

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр
«Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской
академии наук»

На правах рукописи

ТЮМЕНЦЕВ ИЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ВИЦИНАЛЬНО ЗАМЕЩЁННЫЕ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫЕ
АЛКЕНЫ В АЗА-РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук
Александр Юрьевич Рулёв

Иркутск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ N-НУКЛЕОФИЛОВ К ВИЦИНАЛЬНО ЗАМЕЩЁННЫМ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫМ АЛКЕНАМ (<i>Литературный обзор</i>).....	9
1.1. Сопряжённое присоединение N-нуклеофилов к β -нитроеноатам.....	12
1.2. Сопряжённое присоединение N-нуклеофилов к β -формил- и β -оксоеноатам	18
1.3. Сопряжённое присоединение N-нуклеофилов к β -цианоеноатам.....	26
1.4. Сопряжённое присоединение N-нуклеофилов к β -трифторметиленоатам и их производным.....	31
Заключение к литературному обзору	36
ГЛАВА 2. РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ПРИСОЕДИНЕНИЯ N-НУКЛЕОФИЛОВ К ГАЛОГЕНЗАМЕЩЁННЫМ ЕНОАТАМ (<i>Обсуждение результатов</i>).....	37
2.1. Реакции α -бром- β -(трифторметил)акрилата с N-нуклеофилами.....	39
2.1.1. Взаимодействие α -бром- β -(трифторметил)акрилата с моно- и 1,1-бинуклеофилами .	41
2.1.2. Взаимодействие α -бром- β -(трифторметил)акрилата с 1,2-бинуклеофилом.....	43
2.1.3. Взаимодействие α -бром- β -(трифторметил)акрилата с 1,4-бинуклеофилами.....	44
2.2. Реакции α -галоген- β -формиленоатов с N-нуклеофилами	48
2.3. Реакции β -ацил- α -галогененоатов с N-нуклеофилами	55
2.3.2. Взаимодействие α -бром- β -бензоилакрилата с 1,4-бинуклеофилами	62
2.4. Реакции β -оксо- β -галогеноатов с N-нуклеофилами.....	64
2.4.1. Взаимодействие β -галоген- β -оксопентеноатов с 1,1-бинуклеофилами.....	68
2.4.2. Взаимодействие β -галоген- β -оксопентеноатов с 1,2-бинуклеофилами.....	72
2.4.3. Взаимодействие β -галоген- β -оксопентеноатов с 1,4-бинуклеофилами.....	75
2.4.4. Теоретическое обсуждение	78
2.5. Реакции этил бромцианоакрилатов с N-нуклеофилами.....	82
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	89

3.1. Физические методы.....	89
3.2. Расчётные методы	89
3.3. Синтез исходных соединений.....	90
3.4. Реакции α -бром- β -(трифторметил)акрилата с N-нуклеофилами.....	97
3.5. Реакции α -галоген- β -формилакрилатов с N-нуклеофилами	102
3.6. Реакции галогеноксиеноатов с N-нуклеофилами.....	108
3.7. Реакции бромцианоакрилатов с N-нуклеофилами.....	121
ВЫВОДЫ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126
<i>Приложение</i>	137

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ac – ацетил;

Ad – адамантил;

Bn – бензил;

Bz – бензоил;

Cy – циклогексил;

DABCO – 1,4-дiazобикакло[2.2.2]октан;

DBU – 1,8-дiazобикакло[5.4.0]ундец-7-ен;

DCM – дихлорметан;

DMEDA – 1,2-диметилэтилендиамин;

DMF – *N,N*-диметилформамид;

DMSO – диметилсульфоксид;

EDG – электронодонорная группа;

EWG – электроноакцепторная группа;

dr – соотношение диастереомеров;

ee – энантиомерный избыток;

Hal – галоген;

HFIP – 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол;

HOMO – высшая занятая молекулярная орбиталь;

LUMO – низшая свободная молекулярная орбиталь;

THF/ТГФ – тетрагидрофуран;

PTSC – *n*-толуолсульфокислота;

[NBim]BF₄ – *N*-бутилимидазолий тетрафторборат (ионная жидкость);

NHC – *N*-гетероциклические карбены;

TBDPS – *трет*-бутилдифенилсилил;

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Сопряжённое нуклеофильное присоединение аминов к электронодефицитным алкенам (аза-реакция Михаэля) остаётся одной из наиболее узнаваемых и важных реакций в органической химии, по праву считаясь наиболее популярным и фундаментальным методом создания связи углерод – азот. Она является кратчайшим путём к β -аминокарбонильным соединениям (β -аминокетонам, природным и синтетическим β -аминокислотам и их производным), которые, как известно, используются в качестве ценных исходных для синтеза разнообразных азотсодержащих биоактивных веществ, а также лекарственных препаратов, материалов с практически полезными свойствами. Наконец, аза-реакция Михаэля нередко инициирует каскадные превращения, завершающиеся образованием полифункциональных циклических и ациклических производных, в том числе гетероциклов и аналогов природных соединений. За последние десятилетия в исследованиях сопряженного присоединения азотсодержащих нуклеофилов достигнут впечатляющий прогресс. Прежде всего, удалось расширить круг потенциальных доноров и акцепторов Михаэля. Благодаря успешному поиску новых каталитических систем и методов осуществления реакции стало возможным вводить в неё как слабые нуклеофилы, такие как карбаматы или амиды, так и алкены, содержащие объёмные заместители [1-3]. Однако до сих пор остаются нерешёнными вопросы хемо- и региоселективности присоединения к акцепторам Михаэля, содержащим две различные электроноакцепторные группы в вицинальном положении или две (или более) линейно сопряжённые двойные связи [4,5]. В то же время, среди различных акцепторов Михаэля всё более привлекательными становятся сопряжённые галогененоаты. Благодаря полифункциональности (двойная связь, атом галогена, алкоксикарбонильная группа), этот хемотип соединений открывает богатую область органического синтеза, в которой уже достигнут впечатляющий прогресс. Пуш-пульные галогененоаты, молекулы которых содержат только один

акцепторный заместитель, хорошо изучены. Напротив, пул-пульные α - или β -галогененоаты, содержащие две вицинальные акцепторные группы, ранее практически не изучались, несмотря на их высокий синтетический потенциал. До сих пор остаются нерешёнными вопросы хемо- и региоселективности присоединения к таким системам. Поэтому при планировании синтеза, включающего в качестве ключевого этапа аза-реакцию Михаэля с участием этих исходных, химики-синтетики опираются на интуицию. На современном этапе развития органической химии возникает необходимость накопления фактического материала в этой области и его обобщения с целью понимания причин селективного присоединения N-центрированных нуклеофилов к пул-пульным электронодефицитным алкенам. Всё это и определило цель и задачи работы.

Цель работы. Изучение региоселективности присоединения N-центрированных нуклеофилов (первичных и вторичных аминов, N,N-, N,O- и N,S-бинуклеофилов) к вицинально замещённым электронодефицитным галогененоатам, изучение связи между строением акцептора Михаэля и направлением нуклеофильной атаки. Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

1. разработать методику селективного синтеза пул-пульных еноатов, содержащих атом галогена в α - или β -положении к алкоксикарбонильной группе;
2. изучить взаимодействие полученных галогенсодержащих акцепторов Михаэля с различными моно- и бинуклеофилами, определить влияние акцепторной способности заместителей, а также условий реакции на региоселективность присоединения;
3. показать синтетические возможности пул-пульных галогененоатов на примере сборки различных азотсодержащих гетероциклических соединений;
4. на основе экспериментальных и теоретических данных объяснить селективность сопряжённого нуклеофильного присоединения аминов к пул-пульным галогененоатам.

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработан оригинальный метод селективного синтеза моногалогененоатов, содержащих вицинальную ацильную или цианогруппу.

Впервые проведены исследования реакции сопряжённого нуклеофильного присоединения первичных и вторичных аминов к моногалогензамещённым еноатам, содержащим в вицинальном положении трифторметильную, формильную, ацетильную, бензоильную или цианогруппу, и определены основные факторы, определяющие региоселективность присоединения.

Продемонстрирован синтетический потенциал изучаемых галогененоатов в реакциях с бинуклеофилами (диаминами, аминоспиртами, аминотиолами). Показано, что эта реакция может быть успешно использована для синтеза разнообразных аза-гетероциклов, в том числе и фармакофорных.

Основным итогом проведённых исследований является обобщение результатов изучения аза-реакции Михаэля с участием пул-пульных галогененоатов, выявление факторов, влияющих на направление нуклеофильного присоединения аминов.

Практическая ценность работы заключается в разработке методов синтеза соединений разных классов – производных дегидроаминокислот, гетероциклов (азиридинов, пиразолов, морфолинов, пиразолов, фуранонов), обладающих потенциальной биологической активностью.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных методов органического синтеза и анализа полученных соединений: спектроскопии ЯМР [^1H , ^{13}C , ^{15}N], в том числе двумерными гомо- и гетероядерными спектрами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC)], данными ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, в том числе масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), и элементного анализа.

Личный вклад автора работы заключается в проведении или непосредственном участии в проведении экспериментов. Кроме того, совместно с

руководителем автор планировал работу, интерпретировал и представлял результаты исследования на конференциях. Опубликованные статьи были подготовлены при непосредственном участии автора.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 4 статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), тезисы двух докладов были представлены на конференциях: "Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней" (Домбай, 2023 г.) (устный), Байкальские чтения (Иркутск, 2023 г.) (стендовый).

Исследования проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН (Разработка методологии и фундаментальных основ синтеза потенциально востребованных органических соединений на базе новых реакций с использованием галогенсодержащих реагентов №122041100013-1). Отдельные разделы работы были поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 19-03-00206).

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 146 страницах, состоит из введения, трёх глав (обзора литературы, посвящённого проблеме региоселективности присоединения N-нуклеофилов к вицинально замещённым электронодефицитным алкенам), обсуждения результатов, экспериментальной части, а также выводов и списка литературы, включающего 90 источников. В Приложении приводятся спектры ЯМР некоторых новых полученных веществ, относящихся к разным классам органических соединений.

Благодарность

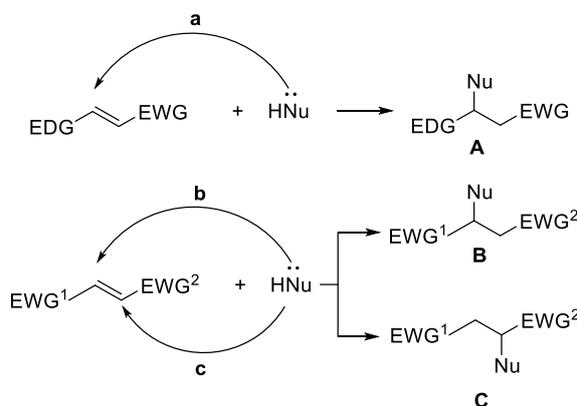
Автор выражает глубокую благодарность к.х.н. А. В. Кузьмину (Лимнологический институт СО РАН) за помощь в проведении квантово-химических расчётов.

ГЛАВА 1. РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ N-НУКЛЕОФИЛОВ К ВИЦИНАЛЬНО ЗАМЕЩЁННЫМ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫМ АЛКЕНАМ

(Литературный обзор)

Присоединение различных нуклеофилов к алкенам, молекулы которых содержат лишь один электроноакцепторный заместитель (пуш-пульным алкенам), хорошо изучено и протекает с высокой региоселективностью: образование новой связи углерод-углерод или углерод-гетероатом происходит исключительно в β -положение к акцепторной группе (Схема 1.1). Однако, ситуация становится более сложной, когда в π -систему вводится вторая электроноакцепторная группа. За такими соединениями закрепился термин «пул-пульные алкены». Ценность таких соединений в том, что одновременное присутствие двух функциональных групп в вицинальном положении заметно увеличивает их синтетический потенциал. Ожидается направление нуклеофильной атаки определяется комбинацией функциональных групп в молекуле исходного алкена. Поскольку в этом случае оба олефиновых атома углерода – как C_α , так и C_β – являются электрофильными центрами, возможно образование двух изомерных аддуктов.

Схема 1.1



Известны неоднократные попытки расположить электроноакцепторные заместители в порядке последовательного уменьшения (или увеличения) их акцепторной способности. Одна из таких попыток была предпринята относительно недавно исследовательской группой профессора Мэира [5]. Полученный ряд функциональных групп основан исключительно на экспериментальных данных. Однако автор тщательно интерпретирует его обоснование с применением различных подходов квантовой химии для описания реакционной способности. Фрагмент этого ряда функций с участием рассматриваемых в работе заместителей, расположенных в порядке увеличения индексов электроноакцепторной способности приведен на рисунке 1.

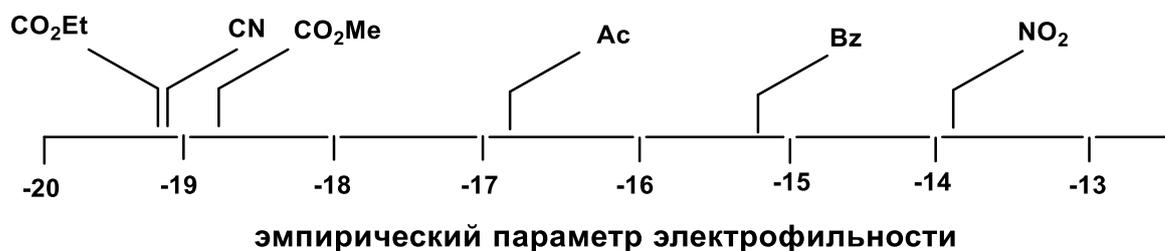
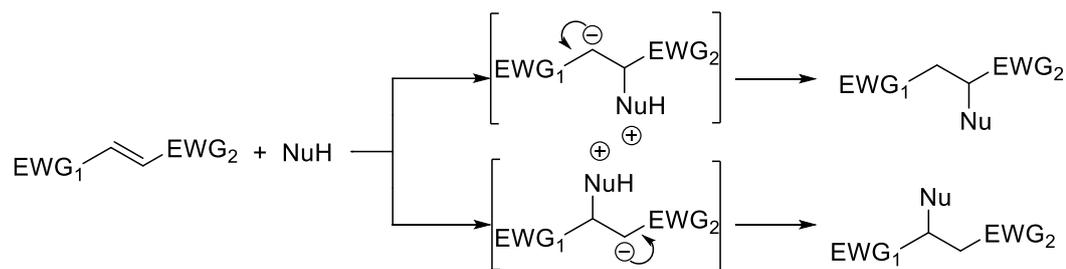


Рисунок 1. Индексы электроноакцепторной способности некоторых заместителей

При введении второго акцепторного заместителя в вицинальное положение открывается возможность образования второго региоизомерного аддукта. При этом оба образующихся цвиттер-иона могут быть стабилизированы путём делокализации отрицательного заряда на находящейся рядом электроноакцепторной группе (Схема 1.2). Можно ожидать, что направление нуклеофильной атаки к акцепторам Михаэля пул-пульного типа определяется преимущественно стабильностью образующихся на первой стадии цвиттер-ионов. Эффективность стабилизации напрямую зависит от природы акцепторных заместителей: чем выше электроноакцепторная способность заместителя, тем больше вероятность образования аддукта, в котором нуклеофил связан с атомом углерода в β -положении к этому заместителю.

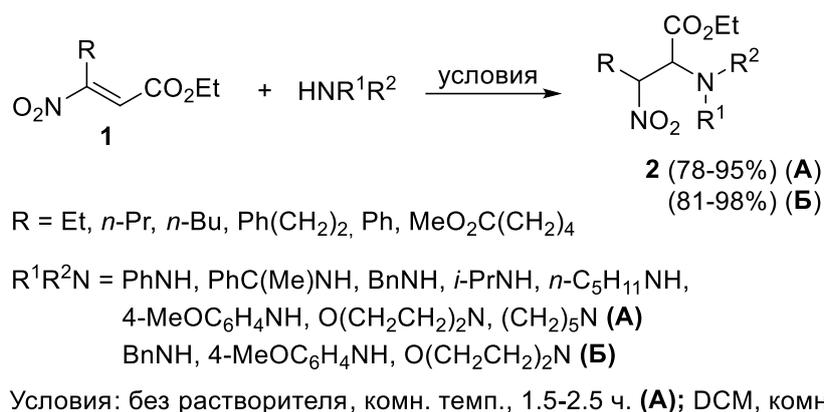


В обзоре литературы будут рассмотрены опубликованные за последние 30 лет результаты исследований региоселективного сопряжённого нуклеофильного присоединения азот-центрированных нуклеофилов – алифатических и ароматических аминов, амидов, гидразинов и т.д. – к акцепторам Михаэля, содержащим две электроноакцепторные группы в вицинальном положении.

Литературный обзор построен согласно порядку уменьшения акцепторной способности заместителей, находящихся в β -положении к сложноэфирной группе (от наиболее (NO_2) к наименее акцепторному (CF_3)).

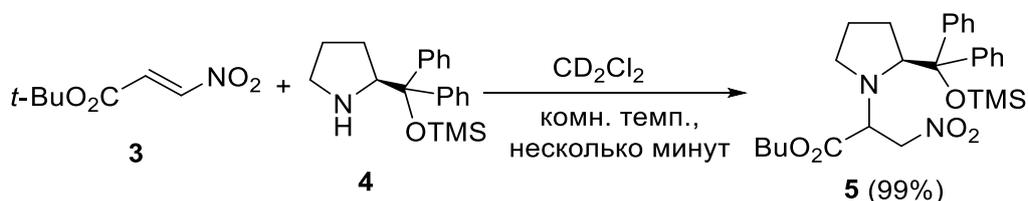
1.1. Сопряжённое присоединение N-нуклеофилов к β -нитроеноатам

β -Нитроеноаты представляют собой класс высокореакционноспособных активированных алкенов. Нитрогруппа является одним из наиболее сильных электроноакцепторных заместителей, а потому предсказание направления нуклеофильной атаки для таких соединений не представляет особой сложности. [6,7]. Однако, в отличие хорошо изученных пуш-пульных нитроалкенов, содержащих два геминальных акцепторных заместителя [8], реакционная способность пул-пульных нитроалкенов является гораздо менее изученной. Химические свойства соединений такого типа напрямую связаны с высокой электроноакцепторной способностью нитрогруппы как за счёт резонансного, так и за счёт индуктивного эффектов. В целом, нитроалкены являются более реакционноспособными акцепторами Михаэля, чем еноны и еналы. Известно, что β -нитроеноаты имеют тенденцию легко вступать в реакции сопряженного нуклеофильного присоединения с различными нуклеофилами [9,10]. Группой профессора Баллини было проведено скрупулёзное исследование реакционной способности нитроакрилатов в реакциях с различными аминами [9]. Авторы изучили реакции β -нитроакрилатов **1** с различными первичными и вторичными аминами в разных условиях, в том числе, без растворителей и катализаторов, и показали, что реакция эквимольных количеств субстратов и реагентов, проведенная при комнатной температуре, даёт широкий спектр β -нитро- α -аминоэфиров **2** с высокими выходами. При этом направление превращений не зависит от природы введённого в реакцию амина (Схема 1.3). Аналогичные результаты были получены Андерсоном и коллегами при использовании дихлорметана в качестве растворителя [10].

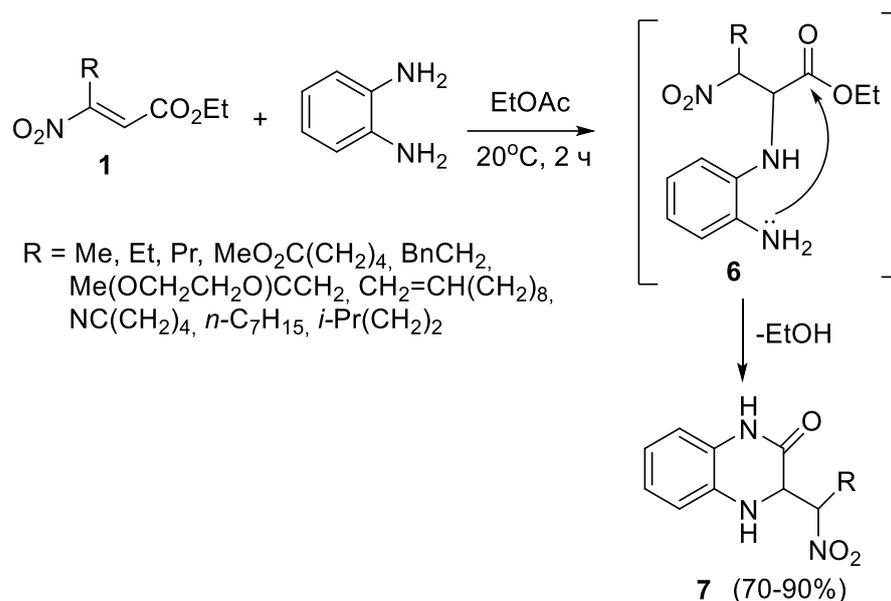


Даже триметилсилиловый эфир **4**, обычно используемый в качестве хирального катализатора, легко присоединяется к β -нитроакрилату **3**, содержащему объёмную *tert*-бутильную группу. В результате реакции за несколько минут количественно образуется ожидаемый аддукт **5** (Схема 1.4) [11,12].

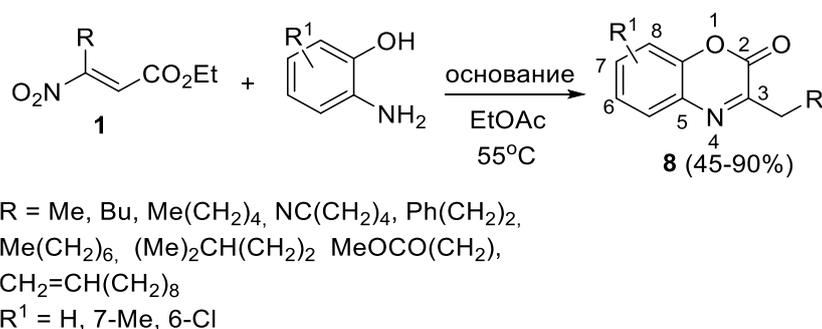
Схема 1.4



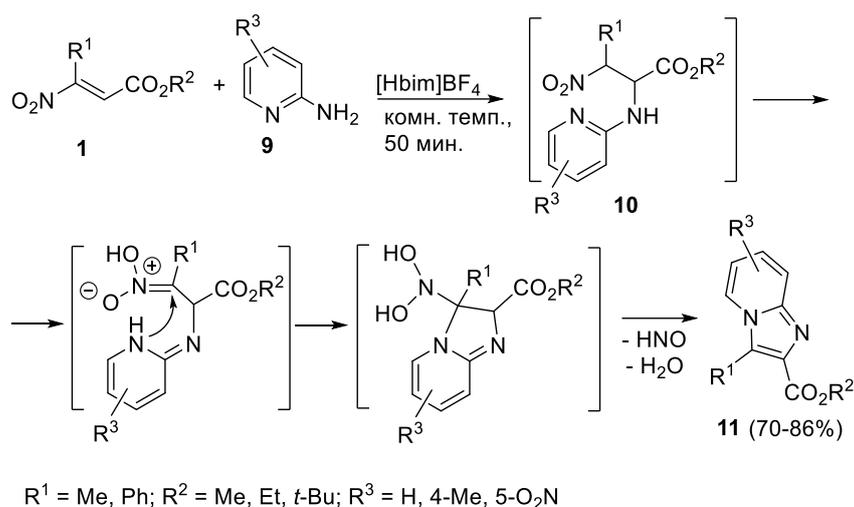
Реакция, инициируемая сопряженным нуклеофильным присоединением 1,2-*орто*-фенилендиамина к β -нитроакрилату **1**, приводила к образованию α -аминоэфира **6**, который циклизовался в дигидрохиноксалинон **7** с высоким выходом (Схема 1.5) [13].



Аналогичный подход был применён и для синтеза 3-алкил 2H-1,4-бензоксазин-2-онов **8** из тех же β -нитроакрилатов **1** и 2-гидроксианилинов (Схема 1.6) [14].

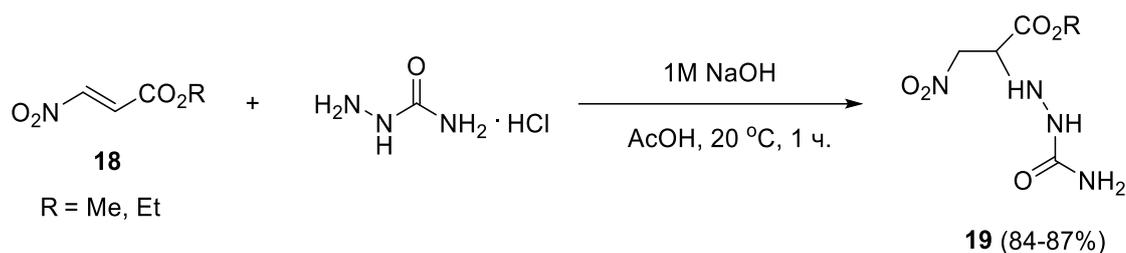


Функционализированные производные имидазола **11** были получены из β -нитроакрилатов **1** и аминопиридинов **9** в ионной жидкости. Реакция легко протекала при комнатной температуре и завершилась менее чем за один час. Предложенный механизм образования гетероциклов **11** включал присоединение 2-аминопиридинов **9** к β -нитроеноатам **1** и образование аддукта Михаэля **10** в качестве ключевого интермедиата (Схема 1.7) [15].



В последнее время внимание исследователей привлекает сопряжённое присоединение слабых азот-центрированных нуклеофилов, таких как амиды и карбаматы, поскольку это позволяет получать дегидроаминокислоты, содержащие защитную группу. Было обнаружено, что обработка нитроеноатов **1** фталимидом **12a** или 2-оксазолидиноном **12b** в присутствии DBU в ацетонитриле при 0°C (условия А) первоначально приводила к образованию нестабильного аддукта **13**, который подвергался последующему удалению азотистой кислоты *in situ* с образованием 2-N-фталимидо- или оксазолидино-2-еноатов **14** с высоким выходом и отличной стереоселективностью: во всех случаях был выделен только (*Z*)-**14** (Схема 1.8). Использование бутиллития в ТГФ при -20 °С (условия Б) давало те же еноаты **14** с лучшими выходами в случае алкилзамещенных нитроеноатов **1** [16].

Схема 1.10



Группой проф. С. В. Макаренко также была изучена региоселективность нуклеофильного присоединения N-нуклеофилов к β -галоген- β -нитроакрилатам. Во всех случаях реакция протекала региоселективно, приводя к образованию аддуктов Михаэля [19,20].

Таким образом, благодаря тому, что нитрогруппа является одним из сильнейших акцепторных заместителей, нуклеофильная атака всегда направлена на α -олефиновый атом углерода исходного нитроеноата. В результате все реакции нитроеноатов с азот-центрированными нуклеофилами завершаются образованием эфиров α -аминокислот. Реакции протекают легко, без катализаторов, часто при комнатной температуре, а образующиеся аддукты Михаэля получают с высокими выходами, нередко близкими к количественным (Схема 1.11).

Схема 1.11

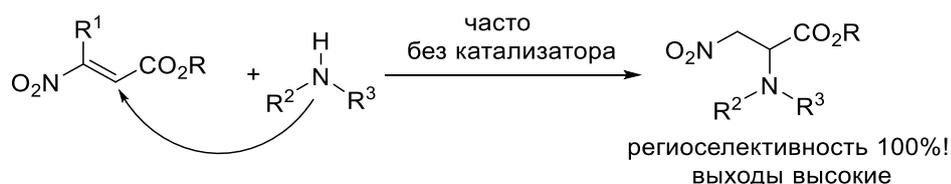
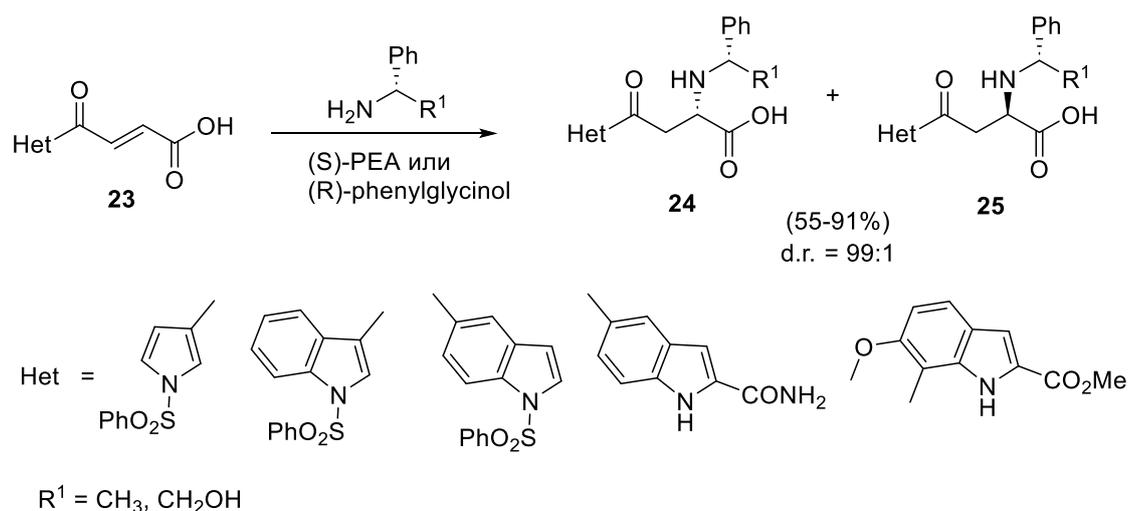
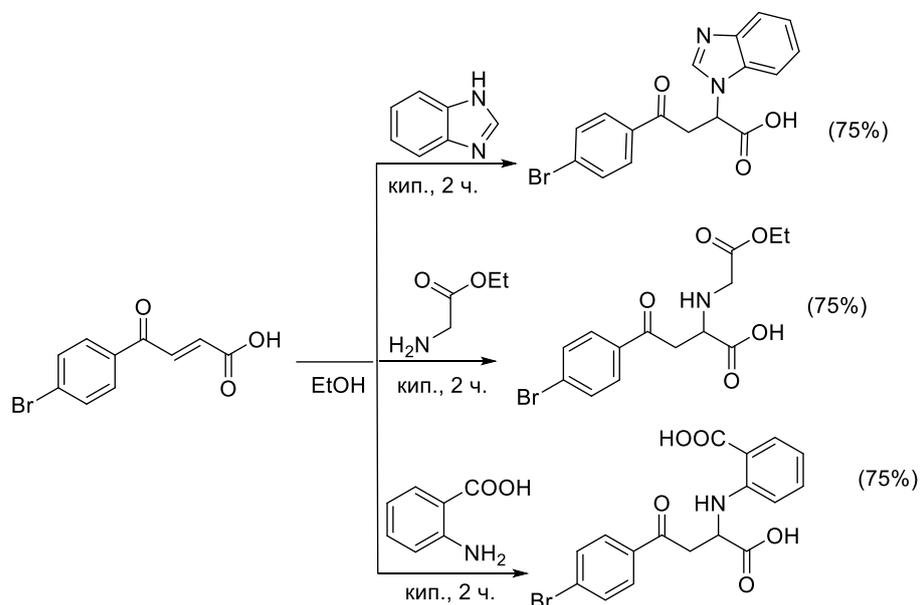


Схема 1.13



Аналогичные результаты были получены в реакциях с бензимидазолом, этилглицинатом и 2-аминобензойной кислотой. Выход аддукта Михаэля для каждой из представленных реакций оказался равным 75% (Схема 1.14) [28].

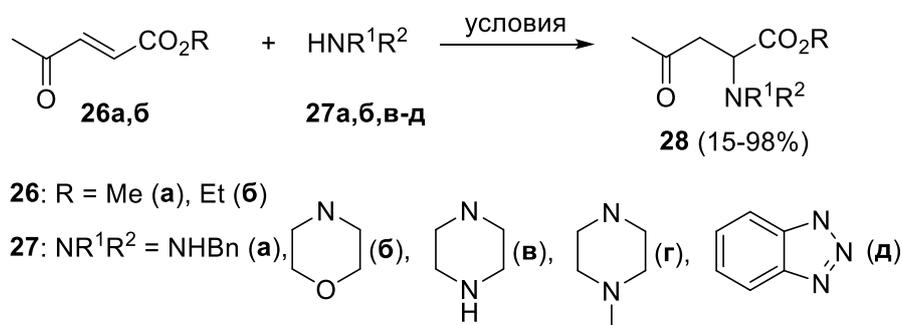
Схема 1.14



Во всех рассмотренных случаях нуклеофильная атака была направлена на olefinовый атом углерода, связанный с карбоксильной группой. Аналогичное протекание реакции характерно и для ацетильных производных. Так, проводя

реакцию (*E*)-метил-4-оксопентеноата **26а,б** с морфолином и бензиламином в этаноле при комнатной температуре в течение 72 часов, авторы селективно получили α -аминоэфиры с хорошими выходами [29]. Однако, при проведении реакции в гипербарических условиях (16 кбар) в метаноле целевой аддукт был получен с выходом лишь 57%, что, по мнению авторов, связано с образованием побочного продукта оксо-реакции Михаэля. Аддукты эфира **26** с морфолином, пиперазином, *N*-метилпиперазином или бензотриазолом также были получены с удовлетворительными выходами (38–76%) в толуоле в присутствии каталитических количеств ПТСК (Схема 1.15) [30].

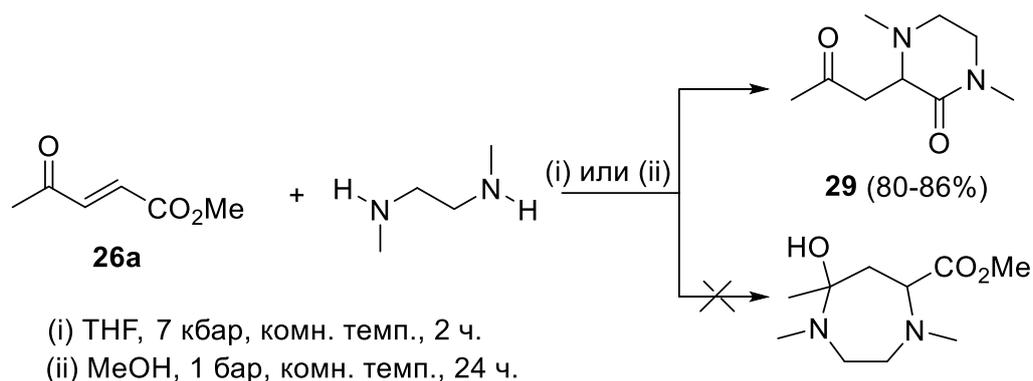
Схема 1.15



Условия: EtOH, комн. темп., 72 ч. (для **27а,б**); MeOH, 16 кбар, комн. темп., 24 ч. (для **27б**);
 Толуол, кипяч., ПТСК (кат.), 48 ч (для **27б,в,г,д**)

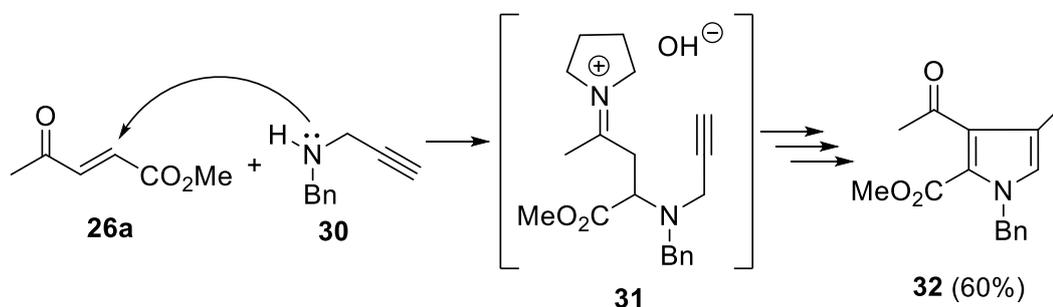
Использование бинуклеофилов в реакции с оксоеноатами открывает широкий путь к синтезу различных гетероциклических систем. Так, реакция с диметилэтилендиамином (DMEDA), молекула которого содержит две вторичные аминогруппы, напрямую зависит от условий проведения синтеза. При проведении реакции в THF при комнатной температуре в течение 24 часов наблюдалась низкая конверсия. Если же проводить реакцию в гипербарических условиях, целевой пиперазинон **29** удаётся получить с выходом 80% (Схема 1.16). Ещё более высокий выход гетероцикла (86%) достигается при проведении реакции в метаноле: как известно, протонные растворители благоприятствуют сопряжённому нуклеофильному присоединению [31].

Схема 1.16



Присоединение по Михаэлю является ключевым шагом в каскадном превращении метил-4-оксопентеноата **26a** в 3-ацетилпирролы **32** при действии N-замещёнными пропаргиламинами **30**. Сборка пиррола включает стадию сопряженного нуклеофильного присоединения, приводящую к образованию промежуточного α -аминоэфира **31** (Схема 1.17) [32].

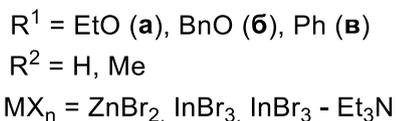
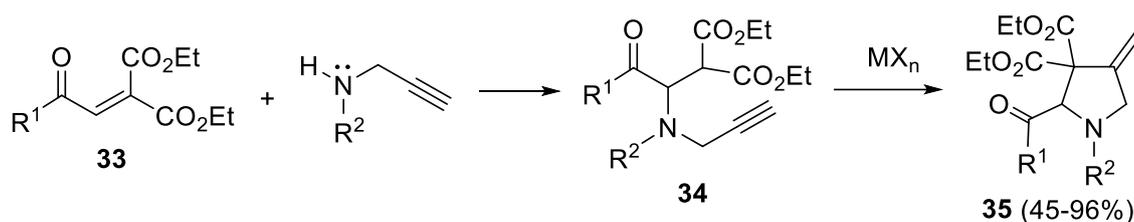
Схема 1.17



Условия: Пирролидин (20 mol%), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (5 mol%), PPh_3 (20 mol%), PhCF_3 , комн. темп.; MnO_2 , DCM, 40 °C

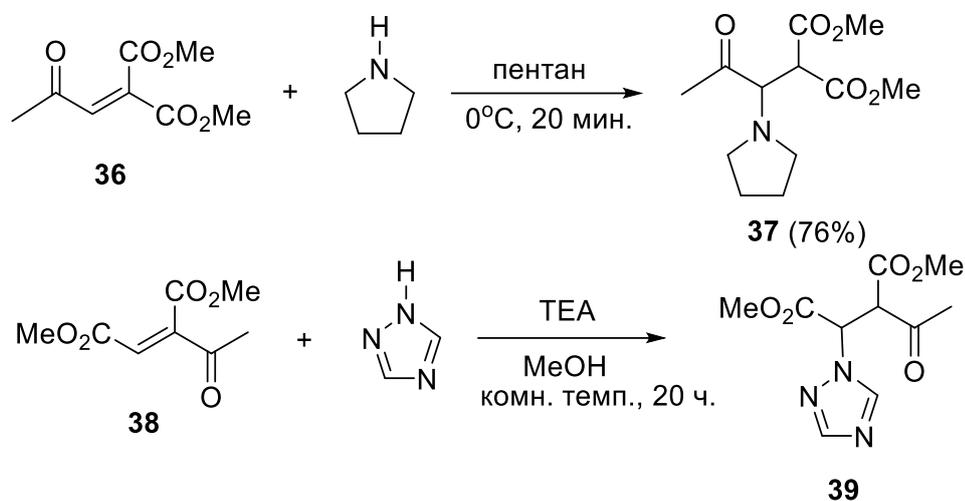
Эфиры **33** также вступают в реакцию с пропаргиламинами в дихлорметане при комнатной температуре, давая аддукты **34**, которые в присутствии кислот Льюиса циклизируются в производные пролина **35** (Схема 1.18). Такое направление нуклеофильной атаки, по всей видимости, объясняется тем, что две сложноэфирные группы создают стерическое затруднение у центра предполагаемой нуклеофильной атаки [33].

Схема 1.18



Аналогичная региоселективность присоединения наблюдается в случае кетодиэфира **36**, содержащего две геминальные метоксикарбонильные группы. Вторичные амины присоединяются в β -положение к сложноэфирной функции, образуя аддукты Михаэля **37** с высокими выходами [34]. 1,2,4-Триазол так же легко присоединяется в β -положение к кетозфирной группе, давая исключительно аддукт **39** (Схема 1.19) [35].

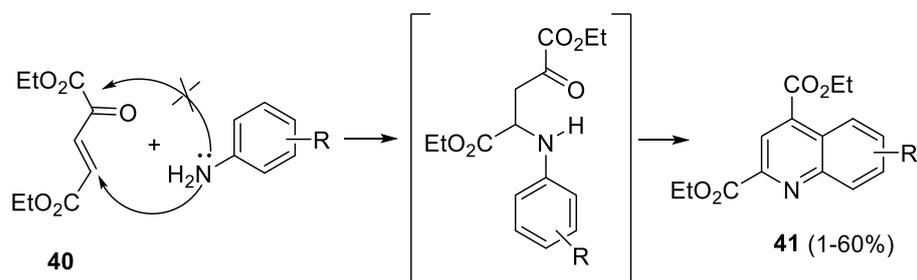
Схема 1.19



Было показано, что ненасыщенные эфиры являются ценными прекурсорами в синтезе хинолинов. Можно предположить несколько механизмов образования этих гетероциклических соединений. Так, анилин может атаковать либо непосредственно кетогруппу, либо участвовать в реакции по типу 1,4-присоединения (Схема 1.20). Авторы работы показали, что сопряжённое

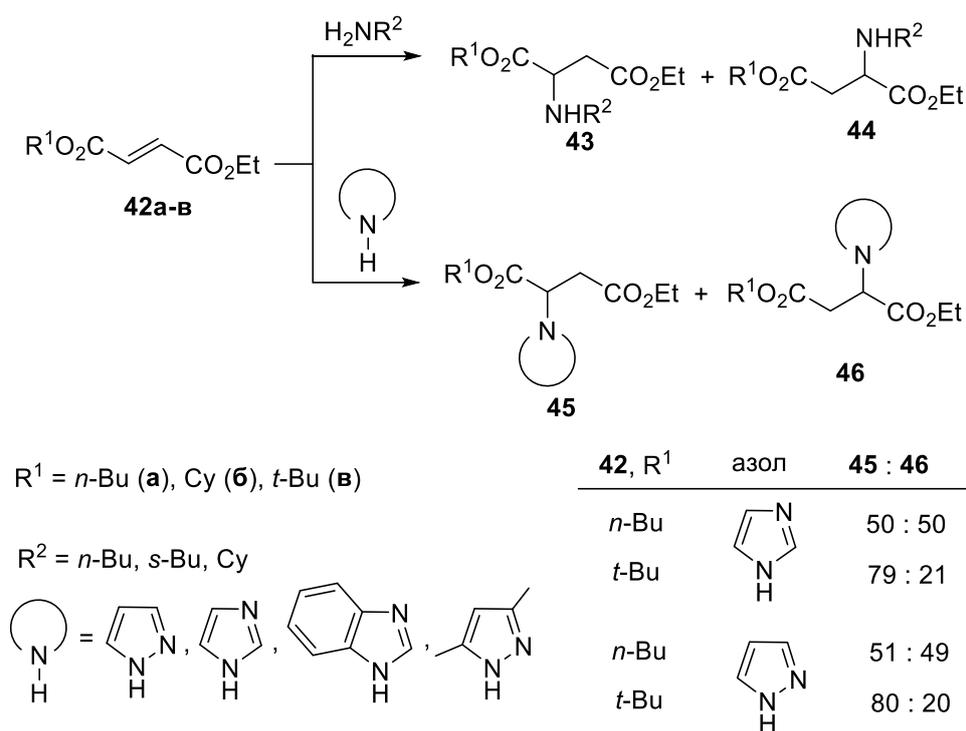
нуклеофильное присоединение является ключевой стадией превращения исходного кетодиэфира **40** в хинолин [36].

Схема 1.20



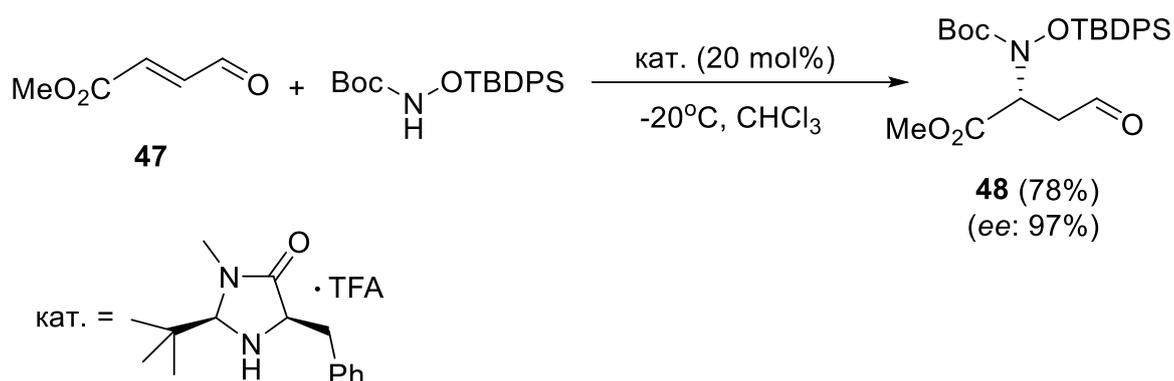
R = H, 6-Me, 7-Me, 6-OH, 7-OH, 8-OH, 6-OMe, 7-OMe, 8-OMe, 8-OBn, 6-NH₂, 6-NHMe, 7-NMe₂, 6-NEt₂, 6-CO₂H, 6-NO₂

Важно отметить, что предпочтительное направление нуклеофильной атаки зависит не только от электронных свойств акцептора, но и от стерической доступности электрофильного центра. Так, интересные результаты были получены при изучении региоселективности нуклеофильного присоединения азолов и первичных аминов к несимметричным фумаратам **42**. Было показано, что основной региоизомер образуется в результате нуклеофильной атаки на более стерически затруднённый олефиновый атом углерода (Схема 1.21) [37]. Такая региоселективность не может быть объяснена с точки зрения зарядового контроля, поскольку отсутствует принципиальная разница между зарядами на двух атомах углерода. Авторы интерпретируют полученные результаты, используя представления о взаимодействии высшей занятой и низшей вакантной молекулярных орбиталей (НОМО-LUMO). Для эфира **42в**, содержащего стерическое затруднение в виде *tert*-бутильного заместителя, наблюдалась самая высокая региоселективность (соотношение изомеров **45:46** составило 80:20).



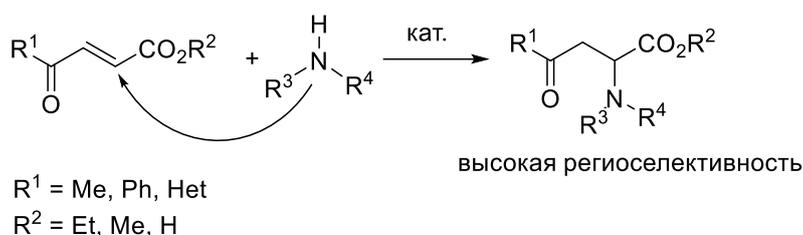
При замене ацетильной группы на формильную зачастую наблюдается изменение направления нуклеофильной атаки. В таком случае присоединения по Михаэлю не происходит, а связь $\text{C}=\text{C}$ остаётся незадействованной [38]. В этом случае наблюдается 1,2-присоединение. Если в реакцию вводят гуанидины, сначала образуется азометин, а затем происходит внутримолекулярное присоединение второго нуклеофильного центра по Михаэлю [39]. Однако, в 2006 году сообщалось о регио- и энантиоселективном сопряжённом присоединении N-нуклеофилов к формиленоату. Авторами работы было обнаружено, что благодаря влиянию триорганилсилилоксигруппы, N-силоксикарбамат обладает достаточной нуклеофильностью для того, чтобы вступать в аза-реакцию Михаэля. Так, при его использовании в качестве донора Михаэля в реакции с β -метоксикарбонилакролеином **47**, целевой аддукт **48** был выделен с высоким выходом и превосходной стереоселективностью (Схема 1.22) [40].

Схема 1.22



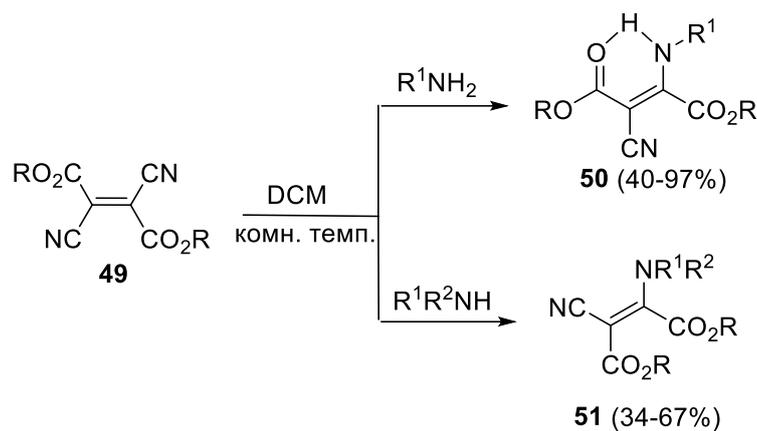
Резюмируя содержащиеся в литературе данные, можно заключить, что ввиду того, что оксогруппа является более сильным акцептором, чем сложноэфирная (-15.25 (Bz), -16.76 (Ac) и -18.84 для (CO₂Et) [5]), нуклеофильная атака всегда направлена в α-положение к сложноэфирной группе. Исключение наблюдается лишь в тех случаях, когда возникает стерическое затруднение у центра предполагаемой атаки; в этом случае следует ожидать образование изомерного аддукта (Схема 1.23).

Схема 1.23



1.3. Сопряжённое присоединение N-нуклеофилов к β -цианоеноатам

Присутствие в молекуле алкена двух вицинальных электроноакцепторных заместителей, таких как циано- и алкоксикарбонильная группа, представляет особый интерес. Симметричные дицианофумараты обладают крайне высоким синтетическим потенциалом. Для таких соединений присоединение N-нуклеофилов протекает легко, не требуя каких-либо добавок. Например, дицианофумарат **49** – симметрично замещенный алкен с двумя алкоксикарбонильными и двумя цианогруппами – легко реагирует с азотсодержащими нуклеофилами, такими как аммиак, первичные и вторичные амины, гидразины, гидразиды, а также N,N-, N,O- и N,S- бинкулеофилы [41]. Все эти реакции включают стадию элиминирования HCN, приводящую к образованию либо пуш-пульных алкенов, либо гетероциклических соединений. Так, в результате реакции диалкилдицианофумарата **49** с двумя эквивалентами алифатического или ароматического первичного или вторичного амина образовывался енамин, содержащий две алкоксикарбонильные и одну цианогруппу. Важно отметить, что енамины **50** имели Z-конфигурацию, в то время как енамины **51**, содержащие третичную аминогруппу, образовывались исключительно в виде E-изомеров. Такая закономерность объясняется образованием внутримолекулярной водородной связи между водородом аминогруппы NH и кислородом сложноэфирной группы (Схема 1.24) [42–44].



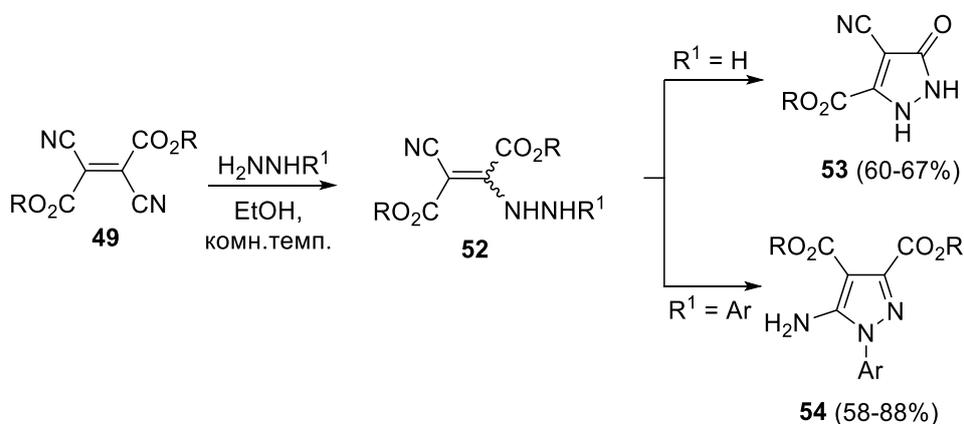
R = Me, Et, *i*-Pr;

$R^2 = H, R^1 = H, Cy, (R)-PhCH(Me), (S)-PhCH(Me), Ph;$

$NR^1R^2 = NCy_2, N(CH_2)_4, N(CH_2CH_2)_2O$

1,2-Бинуклеофилы, такие как гидразины, с лёгкостью вступают в реакцию с диалкилдицианофумаратами **49** в этаноле при комнатной температуре, давая соответствующие производные **52**, которые затем подвергаются внутримолекулярной циклизации путём нуклеофильной атаки на алкоксикарбонильную группу (в случае H_2NNH_2) или на цианогруппу (в случае замещённых гидразинов), приводя к образованию соответствующих пиразолов **53**, **54** (Схема 1.25).

Схема 1.25

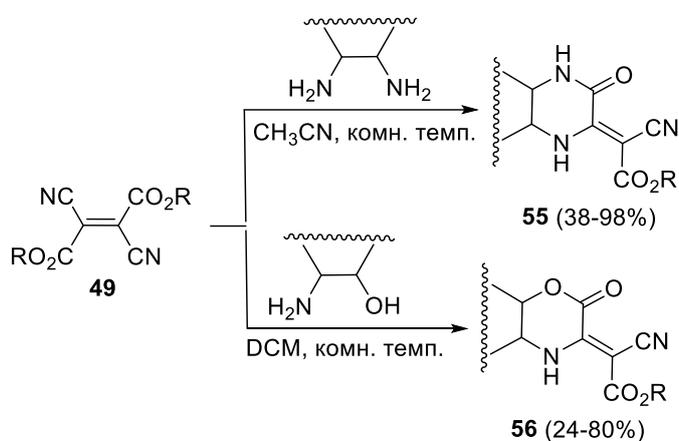


R = Me, Et, *i*-Pr;

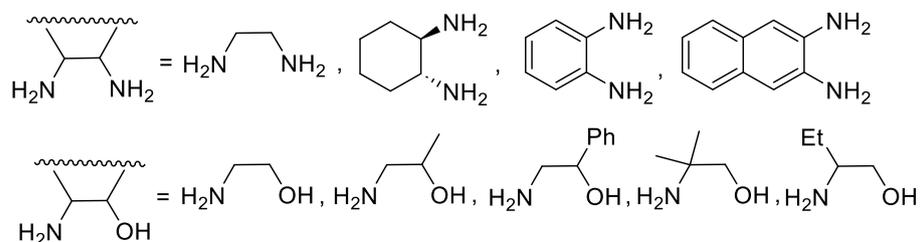
$R^1 = H, 3-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-FC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 3-O_2NC_6H_4, 4-O_2NC_6H_4$

При введении в реакцию с цианофумаратами 1,4-бинуклеофилов, таких как диамины или аминоспирты, были получены соответствующие шестичленные гетероциклы. Например, в реакции алкена **49** с *транс*-циклогексан-1,2-диамином или аминоэтанолом были получены пиперазины **55** и морфолины **56** с хорошими выходами [45,46] (Схема 1.26). Во всех случаях механизм реакции включает три ключевые стадии: сначала происходит сопряжённое присоединение по Михаэлю, затем элиминирование HCN и, наконец, гетероциклизация.

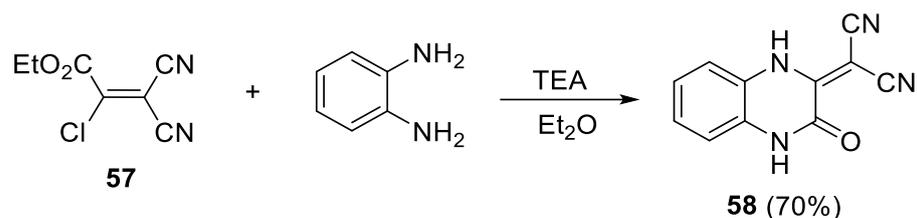
Схема 1.26



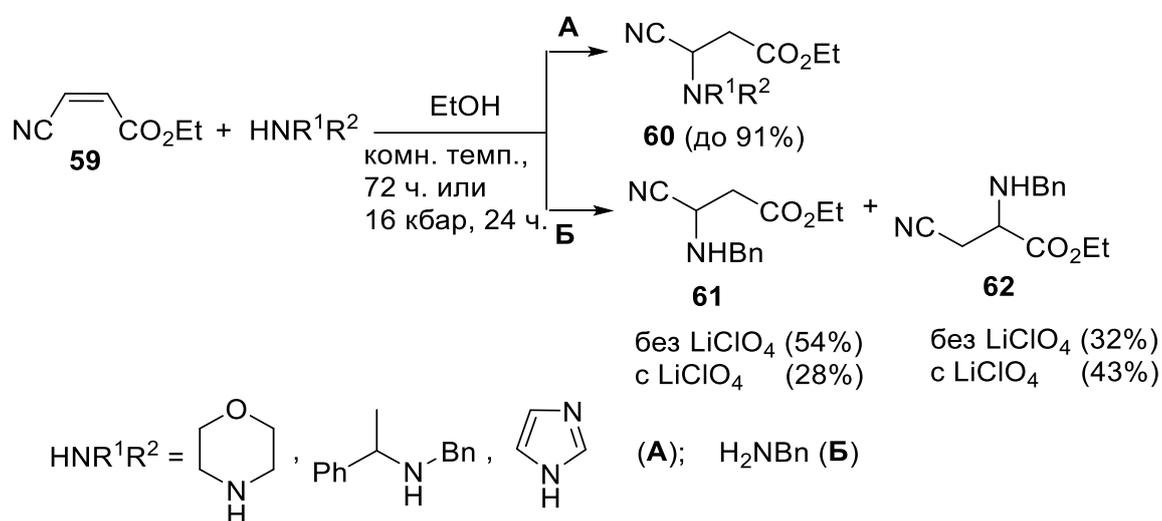
R = Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *t*-Bu, *s*-Bu, Bn;



Аналогичным образом происходит реакция *o*-фенилендиамина с дицианофумаратом **49**, а также с этил-2-хлор-3,3-дицианоакрилатом **57**. В этом случае нуклеофильная атака направлена исключительно на олефиновый атом углерода, связанный со сложноэфирной группой. В результате образуется пиперазинон **58** с хорошим выходом (Схема 1.27) [47].



Большой интерес для синтетиков представляют несимметричные алкены с алкоксикарбонильной и цианогруппой, находящихся в вицинальном положении, поскольку довольно трудно определить, какая из двух функций обладает более сильными акцепторными свойствами. Как уже упоминалось ранее, параметры электрофильности этих групп весьма близки (-19,05 и -19,07 соответственно) [5]. Несмотря на это, было показано, что в результате реакции (*Z*)-цианоакрилата **59** с морфолином в классических и гипербарических условиях образовывался соответствующий β -аминоэфир **60** [29]. Такое же направление нуклеофильной атаки наблюдалось в реакции цианоакрилата с имидазолом (Схема 1.28) [48].

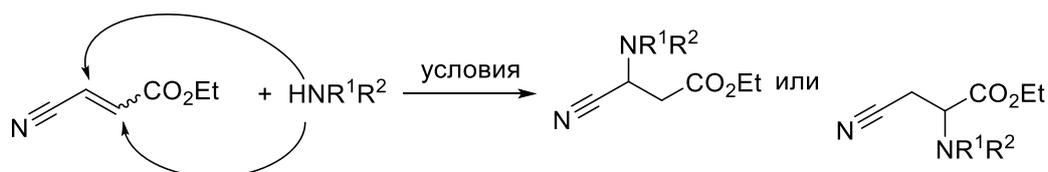


Однако тот же субстрат в реакции с бензиламином давал смесь двух региоизомеров **61** и **62**, соотношение которых зависело от природы используемого растворителя: для протонных растворителей, таких как этанол и трифторэтанол, количество изомера **61** не превышало 67%, тогда как в апротонных растворителях (бензол, ДМСО и ТГФ) он был единственным продуктом реакции. Было

установлено, что на соотношение изомеров также влияют различные добавки, в качестве которых могут использоваться кислоты Льюиса. В частности, в присутствии 100 мольн.% LiClO₄ соотношение региоизомеров было обратным исходному 61:39. Оба изомера были выделены в соотношении 43:57 [29]. Это явление было объяснено авторами способностью литиевого катиона к координации с карбонильным кислородом, при которой уменьшается π,π-сопряжение между этоксикарбонильной группой и двойной связью алкена.

Анализ представленных в литературе результатов позволяет заключить, что азот-центрированные нуклеофилы различной природы с лёгкостью реагируют с β-цианоеноатами. Такие реакции проходят без добавок катализатора в мягких условиях. При проведении реакций с бинуклеофилами нередко происходит образование разнообразных гетероциклов с одновременным элиминированием HCN. Ввиду незначительной разницы параметров электрофильности циано- и сложноэфирной групп, возникает проблема контроля региоселективности сопряжённого присоединения. Управлять региоселективностью можно, варьируя природу растворителя, а также путём введения различных добавок (Схема 1.29).

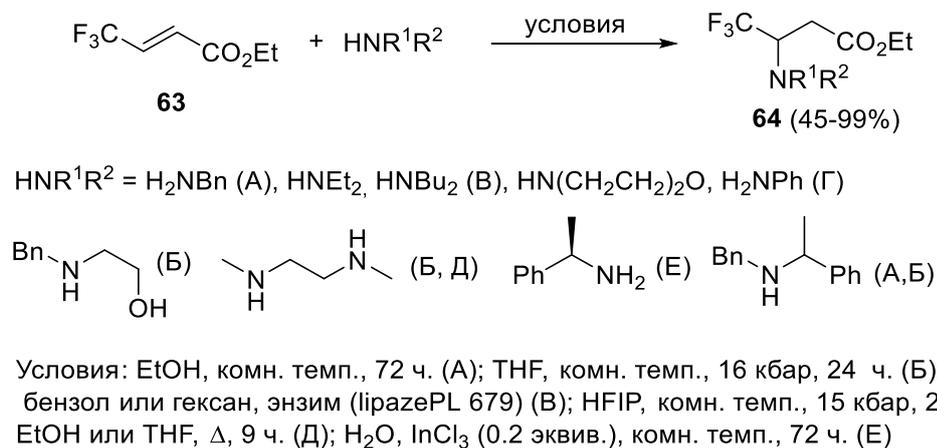
Схема 1.29



1.4. Сопряжённое присоединение N-нуклеофилов к β -трифторметиленоатам и их производным

β -Трифторметилакрилаты являются важным классом фторированных соединений, широко применяемых в синтезе линейных и гетероциклических трифторметилированных производных. Хорошо известно, что введение группы CF_3 в молекулу органического соединения влияет на его химические и биологические свойства [49,50]. Пожалуй, наиболее характерной реакцией β -фторированных алкеноатов является сопряженное нуклеофильное присоединение. В таких реакциях этил (*E*)-4,4,4-трифторбутен-2-оат **63** используется в качестве типичного акцептора Михаэля: его реакции с N-нуклеофилами (первичными и вторичными аминами, а также бинуклеофилами) протекают региоселективно, атака нуклеофила происходит исключительно в β -положение к алкоксикарбонильной группе, приводя к образованию соответствующих β -аминоэфиров **64** (Схема 1.30).

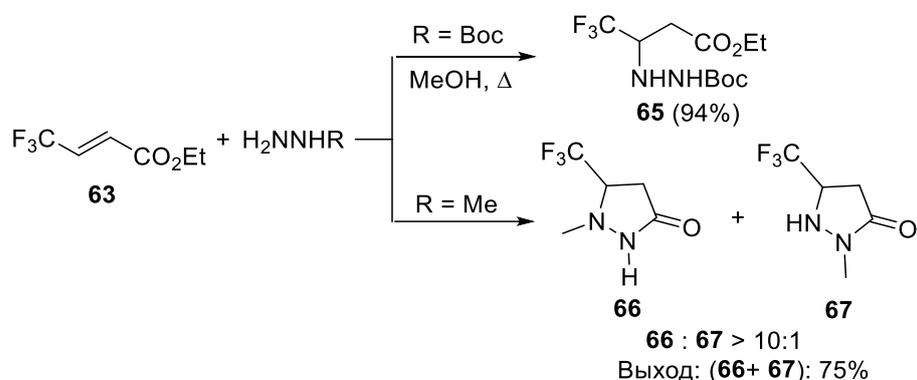
Схема 1.30



Долгое время нерешённым оставался вопрос о вовлечении в реакцию первичных и вторичных ароматических аминов ввиду их низкой нуклеофильности. Однако эту проблему удалось решить, используя гексафторизопропанол в качестве растворителя и проводя реакции при высоком давлении (10-15 кбар). Такие условия позволили получить этил-4,4,4-трифтор-3-(фениламино)бутеноат с хорошим

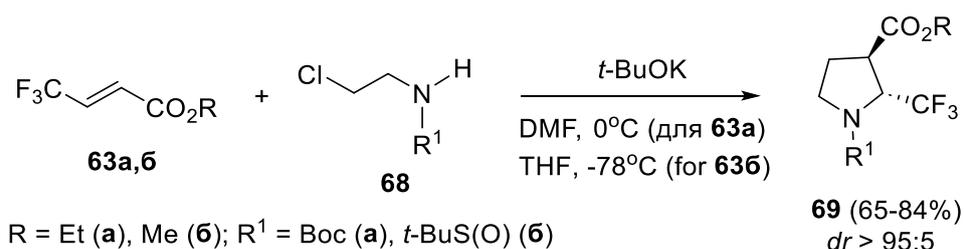
выходом [50]. Проводя реакцию с N-Вос-гидразином в метаноле при нагревании до 70 °С был получен аддукт Михаэля **65** с выходом 94% [51,52]. В реакции с метилгидразином образуется смесь региоизомеров (Схема 1.31). Нуклеофильный центр метилгидразина реагировал с трифторкротонатом по типу 1,4-присоединения с образованием аддукта Михаэля. Затем второй нуклеофильный центр аддукта атаковал этоксикарбонильную группу с последующей циклоконденсацией, приводящей к образованию двух региоизомеров **66** и **67** в соотношении 10:1 [53, 54].

Схема 1.31



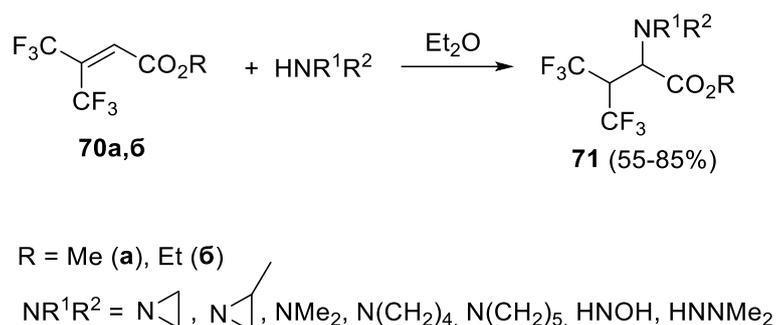
Производные трифторметилированного β -пролина **69** также были получены с использованием трифторкротоната в качестве акцептора и хлорсодержащих аминов **68** в качестве доноров Михаэля. Реакция проходила очень гладко, хиральные пирролидины **69** были выделены с высокими выходами и прекрасной диастереоселективностью (Схема 1.32) [55,56]. Этот подход позволяет с лёгкостью получать фторированные пирролидины, являющиеся широко распространённым структурным фрагментом многих биологически активных соединений.

Схема 1.32



Введение в π -систему молекулы алкеноата второй трифторметильной группы ожидаемо привело к изменению направления нуклеофильной атаки. Было показано, что в таких случаях нуклеофильная атака направлена в α -положение к этоксикарбонильной группе, приводя в итоге к образованию α -аминоэфиров с хорошими выходами (Схема 1.33).

Схема 1.33

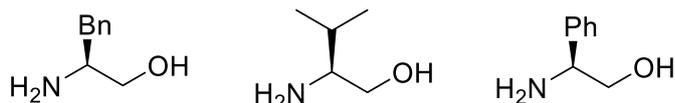
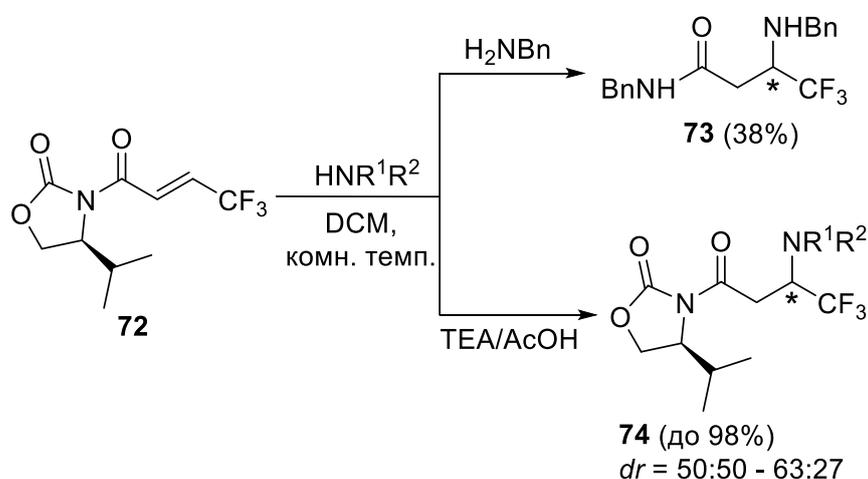


Так, β,β -бис-трифторметилакрилат **70a** с лёгкостью вступал в реакцию с азиридинами, давая целевые аддукты с высокими выходами. Аналогично еноат **70б** вступал в реакцию с первичными и вторичными аминами, гидроксиламином и 1,1-диметилгидразином [57,58]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что наличие двух трифторметильных групп у одного атома углерода инвертирует полярность двойной связи, что приводит к перенаправлению нуклеофильной атаки на α -углеродный атом. Однако, изменение направления нуклеофильного присоединения также может быть объяснено и стерическим затруднением у β -олефинового атома углерода субстрата.

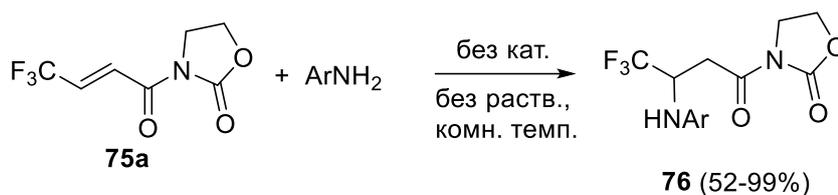
Казалось бы, замена сложноэфирной группы на имидную должна повлиять на региоселективность нуклеофильного присоединения, однако, при проведении реакции акцептора Михаэля **72** с бензиламином в классических для аза-реакции условиях (дихлорметан, комнатная температура), в качестве основного продукта реакции был выделен лишь амид **73** (Схема 1.34) [59]. Проводя ту же реакцию в присутствии слабых протонных кислот, таких как ацетат триэтиламонния, получаемого *in situ* из триэтиламина и уксусной кислоты, целевой аддукт **74** был

получен с почти количественным выходом, но низкой диастереоселективностью. Схожие результаты наблюдались с различными алифатическими аминами, а также β -аминоспиртами. Ариламины, такие как *para*-анизидин, обладая значительно более низкой нуклеофильностью, чем алифатические амины, не приводили к образованию аддуктов аза-реакции Михаэля. В литературе также описана простая методика синтеза псевдо-дипептидов, содержащих фрагмент Ψ [NHCH(CF₃)], включающая использование хиральных α -аминоэфиров в качестве доноров Михаэля и аналогичных энантиомерно чистых акцепторов [60].

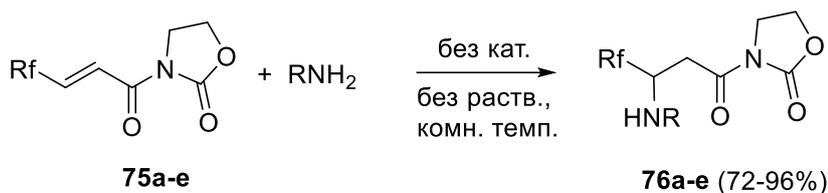
Схема 1.34



Позже группой авторов из Китая было сообщено о первом примере аза-реакции Михаэля β -трифторалкилированных акрилимидов **75a-e** с алифатическими и ароматическими аминами в условиях, не требующих растворителя и катализатора (Схема 1.35) [61]. Было показано, что фторалкильные группы в β -положении субстратов играют важную роль в эффективности сопряженного нуклеофильного присоединения аминов. Варьирование количества атомов фтора в заместителе влияет на скорость реакции: чем больше число атомов фтора, тем быстрее она протекает (Таблица 1).



Ar = Ph, 2-MeOC₆H₄, 2,4-(MeO)₂C₆H₃, 3-MeC₆H₄, 3-FC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 3-CF₃C₆H₄, 4-EtC₆H₄, 4-^tBuC₆H₄, 4-FC₆H₄.



Rf = CF₃, CF₂H, CF₂H₂, C₂F₅, CClF₂, CBrF₂
R = 4-FC₆H₄

Таблица 1. Влияние количества атомов фтора на скорость реакции

R _f	Продукт	Время (ч)	Выход (%)
CF ₃ (75a)	76a	3	96
CF ₂ H (75б)	76б	18	93
CF ₂ H ₂ (75в)	76в	24	92
C ₂ F ₅ (75г)	76г	18	87
CClF ₂ (75д)	76д	6	92
CBrF ₂ (75е)	76е	10	87

Резюме: поскольку отрицательный мезомерный эффект алкоксикарбонильной группы превалирует над отрицательной гиперконъюгацией трифторметильной группы, нуклеофильная атака почти всегда направлена на β-олефиновый атом углерода. Реакция является региоселективной и позволяет получать трифторметилированные β-аминоэфир с высокими выходами.

Заключение к литературному обзору

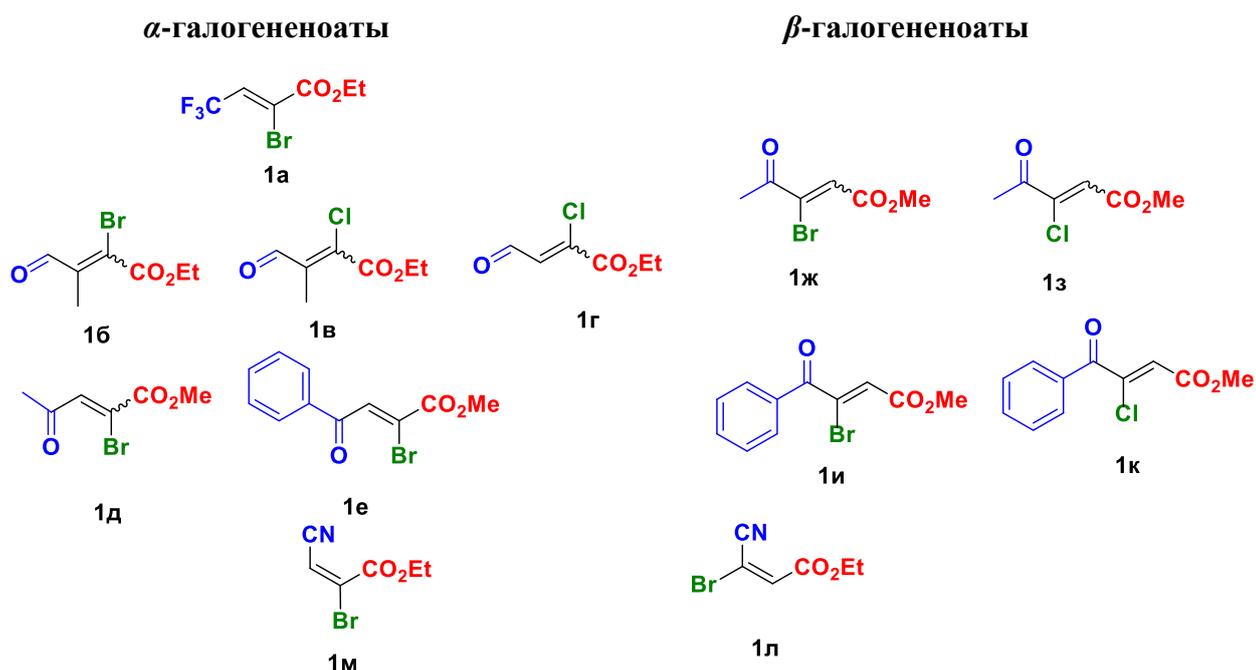
На основе анализа результатов исследований, опубликованных в основном за последние три десятилетия, можно заключить, что азот-центрированные нуклеофилы способны присоединяться к еноатам, содержащим вицинальную акцепторную группу, образуя эфиры либо α -, либо β -аминокислот. Направление нуклеофильной атаки напрямую зависит от акцепторной способности заместителя в вицинальном положении, а также стерического окружения электрофильного центра. Пул-пульные алкены за последнее время стали широко используемыми акцепторами Михаэля в современном органическом синтезе, позволяющими получать многие сложные линейные и гетероциклические соединения, синтез которых, затруднён или невозможен другими способами. Если для еноатов, содержащих в вицинальном положении сильную акцепторную группу NO_2 , предсказать образование алкил α -амино- β -нитрокарбоксилата довольно легко, то в случае реакций с участием соединений, молекулы которых содержат две близкие по электроноакцепторной способности группы (таким как цианоеноаты) предсказание направления нуклеофильной атаки становится затруднительным. Помимо этого, довольно трудно предсказать направление нуклеофильной атаки в том случае, когда у наиболее электрофильного центра есть стерическое препятствие. В связи с этим, появился ряд работ посвящённых расчётам индексов Фукуи и Парра для каждого из электрофильных центров пул-пульных алкенов [29], [62] что позволило с достаточной степенью достоверности предсказывать направление нуклеофильной атаки. Несмотря на определённый прогресс в этой области, проблема создания прогностической модели нуклеофильного присоединения к пул-пульным системам ещё далека от окончательного решения и остаётся в центре внимания химиков-синтетиков и химиков-теоретиков.

ГЛАВА 2. РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ПРИСОЕДИНЕНИЯ N- НУКЛЕОФИЛОВ К ГАЛОГЕНЗАМЕЩЁННЫМ ЕНОАТАМ (Обсуждение результатов)

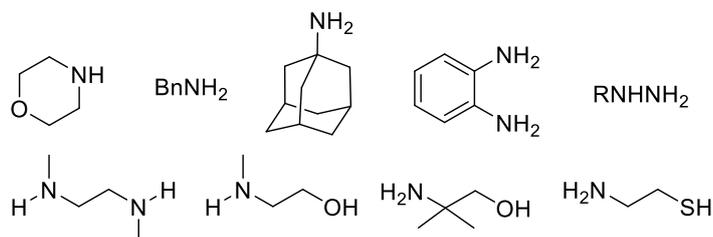
В этой главе обсуждаются результаты изучения влияния стереоэлектронного строения еноатов, содержащих вицинальную акцепторную группу (CF_3 , CHO , Ac , Vz , CN) и вицинальный или геминальный атом галогена (Cl или Br), на региоселективность сопряжённого присоединения азот-центрированных нуклеофилов. Введение атома галогена в α - или β - положение к алкоксикарбонильной группе, с одной стороны, формирует новый реакционный центр в молекуле еноата, а с другой – создаёт стерическое затруднение в месте предполагаемой нуклеофильной атаки. В этом случае не просто предсказать преимущественное или единственное направление нуклеофильной атаки. С целью изучения факторов, влияющих на селективность нуклеофильного присоединения, был синтезирован ряд пул-пульных алкил моногалогененоатов, содержащих атом галогена в α - или β -положении к алкоксикарбонильной группе (Схема 2.1).

Схема 2.1

Акцепторы Михаэля

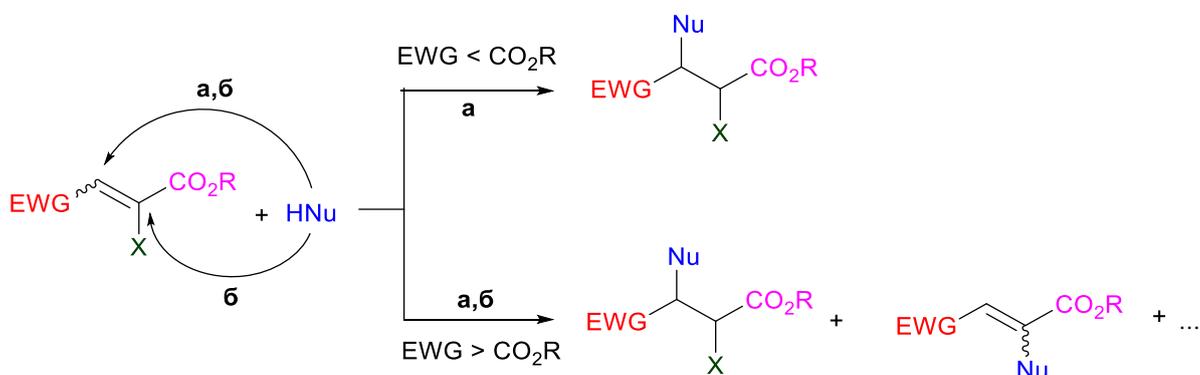


Нуклеофилы



Сначала будут рассмотрены реакции α -галогененоатов, молекулы которых содержат различные электроноакцепторные группы в вицинальном положении, с N-центрированными нуклеофилами (первичными и вторичными аминами, диаминами, аминспиртами, аминотиолами, гидразинами и т.д.). Если акцепторная способность этой функциональной группы ниже, чем алкоксикарбонильной группы, следует ожидать смещения электронной плотности двойной связи в сторону сложноэфирной функции и, как следствие, проявления реакций, типичных для пуш-пульных α -галогененоатов (присоединение по Михаэлю с образованием эфиров β -аминокислот и/или последующие превращения с участием галогена) (Схема 2.2, путь **а**). Если же акцепторная способность вицинальной группы выше, число возможных направлений реакции ожидаемо возрастает, поскольку в этом случае стерический фактор может оказывать существенное влияние на региоселективность нуклеофильной атаки (Схема 2.2, путь **б**).

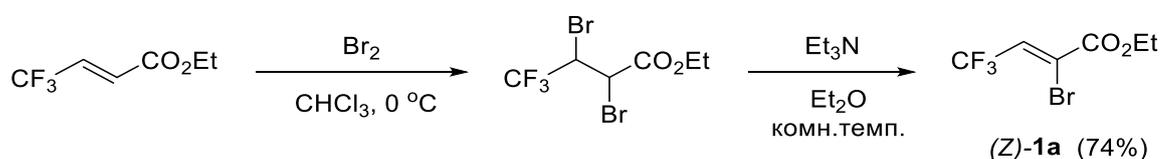
Схема 2.2



2.1. Реакции α -бром- β -(трифторметил)акрилата с N-нуклеофилами

Исходный моногалогензамещённый трифторкротонат **1a** был получен по классической схеме, включающей последовательное бромирование и дегидробромирование соответствующего β -CF₃-еноата без выделения промежуточного дибромпроизводного (Схема 2.3). Целевой этил-2-бром-4,4,4-трифторбутеноат **1a** был выделен исключительно в виде (*Z*)-изомера.

Схема 2.3

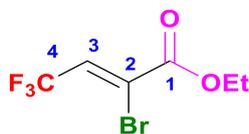


Структура полученного соединения была однозначно подтверждена методами ЯМР спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ¹H сигнал олефинового протона проявляется в виде квартета при 7.38 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 7.1 Гц. В спектре ¹³C ЯМР олефиновый углерод CH= резонирует при 130.3 м.д. (квартет с константой 36.9 Гц). Всё это убедительно указывает на то, что олефиновый углерод CH= связан с группой CF₃. Было также установлено, что значение вицинальной константы между карбонильным углеродом этоксикарбонильной группы и олефиновым протоном в еноате составляет 5.1 Гц. Известно, что величина этой константы в диапазоне от 0 до 6 Гц характерна для *цис*-изомера [63,64].

Индексы электрофильности и нуклеофильности для галогеноата **1a** были рассчитаны на теоретическом уровне B3LYP-D3/def2-TZVP. В целом, было установлено, что расчёт с помощью универсальной модели является наилучшим выбором для исследования реакционной способности полифункциональных молекул и их ионных форм. Согласно рассчитанным индексам электрофильности, наиболее электрофильным центром в молекуле трифторкротоната является β -олефиновый атом углерода C2 (Таблица 2). Отсутствие стерических затруднений у этого атома приводит к тому, что нуклеофильная атака должна быть направлена

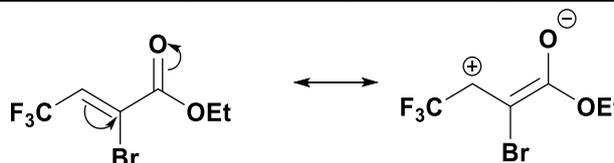
предпочтительно или даже исключительно в β -положение к этоксикарбонильной группе.

Таблица 2. Индексы электрофильности Фукуи в молекуле α -бром-трифторметилакрилата



1a

еноат	f^+			
	C1	C2	C3	C4
1a	0.0931	0.1160	0.1767	0.0509



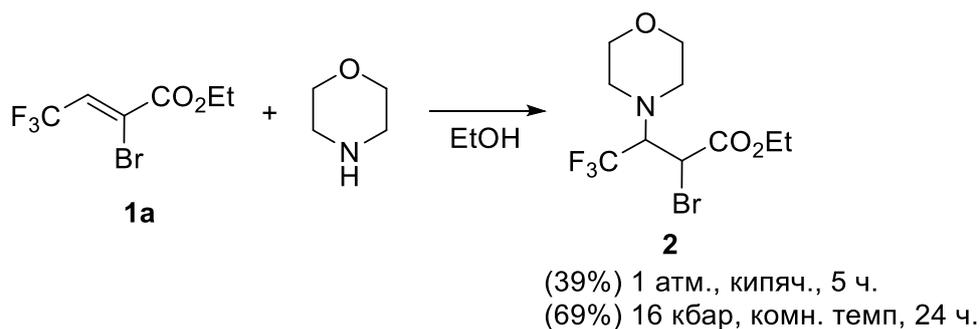
Молекула этил-2-бром-4,4,4-трифторбутеноата **1a** содержит три функциональные группы: электронодефицитную двойную связь, активированную за счёт двух сильных вицинальных электроноакцепторов, а также бромалкенильный и алкоксикарбонильный фрагменты. Как уже упоминалось в литературном обзоре, негалогенированный алкил-4,4,4-трифторбутен-2-оат является типичным акцептором Михаэля: его реакции с N-нуклеофилами протекают региоселективно, при этом атака нуклеофила происходит исключительно в β -положение к алкоксикарбонильной группе, приводя к образованию соответствующих β -аминоэфиров.

Введение атома галогена в α -положение к этоксикарбонильной группе значительно повышает электрофильность кратной связи, облегчая нуклеофильное присоединение к этому центру [65].

2.1.1. Взаимодействие α -бром- β -(трифторметил)акрилата с моно- и 1,1-бинуклеофилами

С целью выявления способности еноата выступать в роли акцептора Михаэля и определения направления нуклеофильной атаки исходный субстрат (*Z*)-**1a** был введён в реакцию с морфолином. Этот амин был выбран в качестве модельного за его высокую нуклеофильность и умеренную основность, что исключало (или существенно уменьшало) побочные реакции, вызываемые сильными основаниями. В результате кипячения исходных реагентов в этаноле ожидаемо образовался исключительно аддукт Михаэля **2** с умеренным выходом. В гипербарических условиях выход целевого аминозэфира **2** удалось повысить до 69%.

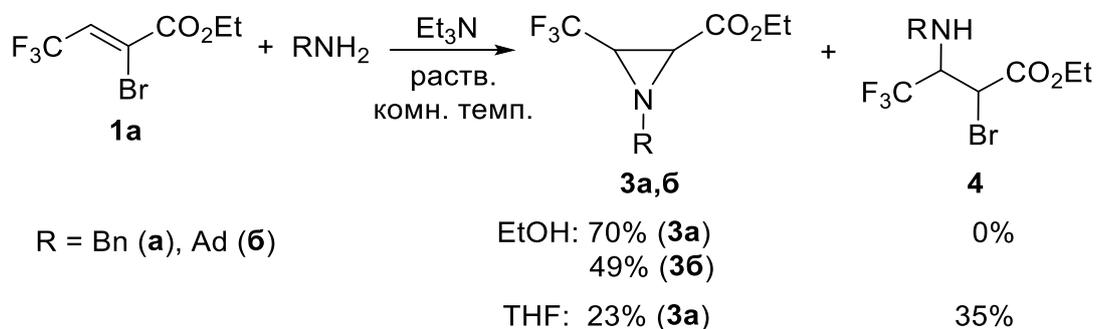
Схема 2.4



Затем мы проверили селективность взаимодействия броменоата **1a** с 1,1-бинуклеофилами: классическим нуклеофилом бензиламином и стерически затруднённым адамантиламином. Мы обнаружили, что бензиламин как 1,1-бинуклеофил реагировал с броменоатом **1a** в этаноле с образованием азиридина **3a** в качестве основного продукта реакции (Схема 2.5). Проводя ту же реакцию в ТГФ, помимо азиридина также был выделен аддукт аза-реакции Михаэля **4**. Образование трёхчленного аза-гетероцикла **3** является результатом каскадной реакции – сопряжённого нуклеофильного присоединения амина и последующего внутримолекулярного нуклеофильного замещения брома в аддукте **4**. Важно отметить, что использование протонодонорного растворителя (этанола)

благоприятствует сборке трёхчленного цикла, что, вероятно, связано с хорошей сольватацией в спирте уходящего бромид-аниона.

Схема 2.5

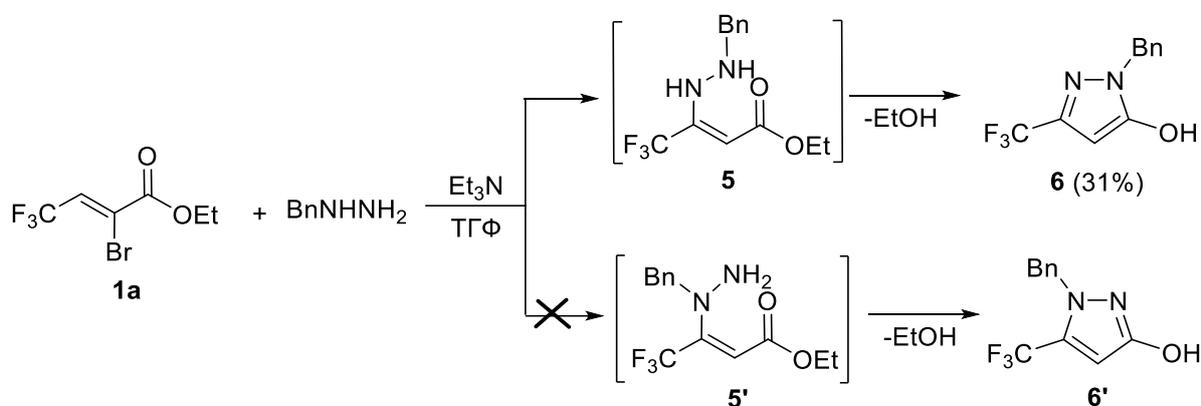


При введении адамантиламина в реакцию с броменоатом **1a** немедленно происходило присоединение по Михаэлю, за которым следовало внутримолекулярное нуклеофильное замещение брома, завершающееся образованием азиридина **3б** с выходом 49%. Азиридин был получен в виде смеси диастереомеров в соотношении 1:4, которые были легко разделены методом колоночной хроматографии. Их стереохимия была однозначно установлена с помощью методов двумерной ЯМР-спектроскопии. Так, 3J *цис*-метиновых протонов азиридинового кольца достигает 6.2–6.6 Гц, в то время как для *транс*-2,3-протонов эти значения находятся в диапазоне 2.6–2.8 Гц [66-68]. На основании этих данных основному диастереомеру была приписана *цис*-конфигурация. Для демонстрации синтетического потенциала изучаемого субстрата (в частности, возможного его использования для сборки гетероциклов), в реакцию с ним были введены 1,2- и 1,4-бинуклеофилы. При этом все эти каскадные реакции включали в качестве ключевой стадии сопряжённое нуклеофильное присоединение, приводящее к соответствующему аддукту как интермедиату.

2.1.2. Взаимодействие α -бром- β -(трифторметил)акрилата с 1,2-бинуклеофилом

С целью синтеза пятичленных гетероциклов была проведена реакция броменоата **1a** с 1,2-бинуклеофилом. В качестве последнего был избран бензилгидразин. В случае обработки броменоата **1a** эквимолярным количеством бензилгидразина был получен пиразол **6** с умеренным выходом (Схема 2.6).

Схема 2.6



Важно отметить, что реакция является высоко хемо- и региоселективной: изомерный пиразол **6'** не был зарегистрирован в реакционной смеси даже в следовых количествах. Структура полученного пиразола **6** была однозначно установлена при анализе двумерных ЯМР спектров НМВС $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ и $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$. В спектре НМВС $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ наблюдалась корреляция между метиленовыми протонами бензильного фрагмента и атомом $\text{C}5$, несущим гидроксильную группу (Рисунок 1). Напротив, не наблюдалось корреляции между протонами той же группы и атомом $\text{C}3$ (который резонирует в виде квартета при 139 м.д. ($J = 37$ Гц)). Более того, величины химических сдвигов двух атомов азота хорошо согласуются со значением химсдвигов тех же атомов для 5-гидроксипиразолов [69].

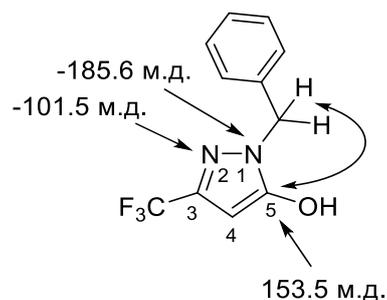
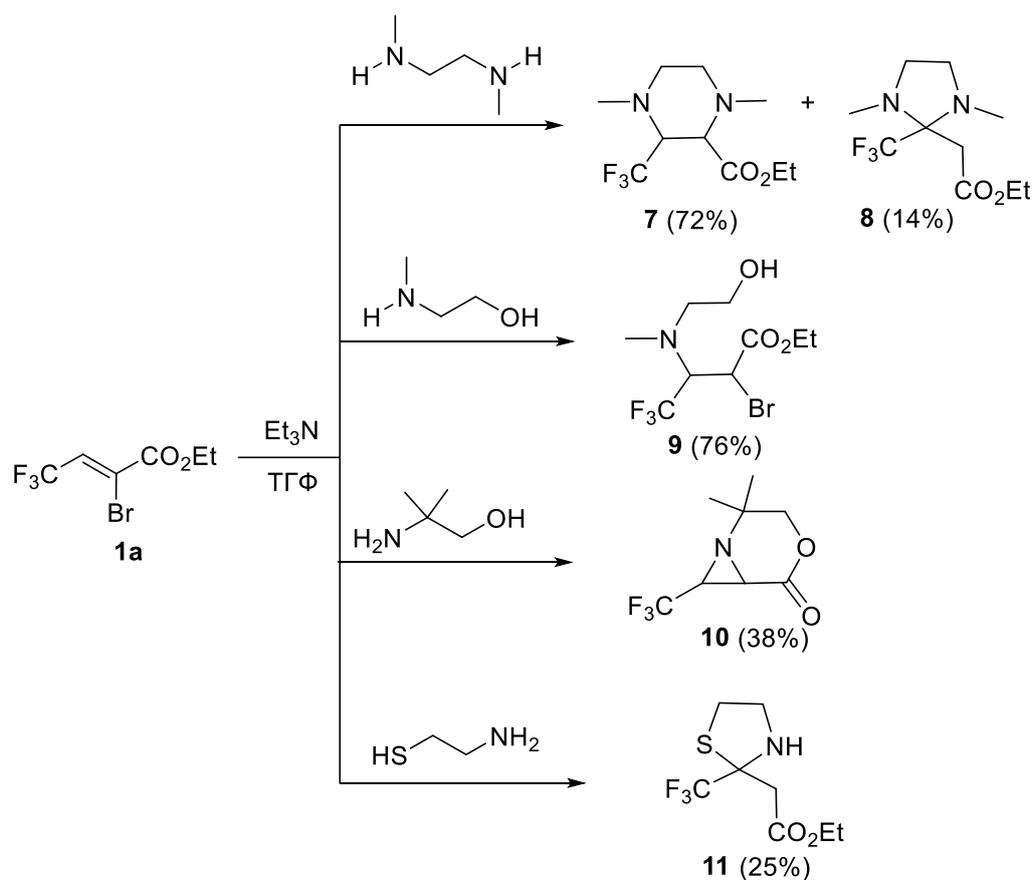


Рисунок 2. Корреляция НМВС $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ в молекуле **6**.

Образование пиразола **6**, по-видимому, включает промежуточное образование интермедиата **5**. На первой стадии происходит атака терминальным атомом азота гидразина на электрофильный атом углерода, приводящая к образованию аддукта Михаэля. Последующее дегидробромирование завершается образованием енамина **5**, стереохимия которого благоприятствует нуклеофильной атаке интернального атома азота на карбонильный углерод и созданию пятичленного гетероцикла.

2.1.3. Взаимодействие α -бром- β -(трифторметил)акрилата с 1,4-бинуклеофилами

Этил-4,4,4-трифтор-2-бромбутен-2-оат **1a** был введён в реакцию с 1,2-диаминами, аминспиртами и аминотиолом. Например, результатом взаимодействия **1a** с эквимолярным количеством DMEDA стало образование смеси шести- и пятичленных изомерных гетероциклов **7** и **8** в соотношении 5:1 (Схема 2.7).

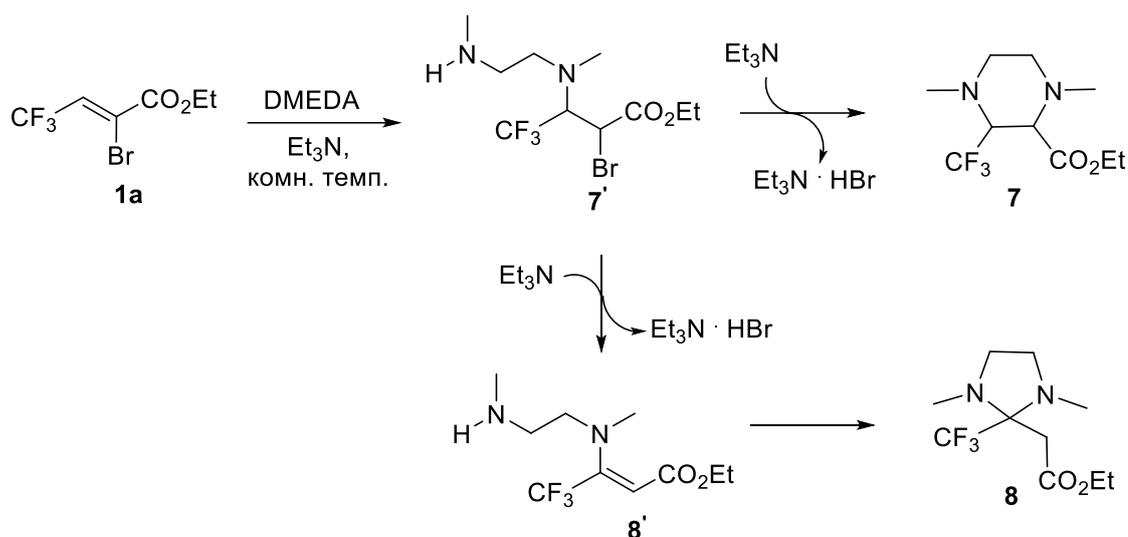


Результат реакции еноата **1a** с аминспиртами существенно зависит от природы нуклеофила. Было установлено, что при действии N-метиламиноэтанола на эфир **1a** единственным продуктом реакции оказался аддукт Михаэля **9**, выделенный с высоким выходом в виде (1:1.5) смеси диастереомеров, которые легко разделялись методом колоночной хроматографии. Затем была исследована реакция с 2-метил-2-аминопропанолом, содержащим первичную аминогруппу при третичном атоме углерода. В этом случае аминспирт сначала выступал в реакции в качестве первичного амина, ожидаемо образуя азиридиновый цикл. Последующая внутримолекулярная циклизация происходила посредством нуклеофильной атаки гидроксильной группы на карбонильную группу, что приводило к получению конечных бициклических производных с умеренным выходом. Полученный результат может быть легко объяснен *гем*-диметильным эффектом (эффект Торпа-Ингольда), согласно которому присутствие двух

метильных групп способствует реакциям внутримолекулярного замыкания кольца [70,71].

Наконец, в реакцию с броменоатом **1a** был также введён β -меркаптоэтанол. Поскольку тиолы являются превосходными нуклеофилами, следовало ожидать, что в этом случае именно тиольный фрагмент окажется более реакционноспособным нуклеофильным центром.

Для того чтобы понять механизм образования пятичленных гетероциклов **8** и **11**, мы провели мониторинг реакции этилтрифторкротоната **1a** с DMEDA в CDCl_3 . После добавления (0.25 экв.) амина в спектре ^{19}F ЯМР появился новый сигнал при -62.6 м.д., интенсивность которого росла со временем. После добавления второй порции амина (0.5 экв.) соотношение исходного броменоата (-61.5) и пятичленного продукта (-62.6) достигло 1:1. Тщательный анализ спектров ^1H и ^{13}C позволил нам однозначно установить структуру образующегося продукта реакции. Так, два метиновых протона в аддукте **7'** CHBr и CHN резонировали при 4.31 м.д (д., $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Гц) и 3.75 м.д (кв.д., $J_{\text{H-F}} = 11.5$ Гц, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Гц). Увеличение интенсивности этих сигналов было пропорциональным уменьшению интенсивности сигнала олефинового протона. Эти сигналы проявлялись в спектре ^{13}C при 13.87 м.д (с.) и 67.4 м.д (к., $J = 37$ Гц), что соответствует атому углерода, соединенному с трифторметильной группой. Новый сигнал карбонильного атома углерода появился при 168.9 м.д, в то время как углерод группы $\text{C}=\text{O}$ исходного броменоата резонировал при 161.0 м.д. Добавка ещё (0.5 экв.) бинуклеофила привела к уменьшению интенсивности сигнала при -62.6 м.д и появлению сигнала целевого шестичленного гетероцикла при -63.8 м.д. Наряду с этими сигналами, спектр содержал сигнал очень низкой интенсивности пятичленного гетероцикла **8**. К сожалению, мы не смогли надежно зарегистрировать формирование интермедиата **8'**, однако полученные данные позволили достаточно уверенно представить схему образования аза-гетероциклов **7** и **8** (Схема 2.8).

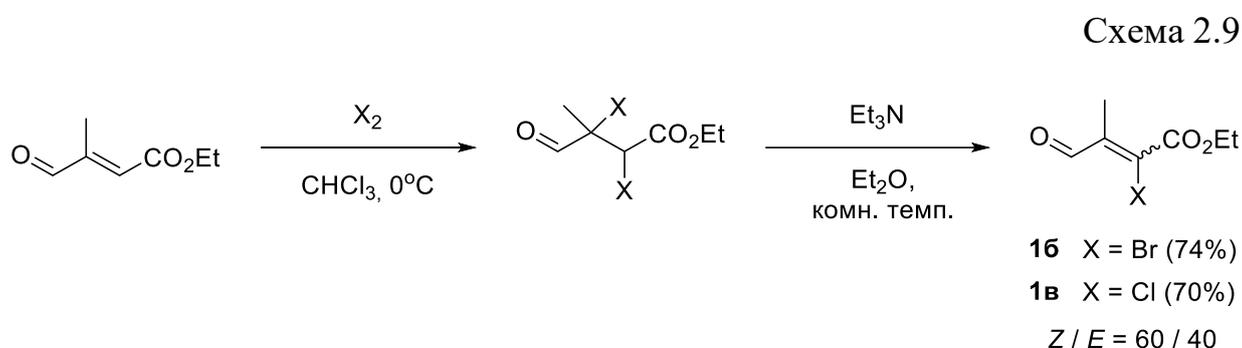


Опираясь на полученные экспериментальные данные, можно сделать вывод о том, что индексы локальной электрофильности позволяют с высокой уверенностью предсказывать направление нуклеофильной атаки к пул-пульным алкенам, содержащим в вицинальном положении акцепторы, существенно различающиеся по своей акцепторной способности. Высокая электрофильность β -олефинового углерода в молекуле исходного еноата **1a**, отсутствие стерических затруднений у этого электрофильного центра, стабилизация цвиттер-иона, возникающего в результате присоединения нуклеофила в совокупности, и определяют, по существу, безальтернативное направление нуклеофильной атаки и региоселективное образование функционализированных аминоэфиров или их производных.

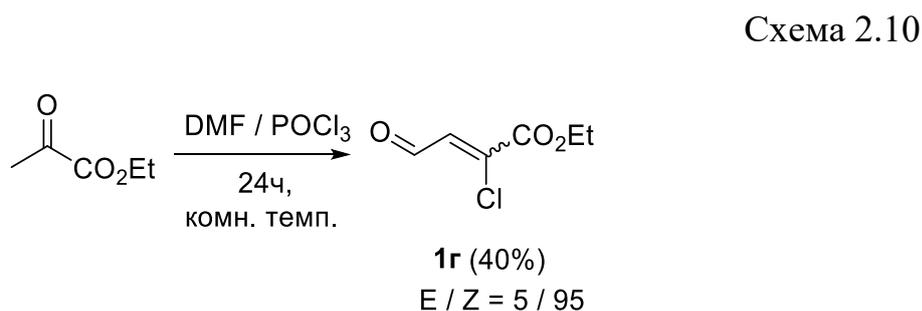
2.2. Реакции α -галоген- β -формиленоатов с N-нуклеофилами

Замена трифторметильной группы на формильную приводит к принципиальным изменениям в стереоэлектронном строении исходного еноата. Действительно, β -формил- α -галогененоаты – особая группа пул-пульных алкенов, молекулы которых содержат одну из наиболее реакционноспособных функциональных групп СНО. Высокая электрофильность формильной группы – отличительная черта класса альдегидов, в том числе еналей. В отличие от других акцепторов Михаэля, имеющих либо карбонильную, либо алкоксикарбонильную группы, енали нередко реагируют с нуклеофилами исключительно по типу 1,2-присоединения.

Исходные галогененоаты **1б,в** были получены последовательным галогенированием-дегидрогалогенированием этил-(*E*)-3-метил-4-оксобутен-2-оата. Как правило, они были выделены в виде смеси двух геометрических изомеров в соотношении *Z/E* от 50/50 до 70/30.



Хлоракрилат **1г** был получен по реакции Вильсмайра-Хаака, описанной в литературе [72].

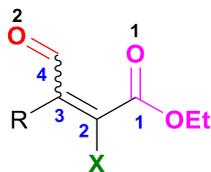


Стереохимия галогенированных еноатов **1б,в** была определена с помощью методов двумерной ЯМР-спектроскопии (NOESY). В том случае, когда спектр еноата **1б,в** содержал лишь один кросс-пик NOE между олефиновым протоном или протоном метильной группы и метиленовым протоном этоксикарбонильной группы и не наблюдалось корреляций между протоном формильной группы и какими-либо сигналами эфирной функции, мы сделали вывод о том, что еноат имеет (*Z*)-конфигурацию. Напротив, наличие кросс-пика между формильным протоном и протонами этоксикарбонильной группы указывает на то, что альдегидная и сложноэфирная функции находятся в (*E*)-положении.

Как и в случае трифторметилакрилата **1а**, мы проанализировали зарядовое распределение в молекуле еноатов **1б-г** для того, чтобы попытаться предсказать региоселективность присоединения нуклеофилов. Согласно расчётам, присутствие атома галогена или метильной группы не оказывает существенного влияния на значения индексов электрофильности. Во всех случаях формильный атом углерода является наиболее электрофильным центром молекулы как для *E*-, так и для *Z*-изомеров. Однако, учитывая, что образование полуаминала зачастую является обратимым процессом, нуклеофильная атака может быть направлена и на другие электрофильные центры, например на один из олефиновых атомов, либо атом углерода сложноэфирной группы. Как видно из таблицы 2, в некоторых случаях разница между атомами C2 и C4 является незначительной. Поэтому нуклеофильная атака может быть направлена как на карбонильный атом углерода (C4), так и на олефиновый (C2). Как результат, в некоторых случаях следовало ожидать образование смеси продуктов 1,2- и 1,4-присоединения.

Для объяснения региоселективности с точки зрения орбитального контроля мы изучили вклад АО в НСМО, который отвечает за электрофильность алкенов. Оказалось, что вклад АО α -олефинового атома углерода (C2) является наибольшим. Введение атома галогена в положение C2 приводит к увеличению его реакционной способности.

Таблица 3. Индексы электрофильности Фукуи и вклад АО в НСМО в молекулах β -формил- α -галогененоатов

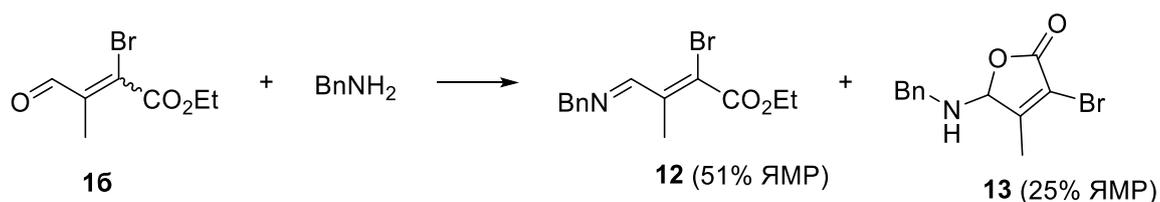


1: R = Me, X = Br (**1б**); R = Me, X = Cl (**1в**); R = H, X = Cl (**1г**);

Еноат	f^+				Вклад АО в НСМО, %		
	C1	C2	C3	C4	C2	C3	C4
<i>E</i> - 1б	0.016	0.105	0.088	0.201	0.22	0.07	0.19
<i>Z</i> - 1б	0.021	0.110	0.087	0.195	0.23	0.08	0.19
<i>E</i> - 1в	0.019	0.115	0.089	0.199	0.23	0.07	0.19
<i>Z</i> - 1в	0.070	0.107	0.095	0.150	0.17	0.12	0.12
<i>E</i> - 1г	0.059	0.119	0.120	0.149	0.25	0.15	0.11
<i>Z</i> - 1г	0.068	0.114	0.121	0.154	0.18	0.10	0.11

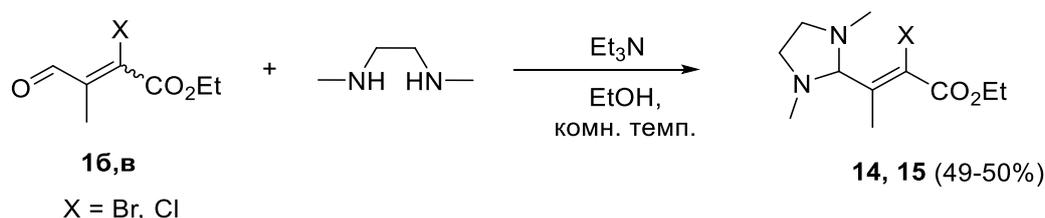
Первоначально мы изучили взаимодействие еноата **1б** (в виде смеси *Z/E*-изомеров 60/40) с бензиламином. Реакция протекала по типу 1,2-присоединения, приводя к образованию смеси (60/40) азометина **12** и непредсказуемого *a priori* фуранона **13** в качестве основных продуктов. Их образование было подтверждено как ^1H , так и ^{13}C ЯМР-спектроскопией. Так, в спектре ЯМР ^1H азометина **12** сигнал формильного атома углерода исчезает и одновременно появлялся синглет азометинового протона при 8.59 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C резонанс группы $\text{CH}=\text{N}$ наблюдался при 163.0 м.д. Оба сигнала олефиновых углеродов были сохранены, но смещались на 2.3 и 7.8 м.д. Азот азометина **12** резонировал в области -28.3 м.д., что характерно для иминов и азометинов. Поскольку, согласно NOESY, азометин **12** образовывался в виде *Z*-изомера, логично предположить, что он был получен из формиленоата с такой же геометрией двойной связи. При этом сборка фуранона **13** возможна лишь из еноата с *E*-конфигурацией.

Схема 2.11



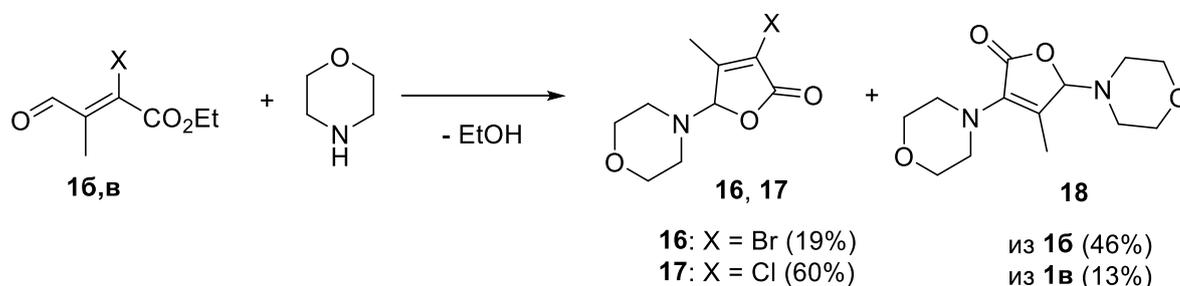
При обработке галогенкратонов **16,в** N,N'-диметилендиамином ожидаемо образовывались циклические амины **14, 15**.

Схема 2.12



Как и в случае этил β-трифторметилакрилата **1а** в качестве хорошего моноклеофила в реакции с галогененоатами **16-г** был взят морфолин. Результатом его взаимодействия с еноатами **16,в** является образование смеси фуранонов **16-18** (схема 2.13). Сборка 5-аминофуран-2(5H)-онов **16** и **17** и 3,5-диаминофуран-2(5H)-она **18** состоит из ряда последовательных превращений. Более того, нетрудно предположить, что все каскадные превращения начинаются с образования связи C-N в результате нуклеофильной атаки на электрофильный атом углерода формильной группы.

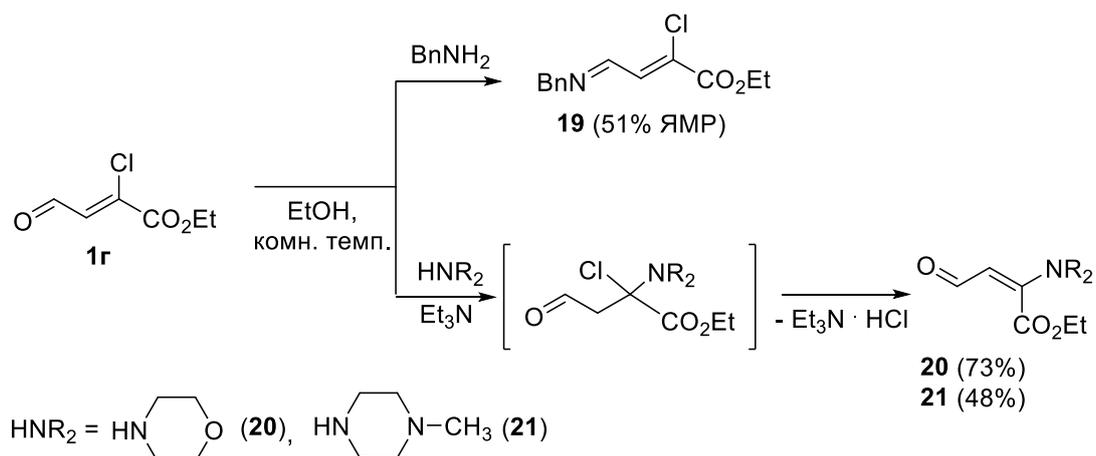
Схема 2.13



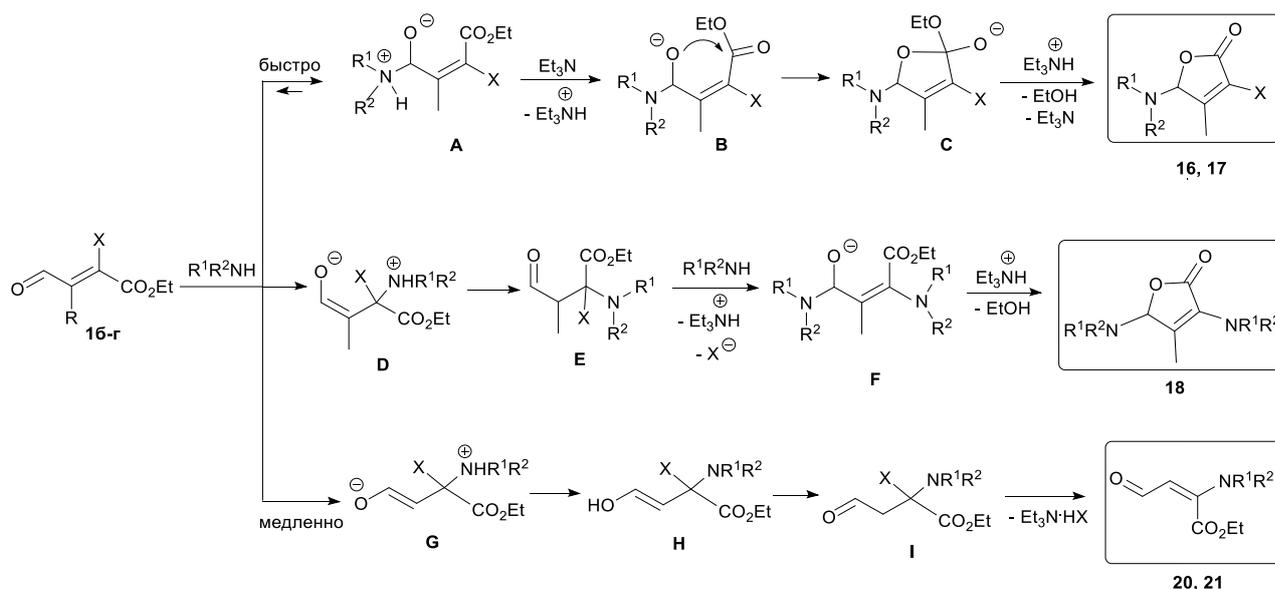
Реакция еноата **1г** с бензиламином завершается образованием азометина. Однако, в результате реакции **1г** с вторичными аминами, были выделены α-аминоеноаты. Ключевыми стадиями этой каскадной реакции являются

сопряженное нуклеофильное присоединение по Михаэлю и последующее дегидрохлорирование (схема 2.14). Важно отметить, что несмотря на наличие менее стерически затрудненных электрофильных центров, нуклеофильная атака происходит исключительно в α -положение к этоксикарбонильной группе. Такая региоселективность присоединения амина к алкену **1г** частично обусловлена акцепторной способностью формильной группы, которая стабилизирует цвиттер-ионный интермедиат. Кроме того, отсутствие метильной группы в β -положении полностью останавливает перенос электронной плотности к электрофильному центру на олефиновом атоме углерода (C2) тем самым, делая его более доступным для нуклеофильной атаки.

Схема 2.14



Общий механизм сборки фураноновых циклов представлен на схеме 2.15. Основным этапом является 1,2-присоединение с образованием полуаминала **A**, с последующей внутримолекулярной атакой кислород-центрированным нуклеофильным центром на сложноэфирную группу и образование пятичленных фуранонов **16**, **17**. В том случае, когда реакция была инициирована аза-реакцией Михаэля происходило образование диаминофуранона **18**.



Результаты расчётов хорошо согласуются с экспериментальными данными: в отличие от броменоата **16** хлорсодержащий еноат **1в** предпочтительно превращается в фуранон **17**, поскольку бромид-анион является лучшим нуклеофитом по сравнению с хлорид-анионом.

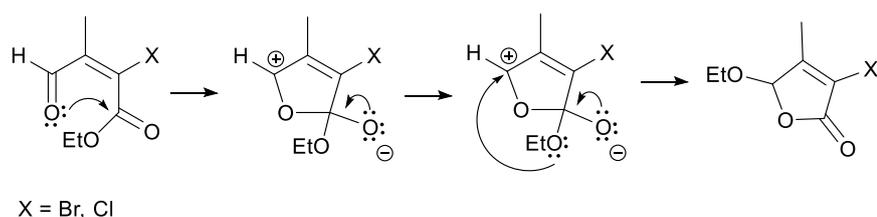
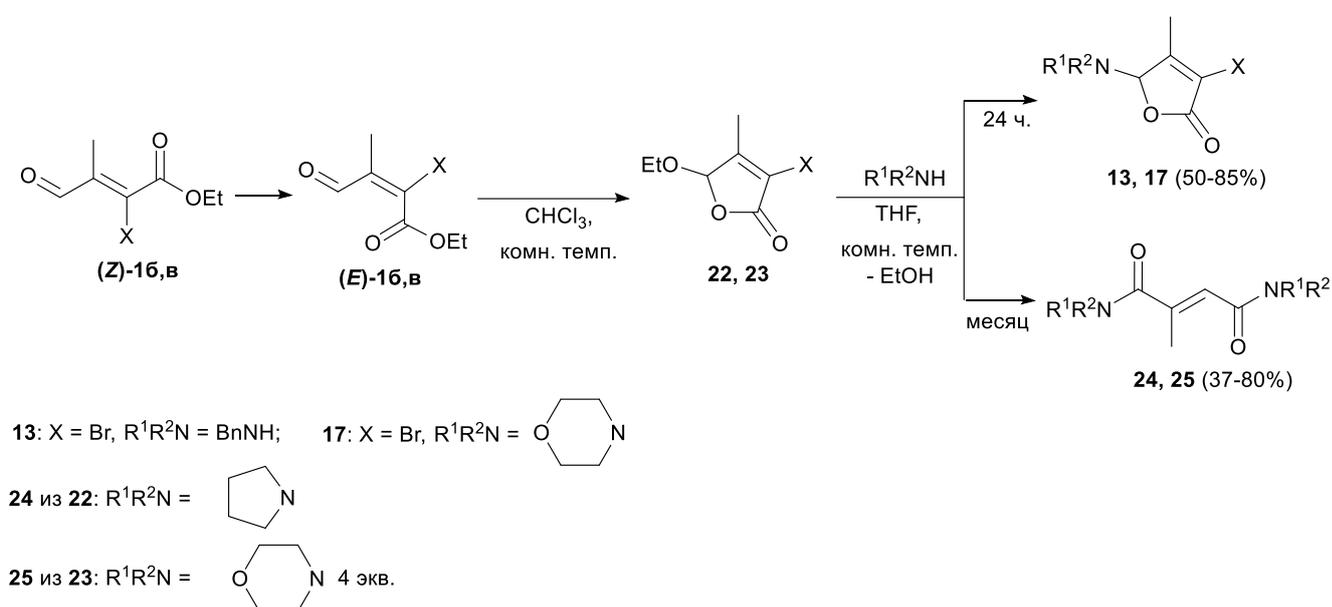
Таблица 4. Относительная свободная энергия Гиббса интермеdiатов и продуктов в реакции еноатов **16-г** с морфолином, рассчитанная с помощью LPNO-CEPA/1/CBS//M06-2X/Def2-TZVPP

Еноат	ΔG , ккал/моль											
	Исх	Интермеdiат/Продукт										
		A	B	C	16	17	D	18	G	H	I	20
16	0.0	10.7	27.2	20.0	-14.6	-	-5.04	-31.1		-	-	-
1в	0.0	10.7	27.7	20.3	-	-14.3	28.2	-31.4		-	-	-
1г	0.0	15.9	26.3	-	-		-	-	23.5	7.2	-1.6	-28.1

Кроме того, было показано, что исходные α -галоген- β -формилакрилаты **16**, **1в** способны к самопроизвольной циклизации, приводящей к образованию фуранонов **22**, **23** (Схема 2.16). Для того чтобы показать, что галофураноны **22**, **23** не являются предшественниками диаминофуранона **18**, исходные фураноны **22**, **23**

были введены в реакции с первичными и вторичными аминами. Мы обнаружили, что происходит исключительно нуклеофильное замещение этокси-группы, приводящее к образованию моноаминозамещённых фуранонов **13**, **17**. Кроме того при обработке фуранона **22** пирролидином образовывался бис-амид **24**; такой же продукт был выделен в результате реакции **23** с 4 эквивалентами морфолина. По всей видимости, образование бис-амидов **24**, **25** происходит в результате раскрытия лактонного цикла.

Схема 2.16

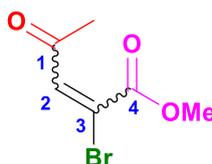


Результаты расчётов и экспериментальные данные изучения нуклеофильных реакций β -формил- α -галогенакрилатов **16-г** указывают на то, что реакционная способность таких систем контролируется как зарядовым распределением (в случае еноатов **16,в**), так и энергией НСМО исходных еноатов (в случае еноата **1г**). Однако окончательные выводы о пути реакции можно делать лишь в том случае, когда будут приняты во внимание термодинамические параметры промежуточных продуктов, а также конечных продуктов реакции [73].

2.3. Реакции β -ацил- α -галогененоатов с N-нуклеофилами

Изучение региоселективности присоединения к β -оксоеноатам представляет особый интерес, поскольку эти соединения содержат четыре высокореакционных электрофильных центра. Ацетильная группа является более сильным электроноакцептором, чем сложноэфирная, поэтому, как уже упоминалось ранее, нуклеофильная атака для незамещённых оксопентеноатов направлена исключительно в α -положение к алкоксикарбонильной группе. Изменится ли направление реакции при введении в α -положение атома галогена? Для ответа на этот вопрос была проведена предварительная оценка реакционной способности. Расчёт индексов Фукуи показал, что наиболее электрофильным центром в молекулах α -галогененоатов является олефиновый атом углерода (C2), связанный с ацетильной группой (Таблица 5). При этом разница между значениями для соседнего олефинового атома углерода является незначительной. Таким образом, на основе анализа зарядового распределения нельзя получить однозначного ответа на вопрос о региоселективности нуклеофильной атаки. Из приведенных данных видно, что разница между индексами электрофильности на атомах углерода (C2) и (C3) незначительна, таким образом предсказание региоселективности на основе этих значений является затруднительным.

Таблица 5. Индексы электрофильности Фукуи в молекулах β -ацетил- α -бромененоатов



Еноат	f^+			
	C1	C2	C3	C4
(E)-1д	0.1046	0.0992	0.1649	0.0365
(Z)-1д	0.0700	0.1031	0.1269	0.1055

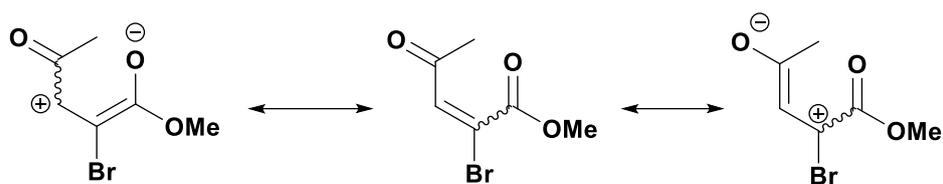
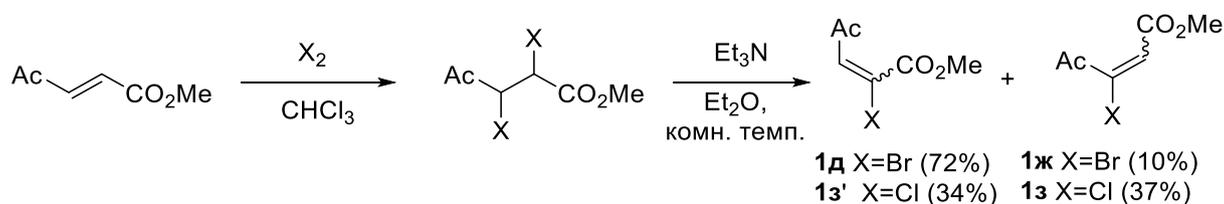


Рисунок 3. Резонансные структуры β -оксо- α -бромоэната.

Для проверки теоретических выводов о реакционной способности β -оксоэнатов были получены галогенпроизводные оксопентеноатов в классических условиях (бromирование или хлорирование в хлороформе и последующее дегидрогалогенирование триэтиламином в эфире). Однако, в классических условиях реакция протекала неселективно: образовывалась смесь из четырёх регио- и стереоизомеров, разделение которых методом колоночной хроматографии являлось нетривиальной задачей. Однако нам удалось выделить бромэнат **1д** в виде смеси *E/Z* изомеров [74].

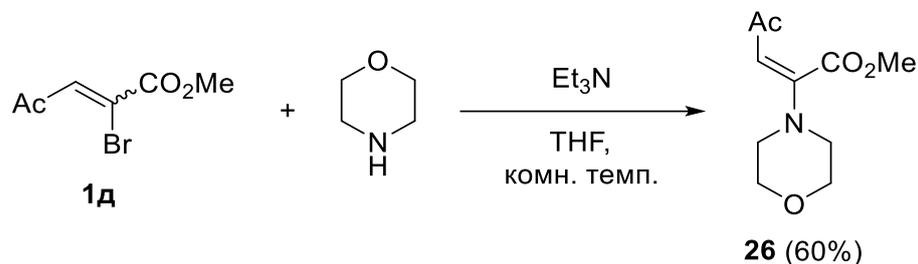
Схема 2.17



Региоселективность сопряжённого нуклеофильного присоединения к β -оксо- α -бромоэнату была изучена на примере его взаимодействия с вторичными и первичными аминами. Сначала в реакцию с α -бромзамещённым оксопентеноатом **1д** был введён морфолин. Несмотря на стерическое затруднение в α -положении, атака нуклеофила была направлена в соответствии с электроноакцепторной способностью заместителей, а именно на α -олефиновый атом углерода. В результате реакции регио- и стереоселективно был получен енамин **26** в виде *E*-изомера. Структура полученного продукта была однозначно подтверждена методами двумерной (NOESY) спектроскопии ЯМР. Наличие кросс-пика между β -

олефиновым протоном и NCH_2 протонами морфолинового кольца позволило уверенно подтвердить структуру полученного изомера.

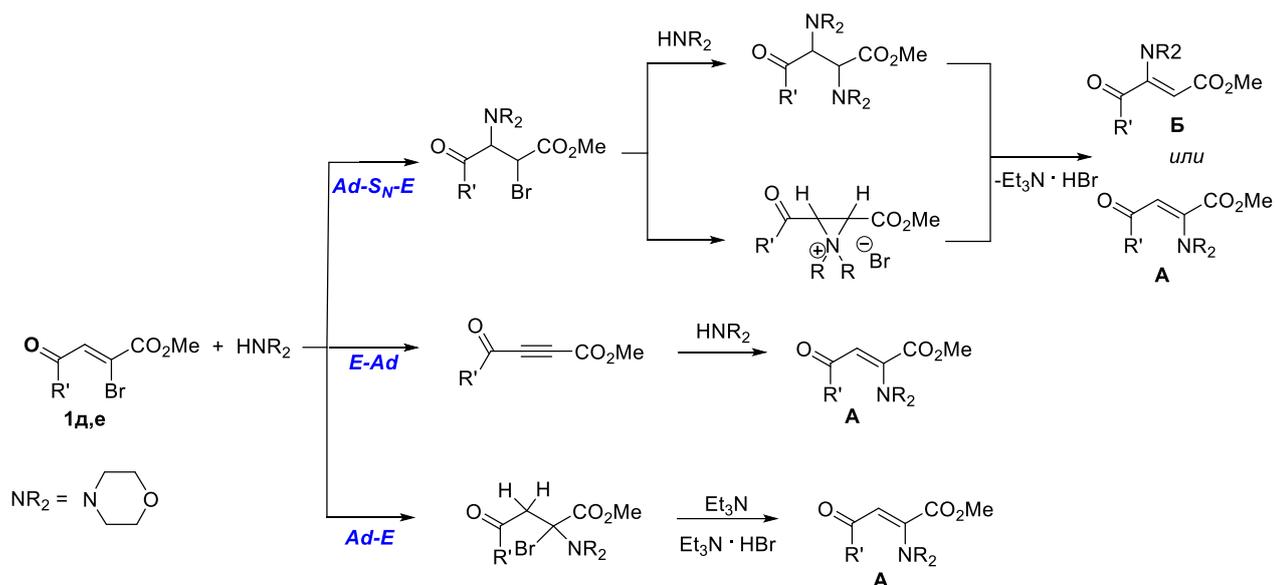
Схема 2.18



Можно предложить несколько механизмов, объясняющих генезис полученного соединения (Схема 2.19). Ключевыми стадиями первых двух являются сопряжённое нуклеофильное присоединение, замещение галогена у насыщенного атома углерода и элиминирование амина (Ad-S_N-E механизм). Третий путь предусматривает сначала дегидробромирование исходного субстрата и последующее присоединение амина (E-Ad механизм). Однако, путь через образование ацетиленового производного был исключён отдельным экспериментом: при попытке дегидрогалогенирования основанием Хунига при нагревании в ТГФ исходный галогененоат вернулся в неизменённом виде. Об этом свидетельствует сигнал олефинового протона в области 6.85 м.д. в спектре ЯМР ¹H, а также сигнал 96.0 м.д. в спектре ЯМР ¹³C. Напротив, четвёртый вариант предполагает первоначальное присоединение амина, а дегидробромирование завершает всю цепочку превращений (Ad-E механизм). И хотя при мониторинге реакции еноата **1д** с морфолином надёжно зарегистрировать образование интермедиата не удалось, наиболее вероятным, на наш взгляд, является четвёртый путь. Это заключение подтверждается несколькими фактами. Во-первых, являясь винилогами ацилбромидов, броменоаты **1д,е** должны быть очень реакционноспособными электрофилами. Действительно, при ¹H ЯМР мониторинге реакции еноата **1д** с морфолином или пиперидином сигналы геометрических изомеров исходного эфира исчезают быстро (причём изомер (E)-**1д** реагирует энергичнее). Во-вторых, аналогичные результаты были получены в случае

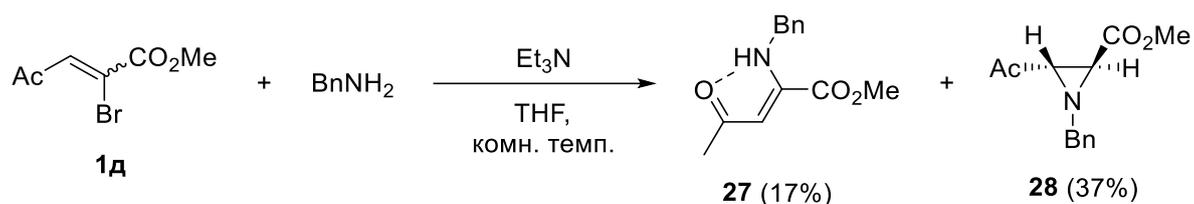
хлоракрилата **1г** (см. раздел 2.2). Наконец, строение гетероциклов, полученных из еноата **1е**, также предполагает, что начальным этапом их сборки является присоединение нуклеофила в α -положение к алкоксикарбонильной группе. Однако нельзя полностью исключать и многостадийный механизм замещения ($Ad-S_N-E$), характерный для пуш-пульных α -галогененонов и еноатов.

Схема 2.19



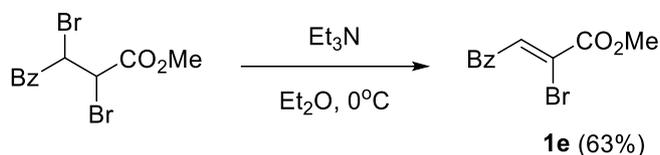
Введение первичных аминов в реакцию с еноатом **1д** представляло особый интерес. Действительно, если первичные амины реагируют с α -галогененоатами подобно вторичным, следовало ожидать образования продукта присоединения – элиминирования (енамина **27**). Если же она начинается с нуклеофильного присоединения в β -положение к метоксикарбонильной группе, то следовало ожидать последующее классическое внутримолекулярное нуклеофильное замещение брома, завершающееся образованием азиридина **28**. К нашему удивлению, итогом реакции стало образование смеси обоих возможных продуктов реакции в соотношении 1:2 (Схема 2.20). Полученные результаты позволяют заключить, что в определённых случаях (при низкой стерической доступности электрофильного олефинового атома углерода) нуклеофильная атака может быть направлена на оба электрофильных центра, давая на первой стадии смесь региоизомерных аддуктов.

Схема 2.20

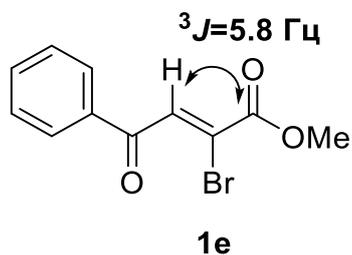


Интересно было посмотреть, как скажется на региоселективности присоединения увеличение акцепторной способности вицинальной группы субстрата. Для этого был получен метил-(*Z*)-2-бром-4-оксо-4-фенилбутен-2-оат **1e** (Схема 2.21).

Схема 2.21

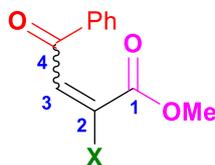


Его структура была однозначно подтверждена методом ЯМР спектроскопии. В спектре NOE наблюдался кросс-пик между олефиновым протоном и атомом углерода карбоксильной группы, а константа спин-спинового взаимодействия $^3J_{CH}$ (5.8 Гц) лежит в диапазоне, характерном для *цис*-расположения олефинового протона и карбонильного углерода (Рис.4).

Рисунок 4. Корреляция NOE в молекуле **1e**

Для полученного броменоата **1e** также была проведена предварительная оценка реакционной способности. Согласно данным расчётов индексов электрофильности Фукуи наиболее электрофильным центром в молекуле оказался бензоильный атом углерода **C4**.

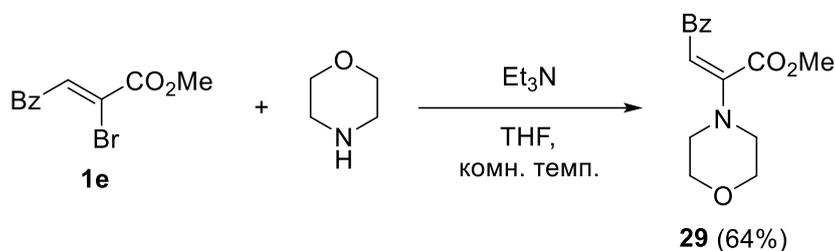
Таблица 6. Индексы электрофильности Фукуи в молекулах β -бензоил- α -бромененоатов



Еноат	f^+			
	C1	C2	C3	C4
(E)-1e	0.0224	0.0321	0.0332	0.1095
(Z)-1e	0.0243	0.0338	0.0285	0.1193

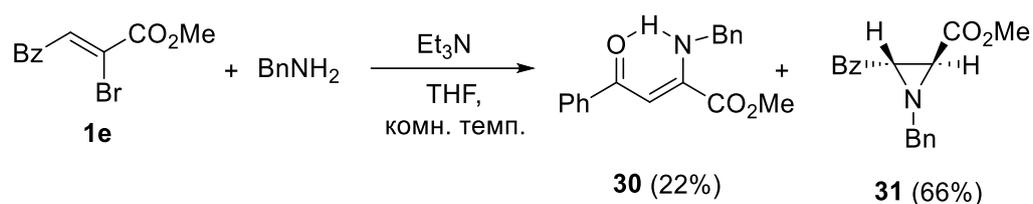
Однако, несмотря на высокую электрофильность карбонильного атома углерода, реакция 2-бромбензоилакрилата **1e** с морфолином протекала аналогично реакции того же амина с 2-бромацетилакрилатом **1д**, приводя к образованию енамина **29** в качестве единственного продукта реакции (Схема 2.22).

Схема 2.22



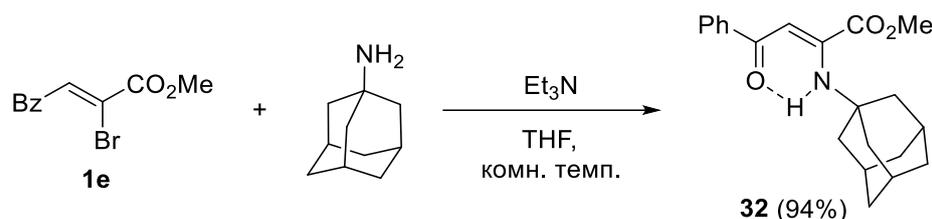
Никаких принципиальных изменений при переходе от ацетильного к бензоилсодержащему броменоату не наблюдалось и в реакции с первичными аминами. В результате взаимодействия того же броменоата **1e** с бензиламином, так же, как и в случае 2-бромзамещённого аналога **1д**, были получены енамин **30** и азиридин **31** почти в таком же соотношении (1:3).

Схема 2.23

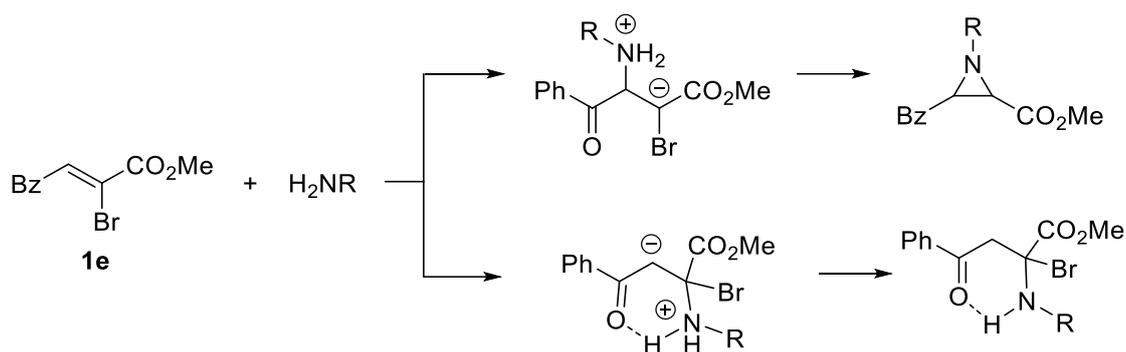


Логично было предположить, что из-за присутствия объёмного заместителя в α -положении еноата **1e** снижение стерической доступности нуклеофильного центра реагента должно благоприятствовать нуклеофильной атаке на β -олефиновый углерод. Для проверки этой гипотезы мы ввели адамантиламин в реакцию с еноатом **1e**. Каково же было наше удивление, когда вместо ожидаемого азиридина был получен енамин **32** с выходом, близким к количественному (Схема 2.24).

Схема 2.24



В первом приближении полученные результаты можно объяснить более высокой устойчивостью цвиттер-ионного интермедиата, образующегося на первой стадии в результате присоединения амина к α -олефиновому атому углерода за счёт более эффективной делокализации отрицательного заряда, а также дополнительной стабилизацией конечного продукта реакции внутримолекулярной водородной связью, образующейся между водородом вторичной аминогруппы и карбонильным кислородом бензоильного фрагмента (Схема 2.25). Теоретический анализ предпочтительности присоединения к еноату **1d** будет приведён далее в разделе **2.4.4**.

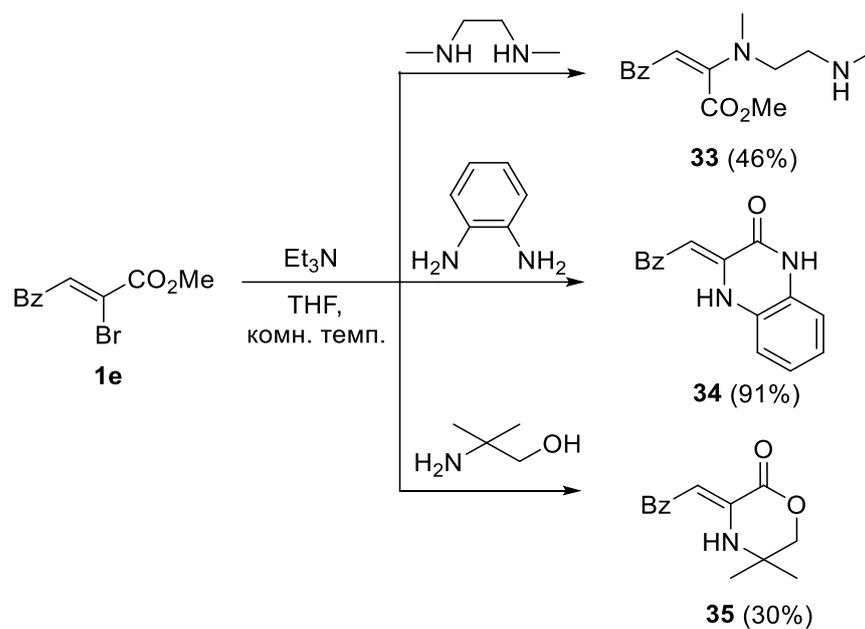


2.3.2. Взаимодействие α -бром- β -бензоилакрилата с 1,4-бинуклеофилами

Сделанные выводы получили подтверждение при изучении реакций бензоилбромакрилата **1e** с бинуклеофилами.

Например, взаимодействие бромноата **1e** с симметричным диметилэтилендиамином (DMEDA) завершается образованием енамина **33**, который является продуктом реакции присоединения – отщепления (Схема 2.26). По всей видимости, зарядовое распределение в образующейся пуш-пульной системе препятствует нуклеофильной атаке второго нуклеофильного центра на α -олефиновый атом углерода.

В отличие от него 1,2-диаминобензол (*орто*-фенилендиамин) или 2-амино-2-метилпропанол реагируют с тем же бромакрилатом **1e**, давая гетероцилические производные: в первом случае – пиперазинон **34** с выходом, близким к количественному, и морфолинон **35** с умеренным выходом во втором. Их образование легко представить как результат каскадной сборки гетероциклического ядра, включающей сначала образование соответствующего енаминового производного, а затем его конденсацию по метоксикарбонильной группе, приводящую к конечному лактаму **34** (в случае диамина) или лактону **35** (в случае аминспирта).

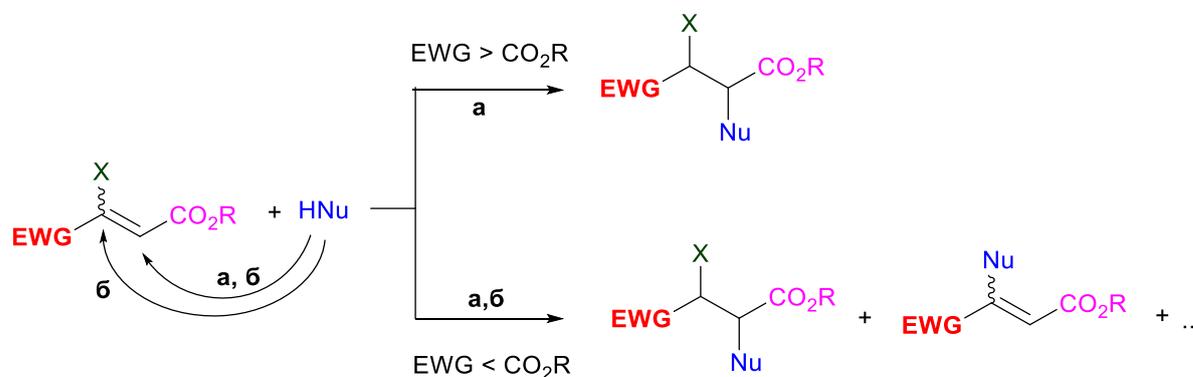


Таким образом, наличие стерического затруднения в α -положении еноата в большинстве случаев не приводит к изменению направления нуклеофильной атаки.

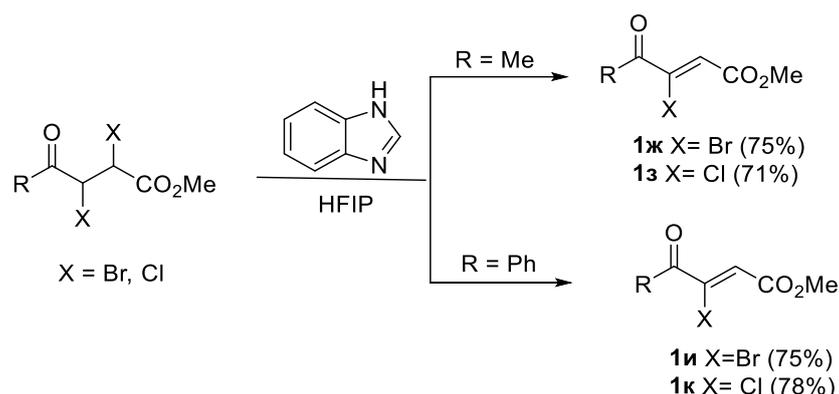
2.4. Реакции β -оксо- β -галогеноатов с N-нуклеофилами

Переход от пул-пульных α -галогененоатов к их изомерам, содержащим атом галогена в β -положении, создаёт систему, реакционная способность которой также определяется соотношением акцепторной способности вицинальных заместителей. Если акцепторная способность функциональной группы выше, чем алкоксикарбонильной группы, следует ожидать смещения электронной плотности двойной связи в сторону этой группы и, как следствие, очень лёгкого сопряжённого нуклеофильного присоединения к стерически доступному электрофильному центру (Схема 2.27, путь **а**). Если же акцепторная способность вицинальной группы ниже, химия таких систем значительно усложняется, поскольку число возможных направлений реакции увеличивается (Схема 2.26, путь **б**). В этом случае стерический фактор может играть важную роль в определении региоселективности нуклеофильной атаки.

Схема 2.27

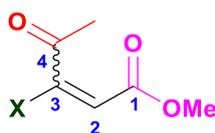


Варьируя параметры реакции (природа основания, растворитель), мы пытались найти условия, позволяющие получать целевые галогененоаты **1ж-к** с высокой селективностью. В результате была подобрана система бензимидазол в HFIP, позволяющая селективно получать β -оксо- β -галогененоаты с высокими выходами.



Согласно расчётам локальных индексов электрофильности Фукуи, наиболее электрофильным центром в молекуле является атом углерода (C2). Однако расчёты показали, что в некоторых случаях разница между индексами электрофильности олефиновых атомов углерода, так же, как и в случае α -галогененоатов, незначительна и не позволяет однозначно предсказать направление нуклеофильной атаки.

Таблица 7. Индексы электрофильности Фукуи в молекулах β -ацетил- β -галогененоатов



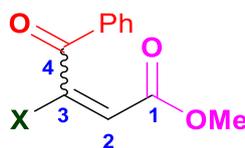
$\text{X} = \text{Br (1j)}, \text{Cl (1z)}$

Еноат	f^+			
	C1	C2	C3	C4
(E)-1j	0.1036	0.1358	0.1185	0.0332
(Z)-1j	0.0742	0.1347	0.0930	0.1038
(E)-1z	0.1061	0.1414	0.1328	0.0304
(Z)-1z	0.0743	0.1354	0.1038	0.1076

Проведённый предварительный анализ реакционной способности галогенсодержащего бензоилакрилата показал, что согласно зарядовому распределению, наиболее электрофильным центром является бензоильный атом

углерода (C4) (таблица 8), однако, учитывая тот факт, что реакция присоединения является обратимой, можно ожидать нуклеофильной атаки на электрофильный атом углерода (C2).

Таблица 8. Индексы электрофильности Фукуи в молекулах β -бензоил- β -галогененоатов



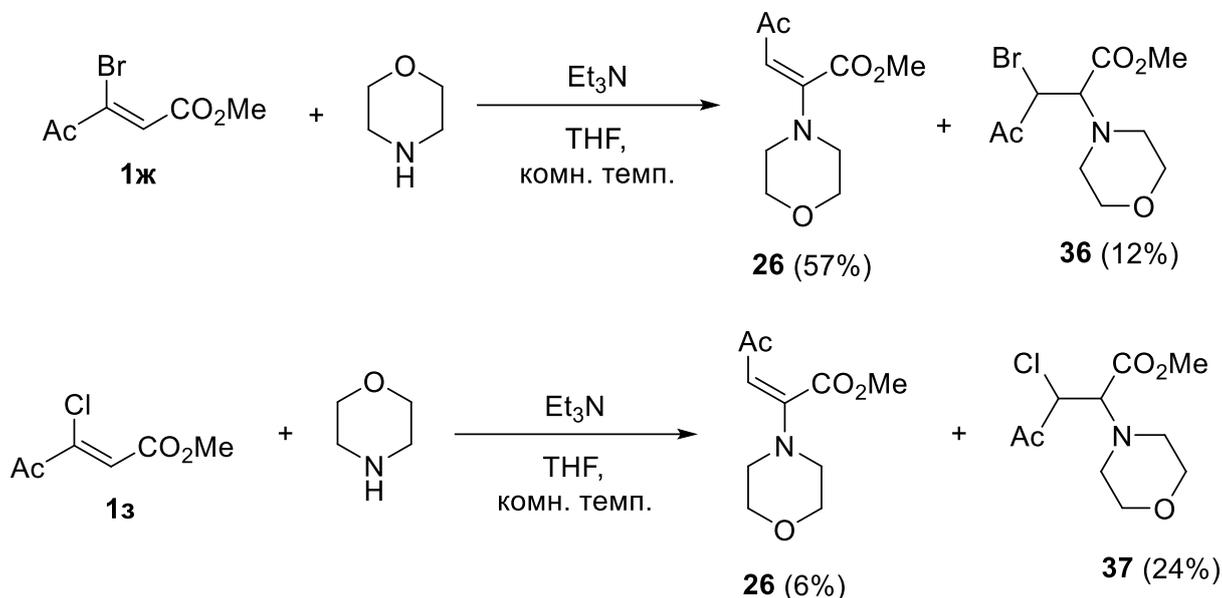
X = Br (1и), Cl (1к)

Еноат	f^+			
	C1	C2	C3	C4
(E)-1и	0.0136	0.0396	0.0080	0.1168
(Z)-1и	0.0153	0.0378	0.0053	0.1297
(E)-1к	0.0121	0.0369	0.0087	0.1239
(Z)-1к	0.0447	0.0768	0.0447	0.1147

С целью изучения региоселективности присоединения исходные β -галогенноксопентеноаты были введены в реакции с вторичными и первичными аминами. Из-за большей электроноакцепторной способности ацетильной группы следовало ожидать атаки в α -положение к сложноэфирной группе. Кроме того, присутствие атома галогена в β -положении оксоеноата значительно повышало электрофильность α -углеродного атома. Как и ожидалось, в реакции еноата **1ж** с морфолином нуклеофильная атака была направлена исключительно на олефиновый атом углерода, связанный с метоксикарбонильной группой. В результате реакции мажорным продуктом оказался енамин **26**, а также был выделен неустойчивый аза-аддукт Михаэля **36** в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:4 (Схема 2.29). Однако, проводя реакцию с β -хлорзамещённым оксопентеноатом **1з** в качестве мажорного продукта реакции был выделен аза-

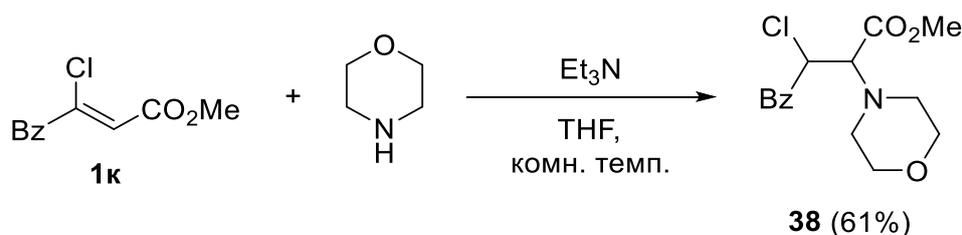
аддукт Михаэля **37** (Схема 2.29), что связано с худшей по сравнению с бромид-анионом нуклеофугностью хлорид-аниона.

Схема 2.29



При замене ацетильной группы на бензоильную реакция хлорзамещённого еноата с морфолином завершалась образованием исключительно аза-аддукта Михаэля **38** (Схема 2.30).

Схема 2.30

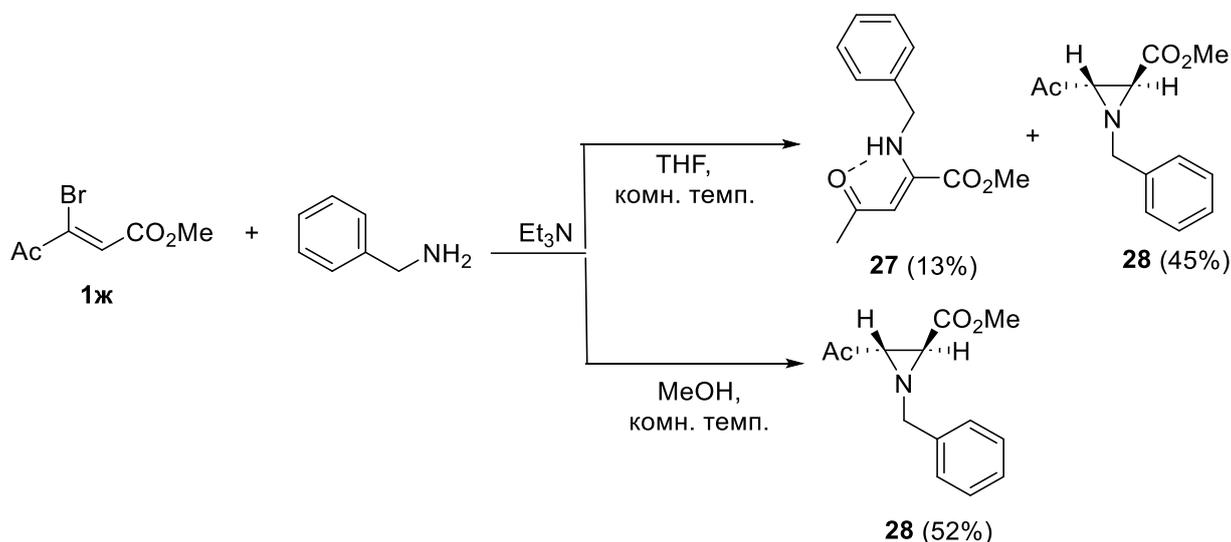


Таким образом, как и предполагалось, β -галогененоаты, содержащие сильную вицинальную акцепторную группу, реагируют с вторичными аминами исключительно в α -положение, давая ожидаемые аддукты Михаэля и/или продукты присоединения – элиминирования.

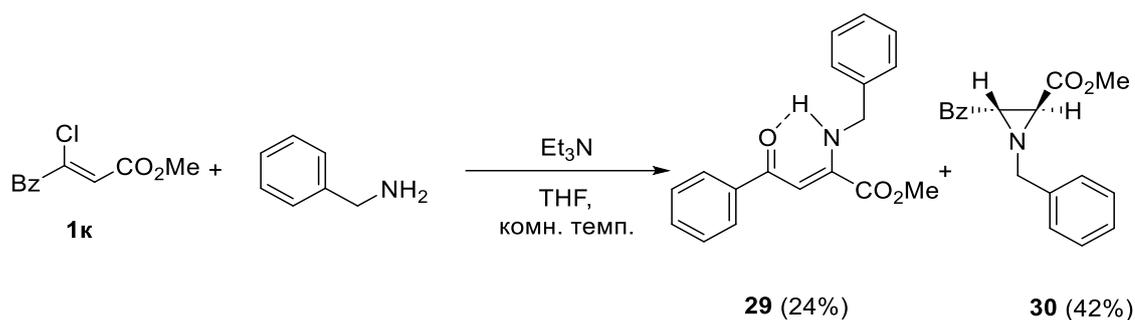
2.4.1. Взаимодействие β -галоген- β -оксопентеноатов с 1,1-бинуклеофилами

Проводя реакцию β -галоген- β -оксопентеноатов с бензиламином, мы получили азиридин **28** в виде *транс*-изомера в качестве основного продукта реакции. Кроме того, в результате реакции также образовывался енамин в виде *Z*-изомера. Очевидно, что такая геометрия продукта обусловлена наличием внутримолекулярной водородной связи, образующейся между протоном группы NH и атомом кислорода ацетильной группы (Схема 2.31). При этом важно отметить, что образование енамина не может происходить вследствие раскрытия азиридинового цикла. Заменив тетрагидрофуран на метанол, мы смогли получить азиридин в качестве единственного продукта реакции, поскольку спирты, как известно, способствуют протеканию реакции Михаэля [75,76]. Первоначально происходила атака нуклеофила на α -олефиновый атом углерода, а затем внутримолекулярное замещение атома галогена, с образованием трёхчленного азиридинового цикла.

Схема 2.31

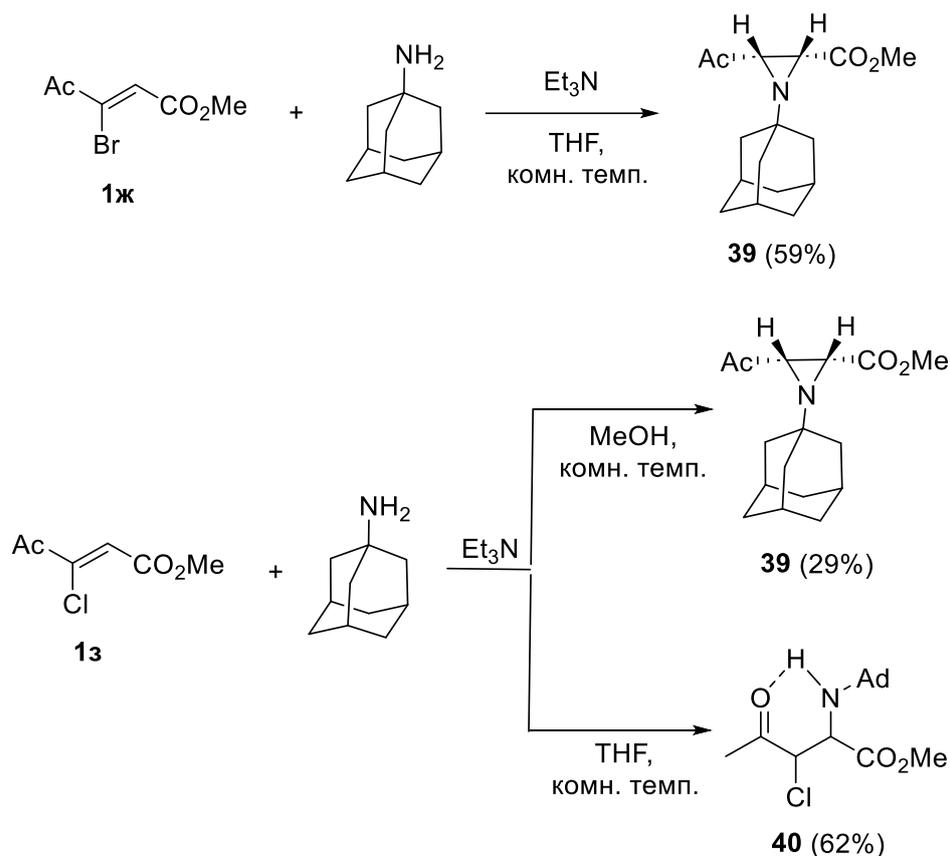


Проводя реакцию с бензоильным производным **1к**, мы получили смесь азиридина и енамина, выделенных с сопоставимыми выходами.



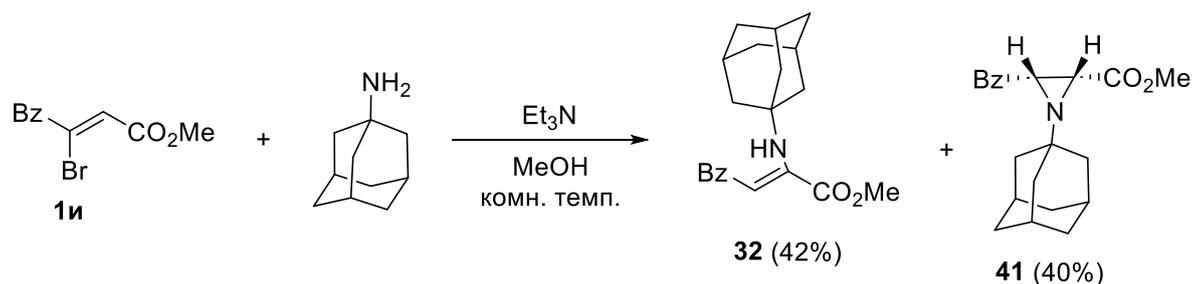
Стерически затруднённый первичный амин (адамантиламин) был введён в реакцию с β -оксоеноатами. В результате реакции с бромзамещённым производным был получен азиридин **39** с умеренным выходом (схема 2.33). Известно, что азиридины отличаются высоким барьером пирамидальной инверсии атома азота [77]. Исходя из этого, довольно ожидаемым было получение целевого азиридина в виде смеси инвертомеров. Однако, благодаря столь объёмному заместителю, который выступал в роли конформационного якоря, инверсия была невозможной, и продукт образовывался в виде единственного *цис*-диастереомера. Структура полученного продукта реакции была доказана методом двумерной ЯМР спектроскопии. Так, на основе значений измеренных констант 3J и дополнительных экспериментов NOESY, мы установили геометрию полученного азиридина. Значение вицинальной константы $^3J = 6.6$ Гц позволило нам определить полученный азиридин как *цис*-изомер, поскольку известно, что значения константы спин-спинового взаимодействия 3J для *цис*-протонов азиридинового кольца находятся в диапазоне 6.2–6.6 Гц, в то время как та же константа для *транс*-протонов составляет 2.6–2.8 Гц [65,66].

Проводя реакцию хлороеноата **1з** с адамантиламином в тетрагидрофуране, мы получили неустойчивый аддукт Михаэля, который через несколько суток претерпевал ретро-реакцию. Однако, замена растворителя на протонодонорный (например, метанол или изопропанол) привела к образованию азиридина **39**. Реакция протекала в две стадии: присоединение и внутримолекулярное нуклеофильное замещение.

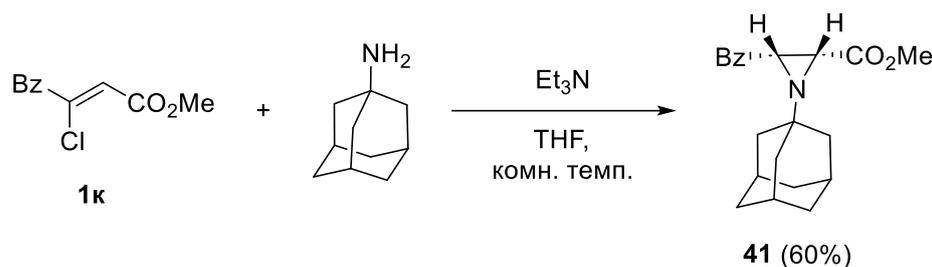


При замене ацетильной группы на бензоильную, также был получен азиридин в виде *цис*-диастереомера $^3J_{\text{H-H}} = 6.6$ Гц, кроме того, был выделен енамин **32** как продукт реакции присоединения – отщепления.

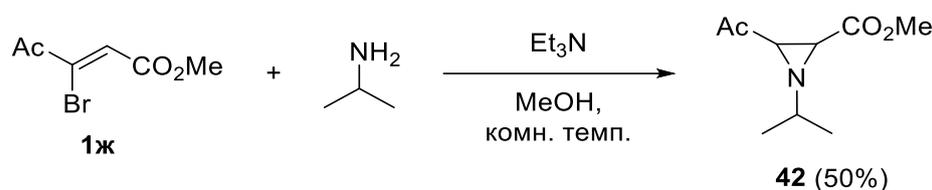
Схема 2.34



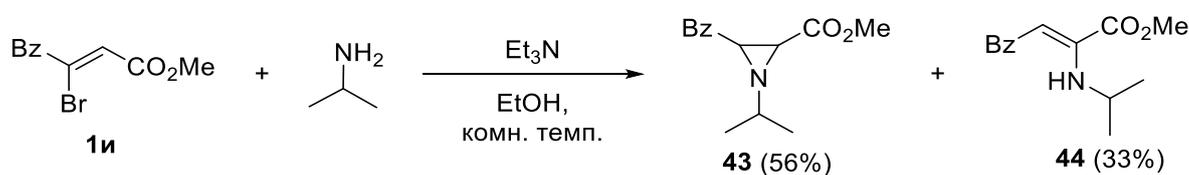
При замене атома галогена на хлор аналогичным образом образовывался азиридин **41**.



В случае первичных аминов, содержащих менее объемный изопропильный заместитель у атома азота, также были получены азиридины. В результате реакции бромоацата **1ж** с изопропиламином был получен азиридин **42** в виде единственного изомера.



Однако в случае бензоильного производного **1и** была получена смесь продуктов. Азиридин был выделен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1, которые были разделены методом колоночной хроматографии.

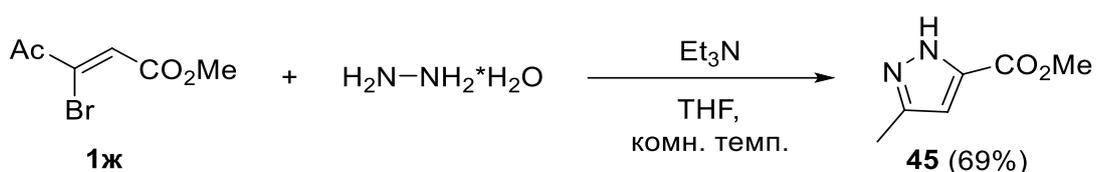


По-видимому, такая стереоселективность образования азиридиновых циклов является результатом различных способов протонирования промежуточного енолята аза-Михаэля, которое происходит либо межмолекулярно (для адамантилазиридинов), либо внутримолекулярно (для бензиламиноазиридинов).

2.4.2. Взаимодействие β -галоген- β -оксопентеноатов с 1,2-бинуклеофилами

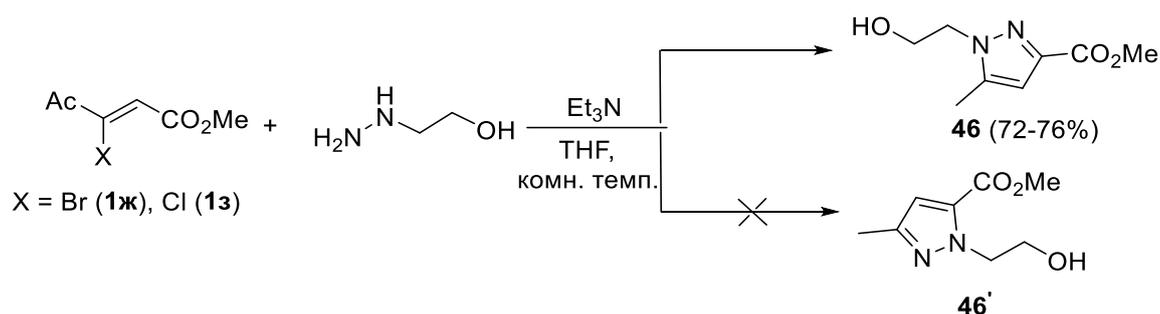
Поскольку аза-реакция Михаэля широко используется для сборки различных гетероциклических систем [78], мы ввели изучаемые галогененоаты в реакции с различными бинуклеофилами. Использование гидразинов в качестве 1,2-бинуклеофилов в реакции с галогенированными эфирами **1ж,з** можно рассматривать как простой и привлекательный метод синтеза различных функционализированных пиразолов. Как правило, эти гетероциклы получают классическим методом, основанным на конденсации 1,3-дикетонов с гидразинами. Однако, несмотря на высокие выходы целевых гетероциклов, этот метод имеет явный недостаток. При взаимодействии несимметричных дикетонов с монозамещёнными гидразинами зачастую образуется смесь изомерных пиразолов, в зависимости от того, какой из карбонильных атомов углерода подвергается нуклеофильной атаке первым. Мы изучили реакцию еноата **1ж** с незамещённым гидразингидратом в мягких условиях. Как и ожидалось, реакция еноата **1ж** с гидразингидратом в ТГФ при комнатной температуре приводит к образованию пиразола **45** с хорошим выходом (схема 2.38).

Схема 2.38



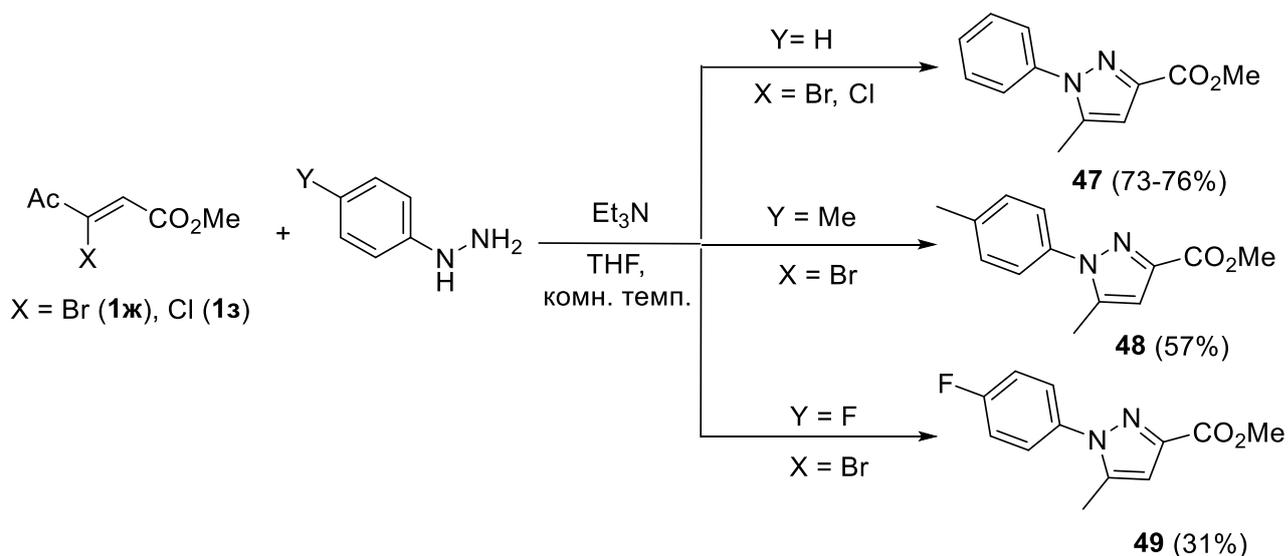
Было показано, что оксопентеноаты **1ж,з** легко и селективно взаимодействуют с монозамещёнными алкил- и арилгидразинами в мягких условиях. Так, в реакции галогененоатов **1ж,з** с 2-гидроксиэтилгидразином, был получен исключительно 5-метилпиразол **46** с хорошим выходом.

Схема 2.39

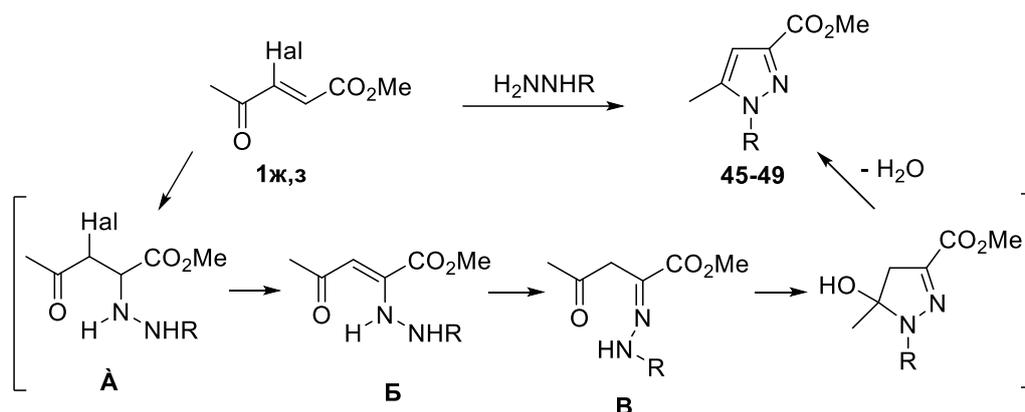


Аналогичная селективность наблюдалась и в реакциях с гидразинами, содержащими ароматический заместитель, где так же региоселективно были получены 5-метилпиразолы.

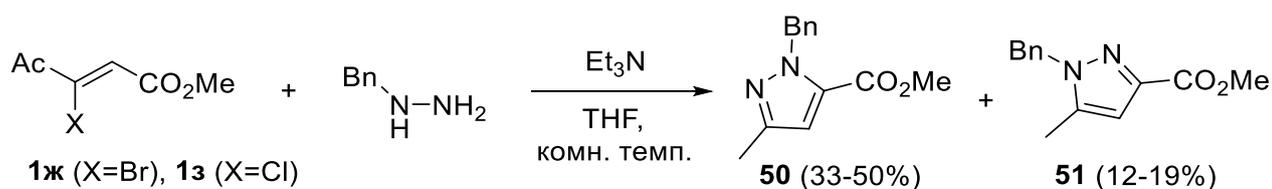
Схема 2.40



По всей видимости, механизм реакции включает три основные стадии. На первой происходит присоединение производного гидразина к α -углеродному атому еноата с образованием аза-аддукта Михаэля **A**. Последующее дегидрогалогенирование приводит к енамину **Б**, который затем изомеризуется в гидразон **В**. Весь каскад превращений завершается внутримолекулярной конденсацией, приводящей к пятичленному аза-гетероциклу.



К нашему удивлению, проводя реакцию с бензилгидразином, мы неожиданно получили смесь 1,3- и 1,5-региоизомеров в соотношении (1:2.5). Ранее в литературе сообщалось о специфической реакционной способности бензилгидразина в синтезе пиразолов из кротонатов или β -хлоркарбоновых кислот [79]. Причина необычного поведения бензилгидразина пока не совсем ясна. В качестве одной из гипотез можно рассматривать нуклеофильную атаку терминальным атомом азота этого гидразина не только олефинового углерода C2, но и карбонильной группы [80].



Конфигурация каждого из региоизомеров была определена с помощью спектроскопии ЯМР ($^1H - ^1H$ 2D NOESY и $^1H - ^{13}C$ 2D HMBSC) (Рис. 5)

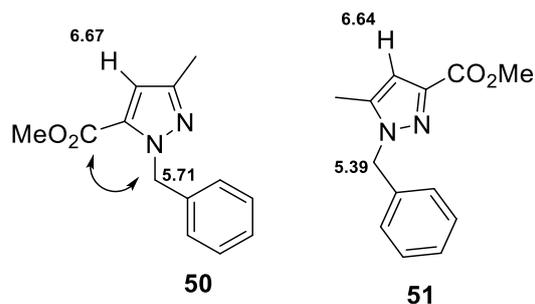
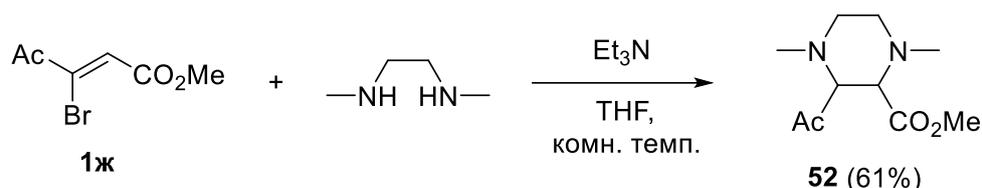


Рисунок 5. Корреляция $^1H - ^{13}C$ HMBSC в молекулах пиразолов 50, 51

2.4.3. Взаимодействие β -галоген- β -оксопентеноатов с 1,4-бинуклеофилами

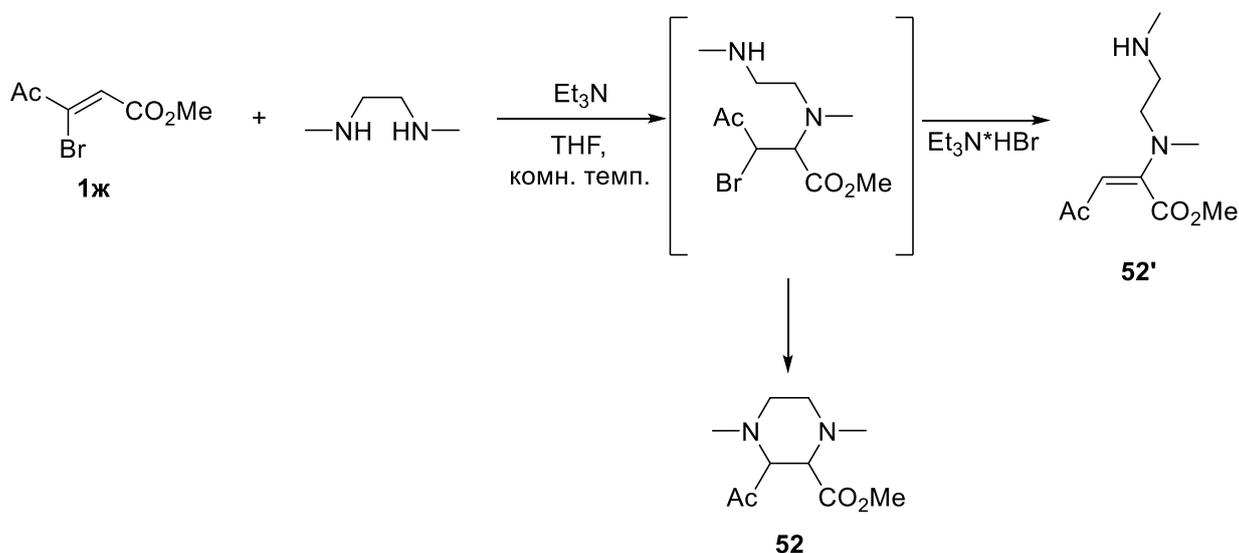
С целью синтеза шестичленных гетероциклов исходные галогененоаты **1ж-и** были введены в реакции с 1,4-бинуклеофилами (диаминами и аминспиртами). Так, реакция метил-3-бром-4-оксопентеноата с N,N'-диметилэтилендиамином (DMEDA) завершалась образованием пиперазинона **52**.

Схема 2.43



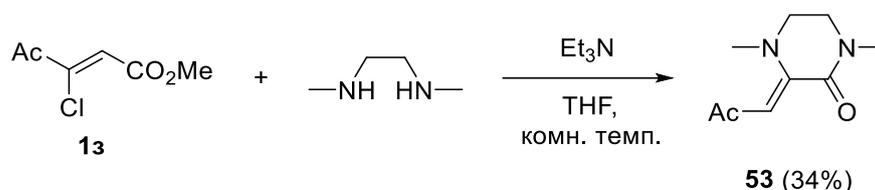
Структура полученного пиперазинона была однозначно подтверждена методами ЯМР спектроскопии. Так, в спектре ^1H отсутствовал сигнал олефинового протона при 5.05 м.д, и появились мультиплеты фрагмента NCHCHN (2.89–2.87 м.д.). В углеродном спектре присутствовали сигналы метиновых протонов при 76.4 м.д и 68.7 м.д., указывающие на наличие того же фрагмента NCHCHN. Очевидно, что сборка пиперазинонового цикла инициируется аза-реакцией Михаэля, а последующее внутримолекулярное замещение галогена завершает образование гетероцикла.

Схема 2.44



Однако, в случае хлорзамещённого производного **1з**, ввиду худшей нуклеофугности хлорид-аниона, реакция протекала, минуя стадию внутримолекулярного нуклеофильного замещения, и завершалась образованием пиперазинона **53**. При этом второй нуклеофильный центр атаковал карбонильный атом сложноэфирной группы.

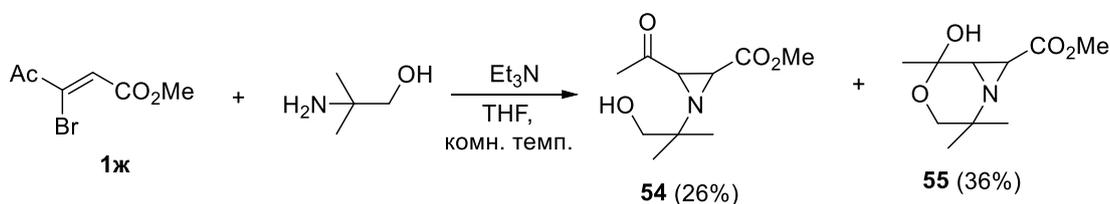
Схема 2.45

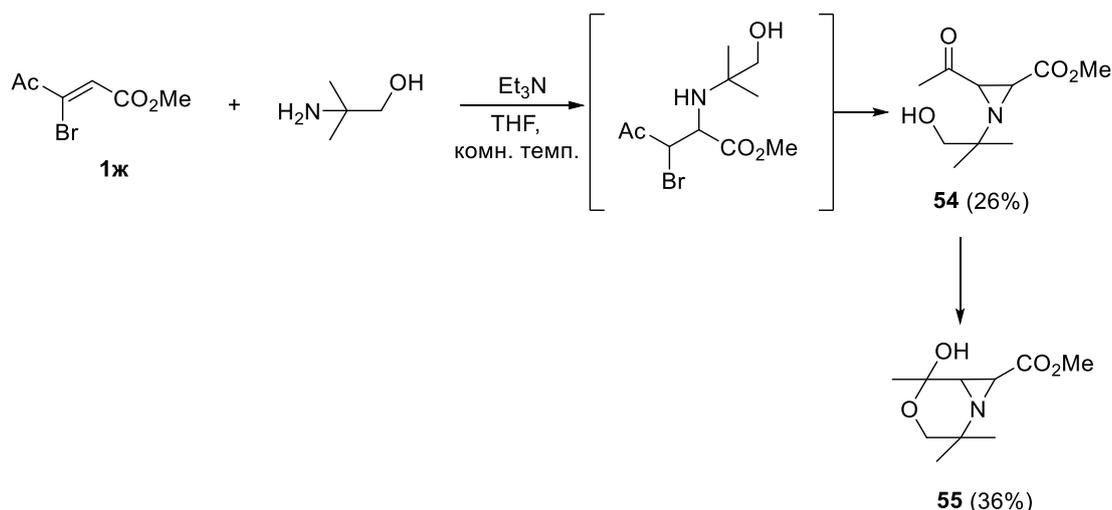


Мы показали, что на ход реакции с аминоизопропанолом влияла природа атома галогена. Так, в результате взаимодействия с β -бромпроизводным **1ж** образовывалась смесь азиридина **54** и морфолинола **55**. В спектре ^1H ЯМР присутствовали характеристичные сигналы протонов азиридинового кольца при 2.69 м.д. и 2.74 м.д., а в спектре ^{13}C соответствующие атомы углерода резонировали при 38 и 43 м.д.

Мы полагаем, что на первой стадии происходит аза-реакция Михаэля с последующим внутримолекулярным замещением атома галогена. Затем кислород-центрированный нуклеофильный центр может атаковать атом углерода ацетильной группы с образованием морфолинола **55**.

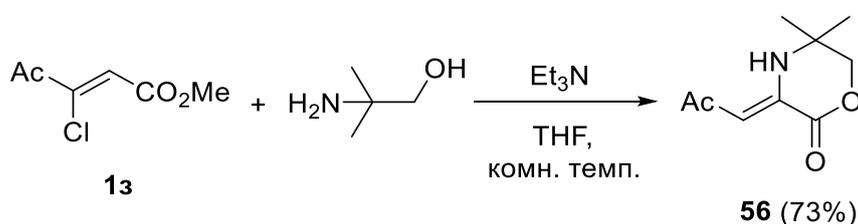
Схема 2.46





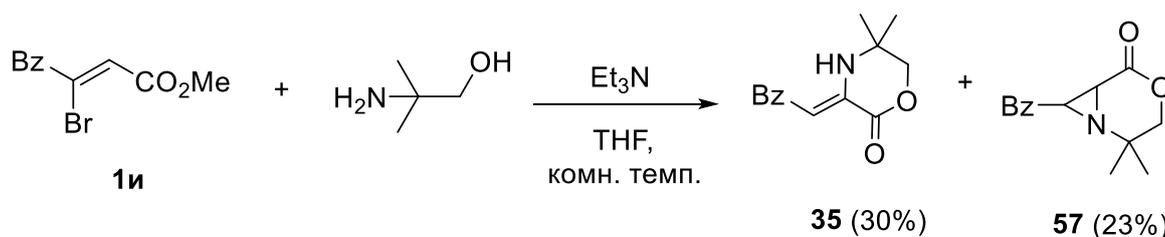
Аналогично реакции с DMEDA, реакция β -хлор- β -оксопентеноата с аминспиртом приводила к образованию морфолинона **56** с хорошим выходом. В протонном спектре соединения присутствует характеристичный олефиновый протон при 5.98 м.д., а в углеродном спектре сохранялся сигнал карбонильного атома углерода при 199.6 м.д., соответствующий ацетильной группе, и появлялся сигнал углерода сложноэфирной (лактонной) функции при 160.6 м.д.

Схема 2.47



В случае бензоильного производного реакция протекала через стадию образования азиридина и последующего замыкания морфолинового цикла **57**.

Схема 2.48



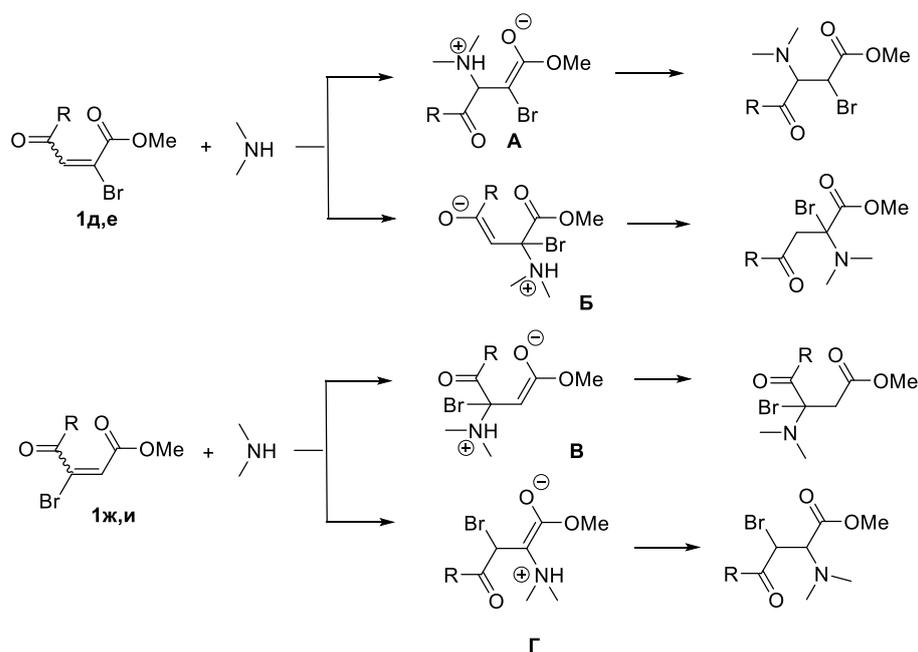
Таким образом, было показано, что реакции β -оксо- β -галопентеноатов подчиняются зарядовому контролю, региоселективность присоединения

определяется величиной заряда на α -олефиновом атоме углерода. В случае же бензоильного производного, более жестким электрофильным центром является карбонильный атом углерода, однако ввиду обратимости реакции присоединения к карбонильной группе, нуклеофильная атака направлена на олефиновый атом углерода (С2).

2.4.4. Теоретическое обсуждение

Классический механизм аза-реакции Михаэля включает две стадии: образование связи C-N и перенос протона [81]. Применительно к пул-пульным еноатам, содержащим атом галогена в α - (**1д,е**) или в β -положении (**1ж,и**), этот механизм можно представить следующим образом (Схема 2.49).

Схема 2.49



Первая стадия сопряжённого нуклеофильного присоединения амина к акцептору Михаэля **1д,е** или **1ж,и** завершается образованием интермедиатов **A-Г**. Затем происходит перенос протона от атома азота на атом кислорода (напрямую или с помощью сопряженной кислоты или/и растворителя), что приводит к образованию енола, который далее претерпевает таутомеризацию с образованием

конечного аддукта. Его структура зависит от региоселективности нуклеофильной атаки.

Рассмотрим сначала реакционную способность β -галогененоатов. Согласно расчётам индексов Фукуи, олефиновый атом углерода C2 в молекулах этих производных является наиболее электрофильным центром (Таблица 7). Природа атома галогена, а также стереохимия еноатов не оказывают существенного влияния на эти параметры. Напротив, замена ацетильной группы на бензоильную оказывает значительное влияние на параметры электрофильности: в случае еноатов **1д,и,к** бензоильный атом углерода является наиболее электрофильным центром, нежели олефиновые атомы углерода (Таблица 8). В то же время значение электрофильности центра C2 значительно выше, чем у углерода C3. Следовательно, присоединение аминов к олефиновому атому углерода C2 или карбонильному углероду бензоильной группы должно быть наиболее предпочтительным направлением для нуклеофильной атаки. Эксперименты показали, что во всех случаях олефиновый атом углерода C2 является единственным электрофильным центром, подверженным нуклеофильной атаке: α -аминоэфиры или продукты их дальнейших превращений образуются в результате реакций β -галогененоатов с первичными или вторичными аминами, а также различными бинуклеофилами. Если принять во внимание факт обратимости образования полуаминалей, то наблюдаемая экспериментально картина полностью соответствует теоретическим предсказаниям.

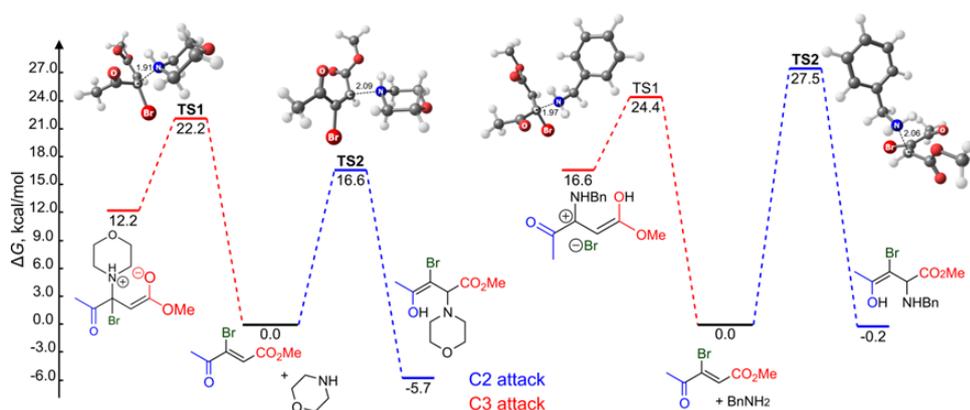
Электронные свойства субстрата существенно изменяются, когда атом галогена находится в α -положении. В этом случае оба олефиновых атома углерода могут быть практически одинаково подвержены нуклеофильной атаке. Важно отметить, что β -углерод двойной связи лишь немного более положительно заряжен, чем соседний атом (Таблица 5). Таким образом, решающим в определении региоселективности присоединения амина может стать стерический фактор, то есть доступность того или иного олефинового атома углерода. Этот вывод согласуется с результатами экспериментов. Так, в том случае, когда еноаты **1д,е** вступали в

реакцию с первичными аминами, получалась смесь, состоящая из соответствующего азиридина (в результате первоначального присоединения к атому углерода C3) и енамина (в результате первоначального присоединения к углероду C2).

Поскольку индексы электрофильности не в полной мере объясняют предпочтительное направление нуклеофильного присоединения к пул-пульным енаотам (а именно, к 2-галогененатам), можно было надеяться, что детальное изучение кинетических и термодинамических данных методом DFT позволит пролить свет на их роль в определении региоселективности присоединения.

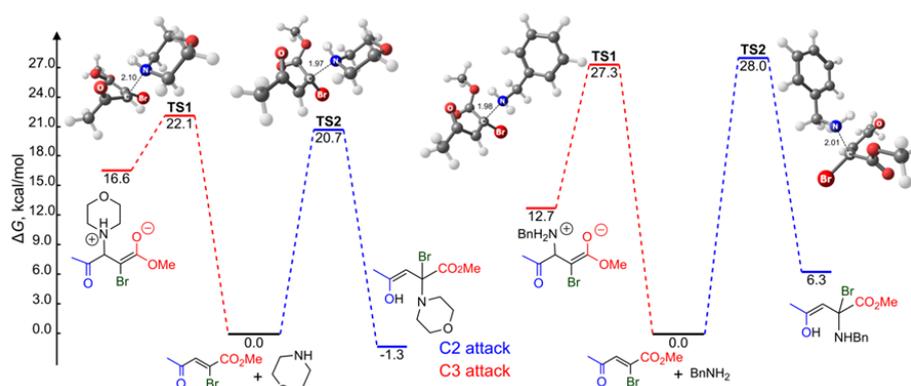
Можно было ожидать, что величина электрофильности оказывает большое влияние на кинетику реакции. Действительно, присоединение морфолина к атому C2 имеет гораздо более низкий активационный барьер (5,6 ккал/моль), чем присоединение к атому C3. Высокая стабильность аддукта приводит исключительно к образованию различных α -аминоэфиров. Однако присоединение бензиламина к β -бромоенатам **1ж,з** имеет несколько более высокие барьеры (на 3 ккал/моль), чем для образования 3-аминоэфира (схема 2.50).

В то же время последние производные гораздо менее стабильны, чем изомерные α -аминоэфиры. Принимая во внимание тот факт, что образование углерод–азотной связи является обратимой реакцией, можно сделать вывод о том, что реакция протекает по термодинамически контролируемому необратимому пути, ведущему к образованию аддукта Михаэля. Этот теоретический вывод полностью согласуется с результатами экспериментов.



Аналогичная закономерность наблюдается и для α -галогененоатов **1д,е**. Особенностью этой реакции является то, что барьеры активации для C2- и C3-атаки очень близки (0,7 – 1,4 ккал/моль) (схема 2.51). В результате сопряженное нуклеофильное присоединение происходит примерно с одинаковой скоростью к каждому электрофильному центру. Термодинамический фактор, по-видимому, играет решающую роль в определении предпочтительной структуры аза-аддукта Михаэля. Реакция броменоата **1ж** с морфолином приводит к образованию гораздо более стабильного (на 17,9 ккал/моль) продукта присоединения к атому C2, который, в результате элиминирования HBr, может быть преобразован в енамин. Напротив, меньшая разница в стабильности аддуктов, содержащих бензиламин (6,4 ккал/моль), приводит к образованию α - и β -аминоэфиров, которые в дальнейшем превращаются в енамин и азиридин соответственно. Роль стерического фактора в этом случае оказывается незначительной.

Схема 2.51

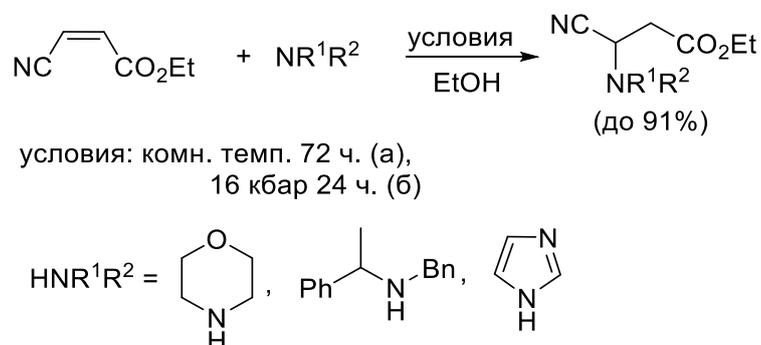


Таким образом, изучение селективности реакций галогензамещённых β -ациленоатов показало, что в зависимости от природы акцептора Михаэля направление нуклеофильного присоединения определяется прежде всего «степенью электрофильности» олефинового углерода и термодинамической стабильностью интермедиатов и конечных продуктов реакции. Стерический фактор играет второстепенную роль.

2.5. Реакции этил бромцианоакрилатов с N-нуклеофилами

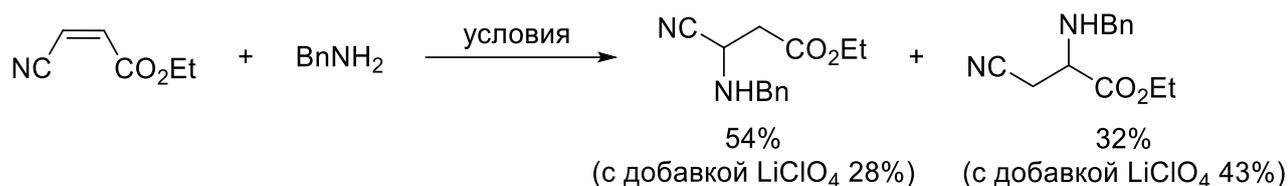
Как уже упоминалось ранее в литературном обзоре, при взаимодействии β -цианоакрилата с вторичными аминами нуклеофильная атака направлена в β -положение к алкоксикарбонильной группе. Так, было показано, что в реакциях этил-(*Z*)-цианоакрилата с вторичными аминами в классических и гипербарических условиях образуются исключительно β -аминоэфиры [29].

Схема 2.52



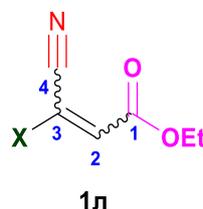
Однако при проведении реакции цианоакрилата с бензиламином образуется смесь региоизомеров, соотношение которых зависит от условий проведения синтеза. Так, если реакцию проводить в присутствии кислоты Льюиса (перхлората лития), α -аминоэфир становится основным продуктом реакции.

Схема 2.53



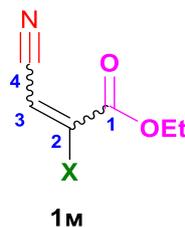
Для предварительной оценки реакционной способности галогензамещённых цианоакрилатов были рассчитаны индексы Фукуи в газовой фазе (Таблица 9). Согласно расчётам, наиболее электрофильным центром в молекуле β -бромцианоакрилата **1л** является атом углерода C2. Более того, этот же центр является самым доступным для нуклеофильной атаки. Как результат: взаимодействие β -бромцианоакрилата **1л** с аминами должно протекать преимущественно в α -положение к алкоксикарбонильной группе, приводя к соответствующим α -аминоэфирам. Напротив, введение галогена в α -положение изменяет направление поляризации двойной связи. Это находит отражение в порядке электрофильности олефиновых атомов углерода: C3 становится наиболее электрофильным центром в молекуле α -бромцианоакрилата **1м** (Таблица 10). В этом случае введение атома галогена создаёт стерические препятствия у α -олефинового атома углерода. Таким образом, оба фактора – и электронный, и стерический – благоприятствуют первичной нуклеофильной атаке в β -положение цианоакрилата **1м**.

Таблица 9. Индексы электрофильности Фукуи в молекулах β -циано- β -галогененоатов



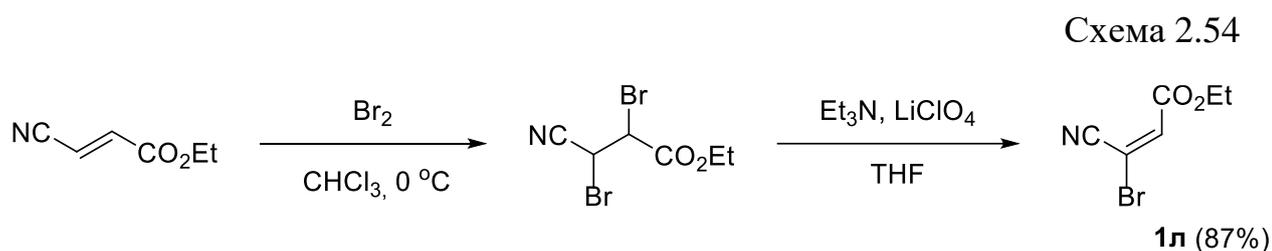
Еноат	f^+			
	C1	C2	C3	C4
(E)-1л	0.0720	0.1288	0.1077	0.0631
(Z)-1л	0.0769	0.1223	0.1056	0.0688

Таблица 10. Индексы электрофильности Фукуи в молекулах β -циано- α -галогененоатов



Еноат	f^+			
	C1	C2	C3	C4
(<i>E</i>)- 1м	0.0732	0.1052	0.1324	0.0658
(<i>Z</i>)- 1м	0.0761	0.1023	0.1262	0.0765

Для подтверждения (или опровержения) высказанной гипотезы мы получили цианоакрилаты, содержащие атом брома в β -положении к сложноэфирной группе. Синтез **1л** был осуществлён последовательным бромированием (бром, хлороформ) – дегидробромированием (триэтиламин, ТГФ, перхлорат лития; введение добавки привело к перераспределению электронной плотности, сделав β -метиленовый протон более кислым). Целевой этил (*E*)-3- бромцианоакрилат **1л** был получен с выходом 87%. Геометрия еноата **1л** была установлена методами двумерной ЯМР спектроскопии.

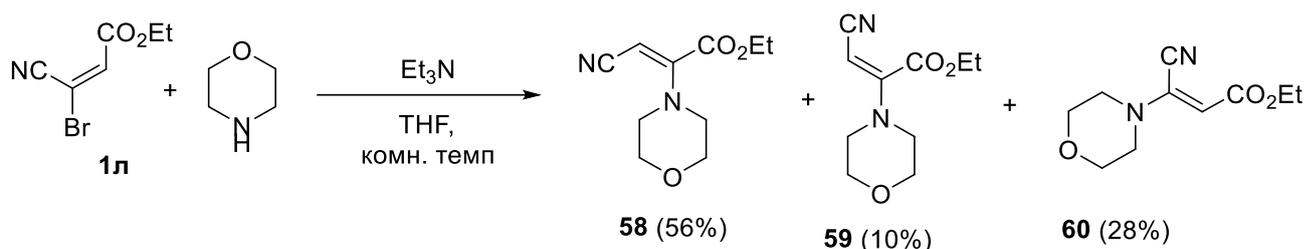


Полученный бромакрилат **1л** был введён в реакцию с первичным (бензиламин) и вторичным (морфолин) аминами, а также N,N- и N,O-бинуклеофилами.

Оказалось, что еноат **1л** легко вступает в реакцию с морфолином, приводя к смеси изомерных енаминов. Тщательный анализ двумерных спектров ЯМР, а также одномерных ^1H и ^{13}C ЯМР позволил нам однозначно определить структуру каждого

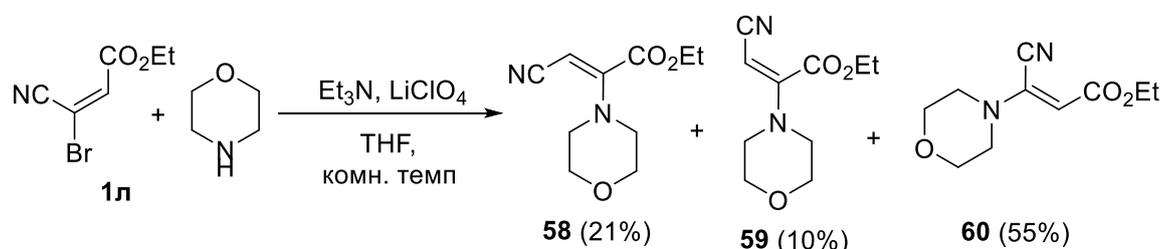
из регио- и стереоизомеров. Так, в спектре NOE енамина **58** и **59** наблюдался кросс-пик между олефиновым протоном и метиленовыми протонами NCH₂. Преобладающим изомером оказался α -аминоэфир. Таким образом, можно сделать осторожный вывод о том, что региоселективность реакции подчиняется зарядовому контролю.

Схема 2.55



Пытаясь изменить направление нуклеофильного присоединения, мы провели ту же реакцию в присутствии добавки, в качестве которой была использована кислота Льюиса LiClO₄. Как и ожидалось, соотношение региоизомеров было изменено в сторону преимущественного образования енамина **60**, ввиду переполаризации двойной связи. Как было показано ранее, катион лития способен хелатироваться как карбонильным атомом кислорода, так и атомом азота цианогруппы. При топологическом анализе электронной плотности были обнаружены две критические связевые точки, которые соответствуют нековалентному взаимодействию как с карбонильным атомом кислорода, так и с азотом цианогруппы [29].

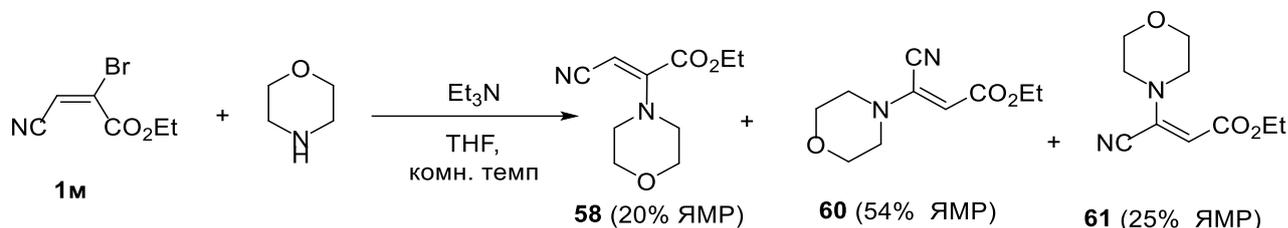
Схема 2.56



При введении атома галогена в α -положение к сложноэфирной группе региоселективность реакции изменяется. Так, в результате реакции этил-(*E*)-2-

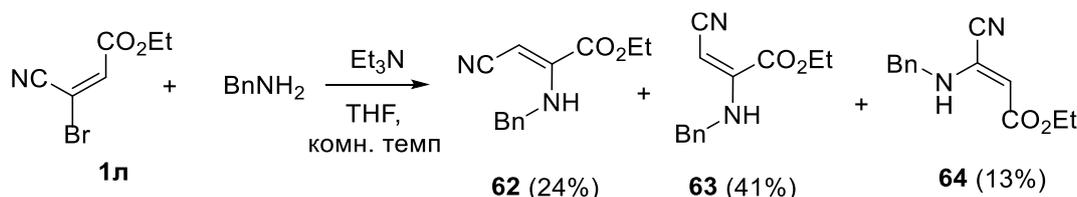
бромцианоакрилата **1м** с морфолином образовывалась смесь региоизомеров, в которой преобладающим был β -морфолиноакрилат **60**.

Схема 2.57



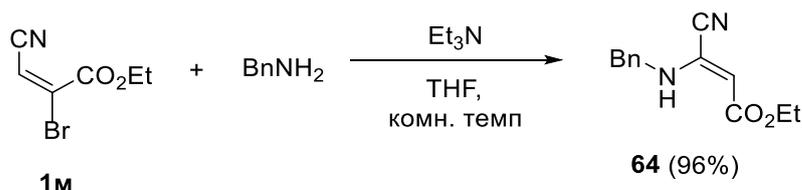
В реакции с бензиламином исходный β -бромоеноат проявлял аналогичную реакционную способность: нуклеофильная атака преимущественно была направлена в α -положение к сложноэфирной группе, при этом выход продукта β -присоединения был в 2 раза ниже, чем для аналогичного енамина **58**.

Схема 2.58

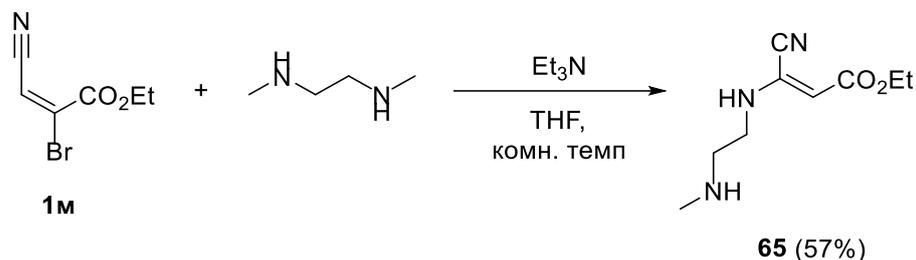


Взаимодействие α -бромцианоакрилата **1м** с бензиламином протекает с региоселективно, приводя к образованию исключительно енамина **64** с количественным выходом.

Схема 2.59

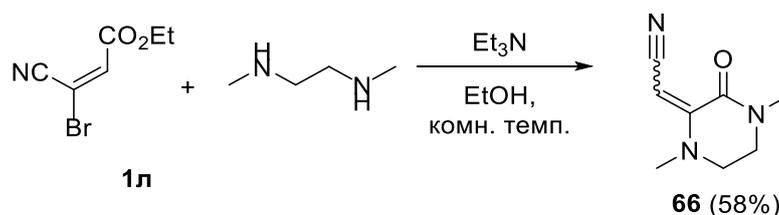


Аналогичная селективность наблюдалась в реакции α -бромцианоакрилата с DMEDA, где так же был выделен исключительно енамин в виде *E*-изомера.



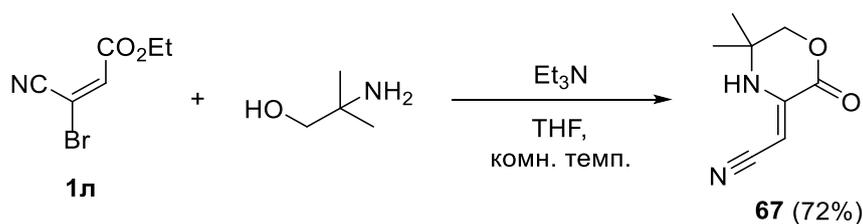
Несколько иначе протекали реакции этил-(*E*)-3-бромцианоакрилата **1л** с бинуклеофилами. В этих реакциях первичная атака нуклеофила происходила исключительно в α -положение к этоксикарбонильной группе. Затем второй нуклеофильный центр атаковал атом углерода сложноэфирной группы, что приводило к образованию пиперазинона **66** в виде смеси двух стереоизомеров. В спектре **66** присутствовали характеристичные сигналы олефиновых протонов при 5.27 и 4.13 м.д и исчезал сигнал сложноэфирной группы 161.4 м.д., вместо него появляются сигналы 157.8 и 159.0 м.д., соответствующие атому углерода амидной функции.

Схема 2.61



Аминоспирт реагировал с цианоакрилатом в тетрагидрофуране по аналогичной схеме с образованием морфолинона **67** (Схема 2.62).

Схема 2.62



Подводя итог, можно сделать вывод о том, что, создавая стерические затруднения в месте предполагаемой атаки, можно управлять региоселективностью реакции, но лишь в том случае, когда заместители незначительно различаются по электроноакцепторной способности.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Физические методы

ИК-спектры сняты на приборе Bruker Vertex-70 в таблетках с KBr или в пленке CDCl_3 . Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N и ^{19}F получены на спектрометрах Bruker DPX-400 и AV-400 [400.1 МГц (^1H), 100.6 МГц (^{13}C)] в растворах CDCl_3 или ДМСО- d_6 . Химические сдвиги указаны в миллионных долях (м.д.). Сигналы остаточных протонов растворителя приняты δ_{H} 7.24 и δ_{C} 77.2 для CDCl_3 , δ_{H} 2.50 и δ_{C} 39.50 для ДМСО- d_6 , δ_{H} 2.09 и δ_{C} 29.9, 206.7 для $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$. Отнесение сигналов сделано на основании данных 2D экспериментов COSY, NOESY, HMBC и HSQC. Элементный анализ выполнен на анализаторе Flash EA 1112 Series (для C, H, N). В качестве носителей для колоночной хроматографии использовали SiO_2 (коммерческий продукт «Merck») с размером частиц 230-400 меш.

3.2. Расчётные методы

Все расчеты проводились с использованием пакета программ ORCA 5.0 [82]. Основываясь на общих рекомендациях [83], была проведена оптимизация геометрии с использованием как популярного функционала B3LYP с коррекцией DFT-D3(BJ), так и глобального гибридного функционала Truhlar (M06-2X) [84] в сочетании со сбалансированным разделением валентности triple- ξ с одним и двумя наборами поляризационных функций (Def2-TZVP и Def2-TZVPP) соответственно. Геометрия, полученная с помощью предыдущего метода, B3LYP-D3/Def2-TZVP, была использована для вычисления конденсированной функции Фукуи на том же теоретическом уровне. Были получены конденсированные индексы электрофильности Фукуи f_{A}^+ для еноатов **1a–m**, как разность плотностей электронов (ρ) на интересующих атомах между молекулой с одним дополнительным электроном ($\rho_{\text{N}+1}$) и нейтральной молекулой (ρ_{N}). Конденсированные индексы нуклеофильности f_{A}^- были рассчитаны как разница

между нейтральной молекулой (ρ_N) и молекулой без одного электрона (ρ_{N-1}) соответственно [85]. Для термодинамической коррекции был использован второй метод DFT, M06-2X/Def2-TZVPP. Для получения точной полной энергии был применен метод аппроксимации связанных электронных пар LPNO-CEPA/1 в сочетании с полным пределом базисного набора с использованием базисных наборов *cc-pVTZ* и *cc-pVQZ* для экстраполяции с использованием геометрии M06-2X [86]. Было показано, что экономящий время метод LPNO-CEPA/1/CBS обеспечивает наиболее точные результаты, близкие к эталонным CCSD(T)/CBS [87]. На всех этапах расчета применялись жесткий порог сходимости SCF и ультратонкая интеграционная сетка DFT “DefGrid3”. Влияние сольватации на механизм было выполнено для этанола и ТГФ с использованием проводникоподобной модели поляризуемого континуума (C-PCM) [88] и сольватационной модели плотности (SMD). Для визуализации структуры был использован ChemCraft 1.8 [89].

3.3. Синтез исходных соединений

Синтез броменоата 1a

К исходному этил-(*E*)-4,4,4-трифторбутен-2-оату (1.681 г, 10 ммоль), растворенному в 5 мл CHCl_3 , добавляли по каплям при перемешивании эквимольное количество брома (1.598 г, 10 ммоль), растворённое в 5 мл CHCl_3 при охлаждении до -10°C . Полученный раствор кипятили в течение трёх дней. После исчезновения окраски удаляли растворитель и растворяли дибромпроизводное в сухом эфире, после чего по каплям добавляли 1.1 эквивалент триэтиламина (1.1 г, 10 ммоль). Осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром на фильтре Шотта. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – гексан/эфир 1:1).

Синтез галогеноатов **1б,в**

К исходному этил-(*E*)-3-метил-4-оксобутен-2-оату (1.6 г, 10 ммоль), растворенному в 8 мл CHCl_3 , добавляли эквимольное количество брома (в случае **1б**) или барботировали хлор (в случае **1в**) при охлаждении до $-10\text{ }^\circ\text{C}$. После исчезновения окраски (в случае бромпроизводного) удаляли растворитель и растворяли дигалогенпроизводное в сухом эфире, после чего по каплям добавляли 1.1 эквивалент триэтиламина. Осадок отфильтровывали и промывали на фильтре Шотта. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – гексан/этилацетат 4:1).

Синтез галоеноатов **1д,е**

К исходному метил-(*E*)-4-оксопентен-2-оату (2.88 г, 10 ммоль) или метил-(*E*)-4-оксофенилбутен-2-оату растворенному в 5 мл CHCl_3 , добавляли эквимольное количество брома при охлаждении до $-10\text{ }^\circ\text{C}$. После исчезновения окраски удаляли растворитель и растворяли дигалогенпроизводное в сухом эфире, после чего по каплям добавляли 1.1 эквивалент триэтиламина. Осадок отфильтровывали и промывали на фильтре Шотта. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – гексан/этилацетат 4:1).

Синтез галоеноатов **1ж-к**

К исходному метил-(*E*)-4-оксопентен-2-оату (2.88 г, 10 ммоль) или метил-(*E*)-4-оксофенилбутен-2-оату растворенному в (5 мл) CHCl_3 , добавляли эквимольное количество брома (в случае **1ж** и **1и**) или барботировали хлор (в случае **1з** и **1к**) при охлаждении до $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали до исчезновения окраски (в случае **1ж** и **1и**), либо оставляли на ночь (в случае **1з** и **1к**), после чего удаляли растворитель и растворяли дигалогенпроизводное в 5 мл гексафторизопропанола. К этой смеси добавляли эквимольное количество бензимидазола. Смесь перемешивали в течение 1 ч., после чего упаривали

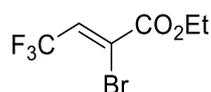
растворитель при пониженном давлении. Полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – гексан/этилацетат 4:1).

Синтез галоеноата 1л

К исходному этил-(*Z*)-3-цианоакрилату, растворенному в (5 мл) CHCl_3 , добавляли эквимольное количество брома при охлаждении до $-10\text{ }^\circ\text{C}$. После исчезновения окраски удаляли растворитель и растворяли дигалогенпроизводное в тетрагидрофуране. Затем добавляли эквимольное количество LiClO_4 и перемешивали в течение 30 минут. К этой смеси добавляли эквимольное количество триэтиламина. Смесь перемешивалась в течение 5 ч., после чего осадок отфильтровывали через фильтр Шотта. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – гексан/этилацетат 5:1).

Синтез галоеноата 1м

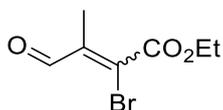
К исходному этил-(*E*)-3-цианоакрилату, растворенному в (5 мл) CHCl_3 , добавляли эквимольное количество брома при охлаждении до $-10\text{ }^\circ\text{C}$. После исчезновения окраски удаляли растворитель и растворяли дигалопродукт в диэтиловом эфире. Затем добавляли эквимольное количество триэтиламина. Смесь перемешивалась в течение 2 ч., после чего осадок отфильтровывали через фильтр Шотта. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент гексан/этилацетат 4:1).



Этил (*Z*)-3-бром-4,4,4-трифторбутен-2-оат (1a)¹. Жёлтое масло, выход (1.6 г, выход 71%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 7.39 (к, $J = 7.28$ Гц, 1H, CH=), 4.33 (к, $J = 7.11$ Гц, 2H, OEt), 1.35 (т, $J = 7.15$ Гц, 3H, OEt); ЯМР ¹³C (CDCl_3 , м.д.), δ : 161.0

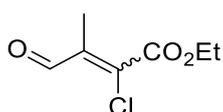
¹ Hou, X. An Efficient Scale-Up Synthesis of BMS-520, a Potent and Selective Isoxazole-Containing 5-HT_{1A} Receptor Agonist / X. Hou, J. Zhu, B.-C. Chen, S. H. Watterson, W. J. Pitts, A. J. Dyckman, P. H. Carter, A. Mathur, H. Zhang // Org. Process Res. Dev. – 2016. – V. 20. – P. 989-995.

(C=O), 130.3 (к, $J = 36.9$ Гц, CH=), 124.7 (к, $J = 5.6$ Гц, =C-Br), 121.6 (к, $J = 271.6$, CF₃), 64.0 (CH₂), 14.1 (CH₃); ИК (плёнка, ν , см⁻¹): 1738 (C=O), 1647 (C=C); MS (EI) m/z (relative intensity): 248 (M⁺+1, <1), 246 (M⁺-1, <1), 203 (44), 201 (47), 179 (74), 177 (66), 69 (100); Вычислено для C₆H₆BrF₃O₂, %: С, 29.18; Н, 2.45; Найдено, %: С, 29.22; Н, 2.68.



Этил-2-бром-3-метил-4-оксобутен-2-оат (1б). (60/40 смесь *Z/E* изомеров).

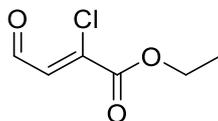
Светло-жёлтое масло, (1.636 г, выход 74%); *Z*-изомер: ¹H ЯМР (CDCl₃, м.д.), δ : 10.10 (с, 1H, COH), 4.34 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OEt), 1.96 (с, 3H, Me), 1.36 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OEt). ¹³C ЯМР (CDCl₃, м.д.): δ 188.0 (C=O), 162.9 (CO₂Et), 138.8 (MeC=), 125.7 (BrC=), 63.0 (OEt), 14.5 (Me), 14.0 (OEt). *E*-изомер: ¹H ЯМР (CDCl₃, м.д.): δ 9.91 (с, 1H, COH), 4.34 (к, $J = 7.2$ Гц, 2H, OEt), 2.02 (с, 3H, Me), 1.36 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OEt). ¹³C ЯМР (CDCl₃, м.д.): δ 193.0 (C=O), 163.4 (CO₂Et), 145.3 (MeC=), 132.0 (BrC=), 63.0 (OEt), 16.3 (Me), 14.0 (OEt). ИК (плёнка, ν , см⁻¹): 2985–2876 (C–H), 1728 (CO₂Et), 1691 (COH), 1607 (C=O), 1252 (C–O–C). MS (EI): m/z (%) 222 (M⁺+1, <1), 220 (M⁺ – 1, <1), 176 (M⁺+1 – OEt), 174 (M⁺ – 1 – OEt), 113 (33), 67 (81), 39 (100). Вычислено для C₇H₉BrO₃, %: С, 38.04, Н, 4.10. Найдено: С, 38.36, Н, 3.96.



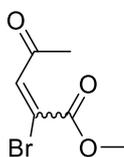
Этил-2-хлор-3-метил-4-оксобутен-2-оат (1в). (60/40 смесь

Z/E изомеров). Светло-жёлтое масло, (1.25 г, выход 71%). *Z*-изомер: ¹H ЯМР (CDCl₃, м.д.), δ : 10.31 (с, 1H, COH), 4.36 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OEt), 2.03 (с, 3H, Me), 1.37 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OEt). ¹³C ЯМР (CDCl₃, м.д.): δ 191.4 (C=O), 163.1 (CO₂Et), 138.3, (MeC=), 135.4 (ClC=), 63.1 (OEt), 14.2 (Me), 13.5 (OEt). *E*-изомер: ¹H ЯМР (CDCl₃, м.д.), δ : 10.08 (с, 1H, COH), 4.36 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OEt), 2.02 (с, 3H, Me), 1.37 (т, $J = 7.1$ Hz, 3H, OEt); ¹³C ЯМР (CDCl₃, м.д.), δ : 189.2 (C=O), 162.2 (CO₂Et), 143.6 (MeC=), 139.4 (ClC=), 63.4 (OEt), 14.2 (Me), 14.0 (OEt); ИК (плёнка, ν , см⁻¹): 2986–2940 (C–H), 1732 (CO₂Et), 1689 (COH), 1606 (C = C), 1260 (C–O–C); MS (EI):

m/z (%): 176 (M^+ , <1), 149 (10), 130 (100), 102 (57), 85 (60), 67 (52), 39 (94);
 Вычислено для: $C_7H_9ClO_3$: C 47.61, H 5.14. Найдено: C 47.80, H 4.90.

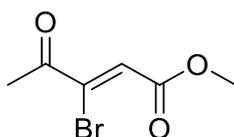


Этил (Z)-2-хлор-4-оксобутен-2-оат получен согласно литературной методике (1г)². Жёлтое масло, (1.1 г, выход 40%). Z-изомер: 1H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.), δ : 10.18 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, COH), 7.06 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, CH=), 4.35 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H, OEt), 1.36 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, OEt); ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.), δ : 190.7, 161.5, 140.2, 131.9, 63.6, 13.9.



Метил-2-бром-4-оксопентен-2-оат (1д)³. Светло-жёлтое масло, выход (72%). E-изомер: 1H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): δ 6.79 (с, 1H, CH=), 3.84 (с, 3H, OMe), 2.25 (с, 1H, Me).

Z-изомер: 1H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): δ 7.66 (с, 1H, CH=), 3.87 (с, 3H, OMe), 2.41 (с, 3H, Me).

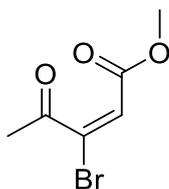


Метил (Z)-3-бром-4-оксопентен-2-оат (1ж). Светло-жёлтое масло, (1.553 г, выход 75%); 1H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.), δ : 7.25 (с, 1H, =CH), 3.80 (с, 3H, OMe), 2.52 (с, 3H, CH_3); ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.), δ : 192.7 (C=O), 164.4 (CO_2Me), 133.1 (BrC=), 128.3 (CH=), 52.5 (OMe), 27.0 (Me); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 1722, 1619; MS (EI) m/z (relative

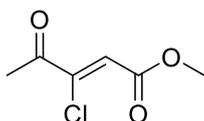
² Barhoumi-Slimi, T. M. Characterization and stereochemistry of alkyl 2-chloro-3-formylacrylates: Experimental NMR and theoretical DFT studies / T. M. Barhoumi-Slimi, M. T. Ben Dhia, M. Nsangou, M. M. El Gaied, M. R. Khaddar // J. Struct. Chem. – 2010. – V. 51. – P. 251–257.

³ Zubkov, I. N. Halogenation of Electron-Deficient Vicinal Substituted Alkenes: Regio- and Stereoselectivity / I. N. Zubkov, I. A. Ushakov, N. N. Chipanina, A. Yu. Rulev // Eur. J. Org. Chem. – 2020. – V. 27. – P. 4130–4133.

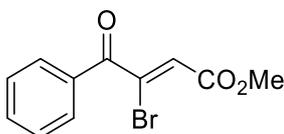
intensity): 208 (<1, M^{+1}), 206 (<1 M^{+1}), 193 (21), 191 (21), 177 (10), 175 (11), 43 (100); Вычислено для: $C_6H_7BrO_3$, %: С, 34.81; Н, 3.41; Найдено, %: С, 34.80; Н, 3.43.



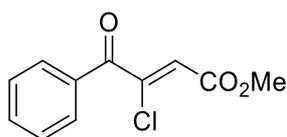
Метил (E)-3-бром-4-оксопентен-2-оат (1ж²). Светло-жёлтое масло, (0.414 г, выход 20%); ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.), δ : 6.34 (с, 1H, =CH), 3.74 (с, 3H, OMe), 2.45 (с, 3H, CH_3); ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.), δ : 196.8 (C=O), 164.0 (CO_2Me), 137.8 (BrC=), 123.2 (CH=), 52.5 (OMe), 27.4 (Me); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 1619, 1722; Вычислено для $C_6H_7BrO_3$, %: С, 34.81; Н, 3.41; Найдено, %: С, 34.39; Н, 3.34.



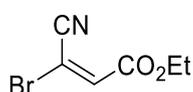
Метил (Z) – 3 – хлор-4-оксопентен-2-оат (1з). Светло-жёлтое масло, (1.154 г, выход 71%); ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.), δ : 6.98 (с, 1H, =CH), 3.81 (с, 3H, OMe), 2.49 (с, 3H, Me); ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.), δ : 192.6 (C=O), 164.0 (CO_2Me), 140.8 (=CCl), 124.2 (=CH), 52.4 (OMe), 26.8 Me); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 2922, 1736, 1218; MS (EI) m/z (relative intensity): 162 (7.2 M^+), 131 (23), 89 (24), 59 (17), 43 (100); Вычислено для: $C_6H_7ClO_3$, %: С, 44.33; Н, 4.34; Найдено: %: С, 44.33; Н, 4.30.



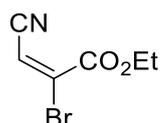
Метил (Z)-3-бром-4-оксо-4-фенилбутен-2-оат (1и). Жёлтое масло, (2.018 г, выход 75%); ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.), δ : 7.86–7.83 (м, 2H, Ph), 7.63–7.60 (м, 1H, Ph), 7.49–7.47 (м, 2H, Ph), 6.84 (с, 1H, =CH), 3.83 (с, 3H, OMe); ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.), δ : 190.0 (C=O), 164.0 (CO_2Me), 134.3 (Ph), 132.8 (=CBr), 130.2, 129.0, 128.9 (Ph), 127.3 (=CH), 52.4 (OMe); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 2954, 1736, 1674, 1259; MS (EI) m/z (relative intensity): 270 (M^{+1} , <1), 268 (M^{+1} , <1), 189 (72), 105 (100), 102 (22), 77 (82). Вычислено для: $C_{11}H_9BrO_3$, %: С, 49.10; Н, 3.37; Найдено, %: С, 49.00; Н, 3.16.



Метил (Z)-3-хлор-4-оксо-4-фенилбутен-2-оат (1к). Жёлтое масло, (1.752 г, выход 78%); ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 7.84–7.80 (м, 2H, Ph), 7.65–7.62 (м, 1H, Ph), 7.52–7.48 (м, 2H, Ph), 6.63 (с, 1H, =CH), 3.82 (с, 3H, OMe); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 189.5 (C=O), 163.7 (CO_2Me), 141.6 (Ph), 134.4 (=CCl), 134.2, 130.1, 128.9 (Ph), 125.0 (=CH), 52.4 (OMe); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 2953, 1735, 1678, 1253; MS (EI) m/z (relative intensity): 224 (0.52, M^+), 105 (100), 77 (62); Вычислено для: $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClO}_3$, %: C, 58.81; H, 4.04; Найдено, %: C, 58.50; H, 4.04.



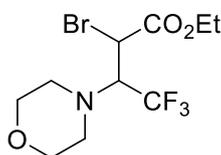
Этил (E)-3-бром-3-цианоакрилат (1л). Бесцветное масло, (1.775 г, выход 87%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 6.95 (с, 1H, =CH), 4.32 (к, $J = 7.2$ Гц, 2H, OEt), 1.35 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, OEt); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 161.4, 138.5, 113.4, 102.8, 62.6, 14.0. ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 2986, 1726, 1205; MS (EI) m/z (relative intensity): 234 (92, M^+), 176 (76), 160 (41), 135 (45); Вычислено для $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}_2$, %: C, 35.32; H, 2.96; N, 6.87; Найдено, %: C, 35.21; H, 2.67; N, 6.75.



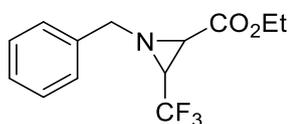
Этил (E)-2-бром-3-цианоакрилат (1м). Бесцветное масло, (204 мг, выход 10%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 6.40 (с, 1H, =CH), 4.40 (к, $J = 7.2$ Гц, 2H, OEt), 1.39 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, OEt); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 159.8, 135.5, 114.2, 110.9, 64.4, 14.0. ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 2986, 1726, 1205. MS (EI) m/z (relative intensity): 234 (92, M^+), 176 (76), 160 (41), 135 (45). Вычислено для $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}_2$, %: C, 35.32; H, 2.96; N, 6.87; Найдено, %: C, 35.21; H, 2.67; N, 6.75.

3.4. Реакции α -бром- β -(трифторметил)акрилата с N-нуклеофилами

Раствор соответствующего амина, аминокспирта, гидразина или аминотиола (0.5 ммоль) и триэтиламина (0.5 ммоль) был добавлен по каплям к раствору броменоата **1a** (0.5 ммоль) в ТГФ (1.5 мл) или метанола (1.5 мл). Смесь была оставлена при комнатной температуре на ночь. Затем растворитель удалялся при пониженном давлении, полученная реакционная смесь хроматографировалась (силикагель, элюент – гексан/эфир).

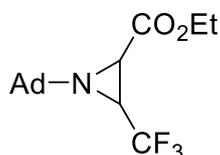


Этил-2-бром-4,4,4-трифтор-3-морфолинобутеноат (2). Жёлтое твердое вещество, $T_{\text{плав.}} = 47\text{ }^{\circ}\text{C}$, (60 мг, выход 36%); ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 4.20–4.32 (м, 3H, OCH_2CH_3), 3.45–3.67 (м, 5H, OCH_2), 2.85–2.93 (м, 2H, NCH_2), 2.60–2.70 (м, 2H, NCH_2), 1.32 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 167.8 (C=O), 125.7 (к, $^1J_{\text{C,F}} = 291.5$ Гц, CF_3), 67.7 (OCH_2), 67.4 (к, $^2J_{\text{C,F}} = 26.0$ Гц, C3), 62.4 (OCH_2CH_3), 50.0 (NCH_2), 38.5 (C2), 14.3 (CH_3); ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1744 (C = O), 1161, 1121 (C–F); MS (EI): m/z (%) = 335 (4) ($[\text{M}]^+ + 1$), 333 (4) ($[\text{M}]^+ - 1$), 168 (100); Вычислено для: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{NO}_3$ (334.1): C 35.95, H 4.52, N 4.19; Найдено: C 36.21, H 4.51, N 4.44.



Этил-1-бензил-3-(трифторметил)азиридин-2-карбоксилат (3a). Жёлтое масло, (95 мг, выход 70%); ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 7.22–7.35 (м, 5H, Ph), 4.15 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 4.12 (д, $J = 13.1$ Гц, 1H, CH_2Ph), 3.93 (д, $J = 13.1$ Гц, 1H, CH_2Ph), 2.99 (с, 1H, H2), 2.93–2.96 (м, 1H, H3), 1.20 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 166.9 (C=O), 137.7, 128.6, 128.3, 127.7 (Ph), 123.2 (к, $^1J_{\text{C,F}} = 274.1$ Гц, CF_3), 62.1 (OEt), 54.5 (NCH_2), 43.8 (к, $^2J_{\text{C,F}} = 40.2$ Гц, C3, $^1J_{\text{C,H}} = 177.6$ Гц), 37.7 (C2,

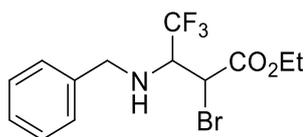
$^1J_{C,H} = 190.2$ Гц), 14.2 (Me); ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$, м.д.), δ : -334.9; ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, м.д.), δ : -71.6. ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 1734 (C=O), 1202, 1152 (C-F); HRMS (ESI) m/z [$M + H$] $^+$ Вычислено для: $C_{13}H_{15}F_3NO_2$ 274.1055; Найдено: 274.1059.



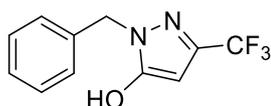
Этил 1-адамантил-3-(трифторметил)азиридин-2-карбоксилат (36).

Жёлтое масло, смесь двух диастереомеров (2:3) (78 мг, выход 49%); *транс*-: ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.), δ : 4.12–4.30 (м, 2H, OEt), 3.21 (дк, $^3J_{F,H} = 4.9$, $^3J_{H,H} = 2.0$ Гц, 1H, H3), 2.85 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H2), 2.07–2.03 (м, 3H, Ad), 1.75–1.70 (м, 3H, Ad), 1.67–1.52 (м, 9H, Ad), 1.30 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me); ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.), δ : 168.6 (C = O), 123.7 (к, $^1J_{C,F} = 274.1$ Гц, CF_3), 62.0 (OEt), 55.4 (NC, Ad), 41.7 (CH_2 , Ad), 37.1 (к, $^3J_{C,F} = 2.0$ Гц, C2, $^1J_{C,H} = 184.0$ Гц), 36.4 (CH_2 , Ad), 36.3 (к, $^2J_{C,F} = 39.9$ Гц, C3, $^1J_{C,H} = 171.0$ Гц), 29.9 (CH, Ad), 14.2 (Me). ^{19}F NMR ($CDCl_3$, м.д.), δ : -72.0 (д, $^3J_{F,H} = 4.9$ Гц); ИК (ν , cm^{-1}): 1754 (C = O), 1220, 1149 (C-F); MS (EI): m/z (%) = 317 (10) ($[M]^+$), 260 (12), 186 (22), 135 (100), 107 (30), 93 (46), 79 (50); Вычислено для: $C_{16}H_{22}F_3NO_2$: C, 60.56; H, 6.99; N, 4.41; Найдено: C, 60.58; H, 6.96; N, 4.27.

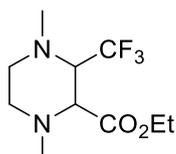
Цис-: ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.), δ : 4.30–4.10 (м, 2H, OEt), 2.78 (д, $^3J_{F,H} = 6.5$, $^3J_{H,H} = 2.0$ Гц, 1H, H3), 2.66 (дк, $^3J_{F,H} = 5.5$ Гц, $^3J_{H,H} = 6.5$ Гц, 1H, H3), 2.12–2.06 (м, 3H, Ad), 1.70–1.63 (м, 3H, Ad), 1.57–1.53 (м, 9H, Ad), 1.25 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me); ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.), δ : 167.2 (C = O), 123.8 (к, $^1J_{C,F} = 274.1$ Гц, CF_3), 61.8 (OEt), 53.5 (NC, Ad), 39.6 (CH_2 , Ad), 36.5 (CH_2 , Ad), 35.5 (к, $^2J_{C,F} = 40.2$ Гц, C3, $^1J_{C,H} = 170.6$ Гц), 34.1 (C2, $^1J_{C,H} = 167.7$ Гц), 29.4 (CH, Ad), 14.2 (Me); ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, м.д.), δ : -68.0 (д, $^3J_{F,H} = 5.5$ Гц); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 1754 (C = O), 1120, 1149 (C-F); MS (EI): m/z (%) = 317 (10) ($[M]^+$), 135 (100), 79 (50), 93 (45); Вычислено для: $C_{16}H_{22}F_3NO_2$: C, 60.56; H, 6.99; N, 4.41; Найдено: C, 60.25; H 6.99; N 4.29.



Этил 3-(бензиламино)-2-бром-4,4,4-трифторбутаноат (4). Жёлтое масло, (64 мг, выход 35%); ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 7.35–7.25 (м, 5H, Ph), 4.68 (д, $^3J_{\text{H,H}} = 4.2$ Гц, 1H, H2), 4.30–4.17 (м, 2H, OEt), 4.03 (д, $^2J_{\text{H,H}} = 13$ Гц, 1H, CH_2Ph), 3.94 (д, $^2J_{\text{H,H}} = 13.0$ Гц, 1H, CH_2Ph), 3.86 (дк, $^3J_{\text{F,H}} = 6.8$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 4.2$ Гц, 1H, H3), 2.06 (уш. с., 1H, NH), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 166.9 (C = O), 138.9, 128.6, 128.5, 127.7 (Ph), 125 (к, $^1J_{\text{C,F}} = 286.1$ Гц, CF_3), 63.2 (OEt), 59.6 (к, $^2J_{\text{C,F}} = 28.2$ Гц, C3, $^1J_{\text{C,H}} = 138.9$ Гц), 51.9 (NCH_2), 47.0 (к, $^3J_{\text{C,F}} = 1.7$ Гц, C2, $^1J_{\text{C,H}} = 153.4$ Гц), 14.0 (Me); ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , м.д.), δ : -346.6; ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , м.д.), δ : -71.3 (д, $^3J_{\text{F,H}} = 6.8$ Гц); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 1744 (C = O), 1158, 1206 (C-F); HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrF}_3\text{NO}_2$ 354.0316; Найдено: 354.0319.

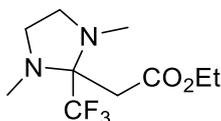


1-Бензил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ол (6). Розовые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 136$ °C, (38 мг, выход 31%); ЯМР ^1H (ацетон- d_6 , м.д.), δ : 10.59 (уш.с, 1H, OH), 7.37–7.20 (м, 5H, Ph), 5.80 (с, 1H, H4), 5.23 (с, 2H, CH_2Ph); ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ : 153.5 (C5), 139.2 (к, $^2J_{\text{C,F}} = 36.9$ Гц, C3), 137.0, 128.9, 127.9, 127.6 (Ph), 121.7 (к, $^1J_{\text{C,F}} = 267.9$ Гц, CF_3), 84.8 (к, $^3J_{\text{C,F}} = 2.0$ Гц, C4), 50.3 (CH_2Ph); ЯМР ^{15}N ($\text{DMSO}-d_6$), δ : -185.6 (N1), -101.5 (N2); ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ : -61.7; ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3446 (OH), 1717, 1127 (C-F); HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 243.0745; Найдено: 243.0748.



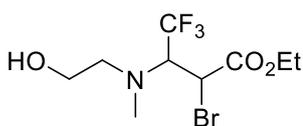
Этил-1,4-диметил-3-(трифторметил)пиперазин-2-карбоксилат (7). Жёлтое масло, (92 мг, выход 72%); ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 4.19 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OEt), 3.49 (дк, $^3J_{\text{F,H}} = 8.1$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 4.0$ Гц, 1H, H3), 3.40 (д, $^3J_{\text{H,H}} = 4.0$ Гц, 1H, H2),

3.12–3.05 (м, 1H, NCH₂), 3.00–2.95 (м, 1H, NCH₂), 2.50 (с, 3H, NCH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.57–2.40 (м, 4H, NCH₂), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me); ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.), δ : 170.7 (C = O), 126.4 (к, $^1J_{C,F} = 291.9$ Гц, CF₃), 62.8 (к, $^2J_{C,F} = 24.5$ Гц, C3), 62.3 (к, $^3J_{C,F} = 2.1$ Гц, C2), 61.0 (OEt), 49.9 (NCH₂), 48.7 (NCH₂), 43.7 (NCH₃), 14.2 (Me); ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.), δ : -357.3 (N4), -352.4 (N1); ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, м.д.), δ : -63.8 (д, $^3J_{F,H} = 8.1$ Гц); ИК (плёнка, ν , см⁻¹): 1742 (C = O), 1256, 1125 (C-F); MS (EI): m/z (%) = 254 (5) ([M]⁺), 181 (59), 112 (100), 42 (43); Вычислено для: C₁₀H₁₇F₃N₂O₂: C, 47.24; H, 6.74; N, 11.02; Найдено: C, 46.82; H, 6.85; N, 11.01.



Этил-2-(1,3-диметил-2-(трифторметил)имидазолидин-2-ил)ацетат (8).

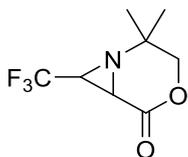
Жёлтоватые кристаллы, $T_{пл.} = 45$ °С, (18 мг, выход 14%); ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.), δ : 4.09 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OEt), 3.00–2.87 (м, 4H, NCH₂), 2.77 (с, 2H, CCH₂), 2.58 (к, $J = 1.6$ Гц, 6H, NMe), 1.22 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me); ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.), δ : 169.5 (C = O), 126.5 (к, $^1J_{C,F} = 298.1$ Гц, CF₃), 80.5 (к, $^2J_{C,F} = 24.9$ Гц, CCF₃), 60.6 (OEt), 51.6 (NCH₂), 35.7 (NCH₃), 33.8 (CH₂), 14.3 (CH₃); ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.), δ : -343.6; ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, м.д.), δ : -75.6; ИК (KBr, ν , см⁻¹): 1741 (C = O), 1258, 1158 (C-F); HRMS (ESI) m/z [M + H]⁺ Вычислено для: C₁₀H₁₈F₃N₂O₂ 255.1320; Найдено: 255.1324.



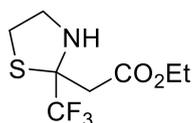
Этил-2-бром-4,4,4-трифтор-3-((2-гидроксиэтил)метиламино)бутеноат (9).

Жёлтое масло, (122 мг, выход 76%). Минорный диастереомер: ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.), δ : 4.44 (д, $^3J_{H,H} = 10.9$ Гц, 1H, CHBr), 4.26–4.21 (м, 2H, OEt), 3.69 (дк, $^3J_{H,F} = 7.5$ Гц, $^3J_{H,H} = 10.9$ Гц, 1H, NCH), 3.66–3.55 (м, 2H, OCH₂), 2.99–2.95 (м, 2H, NCH₂), 2.60 (уш.с, 1H, OH), 2.44 (к, $J = 1.5$ Гц, 3H, NMe), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me); ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.), δ : 167.6 (C = O), 125.4 (к, $J = 292.5$ Гц, CF₃), 67.0 (к, $J = 25.9$ Гц, CCF₃), 62.9 (OEt), 59.1 (OCH₂), 58.7 (NCH₂), 44.6 ($^1J_{C,H} = 156.5$ Гц, CHBr), 35.5 (Me), 13.9 (Me); ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.), δ : -369.9; ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, м.д.), δ : -66.4 (д, $J = 7.2$ Гц).

ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 1745 (C=O), 1250, 1114 (C-F); MS (EI): m/z (%) = 323 (< 1) ($[\text{M}]^{+1}$), 321 (< 1) ($[\text{M}]^{+1}$), 292 (76), 290 (76), 156 (50), 43 (100); Вычислено для: $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{NO}_3$: C, 33.56; H, 4.69; N, 4.35; Найдено: C, 33.95; H, 5.00; N, 4.27. Мажорный диастереомер: ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 4.37 (д, $J = 10.9$ Гц 1H, CHBr), 4.30 - 4.20 (м, 2H, OEt), 3.78 (дк, $^3J_{\text{H,F}} = 7.5$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 10.9$ Гц, 1H, NCH), 3.54 (к, 2H, OCH₂), 2.86 (т, 2H, NCH₂), 2.41 (к, $^5J_{\text{F,H}} = 1.3$ Гц, 3H, NCH₃), 2.23 (уш.т., 1H, OH), 1.30 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 168.9 (C=O), 126.0 (к, $J = 291.5$ Гц, CF₃), 67.2 (к, $J = 25.7$ Гц, CCF₃), 62.9 (OEt), 59.5 (OCH₂), 58.6 (NCH₂), 38.6 ($^1J_{\text{C,H}} = 156.5$ Гц, CHBr), 37.1 (NCH₃), 14.0 (CH₃); ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , м.д.), δ : -356.8. ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , м.д.), δ : 62.8 (д, $J = 7.5$ Гц); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 1742 (C=O), 1249, 1120 (C-F); MS (EI): m/z (%) = 323 (< 1) ($[\text{M}]^{+1}$), 321 (< 1) ($[\text{M}]^{+1}$), 292 (88), 290 (88), 156 (62), 43 (100); Вычислено для: $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{NO}_3$: C, 33.56; H, 4.69; N, 4.35. Найдено: C, 33.90, H, 4.67; N, 4.31.



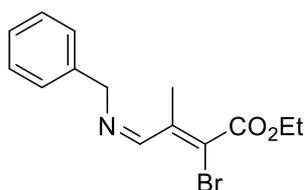
2,2-Диметил-7-(трифторметил)-4-оксо-1-азабицикло[4.1.0] гептан-5-он (10). Жёлтое масло, (40 мг, выход 38%); ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 3.98 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, OCH₂), 3.90 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, OCH₂), 3.15–3.11 (м, 1H, NCH), 3.00 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, NCH), 1.34 (с, 3H, Me), 1.20 (с, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 164.3 (C=O), 122.7 (к, $J = 273.9$ Гц, CF₃), 71.0 (OCH₂), 49.6 (C(CH₃)₂), 36.5 (к, $J = 40.9$ Гц, CCF₃), 34.1 (к, $^1J_{\text{C,H}} = 194.1$ Гц, NCH), 25.0 (Me), 23.2 (Me); ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , м.д.), δ : -327.4; ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , м.д.), δ : 71.8 (д, $J = 4.6$ Гц); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 1746 (C=O), 1153, 1256, 1290 (C-F); MS (EI): m/z (%) = 209 (9) ($[\text{M}]^+$), 179 (12), 136 (85), 123 (100); HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2$ 210.0742; Найдено: 210.0741.



Этил-2-(2-(трифторметил)тиазолидин-2-ил)ацетат (11). Бесцветное масло (30 мг, выход 25%); ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 8.38 (уш.с, 1H, NH), 4.27–4.11 (м, 2H, OEt), 3.69–3.61 (м, 1H), 3.12–3.04 (м, 2H, NCH_2), 2.93 (д, $J = 7$ Гц, 1H), 2.88–2.81 (м, 2H, SCH_2), 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 170.0 (C=O), 124.5 (к, $J = 282$ Гц, CF_3), 79.6 (к, $J = 29.6$ Гц, CCF_3), 62.3 (NCH_2), 61.5 (OEt), 53.6 (SCH_2), 37.4 (CH_2), 14.3 (Me); ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , м.д.), δ : -77.9. ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 1730 (C=O), 1296, 1154 (C–F); MS (EI): m/z (%) = 243 (15) ($[\text{M}]^+$), 174 (92), 156 (96), 61 (100); Вычислено для: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: C, 39.50; H, 4.97; N, 5.76; Найдено: C, 39.30; H, 4.74; N, 5.50.

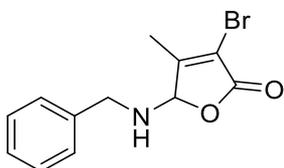
3.5. Реакции α -галоген- β -формилакрилатов с N-нуклеофилами

Эквимольный раствор амина (0.5 ммоль) и триэтиламина (0.5 ммоль) был добавлен по каплям к раствору еноата **16-г** (0.5 ммоль) в этаноле (0.5 мл). Реакционная смесь перемешивалась в течение 6 ч. и была оставлена на ночь. После чего растворитель был удалён при пониженном давлении. Реакционная смесь очищалась методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5 или чистый эфир). Замыкание галогенфураноновых циклов **22**, **23** происходило за 1 месяц, после чего они были вовлечены в реакции с аминами. Реакции проводились по аналогичной методике с использованием ТГФ в качестве растворителя.

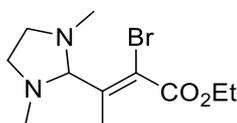


Этил-(2Z,4Z)-4-(бензиламино)-2-бром-3-метилбутен-2-оат (12). Выход 51% был рассчитан по ЯМР с добавлением ацетонитрила в качестве стандарта. ^1H

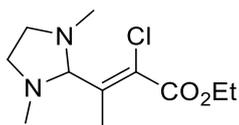
(CDCl₃, м.д.), δ: 8.55 (с, 1H, N=CH), 7.36–7.27 (м, 5H, Ph), 4.79 (с, 2H, PhCH₂), 4.31 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OEt), 2.18 (с, 3H, Me), 1.34 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OEt). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.), δ: 163.6 (CO₂Et), 163.0 (C=N), 145.4 (MeC=), 138.9, 132.2, 127.9, 125.9 (Ph), 117.5 (BrC=), 63.5 (PhCH₂), 63.1 (OEt), 17.0 (Me), 14.1 (OEt).



5-(Бензиламино)-3-бром-4-метилфуран-2(5H)-он (13). Жёлтое масло (120 мг, выход 85%); ЯМР ¹H (Ацетон-*d*₆, м.д.), δ: 7.34–7.26 (м, 5H, Ph), 5.49 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, NH), 5.20 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, NCH), 4.86 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H, NCH₂), 4.32 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H, NCH₂), 2.00 (с, 3H, Me); ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.), δ: 165.6 (C=O), 154.7 (CH₃C=), 136.6, 129.0, 128.6, 128.0, (Ph), 116.2 (BrC=), 83.6 (CHN), 43.7 (NCH₂), 13.4 (Me); ИК (ν, см⁻¹): 3335 (N-H), 1693 (C=O), 1441 (C-N); MS (EI) *m/z* (%): 283 (M⁺ + 1, 4), 281 (M⁺ - 1, 4), 106 (100), 91 (63), 39 (18); Вычислено для: C₁₂H₁₂BrNO₂: C, 51.09; H, 4.29; Найдено: C, 51.03; H, 4.59.

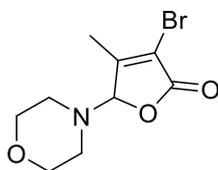


Этил-(Z)-2-бром-3-(1,3-диметилимидазолидин-2-ил)бутен-2-оат (14). Жёлтое масло, (66 мг, выход 50%); ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.), δ: 4.26 (к, $J = 7.2$ Гц, 2H, OEt), 3.81 (с, 1H, NCH), 3.24–3.20 (м, 2H, NCH₂), 2.53–2.49 (м, 2H, NCH₂), 2.25 (с, 6H, 2CH₃), 1.95 (с, 3H, Me), 1.31 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, OEt); ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.), δ: 164.3 (CO₂Et), 146.2 (MeC=), 112.0 (BrC=), 90.3 (CHN), 62.1 (OEt), 53.8 (CH₂N), 39.8 (NCH₃), 16.3 (Me), 14.2 (OEt). ИК (плёнка, ν, см⁻¹): 2975–2783 (C-H), 1726 (CO₂Et), 1675 (C=C), 1245 (C-O-C); MS (EI) *m/z* (%): 292 (M⁺+1, <1), 290 (M⁺-1, <1), 99 (100), 58 (5), 42 (9), HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ Вычислено для: C₁₁H₂₀BrN₂O₃: 291.0708; Найдено: 291.0708.

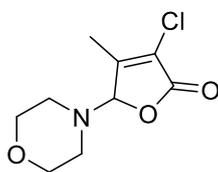


Этил-(Z)-2-хлор-3-(1,3-диметилимидазолидин-2-ил)бутен-2-оат (15).

Жёлтое масло (70 мг, выход 49%); ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 4.27 (к, $J = 7.2$ Гц, 2H, OEt), 3.89 (с, 1H, NCH), 3.26–3.22 (м, 2H, NCH_2), 2.54–2.50 (м, 2H, NCH_2), 2.25 (с, 6H, 2 CH_3), 2.03 (с, 3H, Me), 1.33 (т, $J = 7.2$ Hz, 3H, OEt); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 163.7 (CO_2Et), 146.3 ($\text{MeC}=\text{}$), 122.2 ($\text{ClC}=\text{}$), 88.0 (CHN), 62.0 (OEt), 53.8 (CH_2N), 39.8 (NCH_3), 15.5 (Me), 14.2 (OEt); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 2944–2784 (C-H), 1777 (CO_2Et), 1723 (C=C), 1233 (C-O-C). MS (EI) m/z (%): 246 (M^+ , 2), 99 (100), 58 (23), 42 (45).

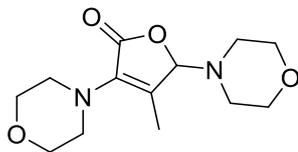


3-бром-4-метил-5-морфолинофуран-2(5H)-он (16). Светло жёлтое масло, (66 мг, выход 50%); ^1H ЯМР (CDCl_3 , м.д.), δ : 5.44 (с, 1H, CHN), 3.67 (уш.т, 4H, OCH_2), 2.68 (с, 2H, NCH_2), 2.01 (с, 3H, Me); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , м.д.), δ : 167.0 (C=O), 158.2 ($\text{MeC}=\text{}$), 113.2 ($\text{BrC}=\text{}$), 99.6 (CHN), 66.8 (OCH_2), 47.3 (NCH_2), 14.2 (Me); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 2960–2854 (C-H), 1766 (C=O), 1657 (C=C); MS (EI) m/z (%): 263 ($\text{M}^+ + 1$, 14), 261 ($\text{M}^+ - 1$, 14), 138 (100), 67 (48), 56 (89), 39 (52); Вычислено для: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$: C, 41.24; H, 4.61, N, 5.34; Найдено: C, 40.86; H, 4.64, N, 4.95.

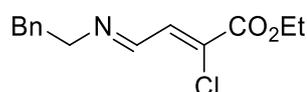


3-Хлор-4-метил-5-морфолинофуран-2(5H)-он (17). Светло-жёлтое масло, (65 мг, выход 60%); ^1H ЯМР (CDCl_3 , м.д.), δ : 5.47 (с, 1H, CHN), 3.68 (уш.т., 4H, OCH_2), 2.68 (с, 4H, NCH_2), 2.02 (с, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 166.6 (C=O), 153.7 ($\text{MeC}=\text{}$), 123.5 ($\text{ClC}=\text{}$), 98.5 (CHN), 66.8 (OCH_2), 47.3 (NCH_2), 12.6 (Me); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 2959–2856 (C-H), 1771 (C=O), 1666 (C=C); MS (EI) m/z (%): 217

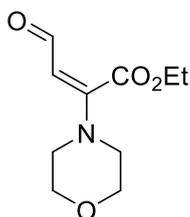
(M⁺, 13), 138 (100), 56 (49), 39 (28); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ Вычислено для: C₉H₁₃ClNO₃ 218.0583; Найдено: 218.0584.



4-метил-3,5-диморфолинофуран-2(5H)-он (18). Белые кристаллы (57 мг, выход 46%). T_{пл.} = 114-116 °C. ¹H ЯМР (CDCl₃, м.д.), δ: 5.19 (с, 1H, CHN), 3.71 (уш.т., 4H, OCH₂), 1.95 (с, 3H, Me), 2.62 (уш.т., 2H, NCH₂), 2.67 (уш.т., 2H, NCH₂), 3.63 (уш.т., 4H, OCH₂), 3.28 (уш.т., 2H, NCH₂), 3.23 (уш.т., 2H, NCH₂); ¹³C ЯМР (CDCl₃, м.д.), δ: 169.2 (C=O), 136.2 (MeC=), 131.2 (=CN), 96.9 (CN), 67.2 (OCH₂), 67.0 (OCH₂), 49.5 (NCH₂), 47.0 (NCH₂), 12.2 (Me); ИК (KBr, ν, см⁻¹): 2984–2852 (C–H), 1739 (C=O), 1664 (C=C); MS (EI) m/z (%): 268 (M⁺, <1), 138 (100), 108 (38), 94 (13), 80 (13), 67 (19), 41 (28); Вычислено для: C₁₃H₂₀N₂O₄: C, 58.19; H, 7.51, N, 10.44; Найдено: C, 57.83; H, 7.40, N, 10.14.

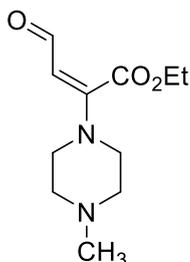


Этил (2Z)-4-(бензиламино)-2-хлорбутен-2-оат (19). ¹H ЯМР (CDCl₃, м.д.), δ: 8.45 (д, J = 8.6 Гц, 1H, N=CH), 7.49 (д, J = 8.6 Гц, 1H, =CH), 7.33 - 7.26 (м, 5H, Ph), 4.75 (с, 2H, PhCH₂), 1.29 (т, J = 7.2 Гц, 3H, OEt); ¹³C ЯМР (CDCl₃, м.д.), δ: 162.6 (CO₂Et), 159.0 (C=N), 135.2 (Ph), 131.5 (=CCl), 128.8, 128.2, 127.2 (Ph), 126.9 (C=), 66.2 (PhCH₂), 63.0 (OEt), 14.1 (OEt).

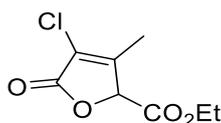


Этил (E)-2-морфолино-4-оксобутен-2-оат (20). Оранжевое масло (80 мг, выход 73%). ¹H ЯМР (CDCl₃, м.д.), δ: 9.24 (д, J = 7.6 Гц, 1H, COH), 5.23 (д, J = 7.6 Гц, 1H, CH=), 4.37 (к, J = 7.2 Гц, 2H, OEt), 3.74 (т, J = 5.0 Гц, 4H, OCH₂), 3.22 (т, J = 5.0 Гц, 4H, NCH₂), 1.35 (т, J = 7.2 Гц, 3H, OEt); ¹³C ЯМР (CDCl₃, м.д.), δ: 187.9 (C=O),

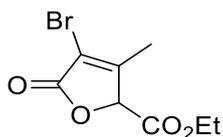
164.0 (CO₂Et), 158.5 (=CN), 100.8 (CH=), 65.9 (OCH₂), 62.9 (OEt), 47.5 (NCH₂), 14.0 (OEt); ИК (плёнка, ν , см⁻¹): 2980–2858 (C-H), 1732 (CO₂Et), 1651 (COH), 1574 (C=C), 1118 (C-O-C); MS (EI) m/z (%): 213 (M⁺, 81), 184 (67), 140 (M⁺ - CO₂Et, 83), 41 (100); Вычислено для: C₁₀H₁₅NO₄, %: C, 56.33; H, 7.09; N, 6.57; Найдено: %: C, 56.25; H, 7.16; N, 6.65.



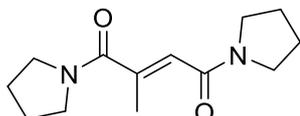
Этил (E)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксобутен-2-оат (21). Оранжевое масло (55 мг, выход 48%); ¹H ЯМР (CDCl₃, м.д.), δ : 9.16 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, COH), 5.15 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, CH=), 4.32 (к, $J = 7.2$ Гц, 2H, OEt), 3.24–3.17 (м, 4H, OCH₂), 2.37–2.44 (м, 4H, NCH₂), 2.24 (с, 3H, NMe), 1.31 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, OEt); ¹³C ЯМР (CDCl₃, м.д.), δ : 187.7 (C=O), 164.3 (CO₂Et), 158.2 (=CN), 100.7 (CH=), 62.7 (OCH₂), 54.0 (NCH₂), 47.5 (OEt), 45.9 (NMe), 14.1 (OEt); ИК (плёнка, ν , см⁻¹): 2925–2798 (C-H), 1733 (CO₂Et), 1646 (COH), 1570 (C=C); MS (EI) m/z (%): 226 (M⁺, 10), 153 (M⁺ - CO₂Et, 17), 70 (100), 57 (20), 43 (78); Вычислено для: C₁₁H₁₈N₂O₃, %: C, 58.39; H, 8.02; N, 12.38; Найдено: %: C, 58.00; H, 8.01; N, 12.11.



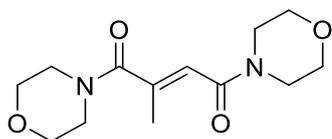
4-хлор-5-этокси-3-метилфуран-2(5H)-он (22). Жёлтое масло (выход 71%). ¹H ЯМР (CDCl₃, м.д.), δ : 5.69 (с, 1H, CHO), 3.94–3.86 (м, 1H, OCH₂CH₃), 3.78–3.70 (м, 1H, OCH₂CH₃), 2.04 (с, 3H, CH₃), 1.26 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃); ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 166.0 (C=O), 154.2 (Me=C), 123.3 (ClC=), 102.7 (COEt), 66.3 (OEt), 15.1 (Me), 11.9 (OEt); ИК (плёнка, ν , см⁻¹): 2983, 1786 (C=O), 1672 (C=C); MS (EI) m/z (relative intensity): 176 M⁺, (<1), 148 (23), 120 (74), 97 (45), 75 (60), 69 (77), 39 (100); Вычислено для C₇H₉ClO₃, %: C, 47.61; H, 5.14; Найдено, %: C, 46.32; H, 4.90.



4-бром-5-этоксид-3-метилфуран-2(5H)-он (23). Жёлтое масло (выход 74%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , м.д.), δ : 5.67 (с, 1H, CHO), 3.89–3.82 (м, 1H, OCH_2CH_3), 3.75 – 3.68 (м, 1H, OCH_2CH_3), 2.01 (с, 3H, CH_3), 1.20 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 166.4 (C=O), 158.7 ($\text{MeC}=\text{C}$), 113.0 ($\text{BrC}=\text{C}$), 103.7 (COEt), 66.2 (OEt), 15.0 (Me), 13.4 (OEt). ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 2982-2899 (C-H), 1778 (C=O), 1662 (C=C); MS (EI) m/z (relative intensity): 222 $\text{M}^+ + 1$, <1), 220 ($\text{M}^+ - 1$, <1), 191 (25), 176 (60), 163 (68), 148 (16), 69 (68), 67 (88), 39 (100); Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrO}_3$, %: C, 38.04; H, 4.10; Найдено, %: C, 37.85; H, 4.03.



(E)-2-метил-1,4-ди(пирролидин-1-ил)бутен-2-1,4-дион (24). Жёлтые кристаллы (44 мг, выход 37%). $T_{\text{пл.}} = 95 - 97^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (CDCl_3 , м.д.), δ : 5.88 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 3.53–3.30 (м, 8H, NCH_2), 2.01 (с, 3H, Me), 1.92 – 1.78 (м, 8H, 2CH_2). ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 170.4 (C=O), 163.4 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 147.5 ($\text{ClC}=\text{C}$), 118.4 (CHN), 46.9, 46.8, 45.7, 45.0, (NCH_2), 26.3, 25.9, 24.5, 24.4 (CH_2), 21.4 (Me). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 2971–2876 (C-H), 1656 (C=C), 1609 (NC=O), 1454 (C-N). HRMS (ESI) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ Вычислено для: $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$: 237.1603, Найдено: 237.1600.

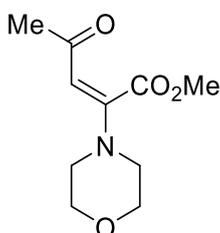


(E)-2-метил-1,4-диморфолинобутен-2-1,4-дион (25). Жёлтое масло (105 мг, выход 80%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 6.00$ (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 3.68 (уш. т., 4H, OCH_2), 3.64 (уш. т., 2H, NCH_2), 3.64 (уш. т., 4H, OCH_2), 3.58 (уш. т., 2H, NCH_2), 3.52 (уш. т., 2H, NCH_2), 3.36 (уш. т., 2H, NCH_2), 2.02 (д, $J = 1.6$ Гц, 3H, Me). ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 170.1$ (NC=O), 164.3 (NC=O), 145.0 (MeC), 118.6 ($\text{CH}=\text{C}$), 66.9 (OCH_2), 66.6 (OCH_2), 46.7 (NCH_2), 46.6 (NCH_2), 42.0 (NCH_2), 41.6 (NCH_2), 21.5 (Me). ИК (плёнка,

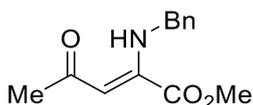
ν , cm^{-1}): 2965–2857 (C-H), 1754 (C=C), 1623 (NC=O), 1435 (C-N). HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Вычислено для: $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$: 269.1501; Найдено: 269.1499.

3.6. Реакции галогеноксоеноатов с N-нуклеофилами

К растворённому в (0.5 мл) ТГФ или метанола еноату **1д-к** (0.5 ммоль) добавляли по каплям при перемешивании эквимольное количество амина, аминок спирта или гидразина (0.5 ммоль) и триэтиламина (0.5 ммоль) в (0.5 мл) ТГФ или метанола. Смесь перемешивалась в течение 16 часов. После чего растворитель был удалён при пониженном давлении и реакционная смесь хроматографировалась (силикагель, элюент – гексан/эфир 1:1 или гексан/этилацетат 1: 4).

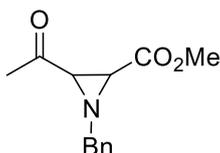


Метил (E)-2-морфолино-4-оксопентен-2-оат (26). Бледно-жёлтое масло, (61 мг, выход 57%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 5.19 (с, 1H, =CH), 3.89 (с, OMe, 3H), 3.72–3.70 (м, 4H, OCH_2), 3.19–3.16 (м, 4H, NCH_2), 2.08 (с, 3H, Me). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 194.4 (C=O), 166.2 (CO_2Me), 153.3 (=CHN), 96.2 (CH=), 66.0 (OCH_2), 53.2 (OMe), 47.3 (NCH_2), 30.0 (Me). ^{15}N ЯМР (CDCl_3 , м.д.), δ : - 292.4; ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 2856, 1740, 1212. MS (EI) m/z (relative intensity): 213 (M^+ , 21), 170 (15), 154 (26), 112 (38), 53 (29), 43 (100). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4$, %: C, 56.33; H, 7.09; N, 6.57. Найдено, %: C, 56.66; H, 7.01; N, 6.38.

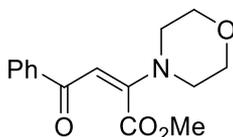


Метил (Z)-2-бензиламино-4-оксопентен-2-оат (27). Светло-желтое масло, (15 мг, выход 13%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 10.42 (с, 1H, NH), 7.32–7.23 (м, 5H, Ph), 5.52 (с, 1H, =CH), 4.56 (д, $J = 6.2$ Гц, 2H, CH_2Ph), 3.74 (с, 3H, OMe), 2.10 (с, 3H, Me). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 198.5 (C=O), 164.2 (CO_2Me), 150.9 (=CN), 138.4,

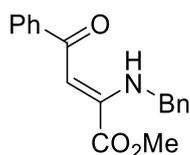
128.8, 127.7, 127.3 (Ph), 96.9 (д, $^1J_{\text{C,H}} = 164.6$ Гц, CH=), 52.8 (CO₂Me), 48.7 (CH₂Ph) 29.9 (Me). ^{15}N ЯМР (CDCl₃, м.д.), δ : - 283.8. ИК (пленка, ν , см⁻¹): 2952, 1736, 1622, 1580, 1281. MS (EI) m/z (relative intensity): 233 (M⁺, 25), 174 (12), 130 (20), 91 (100), 65 (19). Вычислено для C₁₃H₁₅NO₃, %: C, 66.94; H, 6.48. Найдено, %: C, 66.31; H, 6.43.



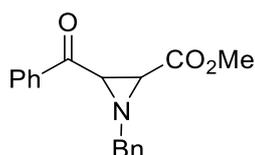
Метил-3-ацетил-1-бензилазиридин-2-карбоксилат (28). Светло-жёлтое масло, (37 мг, выход 32%). ЯМР ^1H (CDCl₃, м.д.), δ : 7.30–7.29 (м, 5H, Ph), 4.10 (д, $J = 13.6$ Hz, 1H, CH₂), 4.00 (д, $J = 13.6$ Hz, 1H, CH₂), 3.71 (с, 3H, OMe), 3.04 (д, $J = 2.6$ Hz, CH), 2.97 (уш.с., CH), 2.00 (с, 3H, Me). ЯМР ^{13}C (CDCl₃, м.д.), δ : 204.9 (C=O), 167.8 (CO₂Me), 138.2, 128.5, 128.2, 127.4 (Ph), 54.8 (CH₂Ph), 52.5 (CO₂Me), 51.1 (CH), 40.8 (CH), 25.3 (Me). ИК (ν , см⁻¹): 2952, 1733, 1445, 1358, 1205. MS (EI) m/z (relative intensity): 233 (M⁺, 4), 190 (19), 174 (79), 158 (36), 91 (100), 65 (41). Вычислено для: C₁₃H₁₅NO₃, %: C, 66.94; H, 6.48, N, 6.00. Найдено: C, 66.73; H, 6.70, N, 6.15.



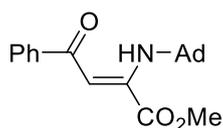
Метил (E)-2-морфолино-4-оксо-4-фенилбутен-2-оат (29). Жёлтое масло, (88 мг, выход 64%). ЯМР ^1H (CDCl₃, м.д.), δ : 7.87 (д, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ph), 7.49–7.46 (м, 1H, Ph), 7.42–7.39 (м, 2H, Ph), 5.91 (с, 1H, =CH), 3.98 (с, 3H, CH₃), 3.80–3.78 (м, 2H, NCH₂), 3.34–3.31 (м, 2H, NCH₂). ^{13}C (CDCl₃, м.д.), δ : 187.7, 166.4, 155.1, 139.4, 131.8, 128.4, 127.7, 93.0, 66.0, 53.3, 47.5. ^{15}N ЯМР (CDCl₃, м.д.), δ : -288.8; ИК (пленка, ν , см⁻¹): 2857, 1738, 1531, 1213. MS (EI) m/z (relative intensity): 275 (54, M⁺), 258 (56), 216 (40), 105 (100), 77 (88), 51 (31). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ Вычислено для: C₁₅H₁₇NO₄ 276.1236; Найдено: 276.1237.



Метил (Z)-2-(бензиламино)-4-оксо-4-фенилбутен-2-оат (30). Оранжевое масло, (32 мг, выход 67%); ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 11.04 (с, 1H, NH), 7.88 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H, Ph), 7.35–7.26 (м, 5H, Ph), 6.27 (с, 1H, =CH), 4.68 (д, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.82 (с, 3H, OMe); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 190.8$ (C=O), 164.2 (CO_2Me), 152.7, 139.4, 138.2, 139.4, 138.2, 131.7, 128.9, 128.5, 127.5 (Ph), 93.4 (=CH), 52.9 (CH_2Ph), 49.0 (OMe). ^{15}N NMR (CDCl_3 , м.д.): $\delta = -279.3$; ИК (ν , cm^{-1}): 3062, 2952, 1736, 1607, 1583, 1448, 1289, 1054; MS (EI) m/z (relative intensity): 295 (30, M^+), 235 (27), 130 (23), 91 (100); Рассчитано для: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, %: C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74. Найдено, %: C, 73.41; H, 5.65; N, 4.40.

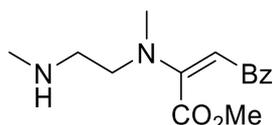


Метил 3-бензоил-1-бензилазиридин-2-карбоксилат (31). Оранжевое масло, (97 мг, выход 66%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 7.91 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph), 7.55 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ph), 7.42 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph), 7.32–7.20 (м, 5H, Ph), 3.97–3.91 (м, 2H, CH_2), 3.73 (с, 3H, OMe), 3.26 (д, $J = 2.6$ Гц, 2H, CH). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 193.1 (C=O), 170.0 (CO_2Me), 133.9, 128.8, 128.7, 128.5, 127.4 (Ph), 55.0 (CH_2Ph), 52.6 (CO_2Me), 44.6 (CH), 44.0 (CH). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3030, 2951, 1735, 1674, 1597, 1449, 1339, 1230. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Вычислено для: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 296.1287; Найдено: 296.1284.

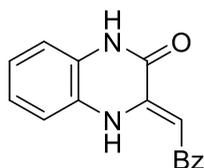


Метил (Z)-2-адамантиламино-4-оксо-4-фенилбутен-2-оат (32). Оранжевое масло, (80 мг, выход 94%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 11.10 (уш.с, NH), 7.85 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ph), 7.44–7.38 (м, 3H, Ph), 5.81 (с, $^3J_{\text{C,H}} = 4.2$ Гц, 1H, =CH), 3.91 (с, 3H, OMe),

2.12 (уш.с, 3H, Ad), 1.98 (с, 6H, Ad), 1.66 (с, 6H, Ad). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 165.9, 153.9, 139.7, 131.3, 128.4, 127.2, 91.7, 54.7, 52.8, 43.2, 36.1, 29.7. ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 2909, 1740, 1585, 1300. MS (EI) m/z (relative intensity): 339 (35, M^+), 324 (19), 135 (100), 105 (31), 79 (44). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Вычислено для: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ 340.1913; Найдено: 340.1911.

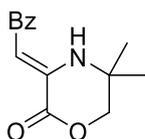


Метил (E)-2-(метил(2-(метиламино)этил)амино)-4-оксо-4-фенилбутен-2-оат (33). Жёлтое масло, (63 мг, выход 46%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 7.95 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H, Ph), 7.47–7.34 (м, 3H, Ph), 6.83 (с, 1H, =CH), 3.48 (с, 3H, OMe), 3.06 (с, 3H, NMe), 3.04 (с, 3H, NMe), 2.13 (с, 3H, Me). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 187.4 (C=O), 162.4 (CO_2Me), 149.8 (=CN), 140.6, 131.5, 128.3, 128.2 (Ph), 96.1 (CH=), 49.4 (CO_2Me), 46.1 (OCH_2), 44.9 (OCH_2), 35.2 (Me), 31.0 (Me). ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 2923, 1668, 1613, 1578. MS (EI) m/z (relative intensity): 276 (<1, M^+), 171 (11), 112 (100). Вычислено для: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, %: C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14; Найдено: %: C, 65.05; H, 7.28; N, 9.93.

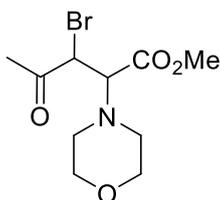


(Z)-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-3,4-дигидрохиналидин-2(1H)-он (34)⁴. Оранжевые кристаллы, (61 мг, выход 91%), $T_{\text{пл.}} = 277\text{--}278$ °C ; ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , м.д.), δ : 13.67 (с, 1H, NH), 12.04 (с, 1H, NH), 7.99 (д, $J = 6.7$ Гц, 2H, Ph), 7.58–7.51 (м, 3H, Ph), 7.53 (с, 1H, Ph), 7.12–7.15 (м, 3H, Ph), 6.82 (с, 1H, =CH); ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , м.д.), δ : 188.4, 155.7, 145.6, 138.6, 131.9, 128.7, 127.0, 123.6, 116.5, 115.3, 89.1.

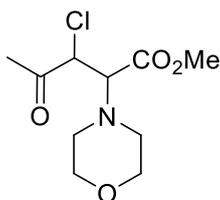
⁴ Korin, E. / The effect of substituents on the response of 3,4-dihydro-3-(2-oxo-2-phenylethylidene)-quinoxalin-2(1H)-one derivatives toward binding of Cu^{2+} // E. Korin, X.-M. Li, H. R.-G. Yan; Zhong. Tetrahedron. 2012, 68, 7450-7455.



(Z)-5,5-диметил-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)морфолин-2-он (35). Жёлтое масло, (65 мг, выход 53%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 10.63 (с, 1H, NH), 7.91 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ph), 7.53–7.38 (м, 3H, Ph), 6.72 (с, 1H, CH=), 4.27 (с, 2H, OCH_2), 1.41 (с, 6H, Me). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 191.6 (C=O), 160.6 (OC=O), 144.3 (NC=), 139.0, 132.2, 128.7, 127.5 (Ph), 94.2 (CH=), 76.1 (OCH_2), 49.0 ($\text{C}(\text{Me})_2$), 25.5 (Me); ИК (ν , cm^{-1}): 2973, 1747, 1615; MS (EI) m/z (relative intensity): 245 (86, M^+), 230 (55), 146 (64), 105 (100), 77 (80), 51 (30); Вычислено для: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, %: C, 68.56; H, 6.16; N, 5.71. Найдено: %: C, 68.63; H, 6.16; N, 5.59.

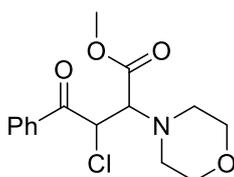


Метил 3-бром-2-морфолино-4-оксопентаноат (36). Бежевый порошок, (18 мг, выход 12%) смесь диастереомеров 1:3. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : [4.60], 4.46 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H, CHBr), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 3.73 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H, CHN), [3.71], 3.63 – 3.52 (м, 4H, OCH_2), 2.73 – 2.68 (м, 2H, NCH_2), 2.45 – 2.38 (м, 2H, NCH_2), [2.39], 2.30 (с, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : [201.1], 199.8 (C=O), [169.8], 167.6 (CO_2Me), 70.5 (OCH_2), [68.3], [67.4], 67.2 (CHN), 52.0 (OMe), 50.6 (NCH_2), [50.2], [49.6], 48.6 (CHBr), [28.1], 25.1 (Me); ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 2955, 1737, 1116. Вычислено для: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$, %: C, 40.83; H, 5.48, N, 4.76. Найдено, %: C, 40.85; H, 5.58, N, 4.44.

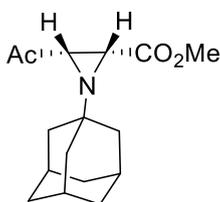


Метил 3-хлор-2-морфолино-4-оксопентаноат (37). Бежевый порошок, (30 мг, выход 24%) смесь диастереомеров 1:3. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 4.46 (д, $J = 10.9$

Гц, 1H, CHCl), [4.56 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 3.80 (с, 3H, OMe), [3.72 (с, 3H, OMe)], 3.64 (д, $J = 10.9$ Гц, 1H, CHN), 3.60–3.52 (м, 4H, OCH₂), 2.75–2.69 (м, 2H, NCH₂), 2.46–2.41 (м, 2H, NCH₂), [2.36 (с, Me] 2.27 (с, 3H, Me); ¹³C NMR (CDCl₃, м.д.), δ: 200.2 (C=O), 167.6 (CO₂Me), 70.7 (OCH₂), [68.4], [67.4], 67.2 (CHN), 59.0 (CHCl), [58.5], 52.0 (OMe), [51.0], 50.7 (NCH₂), [50.3], [28.0], 25.00 (Me); ИК (KBr, ν, см⁻¹): 2853, 1731, 1115; Вычислено для C₁₀H₁₆ClNO₄, %: C, 48.10; H, 6.46, N, 5.61. Найдено, %: C, 48.81; H, 6.62, N, 5.38.

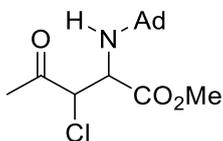


Метил 3-хлор-2-морфолино-4-оксо-4-фенилбутаноат (38) (смесь двух диастереомеров 1:2). Жёлтое масло (95 мг, выход 61%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.), δ: 8.00–7.94 (м, 2H, Ph), 7.61–5.56 (м, 1H, Ph), 7.51–7.45 (м, 2H, Ph), 5.37 (д, $J = 11$ Гц, 1H, CHCl), 3.97 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H, CHN), 3.81 (с, 3H, OMe), 3.40–3.37 (м, 2H, OCH₂), 3.27–3.24 (м, 2H, OCH₂), 2.68–2.65 (м, 2H, NCH₂), 2.56–2.53 (м, 2H, NCH₂); ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.), δ: 193.1 (C=O), 168.3 (CO₂Me), 133.8, 129.1, 129.0, 128.9, 128.6 (Ph), 70.6 (NCH), 69.0 (NCH), 67.4 (OCH₂), 67.0 (OCH₂), 53.0 (CHCl), 51.9 (OMe), 50.8 (NCH₂), 50.5 (NCH₂); ИК (ν, см⁻¹): 2955, 2855, 1737, 1692, 1293, 1117; MS (EI) m/z (relative intensity): 311 (<1, M⁺), 279 (12), 167 (33), 149 (100), 105 (29), 69 (32), 57 (44); Вычислено для: C₁₅H₁₈ClNO₄, %: C, 57.79; H, 5.82, N, 4.49; Найдено, %: C, 57.81; H, 5.97, N, 4.11.

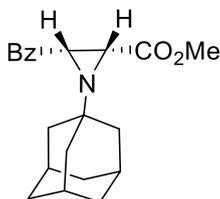


Метил-3-ацетил-1-(адамантан-1-ил)азиридин-2 карбоксилат (39). Жёлтое масло, (82 мг, выход 59%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.), δ: 3.67 (с, 3H, OMe), 2.78 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H, CH), 2.72 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H, CH), 2.26 (с, 3H, Me), 2.10 (уш.с, 3H, Ad),

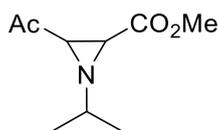
1.64 – 1.54 (м, 12H, Ad); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 206.6 (C=O), 170.0 (CO_2Me), 53.9 (Ad), 52.5 (CO_2Me), 42.4 (CH), 39.9 (Ad), 36.7 (CH), 36.5, 29.4 (Ad), 28.2 (Me); ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 2909, 1749, 1209; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Вычислено для: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ 278.1756; Найдено: 278.1754.



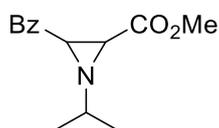
Метил-2-адаманантиламино-3-хлор-4-оксипентеноат, (смесь двух диастереомеров 1:1) (40). Жёлтое масло, (97 мг, выход 62%); ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 4.46 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H, CHCl), 4.13 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H CHN), [4.12], [3.97], 3.75 (с, 3H, OCH_3), 2.39 (с, 3H, CH_3), [2.30], 2.00 (уш.с, 3H, Ad), 1.58 – 1.24 (м, 12H, Ad); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : [205.0], 201.4 (C=O), [174.2], 173.1 (CO_2Me), [67.6], 63.4 (CHCl), [57.0], 56.6 (CHN), [52.8], 52.6 (Me), 42.9, 36.5, 29.6 (Ad), 27.8 (CH_3); ИК (ν , cm^{-1}): 2906, 2849, 1735; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Вычислено для: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClNO}_3$ 314.1522; Найдено : 314.1526.



Метил 1-(адамантан-1-ил)-3-бензоилазиридин-2-карбоксилат (41). Оранжевое масло (103 мг, выход 60%); ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 8.03–8.01 (м, 2H, Ph), 7.56–7.54 (м, 1H, Ph), 7.46–7.42 (м, 2H, Ph), 3.53 (с, 3H, OMe), 3.41 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, CH), 3.04 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, CH), 2.11 (уш.с, 3H, Ad), 1.69–1.58 (м, 12H, Ad); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 193.4 (C=O), 169.6 (CO_2Me), 133.5, 129.0, 128.7, 128.5 (Ph), 68.3 (Ad), 54.4 (CH), 52.5 (CO_2Me), 39.9 (Ad), 37.1 (CH), 36.6, 29.5 (Ad); ИК (ν , cm^{-1}): 2908, 2851, 1731, 1449, 1344, 1230; MS (EI) m/z (relative intensity): 339 (3, M^+), 280 (46), 135 (100), 105 (21), 79 (20); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ 339.4350; Найдено: 339.4358.

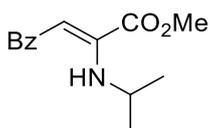


Метил 3-ацетил-1-изпропилазиридин-2-карбоксилат (42). Оранжевое масло (47 мг, 51%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 3.72 (с, 3H, CO_2Me), 2.90 (уш.с, 1H, NCH), 2.87 (кв., $J = 6.2$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.11 (уш.с, 3H, OMe), 1.11 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, Me), 0.97 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 205.2 (C=O), 168.9 (CO_2Me), 61.1, 52.4 (OMe), 51.0 (CH), 50.2 (CH), 44.3 (CH), 22.5 (Me), 22.1 (Me); ИК (ν , cm^{-1}): 2968, 1737, 1440, 1205; MS (EI) m/z (relative intensity): 185 (3.0, M^+), 126 (75), 100 (66), 84 (91), 43 (100); Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$, %: C, 58.36; H, 8.16; N, 7.56; Найдено %: C, 58.56; H, 8.27; N, 7.40.



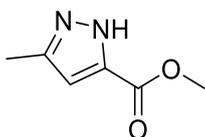
Метил 3-бензоил-1-изпропилазиридин-2-карбоксилат (43).

Оранжевое масло (70 мг, 56%) смесь стереоизомеров. *Цис*-: ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 8.02 - 8.00$ (м, 2H, Ph), 7.56 – 7.53 (м, 1H, Ph), 7.45 – 7.42 (м, 2H, Ph), 3.53 (с, 3H, CO_2Me), 3.05 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H, CH), 2.66 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H, CH), 1.81 (кв, $J = 6.4$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.28 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, Me), 1.26 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, Me). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 192.4, 168.6, 136.3, 133.6, 128.8, 128.5, 61.8, 52.5, 47.6, 44.7, 21.8, 21.6$. *Транс*-: ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 8.04 - 8.02$ (м, 2H, Ph), 7.60 – 7.56 (м, 1H, Ph), 7.49 – 7.45 (м, 2H, Ph), 3.95 (уш.с, 1H, CH), 3.73 (с, 3H, CO_2Me), 3.12 (уш.с, 1H, CH), 2.65 (кв, $J = 6.4$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.17 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, Me), 0.85 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, Me). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 192.8, 170.2, 137.6, 133.9, 129.0, 128.7, 52.6, 50.9, 44.5, 43.7, 22.4, 22.2$. ИК (ν , cm^{-1}): 2968, 1735, 1673, 1597, 1448. MS (EI) m/z (relative intensity): 247 (1.5, M^+), 188 (72), 146 (75), 105 (100), 100 (76), 77 (83). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, %: C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66; Найдено %: C, 68.12; H, 6.85; N, 5.40.

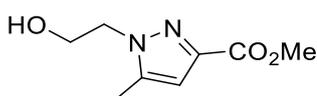


Метил (Z)-2-(изопропиламино)-4-оксо-4-фенилбутен-2-оат (44).

Оранжевое масло (41 мг, 33%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 10.73 (с, 1H, NH), 7.97 – 7.82 (м, 2H, Ph), 7.52 – 7.40 (м, 3H, Ph), 6.08 (с, 1H, CH=), 3.88 (с, 3H, CO_2Me), 1.27 (д, $J = 6.4$ Гц, 6H, Me). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 190.4, 164.4, 152.6, 139.6, 131.5, 128.5, 127.3, 91.9, 52.9, 47.2, 24.5; ИК (ν , cm^{-1}): 2971, 1738, 1584, 1278; MS (EI) m/z (relative intensity): 247 (38, M^+), 188 (22), 146 (87), 105 (100), 77 (73), 41 (26); Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, %: C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66; Найдено %: C, 68.21; H, 6.69; N, 4.97.



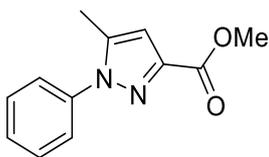
Метил 3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (45)⁵. Жёлтое масло, (47 мг, выход 69%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 6.55$ (с, 1H, =CH), 3.87 (с, 3H, OMe), 2.43 (с, 1H, NH), 2.31 (с, 3H, Me). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 162.6$ (CO_2Me), 145.4 (C^5), 132.1 (C^3), 107.4 (C^4), 52.0 (CO_2Me), 11.5 (Me). ИК (ν , cm^{-1}): 2920, 1717, 1110. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$ 141.0664; Найдено: 141.0669.



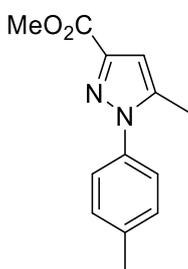
Метил 1-(2-гидроксиэтил)-5-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат (46).

Жёлтое масло, (80 мг, выход 76%); ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 6.60 (с, 1H, =CH), 4.64 – 4.62 (м, 2H, OCH_2), 3.99–3.97 (м, 2H, NCH_2), 3.84 (с, 3H, OMe), 2.25 (с, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 160.7 (CO_2Me), 147.9 (C^3), 133.0 (C^5), 110.8 (C^4), 62.3 (OCH_2), 52.9 (OMe), 52.1 (NCH_2), 13.4 (Me); ИК (ν , cm^{-1}): 3375, 2955, 1725, 1264; MS (EI) m/z (relative intensity): 184 (3.8, M^+), 153 (100), 123 (51), 109 (68); Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$, %: C, 52.17; H, 6.57; N, 15.21; Найдено %: C, 52.26; H, 6.57; N, 15.02.

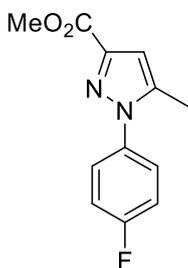
⁵ B. R. Henke. Optimization of 3-(1H-Indazol-3-ylmethyl)-1,5-benzodiazepines as Potent, Orally Active CCK-A Agonists. Journal of Medicinal Chemistry. 1997, 40 (17), 2706-2725.



Метил 5-метил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксилат (47). Жёлтое масло, (80 мг, выход 73%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 7.48–7.39 (м, 5H, Ph), 6.72 (с, 1H, =CH), 3.90 (с, 3H, OMe), 2.31 (с, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 163.0 (CO_2Me), 143.4 (C^5), 140.6 (C^3), 139.0, 129.1, 128.6, 125.4 (Ph), 109.2 (C^4), 52.0 (CO_2Me), 12.3 (Me); ИК (ν , cm^{-1}): 2920, 1717, 1110; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ 217.0977; Найдено: 217.0982.

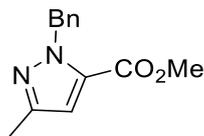


Метил 5-метил-1-(*p*-толил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (48). Оранжевое масло, (36 мг, выход 31%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 7.32–7.24 (м, 4H, Ph), 6.71 (с, 1H, =CH), 3.90 (с, 3H, OMe), 2.40 (с, 3H, Me), 2.30 (с, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 163.2 (CO_2Me), 143.5 (C^3), 140.7 (C^5), 138.8, 136.8, 129.8, 125.5 (Ph), 109.2 (C^4), 52.1 (CO_2Me), 21.3 (MePh), 12.4 (Me); ИК (ν , cm^{-1}): 2952, 1721, 1236; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ 231.1134; Найдено: 231.1132.

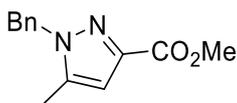


Метил 1-(*p*-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат (49). Красное масло, (70 мг, выход 57%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 7.42–7.39 (м, 2H, Ph), 7.17–7.12 (м, 2H, Ph), 6.71 (с, 1H, =CH), 3.92 (с, 3H, OMe), 2.29 (с, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 163.0 (CO_2Me), 162.5 (д, $J_{\text{C,F}} = 248.8$ Гц, PhF), 143.7 (C^3), 140.8 (C^5), 135.3 (Ph), 127.5 (д, $J_{\text{C,F}} = 8.8$ Гц, Ph), 116.2 (д, $J_{\text{C,F}} = 23$ Гц, Ph), 109.3 (C^4), 52.1

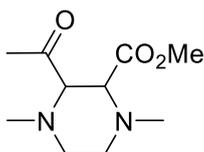
(CO₂Me), 12.3 (Me); ИК (ν , см⁻¹): 2953, 1722, 1514, 1237; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Вычислено для C₁₂H₁₂FN₂O₂ 235.0883; Найдено: 235.0883.



Метил 1-бензил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (50). Жёлтое масло, (60 мг, выход 50%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.), δ : 7.31–7.25 (м, 5H, Ph), 6.67 (с, 1H, =CH), 5.71 (с, 2H, CH₂), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 2.32 (с, 3H, CH₃); ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.), δ : 160.3 (CO₂Me), 147.8 (C³), 137.5 (Ph), 132.5 (C⁵), 128.6, 127.7, 127.5 (Ph), 111.2 (C⁴), 54.7 (CH₂Ph), 51.9 (OMe), 13.5 (Me); ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.), δ : -169.5, -62.7; ИК (пленка, ν , см⁻¹): 2951, 1724, 1260. MS (EI) m/z (relative intensity): 230 (10, M⁺), 153 (68), 91 (100), 65 (49); HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Вычислено для C₁₃H₁₅N₂O₂ 231.1134; Найдено: 231.1133.

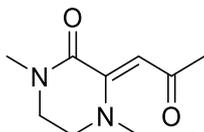


Метил-1-бензил-5-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат (51). Жёлтое масло, (14 мг, выход 12%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.), δ : 7.32–7.12 (м, 3H, Ph), 7.09–7.07 (м, 2H, Ph), 6.60 (с, 1H, =CH), 5.35 (с, 2H, CH₂), 3.90 (с, 3H, OCH₃), 2.16 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.), δ : 163.2 (CO₂Me), 142.4 (C³), 140.3 (C⁵), 135.9, 129.0, 128.0, 127.0 (Ph), 109.1 (C⁴), 54.2 (CH₂Ph), 52.1 (OMe), 11.4 (Me); ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.), δ : -165.9, -68.6; ИК (плёнка, ν , см⁻¹): 2952, 1721, 1227; MS (EI) m/z (relative intensity): 230 (14, M⁺), 91 (100), 65 (49); HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Вычислено для C₁₃H₁₅N₂O₂ 231.1134; Найдено: 231.1132.

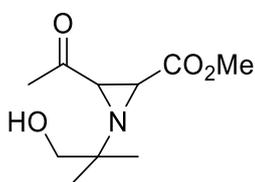


Метил-3-ацетил-1,4-диметилпиперазин-2-карбоксилат (52). Оранжевое масло, (65 мг, выход 61%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.), δ : 3.68 (с, 3H, OMe), 2.89–2.77 (м, 4H, NCH₂), 2.40–2.36 (м, 2H, CHN), 2.24 (с, 3H, NMe), 2.21 (с, 3H, NMe), 2.14 (с, 3H,

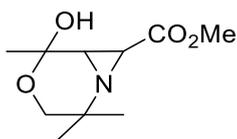
Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 208.5 (C=O), 170.8 (CO_2Me), 76.5 (NCH), 68.8 (NCH), 53.7 (NCH_2), 53.6 (NCH_2), 52.4 (CO_2Me), 44.0 (NMe), 43.8 (NMe), 26.3 (Me); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 2951, 1714, 1143; MS (EI) m/z (relative intensity): 214 (<1, M^+), 171 (23), 112 (100), 42 (44); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ 215.1396; Найдено: 215.1393.



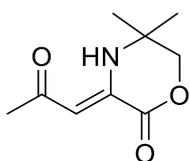
(Z)-1,4-диметил-3-(2-оксопропилиден)пиперазин-2-он (53). Оранжевое масло (31 мг, выход 34%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 6.17 (с, 1H, =CH), 3.46–3.38 (м, 4H, NCH_2), 3.04 (с, 3H, NMe), 2.99 (с, 3H, NMe), 2.17 (с, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 194.3 ($\text{MeC}=\text{O}$), 162.6 ($\text{NC}=\text{O}$), 147.7 ($\text{NC}=\text{C}$), 98.9 ($\text{CH}=\text{C}$), 49.4 (NCH_2), 46.1 (NCH_2), 44.9 (NMe), 35.2 (NMe), 31.6 (Me); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 2926, 1632, 1561; MS (EI) m/z (relative intensity): 182 (34, M^+), 167 (100), 139 (25), 82 (27), 55 (13), 42 (33); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ 183.1133; Найдено: 183.1132.



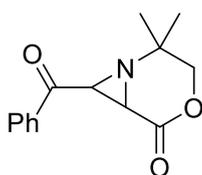
Метил-3-ацетил-1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)азиридин-2-карбоксилат (54). Жёлтое масло (29 мг, выход 26%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 3.68 (с, 3H, OCH_3), 3.45 (с, 2H, CH_2OH), 2.72 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H, CH), 2.69 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H, CH), 2.22 (уш.с, 1H, OH), 2.19 (с, 3H, CH_3), 0.96 (с, 3H, CH_3), 0.87 (с, 3H, CH_3); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 205.1 (C=O), 169.3 (CO_2Me), 71.0 (CH_2OH), 57.4 ($\text{C}(\text{Me})_2$), 52.7 (CO_2Me), 43.5 (CH), 38.1 (CH), 28.1 (Me), 20.7 (Me), 19.0 (Me); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 3403, 2972, 1741, 1219; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено: $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ 216.1235; Найдено 216.1240.



Метил 5-гидрокси-2,2,5-триметил-4-окса-1-азабицикло[4.1.0]гептан-7-карбоксилат (55). Жёлтое масло (39 мг, выход 36%) смесь диастереомеров 1:3. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : [3.98], [3.90], 3.72 (с, 3H, OMe), 3.37 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, OCH_2), 3.06 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, OCH_2), 2.81 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H, CH), 2.72 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H, CH), [1.08], 1.67 (с, 3H, Me), 1.54 (уш.с, 1H, OH), [1.36], 1.29 (с, 3H, Me), [1.17], 1.05 (с, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 171.4 (CO_2Me), 90.5 (COH), 71.0 (CH_2), 62.9 ($\text{C}(\text{Me})_2$), 52.5 (CO_2Me), 49.0 (CH), 45.2 (CH), 34.6 (Me), 26.9 (Me), 24.2 (Me); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 3421, 2974, 1745, 1206; MS (EI) m/z (relative intensity): 216 (0.13, M^+), 172 (23), 156 (66), 84 (49), 55 (100); Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, %: C, 55.80; H, 7.96; N, 6.51; Найдено + H_2O , %: C, 51.73; H, 7.21; N, 5.96.



5,5-диметил-3-(2-оксопропил)-5,6-дигидро-2H-1,4-оксазин-2-он (56). Оранжевые кристаллы, (67 мг, выход 73%). $T_{\text{пл.}} = 60-62$ °C. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 10.04 (с, 1H, NH), 5.97 (с, 1H, =CH), 4.21 (с, 2H, OCH_2), 2.15 (с, 3H, Me), 1.35 (с, 6H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 199.6 ($\text{C}=\text{O}$), 160.6 ($\text{OC}=\text{O}$), 142.4 (=CN), 97.8 (=CH), 76.1 (OCH_2), 69.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 30.3 ($\text{MeC}=\text{O}$), 25.5 (Me); ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 2973, 1746, 1247; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_3$ 184.0973; Найдено: 184.0977.

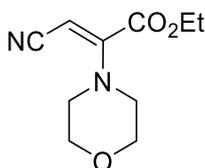


7-бензоил-2,2-диметил-4-оксо-1-азабицикло[4.1.0]гептан-5-он (57). Жёлтое масло (40 мг, выход 33%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 8.00–7.98 (м, 2H, Ph), 7.63–7.59 (м, 1H, Ph), 7.51–7.49 (м, 2H, Ph), 4.15 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, OCH_2), 4.03 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H, CH), 3.98 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, OCH_2), 3.22 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H,

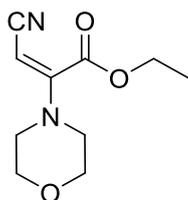
CH), 1.40 (с, 3H, Me), 1.24 (с, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): δ = 192.1 (C=O), 165.6 (OC=O), 136.0, 134.3, 129.1, 128.6 (Ph), 71.2 (OCH_2), 50.4 ($\text{C}(\text{Me})_2$), 38.9 (CH), 38.3 (CH), 25.4 (Me), 23.8 (Me); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 2974, 1732, 1403, 1231; MS (EI) m/z (relative intensity): 277 (<1, M^+), 187 (18), 145 (100), 105 (54), 77 (54), 51 (22); Вычислено для: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, %: C, 68.56; H, 6.16; N, 5.71. Найдено: %: C, 68.56; H, 5.78; N, 5.50.

3.7. Реакции бромцианоакрилатов с N-нуклеофилами.

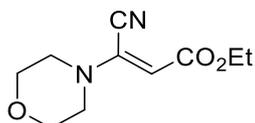
К бромцианоакрилату (0.5 ммоль) добавляли по каплям при перемешивании эквимольную смесь амина и основания (триэтиламина), в ТГФ или этаноле. Реакционная смесь перемешивалась в течение 16 часов. Затем при пониженном давлении удалялся растворитель, после чего реакционная смесь очищалась методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – гексан/этилацетат 3:2)



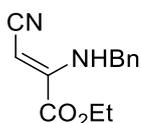
Этил (Z)-3-циано-2-морфолиноакрилат (58). Светло-жёлтое масло, (59 мг, выход 56%); ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 4.73 (с, 1H, =CH), 4.28 (к, $J = 7.1$, Гц, 2H, OCH_2CH_3), 3.79 – 3.76 (м, 4H, NCH_2), 3.52 – 3.50 (м, 4H, NCH_2), 1.34 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 163.9, 153.2, 118.4, 72.4, 66.6, 62.8, 50.0, 14.1; ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 2979, 2859, 2198, 1731; MS (EI) m/z (relative intensity): 210 (38, M^+), 181 (100), 137 (64), 67 (43); Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, %: C, 57.13; H, 6.71; N, 13.33; Найдено, %: C, 56.86; H, 6.61; N, 12.40.



Этил (E)-3-циано-2-морфолиноакрилат (59). Светло-жёлтое масло, (10 мг, выход 10%); ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 4.41 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 4.24 (с, 1H, =CH), 3.77–3.75 (м, 4H, NCH_2), 3.13–3.10 (м, 4H, NCH_2), 1.41 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 163.0, 157.0, 118.2, 69.3, 65.9, 63.2, 47.7, 14.0. ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 2918, 2202, 1733; MS (EI) m/z (relative intensity): 210 (34, M^+), 181 (100), 137 (55), 67 (70); Вычислено для: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, %: C, 57.13; H, 6.71; N, 13.33; Найдено, %: C, 57.30; H, 6.96; N, 12.78.

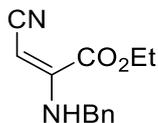


Этил (E)-3-циано-3-морфолиноакрилат (60). Жёлтое масло, (29 мг, выход 28%); ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 5.30 (с, 1H, =CH), 4.20 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 3.77–3.75 (м, 4H, NCH_2), 3.32–3.29 (м, 4H, NCH_2), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 166.2, 133.2, 112.3, 101.2, 65.9, 60.6, 48.1, 14.4; ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 2979, 1702, 1159; MS (EI) m/z (relative intensity): 210 (25, M^+), 181 (70), 137 (49), 52 (74).

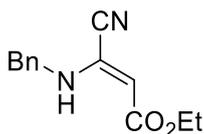


Этил (Z)-2-(бензиламино)-3-цианоакрилат (62). Зелёное масло, (26 мг, выход 23%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 7.39–7.33 (м, 5H, Ph), 5.80 (с, 1H, NH), 4.98 (с, 1H, =CH), 4.81 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H, CH_2Ph), 4.30 (к, $J = 7.2$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 1.34 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, OCH_2CH_3); ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.), δ : 162.9, 145.5, 137.0, 129.1, 128.2, 128.1, 119.1, 65.5, 63.4, 48.3, 14.1; ^{15}N ЯМР (CDCl_3 м.д.), δ : - 288.4; ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 3378, 2196, 1725, 1622; MS (EI) m/z (relative intensity): 230 (10, M^+), 91 (100),

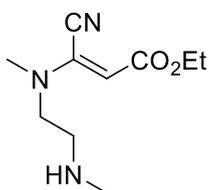
65 (30), 39 (13); Вычислено для $C_{13}H_{14}N_2O_2$, %: С, 67.81; Н, 6.13; N, 12.17; Найдено, %: С, 67.57; Н, 6.29; N, 12.01.



Этил (E)-2-(бензиламино)-3-цианоакрилат (63). Жёлтое масло, (47 мг, выход 41%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.), δ : 7.40–7.27 (м, 5H, Ph), 5.76 (уш.с, 1H, NH), 4.42 (к, $J = 7.2$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 4.29 (с, 1H, =CH), 4.19 (д, $J = 5.4$ Гц, 2H, CH_2Ph), 1.43 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, OCH_2CH_3); ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.), δ : 162.0, 147.3, 135.4, 129.1, 128.3, 127.6, 118.6, 67.8, 63.5, 47.8, 14.0; ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$, м.д.), δ : - 293.6; ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 3380, 2985, 1725, 1612; Вычислено для $C_{13}H_{14}N_2O_2$, %: С, 67.81; Н, 6.13; N, 12.17; Найдено, %: С, 66.01; Н, 6.22; N, 11.60.

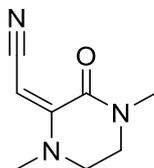


Этил (Z)-3-(бензиламино)-3-цианоакрилат (64). Оранжевое масло, (14 мг, выход 12%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.), δ : 8.30 (уш.с, 1H, NH), 7.39–7.28 (м, 5H, Ph), 5.19 (с, 1H, =CH), 4.58 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H, CH_2Ph), 4.17 (к, $J = 6.5$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 1.28 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, OCH_2CH_3); ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.), δ : 169.0, 137.4, 134.1, 129.1, 128.2, 127.5, 113.7, 94.9, 60.2, 50.1, 14.4; ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 3328, 1660, 1602, 1226; MS (EI) m/z (relative intensity): 230 (7, M^+), 157 (78), 104 (100), 77 (54); Вычислено для $C_{13}H_{14}N_2O_2$, %: С, 67.81; Н, 6.13; N, 12.17; Найдено, %: С, 65.17; Н, 6.38; N, 10.48.

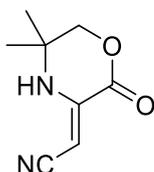


Этил (E)-3-циано-3-(метил(2-(метиламино)этил)амино)акрилат (65). Оранжевое масло, (60 мг, выход 57%); ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.), δ : 5.06 (с, 1H, =CH), 4.18 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2), 3.57 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, NCH_2), 2.93 (с, 3H, NMe), 2.44 (с, 3H, NMe), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me); ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.), δ : 165.6, 132.7, 112.6,

96.8, 60.0, 53.8, 49.7, 38.8, 36.5, 14.4; ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 3327, 2934, 2193, 1698, 1582; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для: $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ 212.1399; Найдено: 212.1402.



(E)-2-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-илиден)ацетонитрил (66). Твёрдое вещество бежевого цвета, (48 мг, выход 58%). $T_{\text{пл.}} = 119\text{--}121\text{ }^\circ\text{C}$; ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.), δ : 4.10 (с, $^3J_{\text{C,H}} = 9.5$ Гц, 1H, =CH), 3.47–3.44 (м, 2H, NCH_2), 3.38–3.35 (м, 2H, NCH_2), 3.05 (с, 3H, CH_3), 2.86 (с, 3H, CH_3); ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 157.8, 151.6, 119.7, 68.8, 48.2, 46.6, 39.9, 35.1$. ^{15}N ЯМР (CDCl_3 , м.д.): $\delta = -126.4$ (CN); ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 2926, 2193, 1662, 1596; MS (EI) m/z (relative intensity): 165 (89, M^+), 94 (89), 57 (19), 42 (100); Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$, %: C, 58.17; H, 6.71; N, 25.44; Найдено, %: C, 57.76; H, 6.58; N, 23.52.



(Z)-2-(5,5-диметил-2-оксоморфолин-3-илиден)ацетонитрил (67). Оранжевое масло, (60 мг, выход 72%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 5.73$ (уш.с, 1H, NH), 5.06 (с, 1H, =CH), 4.22 (с, 2H, OCH_2), 1.36 (с, 6H, 2CH_3); ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 159.0, 145.3, 117.6, 76.4, 71.1, 49.9, 25.3$; ^{15}N ЯМР (CDCl_3 , м.д.): $\delta = -227.4$ (NH), -110.2 (CN); ИК (плёнка, ν , cm^{-1}): 3266, 2978, 1694, 1622, 1454 1392; MS (EI) m/z (relative intensity): 166 (90, M^+), 95 (32), 67 (100), 55 (23), 41 (14); Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: %: C, 57.82; H, 6.07; N, 16.86; Найдено, %: C, 57.30; H, 6.40; N, 17.74.

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод селективного синтеза пул-пульных β -оксо- и β -циано- β -галогененоатов на основе реакций галогенирования и дегидрогалогенирования оксо- или цианоакрилатов. Он предусматривает использование на второй стадии либо мягкого основания (бензимидазола в гексафторизопропанол), либо кислоты Льюиса (перхлората лития).

2. Изучена селективность сопряжённого нуклеофильного присоединения первичных и вторичных аминов к α - и β -галогененоатам, содержащим вицинальную акцепторную группу (CF_3 , MeC(O) , PhC(O) , CHO , CN). Установлена зависимость региоселективности присоединения аминов от природы акцепторного заместителя в β -положении галогененоата, атома галогена и условий реакции. Обнаружено, что кислота Льюиса (перхлорат лития) определяет селективность аза-реакции Михаэля β -бромцианоакрилатов с морфолином, изменяя соотношение образующихся изомерных α - и β -аминоакрилатов.

3. Осуществлён одnoreакторный синтез трёх-, пяти- и шестичленных азагетероциклов (азиридинов, пиразолов, морфолинов, пиперазинов) на основе пул-пульных галогененоатов и N,N-, N,O- и N,S-бинуклеофилов. Во всех случаях формирование гетероциклического ядра инициируется аза-реакцией Михаэля.

4. Дано теоретическое объяснение наблюдаемой селективности присоединения азот-центрированных нуклеофилов к рассмотренным пул-пульным акцепторам Михаэля. Показано, что направление наиболее вероятной нуклеофильной атаки хорошо коррелирует с локальными индексами Фукуи, отражающими электроноакцепторную способность заместителей. Установлено, что при выборе центра преимущественного присоединения нуклеофила к пул-пульным галогенациленоатам, ключевую роль играет термодинамическая стабильность образующихся аддуктов. Влияние стерического фактора незначительно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rulev, A. Yu. Assembly of nitrogen-containing heterocycles initiated by the aza-Michael reaction / A. Yu. Rulev / Russian Chemical Bulletin, International Edition. – 2016. – V. 65. – No. 7. – P. 1687-1699.
2. Rulev, A. Yu. Aza-Michael Reaction: A Decade Later – Is the Research Over? / A. Yu. Rulev // Eur. J. Org. Chem. – 2023. – V. 26, e2023004511.
3. Song, Y.-X. Recent Advances in Catalytic Asymmetric Aza-Michael Addition Triggered Cascade Reactions / Y.-X. Song, D.-M. Du // Adv. Synth. Catal. – 2021. – V.363. – P. 4667-4694.
4. Sharma, P. Recent advances in organocatalytic asymmetric aza-Michael reactions of amines and amides / P. Sharma, R. Gupta, R. K. Bansal, Beilstein J. Org. Chem. – 2021. – V. 17. – P. 2585-2610.
5. Allgauer D.S. Quantification and theoretical analysis of the electrophilicities of Michael acceptors / D.S. Allgauer // J. Am. Chem. Soc. – 2017. – V. 139, N. 38. – P. 13249-13586.
6. Ballini, R. Conjugate Additions of Nitroalkanes to Electron-Poor Alkenes: Recent Results / R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini // Chem. Rev. – 2005. – V. 105 (3). – P. 933-972.
7. . Halimehjani, A. Z. Part I: Nitroalkenes in the synthesis of heterocyclic compounds / A. Z. Halimehjani, I. N. N. Namboothiri, S. E. Hooshmand // RSC Adv. – 2014. – V. 4. – P. 48022-48084.
8. Pavilek, B. Trisubstituted push-pull nitro alkenes / B. Pavilek, V. Milata // Arkivoc. – 2020. – V. 7. – P. 401-421.
9. Ballini, R. Uncatalyzed, anti-Michael addition of amines to β -nitroacrylates: practical, eco-friendly synthesis of β -nitro- α -amino esters / R. Ballini, N. A. Bazán, G. Bosica, A. Palmieri // Tetrahedron Lett. – 2008. – V. 49. – P. 3865-3867.

10. Anderson, J. C. Conjugate addition nitro-Mannich reaction of carbon and heteroatom nucleophiles to nitroalkenes / J. C. Anderson, A. S. Kalogirou, G. J. Tizzard // *Tetrahedron*. – 2014. – V. 70. – P. 9337-9351.
11. Seebach, D. Stoichiometric Reactions of Enamines Derived from Diphenylprolinol Silyl Ethers with Nitro Olefins and Lessons for the Corresponding Organocatalytic Conversions – a Survey / D. Seebach, Sun, M.-O. Ebert, W. B. Schweizer, N. Purkayastha, A. K. Beck, J. Duschmalé, H. Wennemers, T. Mukaiyama, M. Benohoud, Y. Hayashi, M. Reiher // *Helv. Chim. Acta*. – 2013. – V. 96. – P. 799-852.
12. Mukaiyama, T. One-Pot Synthesis of (–)-Oseltamivir and Mechanistic Insights into the Organocatalyzed Michael Reaction / T. Mukaiyama, H. Ishikawa, H. Koshino, Y. Hayashi // *Chem. Eur. J.* – 2013. – V. 19 – P. 17789-17800.
13. Ballini, R. β -Nitroacrylates as Key Starting Materials for the Uncatalysed One-Pot Synthesis of Polyfunctionalized Dihydroquinoxalinone Derivatives, via an anti-Michael Reaction / R. Ballini, S. Gabrielli, A. Palmieri // *Synlett*. – 2009. – V. 4 – P. 965-967.
14. Ballini, R. Preparation of 2H-1,4-Benzoxazin-2-one Derivatives under Heterogeneous Conditions via Domino Process / R. Ballini, A. Palmieri, M. A. Talaq, S. Gabrielli // *Adv. Synth. Catal.* – 2009. – V. 351 – P. 2611-2614.
15. Babu, B. M. A mild and novel synthesis of functionalized fused imidazole analogues under environmentally benign reaction media / B. M. Babu, G. S. Kumar, P. B. Thakur, V. M. Bangade, H. M. Meshram // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55 – 3473-3477.
16. Lewandowska, E. Nucleophilic addition to nitroacrylates: application towards the synthesis of 2,3-dehydroamino acids and 2,3-diamino acids / E. Lewandowska, K. Wichlacz, A. J. Sobczak // *Tetrahedron* – 2010. – V. 66 – P. 152-156.
17. Gabrielli, S. β -Nitroacrylates as key building blocks for the synthesis of alkyl 3-substituted 5-oxopiperazine-2-carboxylates under fully heterogeneous

- conditions / S. Gabrielli, R. Ballini, A. Palmieri // *Monatsh. Chem.* – 2013. – V. 144 – P. 509-514.
18. Пелипко, В. Алкил-3-нитроакрилаты в реакции с семикарбазидом / В. В. Пелипко, И. С. Адюков, Р. И. Байчурин, С. В. Макаренко // *ЖОХ.* – 2020. – Т. 90 – с. 493-494.
19. Kuritsyna, M. A. Ethyl 3-halo-3-nitroacrylates: synthesis and reactions with primary aromatic amines / M. A. Kuritsyna, V. V. Pelipko, O. N. Kataeva, R. I. Baichurin, K. D. Sadikov, A. S. Smirnov, S. V. Makarenko // *Russian Chemical Bulletin, International Edition* – 2021. – V. 70, P. 1605-1612.
20. Pelipko, V. V. Reaction of alkyl 3-bromo-3-nitroacrylates with substituted hydrazines. Synthesis of N'-substituted alkyl 3-nitropyruvate hydrazones / V. V. Pelipko, K. A. Gomonov, I. A. Litvinov, R. I. Baichurin, S. V. Makarenko // *Russian Chemical Bulletin* – 2022. – V. 71, P. 740-749.
21. Cromwell, N. H. Studies with the amine adducts of β -benzoylacrylic acid and its methyl ester / N. H. Cromwell, P. L. Creger, K. E. Cook // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – V. 78 – P. 4412-4416.
22. Cromwell, N. H. Amine adducts of β -benzoylacrylic acid and its methyl ester. Hydrogenation products / N. H. Cromwell, K. E. Cook // *J. Org. Chem.* – 1958. – V. 23 – P. 1327-1329.
23. Kolos, N. N. The reaction benzoylacrylic acid with *ortho*-phenylenediamines / N. N. Kolos, A. A. Tishchenko, V. D. Orlov, T. V. Berezkina, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2001. – V. 37 – P. 1289-1295.
24. Han, X. A practical and expedient synthesis of 2-heterocycle (C–N bond) substituted 4-oxo-4-arylbutanoates / X. Han // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48 – P. 2845-2849.
25. Jing, C. Diversity-Oriented Three-Component Reactions of Diazo Compounds with Anilines and 4-Oxo-Enoates / C. Jing, D. Xing, Y. Qian, T. Shi, Y. Zhao, W. Hu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013 – V. 52 – P. 9289-9292.

26. Kang, Q. N-Heterocyclic carbene-catalyzed aza-Michael addition / Q. Kang, Y. Zhang // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9 – P. 6715-6720.
27. Berkeš, D. Indolyl substituted 4-oxobut-2-enoic acids. Synthesis and aza-Michael additions / D. Berkeš, A. Koreňová, P. Šafář, H. Horváthová, N. Prónayová // *Centr. Eur. J. Chem.* – 2007. – V. 5 – P. 688-705.
28. El-Hashash, M. A. Synthesis of Novel Heterocyclic Compounds with Expected Antibacterial Activities from 4-(4-Bromophenyl)-4-oxobut-2-enoic Acid / M. A. El-Hashash, A. Y. Soliman, H. M. Bakeer, F. K. Mohammed, H. Hassanc // *J. Heterocycl. Chem.* – 2015. – V. 52 – P. 732-743.
29. Rulev, A. Yu. Regioselectivity of the Conjugate Addition of Amines to Dissymmetrical Pull-Pull Alkenes / A. Yu. Rulev, I. N. Zubkov, I. A. Ushakov, V. A. Semenov, A. V. Vashchenko, J. Maddaluno // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021. – V. 2021 – P. 3278-3288.
30. Barberot, C. Synthesis and biological evaluation of pyridazinone derivatives as potential anti-inflammatory agents / C. Barberot, A. Moniot, I. Allart-Simon, L. Malleret, T. Yegorova, M. Laronze-Cochard, A. Bentaher, M. Médebielle, J.-P. Bouillon, E. Hénon, J. Sapi, F. Velard, S. Gérard // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 146 – P. 139-146.
31. Zubkov, I. N. Selective assembly of saturated aza-heterocycles from β -functionally substituted enoates / I. N. Zubkov, A. R. Romanov, I. A. Ushakov, A. Yu. Rulev // *Tetrahedron.* – 2020. – V. 76 – P. 130884.
32. Cui, H.-L. One-pot synthesis of polysubstituted 3-acylpyrroles by cooperative catalysis / H.-L. Cui, F. Tanaka // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – V.12 – P. 5822-5826.
33. Morikawa, S. Zinc- and Indium-Promoted Conjugate Addition–Cyclization Reactions of Ethenetricarboxylates with Propargylamines and Alcohol: Novel Methylene-pyrrolidine and Methylene-tetrahydrofuran Syntheses / S. Morikawa, S. Yamazaki, Y. Furusaki, N. Amano, K. Zenke, K. Kakiuchi, *J. Org. Chem.* – 2006 – V.71 – P. 3540-3544.

34. Cameron, D. W. Reactions of Dimethyl (2'-Oxopropylidene)Propanedioate and Dimethyl (3'-Bromo-2'-oxopropylidene)propanedioate, Two Highly Electrophilic Trisubstituted Alkenes / D. W. Cameron, R. W. Read, J. Stavrakis // *Aust. J. Chem.* – 1987 – V. 40 – P. 1831-1840.
35. Maier, T. β -Azolyl- α,α -dicarbonyl Compounds / T. Maier, H. Mildenberger // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1980 – V. 19. – P. 137-138.
36. Laras, Y. Synthesis of Quinoline Dicarboxylic Esters as Biocompatible Fluorescent Tags / Y. Laras, V. Hugues, Y. Chandrasekaran, M. Blanchard-Desce, F. C. Acher, N. Pietrancosta // *J. Org. Chem.* 2012, 77, 8294-8302.
37. Zaderenko, P. Addition of Azoles and Amines to Unsymmetrical Fumaric Esters / P. Zaderenko, M. C. López, P. Ballesteros // *J. Org. Chem.* – 1996. – V.61. – P. 6825-6828.
38. Kanemasa, S. Asymmetric cycloaddition of N-metalated azomethine ylides with the optically active α -, β - unsaturated esters derived from α -amino acids / S. Kanemasa, H. Yamamoto, E. Wada, T. Sakurai, K. Urushido // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1990. – V. 63. – P. 2857-2865.
39. Iwata, T. One-Pot Evolution of Ageladine A through a Bio-Inspired Cascade towards Selective Modulators of Neuronal Differentiation // T. Iwata, S. Otsuka, K. Tsubokura, A. Kurbangalieva, D. Arai, K. Fukase, Y. Nakao, K. Tanaka // *Chem. Eur. J.* – 2016. – V. 22 – P. 14707-14716.
40. Chen, Y. K. Enantioselective Organocatalytic Amine Conjugate Addition / Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128. – P. 9328-9329.
41. Mlostoń, G. Dialkyl dicyanofumarates and dicyanomaleates as versatile building blocks for synthetic organic chemistry and mechanistic studies // G. Mlostoń, H. Heimgartner // *Beilstein J. Org. Chem.* 2017, 13, 2235-2251.
42. Mlostoń, G. Two - and Three-Component Reactions Leading to New Enamines Derived from 2,3-Dicyanobut-2-enoates / G. Mlostoń, M. Celeda, A. Linden, H. Heimgartner // *Helvetica Chim. Acta.* – 2009. – V. 92. – P. 1520-1537.

43. Mlostoń, G. H. Three-Component Reactions with 3-Phenyl 1-azabicyclo [1.1.0]butane, Dimethyl Dicyanofumarate, and Primary Aromatic Amines / G. Mlostoń, H. Heimgartner // *Heterocycles* – 2010. – V. 80. – P. 1091-1102.
44. Mlostoń, G. Dialkyl Dicyanofumarates as Oxidizing Reagents for the Conversion of Thiols into Disulfides and Selenols into Diselenides / G. Mlostoń, A. Capperucci, D. Tanini, R. Hamera-Fałdyga, H. Heimgartner // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – V. 2017. – P. 6831-6839.
45. Yamada, Y. A Convenient Synthesis of (Z)-3-(α -cyano - α - alkoxy - carbonylmethylene)-2-piperazinones and their derivatives / Y. Yamada, H. Yasuda, M. Kasai // *Heterocycles*. – 1999. – V. 51. – P. 2453-246.
46. Mlostoń, G. Reactions of amines and hydrazides derived from L-proline with dialkyl dicyanofumarates / G. Mlostoń, A. M. Pieczonka, A. Wróblewska, A. Linden, H. Heimgartner // *Heterocycles* – 2012. – V. 86 – P. 343-356.
47. Ried, W. 2 - Chlor-3,3-dicyan-acrylsäure-ethylester, ein vielseitiges reagenz zum aufbau von heterocyclen / W. Ried, G. Beller // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1987. – V. 29. – P. 351-357.
48. Yao, R.-S. Synthesis and characterization of N-substitutional ethylenediamine derivatives / R.-S. Yao, L.-E. Jiang, S.-H. Wu, S.-S. Deng, Y. Yang // *Asian J. Chem.* – 2011. – V. 23. – P. 3792-3794.
49. Wang, J. Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade / J. Wang, M. Sanchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu // *Chem. Rev.* – 2014. – V. 114. – P. 2432-2506.
50. Rulev, A. Yu. The Wonderful Chemistry of Trifluoromethyl α -Haloalkenyl Ketones / A. Yu. Rulev // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – V. 2018. – P. 3609-3617.
51. Fedotova, A. Benefits of a Dual Chemical and Physical Activation: Direct aza-Michael Addition of Anilines Promoted by Solvent Effect under High Pressure

- / A. Fedotova, B. Crousse, I. Chataigner, J. Maddaluno, A. Yu. Rulev, J. Legros // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – P. 10375-10379.
52. Bordessa, A. α - and β -hydrazino acid-based pseudopeptides inhibit the chymotrypsin-like activity of the eukaryotic 20S proteasome / A. Bordessa, M. Keita, X. Maréchal, L. Formicola, N. Lagarde, J. Rodrigo, G. Bernadat, C. Bauvais, J.-L. Soulier, L. Dufau, T. Milcent, B. Crousse, M. Reboud-Ravaux, S. Ongeri // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 70. – P. 505-524.
53. Formicola, L. Novel fluorinated pseudopeptides as proteasome inhibitors / L. Formicola, X. Maréchal, N. Basse, M. Bouvier-Durand, D. Bonnet-Delpon, T. Milcent, M. Reboud-Ravaux, S. Ongeri // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – P. 83-86.
54. Gaede, B. J. Novel perfluoroalkyl-substituted pyrazoles. 1. Hydroxypyrazoles / B. J. Gaede, L. L. McDermott // *J. Heterocyclic Chem.* – 1993. – V. 30. – P. 49-54.
55. Fox, R. J. Strategy To Prepare 3-Bromo- and 3-Chloropyrazoles / R. J. Fox, M. A. Schmidt, M. D. Eastgate // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83. – P. 2830-2839.
56. Shi, Q. Protected Chloroethyl and Chloropropyl Amines as Conformationally Unrestricted Annulating Reagents / Q. Shi, M. C. Meehan, M. Galella, H. Park, P. Khandelwal, J. Hynes, Jr, T. G. M. Dhar, D. Marcoux // *Organic Lett.* – 2018. – V. 20. – P. 337-340.
57. Shi, Q. One-Step Diastereoselective Pyrrolidine Synthesis Using a Sulfinamide Annulating Reagent / Q. Shi, N. S. Greenwood, M. C. Meehan, H. Park, M. Galella, B. Sandhu, P. Khandelwal, J. R. Coombs, W. P. Gallagher, C. A. Guerrero, J. Hynes, Jr., T. G. M. Dhar, F. G. Bobes, D. Marcoux // *Organic Lett.* – 2019. – V. 21. – P. 9198-9202.
58. Solodin, I. V. Adducts of Methyl β , β -Bis (trifluoromethyl) acrylate with Nucleophiles and Their Allylic Rearrangement During Dehydrofluorination / I. V. Solodin, A. V. Ereemeev, I. I. Chervin, R. G. Kostyanovskii // *Chem. Heterocyclic Comp.* – 1985. – V. 21. – P. 1113-1116.

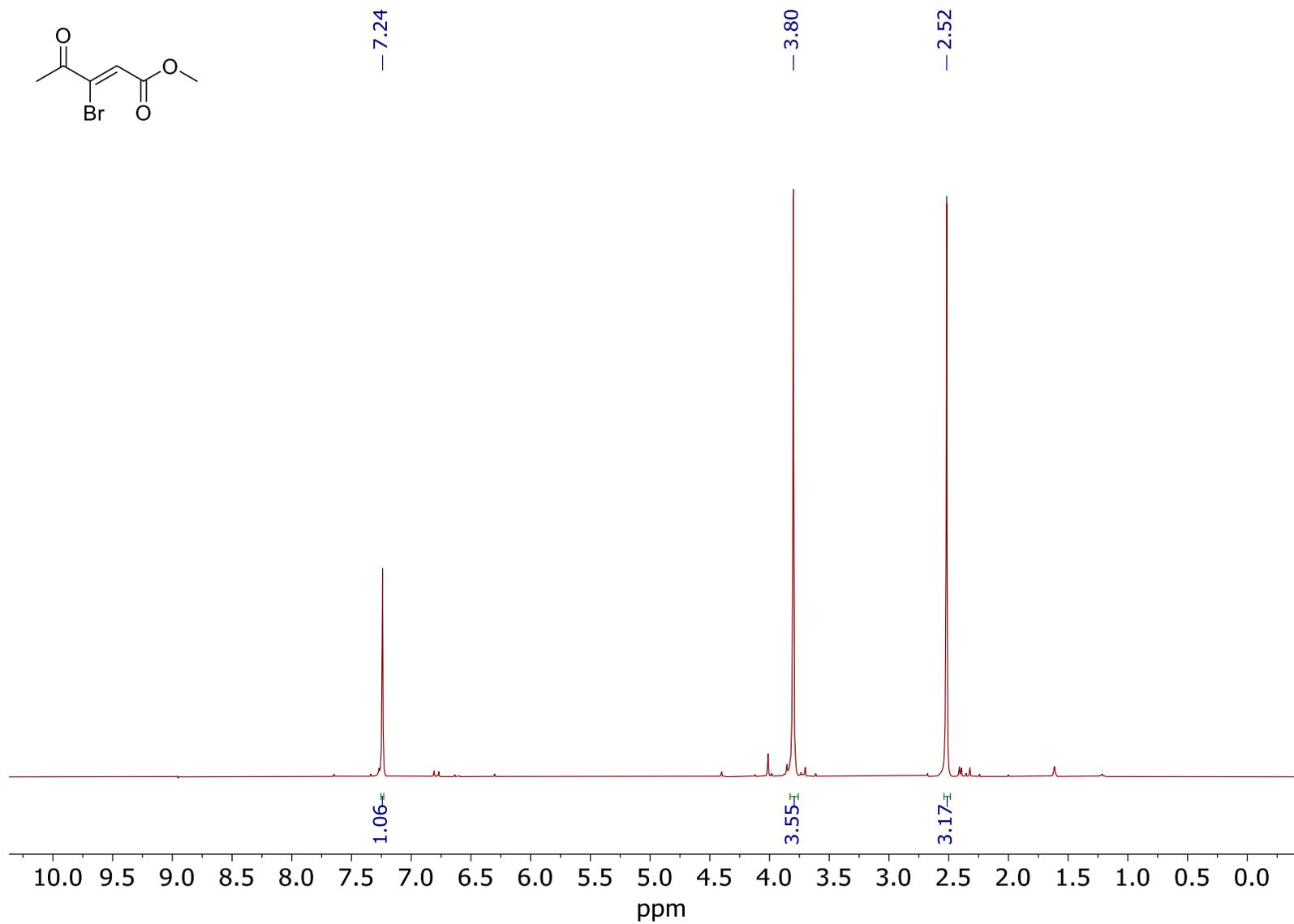
59. Martin, V. Anti-Michael addition and fluoride ion elimination on β , β -bis(trifluoromethyl)acrylic esters. Preparation of α -perfluoroisopropenyl α -substituted acetic acid esters / V. Martin, H. Molines, C. Wakselman // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – P. 5530-5532.
60. Molteni, M. Conjugated additions of amines and β -amino alcohols to trifluorocrotonic acid derivatives: synthesis of ψ [NHCH(CF₃)]-retro-thiorphan / M. Molteni, A. Volonterio, G. Fossati, P. Lazzari, M. Zanda // *Tetrahedron Lett.* 2007. – V. 48. – № 4 – P. 589-593.
61. Volonterio, A. Synthesis, Structure and Conformation of Partially-Modified Retro- and Retro-Inverso ψ [NHCH(CF₃)]Gly Peptides / A. Volonterio, S. Bellosta, F. Bravin, C. Bellucci, G. Colombo, L. Malpezzi, S. Mazzini, M Zanda // *Chem. Eur. J.* – 2003. – V.9 – P. 4510-4522.
62. Yang, X. An aza-Michael addition protocol to fluoroalkylated β -amino acid derivatives and enantiopure trifluoromethylated N-heterocycles / X. Yang, Z. Chen, Y. Cai, Y.-Y. Huang, N. Shibata // *Green Chem.* – 2014. – V. 16. – P. 4530-4534.
63. Domingo, L. R. Applications of the Conceptual Density Functional Theory Indices to Organic Chemistry Reactivity/ L. R. Domingo, M. Rios-Gutiérrez, P. Pérez // *Molecules.* – 2016, V. 21. – 748.
64. Chiara, J. L. NMR spectra, in *The Chemistry of enamines*/ J. L. Chiara, A. Gomez-Sanchez Ed. Z. Rappoport // Wiley, New York – 1994. – P. 279.
65. Фёдоров, С. В. Молекулярное строение трифторацетил- α -бром- β -аминоалкенов / С. В. Фёдоров, А. Ю. Рулёв, Н. Н. Чипанина, А. М. Шулунова, В. Г. Ненайденко, Е. С. Баленкова, Д. А. Тюрин, В. К. Турчанинов // *Изв. РАН. Сер. Хим.* – 2005. – т. 54. – с. 103-107.
66. Tyumentsev, I. A. Nucleophilic reactions of ethyl (Z)-2-bromo-4,4,4-trifluorobut-2-enoate: One molecule – various heterocycles / I. A. Tyumentsev, V. A. Kobelevskaya, I. A. Ushakov, A. Yu. Rulev // *J. Fluorine Chem.* – 2022. – V. 234. – 109946.

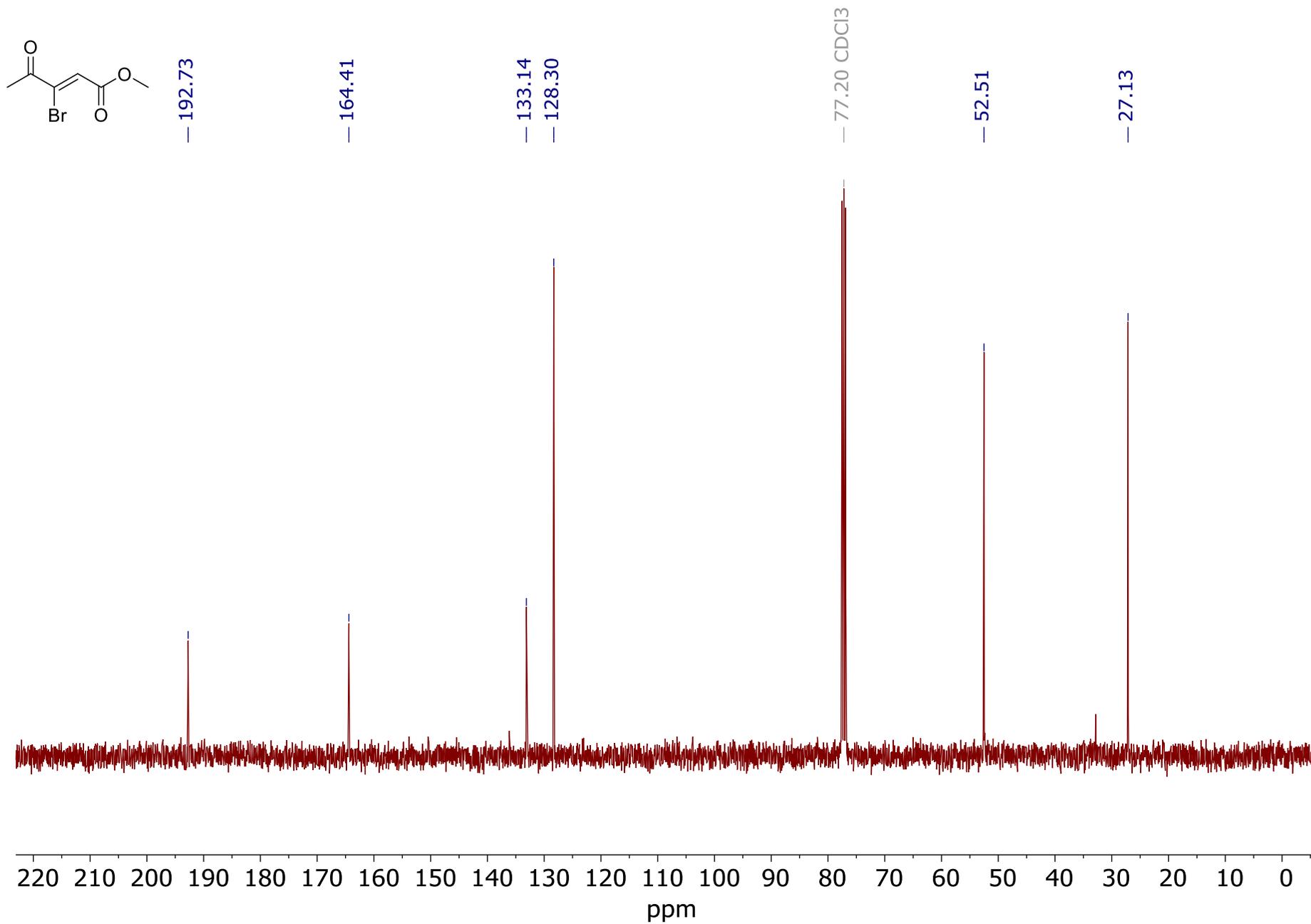
67. De Kimpe, N. Stereospecific synthesis of N-substituted *cis*-2-aryl-3-alkylaziridines / N. De Kimpe, R. Verhe, L. De Buyck, N. Schamp // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45. – № 26. – P. 5319-5325.
68. Van Nguyen, T. Synthesis of chiral *cis*-1,2,3-trisubstituted aziridines / T. Van Nguyen, N. De Kimpe // *Tetrahedron.* – 2000. – V. 56 – № 37 – P. 7299-7304.
69. Fedotova, A.I. Adamantyl aziridines via aza-Michael initiated ring closure (aza-MIRC) reaction / A.I. Fedotova, T.A. Komarova, A.R. Romanov, I.A. Ushakov, J. Maddaluno, J. Legros, A.Yu. Rulev // *Tetrahedron.* – 2017. – V. 73 – P. 1120–1126.
70. Witanowski, M. Nitrogen NMR Spectroscopy. In: *Annual Reports on NMR Spectroscopy* / M. Witanowski, G. A. Webb // 1993 – V. 25 – P. 1-82.
71. Jung, M. E. Gem-Disubstituent Effect: Theoretical Basis and Synthetic Applications / M. E. Jung, G. Piizzi // *Chem. Rev.* – 2005. – V. 105 – P. 1735-1766.
72. Kaneti, J. Thorpe–Ingold effects in cyclizations to five-membered and six-membered rings containing planar segments. The rearrangement of N(1)-alkyl-substituted dihydroorotic acids to hydantoinacetic acids in base / J. Kaneti, A. J. Kirby, A. H. Koedjikov, I. G. Pojarlieff // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – V.2. – P. 1098-1103.
73. Barhoumi-Slimi, T. M. Characterization and stereochemistry of alkyl 2-chloro-3-formylacrylates: Experimental NMR and theoretical DFT studies / T. M. Barhoumi-Slimi, M. T. Ben Dhia, M. Nsangou, M. M. El Gaied, M. R. Khaddar // *J. Struct. Chem.* – 2010. – V. 51. – P. 251-257.
74. Tyumentsev, I. A. Understanding selectivity of nucleophilic addition to β -formyl- α -haloenoates: A synthetic and theoretical investigation / I. A. Tyumentsev, I. A. Ushakov, A. V. Kuzmin, A. Yu Rulev // *Tetrahedron.* – 2024. – V. 155. – 133892.

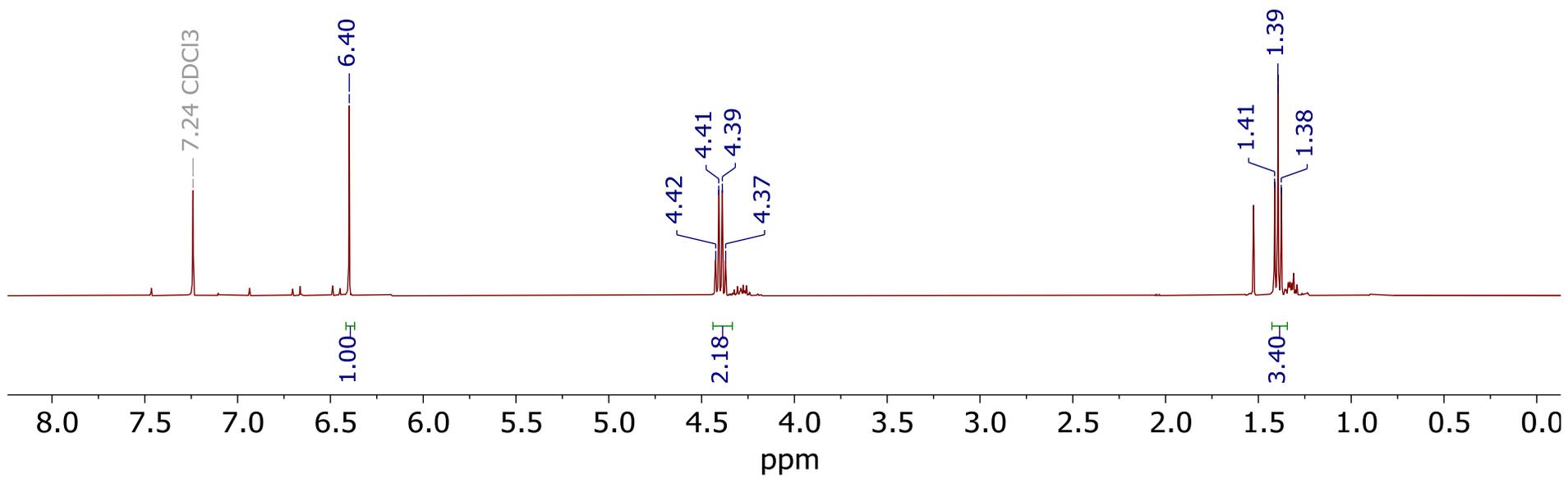
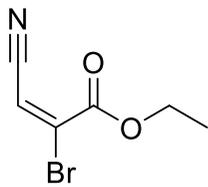
75. Zubkov, I. N. Halogenation of Electron-Deficient Vicinal Substituted Alkenes: Regio- and Stereoselectivity / I. N. Zubkov, I. A. Ushakov, N. N. Chipanina, A. Yu. Rulev // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – V. 27. – P. 4130-4133.
76. Rulev, A. Yu. High pressure vs. thermal activation in the conjugate addition of amines: a new access to spirocyclamines / A. Yu. Rulev, J. Maddaluno, G. Plé, J-C. Plaquevent, L. Duhamel // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1998. – V.1. – P. 11397-1401.
77. Rulev, A. Yu. Spiroaziridination of Cycloalkylidene Esters under High Pressure / A. Yu. Rulev, J. Maddaluno // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001. – V. 2001. – P. 2569-2576.
78. Padwa, A. Aziridines, Azirines and Fused-ring Derivatives/ Padwa, A. // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry.* – 1984. – P. 47-93.
79. Rulev, A. Yu. Aza-Michael reaction: achievements and prospects / A. Yu. Rulev // *Russ. Chem. Rev.* – 2011. – V. 80. – P. 197-218.
80. Fox, R. J. Strategy to Prepare 3-Bromo- and 3-Chloropyrazoles / R. J. Fox, M. A. Schmidt, M. D. Eastgate // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83. – P. 2830-2839.
81. de la Hoz, A. The mechanism of the reaction of hydrazines with α,β -unsaturated carbonyl compounds to afford hydrazones and 2-pyrazolines (4,5-dihydro-1H-pyrazoles): Experimental and theoretical results / A. de la Hoz, I. Alkorta, J. Elguero // *Tetrahedron.* – 2021. – V.97. – 132413.
82. Cador, A. A theoretical study on aza-Michael additions / A. Cador, G. Hoffmann, V. Tognetti, L. Joubert // *Theor. Chem. Acc.* – 2022. – V. 141.
83. Neese, F. Software update: The ORCA program system—Version 5.0 / F. Neese // *WIREs Comput. Mol. Sci.* – 2022. – V. 12. – e1606.
84. Bursch, M. Best-Practice DFT Protocols for Basic Molecular Computational Chemistry / M. Bursch, J.-M. Mewes, A. Hansen, S. Grimme // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2022. – V.61. – e202205735.
85. Zhao, Y. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition

- elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals / Y. Zhao, D. G. Truhlar // *Theor. Chem. Acc.* – 2008. – V. 120. – P. 215-241.
86. Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, J. Wiley & Sons: Chichester. – 2002.
87. Neese, F. Efficient and accurate approximations to the local coupled cluster singles doubles method using a truncated pair natural orbital basis / F. Neese, F. Wennmohs, A. J. Hansen // *Chem. Phys.* – 2009. – V. 130. – 114108.
88. Sparta, M. Chemical applications carried out by local pair natural orbital based coupled-cluster methods / M. Sparta, F. Neese // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – V. 43. – P. 5032-5041.
89. Barone, V. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Mode / V. Barone, M. Cossi // *J. Phys. Chem. A* – 1998. – V.102. – P. 1995-2001.
90. <https://www.chemcraftprog.com> (accessed October 21, 2023).

Приложение







140

