

УДК 547.314.2

АЦЕТИЛЕН В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ. ОТ ХАОСА МАЛЫХ МОЛЕКУЛ К ВЫСОКООРГАНИЗОВАННЫМ СТРУКТУРАМ. ОБЗОР

© 2022 г. Е. Ю. Шмидт¹, академик РАН Б. А. Трофимов^{1,*}Поступило 11.05.2022 г.
После доработки 02.06.2022 г.
Принято к публикации 09.06.2022 г.

В обзоре обсуждается недавно открытое явление самоорганизации сложных молекулярных структур большой синтетической значимости с участием ацетилен (многоатомного промышленного продукта) и простых доступных нуклеофильных молекул в суперосновных средах. Самоорганизация включает согласованное протекание серии элементарных химических стадий с вовлечением в процесс нескольких молекул ацетилена, что приводит, в конечном счете, к однореакторному синтезу сложных высоко реакционноспособных молекулярных структур, близких по строению к жизненно важным природным соединениям. Это новое явление в органической химии принципиально раздвигает возможности тонкого органического синтеза с использованием ацетилена с соблюдением требований “зеленой химии” (один реактор, экономия атомов и энергии, теоретическая безотходность, низкий углеродный след).

Ключевые слова: ацетилен, супероснования, органический синтез, гетероциклические соединения

DOI: 10.31857/S268695352270008X

I. ВВЕДЕНИЕ

Ацетилен – это уникальная и одна из простейших молекул органической химии. Это самый высокоэнтальпийный углеводород (энтальпия образования равна -57 ккал моль⁻¹). Для ацетилена типичны реакции присоединения, т.е. реакции, протекающие без выделения побочных продуктов, но с выделением тепла. Таким образом, это идеальная молекула для создания современных атом-экономных, энергосберегающих (“зеленых”) и углерод-нейтральных технологий. Ацетилен – это многоатомный продукт переработки нефти, газа и угля, а также побочный продукт производства этилена [1, 2]. Ацетилен – это возобновляемое сырье; разрабатываются технологии его получения из древесного угля через карбид кальция [3, 4]. Ацетилен – это молекула двойственной химической природы. Это одновременно и кислота, и основание, соответственно, это и электрофил, и нуклеофил, а также лиганд по отношению к катионам металлов. Эти свойства ацетилена особенно выражены в суперосновных средах, в которых повышается концентрация ацетиленовых карбанионов за счет его более глубо-

кого депротонирования. Вследствие десольватации (дополнительного связывания протонов) повышается концентрация анионов, атакующих тройную связь. Кроме того, тройная связь активируется за счет комплексообразования с катионами щелочных металлов. В результате сочетания этих двух конкурирующих процессов (депротонирование ацетилена и нуклеофильное присоединение к тройной связи) создаются условия для контр-энтропийной самоорганизации нескольких молекул ацетилена в сложные упорядоченные структуры с вовлечением других малых молекул [5]. Наиболее универсальными и доступными суперосновными системами для реализации этого нового явления являются гидроксиды или алкоксиды щелочных металлов (от Li до Cs) в сильно полярном негидроксильном растворителе, главным образом в диметилсульфоксиде (DMSO), который может выполнять роль лиганда по отношению к катионам щелочных металлов. Такие системы обеспечивают основность в пределах 25–35 ед. рK_a [6, 7], которую можно изменять в широких пределах добавками воды или спиртов [8].

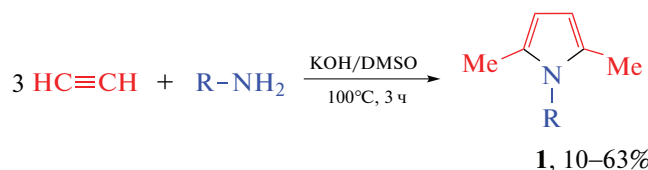
II. САМООРГАНИЗАЦИЯ АЦЕТИЛЕНА И АРИЛАМИНОВ

II. 1. Синтез пирролов

Интерес к химии пиррола непрерывно возрастает, что связано с пониманием важной роли, ко-

¹Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук,
664033 Иркутск, Россия

*E-mail: boris_trofimov@irioc.irk.ru



R = Ph, 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 1-Naphthyl, 4-Pyridyl

Схема 1. Синтез 1-арил-2,5-диметилпирролов из ацетилена и ариламинов.

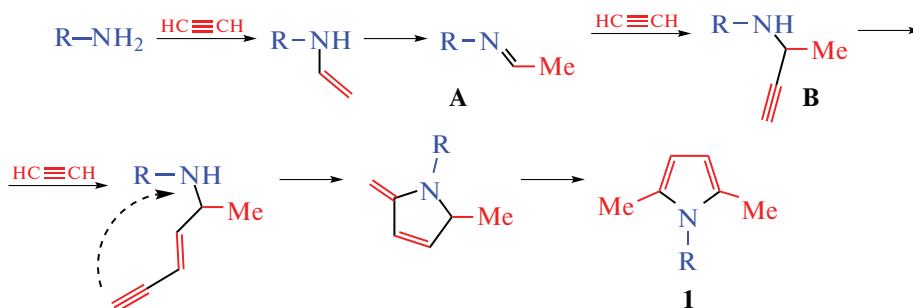


Схема 2. Схема образования 1-арил-2,5-диметилпирролов.

торую играют пиррольные структуры в химии живого, поиске лекарств и создании современных наукоемких материалов [9].

В суперосновной системе KOH/DMSO ацетилен реагирует с ариламином с образованием 1-арил-2,5-диметилпирролов **1**, в сборке которых участвуют три молекулы ацетилена и одна молекула ариламина (схема 1) [10]. В реакцию вступают замещенные анилины, конденсированные ароматические и гетероароматические амины.

Реакция начинается с винилирования амина ацетиленом (схема 2), далее следует прототропная изомеризация виниламина в альдимин **A**, который присоединяет вторую молекулу ацетилена к связи C=N (*аза*-реакция Фаворского [11–13]). Третья молекула ацетилена атакует тройную связь ацетиленового амина (**B**), внутримолекулярное винилирование и ароматизация завершают образование пирролов **1**.

Нельзя исключать и одновременную координацию трех молекул ацетилена и одной молекулы ариламина вокруг катиона калия (его координационное число 6) с последующим их соединением в молекулу 1-арил-2,5-диметилпиррола (схема 3). Указанная координация реагентов с катионом калия вполне вероятна, поскольку известны комплексы калия с краун-эфиром, а также сольваты катионов калия с 6 молекулами DMSO [14]. В поддержку такой схемы можно добавить, что самоорганизация трех молекул ацетилена в бензол [15] или четырех молекул ацетилена в циклооктатетраен [16] на катионах переходных металлов хорошо известна.

В суперосновной системе KOBu^t/DMSO реакция ацетилена с ариламином завершается образованием 1-арил-3-винил-4-этилпирролов **2** с участием четырех молекул ацетилена (схема 4) [17].

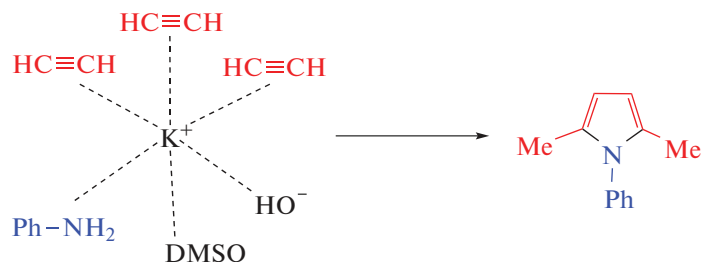


Схема 3. Возможный координационный (металлокомплексный) механизм сборки 1-арил-2,5-диметилпирролов.

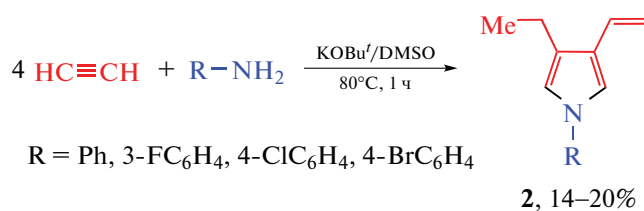


Схема 4. Синтез 1-арил-3-винил-4-этилпирролов [17].

Сборка включает четыре акта нуклеофильного присоединения к четырем молекулам ацетилена (схема 5). Один из диеновых заместителей интермедиата **C** изомеризуется в алленовый фрагмент, после чего следует замыкание пиррольного кольца.

3-Алкил-4-винилпиррольное ядро является обязательной частью хлорофиллов и гемов. Кроме того, пирролы со свободными α -положениями представляют собой важные строительные блоки для синтеза порфиринов [18], тетрапорфиринов и многих других биоактивных молекул [19, 20]. До сих пор описано лишь несколько синтезов 3,4-дизамещенных пирролов, которые, как правило, являются многостадийными [19], либо требуют труднодоступных реагентов [21] и/или катализаторов [22] или обладают узким субстратным охватом и низкими выходами [23].

II.2. Синтез

ацетил-бис(галогенариламино)бутанов

Ацетил-бис(галогенариламино)бутаны **3** – строительные блоки для синтеза природного алкалоида manzacidin A [24, 25] и ингибиторов протеазы ВИЧ-1 A-74704 [26, 27] – сегодня можно однореакторно синтезировать из ацетилена и *o*-галогенариламинов в системе KOH/DMSO (схема 6) [28].

Однореакторная сборка диаминов **3** из трех молекул ацетилена, двух молекул *o*-галогенарил-амина и одной молекулы воды включает винилирование ариламина двумя молекулами ацетилена

(схема 7). (1,3-Бутадиенил)ариламин **D** подвергается прототропной изомеризации в аллен **E**, который присоединяет вторую молекулу анилина в центральное положение. Образующийся енамин **F** изомеризуется в имин **G**, атакуемый третьей молекулой ацетилена по связи C=N. Далее следует гидратация тройной связи.

Диамины **3** оказались очень пластичными интермедиатами для дальнейших превращений, что обеспечило простой доступ к сложным пиррольным и индольным системам. Так, при их обработке трифторуксусной кислотой они подвергаются двойной внутримолекулярной циклизации (схема 8) в диастереомерно чистые гексагидропирроло[3,2-*b*]индолы **4** [28], структурный фрагмент которых присутствует в большом числе алкалоидов [29, 30].

В присутствии муравьиной кислоты бис-амины **3** претерпевают восстановительную циклизацию (схема 9) с образованием 3-аминопирролидинов **5** [28].

В присутствии супероснования при комнатной температуре диамины **3** реагируют с арилацетиленами, стереоселективно образуя функционально замещенные пиперидины **6** [28]. Реакция протекает через этинилирование карбонильной группы с последующим внутримолекулярным винилированием ацетиленового диаминоспирта (схема 10).

III. САМООРГАНИЗАЦИЯ АЦЕТИЛЕНА С КЕТОНАМИ

III.1. Синтез

7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов

Ацетилен реагирует с кетонами при нагревании в системе KOH/DMSO, претерпевая сложную последовательность превращений, которая завершается образованием 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов **7**. Эти сложные структуры диастереоселективно самоорганизуются в одном реакторе из двух молекул ацетилена и двух

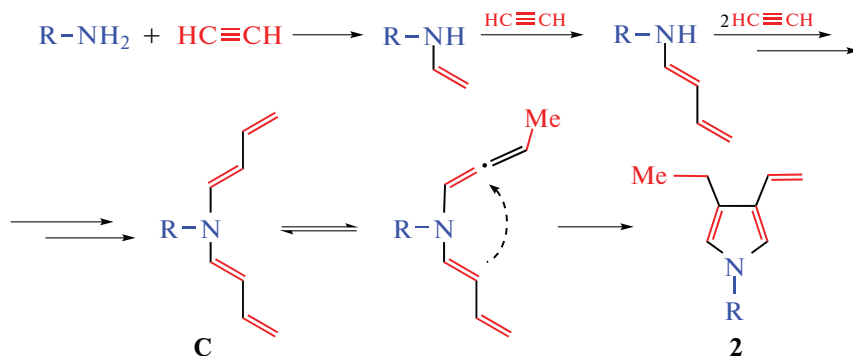


Схема 5. Схема образования 1-арил-3-винил-4-этилпирролов [17].

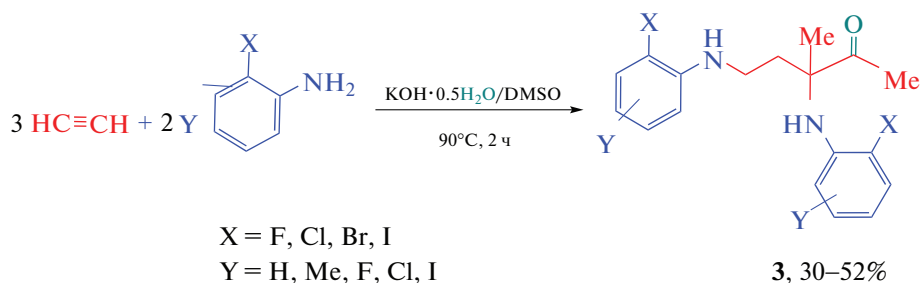


Схема 6. Синтез ацетил-бис(галогенариламино)бутанов [28].

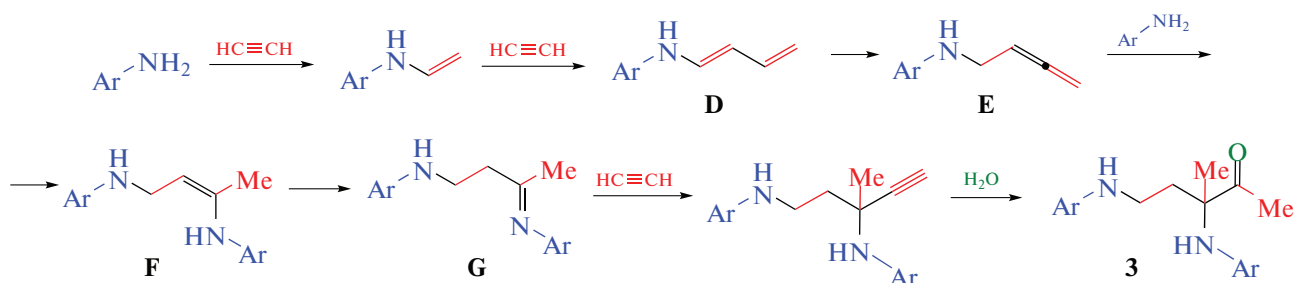


Схема 7. Схема образования ацетил-бис(галогенариламино)бутанов [28].

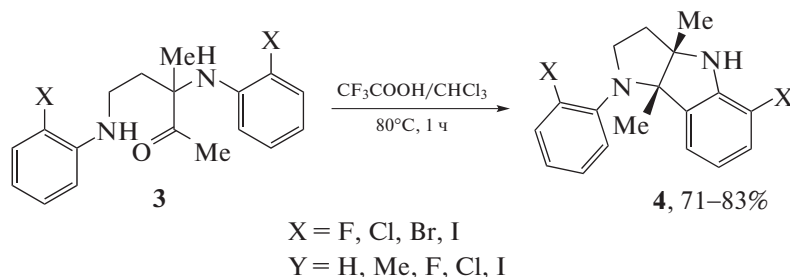


Схема 8. Синтез гексагидропирроло[3,2-*b*]индолов [28].

молекул кетона (схема 11) [31, 32]. Сама природа создает подобные молекулы. Такой скелет имеют феромоны насекомых [33, 34], гормоны млекопитающих [35], токсины растений [36] и морских организмов [37].

Мультимолекулярная самосборка бициклооктанов **7** (схема 12) включает нуклеофильное присоединение кетона к ацетилену (основно-каталитическая реакция С-винилирования кетонов ацетиленами, недавно введенная в арсенал органической химии [38–41]), прототропную изомеризацию аддукта в α,β -ненасыщенный кетон **H**, который присоединяет вторую молекулу кетона с образованием 1,5-дикетона **8**. Последний этинилируется второй молекулой ацетилена, ацетиленовый кетоспирт в своей полуацетальной форме **I** внутримолекулярно винилируется.

Наблюдаемая диастереоселективность обеспечивается на завершающей стадии замыкания второго цикла **I** \rightarrow **7**, которая возможна только тогда, когда гидроксильная группа и тройная связь находятся в *цис*-ориентации относительно искаженной тетрагидропирановой плоскости интермедиата **I**. Равновесный характер образования полуацетала **I** способствует его полному превращению с образованием конечного продукта в виде единственного диастереомера.

Для доказательства участия 1,5-дикетонов в сборке бициклов **7** реализована одnoreакторная циклизация ацетиленов с 1,5-дикетонами в суперосновной системе KOH/DMSO (схема 13) [42].

Реакция позволяет вводить в бициклическое ядро алкильные, арильные и гетероарильные заместители в различных комбинациях. Легкая вариация структуры целевых продуктов (благодаря

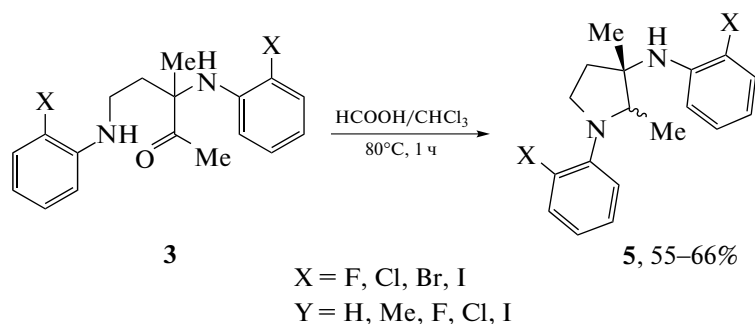


Схема 9. Синтез 3-аминопирролидинов [28].

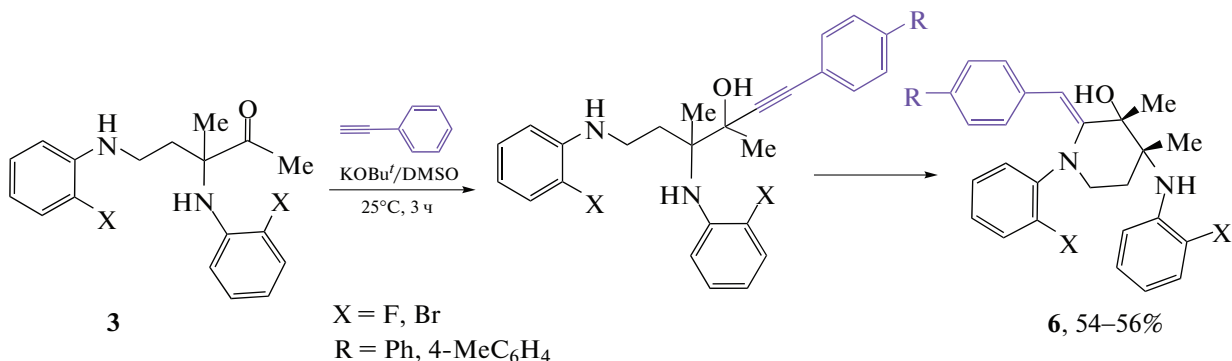


Схема 10. Синтез пиперидинов.

разнообразию дикетоноров и ацетиленов) открывает доступ к неограниченному ряду функционализированных бициклооктанов – регуляторов поведения насекомых и теплокровных [33, 35], а также новых строительных блоков для многоцелевого органического синтеза. С точки зрения “зеленой химии” важность реакции заключается в том, что она реализуется в одном реакторе в одну препаративную стадию с максимальной экономией атомов и эффективно катализируется широко распространенными в природе ионами (K^+ , HO^-) в физиологически родственном растворителе (DMSO).

III.2. Синтез ациклических пентенолов

В присутствии незначительных количеств KOH ацетилен и метиларил(гетарил)кетоны в DMSO подвергаются самоорганизации в функционализированные циклопентены **9**, которые диастереоселективно образуются из двух молекул ацетилена и двух молекул кетона (схема 14) [43].

Ключевыми интермедиатами каскадной сборки циклопентенолов **9** тоже являются 1,5-дикетонны **8** – результат нуклеофильного присоединения кетона к ацетилену [38], протропной перегруппировки аддукта, присоединения второй молекулы кетона к образующемуся α,β -ненасыщенному кетону **Н**. Далее происходит этилирование

1,5-дикетона **8** по одной из карбонильных групп и циклизация промежуточного ацетиленового кетоспирта **Ж** путем внутримолекулярного С-винилирования (схема 15).

Как доказательство предложенной выше схемы разработан одnoreакторный синтез циклопентенолов из ацетиленов и 1,5-дикетоноров (схема 16) [43].

Функционализированные циклопентены – это ключевые структурные элементы широко применяемых в медицинской практике противораковых лекарств (englerin A [44] и neomangicol

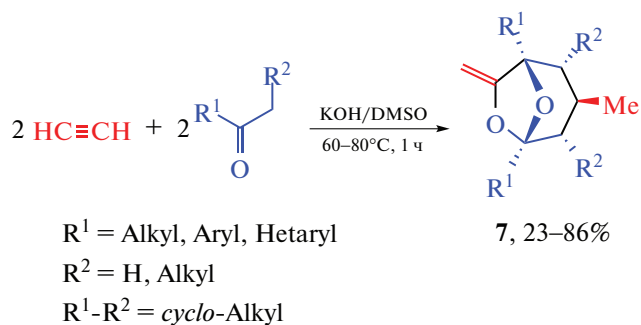


Схема 11. Синтез 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов [31].

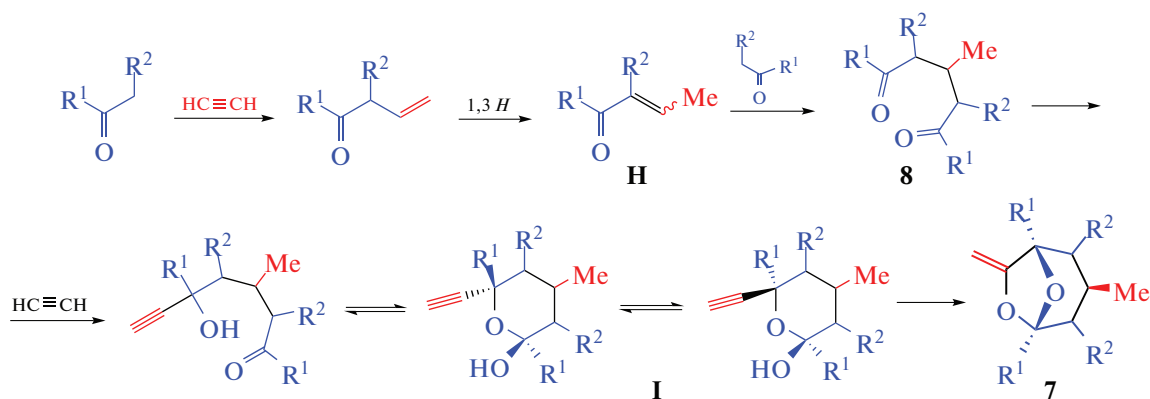


Схема 12. Схема образования 7-метилена-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов.

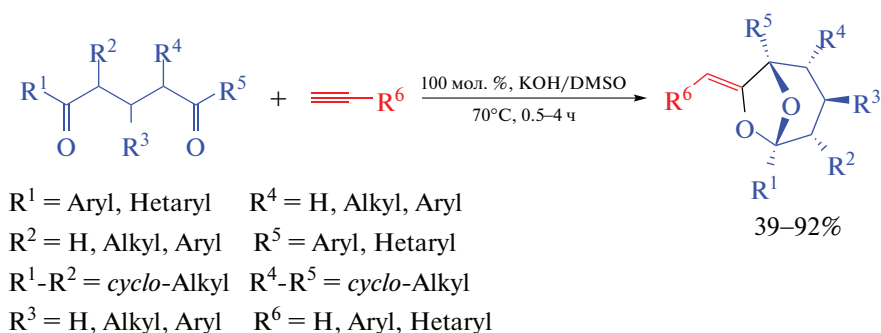


Схема 13. Синтез бициклических ацеталей из ацетиленов и 1,5-дикетонов [42].

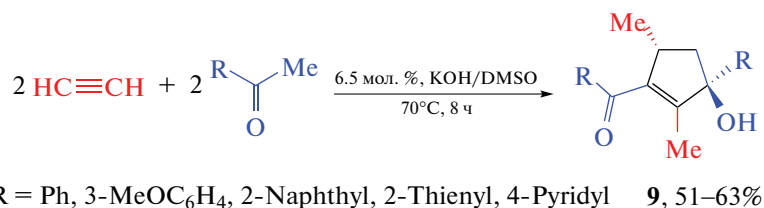


Схема 14. Синтез ацилциклопентенолов [43].

[45]). Циклопентенольный фрагмент входит в состав анти-ВИЧ препаратов carbovir [46] и abacavir [47], антибиотика аристеромицин [48]. Введение функциональных заместителей в циклопентеновое кольцо до сих пор остается синтетической проблемой [49–51]. Однореакторный синтез из простых и широкодоступных исходных веществ открывает новые возможности для поиска лекарственных препаратов в ряду производных циклопентена.

III.3. Синтез фуранов

Неожиданно реагирует ацетилен со стерически загруженными кетонами в суперосновной си-

стеме KOH/DMSO (схема 17) [52]. В данном случае происходит самоорганизация двух молекул ацетилена и одной молекулы кетона в полизамещенные фураны **10**. Реакция охватывает большой ряд разнообразных по своей химической природе кетонов – мезитил-, антраценил-, фенилтиенил-, парацикофанил-, ферроценилкетоны и др.

Сборка фуранов (схема 18) начинается с присоединения кетона к ацетилену [38] прототропной перегруппировкой β,γ -ненасыщенного кетона в α,β -ненасыщенный изомер (H), который присоединяет вторую молекулу ацетилена. Далее следуют внутримолекулярное O-винилирование аддукта **K** и ароматизация.

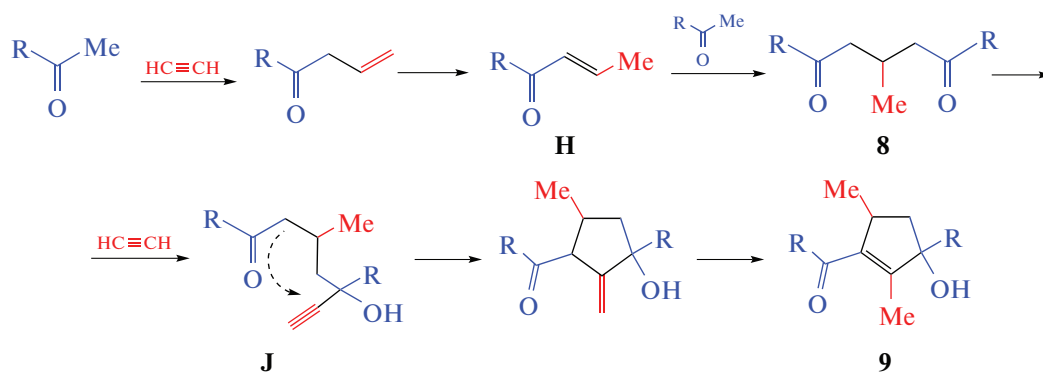


Схема 15. Схема образования ацилциклопентенолов [43].

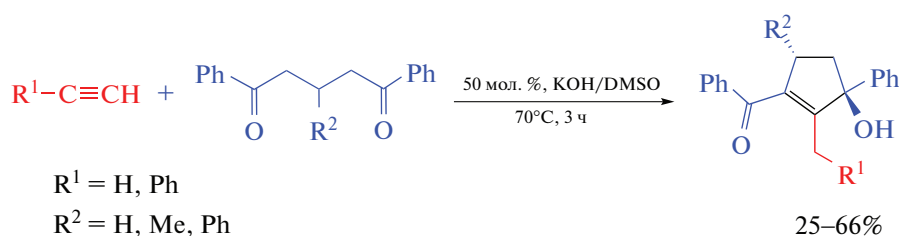


Схема 16. Синтез ацилциклопентенолов из ацетиленов и 1,5-дикетонов [43].

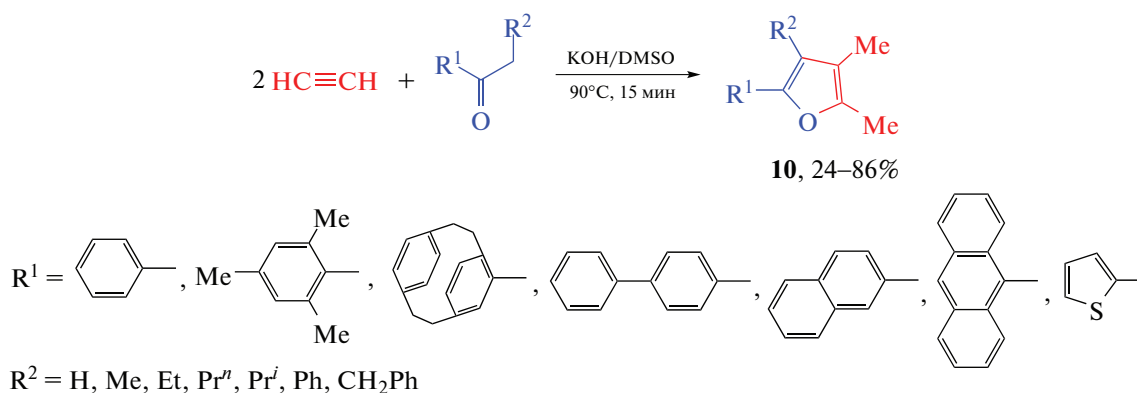


Схема 17. Синтез фуранов [52].

Обнаружено, что ацетилен и его замещенные в суперосновной системе NaOBu^t/DMSO инициируют каскадное замыкание кольца α,β-этиленовых кетонов (халконов и их аналогов) в трудно доступные фураны с редким набором заместителей (схема 19) [53].

Фурановые структуры встречаются во многих биологически активных природных соединениях [54] и лекарствах [55, 56], включая противораковые препараты [57, 58], а также широко используются как интермедиаты в дизайне структурно разнообразных молекул [59] и функциональных групп [60]. Ввиду фармацевтической и синтети-

ческой важности фуранов, разработанные реакции могут стать простой альтернативой существующим методам построения фуранового цикла.

IV. 7-МЕТИЛЕН-6,8-ДИОКСАБИЦИКЛО[3.2.1]ОКТАНЫ КАК ИНТЕРМЕДИАТЫ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

IV.1. Синтез ацетилдигидропиранов

Функционализированный 3,4-дигидропирановый цикл – структурный фрагмент многих биологически активных природных молекул [61,

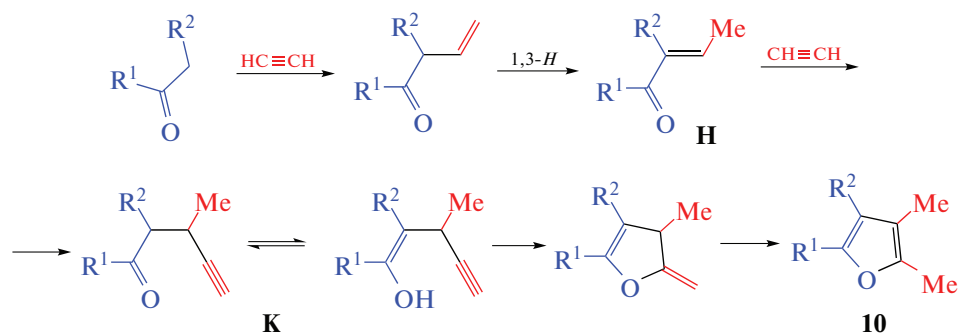


Схема 18. Схема образования фуранов [52].

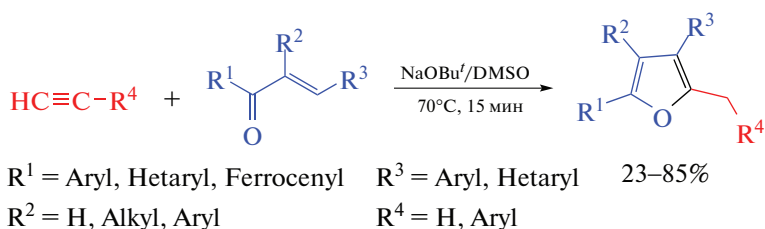


Схема 19. Синтез фуранов из ацетиленов и халконов [53].

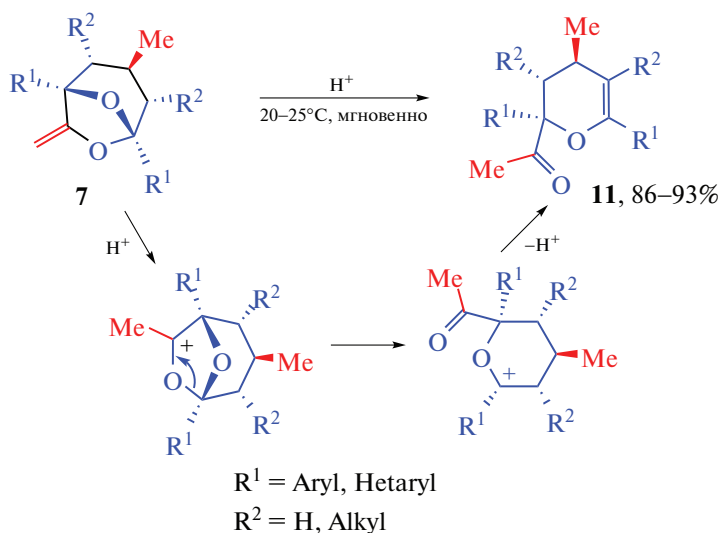


Схема 20. Синтез 2-ацетил-3,4-дигидропиранов [66].

62] и универсальный строительный блок в тонком органическом синтезе [63, 64]. Поиск методов построения и модификации 3,4-дигидропирановых структур непрерывно продолжается [65].

Обнаружено, что 7-метил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октаны **7** – продукты диастереоселективной самоорганизации ацетиленов и кетонов в системе KOH/DMSO – подвергаются кислотнокаталитической перегруппировке в диастереомерно чистые 2-ацетил-3,4-дигидропираны **11**. Реакция протекает мгновенно и практически количе-

ственно в присутствии следов кислот при комнатной температуре (схема 20) [66]. Перегруппировка включает протонирование двойной связи, трансформацию образующегося карбокатиона в ацетильную группу с разрывом одного из циклов по связи С–О и образование протонированного дигидропирана, элиминирование протона из которого завершает процесс.

Синтез 2-ацетил-3,4-дигидропиранов **11** может быть реализован в одну препаративную стадию из ацетилена и кетонов путем обработки реа-

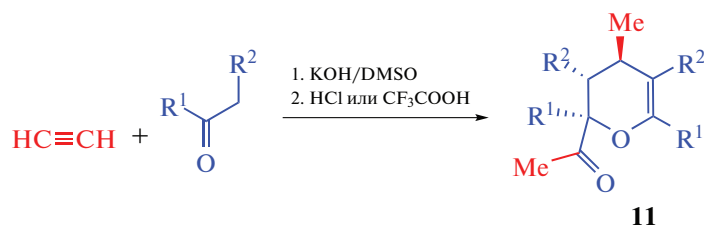


Схема 21. Синтез 2-ацетил-3,4-дигидропиранов из ацетилена и кетонов.

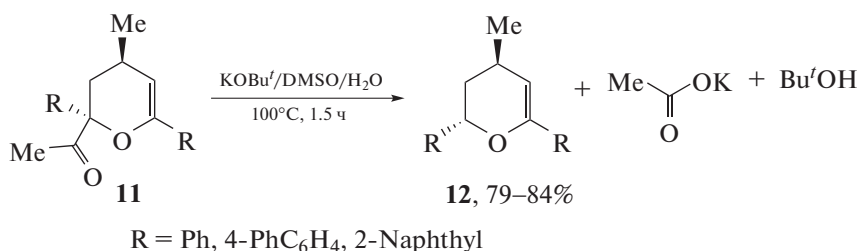


Схема 22. Деацелирование 2-ацетил-3,4-дигидропиранов [67].



Схема 23. Синтез 5-гидрокси-1,6-дикетонов [68].

гентов сначала супероснованием KOH/DMSO, а затем кислотой (схема 21) без выделения промежуточных диоксабициклооктанов **7** [66].

Обнаружено неожиданно легкое деацелирование 2-ацетил-3,4-дигидропиранов **11** под действием системы KOBu'/DMSO в присутствии следовых количеств воды (схема 22) [67], которое приводит к новому семейству замещенных 3,4-дигидропиранов **12**.

При обработке водным раствором гидрохлорида аммония в ацетонитриле 2-ацетил-3,4-дигидропираны **11** диастереоселективно трансформируются в 5-гидрокси-1,6-дикетоны **13** (схема 23) [68] – молекулы, широко используемые для получения биологически активных карбо- и гетероциклов [69–72].

Похожая реакция имеет место при обработке дигидропиранов **11** гидрохлоридом гидроксил-амина в пиридине – происходит стереоселективное образование диоксимов 5-гидрокси-1,6-геп-

тандионов **14** с *E*-конфигурацией обеих оксимных функций (схема 24) [73].

Уникальные мостиковые нитроны – 8-окса-6-азабицикло[3.2.1]октеноксида **15** можно диастереоселективно синтезировать через ацетилдигидропираны **11**, которые после оксимирования подвергаются кислотнo-каталитическому замыканию цикла (схема 25) [74]. Предполагаемый механизм включает протонирование эндоциклической двойной связи с последующей внутримолекулярной циклизацией образующегося карбокатиона с участием неподеленной электронной пары атома азота оксимной функции.

Реакция охватывает широкий спектр субстратов, обеспечивает высокие выходы целевых продуктов со 100%-й диастереоселективностью. Учитывая исключительно богатую, постоянно развивающуюся химию циклических нитронов [75] и большое разнообразие их применения (например, в качестве спиновых ловушек для свободных радикалов в ЭПР-исследованиях биологических систем [75–78]), предложенный подход представ-

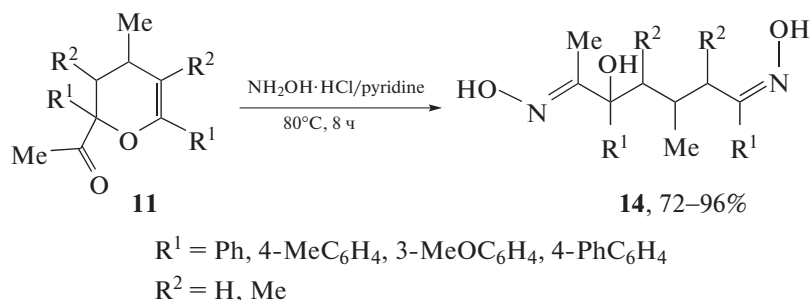


Схема 24. Синтез диосимов 5-гидрокси-1,6-гептандионов [73].

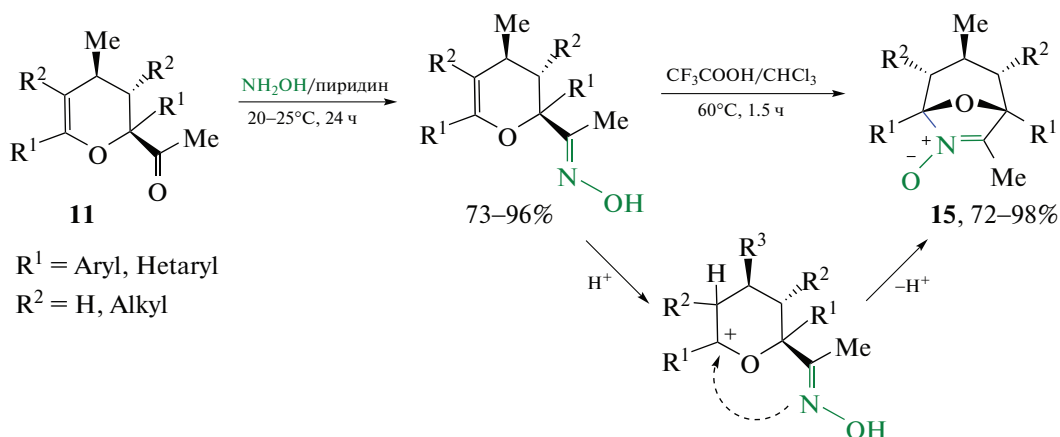


Схема 25. Синтез 8-окса-6-азабицикло[3.2.1]октеноксидов [74].

ляется перспективным для дизайна циклических нитронов.

Разработан простой способ получения диенильных производных 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов **16** на основе ацетилдигидропиранов **11**. Синтез включает стереоселективное винилирование 2-ацетил-3,4-дигидропиранов **11** арил(гетарил)ацетиленами в присутствии супероснования [39] и кислотно-каталитическую циклизацию енольной формы образующегося аддукта (схема 26) [79].

Однореакторный синтез 2-ацетил-3,4-дигидропиранов из кетонов и ацетилена и обнаруженные их новые превращения существенно расширяют возможные области синтетического применения этих продуктов.

IV.2. Синтез ацилциклопентадиенов

Как указывалось выше (раздел IV.1, схема 20), 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октаны **7** в присутствии следовых количеств кислоты (комнатная температура, 1–2 мин) перегруппировываются в дигидропираны **11**. Найдено, что при длительном выдерживании (5–144 ч) в избытке кислоты (HCl, CF₃COOH) при комнатной темпе-

ратуре бициклы **7** подвергаются более глубокой скелетной перегруппировке (схема 27) с образованием ацилциклопентадиенов **17** [80].

Селективность образования циклопентадиенов составляет ~90%: в основном образуются более стабильные изомеры **17** со сквозным сопряжением с участием арильного, 1,3-диенового и ароильного фрагментов, что подтверждается квантово-химическими расчетами [B3LYP/6-311G++(d,p)] [80].

Перегруппировка инициируется протонированием экзоциклической двойной связи с образованием катиона **L** (схема 28), превращающегося с разрывом связи C–O в катион **M**, в котором разрывается вторая связь C–O. Затем происходит миграция карбокатионного центра в положение, примыкающее к бензоильной группе. Карбокатион **N** высвобождает протон, образуя ненасыщенный 1,6-дикетон **O**. Далее следуют протонирование ацетильной группы и внутримолекулярная циклизация с участием двойной связи дикетона **O**.

Образование промежуточного циклического катиона **P** доказано его “перехватом” в виде стабильного производного **P'**, который образуется путем гашения катиона **P** противоионом хлора (схема 28). Структура **P'** была установлена с помо-

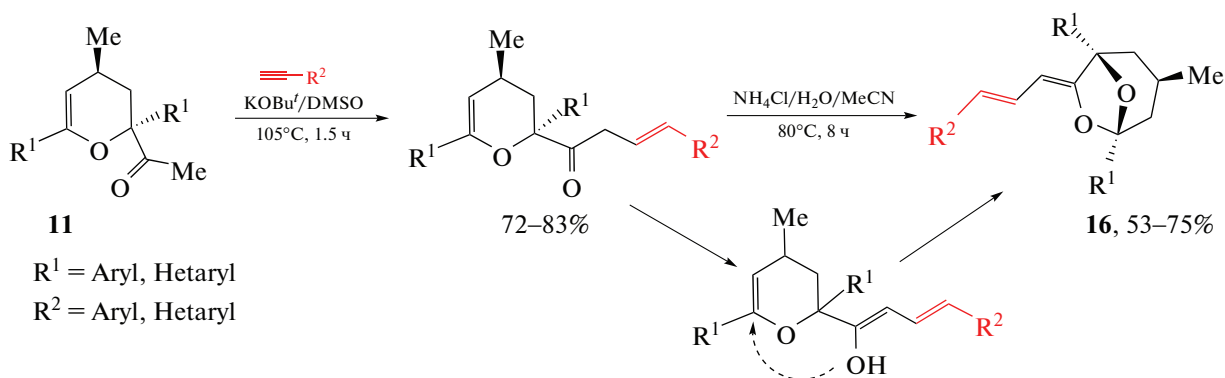
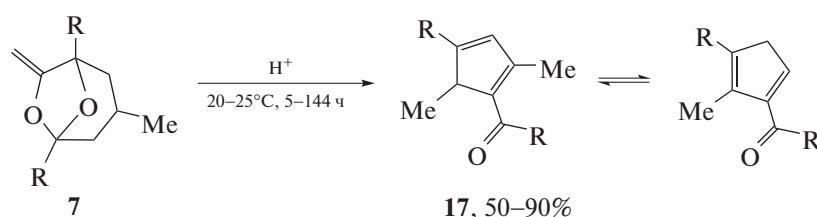


Схема 26. Синтез диенильных производных 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов [79].



R = Ph, 4-MeC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-PhC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl

Схема 27. Синтез ацилциклопентадиенов [80].

шью рентгеноструктурного анализа его монокристалла [80]. Дальнейшая обработка циклопентана **P'** кислотой приводила к ожидаемому циклопентадиену (схема 28).

Реакция толерантна к различным диоксабицикло[3.2.1]октанам **7** с ароматическими, конденсированными ароматическими заместителями в бициклическом ядре, а также к субстратам с разнообразными заместителями в арильном кольце, что свидетельствует о ее общности. Методология обеспечивает беспрецедентный двухступенчатый переход от двух простых молекул (ацетилена и кетонов) к уникально замещенным циклопентадиенам — реакционноспособным диеновым компонентам в реакции Дильса–Альдера [81], перспективным лигандам для комплексов переходных металлов, широко используемых в катализе [82–85].

IV.3. Гидрирование

7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов

Реализовано селективное гидрирование экзоциклической двойной связи 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов (схема 29) [86] с полным предотвращением ожидаемого гидронолиза ацетального фрагмента (распространенного для ацетальной системы [87, 88]). Синтезирован новый класс 7-алкилзамещенных 6,8-диоксабицик-

ло[3.2.1]октанов — ближайших производных феромонов насекомых семейства фронталина [34].

Селективное (без расщепления ацетальной связи C–O) гидрирование двойной связи бициклооктанов **7** реализуется при атмосферном давлении водорода в присутствии никеля Ренея (5 мол. %) и обеспечивает высокие выходы продуктов гидрирования.

IV.4. Гидротиилирование

7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов

Реализовано радикальное [динитрил азобисизомасляной кислоты (ДАК) или УФ-облучение] регио- и стереоселективное гидротиилирование 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов **7** с образованием нового семейства функционализированных бициклических ацеталей **18** (схема 30) [89].

Необычной особенностью этой свободно-радикальной реакции является ее ускорение в присутствии оснований, что связано с конкуренцией между кислотно-каталитической (под действием тиолов как SH-кислот) перегруппировкой бициклооктанов **7** в дигидропираны **11** (схема 20) и присоединением тиильного радикала по экзоциклической двойной связи (схема 30). Действительно, изомеризация замедляется по мере добавления основания, при этом скорость конкурентного свободно-радикального процесса увеличивается,

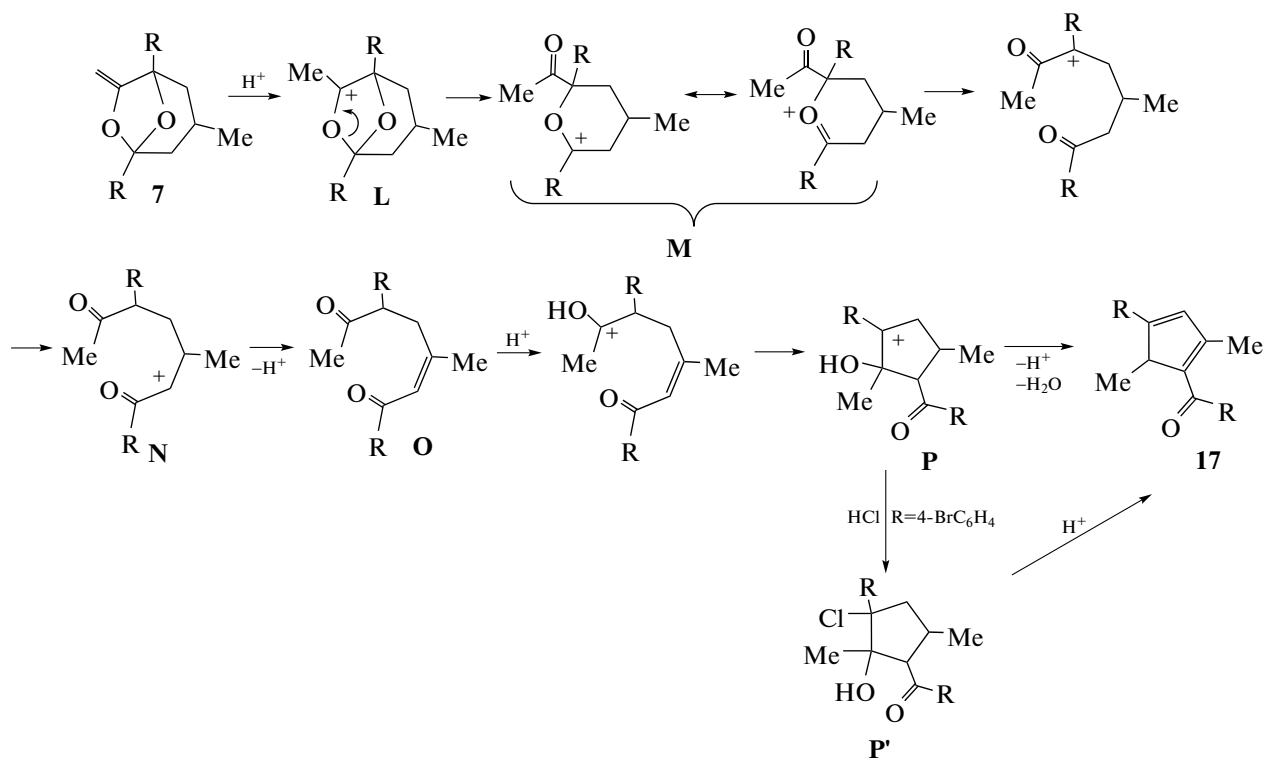


Схема 28. Схема образования ацилциклопентадиенов [80].

поскольку сохраняется высокая концентрация субстрата **7**.

IV.5. Синтез дигидро-1,3,4-оксадиазинов

Фармацевтически ценные дигидро-1,3,4-оксадиазины [90–92] уникальной мостиковой структуры **19** можно синтезировать на основе диастереоселективной реакции 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов **7** с гидразин гидратом (схема 31) [93].

Синтез охватывает широкий спектр бициклооктанов **7** с алифатическими, ароматическими и конденсированными ароматическими заместителями в бициклическом ядре, а также с разнообраз-

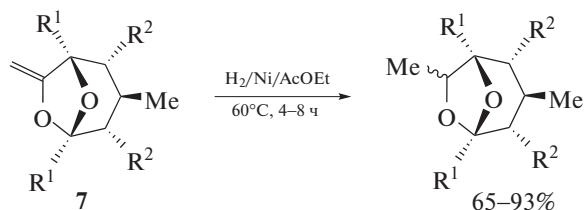
ными заместителями в арильных циклах, что подтверждает общность этой синтетической стратегии.

Последовательность сборки дигидро-1,3,4-оксадиазинов **19** инициируется протонированием экзоциклической двойной связи **7** (схема 32) и образованием дигидропирана **11** путем разрыва связи С–О и элиминирования протона [66]. Затем происходит образование гидразона **20**, протонирование эндоциклической двойной связи и внутримолекулярное присоединение второй NH₂-группы.

Диастереоселективность сборки (схема 32) предопределяется циклической структурой промежуточного гидразона **20**, в котором NH₂-группа может атаковать положение 6 только в аксиальном направлении, что приводит к единственной конфигурации этого атома углерода.

Предложенная схема образования (схема 32) подтверждается выделением и обработкой интермедиата **11a** гидразин гидратом, а также “перехватом” промежуточных гидразонов **20b** и их нагреванием в присутствии кислоты (схема 33).

Фактически разработанная стратегия включает двухстадийный переход от ацетилена, кетонов и гидразинов к диастереомерно чистым дигидро-1,3,4-оксадиазинам. По сравнению с до сих пор известными дигидро-1,3,4-оксадиазинами, синтезированные представители этой серии аннелированы с углеводородным фрагментом, что повы-



R¹ = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-PhC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 2-Naphthyl
R² = H, Me

Схема 29. Гидрирование 7-метилден-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов [86].

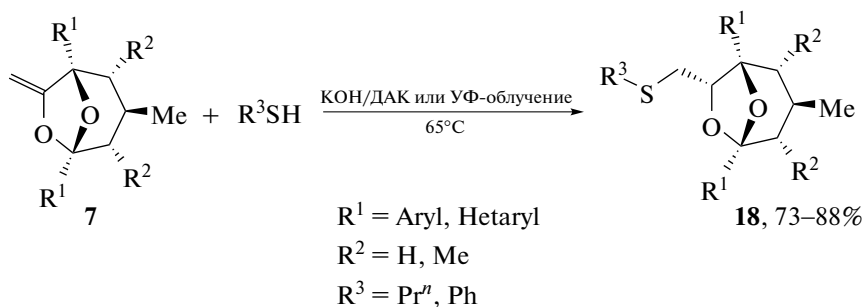
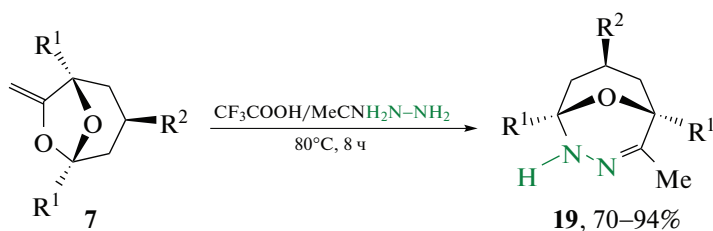


Схема 30. Гидроотилирование 7-метилена-6,8-диоксибицикло[3.2.1]октанов [89].



$\text{R}^1 = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4,$
 $4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 4\text{-PhC}_6\text{H}_4, 2\text{-Naphthyl}$
 $\text{R}^2 = \text{Me, Ph}$

Схема 31. Синтез дигидро-1,3,4-оксадиазинов [93].

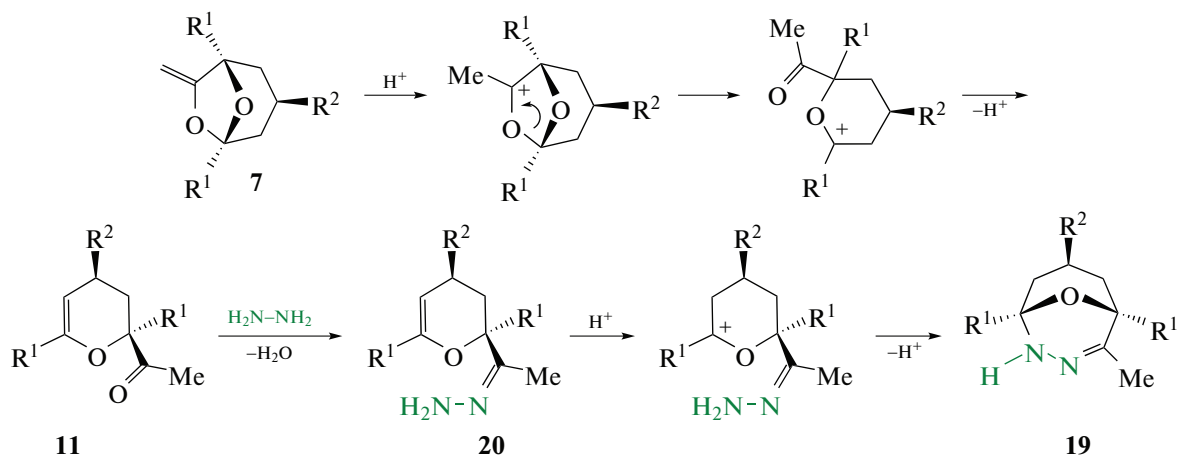


Схема 32. Схема образования дигидро-1,3,4-оксадиазинов.

шает их липофильность и, следовательно, биодоступность.

IV.6. Синтез *N*-ариламиноиндолов и *N*-ариламино-тиено[3,2-*b*]пирролов

Синтез и превращения индольных систем как широко распространенных структур живой материи (гормоны, передатчики нервных импульсов,

фундаментальные аминокислоты, регуляторы роста) продолжают представлять интерес и являются объектом многочисленных оригинальных исследований и обзоров, например, [94–96]. Одним из наиболее значимых подсемейств индолов являются *N*-аминоиндолы, производные которых проявляют перспективные биологические свойства, например, коммерческое ноотропное лекарство бесипирдин для лечения болезни

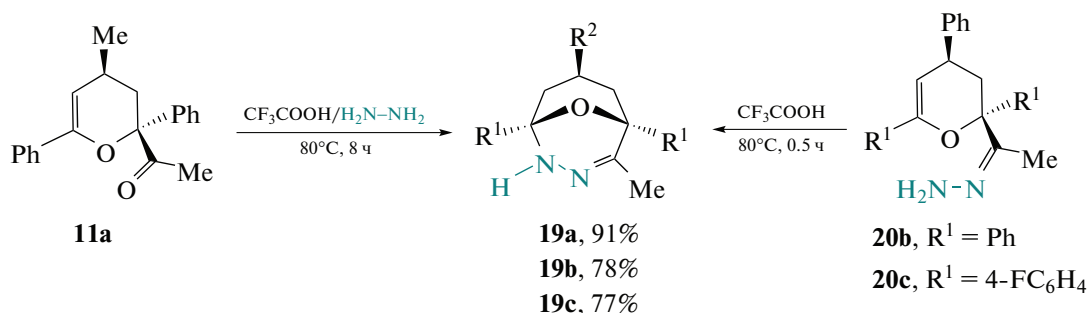


Схема 33. Циклизация интермедиатов в дигидро-1,3,4-оксадиазины.

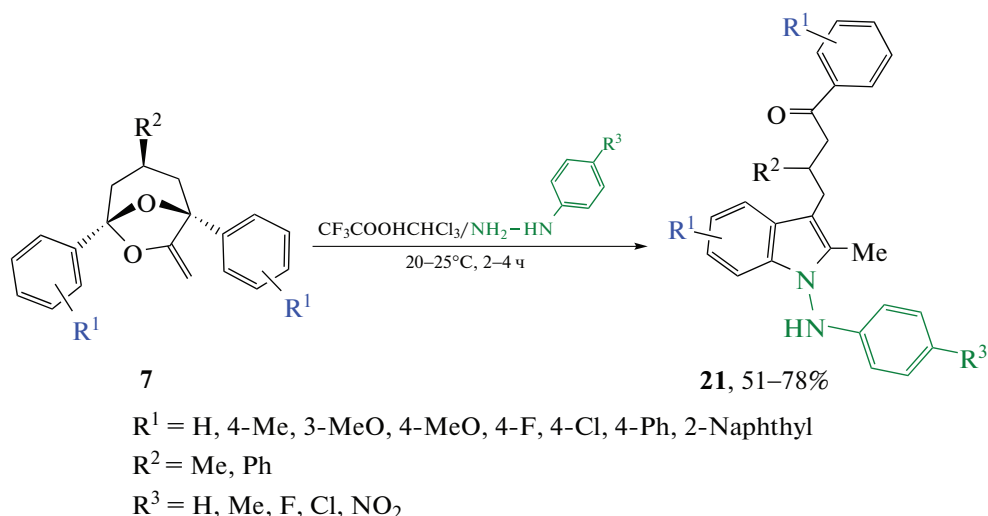


Схема 34. Синтез индолов [105].

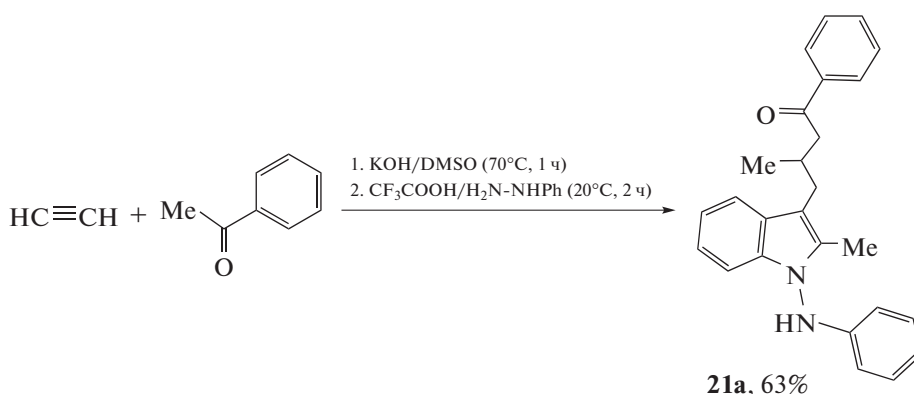
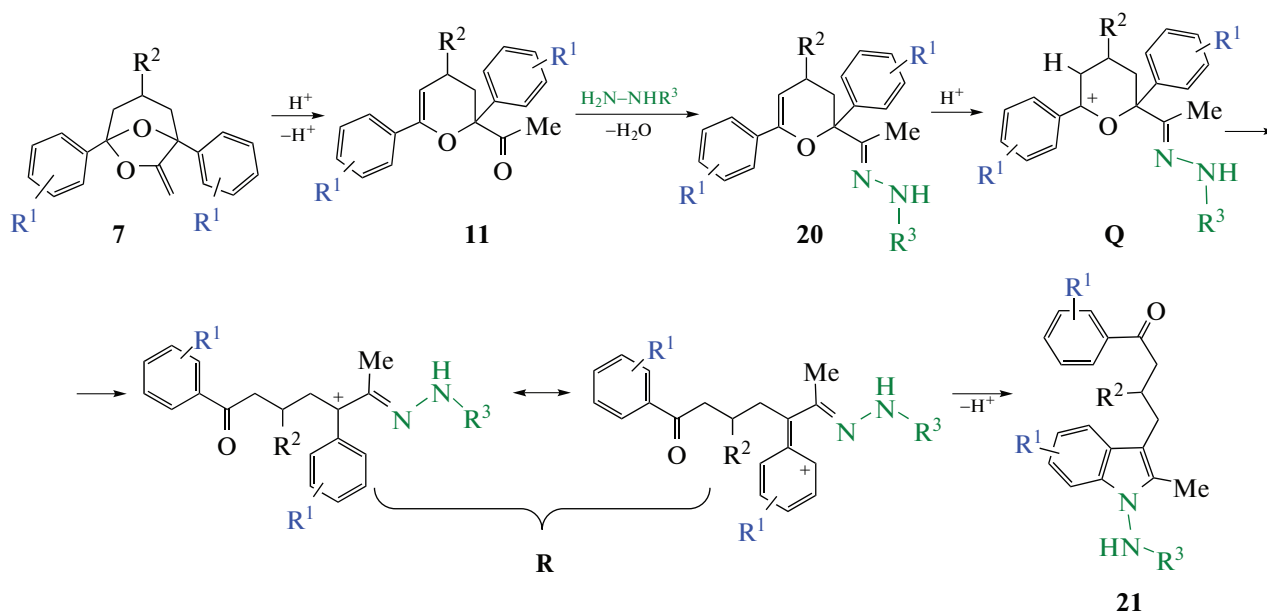
Альцгеймера [97, 98]. Кроме того, *N*-аминоиндолные производные часто используются как исходные соединения для построения более сложных азотсодержащих гетероциклов [99, 100]. Тщательное изучение литературы выявило лишь ограниченное число способов получения *N*-аминоиндолов, которые базируются, в основном, на прямом аминировании индолов [101]. Недавно появились публикации по Rh-катализируемым синтезам *N*-аминоиндолов с использованием циклизации ацилгидразинов с диазосоединениями [102] или алкинами [103], а также трехкомпонентное аннелирование арилгидразинов, диазосоединений и кетонов [104].

Разработана уникальная стратегия построения функционализированных *N*-аминоиндолов **21** с использованием кислотно-каталитической каскадной рециклизации 7-метил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов **7** под действием арилгидразинов (схема 34) [105]. Субстраты **7**, легко синтезируемые из ацетилена и кетонов/1,5-дикетонов [31, 42] в одну препаративную стадию, реагируют с арилгидразидами в исключительно мягких

условиях (комнатная температура, 2–4 ч), образуя широкий ряд функционализированных *N*-аминоиндолов.

Последовательность формирования индолов **21** включает перегруппировку соединения **7** в ацетилдигидропиран **11** [66], образование гидразона с последующим протонированием эндоциклической двойной связи (схема 35). Интермедиат **Q** трансформируется с раскрытием цикла в карбокатион **R**. Образование карбокатиона **R** должно быть термодинамически выгодно, благодаря распределению его положительного заряда на бензольное кольцо (катион бензильного типа) и гидразоновый фрагмент (катион аллильного типа). Замыкание индольного кольца происходит путем атаки карбокатионоподобного *o*-положения бензольного кольца на иминный атом азота.

На примере индола **21a** показано, что синтез может быть реализован как одnoreакторный непосредственно из ацетилена и кетонов путем последовательной реакции кетонов с ацетиленом в присутствии системы KOH/DMSO с последующей обработкой реакционной смеси (гексаново-



го экстракта) трифторуксусной кислотой и фенилгидразином (схема 36) [105].

Насколько нам известно, не существует примеров подобного построения индолов из простых и легко доступных исходных соединений (фактически из ацетилена и кетонов), что представляет собой альтернативный способ их получения. Кроме того, синтез не требует присутствия переходных металлов. Это позволяет избежать проблем, связанных с отделением примесей, содержащих следы переходных металлов, что является важным для фармацевтической промышленности [106].

Предложенная методология построения N-аминоиндольного цикла [105] легко распространяется на 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октаны, синтезированные из ацилтиофенов и ацетилена, что

обеспечивает простой путь к построению N-арил-амино-тиено[3,2-b]пирролов **22** (схема 37) [107].

Показано [107], что синтез N-ариламино-тиено[3,2-b]пирролов может быть реализован в одну препаративную стадию из ацетилена и ацилтиофенов путем обработки реагентов сначала супероснованием KOH/DMSO (70°C, 1 ч), а затем арилгидразином в присутствии кислоты (50°C, 4 ч).

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре кратко проанализированы недавно открытые и уже получившие дальнейшее развитие реакции самоорганизации ацетилена с аминами и кетонами, катализируемые супероснованиями и завершающиеся селективным образованием сложных молекулярных структур, состоящих из не-

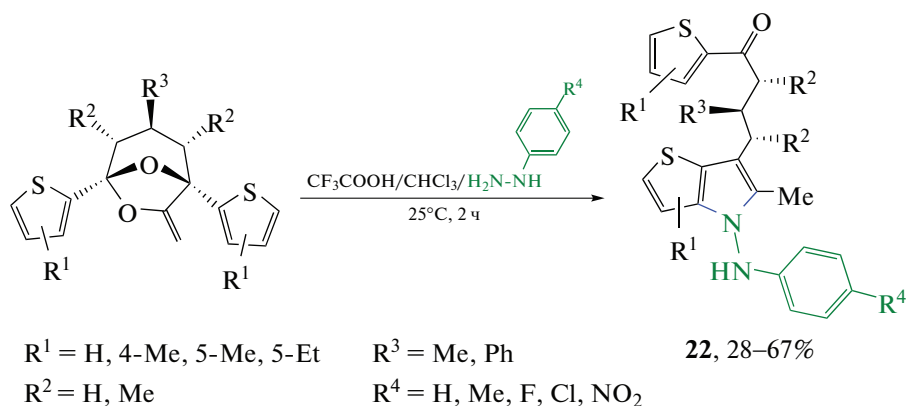


Схема 37. Синтез *N*-ариламино-тиено[3,2-*b*]пирролов [107].

скольких молекул стартовых реагентов. Организуемая и ведущая роль в этих процессах принадлежит ацетилену благодаря его двойственной реакционной способности, что особенно выражено в присутствии супероснований типа гидроксид (алкоксид) щелочного металла/DMSO. Эти реакции, согласно квантовохимическим расчетам [108–110], характеризуются повышенной свободной энергией анионов за счет их десольватации и активацией тройной связи вследствие комплексообразования с катионами щелочных металлов. В переходных состояниях таких процессов участвуют комплексы гидроксидов (алкоксидов) щелочных металлов с несколькими молекулами DMSO и реагентами, что снижает активационные барьеры реакций [111–117].

Важно, что обнаруженные уникальные химические превращения основаны на использовании простейших реагентов, протекают в мягких условиях в присутствии доступных и удобных в обращении (не требуют абсолютных условий) сверхосновных систем. Большинство элементарных актов этих синтезов являются реакциями присоединения (идут без образования побочных продуктов) и, следовательно, представляют собой процессы, отвечающие требованиям “зеленой химии” как атом-экономные, одnoreакторные и реализующиеся в одну препаративную стадию.

Явление самоорганизации сложных молекул с участием ацетилена становится сейчас основой стереоселективного синтеза самых разнообразных потенциально полезных соединений, зачастую близких к природным структурам. Благодаря наличию в синтезированных продуктах кратных связей и функциональных групп, они далее легко вовлекаются в каскадные процессы в присутствии других простейших реагентов (кислот, ацетиленов, гидроксилamina, гидразинов и др.) с образованием еще более сложных молекул. Фактически обеспечивается двухстадийный переход от ацетилена и других малых молекул к высокоор-

ганизованным структурам большой практической значимости.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-13-00052).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Doerksen R.S., Meyer C.C., Krische M.J. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019. V. 58. P. 14055–14064. <https://doi.org/10.1002/anie.201905532>
2. Trotsuş I.-T., Zimmermann T., Schüth F. // *Chem. Rev.* 2014. V. 114. P. 1761–1782. <https://doi.org/10.1021/cr400357r>
3. Li G., Liu Q., Liu Z., Zhang Z.C., Li C., Wu W. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010. V. 49. P. 8480–8483. <https://doi.org/10.1002/anie.201004169>
4. Qing L., Qingya L., Renxing W., Tao X., Zhenyu L. // *CIESC Journal.* 2013. V. 64. P. 2573–2579. <https://doi.org/10.3969/j.issn.0438-1157.2013.07.036>
5. Trofimov B.A., Schmidt E.Yu. // *Acc. Chem. Res.* 2018. V. 51. P. 1117–1130. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00618>
6. Olmstead W.N., Margolin Z., Bordwell F.G. // *J. Org. Chem.* 1980. V. 45. P. 3295–3299. <https://doi.org/10.1021/jo01304a032>
7. Yuan Y., Thomé I., Kim S.H., Chen D., Beyer A., Bonnamour J., Zuidema E., Chang S., Bolm C. // *Adv. Synth. Catal.* 2010. V. 352. P. 2892–2898. <https://doi.org/10.1002/adsc.201000575>
8. Trofimov B.A. // *Curr. Org. Chem.* 2002. V. 6. P. 1121–1162. <https://doi.org/10.2174/1385272023373581>
9. Trofimov B.A., Mikhaleva A.I., Schmidt E.Yu., Sobenina L.N. *Chemistry of Pyrroles.* CRC Press, 2014. 381 p.
10. Schmidt E.Yu., Semenova N.V., Ivanova E.V., Bidusenko I.A., Trofimov B.A. // *Mendeleev Commun.* 2020. V. 30. P. 109–111. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2020.01.036>

11. *Bidusenko I.A., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Trofimov B.A.* // Eur. J. Org. Chem. 2018. P. 4845–4849. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800850>
12. *Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Protsuk N.I., Demyanov Y.V., Ushakov I.A., Trofimov B.A.* // Eur. J. Org. Chem. 2019. P. 5875–5881. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900932>
13. *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. V. 85. P. 3417–3425. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b03192>
14. *Gokel G.W.* Crown Ethers. Encyclopedia of Supramolecular Chemistry. Marcel: Dekker, 2004. P. 326–333.
15. *Reppe W., Schweckendiek W.* // Liebigs Ann. Chem. 1948. V. 560. P. 104–116. <https://doi.org/10.1002/jlsc.19485600104>
16. *Reppe W., Schlichting O., Klager K., Toepel T.* // Liebigs Ann. Chem. 1948. V. 560. P. 1–92. <https://doi.org/10.1002/jlsc.19485600102>
17. *Schmidt E.Yu., Semenova N.V., Ivanova E.V., Ushakov I.A., Trofimov B.A.* // Mendeleev Commun. 2020. V. 30. P. 315–317. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2020.05.018>
18. *Battersby A.R., Fookes C.J.R., Matcham G.W.J., McDonald E.* // Nature. 1980. 285. P. 17–21. <https://doi.org/10.1038/285017a0>
19. *Robben U., Lindner I., Gärtner W.* // J. Am. Chem. Soc. 2008. V. 130. P. 11303–11311. <https://doi.org/10.1021/ja076728y>
20. *Sorek H., Rudi A., Akinin M., Gaydou E.M., Kashman Y.* // J. Nat. Prod. 2010. V. 73. P. 456–458. <https://doi.org/10.1021/np900500c>
21. *Martín-Santos C., Jarava-Barrera C., Parra A., Esteban F., Navarro-Ranninger C., Alemán J.* // ChemCatChem. 2012. V. 4. P. 976–979. <https://doi.org/10.1002/cctc.201200104>
22. *Ragaini F., Cenini S., Borsani E., Dompé M., Gallo E.* // Organometallics. 2001. V. 20. P. 3390–3398. <https://doi.org/10.1021/om010076j>
23. *Roskamp E.J., Dragovich P.S., Hartung Jr. J.B., Pedersen S.F.* // J. Org. Chem. 1989. V. 54. P. 4736–4737. <https://doi.org/10.1021/jo00281a006>
24. *Hashimoto T., Maruoka K.* // Org. Biomol. Chem. 2008. V. 6. P. 829–835. <https://doi.org/10.1039/B716062C>
25. *Ohfuné Y., Oe K., Namba K., Shinada T.* // Heterocycles. 2012. V. 85. P. 2617–2649. <https://doi.org/10.3987/REV-12-746>
26. *Abdel-Meguid S.S., Zhao B., Murthy K.H.M., Winborne E., Choi J.K., DesJarlais R.L., Minnich M.D., Culp J.S., Debouck C., Tomaszek Jr. T.A., Meek T.D., Dreyer G.B.* // Biochemistry. 1993. V. 32. P. 7972–7980. <https://doi.org/10.1021/bi00082a019>
27. *Enders D., Jegelka U., Dücker B.* // Angew. Chem. 1993. V. 32. P. 423–425. <https://doi.org/10.1002/anie.199304231>
28. *Schmidt E.Yu., Semenova N.V., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A.* // Org. Lett. 2021. V. 23. P. 4743–4748. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01460>
29. *Sridharan V., Ribelles P., Estévez V., Villacampa M., Ramos M.T., Perumal P.T., Menéndez J.C.* // Chem. Eur. J. 2012. V. 18. P. 5056–5063. <https://doi.org/10.1002/chem.201103562>
30. *Jin C.-Y., Wang Y., Liu Y.-Z., Shen C., Xu P.-F.* // J. Org. Chem. 2012. V. 77. P. 11307–11312. <https://doi.org/10.1021/jo301886j>
31. *Trofimov B.A., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Mikhaleva A.I., Zorina N.V., Protsuk N.I., Senotrusova E.Yu., Skital'tseva E.V., Kazheva O.N., Alexandrov G.G., Dyachenko O.A.* // Eur. J. Org. Chem. 2009. P. 5142–5145. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200900853>
32. *Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Cherimichkina N.A., Ushakov I.A., Trofimov B.A.* Polycyclic Bridgehead Acetals with Enol Functionality: One-Pot Assembly from Aliphatic Ketones and Acetylene in KOH/DMSO Suspension // Tetrahedron. 2016. V. 72. P. 4510–4517. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.06.010>
33. *Zhang W., Tong R.* Synthetic Approaches To Construct the 6,8-DOBCO Framework in Natural Products // J. Org. Chem. 2016. V. 81. P. 2203–2212. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00246>
34. *Schulz S.* (ed.) Pheromone and Other Semiochemicals I. Heidelberg: Springer, 2004. 241 p. <https://doi.org/10.1007/b96138>
35. *Greenwood D.R., Comeskey D., Hunt M.B., Rasmussen L.E.L.* // Nature. 2005. V. 438. P. 1097–1098. <https://doi.org/10.1038/4381097a>
36. *Ding Y., Su Y., Guo H., Yang F., Mao H., Gao X., Zhu Z., Tu G.* // J. Nat. Prod. 2010. V. 73. P. 270–274. <https://doi.org/10.1021/np900670b>
37. *Liu J.-H., Jin Y., Long Y.-Q.* // Tetrahedron. 2010. V. 66. P. 1267–1273. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.12.024>
38. *Trofimov B.A., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Zorina N.V., Skital'tseva E.V., Protsuk N.I., Mikhaleva A.I.* // Chem. Eur. J. 2010. V. 16. P. 8516–8521. <https://doi.org/10.1002/chem.201000227>
39. *Trofimov B.A., Schmidt E.Yu., Zorina N.V., Ivanova E.V., Ushakov I.A.* // J. Org. Chem. 2012. V. 77. P. 6880–6886. <https://doi.org/10.1021/jo301005p>
40. *Trofimov B.A., Schmidt E.Yu., Zorina N.V., Ivanova E.V., Ushakov I.A., Mikhaleva A.I.* // Adv. Synth. Catal. 2012. V. 354. P. 1813–1818. <https://doi.org/10.1002/adsc.201200210>
41. *Shabalin D.A., Dvorko M.Yu., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A.* // Org. Biomol. Chem. 2021. V. 19. P. 2703–2715. <https://doi.org/10.1039/D1OB00193K>
42. *Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Protsuk N.I., Ushakov I.A., Trofimov B.A.* // Eur. J. Org. Chem. 2013. P. 2453–2460. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201201700>
43. *Schmidt E.Yu., Trofimov B.A., Bidusenko I.A., Cherimichkina N.A., Ushakov I.A., Protsuk N.I., Gatilov Y.V.* // Org. Lett. 2014. V. 16. P. 4040–4043. <https://doi.org/10.1021/ol501881e>
44. *Li Z., Nakashige M., Chain W.J.* // J. Am. Chem. Soc. 2011. V. 133. P. 6553–6556. <https://doi.org/10.1021/ja201921j>

45. Wood J.L., Pujanauski B.G., Sarpong R. // *Org. Lett.* 2009. V. 11. P. 3128–3131.
<https://doi.org/10.1021/ol9010008>
46. Vince R., Hua M., Brownell J., Lavelle G.C., Qualls J., Shannon W.M. // *Nucleosides and Nucleotides*. 1989. V. 8. P. 1127–1128.
<https://doi.org/10.1080/07328318908054307>
47. Yuen G.J., Weller S., Pakes G.E. // *Clinical Pharmacokinetics*. 2008. V. 47. P. 351–371.
<https://doi.org/10.2165/00003088-200847060-00001>
48. Arita M., Adachi K., Ito Y., Sawai H., Ohno M. // *J. Am. Chem. Soc.* 1983. V. 105. P. 4049–4055.
<https://doi.org/10.1021/ja00350a050>
49. Luparia M., Vadalà A., Zaroni G., Vidari G. // *Org. Lett.* 2006. V. 8. P. 2147–2150.
<https://doi.org/10.1021/ol060654y>
50. Yang Y.-X., Li Z., Feng H.-J., Chen G.-R., Li Y.-C. // *Tetrahedron Lett.* 2010. V. 51. P. 3848–3851.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.05.069>
51. Jenkins A.D., Herath A., Song M., Montgomery J. // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. V. 133. P. 14460–14466.
<https://doi.org/10.1021/ja206722t>
52. Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Cherimichkina N.A., Ushakov I.A., Borodina T.N., Smirnov V.I., Trofimov B.A. // *Chem. Eur. J.* 2015. V. 21. P. 15944–15946.
<https://doi.org/10.1002/chem.201503256>
53. Trofimov B.A., Bidusenko I.A., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Vashchenko A.V. // *Asian J. Org. Chem.* 2017. V. 6. P. 707–711.
<https://doi.org/10.1002/ajoc.201700085>
54. Keay B.A., Hokins J.M., Dibble P.W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. Amsterdam: Elsevier, 2008. p. 571.
55. Huang X., Peng B., Luparia M., Gomes L.F.R., Veiros L.F., Maulide N. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012. V. 51. P. 8886–8890.
<https://doi.org/10.1002/anie.201203637>
56. Lee K., Lee J.-H., Boovanahalli S.K., Choi Y., Choo S.-J., Yoo I., Kim D.H., Yun M.Y., Lee G.W., Song G.Y. // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. V. 45. P. 5576–5584.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.09.006>
57. Prasanna R., Purushothaman S., Raghunathan R. // *Tetrahedron Lett.* 2014. V. 55. P. 6631–6634.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.10.075>
58. Huang Q., Rawal V.H. // *Org. Lett.* 2006. V. 8. P. 543–545.
<https://doi.org/10.1021/ol053054s>
59. Gribble G., Joule J. (eds.) *Progress in Heterocyclic Chemistry*. Vol. 17. Elsevier, 2005.
60. Meyers A.I. *Heterocycles in Organic Synthesis*. New York: Wiley-Interscience, 1974. 352 p.
61. Kumar S., Malachowski W.P., DuHadaway J.B., LaLonde J.M., Carroll P.J., Jaller D., Metz R., Prendergast G.C., Muller A.J. // *J. Med. Chem.* 2008. V. 51. P. 1706–1718.
<https://doi.org/10.1021/jm7014155>
62. Xu Z., Li Y., Xiang Q., Pei Z., Liu X., Lu B., Chen L., Wang G., Pang J., Lin Y. // *J. Med. Chem.* 2010. V. 53. P. 4642–4653.
<https://doi.org/10.1021/jm1001502>
63. Inoue M. // *Chem. Rev.* 2005. V. 105. P. 4379–4405.
<https://doi.org/10.1021/cr0406108>
64. Smith A.B., Fox R.J., Razler T.M. // *Acc. Chem. Res.* 2008. V. 41. P. 675–687.
<https://doi.org/10.1021/ar700234r>
65. Desimoni G., Faita G., Quadrelli P. // *Chem. Rev.* 2018. V. 118. P. 2080–2248.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00322>
66. Schmidt E.Yu., Trofimov B.A., Zorina N.V., Mikhaleva A.I., Ushakov I.A., Skital'tseva E.V., Kazheva O.N., Alexandrov G.G., Dyachenko O.A. // *Eur. J. Org. Chem.* 2010. P. 6727–6730.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201001229>
67. Schmidt E.Yu., Tatarinova I.V., Ushakov I.A., Trofimov B.A. // *Mendeleev Commun.* 2018. V. 28. P. 145–146.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.03.011>
68. Schmidt E.Yu., Semenova N.V., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. // *Mendeleev Commun.* 2019. V. 29. P. 17–18.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2019.01.004>
69. Ong C.W., Chen C.M., Wang L.H., Jan J.J. // *J. Org. Chem.* 1998. V. 63. P. 9131–9134.
<https://doi.org/10.1021/jo981566x>
70. Tormo J., Hays D.S., Fu G.C. // *J. Org. Chem.* 1998. V. 63. P. 201–202.
<https://doi.org/10.1021/jo971574y>
71. Bouillon J.-P., Portella C., Bouquant J., Humbel S. // *J. Org. Chem.* 2000. V. 65. P. 5823–5830.
<https://doi.org/10.1021/jo005544y>
72. Miyahara Y., Ito Y.N. // *J. Org. Chem.* 2014. V. 79. P. 6801–6807.
<https://doi.org/10.1021/jo5006137>
73. Schmidt E.Yu., Tatarinova I.V., Protsuk N.I., Ushakov I.A., Trofimov B.A. // *Mendeleev Commun.* 2018. V. 28. P. 143–144.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.03.010>
74. Schmidt E.Yu., Tatarinova I.V., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. // *J. Org. Chem.* 2020. V. 85. P. 6732–6740.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00742>
75. Feuer H. (ed.) *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*. NJ: Wiley, 2008. 753 p.
76. Fevig T.L., Bowen S.M., Janowick D.A., Jones B.K., Munson H.R., Ohlweile D.F., Thomas C.E. // *J. Med. Chem.* 1996. V. 39. P. 4988–4996.
<https://doi.org/10.1021/jm960243v>
77. Thomas C.E., Bernardelli P., Bowen S.M., Chaney S.F., Friedrich D., Janowick D.A., Jones B.K., Keeley F.J., Kehne J.H., Ketteler B., Ohlweiler D.F., Paquette L.A., Robke D.J., Fevig T.L. // *J. Med. Chem.* 1996. № 39. P. 4997–5004.
<https://doi.org/10.1021/jm960244n>
78. Bottle S.E., Hanson G.R., Micallef A.S. // *Org. Biomol. Chem.* 2003. V. 1. P. 2585–2589.
<https://doi.org/10.1039/B300644A>
79. Schmidt E.Yu., Tatarinova I.V., Semenova N.V., Protsuk N.I., Ushakov I.A., Trofimov B.A. // *J. Org. Chem.* 2018. V. 83. P. 10272–10280.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01449>

80. Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. // *Org. Lett.* 2017. V. 19. P. 3127–3130.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01254>
81. Mark H.F. (ed.) *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*. Wiley & Sons, 2007. P. 313–314.
82. Resconi L., Cavallo L., Fait A., Piemontesi F. // *Chem. Rev.* 2000. V. 100. P. 1253–1346.
<https://doi.org/10.1021/cr9804691>
83. Hlatky G.G. // *Chem. Rev.* 2000. V. 100. P. 1347–1376.
<https://doi.org/10.1021/cr9902401>
84. Fink G., Steinmetz B., Zechlin J., Przybyla C., Tesche B. // *Chem. Rev.* 2000. V. 100. P. 1377–1390.
<https://doi.org/10.1021/cr9804689>
85. Alt H.G., Koeppl A. // *Chem. Rev.* 2000. V. 100. P. 1205–1222.
<https://doi.org/10.1021/cr9804700>
86. Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Ushakov I.A., Trofimov B.A. // *Mendeleev Commun.* 2018. V. 28. P. 513–514.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.09.021>
87. Gozlan C., Lafon R., Duguet N., Redl A., Lemaire M. // *RSC Adv.* 2014. V. 4. P. 50653–50661.
<https://doi.org/10.1039/C4RA09350J>
88. Gozlan C., Deruer E., Duclos M.-C., Molinier V., Aubry J.-M., Redl A., Duguet N., Lemaire M. // *Green Chem.* 2016. V. 18. P. 1994–2004.
<https://doi.org/10.1039/C5GC02131F>
89. Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Ushakov I.A., Protsuk N.I., Trofimov B.A. // *Synthesis.* 2018. V. 50. P. 2624–2630.
<https://doi.org/10.1055/s-0036-1591990>
90. Ke S., Qian X., Liu F., Wang N., Yang Q., Li Z. // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. V. 44. P. 2113–2121.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.10.015>
91. Mohareb R.M., Mohamed A.A. // *Molecules.* 2010. V. 15. P. 3602–3617.
<https://doi.org/10.3390/molecules15053602>
92. Ke S., Cao X., Liang Y., Wang K., Yang Z. // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2011. V. 11. P. 642–657.
<https://doi.org/10.2174/138955711796268769>
93. Schmidt E.Yu., Semenova N.V., Ivanova E.V., Tatarinova I.V., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *Acetylene-based* // *Chem. Commun.* 2019. V. 55. P. 2632–2635.
<https://doi.org/10.1039/C9CC00315K>
94. Bartoli G., Bencivenni G., Dalpozzo R. // *Chem. Soc. Rev.* 2010. V. 39. P. 4449–4465.
<https://doi.org/10.1039/B923063G>
95. de Sá Alves F.R., Barreiro E.J., Fraga C.A. // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2009. V. 9. P. 782–793.
<https://doi.org/10.2174/138955709788452649>
96. Zhang M.-Z., Chen Q., Yang G.-F. // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. V. 89. P. 421–441.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.065>
97. Klein J.T., Davis L., Olsen G.E., Wong G.S., Huger F.P., Smith C.P., Petko W.W., Cornfeldt M., Wilker J.C., Blitzer R.D., Landau E., Haroutunian V., Martin L.L., Effland R.C. // *J. Med. Chem.* 1996. V. 39. P. 570–581.
<https://doi.org/10.1021/jm9506433>
98. Smith C.P., Bores G.M., Petko W., Li M., Selk D.E., Rush D.K., Camacho F.J., Winslow T., Fishkin R., Cunningham D.M., Brooks K.M., Roehr J., Hartman H.B., Davis L., Vargas H.M. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997. V. 280. P. 710–720. <https://jpet.aspetjournals.org/content/280/2/710>
99. Smith III A.B., Davulcu A.H., Kürti L. // *Org. Lett.* 2006. V. 8. P. 1669–1672.
<https://doi.org/10.1021/ol0602912>
100. Smith III A.B., Kürti L., Davulcu A.H. // *Org. Lett.* 2006. V. 8. P. 2167–2170.
<https://doi.org/10.1021/ol0606536>
101. Hynes J., Doubleday W.W., Dyckman A.J., Godfrey Jr. J.D., Grosso J.A., Kiau S., Leftheris K. // *J. Org. Chem.* 2004. V. 69. P. 1368–1371.
<https://doi.org/10.1021/jo035587p>
102. Liang Y., Yu K., Li B., Xu S., Song H., Wang B. // *Chem. Commun.* 2014. V. 50. P. 6130–6133.
<https://doi.org/10.1039/C4CC01520G>
103. Li D.Y., Chen H.J., Liu P.N. // *Org. Lett.* 2014. V. 16. P. 6176–6179.
<https://doi.org/10.1021/ol5030794>
104. Yang Z., Lin X., Wang L., Cui X. // *Org. Chem. Front.* 2017. V. 4. P. 2179–2183.
<https://doi.org/10.1039/C7QO00541E>
105. Schmidt E.Yu., Semenova N.V., Tatarinova I.V., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. // *Org. Lett.* 2019. V. 21. P. 4275–4279.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01452>
106. Garrett C.E., Prasad K. // *Adv. Synth. Catal.* 2004. V. 346. P. 889–900.
<https://doi.org/10.1002/adsc.200404071>
107. Schmidt E.Yu., Semenova N.V., Tatarinova I.V., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. // *Eur. J. Org. Chem.* 2021. P. 2802–2806.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.202100377>
108. Московская Т.Э., Витковская Н.М., Трофимов Б.А. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1982. № 4. С. 891–895.
109. Московская Т.Э., Витковская Н.М., Бернштейн В.Г., Трофимов Б.А. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1982. № 7. С. 1474–1476.
110. Витковская Н.М., Московская Т.Э., Трофимов Б.А. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1982. № 7. С. 1477–1479.
111. Vitkovskaya N.M., Kobychiev V.B., Bobkov A.S., Orel V.B., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. // *J. Org. Chem.* 2017. V. 82. P. 12467–12476.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02263>
112. Vitkovskaya N.M., Orel V.B., Kobychiev V.B., Bobkov A.S., Larionova E.Yu., Trofimov B.A. // *J. Phys. Org. Chem.* 2017. V. 30. e3669.
<https://doi.org/10.1002/poc.3669>
113. Orel V.B., Vitkovskaya N.M., Kobychiev V.B., Trofimov B.A. // *J. Org. Chem.* 2018. V. 83. P. 3719–3726.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00071>
114. Orel V.B., Vitkovskaya N.M., Absalyamov D.Z., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. // *Mendeleev Commun.* 2019. V. 29. P. 622–624.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2019.11.005>
115. Vitkovskaya N.M., Orel V.B., Absalyamov D.Z., Trofimov B.A. // *J. Org. Chem.* 2020. V. 85. P. 10617–10627.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01185>

116. Vitkovskaya N.M., Orel V.B., Kobychov V.B., Bobkov A.S., Absalyamov D.Z., Trofimov B.A. // *Int. J. Quantum Chem.* 2020. e26158. <https://doi.org/10.1002/qua.26158>
117. Orel V.B., Vitkovskaya N.M., Bobkov A.S., Semenova N.V., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. // *J. Org. Chem.* 2021. V. 86. P. 11. 7439–7449. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00388>

ACETYLENE IN ORGANIC SYNTHESIS. FROM THE CHAOS OF SMALL MOLECULES TO HIGHLY ORGANIZED STRUCTURES. A REVIEW

E. Yu. Schmidt^a and Academician of the RAS B. A. Trofimov^{a,#}

^a*A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 664033 Irkutsk, Russian Federation*

[#]*E-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru*

The review highlights the recently discovered superbase-promoted self-organization of complex molecular structures of great synthetic significance with the participation of acetylene (a large-tonnage industrial feedstock) and simple available nucleophilic molecules. The self-organization comprises a concerted sequence of elementary chemical stages involving several molecules of acetylene, which ultimately leads to a one-pot synthesis of complex highly reactive molecular systems, which are structurally close to essential natural compounds. This new phenomenon in organic chemistry fundamentally expands the possibilities of acetylene-driven fine organic synthesis and meets the requirements of “green” chemistry (one pot, atom- and energy-saving, theoretical waste-free production, low carbon footprint).

Keywords: acetylene, superbases, organic synthesis, heterocyclic compounds