

ФИО соискателя: Гвоздев Валентин Дмитриевич

Название диссертации: Алкинилкарбены: генерирование, свойства и применение в синтезе полифункциональных алкинилциклопропанов и аннелированных азагетероциклов

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета: 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук 119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>:

16 мая 2024 года

Дата приема к защите:

29 мая 2024 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru/>:

5 июня 2024 года

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



Гвоздев Валентин Дмитриевич

**АЛКИНИЛКАРБЕНЫ: ГЕНЕРИРОВАНИЕ, СВОЙСТВА
И ПРИМЕНЕНИЕ В СИНТЕЗЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
АЛКИНИЛЦИКЛОПРОПАНОВ И АННЕЛИРОВАННЫХ
АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Москва — 2024

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Карбены – нестабильные соединения двухвалентного углерода, являются, наряду с ионами и радикалами одним из важнейших типов интермедиатов в органической химии, определяющих направление протекания реакций и состав образующихся продуктов. Среди разнообразных реакций карбенов, их комплексов, а также синтетических аналогов наибольшее применение получили процессы (1+2)-циклоприсоединения к двойным углерод-углеродным связям с образованием производных циклопропана. К этим процессам, в частности, относятся такие часто применяемые реакции, как каталитическое циклопропанирование алкенов диазосоединениями, получение дигалогенциклопропанов с помощью дигалогенкарбенов, генерируемых из галоформов под действием оснований, метиленирование кратных связей по Симмонсу-Смиту и ряд других.

Особый интерес представляют карбеновые интермедиаты, позволяющие вводить в молекулу формируемого циклопропана функциональные группы и/или ненасыщенные фрагменты. К такому типу частиц относятся, в частности, различные алкинилкарбены с функциональным заместителем при карбеновом центре, циклоприсоединение которых к алкенам является прямым одностадийным методом получения функционализированных алкинилциклопропанов. Несмотря на свой большой синтетический потенциал, по сравнению с другими типами карбенов эти интермедиаты являются малоизученными. К началу наших работ были известны лишь алкинилгалоген- и алкинил(алкоксикарбонил)карбены, генерируемые из труднодоступных соединений, что являлось существенным препятствием для их всестороннего исследования и применения в органическом синтезе. Также отсутствовали сведения о детальной структуре этих частиц, природе ключевых химических связей и характере сопряжения в них, а также основных путях их превращений в отсутствие молекул-перехватчиков.

Аддукты алкинилгалогенкарбенов с алкенами – 1-алкинил-1-галогенциклопропаны из-за уникального сочетания таких высокореакционных фрагментов, как циклопропановое кольцо, тройная связь и атом галогена представляют большой интерес как полифункциональные синтоны. Однако в отличие от превращений других функционализированных алкинилциклопропанов (прежде всего - 1-алкинилциклопропилкарбонильных соединений и их производных, а также 1-алкинилциклопропанолов), химия которых интенсивно развивается в течение последних десятилетий, реакционная способность этих соединений по-прежнему оставалась малоисследованной. В литературе были описаны лишь отдельные примеры использования химических превращений этих соединений в органическом синтезе, что, по-видимому, связано с их труднодоступностью.

Поэтому разработка новых удобных общих методов генерирования различных алкинилкарбенов с функциональными заместителями при карбеновом центре из доступных исходных соединений, изучение их структуры, свойств и реакционной способности с помощью современных физико-химических методов соответствуют последним тенденциям развития химии карбенов и являются актуальными задачами. Не менее актуальным с точки зрения расширения активно развивающейся в настоящее время методологии применения полифункциональных

напряженных молекул в органическом синтезе является поиск новых селективных химических превращений и путей синтетического использования алкинилгалогенциклопропанов.

Целью работы являлось комплексное изучение ряда типов алкинилкарбенов с функциональным заместителем при карбеновом центре, включающее в себя разработку удобных методов генерирования этих частиц из доступных источников, детальное спектроскопическое и квантово-химическое исследование их структуры, изучение их реакционной способности как в низкотемпературных инертных матрицах, так и в растворах при обычных условиях. Помимо этого, целью работы также являлось всестороннее исследование реакционной способности ряда типов функционализированных алкинилциклопропанов и создание на основе найденных превращений оригинальных методов получения новых типов карбо- и гетероциклических соединений. Для достижения целей были поставлены следующие **задачи**:

1) Разработать универсальные сольволитические и фотолитические подходы к генерированию алкинилгалоген-, а также ранее не описанных (алкинил)органилтио- и (алкинил)гетероарилкарбенов и на их основе создать оригинальные методы получения соответствующих функционализированных алкинилциклопропанов.

2) Методом низкотемпературной матричной ИК-спектроскопии в сочетании с квантово-химическими расчетами зафиксировать ряд новых алкинилкарбенов с функциональным заместителем при карбеновом центре, установить их структурные параметры, спиновую мультиплетность и пути дальнейших превращений как в присутствии молекул-перехватчиков, так и в их отсутствии.

3) Провести комплексное исследование взаимодействия алкинилгалогенциклопропанов с основаниями в присутствии нуклеофильных реагентов. На основе этих реакций предложить общую методологию введения различных заместителей в циклопропановое кольцо с получением новых типов функционализированных алкинилциклопропанов.

4) Найти условия, обеспечивающие эффективное осуществление домино-процессов с участием алкинилгалогенциклопропанов, затрагивающих все три реакционных центра этих соединений и приводящих к новым типам гетероциклических структур. На основе данных о механизме найденных реакций предложить удобные альтернативные методы получения тех же самых продуктов из доступных исходных соединений.

5) Детально изучить процессы литиирования полученных алкинилхлорциклопропанов, 2-алкокси-1-алкинилциклопропанов и 2-аминоалкинилциклопропанов с целью создания оригинальных подходов к селективному получению новых типов моно- и бифункциональных производных циклопропилацетиленового и винилиденциклопропанового рядов.

Научная новизна. В работе найден новый оригинальный подход к генерированию алкинилгалогенкарбенов, в том числе не описанных ранее алкинилфторкарбенов, основанный на взаимодействии доступных 3-замещенных 1,1,1,3-тетрагалогенпропанов с основаниями. Впервые генерированы новые типы алкинилкарбенов, имеющие органилтиоильный и гетероарильный заместитель при карбеновом центре, и изучены их реакции с непредельными субстратами. Впервые осуществлена фиксация алкинилкарбенов с атомом хлора и метил-

тиогруппой при карбеновом центре в условиях низкотемпературной аргоновой матрицы, определены их структурные параметры, характер сопряжения, спиновая мультиплетность и пути дальнейших фотопревращений. Проведено комплексное изучение реакционной способности алкинилгалогенциклопропанов, являющихся аддуктами алкинилгалогенкарбенов с алкенами, в процессах отщепления-присоединения, проходящих под действием оснований в присутствии нуклеофилов. На основе этих превращений разработаны простые препаративные методы получения разнообразных, в том числе ранее не описанных, типов алкинилциклопропанов с алкоксильными, аминными, азолильными, арилтиоильными и другими функциональными заместителями в трехчленном цикле. Обнаружен необычный пятистадийный домино-процесс с участием всех трех реакционных центров алкинилхлорциклопропанов, проходящий при взаимодействии этих соединений с литиевыми производными алифатических диаминов и приводящий к не описанным ранее азабициклическим структурам. Впервые показана возможность регио- и стереоселективного введения различных заместителей в трехчленный цикл 2-алкокси- и 2-амино-1-алкинилциклопропанов за счет процессов литиирования и последующей электрофильной функционализации.

Предложена универсальная методология получения не описанных ранее полициклических *N,N*-, *N,O*- и *N,S*- аминалей с экзоциклической двойной связью, основанная на одnoreакторном взаимодействии алк-4-иналей с бинуклеофильными реагентами в системе КОН/ДМСО. На основе одnoreакторного взаимодействия алк-4-иналей с *ortho*-диаминоаренами разработаны новые удобные методы получения не описанных ранее 2,3-дигидропирролобензимидазолов и изоиндоло[2,1-*a*]бензимидазолов. Отличительными особенностями предложенных подходов по сравнению с большинством известных методов является отсутствие необходимости использовать дорогостоящие катализаторы, а также возможность управления регио- и стереоселективностью за счет простой модификации используемых условий.

Практическая значимость работы. Разработан комплекс удобных и эффективных для практической реализации синтетических решений для направленного получения широкого круга алкинилгалогенциклопропанов, являющихся потенциальными полупродуктами для направленного получения перспективных энергоемких углеводородов. Найдены удобные препаративные методы получения новых типов азаетероциклических соединений, имеющих в своем составе хорошо известные фармакофорные фрагменты (в частности, изохинолиновый, бензимидазольный, пирролобензимидазольный и ряд других). Отсутствие необходимости применения дорогостоящих реагентов и катализаторов на основе переходных металлов, а также токсичных растворителей в сочетании с высокой регио- и стереоселективностью делает найденные методы привлекательными в качестве потенциальной основы для будущих разработок в области фармацевтической химии.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в выборе направлений исследований, постановке конкретных задач и определении методов их решения. Им была выполнена основная часть представленных экспериментальных работ, проведена интерпретация полученных данных, осуществлено обобщение результатов и сравнение их с литера-

турными сведениями. Исследования алкинилкарбенов в условиях матричной изоляции (раздел 1.5), а также некоторые квантово-химические расчеты были выполнены совместно с к.х.н. Баскир Э. Г. (ИОХ РАН). Часть синтетических работ выполнялась при участии студентов ВХК РАН в рамках курсовых работ. Автором лично написана большая часть текстов статей и обзоров по теме диссертации.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 3 обзора и 28 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК. Также результаты работы были представлены в виде устных и стендовых докладов на 10 международных и российских конференциях (16th International Symposium of Fluorine Chemistry (Durham, UK, 2000), XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Москва, 2007), XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011), V молодежная конференция ИОХ РАН, IV Всероссийская конференция по органической химии (Москва, 2015), XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019) и другие).

Основные положения, выносимые на защиту:

- Оригинальные методы генерирования различных алкинилхлор-, алкинилбром-, алкинилфтор-, алкинил(органилтио)- и алкинил(гетарил)карбенов, а также основанные на них одностадийные подходы к получению соответствующих функционализированных алкинилциклопропанов.
- Фиксация методом низкотемпературной матричной ИК-спектроскопии не описанных ранее (4-метилпент-3-ен-1-инил)хлоркарбена и (4-метилпент-3-ен-1-инил)метилтиокарбена, установление их основного спинового состояния, структурных параметров и направлений дальнейших превращений.
- Общая методология селективного получения не описанных ранее алкокси-, алкилтио-, amino- и азолилзамещенных алкинилциклопропанов на основе взаимодействия алкинилгалогенциклопропанов с нуклеофильными реагентами в присутствии сильных оснований по механизму отщепления-присоединения.
- Необычный домино-процесс с участием алкинилхлорциклопропанов и литиевых производных алифатических диаминов, приводящий к не описанным ранее азабициклическим структурам.
- Регио- и стереоселективные подходы к получению новых типов моно- и бифункционализированных алкинил- и винилиденциклопропанов на основе литиирования алкинилхлор-, 1-алкокси-2-алкинил- и 1-(*N*-Вос-*N*-алкиламино)-2-алкинилциклопропанов и последующих реакций с электрофильными реагентами.
- Универсальная методология получения не описанных ранее полициклических *N,N*-, *N,O*- и *N,S*-аминалей и 2,3-дигидропирролобензимидазолов с заданной конфигурацией экзоциклической двойной связи, основанная на однореакторном взаимодействии алк-4-иналей с диаминами, аминокспиртами и аминотиолами в присутствии оснований.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, описания полученных результатов и их обсуждения, экспериментальной части, выводов и списка цитируемых литературных источников (340 наименований). Работа изложена на 398 страницах, содержит 15 рисунков, 151 схему и 25 таблиц.

Основное содержание работы

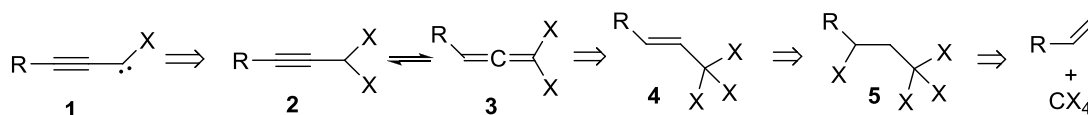
1 Генерирование алкинилкарбенов с функциональным заместителем при карбеновом центре

1.1 Генерирование алкинилгалогенкарбенов из 3-замещенных 1,1,1,3-тетрагалогенпропанов

До начала наших исследований единственным общим методом генерирования алкинилгалогенкарбенов **1** являлось дегидрогалогенирование соответствующих 1,1-дигалогеналк-2-инов **2**, получение которых из доступных реагентов требует минимум 2-3 стадии. Поэтому одной из целей настоящей работы явилась разработка альтернативного подхода к генерированию алкинилгалогенкарбенов **1**, исключающего трудоемкий предварительный синтез дигалогенидов **2** с заменой его на получение этих соединений *in situ*.

Основная идея предложенного подхода представлена на схеме 1. Было предположено, что ацетиленовые дигалогениды **2** в основных условиях могут находиться в равновесии с изомерными им алленами **3**. Последние, очевидно, могут быть получены действием оснований на соответствующие тригалогенметилэтенy **4**, являющиеся, в свою очередь, продуктами дегидрогалогенирования соединений **5**. Эти тетрагалогениды уже являются легкодоступными соединениями, получаемыми присоединением тетрагалогенметанов к терминальным алкенам.

Схема 1

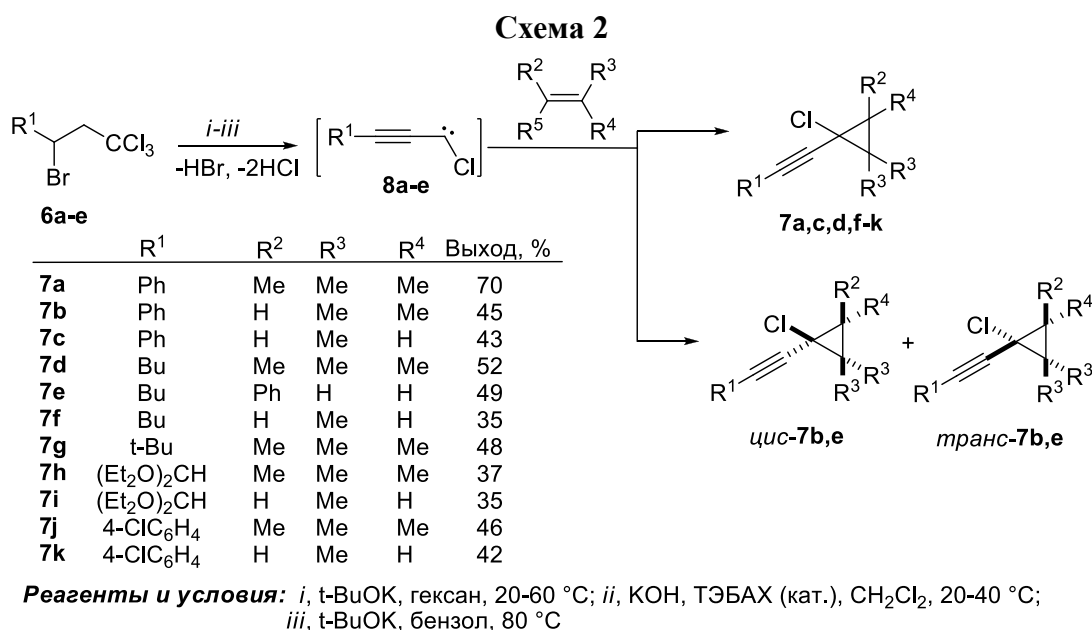


X = галоген

Учитывая, что вся цепочка превращений от тетрагалогенидов **5** до карбенов **1** требует сильноосновных условий, можно было ожидать возможность ее проведения одnoreакторным способом без выделения промежуточных продуктов. В результате дальнейших экспериментов эта гипотеза полностью подтвердилась.

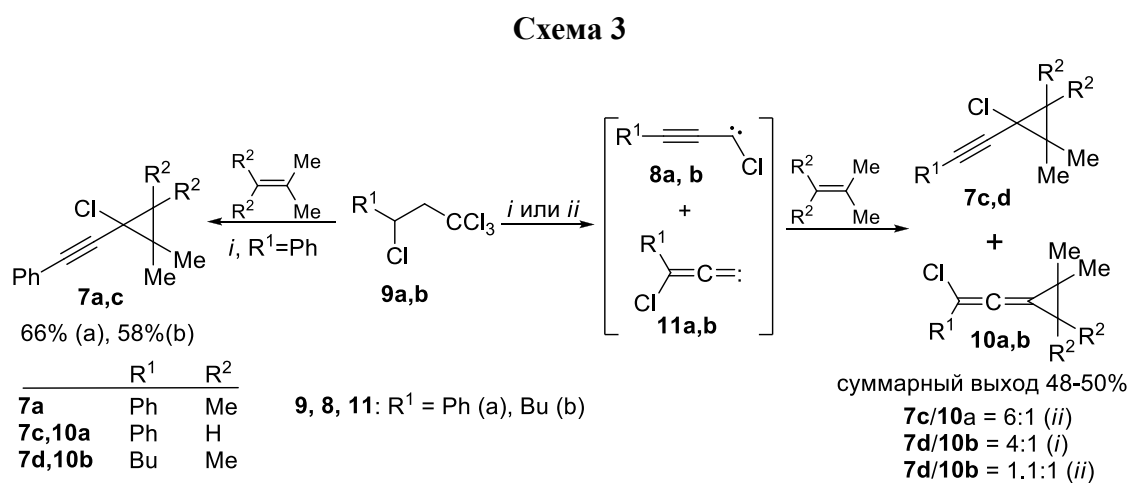
1.1.1 Генерирование алкинилхлоркарбенов из 3-замещенных 3-бром-1,1,1-трихлор- и 1,1,1,3-тетрахлорпропанов

В ходе работы было установлено, что взаимодействие соединений **6a-e** с *t*-BuOK в гексане или с KOH в CH₂Cl₂ в присутствии избытка алкенов приводит к получению соответствующих алкинилхлорциклопропанов **7a-k** в качестве единственных низкомолекулярных продуктов (Схема 2). Образование последних, очевидно, свидетельствует о перехвате соответствующих алкинилхлоркарбенов **8a-e**, возникающих в результате тройного дегидрогалогенирования исходных тетрагалогенидов **6**.



Несмотря на то, что по сравнению с ранее описанным методом получения циклопропанов **7** из 1,1-дигалогеналк-2-инов выходы целевых продуктов оказались несколько ниже, простота получения исходных соединений **6** из дешевых реагентов делает данный новый подход перспективным в синтетическом плане.

Взаимодействие тетрахлоридов **9a-b** с основаниями проходит не столь однозначно. Только в случае реакции соединения **9a** с t-BuOK в гексане удалось селективно получить циклопропаны **7a,c** с выходами 66 и 58%. Замена основания на КОН в реакции хлорида **9a** с 2-метилпропеном приводила к получению наряду с алкинилциклопропаном **7c** изомерного ему винилиденциклопропана **10a**, свидетельствующего о генерировании в этих условиях соответствующего хлорвинилиденкарбена **11a** (Схема 3). Еще менее селективно протекает взаимодействие с основаниями в присутствии алкенов для тетрахлорида **9b**, в ходе которого во всех случаях образуются смеси изомерных алкинил- (**7d**) и винилиденциклопропана **10b**.

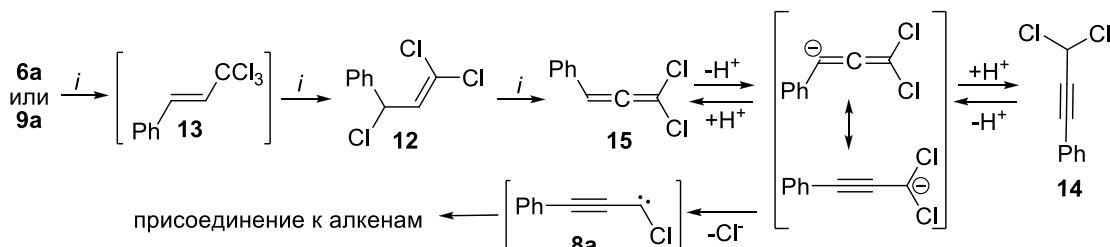


Реагенты и условия: *i*, t-BuOK, гексан, 20-60 °С; *ii*, КОН, ТЭБАХ (кат.), CH₂Cl₂, 20-40 °С

Было показано, что первоначальное дегидрогалогенирование как трихлорбромида **6a**, так и тетрахлорида **9a** под действием t-BuOK приводит к образованию главным образом 3-фенил-1,1,3-трихлорпроп-1-ена **12** (Схема 4). Поскольку его получение из бромиды **6a** необъяснимо в рамках обычного β-элиминирования, можно предположить, что оно образуется в

результате аллильной миграции атома хлора в первоначально возникающем трихлоралкене **13**. При дальнейшем взаимодействии трихлорида **12** с *t*-BuOK было зафиксировано образование как ацетиленового дихлорида **14**, так и его алленового изомера **15**. Все эти факты указывают на генерирование карбена **8a** из тетрагалогенидов **6a** и **9a** по пути, представленном на схеме 4.

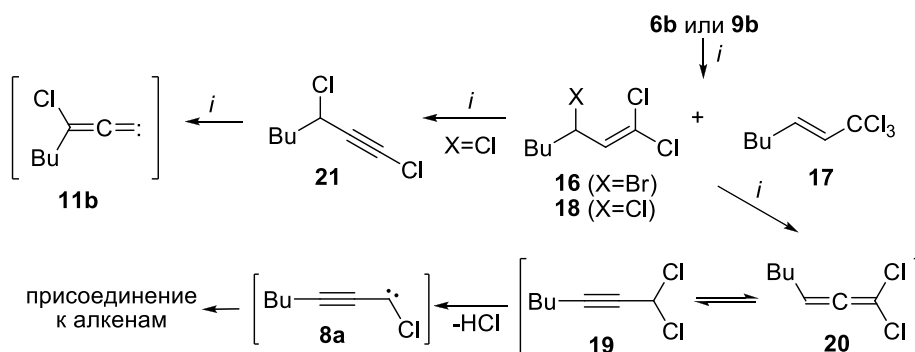
Схема 4



Реагенты и условия: *i*, *t*-BuOK, гексан, 20 °C

Несколько иначе проходит генерирование карбена **8b** из тетрагалогенидов **6b** и **9b**. На первой стадии образуются смеси изомерных тригалогеналкенов **16-18** (Схема 5). Поскольку в случае тетрагалогенида **6b** селективно генерируется только карбен **8b** (Схема 2), по всей видимости, оба тригалогенида **16** и **17** являются его предшественниками. Можно предположить, что генерирование карбена **8b**, осуществляется аналогично карбену **8a** через образование равновесной смеси соединений **19** и **20** (Схема 5). Основным путем генерирования бутил(хлор)винилиденкарбена **11b** при взаимодействии хлорида **9b** с *t*-BuOK (Схема 3) является, скорее всего, дегидрохлорирование соединения **18** с получением хлоралкина **21**, который в используемых условиях претерпевает γ -элиминирование HCl.

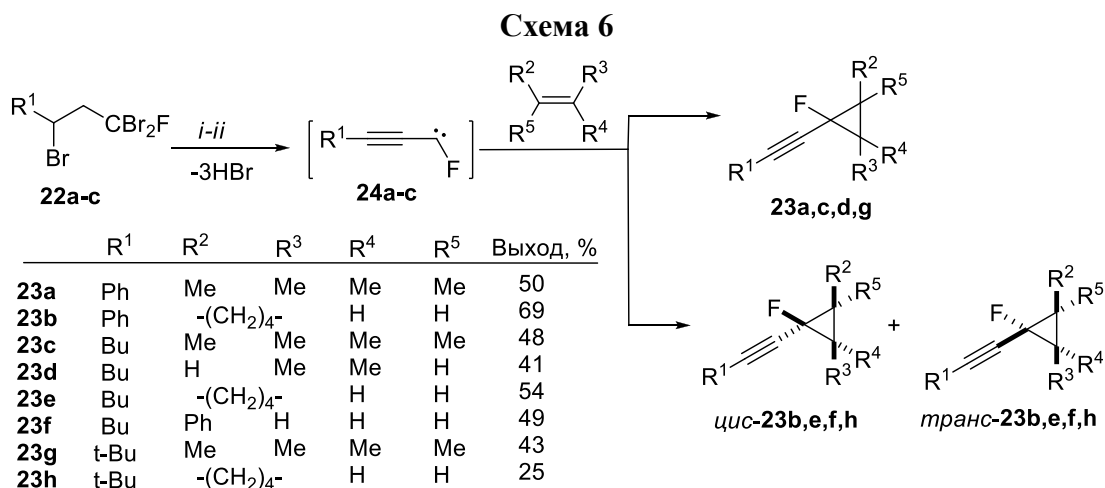
Схема 5



Реагенты и условия: *i*, *t*-BuOK, гексан, 20 °C

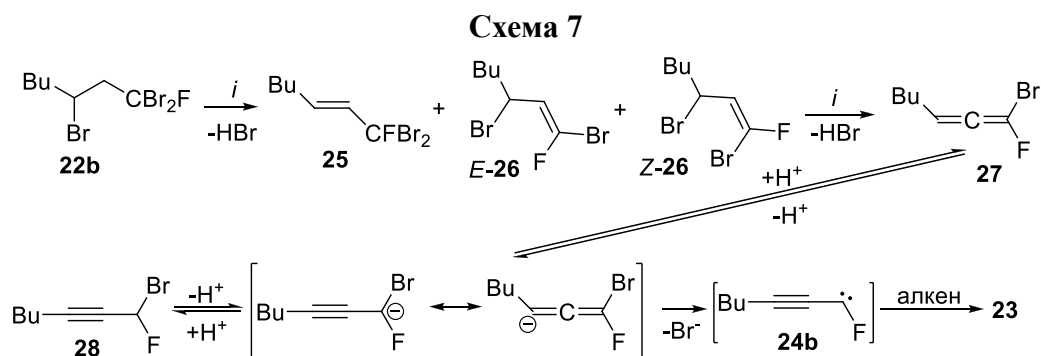
1.1.2 Генерирование алкинилфторкарбенов из 3-замещенных 1,1,3-трибром-1-фторпропанов

Используя найденный подход, нам впервые удалось генерировать алкинилфторкарбены из трибромфторидов **22a-c**, легко получаемых из терминальных алкенов и трибромфторметана. При их взаимодействии с *t*-BuOK в гексане или с KOH в дихлорметане в присутствии избытка алкенов получались не описанные ранее 1-алкинил-1-фторциклопропаны **23a-h**, выход которых достигал 69% (Схема 6). Образование этих соединений свидетельствует о генерировании (алк-1-инил)фторкарбенов **24a-c**, эффективно присоединяющихся по двойной связи присутствующих в реакционной среде алкенов.



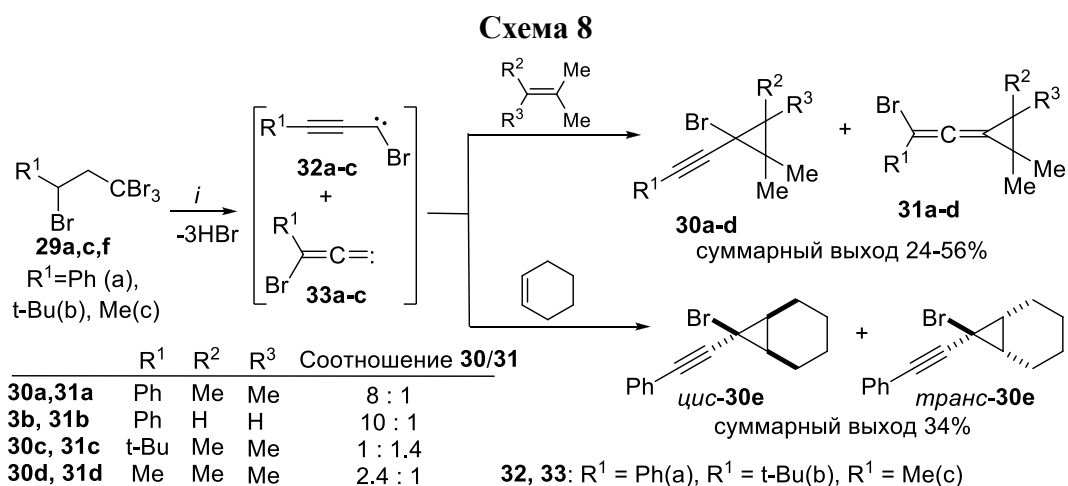
Реагенты и условия: *i*, t-BuOK, гексан, 20-60 °С; *ii*, KOH, ТЭБАХ (кат.), CH₂Cl₂, 20 °С

На примере превращений 1,1,3-трибром-1-фторгептана **22b** под действием t-BuOK было установлено, что промежуточными продуктами, возникающими в ходе генерирования карбена **24b** являются изомерные алкены **25** и **26**, а также бромфтораллен **27** и изомерный ему алкин **28** (Схема 7). Скорее всего, аналогичным образом протекает генерирование и других алкинилфторкарбенов **24**.



1.1.3 Генерирование алкинилбромкарбенов и винилиденкарбенов из 3-замещенных 1,1,1,3-тетрабромпропанов

В отличие от соединений **6,9,22** тетрабромиды **29** реагируют с основаниями менее селективно. При взаимодействии тетрабромидов **29a,c,f** с t-BuOK в присутствии 2-метилпропена или 2,3-диметилбут-2-ена образуются смеси изомерных алкинилбромциклопропанов **30a-d** и бромвинилиденциклопропанов **31a-d** с суммарными выходами 34-55% (Схема 8). Этот факт свидетельствует о генерировании в используемых условиях как алкинилбромкарбенов **32a-c**, так и винилиденкарбенов **33a-c**. Из полученных смесей удалось выделить чистые 1-бром-1-(фенилэтинил)циклопропаны **30a**, **30b** и **30e** с выходами 33-51%. Реакционная масса, полученная взаимодействием тетрабромида **29a** с t-BuOK в присутствии циклогексена не содержала соответствующего винилиденциклопропанового аддукта, что позволило выделить бромноркаран **30e** в индивидуальном состоянии с выходом 34%.

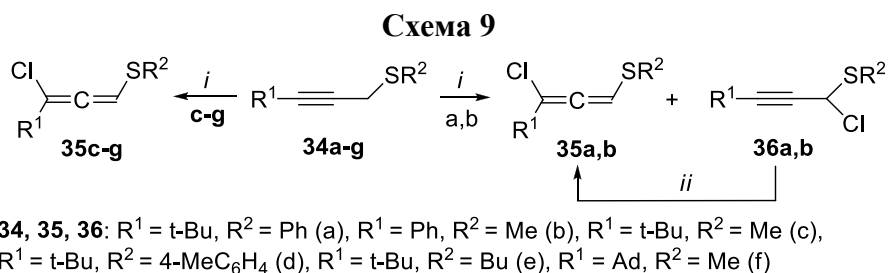


Реагенты и условия: *i*, t-BuOK, бензол, 20-80 °C

1.2 Генерирование (алкинил)органилтиокарбенов и их реакции с олефинами

Одной из задач настоящей работы являлся поиск подходов к получению новых типов карбеновых интермедиатов, содержащих при карбеновом центре одновременно алкинильный фрагмент и функциональный заместитель. Одним из типов таких карбенов являются (алк-1-инил)органилтиокарбены, характеризующиеся, подобно алкинилгалогенкарбенам, наличием рядом с карбеновым центром электроотрицательного гетероатома с неподеленными электронными парами.

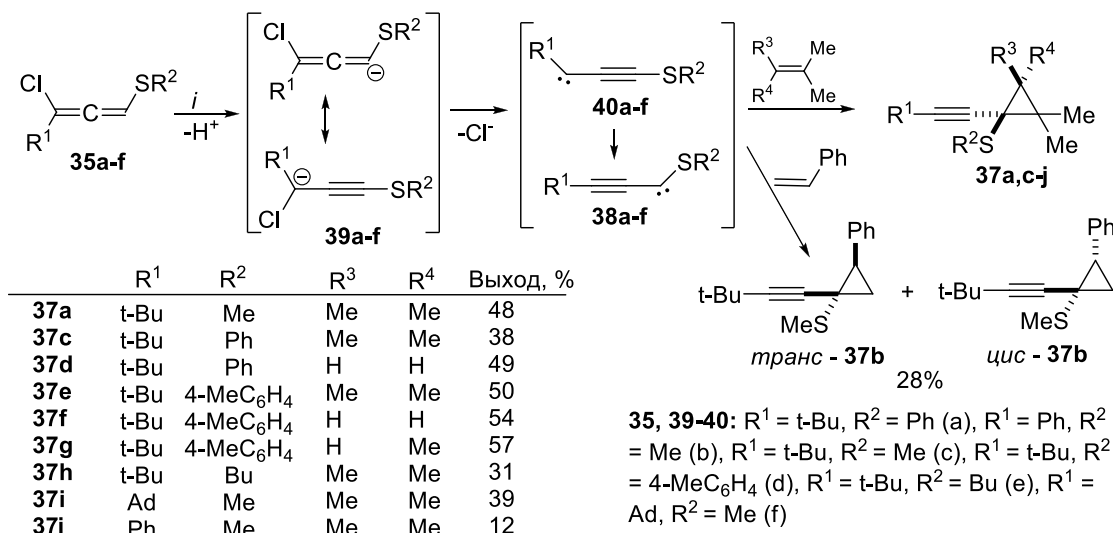
Попытка получить 1-(органилтио)-1-хлоралк-2-ины, являющиеся потенциальными источниками этих карбенов, хлорированием пропаргилсульфидов под действием N-хлорсукцинимида (NCS) привела к неожиданному результату. При взаимодействии соединений **34a-g** с NCS в CCl₄ при 20 °C наблюдалось получение хлоралленов **35a-g**, являющихся, скорее всего, продуктами изомеризации первоначально возникающих хлоралкинов **36**, образование которых было зафиксировано в случае применения сульфидов **34a,b** в качестве исходных соединений (Схема 9).



Реагенты и условия: *i*, NCS, CCl₄, 20 °C; *ii*, CHCl₃, 20 °C

Взаимодействие соединений **35a-f** с t-BuOK в гексане при -20°C в присутствии алкенов образовывались соответствующие 1-алк-1-инил-1-органилтиоциклопропаны **37a-j** с выходами до 60%, что указывает на генерирование в этих условиях не описанных ранее (алк-1-инил)органилтиокарбенов **38a-f** (Схема 10).

Схема 10

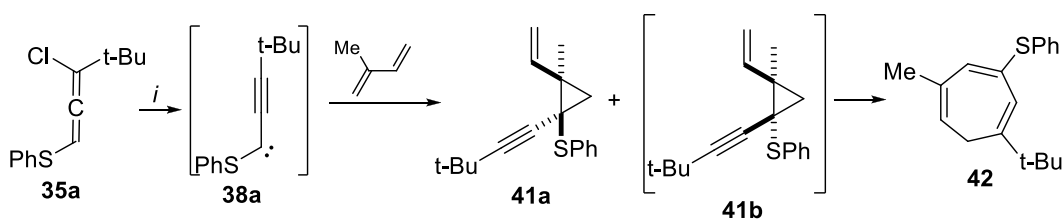


Реагенты и условия: *i*, t-BuOK, гексан, -20 °C

По всей видимости, процесс генерирования карбенов **38** проходит следующим образом: первоначальное депротонирование исходных хлорсульфидов **35** приводит к соответствующим анионам **39**, которые затем элиминируют хлорид-анион, образуя карбены **40**. Последние претерпевают быструю пропаргильную изомеризацию в более термодинамически устойчивые карбены **38**, которые уже вступают в процесс (1+2)-циклоприсоединения с образованием циклопропанов **37** (Схема 10).

При использовании 2-метилбут-1,3-диена в качестве перехватчика карбена **38a** с суммарным выходом 47% была получена смесь циклопропана **41a** и циклогептатриена **42** в соотношении 1: 0.8 (Схема 11). По всей видимости, образование продукта **42** объясняется быстрой электроциклической перегруппировкой первоначально возникающего циклопропана **41b** с одновременным участием обеих кратных связей и циклопропанового кольца.

Схема 11



Реагенты и условия: *i*, t-BuOK, гексан, -20 °C

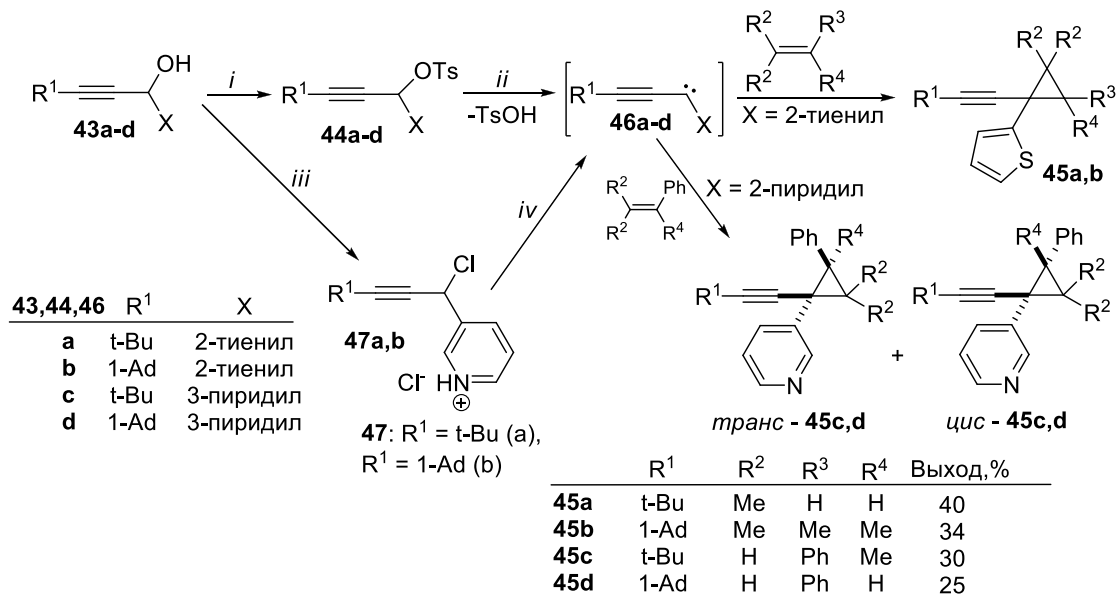
Для карбена **38d** были определены относительные реакционные способности (k_i/k_0) по отношению к серии метилзамещенных олефинов, в которой стандартом ($k_i/k_0=1$) являлся 2-метилпропен. Индекс селективности, вычисленный как тангенс угла наклона прямой, построенной в координатах $X=\log(k_i/k_0)+1$ для CCl₂, $Y=\log(k_i/k_0)+1$ для карбена **38d**, составил 0.59, что свидетельствует о выраженном электрофильном характере данного интермедиата.

1.3 Генерирование (алк-1-инил)гетероарилкарбенов и их реакции с олефинами

При последовательной обработке растворов спиртов **43a-d** в ТГФ эквимольными количествами BuLi и тозилхлорида при -20 °C с последующим взаимодействием возникающих

тозилатов **44a-d** с *t*-BuOK в присутствии алкенов наблюдается образование соответствующих циклопропановых аддуктов **45a-d** с выходами до 40% в расчете на исходные спирты **43**, что свидетельствует о генерировании новых карбеновых интермедиатов **46a-d** (Схема 12).

Схема 12



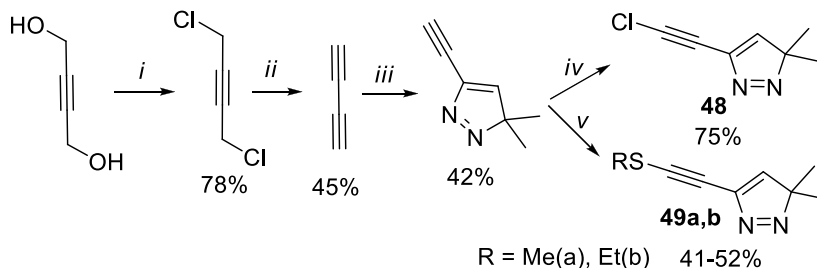
Реагенты и условия: *i*, BuLi (1 экв), ТГФ, -20 °С, далее TsCl; *ii*, *t*-BuOK, гексан, -20 °С; *iii*, PCl₅, CH₂Cl₂, 20 °С; *iv*, *t*-BuOK, бензол, кипячение

При этом в отличие от рассмотренных выше алкинилгалогенкарбенов, эффективно присоединяющихся к широкому кругу алкенов, карбены **46c,d** с пиридинильным заместителем при карбеновом центре дают циклопропановые аддукты **45c,d** лишь с алкенами, двойная связь которых сопряжена с фенильным заместителем (стирол и 2-фенилпропен). Этот факт косвенно указывает на триpletное основное состояние этих карбеновых интермедиатов и их сходство с изученными ранее алкинил(фенил)- и диалкинилкарбенами. Альтернативными источниками алкинилпиридилкарбенов **46c,d** являются стабильные пиридинийхлориды **47**. Их дегидрохлорированием под действием *t*-BuOK в кипящем бензоле в присутствии 2-фенилпропена и стирола были получены циклопропаны **45c** и **45d** с выходами 30 и 25% соответственно (Схема 12).

1.4 Генерирование алкинилкарбенов фотолизом алкинилзамещенных 3*N*-пиразолов

Учитывая литературные данные об эффективном генерировании ряда карбенов из 3*N*-пиразолов, в качестве потенциальных источников интересующих нас алкинилкарбенов были синтезированы не описанные ранее пиразолы **48** и **49a,b** с атомом хлора и алкилтио- группой при тройной связи (Схема 13).

Схема 13

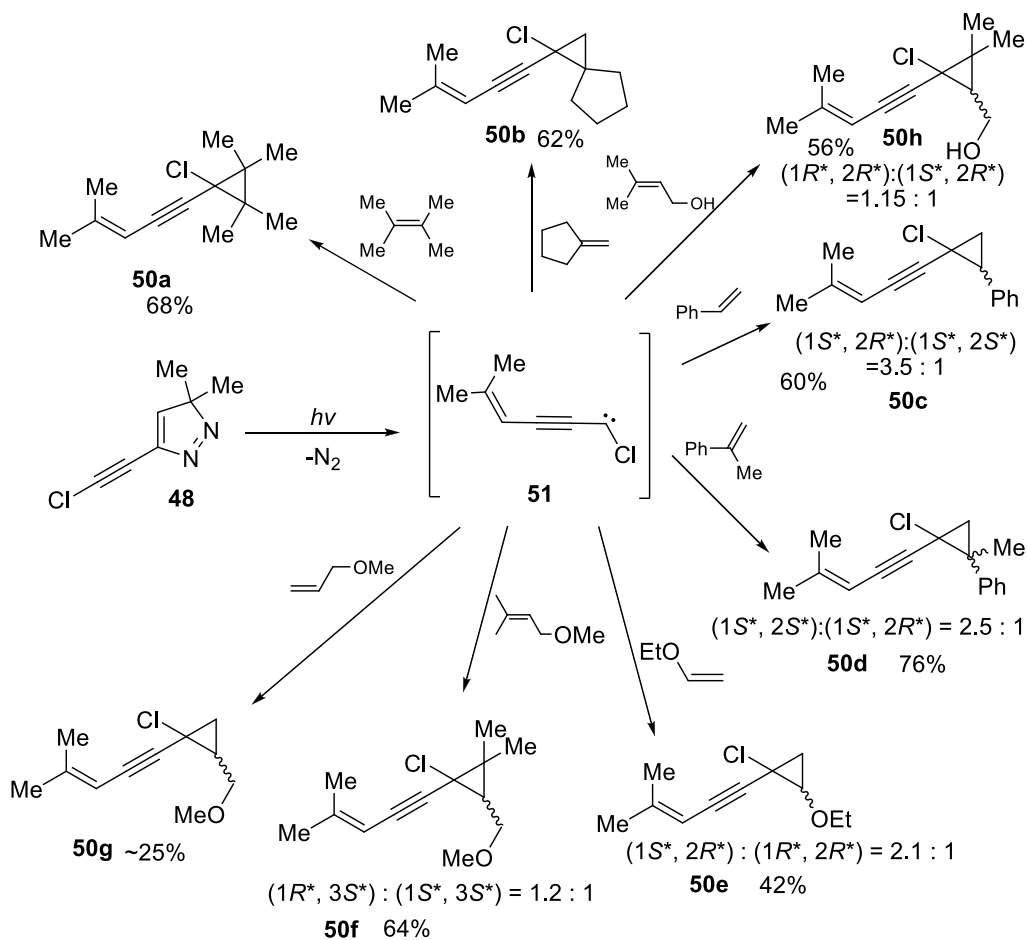


Реагенты и условия: *i*, SOCl_2 , кипячение; *ii*, KOH , $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$, $80\text{ }^\circ\text{C}$; *iii*, 2-дiazoproпан, Et_2O , $-50 \rightarrow 20\text{ }^\circ\text{C}$; *iv*, CCl_4 , Bu_4NF , K_2CO_3 , $20\text{ }^\circ\text{C}$; *v*, LDA , THF , $-70\text{ }^\circ\text{C}$, затем S_8 , THF , $-70 \rightarrow -30\text{ }^\circ\text{C}$, затем MeI

Фотолиз раствора пиразола **48** в бензоле нефилтрованным светом ртутной лампы высокого давления при комнатной температуре с добавкой избытка различных алкенов нефилтрованным светом ртутной лампы высокого давления в течение 6-15 часов приводил к визуально наблюдаемому выделению газообразного азота и полной конверсии исходного соединения. При этом во всех случаях основными продуктами реакции являлись соответствующие хлорциклопропаны **50a-h**, выделенные с выходами 25-76% (Схема 14), свидетельствующие о генерировании карбена **51**.

Наблюдаемая зависимость выходов циклопропанов **50** от электроотрицательности заместителей в используемых алкенах указывает на электрофильный характер карбена **51** и хорошо согласуется с полученными ранее данными об относительной реакционной способности других алкинилгалогенкарбенов.

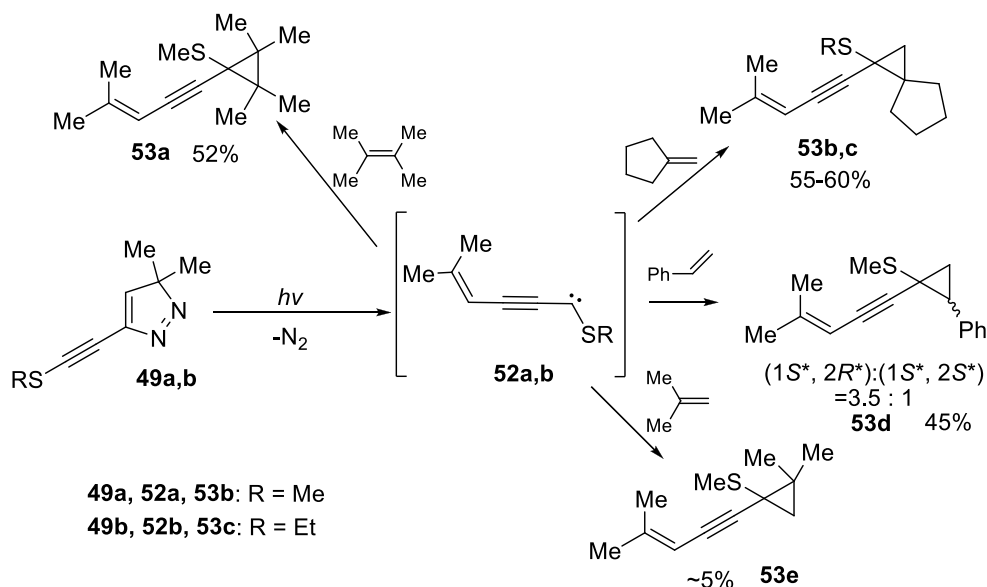
Схема 14



Используя найденный метод генерирования карбена **60**, нам удалось провести успешное циклопропанирование 3-метилбут-2-енола с выходом 56% (Схема 14). Возможность циклопропанирования двойных связей аллиловых спиртов является важным преимуществом данного фотолитического метода генерирования алкинилхлоркарбенов по сравнению с подходами, основанными на реакциях элиминирования под действием сильных оснований.

Подобным образом, через стадию генерирования не описанных ранее карбенов **52a,b**, проходит фоторазложение пиразолов **49a,b**, имеющих алкилтиоильный заместитель при тройной связи. Облучение полным светом ртутной лампы их растворов, содержащих 10-15-кратный избыток 2,3-диметилбут-2-ена, метилениклопентана или стирола приводил к полной конверсии исходных соединений, сопровождающейся выделением азота. Основными низкомолекулярными продуктами, выделенными с выходами 52–60% после завершения реакций, являлись соответствующие циклопропаны **53a-d** (Схема 15).

Схема 15



Неожиданный результат был получен при проведении конкурентных реакций генерируемого из пиразола **49a** карбена **52a**, со смесью 2,3-диметилбут-2-ена и метилениклопентана. Соотношение реакционных способностей этих алкенов, вычисленное исходя из соотношения получающихся циклопропанов **53a** и **53b**, оказалось равным 1 : 1.2, несмотря на большую нуклеофильность двойной связи в 2,3-диметилбут-2-ене по сравнению с метилениклопентаном. Одним из возможных объяснений этого факта может быть значительная роль стерических факторов, обусловленных алкилтиоильным заместителем при карбеновом центре, что сильно отличает алкинил(алкилтио)карбены от хорошо изученных галогенкарбенов.

1.5 Изучение структуры и превращений алкинилкарбенов методом низкотемпературной матричной ИК-спектроскопии*

Учитывая способность пиразолов **48** и **49** служить эффективными фотохимическими источниками соответствующих алкинилкарбенов в растворе (см. раздел 1.4), мы предпо-

* Данные исследования выполнены совместно с к.х.н. Баскир Э. Г. (ИОХ РАН).

жили, что фотолиз этих соединений в условиях низкотемпературной аргоновой матрицы позволить впервые зафиксировать эти интермедиаты, установить их структуру и получить данные о их дальнейших фотопревращениях.

1.5.1 (4-Метилпент-3-ен-1-инил)метилтиокарбен, генерируемый фотолизом 3,3-диметил-5-(метилтиоэтинил)-3*H*-пиразола

Фотолиз матрично-изолированного пиразола **49a** светом с $\lambda=340-380$ нм в течение 1 часа приводил к уменьшению на $\sim 80\%$ интенсивности полос поглощения в ИК-спектре, соответствующих исходному соединению с одновременным появлением ряда новых полос, которые были отнесены к симметричным и антисимметричным колебаниям фрагментов $C\equiv C$ и $C=N=N$ в образующемся (3-диазо-5-метилгекс-4-ен-1-инил)метилсульфане **54** (Схема 16).

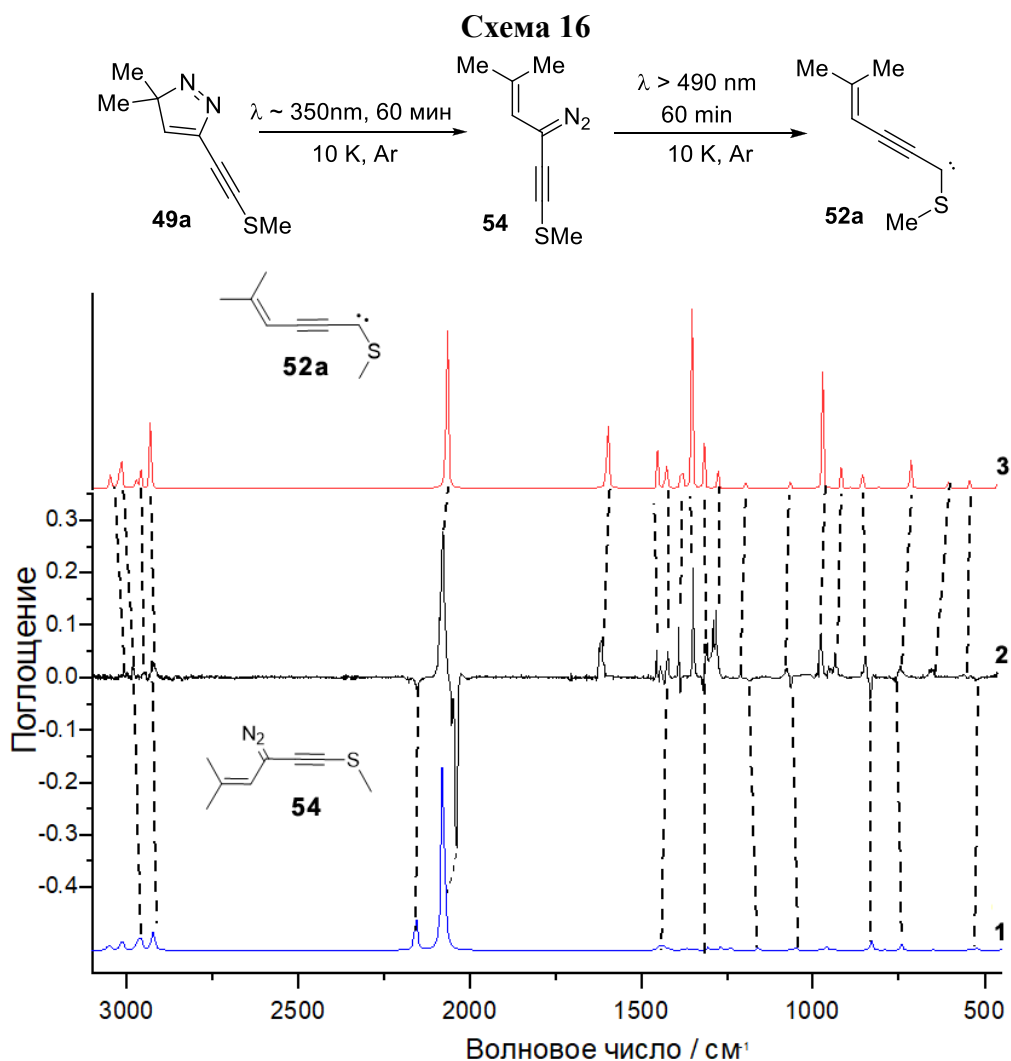


Рисунок 1. (1) Расчетный ИК-спектр диазосоединения **54** (B3LYP/aug-cc-pVTZ); (2) Разностный ИК-спектр, полученный вычитанием спектра диазосоединения **54**, изолированного в аргоновой матрице и зарегистрированного до фотолиза (полосы направлены вниз) из спектра той же матрицы после ее облучения светом с $\lambda > 490$ нм в течение 90 мин (полосы карбена **52a** увеличиваются в ходе фотолиза); (3) Расчетный ИК-спектр карбена **52a**

Фотолиз изолированного в матрице соединения **54** видимым светом с $\lambda > 490$ нм приводил к исчезновению его сигналов в ИК-спектре с синхронным увеличением более чем 30 новых полос, отнесенных к карбену **52a** (Схема 16). Образование этого карбена является до-

статочно селективным – при достигнутой конверсии диазосоединения **54** около 90%, никаких иных продуктов зафиксировано не было (Рисунок 1).

Для детального отнесения наблюдаемых полос поглощения, подтверждения структуры и установления геометрических параметров получаемого карбена был проведен квантово-химический расчет энергии, структуры и колебательных спектров различных конформеров этой частицы, находящейся как в синглетном ($^1\mathbf{52aa}$ – $^1\mathbf{52ad}$), так и в триплетном ($^3\mathbf{52aa}$, $^3\mathbf{52ab}$) состоянии (Рисунок 2). При этом наилучшее совпадение между расчетным и экспериментальным ИК-спектрами наблюдалось для синглетного карбена $^1\mathbf{52aa}$, в котором электронная плотность в значительной мере локализована на атоме углерода, соседнем с атомом серы. Согласно проведенным методом G4(MP2) расчетам, синглетное состояние карбена $^1\mathbf{52}$ является на 13.9 Ккал/моль более стабильным, чем триплетное $^3\mathbf{52}$.

Согласно результатам расчета методом G4(MP2), разница в энергиях между всеми четырьмя возможными конформерами синглетного карбена $^1\mathbf{52a}$ составляет незначительную величину (0.1–0.3 Ккал/моль, Рисунок 2). Аналогичная ситуация наблюдается и для пары конформеров $^1\mathbf{52ab}$, $^1\mathbf{52ad}$, однако по данным расчета переходных состояний барьер вращения вокруг связи C¹–S² при переходах $^1\mathbf{52aa} \leftrightarrow ^1\mathbf{52ab}$ и $^1\mathbf{52ac} \leftrightarrow ^1\mathbf{52ad}$ существенно выше (~30 Ккал/моль).

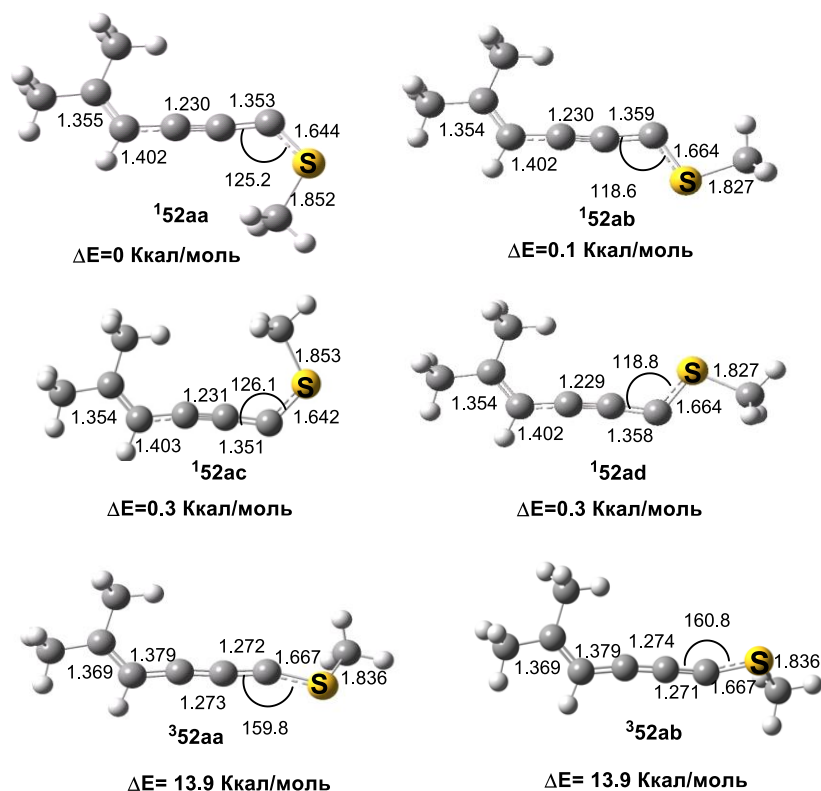
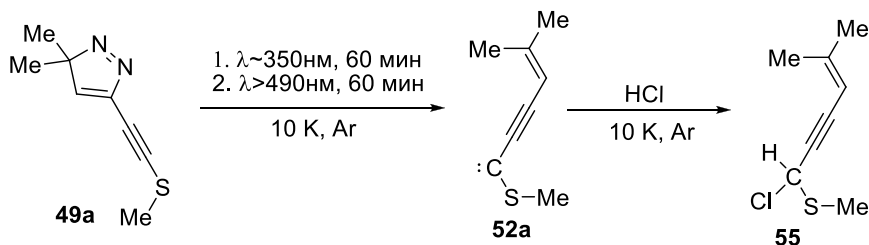


Рисунок 2. Оптимизированные структуры конформеров карбена **52a** по данным расчета методом V3LYP/aug-cc-pVTZ. Энергии (ΔE) рассчитаны методом G4(MP2) включая поправку на энергию нулевых колебаний и приведены относительно конформера $^1\mathbf{52aa}$.

Фотолиз исходного пиразола **49a** в аргоновой матрице, содержащей 0.7–1.5% HCl вначале светом с $\lambda \sim 350$ нм, а затем с $\lambda > 490$ нм, согласно ИК-спектрам приводил к образованию карбена **52a** с одновременным появлением ряда новых полос (2225.0, 1244.0, 862.0, 696.7, 651.9

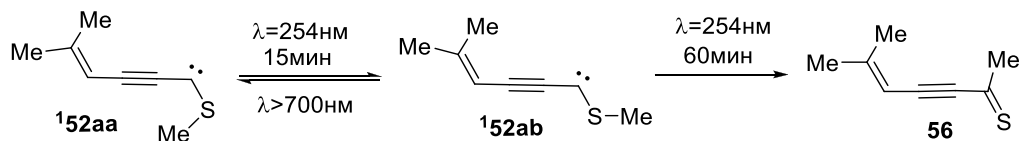
см⁻¹), отнесенных к сульфиду **55** - продукту взаимодействия генерируемого карбена **52a** с HCl (Схема 17). Подобное эффективное внедрение в связь H-Cl является типичным для синглетных карбенов, поэтому данное наблюдение может рассматриваться как еще одно дополнительное доказательство существования карбена **52a** в основном синглетном состоянии.

Схема 17



Облучение матрицы, содержащей карбен **52a**, светом ртутной лампы низкого давления ($\lambda=254$ нм) в течение 15 мин приводило к уменьшению интенсивности полос поглощения этого карбена с одновременным появлением группы новых полос, положение которых хорошо согласуется с расчетным спектром конформера ¹**52ab**. Последующий фотолиз светом в длинноволновой части видимого спектра ($\lambda > 700$ нм) приводил к уменьшению интенсивности данных полос и частичной регенерации исходного конформера ¹**52aa** (Схема 18).

Схема 18

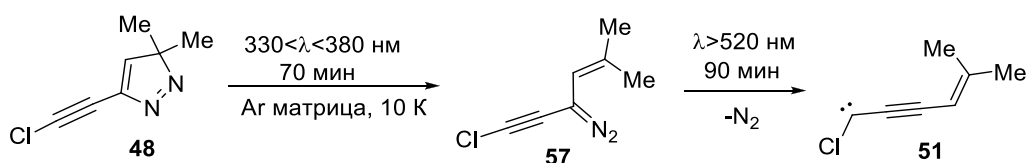


Продолжительный (60 мин) фотолиз матрицы в тех же условиях приводил образованию тиокетона **56**, возникающему в результате 1,2-миграции метильной группы с атома серы на соседний атом углерода, что согласуется в наблюдаемыми ранее аналогичными процессами для метоксикарбенов.

1.5.2 (4-Метилпент-3-ен-1-инил)хлоркарбен, генерируемый фотолизом 3,3-диметил-5-(хлорэтинил)-3Н-пиразола

Как и в случае рассмотренного выше (см. раздел 1.5.1) фоторазложения пиразола **49a**, изолированного в аргоновой матрице, первой стадией аналогичного процесса с участием пиразола **48** является раскрытие пятичленного цикла с образованием диазосоединения **57** (Схема 19; Рисунок 3, кривая 1).

Схема 19



Фотолиз матрицы, содержащей соединение **57**, видимым светом с $\lambda > 520$ нм в течение 90 минут приводит почти к полной его конверсии с синхронным ростом набора новых полос (Рисунок 3, кривые 2 и 3), отнесенных к (4-метилпент-3-ен-1-инил)хлоркарбену **51** в синглетном состоянии.

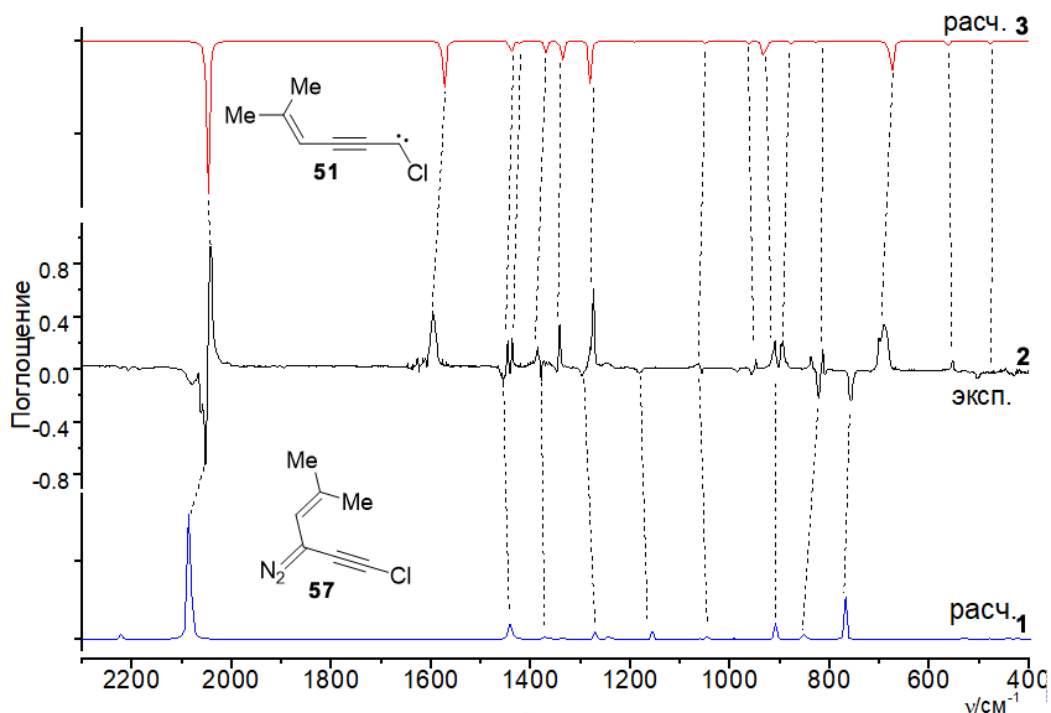


Рисунок 3. (1) - расчетный ИК-спектр диазосоединения **57**; (2) - разностный ИК-спектр, полученный вычитанием ИК-спектра диазосоединения **57**, изолированного в матрице Ar при 10 К до облучения (полосы направленные вниз) из спектра, зарегистрированного после УФ-облучения матрицы светом с $\lambda > 520$ нм в течение 90 минут (полосы направлены вверх); (3) - расчетный (методом B3LYP/aug-cc-pVTZ) ИК-спектр карбена **51**.

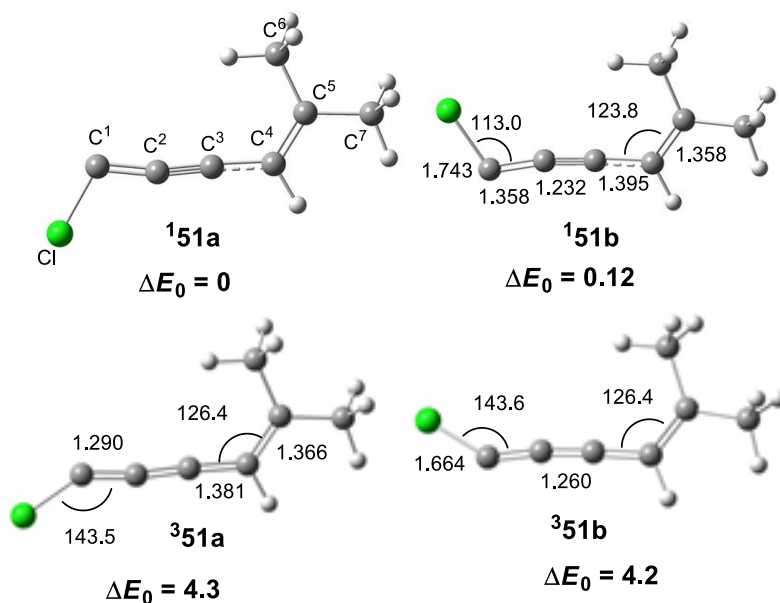
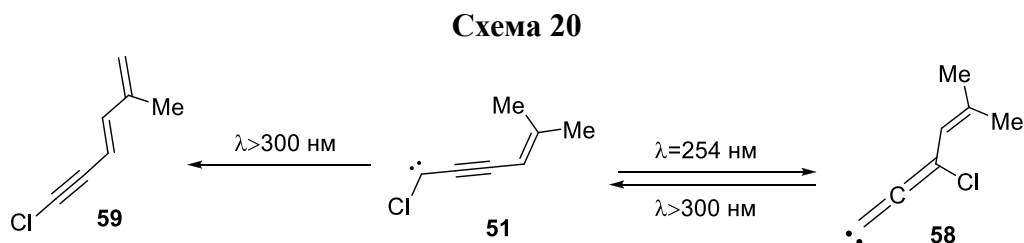


Рисунок 4. Структурные параметры карбена **51** в синглетном (¹**51a**, ¹**51b**) и триплетном (³**51a**, ³**51b**) состояниях, полученные по результатам расчета методом B3LYP/aug-cc-pVTZ. Длины связей приведены в Å, углы – в градусах. Разница в энергиях ΔE_0 в Ккал/моль, рассчитанная методом G4(MP2) с учетом поправки на нулевые колебания.

Атом хлора при карбеновом центре стабилизирует синглетную частицу ¹**51** по сравнению с триплетной ³**51** (разница в значениях нулевой энергии, определенная по данным расчета методом G4(MP2), составила 4.3 Ккал/моль в пользу ¹**51a**). При этом отличие структуры синглетной (¹**51**) и триплетной (³**51**) частиц весьма значительно. В синглетном карбене ¹**51** электронная плотность сильно локализована на атоме C¹, тройная связь C²≡C³ укорочена, в то

время как в триплетной частице $^3\mathbf{51}$ вследствие сильной делокализации электронной плотности наблюдается удлинение центральной связи $\text{C}^2\equiv\text{C}^3$ с одновременным укорочением соседних связей C^1-C^2 и C^3-C^4 (Рисунок 4).

Облучение матрицы, содержащей карбен $\mathbf{51}$ светом $\lambda = 254 \text{ нм}$ приводило к появлению новых интенсивных полос при 1962 и 1966 см^{-1} , отнесенных к лабильному винилиденкарбену $\mathbf{58}$ (Схема 20), образуемому в результате обратимой миграции атома хлора на атом C^3 .



Другой продукт – диенин $\mathbf{59}$, образуется при облучении карбена $\mathbf{51}$ светом в диапазоне $300-450 \text{ нм}$ в результате перегруппировки аналогичной ранее наблюдаемой для винил(этинил)карбенов.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработаны удобные сольво-литические и фотохимические методы генерирования разнообразных алкинилкарбенов с различными заместителями при карбеновом центре. Впервые для ряда карбеновых частиц этого типа проведена их непосредственная фиксация методом матричной ИК-спектроскопии, установлена их структура и пути фотопревращений. Предложены оригинальные препаративные способы получения разнообразных алкинилгалоген-, алкинилалкилтио- и алкинилгетероарилциклопропанов.

2 Реакции отщепления-присоединения с участием алкинилгалогенциклопропанов в синтезе функционализированных алкинилциклопропанов и азаетероциклов

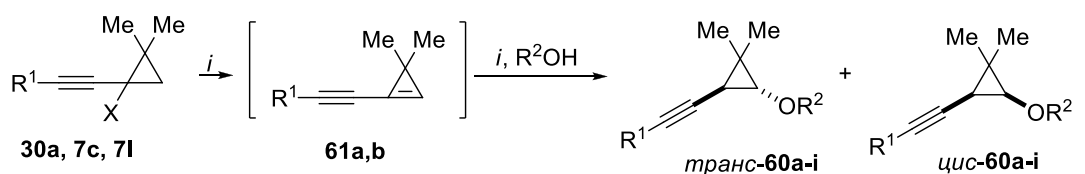
Одним из возможных направлений синтетического использования алкинилгалогенциклопропанов являются процессы, основанные на дегидрогалогенировании и последующих реакциях возникающих сопряженных 1-алкинилциклопропанов с разнообразными нуклеофильными реагентами. Отметим, что к началу наших исследований никаких данных о подобных превращениях алкинилгалогенциклопропанов известно не было, вместе с тем, процессы дегидрогалогенирования хлор- и бромциклопропанов с получением циклопропанов активно изучались и нашли применение в синтезе.

2.1 Взаимодействие алкинилгалогенциклопропанов со спиртами и фенолом в среде КОН/ДМСО как общий метод получения 1-алкинил-2-алкокси- и 1-алкинил-2-феноксциклопропанов

В ходе работы было обнаружено, что взаимодействие галогенциклопропанов $\mathbf{30a}$, $\mathbf{7c}$, $\mathbf{7l}$ со спиртами и фенолом в присутствии КОН в ДМСО приводит к образованию алкоксипроизводных $\mathbf{60a-i}$ с препаративными выходами. (Схема 21). Из полученных результатов следует, что существенное влияние на протекание изучаемой реакции оказывает заместитель при тройной связи. Так, исходные циклопропаны $\mathbf{7c}$ и $\mathbf{30a}$ с фенилэтинильным заместителем ре-

агируют со всеми используемыми спиртами, давая продукты **60a-g** с выходами до 80%. Вместе с тем аналогичный по структуре хлорид **7l** с *трет*-бутилэтинильным заместителем гладко реагирует лишь с метанолом, образуя метоксипроизводное **60h** с выходом 73%, тогда в случае использования изопропанола наблюдается резкое понижение выхода соответствующего алкоксициклопропана **60i** до 32% (Схема 21). По всей видимости, это связано с большей электроотрицательностью фенилэтинильного заместителя по сравнению с *трет*-бутилэтинильным, что способствует большей поляризованности двойной связи в циклопропеновом интермедиате **61a**, облегчая тем самым присоединение алкоксид-анионов по ней. Заместитель при тройной связи также оказывает ярко выраженное влияние на изомерный состав получающихся циклопропановых эфиров **60**. В случае фенильного заместителя эти соединения образуются в виде смесей *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении, находящимся в большинстве случаев в интервале 2 : 1 – 4 : 1, тогда как объемная *трет*-бутильная группа при тройной связи резко увеличивает стереоселективность реакции.

Схема 21



30a: R¹ = Ph, X = Br
7c: R¹ = Ph, X = Cl
7l: R¹ = t-Bu, X = Cl

61a: R¹ = Ph
61b: R¹ = t-Bu

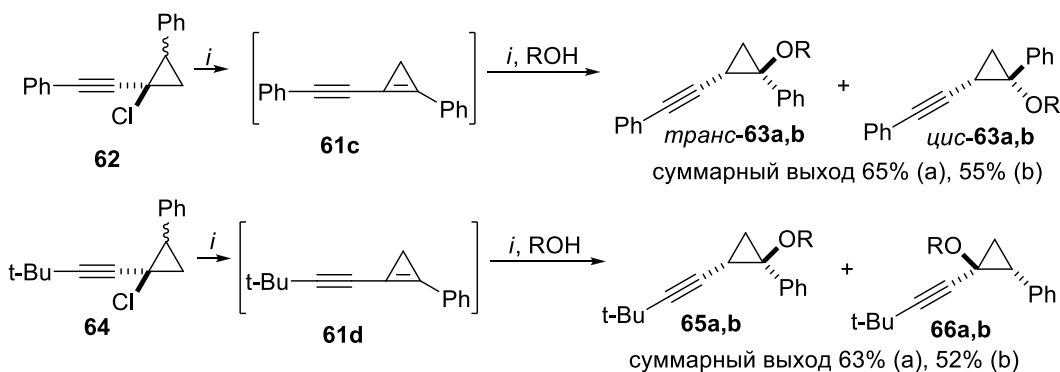
	R ¹	R ²	Выход, %	<i>транс/цис</i>
60a	Ph	Me	68-73	3:1
60b	Ph	Et	64	2.2:1
60c	Ph	i-Pr	62	3.5:1
60d	Ph	Ph	80	2:1
60e	Ph	-CH ₂ CH ₂ OH	35	8:1
60f	Ph	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	68	2.5:1
60g	Ph	-CH ₂ CH ₂ NHMe	72	4:1
60h	t-Bu	Me	73	10:1
60i	t-Bu	i-Pr	32	<i>транс</i> -изомер

Реагенты и условия: *i*, КОН, ДМСО, 80-100 °С

В данную реакцию алкоксилирования алкинилгалогенциклопропанов удалось успешно вовлечь этандиол, 2-аминоэтанол и 2-метиламиноэтанол. При этом при взаимодействии циклопропана **7c** с аминоспиртами не наблюдалось продуктов, образующихся за счет реакции по атому азота.

При взаимодействии циклопропана **62** с метанолом и изопропанолом в аналогичных условиях с выходами 55-65% образовывались алкоксипроизводные **63a** и **63b** в виде смеси *цис*- и *транс*- стереоизомеров в соотношении 1: 1.4 - 1 : 1.6 (Схема 22). Однако в случае применения в качестве исходного соединения циклопропана **64** основными продуктами алкоксилирования становятся два региоизомерных алкоксициклопропана **65a,b** и **66a,b** с *цис*-расположением этинильного и фенильного фрагментов (Схема 22). По всей видимости, образующийся из соединения **62** циклопропен **61c** имеет достаточно поляризованную двойную связь, что способствует присоединению спиртов по β-положению относительно тройной связи. В циклопропене **61d** из-за близких электронных свойств *трет*-бутилэтинильной и фенильной групп такая поляризованность менее выражена, что приводит к нуклеофильной атаке по обеим сторонам двойной связи.

Схема 22



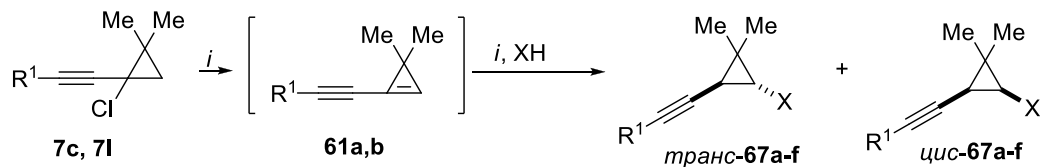
Реагенты и условия: *i*, КОН, ДМСО, 80-100 °С **63,65,66:** R = Me (а), R = *i*-Pr (b)

По сравнению с описанными ранее подходами к 2-алкокси-1-алкинилциклопропанам, найденный метод является существенно более простым и универсальным, позволяя в одну стадию получать труднодоступные соединения этого ряда, имеющие дополнительные заместители в циклопропановом кольце.

2.2 Получение 1-алкинил-2-азолилциклопропанов взаимодействием алкинилхлорциклопропанов с азолами в среде КОН/ДМСО

Взаимодействие циклопропанов **7с** и **7l** с пиразолом, 2,5-диметилпиразолом, имидазолом и 2-метилимидазолом в присутствии КОН в ДМСО при 100 °С позволило получить не описанные ранее 1-алкинил-2-дiazолилциклопропаны **67a-f** с выходами 23-72% (Схема 23).

Схема 23



7с, 61a: R¹ = Ph
7l, 61b: R¹ = *t*-Bu

	R ¹	X	Выход, %	транс/цис
67a	Ph	имидазолил	52	3.2 : 1
67b	Ph	2-метилимидазолил	58	4 : 1
67c	Ph	пиразолил	79	4.5 : 1
67d	Ph	2,5-диметилпиразолил	82	7 : 1
67e	<i>t</i> -Bu	пиразолил	38	транс-изомер
67f	<i>t</i> -Bu	2-метилимидазолил	23	транс-изомер

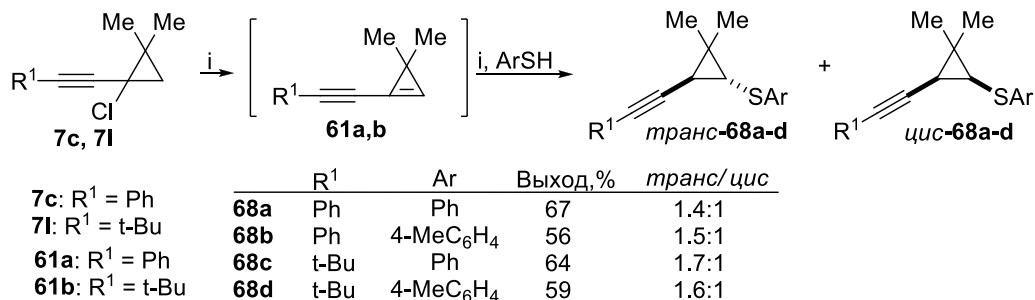
Реагенты и условия: *i*, КОН, ДМСО, 90 °С

Найденный подход к получению азолилциклопропанов **82** является на текущий момент единственным известным методом получения таких соединений.

2.3 Взаимодействие алкинилхлорциклопропанов с тиофенолами и алкан-тиолами

Аналогично реакциям алкинилхлорциклопропанов со спиртами (раздел 2.1), подобные процессы с участием циклопропанов **7с, l** и тиофенолов в присутствии КОН в ДМСО при 90-100 °С приводят к селективному образованию 1-алкинил-2-арилтиоциклопропанов **68a-d** с выходами 56-67% (Схема 24). При этом образования продуктов, возникающих как за счет прямого замещения атома хлора на арилтио-фрагмент, так и за счет присоединения тиофенолят-анионов по тройной связи, не наблюдается.

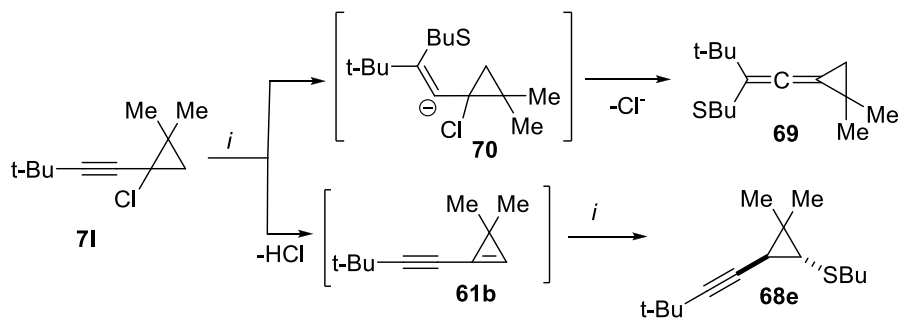
Схема 24



Реагенты и условия: *i*, КОН, ДМСО, 90-100 °С

Замена нуклеофильного реагента с тиофенолов на алкантиолы делает изучаемые процессы менее хемоселективными. Так, при реакции хлорциклопропана **7l** с бутантиолом в присутствии КОН в ДМСО в качестве основных продуктов была получена смесь *транс*-изомера циклопропана **68e** и изомерного ему аллена **69** в соотношении 1 : 1.4 и суммарным выходом 34% (Схема 25).

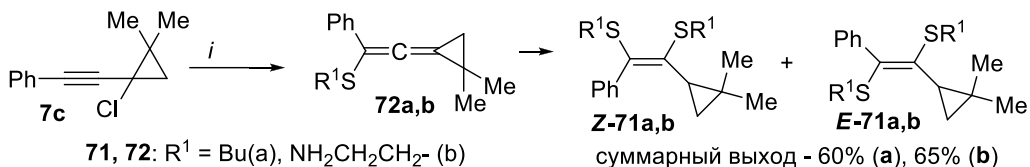
Схема 25



Реагенты и условия: *i*, КОН, ДМСО, BuSH, 90-100 °С

Такой результат является следствием конкуренции двух процессов – дегидрогалогенирования исходного соединения **7l** с образованием циклопропена **61b** и далее циклопропана **68e** и присоединения бутантиолят-аниона по тройной связи с получением винильного аниона **70**, из которого за счет выброса хлорид-аниона получается соединение **69**. Это было экспериментально доказано результатами взаимодействия циклопропана **7l** с бутантиолятом натрия, а также предварительно полученного циклопропена **61b** с бутантиолом в ДМСО при 100 °С в присутствии КОН.

Схема 26



Реагенты и условия: *i*, КОН, ДМСО, BuSH, 90-100 °С

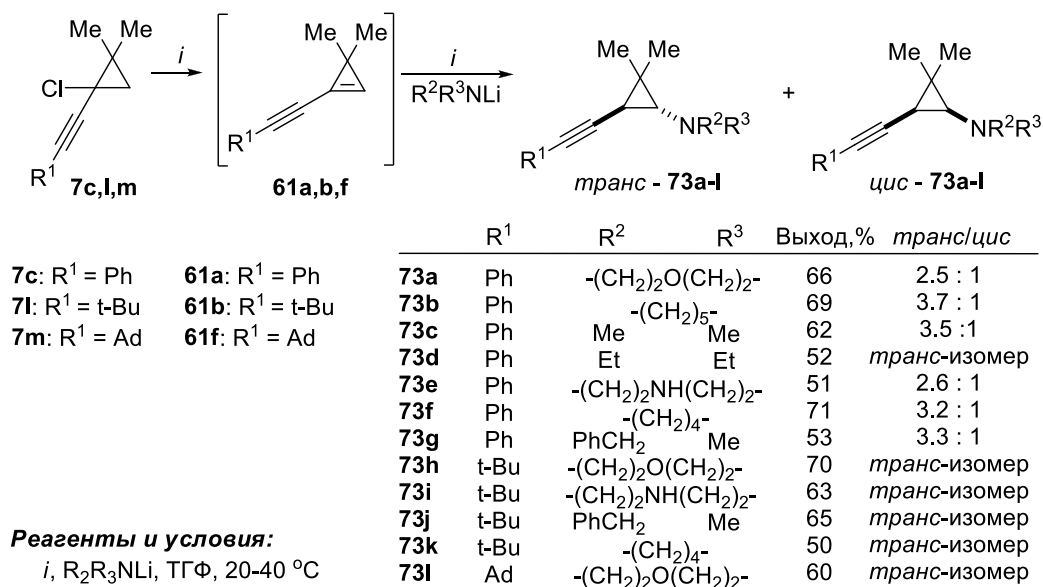
При взаимодействии хлорциклопропана **7c** с бутантиолом и 2-аминоэтанттиолом в ДМСО в присутствии КОН основными продуктами, выделенными с выходом 60-65%, оказались винилциклопропаны **71a,b** (Схема 26). По всей видимости, из-за повышенной поляризованности тройной связи первоначальной стадией их образования является присоединение тио-

лят-аниона с получением соединения **72a**. Далее оно присоединяет еще одну молекулу тиола, образуя конечные продукты **71**.

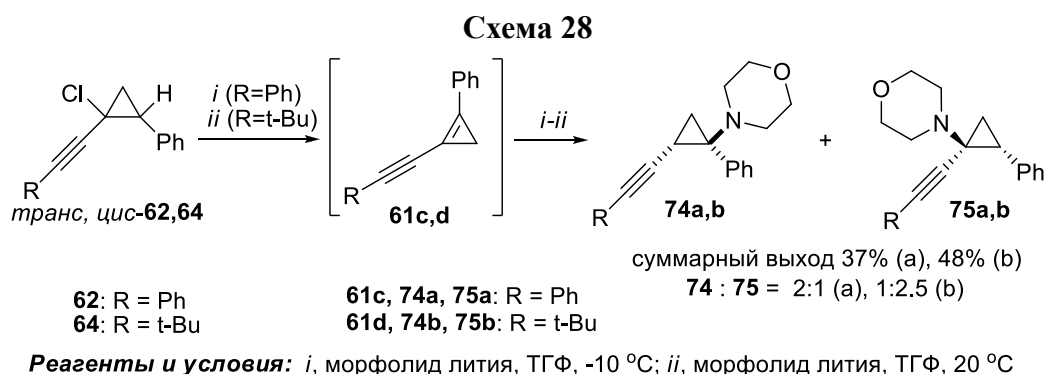
2.4 Синтез 1-алкинил-2-диалкиламиноциклопропанов взаимодействием алкинилхлорциклопропанов с диалкиламидами лития

Для введения диалкиламинового фрагмента в трехчленный цикл алкинилхлорциклопропанов по механизму отщепления-присоединения наиболее эффективным оказалось использование соответствующих диалкиламидов лития, выступающих одновременно в качестве основания и нуклеофила (Схема 27). При этом в реакцию эффективно вступают исходные соединения как с электроноакцепторным фенильным (**7c**), так и с электронодонорными *трет*-алкильными заместителями при тройной связи (**7l,m**). Как и в случае родственных реакций с азолами (см. раздел 2.2) хлорциклопропаны **7l** и **7m** с объемными *трет*-бутильным и адамантильным заместителями при тройной связи образуют только *транс*-изомеры соответствующих аминокциклопропанов **73h-l**.

Схема 27

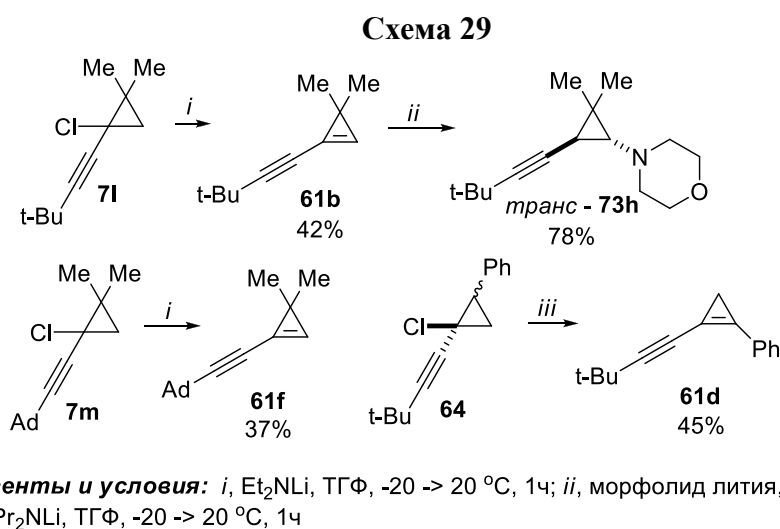


Неожиданные результаты были получены при взаимодействии фенилзамещенных хлорциклопропанов **62** и **64** с морфолидом лития. В отличие от аналогичных реакций с первичными спиртами в системе КОН-ДМСО (Схема 22, стр 20), в которых из соединения **62** образуются продукты присоединения алкоксигруппы исключительно по β-положению относительно тройной связи, а из циклопропана **64** - продукты присоединения как по α-, так и по β-положению, в этом случае из обоих исходных соединений образуются смеси региоизомерных продуктов **74a**, **75a** и **74b**, **75b** (Схема 28). Можно предположить, что ключевыми факторами различия селективности родственных реакций являются существенно различные по физико-химическим свойствам растворители (ДМСО и ТГФ) и различная электроотрицательность металлов (калия и лития), входящих в состав оснований.



2.5 Взаимодействие алкинилхлорциклопропанов со стерически затрудненными амидами лития: синтез сопряженных алкинилциклопропенов

При взаимодействии стерически затрудненных диалкиламидами лития с алкинилхлорциклопропананами оказалось возможным остановить процесс на стадии получения сопряженных алкинилциклопропенов **61**. Так, реакцией диэтиламида лития с циклопропананами **7l,m** с выходами 33-37% были получены малостабильные циклопропены **61b,f**. Помимо них, аналогичным образом при взаимодействии хлорида **64** с диизопропиламином лития в ТГФ с выходом 45% удалось получить циклопропен **61d**, имеющий дополнительное сопряжение эндоциклической двойной связи с фенильной группой (Схема 29). Добавление циклопропена **61b** к раствору морфолида лития в ТГФ при комнатной температуре с выходом 78% приводит к морфолиноциклопропану *транс*-**73h**. Этот факт служит прямым доказательством промежуточного участия сопряженных алкинилциклопропенов в реакциях образования аминокциклопропанов **73**.



Найденный метод получения циклопропенов **61** из доступных алкинилхлорциклопропанов является на текущий момент единственным общим подходом к этим реакционноспособным соединениям.

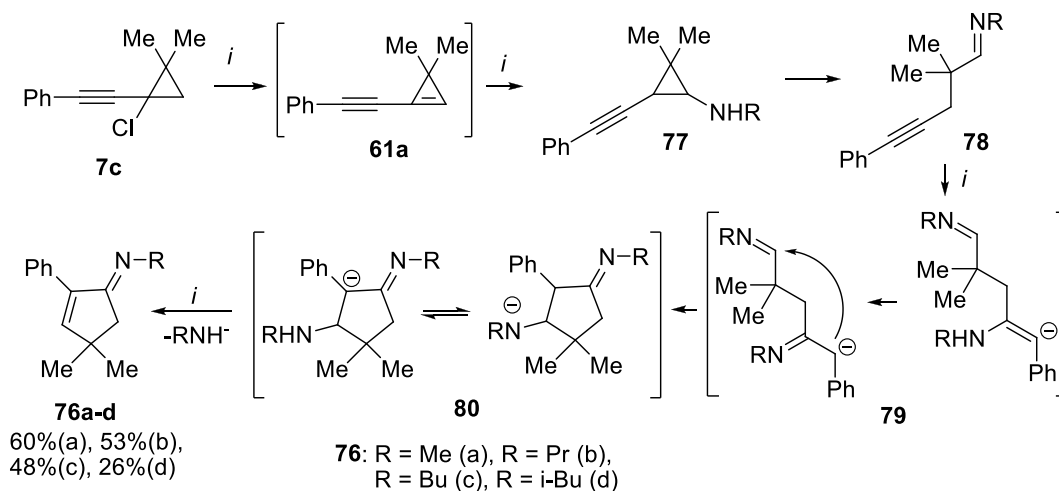
2.6 Необычные реакции алкинилхлорциклопропанов с моноалкиламидами лития

Попытка получить вторичные 2-алкинилциклопропиламины взаимодействием алкинилхлорциклопропанов с моноалкиламидами лития не увенчалась успехом. Основными

продуктами реакции циклопропана **7c** с моноалкиламидами лития в ТГФ, выделенными с выходами 26-60%, оказались непредельные имины **76a-d**.

Предполагаемый механизм образования иминов **76** приведен на схеме 30. На первой стадии в результате дегидрохлорирования исходного циклопропана **7c** образуется сопряженный циклопропен **61a**, который быстро присоединяет моноалкиламид-анион, давая циклопропиламин **77**. Последние изомеризуются с раскрытием цикла в имины **78**. Далее из-за относительно сильной поляризованности тройной связи происходит присоединение еще одного моноалкиламид-аниона, а образующиеся анионы **79** претерпевают 5-*exo-trig*-циклизацию в пятичленные производные **80**, из которых за счет выброса аниона RNH^- образуются конечные продукты **76**.

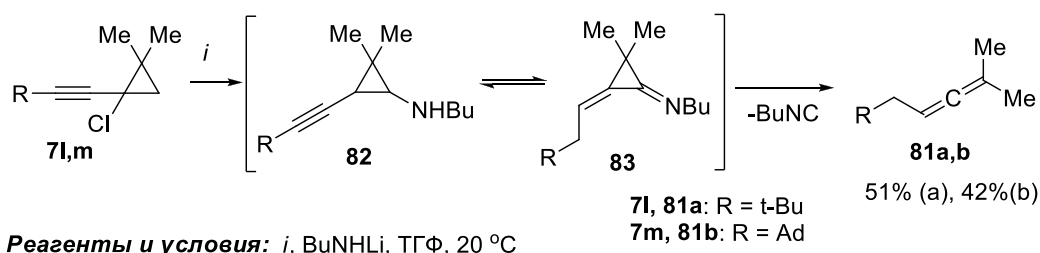
Схема 30



Реагенты и условия: *i*, RNLi , ТГФ, 20 °С

Алкилциклопропаны с объемными электронодонорными группами при тройной связи **7l,m** при взаимодействии с бутиламином лития в качестве основных продуктов образуют аллены **81a,b** молекулы которых содержали на один атом углерода меньше, чем исходные соединения **7l,m** (Схема 31).

Схема 31



Реагенты и условия: *i*, BuNHLi , ТГФ, 20 °С

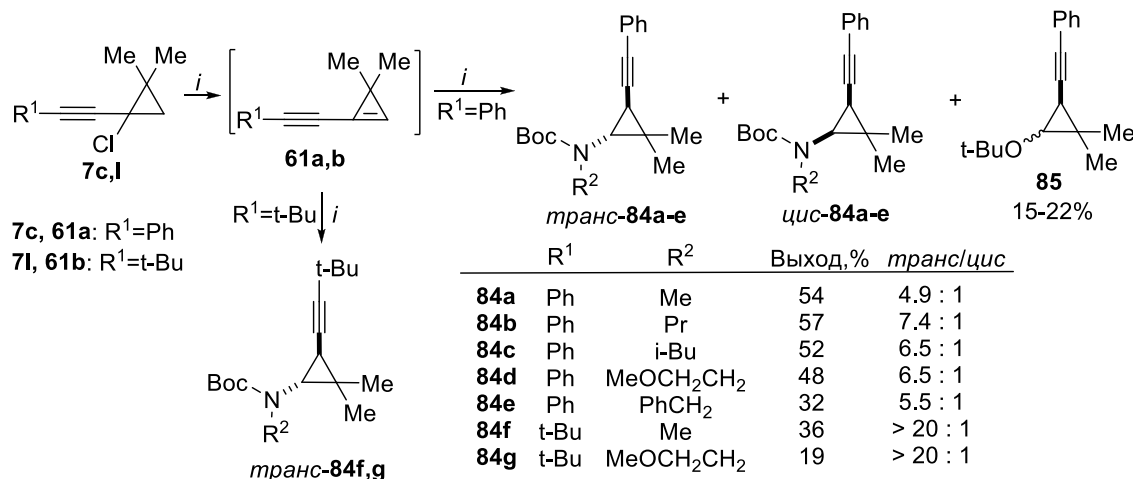
Путь их образования до конца не ясен, однако можно предположить, что они являются продуктами превращения промежуточно возникающих аминокциклопропанов **82**, изомеризующихся в сопряженные имины **83**, которые выбрасывают молекулу изонитрила.

2.7 Реакции алкилхлорциклопропанов с *N*-Вос-алкиламидами: получение вицинальных (алкиламино)алкилциклопропанов

Синтез вторичных 2-алкилциклопропиламинов удалось осуществить с применением Вос-защиты в составе используемого *N*-нуклеофила. Было показано, что взаимодействие

циклопропанов **7c,l** с *N*-Вос-алкиламинами в присутствии *t*-BuOK в ДМСО при 60-70 °С приводит к образованию карбаматов **84a-g** в качестве основных продуктов с выходом до 54%. Помимо этих соединений, наблюдалось образование *трет*-бутоксциклопропана **85**, возникающего, очевидно, за счет присоединения *трет*-бутанола к двойной связи промежуточно возникающего циклопропена **61a** (Схема 32).

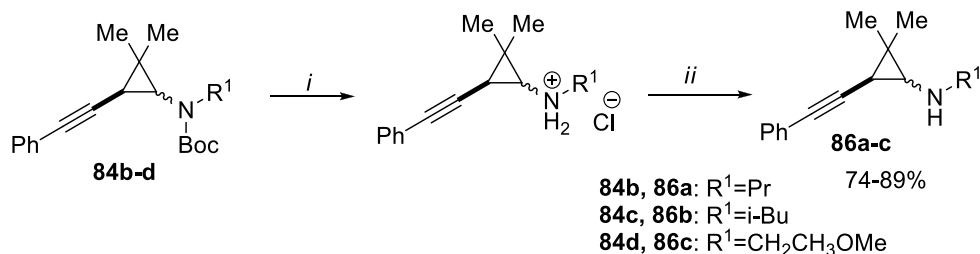
Схема 32



Реагенты и условия: *i*, *t*-BuOK, ДМСО, R₂NHВос, 60-70 °С

Обработка раствором HCl в изопропанол с последующим подщелачиванием позволило осуществить селективное расщепление карбаматов **84b-d** и высокими выходами получить амины **86a-c**, являющиеся первыми представителями вторичных 2-алкинилциклопропиламинов (Схема 33).

Схема 33



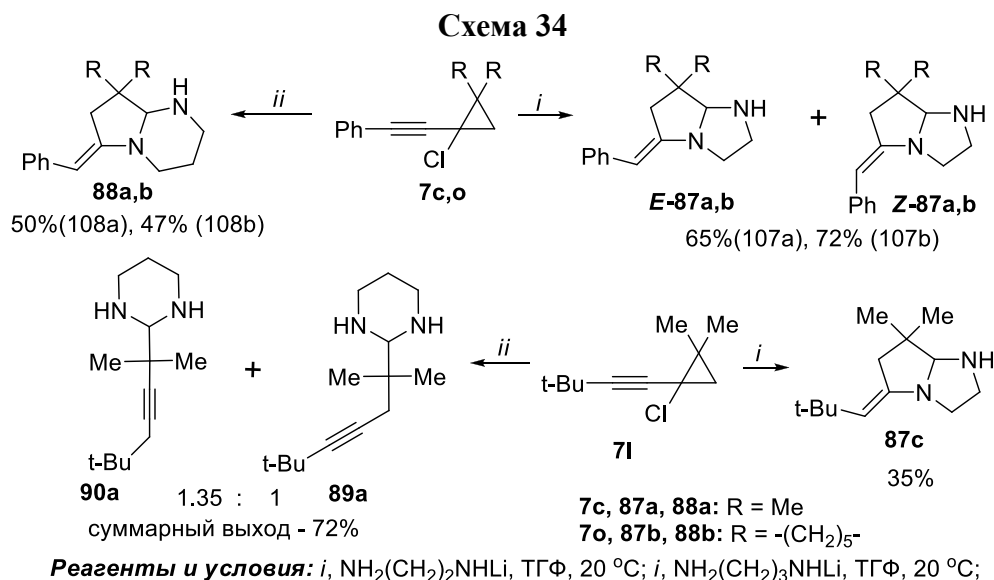
Реагенты и условия: *i*, 9M р-р HCl в *i*-PrOH, 20 °С; *ii*, K₂CO₃, H₂O;

Найденный метод получения аминов **86** открывает пути к дальнейшему изучению их химических свойств и использованию в направленном синтезе различных классов органических структур.

2.8 Домино-реакции с участием алкинилхлорциклопропанов и литиевых производных диаминоалканов – новые подходы к производным гексагидропирроло[1,2-а]имидазола и октагидропирроло[1,2-а]пиримидина

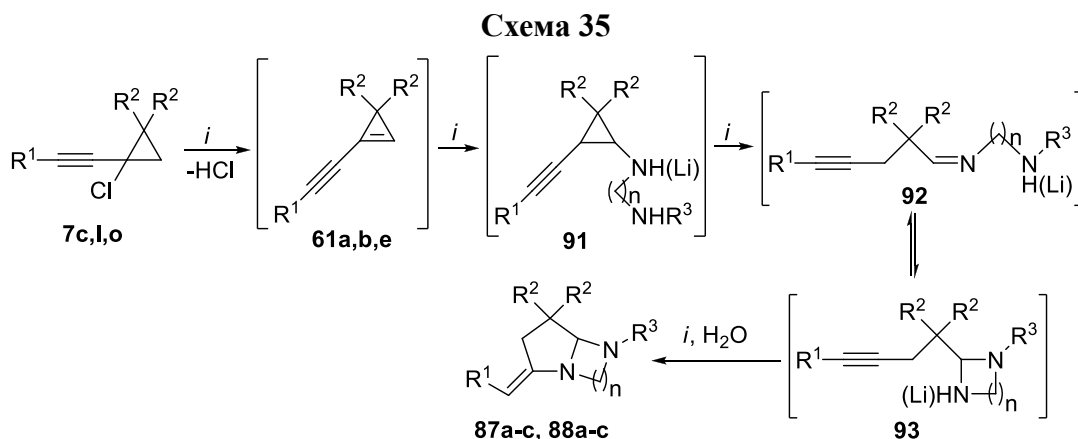
Взаимодействие хлорциклопропанов **7c,l,o** с избытком (2-аминоэтил)амида лития в ТГФ при 20 °С приводило к полной трансформации углеродного скелета исходных соединений с получением соответствующих пирроло[1,2-а]имидазолов **87a-c** с выходами 35-72% (Схема 34). Аналогичным образом хлорциклопропаны **7c,o** реагируют с литиевым производным 1,3-диамиопропана, в которой наблюдается образование соответствующих

6-бензилиденоктагидропиррол[1,2-*a*]пиримидинов **88a** и **88b** (Схема 34), получающихся исключительно в виде *E*-изомеров. Вместе с тем, взаимодействие хлорциклопропана **7l** с тем же самым реагентом, независимо от продолжительности реакции привело к образованию смеси изомерных гексагидропиримидинов **89a** и **90a** в соотношении 1 : 1.35 с суммарным выходом 72%.



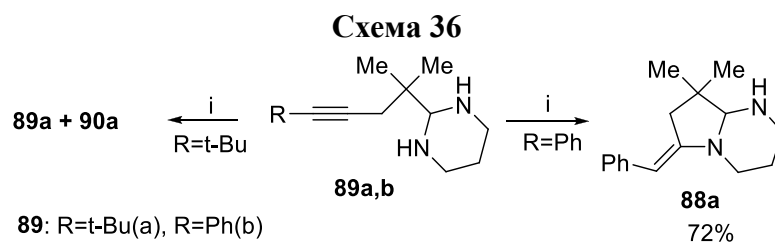
Образование продуктов **87** и **88** можно представить как многостадийный домино-процесс, механизм которого приведен на схеме 35. Первой его стадией является получение сопряженных алкинилциклопропенов **61**. Последние присоединяют присутствующие в реакционной среде алкиламид-ионы с образованием вторичных циклопропиламинов **91**. Эти амины далее изомеризуются с раскрытием трехчленного цикла в имины **92**, вступающие во внутримолекулярную каскадную циклизацию с участием связей C=N и C≡C, включающую образование циклических аминалей **93** в качестве промежуточных соединений (Схема 35).

Возможность протекания ключевой стадии предложенного механизма – изомеризации циклопропиламинов **91** в имины **92** подтверждается литературными данными о склонности циклопропилзамещенных амидов лития к перегруппировке в соответствующие имины даже при низких температурах. Прямым свидетельством участия аминалей **93** в исследуемых реакциях является получение гексагидропиримидина **89a** в реакции хлорциклопропана **7l** с литиевым производным 1,3-диаминопропана (Схема 34).



Реагенты и условия: $i, [R^3NH(CH_2)_nNH_2 + BuLi]$ ($n = 2,3$), ТГФ, 20 °С

Для доказательства осуществимости *5-exo-dig*-циклизации ацетиленовых аминалей **93** было показано, что взаимодействие предварительно полученного соединения **89b** с литиевым производным 1,3-диаминопропана в ТГФ приводит к получению октагидропирроло[1,2-*a*]пиримидина **88a** с выходом 72% (Схема 36). В тех же самых условиях аминаль **89a** лишь частично (на ~55%) претерпевает сдвиг тройной связи с получением изомерного ему продукта **90a**, образуя таким образом смесь веществ, полностью идентичную получаемой при реакции хлорциклопропана **7l** в тех же самых условиях (см. схему 34).



Реагенты и условия: $i, NH_2(CH_2)_3NHLi$, ТГФ, 20 °С, затем H_2O

Найденная реакция является первым примером превращений алкинилхлорциклопропанов, затрагивающих одновременно все три реакционные центра этих соединений – атома хлора, тройной связи и напряженного трехчленного цикла. Тот факт, что этот домино-процесс протекает через промежуточное образование иминов **92** (см. схему 35), позволил предположить, что диазагетероциклы типа **87** и **88**, а также их оксааза- и тиааза-аналоги могут быть эффективно синтезированы за счет одnoreакторного взаимодействия доступных алк-4-иналей, диаминов и подходящих сильных оснований. Впоследствии эта гипотеза полностью подтвердилась, и в результате удалось разработать целый ряд оригинальных методов синтеза новых гетероциклических систем (см. следующие разделы).

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан общий простой и селективный подход к получению не описанных ранее алкокси-, алкилтио-, amino- и азолзамещенных алкинилциклопропанов, на основе взаимодействия алкинилгалогенциклопропанов с *O*-, *N*-, и *S*-нуклеофильными реагентами в присутствии сильных оснований. Обнаружен необычный домино-процесс, протекающий при взаимодействии алкинилхлорциклопропанов с литиевыми производными алифатических диаминов и приводящий к новым азабициклическим структурам.

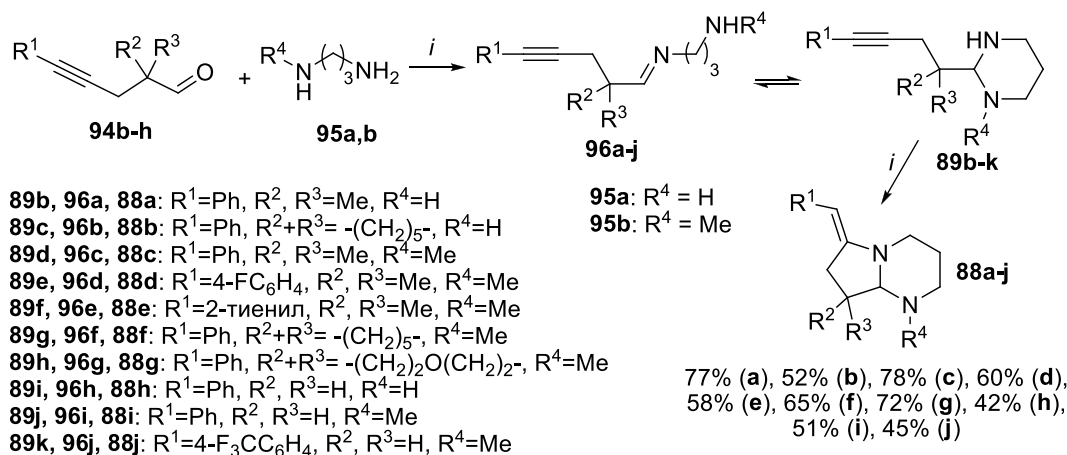
3 Новые методы синтеза азотсодержащих сочлененных гетероциклических систем на основе реакций алк-4-иналей с бинуклеофильными реагентами в присутствии оснований

К настоящему времени известно большое число реакций циклизации алк-4-иналей с бинуклеофильными реагентами, подавляющее большинство из которых осуществляется по *6-endo-dig*-типу с получением продуктов, содержащих эндоциклическую двойную связь. Аналогичные процессы с получением *5-exo-dig*-циклизованных продуктов практически не были описаны, также отсутствовали сведения о проведении циклизаций алк-4-иналей в присутствии оснований.

3.1 Однореакторный синтез октагидропирроло[1,2-а]пиримидинов и гексагидропирроло[1,2-а]имидазолов взаимодействием алк-4-иналей с диаминоалканами в ДМСО в присутствии КОН

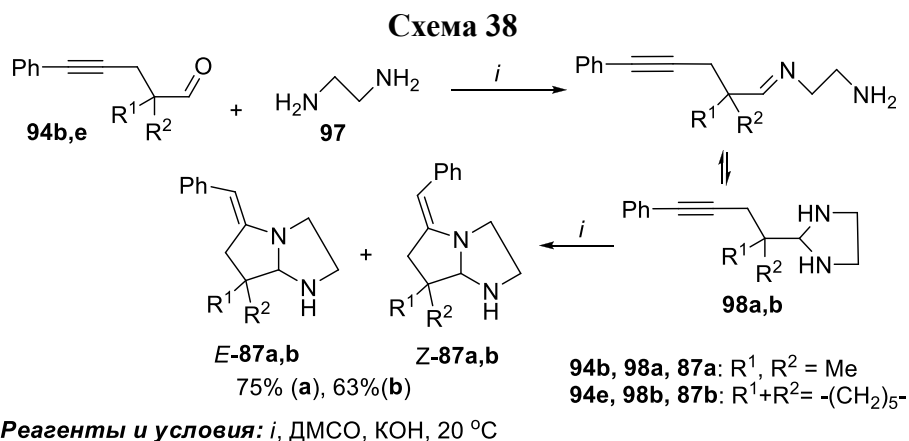
В рамках настоящего исследования было показано, что последовательное прибавление альдегидов **94b-h** и КОН к растворам 1,3-диаминопропанов **95a,b** в ДМСО приводит к образованию соответствующих октагидропирроло[1,2-а]пиримидинов **88a-j** с выходами 42-78% (Схема 37). Наилучшие выходы конечных продуктов **88** достигаются при применении неенолизуемых 2,2-дизамещенных альдегидов **94b-f**, что связано, по-видимому, с исключением побочных процессов с участием достаточно кислых атомов водорода в α -положении к C=N-фрагменту в промежуточно образующихся имидах **96**.

Схема 37

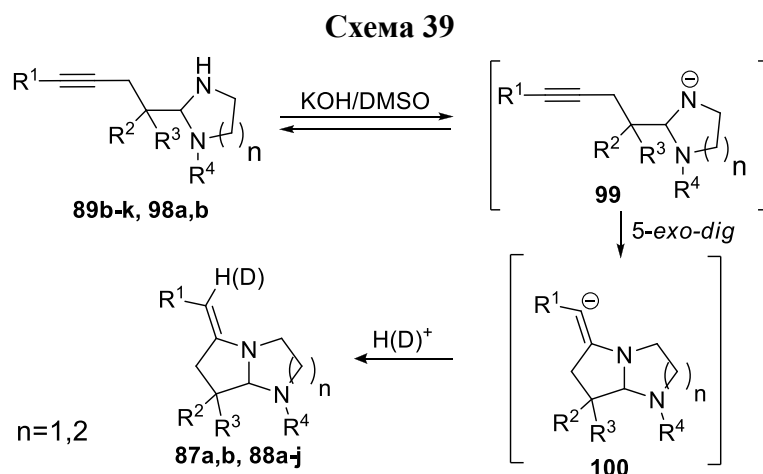


Реагенты и условия: *i*, ДМСО, КОН, 20 °С

Помимо 1,3-диаминов, в изучаемую каскадную циклизацию с алкиналями **94** вступает также 1,2-диаминоэтан **97**. Реакции с его участием проходят менее селективно, приводя к соответствующим гексагидропирроло[1,2-а]имидазолам **87a,b** с выходами 75-63% в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров (Схема 38).



Проведение реакций алкиналей **94** с диаминами в ДМСО- d_6 в присутствии КОН приводит к значительной степени внедрения дейтерия к двойной связи образующихся продуктов. При этом перемешивание чистого соединения **88с** с КОН в ДМСО- d_6 при комнатной температуре не приводит к дейтерообмену. Эти факты подтверждают ионный характер внутримолекулярного гидроаминирования тройной связи в аминалах **89** и **98**, протекающего с участием соответствующих амид-анионов **99**, циклизующихся в винильные анионы **100**, которые затем присоединяют протон (или катион дейтерия) из реакционной среды (Схема 39).



Преимуществами найденного подхода к синтезу соединений **87** и **88** по сравнению с получением тех же соединений из алкинилхлорциклопропанов (см раздел 2.8) являются большая доступность исходных веществ а также возможность получения широкого круга конечных структур, в том числе не содержащих заместителей в α -положении по отношению к атому углерода аминального фрагмента.

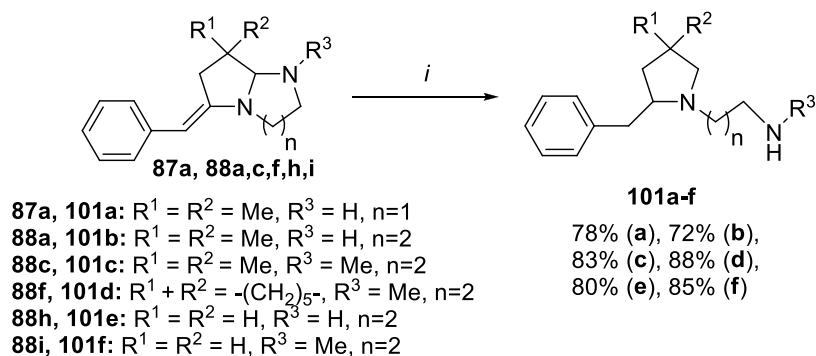
3.2 Селективное восстановление и дегидрирование 6-(арилметилен)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиримидинов и 5-(арилметилен)гексагидропирроло[1,2-*a*]имидазолов

Можно было ожидать, что новые гексагидропирроло[1,2-*a*]имидазолы **87** и октагидропирроло[1,2-*a*]пиримидины **88** будут проявлять реакционную способность, характерную как для 2-алкилиденпирролидинов, так и для бициклических аминалей, вступая в реакции, проходящих как с сохранением, так и с трансформацией исходной бициклической системы. В

качестве таких реакций были нами выбраны взаимодействие соединений **87a**, **88a-c,f,h,i** с комплексными гидридами металлов, а также их превращения на активированном Pd.

При обработке этих бициклических аминалей избытком NaBH_4 в метаноле происходило селективное восстановление енаминовой двойной связи с одновременным разрывом связи C-N в аминальном фрагменте с получением соответствующих *N*-(ω -аминоалкил)пирролидинов **101a-f** с выходами 72-88% (Схема 40).

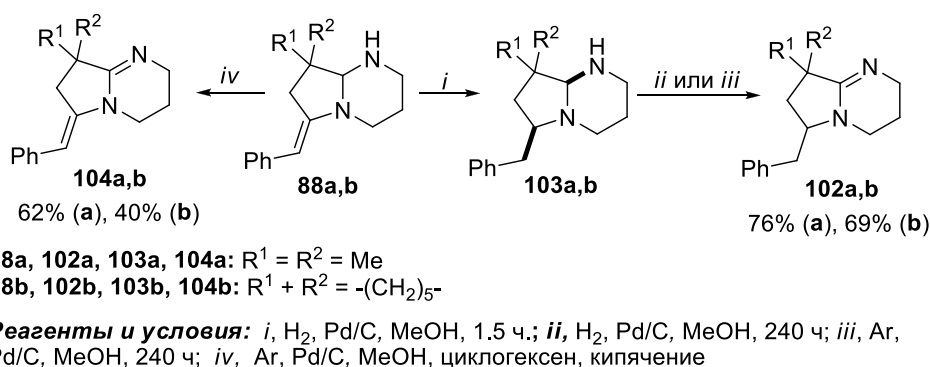
Схема 40



Реагенты и условия: *i*, NaBH_4 , MeOH , 20°C

Перемешивание растворов аминалей **88a,b** в метаноле при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств Pd/C в атмосфере водорода помимо быстрого восстановления енаминовой двойной связи приводило также к относительно медленному дегидрированию аминального фрагмента с получением бициклических амидинов **102a,b** с выходами 69-76% (Схема 41). Обнаруженный процесс каталитического дегидрирования соединений **103** является первым примером таких реакций в ряду насыщенных бициклических аминалей. Кипячение соединения **88a** в метаноле в присутствии Pd/C с добавкой циклогексена, используемого как акцептор выделяющегося водорода, приводит к образованию ненасыщенных амидинов **104a,b**, выделенных с выходами 40-62% (Схема 41).

Схема 41



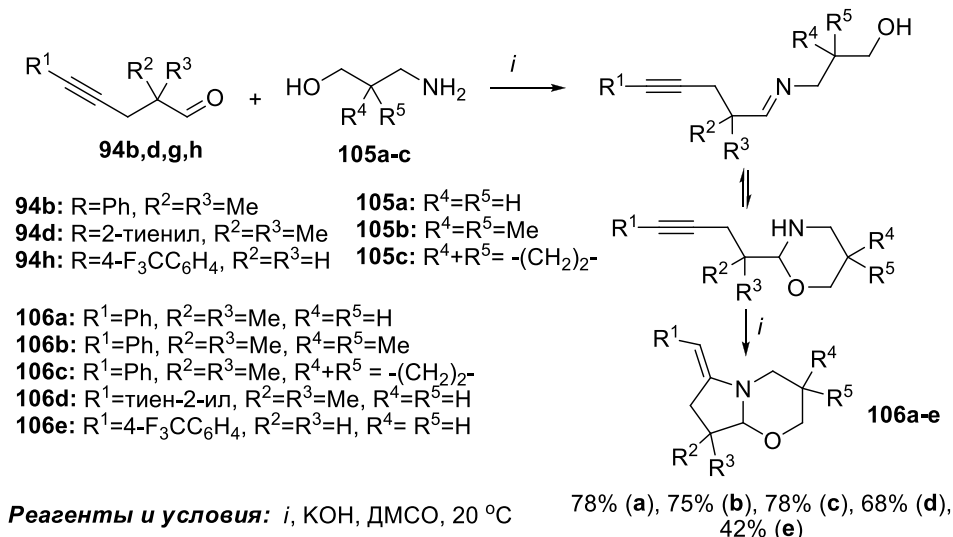
Получаемые соединения представляются перспективными для медицинской химии.

3.3 Анионные циклизации алк-4-иналей с аминспиртами и аминотиолами в системе KOH -ДМСО: синтез бициклических *N,O*- и *N,S*-аминалей

В ходе работы было показано, что аналогично диаминоалканам, в обнаруженную новую каскадную циклизацию с участием линейных алк-4-иналей вступают также аминспирты и аминотиолы. При последовательном прибавлении альдегидов **94b,d,h** и KOH к растворам

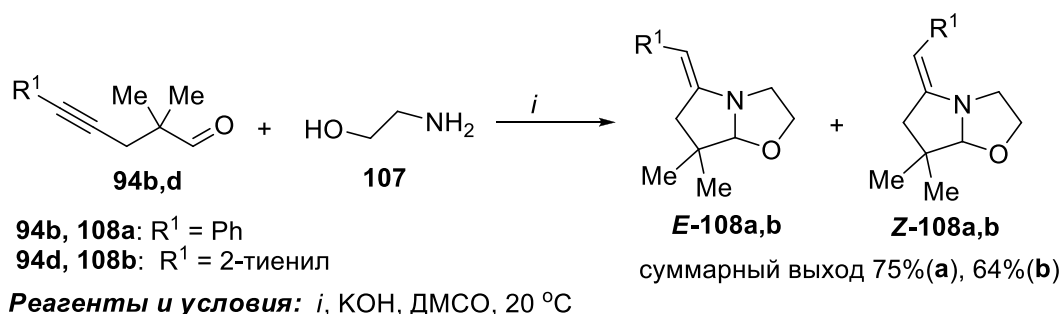
аминоспиртов **105a-c** в ДМСО образуются соответствующие пирролооксазолы **106a-e** с выходами 42—82% (Схема 42). Как и в случае аналогичных реакций с 1,3-диаминопропанами (раздел 3.1, Схема 37), наиболее эффективно реакция проходит при использовании в качестве исходных соединений 2,2-дизамещенных альдегидов **94b,d**.

Схема 42



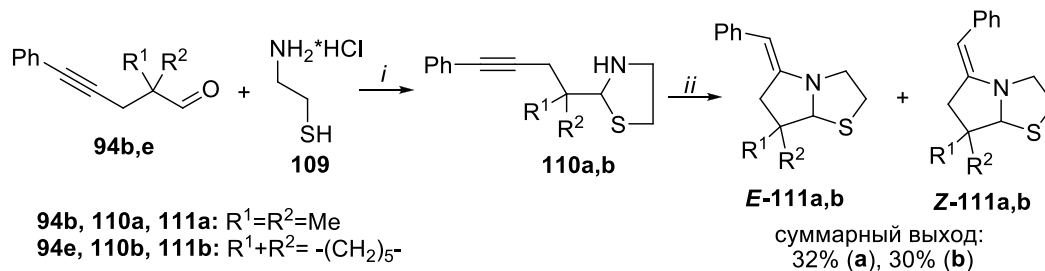
Выход получаемых бициклических соединений **106a-d** практически не зависит от взятого избытка аминспирта, поэтому наиболее оптимальным вариантом их получения является использование эквимольного соотношения исходных реагентов. Подобно циклизациям алкиналей с 1,3-диаминами, реакции альдегидов **94** с аминспиртами **105** характеризуются высокой стереоселективностью, во всех случаях приводя к соответствующим пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазинам **106a-e** исключительно в виде *E*-изомеров. Циклизации альдегидов **94b,d** с 2-аминоэтанолом **107** проходят менее стереоселективно и приводят к соответствующим продуктам **108a,b** в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров в соотношениях 3.5 : 1 и 7.5 : 1 соответственно (Схема 43), что также хорошо согласуется с данными об аналогичных процессах с участием 1,2-диаминоэтана (см. схему 38).

Схема 43



Также было показано, что в качестве бинуклеофильного реагента в подобных циклизациях может выступать также 2-аминотантиол. Реакция между альдегидами **94b,e** и гидрохлоридом 2-аминоэтантола **109** в ДМСО в присутствии небольшого избытка триэтиламина приводит к количественному образованию тиазолидинов **110** (Схема 44). Последующее взаимодействие этих соединений с КОН дает гексагидропирроло[2,1-*b*]тиазолы **111a,b** с выходами 30-32% (Схема 44).

Схема 44



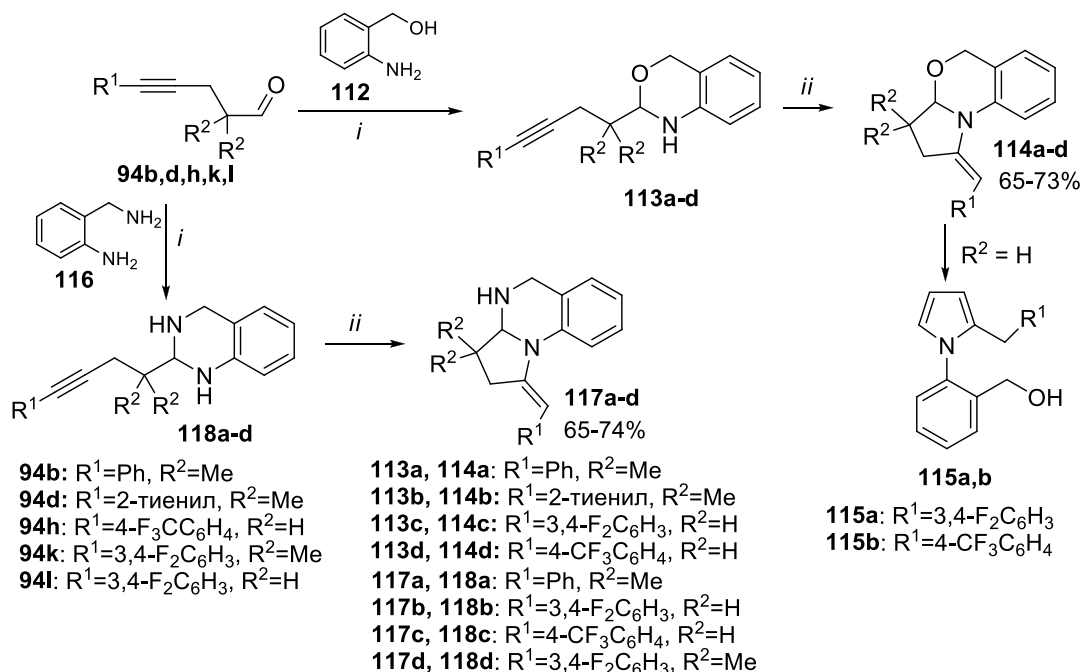
Реагенты и условия: *i*, ДМСО, Et_3N , 20 °С; *ii*, ДМСО, КОН, 20 °С

3.4 Получение тетрагидро-5H-пирроло[1,2-а][3,1]бензоксазинов и гексагидропирроло[1,2-а]хиназолинов циклизацией алк-4-иналей с орто-аминобензиловым спиртом и орто-аминобензиламином

В отличие от рассмотренных в разделах 3.1 и 3.3 реакций алк-4-иналей **94** с алифатическими диаминами и аминспиртами, взаимодействие этих альдегидов в орто-аминобензиловым спиртом **112** в отсутствие катализаторов практически не происходит. Однако добавление 0.25 эквивалента NH_4Br позволяет за 2-17 часов достичь полного прохождения реакции с получением бензоксазинов **113** без образования побочных продуктов (Схема 45). Дальнейшая реакция соединений **113a-d** с КОН в ДМСО при комнатной температуре приводит к быстрому внутримолекулярному 5-*exo-dig*-гидроаминированию тройной связи с получением не описанных ранее 1,2,3,3а-тетрагидро-5H-пирроло[1,2-а][3,1]бензоксазинов **114a-d** с выходами 64-73% (Схема 45). Соединения **114c,d** селективно изомеризуются в соответствующие 1-(2-гидроксиметилфенил)пирролы **115a,b** при комнатной температуре либо при непродолжительном (15 мин) нагревании их растворов в дейтерохлороформе при ~50 °С.

Аналогичные циклизации алкиналей **94b,j,k,l** с орто-аминобензиламином **116** также проходят гладко и селективно с образованием соответствующих новых 1,2,3,3а,4,5-гексагидропирроло[1,2-а]хиназолинов **117a-d** с выходами 65-74% (Схема 45). Эти соединения, в отличие от бензоксазинов **114** такой же структуры, являются стабильными независимо от наличия заместителей в положении 3. При этом внутримолекулярное 5-*exo-dig*-гидроаминирование тройной связи в промежуточно образующихся тетрагидрохиназолинах **118a-d** протекает исключительно с участием анилиновой аминогруппы, что, вероятно, связано с ее значительно большей кислотностью и, как следствие, способностью образовывать соответствующие амид-анионы в используемых условиях.

Схема 45



Реагенты и условия: *i*, ДМСО, NH₄Br, 20 °С; *ii*, ДМСО, КОН, 20 °С

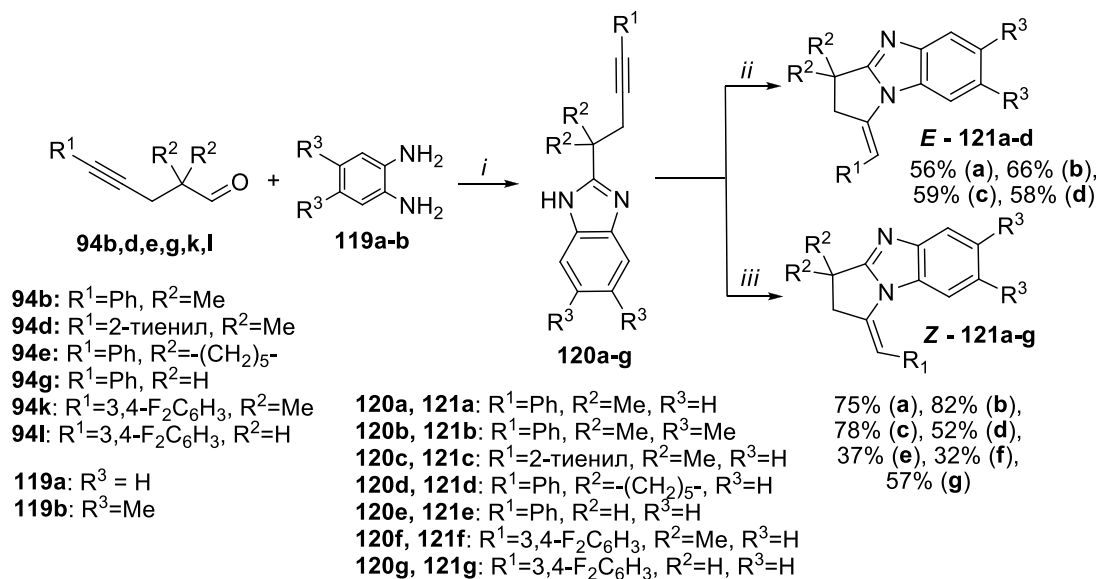
Данный подход к новым гетероциклическим соединениям **114** и **117** характеризуется экспериментальной простотой, отсутствием необходимости использовать дорогостоящие катализаторы, а также высокой регио- и стереоселективностью образования конечных продуктов.

3.5 Циклизация алк-4-иналей с орто-диаминоаренами как селективный односторонний метод синтеза арилметилензамещенных 2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]бензимидазолов

В ходе работы было обнаружено, что перемешивание эквимольных количеств альдегидов **94b,d,e,g,k,l** и орто-диаминоаренов **119a,b** в безводном ДМСО с добавкой NH₄Br при комнатной температуре приводит к селективному получению соответствующих 2-алкинилзамещенных бензимидазолов **120a-g** (Схема 46). Добавление 1.5 эквивалента КОН к растворам бензимидазолов **120a-d** в ДМСО с последующим перемешиванием реакционной массы при 50 °С позволило обеспечить полную конверсию исходных соединений с образованием пирролобензимидазолов **121a-d** исключительно в виде *E*-изомеров в результате 5-*exo-dig*-циклизации (Схема 46).

Аналогичные циклизации бензимидазолов **120e,g**, полученных из алк-4-иналей, имеющих атомы водорода в α-положении к карбонильной группе, оказались безуспешными. Однако замена КОН на безводный карбонат калия с одновременным повышением температуры до 90 °С позволило успешно осуществить синтез пирролобензимидазолов **121a-g** из всех использованных альдегидов **120**, в том числе не имеющих заместителей в α-положении к карбонильной группе. При этом смена основания приводит к резкому изменению стереоселективности получения продуктов **121**, которые в этом случае образуются исключительно в виде более затрудненных *Z*-изомеров.

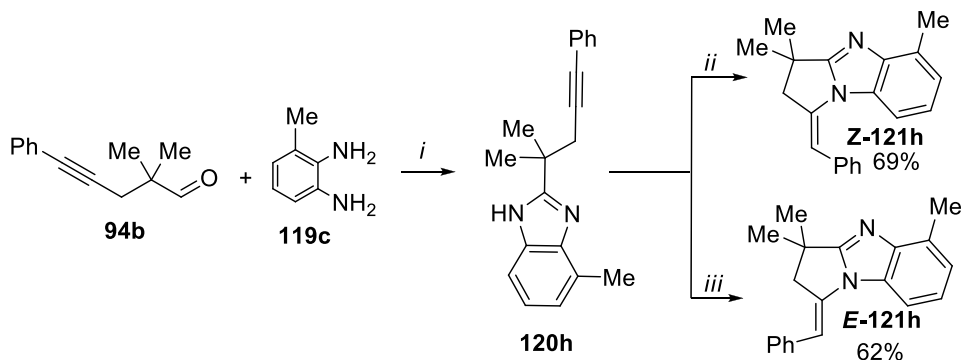
Схема 46



Реагенты и условия: *i*, ДМСО, NH₄Br, 20 °С; *ii*, ДМСО, КОН, 50 °С; *iii*, ДМСО, K₂CO₃, 90 °С

Взаимодействие альдегида **94b** с 1,2-диамино-3-метилбензолом **119c** в ДМСО в присутствии NH₄Br с последующей добавкой безводного K₂CO₃ привело к селективному получению пирролобензимидазола **Z-121h** с выходом 69% (Схема 47). Аналогичная реакция с КОН давала единственный продукт **E-121h** с выходом 62%. Таким образом, влияние метильного заместителя в *ortho*-положении к одному из атомов азота в бензимидазоле **120h** оказывается достаточным, чтобы обеспечить региоселективное прохождение 5-*exo-dig*-гидроаминирования.

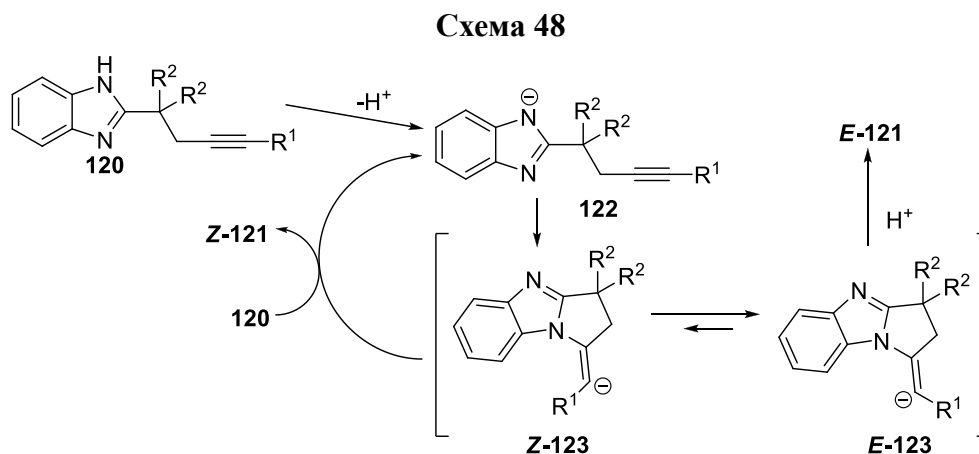
Схема 47



Реагенты и условия: *i*, ДМСО, NH₄Br, воздух, 20 °С; *ii*, ДМСО, КОН, 50 °С; *iii*, ДМСО, K₂CO₃, 90 °С

Вероятное объяснение наблюдаемой зависимости стереохимии образования соединений **121** от основания состоит в следующем. При использовании суперосновной среды КОН-ДМСО, алкинилбензимидазолы **120** претерпевают быстрое депротонирование с образованием соответствующих анионов **122**. В дальнейшем анионы **122** в результате 5-*exo-dig*-циклизации дают винильные анионы **Z-123**, что согласуется с известными данными по стереохимии гидроаминирования алкинов под действием азолов. Вследствие высокой основности системы КОН-DMSO, эти анионы имеют достаточное время жизни для изомеризации в более термодинамически стабильные изомеры **E-123** (по данным проведенных нами расчетов разница энергий между *E*- и *Z*-формами этих анионов составляет ~ 2.5 -2.7

Ккал/моль). На заключительной стадии анионы **E-123** протонируются за счет реакционной среды, давая *E*-изомеры пирролобензимидазолов **121** (Схема 48). В случае использования менее основного K_2CO_3 , депротонирование исходных алкинилбензимидазолов **120** происходит лишь в незначительной степени. Поэтому как только происходит образование анионов **Z-123**, они быстро протонируются под действием избытка исходного соединения **120** либо присутствующей в реакционной среде воды, образуя *Z*-изомеры продуктов **121** и регенерируя анионы **122** (Схема 48).



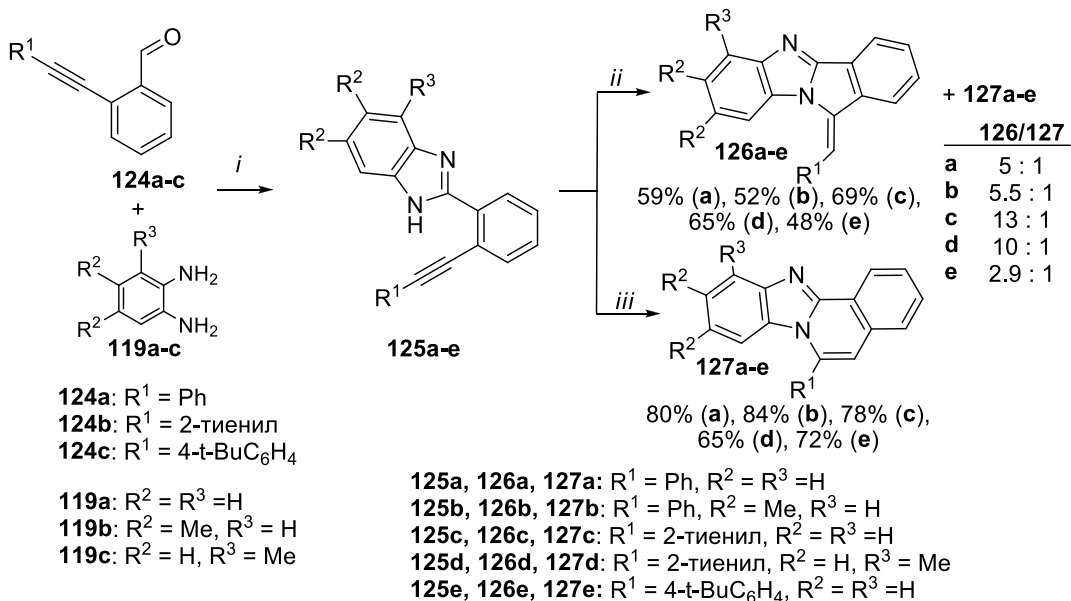
Получаемые соединения ряда пирролобензимидазола представляются перспективными для исследований в области медицинской химии.

3.6 Селективный одnoreакторный синтез 11H-изоиндоло[2,1-а]-бензимидазолов и бензимидазо[2,1-а]изохинолинов циклизацией орто-алкинилбензальдегидов с орто-фенилендиаминами

Заключительным этапом изучения новых реакций алкиналей с бинуклеофильными реагентами в присутствии оснований явилась попытка применить эту методологию к процессам циклизации орто-алкинилбензальдегидов с 1,2-диаминобензолами. Было установлено, что перемешивание эквимольных количеств альдегидов **124a-c** и диаминов **119a-c** в ДМСО в присутствии NH_4Br приводит к окислительной циклоконденсации с получением 2-замещенных бензимидазолов **125a-e** (Схема 49).

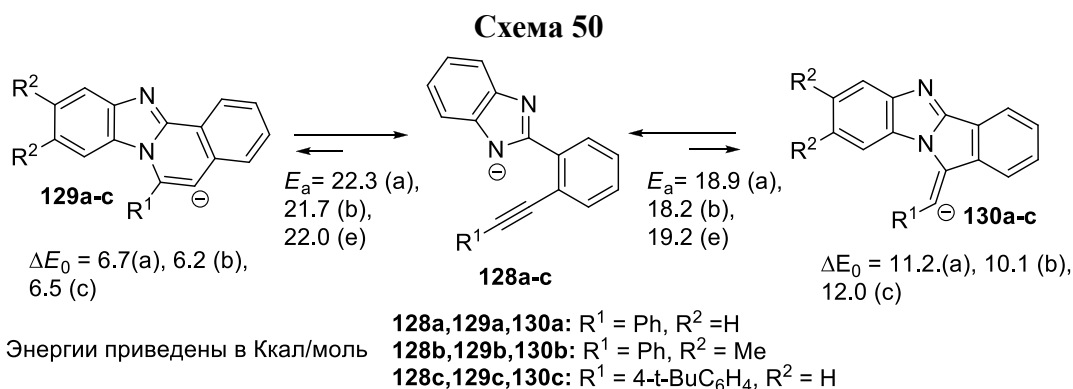
Результатом дальнейшей циклизации бензимидазолов **125a,b** под действием K_2CO_3 в течение 3 часов является образование изоиндоло[2,1-а]бензимидазолов **126a,b** и изомерных им изохинолинов **127a,b** в соотношении ~5:1 и суммарным выходом около 90% (Схема 49). Соединения **126c,d** с более электроотрицательным тиенильным заместителем при тройной связи демонстрирует существенно более региоселективное замыкание цикла (соотношение **126/127** достигает 13:1). Напротив, циклизация бензимидазола **126e** с донорной трет-бутильной группой оказалась менее селективной, и в этом случае соответствующие продукты **126e** и **127e** получались в соотношении 2.9:1.

Схема 49



Реагенты и условия: *i*, ДМСО, NH₄Br, воздух, 20 °С; *ii*, ДМСО, K₂CO₃, 20 °С; *iii*, ДМСО, NH₄Br, 110-115 °С

Полученные экспериментальные данные хорошо согласуются с результатами проведенных методом B3LYP/6+31G(d,p) квантово-химических расчетов* энергетического профиля внутримолекулярной циклизации N-анионов **128a-c**, являющейся ключевой стадией изучаемых превращений. Согласно расчетным данным 6-*endo-dig*-циклизация в шестичленные винильные анионы **129a-c** ($\Delta E_0 = 6.2 - 6.7$ Ккал/моль) является термодинамически более предпочтительной, чем 5-*exo-dig*-циклизация в анионы **130a-c** ($\Delta E_0 = 10.1 - 12.0$ Ккал/моль). Однако последний процесс характеризуется меньшим активационным барьером (18.2 – 19.2 Ккал/моль), что делает его основным путем протекания реакции (Схема 50).



Минорные продукты изучаемой реакции - бензимидазо[2,1-*a*]изохинолины **127a-e** могут быть селективно получены с выходами 64-84% нагреванием растворов соответствующих бензимидазолов **125** в ДМСО при 110-115 °С без добавления основания (Схема 49). Эта реакция в сочетании с окислительной циклизацией альдегидов **124** с диаминами **119** в присутствии NH₄Br представляет собой удобный одnoreакторный подход к сочлененным

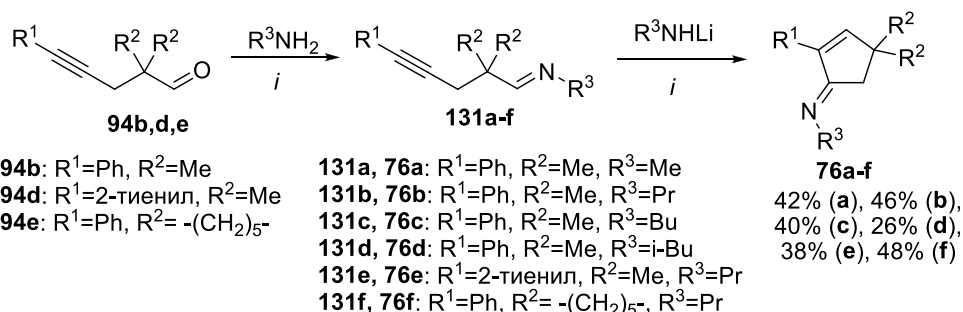
* Данные квантово-химические расчеты проведены к. х. н. Баскир Э. Г. (ИОХ РАН)

изохинолинам, исключая применение токсичных растворителей и катализаторов на основе переходных металлов.

3.7 Новые селективные циклизации алк-4-иналей с первичными аминами и азолами

Принимая во внимание вероятный механизм обнаруженного нами получения соединений **76** из алкинилхлорциклопропанов (см. Схему 30, стр. 24), мы предположили, что реакции соответствующих алкинилиминов с моноалкиламидами лития будут являться альтернативным методом их получения этих иминоциклопентенов. Это предположение полностью подтвердилось. Взаимодействие предварительно полученных иминов **131a-f** с избытком соответствующих моноалкиламидов лития в ТГФ при комнатной температуре приводило к получению продуктов **76a-f** с умеренными выходами (Схема 51).

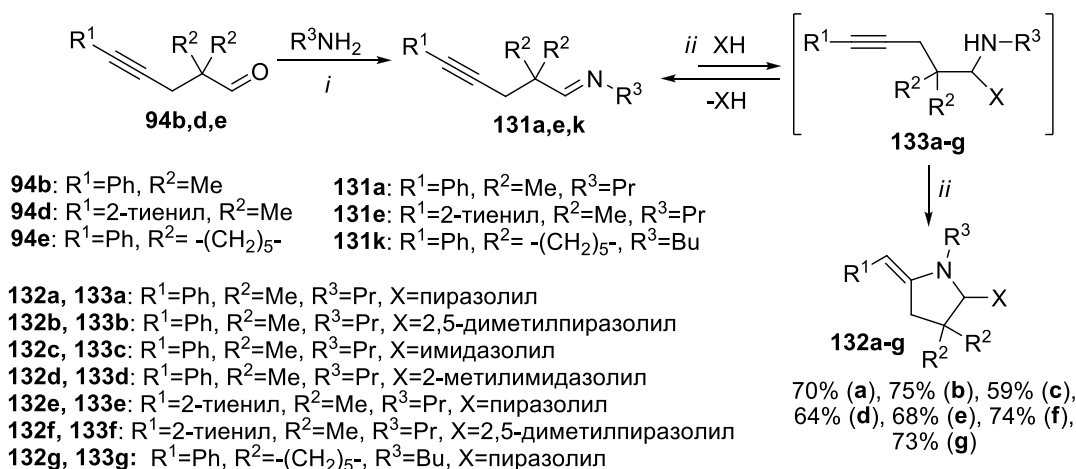
Схема 51



Реагенты и условия: *i*, ТГФ, 20 °С, 0.5ч; ТГФ, 20 °С, 2ч

Другой тип циклизации иминов **131** реализуется при добавлении в реакционную массу азолов. При проведении реакции в ДМСО с последующим нагреванием в присутствии КОН при 110-120 °С наблюдается образование 2-азолил-5-арилметиленпирролидинов **132a-g** (Схема 52). Выходы аминалей **132** составили 59-75% в расчете на взятые альдегиды **94**, при этом во всех случаях они получались исключительно с *E*-конфигурацией экзоциклической двойной связи.

Схема 52



Реагенты и условия: *i*, ДМСО, 20 °С; *ii*, ДМСО, КОН, 110-120 °С, 2ч

Наиболее схема получения соединений **132a-g** включает в себя промежуточное образование смешанных аминалей **133a-g**, находящихся в равновесии с иминами **131** и азолами

(Схема 52). Поскольку зафиксировать эти амины при помощи ЯМР не удалось, можно предположить, что указанное равновесие сильно смещено в сторону исходных соединений и концентрация соединений **133** в реакционной среде является весьма низкой.

Таким образом, предложена универсальная методология селективного получения новых полициклических *N,N*-, *N,O*- и *N,S*-аминов, 2,3-дигидропирролобензимидазолов и изоиндоло[2,1-*a*]бензимидазолов с экзоциклической двойной связью, основанная на однореакторном взаимодействии алк-4-инов с диаминами, аминспиртами и аминотиолами в присутствии оснований. Отличительными особенностями данного подхода является отсутствие необходимости использовать дорогостоящие катализаторы, а также возможность в ряде случаев четкого управления стереоселективностью за счет незначительных модификаций реакционных условий.

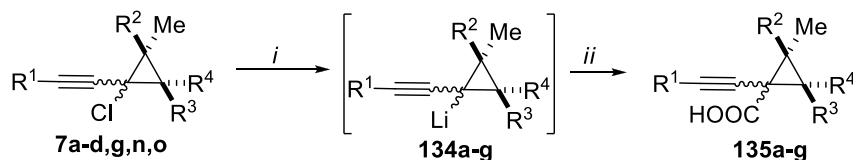
4 Реакции металлизации и последующей электрофильной функционализации алкинилциклопропанов

Одним из общих и важных в синтетическом плане типов превращений алкинилциклопропанов являются процессы, основанные на металлизации этих соединений в α -положение к тройной связи. Поэтому предметом заключительной части представленной работы явилось изучение процессов металлизации и последующей электрофильной функционализации алкинилхлорциклопропанов, 1-алкинил-2-алкоксициклопропанов, а также 1-алкинил-2-аминоциклопропанов, препаративные методы получения которых были разработаны на предыдущих этапах исследования.

4.1 Синтез функционализированных алкинил- и винилиденциклопропанов на основе литирования 1-алкинил-1-хлорциклопропанов

В ходе исследования нами было обнаружено, что реакция обмена атома хлора на литий в хлорциклопропанах **7** под действием бутиллития в низкотемпературных условиях, традиционно применяемых для подобных процессов, протекает относительно медленно. Вместе с тем, повышение температуры до $-40 - 0$ °С позволило осуществить полную конверсию исходных соединений **7a-d,g,n,o** в соответствующие литийорганические производные **134a-g**, карбоксилирование которых приводит к кислотам **135a-g** с выходом 54-74%. При использовании в качестве исходных соединений смесей изомеров ди- и триметилзамещенных циклопропанов **7b,n,o** изомерное соотношение получаемых кислот **135e-g** оказалось близким к изомерному составу исходных хлоридов, что говорит о том, что оба изомера вступают в реакцию металлизации примерно с равной эффективностью.

Схема 53



7c, 134a, 135a: R¹=Ph, R²=Me, R³=R⁴=H

7a, 134b, 135b: R¹=Ph, R²=R³=R⁴=Me

7d, 134c, 135c: R¹=Bu, R²=R³=R⁴=Me

7g, 134d, 135d: R¹=t-Bu, R²=R³=R⁴=Me

7b, 134e, 135e: R¹=Ph, R²=R³=Me, R⁴=H

7n, 134f, 135f: R¹=t-Bu, R²=R³=Me, R⁴=H

7o, 134g, 135g: R¹=t-Bu, R²=R³=H, R⁴=Me

74% (a), 68% (b), 47% (c),

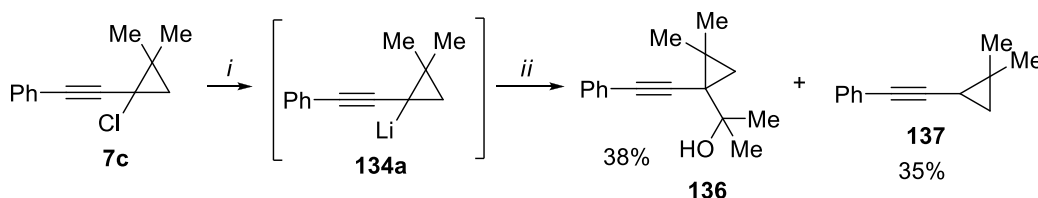
66% (d), 69% (e), 62% (f),

54% (g)

Реагенты и условия: *i*. ТГФ, 1 экв. n-BuLi, -40 - 0 °С; *ii*, CO₂, затем HCl/H₂O

Использование ацетона в качестве перехватчика литиоциклопропана **134a**, образующегося из соединения **7c**, привело к получению третичного спирта **136** с выходом 38% (Схема 54). Такой низкий выход объясняется частичным депротонированием ацетона с образованием углеводорода **137**, который был выделен с выходом 35%. (Схема 54).

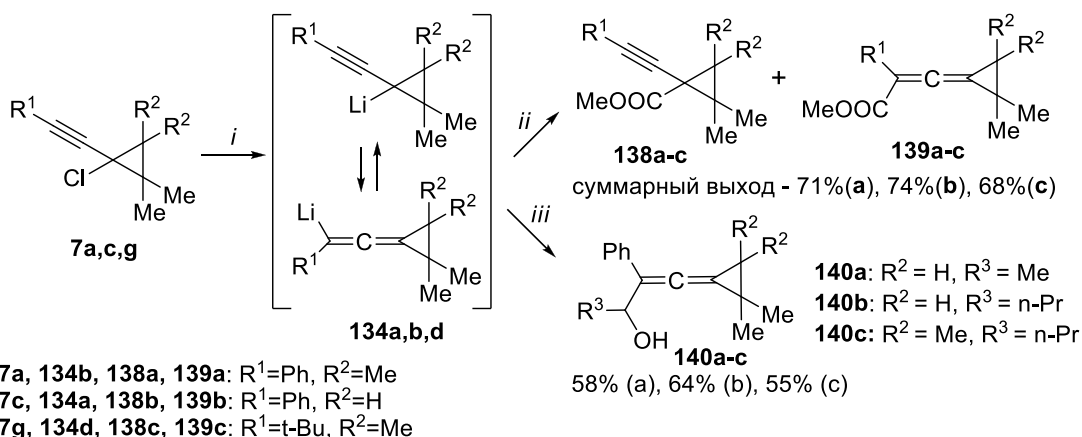
Схема 54



Реагенты и условия: *i*. ТГФ, 1 экв. n-BuLi, -40 - -30°C; *ii*. CH₃COCH₃, затем H₂O

Применение в качестве электрофильного реагента метилхлорформиата приводило к резкому изменению региоселективности изучаемого процесса и образованию смесей изомерных ацетиленовых (**138a-c**) и алленовых (**139a-c**) эфиров с суммарными выходами 67-71% (Схема 55). Данные смеси удалось разделить колоночной хроматографией с получением индивидуальных соединений. Поэтому данную реакцию можно рассматривать в качестве метода синтеза как 1-метоксикарбонил-1-алкинилциклопропанов **138**, так и изомерных им (2-метоксикарбонилвинилиден)циклопропанов **139**.

Схема 55



7a, 134b, 138a, 139a: R¹=Ph, R²=Me

7c, 134a, 138b, 139b: R¹=Ph, R²=H

7g, 134d, 138c, 139c: R¹=t-Bu, R²=Me

Реагенты и условия: *i*. ТГФ, 1 экв. n-BuLi, -40 - 0°C; *ii*. ClCOOMe, затем H₂O;

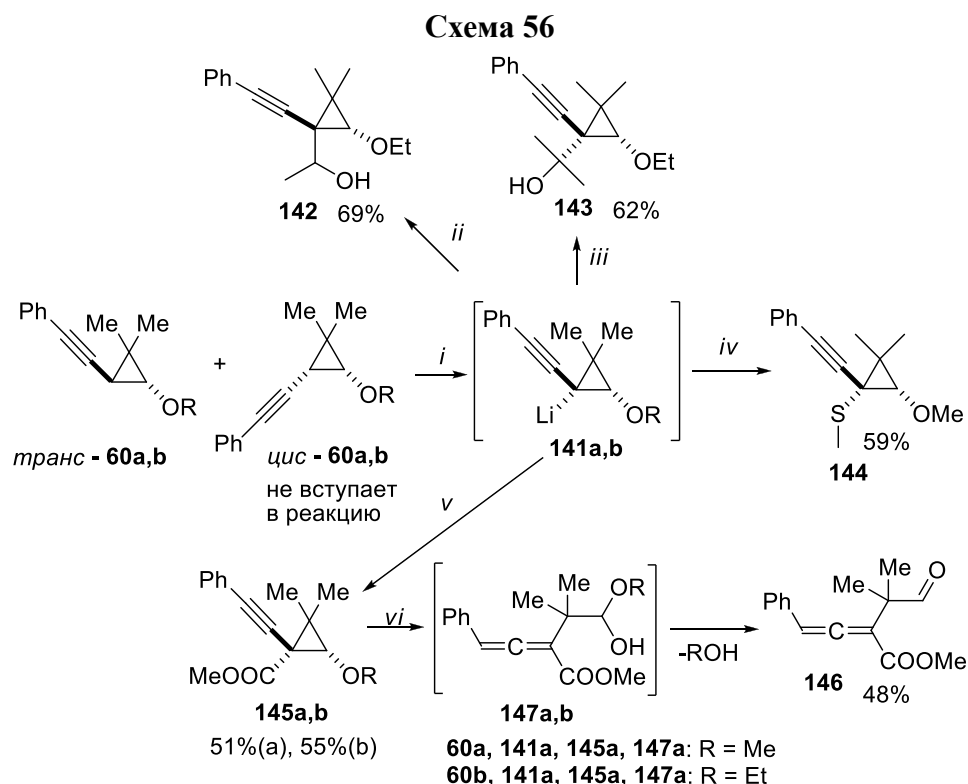
iii, R³CHO, ТГФ, -30°C, затем H₂O

Замена используемого электрофильного агента на алифатические альдегиды неожиданно привела к доминированию процесса образования соответствующих алленовых спиртов

140a-c, получаемых практически без примесей соответствующих ацетиленовых изомеров. Подобное селективное получение винилиденциклопропановых производных не имеет прямых известных аналогий и, вероятно, обусловлено наличием заместителей в трехчленном цикле используемых литиоциклопропанов.

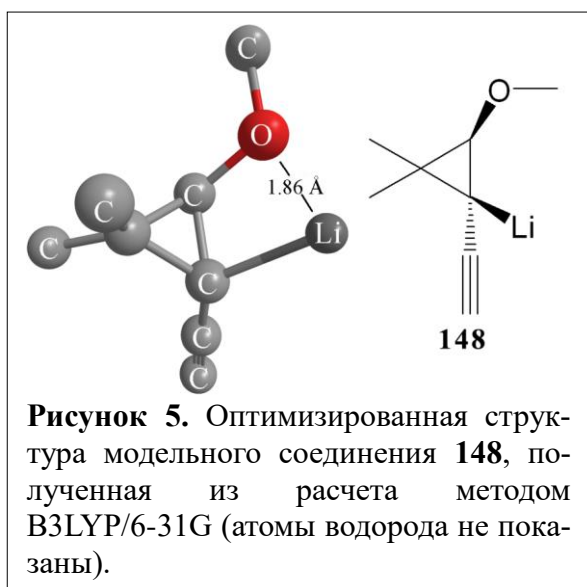
4.2 Стереоселективная функционализация 2-алкокси-1-(фенилэтинил)-циклопропанов на основе литиирования и последующих реакций с электрофильными реагентами

Еще одним типом алкинилциклопропанов, литиирование и электрофильная функционализация которых были изучены в ходе настоящей работы, явились 2-алкокси-1-алкинилциклопропаны (см. раздел 2.1). На модельном примере взаимодействия циклопропана **60b** с бутиллитием при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ с последующим перехватом образующегося литийорганического соединения **141b** ацетальдегидом было установлено, что в этих условиях литиированию подвергается лишь *транс*-изомер исходного соединения. При этом соответствующий вторичный спирт **142** был выделен с выходом 69%, а минорный *цис*-изомер **60b** оставался без изменений. Попытки вовлечь его в процесс литиирования за счет повышения температуры оказались безуспешными.



Помимо ацетальдегида, литиевые производные **141a,b** могут быть эффективно перехвачены другими электрофильными реагентами – ацетоном, диметилдисульфидом и метилхлорформатом. Важной особенностью этих реакций является получение функциональных производных **142-145** исключительно в виде одного стереоизомера, в котором вводимая

группа и алкоксильный фрагмент находятся по одну сторону от плоскости циклопропанового кольца.

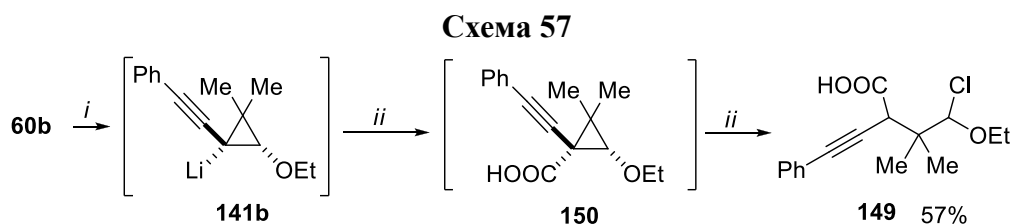


Такая стереоизбирательность литиирования соединений **60** может быть объяснена эффективной координацией атома лития с атомом кислорода алкоксигруппы в образующихся в ходе реакции *цис*- β -алкоксилитиоциклопропанах **141**. Это подтверждается данными квантово-химического расчета структуры модельного соединения **148**, указывающих на сильное искажение валентных углов у циклопропановых атомов углерода, связанных с атомами лития и кислорода. Как следствие имеет место сильное сближение между атомами лития и кислорода (1.86 Å), при этом связи C-O и C-Li находятся

практически в одной плоскости (Рисунок 5).

Полученные эфиры **145a,b** в присутствии силикагеля легко превращаются в алленовый альдегидоэфир **146**. По всей видимости, схема этого превращения включает гетеролитический разрыв внутрициклической C-C-связи, находящейся между электродонорной алкоксигруппой и электроноакцепторным алкоксикарбонильным фрагментом, сопровождающийся ацетилен-алленовой изомеризацией. Образующиеся полуацетали **147a,b** далее отщепляют молекулу спирта с получением конечного продукта **146** (Схема 56).

Карбоксилирование литиевого раствора литиевого производного **141b** привело к получению малостабильной линейной кислоты **149** (Схема 57). Ее образование, скорее всего, также является результатом легкого гетеролиза связи C-C в трехчленном цикле первоначально образующейся кислоты **150** с присоединением молекулы HCl.

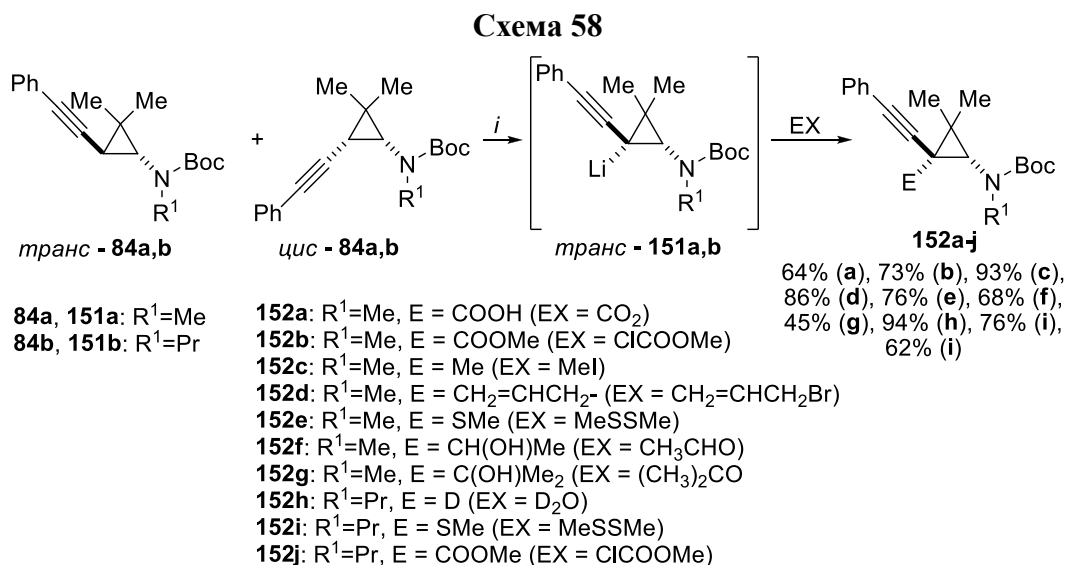


Реагенты и условия: *i.* THF, 1 экв. *n*-BuLi, -65 - -75°C; *ii.* CO₂, затем HCl, H₂O

Полученные результаты свидетельствуют, что как кислота **150**, так и родственные эфиры **145a,b**, содержащие алкоксильный и карбоксильный (или метоксикарбонильный) заместители в вицинальных положениях, являются новым типом донорно-акцепторных циклопропанов и легко образуют соответствующие 1,3-диполи.

4.3 Электрофильная функционализация *N*-замещенных вицинальных алкинил(амино)циклопропанов

Интересные в синтетическом плане результаты были получены в ходе изучения процессов литиирования и последующей электрофильной функционализации *N*-Boc-*N*-алкил-(2-алкинилциклопропил)аминов **84**. Было найдено, что в отличие от алкоксициклопропанов **60**, только *транс*-изомеры которых подвергается литиированию (см. схему 5б), в случае соединений **84a,b** в реакцию с BuLi при $-70\text{ }^\circ\text{C}$ вступают оба изомера. При этом минорные *цис*-изомеры реагирует существенно быстрее, чем преобладающие *транс*-изомеры.



Реагенты и условия: *i*, ТГФ, 1.5 экв. *n*-BuLi, $-65 - -70\text{ }^\circ\text{C}$, 3 ч

Используя найденные условия, обеспечивающие полное литиирование обоих изомеров соединений **84**, нами были изучены реакции образующихся литиоциклопропанов *транс*-**151** с различными электрофильными агентами (алкилгалогениды, альдегиды, кетоны, диметилдисульфид, CO_2 , метилхлорформиат). Оказалось, что эти процессы имеют достаточно общий характер и во всех случаях характеризуются высокой регио- и стереоселективностью, обеспечивая получение не описанных ранее производных **152a-j**, в который входящий заместитель и карбаматный фрагмент имеют *цис*-взаиморасположение, при полном отсутствии примесей алленовой структуры.

Как и в случае литиирования 2-алкокси-1-алкинилциклопропанов (см раздел 4.2), наблюдаемая стереоселективность образования литиоциклопропанов *транс*-**151** и получаемых продуктов **152**, наиболее вероятно обусловлена координацией атома лития с карбонильной группой. Это подтверждается результатами квантово-химических расчетов структуры модельного соединения **153a** (Рисунок б). Согласно этим расчетам, дистанция между атомами лития и кислорода карбонильной группы в этом соединении составляет всего 1.75 \AA (Рисунок б). Для литиоциклопропана **153b**, имеющего *транс*-взаиморасположения атомов лития и *N*-Boc-аминогруппы, аналогичный расчет также предсказывает сильное сближение атома лития и атома кислорода (1.83 \AA), сопровождающееся сильным искажением валентных углов при пропаргильном атоме углерода. Согласно расчетным данным, энергия

модельного соединения **153a** оказалась на 6.8 Ккал/моль меньше, чем его изомера **153b**, что хорошо согласуется с наблюдаемым в ходе эксперимента количественным превращением *цис*-**141a** в *транс*-**141a**.

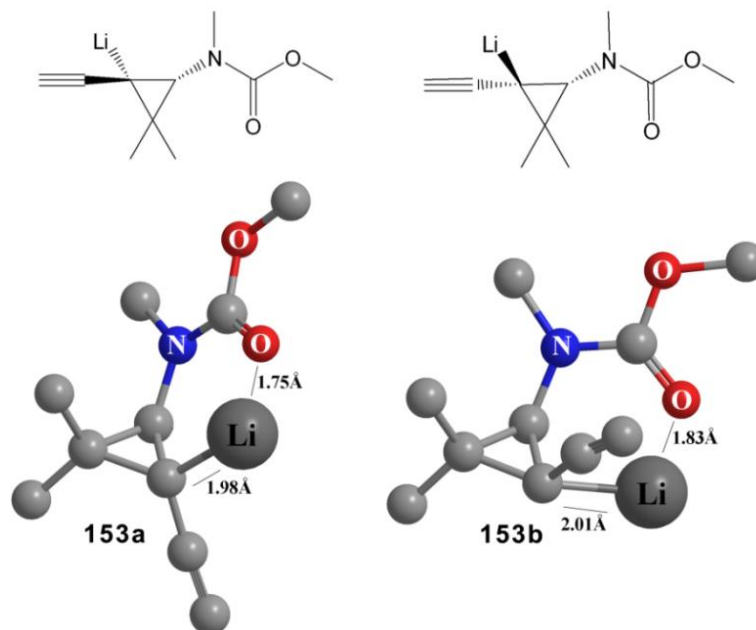
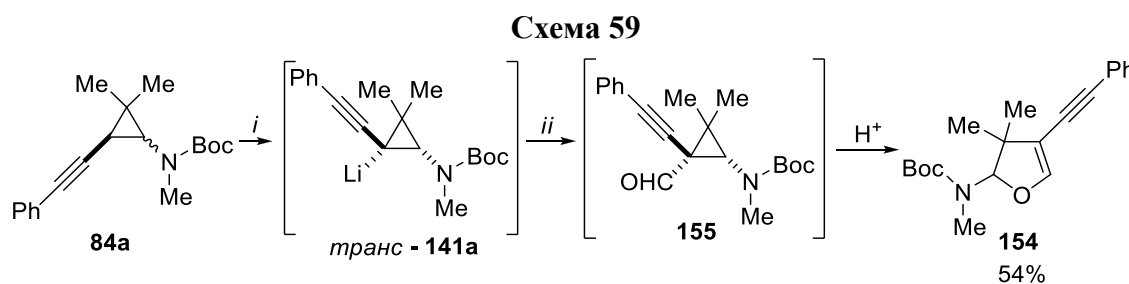


Рисунок 6. Структуры модельных литииоциклопропанов **153a** и **153b**, полученные из расчета методом B3LYP/6-31G (атомы водорода не показаны).

Попытка ввести альдегидную группу путем реакции литииоциклопропана *транс*-**141a** с ДМФА привела к получению дигидрофурана **154** (Схема 59). По всей видимости, он образуется из первоначально возникающего альдегида **155** за счет кислотно-катализируемой изомеризации последнего, что ранее неоднократно наблюдалось для других альдегидов циклопропанового ряда.



Реагенты и условия: *i.* ТГФ, 1.5 экв. *n*-BuLi, -65 - -70°C, 3 ч; *ii.* ДМФА, водн. HCl

Таким образом, на основе литирования ряда типов алкинилциклопропанов и последующих реакций с электрофильными реагентами предложены оригинальные регио- и стереоселективные подходы к получению новых типов моно- и бифункционализированных алкинил- и винилиденциклопропанов. Установлена способность β-алкоксильного и карбаматного заместителей в исходном циклопропане являться эффективной направляющей группой, обеспечивающей стереоспецифичность введения заместителей в трехчленный цикл.

Выводы

1. Разработаны оригинальные методы генерирования разнообразных алкинилкарбенов с дополнительным функциональным заместителем при карбеновом центре и проведено систематическое исследование их реакционной способности по отношению к разнообразным алкенам. На основе исследованных реакций предложены новые методы синтеза различных типов функционализированных алкинилциклопропанов.
2. Методом низкотемпературной матричной ИК-спектроскопии зафиксированы не описанные ранее (4-метилпент-3-ен-1-инил)хлоркарбен и (4-метилпент-3-ен-1-инил)метилтиокарбен. Установлено, что эти лабильные частицы находятся в основном синглетном состоянии, определены их основные структурные параметры и основные пути дальнейших превращений.
3. Разработан общий простой и селективный подход к получению не описанных ранее алкокси-, алкилтио-, amino- и азолилзамещенных алкинилциклопропанов на основе взаимодействия алкинилгалогенциклопропанов с *O*-, *N*-, и *S*-нуклеофильными реагентами в присутствии сильных оснований.
4. Обнаружен необычный пятистадийный домино-процесс с участием всех трех реакционных центров алкинилхлорциклопропанов, протекающий при взаимодействии этих соединений с литиевыми производными алифатических диаминов и приводящий к не описанным ранее азабициклическим структурам. На основе результатов изучения механизма этих превращений и структуры возникающих в их ходе интермедиатов предложена новая универсальная методология получения ранее не описанных полициклических *N,N*-, *N,O*- и *N,S*-аминалей с экзоциклической двойной связью, основанная на одnoreакторном взаимодействии алк-4-иналей с диаминами, аминспиртами и аминотиолами в системе КОН/ДМСО.
5. На основе взаимодействия алк-4-иналей и 2-алкинилбензальдегидов с *орто*-диаминааренами в одnoreакторном режиме разработаны удобные методы получения бензимидазо[2,1-*a*]изохинолинов, а также не описанных ранее изоиндоло[2,1-*a*]бензимидазолов и 2,3-дигидропирролобензимидазолов с экзоциклической двойной связью. Важными особенностями данного подхода являются отсутствие необходимости использовать дорогостоящие катализаторы, а также возможность эффективного управления регио- и стереоселективностью образования конечных продуктов за счет небольших изменений условий проведения реакции.
6. Предложены оригинальные регио- и стереоселективные подходы к получению новых типов моно- и бифункционализированных алкинил- и винилиденциклопропанов на основе литиирования алкинилхлор-, 1-алкокси-2-алкинил- и *N*-Вос-1-(алкиламино)-2-алкинилциклопропанов и последующих реакций с электрофильными реагентами. Установлена способность алкоксильного и карбаматного фраг-

мента в исходном циклопропане являются эффективной направляющей группой, обеспечивающей стереоспецифичность введения заместителей в трехчленный цикл.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

Обзоры:

1. **Гвоздев В. Д.**, Шаврин К. Н., Егоров М. П., Нефедов О. М. Методы синтеза функционализированных алкинилциклопропанов // Изв. АН. Сер. хим. – 2021. № 11. – С. 2051-2083.
2. Tomilov Y. V., Menchikov L. G., Shapiro E. A., **Gvozdev V. D.**, Shavrin K. N., Volchikov N. V., Lipkind M. B., Egorov M. P., Boganov S. E., Khabashesku V. N., Baskir E. G. Carbenes, related intermediates, and small-sized cycles: contribution from Professor Nefedov's laboratory // *Mendeleev Communications*. – 2021. – Т. 31, № 6. – С. 750-768.
3. **Гвоздев В. Д.**, Шаврин К. Н., Егоров М. П. Применение алкинилциклопропанов в органическом синтезе // Изв. АН. Сер. хим. – 2024. № 1. – С. 53-109.

Статьи:

4. Шаврин К. Н., **Гвоздев В. Д.**, Нефедов О. М. Алкинилгалогенкарбены. 4. Генерирование (алк-1-инил)галогенкарбенов из 3-замещенных 1,1,1,3-тетрагалогенпропанов под действием оснований // Изв. АН. Сер. хим. – 2002. № 7. – С. 1143-1158.
5. Shavrin K. N., **Gvozdev V. D.**, Nefedov O. M. Alk-1-ynyl(3-pyridyl)- and alk-1-ynyl(2-thienyl)carbenes as the first example of (alk-1-ynyl)carbenes with hetaryl substituents at carbenic centres // *Mendeleev Communications*. – 2002. – Т. 12, № 6. – С. 224-225.
6. Shavrin K. N., **Gvozdev V. D.**, Nefedov O. M. Generation of previously unknown (alk-1-ynyl)organylthiocarbenes by the γ -elimination of HCl from 1-substituted 3-organyl-1-chloropropadienes under the action of bases // *Mendeleev Communications*. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 52-53.
7. Шаврин К. Н., **Гвоздев В. Д.**, Пинус И. Ю., Доценко И. П., Нефедов О. М. (Алк-1-инил)органилтиокарбены: генерирования и реакции с олефинами // Изв. АН. Сер. хим. – 2004. № 11. – С. 2540-2447.
8. Shavrin K. N., **Gvozdev V. D.**, Budanov D. V., Yurov S. V., Nefedov O. M. 1-(Alk-1-ynyl)cyclopropenes: synthesis by interaction of 1-(alk-1-ynyl)-1-halocyclopropanes with lithium N,N-dialkylamides and subsequent additions of the latter // *Mendeleev Communications*. – 2006. – Т. 16, № 2. – С. 73-76.
9. Shavrin K. N., **Gvozdev V. D.**, Yurov S. V., Nefedov O. M. Unusual reactions of 1-(alk-1-ynyl)-1-chlorocyclopropanes with lithium monoalkylamides // *Mendeleev Communications*. – 2008. – Т. 18, № 1. – С. 16-17.
10. Shavrin K. N., **Gvozdev V. D.**, Nefedov O. M. 5-Methylenehexahydropyrrolo[1,2-*a*]imidazoles and 6-methyleneoctahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrimidines in the reactions of 1-(alk-1-ynyl)-1-chlorocyclopropanes with lithium derivatives of 1,2- and 1,3-diaminoalkanes // *Mendeleev Communications*. – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 300-301.

11. Шаврин К. Н., Гвоздев В. Д., Нефедов О. М. Реакции 1-(алк-1-инил)-1-галогенциклопропанов со спиртами и фенолом с КОН/ДМСО как метод получения 1-алкинил-2-алкокси- and 1-алкинил-2-феноксциклопропанов // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. № 10. – С. 2078-2085.
12. Шаврин К. Н., Гвоздев В. Д., Нефедов О. М. Реакции 1-(алк-1-инил)-1-хлорциклопропанов с тиофенолами и алкантиолами в диметилсульфоксиде в присутствии КОН // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. № 12. – С. 2354-2358.
13. Шаврин К. Н., Гвоздев В. Д., Нефедов О. М. Получение 5-метиленгексагидропирроло[1,2-а]имидазолов и 6-метиленоктагидропирроло[1,2-а]пиримидинов взаимодействием 1-алкинил-1-хлорциклопропанов с литиевыми производными of 1,2- and 1,3-диаминоалканов // Изв. АН. Сер. хим. – 2010. № 7. – С. 1418-1425.
14. Шаврин К. Н., Гвоздев В. Д., Нефедов О. М. Синтез 1-алкинил-2-диалкиламиноциклопропанов и 1-алкинил-2-диазолилциклопропанов взаимодействием 1-алкинил-1-хлорциклопропанов с аминами и их литиевыми производными // Изв. АН. Сер. хим. – 2010. № 2. – С. 388-396.
15. Shavrin K. N., Gvozdev V. D., Nefedov O. M. Selective Reduction and Dehydrogenation of 6-Benzylideneoctahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrimidines and 5-Benzylidenehexahydropyrrolo[1,2-*a*]imidazoles as New Approaches to N-(ω -Aminoalkyl)pyrrolidines and Bicyclic Amidines // Mendeleev Communications. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 31-33.
16. Shavrin K. N., Gvozdev V. D., Nefedov O. M. Synthesis of 6-(arylmethylidene)octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrimidines and 5-(arylmethylidene)hexahydropyrrolo[1,2-*a*]imidazoles by the interaction of alk-4-ynals with α,ω -diaminoalkanes in DMSO in the presence of КОН // Mendeleev Communications. – 2013. – Т. 23, № 3. – С. 140-141.
17. Гвоздев В. Д., Шаврин К. Н., Нефедов О. М. Получение бициклических N,N-енаминалей циклизацией алк-4-иналей с алифатическими диаминами в ДМСО под действием КОН // Изв. АН. Сер. хим. – 2013. № 11. – С. 2430-2437.
18. Гвоздев В. Д., Шаврин К. Н., Нефедов О. М. Новый способ синтеза бициклических N,O- и N,S-енаминалей анионной циклизацией алк-4-иналей с аминоспиртами и аминотиолами // Изв. АН. Сер. хим. – 2014. № 2. – С. 409-415
19. Gvozdev V. D., Shavrin K. N., Egorov M. P., Nefedov O. M. One-pot synthesis of 1-arylmethylidene-1,2,3,3a-tetrahydro-5H-pyrrolo[1,2-*a*][3,1]benzoxazines and 1-arylmethylidene-1,2,3,3a,4,5-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]-quinazolines from 5-arylalk-4-ynals and o-aminobenzyl alcohol/amine // Mendeleev Communications. – 2015. – Т. 25, № 5. – С. 329-331.
20. Gvozdev V. D., Shavrin K. N., Egorov M. P., Nefedov O. M. Stereoselective one-pot synthesis of (1Z)- and (1E)-1-arylmethylidene-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazoles by cycliza-

- tion of alk-4-ynals with o-diaminobenzene // *Mendeleev Communications*. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 3-5.
21. **Гвоздев В. Д.**, Шаврин К. Н., Баскир Э. Г., Егоров М. П., Нефедов О. М. Циклизация алк-4-иналей с о-диаминоаренами как селективный одnoreакторный синтез арилметилензамещенных 2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-*a*]бензимидазолов и 7,8-дигидро-6H-пирроло[1',2':1,2]имидазо[4,5-*b*]пиридинов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2016. № 7. – С. 1829-1838.
 22. **Gvozdev V. D.**, Shavrin K. N., Baskir E. G., Egorov M. P., Nefedov O. M. Selective one-pot synthesis of 11-arylmethylidene-11H-isoindolo-[2,1-*a*]benzimidazoles and 6-arylbenzimidazo[2,1-*a*]isoquinolines from o-alkynylbenzaldehydes and o-diaminobenzenes // *Mendeleev Communications*. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 231-233.
 23. **Гвоздев В. Д.**, Шаврин К. Н., Агешина А. А., Нефедов О. М. Стереоселективная функционализация 2-алкокси-1-(фенилэтинил)циклопропанов на основе литиирования и последующих реакций с электрофильными реагентами // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2017. № 5. – С. 862-866.
 24. **Gvozdev V. D.**, Shavrin K. N., Egorov M. P., Nefedov O. M. New selective cyclizations of alk-4-ynals with primary amines and azoles: one-pot synthesis of 2-azolylypyrrolidines and 3-iminocyclopentenes // *Mendeleev Communications*. – 2018. – Т. 28, № 2. – С. 123-125.
 25. Baskir E. G., **Gvozdev V. D.**, Shavrin K. N., Egorov M. P., Nefedov O. M. Infrared-Spectroscopic Study of (4-Methylpent-3-en-1-ynyl)methylthiocarbene, Its Photochemical Transformations, and Reactions in an Argon Matrix // *Journal of Physical Chemistry A*. – 2019. – Т. 123, № 42. – С. 9175-9184.
 26. **Gvozdev V. D.**, Shavrin K. N., Baskir E. G., Nefedov O. M., Egorov M. P. Alkylthio(4-methylpent-3-en-1-ynyl)carbenes: generation by the photolysis of 5-alkylthioethynyl-3,3-dimethyl-3H-pyrazoles and reactions with alkenes // *Mendeleev Communications*. – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 140-142.
 27. **Гвоздев В. Д.**, Шаврин К. Н., Нефедов О. М. Литиирование 1-алкинил-1-хлорциклопропанов и последующие реакции с электрофильными реагентами: синтез функционализированных алкинил- и винилиденциклопропанов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2019. № 7. – С. 1384-1390.
 28. **Gvozdev V. D.**, Shavrin K. N., Egorov M. P., Nefedov O. M. Synthesis of vicinal (alkylamino)alkynylcyclopropanes from geminal alkynyl(chloro)cyclopropanes // *Mendeleev Communications*. – 2021. – Т. 31, № 5. – С. 654-656.
 29. **Гвоздев В. Д.**, Шаврин К. Н., Баскир Э. Г., Егоров М. П., Нефедов О. М. (4-Метилпент-3-ен-1-инил)хлоркарбен: ИК-спектр, структура, фотохимические превращения и реакции с алкенами // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2021. № 8. – С. 1575-1583.
 30. **Гвоздев В. Д.**, Шаврин К. Н., Егоров М. П. Регио- и стереоселективный синтез функционализированных N-Вос-2-алкинилциклопропиламинов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2022. № 8. – С. 1830-1833.

31. **Гвоздев В. Д., Шаврин К. Н., Егоров М. П.** Электрофильная функционализация N-замещенных вицинальных алкинил(амино)циклопропанов на основе селективного литиирования // Изв. АН. Сер. хим. – 2023. № 8. – С. 1781-1790.

Автор выражает искреннюю благодарность научному консультанту академику РАН М.П. Егорову за внимание и поддержку, а также сотрудникам лаборатории №1 ИОХ РАН К. Н. Шаврину – за многолетнее и плодотворное сотрудничество и помощь в работе и Э. Г. Баскир – за проведение экспериментов по матричной изоляции и части квантово-химических расчетов.