

Ацетиленовые производные хинонов

М.С.Шварцберг, И.И.Барабанов, Л.Г.Феденок

Институт химической кинетики и горения Сибирского отделения Российской академии наук
630090 Новосибирск, ул. Институтская, 3, факс (383)234–2350

Подробно рассмотрены методы получения и различные превращения ацетиленовых производных хинонов — ключевых полупродуктов в синтезе конденсированных гетероциклических хиноидных структур и некоторых высоконасыщенных соединений.

Библиография — 114 ссылок.

Оглавление

I. Введение	171
II. Методы синтеза	171
III. Химические свойства	176
IV. Заключение	194

I. Введение

Хиноны — уникальный класс органических соединений, имеющий широкий спектр практических приложений.^{1–3} Традиционно производные хинонов применяются в качестве красителей и пигментов, фотоматериалов и лекарственных средств, а в последнее время — также в качестве люминофоров, лазерных сред, катализаторов химических процессов и др. Во второй половине XX в. резко возрос интерес к биологически активным хинонам и хиноидным соединениям. Это было связано с обнаружением противоопухолевой активности как у природных хинонов (антрациклиновые, митомидиновые и антрапирановые антибиотики), так и у ряда синтетических производных сравнительно простого строения, а также с успешным внедрением некоторых из них в медицинскую практику. Позже были выявлены и другие виды физиологической активности хиноидных соединений, в том числе антибактериальная, противовирусная, фунгицидная, обнаружены радиосенсибилизирующие свойства. Найдены новые классы антибиотиков и биоактивных пигментов. Интенсивно продолжающийся поиск новых фармакофорных структур, выявление зависимости биологической активности хиноидных соединений от их строения, синтез сложных природных продуктов и их аналогов требовали расширения и обновления традиционной синтетической

базы исследований этого класса веществ. Речь шла не только о разработке и реализации новых синтетических подходов, но и о применении новых исходных соединений, ключевых промежуточных продуктов и новых реагентов.

В этой связи на рубеже 1970–80-х годов были начаты систематические исследования ацетиленовых производных простейших хинонов (бензо-, нафто- и антрахинона).^{4–10} Сочетание в этих соединениях высокореакционноспособных и взаимно влияющих фрагментов — хиноидного ядра и ацетиленовой группы — позволяло рассматривать их как возможные полупродукты для синтеза более сложных хиноидных структур. Предполагалось также, что некоторые из ацетиленовых производных могут быть использованы в качестве предшественников высокореакционноспособных непредельных соединений других классов. Кроме того, не исключалась возможность, что такие соединения, особенно функциональноразмещенные, могут обладать собственным направленным биологическим действием.

К настоящему времени в области химии алкинилхинонов накоплен достаточно большой экспериментальный материал. Разработаны методы получения этих соединений, выявлены их химические особенности, обнаружены и изучены новые химические реакции. Однако имеющиеся сведения по химии алкинилхинонов пока не обобщены. В настоящем обзоре предпринята попытка представить по возможности полно имеющиеся в литературе результаты, для того чтобы привлечь внимание химиков к этой перспективной группе полифункциональных соединений и содействовать более широкому их применению в тонком органическом синтезе.

II. Методы синтеза

1. Кросс-сочетание галогенхинонов с терминальными ацетиленами

В настоящее время наиболее универсальным методом синтеза ацетиленовых производных хинонов считается кросс-сочетание галогенхинонов с терминальными ацетиленами. Этот метод базируется на реакции замещения атомов галогенов в карбо- и гетероароматических циклах, а также в

М.С.Шварцберг. Доктор химических наук, профессор, научный советник ИХКиГ СО РАН. Телефон: (383)233–3349, e-mail: shvarts@kinetics.nsc.ru

И.И.Барабанов. Кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории органических сопряженных систем ИХКиГ СО РАН. Телефон: (383)233–3349.

Л.Г.Феденок. Кандидат химических наук, и.о. заведующего той же лабораторией. Телефон: (383)233–3349, e-mail: fedenok@kinetics.nsc.ru

Область научных интересов авторов: химия ацетиленовых соединений, хинонов и гетероциклов, органический синтез.

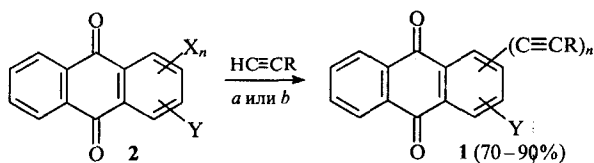
Дата поступления 23 октября 2002 г.

винилгалогенидах на ацетиленовые группы.^{11,12} Обычно используют два основных варианта этой реакции — «каталитический» и «ацетиленидный». В первом арилгалогениды конденсируют с терминальными ацетиленами в присутствии трифенилфосфиновых комплексов Pd(II) или Pd(0), иодида меди и основания, обычно амина. В другом — в конденсации либо вводят сам ацетиленид Cu(I), либо получают его *in situ* — из терминального ацетилена в присутствии CuI и поташа. В обоих вариантах реакцию проводят в инертной атмосфере во избежание окислительной димеризации терминальных ацетиленов. Активность арилгалогенидов во всех случаях снижается в ряду $\text{ArI} > \text{ArBr} > \text{ArCl}$.

а. Каталитический метод

Эффективный вариант кросс-сочетания в присутствии комбинированного Pd–Cu-катализатора применяют для введения ацетиленовых заместителей в бензольные кольца галогенпроизводных 9,10-антра- и 1,4-нафтохинонов. Реакцию обычно проводят в избытке амина (Et_3N или Et_2NH), выполняющего роль растворителя и основания, в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и CuI при повышенной температуре.^{13–15} Иногда амин используют в сочетании с инертным растворителем¹⁶ или заменяют его неорганическим основанием (например, K_2CO_3) в пиридине, ДМФА или диоксане.^{10,17,18} Применение иодпроизводных хинонов предпочтительнее, однако в синтезе длинноцепочечных ацетиленовых производных функциональнозамещенных антрахинонов (компонентов окрашенных жидкокристаллических композиций) с успехом были применены и менее дорогостоящие бромиды.¹⁶ Атом хлора в бензольных кольцах хинонов мало активен.^{10,15}

В таких каталитических системах осуществлен синтез ряда ацетиленовых производных 1 из моно- и полииод-(бром)антрахинонов 2. Выходы продуктов обычно составляли 70–90%, продолжительность реакции 0.5–3 ч.



$\text{X} = \text{I}, \text{Br}; n = 1, 2; \text{Y} = \text{H}, \text{NH}_2, \text{NHMe}, \text{Cl}, \text{OCOPh}$;

$\text{R} = \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{C}_7\text{H}_{15}, \text{CMe}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}, \text{Ph}$;

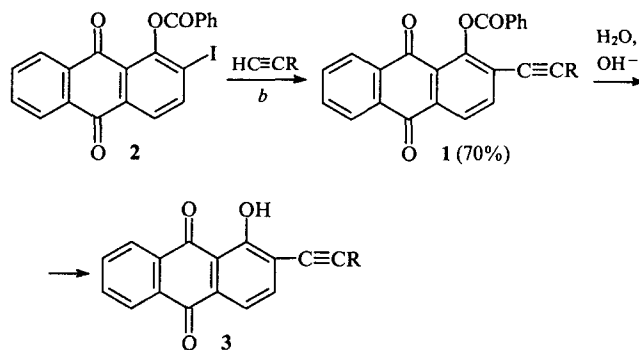
a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2 - \text{CuI}, \text{Et}_3\text{N}$ или Bu_3N ; 50–90°C;

b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2 - \text{CuI}, \text{K}_2\text{CO}_3$; Py или DMF, или диоксан; 50–90°C.

В обеих системах (a) и (b) активность 2-иодизомеров соизмерима с активностью 1-иодантрахинонов.^{10,14} Однако присутствие объемного заместителя в положении 2 последних замедляет реакцию, вероятно, из-за пространственных факторов,¹⁹ препятствующих образованию органопалладиевых комплексов. Так, метиловый эфир 1-иодантрахинон-2-карбоновой кислоты, в отличие от 1-иодантрахинона, реагирует с терминальными ацетиленами медленно, неоднозначно и с сильным осмолением.

Рассматриваемый вариант кросс-сочетания галогенантрахинонов с ацетиленами почти не имеет ограничений по природе и расположению функциональных заместителей в исходном соединении. Однако если в соседнем положении к атому галогена в хиноне находится гидроксильная группа, реакция завершается внутримолекулярной циклизацией первичного продукта конденсации — гидроксиацетилена (см. раздел III.3.a). Была использована стандартная методика защиты гидроксильной группы.¹⁷ Бензоилоксипроизводное 2 ($\text{X} = 2\text{-I}, \text{Y} = 1\text{-OCOPh}$) в присутствии слабого нуклеофильного основания — K_2CO_3 — в пиридине образует алки-

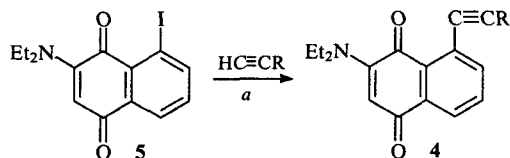
нил(бензоилокси)хиноны,¹⁷ последующий щелочной гидролиз приводит к соединениям 3.



$\text{R} = \text{CMe}_2\text{OH}, \text{Ph}$;

b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2 - \text{CuI}, \text{K}_2\text{CO}_3$, Py; 50–90°C.

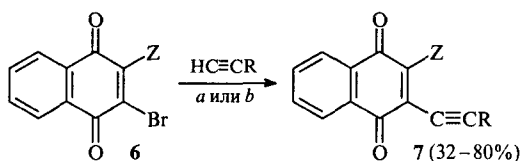
Кросс-сочетание галогенпроизводных 1,4-нафтохинона с ацетиленами осложнено повышенной электрофильностью хиноидного кольца. Блокирование этого кольца достигается введением в него сильного электронодонорного заместителя. Эффективность такой защиты продемонстрирована на примере получения соединений 4 из 3-диэтиламино-5-иод-1,4-нафтохинона 5.¹³



$\text{R} = \text{CMe}_2\text{OH}, \text{Ph}$;

a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2 - \text{CuI}, \text{Et}_3\text{N}$ или Et_2NH ; 50–90°C.

Каталитический способ кросс-сочетания также применяют для введения ацетиленовых заместителей в хиноидное кольцо производных 1,4-нафтохинонов 6 с выходом к соединениям 7.²⁰ В данном случае молекулу стабилизирует функциональная группа, находящаяся в хиноидном кольце и обладающая сильным положительным мезомерным эффектом.



$\text{Z} = \text{NMe}_2, \text{N}(\text{CH}_2)_3, \text{N}(\text{CH}_2)_4, \text{OEt}$;

$\text{R} = \text{C}_8\text{H}_{17}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{OMe}, \text{CH}_2\text{OAc}, \text{CH}_2\text{OPh}, \text{CMe}_2\text{OH},$

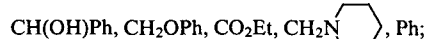
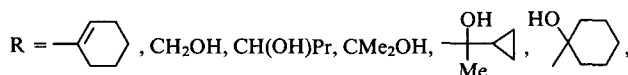
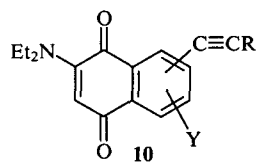
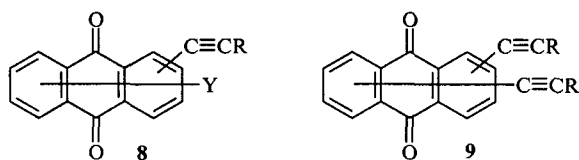
$\text{CMe}_2\text{OMe}, \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}, \text{Ph}$;

a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2 - \text{CuI}, \text{Et}_3\text{N}$ или Et_2NH ; 50–90°C;

b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2 - \text{CuI}, \text{K}_2\text{CO}_3$; Py или DMF; 50–90°C.

Кросс-сочетание с ацетиленами хинонов, содержащих атомы галогена в бензольных кольцах, значительно интенсифицируется в водно-органической среде (смеси вода–диоксан или вода–пиридин) в присутствии тех же Pd- и Cu-катализаторов и неорганического основания ($\text{Na}_2\text{CO}_3, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{NaHCO}_3, \text{AcONa}$).^{14–18,21–31} Продолжительность реакции на порядок ниже, чем в безводных средах, и составляет, как правило, 5–30 мин при 70–90°C. Данный способ был использован в синтезе многих ацетиленовых производных хинонов 8–10 (выходы 48–98%). С его помощью удается осуществить сочетание галогенхинонов с

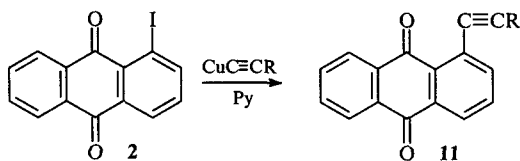
лабильными ацетиленами, например этилпропиолатом,^{25, 26} попытки конденсации которого с арилидидами в безводных средах в обычных условиях были безуспешны.³²



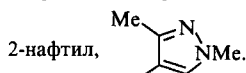
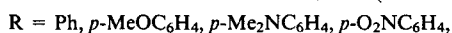
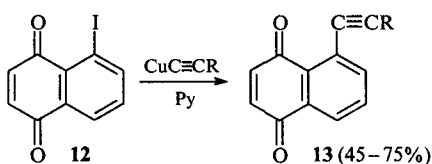
Высокая скорость процесса в водно-органической системе позволяет получать лабильные алкинилхиноны с достаточно высокими выходами.

6. Ацетиленидный метод

Кросс-сочетание хинонов с ацетилендами меди в отсутствие палладиевых комплексов применяют для введения ацетиленовых заместителей только в бензольные кольца хинонов. Благодаря влиянию электроноакцепторных карбонильных групп, сопряженных с бензольным кольцом, атомы галогена в последнем имеют достаточно высокую нуклеофугность и могут быть замещены на ацетиленовые группы в сравнительно мягких условиях (невысокие температура и нуклеофильность среды, отсутствие сильного основания). Для сравнения, 1-иоднафталин реагирует с фенилацетиленом Cu(I) в пиридине при 115°C в течение 10 ч.³³ Реакция же 1-иодантрахинона 2 (X = 1-I, Y = H) с этим соединением завершается за 1.5 ч при 90°C,¹⁰ а с бутилацетиленом — за 40 мин при 60°C, при этом образуются алкинилантрахиноны 11.²³

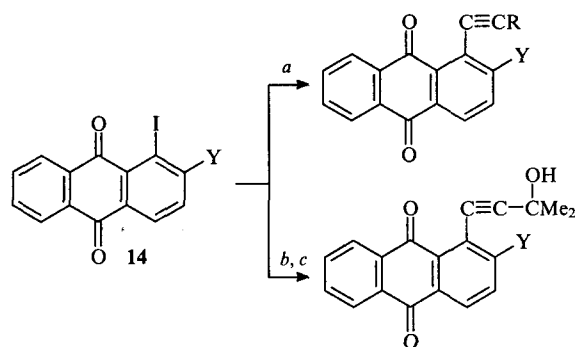


В этих условиях в реакцию с ацетилендами меди можно вводить и галогеннафтохиноны с незамещенным хиноидным кольцом. Так, 5-иод-1,4-нафтохинон 12 реагирует с арил- и гетарилацетилендами Cu(I) в пиридине при 50–80°C в течение 5–25 мин с образованием соответствующих продуктов 13.³⁴

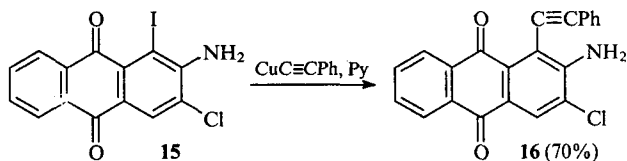


Атом иода в β-положении бензольного кольца хинона замещается при действии ацетиленов Cu(I) труднее, чем в α-положении.¹⁰ Продолжительность реакции 2-иодантрахинона с фенилацетиленом Cu(I) в ~20 раз больше, чем 1-иодантрахинона.

Функциональнозамещенные иодхиноны, как правило, легко конденсируются с ацетилендами, при этом электроноакцепторные заместители ускоряют реакцию.^{10, 17–19, 23, 24, 35–37} 1-Иодантрахиноны 14 с объемными заместителями в положении 2, препятствующими Pd-катализируемой конденсации, реагируют без осложнений как с самими ацетилендами Cu(I), так и с терминальными ацетиленами в присутствии соли Cu(I) и K₂CO₃.^{19, 23, 30, 35, 37} Каталитический способ может быть применен в тех случаях, когда терминальный ацетилен не образует устойчивого в твердом виде ацетиленда.

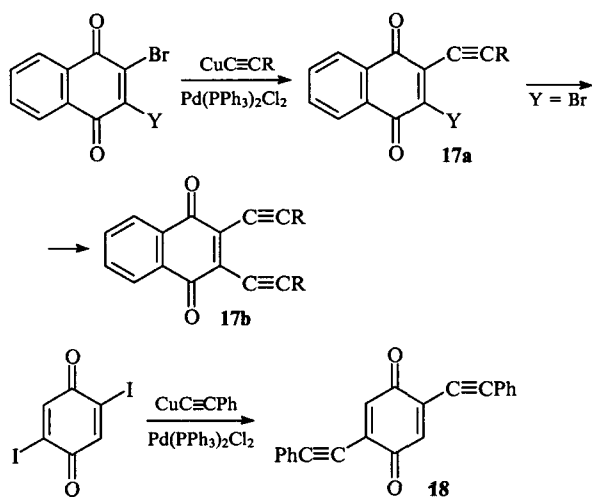


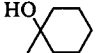
Конденсация при содействии меди вицинальных гидроксигалогенхинонов в разных условиях завершается внутримолекулярной циклизацией с образованием фуранового кольца (см. раздел III.3.a).^{38, 39} В отличие от этого процесса конденсация *виц*-амино(иод)антрахинонов с ацетиленом Cu(I) может быть остановлена на стадии получения ацетиленового производного аминоантрахинона, которое в присутствии избытка ацетиленда в более жестких условиях подвергается циклизации в соответствующий нафтоиндолдион (см. раздел III.2.a).¹⁸ Так, 2-амино-1-иод-3-хлорантрахинон (15) с фенилацетиленом Cu(I) в пиридине при 20°C в течение 30 мин образует 2-амино-1-фенилэтил-3-хлорантрахинон (16).



виц-Аминогруппа облегчает замещение атома галогена под действием ацетиленов Cu(I): 1-амино-2-иодантрахинон реагирует с фенилацетиленом Cu(I) в пиридине при 80°C в течение 2.5 ч¹⁸ (для 2-иодантрахинона — 26 ч при 90°C).¹⁰

Взаимодействие хинонов, содержащих атомы галогена в хиноидном кольце, с ацетилендами Cu(I) в приемлемо мягких условиях протекает только в присутствии Pd-катализатора.⁴⁰ Реакцию проводят в смеси ДМСО и CHCl₃ при 20–50°C. В конденсацию можно вводить как сами ацетилены Cu(I), так и полученные *in situ* из терминального ацетилена, CuI и Et₃N. Второй способ применяется в случае, когда невозможно выделение стабильных ацетиленов в твердом виде. Выходы алкинилхинонов 17, 18 колеблются в пределах 35–84%.



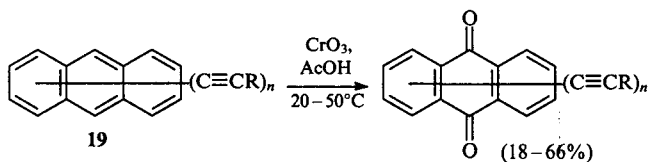
R = CMe₂OH, CMe₂OMe, , Ph, *p*-MeOC₆H₄, *p*-O₂NC₆H₄;

Y = H, Br, NHAc, N(Ac)Ph, OEt.

2. Окисление алкиниларенов

Окисление ароматических соединений является одним из наиболее общих методов синтеза хинонов.^{1-3,41} Устойчивость тройной связи к действию некоторых реагентов, способных окислять арены в хиноны, позволяет использовать алкиниларены для получения алкинилхинонов.

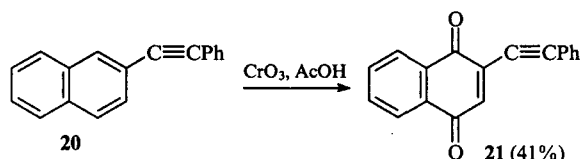
Антрацены **19**, содержащие ацетиленовые заместители в боковых циклах, легко окисляются CrO₃ в 80%-ной AcOH с сохранением тройных связей.^{5,7,29} Этот способ дает возможность получать 9,10-антрахиноны с различным набором ацетиленовых заместителей.



R = H, CH₂N , C(OMe)₂, C(OMe)₂Ph, *p*-MeOC₆H₄, *p*-O₂NC₆H₄, Ph; n = 1, 2.

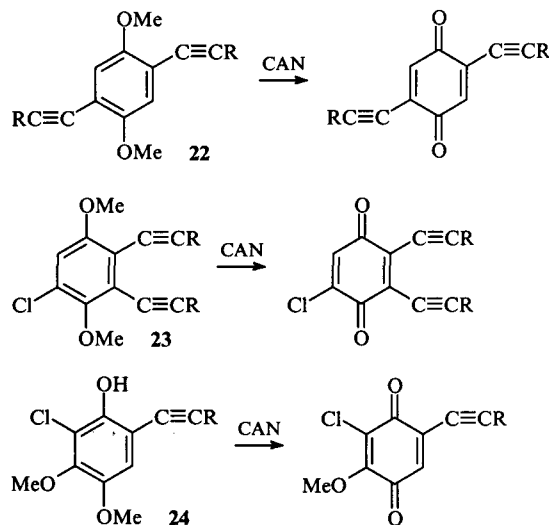
Продолжительность окисления зависит от концентрации субстрата и температуры реакции и изменяется в широком интервале (5–240 мин). Окисление 1,8-диалкинилантраценов в этих условиях оказалось чувствительным к природе заместителя при тройной связи. Так, попытка окислить сам 1,8-диэтинилантрацен была безуспешной, в то время как 1,8-бис(фенилэтинил)антрацен окисляется при 60°C в течение 6 мин с образованием соответствующего антрахинона (выход 31.5%).⁷

2-Фенилэтинилнафталин (**20**), не имеющий других заместителей в ароматическом ядре, также окисляется CrO₃ в 80%-ной AcOH, причем действие окислителя направлено на замещенное кольцо и реакция приводит к 2-фенилэтинил-1,4-нафтохинону (**21**).⁵



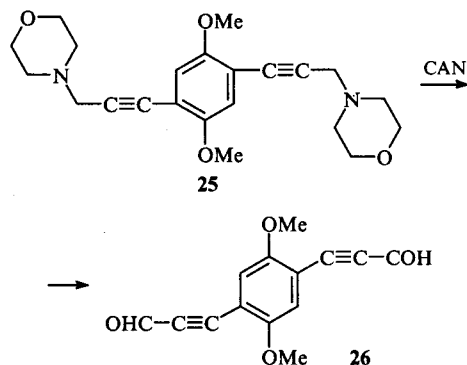
Ароматические соединения, содержащие в *para*-положении две OR-группы (R = H и/или Me), легко окисляются в

хиноны солями Ce(IV).¹ Этот окислитель не затрагивает тройную связь и применяется в синтезе различных (моно- и полиядерных) хинонов с ацетиленовыми заместителями в бензольном или хиноидном кольце.^{5,8} Так, ацетиленовые производные 1,4-диметокси- и 1-гидрокси-4-метоксибензолов **22–24** были окислены в соответствующие 1,4-бензохиноны церийаммонийнитратом (CAN) в водном MeCN или ТГФ при комнатной температуре.^{5,8,42}



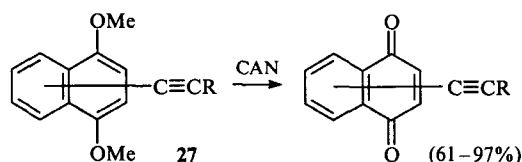
R = Bu, CMe₂OH, CH₂OCH₂Ph, Ph, *p*-MeOC₆H₄.

Эта реакция имеет ряд ограничений. Окисление протекает удовлетворительно, если при тройной связи находятся электронодонорные или слабые электроноакцепторные группы (выходы 40–89%). Сильные электроноакцепторные группы — *p*-O₂NC₆H₄ или PhCO — препятствуют реакции.⁸ Если субстрат (например, 2,5-бис(2-пиридилэтинил)-1,4-диметоксибензол) образует с реагентом комплексную нерастворимую соль, он также не окисляется. Присутствие в боковой цепи легко окисляющихся церием(IV) функциональных групп может привести к другим продуктам окисления. Так, 2,5-бис(3-морфолинопроп-1-инил)-1,4-диметоксибензол (**25**) при окислении CAN дает не хинон, а непредельный диальдегид **26** (выход 46.5%).



Причиной неудачи при получении некоторых алкинилхинонов также может быть их лабильность. Так, была безуспешной попытка синтеза 2,5-диэтинил-1,4-бензохинона из 1,4-диметокси-2,5-диэтинилбензола.⁸

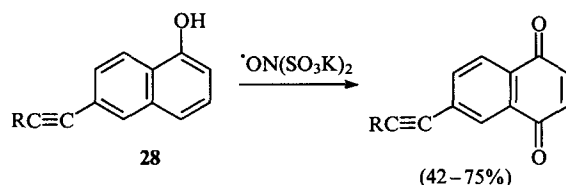
При окислении церийаммонийнитратом ацетиленовых производных 1,4-диметоксинафталина **27** в зависимости от строения исходного соединения образуются 1,4-нафтохиноны, содержащие заместитель с тройной связью в хиноидном или бензольном кольце. Этим способом были синтезированы 2-, 5- и 6-алкинил-1,4-нафтохиноны.^{5,8,13,43}



R = H, Ph.

Для окисления гидрохинонов и их эфиров в хиноны иногда применяют соли Ag. Описано⁴⁴ окисление 2-гидроксиметил-3-(3-метилбут-3-ен-1-инил)гидрохинона — метаболита природного антибиотика фрустулозина — карбонатом серебра, нанесенным на целит, в бензоле.

Специфичным окислителем, позволяющим превращать ароматические амины и фенолы в хиноны в мягких условиях, является нитрозодисульфат калия — соль Фреми.⁴⁵ Эта соль была применена для окисления 1-нафтолов **28** с ацетиленовыми заместителями в положении 6.⁴³ Реакцию проводили при 20°C в водно-метанольном растворе KН₂РO₄.

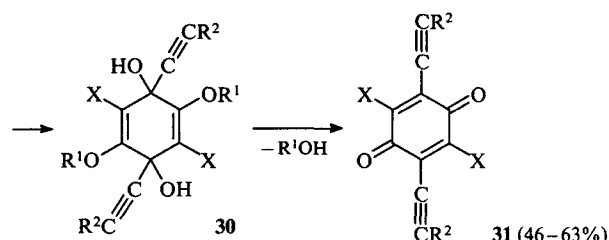
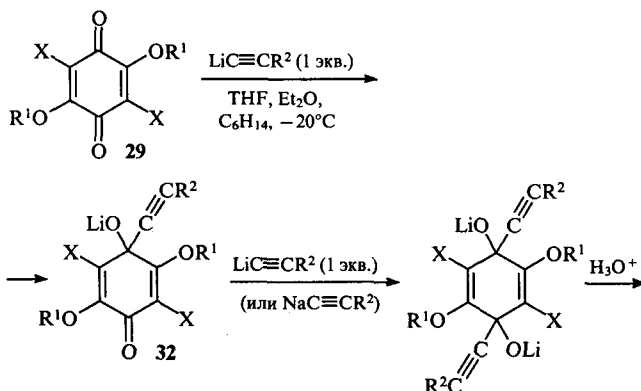


R = H, СМ₂ОН, Ph.

В целом окисление ароматических ацетиленовых производных как метод синтеза алкинилхинонов изучен пока недостаточно, но нет сомнений, что область его применения может быть существенно расширена.

3. Синтез ацетиленовых производных *пара*- и *орто*-бензохинона из диалкоксибензохинонов

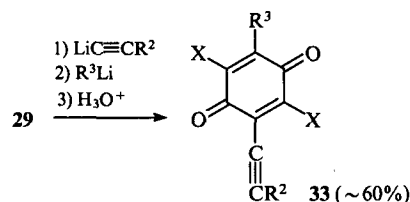
Мур и соавт.^{4,6,9,42} предложили оригинальный метод получения алкинилбензохинонов из диалкоксипроизводных **29**. Синтез включает присоединение ацетиленидов лития по карбонильным группам исходного хинона и последующий кислотный гидролиз виниловых эфиров образующегося гликоля **30**, сопровождающийся дегидратацией. В некоторых случаях на второй стадии используют (CF₃CO)₂O в присутствии конц. H₂SO₄. В результате этих превращений хиноидная структура кольца, первоначально нарушенная введением ацетиленовых заместителей, восстанавливается. Эта методология может быть проиллюстрирована схемой синтеза 2,5-диалкинил-1,4-бензохинонов **31** из 2,5-диалкокси-1,4-бензохинонов **29**.^{4,6}



X = H, Cl; R¹ = Me, Et; R² = CH₂OMe, CH₂OBn, CH₂OTHP (THP — тетрагидропиранил), CH₂Bn, Ph, *o*-MeC₆H₄, MeC=CH₂, SiMe₃.

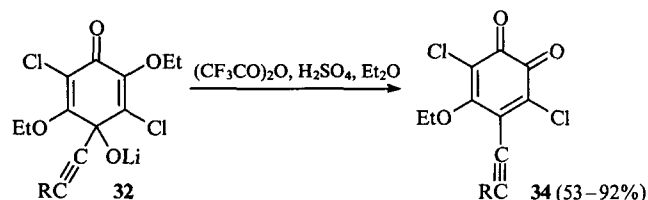
Алкилирование соединений **29** некоторыми ацетиленидами лития, имеющими достаточно объемные заместители, останавливается на стадии образования моноаддукта **32** или далее протекает чрезвычайно медленно.^{42,46} В последнем случае на второй стадии алкилирования используют вместо литиевого натриевый ацетиленид, поскольку ацетилениды натрия менее самоассоциированы и потому более реакционноспособны.⁴²

Если реакцию остановить на стадии образования моноаддукта **32** и ввести в реакционную смесь эквивалент алкил- или ариллития, то ацетиленовый моноаддукт превратится в несимметричный диаддукт. Гидролиз и дегидратация последнего приводит к моноацетиленовым *п*-бензохинонам **33**.



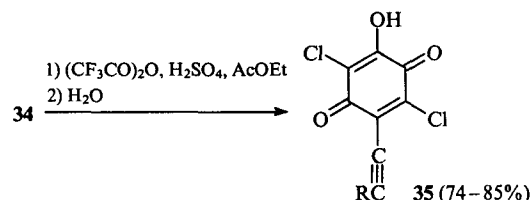
R² = CH₂OBn, CH₂OTHP, (CH₂)₃OTHP, Ph; R³ = Me, Ph.

Моноаддукты **32** могут также служить предшественниками ацетиленовых производных *орто*-бензохинона **34**.⁴² В этих случаях на второй стадии используют смесь (CF₃CO)₂O — H₂SO₄.



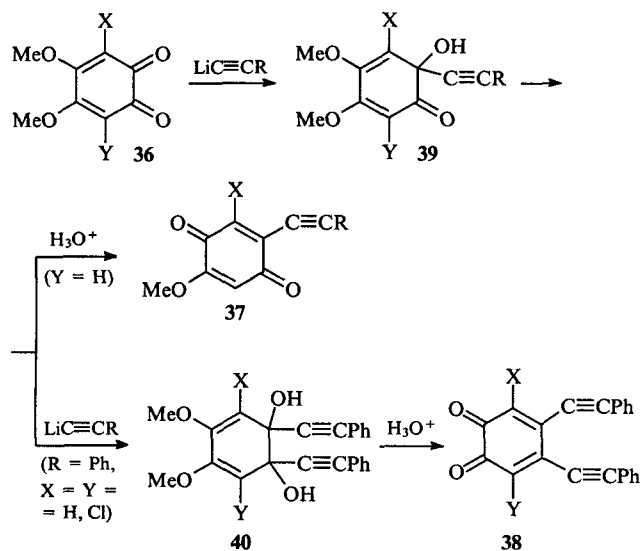
R = H, Bu, CH₂OTHP, (CH₂)₄C≡CH, (CH₂)₂Ph, MeC=CH₂, CH=CHPh, CO₂Et, Ph, *o*-MeOC₆H₄, α-C₁₀H₇, SiMe₃.

Некоторые из синтезированных 4-алкокси-5-алкинил-1,2-бензохинонов **34** в более жестких условиях могут далее гидролизаться в 2-гидрокси-5-алкинил-1,4-бензохиноны **35**.⁴²



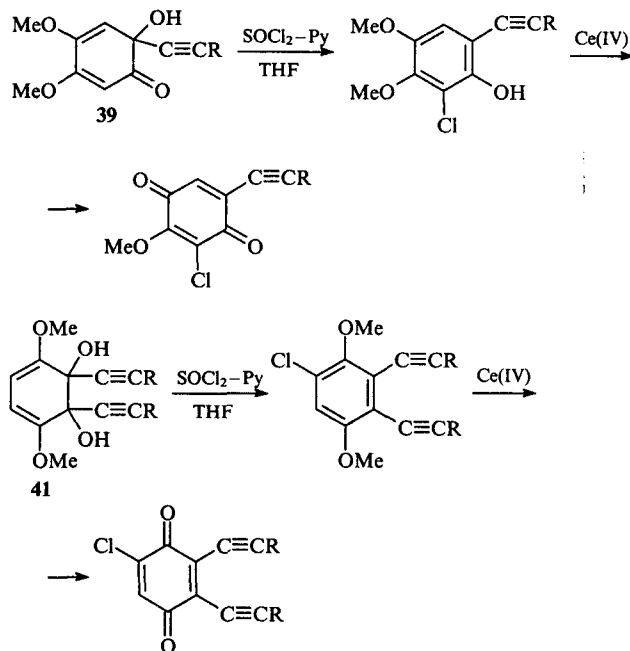
R = H, Bu, (CH₂)₄C≡CH, MeC=CH₂, CO₂Et.

Метод, разработанный Муром и соавт., позволяет из 4,5-диалкокси-1,2-бензохинонов **36** получать 5-алкинил-2-алкокси-1,4-бензохиноны **37** и 4,5-диалкинил-1,2-бензохиноны **38** через моно-(**39**) и диаддукты **40** соответственно (выходы продуктов 41–90%).^{9,42}



X = H, Cl, Br; Y = H, Cl; R = H, Pr, Bu, CH_2NEt_2 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$, $\text{MeC}\equiv\text{CH}_2$, $(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{CH}$, CO_2Et , Ph, OEt.

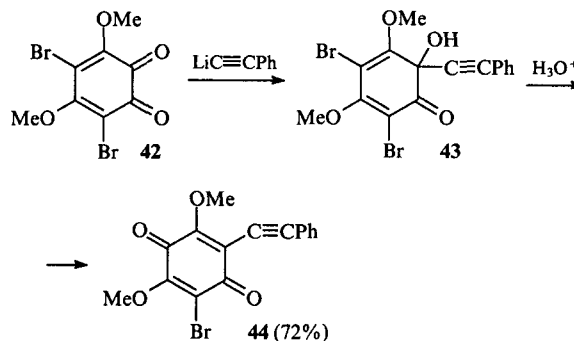
Интересно заметить, что моноаддукты **39** (X = Y = H) и диаддукт **41** под действием SOCl_2 в ТГФ в присутствии пиридина легко превращаются в соответствующие ацетиленовые производные алкоксизамещенных хлорбензолов,⁴² которые, в свою очередь, могут служить предшественниками моно- или диалкинил-1,4-бензохинонов (см. раздел II.2).



R = Bu, CH_2OBn , Ph.

При взаимодействии 4,6-дибром-3,5-диметокси-1,2-бензохинона **42** с фенилацетиленом лития последний атакует карбонильную группу в положении 2.⁴² Образовавшийся моноаддукт **43** неустойчив и легко гидролизуеться при обработке. Эта реакция протекает без затрагивания метоксигрупп

и приводит к 2-бром-3,5-диметокси-6-фенилэтинил-1,4-бензохинону **44**.



Перенесение рассмотренной методологии синтеза ацетиленовых производных *n*- и *o*-бензохинонов на производные нафтохинона, по-видимому, невозможно. Авторы работы⁴⁷ предприняли попытку синтезировать 1,4-дигидро-2,3-диметокси-1,4-ди(фенилэтинил)нафталин-1,4-диол присоединением двух молей фенилацетиленида лития к 2,3-диметокси-1,4-нафтохинону с последующей восстановительной ароматизацией диаддукта; однако в реакции образуется смесь других продуктов.

4. Прочие методы

До разработки рассмотренных выше общих методов синтеза ацетиленовых производных хинонов отдельные соединения этого класса получали способами, применимыми лишь для конкретных случаев. Так, бис(антрахинон-2-ил)ацетилен получали восстановительным сочетанием 2-трибромметилантрахинона под действием металлической меди в кипящем нитробензоле⁴⁸ либо термической конденсацией 2-дибромметилантрахинона с последующим дегалогенированием образующегося замещенного дибромэтилена в кипящем диэтиланилине или феноле в присутствии K_2CO_3 .⁴⁹ Присоединение хлора к 1-(антрахинон-2-ил)-2-(2,4-динитрофенил)этилену и затем дегидрогалогенирование аддукта было использовано для синтеза 2-(2,4-динитрофенилэтинил)антрахинона.⁵⁰ Изучалось дегидрохлорирование группы функциональнзамещенных (2-хлор-2-пропен-1-ил)антрахинонов.^{51, 52} Показано, что в зависимости от строения исходного соединения хлорпропенильный заместитель может превращаться в пропинильный, пропидиенильный и 2-оксопропинильный. Если в субстрате присутствуют два хлорпропенильных заместителя, то по меньшей мере один из них превращается в пропинильный. Ряд 2-(арилэтинил)антрахинонов синтезирован по реакции Виттига.⁵³ Описана кислотно-катализируемая дегидратация 1,2,3,4-тетрагидро-1,3,5,8-тетрагидрокси-3-алкинилантрахинонов, в которых ацетиленовая группа непосредственно не связана ни с хиноидным, ни с ароматическими кольцами, в 6-алкинил-1,4-дигидроксиантрахиноны.^{54, 55}

III. Химические свойства

1. Реакции с аминами

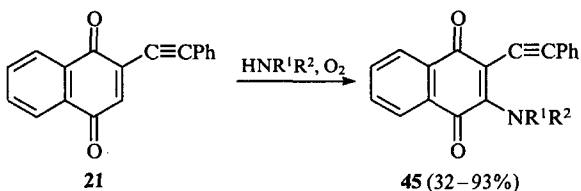
В ацетиленовых производных хинонов тройная связь вследствие сопряжения с карбонильными группами, расположенными в плоскости циклического остова молекулы, имеет повышенную электрофильность. Подобно другим соединениям с активированной тройной связью, они способны присоединять *N*-нуклеофилы, например амины.

а. Хиноны с ацетиленовыми заместителями в хиноидном кольце

Хиноны, содержащие ацетиленовые заместители в хиноидном кольце, представляют собой винилологи ацетиленовых кетонов.

Для 2-алкинил-1,4-нафтохинонов возможны две конкурентные реакции с аминами: присоединение по тройной связи и окислительное замещение атома водорода в положении 3. Последняя представляет собой 1,4-присоединение амина к кетовинильной группировке хинона по типу реакции Михаэля с последующим окислением получающегося 1,4-дигидроксинафталина.¹

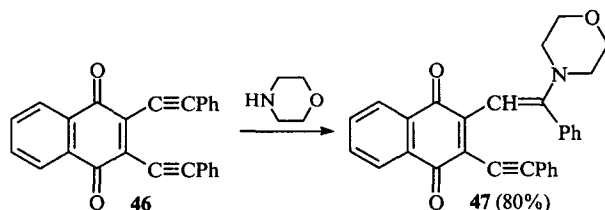
Однако из этих двух возможных направлений реакции реализуется лишь окислительное аминирование.⁵⁶ Так, 2-фенилэтинил-1,4-нафтохинон **21** реагирует с первичными и вторичными аминами, а также с NH_3 при комнатной температуре с образованием 2-амино-3-фенилэтинил-1,4-нафтохинонов **45**. Обычно в качестве растворителя используют диоксан, водный диоксан, эфир или избыток амина. Добавка $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ катализирует окисление гидрохинонового интермедиата.



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}; \text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}, (\text{CH}_2)_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{Ph}, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}, \text{CH}_2\text{CO}_2^-, \text{Ph}; \text{R}^1 - \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-, -(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-.$

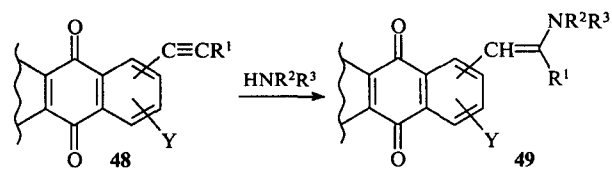
Если в положении 3 хиноидного кольца 2-алкинил-1,4-нафтохинона находится электроноакцепторный заместитель, амин присоединяется по тройной связи. Введение электронодонорной группы (например, аминогруппы) приводит к дезактивации соседней тройной связи, однако ее ацилирование восстанавливает способность ацетиленового заместителя присоединять амины.⁵⁶

В отличие от монозамещенного 2-фенилэтинил-1,4-нафтохинона, 2,3-бис(фенилэтинил)-1,4-нафтохинон (**46**) легко присоединяет 1 экв. морфолина (20°C, 15 мин).⁵⁶ В образующемся моноаддукте **47** электрофильность тройной связи снижена, и присоединение второй молекулы амина не происходит.



б. Хиноны с ацетиленовым заместителем в бензольном кольце

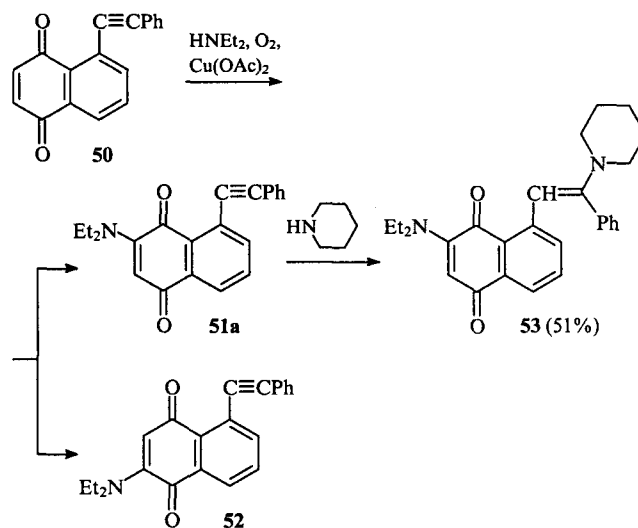
Антрахиноны и нафтохиноны **48**, содержащие ацетиленовый заместитель в бензольном кольце, присоединяют вторичные амины по тройной связи при 20–105°C в диоксане или в избытке амина с образованием аддуктов **49** (выходы 50–95%).^{13, 15, 19, 22, 29, 57}



$\text{Y} = \text{H}, \text{Cl}, \text{NH}_2, \text{NO}_2, \text{CO}_2\text{Me}; \text{R}^1 = \text{H}, \text{CMe}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}, \text{Ph}, \text{CH}_2\text{OPh}; \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Et}, \text{Bu}; \text{R}^2 - \text{R}^3 = -(\text{CH}_2)_4-, -(\text{CH}_2)_5-, -(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-.$

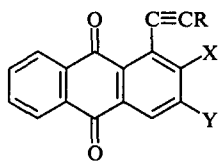
С помощью спектроскопии ЯМР ^1H установлено, что во всех случаях образуется только один геометрический изомер, который для этилхинонов ($\text{R}^1 = \text{H}$) имеет *транс*-конфигурацию.

Нафтохиноны, не имеющие заместителей в хиноидном кольце, подвергаются окислительному аминированию по одному из его положений. Так, 5-фенилэтинил-1,4-нафтохион **50** в избытке амина в присутствии катализатора — $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ — и при барботировании воздухом при 20°C дает смесь 3- (**51a**) и 2-аминопроизводных (**52**) в соотношении ~2:1 (выход 54.5%).¹³ В изомере **51a** тройная связь сохраняет способность присоединять амины, однако он образует аддукт **53** с пиперидином в более жестких условиях (при 80°C в течение 10 ч).

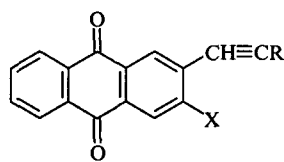


Активность хинонов, содержащих ацетиленовый заместитель в бензольном кольце, зависит от природы этого заместителя, его положения и присутствия в ядре других функциональных групп. Ацетиленовый заместитель в α -положении бензольного кольца активнее заместителя в β -положении. В обоих случаях наиболее реакционноспособны этилильные производные. Так, время реакции 1-этинил- (**54a**) и 2-этинилантрахинонов (**55a**) с пирролидином при 20°C составляет 15 мин и 12 ч.¹⁵ Реакция 3-диэтиламино-5-этинил- (**51b**) и -5-фенилэтинил-1,4-нафтохинона **51a** с пиперидином длится 1 ч при 20°C и 10 ч при 80°C соответственно,¹³ а присоединение пиперидина к 2-фенилэтинилантрахинону **55b** при 80°C происходит лишь за 48 ч.¹⁵ Ацетиленовый заместитель и атом галогена, находящиеся в одном кольце, взаимно активируют друг друга. При переходе от 1-фенилэтинилантрахинона (**54b**) к его 2- и 3-хлорзамещенным производным (соединения **54c,d**) продолжительность реакции с пиперидином сокращается с 4 ч до 8 и 20 мин соответственно (80°C).¹⁵ При этом время конку-

рентной реакции — замещения галогена в 1-хлорантрахиноне **2** ($X = 1\text{-Cl}$, $Y = \text{H}$) на пиперидиновую группу — уменьшается с введением фенилэтинильного заместителя в положения **2** и **4** с 1.5 ч до 12 и 20 мин соответственно (80°C). В 2-фенилэтинил-3-хлорантрахиноне (**55c**) присоединение пиперидина и замещение им атома хлора протекают с близкими скоростями. Продукты замещения и присоединения (соотношение 4:3, суммарный выход 79%) далее с амином в реакцию не вступают.



54a-d

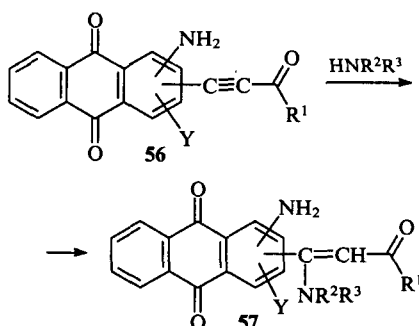


55a-c

54	R	X	Y
a	H	H	H
b	Ph	H	H
c	Ph	Cl	H
d	Ph	H	Cl

55	R	X
a	H	H
b	Ph	H
c	Ph	Cl

В ацилэтинилантрахинонах тройная связь активирована и карбонильной группой заместителя, и ядром хинона. В *виц*-амино(ацилэтинил)антрахинонах **56** влияние первой является преобладающим, и присоединение амина происходит в β -положение к карбонильной группе.^{36,39,58} Выходы аддуктов **57** — 69 — 75%.



$Y = \text{H, Cl, NO}_2$; $R^1 = \text{Ph, Bu}^t$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{Bu, C}_6\text{H}_{17}$;
 $R^2 = R^3 = \text{Et}$; $R^2-R^3 = -(\text{CH}_2)_4-, -(\text{CH}_2)_5-, -(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$.

В отличие от кетонов **56**, этиловый эфир (1-аминоантрахинон-2-ил)пропиоловой кислоты (**58**) присоединяет амины с образованием двух продуктов: соответствующего β -аминоакрилата **59** (выходы 60–66%) и 1*H*-3-аминонафто[2,3-*h*]-хинолин-2,7,12-триона **60** (выходы 12–18%).^{25,26} Последние получаются, очевидно, в результате быстрой циклизации в условиях реакции региоизомерных α -аминоакрилатов **61** (схема 1).

Легкость внутримолекулярной циклизации α -аминоакрилатов типа **61**, а также получаемых β -аминоакрилатов (см. раздел III.4), по-видимому, дает основание приписать и тем, и другим аддуктам *E*-конфигурацию. Учитывая регионаправленность присоединения аминов к ацилэтинилантрахинонам и соотношение выходов линейных и циклических продуктов присоединения к аминоантрахинонилпропиолату **58**, можно расположить группы, активирующие тройную связь, в ряд: $\text{CO} > \text{CO}_2\text{Et} > 1\text{-аминоантрахинон-2-ил}$.

Необычно поведение в реакции с аминами вторичного ацетиленового спирта — 1-амино-2-(3-гидрокси-3-фенилпропил)антрахинона (**62**).²⁷ В реакции с первичными аминами спирт **62** преимущественно дегидрируется. Со вторичными аминами он также дает вместо ожидаемых енаминоспиртов **63** дегидроаддукты **64** — соединения, идентичные продуктам присоединения аминов к 2-бензоилэтинильному производному **65** (выходы до 76%). При нагревании с третичным амином (Et_3N) этот спирт параллельно претерпевает дегидрирование в ацетиленовый кетон **65** и изомеризацию в винил-кетон **66**. Механизм формального окисления спиртовой функции соединения **62** не вполне ясен (см.²⁷) (схема 2).

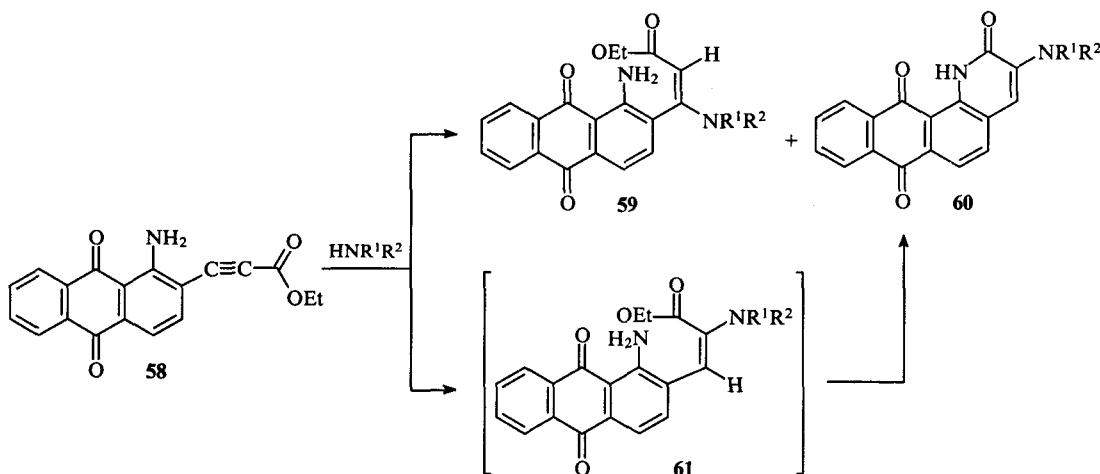
Активность аминов при нуклеофильном присоединении к алкинилантрахинонам в большой степени определяется их пространственным строением, а для однотипных в стерическом отношении аминов возрастает с ростом их основности.¹⁵

Аддукты алкинилхинонов и аминов являются полупродуктами для синтеза различных конденсированных гетероциклических хиноидных структур.

2. Реакции *виц*-амино(алкинил)хинонов с замыканием пиррольного кольца

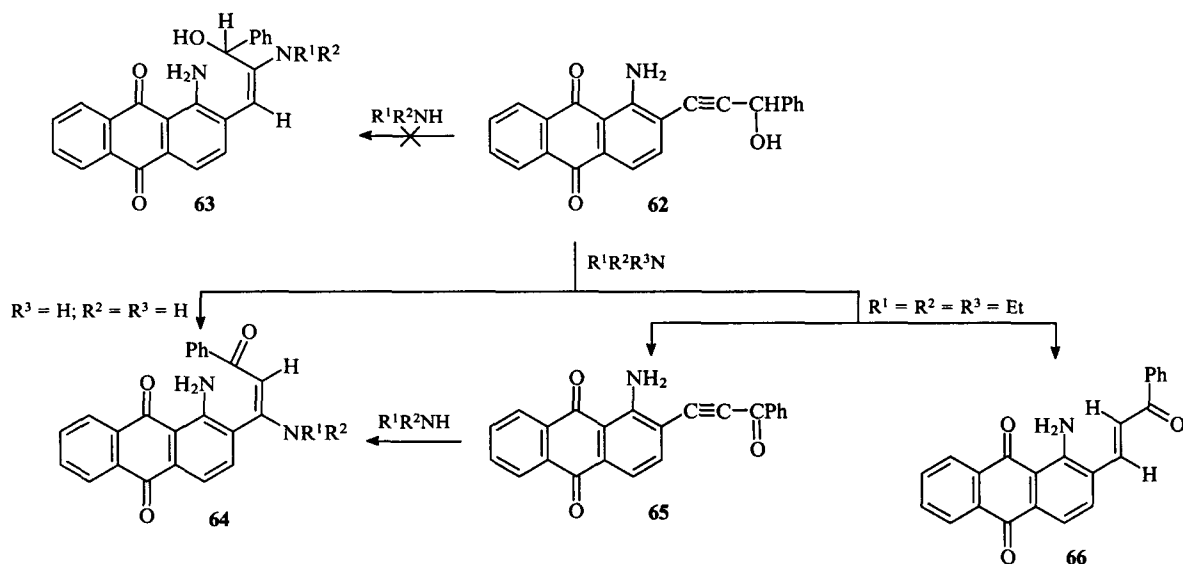
Известно, что арил- и гетарилацетилены, содержащие в *орто*-положении к ацетиленовому заместителю первичную или вторичную аминогруппу, в присутствии соединений Cu(I) , солей Pd(II) и других переходных металлов, оснований или, в отдельных случаях, минеральных кислот циклизуются

Схема 1



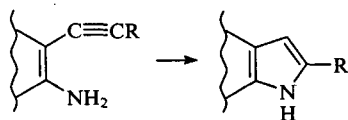
$R^1 = \text{H, R}^2 = \text{Bu}$; $R^1 = R^2 = \text{Et}$; $R^1-R^2 = -(\text{CH}_2)_5-$.

Схема 2



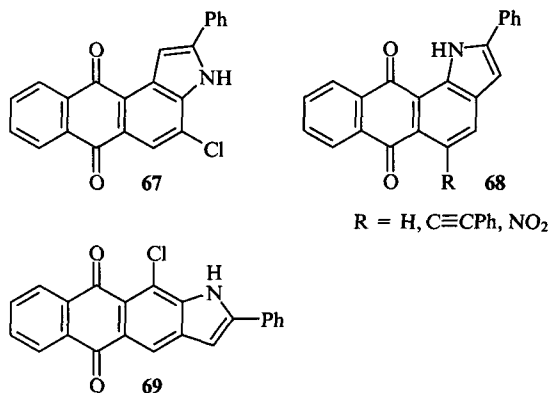
$R^1 = Bu; R^2 = R^3 = H; R^1 = R^2 = Et, R^3 = H; R^1 - R^2 = -(CH_2)_5-, R^3 = H; R^1 = R^2 = R^3 = Et.$

с образованием пиррольного цикла.⁵⁹⁻⁶⁵ Эта реакция была распространена на вициальные ацетиленовые производные аминохинонов.^{18, 21, 22, 29, 57, 66, 67}

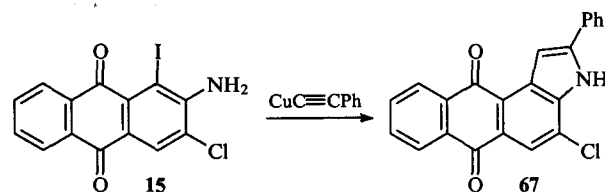


а. Каталитическая циклизация

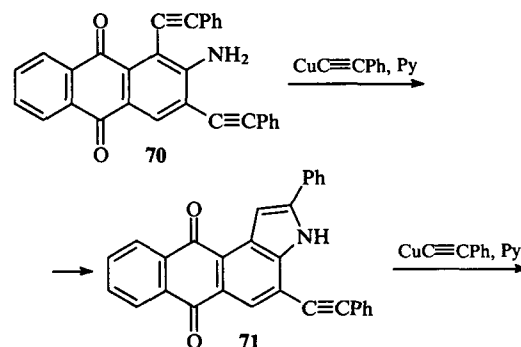
Первоначально возможность внутримолекулярной циклизации *виц*-амино(алкинил)хинонов представлялась проблематичной из-за пониженной нуклеофильности в них аминогруппы. Тем не менее оказалось, что такие соединения претерпевают внутримолекулярную циклизацию в присутствии ацетиленида меди или порошкообразной меди (но не галогенидов Cu(I)) в пиридине или в ДМФА при 80–153°C с образованием соответствующих нафтоиндолдионов **67–69** с различным сочленением пиррольного и антрахинонового колец (время реакции 0.5–7 ч; выходы 21–85%).^{18, 21, 67}

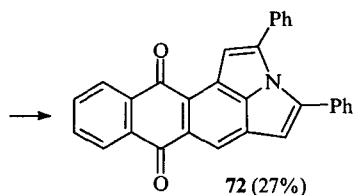


Нафтоиндол **67** получается также в одну стадию из *виц*-амино(иод)антрахинона **15** циклоконденсацией с $CuC\equiv CPh$ в аналогичных условиях.



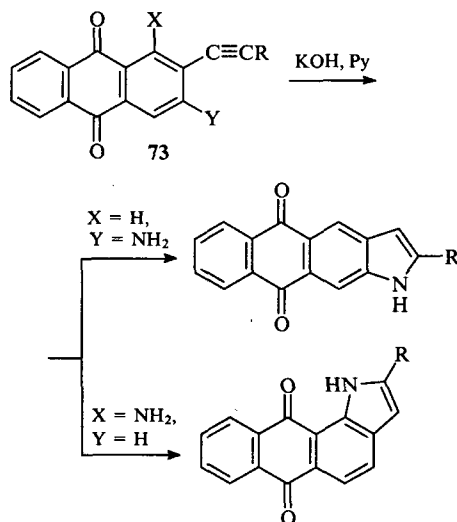
Как и при межмолекулярном присоединении аминов к алкинилантрахинонам, в этой каталитической внутримолекулярной реакции более активны 1-алкинилпроизводные. Так, в пиридине в присутствии $CuC\equiv CPh$ 2-амино-1-фенилэтинил-3-хлорантрахинон **16** циклизуется при 80°C в течение 1 ч в 2-фенилнафто[2,3-е]индол-4,9-дион (**67**) с выходом 82%, в то время как изомерный 2-амино-3-фенилэтинил-1-хлорантрахинон при 115°C через 2 ч образует 2-фенилнафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (**69**) с выходом лишь 25%. 2-Амино-1,3-ди(фенилэтинил)антрахинон (**70**) в аналогичных условиях (80°C, 20 мин) циклизуется с участием только ацетиленового заместителя в положении 1. Несмотря на меньшую активность ацетиленовой группы в положении 3 и на пониженную нуклеофильность NH-звена пиррольного кольца, в более жестких условиях возможна дальнейшая циклизация полученного продукта **71** в 2,3-дифенилнафто[2,3-*e*]пирроло[3,2,1-*hi*]индол-6,11-дион (**72**) (115°C, 45 ч).





Интересно также сравнить скорости циклизации производных 1-амино-2-фенилэтинилантахинонов в продукты **68**. Если незамещенный антрахинон ($R = H$) циклизуется в течение 4.5 ч при $115^\circ C$ ($CuC\equiv CPh$, пиридин), то его нитропроизводное ($R = NO_2$) реагирует при $80^\circ C$ менее чем за 1 ч (хотя нитрогруппа должна бы понижать нуклеофильность амина и таким образом замедлять реакцию).

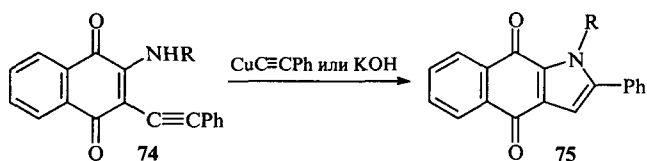
Было предположено, что *виц*-амино(алкинил)антрахиноны в отличие от *орто*-алкинилантранинов могут циклизироваться с предварительным депротонированием аминогруппы под действием оснований. Эффективным катализатором циклизации amino(алкинил)антрахинонов **73** является твердый KOH .^{18, 29}



$R = H, Ph; X = H, Y = NH_2; X = NH_2, Y = H$.

В этих условиях время циклизации 1-амино-2-фенилэтинилантахинона (**73**; $R = Ph, X = NH_2, Y = H$) при кипячении в пиридине составляет 15 мин, а выход продукта — 88% (для сравнения: при циклизации того же соединения в присутствии $CuC\equiv CPh$ время реакции — 4.5 ч, выход продукта — 57%). Выходы других нафтоиндолдионов 40–88%, продолжительность реакции 8–90 мин. *виц*-Амино(ацилэтинил)антрахиноны во избежание щелочного расщепления циклизуют, используя K_2CO_3 в ДМСО ($65-70^\circ C$, 10–20 мин).³⁹

Подобным образом циклизуются и amino(алкинил)-1,4-нафтохиноны **74**, содержащие ацетиленовый заместитель и вторичную аминогруппу в хиноидном кольце.⁶⁶ Реакцию проводят при $100-140^\circ C$ в пиридине, его смеси с диоксаном, ДМСО или мезитиле. Выходы бензо[*g*]индол-4,9-дионов (**75**) составляют 20–82%.

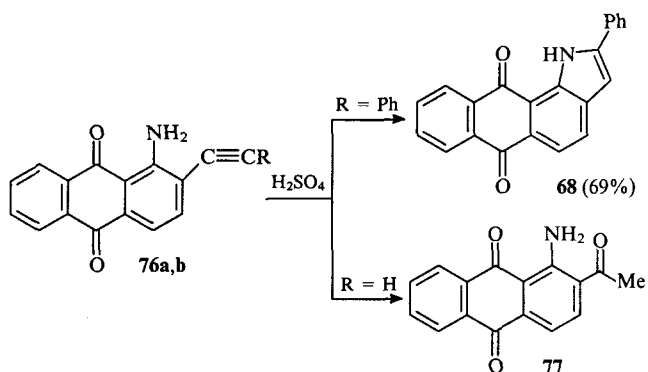


$R = Me, CH_2CH=CH_2, (CH_2)_2OH, (CH_2)_2OAc, CH_2Ph, Ac, Ph$.

Для объяснения особенностей циклизации amino(алкинил)хинонов гипотезы о предварительном депротонировании аминогруппы, очевидно, недостаточно. Появление заряда на нуклеофильном центре едва ли способно обеспечить его взаимодействие с пространственно удаленным β -углеродным атомом тройной связи.

В общем случае механизм внутримолекулярного присоединения аминогруппы по тройной связи при катализе соединениями металлов включает образование металл-ацетиленового π -комплекса и его циклизацию в смешанное металлоорганическое соединение (3-индолилпроизводное), легко гидролизующееся далее в соответствующий индол. Ковалентно связанная медь ацетиленида (или оксидов на поверхности порошка меди) способна к более сильному, чем в случае медных солей, дативным взаимодействиям в π -комплексах с тройной связью, а повышенная электрофильность тройной связи в хинонах эти взаимодействия дополнительно усиливает, благодаря чему π -комплекс становится достаточно прочным. В результате изменения в нем геометрии тройной связи реакционные центры (аминогруппа и β -углеродный атом ацетиленового заместителя) сближаются и взаимодействие между ними становится возможным. При депротонировании аминогруппы электрофильность сопряженной с ней тройной связи понижается и становится возможным образование π -комплекса даже с протоном, как, например, при применении в качестве катализатора KOH . Такое π -комплексобразование с сопровождающим его изменением геометрии ацетиленового заместителя, по-видимому, является необходимым условием замыкания гетероцикла.

Некоторые ацетиленовые производные aminoантрахинонов способны циклизироваться в нафтоиндолдионы в условиях кислотного катализа.^{18, 29} Возможность этой реакции определяется региональностью гидратации тройной связи. Действительно, если 1-амино-2-фенилэтинилантахинон (**76a**) циклизуется в конц. H_2SO_4 при $40^\circ C$ в течение 3 мин в замещенный нафтоиндолдион **68**, 1-амино-2-этинилантахинон **76b** дает лишь продукт гидратации — 1-амино-2-ацети-лантахинон (**77**).



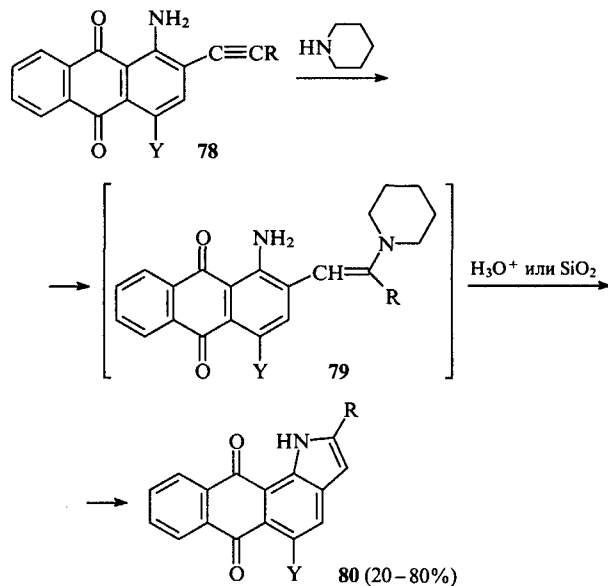
$R = Ph$ (a), H (b).

6. Циклизация через аддукты с аминами

Хиноны **78**, содержащие в бензольном кольце вицинальные первичную аминогруппу и ацетиленовый заместитель, способны присоединять вторичные амины по тройной связи. Образующиеся β -диалкиламиновинильные аддукты **79** благодаря изменению геометрии неопределенного заместителя (сближению его с соседней аминогруппой) легко подвергаются внутримолекулярной циклизации в присутствии минеральной кислоты или на SiO_2 .

Некоторые *виц*-амино(алкинил)антрахиноны (например, 1-амино-2-(3-гидроксиалк-1-инил)антрахиноны) превраща-

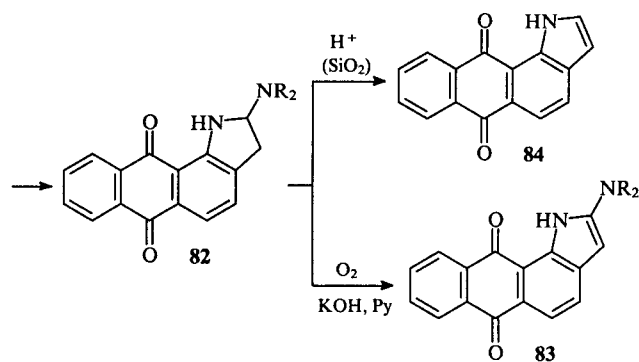
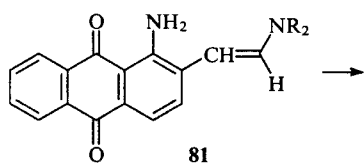
ются в нафтоиндолдионы уже при нагревании (80–105°C) в избытке вторичного амина в течение нескольких часов. При соединении амина к таким ацетиленам затруднено, а образующиеся аддукты неустойчивы и быстро циклизуются с отщеплением амина. Эта последовательность реакций лежит в основе простого препаративного способа аннелирования хинонов пиррольным кольцом.^{18, 22, 27, 29} Таким способом синтезирован ряд нафто[2,3-*g*]индол-6,11-дионов **80**.



R = H, CH₂OH, CH(OH)Pr, CMe₂OH, CH₂OPh, CH₂N₂O;
Y = H, NO₂.

Один из возможных маршрутов превращения диалкиламиновинильных производных 1-аминоантрахинона **81** в тетрациклический продукт включает их циклизацию в 2,3-дигидро-2-диалкиламинонафто[2,3-*g*]индол-6,11-дионы **82**. Образующиеся соединения лабильны и легко ароматизуются с отщеплением амина на силикагеле или под действием кислоты.⁵⁷ Особенно неустойчив диэтиламинопирролиновый интермедиат (R = Et): он уже в условиях получения отщепляет диэтиламин и превращается в незамещенный нафтоиндолдион.

Однако ароматизация пирролиновых интермедиатов **82** может осуществляться не только при элиминировании амина, но и при дегидрировании. Оказалось, что эти соединения ароматизуются с сохранением аминогруппы при 20°C в пиридине в присутствии KOH и кислорода воздуха (выходы ~60%). 2-Диэтиламинонафто[2,3-*g*]индол-6,11-дион **83** также удалось получить с небольшим выходом (22%) циклизацией 1-амино-2-диэтиламинovinилантрахинона **81** в тех же условиях; основным продуктом в этом случае был незамещенный нафтоиндолдион **84**.

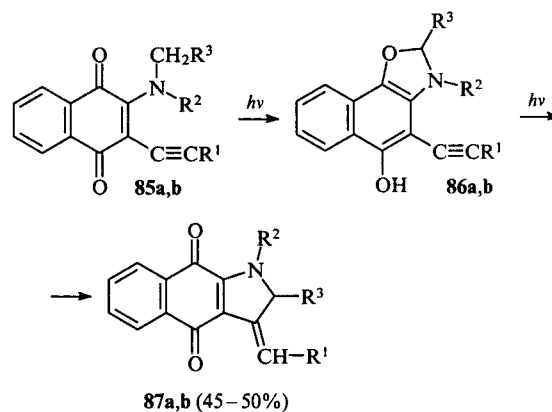


R–R = –(CH₂)₅–, –(CH₂)₂O(CH₂)₂–; R = Et.

Не исключена вероятность и другого маршрута циклизации аддуктов — гидролиза диалкиламиновинильного заместителя с последующим замыканием пиррольного кольца.

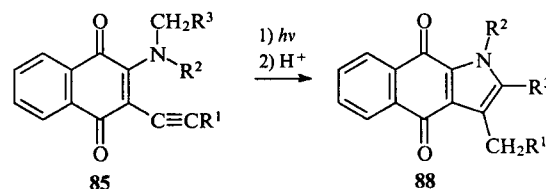
в. Фотоиндуцированная гетероциклизация

Другой способ образования системы конденсированных пиррольного и хиноидного колец — фотохимическая циклизация 3-алкинил-2-диалкиламино-1,4-нафто- или -1,4-бензохинона.^{68, 69} Как показано на примере 2-диэтиламино-3-фенилэтил- (**85a**) и 2-диметиламино-3-(3-феноксипроп-1-инил)-1,4-нафтохинонов (**85b**) эта реакция протекает в две стадии.⁶⁸ Первая из них инициируется видимым светом ($\lambda = 546$ нм) и приводит к замыканию дигидрооксазольного цикла с участием диалкиламино- и вицинальной карбонильной групп. Образующиеся интермедиаты **86** затем под действием света ($\lambda = 436$ нм) претерпевают рециклизацию в соответствующие 2,3-дигидро-3-алкилиденнафто[2,3-*b*]пиррол-4,9-дионы **87**.



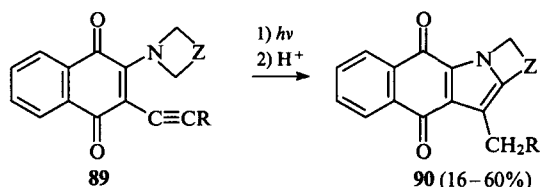
R¹ = Ph, R² = Et, R³ = Me (a); R¹ = CH₂OPh, R² = Me, R³ = H (b).

Продукты фотоциклизации (соединения **87**) в присутствии каталитических количеств минеральной кислоты изомеризуются в замещенные нафто[2,3-*b*]пиррол-4,9-дионы **88**.⁶⁹ Синтез последних может быть осуществлен из алкинилхинонов без выделения промежуточных дигидроиндолхинонов.



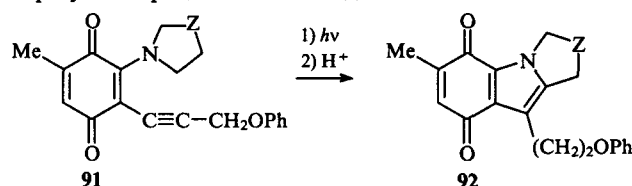
R¹ = H, CH₂OPh, Ph; R² = Me, Et; R³ = H, Me.

Если в исходном алкинилхиноне **89** диалкиламиногруппа является остатком циклического амина, фотоциклизация приводит к тетрациклическим гетероциклическим хинонам **90**.⁶⁹



$Z = -(\text{CH}_2)_2-, -(\text{CH}_2)_3-, -\text{CH}_2\text{OCH}_2-; R = \text{Ph}, \text{CH}_2\text{OPh}.$

Аналогично из 2-амино-3-алкинил-1,4-бензохинонов **91** образуются трициклические соединения **92**.



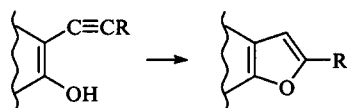
$Z = -\text{CH}_2-, -(\text{CH}_2)_2-.$

Хиноны, у которых атом азота находится в месте сочленения двух колец, близки по структуре природным противоопухолевым антибиотикам группы митомицина.

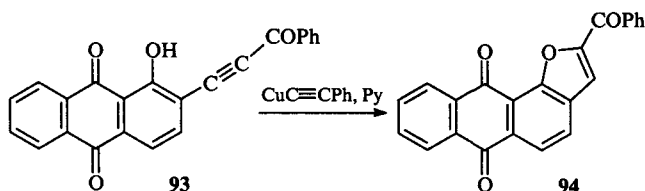
3. Реакции с замыканием фуранового кольца

а. Реакции *виц*-гидрокси(алкинил)хинонов

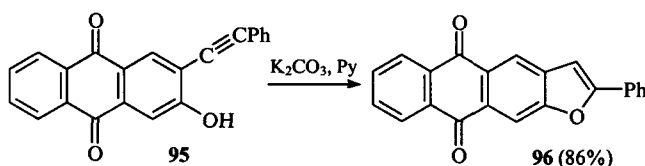
виц-Ацетиленовые производные гидроксиантрахинонов (подобно *орто*-гидроксиарилацетиленам^{60,70-72}) циклизуются в присутствии медных, палладиевых катализаторов или оснований с образованием фуранового кольца. Реакция, как правило, протекает в мягких условиях и с хорошими выходами.



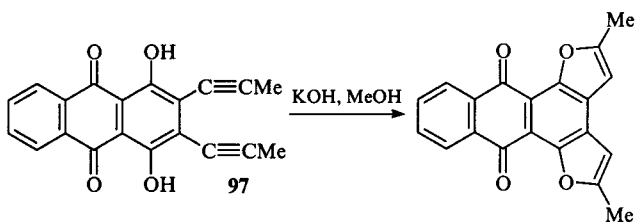
Так, 1-гидрокси-2-бензоилэтинилантрахинон (**93**) под действием $\text{CuC}\equiv\text{CPh}$ в пиридине циклизуется в течение 30 мин уже при 20°C. Хотя наличие карбонильной группы в ацетиленовом заместителе хинона должно затруднять атаку нуклеофила по соседнему с ней атому углерода, выход 2-бензоилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона (**94**) достигает 68%.³⁹



В присутствии твердого K_2CO_3 при кипячении в пиридине 2-гидрокси-3-фенилэтинилантрахинон **95** циклизуется в 2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион **96** в течение 3 мин.⁶⁹

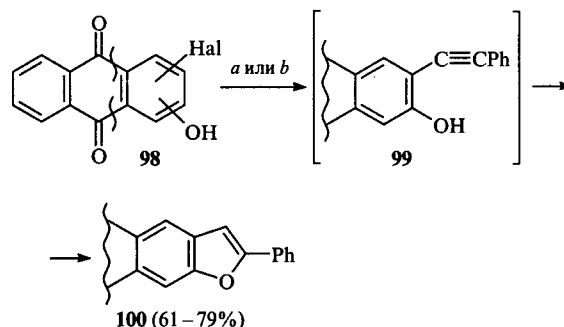


Намного медленнее протекает циклизация 1,4-дигидрокси-2,3-ди(проп-1-инил)антрахинона (**97**) в кипящем 1.5%-ном растворе KOH в MeOH: через 24 ч конверсия составляет около 90%.⁵²



Механизм такой гетероциклизации в различных условиях подробно не изучен, но, по-видимому, в целом сходен с механизмом замыкания пиррольного кольца (см. раздел III.2.a).

Кросс-сочетание *виц*-гидрокси(иод)антрахинонов (**98**, $\text{Hal} = \text{I}$) как с ацетиленидами меди,^{38,69} так и с терминальными ацетиленами при катализе палладиевыми комплексами^{17,69} приводит сразу к образованию антрафурандионов. В отличие от конденсации *виц*-аминоидов, стадия замещения галогена в этом случае является лимитирующей, и предполагаемые ацетиленовые интермедиаты реакции (соединения типа **99**) зафиксировать не удастся. Если ацетиленид меди устойчив (например, $\text{CuC}\equiv\text{CPh}$), то его применение в синтезе антрафурандионов вполне оправдано: продолжительность циклоконденсации составляет всего 5–10 мин при 20–115°C.^{38,69} Этим способом синтезированы все три изомерных антрафурандиона (**100**).



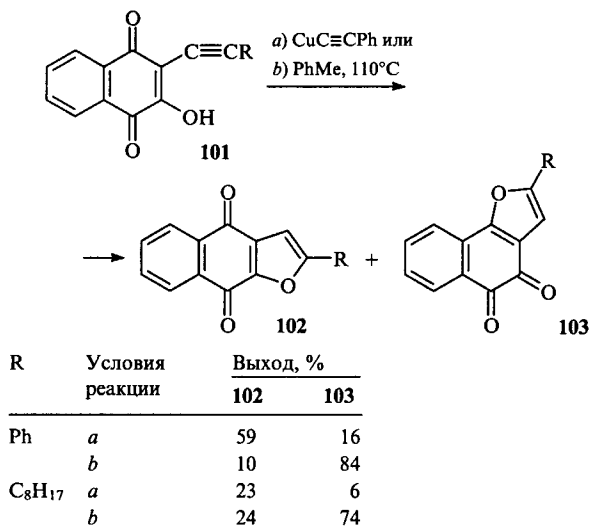
$\text{Hal} = \text{I}, \text{Br}; a) \text{CuC}\equiv\text{CPh}; b) \text{HC}\equiv\text{CPh}, \text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2, \text{CuI}, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{Py}.$

Наиболее активен в этой реакции 2-гидрокси-1-иодантрахинон, взаимодействие с которым проходит полностью в течение указанного времени при комнатной температуре. Достаточно реакционноспособен и соответствующий бромид: его конденсация с $\text{CuC}\equiv\text{CPh}$ завершается за 5 мин при 115°C. 2-Гидрокси-1-хлорантрахинон в эту реакцию практически не вступает.

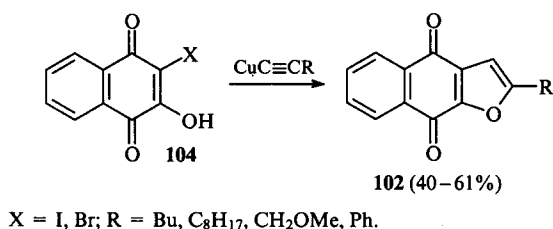
Каталитическое кросс-сочетание *виц*-гидрокси(иод)антрахинонов с терминальными ацетиленами имеет определенное преимущество перед ацетиленидной конденсацией, поскольку позволяет использовать алкины, не образующие устойчивых ацетиленидов (аминопропины, ацетиленовые спирты и др.). Каталитическая циклоконденсация осуществлена для разных изомеров *виц*-гидрокси(иод)антрахинонов (выходы 34–80%).^{17,69}

1,4-Нафтохиноны **101**, содержащие гидроксильную и ацетиленовую группу в хиноидном кольце, в присутствии $\text{CuC}\equiv\text{CPh}$ претерпевают внутримолекулярную циклизацию в исключительно мягких условиях (пиридин–диоксан, 20°C, 3–5 мин).⁶⁹ При этом наряду с ожидаемыми линейными гетероциклическими *пара*-хинонами **102** образуются их изомеры — ангулярно конденсированные *орто*-хиноны **103**.

2-Алкинил-3-гидрокси-1,4-нафтохиноны способны циклизироваться с замыканием фуранового кольца и в отсутствие катализаторов:⁶⁹ соединения **101** при 110°C в толуоле также дают смеси гетероциклических *пара*- и *орто*-хинонов, но с другим соотношением продуктов.

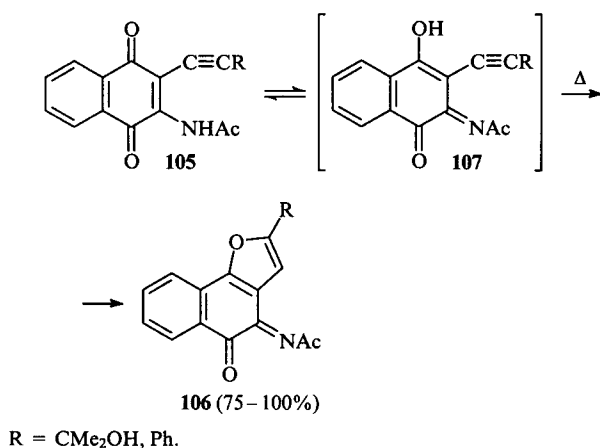


Однако циклоконденсация 2-галоген-3-гидрокси-1,4-нафтохинонов **104** с ацетиленидами Cu(I) при 100°C протекает региоселективно и приводит к линейным нафто[2,3-*b*]-фуран-4,9-дионам **102**.



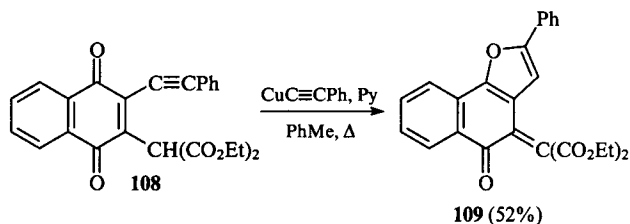
6. Другие реакции образования фуранового цикла

Ангулярное аннелирование хиноидного ядра фурановым циклом наблюдается при термической циклизации 2-алкил-3-ацетиламино-1,4-нафтохинонов **105**.⁶⁶



Образование продуктов **106** можно объяснить превращением таутомера **107**. Действительно, при замене *N*-ацетильной группы на *N*-алкильную подобная циклизация становится невозможной. Ангулярная гетероциклизация связана, по-видимому, с кислотными свойствами ацетиламино-

группы, поэтому способность к такой циклизации проявляется и у аналогичных по строению СН-кислот. Например, производное малоновой кислоты **108** превращается в нафтофуран **109** при нагревании в толуоле в присутствии небольших количеств CuC≡CPh и пиридина.⁶⁹

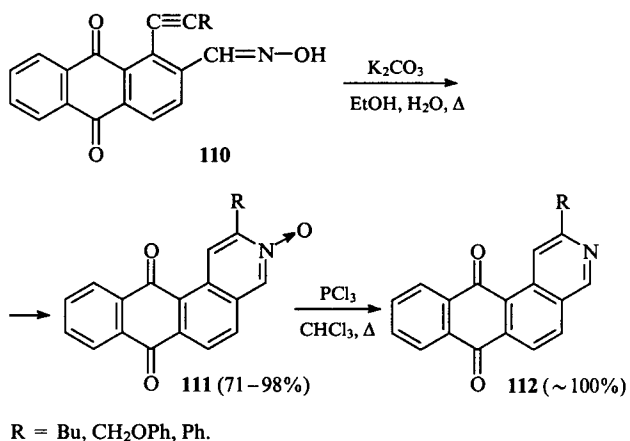


4. Реакции с замыканием пиридинового кольца

Реакции внутримолекулярной циклизации хинонов, имеющих ацетиленовый заместитель и азотсодержащую функцию в соседних положениях ароматического кольца, могут быть использованы для его аннелирования пиридиновым циклом. В зависимости от строения заместителей, участвующих в формировании гетероцикла, образующиеся соединения будут содержать хинолиновый или изохинолиновый фрагмент.

а. Циклизация *виц*-алкинилантрахинональдоксимов

1-Алкинилантрахинон-2-альдоксимы **110** при кипячении в 90%-ном водном EtOH в присутствии K₂CO₃ в течение 15 мин превращаются в 2-замещенные *N*-оксиды нафто[2,3-*f*]изохинолин-7,12-дионов **111**, которые могут быть восстановлены в соответствующие нафтоизохинолиндионы **112**.³⁵

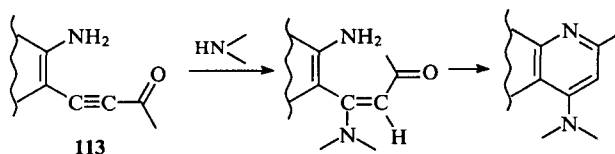


Такая циклизация была осуществлена также для аналогичных производных индола,⁷³ бензола^{64,74} и пиридина.^{64,75}

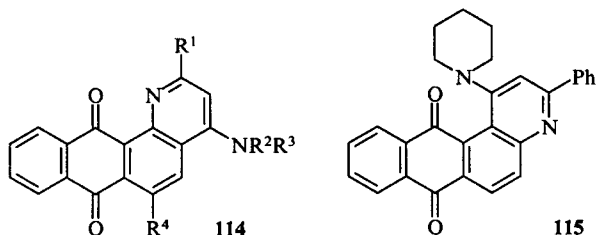
б. Циклизация *виц*-амино(ацилэтинил)- и *виц*-амино(этоксикарбонилэтинил)антрахинонов

Другой способ построения антрапиридиновой структуры основан на применении *виц*-ацилэтинильных производных аминоантрахинонов **113**. Он включает нуклеофильное присоединение аминов (вторичных или первичных) по активированной тройной связи исходного соединения и последующую внутримолекулярную циклизацию аддукта с участием карбонильной группы боковой цепи и ароматической аминогруппы.^{36,58} Роль амина-адденда заключается, прежде всего, в изменении геометрии непредельного заместителя, приводящем к необходимому для замыкания гетероцикла сближению в пространстве реагирующих фрагментов. При этом

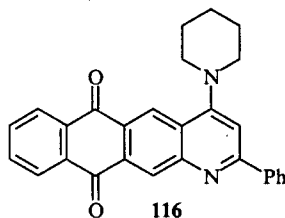
реакционноспособной является *Z*-конфигурация аддукта, а введенная аминогруппа сохраняется в образующемся пиридиновом кольце.



Циклизацией 1-амино-2-ацилэтинил-, 2-амино-1-ацилэтинил- и 2-амино-3-ацилэтинилантрахинонов синтезированы замещенные нафто[2,3-*h*]хинолин-7,12-дионы (114), нафто[2,3-*f*]хинолин-7,12-дион (115) и нафто[2,3-*g*]хинолин-6,11-дион (116).



$R^1 = \text{Bu}^t, \text{Ph}; R^2 = \text{H, Et}, R^3 = \text{Et, Bu, C}_6\text{H}_{17}; R^2-R^3 = -(\text{CH}_2)_4-, -(\text{CH}_2)_5-, -(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-; R^4 = \text{H, Cl, NO}_2.$



Циклизацию аддуктов проводят при комнатной температуре (непродолжительное встряхивание бензольных растворов с разб. HCl или перемешивание с KOH в пиридине) или при 80°C в присутствии POCl_3 . В отдельных случаях циклизация происходит уже в условиях получения аддукта (нагревание ацетиленового кетона 113 в избытке амина). На скорость циклизации влияет строение аддуктов: в щелочных

условиях для аминаддуктов 1-амино-2-бензоилэтинилантрахинона время циклизации составляет 5–15 мин, а для аддукта 2-амино-1-бензоилэтинил-3-хлорантрахинона с пиперидином — 2 ч, вероятно, вследствие стерических затруднений. (Моноалкиламино)винилкетоны под действием кислоты циклизуются труднее аналогичных (диалкиламино)-винилкетонов. Выходы моно- и диалкиламинафтохинолиндионов как в кислых, так и в основных средах составляют 54–100%.

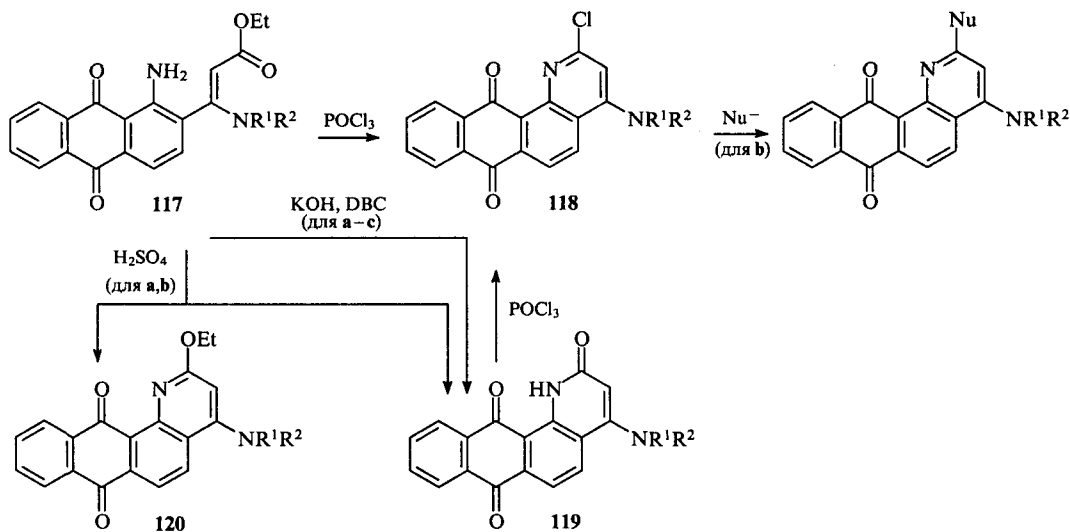
Рассматриваемый метод в модифицированном виде применяют для получения 4-аминонафто[2,3-*h*]хинолин-7,12-дионов с функциональными заместителями в положении 2.^{25,26} В этом случае циклизации подвергаются не аминovinилкетоны, а аналогичные сложные эфиры 117 (схема 3).

Эти соединения под действием POCl_3 в диоксане при 80°C превращаются в 2-хлорзамещенные 4-аминонафтохинолиндионы 118 (выходы 41–67%). Нуклеофильное замещение подвижного атома галогена в пиридиновом кольце позволяет осуществлять дальнейшую модификацию молекулы.

Те же самые 4-амино-2-хлорнафто[2,3-*h*]хинолин-7,12-дионы 118 могут быть получены из сложных эфиров 117 в 2 стадии через δ -лактамы (нафтохинолинтрионы 119). Замыкание лактамного кольца в аддуктах 117 легко происходит в присутствии твердого KOH и дибензо-18-краун-6 в бензоле при 20°C (выходы 92–97%). В условиях кислотного катализа (H_2SO_4 , бензол, 20°C) аддукты 117 дают смеси лактамов 119 и 4-амино-2-этоксинафтохинолиндионов 120 в соотношении ~2:1. Нафтохинолинтрионы 119 превращаются в соединения 118 нагреванием с POCl_3 в диоксане (выходы 67–98%).

Следует заметить, что из вторичных (1-аминоантрахинон-2-ил)алк-1-ин-3-олов каталитическим гидрированием в *цис*-этиленовые спирты и дальнейшим окислением с помощью MnO_2 или $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$ могут быть синтезированы и нафто[2,3-*h*]хинолин-7,12-дионы, аналогичные по структуре соединениям 114, но не содержащие алкилированной аминогруппы в пиридиновом цикле.²⁷ Нафтохинолиндионы 114 образуют с галогенидами металлов ($\text{Cr, Mn, Co, Cu, Ga, Zn, Pd, In}$ и Ni) хелатные комплексы с координацией по атомам азота гетероцикла и кислорода карбонильной группы в положении 12.⁷⁶ 4-(Моноалкиламино)производные 114 ($R^3 = \text{H}$) в состав комплексов входят в виде аминотаутомера. Некоторые аминафтохинолиндионы обладают высокой цитотоксической активностью.^{39,77}

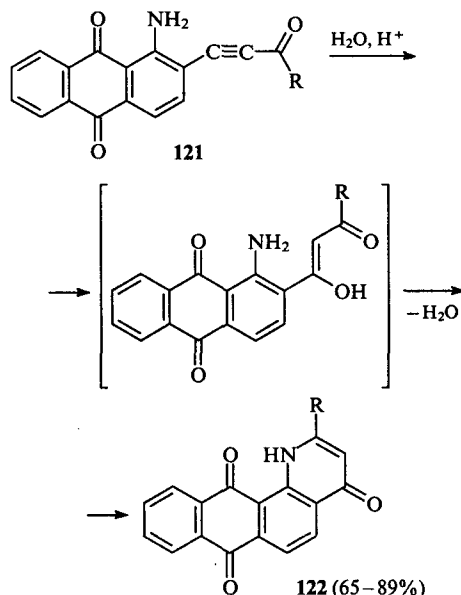
Схема 3



$R^1 = R^2 = \text{Et}$ (a), $R^1-R^2 = -(\text{CH}_2)_5-$ (b); $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Bu}$ (c); $\text{Nu} = \text{Pipr}, \text{SBu}, \text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$; DBC — дибензо-18-краун-6.

Рассмотренный способ гетероциклизации ацетиленовых кетонов через аминоксиды не является специфичным только для производных антрахинона.³⁶

виц-Амино(ацилэтинил)антрахиноны **121** в условиях гидратации тройной связи подвергаются циклоизомеризации в нафтохинолинтрионы **122**.^{39, 78, 79} Реакция протекает по схеме, аналогичной образованию в кислотных условиях аминонафтохинолиновой системы. Вода сначала присоединяется по тройной связи, а затем отщепляется при замыкании гетероцикла. Гетероциклизацию проводят либо в конц. H_2SO_4 при 75–85°C, либо в присутствии $HgSO_4$ и небольшого количества 50%-ной H_2SO_4 при кипячении в диоксане.

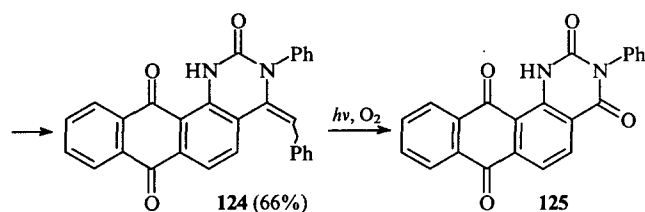
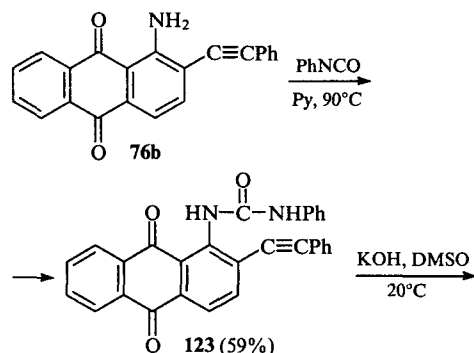


Спектроскопическое и квантово-химическое исследование структуры 1*H*-2-фенилнафто[2,3-*h*]хинолин-4,7,12-триона (**122**, $R = Ph$) показало, что это соединение в кристаллическом состоянии и растворах существует в поляризованной хинолоновой форме с внутримолекулярной водородной связью.⁷⁹

Нафтохинолинтрионы **122** образуют лабильные комплексы с кислотами Льюиса ($GaCl_3$, $CoCl_2$, $MnCl_2$, $CuCl_2$), в которых лиганд связан с металлом через атом кислорода пиридола.⁸⁰ По этому атому происходит и протонирование трионов **122**.⁷⁹

5. Циклизация с замыканием пиримидинового кольца

N-(2-Фенилэтинил)антрахинон-1-ил)-*N'*-фенилмочевина (**123**), полученная взаимодействием соответствующего аминоксиды антрахинона **76b** с $PhNCO$, циклизуется в присутствии KOH в водном ДМСО в 1*H*-4-бензилиден-3-фенилнафто[2,3-*h*]хиназолин-2,7,12-трион (**124**).⁸¹



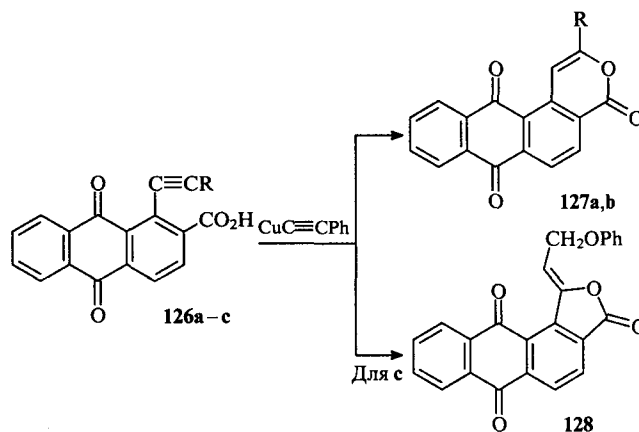
Продукт **124** состоит из смеси *E*- и *Z*-изомеров (отношение 7:2), которые при фотолизе (на SiO_2 или в растворах) окисляются кислородом воздуха в 1*H*-3-фенилнафто[2,3-*h*]хиназолин-2,4,7,12-тетрон (**125**).

6. Реакции с замыканием пиридинового цикла

а. Реакции *виц*-алкинилантрахинонкарбоновых кислот

виц-Ацетиленовые производные антрахинонкарбоновых кислот (как и других ароматических карбоновых кислот) в присутствии соединений $Cu(I)$ циклизуются в лактоны. При этом возможно замыкание γ - и δ -лактонного кольца (5-экзо-диг- и 6-эндо-диг-присоединение соответственно). 1-Алкинилантрахинон-2-карбоновые кислоты образуют лактоны в присутствии $CuC\equiv CPh$ (пиридин, 20°C, выходы 77–91%).¹⁹ Однако направления Cu -катализируемой циклизации антрахинонкарбоновых и родоначальных бензойных кислот различны: для антрахинонкарбоновых кислот характерна тенденция к 6-эндо-диг-присоединению (продукты — δ -лактоны), в то время как для бензойных кислот более типично 5-экзо-диг-присоединение (продукты — γ -лактоны).^{60, 82}

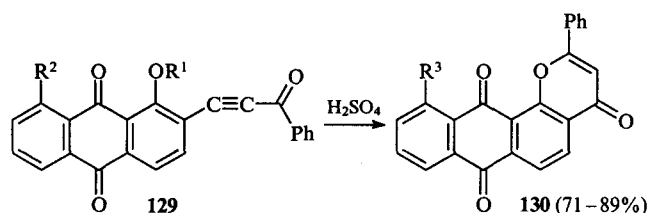
1-Фенилэтинил- (**126a**) и гекс-1-инилантрахинон-2-карбоновые кислоты (**126b**) дают исключительно δ -лактоны **127**, и только 1-(3-феноксипроп-1-инил)замещенная кислота (**126c**) образует смесь γ - и δ -лактонов **127**, **128** в отношении 4:3.



$R = Ph$ (a), Bu (b), CH_2OPh (c).

б. Реакции *виц*-ацилэтинил(гидрокси)антрахинонов

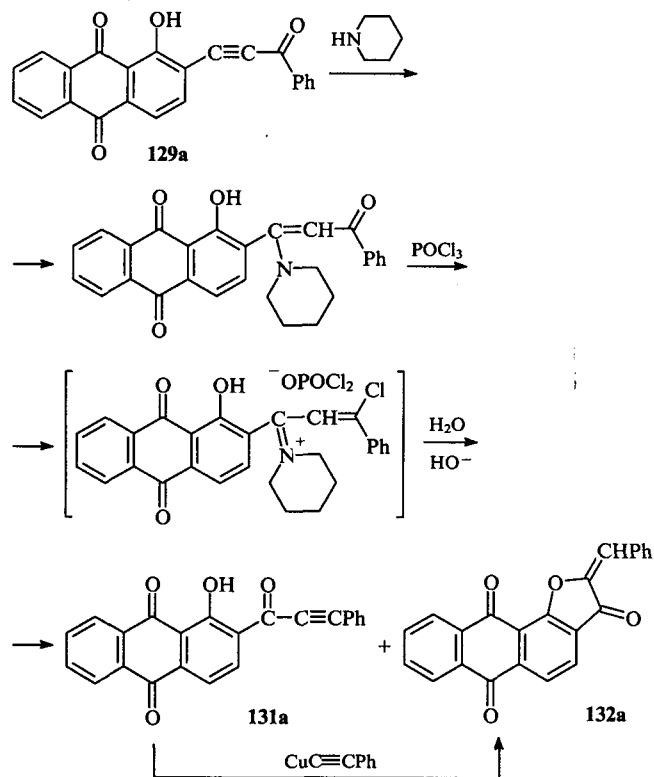
Интерес к синтезу антра[1,2-*b*]пиран-4,7,12-трионов вызван тем, что такая конденсированная система представляет собой циклический остов природных противоопухолевых антибиотиков группы кидамицина^{83–85} и их биологически активных аналогов, получаемых биохимическими способами.^{86–88} Удобными предшественниками для их синтеза могут служить 2-ацилэтинил-1-гидроксиантрахиноны (**129**, $R^1 = H$). Простейший путь превращения этих соединений в целевые продукты **130** — циклизация в условиях гидратации тройной связи.³⁹ Реакция легко протекает в конц. H_2SO_4 при 70–80°C и завершается в течение 0.5–1.5 ч. В синтезе можно использовать и *O*-ацилзамещенные производные **129** ($R^1 = COPh$).



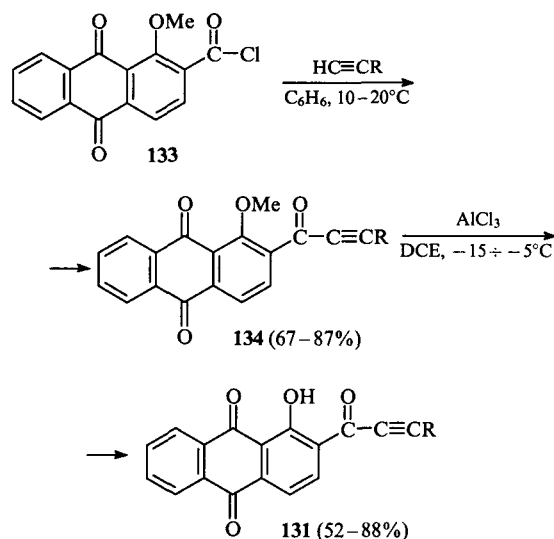
$R^1 = \text{H, PhCO}; R^2 = \text{H, OH, OAc}; R^3 = \text{H, OH}.$

Этот метод образования γ -пиронового кольца, к сожалению, непригоден для соединений, которые содержат чувствительные к действию кислот группы. Кроме того, сами кидамициновые антибиотики содержат в положении 2 антрапиранового ядра непредельные или эпоксидные фрагменты, что исключает применение сильноокислых сред в синтезе исходных соединений. Однако в других условиях исходные ацетиленовые кетоны более склонны циклизироваться с замыканием пяти-, а не шестичленного гетероцикла.

Было предположено, что применение в качестве исходных соединений антрахинонилалкинилкетонот типа **131a** облегчит образование γ -пиронового кольца и позволит провести циклизацию в достаточно мягких условиях. В связи с этим заслуживает внимания попытка получения кетона **131a** изомеризацией кетона **129a**.^{39, 89, 90} К сожалению, в процессе такой изомеризации происходит частичная циклизация соединения **131a** в изомерный фуранон **132a**, получающийся также из **131a** нагреванием с $\text{CuC}\equiv\text{CPh}$ в толуоле при 90 °C.³⁹



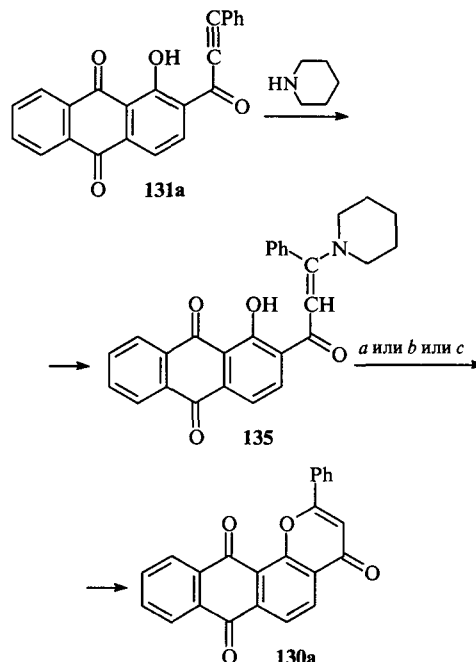
Альтернативный путь синтеза (гидроксиантрахинонил)-алкинилкетонот **131** заключается в каталитическом ацилировании в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI и Et_3N терминальных ацетиленов хлорангидридом 1-метоксиантрахинон-2-карбоновой кислоты (**133**) с последующим удалением метильной защиты.⁹¹ Полученные метоксикетоны **134** благодаря присутствию карбонильной группы в *орто*-положении⁹² дегидрируются кислотами Льюиса в исключительно мягких условиях (дихлорэтан, $-15 \div -5^\circ\text{C}$).



$R = \text{CMe=CHMe}, \text{—Cyclopentyl—}, \text{—Cyclohexyl—}, \text{Ph}.$

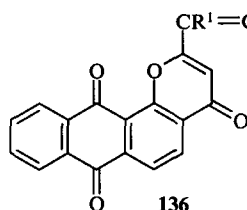
Для разработки общего способа циклизации, применимого к лабильным высоконепредельным гидроксикетонам, было изучено превращение 1-гидрокси-2-(1-оксо-3-фенилпропинил)антрахинона **131a** в фенилантрапирантрион **130a** в различных условиях.³⁹

Очевидно, что для направленного образования шестичленного цикла необходимо сближение в пространстве кислорода гидроксильной группы и γ -атома углерода ацетиленового заместителя, что достигается присоединением вторичного амина (например, пиперидина) по тройной связи исходного кетона. Образующийся аддукт **135** циклизуется с замыканием γ -пиронового кольца как в условиях кислотного гидролиза, так и при катализируемом основанием внутримолекулярном нуклеофильном замещении вторичной аминогруппы. Однако наиболее мягкими условиями образования 2-фенилантра[1,2-*b*]пиран-4,7,12-триона (**130a**) является циклизация аддукта **135** на адсорбенте — SiO_2 (выход 82%).



a) H_2SO_4 , CHCl_3 — диоксан — H_2O , 80 °C; b) Pipr , C_6H_6 , 80 °C; c) SiO_2 , CHCl_3 .

Эта методика была успешно распространена на гидроксидантрахинонил(винилэтинил)кетоны⁹¹ и открыла путь к решению проблемы получения производных антра[1,2-*b*]пирани-4,7,12-триона **136**, содержащих в положении 2 непредельные заместители.



$R^1 = R^2 = \text{Me}$; $R^1 - R^2 = -(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4$.

7. Реакции с гидразином

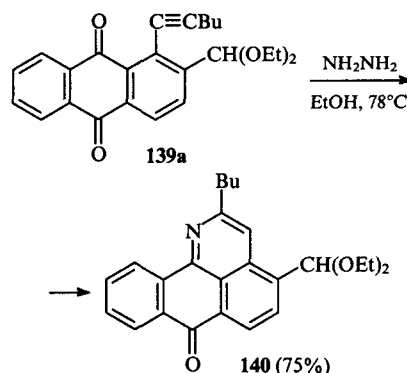
а. Циклоконденсация *пери*-ацетиленовых производных антрахинона и нафтохинона

1-Алкинилантрахиноны **11** реагируют с гидразином или гидразин-гидратом с образованием смеси замещенных 4*H*-антра[9,1-*cd*]-1,2-дiazепин-8-она (дiazепинантрона **137**) и 7*H*-дibenзо[*de,h*]хинолин-7-она (пиридинантрона **138**), которые легко разделяются хроматографически (схема 4).^{23, 93, 94}

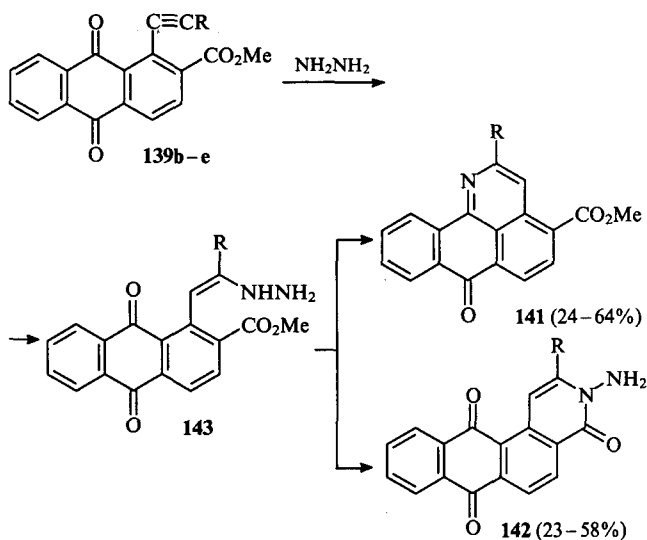
При длительном нагревании в пиридине в присутствии NH_2NH_2 diaзепинантронов **137** происходит восстановительное элиминирование одного атома азота из семичленного гетероцикла, и образуются пиридинантроны **138**. Например, в случае $R = \text{Ph}$ такая реакция завершается за 9 ч при 115°C (выход 78%). Это превращение происходит уже в условиях циклоконденсации, и потому увеличение времени реакции приводит к изменению соотношения продуктов в пользу пиридинантронов **138**.

Предполагается, что механизм сужения семичленного цикла следующий: гидратация, раскрытие и рециклизация в шестичленный цикл с последующим восстановлением избытком NH_2NH_2 . Стадия восстановления, в отличие от других стадий, необратима.

Объемные заместители в положении 2 исходных алкинилантрахинонов препятствуют образованию семичленного гетероцикла. Так, единственным продуктом, получаемым из 1-(гекс-1-инил)-2-диэтоксиметилантрахинона (**139a**) является конденсированное пиридиновое производное **140**.

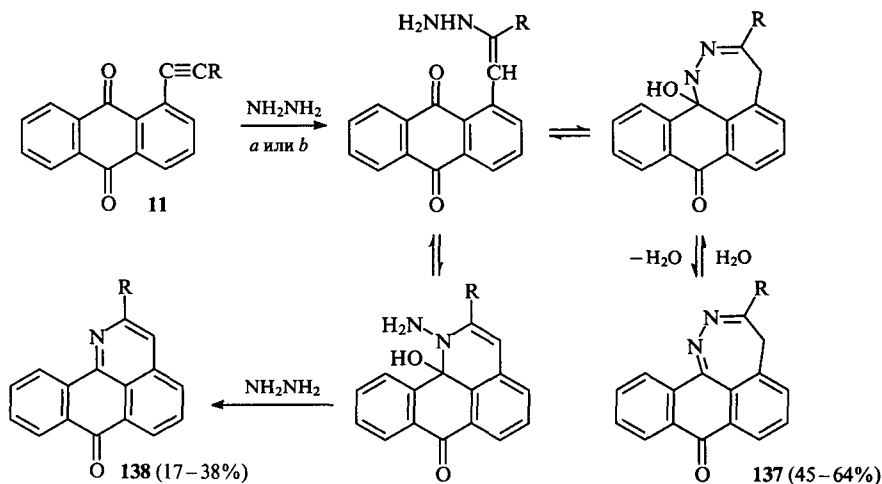


Если заместителем в положении 2 служит алкоксикарбонильная группа (соединения **139b-e**), то реакция с гидразином приводит к смеси замещенных пиридинантрона **141** и *N*-аминолактама **142**.^{37, 93, 94} Электроноакцепторная алкоксикарбонильная группа, по-видимому, повышает реакционную способность ацетиленового фрагмента, и реакция при кипячении в EtOH завершается за 2–90 мин (суммарные выходы 72–87%).



$R = \text{H (b)}, \text{Bu (c)}, \text{CH}_2\text{OPh (d)}, \text{Ph (e)}$.

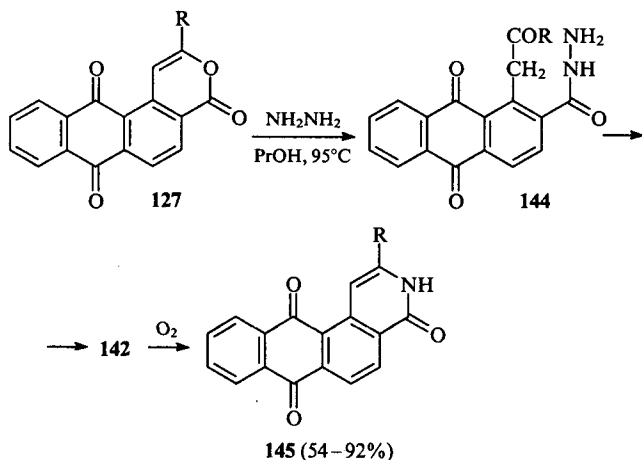
Схема 4



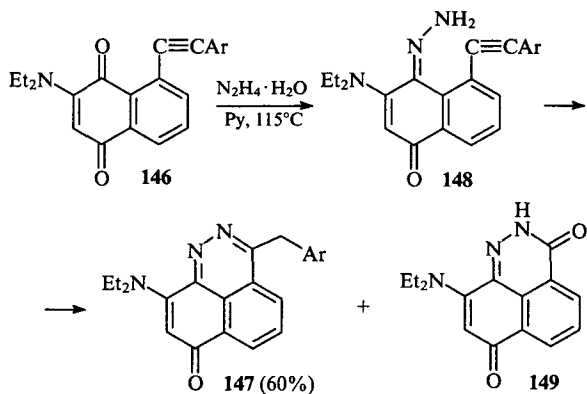
$R = \text{Bu, Ph, CMe}_2\text{OH, CH}_2\text{OPh}$. а) Py, 90–115°C, 20–90 мин; б) EtOH, 78°C, 10 ч.

Изучение механизма образования *N*-аминолактамов **142** показало, что интермедиатом служит аддукт **143**. Сравнение времени конденсации разных ацетиленовых эфиров, а также соотношения полученных продуктов показало, что маршрут образования лактама через этот аддукт является основным. Следует заметить, что циклизация гидразидов *орто*-алкинилбензойных кислот протекает с замыканием γ -лактамного кольца.⁹⁵ Это различие, по-видимому, дополнительно свидетельствует о начальном образовании при циклоконденсации соединений **139** аддуктов **143**, а не гидразидов кислот.

N-Аминолактамы **142** также могут быть получены гидразиолизом соответствующих лактонов **127**.³⁷ В процессе взаимодействия происходит раскрытие лактонного кольца с образованием лабильных гидразидов 1-(2-оксоалкил)антрахинон-2-карбоновых кислот **144**, которые затем легко циклизуются. При дезаминировании аминолактамов **142** под действием кислорода в присутствии CuCl образуются δ -лактам **145**.



Конденсация *пери*-ацетиленовых производных 1,4-нафтохинона с NH_2NH_2 протекает иначе, чем *пери*-алкинилантрахинонов. Так, 3-диэтиламино-5-фенилэтинил-1,4-нафтохинон (**146**, Ar = Ph) реагирует с избытком $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в пиридине с замыканием не диазепинового, а пиридазинового кольца и дает 3-бензил-9-диэтиламинобензо[de]циннолин-7-он (**147**) с выходом 67%.^{28,96}

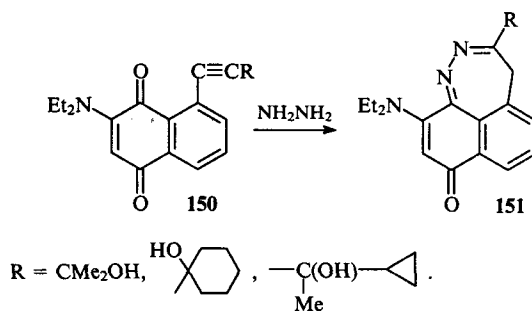


Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄.

Такое направление циклоконденсации *пери*-арилэтинил-1,4-нафтохинонов можно объяснить первоначальным образованием гидразона **148**, который далее циклизуется. Эта реакция чувствительна к строению исходного соединения. Так, введение электронодонорной метоксигруппы в *пара*-

положение бензольного кольца ацетиленового заместителя (Ar = 4-MeOC₆H₄) значительно увеличивает продолжительность реакции (с 8 до 35 ч). При этом реакционная смесь сильно осмольется и выход продукта резко уменьшается. Напротив, в случае электроноакцепторной нитрогруппы (Ar = 4-O₂NC₆H₄) реакция протекает очень энергично и завершается за 1–3 мин. Нитрогруппа в исходном ацетилене, кроме того, играет роль внутреннего окислителя: основным продуктом оказался не ожидаемый бензоциннолин **147** (Ar = 4-NO₂C₆H₄, выход 19%), а продукт окислительного отщепления бензильного фрагмента **149** (выход 34%).

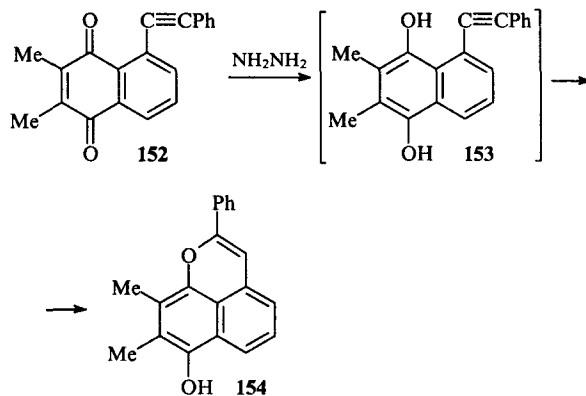
При замене в *пери*-алкинил-1,4-нафтохинона арильного заместителя на γ -гидроксиалкильный регионаправленность конденсации изменяется.^{28,97} 5-(3-Гидроксиалкил-1-ил)-3-диэтиламино-1,4-нафтохиноны **150**, в отличие от 5-арилэтинилных производных **146**, реагируют с $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в тех же условиях с замыканием семичленного диазепинового кольца (подобно *пери*-алкинилантрахинонам).



Реакция продолжается 5–6 ч и сопровождается заметным осмольением. Тем не менее препаративные выходы замещенных 4*H*-нафто[1,8-*cd*]-1,2-диазепин-8-онов **151** достигают 53–56%.

Предполагается, что изменение направления циклизации обусловлено ассоциацией гидроксильной группы субстрата с гидразином посредством водородных связей. Это приводит к тому, что присоединение NH_2NH_2 по тройной связи, а не по карбонильной группе становится начальной стадией конденсации.

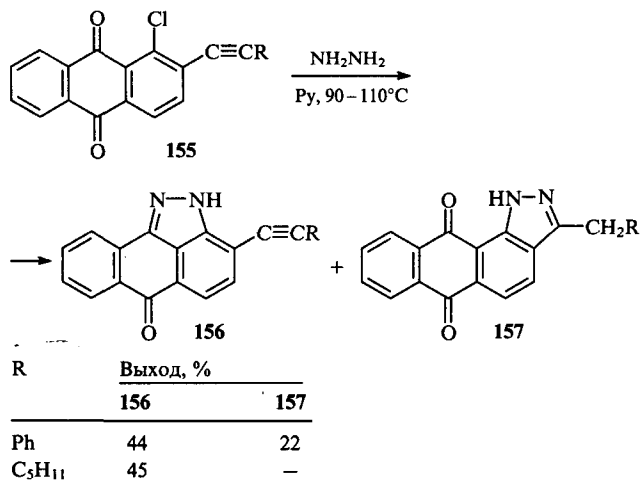
Следует отметить, что природа заместителей в хиноидном кольце *пери*-алкинил-1,4-нафтохинонов также может существенно влиять на направление их реакции с NH_2NH_2 . Так, в случае 2,3-диметил-5-фенилэтинил-1,4-нафтохинона (**152**) происходит восстановление в соответствующий гидрохинон **153**, который далее циклизуется в нафтопирановое производное **154**.⁹⁶



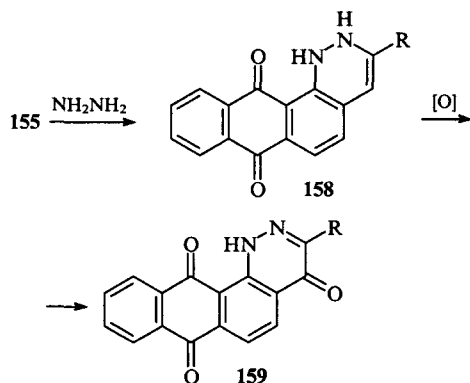
б. Циклоконденсация 2-алкинил-1-хлорантрахинонов

Имеется несколько работ, посвященных циклоконденсации с гидразином и его производными арил- и гетарилацетиленов, содержащих в *орто*-положении подвижный атом хлора.^{98–101} Реакция начинается, по-видимому, с замещения атома галогена⁹⁹ и приводит во всех случаях к образованию пятичленного гетероциклического соединения — производного пиррола или *N*-замещенного пиррола.

2-Алкинил-1-хлорантрахиноны **155**, атом галогена в которых имеет высокую нуклеофугную подвижность, легко конденсируются с NH_2NH_2 при нагревании в пиридине.^{94,97} В этих условиях хиноны с углеводородными (Alk, Ar) ацетиленовыми заместителями могут реагировать по двум направлениям: с замыканием пиразольного цикла на карбоксильную группу хиноидного кольца (соединение **156**) или на тройную связь (соединение **157**). Региоселективность реакции зависит от заместителя в исходном алкинилхиноне.



Введение гидроксид- или метоксигруппы в γ -положение ацетиленового заместителя меняет региональность циклоконденсации. Единственным продуктом в этих случаях оказывается соединение, содержащее шестичленный дигидропиридазинный цикл — замещенный 1,2-дигидронафто[2,3-*h*]-циннолин-7,12-дион (**158**), который легко окисляется кислородом в 1*H*-нафто[2,3-*h*]-циннолин-4,7,12-трион (**159**).



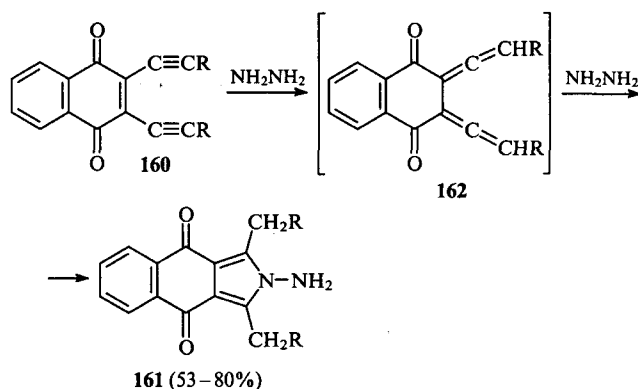
R = CH₂OH, CH(OH)Pr, CMe₂OH, C(OMe)Me₂.

Разработан препаративный одnoreакторный способ синтеза нафтоциннолинтрионов **159** из алкинилхинонов **155**. В качестве окислителя используют 25–30%-ный H_2O_2 , который вводят в реакционную смесь по окончании циклоконденсации (20–40°C, выходы составляют 40–85%). Такое изме-

нение направления циклоконденсации, по-видимому, объясняется ассоциацией гидразина или гидразиновой группы с гетерофункциональной группой посредством водородных связей (см. также раздел III.7.а).

в. Восстановительная гетероциклизация 2,3-диалкинил-1,4-нафтохинонов

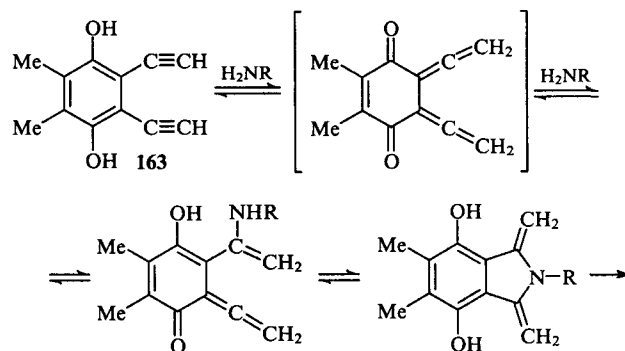
Присутствие в 2,3-диалкинил-1,4-нафтохинонах **160** ендиновой системы, частично включенной в хиноидный цикл, придает этим соединениям определенную химическую специфику. При обработке гидразином в диоксане при 50–60°C они подвергаются необычной гетероциклизации в 1,3-дизамещенные 2*H*-*N*-аминобензо[*f*]изоиндол-4,9-дионы **161**.^{94,102} На начальном этапе реакции, вероятно, происходит восстановление ендиновой системы в тетраеновую. Образовавшийся бисалленилиденный интермедиат **162** далее присоединяет NH_2NH_2 по активированным карбонильными группами двойным связям и изомеризуется. Таким образом, в этом случае гидразин играет роль и восстановителя, и гетероциклизирующего агента.

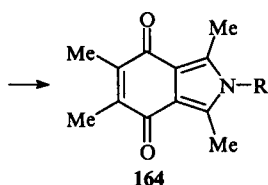


R = C(OH)Me₂, , C(OMe)Me₂, Ph.

Согласно данным рентгеноструктурного анализа 2*H*-бензо[*f*]изоиндол-4,9-дион — плоская полициклическая система. Ее особенность заключается в том, что общей гранью хиноидного и пиррольного колец является ароматическая C—C-связь пониженной кратности. Длина этой связи в 2-амино-1,3-дизамещенном производном — 1.434 Å (1.370 Å для других C—C-связей пиррольного цикла).

Интересно, что незадолго до открытия этой гетероциклизации была описана реакция 5,6-диметил-2,3-диэтилгидрохинона (**163**) с первичными аминами, приводящая к 2-замещенным 1,3,5,6-тетраметилизоиндол-4,7-дионам **164** и имеющая, по существу, аналогичный механизм.¹⁰³





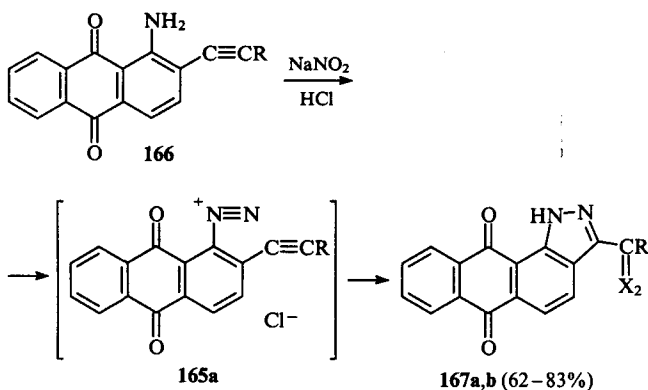
R = H, Me, Et, Pr, Bu, Ph.

Родственное гидрохинону **163** соединение, имеющее фенилэтильные заместители, в подобную конденсацию с аминами не вступает. Это, по-видимому, может означать, что при циклизации бисалкинил-1,4-нафтохинонов бисалкинилгидрохиноны не образуются, а ендиновая система субстрата восстанавливается гидразином в 1,2,4,5-тетраеновую иным путем.

Эти данные, дополняя друг друга, позволяют лучше понять суть химического процесса, лежащего в основе обеих конденсаций, и рассчитывать на успешный поиск единого метода синтеза указанного класса гетероциклических хинонов.

8. Гетероциклизация *виц*-ацетиленовых производных антрахинондиазониевых солей

Внутримолекулярная циклизация *орто*-алкиниларендиазониевых солей (реакция Рихтера) является общим методом синтеза 4-гидрокси- и 4-галогенциннолинов.^{104, 105} При попытке распространить эту реакцию на производные хинонов было обнаружено, что хлориды 2-алкинилантрахинон-1-дизония **165a**, получаемые диазотированием соответствующих аминов **166** (NaNO₂ в смеси диоксана и разб. HCl при 20°C), циклизуются с образованием не пиридазинового, а пиразольного кольца и дают 1*H*-3-(1,1-дихлоралкил)- или 1*H*-3-ацилантрахино[2,3-*g*]индазол-6,11-дионы общей формулы **167**.^{24, 106, 107}



R = H, Bu, CH₂OPh, , COPr, COBu^t, CPh, Ph;

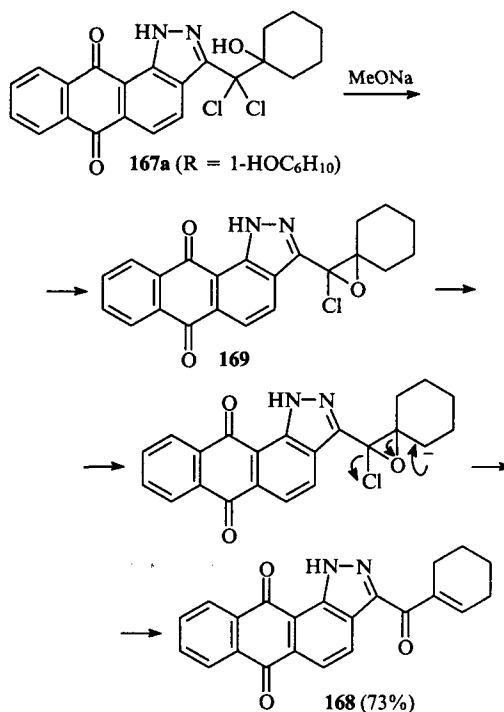
X₂ = O (**167a**), Cl₂ (**167b**).

Если в ацетиленовом заместителе исходного соединения тройная связь сопряжена с карбонильной или арильной группой, продуктом реакции являются ацильные производные нафтоиндазолдиона **167a**,¹⁰⁷ в других случаях — α,α-дихлоралкильные производные **167b**,²⁴ причем циклизация первых протекает заметно медленнее.

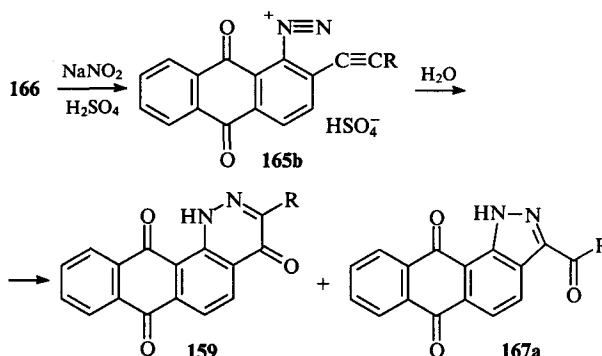
Дихлориды **167b** могут быть превращены в соответствующие кетоны действием MeONa в MeOH с последующим кислотным гидролизом образующихся ацеталей.²⁴

1*H*-3-[(1-Гидроксициклогексил)дихлорметил]нафто[2,3-*g*]индазол-6,11-дион (**167b**, R = 1-HOC₆H₁₀) в отличие от других дихлоридов при взаимодействии с MeONa подвергается дегидрохлорированию, сопровождающемуся миграцией атома

кислорода с образованием циклогексенилкетона **168**.¹⁰⁷ Вероятно, реакция протекает через образование промежуточного эпоксида **169**.



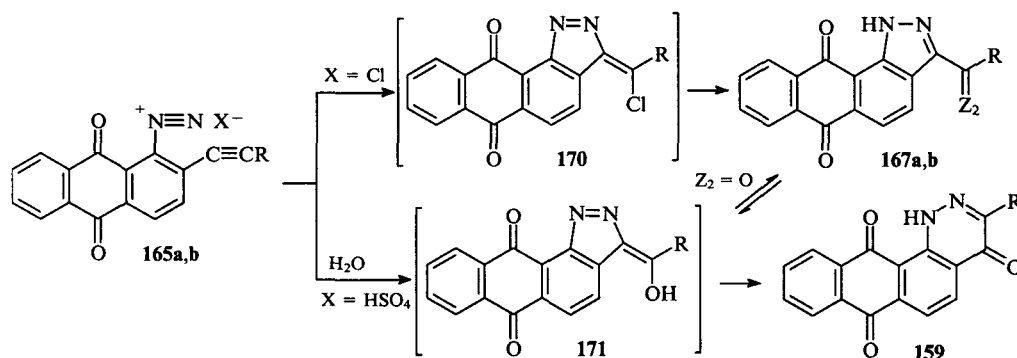
Циклизация диазосоединений **165b** осуществлялась в условиях, отличных от условий циклизации хлоридов диазония **165a**.¹⁰⁸ Стадии диазотирования аминов **166** и собственно циклизации диазосоединений **165b** были разделены. Для этого диазотирование аминов **166** проводили в смеси ацетона и разб. H₂SO₄ при 20°C, используя 3–4-кратный избыток NaNO₂, что позволяло сократить время реакции до 1–2 мин. По завершении диазотирования раствор диазосоли разбавляли водой или разб. H₂SO₄, обеспечивая тем самым заданную кислотность среды на стадии циклизации. Реакцию проводили при 65°C. Исключение хлорид-аниона из сферы реакции изменяет ее направление, и продуктами реакции оказываются, наряду с нафтоиндазолдионами **167a**, 1*H*-нафто[2,3-*h*]циннолин-4,7,12-трионы **159**. Доля соединений **159** возрастает с увеличением концентрации H₂SO₄. При достижении концентрации H₂SO₄ 38% они становятся практически единственными продуктами реакции (выходы 71–91%).



R = H, Bu, CH(OH)Prⁿ, CH(OH)Prⁱ, CMe₂OH.

Причину влияния противоиона (Cl[−] или HSO₄[−]) на ход циклизации солей **165** можно понять на основе данных, полученных при детальном изучении механизма циклизации ацетиленовых производных диазониевых солей в ряду

Схема 5



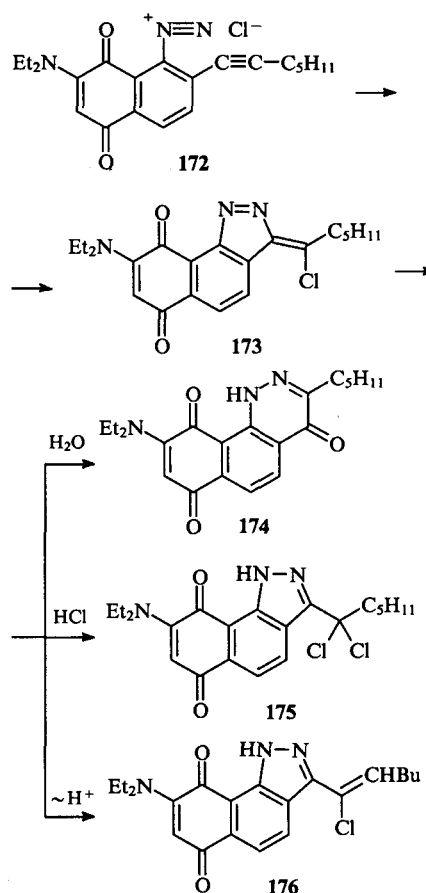
X = Cl (a), HSO₄ (b); Z₂ = O (167a), Cl₂ (167b).

1,4-нафтохинона (см. ниже).¹⁰⁹ В случае высоконуклеофильного хлорид-иона ключевым интермедиатом оказывается 1-хлоралкилиденное производное 170, которое далее дает пятичленный продукт 167a или 167b. В случае же ненуклеофильного бисульфат-иона происходит нуклеофильное присоединение воды, приводящее к промежуточному енолу 171. Последний может таутомеризоваться в кетон 167a или перегруппировываться в производное пиридазина 159. С увеличением концентрации кислоты преобладающим процессом становится перегруппировка (схема 5). Таким образом, циклизация диазониновых солей, получаемых из 1-амино-2-алкинилантахинонов, позволяет синтезировать, в зависимости от условий реакции, производные либо 1H-нафто[2,3-g]индазол-6,11-диона 167, либо 1H-нафто[2,3-h]индинолин-4,7,12-триона 159.

Циклизация хлорида нафтохинондиазония 172 проводилась подобно циклизации соединений 165b.¹⁰⁹ Исходный амин диазотировали избытком NaNO₂ в смеси разб. HCl и ацетона и разбавляли водой, 18%-ной HCl или раствором NaCl. Установлено, что реакция протекает через стадию образования пиразольного интермедиата 173, превращающегося в дальнейшем с расширением или с сохранением размера гетероцикла в конечные продукты реакции 174–176. Состав образующихся продуктов зависит от условий циклизации.

В солянокислой среде скорость образования интермедиата 173 велика, и уже через несколько минут в него переходит большая часть диазосоли. В этот момент интермедиат может быть извлечен из реакционной смеси органическим растворителем, и он, действительно, был выделен таким путем с выходом 79%. Интермедиат 173 химически лабилен и способен превращаться с сохранением размера или расширением гетероцикла не только в водных реакционных системах, но и при нанесении на адсорбент в органическом растворителе. Механизм его трансформации в конечные продукты не выяснен.

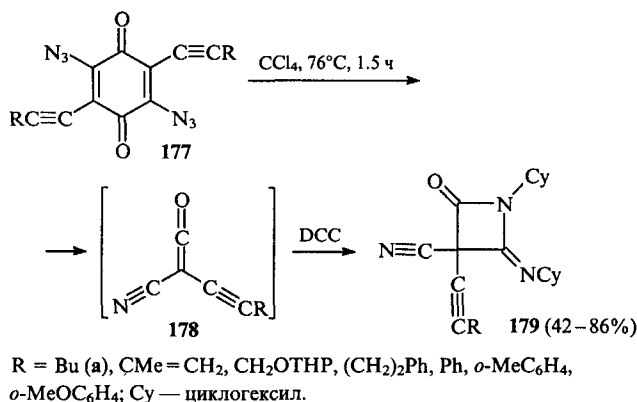
Исследования циклизации алкинилхинондиазониновых солей показывают, что эта реакция является многостадийным процессом. Она, по-видимому, инициируется атакой нуклеофила на позитивированный β-углеродный атом ацетиленового заместителя, что приводит к появлению отрицательного заряда на α-атоме углерода и изменению геометрии этого заместителя. Таким образом, происходит замыкание гетероцикла на α-С-атом с образованием интермедиата типа 173. Необходимо отметить, что многостадийный механизм циклизации алкинилхинондиазониновых солей противоречит существующим представлениям о реакции Рихтера как о согласованном процессе непосредственного образования шестичленного гетероцикла.¹¹⁰



Условия реакции	Выход, %		
	174	175	176
H ₂ O, 20°C, 5–6 ч	80	—	—
HCl–CHCl ₃ , 7 ч	25	60	16

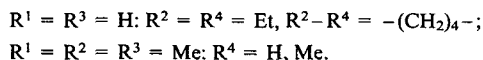
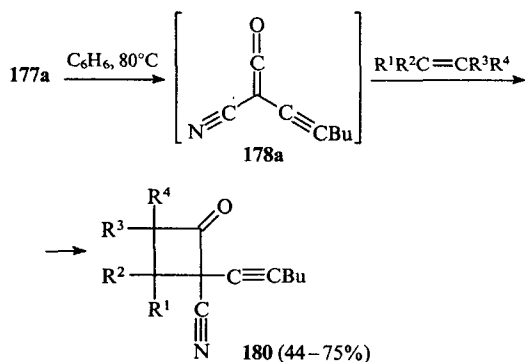
9. Термолиз ацетиленовых производных азибензохинонов

2,5-Диазидо-3,6-диалкинил-1,4-бензохиноны (177) при температуре выше 75°C подвергаются термолизу с образованием алкинилцианокетенов 178.^{111, 112} Эти соединения, имеющие сопряженную с кетеной группировкой тройную связь, неустойчивы, но могут быть фиксированы в виде достаточно стабильных аддуктов, например азетидинов 179, если процесс проводить в присутствии дициклогексилкарбодиимида (DCC).¹¹²

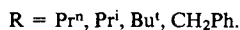
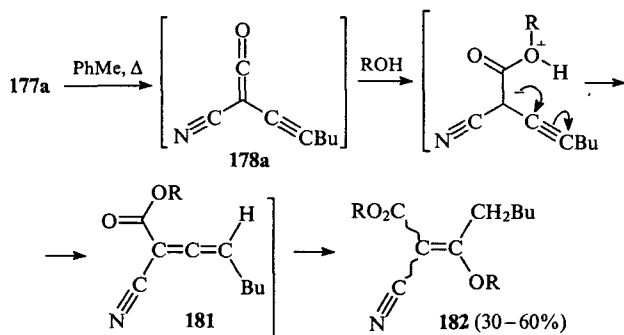


В качестве ловушек также могут быть использованы основания Шиффа, которые, например *N*-бензилиденанилин и *N*-(δ -фенилциннамиден)анилин, образуют с кетеном 178 β -лактамы или, например *N*-циннамилиденанилин, δ -лактамы по реакциям [2 + 2]- и [2 + 4]-циклоприсоединения соответственно.¹¹¹

Алкилцианокетены 178 весьма реакционноспособны и, как и большинство кетенов, легко вступают в реакцию циклоприсоединения к алкенам.¹¹² Гексилцианокетен 178a реагирует с замещенными алкенами с образованием соответствующих замещенных 2-(гекс-1-инил)-2-цианобутанов 180. Циклоприсоединение кетена протекает с сохранением конфигурации алкенов.

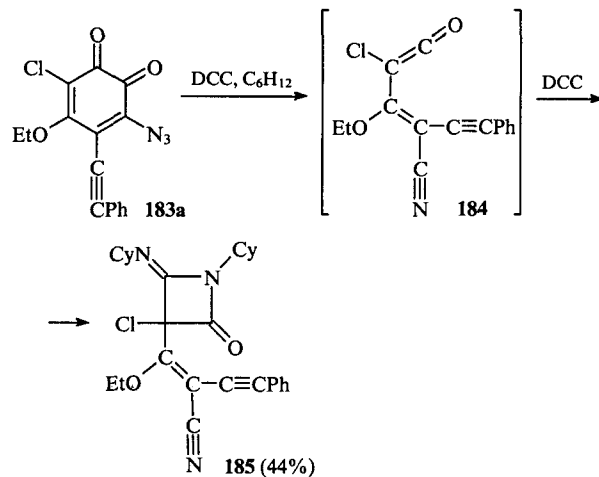


Взаимодействие алкилцианокетенов 178 со спиртами протекает сложнее, чем простых кетенов.^{111, 112} Сначала в результате нуклеофильной атаки спирта на карбонильную группу кетена 178a происходит 1,4-присоединение к ениновому фрагменту и образуется эфир 2-цианоалка-2,3-диеновой кислоты (181). Далее этот алленовый интермедиат присоединяет вторую молекулу спирта с образованием эфира 3-алкокси-2-цианоалка-2-еновой кислоты (182) в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров.

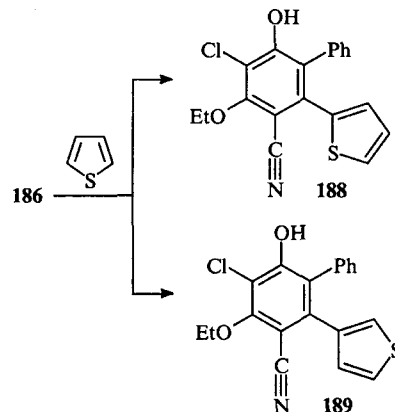
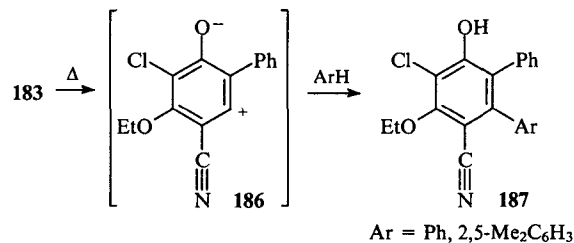


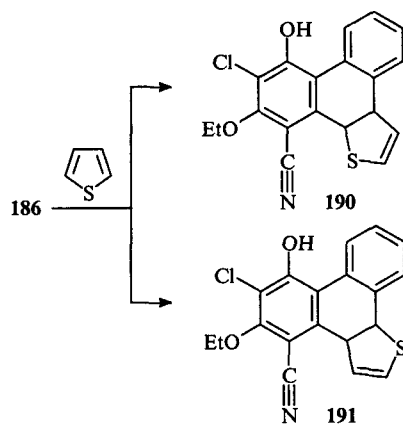
Реакцию проводят, постепенно вводя в кипящий спирт раствор 2,5-дiazидо-3,6-диалкил-1,4-бензохинона 177 в толуоле.

Термолизу с образованием кетенов подвергаются также 4-ацетиленовые производные 3-азидо-6-хлор-5-этокси-*o*-бензохинона. Так, соединение 183a при кипячении в циклогексане дает (4-фенил-2-циано-1-этоксипут-1-ен-3-инил)хлоркетен (184), который легко улавливается дициклогексилкарбодиимидом в виде соответствующего азетидинона 185.^{113, 114}

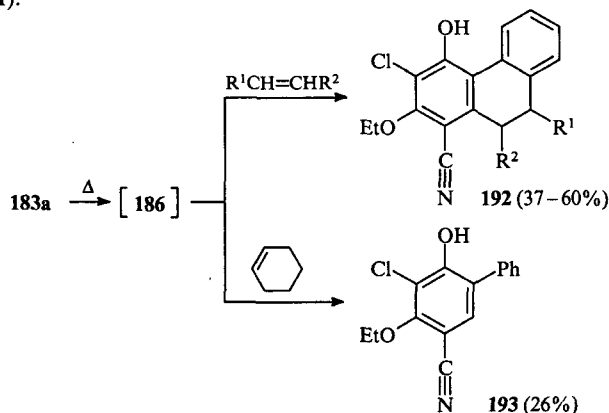


На основании изучения реакций кетенов, генерируемых из *o*-хинонов 183, было предположено, что в отсутствие ловушек они циклизуются в цвиттер-ионный (или, возможно, бирадикальный) интермедиат 186, который при взаимодействии с внешними нуклеофильными реагентами или с имеющимися в молекуле нуклеофильными центрами превращается в замещенный фенол.¹¹³ В качестве нуклеофила может выступать и растворитель, если разложение исходного хинона проводить при кипячении в бензоле, *para*-ксилоле или тиофене.^{113, 114} Так, из азидохинона 183a получается набор продуктов 187–191.





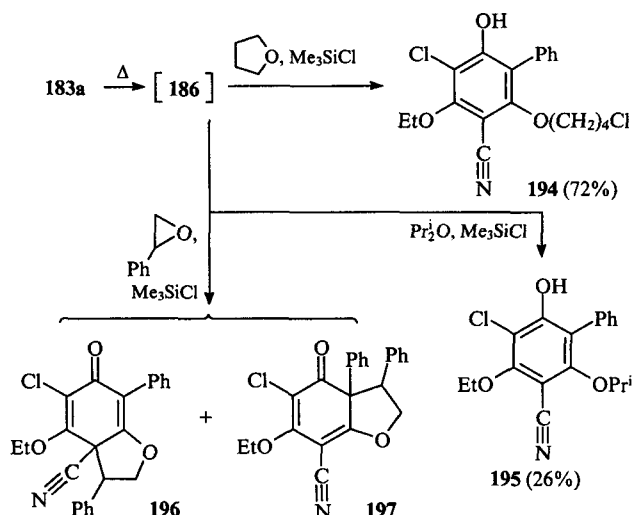
При термоллизе соединения **183a** в присутствии алкенов, в которых двойная связь сопряжена с π -электронами ароматического цикла или с неподеленной электронной парой гетероатома, образуются замещенные дигидрофенантрены **192** (подобно тому, как в реакции с тиафеном образуется продукт **191**).



$R^1 = \text{Ph}$; $R^2 = \text{H, Ph}$; $R^1 - R^2 = -(\text{CH}_2)_3\text{O}-$.

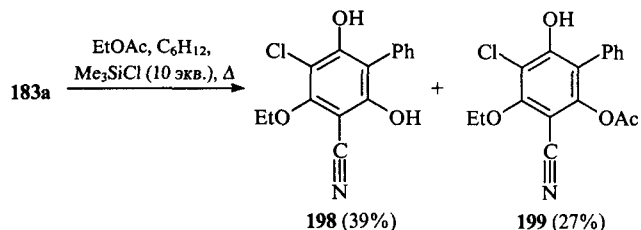
Такие алкены, как циклогексен или тетраметилэтилен, с хиноном в этих условиях аддуктов типа **192** не образуют, но могут выступать в качестве доноров водорода. Так, термоллиз фенилэтинилхинона **183a** в присутствии циклогексена приводит к сложной смеси соединений, из которой был выделен лишь 6-фенил-2-хлор-4-циано-3-этоксифенол (**193**).¹¹⁴

Циклические и ациклические простые эфиры реагируют с цвиттер-ионным интермедиатом **186** в присутствии Me_3SiCl .¹¹⁴

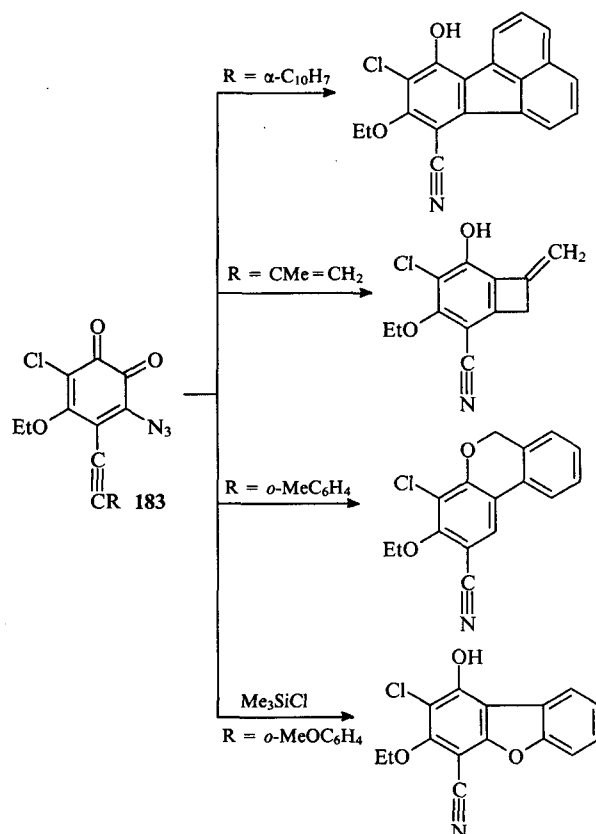


При этом в реакциях с тетрагидрофураном и диизопропиловым эфиром получают алкоксизамещенные цианофенолы **194** и **195**. Стиролоксид в этих условиях образует два изомерных циклогексадиенона **196** и **197** в соотношении $\sim 1:1$ (общий выход 22%).

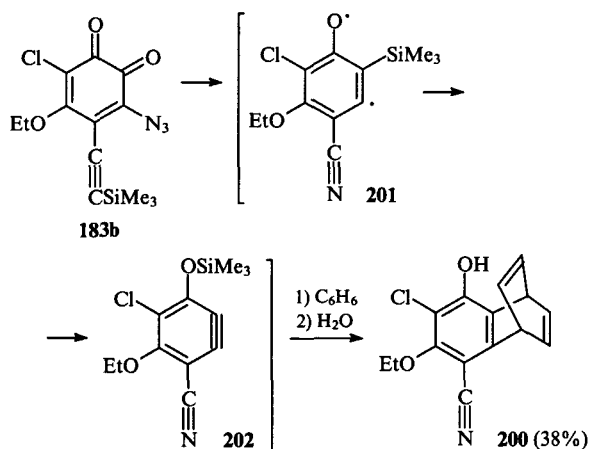
При термическом разложении соединения **183a** в смеси этилацетата и циклогексана в присутствии Me_3SiCl происходит гидросилирование и частично ацетоксигирование цвиттер-ионного интермедиата. В результате получают производные резорцина **198** и **199**.



Интермедиаты, образующиеся при термоллизе других *орто*-бензохинонов **183**, могут стабилизироваться внутримолекулярно с участием группы, входящей в ацетиленовый заместитель. При этом они превращались в труднодоступные иными способами полициклические соединения (выходы 16–76%). В отдельных случаях разложение хинона необходимо проводить в присутствии Me_3SiCl .



Триметилсилильное производное азидо(этинил)-*о*-бензохинона **183b** при термическом разложении в бензоле дает 5,8-дигидро-1-гидрокси-2-хлор-4-циано-3-этоксифенол (**200**).⁴⁶ Авторы считают, что реакция протекает через бирадикальный интермедиат **201**, который в результате миграции SiMe_3 к кислороду перегруппировывается в замещенный дегидробензол **202**, далее присоединяющийся к бензолу по положениям 1,4.

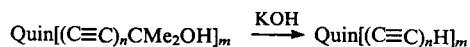


10. Прочие реакции

Алкинилхиноны вступают в реакции присоединения по тройной связи, характерные для ацетиленов разных классов, например такие, как гидратация или гидрирование. 1- и 2-Ацетиленовые производные антрахинона присоединяют воду в конц. H_2SO_4 при 1–5-минутном нагревании до 40–80°C или в диоксане в присутствии каталитических количеств HgSO_4 и разб. H_2SO_4 (80°C). Из этинильных производных получают соответствующие ацетилхиноны, из фенилэтинильных — фенацилхиноны.^{18, 19, 29, 30} Гидрирование тройной связи до двойной в алкинилхинонах на дезактивированном палладиевом катализаторе обычно сопровождается восстановлением карбонильных групп. Образующиеся гидрохиноны легко окисляются водным FeCl_3 или воздухом в процессе выделения.^{6, 31}

Этинильным производным хинонов свойственны также обычные реакции замещения терминального водорода. Так, *виц*-амино(этинил)антрахиноны легко ацилируются хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии Et_3N и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ или того же палладиевого комплекса в сочетании с CuI в бензоле. Этим способом из 1-амино-2-этинил-, 1-амино-3-хлор-2-этинил- и 2-амино-3-этинилантрахинона синтезированы бензоилэтинил- и пивалоилэтинилантрахиноны с выходами 67–95%.^{36, 58, 78, 79} Примерами Cu -катализируемого замещения атома водорода этинильной группы в ряду хинонов является сочетание 3-диэтиламино-5-этинил-1,4-нафтохинона с 1-бром-3-метилбутин-1-олом-3 по Ходкевичу — Кадью и его аминометилирование по реакции Манниха.⁶⁹

Из реакций расщепления, протекающих без затрагивания тройной связи, следует отметить щелочное разложение третичных ацетиленовых спиртов (обратная реакция Фаворского), являющееся методом синтеза этинил-, диэтинил- и бутадиинилхинонов.^{13, 14, 37, 69} Разложение спиртов обычно проводят в присутствии KOH , иногда с добавлением дибензо-18-краун-6 или смеси CaO и Na_2SO_4 , в бензоле или толуоле при 60–110°C (выходы 20–89%).



Для получения соединений, содержащих этинильную группу в хиноидном кольце, этот способ, по-видимому, применим лишь в исключительных случаях.⁶⁹

IV. Заключение

Ацетиленовые производные хинонов являются новой группой полифункциональных соединений с активированной тройной связью. Их химические свойства определяются

также присутствием в молекуле моно- или полициклического хиноидного ядра, имеющего специфическую подвижную π -электронную систему и несколько реакционных центров. Каждый из реакционных центров имеет определенные, присущие ему физико-химические свойства, которые влияют друг на друга и меняют свойства молекулы в целом. Так, в алкинилхинонах под воздействием электроноакцепторного хиноидного ядра тройная связь имеет повышенную электрофильность независимо от положения ацетиленового заместителя, что существенно отражается на реакционной способности этих соединений. Например, легко и региоспецифично протекающее нуклеофильное присоединение гидразина по тройной связи в 1-алкинилантрахинонах приводит к замыканию пространственно напряженного диазепинового кольца с участием карбонильной группы в *пер*-положении, которое в условиях реакции способно далее неожиданным образом трансформироваться в пиридиновый цикл с «потерей» атома азота (см. раздел III.7.а). Способность к присоединению N -нуклеофилов в отсутствие катализатора также лежит в основе оригинального способа образования пиррольного кольца в *виц*-амино(алкинил)антрахинонах (см. раздел III.2.б). Непредсказуема *a priori* и, по-видимому, свойственна только соединениям, содержащим два вицинальных ацетиленовых заместителя в хиноидном кольце, реакция восстановительной циклоконденсации 2,3-бисалкинил-1,4-нафтохинонов с NH_2NH_2 , ставшая методом синтеза труднодоступных изоиндолхинонов (см. раздел III.7.в). Из других специфических реакций алкинилхинонов нельзя не упомянуть нетривиальное термическое расщепление производных азидобензохинонов, которые в этом случае выступают в качестве предшественников весьма реакционноспособных высоконасыщенных кетенов (см. раздел III.9).

Эти и другие рассмотренные выше сведения по химии ацетиленовых производных хинонов показывают, что данные соединения обладают высоким синтетическим потенциалом. Уже сейчас очевидна их перспективность как ключевых полупродуктов в синтезе конденсированных гетероциклических хиноидных структур при поиске новых лекарственных препаратов и технических материалов. Они, вероятно, применимы и при получении иммобилизованных биоактивных хинонов, пленочных сенсоров, закрепленных окислительно-восстановительных систем, компонентов жидкокристаллических композиций и т.д. Вместе с тем некоторые аспекты химии алкинилхинонов остаются пока неизученными. Сравнительно немногочисленны данные о превращениях алкинил-*орто*-хинонов и хинонов, содержащих ацетиленовые заместители в хиноидном цикле, не разработаны эффективные общие методы получения таких соединений, практически не изучена биологическая активность алкинилхинонов.

Авторы сочтут свою задачу выполненной, если настоящий обзор будет способствовать повышению интереса к изучению ацетиленовых производных хинонов, их вовлечению в практику тонкого органического синтеза и в фармакологические исследования.

Литература

1. *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*. 4-те Aufl. Bd. 7/3a. Tl. 1. Thieme, Stuttgart, 1977
2. *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*. 4-те Aufl. Bd. 7/3c. Thieme, Stuttgart, 1979
3. М.В.Горелик. *Химия антрахинонов и их производных*. Химия, Москва, 1983
4. H.W.Moore, Y.-L.L.Sing, R.S.Sidhu. *J. Org. Chem.*, **42**, 3320 (1977)
5. М.С.Шварцберг, А.А.Мороз, О.Д.Киселева, А.В.Пискунов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2154 (1979)

6. H.W.Moore, Y.-L.L.Sing, R.S.Sidhu. *J. Org. Chem.*, **45**, 5057 (1980)
7. А.А.Мороз, А.В.Пискунов, М.С.Шварцберг. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 386 (1981)
8. М.С.Шварцберг, А.А.Мороз, О.Д.Киселева. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 827 (1981)
9. K.F.West, H.W.Moore. *J. Org. Chem.*, **47**, 3591 (1982)
10. А.А.Мороз, И.А.Будзинская, Т.З.Мамедов, Т.П.Галевская. *Журн. орг. химии*, **18**, 1472 (1982)
11. М.С.Шварцберг. *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук*, 875 (1983)
12. R.Rossi, A.Carpita, F.Bellina. *Org. Prep. Proced. Int.*, **27**, 127 (1995)
13. М.С.Шварцберг, А.А.Мороз, Н.В.Ивашкина, С.Б.Черепанов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2485 (1986)
14. А.В.Пискунов, А.А.Мороз, М.С.Шварцберг. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 828 (1987)
15. А.В.Пискунов, А.А.Мороз, М.С.Шварцберг. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 864 (1986)
16. Пат. 61-17533 Япония; *РЖХим.*, 7Н439П (1987)
17. А.А.Мороз, Т.П.Галевская, М.С.Шварцберг. *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **32**, 711 (1987)
18. М.С.Шварцберг, А.А.Мороз, А.В.Пискунов, И.А.Будзинская. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2517 (1987)
19. И.Д.Иванчикова, Г.Э.Усубалиева, П.В.Счастнев, А.А.Мороз, М.С.Шварцберг. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2138 (1992)
20. В.С.Романов, А.А.Мороз, М.С.Шварцберг. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 851 (1985)
21. М.С.Шварцберг, А.В.Пискунов, А.А.Мороз. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1101 (1990)
22. А.В.Пискунов, М.С.Шварцберг. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1444 (1990)
23. М.С.Шварцберг, И.Д.Иванчикова, С.Ф.Василевский. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2027 (1998)
24. М.С.Шварцберг, И.Д.Иванчикова, Л.Г.Феденок. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1803 (1996)
25. M.S.Shvartsberg, I.I.Varabanov, L.G.Fedenok. *Mendeleev Comm.*, 98 (1997)
26. И.И.Барабанов, Л.Г.Феденок, М.С.Шварцберг. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2327 (1998)
27. И.И.Барабанов, Л.Г.Феденок, Н.Э.Поляков, М.С.Шварцберг. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1585 (2001)
28. И.Д.Иванчикова, Р.Н.Мясникова, М.С.Шварцберг. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1590 (2001)
29. А.В.Пискунов. Дис. канд. хим. наук. НИОХ СО АН СССР, Новосибирск, 1986
30. И.Д.Иванчикова. Дис. канд. хим. наук. НИОХ СО РАН, Новосибирск, 1996
31. И.И.Барабанов. Дис. канд. хим. наук. НИОХ СО РАН, Новосибирск, 2002
32. T.Sakamoto, F.Shiga, A.Yasuhara, D.Uchiyama, Y.Kondo, H.Yamanaka. *Synthesis*, 746 (1992)
33. R.E.Dessy, S.A.Kandil. *J. Org. Chem.*, **30**, 3857 (1965)
34. Н.В.Ивашкина, В.С.Романов, А.А.Мороз, М.С.Шварцберг. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2561 (1984)
35. И.Д.Иванчикова, А.А.Мороз, М.С.Шварцберг. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1447 (1991)
36. М.С.Шварцберг, А.В.Пискунов, М.А.Мжельская, А.А.Мороз. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1423 (1993)
37. И.Д.Иванчикова, Р.Н.Мясникова, М.С.Шварцберг. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2031 (1998)
38. А.с. 1323559 СССР; *Бюл. изобрет.*, (26), 119 (1987)
39. М.А.Мжельская. Дис. канд. хим. наук. НИОХ СО РАН, Новосибирск, 1996
40. А.с. 1019789 СССР; *Бюл. изобрет.*, (47), (1983)
41. M.Anastasia, P.Allevi, C.Bettini, A.Fiecchi, A.M.Sanvito. *Synthesis*, 1083 (1990)
42. H.W.Moore, K.F.West, U.Wriede, K.Chow, M.Fernandez, N.V.Nguyen. *J. Org. Chem.*, **52**, 2537 (1987)
43. М.С.Шварцберг, Н.В.Ивашкина, А.А.Мороз, Р.Н.Мясникова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 485 (1988)
44. M.S.K.Nair, M.Anchel. *Phytochemistry*, **16**, 390 (1977)
45. H.Zimmer, D.C.Lankin, S.W.Horgan. *Chem. Rev.*, **71**, 229 (1971)
46. K.Chow, H.W.Moore. *J. Org. Chem.*, **55**, 370 (1990)
47. P.J.Hanhela, D.B.Paul. *Aust. J. Chem.*, **34**, 1687 (1981)
48. A.Eckert. *Monatsh. Chem.*, **35**, 289 (1914)
49. F.Ullman, K.L.Klingenberg. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **46**, 712 (1913)
50. *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie. 4-te Aufl. Bd. 7.* Springer-Verlag, Berlin; Göttingen; Heidelberg, 1948. S. 778
51. R.C.Cambie, P.S.Rutledge, P.D.Woodgate. *Aust. J. Chem.*, **45**, 483 (1992)
52. P.J.Boniface, R.C.Cambie, K.S.Higgs, P.S.Rutledge, P.D.Woodgate. *Aust. J. Chem.*, **48**, 1089 (1995)
53. А.П.Стасюк, В.Н.Листван. В кн. *Тез. докл. 15 Укр. респ. конф. по органической химии*, Ужгород, 1986. С. 372
54. K.Krohn, K.Tolkiehn. *Tetrahedron Lett.*, 4023 (1978)
55. K.Krohn, K.Tolkiehn. *Chem. Ber.*, **113**, 2976 (1980)
56. М.С.Шварцберг, В.С.Романов, О.И.Бельченко, П.В.Счастнев, А.А.Мороз. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 842 (1985)
57. A.V.Piskunov, M.S.Shvartsberg. *Mendeleev Commun.*, 155 (1995)
58. А.с. 1574598 СССР; *Бюл. изобрет.*, (24), 89 (1990)
59. D.E.Ames, M.I.Brohi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1384 (1980)
60. C.E.Castro, E.J.Gaughan, D.C.Owsley. *J. Org. Chem.*, **31**, 4071 (1966)
61. E.C.Taylor, A.H.Katz, H.Salgado-Zamora, A.McKillop. *Tetrahedron Lett.*, 5963 (1985)
62. D.E.Rudisill, J.K.Stille. *J. Org. Chem.*, **54**, 5856 (1989)
63. R.C.Larock, L.W.Harrison. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4218 (1984)
64. T.Sakamoto, Y.Kondo, H.Yamanaka. *Heterocycles*, **27**, 2225 (1988)
65. D.Villemin, D.Goussn. *Heterocycles*, **29**, 1255 (1989)
66. В.С.Романов, А.А.Мороз, М.С.Шварцберг. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1090 (1985)
67. И.А.Будзинская. Дис. канд. хим. наук. НИОХ СО АН СССР, Новосибирск, 1983
68. Н.П.Грицан, В.М.Шварцберг, В.С.Романов, М.С.Шварцберг. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 469 (1984)
69. А.А.Мороз. Дис. д-ра хим. наук. НИОХ СО АН СССР, Новосибирск, 1988
70. N.G.Kundu, M.Pal, J.S.Mahanty, S.K.Dasgupto. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 41 (1992)
71. S.Torii, L.H.Xu, H.Okumoto. *Synlett*, 515 (1992)
72. F.Toda, M.Nakagawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **33**, 1287 (1960)
73. Т.А.Приходько, С.Ф.Василевский, М.С.Шварцберг. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2602 (1984)
74. T.Sakamoto, Y.Kondo, N.Miura, K.Hayashi, H.Yamanaka. *Heterocycles*, **24**, 2311 (1986)
75. A.Numata, Y.Kondo, T.Sakamoto. *Synthesis*, 306 (1999)
76. В.В.Давыдов, М.Г.Сарабиа, А.И.Ежов, Г.В.Шебан, С.Л.Кузнецов, М.А.Мжельская, А.В.Пискунов, М.С.Шварцберг, Б.Е.Зайцев. *Коорд. химия*, **20**, 144 (1994)
77. S.I.Dikalov, G.V.Rumyantseva, A.V.Piskunov, L.M.Weiner. *Biochemistry*, **31**, 8947 (1992)
78. А.с. 1574597 СССР; *Бюл. изобрет.*, (24), 88 (1990)
79. Б.Е.Зайцев, В.В.Давыдов, М.Г.Сарабиа, М.С.Шварцберг, М.А.Мжельская, Г.В.Шебан. *Журн. общ. химии*, **63**, 389 (1993)
80. В.В.Давыдов, Б.Е.Зайцев, М.Г.Сарабиа, М.С.Шварцберг, М.А.Мжельская, Г.В.Шебан, А.И.Ежов. *Журн. общ. химии*, **63**, 398 (1993)
81. В.А.Савельев, В.А.Лоскутов. *Химия гетероцикл. соединений*, 791 (1991)
82. T.Sakamoto, M.Annaka, Y.Kondo, H.Yamanaka. *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2754 (1986)
83. I.Hoyakawa, M.Furukawa, G.Ohta. *Tetrahedron*, **31**, 2989 (1975)
84. G.M.Brill, J.B.McAlpine, D.N.Whittern, A.M.Buko. *J. Antibiot.*, **43**, 229 (1990)
85. U.Sequin. *Tetrahedron*, **34**, 761 (1978)
86. Пат. 61/189280 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 65844 (1987)
87. Пат. 326173 Европа; *Chem. Abstr.*, **113**, 22200 (1990)
88. Пат. 61/224992 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 137013 (1987)
89. М.С.Шварцберг, Л.Г.Феденок. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2094 (1990)
90. А.с. 1616896 СССР; *Бюл. изобрет.*, (48), 80 (1990)

91. М.А.Мжельская, А.А.Мороз, М.С.Шварцберг. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1656 (1991)
92. Л.Г.Феденок, Р.Н.Мясникова, М.С.Шварцберг. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1836 (1985)
93. M.S.Shvartsberg, I.D.Ivanchikova, S.F.Vasilevsky. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2077 (1994)
94. М.С.Шварцберг, И.Д.Иванчикова, И.И.Барабанов. В кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Т. 1. (Тез. докл. I Международ. конф. «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов»)*. Иридиум-пресс, Москва, 2001. С. 582
95. С.Ф.Василевский, А.В.Поздняков, М.С.Шварцберг. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1367 (1985)
96. M.S.Shvartsberg, I.D.Ivanchikova. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 771 (2000)
97. I.I.Barabanov, I.D.Ivanchikova, M.S.Shvartsberg. *Mendeleev Commun.*, 188 (2000)
98. D.E.Ames, D.Bull. *Tetrahedron*, **38**, 383 (1982)
99. S.F.Vasilevsky, T.A.Prikhod'ko. *Mendeleev Commun.*, 98 (1996)
100. T.A.Prikhod'ko, S.F.Vasilevsky. *Mendeleev Commun.*, 149 (1998)
101. Т.А.Приходько, С.Ф.Василевский. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1210 (2001)
102. M.S.Shvartsberg, I.D.Ivanchikova, N.I.Lebedeva. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5757 (2000)
103. M.Chakraborty, D.B.McConville, G.F.Koser, C.A.Tessier, T.Saito, P.L.Rinaldi, W.J.Youngs. *J. Org. Chem.*, **62**, 8193 (1997)
104. А.Е.А.Портер. В кн. *Общая органическая химия. Т. 8.* (Под. ред. Н.К.Кочеткова). Химия, Москва, 1985. С. 161
105. S.F.Vasilevsky, E.V.Tretyakov, H.D.Verkruijsse. *Synth. Commun.*, **24**, 1733 (1994)
106. M.S.Shvartsberg, I.D.Ivanchikova, L.G.Fedenok. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6749 (1994)
107. И.Д.Иванчикова, Л.Г.Феденок, М.С.Шварцберг. *Изв. АН. Сер. хим.*, 110 (1997)
108. L.G.Fedenok, I.I.Barabanov, I.D.Ivanchikova. *Tetrahedron*, **57**, 1331 (2001)
109. L.G.Fedenok, I.I.Barabanov, I.D.Ivanchikova. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 805 (1999)
110. K.Schofield, T.Swain. *J. Chem. Soc.*, 2393 (1949)
111. N.V.Nguyen, H.W.Moore. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1066 (1984)
112. N.V.Nguyen, K.Chow, H.W.Moore. *J. Org. Chem.*, **52**, 1315 (1987)
113. N.V.Nguyen, K.Chow, J.O.Karlsson, R.Doedens, H.W.Moore. *J. Org. Chem.*, **51**, 419 (1986)
114. H.W.Moore, K.Chow, N.V.Nguyen. *J. Org. Chem.*, **52**, 2530 (1987)

ACETYLENIC DERIVATIVES OF QUINONES

M.S.Shvartsberg, I.I.Barabanov, L.G.Fedenok

*Institute of Chemical Kinetics and Combustion, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
3, Ul. Institutskaya, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax +7(383)234-2350*

The preparation methods and various transformations of acetylene derivatives of quinones, which are key intermediates in the synthesis of fused heterocyclic quinoid structures and of some highly unsaturated compounds, are considered in detail.

Bibliography — 114 references.

Received 23rd October 2002