

Капто-дативные аминокленны

А.Ю.Рулёв

Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук
664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1, факс (395) 239–6046

Систематизированы методы синтеза капто-дативных аминокленов, разработанные в основном за последние полтора десятилетия. Рассмотрено влияние структурных и стереоэлектронных эффектов заместителей как у атома азота, так и при двойной связи на реакционную способность этих систем. Особое внимание уделено регио- и стереоселективности электрофильных, нуклеофильных и радикальных реакций капто-дативных аминокленов, а также процессам создания на их основе карбо- и гетероциклических соединений. Отдельная глава посвящена химии метилиден- и арилметилиденхиноклидин-3-онов.

Библиография — 327 ссылок.

Оглавление

I. Введение	225
II. Синтез капто-дативных аминокленов	226
III. Структура и спектральные характеристики капто-дативных аминокленов	233
IV. Реакции капто-дативных аминокленов	235
V. Метилиден- и арилметилиденхиноклидин-3-оны	247
VI. Заключение	249

I. Введение

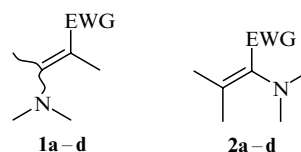
Два десятилетия назад Вихе^{1–4} предложил концепцию капто-дативного эффекта, а позже в химию было введено понятие капто-дативных аминокленов. Так стали называть соединения, характерной особенностью которых является одновременное присутствие электроноакцепторного (captive) и электронодонорного (dative) заместителей у одного и того же атома углерода двойной связи. За аминокленами, в которых донорный и акцепторный заместители находятся в вицинальном положении, закрепился термин пуш-пульные.

Среди капто-дативных аминокленов наибольшее внимание привлекают енамины, содержащие геминальную электроноакцепторную группу (EWG). Поскольку эти производные аминокленов обладают особыми химическими свойствами, их выделили в самостоятельную группу органических соединений. Работы последних лет показывают, что по сравнению с полностью сопряженными пуш-пульными аминокленами кросс-сопряженные изомеры проявляют специфическую и значительно более многогранную реакционную способность.

Многие капто-дативные аминоклены уже нашли широкое применение. Достаточно упомянуть, что они являются структурными фрагментами биоорганических молекул и служат строительными блоками в синтезе разнообразных

биологически активных гетероциклов и аналогов природных соединений. При решении ряда естественно-научных проблем пребиотической химии и философских вопросов происхождения жизни на Земле внимание фокусируют на простейших представителях капто-дативных аминокленов (см., например, работы^{5–9}, посвященные 2-аминоакрилонитрилу).

Однако, если химия пуш-пульных аминокленов **1** достаточно полно изучена, и различные ее аспекты стали предметом ряда фундаментальных обзоров,^{10–16} то капто-дативные аминоклены **2**, напротив, до недавнего времени были мало исследованы.



EWG = CN (a), CO₂R (b), C(O)R (c), CHO (d).

Первые попытки систематизации основных методов получения и наиболее общих характерных свойств 2-аминоциклоалк-2-енонов были предприняты в обзоре¹⁷, охватывающем литературу до 1983 года. В обзоре¹¹, посвященном химии β-аминоенонов, в отдельной главе проанализированы данные о химическом поведении капто-дативных аминокленов (в основном циклических), почерпнутые лишь из 30 источников. В последние полтора десятилетия некоторые важные аспекты химии капто-дативных аминокленов получили существенное развитие, главным образом благодаря разработке простых и эффективных способов синтеза подобных систем. Целью настоящего обзора является обобщение разрозненных сведений по химии капто-дативных аминокленов. Первая часть обзора посвящена способам получения капто-дативных аминокленов, содержащих у одного и того же

А.Ю.Рулёв. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии карбофункциональных соединений ИИХ СО РАН. Телефон: (395)246–2911, e-mail: rulev@irioch.irk.ru
Область научных интересов: олефины пуш-пульного и капто-дативного типов, реакции нуклеофильного винильного замещения.

Дата поступления 10 декабря 2001 г.

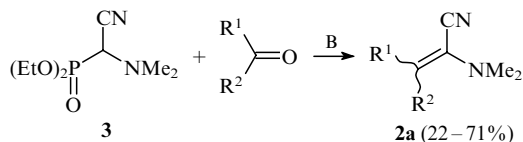
центра незамещенную, моно- или дизамещенную аминогруппу и одну из электроноакцепторных групп (карбонильную, алкоксикарбонильную или цианогруппу). Во второй части проанализированы спектральные особенности капто-дативных аминоалкенов, в том числе вопросы их строения. В третьей части проведена классификация основных типов превращений, характерных для этих соединений. Отдельная глава посвящена химии 2-метилен- и 2-арилметилен-хиноклидин-3-онов — своеобразных бициклических капто-дативных аминоалкенов, особенности строения которых не позволяют им проявлять свойства енаминов. В обзоре не рассматриваются хиноидные структуры, формально содержащие фрагмент $C=C(NR_2)CO$, а также активированные алкены с геминальной ациламиногруппой. Некоторые соединения этого типа (в частности, дегидроаминокислоты) были предметом ряда обобщающих публикаций (см., например, обзор¹⁸).

II. Синтез капто-дативных аминоалкенов

1. Введение двойной связи в системы с геминальными амино- и электроноакцепторной группами

а. Реакции олефинирования карбонильных соединений

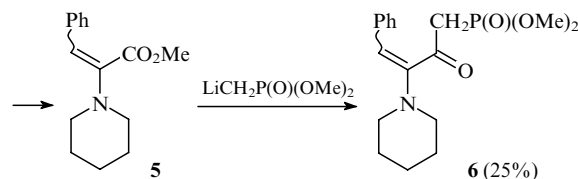
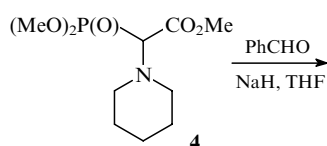
Одним из классических путей введения в молекулу двойной связи является олефинирование альдегидов и кетонов по реакции типа Виттига. Разнообразные капто-дативные аминоалкены были успешно получены этим методом. Костицелла и Гросс показали, что цианофосфонат **3** в присутствии сильного основания ($BuLi$, THF;¹⁹ NaH , диоксан или DMSO²⁰) реагирует с ароматическими или алифатическими альдегидами и кетонами, образуя 1-цианоенамины **2a** с умеренными выходами.



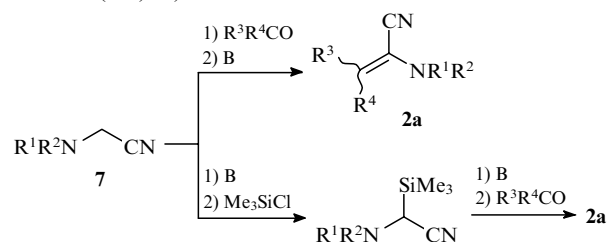
$R^1 = H, Me, Et, Pr^i, n-C_6H_{13}, Ph, 4-NO_2C_6H_4, (EtO)_2P(O)CH_2$; $R^2 = H, Ph$; B — основание.

Позже было установлено, что эту реакцию можно осуществлять при электролизе фосфонатов **3** на платиновом или стеклоуглеродном электродах.²¹ При этом на катоде образуется карбанион, который далее реагирует с карбонильным соединением, давая в итоге целевые олефины **2a** с удовлетворительными выходами.

Помимо аминонитрилов **3** в реакцию с успехом были вовлечены и сложные эфиры. Так, метил(диметоксифосфорил)пиперидиноацетат (**4**) взаимодействует с бензальдегидом, образуя неустойчивый метил-2-пиперидино-3-фенилакрилат (**5**), который без выделения был превращен в β-кетофосфонат **6**.²²



1-Цианоенамины **2a** получены также из аминаоацетонитрилов **7** и алифатических (в том числе α,β-ненасыщенных) или ароматических альдегидов по реакции Петерсона^{23–27} или конденсацией в присутствии сильного основания (KH , $KOH-K_2CO_3$).^{24, 28} Оказалось, что оба способа чрезвычайно чувствительны к природе аминогруппы в исходном субстрате **7**. В случае диметиламино-, диэтиламино- или пирролидиноацетонитрилов реакция либо не идет совсем, либо идет с очень низким выходом.²⁴ Единственным субстратом, почти количественно превращающимся в соответствующий 1-цианоенамин, оказался (*N*-метиланилино)ацетонитрил (**7**, $NR^1R^2 = N(Me)Ph$).



$R^1 = Me, CH_2=CHCH_2, MeCH=CHCH_2$; $R^2 = Ph, Bn$;

$R^3 = H, Me, Pr^n, Pr^i, n-C_5H_{11}, Ph, 4-MeOC_6H_4, MeCH=CH$,

$EtCH=CH, PhCH=CH, 2$ -тиенил, 1-нафтил;

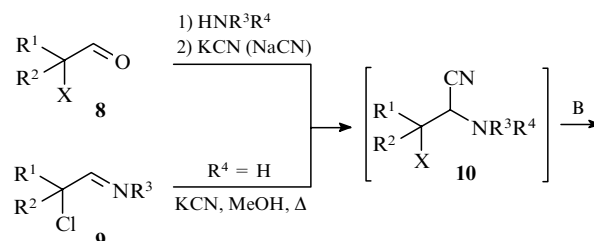
$R^4 = H, Me, Et, Ph$; B = KH , или LDA , или $KOH-K_2CO_3-Bu_4NBr$.

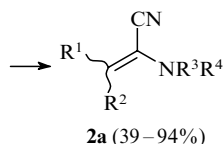
Альдольно-кетоновая конденсация α-аминокетонов, имеющих активную метиленовую группу, с ароматическими альдегидами протекает с образованием соответствующих капто-дативных аминоалкенов **2c**.^{29, 30}

б. Элиминирование

Большое число разнообразных капто-дативных аминоалкенов получено с помощью реакций элиминирования, которые очень легко протекают в случае β-гетерозамещенных кетонов, альдегидов, нитрилов и сложных эфиров.

Элиминирование галогеноводорода от α-амино-β-галогенокетонов или производных карбоновых кислот может быть ценным методом, если соответствующие соединения доступны. Идея использовать галогеноальдегиды в качестве строительных блоков для синтеза капто-дативных аминоалкенов не нова. Более 40 лет назад Темин предложил³¹ оригинальный синтез α-морфолиноакрилонитрила из хлор-ацетальдегида (**8**, $R^1 = R^2 = H, X = Cl$), генерированного *in situ* из диметилацетала.^{32, 33} Этот способ стал классическим, и его с небольшими модификациями до сих пор используют для получения 1-цианоенаминов **2a**.^{34–36}





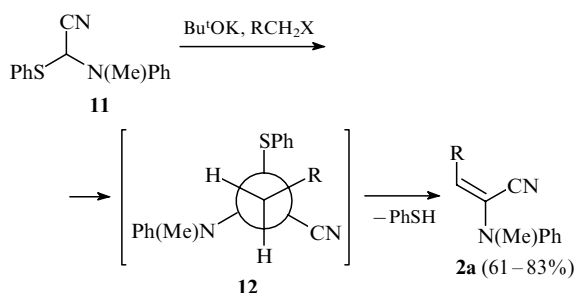
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Pr}^n, \text{Pr}^i, \text{Ph}; \text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Et}, \text{Ph}; \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{Cl}; \text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_4, (\text{CH}_2)_5, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2; \text{X} = \text{Cl}, \text{Br};$

$\text{NR}^3\text{R}^4 = \text{NH}_2, \text{NMe}_2, \text{NEt}_2, \text{N}(\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}), \text{N}(\text{Me})\text{Ph}, \text{N}(\text{Me})\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}; \text{R}^4 = \text{H}; \text{R}^3 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^i, \text{Bu}^t, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}, \text{CH}_2\text{Bn}; \text{B} = \text{Et}_3\text{N} \text{ или } \text{NaOH}.$

Де Камп с соавт.^{37, 38} расширил границы применимости этого метода, используя в качестве исходных веществ α -хлоральдимины **9**, которые получают из алифатических альдегидов последовательным иминированием первичными аминами и хлорированием *N*-хлорсукцинимидом. Взаимодействие альдиминов **9** с KCN в метаноле дает 1-цианоены **2a** с высокими выходами. Предполагают,^{37, 38} что в качестве интермедиатов выступают 2-(*N*-алкиламино)-3-хлорзамещенные нитрилы **10**, которые легко дегидрохлорируются в условиях реакции.

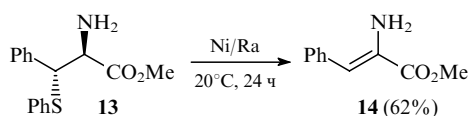
Известны и другие примеры, когда образующиеся 2-амино-3-галогенопропионитрилы **10** подвергаются дегидрогалогенированию, давая соответствующие 1-цианоены **2a**, в том числе с незамещенной,³⁹ моно-⁴⁰ или дизамещенной аминогруппой.^{41, 42} В качестве основания в этих реакциях рекомендуют использовать Et_3N ^{32–36, 39–41} или NaOH.³¹

Предложенный недавно элегантный препаративный метод синтеза разнообразных 1-цианоенов **2a** основан на участии (*N*-метиланилино)фенилтиоацетонитрила (**11**) в тандемном процессе алкилирования – элиминирования.^{43, 44} Реакция протекает стереоспецифично с образованием *E*-изомера, что объясняют *анти*-элиминированием PhSH из интермедиата **12**. Последний был выделен и охарактеризован спектральными методами.⁴³



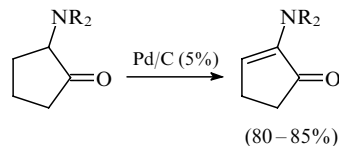
$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Pr}, \text{Br}(\text{CH}_2)_2, \text{I}(\text{CH}_2)_4, \text{Ph}, \text{CH}_2=\text{CH}, \text{PhCH}=\text{CH}, \text{MeCH}=\text{CH}, \text{BrCH}=\text{CH}, \text{PhSCH}_2\text{CH}=\text{CH}, \text{PhSCH}=\text{CH};$
 $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}.$

При попытке восстановления эфира **13** никелем Ренея происходит неожиданное элиминирование PhSH, что приводит к образованию метил-2-амино-3-фенилакрилата (**14**).⁴⁵



Рассмотренные выше реакции имеют, по моему мнению, наибольшую синтетическую ценность. Помимо них описаны и другие примеры синтеза капто-дативных аминоалкенов, в которых на завершающей стадии происходит элиминиро-

вание галогеноводорода,⁴⁶ алкантиола,⁴⁷ амина,⁴⁸ циановодорода,⁴⁹ воды⁵⁰ или спирта.^{51, 52} Следует упомянуть также реакции дегидрирования *N,N*-дизамещенных 2-аминоциклопентанолов в газовой фазе над Pd/C образуются 2-аминоциклопент-2-еноны с высокими выходами.⁵³



$\text{NR}_2 = \text{NEt}_2, \text{N}(\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}), \text{N}(\text{Me})\text{Ph}.$

в. Перегруппировки

Известно, что в некоторых ненасыщенных соединениях под действием сильных оснований легко происходит миграция двойной связи. Ее движущей силой является возможность образования термодинамически более стабильного изомера вследствие возникающего взаимодействия π -систем двойной связи и электроноакцепторной группы.

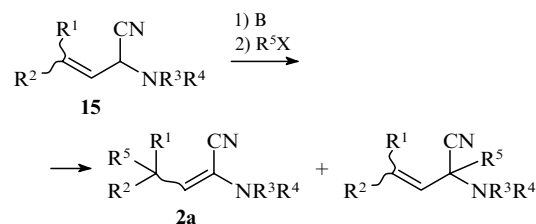
Обработка β, γ -ненасыщенных α -аминонитрилов **15** сильными основаниями (Bu^tOK , MeONa) в мягких условиях дает соответствующие 1-цианоены **2a**.^{26, 27, 54–56} Следует отметить, что на стереохимию продукта реакции оказывают влияние как условия его получения, так и строение исходного субстрата. Кроме того, в подобных системах может наблюдаться термически инициируемая изомеризация, как происходит, например, при перегонке несопряженных аминонитрилов **15**.³⁴



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Pr}, \text{Ph}; \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H};$

$\text{NR}^3\text{R}^4 = \text{N}(\text{Me})\text{Ph}, \text{N}(\text{All})\text{Ph}, \text{N}(\text{Me})\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-2}; \text{B} = \text{Bu}^t\text{OK}, \text{MeONa}.$

Под действием сильных оснований β, γ -ненасыщенные *N,N*-дизамещенные α -аминонитрилы **15** образуют амбидентные анионы, которые могут алкилироваться либо в α -, либо в γ -положение.⁵⁷ Это свойство использовали для получения разнообразных 1-цианоенов **2a**.^{54, 58–63} Было установлено, что региоселективность алкилирования определяется различными факторами, к которым следует отнести прежде всего стерические параметры электрофильного реагента, аминогруппы и γ -заместителя субстрата.⁵⁸ Образованию капто-дативных аминоалкенов **2a** благоприятствует наличие в молекуле субстрата объемистой аминогруппы. Например, нитрилы **15**, содержащие группы $\text{N}(\text{Me})\text{Ph}$ или $\text{N}(\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11})\text{Ph}$, всегда алкилируются региоспецифично с образованием 1-цианоенов **2a**.⁶¹ Стереохимия присо-

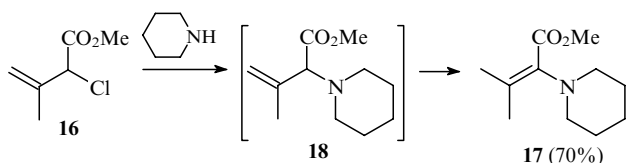


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, \text{MeCH}=\text{CH}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}; \text{NR}^3\text{R}^4 = \text{N}(\text{Me})\text{Ph}, \text{NMe}_2, \text{N}(\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}), \text{N}(\text{Me})\text{Ph}; \text{R}^5 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^i, \text{Bu}, \text{Bn}, \text{All}, \text{Br}(\text{CH}_2)_3,$

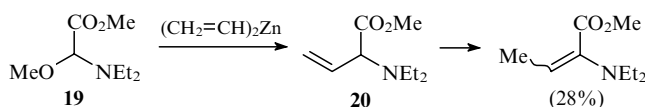
$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2; \text{X} = \text{I}, \text{Br}; \text{B} = \text{LDA} \text{ или } \text{Bu}^t\text{OK}.$

единения зависит также от условий эксперимента: при проведении процесса при низких температурах (-78°C) предпочтительно или даже исключительно образуются *Z*-изомеры соединений **2a**.^{60, 61}

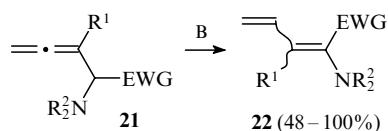
В некоторых случаях первоначально образующиеся в ходе реакции β,γ -ненасыщенные α -аминонитрилы или эфиры также претерпевают сдвиг двойной связи в α,β -положение по отношению к электроноакцепторной группе.^{64–67} Так, реакция метил-3-метил-2-хлорбут-3-еноата (**16**) с пиперидином начинается с атаки на аллильный атом углерода и приводит в итоге к сопряженному аминоэфиру **17**.⁶⁵ Логично предположить, что образующийся в результате замещения атома хлора интермедиат **18** изомеризуется в более устойчивый олефин **17** под действием амина.



Разрабатывая общий метод синтеза эфиров β,γ -ненасыщенных α -аминокислот с использованием цинкорганических соединений, группа французских химиков^{66, 67} обнаружила, что реакция аминоацетата **19** с дивинилцинком приводит к аминоэфиру **20**, который изомеризуется в метил-2-диэтиламинобут-2-еноат.



Прототипная изомеризация β -алленовых аминоэфиров, кетонов или нитрилов **21** под действием сильных оснований ($\text{MeONa} - \text{DMSO}$,⁶⁸ $\text{Bu}^t\text{OK} - \text{HMPA}$ (гексаметилфосфорамид),⁶⁹ $\text{Bu}^t\text{OK} - \text{THF}$ ⁷⁰) происходит быстро, приводя к сопряженным аминокеленам **22** с высокими выходами.^{68–70}



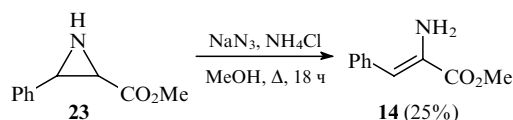
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}, \text{Bu}, \text{Ph};$

$\text{NR}_2^2 = \text{NMe}_2, \text{NEt}_2, \text{N}(\text{cyclopentyl}), \text{N}(\text{piperidyl}), \text{N}(\text{morpholinyl});$

$\text{EWG} = \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{C}(\text{O})\text{Me}, \text{CN}.$

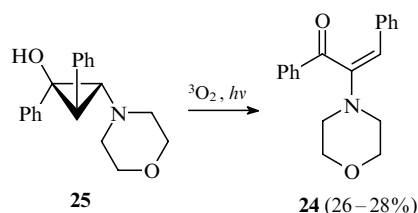
Таутомерные превращения обычно не рассматривают как препаративную реакцию. Однако, в отличие от простых енаминов с незамещенной или монозамещенной аминогруппами, для которых преобладающей является имино-форма, капто-дative аминокелены **2** намного устойчивее в енаминной форме. Это позволяет выделять их в индивидуальном виде, либо в виде таутомерной смеси, в которой структура енамина доминирует. В литературе приводятся примеры подобных синтезов аминокеленов с активирующей карбонильной,^{71, 72} алкоксикарбонильной⁷³ или цианогруппой.⁷⁴

Серия капто-дative аминокеленов была получена из соответствующих замещенных азиридинов.^{45, 75–77} Иногда их образование было полной неожиданностью. Например, при обработке азиридинкарбоксилата **23** азидом натрия в метаноле вместо ожидаемого метил-3-азидо-2-амино-3-фенилпропионата был получен ненасыщенный эфир **14**.⁴⁵



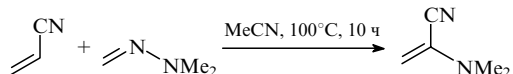
Сообщалось, что 2-амино-3-метокси-1,3-дифенилпропанон под действием сильных оснований превращается в α -аминохалкон.⁷⁸ Авторы предполагали, что эта реакция протекает через промежуточные азиридинкетоны. Однако позже образование ненасыщенных α -аминокетонов не было подтверждено.⁷⁹

Недавно появилось сообщение о синтезе α -аминоенона **24** фотоокислением циклопропанола **25**.⁸⁰ Фотолиз проводили в течение 0.5–5.2 мин в присутствии фотосенсибилизаторов — 9,10-дицианоантрацена или тетрафторбората трифенилпирилия. Отмечалось, что при увеличении продолжительности эксперимента енон **24** разлагается.



2. Введение аминогруппы в сопряженную систему $\text{C}=\text{C} - \text{EWG}$

Реакция акрилонитрила и диметилгидразона формальдегида протекает с образованием 2-диметиламинопропенонитрила вне зависимости от условий эксперимента.⁸¹



По-видимому, это единственный пример формального синтеза капто-дative аминокелена из незамещенного активированного олефина.

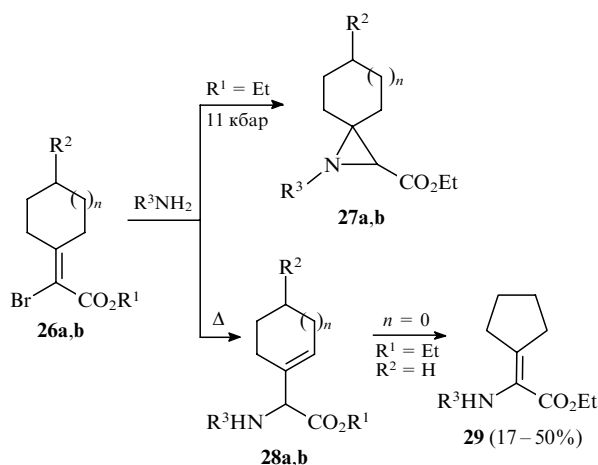
а. Нуклеофильное замещение

Для введения аминогруппы в сопряженный фрагмент $\text{C}=\text{C} - \text{EWG}$ наиболее широко используют нуклеофильное замещение какой-либо уходящей группы.

Хотя в сопряженной системе $\text{C}=\text{C}(\text{X})\text{EWG}$ замещение функциональной группы X на аминогруппу на первый взгляд кажется кратчайшим путем к капто-дative аминокеленам, взаимодействие N -нуклеофилов с галогеналкенами, активированными геминальной электроноакцепторной группой, протекает сложно и далеко не всегда приводит к желаемому результату. Критический анализ этих работ проведен в обзоре⁸².

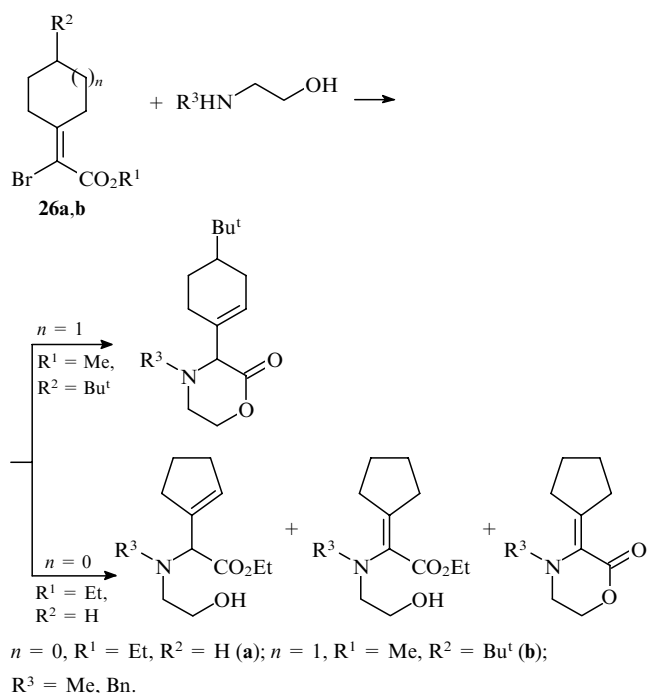
Яркой иллюстрацией сказанному выше может служить и недавнее исследование⁸³, показавшее, что результат взаимодействия первичных аминов с бром(циклоалкилиден)ацетатами **26a,b** в существенной степени зависит от условий эксперимента, природы амина и размера цикла исходного субстрата. Осуществление этого процесса при сверхвысоком давлении приводит к спироазиридинам **27a,b** с высокими выходами и высокой диастереоселективностью для производных **27b**. В тех же условиях амины, содержащие ароматический или объемистый заместитель у атома азота, образуют преимущественно α -амино- β,γ -ненасыщенные эфиры **28a,b**. При термической активации соединений **26a,b** происходит миграция экзоциклической двойной связи и

последующее замещение аллильного атома брома с образованием исключительно эфиров **28a,b**. И лишь в случае производных с пятичленным циклом **28a** наблюдается обратная миграция эндоциклической двойной связи, приводящая формально к продукту *ipso*-замещения **29**.



$n = 0$, $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{H}$ (**a**); $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Bu}^t$ (**b**);
 $R^3 = \text{Pr}^n, \text{Pr}^i, \text{Ph}, \text{Bn}, \text{PhCHMe}$.

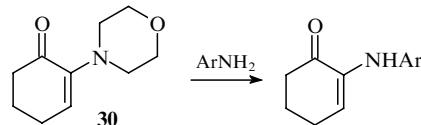
Соединения **26a,b** претерпевают каскад превращений при взаимодействии с N,N- или N,O-динуклеофилами. И при термической активации, и при высоком давлении происходит миграция двойной связи, замещение атома галогена и последующая конденсация с образованием оксазинов (в случае N,O-динуклеофилов) или пиперазинов (в случае N,N-динуклеофилов).⁸⁴ Как и в случае реакций с участием первичных аминов, создание капто-дативной системы оказалось возможным только при использовании бром(циклопентил)ацетата **26a** и производных аминоэтанола.⁸⁴



Поскольку галогенид-ион является одним из лучших нуклеофигов, не удивительно, что именно он чаще всего используется в качестве уходящей группы. Однако в литературе встречаются примеры реакций замещения и других

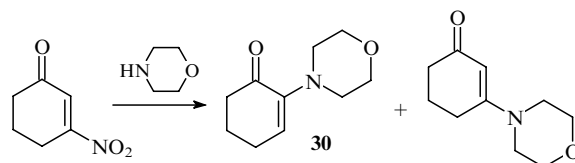
групп у *sp*²-углеродного атома. И нередко подобные реакции проходят необыкновенно легко.

Несмотря на неоднозначность результатов взаимодействия 2-аминоциклоалк-2-енонов с N-нуклеофилами,⁸⁵ 2-морфолиноциклогекс-2-енон (**30**) рассматривают как удобный исходный субстрат в реакциях переаминирования.¹⁷

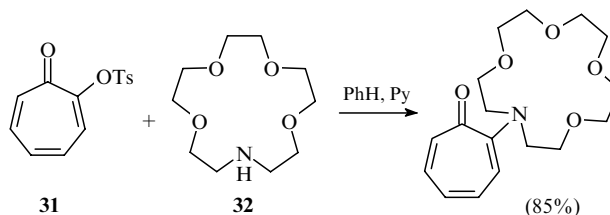


$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-HOC}_6\text{H}_4, 2\text{-HO}_2\text{CC}_6\text{H}_4$.

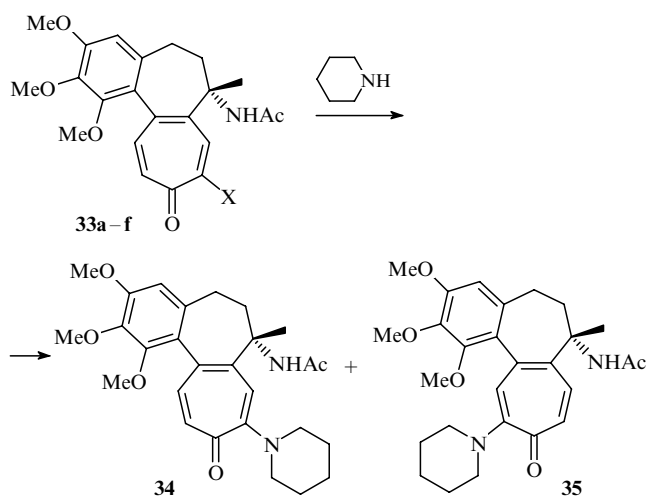
2-Морфолиноциклогекс-2-енон (**30**) получен взаимодействием 3-нитроциклогекс-2-енона с морфолином. При этом минорным продуктом является изомерный β-аминокетон.⁸⁶



Кипячение эквимольной смеси 2-(*n*-толилсульфонил)окситропона (**31**) и азкараун-эфира **32** в бензоле в присутствии пиридина приводит к соответствующему продукту замещения.⁸⁷



Хорошо изучено конкурентное *ipso*- и *tele*-замещение различных уходящих групп и в других тропонидных системах.^{88–90} Например, изоколхициды **33a–f** легко вступают в реакцию с пиперидином. При этом соотношение *ipso*- (**34**) и *tele*-изомеров (**35**) определяется природой уходящей группы X. Из соединений **33a–c** образуются исключительно изомеры **34**, тогда как в случае соединений **33d–f** образуется 10–25% *tele*-изомера **35**. В колхицидах, содержащих заместитель в положении 10, наблюдается только *ipso*-замещение независимо от типа уходящей группы.⁹⁰

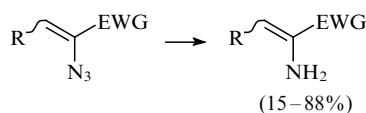


$X = \text{Cl}$ (**a**), SOMe (**b**), SMe (**c**), OMe (**d**), F (**e**), OTs (**f**).

Наконец, следует отметить, что ни одна из попыток замещения алкоксигруппы в α -алкоксиакролеинах не привела к α -формилзамещенным енаминам **2d**,⁹¹ хотя для синтеза их пуш-пульных изомеров **1d** наиболее удобным и общим методом считается действие аминов на 3-алкокси- или 3-феноксипропенали.^{12, 92, 93}

6. Синтез капто-дативных аминокленов с незамещенной аминогруппой

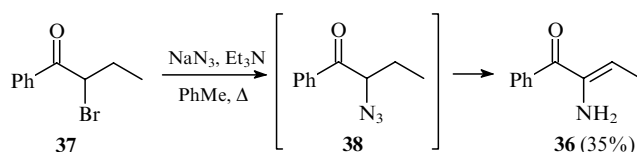
Несомненно, особый интерес представляют капто-дативные аминоклены с незамещенной аминогруппой. Классическим направлением их синтеза можно считать восстановление соответствующих нитро- и азидопроизводных. Для восстановления азидогруппы было рекомендовано использовать водород на металлическом катализаторе,⁹⁴ сероводород,⁹⁴ амальгаму алюминия.^{94–96} Кроме того, α -амино- α,β -ненасыщенные кетоны и сложные эфиры были получены электролизом растворов еназидов, активированных геминальной карбонильной или сложноэфирной группами.^{97–100} Кипячение азидоэфиров в толуоле в присутствии каталитических количеств иода также приводит к эфирам непредельных α -аминокислот^{101, 102} (см. также¹⁸).



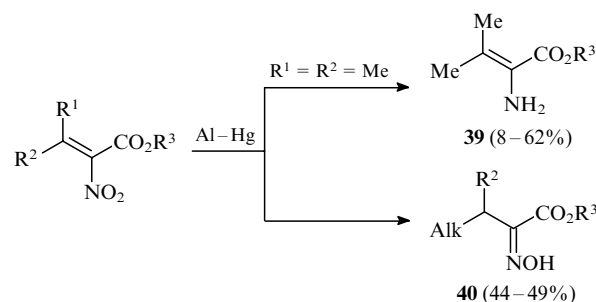
EWG = CO₂Me, CO₂Et, MeCO, 4-MeC₆H₄CO, 4-ClC₆H₄CO;

R = Me, Et, Prⁿ, Prⁱ, Ph, PhCH=CH, 4-MeC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2,4,6-Me₃C₆H₂, 2-BnC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 2-PrⁱC₆H₄, 2-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 3-индолил.

Необычный синтез α -аминоенона **36** из α -бромкетона **37** и азиды натрия описан в работе⁷¹. На первом этапе происходит замещение атома брома, приводящее к α -азидокетону **38**. В результате последующего элиминирования N₂ образуется иминокетон, который быстро изомеризуется в неустойчивый олефин **36**.



Нитроолефины легко восстанавливаются до соответствующих аминопроизводных амальгамой алюминия.^{103–107} Однако этот процесс делает доступными только эфиры β,β -дизамещенных α -аминокислот **39**. Восстановление β -метокси- β -алкил- или β -алкилзамещенных субстратов приводит к образованию преимущественно гидроксиминоэфиров **40**.^{104, 107}



R¹ = Me, Et, Prⁿ, Prⁱ; R² = H, Me, MeO; R³ = Me, Et, Buⁿ.

Аккуратным снятием различных защитных групп также удается получать капто-дативные аминоклены **2a–c** с незамещенной аминогруппой (см., например, работы^{108–112}).

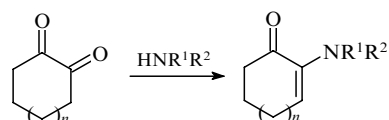
В настоящее время разработаны методы синтеза капто-дативных аминокленов с незамещенной аминогруппой, содержащих кето-, сложноэфирную и цианогруппы. Исключение составляют формильные производные **2d**. Предпринятая недавно попытка синтеза этих соединений на основе 2-галогеноалк-2-еналей и гексаметилдисилазана или дифенилметилденамина не увенчалась успехом.¹¹³ Следует признать, что вопрос о принципиальной возможности существования аминокленов **2d** с незамещенной аминогруппой, как и вообще аминокленов с незащищенной аминной функцией,^{114, 115} остается открытым.

3. Одновременное введение двойной связи и аминогруппы

а. Синтезы на основе дикетонов и кетозэфиров

Конденсация первичных и вторичных аминов с легко енолизирующимися 1,2-дикарбонильными соединениями является одним из общих методов синтеза капто-дативных аминокленов. Как правило, реакцию проводят при комнатной температуре или при кипячении эквимольных количеств реагентов в подходящем растворителе (бензол, толуол, реже хлороформ или спирт) в присутствии или в отсутствие основного или кислотного катализатора. Выделяющуюся воду удаляют либо азеотропной отгонкой, либо с помощью молекулярных сит.

Примеры синтезов 2-аминоциклоалк-2-енонов с дизамещенной аминогруппой можно найти в обзоре¹⁷, а также в ряде недавних публикаций.^{116–119} Использование хиральных пирролидинов в реакциях с пяти- и восьмичленными циклическими 1,2-дикетонами позволило получить оптически активные α -аминоеноны.¹²⁰ Первичные амины также способны образовывать α -аминоеноны при взаимодействии с циклическими дикетонами.^{121–124} Причем наряду с обычными алкил- и арилалкиламинами (BnNH₂, cyclo-C₆H₁₁NH₂, Ar(CH₂)₂NH₂) в реакции с успехом использовали эфиры некоторых α -аминокислот, таких как глицин, аланин и тирозин.^{125, 126}



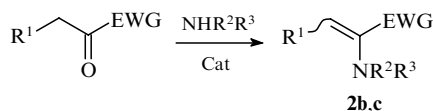
n = 0, 1, 2, 3; R¹ = H, Alk, All, Ar; R² = Alk, All, CH₂CO₂Et, CH(Alk)CO₂Et.







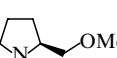
Ациклические аналоги аминокленов значительно менее устойчивы. Поэтому при их синтезе особую роль играют структура исходного субстрата и условия реакции. По классической методике¹²⁷ из α -дикетонов были получены ациклические α -аминоклены с внутренней и концевой двойной связью, причем выходы не превышали 30%, а любые попытки очистки приводили лишь к осмолению.^{128, 129}

Большие надежды возлагали на применение общеизвестных методов для получения енаминов с геминальной алкоксикарбонильной группой.

Оказалось, что продолжительное кипячение 2,2-диэтоксипропина с этиловым эфиром (2-нитро-3-хлорфенил)пировиноградной кислоты в толуоле действительно приводит к соответствующему енамину с количественным выходом.¹³⁰ Учитывая высокую чувствительность алкилпировиноградных кислот к кислотным, так и к основным реагентам, Арнольд¹³¹ усовершенствовал этот метод. Он предложил отказаться от традиционно применяемого в синтезе енаминов TiCl₄ и заменить

его более мягким AsCl_3 . Эта модификация, по существу, позволила впервые синтезировать терминальные аминокислоты **2b** ($\text{R}^1 = \text{H}$). Несмотря на низкую устойчивость, все продукты были получены в чистом виде и с высокими выходами. Исключение составило лишь производное пирролидина, которое автору выделить не удалось. Следует отметить, что в описанном ранее¹³² синтезе метил- α -пиперидиноакрилата из соответствующего хлорзамещенного эфира и пиперидина это соединение получалось с очень низким выходом (5–10%). Позже методика Арнольда¹³¹ была успешно использована для синтеза оптически активного ациклического α -аминоенона — 3-[(*S*)-2-(метоксиметил)пирролидино]бут-3-ен-2-она.¹³³

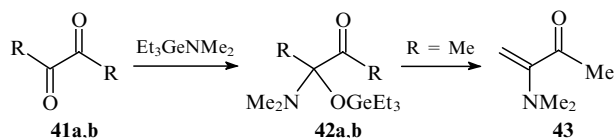


EWG	R ¹	NR ² R ³	Катализатор	Выход, %	Ссылки
MeCO	H		TiCl ₄	—	128, 129
EtCO	H		TiCl ₄	30	129
EtCO	Me		TiCl ₄	25	129
PhCO	Ph		TiCl ₄	—	129
CO ₂ Me	H	NMe ₂	AsCl ₃	82	131
CO ₂ Me	H		AsCl ₃	73	131
CO ₂ Me	H		AsCl ₃	75	131
CO ₂ Bu ^t	H	NMe ₂	AsCl ₃	68	131
MeCO	H		AsCl ₃	100	133

Взаимодействие *o*-фенилендиамина с пировиноградной кислотой в 0.1 М растворе HCl при 20°C приводит к смеси соответствующего α -аминопроизводного акриловой кислоты и его таутомера с иминной структурой.¹³⁴ Оба изомера могут быть выделены в индивидуальном виде.

Попытка получения капто-данных енаминов **2d** прямой конденсацией метилглиоксала с двумя эквивалентами вторичного амина заранее была обречена на неудачу, поскольку в реакцию вступает более реакционноспособная альдегидная группа.¹³⁵

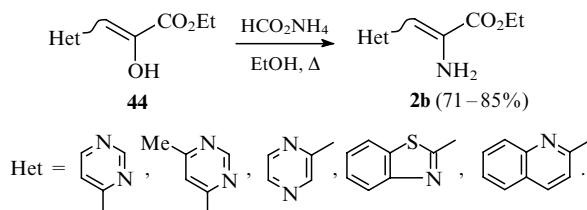
В качестве N-нуклеофилов в конденсации с дикарбонильными соединениями, приводящей к аминокислотам **2c**, выступали не только амины, но и их производные.^{136, 137} Например, было найдено, что триалкилгермилламины реагируют по одной из карбонильных групп α -дикетонов **41a,b**, образуя α -амино- α -триэтилгермилосикетоны **42a,b**. Последние оказались термически неустойчивыми. Так, соединение **42a** распадалось, давая аминокислоту **43**.¹³⁶



R = Me (a), Ph (b).

Недавно был предложен оригинальный метод синтеза эфиров непредельных аминокислот **2b** из эфиров гетарилпи-

ровиноградных кислот **44**.¹³⁸ Эфиры **44** существуют только в енольной форме и весьма реакционноспособны. При кипячении с формиатом аммония в спирте они легко и с высокими выходами превращаются в непредельные аминокислоты **2b**. Однако все попытки получить соединения **2b** из эфиров **44** под действием других аминирующих реагентов (анилин, бензиламин, хлорид или ацетат аммония) были безуспешными.



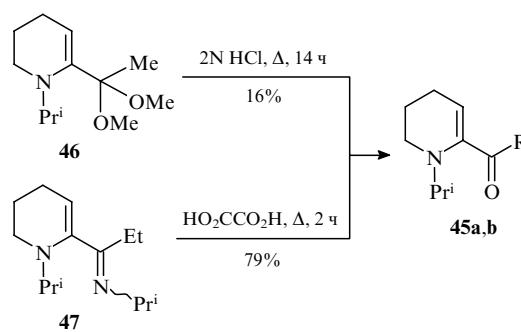
6. Раскрытие оксиранового цикла

Раскрытие оксиранового цикла под действием аминов до сих пор широко применяют только для получения циклических аминокислот. Поскольку после выхода обзора¹⁷ этот метод не претерпел никаких модификаций, стоит отметить лишь заслуживающие внимания, но не вошедшие в него работы^{139, 140}, а также появившиеся позже работы^{141, 142}.

4. Формирование электроакцепторной группы в аминокислоте

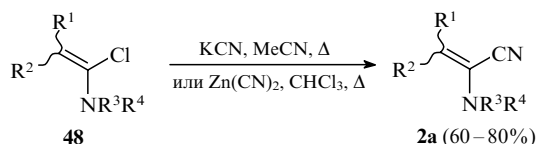
Примеры введения или создания электроакцепторной группы при конструировании капто-данных систем немногочисленны, имеют, как правило, ограниченный характер и большой ценности с препаративной точки зрения не представляют.

Образование аминокислот **2c** с гемеальной карбонильной группой было отмечено при гидролизе ендаминов,^{143, 144} окислении енаминов^{145, 146} или аминокислот,¹⁴⁷ удалении защитных групп.^{148, 149} Так, синтез аналогов одного из природных компонентов запаха свежеспеченного хлеба — соединений **45a,b** — был осуществлен осторожным кислотным гидролизом соответствующего кетала **46**¹⁴⁸ или азометинового производного **47**.¹⁴⁹



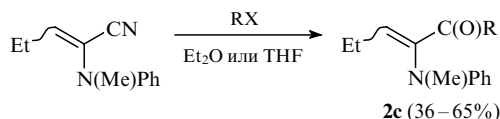
R = Me (a), Et (b).

Более общим и эффективным является способ синтеза 1-цианоениминов **2a**, основанный на реакции нуклеофильного замещения атома галогена цианид-ионом.^{150, 151} Например, продолжительное кипячение 1-(диметиламино)-1-хлоралкенов **48** с цианидом калия в ацетонитриле или с цианидом цинка в хлороформе приводит к 1-цианоениминам **2a** с хорошими выходами.¹⁵⁰ К сожалению, этот метод не применим для синтеза β -монозамещенных аналогов соединений **2a** ($\text{R}^1 = \text{H}$), поскольку исходные хлорпроизводные значительно менее доступны и, кроме того, легко дегидрохлорируются под действием оснований или при нагревании.



$\text{R}^1 = \text{Me, Et; R}^2 = \text{Me, Ph, Cl; R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me.}$

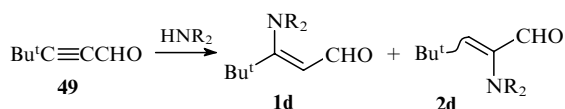
Наконец, одна активирующая функция в соединениях типа **2** может быть трансформирована в другую. Так, 2-(*N*-метиланилино)пент-2-енонитрил превращается в енамины с геминальной карбонильной группой **2c** под действием литий-, магний- или цинкорганических соединений.⁵⁴



$\text{R} = \text{Me, Bu, Bn, All; X} = \text{MgCl, MgI, Li, AlZn.}$

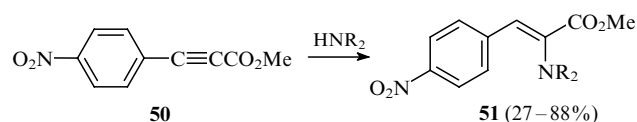
5. Другие методы

В литературе описаны и другие реакции, приводящие к капто-дотивным аминокеленам **2a–d**. Основу нескольких публикаций составили результаты исследований в ряду активированных алкинов. Известно, что реакции этилкарбонильных соединений с *N*-нуклеофилами являются одним из широко используемых методов получения аминокеленов пушпульного типа **1**.¹² Однако неожиданно оказалось, что диалкиламины с объемистыми заместителями присоединяются не только в β-, но и в α-положение к альдегидной группе 4,4-диметилпент-2-иналя (**49**), образуя смесь непредельных аминокальдегидов **1d** и **2d**.¹⁵² Так, в случае Pr_2^iNH и Bu_2^iNH доля изомера **2d** достигала 50 и 10% соответственно. Авторы связали региоселективность присоединения с пространственным строением нуклеофила.



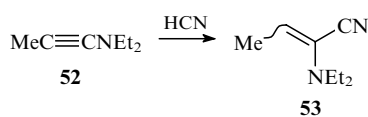
$\text{R}_2 = \text{Et}_2, \text{Pr}_2^i, \text{Bu}_2^i, \text{Bn}_2, \text{Ph}_2.$

Аналогичным образом взаимодействие метил-4-нитрофенилпропиолата (**50**) с некоторыми вторичными аминами приводит к соответствующим α-аминопроизводным **51**.¹⁵³



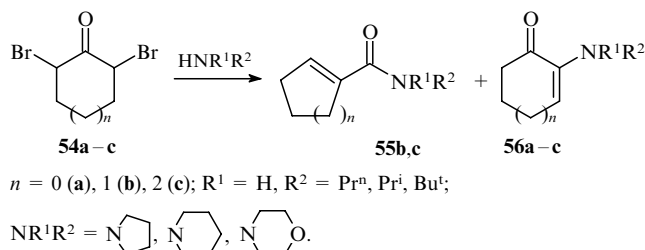
$\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{OH, (CH}_2)_2\text{OSO}_2\text{Me, (CH}_2)_2\text{Cl.}$

При синтезе производных пиримидина из триазинов и 1-диэтиламинопроп-1-ина (**52**) было обнаружено, что выделяющийся в ходе реакции HCN присоединяется к исходному алкину, давая 2-диэтиламинокрононитрил (**53**) с выходом до 76%.¹⁵⁴

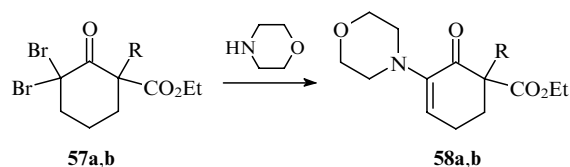


Циклические α,α'-дибромкетоны **54a–c** реагируют с первичными¹⁵⁵ и вторичными аминами,^{17,156} образуя в зависимости от размера цикла кетона и строения нуклеофила либо продукты перегруппировки Фаворского **55b,c**, либо соответствующие 2-аминоциклоалк-2-еноны **56a–c**. На соотношение

продуктов реакции существенное влияние оказывает природа растворителя: образованию енаминов **56a–c** благоприятствуют полярные апротонные растворители.

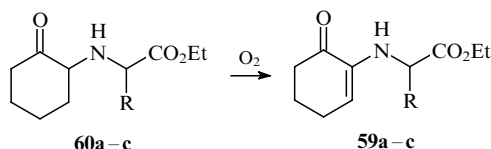


Несмотря на то, что α,α'-дигалогенкетоны при обработке аминами обычно дают соответствующие диаминопроизводные,¹⁵⁷ в реакции с десятикратным избытком морфолина этил-1-алкил-3,3-дибром-2-оксоциклогексанкарбоксилатов **57a,b** были выделены аминокелены **58a,b**.¹⁵⁸



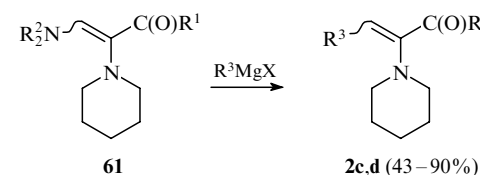
$\text{R} = \text{Me (a), Et (b).}$

2-Аминоциклогекс-2-еноны **59a–c** получены недавно¹²⁶ окислением насыщенных кетонов **60a–c**. Окисление происходит уже при хранении исходных субстратов без растворителя на открытом воздухе. К тому же результату приводит барботирование кислорода через раствор кетонов **60** в хлороформе.



$\text{R} = \text{H (a), Me (b), 4-HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2 \text{ (c).}$

Синтез наиболее реакционноспособных капто-дотивных аминокеленов **2d** впервые осуществлен в работах Л.Дюамель с соавт.^{159,160} При действии реактива Гриньяра на формилированные или ацилированные ендамины **61** получены соответствующие аминокелены **2c,d** с хорошими выходами.

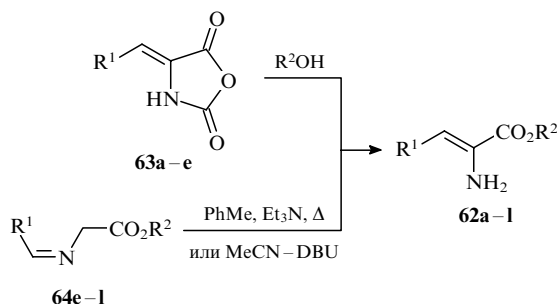


$\text{R}^1 = \text{H, Me, Ph; NR}_2^i = \text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \diagdown \end{smallmatrix}, \text{NMe}_2;$

$\text{R}^3 = \text{Me, Et, Pr}^n, \text{Pr}^i, \text{Bu}^n, \text{Bu}^i, \text{Bn, Ph.}$

Оригинальные методы синтеза эфиров дегидроаминокислот со свободной аминогруппой предложены в работах^{161–164}. Алкил-2-аминоалк-2-еноаты **62a–e** получены мягким алкоголизом ангидридов **63a–e**.^{161,162} В работах^{163,164} в качестве исходных веществ были использованы альдимины **64e–l** (получены конденсацией эфиров глицина с альдегидами), которые превращаются в целевые соединения **62e–l** при кипячении в толуоле в присутствии триэтиламина или при стоянии при комнатной температуре в системе MeCN–DBU (DBU — 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен).

Спектральный анализ показал, что во всех случаях эфиры **62a–l** образуются только в виде *Z*-изомеров.



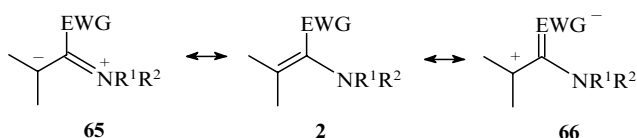
$R^1 = \text{Me (a), Et (b), Pr}^n \text{ (c), Pr}^i \text{ (d), Ph (e), Ph}_2\text{C=CH (f), Me}_2\text{C=CH (g), 3-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4 \text{ (h), 4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4 \text{ (i), 4-MeOC}_6\text{H}_4 \text{ (j), 4-ClC}_6\text{H}_4 \text{ (k), (4-ClC}_6\text{H}_4)_2\text{C=CH (l); } R^2 = \text{Me, Et.}$

Известны и другие реакции, в которых получают капто-дативные аминокислоты, однако они не имеют общего характера и не могут быть использованы в препаративных целях. Поэтому в данном обзоре подобные реакции не рассмотрены.

III. Структура и спектральные характеристики капто-дативных аминокислот

Анализируя строение капто-дативных аминокислот, следует прежде всего искать ответ на вопрос, каким образом сочетание электроноакцепторной и донорной групп отражается на степени *p*,*π*- и *π*,*π*-сопряжения в подобных системах.

Капто-дативные аминокислоты можно представить суперпозицией структурных фрагментов енаминов, с одной стороны, и α,β -ненасыщенных альдегидов, кетонов или производных карбоновых кислот, с другой. Такой подход предполагает, что при описании реакционной способности этих соединений необходимо принимать во внимание три канонические структуры.



Если структура **65** вносит больший вклад в общее электронное состояние молекулы, чем резонансная форма **66**, то следует ожидать, что β -углеродный атом будет обладать большей нуклеофильностью. Напротив, при доминировании структуры **66** капто-дативные аминокислоты по химическим свойствам должны приближаться к соответствующим активированным алкенам.

Хорошо известно, что о степени сопряжения π -электронов двойной связи с неподеленной электронной парой атома азота или с π -системой активирующей группы можно судить по величине химического сдвига олефинового протона в спектре ЯМР ^1H .^{165–167} Понятно, что такая корреляция может быть проведена только в том случае, если стерические параметры заместителей у атомов азота и β -углерода идентичны или близки, а различия в значениях химических сдвигов достаточно ощутимы. Спектры ЯМР ^{13}C в меньшей степени зависят от влияния среды и анизотропных эффектов и непосредственно отражают состояние как π -, так и σ -электронной плотности в молекуле. В ряду пуш-пульных алкенов различие в величинах химических сдвигов ядер углерода двух соседних атомов было использовано для оценки поляризации двойной связи.^{165–167} Однако следует подчеркнуть, что в

случае капто-дативных аминокислот **2** степень поляризации двойной связи с использованием метода ЯМР ^{13}C можно оценить лишь качественно. Попытки спектрального анализа 2-аминоциклоалк-2-енонов были предприняты в работах^{17, 168}.

Спектральные характеристики капто-дативных аминокислот с терминальной двойной связью приведены в табл. 1. В этих соединениях сигналы протонов группы $\text{H}_2\text{C=}$ в спектрах ЯМР ^1H находятся в «олефиновой области» между значениями, характерными для виниламинов ($\delta = 3.40–3.78$ м.д.)¹⁷¹ и соответствующих активированных алкенов ($\delta = 5.75–6.36$ м.д.).^{172–174} При этом химический сдвиг олефиновых протонов зависит от природы капто-дативных заместителей. Например, для α -аминоакрилонитрилов, имеющих близкие по стерическим параметрам азотсодержа-

Таблица 1. Химические сдвиги винильных протонов (в CDCl_3) капто-

<div style="text-align: center;"> EWG $\text{C=C-NR}^1\text{R}^2$ (a–o). </div>				
Соединение	EWG	NR^1R^2	Химический сдвиг винильных протонов, δ , м.д.	Ссылки
a	CN	NH_2	4.67, 4.74	39
b	CN	NMe_2	4.33, 4.53 ^a	20
c	CN		4.55, 4.75	33, 169
d	CN		4.63, 4.83	170
e	CN		4.15, 4.42	33
f	CN		4.62, 4.80	170
g	CN		4.67, 4.87	170
h	CN		4.63, 4.83	170
i	CN		4.71, 4.92	170
j	CN	N(Me)Ph	4.64, 4.80	23
k	CO_2Me	NMe_2	4.43, 5.04	131
l	CO_2Me		4.54, 5.11	131
m	CO_2Me		4.63, 5.26	131
n	C(O)Me		4.48, 4.87	см. ^b
o	C(O)Me		4.80, 5.20	128

^a В CCl_4 . ^b Данные автора.

шие гетероциклы (см. табл. 1, соединения **c–i**), изменение значений $\delta(\text{H}_2\text{C}=\text{C})$ происходит в результате изменения донорной способности аминогруппы. Как и в ряду незамещенных енаминов,¹⁷⁵ наибольшее орбитальное взаимодействие пары электронов атома азота с двойной связью наблюдается в пирролидиновом производном **e**.

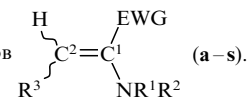
Введение в β -положение алкильного или арильного заместителя, во-первых, усиливает дезэкранирование олефинового протона, а во-вторых, создает возможность существования геометрических изомеров (табл. 2).










Как и для незамещенных енаминов,¹⁷⁵ сигнал олефинового протона *E*-изомеров капто-дативных aminoalkenov всегда лежит в более сильном поле. Из данных работы⁴⁸

следовало, что эту закономерность нарушают некоторые формилзамещенные енамины. Однако в результате тщательной проверки геометрии молекулы методом ЯМР с применением эффекта Оверхаузера нами было обнаружено, что отнесение сигналов в работе⁴⁸ сделано неправильно. Большую величину $\delta(\text{HC}=\text{C})$ *Z*-изомеров в первом приближении можно рассматривать как усиление π, π - и одновременное уменьшение p, π -сопряжения вследствие стерического взаимодействия β -заместителя с третичной аминогруппой. По этой причине *Z*-изомер оказывается, как правило, термодинамически более стабильным.

Соотношение *E*- и *Z*-изомеров зависит не только от структурных особенностей молекулы. В литературе встре-

Таблица 2. Химические сдвиги олефиновых протонов и ядер углерода (в CDCl_3) капто-дативных aminoalkenov



Соединение	R^3	NR^1R^2	EWG	Изомер	Химические сдвиги олефиновых протонов, δ , м.д.	Химические сдвиги ядер углерода, δ , м.д.		Ссылки
						C^2	C^1	
a	Me		CHO	<i>E</i>	5.15	122.7	148.8	176
				<i>Z</i>	5.48	140.4	151.8	
b	Me		CHO	<i>E</i>	5.80	124.2	147.4	176
				<i>Z</i>	6.20	141.8	150.3	
c	Me	NEt_2	CHO	<i>Z</i>	6.50	146.6	149.2	176
d	Ph		CHO	<i>E</i>	6.50 ^a	—	—	48
				<i>Z</i>	6.75 ^a	—	—	
e	Ph		CHO	<i>E</i>	6.10 ^b	—	—	48
				<i>Z</i>	6.50	—	—	
f	Ph	NEt_2	CHO	<i>E</i>	6.66	—	—	см. ^c
				<i>Z</i>	6.77	139.3	146.9	
g	Me		C(O)Me	<i>E</i>	4.80	—	—	129
h	Me		C(O)Et	<i>E</i>	4.90	106.9	150.6	129
i	Et	N(Me)Ph	C(O)Me	<i>Z</i>	6.55	116.9	147.2	54
j	Ph		C(O)Ph	<i>E</i>	5.70 ^b	—	—	177
k	Ph		C(O)Ph	<i>E</i>	5.90	107.0	146.9	129
				<i>Z</i>	6.06 ^b	—	—	
l	Ph	NEt_2	C(O)Ph	<i>E</i>	5.57	103.40	145.75	см. ^c
				<i>Z</i>	6.12	—	—	
m	Me		CO_2Me	<i>E</i>	4.54	102.2	140.4	178
				<i>Z</i>	6.08	127.8	—	
n	Me	$\text{N(Me)C}_6\text{H}_{11}\text{-cyclo}$	CO_2Me	<i>Z</i>	6.50	141.9	133.9	178
o	Et	N(Me)Ph	CO_2Me	<i>Z</i>	6.94	143.9	135.9	178
p	Pr	N(Me)Ph	CO_2Me	<i>Z</i>	6.89	142.5	136.6	178
q	Me	NMe_2	CN	<i>E</i>	5.08	113.5	—	20
				<i>Z</i>	5.82	133.3	—	
r	Ph	NMe_2	CN	<i>E</i>	5.82	115.3	—	20
				<i>Z</i>	6.18	129.8	—	
s	Et	N(Me)Ph	CN	<i>E</i>	5.81	135.6	121.3	179
				<i>Z</i>	6.15	146.4	146.3	

^a В CCl_4 . ^b Отнесение к *E*- и *Z*-изомерам проведено в соответствии с данными автора. ^c Данные автора.

чаются примеры относительно легкой *E,Z*-изомеризации капто-датовных аминокленов, происходящей как в ходе реакций,^{48, 128, 129, 177} так и при последующей очистке (например, при перегонке)¹⁷⁹ и даже в течение непродолжительного хранения при комнатной температуре.¹²⁹

Для капто-датовных аминокленов с внутренней двойной связью химический сдвиг олефинового протона также чувствителен к изменению природы донорного и акцепторного заместителей. В общем (хотя и не всегда) слабopольное смещение сигнала олефинового протона тем сильнее, чем более акцепторными свойствами обладает активирующая группа и чем менее донорной является аминогруппа. При наличии у атома азота заместителей, способных вступать в сопряжение с его неподеленной электронной парой, величина химического сдвига олефинового протона возрастает еще на 0.3–0.8 м.д. Этот факт свидетельствует о том, что в таких соединениях происходит почти полное восстановление сопряжения двойной связи с электроноакцепторной группой, свойственное активированным алкенам.

В спектрах ЯМР ¹³C капто-датовных *N,N*-дизамещенных аминокленов сигнал углерода C² находится в более сильном поле, чем сигнал углерода C¹. Причем эта закономерность сохраняется и в ряду енаминов с таким мощным электроноакцептором как формильная группа.¹⁷⁶ Разность в значениях химических сдвигов соседних олефиновых атомов углерода в подобных системах сопоставима с таковой для незамещенных енаминов (30–45 м.д.). Эти данные однозначно указывают на высокую поляризацию двойной связи и рассматриваются как весомый аргумент в пользу доминирующего вклада структуры **65** в основное электронное состояние молекулы.

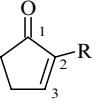

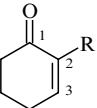



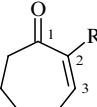


Для производных *N*-метиланилина с геминальной электроноакцепторной группой наблюдается инверсия обычного порядка значений химических сдвигов ядер углерода C¹ и C²: разность $\delta(C^2) - \delta(C^1)$ достигает +14.3 м.д. (см. табл. 2, соединения **o**, **p**, **s**). Исключение составляют енамины с карбонильной группой, для которых положение резонансных сигналов ядер углерода в значительно меньшей степени зависит от природы аминогруппы (см. табл. 2, соединения **h**, **i**, **k**, **l**). Удовлетворительного объяснения этому феномену пока не найдено.

На существование сопряжения в системе C=C–EWG карбонилсодержащих капто-датовных аминокленов **2d** указывает наличие в их ИК-спектрах интенсивных полос поглощения в областях 1655–1690 (C=O) и 1585–1620 см⁻¹ (C=C).¹⁸⁰ Первые значения близки к величинам характеристических частот валентных колебаний сопряженной карбонильной группы, а последние немного ниже частот колебаний двойной связи соответствующих незамещенных еналей и енонов и заметно ниже частот колебаний связи C=C простых енаминов.

Анализ ИК-спектров капто-датовных карбонилсодержащих енаминов, основанный на сравнении интенсивностей полос поглощения групп C=C и C=O, привел авторов работы¹⁷⁷ к выводу, что в основном состоянии *E*-изомер имеет *s-цис*-, а *Z*-изомер — *s-транс*-конформацию.

Наконец, эффективность *p,π*-сопряжения в 2-аминоциклоалк-2-енонах сильно зависит от размера цикла (табл. 3). Например, для пиперидиновых и морфолиновых производных циклоалкенонов величина $\delta(HC=)$ в спектрах ЯМР ¹H существенно возрастает при переходе от семи- к шести- и далее к пятичленным циклам. Как и в ациклических енаминах с геминальной карбонильной группой, резонансные сигналы углерода C³ 2-аминоциклоалк-2-енонов с моно- и дизамещенной аминогруппой лежат в более сильных полях по сравнению с сигналами углерода C². Разность химических сдвигов β- и α-*sp*²-гибридизованных атомов углерода

Таблица 3. Химические сдвиги олефиновых протонов 2-аминоциклоалк-2-енонов.

Соединение	R	Химические сдвиги олефиновых протонов, δ, м.д.	Растворитель	Ссылки
	NHPr ⁱ	5.98 ^a	CDCl ₃	155
	NHBu ^t	5.83 ^b	CDCl ₃	155
		5.91	CCl ₄	181
		6.42	CDCl ₃	182
		5.70 ^c	CCl ₄	156
		5.86 ^d	CDCl ₃	86
		5.23	CCl ₄	183
		5.13	CCl ₄	183

^a Химические сдвиги ядер углерода, м.д.: $\delta(C^3) = 120.61$, $\delta(C^2) = 145.13$ (см.¹⁵⁵); ^b $\delta(C^3) = 121.04$, $\delta(C^2) = 142.62$ (см.¹⁵⁵); ^c $\delta(C^3) = 126.1$, $\delta(C^2) = 148.1$ (см.¹⁴⁶); ^d $\delta(C^3) = 133.7$, $\delta(C^2) = 150.8$ (см.¹⁴⁶).

составляет –22 ÷ –27 м.д., тогда как для незамещенных циклических α,β-ненасыщенных кетонов этот параметр равен 21–33 м.д. Безусловно, этот эффект следует связать с доминированием *p,π*-сопряжения атома азота и двойной связи по сравнению с *π,π*-взаимодействием двойной связи и карбонильной группы. Все это заставляет критически пересмотреть сделанный ранее¹⁷ вывод о большей приемлемости канонической структуры **66** для описания основного состояния 2-аминоциклоалк-2-енонов.

Таким образом, спектральные данные свидетельствуют о наличии в капто-датовных аминокленах **2a–d** конкурентного *p,π*- и *π,π*-сопряжения, эффективность которого определяется природой функциональных групп. В общем случае рассматриваемые соединения занимают промежуточное положение между незамещенными енаминами и α,β-ненасыщенными альдегидами, кетонами или производными карбоновых кислот. А это означает, что следует ожидать двойственной реакционной способности этих систем по отношению к нуклеофильным и электрофильным реагентам.

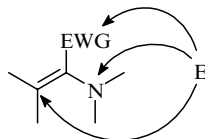
IV. Реакции капто-датовных аминокленов

Являясь полифункциональными системами, капто-датовные аминоклены **2a–d** представляют собой не только ценные исходные вещества для органического синтеза, но и превосходные модели для решения некоторых проблем альтернативных реакционных центров. Анализ содержащихся в литературе данных свидетельствует о том, что незначительные на первый взгляд изменения в структуре субстрата или реагента, варьирование условий эксперимента могут приводить к образованию совершенно различных продуктов реакции. Кроме того, полифункциональность рассматриваемых соединений нередко является причиной их неожиданных и удивительных каскадных превращений.

1. Взаимодействие с электрофильными реагентами

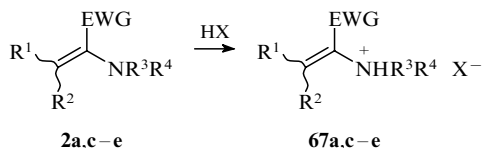
а. Протонирование и гидролиз

Очевидно, что нуклеофильными центрами в молекуле капто-дативных аминоалкенов являются атом азота, β -углеродный атом и гетероатом активирующей группы. Следовательно, основная проблема взаимодействия соединений **2a–d** с электрофильными реагентами — региоселективность электрофильной атаки.



Протонирование служит простейшим тестом на реакционную способность подобных систем. В отличие от простых енаминов, образующих устойчивые иммониевые соли,¹⁷⁵ и пуш-пульных аминенонов **1c**, протонирующихся преимущественно по атому кислорода,¹⁰ капто-дативные аминоалкены **2a,c,d** могут присоединять протон по каждому из трех основных нуклеофильных центров в зависимости от строения субстрата, природы протонирующего реагента и условий эксперимента.

Так, действие минеральных или сильных карбоновых кислот на аминоалкены **2**, активированные геминальной циано-,¹⁸⁴ карбонильной,¹⁸⁵ формильной^{186, 187} или азометиновой группой,¹⁸⁸ приводит, как правило, к соответствующим енаммониевым солям **67a,c–e**. Необходимо подчеркнуть, что гидрохлориды **67a,c,d** ($X = Cl$) были выделены и полностью охарактеризованы.



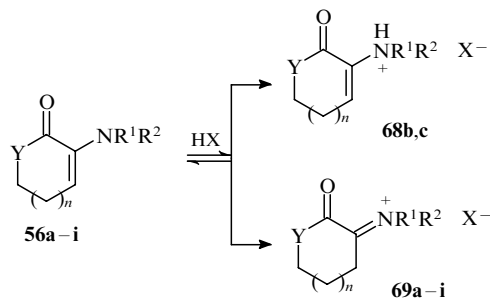
EWG = CN (**a**), C(O)Ph (**c**), CHO (**d**), CH=NMe (**e**);

$R^1 = H$, $R^2 = Me, Ph$; $R^1-R^2 = (CH_2)_5$;

$NR^3R^4 = NHBu^t, NEt_2, \text{morpholine}, \text{piperidine}$; $X = Cl, CF_3CO_2, CCl_3CO_2$.

Региоселективность протонирования 2-аминоциклоалк-2-енонов **56a–i** определяется размером цикла и природой аминогруппы.^{121, 189} Например, действие раствора трифторуксусной кислоты в $CDCl_3$ на морфолиноциклогексенон **30** приводит исключительно к енаммониевой соли **68b** (NR^1R^2 — морфолино), тогда как его семичленный гомолог **56c** (NR^1R^2 — морфолино) в аналогичных условиях протонируется как по гетероатому, давая соединение **68c** (NR^1R^2 — морфолино), так и по β -углероду, образуя соответствующую иммониевую соль **69c**.¹²¹ Протонирование аминоклопентенонов (**56a**), а также циклогексенона с монозамещенной аминогруппой **56b** ($NR^1R^2 = NHC_6H_4Me-4$) протекает с образованием иммониевых солей **69a,b**, претерпевающих последующую енолизацию.¹²¹ Зависимость региоселективности протонирования от размера цикла наблюдалась и для енаминолактамов **56h,i**.^{190, 191}

Образование протонированных по азоту форм капто-дативных аминоалкенов является редким примером существования енаммониевых солей, обычно легко изомеризующихся в иммониевые.¹⁷⁵ Впервые сообщение о получении относительно устойчивой енаммониевой соли появилось в 1976 г.^{192, 193} Однако действительно стабильные соединения, имеющие енаммониевую структуру, удалось получить лишь

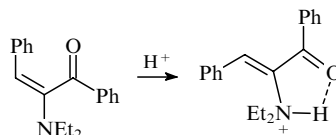


$Y = CH_2$; $n = 0$ (**a**), **1** (**b**), **2** (**c**); $Y = CHMe$; $n = 0$ (**d**), **1** (**e**), **2** (**f**);

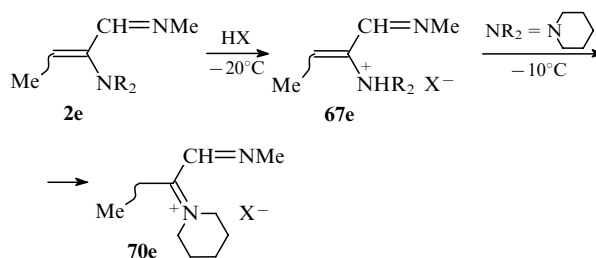
$Y = NH$; $n = 0$ (**g**), **1** (**h**), **2** (**i**); $NR^1R^2 = NHBn, NHC_6H_4Me-4$,

$\text{morpholine}, NMe_2, \text{piperidine}$; $X = CF_3CO_2, Cl$.

при протонировании капто-дативных аминоалкенов **2c,d**. Их устойчивость, по-видимому, связана с мощным влиянием электроноакцепторного геминального заместителя и стабилизирующим эффектом возникающей внутримолекулярной водородной связи.[†] В пользу этого предположения можно привести тот факт, что в результате протонирования (*s*-цис-диэтиламино)бензилиденацетофенона образуется енаммониевая соль, имеющая *s-trans*-конформацию.¹⁸⁵



Соли **67d** настолько устойчивы, что вообще не превращаются в иммониевые соли.^{186, 187} Как было показано в предыдущем разделе, снижение электроноакцепторной способности активирующей группы капто-дативных аминоалкенов **2** приводит к увеличению доли резонансной формы **65** с отрицательным зарядом на β -углеродном атоме и, как следствие, к проявлению этими аминоалкенами свойств простых енаминов. Действительно, в отличие от формилзамещенных енаминов **2d**, их азометиновые аналоги **2e** образуют енаммониевые соли **67e**, которые в растворе $CDCl_3$ медленно изомеризуются в более устойчивые C-протонированные производные **70e**.¹⁸⁸



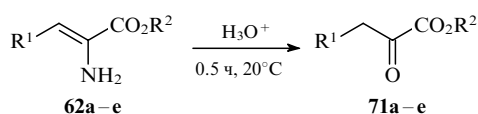
$NR_2 = \text{morpholine}, \text{piperidine}$; $X = CF_3CO_2, CCl_3CO_2$.

Результат взаимодействия ациклических аминенонов **2c** с кислотами в существенной степени зависит от природы протонирующего реагента и условий эксперимента: при действии безводного HCl предпочтительно происходит протонирование по атому азота, тогда как в растворе трифторуксусной кислоты регистрируется образование исключительно иммониевых солей.¹⁸⁵ Различное поведение неорганической и карбоновой кислот объясняют бифункциональным каталитическим действием карбоновой кислоты в процессе переноса протона от азота к углероду.¹⁹⁴

[†] Данные автора.

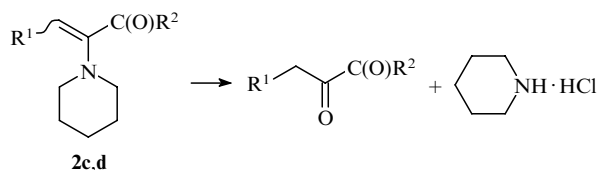
В енаммониевых солях **67** *p*,*π*-сопряжение становится невозможным. Более того, при кватернизации донорный фрагмент NR^3R^4 превращается в акцептор $\text{N}^+\text{HR}^3\text{R}^4$. Возникновение системы с геминальными электроноакцепторными заместителями приводит к принципиальному перераспределению электронной плотности. По этой причине происходит частичное уменьшение кратности связи $\text{C}=\text{C}$ и, как следствие, значительное снижение барьера вращения вокруг нее. Примеры удивительно легкой *E*,*Z*-изомеризации енаммониевых солей (**67c–e**) приведены в работах^{185–188}.

Несмотря на то, что таутомерное превращение енаммониевых солей в иммониевые происходит не всегда, капто-дательные аминоалкены типа **2b–d** гидролизуются до соответствующих α -дикарбонильных соединений. Например, аминоэфиры **62a–e** в 1 М растворе соляной кислоты за 0.5 ч при комнатной температуре почти количественно превращаются в эфиры 2-оксокарбоновых кислот **71a–e**.¹⁶²



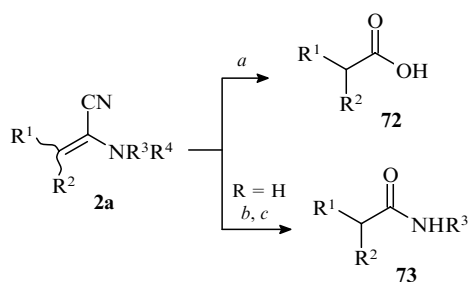
$\text{R}^1 = \text{Me}$ (**a**), Et (**b**), Pr^n (**c**), Pr^i (**d**), Ph (**e**); $\text{R}^2 = \text{Me}$, Et .

Ацил- и формилзамещенные енамины **2c,d** также гидролизуются в кислой среде.^{160, 186} Из соединений **2c** можно получать разнообразные α -дикетоны, варьируя заместители в исходном субстрате.



$\text{R}^1 = \text{Alk}$, Ar ; $\text{R}^2 = \text{H}$, Alk , Ar .

Протонирование и гидролиз капто-дательных аминоалкенов **2** используют в некоторых простых и эффективных синтетических методах. В качестве примера можно привести гидролиз 1-цианоенаминов **2a** с незамещенной, моно- или дизамещенной аминогруппой до соответствующих карбоновых кислот **72**.^{20, 110, 150} При действии кислот Льюиса (AlCl_3 , ZnCl_2) в этаноле на цианоенамины **2a** и последующем гидролизе образуются монозамещенные амиды **73**.^{184, 195}



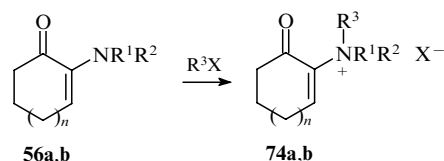
$\text{R}^1 = \text{H}$, Me , Et ; $\text{R}^2 = \text{Me}$, Et , Ph , $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^1-\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{H}$, Me , Pr^i , Bu^t , $\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$.

a — H_2O , H^+ , *b* — AlCl_3 , EtOH или HCl , PhH ; *c* — H_2O .

6. Алкилирование и ацилирование

Алкилирование капто-дательных аминоалкенов требует более жестких условий и независимо от природы алкилирующего реагента приводит к соответствующим енаммониевым солям. Не удивительно, что на легкость протекания реакции существенное влияние оказывает прежде всего природа аминогруппы. Так, продолжительное кипячение 2-амино-

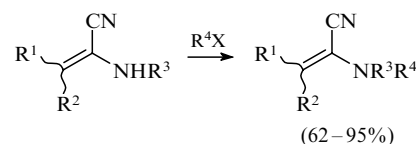
циклоалк-2-енонов **56a,b** с алкилгалогенидами дает *N*-алкилпроизводные **74a,b**.^{181, 189}



$n = 0$ (**a**), 1 (**b**); $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NMe}_2$, N (циклопентан), N (циклооктан); $\text{R}^3 = \text{Me}$, Et ;

$\text{X} = \text{I}$, Cl , BF_4 .

Цианоенамины **2a**, содержащие монозамещенную аминогруппу с объемистым заместителем, не реагируют с алкилгалогенидами или алкил-*n*-толуолсульфонатами. Однако аминоалкены с дизамещенной аминогруппой могут быть получены при использовании более сильных алкилирующих реагентов, например, диалкилсульфатов, алкилфторсульфонатов или тетрафторбората триэтилоксония.¹⁹⁶ В последнем случае алкилирование происходит в мягких условиях и без побочных процессов.

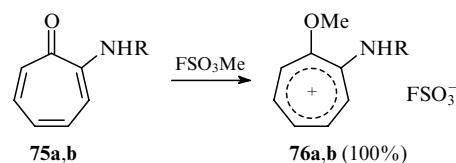


$\text{R}^1 = \text{Me}$, Et ; $\text{R}^2 = \text{Me}$; $\text{R}^1-\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$; $\text{R}^3 = \text{Me}$, Pr^i , Bu^t ,

$\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$; $\text{R}^4 = \text{Me}$, Et ; $\text{X} = \text{OSO}_2\text{F}$, OSO_2OR^5 ; $\text{R}^5 = \text{Me}$, Et ;

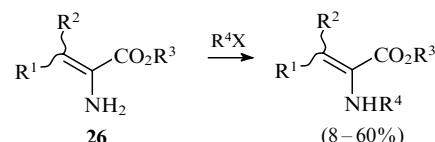
$\text{R}^4\text{X} = \text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$.

«Магический метил» успешно применен для количественного *O*-алкилирования 2-аминотропона (**75a**) и 2-метиламинотропона (**75b**).¹⁹⁷ Логично предположить, что движущей силой этой реакции является возникновение ароматической системы катиона тропилия **76a,b**.



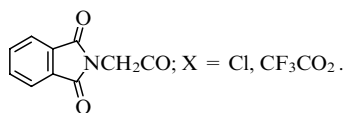
$\text{R} = \text{H}$ (**a**), Me (**b**).

Первичные, вторичные и третичные капто-дательные аминоалкены **2** с трудом подвергаются ацилированию. Так, безуспешными оказались попытки вовлечь первичные аминоалкены **2b** в реакцию с ацетилхлоридом или уксусным ангидридом.¹³⁸ Однако в некоторых случаях при взаимодействии с хлорангидридами и ангидридами сильных карбоновых кислот они давали *N*-ацилированные продукты с умеренными выходами.^{95, 96, 104, 105, 107, 198–200} Эти реакции были использованы в пептидном синтезе.^{200–204}

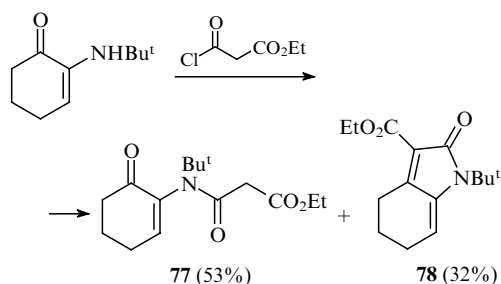


$\text{R}^1 = \text{H}$, Me ; $\text{R}^2 = \text{Me}$, Et , Pr^n , Pr^i , Ph , $\text{MeOCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$, Het ;

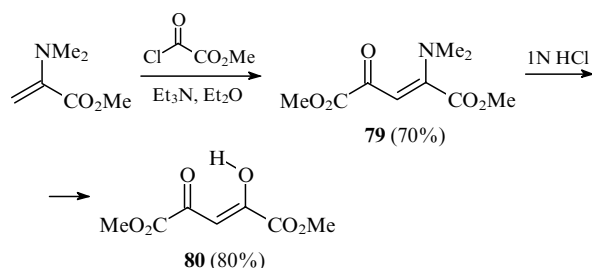
$\text{R}^3 = \text{Me}$, Et ; $\text{R}^4 = \text{ClCH}_2\text{CO}$, BnOCO , $4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, CF_3CO ,



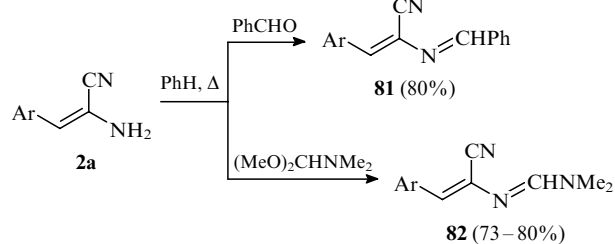
Для производных 3-аминокумарина успешно осуществлено *N*-ацилирование с помощью фталевого ангидрида и 2-хлорникотиноилхлорида.^{205, 206} Перфторацилфториды оказались прекрасными ацилирующими реагентами для формилзамещенных аминокетенов **2d**.²⁰⁷ Реакция 2-*mpet*-бутиламиноциклогекс-2-енона с этил(хлоркарбонил)ацетатом в присутствии пиридина и 4-диметиламинопиридина приводит к смеси *N*-ацилированного производного **77** и продукта его последующей внутримолекулярной конденсации **78**.²⁰⁸



Образование диэфира **79** при взаимодействии метил-2-диметиламиноакрилата с метоксалилхлоридом — редкий пример *C*-ацилирования капто-дативных аминокетенов. Соединение **79** легко гидролизует до симметричного эфира диоксоислоты **80**.¹³¹

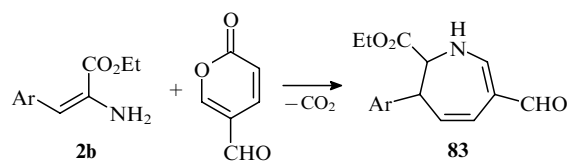


Незамещенные аминогруппы капто-дативных аминокетенов достаточно основны и нуклеофильны для конденсации с карбонильными соединениями. Эти аминокетены гладко реагируют с альдегидами или диметилацеталем диметилформамида, образуя соответствующие азометины.^{94, 106, 110, 138, 209} Даже неустойчивые цианоамины **2a** при кипячении в бензоле с азеотропной отгонкой воды легко превращаются в 2-аза-3-цианобута-1,3-диены **81** и **82**.¹¹⁰



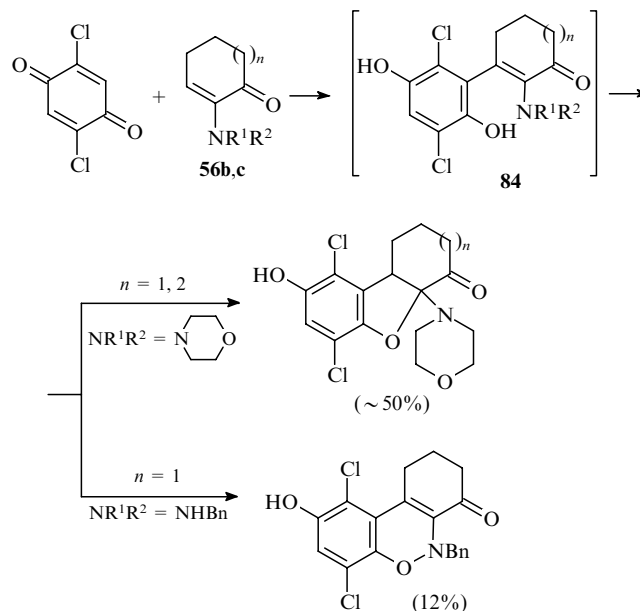
Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄.

Начинающаяся с раскрытия цикла реакция аминокетенов **2b** с 5-формилпиран-2-оном является удобным способом получения дигидроазепинов **83**.²¹⁰

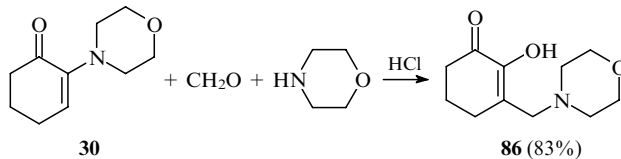
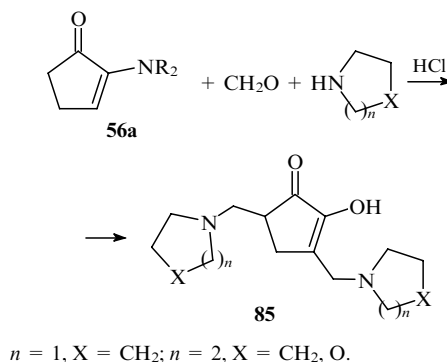


Ar = Ph, 4-ClC₆H₄.

Капто-дативные аминокетены с моно- и дизамещенными аминогруппами в реакциях с некоторыми карбонильными соединениями выступают в качестве *C*-нуклеофилов. Например, взаимодействие 2-аминоциклоалк-2-енонов **56b,c** с хинонами приводит к разнообразным гетероциклическим соединениям.¹²² Их строение зависит от величины цикла и природы аминогруппы субстрата. Полагают,^{11, 122, 211, 212} что на первом этапе образуется производное **84**.



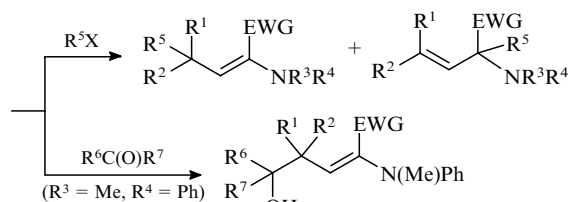
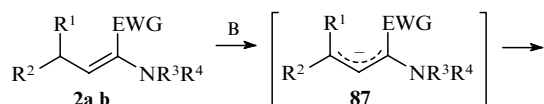
Первые сообщения об участии капто-дативных аминокетенов **2** в реакции аминотилирования показали, что структура образующегося основания Маннинга в значительной степени определяется размером цикла субстрата, а также условиями эксперимента.^{181, 213} Так, 2-аминоциклопент-2-еноны **56a** дают бисаминометилированные соединения **85** с умеренными выходами,¹⁸¹ тогда как из аминокетена **30** образуется лишь продукт моноаминометилирования **86** даже при двукратном избытке параформа и гидрохлорида морфолина.²¹³



в. Взаимодействие электрофильных реагентов с карбанионами, генерируемыми из капто-дативных аминокетенов

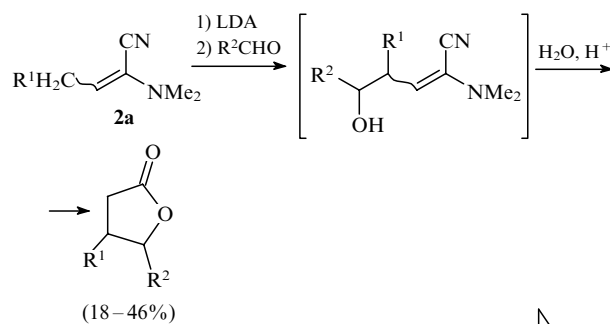
Как отмечалось выше, под действием сильных оснований β-замещенные капто-дативные аминокетены **2a,b** способны





депротонироваться, образуя аллильные анионы **87**, которые далее могут реагировать с различными электрофильными реагентами (алкил- и арилгалогенидами, карбонильными соединениями) либо исключительно по γ -, либо одновременно по α - и γ -атомам углерода.^{34, 57, 151, 178, 214–218} Преимущественное направление атаки в γ -положение объясняют прежде всего стерическими особенностями субстрата и электрофила. Ценность этих реакций заключается в том, что они позволяют модифицировать капто-дативные аминок-алканы в соединения, которые используют в синтезе разнообразных полифункциональных систем.

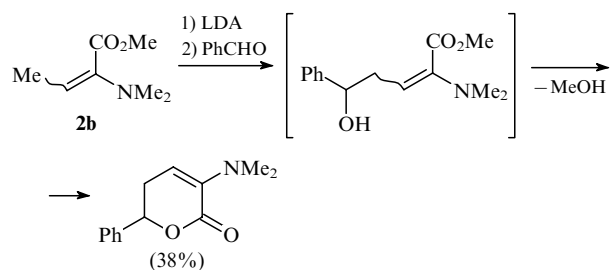
EWG = CN (**a**), CO₂Me (**b**); R¹ = H, Me, PhS, PhSO₂; R² = H, Me;
$$\text{NR}^3\text{R}^4 = \text{NMe}_2, \text{NEt}_2, \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ | \quad | \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array}, \text{N(Me)C}_6\text{H}_{11}\text{-cyclo}, \text{N(Me)Ph};$$

$R^5 = \text{Me, Et, Pr}^i, \text{Bu}^n, n\text{-C}_5\text{H}_{11}, \text{Ph, Bn, CH}_2=\text{CHCH}_2, \text{MeCH}=\text{CHCH}_2,$
 $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2; \text{X} = \text{Hal}; R^6 = \text{H, Me}; R^7 = \text{Me, Pr}^i, \text{Ph};$
 $R^6-R^7 = (\text{CH}_2)_x; \text{B} = \text{Bu}^n\text{Li, LDA, Bu}^t\text{OK.}$

Некоторые третичные енамины **2a,b** реагируют с альдегидами в присутствии сильных оснований, образуя в зависимости от природы активизирующей группы пяти- или шестичленные лактоны.^{20, 214}

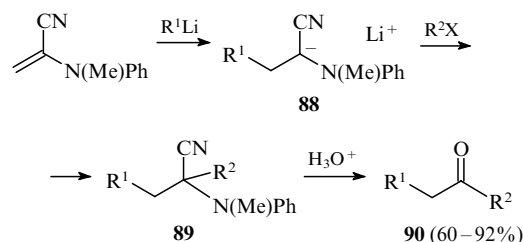


$R^1 = H, Me; R^2 = Ph, Me(CH_2)_3, Me(CH_2)_5, MeCH=CH,$ , , , .

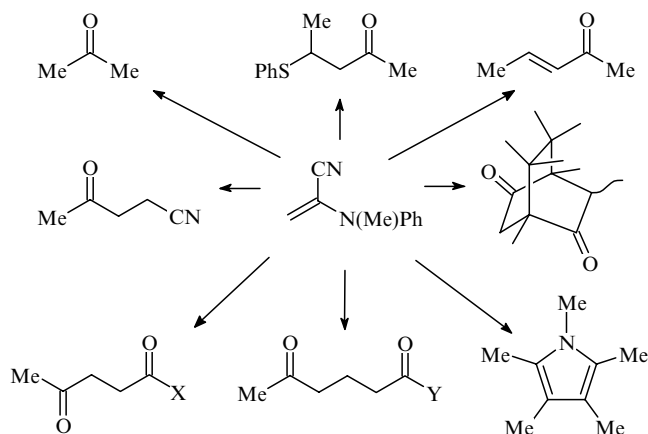


Присоединение по Михаэлю различных анионов к 2-(*N*-метиланилино)акрилонитрилу первоначально приводит к анионам **88**.^{23, 35, 58} При последующем взаимодействии

с электрофилами образуются дифункциональные производные **89**, которые гидролизуются до соответствующих карбоновых соединений **90**.^{23, 35, 58}


$$\begin{aligned} R^1 &= \text{Bu}^t, \text{Ph}, \text{PhCOCH}_2\text{CH}_2, \text{PhCH}=\text{CHCHPh}, \text{Bu}^t\text{C}(\text{O})\text{CH}_2; \\ R^2 &= \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{Bn}; \text{X} = \text{OH}, \text{I}, \text{Br}. \end{aligned}$$

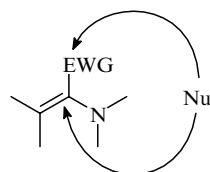
Развивая эту методологию и варьируя природу электрофила и литийорганического производного, Альбрехт с соавт. раскрыл богатый синтетический потенциал одного из простейших капто-дативных аминокалкенов — 2-(*N*-метиланилино)акрилонитрила. Это соединение оказалось универсальным и доступным исходным веществом для одностороннего синтеза кетонов,²³ β-, γ- и δ-дикетонов,^{179, 219 – 221} γ- и δ-оксоальдегидов,^{221, 222} β-фенилтиокетонов, превращающихся при пиролизе в α,β-ненасыщенные карбонильные соединения,²²³ а также производных оксокарбоновых кислот (нитрилов,^{224, 225} сложных эфиров и амидов²²⁶). Заслуживают внимания разработанные на основе 2-(*N*-метиланилино)-акрилонитрила эффективные синтезы бициклических дикетонов²²⁰ и пирролов.¹⁷⁹



X = H, Alk, Ar, OR, NR₂; Y = H, Alk, Ar.

2. Взаимодействие с нуклеофильными реагентами

Исходя из электронного строения капто-дативных аминокислот следовало ожидать, что они будут плохими акцепторами Михаэли, и атака нуклеофильными реагентами будет направлена преимущественно на электрофильный центр активирующей группы либо на α -углеродный атом.

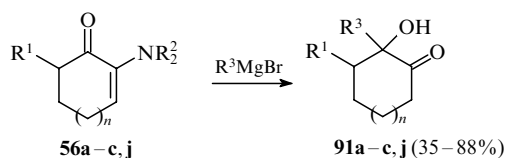


И действительно, попытки осуществить 1,4-присоединение некоторых С- и N-нуклеофилов к 2-аминоциклоалк-2-

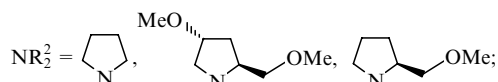
енонам оказались безуспешными: лишь нитроалканы давали аддукты Михаэля с умеренными выходами (см. работу¹⁷).

При изучении цианоенаминов **2a**⁵⁴ был сделан вывод, что направление присоединения нуклеофилов в общем случае подчиняется правилу жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО). Однако не все нуклеофильные реакции капто-двативных аминоалкенов происходят в соответствии с принципом ЖМКО.

Наиболее часто встречающейся нуклеофильной реакцией капто-двативных аминоалкенов является 1,2-присоединение металлоорганических соединений, приводящее к возникновению новой связи C—C. 2-Аминоциклоалк-2-еноны **56a–d** региоспецифично взаимодействуют с реактивами Гриньяра, образуя 2-гидроциклоалканоны **91a–d** с хорошими выходами.^{120, 227–230}



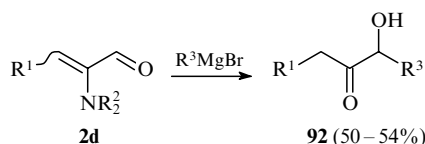
$n = 0$ (**a**), 1 (**b**), 2 (**c**), 3 (**j**); $R^1 = H, Me$;



$R^3 = Me, Et, Ph, CH_2=CH, CH_2=CMe$.

1,4-Аддукты ни разу не были зарегистрированы. При введении в реакцию хиральных субстратов гидроксикетоны получают с высокой энантиоселективностью, которая зависит от использованного растворителя. Так, при взаимодействии аминенона **56a** ($R^1 = H, NR_2^{2-} = (2S)$ -2-метоксиметилпирролидино) с $CH_2=CHMgBr$ в тетрагидрофуране энантиомерный избыток (*ee*) составляет лишь 33%, а в смеси Et_2O –THF (9:1) он достигает 84%.²³⁰ Интересно отметить, что абсолютная конфигурация оптически активных α -гидроциклоалканонов **91** зависит от природы заместителя R^2 . Так, аминенон **56b** ($R^1 = H, NR_2^{2-} = (2S)$ -2-метоксиметилпирролидино) реагирует с метил- или этил-магнийбромидом, образуя соединения (2*R*)-**91b** ($R^3 = Me, Et$) с оптической чистотой 92–95%, тогда как выделенные при взаимодействии того же субстрата с винил- или фенил-магнийбромидом гидроксикетоны **91b** ($R^3 = CH_2=CH, Ph$) имели противоположную конфигурацию (*ee* 58–95%).¹²⁰ Авторы объясняют эти стереохимические результаты различиями в структуре промежуточно образующегося комплекса металлоорганического соединения с аминеноном.

Подобно 2-аминоциклоалк-2-енонам ациклические капто-двативные аминоалкены реагируют с металлоорганическими соединениями с образованием преимущественно 1,2-аддуктов. Так, легкое превращение формилзамещенных енаминов **2d** в ацилоины **92** является новым эффективным методом получения этих синтетически важных соединений.[‡]

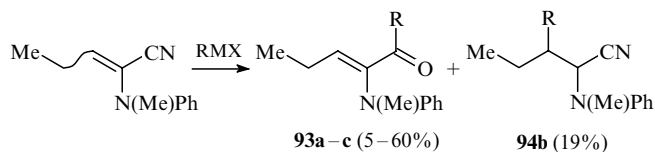


$R^1 = Me, Ph; R^2 = Alk, Het; R^3 = Et, Ph$.

Аналогично, по типу 1,2-присоединения протекает реакция 2-(*N*-метиланилино)пент-2-енонитрила с магни- и цинк-органическими реагентами. Однако при взаимодействии

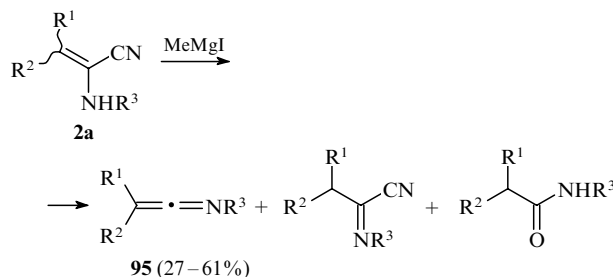
‡ Данные автора.

того же субстрата с бензилмагнийбромидом наряду с 1,2-аддуктом **93b** в сопоставимых количествах был выделен продукт 1,4-присоединения **94b**.⁵⁴



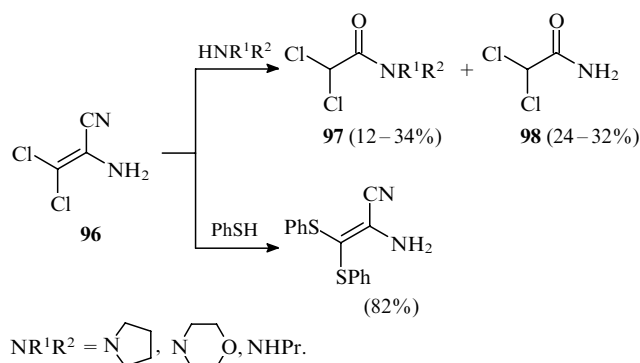
$RMX = MeMgI, BnMgCl, AlZnBr; R = Me$ (**a**), Bn (**b**), Al (**c**).

В случае вторичных цианоенаминов **2a** реактив Гриньяра выступает в роли сильного основания. При этом доминирующими в полученной реакционной смеси оказываются триалкилкетенимины **95**.²³¹

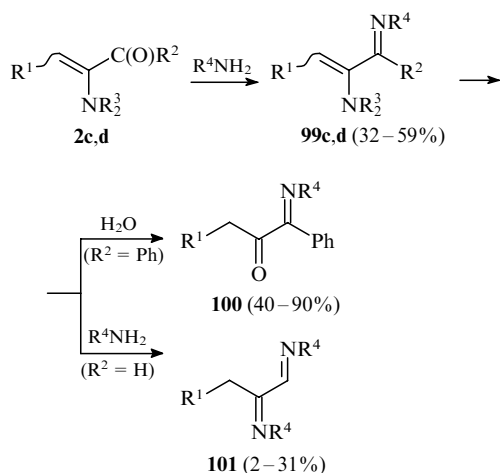


$R^1 = R^2 = Me, Et; R^3 = Pr^i, Bu^i$.

N-Нуклеофилы в реакциях с капто-двативными аминоалкенами атакуют либо электрофильный центр активирующей группы, либо α -олефиновый атом углерода. Например, 2-амино-3,3-дихлоракрилонитрил (**96**) в мягких условиях реагирует с первичными и вторичными аминами, превращаясь в амиды **97** и **98**.²³² Механизм образования этих соединений включает нуклеофильную атаку по углеродному атому, связанному с цианогруппой, и последующий гидролиз амидов, возникающих на первой стадии. Любопытно, что атомы хлора не замещаются даже при четырехкратном избытке амина (ср. с работой⁸²). В то же время, взаимодействие субстрата **96** с более нуклеофильным тиофенолом протекает региоспецифично с замещением обоих атомов хлора.²³²



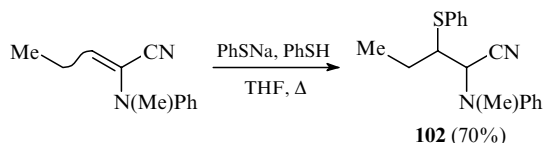
Конденсация первичных аминов и производных гидразина с капто-двативными аминоалкенами **2c, d** происходит исключительно по карбонильной группе. Под действием выделяющейся воды получившиеся первоначально азометиноамины **99c** гидролизуются в основной среде. Продуктами гидролиза являются оксопроизводные **100**.²³³ Соединения **99d** в этих условиях превращаются в бисазометины **101**. Соотношение **99d**:**101** зависит от условий эксперимента и строения исходных реагентов.²³⁴ Гуанидин и тиомочевина в аналогичных условиях в реакцию с аминоалкенами **2c** не вступают.²³³



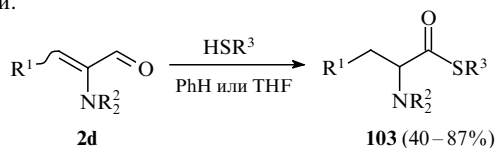
$\text{R}^1 = \text{Me, Ph; R}^2 = \text{Ph (c), H (d); NR}_2^3 = \text{NEt}_2, \text{N-piperidyl, N-morpholyl};$
 $\text{R}^4 = \text{Me, Bu, NH}_2, \text{NHEt}.$

2-Морфолиноциклогекс-2-енон (**30**) конденсируется с этаноламином как N-нуклеофилом, превращаясь в соответствующее азометиновое производное.²³⁵ 2-Аминоциклоалкенонам, как уже отмечалось в разд. II.2.a, свойственны реакции *ipso*-замещения под действием первичных ароматических аминов и даже аммиака.^{17, 88}

В отличие от N-нуклеофилов, S-нуклеофилы способны участвовать в реакциях внутри- и межмолекулярного сопряженного присоединения к капто-дативным aminoalkenam. Например, при продолжительном кипячении 2-(N-метиланилино)пент-2-енонитрила с тиофенолятом натрия и тиофенолом в ТГФ получается продукт 1,4-присоединения **102**.⁵⁴



При взаимодействии с алкил-, арил- или дитиолами aminoalkenam **2d** не образуют ни 1,2-, ни 1,4-аддуктов, но неожиданно претерпевают превращение в соответствующие тиоэфиры α -аминокислот **103**, выход которых достигает 87%.²³⁶ Ни изменения в структуре реагентов, ни варьирование условий эксперимента не влияют на направление реакции.

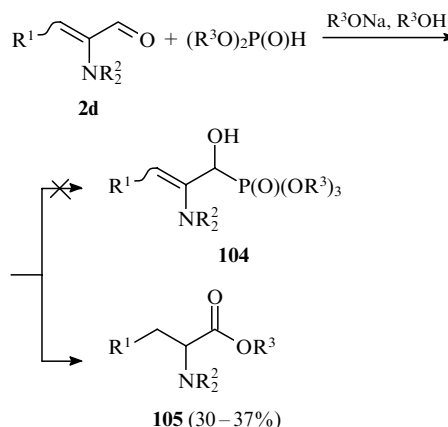


$\text{R}^1 = \text{Me, Ph; NR}_2^3 = \text{NEt}_2, \text{N-piperidyl}; \text{R}^3 = \text{Et, Bu, Ph, CH}_2\text{CH}_2\text{SH}.$

Эта методология, позволяющая создавать фрагмент $\text{CH}(\text{NR}_2)\text{CO}$, получила дальнейшее развитие при синтезе эфиров α -аминокислот с дизамещенной аминогруппой, важность которых как предшественников в создании новых лекарственных препаратов и при получении полифункциональных соединений хорошо известна.

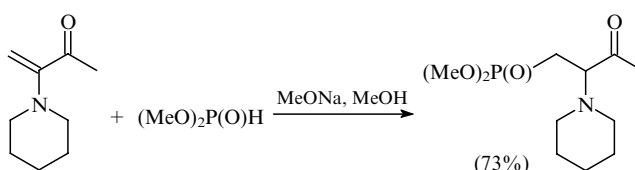
Оказалось, что взаимодействие формилзамещенных енаминов **2d** с эквимольным количеством диалкилфосфоната в присутствии алкоголята натрия приводит не к ожидаемым фосфонатам **104**, но к эфирам N,N-дизамещенных α -аминокислот **105**.^{237–239} Умеренные выходы эфиров **105** объясняются тем, что параллельно под действием алкоголята натрия протекает анионная полимеризация исходного субстрата либо

одного из интермедиатов. В отсутствие катализатора реакция между фосфонатом и aminoalkenam **2d** не идет.

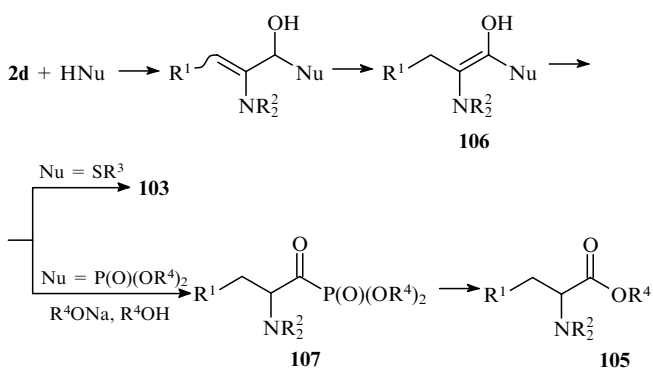


$\text{R}^1 = \text{Me, Pr, Ph; NR}_2^3 = \text{NEt}_2, \text{N-piperidyl, N-morpholyl}; \text{R}^3 = \text{Me, Et}.$

В отличие от формилзамещенных енаминов **2d**, aminoalkenam **2c** с концевой двойной связью региоспецифично взаимодействуют с диметилфосфонатом по типу 1,4-присоединения. Так, 3-пиперидинобут-3-ен-2-он гладко образует аддукт Михаэля.²³⁹ Даже следовых количеств 1,2-аддукта зарегистрировано не было. 2-Диэтиламинобензилиденацетофенон не реагирует с диметилфосфонатом.



Авторами работ^{236–240} предложена схема, объясняющая происхождение производных аминокислот **103** и **105**. Первый этап, несомненно, включает присоединение нуклеофила к формильной группе aminoalkenam **2d**. Ключевой стадией схемы является изомеризация первоначально образующегося 1,2-аддукта в термодинамически более стабильный тетразамещенный алкен **106**, который быстро превращается в тиоэфир **103** (в случае S-нуклеофилов) или кетофосфонат **107** (в случае P-нуклеофилов). Легко протекающий под действием алкоголятов гетеролиз связи C–P в интермедиате **107** приводит к эфиру α -аминокислоты **105**.



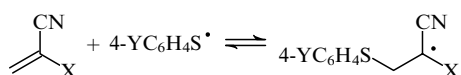
Весомым аргументом в поддержку выдвинутой гипотезы стало выделение енола **106** ($\text{Nu} = \text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$) в виде устойчивого силилового эфира, образующегося при взаимодействии α -формилзамещенного енамина **2d** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{NR}_2^3 = \text{NEt}_2$) и диметил(триметилсилил)фосфита.²³⁹ Рассмотренная реакция субстратов **2d** с диалкилфосфонатами —


один из первых примеров викариозного нуклеофильного присоединения. С практической точки зрения взаимодействие мягких нуклеофилов с аминоалкенами **2d** является новым удобным методом одnoreакторного синтеза производных *N,N*-дизамещенных α -аминокислот.

3. Радикальные реакции

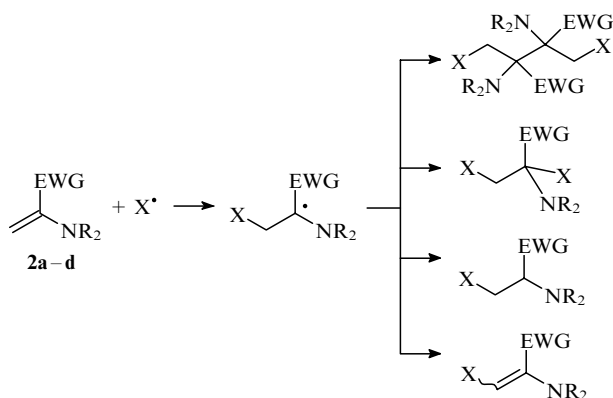
Аминоалкены с геминальной активирующей группой являются прекрасными радикалофилами. Высказанный более 20 лет назад¹ постулат о стабилизирующем влиянии капто-дативных заместителей на радикальный центр впоследствии неоднократно был подтвержден экспериментально.

Ито с соавт.²⁴¹ провел кинетическое исследование присоединения арилтильных радикалов к акрилонитрилам, имеющим в α -положении электронодонорную группу X. Оказалось, что константа скорости этой реакции уменьшается в ряду $\text{NR}_2 > \text{OR} > \text{Cl} > \text{OAc} > \text{Me} > \text{H}$. Эта последовательность хорошо коррелирует с их электронодонорной способностью и свидетельствует о синергическом влиянии капто-дативных заместителей на устойчивость радикала. При этом относительная активность аминопроводных в ~ 20 раз выше, чем их алкоксианалогов, и в ~ 550 раз превосходит реакционную способность незамещенного акрилонитрила. Следовательно, среди изученных соединений именно аминоалкены **2** являются наиболее эффективными радикальными ловушками.



X = , OEt, Cl, OAc, Me, H; Y = H, Me, Bu^t, OMe, Cl, Br.

Эта особенность капто-дативных систем нашла разнообразное синтетическое применение.^{4, 132, 242} Ниже представлены возможные пути превращения радикального интермедиата, которые приводят с высокой селективностью к разнообразным полифункциональным соединениям.

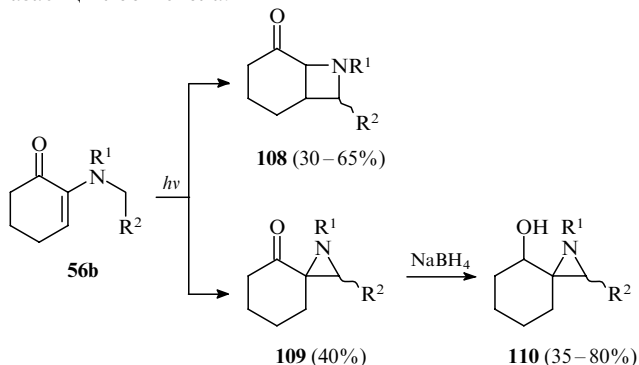


EWG = CN (**a**), CO₂R (**b**), C(O)R (**c**), CHO (**d**) (R = Alk, Ar).

Поведение капто-дативных аминоалкенов при фотолизе очень чувствительно к незначительным структурным изменениям в субстрате, и прежде всего к природе заместителей у атома азота. Возможно, именно поэтому на основе имеющихся данных трудно делать обобщения и предсказывать направление процесса.

В большинстве случаев фотолиз 2-аминоциклогекс-2-енов **56b** (R¹ = Et, R² = Me; R¹-R² = (CH₂)₄, (CH₂)₂OCH₂), в которых заместители у атома азота имеют α -атомы водорода, проходит с элиминированием одного из них, а последующая циклизация образовавшегося бирадикального интермедиата

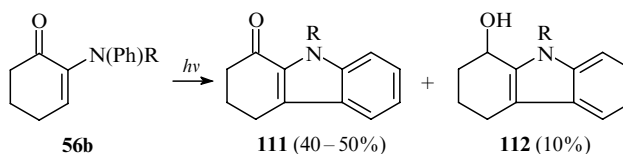
приводит к бициклическим производным азетидина **108**.^{189, 243} Аналоги соединений **56b**, содержащие в положении 3 метильную группу, дают азетидины **108** с низкими выходами.¹⁸⁹ В некоторых случаях из аминоалкенов **56b** в тех же условиях неожиданно получают неустойчивые спироазетидины **109**, которые были выделены в виде спиртов **110** после восстановления карбонильной группы.^{119, 244} Полагают, что образование азетидинов **109** происходит в результате отщепления α -водорода и последующей перегруппировки нестабильного азабициклооктена.¹¹⁹



108: R¹ = Et, R² = Me; R¹-R² = (CH₂)₄, (CH₂)₂OCH₂;

109, 110: R¹ = H, R² = Ph; R¹ = Bn, R² = Ph; R¹ = Me, All, R² = CH=CH₂.

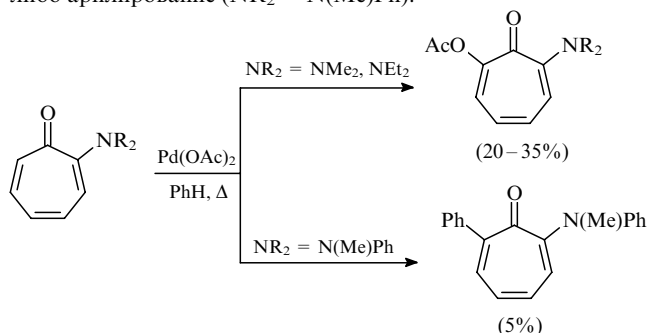
Продуктами фотохимической циклизации *N*-ариламиноциклоалкенов являются производные карбазола **111** и **112**.¹⁴⁰



R = Me, Et.

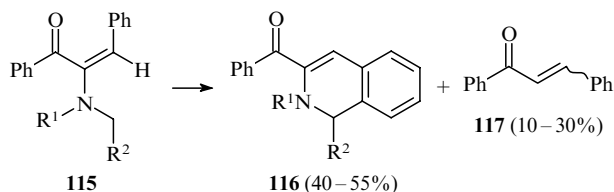
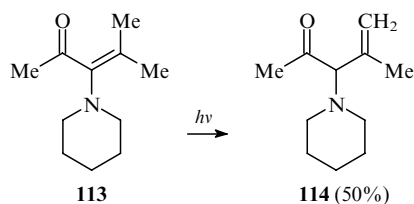
Радикальная циклизация 2-(галоарилэтил)аминоциклоалк-2-енов проходит как по атому енона C² с образованием аминоалкенов — производных азепина, — так и по атому азота, приводя к соединениям ряда индола.²⁴⁵

Взаимодействие 2-аминотропенов с ацетатом палладия, рассматриваемое как каталитический радикальный процесс, принципиально отличается от проведенных в тех же условиях реакций с участием каких-либо других тропеноидных соединений.²⁴⁶ В зависимости от заместителей у атома азота наблюдается либо ацетоксилирование (NR₂ = NMe₂, NEt₂), либо арилирование (NR₂ = N(Me)Ph).



Фотохимическое поведение ациклических аминоалкенов **2c** отличается от поведения 2-аминоциклогекс-2-енов **56b**. Так, при фотолизе аминоалкенона **113** в эфире или пентане более эффективно происходит отрыв аллильного водорода и единственным продуктом реакции является изомер-

ный несопряженный алкен **114**.¹⁷⁷ При отсутствии аллильного водорода, как, например, в аминоалкене **115**, наблюдается быстрая *E,Z*-изомеризация субстрата и последующее медленное образование смеси веществ, состоящей в основном из продуктов циклизации **116** и элиминирования **117**.¹⁷⁷



$R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{Me}$; $R^1 - R^2 = (\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$.

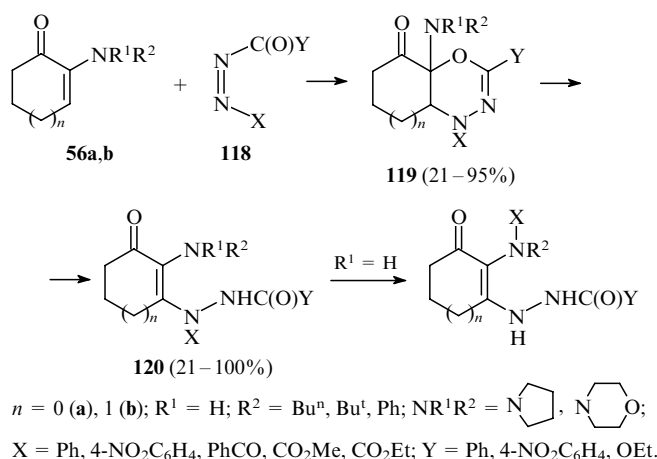
Внутримолекулярной фотоциклизацией 2-анилиноалкено-нитрилов получены 1-метил-2-циано-3-*R*-индолы ($R = \text{Me}$, Ph , $\text{CH}=\text{CHMe}$). Радикальная циклизация 2-анилиноакрилонитрилов, содержащих в положении 3 галогеноалкильный (алкенильный) заместитель, при действии Bu_3SnH в присутствии азоизобутиронитрила приводит к замещенным циклоалканам или циклоалкенам.^{63, 247}

4. Капто-дативные аминоалкены в синтезе карбо- и гетероциклических соединений

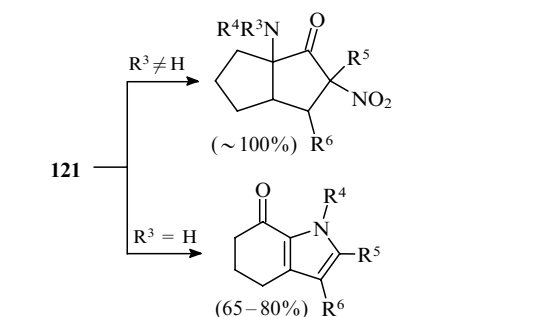
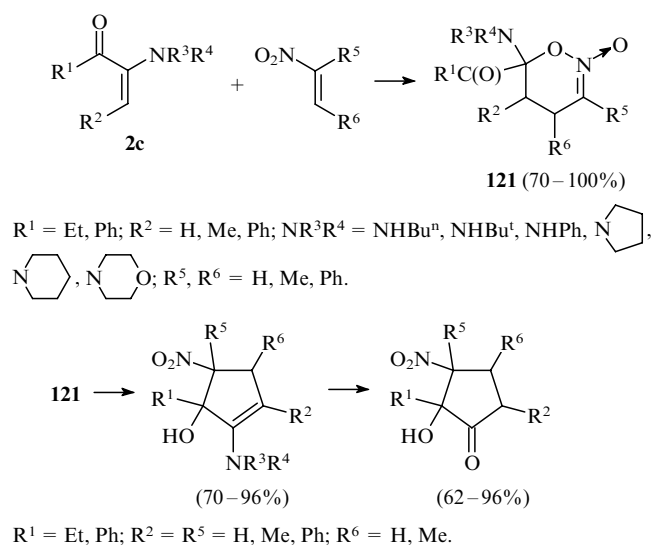
Благодаря наличию кратных связей углерод–углерод и углерод–гетероатом капто-дативные алкены могут быть использованы в синтезе карбо- и гетероциклических соединений. Реакции циклоприсоединения являются, пожалуй, наиболее важными среди всех превращений капто-дативных аминоалкенов и интенсивно изучаются в последнее десятилетие. Аминоалкены **2a–c** вступают в реакции $[2+2]$ -, $[3+2]$ -, а чаще всего — $[4+2]$ -циклоприсоединения.

Хорошо известно, что реакция Дильса-Альдера легко проходит при взаимодействии диенофила, содержащего электроноакцепторные заместители, с электронообогащенным диеном. Неудивительно, что $[4+2]$ -циклоприсоединение простых енаминов к неактивированным диенам происходит чрезвычайно редко. В отличие от обычных енаминов капто-дативные аминоалкены успешно реагируют с разнообразными диенами, в том числе и неактивированными.

Взаимодействие 2-аминоциклоалк-2-енонов **56a,b** с электрофильными диазенами **118** формально классифицируется как $[4+2]$ -циклоприсоединение.^{248–253} Устойчивость образующихся при этом 1,3,4-оксадиазинов **119** зависит как от природы аминогруппы и размера цикла субстрата, так и от наличия функциональных групп в диазене **118**. Как правило, аминоеноны с дизамещенной аминогруппой образуют достаточно устойчивые циклические производные **119**, которые при комнатной температуре или при нагревании медленно превращаются в ациклические изомеры **120**.^{248–250} Аналогичные $[4+2]$ -аддукты были получены также из *N*-арилзамещенных аминокислотных производных. В других случаях образование гетероциклов **119** не всегда удается даже зарегистрировать: ендиамины **120** являются единственными продуктами реакции, легко претерпевающими перегруппировку в более устойчивые изомеры.^{251–253} Авторы работы²⁵¹ допускают также возможность образования соединений **120** непосредственно из исходных субстратов.

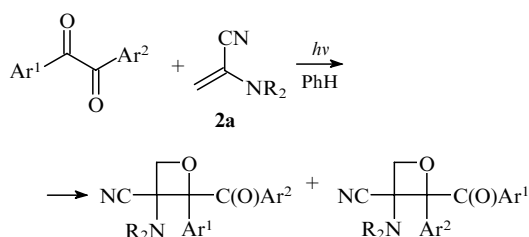


Реакция циклических и ациклических аминоалкенонов **56b** и **2c** (в качестве диенофилов) с нитроолефинами (в качестве гетеродиенов) была использована для синтеза разнообразных карбо- и гетероциклических систем: тетрагидроиндолов,¹⁴¹ поликинанов^{254, 255} и пенталенов.^{129, 256–258} При этом в большинстве случаев авторы этих работ постулировали промежуточное образование 1,2-оксазин-*N*-оксидов **121**, дальнейшие превращения которых зависят прежде всего от природы заместителей, а также от условий эксперимента. Иногда гетероциклическое производное **121** было настолько устойчивым, что его удавалось выделить с количественным выходом.^{141, 257–259} Следует отметить, что в ряде работ^{129, 141} отмечалось образование продуктов $[2+2]$ -циклоприсоединения или аддуктов Михаэля наряду с приведенными ниже соединениями.



$R^1 - R^2 = (\text{CH}_2)_3$; $R^5 = \text{H}$, Me , Ph ; $R^6 = \text{Me}$, Ph .

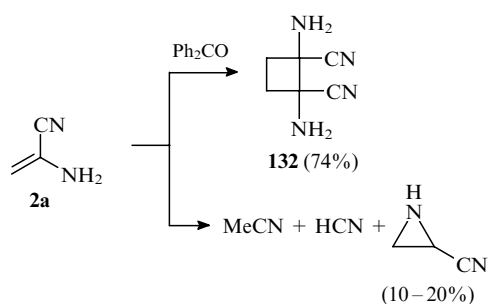
Капто-дативные алкены **2a–d** являются превосходными субстратами в реакциях [2 + 2]-циклоприсоединения. Продуктами их взаимодействия с замещенными олефинами или карбонильными соединениями являются соответственно циклобутаны²⁷² или оксетаны (реакция Патерно–Бюхи).^{273, 274} Так, симметричные 1,2-дикетоны присоединяются к цианоенаминам **2a** регио- и стереоспецифично, образуя [2 + 2]-аддукты по типу «голова к голове» с *цис*-ориентацией amino- и арильной групп (в работе²⁷³ конфигурация полученного диастереомера, по-видимому, определена ошибочно). При облучении смеси несимметричных дионов с цианоенаминами **2a** присоединение по каждой из карбонильных групп происходит с сопоставимыми скоростями и приводит к смеси изомерных оксетанов с выходами 9–90%.²⁷⁴



$\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-C₁₀H₇; $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$; $\text{Ar}^2 =$ 4-MeOC₆H₄; 2-C₁₀H₇;

$\text{NR}_2 =$ N-пирролидин, N-пиперидин, N-морфолин, N-пиперидин, N-пиперидин, N-пиперидин-Ph.

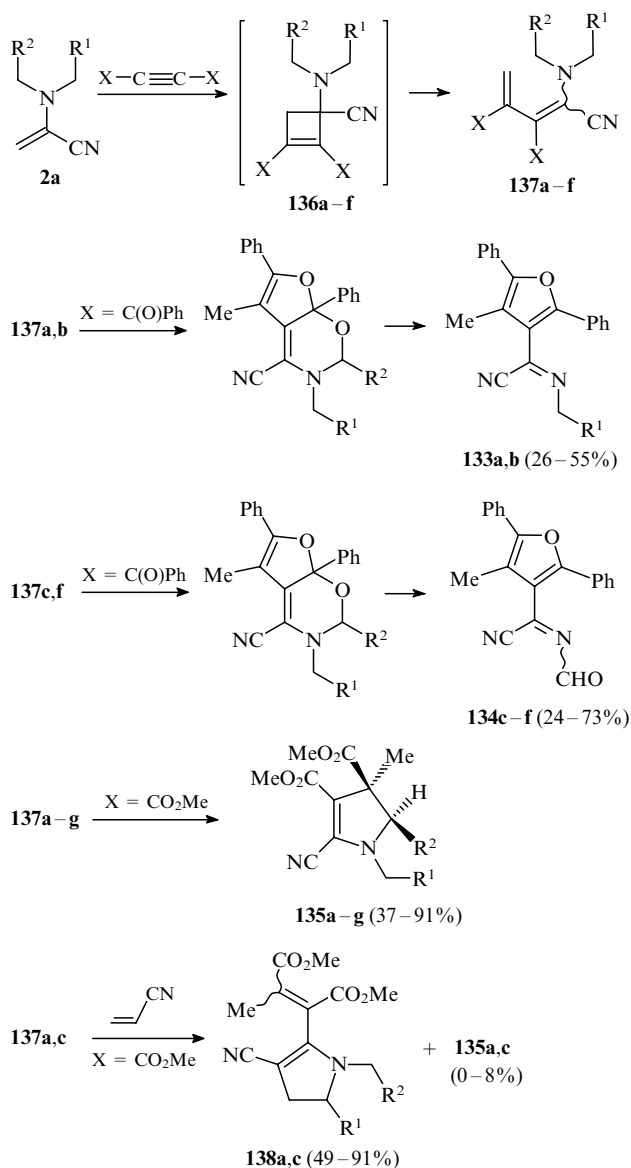
Известны примеры фотохимической димеризации капто-дативных аминоалкенов, протекающей в зависимости от строения субстрата по типу «голова к голове» или «голова к хвосту». ^{5, 6, 275} Результат зависит от условий эксперимента. Например, в присутствии бензофенона как фотосенсибилизатора 2-аминоакрилонитрил димеризуется, образуя смесь диастереомеров **132**.⁵ Однако в отсутствие Ph₂CO возникновение циклобутанов **132** зарегистрировать не удается: преимущественным направлением реакции становится фрагментация исходного субстрата до HCN и MeCN с параллельно протекающей изомеризацией в азиридин-2-карбонитрил.⁶



Капто-дативные аминоалкены **2a** намного активнее, чем их пуш-пульные изомеры **1a**. Они реагируют с диметилацетилендикарбоксилатом или дибензоилацетиленом, участвуя в так называемой « α -циклизации третичных аминов». ^{276–278} В зависимости от природы аминогруппы в аминоалкенах **2a** и активирующей группы ацетиленового производного конечными продуктами оказываются либо фураны **133a,b** и **134c–f**, либо дигидропирролы **135a–g**. Для получения дигидропирролов, которые образуются с высокой стереоселективностью, требуются более жесткие условия (кипячение в ацетонитриле или ДМСО).^{276, 279} Механизм реакции вклю-

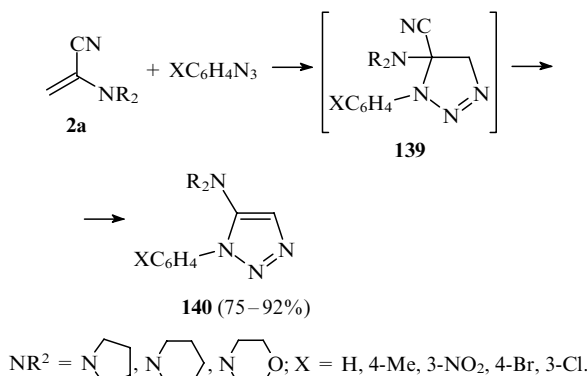
чает стадию [2 + 2]-циклоприсоединения, быструю рециклизацию аддуктов **136** в диены **137**, которые являются ключевыми интермедиатами для всех продуктов. С диполярофилами, такими как акрилонитрил, диены **137a,c** вступают в реакцию 1,3-диполярного присоединения, приводящую в конечном итоге к смеси циклоаддуктов **138a,c** и дигидропирролов **135a,c** (схема 2).²⁷⁸

Схема 2

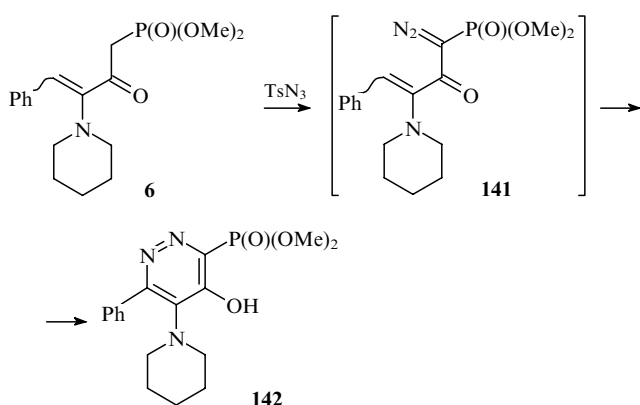


$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (a), Me (b); $\text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2$ (c), $(\text{CH}_2)_3$ (d), $(\text{CH}_2)_4$ (e), $(\text{CH}_2)_5$ (f), CH₂OCH₂ (g).

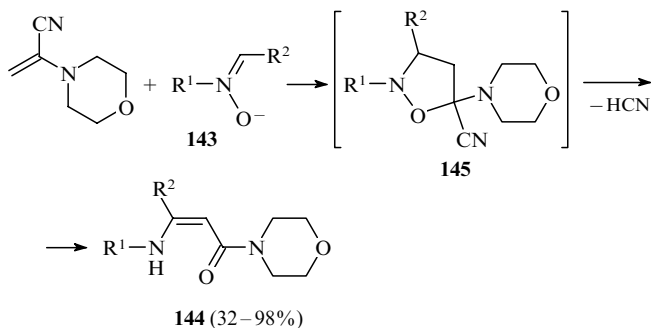
В реакциях [3 + 2]-циклоприсоединения капто-дативные аминоалкены похожи на обычные енамины. Так же как и енамины,¹⁷⁵ они присоединяют арилазиды, образуя соответствующие дигидротриазолы.^{11, 33, 280, 281} Однако иногда эти циклические производные оказываются неустойчивыми и не могут быть выделены. Например, в случае цианоенаминов **2a** дигидротриазолы **139** претерпевают спонтанное элиминирование HCN, что приводит к 1,2,3-триазолам **140**.^{3, 280} Реакция региоспецифична: во всех случаях образуется только один изомер.



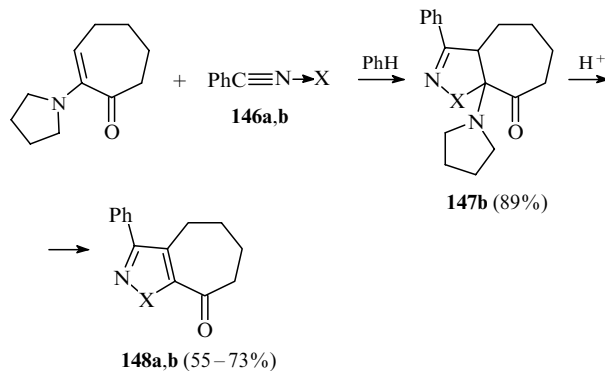
Подобно енаминам, β -оксофосфонат **6** реагирует с тозил-азидом, давая диазосоединение **141**, которое циклизуется в пиридазин **142**.²²



Несмотря на то, что в результате взаимодействия 2-морфолиноакрилонитрила с альдонитронами **143** были выделены морфолиды **144**, авторы работы²⁸² рассматривают эту реакцию как 1,3-дипольное циклоприсоединение. Действительно, происхождение амидов **144** можно объяснить элиминированием HCN от промежуточно образующегося изоксазолидина **145** и последующим раскрытием цикла. Таким образом, и в данном случае реакция циклоприсоединения региоспецифична, причем нуклеофильным является терминальный атом углерода исходного аминонитрила. Кетонитроны в реакцию с 2-морфолиноакрилонитрилом не вступают.²⁸²



В результате циклоприсоединения 1,3-диполей **146a,b** к 2-пирролидиноциклогепт-2-енону первоначально образуется соединение **147b**, которое при обработке кислотой теряет амин, превращаясь в производные пиразолона **148a** или изоксазола **148b**.²⁸³

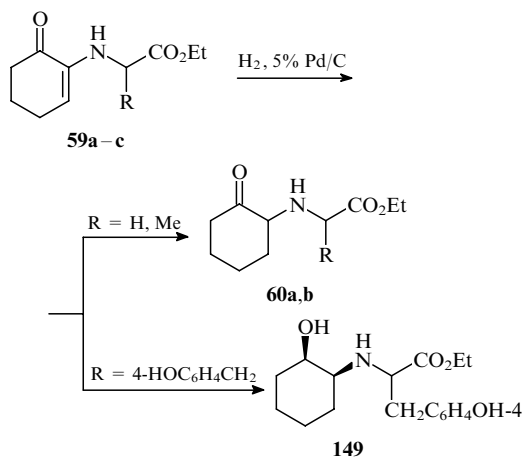


$\text{X} = \text{NPh (a)}, \text{O (b)}.$

5. Другие наиболее типичные реакции капто-дативных аминокетенов

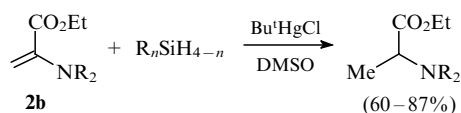
Капто-дативные аминокетены **2a-c** вступают в некоторые реакции, которые невозможно однозначно отнести ни к одному из рассмотренных типов. Наиболее характерные из них, не связанные с наличием какого-либо специфического заместителя, представлены в этом разделе.

Аминокетены **2a-c** довольно легко гидрируются. Как правило, в традиционных условиях гетерогенного катализа происходит селективное восстановление двойной связи $\text{C}=\text{C}$.^{17, 126, 284} Иногда одновременно восстанавливается и активирующая группа. Например, присоединение водорода к енаминам **59a,b** приводит к соответствующим 2-аминоциклогексанонам **60a,b**, однако при гидрировании субстрата **59c** в тех же условиях образуется смесь диастереомеров *цис*-1,2-аминоспиртов **149** с количественным выходом.¹²⁶



$\text{R} = \text{H (a)}, \text{Me (b)}, 4\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2 \text{ (c)}.$

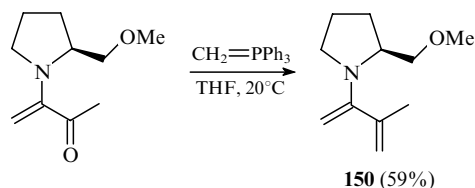
Оказалось, что среди огромного количества активированных алкенов только в капто-дативных аминокетенах **2b** двойная связь $\text{C}=\text{C}$ восстанавливается под действием гидросиланов.²⁸⁵



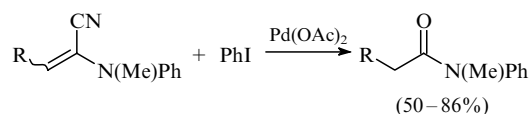
$\text{NR}_2 = \text{NEt}_2, \text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{C}_4\text{H}_8\text{O}; n = 1-3.$

При использовании в качестве восстановителей алюмоили боргидридов металлов либо реакция протекает только по активирующей группе ($\text{C}=\text{O}$, CN),^{17, 150} либо происходит одновременное восстановление обеих функций.¹⁵⁹

Олефинированием по Виттигу оптически активного 2-(метоксиметил)пирролидинобут-3-ен-2-она получен хиральный 2-аминозамещенный бута-1,3-диен **150** — первый представитель ранее труднодоступных соединений.¹³³



Заслуживает упоминания катализируемая палладием реакция 2-(*N*-метиланилино)алкенонитрилов с иодбензолом.²⁸⁶ Благодаря работам Де Кампа с соавт.^{184,195} это превращение цианоениминов рассматривается как эффективный метод синтеза соответствующих амидов.



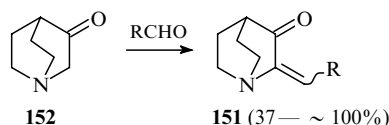
Капто-дативные аминокислоты легко подвергаются изомеризации. Выше уже были приведены примеры удивительно легкой *Z,E*-изомеризации аминокислот **2c** и аминокислот **2d**, происходящей как при их получении, так и в ходе дальнейших превращений или при хранении. Помимо *Z,E*-изомеризации известны примеры перегруппировок этих соединений под действием как кислотных,²⁸⁷ так и основных реагентов.¹⁸³

Анализ наиболее типичных превращений капто-дативных аминокислот **2a–d** свидетельствует о том, что в зависимости от множества факторов они могут проявлять свойства либо енаминов, либо активированных олефинов. Баланс, складывающийся в пользу канонической структуры енамина, может быть достаточно легко нарушен незначительными изменениями в природе активирующей или аминокислотной группы.

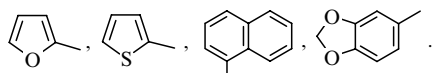
V. Метилиден- и арилметилиденхинуклидин-3-оны

Метилиден- и арилметилиденхинуклидин-3-оны **151** являются не только ключевыми интермедиатами при создании новых лекарственных препаратов, но и интересными объектами для теоретической органической химии. Формально их можно рассматривать как своеобразные бициклические капто-дативные аминокислоты. Однако фиксированная пространственная ориентация свободной пары электронов атома азота приводит к тому, что они не могут проявлять свойства енаминов. В этом заключается принципиальное отличие соединений **151** от систем, рассмотренных в предыдущих разделах.

Основным источником 2-арилметилиденхинуклидин-3-онов **151** является катализируемая основаниями конденсация хинуклидин-3-она **152** с различными арен- или гетаренкарбальдегидами.^{288–299} Соединения **151** образуются с выходом

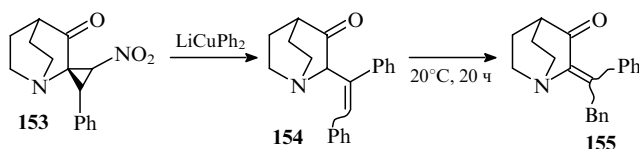


R = Ph, 2-PhC₆H₄, 2-HOC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 2-FC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-HOC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, 4-PhOCH₂CH₂OC₆H₄, 2,4-(MeO)₂C₆H₃, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, BnOC₆H₄, C₅H₅FeC₅H₄,

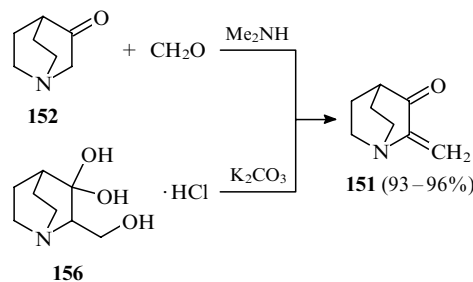


дамы от умеренных до количественных либо в виде индивидуального изомера, либо в виде смеси геометрических изомеров. Та же методология была с успехом применена к синтезу ферроценилметилидензамещенных³⁰⁰ и трициклических аналогов хинуклидинона.³⁰¹

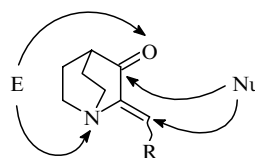
Раскрытие циклопропанового кольца в спироциклическом производном хинуклидинона **153**, протекающее под действием C-, N- или O-нуклеофилов, представляет интересный пример получения β,β-дизамещенных метилиденхинуклидинов.³⁰² Так, взаимодействие соединения **153** с литийдифенилкупратом приводит к смеси изомеров **154** и **155**. В течение 20 ч соединение **154** полностью превращается в хинуклидин **155** (соотношение *Z* : *E* = 3 : 1).³⁰²



Хинуклидин **151** (R = H) с терминальной двойной связью гладко образуется из кетона **152** в условиях реакции Манниха,³⁰³ а также при дегидратации гидрохлорида 2-гидроксиметил-3,3-дигидроксихинуклидина (**156**).³⁰⁴



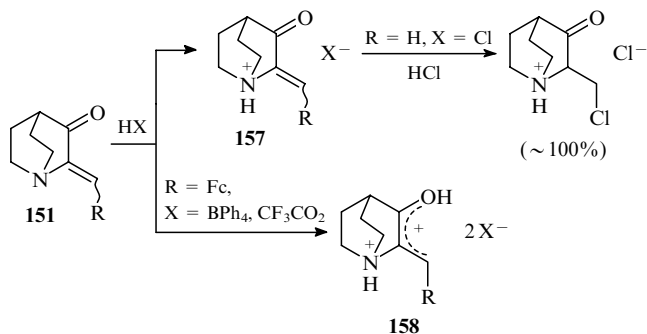
Ортогональное расположение свободной электронной пары азота делает невозможным *p,π*-сопряжение и приводит к тому, что аминокислотная группа проявляет только индуктивное влияние на двойную связь. Эта особенность арилметилиденхинуклидинов **151** находит отражение в наблюдаемом слабopольном сдвиге сигналов олефинового протона (δ = 6.80–7.50 м.д.) в спектрах ЯМР ¹H и β-углеродного атома (δ = 125–146 м.д.) в спектрах ЯМР ¹³C по сравнению с сигналами рассмотренных выше капто-дативных аминокислот **2c** или **56b**. Таким образом, следует ожидать, что хинуклидины **151** будут проявлять свойства сильных аминов в реакциях с электрофильными реагентами и акцепторами Михаэля при взаимодействии с нуклеофилами.



Подобно капто-дативным аминокислотам, арилметилиден- и ферроценилметилиденхинуклидины **151** протонируются и алкилируются по атому азота.^{299, 305–307} Однако одинаковая регионарность электрофильной атаки объясняется разными причинами. Если высокая устойчивость енаммониевых солей капто-дативных аминокислот обусловлена главным образом стабилизирующим эффектом внутримолекулярной водородной связи, то *N*-протонирование (алкилирование) хинуклидинов **151** связано только с основностью атома азота.

Схема 3

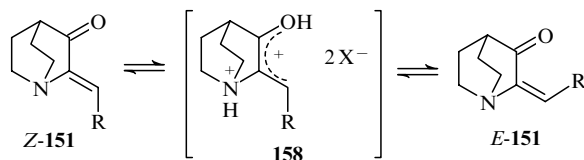
При пропускании сухого HCl в раствор метилиденхинуклидинона наряду с кватернизацией атома азота и образованием соединения **157** ($R = H$) происходит антимарковниковское присоединение галогеноводорода к двойной связи.³⁰⁵ В случае ферроценилметилиденхинуклидинонов **151** ($R = Fc$) наблюдается одновременное протонирование двух гетероатомов: образование дикатионов **158** подтверждено методом ЯМР.^{299, 307}



$R = H, Ph, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, Fc$;

$X = Cl, BPh_4, PhCO_2, CF_3CO_2$.

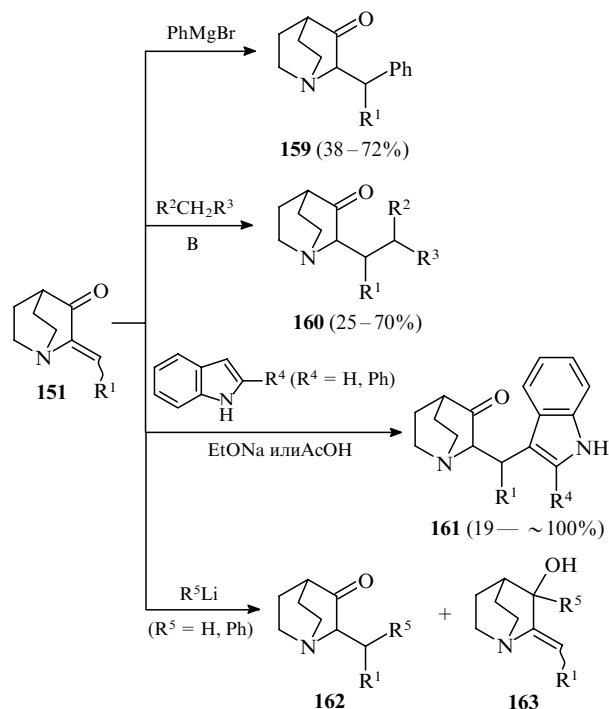
Под действием газообразного HCl в хлороформе^{288, 290, 295, 308} или NaBPh₄ в уксусной кислоте^{299, 307} в соединениях **151** происходит обратимая *Z,E*-изомеризация. Например, *Z*-2-арилметилиден- и *Z*-2-ферроценилметилиденхинуклидиноны легко (часто количественно, за несколько минут) превращаются в соответствующие *E*-изомеры.^{295, 299, 307} В этом случае очевидна аналогия с енаминными солями капто-дативных аминокислот: изомеризация становится возможной вследствие уменьшения дивалентности олефиновых атомов углерода.²⁹⁹ Эти превращения хинуклидинонов **151** создают возможность селективного получения их индивидуальных геометрических изомеров, что важно для исследования зависимости структура–свойства (в том числе структура–биологическая активность).



Неспособность хинуклидинонов **151** проявлять свойства енаминов отражается на их взаимодействии с нуклеофильными реагентами. Например, реакции соединений **151** и их трициклических аналогов с разнообразными C-нуклеофилами протекают в абсолютном большинстве случаев как сопряженное 1,4-присоединение.^{294, 301, 302, 309–314} В ряде случаев аддукты Михаэля **159–162** получаются с умеренными выходами, что объясняется конкурентным 1,2-присоединением с образованием соединений **163**, которые становятся доминирующими при взаимодействии хинуклидинонов **151** с арил- или алкиллитиевыми производными (схема 3).^{299, 300, 307, 315, 316} Как уже отмечалось выше, многочисленные попытки осуществить михаэлевское присоединение к капто-дативным аминокислотам почти всегда оказывались безуспешными (см. раздел IV.2).

Спирты как O-нуклеофилы медленно присоединяются по Михаэлю к метилиденхинуклидин-3-ону.³⁰⁶ Анилин, как и следовало ожидать, образует с ним соответствующее основание Шиффа.³¹⁷

Наличие двух электрофильных центров — атома углерода карбонильной группы и β-углерода двойной связи — позволяет использовать хинуклидиноны **151** в создании раз-



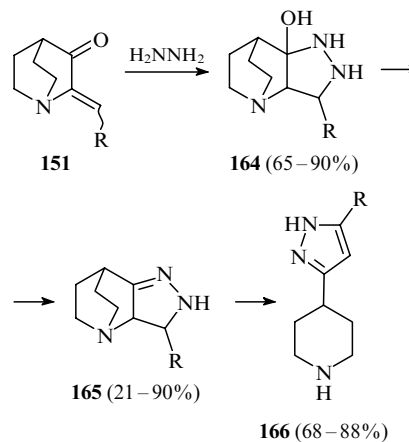
$R^1 = H, Ph, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, Fc$; $R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$, $R^3 = \text{CN}$;

$R^2 = Ph$, $R^3 = \text{CN}$; $R^2 = Ph$, $R^3 = \text{N=CHPh}$; $R^2 = H$, $R^3 = \text{NO}_2$;

$R^2 = \text{C(O)Me}$, $R^3 = \text{CO}_2\text{Et}$; $R^2 = \text{C(O)Me}$, $R^3 = \text{C(O)Ph}$;

$R^2 = R^3 = \text{C(O)Me}$, $R^2R^3\text{CH}_2 =$; $B = \text{NaOH, MeOH, BuLi}$

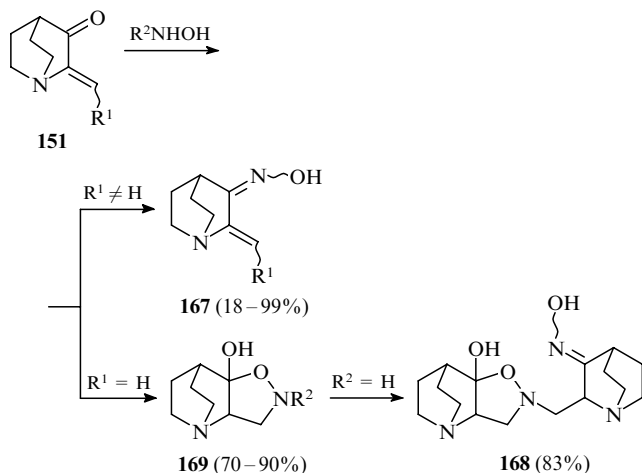
нообразных гетероциклических систем. Например, реакция кетонов **151** ($R = H, Ph, Fc$) с гидразином в зависимости от условий эксперимента приводит к производным хинуклидина **164** или **165**, которые под действием основных реагентов (KOH или избыток гидразина) при нагревании расщепляются до пиразолов **166**.^{290–292, 296, 297, 300, 317, 318} Аналогичные превращения наблюдаются при взаимодействии соединений **151** с тиосемикарбазидом.³¹⁸ Фенилгидразин реагирует подобно первичным аминам с образованием фенилгидразона.²⁹⁰



$R = H, Ph, Fc$.

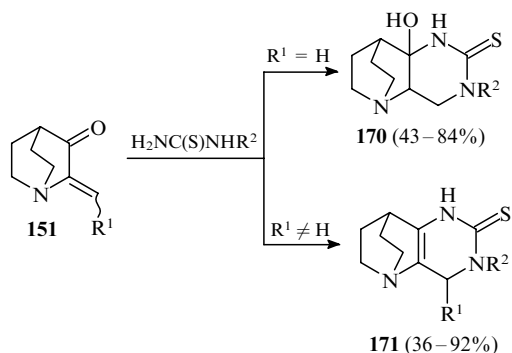
С гидросиламинами арилметилиденхинуклидиноны **151**, имеющие заместитель при двойной связи, дают оксимы

167,^{298, 319, 320} тогда как взаимодействие незамещенного метилиденхинуклидин-3-она **151** ($R^1 = H$) с гидроксилмином приводит к оксиму **168**, выделенному в виде дигидрохлорида.³²¹ Предполагают, что интермедиатом в этом случае является 4a-гидроксиизоксазолидино[4,5-*b*]хинуклидин **169**. *N*-Замещенные производные изоксазолидина **169** были получены с высокими выходами при взаимодействии хинуклидинона **151** ($R^1 = H$) с *N*-арилгидроксилминами.³²¹

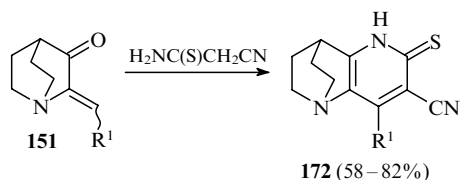


$R^1 = H, Ph, 2-HOC_6H_4, 3-HOC_6H_4, 4-HOC_6H_4, 2-MeOC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 4-Me_2NC_6H_4, 4-NO_2C_6H_4;$
 $R^2 = H, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 3-ClC_6H_4.$

Так же легко соединения **151** реагируют с тиомочевинной и фенилтиомочевинной, образуя пиримидинтионы **170**³¹⁸ или **171**,^{290, 300, 322} Наконец, циклизация кетонов **151** с цианотиоацетамидом приводит к соответствующим тионам **172**.³²³



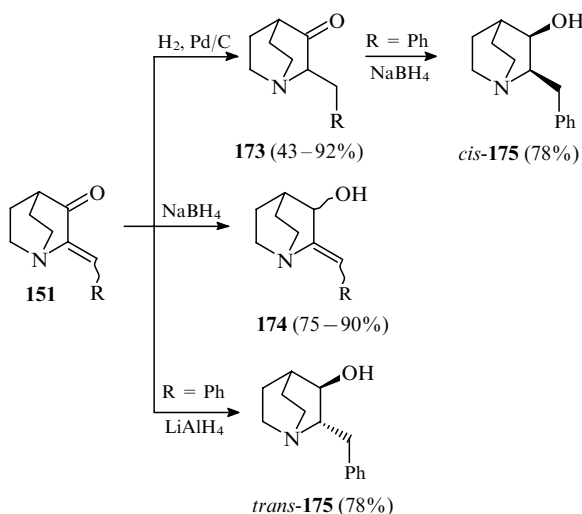
$R^1 = H, Ph, 4-MeOC_6H_4, Fc; R^2 = H, Ph.$



$R^1 = Ph, 4-FC_6H_4.$

При восстановлении метилиден- и арилметилиденхинуклидинов варьирование природы восстановителя, как и в случае капто-дательных аминоалкенов, позволяет с высокой селективностью направлять реакцию либо по двойной связи $C=C$, либо по карбонильной группе. При гидрировании на платиновом или палладиевом катализаторах метилиден- и арилметилиденхинуклидины превращаются в насыщенные кетоны **173**.^{288, 291, 292, 298, 305} При использовании $NaBH_4$ селективно получают соответствующие аллильные спирты

174.^{288, 308, 324, 325} Стереоспецифичное восстановление обеих функций бензиленхинуклидинона **151** ($R = Ph$) алюмогидридом лития приводит к бензилхинуклидинолу *trans*-**175** ($R = Ph$).³²⁶ Каталитическое гидрирование того же соединения **151** ($R = Ph$) и последующее восстановление с помощью $NaBH_4$ дает *cis*-**175** ($R = Ph$).³⁰⁸



$R = H, Ph, 2-ClC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 3,4-(MeO)_2C_6H_3.$

VI. Заключение

Достигнутый в последние годы прогресс в химии капто-дательных алкенов делает доступными многие аминоалкены с геминальной активирующей группой, которые можно рассматривать как полифункциональные строительные блоки. Разнообразные превращения, характерные для этого типа соединений, такие как электрофильное или нуклеофильное присоединение и особенно реакции циклизации, могут быть использованы в органическом синтезе. В отличие от пушпульных енаминокарбонильных соединений **1c**, для которых предполагают особый вид нециклической ароматической стабилизации,³²⁷ кросс-сопряженные аминоалкены **2a–d** являются своего рода «химическими хамелеонами», способными при незначительных изменениях в структуре субстрата или условиях эксперимента проявлять свойства либо енаминов, либо активированных алкенов. Эти свойства капто-дательных амино-алкенов делают их уникальными строительными блоками, и можно надеяться, что их применение в органическом синтезе будет расширяться.

Литература

1. H.G.Viehe, R.Merényi, Z.Janousek. *Pure Appl. Chem.*, **60**, 1635 (1988)
2. H.G.Viehe, Z.Janousek, R.Merényi, L.Stella. *Acc. Chem. Res.*, **18**, 148 (1985)
3. H.G.Viehe, R.Merényi, L.Stella, Z.Janousek. *Angew. Chem.*, **91**, 982 (1979)
4. L.Stella, Z.Janousek, R.Merényi, H.G.Viehe. *Angew. Chem.*, **90**, 741 (1978)
5. G.Ksander, G.Bold, R.Lattmann, C.Lehmann, T.Früh, Y.-B.Xiang, K.Inomata, H.-P.Buser, J.Schreiber, E.Zass, A.Eschenmoser. *Helv. Chim. Acta*, **70**, 1115 (1987)
6. S.Drenkard, J.Ferris, A.Eschenmoser. *Helv. Chim. Acta*, **73**, 1373 (1990)
7. E.Wagner, Y.-B.Xiang, K.Baumann, J.Gück, A.Eschenmoser. *Helv. Chim. Acta*, **73**, 1391 (1990)
8. D.Müller, S.Pitsch, A.Kittaka, E.Wagner, C.E.Wintner, A.Eschenmoser. *Helv. Chim. Acta*, **73**, 1410 (1990)

9. Y.-B.Xiang, S.Drenkard, K.Baumann, D.Hickey, A.Eschenmoser. *Helv. Chim. Acta*, **77**, 2209 (1994)
10. J.V.Greenhill. *Chem. Soc. Rev.*, **6**, 277 (1977)
11. U.Kuckländer. In *The Chemistry of Enamines*. (Ed. Z.Rappoport). Wiley, New York, 1994. P. 523
12. Я.Ф.Фрейманис. *Химия енаминокетонів, енаминоиминов, енаминотионов*. Зинатне, Рига, 1974
13. Н.Е.Gottlieb. In *The Chemistry of Enones*. (Eds S.Patai, Z.Rappoport). Wiley, New York, 1989. P. 129
14. C.Cimarelli, G.Palmieri. *Recent Res. Dev. Org. Chem.*, 179 (1997); *Chem. Abstr.*, **130**, 222781 (1999)
15. Ю.В.Смирнова, Ж.А.Красная. *Успехи химии*, **69**, 1111 (2000)
16. P.Lue, J.V.Greenhill. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **67**, 207 (1997)
17. Г.И.Полозов, И.Г.Тищенко. *Вест. Белорус. ун-та. Сер. 2*, (3), 3 (1984)
18. U.Schmidt, A.Lieberknecht, J.Wild. *Synthesis*, 159 (1988)
19. B.Costisella, H.Gross. *Z. Chem.*, **27**, 143 (1987)
20. B.Costisella, H.Gross. *Tetrahedron*, **38**, 139 (1982)
21. М.Е.Ниязымбетов, В.А.Петросян, И.Кайтель, Б.Костизелла, К.Х.Шварц. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 172 (1989)
22. D.Collomb, C.Deshayes, A.Doutheau. *Tetrahedron*, **52**, 6665 (1996)
23. H.Ahlbrecht, K.Pfaff. *Synthesis*, 897 (1978)
24. K.Takahashi, K.Shibasaki, K.Ogura, H.Iida. *J. Org. Chem.*, **48**, 3566 (1983)
25. J.-M.Fang, C.-C.Yang. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1356 (1985)
26. J.-M.Fang, C.-C.Yang, Y.-W.Wang. *J. Org. Chem.*, **54**, 477 (1989)
27. J.-M.Fang, C.-C.Yang, Y.-W.Wang. *J. Org. Chem.*, **54**, 481 (1989)
28. A.Jonczyk, Z.Owczarczyk. *Synthesis*, 297 (1986)
29. B.Leseche, J.Gilbert, C.Viel. *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 143 (1981)
30. Z.Miura, Y.Iwasaki, K.Tatsuta. *J. Antibiot.*, **47**, 1171 (1994)
31. S.C.Temin. *J. Org. Chem.*, **22**, 1714 (1957)
32. H.Ahlbrecht, K.Pfaff. *Synthesis*, 413 (1980)
33. D.Döpp, M.Pies. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1734 (1987)
34. J.-L.Boucher, L.Stella. *Tetrahedron*, **41**, 875 (1985)
35. A.Derdour, T.Benabdallah, B.Merah, F.Texier. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **127**, 69 (1990)
36. J.-M.Fang, L.-F.Liao, C.-C.Yang. *Proc. Natl. Sci. Counc., Part A*, **9**, 1 (1985)
37. N.De Kimpe, R.Verhé, L.De Buyck, H.Hasma, N.Schamp. *Tetrahedron*, **32**, 3063 (1976)
38. N.De Kimpe, R.Verhé, L.De Buyck, J.Chys, N.Schamp. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **88**, 695 (1979)
39. K.Jähnisch, E.Weigt, E.Bosies. *Synthesis*, 1211 (1992)
40. R.Verhé, N.De Kimpe, L.De Buyck, M.Tilley, N.Schamp. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **86**, 879 (1977)
41. N.De Kimpe, R.Verhé, L.De Buyck, N.Schamp. *Chem. Ber.*, **116**, 3846 (1983)
42. H.Ahlbrecht, D.Liesching. *Synthesis*, 495 (1977)
43. J.-M.Fang, C.-C.Chen. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3365 (1990)
44. C.-C.Chen, S.-T.Chen, T.-H.Chuang, J.-M.Fang. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2217 (1994)
45. J.Legers, L.Thijs, B.Zwanenburg. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **111**, 16 (1992)
46. A.K.Sharma, A.K.Saha, V.S.Chauhan. *Indian J. Chem.*, **B24**, 7 (1985)
47. A.Joczyk, Z.Owczarczyk, M.Makosza, J.Winiarski. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **96**, 303 (1987)
48. J.-L.Klein, J.-C.Combret. *Bull. Soc. Chim. Fr., Part II*, 28 (1983)
49. H.Plieninger, R.El-Berins, H.Mah. *Chem. Ber.*, **104**, 3983 (1971)
50. E.Hardegger, F.Szabo, P.Liechti, Ch.Rostetter, W.Zankowska-Jasinska. *Helv. Chim. Acta*, **51**, 78 (1968)
51. H.Poisel, U.Schmidt. *Angew. Chem.*, **88**, 295 (1976)
52. H.Poisel. *Chem. Ber.*, **110**, 942 (1977)
53. Р.А.Караханов, М.М.Вартанян, Р.Б.Апандиев, Н.П.Каржавина. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1905 (1982)
54. J.-M.Fang, H.-T.Chang. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1945 (1988)
55. C.-C.Yang, P.-J.Sun, J.-M.Fang. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2629 (1994)
56. C.-C.Yang, H.-M.Tai, P.-J.Sun. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2843 (1997)
57. H.Ahlbrecht, C.Vonderheid. *Synthesis*, 512 (1975)
58. J.D.Albright. *Tetrahedron*, **39**, 3207 (1983)
59. J.-M.Fang, H.-T.Chang, C.-C.Lin. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1385 (1988)
60. J.-M.Fang, C.-J.Chang. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1787 (1989)
61. C.-J.Chang, J.-M.Fang, L.-F.Liao. *J. Org. Chem.*, **58**, 1754 (1993)
62. C.-C.Yang, J.-M.Fang. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3085 (1992)
63. C.-C.Yang, H.-T.Chang, J.-M.Fang. *J. Org. Chem.*, **58**, 3100 (1993)
64. Г.М.Жданкина, Г.В.Крышталь, В.С.Богданов, В.И.Каденцев, Л.А.Яновская. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 346 (1982)
65. J.Mathew, B.Alink. *J. Org. Chem.*, **55**, 3880 (1990)
66. R.Golse, M.Bourhis, J.-J.Bosc. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C*, **287**, 585 (1978)
67. M.Bourhis, J.-J.Bosc, R.Golse. *J. Organomet. Chem.*, **256**, 193 (1983)
68. S.Mageswaran, W.D.Ollis, D.A.Southam, I.O.Sutherland, Y.Thebtaranonth. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1969 (1981)
69. M.Bourhis, R.Golse, M.Goursolle, P.Picard. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3445 (1985)
70. N.Stévenart-De Mesmaeker, R.Merényi, H.G.Viehé. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2591 (1987)
71. K.Van Sant, M.S.South. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6019 (1987)
72. N.De Kimpe, C.Stevens. *J. Org. Chem.*, **58**, 2904 (1993)
73. U.Schmidt, E.Öhler. *Angew. Chem.*, **89**, 344 (1977)
74. F.Palacios, I.P. de Heredia, G.Rubiales. *J. Org. Chem.*, **60**, 2384 (1995)
75. E.Vedejs, J.W.Grissom. *J. Org. Chem.*, **53**, 1882 (1988)
76. Y.Gelas-Mialhe, E.Touraud, R.Vessiere. *Can. J. Chem.*, **60**, 2830 (1982)
77. Y.Gelas-Mialhe, G.Mabiala, R.Vessiere. *J. Org. Chem.*, **52**, 5395 (1987)
78. L.Reichel, P.Pritze. *Liebigs Ann. Chem.*, 120 (1974)
79. S.Seko, N.Tani. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8117 (1998)
80. W.Weigel, H.-G.Henning. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1893 (1997)
81. А.Б.Колдобский, Ю.Н.Лузиков, В.В.Лунин. *Журн. орг. химии*, **22**, 636 (1986)
82. А.Ю.Рулёв. *Успехи химии*, **67**, 317 (1998)
83. А.Ю.Рулёв, J.Maddaluno. *Eur. J. Org. Chem.*, 2569 (2001)
84. А.Ю.Рулёв, J.Maddaluno. *J. Phys. Org. Chem.*, **15** (9), (2002) (in the press)
85. Г.И.Полозов, И.Г.Тищенко. *Вест. АН БССР. Сер. хим. наук*, (3), 62 (1978)
86. Y.D.Vankar, A.Bawa, G.Kumaravel. *Tetrahedron*, **47**, 2027 (1991)
87. H.Takeshita, Q.F.Wang, K.Kubo, A.Mori. *Chem. Lett.*, 993 (1995)
88. G.Biggi, F.Del Cima, F.Pietra. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7101 (1973)
89. M.Cavazza, F.Pietra. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 897 (1994)
90. M.Cavazza, F.Pietra. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2657 (1995)
91. Н.А.Кейко, А.Ю.Рулёв, И.Д.Калихман, М.Г.Воронков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2610 (1985)
92. В.Т.Климко, Т.В.Протопопова, А.П.Сколдинов. *Докл. АН СССР*, **146**, 1084 (1962)
93. R.Gelin, D.Makula. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1129 (1968)
94. J.Smodiš, R.Zupet, A.Petrič, B.Stanovnik, M.Tišler. *Heterocycles*, **30**, 393 (1990)
95. C.-g.Shin, Y.Yonezawa, K.Unoki, J.Yoshimura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 1657 (1979)
96. C.-g.Shin, Y.Yonezawa, T.Obara, H.Nishio. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 885 (1988)
97. D.Knittel, V.S.Rao. *Monatsh. Chem.*, **117**, 1185 (1986)
98. D.Knittel, V.S.Rao. *Monatsh. Chem.*, **119**, 223 (1988)
99. B.Geist, D.Knittel. *Monatsh. Chem.*, **119**, 571 (1988)
100. D.Knittel. *Monatsh. Chem.*, **116**, 1133 (1985)
101. D.M.B.Hickey, C.J.Moody, C.W.Rees. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 3 (1982)
102. L.Henn, D.M.B.Hickey, C.J.Moody, C.W.Rees. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2189 (1984)
103. N.D.Heindel, N.Foster, M.Choudhuri. *J. Org. Chem.*, **48**, 3817 (1983)
104. C.-g.Shin, M.Masaki, M.Ohta. *J. Org. Chem.*, **32**, 1860 (1967)
105. A.G.Brown, T.C.Smale. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 65 (1972)

106. C.L.Branch, M.J.Pearson. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2123 (1982)
107. C.-g.Shin, M.Masaki, M.Ohta. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 3219 (1970)
108. T.Moriya, K.Matsumoto, M.Miyoshi. *Synthesis*, 915 (1981)
109. T.Nozone, K.Takase, H.Saito, H.Yamamoto, K.Imafuku. *Chem. Lett.*, 1577 (1986)
110. I.Jaafar, G.Francis, R.Danion-Bougot, D.Danion. *Synthesis*, 56 (1994)
111. T.M.Ibrahim, F.S.M.Ahmed, S.A.Shedid. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **86**, 263 (1994)
112. P.Molina, E.Aller, A.López-Lázaro, M.Alajarin, A.Lorenzo. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3817 (1994)
113. А.Ю.Рулев, Т.А.Кузнецова, Л.И.Ларина, Л.В.Шерстянникова, Н.А.Кейко, М.Г.Воронков. *Журн. орг. химии*, **35**, 1622 (1999)
114. L.E.Fisher, J.M.Muchowski. *Org. Prep. Proced. Int.*, **22**, 399 (1990)
115. M.T.Reetz. *Chem. Rev.*, **99**, 1121 (1999)
116. Y.Matsumoto, R.Tsuzuki, A.Matsuhisa, K.Takayama, T.Yoden, W.Uchida, M.Asano, S.Fujita, I.Yanagisawa, T.Fujikura. *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 103 (1996)
117. U.Kuckländer, B.Schneider. *Chem. Ber.*, **119**, 3487 (1986)
118. S.Massa, G.Stefancich, M.Artico, F.Corelli, R.Silvestri. *Farmaco*, **42**, 567 (1987)
119. C.Meyer, J.-P.Pete, O.Piva. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **114**, 492 (1995)
120. T.Fujisawa, M.Watanabe, T.Sato. *Chem. Lett.*, 2055 (1984)
121. U.Kuckländer, B.Schneider. *Arch. Pharm.*, **326**, 287 (1993)
122. U.Kuckländer, K.Kuna, B.Schneider. *Arch. Pharm.*, **326**, 415 (1993)
123. Y.Zhang, S.Takeda, T.Kitagawa, H.Irie. *Heterocycles*, **24**, 2151 (1986)
124. G.Bobowski. *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 1179 (1981)
125. P.Nitti, G.Pitacco, A.Pizzioli, E.Valentin. *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 33 (1997)
126. S.Bozzini, F.Felluga, G.Nardin, A.Pizzioli, G.Pitacco, E.Valentin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1961 (1996)
127. W.A.White, H.Weingarten. *J. Org. Chem.*, **32**, 213 (1967)
128. F.Felluga, P.Nitti, G.Pitacco, E.Valentin. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4165 (1988)
129. F.Felluga, P.Nitti, G.Pitacco, E.Valentin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1645 (1991)
130. K.Tanaka, K.Kariyane, S.Umio. *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 611 (1969)
131. Z.Arnold. *Synthesis*, 39 (1990)
132. S.Mignani, Z.Janousek, R.Merenyi, H.G.Viehe, J.Riga, J.Verbist. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1571 (1984)
133. D.Enders, O.Meyer, G.Raabe. *Synthesis*, 1242 (1992)
134. M.I.Abasolo, C.H.Gaozza, B.M.Fernández. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1771 (1987)
135. H.Böhme, Y.S.Sadanandam. *Arch. Pharm.*, **306**, 227 (1973)
136. M.Rivière-Baudet, J.Satgé. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **94**, 19 (1975)
137. Л.Ю.Сандалова, Л.И.Мизрах, В.П.Евдаков. *Журн. общ. химии*, **36**, 1451 (1966)
138. R.Zupet, M.Tišler. *J. Org. Chem.*, **59**, 507 (1994)
139. M.A.Tobias, J.G.Strong, R.P.Napier. *J. Org. Chem.*, **35**, 1709 (1970)
140. J.C.Arnoold, J.Cossy, J.P.Pete. *Tetrahedron*, **36**, 1585 (1980)
141. F.Benedetti, F.Berti, P.Nitti, G.Pitacco, E.Valentin. *Gazz. Chim. Ital.*, **120**, 25 (1990)
142. J.Cossy, C.Poitevin, L.Sallé, D.Gomez Pardo. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6709 (1996)
143. E.Ballaben, M.Forchiasin, P.Nitti, C. Russo. *Gazz. Chim. Ital.*, **123**, 387 (1993)
144. F.Benedetti, M.Forchiasin, C.Russo, A.Risaliti. *Gazz. Chim. Ital.*, **115**, 663 (1985)
145. R.A.Jerussi. *J. Org. Chem.*, **34**, 3648 (1969)
146. K.Blau, V.Voerckel. *J. Prakt. Chem.*, **331**, 285 (1989)
147. G.Büchi, H.Wüest. *J. Org. Chem.*, **36**, 609 (1971)
148. N.De Kimpe, C.Stevens. *Tetrahedron*, **51**, 2387 (1995)
149. N.De Kimpe, L.D'Hondt, E.Stanoeva. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3879 (1991)
150. J.Toys, L.Ghosez. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 2276 (1975)
151. J.B.Schwarz, P.N.Devine, A.I.Meyers. *Tetrahedron*, **53**, 8795 (1997)
152. А.С.Медведева, А.И.Борисова, И.Д.Калихман, Н.С.Вязанкин. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1347 (1987)
153. Z.B.Papanastassiou, R.J.Bruni, E.V.White. *J. Med. Chem.*, **10**, 701 (1967); *РЖХим.*, 12 Ж 555 (1968)
154. H.Neunhoeffer, H.-W.Frühauf. *Liebigs Ann. Chem.*, **758**, 125 (1972)
155. N.De Kimpe, L.D'Hondt, L.Moens. *Tetrahedron*, **48**, 3183 (1992)
156. K.Sato, S.Inoue, S.-i.Kuranami, M.Ohashi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1666 (1977)
157. N.De Kimpe, R.Verhé. In *The Chemistry of α -Haloketones, α -Haloaldehydes and α -Haloamines*. Wiley, New York, 1998. P. 66
158. K.Sato, S.Inoue, M.Ohashi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 2519 (1974)
159. L.Duhamel, G.Plé, P.Commare. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C*, **278**, 1113 (1974)
160. P.Duhamel, L.Duhamel, V.Truxillo. *Tetrahedron Lett.*, 51 (1974)
161. C.-g.Shin, Y.Yonezawa, J.Yoshimura. *Chem. Lett.*, 1635 (1981)
162. C.-g.Shin, Y.Yonezawa, T.Yamada. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3934 (1984)
163. P.W.Groundwater, T.Sharif, A.Arany, D.E.Hibbs, M.B.Hursthouse, I.Garnett, M.Nyerges. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2837 (1998)
164. P.W.Groundwater, T.Sharif, A.Arany, D.E.Hibbs, M.B.Hursthouse, M.Nyerges. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1433 (1998)
165. E.Kleinpeter, St.Tomas, G.Uhlig, W.-D.Rudolf. *Magn. Reson. Chem.*, **31**, 714 (1993)
166. G.Fisher, W.-D.Rudolf, E.Kleinpeter. *Magn. Reson. Chem.*, **29**, 212 (1991)
167. D.Tourwei, G.Van Bist, S.A.G.De Graaf, U.K.Pandit. *Magn. Reson. Chem.*, **7**, 433 (1975)
168. E.D.Cone, R.H.Garner, A.W.Hayes. *J. Org. Chem.*, **37**, 4436 (1972)
169. K.K.Balasubramanian, S.Selvaraj. *J. Org. Chem.*, **45**, 3726 (1980)
170. D.Döpp, B.Mlinaric. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **103**, 449 (1994)
171. D.R.Müller. *Diss. Dokt. Naturwiss., Univ. Stuttgart*, 1977; *РЖХим.*, 10 Б 312 (1979)
172. L.A.Lee, J.W.Wheeler. *J. Org. Chem.*, **37**, 497 (1972)
173. Б.П.Носов, В.И.Брель, Ю.И.Херузе, Б.И.Ионин, Л.И.Машляковский, А.А.Петров. *Журн. общ. химии*, **52**, 811 (1982)
174. I.Naito, A.Kinoshita, T.Yonemitsu. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 339 (1976)
175. P.W.Hickmott. *Tetrahedron*, **38**, 1975 (1982)
176. А.Ю.Рулев, А.С.Мокков, Л.И.Кривдин, Н.А.Кейко, М.Г.Воронков. *Magn. Reson. Chem.*, **35**, 533 (1997)
177. J.C.Arnoold, A.Enger, A.Feigenbaum, J.P.Pete. *Tetrahedron*, **35**, 2501 (1979)
178. H.Ahlbrecht, H.Simon. *Synthesis*, 58 (1983)
179. H.Ahlbrecht, A.von Daacke. *Synthesis*, 610 (1984)
180. Н.А.Кейко, А.Ю.Рулев, И.Д.Калихман, М.Г.Воронков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2031 (1991)
181. K.Sato, S.Inoue, T.Kitagawa, T.Takahashi. *J. Org. Chem.*, **38**, 551 (1973)
182. K.Sato, Y.Kojima, H.Sato. *J. Org. Chem.*, **35**, 2374 (1970)
183. Е.С.Баленкова, М.А.Горохова. *Журн. орг. химии*, **13**, 896 (1977)
184. N.De Kimpe, R.Verhé, L.De Buyck, J.Chys, N.Schamp. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **88**, 59 (1979)
185. А.Ю.Рулев, S.V.Zinchenko. *Mendeleev Commun.*, 70 (2001)
186. Н.А.Кейко, А.Ю.Рулев, И.Д.Калихман, М.Г.Воронков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2471 (1986)
187. Н.А.Кейко, А.Ю.Рулев, И.Д.Калихман, Н.И.Шергина, Л.В.Шерстянникова, М.Г.Воронков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1093 (1988)
188. А.Ю.Рулев, А.С.Мокков, М.Г.Воронков. *Mendeleev Commun.*, 53 (1995)
189. J.C.Arnoold, J.Cossy, J.P.Pete. *Tetrahedron*, **37**, 1921 (1981)
190. В.Г.Граник, Н.П.Костюченко, В.Г.Смирнова, Ю.Н.Шейнкер, Р.Г.Глушков. *Журн. орг. химии*, **9**, 2299 (1973)
191. А.Б.Григорьев, М.К.Полиевктов, В.Г.Смирнова, В.Г.Граник, Р.Г.Глушков. *Журн. орг. химии*, **9**, 2332 (1973)
192. Н.Матсushita, Y.Tsujino, M.Noguchi, S.Yoshikawa. *Chem. Lett.*, 1087 (1976)

193. H.Matsushita, Y.Tsujino, M.Noguchi, S.Yoshikawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 1513 (1977)
194. L.Nilsson, R.Carlson, C.Rappe. *Acta Chem. Scand., Ser. B.*, **30**, 271 (1976)
195. N.De Kimpe, R.Verhé, L.De Buyck, J.Chys, N.Schamp. *Org. Prep., Proc. Int.*, **10**, 149 (1978)
196. N.De Kimpe, R.Verhé, L.De Buyck, N.Schamp. *Synthesis*, 741 (1979)
197. T.Machiguchi, T.Takeno, T.Hasegawa, Y.Kimura. *Chem. Lett.*, 1821 (1992)
198. C.-g.Shin, Y.Yonezawa, T.Obara. *Heterocycles*, **24**, 1561 (1986)
199. C.-g.Shin, Y.Yonezawa, K.Watanabe, J.Yoshimura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3811 (1981)
200. Y.Yonezawa, C.-g.Shin, Y.Ono, J.Yoshimura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 2905 (1980)
201. C.-g.Shin, Y.Yonezawa, J.Yoshimura. *Tetrahedron Lett.*, 4085 (1979)
202. C.-g.Shin, Y.Yonezawa, M.Takahashi, J.Yoshimura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 1132 (1981)
203. R.J.Cregge, T.T.Curran, W.A.Metz. *J. Fluorine Chem.*, **88**, 71 (1998); *Chem. Abstr.*, **128**, 321900 (1998)
204. F.McCapra, M.Roth. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 894 (1972)
205. K.R.Prasad, M.Darbarwar. *Synth. Commun.*, **20**, 1379 (1990)
206. K.R.Prasad, M.Darbarwar. *Synth. Commun.*, **22**, 2479 (1992)
207. А.Ю.Рулёв, Я.В.Зачиняев, А.И.Гинак. В кн. *Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях. (Тез. докл. II Всерос. семинара)*. Казань, 1995. С. 94
208. M.Ikeda, T.Uchino, K.Maruyama, A.Sato. *Heterocycles*, **27**, 2349 (1988)
209. K.R.Prasad, M.Darbarwar. *Org. Prep.Proced. Int.*, **7**, 547 (1995); *РЖХим.*, 15 Ж 168 (1996)
210. V.Kvita, H.Sauter, G.Rihs. *Helv. Chim. Acta*, **72**, 457 (1989)
211. U.Kuckländer, K.Kuna, B.Schneider, A.Steigel, B.Mayer. *J. Prakt. Chem.*, **335**, 345 (1993)
212. U.Kuckländer, B.Schneider. *Chem. Ber.*, **121**, 577 (1988)
213. M.Ohashi, T.Takahashi, S.Inoue, K.Sato. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 1892 (1975)
214. B.Costisella, H.Gross, H.Schick. *Tetrahedron*, **40**, 733 (1984)
215. H.Ahlbrecht, H.Simon. *Synthesis*, 61 (1983)
216. S.De Lombaert, B.Lesur, L.Ghosez. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4251 (1982)
217. S.De Lombaert, L.Ghosez. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3475 (1984)
218. B.Lesur, J.Toye, M.Chantrenne, L.Ghosez. *Tetrahedron Lett.*, 2835 (1979)
219. H.Ahlbrecht, H.-M.Kompter. *Synthesis*, 645 (1983)
220. H.Ahlbrecht, M.Dietz, C.Schön, V.Baumann. *Synthesis*, 133 (1991)
221. H.Ahlbrecht, M.Dietz, L.Weber. *Synthesis*, 251 (1987)
222. H.Ahlbrecht, A.von Daacke. *Synthesis*, 24 (1987)
223. H.Ahlbrecht, M.Ibe. *Synthesis*, 210 (1988)
224. H.Ahlbrecht, M.Ibe. *Synthesis*, 929 (1987)
225. H.Ahlbrecht, M.Ibe. *Synthesis*, 421 (1985)
226. H.Ahlbrecht, M.Dietz. *Synthesis*, 417 (1985)
227. C.Maignan, F.Rouessac. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1454 (1973)
228. C.Maignan, F.Rouessac. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2035 (1974)
229. C.Alexandre, F.Rouessac. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 117 (1977)
230. M.J.Brown, T.Harrison, L.E.Overman. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5378 (1991)
231. N.De Kimpe, R.Verhé, L.De Buyck, J.Chys, N.Schamp. *J. Org. Chem.*, **43**, 2670 (1978)
232. K.Matsumura, T.Saraie, N.Hashimoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 912 (1976)
233. D.Simon, O.Lafont, C.C.Farnoux, M.Miocque. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1551 (1985)
234. Н.А.Кейко, А.Ю.Рулёв, И.Д.Калихман, М.Г.Воронков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 361 (1987)
235. Н.В.Кузнецов, Н.К.Махновский, Р.А.Мырзина, А.К.Шурубура. *Укр. хим. журн.*, 611 (1976)
236. A.Yu.Rulev, L.I.Larina, N.A.Keiko, M.G.Voronkov. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1567 (1999)
237. A.Yu.Rulev, L.I.Larina, M.G.Voronkov. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 10211 (2000)
238. A.Yu.Rulev, L.I.Larina, M.G.Voronkov. *Molecules*, **6**, 892 (2001)
239. А.Ю.Рулёв, Л.И.Ларина, М.Г.Воронков. *Журн. общ. химии*, **71**, 1996 (2001)
240. A.Yu.Rulev, L.I.Larina, M.G.Voronkov. В кн. *Современные проблемы органической химии, экологии и биотехнологии. Т. 1. (Тез. докл. I Международн. научн. конф.)*. Луга, 2001. С. 103
241. O.Ito, Y.Arto, M.Matsuda. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 869 (1988)
242. S.Mignani, R.Merényi, Z.Janousek, H.G.Viehe. *Tetrahedron*, **41**, 769 (1985)
243. J.C.Arnoold, J.P.Pete. *Tetrahedron Lett.*, 2463 (1975)
244. J.Cossy, J.P.Pete. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2947 (1980)
245. M.A.Brumfield, P.S.Mariano, U.C.Yoon. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5567 (1983)
246. K.Saito, M.Kozaki, K.Uenishi, N.Abe, K.Takahashi. *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1843 (1991)
247. C.-C.Yang, J.-M.Fang. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 879 (1995)
248. M.Forchiassin, G.Pitacco, C.Russo, E.Valentin. *Gazz. Chim. Ital.*, **112**, 335 (1982)
249. M.Forchiassin, G.Pitacco, A.Risaliti, C.Russo, E.Valentin. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 305 (1983)
250. F.Felluga, P.Nitti, E.Ruocco, C.Russo. *Gazz. Chim. Ital.*, **127**, 387 (1997)
251. F.Benedetti, M.Forchiassin, G.Pispisa, P.Nitti, G.Pitacco, C.Russo, E.Valentin. *Gazz. Chim. Ital.*, **120**, 327 (1990)
252. F.Felluga, P.Nitti, A.Pizzioli, M.Prodan, C.Russo. *Gazz. Chim. Ital.*, **126**, 297 (1996)
253. F.Felluga, P.Nitti, A.Pizzioli, M.Prodan, C.Russo. *Gazz. Chim. Ital.*, **127**, 31 (1997)
254. J.W.Huffman, M.M.Cooper, B.B.Miburo, W.T.Pennington. *Tetrahedron*, **48**, 8213 (1992)
255. M.M.Cooper, J.W.Huffman. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 348 (1987)
256. G.Barbarella, G.Pitacco, C.Russo, E.Valentin. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1621 (1983)
257. G.Barbarella, S.Brückner, G.Pitacco, E.Valentin. *Tetrahedron*, **40**, 2441 (1984)
258. F.Felluga, G.Nardin, P.Nitti, G.Pitacco, E.Valentin. *Tetrahedron*, **44**, 6921 (1988)
259. D.Brussa, F.Felluga, P.Nitti, G.Pitacco, E.Valentin. *Gazz. Chim. Ital.*, **122**, 85 (1992)
260. D.Döpp. *Mol. Supramol. Photochem.*, **6**, 101 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 178109 (2001)
261. D.Döpp, C.Krüger, H.R.Memarian, Y.-H.Tsay. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **24**, 1048 (1985)
262. D.Döpp, H.R.Memarian. *Chem. Ber.*, **123**, 315 (1990)
263. D.Döpp, B.Mlinaric. *Ach. Mod. Chem.*, **131**, 377 (1994); *Chem. Abstr.*, **122**, 132715 (1995)
264. D.Döpp, A.W.Erian, G.Henkel. *Chem. Ber.*, **126**, 239 (1993)
265. H.R.Memarian, M.Nasr-Esfahani, R.Boese, D.Döpp. *Liebigs Ann. Chem.*, 1023 (1997)
266. D.Döpp, A.A.Hassan, G.Henkel. *Liebigs Ann. Chem.*, 697 (1996)
267. L.Stella, J.-L.Boucher. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 953 (1982)
268. F.Jin, Y.Xu, W.Huang. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 814 (1993)
269. A.Meier, J.Sauer. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6855 (1990)
270. Y.-W.Wang, J.-M.Fang, Y.-K.Wang, M.-H.Wang, T.-Y.Ko, Y.-J.Cherng. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1209 (1992)
271. M.Bourhis, R.Golse, E.Adjanohoun, J.-J.Bosc, M.Goursolle, P.Picard. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1139 (1988)
272. Ch.De Cock, S.Piettre, F.Lahousse, Z.Janousek, R.Merényi, H.G.Viehe. *Tetrahedron*, **41**, 4183 (1985)
273. D.Döpp, H.R.Memarian, M.A.Fisher, A.M.J. van Eijk, C.A.G.O.Varma. *Chem. Ber.*, **125**, 983 (1992)
274. D.Döpp, M.A.Fischer. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **114**, 498 (1995)
275. Y.-L.Liang, J.-M.Fang, T.Chow, T.-I.Ho, C.-R.Lee, Y.Wang. *J. Org. Chem.*, **59**, 5742 (1994)
276. B.De Boeck, S.Jiang, Z.Janousek, H.G.Viehe. *Tetrahedron*, **50**, 7075 (1994)
277. B.De Boeck, Z.Janousek, H.G.Viehe. *Tetrahedron*, **51**, 13239 (1995)
278. B.De Boeck, H.G.Viehe. *Tetrahedron*, **54**, 513 (1998)

279. B. Tinant, J. Feneau-Dupont, J. P. Declercq, B. De Boeck, S. Jiang, Z. Janousek, H. G. Viehe. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **104**, 397 (1995)
280. F. Texier, A. Derdour, H. Benhaoua, T. Benabdellah, O. Yebdri. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1893 (1982)
281. F. Clerici, G. Marazzi, M. Taglietti. *Tetrahedron*, **48**, 3227 (1992)
282. D. Döpp, J. Walter. *Heterocycles*, **20**, 1055 (1983)
283. M. Bonadeo, C. De Micheli, R. Gandolfi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 939 (1977)
284. R. Damico, J. M. Nicholson. *J. Org. Chem.*, **38**, 3057 (1973)
285. G. A. Russell, B. Z. Shi, W. Jiang, S. Hu, B. H. Kim, W. Baik. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 3952 (1995)
286. C.-C. Yang, H.-M. Tai, P.-J. Sun. *Synlett*, 812 (1997)
287. D. K. Wall, M. C. McMaster, N. H. Cromwell. *J. Org. Chem.*, **34**, 1124 (1969)
288. E. J. Warawa, J. R. Campbell. *J. Org. Chem.*, **39**, 3511 (1983)
289. R. Madhav. *Synthesis*, 27 (1982)
290. О. И. Горбылева, Т. Я. Филипенко, Е. Е. Михлина, К. Ф. Турчин, Ю. Н. Шейнкер, Л. Н. Яхонтов. *Химия гетероцикл. соединений*, 793 (1982)
291. К. Ф. Турчин, А. Д. Янина, Т. Я. Филипенко, Е. Е. Михлина, Ю. Н. Шейнкер, Л. Н. Яхонтов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1248 (1985)
292. А. Д. Янина, Т. К. Трубицына, Е. Е. Михлина, Л. Н. Яхонтов. *Хим.-фарм. журн.*, 808 (1987)
293. G. Caliendo, G. Greco, E. Perissutti, V. Santagada, C. Silipo, A. Vittoria, L. Turbanti, A. R. Renzetti, E. Benedetti, C. Pedone, A. Santini. *Farmaco*, **48**, 1359 (1993)
294. G. Viti, D. Giannotti, R. Nannicini, G. Balacco, V. Pestellini. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5939 (1994)
295. A. Santini, E. Benedetti, C. Pedone, M. Giordano, G. Caliendo, V. Santagada, P. Grieco, G. Greco. *Tetrahedron*, **51**, 1995 (1995)
296. M. Rowley, H. B. Broughton, I. Collins, R. Baker, F. Emms, R. Marwood, S. Patel, S. Patel, C. I. Ragan, S. B. Freedman, P. D. Leeson. *J. Med. Chem.*, **39**, 1943 (1996)
297. M. Rowley, I. Collins, H. B. Broughton, W. B. Davey, R. Baker, F. Emms, R. Marwood, S. Patel, S. Patel, C. I. Ragan, S. B. Freedman, R. Ball, P. D. Leeson. *J. Med. Chem.*, **40**, 2374 (1997)
298. Л. Н. Койков, Н. В. Алексеева, Н. Б. Григорьев, В. И. Левина, К. Ф. Турчин, Т. Я. Филипенко, М. Д. Машковский, М. Э. Каминка, В. Б. Никитин, Г. Н. Енгальцева, М. А. Калинин, И. С. Северина, И. К. Ряпосова, В. Г. Граник. *Хим.-фарм. журн.*, 26 (1997)
299. E. I. Klimova, L. Ruiz Ramirez, T. Klimova, M. Martinez Garcia. *J. Organomet. Chem.*, **559**, 43 (1998)
300. Е. И. Климова, Л. Руиз Рамирес, М. Гарсиа Мартинес, Р. Г. Еспиноса, Н. Н. Мелешонкова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2743 (1996)
301. J. A. Lowe III, S. E. Drozda, S. McLean, D. K. Bryce, R. T. Crawford, R. M. Snider, K. P. Longo, A. Nagahisa, M. Tsuchiya. *J. Med. Chem.*, **37**, 2831 (1994)
302. Y. Besidsky, K. Luthman, U. Hacksell. *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 1321 (1994)
303. A. R. Hansen, H. Bader. *J. Heterocycl. Chem.*, **3**, 109 (1966); *РЖХим.*, 3 Ж 316 (1967)
304. T. K. Morgan Jr., R. Lis, A. J. Marisca, T. M. Argentieri, M. E. Sullivan, S. S. Wong. *J. Med. Chem.*, **30**, 2259 (1987)
305. В. Я. Воробьева, В. А. Бондаренко, Е. Е. Михлина, К. Ф. Турчин, Л. Ф. Линберг, Л. Н. Яхонтов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1370 (1977)
306. В. А. Бондаренко, К. Ф. Турчин, Е. Е. Михлина, Л. Н. Яхонтов. *Химия гетероцикл. соединений*, 948 (1981)
307. E. I. Klimova, T. B. Klimova, M. Martinez Garcia, N. N. Meleshonkova, L. Ruiz Ramirez. *Mendeleev Commun.*, 233 (1997)
308. C. J. Swain, E. M. Seward, M. A. Cascieri, T. M. Fong, R. Herbert, D. U. MacIntyre, K. J. Merchant, S. N. Owen, A. P. Owen, V. Sabin, M. Teall, M. B. VanNiel, B. J. Williams, S. Sadowski, C. Strader, R. G. Ball, R. Baker. *J. Med. Chem.*, **38**, 4793 (1995)
309. Y. Besidsky, K. Luthman, A. Claesson, C. J. Fowler, I. Csöreg, U. Hacksell. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 465 (1995)
310. К. Ф. Турчин, В. А. Бондаренко, Е. Е. Михлина, Л. Н. Яхонтов. *Докл. АН СССР*, **259**, 383 (1981)
311. В. А. Бондаренко, Е. Е. Михлина, Т. Я. Филипенко, К. Ф. Турчин, Ю. Н. Шейнкер, Л. Н. Яхонтов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1387 (1981)
312. В. Я. Воробьева, К. Ф. Турчин, Е. Е. Михлина, В. А. Бондаренко, А. И. Ермаков, Ю. Н. Шейнкер, Л. Н. Яхонтов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1377 (1977)
313. В. А. Бондаренко, Т. К. Трубицына, Е. Е. Михлина, М. Д. Машковский, Л. Н. Яхонтов. *Хим.-фарм. журн.*, 67 (1981)
314. В. А. Бондаренко, Е. Е. Михлина, Т. Я. Филипенко, К. Ф. Турчин, Ю. Н. Шейнкер, Л. Н. Яхонтов. *Химия гетероцикл. соединений*, 371 (1979)
315. В. А. Бондаренко, Т. К. Трубицына, О. С. Анисимова, Е. Е. Михлина, М. Д. Машковский, Л. Н. Яхонтов. *Хим.-фарм. журн.*, 51 (1982)
316. E. I. Klimova, L. Ruiz Ramirez, M. Martinez Garcia, N. N. Meleshonkova. *J. Organomet. Chem.*, **532**, 181 (1997)
317. О. И. Горбылева, Т. Я. Филипенко, Е. Е. Михлина, К. Ф. Турчин, Ю. Н. Шейнкер, Л. Н. Яхонтов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1232 (1982)
318. В. А. Бондаренко, Е. Е. Михлина, Т. Я. Филипенко, К. Ф. Турчин, Ю. Н. Шейнкер, Л. Н. Яхонтов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1393 (1979)
319. L. N. Koikov, N. V. Alexeeva, N. B. Grigoryev, V. I. Levina, K. F. Turchin, T. Ya. Filipenko, I. S. Severina, I. K. Ryapsova, V. G. Granik. *Mendeleev Commun.*, 94 (1996)
320. Т. Я. Филипенко, О. И. Горбылева, К. Ф. Турчин, О. С. Анисимова, О. М. Переслени, Е. Е. Михлина, Ю. Н. Шейнкер, Л. Н. Яхонтов. *Химия гетероцикл. соединений*, 666 (1981)
321. К. Ф. Турчин, В. А. Бондаренко, Т. Я. Филипенко, Е. Е. Михлина, Ю. Н. Шейнкер, Л. Н. Яхонтов. *Химия гетероцикл. соединений*, 118 (1993)
322. V. N. Postnov, A. V. Goncharov, I. Hocke, D. P. Krut'ko. *J. Organomet. Chem.*, **456**, 235 (1993)
323. А. М. Шестопапов, В. Ю. Мортиков, Ю. А. Шаранин, А. В. Туров, В. П. Литвинов. *Журн. орг. химии*, **25**, 1980 (1989)
324. А. Д. Янина, В. Я. Воробьева, Т. К. Трубицына, Е. Е. Михлина, М. Д. Машковский, Л. Н. Яхонтов. *Хим.-фарм. журн.*, 1202 (1986)
325. T. Rosen, K. J. Guarino. *Tetrahedron*, **47**, 5391 (1991)
326. K. Koch, J. H. Smitrovich. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1137 (1994)
327. И. Г. Остроумов. Дис. д-ра хим. наук. МГУ, Москва, 1999

CAPTO-DATIVE AMINOALKENES

A.Yu.Rulev

*A.E.Favorskii Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
1, Ul. Favorskogo, 664033 Irkutsk, Russian Federation, Fax +7(395)239–6046*

Various approaches to capto-dative aminoalkenes mainly developed over the last 15 years are discussed systematically. The influence of structural and stereoelectronic effects of the substituents at nitrogen atom and double bond on the reactivity of this type of compounds is considered. Special emphasis is given to the problem of regio- and stereoselectivity of their nucleophilic, electrophilic and radical reactions as well as the processes of design of carbo- and heterocyclic compounds based on capto-dative aminoalkenes. A special section is devoted to the chemistry of methyldiene- and arylmethyldienequinuclidin-3-ones. Bibliography — 327 references.

Received 10th December 2001