

*Химия сульфонов принадлежит к одной из наиболее изученных областей сераорганической химии. Особое место в ней занимают сульфоны, атом серы в которых связан с алкильными или алкинильными заместителями. Электроноакцепторная сульфонильная группа способна эффективно стабилизировать  $\alpha$ -карбанионный центр, благодаря чему карбанионы, образующиеся в результате присоединения нуклеофилов по С–С-кратной связи, могут реагировать с разнообразными электрофильными реагентами. Большинство примеров синтетического использования ацетиленсульфонов основано на реализации именно таких реакций сопряженного присоединения по кратной связи под влиянием сульфонильной группы. В настоящем обзоре внимание в основном уделено известным за последние 15 лет реакциям ацетиленсульфонов, приводящим к получению биологически активных органических молекул сложной структуры.*

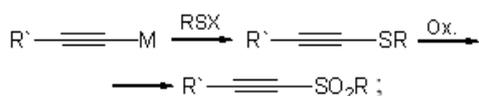
УДК 547.305.2 + 547.314.2

## Ю.Г.Шермолович, В.М.Огурок, С.А.Сирый НОВОЕ В ХИМИИ АЦЕТИЛЕНСУЛЬФОНОВ

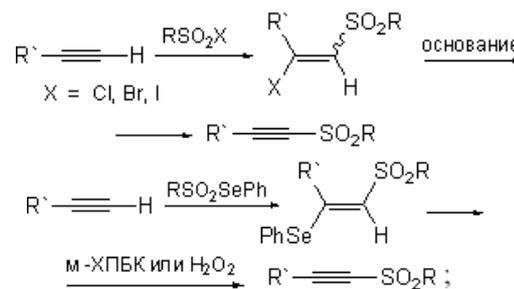
Обобщены и систематизированы литературные данные по химии сульфонов, содержащих ацетиленовый фрагмент у атома серы, начиная с 2001 года. Наряду с рассмотрением новых методов синтеза этих соединений, особое внимание в обзоре уделено возможностям использования ацетиленсульфонов в органическом синтезе для получения биологически активных органических молекул сложной структуры.

Линейная геометрия молекулы ацетилена и ее электронные свойства, обусловленные наличием *sp*-гибридизованных атомов углерода, обеспечивают разнообразную реакционную способность ацетиленов и способствуют многочисленным использованиям этих соединений в органической химии. Одним из интенсивно изучаемых типов ацетиленов являются соединения, в которых один или оба *sp*-углеродных атома связаны с электроноакцепторными заместителями и, в том числе, сульфонильной группой. В течение последних десятилетий химия сульфонов различных типов была подробно описана в ряде обзоров [1–9], но базовые химические свойства и методы получения ацетиленсульфонов были рассмотрены только в обзоре [1]. Основными методами синтеза ацетиленсульфонов, отмеченными в нем, являются:

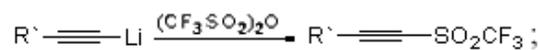
– окисление ацетиленсульфидов



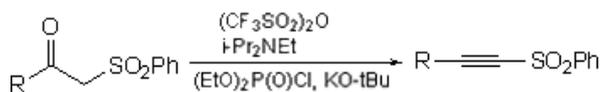
– реакция СН-ацетиленов с сульфонил галогенидами и эфирами селеносульфокислот



– синтез из ацетиленидов

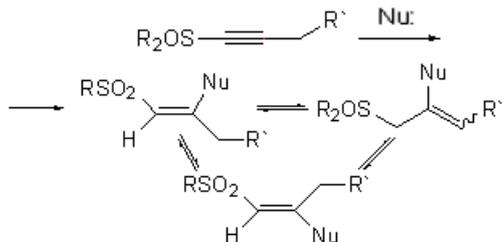


– синтез из  $\beta$ -кетосульфонов



Среди рассмотренных в обзоре [1] химических свойств ацетиленсульфонов одним из наиболее изученных является сопряженное присоеди-

нение C,N,O,S- нуклеофилов, которое протекает обычно как анти-присоединение и приводит к образованию цис-продуктов (цис- по отношению к остатку нуклеофила и сульфогруппы). Первоначально образующийся продукт часто изомеризуется в более стабильный транс-изомер.



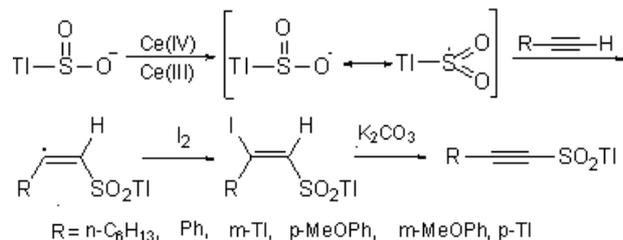
Известны реакции [2+2]-, [2+3]- и [2+4]-циклоприсоединения ацетиленсульфонов, а также их радикального замещения и присоединения.

Характерной особенностью всех описанных в обзоре [1] реакций является то, что, за небольшим исключением, при их проведении применяют простые по строению реагенты. Это позволило выяснить основные закономерности осуществления таких реакций и создать основу для прогнозирования возможных результатов реакций с реагентами более сложного строения.

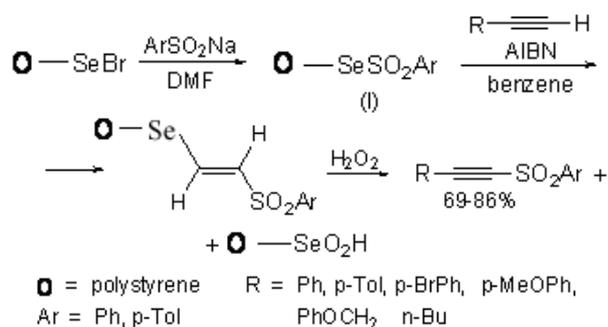
В настоящем обзоре обобщены данные по новым методам синтеза и реакциям ацетиленсульфонов, начиная с 2001 года. Особое внимание нами уделено вопросу применения ацетиленсульфонов для синтеза веществ с потенциальной биологической активностью.

### Синтезы ацетиленсульфонов

Новый метод синтеза ацетиленсульфонов, основанный на присоединении сульфидов и иодид-аниона к алкинам под действием церий аммоний нитрата, учитывая экспериментальную простоту и мягкие условия проведения, может стать хорошей альтернативой существующим методам [2]. Сульфонильный радикал, образующийся при реакции сульфидата с церий аммоний нитратом, присоединяется к ацетилену с формированием радикала, который, в свою очередь, улавливается молекулярным иодом. Последний образуется рекомбинацией радикалов иода. Элиминирование молекулы иодистого водорода приводит к соответствующему ацетилен-

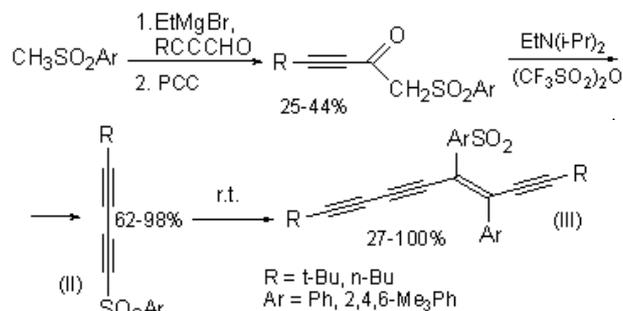


Твердофазную методологию синтеза, основанную на использовании реагентов, нанесенных на полимерную матрицу, с успехом применили для синтеза ацетиленсульфонов из селеносульфонатов на полистирольной матрице (I) [3].



Этот новый реагент использовали для катализируемого AIBN радикального присоединения к ацетиленам с последующим получением ацетиленсульфонов.

Первые сульфонил-1,3-бутадиины (II) были выделены в индивидуальном состоянии и охарактеризованы в работе [4]:

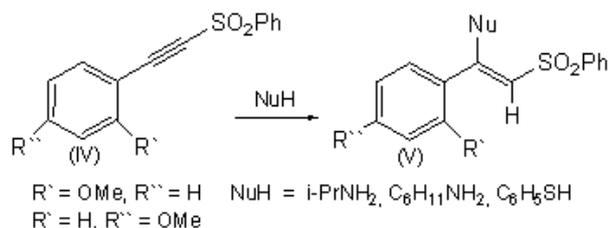


Интересным свойством этих соединений является легкая димеризация с образованием триацетиленовых производных нового типа (III).

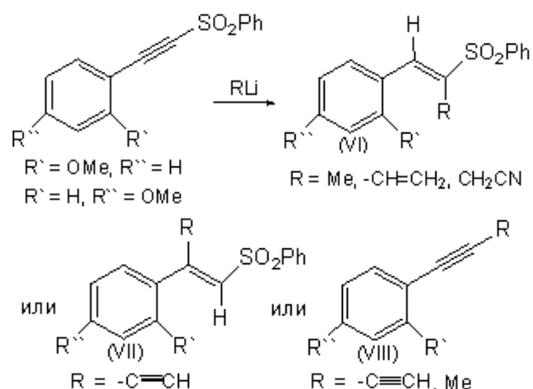
### Синтезы на основе ацетиленсульфонов

**Синтезы, основанные на реакции сопряженного присоединения нуклеофилов по ацетиленовой связи.** Подробное изучение реакций метоксизаме-

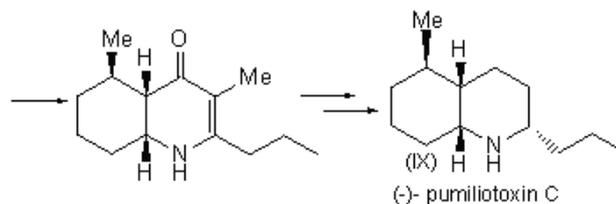
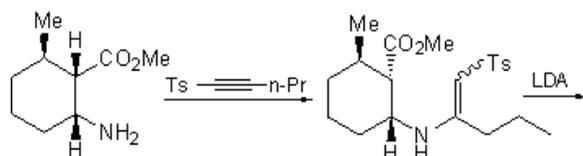
щенных фенилацетиленов (IV) с нуклеофилами различной природы показало, что только N,S,O-нуклеофилы образуют исключительно продукты сопряженного присоединения (V) [5]:



Более сложно протекают реакции этих ацетиленов с C-нуклеофилами. Так, MeLi, VinylMgBr, LiCH<sub>2</sub>CN формируют продукты α-присоединения (VI), в то время как LiCCSiMe<sub>3</sub> реагирует по схеме β-присоединения, а проведение реакции при повышенной температуре приводит к продуктам замещения сульфонильной группы (VIII), по-видимому, через стадии α-присоединения — изомеризации (VII) и *транс*-элиминирования [5].

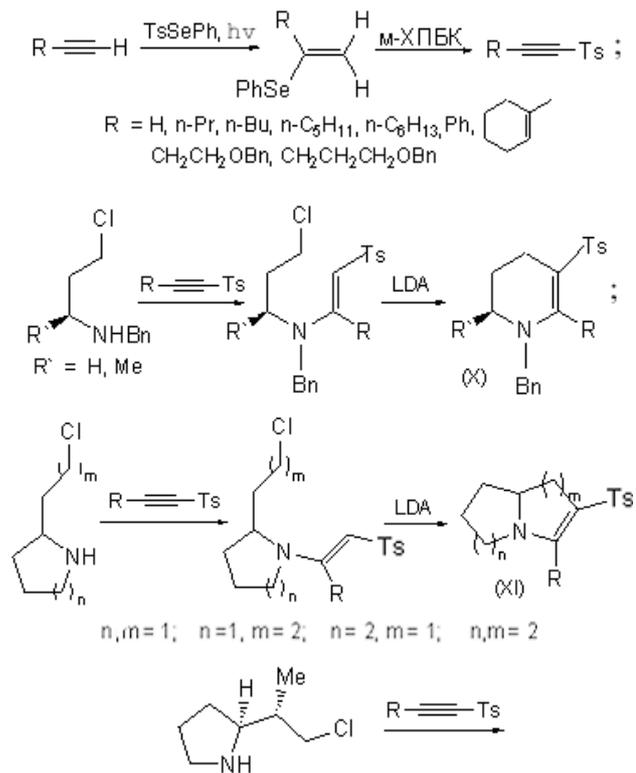


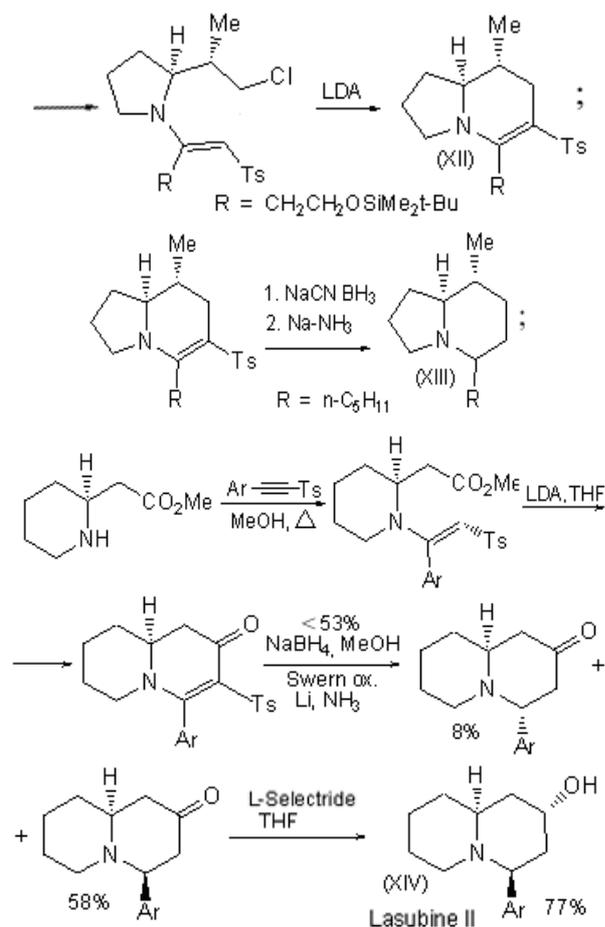
Суть нового синтетического подхода, основанного на использовании реакций сульфонилацетиленов с нуклеофилами, состоит в том, что присоединение нуклеофила по тройной связи ацетиленсульфона приводит к образованию карбаниона, стабилизированного сульфонильной группой. Его последующая реакция с электрофильным реагентом дает возможность получать конечные продукты. Реализация такого подхода на примере внутримолекулярного ацилирования позволила синтезировать (-)-pumiliotoxin C (IX) [6]:



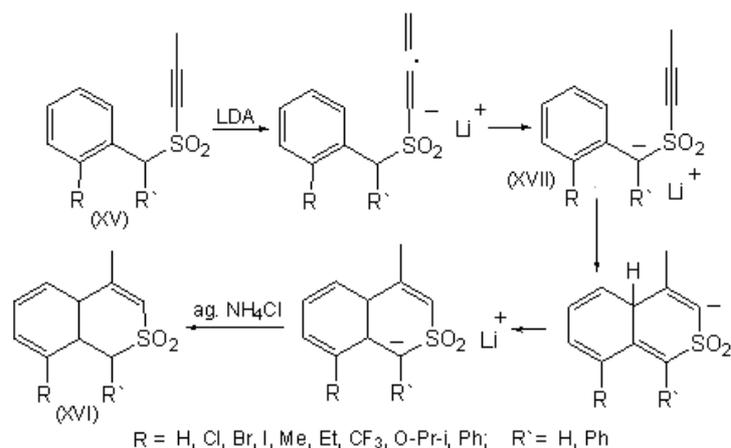
Продукты сопряженного присоединения β- или γ-хлораминов ациклического или циклического строения к ацетиленсульфонам превращаются в циклические соединения (X–XII) после обработки сильным основанием с последующим внутримолекулярным алкилированием соответствующего винильного карбаниона. Полученные енаминосульфоны могут быть стереоселективно восстановлены и десульфонизованы.

Если использовать хлоралкиламины из хиральных аминокислот или других энантиоочищенных прекурсоров, то можно получить в результате оптически чистые амины. Авторы работы [6] продемонстрировали такую возможность на примере синтеза алкалоидов (-)-индолизидинов (XIII). Аналогичный подход был использован авторами [7] для стереоселективного синтеза хинолизидинового алкалоида (-)-lasubine II (XIV):

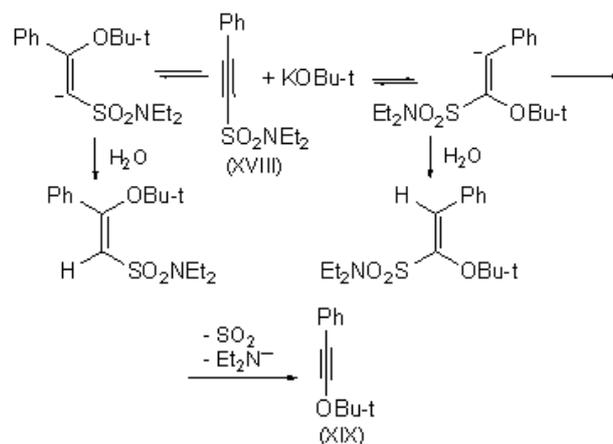




Недавно было сообщено о новом превращении бензил-1 алкинилсульфона (XV) в 1Н-2-бензотиопиран-S,S-диоксид (XVI), протекающем при действии на ацетилен сильного основания. Ключевой стадией реакции, по-видимому, является превращение бензильного карбаниона (XVII) [8]:

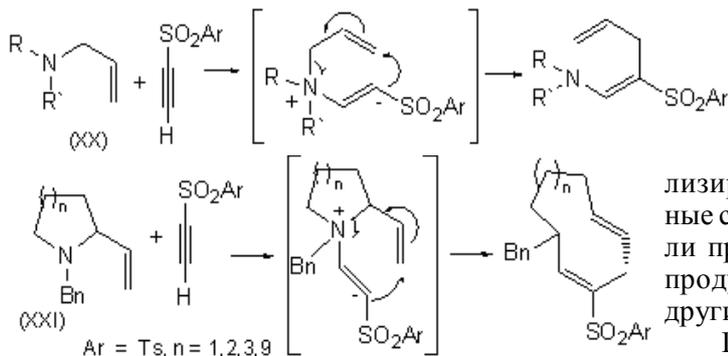


Интересный пример синтетического использования ацетиленсульфонов приведен в работе [9]. Новый метод синтеза трет-бутил-этильного эфира (XIX), основанный на одnoreакторном процессе нуклеофильного присоединения трет-бутилата калия к ацетиленсульфамиду (XVIII) и последующего элиминирования фрагмента  $\text{Et}_2\text{NSO}_2$ , позволил получить это соединение с высоким выходом:

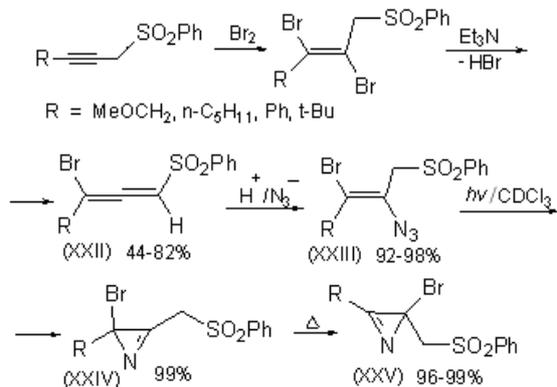


Авторы особо отмечают уникальную роль противоиона калия, предполагая, что он может координировать с сульфонамидным или с алкинным фрагментом или с бензольным кольцом и активировать нуклеофильную атаку алкоксианиона на молекулу ацетилена. Во всяком случае, аналогичная реакция не происходит при замене катиона калия катионом другого металла в алкоголяте трет-бутанола.

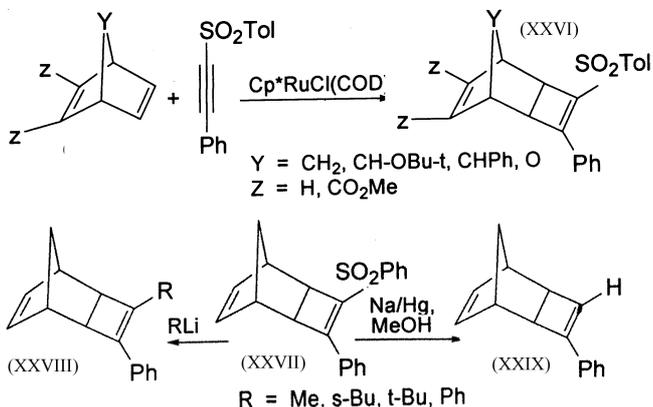
Сопряженное присоединение ациклических третичных аллиламинов (XX) и циклических третичных (R)виниламинов (XXI) к ацетиленсульфону приводит к промежуточному образованию цвиттер-ионных интермедиатов, которые подвергаются спонтанной перегруппировке аза-Коупа [10]. В случае циклических (R)винилпирролидинов (XXI) процесс сопровождается расширением цикла и, таким образом, является новым методом синтеза 9- и 17-членных циклических аминов. Последнее обстоятельство особенно важно, поскольку азотсодержащие гетероциклы среднего и большого размеров широко распространены в природе и проявляют интересные биологические свойства.



Среди возможностей синтетического применения ацетиленсульфонов, основанных на присоединении электрофильных реагентов по С–С-тройной связи, следует отметить синтез алленил бромидов (XXII) [11]. Присоединение гидразоновой кислоты к этим бромидам дает производные 1-азидо-2-бромэтена (XXIII). Фотолиз последних приводит к получению 2-бromo-2H-азиринов (XXIV, XXV) нового типа:



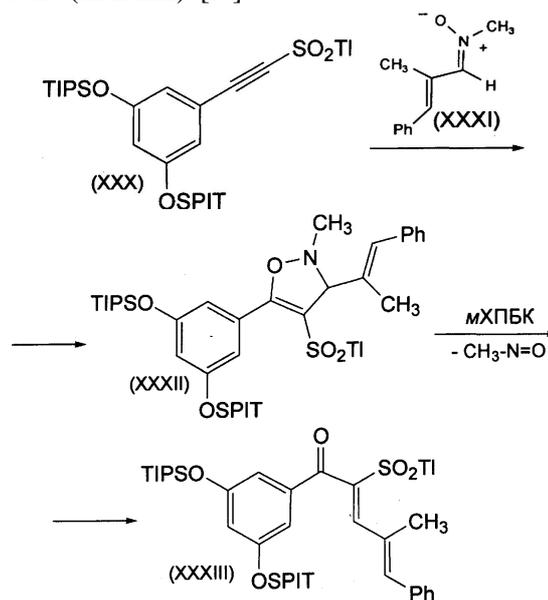
**Синтезы, основанные на реакциях циклоприсоединения.** [2+2]-Циклоприсоединение, катализируемое солями переходных металлов, ши-



роко применяется для получения циклических соединений сложного строения. В работе [12] было исследовано [2+2]-циклоприсоединение ацетиленсульфонов к бициклическим алкенам (XXVI), катализируемое комплексом рутения. Синтезированные сульфонилодержащие аддукты (XXVII) были превращены в различные полициклические продукты (XXVIII), (XXIX), получение которых другими методами проблематично.

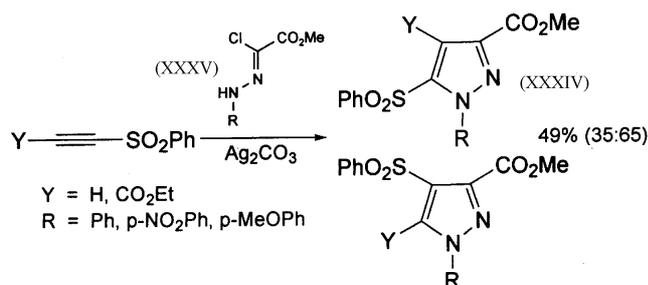
Представители практически не изученного ранее типа гетероциклов — бис(триазоло)пиразинов — синтезированы из сульфонилазамещенных пропаргилазидов в результате двойного [3+2]-циклоприсоединения [13]. Обработка пропаргилазидов основаниями в присутствии метанола приводит к 1-азидо-2-метоксиэтену. Эти винилазиды нового типа, в свою очередь, могут быть использованы в органических синтезах, например, для получения азиридинов нового типа.

Методология, основанная на [3+2]-циклоприсоединении, успешно применена для реакции сульфонилацетилена (XXX) с нитроном (XXXI). Образующийся изооксазолин (XXXII) в результате окисления теряет нитрометан и превращается в соответствующее производное дивинилкетона (XXXIII) [14]:

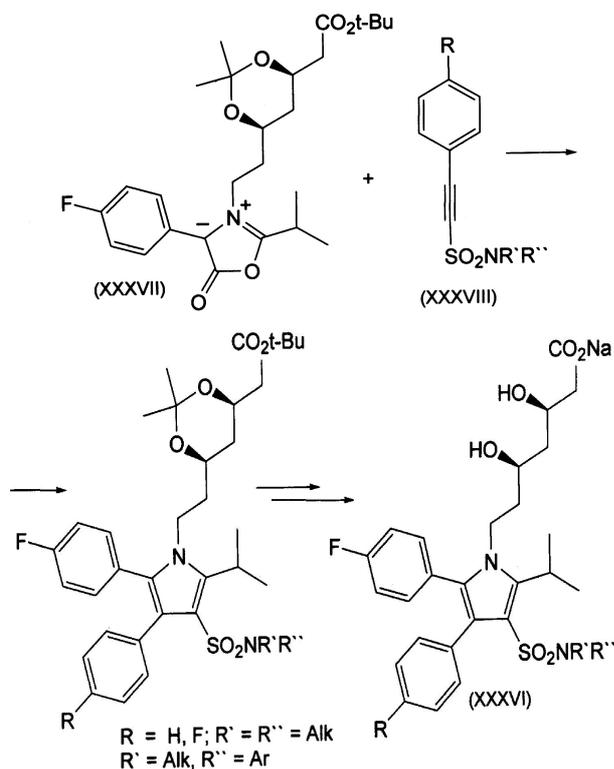


Эффективная методология региоконтролируемого синтеза пиразолов (XXXIV) на основе реакции [3+2]-циклоприсоединения С-карбоксиметил-N-арилнитрилиминов (XXXV) и ацети-

ленсульфонов предложена в работе [15]. Особый интерес представляет возможность использования сложной эфирной группы для получения библиотек потенциально биологически активных пиразолов.

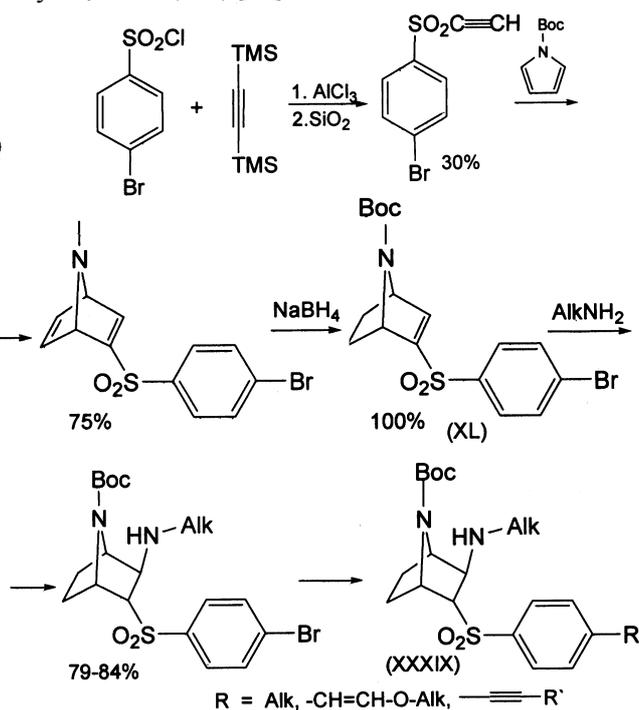


В основу синтеза новых производных 4-сульфамоилпиirroла (XXXVI), являющихся эффективными статинами (ингибиторами коэнзим А редуктазы), была положена реакция [3+2]-циклоприсоединения производного оксазола (XXXVII) и ацетилена (XXXVIII), замещенного сульфонамидной группой [16]:



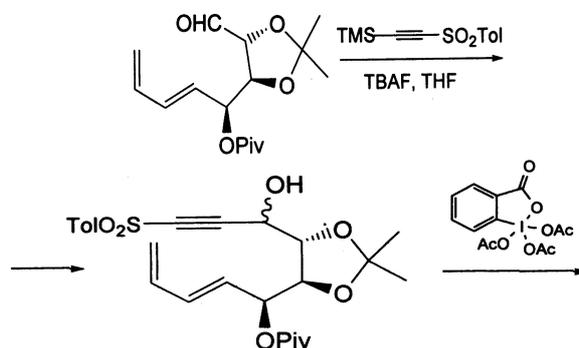
В процессе поиска новых антималярийных препаратов был разработан метод синтеза новых производных 7-азабicycloгептанов (XXXIX), основанный на реакции Дильса–Альдера арилсуль-

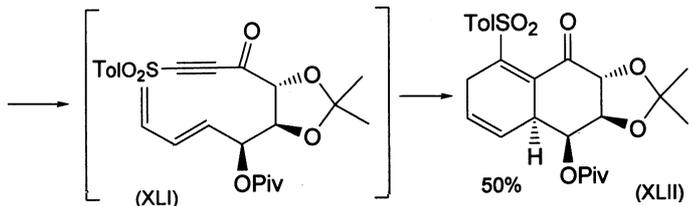
фонилацетиленов с ацилированным пиразолом и последующим высоко диастереоселективным присоединением аминов к бициклическим винилсульфонам (XL) [17].



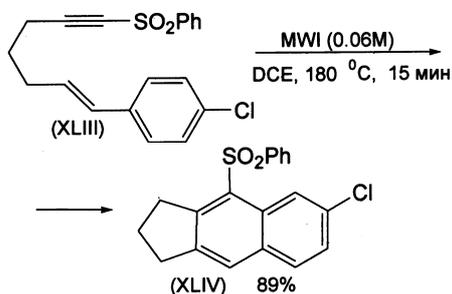
Исследования *in vitro* показали, что полученные соединения являются потенциальными ингибиторами таких малярийных протеаз, как плазмепсины (plasmepsins).

Внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера арилсульфонилалкинонов (XLI) происходит с высокой степенью диастереоселективности и приводит к образованию веществ (XLII), являющихся важными исходными в синтезах природных соединений со структурой ароматических поликетидов [18]:

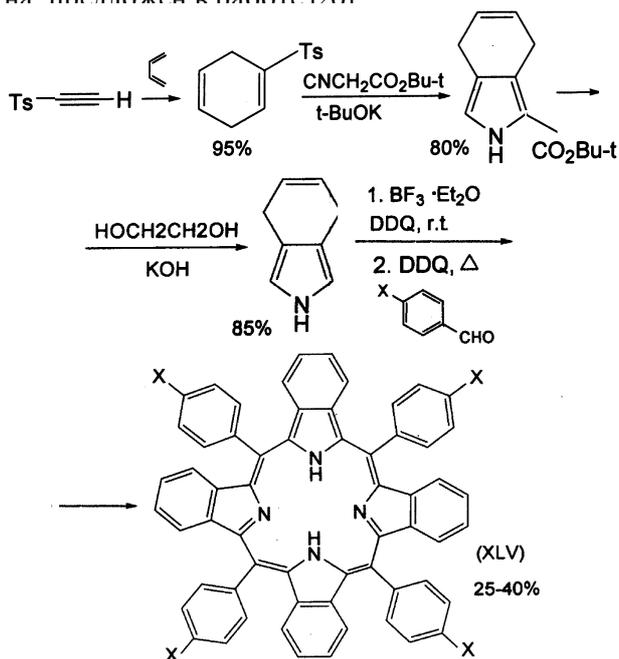




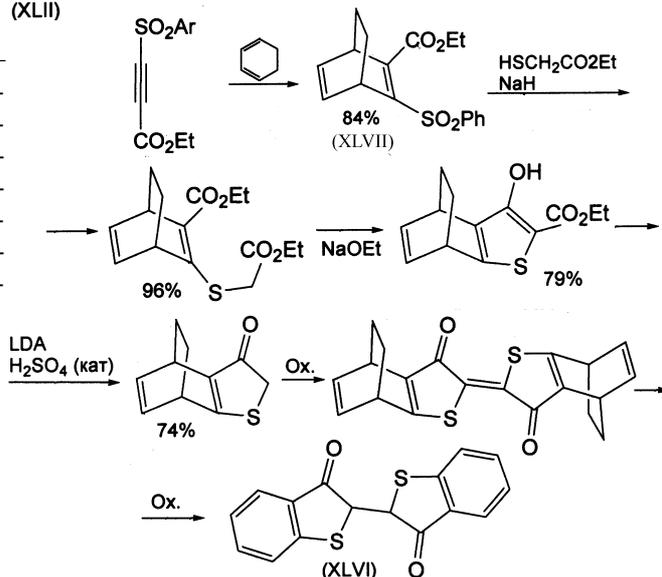
Интересная разновидность реакции Дильса–Альдера, основанная на использовании производных стирила (XLIII) как диеновой компоненты и сульфонилалкена как диенофила, представлена в работе [19]. При микроволновом активировании и в окислительных условиях реакция приводит к образованию производного циклопента[*b*]нафталина (XLIV). Соединения такого типа ранее описаны не были.



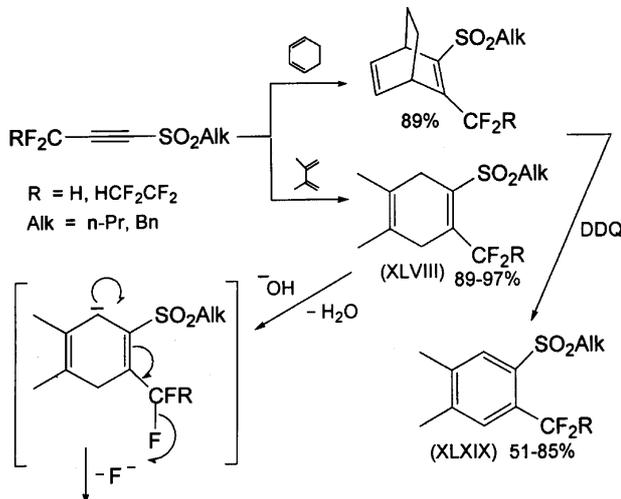
Новый метод синтеза тетраарилтетрабензопорфиринов (XLV), позволяющий получить эти соединения в несколько стадий из тозилалкена, предложен в работе [20].



Оригинальный метод синтеза тиоиндиго (XLVI), приведенный в работе [21], основан на синтезе производного бицикло[2,2,2]октадиена (XLVII) из ацетиленсульфона и циклогексадиена:

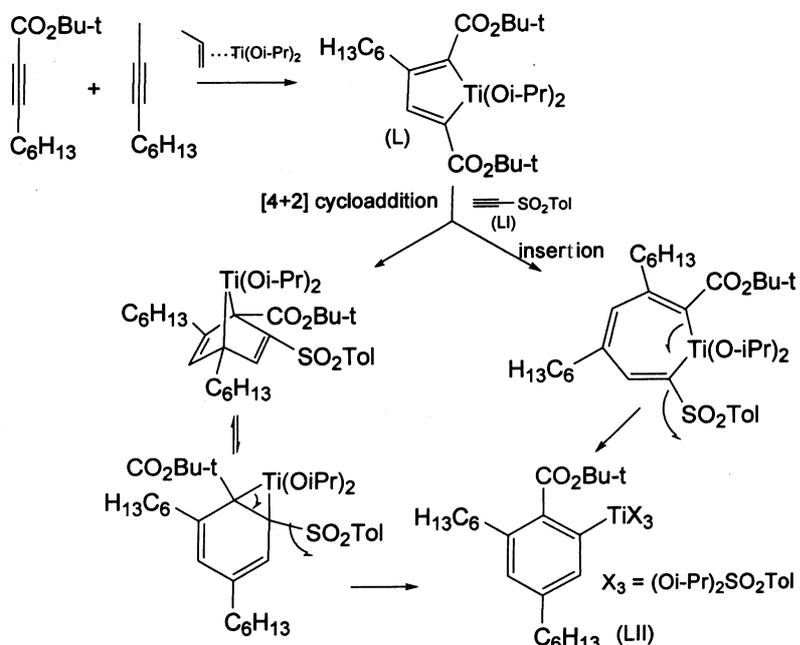


Единственное, имеющееся в литературе сообщение о синтезе и свойствах ацетиленсульфонов, содержащих полифторалкильный заместитель у *sp*-гибридизованного углерода, посвящено реакции Дильса–Альдера этих соединений. Данная реакция является эффективным способом получения 1-сульфонил-2-полифторалкилциклоалкенов (XLVIII), окисление которых приводит к образованию соответствующих ароматических соединений (XLXIX) [22]:

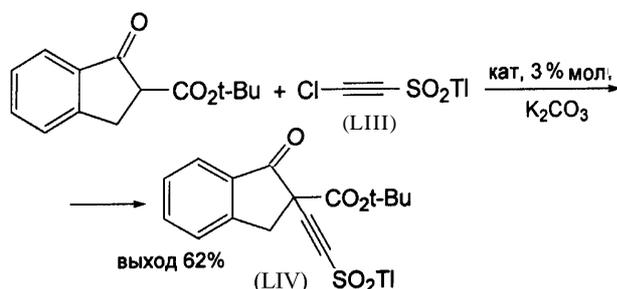




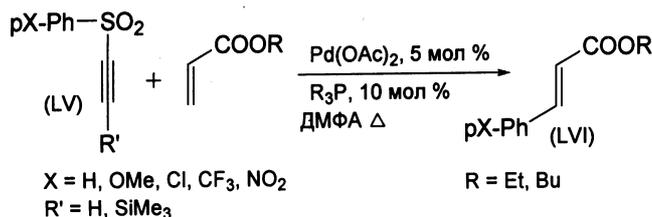
**Другие реакции ацетиленсульфонов.** Первый пример реакции Реппе, которая привела к синтезу титансодержащего ароматического соединения, описан в работе [23]. Диалкоксититанациклопентадиен (L), образующийся из молекул двух разных ацетиленов и соединения двухвалентного титана, реагирует с этинилтолилсульфоном (LI), давая ароматическое соединение (LII):



Активированный сульфонильной группой  $\alpha$ -хлорацетилен (LIII) вступает в реакцию нуклеофильного замещения с  $\alpha$ -кетоэфирами и 3-ацилоксииндолами, катализируемую хиральными соединениями, с образованием ацетиленсодержащих продуктов (LIV) с высокой степенью энантиоселективности [24]:



Ацетиленсульфоны (LV) реагируют с алкил-акрилатами по типу реакции Хека с передачей арильной группы молекуле акрилата и образованием эфиров коричных кислот (LVI) [25]:



Таким образом, рассмотренные в обзоре даньствуют, что химия ацетиленсульфоно развивается. В последнее десятилетие с поиском новых и усовершенствованных методов синтеза этих соединений внимание уделяется изучению и их использования в органическом синтезе. Интерес исследователей вызван, в первую очередь, способностью тройной связи углерод-углерод вступать в реакции присоединения и циклоприсоединения благодаря электроноакцепторному влиянию сульфонильной группы. Это свойство ацетиленсульфонов является ключевым при разработке методов синтеза биологически активных соединений, что является одной из основных задач современной органической химии.

**РЕЗЮМЕ.** Узагальнено і систематизовано літературні дані за останні 15 років з хімії сульфонів, що містять ацетиленовий фрагмент біля атома сірки. Поряд з описом нових методів синтезу цих сполук основна увага приділяється можливостям використання ацетиленсульфонів в органічному синтезі молекул складної будови.

**SUMMARY.** Literary data for the last 15 years on chemistry of sulfones containing acetylene fragment near sulfur atom have been summarized and systematized. Alongside with consideration of new synthesis methods for these compounds, the major attention in the review was paid to the possibilities of acetylenesulfones usage as "building blocks" in organic synthesis for obtaining biologically active organic molecules of more complicated structure.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Back T.G.* // *Tetrahedron*. -2001. -**57**, № 25. -P. 5263—5301.
2. *Nair V., Augustine A., Suja T.D.* // *Synthesis*. -2002. -№ 15. -P. 2259—2265.
3. *Qian H., Huang X.* // *Tetrahedron Lett.* -2002. -**43**, № 6. -P. 1059—1061.
4. *Yoshimatsu M., Oh-Ishi K., Tanabe G., Muraoka O.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. -2002. -№ 12. -P. 1413—1416.
5. *Cheng C. Y., Isobe M.* // *Tetrahedron*. -2011. -**67**, № 51. -P. 9957—9965.
6. *Back T.G., Nakajima K.* // *J. Org. Chem.* -2000. -**65**, № 15. -P. 4543—4552.
7. *Back T.G., Hamilton M.D.* // *Org. Lett.* -2002. -**4**, № 10. -P. 1779—1781.
8. *Hossain M.S., Schwan A.L.* // *Ibid.* -2011. -**13**, № 19. -P. 5330—5333.
9. *Gray V.J., Slater B., Wilden J.D.* // *Chem. Eur. J.* -2012. -**18**, № 49. -P. 15582—15585.
10. *Weston M.H., Nakajima K., Back T.J.* // *J. Org. Chem.* -2008. -**73**, № 12. -P. 4630—4637.
11. *Fotsing J.F., Banert K.* // *Synthesis*. -2006. -№ 2. -P. 261—272.
12. *Riddell N., Tam W.* // *J. Org. Chem.* -2006. -**71**, № 5. -P. 1934—1937.
13. *Fotsing J.F., Banert K.* // *Eur. J. Org. Chem.* -2005. -№ 17. -P. 3704—3714.
14. *He W., Herrick I.R., Atesin T.A. et al.* // *J. Amer. Chem. Soc.* -2008. -**130**, № 3. -P. 1003—1011.
15. *Chandanshive J.Z., Bonini B.F., Gentili D. et al.* // *Eur. J. Org. Chem.* -2010. -№ 33. -P. 6440—6447.
16. *Park W.K.C., Kennedy R.M., Larsen S.D. et al.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2008. -**18**, № 3. -P. 1151—1156.
17. *Zurcher M., Hof F., Barandum M. et al.* // *Eur. J. Org. Chem.* -2009. -№ 11. -P. 1707—1719.
18. *Kim K., Maharoof U.S.M., Raushel J., Sulikowski G.A.* // *Org. Lett.* 2003. -**5**, № 16. -P. 2777—2780.
19. *Gao P., Tsao H.N., Gratzel M., Nazeeruddin M.K.* // *Ibid.* -2012. -**14**, № 17. -P. 4430—4433.
20. *Filatov M.A., Cheprakov A.V., Beletskaya I.P.* // *Eur. J. Org. Chem.* -2007. -№ 21. -P. 3468—3475.
21. *Uno H., Moriyama K., Ishikawa T. et al.* // *Tetrahedron Lett.* -2004. -**45**, № 49. -P. 9083—9086.
22. *Bouillon J.P., Musyanovich R., Portella C., Shermolovich Yu.* // *Eur. J. Org. Chem.* -2001. -№ 19. -P. 3625—3629.
23. *Suzuki D., Urabe H., Sato F.* // *J. Amer. Chem. Soc.* -2001. -**123**, № 32. -P. 7925—7926.
24. *Poulsen T.B., Bernardi L., Aleman J. et al.* // *Ibid.* -2007. -**129**, № 2. -P. 441—449.
25. *Ruano J.L. G., Aleman J., Paredes C.G.* // *Org. Lett.* -2006. -**8**, № 13. -P. 2683—2686.

Институт органической химии  
НАН Украины, Киев

Поступила 21.01.2015