

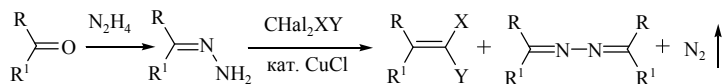
В. М. Музалевский*

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИИ НЕНАЙДЕНКО–ШАСТИНА

Рассмотрено использование реакции каталитического олефинирования (реакции Ненайденко–Шастина) в синтезе гетероциклических соединений.

Ключевые слова: галогеналкены, гетероциклические соединения, олефинирование по Ненайденко–Шастину.

Поиск новых подходов к синтезу гетероциклических соединений является одной из первостепенных задач органической химии. Гетероциклические фрагменты широко представлены как в структуре природных соединений, например в алкалоидах, нуклеиновых кислотах, так и в искусственно синтезируемых молекулах лекарственных препаратов, агрохимикатов, органических полупроводниках и др. Несмотря на простоту структуры, галогеналкены показали себя очень полезными строительными блоками при получении гетероциклических молекул. Удобным подходом к галогеналкенам, особенно функционально замещённым и фторсодержащим, является реакция каталитического олефинирования по Ненайденко–Шастину, не так давно открытая в нашей научной группе [1, 2]. Было найдено, что реакция гидразонов карбонильных соединений с полигалогеналканами в присутствии каталитических количеств CuCl и основания приводит к алкену и азину карбонильного соединения [3–15].

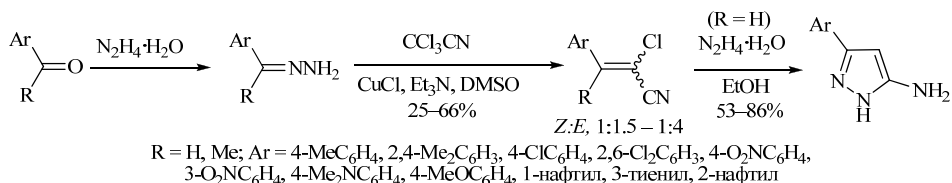


$\text{R} = \text{Ar}, \text{Alk}; \text{R}^1 = \text{Alk}, \text{H}; \text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}; \text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{H}; \text{Y} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CF}_3, \text{CF}_2\text{Cl}, \text{CF}_2\text{Br}$

Реакция Ненайденко–Шастина универсальна: область её применения охватывает алифатические, ароматические и гетероароматические альдегиды и кетоны. Варьирование структуры полигалогеналканов позволяет получать различные классы алкенов, содержащих при двойной связи атомы фтора, хлора, брома, иода, различные функциональные группы (сложноэфирная, нитрильная, альдегидная (этиленацетальная), трифторметильная и др.). Достоинством реакции каталитического олефинирования является высокая хемо- и стереоселективность, что открывает большие возможности для получения важных классов органических соединений с высокими выходами из доступных исходных веществ.

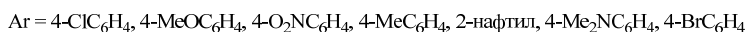
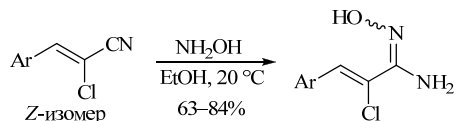
Гетероциклизации на основе нитрилов α -хлоркоричных кислот

Нитрилы α -хлоркоричных кислот могут быть легко получены с помощью реакции Ненайденко–Шастина с трихлорацетонитрилом. Превращение протекает с выходами от средних до хороших, приводя к смесям *E*- и *Z*-изомеров с преобладанием *E*-изомера [16].

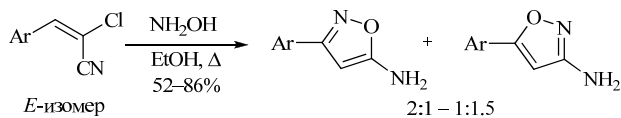


Серия полученных нитрилов α -хлоркоричных кислот ($\text{R} = \text{H}$) в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров была введена в реакцию с гидразином при кипячении в этаноле. Было показано, что в качестве единственного продукта с высокими выходами образуются 3-арил-1*H*-пиразол-5-амины. Реакция имеет общий характер, позволяя получать 3-арил-1*H*-пиразол-5-амины как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными группами в арильном заместителе [17].

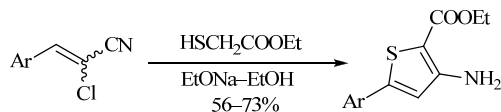
В отличие от гидразина, реакция с гидроксиламином протекает более сложным образом, и её направление определяется строением изомера исходного нитрила. Так, в случае *Z*-изомера взаимодействие легко протекает уже при комнатной температуре, приводя с высокими выходами к амидам гидроксамовых кислот [18], внутримолекулярную циклизацию которых в 5-арил-изоксазол-3-амины не удаётся провести даже при кипячении реакционной смеси в течение длительного времени.



При проведении реакции с *E*-изомерами нитрилов α -хлоркоричных кислот с гидроксиламином образуются смеси соответствующих 3-арилизоксазол-5-аминов и 5-арилизоксазол-3-аминов. Разное поведение изомеров может быть связано со стерическими причинами, а именно с экранированием цианогруппы арильным фрагментом в случае *E*-изомеров нитрилов α -хлоркоричных кислот [18].

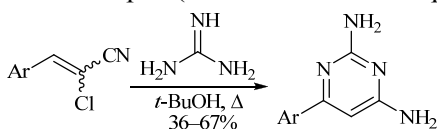


Нитрилы α -хлоркоричных кислот также были использованы в синтезе этиловых эфиров 3-амино-5-арилтиофен-2-карбоновых кислот. Реакция с этилмеркаптоацетатом, катализируемая этилатом натрия в этаноле, приводит к целевым производным тиофена с высокими выходами при комнатной температуре. Взаимодействие происходит региоселективно с образованием единственного изомера соответствующего эфира аминотиофенкарбоновой кислоты [19].



Построение шестичленного гетероцикла с использованием нитрилов α -хлоркоричных кислот также возможно. Кипячение этих нитрилов с гуанидином в *трет*-бутаноле позволяет синтезировать диаминопиримидины с выходами 36–

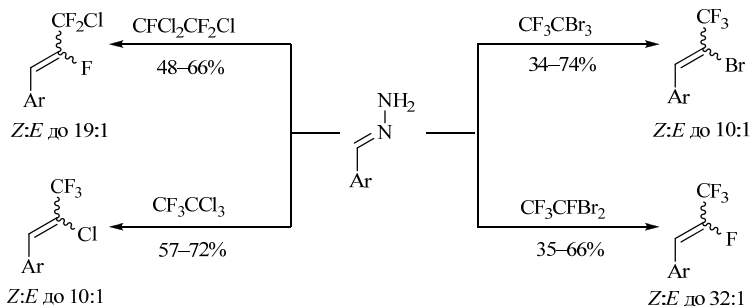
67%. При наличии донорных заместителей в ароматическом ядре (Me, OMe) исходных нитрилов время реакции значительно увеличивается по сравнению с нитрилами, имеющими акцепторные заместители (NO₂). Этот факт может объясняться влиянием соответствующего заместителя на электронную плотность у реакционных центров (C-1 и C-3 атомы нитрила) [20].



Ar = 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄, 2-нафтил, 1-нафтил, 4-MeC₆H₄

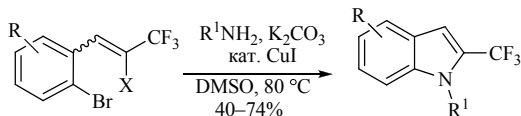
Гетероциклизации на основе β-галоген-β-трифторметилстиролов и β-фтор-β-хлордифторметилстиролов

Разработка методов селективного введения атомов фтора или фторсодержащих групп в органические молекулы остаётся актуальной задачей органической химии. Это связано с высокой физиологической активностью многих фторсодержащих соединений [21–33]. Использование фреонов в качестве олефинирующих реагентов в реакции Ненайденко–Шастина открыло возможность получения фторсодержащих алкенов различного строения. Так, на основе реакций с CF₃CBr₃, CF₃CCl₃ и CF₃CFBr₂ были разработаны эффективные стереоселективные подходы к синтезу β-бром-, β-хлор- и β-трифторметил-β-фторстиролов соответственно [34–36]. Реакцией с CFCl₂CF₂Cl получены β-фтор-β-хлордифторметилстиролы [35].



Винильный галоген в этих стирилах легко замещается под действием различных нуклеофилов [37], что открывает широкие возможности их модифицирования и использования в гетероциклизациях.

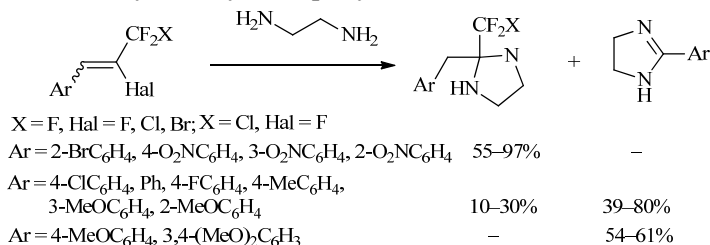
Так, двойное нуклеофильное замещение атомов галогенов алифатическими аминами в β-галоген-β-трифторметил-*o*-бромстиролах привело к производным 2-трифторметилиндола с выходами от хороших до высоких [38].



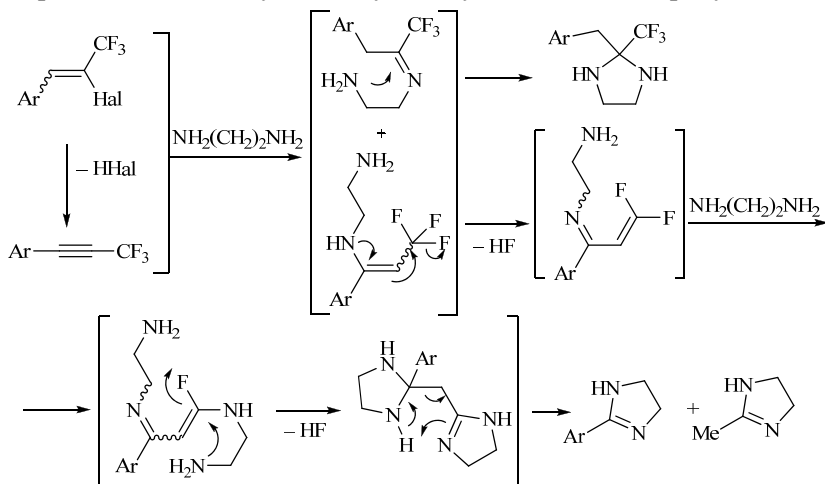
X = Cl, Br; R = H, 5-MeO, 5-EtO, 5,6,7-(MeO)₃; R¹ = *i*-Pr, Et, *n*-C₆H₁₃, Ph(CH₂)₂, 2-MeO(CH₂)₂, 3-MeO(CH₂)₃, 2-(3,4-(MeO)₂C₆H₃)(CH₂)₂, 2-(3,4-(EtO)₂C₆H₃)(CH₂)₂

Реакция фторированных стирилов с акцепторными заместителями в ароматическом ядре с этилендиамином позволила синтезировать фторированные производные имидазолидина с выходами вплоть до количественных. Однако в случае арильных заместителей с ярко выраженными донорными свойствами наблюдалась необычная фрагментация, приводящая к имидазолину, не

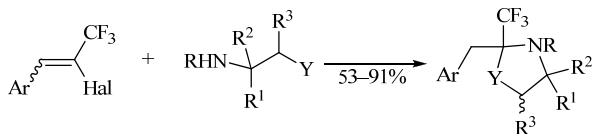
содержащим фтор. Для стиролов с арильным заместителем, не имеющих свойств сильного акцептора или донора электронов, наблюдалось образование смеси обоих упомянутых продуктов [39].



Изучение механизма этой реакции показало, что первой стадией образования имидазолинов является отщепление галогеноводорода, приводящее к ацетиленам, которые после присоединения молекулы этилендиамина претерпевают каскад превращений, завершающийся разрывом С–С связи с образованием арил- и метилимидазолинов. Принципиальным отличием механизма образования трифторметилимидазолидинов является присоединение этилендиамина на первой стадии, приводящее к имину, циклизующемуся в конечный продукт [39].

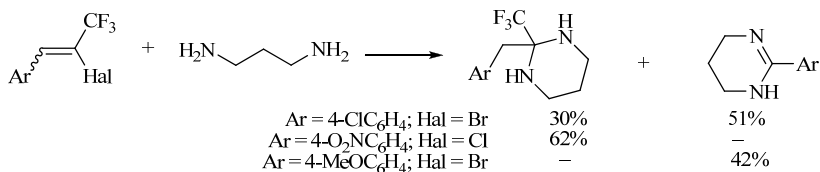


Производные этилендиамина и этаноламина также были успешно вовлечены во взаимодействие с акцепторными стиролами, приводя к фторированным производным имидазолидина и оксазолидина с хорошими выходами [39].

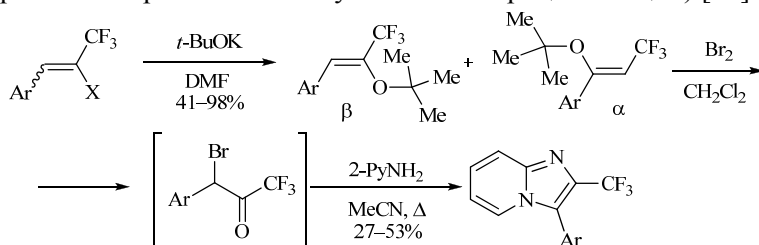


Ar = 4-O₂NC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄, 2-O₂NC₆H₄; Y = NH, O
 Аминная компонента – N-метилэтилендиамин, N,N'-димилэтилендиамин, этаноламин,
 1,2-диаминоциклогексан, 2-аминобутанол, 2-амино-2-метилпропанол

Схожим образом реакция с 1,3-диаминопропаном привела к соответствующим шестичленным гетероциклическим соединениям [39].

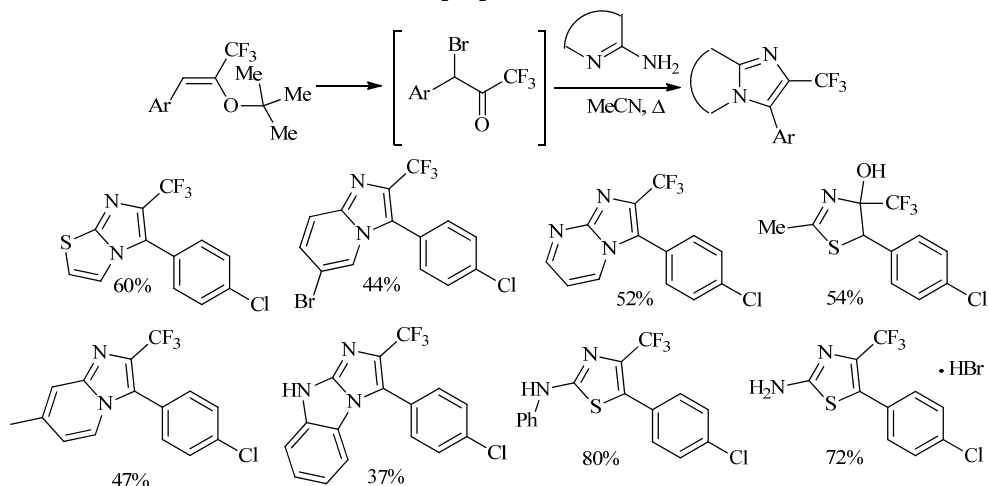


Реакция β -галоген- β -трифторметилстиролов с *tert*-бутилатом калия приводит к образованию смеси региоизомерных *tert*-бутоксистирилов, соотношение которых определяется электронными и стерическими факторами. В случае акцепторных заместителей в ароматическом ядре (нитро- и карбоксиметильная группы) или же заместителя в *орто*-положении происходит образование только β -*tert*-бутоксистирилола. Содержание примеси α -изомера максимально в случае донорных заместителей (метокси группа) в ароматическом ядре. Взаимодействие полученных *tert*-бутоксистирилов с бромом в мягких условиях сопровождается образованием бромкетонов. Кипячение последних в ацетонитриле с 2-аминопиридином привело к фторированным производным имидазопиридина со средними выходами. Несмотря на то, что некоторые исходные *tert*-бутоксистирилы использовались в виде смесей региоизомеров, конечные имидазопиридины были получены исключительно в виде одного региоизомера (возможно, что это связано с нестабильностью второго региоизомерного кетона в условиях гетероциклизации) [40].



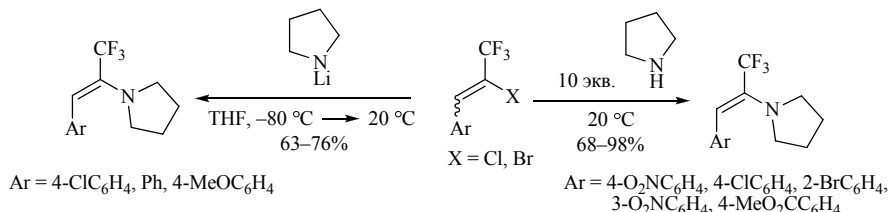
Ar = 4-O₂NC₆H₄ (53%), 4-ClC₆H₄ (52%), 4-MeOC₆H₄ (27%), 2-BrC₆H₄ (51%),
3-O₂NC₆H₄ (42%), 3-MeOC₆H₄ (51%), 2-MeOC₆H₄ (31%), Ph (46%)

Использование других бинуклеофилов позволило синтезировать широкий круг трифторметилзамещённых гетероциклических соединений – производных имидазопиридина, имидазопиридина, имидазобензимидазола, имидазотиазола, аминотиазола, метилтиазола [40].

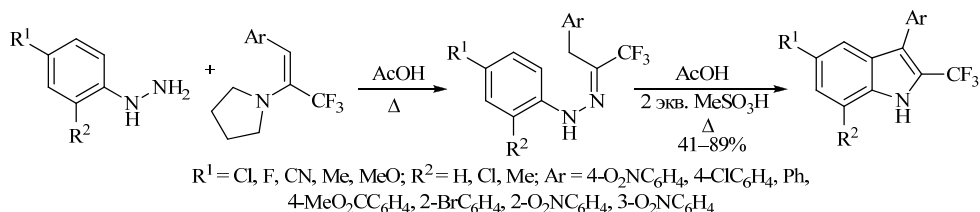


Необычный класс енаминов, содержащих при двойной связи как сильно-донорную (амино), так и сильноакцепторную (CF₃) группы, может быть получен замещением галогена на остаток пирролидина при комнатной температуре в избытке пирролидина в случае стирилов с акцепторными заместителями. Для донорных стирилов потребовалась обработка литиевой солью пирролидина в ТГФ. Во всех случаях наблюдалось образование только одного региоизомера с высоким выходом. Хотя исходные стирилы являются

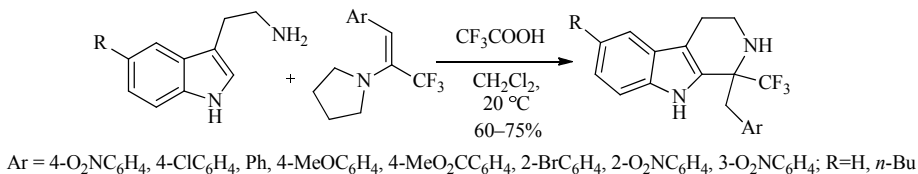
смесью *Z/E*-изомеров, трифторметиленамины, как правило, образуются в виде единственного *Z*-изомера [41].



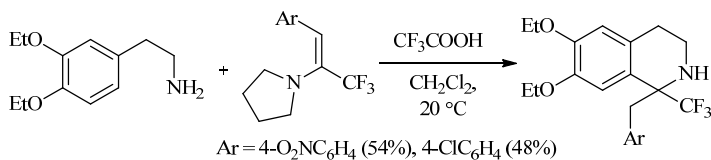
Полученные трифторметиленамины являются удобными синтетическими эквивалентами соответствующих кетонов и были успешно использованы в реакциях Фишера, Пикте–Шпенглера и Леймгрубера–Бачо. Реакция данных енаминов с арилгидразинами легко протекает при кипячении в уксусной кислоте, образующийся при этом гидразон можно выделить. При добавлении двух эквивалентов метансульфоновой кислоты и дальнейшем кипячении происходит циклизация в индол по реакции Фишера. Таким образом был получен широкий ряд 3-арил-2-трифторметилиндолов, содержащих различные комбинации акцепторных и донорных заместителей в арильном и индольном кольцах [42].

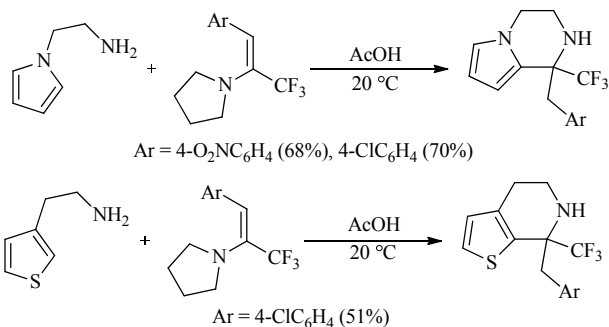


Использование трифторметиленаминов в качестве синтетических эквивалентов кетонов в условиях реакции Пикте–Шпенглера с β-арил(гетарил)-этиламинами открыло эффективный подход к получению широкого спектра фторированных гетероциклических производных. Реакцией енаминов с триптаминами в дихлорметане при комнатной температуре в присутствии трифторуксусной кислоты в качестве катализатора были получены соответствующие 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-β-карболины с высокими выходами [42].

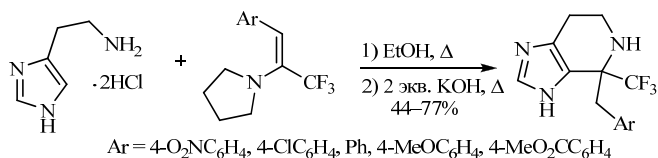


Ряд других этиламинов, содержащих активированные к электрофильной атаке арильные или гетарильные заместители, также был использован в реакциях с енаминами. Так, реакцией с 2-(3,4-диэтоксифенил)этиламином были получены производные ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с хорошими выходами [42].

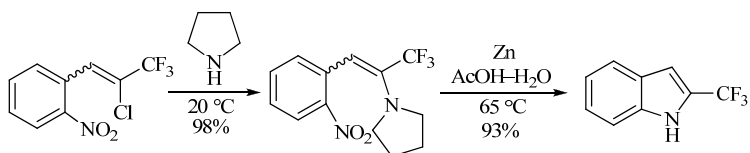




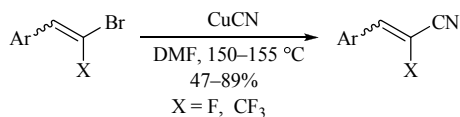
В случае дигидрохлорида гистамина реакцию проводили в два этапа. Вначале кипятили этанольный раствор дигидрохлорида гистамина и соответствующего енамина до полного исчезновения последнего. Стадию циклизации проводили в основной среде, поскольку в кислой среде активность имидазольного кольца снижается за счёт протонирования [42].



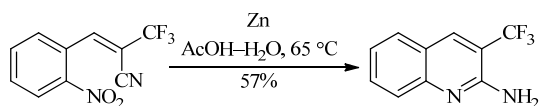
Обработка смеси изомеров енамина с нитро-группой в *орто*-положении ароматического ядра цинковой пылью в условиях синтеза индолов по Леймгруберу–Бачо привела к 2-трифторметилиндолу с почти количественным выходом. При проведении однореакторного синтеза без выделения промежуточного енамина суммарный выход для двух стадий составил 90% [43].



Бром в бромфторстиролах и трифторметилбромстиролах легко замещается на цианогруппу реакцией с цианидом меди с образованием нитрилов α -фтор- и α -трифторметилкоричных кислот [44].



В случае трифторметильного производного нитрила 2-нитрокоричной кислоты восстановлением нитрогруппы цинком с последующей внутримолекулярной циклизацией был получен 2-амино-3-трифторметилхиолин [43].



В заключение хотелось бы отметить, что реакция Ненайденко–Шастина обладает богатым потенциалом в синтезе гетероциклических соединений. Широкий спектр полученных данной реакцией легкодоступных галогеналкенов представляет большие возможности в дизайне и направленном синтезе гетероциклических производных, в том числе фторсодержащих. Так, на базе

функционально замещённых алкенов, полученных по реакции Ненайденко–Шастина, разработаны новые методы синтеза 3-арил-1*H*-пиразол-5-аминов, аминоксозолов, 2,4-диамино-6-арилпиримидинов, 3-амино-5-арилтиофен-2-карбоновых кислот. Легкость нуклеофильного замещения в β-галоген-β-трифторметилстиролах позволила синтезировать фторированные производные имидазолидина, оксазолидина, индола, а также новые удобные синтоны – трет-бутоксид(трифторметил)стиролы и трифторметиленамины, с использованием которых были синтезированы фторированные производные индола, 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-β-карболина, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиразина, 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридина, 4,5,6,7-тетрагидро-3*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридина, имидазо[1,2-*a*]пиридина, имидазо[1,2-*a*]пиримидина, имидазо[1,2-*a*]бензимидазола, имидазо[2,1-*b*]тиазола, тиазола. Стоит отметить, что синтетический потенциал реакции Ненайденко–Шастина далеко не исчерпан и работа по его изучению продолжается.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ 10-03-00897-а) и Министерства образования и науки Российской Федерации (госконтракт П962).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Шастин, В. Н. Коротченко, В. Г. Ненайденко, Е. С. Баленкова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2210 (1999).
2. A. V. Shastin, V. N. Korotchenko, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *Tetrahedron*, **56**, 6557 (2000).
3. В. Г. Ненайденко, В. Н. Коротченко, А. В. Шастин, Е. С. Баленкова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 991 (2004).
4. В. Н. Коротченко, В. Г. Ненайденко, А. В. Шастин, Е. С. Баленкова, *Успехи химии*, 1039 (2004).
5. В. Г. Ненайденко, А. В. Шастин, В. Н. Коротченко, Е. С. Баленкова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1003 (2001).
6. A. V. Shastin, V. N. Korotchenko, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *Synthesis*, 2081 (2001).
7. V. N. Korotchenko, A. V. Shastin, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 883 (2002).
8. В. Н. Коротченко, А. В. Шастин, В. Г. Ненайденко, Е. С. Баленкова, *Журн. орган. химии*, **39**, 562 (2003).
9. V. N. Korotchenko, A. V. Shastin, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 1906 (2003).
10. А. В. Шастин, В. Н. Коротченко, Г. Н. Варсеев, В. Г. Ненайденко, Е. С. Баленкова, *Журн. орган. химии*, **39**, 433 (2003).
11. V. G. Nenajdenko, A. V. Shastin, V. N. Korotchenko, G. N. Varseev, E. S. Balenkova, *Eur. J. Org. Chem.*, 302 (2003).
12. В. Г. Ненайденко, В. Н. Коротченко, А. В. Шастин, Д. А. Тюрин, Е. С. Баленкова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1740 (2003).
13. V. G. Nenajdenko, O. N. Lenkova, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, *Synthesis*, 573 (2004).
14. V. G. Nenajdenko, A. L. Reznichenko, O. N. Lenkova, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, *Synthesis*, 605 (2005).
15. A. V. Shastin, V. M. Muzalevsky, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *Mendeleev Commun.*, 179 (2006).
16. В. Г. Ненайденко, А. В. Шастин, И. В. Голубинский, О. Н. Ленкова, Е. С. Баленкова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 218 (2004).
17. В. Г. Ненайденко, И. В. Голубинский, О. Н. Ленкова, А. В. Шастин, Е. С. Баленкова, *Журн. орган. химии*, 1566 (2004).
18. В. Г. Ненайденко, И. В. Голубинский, О. Н. Ленкова, А. В. Шастин, Е. С. Баленкова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1678 (2005).

19. А. В. Шастин, И. В. Голубинский, О. Н. Ленкова, Е. С. Баленкова, В. Г. Ненайденко, *Журн. орган. химии*, 254 (2006).
20. В. Г. Ненайденко, И. В. Голубинский, О. Н. Ленкова, А. В. Шастин, Е. С. Баленкова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 249 (2005).
21. J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & Sons, Hoboken, 2008.
22. A. Tessaud, G. Haufe (Eds.), *Fluorine and Health. Molecular Imaging, Biomedical Materials and Pharmaceuticals*, Elsevier, Amsterdam, 2008.
23. P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
24. *Current Fluoroorganic Chemistry. New Synthetic Directions, Technologies, Materials, and Biological Applications*, V. A. Soloshonok, K. Mikami, T. Yamazaki, J. T. Welch, J. F. Honek (Eds.), ACS Symposium Series 949, American Chemical Society, Washington, 2006.
25. A. Gakh, K. L. Kirk, *Fluorinated Heterocycles*, Oxford University Press, Oxford, 2008.
26. V. A. Petrov, *Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry, and Applications*, John Wiley & Sons, Hoboken, 2009.
27. V. G. Nenajdenko, A. V. Sanin, E. S. Balenkova, *Molecules*, **2**, 186 (1997).
28. В. Г. Ненайденко, А. В. Санин, Е. С. Баленкова, *Успехи химии*, 483 (1999).
29. S. V. Druzhinin, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *Tetrahedron*, **63**, 7753 (2007).
30. V. M. Muzalevskiy, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, G. Haufe, V. G. Nenajdenko, *Synthesis*, **23**, 3905 (2010).
31. O. Serdyuk, A. Butin, V. Abaev, *J. Fluorine Chem.*, **131**, 296 (2010).
32. O. V. Serdyuk, A. V. Butin, V. T. Abaev, V. G. Nenajdenko, *Synthesis*, 2505 (2011).
33. V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *ARKIVOC*, i, 246 (2011).
34. V. G. Nenajdenko, G. N. Varseev, V. N. Korotchenko, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, *J. Fluorine Chem.*, **126**, 907 (2005).
35. V. N. Korotchenko, A. V. Shastin, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *Tetrahedron*, **57**, 7519 (2001).
36. A. A. Goldberg, V. M. Muzalevskiy, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *J. Fluorine Chem.*, **131**, 384 (2010).
37. V. G. Nenajdenko, V. M. Muzalevskiy, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, G. Haufe, *J. Fluorine Chem.*, **128**, 818 (2007).
38. M. G. Mokrushin, A. V. Shastin, V. M. Muzalevskiy, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *Mendeleev Commun.*, 327 (2008).
39. V. G. Nenajdenko, V. M. Muzalevskiy, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, E. V. Kondrashov, I. A. Ushakov, A. Y. Rulev, *J. Org. Chem.*, **75**, 5679 (2010).
40. V. M. Muzalevskiy, V. G. Nenajdenko, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, G. Haufe, *Synthesis*, 2249 (2009).
41. V. M. Muzalevskiy, V. G. Nenajdenko, A. Y. Rulev, I. A. Ushakov, G. V. Romanenko, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, G. Haufe, *Tetrahedron*, **65**, 6991 (2009).
42. V. M. Muzalevskiy, V. G. Nenajdenko, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, G. Haufe, *Tetrahedron*, **65**, 7553 (2009).
43. В. М. Музалевский, А. В. Шастин, Е. С. Баленкова, Г. Хауфе, В. Г. Ненайденко, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2175 (2008).
44. V. G. Nenajdenko, V. M. Muzalevskiy, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, G. Haufe, *J. Fluorine Chem.*, **128**, 818 (2007).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, 1, Москва 119991, Россия
e-mail: nen@acylium.chem.msu.ru

Поступило 27.10.2011