

УДК УДК 542.91:547.1'127:547.244:547.344:547.82:547.83

АЛЛИЛБОРАНЫ. ПРИНЦИПЫ РЕАГИРОВАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

Ю. Н. Бубнов

(Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН; e-mail: bubnov@ineos.ac.ru)

В статье систематизированы все известные к настоящему времени реакции аллильных боранов (более 40), которые разделены на шесть общих типов. Рассмотрены три важнейшие реакции этого класса веществ: аллилборирование органических соединений с кратными связями, аллилбор-ацетиленовая конденсация и восстановительное моно- и *транс*- α, α' -диаллилирование ароматических азотных гетероциклов. Основное внимание уделено применению аллилборанов в органическом синтезе, включая полный синтез ряда природных веществ и их аналогов.

Химия металлоорганических соединений обогатила современный органический синтез и катализ великолепными реагентами, а также разнообразными регио- и стереоселективными методами и приемами (создание и расщепление связей, модификация молекул, циклизация и раскрытие циклов, полимеризация мономеров и многое другое). Существенный вклад в органическую химию и катализ внесла борорганическая химия. В настоящей работе обсуждаются “принципы реагирования” аллильных производных бора и некоторые аспекты их применения в органическом синтезе.

Аллилбораны обладают повышенной по сравнению с другими классами органических производных бора химической активностью, что обусловлено специфической их строения, а именно наличием двойной связи в β, γ -положении относительно бора. В отличие от алкил- и арилборанов аллильные аналоги в определенном отношении проявляют свойства классических металлоорганических соединений (Mg, Zn и Li), однако их использование во многих случаях имеет ряд преимуществ. Так, они легко присоединяются к карбонильным соединениям и иминам; реализовано много хиральных вариантов этих реакций (с применением оптически активных аллилборанов). Уже более трех десятилетий аллилбораны используют в синтезе различных классов органических соединений, в том числе многих природных веществ и их аналогов [1–4].

На схеме 1 приведены бор-аллильные системы, использованные в настоящей работе. Большинство

из них впервые было синтезировано в нашей лаборатории.

Аллилбораны использованы нами в качестве ключевых веществ в полном синтезе ряда природных соединений и их аналогов. Некоторые из них приведены на схеме 2.

Мускарин (*Amantia muscaria*) – основное активное вещество красного мухомора – обладает специфическим влиянием на парасимпатическую нервную систему и представляет исключительный интерес для нейрорфармакологии [5].

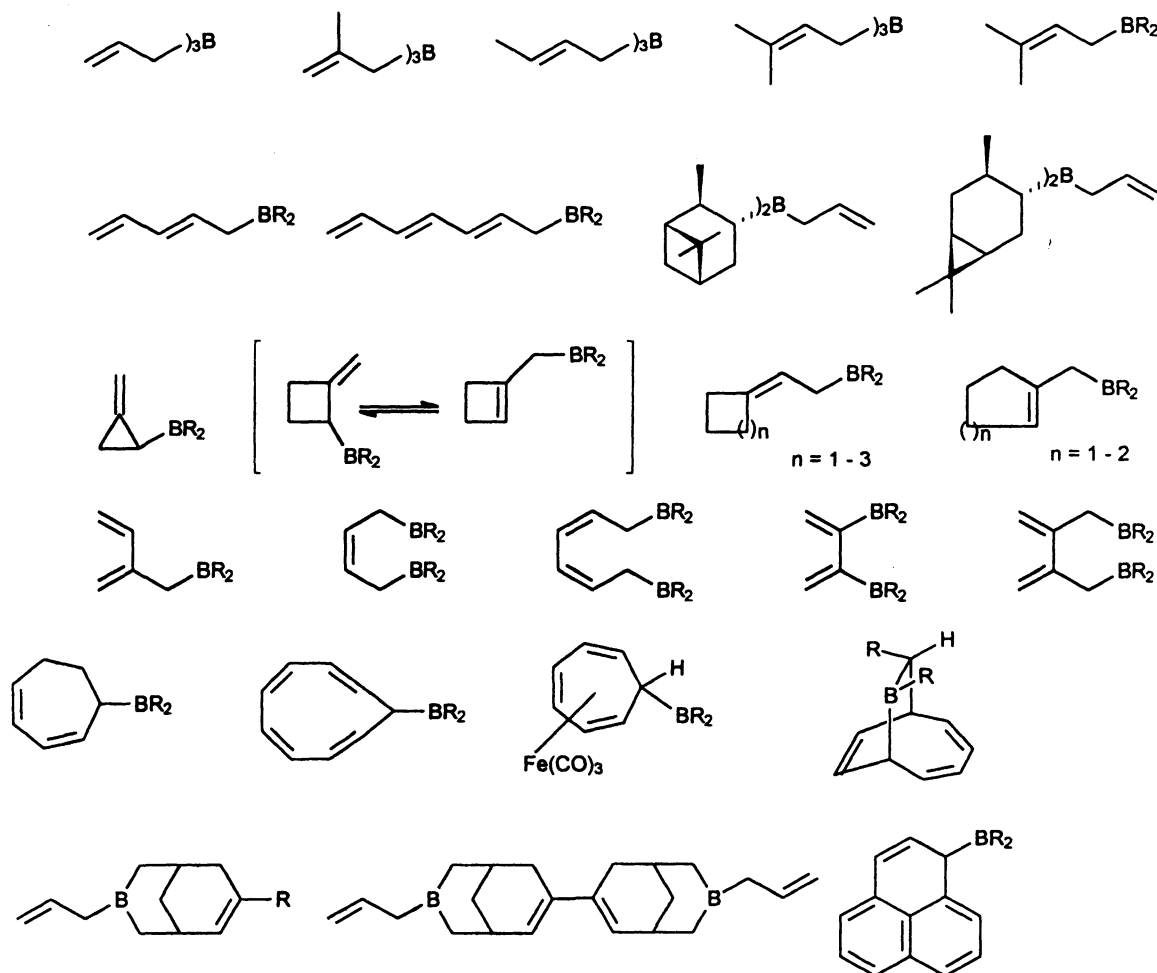
Эрнандульцин (*Hernandulcin*) – сесквитерпен ряда бисаболена – выделен из листьев и цветов растения *Lippia dulcis*, произрастающего в Мексике, на три порядка слаще сахара [6].

Ипсенол и *ипсдиенол* – основные компоненты агрегационно-половых феромонов короедов *Ips* и заболонников рода *Pityokteines* [7].

Дигидропинидин и *эпидигидропинидин* – пиперидиновые алкалоиды – продуцируются некоторыми видами сосны и ели (*Pinus* и *Picea*), а также насекомыми (божьей коровкой, мексиканским бобовым жуком и рыжими муравьями); обладают тератогенным и эмбриотоксичным действием. Их биологическая функция заключается, по-видимому, в защите от видовых антагонистов и врагов [8].

Индолизидины 167B и *209D* – компоненты яда древесных лягушек семейства *Dendrobatidae*, распространенных в Центральной Америке; являются блокаторами нейромускулярной трансмиссии; с давних

Схема 1



времен экстракты кожи лягушек используются индейцами в качестве яда для стрел [8, 9].

Ремантадин – известное антивирусное средство (лекарство) – синтезирован из бораадаммантана с помощью стандартной “борной” методологии (1,2-аниотропные перегруппировки) [10].

Комплексы 1-бораадаммантана. Совместно с биологами установлено, что многие комплексы 1-бораадаммантана обладают антивирусной активностью, некоторые – лечебным и профилактическим действием против гриппа человека и домашней птицы, другие – антиалкогольной активностью [11].

К настоящему времени описано свыше 40 разнообразных реакций аллилборанов. Нам удалось систематизировать все эти реакции и разделить их на несколько общих типов в зависимости от центра, по которому протекает та или иная реакция [3, 4].

Аллилбораны имеют пять реакционных центров: атом бора и связи B–C, C α –H, C=C, B–X (схема 3), но своеобразие и специфика этого класса соединений проявляются в реакциях с участием бор-аллильной системы в целом.

1. **Атом бора** – электрофильный центр молекулы. По этому атому осуществляется координация с основаниями, например, с аминами. Комплексование является первым актом реакций с нуклеофильными реагентами (H₂O, ROH, RCHO, RCN и т.д.).

2. **Связь B–C.** Рассчитанная энергия связи B–C в аллилборанах равна ~68 ккал/мол, в то время как в алкилборанах она составляет ~82 ккал/мол [4]. Анализ показывает, что только семь из всех известных реакций аллилборанов протекают путем прямого разрыва связи B–C (с сохранением конфигурации аллильной группы): окисление (Me₃NO или H₂O₂), ал-

Схема 2

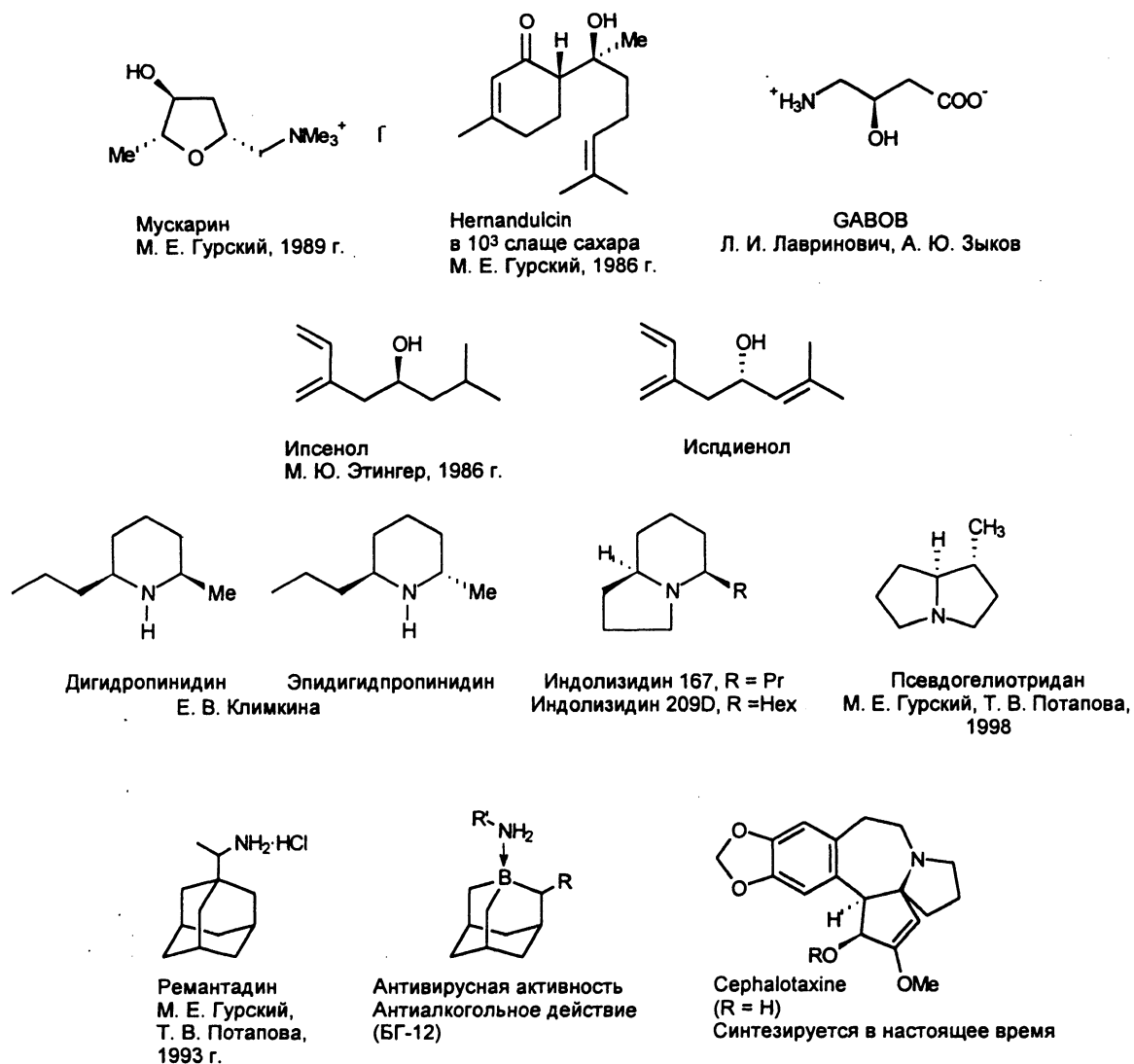


Схема 3

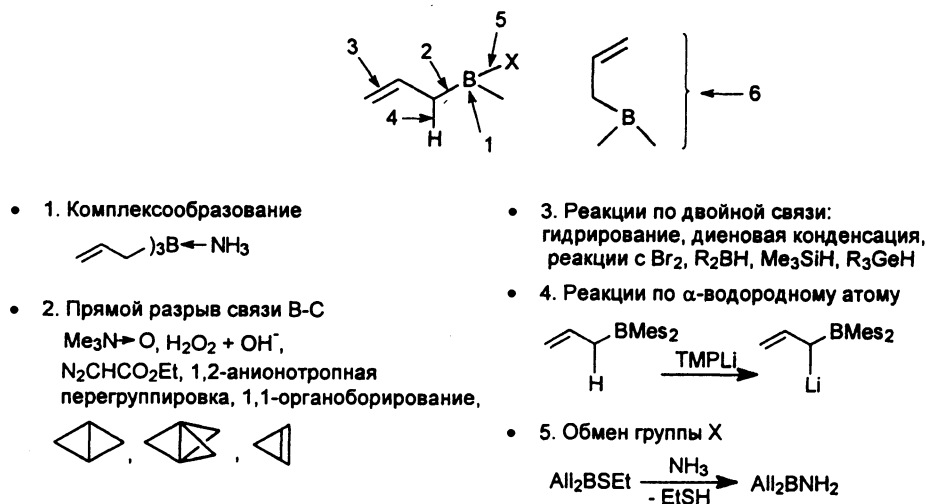


Схема 4

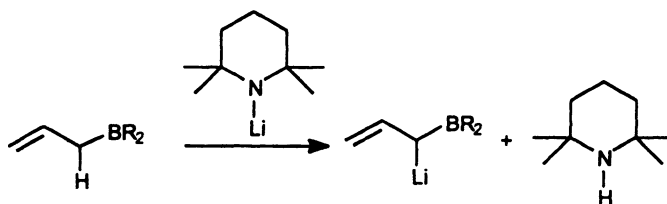
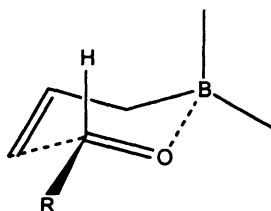
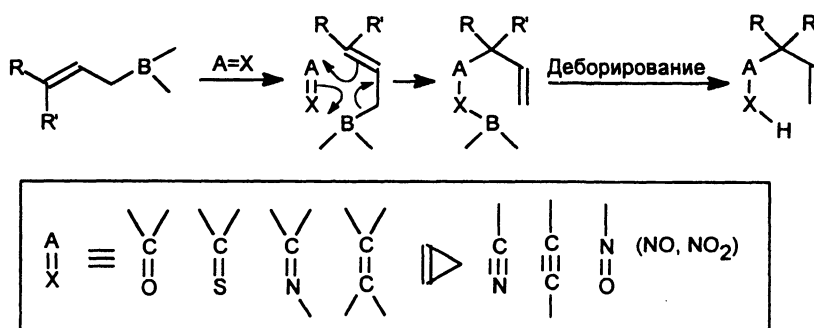


Схема 5



кирование $N_2CHCOOEt$, 1,2-анионотропные перегруппировки, 1,1-органоборирование производных ацетилена типа $Me_3MC\equiv CR$ ($M = Si, Sn, Ge$), а также расщепление бицикло[1.1.0]бутана, [1.1.1]пропеллана и циклопропенов. Следует отметить, что алкилбораны R_3B реагируют с этими веществами аналогично.

3. **Двойная связь:** полимеризация, диеновая конденсация, гидрирование, присоединение RSH , Br_2 , R_2BH , Me_3SiH , R_3GeH .

4. **Связь α -H**, активированная бором: при действии 1-литий-2,2,6,6-тетраметилпиперидина протекает α -металлирование (схема 4).

5. **Обмен (замещение) группы X** при боре на другие группы, например, группы SEt на NH_2 , переаминирование и т.п. Такой обмен характерен также для других производных бора.

6. **Бор-аллильная система как целое.** Сюда относятся:

а) протолитическое расщепление водой, спиртами, аминами, меркаптанами, карбоновыми кислотами;

б) аллилборирование (схема 5) альдегидов, кетонов, тиокетонов, сложных эфиров, хинонов, нитрилов, иминов, некоторых олефинов, виниловых эфиров, циклопропенов, ацетиленов, алленов, нитрозо- и нитросоединений. Все такие реакции 1,2-присоединения протекают с аллильной перегруппировкой, по-видимому, через шестицентровое переходное состояние ($2\pi+2\pi+2\sigma$); аллилборирование соединений типа $A=X$ осуществляется тем легче, чем сильнее поляризована или напряжена кратная связь;

в) сигматропный 1,3-сдвиг бора (перманентная аллильная перегруппировка) и тенденция α -замещенных аллилборанов превращаться в термодинамически более устойчивые изомеры с бором у менее замещенного углерода, а также обменные процессы с BX_3 ($X = Hal, OR, SR$), межмолекулярная перманентная аллильная перегруппировка и, возможно, транс-металлирование.

Аллилборирование соединений с кратными связями широко используют в современном органическом

Схема 5а

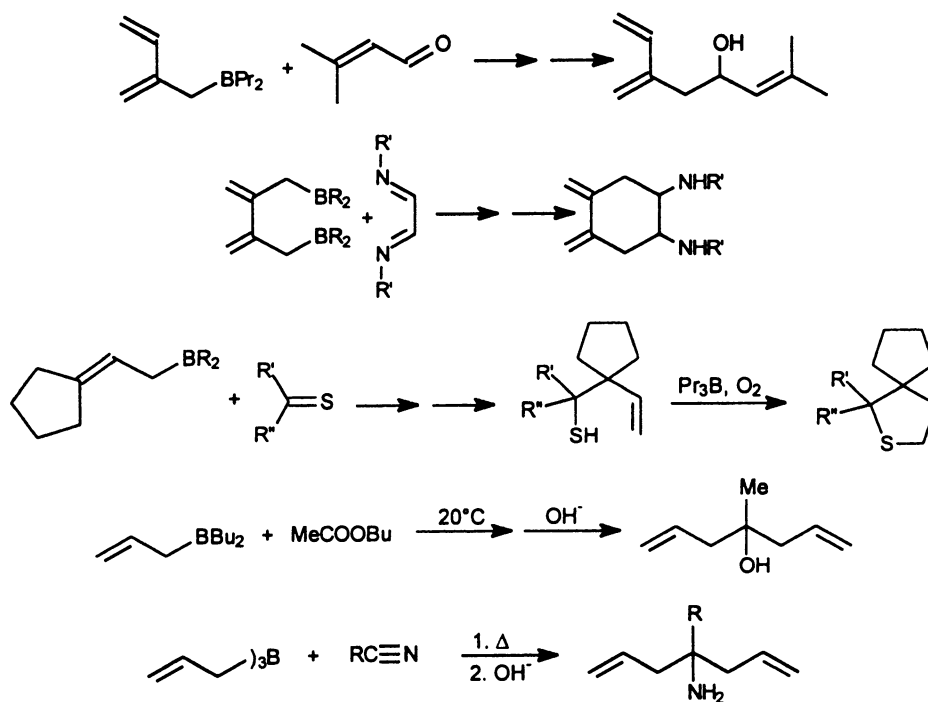
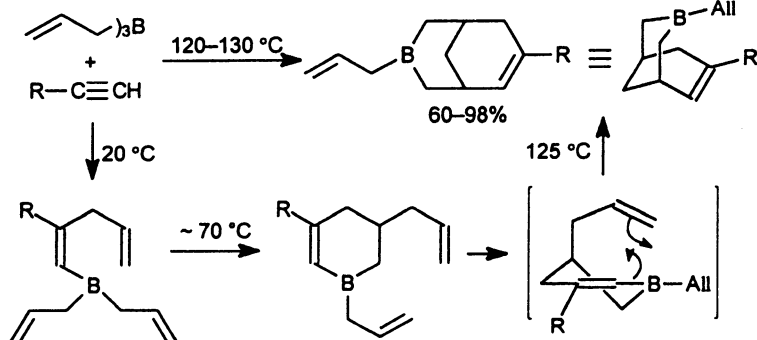


Схема 6



R = H, Alk, Ar, RO, Vin, HC≡C- и др.

синтезе. Несколько простых примеров приведено на схеме 5а. Реализовано много хиральных вариантов этой реакции (с альдегидами и альдимидами) [1, 2, 4].

Одной из наиболее интересных и важных реакций аллилборанов является аллилбор-ацетиленовая конденсация, открытая в 1965 г. [12]. Установлено, что терминальные ацетилены реагируют при нагревании с триаллил- или триметаллилборанами с образова-

ем не ожидаемых борных аналогов реагентов Йоичи, а производных 3-борабицикло[3.3.1]нон-6-ена, в которых ацетиленовый фрагмент локализуется в положении 6-7 бициклической системы (схема 6) [2, 4]. Было показано, что конденсация протекает в три последовательные стадии, четко различающиеся температурными интервалами (схема 6). Продукты каждой стадии были выделены в индивидуальном состо-

Схема 7

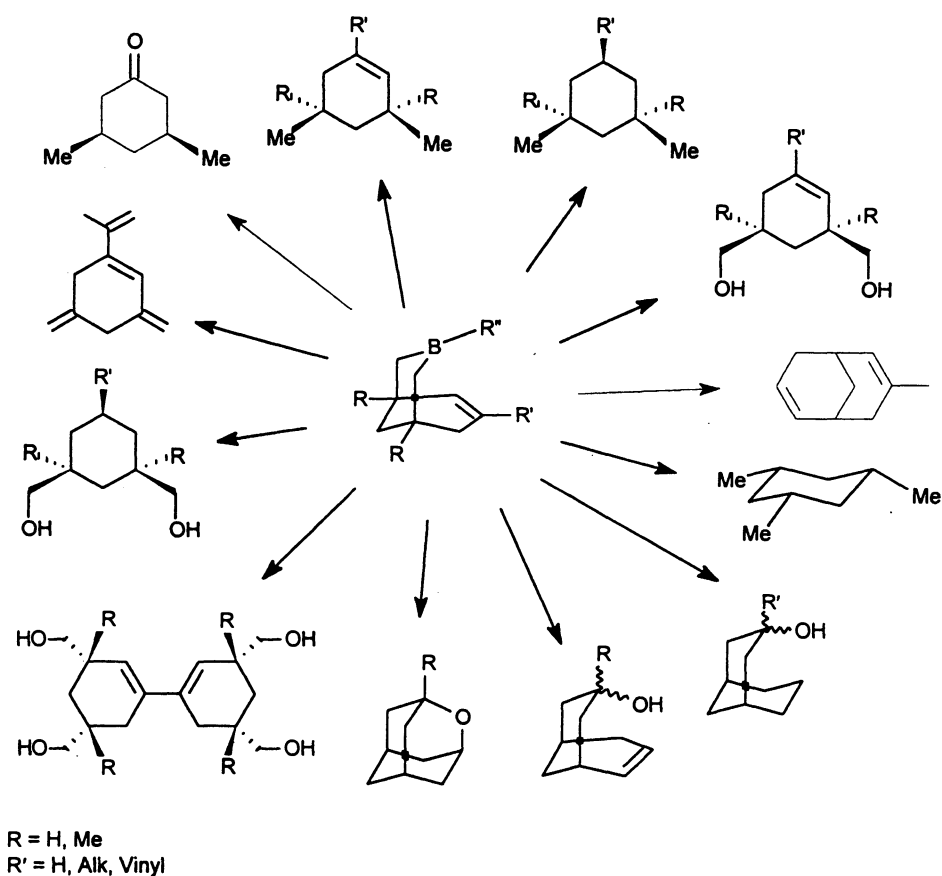
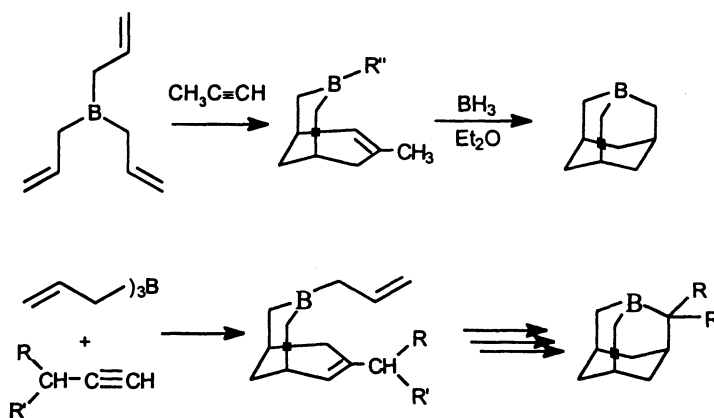


Схема 8



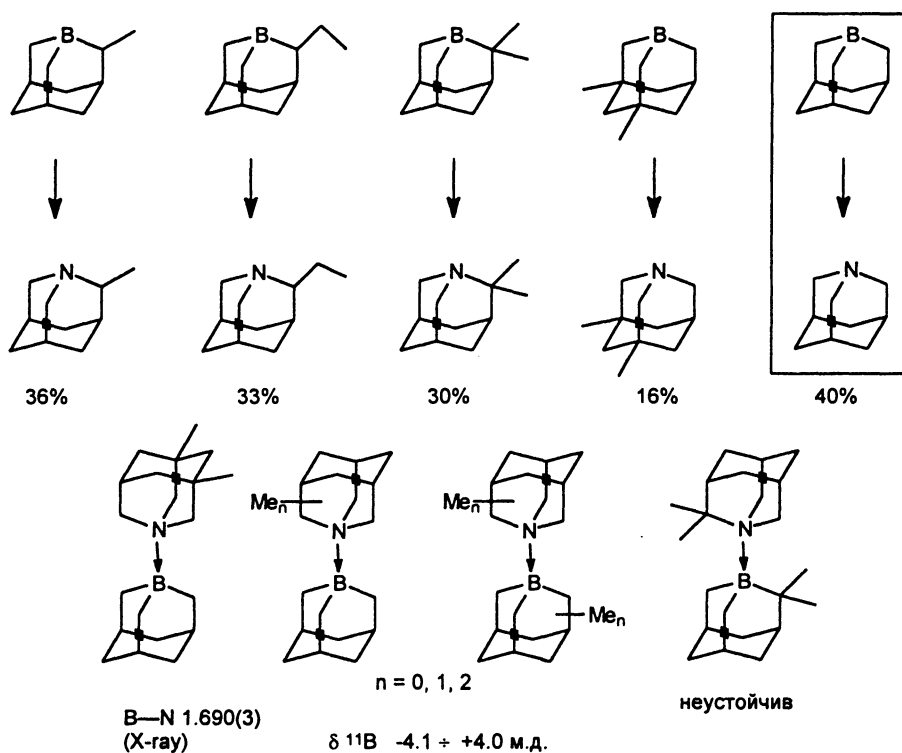
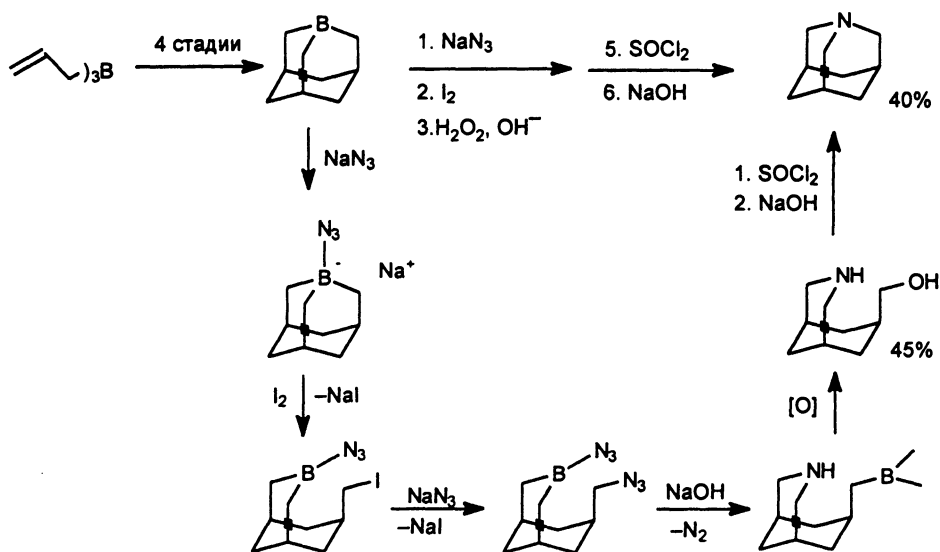
янии и использованы для получения различных типов органических и борорганических веществ. На схеме 7 приведены некоторые соединения, синтезированные из 3-борабицикло[3.3.1]нон-6-енов.

3-Борабицикло[3.3.1]нон-6-ены явились ключевыми веществами в синтезе 1-бораадамантана и его произ-

водных – уникальных структур с тетраэдрическим (пирамидальным) атомом бора (схема 8).

1-Бораадамантан был впервые получен Б.М. Михайловым и В.Н. Смирновым [13]. На его основе с использованием борной методологии и реакций деборирования синтезировано много борсодержащих и

Схема 9



чисто органических веществ, например 1,3,5-триметилциклогексан и 1-адамантанол.

Нами разработан препаративный, лучший в настоящее время, метод синтеза 1-азаадамантана – “электронного антагониста” 1-бораадамантана (схема 9) [14]. Указанная трансформация реализуется “в двух колбах” с использованием легко доступных неоргани-

ческих веществ. Данный метод успешно использован для получения серии замещенных 1-азаадамантана, которые, как и следовало ожидать, легко комплексуются с 1-бораадамантанами.

1-Бораадамантаны образуют стабильные на воздухе аддукты со многими другими аминами и пиридинами. Среди них в результате совместной работы с

Схема 10

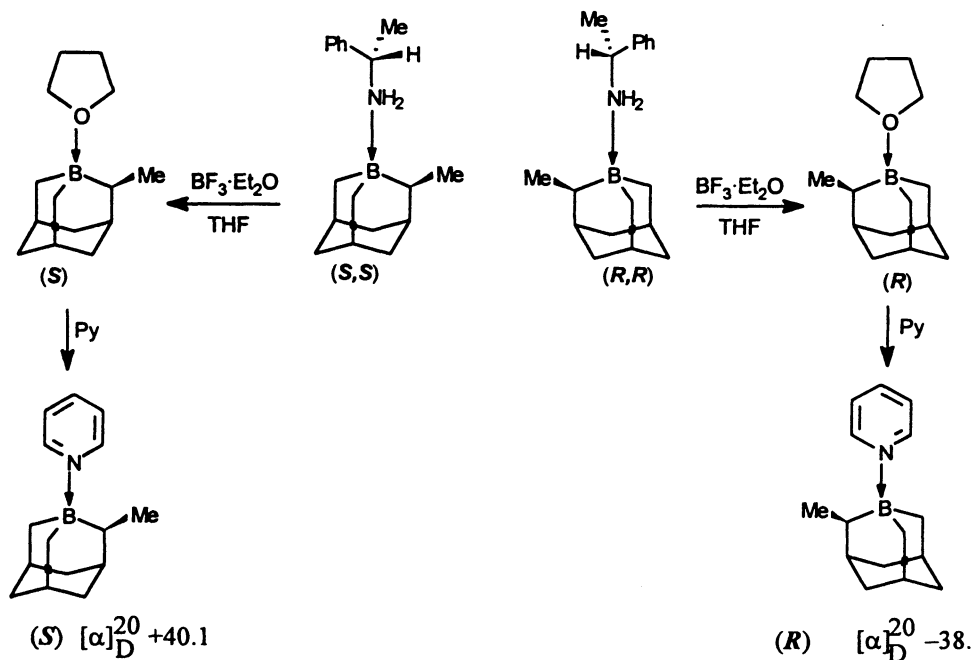
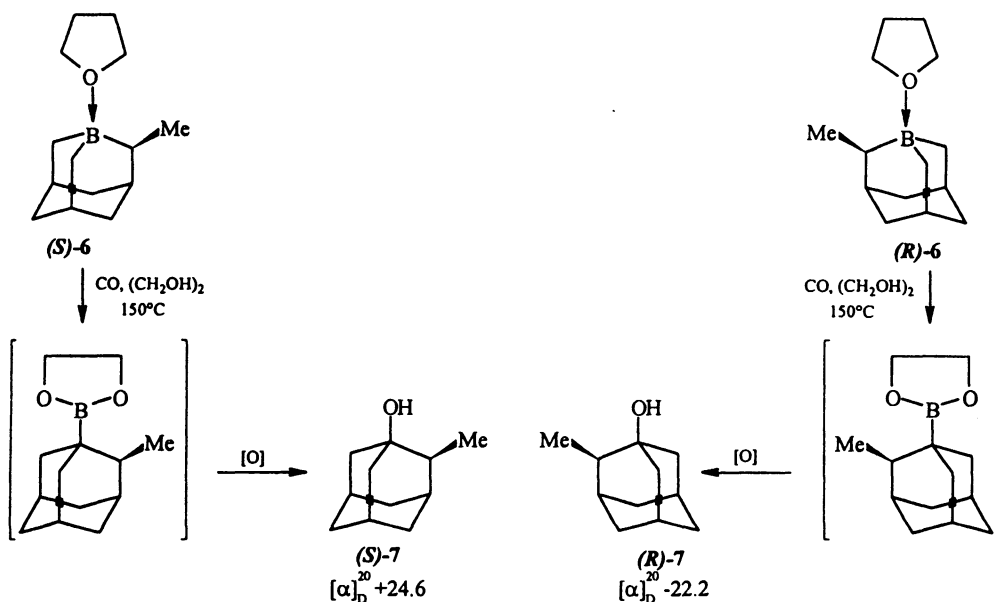


Схема 11



биологами были выявлены вещества, обладающие лечебным и профилактическим действием против гриппа человека и домашней птицы. Один из препаратов (БГ-12) успешно использован на птицефабрике во время эпизоотии гриппа (было спасено от гибели 240000 цыплят).

Одним из наших последних достижений является синтез оптически активных 2-метил-1-бораадамантанов с энантиомерной чистотой более 96% [15]. Разделение рацемата осуществляли классическим методом – кристаллизацией из гексана диастереомерных комплексов с (+)- и (-)-фенилэтиламин. Далее

были получены тетрагидрофурановые и пиридиновые комплексы (*S*)- и (*R*)-энантиомеров (схема 10).

Тetraгидрофурановые комплексы (*S*)-6 и (*R*)-6 явились стартовыми веществами для получения (*S*)- и (*R*)-2-метиладамантанолов (96%) посредством карбонилирования-окисления (схема 11).

Восстановительное моно- и транс- α,α' -диаллилирование ароматических азотных гетероциклов

В начале 90-х годов в нашей лаборатории была открыта серия реакций моно и транс- α,α' -диаллилирования ароматических азотных гетероциклов аллилборанами [8, 16]. Сущность этих реакций состоит в присоединении бор-аллильных фрагментов по иминной связи гетероцикла в присутствии воды или спирта с образованием соответственно моно- или транс-диаллилированных ди- или тетрагидропроизводных гетероциклов. Так, при обработке комплекса пиридина с триаллилбораном спиртом, водой или R_2NH происходит его полная перестройка и получается (с выходом до 97%) транс-2,6-диаллил-1,2,5,6-тетрагидропиридин. Спирт в данной реакции является реагентом, а не растворителем, на что указывает образование 5-дейтерированного 3-пиперидеина при обработке комплекса дейтерометанолом. Из комплекса триаллилборана 2,6-бисметаллилный гетероцикл по-

лучается при комнатной температуре. На примере реакции с участием трикротилборана показано, что присоединение аллильных групп к пиридиновому кольцу происходит с аллильной перегруппировкой (схема 12).

Восстановительное транс-2,6-диаллилирование пиридинов аллилборанами является общей стереоспецифической реакцией и многие производные пиридина, включая 4,4'-дипиридил, легко вступают в эту реакцию.

Существенно, что транс-2,6-диаллилированные тетрагидропиридины гладко изомеризуются в соответствующие *цис*-изомеры при нагревании (125–130°C) с эквивалентным количеством триаллил- или триметаллилборана (схема 13).

Большое значение для понимания процесса диаллилирования пиридина имеет тот факт, что при обработке 3-бромпиридина триметаллилбораном (но не триаллилбораном!) сразу получается продукт 1,2-аллилборирования гетероцикла, находящийся в равновесии с комплексом. Под действием изопропанола продукт моноприсоединения трансформируется в соответствующий диаллильный пиперидеин (схема 14).

Возможный механизм восстановительного транс-2,6-диаллилирования пиридина приведен на схеме 15

Схема 12

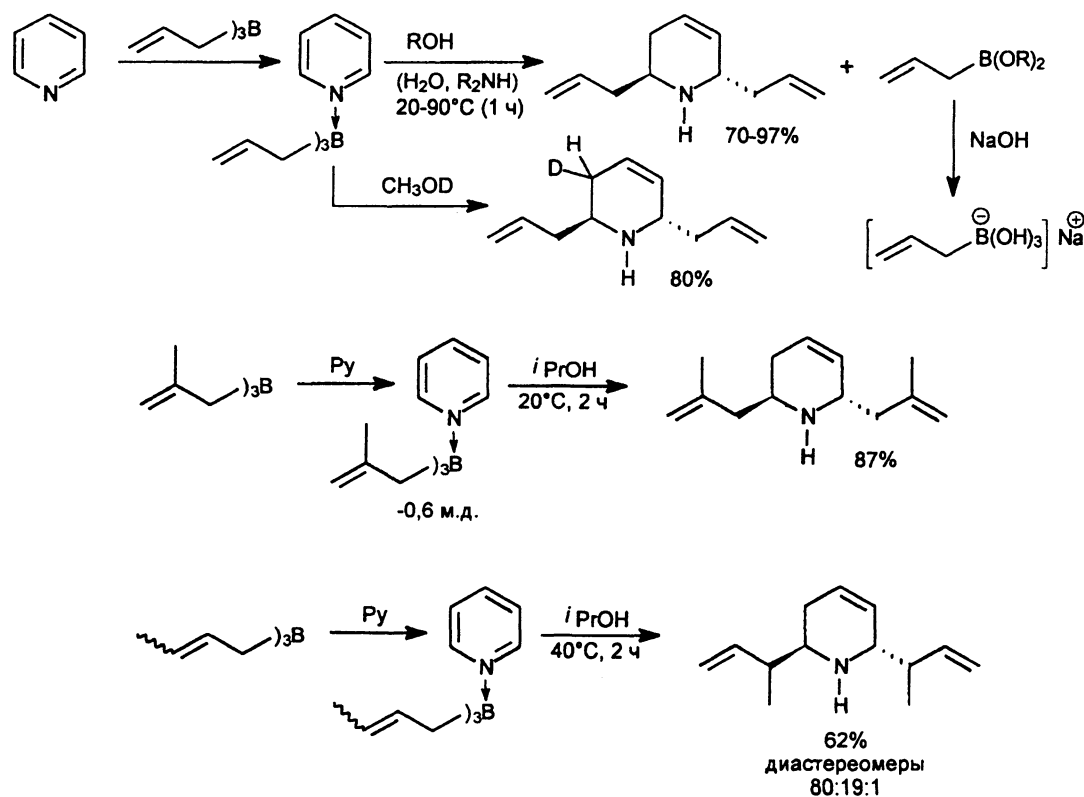


Схема 13

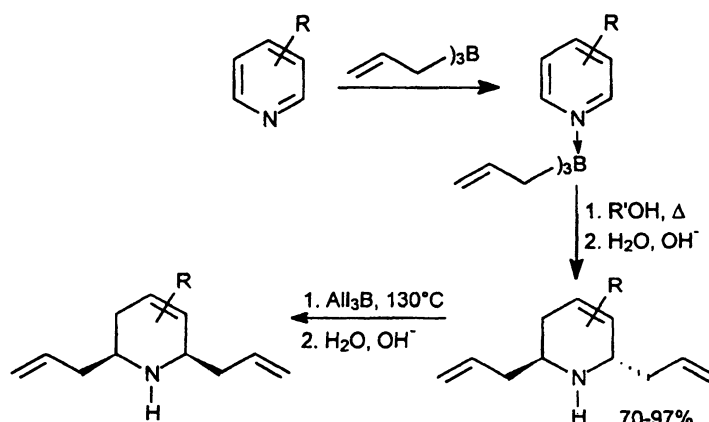
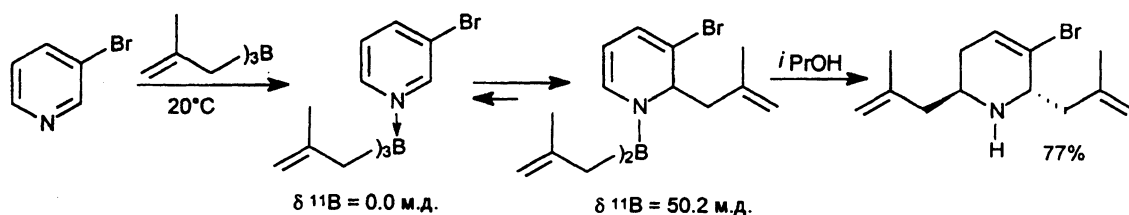


Схема 14



[17]. На первом этапе протекает внутримолекулярное 1,2-аллилборирование пиридинового кольца и образуется диаллил(амино)боран (этот процесс равновесный). Роль спирта заключается в расщеплении ковалентной связи B–N, протекающем с перегруппировкой аллильного типа. Образующийся в результате азометин (вернее, его комплекс с AlEt_2BOR) сразу же подвергается аллилборированию по связи C=N через шестицентровое переходное состояние. Существенно, что присоединение второй аллильной группы осуществляется стереоселективно – в *транс*-положение относительно первой. Образовавшийся аминоборан деборируется спиртом, взятым в избытке (4 экв.), в результате чего образуются аллилборонат и диаллиллированный продукт.

Изохинолин и пиррол также подвергаются *транс*-диаллиллированию при действии аллилборанов; в определенных условиях можно осуществить и моноаллиллирование этих гетероциклов. Метод позволяет вводить две разные аллильные группы в α -положения гетероцикла (схема 16).

Из хинолинов, фенантридина [16] и индолов [17] получают продукты α -моноаллиллирования. Присоединение к этим гетероциклам также осуществляется с аллильной перегруппировкой (схема 17).

Как отмечалось выше (схемы 12 и 13), реакцией аллилборанов с пиридинами можно селективно получать *транс*- и *цис*-2,6-диаллиллированные 3-пиперидины, т.е. симметрично замещенные гетероциклы. В то же время большинство алкалоидов пиридинового и индолизидинового рядов, продуцируемых растениями и насекомыми, содержат разные заместители в положениях 2 и 6 (схема 18) [8].

Поэтому мы разработали удобный общий способ получения несимметричных *транс*- и *цис*-2-аллил-6-алкил(арил)-3-пиперидинов и соответствующих *транс*- и *цис*-2-алкил(арил)-6-пропилпиперидинов [8, 9]. Метод заключается в комбинации хорошо известного 1,2-присоединения литийорганических соединений к пиридинам и аллилборирования имида, образующегося при обработке аддукта метанолом (схема 19).

Схема 15

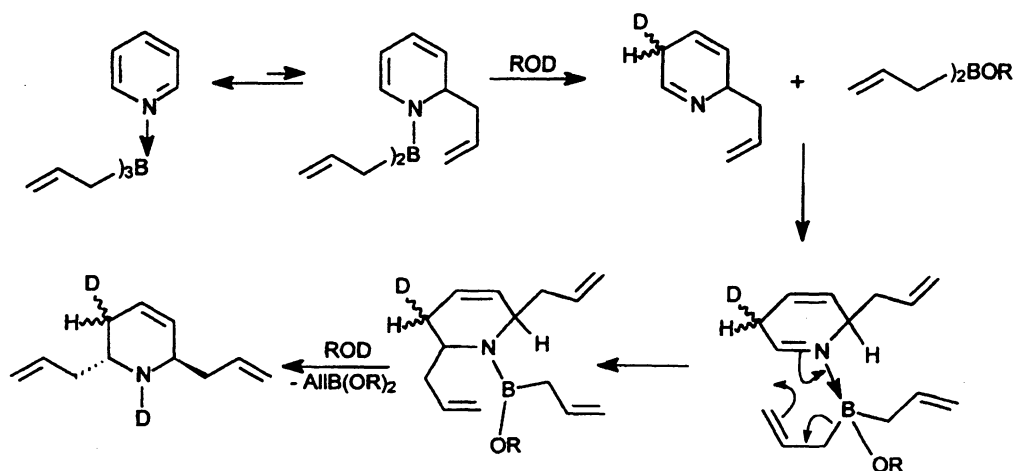


Схема 16

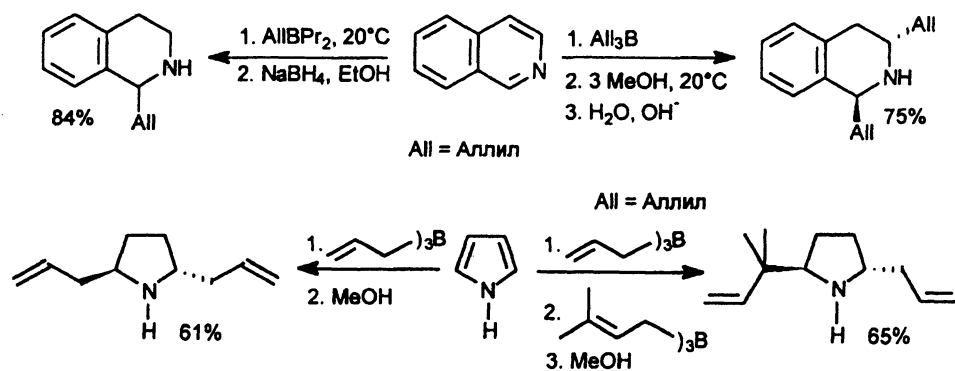


Схема 17

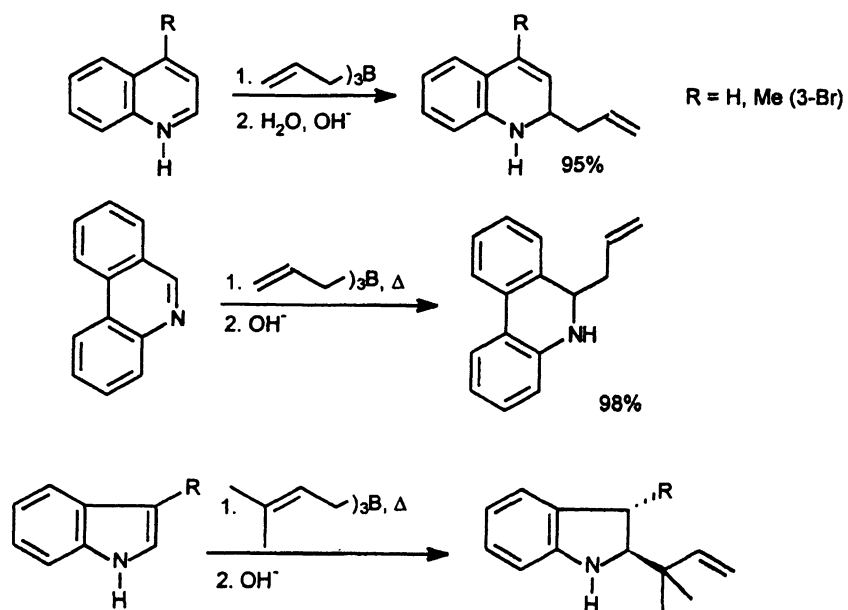
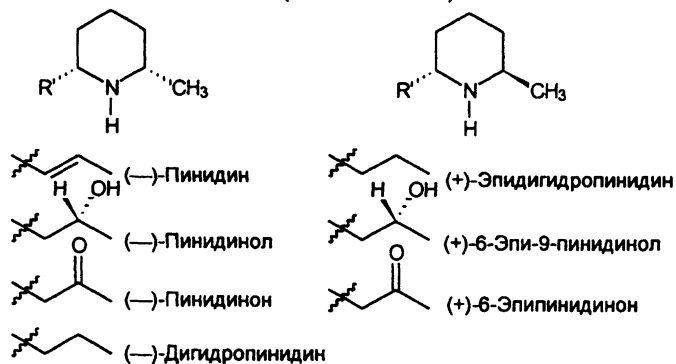


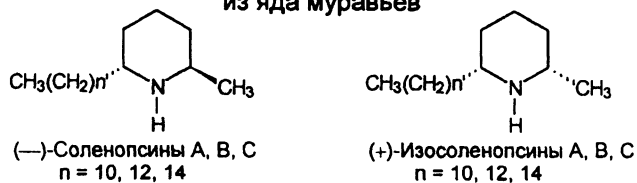
Схема 18

Пиперидиновые алкалоиды

из хвойных (*Picea* и *Pinus*)



из яда муравьев



Индолизидиновые алкалоиды

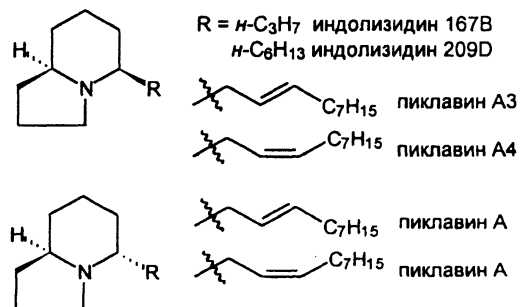
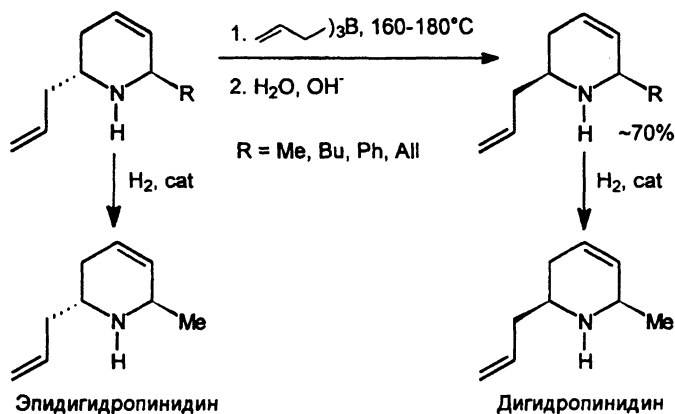
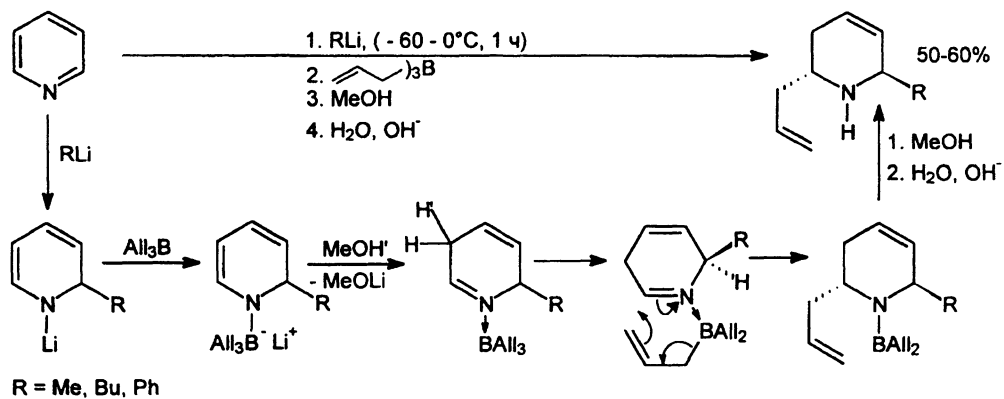


Схема 19



Полученные таким путем *транс*-пиперидины изомеризуются в соответствующие *цис*-изомеры при нагревании с триаллилбораном. Гидрированием *цис*- и *транс*-метильных производных синтезированы алкалоиды дигидропинидин и эпидигидропинидин. Оба они продуцируются сосной и елью и обладают терапевтическим действием.

Внутримолекулярной циклизацией (гидроборирование-окисление-циклизация) *транс*- и *цис*-моноаллильных пиперидинов с последующим гидрированием внутрициклической двойной связи получен ряд замещенных индолизидинов, в том числе индолизидины 167 В (R = Pr) и 209 D (R = Hex) (схема 20), являющиеся блокаторами нейромускулярной трансмиссии [8, 9].

Ключевой стадией полного синтеза псевдогелиотридана (продуцируемого многими растениями) является стереоселективное кротилборирование пирролина [18]. Далее следует гидроборирование-окисление и замыкание второго цикла (схема 21).

В последнее время для синтеза и модификации гетероциклических соединений мы используем комбинацию реакций аллилборирования и внутримолекулярного метатезиса [19]. На схеме 22 приведены два примера таких реакций: конструирование 10-азабицикло[4.3.1]дека-3,7-диенов из соответствующих *цис*-2,6-диаллил-3-пиперидинов и спироцикланов из лактамов, содержащих связь N–H. Отметим, что спироочлененные гетероциклы входят в качестве структурного фрагмента во многие природные соединения, например цефалотаксин, обладающий выраженной антилейкемической активностью.

Эрнандульцин – суперсладкий сесквитерпен ряда бисаболена – выделен из листьев и цветов произрастающего в Мексике растения *Lippia dulcis*. Ацтеки использовали это растение вместо сахара. Мы синтезировали эрнандульцин конденсацией бор-содержащего енолового эфира (приготовлен из 3-метилциклогекс-2-енона) с выпускаемым промышленностью 6-метил-5-гептен-2-оном (схема 23) [6].

Схема 20

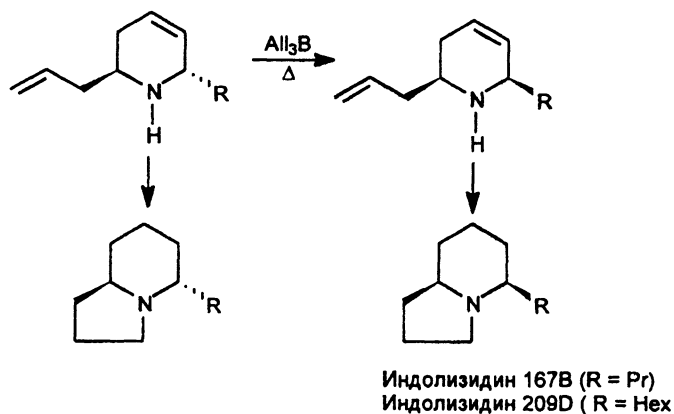


Схема 21

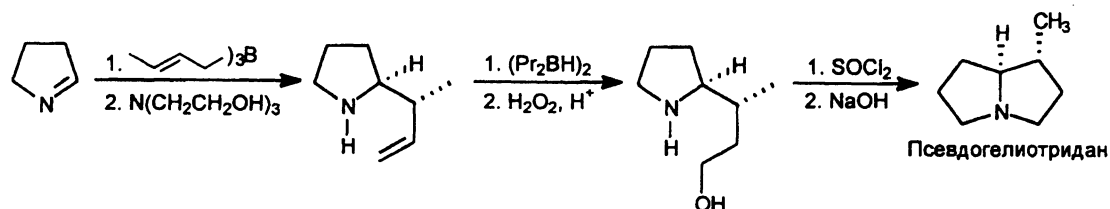


Схема 22

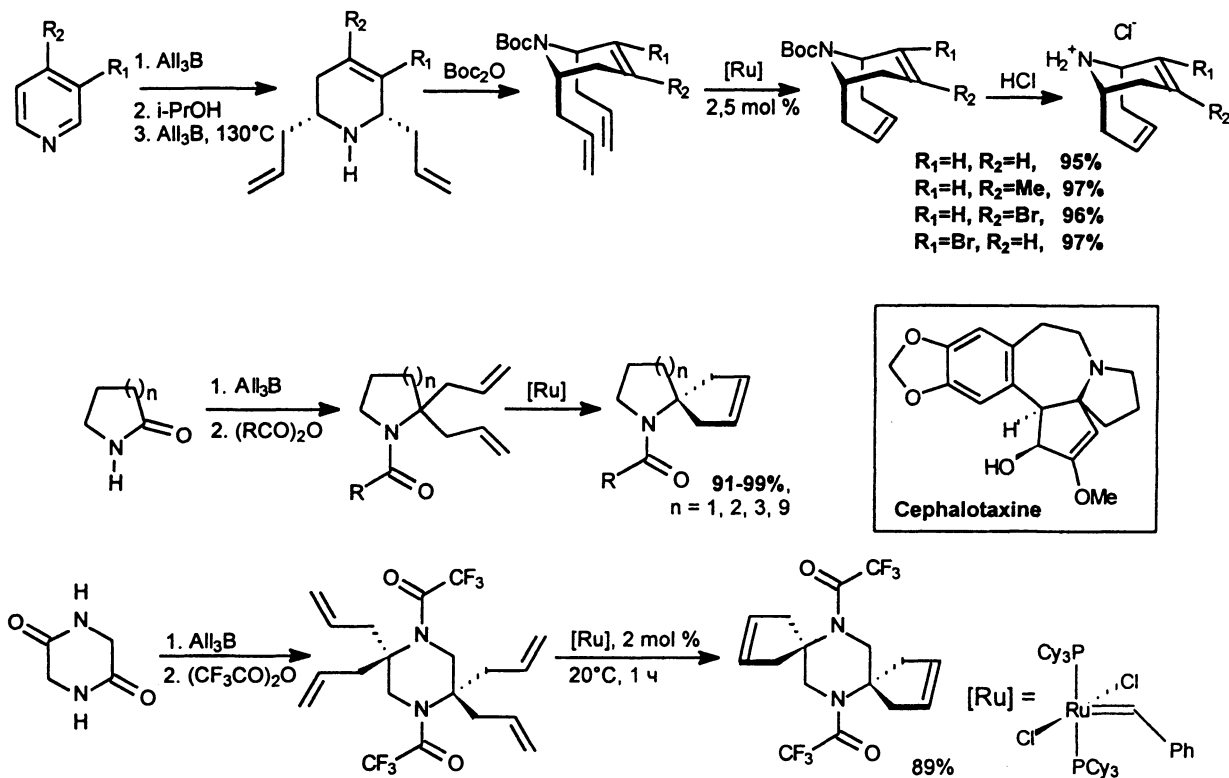
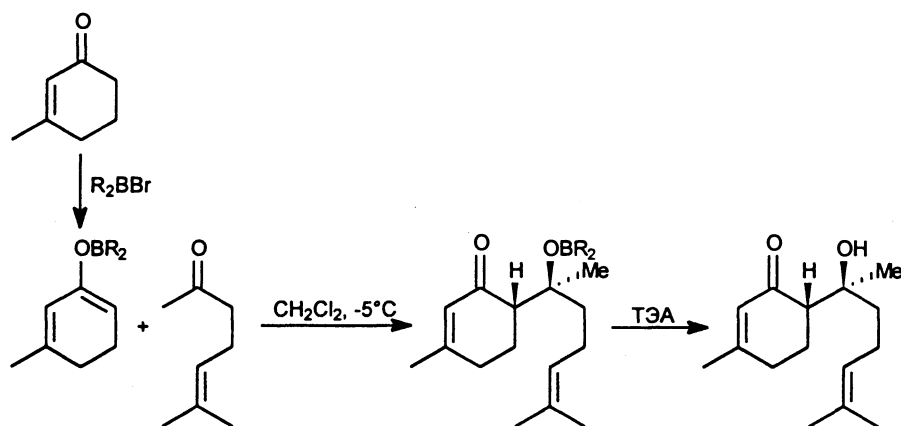


Схема 23



Заключение

Приведенные выше результаты – только часть современной химии β,γ -непредельных производных бора. Химия аллилборанов – это уже сложившаяся область органической и металлоорганической химии. У нее внушительное настоящее и, мы надеемся, не менее впечатляющее будущее.

Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН М.Е. Гурскому, И.В. Жуню, Е.В. Климкиной, Н.Ю. Кузнецову, В.А. Пономареву, Т.В. Потаповой, А.Л. Карионовой, А.Ф. Медведеву, С.Ю. Ердякову, А.В. Игнатенко,

М.Ю. Антипину, К.А. Лысенко, З.А. Стариковой, Л.В. Вилкову, С.Б. Головину, Д.Г. Першину, Л.И. Лавринович и М.Ю. Этингер за энтузиазм при выполнении определенных этапов исследований, а также док-

тору химических наук М.Е. Гурскому, кандидатам химических наук Г.Д. Коломниковой, И.В. Жуню и А.В. Гейдерику за помощь при подготовке данной статьи к печати.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 02-03-32248, № 04-03-08153 офи-а, 05-03-32953, 05-03-33268), Совета по грантам Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ (проект НШ 1917.2003.3), а также программам Президиума РАН и ОХНМ (координаторы В.А. Тартаковский и О.М. Нефедов).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Matteson D.S.* // *Stereodirected Synthesis with Organoboranes.* Springer: Berlin, 1995.
2. *Mikhailov B.M., Bubnov Yu.N.* // *Organoboron Compounds in Organic Synthesis.* London, 1984.
3. *Bubnov Yu.N.* // *Pure Appl. Chem.* 1987. 59. P. 895.
4. *Bubnov Yu.N.* // "Allylboranes" in *Science of Synthesis. Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations* / Eds. D.S. Matteson, D. Kaufmann. Vol. 6. Ch. 35. Stuttgart, 2004. P. 945.
5. *Бубнов Ю.Н., Гурский М.Е.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1989. С. 1383.
6. *Бубнов Ю.Н., Гурский М.Е.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1986. С. 1448; 1987. С. 239.
7. *Bubnov Yu.N., Etinger M.Yu.* // *Tetrahedron Lett.* 1985. 26. P. 2797; *Бубнов Ю.Н., Этингер М.Ю.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1988. С. 1687; *Бубнов Ю.Н., Этингер М.Ю., Игнатенко А.В.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1989. С. 1343.
8. *Бубнов Ю.Н., Климкина Е.В.* // *ХГС.* 1999. С. 1015; *Bubnov Yu.N.* // *Adv. Boron Chemistry* / Ed. W. Siebert. Cambridge, 1997. P. 123.
9. *Бубнов Ю.Н., Климкина Е.В., Игнатенко А.В.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1998. С. 971.
10. *Gurskii M.E., Potapova T.V., Bubnov Yu.N.* // *Mend. Comm.* 1993. P. 56.
11. *Bubnov Yu.N., Gurskii M.E., Gridnev I.D.* // *Comprehensive Heterocyclic Chem.* 2nd Ed / Eds. A.R. Katrizky, Ch.W. Rees, E.F.V. Scriven. Oxford, 1996. Vol. 8. P. 889.
12. *Михайлов Б.М., Бубнов Ю.Н.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1965. С. 1310.
13. *Михайлов Б.М., Смирнов В.Н.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1973. С. 2165.
14. *Бубнов Ю.Н., Гурский М.Е., Першин Д.Г.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1990. С. 952.
15. *Gurskii M.E., Ponomarev V.A., Lyssenko K.A., Renaud Ph., Bubnov Yu.N.* // *Mend. Comm.* 2003. P. 121.
16. *Бубнов Ю.Н.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 1995. С. 1203.
17. *Bubnov Yu.N., Zhun' I.V., Klimkina E.V., Ignatenko A.V., Starikova Z.A.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2002. P. 3323.
18. *Гурский М.Е., Потанова Т.В., Бубнов Ю.Н.* // *Изв. АН Сер. хим.* 1998. С. 1450.
19. *Nieczypor P., Mol J.C., Bepalova N.B., Bubnov Yu.N.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2004. P. 812.

Поступила в редакцию 17.03.05

ALLYLBORANES: PRINCIPLES OF REACTIVITY AND APPLICATION IN ORGANIC SYNTHESIS

Yu. N. Bubnov

All the known up to date reactions (ca. 40) of allylic organoboranes have been systematized and divided into six types. Three most important allylborane reactions have been considered: allylboration of organic compounds with multiple bonds, allylbor-acetylene condensation and reductive mono- and *trans*- α,α' -diallylation of aromatic nitrogen heterocycles. Application of the above reactions to organic synthesis, including the total synthesis of natural and related compounds, is discussed.