

В. А. Чебанов*, С. М. Десенко

МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ С УПРАВЛЯЕМОЙ СЕЛЕКТИВНОСТЬЮ

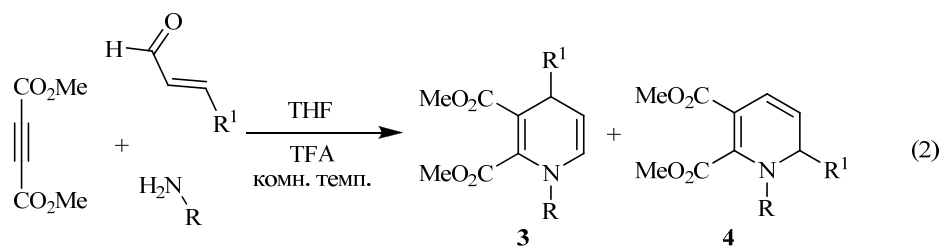
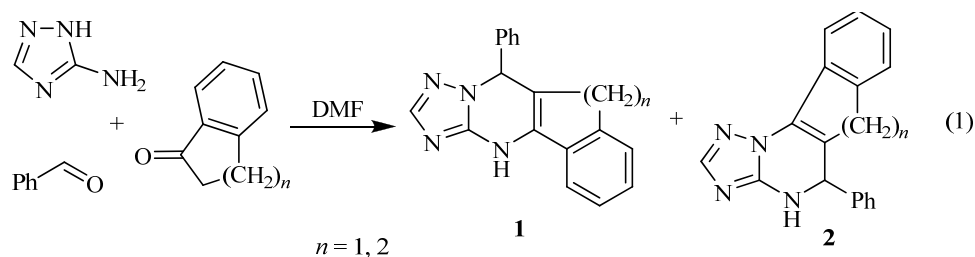
(ОБЗОР)

Обзор посвящён проблеме управления селективностью многокомпонентных гетероциклизаций. Особое внимание уделено анализу литературы за последнее десятилетие, касающейся использования неклассических методов активации химических процессов, таких как микроволновое и ультразвуковое излучение.

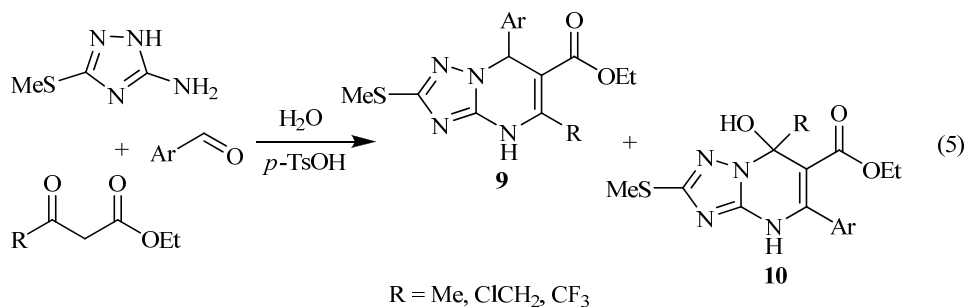
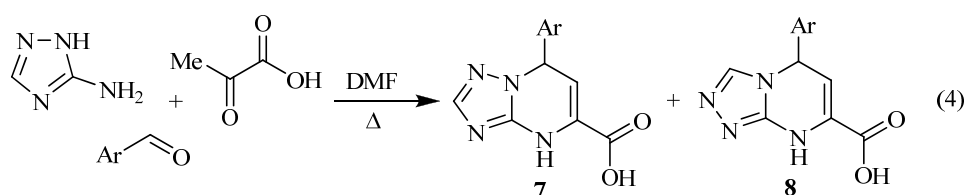
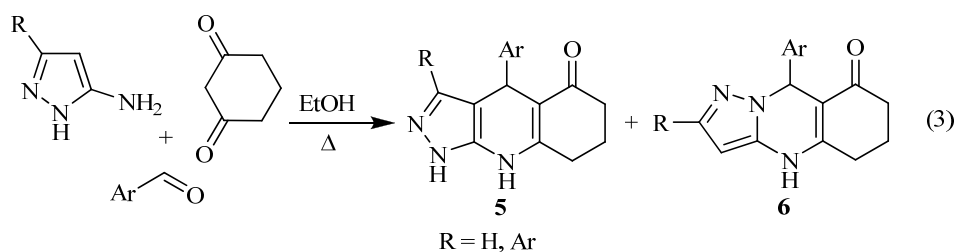
Ключевые слова: полифункциональный реагент, многокомпонентная гетероциклизация, микроволновое излучение, ультразвуковое излучение, управляемая селективность.

Одной из актуальных задач современной органической химии является создание структурно сложных органических соединений из простых субстратов [1]. Используемые при этом синтетические процедуры должны отвечать критериям экологичности, безопасности, атомной [2] и стадийной [3] эффективности. Считается, что многокомпонентные реакции хорошо соответствуют указанным требованиям и вплотную приближаются к "идеальному синтезу" [4]. Однако в последнее время наряду с такими общеизвестными преимуществами многокомпонентных реакций, как однореакторность, простота автоматизации, доступность исходных реагентов, низкий расход растворителей, на первый план выдвигается ещё одно – возможность увеличения разнообразия синтезируемых соединений [5, 6]. Это связано с тем, что многокомпонентные реакции проходят не как одноактные синхронные процессы, а в виде тандемных процессов, включающих последовательные двухкомпонентные взаимодействия. Существенным является то, что при взаимодействии одних и тех же исходных реагентов таких тандемных каскадов бывает несколько, а конечные продукты в каждом случае могут отличаться по своему строению. Например, трёхкомпонентная реакция субстратов А, В и С может протекать по нескольким путям: (А+В)+С, (В+С)+А, (А+С)+В и т. д. Всё это, в частности, приводит к тому, что на селективность многокомпонентных реакций существенное влияние оказывают такие факторы, как стехиометрическое соотношение реагентов [7] или последовательность их добавления [8]. Дополнительная неоднозначность возникает в случае применения полифункциональных исходных соединений, содержащих несколько реакционных центров, что увеличивает возможность прохождения параллельных реакций.

Все указанные выше факторы способствуют тому, что неоптимизированные с точки зрения селективности многокомпонентные реакции часто дают на выходе смеси нескольких конечных продуктов. Такая ситуация характерна и для многокомпонентных гетероциклизаций [9–18]: описаны реакции, которые могут одновременно протекать в различных направлениях, приводя к образованию смесей позиционно изомерных (реакции 1 и 2) [12–14], региоизомерных (реакции 3 и 4) [15–17] или неизомерных (реакция 5) [18] конечных гетероциклов.



$R = \text{Ph}, \text{PhCH}_2, \text{Et}, n\text{-Bu}, n\text{-C}_5\text{H}_{11}, i\text{-Bu}, i\text{-Pr}, \text{циклогексил}; R^1 = \text{Me}, \text{Ph}$



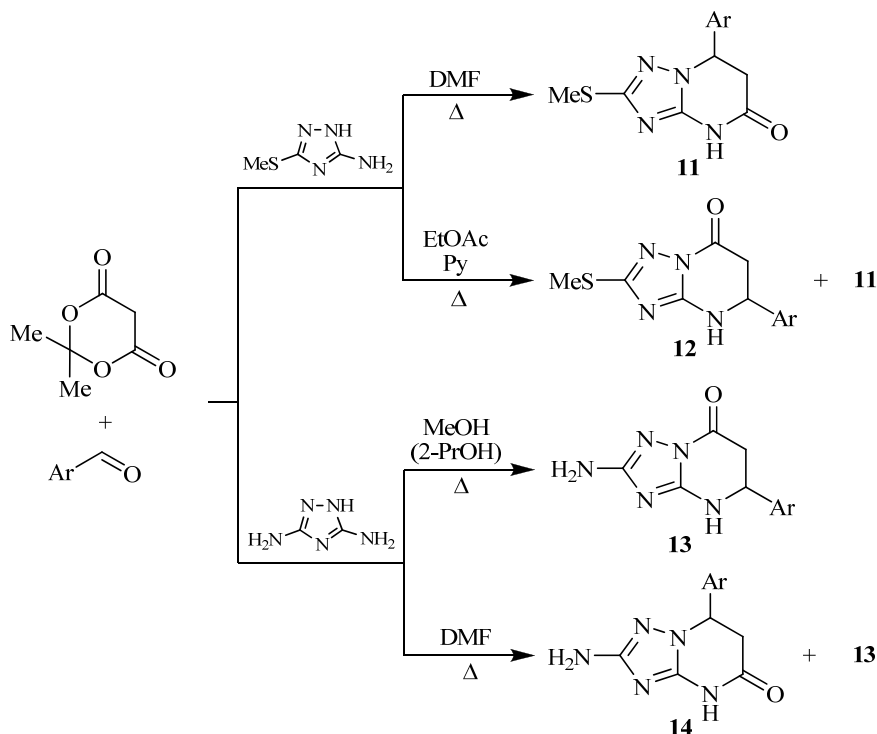
Из приведённых примеров видно, что образование смесей соединений в результате многокомпонентных реакций действительно может быть связано как с реализацией разных тандемных каскадов (реакции 1, 2, 5), так и с участием альтернативных реакционных центров (реакции 3 и 4).

С другой стороны, возможность "переключения" направленности таких взаимодействий путём либо реализации одного из каскадов, либо активации требуемого реакционного центра даёт эффективный инструмент, который позволяет целенаправленно получать несколько типов гетероциклов из оди-

наковых исходных соединений, решая таким образом проблему молекулярного разнообразия гетероциклических систем.

Основными факторами, которые эффективно влияют на прохождение реакций гетероциклизации, являются природа каталитической системы, температурный режим, структура реагирующих веществ, тип активации процесса и другие параметры. Поэтому решение проблемы "переключаемых" взаимодействий сводится к нахождению таких реакционных условий, в которых реализуется необходимое направление. Анализ литературы, посвящённой вопросу управления селективностью органических реакций, показывает, что большинство публикаций касается частных вопросов повышения энантио- и диастереоселективности [19–23], а также увеличения выходов одного из возможных продуктов взаимодействия за счёт применения новых катализаторов [23–27], ионных жидкостей [28] или неклассических методов активации (микроволновое или ультразвуковое излучение) [10, 29–34].

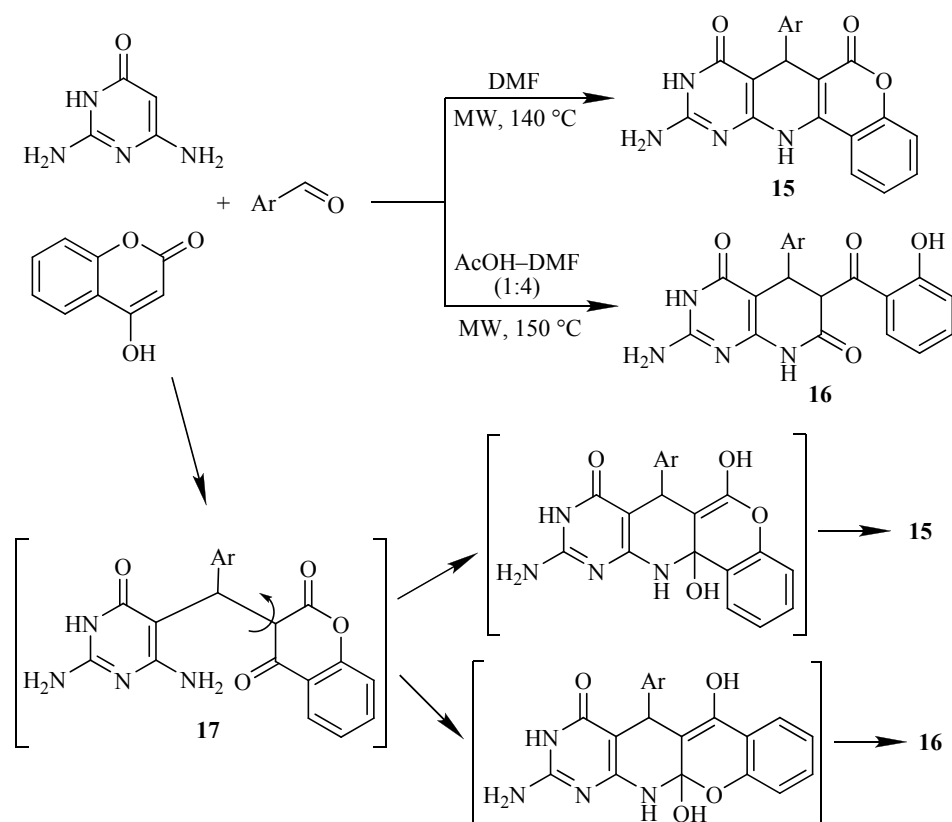
Одним из распространённых методов управления селективностью органических реакций является варьирование параметров реакционной среды: типов растворителя и катализатора. Так, Липсон с соавторами исследовали зависимость протекания многокомпонентных реакций с участием кислоты Мельдрума, ароматических альдегидов и аминокетолов от различных факторов, в том числе от природы растворителя [35–40]. Обнаружено, что взаимодействие с участием 3-амино-5-метилсульфанил-1,2,4-триазола при кипячении в системе этилацетат–пиридин протекает неселективно, приводя к двум региоизомерным триазолопиримидинонам **11** и **12**. Замена растворителя на ДМФА позволяет направить гетероциклизацию в сторону образования одного продукта реакции – соединения **11**. В случае 3,5-диамино-1,2,4-триазола наблюдаются иные закономерности – взаимодействие в ДМФА проходит по двум параллельным



направлениям с формированием смеси соединений **13** и **14**, тогда как циклизация в метилом спирте или 2-пропаноле даёт с высокой степенью селективности единственный продукт реакции **13**.

Данные взаимодействия, в строгом смысле, не являются примерами "переключаемых" многокомпонентных реакций, так как дают возможность напрямую получать в индивидуальном виде только один из продуктов. Однако существуют примеры циклизаций, в которых варьирование растворителя и/или катализатора позволяет селективно синтезировать несколько конечных соединений.

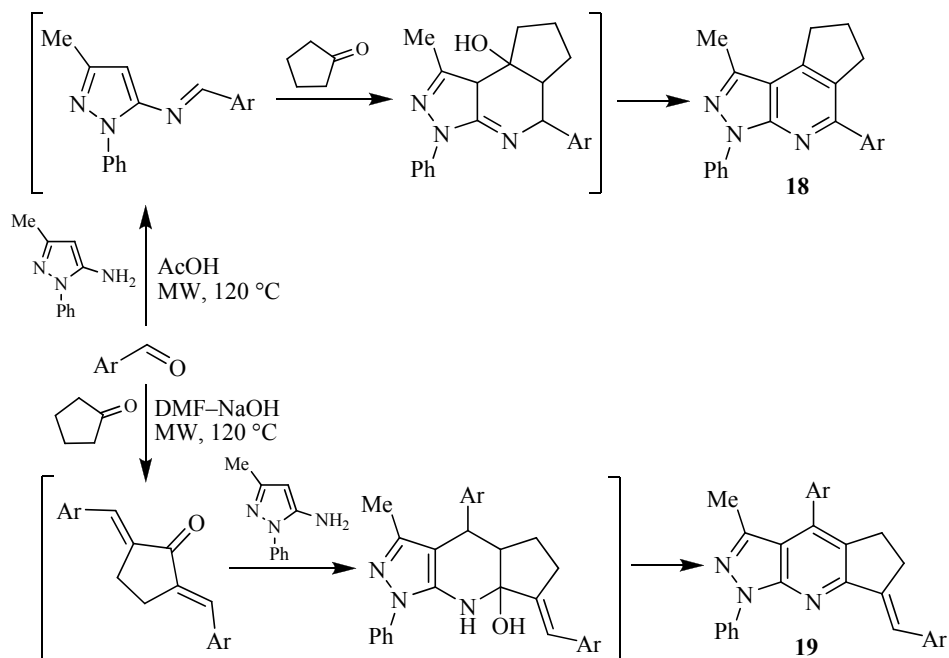
Например, трёхкомпонентная реакция 2,6-диаминопиримидин-4-она, 4-гидроксихромен-2-она и ароматических альдегидов под действием микроволнового излучения при 140 °С в ДМФА протекает с образованием хромопиридопиримидинов **15** с выходами до 96% [41]. Добавление в реагирующую смесь уксусной кислоты приводит к образованию второго гетероциклического соединения **16**, которое при соотношении AcOH–ДМФА 1:4 и температуре 150 °С становится единственным продуктом взаимодействия.



В данной реакции имеет место конкуренция реакционных центров: в обоих случаях взаимодействие проходит через формирование аддукта **17**, который далее циклизуется с участием либо карбонильной группы, образуя соединение **15**, либо лактонного фрагмента, приводя к гетероциклам **16**.

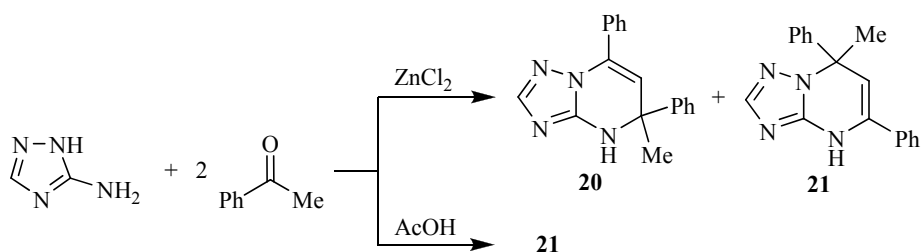
В другой своей работе Ту и соавторы [42] продемонстрировали, что варьирование кислотно-основных свойств реакционной среды изменяет последовательность элементарных стадий многокомпонентного взаимодействия аминопиразолов с циклопентаном и ароматическими альдегидами.

Это даёт возможность селективно синтезировать два класса гетероциклических соединений: реакция, проводимая под действием микроволнового излучения в уксусной кислоте, приводит к формированию пиразолопиридинов **18**, тогда как использование смеси ДМФА–NaOH изменяет направление реакции в сторону образования гетероцикла **19**.



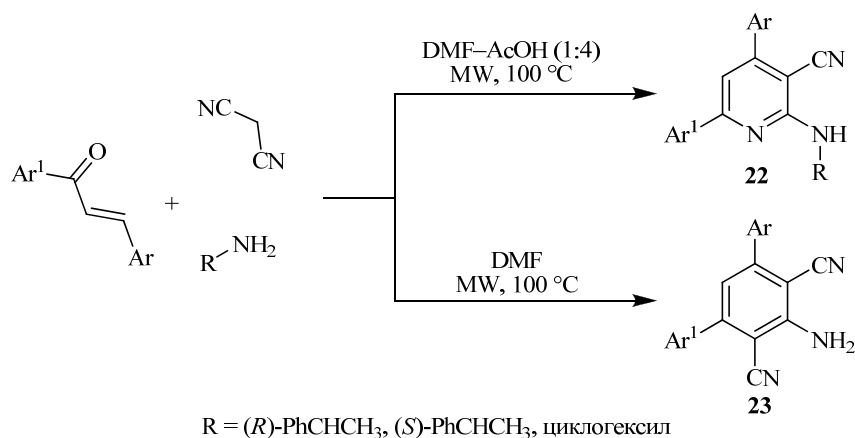
В первом случае гетероциклизация реализуется через первоначальное взаимодействие альдегида с аминопиразолом и формирование азометина, а во втором – через образование диарилденциклогексанона. То есть происходит изменение последовательности элементарных стадий с варианта (A+B)+C на (A+C)+B (участие на первой стадии второго моля альдегида, компонента A, не играет существенной роли).

Неполное "переключение" направленности трёхкомпонентной реакции двух молей ацетофенона (компоненты A и A') с 3-амино-1,2,4-триазолом (компонент B), связанное с протеканием различных каскадных процессов, показана в работах [13, 43]. Так, гетероциклизация в присутствии ZnCl₂ проходит с образованием изомерных 4,5- и 4,7-дигидротриазолопиримидинов **20** и **21** (каскады (A+B)+A' и (A+A')+B соответственно [13]), тогда как при наличии в реакционной среде уксусной или минеральных кислот реализуется только второе направление [43].



Кроме того, Ту и соавторы также показали [44], что варьирование кислотности среды может приводить и к более серьёзным изменениям в протекании

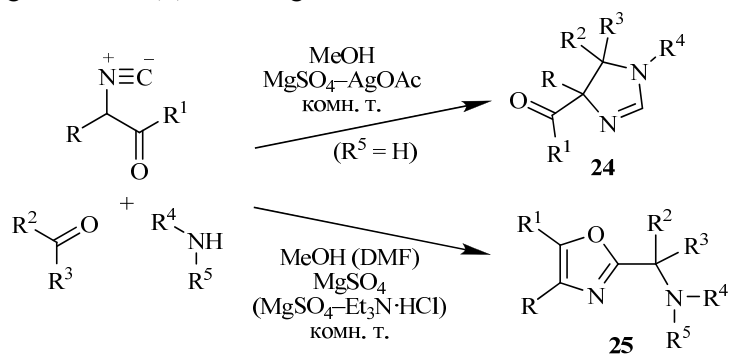
многокомпонентных реакций. Так, циклизация α,β -непредельных кетонов с малонитрилом и первичными аминами в среде ДМФА–АсОН проходит как реакция АВС типа [45] с образованием аминопиридинов **22**.



Та же реакция в чистом ДМФА протекает как АBB' циклизация с хемодифференциацией малонитрила и без участия аминного компонента, что позволяет получить анилины **23**. Аналогичный результат даёт взаимодействие непредельного кетона с двумя молями малонитрила в отсутствие амина [44].

В работе [46] показано, что варьированием катализатора или растворителя можно управлять последовательностью тандемных реакций трёхкомпонентного взаимодействия производных α -изоцианозамещённых кислот с кетонами и первичными или вторичными аминами. Циклизация амидов (R^1 = морфолин-4-ил) с ацетоном ($R^2 = R^3 = \text{Me}$) и бензиламином ($R^4 = \text{Bn}$, $R^5 = \text{H}$) в метаноле в присутствии $\text{MgSO}_4\text{-AgOAc}$ проходит с образованием имидазолинов **24**, тогда как использование каталитической смеси $\text{MgSO}_4\text{-Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ перенаправляет реакцию в сторону формирования оксазолов **25**.

Однако при попытке перенести разработанные методики на другие исходные соединения требуемой селективности авторам [46] достичь не удалось, что дало им основание искать более общий подход к управлению направленностью данной гетероциклизации. В итоге, наиболее эффективным методом синтеза соединений **24** и **25** оказалось взаимодействие эквимольного количества реагентов при комнатной температуре в системе метанол– $\text{MgSO}_4\text{-AgOAc}$ или в ДМФА– MgSO_4 , соответственно.

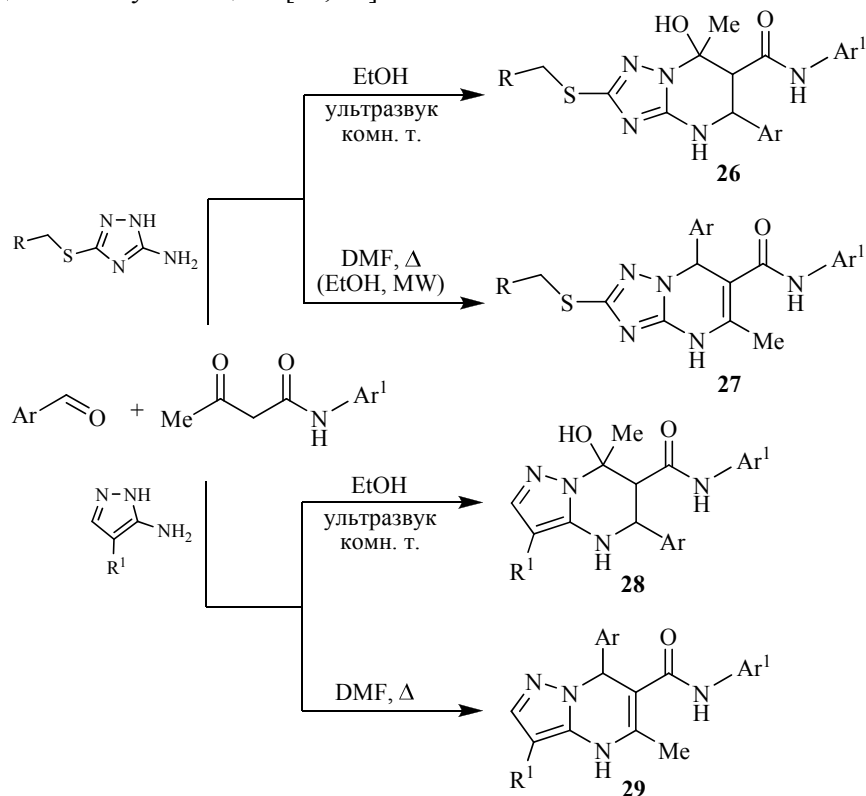


R = H, Et, Ph; R^1 = OMe, морфолин-4-ил; R^2 = Me, Et, *i*-Pr; R^3 = H, Me, Et;
 $R^2 + R^3 = \text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-}$; R^4 = H, Bn, *n*-Pr, *t*-Bu; R^5 = H; $R^4 + R^5$ = морфолин-4-ил

Для взаимодействий, которые могут протекать как под кинетическим, так и под термодинамическим контролем, одним из мощных инструментов управления их направленностью является варьирование температуры. Классический пример использования такого подхода – реакция сульфирования нафталина, проходящая либо по α - (80 °C), либо по β -положению (160 °C) [47]. Имеются и другие примеры подобных реакций [48], которые в большинстве случаев являются простыми двухкомпонентными взаимодействиями.

Однако данный подход может быть с успехом применён и для "переключения" многокомпонентных гетероциклизаций. При этом для более широкого и прецизионного изменения температурного режима в последнее время часто применяют неклассические методы активации – ультразвуковое (низкие температуры) или микроволновое (высокие температуры, в том числе выше точек кипения растворителей) излучение. Следует отметить, что некоторые авторы высказывают мнение о непосредственном влиянии микроволнового излучения на селективность органических реакций [48–50], которое, однако, опровергается в других работах [51, 52]. Примеры управляемых микроволновых реакций, обсуждаемые в данном обзоре, по нашему мнению, объясняются чисто термическими эффектами, и не требуют привлечения дополнительных теорий о нетермическом воздействии, выдвигаемых в публикациях [48–50].

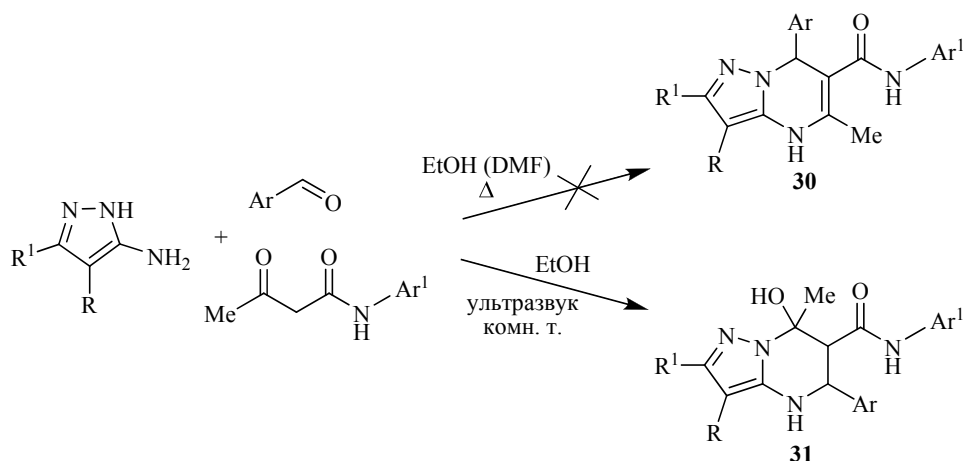
Остановимся на конкретных примерах использования варьирования температурного режима для "переключения" многокомпонентных реакций. Так, метод управления направленностью трёхкомпонентного взаимодействия амидов ацетоуксусной кислоты, аминотриазолов и ароматических альдегидов предложен в публикациях [53, 54].



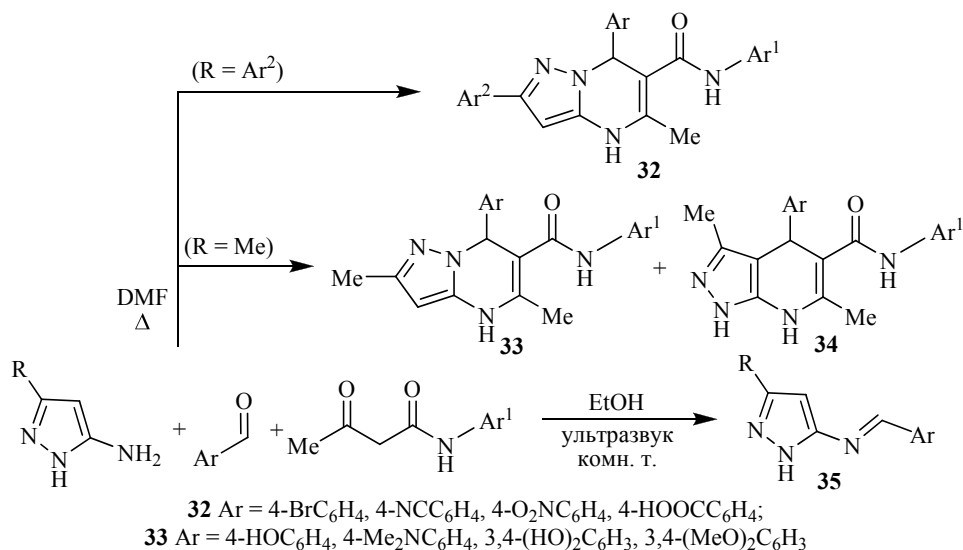
При взаимодействии этих исходных веществ возможно образование двух продуктов – триазолопиримидинов **26** и **27** (для сравнения: описанная выше аналогичная реакция, проводимая в воде в присутствии *p*-TsOH, приводит к образованию смеси гетероциклических соединений **9** и **10** [18]). Однако под действием ультразвука при комнатной температуре реализуется только кинетически контролируемое направление взаимодействия исходных реагентов, что приводит к селективному формированию тетрагидропроизводных **26** [54]. Та же реакция при кипячении в ДМФА [54] либо под действием микроволнового излучения в этаноле [53] протекает через другую, термодинамически контролируемую, последовательность стадий с образованием триазолопиримидинов **27**.

Аналогичная ситуация наблюдается в случае трёхкомпонентных реакций с участием 4-замещённых 5-аминопиразолов – при комнатной температуре единственными продуктами взаимодействия являются соединения **28**, тогда как кипячение в ДМФА позволяет селективно получать дигидропиразолопиримидины **29** [54].

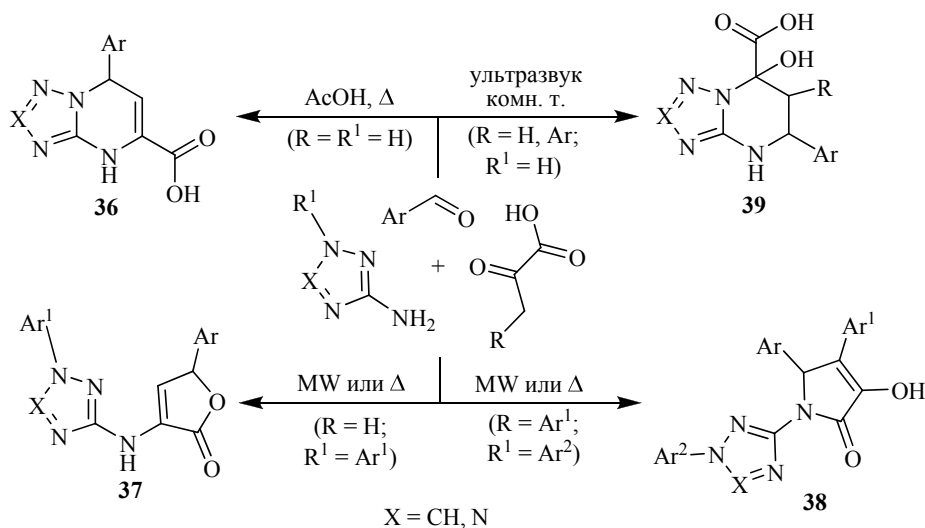
Иное прохождение реакций наблюдалось при использовании в качестве бинуклеофилов других 5-аминопиразолов. В этом случае авторам работы [54] не удалось реализовать взаимодействие при нагревании в ДМФА или этаноле, которое, предположительно, должно было приводить к образованию пиразолопиримидинов **30**. В свою очередь, гетероциклизация при комнатной температуре, как и ожидалось, позволила получить соединения **31**.



При кипячении в ДМФА направление реакции аминопиразолов с ароматическими альдегидами и амидами ацетоуксусной кислоты зависело от структурных факторов: наличие в положении 3 5-аминопиразола арильного заместителя способствовало образованию пиразолопиримидинов **32**, тогда как в случае 5-амино-3-метилпиразолов, в зависимости от электронного характера заместителей в альдегидном компоненте, были получены как пиримидины **33** (акцепторные заместители), так и пиридины **34** (донорные заместители). В условиях ультразвукового излучения при комнатной температуре амиды ацетоуксусной кислоты не вовлекались во взаимодействие, и реакция заканчивалась образованием азометинов **35** [54].

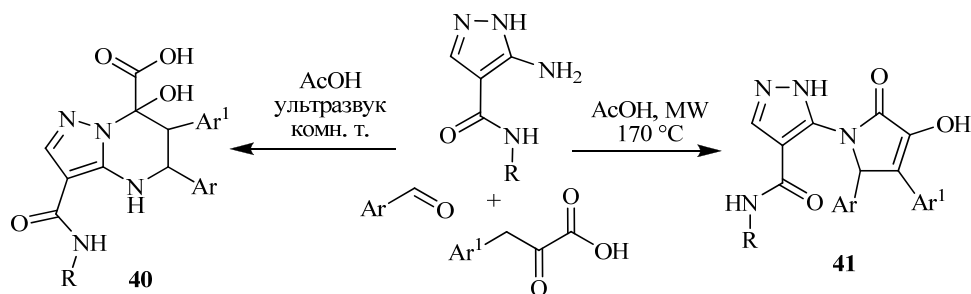


Варьирование температуры для "переключения" многокомпонентных гетероциклизаций часто используют в совокупности с изменением других реакционных параметров. Например, реакции с участием аминоазолов, пировиноградных кислот и альдегидов успешно управляются температурным режимом и структурными факторами [17, 55–59]. В частности, трёхкомпонентное взаимодействие 5-аминотетразола (X = N, R¹ = H) или 3-амино-1,2,4-триазола (X = CH, R¹ = H) с пировиноградной кислотой (R = H) и ароматическими альдегидами при нагревании в уксусной кислоте приводит к формированию дигидроазолопиримидинов **36** [17]. Введение в первое положение амино-триазола арильного заместителя (X = CH, R¹ = Ar¹) изменяет направление гетероциклизации в сторону образования триазолилфуранонов **37** [58].



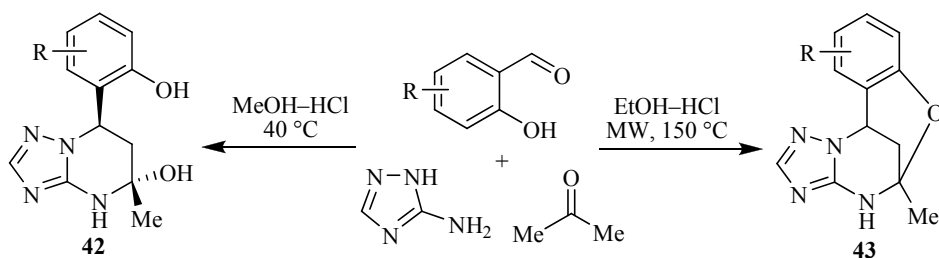
В случае арилпировиноградных кислот (R = Ar) взаимодействие с указанными аминоазолами и альдегидами при нагревании ведёт исключительно к азолиламинопирролонам **38** [56]. Наконец, трёхкомпонентная реакция исходных соединений при комнатной температуре в условиях ультразвуковой активации позволяет селективно синтезировать тетрагидроазолопиримидины **39** [54, 56].

Многокомпонентные гетероциклизации аминопиразолов, ароматических альдегидов и арилпировиноградных кислот также легко управляются температурным режимом, что позволяет целенаправленно синтезировать гетероциклы **40** или **41** [57].



Дополнительно следует отметить, что во всех случаях при нагревании (термическом или микроволновом) продукты кинетически контролируемых реакций (соединения **26**, **28**, **39** и **40**) через образование исходных соединений рециклируются в соответствующие термодинамически контролируемые соединения **27**, **29**, **36–39** и **41**. Исключение составляет тетрагидропиразолопиримидин **31**, нагревание которого в ДМФА или в уксусной кислоте приводит к его разложению [54].

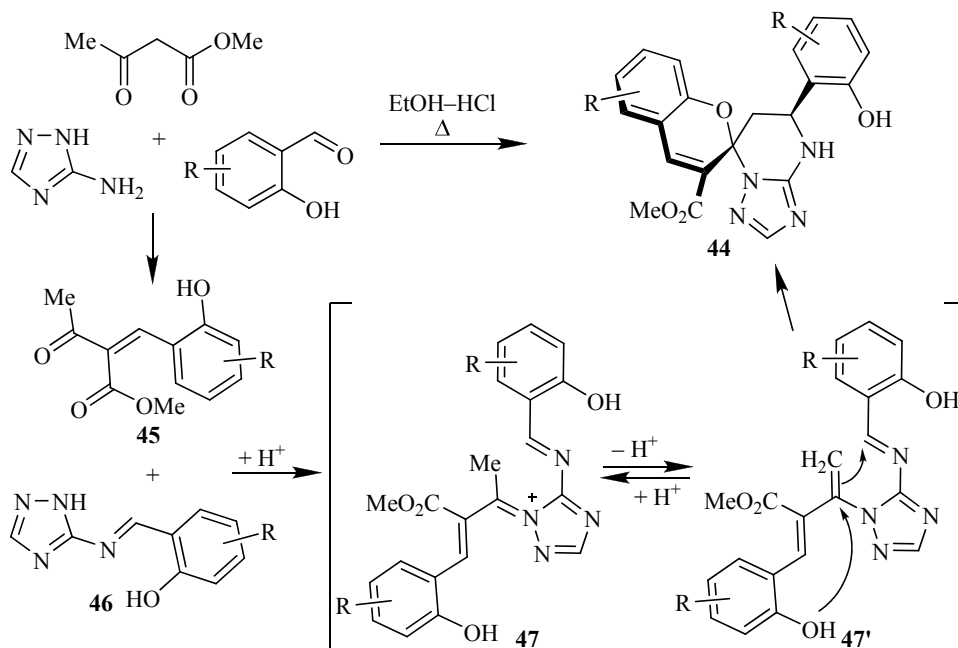
В работе [60] показана возможность изменять селективность трёхкомпонентных реакций с участием 3-амино-1,2,4-триазола, салициловых альдегидов и ацетона путём варьирования метода активации и температурного режима. Так, гетероциклизация указанных исходных соединений в метаноле в присутствии каталитических количеств соляной кислоты при 40 °C ведёт к образованию тетрагидротриазолопиримидинов **42**, тогда как взаимодействие в системе этанол–HCl при 150 °C в условиях микроволнового нагрева имеет иную направленность и позволяет селективно синтезировать каркасные соединения **43**. Как видно, в обоих случаях на начальных стадиях реализуются идентичные каскады реакций, один из которых, однако, включает ещё и стадию внутримолекулярной циклизации.



Помимо ацетона в работе [60] были также изучены и другие карбонилсодержащие СН-кислоты, например ацетоацетат, ацетоуксусный эфир и 3-ацетилдигидрофуран-2(3*H*)-он.

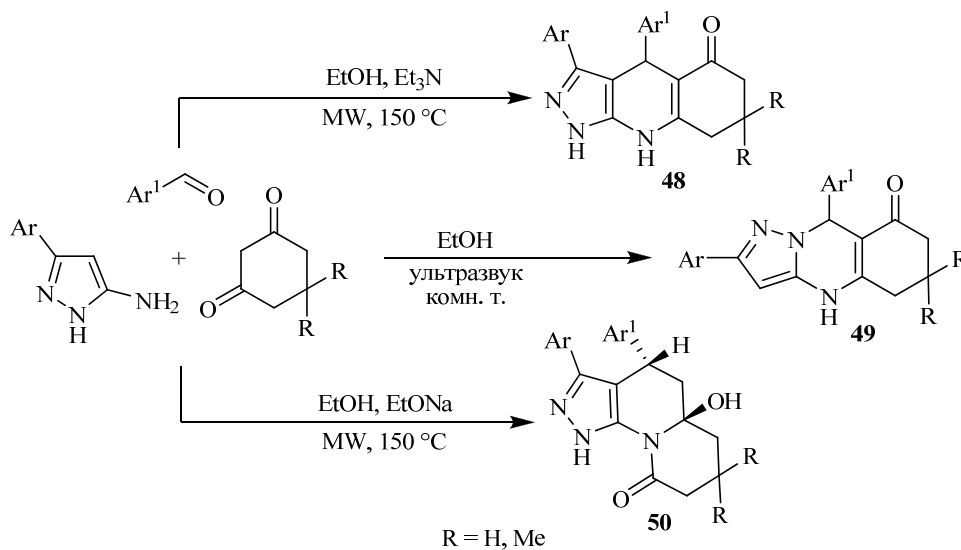
Интересный факт описали Светлик и Кеттманн в сообщении [61]: в случае трёхкомпонентного взаимодействия аминазола, салициловых альдегидов и метилового эфира ацетоуксусной кислоты при кипячении в этаноле в присутствии соляной кислоты вместо каркасных соединений **43** выделяются гетероциклы **44**, при образовании которых альдегидный компонент формирует оксапирановый, а не мостиковый фрагмент. В данном случае взаимодействие

проходит через интермедиаты **45** и **46**, которые далее образуют имин **47**, подвергающийся циклизации в спиросоединения **44**.



В работах [16, 62] показан пример использования комплексного подхода для управления направленностью гетероциклизаций с участием 5-амино-3-арилпиразолов, циклических 1,3-дикетонов и ароматических альдегидов, которые в обычных условиях, как уже было сказано выше, часто приводят к образованию смесей пиразолохинолинонов **5** и пиразолохиназолинонов **6**.

В нейтральной среде при комнатной температуре под действием ультразвукового излучения взаимодействие аминопиразолов, β -дикетонов и ароматических альдегидов протекает как кинетически контролируемая реакция с формированием дигидропиримидинового цикла (соединение **49**) [16]. При увеличении температуры контроль реакции меняется на термодинамический, что при одновременном добавлении основного катализатора (Et₃N) и исполь-

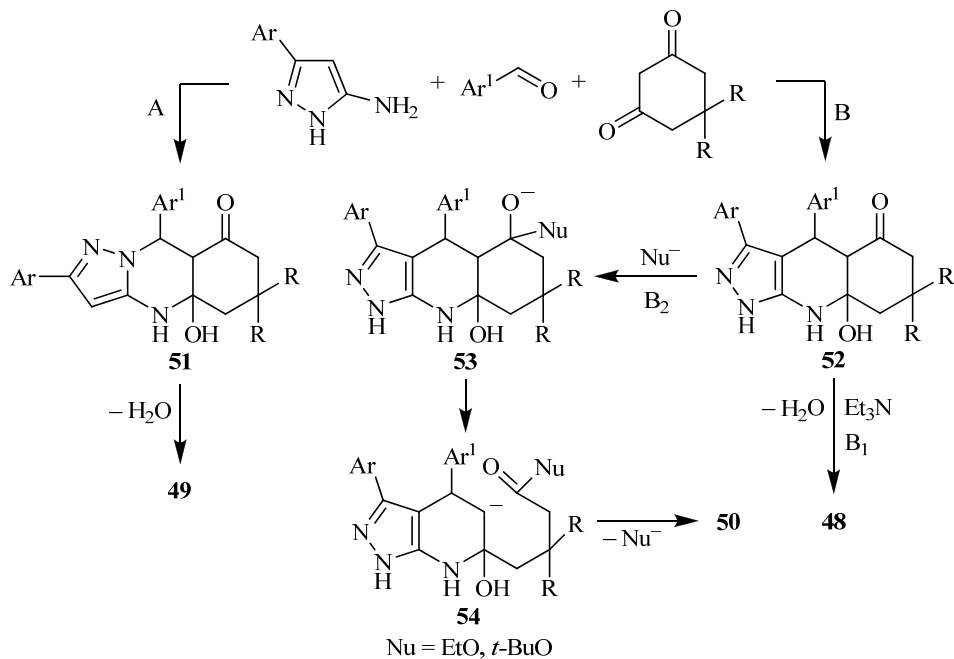


зовании микроволновой активации позволяет с выходами до 91% селективно получать пиразолопиридины **48**.

Последний метод получил дальнейшее развитие в виде экологически чистой методики синтеза соединений **48** путём взаимодействия исходных соединений в воде под действием микроволнового излучения [63].

При добавлении в реакционную среду сильных оснований, таких как EtONa или *t*-BuOK, в микроволновом поле при 150 °С реализуется новая многокомпонентная реакция, включающая раскрытие циклогексанонового цикла, перегруппировку и образование пиразолохинолизинов **50** [62]. В данном случае использование микроволнового излучения, наряду с катализатором и температурой, является одним из ключевых факторов селективности реакции, что связано с очень высокой скоростью разогрева высокополярной системы спирт-алкоголят, которая не может быть достигнута при обычном нагревании [16].

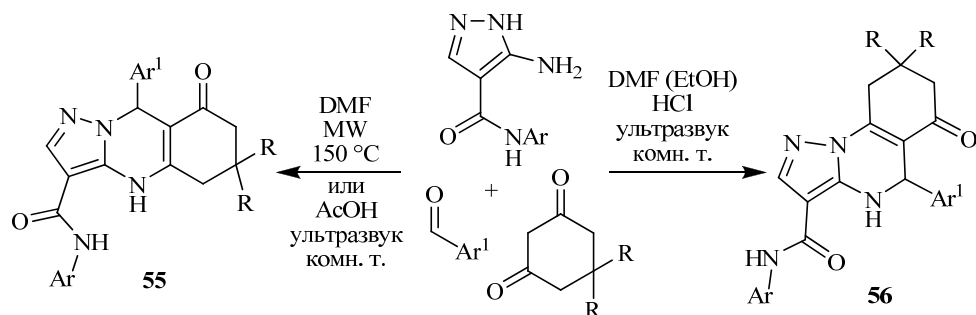
Согласно гипотезе авторов работ [16, 62] реакция при комнатной температуре проходит через образование кинетически контролируемого интермедиата **51** с последующим элиминированием воды (путь А). С другой стороны, при высоких температурах формируется термодинамически контролируемый трициклический интермедиат **52**.



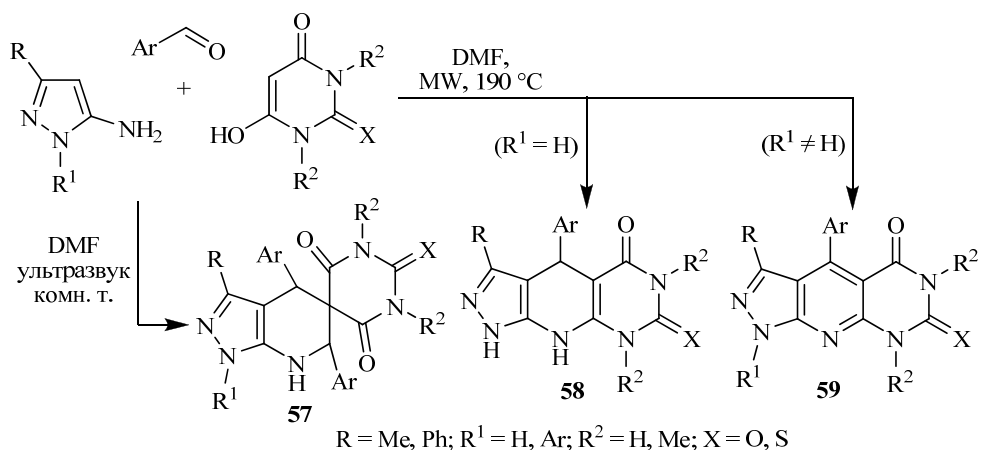
Трансформация промежуточного соединения **52** является ключевой стадией реакции, определяющей дальнейшее её прохождение либо по пути B_1 , либо B_2 . Первый из них реализуется в случае использования Et_3N , тогда как второй – только при наличии в реакционной среде сильных оснований, способных инициировать разрыв C–C связи и через интермедиаты **53** и **54** привести к образованию пиразолохинолизинов **50**.

Для аналогичной реакции 5-аминопиразола, содержащего в положении 4 карбоксамидную группу, направление гетероциклизации также "переключается" температурой и кислотностью среды [64]. Так, под действием микроволнового излучения при 150 °С в ДМФА или в условиях ультразвуку-

ковой активации при комнатной температуре в уксусной кислоте взаимодействие приводит к образованию гетероциклов **55**. Применение же в качестве реакционной среды смесей ДМФА–HCl или EtOH–HCl позволяет направить реакцию в ультразвуковом поле в сторону пиразолопиримидинов **56**.



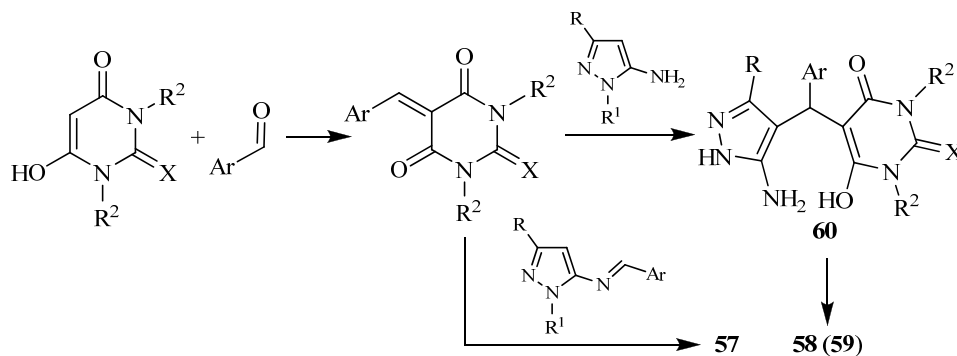
Трёхкомпонентная реакция 5-аминопиразолов, барбитуровых кислот и ароматических альдегидов в условиях микроволнового или термического нагрева в ДМФА в зависимости от природы заместителя R^1 приводит к образованию либо пиразолопиридопиримидинов **59** ($R^1 \neq H$), либо их дигидропроизводных **58** ($R^1 = H$) [65]. То же взаимодействие при комнатной температуре под действием ультразвукового излучения меняет свою направленность и проходит как четырёхкомпонентная гетероциклизация с формированием спирогетероциклов **57**.



По мнению авторов [64], обе реакции протекают через стадию образования арилиденбарбитуровой кислоты. Далее, в случае нагрева, образуется её аддукт с 5-аминопиразолом (соединение **60**), который циклизуется в пиразолопиридопиримидины **58** или **59**. Реакция при комнатной температуре включает образование ещё и азометина, реагирующего затем с арилиденбарбитуровой кислотой по механизму формальной реакции аза-Дильса–Альдера с образованием спиро соединения **57**.

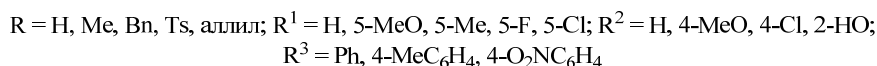
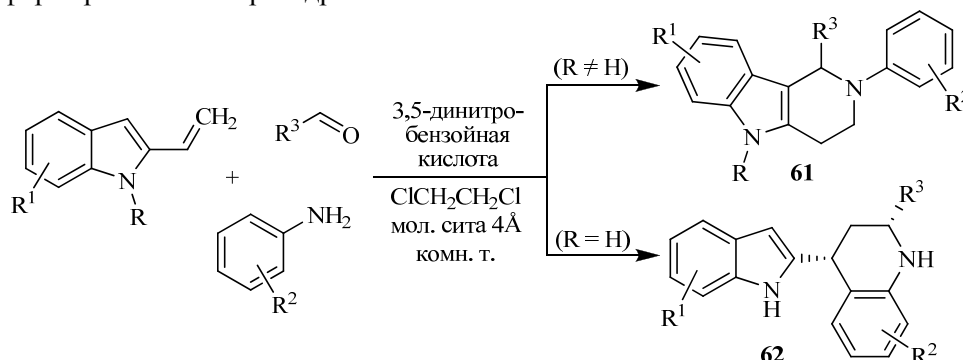
Необходимо также отметить, что аналогичные реакции не протекают при использовании в качестве аминазольного компонента 3-амино-1,2,4-триазола, 5-аминотетразола и 2-аминобензимидазола [64].

На направленность реакций гетероциклизации часто оказывают влияние структурные факторы – наличие функциональных, в том числе защитных и активирующих (деактивирующих) групп, стерические эффекты и электронный характер заместителей. Следует отметить, что применение защитных

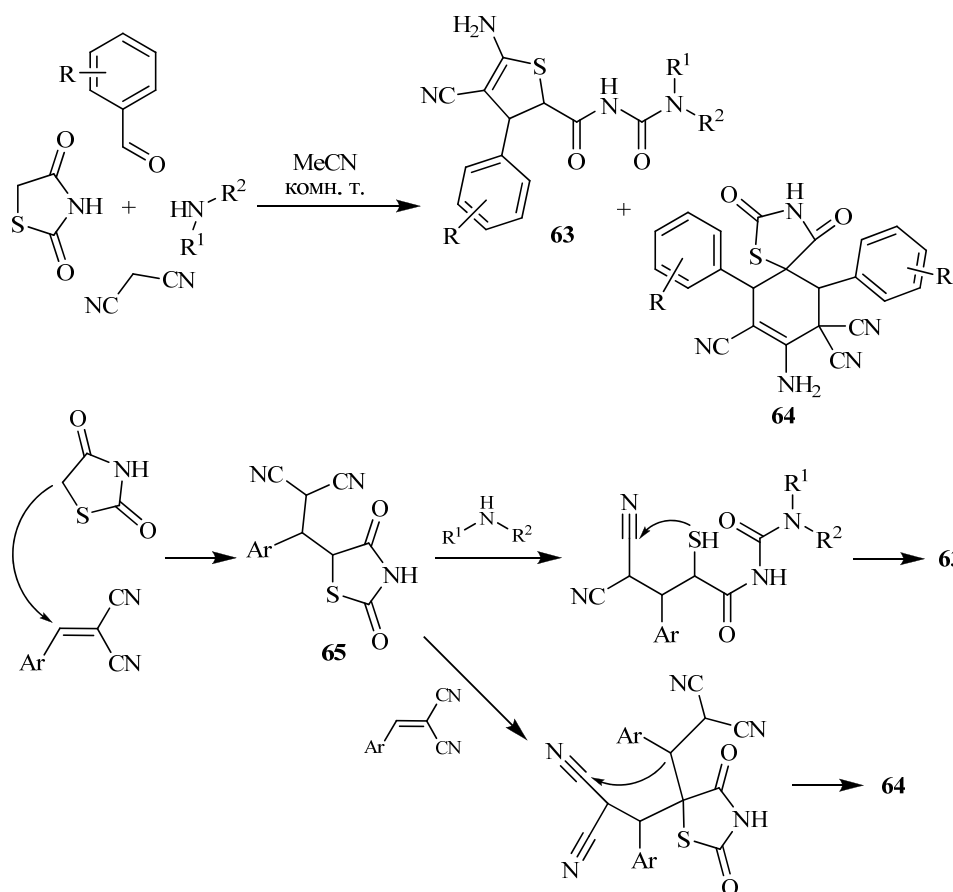


групп достаточно редко используют в многокомпонентных реакциях, так как добавление стадий их введения и снятия в значительной степени нивелирует преимущества одnoreакторных процессов.

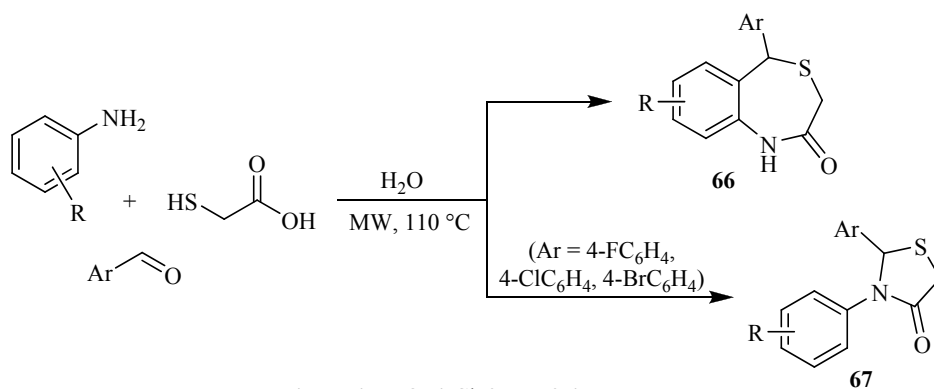
Выше нами уже упоминалось изменение направленности трёхкомпонентного взаимодействия с участием 3-амино-1,2,4-триазолов при введении заместителя в его положение 1, либо в β-положение пировиноградной кислоты. Ченг и соавторы в работе [66] также описали влияние заместителя R в 2-винилиндолах на направленность их гетероциклизации с анилинами и альдегидами. Было обнаружено, что при наличии метильного, бензильного, тозилъного либо аллильного заместителя в положении 1 2-винилиндола указанная реакция приводит к образованию тетрагидро-γ-карболинов **61**. При R = H взаимодействие проходит как инверсная реакция аза-Дильса–Альдера с формированием тетрагидрохинолинов **62**.



По мнению авторов [67], стерический фактор играет важную роль в направленности многокомпонентных циклизаций 1,3-тиазолидиндиона, малононитрила, аминов и ароматических альдегидов. В случае таких аминов, как диметиламин, пиперидин или морфолин взаимодействие приводит к дигидротиофенам **63**, тогда как введение в реакцию стерически объёмного диизопропиламина изменяет направление циклизации в сторону формирования спиро соединений **64**. Такое поведение, видимо, связано с механизмом циклизаций, проходящих через образование ключевого интермедиата **65**, который далее может либо атаковаться стерически небольшим амином по карбамидной группе с раскрытием тиазолидендионного цикла, приводя к дигидротиофенам **63**, либо реагировать со второй молекулой арилиденмалонитрила, давая в конечном итоге спираны **64**. Во втором случае вторичный амин выступает в роли катализатора.



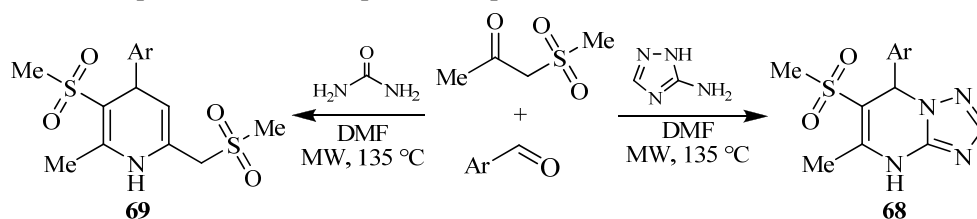
Природа заместителя в ароматических альдегидах оказывает влияние на их трёхкомпонентную циклизацию с анилинами и меркаптоуксусной кислотой [68]. В большинстве случаев единственными продуктами данной реакции являются 1,4-тиазепины **66** с выходами 90–95%.



Однако в случае 4-фтор-, 4-хлор- и 4-бромбензальдегидов взаимодействие протекает по иному механизму с образованием тиазолидинонов **67** с практически количественными выходами.

В работе [69] описана возможность "переключения" трёхкомпонентного взаимодействия ароматических альдегидов, сульфонилacetона и азотных 1,3-бинуклеофилов между двумя направлениями в зависимости от структуры

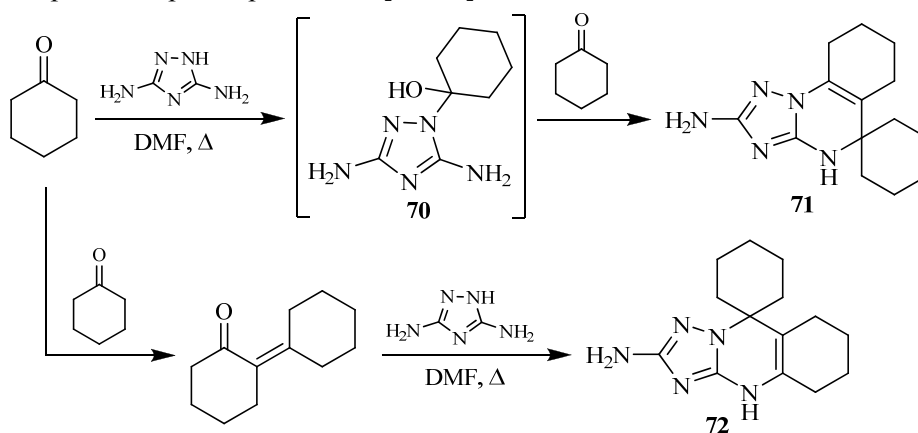
бинуклеофила. Так, в случае аминотриазола реакция под действием микроволнового излучения в ДМФА проходит подобно гетероциклизации Биджинелли с образованием дигидроазолопиримидинов **68**.



Однако использование в качестве бинуклеофила мочевины, которая является "классическим" компонентом реакции Биджинелли, неожиданно приводит к реализации не совсем обычной реакции Ганча, проходящей с хемодифференциацией кетосульфона и формированием дигидропиридинов **69**.

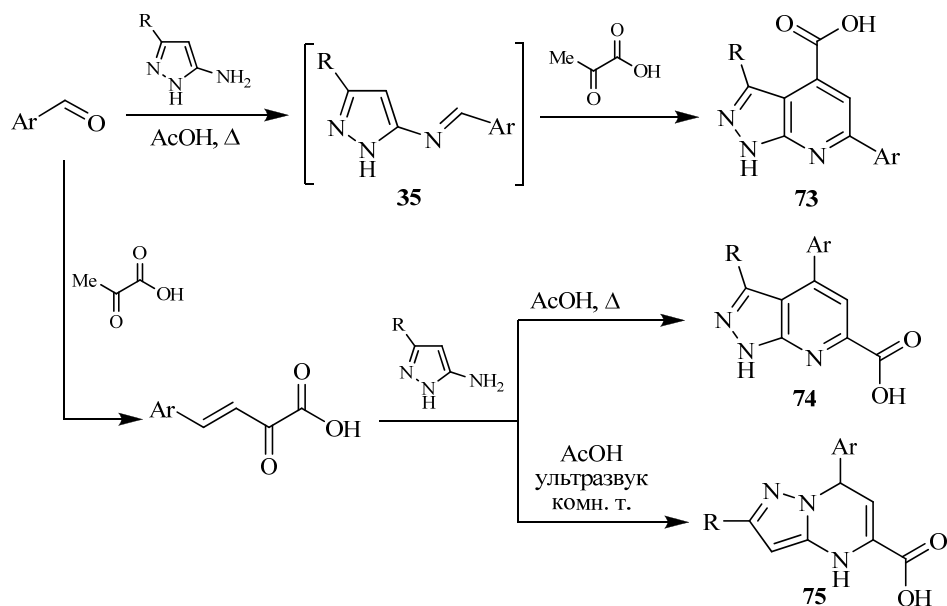
Имеются примеры управления селективностью гетероциклизаций путём перехода от многокомпонентных процедур к линейным [70], т. е. через реализацию заведомо детерминированного каскада реакций.

Так, многокомпонентное взаимодействие диаминотриазола с двумя молями циклогексанона в ДМФА проходит через образование интермедиата **70** и приводит к выделению из реакционной смеси спиросоединения **71** [71]. В данном случае реализуется последовательность стадий (A+B)+A'. Линейный вариант взаимодействия через предварительный синтез и выделение циклогексилиденциклогексанона и его последующую циклизацию с диаминотриазолом (путь (A+A')+B) позволяет селективно синтезировать позиционно изомерный спирогетероцикл **72** [71, 72].



Как уже упоминалось выше, аналогичным образом в реакции 3-амино-1,2,4-триазола с двумя молями ацетофенона путём перехода от многокомпонентной методики к линейной можно добиться изменения направления циклизации с 4,5- на 4,7-дигидротриазолопиримидины [13, 43].

Изменение позиционной направленности наблюдается и в случае гетероциклизаций с участием аминотриазола, ароматических альдегидов и пировиноградной кислоты [55]: многокомпонентное взаимодействие через промежуточный азометин **35** приводит к образованию пиразолопиримидинов **73**, тогда как линейная реакция, включающая предварительный синтез и выделение арилиденпировиноградных кислот, заканчивается формированием позиционного изомера **74**.



Кроме того, в работе [59] показано, что линейная реакция может изменять свою регионаправленность при переходе от термического нагрева к воздействию ультразвука при комнатной температуре, что позволяет синтезировать пиразолопиримидины **75**.

Таким образом, анализ существующих литературных данных показывает, что многокомпонентные реакции гетероциклизации при использовании методов управления их селективностью, среди которых варьирование природы каталитической системы, температурного режима, типа активации, структуры реагирующих веществ и других реакционных параметров, открывают широкие возможности эффективного синтеза гетероциклических систем и увеличения химического разнообразия органических соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. L. Schreiber, *Science*, **287**, 1964 (2000).
2. B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, **35**, 695 (2002).
3. P. A. Wender, G. G. Gamber, R. D. Hubbard, S. M. Pham, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 2836 (2005).
4. P. A. Wender, S. T. Handy, D. L. Wright, *Chem. Ind.*, 765 (1997).
5. E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. A. Orru, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 6234 (2011).
6. J. E. Biggs-Houck, A. Younai, J. T. Shaw, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **14**, 371 (2010).
7. F. Sha, X. Huang, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 3458 (2009).
8. Y. Suzuki, Y. Ohta, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.*, **74**, 4246 (2009).
9. N. Isambert, R. Lavilla, *Chem.-Eur. J.*, **14**, 8444 (2008).
10. A. Kruithof, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Curr. Org. Chem.*, **15**, 204 (2011).
11. V. A. Chebanov, K. A. Gura, S. M. Desenko, *Top. Heterocycl. Chem.*, **23**, 41 (2010).
12. С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Н. В. Гетманский, О. В. Шишкин, С. В. Линдеман, Ю. Т. Стручков, *XTC*, 481 (1993). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **29**, 406 (1993).]
13. K. Wermann, M. Hartmann, *Synthesis*, 189 (1991).
14. A. T. Khan, M. M. Khan, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 3455 (2011).
15. I. Drizin, M. W. Holladay, L. Yi, H. Q. Zhang, S. Gopalakrishnan, M. Gopalakrishnan, K. L. Whiteaker, S. A. Buckner, J. P. Sullivan, W. A. Carroll, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1481 (2002).

16. V. A. Chebanov, V. E. Saraev, S. M. Desenko, V. N. Chernenko, I. V. Knyazeva, U. Groth, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.*, **73**, 5110 (2008).
17. V. A. Chebanov, Ya. I. Sakhno, S. M. Desenko, S. V. Shishkina, V. I. Musatov, O. V. Shishkin, I. V. Knyazeva, *Synthesis*, 2597 (2005).
18. Q. Chen, L.-L. Jiang, C.-N. Chen, G.-F. Yang, *J. Heterocycl. Chem.*, **46**, 139 (2009).
19. M. P. Sibi, M. Liu, *Curr. Org. Chem.*, **5**, 719 (2001).
20. S. P. Flanagan, P. J. Guiry, *J. Organomet. Chem.*, **691**, 2125 (2006).
21. G. Zanoni, F. Castronovo, M. Franzini, G. Vidari, E. Giannini, *Chem. Soc. Rev.*, **32**, 115 (2003).
22. D. Bonne, Y. Coquerel, T. Constantieux, J. Rodriguez, *Tetrahedron: Asymmetry*, **21**, 1085 (2010).
23. G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 693 (2007).
24. A.-N. Alba, X. Companyo, M. Viciano, R. Rios, *Curr. Org. Chem.*, **13**, 1432 (2009).
25. R. Wohlgemuth, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **21**, 713 (2010).
26. M. A. Kolosov, V. D. Orlov, D. A. Beloborodov, V. V. Dotsenko, *Mol. Diversity*, **13**, 5 (2009).
27. D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 1095 (2007).
28. N. Isambert, M. del Mar Sanchez Duque, J.-C. Plaquevent, Y. Génisson, J. Rodriguez, T. Constantieux, *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 1347 (2011).
29. J. B. Bariwal, J. C. Trivedi, E. V. van der Eycken, *Top. Heterocycl. Chem.*, **25**, 169 (2010).
30. S. Caddick, R. Fitzmaurice, *Tetrahedron*, **65**, 3325 (2009).
31. M. C. Bagley, M. Caterina Lubinu, *Top. Heterocycl. Chem.*, **1**, 31 (2006).
32. C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 6250 (2004).
33. W. Bonrath, R. Schmidt, *Advances in Organic Synthesis*, Science, Bentham, 2005, p. 81.
34. R. Cella, H. A. Stefani, *Tetrahedron*, **65**, 2619 (2009).
35. В. В. Липсон, В. Д. Орлов, С. М. Десенко, Т. М. Карножицкая, М. Г. Широбокова, *ХГС*, 664 (1999). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **35**, 595 (1999).]
36. В. В. Липсон, В. В. Бородина, М. Г. Широбокова, *Укр. хим. журн.*, **71**, 95 (2005).
37. В. В. Липсон, С. М. Десенко, В. В. Бородина, М. Г. Широбокова, Т. М. Карножицкая, В. И. Мусатов, С. В. Кравченко, *ХГС*, 246 (2005). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **41**, 216 (2005).]
38. В. В. Липсон, В. В. Бородина, В. И. Мусатов, *Журн. орган. фарм. химии*, **4**, №1, 62 (2006).
39. В. В. Липсон, В. Д. Орлов, С. М. Десенко, С. В. Шишкина, О. В. Шишкин, М. Г. Широбокова, *ХГС*, 1190 (2000). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **36**, 1039 (2000).]
40. В. В. Липсон, С. М. Десенко, М. Г. Широбокова, О. В. Шишкин, С. В. Шишкина, *Журн. орган. химии*, **42**, 1040 (2006).
41. S. Tu, C. Li, F. Shi, D. Zhou, Q. Shao, L. Cao, B. Jiang, *Synthesis*, 369 (2008).
42. S.-L. Wang, Y.-P. Liu, B.-H. Xu, X.-H. Wang, B. Jiang, S.-J. Tu, *Tetrahedron*, **67**, 9417 (2011).
43. С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Н. В. Гетманский, О. В. Шишкин, С. В. Линдеман, Ю. Т. Стручков, *Докл. АН СССР*, **324**, 801 (1992).
44. S. Tu, B. Jiang, Y. Zhang, R. Jia, J. Zhang, C. Yao, F. Shi, *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 355 (2007).
45. D. Tejedor, F. García-Tellado, *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 484 (2007).
46. N. Elders, E. Ruijter, F. J. J. de Kanter, M. B. Groen, R. V. A. Orru, *Chem.–Eur. J.*, **14**, 4961 (2008).
47. F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*, Springer, New York, 2007, p. 285.
48. *Microwaves in Organic Synthesis*, A. Loupy (Ed.), 2nd ed., Wiley, Weinheim, 2006.
49. A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *Curr. Org. Chem.*, **8**, 903 (2004).

50. A. de la Hoz, M. P. Prieto, M. Rajzmann, A. de Cózar, A. Díaz-Ortiz, A. Moreno, F. P. Cossío, *Tetrahedron*, **64**, 8169 (2008)
51. T. Razzaq, J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.*, **73**, 6321 (2008).
52. M. A. Herrero, J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.*, **73**, 36 (2008).
53. V. A. Chebanov, E. A. Muravyova, S. M. Desenko, V. I. Musatov, I. V. Knyazeva, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.*, **8**, 427 (2006).
54. E. A. Muravyova, S. M. Desenko, R. V. Rudenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, Yu. V. Sen'ko, E. V. Vashchenko, V. A. Chebanov, *Tetrahedron*, **67**, 9389 (2011).
55. V. A. Chebanov, Ya. I. Sakhno, S. M. Desenko, V. N. Chernenko, V. I. Musatov, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, C. O. Kappe, *Tetrahedron*, **63**, 1229 (2007).
56. Ya. I. Sakhno, S. M. Desenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, D. O. Sysoyev, U. Groth, C. O. Kappe, V. A. Chebanov, *Tetrahedron*, **64**, 11041 (2008).
57. Ya. I. Sakhno, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, V. I. Musatov, E. V. Vashchenko, S. M. Desenko, V. A. Chebanov, *Mol. Diversity*, **14**, 523 (2010).
58. Ya. I. Sakhno, S. M. Desenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, V. I. Musatov, V. A. Chebanov, *Synthesis*, 1120 (2011).
59. V. A. Chebanov, Ya. I. Sakhno, S. M. Desenko, *Ultrason. Sonochem.*, **19**, 707 (2012).
60. N. Yu. Gorobets, Yu. V. Sedash, K. S. Ostras, O. V. Zaremba, S. V. Shishkina, V. N. Baumer, O. V. Shishkin, S. M. Kovalenko, S. M. Desenko, E. V. van der Eycken, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 2095 (2010).
61. J. Světlík, V. Kettmann, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 1062 (2011).
62. V. A. Chebanov, V. E. Saraev, S. M. Desenko, V. N. Chernenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, K. M. Kobzar, C. O. Kappe, *Org. Lett.*, **9**, 1691 (2007).
63. A. Yu. Andriushchenko, S. M. Desenko, V. N. Chernenko, V. A. Chebanov, *J. Heterocycl. Chem.*, **48**, 365 (2011).
64. В. Чебанов, С. Десенко, *Многокомпонентные гетероциклизации с управляемой селективностью. Реакции карбонильных соединений с азотсодержащими моно-, би- и полинуклеофилами*, LAP LAMBERT Academic Publishing, Saarbrücken, 2011.
65. E. A. Muravyova, S. V. Shishkina, V. I. Musatov, I. V. Knyazeva, O. V. Shishkin, S. M. Desenko, V. A. Chebanov, *Synthesis*, 1375 (2009).
66. H.-G. Cheng, C.-B. Chen, F. Tan, N.-J. Chang, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Eur. J. Org. Chem.*, 4976 (2010).
67. J. Sun, L.-L. Zhang, E.-Y. Xia, C.-G. Yan, *J. Org. Chem.*, **74**, 3398 (2009).
68. S.-J. Tu, X.-D. Cao, W.-J. Hao, X.-H. Zhang, S. Yan, S.-S. Wu, Z.-G. Han, F. Shi, *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 557 (2009).
69. E. S. Gladkov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina, D. Dallinger, C. O. Kappe, *Heterocycles*, **73**, 469 (2007).
70. R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.*, **29**, 123 (1996).
71. С. М. Десенко, В. Д. Орлов, X. Эстрада, *XTC*, 999 (1990). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **26**, 839 (1990).]
72. V. M. Chernyshev, D. A. Khoroshkin, A. N. Sokolov, V. A. Taranushich, E. S. Gladkov, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, S. M. Desenko, *J. Heterocycl. Chem.*, **45**, 1419 (2008).

Научно-технологический комплекс
 "Институт монокристаллов" НАН Украины,
 пр. Ленина, 60, Харьков 61001, Украина
 e-mail: chebanov@isc.kharkov.com

Поступило 21.11.2011