

Сопряженные 2,4,1- и 1,4,3-ениноны как полицентровые электрофилы в синтезе гетероциклических соединений

Александр А. Голованов^{1*}, Дмитрий М. Гусев¹,
Иван С. Один¹, Семен С. Злотский²

¹ Тольяттинский государственный университет,
ул. Белорусская, 14, Тольятти 445020, Россия; e-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru

² Уфимский государственный нефтяной технический университет,
ул. Космонавтов, 1, Уфа 450062, Россия; e-mail: nocturne@mail.ru

Поступило 18.02.2019

Принято 11.03.2019



В обзоре критически проанализированы литературные сведения о реакциях гетероциклизации соединений, содержащих алк-2-ен-4-ин-1-оновый и алк-1-ен-4-ин-3-оновый фрагменты. Обсуждаются реакции образования производных фурана, 2,3-дигидропирана, 1,2,3-триазола, 4,5-дигидро-1*H*-пиразола, пиразола, изоксазола, пиримидина, а также ряда более сложных конденсированных систем. Приведены сведения о биологической активности образующихся гетероциклических соединений и их фотофизических свойствах. Основное внимание уделено работам, опубликованным за последние 5 лет. Библиография – 87 ссылок.

Ключевые слова: азиридины, пиразолы, пиримидины, сопряженные ениноны, 1,2,3-триазолы, фураны, биологическая активность, 1,3-диполярное циклоприсоединение, нуклеофильное присоединение, циклизация.

Сопряженные ениноны представляют собой полифункциональные органические соединения, в молекулах которых двойная и тройная связи сопряжены с кетогруппой. Присутствие в молекулах нескольких различных по своей природе электрофильных центров делает их весьма перспективными строительными блоками в селективном синтезе сложных систем, содержащих несколько гетероциклических фрагментов. Наибольшее распространение в таких синтезах получили линейно- (2,4,1-) и кросс- (1,4,3-) сопряженные ениноны: алк-2-ен-4-ин-1-оны **1** и алк-1-ен-4-ин-3-оны **2** соответственно (рис. 1).

К настоящему времени способы синтеза и химия соединений, представляемых структурами **1** и **2**, достаточно обстоятельно описаны в обзоре.¹ В 2016–2017 гг. были опубликованы обзорные работы по металлокомплексному катализу реакций 2,4,1-енинонов **1**, ениналей и ениновых спиртов соединениями меди и золота,^{2,3} а также статья,⁴ в которой кетоны **1** класси-

фицированы как безопасные предшественники карбеноидов в синтезе различных фурановых производных. Однако в этих работах не был проведен анализ факторов, управляющих региоселективностью реакций гетероциклизации сопряженных енинонов. Кроме того, остались не обсужденными перспективы использования енинонового фрагмента в синтезе гетероциклических соединений. Между тем за последние 5 лет в химии енинонов **1** и **2** был достигнут существенный прогресс, что требует обобщения разрозненных сведений в отдельной публикации.

Целью данного обзора является демонстрация синтетического потенциала линейно- и кросс-сопряженных енинонов как полицентровых электрофилов в синтезе гетероциклических соединений. Обобщены самые последние сведения, накопленные преимущественно за 2014–2018 гг., однако в отдельных, наиболее важных, случаях цитируются и более ранние источники.

1. ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ 2,4,1-ЕНИНОНОВ

1.1. Синтез фуранов

В 1958 г. Белл, Джонс и Уайтинг при обработке *цис*-гекс-3-ен-5-ин-2-ола (**3**) активным диоксидом марганца впервые наблюдали образование 5-метилфурфура (**4**) (схема 1).⁵

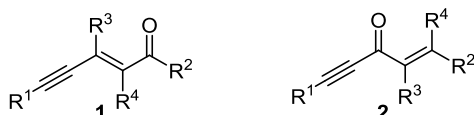
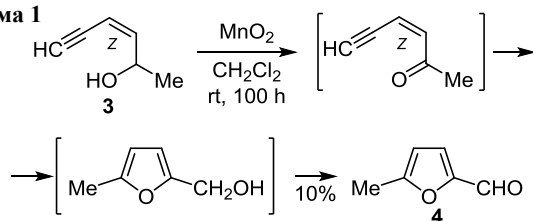


Рисунок 1. Структуры сопряженных 2,4,1-енинонов **1** и 1,4,3-енинонов **2**.

Схема 1

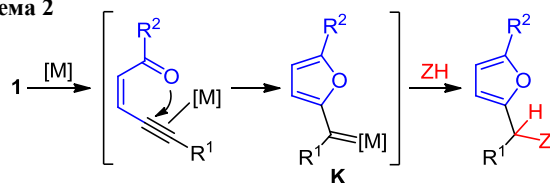


За последние 3 года, прошедшие с момента выхода обзора,⁴ благодаря доступности исходных соединений, мягкости условий проведения реакции и высоким выходам, внутримолекулярная гетероциклизация сопряженных 2,4,1-енинонов превратилась в один из наиболее универсальных методов синтеза функциональных производных фурана.

1.1.1. Металлкатализируемые реакции

Синтез фуранов на основе 2,4,1-енинонов может быть выполнен как в каталитическом, так и в некаталитическом варианте. Каталитический вариант "фурановой" циклизации подразумевает активацию ениновой пентады за счет π -координации тройной связи с солями и комплексами меди(I),^{6–9} меди(II),^{6,10} палладия,^{11,12} цинка,^{13–17} родия(II),^{18–23} золота^{24,25} или серебра.²⁶ Далее в результате замыкания гетероцикла образуется карбеноид **K**, воздействие на который реагентом ZH приводит к функциональным производным фурана (схема 2). Образование карбеноидов **K** на промежуточной стадии достаточно надежно подтверждено как квантово-химическими расчетами (в рамках теории функционала плотности (DFT)),^{10,16,19} так и кинетическими исследованиями.¹⁰

Схема 2



Универсальность каталитической гетероциклизации енинонов определяется прежде всего толерантностью реакции к различным функциональным группам и, следовательно, возможностью использования субстратов и реагентов ZH с разнообразными заместителями. В качестве субстратов в последнее время чаще всего применяют (проп-2-ин-1-илиден)пропан-1,3-дионы **5** и их аналоги, легко получаемые на основе α -ацетиленовых альдегидов и 1,3-дикетонных соединений.¹¹ Эти электрон-дефицитные енины обладают повышенной активностью, важнейшие примеры их использования в синтезе функциональных производных фуранов отражены на схеме 3 и в табл. 1.

В двух работах^{10,20} изучено взаимодействие енинонов **5** с соединениями бора. В реакции с арилбороновыми кислотами **6** в присутствии комплекса родия образуются фураны **7**. Предполагается, что реакция идет через формирование родиевых карбеноидов **K** ($M = Rh$) или же за счет активации одной из

карбонильных групп субстрата.²⁰ Комплексы бора **8** в присутствии $CuCl$ с высокими выходами образуют соединения **9**, которые легко функционализируются в бораты или фурфуриловые спирты. При использовании вместо $CuCl$ хиральных комплексов родия достигается высокая энантиоселективность реакции (*ee* до 96%) практически без снижения выхода.¹⁰

Комплексы родия успешно применяются в синтезе бензотриазольных производных фурана **10**. Следует отметить, что в этой реакции достигаются хорошие выходы и высокая региоселективность образования N^2 -изомеров.¹⁹

В условиях катализа соединениями цинка¹³ или золота²⁴ ениноны **5** вступают в реакции с диазосоединениями **11**, в результате чего образуются α -алкенилфураны **12**. При использовании в качестве катализатора $ZnCl_2$ образуется смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров с преобладанием последних, а в присутствии комплекса золота ($XantPhos(AuCl)_2$) образуются исключительно (*E*)-изомеры.

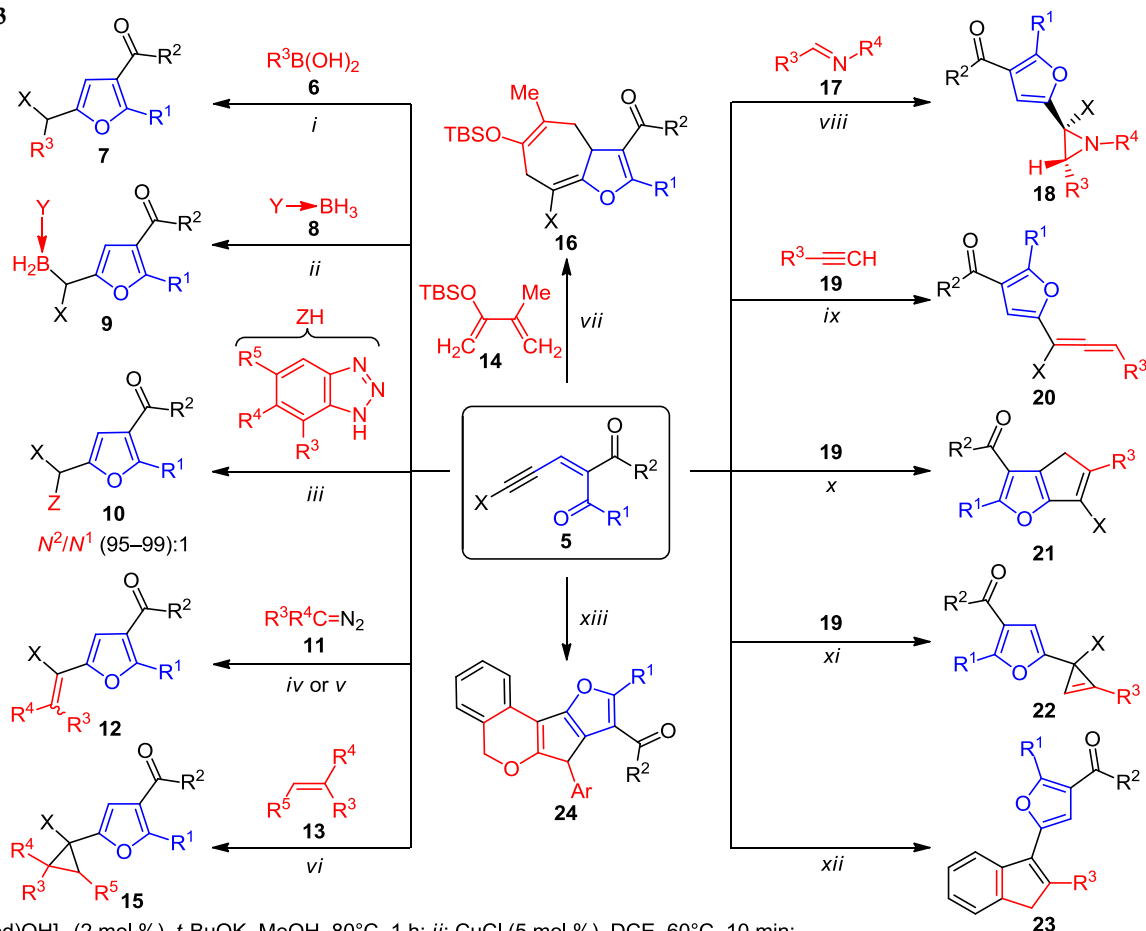
В качестве реагентов ZH при синтезе функциональных производных фурана используются алкены **13**^{14,25} и 1,3-диены **14**¹⁵ и их гетероатомные аналоги.²³ В этих реакциях, в зависимости от используемого катализатора и условий, образуются циклопропаны или же происходит аннелирование карбоцикла. Так, например, в присутствии $ZnCl_2$ реакция силильных енинонов **5** ($X = TMS, TES, TBDMS$) с алкенами **13** с высокой стереоселективностью приводит к циклопропановым производным **15**.¹⁴ *Трем*-бутилдиметил[(3-метилбута-1,3-диен-2-ил)окси]силан (**14**) в присутствии того же катализатора образует 3а,7-дигидро-4*H*-циклопента[*b*]фураны **16**.¹⁵ При использовании в качестве реагента ZH иминов **17** в присутствии родиевого катализатора с хорошими выходами и довольно высокой стереоселективностью образуются производные 2-(фуран-2-ил)азиридина **18**.²³

Направление взаимодействия енинонов **5** с терминальными алкенами **19** тоже определяется природой используемого катализатора и условиями проведения реакции.^{7,9,17,20} В условиях катализа CuI образуются аллены **20**,⁹ а в присутствии димера ацетата родия(II) – 2-(циклопроп-2-ен-1-ил)фураны **21** или 4*H*-циклопента[*b*]фураны **22**.¹⁸ В последнем случае структура продукта зависит и от условий проведения реакции: при 0 °C образуются соединения **22**, которые после нагревания до комнатной температуры превращаются в соединения **21**.

Реакционный центр ZH может присутствовать и в молекуле субстрата. Например, внутримолекулярная циклизация *o*-алкенилфенил- (соединение **5a**)⁶ и *o*-пропаргиллоксифенилзамещенных (соединение **5b**)¹² ениновых дикетонных приводит к фурановым производным индена **23** и 5,7-дигидрофура[2',3':3,4]циклопента[1,2-*c*]изохромена **24** соответственно.

Каталитическая гетероциклизация осуществима и в многокомпонентном варианте.^{16,27,28} Так, например, на основе реакции α -ацетиленовых альдегидов **25** и 1,3-дикетонных или производных β -кетокислот **26** в присутствии $CuBr$ и кислорода воздуха разработан

Схема 3



i: [Rh(cod)OH]₂ (2 mol %), *t*-BuOK, MeOH, 80°C, 1 h; *ii*: CuCl (5 mol %), DCE, 60°C, 10 min; *iii*: Rh(esp)₂ (1 mol %), DCE, rt, 2 h; *iv*: ¹³ZnCl₂ (5 mol %), CH₂Cl₂, 1–6 h; *v*: ²⁴XantPhos(AuCl)₂ (5 mol %), AgBF₄ (10 mol %), CH₂Cl₂, 1 h; *vi*: ZnCl₂ (10 mol %), DCE, 50°C; *vii*: ZnCl₂, PhMe, 80°C; *viii*: Rh(OPiv)₄ (1 mol %), CH₂Cl₂, rt, 12 h; *ix*: CuI (10 mol %), *t*-Pr₂NEt, MeCN, 45°C; *x*: Rh₂(OAc)₄ (2.5 mol %), DCE, 25°C, 7–15 h; *xi*: Rh₂(OAc)₄ (2.5 mol %), CH₂Cl₂, 0°C, 0.5–2 h; *xii*: CuSO₄·5H₂O (1 mol %), CH₂Cl₂, 55°C, 2 h; *xiii*: Pd₂(dba)₃ (5 mol %), MS, DCE, Ar, rt, 4 h

Таблица 1. Выходы фуранов, образующихся при гетероциклизации енинонов 5

Енинон 5			Заместители в реагенте ZH	Продукт	Выход, %	Ссылка
R ¹	R ²	X				
Alk	Alk, AlkO	Ar, Bu, 3-тиенил	R ³ = Ar, 2-тиенил, 3-тиенил	7	34–75	20
H, Alk, Ph	Alk, Ph, 2-тиенил, OMe	Alk, циклогексил, Ar, TMS	Y = Bu ₃ P, Bu ₃ N, Me ₃ N, 1,3-диметил-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил	9	60–98	10
Me, Ph	Me, MeO	H, Alk, циклоалкил, Ph	R ³ = H, Me; R ⁴ = H, Me, Cl, Br; R ⁵ = H, Me	10	47–90	19
Alk	Alk, EtO	Alk, Ar, циклоалкил, циклогексенил, Ph(CH ₂) ₂ , (CH ₂) ₄ Me	R ³ = Ac, CO ₂ Alk, CO ₂ Bn, CF ₃ ; R ⁴ = H	12	48–93*	13
Me, Ph	Me, Ph, OMe	H, Alk, Ar	R ³ = H, Pr, Ar, 3-тиенил, Bn, CH=CHPh; R ⁴ = CO ₂ Me, Bz	12	31–78**	24
Me	Me, Et, EtO	TMS, TES, SiMePh ₂	R ³ = H, Alk, Ar, CH ₂ TMS, C=CAr (R ⁴ = H); R ³ + R ⁴ = (CH ₂) ₃ , (CH ₂) ₄ , (CH ₂) ₅ ; R ⁴ = H, R ³ + R ⁵ = O(CH ₂) ₃ ; R ⁴ = R ⁵ = H	15	35–97	14
Me, Ph	Me, Ph	Ph, AlkAr, AlkOAr	R ³ = Me	16	30–80	15
Alk, Ph	Alk, Ph, EtO	(CH ₂) ₃ Me, Ar	R ³ , R ⁴ = Ar	18	62–90***	23
Alk	Alk, AlkO	Alk, Bn(CH ₂) ₂ , Ph(CH ₂) ₂ , циклоалкил	R ³ = Ar, (CH ₂) ₂ OH, C(Me) ₂ OH, CH ₂ O(1-THP), 3-тиенил	20	60–91	9
Me	Me	Ph, (CH ₂) ₄ Me	R ³ = Ar	22	48–56	18
Me	Me, OEt	(CH ₂) ₄ Me, 4-O ₂ NC ₆ H ₄ , (CH ₂) ₂ Ph	R ³ = Ar	21	25–52	18
Me, Ar	Me, Ar, MeO	2-(R ³ CH=CH)C ₆ H ₄ , где R ³ = H, Ar, 2-тиенил, циклоалкил, CO ₂ Et, Bz, CN	–	23	35–97	6
Me, Ar	Me, Ar, EtO	2-(ArC≡CCH ₂ O)C ₆ H ₄	–	24	45–80	12

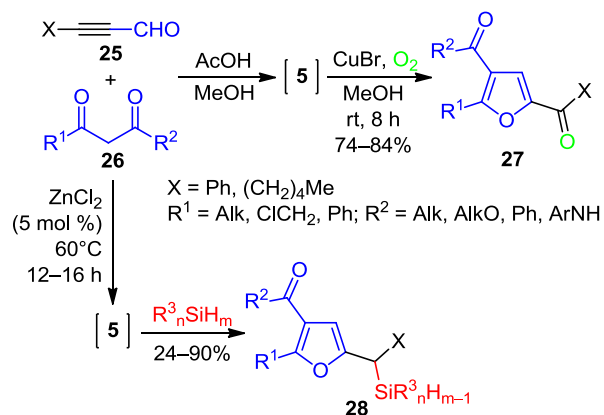
* *Z*:*E* = (3–20):1.

** Стереоселективно.

*** *E*:*Z* > 20:1.

метод синтеза фуранов **27** (схема 4). Данный метод был распространен на циклогексан-1,3-дионы, в результате чего получена серия 2-ацил-6,7-дигидро-1-бензофуран-4(5*H*)-онов.²⁷ Синтез кремнийорганических производных **28** тоже может быть выполнен в трехкомпонентном варианте в условиях катализа хлоридом цинка, причем в этом случае реакция идет без растворителя.²⁸

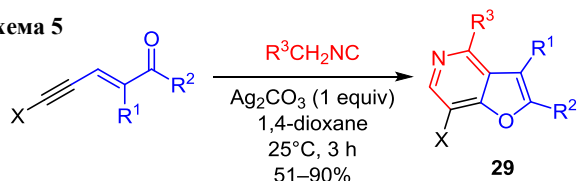
Схема 4



$R^1 = Alk; R^2 = Alk, OEt; X = Alk, Ar, CH_2Bn, (CH_2)_3OTBDMS, cycloalkyl, cyclohexen-2-yl; R^3 = Alk, alkynyl, Ar, TMSO$

Разработаны методы синтеза фурановых производных с несколькими конденсированными карбо-^{15,12,27} и гетероциклами.^{19,26} Отдельного внимания заслуживает метод синтеза фуро[3,2-*c*]пиридинов **29**, разработанный на основе реакции сопряженных енинонов с изонитрилами в присутствии карбоната серебра (схема 5).²⁶

Схема 5



$X = H, Alk, Ar; R^1 = AlkCO, ArCO, NC, CO_2Et, CO_2CH_2OCH=CH_2$
 $R^2 = Alk, Ph; R^3 = CO_2Alk, Ar$

Следует подчеркнуть постоянно возрастающий интерес к фуропиридинам как потенциальным лекарственным средствам для лечения мигрени, когнитивных и пищевых расстройств, ожирения, злокачественных новообразований и других заболеваний.^{29,30}

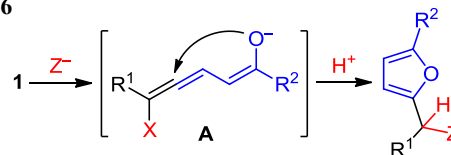
Таким образом, разработаны способы синтеза фуранов с ненасыщенными,^{13,18} карбо-^{6,14,23} и гетероциклическими^{9,19,21,22} заместителями, а также полициклических фурановых производных.^{12,15,19,26} Более ранние (1978–2014 гг.) сведения о применении енинонов и ениналей в синтезе фуранов обобщены в обзоре.⁴ Приведенные данные свидетельствуют о достижении за последние годы больших успехов в разработке общей стратегии каталитического синтеза разнообразных фурановых производных на основе 2,4,1-енинонов. Между тем каталитические методы имеют и свои недостатки, связанные прежде всего с высокой стоимостью и токсичностью некоторых солей

и комплексных соединений металлов. В этом отношении весьма перспективны синтезы без использования катализа соединениями и комплексами металлов (metal free).

1.1.2. Реакции без применения металлокатализаторов

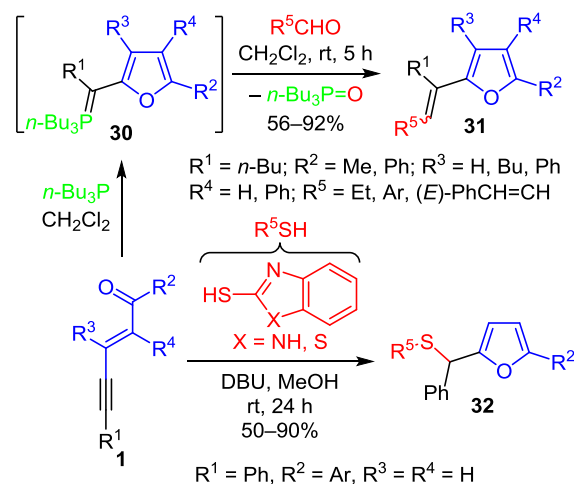
В некаталитическом варианте в качестве реагентов обычно применяют *P*- и *S*-нуклеофилы. Предполагается, что ключевая стадия реакции – циклизация алленовых интермедиатов типа **A**, образующихся в результате первичной атаки нуклеофила по тройной связи енинона (схема 6).^{31,32}

Схема 6



Структурный фрагмент ZH может оставаться в молекуле фуранового производного или же заменяться под действием второго реагента. В одной из первых работ по синтезу фуранов на основе енинонов^{31,32} научной группой Куроды было показано, что при действии на соединения **1** трибутилфосфина образуются илиды **30**, обработка которых альдегидами приводит к фуранам **31**. Продукты **31** образуются в виде (*E*)-изомеров с примесью (*Z*)-изомеров (7–21% от общего количества). При этом выходы зависят от природы заместителя в субстрате: фенолзамещенные по тройной связи ($R^1 = Ph$) ениноны дают смесь продуктов. Арилметилкетоны не вступают в данную реакцию. Ениноны **1** под действием оснований (KOH, K_2CO_3 , *N*-метилморфолин, DBU, DABCO) в реакциях с бензимидазол-2-тионом и бензотиазол-2-тионом образуют 2-{арил(5-арилфуран-2-ил)метил}сульфанил}бензазолы **32** (схема 7).³³ Интересно отметить, что в тех же самых условиях взаимодействие 1-арил-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-онов **1** с тиофенолом, *n*-тиокрезолом и *n*-бромтиофенолом приводит лишь к продуктам присоединения по тройной связи.³⁴

Схема 7



Три-*n*-бутилфосфорановый фрагмент промежуточных илидов **30** может быть удален за счет окисления. Например, на основе реакции окислительной циклизации енинов **1** разработан общий метод синтеза кетонов **33a–i**, **34b** и альдегидов **34a** фуранового ряда (схема 8). Конфигурация двойной связи енинона не оказывает существенного влияния на выходы продуктов. Наибольшие выходы достигаются при наличии в субстрате акцепторного заместителя R³ (табл. 2). Предполагается, что реакция протекает через стадию образования фосфадииоксетанового производного. С использованием данного метода удалось получить потенциально биологически активные фураны **34a,b**, содержащие фрагмент морского алкалоида накадомарина А. Трициклические альдегиды, подобные соединению **34a**, потенциально нестабильны, что демонстрирует эффективность и высокий синтетический потенциал использованного метода.³⁵

Сопряженные ениноны применяют и для получения конденсированных фуранов.^{36,37} Например, каскадные реакции енинонов **1** с 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидами **35** в присутствии трифенилфосфина приводят к бензофуран-5-ил(2-гидроксифенил)метанонам **36** (схема 9). В реакцию вводятся различные альдегиды **35** как с донорными, так и с акцепторными заместителями: во всех случаях достигаются высокие выходы продуктов (87–98%). Синтез протекает в очень мягких условиях, но при этом, как и в предыдущем примере,³⁵ выходы существенно зависят от заместителя в субстрате: акцепторные группы (R³ = Ac, Bz, CO₂Alk, SO₂Ph) увеличивают активность енинонов (выходы продуктов **36** – 85–95%). Если же электроноакцепторная группа отсутствует (R³ = H), выходы существенно снижаются (52–77%). Аналогично с енинонами **1** взаимодействуют и 2-арилоил-3-арил-акрилонитрилы **37**. Образующиеся вначале 4,5-дигидробензофуран-5-карбонитрилы **38** при кипячении с DDQ в толуоле в течение 1–2 сут. могут быть легко и с хорошими выходами окислены до бензофурановых производных **39**. Важно отметить отсутствие влияния воды в реакционной смеси на выходы продуктов **38**.³⁶

Схема 9

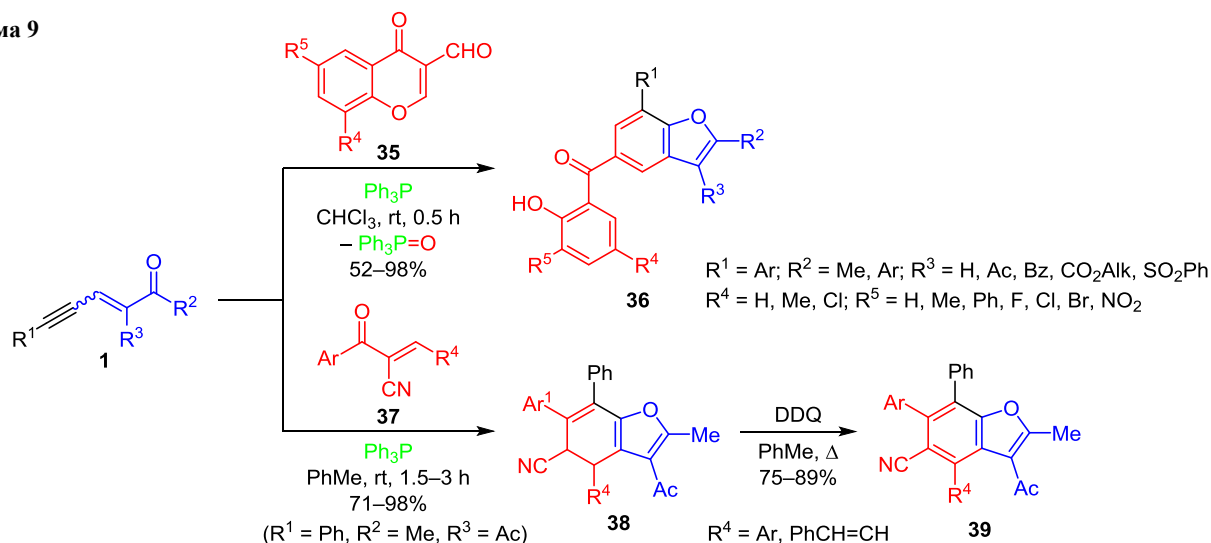
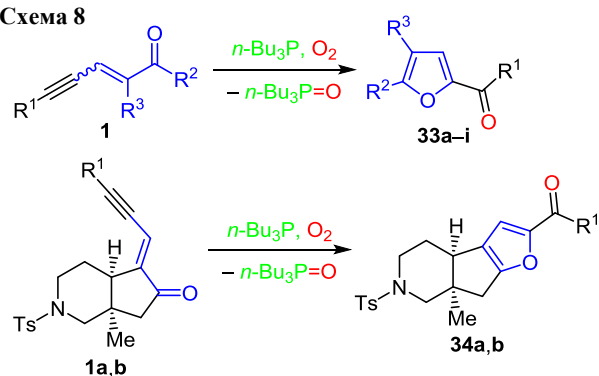


Схема 8

Таблица 2. Выходы фуранов, образующихся при гетероциклизации енинонов **1**

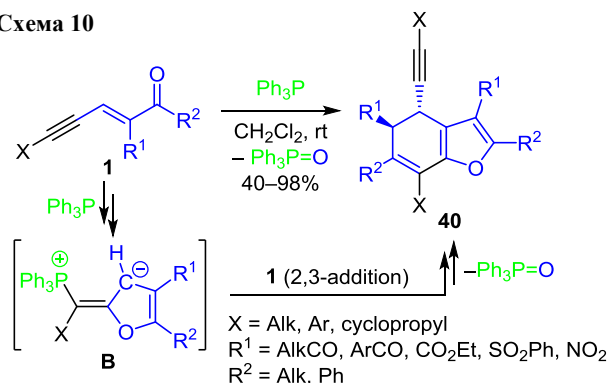
Продукт	Конфигурация двойной связи в ениноне	R ¹	R ²	R ³	Метод*	Выход, %
33a	–	Bu	Me	Ac	I	71
33b	<i>E</i>	Bu	Me	H	I	85
33c	<i>E</i>	Bu	Me	CO ₂ Et	I	90
33d	<i>Z</i>	Bu	Me	CO ₂ Et	I	93
33e	<i>E/Z</i>	Bu	Me	PO(OMe) ₂	I	59
33f	<i>E</i>	Bu	Me	SO ₂ Ph	II	82
33g	<i>E</i>	Bu	Ph	H	I	89
33h	<i>Z</i>	Bu	Ph	H	I	89
33i	<i>E/Z</i>	Bu	Ph	Ph	I	25
34a	<i>E</i>	Bu	Ph	Et	I	–
34b	–	Ph	Me	H	I	27
34a	–	H	–	–	III	86
34b	–	(CH ₂) ₂ OTIPS	–	–	III	92

* Метод I: 2 экв. *n*-Bu₃P добавляют к соединению **1**, CH₂Cl₂, 3 ч. Метод II: соединение **1** добавляют к 1.1 экв. *n*-Bu₃P, CH₂Cl₂, 3 ч. Метод III: соединение **1** добавляют к 4 экв. *n*-Bu₃P, ДМФА, 3 ч.

В отсутствие какого-либо дополнительного реагента взаимодействие с трифенилфосфином протекает с участием двух молекул енинона **1** и приводит к образованию 4,5-дигидробензофуранов **40**. Димеризация происходит за счет нуклеофильной атаки образующегося вначале цвиттер-ионного интермедиата **B** по

двойной связи енинона **1** (схема 10). Образование промежуточных фосфорсодержащих интермедиатов было подтверждено спектрами ЯМР ^{31}P . При использовании хирального фосфорсодержащего реагента (хил-BINAP) эта реакция протекает стереоселективно (*ee* 75–94%).³⁷

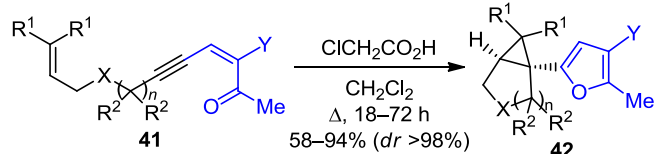
Схема 10



Примеры образования фуранов в реакциях сопряженных 2,4,1-енинонов с *N*-нуклеофилами немногочисленны.^{38,39} Также отмечается, что в присутствии третичных аминов (DABCO, DMAP,³⁵ Et_3N ³¹) гетероциклизация не происходит, а со вторичными аминами (морфолин, пиперидин, пиперазин) образуются лишь аддукты по двойной или тройной связи.^{40,41}

Замыкание фуранового цикла может происходить под действием кислот Бренстеда.⁴² Так, например, при кипячении енинонов **41** в дихлорметане в присутствии хлоруксусной кислоты образуются тризамещенные фурановые производные с бициклическими заместителями **42** (схема 11). Разработанный метод характеризуется хорошими выходами и высокой диастереоселективностью.

Схема 11

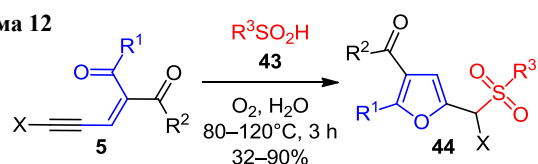


$\text{R}^1 = \text{H, Me, R}^1 + \text{R}^1 = (\text{CH}_2)_4, (\text{CH}_2)_5$
 $\text{R}^2 = \text{H, n = 1, 2; R}^2 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5, \text{n = 1}$
 $\text{X} = \text{CH}_2, \text{O, TsN; Y} = \text{Ac, CO}_2\text{Et, PO(OMe)}_2, \text{SO}_2\text{Ph}$

При взаимодействии 2,4,1-енинонов с сильными кислотами (суперэлектрофильная активация TfOH) образуются производных индена.^{43,44}

Действие водных растворов сульфоновых кислот **43** на ениноны **5** в присутствии кислорода воздуха приводит к 2-[(арилсульфонил)метил]фуранам **44** (схема 12). Специальные исследования методами спектроскопии ЭПР и масс-спектрометрии высокого разрешения показали, что в данном случае реакция протекает с участием радикалов, образующихся при окислении сульфат-иона кислородом, причем, алленовый радикал **A** (схема 6) образуется в результате атаки радикала $\text{R}^3\text{SO}_2\cdot$ по β -атому углерода тройной связи енинона **5**.⁴⁵ Реакция триметилсиланкарбонитрила с енинонами **1** в присутствии KF дает β -цианофураны.⁴⁶

Схема 12



$\text{X} = \text{Ar; R}^1 = \text{Alk, Ph; R}^2 = \text{Alk, Ph, EtO; R}^3 = \text{Me, Ar, Bn}$

1.1.3. Циклизации, протекающие с сохранением кетогруппы енинона

Наконец, отдельную группу составляют реакции, в которых фурановый цикл замыкается за счет внутри- или межмолекулярного взаимодействия с *O*-нуклеофильным фрагментом, без участия кетогруппы 2,4,1-енинона (схема 13). Катализируемая ацетонитрильным комплексом хлорида палладия циклизация 2-[гидроксифенил]метил-3-(диэтоксиметил)-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она (**1c**) протекает с участием гидроксиметильной группы, в результате чего образуется фуран **45** и из-за частичного гидролиза альдегид **46**.⁴⁷

1,5-Дифенилпент-2-ен-4-ин-1-он (**1d**) легко реагирует с СН-кислотами **47** в ацетонитриле с добавкой небольшого количества DBU. Взаимодействие начинается с нуклеофильного присоединения аниона СН-кислоты **47** по двойной связи субстрата, после чего происходит внутримолекулярная циклизация аддукта **48** с образованием целевых фуранов **49** (схема 13).

Схема 13

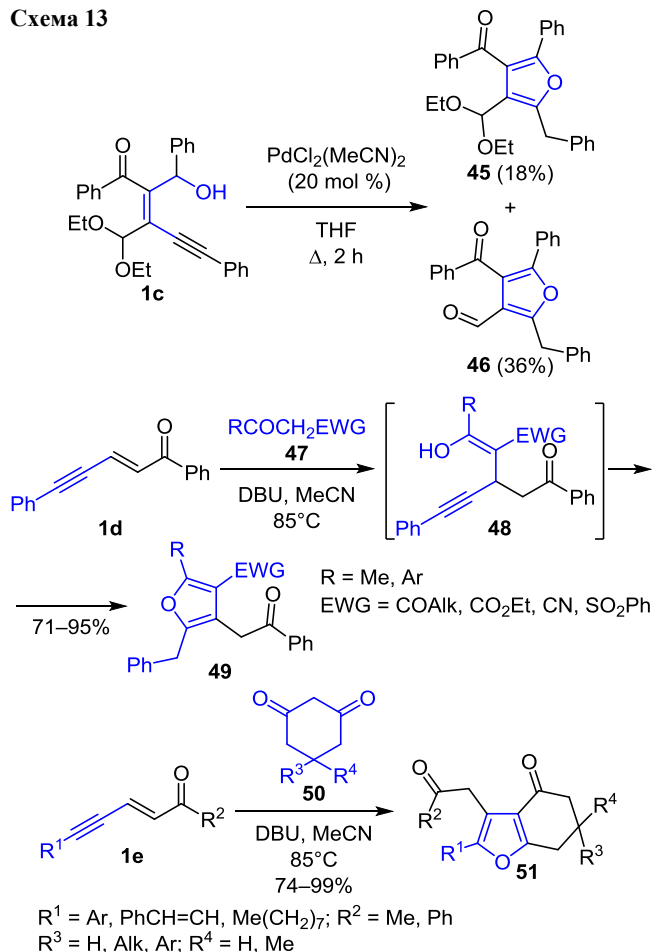
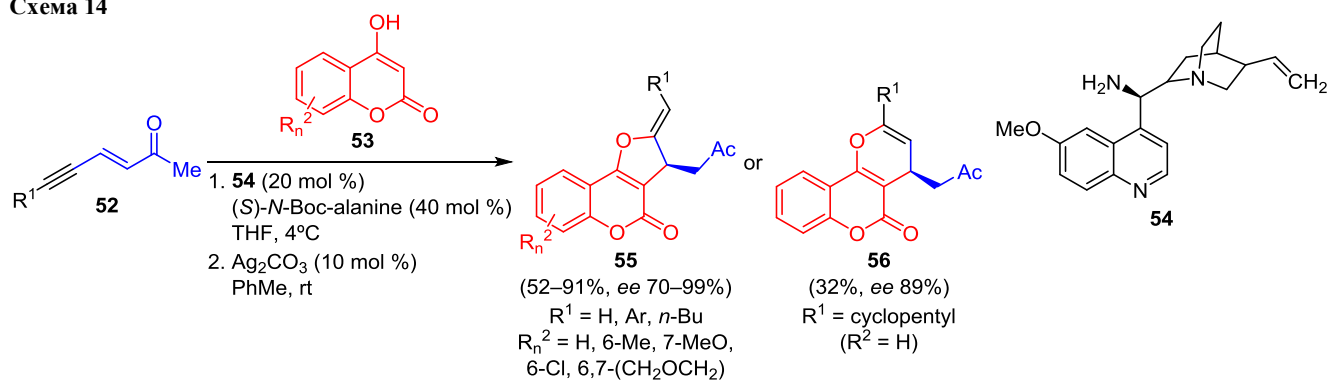


Схема 14



Помимо СН-кислот линейного строения, в реакцию с енинами **1e** вступают циклогексан-1,3-дион и его замещенные производные **50**. В результате был разработан общий атомэкономный метод синтеза тетразамещенных (соединения **49**) и конденсированных (соединения **51**) фурановых производных.⁴⁸

Гекс-3-ен-5-ин-2-он и его 6-замещенные производные **52** в присутствии хиральных производных хинина, цинхонина или цинхонидина **54** взаимодействуют с гидроксикумарином **53** аналогичным образом – по двойной связи (схема 14). В зависимости от природы заместителя в субстрате в этой реакции могут образовываться 2,3-дигидро-4*H*-фуро[3,2-*c*]хромен-4-оны **55** или же 4*H*,5*H*-пирано[3,2-*c*]хромен-5-оны **56**.⁴⁹

Таким образом, циклизация 2,4,1-енинонов в каталитическом или некаталитическом вариантах, наряду с классическими методами, превратилась в один из универсальных способов синтеза фуранов.

1.2. Синтез азот- и серосодержащих гетероциклов

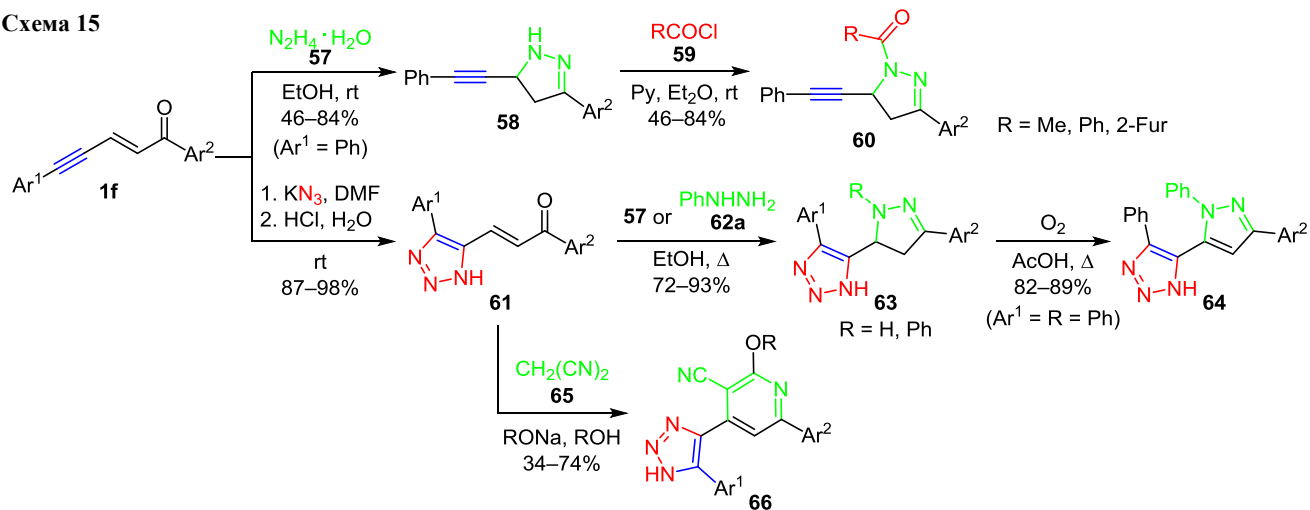
Кетогруппа, являясь мощным акцептором, существенно увеличивает активность енинового фрагмента по отношению к бинуклеофилам и 1,3-диполям, что используется в синтезе пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклических соединений. Так, циклоконденсация 1,5-диарилзамещенных 2,4,1-енинонов **1f** с гидразингидратом **57** протекает при комнатной температуре селективно по положениям 1 и 3

с образованием 3-арил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **58** (схема 15). Соединения **58** лабильны, но могут быть легко модифицированы хлорангидридами **59** с получением устойчивых потенциально биологически активных *N*-ацильных производных **60**.⁵⁰

В реакции Хьюсена енинонов **1f** с азидом калия с превосходными выходами образуются 1,2,3-триазольные халконы **61**, которые при взаимодействии с гидразингидратом **57** или фенилгидразином **62a** превращаются в производные 5-(4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазола **63**. Последние при кипячении в уксусной кислоте за счет окисления кислородом воздуха превращаются в бисазолы **64**.^{51,52} При взаимодействии халконов **61** с малонитрилом (**65**) и алкоголями натрия были получены 2-алкокси-4-(арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)никотинитрилы **66** – флуоресцентные материалы (λ_{max} 366–504 нм), обладающие высокими квантовыми выходами флуоресценции.⁵³ Таким образом, вся сопряженная пентада енинона **1f** участвует в формировании гетероциклов в этих синтезах.

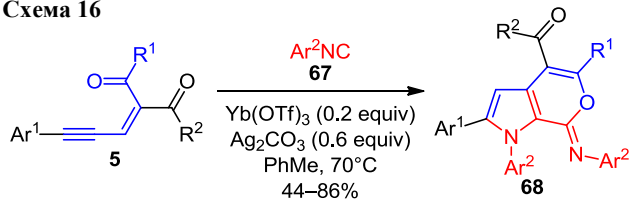
Кроме приведенных примеров, 2,4,1-ениноновый остов используется для атомэкономного синтеза конденсированных гетероциклических производных. Так, каскадная реакция енинонов **5** с арилизонитрилами **67**, катализируемая трифлатом иттербия и карбонатом серебра, тоже протекает при участии всей сопряженной пентады субстрата, что приводит к

Схема 15



образованию пирано[3,4-*b*]пиррол-7(1*H*)-иминов **68** (схема 16). Однако ограничением метода является необходимость использования енинов с арильными заместителями при тройной связи и арилизонитрилов. Алкильные субстраты и алифатические изонитрилы в этих условиях приводят к 1-(4-алкинил-2-имино-3-(алкиламино)-2*H*-пиранам.⁵⁴

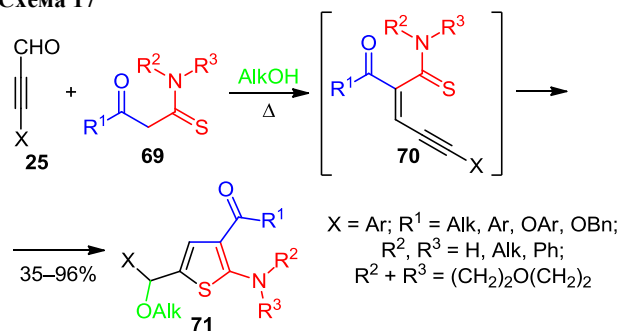
Схема 16



$\text{R}^1 = \text{Alk}$, Ar ; $\text{R}^2 = \text{Alk}$, AlkO , BnO

Атомэкономные методы синтеза тиофенов были разработаны китайскими авторами.^{55,56} Трехкомпонентная реакция α -ацетиловых альдегидов **25**, тиоамидов **69** и спиртов начинается с образования сопряженного ениона **70**, который затем циклизуется в производные α -аминотиофена **71** (схема 17).⁵⁵

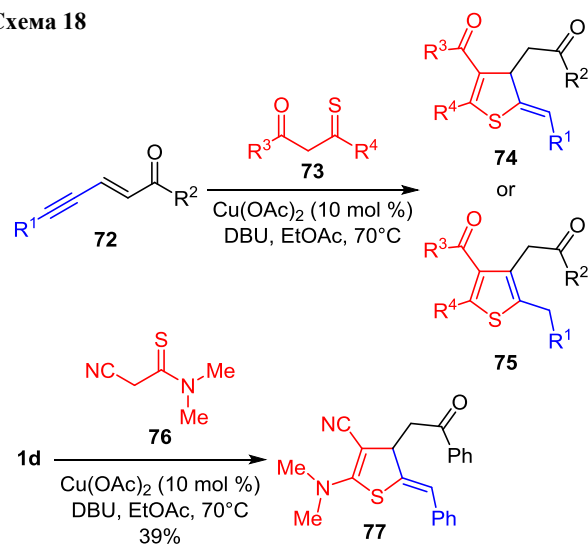
Схема 17



При действии на енионы **72** тиоамидов **73** в условиях катализа ацетатом меди в большинстве случаев образуются 2,3-дигидротиофены **74**. Однако иногда наблюдается и образование тиофеновых производных **75**, что, по мнению авторов цитируемой работы,⁵⁶ определяется электронным строением реагентов **73** (схема 18, табл. 3). В тех же условиях, но с гораздо меньшим выходом протекает реакция ениона **1d** с 2-циано-*N,N*-димилэтанттиоамидом **76**. В результате образуется 5-бензиден-2-(диметиламино)-4-(2-оксо-2-фенилэтил)-4,5-дигидротиофен-3-карбонитрил (**77**).⁵⁶

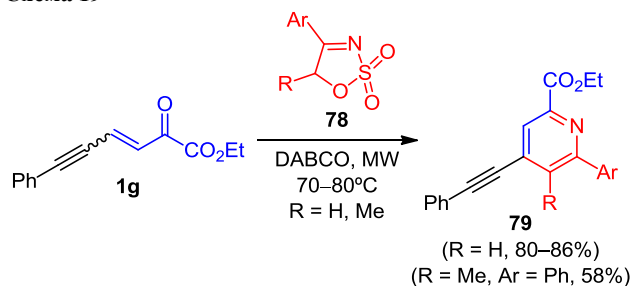
При микроволновом облучении смеси этилового эфира 2-оксо-6-фенилгекс-3-ен-5-иновой кислоты (**1g**) и 5*H*-1,2,3-оксадиазол-2,2-диоксидов **78** в присутствии каталитических количеств DABCO образуются эфиры 4-фенилэтилпиколиновой кислоты **79** (схема 19). Образование связи C–C между фрагментами субстрата **1g** и реагента **78** происходит по механизму нуклеофильного присоединения. Реакции с 4-арил-5*H*-1,2,3-оксадиазол-2,2-диоксидами проходят с высокими выходами, однако ведение метильной группы в положение 5 реагента **78** резко снижает выход продукта реакции.⁵⁷

Схема 18

Таблица 3. Выходы тиофеновых производных **74** и **75**, образующихся при гетероциклизации енионов **72**

Продукт	R^1	R^2	R^3	R^4	Выход, %
74	Ph	Ph	MeO	Me_2N	92
74	Ph	Ph	BnO	Me_2N	80
75	Ph	Ph	Me	Me_2N	55
74	Ph	Ph	Et	Me_2N	52
74	Ph	Ph	<i>i</i> -Pr	Me_2N	36
74	Ph	Ph	MeO	Морфолин-2-ил	57
75	Ph	Ph	MeO	MePhN	38
74	Циклопропил	Ph	MeO	Me_2N	72
74	2-Тиенил	Ph	MeO	Me_2N	60
74	4- MeOC_6H_4	Ph	MeO	Me_2N	71
74	4- BrC_6H_4	Ph	MeO	Me_2N	76
74	Ph	4- MeOC_6H_4	MeO	Me_2N	65
74	Ph	4- ClC_6H_4	MeO	Me_2N	82

Схема 19

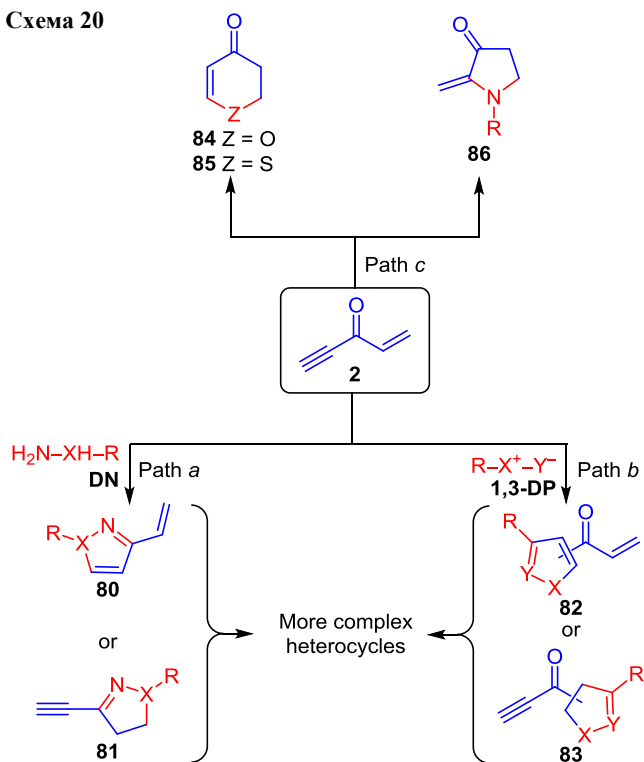


Таким образом 2,4,1-енионы показали себя активными многофункциональными субстратами с далеко не исчерпанным синтетическим потенциалом, пригодными для решения множества практических задач органической химии.

2. ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ 1,4,3-ЕНИНОВ

Существует несколько общих атомэкономных методологий синтеза гетероциклических соединений на основе алк-1-ен-4-ин-3-онов **2** (кросс-сопряженных, или 1,4,3-енинов). Например, в реакции гетероциклизации с динуклеофилами (DN) могут вовлекаться одна из кратных связей C–C и кетогруппа субстрата (циклоконденсация), в результате чего образуются гетероциклы с ненасыщенными заместителями **80** и **81**. Аналогично в результате реакции циклоприсоединения 1,3-диполей (1,3-DP) образуются гетероциклические соединения с фрагментами CH=CHC(O) (структура **82**) и $\text{C}\equiv\text{CC(O)}$ (структура **83**). В ряде случаев данные ненасыщенные фрагменты пригодны для дальнейшей модификации в более сложные гетероциклические системы (схема 20, пути *a*, *b*). Другой общей методологией синтеза служит направленная одно- или многостадийная модификация двойной и тройной связей C–C енинов в производные шести- (структуры **84**, **85**) или пятичленных (структура **86**) гетероциклов (путь *c*).

Схема 20



Из-за наличия трех различных по химической природе кратных связей реакции нуклеофильного присоединения (циклоконденсации) и 1,3-диполярного циклоприсоединения 1,4,3-енинов, как и продуктов их первичной гетероциклизации, за редким исключением,^{58,59} протекают региоспецифично (путь *a*). Данный фактор выгодно отличает подобные многофункциональные субстраты от других полиэлектрофилов, например 1,3-дикетонов,⁶⁰ и учитывается при планировании многостадийных синтезов сложных природных соединений и их аналогов.⁶¹

Между тем полицентровый характер кросс-сопряженных енинов не всегда позволяет надежно спрогнозировать направленность процессов гетероциклизации. Наиболее ярко это проявляется в реакции с гидразинами **62** (схема 21). При взаимодействии фенилгидразина (**62a**) и арилгидразинов **62b** с пент-1-ен-4-ин-3-оном (**2a**) образуются 1-арил-3-этинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **87a**.⁶² Реакция 5-фенилпент-1-ен-4-ин-3-она (**2b**) с арилгидразинами **62a,b** тоже протекает по двойной связи и кетогруппе с образованием 1-арил-3-фенилэтинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **87b**.⁶³ Если же в качестве субстрата используются 1-арил-замещенные енины **2c**, взаимодействие происходит по кетозетинильному фрагменту, в результате чего образуется смесь изомерных пиразолов **88** и **89** с суммарным выходом 45–76% (табл. 4).⁵⁸ 1,5-Дифенилпент-

Схема 21

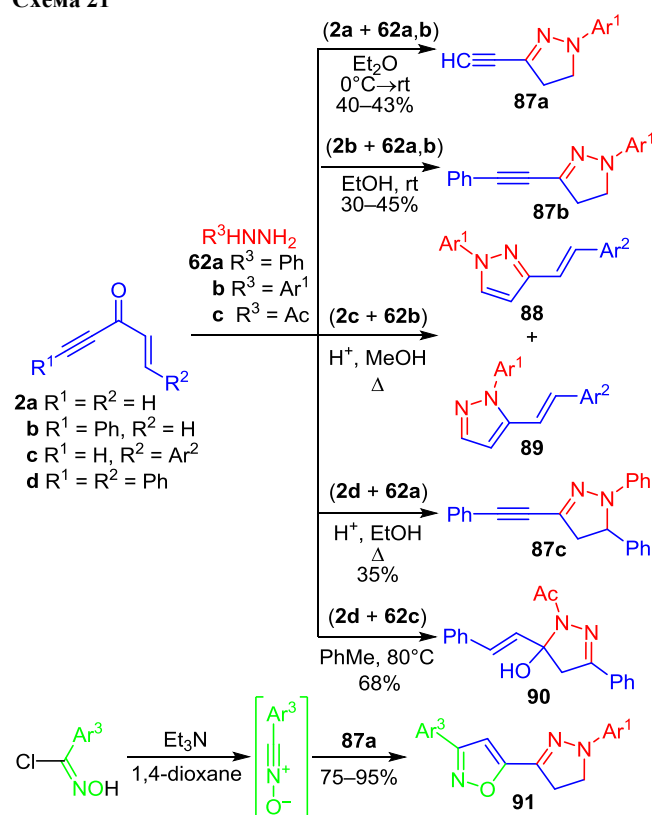


Таблица 4. Выходы пиразолов **88** и **89**, образующихся при циклоконденсации 1-арилпент-1-ен-4-ин-3-онов **2c** с арилгидразинами **62b**.⁵⁸

Ar ²	Ar ¹	Выходы пиразолов, %	
		88	89
Ph	4-O ₂ NC ₆ H ₄	30	46
4-MeOC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	38	23
4-MeOC ₆ H ₄	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₄	33	23
4-MeOC ₆ H ₄	4-MeSO ₂ C ₆ H ₄	47	10
4-MeSC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	26	34
4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	45	0

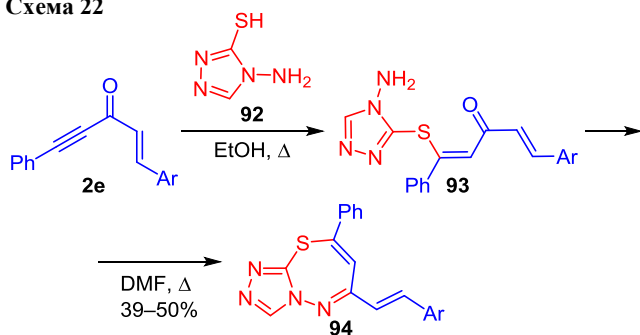
1-ен-4-ин-3-он (**2d**), подобно енинонам **2a,b**, в реакции с фенилгидразином (**62a**) образует 1,5-дифенил-3-фенилэтинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол **87c**.⁶⁴ Таким образом, очевидно влияние заместителей в положениях 1 и 5 на направление циклоконденсации: более активной оказывается незамещенная кратная связь С–С. В равнозамещенных енинонах (кетоны **2a,d**) при циклоконденсации с фенилгидразином (**62a**) и арилгидразинами **62b** двойная связь активнее тройной.

Природа заместителя в гидразине тоже сказывается на направлении взаимодействия: например, в отличие от фенилгидразина (**62a**), ацетогидразин (**62c**) в реакции с кетоном **2d** образует продукт первичного нуклеофильного присоединения по кетозетинильному фрагменту **90**,⁶⁵ а реакция кетона **2d** с 2,4-динитрофенилгидразином в подкисленном этаноле останавливается на стадии образования соответствующего гидразона, циклизации которого не происходит.⁶⁴ В случае с ацетогидразином (**62c**) нельзя исключить влияния неполярного апротонного растворителя, примененного в данном синтезе, в отличие от других примеров, где реакции проводились в спиртах.

Необходимо отметить, что при взаимодействии с арилнитрилоксидами пиразолины **87a** легко модифицируются в потенциально биологически активные бисазольные производные **91**.⁶² В свою очередь, пиразолы **88** и **90** представляют интерес как нелинейно-оптические материалы.⁵⁸

Циклоконденсация 2,4,1-енинонов с 1,4-S,N-бинуклеофилами протекает более однозначно. Взаимодействие 1-арил-5-фенилпент-1-ен-4-ин-3-онов **2e** с 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолом (**92**) вначале идет по тройной связи (схема 22).⁶⁶ Образующиеся аддукты **93** циклизуются при кипячении в ДМФА, что служит удобным способом синтеза [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов **94**.

Схема 22



Дополнительное расширение синтетического потенциала кросс-сопряженных енинонов может быть достигнуто за счет введения легко уходящих групп при двойной связи. В реакциях с моно-, 1,2- и 1,3-бинуклеофилами такие субстраты выступают как синтетические эквиваленты более труднодоступных пента-1,4-диин-3-онов. Научной группой Кузнецова были разработаны методы синтеза целого ряда азотистых гетероциклических соединений на основе 1-этокси-2-арил-5-триметилсилилпент-1-ен-4-ин-3-онов **2f** (схема 23). Взаимо-

действие кетонов **2f** с первичными аминами **95** протекает с участием обеих кратных связей С–С енинона (схема 20, путь *c*). Вначале происходит формальное замещение этокси группы с образованием аминокетонных **96**. Циклизация этих промежуточных соединений происходит только в жестких условиях и довольно необычно – по α -атому тройной связи (5-эзо-*dig*-циклизация), в результате чего вместо 2-триметилсилилпиридин-4(1*H*)-онов **97** образуются 2-(триметилсилилметилден)-1,2-дигидро-3*H*-пиррол-3-оны **98**. Такая эффективность циклизации может быть обусловлена эффективной стабилизацией пятичленных ионных интермедиатов под влиянием триметилсилильной группы.⁶⁷

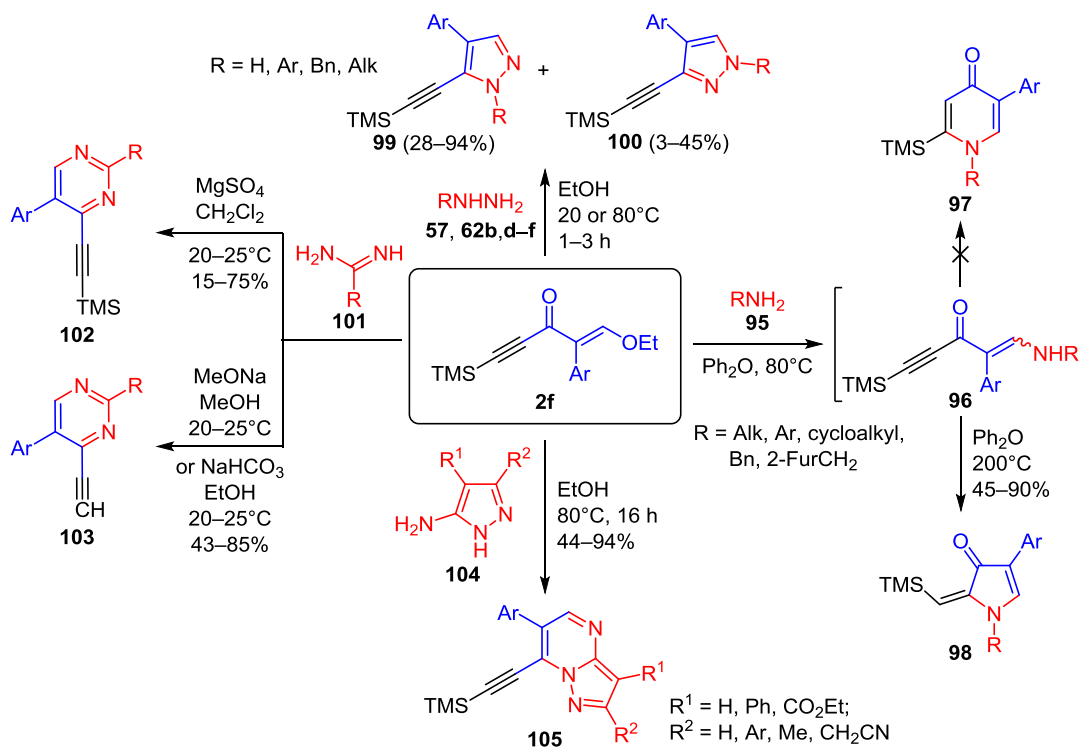
В отличие от реакций с аминами, реакции с гидразинами **57**, **62b,d-f**, амидинами **101** и 2-аминопиразолами **104** проходят с сохранением алкинильного фрагмента. 5-Триметилсилилэтинилпиразолы **99** образуются в результате действия на ениноны **2f** гидразина и арилгидразинов (схема 23). Температура проведения реакции, ее продолжительность и селективность, как и в предыдущих примерах,^{62–65} зависят от заместителя в реагенте: 4-метоксифенилгидразин уже при комнатной температуре образует с енинонами пиразолы **99** с небольшой примесью изомеров **100**. Для протекания реакций фенил- и 4-нитрофенилгидразина требуется более длительное нагревание при 80 °С, однако в этом случае образуются исключительно пиразолы **99**, хотя и с меньшими выходами. Бензилгидразин (**62d**), пропилгидразин (**62e**) и изопропилгидразин (**62f**) взаимодействуют с енинонами **2f** при комнатной температуре, но образуют смеси изомеров пиразолов **99** и **100**. Сведения о региоселективности взаимодействия енинонов **2f** с гидразинами приведены в табл. 5. Очевидно, селективность реакции определяется относительной нуклеофильностью атомов азота гидразинов: разница в нуклеофильности этих атомов в алкилгидразинах **62e,f** и бензилгидразине **62d** выражена в гораздо меньшей степени, чем в арилгидразинах **62b**, поэтому последние взаимодействуют с енинонами **2f** более селективно.⁵⁹

Разработанные методы синтеза производных пиррола, пиразола, 4,5-дигидро-1*H*-пиразола, а также макроциклов **94** на основе кросс-сопряженных енинонов представляют большой интерес для создания новых агрохимикатов, биологически активных молекул, красителей, катализаторов и комплексообразующих веществ с заданными свойствами.^{58–67}

При действии на ениноны **2f** амидинов **101** образуются 4-этинилпиримидины. Варьируя условия проведения реакции, можно получить триметилсилилэтинильные производные **102** или же добиться отщепления группы Me_3Si с образованием терминальных алкинов **103** (схема 23). Второй вариант предпочтительнее, так как пиримидины **103** образуются с большими выходами и, очевидно, имеют большие возможности для последующей функционализации по этинильному фрагменту.⁶⁸

Схожим образом взаимодействуют и 2-аминопиразолы **104**. Реакция проходит с сохранением триметилсилиль-

Схема 23



ной группы, в результате чего региоселективно и с хорошими выходами образуются 7-(триметилсилилэтил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидины **105**, которые, как и 3*H*-пиррол-3-оны **98**, обладают ярко выраженной флуоресценцией (схема 23). Триметилсилильная группа соединений **105** может быть удалена действием K_2CO_3 в метаноле.⁶⁹

Для синтеза конденсированных гетероциклических соединений успешно используются внутри- и межмолекулярные реакции нуклеофильного присоединения кросс-сопряженных енионов **2g**, содержащих *орто*-аминогруппу в арильном цикле арилалкинового фрагмента (схема 24). Направление их циклизации определяется типом применяемого катализатора и условиями проведения синтеза. При кратковременном микроволновом облучении (MW) в присутствии трифлата серебра образуются 2-ацилиндолы **106**. Важно отметить, что здесь реализуется анти-азприсоединение по Михаэлю, обусловленное большей электрофильностью α -атома тройной связи в промежуточном комплексе с ионом серебра (расчет в рамках DFT).⁷⁰

Обыкновенное нагревание ениона **2g** (один пример) в ДМФА в присутствии *n*-толуолсульфината натрия ориентирует внутримолекулярную нуклеофильную атаку по кетогруппе с получением 4-тозилхинолина **107** (схема 24).⁷¹ Если же енионы **2g** нагревать в толуоле с добавкой каталитического количества комплекса золота **108**, реакция проходит по межмолекулярному маршруту, что служит эффективным способом получения макроциклов – производных 5,6,11,12-добензо[*b,f*][1,5]диазоцина **109**.⁷² Рассмотренные методы применимы и к α -ацетиленовым кетонам.^{70–72}

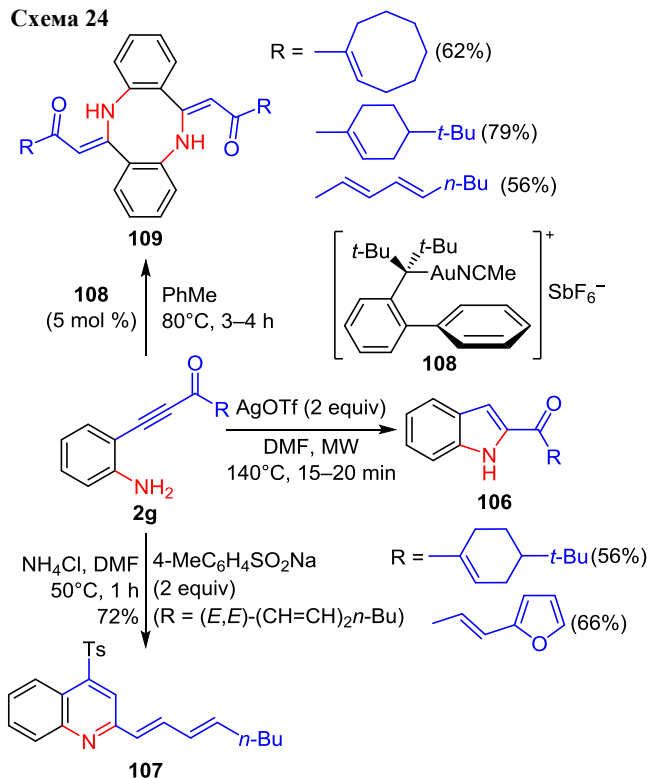
Таблица 5. Выходы пиразолов **99**, **100**, образующихся при циклоконденсации 1-этоксид-2-арил-5-триметилсилилпент-1-ен-4-ин-3-онов **2f** с замещенными гидразинами **57**, **62b,d-f**

Ar	R	Температура, °C	Выходы пиразолов, %	
			99	100
4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄ *	20	94	–
4-O ₂ NC ₆ H ₄	Ph	80	84	–
4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	80	65	–
Ph	4-MeOC ₆ H ₄ *	20	80	6
Ph	Ph	80	74	–
Ph	4-O ₂ NC ₆ H ₄	80	48	–
4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄ *	20	61	3
4-MeOC ₆ H ₄	Ph	80	63	–
4-MeOC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	80	62	–
4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	20	74	–
4-O ₂ NC ₆ H ₄	Pr	20	28	45
4-O ₂ NC ₆ H ₄	<i>i</i> -Pr	20	60	15
4-O ₂ NC ₆ H ₄	Bn	20	46	33

* Применялся гидрохлорид соответствующего гидразина с добавкой Et_3N , в остальных случаях – гидразины в виде оснований.

Кросс-сопряженные енионы используются как аннелирующие реагенты в синтезе биологически активных соединений. Описан пример домино-реакции 1-арил-5-фенилпент-1-ен-4-ин-3-онов **2e** с производными изохинолиновых алкалоидов **110** (схема 25).⁷³ При длительном нагревании соединений **110** с енионами **2e** в трифторэтанол (TFE) в реакцию вовлекается двойная связь $\text{C}=\text{C}$, в результате чего с хорошими выходами образуются 1-(5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)-3-фенилпроп-2-ин-1-оны **111**. Тщатель-

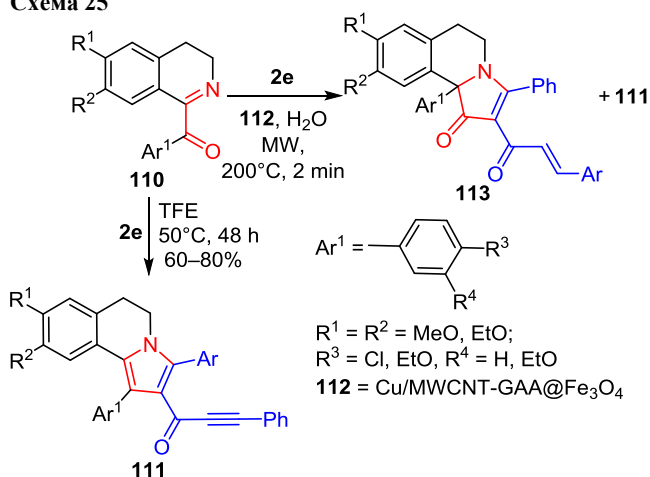
Схема 24



ное изучение влияния катализатора и растворителя на селективность реакции позволило подобрать условия, при которых реакция вместо двойной происходит по тройной связи енинов **2e**. Оптимальным оказалось использование нанокompозитного катализатора **112** на основе меди, применяемого в синтезе различных гетероциклических соединений.⁷⁴ В условиях микроволновой активации в водной среде при использовании катализатора **112** преимущественно образуются замещенные 2-циннамоил-6,10*b*-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-1(5*H*)-оны **113**, а доля продуктов **111** сокращается до 1–4% (схема 25, табл. 6). Полученные в ходе данной работы соединения представляют большой практический интерес как цитотоксические агенты в отношении некоторых раковых клеточных линий человека, а также для потенциального применения в медицине при лечении множественной лекарственной устойчивости опухолей.^{75,76}

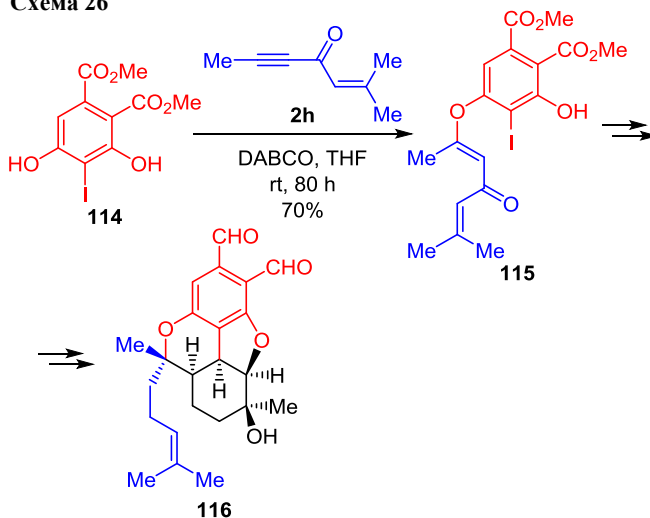
Наконец, кросс-сопряженные енионы достаточно давно применяются как строительные блоки в полном синтезе сложных природных соединений.^{61,77} Так, одной из ключевых стадий синтеза (\pm)-бисабосквала А – метаболита плесени *Stachybotrys*, представляющего интерес в качестве ингибитора скваленсинтазы, является нуклеофильное присоединение диметилового эфира 3,5-дигидрокси-4-иодфталевой кислоты (**114**) к 2-метилгепт-2-ен-5-ин-4-ону (**2h**) (схема 26). В присутствии DABCO в ТГФ окса-реакция Михаэля протекает селективно по гидроксигруппе в положении 5 реагента **114** и тройной связи субстрата **2h**, в результате чего с хорошим выходом образуется полупродукт **115**, дальнейшие химические превращения которого (всего 12 стадий) приводят к целевому продукту **116**.⁶¹

Схема 25

Таблица 6. Выходы дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолиновых соединений **111** и **113**, образующихся в реакции енинов **2e** с производными **110** в условиях катализа нанокompозитом **112**

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ar	Выходы продуктов, %	
					111	113
MeO	MeO	Cl	H	Ph	3	67
MeO	MeO	Cl	H	4-MeC ₆ H ₄	1	74
MeO	MeO	Cl	H	4-MeOC ₆ H ₄	4	65
MeO	MeO	Cl	H	4-ClC ₆ H ₄	3	70
EtO	EtO	EtO	EtO	Ph	2	72
EtO	EtO	EtO	EtO	4-MeC ₆ H ₄	1	86
EtO	EtO	EtO	EtO	4-MeOC ₆ H ₄	1	81
EtO	EtO	EtO	EtO	4-ClC ₆ H ₄	2	70
H	H	H	H	4-MeOC ₆ H ₄	4	61

Схема 26

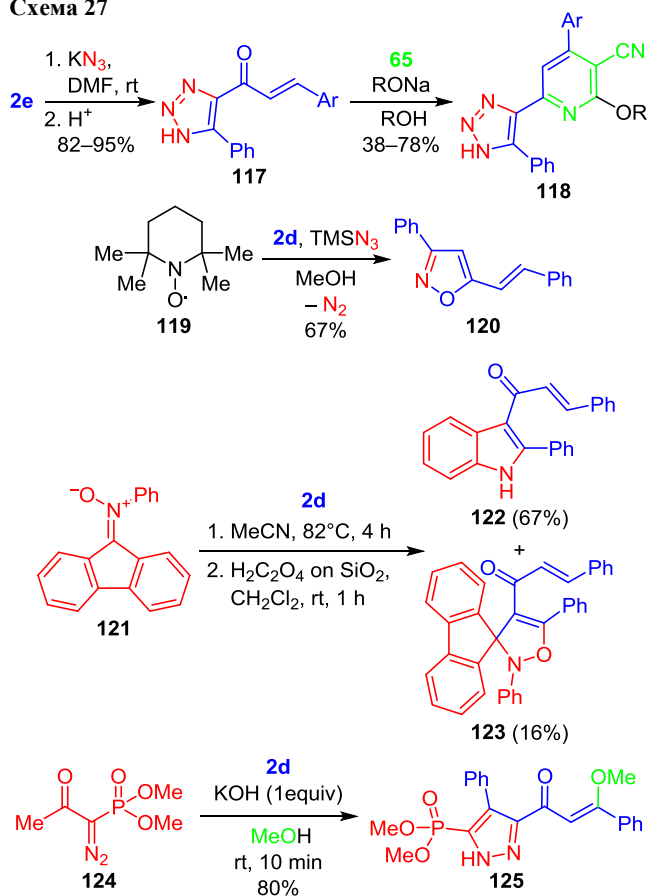


Приведенные данные свидетельствуют о достижении значительных успехов в разработке общих и универсальных методов синтеза большого разно-

образия гетероциклических соединений на основе реакций нуклеофильного присоединения и циклоконденсации 1,4,3-енионов.

Не менее эффективным инструментом построения гетероциклов служат реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения (схема 20, путь *b*). За последние 5 лет в литературе были описаны реакции 1,4,3-енионов с азидами,^{52,78} иминоксидом,⁷⁹ реагентом Бестманна–Охиры,⁸⁰ а также *N*-оксидами хинолина и изохинолина.^{81,82} Направление взаимодействия диполей определяется их реакционной способностью: возможно вовлечение в конструктивную реакцию как одной, так и нескольких кратных связей ениона в однократном либо двухстадийном варианте (схема 27).

Схема 27

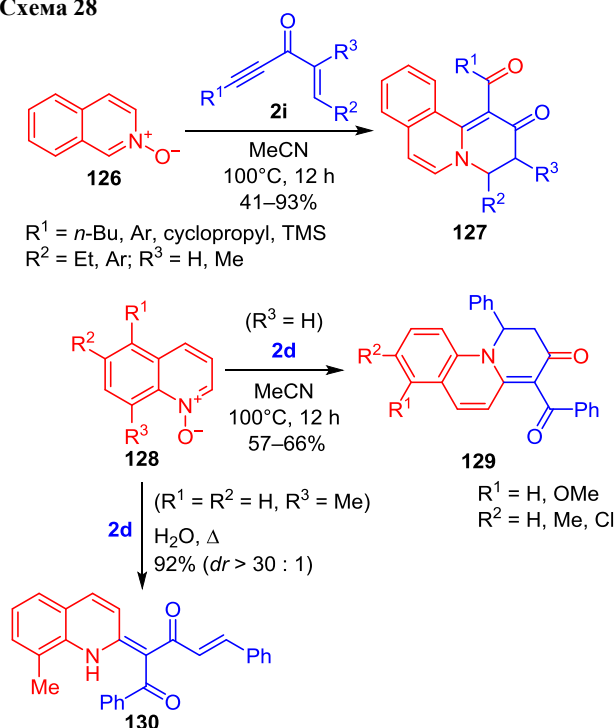


Например, кетоны **2e** (как и их линейно-сопряженные изомеры **1f**^{51,52}), являясь активными дипольярофилами, легко вступают в реакцию с азидом калия в ДМФА. Образующиеся 1,2,3-триазольные халконы **117** обладают большим потенциалом для функционализации по пропенонному фрагменту.⁵² Например, при обработке их малонитрилом (**65**) и алколятотом натрия в соответствующем спирте были получены 2-алкокси-6-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)никотинитрилы **118**, обладающие ярко выраженной флуоресценцией (λ_{\max} 385–584 нм) (схема 27).⁵³ В результате реакции ениона **2d** с 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксидом (свободный радикал ТЕМПО) (**119**) и три-

метилсилилазидом был получен 3-фенил-5-стирил-изоксазол (**120**).⁷⁸ Взаимодействие того же ениона **2d** с *N*-фенил-9*H*-флуорен-9-иминоксидом **121** происходит с участием только тройной связи и приводит к смеси 3-фенил-1-(2-фенил-1*H*-индол-3-ил)проп-2-ен-1-она (**122**) и производного 2'*H*-спиро[флуорен-9,3'-изоксазола] **123**.⁷⁹ В отличие от азидов и иминоксида **121**, реагент Бестманна–Охиры **124** реагирует с енионом **2d** в метанольном растворе КОН по двойной связи. Вместе с основной реакцией образования гетероцикла происходит нуклеофильное присоединение метилат-иона по тройной связи с получением продукта **125**.⁸⁰

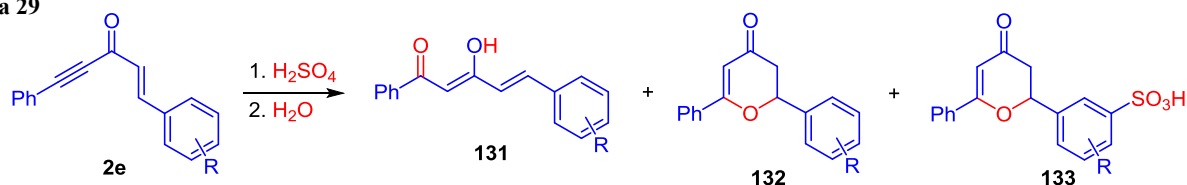
Формальное 1,3-дипольное циклоприсоединение *N*-оксида изохинолина **126** к енионам **2i** протекает при участии всей сопряженной пентады субстрата, и итогом является замыкание цикла 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]-изохинолин-2-онов **127**. Енион **2d** аналогично взаимодействует с оксидами хинолина **128** с образованием 1*H*-пиридо[1,2-*a*]хинолин-3(2*H*)-онов **129** (схема 28). Примечательно то, что в данном синтезе атомы азота и кислорода *N*-оксидов участвуют в образовании связи C–гетероатом.⁸¹ Направление реакции зависит от условий ее проведения: при кипячении кетона **2d** с *N*-оксидом 8-метилхинолина в воде образуется соединение **130**.⁸² Растворы продуктов **129** и **130** в ДМСО обладают зелено-голубой флуоресценцией.⁸¹

Схема 28



Следует отметить, что в большинстве случаев реакции с 1,3-диполями протекают в мягких условиях и характеризуются высокой региоселективностью. Приведенные примеры демонстрируют богатый спектр возможных путей использования реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения кросс-сопряженных енионов как общего способа синтеза функциональных

Схема 29

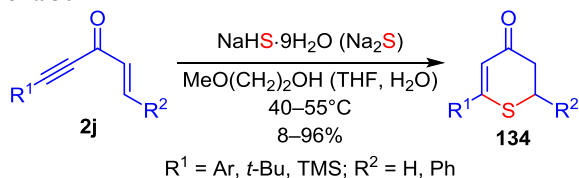


производных пяти-, шестичленных, а также конденсированных гетероциклических соединений и бис-гетероциклов.

Замыкание дигидропиран-4-онового цикла с участием двойной и тройной связей кросс-сопряженных енинонов достигается в условиях суперкислотной активации (схема 20, путь *c*). Последовательная обработка енинонов **2e** концентрированной H₂SO₄ и водой приводит к образованию дикетонов **131** (гидроксилирование тройной связи), дигидропиран-4-онов **132** и продуктов их сульфирования **133**, причем селективность реакции зависит от типа заместителя в арильном цикле енинона, температуры и продолжительности реакции (схема 29, табл. 7).⁸³

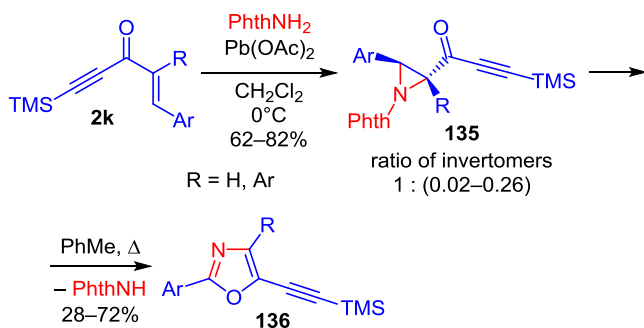
Действие сульфида или гидросульфида натрия на ениноны **2j** в 2-метоксиэтаноле или водном ТГФ приводит к образованию 2,6-дизамещенных 2,3-дигидропиран-4-онов **134** (схема 30). Выходы продуктов **134** изменяются в широких пределах в зависимости от типа заместителей R¹ и R². Триметилсилилзамещенные продукты **134** (R¹ = TMS) в условиях реакции десилилируются.^{84,85}

Схема 30



Наконец, отдельно следует отметить метод окислительного азиридирования кросс-сопряженных енинонов **2k**. Образование гетероцикла происходит по двойной связи C=C, что приводит с хорошими выходами к азиридинилзамещенным ацетиленовым кетонам **135**. При нагревании этих соединений в толуоле образуются триметилсилилэтинилзоксазолы **136** (схема 31).⁸⁶

Схема 31

Таблица 7. Выходы продуктов реакции енинонов **2e** с серной кислотой

R	Температура, °C	Время, ч	Основной продукт реакции	Выход, %
4-H	комн. т.	1	131	72
4-H	комн. т.	60	132	95
4-Cl	комн. т.	2.5	131	82
4-Cl	комн. т.	96	132	89
4-O ₂ N	комн. т.	18	131	92
4-O ₂ N	65	36	132	80
4-Me	0	4	131	28
4-Me	комн. т.	1.5	132	72
4-Me	комн. т.	60	133	68
4-MeO	0	1.5	132	43
4-MeO	от 0 до комн. т.	12	133	77
3,4-(MeO) ₂	0	2	132	22

Таким образом, накопленные за короткий промежуток времени и обобщенные в данном обзоре сведения демонстрируют огромный спектр возможностей применения сопряженных 2,4,1- и 1,4,3-енинонов как полицентровых электрофилов в направленном синтезе многих классов гетероциклических соединений. В последнее время сопряженные ениноны стали вполне препаративно (см., например работы^{1,86,59,87}) и даже коммерчески доступными соединениями. Вместе с тем сейчас в области химии этих полифункциональных соединений все еще продолжается процесс накопления фактического материала, а ряд вопросов, связанных, например, с ролью факторов, управляющих региоселективностью нуклеофильного присоединения и циклоконденсации, остается неразрешенным. Полезная биологическая активность, а также ценные фотофизические свойства гетероциклических систем, получаемых на основе сопряженных енинонов, стимулируют дальнейшие исследования сопряженных 2,4,1- и 1,4,3-енинонов. Авторы надеются, что появление данного обзора будет способствовать этому.

Исследование выполнено при поддержке РНФ (грант 18-13-00008).

Список литературы

- Golovanov, A. A.; Odin, I. S.; Zlotskii, S. S. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 280. [*Успехи химии* **2019**, *88*, 280.]
- Asao, N. *Synlett* **2006**, 1645.
- Kumari, A. L. S.; Reddy, A. S.; Swamy, K. C. K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6651.
- Ma, J.; Zhang, L.; Zhu, S. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 102.
- Bell, I.; Jones, E. R. H.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1313.

6. Pei, C.; Rong, G.-W.; Yu, Z.-X.; Xu, X. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 13243.
7. Hu, F.; Xia, Y.; Ma, C.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 3275.
8. Yu, Y.; Yi, S.; Zhu, C.; Hu, W.; Gao, B.; Chen, Y.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2016**, 18, 400.
9. Hu, F.; Xia, Y.; Ma, C.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4082.
10. Yang, J.-M.; Li, Z.-Q.; Li, M.-L.; He, Q.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 3784.
11. Xia, Y.; Qu, S.; Xiao, Q.; Wang, Z.-X.; Qu, P.; Chen, L.; Liu, Z.; Tian, L.; Huang, Z.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 13502.
12. Zheng, Y.; Bao, M.; Yao, R.; Qui, L.; Xu, X. *Chem. Commun.* **2018**, 350.
13. González, J.; López, L. A.; Vicente, R. *Chem. Commun.* **2014**, 8536.
14. Mata, S.; López, L. A.; Vicente, R. *Synlett* **2015**, 2685.
15. Song, B.; Li, L.-H.; Song, X.-R.; Qiu, Y.-F.; Zhong, M.-J.; Zhou, P.-X.; Liang, Y.-M. *Chem.–Eur. J.* **2014**, 20, 5910.
16. Mata, S.; González, J.; Vicente, R.; López, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2681.
17. González, J.; López, L. A.; Vicente, R. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5780.
18. González, J.; López, E.; Vicente, R. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5379.
19. Wang, K.; Chen, P.; Ji, D.; Zhang, X.; Xu, G.; Sun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 12489.
20. Xia, Y.; Chen, L.; Qu, P.; Ji, G.; Feng, S.; Xiao, Q.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10484.
21. Zhu, D.; Ma, J.; Luo, K.; Fu, H.; Zhang, L.; Zhu, S. *Angew. Chem.* **2016**, 128, 8592.
22. Hong, S. Y.; Jeong, J.; Chang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 2408.
23. Luo, H.; Chen, K.; Jiang, H.; Zhu, S. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5208.
24. Liu, P.; Sun, J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3482.
25. Ma, J.; Jiang, H.; Zhu, S. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4472.
26. Dong, J.; Bao, L.; Hu, Z.; Ma, S.; Zhou, X.; Hao, M.; Ni, N.; Xu, X. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1244.
27. Cao, H.; Zhan, H.; Cen, J.; Lin, J.; Lin, Y.; Zhu, Q.; Fu, M.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1080.
28. Mata, S.; López, L. A.; Vicente, R. *Chem.–Eur. J.* **2015**, 21, 8998.
29. Jasselin-Hinschberger, A.; Comy, C.; Chartoire, A.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2321.
30. Sirakanyan, S. N.; Hovakimyan, A. A.; Noravyan, A. S. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, 84, 441. [*Успехи химии* **2015**, 84, 441.]
31. Kuroda, H.; Hanaki, E.; Izawa, H.; Kano, M.; Itahashi, H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1913.
32. Kuroda, H.; Hanaki, E.; Kawakami, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3753.
33. Golovanov, A. A.; Bekin, V. V.; Zlotskii, S. S.; Kunavin, Yu. A.; Vologzhanina, A. S.; Gusev, D. M.; Bunev, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 929. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, 51, 929.]
34. Golovanov, A. A.; Gusev, D. M.; Vologzhanina, A. V.; Bekin, V. V.; Pisareva, V. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 13. [*Журн. орган. химии* **2014**, 50, 21.]
35. Xu, C.; Wittman, S.; Gemander, M.; Ruohonen, V.; Clark, J. S. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3556.
36. Liang, L.; Dong, X.; Huang, Y. *Chem.–Eur. J.* **2017**, 23, 7882.
37. Zhu, C.-Z.; Sun, Y.-L.; Wei, Y.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1263.
38. Casey, C. P.; Strotman, N. A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2576.
39. Wang, Y.-H.; Liu, H.; Zhu L.-L.; Li, X.-X.; Chen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 707.
40. Golovanov, A. A.; Odin, I. S.; Vologzhanina, A. V.; Bekin, V. V.; Nebritova, A. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 943. [*Журн. орган. химии* **2014**, 50, 963.]
41. Golovanov, A. A.; Bekin, V. V.; Odin, I. S.; Chertov, A. Yu.; Grigor'eva, O. B.; Pisareva, V. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1688. [*Журн. орган. химии* **2015**, 51, 1723.]
42. Clark, J. S.; Romiti, F.; Hogg, K. F.; Hamid, M. H. S. A.; Richter, S. C.; Boyer, A.; Redman, J. C.; Farrugia, L. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 5744.
43. Saulnier, S.; Golovanov, A. A.; Ivanov, A. Yu.; Boyarskaya, I. A.; Vasilyev, A. V. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1967.
44. Saulnier, S.; Golovanov, A. A.; Vasilyev, A. V. *RSC Adv.* **2016**, 6, 103546.
45. Ren, Y.; Meng, L.-G.; Peng, T.; Wang, L. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4430.
46. Yu, Y.; Chen, Y.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 640.
47. Yashiro, K.; Ito, S.; Kayaki, S.; Sakata, K.; Mizota, I.; Hachiya, I.; Shimizu, M. *Tetrahedron* **2016**, 72, 6875.
48. Reddy, C. R.; Reddy, M. D. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 106.
49. Hack, D.; Chauhan, P.; Deckers, K.; Hermann, G. N.; Martens, L.; Raabe, G.; Enders, D. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5188.
50. Odin, I. S.; Golovanov, A. A.; Bekin, V. V.; Pisareva, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 49, 1687. [*Химия гетероцикл. соединений* **2013**, 1818.]
51. Golovanov, A. A.; Odin, I. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 447. [*Журн. орган. химии* **2015**, 51, 460.]
52. Golovanov, A. A.; Odin, I. S.; Bekin, V. V.; Vologzhanina, A. V.; Bushmarinov, I. S.; Zlotskii, S. S.; Gerasimov, Yu. L.; Purygin, P. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 414. [*Журн. орган. химии* **2016**, 52, 434.]
53. Rakshin, S. O.; Odin, I. S.; Sosnin, I. M.; Zatyanskiy, E. A.; Ostapenko, G. I.; Golovanov, A. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, 67, 1710. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2018**, 1710.]
54. Li, F.; Hu, P.; Sun, M.; Li, C.; Jia, X.; Li, J. *Chem. Commun.* **2018**, 6412.
55. Luo, X.; Ge, L.-S.; An, X.-L.; Jin, J.-H.; Wang, Yu.; Sun, P.-P.; Deng, W.-W. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4611.
56. Wen, M.; Sun, P.-P.; Luo, X.; Deng, W.-P. *Tetrahedron* **2018**, 74, 4168.
57. Biswas, S.; Malee, D.; Guin, S.; Samanta, S. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10928.
58. Miller, R. D.; Reiser, O. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 755.
59. Pankova, A. S.; Golubev, P. R.; Ananyev, I. V.; Kuznetsov, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5965.
60. Shokova, E. A.; Kim, J. K.; Kovalev, V. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 755. [*Журн. орган. химии* **2015**, 51, 773.]
61. am Ende, C. W.; Zhou, Z.; Parker, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 582.
62. Golovanov, A. A.; Odin, I. S.; Vologzhanina, A. V.; Voronova, E. D.; Anoshina, O. S.; Bekin, V. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1664. [*Журн. орган. химии* **2017**, 53, 1629.]
63. Golovanov, A. A.; Zatyanskiy, E. A.; Odin, I. S.; Dorogov, M. V.; Vikarchuk, A. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 662. [*Журн. орган. химии* **2018**, 54, 657.]
64. Botvinnik, E. V.; Blandov, A. N.; Kuznetsov, M. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 421. [*Журн. орган. химии* **2001**, 37, 446.]
65. Waldo, J. P.; Mehta, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6666.
66. Kolos, N. N.; Orlov, V. D.; Slobodina, E. K.; Yur'eva, E. Yu.; Korshunov, S. P.; Zyong van Tué *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, 28, 222. [*Химия гетероцикл. соединений* **1992**, 267.]

67. Golubev, P. V.; Pankova, A. S.; Kuznetsov, M. A. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4545.
68. Golubev, P. R.; Pankova, A. S.; Kuznetsov, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3614.
69. Golubev, P.; Karpova, E. A.; Pankova, A. S.; Sorokina, M.; Kuznetsov, M. A. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 11268.
70. Rode, N. D.; Abdalghani, I.; Arcadi, A.; Aschi, M.; Chiarini, M.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 6354.
71. Rode, N. D.; Arcadi, A.; Chiarini, M.; Marinelli, F. *Synthesis* **2017**, 2501.
72. Rode, N. D.; Arcadi, A.; Chiarini, M.; Marinelli, F.; Portalone, G. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3371.
73. Matveeva, M.; Golovanov, A.; Borisova, T.; Titov, A.; Varlamov, A.; Shaabani, A.; Obydennik, A.; Voskressensky, L. *Mol. Catal.* **2018**, 461, 67.
74. Shaabani, A.; Afsahri, R.; Hooshmand, S. E.; Tabatabaei, A. T.; Hajishaabanha, F. *RSC Adv.* **2016**, 6, 18113.
75. Matveeva, M. D.; Borisova, T. N.; Titov, A. A.; Anikina, L. V.; Dyachenko, S. V.; Astakhov, G. S.; Varlamov, A. V.; Voskressensky, L. G. *Synthesis* **2017**, 5251.
76. Nevskaya, A. A.; Matveeva, M. D.; Borisova, T. N.; Niso, M.; Colabufo, N. A.; Boccarelli, A.; Purgatorio, R.; de Candia, M.; Cellamare, S.; Voskressensky, L. G.; Altomare, C. D. *ChemMedChem* **2018**, 13, 1588.
77. Kuehne, M. E.; Bornmann, W. G.; Earley, W. G.; Marko, I. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2913.
78. He, Y.; Xie, Y.; Wang, Y.; Bin, X.; Hu, D.; Wang, H.-S.; Pan, Y.-M. *RSC Adv.* **2016**, 6, 58988.
79. Natarajan, R.; Rappai, J. P.; Unnikrishnan, P. A.; Radhamani, S.; Prathapan, S. *Synlett* **2015**, 2467.
80. Pramanik, M. M. D.; Kant, R.; Rastogi, N. *Tetrahedron* **2014**, 70, 5214.
81. Zhang, B.; Huang, L.; Yin, S.; Li, X.; Xu, T.; Zhuang, B.; Wang, T.; Zhang, Z.; Hashmi, S. K. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4327.
82. Chen, Z.-S.; Yang, F.; Ling, H.; Li, M.; Gao, J.-M.; Ji, K. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5828.
83. Saulnier, S.; Lozovskiy, S. V.; Golovanov, A. A.; Ivanov, A. Yu.; Vasilyev, A. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3635.
84. Rosiak, A.; Christoffers, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5095.
85. Rosiak, A.; Müller, R. M.; Christoffers, J. *Monatsh. Chem.* **2007**, 138, 13.
86. Pankova, A. S.; Stukalov, A. Yu.; Kuznetsov, M. A. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1826.
87. Chinta, B. S.; Baire, B. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10208.