

Многокомпонентные реакции изоцианидов в синтезе гетероциклов

А.В.Иващенко, Я.А.Иваненков, В.М.Кисиль, М.Ю.Красавин, А.П.Ильин

Исследовательский институт химического разнообразия

141400 Химки Московской обл., ул. Рабочая, 2а/1, факс (495)626–9780

Компания «ChemDiv»

92121 Сан-Диего, штат Калифорния, ул. Нэнси Ридж, 6605, США, факс +1(858)794–4931

В обзоре обобщены последние достижения в области многокомпонентных реакций изоцианидов в синтезе гетероциклов. Особое внимание уделено внутримолекулярным реакциям Уги с использованием оксокарбоновых кислот, а также реакциям диазануклеофилов, разработанным в последние годы. Приведены данные по биологической активности полученных продуктов, и продемонстрированы преимущества данного метода как удобного и эффективного инструмента медицинской химии.

Библиография — 162 ссылки.

Оглавление

I. Введение	861
II. Основные стратегии синтеза гетероциклов с использованием многокомпонентных реакций изоцианидов	863
III. Внутримолекулярные реакции Уги на основе альдегидо- и кетокислот в синтезе карбамоиллактамов	872
IV. Внутримолекулярные многокомпонентные реакции изоцианидов и диазануклеофилов	883
V. Биологическая активность соединений, полученных с использованием многокомпонентных реакций	889

I. Введение

Многокомпонентные реакции (МКР), в ходе которых три или более компонента реагируют с образованием одного продукта, имеют почти полуторавековую историю. Датой рождения трехкомпонентного синтеза принято считать 1850 год, когда Штрекером¹ было описано получение α -аминонитрилов действием аммиака и синильной кислоты на карбонильные соединения. С тех пор химиками-органиками было разработано множество МКР, и их число продолжает расти. Особое значение МКР приобрели в последние два десятилетия,

когда благодаря разработке высокопроизводительного скрининга стал возможен поиск новых лекарственных препаратов среди огромных массивов органических соединений. Это потребовало разработки новых подходов к синтезу органических соединений. Наиболее востребованными оказались методы, которые позволяли при наименьших затратах быстро и качественно создавать большие «библиотеки» веществ. Особенностью таких библиотек было наличие огромного разнообразия как ключевых структур соединений, так и их периферийного окружения, характеризующегося максимальным числом так называемых точек разнообразия.

А.В.Иващенко. Доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник ИИХР и компании «ChemDiv».

Телефон: (495)995–4941, +1(858)794–4860;

e-mail: av@chemrar.ru, av@chemdiv.com

Область научных интересов: органическая и комбинаторная химия.

Я.А.Иваненков. Ведущий научный сотрудник отдела компьютерной и медицинской химии ИИХР. Телефон: (495)995–4941, e-mail: yai@chemdiv.com

Область научных интересов: органическая, биологическая, компьютерная и медицинская химия, математический анализ и нейросетевое моделирование.

В.М.Кисиль. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник отдела органической и комбинаторной химии компании «ChemDiv». Телефон: +1(858)794–4860, e-mail: vkysil@chemdiv.com

Область научных интересов: органическая и комбинаторная химия.

М.Ю.Красавин. Кандидат химических наук, начальник отдела медицинской химии ИИХР. Телефон: (495)995–4941, e-mail: myk@chemdiv.com

Область научных интересов: методы синтеза биологически активных веществ, многокомпонентные реакции изоцианидов, комбинаторная химия, органический синтез, технология доклинической разработки новых лекарственных препаратов.

А.П.Ильин. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник, заведующий отделом органической и комбинаторной химии того же института. Телефон: (495)995–4941, e-mail: api@chemrar.ru

Область научных интересов: органическая и комбинаторная химия.

Дата поступления 12 марта 2010 г.

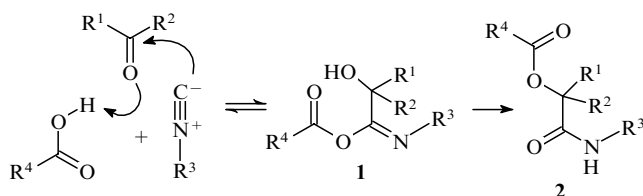
Многокомпонентные реакции идеально удовлетворяли этим требованиям, что привело к новому всплеску интереса к ранее разработанным реакциям, а также к созданию аналогичных или принципиально новых реакций.

Современное общество выдвигает жесткие экологические требования к любому производству, в том числе и химико-фармацевтическому. В многостадийных синтезах выделение и очистка интермедиатов влечет за собой потери вещества и требует обычно значительных затрат растворителей с вытекающей проблемой утилизации отходов. Таким образом, многокомпонентные реакции, позволяющие формировать множество химических связей в «одноакторном» («one-pot») варианте, являются предпочтительными с точки зрения экологии.

Одно из лидирующих положений в бурно развивающейся «многокомпонентной химии» занимают реакции изоцианидов. Обладая всеми перечисленными достоинствами МКР, такие процессы имеют ряд дополнительных преимуществ. По своей природе изоцианиды являются весьма реакционно-способными химическими соединениями. Уникальность изоцианидной функциональной группы состоит в том, что она как никакая другая функциональная группа, за исключением карбенов и монооксида углерода, способна вступать в реакцию с нуклеофилами и электрофилами по конкретному атому углерода, приводя к так называемому α -аддукту.² Многокомпонентные реакции изоцианидов приводят к образованию устойчивых ковалентных C—C-связей, они во многих случаях являются хемо-, регио- и стереоселективными, а также характеризуются высокой эффективностью и универсальностью. С их помощью можно получить множество органических соединений с высокой и легко варьированной степенью структурного разнообразия.

С исторической точки зрения первой МКР изоцианидов принято считать реакцию, предложенную Пассерини^{3,4} в 1921 г. Исходными соединениями в этой реакции являются карбонильные соединения, изоцианиды и карбоновые кислоты, взаимодействие которых приводит к интермедиату **1**. Последний в результате необратимой перегруппировки Мамма превращается в карбаомилметилловый эфир карбоновой кислоты (соединение **2**) (схема 1).[†]

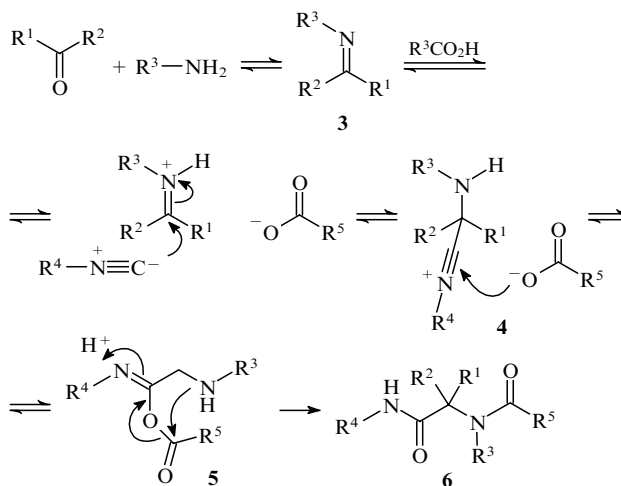
Схема 1



Следует отметить, что на протяжении последующих 40 лет эта реакция, как и химия изоцианидов в целом, оказалась практически вне поля зрения синтетической органической химии. Это было обусловлено отсутствием надежных методов получения изоцианидов, а также некоторыми проблемами их применения. Например, первый синтезированный и охарактеризованный изоцианид — аллилизотиоцианид — обладал весьма неприятным запахом, что послужило основным сдерживающим фактором в развитии химии соединений этого класса. Дальнейший интерес к изоцианидам и МКР на

их основе пробудили работы Уги[‡] (см.^{5–8}). Он открыл реакцию, которая может рассматриваться как аза-аналог реакции Пассерини. Ее отличие состоит в том, что к используемым в реакции Пассерини компонентам Уги добавил амин. Взаимодействие амина с карбонильным соединением приводит к имину **3**, который в результате протонирования карбоновой кислотой активируется для последующей атаки изоцианидом с образованием реакционноспособного нитрильного катиона **4**. Последний атакуется карбоксилат-анионом и превращается в интермедиат **5**, который также претерпевает необратимую перегруппировку Мамма, завершающуюся образованием бисамида **6** (схема 2).

Схема 2



Эти две реакции позволяют из легкодоступных реагентов синтезировать амиды α -ацилокси- и α -ациламинокарбоновых кислот. Структурные фрагменты этих кислот входят в состав широкого круга фармакологически активных природных соединений и их аналогов. Тем не менее данные уникальные реакции оставались невостребованными вплоть до 90-х годов прошлого века, когда бурное развитие медицинской химии вынудило исследователей искать новые подходы к синтезу органических соединений. В результате возникла новая область синтетической органической химии, известная как комбинаторная химия. Уги и его ученики не только уловили эти тенденции, но и оценили важность разработанных ими МКР. В самом деле, сравнительно простая и удобная в плане практического исполнения реакция Уги позволяет сформировать пять новых химических связей, в результате образуется пептидоподобный структурный фрагмент как минимум с четырьмя точками разнообразия.

Учитывая универсальность реакции Уги по отношению к широкому кругу исходных компонентов, которые могут содержать дополнительные функциональные группы, становится очевидным ее огромный синтетический потенциал. Ее можно применять как для синтеза продуктов в препаративных количествах, так и с использованием микроколичеств реагентов в условиях параллельного синтеза комбинаторных библиотек органических соединений. Следует отметить, что эта реакция протекает как в жидкой, так и в твердой фазах (т.е. с иммобилизованными реагентами). В настоящее время МКР Уги активно применяют в медицинской и комбинатор-

[†] Здесь и далее, если не оговорено особо, R означает алкильный, циклоалкильный, арильный или гетарильный заместитель.

[‡] В 2010 г. химическая общественность отмечает 50-летний юбилей выдающейся реакции, которая носит имя Уги.

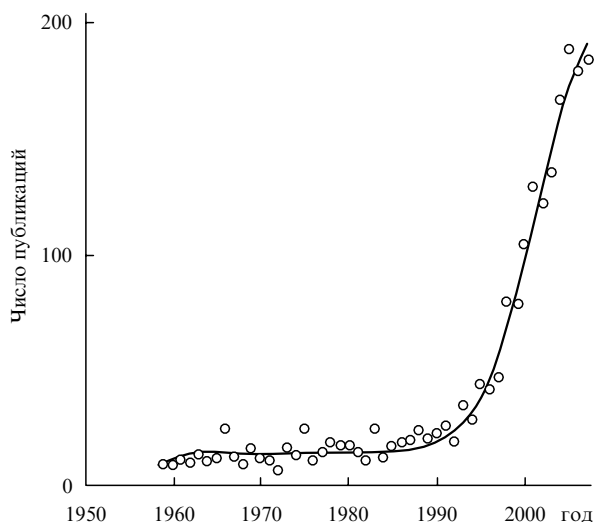


Рис. 1. Число публикаций, посвященных реакции Уги (из базы данных SciFinder, 2008 г.).

ной химии, о чем свидетельствует постоянно растущее число посвященных ей научных публикаций (рис. 1).

С точки зрения медицинской химии, у реакции Уги был существенный недостаток: в «линейном» исполнении она приводила к производным только одного структурного типа — к соединениям с бисамидным остовом. Однако после применения данной реакции к синтезу гетероциклических соединений перед химиками открылись широкие возможности в плане конструирования новых разнообразных структур. Образующиеся при этом гетероциклы обычно содержали тот же пептидоподобный фрагмент, но уже в конформационно закрепленной лактамной форме. Очевидно, что такие соединения являлись весьма привлекательными объектами для медико-химических исследований.

Бурное развитие МКР изоцианидов нашло свое отражение во многих научных обзорах, посвященных синтетическим и прикладным аспектам использования таких процессов. Большинство из них было опубликовано в текущем десятилетии.^{2,9–22} Среди них следует особо отметить наиболее исчерпывающие работы^{2,17}, охватывающие оригинальную литературу по МКР изоцианидов вплоть до 2005 г. В ряде обзоров уделяется внимание и применению МКР изоцианидов в химии гетероциклов, но с момента опубликования в 2003 г. обзора⁹ сведения по данной тематике не обобщались.[§]

Можно выделить два основных подхода к синтезу гетероциклов с использованием МКР Уги. Первый включает синтез бисамидов с применением четырехкомпонентной реакции Уги и их последующую циклизацию — «пост-Уги». Второй — внутримолекулярные реакции Уги и их аналоги на основе бифункциональных реагентов, приводящие непосредственно к гетероциклам. Эти подходы приведены в разделе II настоящей работы. Кроме того, представлены два частных случая применения второго подхода, а именно, МКР изо-

цианидов с кето- и альдегидокислотами, а также с диазанулеофилами. Такие превращения выделены в два самостоятельных раздела, что обусловлено большим количеством опубликованной по этой тематике информации.

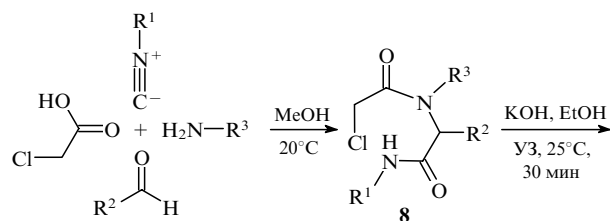
II. Основные стратегии синтеза гетероциклов с использованием многокомпонентных рекций изоцианидов

1. Синтезы гетероциклов, основанные на превращениях «пост-Уги»

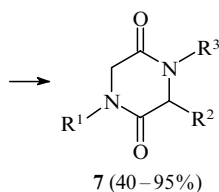
Как было отмечено выше, четырехкомпонентная реакция Уги (У-4КР) позволяет использовать реагенты, содержащие различные функциональные группы в явном, защищенном или скрытом виде. Такие функционализированные «хвосты» на периферии бисамидного остова (первоначального продукта конденсации Уги) в конечном итоге обеспечивают его гетероциклизацию. Можно выделить два основных типа таких циклизаций: «хвост – остов» и «хвост – хвост». Следует отметить, что в большинстве случаев сам бисамидный остов обладает типичными для карбамоильных производных химическими свойствами: умеренной реакционной способностью по отношению к электрофилам (например, к алкилирующим, арилирующим и ацилирующим агентам) и пониженной реакционной способностью по отношению к нуклеофилам (например, к аминам, C–H-кислотам, спиртам, фенолам и т.п.). Поэтому необходима активация потенциальных реакционных центров в остовах путем подбора соответствующих условий проведения процесса или введением активирующих групп в молекулы исходных реагентов. Учитывая, что подобные стратегии нашли отражение в недавно вышедшем обзоре²², приведем лишь несколько работ последних лет, демонстрирующих уникальность этого метода для синтеза различных гетероциклических соединений.

а. Гетероциклизация по типу «хвост – остов»

В гетероциклизациях, протекающих в соответствии с принципом «хвост – остов», исходные реагенты подбираются так, чтобы первичный продукт У-4КР содержал дополнительную функциональную группу (например, карбонильную или алкоксикарбонильную группу, атом галогена и др.) в положении, подходящем для атаки по одному из реакционных центров бисамидного остова. Примером МКР такого типа служит синтез замещенных пиперазин-2,5-дионов, где одним из исходных реагентов является галогензамещенная карбоновая кислота, в простейшем случае — хлоруксусная.²³ Эта реакция получила успешное развитие в параллельном синтезе комбинаторной библиотеки соединений, состоящей из 524 пиперазин-2,5-дионов общей структуры **7**.²⁴ При этом выход первичных аддуктов У-4КР — соединений **8** — составил 50–80%.



§ Когда настоящая рукопись готовилась к печати, вышел обзор Хюлма,²¹ в котором синтезы гетероциклов с использованием внутримолекулярной реакции Уги рассмотрены в рамках концепции итеративной эффективности в медицинской химии.

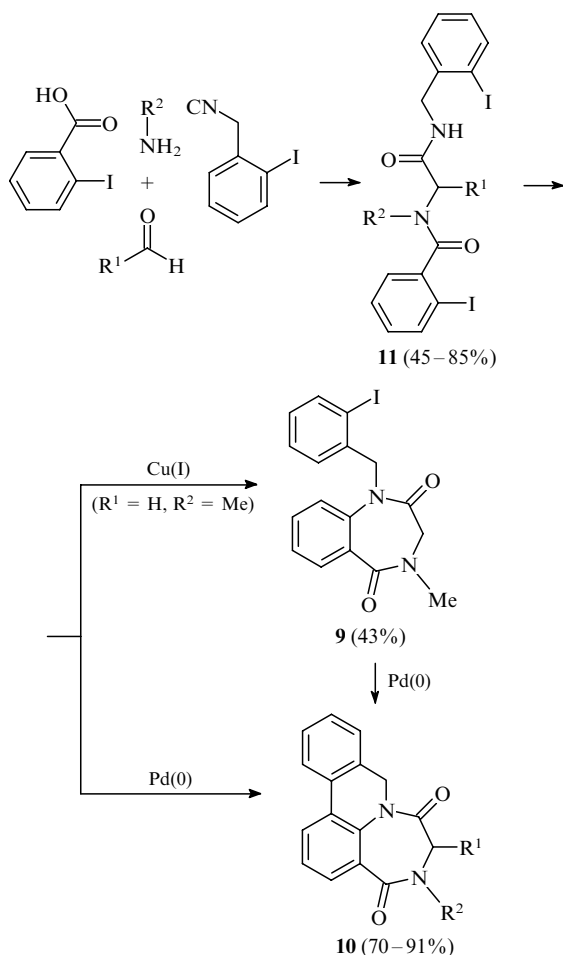


$R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$;

$R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $R^2 = 2\text{-Naph}$ (Naph — нафтил), $R^3 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$;

$R^1 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$, $R^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{Bn}$; УЗ — ультразвук.

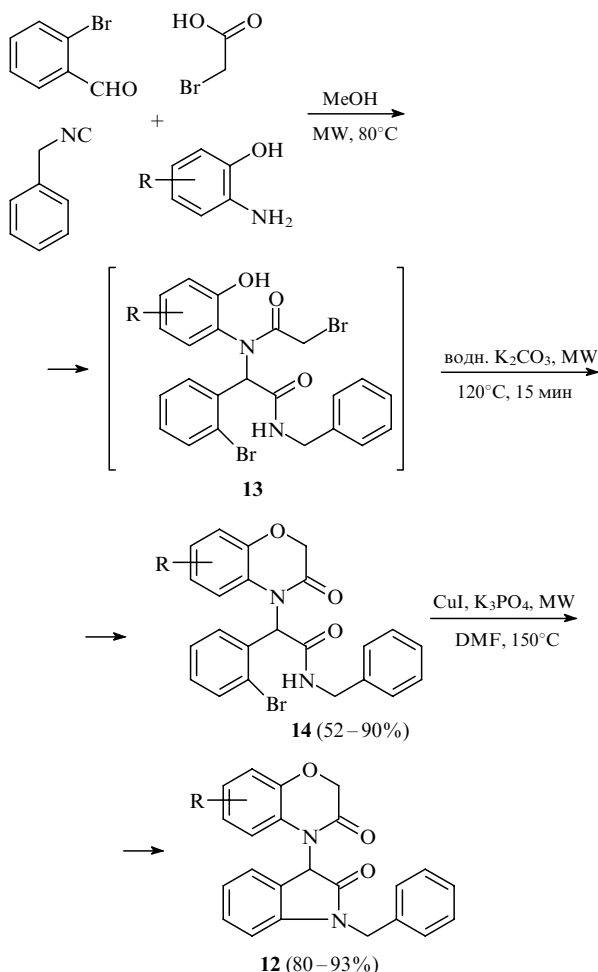
Аналогичный подход применили и для получения бензанелированных лактамов **9** и **10**. Так, внутримолекулярное N-арилирование продуктов У-4КР **11** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$), содержащих два реакционноспособных атома иода, в присутствии солей Cu(I) приводит к 1,4-бензодиазепин-2,5-диону **9**. Использование в качестве катализатора Pd(0) позволяет осуществить две каскадные гетероциклизации, одна из которых протекает по типу «хвост–остов», а вторая — «хвост–хвост»; в результате образуются [1,4]диазепино-[6,7,1-*de*]-фенантридин-4,7-дионы **10**.²⁵



$R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$; $R^1 = \text{Pr}^i$, $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$; $R^2 = \text{Bu}^t$, Bn .

Примером У-4КР с участием трех бифункциональных реагентов — 2-бромбензальдегида, производных α -бромкарбоновой кислоты и 2-аминофенола — может служить синтез оксоиндолил-1,4-бензоксазинов **12**.²⁶ В ходе этой реакции образуется продукт **13**, который претерпевает две последующие гетероциклизации с образованием 1,4-бензоксазинового (соединение **14**), а затем индолинового циклов (**12**). Первая

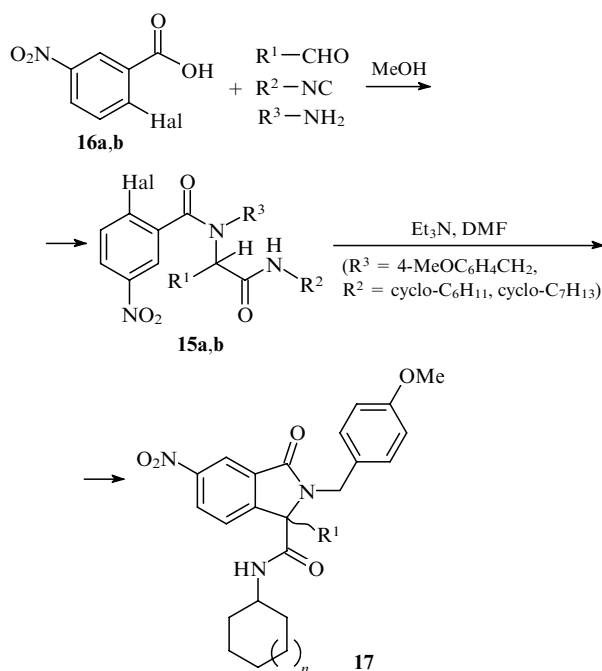
гетероциклизация протекает под действием микроволнового облучения (МВО, MW) в присутствии K_2CO_3 в метаноле по принципу «хвост–хвост». Дальнейшее нагревание реакционной смеси под действием МВО в присутствии Cu(I) приводит к циклизации «хвост–остов».



$R = 4\text{-Me}$, 5-Me , 5-Cl (для исходного аминофенола).

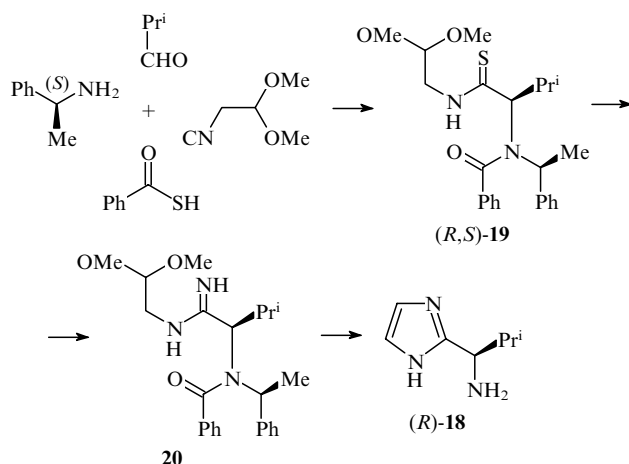
Образования бензодиазепиндионов типа **9** можно было бы ожидать и в случае внутримолекулярного N-арилирования продуктов У-4КР **15**, в качестве бифункциональных реагентов в данном случае были использованы 2-фтор- (**16a**) и 2-хлор-5-нитробензойные кислоты (**16b**).²⁷ Предполагалось, что благодаря активации атома галогена нитрогруппой циклизация интермедиатов **15** можно осуществлять без применения металлических катализаторов. Однако было найдено, что в этом случае основным направлением реакции является внутримолекулярное C-арилирование с образованием изоиндолинов **17**, структура которых была подтверждена данными спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа. Было также показано, что циклизация хлорпроизводных **15b** протекает с меньшей скоростью, чем циклизация фторированных аналогов **15a**. Выходы в обоих случаях сопоставимы и составляют 45–85%. Авторы обнаружили, что реакция весьма чувствительна к природе исходного (гетеро)ароматического альдегида. Так, в случае электроноакцепторных заместителей (R^1 — 2-, 3- и 4-пиридил) интермедиаты **15** частично спонтанно циклизуются в условиях У-4КР, в то время как при наличии других заместителей, например при R^1 — 4-бромфенил, 2-нафтил-, 1-метилпиррол-2-ил, 1,3-диметилпиразол-4-ил, даже при нагревании в

ДМФА в присутствии Et_3N реакция приводила лишь к следовым количествам целевых продуктов **17**. Очевидно, при недостаточной C–H-кислотности ацетамидного фрагмента доминирующими являются различные побочные реакции.



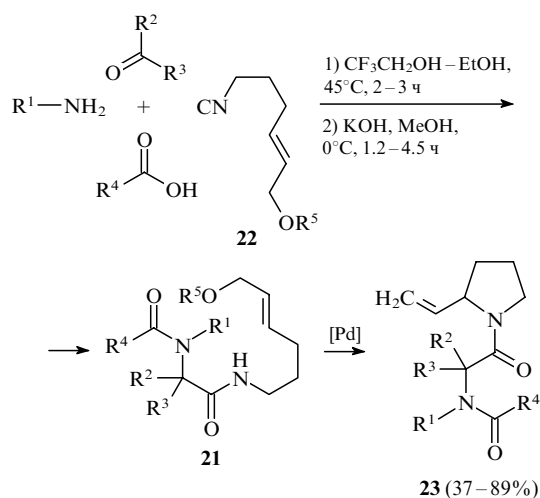
Hal = F (**a**), Cl (**b**); R¹ = Ar, Het; R² = Alk; R³ = Alk, cyclo-Alk; n = 1, 2.

Иногда модифицируют сам линейный остов с целью повышения нуклеофильности определенных атомов для осуществления гетероциклизации. Примером может служить предложенный группой Ненайденко²⁸ изящный синтез аминоклимидазолов **18**. На первом этапе образуется тиаомид **19**. В данном случае тиобензойная кислота выступает в качестве кислотного компонента, а изоцианид содержит альдегидную функцию с ацетальной защитой. Тиаомид **19** далее превращают в амидин **20**, который циклизуется в условиях кислотного катализа с одновременным снятием бензильной и бензоильной групп и образованием имидазола **18**. Необходимо отметить, что реакция протекает с высокой стереоселективностью: при использовании (*S*)- α -фенилэтиламина в качестве хирального реагента конденсация протекает с преимущественным образованием *R*-стереомера, кото-



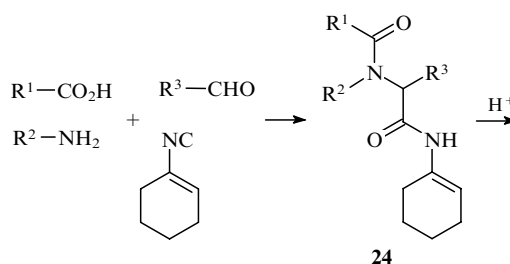
рый может быть легко выделен из реакционной смеси. В результате получают оптически активные α -аминоклимидазолы, представляющие интерес как ключевые интермедиаты в синтезе соединения SB203386 — ингибитора протеазы HIV-1.

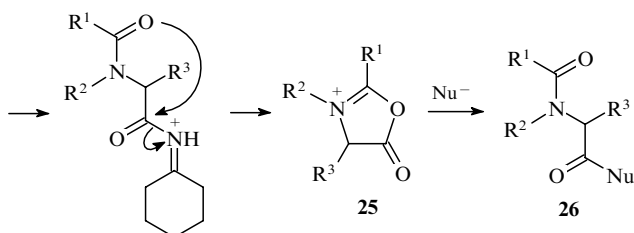
В некоторых случаях в циклизации участвует атом азота амидной группы, образующейся в результате У-4КР из изоцианида. Например, аддукт Уги **21**, полученный при использовании в качестве одного из исходных реагентов неопределенного изоцианида **22**, циклизуется в присутствии Pd-катализаторов по механизму $\text{S}_{\text{N}}2'$ с образованием винилпирролидинов **23**.²⁹ Выбор катализатора определяется природой заместителя при атоме кислорода в неопределенном «хвосте». Так, при наличии спиртовой гидроксильной группы в соединениях **22** (R⁵ = H) эффективно работает Pd(II), тогда как их метоксикарбонилированные аналоги **22** (R⁵ = CO₂Me) легче циклируются в присутствии Pd(0).



R¹ = Buⁿ, Bn, Ph; R² = H, Me, Prⁱ, Ph, 2-MeOC₆H₄;
R³ = H, Me; R⁴ = Et, Ph(CH₂)₃, VocNHC₆H₄, Ph;
R⁵ = H, CO₂Me; Voc — *трет*-бутилоксикарбонил.

Поскольку карбонильные группы бисамидного остова аддуктов Уги нельзя отнести к сильным электрофилам, реакции гетероциклизации по типу «нуклеофильный хвост — электрофильный остов» являются малоизученными. Однако в конце 1990-х — начале 2000-х годов такого рода реакции получили значительное развитие, в первую очередь благодаря концепции «конвертируемых» изоцианидов, предложенной Армстронгом^{30,31} в 1995 г. В качестве «универсального» изоцианида Армстронг использовал циклогексен-1-илизоцианид. В ходе реакции Уги из этого изоцианида образуются аддукты **24**, содержащие лабильную *N*-циклогексенилкарбамоильную группу, енамидный характер которой определяет способность их превращаться в кислых средах в оксазолиновый интермедиат **25**. Последний легко подвергается расщеплению различными нуклеофилами с образованием стабильных продуктов **26**.





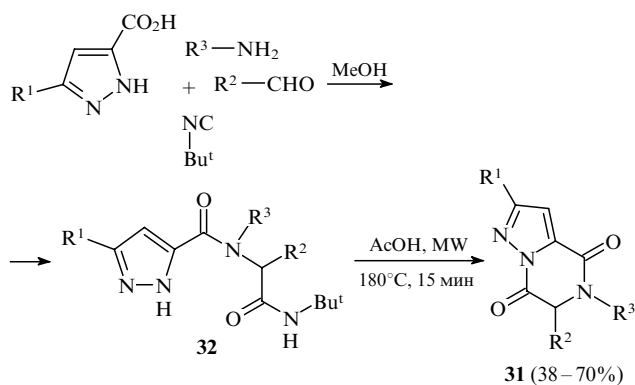
Если в роли нуклеофила выступает амин, реакция должна приводить к формированию амидов. Понятно, что амиды с первичной аминогруппой можно было бы синтезировать непосредственно по У-4КР из соответствующих изоцианидов. Однако использование одного «конвертируемого» изоцианида снимает необходимость синтеза различных изоцианидов для варьирования заместителей, т.е. для достижения структурного разнообразия по данной амидной группе. Это решение становится более очевидным, если учесть органолептические свойства изоцианидов, а также высокую трудоемкость, а в некоторых случаях — и принципиальную невозможность их синтеза. Кроме того, использование концепции «универсального» изоцианида открывает возможность синтеза бисамидов с терминальной вторичной аминогруппой, что невозможно осуществить непосредственно с помощью реакции Уги.

Наиболее интересные приложения данная концепция нашла в синтезе гетероциклов.³² По прошествии 10 лет с момента выхода работ^{30,31} циклогексен-1-илизоцианид настолько прочно вошел в синтетическую практику, что получил в литературе название «изоцианида Армстронга», несмотря на то что впервые был синтезирован и охарактеризован в одной из ранних работ Уги.³³ Примеры успешного применения изоцианида Армстронга подробно освещены в обзорах^{2,11,14,15}. Из недавних работ следует отметить сообщение Сейке и Соренсена,³⁴ которые предприняли попытку построения трициклической структуры иммуносупрессанта FR901483 (27). И хотя конечная цель так и не была достигнута, тем не менее авторам удалось разработать метод синтеза спироциклической структуры 28 циклизацией метил-

карбоксилата 29, полученного алкоголизом аддукта У-4КР 30 (схема 3).

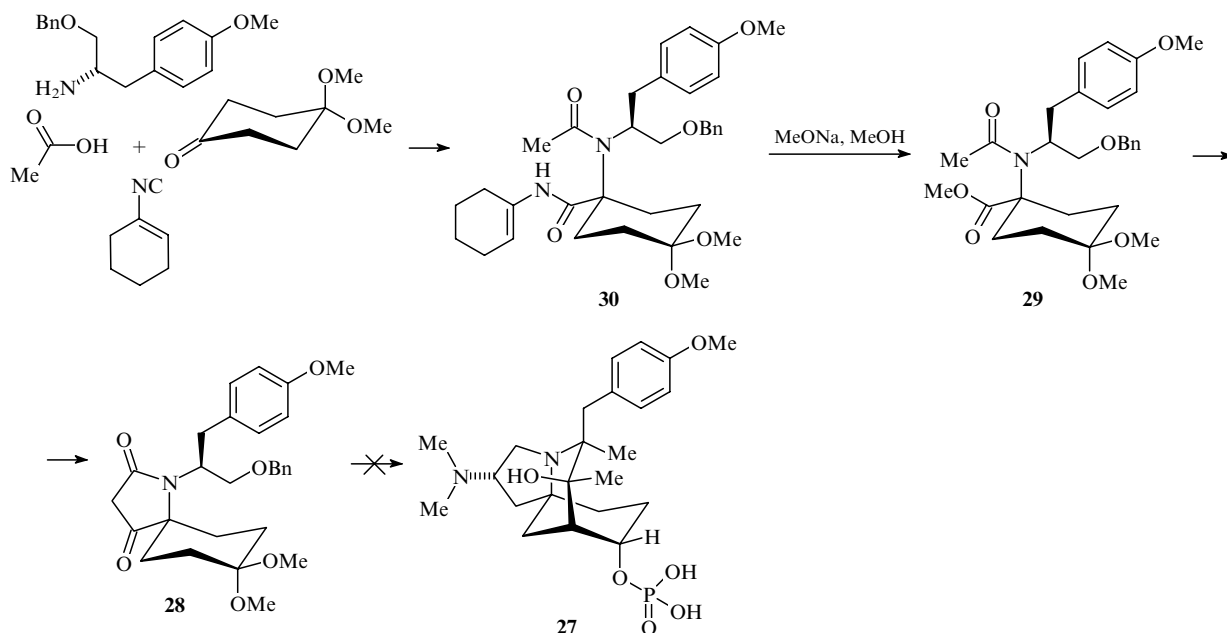
Несмотря на свой высокий синтетический потенциал, изоцианид Армстронга имеет серьезные недостатки, такие как трудоемкость синтеза, не поддающегося масштабированию, неустойчивость при длительном хранении даже в специальных условиях (–30°C в инертной атмосфере) и, как следствие, коммерческая недоступность. Это обстоятельство подтолкнуло многих исследователей к поиску альтернативных «конвертируемых» изоцианидов, получаемых модифицированием структуры изоцианида Армстронга (см., например, работы^{35,36}) или другими путями (см., например, работу³⁷). Однако синтез таких изоцианидов требует значительных усилий, и цены на них довольно высоки. В некоторых случаях намного более целесообразен поиск альтернативных решений, основанных на применении простых и коммерчески доступных изоцианидов.

Так, надавно был разработан и описан «one-pot»-вариант синтеза новых пиразоло[1,5-*a*]пиразинов 31 на основе пиразол-5-карбоновых кислот с использованием *tert*-бутил-изоцианида в качестве «конвертируемого» изоцианида.^{38–42} Ключевая стадия реакции состоит в циклизации аддуктов Уги 32 под действием МВО в AcOH с отщеплением *tert*-бутиламина.

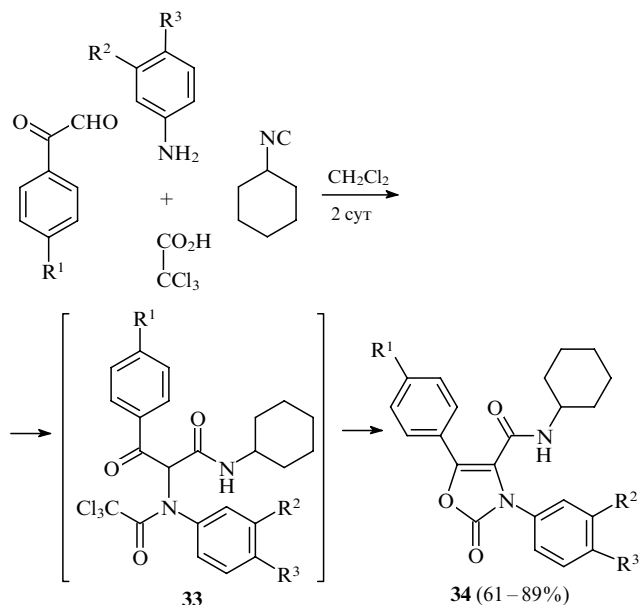


R¹ = 2-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄; R² = Ph, 4-MeOC₆H₄, iso-C₅H₁₁;
R³ = cyclo-C₃H₅, 4-EtOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 2-Th (Th — тиенил).

Схема 3



В отличие от циклизаций с участием «изоцианидной» амидной группы, аналогичные внутримолекулярные превращения, в которых в качестве электрофила выступает амидная группа, сформированная из карбоновой кислоты, представлены единичными примерами. В качестве одного из них можно рассмотреть методику, описанную в работе⁴³. В результате МКР с использованием двух бифункциональных реагентов — трихлоруксусной кислоты и фенилглиоксала — образуются кетоны **33**. Последние в форме енолятов самопроизвольно циклизуются в соответствующие оксазолы **34**.⁴⁴ Примечательным в этих процессах является тот факт, что трихлоруксусная кислота выступает в роли синтетического эквивалента угольной кислоты.



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

6. Гетероциклизации по типу «хвост – хвост»

В гетероциклизациях по типу «хвост – хвост» циклизация «пост-Уги» обеспечивается взаимодействием двух и более функциональных групп, находящихся на периферии бис-амидного остова. Данная методология была положена в основу ряда интересных синтетических решений; примером может служить сочетание реакций Уги и Дильса – Альдера,

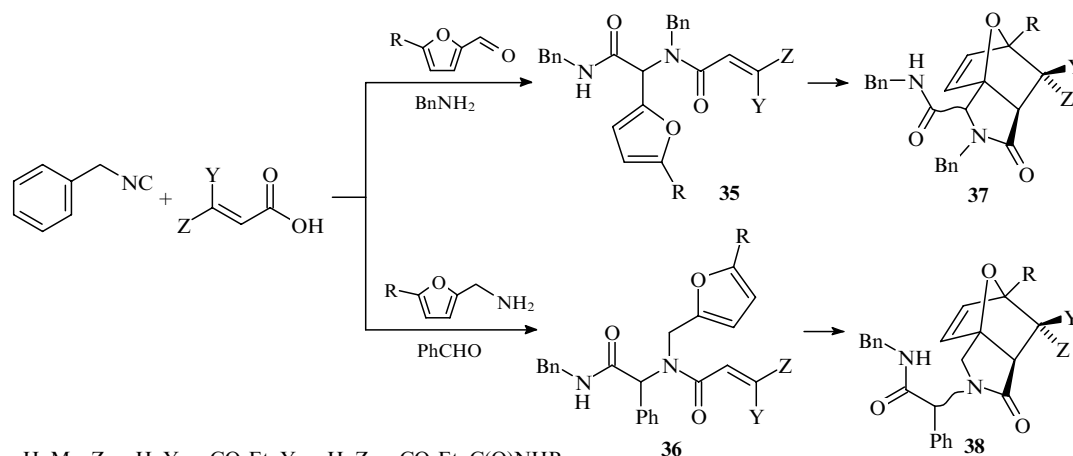
впервые предложенное Пауланнаном⁴⁵ в 1999 г. Диеп для последующей реакции Дильса – Альдера вводится в карбонильный (фуран-2-карбальдегид) или аминный (фурфурил-амин) компонент У-4КР, а диенофильный фрагмент содержится в кислотном компоненте (моноэфир и амиды малеиновой или фумаровой кислот). Интермедиаты Уги **35** и **36** самопроизвольно циклизуются в соответствующие гетероциклические системы **37** и **38**. В первом случае реакция характеризуется высокой степенью диастереоселективности (соотношение диастереомеров (*dr*) от 83:17 до 98:2 в зависимости от структуры диена и диенофила), во втором — несколько меньшей (*dr* от 56:44 до 64:36) (схема 4).

Недавно Ильин и соавт.⁴⁶ показали, что лактамы **39**, образующиеся в результате тандемных реакций Уги и Дильса – Альдера из моноамидов малеиновых кислот **40**, способны к уникальной скелетной перегруппировке в 5,7-дизамещенные гексагидро-1-окса-5,7-дизаациклопента[с]-пентален-2,4,6-трионы **41**. Реакция протекает в фосфорной кислоте при нагревании и сопровождается потерей одного стереоцентра и существенным перераспределением окружения вокруг оставшихся четырех, однако в итоге приводит к единственному диастереомеру. Предложенный авторами механизм перегруппировки дает простое и рациональное объяснение структурным и стереохимическим особенностям этого превращения. Он был подтвержден альтернативным синтезом соединений **41** исходя из моноэтилфумарата через образование лактамов **42**, стереохимическое строение которых отличается от стереохимии лактамов **39**, полученных на основе маленимидов (схема 5).

Замыкание цикла за счет реакции метатезиса (Ring-closing metathesis, RCM) в тандеме с У-4КР продолжает оставаться в центре внимания исследователей как метод синтеза оригинальных карбо- и гетероциклов. Реакция Уги предоставляет уникальные возможности для синтеза предшественников для этого превращения — диенов и даже полиенов. Так, недавно были получены замещенные пирролидины **43** метатезисом азаполиенов **44**, образующихся на основе бис(2-фенилтио-этил)кетона, который играет роль синтетического эквивалента дивинилкетона (схема 6).⁴⁷

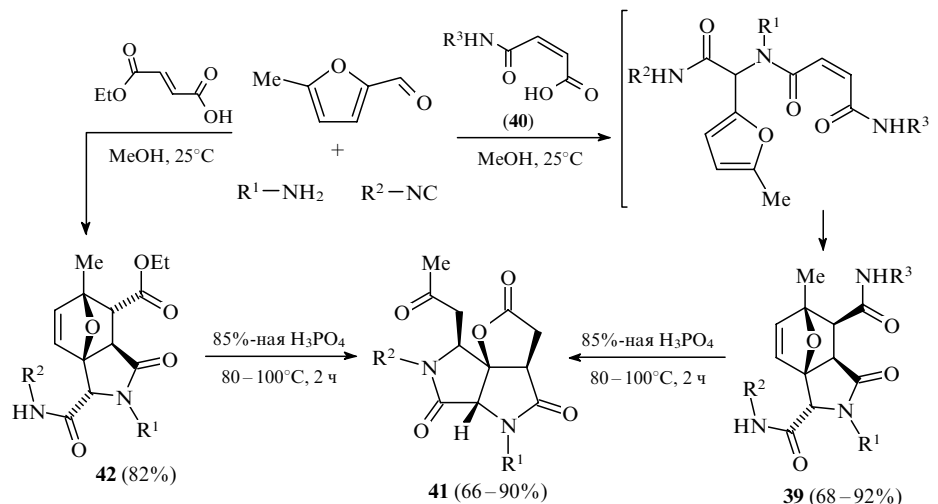
Использование комбинации реакций Уги – метатезиса – Дильса – Альдера, описанное Гуанти и соавт.,⁴⁸ позволяет синтезировать уникальный набор гетероциклических структур **45–48**. Процесс характеризуется высокой стереоселективностью: описанные последовательности реакций приводят к формированию до 8 стереогенных центров, а конеч-

Схема 4



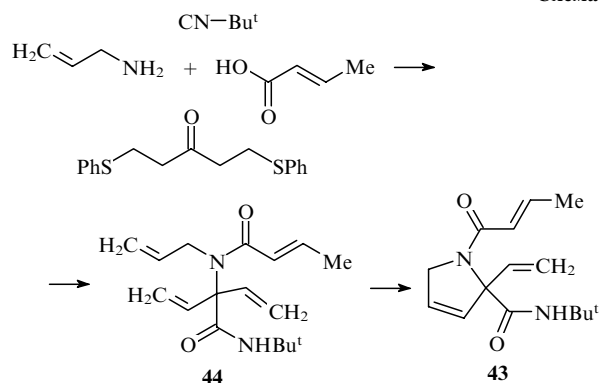
$R = \text{H, Me}$; $Z = \text{H}$, $Y = \text{CO}_2\text{Et}$; $Y = \text{H}$; $Z = \text{CO}_2\text{Et}$, C(O)NHBn .

Схема 5

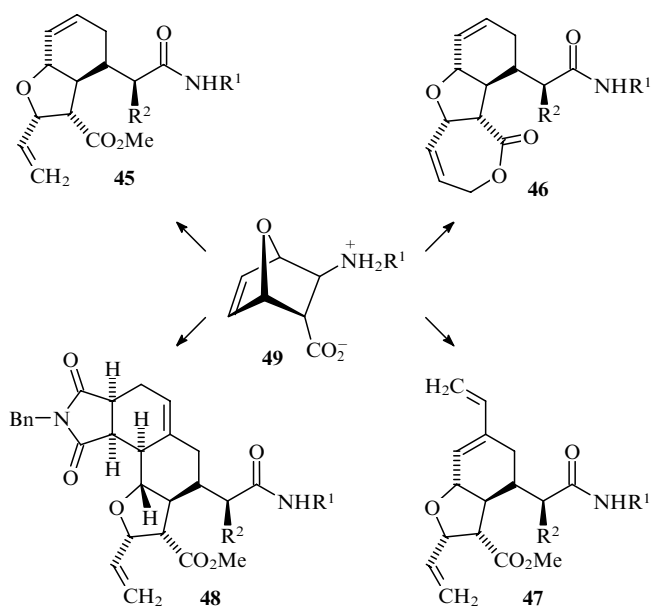


$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{-}_n\text{X}_n$ ($\text{X}_n = \text{H}, 4\text{-Me}, 2,4\text{-Me}_2, 2,3\text{-Me}_2, 3,6\text{-(MeO)}_2, 3\text{-Cl-6-Me}$; $\text{R}^2 = \text{Ph}, \text{cyclo-C}_5\text{H}_9, \text{cyclo-C}_7\text{H}_{13}$; $\text{R}^3 = \text{Ph}, 2,6\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3$).

Схема 6

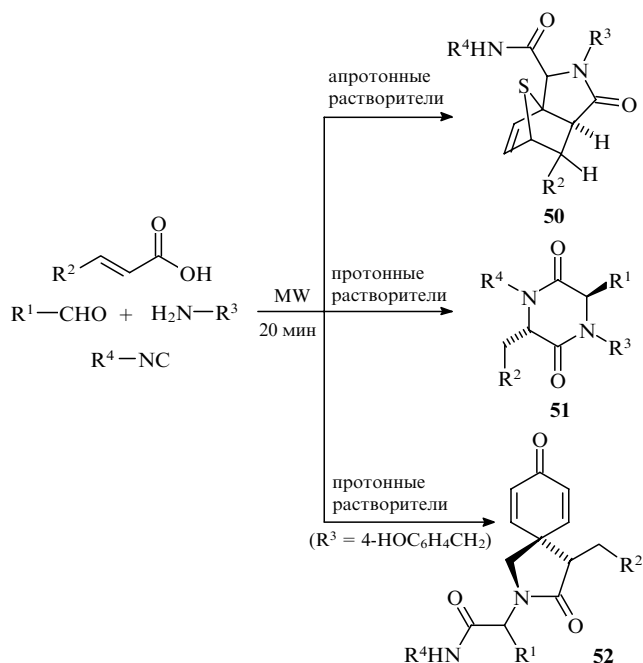


ные продукты авторам удалось выделить в энантиомерно чистом виде. Функцию внутреннего стереоиндуцирующего фактора выполняет 7-оксабицикло[2.2.1]аминокислота **49**.



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}$.

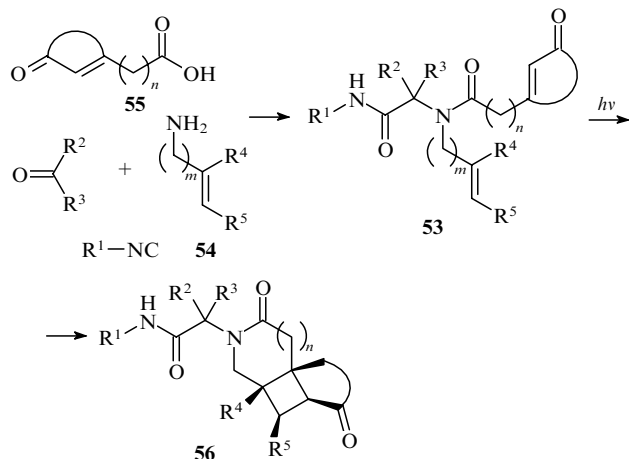
В зависимости от условий проведения и структуры исходных реагентов с помощью У-4КР из непредельных карбоновых кислот можно получить разнообразные гетероциклические соединения.⁴⁹ Так, при использовании 4-метоксибензиламина в условиях МВО в апротонных средах У-4КР сопровождается реакцией Дильса–Альдера с формированием трициклической структуры **50**, тогда как в протонных растворителях доминирующим процессом является аза-реакция Михаэля, приводящая к пиперазидионам **51**. Однако при использовании 4-гидроксибензиламина процесс протекает как С-реакция Михаэля с образованием спироциклического лактама **52**.



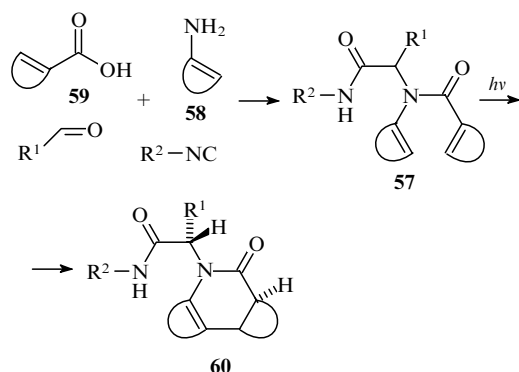
$\text{R}^1 = \text{Pr}^i, \text{Bu}^t, 2\text{-Th}, 2\text{-Naph}$; $\text{R}^2 = \text{Bz}, \text{EtO}_2\text{C}$; $\text{R}^3 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 4\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 4\text{-HO-3-MeOC}_6\text{H}_3\text{CH}_2$; $\text{R}^4 = \text{Pr}^i, \text{Bu}^n, \text{Bu}^t, \text{cyclo-C}_5\text{H}_9, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}, \text{Bn}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$.

Группой исследователей компании Abbott были описаны⁵⁰ примеры внутримолекулярной фотоциклизации с участием олефиновых фрагментов, входящих в структуру бисамидного остова соединения **53**. Последнее получается в

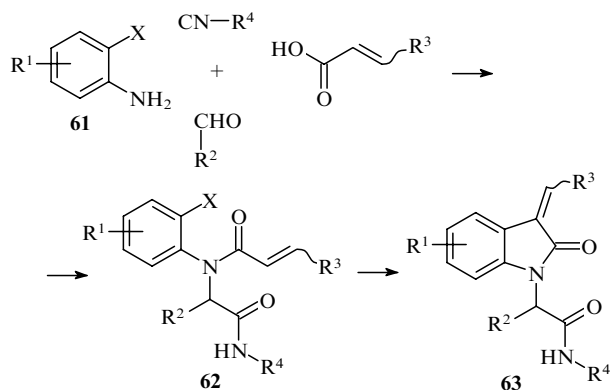
результате У-4КР непредельных исходных компонентов, например енаминов **54** и кислот **55**, с кетонами и изоцианидами. Фотохимическое внутримолекулярное [2+2]-циклоприсоединение в аддукте Уги **53** протекает с формированием 4 стереоцентров, но в большинстве случаев наблюдается образование лишь двух диастереомеров **56**.



В то же время фотоциклизация аддуктов У-4КР **57**, полученных на основе α,β -непредельных аминов **58** и карбоновых кислот **59**, приводит к формированию дигидропиридинового цикла с преимущественным образованием продуктов **60** с *trans*-ориентацией атомов водорода.⁵¹



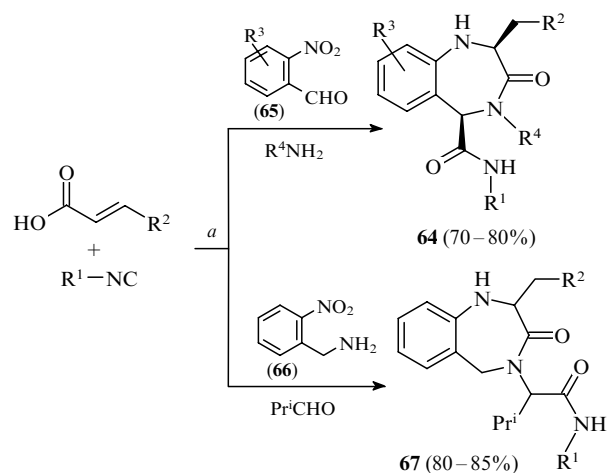
Для синтеза гетероциклов широко используется тандем реакций Уги и Хека. Так, исследователи из компании Preaton показали,⁵² что У-4КР с участием *o*-броманилинов **61** ($X = \text{Br}$) и α,β -непредельных карбоновых кислот приводит к непредельным анилидам **62** ($X = \text{Br}$), которые в условиях реакции Хека циклизуются в функционализированные инолоны **63**. Недавно была предложена модификация этого



$R^1 = \text{H}, \text{NO}_2$; $R^2 = \text{H}, \text{Pr}^i, \text{Ph}$; $R^3 = \text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 3\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$; $R^4 = \text{Pr}^i, \text{Bn}, \text{MeO}_2\text{CCH}_2$.

подхода, где в качестве аминного компонента в У-4КР применяли *o*-аминофенолы **61** ($X = \text{OH}$), а последующая реакция Хека была успешно реализована с использованием трифлатов **62** ($X = \text{OTf}$), полученных из соответствующих фенолов.⁵³

Широкое распространение в синтезе гетероциклов получили и другие *ortho*-функционализированные ароматические производные. Например, Де Сильва с соавт.⁵⁴ предложил удобный двухстадийный «one-pot»-синтез бензодиазепинов **64** из изоцианидов, непредельных карбоновых кислот, аминов и *o*-нитробензальдегидов **65**. Весь процесс, осуществленный под действием МВО, включает следующую последовательность реакций: У-4КР, восстановление нитрогруппы и образование лактамного цикла за счет аза-реакции Михаэля. В аналогичных условиях при использовании *o*-нитробензиламина (**66**) в реакции с изомасляным альдегидом наблюдается образование бензодиазепинов **67** в виде смеси диастереомеров ($dr = > 1.5:1$), тогда как первый вариант конденсации протекает более стереоселективно с преимущественным образованием *cis*-диастереомеров ($dr = > 20:1$).



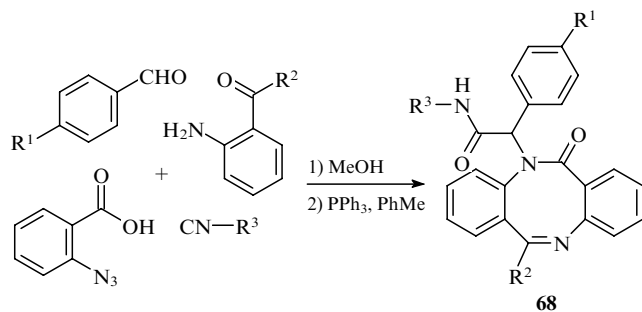
$a - \text{Fe}, \text{NH}_4\text{Cl}, \text{EtOH} - \text{H}_2\text{O}, \text{MW}$;

$R^1 = \text{Bu}^i, \text{cyclo-C}_5\text{H}_9, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$; $R^2 = \text{EtO}_2\text{C}, \text{Bz}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{C(O)}$;

$R^3 = \text{H}, 4\text{-F}_3\text{C}, 4,5\text{-(MeO)}_2$; $R^4 = \text{All}, \text{Bn}, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$,

$4\text{-AcC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(OCH}_2\text{O)C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$.

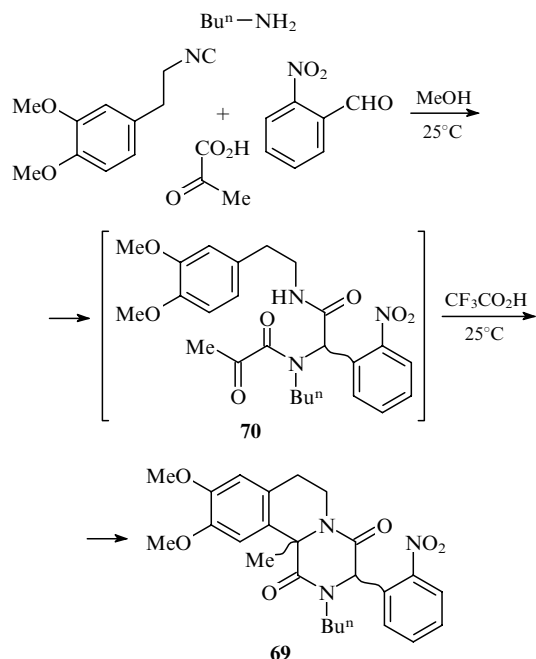
В недавно вышедшей работе⁵⁵ было показано, что введение азидной группы в *ortho*-положение ароматических кислот (например, *o*-азидобензойная кислота), а аминогруппы в *ortho*-положение кетонов (*o*-аминофенилкетоны) позволяет в условиях У-4КР создать условия для последующей комбинированной реакции Штаудингера–аза-Виттига. В результате образуются лактамы дибензодиазоинового ряда **68**.



$R^1 = \text{Cl}, \text{Br}, \text{MeO}$; $R^2 = \text{Me}, \text{Ph}$; $R^3 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}, \text{Bn}$.

Электроннодонорные заместители в структуре исходного изоцианида способствуют образованию изохинолинового цикла **69** по реакции Пикте–Шпенглера из аддуктов Уги **70**, полученных при участии соответствующей α -кетокрбиновой кислоты.⁵⁶ Следует отметить, что образование азо-

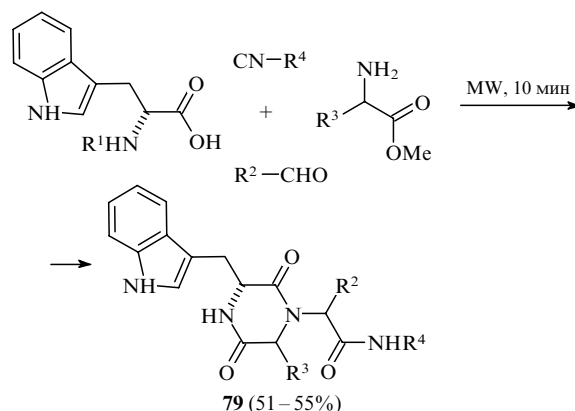
метина из *o*-нитробензальдегида на начальной стадии процесса является определяющим фактором для успешного протекания реакции, поскольку способствует значительному снижению конкуренции с кетогруппой кислотного компонента (подобная реакция также была осуществлена с использованием циклопентанона).



Банфи и соав.⁵⁷ для осуществления тандема реакций Уги и Мицунобу в качестве исходных соединений использовали реакции *o*-сульфониламинобензойных кислот **71** с изоциани-

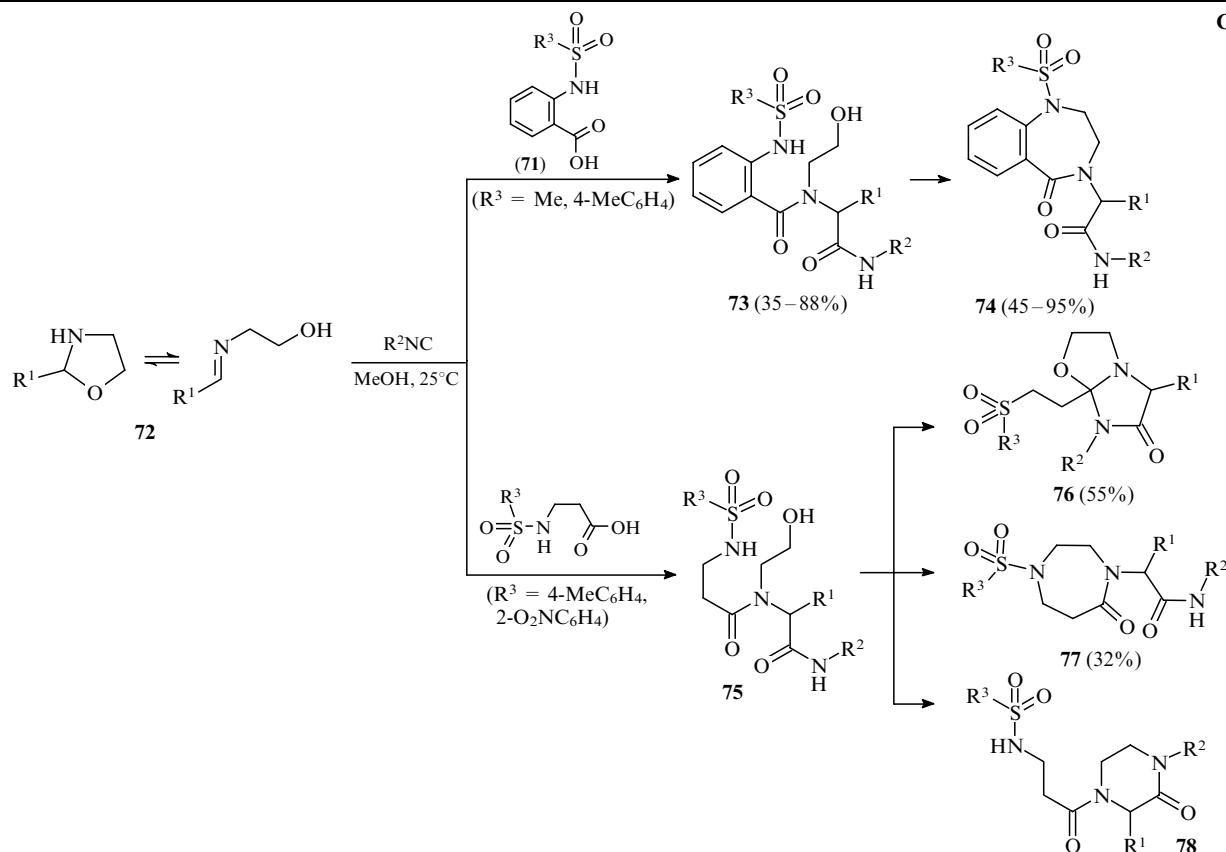
дами (R^2NC) и иминами **72**. Высокая NH-кислотность сульфамидного фрагмента аддукта Уги **73** обеспечивала эффективное протекание последующего алкилирования по Мицунобу с образованием сульфонилзамещенных бензодиазепинов **74** с высокими выходами. Было также показано, что использование в качестве исходного компонента *N*-сульфонил- β -аланинов приводило к формированию интермедиатов **75**. Последние в условиях реакции превращались в соответствующие бициклические продукты **76**, тогда как выходы целевых диазепинов **77** не превышали 32%. Впрочем, авторам удалось частично решить эту проблему за счет использования сульфурилидиимидазола в качестве конденсирующего агента. В ряде случаев наблюдалось образование побочного продукта — пиперазинона **78** (схема 7).

Циклизации «пост-Уги» на основе производных α -аминокислот широко используются в синтезе пиперазиндионов.



R^1 = Boc, Fmoc (Fmoc — 9-флуоренилметоксикарбонил);
 R^2-R^4 = Alk, Ar.

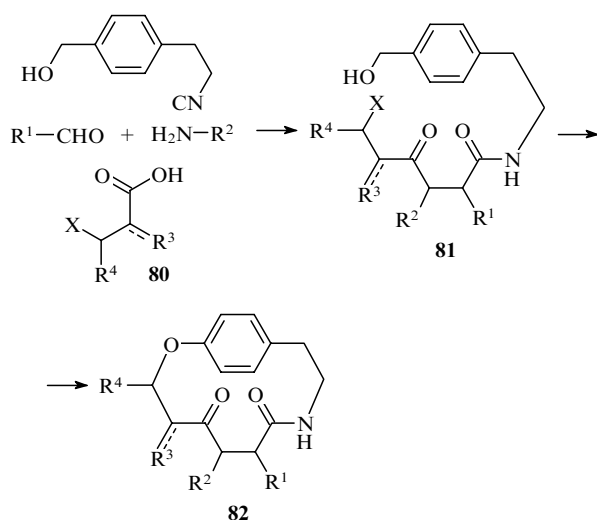
Схема 7



R^1 = Prⁱ, Bu^t, cyclo-C₆H₁₁, Ph, 3-BrC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-Fu (Fu — фурил); R^2 = Buⁿ, Bu^t, Bn; R^3 = Me, 4-MeC₆H₄, 2-O₂NC₆H₄.

В недавнем сообщении⁵⁸ описан синтез индолизамещенных пиперазидионов **79** с использованием *N*-Вос- и *N*-Фмос-защищенного триптофана в качестве кислотного компонента и эфиров α -аминокислот в качестве аминного компонента. Снятие защитных групп и последующая циклизация осуществлялись нагреванием в присутствии трифторуксусной кислоты (в случае Вос-защиты) под действием МВО или в присутствии пиперидина (в случае Фмос-защиты).

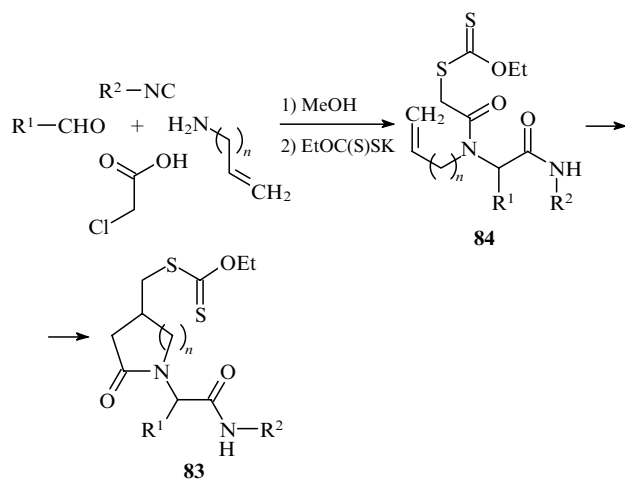
Интересное применение конденсации «пост-Уги» нашли в синтезе макроциклов.⁵⁹ Например, использование в качестве бифункциональных реагентов 2-(4-гидроксифенил)этилизотиоцианида и галогензамещенных кислот **80** в У-4КР приводит к аддуктам **81**. Последние циклизуются путем внутримолекулярного алкилирования при нагревании в ацетоне в присутствии K_2CO_3 в качестве основания и 18-краун-6-эфира в качестве катализатора межфазного переноса. В ряде случаев удается достигнуть высоких (до 87%) выходов целевых макроциклов **82**, представляющих собой аналоги 14-членных циклопептидных алкалоидов.



X = Cl, Br.

Ряд уникальных подходов к синтезу различных макроциклов с применением реакций Уги и Пассерини были представлены в недавно опубликованных работах^{60–62}.

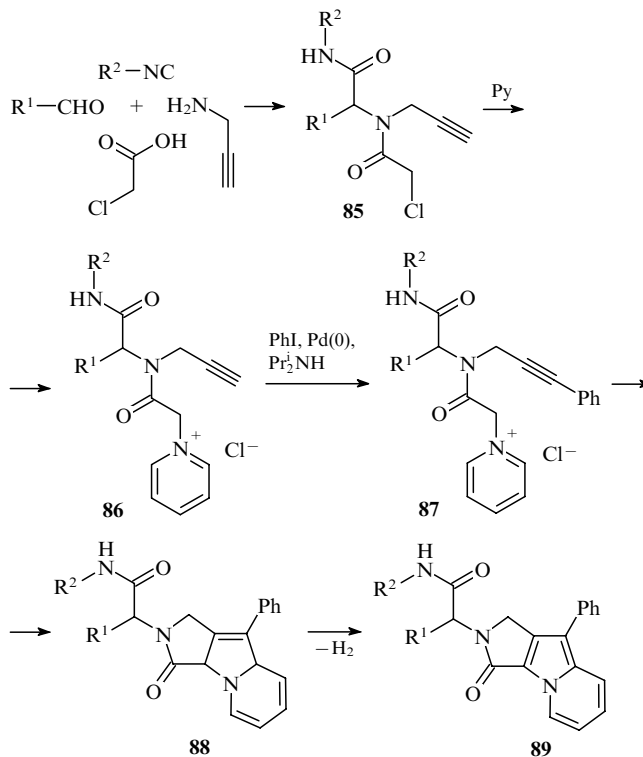
Комбинация У-4КР и «ксантатной» радикальной циклизации была предложена для синтеза замещенных лактамов



$R^1 = Bu^t, 4-MeOC_6H_4$; $R^2 = Bu^t, 4-ClC_6H_4CH_2$; $n = 1-4$.

83.⁶³ На первом этапе в реакцию с альдегидами и изоцианидами вводят два бифункциональных реагента: хлоруксусную кислоту и непредельный амин. Образующиеся при этом аддукты используют далее в качестве алкилирующих агентов в реакции с этилксантогенатом калия, приводящей к ксантогенатам **84**. Последние далее легко циклизуются в целевые гетероциклы **83** в присутствии дилауроилпероксида в качестве инициатора. Таким образом авторам удалось синтезировать пяти- и восьмичленные лактамы **83**, выходы которых зависели от размера формирующегося цикла.

Другим примером МКР изоцианидов, использующей два бифункциональных реагента, может служить реакция с участием хлоруксусной кислоты и пропаргиламина.⁶⁴ Кватернизация пиридина аддуктами Уги **85** приводит к четвертичным солям **86**, которые присоединяют иодбензол по терминальной ацетиленовой группе в условиях реакции Соногаширы с образованием замещенных ацетиленов **87**. Дальнейшая гетероциклизация за счет реакции [3 + 2]-циклоприсоединения продукта **88** с последующим окислением приводит к пирролоиндолизиному **89**.



$R^1 = H, Et, 4-MeOC_6H_4$; $R^2 = Bu^t, cyclo-C_6H_{11}, 3,4-(MeO)_2C_6H_3$.

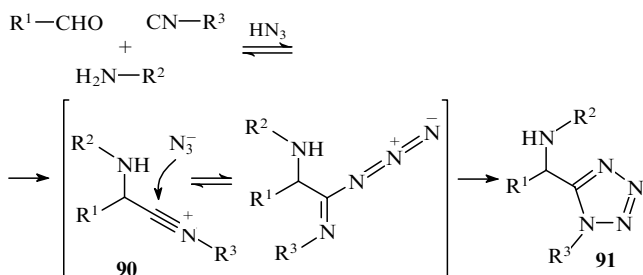
По мнению ряда авторов, рассмотренные выше примеры, включающие циклизации «пост-Уги», являются наиболее гибкими приложениями МКР Уги в синтезе гетероциклов. Тем не менее в последнее время наблюдается увеличение доли публикаций, в которых в основу стратегии синтеза гетероциклических соединений положена внутримолекулярная реакция Уги. Такой подход позволяет существенно расширить границы применения реакции Уги и позволяет синтезировать перспективные с точки зрения медицинского химии разнообразные гетероциклические структуры с конформационно закрепленным пептидоподобным фрагментом. Заметный вклад в эти разработки был сделан учеными Исследовательского Института Химического Разнообразия (ИИХР, Химки, Россия, www.iikh.ru) при участии коллег из

компании ChemDiv (CDI, San Diego, USA, www.chemdiv.com).

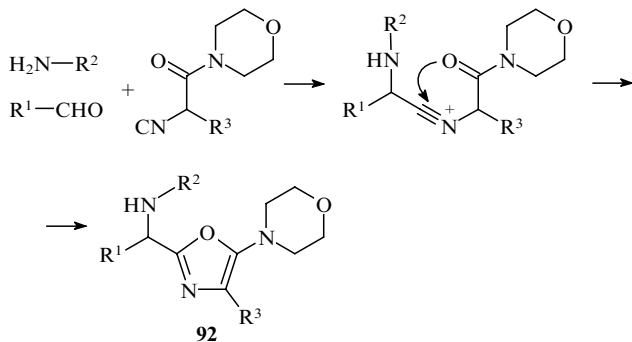
2. Внутримолекулярные реакции Уги в синтезе гетероциклов

В основе стратегий синтеза гетероциклических соединений с помощью внутримолекулярных МКР изоцианидов лежит использование бифункциональных реагентов, содержащих две из четырех функций ансамбля Уги. Очевидно, что эти функции должны находиться в положениях, подходящих для гетероциклизации. Примерами таких реагентов могут служить аминокислоты, функционализированные изоцианиды, изоцианокарбонильные соединения, альдегидо- и кетокислоты. Поскольку реагенты имеют по две функции, их гетероциклизации классифицируются как трехкомпонентные реакции Уги (У-ЗКР). Иногда, чтобы подчеркнуть участие двух функций, такие реакции в литературе называют четырехцентровыми трехкомпонентными реакциями (4Ц-ЗКР).

Уникальные свойства изоцианидов обусловили поиск новых МКР, отличающихся от реакции Уги. Например, можно предположить, что образующийся в ходе реакции Уги нитрильный катион **90** (α -аддукт) может быть атакован другим, отличным от карбоксилат-аниона, нуклеофилом. Одним из классических примеров служит МКР, предложенная самим Уги в одной из его ранних работ⁶⁵. Взаимодействие альдегидов, аминов, изоцианидов и азидоводородной кислоты сопровождается спонтанной циклизацией интермедиатов, приводящей в результате к тетразолам **91**.



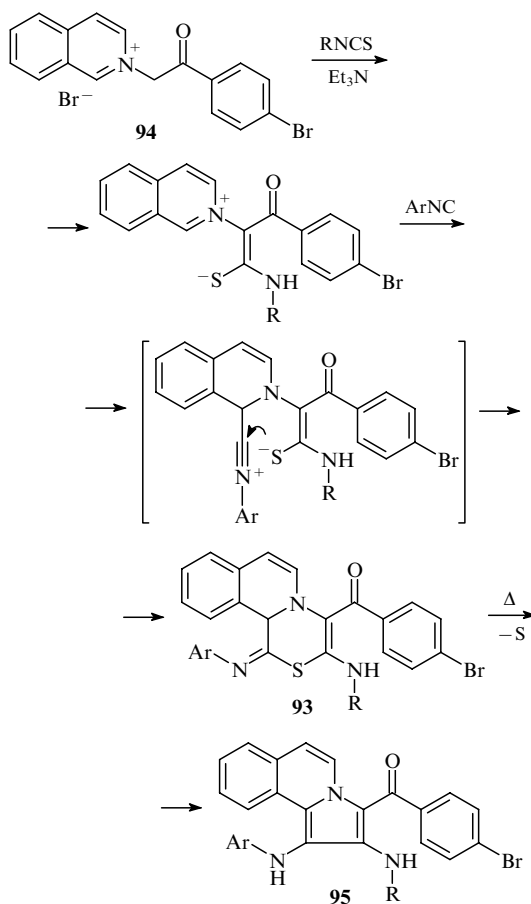
Большие перспективы в синтезе гетероциклических соединений открывают реакции, в которых подобного рода захват нитрильного катиона нуклеофилом осуществляется внутримолекулярно. Например, в случае легко енолизирующихся изоцианоацетамидов имеет место О-захват, приводящий к оксазолам **92**.⁶⁶



$\text{R}^1 = \text{Pr}^n, n\text{-C}_6\text{H}_{13}, \text{cyclo-C}_8\text{H}_{15}, \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{MeO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_5, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ и др.; $\text{R}^3 = \text{Pr}^i, \text{Bn}, \text{Ph}$.

Через стадию внутримолекулярного S-захвата с формированием пиридоптиазинов **93** протекает МКР 2-фенил-

изохинолинийбромид **94** (аналогичная реакция описана для 1-фенилхинолинийбромид) с изотиоцианатами и изоцианидами.⁶⁷ При повышенных температурах ($> 80^\circ\text{C}$) реакция сопровождается экструзией серы с образованием замещенных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **95**.



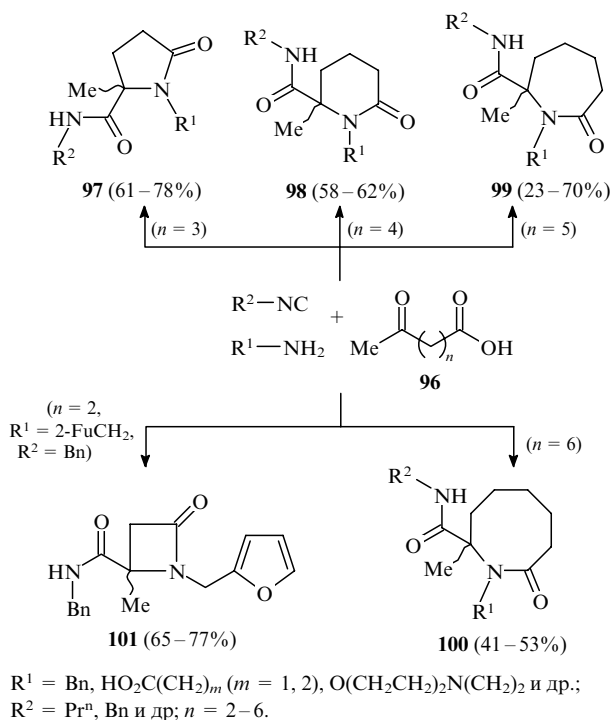
Механизм и синтетические аспекты такого рода реакций, протекающих через стадию захвата нитрильного катиона различными N-, C-, O- и S-нуклеофилами и сопровождающихся дальнейшей циклизацией образующихся аддуктов, подробно описаны в обзорной статье¹⁸.

III. Внутримолекулярные реакции Уги на основе альдегидо- и кетокислот в синтезе карбамоиллактамов

1. Синтез моноциклических и аннелированных карбамоиллактамов

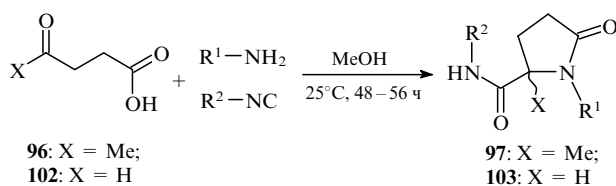
Многокомпонентные реакции изоцианидов с кето- и альдегидокислотами в качестве бифункциональных реагентов исследуются уже более 10 лет. Они открыли путь к многочисленным гетероциклическим системам, включающим центральный лактамный фрагмент.

Так, в 1997 г. сразу две исследовательские группы опубликовали новый вариант МКР изоцианидов, в которую впервые в качестве бифункциональных реагентов были введены кетокислоты **96**.^{68,69} С их использованием в реакции с аминами и изоцианидами были синтезированы карбамоилные производные пяти-, шести-, семи- и восьмичленных лактамов **97–100**,⁶⁸ а в 2004 г. был получен аналогичный четырехчленный лактам **101**.⁷⁰



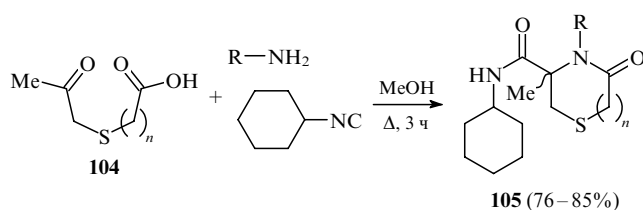
Выходы целевых лактамов, как правило, понижаются с увеличением размера образующегося цикла.^{68,69} Изучение этого превращения на примере 4-оксопентановой кислоты **96** ($n=2$) показало, что реакция протекает с высоким выходом в водных средах и в метаноле. Однако наиболее приемлемая методика предусматривает использование водного раствора, так как продукты плохо растворяются в воде и легче выделяются.⁷¹

Эта реакция была использована⁷² для получения комбинаторной библиотеки из 2-карбамоил-5-оксопирролидинов общей формулы **97** методом параллельного жидкофазного синтеза. Реакцию проводили в метаноле при комнатной температуре. В качестве бифункционального реагента использовалась также 4-оксобутановая кислота **102** ($X=H$). Выход продуктов реакции **97** ($X=Me$) и **103** ($X=H$) лежал в диапазоне 35–68% и мало зависел от природы используемой кетокислоты.



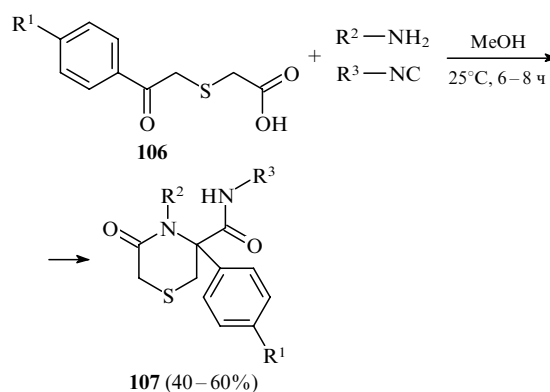
$R^1 = cyclo-C_mH_{2m-1} (m=5, 7), Ph, 3,4-(OCH_2O)_2C_6H_3, 2-FuCH_2 \text{ и др.};$
 $R^2 = Bu^s, cyclo-C_3H_9, CH_2=CH, EtO(CH_2)_2, Ph, 2-ClC_6H_4, 2-MeOC_6H_4, 2-Py \text{ и др.}$

Введение гетероатомов в полиметиленовую цепь исходных кетокислот открывает путь к усложнению гетероциклов, получаемых внутримолекулярной У-ЗКР.^{73,74} Так, при взаимодействии (ацетонилсульфанил)уксусной (**104**, $n=1$) и -пропионовой (**104**, $n=2$) кислот с первичными аминами и циклогексилизотиоцианидом в кипящем метаноле с высоким выходом образуются 3-карбамоил-3-метил-5-оксотиморфолины (**105**, $n=1$)⁷³ и -1,4-тиазепаны (**105**, $n=2$) соответственно.⁷⁴



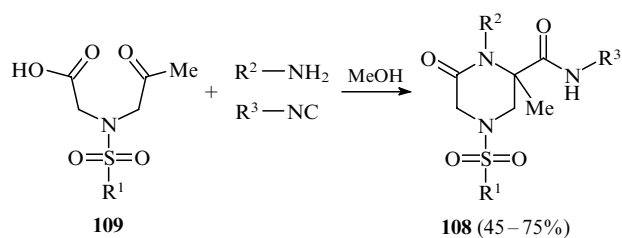
$n=1, 2; R=Bn, 4-ClC_6H_4CH_2, 3,4-(OCH_2O)_2C_6H_3CH_2, (S)-PhCHMe.$

В дальнейшем в качестве бифункциональных реагентов использовали (фенацилсульфанил)уксусные кислоты **106**, в результате была получена библиотека соединений, состоящая из 60 (3-карбамоил-5-оксо-3-фенил)тиоморфолинов общей формулы **107**.⁷²



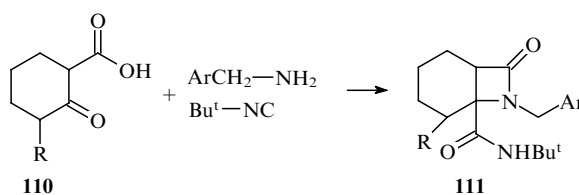
$R^1=H, Cl \text{ и др.}; R^2=X_nC_6H_{5-n} (X_n=4-Pr^i, 4-OMe, 3,5-Me_2, 2-FC_6H_4CH_2 \text{ и др.}; R^3=cyclo-C_6H_{11}, 3-Me-cyclo-C_6H_{10} \text{ и др.}$

Аналогичную методологию применили для синтеза 2-карбамоил-2-метил-4-сульфонил-6-оксопиперазинов **108**.⁷⁵ В этом случае в реакцию вводили замещенные [сульфонил(2-оксопропил)амино]уксусные кислоты **109**.

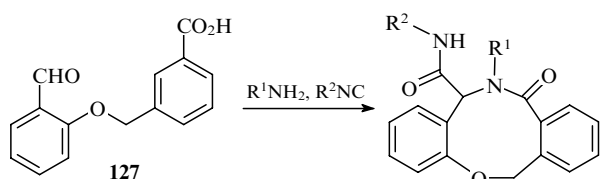
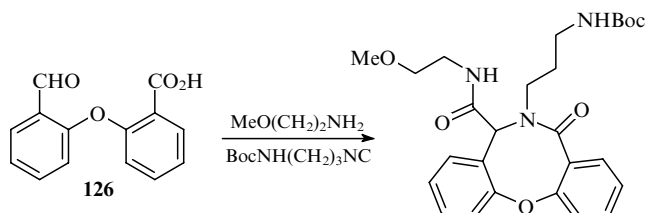
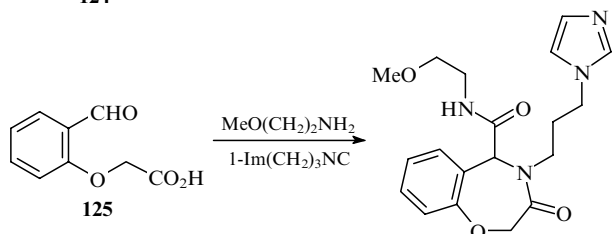
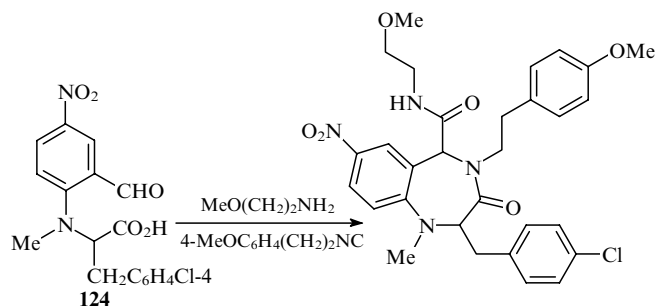


$R^1=Me, Et, Pr^i, Ph, 4-MeC_6H_4; R^2=Alk, Ar; R^3=cyclo-Alk.$

Карбоциклические бифункциональные реагенты позволяют синтезировать 2-карбамоиллактамы, аннелированные карбоциклами. Так, взаимодействием 2-оксоциклогексан-карбоновых кислот **110** с аралкилами и *tert*-бутил-изоцианидом были получены соответствующие *N-tert*-бутил-6-карбамоил-7-фурфурил- и *N-tert*-бутил-6-карбамоил-7-(2,4-диметоксибензил)-8-оксо-7-азабицикло[4.2.0]-октаны **111**.⁷⁶

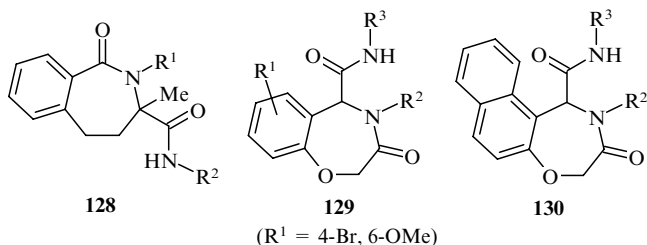


$R=H, Me; Ar=2-Fu, 2,4-(MeO)_2C_6H_3.$

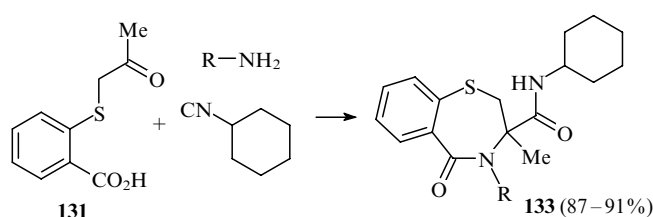


Ind — индолил, Im — имидазолил.

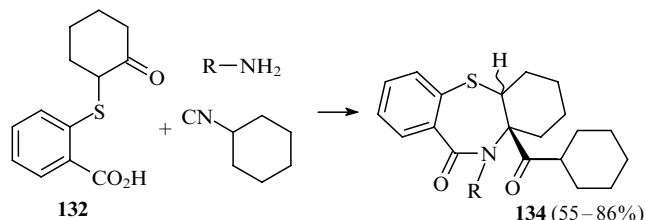
В продолжение данных работ в ИИХР синтезированы три комбинаторные библиотеки на основе альдегидокислот. Из 2-(3-оксобутил)бензойной кислоты,^{40, 41, 84, 85} замещенных (2-формилфенокс)уксусных кислот⁸⁶ и (1-формил-2-нафтилокси)уксусной кислоты^{79, 87} в условиях У-ЗКР с аминами (R^1NH_2) и изоцианидами (R^2NC) были получены 3-карбамоил-3-метил-1-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[с]азепины **128**, 5-карбамоил-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепины **129** и 5-карбамоил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафто[1,2-*f*][1,4]оксазепины **130**.^{79, 87} Все реакции проводили в кипящем метаноле в течение 18 ч, выход продуктов составлял от 40 до 75%.



Использование в этой МКР в качестве кетокислот 2-(ацетонилсульфанил)- (**131**) и 2-(2-оксоциклогексилсульфанил)-бензойных кислот (**132**) позволило синтезировать соответствующие 5-оксотетрагидробензотиазепины **133**, **134** с высокими выходами (> 80%).^{73, 74}

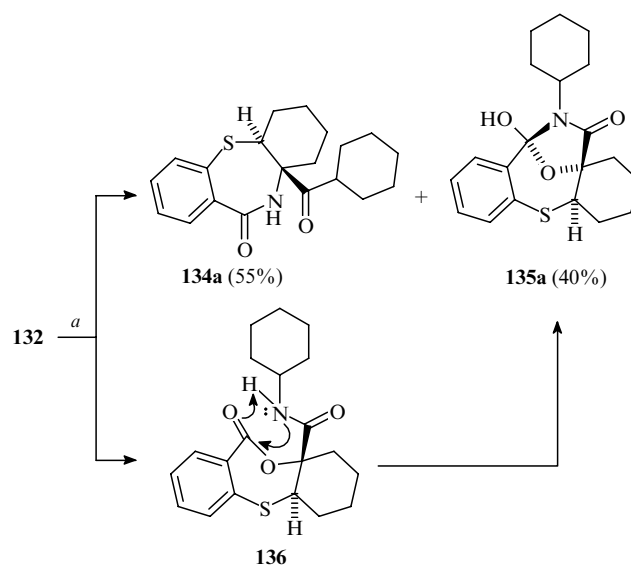


$R = \text{Bn}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 3,4\text{-(OCH}_2\text{O)C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$.



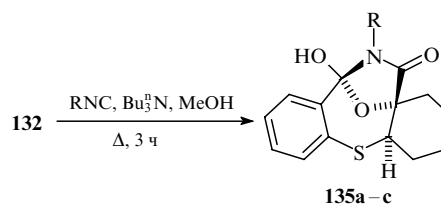
$R = \text{H}, \text{Bn}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 3,4\text{-(OCH}_2\text{O)C}_6\text{H}_3\text{CH}_2, \text{HO(CH}_2\text{)}_3$.

При взаимодействии кетокислоты **132** и циклогексилизоцианида с аммиаком (в качестве аминного компонента) была получена смесь двух продуктов: ожидаемого 9*a*-карбамоил-11-оксо-5*a*,6,7,8,9,9*a*,10,11-октагидробензо[*b,f*][1,4]тиазепина **134a** ($R = \text{H}$) и ортоамида **135a**.⁷⁴ Образование последнего авторы объяснили параллельно протекающей реакцией Пассерини с последующей циклизацией интермедиата **136**.



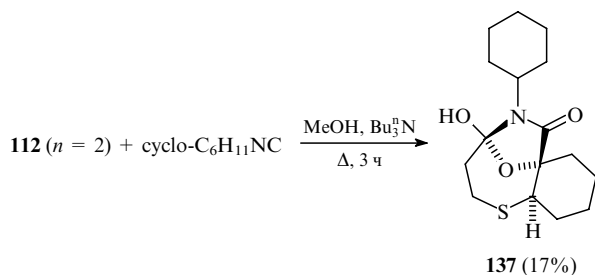
a — NH_3 , cyclo- $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NC}$, MeOH, Δ , 3 ч.

Предполагаемый механизм был подтвержден реакцией кетокислоты **132** с изоцианидами в метаноле в присутствии трибутиламина, в результате которой с высоким выходом образуются циклические ортоамиды **135a–c**.

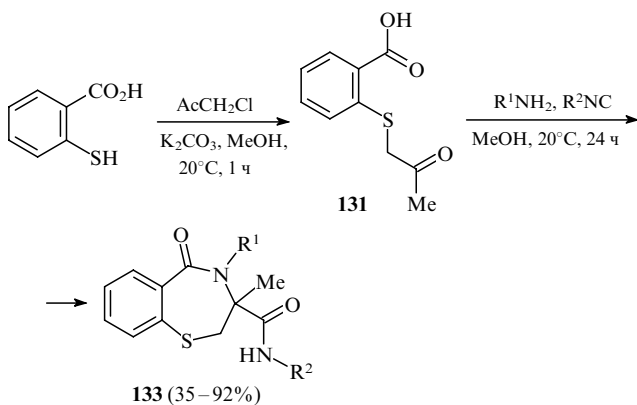


$R = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ (**a**, 91%), Bu^n (**b**, 87%), $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (**c**, 73%).

Аналогично протекает реакция кетокислоты **112** ($n = 2$) с циклогексилизотиоцианидом, однако выход конечного продукта **137** невелик.



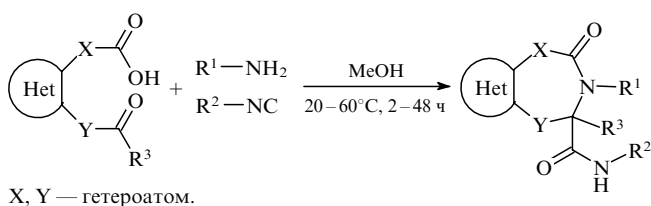
В работе⁸⁸ описан синтез большого ряда 3-карбамоил-3-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]тиазепинов **133** взаимодействием 2-(2-оксипропилсульфанил)бензойной кислоты (**131**) с аминами и изоцианидами в метаноле. Кетокислоту **131** синтезировали алкилированием 2-меркаптобензойной кислоты хлорацетоном в присутствии поташа в водном метаноле. Ниже представлены примеры синтеза полученных авторами 1,4-бензотиазепин-5-онов **133**.



$R^1 = \text{cyclo-C}_3\text{H}_5, \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ и др.; $R^2 = 1\text{-Ad}, 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-}[\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}]\text{C}_6\text{H}_4, 2,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ и др.; Ad — адамантил.

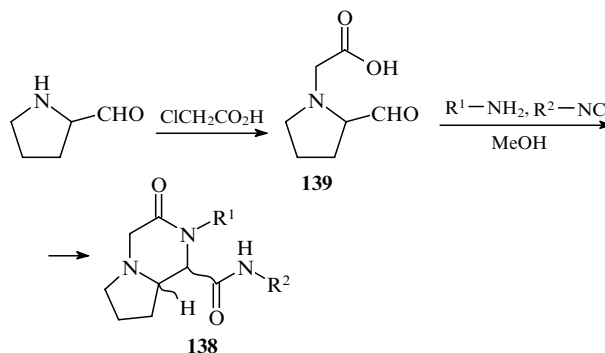
2. Синтез карбамоиллактамов, аннелированных гетеронами

Разнообразие подходов к синтезу гетероциклических кето- и альдегидокислот, обуславливающее их синтетическую доступность, значительно расширяет границы применения внутримолекулярной реакции Уги. На основе таких бифункциональных реагентов были синтезированы шести- и девятичленные карбамоиллактамы, аннелированные самыми разнообразными гетероциклами.^{89–95} Процесс, как правило, проводят в метаноле при комнатной температуре или при небольшом нагревании.

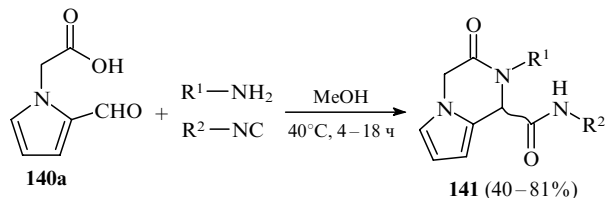


Примером гетероаннелированных 2-карбамоил-6-оксопиперазинов могут служить 1-карбамоил-3-оксооктагидро-

пирроло[1,2-*a*]пиазины **138**.⁹⁵ Эти соединения образуются (с различной диастереоселективностью) в результате МКР из (2-формилпирролидин-1-ил)уксусной кислоты (**139**), полученной алкилированием пирролидин-2-карбальдегида монохлоруксусной кислотой, аминов и изоцианидов.

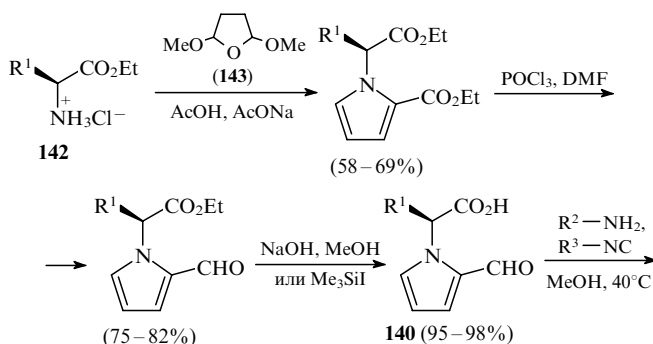


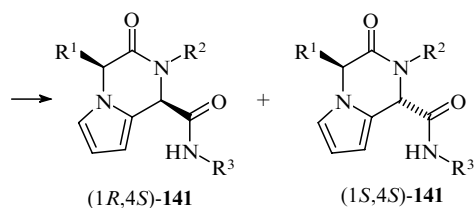
В аналогичных условиях из пиррол-2-карбальдегида и бромуксусной кислоты синтезирована (2-формилпиррол-1-ил)уксусная кислота (**140a**). Последняя реагирует с аминами и изоцианидами с образованием 1-карбамоил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазинов **141**.^{89, 90, 96, 97}



$R^1 = \text{cyclo-C}_3\text{H}_5, \text{MeO}(\text{CH}_2)_3, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2$; $R^2 = \text{iso-C}_5\text{H}_{11}, \text{cyclo-C}_n\text{H}_{2n-1}$ ($n = 5, 6, 8$), 4-Me-cyclo-C₆H₁₀.

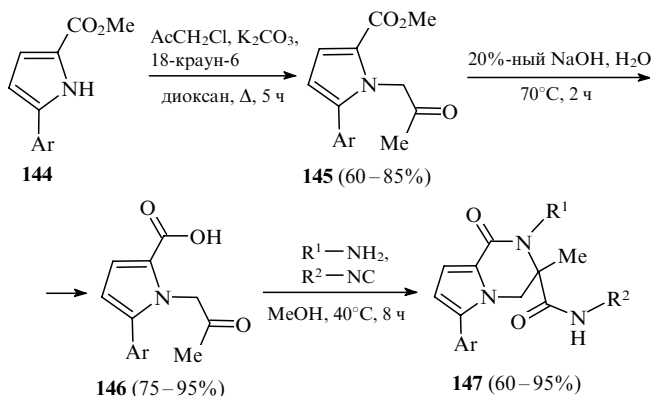
В работе⁹⁷ описан синтез ряда 2-замещенных 2-(2-формилпиррол-1-ил)уксусных кислот исходя из природных аминокислот **142** и 2,5-диметокситетрагидрофурана (**143**). Авторами изучены стереохимические особенности поведения этих соединений в реакциях с первичными аминами и изоцианидами, приводящих к смесям диастереоизомерных 1-карбамоил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазинов **141** (общий выход 58–74%, соотношение изомеров от 1.6:1 до 4:1). Последние с применением метода колоночной хроматографии на силикагеле были успешно разделены на индивидуальные стереоизомеры (1*S*,4*S*)-**141** и (1*R*,4*S*)-**141**. Показано, что использование хиральных аминов в этой МКР, как и в линейной реакции Уги,⁹⁸ не приводит к повышению ее стереоселективности, основное влияние на которую оказывает, по-видимому, объем заместителя R^1 .





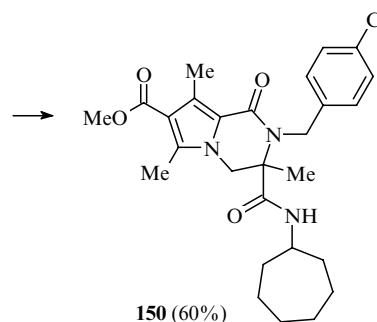
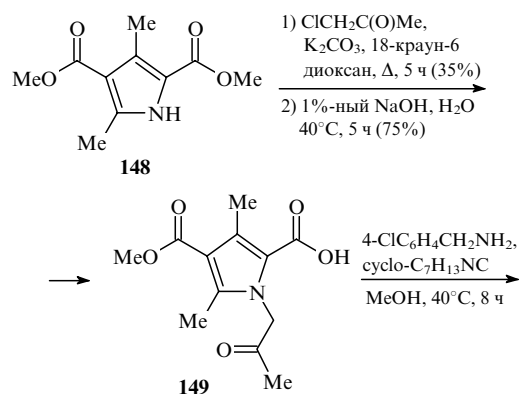
$R^1 = \text{H, Me, Pr}^i, \text{Bu}^i, \text{Bu}^n, \text{Bn.}$

Алкилированием метиловых эфиров 5-арилпиррол-2-карбоновых кислот **144** хлорацетоном в диоксане в присутствии K_2CO_3 и 18-краун-6-эфира получены соединения **145**, которые в условиях щелочного гидролиза превращаются в 5-арил-1-ацетонил-1*H*-пиррол-2-карбоновые кислоты **146**. Использование кетокислот **146** в качестве бифункционального реагента в МКР с участием первичных аминов и изоцианидов привело к комбинаторной библиотеке 3-карбамоил-3-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]-пиазинов **147**.^{89, 90, 94, 96}

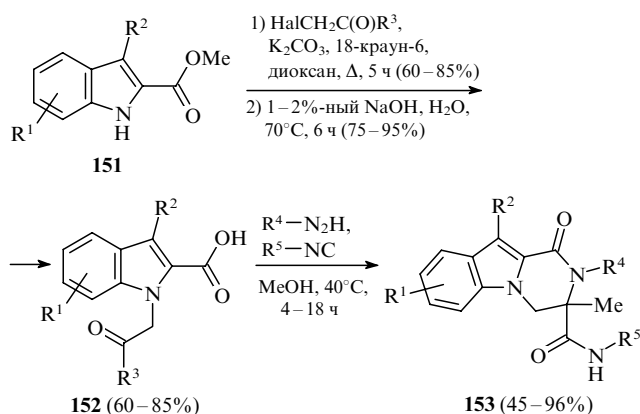


$R^1 = \text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2, \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 2\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 2\text{-FuCH}_2, \text{Cy}(\text{CH}_2)_2$ (Cy — циклогексен-1-ил);
 $R^2 = \text{cyclo-C}_n\text{H}_{2n-1}$ ($n = 5-8$).

В условиях, аналогичных описанным выше, из диметилового эфира 3,5-диметил-1*H*-пиррол-2,4-дикарбоновой кислоты (**148**) получен соответствующий алкилированный пиррол, который путем мягкого щелочного гидролиза был селективно превращен в метиловый эфир **149**. Последний вводили в МКР с бензиламином и циклогептилизоцианидом, в результате которой образовался метиловый эфир 3,6,8-триметил-1-оксо-2-(4-хлорбензил)-3-циклогептилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-карбоновой кислоты (**150**) (см.^{89, 90, 94, 96}).

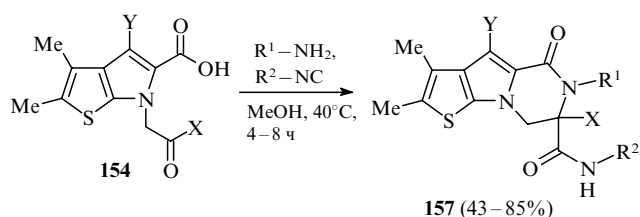


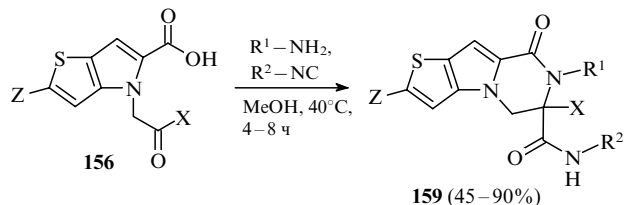
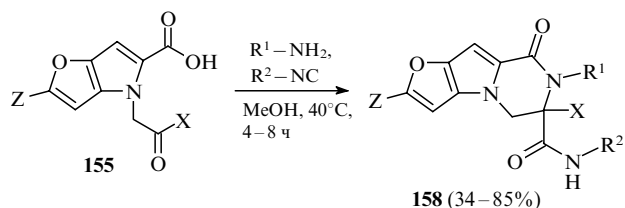
Данный подход был успешно использован для аннелирования лактамов индольным и пиазиновым циклами. С этой целью метиловые эфиры *N*-незамещенных индол-2-карбоновых кислот **151** алкилировали, а образовавшиеся после гидролиза сложноэфирной группы соединения **152** использовали для получения 3-карбамоил-3-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиазино[1,2-*a*]индолов **153**.^{89, 90, 94, 96}



Hal = Cl, Br; $R^1 = \text{H, Me, F, MeO}$; $R^2 = \text{H, AcNH, 1-Pyr}$ (Pyr — пирролил); $R^3 = \text{H, Me}$; $R^4 = \text{Pr}^i, \text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 2\text{-Cl-3-MeC}_6\text{H}_3\text{CH}_2, 3\text{-PyCH}_2, 2\text{-ThCH}_2$; $R^5 = \text{iso-C}_5\text{H}_{11}, \text{neo-C}_5\text{H}_{11}, \text{cyclo-C}_n\text{H}_{2n-1}$ ($n = 5, 6, 8$), 4-Me-cyclo-C₆H₁₀.

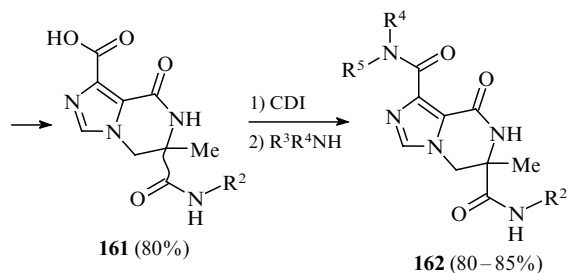
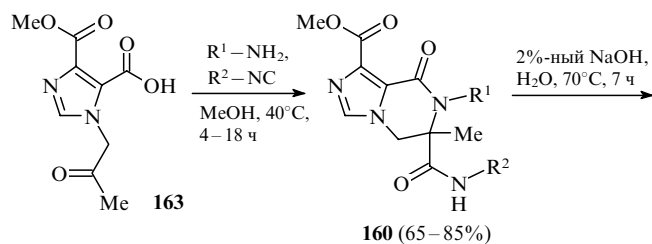
По аналогии с бифункциональными реагентами **152** синтезированы 2,3-диметил-6-(2-оксопропил)-6*H*-тиено[2,3-*b*] (**154**), 4-(2-ацетилметил)-4*H*-фуро[3,2-*b*] (**155**) и 4-(2-ацетилметил)-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновые кислоты (**156**). На их основе с помощью реакции Уги синтезированы комбинаторные библиотеки 6-карбамоил-2,3,7-триметил-5-оксо-7,8-дигидро-6*H*-тиено[3',2':4,5]- (**157**),^{89, 90, 99} 6-метил-8-оксо-6,7-дигидро-5*H*-фуро[2',3':4,5]- (**158**) и 6-метил-8-оксо-6,7-дигидро-5*H*-тиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-*a*]пиазинов (**159**) соответственно.^{89, 90, 96}





X = Me, Ph; Y = H, AcNH; Z = H, Me; R¹ = Prⁿ, 3-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄CH₂, cyclo-C₆H₁₁N(Me)CH₂, 2-H₄FuCH₂ (H₄Fu — тетрагидрофурил); R² = cyclo-C_nH_{2n-1} (n = 6–8), 2,3-Me₂-cyclo-C₆H₉.

Сравнительно недавно был получен большой ряд 8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-*a*]пиразин-1-карбоновых кислот **160–162** (см.^{89, 90, 94, 100}). Первоначально в результате МКР метилового эфира 1-ацетонил-1*H*-имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (**163**) с различными первичными аминами и изоцианидами образуются метиловые эфиры 6-карбамоил-6-метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-*a*]пиразин-1-карбоновых кислот **160**.

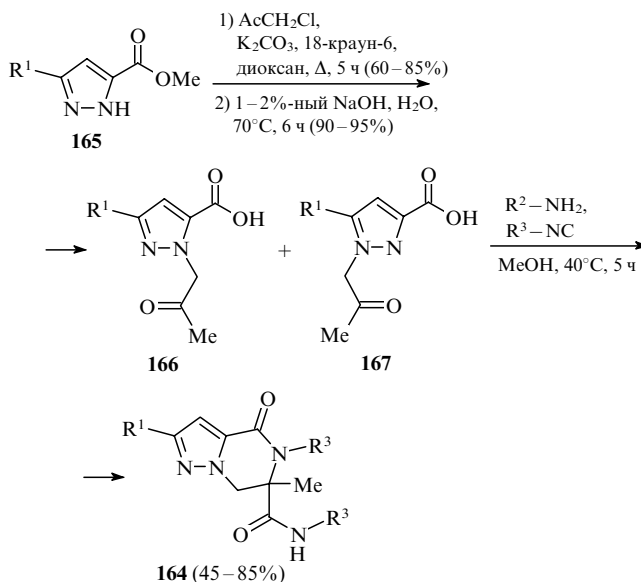


R¹ = cyclo-C₃H₅, 4-FC₆H₄CH₂, 2-ClC₆H₄CH₂, 2-Th(CH₂)₂; R² = cyclo-C_nH_{2n-1} (n = 5–7), R³ = H, R⁴ = 4-MeOC₆H₄(CH₂)₂; R⁴–R⁵ = (CH₂)₂N(Ph)(CH₂)₂.

Следует отметить, что возможность применения в реакции Уги соединений со сложноэфирной группой успешно использована для введения в молекулу еще одной функциональной группы. С этой целью эфиры **160** подвергали щелочному гидролизу до соответствующих кислот **161**, которые вводили в реакцию с аминами в присутствии 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI).

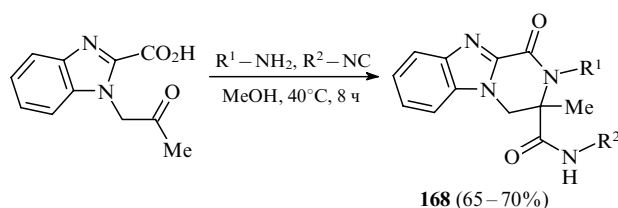
В работе⁹³ описан многокомпонентный синтез 6-карбамоил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-1-карбоновых кислот **164**. Алкилирование пиразола **165** хлорацетоном в присутствии карбоната калия и 18-краун-6-эфира приводит к эквимолярной смеси двух изомерных эфиров, омыление которых дает смесь ацетонилзамещенных пиразолкарбоновых кислот

166 и **167**. Эту смесь без разделения вводили в МКР с первичными аминами и изоцианидами. Примечательно, что доминирование внутримолекулярной реакции Уги с участием кетокислоты **166** над межмолекулярными процессами с участием кетокислоты **167** позволило выделить целевые 6-карбамоил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразины **164** непосредственно из реакционных смесей, не прибегая к специальным методам очистки.



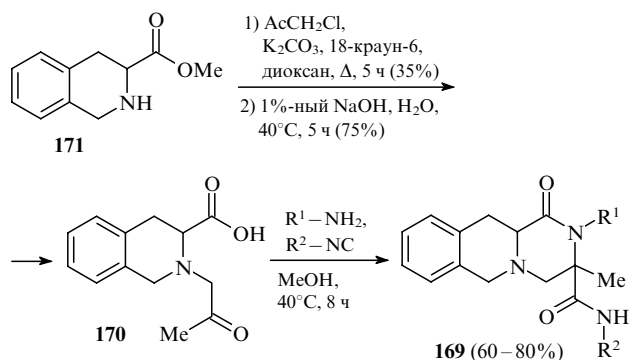
R¹ = cyclo-C₃H₅, Bu^t, EtO₂C, 4-MeOC₆H₄, 2-Fu, 2-Th;
R² = 3(4)-MeOC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2-ThCH₂;
R³ = cyclo-C_nH_{2n-1} (n = 6–8).

Еще одним примером успешной реализации реакции Уги с участием гетероциклических бифункциональных реагентов и изоцианидов может служить синтез 3-карбамоил-3-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-*a*]бензимидазолов **168** (см.^{89, 90}). Целевые гетероциклические структуры были получены из 1-ацетонил-1*H*-бензимидазол-2-карбоновой кислоты, первичных аминов и изоцианидов.

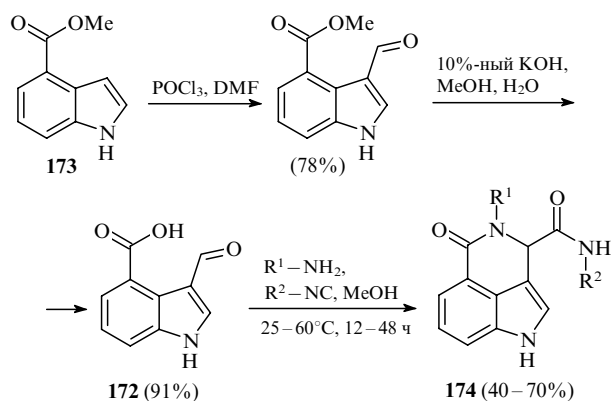


R¹ = cyclo-C₃H₅, MeO(CH₂)₂, PrⁿS(CH₂)₃, 4-FC₆H₄, 3-ClC₆H₄CH₂, 3-PyCH₂; R² = iso-C₅H₁₁, 4-ClC₆H₄CH₂, cyclo-C_nH_{2n-1} (n = 5–8).

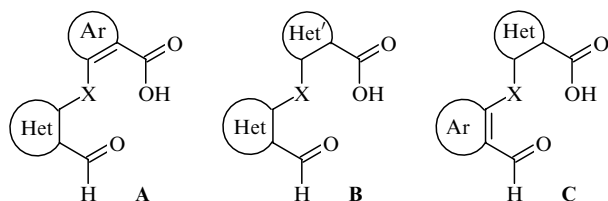
Описан¹⁰¹ единственный пример МКР, которая приводит к гетероциклическим системам **169**, включающим 3-карбамоил-1-оксо-1,2,3,4,11,11а-гексагидро-6*H*-пиразино[1,2-*b*]-изохинолиновый фрагмент. Соединения **169** синтезировали из 2-ацетонил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (**170**) с первичными аминами и изоцианидами. Как и в приведенных выше реакционных схемах, ключевой бифункциональный реагент **170** был получен последовательными алкилированием метилового эфира 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (**171**) действием хлорацетона и щелочным гидролизом.



В некоторых реагентах альдегидная и карбоксильная функции находятся в разных циклах конденсированной ароматической системы. Например, реакция 3-формил-1*H*-индол-4-карбоновой кислоты (**172**), полученной из метилового эфира индол-4-карбоновой кислоты (**173**), с аминами и изотиоанидами приводит к *N*-замещенным 3-карбамоил-5-оксо-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-*de*]изохинолинам **174** (см. ^{40, 41, 102, 103}).



Большие возможности в построении азагетероаннелированных систем открывает использование в качестве бифункциональных реагентов альдегидокислот **A–C**. Эти соединения содержат в своей структуре гетероароматический и ароматический циклы в различных комбинациях (структуры **A**, **C**) или два гетероцикла (структура **B**).



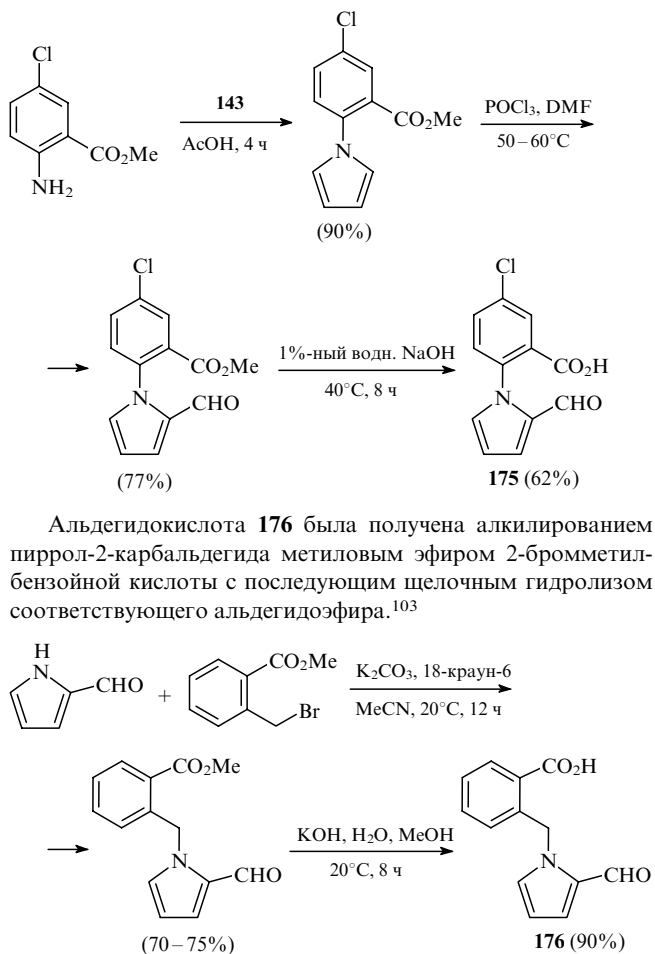
$\text{X} = (\text{CH}_2)_n$ ($n = 0, 1, 2$ и т.д.) или гетероатом.

Бифункциональные реагенты такого типа весьма удобны для введения в МКР благодаря сравнительной простоте их синтеза, а также высокой степени структурного разнообразия, которую можно создать до проведения многокомпонентной реакции.

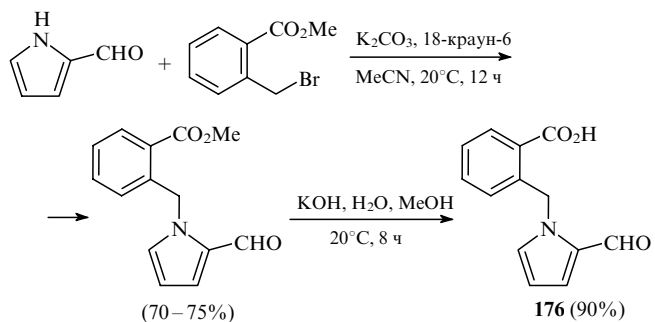
Примерами бифункциональных реагентов со структурой **A** могут служить 2-(2-формилпиррол-1-ил)-5-хлор- (**175**)⁹¹ и 2-(2-формилпиррол-1-илметил)бензойная кислоты (**176**).¹⁰⁴ Кислоту **175** получают из метилового эфира 2-амино-5-хлорбензойной кислоты, который при взаимодействии с 2,5-диметокситетрагидрофураном (**143**) в уксусной кислоте образует 2-(пиррол-1-ил)-5-хлорбензойную кислоту. Далее сле-

дуют стадии формилирования по Вильсмейеру и щелочного гидролиза (схема 8).⁹¹

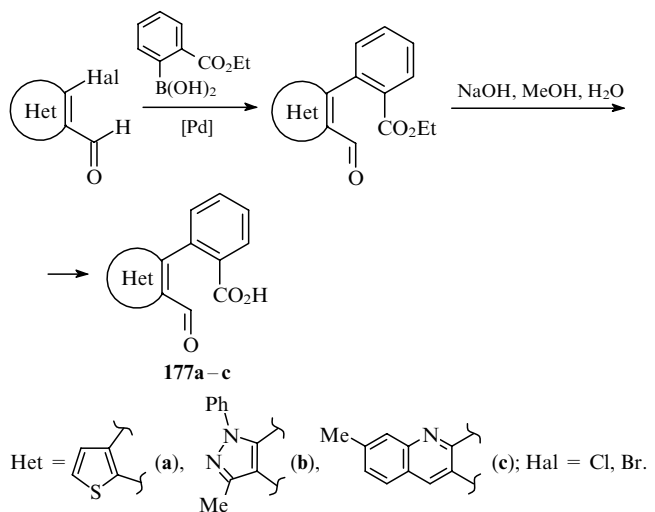
Схема 8



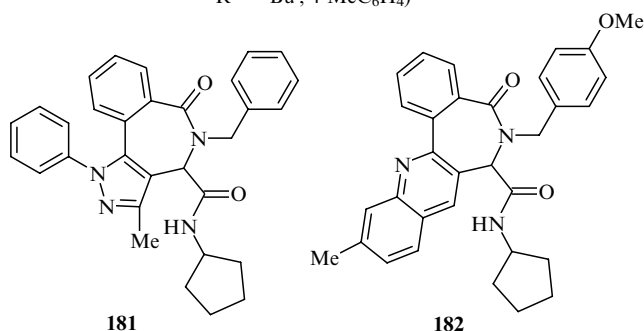
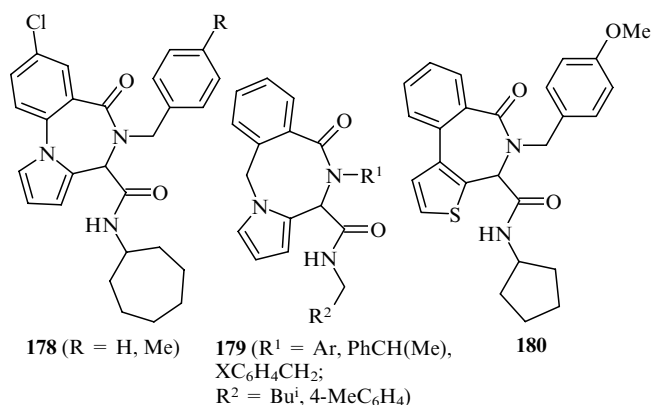
Альдегидокислота **176** была получена алкилированием пиррол-2-карбальдегида метиловым эфиром 2-бромметилбензойной кислоты с последующим щелочным гидролизом соответствующего альдегидоэфира.¹⁰³



Известны и другие бифункциональные реагенты, которые можно отнести к структурам общей формулы **A**. В их число входят 2-(2-формилтиофен-3-ил)- (**177a**), 2-(5-метил-2-фенил-4-формил-2*H*-пирозол-3-ил)- (**177b**) и 2-(7-метил-3-формилхинолин-2-ил)бензойные кислоты (**177c**), полученные по реакции Сузуки из соответствующих галогензамещенных гетероциклических альдегидов и 2-карботоксифенилбороновой кислоты с последующим гидролизом.¹⁰⁵

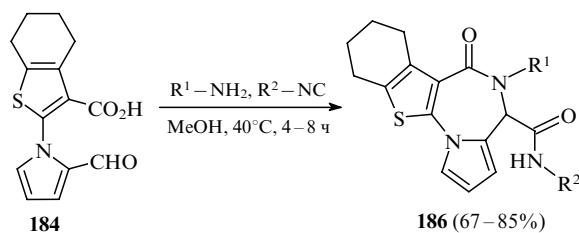
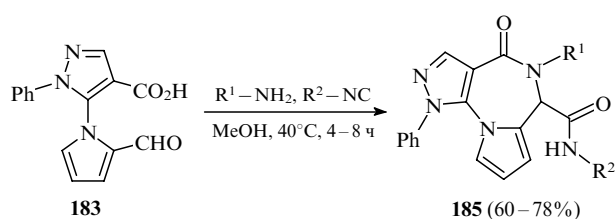


Использование бифункциональных реагентов **175–177** в МКР с аминами и изоцианидами позволило получить целый ряд аннелированных с (гетеро)ароматическими циклами карбамоильных производных лактамов, в том числе *N*-циклопентил-5-бензил-4-карбамоил-6-оксо-8-хлор-5,6-дигидро-4*H*-бензо[*f*]пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепины **178**,^{40, 41, 91} 4-карбамоил-6-оксо-4,5,6,11-тетрагидробензо[*f*]пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazоцины **179**,^{40, 41, 103} *N*-циклопентил-4-карбамоил-5-(4-метоксибензил)-6-оксо-5,6-дигидро-4*H*-тиено[2,3-*d*][2]-бензазепин **180**, *N*-циклопентил-5-бензил-4-карбамоил-6-оксо-1-фенил-1,4,5,6-тетрагидропиразоло[4,3-*d*][2]-бензазепин **181** и *N*-циклопентил-7-карбамоил-6-(4-метоксибензил)-11-метил-5-оксо-6,7-дигидро-5*H*-хино[3,2-*d*][2]бензазепин **182** (см.^{40, 41, 104}). Все процессы протекают в метаноле при 50°C, время реакции составляет от 24 до 48 ч.



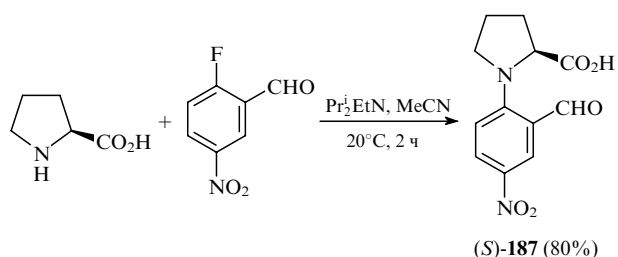
Примерами бифункциональных реагентов типа **B** могут служить 1-фенил-5-(2-формилпиррол-1-ил)-1*H*-пиразол-**(183)** и 2-(2-формилпиррол-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновые кислоты (**184**).^{40, 41, 91} Для синтеза соединений **183**, **184** авторы исходили из гетероциклических соединений, содержащих фрагмент метил-3-аминоакрилата. Последовательность превращений осуществляли по аналогии со схемой 8. Следует отметить, что предложенная методика является общей и может использоваться для получения широкого спектра бифункциональных реагентов.

Из альдегидокислот **183**, **184** с помощью МКР синтезированы две комбинаторные библиотеки соединений — 1-карбамоил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепинов, аннелированных пиразольным (**185**) и 4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофеновым циклами (**186**).^{40, 41, 91}

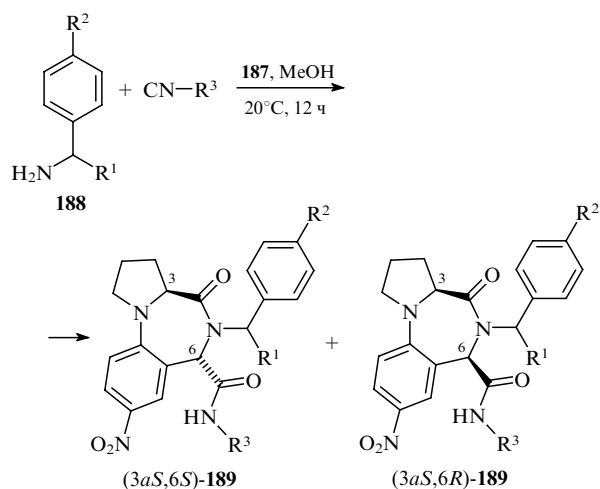


$R^1 = MeO(CH_2)_n$ ($n = 2, 3$), $O(CH_2CH_2)_2N(CH_2)_2$, 4- ClC_6H_4 , 2- $ClC_6H_4CH_2$, 2-FuCH₂ и др.; $R^2 = cyclo-C_mH_{2m-1}$ ($m = 6, 7$).

Помимо (гет)ароматических альдегидокислот в реакцию Уги вводили и бифункциональные реагенты, содержащие наряду с ароматическим кольцом полностью насыщенный гетероцикл, например (*S*)-1-(4-нитро-2-формилфенил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (**187**), полученную взаимодействием *L*-пролина с 5-нитро-2-фторбензальдегидом (см.^{100, 106, 107}).



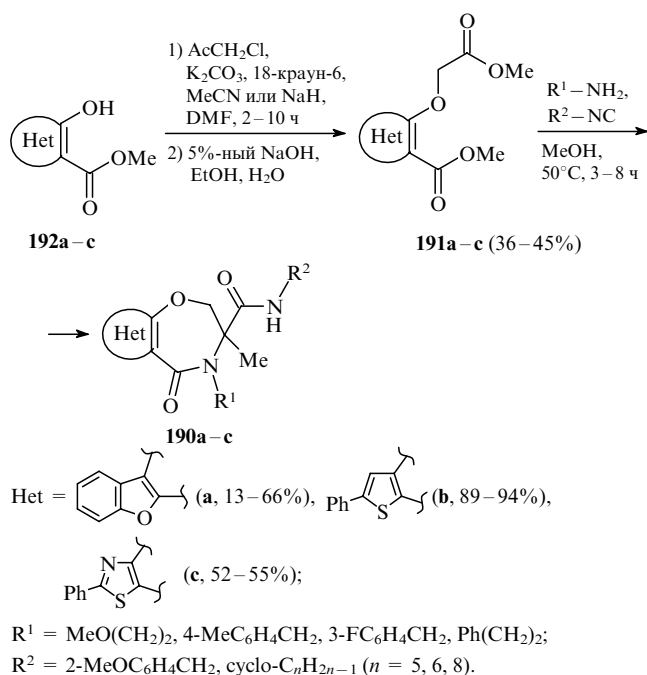
Показано, что в результате МКР соединения (*S*)-**187** с бензиламинами **188** и изоцианидами образуются смеси диастереомерных 6-карбамоил-8-нитро-4-оксо-2,3,3*a*,4,5,6-гексагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодiazепинов **189**, которую разделяли с помощью хроматографии на силикагеле. Строение каждого из диастереомеров было установлено методом РСА. Реакция характеризовалась невысокой стереоселективностью — соотношение диастереомеров (3*aS*,6*S*):(3*aS*,6*R*) составляло от 1:1.4 до 1:2.2. Оказалось, что введение в реакцию хиральных (*S*)- и (*R*)- α -метилбензиламинов **188** не оказывает заметного влияния на соотношение изомерных продуктов.



$R^1 = H, (S)\text{-Me}, (R)\text{-Me}$; $R^2 = H, OMe$; $R^3 = Bu^n, Bu^i$.

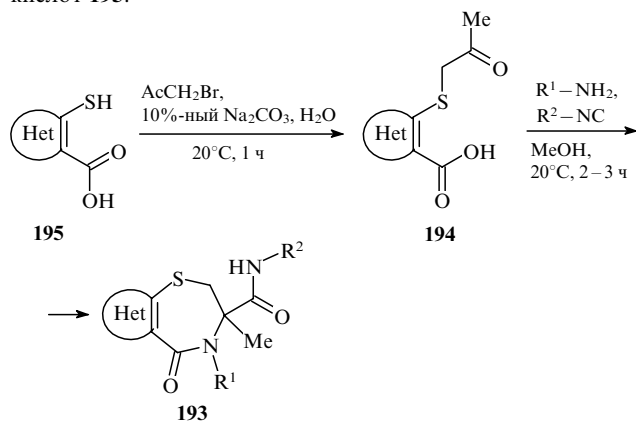
Предложен⁸⁷ удобный метод синтеза гетероаннелированных 3-карбамоил-5-оксо-1,4-оксазепинов **190a–c**. В качестве ключевых реагентов в этом случае были использованы кетокислоты **191a–c**, полученные алкилированием эфиров гидроксизамещенных гетарилкарбоновых кислот **192a–c**

хлорацетоном с последующим гидролизом в щелочной среде. В результате У-ЗКР из кетокислот **191a–c** образуются продукты аннелирования оксазепинового кольца бензофурановым (**a**), тиафеновым (**b**) и тиазольным (**c**) циклами.

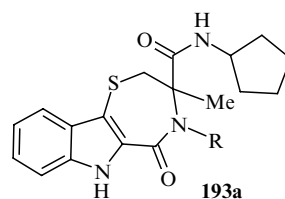


Следует особо отметить, что эта реакция применима к широкому кругу циклоалифатических и ароматических первичных аминов без каких-либо существенных ограничений, а предложенная схема носит общий характер и с успехом может использоваться как для получения самых разнообразных гетероциклических бифункциональных реагентов с фрагментом 3-(ацетонилокси)акриловой кислоты, так и соответствующих продуктов МКР.¹⁰⁰

Аналогичный подход был использован в работе¹⁰⁸ для синтеза гетероаннелированных 2-карбамоил-5-оксо[1,4]тиазепинов **193**. Их синтез осуществлен на основе 3-(ацетонилсульфанил)акриловых кислот **194**, содержащих различные гетероароматические фрагменты. Кетокислоты **194** образуются в результате алкилирования бромацетонами легкодоступных гетероциклических 2-сульфанилкарбоновых кислот **195**.

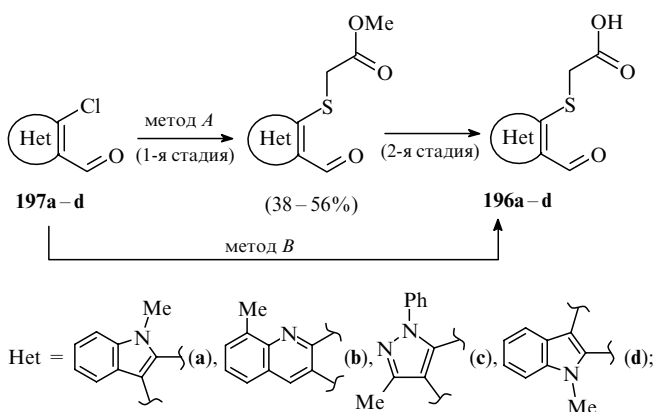


Примером успешной реализации такого подхода может служить синтез тиазепино[6,7-*b*]индолов **193a** реакцией 3-меркаптоиндол-2-карбоновой кислоты с различными бензиламинами и циклопентилизоцианидом (выходы 64–75%).



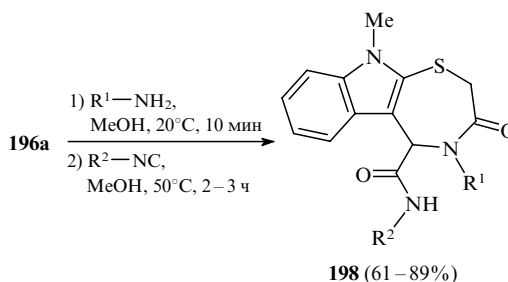
$\text{R} = \text{X}_n\text{C}_6\text{H}_{5-n}\text{CH}_2 \text{ (} \text{X}_n = \text{H, 4-Me, 4-Cl, 4-F, 3,4-CH}_2\text{OCH}_2 \text{)}.$

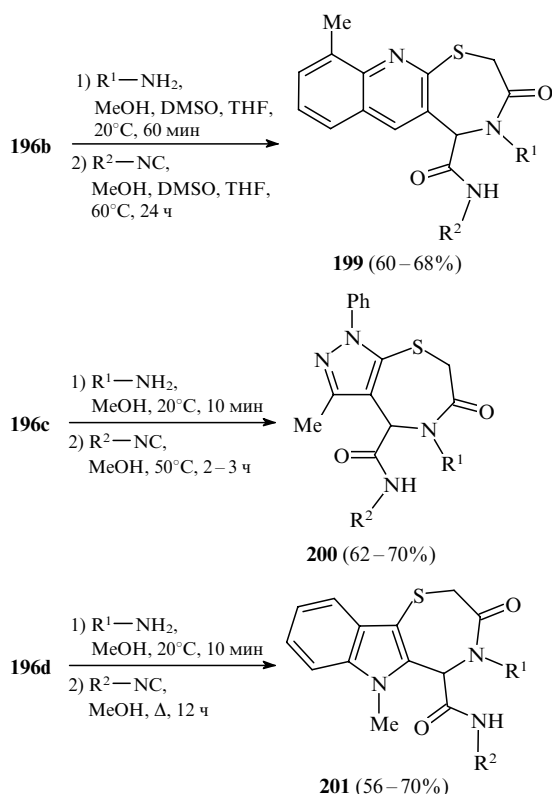
В этой же работе¹⁰⁸ был предложен альтернативный вариант аннелирования тиазепинового ядра гетероциклами, основанный на использовании (2-формилгетарил)тиоуксусных кислот **196a–d**. Для превращения исходных хлоркарбальдегидов **197a–d** в соответствующие альдегидокислоты были разработаны два метода — *A* и *B*. Отмечено, что в случае соединений **197c,d** эффективней оказался метод *B*, так как он приводил к продуктам со значительно большим выходом.



Метод *A*: 1-я стадия — $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, DMF, K_2CO_3 , 35°C , 3 ч;
 2-я стадия — KOH, EtOH, 30°C , 1.5 ч (выходы 33–48%);
 метод *B* — $\text{NaSCH}_2\text{CO}_2\text{Na}$, MeOH, Δ , 4 ч (выходы 45–70%).

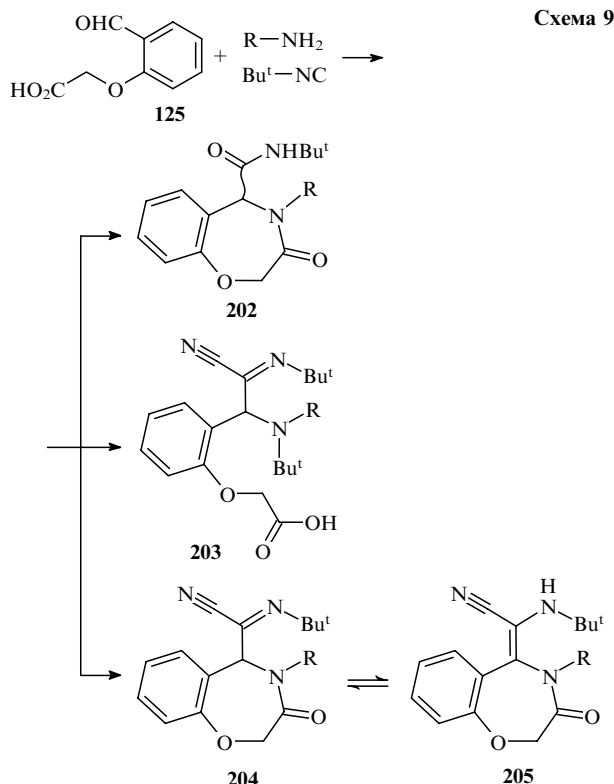
Многокомпонентная реакция альдегидокислот **196a–d** с различными аминами и изоцианидами в метаноле приводит к 5-карбамоил-3-оксо-1,4-тиазепинам **198–201**, выходы которых зависят от порядка введения в реакцию исходных компонентов. Наилучшие результаты были достигнуты, когда эквимольные количества бифункционального реагента **196** и первичного амина в подходящем растворителе выдерживали 10–60 мин (до полной конверсии исходной альдегидокислоты), после чего добавляли эквимольное количество изоцианида и полученную смесь нагревали в течение 1–24 ч. Оказалось, что данный процесс практически не зависит от природы аминного компонента, и в эту реакцию могут быть введены циклоалифатические, ароматические, линейные и разветвленные первичные алифатические амины. Примеча-





$\text{R}^1 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}, 4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 3,4\text{-(O(CH}_2\text{)}_2\text{O)C}_6\text{H}_3$;
 $\text{R}^2 = \text{iso-C}_5\text{H}_{11}, \text{cyclo-C}_7\text{H}_{13}, \text{Bn}, \text{EtO}_2\text{CCH}_2$.

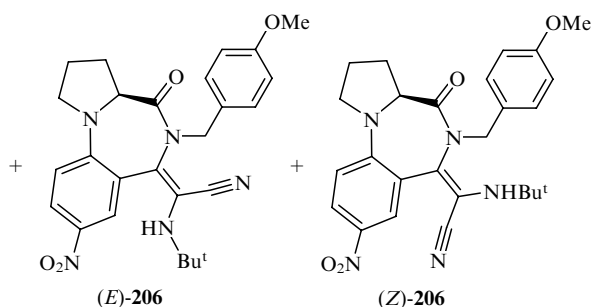
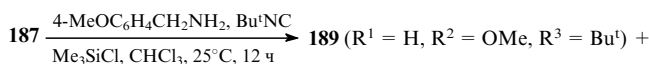
тельно, что даже ароматические амины с электроакцепторными группами, такие как $3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, легко вступают в эту конденсацию, хотя и реагируют медленнее по



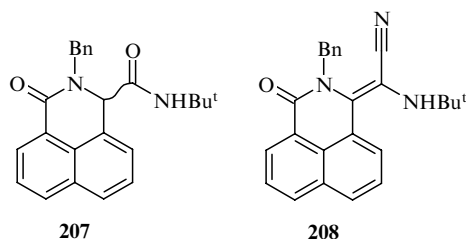
сравнению с более нуклеофильными алифатическими аминами.

Недавно была предложена¹⁰⁹ новая МКР с участием альдегидокислоты, аминов и *трет*-бутилизоцианида, протекающая в присутствии кислот Льюиса. По данным ВЭЖХ, в результате этой реакции из (2-формилфенокси)уксусной кислоты (**125**) наряду с ожидаемыми *N*-*трет*-бутил-5-карбамоил-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепинами **202** образуются соединения **203–205**. Если же использовать 2 экв. *трет*-бутилизоцианида, то единственным продуктом оказываются бензо[*f*][1,4]оксазепины **205** (схема 9).

Аналогично протекает МКР альдегидокислоты **187** с 4-метоксибензиламином и *трет*-бутилизоцианидом в присутствии триметилхлорсилана. Наряду с диастереомерами **189** ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{OMe}, \text{R}^3 = \text{Bu}^t$) образуются диазепины **206**. При проведении реакции в хлороформе при комнатной температуре и соотношении реагентов **187**:4-метоксибензиламин:*трет*-бутилизоцианид: $\text{Me}_3\text{SiCl} = 1:1:2:1$ преобладают продукты **206** (выход 36% против 9% для соединений **189**).^{40, 41, 109}



В работе¹⁰⁹ было показано, что при взаимодействии альдегидокислоты **120, 122** или **125** с бензиламином и *трет*-бутилизоцианидом в присутствии Me_3SiCl (соотношение реагентов 1:1:2:1) в хлороформе при комнатной температуре реакция протекает по различным направлениям. Так, в случае 2-формилбензойной кислоты (**120**) единственным продуктом реакции является *N*-*трет*-бутил-2-бензил-1-карбамоил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол (**121**, $\text{R}^1 = \text{Bn}, \text{R}^2 = \text{Bu}^t, \text{R}^3 = \text{H}$), в случае 8-формилнафталин-1-карбоновой кислоты (**122**) образуются *N*-*трет*-бутил-2-бензил-1-карбамоил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*de*]изохинолин (**207**) и [2-бензил-3-оксо-2,3-дигидро-бензо[*de*]изохинолин-(1*E*)-илиден]-*трет*-бутиламиноацетонитрил (**208**), а в случае (2-формилфенокси)уксусной кислоты (**125**) — [4-бензил-3-оксо-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*f*][1,4]оксазепин-(5*Z*)-илиден]-*трет*-бутиламиноацетонитрил (**205**) ($\text{R} = \text{Bn}$). В настоящее время продолжаются исследования механизма этой реакции, а также возможных областей ее применения.

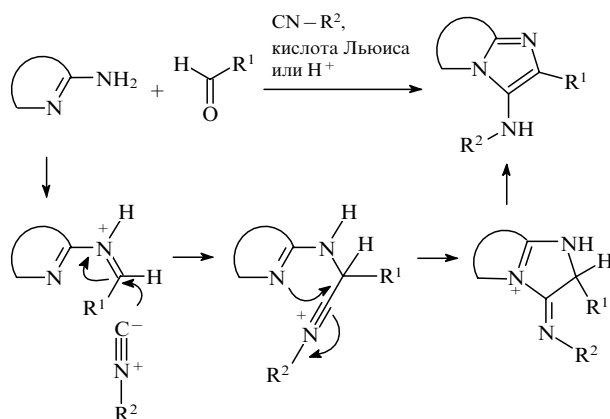


IV. Внутримолекулярные многокомпонентные реакции изоцианидов и диазануклеофилов

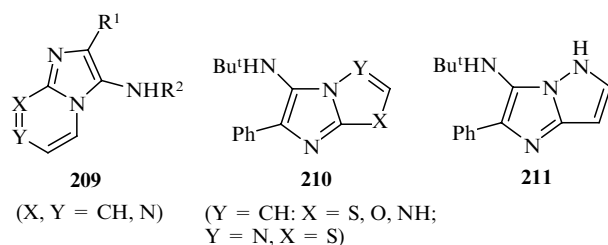
1. Реакции α -аминоазагетероциклов

Три исследовательские группы — под руководством Блэкберна^{110,111} и Гребке¹¹² одновременно и, несколько позже, Биенаме¹¹³ — независимо друг от друга описали новый вариант МКР α -аминоазагетероциклов, альдегидов и изоцианидов, приводящей к аминоимидазолам, аннелированным различными азагетероциклами. Этот процесс, называемый реакцией Гребке–Блэкберна–Биенаме (схема 10), требует кислотного катализа и может быть осуществлен в присутствии кислот Льюиса, в частности трифлатов редкоземельных металлов,^{110,111} или протонных кислот — хлорной¹¹³ либо уксусной.¹¹²

Схема 10

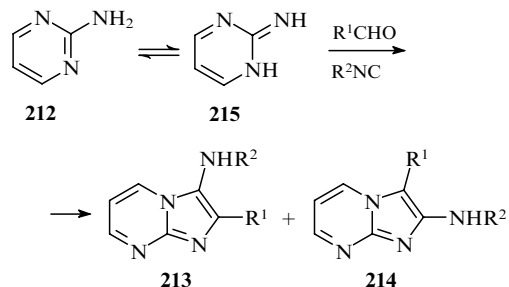


Реакция применима к широкому кругу 2-аминоазинов и 2-аминоазолов, в которых аминогруппа обычно является первым из взаимодействующих реакционных центров, а атом азота гетероциклического ядра играет роль нуклеофила, «перехватывающего» нитрильный катион (т.е. выступает в роли карбоксилат-аниона в терминах механизма классической реакции Уги). Таким образом, этот процесс можно классифицировать как четырехцентровую трехкомпонентную реакцию (4Ц-3КР), в результате которой формируется новый имидазольный цикл. Ниже приведены гетероциклические соединения **209–211**, полученные с использованием данной реакции.^{110–113}



Некоторое время считали, что эта реакция региоселективна, но позже научная группа под руководством Брэдли обнаружила,¹¹⁴ что в результате взаимодействия 2-аминопиримидина (**212**) с альдегидами и изоцианидами образуются не только 3-аминоимидазо[1,2-*a*]пиримидины **213**, но

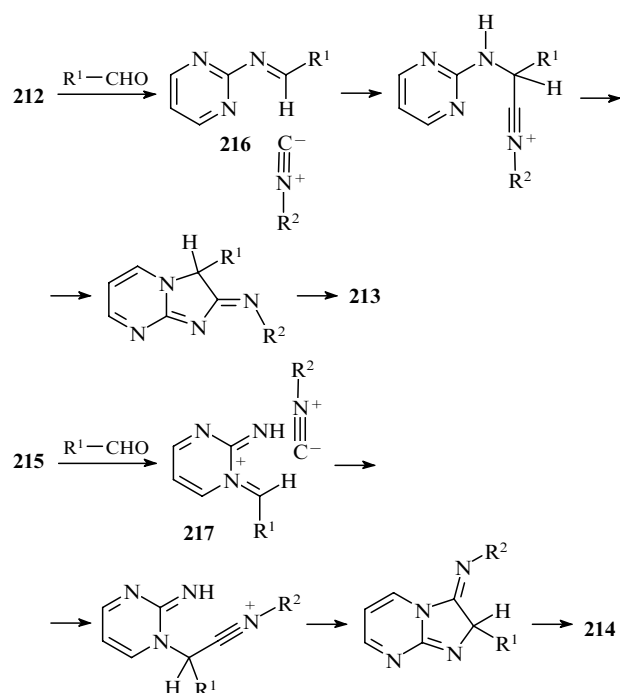
и 2-региоизомеры **214**. Было установлено, что в зависимости от условий проведения реакции, природы реагентов и используемого кислотного катализатора (0.05 экв. $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ в смеси $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:4), или 2 экв. ледяной AcOH в MeOH , или 1 экв. HClO_4 в MeOH) соотношение конечных продуктов изменяется.



$\text{R}^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeO}_2\text{CC}_6\text{H}_4, 2\text{-Th}, \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$; $\text{R}^2 = \text{Bu}^t, \text{Bu}^t\text{CH}_2\text{CMe}_2$.

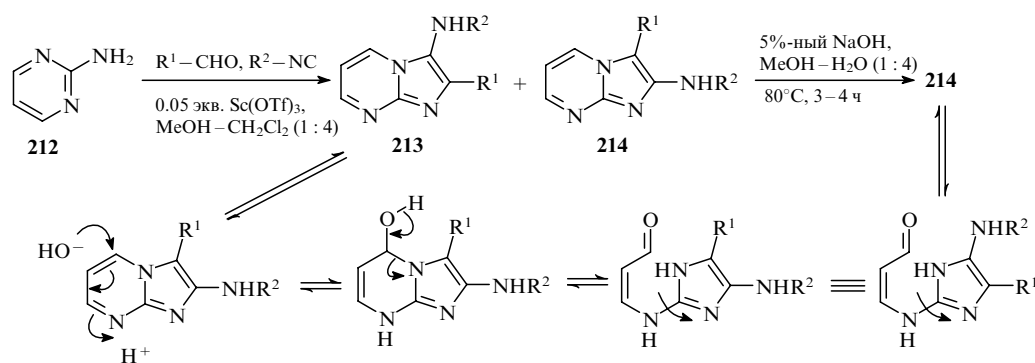
Авторы объяснили такой результат таутомерным превращением исходного 2-аминопиримидина (**212**) в 2-имино-1,2-дигидропиримидин (**215**). В этом случае альдегид реагирует и по экзоциклической аминогруппе соединения **212**, и по эндоциклическому атому азота соединения **215** с образованием интермедиатов **216** и **217** соответственно. Дальнейшее взаимодействие с изоцианидом и внутримолекулярная циклизация приводят к продуктам **213** и **214** (схема 11).

Схема 11



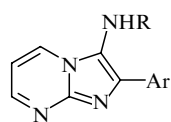
Проблема региоселективного синтеза 3-аминоизомеров была успешно решена в работе¹¹⁵. Было показано, что проведение этой МКР в два этапа — сначала смесь 2-аминопиримидина (**212**) и ароматического альдегида (ArCHO) нагревают 30 мин в толуоле при 50°C , а затем добавляют изоцианид (RNC) в присутствии хлорида аммония (толуол, 25°C .) — позволяет получить с удовлетворительным выходом

Схема 12



$R^1 = \text{Pr}^i, \text{Bu}^n, \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-Py}$; $R^2 = \text{Bn}, \text{Bu}^i\text{CH}_2\text{CMe}_2, \text{Ph}$.

дом исключительно 3-аминоимидазо[1,2-*a*]пиримидины **218a–c**. Время проведения реакции составляет 30 ч.

**218a–c**

$\text{Ar} = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, $R = \text{Bn}$ (**a**, 60%);

$\text{Ar} = 4\text{-Cl-3-FC}_6\text{H}_3$, $R = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (**b**, 58%);

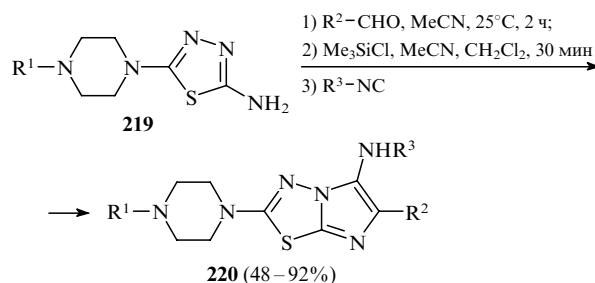
$\text{Ar} = 3\text{-BnOC}_6\text{H}_4$, $R = 4\text{-Me-cyclo-C}_6\text{H}_{10}$ (**c**, 52%).

С другой стороны, обращает на себя внимание тот факт, что изомеры **213** и **214** относятся друг к другу как продукты перегруппировки Димрота. Вероятно, именно это послужило авторам работы¹¹⁶ подсказкой в изящном решении проблемы региоселективного синтеза 2-аминоимидазо[1,2-*a*]пиримидинов типа **214**. В контрольных опытах ими было показано, что 3-аминоизомеры **213**, региоспецифично полученные в соответствии с методикой из работы¹¹⁵, в щелочных средах способны претерпевать рециклизацию в 2-аминоизомеры **214**. Количественно изомеризация протекает за 3–4 ч при нагревании реагентов в 5%-ном водно-метанольном (1:4) растворе NaOH. На основании этого наблюдения авторы предложили удобный метод синтеза региоизомеров **214**. Первая стадия — МКР с участием 2-аминопиримидина (**212**) — проходила в присутствии $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ неселективно, но с высокой скоростью и хорошими выходами смесей изомерных продуктов **213** и **214**, соотношение которых варьировало в широких пределах — от 95:5 до 1:1. Далее эти смеси подвергали щелочной обработке в указанных выше условиях, в результате которой 3-аминоимидазо[1,2-*a*]пиримидин **213** количественно рециклизовался в 2-изомер **214** (схема 12).

Предложенный авторами механизм рециклизации основан на известном механизме перегруппировки Димрота. Последняя, являясь в целом обратимым процессом, происходит в направлении образования термодинамически более устойчивых продуктов, в данном случае — 2-аминоизомеров **214**. Вероятно, по этой причине в двух случаях полная конверсия так и не была достигнута. Можно сделать предположение, что именно перегруппировка Димрота, которая также может катализироваться кислотами, а не формирование азометиновых солей по эндоциклическому атому азота (см. схему 11) является источником 2-аминоизомеров **214** в результате МКР 2-аминопиримидина (**212**). По крайней мере, нам не удалось найти достоверных литературных данных об образовании в реакции Гребке–Блэкберна–Биенаме изо-

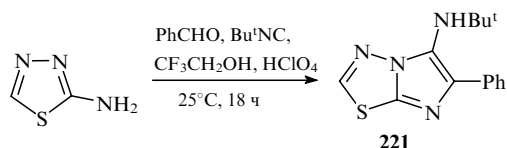
мерных аминоимидазолов при использовании других 2-аминоазинов и 2-аминоазолов, т.е. проблема низкой региоселективности возникает только в случае 2-аминопиримидинов, наиболее склонных к перегруппировке Димрота.

Как уже отмечалось выше, реакция Гребке–Блэкберна–Биенаме применима к аминоазолам. Однако выходы продуктов аннелирования имидазола пятичленным циклом обычно ниже, чем шестиленным. В некоторых случаях, например для аминотиадиазола **219**, перечисленные выше катализаторы оказываются неэффективными. Тем не менее авторам работы¹¹⁷ удалось обойти эту проблему использованием триметилхлорсилана в качестве промотора, что позволило им синтезировать ряд 5-амино-2-пиперазин-1-илимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов **220** с удовлетворительными и высокими выходами.

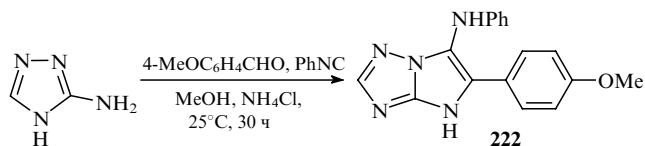


$R^1 = \text{MeO}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O}), \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2\text{C}(\text{O}), 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, \text{All}$;
 $R^2 = \text{XC}_6\text{H}_4$ ($X = 2\text{-Me}, 4\text{-Me}, 3\text{-F}, 4\text{-F}$); $R^3 = \text{Bu}^i, \text{cyclo-C}_3\text{H}_9$.

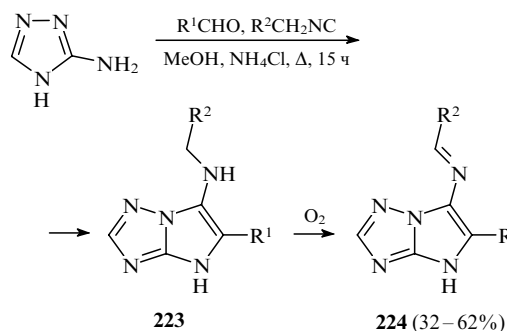
Отметим, что простейший представитель этого ряда соединений — 3-*трет*-бутиламино-2-фенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (**221**) — был получен в результате МКР между 2-амино-1,3,4-тиадиазолом, бензальдегидом и *трет*-бутилизоцианидом в трифторметилэтаноле в присутствии хлорной кислоты.¹¹³



Красавин с соавт.¹¹⁸ исследовали подобную реакцию с использованием в качестве исходного бифункционального реагента 3-амино-1,2,4-триазола. Однако продукт его взаимодействия с 4-метоксибензальдегидом и фенилизоцианидом в метаноле — соединение **222** — получается с низким выходом.



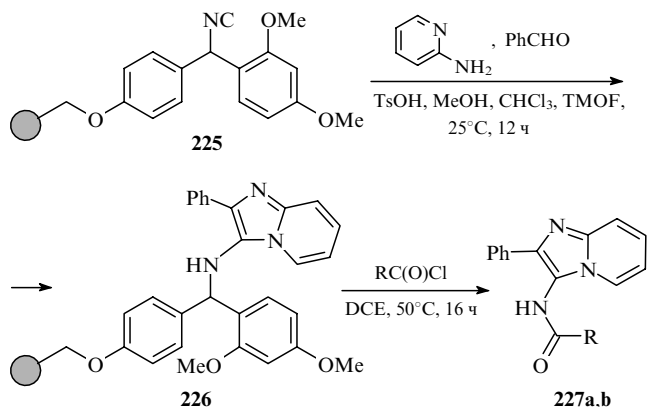
При введении в эту реакцию вместо фенилизотиоцианида различных бензилизотиоцианидов образуются нестабильные на воздухе 5-замещенные 6-амино-4*H*-имидазо[1,2-*b*][1,2,4]-тиазолы **223**, которые окисляются атмосферным кислородом до соответствующих азометинов **224**.¹¹⁸



$\text{R}^1 = \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ и др.;

$\text{R}^2 = \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_4$ и др.

В работе¹¹⁹ продемонстрирована возможность использования твердофазного варианта МКР для синтеза имидазо[1,2-*a*]пиридинов из иммобилизованного изонитрила **225**, 2-аминопиридина и бензальдегида. Образующийся на полимерном носителе имидазо[1,2-*a*]пиридин **226** далее подвергали ацилированию ацилхлоридами в дихлорэтано, в результате получали соответствующие 3-ациламино-2-фенилимидазо[1,2-*a*]пиридины **227a,b**.



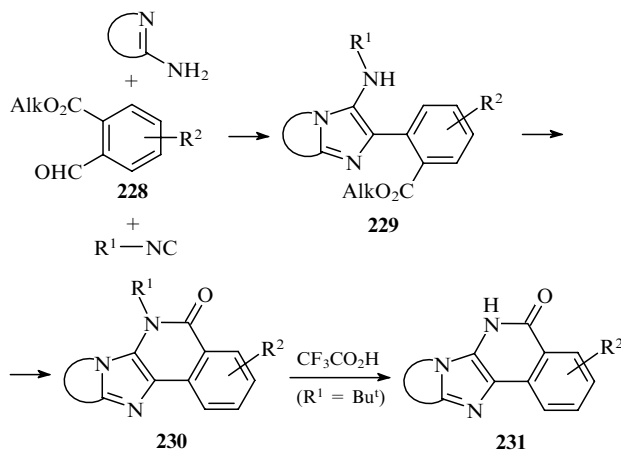
● — полимер; $\text{R} = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ (**a**), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**b**);

ТМОФ — триметилортоформат, DCE — дихлорэтан.

Реакция Гребке–Блэкберна–Биенаме успешно применяется в комбинаторном синтезе аннелированных аминокимидазолов.^{14, 120} Так, недавно ученые компании Abgaу BioPharma¹²¹ синтезировали ряд привлекательных с точки зрения медицинской химии гетероциклических систем, аннелированных имидазольным циклом и содержащих аминокгруппы в разных положениях и на разном расстоянии от гетероциклического скелета.

Описаны также необычные конденсации, следующие за реакцией Гребке–Блэкберна–Биенаме. Например, в МКР

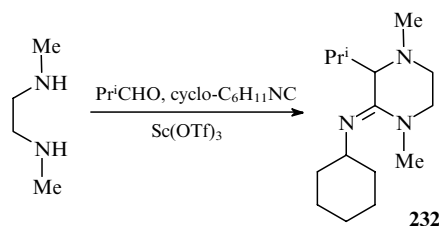
α -аминоазгетероциклов с эфирами *o*-формилбензойных кислот **228** внутримолекулярное амидирование сложноэфирной функции в интермедиатах **229** приводит к тетрациклическим структурам **230**.^{122, 123} При использовании *трет*-бутилизотиоцианида продукты реакции без выделения могут быть подвергнуты расщеплению трифторуксусной кислотой с образованием *N*-незамещенных аннелированных изохинолонов **231**.¹²³



Имеющиеся на сегодняшний день данные по реакции Гребке–Блэкберна–Биенаме позволяют сделать вывод, что в нее можно вводить лишь соединения, в которых амидиновый фрагмент является частью высокосопряженной гетероциклической системы, как это имеет место в аминоказинах и аминоказолах. Более того, образование сопряженных аминокимидазолов является определяющим фактором и движущей силой реакции. Во всяком случае в литературе мы не нашли сведений об использовании вместо альдегидов кетонов в качестве карбонильного компонента в реакции, которая должна приводить к имидазолидиниминам, а в работе¹¹² имеется прямое указание на неудачные попытки введения кетонов в данный процесс.

2. Реакции вицинальных диазануклеофилов

С учетом отмеченных выше жестких ограничений реакции Гребке–Блэкберна–Биенаме можно предположить, что аналогичные реакции с участием 1,2- и тем более 1,3-диазануклеофилов если и возможны, то должны иметь существенно большие ограничения и/или требовать особых условий проведения. В 2004 г. Кеюнг с соавт.¹²⁴ на единственном примере взаимодействия *N,N'*-диметилэтилендиамина, изомасляного альдегида и циклогексилизотиоцианида показал принципиальную возможность синтеза 2-иминопиперазина **232**. Реакция требовала присутствия кислотного катализатора — 50 мол. % $\text{Sc}(\text{OTf})_3$.



В 2007 г. подобное взаимодействие было детально изучено¹²⁵ на модельной реакции *транс*-1,2-диаминоциклогексана с 1-бензил-4-пиперидоном и *трет*-бутилизотиоцианидом.

В результате тестирования ряда потенциальных кислотных промоторов этой реакции было найдено, что оптимальным для ее проведения является использование 1 экв. триметилхлорсилана в полярных апротонных (ацетонитриле) или в протонных (метаноле) средах. Реакция протекает практически региоселективно, а целевой 1-бензил-3'-(*m*-*tert*-бутил-амино)октагидро-1'*H*-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин] (**233**) был выделен с высоким выходом без использования хроматографии.

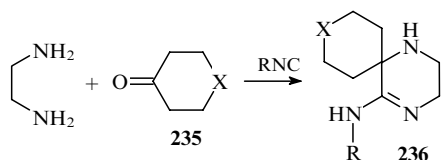


Авторами работ^{41, 125–130} в указанных выше условиях были успешно проведены реакции незамещенного этилендиамина с карбонильными соединениями и изоцианидами. В результате синтезированы 2-амино-3,4,5,6-тетрагидропиразины общей формулы **234**.



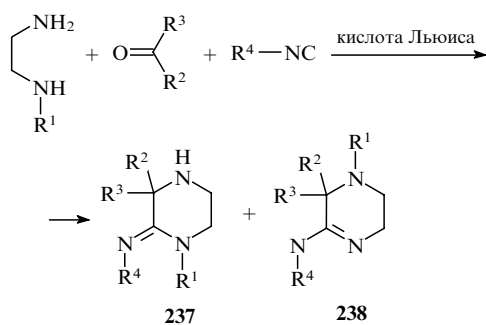
$R^1 = \text{Alk, Ar, Het}; R^2 = \text{H, Alk}, R^3 = \text{Alk, cyclo-Alk, ArCH}_2$.

Показано, что эта реакция применима к широкому кругу изоцианидов и, что более существенно, к различным карбонильным соединениям, включая кетоны, алифатические, ароматические и гетероциклические альдегиды — как электроноизбыточные, так и электронодефицитные. Примечательно, что МКР этилендиамина с циклическими кетонами **235** открывает возможность одностадийного синтеза уникальных функционализированных спироциклических тетрагидропиразинов **236**.^{41, 125–130}



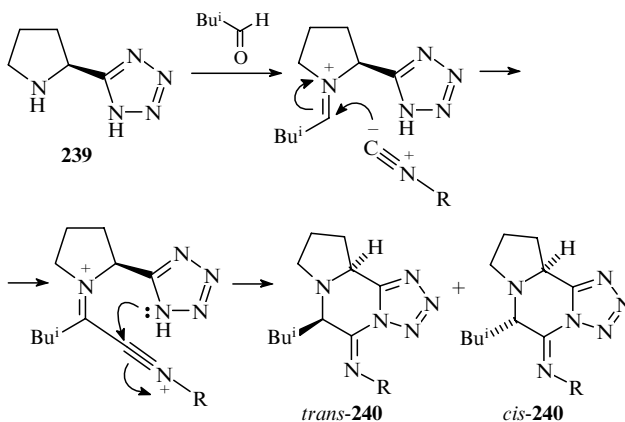
$X = \text{CH}_2, \text{O, S, NAlk}$.

Необходимо отметить, что реакции с участием *N*-монозамещенных этилендиамина не отличаются региоселективностью и приводят к смесям продуктов **237** и **238** с преобладанием первых.^{41, 128}



Недавно была разработана¹³¹ новая МКР, в которой в качестве бифункционального реагента выступал (*S*)-5-пирро-

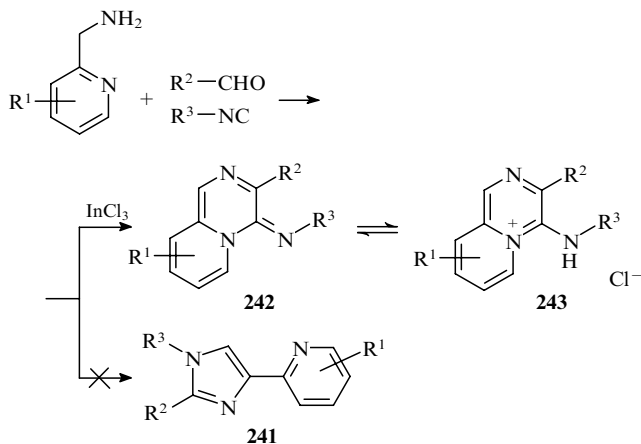
лидин-2-ил-1*H*-тетразол (**239**). В результате его реакции с изопентаналем и изоцианидами образуется смесь эпимерных 8,9,10,10*a*-тетрагидропирроло[2,1-*c*]тетразоло[5,1-*c*]пиразинов **240**. Предполагаемый механизм превращения представлен ниже.



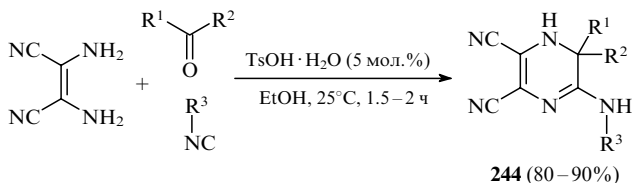
$R = \text{Bn, Bu}^t, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$.

В зависимости от условий проведения и природы реагентов процесс протекает с различной степенью стереоселективности, и в ряде случаев авторам удалось выделить продукты в диастеремерно чистом виде.

В работах^{132–134} было показано, что в качестве 1,2-дизануклеофила в катализируемой InCl_3 МКР могут использоваться аминотетрапиридины. Сопровождаемая спонтанным окислением интермедиатов, эта реакция приводит не к имидазолилпиридинам **241**, а к соответствующим замещенным пиридо[1,2-*a*]пиразинам **242** и **243**.



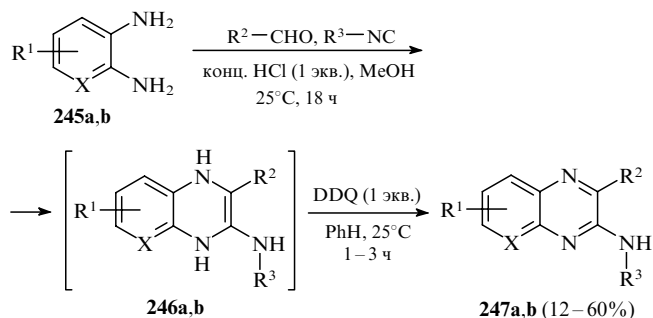
Авторы работы¹³⁵ вводили в МКР 2,3-диаминомалеонитрил. При взаимодействии последнего с карбонильными соединениями и изоцианидами в этаноле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с высоким выходом образуются замещенные 1,6-дигидропиразин-2,3-дикарбонитрилы **244**.



$R^1, R^2 = \text{Me, Ph}; R^1 - R^2 = (\text{CH}_2)_n (n = 4, 5);$

$R^3 = \text{Bu}^t, \text{Bu}^t\text{CH}_2\text{CMe}_2, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$.

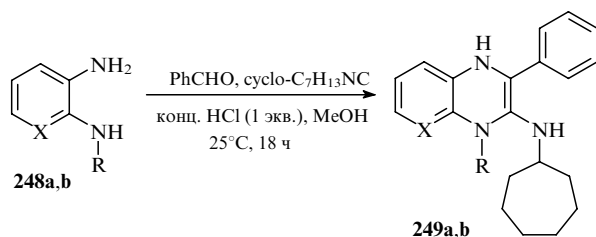
В последнее время опубликован ряд статей, посвященных МКР ароматических и гетероциклических *орто*-диаминов. Примеры таких реакций были описаны в работах^{41, 126–130, 136–138}. В частности, в работе¹³⁶ показано, что *о*-фенилендиамин (**245a**, X = CH) и 2,3-диаминопиридин (**245b**, X = N) реагируют с альдегидами и изоцианидами в метаноле в присутствии HCl с образованием нестабильных 1,4-дигидрохиноксалинов **246a** (X = CH) и 1,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразинов **246b** (X = N). Соединения **246a,b** легко окисляются на воздухе или в присутствии окислителей в соответствующие хиноксалины **247a** (X = CH) и пиридо[2,3-*b*]пиразины **247b** (X = N).



X = CH (**a**), N (**b**); R¹ = H, Me; R² = Ph, 2-Th, 1-метилпирозол-5-ил; R³ = MeO(CH₂)₂, BnCH₂, cyclo-C₃H₅;

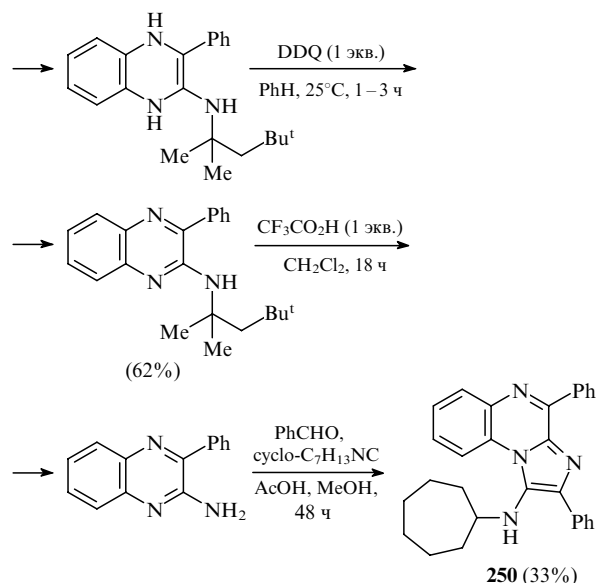
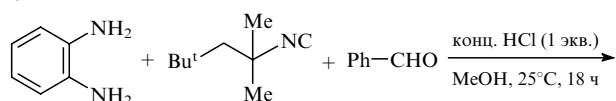
DDQ — 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон.

Образование в рассматриваемой реакции нестабильных дигидрированных гетероциклов **246a,b** было подтверждено реакциями *N*-метил-*о*-фенилендиамина (**248a**) и 3-амино-2-(2-метоксиэтиламино)пиридина (**248b**) с бензальдегидом и циклогептилизотиоцианидом, в результате которой были получены соответствующие 1-метил-3-фенил-2-циклогептил-амино-1,4-дигидрохиноксалин (**249a**) и 4-(2-метоксиэтил)-2-фенил-3-циклогептиламино-1,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин (**249b**).¹³⁶

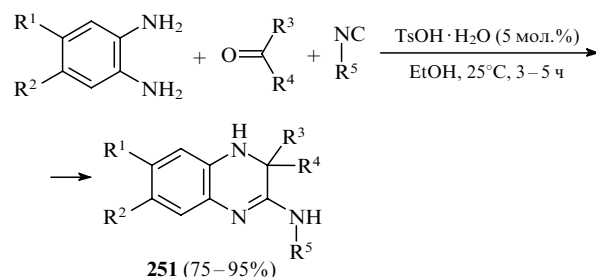


X = CH, R = Me (**a**, 44%); X = N, R = MeO(CH₂)₂ (**b**, 25%).

Это превращение в тандеме с реакцией Гребке–Блэкберна–Биенаме использовали для синтеза имидазохиноксалина **250**.¹³⁸ Четырехстадийный синтез включал взаимодействие *о*-фенилендиамина с бензальдегидом и 1,1,3,3-тетраметилбутилизотиоцианидом, окисление нестабильного 1,4-дигидрохиноксалина, кислотное расщепление 1,1,3,3-тетраметилбутильной группы и, наконец, еще одну МКР с бензальдегидом и циклогептилизотиоцианидом. В итоге был получен 1-циклогептиламино-2,5-дифенилимидазо[1,2-*a*]хиноксалин (**250**).

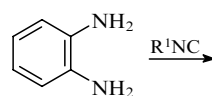


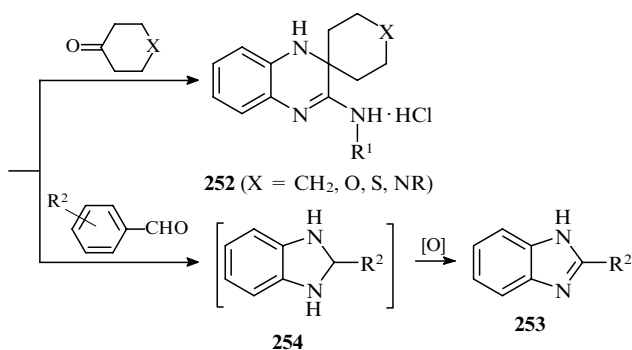
Немного позже, независимо от этих работ, была успешно осуществлена реакция *о*-фенилендиаминов с кетонами и изоцианидами в присутствии *n*-толуолсульфокислоты, приводящая к 3,3-дизамещенным 2-амино-3,4-дигидрохиноксалинам **251**, не склонным к имино-енаминной таутомерии и/или окислению.¹³⁹



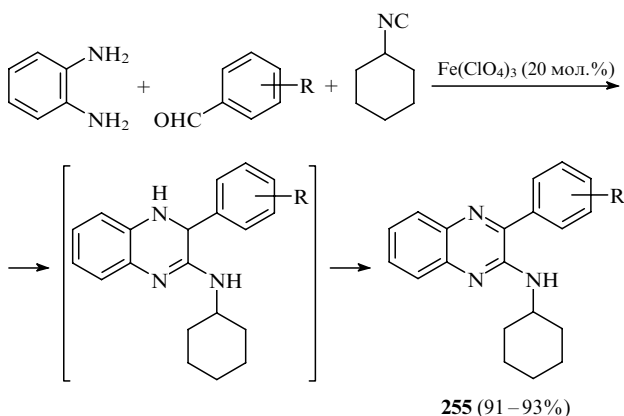
Авторы показали, что при использовании альдегидов в тех же условиях образуются 3-монозамещенные 2-амино-3,4-дигидрохиноксалины **251** (R⁴ = H). Однако в этом случае в реакцию были введены только *о*-фенилендиамины, содержащие в бензольном ядре сильные электроноакцепторные заместители, такие как бензоильная или нитрогруппа.

Нами было обнаружено, что найденные ранее для этилендиамина условия МКР (присутствие 1 экв. триметилхлорсилана) успешно применимы и в реакции незамещенного *о*-фенилендиамина с кетонами, приводящей с высокими выходами к спиросоединениям **252**.¹²⁶ В то же время попытки использования в этой реакции бензальдегидов оказались неудачными: единственными выделяемыми и аналитически идентифицируемыми продуктами оказались бензимидазолы **253** — продукты окисления промежуточных циклических аминалей **254**.

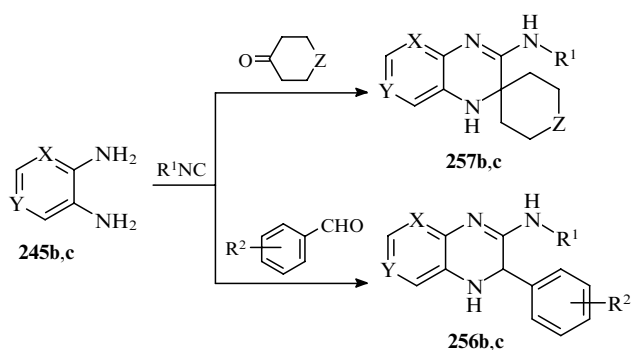




Следует отметить, что все попытки избежать окислительного процесса в специальных условиях (использование инертной атмосферы, исходных материалов и растворителей высокой степени очистки, стабилизирующих добавок и т.п.) также оказались безуспешными. В свете этих данных приведенные в работе¹⁴⁰ количественные выходы соединений **255** — продуктов взаимодействия *o*-фенилендиамин с бензальдегидами и циклогексилизонианидом — вызывают удивление. По мнению авторов, реакция сопровождается каталитическим дегидрированием промежуточных дигидропроизводных в присутствии Fe(ClO₄)₃, обладающего выраженными окислительными свойствами.

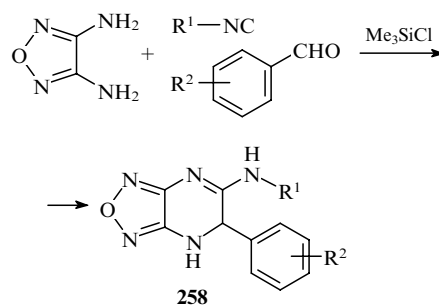


Если МКР незамещенного *o*-фенилендиамина с альдегидами имеют отмеченные выше ограничения, то при использовании пиридиновых аналогов эти ограничения снимаются. Так, осуществленные в присутствии Me₃SiCl реакции 2,3-диаминопиридина (**245b**) и 3,4-диаминопиридина (**245c**) с альдегидами и изоцианидами дают соответствующие дигидропиридопиазины **256b,c**. Использование циклических кетонов в качестве карбонильного компонента приводит к спирсо соединениям **257b,c**.^{41, 127–130}



X = N, Y = CH (**b**); X = CH, Y = N (**c**); Z = CH₂, O, S, NAlk.

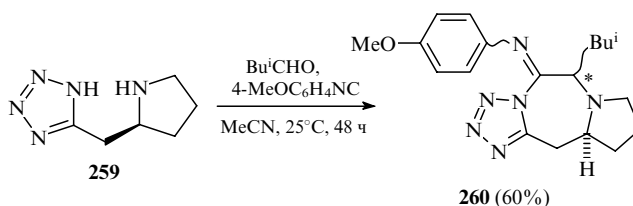
1,2,5-Оксадiazол-3,4-диамин также легко вступает в реакцию с альдегидами и изоцианидами в присутствии Me₃SiCl; в результате с высокими выходами образуются 5-амино-6-арил-6,7-дигидро[1,2,5]оксадiazоло[3,4-*b*]пиазины **258**.¹²⁶



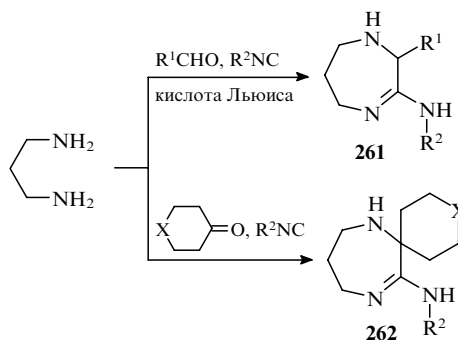
R¹ = Bu^t, Bn, 4-ClC₆H₄CH₂, cyclo-C₆H₁₁; R² = Prⁱ, OH, Me.

3. Реакции 1,3-дiazануклеофилов

Исторически первым и единственным из опубликованных в работе¹³¹ примеров использования 1,3-дiazануклеофилов является протекающая с низкой стереоселективностью реакция 5-[(*S*)-1-пирролин-2-илметил]-1*H*-тетразола (**259**), изовалерианового альдегида и 4-метоксифенилизонианида. Превращение не требует кислотного катализа и приводит к смеси диастереомерных пирроло[1,2-*d*]тетразоло[5,1-*a*][1,4]-дiazепин-5-иминов **260** (*dr* = 2.5: 1; строение основного диастереомера не устанавливали) с хорошим выходом.



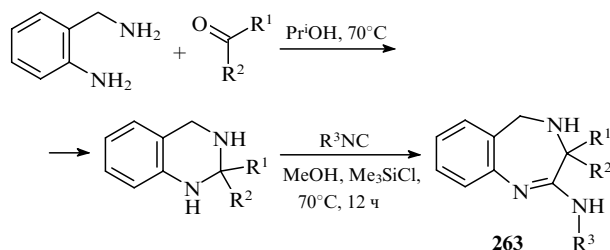
Более подробно МКР с участием 1,3-дiazануклеофилов как удобного метода синтеза 1,4-diazепинов были описаны в работе¹⁴¹. Авторы показали, что 1,3-диаминопропан взаимодействует с карбонильными соединениями и изоцианидами в присутствии 1 экв. Me₃SiCl с образованием соответствующих замещенных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-3*H*-[1,4]diazепинов **261**, **262**. В реакцию вступают различные изоцианиды и карбонильные соединения, включая замещенные кетоны и альдегиды, например:



R¹ = 4-MeOC₆H₄, 1-метилпиррол-2-ил; R² = Bu^t, cyclo-C₆H₁₁; X = CH₂, S, NY (Y = H, Boc).

В дальнейшем было детально изучено поведение в этой реакции 2-аминобензиламина в качестве 1,3-дiazануклеофила, что открыло уникальный подход к синтезу 2-амино-4,5-дигидро-3*H*-бензо[1,4]diazепинов **263**.^{41, 128, 129, 141} Про-

цесс протекает через образование тетрагидрохиназолинов, которые в присутствии Me_3SiCl реагируют с изоцианидами. Хотя выделение промежуточных тетрагидрохиназолинов не является обязательным и реакция может быть проведена в многокомпонентном варианте, наилучшие выход и чистота целевых продуктов были достигнуты в том случае, когда во вторую стадию вводили индивидуальные реагенты. Примечательно, что эта реакция может рассматриваться как формальное внедрение изоцианида в циклический аминаль, что приводит к расширению цикла. В ней может быть использован широкий круг изоцианидов и карбонильных производных, включая циклические и линейные кетоны, метил(гет)арилкетоны, ароматические и гетероциклические альдегиды, содержащие многие функциональные группы. Данным методом были получены разнообразные 4,5-дигидро-3*H*-бензо[1,4]дiazепины **263**.



$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{Ph}, 4\text{-HO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-HO}_3\text{SC}_6\text{H}_4, 4\text{-Py};$
 $\text{R}^1 - \text{R}^2 = \text{CH}_2\text{X}(\text{CH}_2)_2, (\text{CH}_2)_2\text{X}(\text{CH}_2)_2 (\text{X} = \text{CH}_2, \text{S}, \text{N-Boc});$
 $\text{R}^3 = \text{EtO}(\text{CH}_2)_3, \text{Bu}^t\text{CH}_2\text{CMe}_2, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}.$

Согласно предложенному авторами и представленному на схеме 13 вероятному механизму реакции, внедрение изо-

цианида возможно по двум альтернативным направлениям, приводящим к различным региоизомерам (LA — кислота Льюиса).

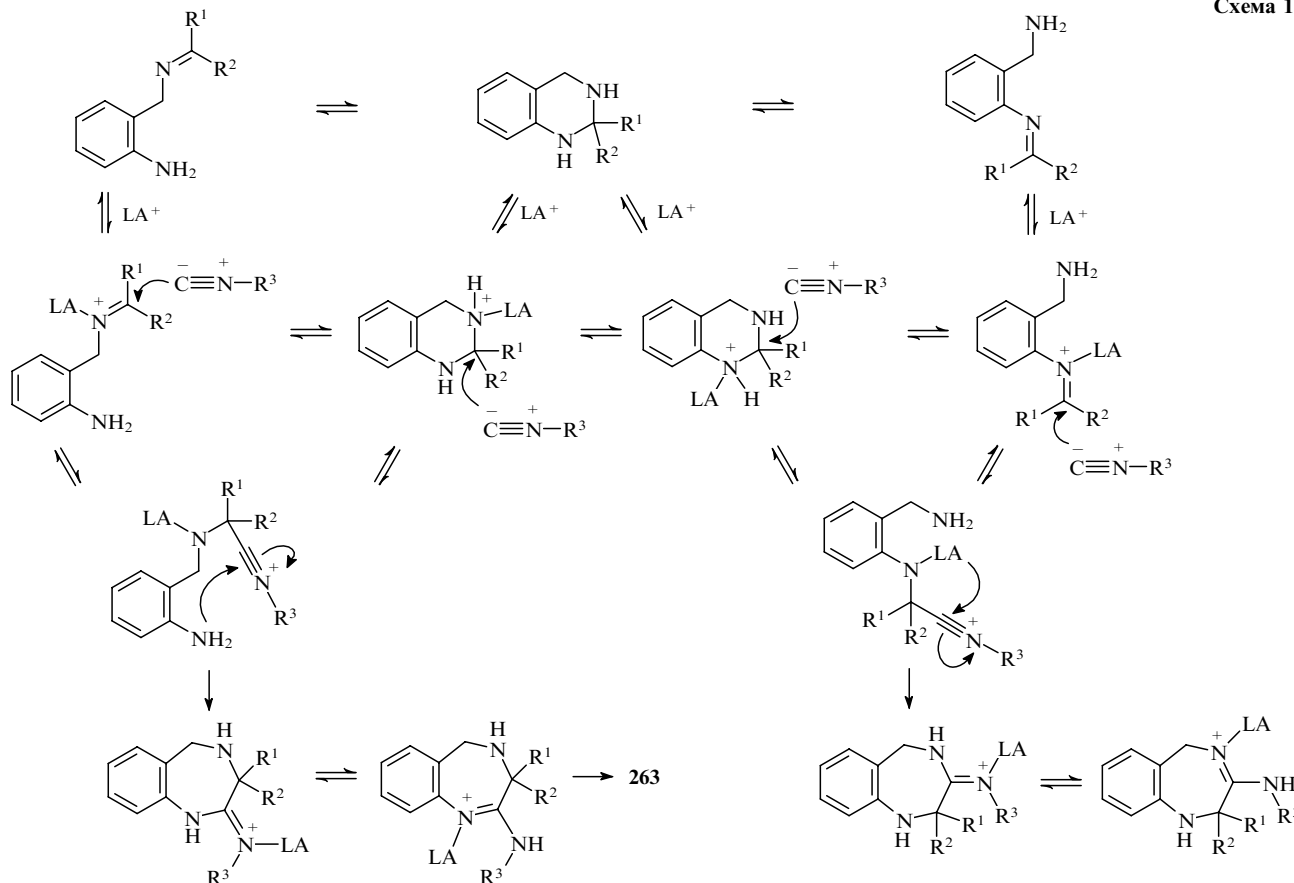
Однако реакция является региоспецифичной и приводит лишь к одному изомеру, а именно к 2-аминоизомеру **263**, что может быть объяснено более высокой основностью и, соответственно, реакционной способностью бензильной аминогруппы. Последняя более предпочтительна как для координирования с кислотой Льюиса в циклическом аминале, так и для образования азометинов в раскрытой форме.

V. Биологическая активность соединений, полученных с использованием многокомпонентных реакций

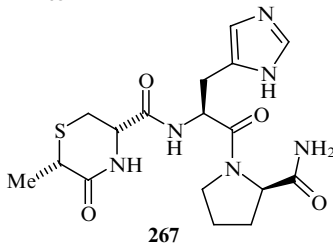
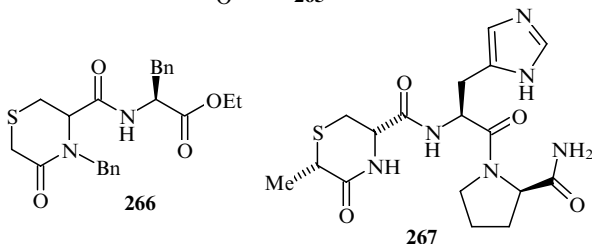
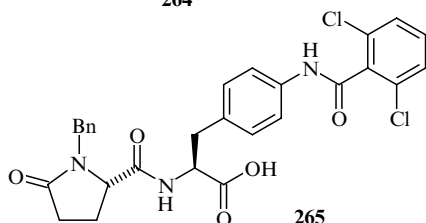
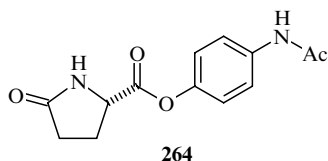
Рассмотренные выше МКР с участием изоцианидов открывают широкие возможности для синтеза гетероциклических соединений, включающих карбамоиллактамный и амидиновый фрагменты, которые характерны для многих природных и синтетических биологически активных веществ. Такие реакции приводят к новым типам гетероциклических систем, среди которых уже обнаружены высокоактивные соединения, имеющие различные профили биологической активности.

Так, 5-оксо-L-пролин **264** (Пидолацетамол) обладает жаропонижающим и анальгезирующим действием,¹⁴² а *N*-бензилзамещенный пирролидин **265** является антагонистом L-фенилаланина и интегрин (VLA-4).¹⁴³ Тиоморфолины оказывают ингибирующее действие на серотониновые рецепторы,¹⁴⁴ что позволяет рассматривать их в качестве перспективных лекарственных средств для лечения депрессии, мигрени, гипертонии, болезни Паркинсона и многих других. Например, 5-оксотиоморфолин **266** является ингиби-

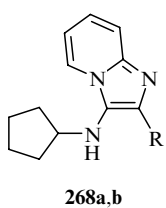
Схема 13



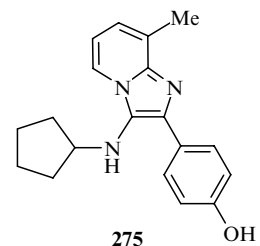
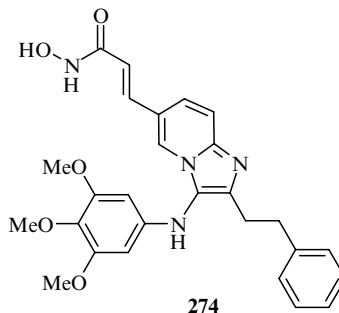
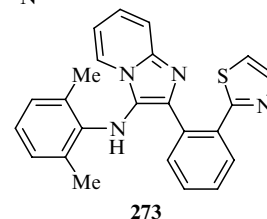
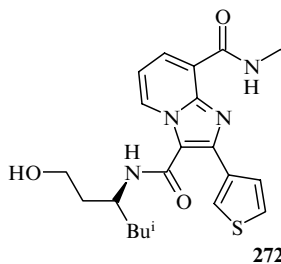
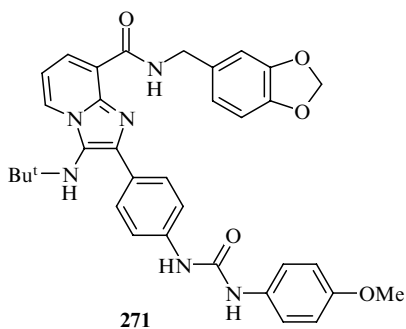
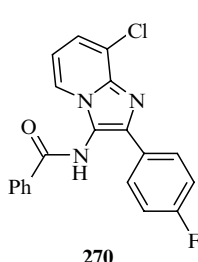
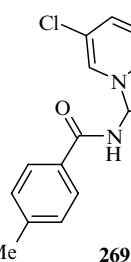
тором интегрин и обладает противоаллергической и анти-астматической активностью,¹⁴⁵ а 5-оксотетрагидро-*N*-(L-гистидин-L-пролинамид) **267** (аналог Монтирелина) является ЦНС-активным агентом и используется для лечения болезни Паркинсона.^{146–148}



Среди имидазо[1,2-*a*]пиридинов — продуктов реакции Гребке–Блэкберна–Биенаме — обнаружены модуляторы натриевых каналов (соединения **268a,b**), перспективные для лечения хронического болевого синдрома,¹⁴⁹ агонисты GABA(A)-рецептора (GABA — γ -аминомасляная кислота) (**269, 270**),^{150, 151} ингибитор убиквитин-лигазы (**271**).¹⁵² Ингибитор киназы JNK1 (**272**) имеет константу ингибирования (IC_{50}) 6–20 нмоль $\cdot$ л⁻¹.¹⁵³ Соединение **273** запатентовано как ингибитор натрий-зависимого транспортера глюкозы (SGLT1) (IC_{50} = 10 нМ) и рассматривается в качестве эффективного лекарственного средства против диабета.¹⁵⁴ В этом ряду

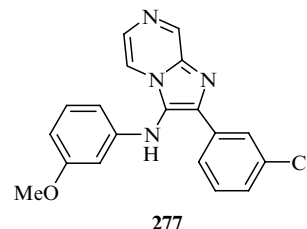
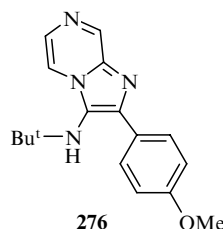


R = 3-Py (a),
2,5-(MeO)₂C₆H₃ (b).

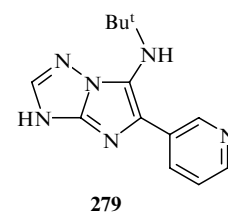
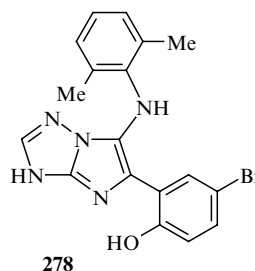


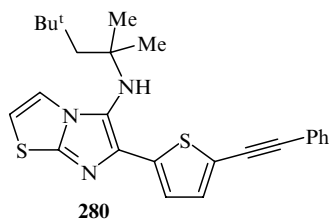
найлены также ингибитор гистондеацетилазы (HDACs) — соединение **274** (IC_{50} = 150 нМ)¹⁵⁵ — и регулятор миозина скелетных мышц (**275**).¹⁵⁶

В ряду имидазо[1,2-*a*]пиридинов, также синтезируемых по реакции Гребке–Блэкберна–Биенаме, известны ингибиторы GPCR-рецептора (GPCR — рецептор, сопряженный с G-белком) PAR2, являющегося перспективной мишенью в лекарственной терапии опухолевых и воспалительных заболеваний. Это, например, перспективные ингибиторы патогенного ангиогенеза — соединения **276**¹⁵⁷ и **277**.¹⁵⁸ Кроме того, многие имидазо[1,2-*a*]пиридины проявляют активность, подобную описанной для имидазо[1,2-*a*]пиридинов.¹⁵³

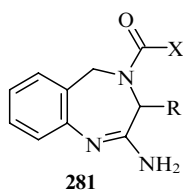


Синтез имидазо[2,1-*b*]азолов по реакции Гребке–Блэкберна–Биенаме и их биологическая активность изучены в значительно меньшей степени. Однако в специальной литературе описаны отдельные примеры биологически активных соединений этого класса. Среди них можно отметить ингибиторы внутриклеточного транспорта токсинов (соединение **278**),¹⁵⁹ блокаторы α_2 -адренорецепторов, обладающие анальгетической активностью (**279**),¹⁶⁰ и модуляторы метаболического глутаматного рецептора 5 (mGluR5) (**280**).¹⁶¹





Гетероциклические системы с бензодиазепиновым фрагментом, синтезированные с использованием МКР, являются весьма привлекательными с точки зрения медицинской химии. Недавно 1,4-бензодиазепины **281** были запатентованы как новый класс лигандов для TLR8-рецепторов (класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом), что делает их перспективными для использования в качестве потенциальных иммуномодуляторов и лекарственных средств для терапии онкологических и вирусных инфекций, включая HI-ВИЧ, HCV-вирусы гепатитов В и С и герпеса.¹⁶²



R = H, Me; X = OAlk, NAlk, OAr.

Таким образом, широкий спектр биологической активности гетероциклических соединений, содержащих в своей структуре карбамоиллактамный и амидиновые фрагменты, позволяет рассматривать подобные соединения как перспективные пролекарственные структуры. В этой связи описанные МКР, приводящие к формированию такого рода азатетрациклических систем, могут быть весьма полезными для реализации текущих и будущих проектов по медицинской химии и для развития органической химии в целом.

* * *

Многокомпонентные реакции изоцианидов являются мощным инструментом синтетической органической химии, позволяющим экономично и быстро создавать огромное разнообразие уникальных гетероциклических структур на основе коммерчески или синтетически доступных исходных соединений. Потенциал таких превращений широко используется химиками в исследованиях, направленных на поиск и создание новых фармацевтических препаратов. Следствием растущего интереса к многокомпонентной химии с участием изоцианидов является открытие в последние годы новых реакций, делающих доступными производные разнообразных гетероциклических систем, которые отвечают всем требованиям, предъявляемым к кандидатам в лекарственные средства. Возможности МКР еще далеко не исчерпаны, о чем свидетельствует целый ряд посвященных им работ, опубликованных во время подготовки данного обзора к печати.

Литература

1. A.Strecker. *Ann. Chem. Pharm.*, **75**, 27 (1850)
2. A.Dömling, I.Ugi. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 3168 (2000)
3. M.Passerini, L.Simone. *Gazz. Chim. Ital.*, **51**, 126 (1921)
4. M.Passerini. *Gazz. Chim. Ital.*, **51**, 181 (1921)

5. I.Ugi, R.Meyr, U.Fetzer, C.Steinbrückner. *Angew. Chem.*, **71**, 386 (1959)
6. I.Ugi, C.Steinbrückner. *Chem. Ber.*, **94**, 734 (1961)
7. I.Ugi. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1**, 8 (1962)
8. I.Ugi, A.Dömling, W.Hörl. *Endeavour*, **18**, 115 (1994)
9. J.Zhu. *Eur. J. Org. Chem.*, 1133 (2003)
10. A.Dömling. In *Multicomponent Reactions*. (Eds J.Zhu, H.Bienayme). Wiley-VCH, Weinheim, 2005. P. 76
11. S.Marcaccini, T.Torroba. In *Multicomponent Reactions*. (Eds J.Zhu, H.Bienayme). Wiley-VCH, Weinheim, 2005. P. 33
12. C.Hulme. In *Multicomponent Reactions*. (Eds J.Zhu, H.Bienayme). Wiley-VCH, Weinheim, 2005. P. 1
13. A.Ulaczyk-Lesanko, D.G.Hall. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **9**, 266 (2005)
14. A.Dömling. *Chem. Rev.*, **106**, 17 (2006)
15. B.Ganem. *Acc. Chem. Res.*, **42**, 463 (2009)
16. I.Akritopoulou-Zanze. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **12**, 324 (2008)
17. S.Marcaccini, T.Torroba. *Nat. Protoc.*, **2**, 632 (2007)
18. C.Hulme, V.Gore. *Curr. Med. Chem.*, **10**, 51 (2003)
19. S.Marcaccini, T.Torroba. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **25**, 141 (1993)
20. N.Isambert, R.Lavilla. *Chem.-Eur. J.*, **14**, 8444 (2008)
21. C.Hulme, J.Dietrich. *Mol. Diversity*, **13**, 195 (2009)
22. I.Akritopoulou-Zanze, S.W.Djurie. *Heterocycles*, **73**, 125 (2007)
23. S.Marcaccini, R.Pepino, M.C.Pozo. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2727 (2001)
24. А.П.Ильин, А.С.Трифилеников, В.Н.Петрунин, Д.Е.Дмитриев, М.В.Дорогов, К.Б.Балакин, А.В.Ивашенко. *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, **49** (2), 117 (2006)
25. G.Cuny, M.Bois-Choussy, J.Zhu. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 14475 (2004)
26. X.Xing, J.Wu, G.Feng, W.-M.Dai. *Tetrahedron*, **62**, 6774 (2006)
27. A.S.Trifilenkov, A.P.Ilyin, V.M.Kysil, Yu.B.Sandulenko, A.V.Ivachtchenko. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 2563 (2007)
28. A.V.Gulevich, E.S.Balenkova, V.G.Nenajdenko. *J. Org. Chem.*, **72**, 7878 (2007)
29. L.Banfi, A.Basso, V.Cerulli, G.Guanti, R.Riva. *J. Org. Chem.*, **73**, 1608 (2008)
30. T.A.Keating, R.W.Armstrong. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 7842 (1995)
31. T.A.Keating, R.W.Armstrong. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 2574 (1996)
32. T.A.Keating, R.W.Armstrong. *J. Org. Chem.*, **61**, 8935 (1996)
33. I.Ugi, F.K.Rosendahl. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **666**, 65 (1963)
34. H.Seike, E.J.Sorensen. *Synlett*, 695 (2008)
35. W.Maison, A.Luetzen, M.Kosten, I.Schlemminger, O.Westerhoff, J.Martens. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3515 (1999)
36. I.Lenoir, M.L.Smith. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 641 (2000)
37. C.B.Gilley, Y.Kobayashi. *J. Org. Chem.*, **73**, 4198 (2008)
38. M.Nikulnikov, S.Tsirulnikov, V.Kysil, A.Ivachtchenko, M.Krasavin. *Synlett*, 260 (2009)
39. С.Цирульников, В.Кисиль, М.Никольников, С.Ткаченко, А.Хват, А.Ивашенко. В кн. *XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Т. 5. (Тез. докл.)*. Москва, 2007. С. 190
40. WO 2007/117180 (2007)
41. Пат. 2318818 РФ; *Бюл. изобрет.*, (7), (2008)
42. V.Kysil, S.Tsirulnikov, M.Nikulnikov, S.Tkachenko, A.Khvat, A.Ivachtchenko. In *Program and Abstract Book of 21st International Congress for Heterocyclic Chemistry*. New South Wales, 2007. TP62, P. 247
43. J.M.Ignacio, S.Macho, S.Marcaccini, R.Pepino, T.Torroba. *Synlett*, 3051 (2005)
44. M.García-Valverde, S.Macho, S.Marcaccini, T.Rodríguez, J.Rojo, T.Torroba. *Synlett*, 33 (2008)
45. K.Paulvannan. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1851 (1999)
46. A.Ilyin, V.Kysil, M.Krasavin, I.Kurashvili, A.V.Ivachtchenko. *J. Org. Chem.*, **71**, 9544 (2006)
47. S.T.M.Simila, S.F.Martin. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4501 (2008)

48. A.Basso, L.Banfi, R.Riva, G.Guanti. *Tetrahedron*, **62**, 8830 (2006)
49. S.Santra, P.R.Andreana. *Org. Lett.*, **9**, 5035 (2007)
50. I.Akritopoulou-Zanze, A.Whitehead, J.E.Waters, R.F.Henry, S.W.Djuric. *Org. Lett.*, **9**, 1299 (2007)
51. I.Akritopoulou-Zanze, A.Whitehead, J.E.Waters, R.F.Henry, S.W.Djuric. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 3549 (2007)
52. M.Umkehrer, C.Kalinski, J.Kolb, C.Burdack. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 2391 (2006)
53. W.-M.Dai, J.Shi, J.Wu. *Synlett*, 2716 (2008)
54. R.A.De Silva, S.Santra, P.R.Andreana. *Org. Lett.*, **10**, 4541 (2008)
55. N.Corres, J.J.Delgado, M.García-Valverde, S.Marcaccini, T.Rodríguez, J.Rojo, T.Torroba. *Tetrahedron*, **64**, 2225 (2008)
56. L.El Kaim, M.Gageat, L.Gaultier, L.Grimaud. *Synlett*, 500 (2007)
57. L.Banfi, A.Basso, G.Guanti, N.Kielland, C.Repetto, R.Riva. *J. Org. Chem.*, **72**, 2151 (2007)
58. C.R.B.Rhoden, B.Westermann, L.A.Wessjohann. *Synthesis*, 2077 (2008)
59. M.de Greef, S.Abeln, K.Belkasm, A.Dömling, R.V.A.Orru, L.A.Wessjohann. *Synthesis*, 3997 (2006)
60. D.G.Rivera, L.A.Wessjohann. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 7122 (2006)
61. F.Leon, D.G.Rivera, L.A.Wessjohann. *J. Org. Chem.*, **73**, 1762 (2008)
62. D.G.Rivera, O.E.Vercillo, L.A.Wessjohann. *Synlett*, 308 (2007)
63. L.El Kaim, L.Grimaud, L.D.Miranda, E.Vieu. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 8259 (2006)
64. L.El Kaim, M.Gizolme, L.Grimaud. *Synlett*, 227 (2007)
65. I.Ugi. *Angew. Chem.*, **72**, 639 (1960)
66. P.Janvier, X.Sun, H.Bienayme, J.Zhu. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2560 (2002)
67. M.D.Hopkin, I.R.Baxendale, S.V.Ley. *Synthesis*, 1688 (2008)
68. G.C.B.Harriman. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5591 (1997)
69. K.M.Short, A.M.M.Mjalli. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 359 (1997)
70. M.C.Pirung, K.Das Sarma. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 444 (2004)
71. M.A.Mironov, M.N.Ivantsova, V.S.Mokrushin. *Mol. Diversity*, **6**, 193 (2003)
72. А.П.Ильин, Ю.С.Мишунина, А.А.Бусел, А.С.Трифилеников, М.В.Блюмина, М.В.Дорогов, А.В.Иващенко. *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, **49** (4), 70 (2006)
73. S.Marcaccini, R.Pepino, T.Torroba, D.Miguel, M.Garcia-Valverde. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 8591 (2002)
74. S.Marcaccini, D.Miguel, T.Torroba, M.Garcia-Valverde. *J. Org. Chem.*, **68**, 3315 (2003)
75. A.P.Ilyin, A.S.Trifilenkov, I.D.Kurashvili, M.Krasavin, A.V.Ivachtchenko. *J. Comb. Chem.*, **7**, 360 (2005)
76. M.C.Pirung, S.K.Das. *Synlett*, 1425 (2004)
77. C.Hanusch-Kompa, I.Ugi. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2725 (1998)
78. R.Krelays, B.Westermann. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 5987 (2004)
79. А.П.Ильин, В.З.Парчинский, Ю.Н.Перегудова, А.С.Трифилеников, Д.В.Кравченко, К.В.Балакин, М.В.Лосева, М.В.Дорогов, А.В.Иващенко. *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, **49** (5), 13 (2006)
80. J.Zhang, A.Jacobsen, J.R.Rusche, W.Herlihy. *J. Org. Chem.*, **64**, 1074 (1999)
81. WO 01/25212 (2001)
82. D.Ardid, Y.Lamberty, A.Alloui, M.A.Coudore-Civiale, H.Klitgaard, A.Eschalier. *Eur. J. Pharmacol.*, **473**, 27 (2003)
83. V.V.Potapov, N.A.Fetisova, A.V.Nikitin, A.V.Ivachtchenko. *Mendeleev Commun.*, **19**, 287 (2009)
84. V.V.Potapov, A.P.Ilyin, N.A.Fetisova, D.V.Kravchenko, A.V.Ivachtchenko. In *The 4th International Conference on Multi-Component Reactions and Related Chemistry (MCR 2009) (Book of Abstracts)*. Ekaterinburg, 2009. PS33
85. А.В.Иващенко, А.П.Ильин, Д.В.Кравченко, В.В.Потапов, Н.А.Фетисова. *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, **52** (10), 46 (2009)
86. V.V.Potapov, V.M.Kysil, N.A.Fetisova, A.V.Nikitin, A.V.Ivachtchenko. In *The 4th International Conference on Multi-Component Reactions and Related Chemistry (MCR 2009) (Book of Abstracts)*. Ekaterinburg, 2009. PS32
87. A.P.Ilyin, V.Z.Parchinski, J.N.Peregudova, A.S.Trifilenkov, E.B.Putsykina, S.E.Tkachenko, D.V.Kravchenko, A.V.Ivachtchenko. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 2649 (2006)
88. М.А.Миронов, М.Н.Иванцова, М.И.Токарева, В.С.Мокрушин. *Изв. АН. Сер. Хим.*, 1183 (2004)
89. Пат. 2266906 РФ (2005); *Бюл. изобрет.*, (36), 2005
90. WO 2005/105805 (2005)
91. A.P.Ilyin, A.S.Trifilenkov, J.A.Kuzovkova, S.A.Kutepov, A.V.Nikitin, A.V.Ivachtchenko. *J. Org. Chem.*, **70**, 1478 (2005)
92. A.P.Ilyin, V.V.Kobak, I.G.Dmitrieva, Y.N.Peregudova, V.A.Kustova, Y.S.Mishunina, S.E.Tkachenko, A.V.Ivachtchenko. *Eur. J. Org. Chem.*, 4670 (2005)
93. A.P.Ilyin, A.S.Trifilenkov, S.A.Tsirulnikov, I.D.Kurashvili, A.V.Ivachtchenko. *J. Comb. Chem.*, **7**, 806 (2005)
94. A.P.Ilyin, J.A.Kuzovkova, V.V.Potapov, A.M.Shkirando, D.I.Kovrigin, S.E.Tkachenko, A.V.Ivachtchenko. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 881 (2005)
95. A.P.Ilyin, J.A.Kuzovkova, A.M.Shkirando, A.V.Ivachtchenko. *Heterocycl. Commun.*, **11**, 523 (2005)
96. А.П.Ильин. Дис. канд. хим. наук. Университет Дружбы народов, Москва, 1995
97. V.G.Nenajdenko, A.L.Reznichenko, E.S.Balenkova. *Tetrahedron*, **63**, 3031 (2007)
98. L.Banfi, A.Basso, G.Guanti, R.Riva. In *Multicomponent Reactions*. (Eds J.Zhu, H.Bienayme). Wiley-VCH, Weinheim, 2005. P. 311
99. A.Ilyin, V.Kobak, I.Dmitrieva, Y.Peregudova, V.Kustova, Y.Mishunina, S.Tkachenko, A.Ivachtchenko. *Synth. Commun.*, **36**, 903 (2006)
100. Пат. 2281947 РФ; *Бюл. изобрет.*, (23), (2006)
101. A.P.Ilyin, A.S.Trifilenkov, D.I.Kovrigin, M.V.Yudin, A.V.Ivachtchenko. *Heterocycl. Commun.*, **12**, 107 (2006)
102. А.П.Ильин, А.В.Иващенко, Д.В.Кравченко, В.В.Потапов. *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, **52** (10), 51 (2009)
103. A.P.Ilyin, D.V.Kravchenko, V.V.Potapov, A.V.Ivachtchenko. In *The 4th International Conference on Multi-Component Reactions and Related Chemistry (MCR 2009) (Book of Abstracts)*. Ekaterinburg, 2009. PS34
104. V.V.Potapov, N.A.Fetisova, A.V.Nikitin, A.V.Ivachtchenko. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 2790 (2009)
105. A.M.Shkirando, V.M.Kysil, V.V.Potapov, A.V.Ivachtchenko. In *The 4th International Conference on Multi-Component Reactions and Related Chemistry (MCR 2009) (Book of Abstracts)*. Ekaterinburg, 2009. PS43
106. A.V.Ivachtchenko, S.E.Tkachenko, A.V.Khvat, C.Williams, A.P.Ilyin, V.M.Kysil. In *The 3rd International Conference on Multi-Component Reactions and Related Chemistry (MCR 2006) (Book of Abstracts)*. Amsterdam, 2006. P. 103
107. S.Tkachenko, A.Ivachtchenko, A.Khvat, C.Williams, A.Ilyin, V.Kysil. In *Program and Abstract Book of 21st International Congress for Heterocyclic Chemistry*. New South Wales, 2007. TP118, P. 296
108. A.P.Ilyin, M.V.Loseva, V.Y.Vvedensky, E.B.Putsykina, S.E.Tkachenko, D.V.Kravchenko, A.V.Khvat, M.Y.Krasavin, A.V.Ivachtchenko. *J. Org. Chem.*, **71**, 2811 (2006)
109. V.Kysil, A.V.Khvat, C.Williams, S.E.Tkachenko, A.P.Ilyin, A.V.Ivachtchenko. In *The 3rd International Conference on Multi-Component Reactions and Related Chemistry (MCR 2006) (Book of Abstracts)*. Amsterdam, 2006. P. 102
110. C.Blackburn. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5469 (1998)
111. C.Blackburn, B.Guan, P.Fleming, K.Shiosaki, S.Sai. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3635 (1998)
112. K.Groebke, L.Weber, F.Mehlin. *Synlett*, 661 (1998)
113. H.Bienayme, K.Bouzid. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **37**, 2234 (1998)

114. G.S.Mandair, M.Light, A.Russell, M.Hursthouse, M.Bradley. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4267 (2002)
115. V.Z.Parchinsky, O.Shuvalova, O.Ushakova, D.V.Kravchenko, M.Krasavin. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 947 (2006)
116. S.Carballares, M.M.Cifuentes, G.A.Stephenson. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 2041 (2007)
117. M.Krasavin, S.Tsirulnikov, M.Nikulnikov, V.Kysil, A.Ivachtchenko. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5241 (2008)
118. V.Z.Parchinsky, V.V.Koleda, O.Shuvalova, D.V.Kravchenko, M.Krasavin. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 6891 (2006)
119. J.J.Chen, A.Golebiowski, J.McClenaghan, S.R.Klopfenstein, L.West. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2269 (2001)
120. C.Blackburn, B.Guan. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1495 (2000)
121. T.Kercher, C.Rao, J.R.Bencsik, J.A.Josey. *J. Comb. Chem.*, **9**, 1177 (2007)
122. T.Meng, Z.Zhang, D.Hu, L.Lin, J.Ding, X.Wang, J.Shen. *J. Comb. Chem.*, **9**, 739 (2007)
123. C.Che, J.Xiang, G.-X.Wang, R.Fathi, J.-M.Quan, Z.Yang. *J. Comb. Chem.*, **9**, 982 (2007)
124. W.Keung, F.Bakir, A.P.Patron, D.Rogers, C.D.Priest, V.Darmohusodo. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 733 (2004)
125. V.Kysil, S.Tkachenko, A.Khvat, C.Williams, S.Tsirulnikov, M.Churakova, A.Ivachtchenko. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 6239 (2007)
126. V.Kysil, A.Khvat, S.Tsirulnikov, S.Tkachenko, C.Williams, M.Churakova, A.Ivachtchenko. *Eur. J. Org. Chem.*, 1525 (2010)
127. V.Kysil, S.Tsirulnikov, S.Tkachenko, M.Churakova, A.Khvat, A.Ivachtchenko. In *Program and Abstract Book of 21st International Congress for Heterocyclic Chemistry*. New South Wales, 2007. TP61, P. 246
128. V.Kysil. In *Proceedings of the 3rd International Conference of Exhibition on Synthetic Heterocyclic Chemistry*. London, 2008. № 14
129. V.Kysil, A.Khvat, S.Tsirulnikov, S.Tkachenko, A.Ivachtchenko. In *The 4th International Conference on Multi-Component Reactions and Related Chemistry (MCR 2009) (Book of Abstracts)*. Ekaterinburg, 2009. PS23
130. V.Kysil, S.Tsirulnikov, A.Ivachtchenko. In *The 4th International Conference on Multi-Component Reactions and Related Chemistry (MCR 2009) (Book of Abstracts)*. Ekaterinburg, 2009. S9
131. V.Franckevičius, D.A.Longbottom, R.M.Turner, S.V.Ley. *Synthesis*, 3215 (2006)
132. S.Carballares, J.F.Espinosa. *Org. Lett.*, **7**, 2329 (2005)
133. K.Illgen, S.Nerdinger, D.Behnke, C.Friedrich. *Org. Lett.*, **7**, 2517 (2005)
134. K.Illgen, S.Nerdinger, D.Behnke, C.Friedrich. *Org. Lett.*, **7**, 39 (2005)
135. A.Shaabani, A.Maleki, J.Moghimi-Rad. *J. Org. Chem.*, **72**, 6309 (2007)
136. M.Krasavin, V.Parchinsky. *Synlett*, 645 (2008)
137. М.Ю.Красавин, С.В.Шкавров, Д.В.Кравченко, А.П.Ильин, Ю.М.Атрощенко. *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, **52**(9), 24 (2009)
138. M.Krasavin, S.Shkavrov, V.Parchinsky, K.Bukhryakov. *J. Org. Chem.*, **74**, 2627 (2009)
139. A.Shaabani, A.Maleki, H.Mofakham, H.R.Khavasi. *J. Comb. Chem.*, **10**, 323 (2008)
140. M.M.Heravi, B.Baghernejad, H.A.Oskooie. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 767 (2009)
141. V.Kysil, A.Khvat, S.Tsirulnikov, S.Tkachenko, A.Ivachtchenko. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 2854 (2009)
142. Пат. 2594826 Франция (1987)
143. L.Chen, J.W.Tilley, R.W.Guthrie, F.Mennona, T.N.Huang, G.Kaplan, R.Trilles, D.Miklowski, N.Huby, V.Schwinge, B.Wolitzky, K.Rowan. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 729 (2000)
144. Пат. 6548504 США; *Chem. Abstr.*, **131**, 116072 (1999)
145. WO 2000/043413 (2000)
146. WO 2005/087754 (2005)
147. W.T.Jefferson. *Exp. Opin. Therap. Pat.*, **18**, 841 (2008)
148. A.Urayama, S.Yamada, K.Hirano, Y.Deguchi, R.Kimura. *Life Sci.*, **70**, 647 (2001)
149. WO 2008/134553 (2008)
150. Пат. 2448808 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **148**, 1297568 (2008)
151. T.F.Frigo, M.Chat, A.Marty. *J. Neurosci.*, **27**, 12452 (2007)
152. WO 2008/115259 (2008)
153. WO 2008/082490 (2008)
154. Пат. 102006048728 Германия; *Chem. Abstr.*, **148**, 20080417 (2008)
155. Пат. 2008085896 США (2008)
156. WO 2008/016648 (2008)
157. WO 2007/076055 (2007)
158. WO 2006/131003 (2006)
159. J.B.Saenz, T.A.Doggett, D.B.Haslam. *Infect. Immun.*, **75**, 4552 (2007)
160. WO 2007/104485 (2007)
161. WO 2001/027118 (2001)
162. WO 2007/040840 (2007)

MULTICOMPONENT REACTIONS OF ISOCYANIDES IN THE SYNTHESIS OF HETEROCYCLES

A.V.Ivachtchenko, Ya.A.Ivanenkov, V.M.Kysil, M.Yu.Krasavin, A.P.Iľ'in

Chemical Diversity Research Institute

2a/1, Rabochaya ul., 141401 Khimki, Moscow Region, Russian Federation, Fax +7(495)626-9780

ChemDiv, Inc.

6605, Nancy Ridge Drive, 92121 San Diego, CA, USA, Fax +1(858)794-4931

The latest achievements in the field of multicomponent reactions of isocyanides in the synthesis of heterocycles are generalized. The attention is focused on the intramolecular Ugi reactions using oxocarboxylic acids and the reactions of diaza nucleophiles developed in recent years. The data on the biological activities of the products are presented and the advantages of this method as a convenient and effective tool of medicinal chemistry are demonstrated.

Bibliography — 162 references.

Received 12th March 2010