

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 59
номер 10
2023



СОДЕРЖАНИЕ

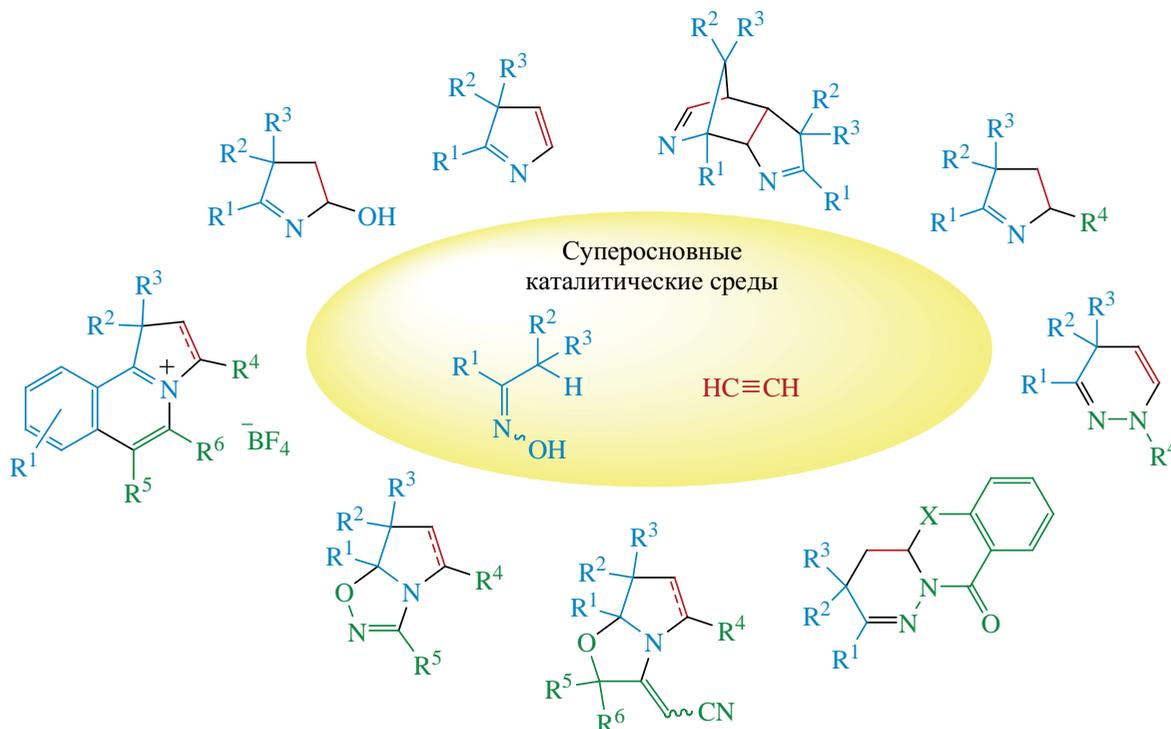
Том 59, номер 10, 2023

Поздравление к 85-летию со дня рождения Академика РАН Бориса Александровича Трофимова

1249

втор-Алкилкетоксимы в реакции Трофимова: от минорных продуктов к реагентам химии XXI века
Шабалин Д.А.

1251



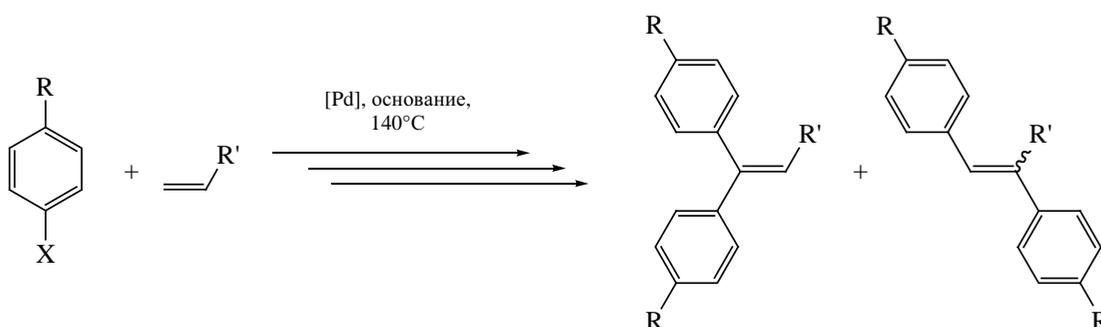
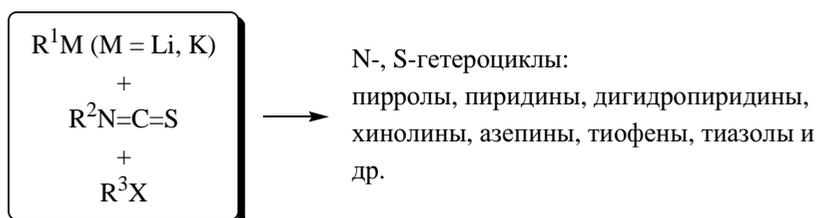
Нуклеофильное замещение водорода в пиридине и его производных фосфорорганическими нуклеофилами в присутствии электронодефицитных ацетиленов

Тележкин А.А., Волков П.А., Храпова К.О.

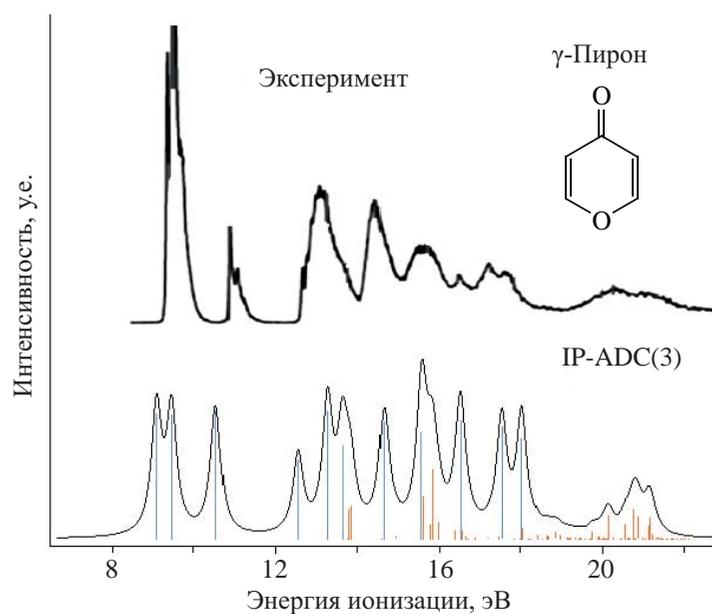
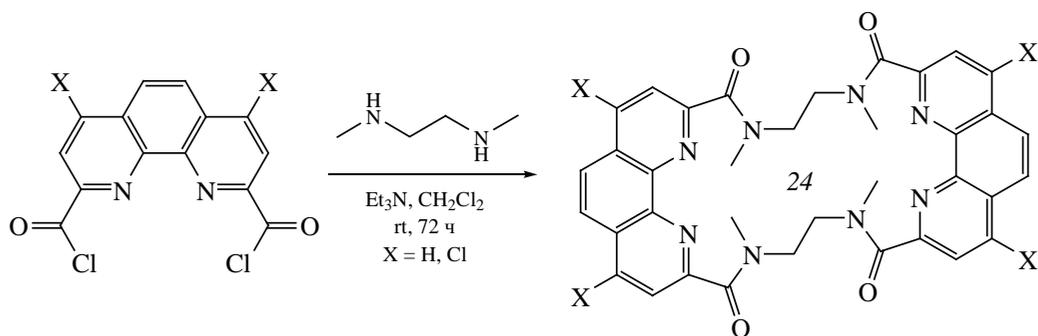
1269

В обзоре рассматриваются публикации, посвященные новой легкой функционализации пиридинов (пиридин, хинолинов, изохинолинов, акридина, фенантридина) системой электронодефицитный ацетилен (эфиры ацетиленкарбоновых кислот, ацилацетилены, цианоацетилены)/P-нуклеофил (фосфинхалькогениды, H-фосфонаты). Особое внимание уделено $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ реакции региоселективного кросс-сочетания пиридинов с вторичными фосфинхалькогенидами, инициируемой ацилацетиленами и приводящей к образованию 4-халькогенофосфорилпиридинов. В этих процессах ацетилены одновременно выполняют три функции: (1) активируют пиридиновое кольцо по отношению к P-нуклеофилам, (2) депротонируют связь P-N и (3) облегчают нуклеофильное присоединение P-центрированного аниона к гетероциклическому фрагменту с последующим высвобождением селективно восстановленных (до E-алкенов) ацетиленов.

Значительное развитие химия ацетиленов получила в контексте применения суперосновных сред в органическом синтезе. Изучение механизмов реакций требует применения комплекса химических, физико-химических и теоретических методов. В обзоре представлены результаты недавних квантовохимических исследований механизмов разрабатываемых в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН сборок на базе реакций ацетилена и его производных, протекающих в суперосновных средах и завершающихся образованием сложных глубоко функционализированных молекулярных структур.



- ✓ арилбромиды и арилхлориды в качестве субстратов
- ✓ выходы тризамещенных алкенов от среднего до высокого
- ✓ простейшие стабильные «безлигандные» каталитические системы





АВТОРЫ ВЫПУСКА

Бобков А.С.	1301	Ларина Е.В.	1351	Трофимов А.Б.	1363
Витковская Н.М.	1301	Лемпорт П.С.	1357	Устынюк Ю.А.	1357
Волков П.А.	1269	Мартыновская С.В.	1375	Ушаков И.А.	1375
Григорьева Т.А.	1351	Недоля Н.А.	1319	Храпова К.О.	1269
Громов Е.В.	1363	Ненайденко В.Г.	1357	Шабалин Д.А.	1251
Гыргенова Е.А.	1375	Орел В.Б.	1301	Шмидт А.Ф.	1351
Иванов А.В.	1375	Петров В.С.	1357	Щербакова В.С.	1375
Кобычев В.Б.	1301	Рознятовский В.А.	1363	Якимова Э.К.	1363
Курохтина А.А.	1351	Скитневская А.Д.	1269		
Лагода Н.А.	1351	Тележкин А.А.			

Академик РАН Борис Александрович Трофимов

(к 85-летию со дня рождения)



EDN: OJOXOX

Борис Александрович Трофимов (02.10.1938) – академик, научный руководитель официально признанной Президентом РФ ведущей научной школы по химии ацетилена, лауреат Государственной премии РФ в области науки и технологий (2011), научный руководитель ИрИХ СО РАН.

Имеет награды: медаль «За доблестный труд» (1971), золотая, серебряная и две бронзовые медали за изобретения (ВДНХ СССР), премия Сибирского отделения СССР, орден «Знак Почета» (1986), премия им. А.М. Бутлерова Российской академии наук (1997), премия Международной академической издательской компании «Наука» (1997, 1998, 2005, 2007 гг.), орден «Дружбы» (1999), медаль и диплом Менделеевского Чтеца (2003), почетный профессор химического факультета Санкт-Петербургского государственного университета (2011), Государственная премия РФ в области науки и технологий за крупный вклад в развитие органического синтеза, разработку инновационных технологий производства лекарственных средств и материалов, в том числе специального назначения (2011), премия им А. Н. Несмеянова РАН (2012), почетный гражданин Иркутской области (2012), медаль «100 лет профессору А.Н. Коста» от имени Международного благотворительного фонда «Научное партнерство», Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова и Российского химического общества имени Д.И. Менделеева за выдающиеся достижения в области химии гетероциклических соединений (2015); почетная грамота Российской академии наук (2015); почетный знак Сибирского отделения наук «Золотая сигма» (2015); премия имени митрополита Московского и Коломенского Макария (Булгакова) за труд «Новые методологии органического синтеза, ориентированные на фармацевтическую промышленность, наукоемкую малотоннажную химию и передовые технологии» (2017); памятная серебряная медаль им. М.А. Лаврентьева, посвященная 60-летию СО РАН (2017); премия Reaxys Award Russia 2019 как автору с максимальным количеством публикаций

в топ-10 журналов по SJR (SCImago Journal Rank, 2016–2019 гг.) в области химических наук в Scopus (2019); почетный профессор Иркутского государственного университета (2019); медаль Министерства науки и высшего образования РФ «За вклад в реализацию государственной политики в области научно-технологического развития» (2021); знак общественного поощрения «85 лет Иркутской области» (2022).

Автор 44 монографий и глав в монографиях, 70 крупных обзоров, свыше 1300 основных статей (общее число публикаций, включая 540 российских и зарубежных патентов, превышает 2700). Руководитель и консультант 89 кандидатов и 29 докторов наук.

Общий индекс цитирования составляет 13500, индекс Хирша – 41 (данные базы Web of Science).

Среди главных научных достижений: разработка концепции суперосновности, систематическое использование сверхосновных катализаторов и реагентов в химии ацетиленов, гетероциклических соединений, органических соединений фосфора, серы, селена, теллура, открытие новых общих реакций и разработку методов синтеза органических и элементоорганических соединений (реакция Трофимова; реакция Трофимова–Гусаровой), а также создание технологически ориентированных методов получения прекурсоров фармацевтических препаратов, электропроводящих, окислительно-восстановительных и фоточувствительных полимеров, эпоксидных смол, сшивающих агентов, ионитов, органических электролитов, экстрагентов, сорбентов, поверхностно-активных веществ, присадок к топливам.

Научная и научно-организационная деятельность Бориса Александровича и его школы получили широкую известность в нашей стране и международное признание. Он почетный член Азиатско-тихоокеанской академии Материалов, почетный член Центра гетероциклических соединений штата Флорида (США) и др.; член редколлегии Журнала органической химии (Россия), Journal of Sulfur Chemistry (Канада), «Химия гетероциклических соединений» (Латвия), «Targets in Heterocyclic Chemistry» (Италия), Molecules.

Эксперт Российской государственной корпорации «РОСНАНО», 2009.

Эксперт Российского научного фонда, 2015.

Приглашенный профессор: университет Бригэма-Янга (г. Прово, США), 1991, 2000; университеты и высшие учебные заведения Дели, Мадраса, Джайпура, Хайдерабада (Индия), 1988, 1990; университет Солт-Лейк-Сити 1991; университеты Амстердама, Утрехта, Ниймегена, Девентера (Нидерланды), 1992; университеты Гейдельберга, Тюбингена, Эрлангена (Германия), 1992; Педагогический университет, Кашан-Париж (Франция), 2003.

Члены международного редакционного совета, редакционной коллегии и редакции журнала «Журнал органической химии» поздравляют Бориса Александровича Трофимова с днем рождения и желают здоровья, новых научных побед и достижений в области науки.

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.74 + 547.314.2

**втор-АЛКИЛКЕТОКСИМЫ В РЕАКЦИИ ТРОФИМОВА:
ОТ МИНОРНЫХ ПРОДУКТОВ К РЕАГЕНТАМ
ХИМИИ XXI ВЕКА¹**

© 2023 г. Д. А. Шабалин*

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: shabalin.chemistry@gmail.com

Поступила в редакцию 28.07.2023 г.

После доработки 07.08.2023 г.

Принята к публикации 08.08.2023 г.

В обзоре суммированы результаты и перспективы исследований реакции *втор*-алкилкетоксимов, содержащих только одну связь С–Н в α -положении к оксимной функции, с ацетиленом в суперосновных каталитических средах. Обсуждаются особенности селективного получения ключевых интермедиатов пиррольного синтеза (3*H*-пирролов и 5-гидрокси-пирролинов), их реакционная способность, а также уникальные каскадные сборки непредсказуемых соединений.

Ключевые слова: реакция Трофимова, оксимы, ацетилен, карбид кальция, 3*H*-пирролы, пирролины

DOI: 10.31857/S0514749223100014, **EDN:** OLRSYU

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. СИНТЕЗ 3*H*-ПИРРОЛОВ И 5-ГИДРОКСИПИРРОЛИНОВ ИЗ *втор*-АЛКИЛКЕТОКСИМОВ И АЦЕТИЛЕНА
2. МИНОРНЫЕ РЕАКЦИИ *втор*-АЛКИЛКЕТОКСИМОВ С АЦЕТИЛЕНОМ
3. 3*H*-ПИРРОЛЫ И 5-ГИДРОКСИПИРРОЛИНЫ КАК РЕАГЕНТЫ ХИМИИ XXI ВЕКА: ИТОГИ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

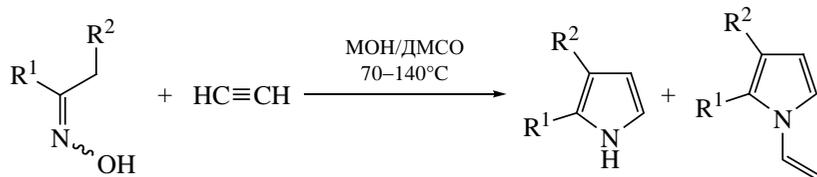
ВВЕДЕНИЕ

Органический синтез является динамично развивающейся областью химии, практическую значимость которой невозможно переоценить. Постоянно растущие социальные запросы с одновременным появлением новых парадигм в методологии химии, в частности, парадигм «зеленой»

химии и PASE (Pot-Atom-Step Economy), стали основными стимулами развития органического синтеза в новом тысячелетии. Новые требования стали предъявляться и к арсеналу химика-синтетика – реагентам и катализаторам, которые должны обеспечивать проведение разнообразных химических трансформаций в «мягких» и экологических условиях. К таким химическим трансформациям, без сомнения, можно отнести открытые и систематически развиваемые научной школой под ру-

¹ Статья посвящается академику РАН Б.А. Трофимову в связи с его 85-летием.

Схема 1



R^1, R^2 = алкил, арил, алкенил, гетарил; М –щелочной металл.

ководством академика Б.А. Трофимова каскадные сборки сложных молекулярных систем на основе ацетилена в условиях суперосновной активации [1–3].

Действительно, ацетилен – это многотоннажный продукт переработки углеводородного сырья [4], и большинство реакций с его участием – реакции присоединения [5], которые по своей сути являются атом-экономными, протекают с выделением тепла (т.е. являются энергосберегающими) и, следовательно, полностью удовлетворяют современным парадигмам органического синтеза. Ключевую роль в реализации каскадныхборок играет двойственная природа ацетилена, заключающаяся в его способности выступать попеременно в роли нуклеофила и электрофила. Эта способность значительно усиливается в присутствии суперосновных каталитических сред, представляющих собой комплекс сильного ионизированного основания (основание Бренстеда) с лигандом, специфически взаимодействующим с катионом этого основания (основание Льюиса), в среде, слабо сольватирующей анионы (как правило, в среде полярного негидроксильного растворителя) [6]. Типичный и широко используемый пример такой «зеленой» каталитической среды, не содержащей катионов переходных металлов – гидроксид калия

в среде нетоксичного и легко регенерируемого диметилсульфоксида, одновременно служащего основанием Льюиса и растворителем.

Синтез пирролов и *N*-винилпирролов из кетоксимов и ацетилена (схема 1), будучи исторически первым примеромборок подобного рода, сегодня известен в мировой литературе как реакция Трофимова и заслужено считается мощным инструментом направленного органического синтеза [7].

В результате многолетних систематических исследований этой реакции не только синтезировано огромное разнообразие ранее неизвестных пиррольных структур, но и однозначно доказан тандемный характер сборки пирролов. Последовательность превращений включает протропный сдвиг в *O*-винилкетоксимах (аддуктах кетоксимов с ацетиленом), [3,3]-сигматропную перегруппировку *N,O*-диалкенилгидроксиламинов, циклизацию иминоальдегидов, дегидратацию 5-гидрокси-пирролинов и ароматизацию 3*H*-пирролов с образованием 1*H*-пирролов (схема 2).

В случае *втор*-алкилкетоксимов, содержащих только одну связь С–Н в α -положении к оксимной функции, указанная последовательность долж-

Схема 2

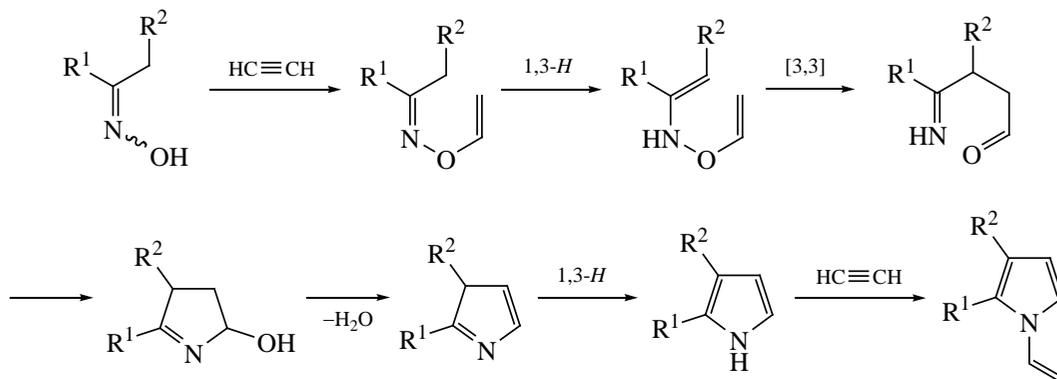
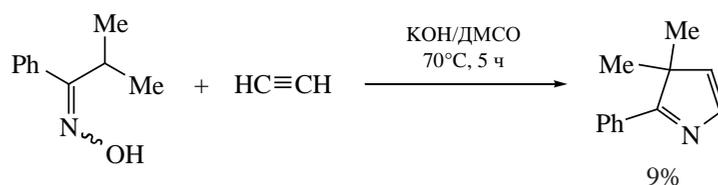


Схема 3



на обрываться на стадии образования 3,3-дизамещенных 3*H*-пирролов, поскольку их дальнейшая ароматизация невозможна без разрыва связи С–С. Принципиальная возможность синтеза 3*H*-пирролов в условиях реакции Трофимова была продемонстрирована в 1985 г. на примере реакции изопропилфенилкетоксима с ацетиленом в системе КОН/ДМСО (схема 3) [8]. Позже авторы увеличили выход 3*H*-пиррола до 53% и распространили найденные условия на изопропил(2-тиенил)-кетоксим, однако эти результаты оказались плохо воспроизводимыми [9]. Также был обнаружен ряд минорных реакционных маршрутов (см. ниже), после чего исследования этой реакции фактически прекратились.

В то же время, 3*H*-пирролы являются перспективными реагентами органического синтеза XXI в. вследствие их достаточной стабильности при хранении и одновременно энергосыщенности по сравнению с ароматическими 1*H*-изомерами. Последний из вышеназванных факторов объясняет высокую реакционную способность избранных соединений, которая служит фундаментальной предпосылкой для разработки «мягких» синтетических методов их модификации. Стоит отметить, что исследования реакционной способности 3*H*-пирролов немногочисленны и наиболее полно систематизированы в двух обзорных статьях [10, 11].

Руководствуясь этими идеями, около 10 лет назад мы инициировали систематические исследования реакционной способности втор-алкилкетоксимов в условиях реакции Трофимова с целью синтеза ранее труднодоступных аза-гетероциклических систем (3*H*-пирролов и 5-гидрокси-пирролинов) и раскрытия их синтетического потенциала в химических превращениях, протекающих в соответствии с требованиями современного органического синтеза. В обзоре суммированы результаты и перспективы исследований реакции втор-алкил-

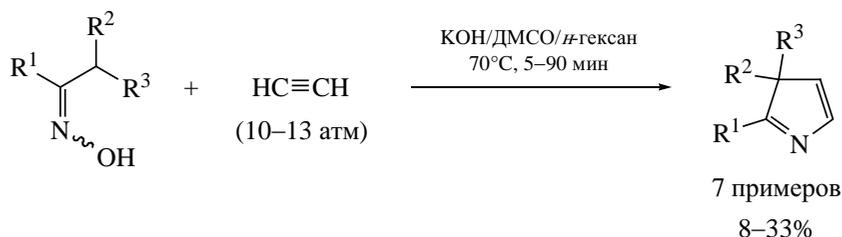
кетоксимов, содержащих только одну связь С–Н в α-положении к оксимной функции, с ацетиленом в присутствии суперосновных каталитических сред. Обсуждаются особенности селективного синтеза ключевых интермедиатов пиррольного синтеза, их реакционная способность, а также уникальные каскадные сборки непредсказуемых продуктов.

1. СИНТЕЗ 3*H*-ПИРРОЛОВ И 5-ГИДРОКСИПИРРОЛИНОВ ИЗ втор-АЛКИЛКЕТОКСИМОВ И АЦЕТИЛЕНА

С целью разработки одnoreакторного метода синтеза 3*H*-пирролов по реакции Трофимова нами систематически изучена реакция втор-алкилкетоксимов с ацетиленом под давлением [12]. Скриннинг параметров реакции, таких как природа суперосновной системы MOR/ДМСО (M = Li, Na, K; R = H, Bu^t), мольное соотношение кетоксим/основание, температура, продолжительность процесса, соразтворители и концентрация реагентов, показал, что использование мультифазной суперосновной системы КОН/ДМСО/*n*-гексан позволяет получить ряд 3*H*-пирролов с выходами до 33% (схема 4). Роль неполярного растворителя (*n*-гексан), не смешивающегося с ДМСО, заключается в экстракции образующихся продуктов, что предотвращает их контакт с активной частью реакционной смеси и, следовательно, снижает вероятность дальнейших побочных превращений.

В ходе изучения субстратного охвата реакции обнаружено, что реакция втор-алкилкетоксимов, содержащих стерически объемный 2,5-диметилфенильный заместитель, с ацетиленом в стандартных условиях приводит к образованию ранее неизвестных интермедиатов пиррольного синтеза – 5-винилокси-пирролинов (схема 5). Полученные виниловые эфиры удалось перевести в соответствующие 3*H*-пирролы путем дальнейшего нагревания (120°C, 1 ч) реакционных смесей в присутствии 3.0 экв *трет*-бутоксиды калия.

Схема 4



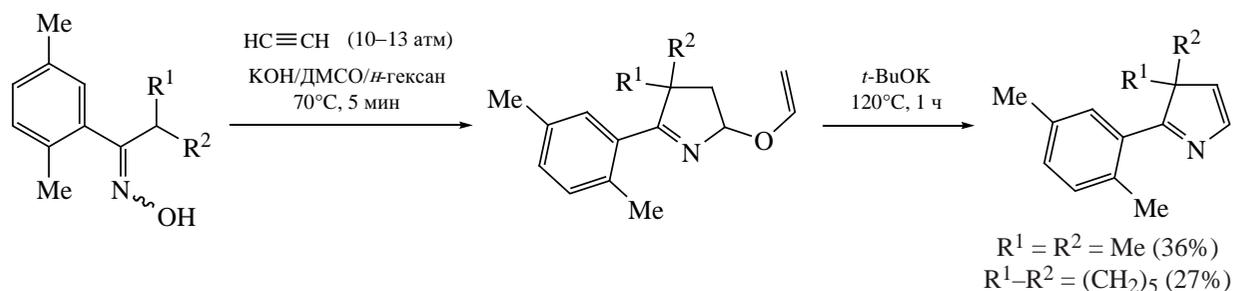
Оказалось, что 5-гидроксипирролин, полученный из изопропилфенилкетоксима, не дегидратируется в оптимальных условиях синтеза 3*H*-пирролов в отсутствие ацетилена: он возвращается в практически неизменном виде. В то же время, его реакция с ацетиленом приводит к образованию 3*H*-пиррола с выходом 37% при полной конверсии 5-гидроксипирролина. Таким образом, впервые показано экспериментально и позже подтверждено квантовохимическими расчетами [13], что винилирование промежуточных 5-гидроксипирролинов является необходимой завершающей стадией сборки 3*H*-пирролов из *втор*-алкилкетоксимов и ацетилена.

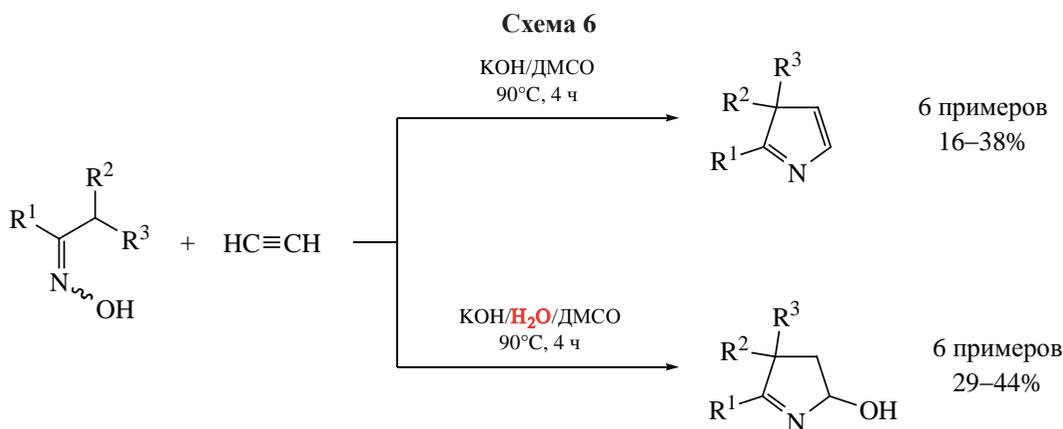
Очевидным ограничением разработанного метода синтеза 3*H*-пирролов для внедрения в общую практику органического синтеза является использование специальных автоклавов, позволяющих работать с ацетиленом под давлением. В ходе дальнейших исследований нам удалось снять это ограничение и осуществить синтез 3*H*-пирролов путем пропускания тока ацетилена через раствор соответствующих кетоксимов в ДМСО в присутствии 1.0 экв гидроксида калия в течение 4 ч при 90°C, сохранив приемлемые препаративные выходы целевых соединений (схема 6) [14]. Интересно отметить, что снижение основности системы за

счет уменьшения количества гидроксида калия до 0.5 экв с одновременным введением 2 масс % воды по отношению к ДМСО позволяет полностью подавить процесс винилирования промежуточных 5-гидроксипирролинов и, соответственно, осуществить хемоселективный синтез этих ценных носителей пирролинового ядра с выходами до 44% [15].

Предложен альтернативный двухстадийный способ селективного получения 5-гидроксипирролинов (схема 7) [16]. Первая стадия включает синтез *O*-винилоксимов из соответствующих *втор*-алкилкетоксимов и ацетилена под давлением с использованием мультифазной суперосновной системы по аналогии с ранее разработанным подходом [17]. Существенным преимуществом этой стадии является отсутствие побочных продуктов и, как следствие, легкость выделения целевых соединений: *O*-винилкетоксимы экстрагируются из реакционной смеси *n*-гексаном, исходный кетоксим возвращается после выливания раствора ДМСО в воду с последующей экстракцией диэтиловым эфиром. Вторая стадия – основно-каталитическая перегруппировка *O*-винилкетоксимов в 5-гидроксипирролины – достаточно эффективно протекает уже при комнатной температуре и позволяет полностью исключить побочное взаимо-

Схема 5



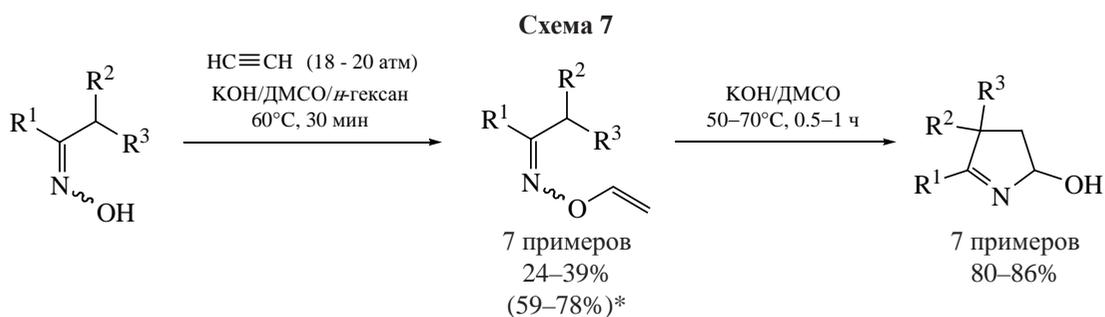


$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-фурил}; R^2 = R^3 = \text{Me}$ или $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$.

действие целевых продуктов с ацетиленом или непрореагировавшим кетоксимом (ср. схема 6).

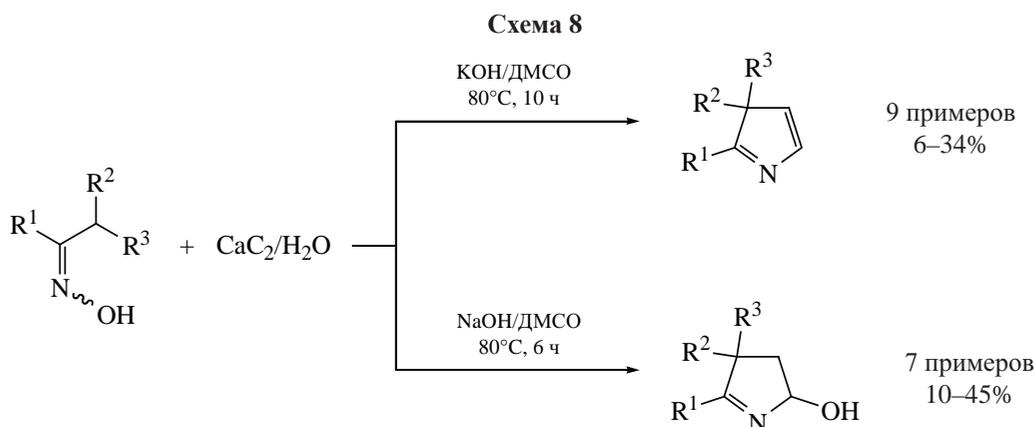
Одним из трендов развития химии ацетилена в XXI в. стало использование карбида кальция как удобного и безопасного синтетического эквивалента газообразного ацетилена [18]. Распространение этого приема на реакцию втор-алкилкетоксимов с ацетиленом позволило разработать технологи-

чески безопасные хемоселективные методы получения 3*H*-пирролов и 5-гидроксипирролинов, легко реализуемые в любой синтетической лаборатории, не имеющей оборудования для работы с газообразным ацетиленом (схема 8) [19]. Контроль хемоселективности сборки осуществляли путем варьирования количества карбида кальция и природы основания: 8.0 экв карбида кальция и 1.0 экв гидроксида калия или 4.0 экв карбида кальция и



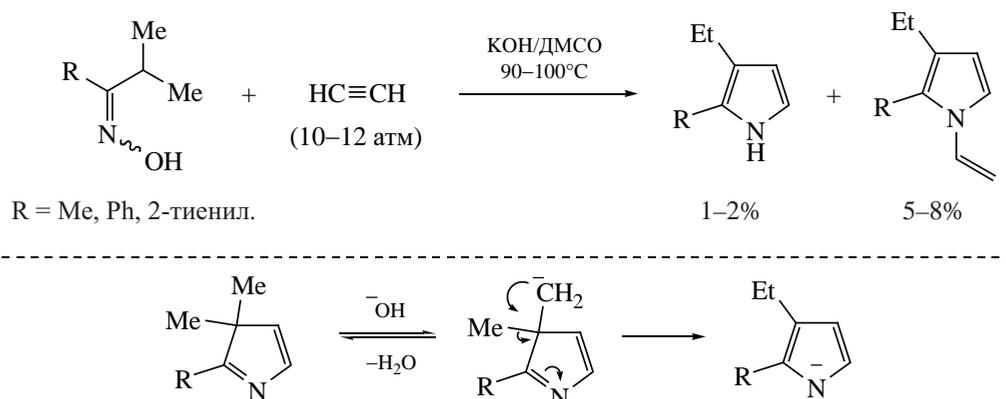
$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-фурил}; R^2 = R^3 = \text{Me}$ или $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$.

* Выходы с учетом конверсии исходного кетоксима



$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-фурил}; R^2 = R^3 = \text{Me}$ или $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$.

Схема 9



1.0 экв гидроксида натрия для синтеза 3*H*-пирролов и 5-гидроксипирролинов, соответственно.

Анализируя весь массив экспериментальных данных по реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом, можно заключить, что умеренные выходы 3*H*-пирролов и 5-гидроксипирролинов являются результатом ультимативного использования суперосновных каталитических систем при повышенных температурах. Эти условия, с одной стороны, помогают преодолеть высокие барьеры активации стадий винилирования исходных кетоксимов для инициирования каскадной сборки и промежуточных 5-гидроксипирролинов для завершения сборки 3*H*-пирролов, но с другой стороны, являются недостаточно толерантными к целевым продуктам, стимулируя ряд минорных реакций, обсуждению которых посвящен следующий раздел обзора.

2. МИНОРНЫЕ РЕАКЦИИ *втор*-АЛКИЛКЕТОКСИМОВ С АЦЕТИЛЕНОМ

Многочисленные попытки интенсификации синтеза 3*H*-пирролов из *втор*-алкилкетоксимов и ацетилена привели к открытию совершенно неожиданных реакционных маршрутов, каждый из

которых, по-видимому, в той или иной степени негативно влияет на выход целевых продуктов. В то же время, не стоит забывать, что обнаружение минорных реакций имеет фундаментальную значимость и часто способствует зарождению новых идей и развитию новых научных направлений.

Так, в реакции изопропилкетоксимов, не содержащих примесей *n*-пропилкетоксимов, с ацетиленом под давлением в системе KOH/ДМСО наряду с ожидаемыми продуктами выделены ароматические 3-этил-1*H*-пирролы и 1-винил-3-этил-1*H*-пирролы с выходами 1–2 и 5–8%, соответственно (схема 9) [20]. Предполагается, что образование ароматической системы является результатом двухстадийного процесса, включающего депротонирование метильной группы 3*H*-пиррола под действием супероснования и последующую миграцию второй метильной группы к карбанионному центру.

Более дискуссионным является механизм образования побочных продуктов, содержащих 1-пирролиновый фрагмент (схема 10) [21]. По мнению авторов, образование 1-пирролинов можно объяснить либо восстановлением 3*H*-пиррольной системы под действием супероснования, либо гомоли-

Схема 10

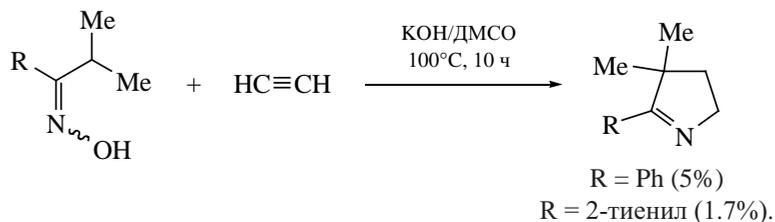
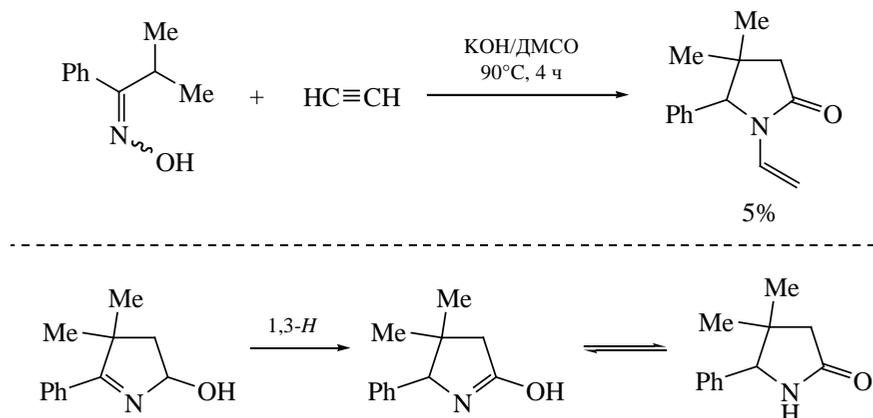


Схема 11



зом связи С–О в промежуточных 5-гидрокси-пирролинах с последующим восстановлением образующегося радикала.

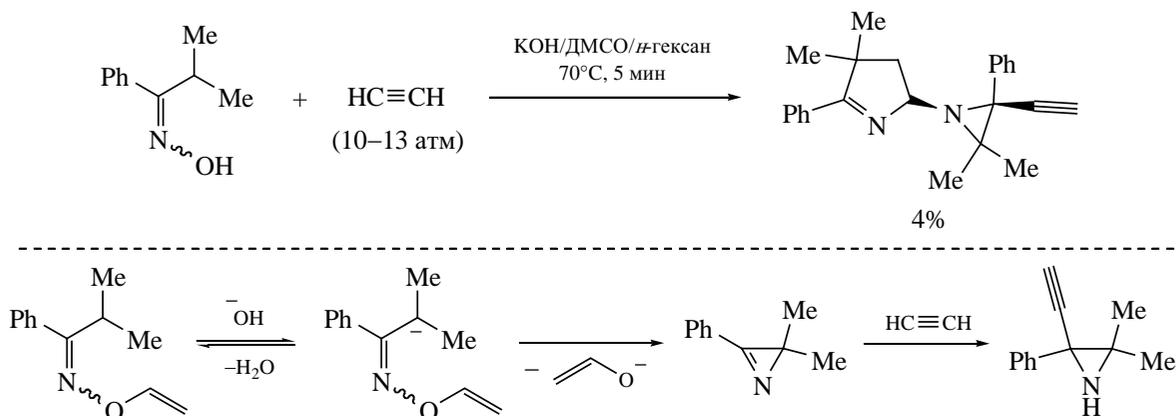
Авторы также отмечают, что полученные 1-пирролины содержали незначительные примеси карбонильного соединения неизвестной природы. Можно предположить, что это был недавно выделенный нами *N*-винилпирролидон – еще один необычный продукт каскадных превращений с участием втор-алкилкетоксимов и ацетилена (схема 11) [22]. Его предшественником в каскадной сборке служит соответствующий пирролидон, который, в свою очередь, образуется в результате 1,3-прототропного сдвига в 5-гидрокси-пирролине.

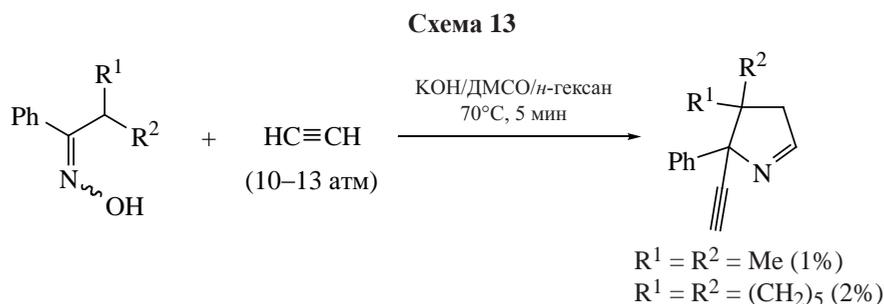
При тщательном анализе реакционных смесей, полученных при оптимизации синтеза 3*H*-пиррола из изопропилфенилкетоксима и ацетилена под давлением (см. схема 4), был выделен еще один абсолютно неожиданный минорный

продукт – 2-(3,3-диметил-2-фенил-2-этинилазиридин-1-ил)-4,4-диметил-5-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол в виде единственного диастереомера (схема 12) [23]. Сборка азиридинопирролина, вероятно, включает дегидратацию исходного оксима (аналог реакции Хоха–Кэмпбелла) или элиминирование винилового спирта из промежуточно образующегося *O*-винилоксима с образованием азирина. Этилирование азирина (нуклеофильное присоединение ацетиленид-иона к двойной связи $\text{C}=\text{N}$) приводит к этинилазиридину. Взаимодействие последнего с 5-гидрокси- или 5-винилокси-пирролином завершает образование азиридинопирролина.

Из реакционных смесей, полученных в тех же условиях, были выделены 2-этинилпирролины с выходами 1–2% (схема 13) [24]. По-видимому, 2-этинилпирролины образуются как результат атаки ацетиленид-иона по связи $\text{C}=\text{N}$ ключевых интермедиатов пиррольного синтеза – 5-гидрок-

Схема 12





сипирролинов, 5-винилоксипирролинов и 3*H*-пирролов.

Следует отметить, что на момент открытия каскадные сборки, включающие присоединение ацетиленид-иона к двойной азот–углеродной связи (схема 12, 13), имели фундаментальное значение для химии ацетилена как первое экспериментальное доказательство существования *аза*-аналога реакции Фаворского. На сегодняшний день благодаря систематическим работам под руководством Б.А. Трофимова представления об основно-каталитической *аза*-реакции Фаворского значительно эволюционировали, пройдя путь от случайных наблюдений к универсальному инструменту тонкого органического синтеза [25–29].

Отдельного внимания заслуживает цикл работ, посвященный изучению реакций кетоксимов пиперидинового ряда с ацетиленом в присутствии суперосновных сред, как единственный пример использования циклических *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова. Так, при изучении гетероциклизации циклического кетоксима, содержащего в α -положениях к оксимной функции метиленовый и метиновый фрагменты, наряду с ожидаемыми ароматическими изомерами выделены конденсированные 3*H*-пирролы с низкими выходами (схема 14) [30].

Реакция оксима 2,4,6-триметилпиперидона-4 с ацетиленом в системе KOH/ДМСО, вероятно, также приводит к конденсированному 3*H*-пирролу, который в условиях реакции ароматизируется в 2,4,5-триметил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*c*]-пиримидин с выходом 16% (схема 15) [31]. Позже авторы повысили выход ароматического пиррола до 45% за счет использования гидроксида рубидия в качестве компонента суперосновной среды [32], а также доказали, что стадия ароматизации протекает по типу *ретро*-реакции Манниха [33].

Еще более стерически загруженный оксим 2,6-диметил-3,5-дифенилпиперидона-4 в условиях реакции Трофимова приводит к сложной реакционной смеси, содержащей 21(!) соединение по данным хромато-масс спектрометрии [33]. Препаративно авторам удалось выделить пирроло[1,2-*c*]пиримидин с выходом 1.2% – продукт перегруппировки и ароматизации промежуточного конденсированного 3*H*-пиррола, а также ацетиленовый спирт в виде четырех индивидуальных стереоизомеров с суммарным выходом 11% – продукт присоединения воды и ацетилена к 3*H*-пирролу (схема 16) [34].

Таким образом, образование разнообразных и непредсказуемых продуктов из *втор*-алкилкетоксимов в условиях реакции Трофимова не только еще раз подчеркивает предрасположенность аце-

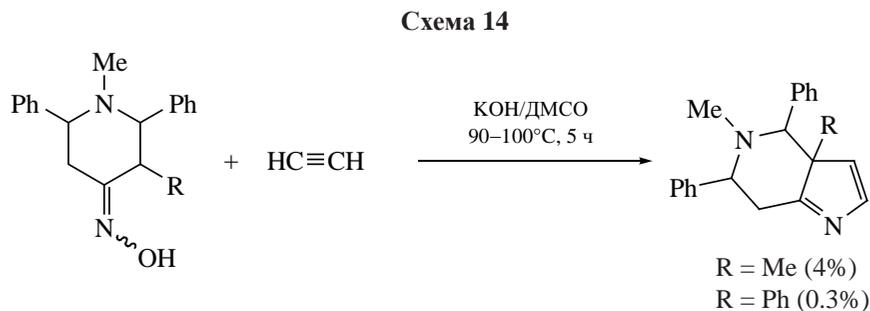
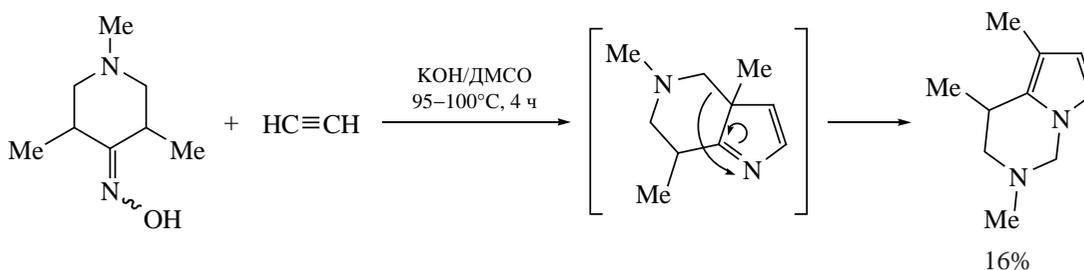


Схема 15



тилена к уникальным каскадным превращениям в условиях суперосновной активации, но и является надежным индикатором высокой реакционной способности *3H*-пирролов и 5-гидроксипирролинов, некоторые современные аспекты которой обсуждаются ниже.

3. *3H*-ПИРРОЛЫ И 5-ГИДРОКСИПИРРОЛИНЫ КАК РЕАГЕНТЫ ХИМИИ XXI ВЕКА: ИТОГИ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ

Несмотря на умеренные выходы *3H*-пирролов и 5-гидроксипирролинов в условиях реакции Трофимова, доступность исходных кетоксимов и компонентов каталитической системы позволила нам успешно приступить к систематическому изучению реакционной способности избранных гетероциклов, представленных, например, на схеме 8. Особое значение имеет тот факт, что разработанные методы (см. раздел 2) позволяют синтезировать представительный ряд соединений, которые не содержат заместителей со специфическими электронными или стерическими эффектами, а

значит, являются удобными объектами исследования реакционной способности непосредственно гетероциклической системы.

В то же время, при работе с этими соединениями необходимо принимать во внимание их умеренную стабильность при хранении. Если 5-гидроксипирролины представляют собой кристаллические вещества, достаточно устойчивые при длительном хранении (более года в холодильнике), то *3H*-пирролы – маслянистые жидкости, в чистых образцах которых уже через месяц хранения в холодильнике обнаруживаются различные примеси. Тщательный анализ образцов *3H*-пирролов, хранившихся в запаянной ампуле при 5–7°C в течение 9.5 месяцев, позволил открыть новую разновидность реакции Дильса–Альдера – димеризацию *3H*-пирролов, в которой одна молекула выступает в роли азиадиеновой компоненты, а другая – в роли диенофильной компоненты по двойной углерод–углеродной связи [35]. Нам удалось довести выходы аддуктов до препаративно значимого уровня путем нагревания *3H*-пирролов в присутствии

Схема 16

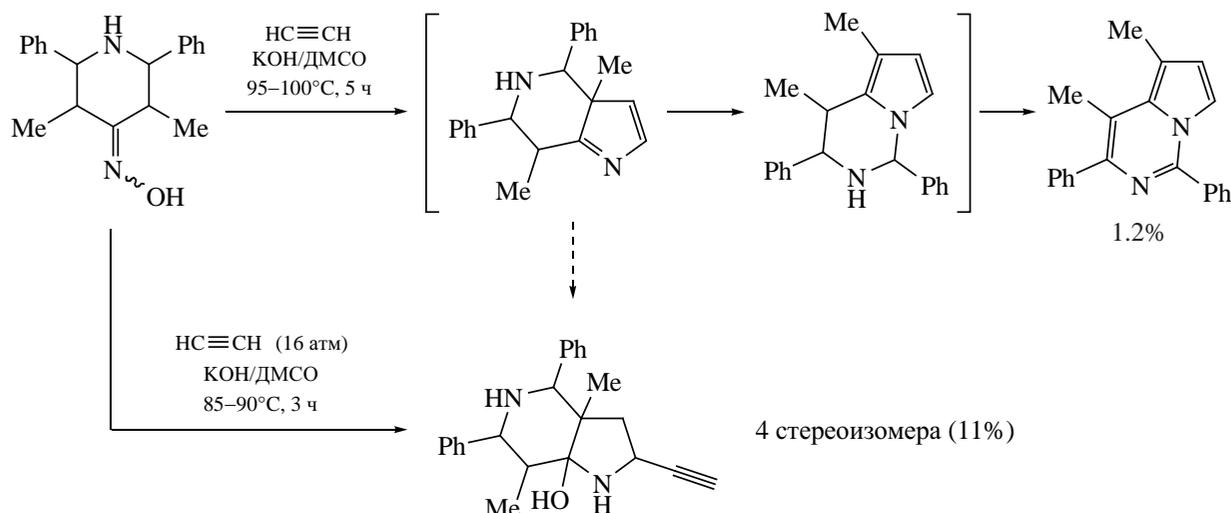
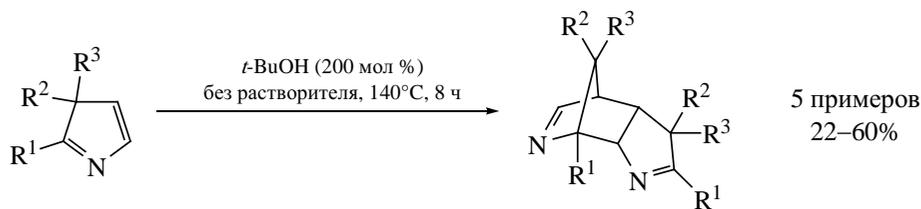


Схема 17



$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-фурил}; R^2 = R^3 = \text{Me}$ или $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$.

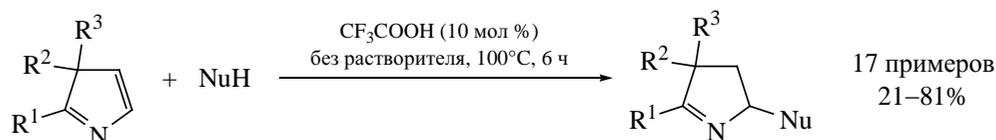
мягкого органокатализатора – *tert*-бутанола (схема 17) [36]. Роль катализатора заключается, вероятно, в координации с диенофильной молекулой 3*H*-пиррола за счет образования водородной связи с атомом азота пиридинового типа, что приводит к дефициту электронной плотности на двойной углерод–углеродной связи, делая ее более комплементарной к некоординированной электроноизбыточной азидаденовой компоненте. С фундаментальной точки зрения, предложенный подход намечает эффективные пути интенсификации реакций Дильса–Альдера с участием 3*H*-пирролов [10, 11], особенно привлекательных как инструмент в синтезе сложных природных соединений (например, в синтезе алкалоидов [37]).

Соединения, содержащие структурный фрагмент Δ^1 -пирролина, широко распространены в природных продуктах и живых организмах, а также используются как строительные блоки в синтезе молекулярных переключателей [38], боранильных флюорофоров [39] и биологически активных веществ [40]. Очевидно, что взаимодействие нуклеофилов с 3*H*-пирролами (реакция присоединения) и 5-гидрокси-пирролинами (реакция замещения) представляет собой простой путь к разнообразно замещенным Δ^1 -пирролинам.

Оказалось, что вопреки сложившимся представлениям [10, 11], неактивированная акцепторными группами азидаденовая система 3*H*-пирролов достаточно инертна к нуклеофильной атаке. Ряд ранее неизвестных пирролинов получен с препаративными выходами до 81% по реакции 3*H*-пирролов с кислород-, азот- и серацентрированными нуклеофилами при нагревании без растворителя в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты (схема 18) [41]. Квантовохимические расчеты показывают, что присоединение нуклеофилов к двойной азот–углеродной связи является кинетически контролируемым обратимым процессом, приводящим к нестабильным аддуктам, в то время как присоединение к двойной углерод–углеродной связи, незначительно активированной к нуклеофильной атаке индуктивным эффектом соседнего протонированного атома азота, приводит к стабильным Δ^1 -пирролинам через высокоэнергетическое переходное состояние, для преодоления которого и необходимо проводить реакцию при высокой температуре.

Напротив, кислотнокатализируемое нуклеофильное замещение гидроксигруппы в 5-гидрокси-пирролинах реализуется в более мягких усло-

Схема 18



$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-фурил}; R^2 = R^3 = \text{Me}$ или $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$;
 $\text{NuH} = n\text{-BuOH}, \text{BnOH}, \text{CyOH}, t\text{-BuOH}, \text{BnNH}_2,$

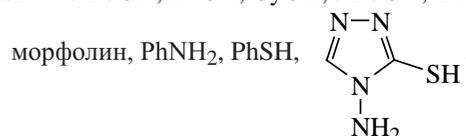
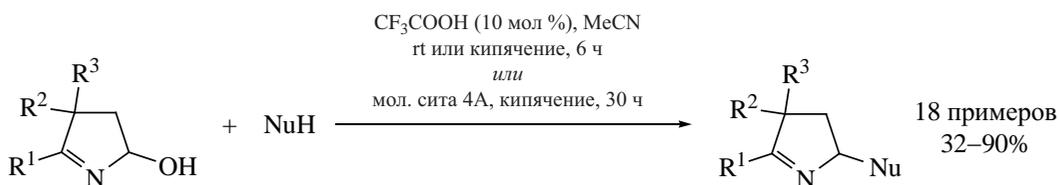


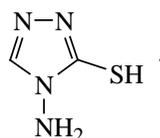
Схема 19



R¹ = Ph, 4-MeC₆H₄; R² = R³ = Me или R²-R³ = (CH₂)₅; NuH = MeOH, EtOH, *n*-BuOH,



1-метилпиперазин, *n*-PrSH, PhSH,



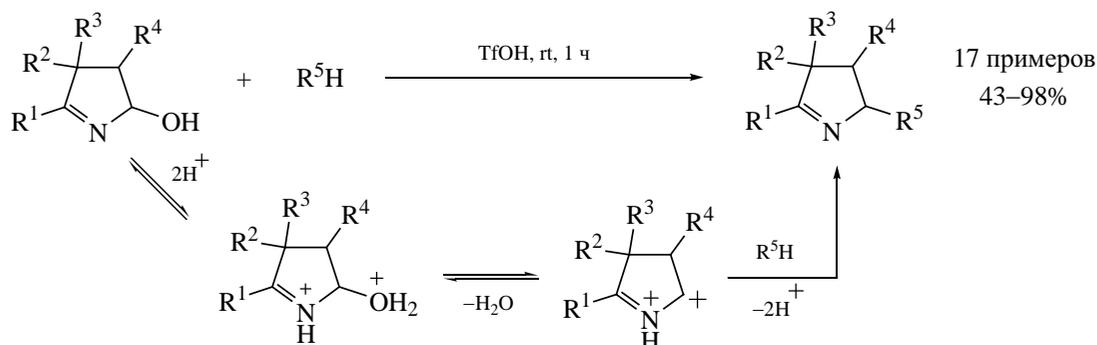
виях – при комнатной температуре или кипячении в растворе ацетонитрила или избытке нуклеофила (в случае легко удаляемых спиртов) (схема 19) [42]. Как и в случае 3*H*-пирролов, взаимодействие кислоты с 5-гидроксипирролинами первоначально приводит к *N*-протонированным интермедиатам (на основании данных ЯМР ¹⁵N), которые, вероятно, способны обратимо присоединять нуклеофил к двойной азот–углеродной связи. На основании этого можно заключить, что образование *O*-протонированных интермедиатов и, в дальнейшем, целевых Δ¹-пирролинов является термодинамически контролируемым маршрутом реакции.

Взаимодействие 5-гидроксипирролинов со слабыми углерод-центрированными нуклеофилами (аренами) эффективно протекает в условиях суперкислотной активации (схема 20) [43]. Экспериментально и теоретически доказано, что в среде сильной трифторметансульфоновой кис-

лоты происходит протонирование исходных 5-гидроксипирролинов одновременно по атомам азота и кислорода. Полученный таким образом дикатион отщепляет нейтральную молекулу воды, приводя к *C,N*-центрированному дикатиону – ключевому интермедиату на пути к 2,5-диарилзамещенным Δ¹-пирролинам.

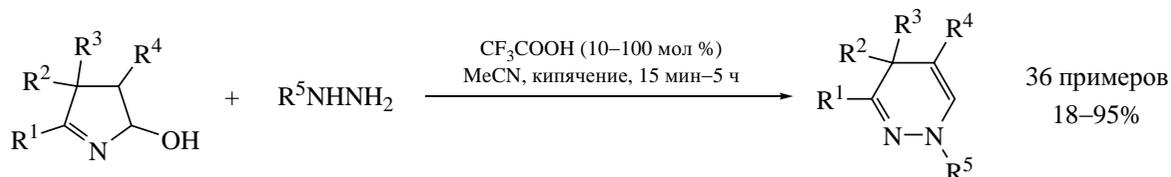
В пользу возможности первичной атаки нуклеофилов на двойную азот–углеродную связь свидетельствуют результаты исследований кислотно-каталитической реакции 5-гидроксипирролинов с производными гидразина [44–46]. В этом случае, вместо продуктов нуклеофильного замещения неожиданно выделены 1,4-дигидропиридазины – перспективные аналоги антигипертензивных и спазмолитических средств [47–49], флуоресцентных маркеров белков [50] и органелл живой клетки [51], компонентов флуоресцентных хемосенсоров [52] и полимеров, устойчивых к окислению [53]. В

Схема 20

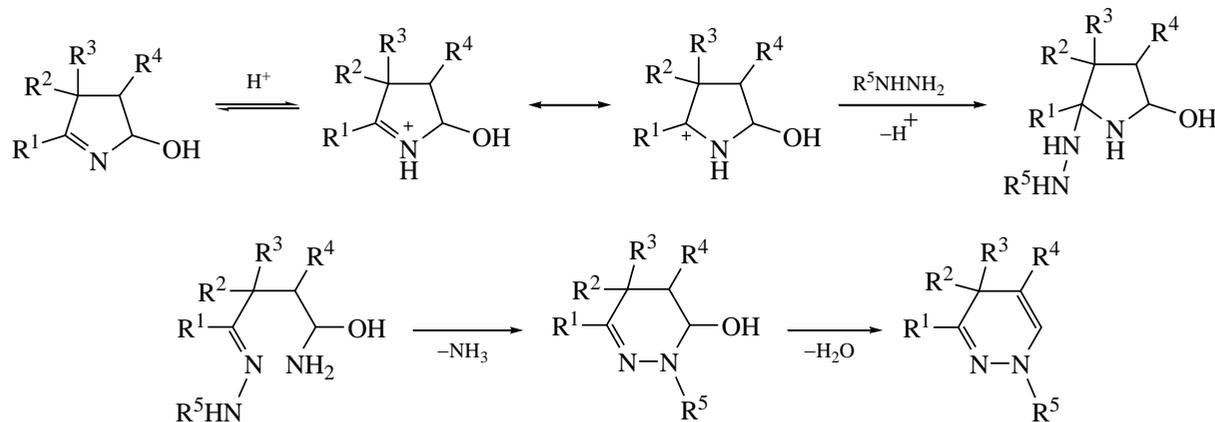


R¹ = Ph, 4-MeC₆H₄, 2,5-Me₂C₆H₃, 2-фурил; R² = R³ = Me или R²-R³ = (CH₂)₅; R⁴ = H, Ph; R⁵ = Ph, 2,4-Me₂C₆H₃, 2,5-Me₂C₆H₃, 2,4,6-Me₃C₆H₂, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3,4-Cl₂C₆H₃.

Схема 21



$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-фурил}$; $R^2 = R^3 = \text{Me}$ или $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$; $R^4 = \text{H}, \text{Ph}$;
 $R^5 = \text{Et}, \text{Bn}, \text{Ph}, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-CNC}_6\text{H}_4,$
 $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-нафтил}, 2\text{-пиридинил}, \text{C}(\text{O})\text{NH}_2, \text{C}(\text{O})\text{NHPh}.$



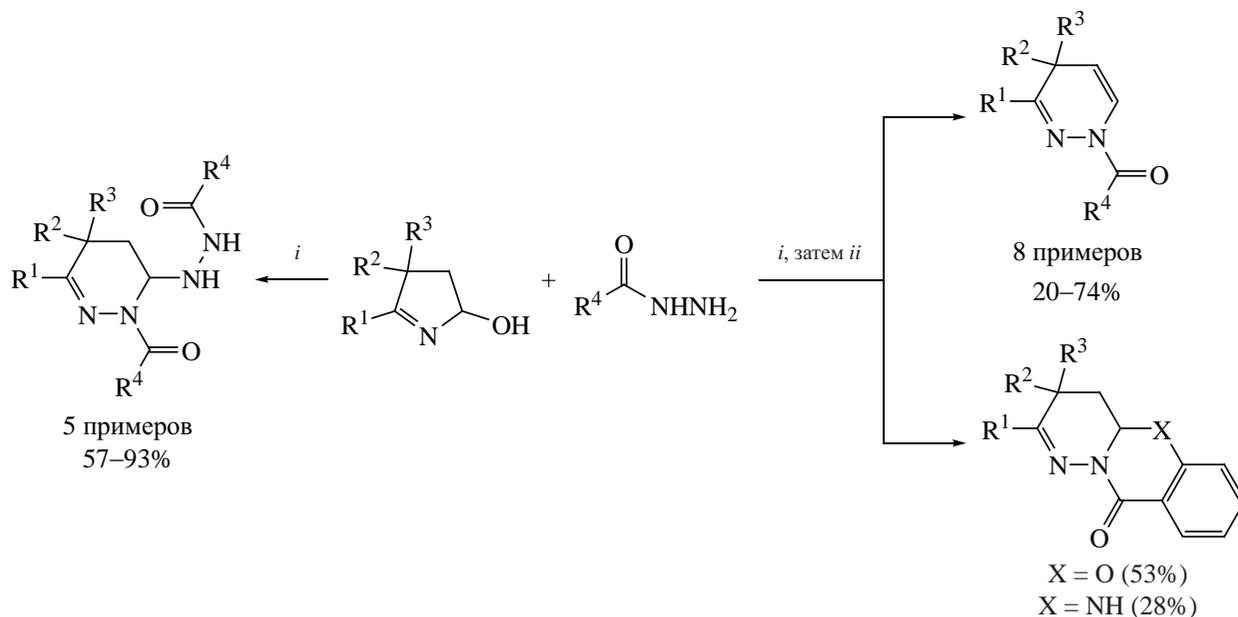
реакцию с 5-гидроксипирролинами успешно вступают алкил-, арил- и гетарилгидразины [44], а также семикарбазид и 4-фенилсемикарбазид [45], приводя к соответствующим 1,4-дигидропиридазинам с выходами до 95% (схема 21). Каскадная реакция сборки 1,4-дигидропиридазинов начинается с протонирования исходного 5-гидроксипирролина по атому азота под действием трифторуксусной кислоты или хлористого водорода (в случае использования коммерчески доступных гидрохлоридных солей производных гидразина). Полученный иминовый катион реагирует с гидразином с образованием неустойчивого пирролидина. Дальнейшее раскрытие пирролидинового цикла приводит к линейному интермедиату, который циклизуется в гидрокситетрагидропиридазин путем внутримолекулярного нуклеофильного замещения аминогруппы (вероятно, протонированной в условиях реакции) интернальной NH-функцией гидразина. Дегидратация завершает сборку 1,4-дигидропиридазинового остова.

Отличительной особенностью гидразидов карбоновых кислот по сравнению с вышеупомянутыми производными гидразина является значительное снижение нуклеофильности интернального

атома азота гидразинового фрагмента. Как следствие, в стандартных условиях сборки 1,4-дигидропиридазинов основными продуктами являются высокофункционализированные тетрагидропиридазины – результат конкурентной атаки второй молекулы гидразида на линейный интермедиат (см. схему 21). Дополнительное введение избытка кислоты в рамках одnoreакторной двухстадийной процедуры позволяет успешно провести элиминирование молекулы гидразида карбоновой кислоты с образованием целевых 1,4-дигидропиридазинов. Наличие дополнительных нуклеофильных функций в структуре гидразида, например, аминогруппы в гидразиде антралиновой кислоты или гидроксигруппы в гидразиде салициловой кислоты, открывает путь к более сложным конденсированным трициклическим системам (схема 22) [46].

Благодаря наличию иминогруппы, способной выступать в роли электрофила (аналог карбонильной группы), нуклеофила (НЭП атома азота) и диенофила, 3*H*-пирролы, 5-гидроксипирролины и получаемые на их основе замещенные Δ^1 -пирролины можно рассматривать как перспективные синтоны для синтеза разнообразных конденсированных систем.

Схема 22



Реагенты и условия: *i*, CF₃COOH (10 мол %), MeCN, кипячение, 3 ч;
ii, CF₃COOH (140 мол %), MeCN, кипячение, 3 ч.
 R¹ = Ph, 4-MeC₆H₄, 2-фурил; R² = R³ = Me или R²-R³ = (CH₂)₅;
 R⁴ = Me, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-HOC₆H₄, 2-NH₂C₆H₄, 4-пиридил.

Показано, что третичные цианацетиленовые спирты в мягких условиях реагируют с 3*H*-пирролами [54, 55] и замещенными Δ¹-пирролинами [56], приводя в большинстве случаев регио- и стереоселективно к конденсированным частично гидрированным пирроло[2,1-*b*]оксазолам с выходами до 82% (схема 23). Предполагаемый механизм

реакции включает образование цвиттер-ионного интермедиата посредством атаки атомом азота пиридинового типа электронодефицитной тройной углерод–углеродной связи, внутримолекулярный перенос протона от гидроксильной группы к карбанионному центру и, наконец, замыкание оксазолидинового цикла путем присоединения кисло-

Схема 23

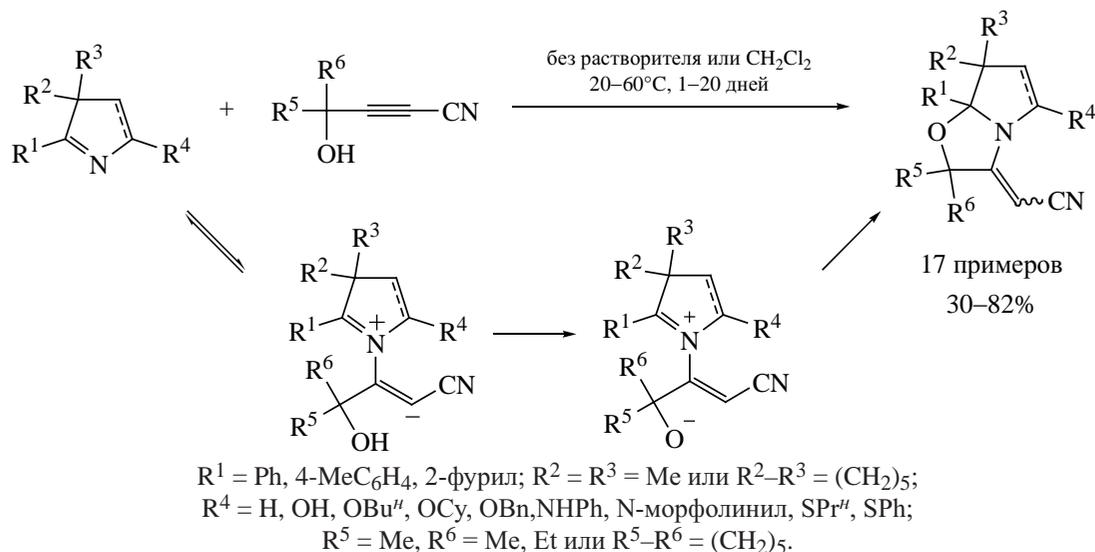
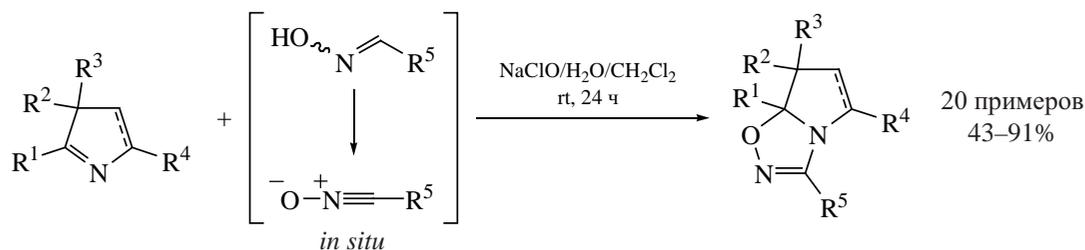


Схема 24



$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$; $R^2 = R^3 = \text{Me}$ или $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$;

$R^4 = \text{H}, \text{OH}, \text{OBu}^t, \text{OBn}, \text{SP}r^t, \text{N-морфолинил}, \text{SPh}$;

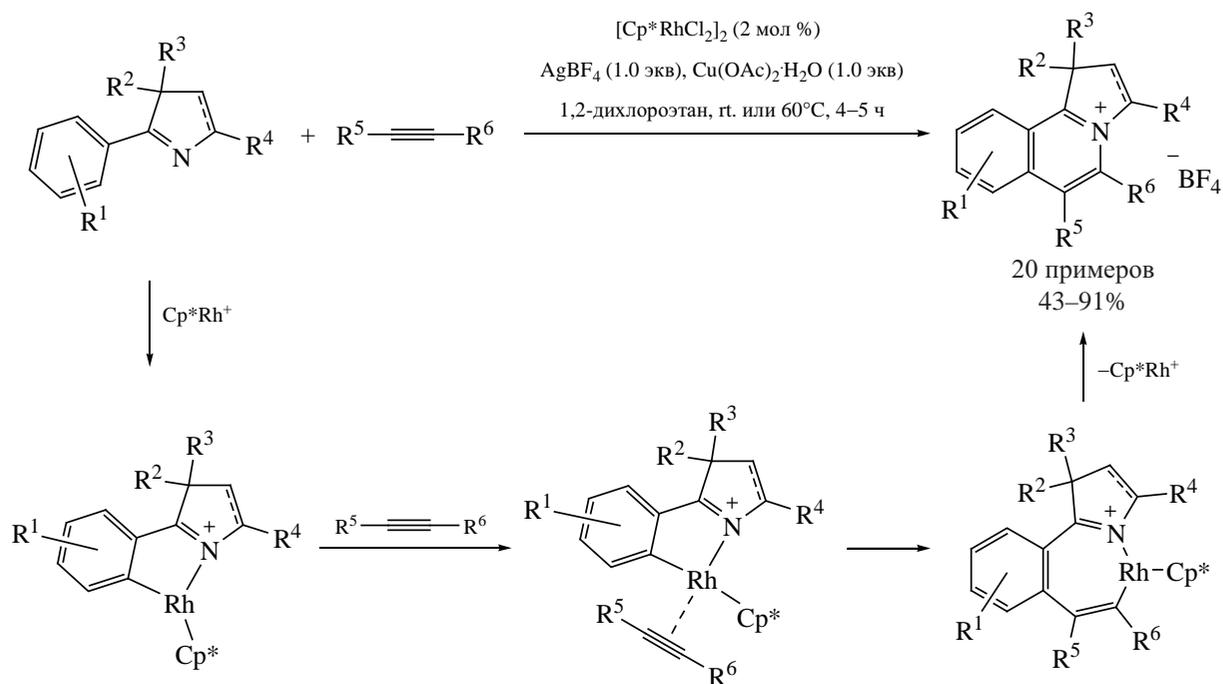
$R^5 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-пиридил}$.

род-центрированного аниона к иминиевой группе. Разработанный синтетический подход к гидрированным пирроло[2,1-*b*]оксазолам – частный случай общей методологии синтеза и модификации азотистых гетероциклов на основе цвиттер-ионных интермедиатов, который еще раз демонстрирует глубокую генетическую взаимосвязь научных направлений, развиваемых научной школой под руководством Б.А. Трофимова [57].

Недавно предложен диастереоселективный метод синтеза тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазо-

лов на основе циклоприсоединения нитрилоксидов к 3*H*-пирролам и замещенным Δ^1 -пирролинам [58]. Генерирование нитрилоксидов происходит *in situ* из соответствующих альдоксимов под действием окислителя (гипохлорита натрия) в двухфазной системе вода–дихлорометан (схема 24). Эффективность и селективность реакции сохраняются как для субстратов, содержащих чувствительные к окислению группы (5-гидрокси-пирролины), так и для субстратов, характеризующихся наличием конкурентных реакционных центров для циклоприсоединения (3*H*-пирролы).

Схема 25



$R^1 = \text{H}, 4\text{-Me}, 4\text{-MeO}$; $R^2 = R^3 = \text{Me}$ или $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$;

$R^4 = \text{H}, \text{OH}, \text{OBu}^t, \text{OBn}, \text{OCy}, \text{SP}r^t$;

$R^5, R^6 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-AcC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-тиенил}, \text{CO}_2\text{Me}$.

Число возможных синтетических трансформаций 3*H*-пирролов, 5-гидрокси-пирролинов и получаемых на их основе замещенных Δ^1 -пирролинов еще более возрастает при учете специфической реакционной способности, придаваемой заместителями в гетероциклической системе. Например, родий-катализируемая C–N функционализация *орто*-положения арильных заместителей, расположенных при иминогруппе, под действием ацетиленов и дальнейшая циклизация промежуточных родийорганических интермедиатов открывает простой путь к широкому ряду синтетических аналогов алкалоида криспина В (схема 25) [59, 60]. Атом азота гетероциклического фрагмента играет ключевую роль в стабилизации посредством координации с металлоцентром промежуточных родийорганических интермедиатов каскадной сборки. Предварительные исследования фотофизических свойств пирроло[2,1-*a*]изохинолиновых солей продемонстрировали перспективность синтезированных систем для дизайна голубых органических светоизлучающих диодов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор уместно заключить перечнем перспективных направлений в исследовании реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом. Прежде всего, актуальной остается задача расширения субстратного охвата реакции с целью синтеза различных функционализированных 3*H*-пирролов и 5-гидрокси-пирролинов. В качестве примера можно привести исследование реакционной способности практически неизученных циклических *втор*-алкилкетоксимов – прекурсоров конденсированных 3*H*-пирролов и 5-гидрокси-пирролинов. Кроме того, описанный в литературе единичный пример синтеза 5-гидрокси-пирролина на основе фенилацетилена [61] и значительные успехи по использованию замещенных ацетиленов в родственном синтезе ароматических пирролов [7] служат надежным индикатором успешной реализации реакции *втор*-алкилкетоксимов с замещенными ацетиленами. Не исключено, что использование активированных ацетиленов позволит перейти от суперосновных каталитических сред к металлокомплексным катализаторам, открывая таким образом реальные перспективы для стереоселективных синтезов 3*H*-пирролов и 5-гидрокси-пирролинов.

Не менее важным аспектом является дальнейшее изучение реакционной способности 3*H*-пирролов и 5-гидрокси-пирролинов для создания синтетических подходов к практически важным молекулярным ансамблям, которые протекают в соответствии с требованиями современного органического синтеза. Особенно перспективным представляется поиск новых химических трансформаций с участием иминогруппы избранных гетероциклов, а также превращений, реализуемых как результат сочетания реакционной способности непосредственно гетероциклической системы и специфической реакционной способности заместителей в боковой цепи.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (регистрационный номер темы 121021000199-6).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шабалин, Дмитрий Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-9508>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трофимов Б.А., Шмидт Е.Ю. *Усп. хим.* **2014**, *83*, 600–619. [Trofimov B.A., Schmidt E.Yu. *Russ. Chem. Rev.* **2014**, *83*, 600–619.] doi 10.1070/RC2014v083n07ABEN004425
2. Trofimov B.A., Schmidt E.Yu. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1117–1130. doi 10.1021/acs.accounts.7b00618
3. Шмидт Е.Ю., Трофимов Б.А. *Докл. АН. Химия, науки о материалах.* **2022**, *505*, 5–24. [Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. *Doklady Chemistry.* **2022**, *505*, 127–145.] doi 10.1134/S0012500822700069
4. Schobert H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1743–1760. doi 10.1021/cr400276u
5. Trotus I.-T., Zimmermann T., Schuth F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1761–1782. doi 10.1021/cr400357r
6. Trofimov B.A. *Sulfur Rep.* **1992**, *11*, 207–227. doi 10.1080/01961779208046184
7. Трофимов Б.А., Михалева А.И., Шмидт Е.Ю., Собенина Л.Н. *Химия пиррола. Новые страницы.* Новосибирск: Наука, **2012**. [Trofimov B.A., Mikhaleva A.I., Schmidt E.Yu., Sobenina L.N. *Chemistry of pyrrole. New pages.* Novosibirsk: Nauka, **2012**.]

- va A.I., Schmidt E.Yu., Sobenina L.N. *Chemistry of Pyrroles*. Boca Raton – London – New York: CRC Press, **2014**.]
8. Трофимов Б.А., Шевченко С.Г., Коростова С.Е., Михалева А.И., Щербаков В.В. *ХГС*. **1985**, *21*, 1573–1574. [Trofimov B.A., Shevchenko S.G., Korostova S.E., Mikhaleva A.I., Shcherbakov V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1985**, *21*, 1299.] doi 10.1007/BF00515237
 9. Коростова С.Е., Шевченко С.Г., Сигалов М.В. *ХГС*. **1991**, *27*, 1371–1374. [Korostova S.E., Shevchenko S.G., Sigalov M.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, *27*, 1101–1104.] doi 10.1007/BF00486806
 10. Sammes M.P., Katritzky A.R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1982**, *32*, 233–284. doi 10.1016/S0065-2725(08)60655-8
 11. Sammes M.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, *48*, 549–728. doi 10.1002/9780470187326.ch4
 12. Shabalin D.A., Dvorko M.Yu., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Protsuk N.I., Kobychyev V.B., Soshnikov D.Yu., Trofimov B.A., Vitkovskaya N.M., Mikhaleva A.I., Trofimov B.A. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 3273–3281. doi 10.1016/j.tet.2015.03.111
 13. Kuzmin A.V., Shabalin D.A. *J. Phys. Org. Chem.* **2018**, e3829. doi 10.1002/poc.3829
 14. Trofimov B.A., Dvorko M.Yu., Shabalin D.A., Schmidt E.Yu. *Arkivoc*. **2016**, *iv*, 161–171. doi 10.3998/ark.5550190.p009.483
 15. Shabalin D.A., Dvorko M.Yu., Schmidt E.Yu., Protsuk N.I., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3156–3159. doi 10.1016/j.tetlet.2016.06.025
 16. Shabalin D.A., Dvorko M.Yu., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 6661–6667. doi 10.1016/j.tet.2016.08.088
 17. Trofimov B.A., Mikhaleva A.I., Vasil'tsov A.M., Schmidt E.Yu., Tarasova O.A., Morozova L.V., Sobenina L.N., Preiss T., Henkelmann J. *Synthesis*. **2000**, 1125–1132. doi 10.1055/s-2000-6330
 18. Rodygin K.S., Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Lotsman K.A., Ananikov V.P. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 43–52. doi 10.1002/ejoc.202001098
 19. Shabalin D.A., Dubovtsev A.Yu., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. *ChemistrySelect*. **2020**, *5*, 3434–3437. doi 10.1002/slct.202000392
 20. Коростова С.Е., Шевченко С.Г., Сигалов М.В., Собенина Л.Н. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1990**, *39*, 2659. [Korostova S.E., Shevchenko S.G., Sigalov M.V., Sobenina L.N. *Russ. Chem. Bull.* **1990**, *39*, 2412.] doi 10.1007/BF00958870
 21. Коростова С.Е., Шевченко С.Г., Щербаков В.В. *ЖОрХ*. **1993**, *29*, 1639.
 22. Shabalin D.A., Glotova T.E., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Mikhaleva A.I., Trofimov B.A. *Mendeleev Commun.* **2014**, *24*, 100–101. doi 10.1016/j.mencom.2014.03.012
 23. Shabalin D.A., Glotova T.E., Ushakov I.A., Dvorko M.Yu., Vashchenko A.V., Smirnov V.I., Schmidt E.Yu., Mikhaleva A.I., Trofimov B.A. *Mendeleev Commun.* **2014**, *24*, 368–369. doi 10.1016/j.mencom.2014.11.020
 24. Шабалин Д.А., Шмидт Е.Ю., Дворко М.Ю., Протук Н.И., Ушаков И.А., Трофимов Б.А. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1372–1374. [Shabalin D.A., Schmidt E.Y., Dvorko M.Y., Protsuk N.I., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1346–1348.] doi 10.1134/S1070428015090237
 25. Bidusenko I.A., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4845–4849. doi 10.1002/ejoc.201800850
 26. Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Protsuk N.I., Demyanov Y.V., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5875–5881. doi 10.1002/ejoc.201900932
 27. Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Protsuk N.I., Demyanov Y.V., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3417–3425. doi 10.1021/acs.joc.9b03192
 28. Bidusenko I.A., Schmidt E.Yu., Protsuk N.I., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Afonin A.V., Trofimov B.A. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2611–2614. doi 10.1021/acs.orglett.0c00564
 29. Bidusenko I.A., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Protsuk N.I., Orel V.B., Vitkovskaya N.M., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 12225–12239. doi 10.1021/acs.joc.2c01372
 30. Борисова Т.Н., Варламов А.В., Сергеева Н.Д., Солдатенков А.Т., Зволинский О.В., Астахов А.А., Простаков Н.С. *ХГС*. **1987**, *23*, 973–977. [Borisova T.N., Varlamov A.V., Sergeeva N.D., Soldatenkov A.T., Zvolinskii O.V., Astakhov A.A., Prostakov N.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1987**, *23*, 799–803.] doi 10.1007/BF00475655
 31. Простаков Н.С., Варламов А.В., Борисова Т.Н., Сергеева Н.Д. *ХГС*. **1987**, *23*, 1286–1287. [Prostakov N.S., Varlamov A.V., Borisova T.N., Sergeeva N.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1987**, *23*, 1034.] doi 10.1007/BF00475378
 32. Борисова Т.Н., Алиев А.Э., Сорокина Е.А., Синицина А.А., Варламов А.В. *ХГС*. **1995**, *31*, 534–539. [Borisova T.N., Aliev A.É., Sorokina E.A., Sinitsyna A.A., Varlamov A.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1995**, *31*, 468–473.] doi 10.1007/BF01177020

33. Воскресенский Л.Г., Борисова Т.Н., Варламов А.В. *ХГС*. **2004**, *40*, 401–409. [Voskressensky L.G., Borisova T.N., Varlamov A.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 326–333.] doi 10.1023/V:СОНС.0000028629.93231.b8
34. Алиев А.Э., Борисова Т.Н., Стажарова И.А., Синицина А.А., Микая А.И., Простаков Н.С., Варламов А.В. *ХГС*. **1992**, *28*, 903–914. [Aliiev A.É., Borisova T.N., Stazharova I.A., Sinitsyna A.A., Mikaya A.I., Prostakov N.S., Varlamov A.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, *28*, 750–760.] doi 10.1007/BF00474487
35. Трофимов Б.А., Шевченко С.Г., Коростова С.Е., Михалева А.И., Сигалов М.В., Кривдин Л.Б. *ХГС*. **1989**, *25*, 1566–1567. [Trofimov B.A., Shevchenko S.G., Korostova S.E., Mikhaleva A.I., Sigalov M.V., Krivdin L.B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 1314–1315.] doi 10.1007/BF00481535
36. Shabalin D.A., Ushakov I.A., Kuzmin A.V., Vashchenko A.V., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151533. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151533
37. Cox J.B., Wood J.L. *Tetrahedron*. **2018**, *74*, 4539–4549. doi 10.1016/j.tet.2018.07.024
38. Sampedro D., Migani A., Pepi A., Busi E., Basosi R., Latterini L., Elisei F., Fusi S., Ponticelli F., Zanirato V., Olivucci M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9349–9359. doi 10.1021/ja038859e
39. Cardona F., Rocha J., Silva A. M. S., Guieu S. *Dyes Pigm.* **2014**, *111*, 16–20. doi 10.1016/j.dyepig.2014.05.026
40. Dannhardt G., Kiefer W. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, *334*, 183–188. doi 10.1002/1521-4184(200106)334:6%3C183::AID-ARDP183%3E3.0.CO;2-U
41. Shabalin D.A., Kuzmin A.V., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2305–2312. doi 10.1002/ejoc.201900152
42. Dvorko M.Yu., Shabalin D.A., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4609–4616. doi 10.1002/ejoc.201700776
43. Borisova M.A., Ryabukhin D.S., Ivanov A.Yu., Boyarskaya I.A., Shabalin D.A., Zelenkov L.E., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A., Vasilyev A.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200468. doi 10.1002/ejoc.202200468
44. Shabalin D.A., Dvorko M.Yu., Zolotareva E.E., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4004–4010. doi 10.1002/ejoc.201700589
45. Shabalin D.A., Ivanova E.E., Kuzmin A.V., Dvorko M.Yu., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. *Synthesis*. **2018**, *50*, 4982–4988. doi 10.1055/s-0037-1610239
46. Shabalin D.A., Ivanova E.E., Ushakov I.A., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 319–324. doi 10.3762/bjoc.17.29
47. Frankowiak G., Meyer H., Bossert F., Heise A., Kazda S., Stoepel K., Towart R., Wehinger E. Пат. 4348395 (1982). США.
48. Loev B., Jones H., Shroff J. R. Пат. 4435395 (1984). США.
49. Vogel A. Пат. 4491581 (1985). США.
50. Shang X., Song X., Faller C., Lai R., Li H., Cerny R., Niu W., Guo J. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1141–1145. doi 10.1039/C6SC03635J
51. Vázquez A., Dzajak R., Dračinský M., Rampmaier R., Siegl S.J., Vrabel M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1334–1337. doi 10.1002/anie.201610491
52. Koçak R., Yıldız D., Bozkaya U., Daştan A., Bozdemir Ö.A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2981–2985. doi 10.1016/j.tetlet.2017.06.059
53. Bagge R.E., Mauldin T.C., Boday D.J., Kobilka B.M., Loy D.A. *Chem. Mater.* **2017**, *29*, 7953–7960. doi 10.1021/acs.chemmater.7b02973
54. Опарина Л.А., Шабалин Д.А., Колыванов Н.А., Ушаков И.А., Трофимов Б.А. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1833–1835. [Oparina L.A., Shabalin D.A., Kolyvanov N.A., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1848–1850.] doi 10.1134/S1070428018120217
55. Oparina L.A., Shabalin D.A., Kolyvanov N.A., Ushakov I.A., Mal'kina A.G., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 344–347. doi 10.1016/j.tetlet.2018.12.048
56. Oparina L.A., Shabalin D.A., Mal'kina A.G., Kolyvanov N.A., Grishchenko L.A., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4181–4192. doi 10.1002/ejoc.202000582
57. Trofimov B.A., Belyaeva K.V. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151991. doi 10.1016/j.tetlet.2020.151991
58. Ivanova E.E., Shabalin D.A., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 1725–1736. doi 10.1039/D2OB02230C
59. Shabalin D.A., Kazak M.K., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Schmidt E.Yu. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 6860–6869. doi 10.1021/acs.joc.2c00555
60. Shabalin D.A., Zelenkov L.E. *ChemistrySelect*. **2023**, *8*, e202301840. doi 10.1002/slct.202301840
61. Коростова С.Е., Михалева А.И., Трофимов Б.А., Шевченко С.Г., Сигалов М.В. *ХГС*. **1992**, *28*, 485–488. [Korostova S.E., Mikhaleva A.I., Trofimov B.A., Shevchenko S.G., Sigalov M.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, *28*, 406–408.] doi 10.1007/BF00766998

***sec*-Alkylketoximes in the Trofimov Reaction: from Minor Products to Reagents of the XXI Century**

D. A. Shabalin*

A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033Russia
**e-mail: shabalin.chemistry@gmail.com*

Received July 28, 2023; revised August 7, 2023; accepted August 8, 2023

This review summarizes the results and perspectives of studies of the reaction between *sec*-alkylketoximes having only one C–H bond at the α -position to the oxime function and acetylene in the presence of superbasic catalytic media. Selective syntheses of key intermediates of pyrroles assembly (*3H*-pyrroles and 5-hydroxypyrrolines), their reactivity, and unique cascade assemblies of unpredictable products are discussed.

Keywords: Trofimov reaction, oximes, acetylene, calcium carbide, *3H*-pyrroles, pyrrolines

УДК 547.34

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ВОДОРОДА В ПИРИДИНЕ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ¹

© 2023 г. А. А. Тележкин, П. А. Волков*, К. О. Храпова

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: volkov_p_a@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 31.07.2023 г.

После доработки 06.08.2023 г.

Принята к публикации 08.08.2023 г.

В обзоре рассматриваются публикации, посвященные новой легкой функционализации пиридиноидов (пиридинов, хинолинов, изохинолинов, акридина, фенантридина) системой электронодефицитный ацетилен (эфиры ацетиленкарбоновых кислот, ацилацетилены, цианоацетилены)/P-нуклеофил (фосфинхалькогениды, N-фосфонаты). Особое внимание уделено S_N^H реакции региоселективного кросс-сочетания пиридинов с вторичными фосфинхалькогенидами, инициируемой ацилацетиленами и приводящей к образованию 4-халькогенофосфорилпиридинов. В этих процессах ацетилены одновременно выполняют три функции: (1) активируют пиридиновое кольцо по отношению к P-нуклеофилам, (2) депротонируют связь P–H и (3) облегчают нуклеофильное присоединение P-центрированного аниона к гетероциклическому фрагменту с последующим высвобождением селективно восстановленных (до E-алкенов) ацетиленов.

Ключевые слова: электронодефицитные ацетилены, P-нуклеофилы, пиридины, хинолины, изохинолины, акридин, фенантридин, S_N^H реакция

DOI: 10.31857/S0514749223100026, **EDN:** OLUKEL

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. РЕАКЦИИ ПИРИДИНОВ С ФОСФОРСОДЕРЖАЩИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

1.1. ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ РЕАКЦИЯ ПИРИДИНОВ, ВТОРИЧНЫХ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДОВ И АЛКИЛПРОПИОЛАТОВ

1.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПИРИДИНОВ, ВТОРИЧНЫХ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДОВ И АЦИЛАЦЕТИЛЕНОВ

1.2.1. ТЕРМИНАЛЬНЫЕ АЦИЛАЦЕТИЛЕНЫ В РЕАКЦИИ С ПИРИДИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

¹ Статья посвящается академику РАН Б.А. Трофимову в связи с его 85-летием.

1.2.2. ИНТЕРНАЛЬНЫЕ АЦИЛАЦЕТИЛЕНЫ В РЕАКЦИЯХ С ПИРИДИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

1.2.3. 3-ФЕНИЛ-2-ПРОПИННИТРИЛ В РЕАКЦИЯХ С ПИРИДИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

1.3. ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ПИРИДИНОВ Н-ФОСФОНАТАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХИНОЛИНОВ И ИЗОХИНОЛИНОВ С ФОСФОРСОДЕРЖАЩИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

2.1. АЦИЛАЦЕТИЛЕНЫ В РЕАКЦИЯХ С (ИЗО)ХИНОЛИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

2.2. ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ МЕЖДУ ХИНОЛИНАМИ ИЛИ ИЗОХИНОЛИНАМИ, Р-НУКЛЕОФИЛАМИ И АЦЕТИЛЕНКАРБОКСИЛАТАМИ

3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХИНОЛИНОВ И ИЗОХИНОЛИНОВ С ФОСФОРСОДЕРЖАЩИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ БЕЗ УЧАСТИЯ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

4. S_N^H ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ АКРИДИНОВ И ФЕНАНТРИДИНОВ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Фосфорилированные гетероциклические соединения вызывают все больший интерес как перспективные лекарственные средства или их прекурсоры [1–3], универсальные лиганды для создания биологически активных металлокомплексов [4–7] и катализаторов [8–11], а также строительные блоки для органического синтеза [12–15]. Среди них особый интерес представляют пиридины и их конденсированные производные (особенно хинолины) с фосфорсодержащими функциональными группами [1, 2, 5–14].

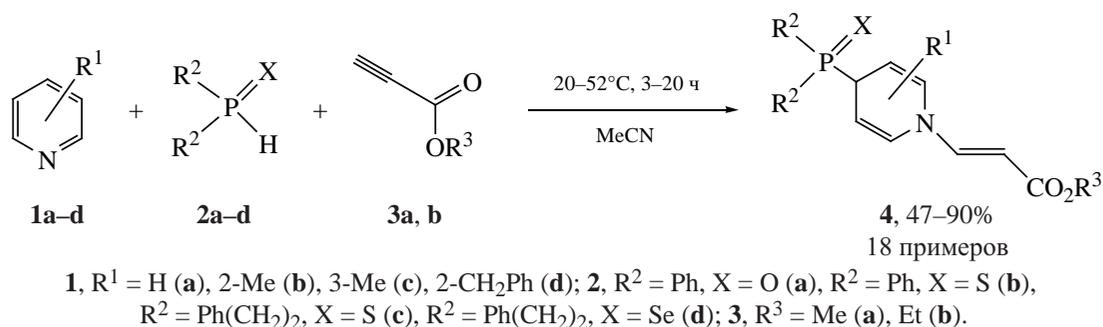
Значительные усилия направлены на синтез таких соединений, причем нуклеофильное замещение водорода в гетероароматическом кольце фосфорцентрированными нуклеофилами без использования переходных металлов (S_N^H реакция) является одним из наиболее динамично развивающихся подходов благодаря его очевидным преимуществам (экологичность, отсутствие необходимости предварительной функционализации исходных материалов и токсичных отходов). Об этом свидетельствует серия обзоров [16–24] групп Макоши [16, 22, 25–28] и Чупахина [18–21, 23, 24, 29–32], пионеров этой химии. Обычно данные процессы отвечают трем требованиям: (1) электрофильная активация ароматического кольца, (2) образование атакующего аниона под действием сильных осно-

ваний и (3) ароматизация анионных σ_H -аддуктов или дигидроинтермедиатов внешними окислителями. Как правило, в качестве активирующих групп используются нитрозаместители или связи N–O (N-оксидный фрагмент). В частности, это было показано фосфорилированием нитроаренов фосфин-анионами с последующим окислением анионных частиц [27, 28] или фосфорилированием солей акридиния триалкилфосфитом [32–34]. Также была успешно реализована внешняя активация хинолинов, фенантролинов и нафтиридинов серной кислотой с последующей нуклеофильной атакой диметилтриметилсилилфосфита, приводящей к двойному фосфорилированию гетероцикла [35, 36].

Недавно [37–40] было проведено нуклеофильное замещение водорода (S_N^H реакция) в неактивированных пиридинах и их конденсированных производных вторичными фосфинхалькогенидами (синтезированными из красного фосфора [41–44]) в присутствии терминальных и интернальных электронодефицитных ацетиленов. Эти реакции включают стадию *N*-винилирования/*C*-фосфорилирования пиридиноидов, на которой часто и останавливаются [45–49].

В настоящий обзор включены публикации (с 1999 г.), посвященные реакциям пиридиноидов с Р-нуклеофилами в присутствии терминальных и

Схема 1



интернальных электронодефицитных ацетиленов, которые выполняют три ключевые функции (поляризация/депротонирование/окисление).

1. РЕАКЦИИ ПИРИДИНОВ С ФОСФОРСОДЕРЖАЩИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

1.1. ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ РЕАКЦИЯ ПИРИДИНОВ, ВТОРИЧНЫХ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДОВ И АЛКИЛПРОПИОЛАТОВ

Недавно были опубликованы данные об оригинальной реакции восстановительного *N*-винилирования и *C*-фосфорилирования пиридинов алкилпропиолатами и вторичными фосфинхалькогенидами [45–48]. Так, пиридин **1a** и его 2-метил **1b**, 3-метил **1c** и 2-бензил **1d** производные реагируют с вторичными фосфинхалькогенидами **2a–d** (оксидами, сульфидами и селенидами) и алкилпропиолатами **3a, b** в мягких условиях (20–52°C, 3–20 ч, MeCN) со стерео-, регио- и хемоселективным образованием соответствующих 1-(*E*)-этенил-4-халькогенофосфорил-1,4-дигидропиридинов **4** с выходом 47–90% (в основном, 70–80%) (схема 1) [45, 47].

Процесс является высоко региоселективным: соответствующие 1,2-дигидропиридины не были

обнаружены в реакционной смеси. Реакция также строго стереоселективна: образуются только *E*-изомеры 1-этенил-1,4-дигидропиридинов **4**. Относительно низкий выход соединения **4e** при проведении реакции с использованием 2-метилпиридина **1b**, дифенилфосфинсульфида **2b** и метилпропиолата **3a** объясняется побочным образованием *E*- и *Z*-изомеров аддукта **5** фосфинсульфида **2b** к тройной связи ацетилена **3a** (схема 2) [45].

Установлено, что замена дифенилфосфиноксида **2a** в этой трехкомпонентной реакции на бис(2-фенилэтил)фосфиноксид **2e** изменяет направление *C*-фосфорилирования. Так, нагревание (50°C, 7–15 ч, MeCN) пиридинов **1a, b** с алкилпропиолатами **3a, b** и фосфиноксидом **2e** привело к 1-(*E*)-этенил-1,2-дигидропиридинам **6a–c** с выходом 60–81% (схема 3) [46].

4-Метилпиридин **1e** реагирует с алкилпропиолатами **3a, b** и вторичными фосфиноксидами **2a, e** (60–62°C, 3 ч, MeCN) со стереоселективным образованием 1-(*E*)-этенил-4-халькогенофосфорил-1,4-дигидропиридинов **7a, b** (выход 40–42%) в случае фосфиноксида **2a** или 1-(*E*)-этенил-2-халькогенофосфорил-1,2-дигидропиридинов **8a, b** (выход 77–80%) при использовании фосфиноксида **2e**. Относительно низкий выход 1,4-дигидропиридинов **7** объясняется образованием побочных

Схема 2

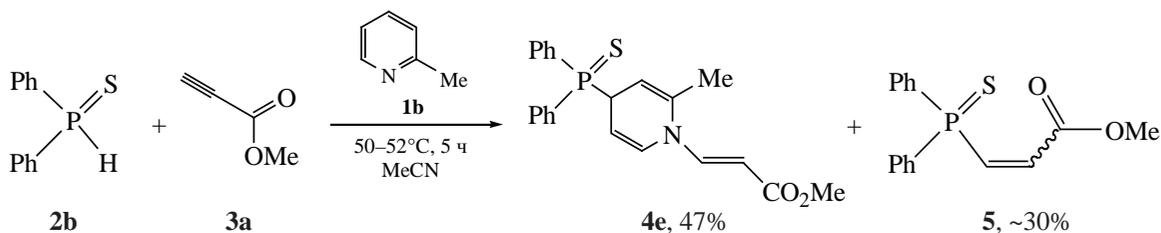


Схема 3

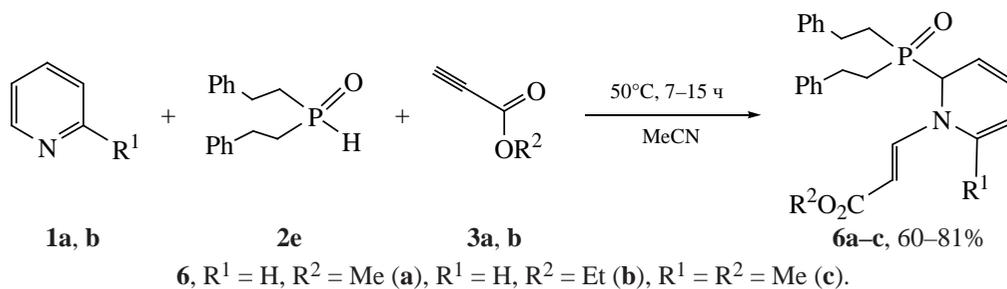
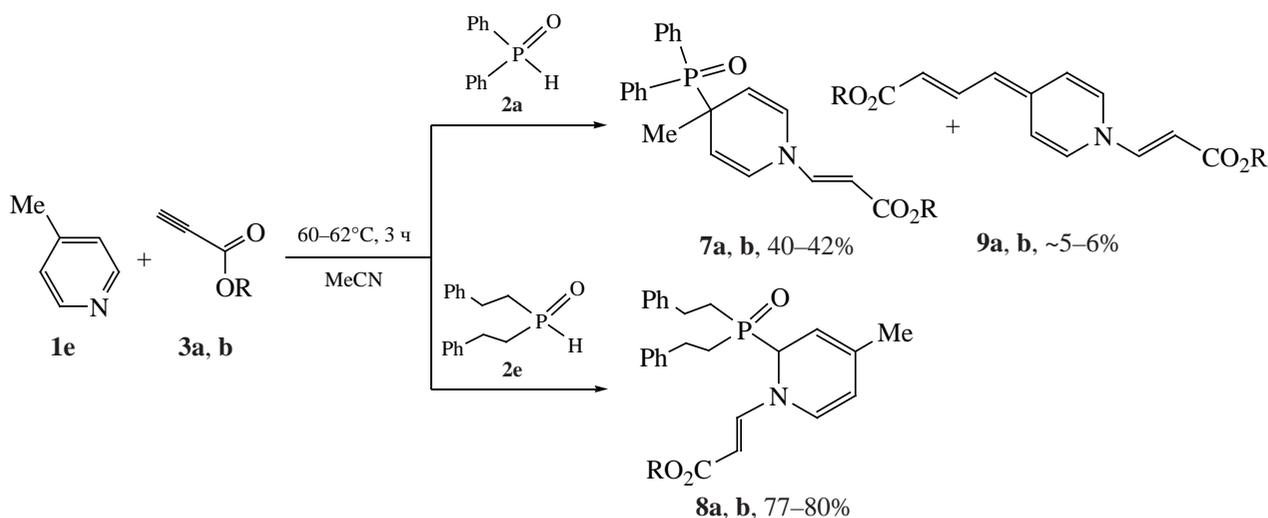


Схема 4



6, 7–9, R = Me (a), Et (b).

соединений **9a, b** – аддуктов 4-метилпиридина к алкилпропиолатам (схема 4) [48].

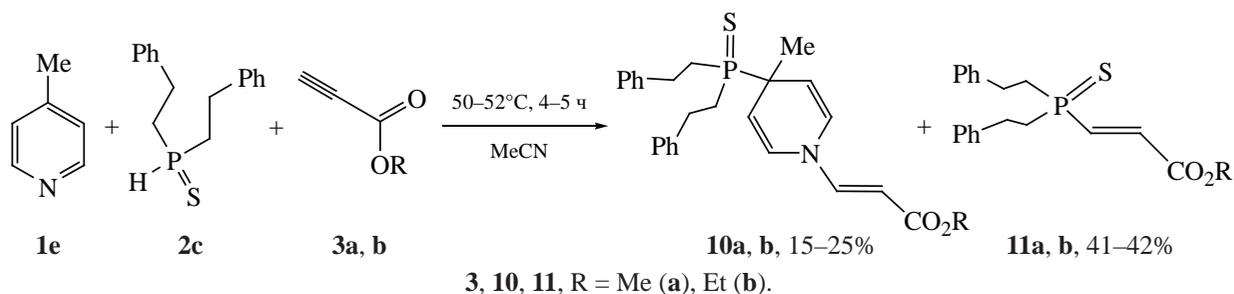
В аналогичных условиях (50–52°C, 4–5 ч, MeCN) трехкомпонентная реакция винилирования/фосфорилирования 4-метилпиридина **1e** вторичным фосфинсульфидом **2c** и пропиолатами **3a, b** сопровождается нуклеофильным моноприсоединением этого РН-соединения к тройной связи. В результате были синтезированы 1-(*E*)-этенил-4-тиофосфорил-1,4-дигидропиридины **10a, b** и ад-

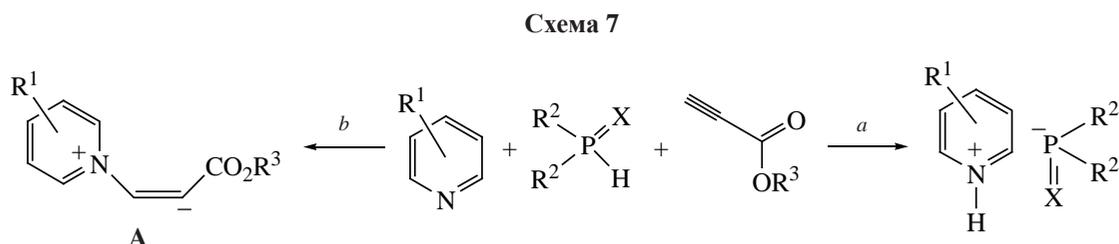
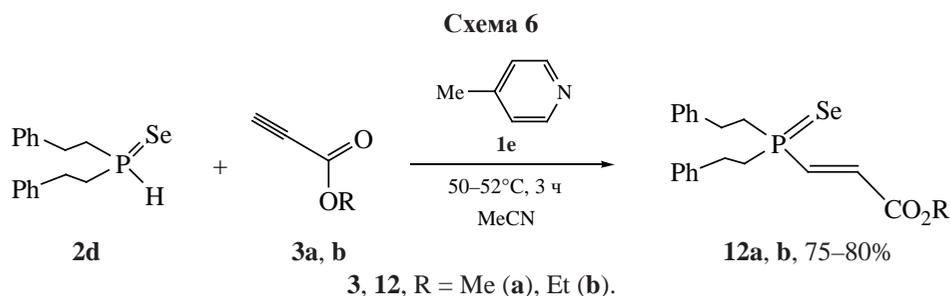
дукты **11a, b** с выходами 15–25 и 41–42% соответственно (схема 5) [47, 48].

Вторичный фосфинселенид **2d** при взаимодействии с 4-метилпиридином **1e** и ацетиленами **3a, b** оказался устойчивым к трехкомпонентной реакции: были выделены исключительно аддукты **12a, b** фосфинселенида **2d** к пропиолатам **3** с выходом 75–80% (схема 6) [47, 48].

Для обоснования образования моноаддуктов **5, 11, 12**, особенно при использовании 4-метил-

Схема 5





пиридина (схемы 5, 6), следует рассмотреть две конкурирующие исходные реакции [47]: протонирование пиридинов вторичными фосфинхалькогенидами (схема 7, а) и генерация цвиттер-ионов **A** (схема 7, b).

По-видимому, 4-метилпиридин, как более основной по сравнению с 2- и 3-метилпиридинами (pK_a 6.05, 5.96, 5.68 соответственно), вместо генерации цвиттер-ионов **A** предпочтительно протонируется более кислыми (по сравнению с фосфиноксидами **2a, e** [50]) вторичными фосфинсульфидом **2c** и селенидом **2d** и, следовательно, преобладает нуклеофильное присоединение тио- и селенофосфинит-анионов к ацетиленам **3**. В данном случае основным катализатором выступает 4-метилпиридин.

На примере диэтилацетилендикарбоксилата **13a**, пиридина **1a** и бис(2-фенилэтил)фосфинселенида **2d** показано, что интернальные ацетилены такого типа менее эффективны в трехкомпонентной реакции с пиридинами и вторичными фосфинхалькогенидами [49]. Таким образом, при эквимолярном соотношении этих реагентов (ком-

натная температура, 1 ч) *E*-изомер *N*-этенил-1,4-дигидропиридина **14** образуется с выходом 17% (схема 8). В этих условиях конкурентная двухкомпонентная реакция нуклеофильного присоединения вторичного фосфинселенида **2d** к электронодефицитному ацетилену **13a** протекает в основном с образованием *E*-моноаддукта **15**.

Стоит добавить, что аналогичные соединениям **4, 6–8** и **10** фосфорилированные дигидропиридины часто являются структурными единицами в антигипертензивных препаратах (амлодипин, нифедипин, фелодипин) и перспективных предшественниках лекарственных средств ввиду сходства с известными антикоагулянтами [51], а также противосудорожными [52], противоопухолевыми [53], противотуберкулезными [54] и сердечно-сосудистыми [55] средствами. Обсуждаемые реакции также развивают химию цвиттер-ионных аддуктов пиридина к электронодефицитным ацетиленам – доступным реакционным блокам для синтеза производных дигидропиридина [56–63], ранее содержащих, как правило, 1,2-дигидропиридиновый фрагмент.

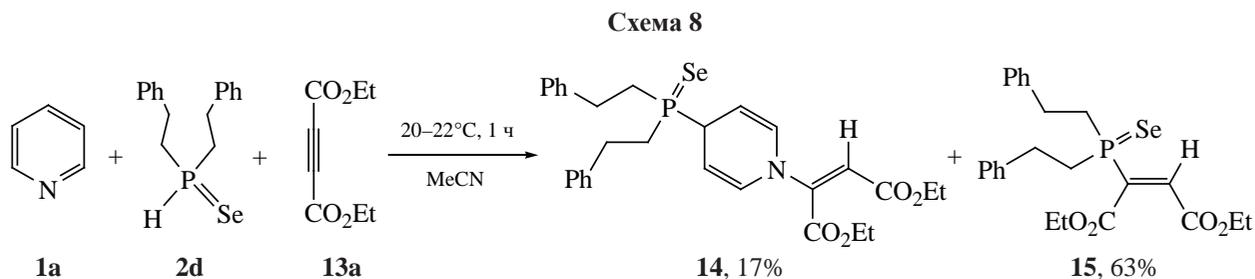
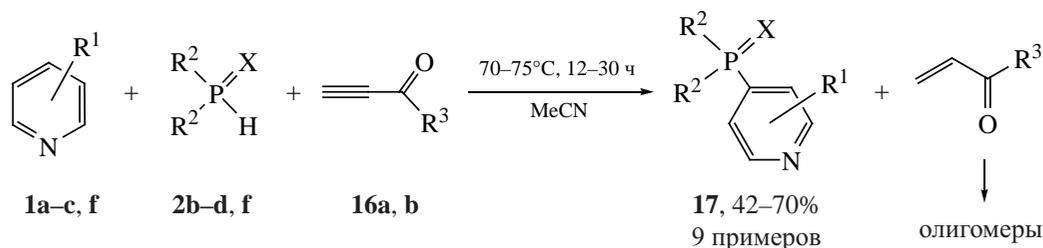


Схема 9



1, R¹ = H (**a**), 2-Me (**b**), 3-Me (**c**), 2,3,4,5,6-*d*₅ (**f**); **2**, R² = Ph, X = S (**b**), R² = Ph(CH₂)₂, X = S (**c**), R² = Ph(CH₂)₂, X = Se (**d**), R² = PhCH(Me)CH₂, X = Se (**f**);
16, R³ = Ph (**a**), 2-фурил (**b**).

1.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПИРИДИНОВ, ВТОРИЧНЫХ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДОВ И АЦИЛАЦЕТИЛЕНОВ

На примере терминальных и интернальных ацилацетиленов показано, что электронодефицитные ацетилены выполняют три катализатороподобных функции (поляризация/депротонирование/окисление) в S_N^H реакции пиридинов с фосфинхалькогенидами [37–39].

1.2.1. ТЕРМИНАЛЬНЫЕ АЦИЛАЦЕТИЛЕНЫ В РЕАКЦИИ С ПИРИДИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

Ацетилены **16** стимулируют S_N^H кросс-сочетание пиридина **1a**, метилпиридинов **1b**, **c** и пиридина-*d*₅ **1f** с вторичными фосфинхалькогенидами **2b–d, f** (мольное соотношение 1:1:1) при 70–75°C (12–30 ч, MeCN), приводящее к 4-халькогенофосфорилпиридинам **17** с выходом до 70% (схема 9) [39].

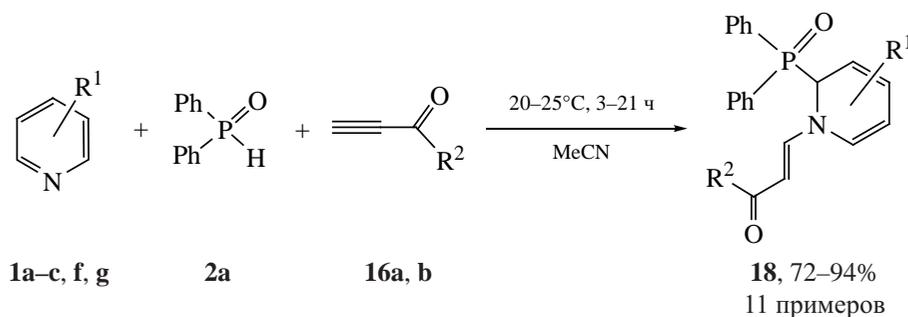
На примере дифенилфосфинооксида **2a** показано, что описанная выше реакция кросс-сочета-

ния протекает через стадию фосфорилирования/винилирования с образованием при комнатной температуре кинетических продуктов 1-ацилвинил-2-фосфорил-1,2-дигидропиридинов **18** с выходом 72–94% (схема 10) [39].

В этих реакциях стереоселективность, вероятно, является результатом стерического экранирования второго положения в *Z*-конфигурации аддуктов **18** (схема 10), тогда как в *E*-конфигурации этого не происходит.

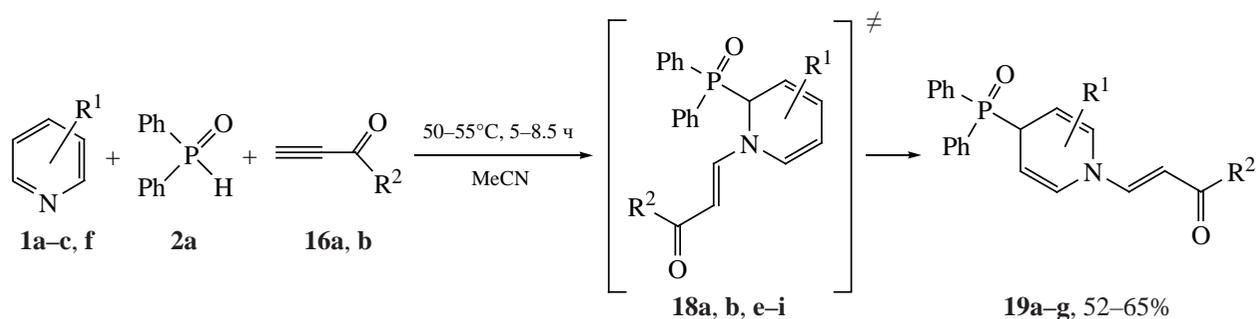
Хотя выходы дигидропиридинов **18** варьируются от хороших до отличных (72–94%), время реакции существенно различается (от 3 до 21 ч), что свидетельствует о значительном влиянии заместителей в пиридиновом кольце на скорость процесса. Действительно, для 2- и 3-метилпиридинов процесс происходил быстрее (4 и 3 ч), тогда как для 3-фторпиридина требовалось больше времени (20–21 ч). Примечательно, что реакционная способность пердеитеропиридина и недеитерированного пиридина примерно одинакова, что следует из близких выходов соответствующих продуктов (79–85%) и времени реакции (5–

Схема 10



1, R¹ = H (**a**), 2-Me (**b**), 3-Me (**c**), 2,3,4,5,6-*d*₅ (**f**), 3-F (**g**); **16**, R² = Ph (**a**), 2-фурил (**b**).

Схема 11



19, $R^1 = H, R^2 = Ph$ (**a**), $R^1 = H, R^2 = 2\text{-фурил}$ (**b**), $R^1 = 2,3,4,5,6\text{-}d_5, R^2 = Ph$ (**c**),
 $R^1 = 2,3,4,5,6\text{-}d_5, R^2 = 2\text{-фурил}$ (**d**), $R^1 = 2\text{-Me}, R^2 = Ph$ (**e**),
 $R^1 = 3\text{-Me}, R^2 = Ph$ (**f**), $R^1 = 3\text{-Me}, R^2 = 2\text{-фурил}$ (**g**).

5.5 ч). Следовательно, на этой стадии не происходит разрыва/образования связей C–D. Более донорные заместители у атома фосфора, как в фосфиноксиде $(PhCH_2CH_2)_2P(O)H$, препятствуют фосфорилированию [39], что согласуется с меньшей РН-кислотностью этого фосфиноксида [50].

Для продуктов, полученных из метилпиридинов **1b, c** происходит частичный 2→4 перенос фосфорильных групп [39] с образованием смеси 2- **18** и 4-региоизомеров **19** дигидропиридинов в соотношении ≈ 3–6:1. Перегруппировка завершалась при нагревании 1,2-дигидроаддуктов **18a, b, e–i** (50–55°C, 5–8.5 ч) с образованием 1,4-дигидроаддуктов – *E*-ацилвинил-4-фосфорилпиридинов **19a–g** [39]. Эти продукты синтезированы также непосредственно из пиридинов **1a–c, f**, фосфи-

ноксида **2a** и ацетиленов **16a, b** в тех же условиях (схема 11) [39].

Фторпиридиновые производные **18j, k** оказались невосприимчивы к такому переносу, подвергаясь обратной ароматизации в 3-фторпиридин при более высокой температуре (70–75°C) или при обработке внешними окислителями (хлоранил и DDQ). Это объясняется [39] с точки зрения взаимодействия ионных пар, включающего разрыв связи C–P и обмен между катионом пиридиния **A** и анионом фосфиноксида (схема 12). Анионные частицы фосфиноксида мигрируют в положение 4 с образованием более термодинамически стабильного 1,4-региоизомера **19**. Ожидается, диссоциация протекает тем легче, чем более устойчивы образующиеся ионы (или ионоподобные части-

Схема 12

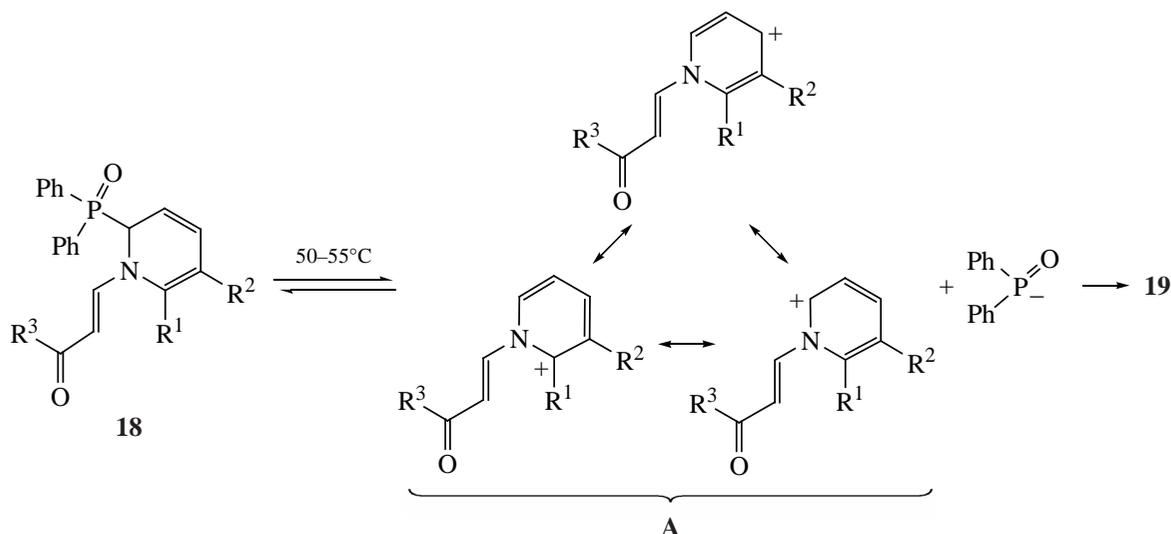
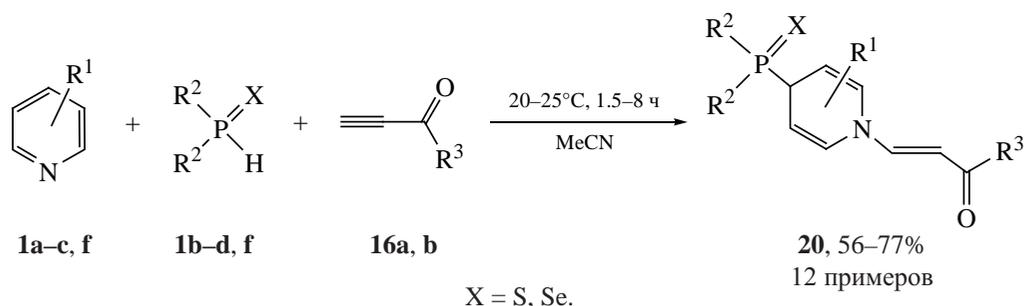


Схема 13



цы). Следовательно, наименее устойчивый катион 3-фторпиридиния (или катионоподобный интермедиат) из-за электроакцепторного действия атома фтора должен образовываться в меньшей концентрации, из-за чего фторсодержащий 1,2-диаддукт не подвергается перегруппировке.

Более высокая термодинамическая стабильность 1-*E*-бензоилвинил-4-дифенилфосфорил-1,4-дигидропиридина **19a** (на 4.0 и 3.4 ккал/моль энтальпии в растворе MeCN и газовой фазе соответственно или на 5.0 и 4.8 ккал/моль свободной энергии Гиббса в растворе MeCN и газовой фазе соответственно) по сравнению с соответствующим 1,2-дигидропиридином **18a** подтверждена квантово-химическими расчетами [B2PLYP/6-311+G**//V3LYP/6-31+G*+IEF-PCM (V3LYP/6-31+G*)] [39].

Вторичные фосфинсульфиды **2b, c** и бис(2-фенилалкил)фосфинселениды **2d, f** реагируют с пиридинами **1** в присутствии ацилацетиленов **16** при комнатной температуре (1.5–8 ч, MeCN) с непосредственным образованием 1,4-дигидроаддуктов, 1-*E*-ацилвинил-4-тио(селено)фосфорил-1,4-дигидропиридинов **20**, с выходом 56–77% (схема 13) [39].

Данный вариант фосфорилирования, индуцируемого терминальными ацетиленами **3, 16**, по-видимому, включает генерацию промежуточного диполя **A** (схема 14) [45]. Далее реакция, вероятно, протекает через интермедиат **B**, стабилизированный за счет внутримолекулярного взаимодействия между карбанионным центром и положительно заряженным атомом азота. Перенос протона от фосфинхалькогенидов к карбанионной части цвиттер-иона **B** приводит к катиону *N*-винилпиридиния. Образующийся при этом фосфорцентрированный анион атакует положение 4 интермедиата **D** в

случае фосфинсульфидов и селенидов или положение 2 интермедиата **Г**, когда используются менее стерически загруженные фосфиноксиды, с образованием конечных продуктов **4, 7, 10, 19, 20** или **6, 8, 18** соответственно (схема 14) [39, 45–49]. Соединения **4** способны отщеплять винилкетоны (в виде олигомеров) с образованием 4-халькогенофосфорилпиридинов **17** (схема 14) [39].

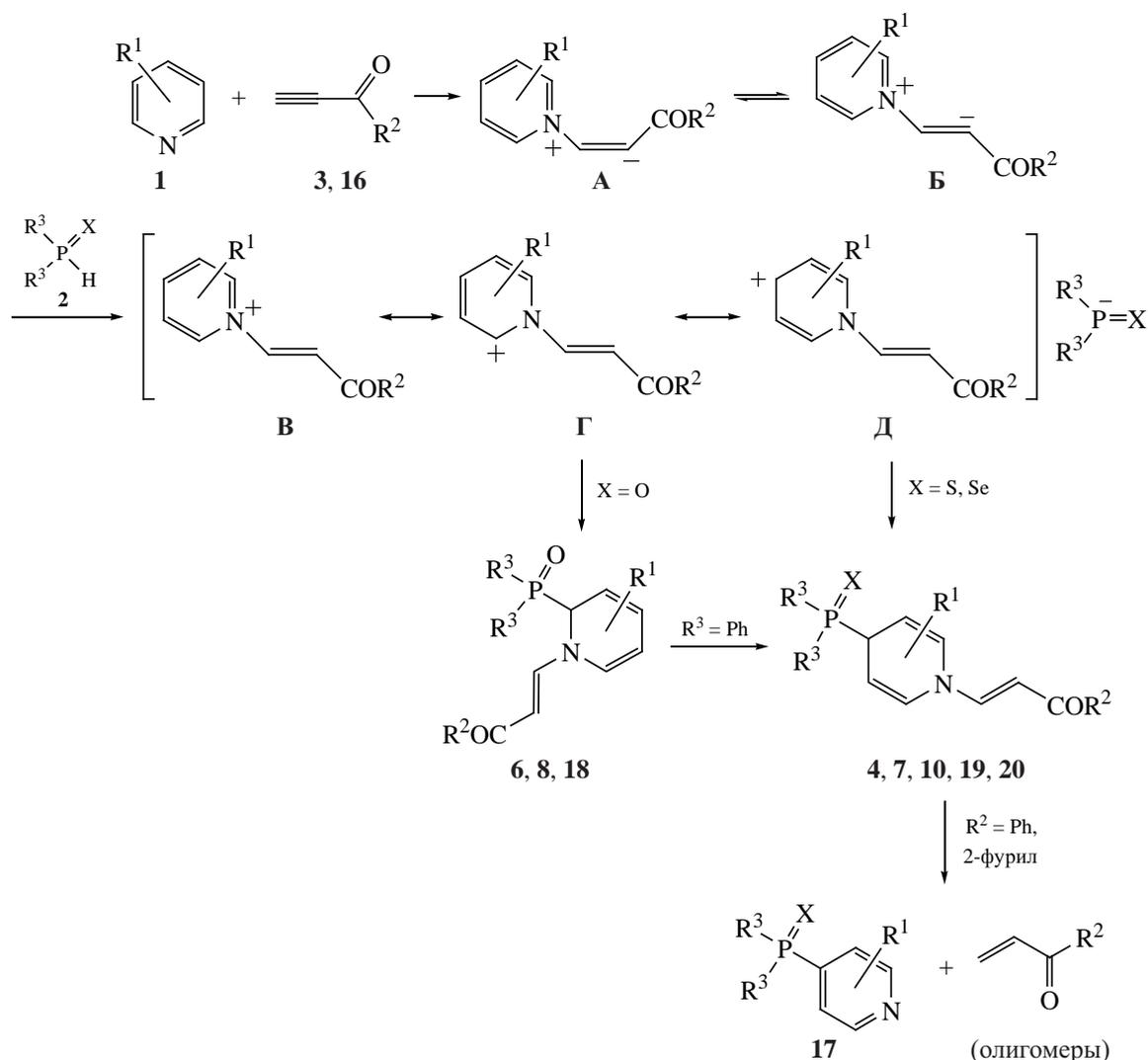
Следует отметить, что известные процессы с участием цвиттер-ионных частиц являются результатом присоединения пиридина к электрофильным ацетиленам и последующего захвата этих интермедиатов [58] электрофилами (активированная углерод–углеродная двойная или тройная связь [59], карбонильная [60] или изоцианатная группы [61], кислые СН- [62], NH- [63] или РН-[56, 57] функции) и приводят исключительно к 1,2-дигидропиридинам. Это означает, что атака *P*-центрированного аниона (схема 14) направлена на альфа-положение пиридинового кольца.

В случае пиридина **1a**, вторичных фосфинселенидов **2d, g** и терминального ацилацетилена **16a** фосфорилирования не наблюдается [39]. Вместо этого образуются моно- **21** или диаддукты **22** фосфинселенида к ацилацетилену (схема 15).

Предполагается [39], что 3-фторпиридин генерирует исходные цвиттер-ионы **A** (схема 14) в ничтожно малой концентрации, которой недостаточно для дальнейшего фосфорилирования. В целом эти результаты согласуются с описанным выше механизмом псевдоионных пар, который предполагает более быстрый перенос более стабильных халькогенофосфорильных анионов.

Вся приведенная выше информация свидетельствует о двух функциях терминальных ацетиленов в S_N^H фосфорилировании пиридинов вторичными

Схема 14



фосфинхалькогенидами: (1) реполяризация пиридинового кольца, придающая ему катионоподобный характер (схема 14), и (2) образование Р-центрированных анионов путем депротонирования соответствующих нуклеофилов (схема 14). Это

позволило получить ключевые промежуточные соединения – 2- и 4-фосфорилированные ацилвинилпиридины **18–20** (схемы 10, 11, 13). Третья функция этих электронодефицитных ацетиленов – выступать в качестве внутренних окисли-

Схема 15

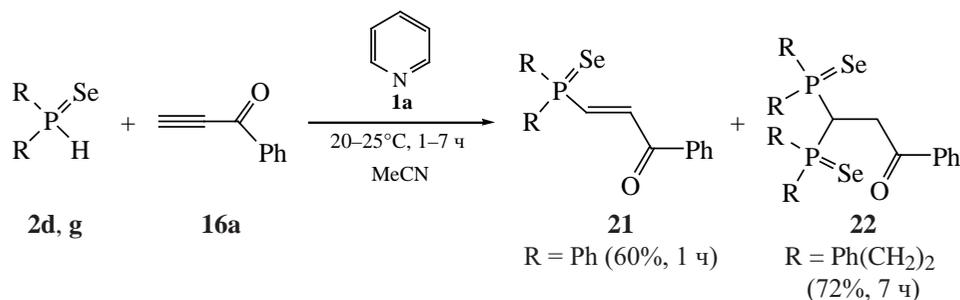
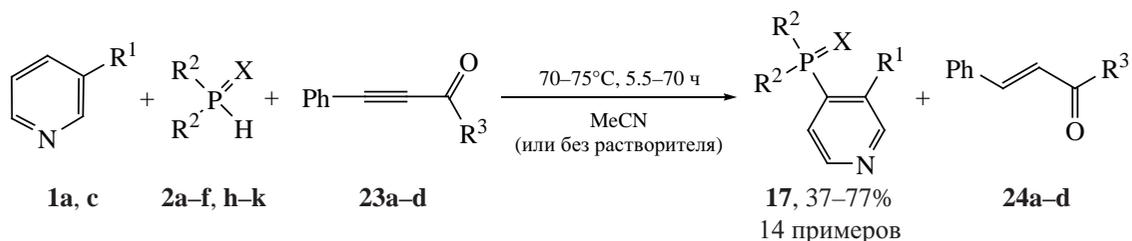


Схема 16



1, R¹ = H (a), Me (c); **2**, R² = Ph, X = O (a), R² = Ph, X = S (b), R² = Ph(CH₂)₂, X = S (c),
 R² = Ph(CH₂)₂, X = Se (d), R² = Ph(CH₂)₂, X = O (e), R² = PhCH(Me)CH₂, X = Se (f),
 R² = 4-ClC₆H₄(CH₂)₂, X = O (h), R² = PhCH(Me)CH₂, X = O (i),
 R² = 4-ClC₆H₄(CH₂)₂, X = S (j), R² = PhCH(Me)CH₂, X = S (k);
23, 24, R³ = Me (a), Et (b), Ph (c), 2-фурил (d).

телей – легко проявляется при высокой температуре.

1.2.2. ИНТЕРНАЛЬНЫЕ АЦИЛАЦЕТИЛЕНЫ В РЕАКЦИЯХ С ПИРИДИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

Оригинальное кросс-сочетание между пиридинами **1a, c** и вторичными фосфинхалькогенидами **2a-f, h-k** (S_N^H реакция) также реализуется под действием ацилфенилацетиленов **23a-d** [37, 38]. Процесс протекает при нагревании (70–75°C, MeCN [37] или без растворителя [38]) с образованием 4-халькогенофосфорилпиридинов **17** с выходом до 77%, а также продуктов стереоселективного восстановления интернальных ацетиленов **23** до соответствующих функционализированных этенов **24a-d** *E*-конфигурации (схема 16).

Реакция включает обратимое образование 1,3-диполя **A** посредством нуклеофильной атаки пиридинового азота на электронодефицитную тройную связь (схема 17) [37].

Интермедиат **A** принимает протон от фосфинхалькогенидов **2** с образованием P-центрированного аниона, который региоселективно атакует четвертое положение пиридинового кольца с образованием дигидропиридина **B**. Его ароматизация происходит посредством стереоселективного отщепления *E*-ацилфенилэтену **24** от изомеризованного интермедиата **B** ↔ **B'**. Элиминирование включает перенос гидрид-аниона из положения 2 дигидропиридина на возникающий карбокатион. Движущей силой отщепления, вероятно, является более высокая термодинамическая стабильность

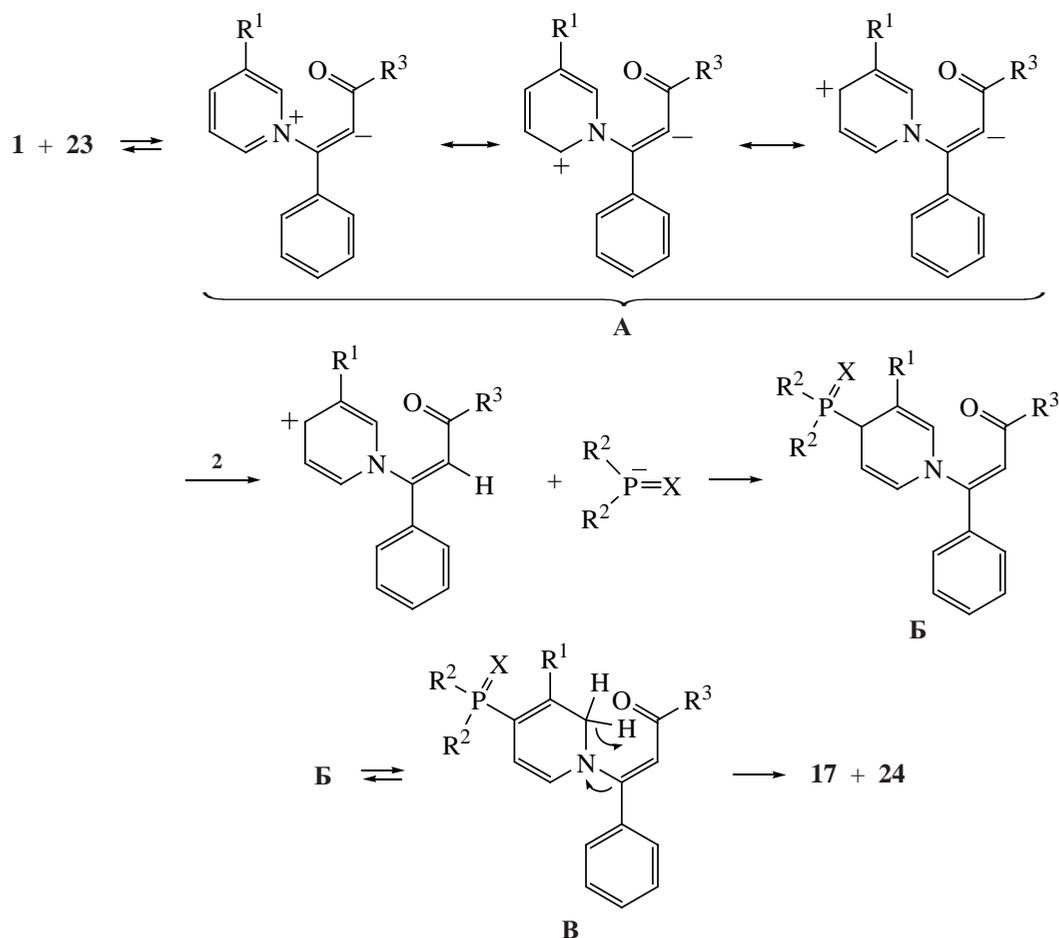
конечных продуктов (фосфорилированные пиридины **17** и сопряженные функционализированные этены **24**) по сравнению с интермедиатами **B** ↔ **B'**.

В пользу механизма свидетельствует обнаружение промежуточных дигидропиридинов **19, 20** при взаимодействии пиридинов **1** с терминальными ацилацетиленами **16** (без фенильного заместителя во втором положении) и фосфинхалькогенидами **2** (схемы 11 и 13).

Примечательно также, что с терминальными электронодефицитными ацетиленами **3, 16** реакцию удастся остановить на стадии образования кинетических *N*-винилированных/*C*²-фосфорилированных интермедиатов. Между тем, с интернальными ацетиленами **23** фосфорилирование приводит к ароматизации [37, 38]. Данный факт объясняется [37]: (1) стерическим отталкиванием между пиридиновым водородом в положении б и ароматическим заместителем интернального ацетилена; (2) образованием бензилподобного катионного интермедиата; (3) образованием стабильных халконов **24**. Поэтому, как показано выше, в определенных случаях на трехкомпонентную реакцию можно повлиять (остановить на кинетической стадии) с помощью терминальных электронодефицитных ацетиленов [39, 45–48].

Реакция пиридина-*d*₅ с фосфинсульфидом **2c** и ацетиленом **23c** позволяет получить меченый продукт кросс-сочетания 4-[бис(2-фенилэтил)тиофосфорил]пиридин-*d*₄ с выходом 42% (50 ч) [37]. Низкий выход и более длительное время реакции по сравнению с недеитерированным пиридином (71%, 35 ч), вероятно, связаны с кинетическим изо-

Схема 17



топным эффектом дейтерия. Примечательно, что 3-фторпиридин оказался неспособным к описанному кросс-сочетанию, очевидно, из-за его более низкой основности/нуклеофильности, связанной с электроакцепторным эффектом атома фтора.

Наблюдаемые умеренные выходы продуктов кросс-сочетания с фосфинселенидами **2d**, **f** (37–40%) по сравнению с выходами с фосфиноксидами и сульфидами (55–71%) [37] обусловлены побочным селенированием исходных ацетиленов **23** до дивинилселенидов **25** (схема 18).

Необычный перенос селена от вторичных фосфинселенидов **2d**, **f** на электродефицитную тройную связь происходит с участием следовых количеств воды и может происходить также в водной среде (70–72°C, 3 ч) [64, 65].

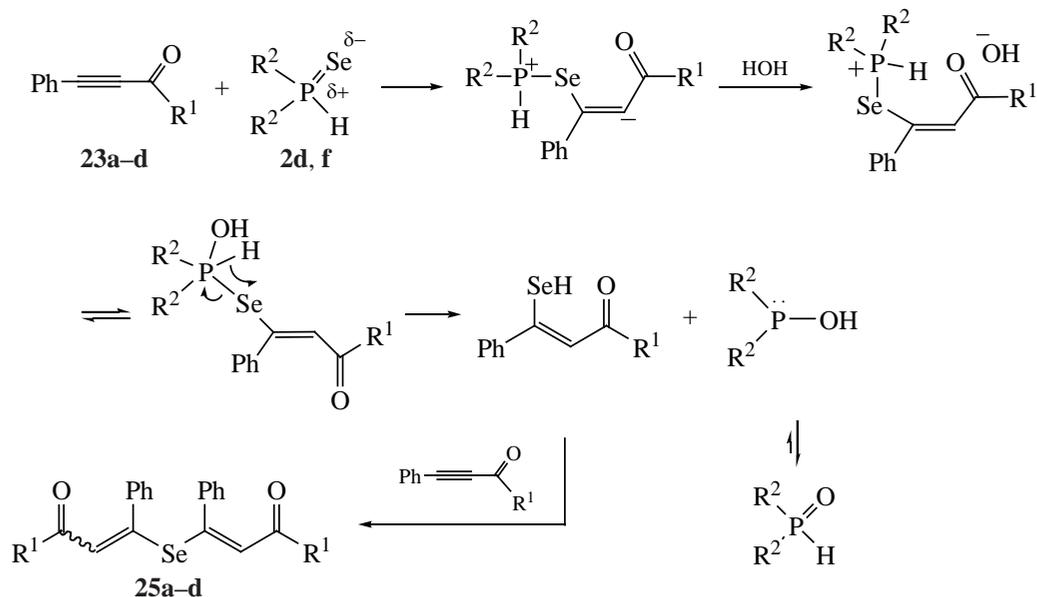
На примере 4-[бис(2-фенилэтил)селенофосфорил]пиридина **17i** показано, что халькогенофос-

форилпиридины могут быть восстановлены до соответствующих фосфинов **26**, востребованных лигандов для новых каталитически активных металлокомплексов (схема 19) [37].

1.2.3. 3-ФЕНИЛ-2-ПРОПИННИТРИЛ В РЕАКЦИЯХ С ПИРИДИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

Другой электродефицитный интернальный ацетилен, 3-фенил-2-пропиннитрил **27**, также индуцирует фосфорилирование пиридинов (комнатная температура, MeCN, 20–72 ч) фосфиноксидами **2a**, **e** с регио- и стереоселективным образованием (*Z*)-*N*-(2-циано-1-фенил)этинил-4-фосфорил-1,4-дигидропиридинов **28a**, **b**, ключевых интермедиатов S_N^H реакции, с выходами 87% и 52% [40]. Образование 1,2-дигидропиридина **29** с выходом 10% наблюдается только с фосфиноксидом **2e** (схема 20).

Схема 18



Интересно, что 1,2-дигидропиридин **29** оказался стабильным: ожидаемый 2→4-перенос [39] фосфорильного заместителя не происходит даже при более высокой температуре (70–75°C).

Кипячение (80–85°C, 96 ч) пиридина **1a**, 3-фенил-2-пропинитрила **27** и фосфиноксидов **2a, e** в ацетонитриле приводит к региоселективному S_N^H фосфорилированию пиридина до 4-фосфорилипиридинов **17a, b** с выходом 30–35% и олигомерам 3-фенил-2-пропеннитрила (схема 21) [40].

Предполагается, что это S_N^H фосфорилирование тоже происходит по механизму, показанному на Схеме 14, т.е. через обратимое образование цвиттер-ионов А–Б, промежуточных катионов В–Д и фосфорцентрированных анионов [45]. Последние присоединяются либо к положению 4 пиридинового кольца интермедиата Д в случае фосфиноксида **2a**, либо к положению 2 интермедиата Г в случае менее стерически загруженного фосфиноксида **2e** с образованием конечных продуктов **28a, b** и **29**.

Схема 19

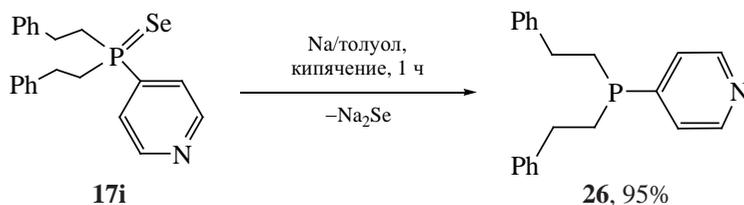


Схема 20

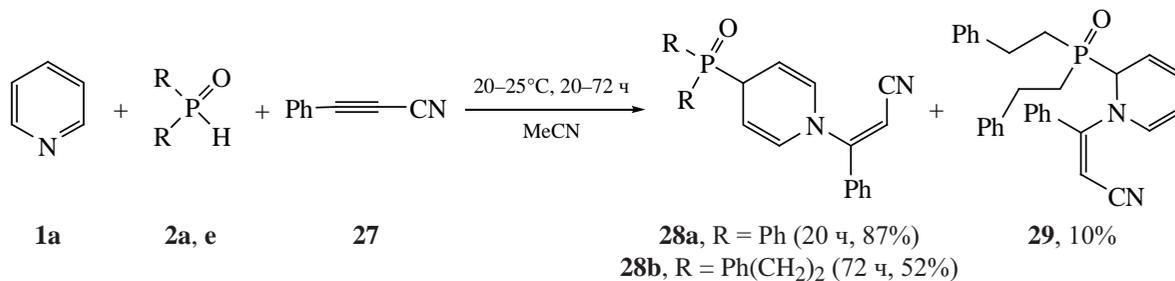


Схема 21

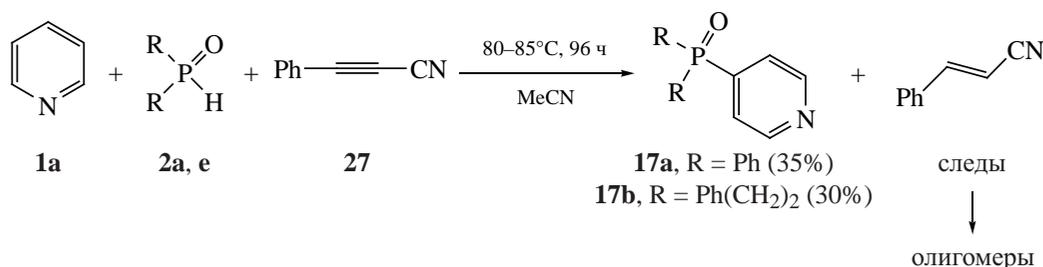
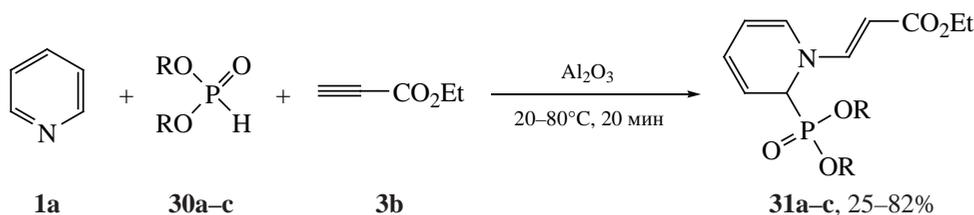


Схема 22



30, 31, R = Et (a), *i*-Pr (b), C₁₆H₃₃ (c).

Наконец, дигидропиридин при нагревании высвобождает фенилпропеннитрил в виде олигомеров, что приводит к S_N^H продуктам **17**.

1.3. ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ПИРИДИНОВ Н-ФОСФОНАТАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

Ранее [56] было показано, что взаимодействие пиридина **1a**, этилпропиолата **3b** и диалкил-*H*-фосфонатов **30a-c** в присутствии Al₂O₃ в качестве катализатора приводит к образованию 1,2-дигидропиридинфосфонатов **31a-c** (схема 22).

Результат реакции зависит от заместителей в пиридиновом кольце. Так, с 2,6-лутидином реакция не идет совсем, тогда как в случае 4-диметиламинопиридина **1h** (DMAP) получен бис-аддукт 1,2-дигидропиридинфосфоната **31d**, образующийся в результате присоединения двух этилпропионатных фрагментов к пиридиновому кольцу (схема 23) [56].

S_N^H фосфорилирование пиридина **1a** бис(фторалкил)-*H*-фосфонатами **32** в присутствии алкил-

пропиолатов **3** останавливается на образовании промежуточных 1,2- и 1,4-дигидропиридинов. Так, с бис(2,2,2-трифторэтил)- или бис(2,2,3,3-тетрафторпропил)-*H*-фосфонатами **32a, b** трехкомпонентная реакция протекает при комнатной температуре со стерео- и региоселективным образованием (*E*)-*N*-алкоксикарбонилэтенил-1,2-дигидропиридинов **33a-c** с выходом 65–75% (схема 24) [66].

1,2-Дигидропиридины **33a-c** стабильны в твердом состоянии, однако в растворе CDCl₃ они термодинамически неустойчивы и превращаются в соответствующие 1,4-дигидропиридины **34a-c** (схема 25) [66].

Реакция 2-метилпиридина **1b** с алкилпропиолатами **3a, b** и фосфонатами **32a, b** требует нагревания (50–52°C) и сразу приводит к 1,4-дигидропиридинам **35a-d** с выходом 65–80% (схема 26) [66].

Проведение процесса при комнатной температуре занимает больше времени (20 ч вместо 4–

Схема 23

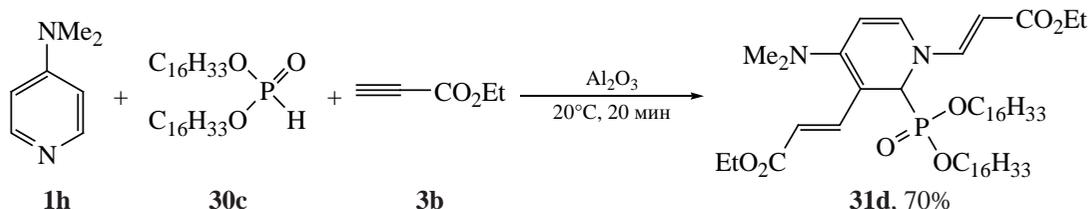


Схема 24

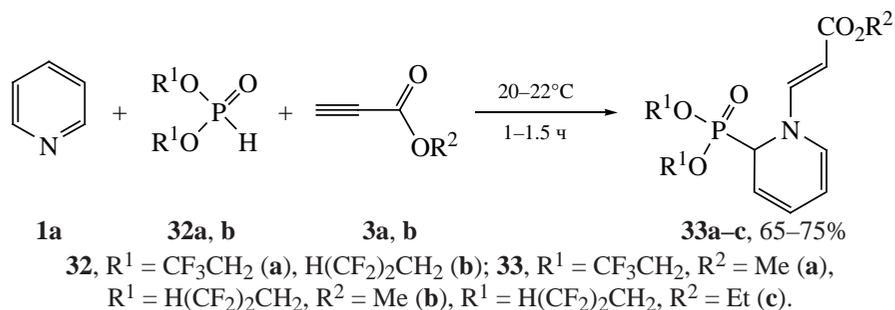
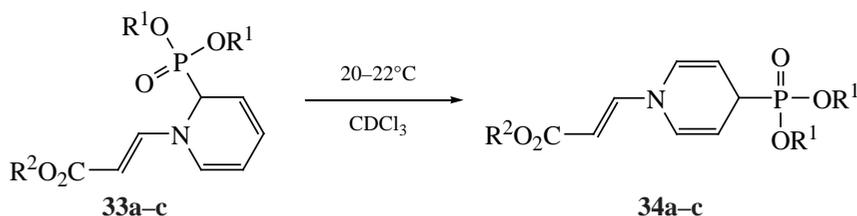


Схема 25



4.5 ч) и позволяет зафиксировать соответствующие фосфонированные 1,2-дигидропиридины в небольших концентрациях, что указывает на то, что последние являются кинетическими продуктами реакции [66].

3-Фторпиридин **1g** проявляет достаточную реакционную способность в трехкомпонентной ре-

акции с терминальными электронодефицитными ацетиленами (алкилпропиолатами **3a, b** или ацетиленами **16a, b**) и бис(фторалкил)-*H*-фосфонатами **32a, b**. Реакция протекает в мягких условиях (20–22°C, 1–8.5 ч, без растворителя) с образованием фосфонированных 1,2-дигидропиридинов **36a–g** с хорошими выходами (схема 27) [67].

Схема 26

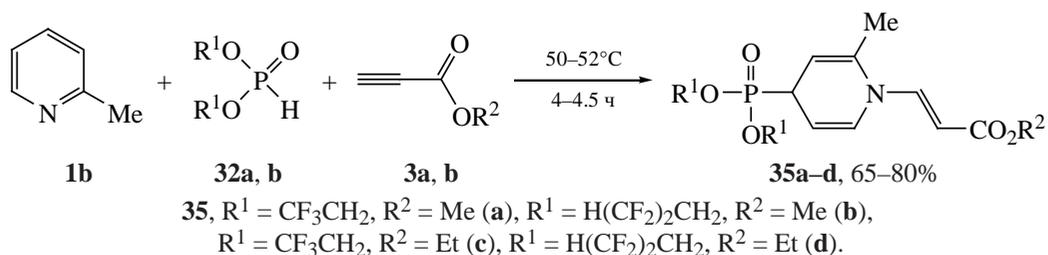
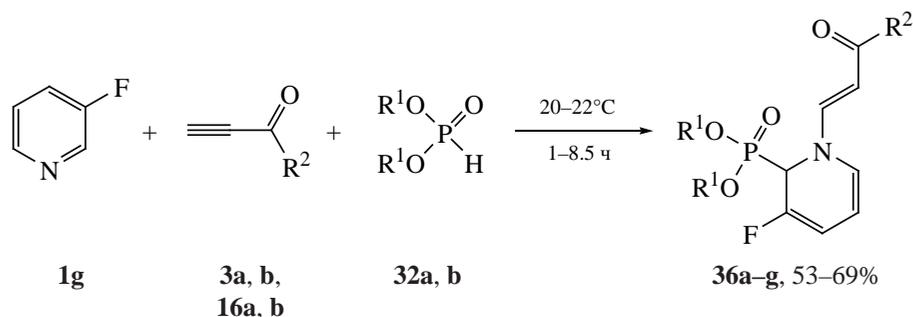


Схема 27



36, R¹ = CF₃CH₂, R² = Ph (**a**), R¹ = H(CF₂)₂CH₂, R² = Ph (**b**), R¹ = H(CF₂)₂CH₂, R² = 2-фурил (**c**),
 R¹ = CF₃CH₂, R² = MeO (**d**), R¹ = H(CF₂)₂CH₂, R² = MeO (**e**), R¹ = CF₃CH₂, R² = EtO (**f**),
 R¹ = H(CF₂)₂CH₂, R² = EtO (**g**).

Схема 28

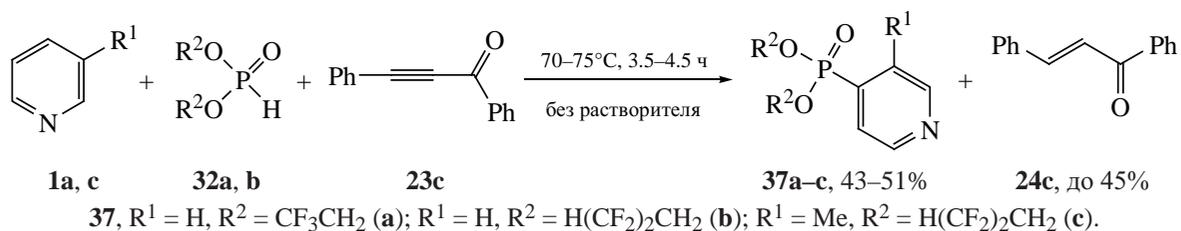
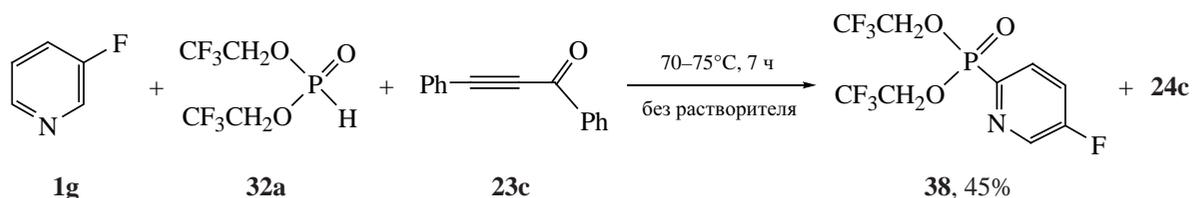


Схема 29



Интернальный ацилацетилен, бензоилфенилацетилен **23c**, прототирует S_N^H фосфонилирование пиридинов **1a, c** бис(фторалкил)-*H*-фосфонатами **32a, b** при нагревании (70–75°C, 3.5–4.5 ч) без растворителя, что позволяет региоселективно получить 4-пиридинилфосфонаты **37a–c** (выход 43–51%) [68]. Из реакционной смеси выделен также бензоилфенилэтен **24c** (результат восстановления ацетилена **23c**) с выходом до 45% (схема 28). При комнатной температуре данная реакция не реализуется.

В случае 3-фторпиридина **1g** реакция меняет свою регионаправленность. Так, кросс-сочетание между пиридином **1g** и бис(2,2,2-трифторэтил)-фосфонатом **32a** в присутствии ацетилена **23c** протекает по положению 6 пиридинового кольца с образованием бис(2,2,2-трифторэтил)(5-фтор-

пиридин-2-ил)фосфоната **38** с выходом 45% (схема 29) [68].

Наряду с целевой S_N^H реакцией зафиксировано диспропорционирование исходных бис(фторалкил)-*H*-фосфонатов **32a, b** под действием основания (в данном случае пиридина **1a**), приводящее к соответствующим трис(полифторалкил)фосфитам и солям моно(полифторалкил)фосфористой кислоты с пиридином (схема 30).

Взаимодействие пиридина **1a**, бис(2,2,2-трифторэтил)фосфоната **32a** и фенилцианоацетилена **27** (комнатная температура, 5 ч) приводит [68] к регио- и стереоселективному образованию соответствующего фосфорилированного 1,4-дигидропиридина **39** (схема 31), т.е. к кинетическому продукту типа **Б** (схема 17). Препаративный выход функционального дигидропиридина **39** составляет

Схема 30

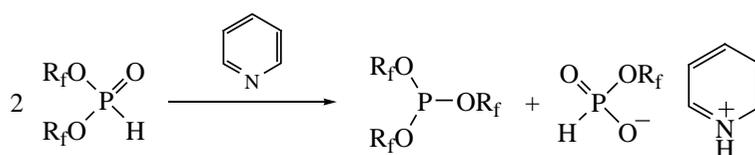
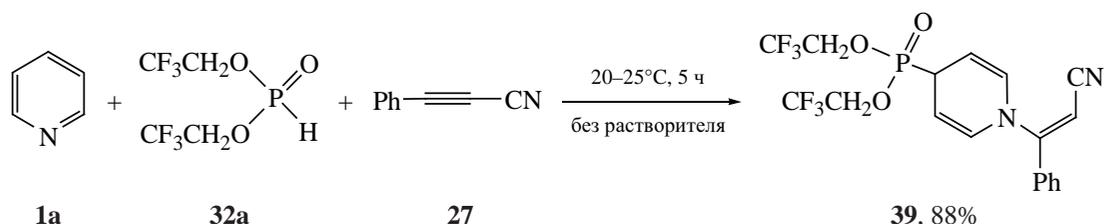


Схема 31



88%, при этом побочных продуктов диспропорционирования исходного РН-нуклеофила в реакционной смеси не зафиксировано.

1,4-Дигидропиридин **39** не подвергается ароматизации даже при длительном нагревании (80–85°C, 48 ч). Наблюдаемое кросс-сочетание (с выходом 35%) в случае пары дифенилфосфиноксид/фенилцианоацетилен (схема 21) [40], по-видимому, обусловлено повышенной населенностью 1,2-дигидротаутомера, что может быть следствием более сильного сопряжения двойной связи $C^3=C^4$ с карбонильной группой дифенилфосфиноксидного заместителя. В случае бис(полифторалкил)фосфонатного заместителя такое сопряжение должно быть ослаблено за счет конкурентного p - π -взаимодействия с атомами кислорода полифторалкокси-групп.

Предложенная схема S_N^H реакции (схема 14) позволяет объяснить различную регионаправленность процесса, т.е. образование 4-пиридинилфосфонатов **37** при использовании пиридинов **1a**, **c** (схема 28) и 6-пиридинилфосфоната **38** в случае 3-фторпиридина **1g** (схема 29). По-видимому, это связано с дестабилизацией положительного заряда в положении 2 или 4 промежуточного катиона пиридиния за счет электроноакцепторного эффекта атома фтора и, как следствие, снижением заселенности этих резонансных форм. Фосфорцентрированный анион атакует положение 6 карбкатиона Г, приводя к промежуточному 1,2-дигидропиридину и далее к соединению **38**. Кроме того, атом фтора, вероятно, также препятствует протеканию известной [39] 2→4-изомеризации промежуточного фосфорилированного 1,2-дигидропиридина в соответствующий 1,4-региоизомер. В то же время, для пиридинов **1a**, **c** данное препятствие отсутствует и процесс реализуется по ожидаемой схеме [37, 38, 40] с образованием 4-пиридинилфосфонатов **37** (схема 28).

Схемы 14 и 17 позволяют также объяснить различную реакционную способность бензоилфенилацетилена и фенилцианоацетилена в изучаемых реакциях кросс-сочетания между пиридинами и бис(полифторалкил)фосфонатами. Тройная связь фенилцианоацетилена более электрофильна, чем в бензоилфенилацетилена, что облегчает образование первичных 1,3(4)-диполярных цвиттер-

ионных интермедиатов типа А и приводит к увеличению их концентрации в реакционной смеси. В результате трехкомпонентная реакция легко и практически количественно реализуется уже при комнатной температуре (схема 31).

Таким образом, результаты, представленные в разделах 1.1–1.3, свидетельствуют о том, что реакции пиридинов с Р-нуклеофилами (фосфинхалькогениды, *H*-фосфонаты), инициируемые электронодефицитными ацетиленами, открывают удобный доступ к востребованным фосфорилированным пиридинам, целевым S_N^H продуктам, и (или) глубоко функционализированным дигидропиридинам, важным интермедиатам S_N^H фосфорилирования.

Все вышеизложенное позволяет обобщить представление о трех функциях электронодефицитных ацетиленов в S_N^H реакции пиридинов с Р-нуклеофилами. Они включают: (1) реполяризацию пиридинового кольца, (2) образование фосфорцентрированных анионов за счет депротонирования Р–Н связи и (3) окисление дигидропиридинового кольца.

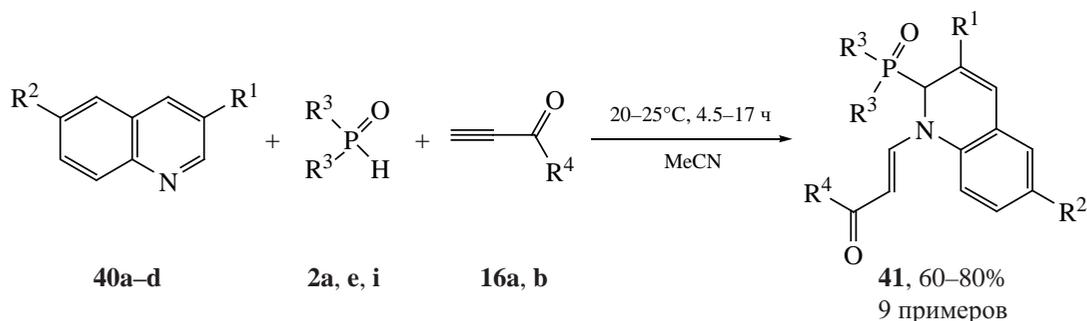
2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХИНОЛИНОВ И ИЗОХИНОЛИНОВ С ФОСФОРСОДЕРЖАЩИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

2.1. АЦИЛАЦЕТИЛЕНЫ В РЕАКЦИЯХ С (ИЗО)ХИНОЛИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

Хинолины **40a–d** реагируют с вторичными фосфиноксидами **2a**, **e**, **i** и терминальными ацилацетиленами **16a**, **b** при комнатной температуре (4.5–17 ч), образуя (*E*)-*N*-ацилвинил-2-фосфорилдигидрохинолины **41** с выходом 60–80% (схема 32) [69]. В этом случае реализуется первая стадия S_N^H фосфорилирования (восстановительное введение фосфиноксидов **2a**, **e**, **i** в гетероциклическое ядро).

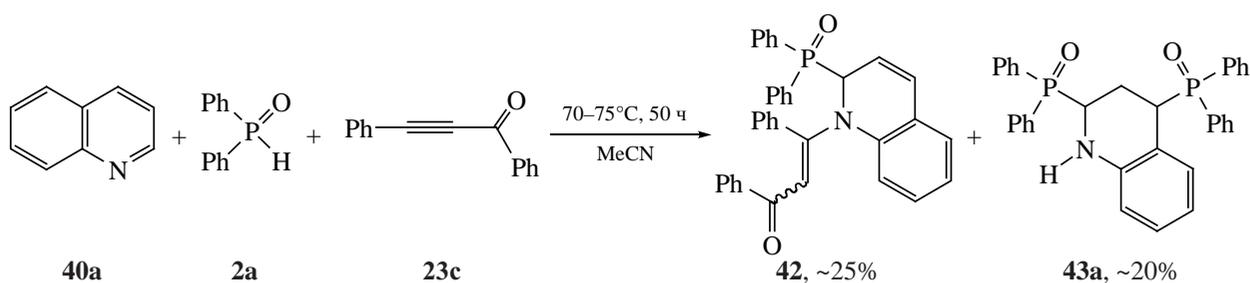
В этих условиях, как ни странно, региоселективно образуются только 1,2-аддукты ацилацетиленов и фосфиноксидов к хинолинам с полной стереоселективностью по еноновому фрагменту. Все это вместе с гораздо более мягкими условиями отличает данную реакцию от аналогичной с пиридинами [39]. Таким образом, поскольку реакция останавливается на образовании дигидроин-

Схема 32



2, R³ = Ph (**a**), Ph(CH₂)₂ (**e**), PhCH(Me)CH₂ (**i**); **16**, R⁴ = Ph (**a**), 2-фурил (**b**);
40, R¹ = R² = H (**a**), R¹ = Me, R² = H (**b**), R¹ = H, R² = Me (**c**), R¹ = H, R² = OMe (**d**).

Схема 33



термедиатов, здесь имеет место «отложенная» S_N^H реакция.

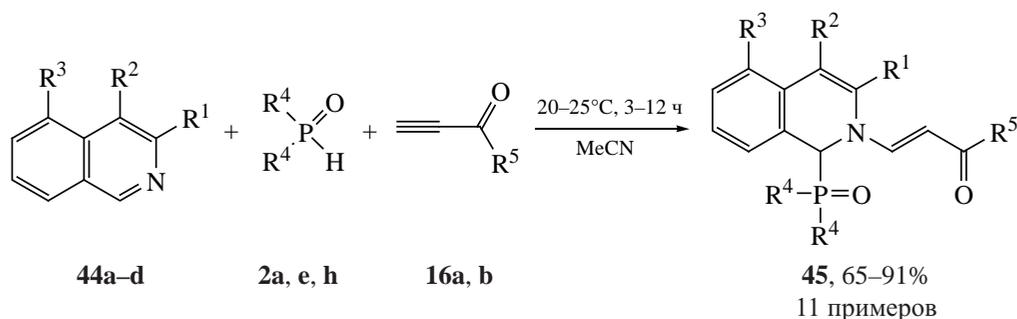
Наибольшая продолжительность процесса (17 ч) наблюдается для самого объемного нуклеофила (фосфиноксид **2i**). Решающая роль стерического фактора в этой реакции подтверждается тем, что для интернального ацилацетилена, бензоилфенилацетилена **23c**, реакция протекает при 70–75°C в течение 50 ч с образованием ожидаемого *N*-бензоилвинил-2-дифенилфосфорилдигидрохинолина **42** и неожиданного 2,4-бис(дифенилфосфорил)тетрагидрохинолина **43a** (схема 33), причем последний, оче-

видно, образуется без участия ацилацетилена **23c** [69].

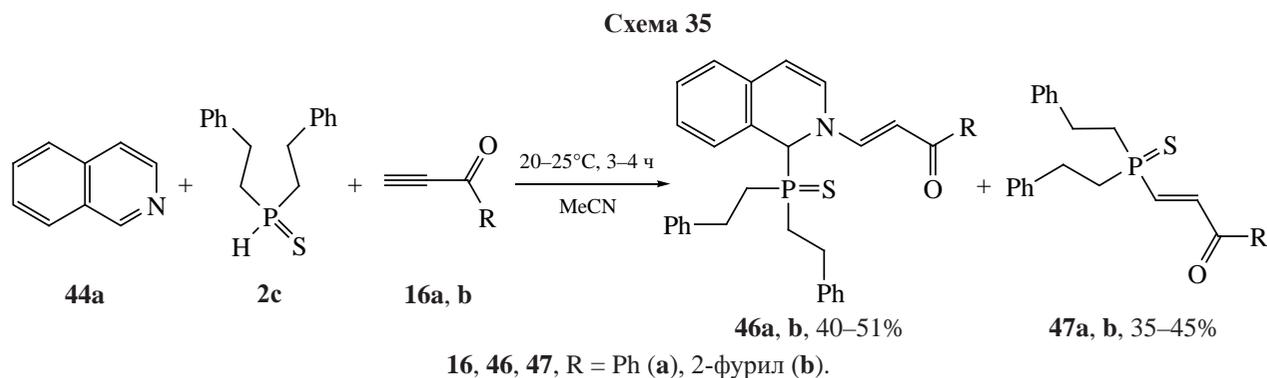
Изохинолины **44a–d** вступают в трехкомпонентное взаимодействие с вторичными фосфиноксидами **2a, e, h** и ацилацетиленами **16a, b** быстрее (3–12 ч) и обеспечивают лучшие выходы (65–91%) (*E*)-*N*-ацилвинил-1-фосфорилдигидроизохинолинов **45** по сравнению с хинолинами (схема 34) [69].

Наиболее медленное фосфорилирование (10, 12 ч) наблюдалось для 4-бром- и 5-нитроизохинолинов **44c, d**, особенно при использовании более объемного бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **2e**,

Схема 34



44, R¹ = R² = R³ = H (**a**), R¹ = Me, R² = R³ = H (**b**), R¹ = R³ = H, R² = Br (**c**), R¹ = R² = H, R³ = NO₂ (**d**).



что подтверждает значительный вклад основности атома азота и стерического экранирования фосфорцентрированного аниона в результат реакции. Очевидно, процесс ускоряется при увеличении основности изохинолина и уменьшении стерических ограничений со стороны фосфиноксида.

Использование в этой реакции бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **2c** приводит к нарушению ее хемоселективности: наряду с ожидаемыми *N*-ацилвинил-1-фосфорилированными дигидроизохинолинами **46a, b** в заметных количествах образуются аддукты **47a, b** этого фосфинхалькогенида к ацилацетиленам (схема 35) [69].

Ключевое влияние стерического фактора на тандемное винилирование/фосфорилирование изохинолина особенно проявляется в реакции с интернальными ацетиленами **23c, d**. Даже при более высокой температуре (70–75°C) процесс идет примерно в десять раз медленнее с потерей стереоселективности. Реакционная смесь содержит 70–75% *Z*-изомера **48**, который является кинетическим продуктом реакции (схема 36).

Распространенные окислители (хлоранил или DDQ) индуцируют [69] ретроароматизацию до

изохинолинов с отщеплением фосфиноксида **2e**, который связывается хинонами. Такое же превращение наблюдается для дигидроизохинолина **48a** под действием *t*-BuOK в ТГФ. Комбинация *t*-BuOK и DDQ позволяет добиться положительного результата по завершению S_N^H реакции: в реакционной смеси наряду с исходным соединением **48a** обнаружен ожидаемый ароматический бис(2-фенилэтил)фосфорилизохинолин **49** (схема 37).

Считается [69], что фосфорилирование инициируется ацилацетиленами, образующими с хинолинами (изохинолинами) 1,3(4)-диполярный интермедиат **A**. Затем происходит перенос водорода от фосфинхалькогенидов к карбанионному центру интермедиата **A** и образующийся в результате карбокатионный интермедиат **B** присоединяет фосфорцентрированный анион в положение 2 хинолинового фрагмента с образованием конечных продуктов (схема 38).

Данный механизм согласуется с тем экспериментальным фактом, что реакция с изохинолинами протекает легче, чем с хинолинами. Более высокая основность изохинолина по сравнению с хинолином (pK_a 5.46 и 4.93 соответственно) обе-

Схема 36

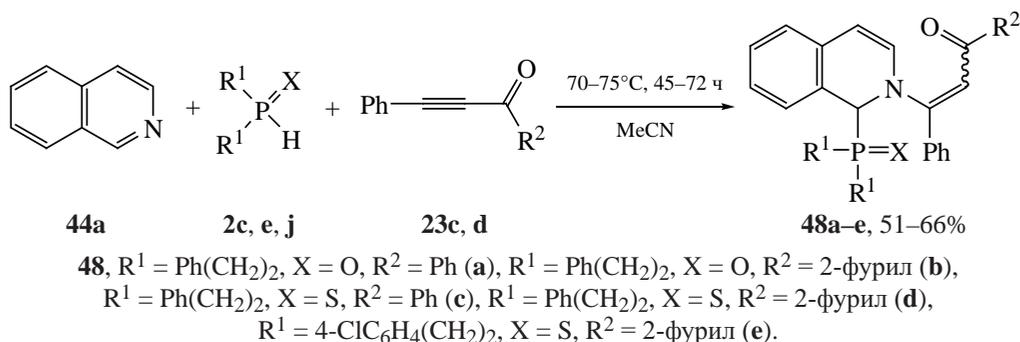
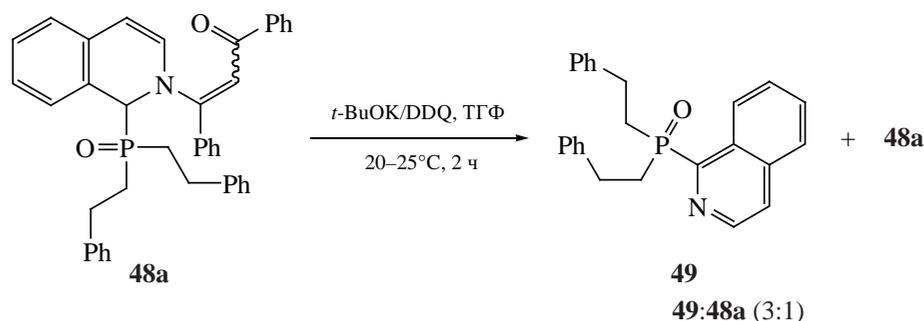


Схема 37



спечивает большую концентрацию интермедиата **A** (схема 38). Наличие электроноакцепторных заместителей в изохинолиновом кольце замедляет реакцию (схема 34). Кроме того, в случае более объемного фосфиноксида **2e** и интернальных ацилацетиленов **23c, d** реакция идет значительно хуже из-за стерических затруднений для образования интермедиатов **A** и **B**. Следовательно, образование *E*-изомеров (с терминальными ацилацетиленами) и кинетических *Z*-изомеров (в случае интернальных ацетиленов) является ожидаемым результатом стерических предпосылок. Региоселективность реакции объясняется ожидаемым наличием более сильного положительного заряда в α -положении относительно атома азота при условии, что процесс контролируется зарядовым фактором [69].

Квантово-химические расчеты [69] (HF/6-311G**//B3LYP/6-311G**) показывают, что положения 2 как в пиридиновых, так и в хинолиновых цвиттер-ионах заряжены положительно, а положения 4 почти нейтральны. При этом локализация НСМО в четвертом положении пиридина выше, чем у хинолина, а альфа-положения имеют значительно более низкую локализацию НСМО. Отсюда следует, что фосфорилирование пиридинов, активированных ацилацетиленами, контролируется орбитальным фактором, тогда как аналогичная реакция в случае хинолинов или изохинолинов зависит от распределения заряда. Данная теоретическая оценка помогает понять различное поведение пиридинов и хинолинов (изохинолинов) при S_N^H фосфорилировании: полное замещение для первых и остановленное на стадии дигидроинтермедиатов для последних.

Схема 38

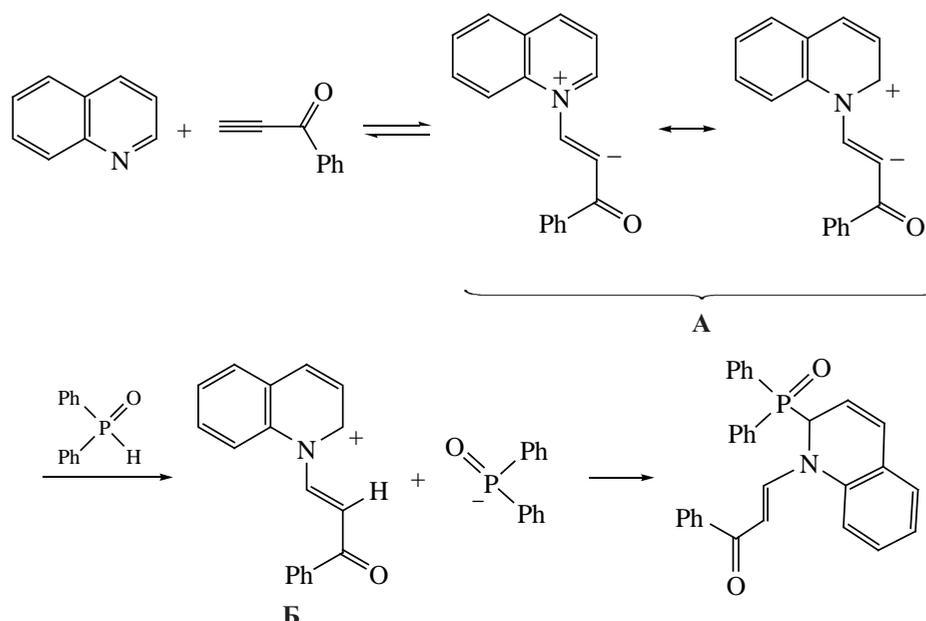
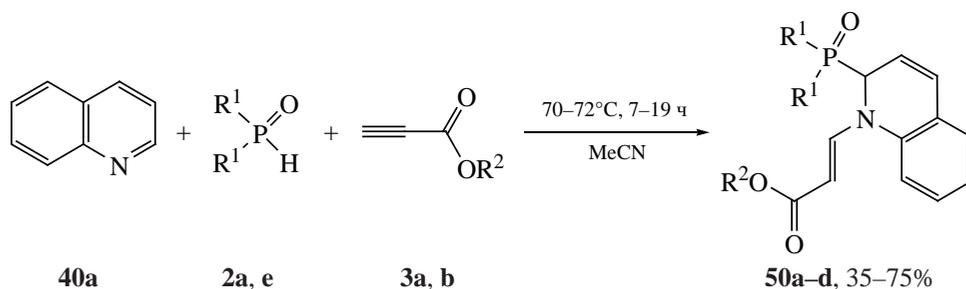


Схема 39



50, R¹ = Ph, R² = Me (**a**), R¹ = Ph, R² = Et (**b**), R¹ = Ph(CH₂)₂, R² = Me (**c**), R¹ = Ph(CH₂)₂, R² = Et (**d**).

2.2. ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ МЕЖДУ ХИНОЛИНАМИ ИЛИ ИЗОХИНОЛИНАМИ, Р-НУКЛЕОФИЛАМИ И АЦЕТИЛЕНКАРБОКСИЛАТАМИ

Алкилпропиолаты **3a, b** запускают S_N^H фосфорилирование (70–72°C, 7–19 ч) хинолина **40a** вторичными фосфиноксидами **2**, которое, как и реакция с ацилацетиленами, останавливается на стадии образования промежуточных дигидрохинолинов **50a–d** с алкилпропиолатными заместителями у атома азота (схема 39) [70].

С изохинолином реакция протекает более эффективно: 1,2-дигидроизохинолины **51a–f** образуются за 1.5–3 ч с выходом 82–93% (схема 40) [70]. В обоих случаях (схемы 39, 40) реакция является регио- и стереоселективной: получены исключи-

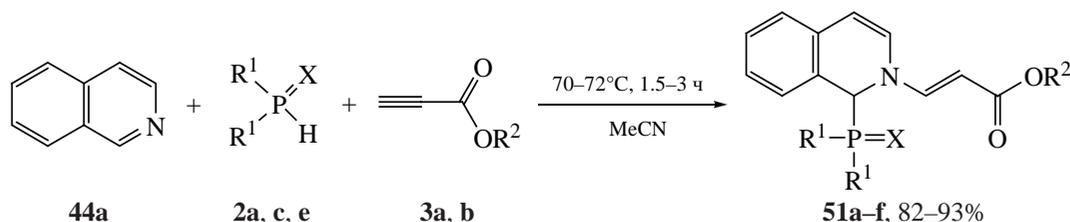
тельно 1,2-дигидроизомеры с *E*-конфигурацией двойной связи.

Аналогичное фосфорилирование изохинолина **44a** вторичными фосфиноксидами **2a, e** в присутствии диэтилацетилендикарбоксилата **13a** регио- и стереоселективно приводит к (*E*)-*N*-этил-1,2-дигидроизохинолинам **52a, b** (схема 41) [70].

В работе [57] сообщается о трехкомпонентной реакции между хинолином **40a**, диалкил-*H*-фосфонатами **30a, b, d** и ацетилендикарбоксилатами **13a, b**, в результате которой образуются фосфонированные 1,2-дигидрохинолины **53** (схема 42). Реакция стереоселективна: конечные продукты в основном имеют *E*-конфигурацию.

Авторы также показали [57], что изохинолин **44a** реагирует с *H*-фосфонатами **30a, b, d** и ацети-

Схема 40



51, R¹ = Ph, X = O, R² = Me (**a**), R¹ = Ph, X = O, R² = Et (**b**),
R¹ = Ph(CH₂)₂, X = O, R² = Me (**c**), R¹ = Ph(CH₂)₂, X = O, R² = Et (**d**),
R¹ = Ph(CH₂)₂, X = S, R² = Me (**e**), R¹ = Ph(CH₂)₂, X = S, R² = Et (**f**).

Схема 41

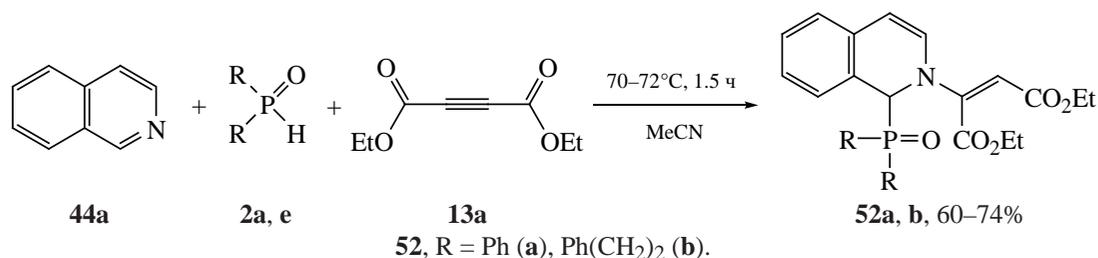
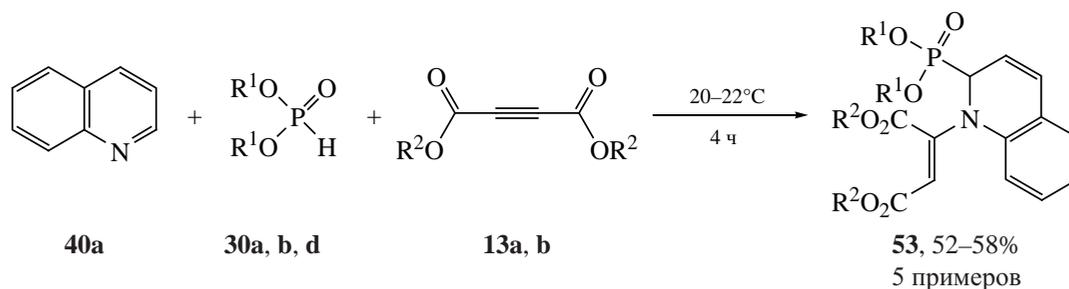
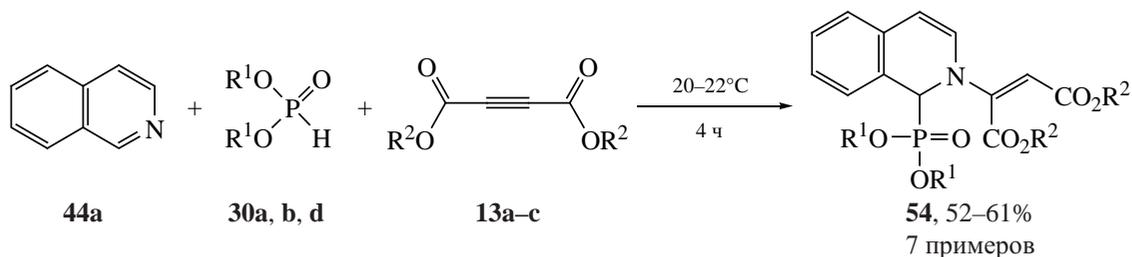


Схема 42



13, R² = Et (a), Me (b); 30, R¹ = Et (a), *i*-Pr (b), Me (d).

Схема 43



13, R² = Et (a), Me (b), *t*-Bu (c); 30, R¹ = Et (a), *i*-Pr (b), Me (d).

лендикарбоксилатами **13a–c** в отсутствие растворителя при комнатной температуре с образованием 1,2-дигидроизохинолин-1-илфосфонатов **54** с хорошими выходами (схема 43).

Реакция изохинолина **44a** и электрофильных ацетиленов **3a, b** и **13a–c** в присутствии дифенил-*H*-фосфоната **30e** легко (комнатная температура, 2 ч) протекает с образованием соответствующих 1,2-дигидроизохинолинфосфонатов **55a, b** или **56a–c** с выходом 68–90% (схема 44, 45) [71].

Реакция хинина **57** с дифенилфосфиноксидом **2a** в присутствии фууроилацетилена **16b** (20–25°C, 6 ч, MeCN) не приводит к *C*-фосфорилированию хинолинового ядра. Вместо этого происходит винилирование гидроксилсодержащего заместителя с образованием продукта **58** и параллельное двойное присоединение фосфиноксида к трой-

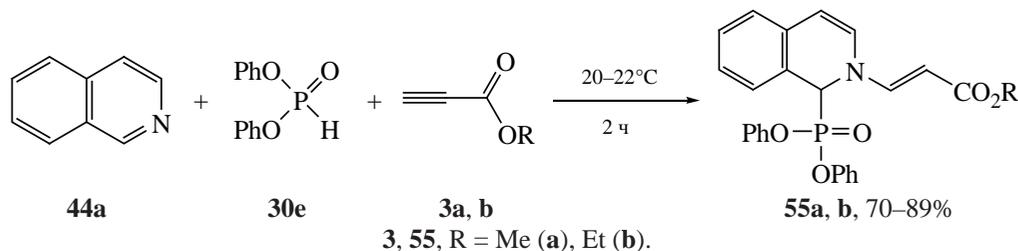
ной связи ацетилена с образованием диаддукта **59** (схема 46) [72].

Таким образом, трехкомпонентные реакции между хинолинами или изохинолинами, фосфинхалькогенидами или *H*-фосфонатами и электронодефицитными ацетиленами открывают легкий доступ к представителям нового класса глубоко функционализированных азотсодержащих гетероциклов, которые являются перспективными строительными блоками для разработки лекарств и передовых материалов.

3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХИНОЛИНОВ И ИЗОХИНОЛИНОВ С ФОСФОРСОДЕРЖАЩИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ БЕЗ УЧАСТИЯ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

Недавно [73, 74] было показано, что промотирующую роль электронодефицитных ацетиленов

Схема 44



3, 55, R = Me (a), Et (b).

Схема 45

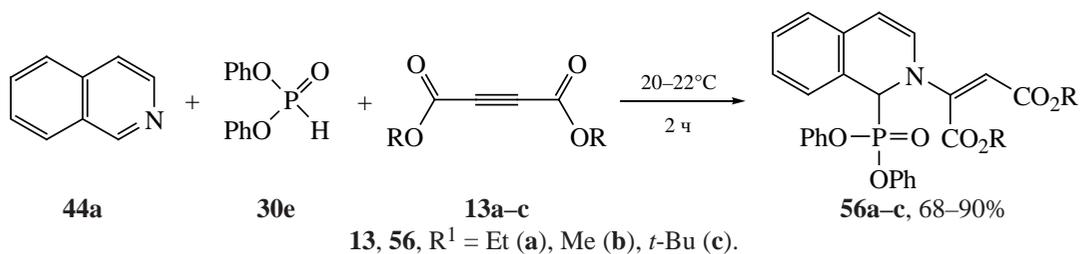
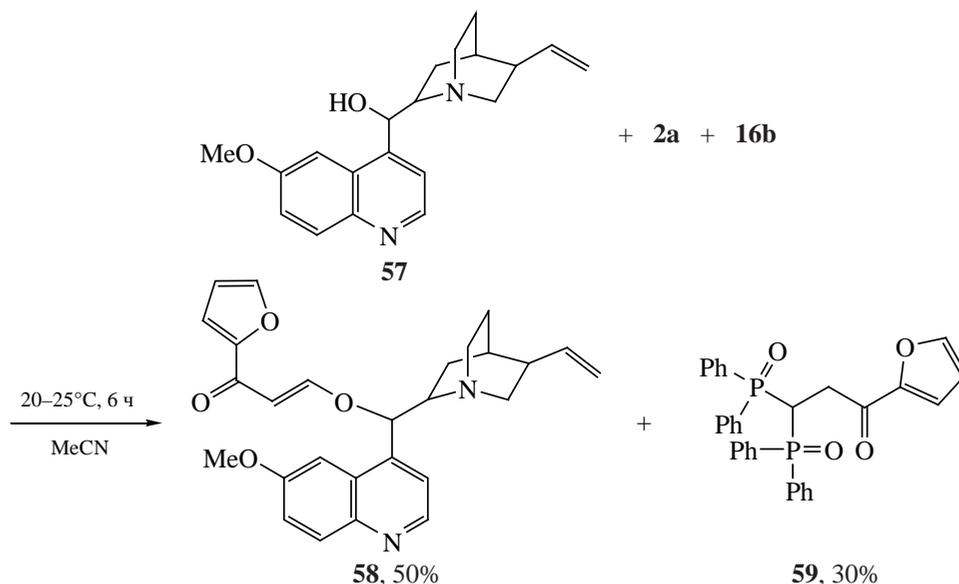


Схема 46



по отношению к хинолиновому ядру в S_N^H реакциях могут играть и сами Р-нуклеофилы посредством обратимого протонирования пиридинового атома азота.

Действительно, реакция хинолинов **40a–c** с вторичными фосфиноксидами **2a, e** без электронодефицитных ацетиленов с последующей обработкой реакционной смеси хлоранилом [73] приводит к образованию 2,4-бисфосфорилхинолинов **60a–c**

наряду с 4-фосфорилхинолинами **61a–c** (для фосфиноксида **2a**) и 2,4-бисфосфорилхинолинов **60d–f** (для фосфиноксида **2e**) (схема 47).

Интерmediаты этой уникальной S_N^H реакции, бисфосфорилтетрагидрохинолины **43**, зафиксированы (ЯМР) при нагревании хинолинов с фосфиноксидами без внешних окислителей [73]. Данные интерmediаты достаточно стабильны и могут быть выделены с отличными выходами (схема 48).

Схема 47

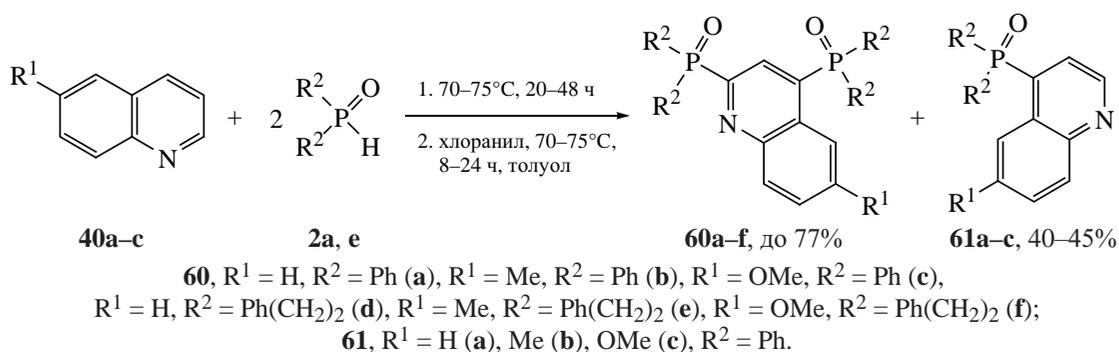
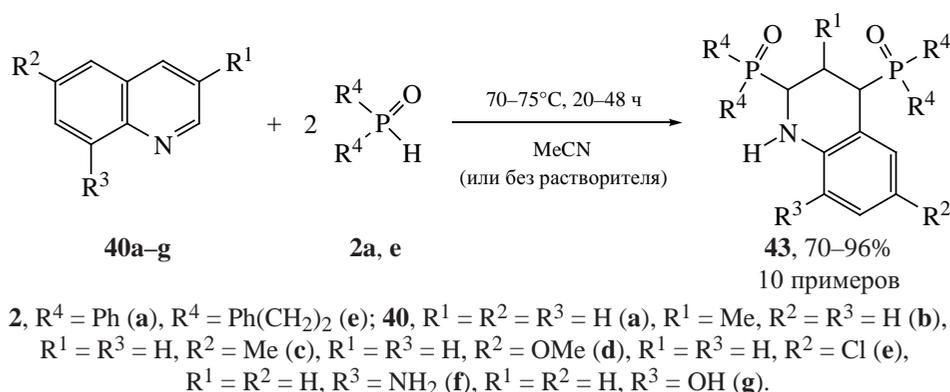


Схема 48



Заместители в хинолиновом кольце незначительно влияют на время реакции (20–26 ч для фосфиноксида **2a** и 46–48 ч для фосфиноксида **2e**) и выходы тетрагидрохинолинов **43** (81–96% для фосфиноксида **2a** и 70–76% для фосфиноксида **2e**). Более низкая реакционная способность бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **2e** предположительно связана с пространственным влиянием объемных заместителей.

Ожидаемые моноаддукты выделить не удалось, что свидетельствует об их большей реакционной способности по сравнению с исходными хинолинами. Это объясняется [73] потерей ароматичности хинолинового ядра после его первого фосфорилирования и повышением реакционной способности оставшейся двойной связи, которая также становится более электрофильной за счет влияния фосфорильного заместителя.

Изохинолины **44a, e** при взаимодействии с фосфиноксидами **2a, e, h** проявляют гораздо более высокую активность [73, 74] по сравнению с хинолинами, также образуя исключительно диад-

дукты, 1,3-бисфосфорилтетрагидроизохинолины **62a–e**, с практически количественными выходами (схема 49).

Бисфосфорилтетрагидроизохинолины **62a–e** при окислении хлоранилом отщепляют исходные вторичные фосфиноксиды **2** с образованием исходных изохинолинов **44a, e** (схема 50) [73].

Вышеупомянутое двойное фосфорилирование изохинолинового кольца также реализуется [73] при использовании в качестве нуклеофилов *H*-фосфонатов, например бис(2,2,3,3-тетрафторпропил)фосфоната **32b**. Выход ожидаемого бисфосфонилированного изохинолина **63** составляет 65% (схема 51).

Предполагается [73], что реакция начинается (схема 52) с обратимого протонирования хинолина **40** Р–Н связью фосфиноксидов **2** с образованием ионной пары **A** и затем моноаддукта **B**, который далее фосфорилируется до наиболее стабильных диаддуктов **43**.

Дифенилфосфиноксид **2a**, будучи более кислым по сравнению с бис(2-фенилэтил)фосфинок-

Схема 49

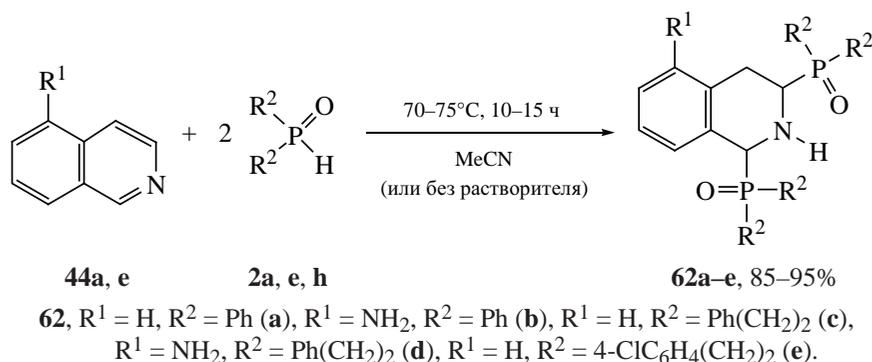


Схема 50

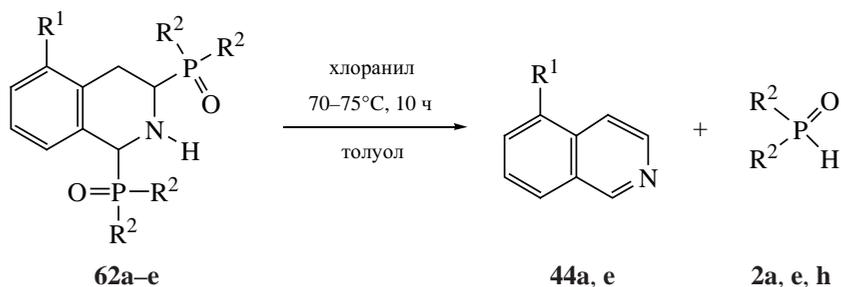
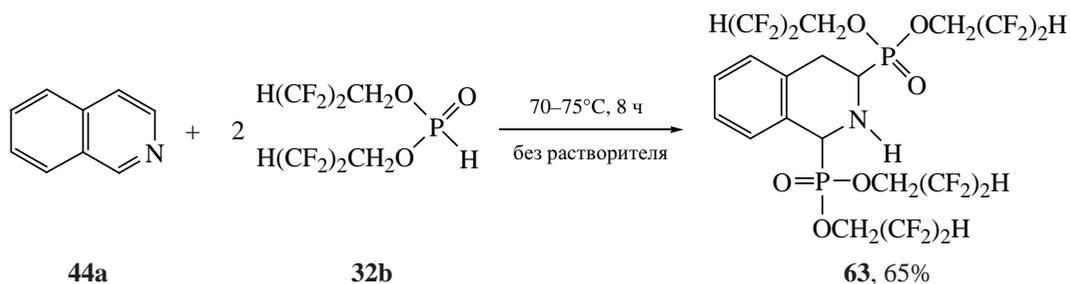


Схема 51



сидом **2e**, легче протонирует хинолины, что в соответствии с описанным механизмом (схема 52) ускоряет реакцию.

4. S_N^H ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ АКРИДИНОВ И ФЕНАНТРИДИНОВ

Авторами [75, 76] была предпринята попытка перенести рассмотренное выше (см. раздел 1.2) кросс-сочетание пиридинов с вторичными фосфинхалькогенидами [37] в присутствии электронодефицитных ацетиленов на акридины. Неожиданно оказалось, что в данном случае вме-

сто полной S_N^H реакции происходит легкое присоединение вторичных фосфинхалькогенидов **2** к положениям 9 и 10 акридина **64** с образованием 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинов **65a-h** (схема 53) [75, 76]. Удивительно, но эта реакция не требует присутствия электронодефицитных ацетиленов.

Характер заместителей и природа халькогена в фосфинхалькогенидах существенно влияют на выходы дигидроакридинов и продолжительность процесса. Так, наиболее реакционноспособными

Схема 52

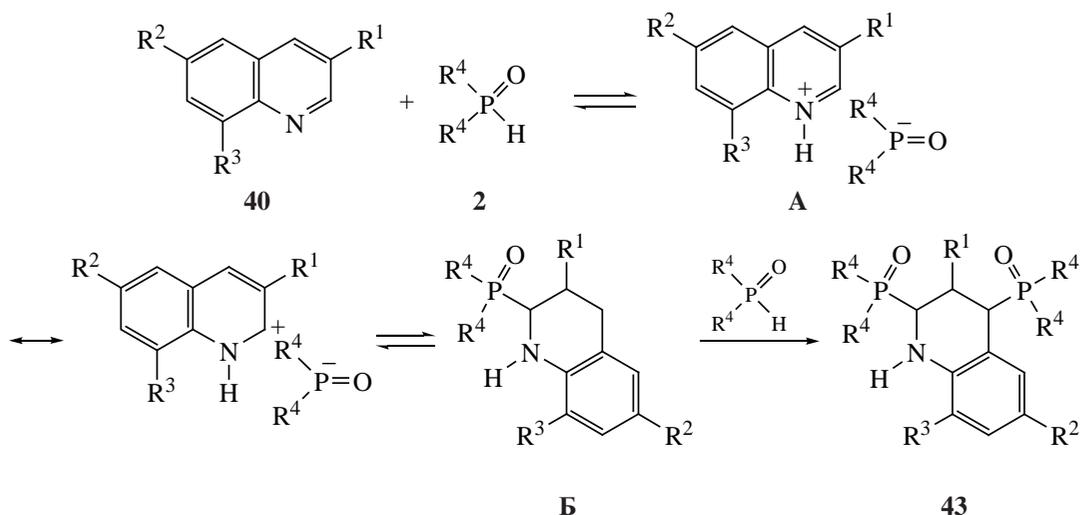


Схема 53

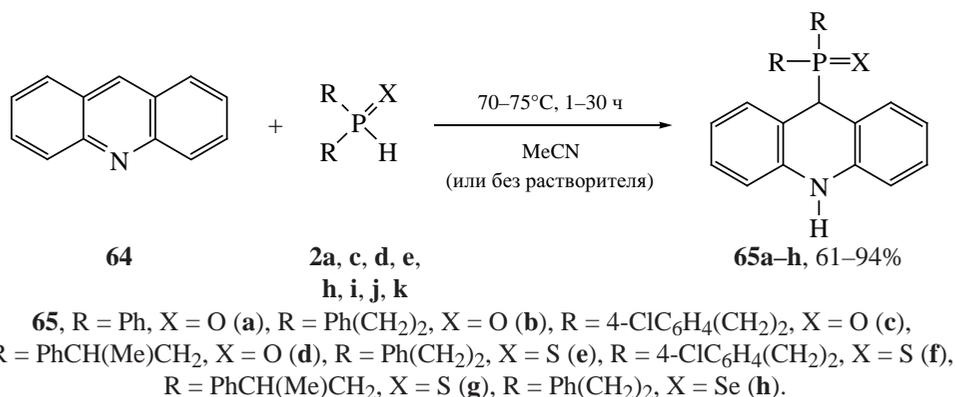
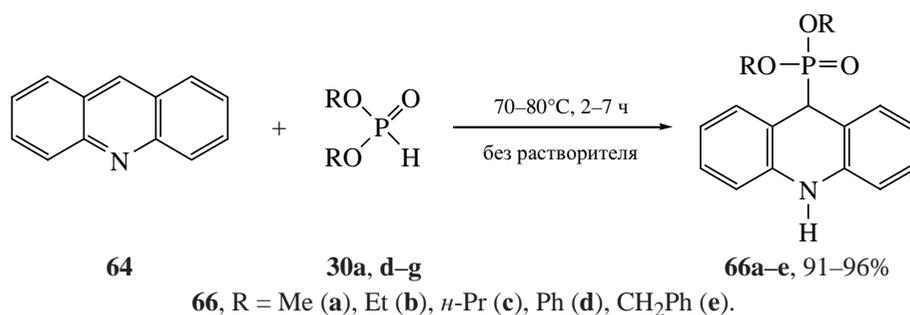


Схема 54



оказались селениды, за ними следуют сульфиды и оксиды (схема 53, **65h, e, b**). Данный факт позволяет предположить, что протон ускоряет процесс присоединения, так как селениды являются наиболее кислыми в этом ряду [50].

Также показано, что реакция применима к диалкил- и диарил-*H*-фосфонатам **30** (схема 54) [75, 77].

Промежуточные дигидроакридины **65**, **66** не подвергаются окислению (ароматизации) электронодефицитными ацетиленами, такими как бензоилфенилацетилен. В случае дигидроакридинов с тиофосфорильными заместителями происходит

восстановление исходного акридина с присоединением отщепляющихся фосфинсульфидов к ацилацетиленам [75].

Ожидаемую S_N^H реакцию можно осуществить [75] путем окисления дигидроакридинов **65a-d** хлоранилом до ароматических продуктов – 9-фосфорилакридинов **67a-d**. Выходы последних достигают 95% (схема 55). В эту реакцию вступают только производные фосфиноксидов, тогда как серо- и селеносодержащие аналоги дают сложные смеси соединений.

Устойчивость акридина к одностадийной S_N^H реакции в присутствии электронодефицитных

Схема 55

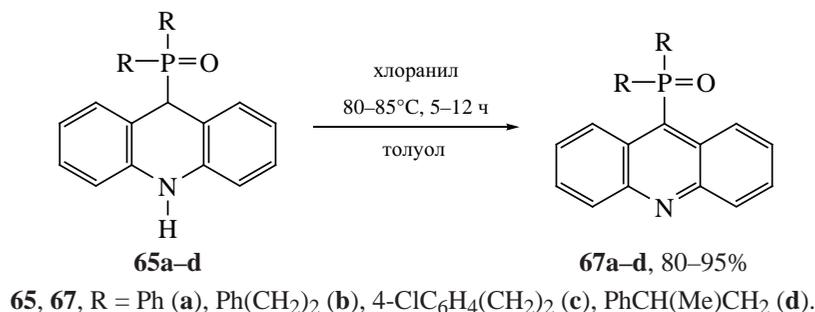
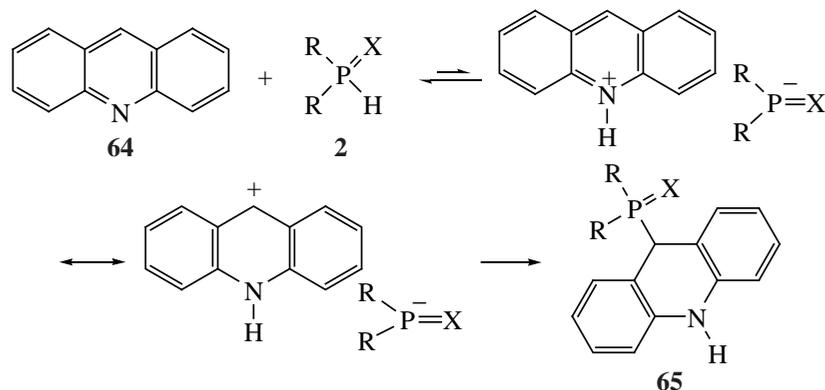


Схема 56



ацетиленов связана с экранированием атома азота соседними протонами бензольных колец, что препятствует доступу ацетиленов и образованию цвиттер-ионов. Между тем [75] протон фосфинхалькогенида выступает в роли конкурентного электрофила и легко атакует неподеленную электронную пару акридинового азота. Образующийся при этом аммонийподобный интермедиат запускает присоединение фосфинхалькогенидов **2** к акридину (схема 56). Халькогенофосфорильный анион, образующийся при диссоциации этого промежуточного соединения, атакует положение 9 с образованием конечных аддуктов **65**.

О ключевой роли протона в этом механизме свидетельствуют опыты (схема 53), показывающие, что эффективность реакции (выходы продуктов и продолжительность процесса) повышается для более кислых фосфинхалькогенидов. Углеродный аналог акридина, антрацен, не способный протонироваться в указанных выше условиях, не присоединяет фосфинсульфид **2c**. Важность стерических требований для атаки вторичных фосфинхалькогенидов положения 9, вытекающая из предложенного механизма (схема 56), подтверждается и экспериментальными результатами. Действительно, более высокие выходы и более короткое время реакции наблюдаются [75] для менее объемных дифенилфосфинхалькогенидов и наоборот (схема 53).

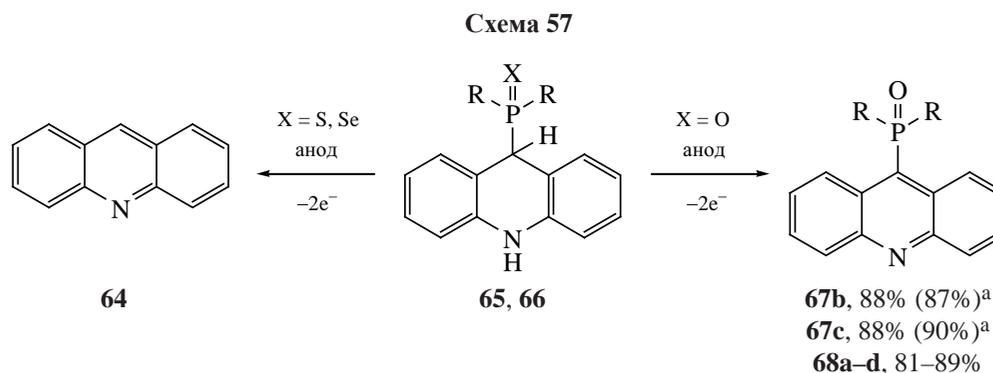
Примечательно, что для предположительно менее стерически требовательных и более электрофильных ацетиленкарбоксилатов в некоторых случаях возможна нуклеофильная атака акридинового азота по тройной связи с образованием карбанион-

ных цвиттер-ионов. Трехкомпонентные аддукты с метанолом или нитрометаном образуются с выходами 81% [78] и 1–8% [79] соответственно. По-видимому, в этих реакциях ацетилены становятся конкурентными по отношению к протонам из-за более низкой кислотности метанола или нитрометана по сравнению с фосфинхалькогенидами **2** (pK_a 29.9 для MeOH и 17.2 для MeNO₂).

Анодная дегидроароматизация 9-халькогенофосфорилзамещенных 9,10-дигидроакридинов является более экологически приемлемой по сравнению с химическим окислением. В случае дигидроакридинов **65b, c, 66a, b, d, e** ароматизация протекает [77] с сохранением фосфорсодержащих заместителей и образованием фосфорилированных ароматических акридинов **67b, c, 68a–d** с высокими выходами (81–89%) (схема 57). Однако для исходных дигидроакридинов **65e, f, h** с тио- и селенофосфорильными заместителями наблюдается разложение с разрывом связи углерод–фосфор (схема 57).

Циклическая вольтамперометрия показывает [77] различия в поведении дигидроакридинов **65, 66**. Фосфорильные производные **65b, c, 66a, b, d, e** (X = O) дают необратимый пик двухэлектронного окисления, тогда как в случае серо- и селеносодержащих соединений **65e, f, h** (X = S, Se) на вольтамперограмме присутствуют два одноэлектронных пика окисления. Из квантово-химических расчетов ВЗМО следует, что рост населенности ВЗМО соответствует уменьшению значений E_{peak} [77].

Изомер акридина, фенантридин **69**, реагирует с терминальными ацилацетиленами **16a, b** и вторичными фосфиноксидами **2a, e** в мягких ус-



^a Выходы при химическом окислении

ловиях (MeCN, 20–25°C, 48–72 ч) со стереоселективным образованием фосфорилированных (*E*)-*N*-ацилвинил-6-диорганилфосфорил-5,6-дигидрофенантридинов **70a–d** с выходом до 88% (схема 58) [80].

Дальнейшее нагревание реакционной смеси при 70–75°C в течение 48 ч в отличие от аналогичного опыта с пиридинами [37] или акридином [75] не приводит к отщеплению алкена и окислительной ароматизации дигидрофенантридинов **70** в соответствующие 6-фосфорилфенантридины – продукты S_N^H реакции. Это связано, по-видимому, с наличием в положении 6 фенантридинового цикла электроноакцепторной фосфорильной группы, которая препятствует отщеплению из этого положения гидрид-иона, необходимому для успешного завершения процесса (схема 17) [37].

Различная реакционная способность вторичных фосфиноксидов **2a** и **e** (время реакции в первом случае составляет 48 ч, а во втором – 72 ч), по-видимому, обусловлена как стерическими причинами (молекула **2e** значительно более объемна),

так и их различной кислотностью [50]. Так, две электроноакцепторные фенильные группы при атоме фосфора фосфиноксида **2a** повышают его РН-кислотность по сравнению с оксидом **2e**, имеющим фенилэтильные заместители.

В случае бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **2c**, помимо трехкомпонентной реакции винилирования/фосфорилирования фенантридина, реализуется также двухкомпонентное присоединение этого сульфида к ацилацетилену **16a** [80]. Причиной этого, очевидно, является повышенная нуклеофильность фосфинсульфида **2c** по сравнению с фосфиноксидами **2a, e**.

Логично, что фенантридин **69** вообще не реагирует с еще более нуклеофильным бис(2-фенилэтил)фосфинселенидом **2d** в присутствии бензоилацетилена **16a**: вместо ожидаемой трехкомпонентной реакции протекает стереоселективное присоединение фосфинселенида к тройной связи ацилацетилена с образованием моноаддукта **71** *E*-конфигурации (схема 59) [80].

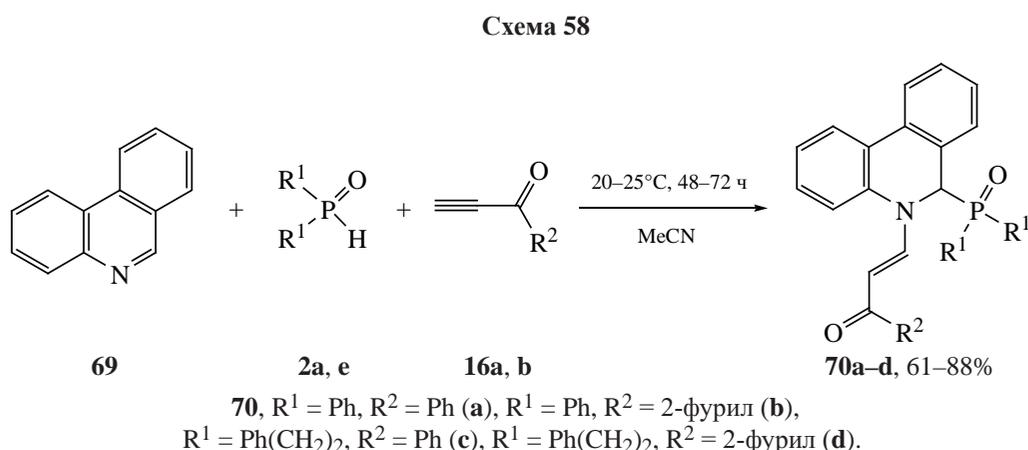
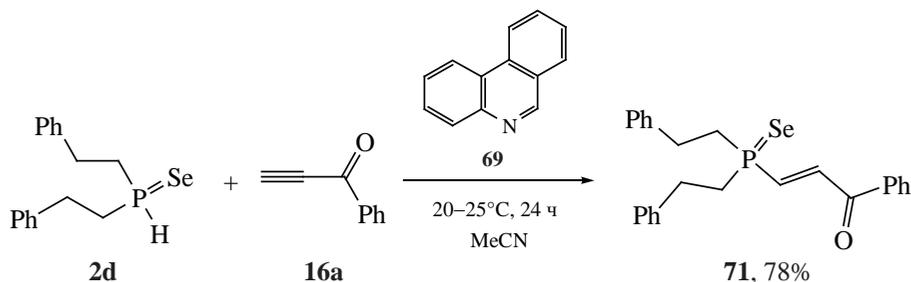


Схема 59



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре систематизированы и обобщены современные данные о нуклеофильном замещении водорода в пиридиновом ядре (S_N^H реакция) Р-нуклеофилами (фосфинхалькогениды, Н-фосфонаты) при содействии электронодефицитных ацетиленов. В этих S_N^H реакциях нового типа электронодефицитные ацетилены выполняют три функции, запуская процесс и являясь его движущей силой. Первая функция таких ацетиленов заключается в активации пиридинового кольца за счет обратимого образования 1,3(4)-диполярных донорно-акцепторных комплексов с пиридиноидами, которые частично переносят свою электронную плотность на антисвязывающую орбиталь тройной связи с реполяризацией всей системы. Прежде нуклеофильный (основной) пиридиновый фрагмент становится электрофильным, а ацетиленовая часть комплекса приобретает винилкарбанионный характер. Вторая функция заключается в отрыве протонов от Р–Н связей с образованием *N*-виниламмонийподобных катионов и, соответственно, Р-центрированных анионов, которые далее рекомбинируются в *N*-винилфосфорилированные дигидропиридиноиды. Третья функция заключается в ароматизации дигидропиридиноидных интермедиатов путем внутреннего окислительно-восстановительного отщепления винильных фрагментов в виде функционализированных алкенов *E*-конфигурации или их олигомеров. В ряде случаев такое S_N^H фосфорилирование пиридиноидов может останавливаться на стадии образования дигидроинтермедиатов, как правило 2- или 4-изомеров, имеющих *E*- или *Z*-конфигурацию функционализированных винильных заместителей в зависимости от структуры пиридиноидов и природы Р-нуклеофилов. С синтетической и фармацевтической точки зрения

такие фосфорилированные дигидроазины представляют собой даже более высокую ценность, чем соответствующие ароматические фосфорилированные соединения. Можно ожидать, что данный подход к иницированию нового типа S_N^H реакций может быть распространен и на другие триады гетероцикл/нуклеофил/электрофильный ацетилен. Ключевыми требованиями к успешности такого расширения являются: (1) существенные различия между нуклеофильностью гетероциклов и электрофильностью ацетиленов; (2) умеренная нуклеофильность нуклеофилов, недостаточная для их присоединения к электрофильным ацетиленам (двухкомпонентной реакции); (3) нуклеофильность анионов, образующихся после отрыва протона от нейтральных молекул нуклеофилов, должна быть подходящей для присоединения к гетероциклическому кольцу, активированному ацетиленами; и (4) для завершения ароматизации дигидроинтермедиаты должны легко высвобождать восстановленный до винильной группы ацетилен.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН за предоставленное оборудование.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (номер гос. регистрации 121021000199-6).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тележкин Антон Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6220-0700>

Волков Павел Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7985-8226>

Храпова Ксения Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0040-8877>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lam K.H., Gambari R., Chun M., Yuen W., Kan C.W., Chan P., Xu L., Tang W., Chui C.H., Cheng G.Y.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2266–2269. doi 10.1016/j.bmcl.2009.02.091
2. Reddy G.S., Rao K.U.M., Sudha S.S., Reddy N.B., Sundar C.S., Raju C.N., Reddy C.S. *Org. Commun.* **2013**, *6*, 41–46.
3. Dziuganowska Z.A., Ślepokura K., Volle J.-N., Virieux D., Pirat J.-L., Kafarski P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4947–4954. doi 10.1021/acs.joc.6b00220
4. Gama N.H., Elkhadir A.Y.F., Gordhan B.G., Kana B.D., Darkwa J., Meyer D. *Biometals.* **2016**, *29*, 637–650. doi 10.1007/s10534-016-9940-6
5. Fereidoonzhad M., Niazi M., Ahmadipour Z., Mirzaee T., Faghhih Z., Faghhih Z., Shahsavari H.R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, *2017*, 2247–2254. doi 10.1002/ejic.201601521
6. Ssemaganda A., Low L.M., Verhoeft K.R., Wambuza M., Kawoozo B., Nabasumba S.B., Mpendo J., Bagaya B.S., Kiwanuka N., Stanisic D.I. *Metallomics.* **2018**, *10*, 444–454. doi 10.1039/C7MT00311K
7. Kuchar J., Rust J., Lehmann C.W., Mohr F. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 10557–10568. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c00982
8. Khin C., Hashmi A.S.K., Rominger F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 1063–1069. doi 10.1002/ejic.200900964
9. Kumar P., Singh A.K., Pandey R., Pandey D.S. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3454–3464. doi 10.1016/j.jorganchem.2011.06.031
10. Yang Y., Gurnham J., Liu B., Duchateau R., Gambarotta S., Korobkov I. *Organometallics.* **2014**, *33*, 5749–5757. doi 10.1021/om5003683
11. Ren W., Sun F., Chu J., Shi Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1868–1873. doi 10.1021/acs.orglett.0c00168
12. Zhang T., Qin Y., Wu D., Zhou R., Yi X., Liu C. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1889–1895. doi 10.1081/SCC-200064921
13. Denton R.M., An J., Adeniran B., Blake A.J., Lewis W., Poulton A.M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6749–6767. doi 10.1021/jo201085r
14. Alcarazo M., Suárez R.M., Goddard R., Fürstner A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9746–9749. doi 10.1002/chem.201001779
15. Wassenaar J., Detz R.J., de Boer S.Y., Lutz M., van Maarseveen J.H., Hiemstra H., Reek J.N.H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3634–3642. doi 10.1021/acs.joc.5b00438
16. Makosza M., Wojciechowski K. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631–2666. doi 10.1021/cr020086+
17. Gulevskaya A.V., Pozharskii A.F. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2007**, *93*, 57–115. doi 10.1016/S0065-2725(06)93002-5
18. Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Mendeleev Commun.* **2007**, *17*, 249–254. doi 10.1016/j.mencom.2007.09.001
19. *Metal Free C-H Functionalization of Aromatics. In Top. Heterocycl. Chem.* Eds. V.N. Charushin, O.N. Chupakhin. Cham: Springer Int. Publ. **2014**, *37*, 1–283. doi 10.1007/978-3-319-07019-3
20. Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2665–2672. doi 10.1016/j.tetlet.2016.04.084
21. Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Pure Appl. Chem.* **2017**, *89*, 1195–1208. doi 10.1515/pac-2017-0108
22. Makosza M. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 15346–15353. doi 10.1002/chem.202003770
23. Chupakhin O.N., Shchepochkin A.V., Charushin V.N. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2020**, *131*, 1–47. doi 10.1016/bs.aihch.2019.11.002
24. Akulov A.A., Varaksin M.V., Mampuy P., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Maes B.U.W. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 297–312. doi 10.1039/D0OB01580F
25. Makosza M., Jawdosiuk M. *J. Chem. Soc. D.* **1970**, 648–649. doi 10.1039/C29700000648
26. Makosza M., Golinski J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 451–452. doi 10.1002/anie.198204511
27. Makosza M., Paszewski M., Sulikowski D. *Synlett.* **2008**, *2008*, 2938–2940. doi 10.1055/s-0028-1087354
28. Makosza M., Sulikowski D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3827–3832. doi 10.1021/jo900204e
29. Чупахин О.Н., Трофимов В.А., Пушкарева З.В. *ХТС.* **1969**, *5*, 954–955. [Chupakhin O.N., Trofimov V.A., Pushkareva Z.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1969**, *5*, 713.] doi 10.1007/BF00957405
30. Трофимов В.А., Чупахин О.Н., Пушкарева З.В., Русинов В.Л. *ХТС.* **1971**, *7*, 112–114. [Trofimov V.A., Chupakhin O.N., Pushkareva Z.V., Rusinov V.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1971**, *7*, 104–106.] doi 10.1007/BF00477961
31. Чупахин О.Н., Постовский И.Я. *Усп. хим.* **1976**, *45*, 908–937. [Chupakhin O.N., Postovskii I.Ya.

- Russ. Chem. Rev.* **1976**, *45*, 454–468.] doi 10.1070/RC1976v045n05ABEH002670
32. Чупахин О.Н., Щепочкин А.В., Чарушин В.Н., Майорова А.В., Куликова Т.В., Шуняев К.Ю., Еняшин А.Н., Слепухин П.А., Суворова А.И. *ХГС*. **2019**, *55*, 956–963. [Chupakhin O.N., Shchepochkin A.V., Charushin V.N., Maiorova A.V., Kulikova T.V., Shunyaev K.Yu., Enyashin A.N., Slepukhin P.A., Suvorova A.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 956–963.] doi 10.1007/s10593-019-02562-x
33. Motoyoshiya J., Tsuboi S., Kokin K., Takaguchi Y., Hayashi S., Aoyama H. *Heterocycl. Commun.* **1998**, *4*, 25–30. doi 10.1515/HC.1998.4.1.25
34. Motoyoshiya J., Ikeda T., Tsuboi S., Kusaura T., Takeuchi Y., Hayashi S., Yoshioka S., Takaguchi Y., Aoyama H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5950–5955. doi 10.1021/jo0300461
35. De Blicke A., Masschelein K.G.R., Dhaene F., Rozycka-Sokolowska E., Marciniak B., Drabowicz J., Stevens C.V. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 258–260. doi 10.1039/B906808B
36. De Blicke A., Catak S., Debrouwer W., Drabowicz J., Hemelsoet K., Verstraelen T., Waroquier M., Van Speybroeck V., Stevens C.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1058–1067. doi 10.1002/ejoc.201201437
37. Trofimov B.A., Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K., Chupakhin O.N. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3371–3374. doi 10.1039/C8CC01155A
38. Volkov P.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Borodina T.N., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 582–583. doi 10.1016/j.mencom.2018.11.005
39. Volkov P.A., Telezhkin A.A., Khrapova K.O., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 6206–6219. doi 10.1039/D1NJ00245G
40. Volkov P.A., Gusarova N.K., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Albanov A.I., Vasilevskiy S.F., Trofimov B.A. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 670–672. doi 10.1016/j.mencom.2021.09.026
41. Трофимов Б.А., Арбузова С.Н., Гусарова Н.К. *Усп. хим.* **1999**, *68*, 240–253. [Trofimov B.A., Arbuzova S.N., Gusarova N.K. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68*, 215–227.] doi 10.1070/RC1999v068n03ABEH000464
42. Trofimov B.A., Gusarova N.K. *Mendeleev Commun.* **2009**, *19*, 295–302. doi 10.1016/j.mencom.2009.11.001
43. Gusarova N.K., Arbuzova S.N., Trofimov B.A. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 439–459. doi 10.1351/PAC-CON-11-07-11
44. Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. *Усп. хим.* **2020**, *89*, 225–249. [Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, *89*, 225–249.] doi 10.1070/RCR4903
45. Gusarova N.K., Volkov P.A., Ivanova N.I., Arbuzova S.N., Khrapova K.O., Albanov A.I., Smirnov V.I., Borodina T.N., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4804–4806. doi 10.1016/j.tetlet.2015.06.062
46. Гусарова Н.К., Волков П.А., Иванова Н.И., Храпова К.О., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОХ*. **2016**, *86*, 538–541. [Gusarova N.K., Volkov P.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 731–734.] doi 10.1134/S1070363216030373
47. Gusarova N.K., Volkov P.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Mendeleev Commun.* **2017**, *27*, 553–555. doi 10.1016/j.mencom.2017.11.004
48. Волков П.А., Тележкин А.А., Иванова Н.И., Храпова К.О., Албанов А.И., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. *ЖОХ*. **2018**, *88*, 769–775. [Volkov P.A., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Albanov A.I., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 912–918.] doi 10.1134/S1070363218050122
49. Волков П.А., Иванова Н.И., Храпова К.О., Албанов А.И., Арбузова С.Н., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. *ЖОХ*. **2015**, *85*, 1391–1394. [Volkov P.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Albanov A.I., Arbuzova S.N., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 1978–1981.] doi 10.1134/S1070363215080319
50. Semenzin D., Etemad-Moghadam G., Albouy D., Diallo O., Koenig M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2414–2422. doi 10.1021/jo9622441
51. Kumar R.S., Idhayadhulla A., Nasser A.J.A., Selvin J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 804–810. doi 10.1016/j.ejmech.2010.12.006
52. Prasanthi G., Prasad K.V.S.R.G., Bharathi K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *73*, 97–104. doi 10.1016/j.ejmech.2013.12.001
53. Abbas H.-A.S., El Sayed W.A., Fathy N.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 973–982. doi 10.1016/j.ejmech.2009.11.039
54. Fassihi A., Azadpour Z., Delbari N., Saghale L., Memarian H.R., Sabet R., Alborzi A., Miri R., Pourabbas B., Mardaneh J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3253–3258. doi 10.1016/j.ejmech.2009.03.027
55. Salazar T., Gonzalez A., Bandyopadhyay D. *J. Anal. Pharm. Res.* **2017**, *5*, 00148. doi 10.15406/japlr.2017.05.00148
56. Albouy D., Laspéras M., Etemad-Moghadam G., Koenig M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2311–2314. doi 10.1016/S0040-4039(99)00189-6

57. Shaabani A., Sarvary A., Mousavi-Faraz S., Ng S.W. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 1061–1065. doi 10.1007/s00706-011-0686-0
58. Trofimov B.A., Andriyankova L.V., Shaikhudinova S.I., Kazantseva T.I., Mal'kina A.G., Zhivet'ev S.A., Afonin A.V. *Synthesis* **2002**, *2002*, 853–855. doi 10.1055/s-2002-28516
59. Shaabani A., Rezayan A.H., Sarvary A., Khavasi H.R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1469–1472. doi 10.1016/j.tetlet.2008.01.006
60. Asghari S., Habibi A.K. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 8890–8898. doi 10.1016/j.tet.2012.08.038
61. Adib M., Yavari H., Mollahosseini M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1803–1805. doi 10.1016/j.tetlet.2003.12.082
62. Rezayan A.H., Sabahi H., Rahmati A., Maleki A., Kheirjou S. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 1051–1055. doi 10.1007/s00706-012-0919-x
63. Charati F.R., Hossaini Z., Hosseini-Tabatabaei M.R. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 154–160. doi 10.1002/jhet.738
64. Волков П.А., Тележкин А.А., Храпова К.О., Иванова Н.И., Албанов А.И., Апарцин К.А., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. *ЖОХ.* **2017**, *87*, 2091–2093. [Volkov P.A., Telezhkin A.A., Khrapova K.O., Ivanova N.I., Albanov A.I., Apartsin K.A., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 2902–2903.] doi 10.1134/S1070363217120271
65. Volkov P.A., Gusarova N.K., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Albanov A.I., Trofimov B.A. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *867*, 79–85. doi 10.1016/j.jorgchem.2017.09.031
66. Arbuzova S.N., Gusarova N.K., Kazantseva T.I., Verkhoturova S.I., Albanov A.I., Afonin A.V., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3515–3517. doi 10.1016/j.tetlet.2016.06.105
67. Arbuzova S.N., Gusarova N.K., Kazantseva T.I., Verkhoturova S.I., Albanov A.I., Trofimov B.A. *J. Fluor. Chem.* **2018**, *210*, 137–141. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.03.013
68. Волков П.А., Храпова К.О., Тележкин А.А., Албанов А.И., Апарцин К.А., Трофимов Б.А. *ЖОХ.* **2022**, *92*, 1471–1479. [Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Albanov A.I., Apartsin K.A., Trofimov B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 1712–1719.] doi 10.1134/S1070363222090134
69. Trofimov B.A., Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K., Belogolova A.M., Trofimov A.B. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6244–6257. doi 10.1021/acs.joc.9b00519
70. Gusarova N.K., Volkov P.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Albanov A.I., Afonin A.V., Borodina T.N., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3776–3780. doi 10.1016/j.tetlet.2016.07.024
71. Yavari I., Mirzaei A., Moradi L. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2407–2414. doi 10.1080/00397910903249598
72. Волков П.А., Тележкин А.А., Иванова Н.И., Храпова К.О., Албанов А.И., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. *ЖОХ.* **2019**, *55*, 1938–1941. [Volkov P.A., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Albanov A.I., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1971–1974.] doi 10.1134/S1070428019120285
73. Trofimov B.A., Volkov P.A., Telezhkin A.A., Khrapova K.O., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4927–4936. doi 10.1021/acs.joc.0c00084
74. Волков П.А., Гусарова Н.К., Тележкин А.А., Храпова К.О., Иванова Н.И., Албанов А.И., Вакульская Т.И., Хуцишвили С.С., Трофимов Б.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2020**, 1102–1105. [Volkov P.A., Gusarova N.K., Telezhkin A.A., Khrapova K.O., Ivanova N.I., Albanov A.I., Vakul'skaya T.I., Khutsishvili S.S., Trofimov B.A. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 1102–1105.] doi 10.1007/s11172-020-2874-8
75. Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7388–7391. doi 10.1021/acs.orglett.8b03061
76. Волков П.А., Тележкин А.А., Иванова Н.И., Храпова К.О., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. *ЖОХ.* **2019**, *89*, 475–478. [Volkov P.A., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 543–545.] doi 10.1134/S1070363219030290
77. Shchepochkin A.V., Chupakhin O.N., Demina N.S., Averkov M.A., Shimanovskaya T.Yu., Slepukhin P.A., Volkov P.A., Telezhkin A.A., Trofimov B.A., Charushin V.N. *Synthesis.* **2021**, *53*, 3791–3798. doi 10.1055/a-1521-3166
78. Acheson R.M., Burstall M.L. *J. Chem. Soc.* **1954**, *1954*, 3240–3245. doi 10.1039/JR9540003240
79. Acheson R.M., Woollard J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1975**, *1975*, 438–446. doi 10.1039/P19750000438
80. Волков П.А., Храпова К.О., Тележкин А.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2023**, *72*, 955–959. [Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. Chem. Bull.* **2023**, *72*, 955–959.] doi 10.1007/s11172-023-3859-5

Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Pyridine and its Derivatives by Organophosphorus Nucleophiles in the Presence of Electron-Deficient Acetylenes

A. A. Telezhkin, P. A. Volkov*, and K. O. Khrapova

A.E. Favorskii Irkutsk institute of chemistry SB RAS, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia

**e-mail: volkov_p_a@irioch.irk.ru*

Received July 31, 2023; revised August 6, 2023; accepted August 8, 2023

The review considers publications on a new easy functionalization of pyridinoids (pyridines, quinolines, isoquinolines, acridine, phenanthridine) by the electron-deficient acetylene (esters of acetylenecarboxylic acids, acylacetylenes, cyanoacetylenes)/P-nucleophile (phosphine chalcogenides, *H*-phosponates) system. Particular attention is paid to the S_N^H reaction of regioselective cross-coupling of pyridines with secondary phosphine chalcogenides, initiated by acylacetylenes and leading to the formation of 4-chalcogenophosphorylpyridines. In these processes, acetylenes act as trimodal adjuvants by (1) activating the pyridine ring towards P-nucleophiles, (2) deprotonating the P–H bond, and (3) facilitating the nucleophilic addition of the P-centered anion to the heterocyclic fragment, followed by the release of selectively reduced (to *E*-alkenes) acetylenes.

Keywords: electron-deficient acetylenes, P-nucleophiles, pyridines, quinolines, isoquinolines, acridine, phenanthridine, S_N^H reaction

УДК 547.7, 547.8, 544.43, 544.18

КВАНТОВОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ СБОРОК КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ АЦЕТИЛЕНОВ В СУПЕРОСНОВНЫХ СРЕДАХ¹

© 2023 г. Н. М. Витковская*, В. Б. Орел, В. Б. Кобычев, А. С. Бобков

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», Россия, 664003 Иркутск, ул. Карла Маркса, 1
*e-mail: vita@cc.isu.ru

Поступила в редакцию 27.07.2023 г.

После доработки 10.08.2023 г.

Принята к публикации 11.08.2023 г.

Значительное развитие химия ацетиленов получила в контексте применения суперосновных сред в органическом синтезе. Изучение механизмов реакций требует применения комплекса химических, физико-химических и теоретических методов. В обзоре представлены результаты недавних квантовохимических исследований механизмов разрабатываемых в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН сборок на базе реакций ацетилена и его производных, протекающих в суперосновных средах и завершающихся образованием сложных глубоко функционализированных молекулярных структур.

Ключевые слова: ацетилены, диметилсульфоксид, суперосновные среды, каскадные сборки, механизмы реакций, квантовохимические расчеты

DOI: 10.31857/S0514749223100038, **EDN:** OLXDHN

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. МЕТОДЫ И ПОДХОДЫ

1.1. МОДЕЛИ ОПИСАНИЯ СУПЕРОСНОВНЫХ СРЕД

1.2. МЕТОДИКА РАСЧЕТА

2. РЕАКЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ ПИРРОЛОВ И АННЕЛИРОВАННЫХ К НИМ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

2.1. РЕАКЦИЯ ТРОФИМОВА

2.2. САМОСБОРКА N-ФЕНИЛ-2,5-ДИМЕТИЛПИРРОЛА ИЗ АНИЛИНА И АЦЕТИЛЕНА

2.3. ОБРАЗОВАНИЕ ПИРРОЛО[2,1-с][1,4]ОКСАЗИНОВ

3. РЕАКЦИИ КЕТОНОВ С АЦЕТИЛЕНАМИ

3.1. СБОРКИ 7-МЕТИЛЕН-6,8-ДИОКСАБИЦИКЛО[3.2.1]ОКТАНОВ И ЦИКЛОПЕНТЕНОЛОВ

3.2. СБОРКА ЗАМЕЩЕННЫХ ФУРАНОВ

3.3. СБОРКА Δ²-ИЗОКСАЗОЛИНОВ

4. РЕАКЦИИ ИМИНОВ С АЦЕТИЛЕНАМИ

¹ Статья посвящается академику РАН Б.А. Трофимову в связи с его 85-летием.

4.1. ОБРАЗОВАНИЕ ИМИДАЗОПИРИДИНОВЫХ СИСТЕМ

4.2. ОБРАЗОВАНИЕ ПИРРОЛИНОВ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Уникальные свойства ацетилена и его производных обеспечивают многообразие реакций с их участием, предоставляя базу для разработки новых реакций и новых путей синтеза сложных соединений [1–3]. Одно из важных и активно развивающихся направлений в этой области – химия ацетилена в суперосновных средах на основе суспензий и растворов гидроксидов или алкоксидов щелочных металлов в диметилсульфоксиде (DMSO) [4]. В этих системах наиболее отчетливо проявляется двойственная природа ацетилена, способного выступать как в качестве нуклеофила в реакциях этинилирования, так и в качестве электрофильного субстрата в реакциях винилирования. Помимо этого, под действием сильных оснований алкины способны подвергаться ацетилен-алленовой перегруппировке с образованием высокореакционных алленовых структур, а также быстрой многопозиционной миграции тройной связи по углеводородной цепи.

Ярким примером проявления такой двойственной природы ацетилена являются его реакции с кетонами. Классическая реакция этинилирования кетонов с образованием пропаргиловых спиртов осуществляется легко, однако она обратима, и при повышении температуры происходит диссоциация продуктов на исходные ацетилен и кетон. Оказалось, что при дальнейшем повышении температуры в суперосновных средах становится возможным депротонирование кетона и его присоединение к тройной связи с образованием β,γ -ненасыщенных кетонов, которые далее могут превращаться в α,β -ненасыщенные изомеры [5]. Эта уникальная реакция даёт начало огромному многообразию сборок сложных молекулярных структур из нескольких молекул ацетилена и кетона (иногда с участием других нуклеофилов: гидразина, гидроксилamina, гуанидина и т.п.), в которых ацетилен попеременно выступает в роли электрофила и нуклеофила [6].

Недавно под действием супероснований удалось вовлечь в реакцию этинилирования азотистые аналоги кетонов – кетимины – с образованием терминальных и интернальных пропаргиламинов (аза-реакция Фаворского) [7, 8]. Синтетический потенциал реакций иминов с ацетиленами только начинает раскрываться, однако уже сегодня с их помощью удаётся осуществлять в зависимости от природы связи C=N однореакторные синтезы ценных 1- и 2-азадиенов [9, 10], 1-пирролинов, 1*H*- и 2*H*-пирролов [11, 12], имидазопиридинов [13] и др.

Экспериментальное изучение механизмов этих реакций затруднено вследствие их многостадийности и высокой реакционной способности участвующих в них соединений, что требует для понимания их закономерностей проведения квантовохимических расчетов высокого уровня с последующим детальным совместным анализом результатов расчета и экспериментальных данных. Здесь будут представлены полученные в последние годы результаты совместных исследований ИрИХ СО РАН и Лаборатории квантовой химии ИГУ.

1. МЕТОДЫ И ПОДХОДЫ

1.1. МОДЕЛИ ОПИСАНИЯ СУПЕРОСНОВНЫХ СРЕД

Одна из используемых в наших работах моделей сверхосновных сред исходит из представления о том, что супероснование – это комплекс сильно-ионизированного основания с лигандом, специфически взаимодействующим с катионом этого основания в среде, слабо сольватирующей анионы (как правило, в среде полярного негидроксильного растворителя) [14]. Это позволяет в первом приближении рассматривать реакции с участием анионов без учета взаимодействия с сильно сольватированным катионом. Преимуществом такой анионной модели является её компактность, что позволяет использовать её для рассмотрения достаточно больших систем. Она также может быть использована для оценки надежности выбранных приближений на примерах простейших реакций

исследуемых классов соединений путём сравнения с результатами прецизионных подходов.

Слабая сольватация анионов связана с уменьшением степени диссоциации солей и оснований в DMSO. Так, согласно кондуктометрическим измерениям, константа диссоциации *t*-BuOK в DMSO составляет лишь 3.7×10^{-3} , и снижается до 10^{-6} при переходе к *t*-BuONa; метоксиды щелочных металлов диссоциированы в ещё меньшей степени [15]; для KOH $K = 7.9 \times 10^{-4}$ [16]. В связи с этим нами была предложена модель суперосновного центра, включающая недиссоциированную молекулу гидроксида или алкоксида щелочного металла [17]. Формирование ближайшего сольватного окружения (специфическая сольватация), включающего в случае KOH и *t*-BuOK пять молекул растворителя, а в случае NaOH и *t*-BuONa – четыре, сопровождается значительным увеличением длины связи M–O (M = Na, K). Влияние оставшейся части растворителя (неспецифическая сольватация) учитывается на уровне континуальной модели IEF PCM [18]. Рассмотрение в рамках такой *пентасольватной* (в случае KOH и *t*-BuOK) модели типовых реакций этилирования и винилирования показало, что они осуществляются, как правило, на периферии реакционного комплекса, и это объясняет применимость в ряде случаев простой анионной модели. Стоит отметить, что реагирующая система при этом сохраняет контакт с плотно окруженным молекулами растворителя катионом. Это позволяет, в случае необходимости, учесть влияние катионов различной природы.

По понятным причинам пентасольватная модель оказывается достаточно ресурсоемкой, и для случаев, когда учет катиона представляется необходимым, предложена *моносольватная* модель. Она включает в явном виде одну молекулу растворителя, и в сочетании с континуальной моделью PCM обеспечивает описание как специфических, так и неспецифических эффектов сольватации [17, 19], позволяя при этом экономить вычислительные ресурсы. Особенностью моносольватной модели является необходимость учета сольватационных эффектов уже на стадии оптимизации геометрии, тогда как для пентасольватной и анионной моделей геометрическое строение и частоты нормальных колебаний для всех стационарных структур, в

том числе переходных состояний, часто удовлетворительно описываются уже на уровне газовой фазы.

В дальнейшем изложении мы будем использовать обозначения PENTA, MONO и ANION для этих трех моделей, добавляя к ним индексы, указывающие на учет сольватационных эффектов на стадии оптимизации, например, PENTA_{GAS} или MONO_{PCM}.

1.2. МЕТОДИКА РАСЧЕТА

В наших исследованиях главным образом используется метод функционала плотности B3LYP/6-31+G* [20, 21] для оптимизации геометрии и расчета колебательных поправок с уточнением энергий в рамках дабл-гибридного функционала B2PLYP [22] с дисперсионной поправкой [23, 24] в расширенном базисе 6-311+G**. Комбинированный подход B2PLYP-D/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* обеспечивает хорошее согласие с данными прецизионных подходов CCSD(T)/6-311+G**//CCSD/6-31+G* и CBS-Q//B3 для базовых реакций ацетилена, этилирования и винилирования, а также успешно справляется с такими традиционно сложными для популярных подходов на основе DFT и MP2 задачами, как описание пропин-алленовой перегруппировки [25–27] и альдольной реакции [28].

Для учета сольватационных эффектов использована модель IEFPCM [18] в сочетании с методом B3LYP/6-31+G*, предоставляющая достаточно сбалансированное описание нейтральных и анионных участников реакции. Кроме того, для корректного описания свободных энергий в растворе были дополнительно учтены два фактора: изменение энтропии при переходе от идеального газа к 1M раствору, которое составляет $\Delta S = R \ln(1/22.4) = -25.86 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$, и изменение трансляционного и ротационного вкладов в энтропию. Последнее оценивалось на основании представлений о том, что при переходе из газовой фазы в один и тот же растворитель различные вещества теряют одну и ту же долю энтропии [29, 30], это утверждение справедливо и для сольватации ионов [29]. Следуя протоколу [31], мы в конечном итоге получили для 1M раствора при температуре 300K выражение $S_{\text{sol}} = 0.74 \cdot S_{\text{harm}} - 3.2 \text{ кал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$

[32]. Отметим, что такой учет влияния растворителя в сочетании с расчетом свободных энергий в газовой фазе на уровне B2PLYP-D/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* обеспечивает оценку C–H, N–H, O–H и S–H кислотностей со средним отклонением, не превышающим двух единиц pK_a (в данном случае для модели IEF PCM использовался масштабирующий множитель $\alpha = 1.35$ [33]).

Расчёты были проведены с использованием пакетов квантовохимических программ Gaussian 09 [34], Gaussian 16 [35] и GAMESS [36].

2. РЕАКЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ ПИРРОЛОВ И АННЕЛИРОВАННЫХ К НИМ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

2.1. РЕАКЦИЯ ТРОФИМОВА

Один из классических примеров сборки гетероциклических соединений на базе ацетиленов в суперосновных средах – реакция Трофимова. Взаимодействие легкодоступных из кетонов и гидроксиламина кетоксимов с ацетиленом обеспечивает простой и эффективный путь к 2,3-замещенным 1*H*-пирролам [37]. Механизм, предложенный экспериментаторами, был доказан выделением интермедиатов, однако некоторые из постулированных промежуточных соединений, такие как винилоксиамин и иминоальдегид до сих пор экспериментально зафиксированы не были. Хотя данная реакция открыта более 40 лет назад, она привлекает внимание исследователей и по сей день. Изучению механизма реакции Трофимова посвящен ряд теоретических работ [38–42], однако все они описывали лишь отдельные стадии, которые не позволяли сформировать целостную картину взаимодействий. Мы впервые на едином теоретическом уровне (B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*) с использованием модели ANION_{PCM} изучили все стадии реакции Трофимова на примере сборки 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола из ацетиленов **1** и оксима циклогексанона **2**, а также его последующее винилирование ацетиленом [43] (рис. 1).

Продемонстрировано, что наиболее предпочтительный путь реализуется через следующий каскад превращений: *O*-винилирование кетоксима **2**, 1,3-прототропная перегруппировка *O*-винилоксиамина **3** в винилоксиамин **4**, [3,3]-сигма-тропный сдвиг с образованием иминоальдегида **5**, циклизация в 5-гидроксипирролин **6**, *O*-винилиро-

вание с формированием 5-винилоксипирролина **8**, образование 3*H*-пиррола **7** путём элиминирования молекулы ацетальдегида при содействии гидроксид-иона, перегруппировка в 1*H*-пиррол **9**. Наиболее высокобарьерными оказываются стадии *O*-винилирования кетоксима (**2**→**3**, $\Delta G^\ddagger = 24.9$ ккал/моль) и 5-гидроксипирролина (**6**→**8**, $\Delta G^\ddagger = 24.3$ ккал/моль). Показана неустойчивость винилоксиамина **4** и иминоальдегида **5** относительно предшествующих и последующих интермедиатов, что объясняет их отсутствие среди экспериментально выделенных.

Предложено и изучено несколько вариантов перехода 5-гидроксипирролина в 3*H*-пиррол. Установлено, что дегидратация 5-гидроксипирролина с образованием 3*H*-пиррола (**6**→**7**) невозможна в условиях эксперимента вследствие высокого активационного барьера ($\Delta G^\ddagger = 46.5$ ккал/моль). В этом ключе, одним из основных интермедиатов реакции становится 5-винилоксипирролин **8**, который позволяет миновать высокобарьерную стадию дегидратации 5-гидроксипирролина и провести реакцию энергетически более выгодными маршрутами через его винилирование и последующее элиминирование молекулы ацетальдегида ($\Delta G^\ddagger \sim 18.5\text{--}20.5$ ккал/моль). Последующее винилирование 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола (в случае избытка ацетиленов) осуществляется с бóльшим активационным барьером, чем лимитирующая стадия его образования, что качественно согласуется с кинетическими исследованиями [44]. Проведенное теоретическое исследование позволило значительно дополнить данные о механизме реакции Трофимова.

2.2. САМОСБОРКА *N*-ФЕНИЛ-2,5-ДИМЕТИЛПИРРОЛА ИЗ АНИЛИНА И АЦЕТИЛЕНА

Недавно открытая одnoreакторная самосборка *N*-фенил-2,5-диметилпиррола из ацетиленов и анилина в присутствии супероснования KOH/DMSO [45] изучена методами квантовой химии (B2PLYP(D3)/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* + IEFPCM) с использованием моделей PENTA_{GAS} и MONO_{PCM} [46]. Было предложено два варианта механизма данной реакции: в одном случае реакция запускается присоединением ацетиленов **1** к ацетилену **1** с формированием винилацетиленов **10**,

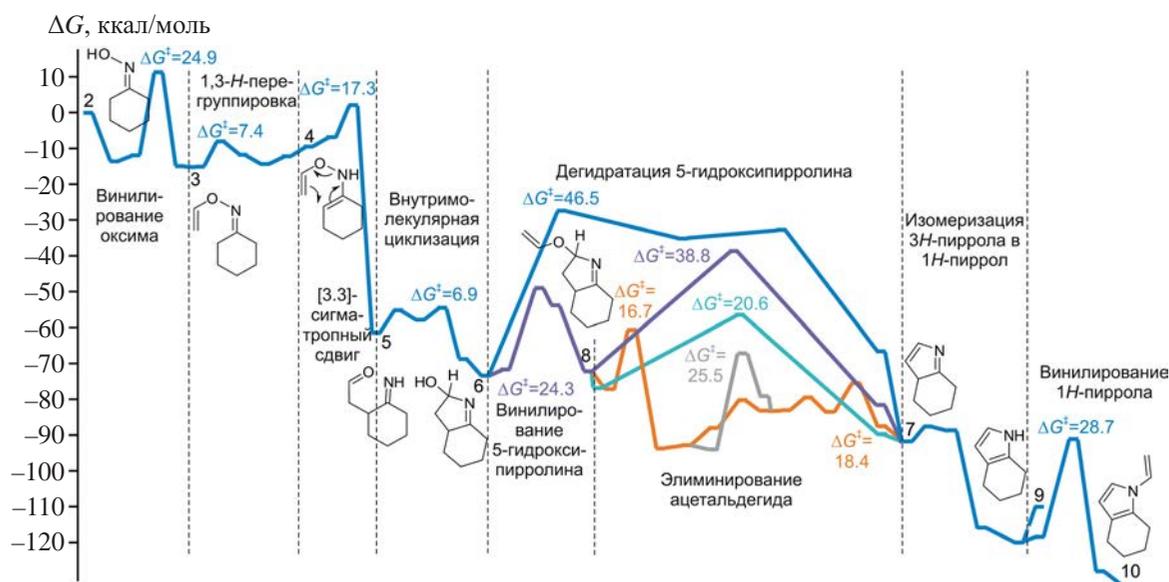


Рис. 1. Энергетический профиль реакции Трофимова и *N*-винилирования пиррола с основными стадиями и интермедиатами

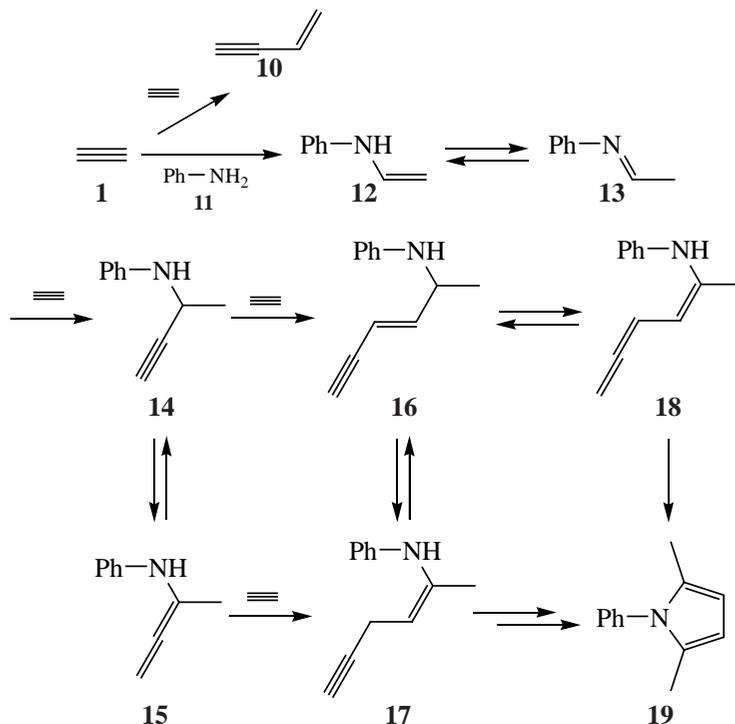
в другом – присоединением анилина **11** к ацетилену **1** с образованием *N*-виниланилина **12** (схема 1).

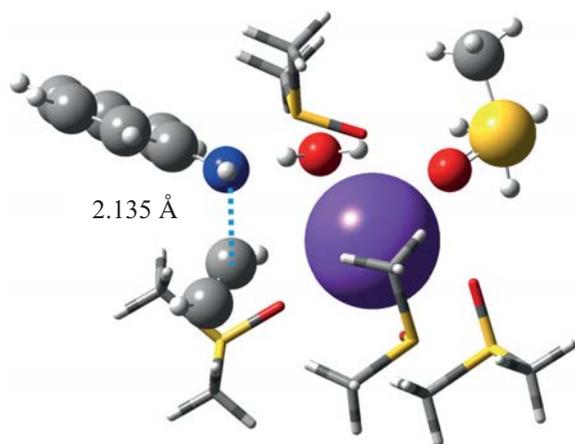
Моделирование присоединения аниона анилина и аниона ацетилена к ацетилену с использованием модели PENTA_{GAS} (рис. 2) показало значительную кинетическую предпочтительность *N*-винилирования ($\Delta\Delta G^\ddagger = 5.1$ ккал/моль).

Близкая величина получена и с использованием модели MONO_{PCM} ($\Delta\Delta G^\ddagger = 3.6$ ккал/моль. С большей вероятностью реализуется рассмотренный далее механизм через *N*-виниланилин. Все дальнейшие стадии рассмотрены в модели MONO_{PCM}.

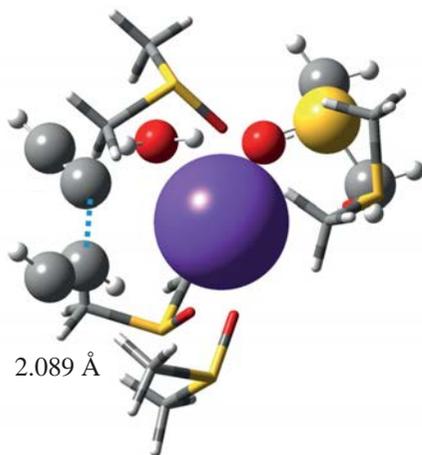
За стадией винилирования анилина ацетиленом следует енамин-иминная изомеризация (**12**→**13**)

Схема 1. Основные стадии и интермедиаты самосборки *N*-фенил-2,5-диметилпиррола





TS_{1+11→12}
 $\Delta G^\ddagger = 21.2$ ккал/моль
 K⁺·PhNH⁻···HCCH·H₂O·5DMSO



TS_{1+1→10}
 $\Delta G^\ddagger = 26.3$ ккал/моль
 K⁺·HCC⁻···HCCH·H₂O·5DMSO

Рис. 2. Структуры переходных состояний присоединения анионов анилина и ацетилена к ацетилену в присутствии суперосновного комплекса KOH·5DMSO

и этинилирование альдимида **13** по связи C=N (аза-реакция Фаворского). Полученный *N*-бут-3-ин-2-ил-анилин **14** может напрямую присоединять еще одну молекулу ацетилена по тройной связи (пропаргильный путь) или может подвергаться пропин-алленовой перегруппировке в *N*-бут-2,3-диен-2-иланилин **15**, который затем этинилируется (алленильный путь). На стадии этинилирования с участием **14** или **15** кинетически выгодным оказался маршрут через пропаргильную структуру (**14**→**16**). Полученный *N*-гекс-3-ен-5-ин-2-ил-анилин **16** может через 1,3-прототропный сдвиг

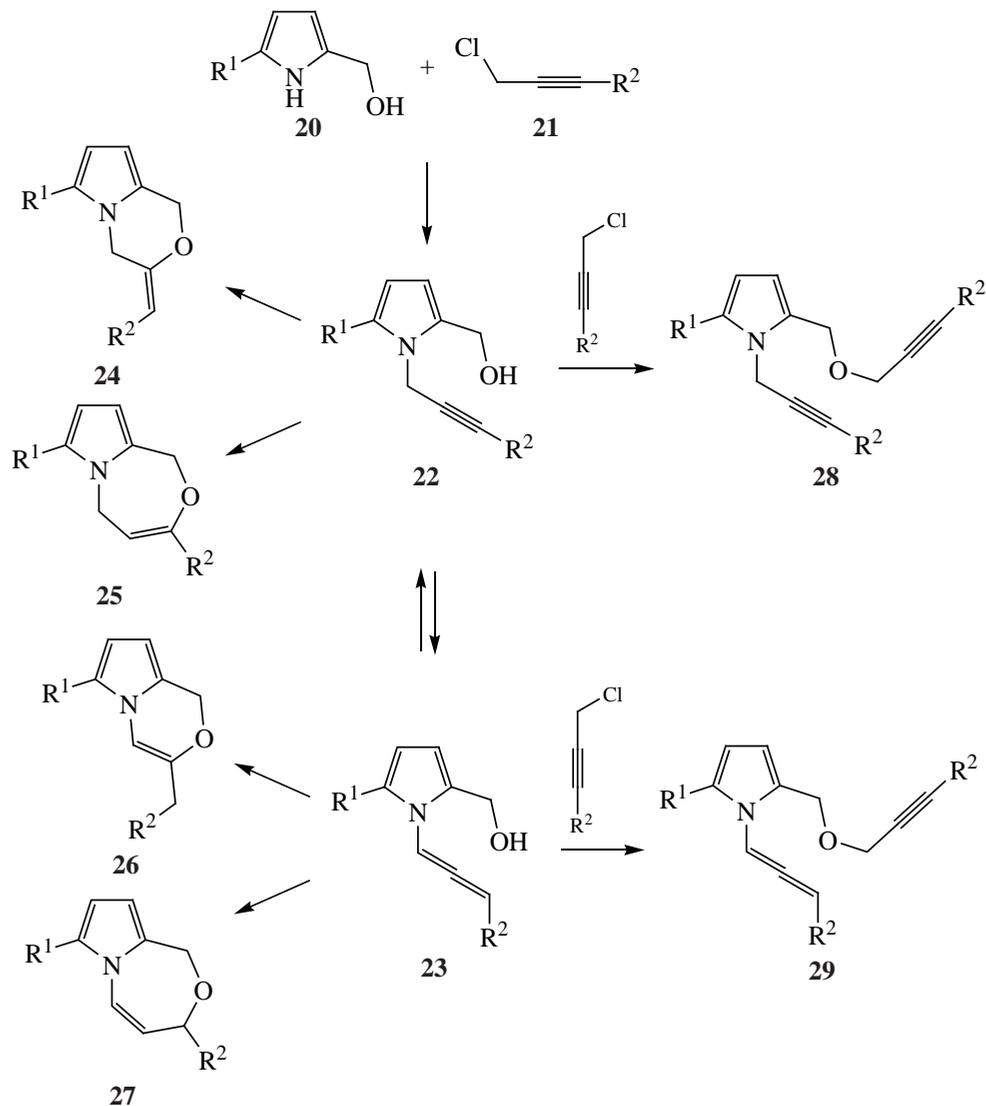
превращаться как в *N*-гекс-2-ен-5-ин-2-ил-анилин **17**, так и в *N*-гекс-2,4,5-триен-2-ил-анилин **18**. На заключительной стадии циклизации, наоборот, кинетически более благоприятным ($\Delta\Delta G^\ddagger = 9.4$ ккал/моль) по сравнению с пропаргильным (**17**→**19**) оказывается алленильный путь (**18**→**19**) образования *N*-фенил-2,5-диметилпиррола **19** с регенерацией суперосновного комплекса KOH·DMSO.

Весь путь каскадной самосборки *N*-фенил-2,5-диметилпиррола в случае KOH/DMSO имеет два близких лимитирующих барьера: винилирование анилина (**1**+**11**→**12**, $\Delta G^\ddagger = 22.6$ ккал/моль) и этинилирование промежуточного пропаргил-амина (**14**+**1**→**16**, $\Delta G^\ddagger = 22.8$ ккал/моль). Рассчитанные маршруты образования *N*-фенил-2,5-диметилпиррола показывают способность ацетилена реагировать в рамках одной сборки как электрофил и как нуклеофил, а также объясняют отсутствие промежуточных продуктов в каскадной сборке.

2.3. ОБРАЗОВАНИЕ ПИРРОЛО[2,1-*c*][1,4]-ОКСАЗИНОВ

Перспективным направлением органического синтеза в области создания аннелированных к пирролу гетероциклов является введение в структуру 1*H*-пирролов алленильной группы в положение 1 и альдегидной в положение 2. Восстановлением 1*H*-пиррол-2-илкарбальдегида был получен 1*H*-пиррол-2-илметанол **20**, обладающий сразу двумя потенциальными нуклеофильными центрами: атом кислорода спиртовой группы и атом азота пиррольного цикла. Его взаимодействие с пропаргилхлоридом **21** может приводить к широкому многообразию реакций и продуктов за счет введения пропаргильной группы в структуру пиррола (схема 2, **20**+**21**→**22**). Пропаргильная группа в условиях суперосновных систем может легко изомеризоваться в алленильную (**22**→**23**). Затем каждая из этих форм может участвовать в циклизации за счет присоединения *O*-нуклеофила к терминальному (**22**→**25**, **23**→**27**) атому углерода с формированием семичленного оксазепанового цикла или к интернальному (**22**→**24**, **23**→**26**) с образованием шестичленного оксазинового цикла. Кроме того, изучена возможность образования дизамещенных продуктов (**22**→**28**, **23**→**29**).

Схема 2. Изученные взаимодействия 1*H*-пиррол-2-илметанола и пропаргилхлорида с различными заместителями в пиррольном цикле и при C≡C связи: а) R¹ = H, R² = H; б) R¹ = Ph, R² = H; в) R¹ = H, R² = Me



Совместное теоретическое (ANION_{GAS}, CBS-Q//B3) и экспериментальное исследование позволило ответить на вопрос о наиболее вероятных путях химических превращений **20a** и **21a** [47]. Показано, что в суперосновной среде на первой стадии образуется исключительно *N*-анион, а депротонирование спиртовой группы не осуществляется. Это объясняется большей кислотностью 1*H*-пиррола в DMSO по сравнению с метанолом. Нуклеофильное замещение хлора пирролид-ионом с формированием *N*-пропаргил-1*H*-пиррол-2-илметанола **22a** оказывается скоростью-определяющей стадией реакции ($\Delta G^\ddagger = 21.5$ ккал/моль). Анализ дальнейших превращений показал, что

наиболее вероятна изомеризация пропаргильной группы в алленильную ($\Delta G^\ddagger = 11.0$ ккал/моль) с последующей развилкой. *N*-алленил-1*H*-пиррол-2-илметанол **23a** может как циклизоваться с образованием 3-Ме-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазина **26a** ($\Delta G^\ddagger = 13.2$ ккал/моль), так и атаковать вторую молекулу пропаргилхлорида с образованием дизамещенного продукта **29a** ($\Delta G^\ddagger = 12.0$ ккал/моль). Близкие активационные барьеры обеспечивают вероятность образования в реакционной смеси сразу нескольких продуктов. Экспериментально коллегами из ИРХ СО РАН показано, что реакция управляется, и можно с высокой селективностью получить каждый из трёх продуктов: **23a**, **26a**, **29a**.

В рамках дальнейшего комплексного исследования данной реакции изучено влияние заместителей на энергетические характеристики отдельных стадий [48]. Введение фенильного заместителя в пятое положение пиррольного цикла (**20b**) на 1.3 ккал/моль снижает активационный барьер циклизации ($\Delta G^\ddagger = 11.7$ ккал/моль) в целевой пирролооксазин **26b**, повышая при этом на 1.0 ккал/моль барьер конкурирующего процесса образования дизамещенного продукта **29b** ($\Delta G^\ddagger = 13.0$ ккал/моль). Эксперимент подтвердил, что использование арилзамещенных пирролов приводит к селективному образованию **26**.

Метильная группа при тройной связи пропаргилхлорида (**21c**) приводит не только к повышению активационных барьеров ключевых стадий реакции на 2-5 ккал/моль, но и к практически полной потере селективности за счёт выравнивания активационных барьеров образования из алленовой формы **23c** оксазинового **26c** и оксазепанового **27c** циклов. Стоит отметить, что в литературе нами не было найдено примеров образования пирролооксазинов из структур с алкильным заместителем при кратной связи [49, 50]. Мы показали, что получение таких структур указанным выше способом малоперспективно из-за падения селективности реакции.

3. РЕАКЦИИ КЕТОНОВ С АЦЕТИЛЕНАМИ

3.1. СБОРКИ 7-МЕТИЛЕН-6,8-ДИОКСАБИЦИКЛО[3.2.1]ОКТАНОВ И ЦИКЛОПЕНТЕНОЛОВ

Сборка 7-метилден-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов осуществляется в результате катализируемого основанием KOH/DMSO взаимодействия двух молекул ацетилена и двух молекул кетона (схема 3) [6].

Нами было проведено квантовохимическое моделирование механизма этой реакции в рамках мо-

дели ANION_{GAS} на примере систем ацетофенон/ацетилен (**a**) [17, 51] и циклогексанон/ацетилен (**b**) [52]. В первой системе диоксабицикло[3.2.1]октаны образуются диастереоселективно (в структуре продукта может присутствовать до пяти асимметрических центров), а во второй диастереоселективность нарушается – образуется смесь (обычно трех) изомеров диоксабицикло[3.2.1]октанов (тетрациклических фронталинов) с преобладанием одного. Сборка диоксабицикло[3.2.1]октанов имеет каскадный характер и запускается реакцией C-винилирования кетонов ацетиленом **1** (присоединением карбанионов кетонов **30** к ацетилену) с образованием β,γ-ненасыщенных кетонов **31**, которые далее под действием гидроксид-иона без активационного барьера претерпевают 1,3-прототропную перегруппировку в α,β-ненасыщенные кетоны **33**, через диенолят-ионы **32** (схема 4). Эта стадия является самой высокобарьерной и приводит к существенному понижению свободной энергии (для системы **a** $\Delta G^\ddagger = 22.5$ ккал/моль, $\Delta G = -24.6$ ккал/моль, для системы **b** $\Delta G^\ddagger = 18.7$ ккал/моль, $\Delta G = -29.1$ ккал/моль).

На последующих стадиях (рис. 3): присоединение второго карбаниона кетона **30** по β-атому углерода **33** с образованием 1,5-дикетона **34** (реакция Михаэля), присоединение этинид-иона **35** по карбонильной группе дикетона **34** с образованием аниона полукетала **36** (реакция этинилирования), внутримолекулярное O-винилирование в анионе **36** с образованием целевого диоксабицикло[3.2.1]октана **37** – возникают оптически активные центры. При этом диастереомерный состав диоксабицикло[3.2.1]октанов, образованных из алкиларилкетонных и ацетилена определяется на завершающей стадии внутримолекулярного O-винилирования (TS_{36a→37a}), а экспериментально наблюдаемая диастереоселективность обеспе-

Схема 3. Образование 7-метилден-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов из ацетилена и кетонов

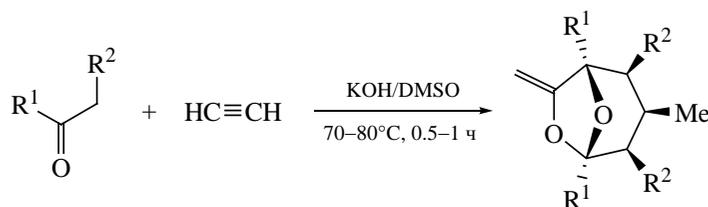
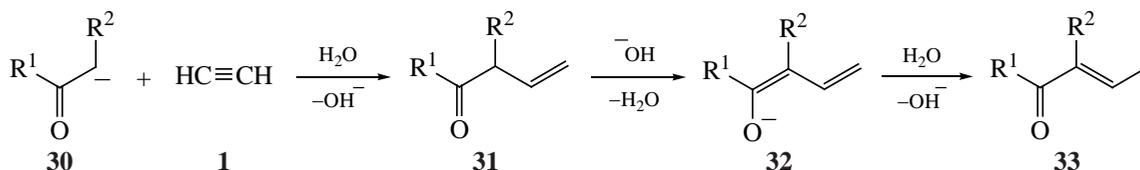


Схема 4. Реакция *S*-винилирования кетонов ацетиленом с образованием α,β -ненасыщенных кетонов


чивается за счет существенных различий в величинах активационных барьеров этой стадии для различных диастереомеров.

В случае сборки тетрациклических фронталинов диастереомерный состав определяется уже на стадии этинилирования промежуточного 1,5-дикетона **34b** ($TS_{34b \rightarrow 36b}$). Причем наблюдаемое нарушение диастереоселективности сборки происходит из-за сопоставимых активационных барьеров и скоростей этой реакции для разных диастереомеров (рис. 3).

Наряду с диоксабицикло[3.2.1]октанами в реакции метиларилкетонс с ацетиленами могут диастереоселективно образовываться циклопентенолы (схема 5) [6].

Ключевыми интермедиатами этой каскадной сборки являются 1,5-дикетоны **34**, присоединение этинид-иона **35** по карбонильной группе которых приводит к структурному изомеру аниона полукетала **36** – δ -ацетиленовому енолят-иону **38** (рис. 4). В енолят-ионе **38** осуществляется внутримолекулярное *S*-винилирование с образованием метилиденциклопентанола, который после 1,3-прототропной перегруппировки превращается в циклопентенол **39**.

В рамках модели $ANION_{GAS}$ мы показали [17, 51], что δ -ацетиленовый енолят-ион **38a** термодинамически выгоднее аниона полукетала **36a** и относительно легко образуется из *O*-центрированного аниона третичного ацетиленового спирта (предшественника **36a**). Соотношение диоксабицикло[3.2.1]октанов и циклопентенолов в смеси продуктов каскадной сборки алкиларилкетонс с ацетиленом определяется различиями в активационных барьерах последних стадий их сборки – реакций внутримолекулярного *O*- ($TS_{36a \rightarrow 37a}$) и *S*-винилирования ($TS_{38a \rightarrow 39a}$), соответственно (рис. 4). При $R = Ph$ (система **a**) барьеры активации этих стадий сборки составляют $\Delta G^\ddagger = 15.9$ ккал/моль и $\Delta G^\ddagger = 18.2$ ккал/моль, т.е. кинети-

чески выгоднее оказывается сборка диоксабициклооктанов, и это согласуется с его 86% выходом. Для $R = Thiophenyl$ [система тиенилметилкетон/ацетилен (**c**)] соотношение барьеров становится противоположным: 19.1 и 17.8 ккал/моль, и, соответственно, экспериментальные выходы диоксабициклооктана и циклопентенола меняются и составляют 34 и 55%.

Показано, что диастереоселективность сборки циклопентенолов обеспечивается на завершающей стадии внутримолекулярного *S*-винилирования за счет различий ($\Delta \Delta G^\ddagger = 1.6$ ккал/моль) в величинах активационных барьеров образования различных диастереомеров.

3.2. СБОРКА ЗАМЕЩЕННЫХ ФУРАНОВ

Кетоны с объемными заместителями при карбонильной группе R^1 или при α -атоме углерода R^2 в реакции с ацетиленом превращаются по другому пути, с образованием замещенных фуранов (схема б) [6].

Точка ветвления здесь возникает в результате конкуренции этинид-аниона **35** и карбаниона кето-

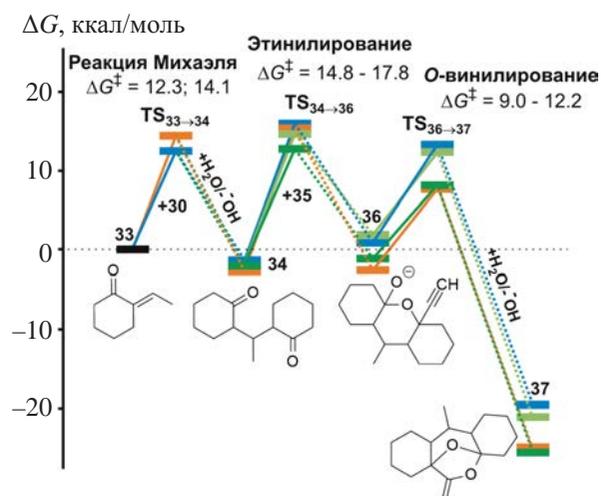
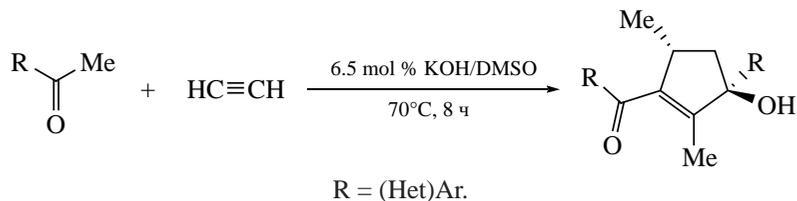


Рис. 3. Реакционный профиль образования четырех (из восьми возможных) диастереомеров тетрациклических фронталинов для системы циклогексанон/ацетилен (**b**)

Схема 5. Образование циклопентенолов из ацетилена и кетонов



на **30** в реакции присоединения к активированной C=C связи α,β -ненасыщенного кетона **33** (реакция Михаэля). Присоединение этинид-аниона **35** приводит к образованию β -ацетиленового енолят-иона **40**, в котором далее осуществляется внутримолекулярное *O*-винилирование с образованием метилиденового карбаниона дигидрофурана **41** и, в результате прототропных перегруппировок, целевого замещенного фурана **42** (схема 7).

Результаты сравнительного изучения термодинамических характеристик сборок диоксацикло[3.2.1]октанов, циклопентенолов и фуранов показали, что термодинамически наиболее выгодным является сборка замещенных фуранов ($\Delta G = -29.7 \div -34.6$ ккал/моль). При этом для кетонов с объемными заместителями $R^1 = \text{Mes}$, $R^2 = \text{H}$ или $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Vn}$ образование диоксацикло[3.2.1]октанов вообще не выгодно термодинамически ($\Delta G = 10.0$ ккал/моль и $\Delta G = 2.0$ ккал/моль) [53]. Помимо термодинамических факторов, ключевую роль играет соотношение активационных барьеров в реакции Михаэля. Для случая, когда $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$ (**a**), активационный барьер при-

соединения карбаниона кетона на 1.7 ккал/моль ниже, чем при присоединении этинид-иона, и реакция Михаэля дает промежуточный 1,5-дикетон **34**. Напротив, когда $R^1 = \text{Mes}$, $R^2 = \text{H}$ (**d**), присоединение этинид-иона связано с меньшим на 3.1 ккал/моль барьером, чем присоединение карбаниона кетона [17, 53]. Было показано, что предпочтительность присоединения карбанионов кетонов или этинид-ионов к двойной C=C связи ненасыщенного кетона может быть предсказана на основании комбинированных индексов реакционной способности. Для реакций с карбанионами кетонов это произведение индекса локальной электрофильности ω^+ субстрата и мультифильности $\Delta\omega_k$ карбаниона кетона, а для реакций с этинидами – произведение заряда β атома на глобальную электрофильность субстрата $[q(\beta) \times \omega]$ и на индекс мультифильности $\Delta\omega_k$ этинид-иона [53].

На примере мезитилметилкетона в рамках модели ANION_{GAS} был изучен весь механизм сборки фуранов [17, 53]. Наиболее высокобарьерной стадией является внутримолекулярное *O*-винилирование в **40d** с образованием дигидрофурана **41d**, при этом величина барьера хорошо согласуется с более жесткими условиями сборки фуранов (90°C) по сравнению со сборками диоксацикло[3.2.1]октанов и циклопентенолов.

3.3. СБОРКА Δ^2 -ИЗОКСАЗОЛИНОВ

Синтетические возможности, связанные с начальным образованием ненасыщенных кетонов, могут быть расширены при введении в реакцию еще одного нуклеофила. Механизм реакции кетонов с арилацетиленами и гидросиламином в присутствии *t*-BuOK/DMSO с последующей обработкой реакционной смеси H₂O и KOH с получением Δ^2 -изоксазолинов (схема 8) исследован на примере сборки (4*R*,5*S*)-5-бензил-4-этил-3-метил-4,5-дигидроизоксазола из пентан-2-она, фенилацетилена и NH₂OH [54].

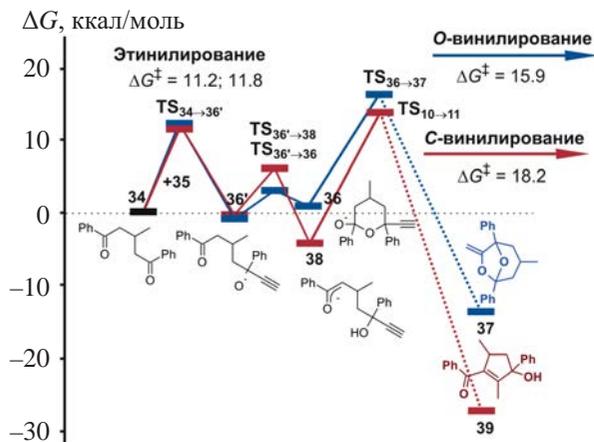


Рис. 4. Реакционный профиль образования *R,R,S*-диастереомера диоксацикло[3.2.1]октана и *S,S*-диастереомера циклопентенола для системы ацетофенон/ацетилен (**a**)

Схема 6. Образование фуранов из ацетилена и кетонов

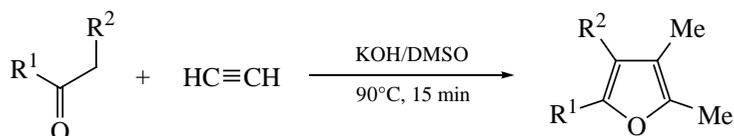
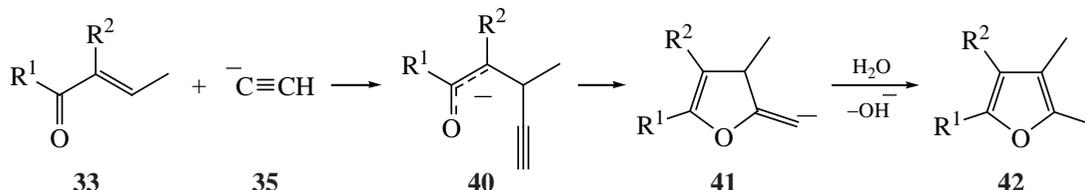


Схема 7. Схема образования фуранов из α,β -ненасыщенных кетонов и ацетилена



Оценены энергии активации последовательных стадий образования карбаниона кетона и его нуклеофильного присоединения к тройной связи (винилирование); присоединения гидросиламина к карбонильной группе и последующей дегидратации образованного карбиноламина (оксимирование); *E/Z*-изомеризации оксимной группы под действием основания; предполагаемой прототропной перегруппировки β,γ -ненасыщенного оксима в α,β -ненасыщенную структуру и, наконец, внутримолекулярного нуклеофильного присоединения к двойной связи с образованием пятичленного гетероцикла.

На стадии винилирования пентан-2-она фенилацетиленом могут образовываться как C^1 -, так и C^3 -карбанионы. В газовой фазе отрыв протона от C^3 -положения пентанона-2 термодинамически предпочтительнее на 0.9 ккал/моль, а в растворе

диметилсульфоксида, наоборот, депротонирование метильной группы с образованием C^1 -карбаниона более выгодно на 0.7 ккал/моль. В то же время присоединение карбаниона C^3 к фенилацетилену связано с более низким активационным барьером ($\Delta G^\ddagger = 14.3$ ккал/моль), что определяет наблюдаемое [55] осуществление реакции винилирования исключительно по атому углерода C^3 пентанона-2 с образованием (4*E*)-3-этил-5-фенилпент-4-ен-2-она.

Стадия оксимирования (схема 9) – присоединение гидросиламина к (4*E*)-3-этил-5-фенилпент-4-ен-2-ону осуществляется через восьмичленное переходное состояние с участием молекул воды и *tert*-бутанола ($\Delta G^\ddagger = 18.8$ ккал/моль).

Наиболее предпочтительным является участие воды в качестве донора протонов и *tert*-бутано-

Схема 8. Образование Δ^2 -изоксазолинов из арилацетиленов, кетонов и гидросиламина

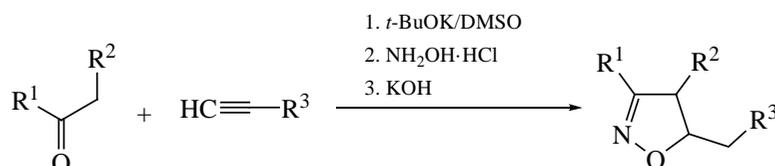


Схема 9. Оксимирование через восьмичленное переходное состояние

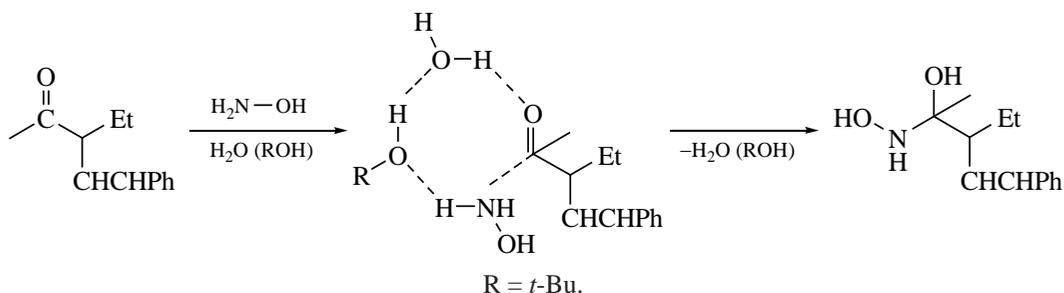
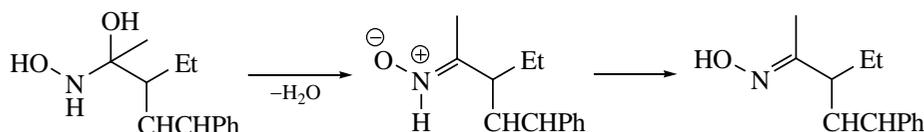


Схема 10. Дегидратация карбиноламина



ла в качестве акцептора. Участие молекул воды и *трет*-бутанола также понижает активационный барьер последующей дегидратации образующегося карбиноламина до $\Delta G^\ddagger = 18.4$ ккал/моль. Примечательно, что эта дегидратация осуществляется через образование промежуточного нитрона, который далее изомеризуется в (2*E*,4*E*)-3-этил-*N*-гидрокси-5-фенилпент-4-ен-2-имин с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 6.0$ ккал/моль (схема 10).

Различие энергий активации образования (2*E*,4*E*)- и (2*Z*,4*E*)-изомеров β,γ -ненасыщенного оксима обуславливает наблюдаемое в эксперименте [55] образование исключительно (2*E*,4*E*)-изомеров из диалкилкетонов.

Легкость отрыва протона от C^3 -положения (2*E*,4*E*)-3-этил-*N*-гидрокси-5-фенилпент-4-ен-2-имина позволяет превратить его в (2*Z*,4*E*)-изомер (схема 11).

Предполагавшаяся изначально [55] прототропная перегруппировка β,γ -ненасыщенного оксима в α,β -ненасыщенный (2*Z*,3*Z*)-3-этил-*N*-гидрокси-5-фенилпент-3-ен-2-имин термодинамически невыгодна, а циклизация соответствующего *O*-аниона связана с высоким активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 27.9$ ккал/моль. Напротив, замыкание β,γ -ненасыщенного оксимат-иона (схема 12) происходит легко ($\Delta G^\ddagger = 16.3$ ккал/моль).

Последующее протонирование промежуточного карбаниона завершает сборку 5-бензил-4-этил-3-метил-4,5-дигидро-1,2-оксазола.

4. РЕАКЦИИ ИМИНОВ С АЦЕТИЛЕНАМИ

4.1. ОБРАЗОВАНИЕ ИМИДАЗОПИРИДИНОВЫХ СИСТЕМ

Новые возможности для построения азотсодержащих гетероциклических систем предоставляет недавно открытая аза-реакция Фаворского. Так, при вовлечении 2-пиридил(гет)арилиминов в реакцию этинилирования с (гет)арилацетиленами было неожиданно обнаружено образование имидазопиридиновых структур (схема 13) [13].

В рамках NBO (B3LYP/6-31+G*) анализа мы показали, что в анионе пропаргиламина **45**, образующемся при этинилировании 2-пиридилфенилимина **43** фенилэтинидом **44**, отрицательный заряд распределен между атомами азота аминного и пиридинового фрагментов (схема 14). Таким образом, формируется диазатриенильная система, в которой происходит внутримолекулярное *N*-винилирование с образованием имидазопиридинов. В рамках B2PLYPD/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* подхода в модели ANION_{GAS} мы оценили относительную термодинамическую устойчивость аниона пропаргиламина **45** и его алленильного изомера **46**, а также изучили весь механизм сборки имидазопиридинов [13].

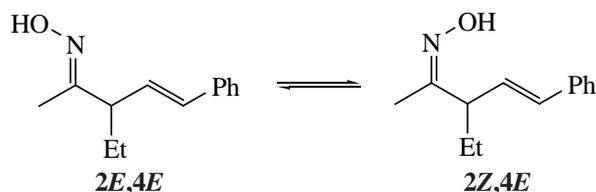
Схема 11. Изомеризация β,γ -ненасыщенного оксима

Схема 12. Циклизация оксимат-иона

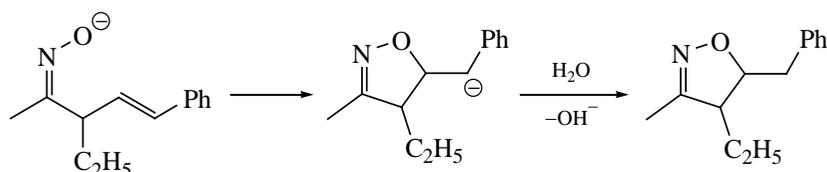


Схема 13. Образование (*Z*)-стильбен/имидазопиридиновых ансамблей и бензилимидазопиридинов из (гет)арилацетиленов и 2-пиридил(гет)арилиминов

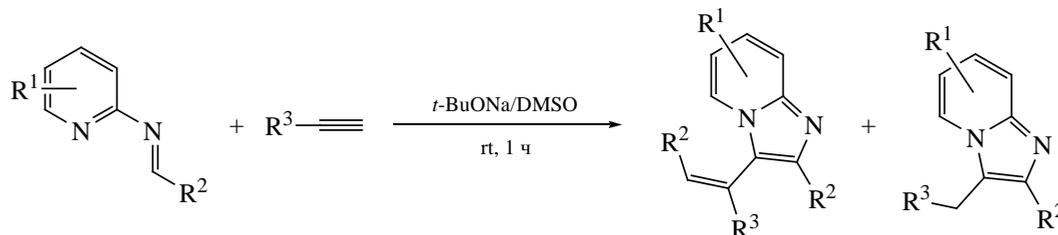
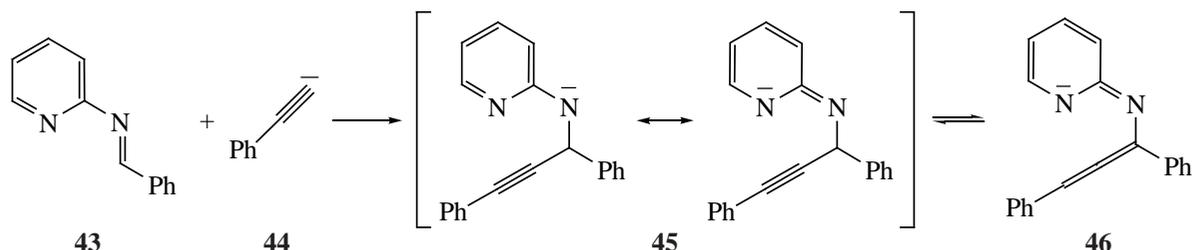


Схема 14. Аза-реакция Фаворского между 2-пиридилфенилимином **43** и фенилэтинином **44** с образованием диазатриенильных анионов пропаргил- (**45**) и аллениламина (**46**)



Алленильная форма **46** оказалась на $\Delta\Delta G = 8.8$ ккал/моль выгоднее, чем пропаргильная форма **45**, при этом барьер внутримолекулярного присоединения по пиридиновому атому азота в **46** с образованием аниона бензилимидазопиридина **47** составляет лишь $\Delta G^\ddagger = 4.6$ ккал/моль. На следующей стадии возникает конкуренция между протонированием аниона **47** *tert*-бутанолом с образованием бензилимидазопиридина **48** и присоединением **47** к ещё одной молекуле имина **43** с образованием через промежуточные анионные аддукты **49** и **50** (*Z*)-стильбен/имидазопиридинового ансамбля **51**. На этом этапе определяется конечный состав продуктов и их соотношение. Результаты нашего исследования показали, что присоединение имина **43** кинетически и термодинамически более предпочтительно (рис. 5). Это согласуется с экспериментальными данными о преобладании в продуктах реакции стильбена **51** над бензилимидазопиридином **48** при эквимольном соотношении исходных имина и ацетилена, причем при недостатке имина **43** удастся увеличить выходы бензилимидазопиридинов.

Показано, что на пути образования стильбена **51** возникает высокобарьерная стадия $\Delta G^\ddagger = 15.8$ ккал/моль, которая связана с изомеризацией **49** в **50** с участием *t*-BuOH. При увеличении числа переносчиков протонов этот высокобарьерный перенос протона происходит быстрее, что объясняет

наблюдаемый в эксперименте сдвиг соотношения продуктов в сторону стильбена **51** при добавлении MeOH или *t*-BuOH.

4.2. ОБРАЗОВАНИЕ ПИРРОЛИНОВ

N-бензилимины в реакциях с ацетиленами не проявляют ожидаемых электрофильных свойств и не вступают в реакцию этинилирования, поскольку кислотность этих соединений в диметилсульфоксиде на несколько порядков выше кислотности ацетилена и фенилацетилена [56, 57]. В присутствии супероснований они депротонируются с образованием высоко реакционноспособных азааллильных анионов. При взаимодействии их с ацетиленом образуются 2-азабутадиены [10, 57].

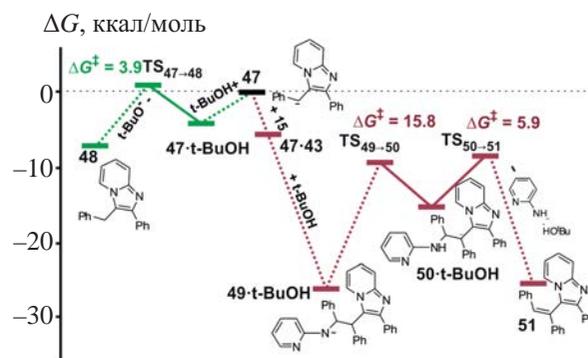
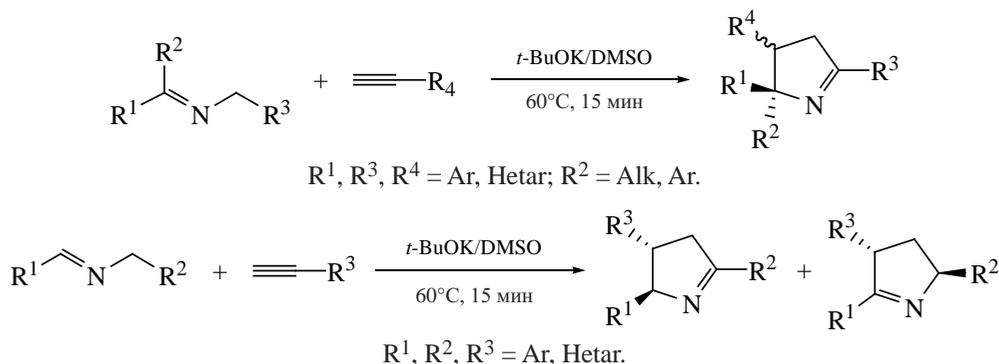


Рис. 5. Реакционный профиль конкурирующих реакций протонирования аниона бензилимидазопиридина и его присоединения к молекуле имина с образованием бензилимидазопиридина и (*Z*)-стильбен/имидазопиридинового ансамбля

Схема 15. Образование пирролинов из арилацетиленов и *N*-бензилиминов

Добавление же к таким азааллильным анионам арилацетиленов приводит к образованию смеси пирролинов (схема 15) [11, 12].

Мы провели квантовохимическое моделирование механизма сборки пирролинов в рамках моделей ANION_{GAS} и PENTA_{GAS} из *N*-бензил-1-фенилметанимина **52** и фенилацетилена **53** [58]. Было показано, что кинетически более предпочтительным является не стадийный, а согласованный механизм циклоприсоединения. При этом для осуществления согласованного циклоприсоединения необходима стабилизация азааллильного аниона в переходном состоянии водородной связью молекулы *t*-BuOH или растворителя DMSO. При спуске из переходного состояния происходит не только [3+2]-циклоприсоединение, но и протонирование *tert*-бутанолом формирующегося *N*-аниона, что в конечном итоге приводит к 3-пирролину **54**. Ряд последующих прототропных перегруппировок

приводит к целевым пирролинам **55** и **56** (рис. 6) с преобладанием **55** за счет большей термодинамической устойчивости.

Мягкие условия сборки 1-пирролинов (60°C, 15 мин) обеспечивает невысокий активационный барьер циклоприсоединения $\Delta G^\ddagger = 11.6$ ккал/моль, достигаемый за счет формирования сольватных комплексов, в которых азааллильный анион более открыт для атаки молекулой фенилацетилена (рис. 7).

Вместе с тем было получено, что близкой энергией активации характеризуется реакция *C*-винилирования альдимины **52**, которая приводит к аниону 2-аза-1,4-пентадиена **57**. Теоретически и экспериментально было показано, что анион **57** является интермедиатом побочных процессов образования триарилпиридинов **58** через согласованное циклоприсоединение следующей молекулы фенилацетилена, а также 1,3-диарилпропан-1-онов **59** в результате гидролиза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, можно с уверенностью утверждать, что химия ацетилена в суперосновных средах предоставляет большую свободу химико-синтетику и дает обширный материал для ис-

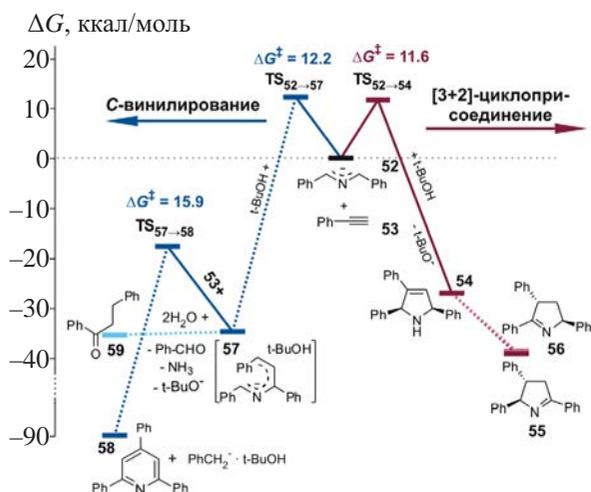


Рис. 6. Реакционный профиль образования 1-пирролинов и побочных продуктов

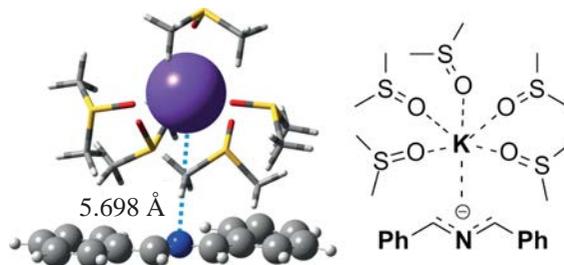


Рис. 7. Устройство комплекса азааллильного аниона

следования химику-теоретику. Резкий рост вычислительных мощностей в последние два десятилетия позволил в полной мере использовать дополнительные инструменты изучения механизмов химических реакций, предоставляемые квантовой химией.

В данном обзоре обобщены последние достижения в исследованиях механизмов сборок карбо- и гетероциклов на основе реакций ацетиленов в суперосновных средах. Нам удалось создать модели суперосновных центров для описания характерных для таких сред реакций: винилирования, этилирования, 1,3-прототропных перегруппировок, реакции Михаэля, и успешно применить их для изучения механизмов различного рода реакций, включающих ряд быстро протекающих элементарных стадий. Мы надеемся, что изложенные результаты будут способствовать лучшему пониманию особенностей этих интересных сложных превращений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы глубоко признательны академику Борису Александровичу Трофимову и его ученикам за интересные химические реакции, полезные дискуссии и плодотворное сотрудничество.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Обзор выполнен при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания № FZZE-2020-0025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Витковская Надежда Моисеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-082X>

Орел Владимир Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2834-6700>

Кобычев Владимир Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2936-1865>

Бобков Александр Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8901-3577>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alabugin I.V., Gold B. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7777–7784. doi 10.1021/jo401091w
2. Trotuş I.T., Zimmermann T., Schüth F. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 1761–1782. doi 10.1021/cr400357r
3. Voronin V.V., Ledovskaya M.S., Bogachenkov A.S., Rodygin K.S., Ananikov V.P. *Molecules.* **2018**, 23, 2442. doi 10.3390/molecules23102442
4. Trofimov B.A. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 1121–1162. doi 10.2174/1385272023373581
5. Trofimov B.A., Schmidt E.Y., Zorina N.V., Ivanova E.V., Ushakov I.A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6880–6886. doi 10.1021/jo301005p
6. Trofimov B.A., Schmidt E.Y. *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 1117–1130. doi 10.1021/acs.accounts.7b00618
7. Bidusenko I.A., Schmidt E.Y., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 4845–4849. doi 10.1002/ejoc.201800850
8. Schmidt E.Y., Bidusenko I.A., Protsuk N.I., Demyanov Y.V., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 5875–5881. doi 10.1002/ejoc.201900932
9. Schmidt E.Y., Bidusenko I.A., Protsuk N.I., Demyanov Y.V., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 3417–3425. doi 10.1021/acs.joc.9b03192
10. Bidusenko I.A., Schmidt E.Y., Protsuk N.I., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Afonin A.V., Trofimov B.A. *Org. Lett.* **2020**, 22, 2611–2614. doi 10.1021/acs.orglett.0c00564
11. Bidusenko I.A., Schmidt E.Y., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *Org. Lett.* **2021**, 23, 4121–4126. doi 10.1021/acs.orglett.1c01009
12. Bidusenko I.A., Yu. Schmidt E., Protsuk N.I., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Mendeleev Commun.* **2023**, 33, 24–26. doi 10.1016/j.mencom.2023.01.007
13. Bidusenko I.A., Schmidt E.Y., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Protsuk N.I., Orel V.B., Vitkovskaya N.M., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 12225–12239. doi 10.1021/acs.joc.2c01372
14. Трофимов Б.А., Гусарова Н.К. *Усп. хим.* **2007**, 76, 550–570. [Trofimov B.A., Gusarova N.K. *Russ. Chem. Rev.* **2007**, 76, 507–527.] doi 10.1070/RC2007v076n06ABEH003712
15. Exner J.H., Steiner E.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1782–1787. doi 10.1021/ja00813a022
16. Васильцов А.М., Трофимов Б.А., Амосова С.В. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1987**, 36, 1785–1791. [Vasil'tsov A.M., Trofimov B.A., Amosova S.V. *Bull. Acad.*

- Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1987**, *36*, 1653–1658.] doi 10.1007/BF00960125
17. Vitkovskaya N.M., Orel V.B., Kobychiev V.B., Bobkov A.S., Absalyamov D.Z., Trofimov B.A. *Int. J. Quantum Chem.* **2020**, *120*, 26158 (1–12). doi 10.1002/qua.26158
 18. Tomasi J., Mennucci B., Cancès E. *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* **1999**, *464*, 211–226. doi 10.1016/S0166-1280(98)00553-3
 19. Vitkovskaya N.M., Larionova E.Y., Kobychiev V.B., Kaempfer N.V., Trofimov B.A. *Int. J. Quantum Chem.* **2011**, *III*, 2519–2524. doi 10.1002/qua.22643
 20. Becke A.D. *Phys. Rev. A.* **1988**, *38*, 3098–3100. doi 10.1103/PhysRevA.38.3098
 21. Lee C., Yang W., Parr R.G. *Phys. Rev. B.* **1988**, *37*, 785–789. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
 22. Grimme S. *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 034108. doi 10.1063/1.2148954
 23. Schwabe T., Grimme S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 3397–3406. doi 10.1039/b704725h
 24. Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456–1465. doi 10.1002/jcc.21759
 25. Кобычев В.Б., Витковская Н.М., Клыба Н.С., Трофимов Б.А. *Изв. АН, Сер. хим.* **2002**, *51*, 713–720. [Kobychiev V.B., Vitkovskaya N.M., Klyba N.S., Trofimov B.A. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, *51*, 774–782.] doi 10.1023/A:1016068313892
 26. Woodcock H.L., Schaefer H.F., Schreiner P.R. *J. Phys. Chem. A.* **2002**, *106*, 11923–11931. doi 10.1021/jp0212895
 27. Navarro-Vázquez A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1441–1446. doi 10.3762/bjoc.11.156
 28. Wheeler S.E., Moran A., Pieniazek S.N., Houk K.N. *J. Phys. Chem. A.* **2009**, *113*, 10376–10384. doi 10.1021/jp9058565
 29. Wertz D.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5316–5322. doi 10.1021/ja00536a033
 30. Abraham M.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6742–6744. doi 10.1021/ja00412a036
 31. Cooper J., Ziegler T. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6614–6622. doi 10.1021/ic020294k
 32. Vitkovskaya N.M., Kobychiev V.B., Bobkov A.S., Orel V.B., Schmidt E.Y., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12467–12476. doi 10.1021/acs.joc.7b02263
 33. Kobychiev V.B. *J. Phys. Conf. Ser.* **2021**, *1847*, 012054. doi 10.1088/1742-6596/1847/1/012054
 34. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery Jr. J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. *Gaussian 09*, revision C.01 software. Gaussian Inc., **2010**.
 35. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J.A.J., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J. *Gaussian 16*, revision C.01 software. Gaussian Inc., **2019**.
 36. Schmidt M.W., Baldridge K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1347–1363. doi 10.1002/jcc.540141112
 37. Трофимов Б.А., Михалева А.И. *ХГС.* **1980**, 1299–1312. [Trofimov B.A., Mikhaleva A.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1980**, *16*, 979–991.] doi 10.1007/BF00496592
 38. Sączewski J., Fedorowicz J., Gdaniec M., Wiśniewska P., Sieniawska E., Drażba Z., Rzewnicka J., Balewski Ł. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9737–9743. doi 10.1021/acs.joc.7b01851
 39. Ларионова Е.Ю., Витковская Н.М., Кобычев В.Б., Скитневская А.Д., Шмидт Е.Ю., Трофимов Б.А.

- Докл. АН.* **2011**, 438, 765–767. [Larionova E.Y., Vitkovskaya N.M., Kobychiev V.B., Skitnevskaya A.D., Schmidt E.Y., Trofimov B.A. *Dokl. Chem.* **2011**, 438, 167–169.] doi 10.1134/S001250081106005X
40. Шагун В.А., Васильцов А.М., Иванов А.В., Михалева А.И., Трофимов Б.А. *ЖСХ.* **2013**, 54, 25–33. [Shagun V.A., Vasil'tsov A.M., Ivanov A. V., Mikhaleva A.I., Trofimov B.A. *J. Struct. Chem.* **2013**, 54, 17–25.] doi 10.1134/S0022476613010034
41. Shabalin D.A., Dvorko M.Y., Schmidt E.Y., Ushakov I.A., Protsuk N.I., Kobychiev V.B., Soshnikov D.Y., Trofimov A.B., Vitkovskaya N.M., Mikhaleva A.I., Trofimov B.A. *Tetrahedron.* **2015**, 71, 3273–3281. doi 10.1016/j.tet.2015.03.111
42. Kuzmin A.V., Shabalin D.A. *J. Phys. Org. Chem.* **2018**, 31, e3829. doi 10.1002/poc.3829
43. Bobkov A.S., Vitkovskaya N.M., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 6463–6470. doi 10.1021/acs.joc.0c00353
44. Васильцов А.М., Полубенцев Е.А., Михалева А.И., Трофимов Б.А. *Известия АН СССР. Сер. хим.* **1990**, 39, 864–867. [Vasil'tsov A.M., Polubentsev E.A., Mikhaleva A.I., Trofimov B.A. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1990**, 39, 773–776.] doi 10.1007/BF00960344
45. Schmidt E.Y., Semenova N.V., Ivanova E.V., Bidusenko I.A., Trofimov B.A. *Mendeleev Commun.* **2020**, 30, 109–111. doi 10.1016/j.mencom.2020.01.036
46. Vitkovskaya N.M., Orel V.B., Absalyamov D.Z., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 10617–10627. doi 10.1021/acs.joc.0c01185
47. Vitkovskaya N.M., Bobkov A.S., Kuznetsova S.V., Shcherbakova V.S., Ivanov A.V. *Chempluschem.* **2020**, 85, 88–100. doi 10.1002/cplu.201900407
48. Ivanov A.V., Bobkov A.S., Martynovskaya S.V., Budaev A.B., Vitkovskaya N.M. *Asian J. Org. Chem.* **2023**. doi 10.1002/ajoc.202300153
49. Vandavasi J.K., Hu W.-P., Senadi G.C., Boominathan S.S.K., Chen H.-Y., Wang J.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 6219–6226. doi 10.1002/ejoc.201402818
50. Abbiati G., Canevari V., Caimi S., Rossi E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7117–7120. doi 10.1016/j.tetlet.2005.08.102
51. Vitkovskaya N.M., Orel V.B., Kobychiev V.B., Schmidt E.Y., Trofimov B.A. *Int. J. Quantum Chem.* **2018**, 118, e25689 (1–10). doi 10.1002/qua.25689
52. Orel V.B., Manzhueva A.A. *Tetrahedron.* **2021**, 89, 132164. doi 10.1016/j.tet.2021.132164
53. Orel V.B., Vitkovskaya N.M. *J. Phys. Conf. Ser.* **2021**, 1847, 012056. doi 10.1088/1742-6596/1847/1/012056
54. Kobychiev V.B., Pradedova A.G., Trofimov B.A. *J. Mol. Struct.* **2021**, 1246, 131185. doi 10.1016/j.molstruc.2021.131185
55. Schmidt E.Y., Tatarinova I.V., Ivanova E. V, Zorina N.V., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Org. Lett.* **2013**, 15, 104–107. doi 10.1021/ol303132u
56. Bordwell F.G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456–463. doi 10.1021/ar00156a004
57. Прадедова А.Г., Кобычев В.Б. *ЖСХ.* **2023**, 64, 107402. [Pradedova A.G., Kobychiev V.B. *J. Struct. Chem.* **2023**, 64, 386–397.] doi 10.1134/S0022476623030058
58. Orel V.B., Zubarev A.A., Bidusenko I.A., Ushakov I.A., Vitkovskaya N.M. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 7058–7069. doi 10.1021/acs.joc.3c00333

Quantum Chemical Investigations of the Mechanisms of Carbo- and Heterocycles Assemblies Based on Acetylenes Reactions in Superbasic Media

N. M. Vitkovskaya*, V. B. Orel, V. B. Kobychyev, and A. S. Bobkov

Irkutsk State University, ul. Karla Marksa, 1, Irkutsk, 664003 Russia

**e-mail: vita@cc.isu.ru*

Received July 27, 2023; revised August 10, 2023; accepted August 11, 2023

The chemistry of acetylenes has received significant development in the context of the use of superbasic media in organic synthesis. The study of reaction mechanisms requires the use of a complex of chemical, physico-chemical, and theoretical methods. This review presents the results of recent quantum-chemical studies on mechanisms of assemblies based on the reactions of acetylene and its derivatives occurring in superbasic media and yielding in the formation of complex deeply functionalized molecular structures, which are being developed at the Irkutsk Institute of Chemistry named after A.E. Favorsky SB RAS.

Keywords: acetylenes, dimethyl sulfoxide, superbasic media, cascade assemblies, reaction mechanisms, quantum chemical calculations

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.31 + 547.35 ≈ 547.25 + 547.491.4 + 547.7 + 547.8

АЦЕТИЛЕНОВЫЕ И АЛЛЕНОВЫЕ КАРБАНИОНЫ В РЕАКЦИИ С ГЕТЕРОКУМУЛЕНАМИ: ПРОСТОЙ ПУТЬ К ФУНДАМЕНТАЛЬНЫМ ГЕТЕРОЦИКЛАМ¹

© 2023 г. Н. А. Недоля*

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: nina@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 18.08.2023 г.

После доработки 28.08.2023 г.

Принята к публикации 29.08.2023 г.

Кратко описан синтетический потенциал аддуктов ацетиленовых и алленовых карбанионов с изотиоцианатами и азатриеновых систем на их основе – прекурсоров фундаментальных аза- и тиагетероциклов – пирролов, 2,3-дигидропиридинов, пиридинов, хинолинов, 3*H*-азепинов, 4,5-дигидро-3*H*-азепинов, 2-азабицикло[3.2.0]гепт-2-енов, титанов, тиофенов, тиофен-2(5*H*)-иминов, 1,3-тиазолов, 4,5-дигидро-1,3-тиазолов и других гетероциклических структур с редкими и/или труднодоступными функциональными и фармакофорными заместителями.

Ключевые слова: ацетиленовые и алленовые карбанионы, изотиоцианаты, азатриеновые системы, сигматропные перегруппировки, металлирование, гетероциклизация

DOI: 10.31857/S051474922310004X, **EDN:** OMGETB

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. РЕАКЦИИ α -ЛИТИИРОВАННЫХ АЛЛЕНОВ С ИЗОТИОЦИАНАТАМИ: ВЫХОД К ТИОФЕНАМ, ПИРРОЛАМ, 2,3-ДИГИДРОПИРИДИНАМ И ХИНОЛИНАМ
2. ОСНОВНО-ИНДУЦИРУЕМАЯ СТРУКТУРНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ СОПРЯЖЁННЫХ 2-АЗА-1,3,5-ТРИЕНОВ: ВЫХОД К 3*H*-АЗЕПИНАМ, 4,5-ДИГИДРО-3*H*-АЗЕПИНАМ, 1,3-ТИАЗОЛАМ И 4,5-ДИГИДРО-1,3-ТИАЗОЛАМ
3. РЕАКЦИИ γ -ЛИТИИРОВАННЫХ АЛЛЕНОВ С ИЗОТИОЦИАНАТАМИ: ВЫХОД К ТИОФЕНАМ, ТИОФЕН-2(5*H*)-ИМИНАМ, ПИРРОЛАМ, 2,3-ДИГИДРОПИРИДИНАМ, ХИНОЛИНАМ И 2-АЗАБИЦИКЛО[3.2.0]ГЕПТ-2-ЕНАМ
4. РЕАКЦИИ ЛИТИИРОВАННЫХ АЛКИНОВ С ИЗОТИОЦИАНАТАМИ: ВЫХОД К ПОЛИФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫМ АЗА- И ТИАГЕТЕРОЦИКЛАМ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

¹ Статья посвящается академику РАН Б.А. Трофимову в связи с его 85-летием.

ВВЕДЕНИЕ

Ацетиленовые и алленовые карбанионы, давно занимающие прочные позиции среди уникальных и наиболее перспективных синтонов и строительных блоков для тонкого органического синтеза [1–9], в последние годы всё шире применяются в качестве нового стратегического средства для создания C–C, C–N, C–O и C–S связей в направленном гетероциклическом синтезе, включая синтез фундаментальных азот-, кислород- и серосодержащих гетероциклов – пирролов, тиофенов, фуранов, пиридинов, хинолинов, азепинов, азетидинов, пирролинов, пиримидинов, пиридазинов, оксазолов, оксазинов, имидазолов, тиетанов, оксепанов и других гетероциклических структур [10–25]. Однако среди различных электрофилов (преимущественно, алкилгалогенидов, альдегидов, кетонов, оксиранов, реже – нитрилов, нитронов, иминов, имидов, азиридинов и таких гетерокумуленов, как $O=C=O$, $S=C=S$, $PhN=C=O$, $PhN=S=O$), вовлекаемых в реакции с полиненасыщенными карбанионами, органические изотиоцианаты ($RN=C=S$), до совместных исследований Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и Утрехтского университета (Утрехт, Нидерланды) [12–20], практически не фигурировали [25]. В то же время реакции изотиоцианатов с ацетиленовыми и алленовыми карбанионами открывают простой и высокоэффективный путь к гетерополиеновым системам, включая 1-аза-1,3,4-триены ($C=C=C-C=N$) и 2-аза-1,3,5-триены ($C=C-C=C-N=C$), от которых, вполне естественно, можно ожидать высокой реакционной способности, и прежде всего, в реакциях гетероциклизации. И как показали дальнейшие исследования, эти прогнозы и ожидания с лихвой оправдались.

Систематическое изучение реакционной пары «металлоацетилен или металлодиен – гетерокумулен» (начиная с 1995 г.) привело к разработке концептуально новой общей стратегии синтеза фундаментальных азот- и серосодержащих гетероциклических структур {пирролов, 2,3-дигидропиридинов, пиридинов, хинолинов, 3*H*-азепинов, 4,5-дигидро-3*H*-азепинов, 2-азабицикло[3.2.0]гепт-2-енов, 1,3-тиазолов, 4,5-дигидро-1,3-тиазолов, тиетанов, тиофенов, тиофен-2(5*H*)-иминов} [12–20], а также карбоциклов (например, циклобутенов)

[26, 27] из одних и тех же прекурсоров – аддуктов изотиоцианатов с ацетиленовыми или алленовыми карбанионами. Направление реакции контролируется как строением и природой исходных реагентов (изотиоцианатов, алленов, ацетиленов, алкилирующих агентов), так и условиями реакции (растворителем, природой депротонирующего основания, катализатором, последовательностью операций, температурой и другими параметрами процесса). Фактически представленные в данном обзоре реакции являются классическим примером структурно дивергентных реакций, интерес к которым, особенно в последнее время, заметно повысился, о чём свидетельствует появление целого ряда статей и актуальных обзоров [28–30]. Уникальность этих реакций заключается в том, что они позволяют осуществлять контролируемый синтез разнообразных соединений из одних и тех же стартовых соединений, часто в одну препаративную стадию.

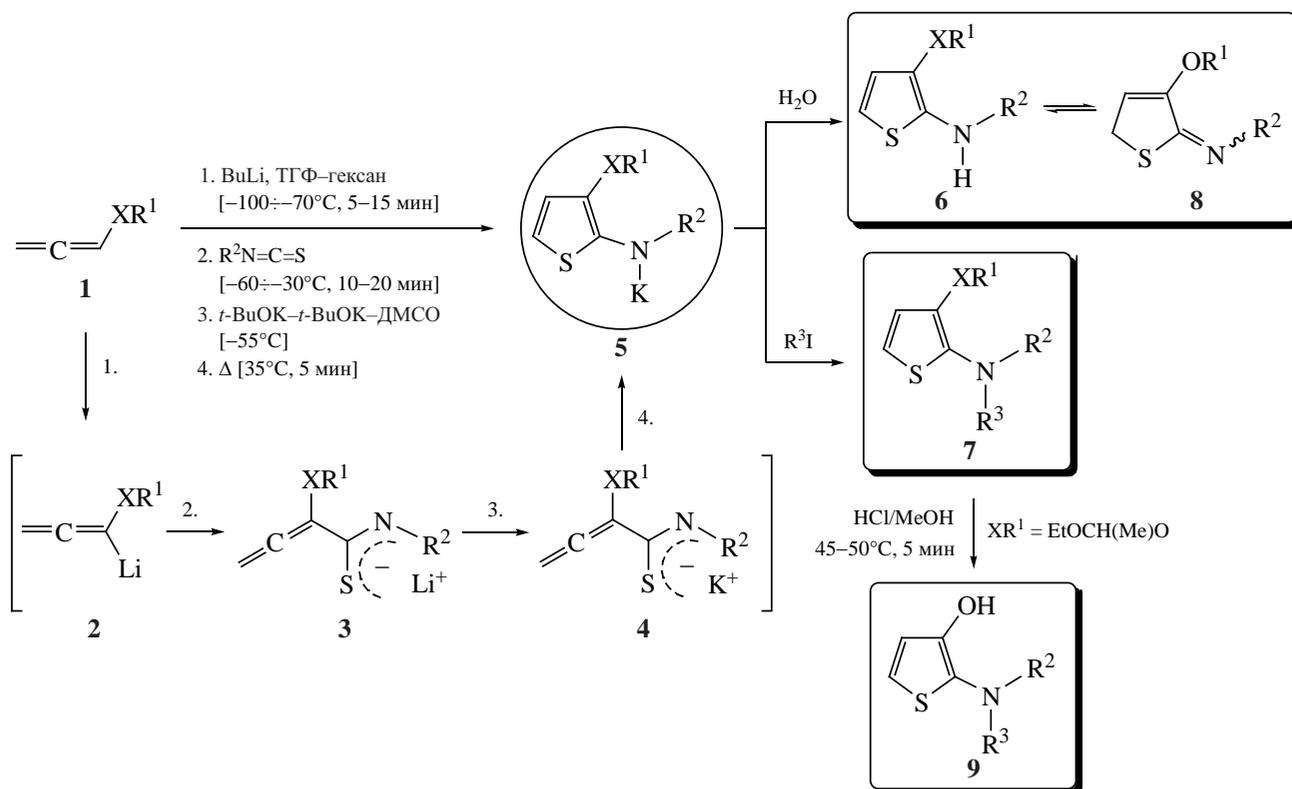
Целью данного обзора является обобщение литературных данных, касающихся синтеза и структурных трансформаций азатриеновых систем, легко получаемых из алленовых или ацетиленовых карбанионов и изотиоцианатов, в важнейшие аза- и тиагетероциклы, как правило, в одну препаративную стадию. Поскольку объём полученных результатов весьма значителен (более 200 публикаций), то здесь будут кратко описаны лишь наиболее значимые из них.

1. РЕАКЦИИ α -ЛИТИИРОВАННЫХ АЛЛЕНОВ С ИЗОТИОЦИАНАТАМИ: ВЫХОД К ТИОФЕНАМ, ПИРРОЛАМ, 2,3-ДИГИДРОПИРИДИНАМ И ХИНОЛИНАМ

Труднодоступные аминокпроизводные тиофена получены в одну препаративную стадию при взаимодействии литиированных алкокси- и 1-(алкилсульфанил)алленов **1** с изотиоцианатами (схема 1) [25, 31–33].

Депротонирование алленов **1** бутиллитием в смешанном растворителе ТГФ–гексан протекает легко и быстро при $-100 \div -70^\circ\text{C}$ и приводит исключительно к α -литиированным интермедиатам **2** [1, 4]. Последние количественно присоединяются к изотиоцианатам при низкой температуре и с высокой скоростью, давая алленилимидотиоаты

Схема 1



R¹ = Alk, EtOCH(Me); R² = Alk, *цикло*-Alk, Ar; R³ = Alk; X = O, S.

Выход тиофенов: **6–8**, до 100%; **9**, 95%.

лития **3** [12, 15, 16]. Дальнейший маршрут реакции зависит от последовательности операций и природы электрофила. После замены катиона лития катионом калия (добавлением раствора *t*-BuOK в *t*-BuOH–ДМСО) и мягкого непродолжительного нагревания интермедиат **4** циклизуется исключительно как *S*-центрированный анион с образованием тиениламида калия **5**, протонирование или алкилирование которого приводит к 3-алкокси- (X = O) или 3-(алкилсульфанил)- (X = S) тиофен-2-аминам **6** и **7** соответственно (схема 1) [31–33].

Впервые получены доказательства реализации постулируемой амина–имино таутомерии в ряду *N*-монозамещённых аминотиофенов. Методом ЯМР-спектроскопии установлено, что 2-(*N*-метиламино)-3-метокситиофен (**6**: X = O, R² = Me) в CCl₄ и 2-(*N*-фениламино)-3-метокситиофен (**6**: X = O, R² = Ph) в CDCl₃ существуют в таутомерном равновесии с иминотиофенами **8** – 2-(*N*-метилимино)- и 2-(*N*-фенилимино)-3-

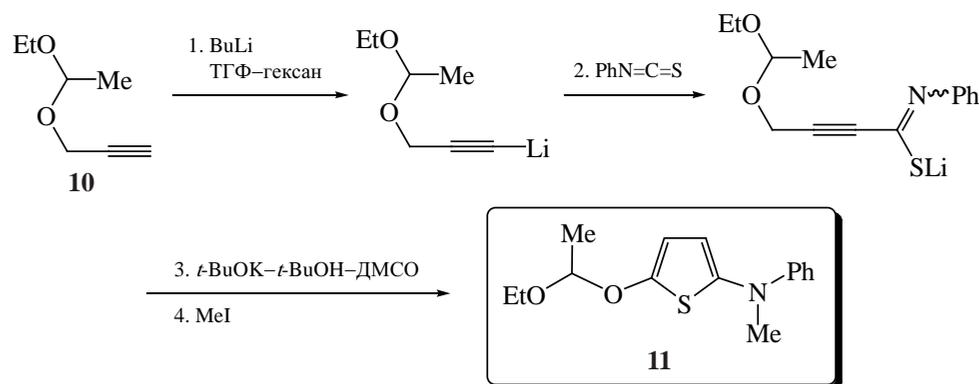
метокси-2,5-дигидротиофеном соответственно. В то же время 3-(метилсульфанил)замещённые тиофен-2-амины (**6**: X = S, R² = Me, Ph) и в CCl₄, и в CDCl₃ существуют исключительно в амина-форме [31, 32].

Катализируемый HCl метанолиз 3-(1-этоксиэтокси)тиофен-2-амин (**7**: R¹X = EtOCH(Me)O, R² = Ph, R³ = Me) приводит к снятию ацетальной защиты и образованию 2-аминотиофен-3-ола **9** (выход 95%), существующего практически исключительно в гидроксиформе [33].

Использование в реакции с фенилизотиоцианатом вместо 1-лито-1-(1-этоксиэтокси)аллена [**2**: R¹X = EtOCH(Me)O] его литиированного прекурсора – 3-(1-этоксиэтокси)проп-1-ина (**10**) позволяет легко выйти к ранее неизвестному 5-(1-этоксиэтокси)тиофен-2-амину **11** (выход 87%), то есть перенаправить ацетальный заместитель из положения C³ в положение C⁵ (схема 2) [34].

При обработке тиофенамина **11** метанолом в присутствии HCl (с целью снятия ацетальной

Схема 2



защиты) вместо ожидаемого 5-аминотиофен-2-ола **12** или его кето-таутомера **13**, с выходом 76% получен первый представитель эфиров 4-амино-4-тиоксобутановой кислоты **14** (схема 3) [34]. При этом тиофены **12** и/или **13** в реакционной смеси не идентифицированы.

S-Алкилирование аддуктов литированных алленов и изотиоцианатов и последующие трансформации образующихся алленилимидотиоатов (1-аза-1,3,4-триенов) ведут преимущественно (но не исключительно) к азотсодержащим гетероциклам [12–20].

Так, реакция 1-литио-1-алкоксиалленов с алифатическими изотиоцианатами открывает простой путь к гетерозамещённым пирролам и 2,3-дигидропиридинам – 1-алкил(циклоалкил)-2-(алкилсульфанил)-3-алкокси-1*H*-пирролам **15** и 6-(алкилсульфанил)-5-алкокси-2,3-дигидропиридинам **16** – с высокими выходами, в одну препаративную стадию (схема 4) [12, 35–41].

Доказано, что пяти- и шестичленные азагетероциклы образуются в результате конкурентных реакций прямой внутримолекулярной [1,5]-циклизации 1-аза-1,3,4-триенов **17** (существующих в виде смеси *син*-(*Z*) и *анти*-(*E*)-изомеров относительно двойной связи углерод–азот [42]) в пирролы **15** и [1,5]-сигма-тропной перегруппировки в сопряжённые 2-аза-1,3,5-триены **18** с последующим замыканием в дигидропиридиновый цикл (через бл-электроциклизацию). Обнаружена сильная зависимость соотношения гетероциклов от строения изотиоцианата. Из алкил- (за исключением метил- и метоксиметил-) и циклоалкил- (за исключением циклопропил-) изотиоцианатов по схеме 4 получены смеси пирролов **15** и 2,3-дигидропиридинов **16** в соотношении ~30–10:70–90. Основным продуктом циклизации *N*-метилзамещённых 1-аза-1,3,4-триенов **17** (схема 4: $R^2 = R^3 = H$) является пиррол **15** (до 70% в смеси с 2,3-дигидропиридином **16**) [37]. 1-Аза-1,3,4-триен **17**, полученный из 1-литио-1-метоксиаллена и циклопропилизоотиоцианата [схема 4: $R^1 = R^4 = Me$, $R^2, R^3 = (CH_2)_2$], не изомер-

Схема 3

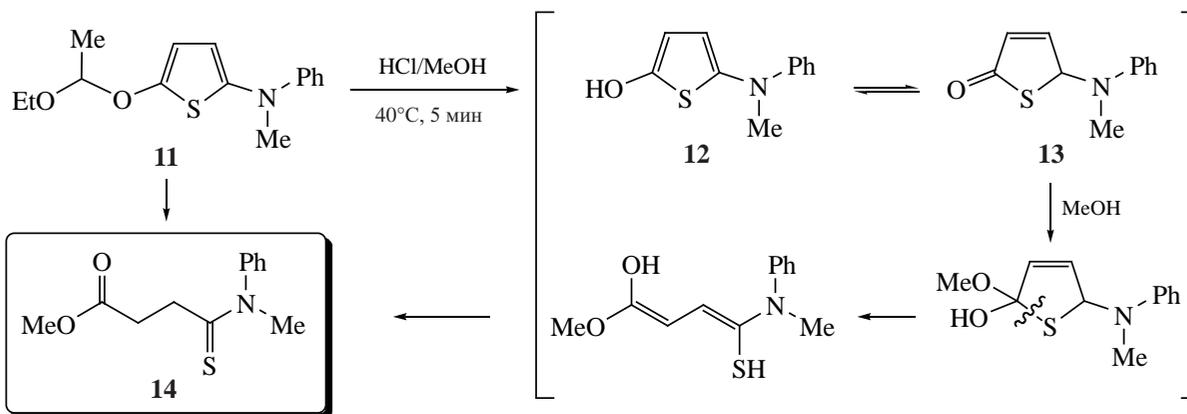
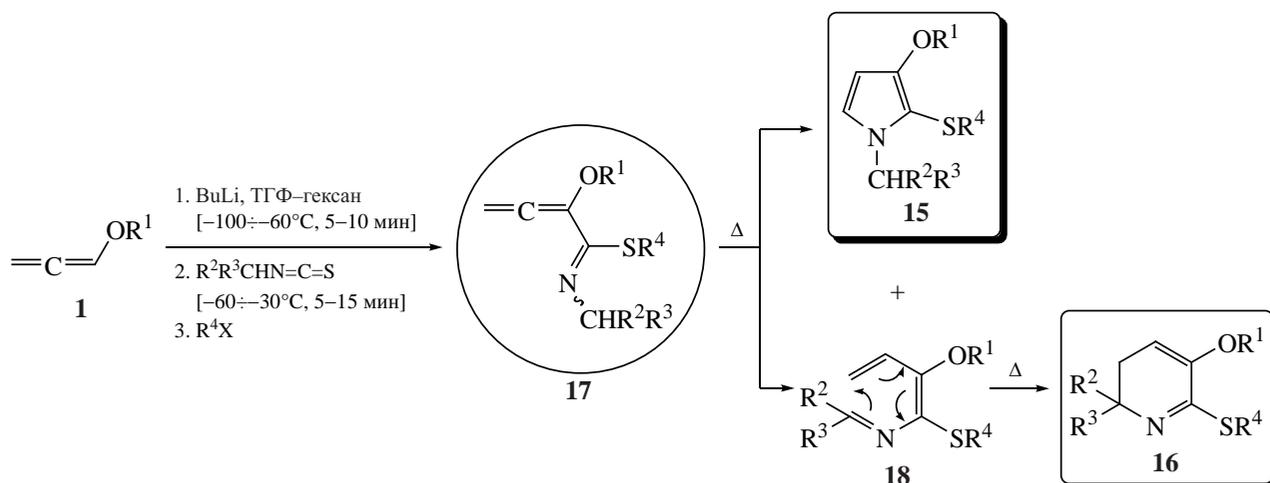


Схема 4



ризуется в соответствующий 2-аза-1,3,5-триен **18** даже при нагревании. В итоге образуется исключительно 2-(метилсульфанил)-3-метокси-1-циклопропил-1*H*-пиррол (**19**) (схема 5) [41].

И напротив, при использовании в реакции с 1-лито-1-алкоксиалленами метоксиметилизотиоцианата образующиеся после алкилирования

аддуктов 1-аза-1,3,4-триены **17** [схема 5: R¹ = Me, EtOCH(Me), R² = H, R³ = MeO] уже в условиях реакции {при необычно низкой для [1,5]-сигматропных перегруппировок температуре (-70÷0°C)} количественно изомеризуются в 2-аза-1,3,5-триены **20**, электроциклизация которых с высоким выходом приводит к 5-алкокси-6-(метилсульфа-

Схема 5

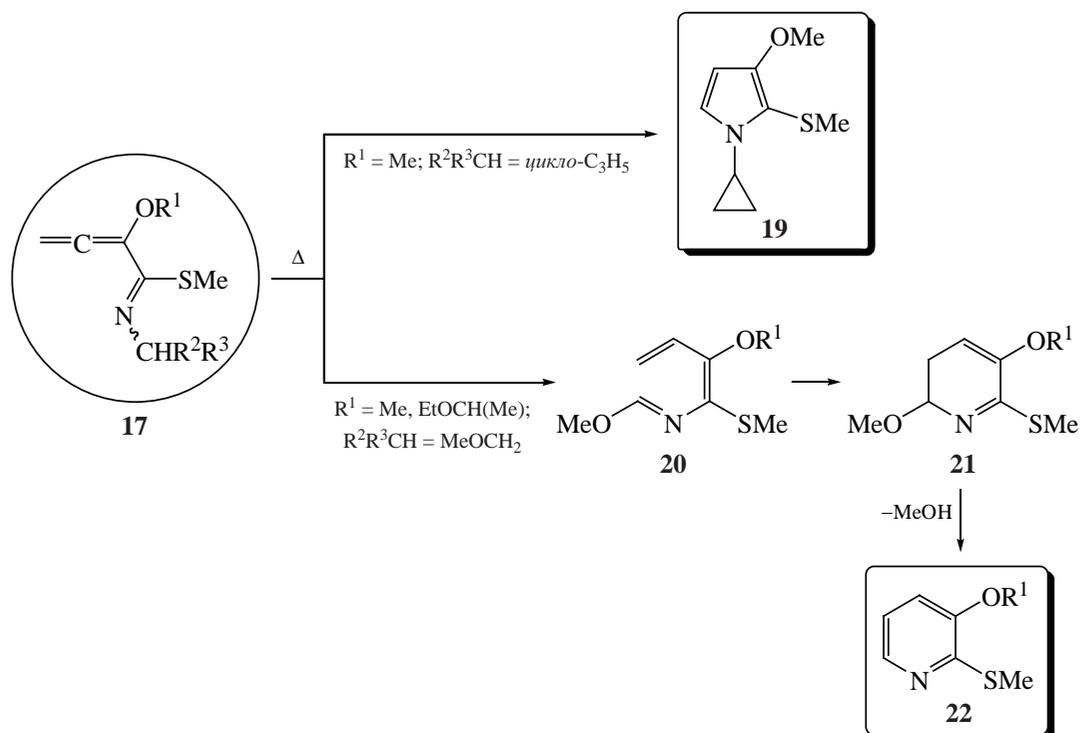
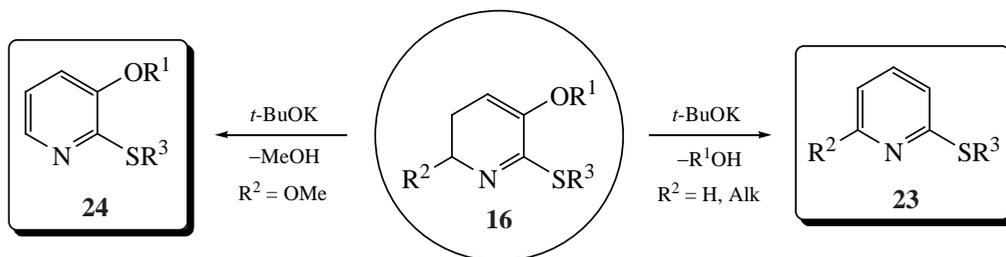


Схема 6



нил)-2-метокси-2,3-дигидропиридинам **21** [43–45]. Соответствующие пирролы среди продуктов реакции не идентифицированы. Более того, обнаружена исключительно лёгкая ароматизация 2,3-дигидропиридинов **21** с элиминированием метанола (схема 5), протекающая без катализатора даже при пониженной температуре (при хранении образца в холодильнике). Количественное элиминирование метанола достигается нагреванием как чистых 2,3-дигидропиридинов **21** при 120–130°C в течение 1–4 часов, так и их растворов в диэтиловом эфире в присутствии конц. HCl (при кипении, 1.5 ч). В обоих случаях пиридины **22** выделены с высокими выходами (72–89%).

Под действием сверхоснования (*t*-BuOK–DMCO, ~ 20°C, 30 мин) 5-алкокси-2,3-дигидропиридины **16** подвергаются ароматизации путём элиминирования алканола (R¹OH, когда R² = Alk) или метанола (когда R² = MeO) в зависимости от природы заместителя в положении 2, давая пиридины **23** и **24** с высокими выходами (схема 6) [46–49].

Вовлечение в реакцию с 1-литио-1-метоксиалленом **2** ароматических изотиоцианатов привело к 1-аза-1,3,4-триенам **25**, при нагревании которых (120–130°C) ожидалось образование исключительно пирролов **26**, поскольку конкурентная изомеризация азатриенов **25** в 2-аза-1,3,5-триены (прекурсоры 2,3-дигидропиридинов) в данном случае не возможна. Однако неожиданно была получена смесь пирролов **26** и 4-метил-2-(метилсульфанил)-3-метоксихинолинов **27** (схема 7) [16, 50].

В то же время 1-аза-1,3,4-триен **25** (X = S, R = H), полученный из фенилизотиоцианата и литиированного 1-(метилсульфанил)аллена, после нагревания при температуре ~ 130°C даёт 4-метил-2,3-бис(метилсульфанил)хинолин **27** (R = H) с выходом 65% в качестве единственного гетероциклического продукта (схема 7) [50].

Вероятный маршрут структурной перестройки *N*-арил-1-аза-1,3,4-триенов **25** в хинолины

Схема 7

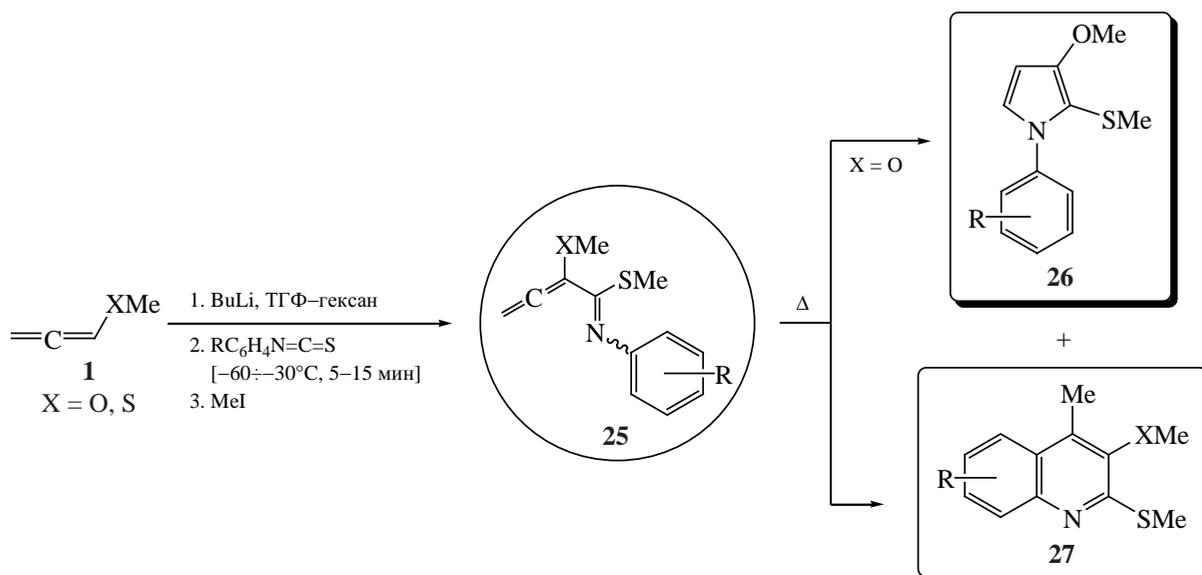
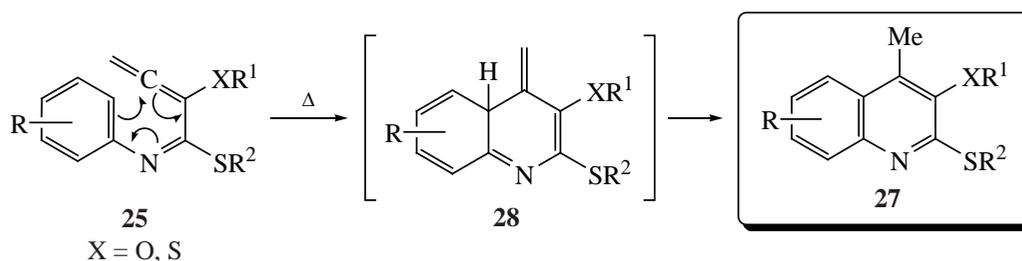


Схема 8



включает термически-индуцируемую 6π -электроциклизацию, но с участием не азатриенового (как при циклизации в пирролы и дигидропиридины), а азадиенового фрагмента молекулы и одной углерод–углеродной двойной связи фенильной группы, то есть, фактически, 3-аза-1,3,5-триена, и изомеризацию первоначально образующегося 4-метил-4,4а-дигидрохинолина **28** (через [1,3]-H сдвиг) в хинолиновое кольцо (схема 8) [12].

Следует отметить, что разделение смесей 3-алкоксизамещённых пирролов **15** и **26** с 2,3-дигидропиридинами **16** или хинолинами **27** (схемы 4 и 7) и выделение продуктов реакции в индивидуальном виде экспериментальных трудностей не представляет [12].

Добавление к алкоксизамещённым 1-аза-1,3,4-триенам (без их выделения из реакционной смеси) CuBr или CuI (специфических катализаторов циклизации 1-аза-1,3,4-триенов в пирролы) позволяет полностью подавить конкурентное образование 2,3-дигидропиридинов **16** (схема 4) и хинолинов **27** (схема 7). В этом случае 1-аза-1,3,4-триены, полученные как из алифатических, так и из ароматических изотиоцианатов, циклизуются ис-

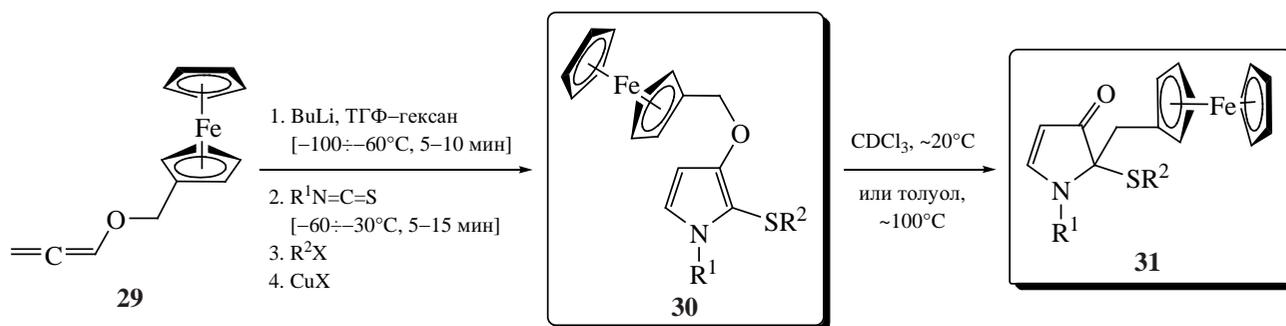
ключительно в пирролы **15** или **26** [12, 16, 51–54]. Процесс ведут в одну препаративную стадию.

В присутствии CuBr или CuI из литиированного 1-(ферроценилметокси)аллена **29** [55], изотиоцианатов и алкилирующих агентов получен представительный ряд 2-сульфанил-3-(ферроценилметокси)-1*H*-пирролов **30** (схема 9) [56].

Процесс осуществляется в одну или в две препаративные стадии в зависимости от природы алкилирующего агента. Синтезированные 3-(ферроценилметокси)-1*H*-пирролы **30** при хранении в растворе CDCl_3 при комнатной температуре или при нагревании в толуоле перегруппировываются в 2-(ферроценилметил)-1,2-дигидро-3*H*-пиррол-3-оны **31** (схема 9). Наиболее вероятно, трансформация пирролов **30** в 3*H*-пиррол-3-оны **31** является результатом формальной [1,3]-O-к-С-перегруппировки (соответственно кислотно- или термически-индуцируемой) [57].

К абсолютно неожиданному результату привело использование алкилбромацетатов в качестве алкилирующих агентов в реакции 1-лито-1-алкоксиалленов с изотиоцианатами (алифатически-

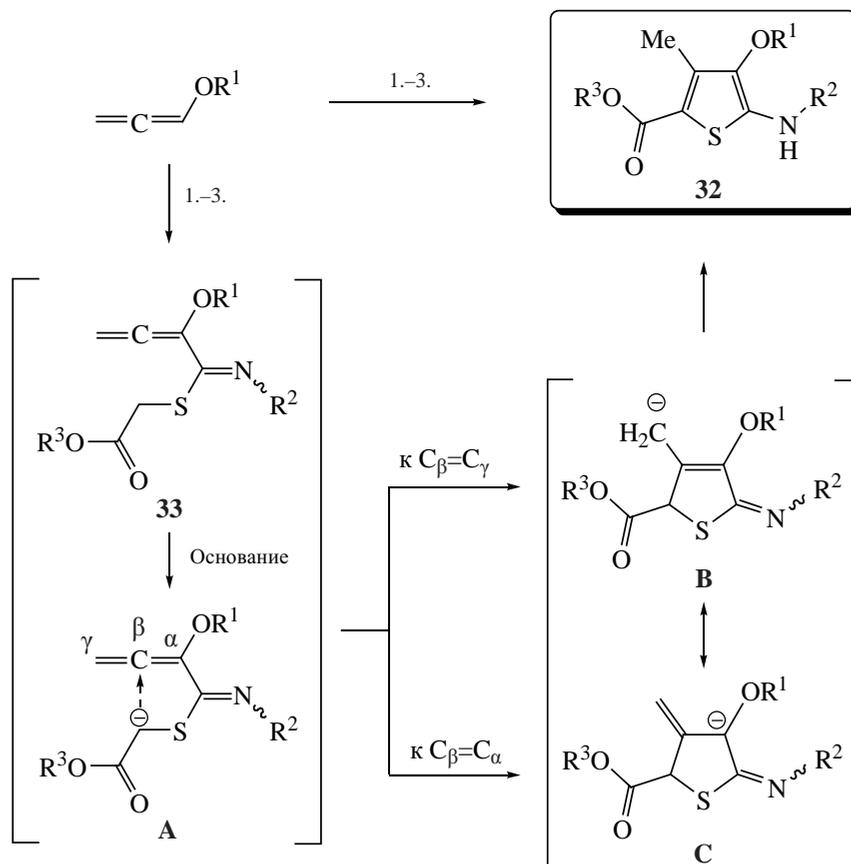
Схема 9



12 примеров,
до 67%

$\text{R}^1 = \text{Alk}, \text{CH}_2=\text{CHO}(\text{CH}_2)_2, \text{цикло-Alk}, \text{Ar}; \text{R}^2 = \text{Alk}, \text{Bn}, \text{HC}\equiv\text{CCH}_2, \text{R}^3\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2; \text{X} = \text{Br}, \text{I}.$

Схема 10



$R^1 = \text{Me, Et, Bu, EtOCH(Me), FcCH}_2$;

$R^2 = \text{Me, Et, } i\text{-Pr, Bu, } s\text{-Bu, } t\text{-Bu, CH}_2=\text{CHO(CH}_2)_2$,

цикло- C_5H_9 , цикло- C_6H_{11} , цикло- C_7H_{13} , Ph, 6-FPh, 2-CF₃Ph; $R^3 = \text{Alk}$.

Реагенты и условия: 1. BuLi, ТГФ–гексан, $-100 \div -40^\circ\text{C}$, 5–10 мин; 2. $R^2\text{N=C=S}$: $-90 \div -15^\circ\text{C}$, 10–20 мин;

3. $R^3\text{OC(O)CH}_2\text{Br}$: $-80 \div 15-20^\circ\text{C}$, 15 мин.

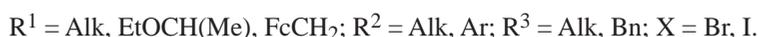
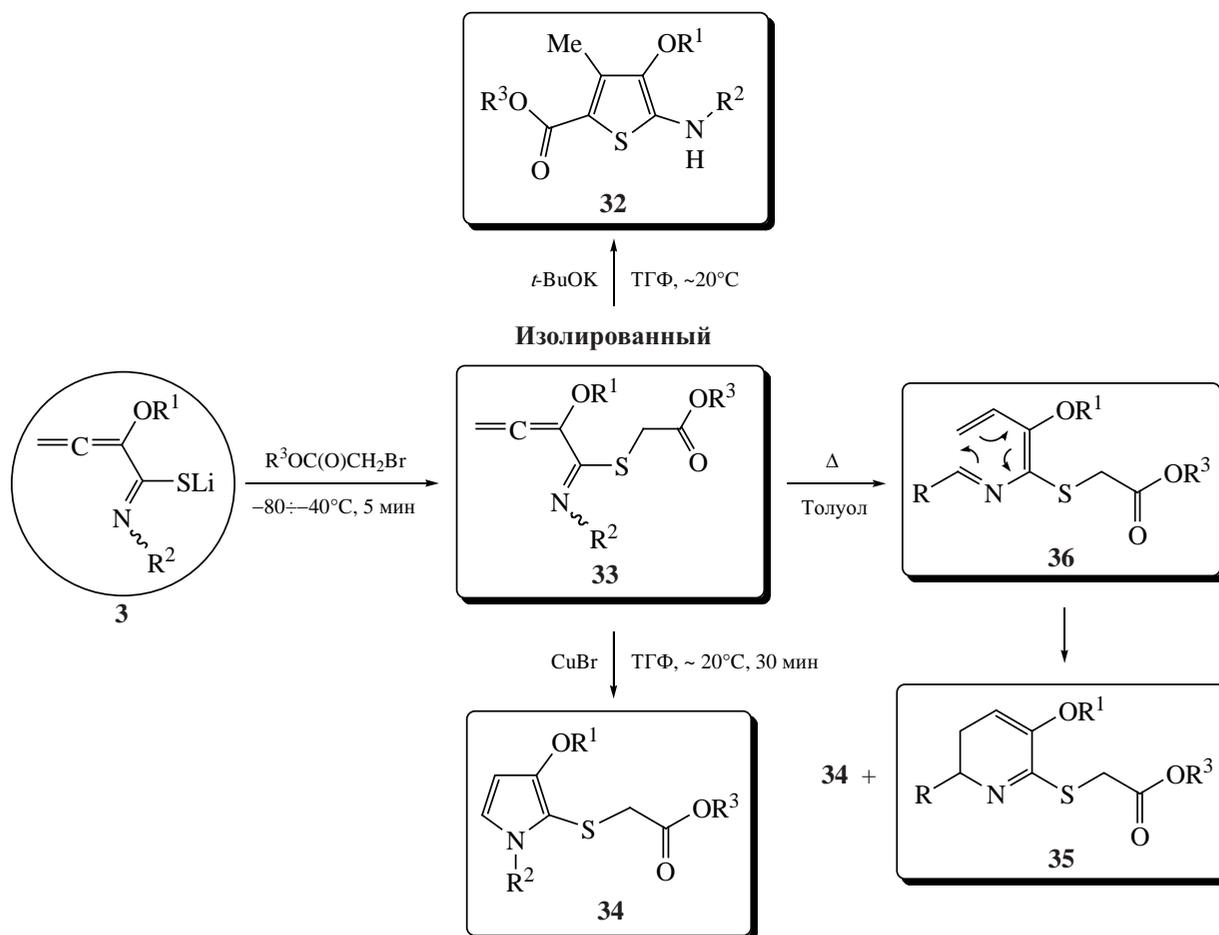
ми, циклоалифатическими и ароматическими). В этом случае вместо пирролов или их смесей с 2,3-дигидропиридинами или хинолинами с высоким выходом (до 92%) получены недоступные известными методами представители тетразамещённых тиофенов, а именно, алкил 4-алкокси-5-амино-3-метилтиофен-2-карбоксилаты **32**, в отличие от тиофен-2-аминов **6** (схема 1), существующие исключительно в амино-форме (схема 10) [58].

Маршрут реакции включает депротонирование генерируемого *in situ* 1-аза-1,3,4-триена **33** по *S*-метиленовому фрагменту, активированному сложноэфирной группой, и присоединение образующегося карбаниона **A** к интернальному атому углерода алленового фрагмента с образованием новой связи C–C. Следует отметить, что в вышеуказанных условиях 1-аза-1,3,4-триены **33** или их

гетероциклические азапроизводные не были идентифицированы в реакционной смеси даже в следовых количествах.

Как оказалось, представленную на схеме 10 реакцию 1-литиио-1-алкоксиалленов с изотиоцианатами и алкилбромацетатами, легко приводящую к тетразамещённым тиофенам **32**, можно перенаправить в сторону образования 1,2,3-замещённых пирролов **34**, если *S*-алкилирование бута-2,3-диенимидотиоатов лития **3** алкилбромацетатом проводить при температуре $-80 \div -40^\circ\text{C}$ в течение 5 мин (вместо 15 мин при $-80 \div 20^\circ\text{C}$, как при синтезе тиофенов **32**), что позволяет выделить образующиеся 1-аза-1,3,4-триены **33** в индивидуальном виде с выходом до 96% и предотвратить их циклизацию в тиофены **32** (схема 11) [59].

Схема 11



В присутствии CuBr 1-аза-1,3,4-триены **33**, синтезированные по схеме 11, количественно превращаются в пирролы **34**, а под действием $t\text{-BuOK}$ – исключительно в тиофены **32**. Кратковременное нагревание раствора 1-аза-1,3,4-триена **33** ($\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R} = \text{R}^3 = \text{Me}$) в толуоле до кипения (без катализатора) приводит к смеси пиррола **34** и 2,3-дигидропиридина **35** в соотношении $\sim 7:93$. При обработке смеси соединений **34** и **35** разбавленным раствором соляной кислоты (с целью выделения их в индивидуальном виде) неожиданно были получены 5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-он **37** и 2,3,6,7-тетрагидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин **38** (схема 12) [60].

Их образование является результатом гидратации 2,3-дигидропиридина **35** по связи $\text{C}=\text{N}$, сопровождающейся элиминированием молекулы метил-2-сульфанилацетата из аддукта **39**, и синхрон-

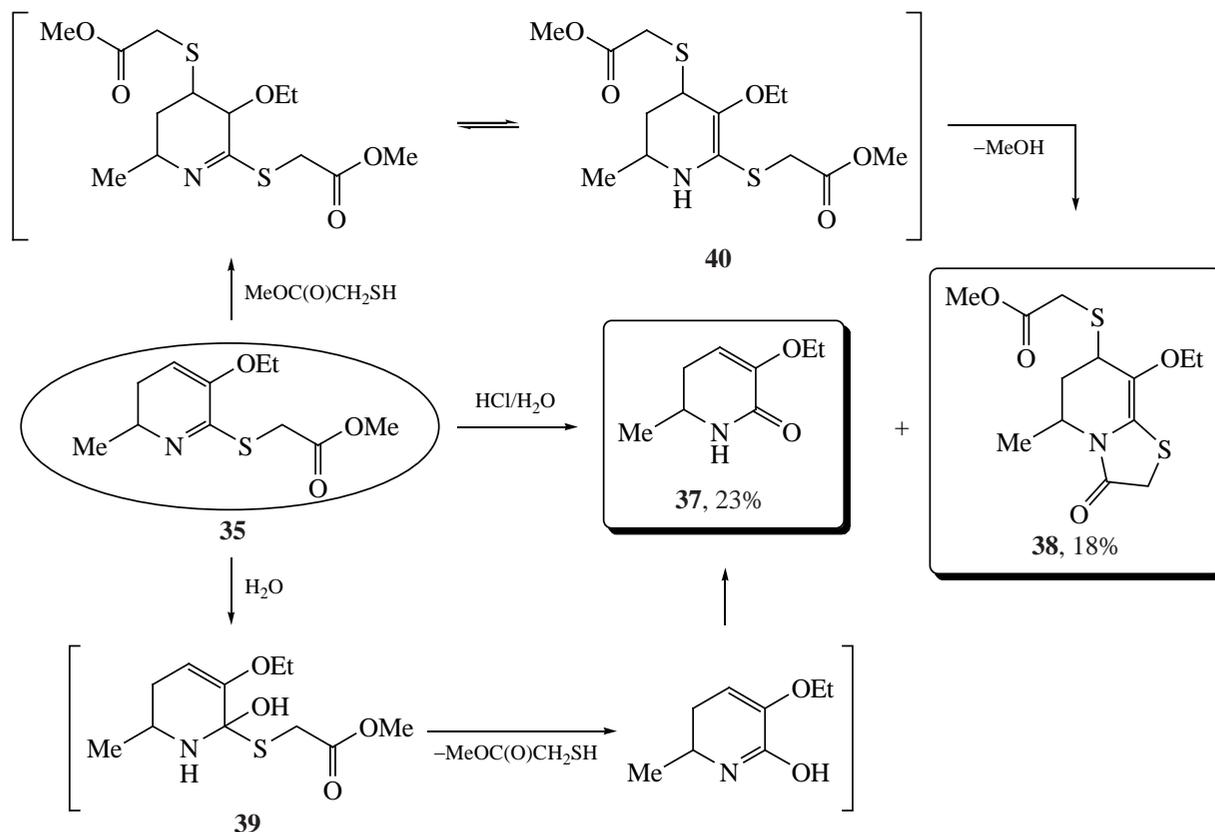
ными процессами присоединения метил-2-сульфанилацетата ко второй молекуле 2,3-дигидропиридина по связи $\text{C}^4=\text{C}^5$ и элиминирования молекулы метанола из интермедиата **40** с замыканием тиазольного цикла (схема 12).

Использование в представленной на схеме 10 реакции бромацетонитрила (вместо алкилбромацетатов) обеспечило простой выход к 4-алкокси-5-амино-3-метилтиофен-2-карбонитрилам **41** (схема 13) [61].

Аналогично, из литиированного 1-(1*H*-пиррол-1-ил)аллена (**42**), изотиоцианатов и алкилбромацетатов или бромацетонитрила получены высокофункционализированные пиррол-тиофеновые ансамбли **43** и **44** (схема 14) [62].

Попытка получить [(1,3-диоксолан-2-илметил)-сульфанил]замещенные 3-метокси-1*H*-пиррол **45**,

Схема 12

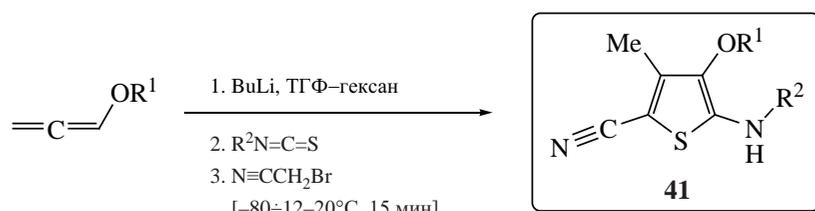


5-метокси-2,3-дигидропиридин **46** или тетразамещённый тиофен **47**, используя в качестве алкилирующего агента 2-(бромметил)-1,3-диоксолан в реакции 1-литио-1-метоксиаллена с метилизотиоцианатом, привела к совершенно неожиданному результату. И в присутствии CuBr (в условиях синтеза пирролов), и без него (при нагревании) был получен *N*-(1,3-диоксолан-2-илметил)-*N*-метил-3-метокситиофен-2-амин (**48**) с выходом 19 и 22% соответственно (схема 15) [63]. Варьирование ус-

ловий реакции не повлияло на её маршрут: во всех случаях единственным продуктом реакции был тиофен-2-амин **48**.

В отличие от представленной на схеме 11 реакции *S*-алкилирования аддуктов 1-литио-1-алкоксиалленов с изотиоцианатами (интермедиаты **3**) алкилбромацетатами, легко и быстро протекающего при низких температурах (-80 – -40°C , 5 мин), аналогичная реакция с 2-(бромметил)-1,3-диоксоланом не реализуется даже при нагревании.

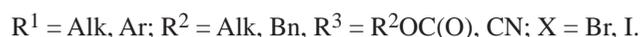
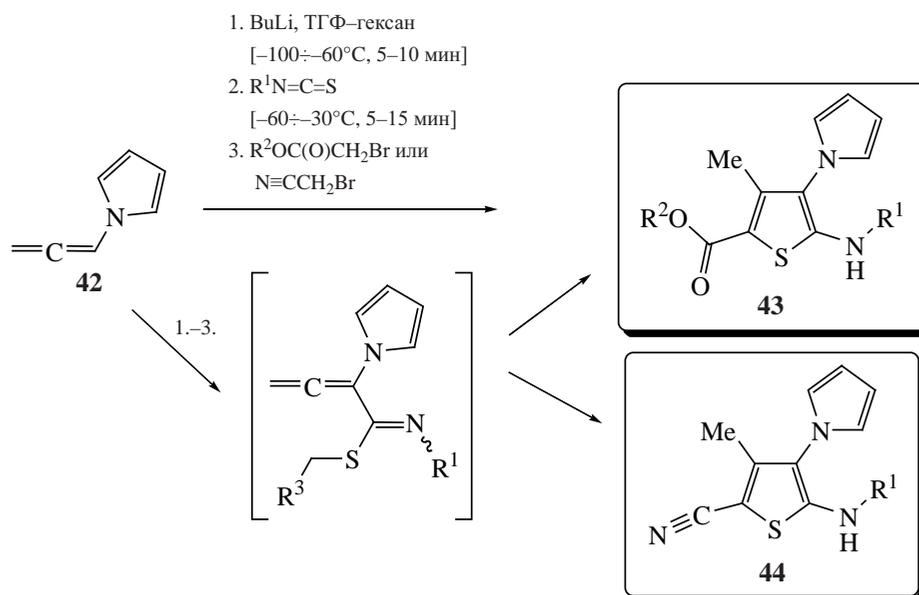
Схема 13



14 примеров,
выход до 82%

$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Bu}, \text{EtOCH}(\text{Me}), \text{FcCH}_2$; $\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}, i\text{-Pr}, \text{Bu}, s\text{-Bu}, \text{CH}_2=\text{CHO}(\text{CH}_2)_2$,
цикло- C_5H_9 , цикло- C_6H_{11} , Ph, 4-FPh.

Схема 14



Очевидно, что необходимый для синтеза соединений **45–47** 1-аза-1,3,4-триен в этом случае не образуется. К тиофену **48** приводят последовательные реакции внутримолекулярной циклизации алленилимитотиоата лития **3** (см. схему 1) и *N*-алкилирования образующегося тиениламида лития 2-(бромметил)-1,3-диоксоланом.

2. ОСНОВНО-ИНДУЦИРУЕМАЯ СТРУКТУРНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ СОПРЯЖЁННЫХ 2-АЗА-1,3,5-ТРИЕНОВ:

ВЫХОД К 3*H*-АЗЕПИНАМ, 4,5-ДИГИДРО-3*H*-АЗЕПИНАМ, 1,3-ТИАЗОЛАМ И 4,5-ДИГИДРО-1,3-ТИАЗОЛАМ

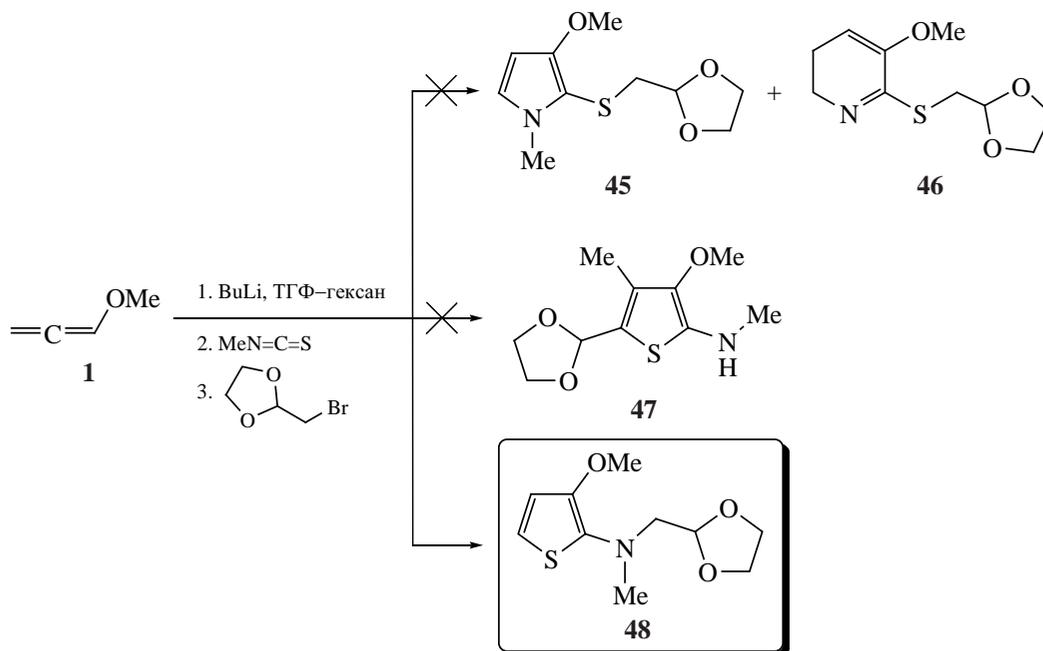
Открыт новый канал трансформации *S*-алкилированных аддуктов литиированных алкокси- (**1**), 1-(1*H*-пиррол-1-ил)- (**42**) алленов и пропаргиларенов и -гетаренов с алифатическими изотиоцианатами (1-аза-1,3,4-триенов) и их изомеров (2-аза-1,3,5-триенов) – в семичленные азотсодержащие гетероциклы [18–20, 64–70] – перспективные интермедиаты для дизайна биоактивных молекул, включая лекарственные препараты. На примере реакции 1-литио-1-алкоксиалленов с изопропилизотиоцианатом показано, что сопряжённые 2-аза-1,3,5-триены **49**, легко образующиеся в результате термически-индуцируемой [1,5]-сигматропной перегруппировки 1-аза-1,3,4-триенов

50 (65–67°C, 10–15 мин), под действием 1–1.3 экв *t*-BuOK практически количественно трансформируются в 2-(алкилсульфанил)-3-алкокси-7-метил-4,5-дигидро-3*H*-азепины **51** и 2-метил-6-алкокси-3*H*-азепины **52**, соотношение которых зависит от условий реакции (схема 16) [18, 19, 64–66].

В ТГФ (~ 0°C, 10 мин) основным продуктом реакции метоксизамещённого 2-аза-1,3,5-триена **49** является 4,5-дигидро-3*H*-азепин **51** (соотношение дигидроазепин:азепин ~ 3:1, общий выход 70%). В системе ТГФ–ДМСО (~ 4:1 по объёму, –30÷–25°C, 30 мин) эти продукты образуются в сопоставимых количествах (общий выход 70%). Предполагается, что процесс протекает через тандемные реакции депротонирования 2-аза-1,3,5-триена **49** *тrem*-бутоксидом калия по одной из метильных групп азометинового фрагмента и спонтанной [1,7]-электроциклизации образующегося карбаниона **A** в азациклогептадиенил-анион (в общем виде – анион **B**). Протонирование последнего приводит к 4,5-дигидро-3*H*-азепину **51**, а конкурентное элиминирование алкилсульфанил-аниона – к 3*H*-азепину **52**. Разработан простой и удобный метод выделения продуктов реакции в индивидуальном виде (с помощью разбавленных водных растворов HCl).

На примере метокси- и ацетальзамещённых 2-аза-1,3,5-триенов **53**, легко и с высоким выхо-

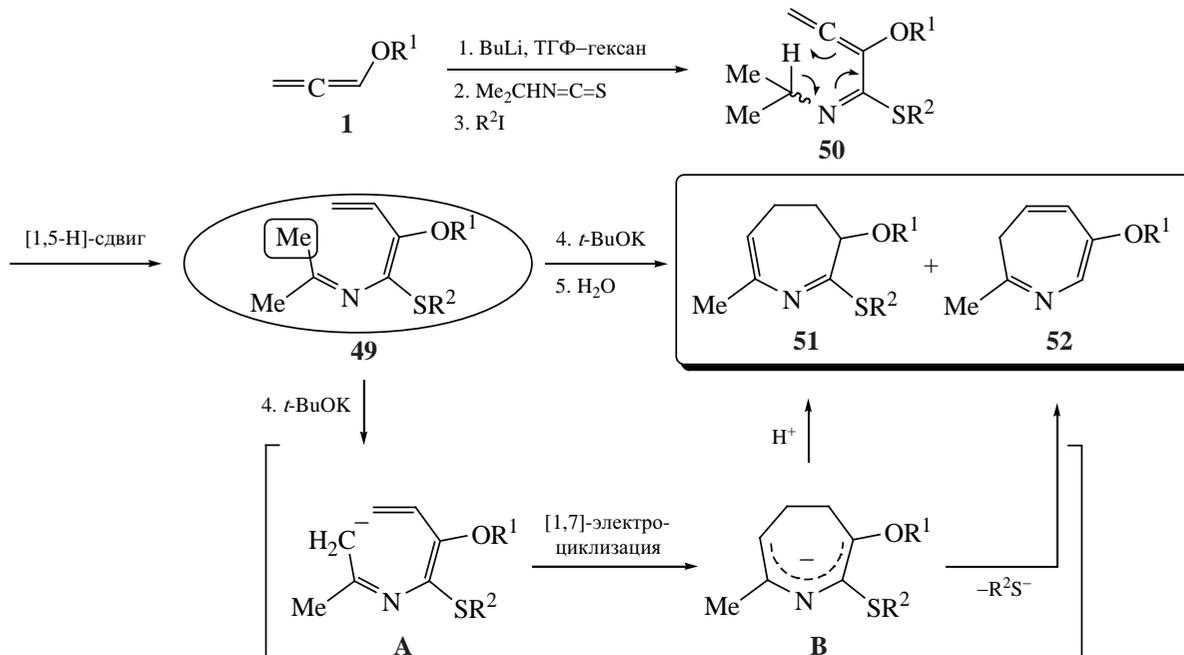
Схема 15



дом получаемых из 1-лито-1-алкоксиалленов, *втор*-бутилизоотиоцианата и метилиодида в одну препаративную стадию, показано, что в отличие от 2-аза-1,3,5-триена **49** реакция с системой *t*-BuOK–ТГФ–ДМСО приводит к смеси дигидро-

азепинов с *эндо*- и *экзо*-циклическими двойными связями, а именно – к 2-этилиден-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-азепинам **54** и 4,5-дигидро-3*H*-азепинам **55** с преобладанием первых (схема 17). В случае метоксизамещённого 2-аза-1,3,5-триена **53** (R =

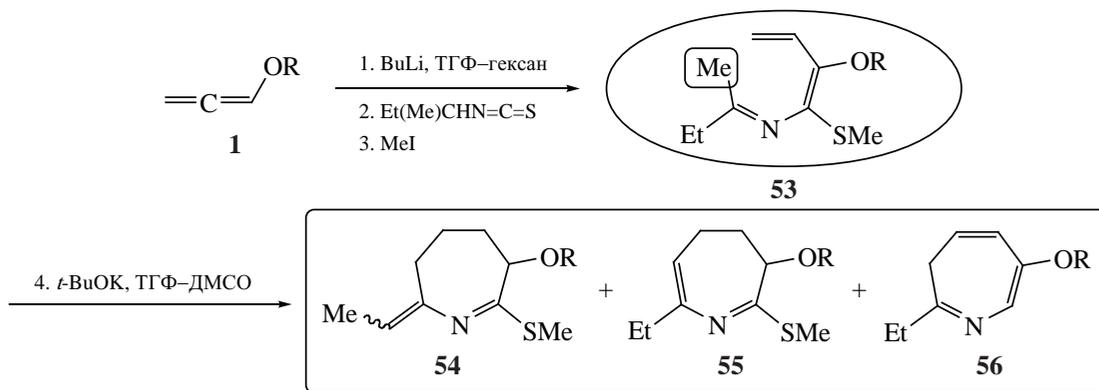
Схема 16



Растворитель: ТГФ или ТГФ–ДМСО.

R¹ = Alk (Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu), EtOCH(Me), CH₂=CHCH₂; R² = Alk (Me, Et, Bu).

Схема 17



R = Me: соотношение **54:55:56** = ~ 9:7:1
 R = EtOCH(Me): соотношение **54:55:56** = ~1.1:1:0

Me) в небольшом количестве образуется также и *3H*-азепин **56** [19, 20, 67].

Представленные на схемах 16 и 17 (алкилсульфанил)замещённые 2-аза-1,3,5-триены **49** и **53** под действием *t*-BuOK в мягких условиях (THF-ДМСО, -30°C , 30 мин) трансформируются исключительно в семичленные азагетероциклы, а в присутствии *t*-BuONa не претерпевают никаких изменений. Тогда как пропаргилсульфанилзамещённые 2-аза-1,3,5-триены **57** (полученные по аналогичной схеме) под действием основания (как *t*-BuOK, так и *t*-BuONa) в сопоставимых условиях (THF-ДМСО, -30°C , 15–30 мин) трансформируются в 2-(1-алкоксипроп-1-енил)-5-этилиден-4,5-дигидро-1,3-тиазолы **58** (схема 18). Процесс протекает предположительно через α -депротонирование по S-метиленовому фрагменту с последующим внутримолекулярным [1,5]-замыканием тиазольного цикла [71].

Таким образом, замена в 2-аза-1,3,5-триене SAlk группы на SCH₂C≡CH приводит к полной

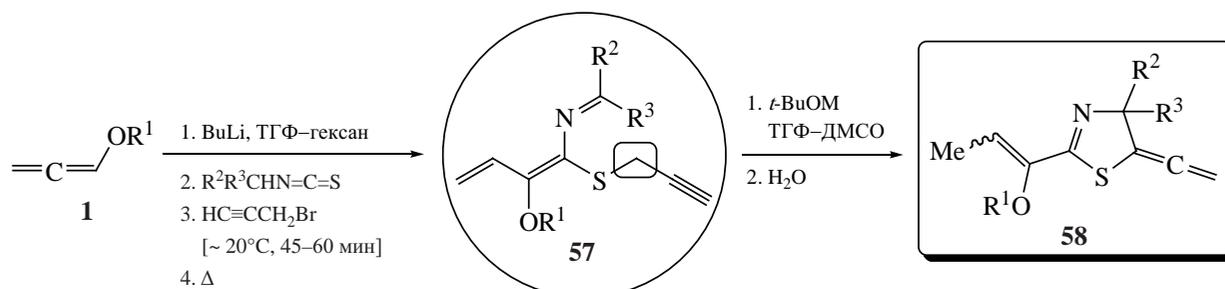
смене маршрута реакции с сверхоснованиями. Депротонированию подвергается не кетиминная функция (N=CR²R³), а метиленовый фрагмент пропаргилсульфанильного заместителя (SCH₂).

Обнаружена необычная низкотемпературная хемо- и стереоселективная [2+2]-циклодимеризация 5-этилиден-4,5-дигидро-1,3-тиазола (**58**: R¹ = R² = R³ = Me) в высокофункционализированный 1,3-бис(метил)циклобутан **59** (схема 19) [72].

При обработке аллил- и бензилсульфанилзамещённых 2-аза-1,3,5-триенов сверхоснованиями (*t*-BuOK или *t*-BuONa) образуются смеси 4,5-дигидро-1,3-тиазолов, *3H*-азепинов и/или 4,5-дигидро-*3H*-азепинов в различных соотношениях (в зависимости от природы заместителей и условий реакции) [73–75].

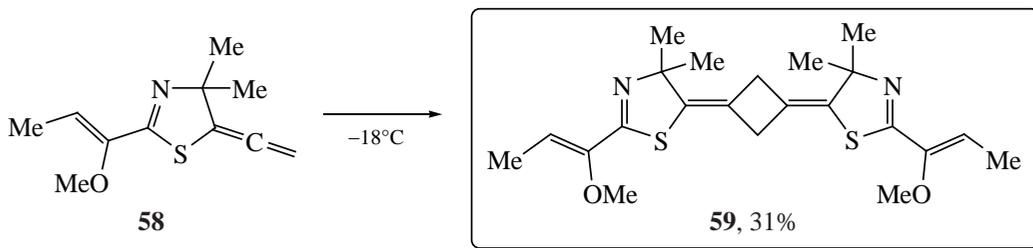
2-Аза-1,3,5-триены **60**, полученные из 1-лито-1-алкоксиалленов, метоксиметилизотиоцианата и пропаргил- или аллилбромиды, под действием

Схема 18



R¹ = Me, Bu, EtOCH(Me); R² = R³ = Me; R² = Me, R³ = Et; R², R³ = (CH₂)₄, (CH₂)₅, (CH₂)₅; M = Na, K.

Схема 19



t-BuOK или *t*-BuONa в ТГФ–ДМСО претерпевают аналогичные 2-аза-1,3,5-триенам **57** трансформации, открывая доступ к 2-винил-5-этинил- (**61**) и 2,5-дивинил- (**62**) 1,3-тиазолам (схема 20) [76]. Ароматизация промежуточно образующихся 4,5-дигидро-1,3-тиазолов осуществляется за счёт основно-индуцируемого элиминирования метанола.

3. РЕАКЦИИ γ -ЛИТИИРОВАННЫХ АЛЛЕНОВ С ИЗОТИОЦИАНАТАМИ: ВЫХОД К ТИОФЕНАМ, ТИОФЕН-2(5*H*)-ИМИНАМ, ПИРРОЛАМ, 2,3-ДИГИДРОПИРИДИНАМ, ХИНОЛИНАМ И 2-АЗАБИЦИКЛО[3.2.0]ГЕПТ-2-ЕНАМ

В отличие от алкокси-, алкилсульфанил- (**1**) и 1-(1*H*-пиррол-1-ил)- (**42**) алленов, *трет*-бутилаллен (**63**) литируется бутиллитием не по α -, а по γ -положению, давая 1-*трет*-бутил-3-литоаллен **64**, взаимодействие которого с изотиоцианатами в зависимости от строения и природы последних, а также от условий реакции открывает простой путь к труднодоступным *трет*-бутилзамещённым тиофен-2-аминам **65** и **66** (схема 21) [77], пирролам **67** [78], 4-неопентилхинолинам **68** [78, 79], 2,3-ди-

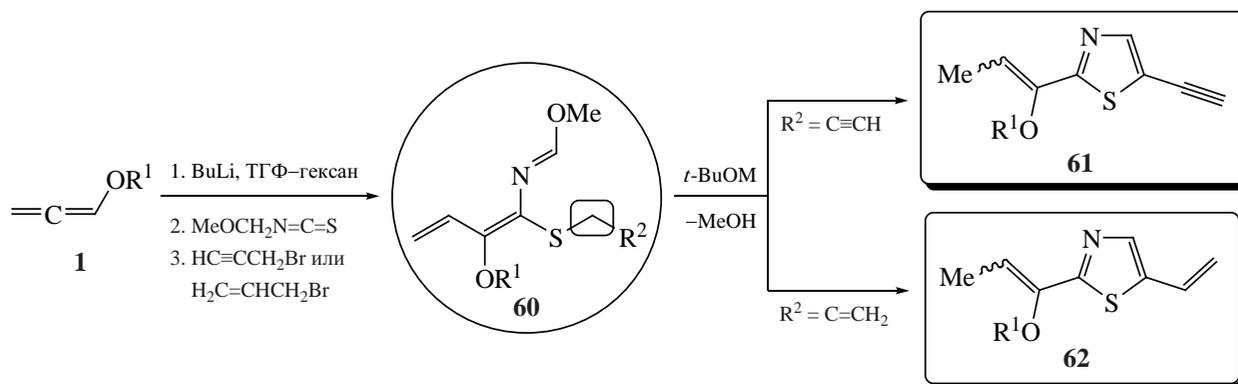
гидропиридинам **69** и пиридинам **70** (схема 22) [80, 81].

При кратковременном нагревании (на воздухе и даже в атмосфере азота, без каких-либо активирующих добавок) 2,3-дигидропиридины **69** претерпевают необычную ароматизацию – отщепляют молекулу R^3H (H_2 , CH_4 или $CH_2=CHOCH_3$) с образованием 5-(*трет*-бутил)-2-(алкилсульфанил)-пиридинов **70** (схема 22).

На примере реакции γ -литиированного 1,1-диметилаллена **71** с этиллитиоцианатом (с последующим *S*-алкилированием аддукта) показано, что [1,5]-прототропная изомеризация образующегося 1-аза-1,3,4-триена **72**, ведёт к сопряжённому 2-аза-1,3,5-триену **73**, электроциклизация которого ($\sim 210^\circ\text{C}$, 15 мин) завершается образованием 3,3-диметил-6-(метилсульфанил)-2,3-дигидропиридина (**74**) с выходом 70% (схема 23) [82]. 1-Аза-1,3,4-триен (**72** ($R = Ph$), полученный из фениллитиоцианата, при нагревании (толуол, при кипении, 15 мин) трансформируется в 4-изопропилхинолин **75** (выход 74%) (схема 23) [82, 83].

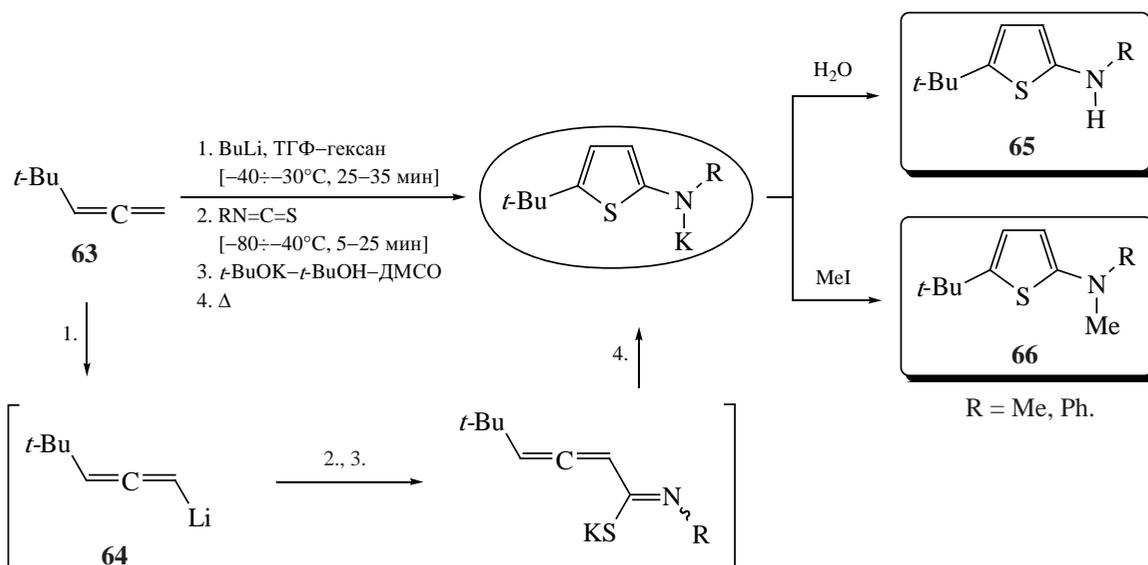
Тогда как нагревание 2-аза-1,3,5-триена **76** ($220\text{--}230^\circ\text{C}$, 15 мин) приводит к 2-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ену **77** (выход 87%) (через [1,5]-Н

Схема 20



$R^1 = \text{Alk, EtOCH}(\text{Me}), \text{FcCH}_2$; $M = \text{Na, K}$.

Схема 21



сдвиг и внутримолекулярное [2+2]-циклоприсоединение) (схема 24) [82, 84, 85].

Термически-индуцируемая перегруппировка *N*-циклогексилзамещённого 2-аза-1,3,5-триена **79**

протекает по двум направлениям (в зависимости от температуры). Кратковременное нагревание при ~ 230°C (10–15 мин) приводит к 3,3а,4,4а,5,6,7,8-октагидробензо[4,1]циклобута[1,2-*b*]пирролу **80** с выходом 75% (схема 25) [86, 87].

Схема 22

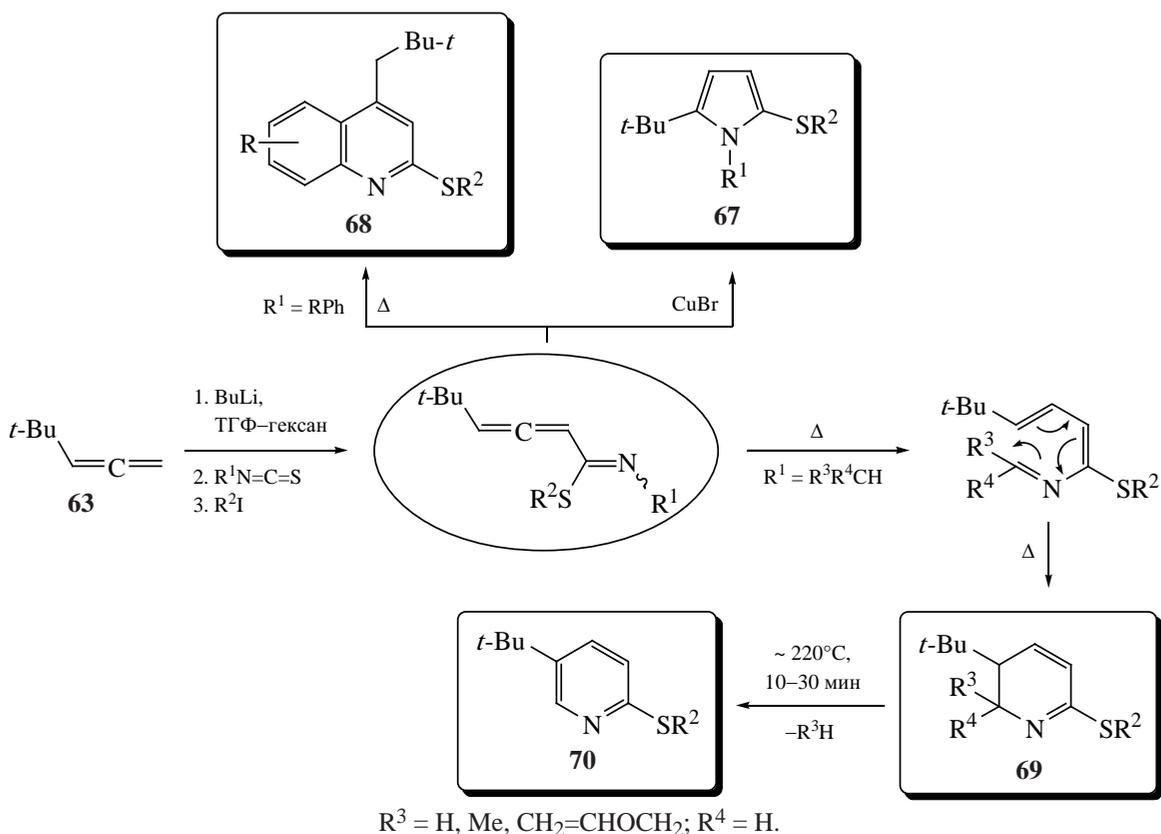
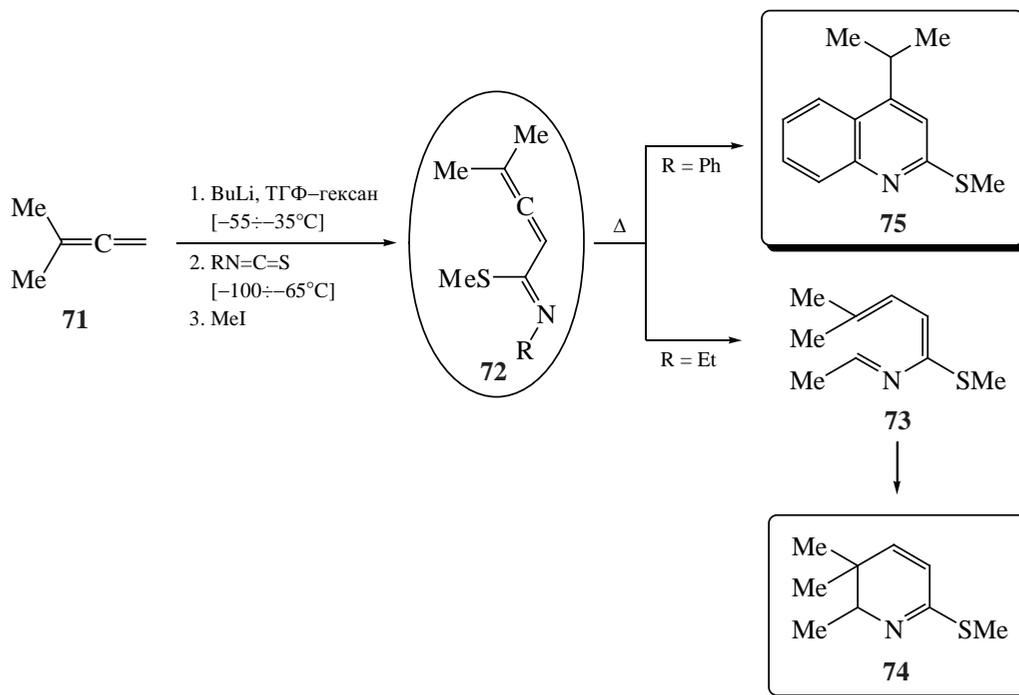


Схема 23



Нагревание 2-аза-1,3,5-триена **79** при более высокой температуре (280–285°C, 10–15 мин) неожиданно приводит к другому гетероциклу – 5-метил-1-циклогексилпиридин-2(1*H*)-тиону **81** (выход 30%). Возможный маршрут реакции включает перегруппировку 2-аза-1,3,5-триена **79** в 1-аза-1,3,5-триен **82** с последующей электроциклизаци-

ей в 1,2-дигидропиридин **83**, сопровождающейся элиминированием метана (схема 25) [87].

1-Аза-1,3,4-триен **84** (смесь *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 9:1), полученный из γ -литиированного 1,1-диметилаллена и циклопропилизотиоцианата при длительном хранении (даже при пониженной температуре) трансформируется в

Схема 24

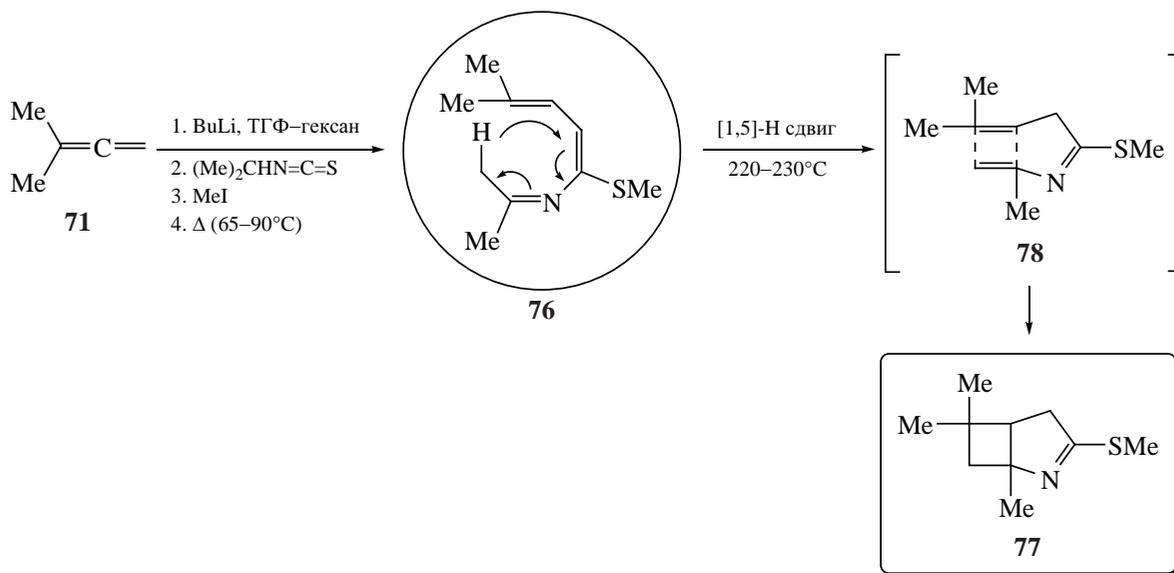
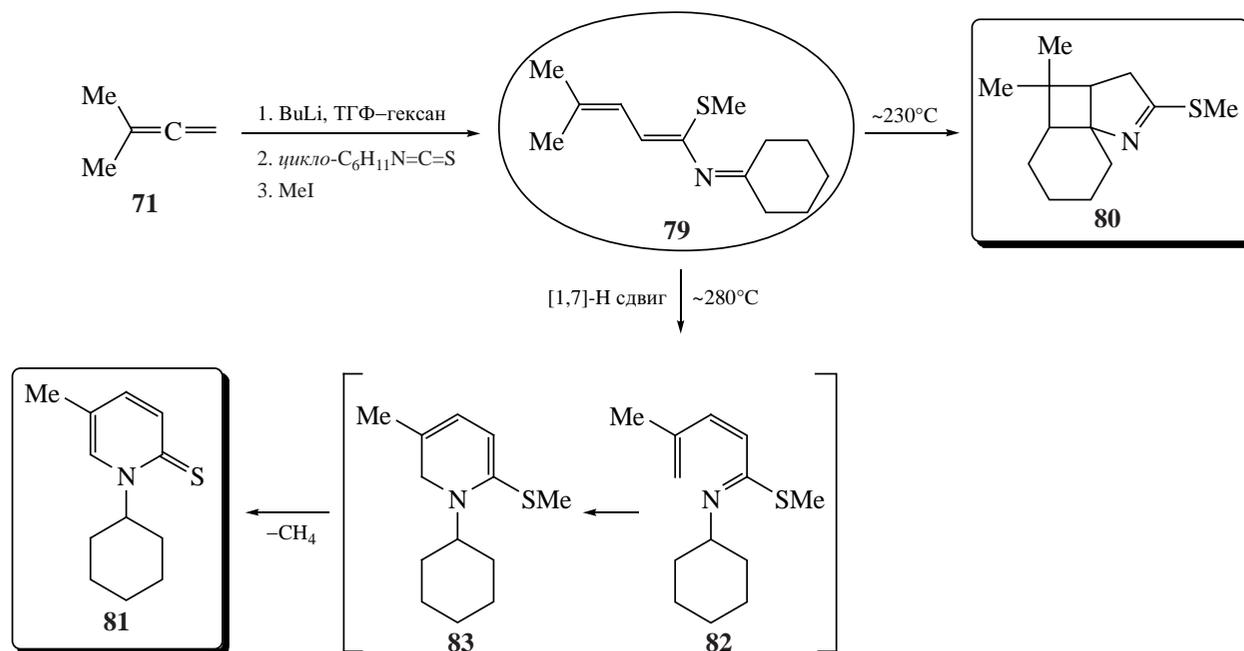


Схема 25



1,2-бис(1-метилэтилиден)циклобутан **85** (через ранее ненаблюдавшуюся для 1-аза-1,3,4-триеновых систем межмолекулярную [2+2]-циклодимеризацию) (схема 26) [88].

2-Аза-1,3,5-триен **86**, получаемый из изопропилизотиоцианата и γ -литированного винилиденциклогексана (**87**), при нагревании до ~ 250°C трансформируется в 2-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен **88** с выходом 70% (схема 27) [89].

На примере NEt- и NPh-замещённых 1-аза-1,3,4-триенов **89** показана возможность простого синтеза новых семейств спироциклических 2,3-дигидропиридинов **90** и 4-циклогексилхинолинов **91** (схема 27) [90].

Ряд тиофен-2(5*H*)-иминов **92** и **93**, существующих исключительно в *Z*-форме, был получен с высокими выходами реакцией литированных 1,1-дизамещённых 1,2-диенов с изотиоцианатами с последующей обработкой аддуктов *t*-BuOH и *t*-BuOK в ДМСО (схема 28) [91].

4. РЕАКЦИИ ЛИТИРОВАННЫХ АЛКИНОВ С ИЗОТИОЦИАНАТАМИ: ВЫХОД К ПОЛИФУНКЦИОНИЗИРОВАННЫМ АЗА- И ТИАГЕТЕРОЦИКЛАМ

Широкий ряд функционализированных аза- и тиаетероциклов получен из изотиоцианатов и литированных алкинов, включая пропин, бут-1-ин [77], бут-2-ин [35, 38, 39, 45, 92, 93], пент-2-ин

Схема 26

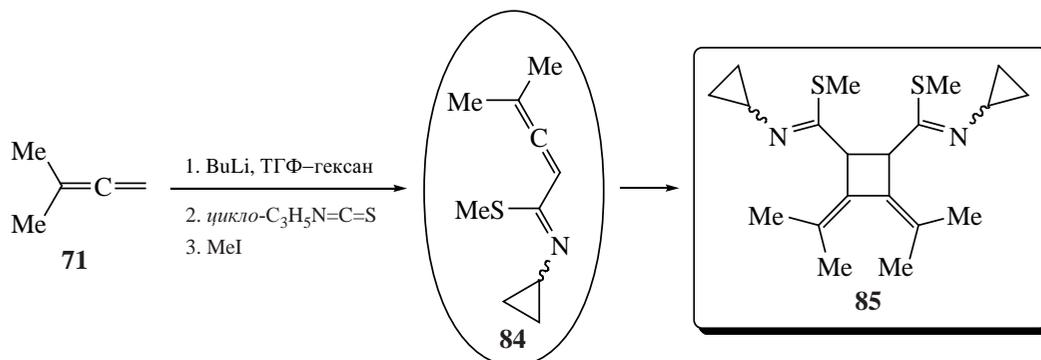
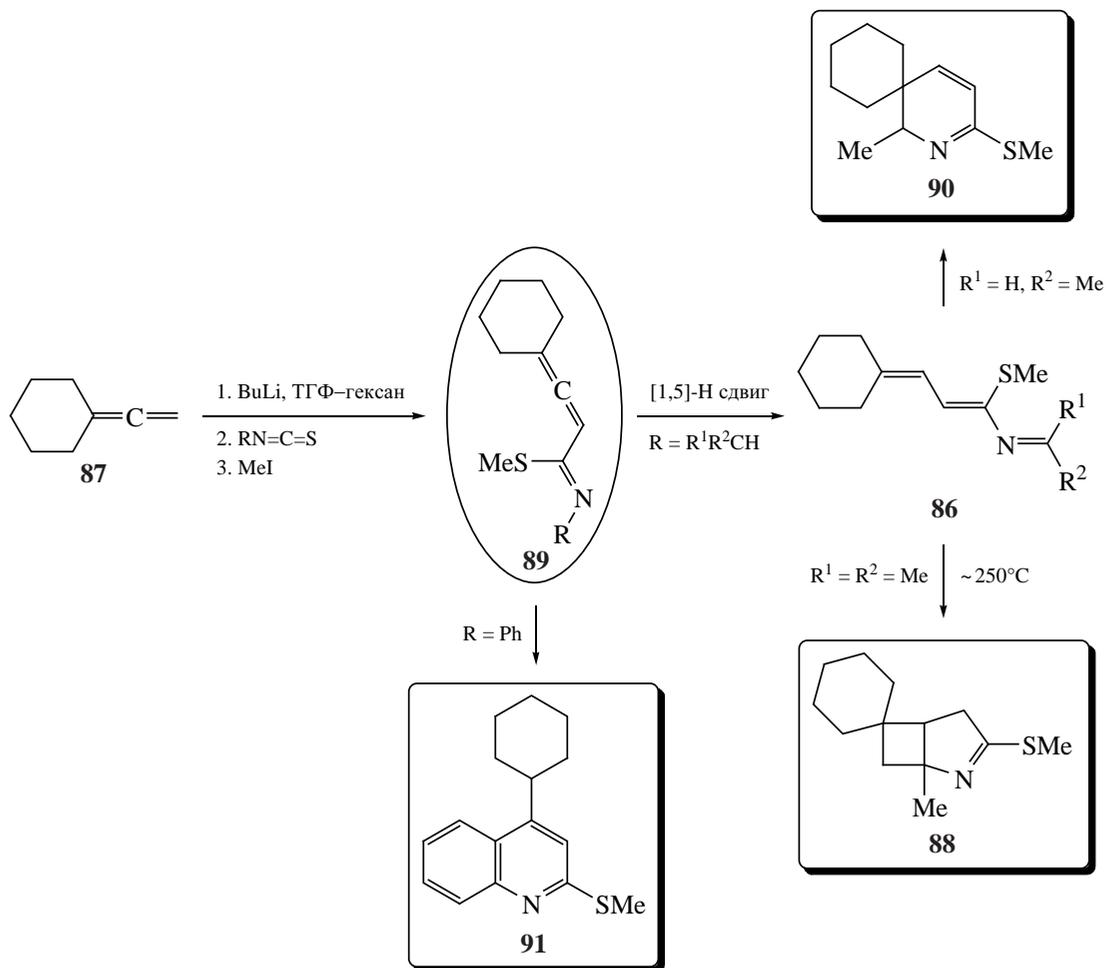


Схема 27



[93], 3-метоксипроп-1-ин [77], 3-(метилсульфанил)проп-1-ин [45], *N,N,N',N'*-тетраэтилбут-2-ин-1,4-диамин, 2-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)фуран [94] и многие другие.

Реакция 1,3-дилитированного 1-метил-2-проп-2-инилпиррола (**94**) с изотиоцианатами, например, с метоксиметилизотиоцианатом и изопротилизотиоцианатом, обеспечивает простой и удоб-

Схема 28

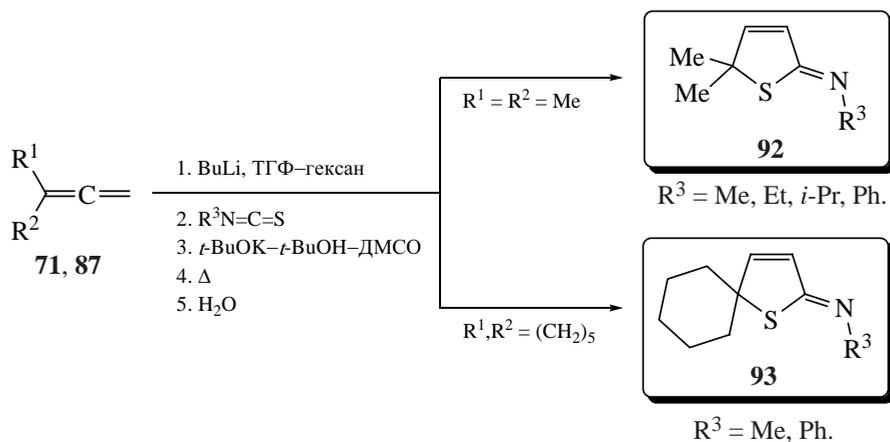
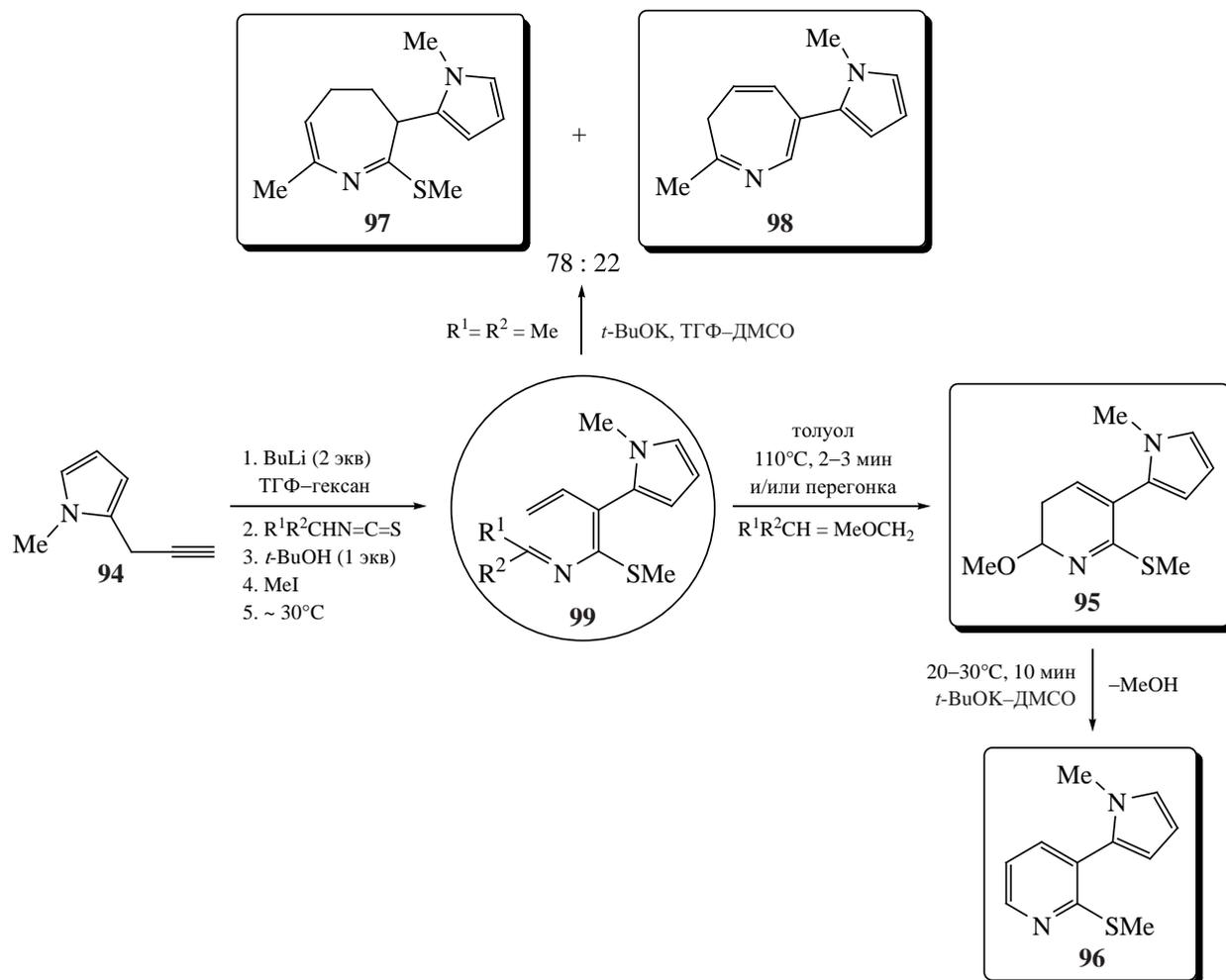


Схема 29



ный выход к 5-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)-6-(метилсульфанил)-2-метокси-2,3-дигидропиридину (**95**), 3-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-(метилсульфанил)пиридину (**96**), 4,5-дигидро-3*H*-азепину **97** и 3*H*-азепину **98**, прекурсором которых является 2-аза-1,3,5-триен **99** (схема 29) [70, 95].

Взаимодействие 1,3-дилитирированного 2-метил-5-пропаргилтиофена **100** с изотиоцианатами, в зависимости от строения последних и условий реакции, с высокой степенью селективности приводит к экзотическим бициклическим системам – полизамещённым 2,3'-битиофенам **101**, 3-(2-тиенил)тиетанам **102**, 1-(2-тиенил)циклобутанам **103** и тиенил-3*H*-азепинам **104** (схема 30) [68, 70]. Прекурсором бициклов **101–103** является дианион **105**, тогда как сопряжённый 2-аза-1,3,5-триен **106** (продукт изомеризации 1-аза-1,3,4-триена **107**) под действием *трет*-бутоксиды калия (ТГФ–

ДМСО, 4,5:1, –30°C, 30 мин) трансформируется в 2-метил-6-(5-метил-2-тиенил)-3*H*-азепин (**104**), неоптимизированный выход которого составляет 45%.

Последовательная обработка *N,N*-диметилпроп-2-ин-1-амина (**108**) бутиллитием, метилзотиоцианатом и раствором *t*-BuOH и *t*-BuOK в ДМСО с последующим алкилированием метилиодидом приводит к либо тиофен-2,5-диамину **109**, либо 5-(метилсульфанил)-1*H*-пиррол-2-амину (**110**), в зависимости от условий реакции (схема 31) [96].

Доказано, что образование пирролов из монолитоированных пропаргиламинов **111** и изотиоцианатов протекает через *N*- и *S*-центрированные линейные и циклические анионы **A–D** (схема 32).

Поскольку реакция, представленная на схемах 31 и 32, контролируется температурой,

Схема 30

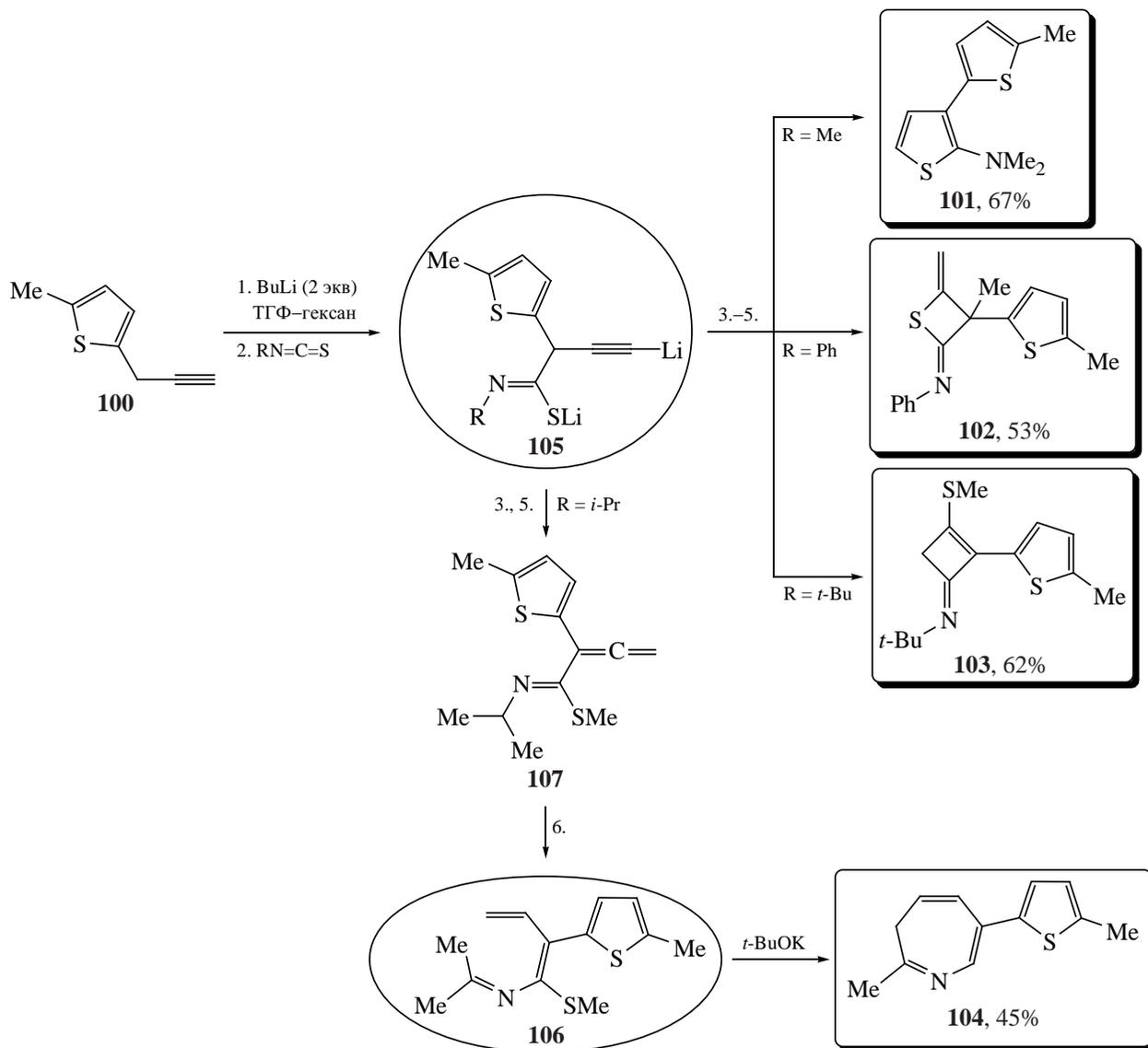


Схема 31

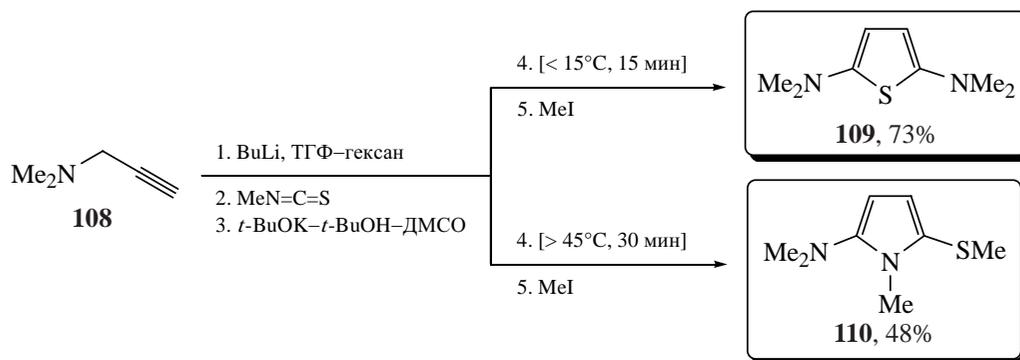
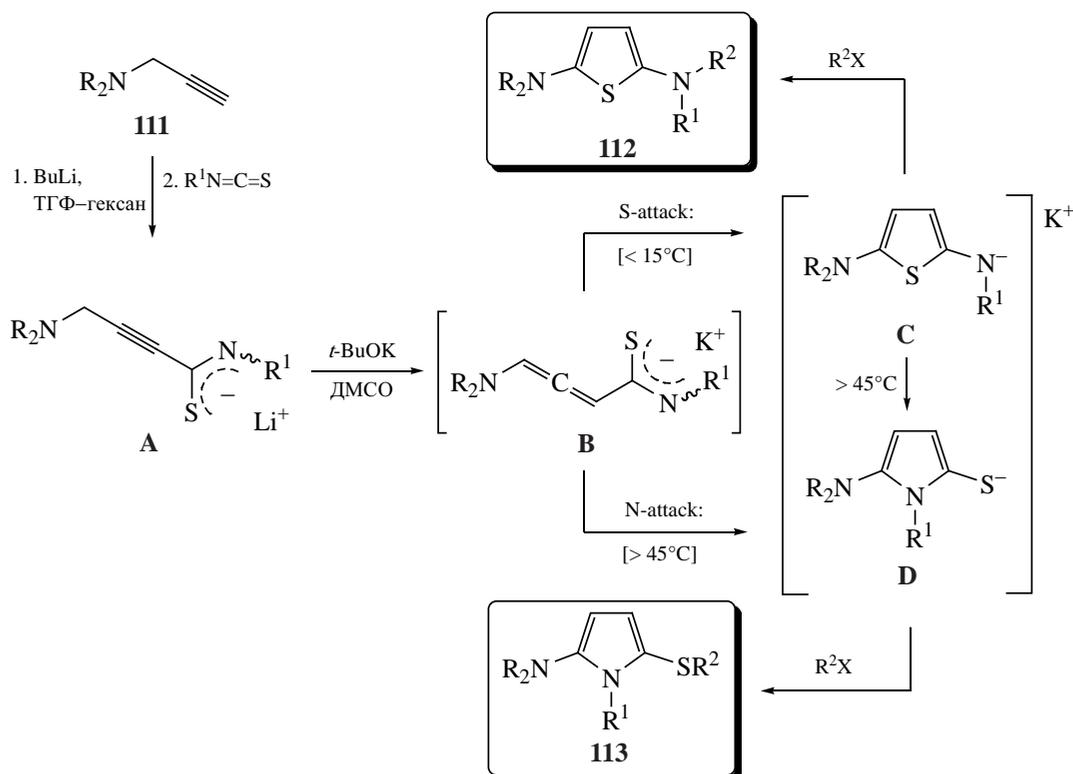


Схема 32



её можно легко переключить с получения тиофен-2,5-диаминов **109**, **112** на селективный синтез пиррол-2-аминов **110**, **113**. Так, третичные пропаргиламины (такие, как *N,N*-диалкилпропаргиламины,

N-пропаргилпирролидин, -пиперидин и -морфолин), изотиоцианаты и алкилбромацетаты или бромацетонитрил были использованы как легкодоступные строительные блоки в высокоселектив-

Схема 33

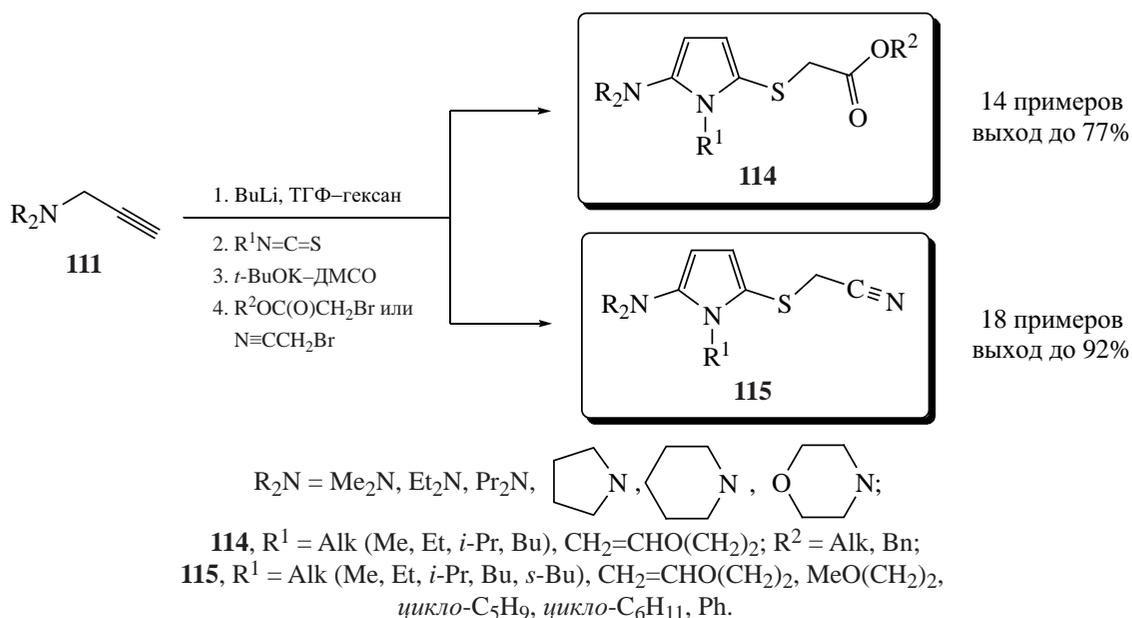
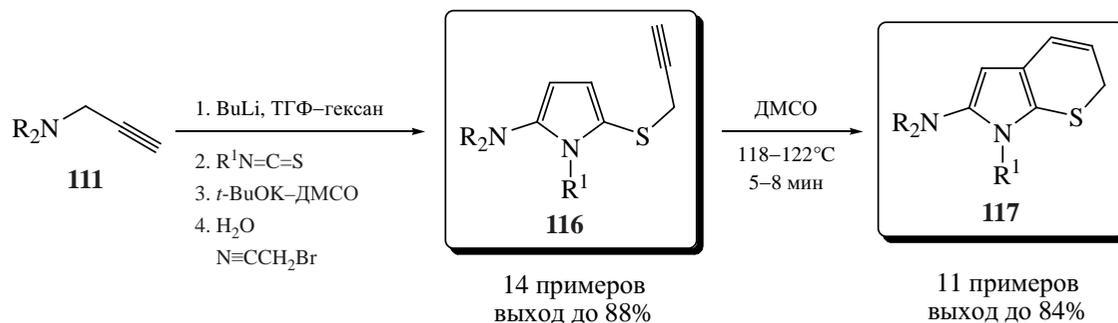


Схема 34



ном одnoreакторном синтезе эфиров 2-[(5-амино-1*H*-пиррол-2-ил)сульфанил]уксусной кислоты **114** и 2-амино-5-(цианометилсульфанил)-1*H*-пирролов **115** (схема 33) [97, 98].

Использование пропаргилбромида в качестве алкилирующего агента в реакции литиированных пропаргиламинов с изотиоцианатами обеспечило простой выход как к реакционноспособным 5-(проп-2-инилсульфанил)-1*H*-пиррол-2-аминам **116**, так и продуктам их быстрой термически-индуцируемой перегруппировки, а именно – 2,7-дигидротиопирано[2,3-*b*]пиррол-6-аминам **117** (схема 34) [99].

Обработка литиированных пропаргиламинов **111** сначала 2-(винилокси)этилизоцианатом, а затем *t*-BuOK–ДМСО и алкилирующим агентом приводит к введению высокорекционноспособной 2-(винилокси)этильной группы в положение 1 образованного таким образом пиррольного кольца. По этой методике был получен ряд но-

вых 1-[2-(винилокси)этил]-5-сульфанил-1*H*-пиррол-2-аминов **118** с выходом до 92%. Последние в присутствии системы *t*-BuOK–ДМСО (110–120°C, 10–15 мин) отщепляют виниловый спирт с образованием функционализированных 1-винилпирролов, а именно 1-винил-5-сульфанил-1*H*-пиррол-2-аминов **119** (схема 35) [100].

Последовательное добавление к литиированному 1-метил-2-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-1*H*-пирролу (**120**) сначала метилизоцианата, а затем метилиодида и CuBr приводит к 1*H*,1'*H*-2,3'-бипирролу **121** с редкими гетероатомными заместителями (схема 36) [101].

Взаимодействие изотиоцианатов с литиированными 1-метоксигепт-2-ином (**122**), 1-(метилсульфанил)-3-метоксипроп-1-ином (**123**), *N,N*-диметил-3-(метилсульфанил)проп-2-ин-1-амином (**124**), *N,N*-диметил-3-фенилпроп-2-ин-1-амином (**125**) и *N,N*-диэтил-3-фенилпроп-2-ин-1-амином (**126**), после *S*-алкилирования и циклизации аддук-

Схема 35

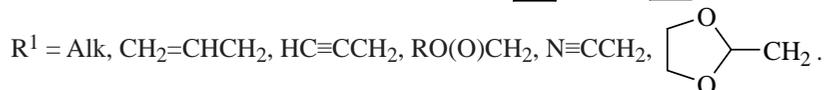
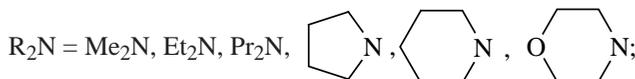
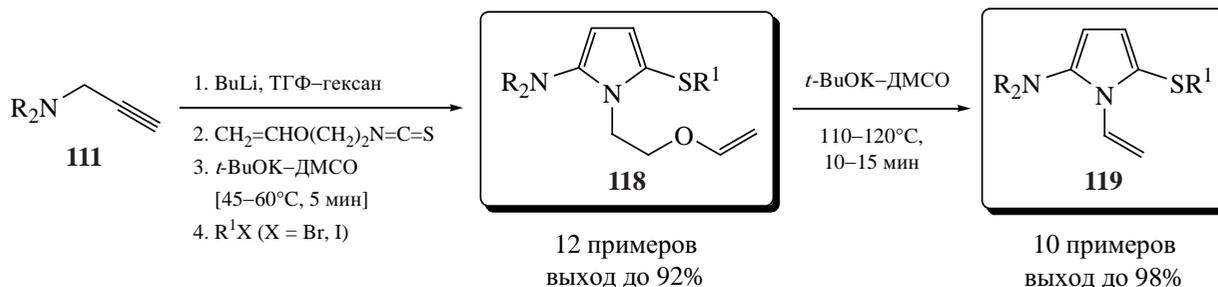


Схема 36

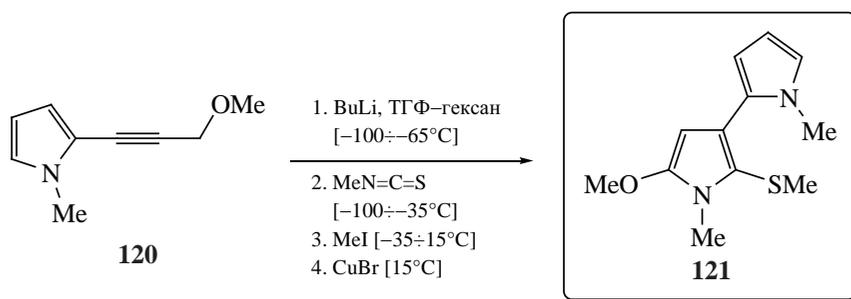
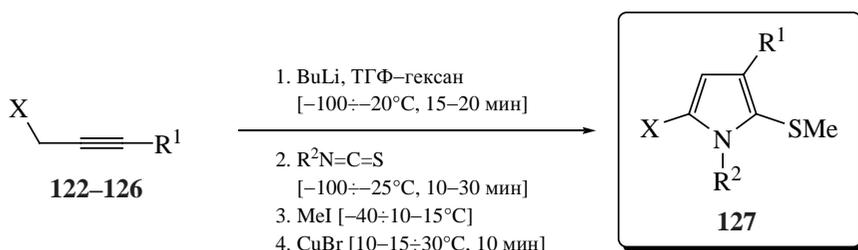


Схема 37



R¹ = Bu, X = OMe (**122**); R¹ = SMe, X = OMe (**123**); R¹ = SMe, X = NMe₂ (**124**);
R¹ = Ph, X = NMe₂ (**125**); R¹ = Ph, X = NEt₂ (**126**); R² = CH₂=CHO(CH₂)₂ (**127**).

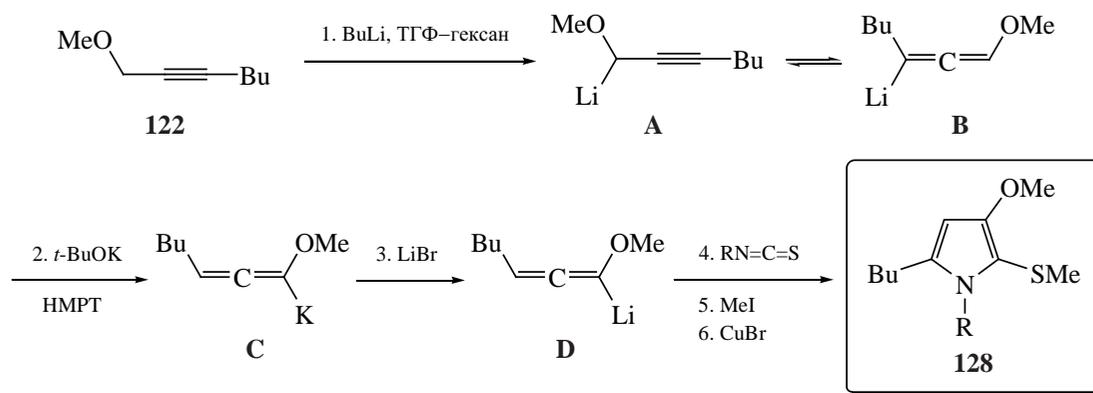
тов (1-аза-1,3,4-триенов) в присутствии CuBr или CuI, приводит к 1,2,3,5-замещённым пирролам **127** (схема 37) [102]. Реакцию ведут в одну препаративную стадию (без выделения интермедиатов из реакционной смеси).

Примером дериватизации пиррольного ядра, контролируемой природой депротонирующего основания, является синтез разномещённых пирролов **127** (схема 37: R¹ = Bu, X = OMe) и **128** (схема 38: R¹ = OMe, X = Bu) из одних и тех же предшественников. Показано, что использование в качестве депротонирующего основания системы BuLi–*t*-BuOK–гексаметапол (вместо BuLi–ТГФ) в

реакции с 1-метоксигепт-2-ином (**122**) с последующей заменой катиона калия в интермедиате **C** на литий (добавлением LiBr), позволяет фактически поменять местами заместители в положениях C³ и C⁵ пиррольного кольца (схема 38) [102].

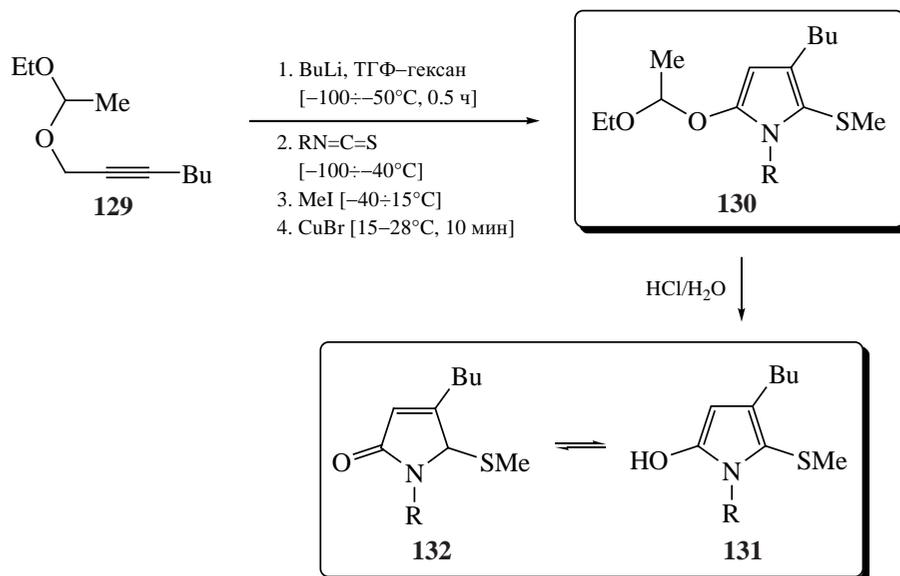
Использование в реакции с изотиоцианатами литиированного 1-(1-этоксигепт-2-ина) (**129**) открывает новый прямой выход как к 2-(1-этоксигепт-2-ил)-1H-пирролам **130**, так и к труднодоступным 2-гидрокси-1H-пирролам типа **131**, существующим в виде таутомерных им пиррол-2(5H)-онов **132** (схема 39) [103, 104].

Схема 38



R = CH₂=CHO(CH₂)₂.

Схема 39



Осуществлена одnoreакторная сборка 3-(бу-тин-1-ил)-1-метил-2-(метилсульфанил)-5-метокси-1*H*-пиррола (**133**) из гекса-1,3-диина (**134**), метилизотиоцианата, хлор(метокси)метана и MeI

последовательным добавлением к реакционной смеси указанных на схеме 40 реагентов [105].

Вовлечение в реакцию с изотиоцианатами литиированного 1,1,4-триэтоксид-2-ина (**135**)

Схема 40

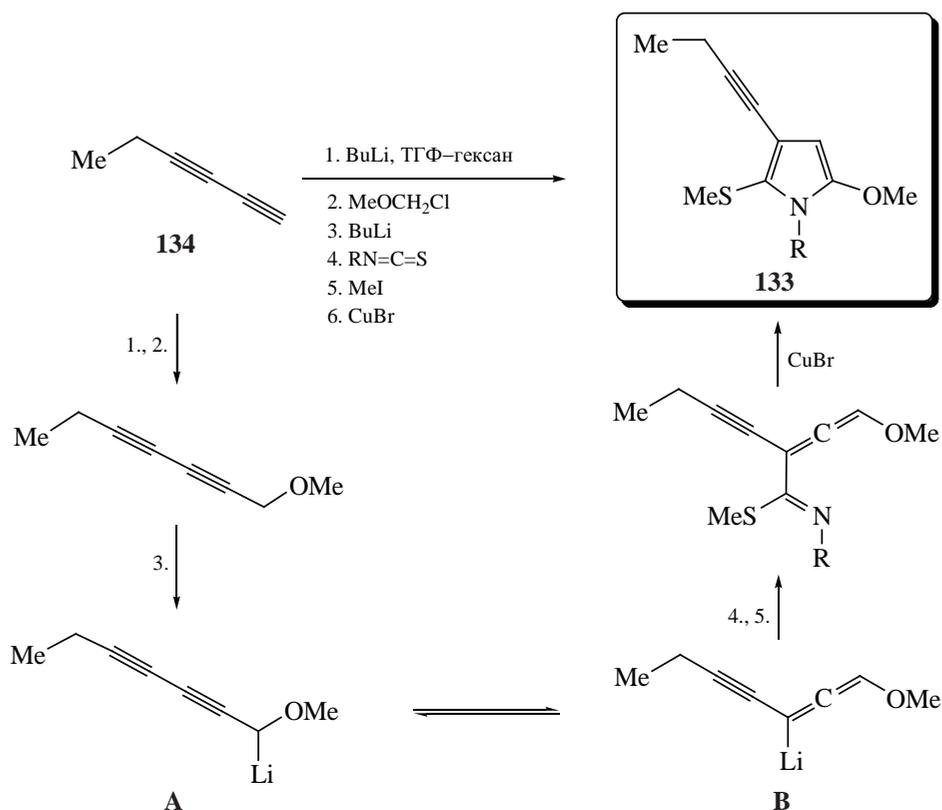


Схема 41

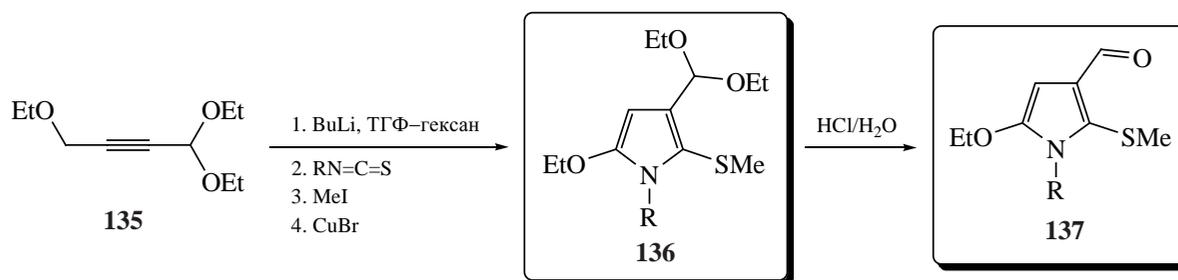
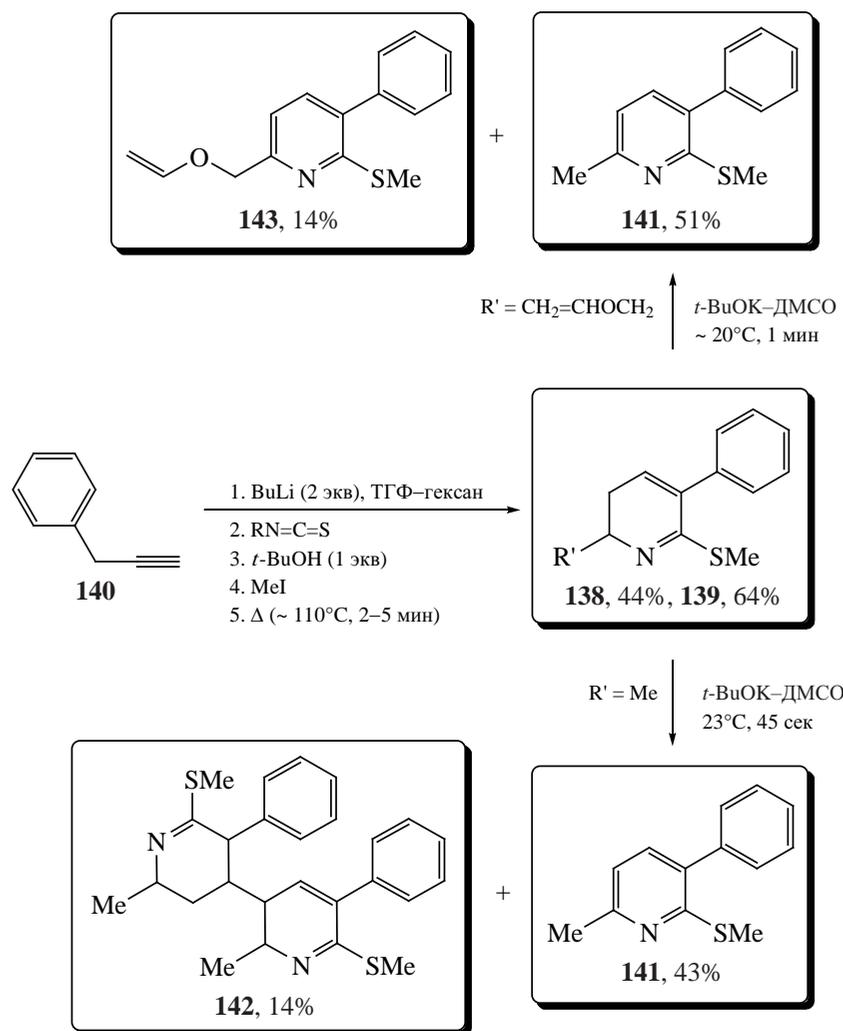
R = Alk, CH₂=CHO(CH₂)₂.

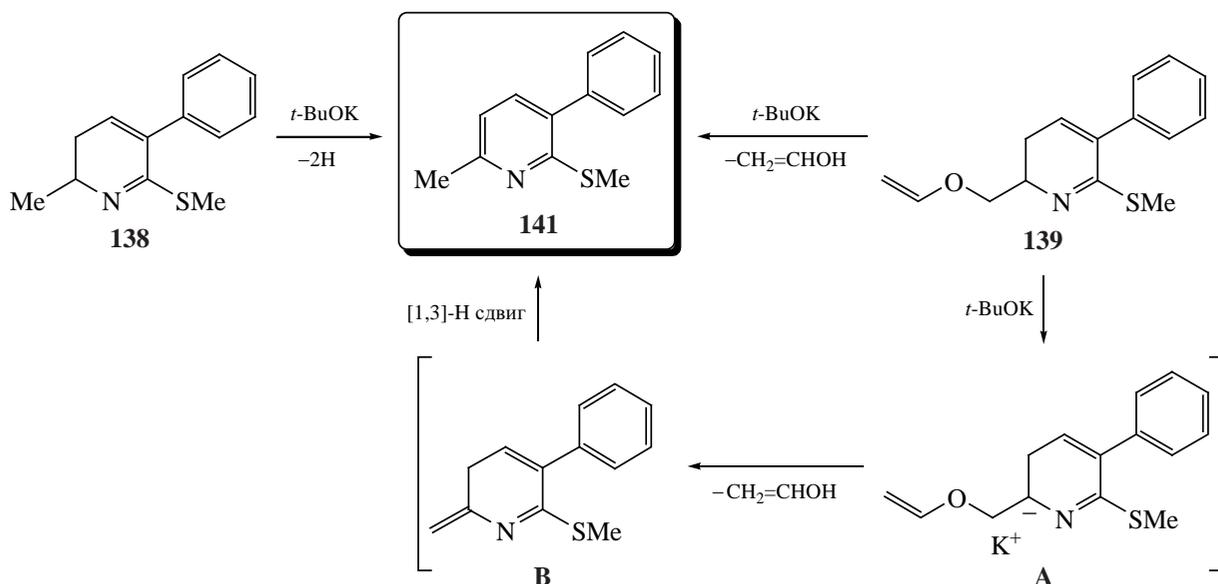
Схема 42

R = Et (**138**), CH₂=CHO(CH₂)₂ (**139**).

обеспечивает прямой выход к труднодоступным 3-(диэтоксиметил)-1*H*-пирролам **136** и пиррол-3-карбальдегидам **137** (выход 91–96%) с редким сочетанием функциональных заместителей (схема 41) [106, 107].

2-Метил- (**138**) и 2-(винилоксиметил)- (**139**) 6-(метилсульфанил)-5-фенил-2,3-дигидропирридин, полученные в одну препаративную стадию из 1,3-дилитирированного пропаргилбензола (**140**) и этил- и 2-(винилокси)этилизотиоцианата соот-

Схема 43



ветственно, при обработке *t*-BuOK в ДМСО при комнатной температуре в течение 45–60 сек превращаются в пиридины. Так, 2,3-дигидропиридин **138** легко трансформируется в 6-метил-2-(метилсульфанил)-3-фенилпиридин **141** (выход 43%) и 2,2',3,3',4',5'-гексагидро-3,4'-бипиридин **142** (выход 14%) (схема 42) [108].

Ароматизация 2,3-дигидропиридина **139** под действием системы *t*-BuOK–ДМСО протекает через конкурентное элиминирование водорода и винилового спирта и приводит к пиридинам **143** и **141** (схема 42) [109].

Очевидно, что образование пиридина **141** из 2,3-дигидропиридинов **138** и **139** протекает по двум разным механизмам: в первом случае – через элиминирование водорода, во втором – через депротонирование по С²-атому, сопровождающееся расщеплением связи С–О и элиминированием винилового спирта (схема 43).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что систематическое изучение последовательных трёхкомпонентных реакций ацетиленовых и алленовых карбанионов с изотиоцианатами (алифатическими, циклоалифатическими, ароматическими) и алкилирующими агентами [среди которых алкилиодиды, аллил-, пропаргил- и бензилбромиды, бром-ацетаты, бромацетонитрил, 2-(бромметил)-1,3-ди-

оксолан] привело к открытию концептуально новых общих подходов к высокоселективной одно-реакторной сборке фундаментальных азот- и серо-содержащих гетероциклов с редкими и/или трудновводимыми заместителями. Как оказалось, эти реакции имеют дивергентный характер, то есть позволяют получать гетероциклические структуры разных классов (пирролы, тиофены, тиазолы, пиридины, хинолины, азепины) из одних и тех же стартовых соединений. Очевидно, что синтетические возможности и перспективы реакции ацетиленовых и алленовых карбанионов с изотиоцианатами не ограничиваются представленными в данном обзоре примерами. Варьирование структуры реагентов приводит как к расширению рядов получаемых из них, как правило, ранее неизвестных и недоступных традиционными методами гетероциклов, так и к открытию новых базовых реакций. Следует подчеркнуть, что все рассмотренные в обзоре подходы к синтезу важнейших *N*- и *S*-гетероциклов не имеют альтернатив и приводят к высокофункционализированным гетероциклическим структурам с собственной палитрой полезных свойств, что существенно повышает перспективы их практического применения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю признательность и благодарность профессору L. Brandsma (Utrecht University, Utrecht, The Netherlands) и к.х.н.

О.А. Тарасовой, выполнившим значительную часть рассмотренных в обзоре исследований, а также своим коллегам, чьи имена упомянуты в списке литературы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Недоля Нина Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2614-7265>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hoff S., Brandsma L., Arens J.F. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1968**, *87*, 916–924. doi 10.1002/recl.19680870807
- Brandsma L., Verkruijsse H.D. *Studies in Organic Chemistry*. 8. *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes: A Laboratory Manual*. Amsterdam: Elsevier, **1981**.
- Epsztein R. *The Formation and Transformations of Allenic-Acetylenic Carbanions*. In *Studies in Organic Chemistry*. 5. *Comprehensive Carbanion Chemistry. Part B. Selectivity Carbon–Carbon Bond Forming Reactions*. Eds. E. Buncl, T. Durst. Amsterdam: Elsevier, **1984**.
- Brandsma L., Verkruijsse H. *Preparative Polar Organometallic Chemistry*. Berlin: Springer-Verlag, **1987**, 1.
- Brandsma L. *Studies in Organic Chemistry*. 34. *Preparative Acetylenic Chemistry*. Amsterdam: Elsevier, **1988**.
- Carbanionen. *Meth. Org. Chem.* (Houben–Weyl). **1993**, Bd E 19 d.
- Zimmer R. *Synthesis*. **1993**, 165–178. doi 10.1039/C3CS60429B
- Brandsma L. *Best Synthetic Methods. Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes: Methods and Techniques*. Amsterdam: Elsevier, Academic Press, **2004**.
- Brandsma L., Zwikker J.W. *Sci. Synth.* **2006**, 8a.
- de Jong R.L.P., Verkruijsse H.D., Brandsma L. *Perspectives in the Organic Chemistry of Sulfur*. Eds. B. Zwanenburg, A.J.H. Klunder. Amsterdam: Elsevier, **1987**, 105–117.
- Katritzky A.R., Feng D.M., Lang H.Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 715–720. doi 10.1021/jo9613971
- Nedolya N.A. *Novel Chemistry Based on Isothiocyanates and Polar Organometallics*. Ph.D. Thesis, Utrecht University, The Netherlands, **1999**.
- Trofimov B.A. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1469–1490. doi 10.1002/jhet.5570360609
- Brandsma L., Nedolya N.A., Tarasova O.A., Trofimov B.A. *XTC*. **2000**, *36*, 1443–1463. [Brandsma L., Nedolya N.A., Tarasova O.A., Trofimov B.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 1241–1260.] doi 10.1023/A:1017582315266
- Brandsma L. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4569–4581. doi 10.1002/1099-0690(200112)2001:24<4569::AID-EJOC4569>3.0.CO;2-W
- Brandsma L., Nedolya N.A. *Synthesis*. **2004**, 735–745. doi 10.1055/s-2004-816005
- Недоля Н.А. *XTC*. **2008**, *44*, 1443–1502. [Nedolya N.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 1165–1219.] doi 10.1007/s10593-009-0176-z
- Недоля Н.А., Трофимов Б.А. *XTC*. **2013**, *49*, 166–190. [Nedolya N.A., Trofimov B.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 152–176.] doi 10.1007/s10593-013-1236-y
- Недоля Н.А., Тарасова О.А., Волостных О.Г. *Структурная реорганизация азатриеновых систем в азепины*. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing. **2014**.
- Недоля Н.А., Трофимов Б.А. *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты*. Ред. В.Г. Карцев. М.: МБФНП, **2014**, 1, 329–335.
- Lysek R., Chmielewski M. *Wiadomosci Chemiczne*. **2001**, *55*, 657–691.
- Brasholz M., Reissig H.-U., Zimmer R. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 45–56. doi 10.1021/ar800011h
- Lechel T., Reissig H.-U. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1835–1844. doi 10.1351/PAC-CON-09-09-06
- Zimmer R., Reissig H.-U. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2888–2903. doi 10.1039/c3cs60429b
- de Jong R.L.P. Ph.D. Thesis, Utrecht University, The Netherlands, **1990**.
- Brandsma L., Spek A.L., Trofimov B.A., Tarasova O.A., Nedolya N.A., Afonin A.V., Zinshenko S.V. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4687–4689. doi 10.1016/S0040-4039(01)00787-0
- Tarasova O.A., Nedolya N.A., Brandsma L., Albanov A.I. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5881–5883. doi 10.1016/j.tetlet.2004.05.150
- Lin L., Feng X. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 6464–6482. doi 10.1002/chem.201604617
- Beletskaya I.P., Nájera C., Yus M. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 5080–5200. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00561
- Nájera C., Beletskaya I.P., Yus M. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 4515–4618. doi 10.1039/C8CS00872H

31. Brandsma L., Vvedensky V.Yu., Nedolya N.A., Tarasova O.A., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2433–2436. doi 10.1016/S0040-4039(98)00218-4
32. Брандсма Л., Тарасова О.А., Введенский В.Ю., де Йонг Р.Л.П., Веркрийссе Х.Д., Клыба Л.В., Недоля Н.А., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **1999**, 35, 1255–1259. [Brandsma L., Tarasova O.A., Vvedensky V.Yu., de Yong R.L.P., Verkruijsse H.D., Klyba L.V., Nedolya N.A., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, 35, 1228–1233.]
33. Недоля Н.А., Тарасова О.А., Брандсма Л., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **2009**, 45, 639–641. [Nedolya N.A., Tarasova O.A., Brandsma L., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 626–628.] doi 10.1134/S1070428009040289
34. Тарасова О.А., Недоля Н.А., Албанов А.И., Брандсма Л., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **2009**, 45, 951–953. [Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Brandsma L., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 939–941.] doi 10.1134/S1070428009060244
35. Nedolya N.A., de Lang R.-J., Brandsma L., Trofimov B.A. *Abstracts of 11th Intern. Conference Org. Synthesis.* June 30–July 4, **1996**, Amsterdam, The Netherlands, 251.
36. Недоля Н.А., Брандсма Л., Трофимов Б.А. *ХТС.* **1996**, 32, 917–918. [Nedolya N.A., Brandsma L., Trofimov B.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**, 32, 781–782.] doi 0009-3122/96/3207-0781
37. Недоля Н.А., Брандсма Л., Трофимов Б.А. *ЖОХ.* **1996**, 66, 2042–2043. [Nedolya N.A., Brandsma L., Trofimov B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **1996**, 66, 1986–1987.]
38. Недоля Н.А., де Ланг Р.-Ж., Брандсма Л., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **1997**, 33, 87–90. [Nedolya N.A., de Lang R.-J., Brandsma L., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, 33, 76–79.]
39. Недоля Н.А., Брандсма Л., Зиновьева В.П., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **1997**, 33, 91–96. [Nedolya N.A., Brandsma L., Zinov'eva V.P., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, 33, 80–85.]
40. Недоля Н.А., Толмачев С.В., Брандсма Л. *ЖОрХ.* **2007**, 43, 477–480. [Nedolya N.A., Tolmachev S.V., Brandsma L. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 478–481.] doi 10.1134/S1070428007030311
41. Недоля Н.А., Брандсма Л., Тарасова О.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **2011**, 47, 658–676. [Nedolya N.A., Brandsma L., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 659–677.] doi 10.1134/S1070428011050034
42. Krivdin L.B., Nedolya N.A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7367–7371. doi 10.1016/j.tetlet.2005.08.118
43. Недоля Н.А., Брандсма Л., Шляхтина Н.И., Федоров С.В., Клыба Л.В. *ЖОрХ.* **2002**, 38, 957–958. [Nedolya N.A., Brandsma L., Shlyakhtina N.I., Fedorov S.V., Klyba L.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 917–918.] doi 1070-4280/01/3806-917
44. Недоля Н.А., Брандсма Л., Шляхтина Н.И., Федоров С.В. *ХТС.* **2002**, 38, 707–709. [Nedolya N.A., Brandsma L., Schlyakhtina N.I., Fedorov S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, 38, 622–624.] doi 0009-3122/02/3805-0622
45. Nedolya N.A., Schlyakhtina N.I., Klyba L.V., Ushakov I.A., Fedorov S.V., Brandsma L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9679–9681. doi 10.1016/S0040-4039(02)02423-1
46. Недоля Н.А., Тарасова О.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ХТС.* **2010**, 46, 1898–1899. [Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 46, 1536–1538.] doi 10.1007/s10593-011-0706-3
47. Тарасова О.А., Недоля Н.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **2015**, 51, 756–758. [Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 740–743.] doi 10.1134/S1070428015050279
48. Недоля Н.А., Тарасова О.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **2015**, 51, 291–293. [Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 281–283.] doi 10.1134/S1070428015020268
49. Недоля Н.А., Тарасова О.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 135–137. [Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 134–136.] doi 10.1134/S1070428017010262
50. Брандсма Л., Недоля Н.А., Тарасова О.А., Клыба Л.В., Синеговская Л.М., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **1999**, 35, 953–956. [Brandsma L., Nedolya N.A., Tarasova O.A., Klyba L.V., Sinegovskaya L.M., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, 35, 928–932.]
51. Nedolya N.A., Brandsma L., Tarasova O.A., Verkruijsse H.D., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2409–2410. doi 10.1016/S0040-4039(98)00211-1
52. Брандсма Л., Недоля Н.А., Трофимов Б.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2000**, 49, 1645–1647. [Brandsma L., Nedolya N.A., Trofimov B.A. *Russ. Chem. Bull.* **2000**, 49, 1634–1636.] doi 1066-5285/00/4909-1634
53. Недоля Н.А., Тарасова О.А., Албанов А.И., Клыба Л.В., Трофимов Б.А. *ХТС.* **2010**, 46, 72–76. [Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Klyba L.V., Trofimov B.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 61–65.] doi 10.1007/s10593-010-0470-9

54. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5316–5318. doi 10.1016/j.tetlet.2010.07.179
55. Tarasova O.A., Tatarinova I.V., Vakul'skaya T.I., Khutsishvili S.S., Prozorova G.F., Mikhaleva A.I., Trofimov B.A. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *745–746*, 1–7. doi 10.1016/j.jorganchem.2013.06.025
56. Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Bagryanskaya I.Yu., Trofimov B.A. *J. Organomet. Chem.* **2021**, *933*, ID 121651. doi 10.1016/j.jorganchem.2020.121651
57. Hou S., Li X., Xu J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10856–10869. doi 10.1021/jo302210t
58. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7519–7528. doi 10.1021/acs.joc.7b01217
59. Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5961–5971. doi 10.1002/ejoc.201800987
60. Недоля Н.А., Тарасова О.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 690–694. [Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 691–695.] doi 10.1134/S1070428018050032
61. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Synthesis.* **2018**, *50*, 1891–1900. doi 10.1055/s-0036-1591905
62. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1953–1963. doi 10.1002/ejoc.201800268
63. Тарасова О.А., Недоля Н.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 285–290. [Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 287–291.] doi 10.1134/S1070428021020214
64. Недоля Н.А., Дмитриева Л.Л., Албанов А.И., Клыба Л.В., Тарасова О.А., Ушаков И.А. *ЖОрХ.* **2006**, *42*, 477–480. [Nedolya N.A., Dmitrieva L.L., Albanov A.I., Klyba L.V., Tarasova O.A., Ushakov I.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 465–468.] doi 10.1134/S1070428006030250
65. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Volostnykh O.G., Albanov A.I., Trofimov B.A. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3359–3368. doi 10.1016/j.jorganchem.2011.07.016
66. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Volostnykh O.G., Brandsma L., Trofimov B.A. *Mendeleev Commun.* **2008**, *18*, 164–166. doi 10.1016/j.mencom.2008.05.018
67. Недоля Н.А., Волостных О.Г., Тарасова О.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2011**, *60*, 2565–2568. [Nedolya N.A., Volostnykh O.G., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, *60*, 2617–2620.] doi 10.666-5285/11/6012-2617
68. Недоля Н.А., Тарасова О.А., Волостных О.Г., Албанов А.И. *ХТС.* **2008**, *44*, 1380–1383. [Nedolya N.A., Tarasova O.A., Volostnykh O.G., Albanov A.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 1113–1116.] doi 10.1007/s10593-008-0161-y
69. Недоля Н.А., Тарасова О.А., Албанов А.И., Клыба Л.В., Трофимов Б.А. *ЖОХ.* **2009**, *79*, 868–871. [Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Klyba L.V., Trofimov B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 1041–1044.] doi 10.1134/S1070363209050314
70. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Volostnykh O.G., Albanov A.I., Klyba L.V., Trofimov B.A. *Synthesis.* **2011**, 2192–2204. doi 10.1055/s-0030-1260084
71. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Klyba L.V., Trofimov B.A. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 1085–1097. doi 10.1016/j.tet.2016.12.064
72. Тарасова О.А., Недоля Н.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 280–284. [Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 283–286.] doi 10.1134/S1070428021020202
73. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2495–2498. doi 10.1016/j.tetlet.2014.03.015
74. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Synthesis.* **2015**, *47*, 3593–3610. doi 10.1055/s-0034-1378805
75. Недоля Н.А., Тарасова О.А., Волостных О.Г., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ХТС.* **2011**, *47*, 1718–1724. [Nedolya N.A., Tarasova O.A., Volostnykh O.G., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *47*, 1430–1435.] doi 10.1007/s10593-012-0930-5
76. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Synthesis.* **2018**, *50*, 4313–4324. doi 10.1055/s-0037-1609561
77. Tarasova O.A., Klyba L.V., Vvedensky V.Yu., Nedolya N.A., Trofimov B.A., Brandsma L., Verkruijse H.D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 253–256.
78. Недоля Н.А., Брандсма Л. *ЖОрХ.* **2003**, *39*, 645–646. [Nedolya N.A., Brandsma L. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 609–610.] doi 10.1023/A:1026032506908
79. Недоля Н.А., Брандсма Л., де Ланг Р.-Ж., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **1997**, *33*, 1437–1438. [Nedolya N.A., Brandsma L., de Lang R.-J., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 1361–1362.]

80. Недоля Н.А., Брандсма Л., дэ Ланг Р.-Ж., Трофимов Б.А. *ЖОрХ*. **1997**, *33*, 637–638. [Nedolya N.A., Brandsma L., de Lang R.-J., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 580–581.]
81. Недоля Н.А., Брандсма Л., Зиновьева В.П., Трофимов Б.А. *ЖОрХ*. **1998**, *34*, 1559–1564. [Nedolya N.A., Brandsma L., Zinov'eva V.P., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, *34*, 1494–1499.]
82. Brandsma L., Nedolya N.A., Verkruisje H.D., Owen N.L., Li Du, Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6905–6908. doi 10.1016/S0040-4039(97)01591-8
83. Брандсма Л., Недоля Н.А., де Ланг Р.-Ж., Трофимов Б.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **1996**, *45*, 3024–3025. [Brandsma L., Nedolya N.A., de Lang R.-J., Trofimov B.A. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 2873–2874.] doi 10.1007/BF01430667
84. Брандсма Л., Недоля Н.А., ван дер Керк А.С.Х.Т.М., Хеерма В., Лутз Е.Т.Х.Г., дэ Ланг Р.-Ж., Афонин А.В., Трофимов Б.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **1997**, *46*, 865–867. [Brandsma L., Nedolya N.A., van der Kerk A.C.H.T.M., Heerma W., Lutz E.T.H.G., de Lang R.-J., Afonin A.V., Trofimov B.A. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 832–833.] doi 10.1007/BF02495225
85. Trofimov B.A., Nedolya N.A., Brandsma L., Frolov Yu.L., Larionova E.Yu., Toryashinova D.-S.D., Kobychiev V.B., Vitkovskaya N.M. *Sulfur Lett.* **1999**, *22*, 249–256.
86. Брандсма Л., Недоля Н.А., Хеерма В., Ван дер Керк А.С.Х.Т.М., Лутз Е.Т.Х.Г., дэ Ланг Р.-Ж., Афонин А.В., Трофимов Б.А. *ХГС*. **1997**, *33*, 572–574. [Brandsma L., Nedolya N.A., Heerma V., van der Kerk A.C.H.T.M., Lutz E.T.H.G., de Lang R.-J., Afonin A.V., Trofimov B.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, *33*, 493–495.] doi 10.1007/BF02321400
87. Недоля Н.А., Брандсма Л., Трофимов Б.А. *ХГС*. **2002**, *38*, 1396–1398. [Nedolya N.A., Brandsma L., Trofimov B.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 1230–1232.] doi 0009-3122/02/3810-1230
88. Недоля Н.А., Тарасова О.А., Албанов А.И., Ушаков И.А., Брандсма Л. *ЖОрХ*. **2007**, *43*, 463–466. [Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Ushakov I.A., Brandsma L. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 463–467.] doi 10.1134/S1070428007030268
89. Недоля Н.А., Брандсма Л., Ван дер Керк А.С.Х.Т.М., Хеерма В., Лутз Е.Т.Х.Г., Афонин А.В., дэ Ланг Р.-Ж., Трофимов Б.А. *ЖОрХ*. **1997**, *33*, 1435–1436. [Nedolya N.A., Brandsma L., van der Kerk A.C.H.T.M., Heerma V., Lutz E.T.H.G., Afonin A.V., de Lang R.-J., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 1359–1360.]
90. Брандсма Л., Недоля Н.А., дэ Ланг Р.-Ж., Трофимов Б.А. *ХГС*. **1997**, *33*, 571–572. [Brandsma L., Nedolya N.A., de Lang R.-J., Trofimov B.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, *33*, 491–492.] doi 10.1007/BF02321399
91. Nedolya N.A., Brandsma L., Schlyakhtina N.I., Lazarev I.M., Albanov A.I., Zinchenko S.V., Klyba L.V. *Arkivoc.* **2001**, *ix*, 12–18.
92. Тахерирастгар Ф., Недоля Н.А., Брандсма Л., дэ Ланг Р.-Ж., Трофимов Б.А. *ДАН*. **1997**, *353*, 64–65. [Taherirastgar F., Nedolya N.A., Brandsma L., de Lang R.-J., Trofimov B.A. *Dokl. Chem., Int. Ed.* **1997**, *353*, 39–40.]
93. Брандсма Л., Недоля Н.А., Тарасова О.А., Клыба Л.В., Синеговская Л.М., Трофимов Б.А. *ДАН*. **1997**, *357*, 350–351. [Brandsma L., Nedolya N.A., Tarasova O.A., Klyba L.V., Sinegovskaya L.M., Trofimov B.A. *Dokl. Chem., Int. Ed.* **1997**, *357*, 271–272.]
94. Brandsma L., Nedolya N.A., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2663–2664. doi 10.1002/(SICI)1099-0690(199910)1999:10
95. Недоля Н.А., Тарасова О.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 134–136. [Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 132–135.] doi 10.1134/S1070428015010261
96. Tarasova O.A., Nedolya N.A., Vvedensky V.Yu., Brandsma L., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7241–7242. doi 10.1016/S0040-4039(97)01680-8
97. Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Synthesis.* **2019**, *51*, 3697–3708. doi 10.1055/s-0037-1611883
98. Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 5726–5731. doi 10.1002/slct.202000577
99. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Synthesis.* **2016**, *48*, 4278–4294. doi 10.1055/s-0035-1561492
100. Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Synthesis.* **2022**, *54*, 4033–4048. doi 10.1055/a-1820-6160
101. Брандсма Л., Недоля Н.А., Веркрийссе Х.Д., Трофимов Б.А. *ХГС*. **2000**, *36*, 990–991. [Brandsma L., Nedolya N.A., Verkruisje H.D., Trofimov B.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 876–877.] doi 10.1007/BF02256928
102. Брандсма Л., Недоля Н.А., Толмачев С.В. *ХГС*. **2002**, *38*, 60–65. [Brandsma L., Nedolya N.A., Tolmachev S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 54–59.] doi 0009-3122/02/3801-0054

103. Брандсма Л., Недоля Н.А., Толмачев С.В., Албанов А.И. *ХГС*. **2001**, 37, 394–395. [Brandsma L., Nedolya N.A., Tolmachev S.V., Albanov A.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, 37, 364–365.] doi 0009-3122/01/3703-0364
104. Недоля Н.А., Брандсма Л., Толмачев С.В. *ЖОрХ*. **2002**, 38, 948–949. [Nedolya N.A., Brandsma L., Tolmachev S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 907–908.] doi 1070-4280/01/3806-907
105. Недоля Н.А., Брандсма Л., Толмачев С.В. *ХГС*. **2002**, 38, 843–845. [Nedolya N.A., Brandsma L., Tolmachev S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, 38, 745–746.] doi 0009-3122/02/3806-0745
106. Недоля Н.А., Брандсма Л., Шляхтина Н.И., Толмачев С.В. *ХГС*. **2001**, 37, 396–397. [Nedolya N.A., Brandsma L., Shlyakhtina N.I., Tolmachev S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, 37, 366–367.] doi 0009-3122/01/3703-0366
107. Недоля Н.А., Брандсма Л., Шляхтина Н.И. *ЖОрХ*. **2002**, 38, 1113–1114. [Nedolya N.A., Brandsma L., Shlyakhtina N.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 1070–1072.] doi 1070-4280/02/3807-1070
108. Тарасова О.А., Недоля Н.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОрХ*. **2017**, 53, 131–134. [Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 130–133.] doi 10.1134/S1070428017010250
109. Тарасова О.А., Недоля Н.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОХ*. **2016**, 86, 1911–1914. [Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, 86, 2551–2554.] doi 10.1134/S107036321611024

Acetylenic and Allenic Carbanions in the Reaction with Heterocumulenes: A Simple Way to Fundamental Heterocycles

N. A. Nedolya*

*Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,
ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia
e-mail: nina@irioch.irk.ru

Received August 18, 2023; revised August 28, 2023; accepted August 29, 2023

The synthetic potential of adducts of acetylenic and allenic carbanions with isothiocyanates and azatrienic systems based on them – precursors of fundamental aza- and thiaheterocycles – pyrroles, 2,3-dihydropyridines, pyridines, quinolines, 3*H*-azepines, 4,5-dihydro-3*H*-azepines, 2-azabicyclo[3.2.0]hept-2-енoв, thietanes, thiophenes, thiophene-2(5*H*)-imines, 1,3-thiazoles, 4,5-dihydro-1,3-thiazoles, and other heterocyclic structures with rare and/or difficult-to-build functional and pharmacophore substituents is briefly described.

Keywords: acetylenic and allenic carbanions, isothiocyanates, azatrienic systems, sigmatropic rearrangement, metallation, heterocyclization

ДВОЙНОЕ АРИЛИРОВАНИЕ ТЕРМИНАЛЬНЫХ АЛКЕНОВ ПО РЕАКЦИИ МИЦОРОКИ–ХЕКА В ПРИСУТСТВИИ «БЕЗЛИГАНДНЫХ» ПАЛЛАДИЕВЫХ КАТАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ¹

© 2023 г. А. А. Курохтина, Е. В. Ларина, Н. А. Лагода, Т. А. Григорьева, А. Ф. Шмидт*

*ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», химический факультет»,
Россия, 664003 Иркутск, ул. К. Маркса, 1
e-mail: aschmidt@chem.isu.ru

Поступила в редакцию 18.07.2023 г.

После доработки 08.08.2023 г.

Принята к публикации 09.09.2023 г.

В работе представлены результаты одnoreакторного последовательного двойного арилирования терминальных алкенов арилгалогенидами с получением тризамещенных производных. Преимуществами предлагаемого подхода по сравнению с аналогами является использование комбинации малореакционноспособных, но при этом доступных арилбромидов или арилхлоридов и «безлигандной» каталитической системы на основе солей палладия.

Ключевые слова: тризамещенные алкены, арилирование, катализ, палладий

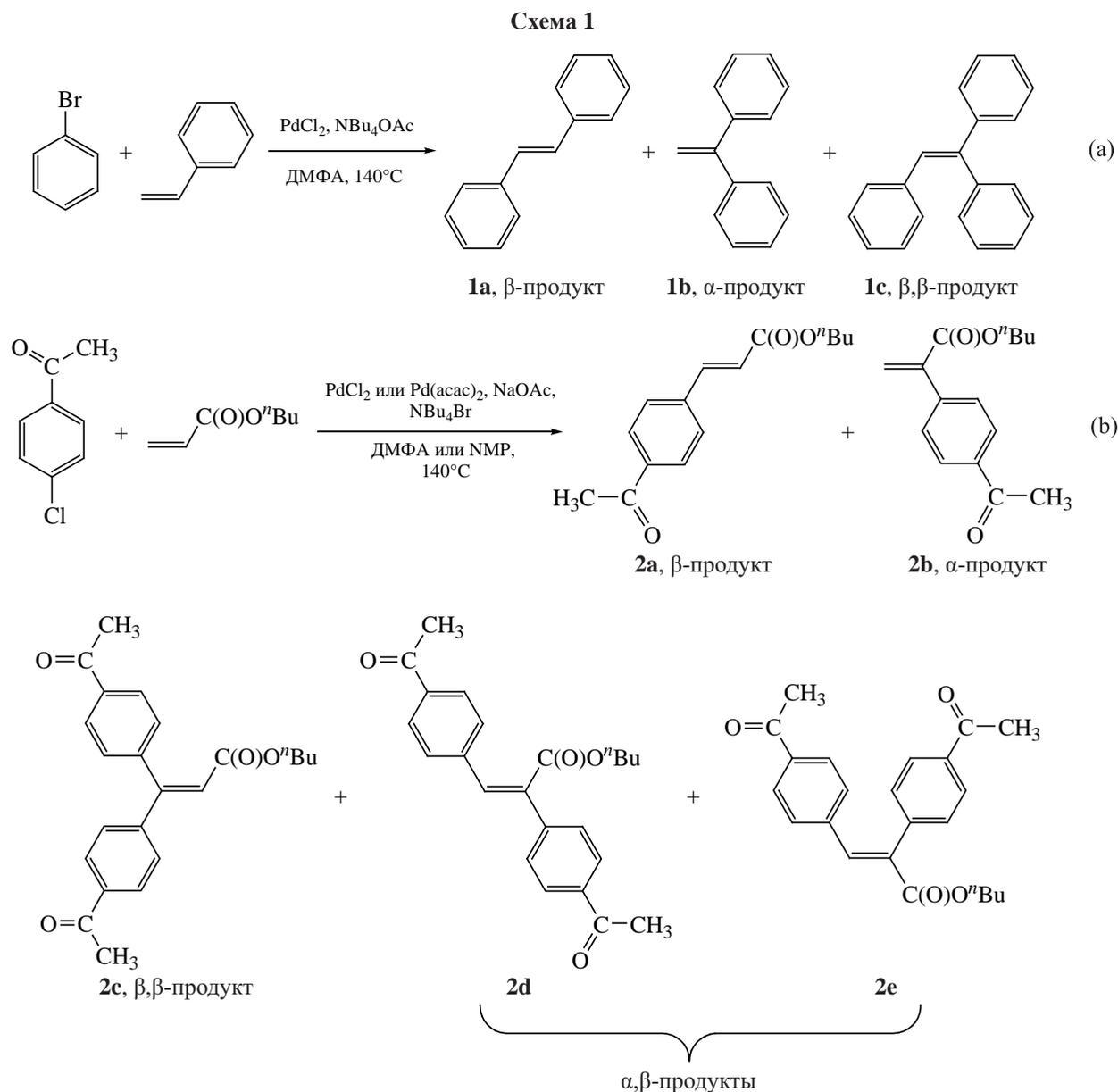
DOI: 10.31857/S0514749223100051, **EDN:** OMIATP

ВВЕДЕНИЕ

Тризамещенные алкены представляют интерес в области получения фармацевтических и биологически активных препаратов, полупроводниковых и эмиссионных материалов [1–4]. Одним из способов получения продуктов такого типа является арилирование алкенов арилгалогенидами, известное как реакция Мицороки–Хека [5, 6]. В случае «классического» арилирования по Мицороки–Хеку в этом случае в качестве исходных должны использоваться дизамещенные алкены, которые, однако, проявляют существенно более низкую реакционную способность по сравнению с монозамещенными [3, 7]. Альтернативным путем каталитического получения тризамещенных алкенов по реакции Мицороки–Хека может стать последовательное двойное арилирование монозамещенных алкенов. В литературе присутствует

достаточное количество примеров реакций такого типа, в большинстве которых используются палладиевые каталитические системы, содержащие добавки дорогостоящих, зачастую токсичных и чувствительных к влаге и кислороду воздуха фосфиновых или азотсодержащих лигандов [1, 2, 8, 9], а в качестве арилирующих реагентов в основном используются арилиодиды, являющиеся более реакционноспособными, но при этом менее доступными субстратами в сравнении с арилбромидами и арилхлоридами. Существуют примеры проведения одnoreакторного последовательного двойного арилирования с применением т.н. «безлигандных» палладиевых каталитических систем в условиях использования в качестве арилирующих реагентов арилиодидов [3, 10], при этом для получения приемлемых значений выходов продуктов требуются значительные времена реакции (12–30 ч) и/или использование в качестве основания токсичных солей серебра [3]. Родственным альтернативным путем получения продуктов последовательного

¹ Статья посвящается академику РАН Б.А. Трофимову в связи с его 85-летием.



двойного арилирования является реакция Хека–Мацуда с использованием арильдиазониевых солей [12, 13]. В настоящей работе нами продемонстрирована возможность получения тризамещенных алкенов с высокими выходами путем одnoreакторного последовательного двойного арилирования монозамещенных алкенов при использовании не содержащей добавок сильных органических лигандов каталитической системы на основе простых солей Pd(II).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была протестирована возможность получения продуктов двойного арилирования мо-

нозамещенных терминальных алкенов менее реакционноспособными, но более доступными по сравнению с арильдидами арилбромидами и арилхлоридами в так называемых «безлигандных» каталитических условиях. В качестве модельных были выбраны реакции арилирования стирола бромбензолом и *n*-бутилакрилата 4-хлор-ацетофеноном (схема 1). Вне зависимости от типа используемой пары сочетающихся реагентов, образование продуктов двойного арилирования, действительно, происходило последовательно – расхождение продуктов первичного однократного арилирования начиналось, когда конверсия исход-

Выходы продуктов однократного и двойного арилирования алкена арилгалогенидом

№	Арилгалогенид/алкен	Предшественник катализатора (М)	Условия	Выходы продуктов, %	
				однократного арилирования	двойного арилирования
1	бромбензол/стирол	PdCl ₂ (0.008)	А	1a , 8.0 1b , 1.5	1c , 91.0
2	бромбензол/стирол	PdCl ₂ (0.004)	А	1a , 7.0 1b , 1.6	1c , 91.0
3	бромбензол/стирол	PdCl ₂ (0.002)	А	1a , 20.0 1b , 4.0	1c , 75.0
4 ^a	бромбензол/стирол	PdCl ₂ (0.004)	А	1a , 14.0 1b , 2.0	1c , 73.0
5 ^b	4-хлорацетофенон/ <i>n</i> -бутилакрилат	PdCl ₂ (0.004)	Б	2a , 54.0 2b , 0.1	2c , 44.0 2d+2e , 1.5
6	4-хлорацетофенон/ <i>n</i> -бутилакрилат	PdCl ₂ (0.004)	Б	2a , 40.0 2b , 0.1	2c , 56.0 2d+2e , 2.5
7	4-хлорацетофенон/ <i>n</i> -бутилакрилат	PdCl ₂ (0.001)	Б	2a , 94.0 2b , 0.6	2c , 5.0 2d+2e , –
8	4-хлорацетофенон/ <i>n</i> -бутилакрилат	Pd(acac) ₂ (0.004)	Б	2a , 20.0 2b , 0.4	2c , 78.0 2d+2e , 1.5

^a Условия А: бромбензол (2 М), стирол (0.3 М), PdCl₂, NBu₄OAc (1.3 М), 5 мл ДМФА, 140°C, 7 ч; бромбензол (1 М)

^b Условия Б: 4-CH₃C(O)-C₆H₄-Cl (1.5 М), H₂C=CH-C(O)O_nBu (0.25 М), PdCl₂/Pd(acac)₂, NaOAc (1.3 М), NBu₄Br (3.2 М), 2.5 мл NMP, 140°C, 2.5 ч; ДМФА в качестве растворителя

ного монозамещенного алкена достигала 80–90%. Такое поведение реакционной системы, скорее всего, обусловлено успешной конкуренцией монозамещенного исходного алкена по отношению к дизамещенному, являющемуся продуктом первичного арилирования, в стадии активации алкена, которой согласно общепринятым представлениям, является координация и последующее внедрение алкена по связи Pd-C арилпалладиевого комплекса типа ArPdX, образующегося в результате окислительного присоединения арилгалогенида к палладию [3, 7].

В реакции арилирования стирола бромбензолом образовывался единственный возможный продукт последовательного двойного арилирования – трифенилэтилен **1c** (схема 1, *a*). Выход продукта достигал 90% за 7 ч реакции, при этом исходный алкен (стирол) расходовался полностью, и в реакционной системе оставалось некоторое количество продуктов β- и α-арилирования – стильбена **1a** и 1,1-дифенилэтилена **1b** (см. таблицу, строки 1–

2). Снижение количества загружаемого в систему палладиевого предшественника катализатора, а также арилирующего реагента – бромбензола – приводило к некоторому падению выхода трифенилэтилена, тем не менее, вновь сопровождаясь полным расходом стирола (см. таблицу, строки 3–4).

В реакции арилирования *n*-бутилакрилата 4-хлорацетофеноном селективность процесса первичного арилирования по β-положению винильной группы была значительно выше, чем в арилировании стирола бромбензолом, при этом в ходе последовательного двойного арилирования хромато-масс-спектрометрический анализ показал образование трех различных продуктов **2c–e** (схема 1, *b*). Образование β,β-продукта двойного арилирования **2c** по сравнению с двумя продуктами α,β-диарилирования **2d, e** протекало высокоселективно (см. таблицу, строки 5, 6, 8), что, скорее всего, обусловлено большей реакционной способностью β-углеродного атома в продукте одно-

кратного арилирования **2a** в силу снижения на нем электронной плотности [3]. Как и в реакции арилирования стирола бромбензолом, во всех экспериментах, в том числе при снижении загрузки палладиевого предшественника катализатора, исходный алкен расходовался полностью. Наибольшего значения выхода продуктов двойного арилирования **2c–e** удавалось достичь при использовании бис-ацетилацетоната палладия (см. таблицу, строка 8). Таким образом, использование не содержащей добавок сильных органических лигандов (фосфинов, аминов, карбенов и т.д.) палладиевой каталитической системы позволяет получать продукты последовательного двойного арилирования терминальных алкенов малореакционноспособными арилбромидами и арилхлоридами за приемлемые времена реакции (2.5–7 ч).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Качественный анализ проб реакционных растворов проводился на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GC-MS QP-2010 Ultra с ионизацией электронным ударом (энергия ионизации 70 эВ, колонка GsBP-5MS (0.25 мкм×0.25 мм×30 м), газ-носитель гелий, методика программируемого нагрева от 110 до 300°C, режим сканирования всех целочисленных значений m/z в диапазоне от 15 до 900 со скоростью 5000 а.е.м/сек). Полученные масс-спектры сравнивались с библиотечными (библиотеки сравнения Wiley, NIST, NIST05) и аутентичными образцами (Aldrich). Количественный анализ проб реакционной смеси проводили на газо-жидкостном хроматографе «Хроматэк-Кристалл 5000» (ДИП, колонка HP-5 15 м, газ-носитель азот, методика программируемого нагрева от 110 до 300°C); значения аналитических выходов продуктов определяли методом внутреннего стандарта (нафталин) с использованием экспериментальных и расчетных факторов отклика, определяемых по аутентичным образцам и по уравнениям материального баланса реакции, соответственно.

Реакция последовательного двойного арилирования стирола бромбензолом. Реакцию проводили, смешивая в 5 мл *N,N*-диметилформамида (DMFA) бромбензол (5 или 10 ммоль), стирол (1.5 ммоль) и нафталин в качестве внутреннего стандарта для хроматографии (1 ммоль). Полученную смесь вводили в стеклянный кру-

глонный 15 мл реактор, снабженный резиновой мембраной и магнитным мешальником и содержащий PdCl₂ (0.01–0.04 ммоль) и NBu₄OAc в качестве основания (6.5 ммоль). Реакцию начинали, помещая реактор в предварительно нагретую термостатируемую при 140°C масляную баню при перемешивании (480 об/мин). Продолжительность реакции составляла 6–8 ч. Периодически отбираемые с помощью шприца с металлической иглой пробы реакционного раствора объемом 100 мкл экстрагировали смесью толуол/вода в соотношении 1:1 и анализировали хроматографически.

Реакция последовательного двойного арилирования *n*-бутилакрилата 4-хлорацетофеноном. Реакцию проводили, смешивая в 2.5 мл *N*-метилпирролидона (NMP) или DMFA 4-хлорацетофенон (3.75 ммоль), *n*-бутилакрилат (0.625 ммоль) и нафталин в качестве внутреннего стандарта для хроматографии (1 ммоль). Полученную смесь вводили в стеклянный круглодонный 15 мл реактор, снабженный резиновой мембраной и магнитным мешальником и содержащий соль Pd(II) (0.0025 или 0.01 ммоль), NaOAc в качестве основания (3.25 ммоль) и NBu₄Br в качестве добавки к реакционной среде (8 ммоль). Реакцию начинали, помещая реактор в предварительно нагретую термостатируемую при 140°C масляную баню при перемешивании (480 об/мин). Продолжительность реакции составляла 2–3 ч. Периодически отбираемые с помощью шприца с металлической иглой пробы реакционного раствора объемом 100 мкл экстрагировали смесью толуол/вода в соотношении 1:1 и анализировали хроматографически.

Масс-спектры соединений продуктов реакции последовательного однократного и двойного арилирования стирола бромбензолом представлены ниже:

транс-Стильбен (1a) (схема 1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 180 (100) [M]⁺, 179 (89.57), 165 (48.26), 178 (47.67), 89 (44.01), 76 (25.16), 181 (13.06), 90 (10.25).

1,1-Дифенилэтилен (1b). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 180 (100) [M]⁺, 165 (83.33), 179 (71.93), 178 (63.6), 89 (41.16), 76 (27.47), 77 (18.22), 181 (15.09), 166 (12.25), 152 (11.76), 51.1 (11.55), 176 (10.35).

Трифенилэтилен (1с). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 256 (100) [M]⁺, 178 (34.22), 179 (25.49), 241 (23.24), 255 (22.22), 257 (20.72), 239 (20.5), 119 (16.66), 240 (15.43), 126 (15.41), 253 (15.17), 165 (14.46), 252 (13.37), 113 (11.58).

Масс-спектры соединений продуктов реакции последовательного однократного и двойного арилирования *n*-бутилакрилата 4-хлорацетофеноном представлены ниже:

транс-*n*-Бутил-3-(4-ацетилфенил)акрилат (12а). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246 (23.47) [M]⁺, 175 (100), 43 (89.27), 231 (55.12), 190 (45.88), 131 (45.46), 102 (28.9), 173 (28.24), 29.1 (14.86), 91 (14.86), 41 (13.62), 147 (13.0), 191 (11.56), 76 (11.26), 56 (11.0).

***n*-Бутил-2-(4-ацетилфенил)акрилат (2b).** Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246 (14.58) [M]⁺, 175 (100), 43 (92.27), 231 (54.66), 131 (41.15), 190 (36.71), 102 (30.78), 173(23.73), 29 (19.63), 91 (16.65), 147 (15.04), 41 (13.42), 76 (12.88), 65 (12.82).

***n*-Бутил-3,3-бис(4-ацетилфенил)акрилат (2с).** Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 (30.91) [M]⁺, 43 (100), 293 (81.26), 249 (33.76), 308 (29.41), 349 (21.01), 291 (18.71), 294 (15.46), 29 (12.12), 139 (9.81).

транс-*n*-Бутил-2,3-бис(4-ацетилфенил)акрилат (2d). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 (50.54) [M]⁺, 43 (100), 349 (37.74), 293 (35.74), 149 (26.25), 29 (18.37), 139 (13.79), 365(13.5), 263 (12.63), 308 (12.23), 205 (11.18), 41 (11.08).

цис-*n*-Бутил-2,3-бис(4-ацетилфенил)акрилат (2е). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 (46.02) [M]⁺, 43 (100), 349 (35.03), 293 (33.59), 149 (22.56), 29 (15.62), 139 (15.49), 308 (13.29), 263 (12.3), 365 (11.31), 41 (10.83).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе продемонстрирована возможность получения продуктов последовательного двойного арилирования монозамещенных терминальных алкенов по реакции Мицороки–Хека при использовании малореакционноспособных арилбромидов и арилхлоридов и так называемых «безлигандных» палладиевых каталитических систем, не содержащих добавок фосфиновых, азотсодержащих

или иных стабилизирующих органических лигандов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено при использовании оборудования Центра коллективного пользования аналитическим оборудованием ИГУ (<http://ckprf.ru/ckpr/3264/>).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности Минобрнауки России (Соглашение № 075-03-2023-036; код проекта FZZE-2023-0006).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Курохтина Анна Аркадьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8434-6820>

Ларина Елизавета Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9747-5659>

Лагода Надежда Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9771-8403>

Шмидт Александр Федорович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1881-7620>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhao Y., Wang S., Shao H., Tan X., Chen R., Loh T.-P., Zhou J.S., Wu X. *Org. Lett.* **2023**, 25, 4258–4263. doi 10.1021/acs.orglett.3c01214
- Chen Y.-C., Wu C.-C., Liao W.-T., Liu L.-J., Tsai F.-Y. *Catalysts.* **2017**, 7, 177. doi 10.3390/catal7060177
- Xu D., Lu C., Chen W. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 1466–1474. doi 10.1016/j.tet.2011.12.017
- Kim Y.-H., Jeong H.-C., Kim S.-H., Yang K., Kwon S.-K. *Adv. Funct. Mater.* **2005**, 15, 1799–1805. doi 10.1002/adfm.200500051
- Heck R.F. *Synlett.* **2006**, 18, 2855–2860. doi 10.1055/s-2006-951536
- Beletskaya I.P., Cheprakov A.V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009–3066. doi 10.1021/cr9903048
- Bangar P.G., Jawalkar P.R., Dumbre S.R., Raut P.K., Patil D.J., Tv N., Sudhakaran S., Iyer S. *Synth. Commun.* **2020**, 50, 3796–3803. doi 10.1080/00397911.2020.1811986
- Botella L., Nájera C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4360–4369. doi 10.1021/jo0502551

9. Yan H., Sun P., Qu X., Lu L., Zhu Y., Yang H., Mao J. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2773–2783. doi 10.1080/00397911.2012.741743
10. Ho S.V., McLaughlin J.M., Cue B.W., Dunn P.J. *Green Chem.* **2010**, *12*, 755. doi 10.1039/b927443j
11. Lucks S., Brunner H. *Org. Proc. Res. Dev.* **2017**, *21*, 1835–1842. doi 10.1021/acs.oprd.7b00279
12. Taylor J.G., Da Silva Ribeiro R., Correia C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3861–3864. doi 10.1016/j.tetlet.2011.05.039

Double Mirozoki-heck Arylation of Terminal Alkenes Using “Ligand-free” Pd Catalytic Systems

A. A. Kurokhtina, E. V. Larina, N. A. Lagoda, T. A. Grigoryeva, and A. F. Schmidt*

Irkutsk State University, Chemical Department, ul. K. Marksa, 1, Irkutsk, 664003 Russia
*e-mail: *aschmidt@chem.isu.ru*

Received July 18, 2023; revised August 8, 2023; accepted September 9, 2023

The results of one-pot consecutive double arylation of terminal alkenes with aryl halides leading to three-substituted alkenes are presented. The advantages of the method when comparing with existing analogues are the combination of low reactive but available aryl bromides and aryl chlorides and «ligand-free» catalytic systems based on Pd(II) salt.

Keywords: three-substituted alkenes, arylation, catalysis, palladium

НОВЫЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ БИС-1,10-ФЕНАНТРОЛИН-2,9-ДИАМИДЫ. СИНТЕЗ И СТЕРЕОДИНАМИКА В РАСТВОРАХ¹

© 2023 г. Ю. А. Устынюк, В. С. Петров, П. С. Лемпорт,
В. А. Рознятовский, В. Г. Ненайденко*

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, ул. Ленинские горы, 1, стр. 3
*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 03.08.2023 г.
После доработки 14.08.2023 г.
Принята к публикации 15.08.2023 г.

Получены новые примеры макроциклических 1,10-фенантролин-2,9-диамидов, которые содержат в своей структуре два фенантролиновых ядра. Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР спектроскопии и другими методами. Новые макроциклические фенантролины демонстрируют сложное стереодинамическое поведение в растворах. Это явление исследовано с применением спектроскопии ¹H ЯМР при различных температурах.

Ключевые слова: фенантролин, макроцикл, синтез, ЯМР, стереодинамика

DOI: 10.31857/S0514749223100063, **EDN:** OМJТАК

ВВЕДЕНИЕ

Диамиды 1,10-фенантролин-2,9-дикарбоновой кислоты представляют собой большой класс *N,N',O,O'*-тетрадентаных лигандов, способных образовывать прочные комплексы с катионами переходных металлов большого радиуса ($\geq 1 \text{ \AA}$). В последние годы они особенно активно исследуются в качестве экстрагентов для разделения лантанидов (Ln) и актинидов (An) в современных технологиях переработки и утилизации отработавшего ядерного топлива [1–6]. Несомненными достоинствами этих лигандов являются их высокая гидролитическая и радиационная устойчивость и способность образовывать в сильно кислых средах растворимые в органических растворителях комплексы с катионами Ln и An, проявляя высокую селективность. Экстракционные свойства этих лигандов можно подстраивать под требования конкретной задачи, варьируя структуру амидных фрагментов и вводя

заместители в фенантролиновые ядра. Несмотря на то, что ядро 1,10-фенантролина является одним из наиболее часто используемых строительных блоков для конструирования макроциклических молекул [7], сведения о макроциклических диамидах 1,10-фенантролин-2,9-дикарбоновых кислот в литературе представлены лишь единичными примерами [8, 9]. Недавно нами были получены первые примеры макроциклических фенантролиндиамидов **1** и **2**, содержащих в своём строении сразу два фенантролиновых ядра [9] (рис. 1).

Оказалось, что такие макроциклы, в отличие от диамидов 1,10-фенантролин-2,9-дикарбоновой кислоты открытой структуры [1, 10–12], теряют способность экстрагировать катионы Ln³⁺ и An³⁺ из кислых сред, хотя образуют с ними комплексы стехиометрии 1:1 и 1:2 в органических растворителях. При этом они приобретают способность экстрагировать катионы Ln³⁺ и An³⁺ из нейтральных и щелочных водных растворов. Важно заметить, что полученные макроциклы **1** и **2** являют-

¹ Статья посвящается академику РАН Б.А. Трофимову в связи с его 85-летием.

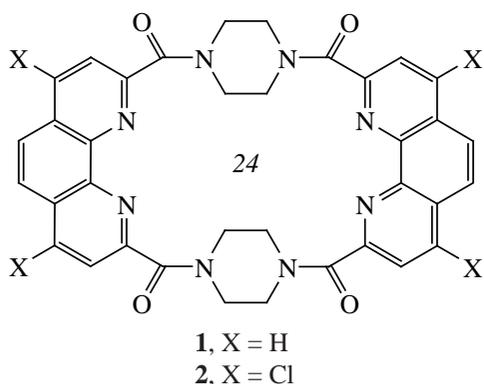


Рис. 1. Структуры макроциклов 1 и 2

ся конформационно жёсткими, что накладывает определённые ограничения на возможность подстройки их координационных полостей под катионы металлов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы расширили ряд таких соединений, осуществив синтез двух новых макроциклических фенантролиндиамидов, содержащих одновременно два структурных фрагмента 1,10-фенантролина. Исходя из дихлорангидридов соответствующих 1,10-фенантролин-2,9-дикарбоновых кислот и *N,N'*-диметилендиамин в присутствии триэтиламина с выходами до 48% мы получили макроциклы 3 и 4 (схема 1). Методика синтеза и аналитические данные полученных макроциклов приведены в Экспериментальной части.

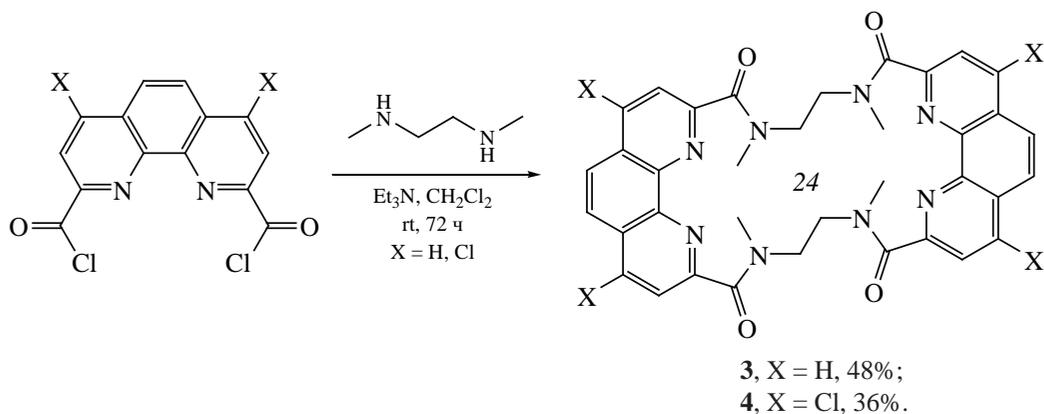
Макроциклы 3 и 4 представляют собой белые порошки, разлагающиеся без плавления при температуре выше 400°C, ограниченно растворимые

в хлороформе и хлористом метиле, ДМСО и ДМФА. Структуры этих соединений были установлены по данным спектроскопии ^1H , ^{13}C -ЯМР, ИК спектров и масс-спектрометрии (HRMS и MALDI). В их ИК спектрах полосы $\nu(\text{CO})$ проявляются при 1627 cm^{-1} для 3 и 1634 cm^{-1} для 4.

Макроциклы 3 и 4 содержат в структурах этилендиаминовые звенья. Из-за ограниченного вращения относительно амидных связей макроциклы 3 и 4 демонстрируют сложное стереодинамическое поведение в растворах. Ранее мы наблюдали такое поведение для диамидов 1,10-фенантролин-2,9-дикарбоновой кислоты открытой структуры [10, 13, 14]. Результаты проведённых нами квантово-механических расчётов показывают, что для макроциклов 3 и 4 существует большое количество конформеров, энергии которых могут отличаться на величину порядка 1 ккал/моль. Это наглядно прослеживается при исследовании стереодинамического поведения этих макроциклов в растворах методом спектроскопии ЯМР.

Спектры ^1H -ЯМР (рис. 2, а) и ^{13}C -ЯМР (рис. 2, б) макроцикла 3 показывают, что при температуре 22°C все сигналы находятся в быстром (в шкале времени ЯМР) обмене друг с другом. Уширены только сигналы CH_2 -групп этилендиаминовых фрагментов. Но при нагревании это уширение исчезает (рис. 2, с). Характерно, что при 22°C химические сдвиги $\text{H}^{3,4}$ и $\text{H}^{7,8}$ совпадают, но при 50°C они различны, что и приводит к появлению АВ-расщепления (рис. 2, е). Сигнал протонов метильных групп проявляет обменное уширение при понижении температуры (рис. 2, d).

Схема 1. Синтез макроциклов 3 и 4



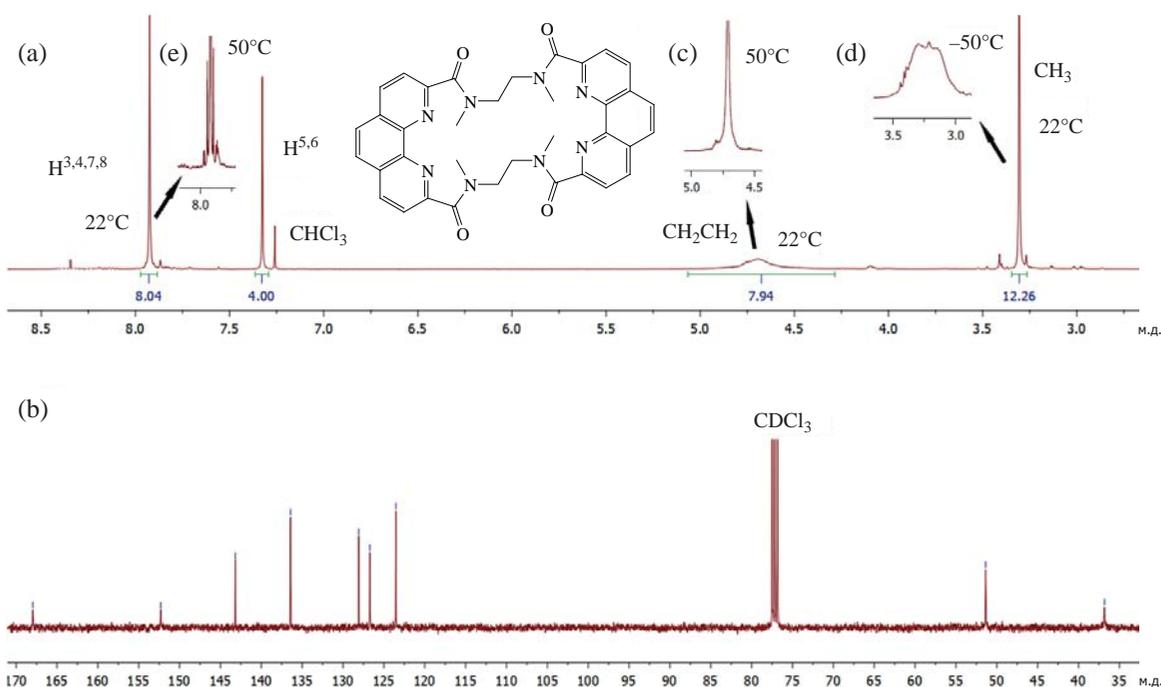


Рис. 2. Спектры ^1H -ЯМР (а) и ^{13}C -ЯМР (б) макроцикла **3** в CDCl_3 при 22°C . На врезках представлен вид сигнала CH_2 -групп при 50°C (с), вид сигнала CH_3 -групп при -50°C (д) и вид сигналов $\text{H}^{3,4}$ и $\text{H}^{7,8}$ при 50°C (е)

Спектры ^1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР макроцикла **4** схожи с представленными выше для макроцикла **3**. При температуре 22°C обменное уширение отчетливо проявляется не только для сигналов протонов CH_2 -групп метиленовых звеньев, но также и для сигнала $\text{H}^{3,8}$ (рис. 3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все синтезы проводили в атмосфере аргона. Хлористый метилен для проведения синтезов очищали в соответствии с известной методикой [15]. Триэтиламин выдерживали над NaOH в течение 24 ч, затем очищали простой перегонкой.

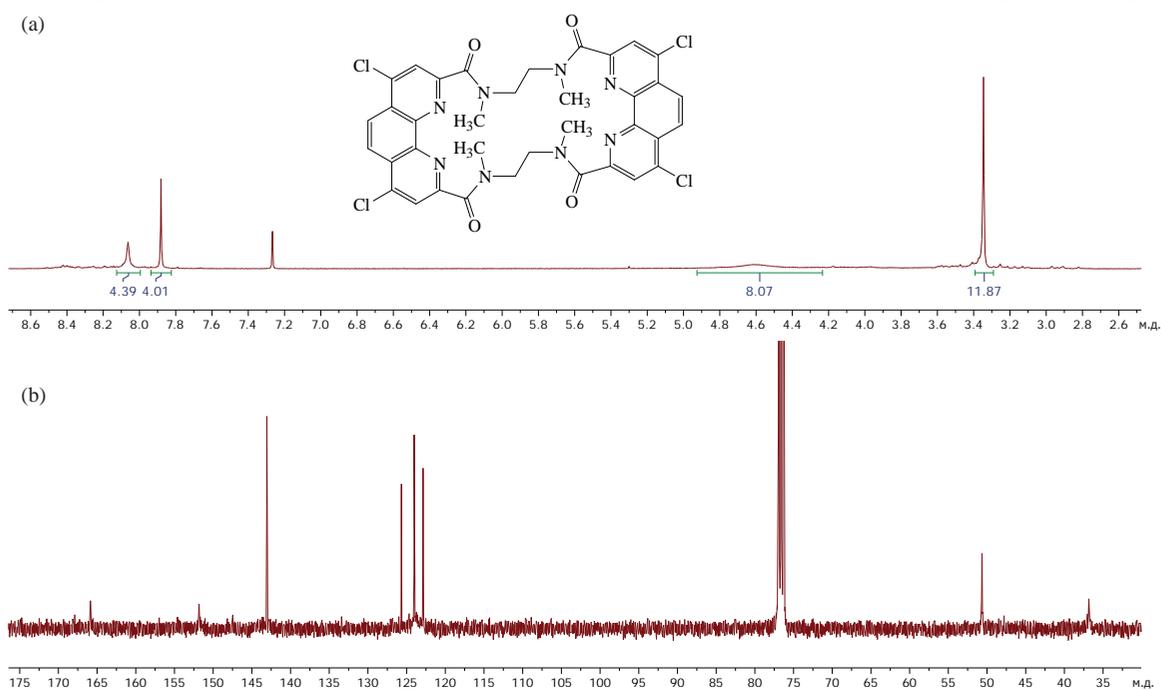
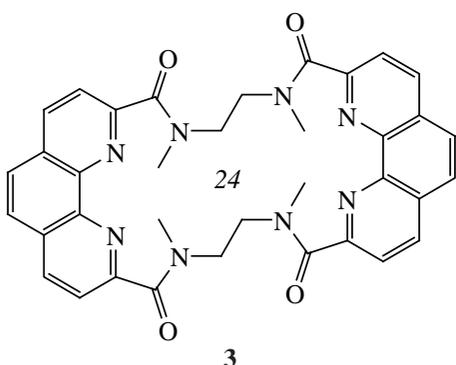
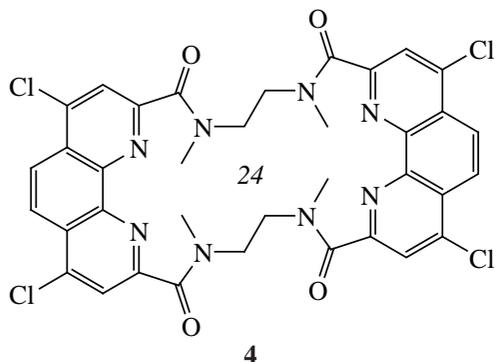


Рис. 3. Спектры ^1H -ЯМР (а) и ^{13}C -ЯМР (б) макроцикла **4** в CDCl_3 при 22°C .



Спектры ЯМР были записаны на спектрометре Agilent 400-MR с рабочими частотами 400.1 (^1H) и 100.6 (^{13}C) МГц соответственно. Предварительные спектры ЯМР ^1H были записаны на спектрометре Magritek Spinsolve 60 с рабочей частотой 60 МГц. В качестве дейтерированных растворителей применяли CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$. ИК спектры регистрировали на ИК спектрометре с преобразованием Фурье IR 200 фирмы ThermoNicolet. Регистрация спектров проводилась при разрешении 4 см^{-1} , число сканов 20. Масс-спектры высокого разрешения были получены на спектрометре MicroTof Bruker Daltonics and Orbitrap Elite Instrument с использованием ионизации распылением в электрическом поле (ESI).

В атмосфере аргона при комнатной температуре в колбу объёмом 2 л к 500 мл сухого CH_2Cl_2 синхронно по каплям при перемешивании добавляли раствор N,N' -диметилэтилендиамина (2 ммоль, 176 мг) и триэтиламина (5 ммоль, 0.7 мл) в 200 мл сухого CH_2Cl_2 , а также раствор соответствующего ацилдихлорида (2 ммоль) в 200 мл сухого CH_2Cl_2 . После добавления указанных выше растворов реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Далее реакционную



смесь концентрировали в вакууме (10 мм рт.ст.) до 1/10 изначального объёма, промывали дистиллированной водой (3×100 мл), органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли в вакууме (10 мм рт.ст.). Остаток подвергали хроматографической очистке, используя в качестве элюента смесь CH_2Cl_2 и EtOH (соотношение 3:1), в результате получая желаемый макроцикл **3** либо **4**.

3,6,10,13-Тетрааза-3,6,10,13-тетраметил-1,8(2,9)-дифенантролинциклотетрадекафан-2,7,9,14-тетраон (3). Выход 307 мг (48%), белый порошок, т.разл. $> 400^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3066, 2928 (C–H валентные колебания), 1627 (C=O), 1548, 1477, 1447 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3.32 м (12H, CH_3), 4.35–5.00 м (8H, CH_2), 7.34 с (4H, Phen- $\text{CH}^{5,6}$), 7.94 с (8H, Phen- $\text{CH}^{3,8,4,7}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 36.8 (CH_3), 51.4 (CH_2), 123.5 (Phen- $\text{C}^{3,8}$), 126.7 (Phen- $\text{C}^{5,6}$), 128.1 (Phen- $\text{C}^{4,6'}$), 136.4 (Phen- $\text{C}^{4,7}$), 143.2 (Phen- $\text{C}^{1',10'}$), 152.3 (Phen- $\text{C}^{2,9}$), 168.0 (C=O). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 641.2605 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_4$. $M + \text{H}$ 641.2619.

3,6,10,13-Тетрааза-3,6,10,13-тетраметил-1,8(2,9)-дифенантролин-1⁴,1⁷,5⁴,5⁷-тетрахлорциклотетрадекафан-2,7,9,14-тетраон (4). Выход 280 мг (36%), белый порошок, т.разл. $> 400^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3089, 3061, 2931 (C–H валентные колебания), 1634, 1610 (C=O), 1532, 1463, 1447 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3.35 с (12H, CH_3), 4.15–5.02 м (8H, CH_2), 7.90 с (4H, Phen- $\text{CH}^{3,8}$), 8.07 с (4H, Phen- $\text{CH}^{5,6}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 37.4 (CH_3), 51.2 (CH_2), 123.4 (Phen- $\text{C}^{3,8}$), 124.6 (Phen- $\text{C}^{4,6'}$), 126.2 (Phen- $\text{C}^{5,6}$), 143.6 (Phen- $\text{C}^{1',10'}$), 152.4 (Phen- $\text{C}^{2,9}$), 166.4 (C=O). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 777.1063 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_4$. $M + \text{H}$ 777.1060.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами получено два новых примера макроциклических феноantroлиндиамидов, содержащих в своём строении два 1,10-фенантролиновых ядра. В этих соединениях феноantroлиновые фрагменты связаны подвижными линкерами N,N' -диметилэтилендиамина. Исследование сте-

реодинамического поведения новых макроциклов показало, что новые лиганды более конформационно лабильны по сравнению с полученными ранее пиперазиновыми производными. Это позволяет рассчитывать на более эффективную подстройку геометрии новых макроциклов для связывания и разделения *f*-элементов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы признают поддержку со стороны программы развития Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Предварительные спектры ЯМР получены с использованием спектрометра Magritek Spinsolve 60 МГц, идентификатор в системе «Истина МГУ» 545023931.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 21-73-10067, «Макроциклические фенантролиновые лиганды для разделения *f*-элементов в атомной энергетике».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рознятовский Виталий Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5673-8931>

Лемпорт Павел Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4210-7901>

Петров Валентин Станиславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3093-4934>

Ненайденко Валентин Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9162-5169>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ustynyuk Yu.A., Borisova N.E., Babain V.A., Gloriov I.P., Manuilov A.Y., Kalmykov S.N., Alyapyshev M.Yu., Tkachenko L.I., Kenf E.V., Ustynyuk N.A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 7466–7469. doi 10.1039/c5cc01620g
2. Leoncini A., Huskens J., Verboom W. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 7229–7273. doi 10.1039/C7CS00574A
3. Alyapyshev M., Babain V., Kirsanov D. *Energies.* **2022**, 15, 7380. doi 10.3390/en15197380
4. Wang Y., Yang Y., Wu Y., Li J., Hu B., Cai Y., Yuan L., Feng W. *Inorg. Chem.* **2023**, 62, 4922–4933. doi 10.1021/acs.inorgchem.2c04384
5. Alyapyshev M., Ashina J., Dar'in D., Kenf E., Kirsanov D., Tkachenko L., Legin A., Starova G., Babain V. *RSC Adv.* **2016**, 6, 68642–68652. doi 10.1039/c6ra08946a
6. Xiao C.-L., Wu Q.-Y., Wang C.-Z., Zhao Y.-L., Chai Z.-F., Shi W.-Q. *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 10846–10853. doi 10.1021/ic500816z
7. Bencini A., Lippolis V. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 2096–2180. doi 10.1016/j.ccr.2010.04.008
8. Colombo F., Annunziata R., Raimondi L., Benaglia M. *Chirality.* **2006**, 18, 446–456. doi 10.1002/chir.20283
9. Lempport P.S., Petrov V.S., Matveev P.I., Leksina U.M., Roznyatovsky V.A., Gloriov I.P., Yatsenko A.V., Tafenko V.A., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Budylin G.S., Shirsin E.A., Markov V.Y., Goryunov A.A., Petrov V.G., Ustynyuk Y.A., Nenaidenko V.G. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 10261. doi 10.3390/ijms241210261
10. Lempport P.S., Evsiunina M.V., Matveev P.I., Petrov V.S., Pozdeev A.S., Khult E.K., Nelyubina Yu.V., Isakovskaya K.L., Roznyatovsky V.A., Gloriov I.P., Tarasevich B.N., Aldoshin A.S., Petrov V.G., Kalmykov S.N., Ustynyuk Yu.A., Nenaidenko V.G. *Inorg. Chem. Front.* **2022**, 9, 4402–4412. doi 10.1039/D2QI00803C
11. Петров В.С., Авакян Н.А., Лемпорт П.С., Матвеев П.И., Евсюнина М.В., Рознятовский В.А., Тарасевич Б.Н., Исаковская К.Л., Устынюк Ю.А., Ненайденко В.Г. *Изв. Ан. Сер. хим.* **2023**, 72, 697–705. [Petrov V.S., Avagyan N.A., Lempport P.S., Matveev P.I., Evsiunina M.V., Roznyatovsky V.A., Tarasevich B.N., Isakovskaya K.L., Ustynyuk Y.A., Nenaidenko V.G. *Russ. Chem. Bull.* **2023**, 72, 697–705.] doi 10.1007/s11172-023-3834-7
12. Lempport P.S., Matveev P.I., Yatsenko A.V., Evsiunina M.V., Petrov V.S., Tarasevich B.N., Roznyatovsky V.A., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Zhokhov S.S., Solov'ev V.P., Aslanov L.A., Petrov V.G., Kalmykov S.N., Nenaidenko V.G., Ustyniuk Yu.A. *RSC Adv.* **2020**, 10, 26022–26033. doi 10.1039/D0RA05182A
13. Avagyan N.A., Lempport P.S., Lysenko K.A., Gudovanny A.O., Roznyatovsky V.A., Petrov V.S., Vokuev M.F., Ustynyuk Y.A., Nenaidenko V.G. *Molecules.* **2022**, 27, 4705. doi 10.3390/molecules27154705
14. Ustynyuk Yu. A., Lempport P.S., Roznyatovsky V.A., Lyssenko K.A., Gudovanny A.O., Matveev P.I., Khult E.K., Evsiunina M.V., Petrov V.G., Gloriov I.P., Pozdeev A.S., Petrov V.S., Avagyan N.A.,

Aldoshin A.S., Kalmykov S.N., Nenajdenko V.G.
Molecules. **2022**, 27, 3114. doi 10.3390/
molecules27103114

15. Райхардт К. *Растворители и эффекты среды в органической химии*. Ред. В.С. Петросян. М.: Мир, **1991**.

New Macrocyclic Bis-1,10-phenanthroline-2,9-diamides. Synthesis and Stereodynamics in Solutions

Yu. A. Ustynyuk, V. S. Petrov, P. S. Lempert, V. A. Roznyatovsky, and V. G. Nenajdenko*

Faculty of Chemistry, Moscow State University, Moscow, 119991 Russia
**e-mail: nenajdenko@gmail.com*

Received August 3, 2023; revised August 14, 2023; accepted August 15, 2023

New examples of macrocyclic 1,10-phenanthroline-2,9-diamides containing simultaneously two phenanthroline moiety in their structure have been obtained. The structure of the obtained compounds was confirmed by NMR spectroscopy and other methods. New macrocyclic phenanthrolines expectedly exhibit complex stereodynamic behavior in solutions. This effect was studied using ^1H NMR spectroscopy at various temperatures.

Keywords: phenanthroline, macrocycle, synthesis, NMR, stereodynamics

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОННОГО СТРОЕНИЯ И СПЕКТРА ИОНИЗАЦИИ γ -ПИРОНА¹

© 2023 г. А. Б. Трофимов^{a, b, *}, Э. К. Якимова^b, Е. В. Громов^{b, c}, А. Д. Скитневская^b

^a ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1

^b ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», Россия, 664003 Иркутск, ул. К.Маркса, 1

^c Max-Planck Institute for Medical Research, Germany, 69120 Heidelberg, Jahnstraße 29,

*e-mail: abtrof@mail.ru

Поступила в редакцию 15.08.2023 г.

После доработки 25.08.2023 г.

Принята к публикации 26.08.2023 г.

Электронная структура и спектр ионизации γ -пирона (4H-пиран-4-она) рассчитаны с использованием метода алгебраического диаграммного построения третьего порядка для одночастичной функции Грина [IP-ADC(3)] и ряда других высокоуровневых квантовохимических методов. Результаты расчетов использованы для интерпретации недавно полученных фотоэлектронных спектров. Предложен ряд новых отнесений, касающихся природы фотоэлектронных максимумов γ -пирона выше 12 эВ, где, согласно расчетам, имеет место обусловленное корреляционными эффектами выраженное нарушение одноэлектронной картины ионизации. Полученные результаты существенно меняют имеющуюся в литературе интерпретацию спектра.

Ключевые слова: γ -пирон, 4H-пиран-4-он, электронная структура, фотоэлектронные спектры, ионизация, квантовохимические расчеты, IP-ADC(3), IP-EOM-CCSD, SAC-CI

DOI: 10.31857/S0514749223100075, **EDN:** ORQVUD

ВВЕДЕНИЕ

γ -Пирон (4H-пиран-4-он) принадлежит к числу фундаментальных сопряженных гетероциклических молекул, играющих важную роль в построении биологических систем и соединений с фармакофорными свойствами (рис. 1). Изучение свойств и синтез пиранов находятся в центре внимания продолжающихся исследований [1–5]. В качестве недавнего примера можно привести открытый под руководством Б.А. Трофимова эффективный одностадийный способ получения замещенных пиранов из ацетиленов [6, 7].

Значительный интерес представляет электронная структура пиранов. Так, здесь π -электроны двойных связей пиранового цикла находятся в сопряжении с неподеленными электронными пара-

ми атомов кислорода цикла и карбонильной группой, что может быть отражено посредством соответствующих резонансных структур нейтрального и цвиттер-ионного типа (рис. 1). В связи с этим, можно ожидать присутствие достаточно сильных эффектов электронной корреляции, которые должны проявляться в первую очередь в спектрах ионизации. Недавно полученные в синхротронном центре Elettra фотоэлектронные спектры γ -пирона [8] подтверждают это, демонстрируя выше 12 эВ широкие полосы, которые должны представлять собой сложные комбинации основных и спутниковых линий.

Хорошо известно, что спутниковые переходы являются неотъемлемой частью любого спектра ионизации, а их появление обусловлено нарушением одноэлектронной картины ионизации [9]. Последняя применима для основных линий, представляющих собой процессы, состоящие в

¹ Статья посвящается академику РАН Б.А. Трофимову в связи с его 85-летием.

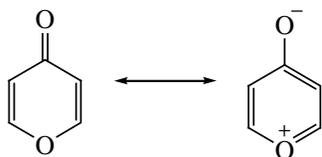


Рис. 1. γ -Пирон и его резонансные структуры

отрыве электрона от одной из занятых орбиталей с образованием конфигурации типа «дырка» (h). Сателлиты соответствуют более сложным процессам, при которых удаление одного электрона сопровождается возбуждением другого с образованием конфигураций типа «две дырки–одна частица» ($2h-1p$). Интенсивность сателлитных переходов заимствуют у основных линий, что может быть описано как смешение конфигураций h - и $2h-1p$ -типа. Такое конфигурационное взаимодействие начинает наблюдаться в большинстве случаев в области 12–15 эВ. По мере увеличения энергии ионизации оно становится все более значимым, приводя к увеличению числа сателлитов и уширению полос [9].

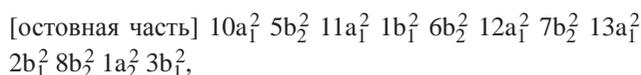
В свете упомянутых закономерностей предложенная в работе [8] интерпретация фотоэлектронного спектра γ -пирона на базе расчетов по методу конфигурационного взаимодействия приведенных по симметрии кластеров (SAC-CI) [10–12] выглядит довольно странно, так как предсказывает во всей внешневалентной области ионизации (≤ 18 –19 эВ) наличие лишь электронных переходов, соответствующих ионизации 12 орбиталей γ -пирона, при полном отсутствии сателлитных линий.

В целях установления реальной физической картины, в данной работе нами было предпринято исследование внешневалентной ионизации γ -пирона с использованием хорошо зарекомендовавшего себя метода алгебраического диаграммного построения третьего порядка для одночастичной функции Грина [IP-ADC(3)] [13–17]. Результаты сопоставлялись с экспериментальными данными из работы [8], а также с результатами расчетов по методу уравнений движения для связанных кластеров в приближении модели однократных и двукратных возбуждений (IP-EOM-CCSD) [18–20], эквивалентного методу SAC-CI. Для ряда низколежащих переходов было проведено также исследование зависимости энергий ионизации от базисно-

го набора и теоретического уровня описания электронной структуры.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты расчетов шести низших вертикальных энергий ионизации γ -пирона с использованием различных методов и базисных наборов представлены в табл. 1. Каждое из соответствующих катионных состояний может быть однозначно связано с одной из молекулярных орбиталей (МО) γ -пирона, вид которых иллюстрирует рис. 2. Орбитали рассчитаны по методу Хартри–Фока (ХФ), согласно которому, электронная конфигурация γ -пирона имеет вид:



где использована нумерация МО в рамках точечной группы симметрии C_{2v} , к которой принадлежит γ -пирон, а остовная часть включает все остовные и внутривалентные орбитали.

При переходе от метода ХФ (теорема Купманса) к коррелированным методам наблюдаются существенные изменения вертикальных энергий ионизации (табл. 1). При этом в ряде случаев не согласуется даже последовательность МО (и катионных состояний). Большая величина эффектов электронной корреляции для γ -пирона проявляется также в том, что подобные разногласия сохраняются при использовании высокоуровневых методов. Так, рассматривая состояния в парах $1^2B_1 (3b_1^{-1})/1^2B_2 (8b_2^{-1})$ и $2^2B_1 (2b_1^{-1})/1^2A_1 (13a_1^{-1})$, можно видеть, что указанная последовательность, которую предсказывает метод IP-ADC(3), противоположна той, которую дает метод IP-EOM-CCSD.

В целях надежного установления порядка низколежащих вертикальных электронных переходов в спектре ионизации γ -пирона, нами были проведены расчеты с использованием метода CC3, который является одним из наиболее точных на сегодня. Согласно полученным результатам (табл. 1), последовательность катионных состояний в обсуждаемых парах такова: $1^2B_2 (8b_2^{-1})/1^2B_1 (3b_1^{-1})$ и $2^2B_1 (2b_1^{-1})/1^2A_1 (13a_1^{-1})$.

Полученные на уровне CC3/cc-pVTZ энергии переходов, однако, еще довольно далеки от экспериментальных данных, что связано с ошибкой

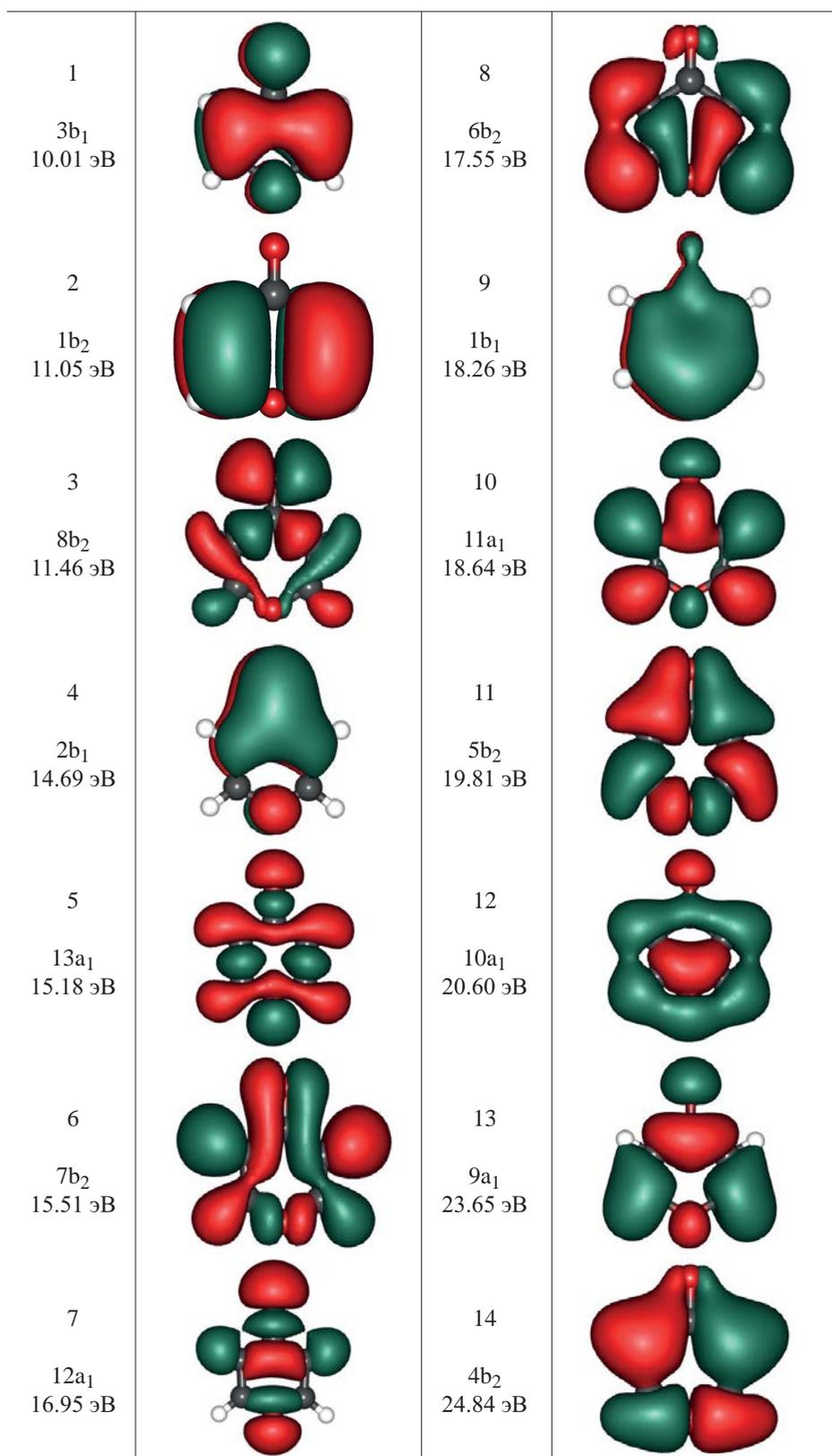


Рис. 2. Верхние занятые МО γ -пирона (с ВЗМО по ВЗМО-13), их симметрии и энергии по данным расчетов в приближении ХФ/aug-cc-pVTZ

Таблица 1. Энергии (эВ) вертикальных переходов, связанные с шестью низколежащими катионными состояниями γ -пирона, рассчитанные с использованием различных методов и базисных наборов, в сравнении с экспериментальными и предшествующими теоретическими данными

Метод	Базис	1^2B_2	1^2B_1	1^2A_2	2^2B_1	1^2A_1	2^2B_2
		($8b_2^{-1}$)	($3b_1^{-1}$)	($1a_2^{-1}$)	($2b_1^{-1}$)	($13a_1^{-1}$)	($7b_2^{-1}$)
ХФ (Купманс) IP-ADC(3) IP-EOM-CCSD CC3	cc-pVTZ	11.37	9.93	10.99	14.61	15.13	15.46
		9.79	9.42	10.91	12.89	13.63	14.01
		9.43	9.54	11.03	13.43	13.34	13.96
		9.13	9.43	10.78	12.87	13.10	13.58
ХФ (Купманс) IP-ADC(3) IP-EOM-CCSD	aug-cc-pVTZ	11.46	10.01	11.05	14.69	15.18	15.51
		9.91	9.54	10.99	13.00	13.72	14.09
		9.55	9.65	11.11	13.53	13.43	14.04
IP-EOM-CCSD SAC-CI ^a	6-311G**	9.19	9.32	10.92	13.24	13.16	13.83
		9.19	9.28	10.78	13.23	13.37	13.85
OVGF	cc-pVDZ	9.46	9.17	10.64	13.28	13.23	13.75
	cc-pVTZ	9.77	9.42	10.83	13.49	13.45	13.96
	cc-pVQZ	9.90	9.53	10.91	13.59	13.56	14.05
	cc-pV5Z	9.95	9.57	10.94	13.62	13.61	14.08
	cc-pV Zb	9.99	9.60	10.97	13.66	13.66	14.13
	aug-cc-pVDZ	9.88	9.52	10.82	13.60	13.61	14.02
	aug-cc-pVTZ	9.94	9.56	10.91	13.61	13.61	14.06
	aug-cc-pVQZ	9.97	9.59	10.94	13.63	13.63	14.09
	aug-cc-pV Zb	10.00	9.61	10.96	–	–	14.11
	CBS ^c	10.00	9.60	10.97	13.66	13.66	14.12
	Δ_{TZ} ^d	0.23	0.18	0.14	0.17	0.20	0.16
ВТЕ ^e		9.36	9.61	10.92	13.04	13.30	13.74
			9.48			13.36	
Эксп. ^f			9.5	10.9		13.1	

^a Данные из работы [8]

^b Результат экстраполяции к пределу полного базиса для последовательности базисных наборов

^c Ожидаемое значение для полного базиса, вычисленное как среднее по последовательностям cc-pVxZ и aug-cc-pVxZ

^d Поправка на неполноту базиса для набора cc-pVTZ

^e Наилучшая теоретическая оценка (сумма энергии перехода на уровне CC3/cc-pVTZ и поправки Δ_{TZ}); для переходов, дающих вклад в один пик, показано также среднее значение энергии для удобства сравнения с экспериментальными данными

^f Положения фотоэлектронных максимумов [8]

базисного набора. Последнее вытекает из достаточно большой величины поправок на неполноту набора *ss-pVTZ* (Δ_{TZ}), найденных путем экстраполяции к пределу полного базиса (CBS) в методе OVGf (табл. 1). Комбинируя Δ_{TZ} с данными приближения *CC3/ss-pVTZ*, можно получить наилучшие теоретические оценки (ВТЕ) для результатов метода *CC3* с полным базисом (табл. 1). Поскольку в наблюдаемом спектре два первых перехода образуют один пик, с экспериментом следует сравнивать среднее их рассчитанных энергий (9.48 эВ). Третий переход с ВТЕ-энергией 10.92 эВ дает индивидуальный пик. Для переходов с четвертого по шестой, которые дают вклад в третий пик, вновь следует рассматривать среднее их ВТЕ-энергий (13.36 эВ). Эти оценки хорошо согласуются с положениями фотоэлектронных максимумов из работы [8]: 9.5, 10.9, 13.1 эВ, соответственно, особенно в случае двух низших пиков.

Для моделирования спектра во всем внешневалентном диапазоне использовался базисный набор *aug-ss-pVTZ*, включающий диффузные функции, необходимые для описания сателлитных состояний, которые, как уже упоминалось выше, находились в центре внимания нашего исследования. Результаты расчетов и полученные спектральные огибающие в случае методов *IP-ADC(3)* и *IP-EOM-CCSD* показаны в сопоставлении с экспериментальными данными на рис. 3 и 4, соответственно. Более подробные результаты приведены в табл. 2.

Построенная по данным метода *IP-ADC(3)* спектральная огибающая на хорошем качественном уровне воспроизводит экспериментальный спектр. Теоретическая огибающая при этом передает не только относительные положения спектральных максимумов, но и их характер. Хорошо видно (рис. 3), что увеличение ширины максиму-

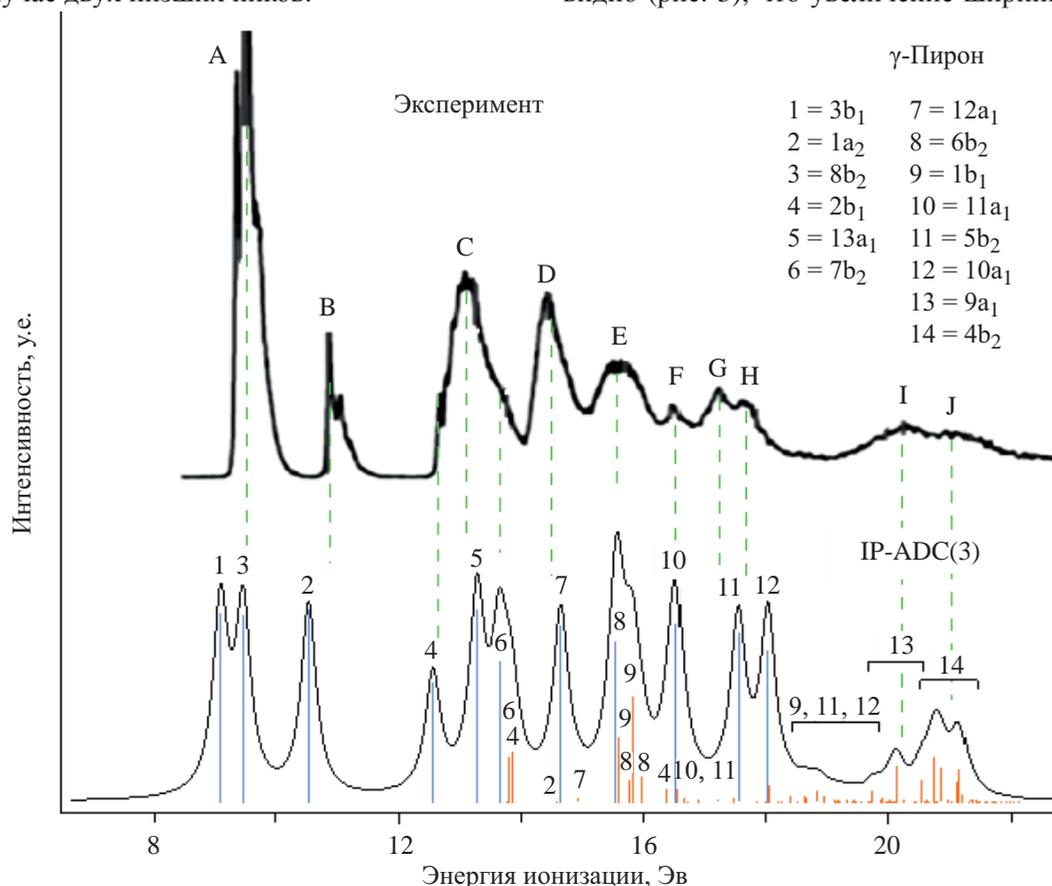


Рис. 3. Теоретический [IP-ADC(3)/aug-ss-pVTZ] и экспериментальный спектры ионизации γ -пирона. Теоретический спектр сдвинут на -0.30 эВ относительно экспериментального; синим обозначены вертикальные переходы, которые могут рассматриваться как основные линии (с интенсивностями $P \geq 0.5$), красным – переходы, соответствующие сателлитным линиям ($P < 0.5$)

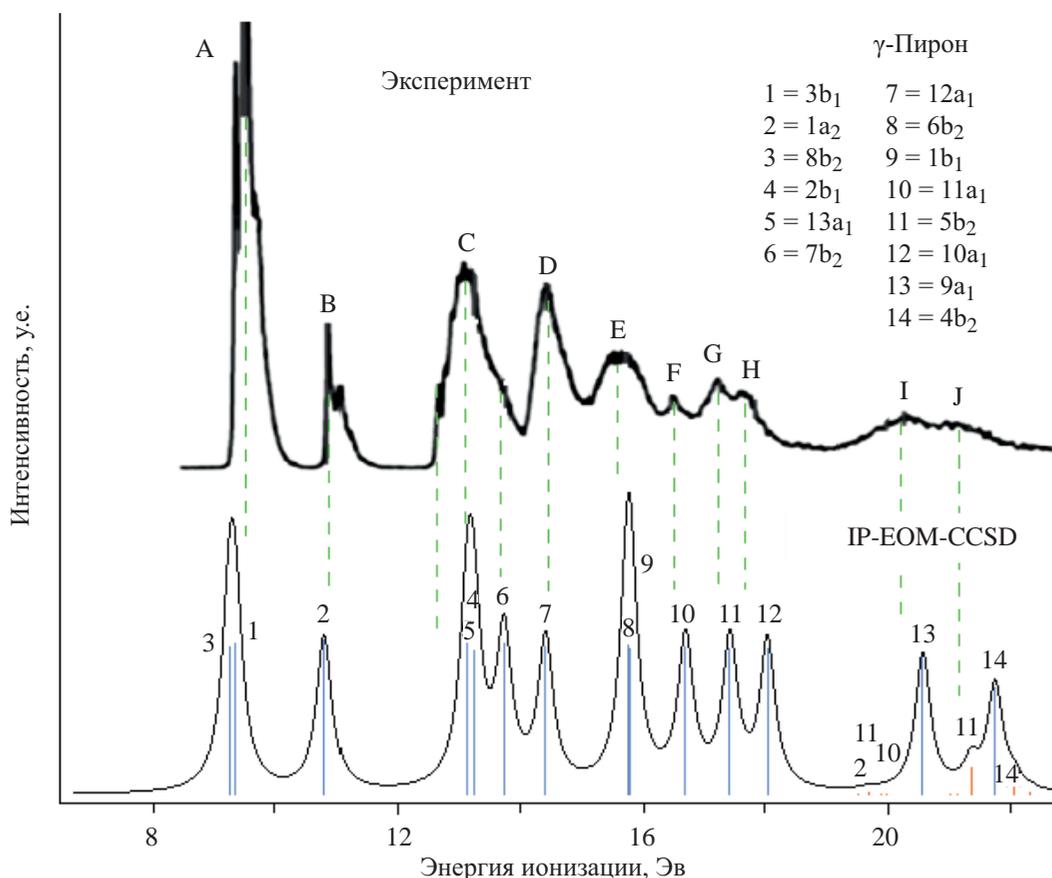


Рис. 4. Теоретический (IP-EOM-CCSD/aug-cc-pVTZ) и экспериментальный спектры ионизации γ -пирона. Теоретический спектр сдвинут на -0.46 эВ относительно экспериментального; синим обозначены вертикальные переходы, которые могут рассматриваться как основные линии (с интенсивностями $P \geq 0.5$), красным – переходы, соответствующие спутным линиям ($P < 0.5$)

мов в спектре обусловлено появлением в районе ~ 14 эВ фотоэлектронных спутников, роль которых возрастает с увеличением энергии. Поскольку механизм появления спутников подразумевает заимствование интенсивностей у основных линий, то некоторые основные переходы в спектре заметно ослаблены, что ведет к появлению специфических форм максимумов. В целом все это соответствует известным для спектров внешневалентной ионизации закономерностям, подразумевающим нарушение орбитальной картины ионизации в средней и верхней частях спектра [9].

Наблюдаемое соответствие рассчитанного и экспериментального спектров является вполне достаточным для интерпретации и отнесения экспериментальных данных на хорошем качественном уровне.

Максимум А в экспериментальном спектре с энергией ~ 9.5 эВ обусловлен, как уже обсужда-

лось выше, двумя близлежащими переходами $8b_2^{-1}$ (1^2B_2) и $3b_1^{-1}$ (1^2B_1), последовательность которых здесь указана с учетом наиболее точных данных метода ССЗ. Расчеты IP-ADC(3) дают обратный порядок обсуждаемых переходов за счет того, что состояние 1^2B_2 ($8b_2^{-1}$) лежит примерно на 0.6 эВ выше по энергии, чем предсказывается расчетами ССЗ (табл. 1). Большая ошибка IP-ADC(3) в данном случае связана с тем, что МО $8b_2$ представляет собой неподеленную электронную пару (НЭП) $\pi\sigma$ -типа карбонильного кислорода (рис. 2). Ионизация таких орбиталей сопровождается большими релаксационными эффектами [17] (состояние 1^2B_2 ($8b_2^{-1}$) из третьего на уровне метода ХФ становится первым на уровне метода ССЗ), что не позволяет добиться хороших результатов в менее точных подходах. Можно заметить, что данный результат фактически означает, что по отношению к процессам ионизации, а также реакциям, где γ -пи-

Таблица 2. Энергии (E , эВ) и интенсивности (P) тридцати низколежащих вертикальных переходов γ -пирона, рассчитанные в приближении IP-ADC(3)/aug-cc-pVTZ в сравнении с результатами приближения IP-EOM-CCSD/aug-cc-pVTZ и экспериментальными данными

Состояние	Конфигурация ^a		ADC(3)		CCSD		Эксп. ^b
			E	P	E	P	
1 ² B ₁	3b ₁ ⁻¹		9.54	0.87	9.65	0.93	} 9.5 (A)
1 ² B ₂	8b ₂ ⁻¹		9.91	0.85	9.55	0.91	
1 ² A ₂	1a ₂ ⁻¹		10.99	0.88	11.11	0.94	10.9 (B)
2 ² B ₁	2b ₁ ⁻¹		13.00	0.54	13.53	0.89	} 13.1 (C)
1 ² A ₁	13a ₁ ⁻¹		13.72	0.88	13.43	0.92	
2 ² B ₂	7b ₂ ⁻¹		14.09	0.64	14.04	0.92	
2 ² A ₁	13a ₁ ⁻¹	8b ₂ ⁻¹ 1a ₂ ⁻¹ 5b ₁	14.23	< 0.01			
3 ² B ₂	7b ₂ ⁻¹	8b ₂ ⁻¹ 3b ₁ ⁻¹ 5b ₁	14.25	0.20			
2 ² A ₂	1a ₂ ⁻¹	3b ₁ ⁻¹ 3b ₁ ⁻¹ 2a ₂	14.29	0.01			
3 ² B ₁	2b ₁ ⁻¹	3b ₁ ⁻¹ 3b ₁ ⁻¹ 5b ₁	14.31	0.22			
3 ² A ₂	1a ₂ ⁻¹	1a ₂ ⁻¹ 3b ₁ ⁻¹ 5b ₁	15.02	0.01			} 14.5 (D)
3 ² A ₁	12a ₁ ⁻¹		15.10	0.81	14.72	0.90	
4 ² A ₁	12a ₁ ⁻¹	1a ₂ ⁻¹ 8b ₂ ⁻¹ 5b ₁	15.37	0.02			
4 ² B ₂	6b ₂ ⁻¹		16.00	0.74	16.05	0.92	} 15.6 (E)
4 ² B ₁	1b ₁ ⁻¹	1a ₂ ⁻¹ 1a ₂ ⁻¹ 5b ₁	16.05	0.29			
5 ² B ₂	6b ₂ ⁻¹	8b ₂ ⁻¹ 1a ₂ ⁻¹ 2a ₂	16.23	0.10			
5 ² B ₁	1b ₁ ⁻¹	3b ₁ ⁻¹ 1a ₂ ⁻¹ 2a ₂	16.28	0.48	16.07	0.89	
6 ² B ₂	6b ₂ ⁻¹	8b ₂ ⁻¹ 1a ₂ ⁻¹ 2a ₂	16.43	0.12			
6 ² B ₁	2b ₁ ⁻¹	8b ₂ ⁻¹ 8b ₂ ⁻¹ 5b ₁	16.85	0.06			
5 ² A ₁	11a ₁ ⁻¹		16.97	0.82	16.99	0.91	} 16.5 (F)
7 ² B ₁	2b ₁ ⁻¹	8b ₂ ⁻¹ 8b ₂ ⁻¹ 5b ₁	17.01	0.06			
6 ² A ₁	11a ₁ ⁻¹	8b ₂ ⁻¹ 3b ₁ ⁻¹ 2a ₂	17.09	0.02			
4 ² A ₂	1a ₂ ⁻¹	1a ₂ ⁻¹ 2b ₁ ⁻¹ 5b ₁	17.17	<0.01			
5 ² A ₂	1a ₂ ⁻¹	1a ₂ ⁻¹ 3b ₁ ⁻¹ 5b ₁	17.33	0.01			
7 ² B ₂	5b ₂ ⁻¹	7b ₂ ⁻¹ 3b ₁ ⁻¹ 5b ₁	17.64	0.01			
7 ² A ₁	11a ₁ ⁻¹	13a ₁ ⁻¹ 3b ₁ ⁻¹ 5b ₁	17.92	0.01			} 17.2 (G)
8 ² B ₂	5b ₂ ⁻¹		17.99	0.78	17.72	0.90	
6 ² A ₂	1a ₂ ⁻¹	13a ₁ ⁻¹ 8b ₂ ⁻¹ 5b ₁	18.29	<0.01			} 17.7 (H)
9 ² B ₂	5b ₂ ⁻¹	13a ₁ ⁻¹ 1a ₂ ⁻¹ 5b ₁	18.44	<0.01			
8 ² A ₁	10a ₁ ⁻¹		18.47	0.70	18.34	0.90	

^a Для состояний с доминированием $2h$ - $1p$ -конфигураций наряду с формально наиболее значимой $2h$ - $1p$ -конфигурацией указана также наиболее важная h -конфигурация, ответственная за интенсивность соответствующего перехода

^b Положения фотоэлектронных максимумов [8], см. рис. 3 и 4

рон выступает донором σ -электронной плотности, $\pi\sigma$ -НЭП карбонильного кислорода $8b_2$ можно рассматривать как высшую занятую МО (ВЗМО), за которой следуют орбитали π -связей $3b_1$ и $1a_2$.

Хорошо обособленный фотоэлектронный максимум В с энергией ~ 10.9 эВ в соответствии с имеющимися теоретическими данными может быть однозначно отнесен к переходу $1a_2^{-1}$ (1^2A_2), соответствующему ионизации второй π -орбитали.

Отнесение полосы С с максимумом в районе ~ 13.1 эВ представляет собой более сложную задачу, так как полоса занимает значительный интервал 12.5–14 эВ и имеет два выраженных плеча при ~ 12.7 и ~ 13.7 эВ. В соответствии с результатами IP-ADC(3)-расчетов, в данную часть спектра вносят вклад семь переходов, три из которых являются основными и четыре – сателлитными (табл. 2). Основные линии соответствуют ионизации орбиталей $2b_1$, $13a_1$, $7b_2$. Сателлиты представляют собой переходы с образованием вакансий на $\pi\sigma$ -МО и высшей π -МО и заселением π^* -МО, заимствующие интенсивность у основных переходов $2b_1^{-1}$ и $7b_2^{-1}$. Результаты нашего моделирования (рис. 3) дают основание полагать, что именно последние два перехода с заметно сниженными интенсивностями отвечают за плечи с энергиями ~ 12.7 и ~ 13.7 эВ. Высокоэнергетическое плечо при этом содержит вклады также от сателлитных переходов. Это согласуется с данными ССЗ-расчетов, предсказывающих для полосы С такую же последовательность основных состояний как IP-ADC(3), а также качественно схожее распределение относительных интенсивностей $P(2b_1^{-1}):P(13a_1^{-1}):P(7b_2^{-1}) = 0.81:1:0.95$ [в IP-ADC(3) это соотношение имеет вид: $0.61:1:0.73$]. Хотя в методе ССЗ принадлежащие полосе С сателлитные переходы не были рассчитаны (по причине больших вычислительных затрат), приведенные данные ясно указывают, что они находятся где-то рядом, так как к ним ушла недостающая часть интенсивности переходов $2b_1^{-1}$ и $7b_2^{-1}$. Такая интерпретация полосы С довольно сильно отличается от ее трактовки в работе [8], где на основе расчетов SAC-CI она была отнесена только к трем основным переходам равной интенсивности.

Полоса D с максимумом в районе ~ 14.5 эВ согласно нашим данным относится к переходу

$12a_1^{-1}$, который сопровождается двумя низкоинтенсивными сателлитами (табл. 2). Такое же отнесение, но без участия сателлитов, было предложено в работе [8]. Предположение о том, что в данную полосу может вносить вклад состояние 2^2B_2 ($7b_2^{-1}$), сделанное на основе расчетов многоконфигурационным методом ХФ (CASSCF) [8] представляется мало реалистичным, так как это должно было бы приводить к удвоению интенсивности полосы D, что не наблюдается в эксперименте.

Полоса E в экспериментальном спектре с максимумом около ~ 15.6 эВ выглядит довольно диффузной, занимая область 15.1–16.2 эВ. Такой вид полосы хорошо объясняется нашими IP-ADC(3)-расчетами, которые предсказывают, что в данную полосу вносит вклад довольно большое число сателлитных переходов, берущих интенсивность от наиболее глуболежащей π -МО $1b_1$. По причине сильной передачи интенсивности сателлитам, основная $1b_1^{-1}$ -линия полностью отсутствует в спектре ионизации γ -пирона (рис. 3, табл. 2), что часто отмечается в спектрах сопряженных гетероциклов [21]. Другую часть интенсивности данной полосы по нашим данным дает переход $6b_2^{-1}$ (4^2B_2). Расчеты SAC-CI [8] в данном случае опять не предсказывают вклад сателлитов и объясняют происхождение полосы E исключительно как результат переходов $6b_2^{-1}$ и $1b_1^{-1}$.

Небольшой пик F в районе ~ 16.5 эВ экспериментального спектра в соответствии с нашими данными является результатом удаления электрона с орбитали $11a_1$. В окрестностях соответствующей основной линии расчеты предсказывают наличие некоторого числа сателлитов, которые, однако, имеют незначительную интенсивность.

Аналогичная ситуация предсказывается расчетами в случае максимумов G и H, наблюдаемых в спектре при ~ 17.2 и ~ 17.7 эВ, соответственно. Они обусловлены основными линиями за счет ионизации орбиталей $5b_2$ и $10a_1$, соответственно. Также как и в случае пика F, роль сателлитов в их формировании незначительна, хотя расчеты предсказывают их наличие.

Выше 18 эВ в соответствии с данными IP-ADC(3)-расчетов в спектре начинается область тотального нарушения орбитальной картины иони-

зации, что соответствует общепринятым представлениям о структуре фотоэлектронных спектров [9]. Спектральная огибающая здесь представляет собой результат большого числа низкоинтенсивных спутных переходов $2h-1p$ -типа, получающих интенсивность в результате взаимодействия с переходами h -типа, отвечающими ионизации МО с подходящими энергиями. Основные линии, соответствующие орбитальной ионизации в данной части спектра уже не появляются, а результирующие состояния имеют сложную многоэлектронную природу.

В рамках проверки результатов SAC-CI [8] нами были проведены расчеты по эквивалентному SAC-CI методу IP-EOM-CCSD. В табл. 1 полученные результаты сравниваются с данными SAC-CI для использовавшегося в работе [8] базиса 6-311G**. Как и ожидалось, результаты хорошо согласуются друг с другом, а имеющиеся небольшие разногласия, наиболее вероятно, объяснимы различиями в геометрических параметрах и ограничением орбитального базиса в расчетах SAC-CI [8]. Рассчитанный в широком диапазоне по методу IP-EOM-CCSD спектр, воспроизводит данные SAC-CI [8], а также связанные с ними проблемы (рис. 4, табл. 2). Суть последних, как уже упоминалось выше, заключается в том, что ниже ~ 19 эВ спектр состоит исключительно из основных линий. Спутные переходы отсутствуют, также как и какая-либо вариация интенсивностей основных линий. Данная особенность методов IP-EOM-CCSD и SAC-CI, насколько нам известно, ранее не обсуждалась в литературе и требует более тщательного теоретического анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Энергии (E) и относительные интенсивности (P) вертикальных переходов в спектрах ионизации рассчитывались по методам IP-ADC(3) [13–15] и IP-EOM-CCSD [18–20] с использованием базисных наборов 6-311G** [22, 23], cc-pVTZ и aug-cc-pVTZ [24, 25]. Расчеты проводились по программному комплексу Q-Chem [26]. Исползованные в расчетах геометрические параметры γ -пирона были получены путем их полной оптимизации в рамках метода теории возмущений Мёллера-Плессета второго порядка (MP2) с базисом набором cc-pVTZ по программе GAUSSIAN [27].

Спектральные огибающие строились путем свертки рассчитанных энергий и интенсивностей вертикальных переходов с функциями лоренцева типа с полушириной линии 0.3 эВ. Для визуализации МО использовалась программа MOLDEN [28].

Энергии четырех низколежащих вертикальных переходов γ -пирона были также рассчитаны по методу связанных кластеров с явным учетом однократно- и двукратно-возбужденных конфигураций и пертурбативным учетом трехкратно-возбужденных конфигураций в рамках подхода линейного отклика (CC3) [29–31], который является более точным чем методы IP-ADC(3) и IP-EOM-CCSD. В расчетах использовался базисный набор cc-pVTZ. Расчеты проводились по программе CFOUR [32].

В целях выяснения зависимости энергии низколежащих вертикальных переходов от базисного набора были проведены расчеты по методу внешневалентных функций Грина (OVGF) [33–35], который представляет собой несколько менее строгое в теоретическом плане но более экономичное в плане вычислительных ресурсов приближение по сравнению с методом IP-ADC(3). В расчетах использовались две серии базисных наборов cc-pVxZ ($x = D, T, Q, 5$) и aug-cc-pVxZ ($x = D, T, Q$) [24, 25], для каждой из которых затем проводилась экстраполяция результатов к пределу полного базисного набора (CBS) [36, 37]. Расчеты проводились по программе GAUSSIAN.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные с использованием высокоуровневых квантоохимических методов [IP-ADC(3), IP-EOM-CCSD, CC3, OVGF] расчеты свидетельствуют, что природа электронной структуры γ -пирона является весьма сложной из-за эффектов электронной корреляции. Такие эффекты проявляются в сложной структуре спектра и приводят к разногласиям между высокоуровневыми методами относительно последовательности катионных состояний и природы линий.

Другим свидетельством важности многоэлектронных эффектов является наглядно демонстрируемая IP-ADC(3)-расчетами значительная роль спутных переходов в спектре ионизации. Перераспределение интенсивности от основных линий к спутникам наблюдается уже начиная с ~ 12 эВ, за счет чего

заметно снижена интенсивность переходов, отвечающих ионизации орбиталей $2b_1$ и $7b_2$, следом за которыми в спектре появляются связанные с ними сателлиты. Еще одним примером интенсивного сателлитообразования является нарушение орбитальной картины ионизации для глубоко лежащей π -орбитали $1b_1$, в результате которого соответствующая ей основная линия отсутствует, а вся ее интенсивность распределена между сателлитами в области ~ 15.1 – 16.2 эВ экспериментального спектра.

Рассчитанная на уровне приближения IP-ADC(3)/aug-cc-pVTZ спектральная огибающая на хорошем качественном уровне согласуется с недавно полученным фотоэлектронным спектром γ -пирона [8], что позволило провести отнесение наблюдаемых полос. Полученные результаты существенно меняют имеющуюся в литературе интерпретацию спектра на основе расчетов по методу SAC-CI [8], предсказывающих отсутствие сателлитов во всей внешневалентной области ионизации γ -пирона. Кроме того, это дает основания полагать, что у метода SAC-CI и эквивалентного ему приближения IP-EOM-CCSD имеются определенные проблемы с описанием $2h$ – $1p$ -состояний, которые заслуживают специального теоретического анализа.

С использованием метода CC3 и экстраполяции энергий к пределу полного базиса надежно установлена последовательность шести низших переходов в спектре ионизации. Полученные результаты находятся в количественном согласии с экспериментальными данными. В соответствии с ними вертикальный зазор между низшими катионными состояниями γ -пирона 1^2B_2 ($8b_2^{-1}$) и 1^2B_1 ($3b_1^{-1}$) составляет 0.25 эВ. Это указывает на возможность их вибронного взаимодействия, что должно учитываться при изучении вибронной структуры фотоэлектронных переходов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-23-00485, <https://rscf.ru/project/23-23-00485/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Трофимов Александр Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3523-7086>

Якимова Эмма Константиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6534-7553>

Громов Евгений Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1176-026X>

Скитневская Анна Дмитриевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-1598>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wilk W., Waldmann H., Kaiser M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2304–2309. doi 10.1016/j.bmc.2008.11.001
2. Lauridsen J.M.V., Kragh R.R., Lee J.-W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*. New York: Elsevier. **2022**, 329–490. doi 10.1016/B978-0-12-818655-8.00005-6
3. Xu Y.-L., Teng Q.-H., Tong W., Wang H.-S., Pan Y.-M., Ma X.-L. *Molecules*. **2017**, *22*, 109. doi 10.3390/molecules22010109
4. Zantioti-Chatzouda E.-M., Kotzabasaki V., Stratakis M. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 8525–8533. doi 10.1021/acs.joc.2c00627
5. Peng X.-P., Li G., Ji L.-X., Li Y.-X., Lou H.-X. *Nat. Prod. Res.* **2020**, *34*, 1091–1096. doi 10.1080/14786419.2018.1548462
6. Gotsko M.D., Saliy I.V., Sobenina L.N., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151126. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151126
7. Gotsko M.D., Saliy I.V., Sobenina L.N., Ushakov I.A., Kireeva V.V., Trofimov B.A. *Synthesis (Stuttg.)*. **2022**, *54*, 1134–1144. doi 10.1055/a-1681-4164
8. Palmer M.H., Coreno M., De Simone M., Grazioli C., Jones N.C., Hoffmann S.V., Aitken R.A., Sonecha D.K. *J. Chem. Phys.* **2023**, *158*, 014304. doi 10.1063/5.0128764
9. Cederbaum L.S., Domcke W., Schirmer J., Von Niessen W. *Adv. Chem. Phys.* **1986**, *65*, 115. doi 10.1002/9780470142899.ch3
10. Nakatsuji H., Hirao K. *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 2053–2065. doi 10.1063/1.436028
11. Nakatsuji H. *Chem. Phys. Lett.* **1979**, *67*, 334–342. doi 10.1016/0009-2614(79)85173-8
12. Ehara M., Hasegawa J., Nakatsuji H. *Theory and Applications of Computational Chemistry*. New York: Elsevier. **2005**, 1099–1141. doi 10.1016/B978-044451719-7/50082-2
13. Schirmer J., Cederbaum L.S., Walter O. *Phys. Rev. A*. **1983**, *28*, 1237–1259. doi 10.1103/PhysRevA.28.1237

14. Schirmer J., Trofimov A.B., Stelter G. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 4734–4744. doi 10.1063/1.477085
15. Dempwolff A.L., Paul A.C., Belogolova A.M., Trofimov A.B., Dreuw A. *J. Chem. Phys.* **2020**, *152*, 1–16. doi 10.1063/1.5137792
16. Patanen M., Abid A.R., Pratt S.T., Kivimäki A., Trofimov A.B., Skitnevskaya A.D., Grigoricheva E.K., Gromov E.V., Powis I., Holland D.M.P. *J. Chem. Phys.* **2021**, *155*, 1–16. doi 10.1063/5.0058983
17. Trofimov A.B., Holland D.M.P., Powis I., Menzies R.C., Potts A. W., Karlsson L., Gromov E.V., Badsyuk I.L., Schirmer J. *J. Chem. Phys.* **2017**, *146*, 1–21. doi 10.1063/1.4986405
18. Nooijen M., Bartlett R.J. *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*, 3629–3647. doi 10.1063/1.468592
19. Sinha D., Mukhopadhyaya D., Chaudhuri R., Mukherjee D. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *154*, 544–549. doi 10.1016/0009-2614(89)87149-0
20. Stanton J.F., Gauss J. *J. Chem. Phys.* **1994**, *101*, 8938–8944. doi 10.1063/1.468022
21. Trofimov A.B., Schirmer J., Holland D.M.P., Karlsson L., Maripuu R., Siegbahn K., Potts A.W. *J. Chem. Phys.* **2001**, *263*, 167–193. doi 10.1016/S0301-0104(00)00334-7
22. Krishnan R., Binkley J.S., Seeger R., Pople J.A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654. doi 10.1063/1.438955
23. Clark T., Chandrasekhar J., Spitznagel G.W., Schleyer P.v.R. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294–301. doi 10.1002/jcc.540040303
24. Dunning T.H. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007–1023. doi 10.1063/1.456153
25. Kendall R.A., Dunning T.H., Harrison R.J. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796–6806. doi 10.1063/1.462569
26. Shao Y., Gan Z., Epifanovsky E., Gilbert A.T.B., Wormit M., Kussmann J., Lange A.W., Behn A., Deng J., Feng X., Ghosh D., Goldey M., Horn P.R., Jacobson L.D., Kaliman I., Khaliullin R.Z., Kus T., Landau A., Liu J., Proynov E.I., Rhee Y.M., Richard R.M., Rohrdanz M.A., Steele R.P., Sundstrom E.J., Woodcock H.L., Zimmerman P.M., Zuev D., Albrecht B., Alguire E., Austin B., Beran J.O.G., Bernard Y.A., Berquist E., Brandhorst K., Bravaya K.B., Brown S.T., Casanova D., Chang C.M., Chen Y., Chien S.H., Closser K.D., Crittenden D.L., Diederhofen M., DiStasio R.A., Do H., Dutoi A.D., Edgar R.G., Fatehi S., Fusti-Molnar L., Ghysels A., Golubeva-Zadorozhnaya A., Gomes J., Hanson-Heine M.W.D., Harbach P.H.P., Hauser A.W., Hohenstein E.G., Holden Z.C., Jagau T.-C., Ji H., Kaduk B., Khistyayev K., Kim J., Kim J., King R.A., Klunzinger P., Kosenkov D., Kowalczyk T., Krauter C.M., Lao K.U., Laurent A.D., Lawler K.V., Levchenko S.V., Lin C.Y., Liu F., Livshits E., Lochan R.C., Luenser A., Manohar P., Manzer S.F., Mao S.-P., Mardirossian N., Marenich A.V., Maurer S.A., Mayhall N.J., Neuscamman E., Oana C.M., Olivares-Amaya R., O'Neill D.P., Parkhill J.A., Perrine T.M., Peverati R., Prociuk A., Rehn D.R., Rosta E., Russ N.J., Sharada S.M., Sharma S., Small D.W., Sodt A., Stein T., Stück D., Su Y.-C., A.Thom J.W., Tsuchimochi T., Vanovschi V., Vogt L., Vydrov O., Wang T., Watson M.A., Wenzel J., White A., Williams C.F., Yang J., Yeganeh S., Yost S.R., You Z.-Q., Zhang I.Y., Zhang X., Zhao Y., Brooks B.R., Chan G.K.L., Chipman D.M., Cramer C.J., Goddard W.A., Gordon M.S., Hehre W.J., Klamt A., Schaefer H.F., Schmidt M.W., Sherrill C.D., Truhlar D.G., Warshel A., Xu X., Aspuru-Guzik A., Baer R., Bell A.T., Besley N.A., Chai J.-D., Dreuw A., Dunietz B.D., Furlani T.R., Gwaltney S.R., Hsu C.P., Jung Y., Kong J., Lambrecht D.S., Liang W., Ochsenfeld C., Rassolov V.A., Slipchenko L.V., Subotnik J.E., Voorhis Van T., Herbert J.M., Krylov A.I., Gill P.M.W., Head-Gordon M. *Mol. Phys.* **2015**, *113*, 184–215. doi 10.1080/00268976.2014.952696
27. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., J.Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J. *Gaussian 16*. Revision A.03. Wallingford: Gaussian, Inc. **2016**
28. Schaftenaar G., Vlieg E., Vriend G. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2017**, *31*, 789–800. doi 10.1007/s10822-017-0042-5
29. Christiansen O., Koch H., Jørgensen P. *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 7429–7441. doi 10.1063/1.470315
30. Koch H., Jensen H. J. A., Jørgensen P., Helgaker T. *J. Chem. Phys.* **1990**, *93*, 3345–3350. doi 10.1063/1.458815

31. Koch H., Jørgensen P. *J. Chem. Phys.* **1990**, *93*, 3333–3344. doi 10.1063/1.458814
32. Stanton J.F., Gauss J., Harding M.E., Szalay P.G., with contributions from Auer A.A., Bartlett R.J., Benedict U., Berger C., Bernholdt D.E., Bomble Y.J., Cheng L., Christiansen O., Heckert M., Heun O., Huber C., Jagau T.-C., Jonsson D., Jusélius J., Klein K., Lauderdale W.J., Matthews D.A., Metzroth T., Mück L.A., O'Neill D.P., Price D.R., Prochnow E., Puzzarini C., Ruud K., Schiffrmann F., Schwalbach W., Simmons C., Stopkowitz S., Tajti A., Vázquez J., Wang F., Watts J.D. *CFOUR, Coupled cluster techniques for Computational Chemistry, a Quantumchemical Program Package*.
33. Von Niessen W., Schirmer J., Cederbaum L.S. *Comput. Phys. Rep.* **1984**, *1*, 57–125. doi 10.1016/0167-7977(84)90002-9
34. Zakrzewski V.G., Ortiz V. *Int. J. Quantum Chem.* **1994**, *52*, 23–27. doi 10.1002/qua.560520806
35. Zakrzewski V.G., Von Niessen W. *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 13–18. doi 10.1002/jcc.540140105
36. Feller D. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6104–6114. doi 10.1063/1.462652
37. Feller D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 7059–7071. doi 10.1063/1.464749

Theoretical Study of Electronic Structure and Ionization Spectrum of γ -Pyrone

A. B. Trofimov^{a, b, *}, E. K. Iakimova^b, E. V. Gromov^{b, c}, and A. D. Skitnevskaya^b

^a A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia

^b Irkutsk State University, ul. K. Marksa, 1, Irkutsk, 664003 Russia

^c Max-Planck Institute for Medical Research, Jahnstraße 29, Heidelberg, 69120 Germany

*e-mail: abtrof@mail.ru

Received August 15, 2023; revised August 25, 2023; accepted August 26, 2023

The electronic structure and ionization spectrum of γ -pyrone (4H-pyran-4-one) were studied using the third-order algebraic-diagrammatic construction method for a one-particle Green's function [IP-ADC(3)] and a number of other high-level quantum chemical methods. The results of the calculations are used to interpret the recently obtained photoelectron spectra. A number of new assignments are proposed concerning the nature of the photoelectron maxima of γ -pyrone above 12 eV, where, according to our calculations, there is a significant violation of the single-electron ionization picture due to electron correlation effects. The results obtained significantly change the interpretation of the spectrum available in the literature.

Keywords: γ -pyrone, 4H-pyran-4-one, electronic structure, photoelectron spectra, ionization, quantum chemical calculations, IP-ADC(3), IP-EOM-CCSD, SAC-CI

ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СИНТЕЗ (*E*)-3-(*N*-ВИНИЛПИРРОЛ-2-ИЛ)АКРИЛОВЫХ КИСЛОТ¹

© 2023 г. В. С. Щербакова, С. В. Мартыновская, Е. А. Гыргенова,
И. А. Ушаков, А. В. Иванов*

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: ivanov@irioc.irk.ru

Поступила в редакцию 29.08.2023 г.

После доработки 10.09.2023 г.

Принята к публикации 11.09.2023 г.

В работе описан синтез ранее неизвестного класса *N*-винилпирролил акриловых кислот – многофункциональных мономеров и перспективных строительных блоков для тонкого органического синтеза, который был создан на фундаментальных работах академика Б.А. Трофимова, а именно синтеза неисчерпаемого класса *N*-винилпирролов.

Ключевые слова: *N*-винилпиррол-2-карбальдегиды, малоновая кислота, акриловые кислоты, конденсация Кнёвенагеля–Дёбнера

DOI: 10.31857/S0514749223100087, **EDN:** OLGKZM

ВВЕДЕНИЕ

Функционализированные пирролы известны в органической химии как класс строительных блоков для направленного дизайна широкого спектра соединений и материалов с заданными свойствами, поскольку центральный остов – пиррол, является ценным структурным элементом. Наличие карбонильной группы в пирроле позволяет получать полезные соединения, такие как карболины, цианопирролы, дивинилпирролы, различные олигопирролические системы и другие, обладающие разнообразным набором биологических активностей и использующиеся в высокотехнологичных материалах.

Большой потенциал представляет уже ставшая классической реакция Кнёвенагеля, хорошо известная в органической и фармацевтической химии. Она позволяет получать производные акриловых кислот из карбонильных соединений. Акриловые кислоты широко применяются, например, в производстве высокотехнологичных

полимерных материалов, лакокрасок, строительных смесей, клеев и т.д. Производные акриловых кислот используются и в фармацевтике (например, препараты Eudragit® и Carbopol®). А также являются строительными блоками при создании таких известных препаратов, как Аторвастатин® [1, 2].

Частным случаем реакции Кнёвенагеля является конденсация Кнёвенагеля–Дёбнера, а именно конденсации альдегидов с малоновой кислотой в присутствии основания (пиридина) и катализатора (пиперидина). Промежуточно образующиеся α,β -ненасыщенные дикарбоновые кислоты подвергаются декарбоксилированию с образованием α,β -ненасыщенных карбоновых кислот исключительно в *E*-конфигурации.

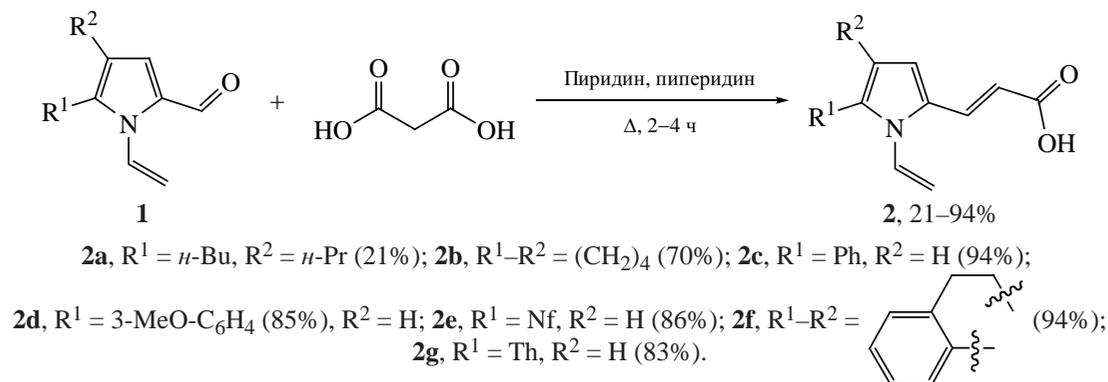
Синтез акриловых кислот, содержащих пиррольный фрагмент, в литературе известны, пирроллакриловые кислоты получают различными способами, например из метилового эфира 3-(пиррол-2-ил)акриловой кислоты [3, 4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распространение реакции Кнёвенагеля–Дёбнера на различные *N*-винилпиррол-2-карбаль-

¹ Статья посвящается академику РАН Б.А. Трофимову в связи с его 85-летием.

Схема 1



дегиды, ставшие доступными благодаря открытию реакции Трофимова [5], позволило открыть новые возможности для получения перспективных полифункциональных строительных блоков и предшественников лекарственных веществ. В настоящей работе нами было показано, что *N*-винилпиррол-2-карбальдегиды **1** с малоновой кислотой в условиях реакции конденсации Кнёвенагеля–Дёбнера образуют соответствующие ранее неизвестные *N*-винилпирролил-акриловые кислоты (схема 1).

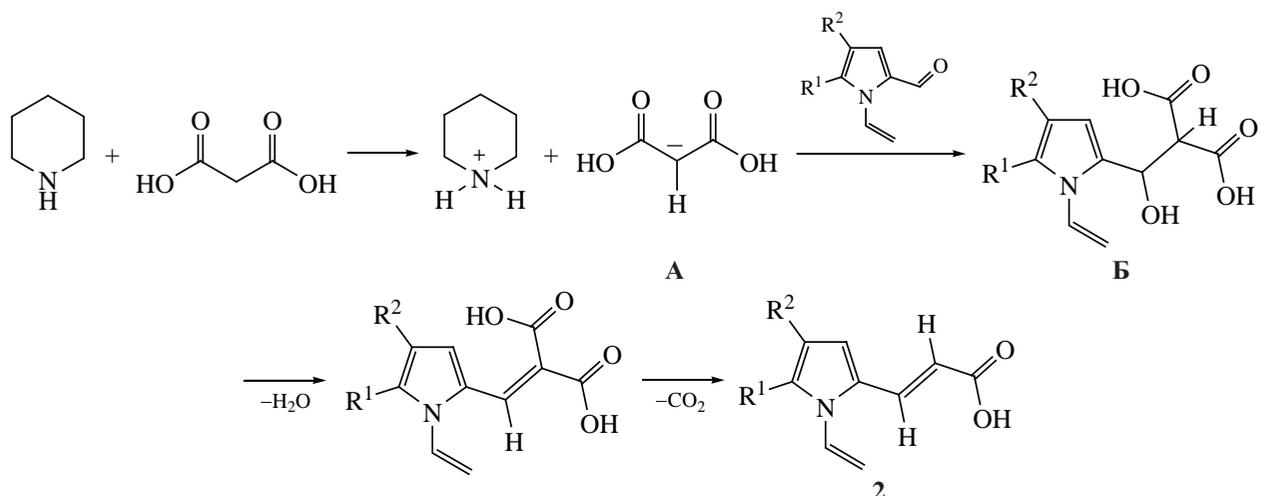
Синтез осуществляли следующим образом: в круглодонной колбе с обратным холодильником растворяли малоновую кислоту в сухом пиридине, добавляли раствор *N*-винилпиррол-2-карбальдегида **1** в пиридине и пиперидин. Реакционную смесь нагревали на масляной бане 100–120°C в течение 2–5 ч до прекращения выделения CO₂. По истечении времени реакционную смесь охлаждали, выливали в емкость, содержа-

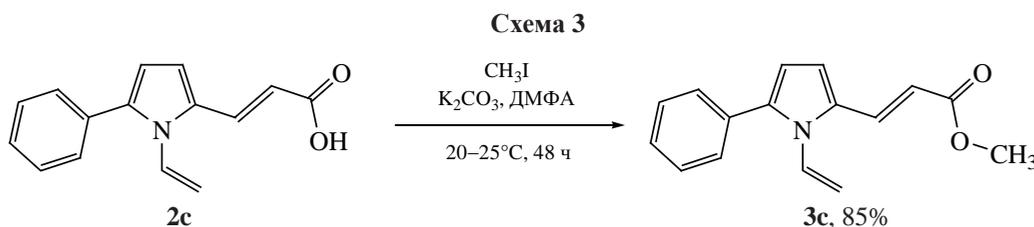
щую смесь льда и 2*n* раствора HCl, отфильтровывали выпавший осадок. Сырой продукт перекристаллизовывали и сушили под вакуумом.

Как видно из схемы 1, выходы полученных акриловых кислот варьируются в широком диапазоне и зависят от природы заместителя в пиррольном кольце. В случае электроноакцепторных заместителей в *N*-винилпиррол-2-карбальдегидах **2c**, **d**, **e**, **f**, **g** реакция протекает с высокой конверсией, приводя к целевым акриловым кислотам с выходами 83–94%, тогда как конверсия *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов **2a**, **b** с алкильными заместителями невелика и составляет 66–68%. Выходы **2a**, **b** приведены с учетом возвращенных из реакции *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов **2a**, **b**.

Согласно классическим представлениям о механизме, представленным в литературе, реакция начинается с депротонирования малоновой кисло-

Схема 2



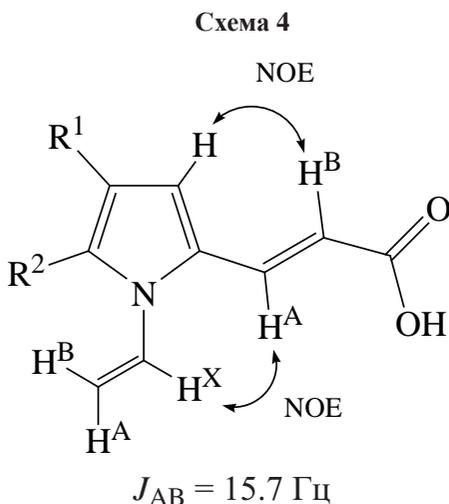


ты пиперидином, в результате чего образуется карбанион **A**, который вступает в альдольную конденсацию с альдегидной группой пиррольного кольца с образованием интермедиата **B**. Далее происходит дегидратация и последующее декарбоксилирование с образованием акриловых кислот **2** (схема 2).

На примере *N*-винил-5-фенилпиррол-2-карбальдегида **1c** установлено, что понижение температуры от 100 до 20–25°C, приводит к увеличению времени реакции (8 ч), а также к неполной конверсии исходного альдегида (40%).

На примере (*E*)-3-(5-фенил-*N*-винил-1*H*-пиррол-2-ил)акриловой кислоты **2c** была проведена реакция алкилирования, при этом был получен метил (*E*)-3-(5-фенил-*N*-винил-1*H*-пиррол-2-ил)-акрилат с выходом **3c** 95% (схема 3).

Структура полученных акриловых кислот **2** была доказана ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопией и элементным анализом. Методом спектроскопии 2D ЯМР COSY и NOESY доказано, что в продукт реакции образуется исключительно в виде *E*-изомера, о чем свидетельствуют константы спин-спинового взаимодействия между протонами (схема 4).



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрометре Varian 3100 FT-IR. Спектры ЯМР записаны на спектрометрах Bruker DPX-400 и AV-400 (400.1 МГц для ^1H , 100.6 МГц для ^{13}C и 40.5 МГц для ^{15}N) в $\text{DMSO-}d_6$. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H выполнено с использованием экспериментов COSY и NOESY. Микроанализы выполнены на элементном анализаторе FlashEA 1112 Series. Температуры плавления (без поправок) измеряли на приборе Кофлера с микротермальной площадкой. Все химические вещества и растворители имеются в продаже и использовались без дополнительной очистки.

Синтез *N*-винилпирролил акриловых кислот. В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником помещали 0.266 г (0.002 моль) малоновой кислоты, *N*-винилпиррол-2-карбальдегида **1** (0.002 моль), 0.218 г (0.002 моль) пиперидина и 17.4 мл (0.224 моль) пиридина. Реакционную смесь нагревали на масляной бане при температуре от 100 до 120°C в течение 2–5 ч. Реакция считается оконченной по прекращению выделения углекислого газа. Далее реакционную смесь охлаждали и выливали в стакан, содержащий смесь льда и 2н водного раствора HCl (для удаления непрореагировавшего пиперидина), отфильтровывали выпавший осадок, промывали гексаном и получали чистый продукт в виде порошков.

(*E*)-3-(*N*-Винил-5-бутил-4-пропил-1*H*-пиррол-2-ил)акриловая кислота (2a**).** Время реакции 5 ч. Выход 0.073 г (21%), (конверсия **1b** 0.290 г, 66.2%), порошок кремового цвета, т.пл. 93–94°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3468 (OH), 1681 (C=O), 1605 (C=C), 1265 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.94 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 0.98 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.38 м (2H, CH_2), 1.48 м (2H, CH_2), 1.59 м (2H, CH_2), 2.38 м (2H, CH_2), 2.59 м (2H, CH_2), 5.20 д (1H, H^B , J 15.6 Гц), 5.40 д (1H, H^A , J 8.4 Гц), 6.10 д (1H, $\text{H}_{\text{акрил.к-ты}}$, J 15.6 Гц), 6.65 с (1H, $\text{H}_{\text{пиррол}}$), 6.80

к (1H, H^X , J 8.4, 15.6 Гц), 7.73 д (1H, $H_{\text{акрил.к-ты}}$, J 15.6 Гц), 11.08 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.1 (CH_3), 13.9 (CH_3), 28.0 (2CH_2), 31.8 (3CH_2), 110.1 (C^β), 113.8 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 114.0 ($\text{C}=\text{C}$), 123.8 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 130.4 (C^α), 135.6 ($\text{C}=\text{C}$), 136.1 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 173.3 (COOH). Найдено, %: C 73.84; H 8.70; N 5.38. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 73.53; H 8.87; N 5.36.

(E)-3-(N-Винил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)акриловая кислота (2b). Время реакции 4.5 ч. Выход 0.207 г (70%), (конверсия **7c** 0.239 г, 68.2%). Порошок черного цвета, т.пл. 146–150°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3432 (OH), 1654 ($\text{C}=\text{O}$), 1598 ($\text{C}=\text{C}$), 1256 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.64 м (2H, CH_2), 1.70 м (2H, CH_2), 2.41 м (2H, CH_2), 2.56 м (2H, CH_2), 5.09 д (1H, H^B , J 15.7 Гц), 5.22 д (1H, H^A , J 8.8 Гц), 6.05 д (1H, $H_{\text{акрил.к-ты}}$, J 15.7 Гц), 6.60 с (1H, $H_{\text{пиррол}}$), 6.98 к (1H, H^X , J 8.8, 15.6 Гц), 7.48 д (1H, $H_{\text{акрил.к-ты}}$, J 15.7 Гц), 11.96 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.3 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.5 (CH_2), 110.0 (C^β), 111.7 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 112.2 ($\text{C}=\text{C}$), 120.1 ($\text{C}_{\text{индол}}$), 127.1 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 130.1 (C^α), 132.6 ($\text{C}=\text{C}$), 133.1 ($\text{C}_{\text{индол}}$), 168.4 (COOH). Найдено, %: C 71.63; H 6.79; N 6.54. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.26). Вычислено, %: C 71.87; H 6.96; N 6.45.

(E)-3-(N-Винил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)акриловая кислота (2c). Время реакции 2.5 ч. Выход 0.450 г (94%). Порошок темно-зеленого цвета, т.пл. 170–172°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3439 (OH), 1671 ($\text{C}=\text{O}$), 1596 ($\text{C}=\text{C}$), 1269 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5.10 д (1H, H^B , J 15.6 Гц), 5.46 д (1H, H^A , J 8.3 Гц), 6.27 д (1H, $H_{\text{акрил.к-ты}}$, J 15.7 Гц), 6.45 д (1H, $H_{\text{пиррол}}$), 7.00 д (1H, $H_{\text{пиррол}}$), 7.02 к (1H, H^X , J 8.3, 15.6 Гц), 7.33 м (1H, $H_{\text{арил}}$), 7.41 д (1H, $H_{\text{арил}}$, J 15.6 Гц), 7.46 д (1H, $H_{\text{арил}}$, J 15.6 Гц), 7.56 д (1H, $H_{\text{акрил.к-ты}}$, J 15.7 Гц), 12.14 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 111.4 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 112.5 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 114.3 ($\text{C}=\text{C}$), 115.2 (C^β), 127.4 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 128.3 ($2\text{C}_{\text{арил}}$), 128.4 ($2\text{C}_{\text{арил}}$), 130.1 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 131.4 (C^α), 131.8 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 132.6 ($\text{C}=\text{C}$), 136.9 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 167.9 (COOH). Найдено, %: C 75.69; H 5.56; N 6.12. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 75.30; H 5.48; N 5.85.

(E)-3-[N-Винил-5-(3-метоксифенил)-1H-пиррол-2-ил]акриловая кислота (2d). Время реакции 4 ч. Выход 0.458 г (85%). Порошок темно-желтого

цвета, т.пл. 142–144°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3463 (OH), 1676 ($\text{C}=\text{O}$), 1588 ($\text{C}=\text{C}$), 1258 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.77 с (3H, OCH_3), 5.11 д (1H, H^B , J 15.7 Гц), 5.47 д (1H, H^A , J 8.3 Гц), 6.27 д (1H, $H_{\text{акрил.к-ты}}$, J 15.7 Гц), 6.46 д (1H, $H_{\text{пиррол}}$, J 3.9 Гц), 6.89 м (1H, $H_{\text{арил}}$), 6.98 д (1H, $H_{\text{пиррол}}$, J 3.9 Гц), 6.99 м (1H, $H_{\text{арил}}$), 7.02 к (1H, H^X , J 8.3, 15.7 Гц), 7.04 м (1H, $H_{\text{арил}}$), 7.33 м (1H, $H_{\text{арил}}$), 7.56 д (1H, $H_{\text{акрил.к-ты}}$, J 15.7 Гц), 12.16 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 55.1 (OCH_3), 111.6 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 112.5 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 113.9 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 114.5 ($\text{C}=\text{C}$), 115.2 (C^β), 120.7 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 129.6 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 130.18 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 131.5 (C^α), 132.7 ($\text{C}=\text{C}$), 133.1 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 136.8 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 159.2 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 168.1 (COOH). $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Найдено, %: C 69.91; H 5.54; N 5.34. Вычислено, %: C 71.36; H 5.68; N 5.20.

(E)-3-[N-Винил-5-(2-нафтил)-1H-пиррол-2-ил]акриловая кислота (2e). Время реакции 4 ч. Выход 0.498 г (86%). Порошок коричневого цвета, т.пл. 175–177°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3486 (OH), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1600 ($\text{C}=\text{C}$), 1270 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5.13 д (1H, H^B , J 15.7 Гц), 5.48 д (1H, H^A , J 8.3 Гц), 6.31 д (1H, $H_{\text{акрил.к-ты}}$, J 15.7 Гц), 6.58 д (1H, $H_{\text{пиррол}}$, J 3.9 Гц), 7.05 д (1H, $H_{\text{пиррол}}$, J 3.9 Гц), 7.13 к (1H, H^X , J 15.7 Гц), 7.51 с (1H, $H_{\text{нафтил}}$), 7.53 с (1H, $H_{\text{нафтил}}$), 7.59 с (1H, $H_{\text{нафтил}}$), 7.62 д (1H, $H_{\text{акрил.к-ты}}$, J 15.7 Гц), 7.91 с (1H, $H_{\text{нафтил}}$), 7.93 с (1H, $H_{\text{нафтил}}$), 7.94 с (1H, $H_{\text{нафтил}}$), 8.00 с (1H, $H_{\text{нафтил}}$), 12.14 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 112.1 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 112.7 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 114.5 ($\text{C}=\text{C}$), 115.5 (C^β), 126.5 ($\text{C}_{\text{нафтил}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{нафтил}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{нафтил}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{нафтил}}$), 130.4 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 131.5 (C^α), 132.7 ($\text{C}=\text{C}$), 136.9 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 168.1 (COOH). Найдено, %: C 78.95; H 5.15; N 4.90. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 78.87; H 5.23; N 4.84.

(E)-3-(N-Винил-4,5дигидро-1H-бензо[g]индол-2-ил)акриловая кислота (2f). Время реакции 2 ч. Выход 0.499 г (94%). Порошок желтого цвета, т.пл. 182–184°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3429 (OH), 1603 ($\text{C}=\text{C}$), 1686 ($\text{C}=\text{O}$), 1272 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.59 м (2H, $H_{\text{арил}}$), 2.81 м (2H, $H_{\text{арил}}$), 5.30 д (1H, H^B , J 15.4 Гц), 5.64 д (1H, H^A , J 8.1 Гц), 6.25 д (1H, $H_{\text{акрил.к-ты}}$, J 15.7 Гц), 6.85 с (1H, $H_{\text{пиррол}}$), 7.10 м (1H, $H_{\text{арил}}$), 7.20 м (1H, $H_{\text{арил}}$), 7.23 к (1H, H^X , J 8.2, 15.6 Гц), 7.27 м (1H, $H_{\text{арил}}$), 7.12 д (1H, $H_{\text{акрил.к-ты}}$, J 15.7 Гц), 7.54 д (1H, $H_{\text{арил}}$, J 15.7 Гц), 7.57 м (1H, $H_{\text{арил}}$), 12.06 уш.с (1H,

ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.5 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 29.7 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 110.3 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 113.8 ($\text{C}=\text{C}$), 115.9 (C^{β}), 121.9 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 123.9 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 125.9 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 126.4 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 128.4 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 129.8 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 131.4 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 132.1 (C^{α}), 132.1 ($\text{C}=\text{C}$), 136.4 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 167.9 (COOH). Найдено, %: C 76.83; H 5.72; N 5.25. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 76.96; H 5.70; N 5.28.

(E)-3-[N-Винил-5-(2-тиенил)-1H-пиррол-2-ил]акриловая кислота (2g). Время реакции 2 ч. Выход 0.407 г (83%). Порошок зеленого цвета, т.пл. 170–172°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3503 (OH), 1676 ($\text{C}=\text{O}$), 1628 ($\text{C}=\text{C}$), 1271 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5.29 д (1H, H^{B} , J 15.6 Гц), 5.61 д (1H, H^{A} , J 8.2 Гц), 6.28 д (1H, $\text{H}_{\text{акрил. к-ты}}$, J 15.7 Гц, 1H), 6.51 д (1H, $\text{H}_{\text{пиррол}}$, J 3.9 Гц), 6.98 д (1H, $\text{H}_{\text{пиррол}}$, J 3.9 Гц), 7.07 к (1H, H^{X} , J 8.2, 15.6 Гц), 7.10 д.д (1H, $\text{H}_{\text{тиенил}}$, J 3.6, 5.0 Гц), 7.23 д.д (1H, $\text{H}_{\text{тиенил}}$, J 1.0, 3.6 Гц), 7.52 д (1H, $\text{H}_{\text{акрил. к-ты}}$, J 15.7 Гц), 7.53 д.д (1H, $\text{H}_{\text{тиенил}}$, J 1.0, 5.0 Гц), 12.10 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 111.29 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 112.4 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 114.64 ($\text{C}=\text{C}$), 116.8 (C^{β}), 125.9 ($\text{C}_{\text{тиенил}}$), 126.0 ($\text{C}_{\text{тиенил}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{тиенил}}$), 130.1 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 130.3 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 131.0 (C^{α}), 132.3 ($\text{C}=\text{C}$), 133.1 ($\text{C}_{\text{тиенил}}$), 167.8 (COOH). Найдено, %: C 63.21; H 4.67; N 6.11; S 12.95. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.65; H 4.52; N 5.70; S 13.07.

Синтез метил-3-(5-фенил-N-винилпирролил)акрилата. Смесь 5-фенил-N-винилпирролил акриловой кислоты **2c** (0.002 моль) и карбоната калия 0.276 г (0.002 моль) в ДМФА (4 мл) перешивали в течение 10 мин. Затем добавляли иодметан 0.426 г (0.003 моль). Реакционную смесь перемешивали 48 ч при комнатной температуре. По истечению времени разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали диэтиловым эфиром (5×15 мл). Эфирные экстракты промывали H_2O (5×15 мл), затем сушили над MgSO_4 . Удаляли растворитель и очищали колоночной хроматографией (Al_2O_3 , смесь гексан–диэтиловый эфир 4:1).

(E)-Метил-3-(5-фенил-N-винил-1H-пиррол-2-ил)акрилат (3c). Выход 0.43 г (85%). Масло коричневого цвета. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.12 с (3H, CH_3), 4.58 д (1H, H^{B} , J 15.7 Гц), 4.76 д (1H, H^{A} , J 15.7 Гц), 5.56 д (1H, $\text{H}_{\text{акрил. к-ты}}$, J 15.7 Гц), 5.67 д (1H, $\text{H}_{\text{пиррол}}$, J 3.6 Гц), 6.11 д (1H, $\text{H}_{\text{пиррол}}$, J 3.6 Гц), 6.22 к (1H, H^{X} , J 8.2, 15.7 Гц), 6.65–6.77 м ($5\text{H}_{\text{арил}}$), 7.06 д (1H, $\text{H}_{\text{акрил. к-ты}}$, J 15.7 Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 48.2 (CH_3), 94.5 (C^{β}), 108.7 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 109.7 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 111.2 ($\text{C}=\text{C}$), 124.7 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 125.6 ($2\text{C}_{\text{арил}}$), 126.2 ($2\text{C}_{\text{арил}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 130.4 ($\text{C}_{\text{арил}}$), 133.1 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 134.6 ($\text{C}_{\text{пиррол}}$), 163.6 (COOH). Найдено, %: C 75.90; H 5.92; N 5.63. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 75.87; H 5.97; N 5.53.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами впервые был осуществлен стереоселективный синтез ранее неизвестных (E)-3-(N-винилпиррол-2-ил)акриловых кислот **2a–g**, ставший возможным благодаря систематическому изучению реакции Трофимова, сделавшей доступными замещенные N-винилпирролы – удобную платформу для дальнейшего дизайна многочисленных синтонов. В свою очередь, полученные пирролилакриловые кислоты являются перспективными мономерами, строительными блоками для создания высокотехнологичных материалов и перспективными биологически активными веществами, пригодными для применения в фармацевтической химии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы работы поздравляют академика Бориса Александровича Трофимова с 85-летием, благодарят за плодотворную совместную работу и гордятся правом быть частью классической школы академика Трофимова.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа была выполнена при финансировании Министерства науки и образования и Российской академии наук (Рег. № НИОКТР 122041100031-5). Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Щербакова Виктория Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-1034>

Мартыновская Светлана Валерьевна ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6237-8533>

Гыргенова Елена Андреевна ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6018-1462>

Иванов Андрей Викторович ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0430-3215>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roth B.D. Pat. 5273995 (1993). США.
2. Li J.J., Johnson D.S., Sliskovic D.R., Roth B.D. *Contemporary Drug Synthesis*. New Jersey: Wiley-Interscience, 2004.
3. You H., Youn H.-S., Im I., Bae M.-H., Lee S.-K., Ko H., Eom S.H., Kim Y.-Ch. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1153–1164. doi 10.1016/j.ejmech.2011.01.034
4. Kancharla P., Kelly J.X., Reynolds K.A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7286–7309. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00560
5. Trofimov B.A., Mikhaleva A.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1980**, *10*, 979–991. doi doi.org/10.1007/BF00496592

One-Pot Synthesis of (*E*)-3-(*N*-Vinylpyrro-2-yl)acrylic Acids

V. S. Shcherbakova, S. V. Martynovskaya, E. A. Gyrgenova, I. A. Ushakov, and A. V. Ivanov*

A.E. Favorskii Irkutsk institute of chemistry SB RAS, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia

**e-mail: ivanov@irioch.irk.ru*

Received August 29, 2023; revised September 10, 2023; accepted September 11, 2023

The paper describes the synthesis of a previously unknown class of *N*-vinylpyrrolyl acrylic acids – multifunctional monomers and promising building blocks for fine organic synthesis, which was created on the basis of the fundamental works of academician Trofimov B.A., namely the synthesis of an inexhaustible class of *N*-vinylpyrroles.

Keywords: *N*-vinylpyrrol-2-carbaldehydes, malonic acid, acrylic acids, Knevenagel–Debner condensation