

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

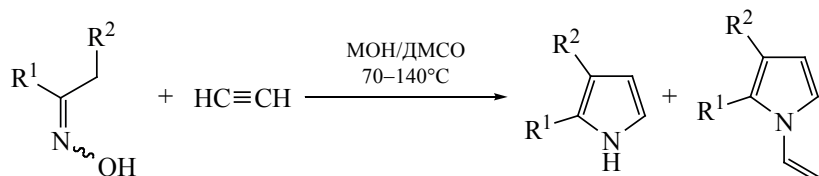
ВВЕДЕНИЕ

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 прототропный сдвиг в *O*-винилкетоксимах (аддуктах кетоксимов с ацетиленом), [3,3]-сигматропную перегруппировку *N,O*-диалкенилгидроксиламинов, циклизацию иминоальдегидов, дегидратацию 5-гидрокси-2-пирролинов и ароматизацию 3-гидрокси-2-пирролов с образованием 1-пирролов (схема 2).

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

Схема 2

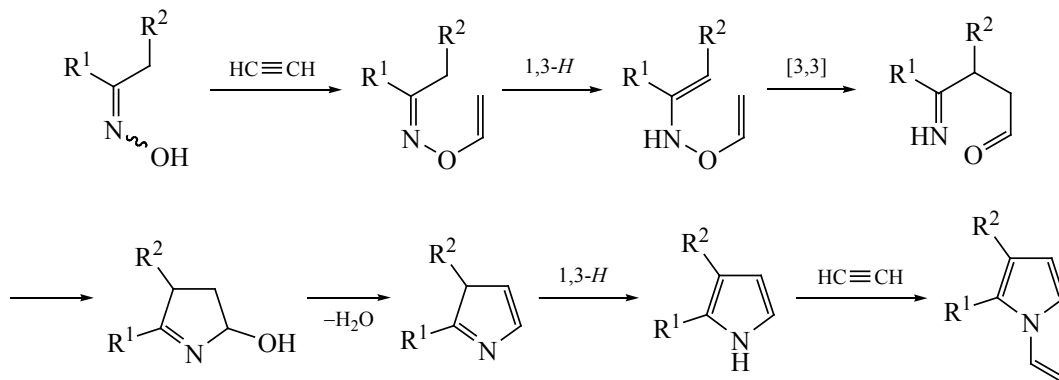
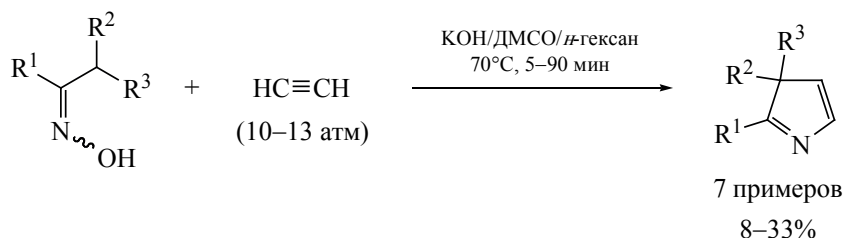


Схема 4



R¹ = Ph, 4-MeC₆H₄, 2,5-Me₂C₆H₃, 2-фурил, 2-тиенил; R² = R³ = Me или R²–R³ = (CH₂)₅.

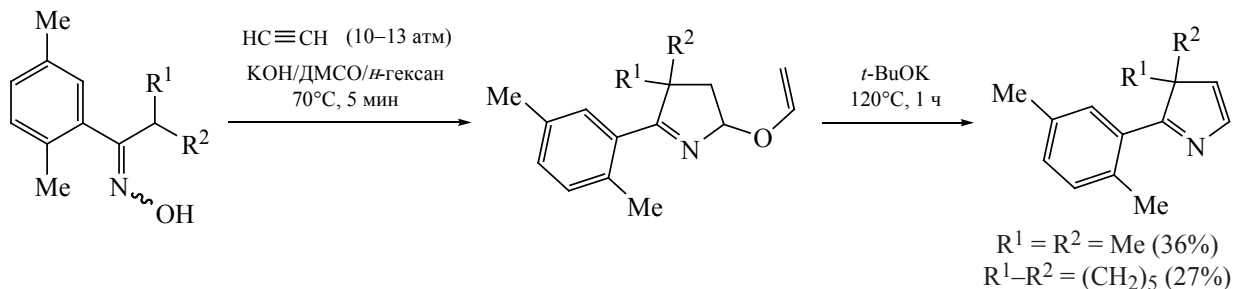
Оказалось, что 5-гидроксипирролин, полученный из изопропилфенилкетоксима, не дегидратируется в оптимальных условиях синтеза 3*H*-пирролов в отсутствие ацетилена: он возвращается в практически неизменном виде. В то же время, его реакция с ацетиленом приводит к образованию 3*H*-пиррола с выходом 37% при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

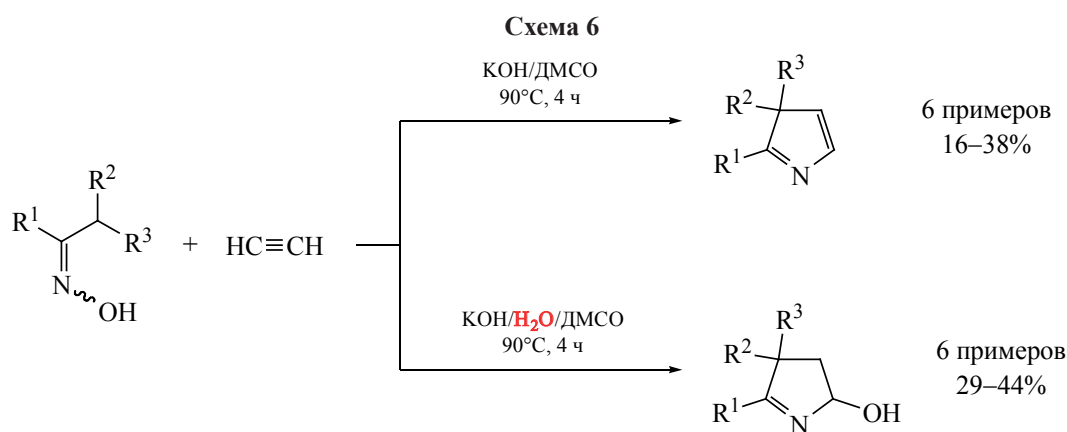
Очевидным ограничением разработанного метода синтеза 3*H*-пирролов для внедрения в общую практику органического синтеза является использование специальных автоклавов, позволяющих работать с ацетиленом под давлением. В ходе дальнейших исследований нам удалось снять это ограничение и осуществить синтез 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-гидрокси-пирролинов (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



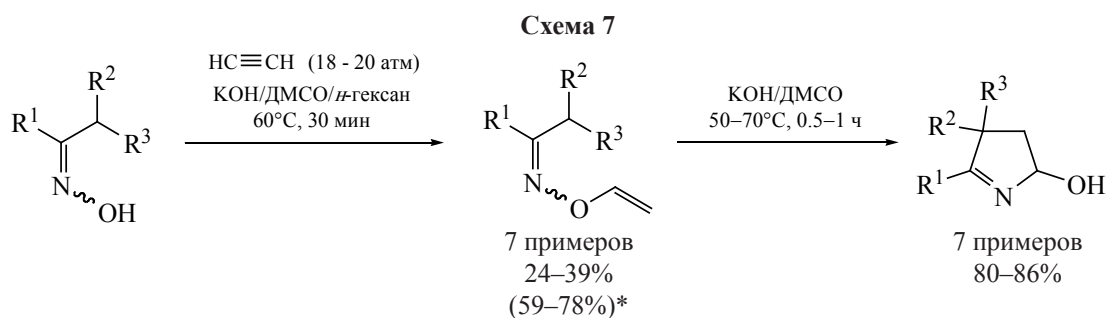


$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-фурил}; R^2 = R^3 = \text{Me}$ или $R^2\text{--}R^3 = (\text{CH}_2)_5$.

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

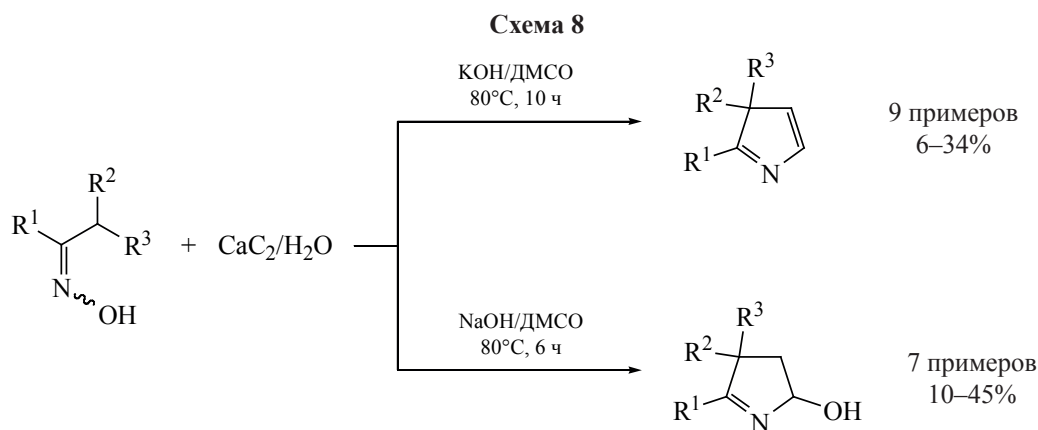
Одним из трендов развития химии ацетилена в XXI в. стало использование карбида кальция как удобного и безопасного синтетического эквивалента газообразного ацетилена [18]. Распространение этого приема на реакцию втор-алкилкетоксимов с ацетиленом позволило разработать технологи-

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



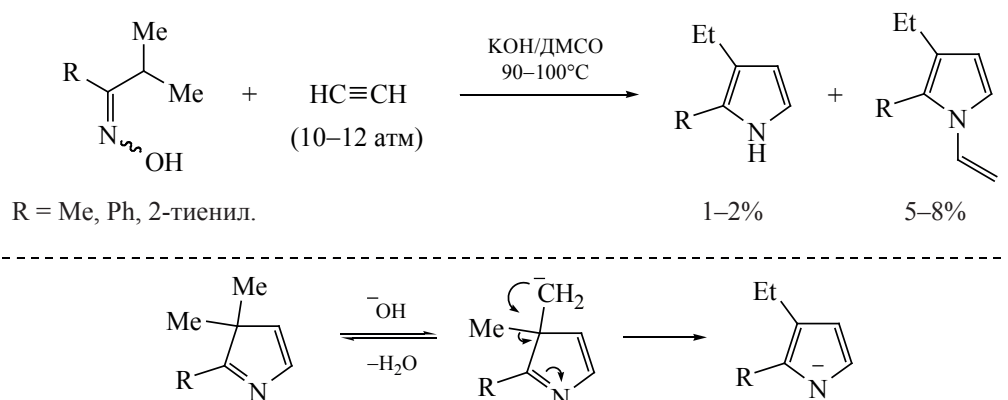
$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-фурил}; R^2 = R^3 = \text{Me}$ или $R^2\text{--}R^3 = (\text{CH}_2)_5$.

* 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

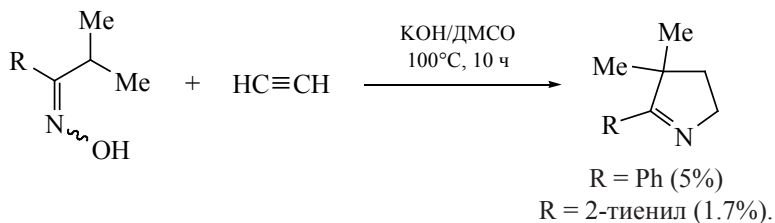
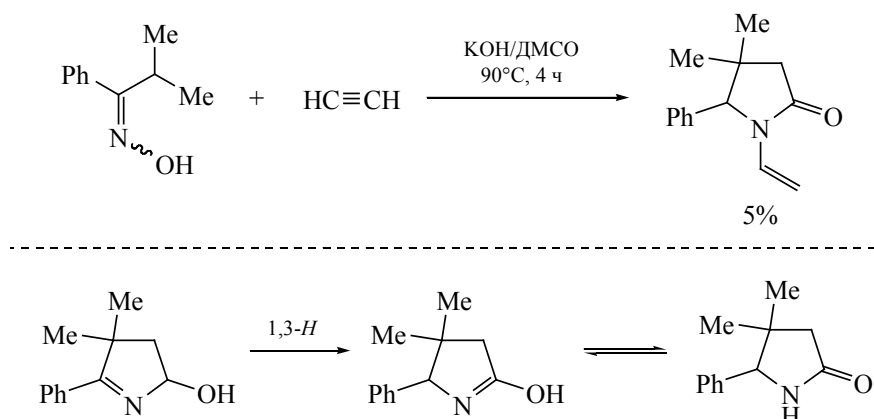


Схема 11



зом связи C—O в промежуточных 5-гидроксипирролинах 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-гидроксипирролине.

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 C=N) приводит к этинилазиридину. Взаимодействие последнего с 5-гидрокси- или 5-винилоксихипирролином 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 C=N ключевых интермедиатов пиррольного синтеза – 5-гидрок-

Схема 12

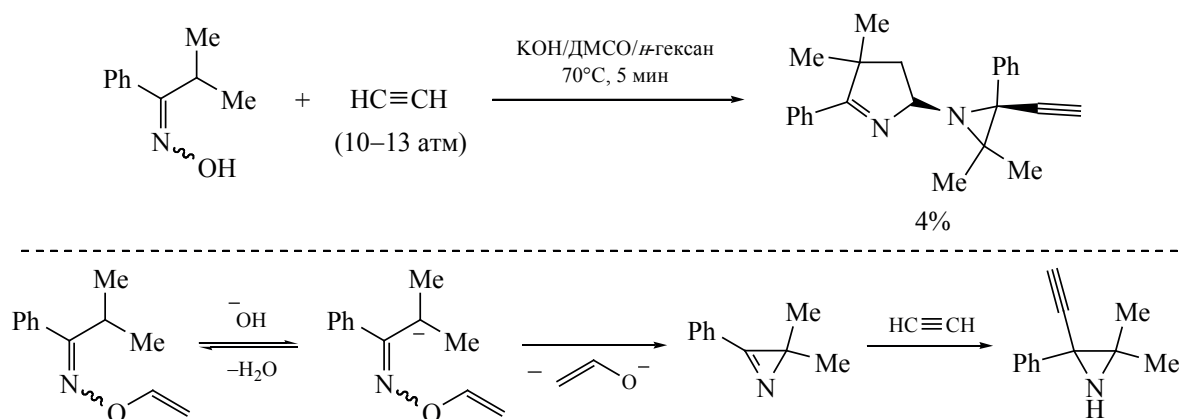
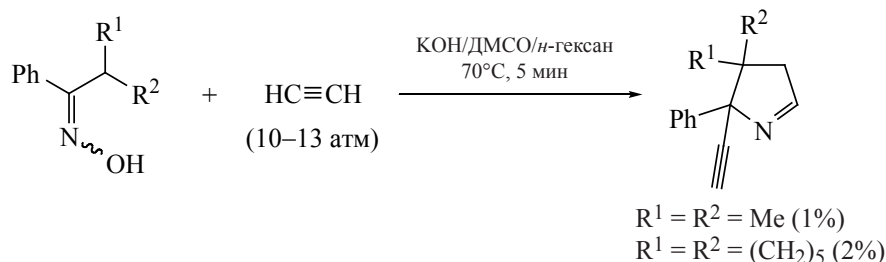


Схема 13



сипирролинов, 5-винилокспирролинов 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/DMF, 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 14

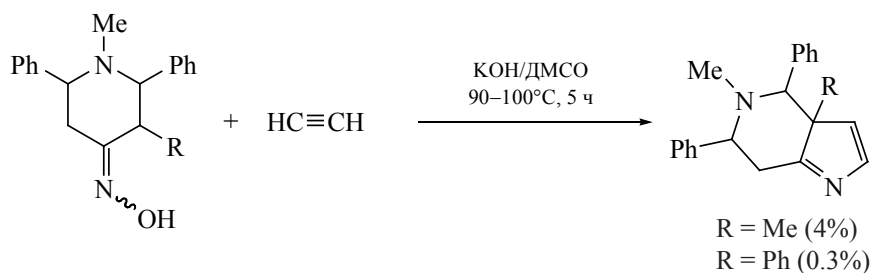
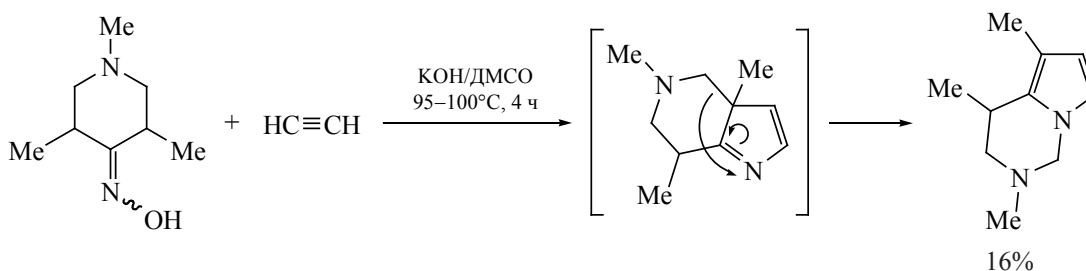


Схема 15



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 азадиеновой 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

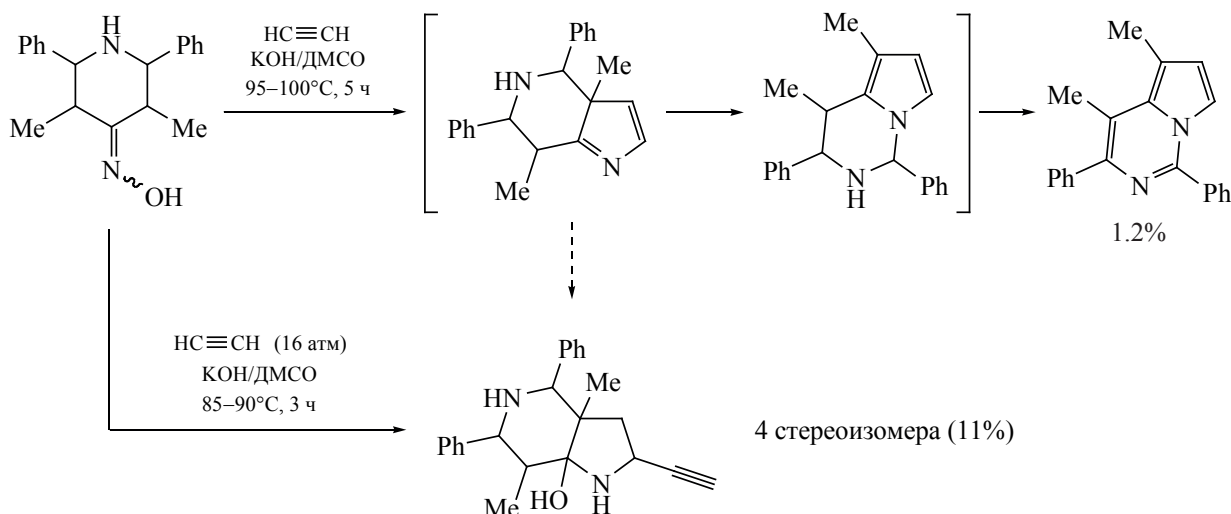
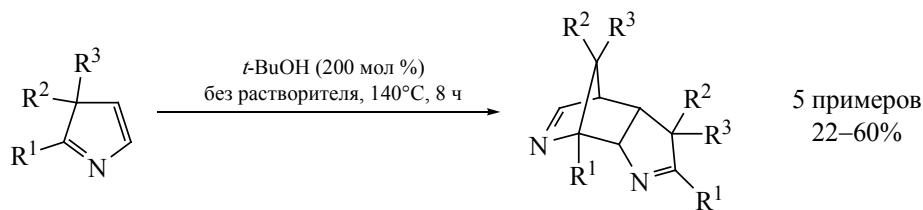


Схема 17



R¹ = Ph, 4-MeC₆H₄, 2-фурил; R² = R³ = Me или R²-R³ = (CH₂)₅.

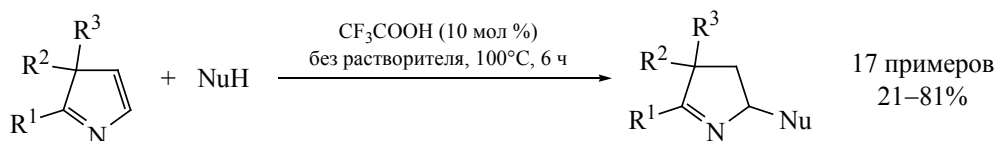
мягкого органокатализатора — *трет*-бутанола (схема 17) [36]. Роль катализатора заключается, вероятно, в координации с диенофильной молекулой 3*H*-пиррола за счет образования водородной связи с атомом азота пиридинового типа, что приводит к дефициту электронной плотности на двойной углерод–углеродной связи, делая ее более комплементарной к некоординированной электроноизбыточной азиdienовой 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 Δ¹-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 Δ¹-пирролинам.

Оказалось, что вопреки сложившимся представлениям [10, 11], неактивированная акцепторными группами азиdienовая 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 Δ¹-пирролинам через высокоэнергетическое переходное состояние, для преодоления которого и необходимо проводить реакцию при высокой температуре.

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

Схема 18



R¹ = Ph, 4-MeC₆H₄, 2,5-Me₂C₆H₃, 2-фурил; R² = R³ = Me или R²-R³ = (CH₂)₅;
NuH = *n*-BuOH, BnOH, CyOH, *t*-BuOH, BnNH₂,

морфолин, PhNH₂, PhSH,

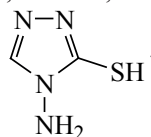
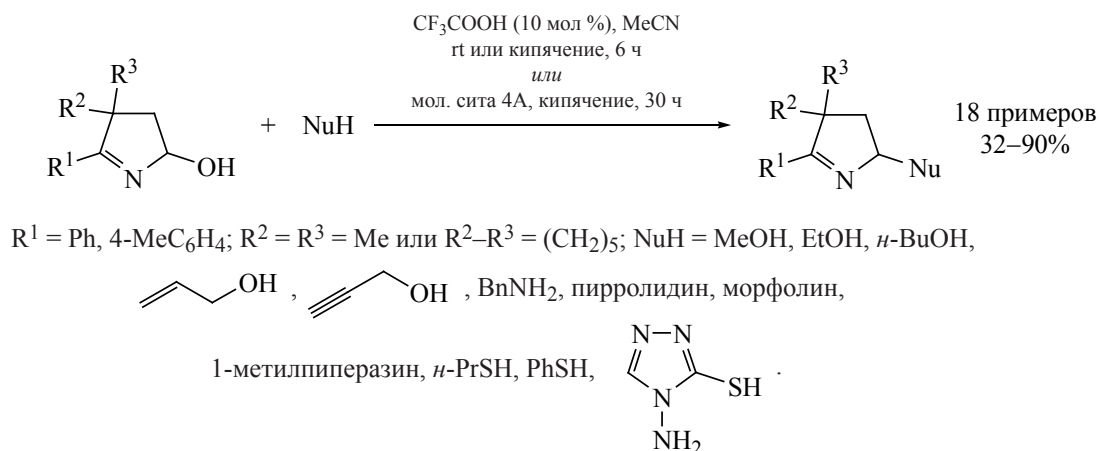


Схема 19



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-гидрокси-пирролинами первоначально приводит к *N*-протонированным интермедиатам (на основании данных ЯМР ^{15}N), 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 Δ^1 -пирролинов является термодинамически контролируемым маршрутом реакции.

Взаимодействие 5-гидрокси-пирролинов 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-гидрокси-пирролинов 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 Δ^1 -пирролинам.

В пользу возможности первичной атаки нуклеофилов на двойную азот–углеродную связь свидетельствуют результаты исследований кислотно-каталитической реакции 5-гидрокси-пирролинов 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

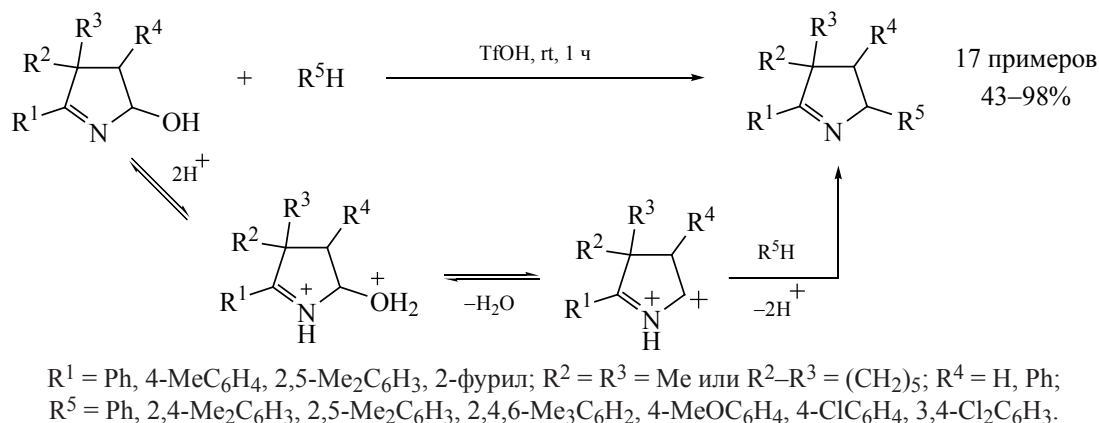
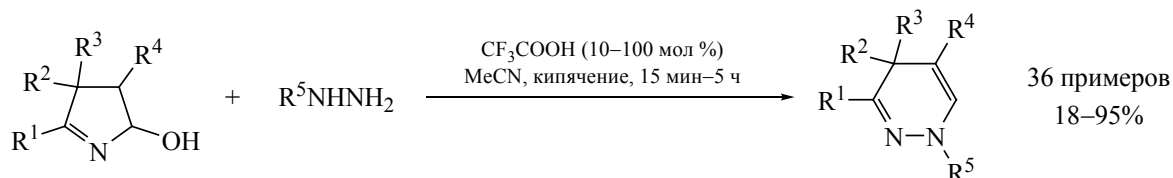
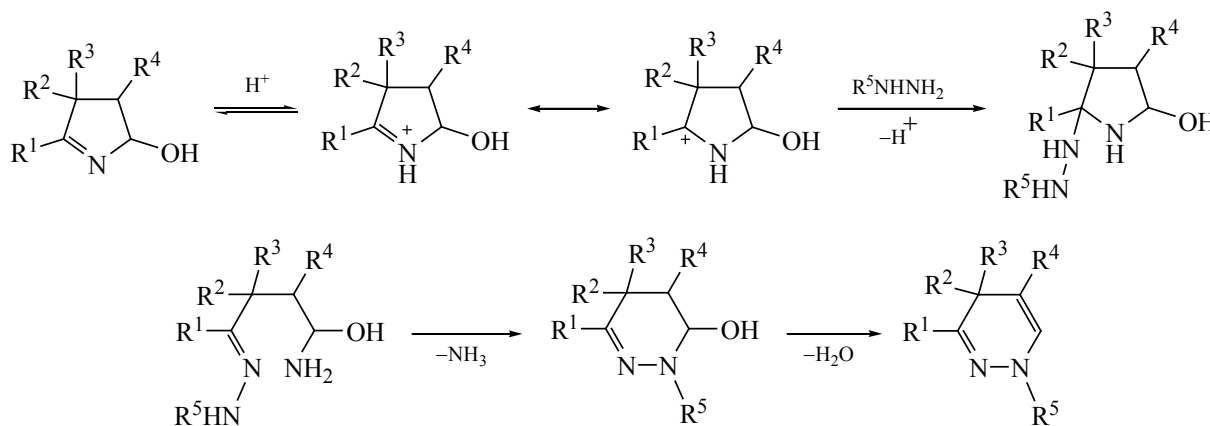


Схема 21



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



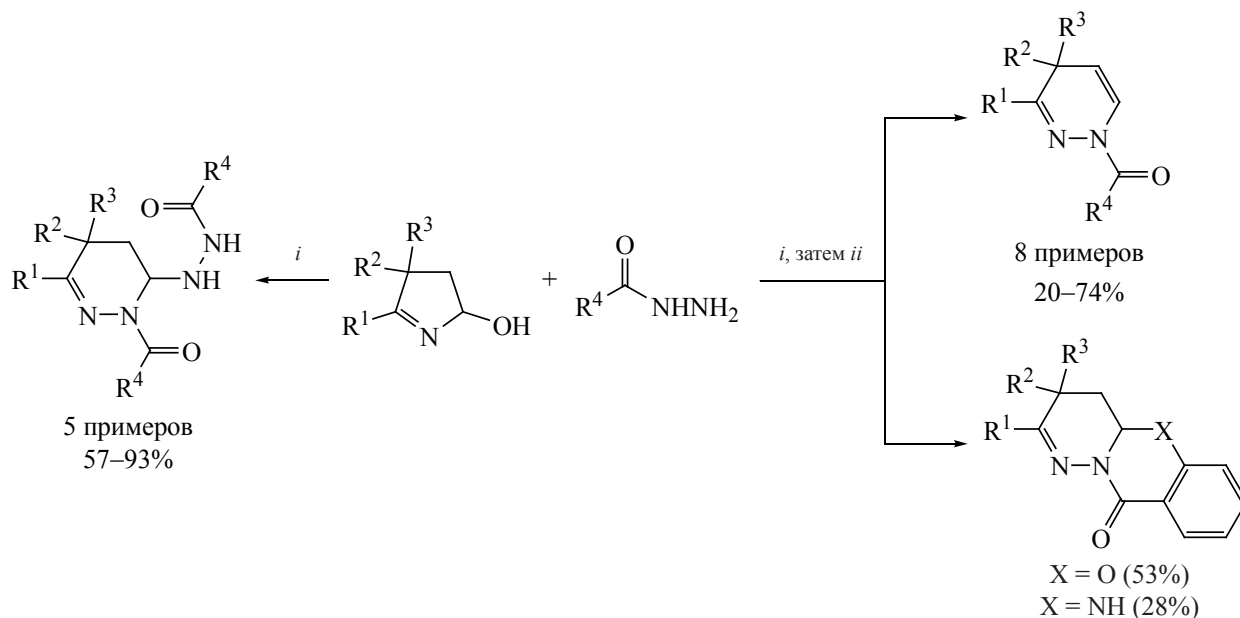
реакцию с 5-гидроксипирролинами успешно вступают алкил-, арил- и гетарилгидразины [44], а также семикарбазид и 4-фенилсемикарбазид [45], приводя к соответствующим 1,4-дигидропиридазинам с выходами до 95% (схема 21). Каскадная реакция сборки 1,4-дигидропиридазинов начинается с протонирования исходного 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 (HЭП 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

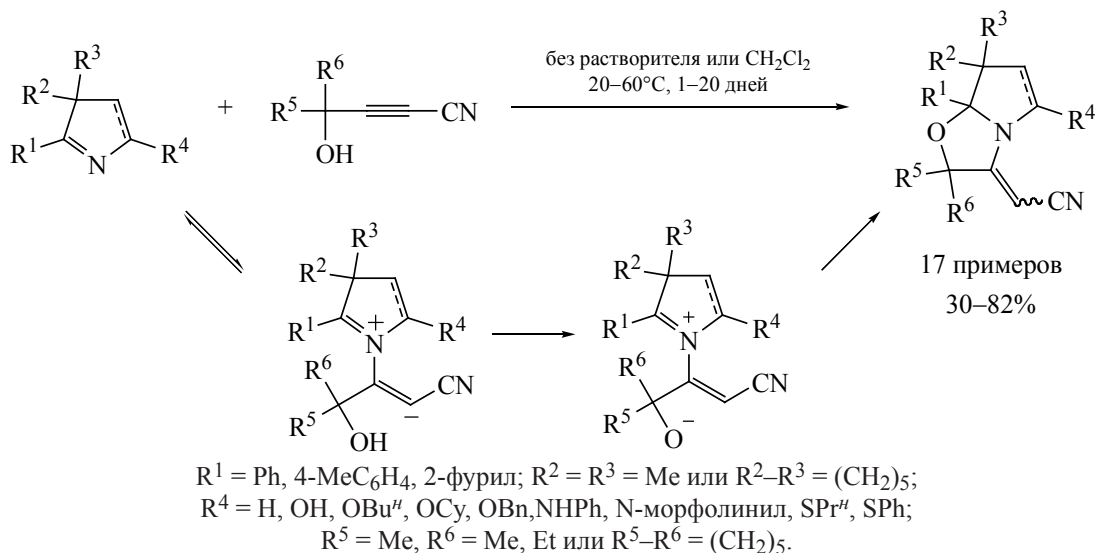
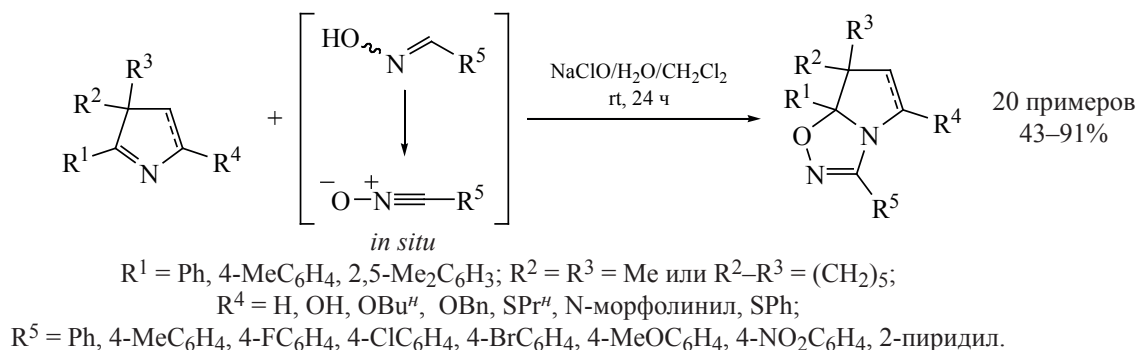


Схема 24

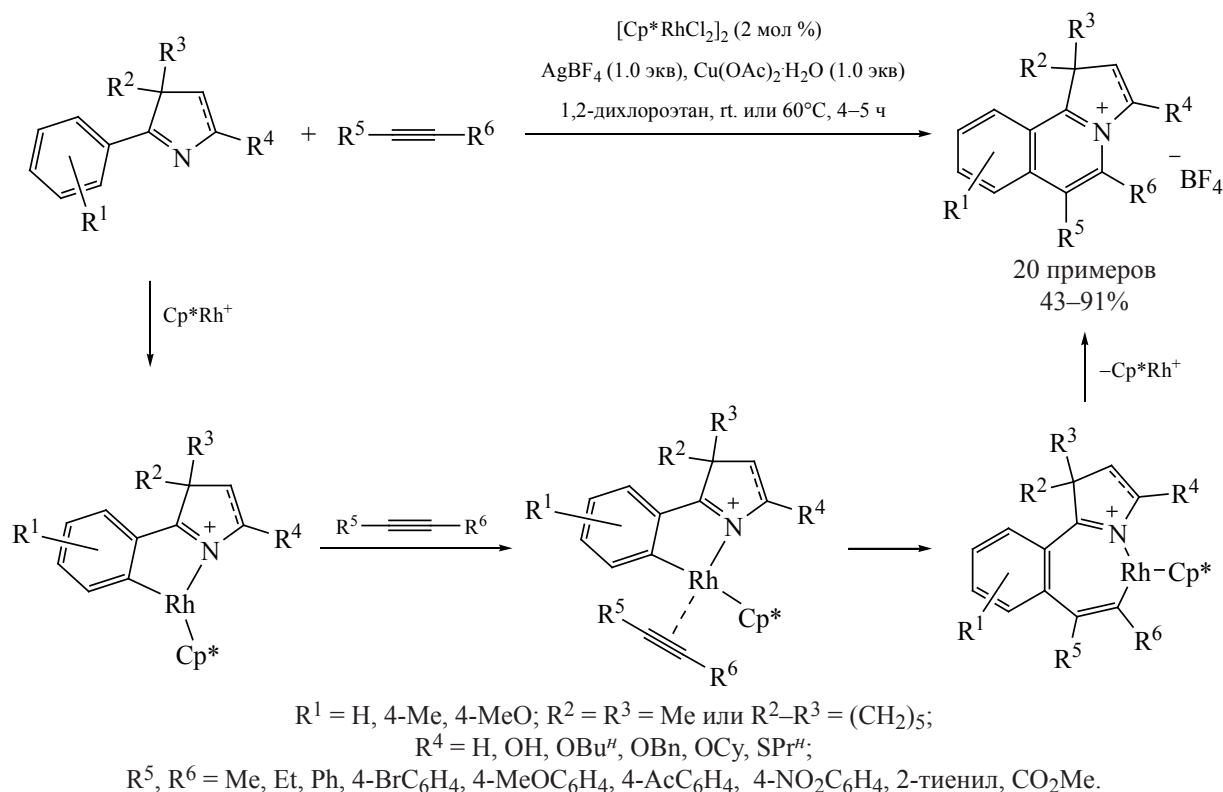


род-центрированного аниона к иминиевой группе. Разработанный синтетический подход к гидрированным пирроло[2,1-*b*]оксазолам – частный случай общей методологии синтеза и модификации азотистых гетероциклов на основе цвиттер-ионных интермедиатов, который еще раз демонстрирует глубокую генетическую взаимосвязь 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



Число возможных синтетических трансформаций 3*H*-пирролов, 5-гидроксипирролинов 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–H 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*]изохинолиниевых 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-гидроксипирролинов. В качестве примера можно привести исследование реакционной способности практически неизученных циклических *втор*-алкилкетоксимов – прекурсоров конденсированных 3*H*-пирролов и 5-гидроксипирролинов. Кроме того, описанный в литературе единичный пример синтеза 5-гидроксипирролина 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-гидроксипирролинов.

Не менее важным аспектом является дальнейшее изучение реакционной способности 3*H*-пирролов и 5-гидроксипирролинов 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/RC2014v083n07ABEH004425
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., Mikhale-

- 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., Kobychiev 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., Протцук 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.E., 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. *ХТС*. **2004**, *40*, 401–409. [Voskressensky L.G., Borisova T.N., Varlamov A.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 326–333.] doi 10.1023/B: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. *ХТС*. **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. *ХТС*. **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. *ХТС*. **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