на синтез различным образом замещенных тетроновых кислот [54], а также тетриновой и фенилтетриновой кислот [55], например:



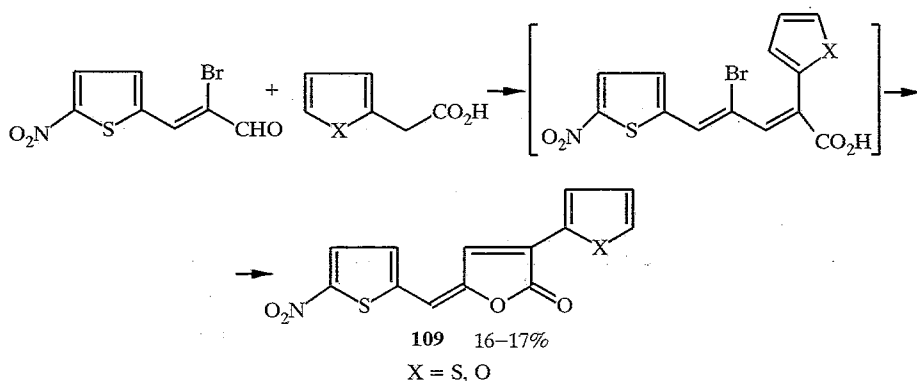
Такую внутримолекулярную циклизацию удалось провести и в случае производных *транс*-кроденовых кислот. Для подобных превращений в качестве катализатора был использован железный порошок [56]:



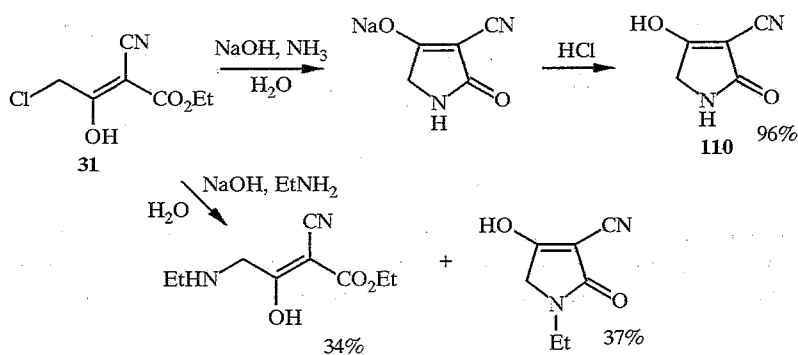
В качестве катализатора замыкания цикла использовались также соли серебра [57]:



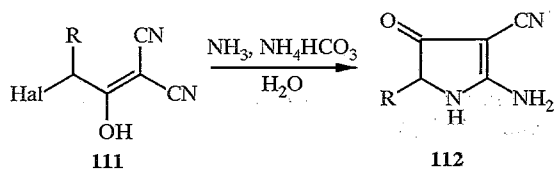
Интересными примерами внутримолекулярного замыкания фуранового цикла при *транс*-конфигурации двойной связи является синтез полигетероциклических систем **109** [58]. В этих случаях, по-видимому, циклизация протекает как Ad_N-E процесс:



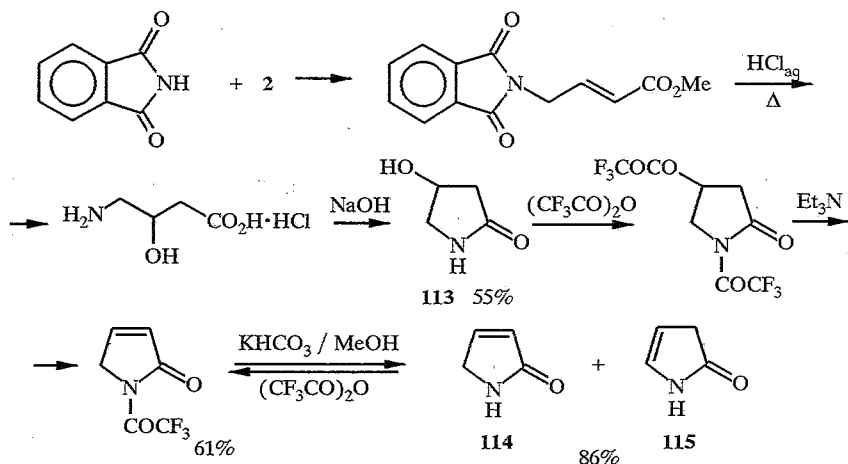
Обширную группу образуют синтезы, основанные на взаимодействии аммиака (или первичных аминов) с производными γ -галогенкетоновых кислот. Так, пиррол-2-оны **110** могут быть получены при реакции этилового эфира 3-гидрокси-4-хлор-2-цианокетоновой кислоты **31** с аммиаком в сильнощелочных условиях [59]:



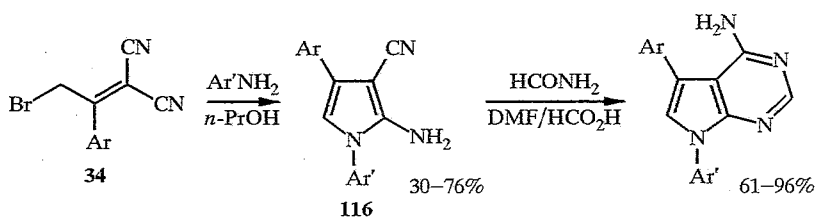
При использовании производных малонитрила **111** в аналогичных реакциях образуется производное пиррола **112** с аминогруппой в положении 2 [60]:



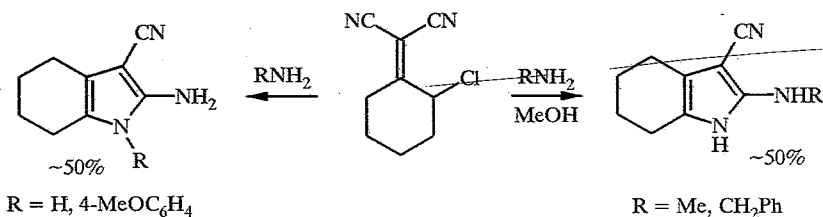
Аналогом этой реакции является синтез пиррольного цикла с использованием фталимида по схеме, приведенной ниже [61]. Образующийся дигидропиррол-2-он **113** может быть дегидратирован до смеси соединений **114** и **115** через образование трифторацетильных интермедиатов:



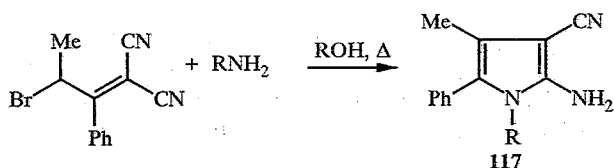
Ряд работ посвящен синтезу пирролов на основе 2-бром-1-арилэтилен-малонитрилов и первичных аминов. Так, соединения **34** реагируют с анилинами по стандартной схеме с образованием 2-амино-3-цианопирролов **116** [62]:



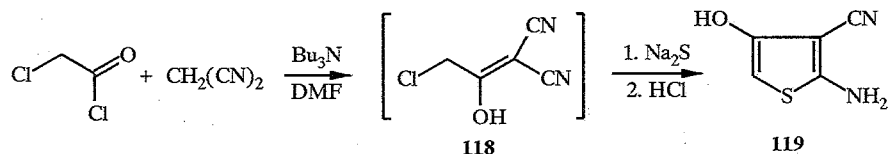
В зависимости от условий и природы используемого амина реакция может идти различными путями (первоначальное замещение галогена или первоначальное взаимодействие амина и нитрильной группы) [63]:



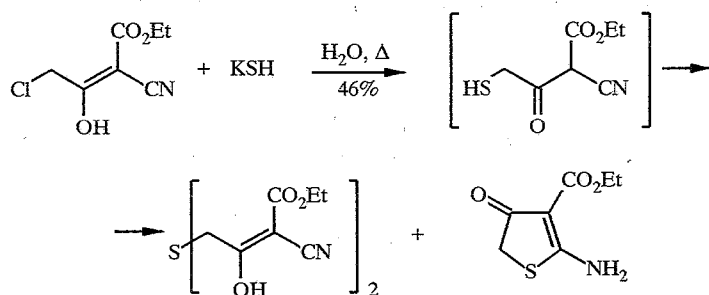
Реакция с аминами может протекать и в ином направлении с образованием пиррола **117** [63]:



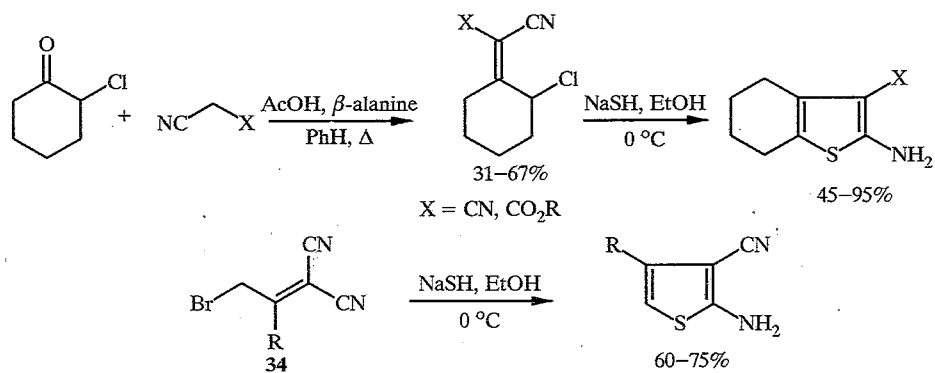
Циклизации этого типа достаточно широко использованы и для серусодержащих нуклеофилов. Простейшим примером таких реакций служит взаимодействие генерируемого *in situ* 1-гидрокси-(2-хлорэтилен)малонитрила 118 с сульфидом натрия, приводящее к тиофену 119 [64]. По-видимому, реакция включает внутримолекулярное взаимодействие тиолатной и нитрильной групп.



Аналогичная реакция была описана еще в 1910 году, однако высоких выходов достичь не удалось и тиофены выделялись в качестве побочных продуктов [65]:

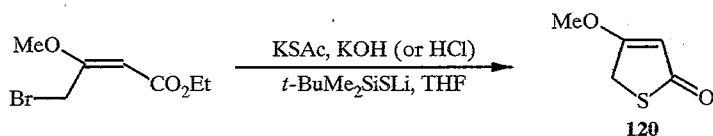


Интересным примером такого подхода служит один из методов синтеза тиофенов по Гевальду [66]:

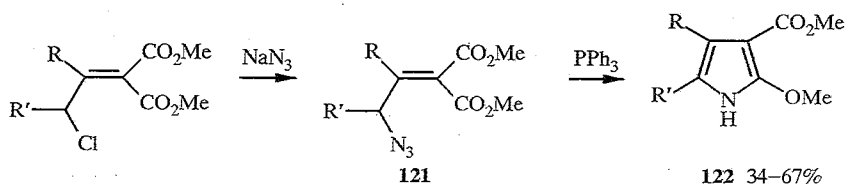


По-видимому, интермедиатами в этой реакции являются соответствующие 1,4-меркаптонитрилы.

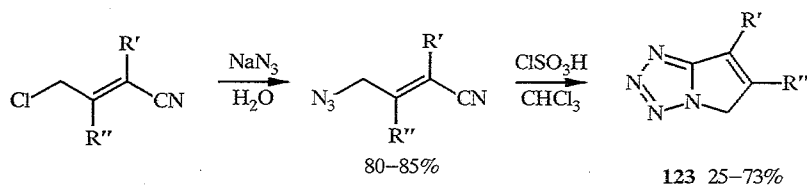
Был также описан синтез тиофен-2-она 120 с использованием таких синтетических эквивалентов HS⁻, как KSAc и *t*-BuMe₂SiLi [67].



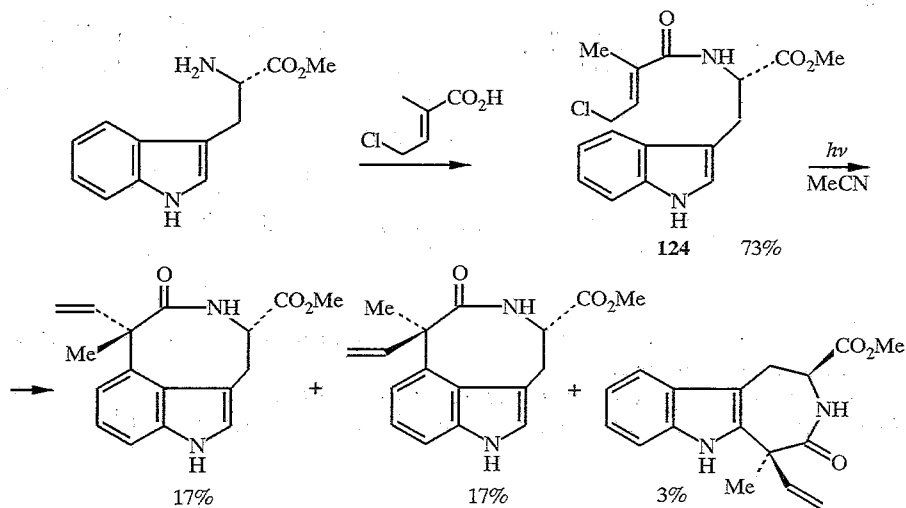
Несколько реакций, являясь по сути аналогами перечисленных выше примеров, формально отличаются от них. В частности, это касается синтезов, включающих применение азидов для первоначального нуклеофильного замещения атома галогена. Так, из соединений, содержащих азидную группу **121**, путем конденсации в присутствии трифенилфосфина могут быть получены пирролы **122** [68]:



Описано также и внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение, приводящее к 5Н-пирроло[1,2-*d*]тетразолам **123** [69]:

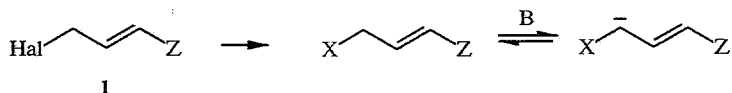


Примером реакции, где на первоначальной стадии вступает во взаимодействие группа Z, является получение метилового эфира N-(γ -хлоротирил)-L-триптофана **124** с последующей фотоциклизацией, приводящей к замыканию 8-членного азотсодержащего цикла [70]:



3. РЕАКЦИИ, ОСНОВАННЫЕ НА ДЕПРОТОНИРОВАНИИ МЕТИЛЕНОВОЙ ГРУППЫ КРОТОНОВОГО ФРАГМЕНТА

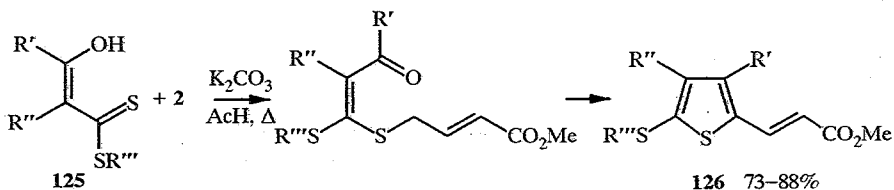
Рассмотренные ранее реакции относятся к процессам, в которых производные γ -галогенкродоновых кислот либо выступают в роли диэлектрофильных субстратов, либо двойная связь кродонового фрагмента участвует в синхронных превращениях. Реакции, обсуждаемые в этом разделе, отличаются тем, что наряду с электрофильными на кродоновом фрагменте в процессе реакции генерируется нуклеофильный центр, который и определяет направление последующих превращений. Во всех описанных в литературе реакциях такого типа нуклеофильный центр генерируется путем депротонирования группы CH_2 соединений **1**. Действительно, протоны этой группы обладают кислым характером (винилогичное положение относительно электрооакцепторной группы), однако для большинства реакций этой кислотности недостаточно. Основной метод повышения кислотности этих протонов заключается в замещении атома галогена в соединениях **1** на группу, стабилизирующую соседний анион:



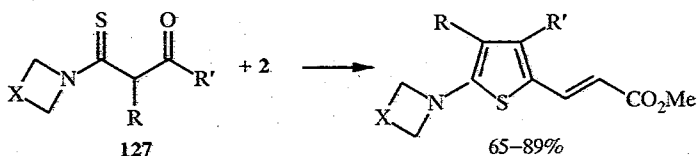
Описано два типа такого повышения кислотности: замещение галогена на атом серы и кватернизация пиридинов галогенидами **1**.

Таким образом, производные γ -галогенкродоновых кислот могут выступать в качестве субстратов, имеющих как электрофильные, так и нуклеофильные центры.

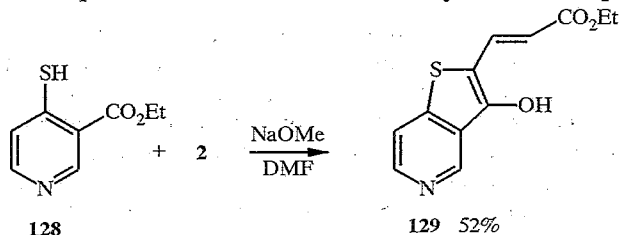
Описаны синтезы гетероциклов, ключевой стадией которых является депротонирование CH_2 группы, активированной винилогичной группой Z и атомом S . Образующийся при депротонировании анион вступает в реакцию нуклеофильного присоединения по кратной связи C —гетероатом ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}\equiv\text{N}$), которая, как правило, содержится в остатке X , что приводит к замыканию тиофенового или тиазольного цикла. Так, при реакции 4-бромметилкродоната **2** с соединениями **125** первоначально протекает алкилирование по атому S . Последующее депротонирование приводит к конденсации CH_2 и CO групп и образованию тиофенов **126** [71]:



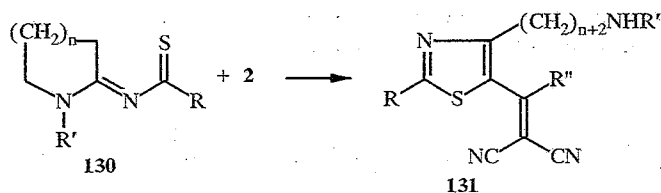
В эту реакцию также вступают тиамины **127** [71]:



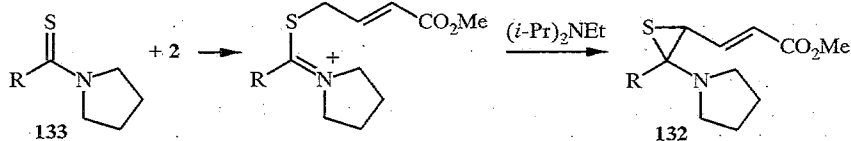
Подобная циклизация была проведена и со сложноэфирной группой. Так, исходя из этил-4-меркаптоникотината **128** был получен тиенопиридин **129** [72]:



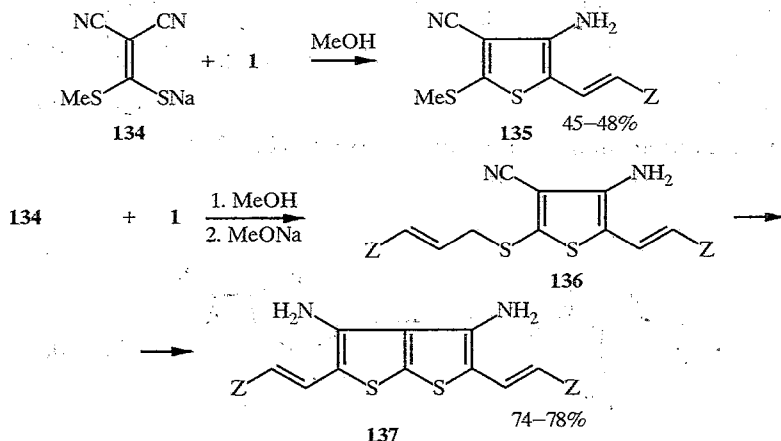
Известны реакции, в которых на второй стадии происходит нуклеофильное присоединение по связи C=N иминиевых солей. Так, достаточно необычно протекает реакция между тиамидами **130** и (2-бром-1-арил-этилиден)малонитрилами с образованием тиазола **131** [73, 74].



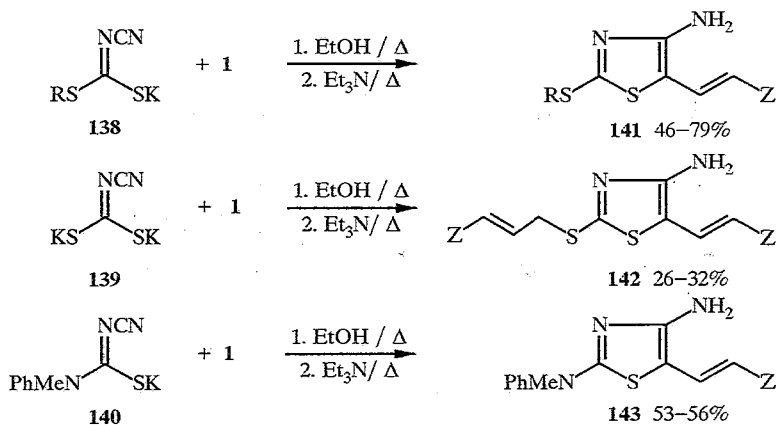
Описано также получение тиранов **132** из тиамидов **133** по следующей общей схеме [75]:



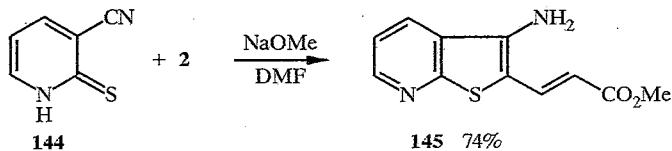
Ряд работ посвящен превращениям, в которых происходит внутримолекулярная конденсация метиленовой и нитрильной групп. Так, было исследовано взаимодействие производных γ -галогенкетоновых кислот и аддуктов малонитрила и сероуглерода **134**. В зависимости от условий эксперимента из реакционной смеси удалось выделить как моноциклические тиофены **135**, **136**, так и тиентофены **137**. Реакция протекает как последовательность стадий алкилирования по атому серы и образования тиофенового цикла по Торпу—Циглеру [18]:



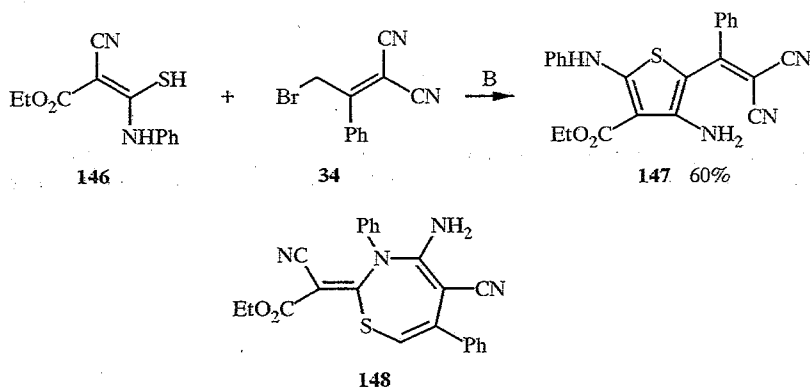
Был проведен ряд синтезов с аддуктами сероуглерода (изоотиоцианатов) и цианамиды 138—140 [17]. Механизм реакции включает последовательные стадии алкилирования по атому серы и реакции Торпа—Циглера между кислот метиленовой группой и цианогруппой, что приводит к образованию тиазолов 141—143 соответственно.



При использовании в этой реакции 3-цианотиопиридина **144** был получен тиенопиридин **145** [72]:

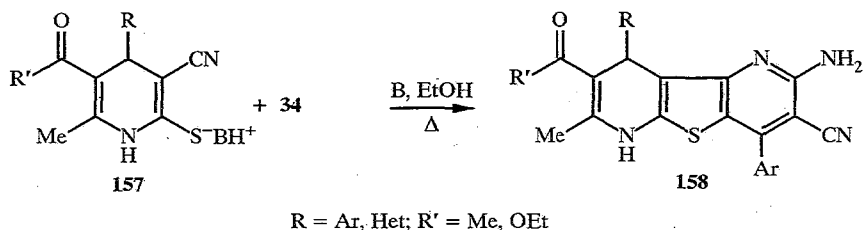


При реакции аддуктов изоотиоцианатов и циануксусного эфира **146** с (2-бром-1-фенилэтилен)малонитрилом **34** образуется тиофен **147** [76, 77], которому ранее ошибочно была приписана структура тиазепина **148** [78].

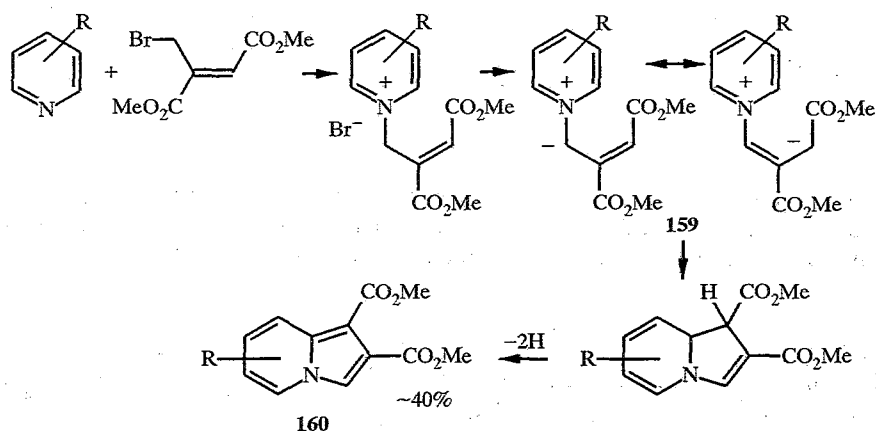


Как показали наши исследования, рассматриваемый тип реакций не завершается образованием тиофеновой структуры **147**, так как в основной среде происходит дальнейшее внутримолекулярное взаимодействие между NH₂ и CN группами в этом соединении, что приводит в конечном счете к аннелированной гетероциклической системе. Так, было обнаружено, что (2-бром-1-арилэтилен)малонитрилы **34** реагируют с энтиолатами **149** в спирте в присутствии органического основания с образованием с высоким выходом аннелированных гетероциклов **150** [79—83]. Реакция протекает по

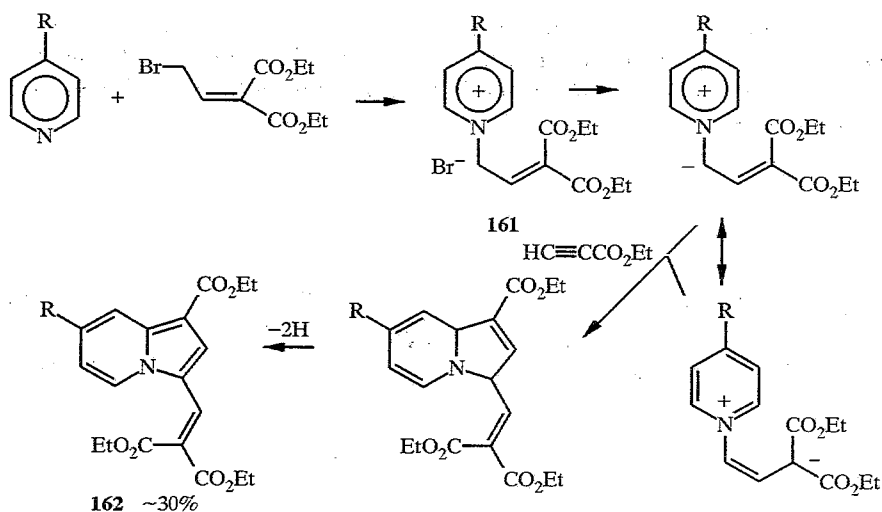
Данный подход оказался перспективным и в синтезе частично гидрированных аннелированных гетероциклов. Так, в результате взаимодействия 3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолатов **157** с (2-бром-1-арилэтилен)малонитрилом **34** получены 6,9-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридины **158** [80, 82, 83].



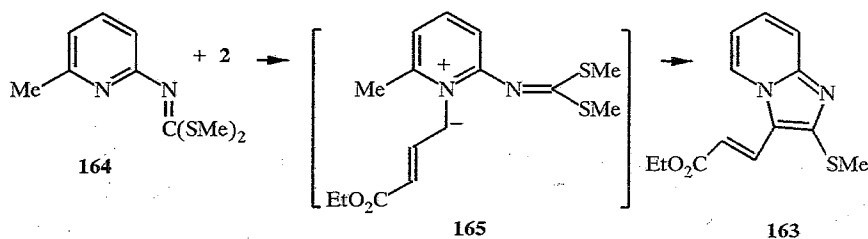
Другим методом повышения кислотности метиленового звена в производных γ -галогенкратоновых кислот является кватернизация пиридинов этими соединениями. Образующиеся соли легко подвергаются депротонированию с образованием соответствующих пиридиниевых илидов, которые вступают в дальнейшие превращения. Так, илид, образующийся из пиридина и производного мезаконевой кислоты **159**, претерпевает внутримолекулярную циклизацию, которая сопровождается дегидрированием, что приводит в конечном счете к индолизинам **160** [84]:



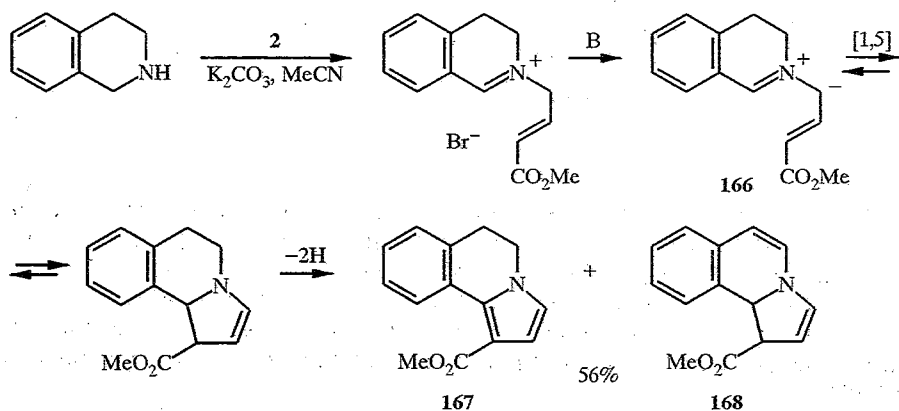
В отличие от этого илида, полученный из производного малоновой кислоты **161**, не вступает в самопроизвольную внутримолекулярную циклизацию. Такую устойчивость можно объяснить значительно большей делокализацией отрицательного заряда на кротоновом фрагменте. Для такого илида была описана реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с ацетиленкарбонным эфиром, приводящая в конечном счете к индолизинам **162** [84]:



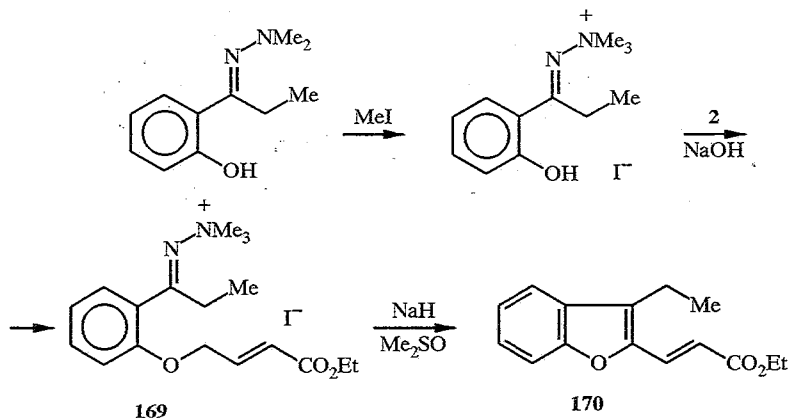
Имидазопиридины 163 были получены из пиридинов 164 и 4-бромэтил-кродоната 2 [85]. По-видимому, реакция протекает как последовательность стадий алкилирования по атому азота пиридинового кольца, образования ильда 165 и последующего замыкания имидазольного цикла по механизму Ad_N-E.



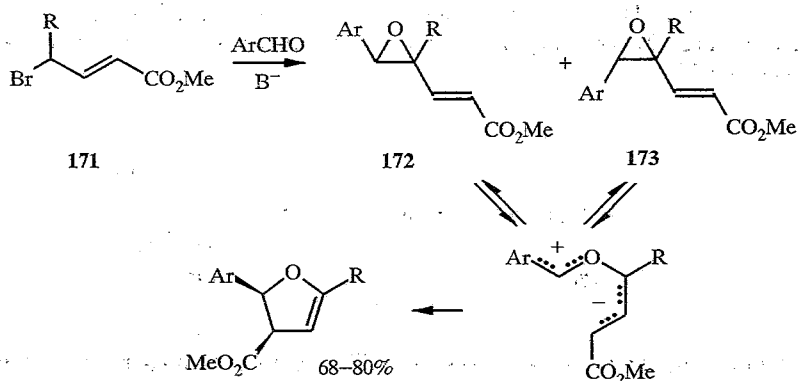
Ильд 166, получаемый из алкилированного по азоту метил-4-бромкродонатом 2 дигидроизохинолина, может претерпевать 1,5-диполярную электроциклизацию, приводящую к смеси пирролоизохинолинов 167, 168 [86].



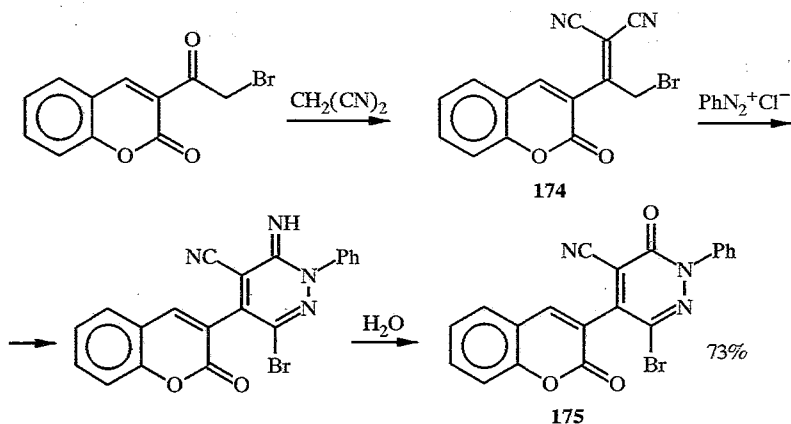
Описаны также случаи депротонирования метиленовой группы кротонового фрагмента без предварительной активации. Так, метиленовую группу соединения **169** удается депротонировать диметил-анионом, что делает возможным внутримолекулярную конденсацию с образованием бензофурана **170** [36].



Метил-4-бромкротонаты **171** вступают в реакцию Дарзана в стандартных условиях с образованием соответствующих оксиранов **172**, **173**, которые были использованы для синтеза различных гидрированных фуранов [87]:

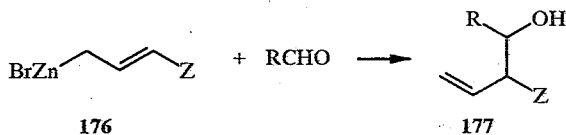


Для производных малоновой кислоты **174** описана реакция Яппа—Клингемана, которая приводит к замещенным пиразинам **175** [88]:



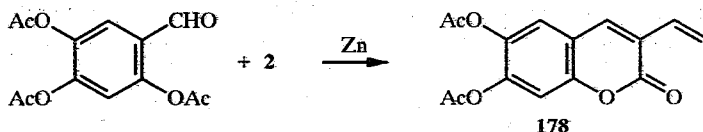
4. МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ γ -ГАЛОГЕНКРОТОНОВЫХ КИСЛОТ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Из металлоорганических соединений, генерируемых из производных γ -галогенкотоновой кислоты, описаны, в основном, цинкорганические соединения — интермедиаты реакции Реформатского. Галоген (Br, но не Cl) в положении 4 исходного субстрата оказывается достаточно подвижным для прямого образования цинкорганического соединения. Образовавшееся соединение 176 имеет два нуклеофильных центра — атом C, непосредственно связанный с Zn, и винилогичный ему атом C, связанный с электроноакцепторной группой. По-видимому, из-за стерических требований в реакцию Реформатского обычно вступает второй нуклеофильный центр с образованием аддукта 177:

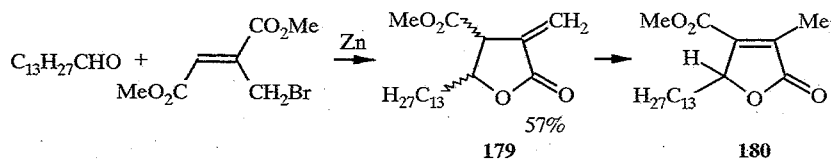


Дальнейшие превращения аддуктов 177 могут приводить к различным гетероциклам.

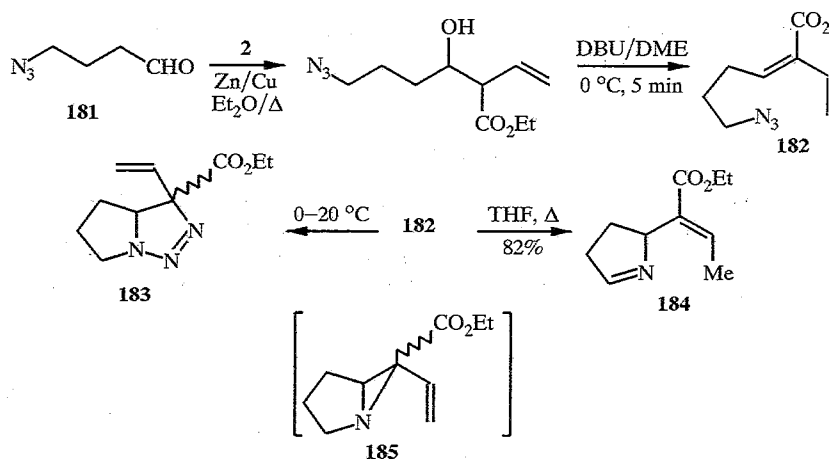
Бензопиранон 178 был получен по реакции Реформатского из 2,4,5-триацетоксibenзальдегида [89]:



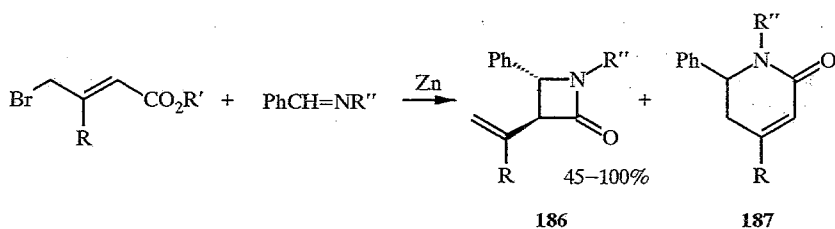
В реакцию Реформатского с метил-4-бром-3-карбометоксикротонатами были введены длинноцепочные альдегиды [90]. Образовавшаяся смесь диастереомеров **179** далее была изомеризована в производное аконовой кислоты **180**.



В результате аналогичной реакции с азидоальдегидом **181** и последующего элиминирования воды образуется азидодиен **182**, который в зависимости от температурных условий может претерпевать превращения по двум направлениям. В мягких условиях (комнатная температура) происходит внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение азидного фрагмента по активированной двойной связи с образованием пирролотриазола **183**. В более жестких условиях (кипячение в ТГФ) образуется замещенный дигидропиррол **184**. Механизм такого превращения включает присоединение нитрена, образующегося при распаде азида, к двойной связи, что приводит к интермедиату **185**, который был зафиксирован в реакционной смеси методом ЯМР. Дальнейшая изомеризация вирилазиридина **185** ведет к продукту реакции **184** [91]:

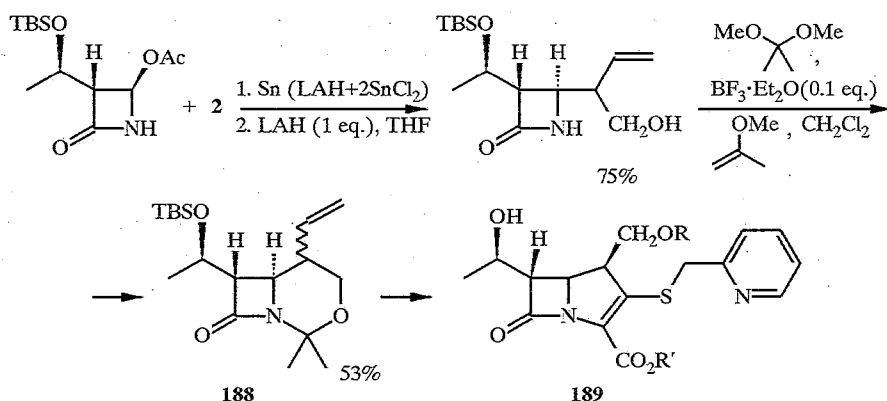


Реакция Реформатского с основаниями Шиффа приводит к лактамам **186**, которые выделяются как основные продукты. Побочно в данной реакции образуются и пиридоны **187** [92]:



Данное превращение наглядно иллюстрирует амбидентный характер цинкорганического соединения: лактам **186** является продуктом реакции по второму, а пиридин **187** — по первому реакционному центру.

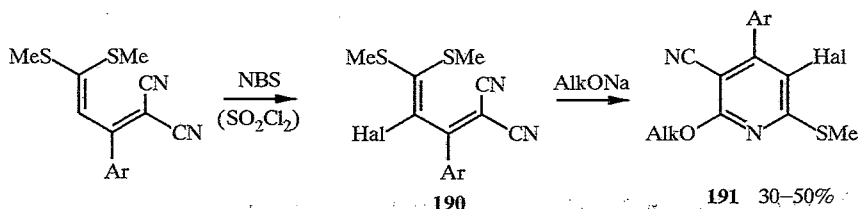
Оловоорганическое производное 4-бромметилкротоната **2** было использовано в синтезе антибиотиков. Так, 3-окса-7-оксо-1-азабицикло[4.2.0]октан **188** был получен в три стадии из 4-ацетоксиазетидинона при использовании на первой стадии реакции, близкой к реакции Реформатского [93]:



Полученный конденсированный 1,3-оксазин **188** далее был превращен в аналог тиенамицина **189**.

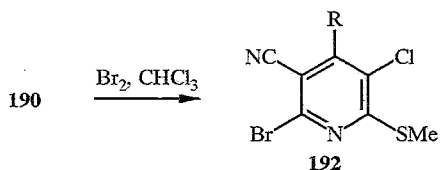
5. ДРУГИЕ РЕАКЦИИ

В литературе описаны также другие методы синтеза гетероциклов на основе производных γ -галогенкротоновых кислот, заключающиеся в циклизации с участием боковых заместителей. Так, соединения **190** вступают в реакцию с алколятами с образованием алкоксипиридинов **191** [94, 95]:

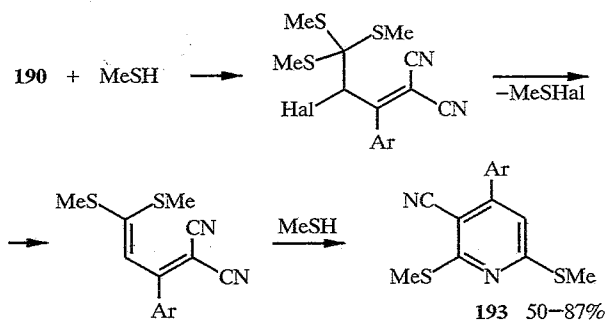


Механизм этой реакции включает присоединение алкоколята по нитрильной группе с последующим замещением группы SMe по механизму Ad_N-E .

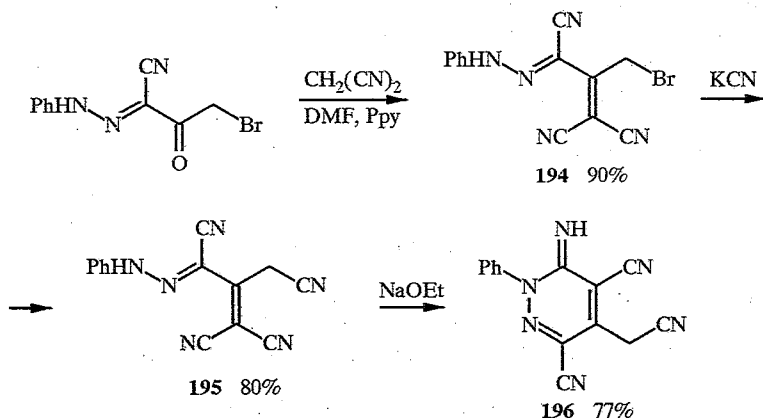
При использовании брома вместо алкоколята также можно получить замещенные пиридины 192 [96].



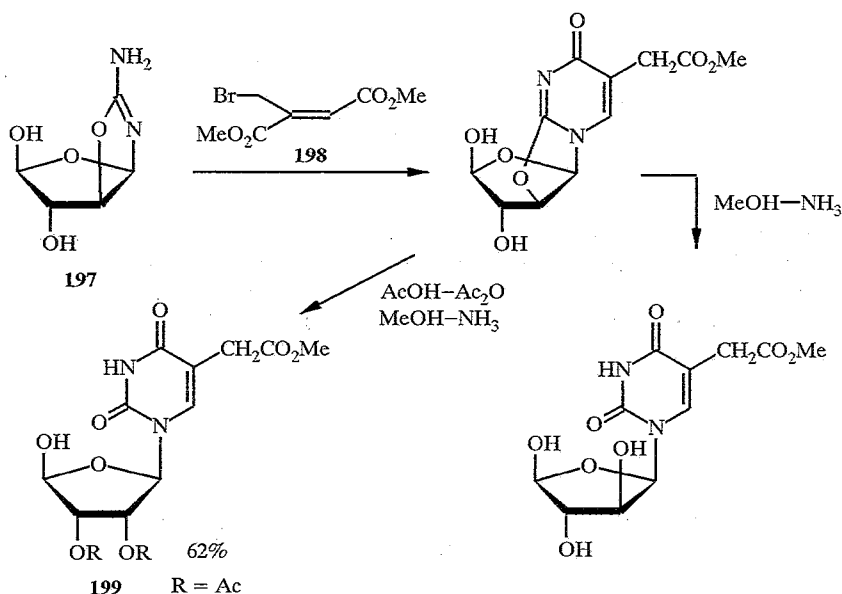
При использовании в подобном превращении MeSH реакция протекает аномально [94, 97]. Первоначально происходит не атака по CN группе, а присоединение метантиола по Михаэлю с последующим элиминированием MeSHal, что в конечном счете приводит к пиридину 193:



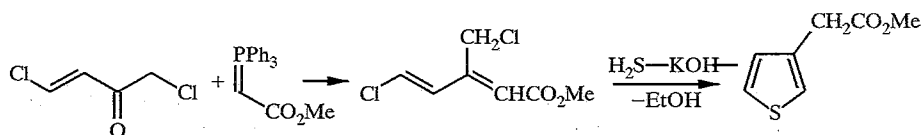
В работе [98] соединение 194, содержащее фрагмент 2-этилиденмалонитрила, служило предшественником полицианзамещенного соединения 195, которое циклизуется под действием NaOEt с образованием пиридазина 196:



Реакция изомочевины 197 с бромметилфумаратом 198 приводит к пиримидину 199. Реакция включает нуклеофильное замещение атома Br и последующую конденсацию amino- и карбометоксигруппы, находящейся рядом с бромметильным заместителем [99]:



Описан также пример образования тиофенового цикла в результате двукратного нуклеофильного замещения хлора на серу [100, 101]:



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный анализ литературных данных по превращениям γ -галогенкотоновых кислот свидетельствует о высоком, зачастую уникальном синтетическом потенциале этих соединений при получении функционально замещенных гетероциклов, потенциально обладающих различными видами биологической активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 99-03-32965).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Coogne, J. P. Cayrel, *Bull. Soc. chim. France*, N 12, 3596 (1965).
2. T. Kato, T. Chiba, H. Sabo, T. Ito, *Heterocycles*, 8, 417 (1977).
3. S. Ceccarelli, P. de Vellis, R. Souri, S. Zanarella, M. Brufani, *J. Heterocycl. Chem.*, 30, 679 (1993).
4. A. R. Martín, S. K. Malick, J. F. Caputo, *J. Org. Chem.*, 39, 1808 (1974).
5. S. Cabbidu, C. Floris, S. Helis, F. Sotgin, G. Cerioni, *J. Heterocycl. Chem.*, 23, 1815 (1986).
6. Pat. 81 02,976 Jpn. Kokai Tokkyo, Takeda Chemical Ind., Ltd.; *Chem. Abstr.*, 95, 80985 (1981)

7. J. Mosuoka, T. Asako, G. Goto, S. Noguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 140 (1986).
8. R. Y. Mauverany, N. Busch, J. Moleyre, A. Monteil, Pat. 2,520,872 Ger. Offen; *Chem. Abstr.*, **84**, 44088 (1975).
9. F. Loftus, *Synth. Commun.*, **10**, 59 (1980).
10. W. J. Colucci, R. D. Gandour, F. R. Fronczek, P. S. Brady, L. J. Brady, *J. Amer. Chem. Soc.*, **109**, 7915 (1987).
11. S. van den Branden, F. Compennolle, G. J. Hoornaert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, N 8, 1035 (1992).
12. J. A. Gregory, A. J. Jennings, G. F. Joiner, F. D. King, S. K. Rahman, *Tetrah. Lett.*, **36**, 155 (1995).
13. M. H. Campbel, US Pat. 4,582,907; *Chem. Abstr.*, **105**, 78924 (1986).
14. H. Beyer, H. Hohn, *Chem. Ber.*, **83**, 14 (1950).
15. J. Liebscher, E. Mitzner, *Tetrah. Lett.*, **26**, 4179 (1985).
16. J. Liebscher, E. Mitzner, *Tetrah. Lett.*, **26**, 1835 (1985).
17. D. Wobig, *Liebigs Ann. Chem.*, N 7, 1118 (1978).
18. D. Wobig, *Liebigs Ann. Chem.*, N 1, 115 (1990).
19. T. P. Selby, B. K. Smith, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 1237 (1980).
20. Y. Hiray, T. Terada, A. Hagiwara, T. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1343 (1988).
21. Y. Hiray, A. Hagiwara, T. Yamazaki, *Heterocycles*, **24**, 571 (1986).
22. A. W. J. D. Dekkers, W. N. Speckamp, H. O. Huisman, *Tetrah. Lett.*, N 6, 489 (1971).
23. E. Negishi, T. Nguyen, B. O'Connor, J. M. Evans, A. Silveira, *Heterocycles*, **28**, 55 (1989).
24. M. Mori, K. Chiba, Y. Ban, *Tetrah. Lett.*, N 12, 1037 (1977).
25. J. G. Rodriguez, L. Cavoira, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 883 (1985).
26. G. Weeratunga, A. Jaworska-Sobiesiak, S. Horne, R. Rodrigo, *Can. J. Chem.*, **65**, 2019 (1987).
27. G. Weeratunga, S. Horne, R. Rodrigo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, N 11, 721 (1988).
28. F. A.-E. Abd-Elal, M. M. Hussein, M. H. Elnagdi, G. E. H. Elgemeine, *Monatsh. Chem.*, **115**, 573 (1984).
29. F. M. Abdel-Galil, M. M. Sallam, S. M. Sherif, M. H. Elnagdi, *Heterocycles*, **24**, 3341 (1986).
30. A. Bongini, G. Cardillo, M. Orena, G. Porzi, S. Sandri, *Tetrahedron*, **43**, 4377 (1987).
31. P. H. Bentley, E. Hunt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, N 12, 518 (1978).
32. A. Arnone, P. Bravo, F. Viani, G. Cavicchino, M. Crucianelli, V. Marchetti, *Tetrahedron*, **49**, 4253 (1993).
33. P. G. Baraldi, G. Spalluto, S. Manfredini, D. Simoni, *Acta chim. slov.*, **41**, 149 (1994).
34. P. G. Baraldi, A. Bigoni, C. Caldari, S. Manfredini, G. Spalluto, *Synthesis*, N 11, 1158 (1994).
35. P. Dalla Croce, D. Pocar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, N 6, 619 (1976).
36. A. Padwa, H. J. Carlsen Per, A. Ku, *J. Amer. Chem. Soc.*, **100**, 3494 (1978).
37. J. J. Tufariello, J. P. Tette, *J. Org. Chem.*, **40**, 3866 (1975).
38. H. G. Aurich, J.-L. R. Quintero, *Tetrahedron*, **50**, 3929 (1994).
39. R. Huisgen, A. Eckell, *Chem Ber.*, **110**, 540 (1977).
40. P. Kolsaker, H.-J. Storesund, T. Gulbrandsen, G. Woien, *Acta chem. scand.*, **B37**, 187 (1983).
41. T. Gulbrandsen, P. Kolsaker, *Acta chem. scand.*, **B37**, 197 (1983).
42. T. Gulbrandsen, C. Romming, P. Kolsaker, *Acta chem. scand.*, **B37**, 203 (1983).
43. T. Gulbrandsen, P. Kolsaker, *Acta chem. scand.*, **B37**, 219 (1983).
44. D. W. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, N 4, 399 (1994).
45. K. Harano, M. Eto, K. Ono, K. Misaka, T. Hisano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2**, 299 (1993).
46. J. I. Levin, *Tetrah. Lett.*, **30**, 2355 (1989).
47. K. Sunitha, K. K. Balasubramanian, *Tetrahedron*, **43**, 3269 (1987).
48. W. Sucrow, K. Auffenberg-Weddige, K.-P. Grosz, G. Bredthauer, J. Pickardt, *Chem Ber.*, **116**, 1525 (1983).
49. S. Takano, M. Hiirama, K. Ogasawara, *Tetrah. Lett.*, **23**, 881 (1982).
50. W. Haeffliger, T. Petrzilka, *Helv. chim. acta*, **49**, 1937 (1966).
51. N. R. Campbell, J. H. Hunt, *J. Chem. Soc.*, N 9, 1176 (1947).
52. F. W. Hinrichsen, *Chem Ber.*, **37**, 1121 (1904).
53. F. W. Hinrichsen, *Ann. Chem.*, **306**, 201 (1899).
54. L. J. Haynes, J. R. Plimmer, A. H. Stauners, *J. Chem. Soc.*, N 11, 4661 (1956).
55. R. Moscheles, H. Cornelius, *Chem Ber.*, **21b**, 2603 (1888).
56. A. Loffler, F. Norris, W. Taub, *Helv. chim. acta*, **53**, 403 (1970).
57. F. B. Mallory, J. D. Roberts, *J. Amer. Chem. Soc.*, **83**, 393 (1961).
58. H. Saikachi, Y. Taniguchi, *Yakugaku Zasshi*, **88**, 1256, 1559 (1968); *Chem. Abstr.*, **70**, 37583, 77684 (1969).

59. E. Benary, *Chem Ber.*, **41**, 2399 (1908).
60. H. Matschiner, P. Gallien, H. Thom, H. Schilling, K. Trautner, Pat. 126,389 Ger. (East); *Chem. Abstr.*, **88**, 50646 (1978).
61. J. T. Baker, S. Sifniades, *J. Org. Chem.*, **44**, 2798 (1979).
62. C. G. Dave, P. R. Shah, S. P. Upadhyaya, *J. Indian Chem. Soc.*, **64**, 713 (1987).
63. K. Gewald, M. Hentschel, *J. prakt. Chem.*, **318**, 663 (1976).
64. K. H. Etzbach, Pat. 3,738,910 Ger. Offen; *Chem. Abstr.*, **112**, 22354 (1990).
65. E. Benary, *Chem Ber.*, **43**, 1943 (1910).
66. K. Gewald, *Chem Ber.*, **98**, 3571 (1978).
67. G. A. Kraus, B. Andersh, *Tetrah. Lett.*, **32**, 2189 (1991).
68. F. P. Montforts, U. M. Schwartz, P. Maib, G. Mai, *Liebigs Ann. Chem.*, N 10, 1037 (1990).
69. J.-P. Dulcere, M. Tawil, M. Santelli, *J. Org. Chem.*, **55**, 571 (1990).
70. R. Nagata, Y. Endo, K. Shudo, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 369 (1993).
71. A. Datta, H. Pa, H. Junjappa, *Synthesis*, N 7, 556 (1988).
72. A. D. Dunn, R. Norrie, *J. prakt. Chem. Chem. Ztg.*, **334**, 483 (1992).
73. J. Liebscher, M. Patzel, U. Bechstein, Pat. 235,642 Ger. (East); *Chem. Abstr.*, **106**, 156452 (1987).
74. J. Liebscher, M. Patzel, U. Bechstein, *Synthesis*, N 12, 968 (1989).
75. G. Sanve, T. S. Mansour, P. Lachance, B. Belleau, *Tetrah. Lett.*, **29**, 2295 (1988).
76. K. Peseke, R. Rodriguez, Y. Rodrigues, *Rev. Cubana Quim.*, **1**, 32 (1985).
77. K. Peseke, C. Castanedo, R. Rodriguez, Y. Rodrigues, Pat. 158,340 Ger. (East); *Chem. Abstr.*, **99**, 122284 (1983).
78. K. Peseke, H. Kelling, C. Castanedo, Pat. 159,339 Ger. (East); *Chem. Abstr.*, **99**, 53797 (1983).
79. V. A. Artyomov, V. L. Ivanov, A. M. Shestopalov, V. P. Litvinov, 12th Symposium on Chemistry of Heterocyclic Compounds and 6th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, September 1-4, 1996. Brno, Czech Republic: Abstr., 1996, 5.
80. V. L. Ivanov, V. A. Artyomov, A. M. Shestopalov, V. P. Litvinov, 12th Symposium on Chemistry of Heterocyclic Compounds and 6th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, September 1-4, 1996. Brno, Czech Republic: Abstr., 1996, 55.
81. В. Л. Иванов, В. А. Артемов, А. М. Шестопалов, В. Н. Нестеров, Ю. Т. Стручков, В. П. Литвинов, *XTC*, № 3, 413 (1996).
82. V. A. Artyomov, V. L. Ivanov, A. M. Shestopalov, V. P. Litvinov, *Tetrahedron*, **53**, 13351 (1997).
83. В. Л. Иванов, Дис. канд. хим. наук, Москва, 1997, 141 с.
84. Sasaki T., Kanematsu K., Kakehu, Ho G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, N 19, 2089 (1973).
85. K. Kurata, H. Awaya, Y. Tominaga, Y. Matsuda, G. Kobayashi, *Yakugaku Zasshi*, **98**, 631 (1978); *Chem. Abstr.*, **90**, 22892 (1979).
86. R. Grigg, P. Myers, A. Somasunderam, V. Shridharan, *Tetrahedron*, **48**, 9735 (1992).
87. W. Eberbach, B. Burchardt, *Chem Ber.*, **111**, 3665 (1978).
88. R. M. Mohareb, H. Z. Shams, M. H. Elnagdi, *Gazz. chim. ital.*, **122**, 41 (1992).
89. F. Bahlmann, *Chem Ber.*, **90**, 1519 (1957).
90. A. Loffler, R. D. Pratt, J. Pucknat, G. Gelbard, A. S. Dreiding, *Chimia*, **23**, 413 (1969).
91. T. Hudlicky, J. O. Frazier, L. D. Knart, *Tetrah. Lett.*, **26**, 3523 (1985).
92. A. Eli Borgi, M. Bellassoned, J. L. Moreau, *C. R. Acad. Sci., Ser. 2*, **307**, 1805 (1988); *Chem. Abstr.*, **111**, 77704 (1989).
93. H. Masterlerz, M. Menard, *J. Org. Chem.*, **59**, 3223 (1994).
94. K. Peseke, M. Michalik, U. Schoenhusen, *J. prakt. Chem.*, **328**, 856 (1986).
95. K. Peseke, U. Schoenhusen, Pat. 210,035 Ger. (East); *Chem. Abstr.*, **102**, 95542 (1985).
96. K. Peseke, U. Schoenhusen, Pat. 209,449 Ger. (East); *Chem. Abstr.*, **102**, 113299 (1985).
97. K. Peseke, U. Schoenhusen, I. Bohn, Pat. 209,448 Ger. (East); *Chem. Abstr.*, **102**, 62085 (1985).
98. R. M. Mohareb, N. I. Abdel-Sayed, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **57**, 1758 (1992).
99. H. Sawai, A. Nakamura, S. Sekiguchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, N 17, 1997 (1994).
100. Pat. 79 24,864 Jpn. Kokai Tokyo Koho, Beecham Group Ltd; *Chem. Abstr.*, **90**, 186778 (1979).
101. J. P. Clayton, A. W. Guest, A. W. Taylor, R. Ramage, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, N 11, 500 (1979).