

На правах рукописи



Нгуен Мань Хунг

**Домино-реакции
оксокарбениевых ионов и винилогов иминиевых ионов**

02.00.03-органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва
2020

Работа выполнена на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научный руководитель: **Воскресенский Леонид Геннадьевич**
доктор химических наук, профессор РАН, декан факультета Физико-математических и естественных наук, заведующий кафедрой органической химии, ФГАОУ ВО «РУДН»

Официальные оппоненты: **Вацадзе Сергей Зурабович**
доктор химических наук, профессор, заместитель декана химического факультета по научно-организационной работе, МГУ имени М.В. Ломоносова

Полянский Кирилл Борисович
кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории полимерных продуктов и полимерных присадок ООО «РН-ЦИР»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (ФГБОУ ВО «УГНТУ»)

Защита диссертации состоится «16» июня 2020 г. в 15 час. 00 мин. на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций ПДС 0200.002 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, ауд. 708 (зал №2).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://dissovet.rudn.ru> и в Учебно-научном информационном библиографическом центре Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук, ст. преподаватель



Е.Б. Маркова

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Настоящая тема относится к одному из наиболее актуальных направлений синтетической и фармацевтической химии – созданию эффективных методов синтеза биологически активных гетероциклических соединений посредством домино-реакций. Домино-процессы, в том числе мультикомпонентные, являются удобными инструментами для создания молекулярного разнообразия, экологичны, просты в оформлении и обладают высоким синтетическим потенциалом. Домино-реакции нашли широкое применение как в синтезе библиотек соединений для проведения биоскрининга, так и в полном синтезе биологически активных алкалоидов.

На кафедре органической химии РУДН ведется разработка новых мультикомпонентных реакций на основе изонитрилов, иминиевых и оксокарбениевых ионов, донорно-акцепторных циклопропанов. В процессе выполнения настоящей работы арсенал методов расширен за счёт использования оксониевых ионов, генерируемых из ацеталей и кеталей, а также винилогов иминиевых ионов. Актуальность проделанной работы подчёркивает тот факт, что ранее в принципе не было изучено взаимодействие изонитрилов с таким важным типом электрофилов, как 3-арилиден-3*H*-индолиевые соли, что открывает возможность получения привилегированных с позиции медицинской химии структур.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Российского университета дружбы народов и при финансовой поддержке РФФИ (гранты 17-03-00605 а, 17-53-560020 Иран_а), РНФ (грант 18-73-10099), Минобрнауки России (соглашение № 02.а03.21.0008 и проект 4.5386.2017/8.9)

Цели и задачи работы состояли в следующем:

- 1) Изучить трёхкомпонентную реакцию оксокарбениевых ионов, генерируемых из ацеталей и кеталей, с изонитрилами и азидами.
- 2) Изучить домино-превращения на основе кеталей и донорно-акцепторных циклопропанов.
- 3) Изучить взаимодействие солей 3-арилиден-3*H*-индолия с изонитрилами и различными нуклеофилами.
- 4) Разработать мультикомпонентную стратегию получения привлекательных с позиции медицинской химии производных индола на основе реакций 3-арилиден-3*H*-индолиевых ионов.

Научная новизна работы. Все полученные в рамках диссертационного исследования результаты являются новыми и не имеют аналогов в литературе. Разработаны и оптимизированы новые домино-реакции, приводящие к получению сложных полициклических соединений. На основе трёхкомпонентного взаимодействия оксокарбениевых ионов, генерируемых из ацеталей и кеталей, с изонитрилами и триметилсилилазидом разработан новый домино-процесс, позволяющий получать различные 1,5-дизамещённые тетразолы. Разработана новая домино-реакция на основе взаимодействия

кеталей и донорно-акцепторных циклопропанов. Открыта новая мультикомпонентная реакция изонитрилов, солей 3-арилден-3*H*-индолия и различных нуклеофилов (спиртов, воды, аминов).

Практическая значимость работы. Получена обширная библиотека 1,5-дизамещённых тетразолов, арил(индол-3-ил)ацетимидатов, арил(индол-3-ил)ацетамидов, арил(индол-3-ил)ацетимидамидов и 2-[арил(индол-3-ил)метил]-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-онов, что позволит провести дальнейшее изучение химии и биологических свойств данных соединений. Нами предложен эффективный метод синтеза производных циклопентена. Целевые соединения были синтезированы в небольшое количество стадий с хорошими и высокими выходами.

Положения, выносимые на защиту:

1) Синтез 1,5-дизамещённых тетразолов на основе трёхкомпонентных реакций кеталей, изонитрилов и триметилсилилазида.

2) Синтез циклопентенов на основе домино-реакции донорно-акцепторных циклопропанов с кеталами.

3) Синтез арил(индол-3-ил)ацетимидатов, арил(индол-3-ил)ацетамидов, арил(индол-3-ил)ацетимидамидов и 2-[арил(индол-3-ил)метил]-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-онов с помощью мультикомпонентной реакции.

Личный вклад автора. Автор совместно с коллегами выполнил все приведенные в работе эксперименты и обработал полученные результаты. Также автор подготовил обзор литературных данных и принял непосредственное участие в интерпретации и обобщении полученных данных, а также в подготовке статей и тезисов для публикаций.

Апробация работы. Основные результаты исследования были представлены на XXV международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов_2018» (г. Москва, 9-13 апреля 2018); V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (г. Владикавказ, 14–19 Сентября 2018), XXVI международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов_2019» (г. Москва, 8-12 апреля 2019); The Fifth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (г. Москва, 22 – 26 апреля 2019), Markovnikov Congress on Organic Chemistry (г. Москва, г. Казань, 21–28 июня 2019).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в реферируемых журналах и 5 тезисов докладов на конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 191 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 170 наименований; содержит 104 схемы, 09 таблиц и 11 рисунков.

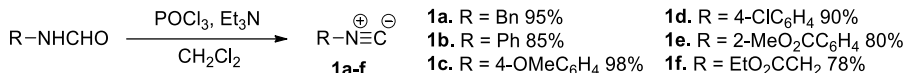
Основное содержание работы

1. Мультикомпонентные реакции оксакарбениевых ионов с изонитрилами и азидами

1.1. Синтез изонитрилов

Изонитрилы **1a-f** были получены путём дегидратации формамидов под действием фосфорилхлорида и триэтиламина (Схема 1.1)

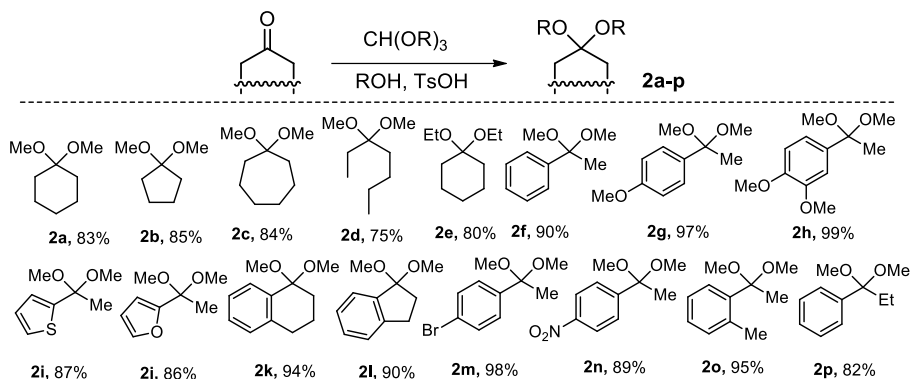
Схема 1.1



1.2. Синтез кеталей

Кетали **2a-p** (Схема 1.2) были получены из соответствующих карбонильных соединений реакцией с метилортоформиатом в присутствии *para*-толуолсульфокислоты в соответствии со стандартными процедурами.

Схема 1.2

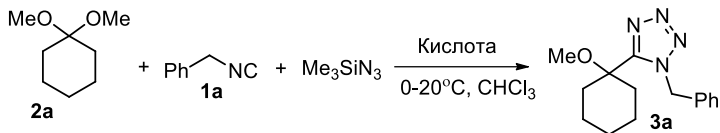


Спектральные характеристики полученных изонитрилов **1a-f** и кеталей **2a-p** соответствуют литературным данным.

1.3. Трёхкомпонентная реакция кеталей, изонитрилов и триметилсилилазида

В качестве модельных соединений были выбраны диметилкеталь циклогексанона **2a** и бензилизонитрил **1a** (Таблица 1.1). В протонных растворителях с азидом натрия нами был выделен только продукт двухкомпонентного взаимодействия – 1-бензилтетразол. В хлороформе с триметилсилилазидом в присутствии различных кислот Льюиса мы наблюдали образование целевого тетразола **3a**. Наилучший результат был получен в присутствии 50 мольных процентов такого доступного и недорогого катализатора, как ZnCl₂. Другие испробованные кислоты Льюиса не оказались эффективными.

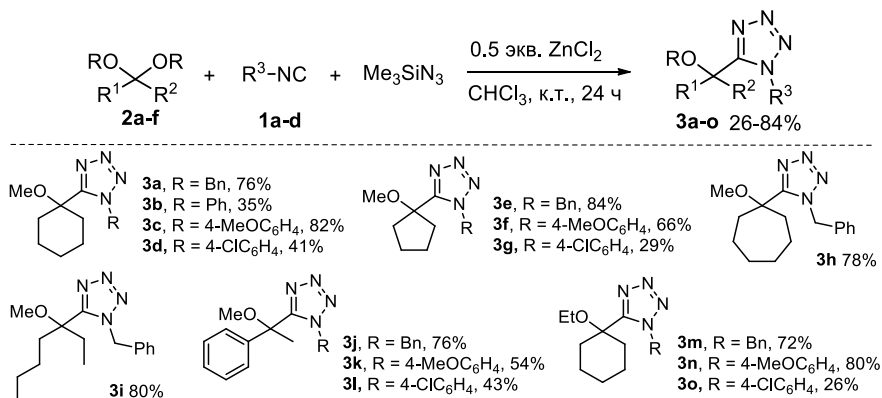
Таблица 1.1. Оптимизация условий синтеза на примере тетразола **3a**



Кислота (экв.)	Выход, %	Кислота (экв.)	Выход, %
TfOH (0.2)	0	TfOTMS	0
Yb(OTf) ₃ (0.2)	5	AlCl ₃ (0.5)	15
ZnCl ₂ (0.2)	26	BF ₃ ·Et ₂ O (0.5)	0
ZnCl ₂ (0.5)	76	SnCl ₄ (0.5)	14
ZnCl ₂ (1.0)	61	SnCl ₄ (0.2)	8

Далее нами были изучены границы применимости реакции, для чего использовались различные кетали и изонитрилы, и был получен ряд соответствующих тетразолов **3a–o** с выходами 26–84% (Схема 1.3).

Схема 1.3

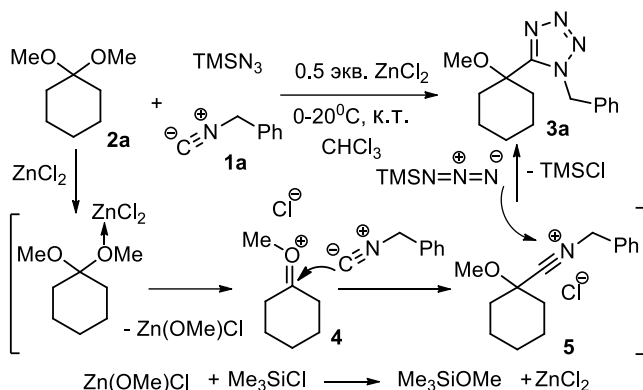


Было обнаружено, что размер цикла и характер кетона диметилкеталей **2a–f** не сильно влияет на эффективность данного трехкомпонентного процесса, соответствующие тетразолы **3a,e,h,i,j** были получены с хорошими и высокими выходами. Большее влияние оказывает природа изонитрила **1** – хорошие и высокие выходы наблюдались для бензилизонитрила **1a** и *n*-метоксифенилизонитрила **1c** (тетразолы **3a,e,j** и **3c,f,k** соответственно), в то время как для ароматических изонитрилов, не содержащих электронодонорной группы (изонитрилы **1b** и **1d**), выходы оказались существенно ниже (тетразолы **3b,d,g,l**). Аналогично протекало взаимодействие изонитрилов **1a,c,d** и TMSN_3 с диэтилкеталем **1f** (тетразолы **3m–o**).

Предполагаемый механизм изучаемого превращения приведен на схеме 1.4. После координации кислоты Льюиса по атому кислорода кетального

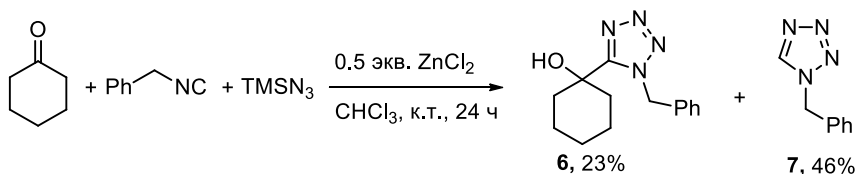
фрагмента происходит образование оксокарбениевого иона **4**, который в результате взаимодействия с изонитрилом превращается в нитрильный ион **5**, реагирующий с азидом с формированием тетразольного цикла.

Схема 1.4



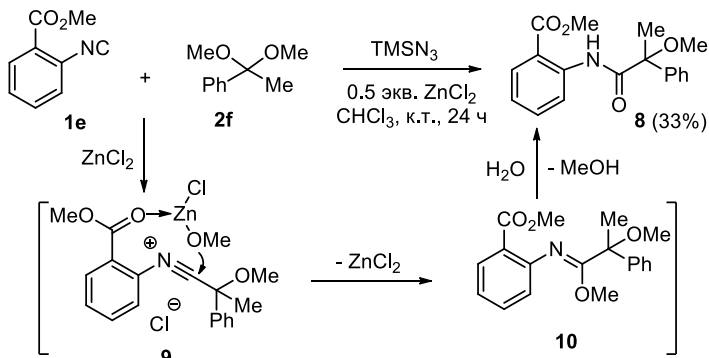
Интересно отметить, что в указанных условиях сам циклогексанон образует соответствующий 1,5-дизамещённый тетразол **6** с выходом только 23 %, в то время как основным продуктом является 1-бензилтетразол **7**, выделенный с выходом 46 % (Схема 1.5).

Схема 1.5



Совершенно иные результаты были получены в реакции ароматического изонитрила **1e**, содержащего в *орто*-положении сложноэфирную группу, с кеталем **2f** (Схема 1.6).

Схема 1.6



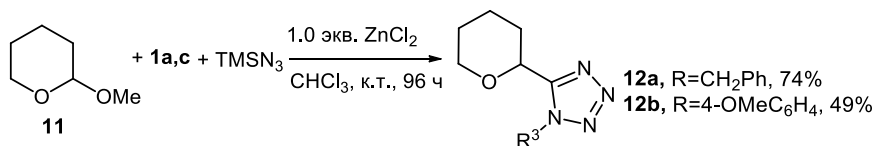
Вместо соответствующего тетразола был выделен амид **8**, который, очевидно, образовался в результате гидролиза при хроматографировании на силикагеле соединения **10** – продукта формального внедрения изонитрила по связи С–О кеталя **2f**. Вероятно, образованию продукта внедрения в данном случае способствует координация $Zn(OMe)Cl$ по атому кислорода сложноэфирной группы нитрилевой соли **9**.

Полученные соединения были охарактеризованы спектрами ЯМР на ядрах 1H и ^{13}C , данными ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

1.4. Взаимодействие ацеталей с изонитрилами и триметилсилилазидом

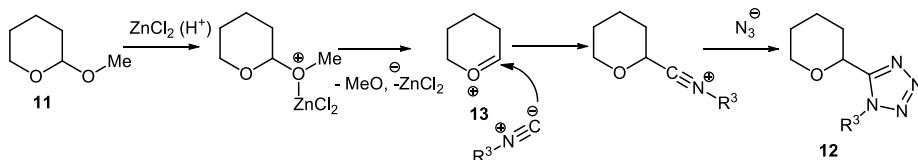
Разработанный нами подход был распространён и на 2-метокситетрагидропиран **11**, который можно рассматривать как циклический ацеталь. В данном случае для достижения приемлемых выходов потребовалось увеличение количества катализатора и времени реакции (Схема 1.7). Полученные продукты **12** интересны тем, что представляют собой аналоги нуклеозидов.

Схема 1.7



Предполагаемый механизм исследуемого превращения приведен на схеме 1.8.

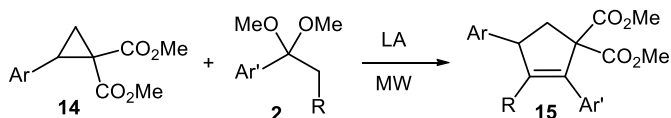
Схема 1.8



2. Синтез циклопентенов на основе домино-реакции донорно-акцепторных циклопропанов (ДАЦ) с кеталами.

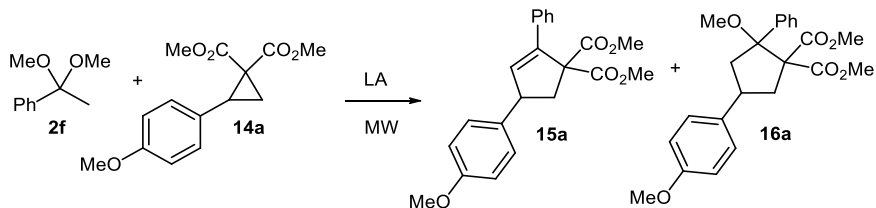
Нам не удалось выделить продуктов трёхкомпонентного взаимодействия кеталей, ДАЦ и изонитрилов. Вместе с тем, мы обнаружили что диметилкетали ароматических кетонов вступают в условиях микроволновой активации в двухкомпонентную домино-реакцию с ДАЦ с выходом к производным циклопентена. В данном случае кетали выступают в роли суррогатов производных ацетилена в реакции циклоприсоединения с ДАЦ (Схема 2.1).

Схема 2.1



Оптимизация условий для эффективного синтеза циклопентенов **15** из кеталей **2** и ДАЦ **14** была проведена с использованием модельной реакции между диметилкеталем ацетофенона **2f** и циклопропаном **14a** в присутствии различных кислот Льюиса в условиях микроволновой активации (Схема 2.2).

Схема 2.2

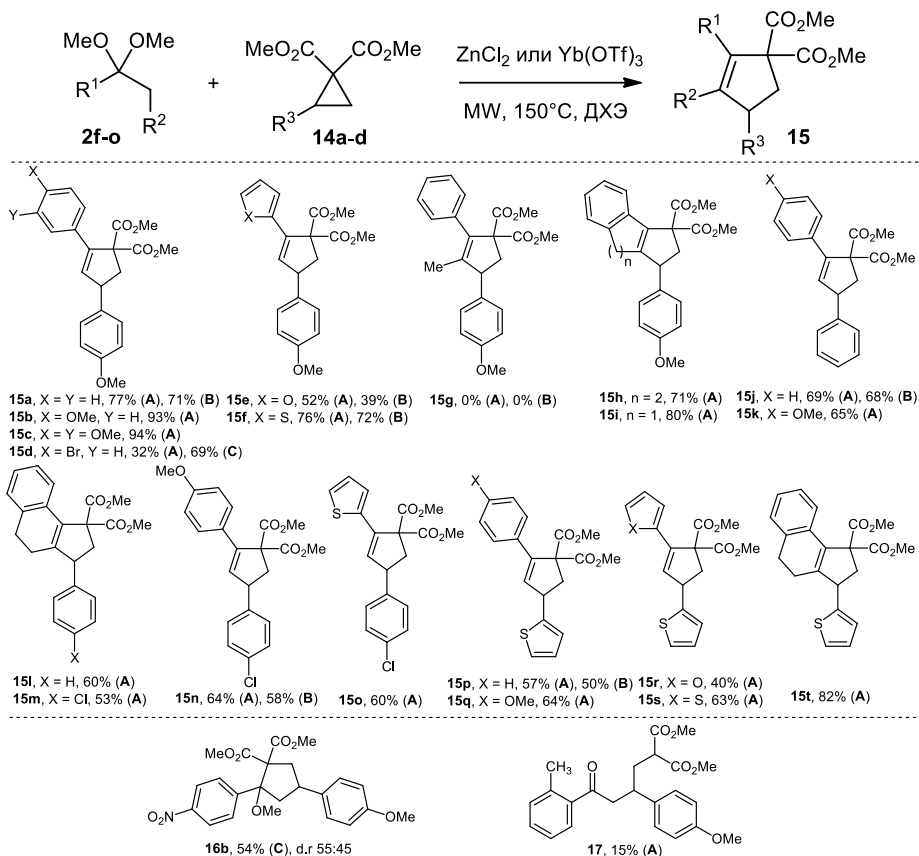


С использованием 20 мол.% $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ в 1,2-дихлорэтаноле (ДХЭ), циклопентен **15a** был получен через 30 минут при 150°C с выходом 71%. Другие кислоты Льюиса такие, как $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, SnCl_4 , InCl_3 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ и ZnCl_2 , оказались менее эффективны в каталитических количествах. С другой стороны, при использовании 1 экв. ZnCl_2 циклопентен **15a** был получен с более высоким выходом в 77%. Дальнейшее увеличение количества ZnCl_2 или времени реакции качественно не изменяло ситуацию. Замена растворителя на хлорбензол или хлороформ оказалась также не эффективной. При замене микроволновой активации обычным нагреванием, так же как при понижении температуры в микроволновом реакторе наряду с циклопентеном **15a** был выделен промежуточный продукт **16a**, в виде смеси диастереомеров. Соединение **16a** было получено в качестве основного продукта при комнатной температуре. Таким образом, ZnCl_2 является лучшим инициатором реакции ДАЦ **14** с кеталами **2**. Кроме того, представляется разумным использовать $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ в каталитических количествах для сравнения.

Далее мы исследовали взаимодействие в оптимизированных условиях серии кеталей **2** с циклопропанами **14a-d** (Схема 2.3). Производные ацетофенона с донорными заместителями в бензольном кольце реагировали с циклопропаном **14a** с высокими выходами (циклопентены **15b,c**). В то время как для галогенпроизводного **15d** выход снижался, что может быть отчасти компенсировано увеличением количества ZnCl_2 до 2 эквивалентов и увеличения времени реакции. В случае *n*-нитроацетофенона кеталь метоксициклопентана **16b** образовывался в виде смеси диастереоизомеров даже в присутствии 2 экв. ZnCl_2 через 1 час. Очевидно, что электроноакцепторная нитрогруппа блокирует отщепление метанола. Умеренный выход циклопентена **15e** был получен в реакции производного 2-ацетилфурана, предположительно из-за побочных реакций промежуточного катиона фурфурола таким, как перегруппировка Пьянкателли и связанные процессы. С другой стороны, соответствующий кеталь, полученный из 2-ацетилтиофена, образует циклопентен **15f** с хорошим выходом. Нам не удалось выделить желаемый циклопентен **15g** из кетала пропиофенона из-за образования неразделимой смеси соединений, но хорошие выходы циклопентенов **15h** и **15i** были получены из производных циклических

кетонов инданона и α -тетралона, соответственно. В случае кетала *o*-метилацетофенона единственным выделенным продуктом был ациклический кетон **17**, что свидетельствует о том, что стерические затруднения препятствуют образованию циклопентена. Диметилкетали алифатических кетонов–ацетона и циклогексанона в реакцию в данных условиях не вступали.

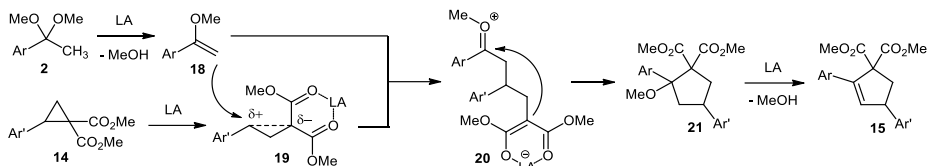
Схема 2.3



Условия: (A): 100% мол. ZnCl_2 , 30 мин; (B): 20 мол.% $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, 30 мин; (C): 200 мол.% ZnCl_2 , 60 мин.

Природа заместителя во втором положении циклопропана оказывала существенное влияние на эффективность изучаемого процесса. Мы обнаружили, что выходы были ниже в реакциях циклопропана **14b**, не содержащего электронодонорной метоксигруппы, или циклопропана **14c**, содержащего атом хлора в *para*-положении бензольного кольца. Реакционная способность циклопропана **14d**, содержащего π -избыточный гетероциклический заместитель, была сравнима с метокси-производным **14a**. Во всех экспериментах было обнаружено, что ZnCl_2 в эквивалентном количестве несколько более эффективен чем 20 мол.% $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

Схема 2.4



Механизм образования циклопентенов **15** может быть описан как домино-реакция, начинающаяся с катализируемого кислотой Льюиса отщепления метанола от кетала, приводящего к эфиру енола **18**, который атакует комплекс **19**, образованный циклопропаном с кислотой Льюиса и образует цвиттер-ионное промежуточное соединение **20**. Последующая циклизация с формированием пятичленного цикла за счёт взаимодействия малонильного анионного центра и оксокарбениевого фрагмента приводит к метоксизамещенному циклопентану **21**. Процесс заканчивается отщеплением метанола с получением конечного циклопентена (Схема 2.4).

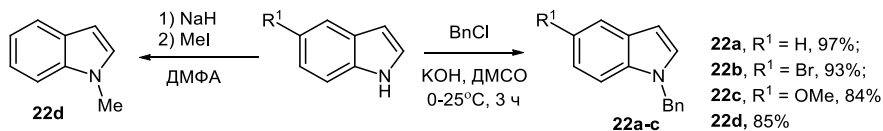
Структуры соединений **15**, **16**, **17** подтверждены комплексом физико-химических данных. Структура соединения **15a** дополнительно подтверждена комплексом 2D ЯМР экспериментов: COSY, HMQC, HMBC.

3. Мультикомпонентные реакции 3-арилиден-3*H*-индолиевых солей с изонитрилами и различными нуклеофилами

3.1. Синтез 3-арилиден-3*H*-индолиевых солей

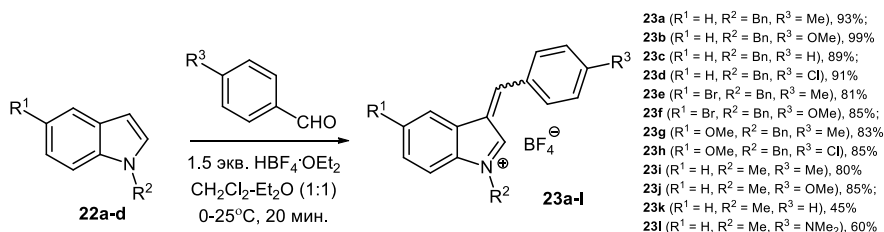
Для синтеза исходных 1-алкил индолов нами была использована реакция 1*H*-индолов с бензилхлоридом и иодметаном, в результате 1-бензил-1*H*-индолы **22a-c** и 1-метил-1*H*-индол **22d** были получены с высокими выходами 84-97% (Схема 3.1).

Схема 3.1



Далее были получены соли **23a-l** взаимодействием индолов **22a-d** с ароматическими альдегидами (Схема 3.2).

Схема 3.2



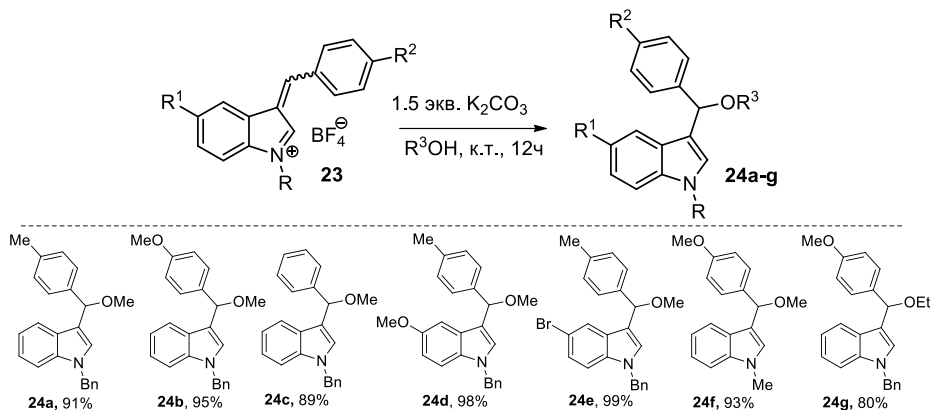
Нами было обнаружено, что тетрафторбораты **23a-h**, содержащие бензильную группу в положении 1 индола оставались неизменными при хранении при комнатной температуре в течение недели, и, таким образом, оказались существенно стабильнее своих метильных аналогов, лабильность которых при комнатной температуре была отмечена ранее. В растворе соли **23a-l** существуют в виде смеси *E* и *Z* диастереомеров.

Строение соединений **23a-h** подтверждено комплексом спектральных данных, а спектральные характеристики солей **23i-l** соответствуют литературным данным.

3.2. Двухкомпонентная реакция 3-арилиден-3*H*-индолиевых солей со спиртами

При проведении реакции солей **23** со спиртами без изонитрила были получены продукты двухкомпонентных взаимодействий **24a-g** с хорошими и высокими выходами (Схема 3.3).

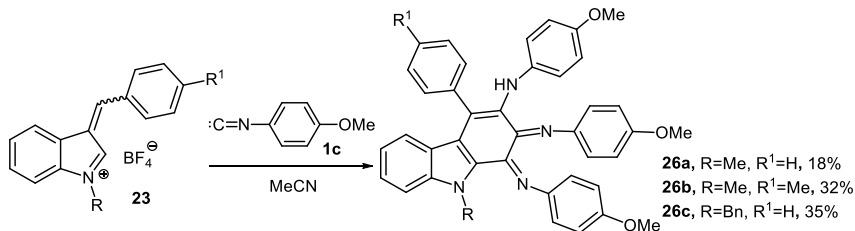
Схема 3.3



3.3. Взаимодействие 3-арилиден-3*H*-индолиевых солей и изонитрилов

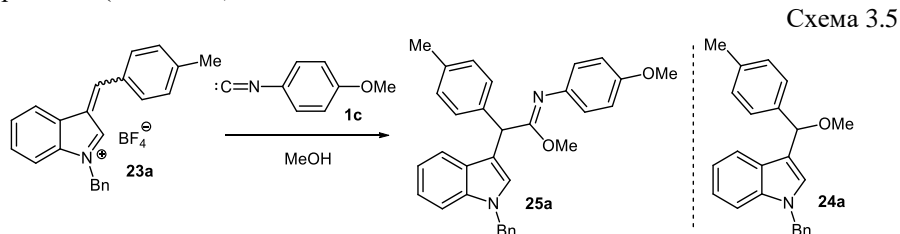
При проведении реакции в ацетонитриле без добавления воды или спирта с небольшими выходами были получены продукты циклизации солей **23** с тремя молекулами изонитрила (Схема 3.4).

Схема 3.4



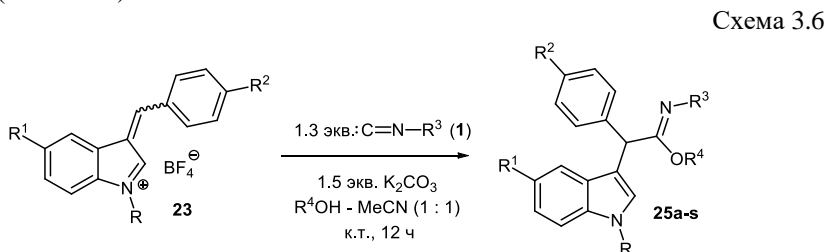
3.4. Трёхкомпонентная реакция 3-арилиден-3Н-индолиевых солей, изонитрилов и спиртов

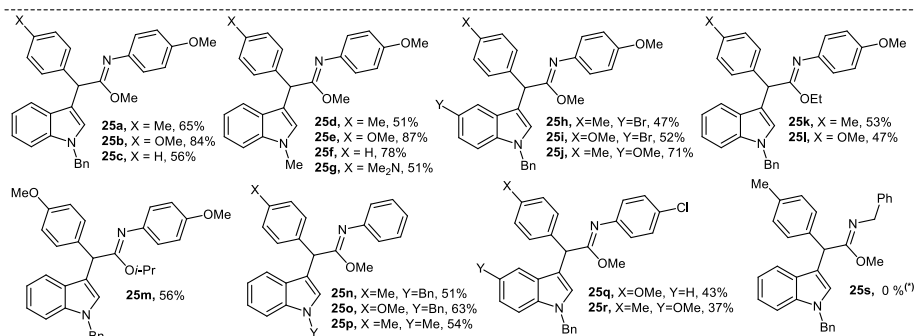
Далее нами было изучено взаимодействие соли **23a** с *n*-метоксифенилизонитрилом **1c** в метаноле при комнатной температуре, после обработки реакционной смеси раствором бикарбоната натрия с умеренным выходом был выделен продукт ожидаемого трёхкомпонентного взаимодействия – имидат **25a** (выход 30%), стабильный при хроматографировании на силикагеле и хранении (Схема 3.5).



Попытка облегчить реакцию путем нагревания оказалась неудачной из-за значительного осмоления. Добавление карбоната калия в качестве основания увеличивало выход, но вызывало образование двухкомпонентного побочного продукта реакции - эфира **24a**. Карбонаты натрия или цезия оказывали почти такой же эффект, а третичный амин (Et₃N) был менее эффективным. Образование метоксипроизводного **24a** не наблюдается при проведении реакции в ацетонитриле с 4 экв. метанола и 1.5 экв. K₂CO₃, однако наибольшего выхода целевого продукта **25a** (выход 65%) удалось достичь при использовании в качестве растворителя смеси равных количеств метанола и ацетонитрила. В этих оптимизированных условиях реакция показала значительную конверсию по данным ТСХ в течение первых 3 часов. Через 6 часов выход существенно не изменился. Стоит также отметить, что увеличение избытка изонитрила приводило к снижению выхода, а без добавления изонитрила в присутствии основания наблюдалось образование продукта двухкомпонентного взаимодействия **24a**.

Мы изучили взаимодействие солей **23** с изонитрилами **1a-d** и метанолом в оптимизированных условиях. Реакции ароматических изонитрилов **1b-d** приводили к соответствующим имидатам **25** с выходами от умеренных до высоких (Схема 3.6).





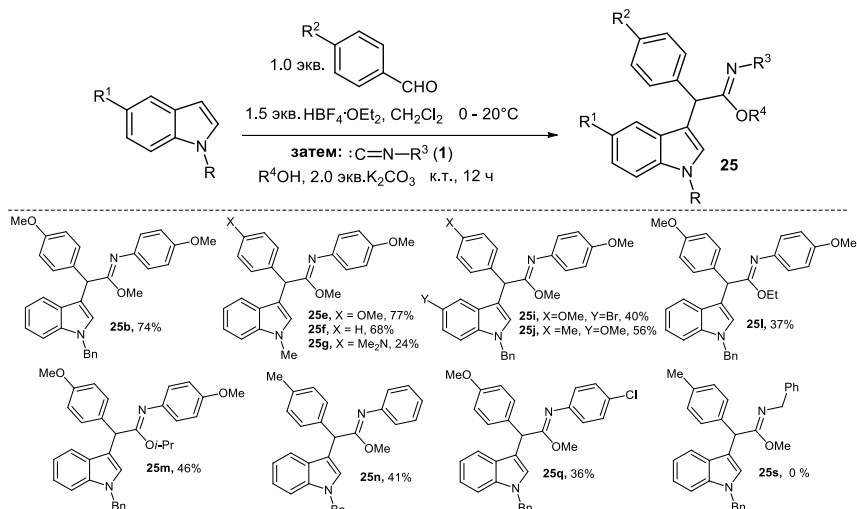
(*) Соответствующий амид **27a** был выделен с выходом 17% вместе с соединением **24a** с выходом 25%

При этом наилучшие результаты наблюдались для солей, полученных из анисового альдегида (**25b**-84%, **25e**-87%). Это можно объяснить тем, что донорный заместитель (MeO) стабилизирует аридениндиоловую соль, снижая скорость деградации исходного соединения в условиях реакции. Вместе с тем, более сильный донор – диметиламиногруппа приводил к понижению электрофильности субстрата и выход продукта взаимодействия с изонитрилом **1c** снижался (**25g**-51%). Аналогичным образом, введение донорной метокси-группы в положение 5 индола несколько увеличивало выход соответствующего имидата **25j**, а атома брома – понижало (**25h**, **25i**). Среди ароматических изонитрилов наилучшие результаты так же были получены для изонитрила **1c**, содержащего донорную метокси-группу. При проведении реакции в смеси ацетонитрила со спиртами EtOH, *i*-PrOH удалось варьировать спиртовую компоненту данной МКР (**25k**, **25l**). Необходимо отметить, что в случае несопряженного бензилизонитрила **1a** соответствующий имидат **25s** выделить не удалось. Реакция не демонстрировала существенного прогресса по ТСХ и через 12 часов после обработки реакционной смеси и хроматографической очистки наряду с соединением **24a** был выделен амид **27a** с невысоким выходом, образовавшийся, очевидно, в результате гидролиза соответствующего имидата **25s**.

Структуры полученных соединений были подтверждены комплексом физико-химических методов.

3.5. Последовательная четырёхкомпонентная реакция индолов, ароматических альдегидов, изонитрилов и спиртов

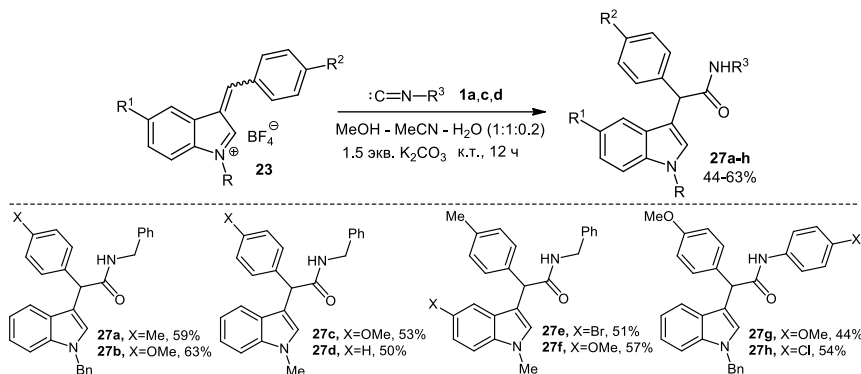
Нами была исследована возможность синтеза имидатов из индолов и альдегидов путём последовательного четырёхкомпонентного процесса без выделения соответствующих аридениндиоловых солей (Схема 3.7). После кислотно-катализируемой конденсации альдегида с индолом в реакционную смесь добавляли поташ и раствор изонитрила в соответствующем спирте. При этом были получены целевые имидаты **25** с выходами, не превышающими суммарные выходы для постадийного синтеза.



3.6. Синтез арил (индол-3-ил) ацетамидов

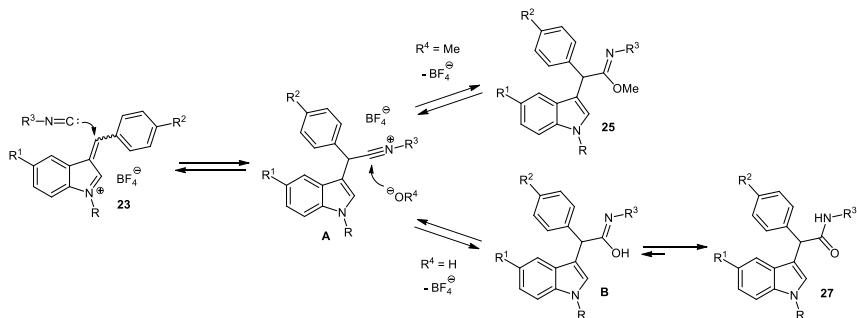
Нами была предпринята попытка расширения разработанной для имидатов методики с целью получения амидов **27**. Для этого к смеси MeCN и MeOH добавляли 10 об. % воды. В данном случае реакция с бензилизонитрилом **1a** протекала очень быстро, практически сразу же наблюдалось образование белого осадка целевого амида **27a**. Несколько медленнее, но также эффективно шло взаимодействие с ароматическими изонитрилами **1c,d**. Таким образом была получена серия амидов с хорошими и умеренными выходами (Схема 3.8).

Схема 3.8



Структуры соединений **27a-h** подтверждены комплексом физико-химических данных.

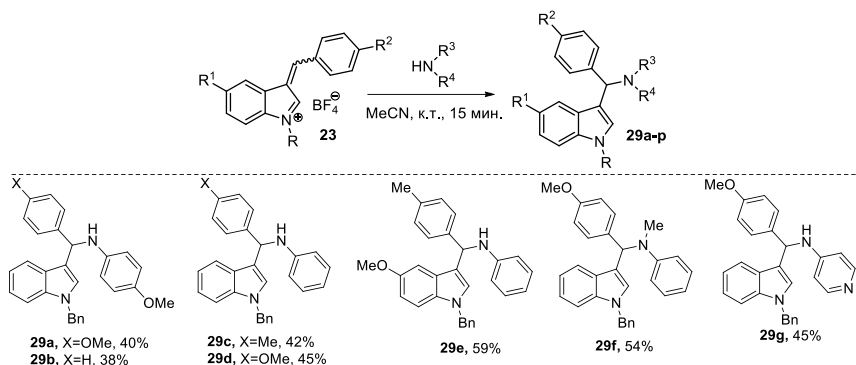
На основании данных о реакционной способности 3-(арилиден)-3H-индолиевых солей, а так наших экспериментов можно предложить следующий механизм для описанных выше мультикомпонентных превращений (Схема 3.9).

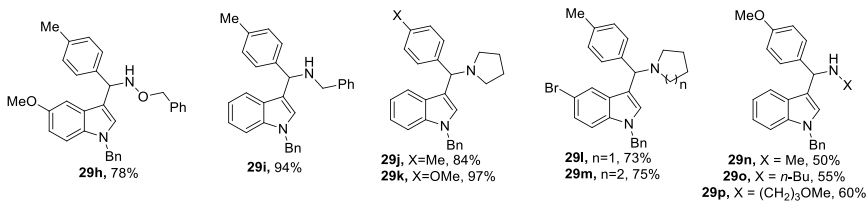


Сопряженное нуклеофильное присоединение изонитрила к иминиевому иону **23** приводит к нитрильной соли **A**, которая далее подвергается атаке нуклеофилом. В качестве последнего может выступать алкоколят-ион (или соответствующий спирт), при этом образуется имидат **25**. Роль основания в этом процессе заключается в генерации небольшой концентрации сильного нуклеофила – алкоколят-иона и в связывании выделяющейся HBF₄. Неудачная попытка трёхкомпонентной реакции с несопряжённым изонитрилом **1a** связана с обратимостью процесса и меньшей устойчивостью соответствующего имидата. Если в среде присутствует вода, то нуклеофилом, очевидно, выступает гидроксид-ион, что приводит к имидовой кислоте **B**, которая таутомеризуется в соответствующий амид **27**. Эта последняя стадия в данном случае делает всю последовательность реакций практически необратимой.

3.7. Двухкомпонентная реакция 3-арилиден-3Н-индолиевых солей с аминами

При проведении реакции солей **23** с аминами в ацетонитриле без изонитрила в течение 15 мин были получены продукты двухкомпонентного взаимодействия **29a-p** с хорошими и очень хорошими выходами (Схема 3.10).

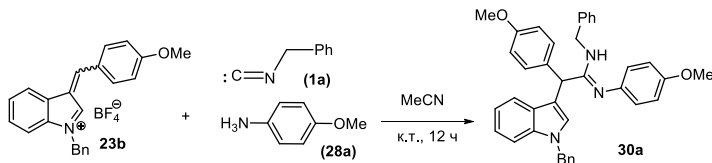




3.8. Домино-реакции 3-арилиден-3Н-индолиевых солей, изонитрилов и аминов

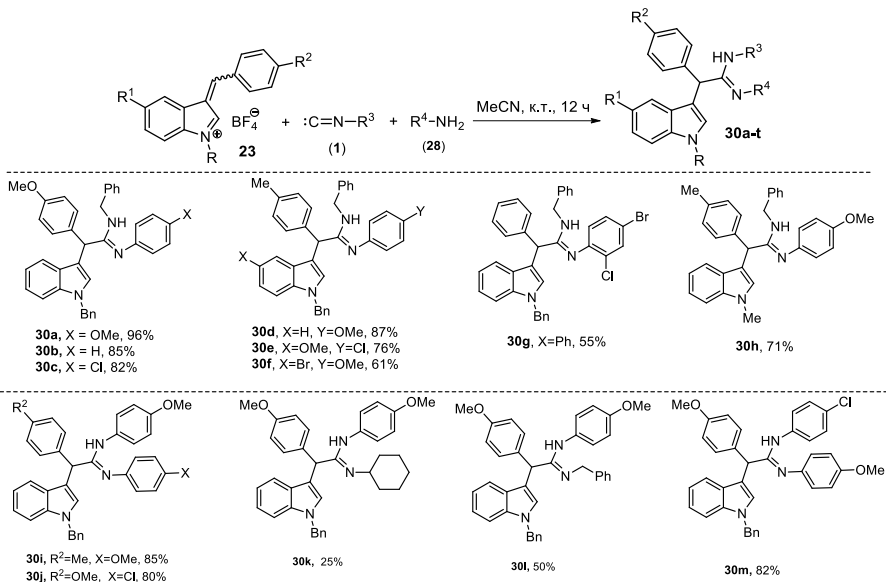
Чтобы найти оптимальные условия трёхкомпонентной реакции, мы изучили взаимодействие соли **23b** с *n*-анизидином **28a** и бензилизонитрилом **1a**. При комнатной температуре через 12 ч желаемый продукт **30a** был получен во всех протестированных растворителях (MeOH, EtOH, толуол, 1,4-диоксан и MeCN), при этом наибольший выход наблюдался в ацетонитриле (Схема 3.11).

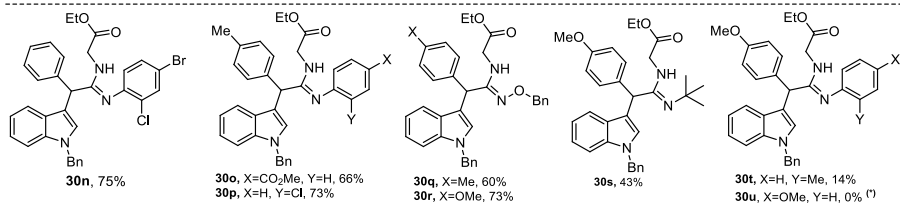
Схема 3.11



Мы изучили взаимодействие солей **23** с изонитрилами **1a-f** и аминами в оптимизированных условиях (Схема 3.12).

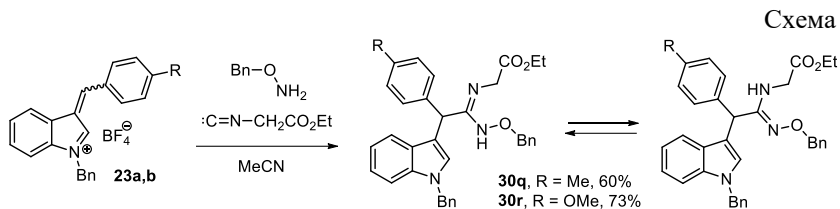
Схема 3.12





(*) Соответствующий имидазолон **32g** был выделен с выходом 82%

Реакции изонитрилов **1a-f** с ароматическими аминами приводили к соответствующим имидамидами **30** с выходами до 96%. Больше влияние оказывает природа амина **28** – хорошие и высокие выходы наблюдались в реакциях *n*-анизидина **28a** (имидамиды **30a,d,f** и **30h,i,m**). В то время как для первичных алифатических аминов выход существенно снижался. Для изоцианоацетата имидамиды были выделены только для стерически затруднённых или слабонуклеофильных аминов (имидамиды **30n-t**). Для *n*-анизидина единственным выделенным продуктом оказался имидазолон **32g** – результат последующей циклизации с участием сложноэфирной группы. В случае *O*-бензилгидроксиламина имидамиды **30q,r** образовывались в виде смеси таутомеров с соотношением 1:1 (Схема 3.13).

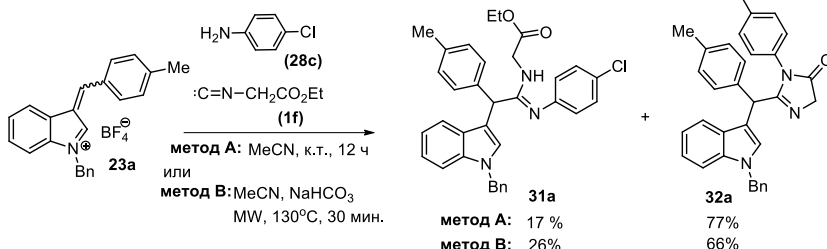


В результате взаимодействия соли **23** со вторичными аминами или аминопиридинами и изонитрилами **1** в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 12 ч были получены только продукты двухкомпонентного взаимодействия **29f-i** с хорошими и высокими выходами без участия изонитрила.

3.9. Синтез арил(индол-3-ил)метилимидазолонов

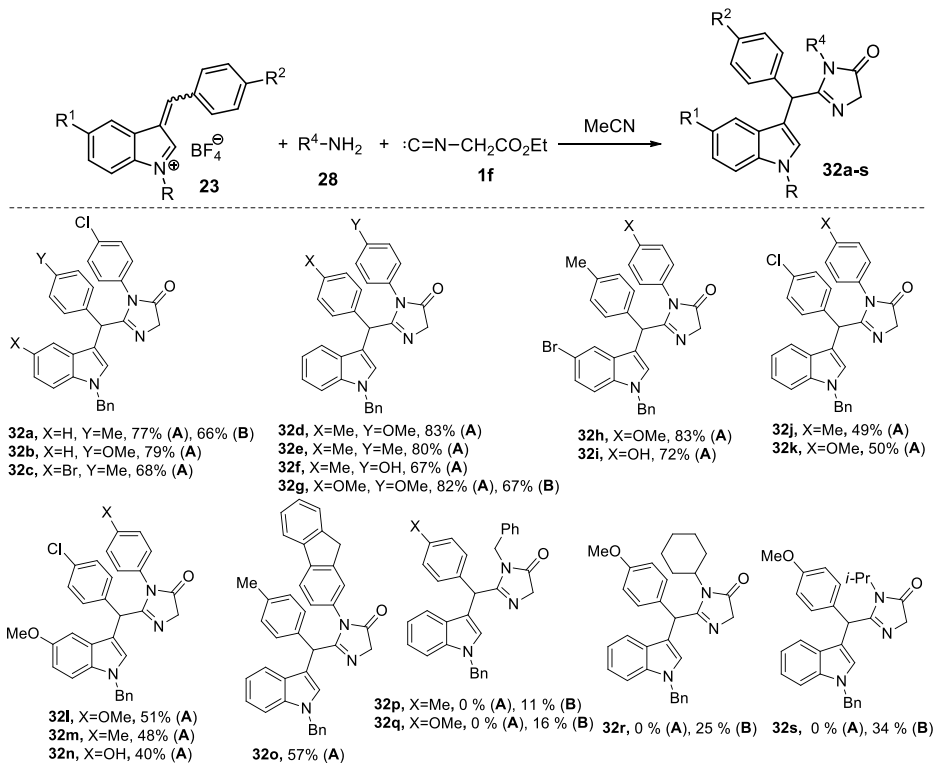
Далее мы решили оптимизировать условия получения имидазолонов на примере реакции соли **23a** с этилизоцианоацетатом **1f** и *n*-хлоранилином **28c**. На основании полученных данных, учитывая время проведения реакции и чистоту получаемых образцов, наиболее подходящим оказалось проведение указанной реакции при комнатной температуре в абсолютном ацетонитриле в течение 12 ч. Целевой имидазолон **32a** был получен с выходом 77%. При проведении реакции под действием микроволнового излучения в течение 30 минут при температуре 130°C имидазолон **32a** был выделен с выходом 66% (Схема 3.14).

Схема 3.14



Таким образом, при реакции солей **23** с ароматическими аминами и этилизоцианоацетатом **1f** в абсолютном ацетонитриле при комнатной температуре в течение 12 ч (**метод А**) или при микроволновом облучении при температуре 130°C в течение 30 минут (**метод В**) были получены имидазолонны **32а-о** с умеренными и хорошими выходами. Для алифатических аминов соответствующие имидазолонны **32р-с** были получены с невысокими выходами только по методу **В** (Схема 3.15).

Схема 3.15



Условия: Метод (А): 20°C, 12 ч; Метод (В): 1.5 экв. NaHCO₃, MW, 130°C, 30 мин.

Строение соединений **29a-p**, **30a-t**, **31a-c** и **32a-s** подтверждено комплексом спектральных данных. Структура соединения **32d** однозначно подтверждена данными РСА (Рис. 3.1).¹

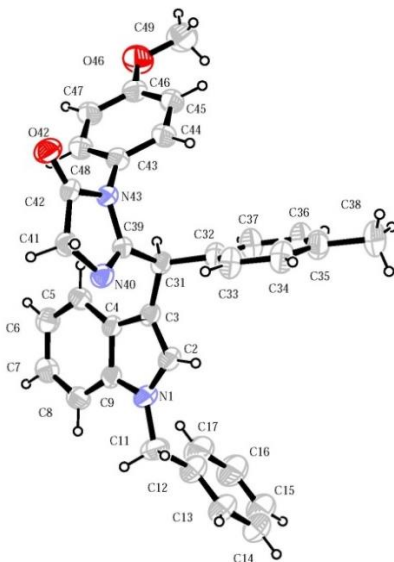
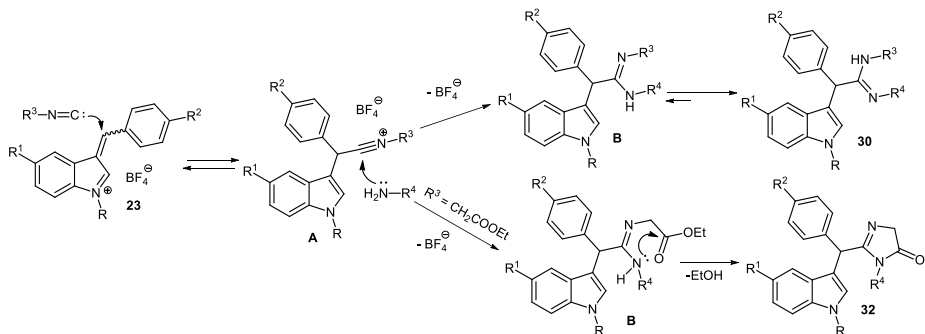


Рисунок 3.1. Общий вид молекулы **32d** в кристалле

На основании данных о реакционной способности 3-(арилиден)-3*H*-индолиевых солей, а так наших экспериментов можно предложить следующий механизм для описанных выше мультикомпонентных превращений (Схема 3.16).

Схема 3.16



Механизм реакции в целом аналогичен синтезу имидатов. В случае цианоусусного эфира образующиеся в результате трёхкомпонентной реакции имидамиды подвергаются дальнейшей спонтанной трансформации в имидазолонны.

¹ Автор выражает благодарность к.х.н., доц. Рыбакову В.Б. (МГУ) за проведение исследования.

Выводы

1. Показано, что кетали ароматических и алифатических кетонов, а также 2-метокситетрагидропиран, вступают в трёхкомпонентную реакцию с изонитрилами и триметилсилилазидом с образованием 1,5-дизамещённых тетразолов в присутствии доступного и недорогого $ZnCl_2$.

2. Разработан метод синтеза производных циклопентена с выходами до 94% на основе катализируемой кислотами Льюиса домино-реакции кеталей ароматических кетонов с диэфирами циклопроандикарбоновых кислот в условиях микроволновой активации.

3. Разработана удобная препаративная методика синтеза тетрафторборатов 3-арилиден-1-бензил-3*H*-индолия, стабильных при хранении при комнатной температуре.

4. Разработана новая трёхкомпонентная реакция солей 3-арилиден-3*H*-индолия, ароматических изоцианидов и спиртов, приводящая к ряду алкиларил(индол-3-ил)ацетимидатов с выходами до 87%.

5. Разработан последовательный четырехкомпонентный синтез вышеупомянутых имидатов из *N*-алкилиндолов, ароматических альдегидов, ароматических изоцианидов и спиртов.

6. Было показано, что в присутствии воды тетрафторбораты арил(индол-3-ил) метилия реагируют с изоцианидами с образованием арил(индол-3-ил)ацетамидов.

7. Разработана новая трехкомпонентная реакция солей 3-арилиден-3*H*-индолия, изоцианидов и аминов, приводящая к ряду алкиларил(индол-3-ил)ацетамидинам с выходом до 96%.

8. Показано, что при проведении реакции тетрафторборатов 1-бензил-3-арилиден-3*H*-индолия с метилизоцианоацетатом и аминами трёхкомпонентная реакция сопровождается последующей циклизацией, которая приводит к 2-[арил(индол-3-ил)метил]-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-онам.

9. Взаимодействием солей 3-арилиден-3*H*-индолия со спиртами и аминами получена серия продуктов двухкомпонентного взаимодействия – (арил(индол-3-ил)метил)метиловых эфиров и замещённых 3-аминометилиндолов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Nikita E. Golantsov, **Hung M. Nguyen**, Alexey V. Varlamov, Aleksandr V. Aksenov, Leonid G. Voskressensky. Three-component reaction of ketals, isonitriles, and trimethylsilyl azide// *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53(4), 446–450. [*Химия гетероцикл. соединений* **2017**, 53(4), 446–450]. **Impact factor 1.492**
2. Golantsov NE, **Nguyen HM**, Golubenkova AS, Varlamov AV, Van der Eycken EV and Voskressensky LG. Three-Component Reaction of 3-Arylidene-3H-Indolium Salts, Isocyanides, and Alcohols// *Front. Chem.* **2019**, 7:345. **Impact factor 3.782**
3. **Hung M. Nguyen**, Hemender R. Chand, Nikita E. Golantsov, Igor V. Trushkov, Leonid G. Voskressensky. Cyclopentene Assembly by Microwave-Assisted Domino Reaction of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Ketals// *Synlett* **2020**, 31, 295–299. **Impact factor 2.418**
4. Golantsov, N. E.; Festa, A. A.; Golubenkova, A. S.; Nguyen, H. M.; Yakovenko, E. A.; Varlamov, A. V.; Voskressensky, L. G. Total synthesis of hamacanthin B class marine bisindole alkaloids. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 331. [*Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2020**, 56, 331.]. **Impact factor 1.492**
5. **Нгуен Мань Хунг**. Трёхкомпонентная реакция 3-арилидениндоленниевых солей, изонитрилов и спиртов// Тезисы докладов Материалы IX научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы». Москва, 2018, С. 642.
6. **Нгуен Мань Хунг**, Голанцов Н.Е., Воскресенский Л.Г. Взаимодействие 3-арилидениндоленниевых солей, изонитрилов и *O*-нуклеофилов// Тезисы докладов V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии. Владикавказ, Северная Осетия, 2018, С. 41.
7. **Нгуен Мань Хунг**. Взаимодействие 3-арилидениндоленниевых солей, изонитрилов и аминов// Тезисы докладов Материалы XXVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2019» секция «Химия». Москва, 2019, С. 623.
8. **Hung M. Nguyen**, Nikita E. Golantsov, Leonid G. Voskressensky. Three-component reactions of 3-arylidene-3H-indolium salts, isocyanides and aromatic amines// Тезисы конференции The Fifth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing». Book of abstracts, Vol. 1, Moscow, 2019, p. 201.
9. **Hung M. Nguyen**, Nikita E. Golantsov, Leonid G. Voskressensky. Sequential one-pot four-component reaction of indoles, aromatic aldehydes, isocyanides and alcohols // Тезисы Markovnikov Congress on Organic Chemistry. Moscow-Kazan, 2019, p. 165.

Нгуен Мань Хунг (Вьетнам)

Домино-реакции оксокарбениевых ионов и винилогов иминиевых ионов

В работе изучена реакционная способность оксокарбениевых ионов в домино-реакциях с изонитрилами или донорно-акцепторными циклопропанами, а также тетрафторборатов 3-арилиден-3*H*-индолия в домино-реакциях с изонитрилами и различными нуклеофилами. Показано, что катализируемая $ZnCl_2$ трёхкомпонентная реакция кеталей, изонитрилов и триметилсилилазида приводит к 1,5-дизамещённым тетразолам. Синтезированы производные циклопентена посредством домино-реакции донорно-акцепторных циклопропанов с кеталами. Синтезированы тетрафторбораты 3-арилиден-1-бензил-3*H*-индолия, стабильные при хранении при комнатной температуре. Установлено, что соли 3-арилиден-3*H*-индолия в мультикомпонентной реакции с изонитрилами и нуклеофилами (спиртами, водой и аминами) реагируют как винилоги иминиевых ионов и образуют арил(индол-3-ил)ацетимидаты, арил(индол-3-ил)ацетамиды, арил(индол-3-ил)ацетимидамиды и 2-[арил(индол-3-ил)метил]-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-оны.

Nguyen Manh Hung (VietNam)

Domino reactions of oxocarbenium ions and vinylogues of the iminium ions

Reactivity of oxocarbenium ions in domino reactions with isonitriles or donor-acceptor cyclopropanes and 3-arylidene-3*H*-indolium tetrafluoroborates in domino reactions with isonitriles and various nucleophiles was studied. It has been shown that a $ZnCl_2$ -catalyzed three-component reaction of ketals, isonitriles, and trimethylsilyl azide leads to 1,5-disubstituted tetrazoles. Cyclopentene assembly were synthesized in domino reactions of donor-acceptor cyclopropanes with ketals. Synthesized tetrafluoroborates of 3-arylidene-1-benzyl-3*H*-indolium, remained unchanged after being stored at room temperature. It has been established that salts of 3-arylidene-3*H*-indolium in multicomponent reactions with isonitriles and nucleophiles (alcohols, water and amines) act as vinylogous iminium ions to form aryl (indol-3-yl)acetimidates, aryl(indol-3-yl)acetamides, aryl(indol-3-yl)acetimidamides and 2-[aryl(indol-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-ones.