

Тиофен-1,1-диоксиды — уникальные строительные блоки в современном органическом синтезе и химии материалов

А.М.Моисеев, Е.С.Баленкова, В.Г.Ненайденко

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Химический факультет
119992 Москва, Ленинские горы, факс (495) 932–8846

В обзоре обобщены и систематизированы данные по методам синтеза тиофен-1,1-диоксидов, особенностям их реакционной способности и основным химическим превращениям. Особое внимание уделено современным достижениям в области химии тиофендиоксидов как с точки зрения практического использования, так и в теоретическом плане.

Библиография — 205 ссылок.

Оглавление

I. Введение	1139
II. Синтез тиофен-1,1-диоксидов	1139
III. Реакции тиофен-1,1-диоксидов	1145
IV. Области применения тиофен-1,1-диоксидов	1162
V. Теоретические расчеты	1167
VI. Заключение	1171

I. Введение

Тиофен-1,1-диоксиды — неароматические гетероциклические соединения, обладающие свойствами сопряженных акцепторных диенов. Несмотря на то что первые представители тиофендиоксидов были получены в начале XX в., интерес к ним не ослабевает. Уникальное строение наряду с высокой реакционной способностью позволяет получать на их основе различные карбо- и гетероциклические системы, поэтому данные соединения являются удобными «строительными блоками» в органическом синтезе.

К настоящему времени в литературе накоплен обширный материал по синтезу и химическим превращениям тиофен-1,1-диоксидов. Существует несколько обзорных работ,^{1–8}

которые достаточно полно охватывают период исследований с момента получения первых соединений (1915 г.) до середины 1990-х годов. В справочном издании *Science of Synthesis (Houben-Weyl)*,⁸ вышедшем в 2004 г., кратко описаны методы синтеза и некоторые химические превращения тиофендиоксидов, открытые в последние годы. Наиболее полным среди современных обзоров по этой тематике является работа Накаямы,³ опубликованная в 1999 г. в книге *Topics in Current Chemistry*. Однако начиная с 1997 г., наблюдается рост числа исследований по химии новых материалов на основе тиофендиоксидов — полупроводниковых органических транзисторов и светодиодов, которые впервые были созданы около 15 лет назад. В последнее время появились новые данные о биологической активности некоторых производных тиофен-1,1-диоксидов. Эти обстоятельства, а также то, что упомянутые выше издания труднодоступны для отечественного читателя, обусловили целесообразность написания данного обзора. Кроме того, результаты наших недавних исследований тиофендиоксидов с акцепторными заместителями наряду с классическими работами в этой области дадут наиболее полное представление о синтетическом потенциале соединений данного класса.

II. Синтез тиофен-1,1-диоксидов

Материал данного раздела систематизирован по типу реакций (схема 1). Основные методы синтеза тиофендиоксидов представляют собой четыре вида превращений: окисление соответствующих тиофенов (путь *a*), реакции присоединения–отщепления в ряду замещенных сульфенов (путь *b*), а также различные внутри- и межмолекулярные циклизации (пути *c*, *d*). Окисление тиофенов — хорошо изученный и наиболее общий способ получения тиофендиоксидов. Ранее в обзорах^{2,3,6–8} обсуждались методы окисления замещенных тиофенов, поэтому для реакций с применением тради-

А.М.Моисеев. Кандидат химических наук, научный сотрудник кафедры химии нефти и органического катализа химического факультета МГУ. Телефон (495) 939–2276, e-mail: andmo@petrol.chem.msu.ru

Область научных интересов: органический синтез, химия гетероциклических соединений, реакции циклоприсоединения.

Е.С.Баленкова. Доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник той же кафедры. Телефон (495) 939–2276, e-mail: balenkova@mail.ru

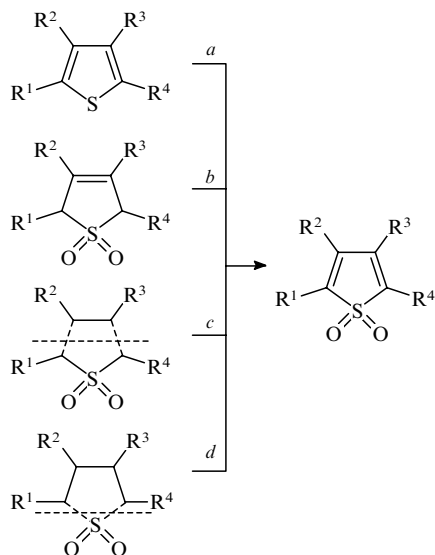
Область научных интересов: органический синтез, электрофильное присоединение и замещение, химия фторсодержащих соединений, химия гетероциклических соединений.

В.Г.Ненайденко. Доктор химических наук, профессор той же кафедры. Телефон (495) 939–2276, e-mail: nen@acylium.chem.msu.ru
Область научных интересов: органический синтез, металлокомплексный катализ, электрофильное присоединение и замещение, химия фторсодержащих соединений, химия гетероциклических соединений.

Дата поступления 21 июля 2006 г.

ционных окислителей мы ограничились приведением сводной таблицы полученных соединений со ссылками на оригинальные работы. Подробно рассмотрено применение окислителей и реагентов, открытых в последние годы. Методологии *b–d* в целях более полного представления информации о данном типе реакций рассмотрены как в классическом варианте, так и в соответствии с последними достижениями в области синтеза тиюфендиоксидов. Для специальных методов получения приведены только библиографические данные в силу их ограниченного применения.

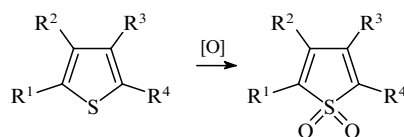
Схема 1



$R^1 - R^4 = H, Hal, Alk, Ar$ и др.

1. Окисление соответствующих тиюфенов

Органические пероксикислоты — классические реагенты окисления тиюфенов. Чаще всего для получения тиюфен-1,1-диоксидов применяли перуксусную, пербензойную и *m*-хлорпероксибензойную (МСПВА) кислоты (табл. 1).



Наиболее реакционноспособной в этом ряду окислителей является МСПВА. Например, при ее использовании удалось получить ряд стерически затрудненных ди-*трет*-бутил-, динеопентил- и диадамантилтиюфендиоксидов.^{18–22, 25} Следует отметить, что под действием МСПВА полностью галогенированные тиюфены (Cl- или Br-содержащие) со средними выходами образуют соответствующие тиюфендиоксиды,²⁸ в то время как 2,5- или 2,4-дигалогензамещенные тиюфены этим реагентом не окисляются (см. табл. 1).

Бензо[*b*]тиюфен-1,1-диоксиды — важные строительные блоки для синтеза различных биологически активных соединений — также легко получают при окислении соответствующих бензотиюфенов. Несмотря на то что в настоящее время известно большое число окислителей, для таких превращений чаще всего используют перуксусную кислоту и МСПВА.^{29–32}

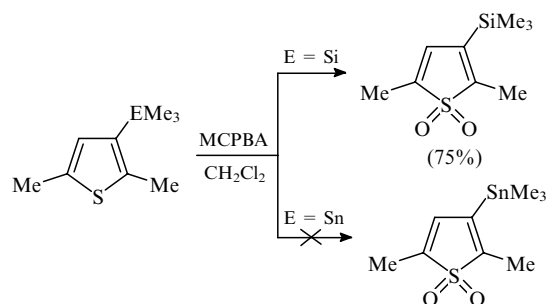
Недавно этим способом были получены^{33–35} триметилсилил- и триметилгермилпроизводные тиюфен-1,1-диоксидов — удобные исходные соединения для органического синтеза (см. разделы III и IV). Так, 2,5-диметил-3-(триметилсилил)тиюфен под действием МСПВА превращался в соответствующий тиюфендиоксид с хорошим выходом,

Таблица 1. Получение тиюфен-1,1-диоксидов с помощью классических пероксикислот.

Окислитель	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %	Ссылки
MeCO ₃ H	Me	Cl	Cl	Me	38	9
	Me	Br	Br	Me	68	10
	Ph ₂ CH	H	H	PhCH ₂	—	11
	Ph	Ph	Ph	Ph	65–100	12, 13
	4-FC ₆ H ₄	Ph	Ph	4-FC ₆ H ₄	93	14
PhCO ₃ H	H	Me	Me	H	62.5	10
	Me	H	H	Me	14	10
	H	Ph	Ph	H	40	15
	H	4-MeC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	H	34	16
	H	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	H	18	17
	Ph	H	H	Ph	31	10
	Br	Ph	Ph	H	11	10
	Ac	Ph	Ph	H	72	10
	COPh	Ph	Ph	H	48.5	10
	COPh	Ph	Ph	Ac	60	10
3-ClC ₆ H ₄ CO ₃ H	H	Bu ^t	Bu ^t	H	67	18
	Me	H	H	Me	52	19
	Me	Bu ^t	Bu ^t	Me	67	20
	Me	<i>neo</i> -C ₅ H ₁₁	<i>neo</i> -C ₅ H ₁₁	Me	87	21
	Me	1-Ad ^a	1-Ad	Me	61	22
	Et	H	H	Me	69	23, 24
	Bu ^t	H	H	Bu ^t	70	19
	Bu ^t	H	Bu ^t	H	56	19
	Bu ^t	Bu ^t	H	H	79	25
	Bu ^t	Bu ^t	Bu ^t	Bu ^t	75	26
	C _n H _{2n+1} ^b	H	H	C _n H _{2n+1}	35–51	27
	Ph	H	H	Ph	74	19
	Cl	Cl	Cl	Cl	50	28
	Br	Br	Br	Br	66	28

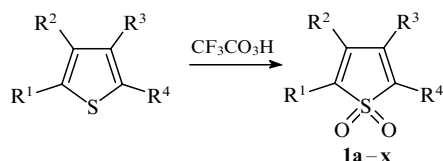
^a Ad — адамантил, ^b n = 6–11.

однако в его станильном аналоге в этих условиях происходило не окисление, а расщепление связи олово – углерод.³⁴



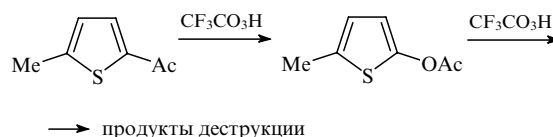
В последние годы альтернативой MCPBA является трифторпероксиуксусная кислота, получаемая обычно из 30%-ного раствора пероксида водорода и трифторуксусной кислоты или ее ангидрида. Применение данного реагента позволило существенно увеличить выходы галогенсодержащих тиофен-1,1-диоксидов по сравнению с выходами в реакциях других окислителей.^{36, 37} а также получить некоторые бензо- (см.³⁸) и дибензотиофен-1,1-диоксиды.^{39, 40}

Использование трифторпероксиуксусной кислоты в неводных условиях (приготовленной из 100%-ного H_2O_2 и трифторуксусного ангидрида) открыло путь к синтезу тиофендиоксидов, содержащих сильные электроноакцепторные заместители.⁴¹ В работе⁴² описан универсальный метод получения сульфонов **1a–x** под действием CF_3CO_3H в различных растворителях (табл. 2). Показано, что на ход реакции влияют строение исходных тиофенов и природа



растворителя. Данный способ может быть применен для окисления тиофенов как с донорными, так и с акцепторными группами.

Описанный выше метод имеет ряд ограничений. Так, тиофены, содержащие в положении 2 или 3 ацетильную группу, в этих условиях претерпевают перегруппировку Байера–Виллигера. Дальнейшее окисление образующегося ацетокситиофена избытком трифторпероксиуксусной кислоты приводит к продуктам деструкции, что, по-видимому, связано с сильной электрофильностью реагента. Кроме того, при использовании CF_3CO_3H нельзя получить моно- или 2,3-дизамещенные тиофендиоксиды.

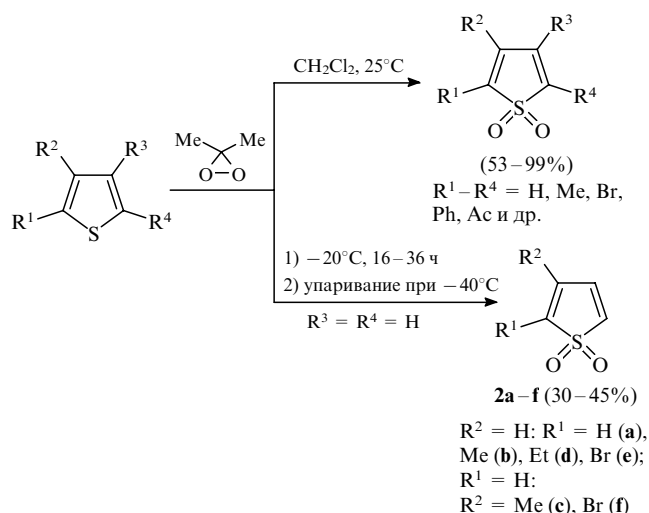


В 1990 г. Мияхара с соавт. ввели в синтетическую практику диметилдиоксиран (DMD) — циклический пероксид, позволяющий окислять замещенные тиофены в мягких условиях и с высокими выходами. Данным методом были получены тиофен-1,1-диоксиды, содержащие не только атомы галогена, но и ацетильную группу.⁴³ Тем не менее монозамещенный 2-этилтиофен в этих условиях не удалось превратить в соответствующий сульфоксид.⁴³ В более поздних работах Накаямы с соавт. было показано, что применение DMD при низких температурах может служить удобным методом получения незамещенного (**2a**)^{44, 45} и монозамещенных тиофендиоксидов **2b–f**.⁴⁶

Из-за исключительной лабильности данные соединения выделяли упариванием растворителя в вакууме и перекристаллизацией при $-40^\circ C$. Степень конверсии введенного в реакцию исходного тиофена в этих реакциях составляла $\leq 45\%$. Стоит отметить, что DMD является единственным

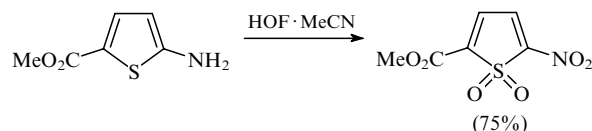
Таблица 2. Окисление замещенных тиофенов трифторпероксиуксусной кислотой.⁴²

Соединение 1	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Растворитель	Время реакции, ч	Выход, %
a	Me	H	H	Me	CH ₂ Cl ₂ , MeCN	0.15	51
b	Ph	H	Ph	H	CH ₂ Cl ₂ , MeCN	0.2	98
c	Br	H	Br	H	MeCN	2	42
d	Br	H	Br	Br	MeCN	3	85
e	Cl	Cl	Cl	Cl	MeCN	2.5	92
f	Br	Br	Br	Br	MeCN	2.5	84
g	Cl	H	Br	Cl	MeCN	3	81
h	Cl	H	H	Cl	MeCN	4	76
i	Br	H	H	Br	MeCN	4	82
j	Me	H	H	SO ₂ Me	CF ₃ CO ₂ H	4	85
k	Cl	H	H	CO ₂ Me	CF ₃ CO ₂ H	5	77
l	Br	H	H	CO ₂ Me	CF ₃ CO ₂ H	5	80
m	Cl	H	H	SO ₂ Me	CF ₃ CO ₂ H	6	66
n	Br	H	H	SO ₂ Me	CF ₃ CO ₂ H	6	77
o	Cl	H	CO ₂ H	Cl	CF ₃ CO ₂ H	4	80
p	SO ₂ Me	H	H	SO ₂ Me	CF ₃ CO ₂ H	48	85
q	H	SO ₂ Me	H	SO ₂ Me	CF ₃ CO ₂ H	48	28
r	CO ₂ Et	H	H	SO ₂ Me	CF ₃ CO ₂ H	24	51
s	SO ₂ Ph	H	H	SO ₂ Me	CF ₃ CO ₂ H	48	88
t	Me	H	H	NO ₂	CF ₃ CO ₂ H	48	41
u	Cl	H	H	NO ₂	CF ₃ CO ₂ H	72	28
v	Me	H	H	CN	CF ₃ CO ₂ H	120	69
w	H	CN	H	CN	CF ₃ CO ₂ H	120	45
x	H	NO ₂	H	NO ₂	CF ₃ CO ₂ H	120	30



реагентом, способным к селективному окислению тиофенов, не замещенных по положениям C(3)–C(4), поскольку при использовании пероксикислот или других окислителей легко протекает эпексидирование двойной связи и дальнейшее переокисление.

Авторами цикла работ, посвященных исследованиям синтетического потенциала комплекса $\text{HOF} \cdot \text{MeCN}$ (см., например,⁴⁷), был предложен метод окисления замещенных тиофенов.⁴⁸ Данный реагент, получаемый барботированием элементарного фтора в водный раствор ацетонитрила, при взаимодействии с замещенными тиофенами в мягких условиях приводил к целевым тиофендиоксидам с высокими выходами. С его использованием были получены сульфоны из 2,5-дихлор-, 2,4- и 2,5-дибромтиофенов, а также метоксикарбонильных и ацетильных производных. Являясь сильнейшим электрофильным окислителем, комплекс $\text{HOF} \cdot \text{MeCN}$ превращал 2-амино-5-метоксикарбонилтиофен в соответствующий нитротифендиоксид.⁴⁷



В последнее десятилетие поиск новых каталитических методов окисления тиофенов с использованием доступных реагентов стал актуальной задачей. Это обусловлено необходимостью повышения качества природного нефтяного сырья. Уменьшения содержания сераорганических соединений в нефтяных фракциях и моторных топливах можно достичь с помощью реакций окисления. Для исследования окислительной способности различных каталитических систем использовали в основном бензо- и дибензопроизводные тиофена, входящие в состав нефти. Были изучены комплексы переходных металлов (W, Mo, Mn, Cr, Fe) в присутствии различных окислителей (табл. 3). Количество катализатора варьировалось от 0.1 до 20 мол.%. Данные о числе оборотов катализатора (TON) представлены только в работе⁵³. Выходы в этих реакциях приближаются к 100%, однако в некоторых случаях образуются примеси соответствующих 1-оксидов.

Недавно была предложена⁵⁶ эффективная гетерогенная каталитическая система на основе Со-содержащих алюмофосфатов (или $\text{MoO}_x \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$) и Bu^tOOH как окислителя. Высокие скорости окисления 2,5-диметил-, бензо- и дибензотиофенов наблюдались при 80°C. Низкая стоимость таких катализаторов выгодно отличает данный метод в плане решения проблемы обессеривания моторных топлив.

Для окисления тиофенов успешно применялись и другие неорганические реагенты. Так, запатентован⁵⁷ метод получе-

Таблица 3. Каталитические методы окисления бензо[*b*]– и дибензотиофенов.

Катализатор, растворитель	Окислитель	Количество катализатора, мол. %	Ссылки
$[\text{Mn}^{\text{IV}}\text{Mn}^{\text{IV}}(\mu\text{-O})_3\text{L}_2](\text{PF}_6)_2$, ^a Py	H_5IO_6	0.3–1.8	49
MeReO_3 , MeCN, HClO_4	H_2O_2	3–10	50
Na_2WO_4 , PhPO_3H_2 , $[\text{Me}(n\text{-C}_8\text{H}_{17})_3\text{N}]\text{HSO}_4$	H_2O_2	0.1	51
$\text{MeReO}(\text{mtp})\text{PPh}_3$ ^b	Bu^tOOH	1–3	52
$[(\text{R}_3\text{Sn})_2\text{MoO}_4] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ^c	H_2O_2	1	53
CrO_3 , MeCN	H_5IO_6	10	54
MPcS ^d	KHSO_5	10–20	55

^a L — 1,4,7-триметил-1,4,7-триазаацетонитрил; ^b mtp — 2-(меркаптометил)тиофенол; ^c R = Me, Bu, Ph, Bn, Cy (циклогексил); ^d M = Fe, Co, Ru; PcS — сульфофталацианин.

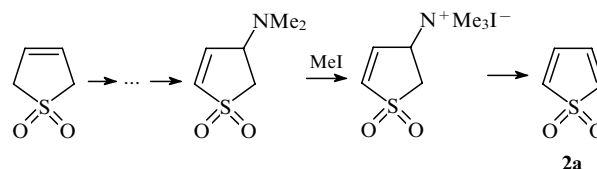
ния тиофендиоксидов и их дибензопроизводных, содержащих различные заместители (55 примеров). Окисление тиофенов проводили 30%-ным раствором пероксида водорода в присутствии оксидов ванадия и молибдена, генерируемых *in situ* при обработке соответствующих металлов H_2O_2 .

Коммерчески доступные реагенты — $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в уксусной кислоте⁵⁸ и комплекс $\text{H}_2\text{O}_2 \cdot [\text{CO}(\text{NH}_2)_2]$ в муравьиной кислоте⁵⁹ — были применены для окисления алкилзамещенных тиофенов, их бензо- и дибензоаналогов. Под действием этих окислителей соответствующие тиофендиоксиды образовывались с высокими выходами, однако тиофены, содержащие функциональные группы и атомы галогенов, в реакцию не вступали.

Анализ приведенных выше методов синтеза тиофен-1,1-диоксидов и их конденсированных производных показывает, что на данном этапе развития синтетической органической химии можно окислить тиофены, содержащие самые разные заместители. Функционализированные тиофендиоксиды получают только с использованием сильных электрофильных окислителей, таких как $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$, $\text{HOF} \cdot \text{MeCN}$ и DMD, в то время как соединения с электронодонорными алкильными, силильными и гермилными группами легко окисляются под действием МСРВА. В последние годы особое внимание уделяется разработке универсальных окислителей, способных к превращению любых, в том числе и монозамещенных, тиофенов в соответствующие сульфоны.

2. Элиминирование заместителей из производных сульфолана и сульфолена

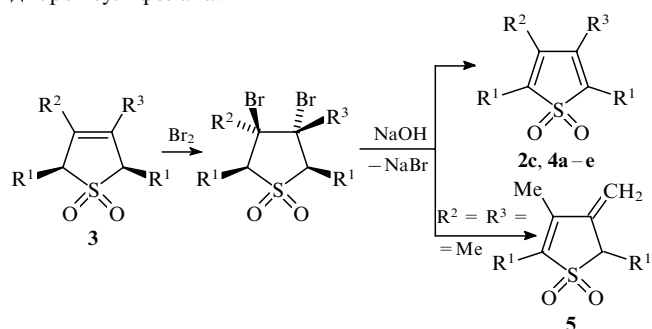
Впервые незамещенный тиофен-1,1-диоксид (**2a**) синтезировали с помощью шестистадийной последовательности превращений, включающей элиминирование по Гофману.⁶⁰



Ввиду тенденции к быстрой ди- и тримеризации соединение **2a** было получено только в виде раствора в CHCl_3 .

Позднее этот подход упростили: бромирование доступных 3-сульфоленов **3** и отщепление HBr с помощью порошка NaOH приводило к целевым тиофендиоксидам **4** в две стадии.^{61,62} Однако такой метод непригоден, если существует альтернативный путь отщепления галогеноводорода с образованием экзоциклической двойной связи или может проис-

ходить изомеризация продукта. Так, при действии NaOH на 3,4-дибром-3,4-диметилсульфолан образуется соединение **5**, содержащее *экзо*-метиленовую группу. Это направление реакции реализуется также в случае 2,3,4,5-тетраметил-3,4-дибромсульфолана.

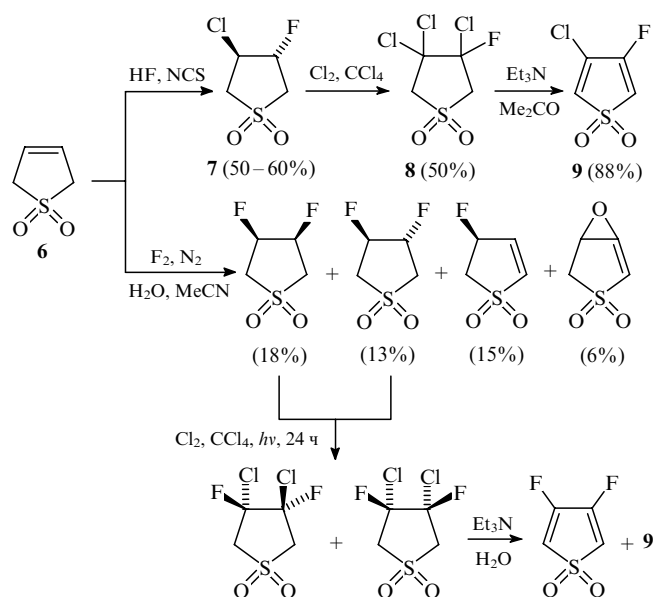


$R^1 = R^3 = \text{H}; R^2 = \text{Me}$ (**2c**), Et (**4a**), Cl (**4b**);

$R^1 = \text{H}; R^2 = R^3 = \text{Cl}$ (**4c**), Ph (**4d**); $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**4e**).

Методология галогенирования – отщепления была применена для синтеза фторосодержащих тиюфендиоксидов. Так, нагревание 3-сульфолен (**6**) с безводным HF и *N*-хлорсукцинимидом в автоклаве приводило к 3-фтор-4-хлорсульфолану (**7**), который при радикальном хлорировании превращался в 3,3,4-трихлор-4-фторсульфолан (**8**). Действие на последний триэтиламина в ацетоне дает 3-фтор-4-хлор-тиофен-1,1-диоксид (**9**) (схема 2).⁶³

Схема 2

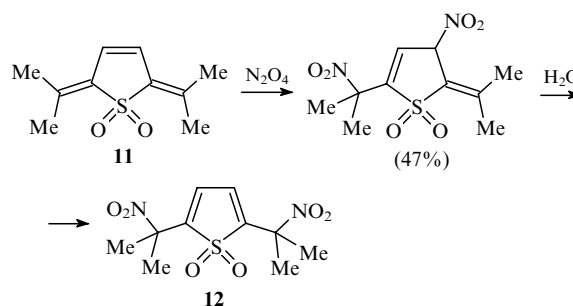


NCS — *N*-хлорсукцинимид.

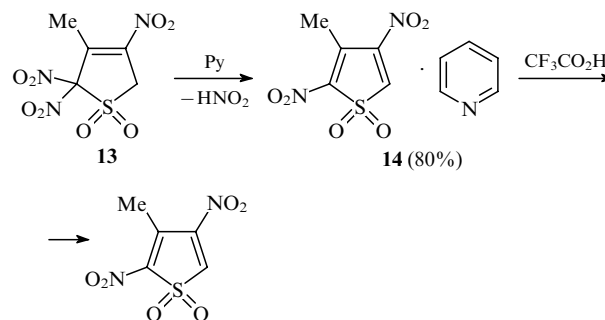
Аналогично получено дифторпроизводное **10**. В результате присоединения элементарного фтора к соединению **6** образуется смесь продуктов. Выделенные из этой смеси с помощью колоночной хроматографии *цис*- и *транс*-дифторпроизводные были введены в реакцию радикального хлорирования, в которой с выходом 68% образовались *транс*- и *цис*-изомеры (соотношение 5:1). Последующее элиминирование HCl привело к дифтортиофендиоксиду **10**.⁶⁴ На последней стадии в результате альтернативного отщепления HF возможно образование побочного продукта **9**. Данный факт был зафиксирован авторами с помощью спектроскопии ЯМР ¹H. Выход тиюфендиоксида **10** после очистки возгонкой в вакууме составил 53%.

Присоединение оксида азота(IV) к 2,5-диизопропилиден-3-сульфолену (**11**), получаемому конденсацией 3-сульфолен

(**6**) с ацетоном, после гидролиза дает 2,5-бис(1-метил-1-нитроэтил)тиофен-1,1-диоксид (**12**).⁶⁵



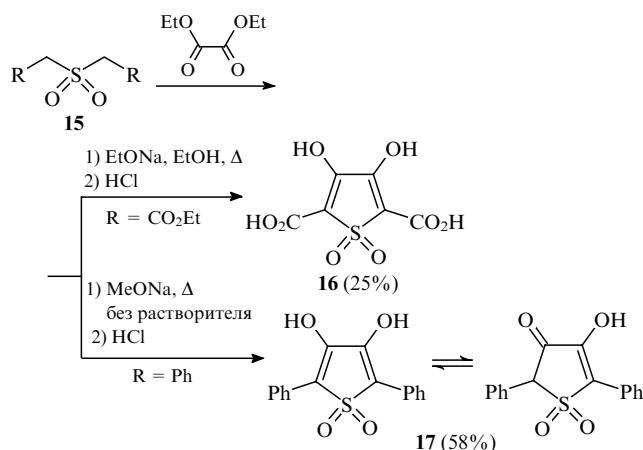
Способность тринитро-3-сульфолен **13** к легкому отщеплению азотистой кислоты под действием оснований (например, пиридина) использовали для синтеза соответствующего 2,4-динитропроизводного.^{66, 67} Конечный продукт этого превращения был выделен в виде комплекса с пиридином **14**. Были синтезированы аналогичные комплексы динитротиюфен-1,1-диоксида с пиридином-d₅ (выход 84%), 4-пиколином и хинолином (выходы 75%). Обработка комплексов типа **14** трифторуксусной кислотой приводила к свободным тиюфен-1,1-диоксидам.



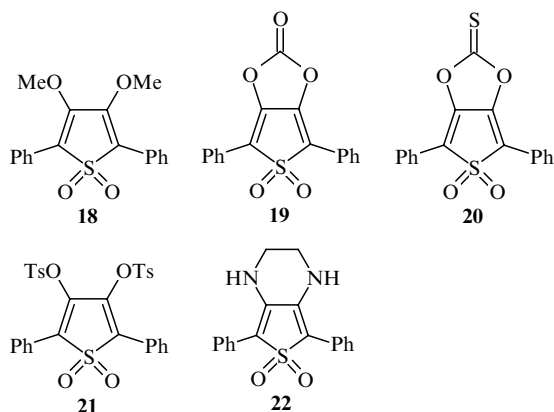
Следует отметить, что все описанные выше превращения, основанные на реакциях присоединения – отщепления в ряду сульфолен и родственных структур, как правило, многостадийны, обладают невысокой хемо- и региоселективностью, что сильно ограничивает применение этого метода в препаративных целях.

3. Методы, включающие образование цикла

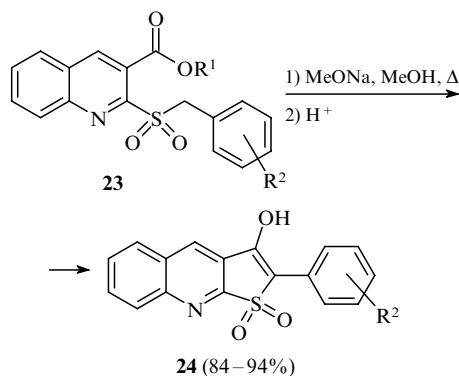
Для синтеза ряда тиюфен-1,1-диоксидов, содержащих электронодонорные заместители (амино-, алкокси- или ацилокси-группы), известны различные методы внутри- и межмолекулярных циклизаций. Так, классическая конденсация сульфонов **15** с диэтилоксалатом приводит к 3,4-дигидроксипроизводным **16** и **17**.⁶⁸ Показано,⁶⁹ что соединение **17** представляет собой равновесную таутомерную смесь.



Взаимодействие соединения **17** с диазометаном, фосгеном и его тиааналогом, *n*-толуолсульфохлоридом и этилендиамин приводит к соответствующим производным **18–22**, являющимся истинными тиофендиоксидами.^{69–71}

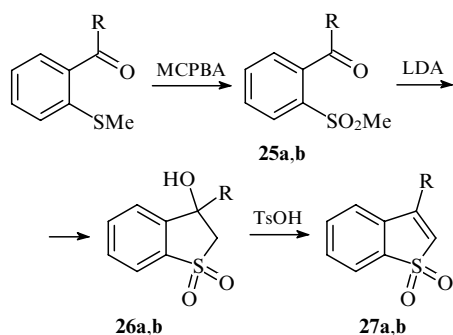


С использованием методологии, включающей внутримолекулярную конденсацию 3-карбоксихинолинов **23**, были получены трициклические гетероциклы **24** с высокими выходами.⁷²



$R^1 = \text{H, Me; } R^2 = \text{H, 4-Cl, 3-F, 4-F, 4-MeO.}$

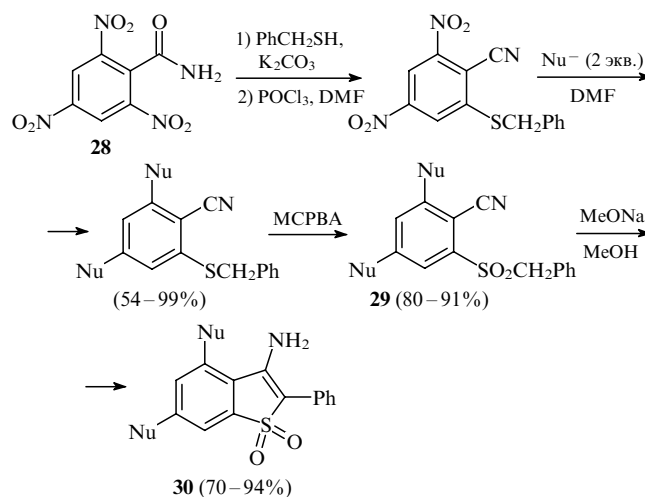
Авторы работы⁷³ применили аналогичный подход для синтеза 3-замещенных бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидов. Так, *o*-метилсульфонилпроизводные ацето- (**25a**) и бензофеноны (**25b**) при обработке литийдиизопропиламидом (LDA) циклизуются в диоксиды **26a,b**. Последующее отщепление воды под действием *n*-толуолсульфокислоты (TsOH) дает с высокими выходами соответствующие 3-метил- (**27a**) и 3-фенилбензо[*b*]тиофен-1,1-диоксиды (**27b**).



Соединение	R	Выход, %		
		25	26	27
a	Me	76	68	81
b	Ph	78	73	88

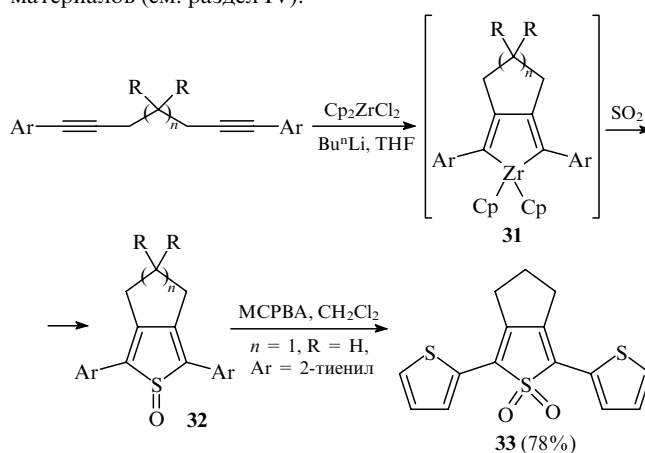
Внутримолекулярная конденсация использована также в работе⁷⁴ для синтеза функциональнозамещенных 3-амино-

бензо[*b*]тиофендиоксидов. В качестве «карбонильной компоненты» при циклизации выступает нитрильная группа. Вся цепочка превращений основана на модификации доступного 2,4,6-тринитробензамида (**28**) путем последовательной замены нитрогрупп различными O-, S- и N-нуклеофилами. На ключевой стадии синтеза соответствующий бензилсульфонилбензонитрил **29** циклизуется под действием метилата натрия, в результате образуются соединения **30**.



$\text{Nu} = \text{OMe, OPh, OCH}_2\text{CF}_3, \text{N}_3.$

Для синтеза олигомерных производных, содержащих фрагменты тиофена и тиофен-1,1-диоксида, был предложен метод, который включает реакцию диарил- α,ω -диацетиленов с циркононом, генерируемым *in situ* из дициклопентадиенилцирконийхлорида и *n*-бутиллития в ТГФ. Последующая обработка цирконийорганических интермедиатов **31** диоксидом серы приводила к соответствующим тиофен-1-оксидам **32** с выходами, близкими к количественным. Окислением оксида **32** ($n = 1, R = \text{H, Ar} = 2\text{-тиенил}$) *m*-хлорпероксибензойной кислотой синтезировали олигомер **33** с центральным тиофендиоксидным фрагментом.⁷⁵ Этот подход был применен для получения и более сложных олигомерных структур, используемых в настоящее время в химии материалов (см. раздел IV).

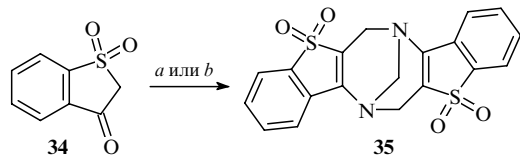


$n = 1, 2; R = \text{H, } n\text{-C}_6\text{H}_{11}; \text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-тиенил, 5-бром-2-тиенил, 2,2'-\text{бифенил-2-ил.}$

4. Специальные методы синтеза

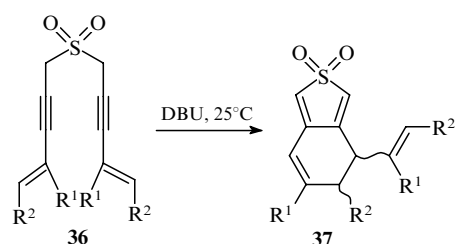
Известно несколько методик, в которых тиофен-1,1-диоксиды, их бензо- и дибензопроизводные получают в качестве промежуточных продуктов либо являются компонентами сложных смесей веществ.^{3–6} Эти превращения, как

правило, не имеют препаративного значения, поэтому ограничимся двумя примерами таких реакций, открытых в последние годы. Так, кетосульфон **34** под действием уротропина или параформа в кислой среде в присутствии ацетата аммония неожиданно конденсируется в гетероцикл **35**, содержащий два фрагмента бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида.⁷⁶



a — (CH₂)₆N₄, AcONH₄, AcOH или CF₃CO₂H;
b — (CH₂O)_{*n*}, AcONH₄, AcOH, PhMe.

Тандемная изомеризация – циклизация бис(алкенилпропаргил)сульфона **36** приводит к производному бензо[*c*]тиофен-1,1-диоксида **37**.⁷⁷



$R^1 = R^2 = (CH=CH)_2$; $R^1 = Me$, $R^2 = H$; $R^1 = R^2 = (CH_2)_4$;
 DBU — 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен.

III. Реакции тиофен-1,1-диоксидов

Неароматический характер тиофен-1,1-диоксидов обуславливает их уникальные свойства. Циклическая диеновая система, связанная с SO₂-группой, проявляет высокую активность как в процессах циклоприсоединения, так и при взаимодействии с нуклеофилами. Кроме того, наличие винилсульфонового фрагмента в структуре тиофендиоксидов дает возможность для осуществления таких реакций, как СН-депротонирование, окисление и гидроксильрование по двойной связи, раскрытие цикла с элиминированием SO₂ и других нуклеофильных и электрофильных превращений. Все эти реакции наглядно демонстрируют огромный синтетический потенциал соединений данного класса и делают тиофендиоксиды удобными синтонами для формирования различных карбо- и гетероциклических структур.

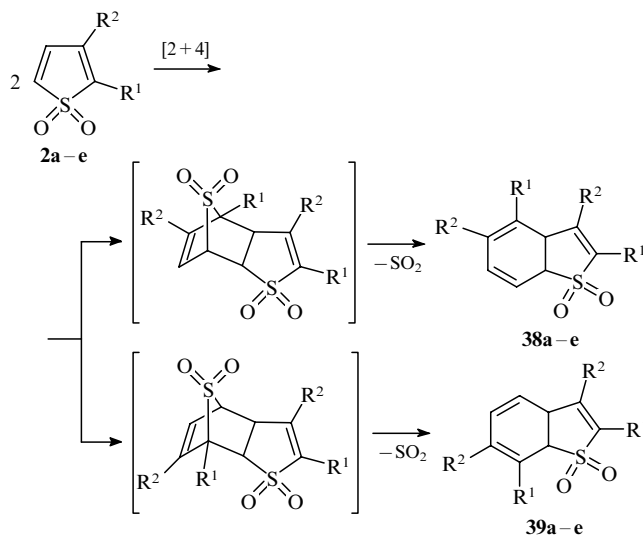
1. Реакции циклоприсоединения

а. Образование димеров и тримеров

Тиофен-1,1-диоксиды способны к [2+4]-димеризации, в которой одна молекула выступает в качестве диенофила, а другая — в качестве диена. Незамещенный и монозамещенные тиофендиоксиды подвергаются спонтанной димеризации даже при низких температурах, именно поэтому долгое время такие соединения не выделяли, а получали только в виде разбавленных растворов. Термически более стабильные 3,4- и 2,5-дизамещенные, а также тетразамещенные тиофендиоксиды, их бензо- и дибензоаналоги образуют [2+4]-димеры при высоких температурах. Димеризация [2+2]-типа характерна для бензо[*b*]тиофендиоксидов при облучении видимым или ультрафиолетовым светом.

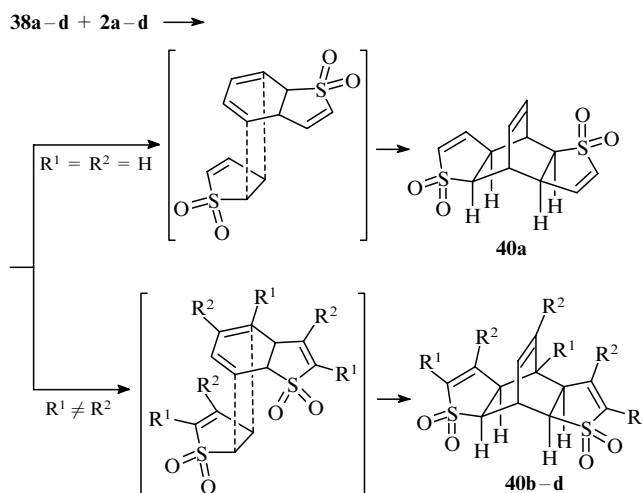
Незамещенный тиофендиоксид (**2a**) медленно димеризуется уже при температурах выше –25°C.⁴⁴ Спонтанное элиминирование SO₂ из образующегося аддукта приводит к формальному димеру — дигидробензо[*b*]тиофен-1,1-диок-

сиду (**38a**).^{44–46} Исследования различных монозамещенных тиофендиоксидов **2b–e** (R^1 или $R^2 = H$) показали,⁴⁶ что из четырех возможных региоизомеров образуются только димеры **38** и **39**, причем первый является основным продуктом реакции. Авторы объясняют региохимические особенности реакции стерическими факторами: близкое расположение групп R^1 , R^2 и SO₂ в переходном состоянии энергетически невыгодно, следовательно, образование изомера **38** является предпочтительным.

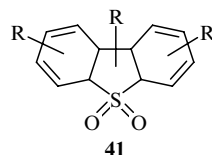


$R^2 = H$: $R^1 = H$ (a), Me (b), Et (d), Br (e); $R^1 = H$, $R^2 = Me$ (c).

Нагревание образца тиофендиоксида **2** до температуры 25–30°C в CDCl₃ приводит к образованию не только димеров (основных продуктов), но и побочных тримеров. Было показано, что при увеличении концентрации субстрата в растворе соотношение продуктов меняется в пользу тримера. Обращает на себя внимание тот факт, что в случае незамещенного тиофендиоксида (**2a**) получается тример «голова-к-хвосту» (**40a**), в то время как сульфоны **2b–d** дают в качестве единственного продукта тримеризации изомеры «голова-к-голове» (**40b–d**).

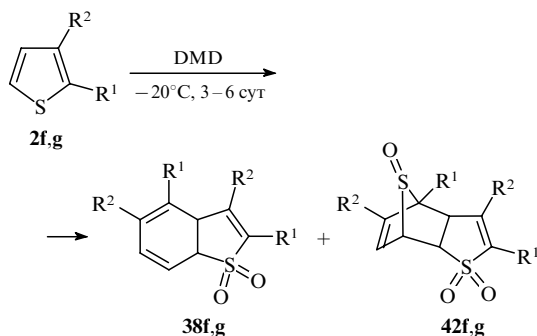


Образования еще одного теоретически возможного продукта **41** — результата реакции соединения **38** как диенофила



с исходным тиофендиоксидом **2** в качестве диена — авторы не наблюдали ни в одном случае.

При изучении окисления моногалогензамещенных тиофен-1,1-диоксидов обнаружено, что из реакционной смеси могут быть выделены с небольшими выходами димеры **38f,g** и **42f,g**. Образование соединений **42** является результатом реакции циклоприсоединения соответствующих тиофен-1-оксида и тиофен-1,1-диоксида, причем последний выступает в роли диенофила.⁴⁶

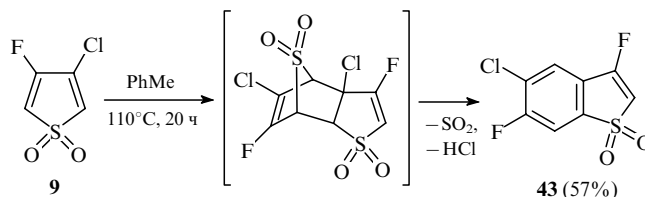


Сульфон 2	R ¹	R ²	Выход, %	
			38	42
f	H	Br	8	6
g	Cl	H	3	2

Строение образующихся димерных и тримерных продуктов было однозначно установлено с помощью спектроскопии ЯМР ¹H,⁴⁴⁻⁴⁶ масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.⁴⁶ Использование современных спектральных методов также позволило определить период полупревращения тиофендиоксидов **2** и предложить ряд термической устойчивости данных соединений. Было установлено, что склонность к димеризации уменьшается в ряду: 2-этил- > 2-метил- > 3-метил- > незамещенный тиофендиоксид.

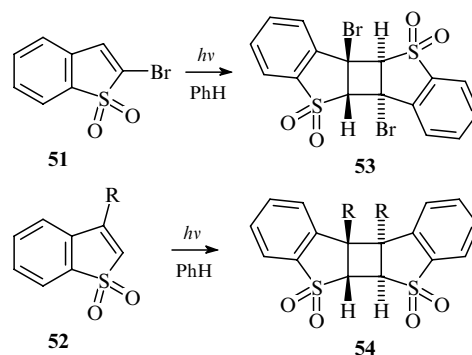
Термическая стабильность тиофен-1,1-диоксидов повышается при увеличении числа заместителей в тиофеновом кольце. Например, 3-фтор-4-хлортиофен-1,1-диоксид (**9**) димеризуется только при продолжительном кипячении в толуоле, образуя бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксид **43**.⁶³ В данном

случае реакция не останавливается на стадии циклогексадиенового аддукта ввиду возможности легкого элиминирования из мостикового интермедиата как SO₂, так и HCl.



Триметилсилсилсодержащие тиофендиоксиды (**44a**) десилируются на Al₂O₃. При этом происходит спонтанное образование димера **45**,⁷⁸ а при нагревании промежуточного тиофендиоксида в *tert*-бутиловом спирте получают региоизомеры **46** и **47**.⁷⁹ Аддукт **45** под действием EtMgBr был превращен в соответствующий замещенный бензол **48**, содержащий ацетиловый фрагмент. Пентазамещенные бензолы **49** получали при кипячении тиофендиоксида **44b** в Bu^tOH.⁸⁰ В последнем случае циклоприсоединение с элиминированием SO₂ и галогеноводорода и последующая изомеризация протекают, по-видимому, через промежуточный аддукт **50** (схема 3).

Фотоциклизация бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидов **51** и **52** приводит к димерам «голова-к-хвосту» (**53**) и «голова-к-голове» (**54**) соответственно.⁸¹⁻⁸³ Строение образующихся продуктов было доказано экспериментами с использованием спектроскопии ЯМР ¹H.⁸²



R = Me, Ph, CO₂H, CO₂Me.

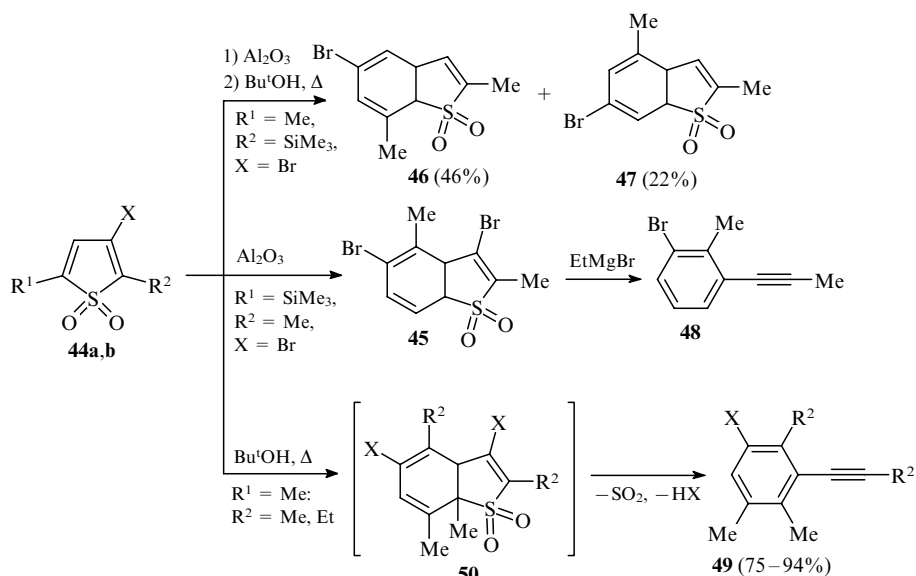


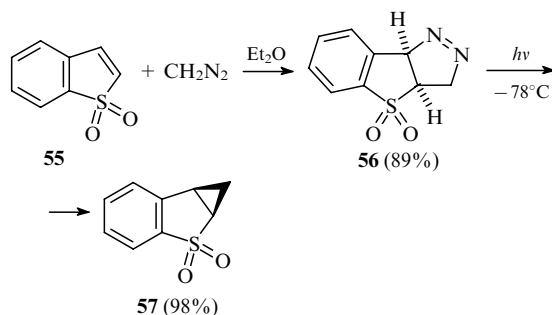
Схема 3

44a: R¹ = Me, R² = SiMe₃; R¹ = SiMe₃, R² = Me; **44b**: R¹ = Me: R² = Me, Et; X = Cl, Br.

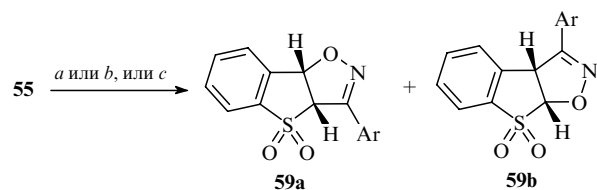
6. Тиофендиоксиды как дипольофилы в реакциях 1,3-дипольного циклоприсоединения

Тиофен-1,1-диоксиды вступают в реакции с разнообразными 1,3-диполями. Во многих случаях процесс протекает региоселективно. При взаимодействии незамещенного тиофендиоксида (**2a**) в зависимости от количества диполя, введенного в реакцию, возможно образование также бисаддуктов — продуктов присоединения диполя по двум активированным двойным связям.

Реакция бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида (**55**) с диазометаном приводит к аддукту **56**, последующим фотолизом которого получено трициклическое соединение **57**.⁸⁴



В результате присоединения нитрилоксидов $\text{ArC}\equiv\text{N} \rightarrow \text{O}$ (**58**) к сульфону **55** с высокой региоселективностью образуются изомерные дигидроизоксазолы **59a,b**. Реакцию проводят при ультразвуковом (условия *a*)⁸⁵ или микроволновом облучении (МВО)⁸⁶ (условия *b* или *c*), генерируя нитрилоксид **58** *in situ* из соответствующего альдоксима. Показано, что при использовании условий *a* и *c* аддукты могут быть получены в виде единственного изомера **59a** с высокими выходами (78–95%).

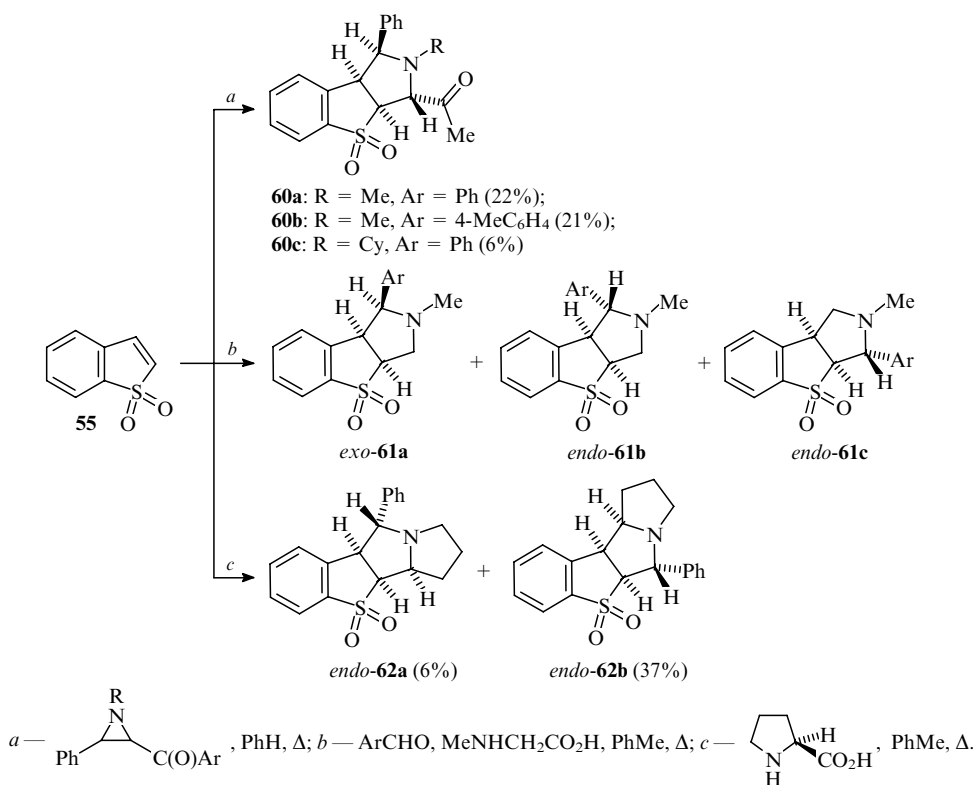


a — $\text{ArCH}=\text{NOH}$, $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ или NaOCl , $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, ультразвук;
b — $\text{ArCCl}=\text{NOH}$, Al_2O_3 , МВО; *c* — $\text{ArCH}=\text{NOH}$, NCS , Al_2O_3 , МВО;
 Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-ClC₆H₄,
 2,4,6-(MeO)₃C₆H₂, 3,4-(OCH₂O)₂C₆H₃.

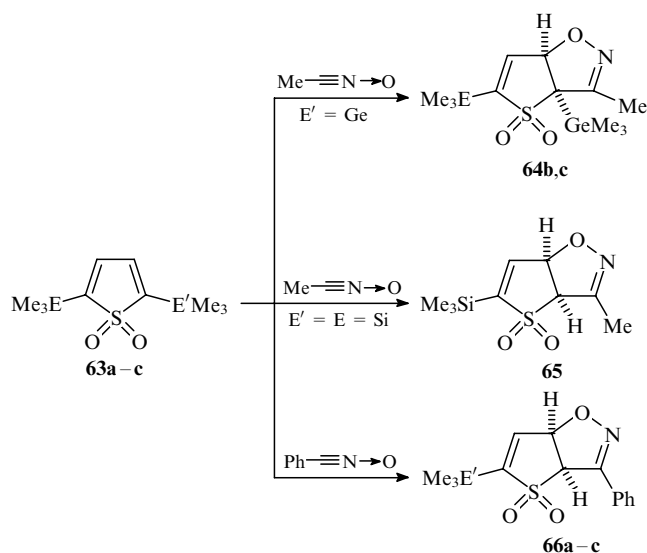
Недавно были исследованы⁸⁷ реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения диоксида **55** к различным азометинидам. Генерирование соответствующего илida *in situ* путем термического раскрытия азиридинового цикла в присутствии бензотиофендиоксида регио- и стереоспецифично приводит к аддуктам **60a–c**. При использовании как *cis*-, так и *trans*-азиридинов (схема 4, условия *a*) с низким выходом образуется только один изомер.

С целью повышения выходов в этой реакции были предприняты альтернативные попытки генерирования илida. Так, при кипячении в толуоле диоксида **55** и имина, полученного *in situ* из ароматического альдегида и аминокислоты (саркозина или пролина), происходит декарбоксилирование с образованием реакционноспособного азометинида, а реакция циклоприсоединения приводит к соединениям **61a–c** (выходы 60–99%) (условия *b*) или **62a,b** (условия *c*). В последнем случае образуются продукты *экзо*-присоединения (выход 10%), строение которых однозначно установить не удалось. Таким образом, авторам удалось повысить общий выход продуктов, но предложенный метод обладает низкой регио- и стереоселективностью.

Схема 4

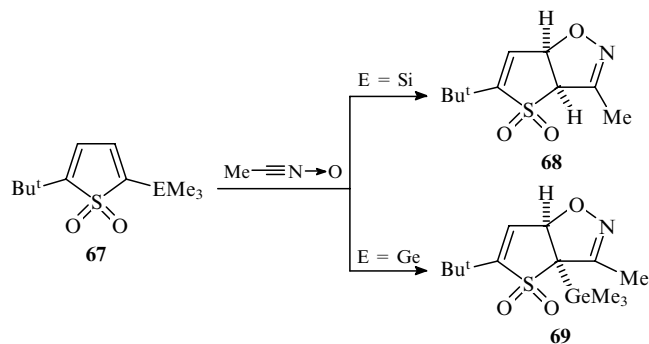


Исследование дипольного присоединения ацетонитрилоксида и бензонитрилоксида к тиофендиоксидам, содержащим в положениях 2,5 или 2,4 силил- и(или) гермилзамещенные группы, позволило определить региохимические закономерности реакций.^{88–90} Присоединение ацетонитрилоксида, как правило, протекает региоселективно. Так, в реакциях триметилгермилсульфонов **63b,c** ($E' = \text{Ge}$; $E = \text{Si}$, Ge) с ацетонитрилоксидом получаются единственные продукты присоединения по элементсодержащему винильному фрагменту — соединения **64b,c**. В случае силильного производного **63a** ($E = E' = \text{Si}$) параллельно с процессом присоединения происходит элиминирование триметилсилильной группы с образованием гетероцикла **65**. Взаимодействие 2,5-дизамещенных тиофендиоксидов **63a–c** с бензонитрилоксидом приводит к соответствующим аддуктам **66a–c** с десилилированием или дегермиллированием одной из групп Me_3E ($E = \text{Si}$ или Ge) со стороны присоединения диполя. Как и в реакции с ацетонитрилоксидом, наиболее реакционноспособным оказывается триметилгермилвинильный фрагмент молекулы, что обуславливает региоселективное образование только одного продукта.⁸⁸



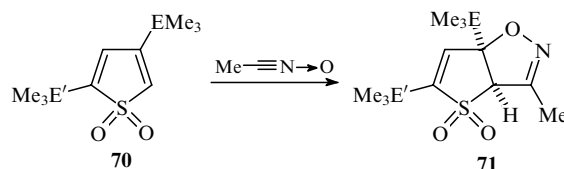
$E = \text{Si}$; $E' = \text{Si}$ (a), Ge (b); $E = E' = \text{Ge}$ (c).

Аналогично MeCNO присоединяется к 2-*tert*-бутил-5-(триметилсилил)тиофен-1,1-диоксиду (**67**) по винилсилильной части молекулы, приводя к десилилированному продукту **68**. В случае гермилного производного соответствующий GeMe_3 -содержащий гетероцикл **69** может быть выделен и охарактеризован.

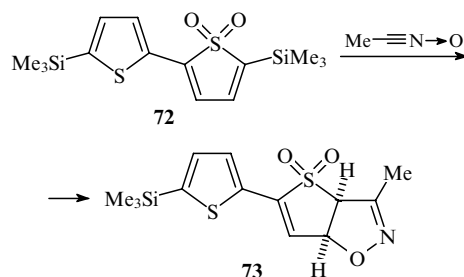


Циклоприсоединение нитрилоксидов к 2,4-дисилил- и 2,4-дигермилтиофендиоксидам **70** не сопровождается элиминированием элементсодержащего фрагмента, а приводит к соответствующим изоксазолинам **71** с Me_3E -группой в со-

членении гетероцикла.⁸⁹ Однако исследованные в этой же работе реакции 2,5-дизамещенного тиофендиоксида **72** с ацетонитрилоксидом дают диоксид **73**, не содержащий триметилсилильной группы. Авторы наблюдали те же региохимические особенности присоединения нитрилоксидов, как и в случае 2,5-дизамещенных тиофендиоксидов. Для объяснения исключительной региоселективности присоединения диполя по двойной связи $\text{C}(4)=\text{C}(5)$ были привлечены данные квантово-химических расчетов (см. раздел V).



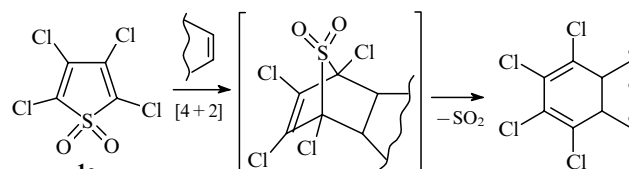
$E, E' = \text{Si}, \text{Ge}$.



в. Тиофендиоксиды как диены в реакциях [4+2]-циклоприсоединения

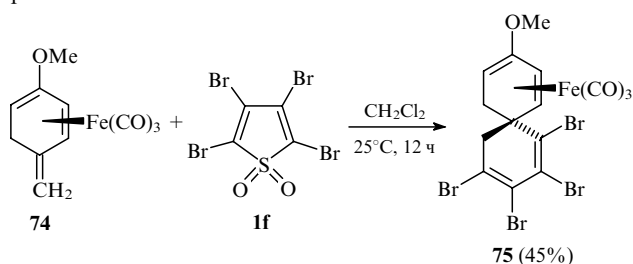
Тиофен-1,1-диоксиды реагируют в качестве 4π-диеновой компоненты со многими соединениями, содержащими ненасыщенную связь. Наиболее изученными в таких превращениях являются тетрахлор- (**1e**) и тетрабромпроизводные (**1f**),^{1–3} а также сульфоны, содержащие *tert*-бутильные, неопентильные и 1-адамантальные заместители.^{3,7} Термическая стабильность этих соединений позволяет проводить реакции циклоприсоединения при высоких температурах, что существенно расширяет круг используемых диенофилов. Наличие в молекуле SO_2 -группы, способной к элиминированию из продуктов реакции, делает данный тип превращений особенно привлекательным в синтетическом плане. Кроме того, при [4+2]-циклоприсоединении обычно реализуются обращенные электронные требования к диенофилам, что позволяет вводить в реакции широкий круг алкенов и алкинов, а также производных дегидробензола.

Циклоприсоединение приводит к аддуктам, содержащим мостиковую SO_2 -группу. Они часто не могут быть выделены в индивидуальном виде, а претерпевают спонтанное элиминирование диоксида серы с образованием соответствующих галогенированных производных циклогексадиена.

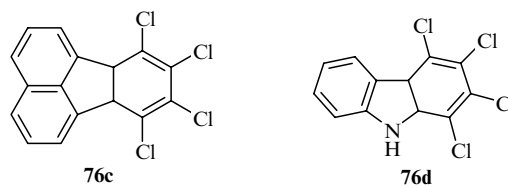
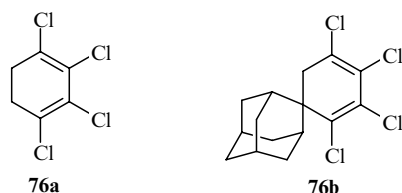


При использовании алкенов, содержащих *экзо*-метиленовую двойную связь, возможно образование спироприсоединений. Хорошим примером такого превращения может служить недавно описанная реакция тиофендиоксида **1f** с комплексом **74**.⁹¹ Процесс проходит в течение нескольких часов и стереоселективно дает комплекс спиро[5.5]ундекана **75**. Рентгеноструктурный анализ полученного соединения показал, что тетрабромциклогексадиеновый фрагмент обра-

зуется в результате *экзо*-присоединения диенофила **74** по метиленовой группе, что обусловлено стерическими факторами.



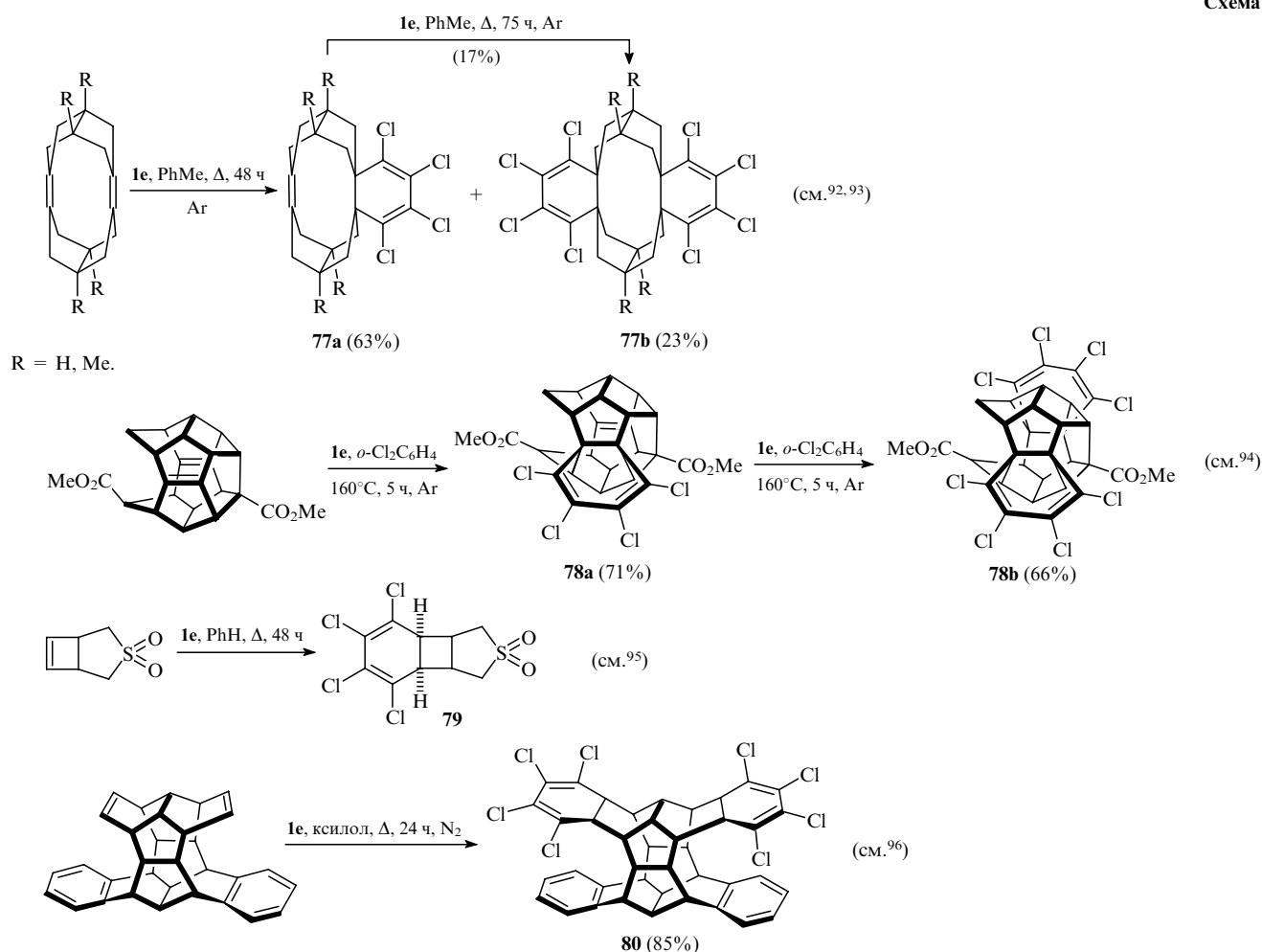
В работах Рааша^{1,28} детально изучена реакционная способность тиофендиоксидов **1e,f** по отношению к разнообразным диенофилам. Показано, что сульфен **1e** может давать аддукты с этиленом, циклическими и алициклическими алкенами, а также с гетероциклами. Ниже приведены характерные примеры аддуктов циклоприсоединения тиофен-1,1-диоксида **1e** — соединения **76a–d**, в которых в качестве субстрата аннелирования выступают этилен, 2-метил-1,3-адамантан, аценафтилен и индол соответственно.



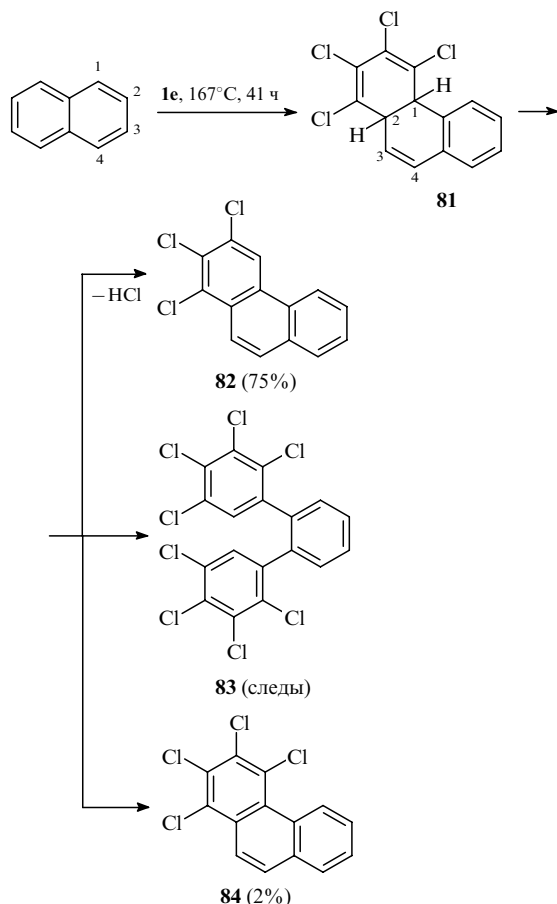
Если субстрат содержит более одного диенофильного центра, возможно образование продуктов двойного присоединения или смесей моно- и бисаддуктов. В последующих за публикациями Рааша работах этот подход использовали для введения тетрахлорциклогексадиенового фрагмента в различные структуры. Так, было изучено циклоприсоединение сульфена **1e** к субстратам, имеющим каркасный углеродный скелет и содержащим одну или две C=C-связи.^{92–96} Эти соединения имеют, как правило, малореакционноспособную двойную связь и обычно не взаимодействуют с такими диенами, как цикlopentadiен, фуран, 2,3-диметилбута-1,3-диен. Тем не менее в достаточно жестких условиях (продолжительное нагревание до 115–160°C) каркасные алкены подвергаются аннелированию тиофен-1,1-диоксидом **1e** с образованием соответствующих аддуктов.^{92–96} Примеры таких реакций приведены на схеме 5.

Прекрасно иллюстрирует высокую реакционную способность тиофен-1,1-диоксидов циклоприсоединение сульфена **1e** к нафталину.⁹⁷ Сначала образуется промежуточный аддукт **81** — результат присоединения по двойной связи C(1)=C(2). Далее одновременно реализуются три направления реакции, приводящие к смеси продуктов: 1,5-гидридный сдвиг с последующим выбросом HCl и ароматизацией в

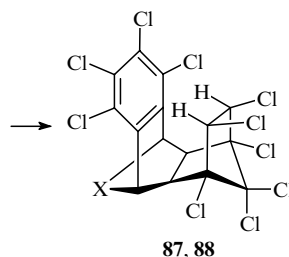
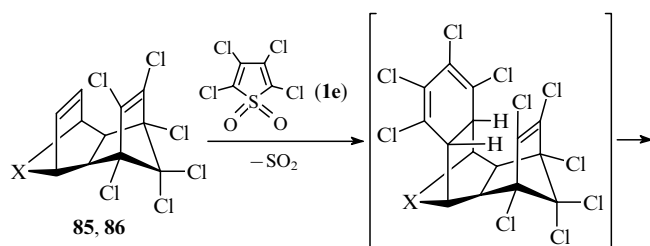
Схема 5



фенантрен **82**; присоединение второй молекулы сульфона **1e** по связи C(3)=C(4) интермедиата **81**, что приводит к дегидрированию и разрыву связи C—C с ароматизацией в соединении **83**; дегидрирование промежуточного аддукта **81** с образованием производного фенантрена **84**. Первое направление является доминирующим: выход аддукта **82** составляет 75%.⁹⁷ Авторы не приводят детальных объяснений наблюдаемой региоселективности в этой реакции и не делают предположений о преимущественном реализации пути, включающем миграцию двойной связи.

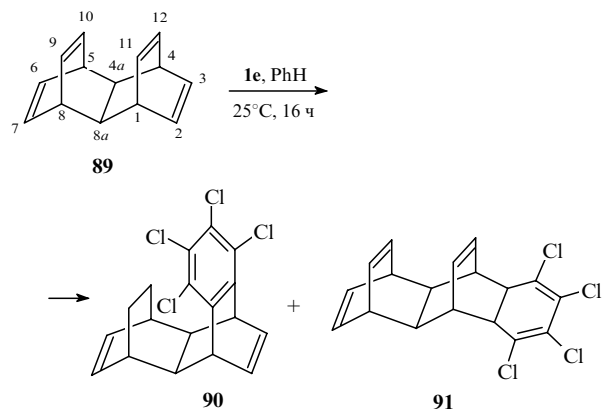


Следует отметить, что миграция атомов водорода в некоторых аддуктах тиофендиоксидов хорошо изучена. Например, производное альдрина **85** и его гетероциклический аналог **86** реагируют с сульфеном **1e** с образованием промежуточного соединения, в котором протоны циклогексadiensового кольца в пространстве расположены вблизи соседней двойной связи. В результате региоспецифичной миграции атомов водорода в этом аддукте образуется насыщенная связь, а тетрахлорциклогексadiensовый фрагмент подвергается ароматизации, что является движущей силой процесса. Таким образом, соединения **87** и **88**, содержащие бензольное кольцо, являются единственными продуктами таких взаимодействий.^{98–100}

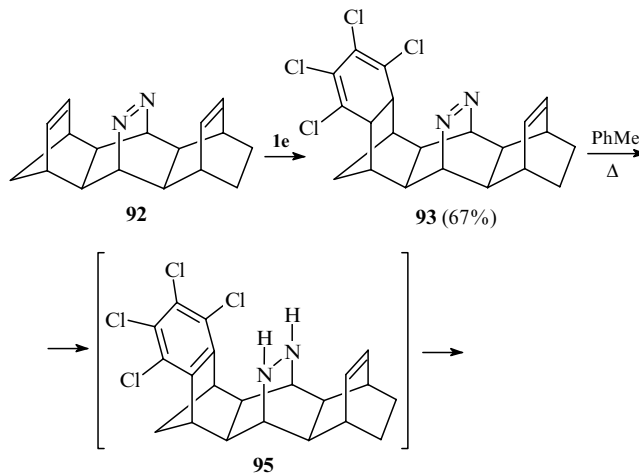


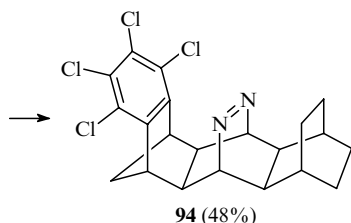
X = CH₂ (**85**, **87**), O (**86**, **88**).

Олигопроизводные бицикло[2.2.2]октадиена претерпевают аналогичную перегруппировку.^{101, 102} Так, при реакции тетрациклического соединения **89** с диоксидом **1e** образуется смесь аддуктов **90** и **91** в соотношении 6 : 1 (суммарный выход 95%). Присоединение диена по связи C(11)=C(12) с последующей миграцией атомов водорода приводит к соединению **90**, в то время как соединение **91** представляет собой продукт «нормального» [4 + 2]-циклоприсоединения сульфона **1e** по связи C(2)=C(3).

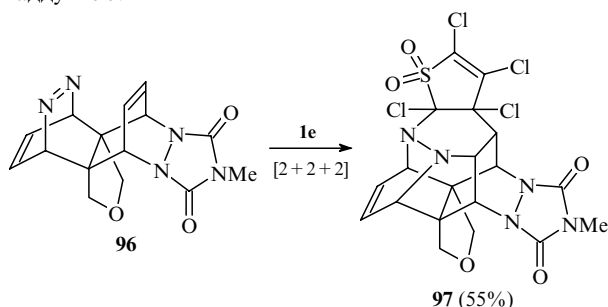


Тем не менее при реакции тетрахлортиофендиоксида **1e** с олигоциклическим соединением **92**, содержащим два виниленовых и один азо-мостик, продукт аннелирования **93** может быть выделен и охарактеризован.¹⁰³ Процесс проходит региоселективно с образованием соответствующего аддукта только по одному норборненовому фрагменту. Описанная выше миграция атомов водорода наблюдается и для этого типа структур, но при более высоких температурах. Нагревание соединения **93** в толуоле дает продукт миграции атомов водорода **94**, как полагают авторы, через промежуточное образование гидразина **95**.¹⁰³



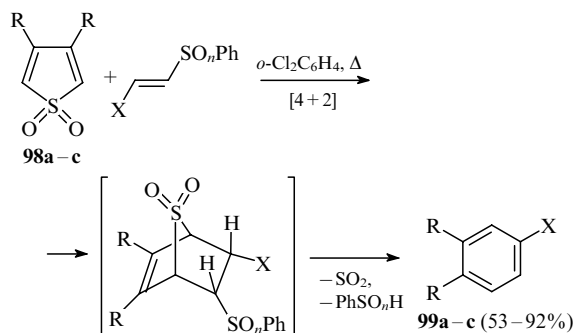


Однако циклоприсоединение сульфона **1e** к соединению **96**, близкому к описанным выше структурам, протекает совершенно иным образом. Норборненовый или азо-мостик не подвергается «нормальному» [4 + 2]-присоединению, а образует в результате необычной [2 + 2 + 2]-циклоконденсации аддукт **97**.¹⁰⁴



Получение замещенных бензолов из аддуктов тиюфендиоксидов — синтетически значимое превращение в химии соединений этого класса. Описанные выше перегруппировки являются одним из возможных подходов к решению данной задачи, однако наиболее ценными с практической точки зрения являются реакции циклоприсоединения тиюфендиоксидов к замещенным алкенам или алкинам, в которых образуются соответствующие бензолы.

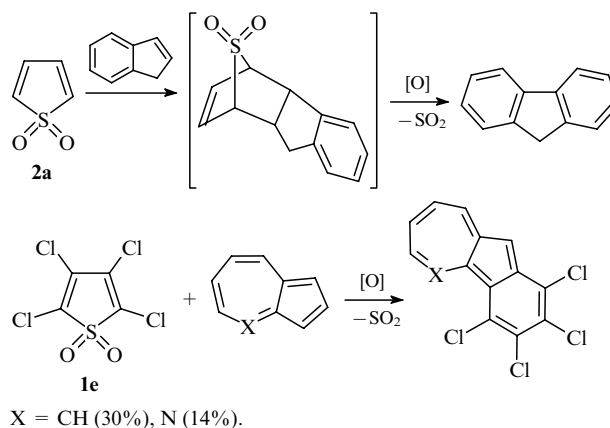
Выброс SO₂ из аддуктов тиюфен-1,1-диоксидов с алкенами и последующие элиминирование уходящей группы или окисление часто приводят к ароматическим производным без выделения промежуточных аддуктов. Данный тип реакций хорошо изучен для тиюфендиоксидов **98a–c**, содержащих объемные заместители: *трет*-бутильные, адамантовые и неопентильные. Использование винилфенилсульфоксида и винилфенилсульфона в качестве диенофилов позволило получить с хорошими выходами стерически затрудненные бензолы **99a–c**, труднодоступные другими методами.^{20–22} В этих превращениях уходящими группами являются бензолсульфеновая и бензолсульфиновая кислоты.



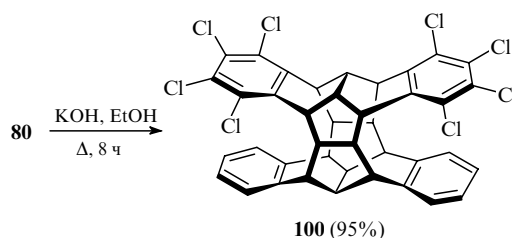
R = Bu^t (**a**), *neo*-C₅H₁₁ (**b**), 1-Ad (**c**); X = H, SO₂Ph; n = 1, 2.

Как было отмечено выше, окисление промежуточных аддуктов циклоприсоединения — еще один способ получения замещенных ароматических соединений исходя из тиюфендиоксидов. Для осуществления этого превращения часто не требуется дополнительных реагентов: в отсутствие инертной атмосферы соответствующие продукты могут быть получены без выделения исходного циклогексадиенового производного. Например, реакция незамещенного тиюфен-1,1-

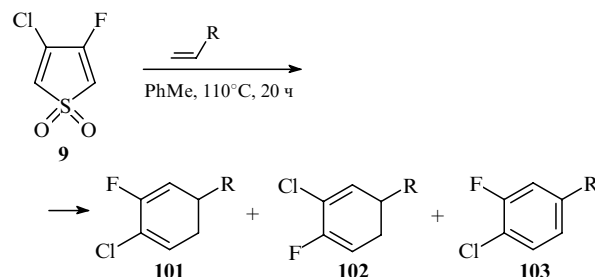
диоксида (**2a**) с инденом приводит к флуорену, образуя при окислении промежуточного аддукта кислородом воздуха.⁴⁴ Продукты дегидрирования были выделены и в реакциях тетрахлортиофендиоксида **1e** с азуленом¹⁰⁵ и его азааналогом.¹⁰⁶



Однако упомянутый ранее аддукт **80**, имеющий каркасное строение, не окисляется на воздухе, а превращается в дибензопроизводное **100** при нагревании в спиртовом растворе гидроксида калия.⁹⁶



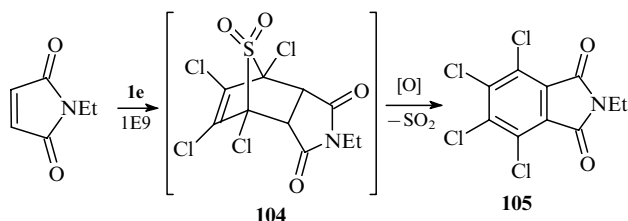
В некоторых случаях в реакциях тиюфен-1,1-диоксидов с алкенами возможно образование смесей ароматических соединений и соответствующих производных циклогексадиена. Примерами таких превращений могут служить реакции несимметричного тиюфендиоксида **9** с различными монозамещенными алкенами. Наличие близких по природе заместителей в положениях 3 и 4 молекулы тиюфена не позволяет получать аддукты с приемлемой регио- и хемоселективностью. Результатом этих реакций являются смеси изомерных продуктов анелирования (**101**, **102**) и дегидрирования (**103**).



R = CH₂OH, CH₂Br, CO₂Me.

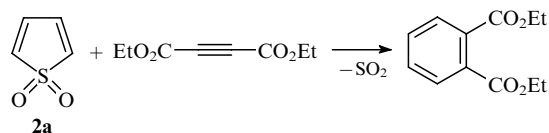
Как видно из изложенного выше материала, галоген- и алкилпроизводные тиюфендиоксида являются достаточно реакционноспособными диенами и могут приводить к продуктам как моно-, так и бисанелирования. Недостатками этих превращений обычно являются высокая температура и большая продолжительность реакций, а в ряде случаев — низкая региоселективность присоединения. Альтернативный подход, предложенный авторами работ^{107–109}, лишен этих недостатков. Речь идет о реакциях циклоприсоединения пергалогентиюфендиоксидов **1e, f** к *N*-метилмалеимиду, катали-

зируемых ферментом дильс-альдезай (антителом 1Е9 как химерным Fab). Антитело 1Е9 относится к классу иммуноглобулинов, обладающих высоким сродством к некоторым производным с каркасным строением. Способность катализировать данную реакцию обусловлена тем, что мостиковый интермедиат **104** имеет строение, близкое к структуре бисцикло[2.2.1]гептена, и обладает высоким сродством к активному центру фермента. Продукт **105**, напротив, характеризуется низкой константой связывания с ферментом, поскольку в результате элиминирования SO_2 утрачивается сульфоновый мостик и структура становится плоской.

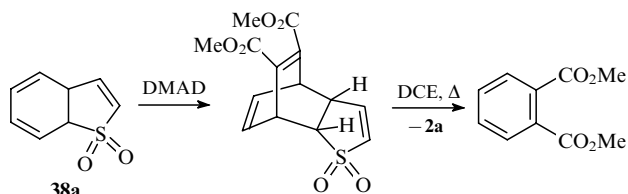


г. Взаимодействие тиофендиоксидов с алкинами

Реакции [4+2]-циклоприсоединения тиофендиоксидов с алкинами также приводят к замещенным бензолам. Так, незамещенный тиофен-1,1-диоксид (**2a**) реагирует с диэтилалкилендикарбоксилатом, образуя диэтилфталат.⁶⁰

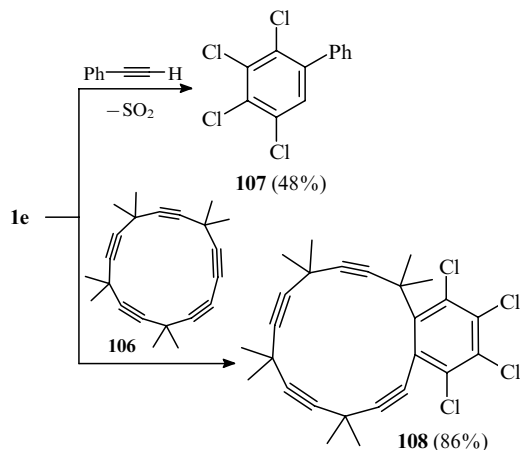


Однако недавние исследования показали,⁴⁴ что реагирующей частицей в таких реакциях является димер тиофендиоксида **38a**. Последний дает аддукт с диметилацетилендикарбоксилатом (DMAD), который при нагревании распадается на диметилфталат и тиофендиоксид **2a**.

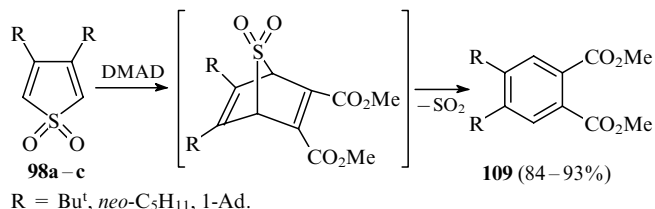


DCE = $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$.

Взаимодействия тетрахлортиофен-1,1-диоксида (**1e**) с фенилалкином²⁸ и циклическим алкином **106**¹¹⁰ приводят к 1,2,3,4-тетрахлор-5-фенилбензолу (**107**) и соединению **108** соответственно.

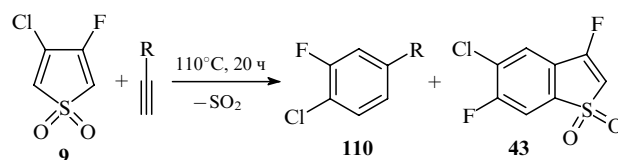


Использование 3,4-ди(*трет*-бутил-, неопентил- или адамантил)тиофендиоксидов **98a–c** в реакциях с различными ацетиленами позволяет получать стерически затрудненные замещенные бензолы, труднодоступные другими путями.^{21,22} Например, реакция с DMAD может служить удобным методом синтеза стерически затрудненных производных фталевой кислоты **109**.



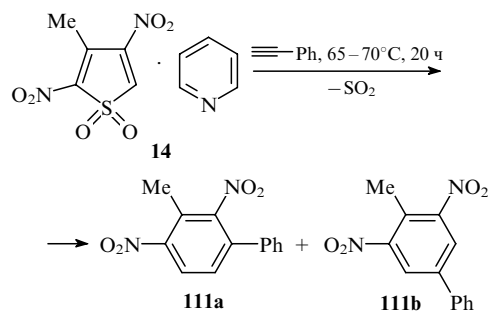
R = Bu^t, *neo*-C₅H₁₁, 1-Ad.

Взаимодействие тиофендиоксида **9** с различными алкинами приводит к *орто*-замещенным хлорфторароматическим соединениям **110**.⁶³ Конкурирующим процессом в данном случае является димеризация тиофендиоксида **9**, протекающая с отщеплением HCl и SO₂ из промежуточного аддукта и образованием бензотиофендиоксида **43**. Следует отметить, что реакция протекает региоселективно: образуются только соответствующие продукты **110** с *пара*-расположением атома хлора и группы R.



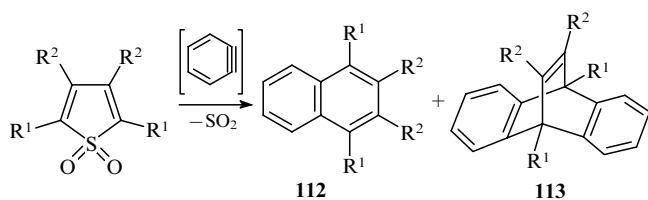
R	Выходы, %	
	110	43
Ph	57	—
CH ₂ OH	38	11
CH ₂ Br	45	14

В то же время присоединение фенилалкилена к комплексу **14** приводит к смеси аддуктов с равным содержанием каждого из региоизомеров **111a,b** (общий выход 20%). Авторы полагают, что отсутствие региоселективности в этом превращении обусловлено разным направляющим влиянием заместителей в структуре диена **14**.⁶⁷



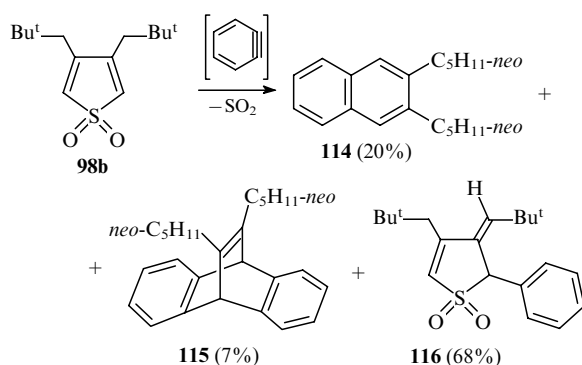
д. Взаимодействие тиофендиоксидов с дегидробензолом

Дегидробензол, полученный разложением солей диазония, легко вступает в реакции с тиофендиоксидами. Продуктами таких циклизаций являются замещенные нафталины **112** (выходы до 64%).¹¹¹ В некоторых случаях образующиеся нафталины далее реагируют с дегидробензолом, приводя к производным бензобарелена **113**.



$R^1, R^2 = \text{H, Me, Bu}^t, 1\text{-Ad, Ph, Cl}$.

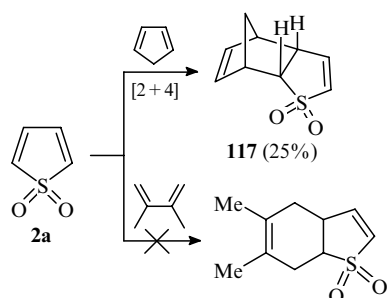
Взаимодействие 3,4-динеопентилтиофен-1,1-диоксида (**98b**) с избытком дегидробензола приводит к ожидаемым аддуктам — соответствующим производным **114** и **115**, — однако основным направлением процесса является «сеновая» реакция, дающая продукт **116** (выход 68%). По-видимому, образование сульфона **116**, в котором *tert*-бутильная и неопентильная группы максимально удалены друг от друга, более выгодно, чем реализация стерически затрудненных аддуктов циклоприсоединения.²⁰



е. Тиофендиоксиды как диенофилы в реакциях [2+4]-циклоприсоединения

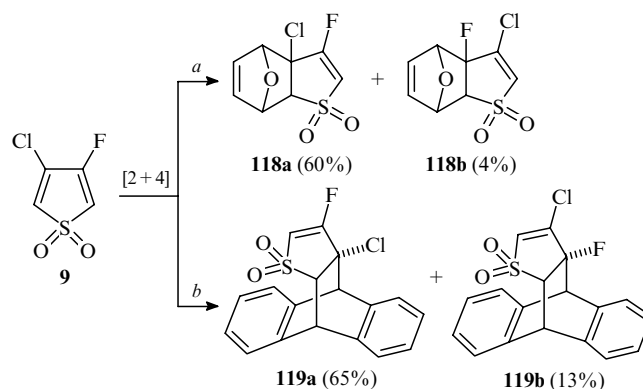
Реакции, в которых тиофен-1,1-диоксиды выступают в качестве диенофилов, долгое время практически не были известны. Реагируя в качестве 2π -компоненты, такие сульфоны лишены возможности спонтанного выброса SO_2 из аддуктов присоединения, поэтому должны проявлять более акцепторный, диенофильный характер. До 1997 г. существовало всего несколько публикаций, сообщающих об образовании в качестве одного из продуктов реакций тиофендиоксидов [2+4]-аддуктов. Эти исследования достаточно полно отражены в обзорах^{1,3} и в данной работе не обсуждаются.

В работах^{44,45} было установлено, что при высокой склонности к образованию димера даже при низких температурах незамещенный тиофендиоксид (**2a**) способен реагировать как диенофил только с цикlopentadiеном. Этот процесс продолжается 18 ч при температуре 5°C и дает аддукт [2+4]-циклоприсоединения **117**, в то время как реакция с 2,3-диметилбутadiеном ведет исключительно к димеризации сульфона **2a**. *эндо*-Конфигурация полученного аддукта **117** была однозначно доказана с помощью NOESY ЯМР-эксперимента.



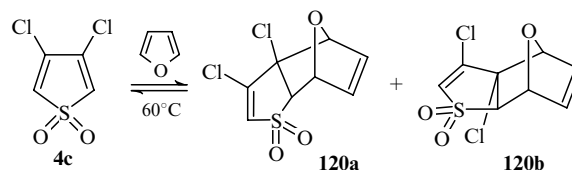
Тиофендиоксид **9** в некоторых реакциях также выступает в качестве диенофила. Например, его взаимодействие с

фураном и антраценом приводит к соответствующим [2+4]-аддуктам **118** и **119**.⁶³ Ввиду несимметричной структуры исходного сульфона при циклоприсоединении образуется смесь региоизомеров. Следует отметить, что доминирующим изомером являются аддукты с атомом хлора вблизи мостикового фрагмента (изомеры **118a** и **119a**).

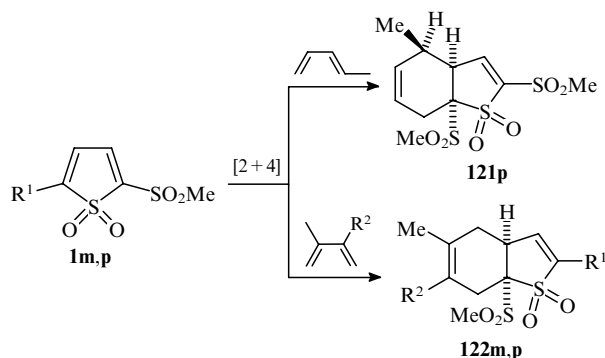


a — фуран, PhMe, 110°C , 20 ч; b — антрацен, 110°C , 20 ч.

Аналогичным образом реагирует в качестве диенофила 3,4-дихлортиофен-1,1-диоксид (**4c**), образуя с фураном смесь соответствующих стереоизомеров **120a,b** практически в равном соотношении (**120a**:**120b** = 55:45). При повышенных температурах ($>60^\circ\text{C}$) наблюдается ретро-реакция Дильса – Альдера, ведущая к исходным реагентам.¹¹²



Изучение известных ранее тиофендиоксидов, содержащих электроноакцепторные группы, вызывает большой интерес химиков-органиков. Данные вещества должны представлять собой новый класс высокореакционноспособных диенофилов, поскольку их молекулы характеризуются пониженной электронной плотностью. И действительно, в работе¹¹³ обнаружено, что сульфоны **1m,p** реагируют с 1,3-диенами, приводя к соответствующим [2+4]-аддуктам **121p** и **122m,p** с высокими выходами.

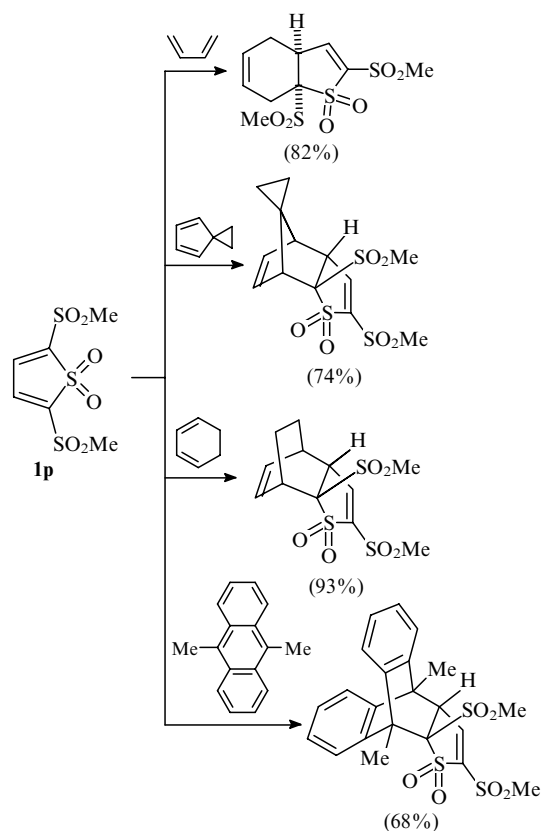


$R^1 = \text{Cl (m), SO}_2\text{Me (p)}$.

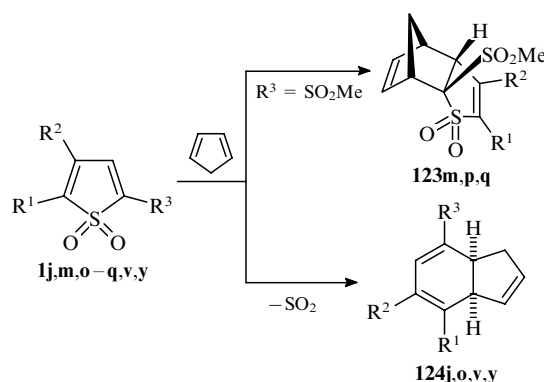
Продукт	R^2	Выход, %
121p	—	98
122m	H	90
	Me	89
122p	H	98
	Me	96

При реакции несимметричного тиофендиоксида **1m** с изопреном и 2,3-диметилбута-1,3-диеном соединения **122m** образуются хемоселективно — присоединение происходит со стороны наиболее акцепторной двойной связи. Кроме того, взаимодействие с изопреном региоселективно ведет к аддукту **122m** ($R^2 = H$), в котором группы Me и SO_2Me находятся в *para*-положении. Неожиданный результат получили в реакции 2,5-ди(метилсульфонил)тиофен-1,1-диоксида (**1p**) с пипериленом (пента-1,3-диеном). Вместо ожидаемого 1,2(или *орто*)-аддукта был выделен изомерный 1,3(или *мета*)-*эндо*-аддукт **121p**, образование которого объяснили с применением квантово-химических расчетов энергий переходных состояний (см. раздел V).¹¹³

Реакции тиофендиоксидов, содержащих акцепторные группы (например, **1p**), с различными открытыми и циклическими диенами имеют общий характер, приводя хемо-, регио- и стереоселективно к соответствующим [2+4]-аддуктам.

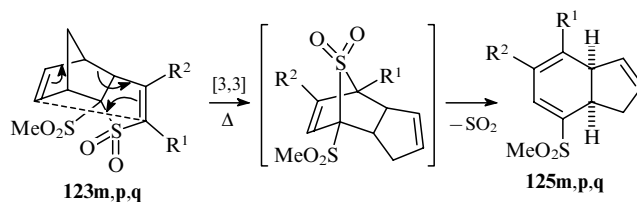


Однако оказалось,¹¹⁴ что аналогичное взаимодействие с циклопентадиеном проходит в двух различных направлениях, т.е. тиофендиоксид может играть роль как диенофила, так и диена. Тиофендиоксиды, содержащие две сильные электроноакцепторные группы, выступают в качестве диенофилов и дают мостиковые аддукты **123**, а субстраты с одной акцепторной группой реагируют как диены, региоселективно приводя к производным дигидро-1*H*-индена **124**. Соответствующие мостиковые аддукты образуются в виде единственного *эндо*-стереоизомера, строение которого было подтверждено методами РСА и спектроскопии ЯМР ¹H. Высокая региоселективность этой реакции была объяснена с применением квантово-химических расчетов (см. раздел V).



Аддукт	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
123m	Cl	H	SO ₂ Me	66
123p	SO ₂ Me	H	SO ₂ Me	85
123q	H	SO ₂ Me	SO ₂ Me	67
124j	Me	H	SO ₂ Me	67
124o	Cl	CO ₂ H	Cl	71
124v	Me	H	CN	73
124y	Me	H	CO ₂ Me	65

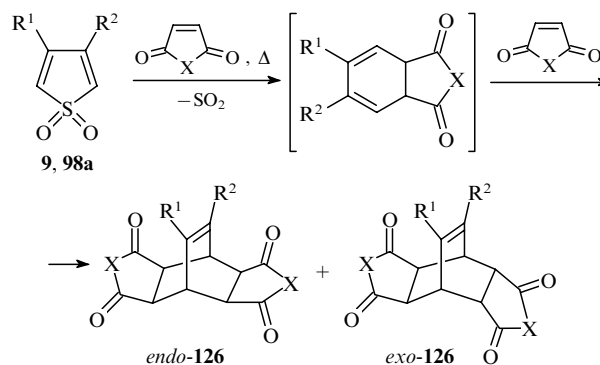
Было также найдено, что мостиковые аддукты **123** при нагревании претерпевают перегруппировку Коупа. В результате образуются соответствующие дигидро-1*H*-индены **125** с высокими выходами.¹¹⁴



$R^2 = H$: $R^1 = Cl$ (**m**, 76%), SO_2Me (**p**, 98%);
 $R^1 = H$, $R^2 = SO_2Me$ (**q**, 84%).

ж. Получение бисаддуктов

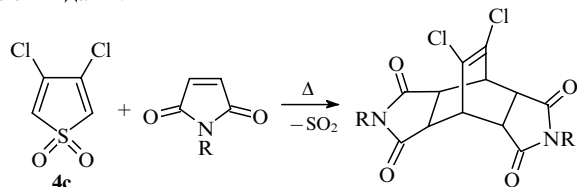
Первичным продуктом реакции тиофендиоксидов с диенофилами всегда являются замещенные циклогексадиены. Эти соединения способны далее реагировать в качестве диена с другой молекулой диенофила с образованием бисаддуктов.



Сульф- фон	R ¹	R ²	X	Выход, %	
				<i>endo</i> -126	<i>exo</i> -126
9	Cl	F	O	45	—
98a	Bu ^t	Bu ^t	O	73	25
	Bu ^t	Bu ^t	NPh	26	40

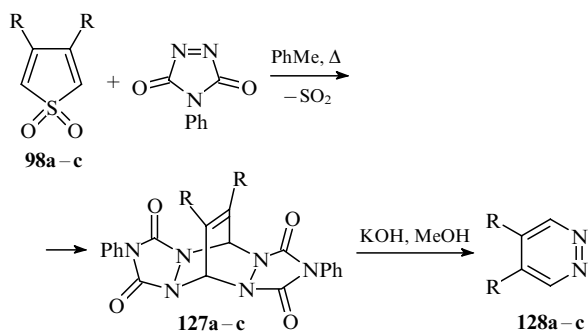
Так, реакции малеинового ангидрида и *N*-фенилмалеимида с 3,4-ди-*трет*-бултиофен-1,1-диоксидом (**98a**) приводят к соответствующим бисаддуктам **126** с высокими выходами.¹¹⁵ Продукты реакции в этом случае были идентифицированы как *эндо*- и *экзо*-изомеры. Однако в реакции 3-фтор-4-хлортиофен-1,1-диоксида (**9**) с малеиновым ангидридом образуется только *эндо*-изомер.⁶³

Бисаддукты были получены при взаимодействии 3,4-дихлортиофен-1,1-диоксида (**4c**) с *N*-бутил- и *N*-(*n*-нитрофенил)-малеимидами.



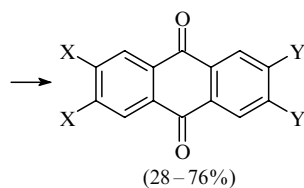
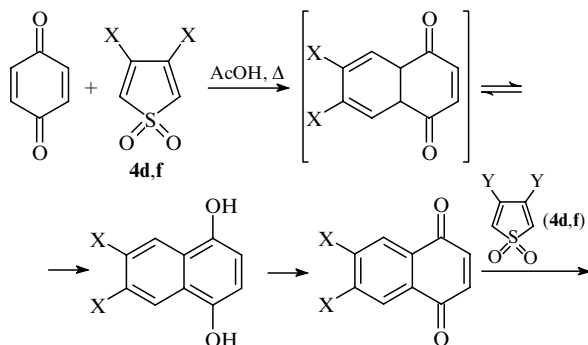
R = Buⁿ (87%), 4-O₂NC₆H₄ (81%).

Тиофендиоксиды **98a–c**, содержащие в положениях 3 и 4 объемные группы (*трет*-бутильные, неопентильные или адмантильные), реагируют с двумя эквивалентами 4-фенил-3*H*-1,2,4-триазол-3,5(4*H*)-диона (PTAD) в кипящем толуоле. Аддукты бисприсоединения **127a–c** после обработки раствором KOH в метаноле превращаются в замещенные пиридины **128a–c** с высокими выходами.^{20, 21, 116}



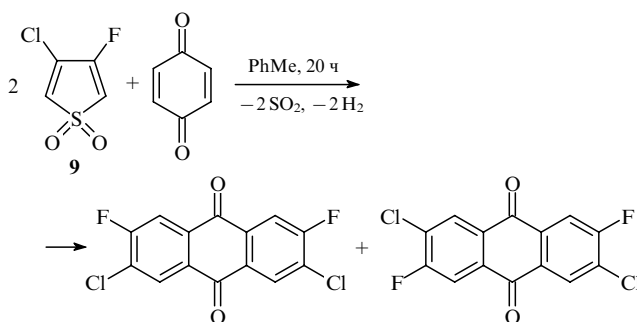
Сульф- фон 98	R	Выход, %	
		127	128
a	Bu ^t	58	80
b	<i>neo</i> -C ₅ H ₁₁	77	74
c	1-Ad	72	82

Реакции замещенных тиофендиоксидов с бензохинонами были использованы для синтеза симметричных и несимметричных нафто- и антрахинонов.¹¹⁷ Механизм дегидрирования (ароматизации) включает, по-видимому, енолизацию первичного аддукта и последующее окисление избытком бензохинона. Так, наилучшие результаты в реакции с 3,4-дифенил- (**4d**) и 3,4-дибромтиофен-1,1-диоксидами (**4f**) были достигнуты при использовании десятикратного избытка 1,4-бензохинона.



X, Y = Ph, Br.

Два региоизомерных бисаддукта в соотношении 1:1 были получены при взаимодействии 3-фтор-4-хлортиофен-1,1-диоксида (**9**) с бензохиноном (общий выход 86%).⁶³ Как и в аналогичных реакциях других тиофендиоксидов, первоначальный аддукт присоединения окисляется избытком бензохинона с образованием ароматической структуры.



Сульфон **1p** недавно был использован в каскадном циклоприсоединении диенов, приводящем к бисаддуктам **129a–f** на основе одного тиофенового «ядра».¹¹⁸ Большая разница в температурах проведения реакций на первой и второй стадиях циклоприсоединения позволяет синтезировать двойные аддукты с различными диенами. Так, реакция соединения **1p** с 2,3-диметилбута-1,3-диеном легко протекает в дихлорметане при 0°C, образующийся аддукт **122p** может быть выделен и введен в последующую реакцию циклоприсоединения с некоторыми ациклическими 1,3-диенами и цикlopentadiеном. Аниелирование по второй двойной связи тиофендиоксида **1p** осуществляют в уксусном ангидриде при температурах 120–150°C. При использовании 2,3-диметилбута-1,3-диена и цикlopentadiена соответствующие продукты **129a,d** образуются в качестве единственных стереоизомеров, в остальных случаях выделены смеси изомеров. Строение бисаддукта **129a** было однозначно установлено с помощью рентгеноструктурного анализа (табл. 4).

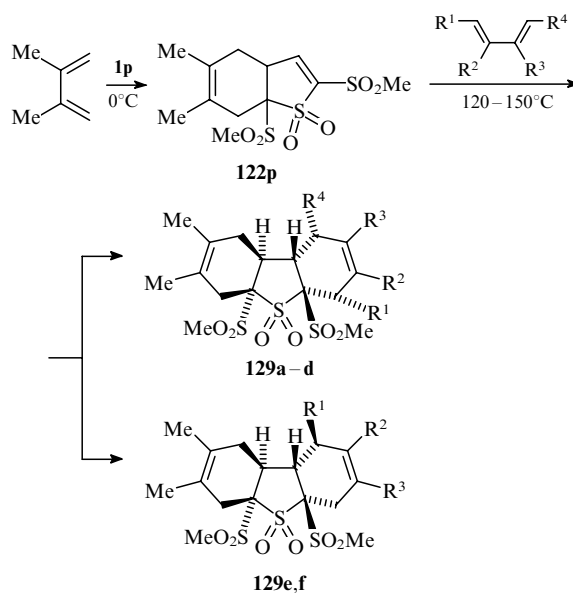
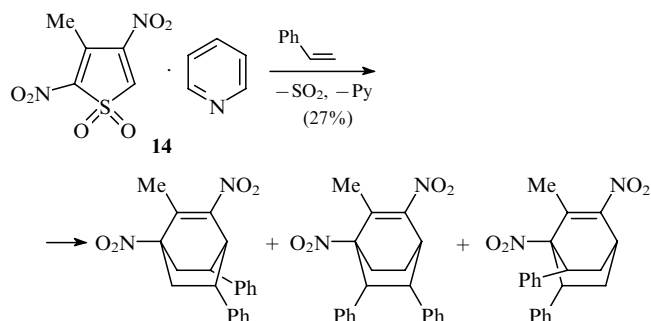


Таблица 4. Бисаддукты, полученные взаимодействием сульфона **122p** с диенами.

Диен				Продукты (соотношение)	Выход, %
R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
H	Me	Me	H	129a	55
H	Me	H	H	129b + 129e (3 : 2)	34
Me	H	H	H	129c + 129f (5 : 2)	35
См. ^a	H	H	См. ^a	129d	51

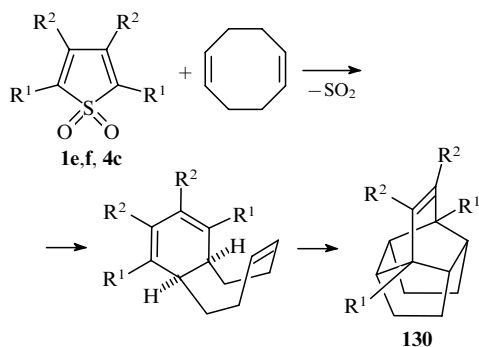
^a R¹ – R⁴ = CH₂.

Взаимодействие комплекса **14** со стирилом приводит к продуктам присоединения двух молекул алкена. Как и в случае фенилацетилена, превращение протекает неселективно — получаются равные количества трех региоизомеров (общий выход 27%).⁶⁷ Этот необычный тип образования бисаддуктов, а также отсутствие региоселективности авторы объясняют высокой активностью комплекса **14**.



3. Тандемные реакции. Перегруппировки

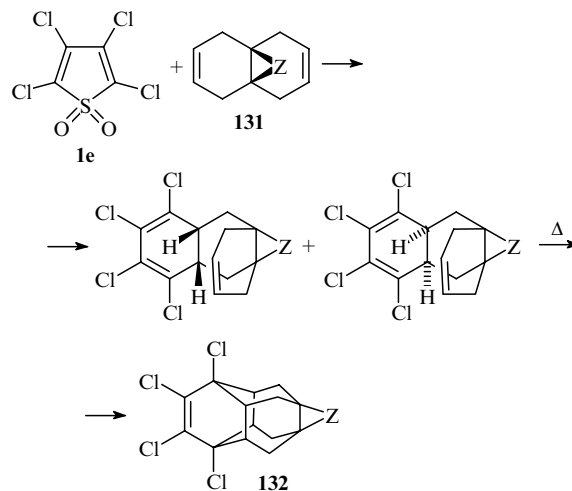
Значительный интерес представляют тандемные реакции тиофендиоксидов с ациклическими или циклическими 1,5- и 1,6-диенами, позволяющие получать сложные карбо- и гетерополициклические структуры. Аннелирование одной двойной связи циклического 1,5- или 1,6-диена к галогензамещенным тиофендиоксидам создает диеновую систему, удобную для осуществления внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера с другой двойной связью диена. Такая циклизация приводит к структурам типа изотвистанов и гомоизотвистанов. Например, с использованием циклоокта-1,5-диена получен ряд полициклических структур **130**.^{1, 3, 28}



R¹ = R² = Cl (89.5%); R¹ = R² = Br (56%);
R¹ = H, R² = Cl (66.5%).

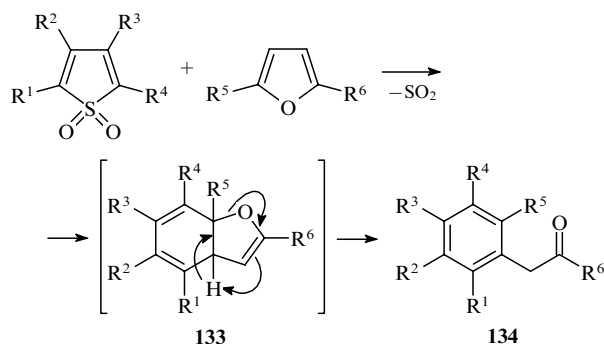
Этот подход был применен для синтеза галогенированных айсеанов.^{119, 120} Тетрахлортиофен-1,1-диоксид (**1e**) реагирует с замещенным пропелланом **131**, образуя два стереоизомерных триена, один из которых циклизуется по внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера в айсеан **132**.

При отсутствии фрагмента Z промежуточный продукт не вступает в дальнейшую циклизацию. Варьирование Z и температурных условий реакции позволило получить ряд производных тетрахлорайсеана **132**.¹²⁰



Z	Условия реакции	Выход 132 , %
CCl ₂	без растворителя, 120°C	33
NHC(O)	DCE	66
CO ₂ C(O)	PhMe	70
CH ₂ CH ₂	PhMe	40
OCH(Me)O	K ₂ CO ₃ , PhMe	41

Галоген- и алкилтиофендиоксиды реагируют с замещенными фуранами, выступая в роли диенов, при этом аддукты **133** претерпевают спонтанную перегруппировку с образованием ароматических карбонильных соединений **134**.¹²¹



2,5-Диметокси-2,5-дигидрофуран реагирует аналогично 2-метоксифурану, элиминируя метанол в ходе процесса. Если в качестве «фурановой компоненты» в реакцию вступает метиловый эфир 2-фуранкарбоновой кислоты или 2-ацетилфуран, то преимущественно образуется енольная форма соответствующего бензидикарбонильного соединения.

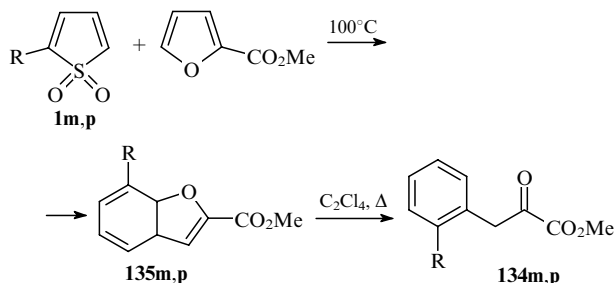
При использовании в этой реакции тиофен-1,1-диоксидов, содержащих функциональные группы, был получен ряд ранее неизвестных бензилкарбонильных соединений — важных предшественников для синтеза алкалоидов и других веществ, обладающих физиологической активностью. Процесс проходит региоселективно — присоединение фурана наблюдается только со стороны наиболее активированной акцепторной группой двойной связи (табл. 5).¹²² Следует отметить, что функциональнзамещенные тиофендиоксиды реагируют с фуранами в более мягких условиях, чем галоген- и алкилпроизводные.

Эфир пироксизовой кислоты реагирует с сульфонами **1m, p** при 100°C, в результате образуются дигидробензофу-

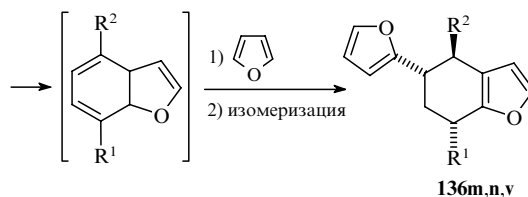
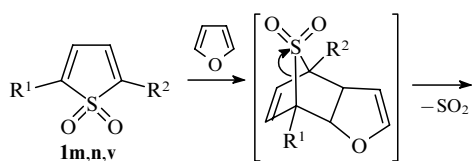
Таблица 5. Получение бензилкарбонильных соединений **134** взаимодействием тиофендиоксидов с замещенными фуранами.

Тиофендиоксид					Фуран		Условия реакции	Выход, %	Ссылки
N	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶			
1e	Cl	Cl	Cl	Cl	H	Me	Гексан, 65°C, 0.5 ч	92	121
					H	Bu ⁿ	Гексан, 65°C, 0.5 ч	93	121
					H	CH ₂ OAc	DCE, 83°C, 1 ч	84	121
					H	CH ₂ NHAc	DCE, 83°C, 1 ч	62	121
					H	OMe	CH ₂ Cl ₂ , 30°C	77	121
					H	Ac	125°C, 1 ч	37	121
					H	CO ₂ Me	100°C, 22 ч	62	121
					Me	Me	93°C, 0.5 ч	90	121
1f	Br	Br	Br	Br	Me	Me	93°C, 0.5 ч	90	121
1h	Cl	H	H	Cl	H	Me	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	91	121
1j	Me	H	H	SO ₂ Me	H	Me	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	95	122
1l	Br	H	H	CO ₂ Me	H	Me	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	88	122
1m	Cl	H	H	SO ₂ Me	H	Me	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	81	122
					H	CO ₂ Me	C ₂ Cl ₄ , 120°C	90	122
1n	Br	H	H	SO ₂ Me	H	Me	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	70	122
1p	SO ₂ Me	H	H	SO ₂ Me	H	Me	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	96	122
					H	CO ₂ Me	C ₂ Cl ₄ , 120°C	87	122
					Me	Me	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	93	122
9	H	F	Cl	H	H	Me	PhMe, 110°C, 20 ч	90	63
98a	H	Bu ^t	Bu ^t	H	Me	Me	<i>o</i> -Cl ₂ C ₆ H ₄	51	123
4c	H	Cl	Cl	H	Me	Me	93°C, 0.5 ч	77	121

раны **135m,p**, которые можно превратить в соответствующие бензилкарбонильные соединения **134m,p** кипячением в тетрахлорэтилене. Выделение замещенных дигидробензофуранов **135m,p**, по-видимому, стало возможным благодаря наличию акцепторной сложноэфирной группы в молекуле фурана.

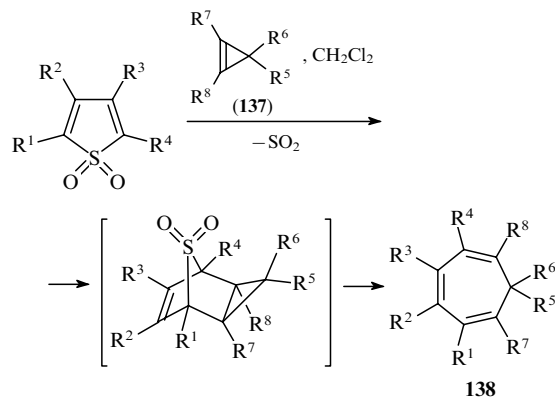


Взаимодействие акцепторных тиофен-1,1-диоксидов **1m,n,v** с незамещенным фураном протекает по-другому.¹²² Промежуточный продукт присоединения — соответствующий дигидробензофуран — реагирует с избытком фурана. Вначале происходит реакция Михаэля по активированной к нуклеофильному присоединению двойной связи, а затем — миграция двойной связи, приводящая к продуктам **136m,n,v**. Движущей силой превращения, по-видимому, является образование ароматической структуры. Реакция имеет общий характер: трициклические продукты получают и при использовании других тиофендиоксидов.



Соединение 136	R ¹	R ²	Выход, %
m	Cl	SO ₂ Me	41
n	Br	SO ₂ Me	33
v	Me	CN	72

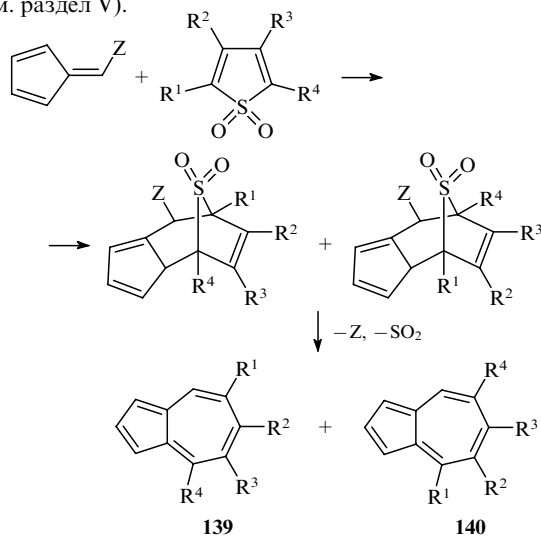
Различные замещенные тиофендиоксиды реагируют с циклопропенами **137**, приводя к циклогептатриенам **138** со средними выходами.^{124–127} По-видимому, раскрытие трехчленного цикла и экструзия двуокиси серы протекают синхронно. 3,3-Диалкилциклопропены, а также гетероаналоги циклопропенов в реакцию не вступают. В случае замещенных тиофендиоксидов и 2-алкилциклопропенов образуется смесь региоизомеров. С помощью этого подхода был осуществлен синтез всех метилированных ионов тропилия.¹²⁶



R¹–R⁴ = H, Me, Bu^t; R⁵, R⁶ = H, Me, Br, Cl; R⁷, R⁸ = H, Me.

и. Реакции [6 + 4]-циклоприсоединения. Синтез азуленов

Большой ряд тиофендиоксидов, в том числе и незамещенный тиофендиоксид, использовали в реакциях [6 + 4]-циклоприсоединения с 6-диметиламинофульвеном и некоторыми его производными.^{24, 128–132} Шестиэлектронной компонентой в этой реакции является 6-замещенный фульвен, а четырехэлектронной — тиофен-1,1-диоксид. Экструзия SO₂ из промежуточных мостиковых аддуктов и отщепление диметиламиногруппы приводит к замещенным в семичленном кольце производным азулена. Выходы целевых азуленов, как правило, не превышают 16%, однако в некоторых случаях азулены получены с выходами 25–33%. Максимальный выход (60%) был зафиксирован в реакции 3,4-дихлортиофен-1,1-диоксида (**4c**).¹²⁸ Акцепторные тиофендиоксиды с 6-диметиламинофульвеном не реагируют. При варьировании фульвеновой компоненты в этой реакции найдено, что оптимальным для синтеза азуленов с функциональными группами является использование фульвенов с менее нуклеофильной уходящей группой (Z = MeO, NMePh), чем заместитель в 6-диметиламинофульвене (Z = Me₂N). В этих случаях целевые функциональнозамещенные азулены были синтезированы с умеренными выходами.¹³³ В случае несимметричных тиофендиоксидов возможно образование региоизомерных азуленов **139** и **140**, которые были выделены в виде смеси и охарактеризованы методом ЯМР ¹H. Преобладание одного из изомерных азуленов в продуктах реакции было объяснено с помощью квантово-химических расчетов (см. раздел V).



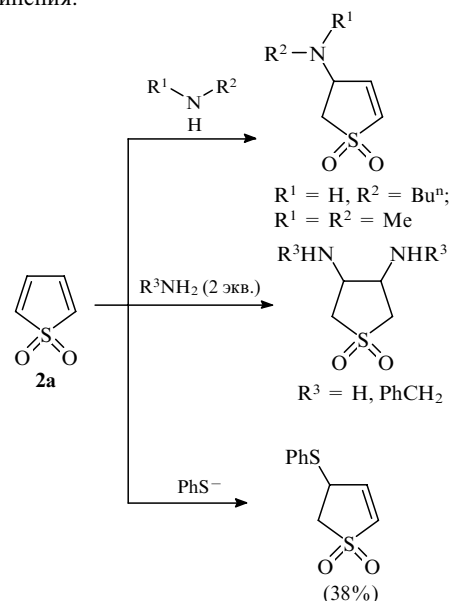
Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %		Ссылки
					139	140	
NMe ₂	H	H	H	H	31	—	45
	Cl	Cl	Cl	Cl	10	—	36
	H	Br	H	Br	32	—	37
OMe	Cl	H	H	Cl	19	—	133
	Cl	Cl	Cl	Cl	11	—	133
NMePh	Br	H	Br	H	32	—	133
	Br	H	H	Br	9	—	133
	Me	H	H	CO ₂ Me	35	5	133
	Cl	H	H	SO ₂ Me	40	2	133
	Br	H	H	SO ₂ Me	15	3	133

2. Реакции тиофен-1,1-диоксидов с нуклеофилами

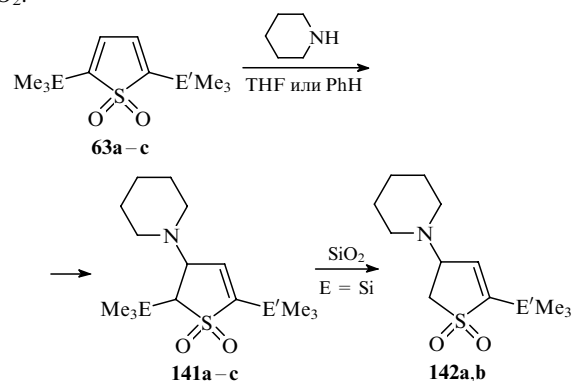
Тиофен-1,1-диоксиды являются типичными 1,2-непредельными сульфонами и выступают как акцепторы в реакциях

Михаэля со множеством нуклеофилов. Если в замещенном тиофендиоксиде присутствует легко уходящая группа, то могут осуществляться реакции присоединения–отщепления.

В качестве нуклеофилов в реакциях с незамещенным тиофен-1,1-диоксидом (**2a**) были использованы различные амины, а также тиофенолят-ион.^{61, 134–136} При избытке нуклеофильного реагента образуются продукты бисприсоединения.



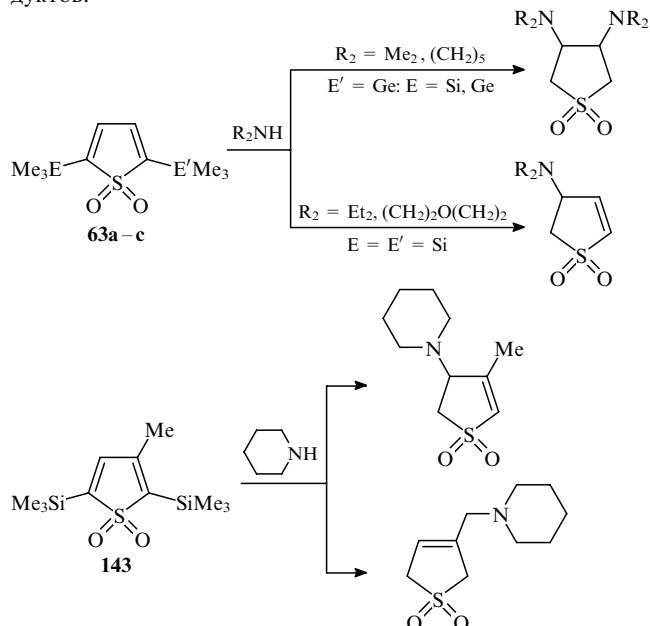
Присоединение одной молекулы пиперидина к симметричным триметилсилил- и -гермилтиофендиоксидам **63a,c** в ТГФ и бензоле приводит к соответствующим 2,3-дигидротиофен-1,1-диоксидам **141a,c**. При хранении или хроматографировании на силикагеле силильного производного **141a** наблюдается элиминирование триметилсилильной группы у sp³-атома углерода гетероцикла. В случае несимметричного 2-триметилгермил-5-триметилсилилтиофен-1,1-диоксида (**141b**) реакция протекает региоселективно — только винилсилильный фрагмент присоединяет молекулу амина. Последующее десилилирование в этом продукте происходит при хроматографической очистке на SiO₂, строение 3-пиперидино-5-триметилгермил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида (**142b**) было подтверждено рентгеноструктурным анализом.¹³⁷ Гермилное производное **141c** устойчиво к действию SiO₂.



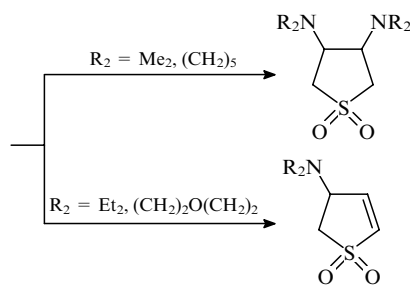
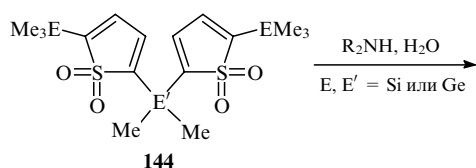
E = Si; E' = Si (**a**), Ge (**b**); E = E' = Ge (**c**).

Реакции силил- и гермилзамещенных тиофендиоксидов с другими аминами также протекают региоселективно. Взаимодействие с избытком пиперидина или диметиламина приводит к аддуктам бисприсоединения, в то время как силилзамещенный тиофендиоксид **63a** реагирует только с

одной молекулой морфолина или диэтиламина. Реакции 2,5-бис(триметилсилил)-3-метилтиофен-1,1-диоксида (**143**) с пиперидином приводят к смеси двух десилилированных продуктов.¹³⁷



Аналогичным образом реагируют с аминами тетраоксиды **144**. В зависимости от используемого нуклеофила реакция может приводить как к моно-, так и к бисаддуктам присоединения. В обоих случаях соответствующие продукты образуются с элиминированием групп Me_3E и $\text{E}'\text{Me}_2$.¹³⁸



Тиофендиоксиды, содержащие функциональные группы, могут служить эффективными акцепторами в реакциях Михаэля. Использование низших спиртов и 2-метилиндола в качестве нуклеофилов в реакциях с сульфеном **1m** приводит к соответствующим *транс*-аддуктам **145a,b** и **146** с высокими выходами. *N,N*-Диэтиланилин реагирует с соединениями **1m,n** иначе — образуются продукты замещения атома галогена **147m,n**. Это различие в направлениях реакции связано, по-видимому, не только с различной природой нуклеофилов, но и с существенной разницей в их основности.¹³⁹

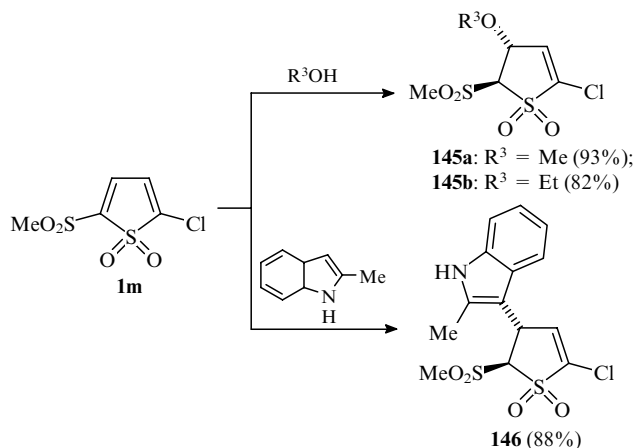
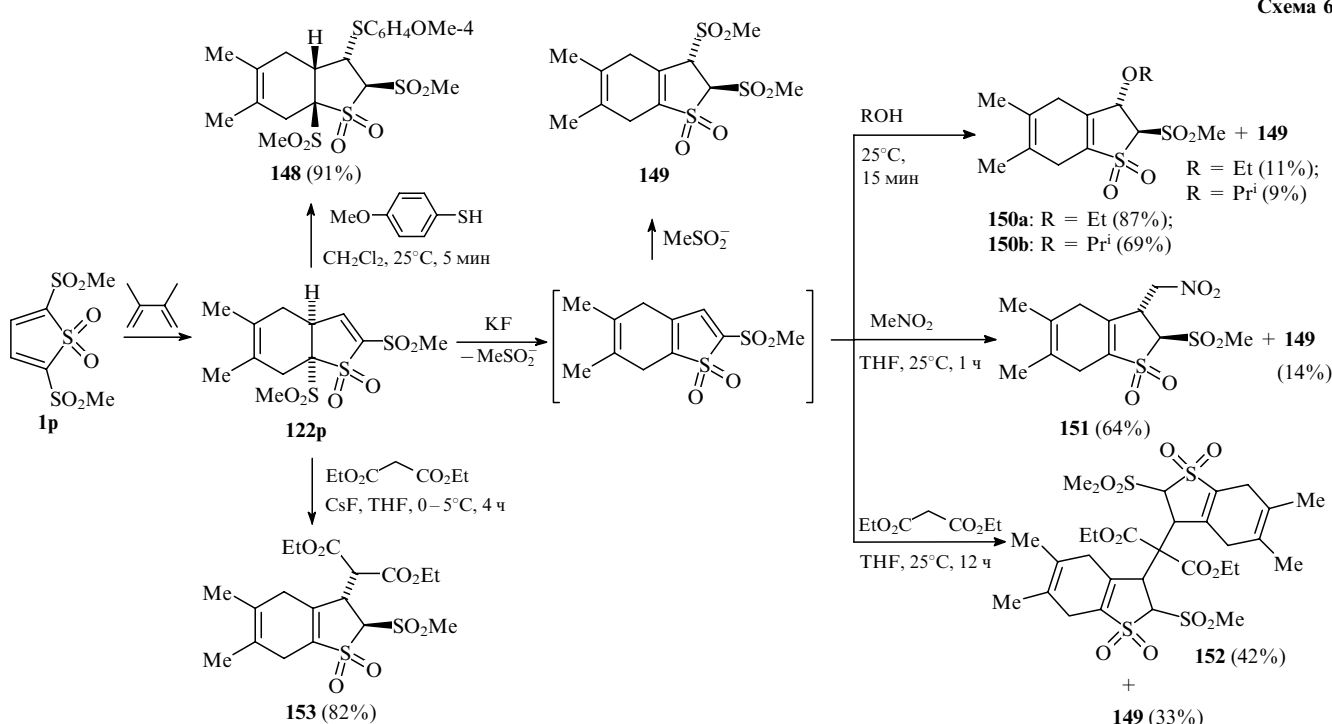
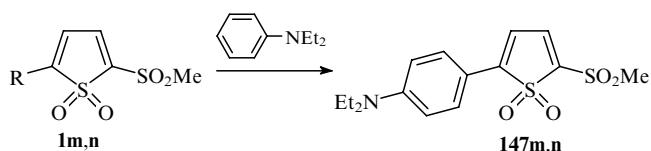


Схема 6





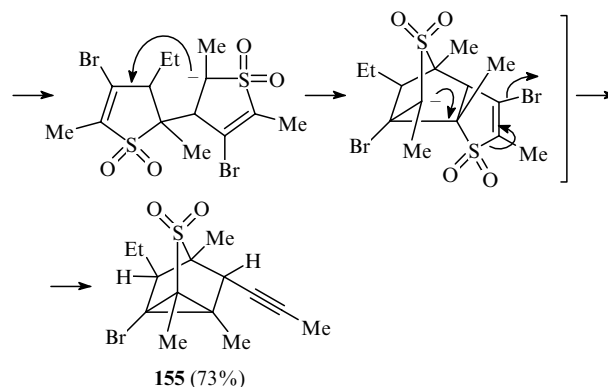
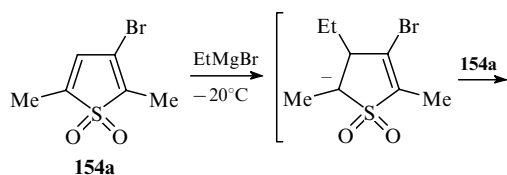
R = Cl (**m**, 91%), Br (**n**, 96%).

Привлекательным с синтетической точки зрения является вариант последовательных реакций Дильса–Альдера и нуклеофильного присоединения. Так, реакция тиюфендиоксида **1p** с 2,3-диметилбута-1,3-диеном дает аддукт **122p** (R = Me), содержащий активированную MeSO₂-группой двойную связь (схема 6).¹³⁹ Такой сильный нуклеофил, как *n*-метокситиофенол, легко образует с соединением **122p** соответствующий *транс*-аддукт Михаэля **148**, однако в случае других нуклеофильных реагентов (спиртов, нитрометана, диэтилмалоната) требуется дополнительная активация с помощью фторида калия как основания. В этом случае одновременно с присоединением нуклеофила происходит элиминирование метилсульфонильной группы. Если в реакционной смеси отсутствует другой нуклеофил, отщепившийся анион MeSO₂[−] атакует положение 3 молекулы дигидробензотиофена с образованием соединения **149**. Все продукты присоединения **148–153** имеют *транс*-конфигурацию метилсульфонильной группы и введенного фрагмента. Следует отметить, что в условиях катализа KF диэтилмалонат образует продукт двойного присоединения — бисаддукт **152**, однако применение фторида цезия в этой реакции приводит к моноаддукту **153**.¹³⁹

3. Реакции, приводящие к раскрытию цикла

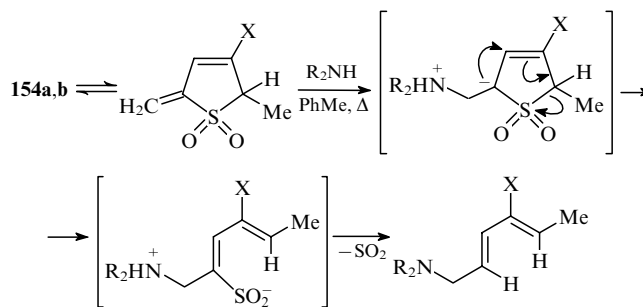
Реакция 3-бром-2,5-диметилтиофен-1,1-диоксида (**154a**) с литийорганическими реагентами RLi (R = Me, Et, Buⁿ, Ph) выявила два возможных пути, предшествующие раскрытию цикла: галоген–литиевый обмен либо присоединение литиевого производного по Михаэлю.^{140–142} При использовании *n*-бутиллития и 3-хлор-2,5-диметилтиофен-1,1-диоксида (**154b**) металлирования (замены атома Cl на Li) не наблюдается, т.е. реакция идет исключительно по второму пути (схема 7).

Интересные результаты получены при исследовании взаимодействия реактивов Гриньяра с тиюфен-1,1-диоксидом **154a**. При обработке последнего этилмагнийбромидом или пропилмагнийхлоридом при температуре −20°C вместо ожидаемых продуктов раскрытия цикла по приведенной выше схеме образуется трициклическое соединение **155**.¹⁴³



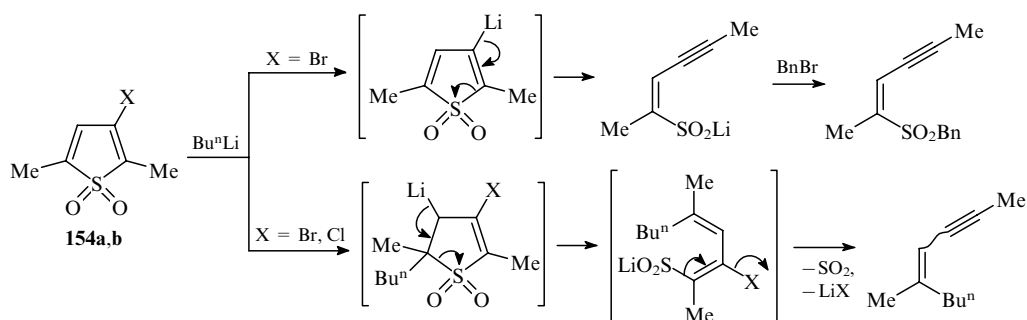
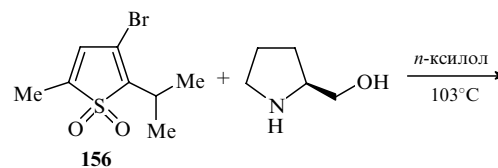
Авторами установлена структура полученного трицикла и предложен механизм его образования. Использование метил(или фенил)магнийбромидов в этой реакции приводило к смеси продуктов, которые не удалось идентифицировать.

В последние годы активно изучаются реакции раскрытия цикла 3-галоген-2,5-диметилтиофен-1,1-диоксидов **154a,b** и триметилсилилзамещенных тиюфендиоксидов под действием вторичных аминов.³⁴ Было обнаружено, что взаимодействие соединений **154** с пиперидином, пирролидином и морфолином в кипящем толуоле стереоселективно приводит к одному из четырех возможных (диалкиламинометил)замещенных бутадиенов.



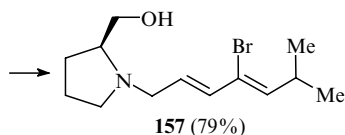
X = Cl, Br; R₂NH — пиперидин, морфолин, пирролидин.

Также были исследованы реакции тиюфендиоксидов с 2-(2-гидроксиалкил)пирролидинами и -пиперидинами.^{144, 145} Например, реакция диоксида **156** с 2-(2-гидроксиметил)пирролидином стереоселективно приводит к диену **157**.

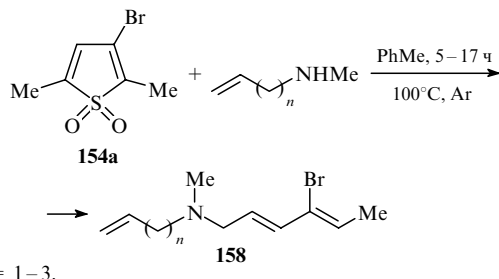


X = Br (**a**), Cl (**b**).

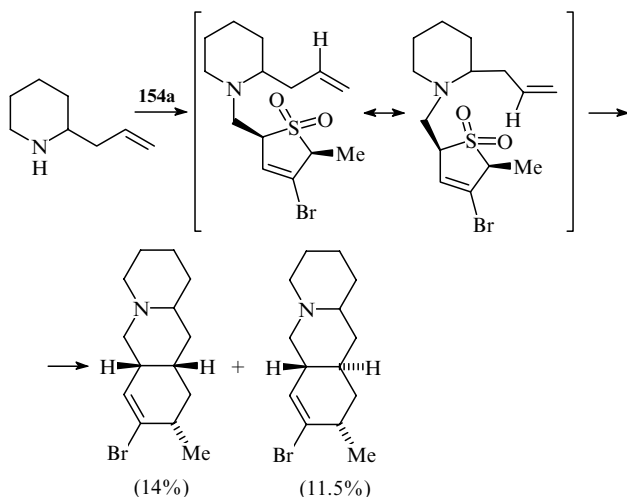
Схема 7



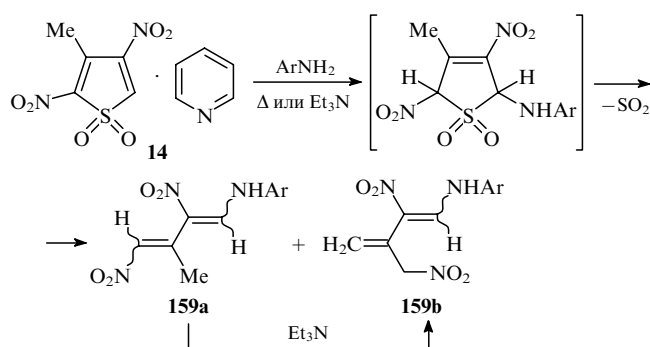
При использовании аллил- и гомоаллиламинов в аналогичной реакции образуются азатриены **158**.¹⁴⁰



Азатриены **158** могут вступать во внутримолекулярную реакцию Дильса-Альдера, тем самым открывая новый синтетический подход к замещенным индолизинам, хинолизинам и их бензоаналогам.^{146, 147} Так, при взаимодействии 3-бром-2,5-диметилтиофен-1,1-диоксида (**154a**) и 2-аллилпиперидина образуются *цис*- и *транс*-изомеры замещенных хинолизинов в соотношении 55 : 45.

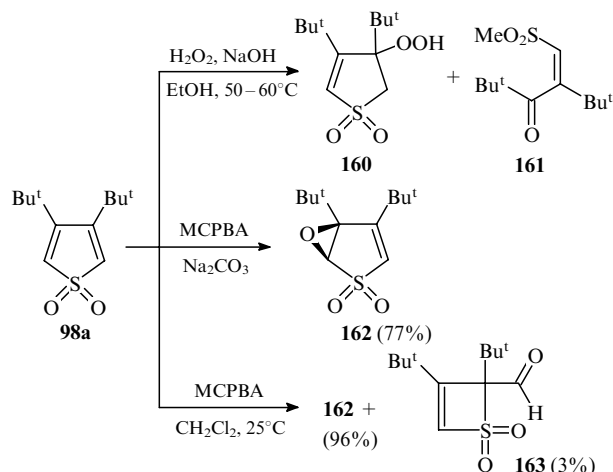


Упомянутые выше молекулярные комплексы **14** реагируют с первичными ароматическими аминами, приводя к продуктам раскрытия цикла — изомерным аминонитродиенам **159a,b** (мольное соотношение 1 : 4).¹⁴⁸ Соединение **159b** образуется в результате изомеризации аминодинитробутана **159a** под действием основания. Динитробутандиены **159a,b** существуют в растворах в виде смеси четырех геометрических изомеров, что было определено по данным спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C.

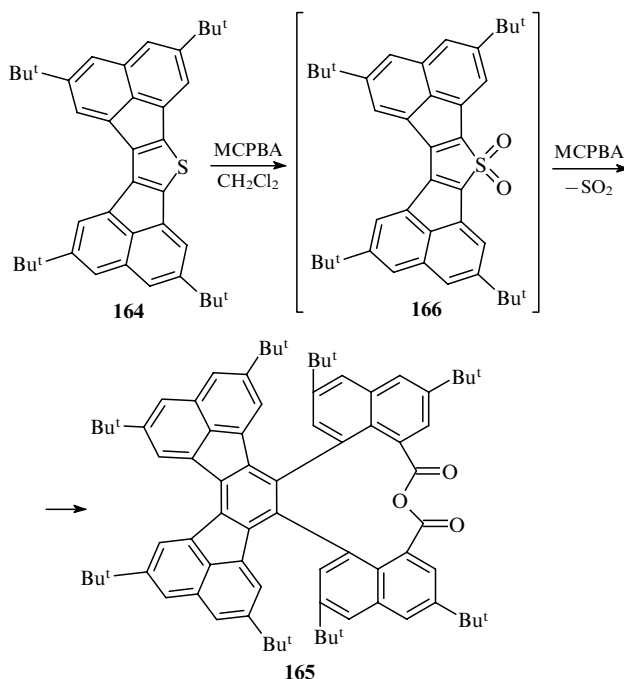


4. Окисление тиофен-1,1-диоксидов

В работах^{149, 150} исследовано окисление стерически затрудненных тиофендиоксидов. Так, реакция 3,4-ди-*tert*-бутилтиофен-1,1-диоксида (**98a**) с H_2O_2 в основных условиях при комнатной температуре приводит к аддукту присоединения по Михаэлю **160**, в то время как при 50–60°C наблюдается раскрытие цикла и в качестве побочного продукта образуется соединение **161** (15%).¹⁴⁹ Тиофендиоксид **98a** под действием MCPBA в присутствии карбоната натрия окисляется до эпоксида **162**.¹⁵⁰ При окислении в отсутствие Na_2CO_3 в качестве минорного продукта образуется тиетодиоксид **163**.



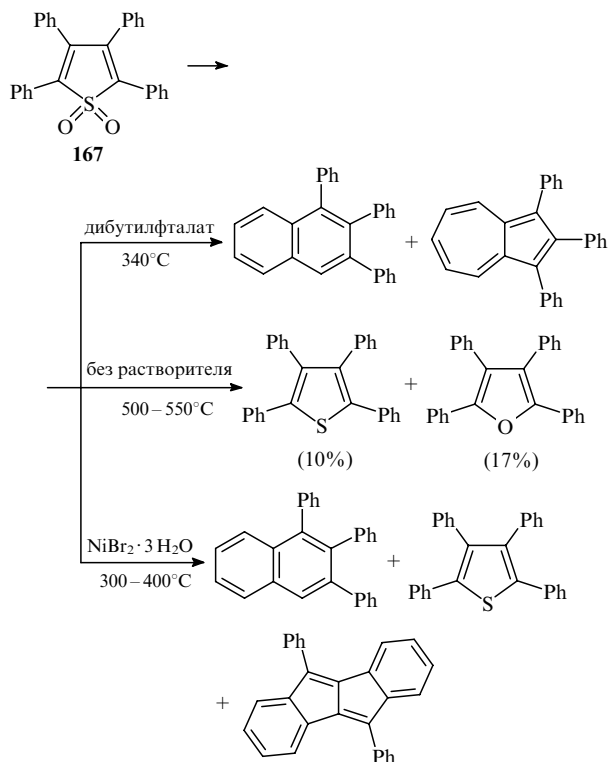
Недавно было обнаружено¹⁵¹ интересное превращение производного диацenaфтотиофена **164** под действием пероксикислот. Обработка соединения **164** *m*-хлорпероксибензойной кислотой при комнатной температуре в дихлорметане приводила к необычному макроциклическому ангидриду **165**. Авторы полагают, что механизм данной реакции включает ряд последовательных превращений, в котором в качестве интермедиата постулируется сульфон **166**.



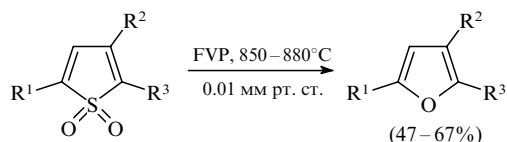
5. Пиролиз тиофен-1,1-диоксидов

Высокотемпературные реакции с участием тиофендиоксидов не имеют синтетического значения, поскольку обычно проходят с низкими выходами и приводят к сложным смесям продуктов. Данный тип превращений хорошо описан в недавно вышедшем обзоре¹⁵², поэтому в рамках данной работы мы считаем целесообразным привести лишь несколько примеров для получения общих представлений о термолитическом распаде этих соединений.

При термическом распаде тиофендиоксидов могут образовываться различные соединения. Продукты высокотемпературного пиролиза тетрафенилтиофен-1,1-диоксида (**167**) в зависимости от условий реакции приведены ниже.¹⁵³



В условиях флэш-вакуум-пиролиза (FVP) удалось синтезировать и охарактеризовать 3,4-ди-*трет*-бутилфуран.¹⁵⁴ Аналогичный селенофен образовался в реакции тиофендиоксида **98a** с селеном (бензол, 210°C).¹⁵⁴ При нагревании диметил-, ди-*трет*-бутил- и дифенилтиофендиоксидов в высоком вакууме до температуры 880°C были получены соответствующие фураны с умеренными выходами.¹⁵⁵



$R^2 = \text{H}; R^1 = R^3 = \text{Me}, \text{Bu}^t, \text{Ph}; R^1 = R^2 = \text{Bu}^t, R^3 = \text{H}.$

IV. Области применения тиофен-1,1-диоксидов

В последние годы тиофен-1,1-диоксиды и их производные все больше привлекают внимание ученых из различных разделов химии: биохимии и медицинской химии, химии высокомолекулярных соединений и супрамолекулярных структур, а также исследователей в области создания новых органических материалов. Интерес обусловлен не только высокой

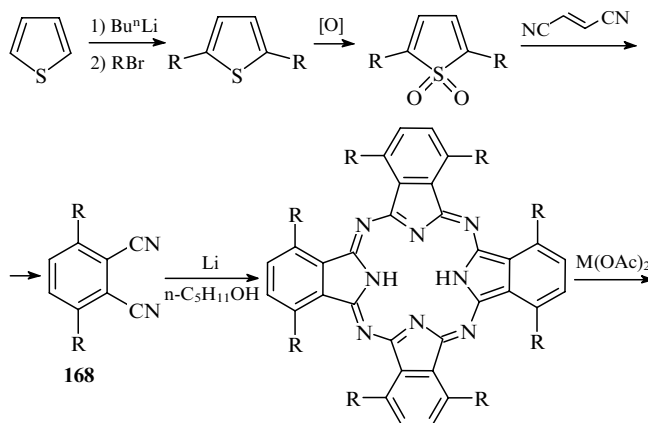
реакционной способностью тиофендиоксидов, но и их уникальными физико-химическими свойствами. Кроме того, недавно было найдено, что соединения этого класса обладают разнообразной биологической активностью. Как следствие, за последние 10 лет количество публикаций, посвященных исследованию практически полезных свойств тиофен-1,1-диоксидов, существенно возросло. Однако данные о применении тиофендиоксидов до сих пор не были систематизированы.

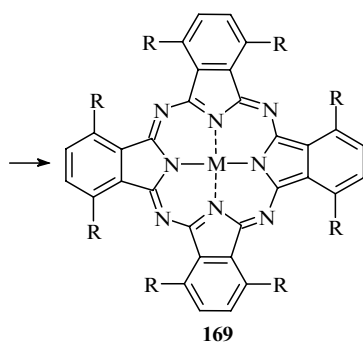
1. Тиофен-1,1-диоксиды в супрамолекулярной химии

К настоящему времени опубликовано небольшое количество работ, в которых тиофен-1,1-диоксиды были применены в качестве подходящих строительных блоков в супрамолекулярной химии. Однако последнее десятилетие характеризуется стремительным ростом числа публикаций в данной области, поэтому рассмотрение современных тенденций ее развития позволит определить основные направления дальнейших исследований.

Способность тиофендиоксидов легко образовывать ароматические структуры с элиминированием SO_2 удачно использована в синтезе замещенных фталоцианинов. Уникальные физико-химические свойства последних делают их перспективными полупродуктами при создании новых материалов, красителей, химических сенсоров и катализаторов. Однако во многих задачах, связанных с применением веществ данного класса, возникает проблема низкой растворимости незамещенных фталоцианинов в органических растворителях. Для решения этой проблемы были синтезированы различные фталодинитрилы, содержащие длинные алкильные цепочки, — исходные соединения для получения фталоцианинов.

Алкильные группы, способствующие увеличению растворимости фталоцианинов, вводили с помощью сложной последовательности превращений. Металлирование тиофена с последующей обработкой алкилбромидом, содержащим от 10 до 18 атомов углерода в цепи, приводит к соответствующим 2,5-диалкилбромпроизводным. При окислении последних МСРВА^{27, 156} или другими окисляющими агентами¹⁵⁷ образуются замещенные тиофен-1,1-диоксиды, которые вступают в реакцию Дильса–Альдера с динитрилом фумаровой кислоты. Выброс SO_2 из промежуточных аддуктов и окислительная ароматизация приводят к соответствующим фталодинитрилам **168**. Циклизация литием в пентиловом спирте позволила получить целевые фталоцианины. Кроме того, были синтезированы металлические комплексы этих соединений **169**, обладающие свойствами жидких кристаллов.^{156, 157}



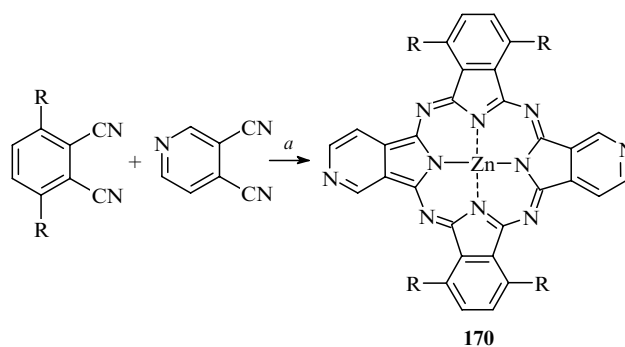


R = $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$, $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$, $n\text{-C}_{18}\text{H}_{37}$;

[O] = NaBO_3 , MCPBA, DMD; M = Cu, Zn.

Одной из интересных модификаций фталоцианинов является введение гетероциклических фрагментов в их структуру. Так, реакцией фталодинитрила, содержащего децильные заместители, с 3,4-пиридинкарбодинитрилом (соотношение 1:1) в присутствии хлорида цинка и 1,8-дизабцикло[5.4.0]ундеп-7-ена синтезированы комплексы производных пиридопорфиразина. Варьирование соотношения динитрильных компонент позволило получить, разделить и охарактеризовать различные изомеры пиридопорфиразина, в том числе соединение **170**.

Селективная модификация β -циклодекстринов — одна из важных, на сегодняшний день еще не решенных до конца проблем в супрамолекулярной химии. Авторами работы¹⁵⁸ был найден оригинальный подход, основанный на использо-

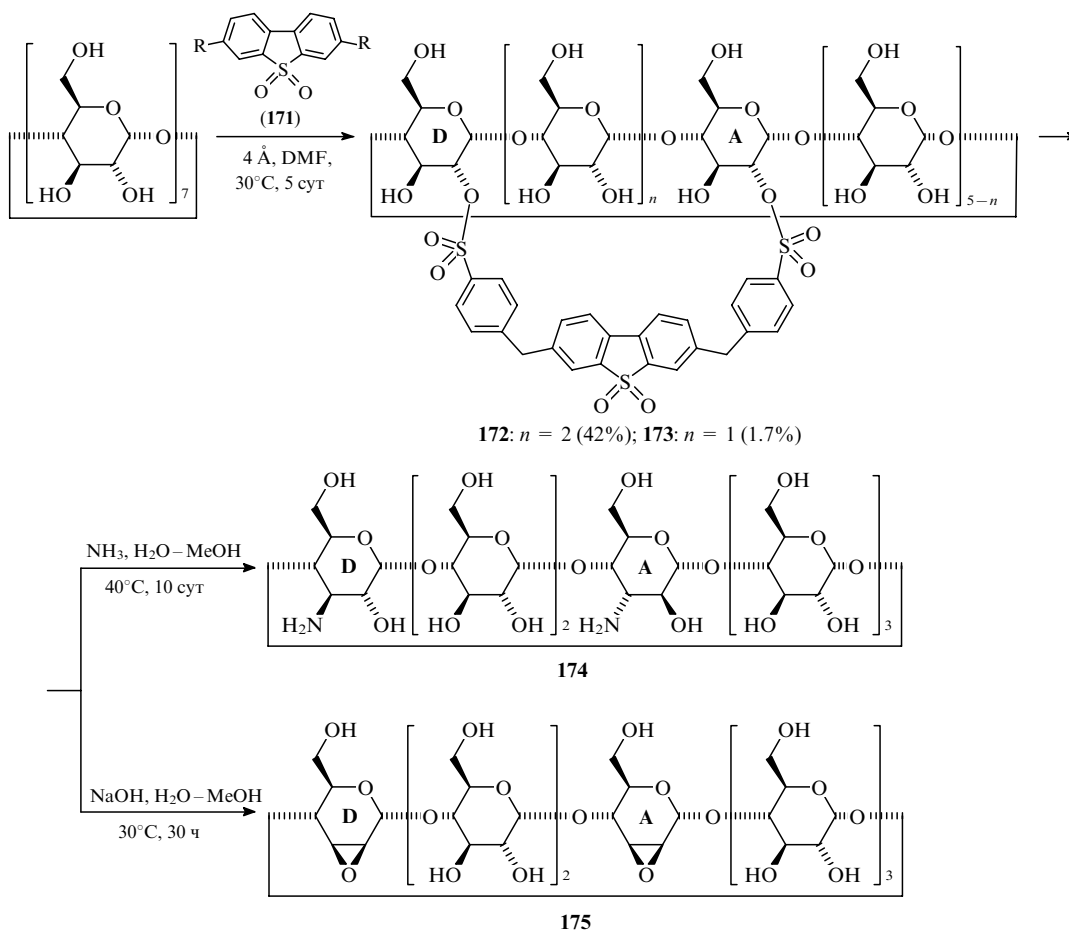


R = $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$; a — ZnCl_2 , DBU, $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$.

вании защитной группы, которую синтезировали из дибензотиофен-1,1-диоксида. Оказалось, что содержащий такие группы реагент **171** способен образовывать дисульфонаты **172** и **173** в присутствии молекулярных сит 4 Å. Дальнейшая обработка полученных соединений NH_3 или NaOH в метаноле привела с высокими выходами к β -циклодекстринам **174** и **175**, модифицированным по фрагментам A и D (схема 8).

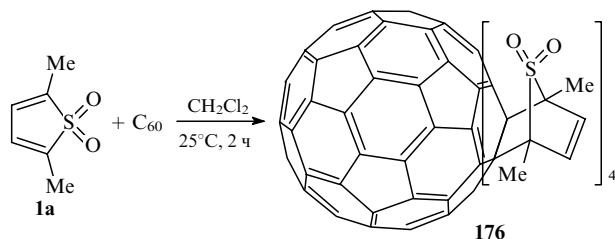
Для модификации фуллерена C_{60} были применены 2,5-диметилтиофен-1-оксид и 2,5-диметилтиофен-1,1-диоксид (**1a**). Так, последний образует с фуллереном C_{60} тетрааддукт **176**, в то время как аналогичный тиофен-1-оксид — только бисаддукт. Интересно отметить, что реакция Дильса–Альдера в этом случае не сопровождается спонтанным выбросом SO_2 и образованием производных циклогексадиена (см. выше); тетрааддукт **176**, содержащий мостиковый SO_2 , может быть выделен и охарактеризован. Структура полученного соединения была подтверждена рядом физико-

Схема 8



R = $4\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Im}$ (Im — имидазол-1-ил).

химических методов анализа.^{159, 160} Симметрия полученного аддукта авторами не исследовалась.

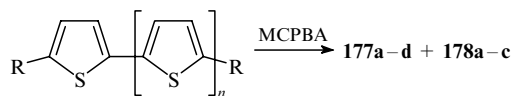


2. Новые материалы на основе тиофен-1,1-диоксидов

В настоящее время олигомерные и полимерные материалы на основе тиофена подвергаются всесторонним исследованиям ввиду их возможного использования в новых типах электронных и оптических приборов. С 1989 г., когда впервые было показано, что олигомеры, состоящие из нескольких тиофеновых звеньев, могут применяться в качестве полевых транзисторов, ежегодное количество публикаций по этой тематике стремительно растет.^{161–164} Эффективность таких приборов тесно связана с разницей энергий верхней занятой (ВЗМО) и нижней свободной (НСМО) молекулярных орбиталей используемых материалов. Для поли- и олиготиофенов, как показали теоретические расчеты,^{165, 166} замена части атомов серы на сульфонильные группы резко снижает данный параметр (см. раздел V). По этой причине в последние годы различными исследовательскими группами предпринимаются попытки синтеза олигомерных структур, содержащих ядро тиофен-1,1-диоксида.

а. Окисление олиготиофенов

Простейшие производные олиготиофен-1,1-диоксидов получают окислением соответствующих олиготиофенов. Варьирование количеств МСРВА позволило синтезировать моно- (**177a–d**) и бисульфоны (**178a–c**) из цепочек, содержащих от двух до четырех тиофеновых звеньев.¹⁶⁶ Основные ограничения этого метода: 1) использование исходных тиофенов с электронодонорными заместителями: алкильными или силильными группами; 2) невозможность получения олигомеров, содержащих более двух фрагментов тиофен-1,1-диоксида; 3) невысокие выходы целевых продуктов.

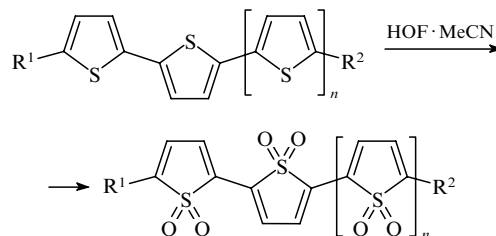


R = SiMe₂Bu^t; n = 1–3.

Соединение	Структурная формула	n	Выход, %
<i>Моносультфоны</i>			
177a		1	31
177b		2	17
177c		3	25
177d		3	8

Соединение	Структурная формула	n	Выход, %
<i>Бисульфоны</i>			
178a		1	47
178b		2	54
178c		3	10

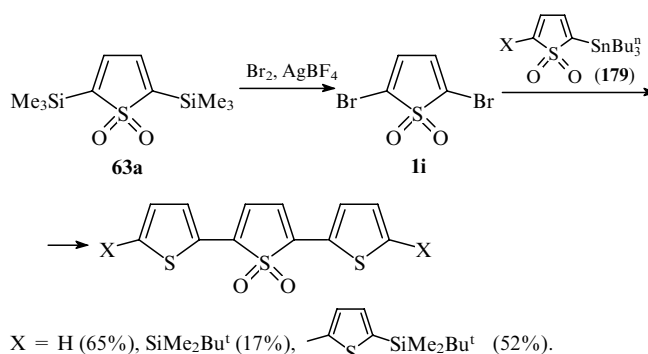
Недавно для синтеза олиготиофен-1,1-диоксидов был применен комплекс гипотрифтористой кислоты и ацетонитрила.¹⁶⁷ С помощью этого окислителя удалось получить олигомеры, содержащие от двух до четырех звеньев тиофен-1,1-диоксида, с высокими выходами. Кроме того, в отличие от МСРВА применение такого комплекса сделало доступными олигомеры, содержащие атомы брома.

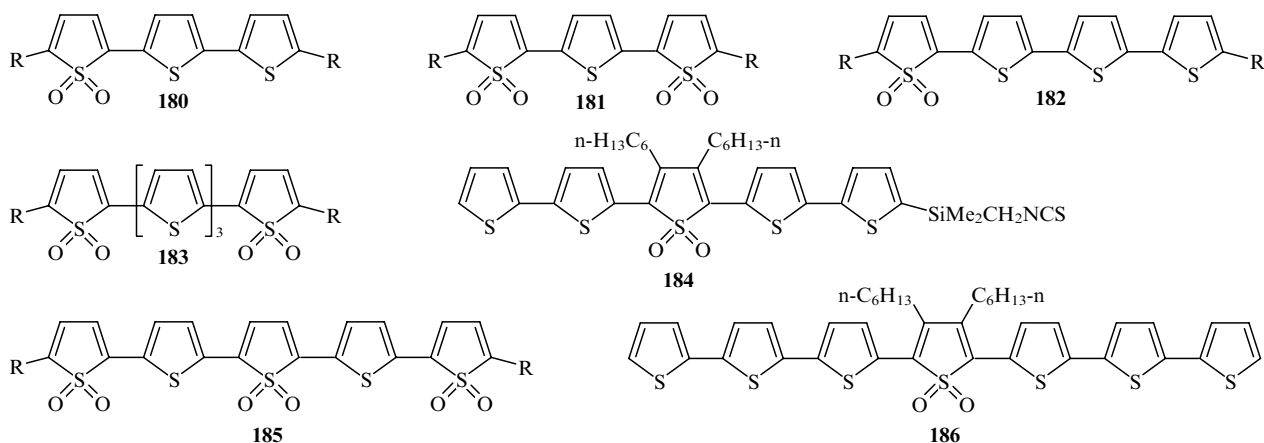


n	R ¹	R ²	Выход, %
0	Me	Me	85
0	Bu ^t	Bu ^t	83
0	Br	n-C ₆ H ₁₃	87
0	Br	Br	66
1	Bu ^t	Bu ^t	82
1	Br	Br	60
2	Bu ^t	Bu ^t	52

б. Реакции кросс-сочетания

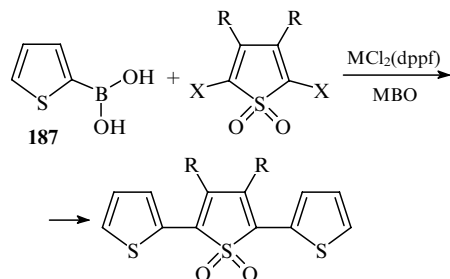
В работе¹⁶⁸ было показано, что оптимальными свойствами обладают олигомеры с чередованием звеньев тиофен–тиофендиоксид. Основной подход к синтезу таких соединений заключается в реакции кросс-сочетания между триалкил-станилтиофенами **179** и замещенным моно- или дибром-тиофендиоксидом. Последние получают замещением силильных групп атомами галогена под действием брома или иода в дихлорметане в присутствии AgBF₄.





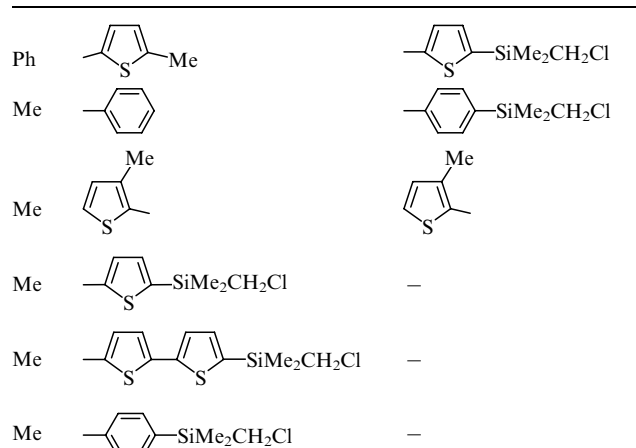
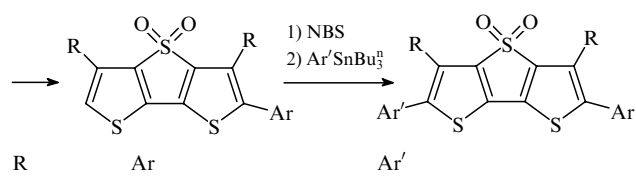
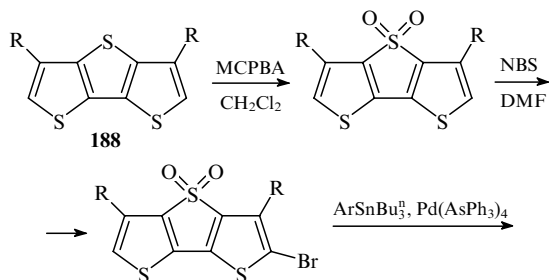
Этот метод позволяет легко и селективно ввести тиофен-1,1-диоксидный фрагмент в тер-, кватер- и квинтиофеновые цепочки.^{169–171} Например, таким путем синтезированы олиго thiофены с терминальными и(или) центральными сульфоновыми группами: тримеры **180**, **181**, тетрамер **182**,¹⁶⁸ пентамеры **183–185**^{168, 170, 171} и гептамер **186**.^{170, 171}

Разработанный в последние годы метод кросс-сочетания бороновых кислот тиофенового ряда **187** с дигалогентиофен-1,1-диоксидами также позволяет получать сульфосодержащие олигомерные материалы.¹⁷² Реакцию инициируют воздействием МВО в присутствии 5 мол.% катализатора — $\text{MCl}_2(\text{dppf})$ ($\text{M} = \text{Pd}$ или Ni , dppf — 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен). Этот метод имеет ограниченное применение, так как выходы целевых продуктов не превышают 30% (для $\text{M} = \text{Ni}$) и 15% (для $\text{M} = \text{Pd}$).

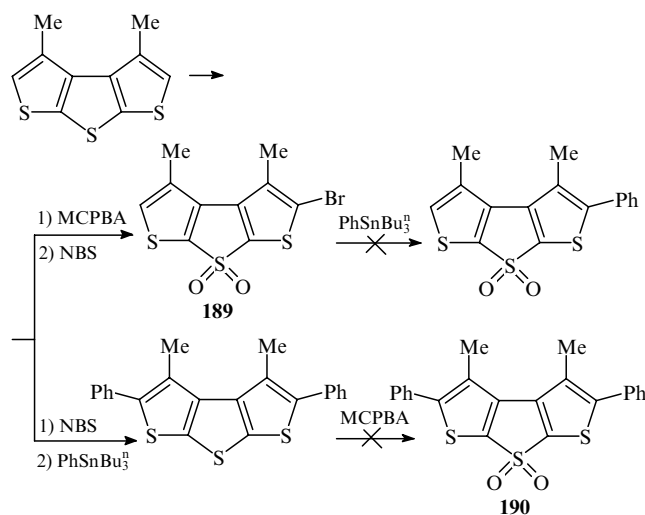


$\text{X} = \text{Br}$: $\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{neo-C}_5\text{H}_{11}$; $\text{X} = \text{I}$, $\text{R} = \text{H}$; $\text{M} = \text{Pd}, \text{Ni}$.

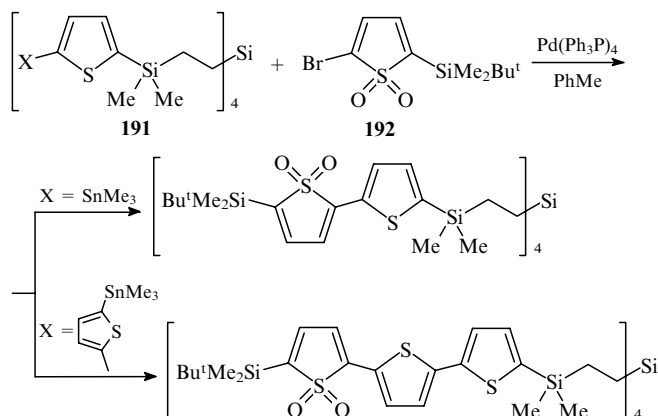
Окисление замещенных дитиено[3,2-*b*:2',3'-*d*]тиофенов **188** *m*-хлорпероксибензойной кислотой с дальнейшим последовательным бромированием *N*-бромсукцинимидом (NBS) и кросс-сочетанием селективно приводит как к симметричным, так и к асимметричным олигомерам, содержащим ядро дитиено[3,2-*b*:2',3'-*d*]тиофен-4,4-диоксида.^{173, 174} Было показано, что полученные материалы обладают фотолуминесцентными свойствами в растворах и твердом состоянии.



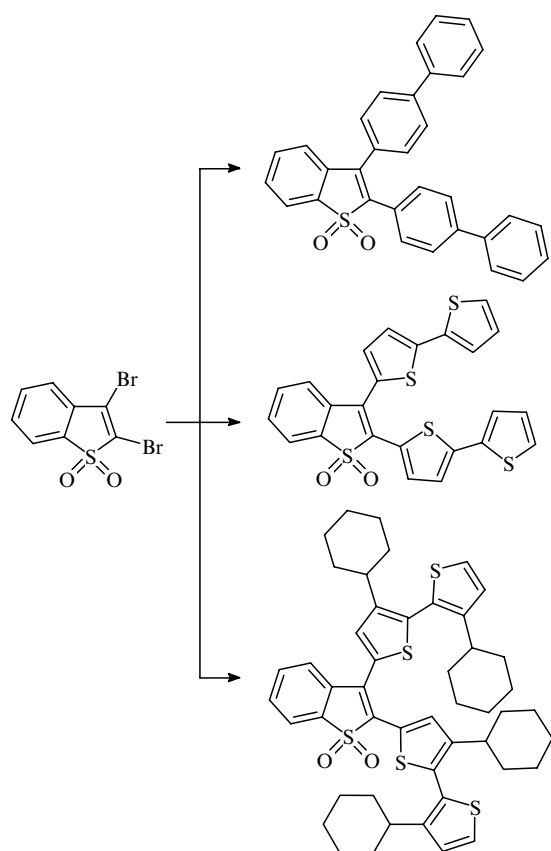
Следует отметить, что использование изомерных дитиено[2,3-*b*:3',2'-*d*]тиофенов в данной последовательности превращений не привело к желаемому результату.¹⁷⁵ Так, авторам не удалось осуществить реакцию кросс-сочетания с бромидом **189**, а альтернативный подход — первоначальное бромирование и кросс-сочетание, а далее окисление — также не привел к целевому продукту **190**.



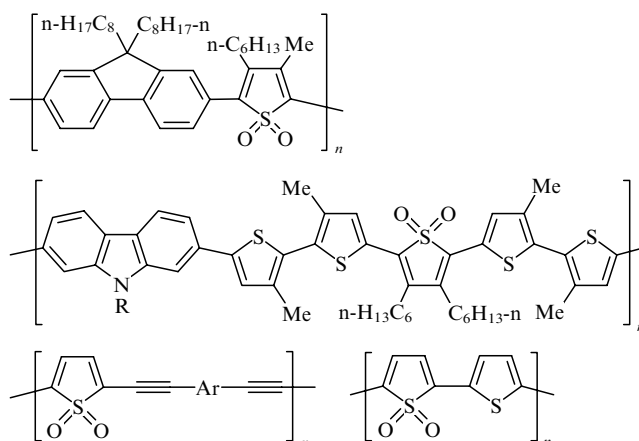
Реакции кросс-сочетания с бромпроизводными тиофен-1,1-диоксидов успешно применяют в синтезе дендримеров. Так, сочетанием олиготиофена **191** и сульфона **192** в присутствии $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ как катализатора получают дендримеры, содержащие в конечном фрагменте тиофен-1,1-диоксидный цикл.¹⁷⁶



Новое семейство разветвленных олигомеров было синтезировано реакцией триалкилстанныанов с бромпроизводными бензотиофендиоксида. Благодаря асимметричному строению эти соединения кристаллизуются гораздо труднее по сравнению с линейными аналогами, что делает доступным получение на их основе тонких пленок, обладающих светодиодными свойствами.^{163, 177, 178}

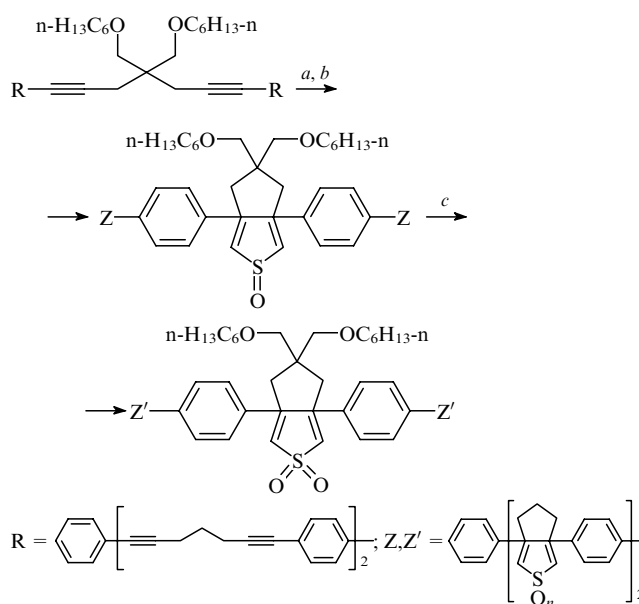


В заключение этой главы приведем примеры разнообразных полимерных материалов, содержащих тиофен-1,1-диоксидный фрагмент, для синтеза которых были успешно использованы реакции кросс-сочетания.^{179–183}



в. Другие методы синтеза

Синтез олигомеров, содержащих чередующиеся фенильные и диоксидные фрагменты, был осуществлен с использованием реакции присоединения цирконоцена к 1,6-диацетиленам. Этот метод позволяет селективно с выходами, близкими к количественным, получать олигомеры с различным чередованием фрагментов: фенилен–диенилен, фенилен–тиофен, фенилен–тиофен-1-оксид, и фенилен–тиофен-1,1-диоксид.¹⁸⁴



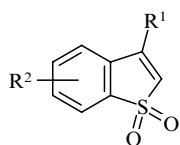
($n = 1$ (Z), 2 (Z')); a — Bu^nLi , Cp_2ZrCl_2 , THF; b — SO_2 ; c — MCPBA.

3. Биологическая активность

Биологическая активность соединений ряда тиофен-1,1-диоксида достаточно широко исследована для бензопроизводных, а также для сульфонов, полученных из тиено[2,3-*b*]- и -[3,2-*b*]тиофенов. Поскольку свойства последних, в том числе и биологическое действие, подробно рассмотрены в недавно опубликованных обзорах^{185, 186}, посвященных тиено-тиофенам, в настоящей работе мы ограничимся рассмотрением бензоаналогов тиофендиоксидов.

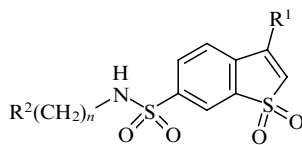
Запатентован¹⁸⁷ метод получения производных бензо[*b*]-тиофен-1,1-диоксидов **193**. Показано, что данные соединения могут служить лекарственными препаратами или профилактическими средствами при различных воспалительных про-

цессах, в том числе заражении крови (сепсисе), а также при миеломе, лейкомии, диабете, гепатите и др.

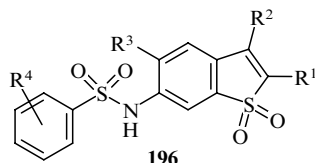


193: $R^1 = \text{H, Alk}; R^2 = \text{Alk, NO}_2$;

194: $R^1 = \text{H, Me}; R^2 = \text{SO}_2\text{NH}_2$



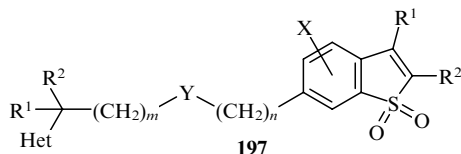
195
 $R^1 = \text{H, Me}; R^2 = \text{Ph, Ar};$
 $n = 0, 2$



196
 $R^1 - R^4 = \text{H, Me}$

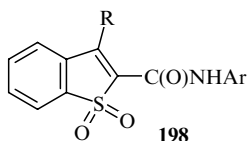
В последние годы интенсивно изучают бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидсульфамиды **194–196**, которые являются потенциальными противоопухолевыми препаратами. Соединения **194–196** были получены в виде солей и исследованы в качестве ингибиторов опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo*. Благодаря своей высокой липофильности производные **195** и **196** проявляют цитотоксическую активность на культурах опухолевых клеток человека, в том числе лейкомии и солидных опухолей (HT29, НТВ54, М113443, К562 и CCRF-CEM).^{32, 188, 189}

Запатентованы способы получения соединений **197** как средств для лечения гиперхолестеринемии, гиперлипемии, атеросклероза и различных болезней сосудов.¹⁹⁰ Кроме того, данные сульфоны являются эффективными препаратами для понижения содержания холестерина в крови (IC_{50} от 1 нМ до 10 мкМ).



$R^1, R^2 = \text{H, Alk}; \text{Het} = \text{N-гетероцикл};$

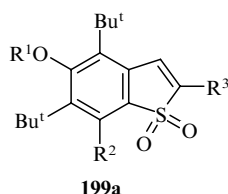
$Y = \text{O, NR}_2, \text{CH}_2; X = \text{галоген}; m, n = 0-7$



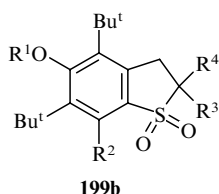
$R = \text{Cl, OH, OMe}$

Разработаны¹⁹¹ методы синтеза бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксид-2-карбоксанилидов **198**, проявляющих высокую противовоспалительную активность.

Соли производных бензотиофендиоксида **199a** и дигидробензотиофендиоксида **199b**, содержащих *трет*-бутильные группы, подавляют окислительную денатурацию липопротеина LDL и могут быть использованы для лечения атеросклероза и болезней сердца, таких как инфаркт и аритмия.¹⁹²



199a



199b

$R^1 = \text{H, Alk, Ac}; R^2, R^4 = \text{H, Alk}; R^3 = \text{Alk}.$

Таким образом, функциональнозамещенные бензотиофен-1,1-диоксиды проявляют довольно широкий спектр биологической активности.

V. Теоретические расчеты

Строение тиофен-1,1-диоксидов достаточно подробно исследовали как с применением спектроскопических методов (в том числе PCA), так и с привлечением квантово-химических расчетов. Данные рентгеноструктурного анализа показали, что тиофендиоксиды имеют практически планарное строение, а атомы кислорода SO_2 -группы находятся по обе стороны от плоскости, в которой лежит молекула гетероцикла. Длины связей в молекуле свидетельствуют о потере ароматичности и образовании сопряженной бутадиеновой структуры. Особенности молекулярного строения различных замещенных тиофендиоксидов, а также некоторых олигомеров, содержащих в цепи звенья тиофендиоксида, детально рассмотрены в недавно опубликованных обзорах^{3, 193}, в которых достаточно полно представлена библиография по этой тематике за последние ~20 лет. Тем не менее теоретические исследования строения и реакционной способности тиофендиоксидов до сих пор не были обобщены в рамках одной работы и данный раздел ставит своей целью восполнить этот пробел.

1. Строение и реакционная способность

Наличие сопряжения SO_2 -группы с системой двойных связей в тиофендиоксидах являлось предметом интенсивных исследований практически с момента получения первых представителей соединений данного класса. В самых ранних работах использовались неэмпирические (НМО, LCGO и CNDO/2) методы расчета молекулярных орбиталей незамещенного тиофендиоксида (**2a**), а также некоторых бензо- и дибензо-производных. Результаты этих исследований часто противоречивы, а в разных литературных источниках на основании результатов расчетов сделаны разные выводы. Так, в работах Коха с соавт.^{194, 195} было найдено, что SO_2 -группа участвует в сопряжении, однако расчеты, проведенные в более поздних работах, показали отсутствие сопряжения в таких сульфонах.^{196, 197}

Для интерпретации УФ-спектров некоторых триметилсил- и триметилгермилтиофен-1,1-диоксидов были выполнены квантово-химические расчеты их молекул в основном и возбужденном состояниях.⁹⁰ Авторы показали, что необычный bathochromный сдвиг полосы поглощения на 42–59 нм в данных сульфонах по сравнению с полосой в соответствующих тиофенах может быть объяснен так: первое возбужденное состояние молекул сульфонов характеризуется выравниванием порядков связей $\text{C}=\text{C}$ в гетероцикле, что ведет к понижению энергии состояния, а следовательно, и электронного перехода. Например, в 2,5-бис(триметилсил)тиофен-1,1-диоксиде (**63a**) порядки связи следующие:

Состояние	C(2)–C(3)	C(3)–C(4)	C(4)–C(5)
Основное	1.896	1.012	1.896
Возбужденное	1.205	1.433	1.205

Теоретические доказательства неароматического характера тиофендиоксидов были успешно проведены с использованием методов LCGO и AM1. Сравнение степени ароматичности незамещенного тиофендиоксида и различных изомерных тиадиазол-*S,S*-диоксидов показало, что сульфен **2a** является наименее ароматичным в исследуемом ряду соединений.¹⁹⁸

Высокая реакционная способность тиофендиоксидов и участие в реакциях Дильса–Альдера в качестве диена также были теоретически обоснованы. На модельных реакциях с

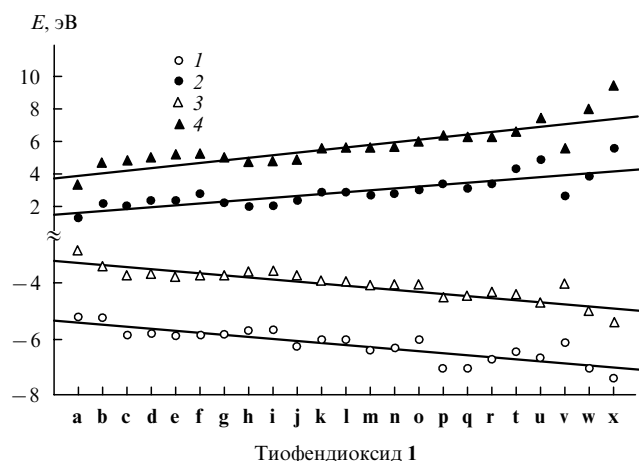


Рис. 1. Энергии ВЗМО исходных тиофенов (1) и НСМО соответствующих тиофендиоксидов 1 (3), а также индексы глобальной электрофильности для этих соединений (2 и 4 соответственно).

этиленом, циклопропеном и бензохиноном с помощью метода AM1 автор работы¹⁹⁹ изучил особенности циклоприсоединения тиофена, тиофен-1-оксида и тиофен-1,1-диоксида. Были рассчитаны переходные состояния реакций и энергии активации (E_A). Оказалось, что наиболее реакционноспособными диенами в реакции с этиленом являются тиофен-1,1-диоксид и цикlopentadiен, а их энергии активации в этом процессе равны и составляют 28.50 ккал·моль⁻¹ (для тиофена $E_A = 44.14$ ккал·моль⁻¹, для *экзо*- и *эндо*-аддукта тиофен-1-оксида $E_A = 31.58$ и 30.16 ккал·моль⁻¹ соответственно). Также было найдено, что в реакции сульфона **2a** с циклопропеном образование *эндо*-изомера более предпочтительно. Теоретическое обоснование способности тиофендиоксидов выступать в качестве диенов, а также образовывать димеры проводили с помощью квантово-химических расчетов методами CNDO/2 и LCGO.²⁰⁰

Для теоретического изучения склонности различных замещенных тиофенов к окислению и реакционной способности соответствующих тиофен-1,1-диоксидов **1a–x** были проведены квантово-химические расчеты методом DFT с функционалом PBE96. Полученные данные позволяют определить закономерности изменения индексов глобальной электрофильности[†] в зависимости от природы заместителей в тиофеновом цикле (рис. 1).⁴²

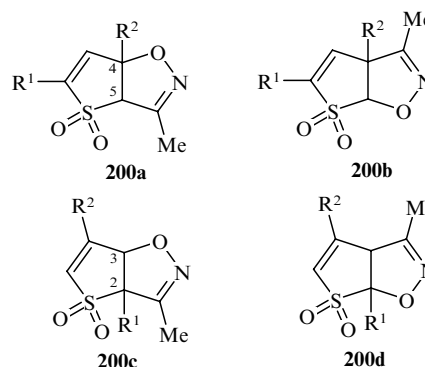
Введение любых акцепторных заместителей значительно снижает нуклеофильные свойства исходных тиофенов. Легко заметить, что особенно сильно уменьшается значение энергии ВЗМО и, напротив, повышается значение индекса электрофильности. Так, при переходе от донорных заместителей в тиофеновом ядре к сильным акцепторным, индекс глобальной электрофильности повышается практически на 5 эВ, что хорошо коррелирует с экспериментом: акцепторные тиофены не могут быть получены с использованием классических окислителей. Кроме того, квантово-химические расчеты показывают значительное увеличение электрофильных свойств акцепторных тиофендиоксидов, что тоже хорошо согласуется с экспериментом: акцепторные тиофендиоксиды легко реагируют с диенами и нуклеофилами, причем в некоторых случаях возможно образование бисаддуктов.

[†] Индекс глобальной электрофильности (ω , эВ) — полуэмпирический параметр, отражающий энергетический эффект при переносе электронов на НСМО исследуемой молекулы.

2. Теоретические обоснования региоселективности в реакциях Дильса – Альдера и диполярного присоединения

Очевидно, что если в циклоприсоединении участвует диен или диенофил, содержащий различные заместители, или реакция может осуществляться по разным реакционным центрам, то возможно образование региоизомерных продуктов. Преимущественное образование того или иного изомера иногда не может быть объяснено с позиции классических представлений о строении и реакционной способности органических соединений. В последние годы для теоретического обоснования региоселективности реакций применяют ряд современных квантово-химических методов. Так, расчеты геометрии переходных состояний, орбитальных коэффициентов исходных соединений, а также энергий активации реакции были использованы для объяснения региохимии превращений с участием тиофен-1,1-диоксидов.⁹⁰

В реакциях диполярного присоединения ацетонитрил-оксидов с различными 2,4-дизамещенным триметилсилил- и триметилгермилтиофендиоксидом **70** возможно образование продуктов присоединения по связи C(4) – C(5) (изоксазолины **200a,b**) и по связи C(2) – C(3) (**200c,d**). Кроме того, соединения **200a,c** и **200b,d** попарно содержат одинаковый гетероциклический остов.



R¹, R² = Me₃E (E = Si, Ge).

Авторами было проведено детальное исследование этого процесса с применением расчетного метода MPDP. Оказалось, что кинетический фактор образования изоксазолинов превалирует над термодинамическим: рассчитанные теплоты образования минимальны для аддуктов **200b**, в то время как экспериментально был зафиксирован продукт **200a**. Расчеты кинетики процесса с применением теории возмущения молекулярных орбиталей показали, что наиболее вероятным является присоединение по связи C(4) – C(5), следовательно, образование изомеров **200c,d** исключается.

Теоретические исследования реакций циклоприсоединения акцепторных тиофен-1,1-диоксидов **1m,p** позволили объяснить региоселективность их реакций с диенами. Образование необычного продукта *мета-эндо*-присоединения **121p** в реакции сульфона **1p** с пипериленом хорошо объясняют проведенные расчеты методом DFT с функционалом PBE (табл. 6). Так, энергия активации для *мета-эндо*-переходного состояния образования соединения **121p** минимальна и составляет 5.0 ккал·моль⁻¹. Энергия реакции (E_R) в этом случае также наиболее выгодна (–43.0 ккал·моль⁻¹). Другие переходные состояния и соответствующие им продукты имеют более высокие значения энергии по сравнению с таковыми для соединения *m-endo*-**121p**. Таким образом, последний является продуктом кинетического и термодинамического контроля. *эндо*-Положение метильной группы в шестичленном кольце образующегося аддукта **121p** по отно-

Таблица 6. Энергии активации (E_A) и энергии реакции (E_R) (в ккал·моль⁻¹) сульфона **1p** с *транс*-пипериденом.

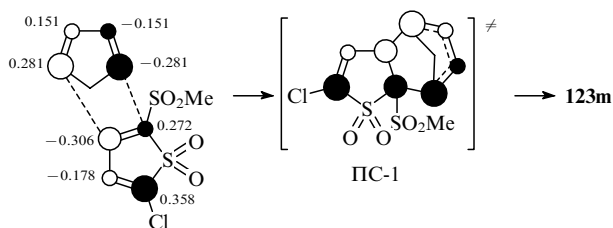
Конфигурация переходного состояния	E_A	E_R
мета-эндо-	5.0	-43.0
мета-экзо-	13.8	-40.5
орто-эндо-	7.9	-38.7
орто-экзо-	17.7	-38.2

шению к MeSO₂-группе было подтверждено рентгеноструктурным анализом.¹¹³

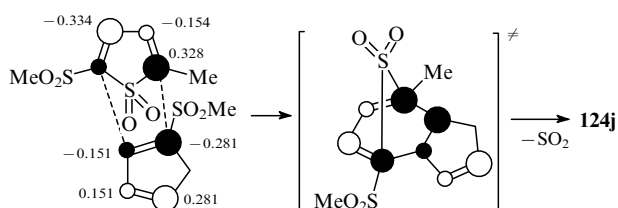
Результаты расчетов реакций соединений **1m,p** с другими диенами методом DFT с функционалом PBE находятся в хорошем соответствии с экспериментальными данными и подтверждают *эндо*-стереоселективность циклоприсоединения.

В реакциях несимметричных тиофен-1,1-диоксидов с цикlopentadiеном возможно образование двух различных аддуктов. Однако было обнаружено,¹¹⁴ что продукт существует в виде единственного изомера, причем присоединение проходит по наиболее акцепторной двойной связи. Кроме того, тиофендиоксиды реагируют с цикlopentadiеном как диены (нормальное циклоприсоединение) и как диенофилы (циклоприсоединение с обращенными электронными требованиями), а направление реакции зависит от природы заместителей в исходном сульфоне. Для объяснения наблюдаемой селективности были проведены квантово-химические расчеты орбитальных коэффициентов (*ab initio* метод *giMP2*).¹¹⁴ Известно, что оба обсуждаемых типа циклоприсоединения контролируются ВЗМО цикlopentadiена и НСМО тиофендиоксида. Полученные расчетные орбитальные коэффициенты, а также энергии ВЗМО и НСМО реагентов представлены в табл. 7.

Легко заметить, что образование изомера **123m** в случае реакции сульфона **1m** с цикlopentadiеном находится в хорошем соответствии с расчетными данными как итог перекрывания орбиталей с наибольшими орбитальными коэффициентами в переходном состоянии ПС-1.

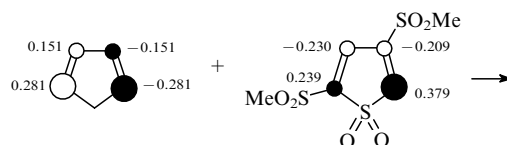


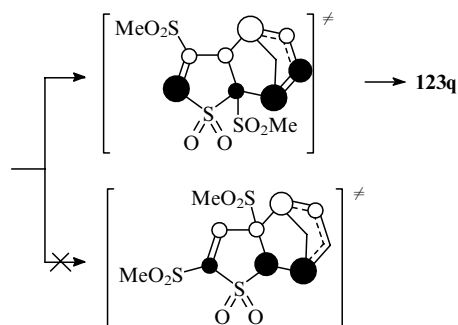
Региохимия реакции Дильса–Альдера полностью контролируется орбитальными взаимодействиями как в случае нормальной реакции, так и в случае реакции с обращенными электронными требованиями, когда тиофендиоксид выступает в роли диена. Последний пример хорошо иллюстрирует реакция сульфона **1j** с цикlopentadiеном. Итогом перекрывания орбиталей с наибольшими орбитальными коэффициентами является образование единственного изомера **124j**.¹¹⁴

**Таблица 7.** Орбитальные коэффициенты диеновой системы и энергии ВЗМО и НСМО (в ккал·моль⁻¹) цикlopentadiена и тиофен-1,1-диоксидов.

Орбитальные коэффициенты	ВЗМО	НСМО
	-8.46	3.60
	-10.62	-0.18
	-11.47	-0.18
	-11.47	-0.29
	-10.69	0.22
	-10.31	0.31
	-10.52	0.69
	-10.10	0.80

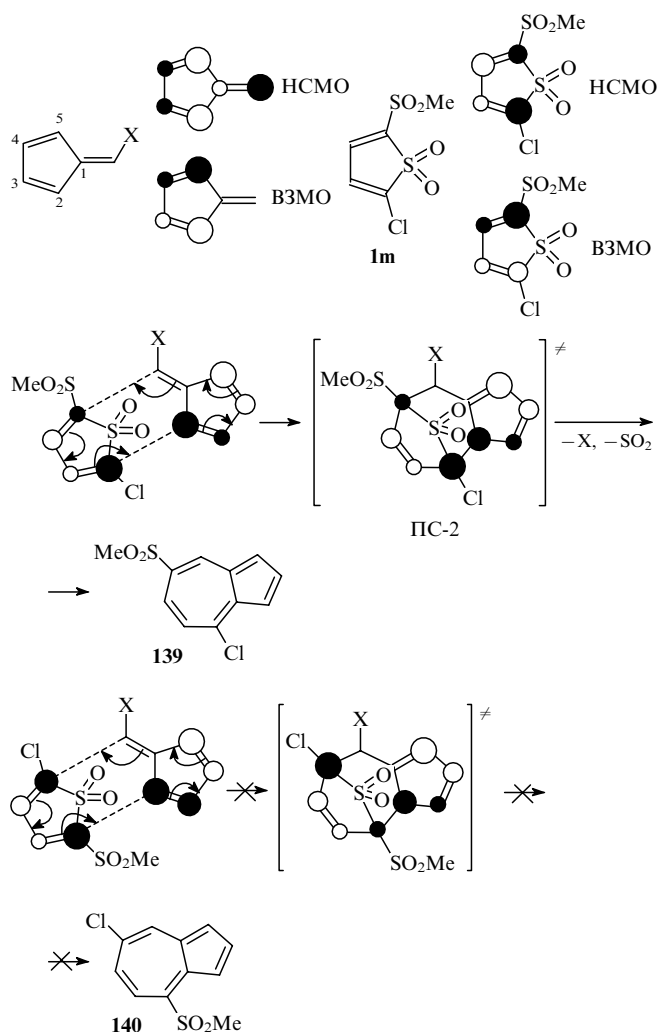
Однако в случае реакции тиофен-1,1-диоксида **1q** теоретически предсказанная региохимия отличается от наблюдаемой экспериментально. Мы полагаем, что это связано с преобладанием стерических требований над электронными взаимодействиями. Обе двойные связи тиофендиоксида **1q** активированы MeSO₂-группами, но связь C(2)=C(3) оказывается стерически более доступной для реакции с диеном, что приводит в итоге к наблюдаемому аддукту **123q**.



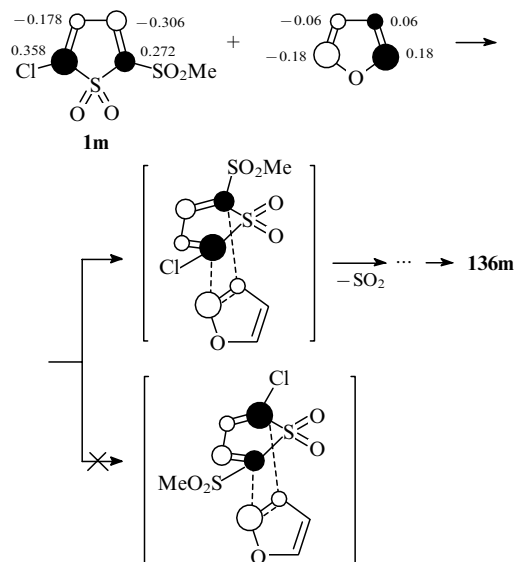


Аналогичный подход был использован для объяснения региоселективности в реакциях [6+4]-циклоприсоединения тиофендиоксидов с 6-замещенными фульвенами. Для примера рассмотрим диаграммы орбитальных коэффициентов сульфона **1m** и фульвена (схема 9). Так, больший орбитальный коэффициент НСМО хлорзамещенного атома углерода тиофендиоксида **1m** ориентирует атаку в направлении большего орбитального коэффициента ВЗМО фульвена. Это приводит к определенной ориентации реагентов в переходном состоянии ПС-2, что является причиной преимущественного образования изомера **139** с соответствующим расположением заместителей в целевом azulene. Такие же закономерности реализуются и для других несимметричных тиофендиоксидов, следовательно, региоселективность реакции в данном случае контролируется орбитальными взаимодействиями.¹³³

Схема 9



Закономерности реакции фурана и тиофендиоксида **1m** были рассмотрены в рамках метода граничных молекулярных орбиталей.¹²² Реагенты взаимодействуют таким образом, что молекулярные орбитали с наибольшими коэффициентами как диена, так и диенофила перекрываются друг с другом, приводя к преимущественному образованию продуктов с определенным расположением заместителей. Региохимия аддуктов, образованных другими замещенными тиофендиоксидами, также подчиняется данной закономерности.¹²²



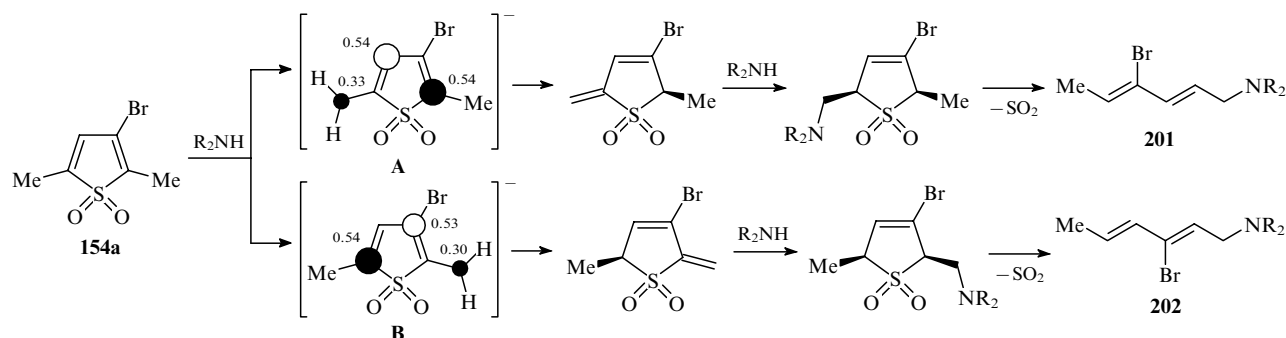
Расчет орбитальных коэффициентов и энергий интермедиатов был также применен для объяснения образования побочного продукта при нуклеофильном раскрытии аминами тиофендиоксида **154a**.¹⁴⁵ Методом PM3/3-21G(*) получили орбитальные коэффициенты и энергии переходных состояний двух возможных продуктов депротонирования исходного сульфона (схема 10). Анион **B** (противоион — $R_2N^+H_2$), как оказалось, на +5.68 ккал·моль⁻¹ менее стабилен по сравнению с анионом **A**. Кроме того, заряд более равномерно распределен по углеродной цепи в анионе **B**, в то время как в анионе **A** он сосредоточен в большей степени на метильной группе при атоме C(5), который имеет наибольший орбитальный коэффициент. Таким образом, при раскрытии тиофенового цикла преимущественно должен образовываться диен **201**, а не его изомер **202**.¹⁴⁵

3. Теоретические исследования олигомеров и полимеров

С момента создания первых органических полупроводников и других материалов на основе тиофеновых олигомеров одним из наиболее важных направлений исследований в этой области стало теоретическое изучение строения и уникальных свойств этих соединений. Особое внимание уделяется квантово-химическим расчетам, имеющим предсказательную силу, для того чтобы использовать их при получении соединений с заданными свойствами. Одним из направлений данных исследований является создание модифицированных олиготиофенов, имеющих как можно более низкое значение разности энергий ВЗМО и НСМО. Такие соединения являются эффективными полупроводниками n-типа, что было подтверждено экспериментально.

В работах Барбареллы с соавт.^{165, 166} показано, что при введении фрагментов тиофендиоксида в молекулу олигомера разность энергий ВЗМО и НСМО существенно понижается. Расчеты *ab initio* методом Хартри–Фока в базисе 3-21G* доказали понижение энергии ВЗМО и НСМО при переходе от производных битиенила к соответствующим моно- и ди-

Схема 10



1,1-диоксидам. Замечателен тот факт, что в случае НСМО скачок энергии более значителен по сравнению с ВЗМО исследуемых олигомеров (рис. 2). Полярографические исследования обнаружили хорошее соответствие с рассчитанными величинами энергий. Показано, что олигомеры с диоксидными звеньями легче восстанавливаются, чем окисляются, в то время как исходные олиготиофены проявляют большую склонность к окислению, чем к восстановлению. Таким образом, введение в молекулу олиготиофена определенного числа звеньев тиофендиоксида позволяет осуществлять тонкую «настройку» потенциалов окисления–восстановления и тем самым регулировать электронные свойства исследуемых материалов.

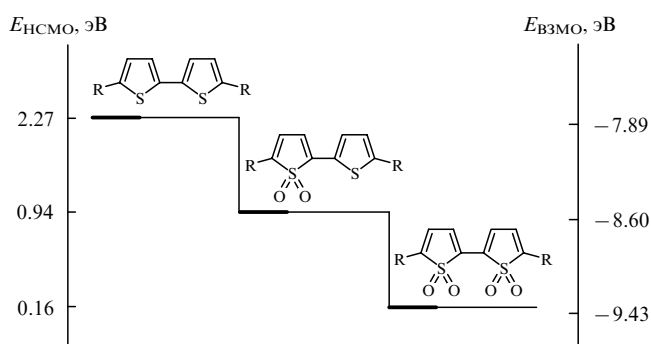


Рис. 2. Энергии граничных МО производных битиенила, их моно- и ди-1,1-оксидов ($R = \text{SiMe}_2\text{Bu}^t$).^{165, 166}

В последние годы теоретические исследования олиготиофенов также были сфокусированы на изучении механизмов переноса заряда в этих соединениях и их полностью или частично окисленных формах, а также на интерпретации их оптических и электронных свойств.^{170, 173, 183, 201–205} Обсуждение этого материала выходит за рамки данного обзора, так как он представляет собой специальный раздел химии.

VI. Заключение

Уже более 90 лет тиофен-1,1-диоксиды привлекают внимание исследователей как соединения, способные легко вступать в реакции циклоприсоединения, выступать в роли акцепторов Михаэля, трансформироваться с раскрытием цикла. В настоящее время такие производные все чаще используются для направленного синтеза сложных карбо- и гетероциклических структур. Проведенный анализ литературных данных за последние 20 лет свидетельствует о том, что тиофен-1,1-диоксиды, содержащие атомы галогена, алкильные или фенильные группы, и их конденсированные аналоги изучены достаточно хорошо. В последние годы был сделан существ-

венный вклад в химию незамещенного и монозамещенных тиофендиоксидов, синтезированных в конце XX века. Получение и исследование синтетических возможностей функциональнозамещенных тиофен-1,1-диоксидов, осуществленные совсем недавно, заполнили пробел в химии соединений этого класса.

Область применения тиофен-1,1-диоксидов не ограничивается их использованием в качестве «строительных блоков» с целью создания молекул желаемой структуры. Многие системы, содержащие такой фрагмент, сами по себе являются ценным материалом для исследования в различных областях науки: от разработки новых полупроводниковых и оптических приборов до применения в супрамолекулярной химии.

Литература

1. M.S.Raasch. In *Thiophene and Its Derivatives. Pt. 1. (The Chemistry of Heterocyclic Compounds: a Series of Monographs. Vol. 44)*. (Ed. S.Gronowitz). Wiley, New York, 1985. P. 571
2. W.-D.Rudolf. In *Methoden der Organischen Chemie. (Houben-Weyl). Bd. F6a*. Thieme, Stuttgart; New York, 1994. S. 186
3. J.Nakayama, Y.Sugihara. In *Topics in Current Chemistry. Vol. 205. (Organosulfur Chemistry II)*. (Ed. P.C.B.Page). Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 1999. P. 131
4. S.Rajappa. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Vol. 4*. (Eds A.R.Katritzky, C.W.Rees). Pergamon Press, New York, 1984. P. 841
5. S.Rajappa. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. Vol. 2*. (Ed. C.W.Bird). Pergamon Press, Oxford, 1996. P. 528
6. N.S.Simpkins. *Sulfones in Organic Synthesis*. Pergamon Press, Oxford, 1993
7. J.Nakayama. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **73**, 1 (2000)
8. J.Schatz. In *Science of Synthesis. Vol. 9*. (Ed. G.Maas). Thieme, Stuttgart, 2004. P. 393
9. V.Usieli, S.Gronowitz, I.Andersson. *J. Organomet. Chem.*, **165**, 357 (1979)
10. J.L.Melles, H.J.Backer. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **72**, 314 (1953)
11. Я.Л.Гольдфарб, М.С.Кондакова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1131 (1952)
12. М.Г.Воронков, В.Э.Удре. *Химия гетероцикл. соединений*, 527 (1966)
13. O.Hinsberg. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **48**, 1611 (1915)
14. M.M.Bursey, T.A.Elwood, P.F.Rogerson. *Tetrahedron*, **25**, 605 (1969)
15. H.J.Backer, C.C.Bolt, W.Stevens. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **56**, 1063 (1937)
16. H.J.Backer, W.Stevens, J.R.van der Bij. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **59**, 1141 (1940)
17. C.G.Overberger, H.J.Mallon, R.Fine. *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4958 (1950)
18. J.Nakayama, S.Yamaoka, M.Hoshino. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1161 (1988)
19. W.J.M.van Tilborg. *Synth. Commun.*, **6**, 583 (1976)

20. J.Nakayama, R.Hasemi, K.Yoshimura, Y.Sugihara, S.Yamaoka, N.Nakamura. *J. Org. Chem.*, **63**, 4912 (1998)
21. J.Nakayama, K.Yoshimura. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2709 (1994)
22. J.Nakayama, R.Hasemi. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5654 (1990)
23. J.S.Drage, K.P.C.Vollhardt. *Organometallics*, **1**, 1545 (1982)
24. D.Mukherjee, L.C.Dunn, K.N.Houk. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 251 (1979)
25. J.Nakayama, K.S.Choi, A.Ishii, M.Hoshino. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 1026 (1990)
26. A.W.Krebs, E.Franken, M.Müller, H.Colberg, W.Cholcha, J.Wilken, J.Ohrenberg, R.Albrecht, E.Weiss. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5947 (1992)
27. N.B.McKeown, I.Chambrier, M.J.Cook. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **4**, 1169 (1990)
28. M.S.Raasch. *J. Org. Chem.*, **45**, 856 (1980)
29. D.Madec, F.Mingoa, C.Macovei, G.Maitro, G.Giambastiani, G.Poli. *Eur. J. Org. Chem.*, 552 (2005)
30. R.Villar, I.Encio, M.Migliaccio, M.J.Gil, V.Martinez-Merino. *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 963 (2004)
31. P.Pichera, J.Svoboda. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **65**, 58 (2000)
32. I.Encio, D.J.Morré, R.Villar, M.J.Gil, V.Martinez-Merino. *Br. J. Cancer*, **92**, 690 (2005)
33. A.R.M.O'Donovan, M.K.Shepherd. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4425 (1994)
34. S.Gronowitz, A.-B.Hörnfeldt, E.Lukevics, O.Pudova. *Synthesis*, 40 (1994)
35. E.Lukevics, P.Arsenyan, S.Belyakov, J.Popelis, O.Pudova. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2039 (2001)
36. Y.Lou, J.Chang, J.Jorgensen, D.M.Lemal. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 15302 (2002)
37. Y.Lu, D.M.Lemal, J.P.Jasinski. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2440 (2000)
38. P.Pouzet, I.Erdelmeier, P.M.Dansette, D.Mansuy. *Tetrahedron*, **54**, 14811 (1998)
39. D.A.Patrick, J.E.Hall, B.C.Bender, D.R.McCurdy, W.D.Wilson, F.A.Tanious, S.Saha, R.R.Tidwell. *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 575 (1999)
40. R.Balicki. *Synth. Commun.*, **29**, 2235 (1999)
41. V.G.Nenajdenko, A.E.Gavryushin, E.S.Balenkova. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4397 (2001)
42. В.Г.Ненайденко, А.М.Моисеев, Е.С.Баленкова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2144 (2004)
43. Y.Miyahara, T.Inazu. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5955 (1990)
44. H.Nagasawa, Y.Sugihara, A.Ishii, J.Nakayama. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **72**, 1919 (1999)
45. J.Nakayama, H.Nagasawa, Y.Sugihara, A.Ishii. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 9077 (1997)
46. J.Nakayama, H.Nagasawa, Y.Sugihara, A.Ishii. *Heterocycles*, **52**, 365 (2000)
47. S.Rozen. *Eur. J. Org. Chem.*, 2433 (2005)
48. S.Rozen, Y.Bareket. *J. Org. Chem.*, **62**, 1457 (1997)
49. D.H.R.Barton, W.Li, J.A.Smith. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7055 (1998)
50. K.N.Brown, J.H.Espenson. *Inorg. Chem.*, **35**, 7211 (1996)
51. K.Sato, M.Hyodo, M.Aoki, X.-Q.Zheng, R.Noyori. *Tetrahedron*, **57**, 2469 (2001)
52. Y.Wang, G.Lente, J.H.Espenson. *Inorg. Chem.*, **41**, 1272 (2002)
53. M.Abrantes, A.A.Valente, M.Pillinger, I.S.Gonçalves, J.Rocha, C.C.Romero. *Chem. – Eur. J.*, **9**, 2685 (2003)
54. L.Xu, J.Cheng, M.L.Trudell. *J. Org. Chem.*, **68**, 5388 (2003)
55. N.d'Alessandro, L.Tonucci, M.Bonetti, M.Di Deo, M.Bressan, A.Morvillo. *New J. Chem.*, **27**, 989 (2003)
56. A.Chica, G.Gatti, B.Moden, L.Marchese, E.Iglesia. *Chem. – Eur. J.*, **12**, 1960 (2006)
57. Пат. 1334956 Европа; *Chem. Abstr.*, **139**, 164701 (2003)
58. A.McKillop, D.Kemp. *Tetrahedron*, **45**, 3299 (1989)
59. R.Balicki. *J. Prakt. Chem.*, **341**, 184 (1999)
60. W.J.Bailey, E.W.Cummins. *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1932 (1954)
61. H.J.Backer, J.Strating. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **56**, 1069 (1937)
62. H.J.Backer, J.Strating. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **53**, 525 (1934)
63. W.Dmowski, V.A.Manko, I.Nowak. *J. Fluorine Chem.*, **88**, 143 (1998)
64. I.Nowak, L.M.Rogers, R.D.Rogers, J.S.Thrashe. *J. Fluorine Chem.*, **93**, 27 (1999)
65. В.М.Берестовицкая, М.В.Титова, В.В.Перекалин. *Журн. орг. химии*, **13**, 2454 (1977)
66. В.М.Берестовицкая, И.Е.Ефремова, А.Л.Хлытин, Г.А.Беркова, В.П.Поздняков, Д.А.Гамазин. *Журн. орг. химии*, **32**, 152 (1996)
67. Л.В.Лапшина, И.Е.Ефремова, Г.А.Беркова, В.М.Берестовицкая. *Журн. орг. химии*, **36**, 1039 (2000)
68. R.H.Eastman, R.M.Wagner. *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 4089 (1949)
69. C.G.Overberger, J.M.Hoyt. *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3305 (1951)
70. O.Hollitzer, A.Seewald, W.Steglich. *Angew. Chem.*, **88**, 480 (1976)
71. W.Ried, O.Bellinger, G.Oremek. *Chem. Ber.*, **113**, 750 (1980)
72. E.A.Harrison Jr., K.C.Rice, M.E.Rogers. *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 909 (1977)
73. M.G.Cabiddu, S.Cabiddu, E.Cadoni, S.Demontis, C.Fattuoni, S.Melis. *Tetrahedron*, **58**, 4529 (2002)
74. S.G.Zlotin, P.G.Kislitsin, F.A.Kucherov, A.A.Gakh. *Heterocycles*, **68**, 1109 (2006)
75. B.Jiang, T.D.Tilley. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 9744 (1999)
76. B.Čekavičius, E.Liepinsh, B.Vigante, A.Sobolevs, J.Ozols, G.Duburs. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4239 (2001)
77. Y.Zafrani, H.E.Gottlieb, M.Sprecher, S.Baverman. *J. Org. Chem.*, **70**, 10166 (2005)
78. S.Gronowitz, G.Nikitidis, A.Hallberg, C.Stalhandske. *Acta Chem. Scand.*, **45**, 636 (1991)
79. S.Gronowitz, G.Nikitidis, A.Hallberg. *Acta Chem. Scand.*, **45**, 632 (1991)
80. S.Gronowitz, G.Nikitidis, A.Hallberg, R.Servin. *J. Org. Chem.*, **53**, 3351 (1988)
81. W.W.Schloman Jr., B.F.Plummer. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3254 (1976)
82. W.Davies, B.C.Ennis, C.Mahavera, Q.N.Porter. *Aust. J. Chem.*, **30**, 173 (1977)
83. El-Amoudi, M.S.El-Faghi, P.Geneste, J.L.Olivé. *Nouv. J. Chim.*, **5**, 251 (1981)
84. F.-G.Kläerner, A.E.Kleine, D.Oebels, F.Scheidt. *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 479 (1993)
85. K.Bougrin, M.Lamiri, M.Soufiaoui. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4455 (1998)
86. B.Syassi, K.Bougrin, M.Soufiaoui. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8855 (1997)
87. N.Malatesti, A.N.Boa, S.Clark, R.Westwood. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 5139 (2006)
88. E.Lukevics, P.Arsenyan, S.Belyakov, J.Popelis, O.Pudova. *Organometallics*, **18**, 3187 (1999)
89. E.Lukevics, P.Arsenyan, S.Belyakov, J.Popelis, O.Pudova. *Organometallics*, **20**, 2487 (2001)
90. Э.Лукевиц, С.Беяков, П.Арсенян, О.Пудова. *Химия гетероцикл. соединений*, 1299 (2001)
91. J.L.Han, C.W.Ong. *Tetrahedron*, **62**, 8169 (2006)
92. P.Camps, F.Pérez, S.Vázquez. *Tetrahedron*, **53**, 9727 (1997)
93. S.Vázquez, P.Camps. *Tetrahedron*, **61**, 5147 (2005)
94. J.Reinbold, M.Bertau, T.Voss, D.Hunkler, L.Knothe, H.Prinzbach, D.Neschadin, G.Gescheidt, B.Mayer, H.-D.Martin, J.Heinze, G.K.S.Prakash, G.A.Olah. *Helv. Chim. Acta*, **84**, 1518 (2001)
95. R.A.Aitken, J.I.G.Cadogan, I.Gosney, C.M.Humphries (née Buchan), L.M.McLaughlin, S.J.Wyse. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 605 (1999)
96. M.Wollenweber, M.Etzkorn, J.Reinbold, F.Wahl, T.Voss, J.-P.Melder, C.Grund, R.Pinkos, D.Hunkler, M.Keller, J.Wörth, L.Knothe, H.Prinzbach. *Eur. J. Org. Chem.*, 3855 (2000)
97. K.Shibata, A.A.Kulkarni, D.M.Ho, R.A.Pascal Jr. *J. Org. Chem.*, **60**, 428 (1995)
98. K.Mackenzie, J.A.K.Howard, S.Mason, E.C.Gravett, K.B.Astin, S.-X.Liu, A.S.Batsanov, D.Vlaovic, J.P.Maher, M.Murray, D.Kendrew, C.Wilson, R.E.Johnson, T.Preiß, R.J.Gregory. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1211 (1993)
99. K.Mackenzie, E.C.Gravett, J.A.K.Howard, K.B.Astin, A.M.Tomlins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1233 (1996)

100. K.Mackenzie, J.A.K.Howard, R.Siedlecka, K.B.Astin, E.C.Gravett, C.Wilson, J.Cole, R.J.Gregory, A.S.Tomlins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1749 (1996)
101. W.Grimme, J.Gossel, J.Lex. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 473 (1998)
102. W.Grimme, J.Wortmann, D.Frowein, J.Lex, G.Chen, R.Gleiter. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1893 (1998)
103. K.Beck, U.Brand, S.Hünig, H.-D.Martin, B.Mayer, K.Peters, H.G.von Schnering. *Liebigs Ann.*, 1881 (1996)
104. G.Fisher, H.Fritz, G.Rihs, D.Hunkler, K.Exner, L.Knothe, H.Prinzbach. *Eur. J. Org. Chem.*, 743 (2000)
105. Y.H.Gupta, K.N.Houk. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2607 (1985)
106. O.Meth-Cohn, C.Moore. *S. Afr. Tydskr. Chem.*, **40**, 206 (1987)
107. Y.Gozin, D.Hilvert. *Helv. Chim. Acta*, **85**, 4328 (2002)
108. A.Piatesi, D.Hilvert. *Can. J. Chem.*, **80**, 657 (2002)
109. A.Piatesi, D.Hilvert. *ChemBioChem*, **5**, 460 (2004)
110. L.T.Scott, M.J.Cooney, C.Otte, C.Puls, T.Haumann, R.Boese, A.B.Smith III, P.J.Carroll, A.de Meijere. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 10275 (1994)
111. J.Nakayama, M.Kuroda, M.Hoshino. *Heterocycles*, **24**, 1233 (1986)
112. A.D.Payne, D.Wege. *Org. Biomol. Chem.*, 2383 (2003)
113. V.G.Nenajdenko, A.M.Moiseev, E.S.Balenkova. *Tetrahedron*, **61**, 10880 (2005)
114. A.M.Moiseev, D.D.Tyurin, E.S.Balenkova, V.G.Nenajdenko. *Tetrahedron*, **62**, 4139 (2006)
115. J.Nakayama, A.Hirashima. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7648 (1990)
116. J.Nakayama, A.Hirashima. *Heterocycles*, **29**, 1241 (1989)
117. D.Bailey, V.E.Williams. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2511 (2004)
118. В.Г.Ненайденко, А.М.Моисеев, Е.С.Баленкова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2117 (2005)
119. D.P.G.Hamon, P.R.Spurr. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 372 (1982)
120. P.R.Spurr, D.P.G.Hamon. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4734 (1983)
121. M.S.Raasch. *J. Org. Chem.*, **45**, 867 (1980)
122. А.М.Моисеев, Е.С.Баленкова, В.Г.Ненайденко. *Изв. АН. Сер. хим.*, 687 (2006)
123. J.Nakayama, S.Yamaoka, T.Nakanishi, M.Hoshino. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6598 (1988)
124. D.N.Reinhoudt, P.Smael, W.J.M.van Tilborg, J.P.Visser. *Tetrahedron Lett.*, **14**, 3755 (1973)
125. W.J.M.van Tilborg, P.Smael, J.P.Visser, C.G.Kouwenhoven, D.N.Reinhoudt. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **94**, 85 (1975)
126. K.Takeuchi, Y.Yokomichi, T.Kurosaki, Y.Kimura, K.Okamoto. *Tetrahedron*, **35**, 949 (1979)
127. P.Müller, J.-P.Schaller. *Helv. Chim. Acta*, **72**, 1608 (1989)
128. D.Copland, D.Leaver, W.B.Menzies. *Tetrahedron Lett.*, **18**, 639 (1977)
129. S.E.Reiter, L.C.Dunn, K.N.Houk. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4199 (1977)
130. J.Becker, C.Wentrup, E.Katz, K.-P.Zeller. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5110 (1980)
131. K.-P.Zeller, S.Berger. *Z. Naturforsch. B*, **36**, 858 (1981)
132. A.Wetzel, K.-P.Zeller. *Z. Naturforsch. B*, **42**, 903 (1987)
133. А.М.Моисеев, Е.С.Баленкова, В.Г.Ненайденко. *Изв. АН. Сер. хим.*, 137 (2006)
134. H.J.Backer, J.L.Melles. *Proc. Koninkl. Nederland. Akad. Wetenschap., Ser. B*, **54**, 340 (1951)
135. T.-S.Chou, M.-H.Chen. *Heterocycles*, **26**, 2829 (1987)
136. H.A.Bates, L.Smilowitz, J.Lin. *J. Org. Chem.*, **50**, 899 (1985)
137. E.Lukevics, P.Arsenyan, S.Belyakov, J.Popelis, O.Pudova. *Eur. J. Org. Chem.*, 3139 (2000)
138. E.Lukevics, P.Arsenyan, J.Popelis, O.Pudova. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **178**, 639 (2003)
139. A.M.Moiseev, E.S.Balenkova, V.G.Nenajdenko. *Mendeleev Commun.*, 215 (2006)
140. J.O.Karlsson, S.Gronowitz, A.Hallberg. *Chem. Scr.*, **20**, 37 (1982)
141. J.O.Karlsson, S.Gronowitz, A.Hallberg. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **36**, 341 (1982)
142. A.Svensson, J.O.Karlsson, A.Hallberg. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 729 (1983)
143. G.Nikitidis, S.Gronowitz, A.Hallberg, C.Stalhandske. *J. Org. Chem.*, **56**, 4064 (1991)
144. A.Tsirk, S.Gronowitz, A.-B.Hörnfeldt. *Tetrahedron*, **51**, 7035 (1995)
145. A.Tsirk, S.Gronowitz, A.-B.Hörnfeldt. *Helv. Chim. Acta*, **80**, 1483 (1997)
146. A.Tsirk, S.Gronowitz, A.-B.Hörnfeldt. *Tetrahedron*, **54**, 1817 (1998)
147. A.Tsirk, S.Gronowitz, A.-B.Hörnfeldt. *Tetrahedron*, **53**, 771 (1997)
148. И.Е.Ефремова, Л.В.Лапшина, Г.А.Беркова, В.М.Берестовицкая. *Журн. орг. химии*, **40**, 1352 (2004)
149. J.Nakayama, Y.Sugihara. *J. Org. Chem.*, **56**, 4001 (1991)
150. J.Nakayama, H.Kamiyama. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7539 (1992)
151. K.V.Kilway, K.A.Lindgren, J.W.Vincent, J.A.Watson Jr., R.G.Clevenger, R.D.Ingalls, D.M.Ho, R.A.Pascal Jr. *Tetrahedron*, **60**, 2433 (2004)
152. M.Voronkov, E.Deryagina. *Sulfur Rep.*, **23**, 321 (2002)
153. J.F.W.McOmie, B.K.Bullimore. *Chem. Commun. (London)*, 63 (1965)
154. J.Nakayama, Y.Sugihara, K.Terada, E.L.Clennan. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4473 (1996)
155. W.J.M.van Tilborg, R.Plomp. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **96**, 282 (1977)
156. K.Sakamoto, T.Kato, M.J.Cook. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **5**, 742 (2001)
157. J.C.Swartz, E.H.G.Langner, N.Krokeide-Hove, M.J.Cook. *J. Mater. Chem.*, **11**, 434 (2001)
158. K.Teranishi. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5477 (2001)
159. H.-P.Zeng, S.Eguchi. *Synlett*, 175 (1997)
160. H.-P.Zeng. *Huaxue Xuebao*, **58**, 464 (2000); *Chem. Abstr.*, **133**, 89386 (2000)
161. F.J.M.Hoeben, P.Jonkheijm, E.W.Meijer, A.P.H.J.Schening. *Chem. Rev.*, **105**, 1491 (2005)
162. P.F.H.Schwab, J.R.Smith, J.Michl. *Chem. Rev.*, **105**, 1197 (2005)
163. G.Barbarella, M.Melucci, G.Sotgiu. *Adv. Mater.*, **17**, 1581 (2005)
164. E.Lukevics, P.Arsenyan, O.Pudova. *Heterocycles*, **60**, 663 (2003)
165. C.Arbizzani, G.Barbarella, A.Bongini, L.Favaretto, M.Mastragostino, P.Ostoj, O.Pudova, M.Zambianchi. *Opt. Mater. (Amsterdam)*, **9**, 43 (1998)
166. G.Barbarella, O.Pudova, C.Arbizzani, M.Mastragostino, A.Bongini. *J. Org. Chem.*, **63**, 1742 (1998)
167. E.Amir, S.Rozen. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 7374 (2005)
168. G.Barbarella, L.Favaretto, G.Sotgiu, M.Zambianchi, L.Antolini, O.Pudova, A.Bongini. *J. Org. Chem.*, **63**, 5497 (1998)
169. G.Barbarella, M.Zambianchi, O.Pudova, V.Paladini, A.Ventola, F.Cipriani, G.Gigli, R.Cingolani, G.Citro. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 11600 (2001)
170. G.Barbarella, L.Favaretto, G.Sotgiu, M.Zambianchi, L.Antolini, G.Gigli, R.Cingolani, A.Bongini. *Chem. Mater.*, **11**, 2533 (1999)
171. L.Antolini, E.Tedesco, G.Barbarella, L.Favaretto, G.Sotgiu, M.Zambianchi, D.Casarini, G.Gigli, R.Cingolani. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 9006 (2000)
172. M.Melucci, G.Barbarella, G.Sotgiu. *J. Org. Chem.*, **67**, 8877 (2002)
173. G.Barbarella, L.Favaretto, G.Sotgiu, C.Arbizzani, A.Bongini, M.Mastragostino. *Chem. Mater.*, **13**, 4112 (2001)
174. G.Sotgiu, M.Zambianchi, G.Barbarella, F.Arufo, F.Cipriani, A.Ventola. *J. Org. Chem.*, **68**, 1512 (2003)
175. G.Sotgiu, L.Favaretto, G.Barbarella, L.Antolini, G.Gigli, M.Mazzeo, A.Bongini. *Tetrahedron*, **59**, 5083 (2003)
176. P.Arsenyan, O.Pudova, J.Popelis, E.Lukevics. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 3109 (2004)
177. N.Camaioni, G.Ridolfi, V.Fattori, L.Favaretto, G.Barbarella. *J. Mater. Chem.*, **15**, 2220 (2005)
178. G.Barbarella, L.Favaretto, A.Zanelli, G.Gigli, M.Mazzeo, M.Anni, A.Bongini. *Adv. Funct. Mater.*, **15**, 664 (2005)
179. A.Charas, N.Barbagallo, J.Morgado, L.Alcácer. *Synth. Met.*, **122**, 23 (2001)
180. J.-F.Morin, M.Leclerc. *Macromolecules*, **35**, 8413 (2002)
181. T.Yamamoto, I.Nurulla, H.Hayashi, H.Koinuma. *Synth. Met.*, **107**, 137 (1999)
182. S.Destria, M.Pasini, W.Porzio, G.Gigli, D.Pisignano, C.Capolupo. *Synth. Met.*, **138**, 289 (2003)

183. M.Pasini, S.Destri, W.Porzio, C.Botta, U.Giovanella. *J. Mater. Chem.*, **13**, 807 (2003)
184. M.C.Suh, B.Jiang, T.D.Tilley. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 2870 (2000)
185. В.П.Литвинов. *Успехи химии*, **74**, 235 (2005)
186. V.P.Litvinov. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **90**, 125 (2006)
187. Пат. 9951587 Япония; *Chem. Abstr.*, **131**, 286397 (1999)
188. Пат. 2000063202 Европа; *Chem. Abstr.*, **133**, 321800 (2000)
189. A.Innocenti, R.Villar, V.Martinez-Merino, M.J.Gil, A.Scozzafava, D.Vullo, C.T.Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 4872 (2005)
190. Пат. 2002036584 Европа; *Chem. Abstr.*, **136**, 369719 (2002)
191. J.Svoboda, M.Stadler, A.Jandera, V.Panajotová, M.Kuchar. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **65**, 1082 (2000)
192. Пат. 9527710 Япония; *Chem. Abstr.*, **124**, 175812 (1995)
193. Э.Лукевиц, П.Арсенян, С.Беляков, О.Пудова. *Химия гетероцикл. соединений*, 725 (2002)
194. H.P.Koch, W.E.Moffitt. *Trans. Faraday Soc.*, **47**, 7 (1951)
195. H.P.Koch. *J. Chem. Soc.*, 408 (1949)
196. F.de Jong, M.J.Janssen. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **92**, 1073 (1973)
197. F.de Jong, A.J.Noorduyn, T.Bouwman, M.J.Janssen. *Tetrahedron Lett.*, **15**, 1209 (1974)
198. P.Friedman, K.F.Ferris. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **418**, 119 (1997)
199. B.S.Jursic. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1445 (1995)
200. M.H.Palmer, R.H.Findlay. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1223 (1975)
201. A.Bongini, G.Barbarella, L.Favaretto, G.Sotgiu, M.Zambianchi, D.Casarini. *Tetrahedron*, **58**, 10151 (2002)
202. A.Bongini, G.Barbarella, M.Zambianchi, C.Arbizzani, M.Mastragostino. *Chem. Commun.*, 439 (2000)
203. N.Camaioni, G.Ridolfi, V.Fattori, L.Favaretto, G.Barbarella. *Appl. Phys. Lett.*, **84**, 1901 (2004)
204. M.Mazzeo, D.Pisignano, F.Della Sala, J.Thompson, R.I.R.Blyth, G.Gigli, R.Cingolani, G.Sotgiu, G.Barbarella. *Appl. Phys. Lett.*, **82**, 334 (2003)
205. M.Anni, F.Della Sala, M.F.Raganato, E.Fabiano, S.Lattante, R.Cingolani, G.Gigli, G.Barbarella, L.Favaretto, A.Görling. *J. Phys. Chem. B*, **109**, 6004 (2005)

THIOPHENE-1,1-DIOXIDES AS UNIQUE BUILDING BLOCKS IN MODERN ORGANIC SYNTHESIS AND MATERIALS CHEMISTRY

A.M.Moiseev, E.S.Balenkova, V.G.Nenajdenko

Department of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University
Leninskie Gory, 119992 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)932-8846

In this review, data on synthesis, reactivity, and chemical transformations of thiophene-1,1-dioxides are summarised and systematised. High emphasis is placed on modern achievements of both practical and academic interests.

Bibliography — 205 references.

Received 21st July 2006