

На правах рукописи

**БЕЛЯЕВА**

**Ксения Васильевна**

**ЦВИТТЕР-ИОННЫЕ АДДУКТЫ ИМИДАЗОЛОВ,  
БЕНЗИМИДАЗОЛОВ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ  
ПИРИДИНОВ С ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫМИ  
АЦЕТИЛЕНАМИ: КОНЦЕПТУАЛЬНО НОВЫЕ  
СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Иркутск – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки  
Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения  
Российской академии наук

Официальные оппоненты:

Василевский Сергей Францевич,  
доктор химических наук, профессор,  
ФГБУН Институт химической кинетики и  
горения им. В.В. Воеводского СО РАН,  
группа спин-меченых и ацетиленовых  
соединений, главный научный сотрудник

Хлебников Андрей Иванович,  
доктор химических наук, профессор,  
ФГАОУ ВО "Национальный  
исследовательский Томский  
политехнический университет", Институт  
физики высоких технологий, кафедра  
биотехнологии и органической химии,  
профессор

Витковская Надежда Моисеевна,  
доктор химических наук, профессор,  
ФГБОУ ВПО "Иркутский  
государственный университет",  
лаборатория квантовой химии,  
заведующая

Ведущая организация

ФГБУН Новосибирский институт  
органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
СО РАН, г. Новосибирск

Защита состоится 16 февраля 2016 года в 9 часов на заседании  
диссертационного совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии им.  
А.Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Иркутского  
института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и на сайте  
<http://www.irkinstchem.ru>

Автореферат разослан \_\_ декабря 2015 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
д.х.н.

Тимохина Людмила Владимировна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Среди ароматических азотистых гетероциклов производные имидазола, бензимидазола и пиридина занимают особое место как ключевые структурные элементы многих природных соединений и современных лекарственных препаратов.

Имидазольные циклы входят в состав регуляторов важнейших физиологических процессов, участвуют в построении и превращениях нуклеиновых кислот, входят в состав многих белков, в том числе глобинов. На их основе построены такие жизненно важные лекарства, как эконазол (противотуберкулезная активность), лозартан и кандесартан (гипотензивные средства), этимизол (аналептик), азомицин (антибиотический агент), пантопразол (противоязвенный препарат), входящие сейчас в список наиболее продаваемых лекарств (*Beilstein J. Org. Chem.*, 2011).

Многие функционализированные пиридины, особенно их конденсированные производные (хинолины, изохинолины), также являются важными строительными блоками живой природы и базой для синтеза разнообразных лекарственных средств, например, витамин РР, изониазида и перхлорона (противотуберкулезные препараты), росеглитазона и пиоглитазона (антидиабетические препараты), амлодипина (гипотензивное средство) и др., также находящихся в списке современных наиболее значимых лекарственных препаратов (*Beilstein J. Org. Chem.*, 2013)

Поэтому создание новых методологий и подходов к функционализации и модификации имидазолов, бензимидазолов и пиридинов является насущной задачей химии живых систем. В этом отношении особое внимание привлекают оригинальные концепции и методологии, открывающие новые пути к функционализированным и модифицированным имидазолам, бензимидазолам и пиридином с функциональными группами и фрагментами, которые трудно или невозможно ввести в указанные кольца известными реакциями. Особыми требованиями к реакциям, лежащим в основе таких методологий, являются их хемо-, регио- и стереоселективность, возможность получения целевых соединений в одну препаративную стадию (однореакторность), атомная экономность и экологичность.

К таким реакциям может быть отнесена трансформация цвиттер-ионных аддуктов имидазолов, бензимидазолов, пиридинов и электронодефицитных ацетиленов с вовлечением различных электрофилов. Эта область, инициированная, главным образом, нашими исследованиями, результаты которых составили основу настоящей работы, уже обратила на себя внимание нескольких зарубежных групп и получает все более динамичное развитие.

Исследования, проведенные в рамках настоящей диссертационной работы, выполнены в соответствии с планами НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по теме "Направленный синтез на базе ацетилена и его производных новых универсальных строительных блоков,

биологически активных соединений, мономеров, макромолекул и гибридных наноконкомпозитов с целью получения веществ и материалов для высоких технологий" (Проект V.36.6.3., Рег. № 01201061738) и "Разработка новых атом-экономных реакций ацетилена, его замещенных и производных, фундаментальных гетероциклов, элементного фосфора, фосфорорганических и фосфорхалькогеноорганических соединений, в том числе с участием активированных анионов, цвиттер-ионов, карбенов и радикалов с целью получения физиологически активных веществ и инновационных материалов для передовых технологий" (Проект V.44.5.3., Рег. № 01201281991), по программе ОХНиМ РАН (проект 24.9.) "Моделирование химической абиогенной эволюции аминокислот и нуклеиновых оснований, биологически важных гетероциклов (пирролов, индолов, имидазолов) на активных поверхностях углерода, глинозема, кремнезема и наиболее распространенных оксидов металлов" и (проект 5.1.3.) "Цвиттер-ионные аддукты 1-замещенных имидазолов с цианацетиленами, их бирадикальные формы и карбеновые таутомеры как интермедиаты новых трехкомпонентных реакций функционализации имидазольного ядра". Часть исследований проводилась при финансовой поддержке РФФИ: "Цвиттер-ионные аддукты цианацетиленов с имидазолами как интермедиаты в синтезе новых конденсированных имидазольных систем" (Грант № 08-03-00156), "Тандемная реакция альфа-гидроксиалкилцианацетиленов с карбоновыми кислотами, как основа новой методологии синтеза функционализированных 3-фуранонов и 3-гидроксифуранов – потенциальных лекарственных средств и их прекурсоров" (Грант № 11-03-00203), "Цвиттер-ионные аддукты хинолинов с ацилацетиленами как интермедиаты в синтезе новых функционализированных хинолиновых систем" (Грант № 12-03-31618), "Стереоселективный синтез 1,4-диаза-2,5-диенов раскрытием имидазольного кольца под действием системы электронодефицитные ацетилены/вода" (Грант № 14-03-00439) и Грантов Президента РФ для поддержки научных школ (НШ-263.2008.3, НШ-3230.2010.3, НШ-156.2014.3).

**Целью** настоящей диссертации было систематическое развитие синтетической концепции, в основу которой положено использование цвиттер-ионов – аддуктов нейтральных нуклеофилов с электронодефицитными ацетиленами применительно к функционализации и модификации имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов.

При этом решались следующие задачи:

- реализация двухкомпонентных реакций имидазолов с электронодефицитными ацетиленами с переносом протона, соседствующего с аммониевым центром, к карбанионной части цвиттер-иона;
- синтез имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов, аннелированных с функционализированным оксазольным циклом;
- осуществление трехкомпонентных реакций между имидазолами, бензимидазолами, конденсированными пиридинами и электронодефицитными

ацетиленами и внешним электрофилом, играющим роль "перехватчика" карбанионного центра первичного цвиттер-иона или таутомерного ему карбена;  
- использование изотопного эффекта дейтерия для контроля соотношения продуктов раскрытия и расширения бензимидазольного цикла под действием системы ацилацетилен/вода ( $D_2O$ ).

В качестве электронодефицитных ацетиленов были выбраны:

- фенилцианоацетилен, как обеспечивающий дальнейшую разнообразную функционализацию синтезированных соединений за счет последующего превращения цианогруппы в амидную, карбоксильную и аминную;

- цианопропаргилловые спирты, способные к внутримолекулярной нейтрализации карбанионной части цвиттер-иона за счет протона гидроксильной группы с дальнейшим аннелированием оксазольного фрагмента к имидазольному или пиридиновому циклу;

- ацилацетилены, как обладающие большим потенциалом последующих внутримолекулярных перегруппировок первично функционализированных имидазолов и пиридинов.

**Научная новизна работы.** Впервые осуществлено некаталитическое стереоселективное  $C(2)$ -винилирование и -1,3-бутадиенилирование 1-замещенных имидазолов электронодефицитными ацетиленами (на примере фенилцианоацетилена).

Открыто неизвестное ранее некаталитическое регио- и стереоселективное теле-винилирование (новая разновидность теле-замещения) 1-замещенных имидазолов электронодефицитными ацетиленами (на примере цианопропаргилловых спиртов).

Впервые осуществлена стереоселективная реакция раскрытия имидазольного кольца с образованием ( $Z,Z$ )-1,4-диаза-2,5-диенов под действием системы ацилацетилен/вода.

Обнаружено, что 1-замещенные бензимидазолы под действием системы ацилацетилен/вода подвергаются как раскрытию, так и расширению имидазольного цикла с образованием ( $Z$ )-пропениламинофенилформамидов и бензодиазоцинонов.

Впервые показано, что изотопный эффект дейтерия позволяет препаративно значимо контролировать соотношение продуктов раскрытия и расширения цикла 1-замещенных бензимидазолов под действием системы ацилацетилен/вода ( $D_2O$ ).

Найдена серия ранее неизвестных трехкомпонентных реакций имидазолов, бензимидазолов, конденсированных пиридинов с электронодефицитными ацетиленами и такими внешними электрофилами, как элементные халькогены, альдегиды, изоцианаты, изотиоцианаты и нитрометан, что открыло новые простые пути к глубокофункционализированным производным изучаемых гетероциклов.

Впервые продемонстрирована универсальность развиваемой концепции на примере винилирования триалкиламинов электронодефицитными

ацетиленами, протекающего через генерирование цвиттер-ионов, аналогичных образующимся в реакциях с 1,3-диазолами и пиридинами.

Предложены ранее неизвестные механизмы изучаемых реакций, объясняющие их регио- и стереоселективность, которые обратили на себя внимание зарубежных теоретиков (Tang, Wei, Zhu и другие) и получили подтверждение в ряде их недавних публикаций (*J. Phys. Chem. A.*, 2009, 113, 11035; *Comp. Theor. Chem.*, 2013, 1017, 168; *Comp. Theor. Chem.*, 2014, 1049, 35).

**Практическая значимость работы.** Реализованы высокоэффективные одnoreакторные хемо-, регио- и стереоселективные синтезы функционализированных 3-цианометилен-1,3-оксазолбензимидазолов и конденсированных пиридинов с использованием цианопропаргиловых спиртов. Особая практическая значимость этих синтезов состоит в том, что они осуществляются в отсутствие катализаторов, в мягких условиях (в ряде случаев при комнатной температуре и без растворителя), а цианофункции потенциально способны к дальнейшим трансформациям в амидо-, карбоксильные и аминогруппы.

Разработан препаративно надежный, одnoreакторный, стереоселективный синтез (*Z,Z*)-1,4-диаза-2,5-диенов на основе некаталитической реакции раскрытия имидазольного цикла доступными ацилацетиленами в присутствии воды. Синтез осуществляется в мягких условиях (45-60°C) и, как правило, с высоким выходом (до 80%). Синтезируемые диазadiensы с фиксированными *Z,Z*-конфигурациями фрагментов являются новыми перспективными строительными блоками для многоцелевого тонкого органического синтеза, особенно фармакологически ориентированного.

На основе трехкомпонентных реакций между 1-замещенными имидазолами, бензимидазолами и конденсированными пиридинами, электронодефицитными ацетиленами и внешними электрофилами разработаны препаративные, одnoreакторные хемо-, регио- и стереоселективные методы синтеза ранее неизвестных семейств высокофункционализированных имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов.

Разработан одnoreакторный препаративно значимый метод синтеза дейтерированного 1-метил-3,5-дифенил-1,6-бензодиазацин-2(1*H*)-она путем внедрения молекулы бензоилфенилацетилена в присутствии D<sub>2</sub>O в имидазольный фрагмент 1-метилбензимидазола в условиях, контролируемых изотопным эффектом дейтерия. Полученный меченый дейтерием гетероцикл перспективен как прекурсор лекарственных препаратов нового поколения, активность которых обусловлена не только их строением и функциональными группами, но и кинетическим изотопным эффектом дейтерия.

**Личный вклад автора** состоял в постановке темы исследования; непосредственном выполнении экспериментов, обработке и анализе экспериментального материала; формулировке выводов работы.

**Апробация работы.** Полученные данные представлялись на 8-ой Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Казань,

2005); International Conference on Organic Chemistry "Organic chemistry since Butlerov and Beilstein until present" (St.-Petersburg, 2006); International Conference on Organic Chemistry "Chemistry of Compounds with Multiple Carbon-Carbon Bonds" (St.-Petersburg, 2008); Научной конференции "Органическая химия для медицины (Орхимед-2008)" (Черноголовка, 2008); I (Кисловодск, 2009) и III (Пятигорск, 2013) Международных конференциях "Новые направления в химии гетероциклических соединений"; 4-ой Международной конференции "Современные аспекты химии гетероциклов" (С.-Петербург, 2010); VIII Всероссийской конференции с международным участием "Химия и Медицина" (Уфа, 2010); Научном семинаре "Химия гетероциклических соединений" (Новосибирск, 2010); Всероссийской молодежной научной школе, посв. лауреатам нобелевских премий по химии (Казань, 2011); 12<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium – Challenges in Organic and Bioorganic Chemistry (Sitges, 2011); Второй Всероссийской научной конференции с международным участием "Успехи синтеза и комплексообразования" (Москва, 2012); VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием "Менделеев-2012" (С.-Петербург, 2012); XV (Уфа, 2012) и XVI (Пятигорск, 2013) Молодежных школах-конференциях по органической химии; Симпозиуме "Химия ацетилена", проводимого в рамках кластера конференций по органической химии, ОргХим-2013 (С.-Петербург, 2013).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 26 статей, одна монография и тезисы 16 докладов.

**Объем и структура работы.** Работа изложена на 314 страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц и 10 рисунков. Работа не имеет обособленного литературного обзора. Это обусловлено спецификой темы диссертации, многоплановостью, новизной ее проблематики, затрагивающей различные аспекты гетероциклической, физико-органической, теоретической и медицинской химии, а также химии ацетилена. Поэтому показалось более рациональным систематизировать и распределить имеющиеся немногочисленные литературные данные таким образом, чтобы они в наибольшей степени соответствовали конкретному разделу диссертации. Это позволило более адресно провести литературную проработку, дать критический анализ известных решений и, возможно, яснее обосновать необходимость проводимых исследований. Тем не менее, общий список проработанных и критически проанализированных публикаций составляет 371 ссылок. Необходимые экспериментальные подробности приведены в пятой главе.

Автор искренне признателен своим коллегам, принимавшим участие в этой работе на всех ее этапах: д.х.н. Л.В. Андриянковой, д.х.н. А.Г. Малькиной, к.х.н. Л.П. Никитиной, а также д.х.н. А.В. Афонину и к.х.н. И.А. Ушакову за помощь в установлении и доказательстве структур полученных соединений.

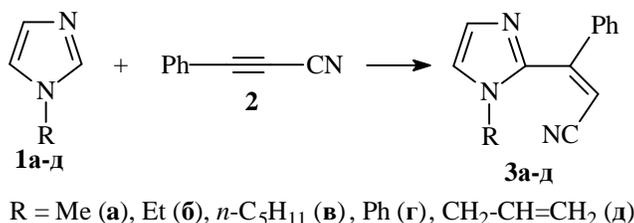
*Особая благодарность моему учителю – академику Борису Александровичу Трофимову.*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

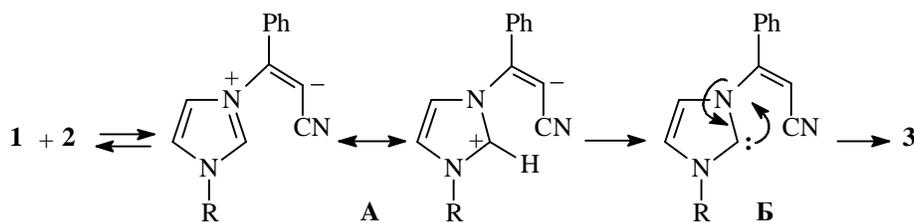
### 1. Аддукты имидазолов и азинов с электронодефицитными ацетиленами как синтетические интермедиаты в двухкомпонентных реакциях

#### 1.1. C(2)-Винилирование и C(2)-1,3-бутадиенилирование имидазолов фенилцианоацетиленом

C-Винилимидазолы интересны как высокоактивные строительные блоки для гетероциклической химии. Несмотря на значительные успехи в этой области, до наших исследований практически не было известно прямых методов C-винилирования имидазолов ацетиленами. Нами открыто легкое стереоселективное C(2)-винилирование (20-25°C, без катализатора и растворителя, 20-24 ч) 1-замещенных имидазолов **1а-д** фенилцианоацетиленом (**2**), приводящее к (Z)-2-(1-фенил-2-циановинил)имидазолам **3а-д** с выходом 56-88%.



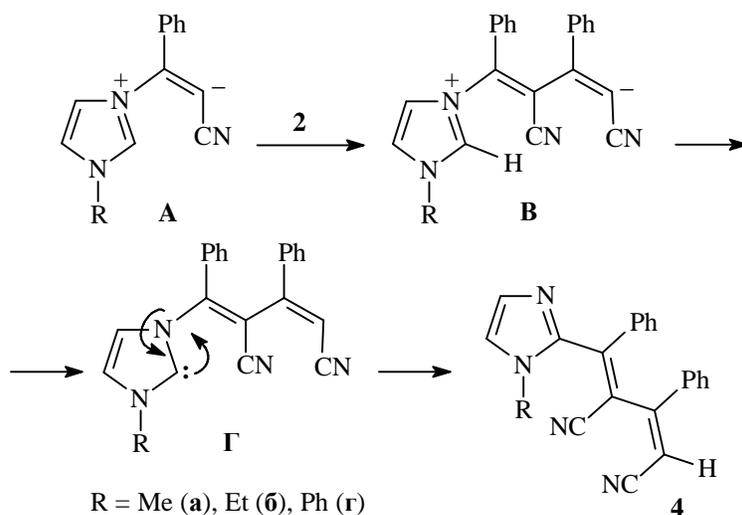
Реакция, по-видимому, протекает через цвиттер-ионные интермедиаты **A** – аддукты нуклеофильного присоединения имидазола к фенилцианоацетилену, которые за счет переноса протона из второго положения имидазольного кольца к карбанионному центру (такое отщепление может происходить и межмолекулярно, т.е. от второй молекулы цвиттер-иона) превращаются в имидазольные карбены **Б**. В последних происходит селективный 3,2-сдвиг функционального винильного заместителя.



Реакция Z-стереоселективна: содержание E-изомера не превышает 5% (ЯМР <sup>1</sup>H).

Если карбанионный центр цвиттер-иона **A** реагирует как нуклеофил со второй молекулой фенилцианоацетилена (**2**), то образуется "димерный" цвиттер-ион **B**. Нейтрализация его карбанионного центра протоном из положения 2 имидазольного кольца приводит к карбеновому интермедиату **Г**. Происходящая в нем 3,2-миграция 1,3-бутадиенильного заместителя завершает

стереоселективное образование (Z,Z)-2-(1,3-дифенил-2,4-дициано-1,3-бутадиенил)имидазолов **4** (выходы 10-20%).

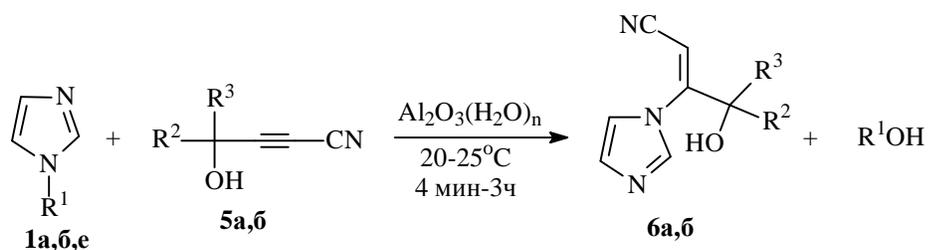


Таким образом, впервые осуществлено прямое одnoreакторное некаталитическое введение функционализированной винильной и 1,3-бутадиенильной групп во второе положение имидазольного кольца в мягких условиях. Результаты открытой реакции вносят фундаментальный вклад, как в химию имидазола, так и в химию ацетиленов, и могут квалифицироваться как пример концептуально нового синтетического применения цвиттер-ионов и изомерных им карбенов, образованных из имидазолов и электронодефицитных ацетиленов.

## 1.2. Заместительное винилирование имидазолов цианопропаргиловыми спиртами. Новая разновидность теле-замещения

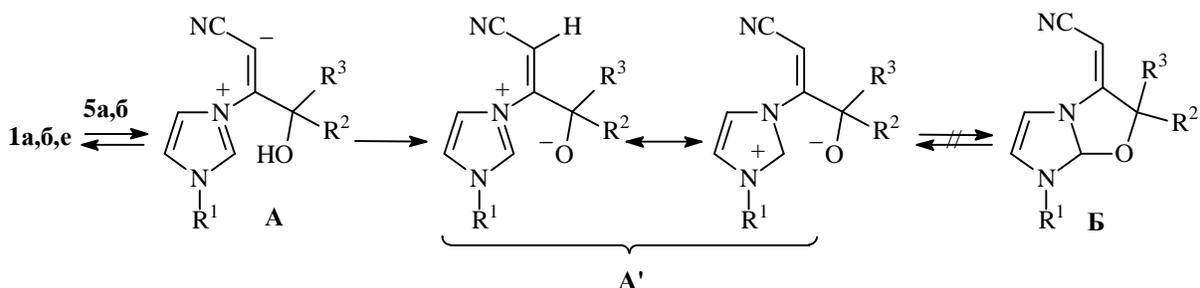
В случае доступных гидроксилсодержащих цианоацетиленов – цианопропаргиловых спиртов **5a,б** – реакция с 1-замещенными имидазолами **1** протекает не так, как с фенилцианоацетиленом: не происходит C(2)-винилирования. Как известно, цианопропаргиловые спирты являются синтонами для пристройки 3-цианометилен-1,3-оксазольного фрагмента к азидам (пиридин, хинолин, хиноксалин). Аннелирование протекает через цвиттер-ионные интермедиаты, образующиеся при нуклеофильной атаке пиридинового атома азота на тройную связь. Естественно было предполагать, что подобное аннелирование будет происходить и при взаимодействии цианопропаргиловых спиртов **5a,б** с 1-замещенными имидазолами **1a,б,e**.

Однако оказалось, что имидазолы **1a,б,e** при контакте с цианопропаргиловыми спиртами **5a,б** в присутствии нейтрального оксида алюминия при комнатной температуре обменивают свой заместитель на гидроксиалкилциановинильную группу, образуя функционализированные 1-винилимидазолы **6** с выходом 37-56%.

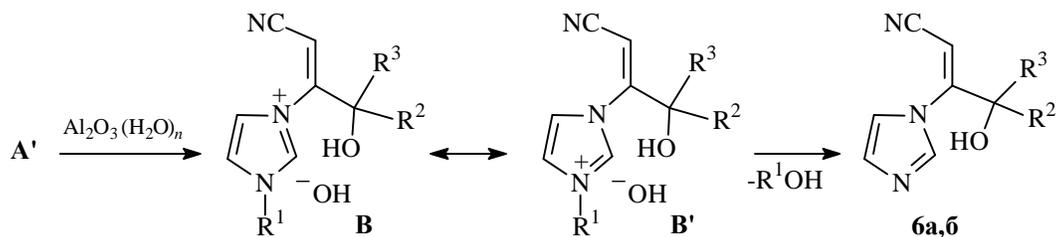


1:  $R^1 = \text{Me (a), Et (б), CH=CH}_2 \text{ (e)}$ ; 5, 6:  $R^2 = R^3 = \text{Me (a), } R^2-R^3 = \text{(CH}_2\text{)}_5 \text{ (б)}$

Очевидно, первоначально образующиеся цвиттер-ионы **A** (аддукты имидазола и ацетилена) далее трансформируются через перенос протона от гидроксильной группы к карбанионному центру в цвиттер-ионы **A'**. Ожидаемые 1,3-оксазолоимидазолы **Б** не образуются [по-видимому, из-за значительного стерического напряжения в такой бициклической системе и недостаточного положительного заряда при  $C(2)$ ].



Образование 1-винилимидазолов **6a,b** является результатом гидролитической конверсии цвиттер-ионного интермедиата **A'** (при каталитическом действии воды, содержащейся в оксиде алюминия) через имидазолиевые гидроксиды **B** и **B'** с отщеплением молекулы соответствующего спирта.



Реакция 1-замещенных имидазолов с цианопропаргиловыми спиртами представляет собой неизвестную ранее разновидность теле-замещения – винилирования имидазольного кольца, сопровождающегося уходом заместителя от атома  $N(1)$  и присоединением атакующего реагента (электронодефицитного ацетилена) к атому  $N(3)$ . При этом происходит глубокое перераспределение электронной плотности в гетероцикле и изменяется характер атомов азота, происходит их обращение: "пиридиновый"

атом азота  $N(3)$  становится "пиррольным"  $N(1)$ , а "пиррольный"  $N(1)$  – "пиридиновым"  $N(3)$ .

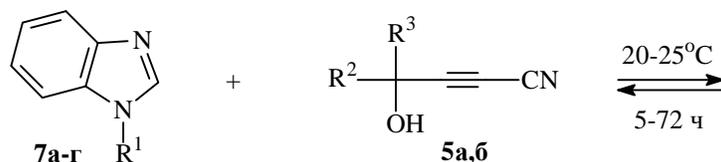
### 1.3. Восстановительное аннелирование замещенных бензимидазолов с цианопропаргиловыми спиртами

#### 1.3.1. 1-Замещенные бензимидазолы

Бензимидазольные структуры составляют основу ряда медицинских препаратов (витамин  $B_{12}$ , омепразол, лансопразол, (s)-рабепразол и т.д.). Некоторые производные бензимидазола проявляют антипролиферативную и антитромботическую активности. Среди конденсированных бензимидазолов, в частности имидазобензимидазолов и оксазолобензимидазолов, найдены соединения, проявляющие анти-ВИЧ активность. В этом ряду известны также антиоксиданты, радиопротекторы и соединения, проявляющие антиаритмические и спазмолитические свойства. Некоторые из этих соединений снижают транспорт ионов кальция через мембраны и, тем самым, кровяное давление.

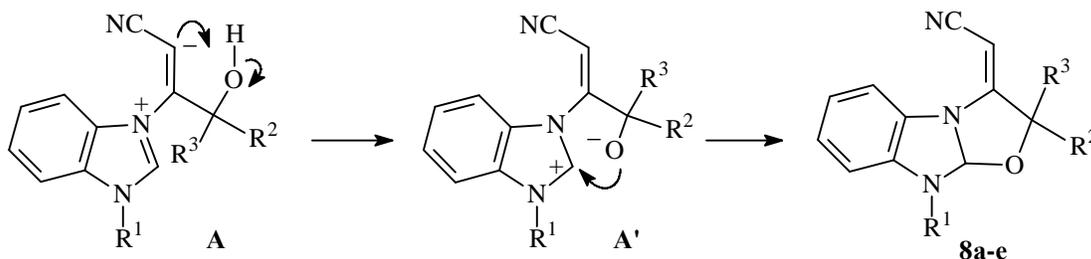
Следовательно, функционализация бензимидазолов, и особенно получение новых конденсированных производных, является важной составляющей поиска лекарств.

Мы нашли, что 1-замещенные бензимидазолы **7a-г** под действием цианопропаргиловых спиртов **5a,б** подвергаются регио- и стереоселективному восстановительному аннелированию (при комнатной температуре, без катализатора и растворителя), образуя полифункциональные конденсированные системы – 3-цианометил-1,3-оксазолдигидробензимидазолы **8a-e**, выход 30-98%. При этом имидазольный цикл восстанавливается до имидазолинового.



**5:**  $R^2 = R^3 = \text{Me}$  (**a**),  $R^2-R^3 = (\text{CH}_2)_5$  (**б**)

**7:**  $R^1 = \text{Me}$  (**a**),  $\text{Et}$  (**б**),  $\text{CH}=\text{CH}_2$  (**в**),  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  (**г**)



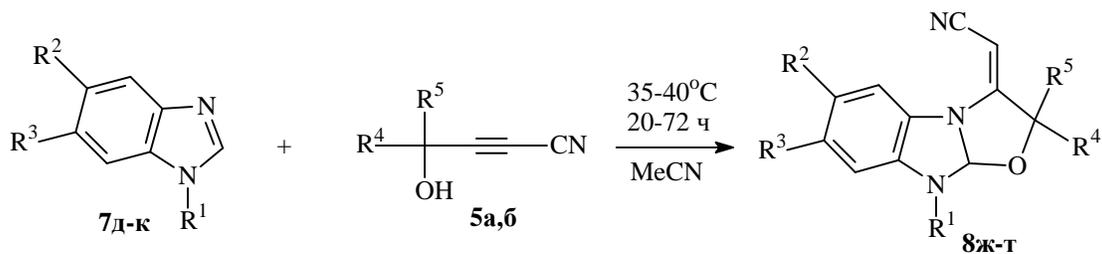
**8:**  $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}$  (**a**), 98%;  $R^1 = \text{Et}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{Me}$  (**б**), 88%;  $R^1 = \text{Et}$ ,  $R^2-R^3 = (\text{CH}_2)_5$  (**в**), 63%;  
 $R^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R^2 = R^3 = \text{Me}$  (**г**), 45%;  $R^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R^2-R^3 = (\text{CH}_2)_5$  (**д**), 30%;  $R^1 = \text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  
 $R^2 = R^3 = \text{Me}$  (**е**), 88%

Как и в случае имидазолов (раздел 1.2.), реакция протекает как нуклеофильное присоединение "пиридиновым" атомом азота имидазольного кольца к тройной связи с образованием цвиттер-ионного винильного карбаниона **A**, который далее трансформируется в *O*-центрированный анион **A'**. Последний реагирует с положительно заряженным атомом *C*(2) имидазольного кольца, что приводит к замыканию оксазольного цикла. Это является принципиальным отличием от аналогичной реакции с имидазолами. Такое направление реакции становится возможным вследствие повышения положительного заряда при атоме *C*(2) за счет электроноакцепторного эффекта аннелированного бензольного кольца (бензимидазольная система). По этой же причине не происходит значительного переноса положительного заряда на атом *N*(1), что в случае имидазолов приводит к теле-замещению.

Хотя препаративные выходы соединений не являются строгими характеристиками реакционной способности вследствие их зависимости от растворимости, экстрагируемости и устойчивости конечных продуктов, все же можно сделать некоторые выводы относительно влияния строения исходных соединений на ход реакции и сопоставить их с предполагаемым механизмом. Так, снижение выхода циклоаддукта **8в** при использовании ацетиленов **5б** с циклогексильным заместителем на 25% по сравнению с его диметильным аналогом **5а** можно объяснить негативным стерическим эффектом. Электроноакцепторный винильный заместитель в положении 1 бензимидазола **7в** уменьшает его реакционную способность по отношению к ацетиленам **5а,б** за счет снижения электронной плотности на атоме *N*(3): выходы соответствующих продуктов снижаются на 53 и 68%, соответственно, по сравнению с выходом продукта **8а**, полученного из метильного аналога **7а**, а время реакции увеличивается с 5 до 72 ч. Отмеченные тенденции соответствуют принятому механизму.

### 1.3.2. Бензимидазолы, замещенные в имидазольном и бензольном кольцах

Найденная реакция распространена на бензимидазолы **7д-к**, замещенные как в имидазольном, так и в бензольном кольцах. Для этого потребовалось проводить реакцию в растворителе (MeCN) и применить незначительное нагревание (35-40°C).



- 7:  $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}$  (д);  $R^1 = \text{Bn}, R^2 = R^3 = \text{Me}$  (е);  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}$  (ж);  $R^1 = \text{Bn}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}$  (з);  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{NO}_2, R^3 = \text{H}$  (и);  $R^1 = \text{Bn}, R^2 = \text{NO}_2, R^3 = \text{H}$  (к)
- 5:  $R^4 = R^5 = \text{Me}$  (а);  $R^4-R^5 = (\text{CH}_2)_5$  (б)
- 8:  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{Me}$  (ж), 60%;  $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}, R^4-R^5 = (\text{CH}_2)_5$  (з), 56%;  $R^1 = \text{Bn}, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{Me}$  (и), 79%;  $R^1 = \text{Bn}, R^2 = R^3 = \text{Me}, R^4-R^5 = (\text{CH}_2)_5$  (к), 67%;  $R^1 = R^4 = R^5 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}$  (л), 44%;  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}, R^4-R^5 = (\text{CH}_2)_5$  (м), 33%;  $R^1 = \text{Bn}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}, R^4 = R^5 = \text{Me}$  (н), 90%;  $R^1 = \text{Bn}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}, R^4-R^5 = (\text{CH}_2)_5$  (о), 73%;  $R^1 = R^4 = R^5 = \text{Me}, R^2 = \text{NO}_2, R^3 = \text{H}$  (п), 79%;  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{NO}_2, R^3 = \text{H}, R^4-R^5 = (\text{CH}_2)_5$  (р), 43%;  $R^1 = \text{Bn}, R^2 = \text{NO}_2, R^3 = \text{H}, R^4 = R^5 = \text{Me}$  (с), 54%;  $R^1 = \text{Bn}, R^2 = \text{NO}_2, R^3 = \text{H}, R^4-R^5 = (\text{CH}_2)_5$  (т), 55%

В этих условиях реакция завершается за 20-72 ч, в то время как при комнатной температуре процесс продолжается 72-120 ч. Выход аннелированных аддуктов составляет 33-90%.

Здесь, как и в случае аннелирования с 1-замещенными бензимидазолами, трансформация цвиттер-ионов типа **A** в цвиттер-ионы **B** происходит согласованно с сохранением первичной Z-конфигурации циановинильного фрагмента. Такая конфигурация первичного цвиттер-иона предопределяется известным правилом *транс*-присоединения нуклеофилов к ацетиленам.

Хотя и в этом случае эффект заместителей на выход продуктов выражен неоднозначно, низкие конверсии (15-34% вместо ~100%) и более продолжительное время реакции (72 ч вместо 20-24 ч) для бензимидазолов **7и,к** с нитрозаместителем согласуется с выше рассмотренным механизмом [скорость реакции падает за счет снижения основности (нуклеофильности) "пиридинового" атома азота N(3)].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанная реакция не ограничивается 1-замещенными бензимидазолами, а охватывает широкий ряд представителей, имеющих заместители также и в бензольном кольце.

Таким образом, предложена концептуально новая общая методология функционализации бензимидазольного ядра – аннелирование его с 1,3-оксазольным циклом. Синтезированные таким путем, неизвестные до наших исследований, представители функционализированных 1,3-оксазолбензимидазолов являются потенциальными кандидатами в медицинские препараты и химически пластичными прекурсорами в дизайне лекарств.

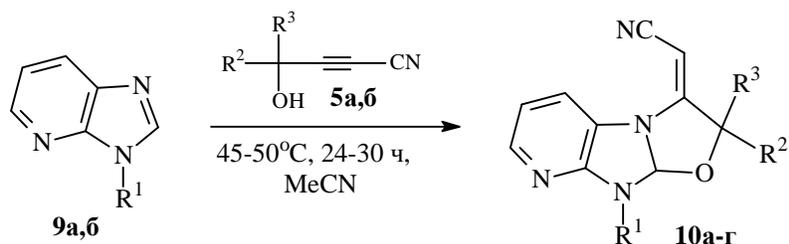
#### 1.4. Восстановительное аннелирование имидазопиридинов с цианопропаргиловыми спиртами

Имидазопиридины часто проявляют фармацевтически ценные свойства, нетипичные для каждого гетероцикла в отдельности. Например, популярное

снотворное – "Золпидем" ("Ивадал") – является функционализированным имидазо[1,2-*a*]пиридином. Среди производных имидазопиридинов, есть потенциальные ингибиторы NO-синтазы воспалительных заболеваний, АКТ киназы, соединения с туберкулостатической и гипогликемической активностями, антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Синтезы таких соединений, как правило, многостадийны. Поэтому целью наших исследований был поиск эффективного одностадийного синтеза новых конденсированных гетероциклических систем, объединяющих имидазо[4,5-*b*]пиридиновый скелет с 1,3-оксазольным фрагментом.

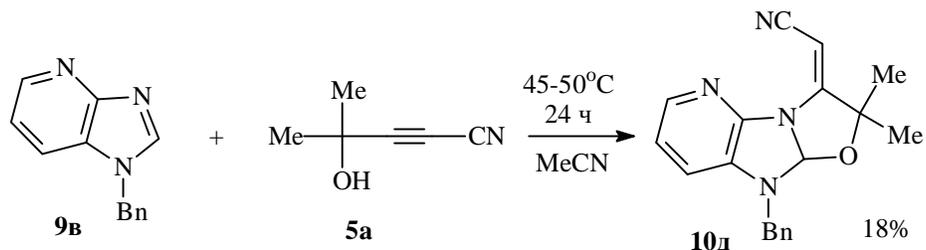
Мы нашли, что доступные имидазо[4,5-*b*]пиридины **9a-в** легко аннелируются с цианопропаргиловыми спиртами **5a,б** (MeCN, 45-50°C, 24-30 ч). В результате регио- и стереоселективно образуются (*Z*)-1,3-оксазолдигидроимидазо[4,5-*b*]пиридины **10a-д** с выходом 18-88%. И в этом случае аннелирование носит восстановительный характер: имидазольный цикл становится имидазолиновым.



**9:** R<sup>1</sup> = Me (**a**), Bn (**б**);

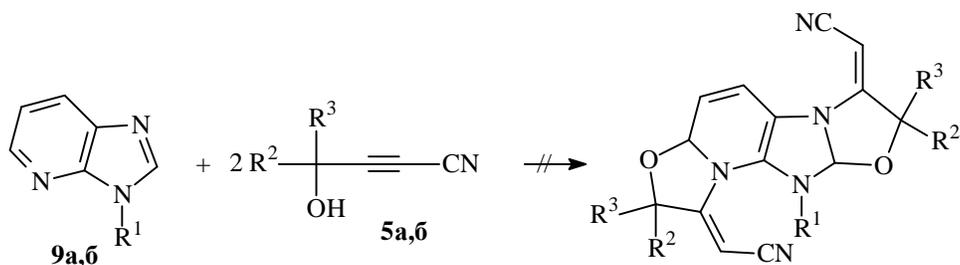
**10:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me (**a**), 88%; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me (**б**), 70%;

R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**в**), 75%; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**г**), 50%



Реакция протекает по аналогичной схеме, рассмотренной в разделе 1.3.1., через цвиттер-ионные интермедиаты.

Пристройки оксазольного цикла к пиридиновому, приводящей к 1,3-оксазолдигидропиридиновому фрагменту, ожидаемой согласно литературным аналогиям, не наблюдалось даже в случае двукратного мольного избытка цианопропаргилового спирта.

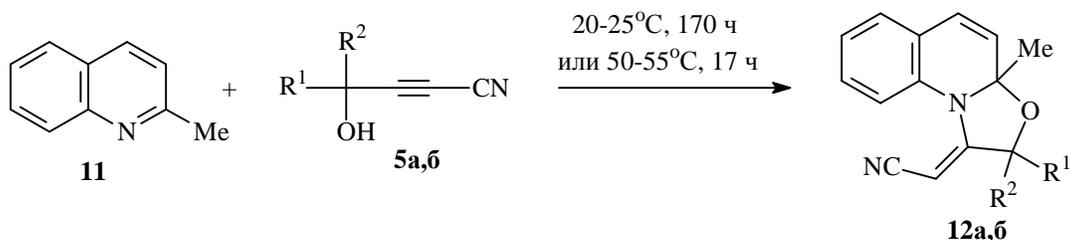


## 1.5. Аннелирование конденсированных азинов с цианопропаргиловыми спиртами

### 1.5.1. Хинолины и изохинолины

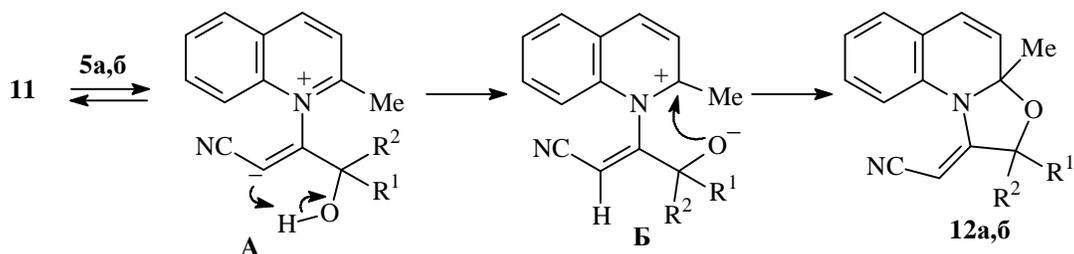
Изучена реакция цианопропаргиловых спиртов с 2-метилхинолином и изохинолином.

В случае 2-метилхинолина (**11**) наблюдается стереоселективное образование 1,3-оксазоло-2-метилдигидрохинолинов **12a,b**, исключительно *Z*-конфигурации (20-25°C, 170 ч), выход 64 и 55%, соответственно.

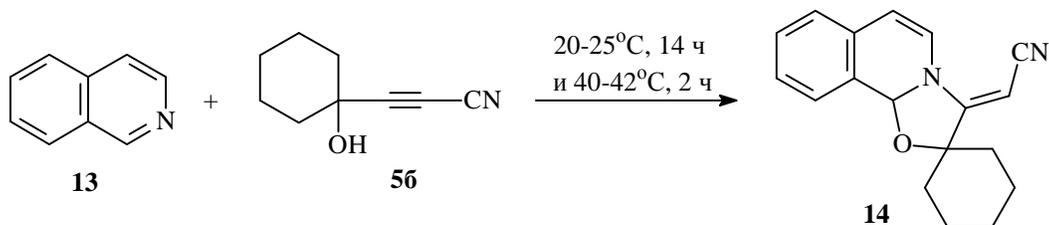


Повышение температуры реакции до 50-55°C позволяет сократить ее продолжительность до 17 ч, но при этом в продукте появляется 1-2% *E*-изомера. Это указывает на кинетический контроль первой стадии образования цвиттер-иона. При плавлении (130-177°C) (*Z*)-оксазоло-2-метилдигидрохинолины ожидаемо полностью превращаются в термодинамически более устойчивые *E*-изомеры.

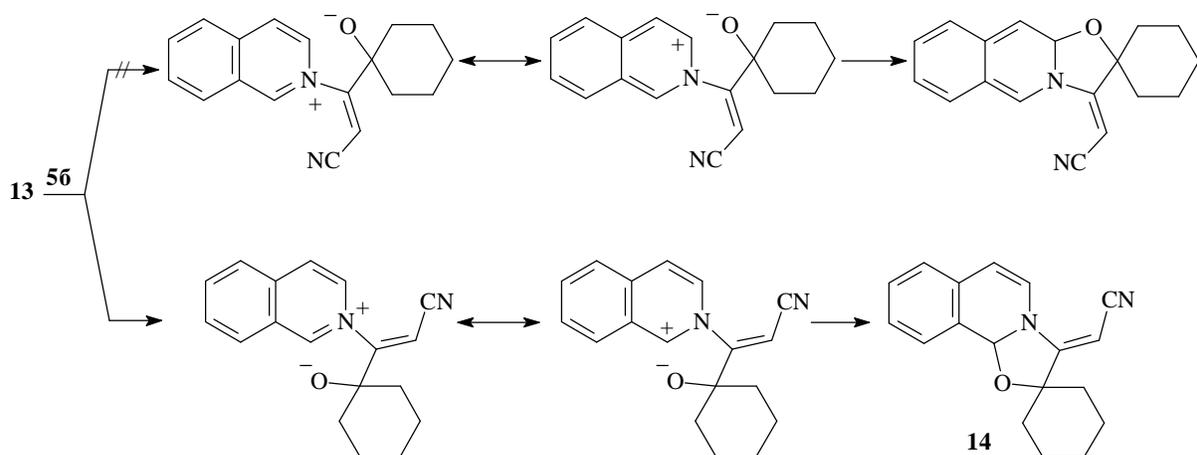
Аналогично аннелированию цианопропаргиловых спиртов с бензимидазолами (раздел 1.3.), реакция начинается с нуклеофильной атаки хинолином **11** электронодефицитной тройной связи, что приводит к образованию цвиттер-ионов **А** и **Б**. Последний атакует своей кислород-центрированной анионной частью катионоидное положение 2 хинолина, замыкая оксазольный цикл.



Аннелирование изохинолина (**13**) с цианопропаргиловым спиртом **56** протекает быстрее (20-25°C, 14 ч, и дополнительно при 40-42°C, 2 ч), регио- и стереоселективно приводя к (*Z*)-1,3-оксазолдигидроизохинолину **14** с выходом 64%.



Значительное ускорение реакции и ее абсолютная региоселективность в данном случае обусловлены повышенным положительным зарядом в положении 1 изохинолинового кольца – эффект соседства электроноакцепторного бензольного кольца, к тому же дополнительно способного стабилизировать катионоидный центр (аналогично стабилизации бензильного катиона).



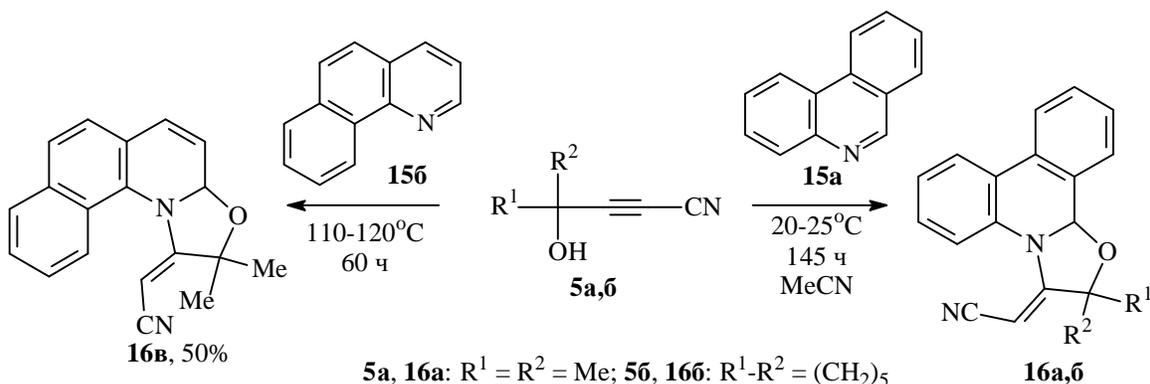
*Z*-Изомер **14** в течение трех суток в растворе  $CDCl_3$  при комнатной температуре изомеризуется в продукт с *E*-конфигурацией, соотношение *E*:*Z* становится 1:1, что еще раз подтверждает кинетический контроль первой стадии аннелирования.

Таким образом, впервые показана принципиальная возможность эффективного регио- и стереоселективного одностадийного синтеза новых конденсированных азинов – 1,3-оксазолдигидрохинолинов/изохинолинов – через цвиттер-ионные интермедиаты – аддукты указанных азинов с цианопропаргиловыми спиртами. Синтезированные гетероциклические системы перспективны как физиологически активные вещества, высокоактивные прекурсоры и строительные блоки для дизайна лекарств.

## 1.5.2. Фенантридины

Фенантридиновые структуры (3,4- и 7,8-бензохинолины) являются основой различных природных алкалоидов. Фенантридиновый фрагмент, аннелированный с 1,3-оксазольным циклом, входит в состав ангуциклиновых антибиотиков. Они проявляют антибактериальную и противоопухолевую активности. Поэтому новые методы модификации и функционализации фенантридинового скелета необходимы для дальнейшего развития направленного синтеза лекарственных препаратов.

Подобно хинолинам, фенантридины [3,4-бензохинолин (**15a**), 7,8-бензохинолин (**15b**) и 6-метил-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидрофенантридин (**15в**)] реагируют с цианопропаргиловыми спиртами **5a,б** через соответствующие цвиттер-ионы, образуя регио- и стереоселективно продукты восстановительного аннелирования функционализированных 1,3-оксазолов с пиридиновым фрагментом фенантридина **16a-д** (выходы 40-84%).

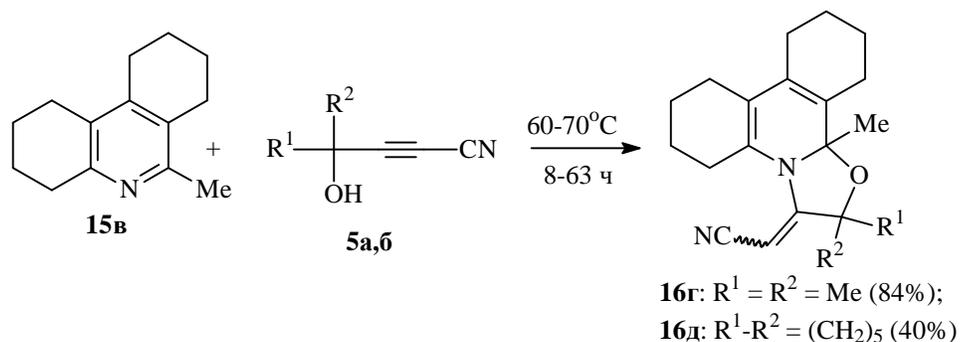


Реакция 3,4-бензохинолина (**15a**) с ацетиленами **5a,б** проводится в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 145 ч и завершается образованием (*Z*)-1,3-оксазолдигидрофенантридинов **16a,б** с выходами 74 и 60%, соответственно. В  $\text{CDCl}_3$  при комнатной температуре за две недели *Z*-изомер **16b** превращается в *E*-изомер на 95% (в соответствии с ожидаемым кинетическим контролем первой стадии реакции, приводящей первоначально к *Z*-изомеру).

7,8-Бензохинолин (**15b**) реагирует с цианопропаргиловым спиртом **5a** в гораздо более жестких условиях (110-120°C, 60 ч). При этом в отличие от предыдущих случаев стереоселективно образуется исключительно *E*-изомер – следствие значительных стерических напряжений при образовании первичного цвиттер-иона (кинетический контроль) и в структуре конечного продукта (термодинамический контроль). По этим причинам цианопропаргиловый спирт с циклогексильным заместителем **5b** вообще не вступает в эту реакцию.

Аннелирование 6-метил-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидрофенантридина (**15в**) с цианопропаргиловыми спиртами **5a,б** при сохранении региоселективности протекает с образованием разных стереоизомеров в зависимости от

заместителей в цианопропаргиловом спирте: при  $R^1 = R^2 = \text{Me}$  ( $60-70^\circ\text{C}$ , 8 ч) образуется *E*-изомер соединения **16г**, тогда как при  $R^1-R^2 = (\text{CH}_2)_5$  ( $60-70^\circ\text{C}$ , 63 ч) продукт **16д** сохраняет *Z*-конфигурацию. Интересно, что даже при  $90^\circ\text{C}$  в реакционной смеси не наблюдалось *E*-изомера соединения **16д**, как и повышения его выхода. Причиной этого, по-видимому, является пространственное отталкивание цианогруппы и циклогексильного заместителя.



Таким образом, аннелирование фенантридинов с цианопропаргиловыми спиртами приводит к сборке новых конденсированных систем – 1,3-оксазолондигидрофенантридинов с активной *N*(2)-циановинильной (акриловой) функциональной группой различной конфигурации, предоставляющей широкие возможности для дальнейшей модификации синтезированных соединений.

## 2. Цвиттер-ионные аддукты имидазолов и азинов с электродефицитными ацетиленами в трехкомпонентных реакциях с электрофилами

В последнее время возрастает интерес (в значительной степени благодаря нашим исследованиям) к домино-процессам цвиттер-ионных аддуктов имидазолов и азинов с электродефицитными ацетиленами и третьим реагентом – электрофилом. Эти реакции открывают простые оригинальные пути к новым функционализированным гетероциклическим системам. В случае имидазольных структур часто эти реакции включают образование карбеновых таутомеров, генерируемых из первичных цвиттер-ионов. Будучи активными нуклеофилами, такие карбены нередко играют ключевую роль в происходящих каскадных процессах сборки новых сложных молекул с участием третьего компонента.

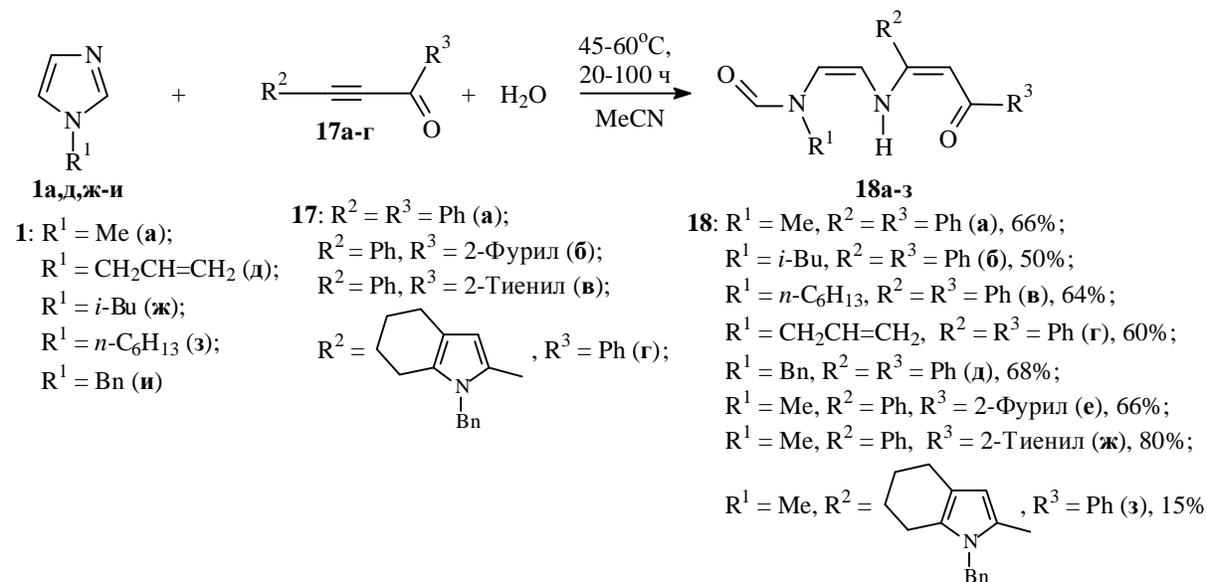
### 2.1. Стереоселективное тандемное раскрытие имидазольного кольца ацилацетиленами и водой

Циклические диазидины и -триены (пиридазины, пиримидины, пиазины) и их гидрированные производные находят широкое применение в органической, биоорганической и медицинской химии. Их синтез и модификация хорошо разработаны и продолжают развиваться. Менее изучены открыто-цепные гомологи и, соответственно, их синтез менее разработан. Тем

не менее, они также привлекают большой интерес, особенно изомерно чистые и функционализированные, как важные лиганды и синтетические строительные блоки.

Большинство известных диазидиенов содержат двойные C=N связи, и, следовательно, являются соединениями типа основания Шиффа. Диазидиены с двумя C=C связями до сих пор неизвестны, хотя они являются многообещающими синтетическими интермедиатами.

Нами впервые обнаружено, что 1-замещенные имидазолы **1а,д,ж-и** подвергаются исключительно легкому стереоселективному раскрытию кольца под действием ацилацетиленов **17а-г** и воды (эквимольное соотношение реагентов, MeCN, 45-60°C, 20-100 ч). Образуются (Z,Z)-1,4-диаза-2,5-диены – (Z,Z)-пропениламиноэтиленфурмаиды **18а-з** (выходы до 80%).



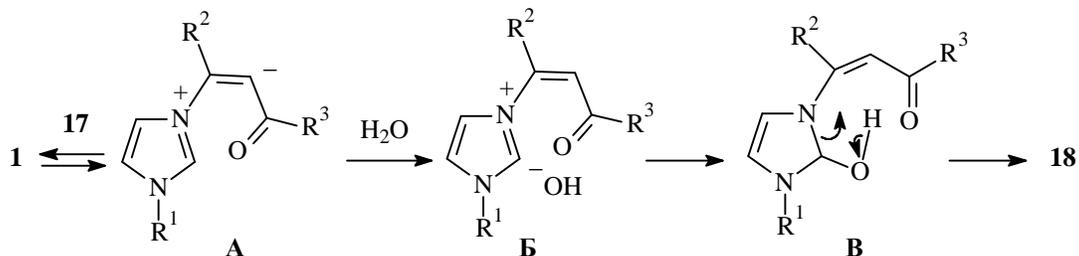
Трехкомпонентная реакция строго стереоселективна: оба алкенильных фрагмента находятся в *Z*-конфигурации. Даже следов *E*-изомеров не было зафиксировано в реакционных смесях. *Z*-Конфигурация ацилалкенильного фрагмента находится в соответствии с классическим *транс*-нуклеофильным присоединением к ацетиленам, приводящим к аддуктам *Z*-конфигурации. Другой алкенильный фрагмент имеет *Z*-конфигурацию благодаря раскрытию имидазольного кольца по C(2)-N(3) связи.

Выходы 1,4-диаза-2,5-диенов в основном находятся в интервале от 60 до 80% и резко снижаются до 15% при использовании ацилацетилена **17г** с 1-бензилтетрагидроиндолильным заместителем, что можно объяснить стерическим напряжением и электронодонорным эффектом пиррольного кольца, снижающего электрофильность тройной связи.

Терминальные электронодефицитные ацетилены в тех же условиях почти не образуют 1,4-диаза-2,5-диенов, например, с бензоилацетиленом ожидаемый

1,4-диаза-2,5-диен наблюдается в реакционных смесях в количестве не более 5%.

Предполагается, что реакция протекает как тандемная через цвиттер-ионные винильные карбанионы **A**, образующиеся при нуклеофильном присоединении имидазола к тройной связи. Карбанионный центр нейтрализуется протоном молекулы воды, образуя гидроксид *N*-алкенилимидазолия **B**. Ковалентная форма последнего – 2-гидрокси-3-алкенилимидазолин **B** – перегруппировывается в конечный продукт **18** с раскрытием имидазольного кольца.

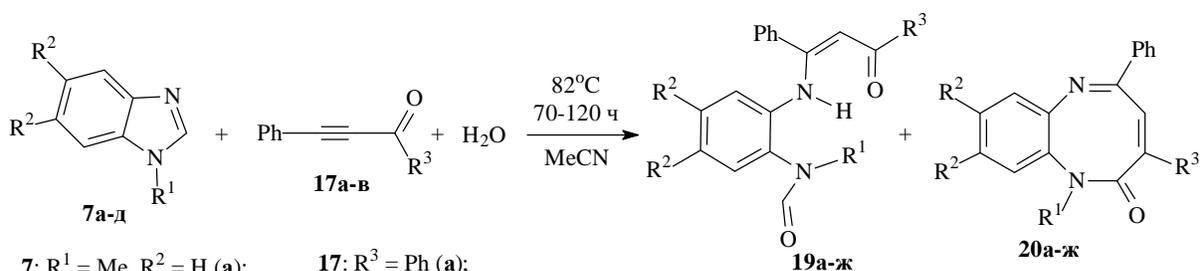


Ранее недоступные (*Z,Z*)-диазадиены, содержащие формильные и ацильные функции, представляют новое семейство перспективных строительных блоков для органического синтеза.

## 2.2. Конкуренция реакций раскрытия и расширения бензимидазольного кольца ацилацетиленами и водой: изотопный эффект дейтерия

Раскрытие имидазольного фрагмента в бензимидазолах под действием ацилацетиленов и воды может открыть однореакторный путь к функционализированным 1,2-фенилендиаминам, а именно к  $\beta$ -ариламиновинилкетонам с форманилидной функцией. Различные  $\beta$ -аминовинилкетоны проявляют широкий спектр биологической активности и принимают участие в синтезе природных алкалоидов. Особенно перспективными для медицинской химии являются  $\beta$ -аминовинилкетоны с ароматическими и гетероароматическими заместителями. Некоторые представители этих серий показывают хорошую ингибирующую активность к клеткам злокачественных образований в легких.

Мы нашли, что 1-замещенные бензимидазолы **7a-d** реагируют с ацилацетиленами **17a-v** и водой (кипячение в MeCN, 46-120 ч), стереоселективно образуя функционализированные ариламиновинилкетоны **19a-ж** – продукты раскрытия имидазольного кольца (выходы до 75%) и бензодиазонионы **20a-ж** – продукты расширения имидазольного кольца (выходы до 28%).



**7:**  $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$  (**a**);  
 $\text{R}^1 = \text{Et}, \text{R}^2 = \text{H}$  (**б**);  
 $\text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}_2, \text{R}^2 = \text{H}$  (**в**);  
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$  (**д**);

**17:**  $\text{R}^3 = \text{Ph}$  (**а**);  
 $\text{R}^3 = 2\text{-Фурил}$  (**б**);  
 $\text{R}^3 = 2\text{-Тиенил}$  (**в**)

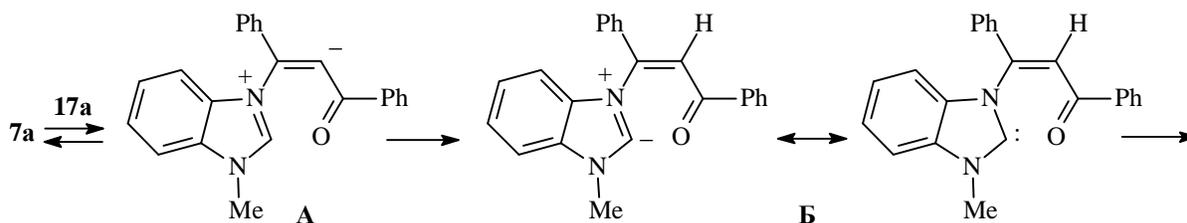
**19 и 20:**  $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Ph}$  (**а**), 61 и 10%,  
**а(д)**, 16 и 28%;

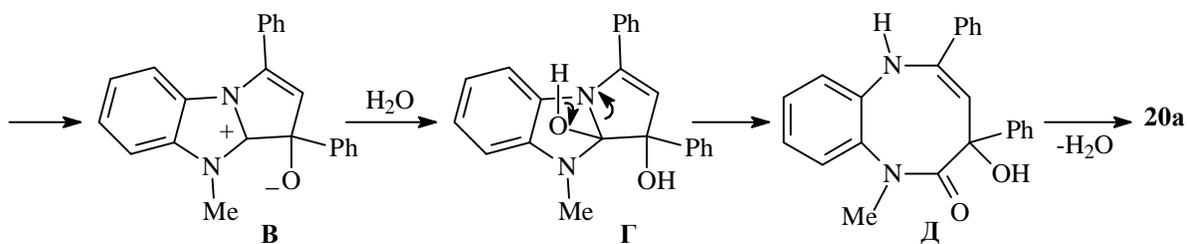
$\text{R}^1 = \text{Et}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Ph}$  (**б**), 74 и 10%;  
 $\text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}_2, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Ph}$  (**в**), 22 и < 1%;  
 $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Ph}$  (**г**), 64 и < 1%;  
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{Ph}$  (**д**), 75 и 13%;  
 $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = 2\text{-Фурил}$  (**е**), 73 и 0%;  
 $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = 2\text{-Тиенил}$  (**ж**), 69 и 5%

Строение "раскрытых" продуктов установлено рентгеноструктурным анализом (РСА) монокристалла типичного представителя ряда – ариламиновинилкетона **19а**.

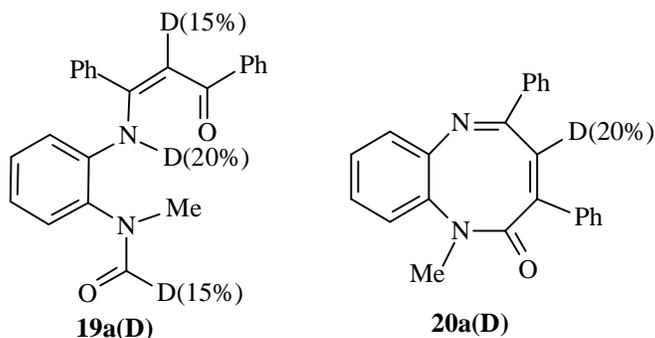
Механизм данной реакции аналогичен раскрытию кольца в 1-замещенных имидазолах под действием ацилацетиленов и воды (раздел 2.1.). Нуклеофильная атака атомом  $N(3)$  на тройную связь как обычно приводит к аддукту  $Z$ -конфигурации, которая дополнительно стабилизируется сильной внутримолекулярной водородной связью между  $\text{NH}$  и  $\text{C}=\text{O}$  группами.

Бензодиазоциноны **20** являются результатом другой трансформации цвиттер-иона **A**. Действительно, если карбанионная часть будет нейтрализована не протоном воды, а протоном, перенесенным из положения 2 имидазольного кольца, тогда карбеновый интермедиат **Б** атакует карбонильную группу, образуя вторичный трициклический цвиттер-ионный интермедиат **В**. Последний при взаимодействии с водой дает интермедиат **Г** полуаминального типа, который перегруппировывается через раскрытие связи  $\text{C}(2)\text{-N}(3)$  и перенос протона к атому азота в восьмичленный интермедиат **Д**. Элиминирование молекулы воды из этого интермедиата сопровождается прототропным сдвигом и приводит к бензодиазоцинонам **20**.





Проведение реакции 1-метилбензимидазола (**7a**) с бензоилфенилацетиленом (**17a**) в присутствии  $D_2O$  (**7a:17a:D<sub>2</sub>O**=1:1:2.5) приводит к увеличению выхода бензодиазацинона **20a(D)** почти в три раза (28% против 10%). Выход соответствующего ариламиновинилкетона **19a(D)** снижается до 16%. В продуктах **19a(D)** и **20a(D)** содержание протонов в положениях, которые должны быть подвергнуты обмену на дейтерий с участием  $D_2O$ , намного выше, чем дейтерия. Это свидетельствует о том, что протон доставлен из второго положения имидазольного кольца.

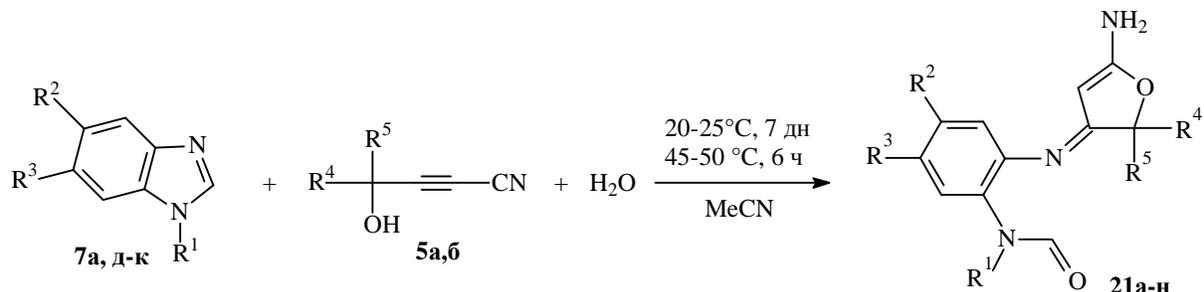


Наблюдаемый изотопный эффект дейтерия соответствует предлагаемому механизму. Известно, что образование связи C-D более медленный процесс, чем образование связи C-H. В результате, конкуренция между переносом протона и дейтерия к карбанионной части цвиттер-иона **A** завершается в пользу протона, который в данном случае отщепляется из положения 2 имидазольного кольца. Это приводит к увеличению концентрации карбенового интермедиата **B**, и следовательно, увеличению выхода бензодиазацинона **20a(D)**.

Таким образом, конкурентные реакции раскрытия и расширения кольца бензимидазольной системы под действием ацилацетиленов и воды приводят к стереоселективному образованию глубоко функционализированных  $\beta$ -ариламиновинилкетонов, (*Z*)-пропениламинофенилформамидов и бензодиазацинонов. В этой конкуренции изотопный эффект дейтерия проявляется в повышении выхода бензодиазацинонов. Результаты открывают простой путь к до сих пор недоступным и редким фармацевтически перспективным соединениям.

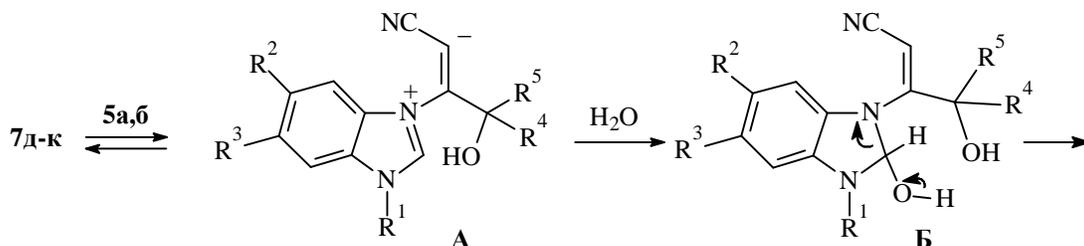
### 2.3. Перегруппировки при раскрытии бензимидазольного кольца системами цианопропаргиловые спирты/вода

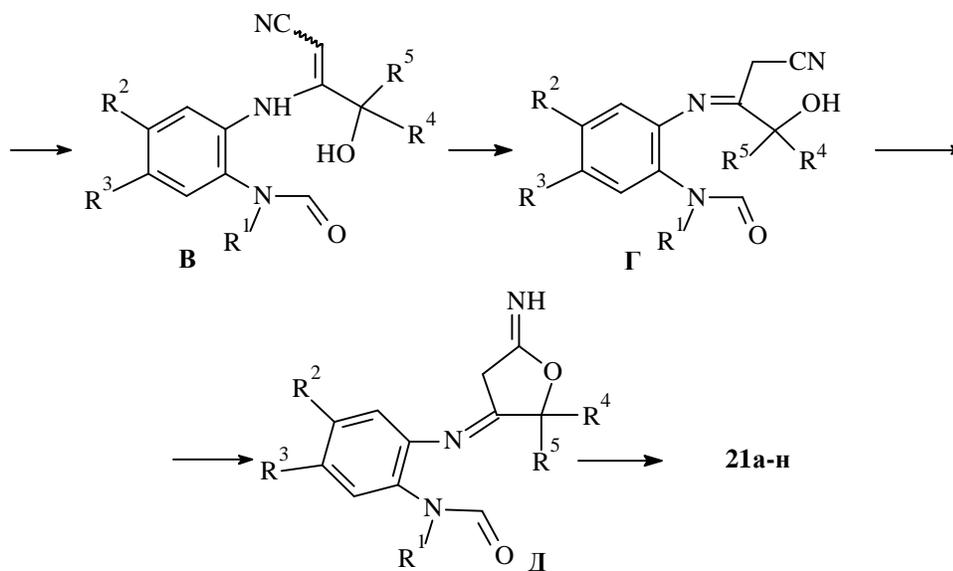
При изучении трехкомпонентной реакции замещенных бензимидазолов **7а,д-к** с цианопропаргиловыми спиртами **5а,б** и водой (MeCN, 20-25°C, 7 дней или 45-50°C, 6 часов) мы разработали принципиально новый синтез глубокофункционализированных 5-амино-3-дигидрофуранов. Эта реакция проходит с раскрытием имидазольного кольца, приводя исключительно к (2-[[3E)-5-аминофуран-3(2H)-илиден]амино}фенил)формамидам **21а-н** с выходами 84-99%.



**21:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = Me (**а**), 99%; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**б**), 96%; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = Me (**в**), 84%; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**г**), 93%; R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OMe (**д**), 93%; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**е**), 91%; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = Me (**ж**), 98%; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**з**), 87%; R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = Me, R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = H (**и**), 99%; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**к**), 95%; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = Me (**л**), 99%; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**м**), 99%; R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = Me, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H (**н**), 91%

Реакция ожидаемо начинается с первичного цвиттер-иона **А**, который атакуется молекулой воды, таким образом, что гидроксид-анион присоединяется как обычно по положению 2 имидазольного кольца, а протон нейтрализует карбанионный центр. Это приводит к промежуточному полуаминалу **Б**. Далее инициируется каскадная последовательность, которая включает раскрытие связи C(2)-N(3) и перегруппировку бензимидазольного кольца в 2-аминофенилформамидный фрагмент. В интермедиате **В** происходит прототропный сдвиг двойной связи от акрилонитрильной части к атому N(3). В результате образуется интермедиат **Г**, замыкающийся в иминодигидрофурановый фрагмент **Д**. В завершение интермедиат **Д** прототропно перегруппировывается в конечный продукт **21**.





Аналогичные функционализированные аминодигидрофураны образуются при пропускании 1,3-оксазолобензимидазолов **8** (раздел **1.3.**) через колонку с нейтральным  $\text{Al}_2\text{O}_3$  или при обработке их водным этанолом (выходы 35-85%, структура установлена методом РСА).

Дигидрофурановое кольцо – ключевая структура многих природных продуктов, лекарств, душистых и вкусовых веществ. Глубоко функционализированные и модифицированные фураны интересны как химически пластичные интермедиаты для тонкого органического синтеза. Некоторые замещенные фураноны обладают цитотоксичностью.

Таким образом, открыта и разработана трехкомпонентная каскадная реакция между замещенными бензимидазолами, цианопропаргиловыми спиртами и водой, стереоселективно приводящая к (2-[[3*E*]-5-аминофуран-3(2*H*)-илиден]амино}фенил)формамидам. Реакция включает сложную последовательность скелетных перегруппировок и прототропных сдвигов. Полученные результаты вносят существенный вклад в общую химию бензимидазолов и электронодефицитных ацетиленов, а также в методологию мультикомпонентных реакций.

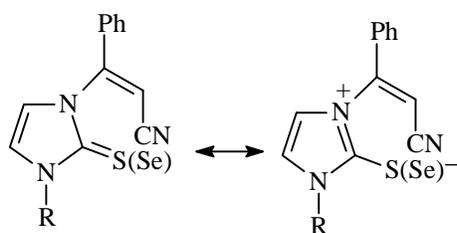
#### **2.4. Трехкомпонентная реакция между имидазолами, фенилцианоацетиленом и халькогенами: синтез 3-алкенилимидазол-2-тионов и -селенонов**

Имидазол-2-тионы являются важными халькогенорганическими соединениями, привлекающими возрастающее внимание вследствие их фармакологической активности. Их производные, например, 1-метилимидазол-2-тион (Метимазол), используются для лечения различных заболеваний (гипертиреозидизм, ревматоидный артрит и т.д.). *S*-нуклеозиды имидазол-2-тионов – интермедиаты в синтезе азидонуклеозидов и фторнуклеозидов,



в *E*-форму при медленном выращивании из него монокристалла (ампула, 4 месяца). В соответствии с рассмотренным механизмом находится наблюдение, что если карбен **Б** стерически экранирован такими объемными заместителями, как бензил или  $(\text{CH}_2)_2\text{SBu-}n$ , трехкомпонентная реакция уступает место двухкомпонентной, что приводит к *C*(2)-винилированным имидазолам (раздел 1.1.). Как и следовало ожидать, это направление становится более явно выраженным в случае халькогенов, обладающих большим атомным радиусом (Se, Te).

Как показывает анализ УФ спектров, в отличие от литературных прецедентов, синтезированные производные имидазолов остаются в тионной и селеноновой форме не только в кристаллическом состоянии, но и в растворе, где они обычно существуют в виде ароматических тиольных и селенольных таутомеров.



Так как имидазол-2-тионы и -селеноны являются предметом устойчивого фармакологического интереса, то обсуждаемая реакция принципиально дополняет методологии гетероциклического синтеза, ориентированного на лекарства. По отношению к функциональным группам, синтезированные соединения представляют собой нитрилы коричной кислоты. Последние известны как одни из наиболее важных фармацевтических интермедиатов, проявляющих противовирусную, противоопухолевую и антигипертензивную активности. Разработанный синтез открывает кратчайший путь к ряду неизвестных функционализированных *N*-винилимидазолов, содержащих тионный или селеноновый фрагменты, что дополнительно расширяет границы открытой реакции.

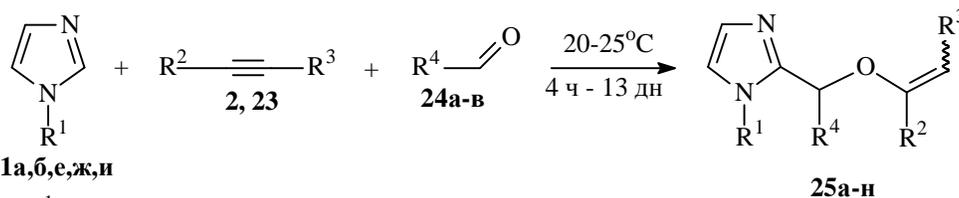
## 2.5. Трехкомпонентные реакции между имидазолами, электронодефицитными ацетиленами и альдегидами

### 2.5.1. Алифатические альдегиды

Для поиска новых методов функционализации имидазольного кольца может быть использован перехват различными электрофилами карбанионных центров цвиттер-ионных аддуктов имидазолов с электронодефицитными ацетиленами.

Мы показали, что если в качестве электрофилов-перехватчиков использовать алифатические альдегиды, то они легко реагируют при комнатной температуре с карбеновыми таутомерами цвиттер-ионных аддуктов 1-

замещенный имидазол/электронодефицитный ацетилен, образуя в результате каскадной трехкомпонентной реакции виниловые эфиры 2-гидроксиалкилимидазолов **25а-н** с выходом 31-62%.



**1:** R<sup>1</sup> = Me (**а**), Et (**б**), CH=CH<sub>2</sub> (**е**), *i*-Bu (**ж**), Bn (**и**);

**2:** R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CN; **23:** R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>Me;

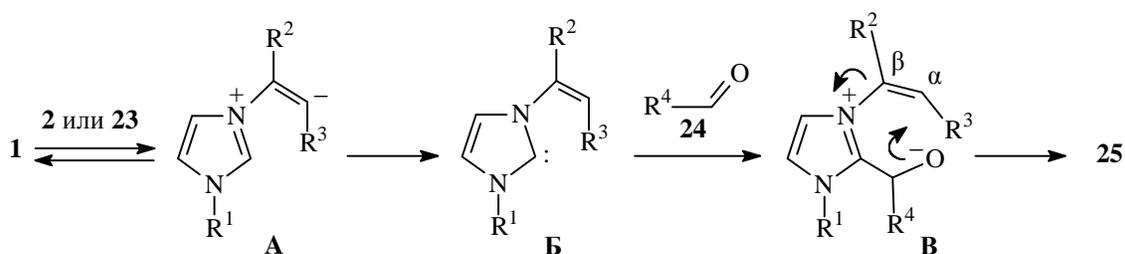
**24:** R<sup>4</sup> = Me (**а**), *n*-Pr (**б**), *n*-Bu (**в**);

- 25:** R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CN (**а**), 58%; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CN, R<sup>4</sup> = *n*-Pr (**б**), 43%;  
 R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CN, R<sup>4</sup> = *n*-Bu (**в**), 31%; R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CN, R<sup>4</sup> = Me (**г**), 49%;  
 R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CN, R<sup>4</sup> = *n*-Pr (**д**), 54%; R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CN, R<sup>4</sup> = *n*-Bu (**е**), 54%;  
 R<sup>1</sup> = *i*-Bu, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CN, R<sup>4</sup> = Me (**ж**), 62%; R<sup>1</sup> = *i*-Bu, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CN, R<sup>4</sup> = *n*-Pr (**з**), 59%;  
 R<sup>1</sup> = *i*-Bu, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CN, R<sup>4</sup> = *n*-Bu (**и**), 57%; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CN, R<sup>4</sup> = Me (**к**), 41%;  
 R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CN, R<sup>4</sup> = Me (**л**), 62%; R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>Me (**м**), 41%;  
 R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>4</sup> = *n*-Pr (**н**), 53%

Как и следовало ожидать, время реакции и выход продуктов зависят от структуры реагентов. Реакция 1-метиимидазола (**1а**), метилпропиолата (**23**) и масляного альдегида (**24б**) завершается за 4 ч и приводит к "виниловому эфиру" **25н** с выходом 53%. Тогда как реакция между тем же имидазолом **1а**, ацетиленами **2** и **23** и уксусным альдегидом (**24а**) занимает 24 ч, давая продукты **25а** и **25м** (выход 58 и 41%, соответственно). Между тем, реакция между 1-винилимидазолом (**1е**), фенилцианоацетиленом (**2**) и уксусным альдегидом (**24а**) продолжается 13 дней, что является результатом электроноакцепторного эффекта *N*-винильной группы, который снижает основность атома *N*(3) в имидазоле.

Стереохимия реакции определяется структурой ацетилена: с метилпропиолатом (**23**) образующийся этенильный фрагмент имеет как *E*-, так и *Z*-конфигурации (в соотношении ~ 2-3:1), в то время как в случае фенилцианоацетилена (**2**) процесс регио- и стереоселективен и приводит к продуктам только *Z*-конфигурации.

Реакция идет таким образом, что цвиттер-ион **A** заимствует протон из положения 2 имидазольного кольца, образуя карбен **B**. Последний внедряется по карбонильной группе альдегида **24**, приводя к *O*-центрированному цвиттер-иону **B**. Его перестройка в продукты **25** включает перенос электронной пары от углеродного атома C<sub>β</sub> акрильной части молекулы к *N*(3) атому, что сопровождается одновременным образованием связи C<sub>β</sub>-O между карбкатионным атомом C<sub>β</sub> и *O*-центрированным анионом.

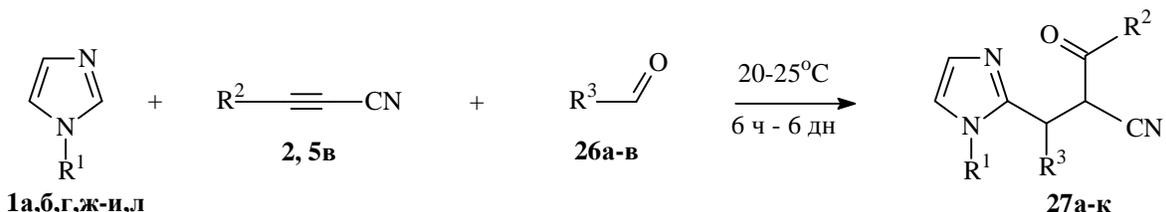


Стереоселективная, легко протекающая трехкомпонентная реакция между 1-замещенными имидазолами, электронодефицитными ацетиленами и алифатическими альдегидами открывает ранее неизвестный простой путь к оригинальному и фармакологически перспективному семейству *C*(2)-функционализированных имидазолов. Вводимая в имидазольное ядро функция представляет собой редкое и гармоничное сочетание структур винилового эфира, стирола и акрилонитрила. В реакцию вступают различные 1-замещенные имидазолы и альдегиды, причем такие реакционноспособные функции, как енольная, акрилатная, циано- и стирольная группы толерантны по отношению к условиям реакции. Таким образом, реакция имеет все предпосылки занять еще вакантную нишу в химии имидазола и ацетилена, и может найти применение в дизайне лекарств.

## 2.5.2. Ароматические альдегиды

### 2.5.2.1. Синтез 3-(имидазол-2-ил)-3-арил-2-ацилпропанонитрилов

С ароматическими и гетероароматическими альдегидами вышерассмотренная трехкомпонентная реакция (раздел 2.5.1) с участием электронодефицитных ацетиленов [фенилцианоацетилен (2) и 4-(1-бутоксietокси)-4-метил-2-пентинонитрил (5в)] не останавливается на стадии образования "виниловых эфиров" типа 25, а завершается их перегруппировкой, приводя к 3-(имидазол-2-ил)-3-арил(гетарил)-2-ацилпропанонитрилам 27а-к с выходами 17-62%.



1: R<sup>1</sup> = Me (а), Et (б), Ph (г), *i*-Bu (ж), *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (з), Bn (и), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SBu-*n* (л);

2: R<sup>2</sup> = Ph, 5в: R<sup>2</sup> = BuO(Me)CHOC(Me)<sub>2</sub>; 26: R<sup>3</sup> = Ph (а), 4-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 3-Пу (в);

27: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = Ph (а), 54%; R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = Ph (б), 51%; R<sup>1</sup> = *i*-Bu, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = Ph (в), 48%; R<sup>1</sup> = *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = Ph (г), 52%; R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S-Bu-*n*, R<sup>3</sup> = Ph (д), 36%; R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = Ph (е), 51%; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>3</sup> = Ph (ж), 62%; R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = 4-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (з), 44%; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = Пу-3 (и), 17%; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = BuO(Me)CHOC(Me)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = Ph (к), 32%

Структура продуктов **27** доказана методом РСА.

Очевидно, перегруппировка "виниловых эфиров" **25** начинается с разрыва эфирной связи C(6)-O и переноса электронной пары на разрыхляющую  $\pi$ -орбиталь винильной группы, образуя карбанионоподобный центр при атоме углерода, связанном с циано заместителем, таким образом ослабляя двойную C=C связь. Это облегчает *E/Z* изомеризацию акрилонитрильного фрагмента и образование связи C(6)-C(7). Движущей силой перегруппировки является стабилизация катионоидного центра при атоме C(6) ароматическим заместителем R<sup>3</sup> (стабилизация как в бензильном катионе), которая отсутствует в случае с алифатическими альдегидами.

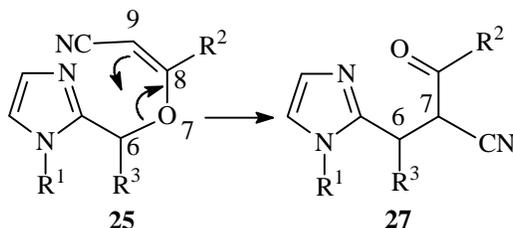


Схема перегруппировки подтверждена выделением и идентификацией промежуточного "винилового эфира" **25** (R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph). Доказательством схемы перегруппировки является и тот факт, что "виниловые эфиры" **25**, полученные из алифатических альдегидов, при длительном хранении в растворе CDCl<sub>3</sub> (20-25°C, 6 месяцев) превращаются в соответствующие (имидазол-2-ил)пропанонитрилы **27**.

Таким образом, трехкомпонентная реакция между 1-замещенными имидазолами, электронодефицитными ацетиленами и альдегидами алифатического и ароматического (гетероароматического) рядов приводит к разным результатам: в первом случае она останавливается на стадии образования (имидазол-2-ил)алкокси-2-пропенонитрилов, тогда как во втором процесс идет глубже, вплоть до образования (имидазол-2-ил)пропанонитрилов.

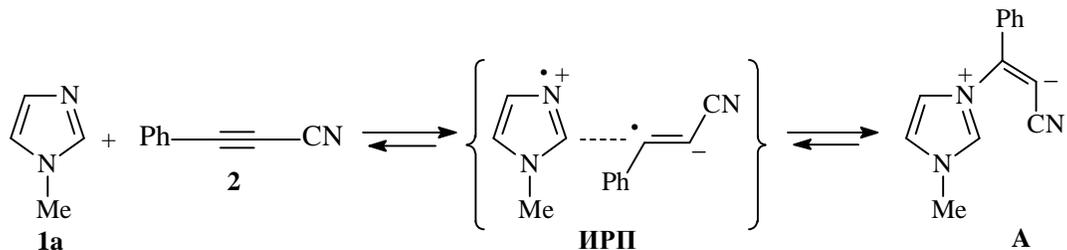
В целом, результаты вносят значительный вклад в фундаментальную и синтетическую химию имидазола, электронодефицитных ацетиленов и гетероциклических цвиттер-ионов и карбенов.

#### 2.5.2.2. Эволюция цвиттер-ионов в реакции между 1-метилимидазолом, фенилцианоацетиленом и бензальдегидом

Осуществлен комплексный системный мониторинг трехкомпонентной реакции между 1-метилимидазолом, фенилцианоацетиленом и бензальдегидом методами ЭПР, УФ, ЯМР и ИК спектроскопии.

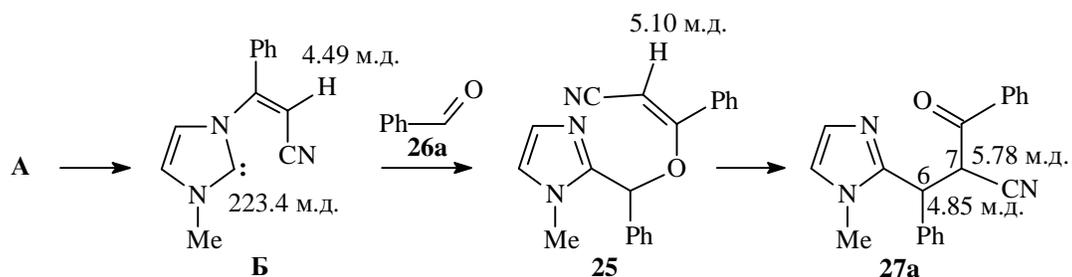
По данным ЭПР, через 20 мин после смешения реагентов в спектре появляется слабый синглет с *g*-фактором 2.0044 ( $\Delta H = 9.3$  G;  $N = 2.4 \cdot 10^{15}$  спин/г), интенсивность которого постепенно (в течение 40 мин) увеличивается, достигая максимума. Она остается постоянной в течение 1 ч. В последующие

24 ч наблюдается медленный спад интенсивности сигнала вплоть до его исчезновения. Эти результаты могут быть интерпретированы как признаки образования ион-радикальной пары (**ИРП**), переходящей далее в цвиттер-ион **A**.



Образование **ИРП** согласуется с изменениями в УФ спектре реакционной смеси, в котором через 3 ч становится заметным максимум при 520 нм. Далее в течение 24 ч интенсивность его возрастает, сопровождаясь гипсохромным сдвигом до 509 нм. Этот сдвиг можно предположительно связать с переходом **ИРП** в цвиттер-ион **A**. Затем эта полоса становится менее интенсивной, и появляется новая полоса при 250 нм, принадлежащая функционализированному имидазолу **27a**. Через 170 ч в спектре остается только эта полоса.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  реакционной смеси через 2 ч после смешения реагентов появляются синглеты в области 4.49 и 5.10 м.д., вероятнее всего, относящиеся к значениям олефиновых протонов в карбеновом интермедиате **B** и "виниловом эфире" **25**. Наиболее сильнополюсный сигнал (4.49 м.д.), который отсутствует в спектрах "винилового эфира" **25** и конечного продукта реакции **27a**, по-видимому, относится к карбеновому интермедиату **B**. Более слабополюсный сигнал (5.10 м.д.) принадлежит промежуточному "виниловому эфиру" **25**. При этом в спектре появляются и слабые дублеты в области 4.85 и 5.78 м.д., относящиеся к протонам  $H(6)$  и  $H(7)$  конечного аддукта **27a**. В течение 24 ч интенсивность сигналов интермедиатов уменьшается, а конечного аддукта **27a**, соответственно, увеличивается. Одновременно в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  реакционной смеси наблюдается сигнал при 223.4 м.д., принадлежащий карбену **B** (характерный сигнал устойчивых имидазолиевых карбенов, см., например, обзор *Chem. Rev.*, 2009, 109, 3385).



В ИК спектре реакционной смеси после смешения реагентов появляется широкая полоса поглощения в области 2500-2700  $\text{cm}^{-1}$ , которая может принадлежать четвертичному аммониевому катиону в цвиттер-ионе **A**.

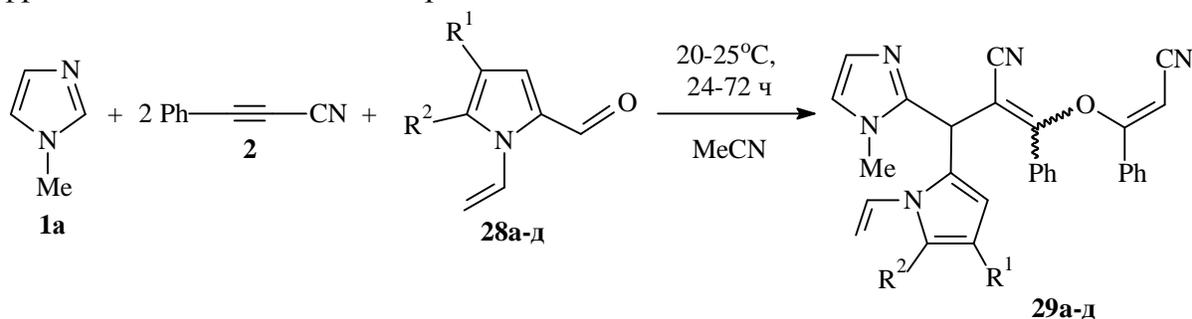
Интенсивность этой полосы в течение 1 ч постепенно нарастает. Затем (в течение 24 ч) поглощение в этой области снижается. Одновременно наблюдается эволюция полосы поглощения цианогруппы: исчезает широкая полоса 2260-2280 см<sup>-1</sup>, принадлежащая исходному фенилцианоацетилену (**2**), и появляется полоса поглощения 2216 см<sup>-1</sup> промежуточного "винилового эфира" **25**. Далее эта полоса плавно переходит в полосу с максимумом 2240 см<sup>-1</sup>, относящуюся к конечному (имидазол-2-ил)пропанонитрилу **27a**.

Таким образом, получены экспериментальные свидетельства образования промежуточных цвиттер-ионов и карбенов – аддуктов нуклеофильной атаки 1-метилимидазола на тройную связь фенилцианоацетилена. Результаты подтверждают более высокую электрофильность фенилцианоацетилена по сравнению с альдегидами при их конкуренции за неподеленную электронную пару "пиридинового" атома азота имидазольного кольца.

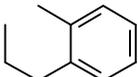
### 2.5.3. 1-Винилпиррол-2-карбальдегиды

Функционализированные полициклические пиррол-имидазольные алкалоиды привлекают все большее внимание в связи с их высокой и разнообразной биологической активностью. Пиррол-имидазольные полиамиды связывают небольшие отрезки специфических последовательностей ДНК, закодированные мономерными карбоксамидами 1-метилимидазола и 1-метилпиррола. Поэтому разработка новых методов синтеза пиррол-имидазольных ансамблей – один из вызовов, стоящих перед современной фармакологически ориентированной химией.

Мы нашли, что трехкомпонентная реакция между 1-метилимидазолом (**1a**), фенилцианоацетиленом (**2**) и 1-винилпиррол-2-карбальдегидами **28a-г** (MeCN, 20-25°C, 24-72 ч) протекает оригинально, не так как с алифатическими и ароматическими альдегидами, а также пиридин-3-карбальдегидом. В этом случае в каскадную сборку вовлекается не одна, а две молекулы фенилцианоацетилена и образуются аддукты состава 1:2:1 – 1-винилпиррол-имидазольные ансамбли **29a-д**, содержащие бис(1-фенил-2-циановинил)окси фрагмент. Выходы до 45% при мольном соотношении **1:2:28** = 1:2:1.

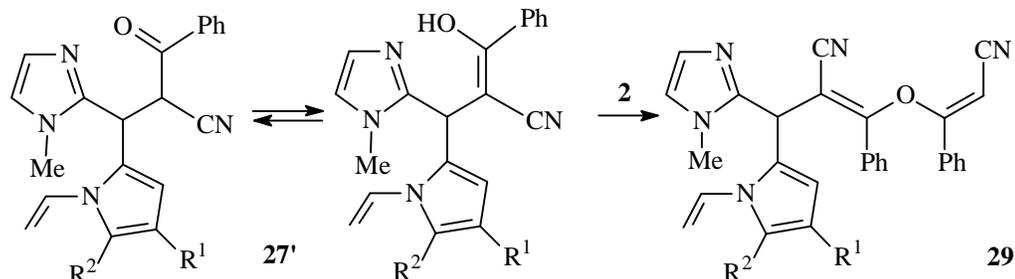


**29:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H (**a**), 42%; R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph (**б**), 33%; R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**в**), 45%;

R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**г**), 14%; R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> =  (**д**), 43%

Для большинства пирролкарбальдегидов время реакции составило 24-26 ч, и только в случае производного альдегида дигидробензо[*g*]индола **28д** для завершения реакции потребовалось 72 ч, вероятно, из-за пространственных затруднений нуклеофильной атаки карбеном объемной молекулы альдегида.

Первичный цвиттер-ион **A** трансформируется в карбен **B**, который реагирует с пиррол-2-карбальдегидом **28**. Две последующие перегруппировки 1:1:1 аддукта приводят к промежуточному пиррол-имидазольному ансамблю **27'**, который в своей енольной форме присоединяет вторую молекулу фенилцианоацетилена (**2**), образуя конечный продукт **29**.



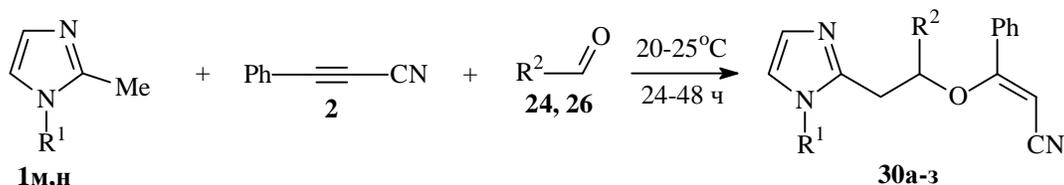
Итак, трехкомпонентная реакция между 1-метилимидазолом, фенилцианоацетиленом и 1-винилпиррол-2-карбальдегидами, в отличие от аналогичных реакций с алифатическими или ароматическими альдегидами, протекает с вовлечением двух молекул фенилцианоацетилена, приводя к 1:2:1 аддуктам – новому семейству пиррол-имидазольных ансамблей. Цианогруппы в молекулах этих ансамблей потенциально могут быть превращены в амидо- и аминофункции. Эта концептуально новая методология открывает простой однореакторный доступ к новому семейству глубоко функционализированных пиррол-имидазольных ансамблей, несущих реакционноспособную *N*-винильную группу в пиррольном кольце.

#### 2.5.4. Трехкомпонентная реакция между 2-метилимидазолами, фенилцианоацетиленом и альдегидами

Ключевой стадией большинства вышеописанных реакций является отрыв протона из второго положения анионным центром первичного цвиттер-иона, что приводит к карбеновым интермедиатам, которые далее перехватываются соответствующим электрофилом. Однако, отрыв протона из метильной группы, находящейся у второго положения имидазольного кольца, в присутствии электронодефицитных ацетиленов, оставался до наших исследований неизвестным.

Мы исследовали реакционную способность 1-замещенных 2-метилимидазолов в трехкомпонентной реакции с фенилцианоацетиленом и альдегидами.

Оказалось, что эта реакция протекает без катализатора и растворителя при комнатной температуре (24-48 ч), стереоселективно приводя к (*Z*)-(1-фенил-2-циано)виниловым эфирам 2-гидроксиалкилимидазолов **30а-з** с выходами 26-57%.



**1:** R<sup>1</sup> = Me (**м**), Bn (**н**); **24:** R<sup>2</sup> = Me (**а**), *n*-Bu (**в**), *i*-Pr (**г**);

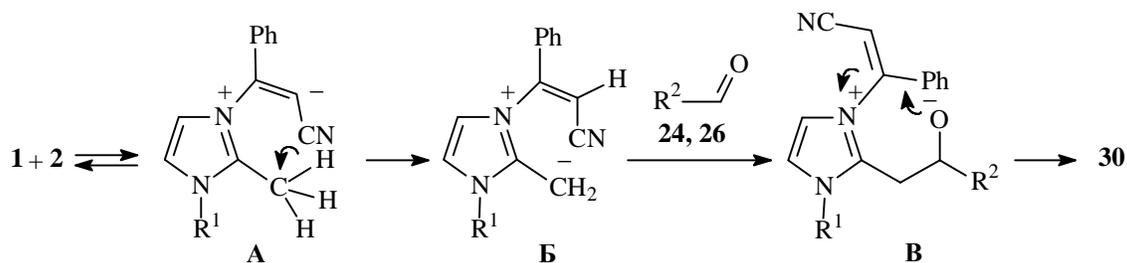
**26:** R<sup>2</sup> = Ph (**а**), 4-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**б**), 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**);

**30:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me (**а**), 26%; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *i*-Pr (**б**), 57%; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *n*-Bu (**в**), 26%;

R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph (**г**), 30%; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 4-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**д**), 48%; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> =

4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**е**), 26%; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = Me (**ж**), 49%; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = Ph (**з**), 51%

Как обычно, эта реакция запускается цвиттер-ионом **A**. Далее следует отрыв протона от метильной группы положения 2 анионным центром цвиттер-иона **A**, приводящий к *CH*<sub>2</sub>-центрированному карбаниону **B**.<sup>\*</sup> Интермедиат **B** затем перехватывается альдегидом, образуя *O*-центрированный цвиттер-ион **B**, который далее подвергается перегруппировке с миграцией положительно заряженной винильной группы к кислородному анионному центру, что завершает сборку винилового эфира. Сохранение *Z*-конфигурации винильной группы подразумевает согласованный характер миграции.



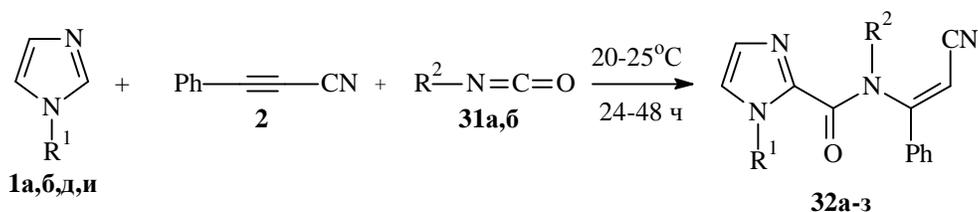
В итоге этих исследований разработана новая методология функционализации имидазольного кольца алкилциановинильным фрагментом. Синтезированное новое семейство функционализированных имидазолов, объединяющих в своей молекуле реакционноспособные енольные, акрилонитрильные и стирольные фрагменты, представляет перспективные, до сих пор недоступные прекурсоры лекарственных препаратов.

<sup>\*</sup> В этом случае перенос протона облегчается повышенной СН-кислотностью метильной группы, соседствующей с положительно заряженным атомом азота N(3). Внутримолекулярный перенос протона здесь может быть затруднен вследствие *Z*-конфигурации цвиттер-иона **A**, в этом случае более вероятна межмолекулярная нейтрализация карбаниона.

## 2.6. Реакция между имидазолами, фенилцианоацетиленом и изоцианатами

Среди функционализированных имидазолов представители с карбоксамидным заместителем остаются недостаточно изученными. Вместе с тем они заслуживают большего внимания. Например, дакарбазин – новое противоопухолевое лекарство – содержит имидазольное кольцо и карбоксамидную функцию. Некоторые имидазол-2-карбоксамиды действуют как обратные агонисты СВ1 рецепторов (антидиабетические препараты). Однако их синтезы включают 5 стадий, а выход не превышает 20%.

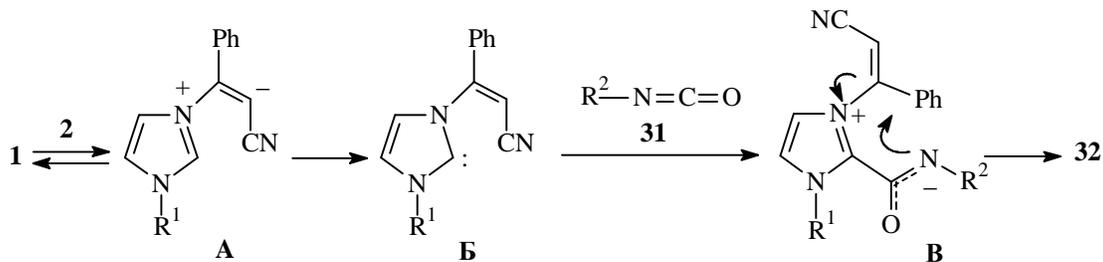
Мы нашли, что (*Z*)-(1-фенил-2-циановинил)имидазол-2-карбоксамиды **32а-з** могут быть получены в одну стадию трехкомпонентной реакцией между 1-замещенными имидазолами **1а,б,д,и**, фенилцианоацетиленом (**2**) и изоцианатами **31а,б** с выходом до 72% и 100% *Z*-стереоселективностью.



**1:** R<sup>1</sup> = Me (**а**), Et (**б**), CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (**д**), Bn (**и**); **31:** R<sup>2</sup> = Et (**а**), Ph (**б**);

**32:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Et (**а**), 50%; R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Et (**б**), 65%; R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Et (**в**), 28%; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = Et (**г**), 55%; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph (**д**), 72%; R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph (**е**), 34%; R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Ph (**ж**), 39%; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = Ph (**з**), 69%

И в этом случае реакция начинается с образования цвиттер-ионных интермедиатов **А** и их карбеновых таутомеров **Б**, которые далее реагируют с молекулой изоцианата **31а,б**, образуя вторичные цвиттер-ионы **В** с амбидентным *N,O*-анионным фрагментом. Миграция алкенильного фрагмента от атома *N*(3) к *N*-анионному атому карбоксамидной группы завершает сборку имидазол-2-карбоксамидов **32а-з**.



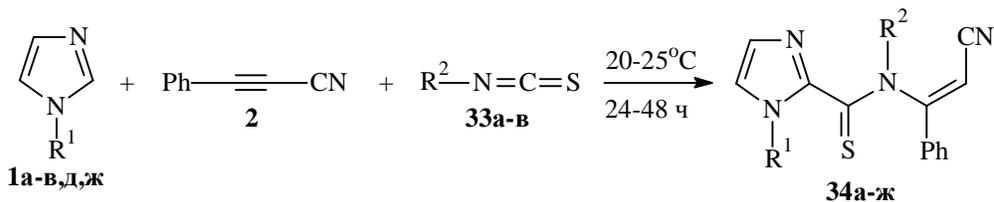
Высокая стереоселективность свидетельствует о согласованном протекании процесса: разрыв связи *C-N*(3) сопровождается одновременным образованием связи *C-N* (анионный карбоксамидный фрагмент). Такая согласованная миграция обеспечивает сохранение *Z*-конфигурации мигрирующей алкенильной группы.

Ввиду высокой фармакологической важности имидазолов, содержащих карбоксамидную функцию, новые синтезированные представители этой серии с *N*-циановинильными заместителями являются привлекательными прекурсорами для направленного дизайна лекарственных препаратов. Полученные результаты расширяют границы развиваемой в настоящей работе концепции функционализации имидазольного кольца, базирующейся на цвиттер-ион/карбеновых интермедиатах – аддуктах имидазолов и электронодефицитных ацетиленов.

## 2.7. Реакция между имидазолами (бензимидазолами), фенилцианоацетиленом и изотиоцианатами

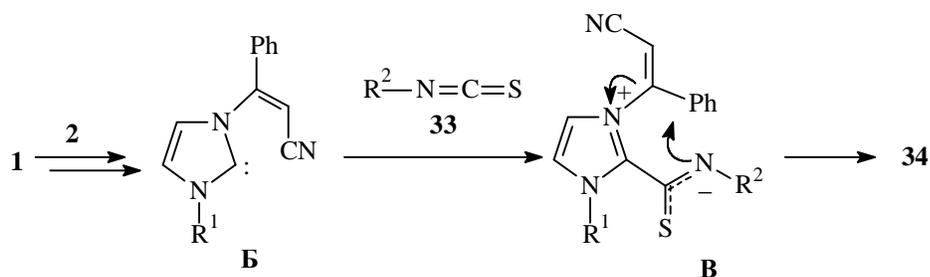
Объединение имидазольного кольца с тиаамидной функцией может привести к соединениям, обладающим новым спектром биологически важных свойств. Однако химия имидазолов с тиаамидной функцией остается слабо развитой, главным образом, из-за отсутствия удобных методов их получения. Один из путей к синтезу таких соединений – использование изотиоцианатов в качестве электрофильных реагентов для перехвата цвиттер-ионных аддуктов (или их карбеновых таутомеров), образующихся при атаке имидазолов на электронодефицитные ацетилены.

Мы нашли, что трехкомпонентная реакция между 1-замещенными имидазолами **1а-в,д,ж**, фенилцианоацетиленом (**2**) и изотиоцианатами **33а-в** (без катализатора и растворителя, 20-25°C, 24-48 ч) хемо- и стереоселективно приводит к новым имидазолам, содержащим тиаамидную функцию – (*Z*)-(1-фенил-2-циановинил)имидазол-2-карботиамидам **34а-ж** с выходами до 91%.

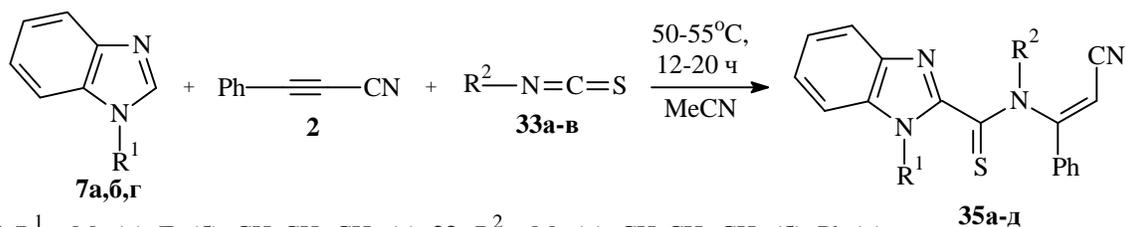


**1:** R<sup>1</sup> = Me (**а**), Et (**б**), *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (**в**), CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (**д**), *i*-Bu (**ж**); **33:** R<sup>2</sup> = Me (**а**), CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (**б**), Ph (**в**); **34:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (**а**), 91%; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (**б**), 81%; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph (**в**), 79%; R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me (**г**), 78%; R<sup>1</sup> = *i*-Bu, R<sup>2</sup> = Me (**д**), 74%; R<sup>1</sup> = *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, R<sup>2</sup> = Me (**е**), 62%; R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Me (**ж**), 67%

В данном случае амбидентный *N,S*-анион **В**, образующийся при внедрении карбена **Б** в N=C связь изотиоцианата **33**, претерпевает согласованную перегруппировку с миграцией алкенильного фрагмента от атома N(3) к *N*-центрированному анионному центру.



Аналогичная реакция с 1-замещенными бензимидазолами **7а,б,г** приводит (также хемо- и стереоселективно) к бензимидазол-2-карботиоамидам **35а-д** исключительно *Z*-конфигурации, выход 43-82%.



**7:** R<sup>1</sup> = Me (**а**), Et (**б**), CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (**г**); **33:** R<sup>2</sup> = Me (**а**), CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (**б**), Ph (**в**);

**35:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (**а**), 73%; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (**б**), 43%; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph (**в**), 73%; R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me (**г**), 82%; R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Me (**д**), 76%

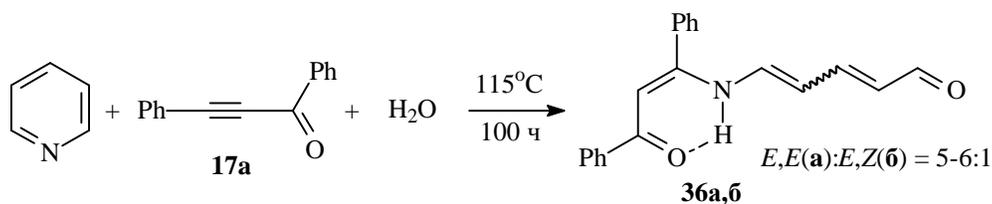
Разработанная реакция охватывает 1-замещенные имидазолы и бензимидазолы. В нее вступают изотиоцианаты с алкильными, алкенильными и арильными заместителями. Таким образом, эта новая функционализация имидазольного и бензимидазольного колец значительно дополняет химию 1,3-диазолов.

### 3. Трехкомпонентные реакции с участием пиридинов, их конденсированных производных и электронодефицитных ацетиленов

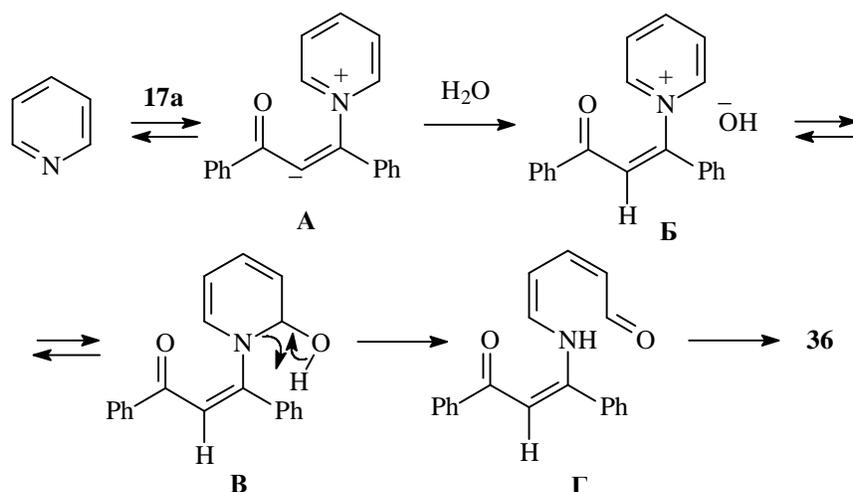
#### 3.1. Раскрытие пиридинового цикла системой бензоилфенилацетилен/вода

Раскрытие пиридинового кольца – принципиально возможный путь к 5-амино-2,4-пентадиеналям и их производным, хотя ароматичность пиридинового цикла является фундаментальным препятствием для осуществления такой реакции. Решению этой задачи посвящен ряд работ. При этом, как правило, использовались соли пиридиния или пиридин оксид, а в качестве реагентов – гидроксид-ион, озон, катализатор никель Ренея, амины, реактивы Гриньяра или ацетиленид-ион, тиофосген, а также фотогидролиз пиридина. Однако, работы не получили дальнейшего широкого развития.

Нами обнаружено, что при кипячении бензоилфенилацетилен (**17а**) в пиридине (115°C) в присутствии эквимольного количества воды происходит раскрытие пиридинового цикла с образованием 5-амино-2,4-пентадиеналей **36а,б** в соотношении 5-6:1 (выход 7%, неоптимизирован).



Аддукт пиридина и ацетилена **17a** – цвиттер-ион **A** превращается в пиридиный гидроксид **Б** (за счет переноса протона от воды к карбанионному центру), который в своей ковалентной форме **В** претерпевает перегруппировку с разрывом связи *N-C(2)*. Образующийся *Z,Z,Z*-аддукт **Г** далее изомеризуется в смесь изомеров **36**.

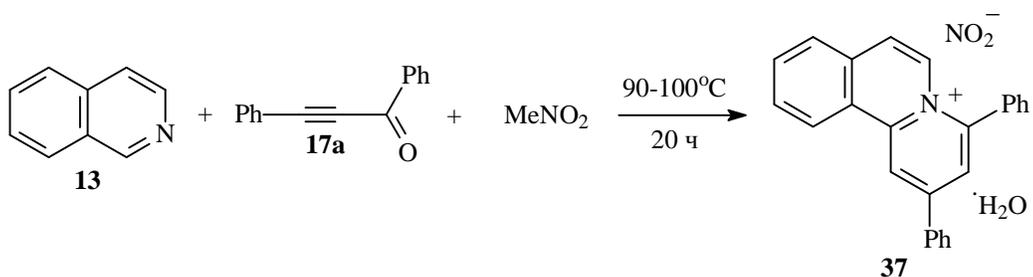


*Z*-Конфигурация 2-бензоил-1-фенилэтильного фрагмента в обоих изомерах **36a,б** фиксируется сильной внутримолекулярной водородной связью, которая обнаруживает себя по слабопольным смещениям [13.04-13.65 м.д. для изомеров **36a** и **36б**, соответственно] в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ .

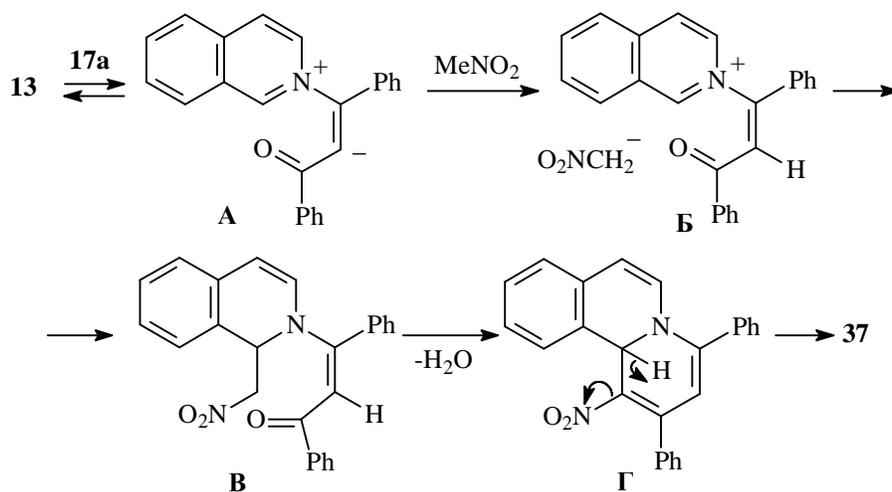
Найденная реакция, несмотря на низкий выход продуктов (в своем предварительном приоритетном варианте), имеет фундаментальное значение для химии азинов и химии ацетилена, а при дальнейшей оптимизации может представить препаративный интерес.

### 3.2. Трехкомпонентная реакция между изохинолином, бензоилфенилацетиленом и нитрометаном

Нами реализована трехкомпонентная реакция между изохинолином (**13**), бензоилфенилацетиленом (**17a**) и нитрометаном (90-100°C, 20 ч), которая неожиданно привела к нитриту 2,4-дифенилпиридо[2,1-*a*]изохинолиния **37** с выходом 23%.



Депротонирование нитрометана цвиттер-ионом **A** приводит к катиону *N*-винилизохинолиния с нитрометильным противоионом (интермедиа́т **Б**), который затем образует ковалентную связь между атомом углерода положения 1 и CH<sub>2</sub> группой, таким образом, приводя к *N*-2-бензоил-1-фенилэтилен-1-нитрометилдигидроизохинолину **В**. Реакция продолжается как домино процесс, включая внутримолекулярную конденсацию типа Кляйзена с элиминированием молекулы воды, замыкая шестичленный цикл (интермедиа́т **Г**). Дальнейшее элиминирование нитрит аниона с последующим гидридным сдвигом приводит к соли **37**.



Значения экспериментальных и теоретически рассчитанных химических сдвигов <sup>13</sup>C [GAUSSIAN-09, B3LYP/6-311+G(2d,p)] нитрита изохинолиния **37** хорошо согласуются между собой.

Из полученных результатов следует, что цвиттер-ионы, генерируемые азотсодержащими гетероциклами (типа изохинолина) и электронодефицитными ацетиленами в сочетании с нитрометаном, могут быть удобными интермедиа́тами в синтезе иминиевых солей с нитрит анионом.

#### 4. Перспективы распространения развиваемой концепции на другие нейтральные азотистые нуклеофилы: аддукты триалкиламинов с электронодефицитными ацетиленами как синтетические интермедиаты

Развиваемая в настоящей работе синтетическая концепция, основанная на использовании цвиттер-ионных аддуктов 1,3-дiazолов и конденсированных пиридинов с электронодефицитными ацетиленами в качестве винильных интермедиатов с активным карбанионным центром, должна иметь универсальный характер и распространяться на другие нейтральные нуклеофилы.

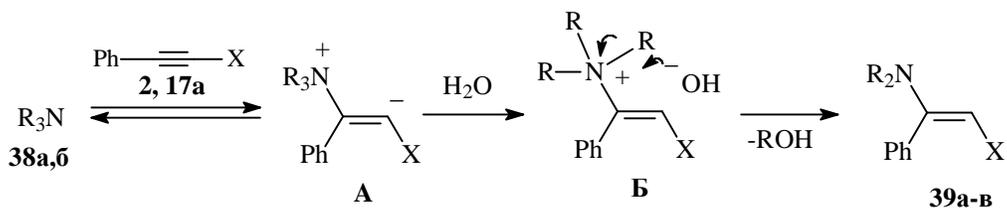
Для проверки этого предположения мы изучили реакцию триалкиламинов как нейтральных нуклеофилов с бензоилфенилацетиленом и фенилцианоацетиленом в присутствии воды как переносчика протонов. Очевидно, что в случае реализации концепции при этом должны быть получены функционализированные диалкилвиниламины.

*N*-Виниламины обычно синтезируют гидроаминированием алкинов вторичными аминами в присутствии оснований или переходных металлов, а также без катализаторов. В меньшей степени разработано винилирование третичных аминов алкинами с разрывом *C-N* связи. Эти реакции, главным образом, если не исключительно, ограничены присоединением третичных аминов к ацетиленкарбоксилатам. Практически везде разрыв связи *C-N* (иначе говоря, отщепление алкильной группы) требует обязательного присутствия катализаторов.

Предпринятые нами исследования (с целью проверки общности развиваемой нами концепции) показали, что ацетиленкарбоксилаты не единственные ацетилены, которые можно использовать для винилирования третичных аминов.

Так, при изучении реакции триалкиламинов **38a,б** с бензоилфенилацетиленом (**17a**) в присутствии воды были получены соответствующие диалкилбензоилвиниламины **39a,б** с выходом до 44%.

Реакция стереоселективна: в основном, образуется *E*-изомер, содержание *Z*-изомера не превышает 5%.



**38:** R = Et (**a**), *n*-Bu (**б**); X = CN (**2**), C(O)Ph (**17a**);

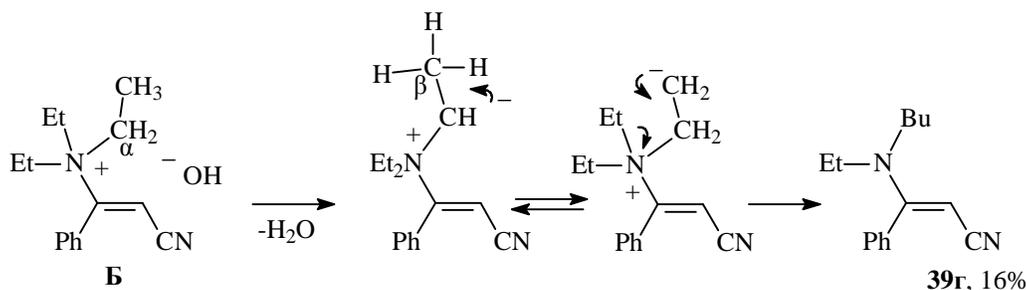
**39:** R = Et, X = C(O)Ph (**a**), 44%; R = *n*-Bu, X = C(O)Ph (**б**), 22%; R = Et, X = CN (**в**), 28%

В соответствии с общей концепцией реакция начинается с образования цвиттер-ионного интермедиата **A**, первичного аддукта триалкиламина **38** с ацетиленом **2** или **17**, карбанионный центр которого затем нейтрализуется

протоном воды, приводя к кватернизованному аммониевому гидроксиду **Б**. Последний элиминирует спирт, образуя функционализированные диалкилвинилы **39**.

В случае триэтиламина (**38a**) и фенилцианоацетилена (**2**) образуется смесь ожидаемого *N*-диэтилвиниламина **39в** и *N*-бутилэтилвиниламина **39г** с общим выходом 44% (в соотношении 64:36, соответственно, оба в *E*-конфигурации).

Необычный *N*-бутилэтилвиниламин образуется вследствие перегруппировки типа Стивенса/Соммле, частично происходящей в том же интермедиате **Б**, которая включает депротонирование  $\alpha$ -положения одного из этильных заместителей с последующим переносом  $\beta$ -протона и миграцией этильного катиона к терминальному карбанионному центру.



Таким образом, впервые осуществленное необычное винилирование третичных алкиламинов электронодефицитными ацетиленами в присутствии воды, сопровождающееся разрывом *C-N* связи, подтверждает общий характер развиваемой концепции. Несмотря на умеренные (неоптимизированные) выходы функционализированных *N*-виниламинов, найденная реакция принципиально дополняет арсенал методов синтеза енаминов.

## ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Сформулирована и развита новая синтетическая концепция, заключающаяся в использовании цвиттер-ионных аддуктов нейтральных нуклеофилов с электронодефицитными ацетиленами в качестве активных интермедиатов с винильным карбанионным фрагментом. Эффективность и общность концепции продемонстрирована разработкой на ее основе принципиально новых направлений функционализации и модификации имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов, а также использованием указанных гетероциклов в качестве новых эффективных синтетических реагентов и строительных блоков.

2. Показано, что первичные цвиттер-ионы могут превращаться в карбеновые таутомеры (за счет переноса протона из положения 2 1,3-диазольного цикла к карбанионному центру) или трансформироваться в *N*-виниламмониевые соединения с внешним противоионом, образующимся за счет депротонирования третьего компонента (электрофила).

3. На основе развиваемой концепции разработаны ранее неизвестные, простые и эффективные методы синтеза

- C(2)-винилированных и 1,3-бутадиенилированных имидазолов;
- аннелированных 1,3-оксазолобензимидазолов, 1,3-оксазолоимидазопиридинов, 1,3-оксазолохинолина, 1,3-оксазолоизохинолина и 1,3-оксазолофенантридинов;
- бензодиазоцинонов;
- имидазол-2-тионов и -селенонов;
- имидазол-2-пропенонитрилов, имидазол-2-пропанонитрилов, пиррол-имидазольных ансамблей с бис(1-фенил-2-циановинил)окси фрагментом, функционализированных виниловых эфиров 2-гидроксиалкилимидазолов;
- имидазол-2-карбоксамидов и имидазол-2-карботиоамидов.

4. Найдены и разработаны новые реакции:

- стереоселективное теле-винилирование имидазольного кольца электронодефицитными ацетиленами;
- раскрытие имидазольного и бензимидазольного колец системой электронодефицитный ацетилен/вода, стереоселективно приводящее к (Z,Z)-пропениламиноэтиленформамидам и (Z)-ариламиновинилкетонам, соответственно;
- стереоселективное раскрытие пиридинового кольца системой ацилацетилен/вода с образованием 5-амино-2,4-пентадиеналей;
- трехкомпонентная реакция изохинолина с ацилацетиленами и нитрометаном, приводящая к нитриту пиридо[2,1-*a*]изохинолина;
- винилирование триалкиламинов системой электронодефицитный ацетилен/вода.

5. Обнаружен синтетически значимый изотопный эффект дейтерия при взаимодействии 1-метилбензимидазола с системой бензоилфенилацетилен/вода (D<sub>2</sub>O), позволивший направить реакцию преимущественно в сторону расширения имидазольного цикла и образования бензодиазоцинона. Результат имеет принципиальное значение, поскольку открывает новые возможности не только для модификации и функционализации бензимидазольного цикла, но и для направленного органического синтеза в целом.

6. Получены экспериментальные доказательства одноэлектронного переноса на первых стадиях образования винилкарбанионных цвиттер-ионов и их карбеновых таутомеров – на примере трехкомпонентной реакции между 1-метилимидазолом, фенилцианоацетиленом и бензальдегидом.

7. Показано, что развитая синтетическая концепция имеет общий характер и что ее потенциал не исчерпывается найденными реакциями и разработанными методами, которые являются лишь иллюстрациями, подтверждающими перспективность направления. В рамках этого направления оказывается возможным проводить необычные, хемо-, регио- и стереоселективные реакции в мягких (часто близких к физиологическим)

условиях, в отсутствие каких бы то ни было катализаторов, и синтезировать из доступных исходных веществ в одну стадию производные 1,3-диазолов и пиридинов с такими функциональными группами, которые в настоящее время затруднительно ввести существующими методами.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

1. Andriyankova, L.V. Regio- and stereoselective annelation of phenanthridines with  $\alpha,\beta$ -acetylenic  $\gamma$ -hydroxyacid nitriles / L.V. Andriyankova, A.G. Mal'kina, L.P. Nikitina, K.V. Belyaeva, I.A. Ushakov, A.V. Afonin, M.V. Nikitin, B.A. Trofimov // *Tetrahedron*. – 2005. – V. 61. – No 33. – P. 8031-8034.
2. Trofimov, B.A. Annelation of benzimidazoles with  $\alpha,\beta$ -acetylenic  $\gamma$ -hydroxyacid nitriles and hydrolytic rearrangement of the cycloadducts on alumina / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, A.G. Mal'kina, K.V. Belyaeva, L.P. Nikitina, O.A. Dyachenko, O.N. Kazheva, A.N. Chekhlov, G.V. Shilov, A.V. Afonin, I.A. Ushakov, L.V. Baikalova // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – No 6. – P. 1018-1025.
3. Trofimov, B.A. A peculiar vinylation of 1-substituted imidazoles with  $\alpha,\beta$ -acetylenic  $\gamma$ -hydroxyacid nitriles / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, A.G. Mal'kina, K.V. Belyaeva, L.P. Nikitina, L.V. Baikalova // *Mendeleev Commun.* – 2007. – V. 17. – No 4. – P. 237-238.
4. Трофимов, Б.А. Первый пример C(2)-винилирования 1-алкилимидазолов / Б.А. Трофимов, Л.В. Андриянкова, К.В. Беляева, А.Г. Малькина, Л.П. Никитина // *Известия АН. Сер. хим.* – 2008. – № 10. – С. 2191-2192.
5. Trofimov, B.A. Stereoselective C(2)-vinylation of 1-substituted imidazoles with 3-phenyl-2-propynenitrile / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, K.V. Belyaeva, A.G. Mal'kina, L.P. Nikitina, A.V. Afonin, I.A. Ushakov // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – No 22. – P. 9155-9157.
6. Trofimov, B.A. (Z)-1-Organyl-2-(2,4-dicyano-1,3-diphenyl-1,3-butadienyl)-imidazoles from 1-substituted imidazoles with phenylcyanoacetylene / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, K.V. Belyaeva, A.G. Mal'kina, L.P. Nikitina, A.V. Afonin, I.A. Ushakov // *Mendeleev Commun.* – 2009. – V. 19. – No 1. – P. 42-44.
7. Trofimov, B.A. C(2)-Functionalization of 1-substituted imidazoles with aldehydes and electron-deficient acetylenes: a novel three-component reaction / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, K.V. Belyaeva, A.G. Mal'kina, L.P. Nikitina, A.V. Afonin, I.A. Ushakov // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – No 9. – P. 1772-1777.
8. Trofimov, B.A. Exceptionally easy ring cleavage of benzimidazoles by  $\alpha,\beta$ -acetylenic  $\gamma$ -hydroxy nitriles and water / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, L.P. Nikitina, K.V. Belyaeva, A.G. Mal'kina, A.V. Afonin // *Synthesis*. – 2010. – No 9. – P. 1536-1542.

9. Andriyankova, L.V. Stereospecific synthesis of (*Z*)-1,3-oxazolobenzimidazoles from imidazole- and benzene-ring-substituted benzimidazoles and  $\alpha,\beta$ -acetylenic  $\gamma$ -hydroxynitriles / L.V. Andriyankova, K.V. Belyaeva, L.P. Nikitina, A.G. Mal'kina, A.V. Afonin, B.A. Trofimov // *Synthesis*. – 2010. – No 16. – P. 2828-2834.
10. Trofimov, B.A. C(2)-Functionalization of 1-substituted imidazoles with cyanoacetylenes and aromatic or heteroaromatic aldehydes / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, K.V. Belyaeva, A.G. Mal'kina, L.P. Nikitina, O.A. Dyachenko, O.N. Kazheva, G.G. Alexandrov, G.V. Shilov, A.V. Afonin, I.A. Ushakov // *Tetrahedron*. – 2011. – V. 67. – No 6. – P. 1288-1293.
11. Belyaeva, K.V. Synthesis of 1-vinylpyrrole-imidazole alkaloids / K.V. Belyaeva, L.V. Andriyankova, L.P. Nikitina, A.V. Ivanov, A.V. Afonin, I.A. Ushakov, A.G. Mal'kina, A.I. Mikhaleva, B.A. Trofimov // *Synthesis*. – 2011. – No 17. – P. 2843-2847.
12. Андриянкова, Л.В. Признаки образования и химической эволюции цвиттер-ионов в реакции 1-метилимидазола с фенилцианоацетиленом и бензальдегидом / Л.В. Андриянкова, К.В. Беляева, Л.П. Никитина, А.Г. Малькина, Т.И. Вакульская, С.С. Хуцишвили, Л.М. Синеговская, Б.А. Трофимов // *ХГС*. – 2011. – С. 1676-1680.
13. Trofimov, B.A. New methodology of functionalization of the imidazole ring by alkynes / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, K.V. Belyaeva // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2012. – V. 48. – No 1. – P. 147-154.
14. Trofimov, B.A. Stereoselective annelation of 3-substituted imidazo[4,5-*b*]pyridines with cyanoacetylenic alcohols and domino rearrangement of the adducts / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, L.P. Nikitina, K.V. Belyaeva, A.G. Mal'kina, O.A. Dyachenko, O.N. Kazheva, A.N. Chekhlov, A.V. Afonin // *Arkivoc*. – 2012. – V. (vi). – P. 229-244.
15. Trofimov, B.A. Stereoselective metal-free reaction of imidazoles with isothiocyanates involving cyanophenylacetylene: a shortcut to *N*-(*Z*-alkenyl)imidazole-2-carbothioamides / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, L.P. Nikitina, K.V. Belyaeva, A.G. Mal'kina, A.V. Afonin, I.A. Ushakov // *Synlett*. – 2012. – V. 23. – No 14. – P. 2069-2072.
16. Belyaeva, K.V. Three-component reaction between imidazoles, isocyanates, and cyanophenylacetylene: a short-cut to *N*-(*Z*)-alkenylimidazole-2-carboxamides / K.V. Belyaeva, L.V. Andriyankova, L.P. Nikitina, A.G. Mal'kina, A.V. Afonin, B.A. Trofimov // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – No 52. – P. 7040-7043.
17. Trofimov, B.A. Stereoselective tandem ring opening of imidazoles with electron-deficient acetylenes and water: synthesis of functionalized (*Z,Z*)-1,4-diaza-2,5-dienes / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, L.P. Nikitina, K.V. Belyaeva, A.G. Mal'kina, L.N. Sobenina, A.V. Afonin, I.A. Ushakov // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – No 9. – P. 2322-2324.
18. Trofimov, B.A. A three-component reaction between 1-substituted-2-methylimidazoles, cyanophenylacetylene and various aldehydes: stereoselective

- synthesis of (Z)-(2-cyano-1-phenyl)vinyl ethers of 2-(2-hydroxyalkyl)imidazoles / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, L.P. Nikitina, K.V. Belyaeva, A.G. Mal'kina, A.V. Afonin, I.A. Ushakov // *Tetrahedron Lett.* - 2013. - V. 54 – No 35. - P. 4693-4696.
19. Belyaeva, K.V. Three-component reaction of imidazoles, cyanophenylacetylene, and chalcogens: stereoselective synthesis of 3-alkenyl-2-imidazolethiones and -selones / K.V. Belyaeva, L.V. Andriyankova, L.P. Nikitina, A.G. Mal'kina, A.V. Afonin, I.A. Ushakov, I.Yu. Bagryanskaya, B.A. Trofimov // *Tetrahedron.* - 2014. - V. 70. – No 5. - P. 1091-1098.
  20. Belyaeva, K.V. 2,4-Diphenylpyrido[2,1-*a*]isoquinolinium nitrite from the domino reaction between isoquinoline, 1,3-diphenylprop-2-yn-1-one and nitromethane / K.V. Belyaeva, A.V. Afonin, L.V. Andriyankova, O.G. Volostnykh, L.P. Nikitina, A.G. Mal'kina, I.A. Ushakov, V.I. Smirnov, L.V. Klyba, B.A. Trofimov // *Mendeleev Commun.* – 2014. – V. 24. – No 3. – P. 156-158.
  21. Беляева, К.В. Аннелирование хинолинов третичными цианацетиленовыми спиртами / К.В. Беляева, Л.П. Никитина, Л.В. Андриянкова // "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты", М.: МБФНП, 2014, том 1, с. 91-95.
  22. Belyaeva, K.V. Vinylation of trialkylamines with acyl- and cyanoacetylenes via C–N bond cleavage in the presence of water / K.V. Belyaeva, L.V. Andriyankova, A.G. Mal'kina, O.G. Volostnykh, L.P. Nikitina, A.V. Afonin, I.A. Ushakov, L.V. Klyba, B.A. Trofimov // *Mendeleev Commun.* - 2014. - V. 24. – No 4. - P. 209-210.
  23. Андриянкова, Л.В. Стереоселективный синтез *N*-[(*Z*)-2-циано-1-фенилэтинил]бензимидазол-2-карботиоамидов трехкомпонентной реакцией между 1-замещенными бензимидазолами, фенилцианацетиленом и изотиоцианатами / Л.В. Андриянкова, Л.П. Никитина, К.В. Беляева, А.Г. Малькина, А.В. Афонин, А.В. Ващенко, В.И. Смирнов, Б.А. Трофимов // *ХГС.* – 2014. – № 6. – С. 876-882.
  24. Belyaeva, K.V. Reaction of 1-substituted benzimidazoles with acylacetylenes and water: ring-opening versus ring-expansion and isotopic effect of deuterium / K.V. Belyaeva, L.V. Andriyankova, L.P. Nikitina, I.Yu. Bagryanskaya, A.V. Afonin, I.A. Ushakov, A.G. Mal'kina, B.A. Trofimov // *Tetrahedron.* – 2015. – V. 71. – No 19. – P. 2891-2899.
  25. Belyaeva, K.V. The reaction of 1,5,6-trimethylbenzimidazole with benzoylphenylacetylene and water: en route to  $\beta$ -aminoenones and benzodiazocinones / K.V. Belyaeva, L.V. Andriyankova, L.P. Nikitina, A.V. Afonin, I.A. Ushakov, A.G. Mal'kina, B.A. Trofimov // *Mendeleev Commun.* – 2015. – Vol. 25. – No 4. – P. 254-256.
  26. Трофимов, Б.А. Раскрытие пиридинового кольца бензоилфенилацетиленом в присутствии воды: образование 5-амино-2,4-пентадиеналей / Б.А.

- Трофимов, Л.В. Андриянкова, Л.П. Никитина, К.В. Беляева, А.Г. Малькина, А.В. Афонин // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51. – № 7. – С. 1055-1056.
27. Трофимов, Б.А. Реакции цвиттер-ионных аддуктов с цианацетиленами: новая методология функционализации имидазольного кольца / Б.А. Трофимов, Л.В. Андриянкова, К.В. Беляева // LAP LAMBERT Academic Publishing, ISBN: 978-3-659-50982-3. – Германия. – 2013. – 149 с.
28. Андриянкова, Л.В. Аннелирование фенантридинов с нитрилами *a,b*-ацетиленовых *g*-гидроксикислот. "8-ая Молодежная научная школа-конференция по органической химии": сборник тезисов / Л.В. Андриянкова, Л.П. Никитина, А.Г. Малькина, К.В. Беляева, О.А. Шемякина, Б.А. Трофимов. – Казань, Россия. – 2005. – С. 179.
29. Trofimov, B.A. Annelation of 1-substituted benzimidazoles with nitriles of *a,b*-acetylenic *g*-hydroxyacids. International conference on organic chemistry "Organic chemistry since Butlerov and Beilstein until present" / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, A.G. Mal'kina, K.V. Belyaeva, L.P. Nikitina, L.V. Baikalova. – St.-Petersburg, Russia. – 2006. – P. 356.
30. Trofimov, B.A. Zwitterion adducts of 1-substituted imidazoles with phenylcyanoacetylene: the reaction with benzaldehyde. International conference on organic chemistry "Chemistry of Compounds with Multiple Carbon-Carbon Bonds", devoted to the 140<sup>th</sup> anniversary of Russian Chemical Society / B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, K.V. Belyaeva, A.G. Mal'kina, L.P. Nikitina. – St.-Petersburg, Russia. – 2008. – P. 110.
31. Андриянкова, Л.В. C(2)-Винилирование 1-замещённых имидазолов фенилцианацетиленом. Научная конференция "Органическая химия для медицины (Орхимед-2008)": сборник тезисов / Л.В. Андриянкова, К.В. Беляева, А.Г. Малькина, Л.П. Никитина, Л.В. Байкалова, Б.А. Трофимов. – Черноголовка, Россия. – 2008. – С. 13-14.
32. Андриянкова, Л.В. Цвиттер-ионные аддукты имидазолов с электронодефицитными ацетиленами как ключевые интермедиаты в новых реакциях функционализации имидазольного ядра. 1-ая Международная конференция "Новые направления в химии гетероциклических соединений": сборник тезисов / Л.В. Андриянкова, А.Г. Малькина, К.В. Беляева, Л.П. Никитина, Б.А. Трофимов. – Кисловодск, Россия. – 2009. – С. 102-103.
33. Andriyankova, L.V. A novel three-component reaction of 1-substituted imidazoles with aldehydes and phenylcyanoacetylene. 4-ая Международная конференция "Современные аспекты химии гетероциклов" ИВС: сборник тезисов / L.V. Andriyankova, K.V. Belyaeva, A.G. Mal'kina, L.P. Nikitina, B. A. Trofimov. – С.-Петербург, Россия. – 2010. – С. 380.
34. Беляева, К.В. Аннелирование замещённых бензимидазолов  $\alpha,\beta$ -ацетиленовыми  $\gamma$ -гидроксинитрилами. VIII Всероссийская конференция с международным участием "Химия и Медицина": сборник тезисов / К.В. Беляева. – Уфа, Россия. – 2010. – С. 127.

35. Андриянкова, Л.В. Новая методология функционализации имидазольного кольца с использованием цианацетиленов. Научный семинар "Химия гетероциклических соединений", посв. 85-летию со дня рождения чл.-корр. АН СССР В. П. Мамаева: сборник тезисов / Л.В. Андриянкова, К.В. Беляева, Л.П. Никитина, А.Г. Малькина, Б.А. Трофимов. – Новосибирск, Россия. – 2010. – С. 1.34.
36. Беляева, К.В. Реакция имидазопиридинов с цианацетиленовыми спиртами и перегруппировка аддуктов на  $Al_2O_3$ . Всероссийская молодежная научная школа, посв. лауреатам нобелевских премий по химии: сборник тезисов / К.В. Беляева, Л.П. Никитина, Л.В. Андриянкова, А.Г. Малькина. – Казань, Россия. – 2011. – С. 83-85.
37. Kazheva, O. New reaction of 1-substituted imidazoles with cyanoacetylenes and aromatic or heteroaromatic aldehydes. Book of abstracts of 12<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium – Challenges in Organic and Bioorganic Chemistry / O. Kazheva, L. Andriyankova, K. Belyaeva, A. Mal'kina, L. Nikitina, A. Afonin, I. Ushakov, G. Alexandrov, G. Shilov, O. Dyachenko, B. Trofimov. – Sitges, Spain. – 2011. – P. 2.150.
38. Беляева, К.В. Новая группа производных имидазола из 1,2-диметилимидазола, фенилцианацетилена и альдегидов. Вторая Всероссийская научная конференция с международным участием "Успехи синтеза и комплексообразования", посв. 95-летию со дня рождения Н.С. Простакова / К.В. Беляева, Л.П. Никитина, Л.В. Андриянкова, А.Г. Малькина, Б.А. Трофимов. – Москва, Россия. – 2012. – С. 198.39.
39. Беляева, К.В. Стереоселективная C(2)-функционализация имидазолов N-алкенилтиоамидной группой. VI Всероссийская конференция молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием "Менделеев-2012". Органическая химия: сборник тезисов / К.В. Беляева, Л.П. Никитина, Л.В. Андриянкова, А.Г. Малькина, Б.А. Трофимов. – С.-Петербург, Россия. – 2012. – С. 172.
40. Беляева, К.В. Синтез нового семейства функционализированных имидазолов с использованием фенилцианацетилена и изоцианатов. XV Молодежная школа-конференция по органической химии: сборник тезисов / К.В. Беляева, Л.П. Никитина, Л.В. Андриянкова, А.Г. Малькина. – Уфа, Россия. – 2012. – С. 101.
41. Беляева, К.В. Трехкомпонентная реакция 1-метилимидазола с фенилцианацетиленом и халькогенами. Симпозиум "Химия ацетилена", проводимый в рамках кластера конференций по органической химии, ОргХим-2013: сборник тезисов / К.В. Беляева, Л.П. Никитина, Л.В. Андриянкова, А.Г. Малькина, Б.А. Трофимов. – С.-Петербург, Россия. – 2013. – С. 329.
42. Беляева, К.В. Неожиданная трехкомпонентная реакция между бензоилфенилацетиленом, триэтиламином и водой: синтез 3-(диэтиламино)-1,3-дифенил-2-пропена. XVI Молодежная школа-

- конференция по органической химии: сборник тезисов / К.В. Беляева, Л.В. Андриянкова, Л.П. Никитина, О.Г. Волостных, А.Г. Малькина, Б.А. Трофимов. – Пятигорск, Россия. – 2013. – С. 80.
43. Трофимов, Б.А. Раскрытие имидазольного кольца в системе вода-ацетилен: стереоселективный синтез функционализированных (Z,Z)-диаминоэтанов. III Международная научная конференция "Новые направления в химии гетероциклических соединений": сборник тезисов / Б.А. Трофимов, Л.В. Андриянкова, Л.П. Никитина, К.В. Беляева, А.Г. Малькина. – Пятигорск, Россия. – 2013. – С. 96.

*Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.*