Министерство образования и науки Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Доклад о научно-исследовательской работе

Фамилия, имя, отчество Веревочкин Александр Александрович

Институт химии

Кафедра органической и биоорганической химии

Направление подготовки 04.06.01 – Химические науки

Направленность Органическая химия

Тема диссертации: Трансформации (арилметилен)-3H-фуран-2-онов в конденсированные, спиросочлененные гетероциклы с различной комбинацией гетероатомов

Научный руководитель д.х.н., профессор А.Ю. Егорова

Содержание

Введение		3
1. Литературный обзор		
2. Цель исследования и об	бсуждение результатов	25
2.1. Изучение строения	5R-3-арилметилиден-3H-фуран-	-2-онов26
2.2. Изучение реакт	ции циклоприсоединения	азометинов
арилметилиденовым	ии производными	3Н-фуран-2
ОНОВ	28	
2.3. Реакции циклоприсо	единения 3Н-фуран-2-онов с аз	ометинами и
гидразонами		
29		
2.4.Изучение и проведен	ние взаимодействия арилметили	іденовых
производных 3Н-фу	ран-2-онов с азометин-	
илидами	33	
2.5.Изучение и проведен	ние реакции циклоприсоединени	ия 3-арилметилен-3Н-
фуран-2-онов и 3-ај	рилметилен-3Н-пироллин-2-оно	ов с бензальдоксимом
в присутствии хлора	амина Т	36
2.6.Взаимодействие 5R-	3Н-фуран-2-онов с бензальдеги,	доксимом39
2.7.Изучение и проведен	ние реакции циклоприсоединени	ия N-
фенацилпиридиний	бромида с производныеми 3-ар	илметилиден-3Н-
фуран-2-онов		41
Выводы		44
Список публикаций		45
Участие в научных конференциях, семинарах		46
Участие в грантах		47
Список используемых источников		47

Введение

В настоящее время одним из важнейших направлений современной химии гетероциклических соединений, считается создание новых синтетических протоколов получения соединений, являющихся потенциально биологически активными веществами, аналогичными природным алкалоидам. Методы формирования спирогетероциклических структур требуют применения высоко диастереоселективных методов образования углерод-углеродных связей.

Одним из удобных способов получения являются реакции диполярного циклоприсоединения азометинилидов к активированным кратным связям.

Благодаря отличным синтетическим возможностям азометинилиды являются наиболее удобными 1,3-диполями, интенсивно изучаемыми в реакциях диполярногоциклоприсоединения.

С этой точки зрения удобными и доступными синтонами для получения различных сложнопостроенных гетероциклических систем являются 3H-фуран-2-оны и их арилметилиденовые производные - 5-R-3-арилметилиден-3H-фуран(пиррол)-2-оны. Открытым остается вопрос о механизме формирования стерически перегруженных спирогетероструктур с β-расположением атома азота.

Среди таких структур можно выделить спирогетероциклические производные оксииндола, входящие в структуры большого класса природных биологически активных соединений и ряда лекарственных веществ, например как ринкофилин, птероподин и т. д.

В связи с этим исследование химического поведения 3-арилметилиден-3H-пиррол(фуран)-2-онов в реакциях циклоприсоединения с азометинилидами симметричного и несимметричного строения является актуальной задачей.

1 Литературный обзор

Химия гетероциклических соединений наиболее интенсивно развивающаяся область органической химии. Это связано с широким применением гетероциклических соединений во многих отраслях производства и в первую очередь в фармацевтической промышленности при синтезе новых субстанций с заданными биологическими свойствами.

5R-3-арилметилиден-3H-фуран-2-оны являются важным классом гетероциклических соединений, поскольку сами проявляют широкий спектр полезных свойств и их структурные фрагменты входят в состав природных алкалоидов, желчных пигментов, синтетических лекарственных веществ.

Важнейшим фактором, стимулирующим развитие химии арилметиленовых производных 3H-фуран-2-онов является легкость получения исследуемых соединений, высокая химическая лабильность, позволяющая конструировать на их основе новые ряды карбо- и гетероциклических соединений в том числе труднодоступных спиросочлененных гетероциклических структур потенциально практически значимых.

Изучение химического поведения производных 5R-3H-фуран-2-онов, получение на их основе ряда гетероциклических, бициклических, спироциклических и ациклических соединений представляется важным для исследователей, благодаря широкому спектру проявляемой у полученных веществ биологической активности. В частности отмечаются антимикробные, анальгетические, антиаллергические, противовоспалительные, противогрибковые, противоязвенные и противораковые свойства /1-24/.

Лекарственные препараты, содержащие в своём составе (фуран)пиррол-2оновое кольцо, обладают антибиотической, противотуберкулезной активностью /25-28/. Препараты, имеющие фуран-2-оновый фрагмент, являются гербицидами против фотосинтетических организмов /29/, ингибиторами в высвобождении серотонина /30/.

Фурановые и пирролоновые фрагменты являются ключевыми структурными единицами многих природных и синтетических биологически активных соединений /31-36/.

5-R-3H-Фуран)-2-оны и их арилметилиденовые производные являются полифункциональными соединениями, содержащими несколько реакционных центров, что обуславливает разнообразие их химических превращений. Ранее в ряду указанных соединений изучались взаимодействия с моно- и бинуклеофильными агентами, электрофильными реагентами, с 1,3-диполями, что широко освещено в диссертационных работах Чадиной В.В. (Саратов, 2005г) и Камневой И.Е. (Саратов, 2007г.), Аниськовой Т.В. (Саратов, 2009г.)

В настоящем обзоре представлен материал по участию 3-арилметилиден-3H-фуран-2-онов и близких им по структуре соединений в реакциях циклоприсоединения.

В реакций образуются разнообразные результате данных гетероциклические, спироциклические и полициклические соединения с различной комбинацией гетероатомов, которые служат «строительными блоками» для синтеза алкалоидов, пептидов азасахаров /37-43/, а также применяются синтеза разнообразных антибиотиков, для противовоспалительных, противоопухолевых, противовирусных агентов /37, 44-48/.

Взаимодействие 5R-3-арилметилиден-3H-фуран(пиррол)-2-онов и родственных им соединений с арилнитрилоксидами.

Для построения и модификации гетероциклических систем с целью введения фармакофорного фрагмента —изоксазолиновогофрагмента-широко используются арилнитрилоксиды.

Изучено /49/ взаимодействие 3-метилендигидро-3H-фуран-2-она и 3-метилендигидро-фуран-2,5-диона с арилнитрилоксидами.

$$X = CH_2$$
, CO
 $R = H$, Me , OMe , NO_2

Как и ожидалось, получены пятичленные спирогетероциклы. Реакция протекает региоселективно, полученныеспирогетероциклы выделены в виде рацематов.

Взаимодействие 3-метилендигидро-фуран-2,5-диона с арилнитрилоксидом, имеющим в качестве заместителя нитрогруппу, приводит к образованию смеси продуктов, второй продукт образуется путем открытия *insitu* ангидрида.

$$\begin{array}{c} & & & & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & &$$

При использовании в качестве диполярофиловметилиденфтальиминов в нитрилоксидами нормальных реакции помимо продуктов циклоприсоединения выделены аномальные оксимы /50/. Учитывая слабое полярности растворителя на реакцию, и образование продуктов возможна реализация двух механизмов данной реакции: согласованного и бирадикального, на реализацию второго механизма указывает образование оксимов

Авторами /51/ проведены кинетические исследования реакции диполярногоциклоприсоединениябензонитрила оксида к малеинимиду в двуфазной системе изоктан/вода с использованием диоктилсульфосукцината (АОТ пав) в качестве сурфактанта. Установлены оптимальные пропорции компонентов среды, скорость реакции в которой в 150 и 300 раз больше, чем изооктане и в воде соответственно.

$$\begin{array}{c|c} O & & \\ \hline & N & \\ \hline & \\ O & \\ \hline \end{array}$$

Циклоприсоединение *insitu* генерированногонитрилоксида к метилиденоксиндолам приводит к образованию спироизоксазолидинов с выходами до 84% /52/. Полученные аддукты являются ценными субстратами, которые открывают путь к конденсированным алкалоидам, содержащие пирролидининдольное ядро.

Взаимодействие 5R-3-арилметилиден-3H-фуран(пиррол)-2-онов и родственных им соединений с нитронами.

Из всего многообразия 1,3-диполей нитроны являются наиболее изученными и часто применяемыми, это вызвано тем многообразием полупродуктов тонкого органического синтеза, получаемых из них /53-55/.

С,N-Дифенилнитрон при кипячении в толуоле или бензоле с 3-метилендигидро-3H-фуран-2-оном приводит к образованию смеси диастереомерных структур /56-58/. Реакция протекает через эндо-переходное состояние. В случае 5-метилендигидро-3H-фуран-2-онов реакция протекает с разложением исходных веществ, продукты реакции выделить не удалось.

Перемешивание при комнатной температуре 3-метилендигидро-3H-фуран-2-она (3-метилендигидро-фуран-2,5-диона) с С-ароил-N-фенилнитроном протекает с полной регио- и стереоспецифичностью. Стереохимические особенности установлены на основании спектральных данных и данных рентгеноструктурного анализа /59, 60/.

Авторами установлено /61/, что взаимодействие С,N-дифенилнитронас 1-метил-3-метилен-пирролидин-2-оном приводит к образованию двухдиастереоизомеров 5-спирозамещенных изоксалидинов.

X= Ph, COPh

Изучено, взаимодействие 3-метиленеизобензофуран-1(3H)-она с С-ароил-N-фенилнитроном в растворе этилацетата при комнатной температуре, в течение 24 часов/61-64/. В ходе реакции происходит генерация двух хиральных центров, что приводит к образованию смеси диастереомеров, соотношение которых определяется характером заместителя (Ar) /61-64/.

Циклоприсоединение нитронов является удобным инструментом для получения оксазолов насыщенного ряда. Авторами /65/ изучены особенности поведения N-кротиловых производных сукцинимида и оксазолидинона. Показано, что в зависимости от используемого растворителя эндо-, экзоселективность может меняться. Также отмечено, что производные сукцинимида более реакционноспособны в реакциях циклоприсоединения и способны вступать в реакцию без катализатора.

$$R \longrightarrow Q \longrightarrow R^{1} \longrightarrow Q \longrightarrow R^{1} \longrightarrow Q \longrightarrow R^{2} \longrightarrow R^{3} \longrightarrow R^{2} \longrightarrow R^{3} \longrightarrow R^{3$$

Варьируя R_1 , R_2 и R_3 , авторы /66/, на основе нитронов, синтезировали ряд неизвестных ранее изооксазолидинов. Установлено, что выход продуктов зависит от природы R_2 и R_3 , наилучшие результаты при $R_2 = R_3 = H$, при $R_2 = R_3$ = CH_3 образование продуктов циклоприсоединения не фиксируется. Также природа заместителей определяет соотношение цис-, транс-изомеров продуктов циклоприсоединения.

2,3-Дигидрометиленизоиндолы вступают в реакцию циклоприсоединения с нитронами с образованием диастереизомерных спироизоказолов /67/. Следует отметить, что в не зависимости от условий реакций (термический или микроволновой нагрев) реакция протекает региоспецифично.

1,3-диполярное циклоприсоединение нитронов к родственным лактонам протекает не стереоселективно, а с образованием диастереомерной смеси продуктов, состав и соотношение которой определяется вероятностью реализации эндо- или экзо- переходных состояний /68/. Так в случае наименее активного метиленбутиролактона, с несопряженной с карбонильной группой кратной связью, выделена смесь, с почти эквимолярным соотношением, Использование более стереоизомеров. реакционноспособного метилиденфталида, также приводит к смеси стереомеровэкзо- и эндоциклоприсоединения (B раным долях). Наиболее реакционноспособный протоанемонин (5-метилиден—5Н-фуран-2-он) порождает в большей степени экзо-диастереоизомеры и только для одного слычая доминирующим был эндоаддукт. Это позволило авторам связать экзо-эндо селективность с активностью диполярофила.

Авторам /69/ удалось осуществить синтез антропоизомерных спироизок сазолинов на основе метииденгидантионов. Вполне ожидаемо стерический объем *орто*- заместителя R положительно коррелирует с соотношением атропомером. При этом авторы исследования отмечают высокий барьер изомеризации для аддуктовциклоприсоединения, не было зафиксированакоалесценция ключевых сигналов или изменение их соотношения при нагревании до 100°C, даже в течение суток.

Подробно изучено взаимодействие 5R-фуран-2(5H)-2-онов и близких по структуре соединений с циклическими нитронами /70-88/. Взаимодействие нитрона и ахирального лактона /70/ протекает при комнатной температуре в среде толуола в течение от 3 до 6 суток, в зависимости от заместителя. Ни нагревание, ни добавление катализатора существенно не влияют на превращение исходных веществ. В случае фуран-2-онов наблюдается обычная для этой реакции экзо-анти-селективность (мажорный продукт) и смесь

минорных соединений: эндо-анти и экзо-син продукты. Следует отметить синтезированные трициклические соединения, являются исходными для синтеза аналогов ряда карбепинамовых антибиотиков

Взаимодействие 5R-3-арилметилиден-3H-фуран(пиррол)-2-онов и родственных им соединений с азометиниминами.

Азометинимины относятся к группе 1,3-диполей типа аллильного аниона и характеризуются наличием четырех π -электронов, расположенныхна трех p_z - орбиталях π -системы, перпендикулярных плоскости диполя /89-99/.

Впервые в качестве субстратов реакции 1,3-диполярного циклоприсоединенияазометиниминыбыли использованы в 1970 году /100/, и с тех пор широко используются для синтеза сложнопостроенных гетероциклических систем, содержащих в своем составе пиразолиновый или пиразолидиновый цикл.

N,N – Азометинимины циклического строения используются для синтеза бициклических пиразолидинов в реакциях с акрилатами, α,β- ненасыщенными соединениями, винидсульфононами, 3-акрилоксазолидин-2-онами /101-107/. Взаимодействие циклического азометинимина, содержащего 5-оксопиразолидиновый фрагмент, с замещенным 1Н-пиррол-2,5-дионом

приводит к образованию трициклической системы в виде смеси цис- и трансизомеров с хорошими выходами /103/.

С,N-Азометины обладают высокой реакционной способностью и вступают в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения как с электронодефицитными, так и с электрононенасыщеннымидиполярофилами.

Изучено /86/ взаимодействие метилиденениндолинонов и N,N-азометиниминами в присутствии хиральных бисфосфорных кислот. В результате получены энантиомерно чистые спиро(пиразолидин-3,3/-оксиндолы) с выходами до 94% и высокой региоселективностью.

Авторами проведены квантово-химические расчеты согласно которым наиболее вероятным переходным состоянием является состояние, в котором одновременно активации подвергаются оба исходных реагента за счет образования водородных связей с ОН-группами остатков фосфорной кислоты.

Взаимодействие ацилгидразона, N-фенилмалеинимида и норборнена приводит к образованию полициклическогоаддукта в виде смеси двух диастереомеров с высоким выходом /102/.

Первоначально происходит взаимодействие норборнена, как более активногоалкена, с ацилгидразоном, с образованием 1,3-диполярного интермедиата, который далее вступает в реакцию [3+2]-циклоприсоединения и формирует конечный аддукт.

Бетаины при взаимодействии с пирролидин-2,5-дионами образуют пирролопиразолоизохинолины в виде смеси экзо- и эндо-изомеров /103/.

Галогенгидразоны в присутствии основания легко отщепляют галогеноводород и превращаются в высоактивныедиполярные соединения – нитрилимины / 108-112/.

C,N — нитрилимины, полученные *insitu* из гидразонилхлоридов, были введены в реакцию с 1,1'-(1,4-фенилен)бис(1H-пиррол-2,5-дионами).

Перемешивание данных соединений при комнатной температуре в ацетонитриле в присутствии триэтиламина приводит к образованию одного диастереомера /113/.

$$\begin{array}{c|c} R \\ \hline \\ R \\ \hline \\ CI \\ \hline \\ R \\ \hline \\ \end{array}$$

Реакция циклоприсоединениянитрилимина, генерированного действием триэтиламина на гидразонилхлориды, в сухом ацетонитриле, к хиральныммалеинимидам, протекает стереоспецифично. Аддуктами реакции являются пара региоизомеров, соотношение которых, в неявном виде, зависит от природы заместителя в ароматическом кольце 1,3-диполя /114/.

$$R^{1} \longrightarrow R^{2} \longrightarrow \left[R^{1} - C \equiv N^{+} - N^{-} - R^{2}\right] + N \longrightarrow CH_{3}$$

$$O \longrightarrow H \longrightarrow H$$

$$R^{2} \longrightarrow R^{1} - C \equiv N^{+} - N^{-} - R^{2}$$

$$O \longrightarrow H \longrightarrow H$$

$$R^{2} \longrightarrow N \longrightarrow R^{1}$$

$$R^{2} \longrightarrow N \longrightarrow R^{1}$$

Гладкое циклоприсоединениенитрилиминов к метилиденовым производным оксиндола является альтернативным способом непрямого аминирования конденсированного гетерокольца /115/. Так целевая реакция циклоприсоединения протекает региоселективно (соотношение региоизомеров 20:1) с образованием спирооксиндолов с выходами до 96%.

В настоящее время перспективно использование реакции 1,3-диполярного циклоприсоединенияазометиниминов с диполярофилами, которые содержат кратные углерод-углеродные связи в асимметрическом синтезе с участием хиральных катализаторов / 116-121/. С помощью данного метода возможно получение широкого набора биологически активных гетероциклических систем, содержащих пиразолиновый и пиразолидиновый фрагменты.

Присоединение дифенилнитрилимина к арилиденоксиндолам позволяет получить спиропиразолины, в структуре которых есть два стереоцентра, что делает возможным проведение асимметрической версии реакции, с использованием хиральных каталитических комплексов. Авторами /122,123/осуществлен поиск эффективных хиральных лигандов каталитического комплекса, которые позволили синтезировать спиропиразолины с высоким энантиомерным избытком. Авторы выделили два типа наиболее эффективных лиганда L_1 и L_2 , обладающих аксиальной хиральностью.

Циклоприсоединениенитрилиминов 3-алкилиденоксиндолам, К использованием В качестве катализатора хирального комплекса $(Mg(ClO_4)_2cN,N'$ -диоксиднымлигандомL) в мягких условиях приводит спиро(пиразолин-3,3'-оксиндолы) выходами до 98%. Энанатиоселективность реакции в данном случае составляет до 98% /122/.

Использование хиральных органических лигандов, в реакции 1,3диполярного циклоприсоединения в сочетании с ионами металлов (Cu(I), Ag(I)) позволяет получать аддукты с высоким энантиомерным избытком /124-128/. Авторами /124/ удалось подобрать высокоэффективный лиганд, который позволил синтезировать ряд спироциклических хиральных спиранов.

Хиральный комплекс никеля, на основе лиганда N-O окиси, позволил авторам /129/ осуществить циклоприсоединениенитрилоксидов с превосходным энантиомерным избытком и хорошими выходами.

Взаимодействие арилиденовых производных лактонов с дифенилнитрилимином не останавливается на ожидаемом спироциклическом аддукте а претерпевает дальнейшее превращение, которое включает элиминирование и рециклизацию. Авторами /130/ установлена зависимость склонности к рециклизации от природы X, при этом реакция не зависит от размера лактона (Z). Так в случае легкоуходящих X=p-Me-C₆H₄-SO₃-; Me-SO₃, групп, наблюдается гладкое образование бициклического продукта; напротив, в случае X=H – рециклизация не наблюдается. Однако, для X= Ph-CO₂.

пиперидил не зафиксировано превращения субстратов.

Региоселективностьдоказана в опытах с изотопной меткой.

Нагревание 3-метилендигидро-фуран-2,5-диона с дифенилдиазометаном в растворе этилацетата, в течение 6 часов, происходит с выделением молекулы азота и образованием 1,1-дифенил-4,6-диоксо-5-оксаспиро[2.4]гептана, дальнейшая обработка которого смесью этилового спирта и гидроксида натрия приводит к раскрытию фурандионового цикла и образованию 1-(карбоксиметил)-2,2-дифенилциклопропановой кислоты /131/.

Конденсированные пиразолы, в виде смеси региоизомеров, синтезированы по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения на основе α,β-непредельных соединений с нитирилиминами, полученные *insitu* из иххлорпроизводных/132/. Реакция протекает, с последующей ароматизацией под действием церий (IV)аммоний нитрата. При этом для пятичленных диполярофилов частичная

ароматизация наблюдалась уже после стадии циклоприсоединения. Отмечено, что на суммарные выходы региомеров влияет размер цикла: для пятичленных субстратов он меньше, особенно для лактонов, авторы это связывают с вероятнойенолизацией. Также на выход оказывает влияние природа заместителя в ароматическом кольце диполя.

Cl
$$CO_2Me$$

HN CO_2Me
 $X = O, S, NTs$
 $R = H, OMe$
 CO_2Me
 $X = O, S, NTs$
 $R = H, OMe$
 CO_2Me
 $X = O, S, NTs$
 $R = O, S, NTs$

Авторами на основе энантиоселективного варианта циклоприсоединения получена серия пирролидинов с высокой диастерео (de 98%) -, энантио (ee 99%) селективностью /133/. При этом авторами проведен скрининг хиральныхлигандов1,2-дигидроимидазо[1,2-а]хинолона, и кислот Льюиса. Наилучшие результаты показаны при использовании CuBF₄.

Циклоприсоединениеазометин-илидов к электронодефицитнымалкенам является простым и доступным подходом к синтезу пирролидиновых производных /134/. При этом возможно получение по этой схеме, как моноспиро-, так и диспиранов, в зависимости от структуры вводимых в реакцию диполя и диполярофилов. Более того, синтезируемые пирролидины могут содержать несколько стереоцентров, что дает возможность, при

правильно подобранного хиральноголиганда, сделать реакцию энантиоселективной. Авторам /134/ удалось выполнить все вышеперечисленные условия, и разработать удобную методику синтеза трициклических спиранов. При этом в качестве лиганда был выбрано хиральноепроизводноетиомочевины.

Относительная конфигурация новообразующихсястереоцентров, в том числе *спиро*-узла, в реакциях с нитрил-илидами определяется структурой переходного состояния /135/. В зависимости от величин барьера эндо- или экзопереходных состояний будет преимущественно образовываться один или другой диастереомер. Авторы /135/ выделяют несколько ключевых факторов делающих благоприятным/неблагоприятным тот или иной канал реакции, в общем случае стерические и электронные.

Так в случае тулипаина A (схема ниже) экзо-барьер реакции снижен благодаря водородному связыванию CH фрагмента гетерокольца и ароматического кольца диполя, соответственно, чем сильнее π -донор, с одной стороны и CH-кислота с другой, тем ниже барьер этого пути. Авторами /135/ экспериментально, в динамике, это показано:

При использовании хорошего π-донора И введении структуру группа усиливает диполярофила (тозилатная сильного акцептора кислотность аллильного положения), реакция идет стереоселективно образованием экзо-диастереомера, что указывает на водородное связывание и, как следствие, уменьшение барьера экзо-канала. При уменьшении силы тдонора (введение NO₂) и СН (замены кислоты от на н), наблюдается значительный вклад эндо-канала реакции.

Бициклические производные, включающие в себя пирролидиновое ядро, были синтезированы по реакции диполярногоциклоприсоединения, на основе арилметелиденглицинатов/136/. Следует отметить, что превращение катализируется N-Вос-пролином.

Реакция индолин-2-онов с илидамихинолиния протекает региоселективно с образованием спирооксиндолов /137/. Структура, а также конфигурация была установлена на основе комплексного исследования, включающего АМ1 расчеты электронной плотности кратной связи илиденового фрагмента диполярофила. Относительная конфигурация новообразованных хиральных центров синтезированных региомеров позволила авторам сделать вывод как о стереохимии реакции в целом (эндо-циклоприсоединении), так и диполя (анти-

изомер). Что в целом является типичным для циклоприсоединения или довазометина к активированным олефинам.

Присоединения илидовдигидроизохинолиния к родственным оксиндолапротекает напротив, с образованием двух региоизомеров.

Кроме синтетического применения реакция межмолекулярного циклоприсоединениянитрилиминов интересовала ученых с точки зрения теоретических аспектов, не только химии нитрииминов, но и 1.3-диполярного циклоприсоединения в целом, касаемо вопросов регио- и стереоселективности. Данный тип реакций циклоприсоединения, являющийся наиболее очевидным примером нарушения региоселективности, часто использовался в дискуссии о

механизме реакции, как существенный аргумент в пользу образования радикальных интермедиатов /138,139/.

Важным аргументом В дискуссии явились результаты квантовохимических расчетов геометрических и энергетических парметров переходных состояний и циклоаддуктов с помощью метода DFT (B3LYP/6-311G*) реакций нитрилиминов cдиполярофилами. Теоретические различных исследования показали, что процесс является согласованным, но формирование связей происходит асинхронно, причем степень асинхронности зависит от электронных пространственных эффектов заместителей /140-143/, И расположенных рядом с взаимодействующими центрами и способу сближения реагентов.

Для реакции нитрилимина с инденоном квантово-химические расчеты свидетельствуют о том, что синхронность образования новых σ -связей в большей степени выражена при образовании соединения \mathbf{A} , чем его изомера \mathbf{B} . Реакция по пути bнаиболее предпочтительна, поскольку имеет более низкийбарьер активации и немного более высокое значение энтельпии.

Таким образом, из анализа литературных данных следует, что варьируя **УСЛОВИЯ** проведения реакции, используя различные диполярофилы, взаимодействии комплексные хиральные катализаторы при \mathbf{c} карбонилсодержащими гетероциклическими соединениями возможно образование различных, порой неожиданных сложнопостроенных гетероциклических систем, с высокой регио- и стереоселективностью. Эти аспекты, изучение теоретических a также аспектов реакции

циклоприсоединения, делают данное направление одним из наиболее интересных и перспективных с точки зрения препаративной и теоретической органической химии.

2 Цель исследования и обсуждения результатов

<u>Иелью данной работы</u> явилось изучение реакционной способности 5R-3-арилметилиден-3H-фуран-2-онов и 3H-фуран-2-онов в реакциях циклоприсоединения; решение вопросов образования продуктов реакции на основании комплексного исследования методами ИК-,ЯМР¹Н и ¹³С спектроскопии и квантово-химических расчетов; возможности практического использования впервые синтезированных соединений.

Представлены результаты исследования по:

- систематическому изучению синтетических возможностей 3-арилметилиден-3H-фуран(пиррол)-2-онов в реакции циклоприсоединения с активированными азометинилидами, нитрилоксидами и солями фенацилпиридиния с целью получения различных спиросочлененных гетероциклических систем;
- выявлению закономерности образования циклоаддуктовдиазаспирононенонов, оксоазаспирононенонов, триазаспирононенонов, которых азота В атом пирролинонового(фуранонового) И пирролидинового, a так жепиразолинового циклов находится β-положении, аналогично природным соединениям;
- изучению взаимодействия 5-арил-3H-фуран-2-онов с азометинами, оксимами, обоснованию направления и механизма взаимодействия;
- обсуждению возможных схем реакций и установлению строения образующихся соединений с использованием современных

физико-химических методов исследования (ИК-, ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии и квантово-химических расчетов, РСА);

2.1. Изучение строения 5R-3-арилметилиден-3H-фуран-2-онов.

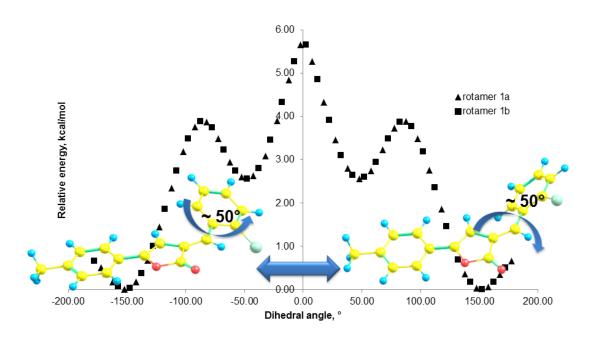
Ранее на основание различных химических превращении, показано, что арилметилиденовые производные 3H-фуран-2-онов существуют в виде Е-конфигурации.

С целью более детального изучения данного взаимодействия, регио- и стереоселективности процесса была уточнена структура арилметилиденовых производных 3H-фуран-2-онов на примере одного из представителей этого ряда - 3-(2-хлоробензилиден)-5-(n-толил)-3H-фуран-2-она с помощью метода рентгено структурного анализа.

С помощью РСА было установлено, что молекулы 3-(2-хлоробензилиден)-5-(*п*-толил)-3*H*-фуран-2-она, несмотря на очевидное имеющееся сопряжение кратных связей, в кристалле неплоские и существуют в виде двух ротамеров, что обусловлено близкими контактами атомов водорода ароматического кольца хлорбензилиденового и фуран-2-онового фрагментов. С помощью компьютерного моделирования вращения вокруг простой связи С–С арилметилиденового фрагмента было установлено, что данным ротамерам соответствуют минимумы на кривых изменения энергии системы в зависимости от диэдрального угла. Моделирование также выявило, что у плоских структур (при значениях углов 0° и 180°) расстояние между атомами водорода значительно меньше суммы ван дер Ваальсовых радиусов, что обусловливает существенное отталкивание данных фрагментов.

Рис. 1. содержимое асимметрической ячейки кристалла 3-(2-хлоробензилиден)-5-(n-толил)-3H-фуран-2-она;

Были оценены величины малого и большого барьеров вращения, которые составили 0,67 ккал/моль и 5,66 ккал/моль соответственно. Указанное напряжение снимается при выведении хлорбензилиденового кольца из плоскости 5-(*n*-толил)-3*H*-фуран-2-онового фрагмента, что несколько уменьшает сопряжение в системе в целом. При этом, согласно расчётам, должны существовать две энергетически эквивалентные формы со значениями диэдральных углов близкими к ±150°, что полностью подтверждается данными РСА.



Puc 2 энергетический профиль вращения вокруг простой С–С связи, построенный на основании квантовохимических расчётов.

Таким образом на основании данных рентгеноструктурного анализа для арилметилиден-3H-фуран-2-онов подтверждена *E*-конфигурация арилметилиденового фрагмента сопряженного с лактонным, что делает возможным участие изучаемых соединений в перициклических реакциях.

2.2. Изучение реакции циклоприсоединения азометинов с арилметилиденовыми производными 3H-фуран-2-онов.

Изучена реакция циклоприсоединения азометинов с арилметилиденовыми производными 3H-фуран-2-онов.

Ранее было показано, что [3+2]-диполярное циклоприсоединение несимметричных азометинов, активированных системой CH₃CN/ CH₃COOAg/ Et₃N, которое генерируется insitu к производных 3H-фуран-2онов протекает как селективное цис-присоединение, идущее по одностадийному синхронному механизму с образованием спироциклических структур.

Азометин-илид, имеющий метиленовую группу в α-положении легко депротонируется при действии триэтиламина в ацетонитриле с образованием 2-азааллильного иона, стабилизированного катионом серебра.

2-Азааллильный ион благодаря координации с металлом сохраняет исходное пространственое строение, обеспечивая высокую стереоселективность процесса.

С целью изменения направления реакции и получени аддуктов гетерореакции Дильса-Альдера было проведено взаимодействие азометинов с арилметилиденовыми производными 3H-фуран-2-онов в отсутствии катализатора при перемешивании в растворе хлороформа.

В данном случае происходит гетерореакция Дильса-Альдера, с последующим элиминированием молекулы толуола и образованием фурооксазиновых структур.

Нами впервые осуществлено взаимодействие арилметилиденовых производных 3H-фуран-2-онов с азоменами, содержащими гетероциклический фрагмент. Реакция проводилась при комнатной температуре в растворе хлороформа при постоянном перемешивании.В результате образуются4-2-Ar-2-R-6-(р-толил)-3-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3,4-дигидро-2H-фуро[3,2-е][1,3]оксазины.

1Ar=C₆H₄-Cl-2; **2** R=Ph, Ar=C₆H₄-Cl-2; **3** R= C₆H₄-Cl-2, Ar=C₆H₄-Cl-2; **4** R= C₆H₄-N(CH₃)₂-4, Ar=C₆H₄-Cl-2

ЯМР¹Н, δ, м.д.: 2.28-2.39 (3H, c, CH₃), 6.38-6.45 (1H, c, C-2), 6.54-6.68 (1H, c, C-4), 6.89-6.95(1H, c, Fur), 7.15-7.22 (2H, *J* 8.1, д. Tol), 7.34-7.43(2H, *J* 8.1, д. Tol), 7.30 -7.54 (4H,м., Ar), 8.23-8.31 (1H, c, Het), 9.35-9.43 (1H, c, NH) **ЯМР¹³С, δ, м.д.**: 23.5-28.9 (CH₃), 50.5-54.8 (C-4), 75.4-80.2 (1H, c, C-2)

В спектре ЯМР ¹Н отмечены: синглет протона фуранового кольцапри 6.89-6.95м.д., синглеты протонов при С-2 при 6.38-6.45м.д.иС-4 при6.54-6.68 м.д. оксазинового цикла, синглет протона атома углерода триазольного фрагмента при8.23-8.31м.д., в слабом поле отмечен синглет NH-группы триазольного фрагмента при 9.35-9.43м.д. В спектрах ЯМР¹³С отмечены три сигнала sp³-гибридизованных атомов углерода, и серия сигналов sp²-гибридизованных атомов углерода.

Вероятно, первоначально протекает присоединение по еноновому фрагменту арилметилиденовых производных 3H-фуран-2-онов по типу гетерореакции Дильса-

Альдера, что приводит к О-гетероциклизации, однако в данном случае реакции элимирования не наблюдается и в результате образуются устойчивые 2H-фурооксазины.

2.3. Реакции циклоприсоединения 3H - фуран -2-онов с азометинами и гидразонами

3H-фуран-2-оны являются многоцентровыми соединениями, содержащие карбонильный фрагмент, двойную связь, активную метиленовую группу, подвижность атомов водородов которой определяется влиянием C= О группы, интересным было ввести данные соединения в реакцию с азометинами.

Взаимодействие 3H - фуран -2-онов с азометинами проводилось при кипячении в триэтиламине в течение 5 часов. Полученные продукты реакции на основании данных элементного анализа, ИК- и ЯМР¹Н -спектроскопии охарактеризованы нами как 4- ароил -1,5- диарилпирролидин-2-оны.

5 R=H; **6** R=CH₃; **7** R=OCH₃

8 R=H, Ar_1 =Ph, Ar_2 = triazol; 9 R=H, Ar_1 = C_6H_5 - NO_2 -2, Ar_2 = benzil;

10 R=H, Ar_1 =Ph, Ar_2 = behzimidazol; **11** R=H, Ar_1 =C₆H₅-Cl-2, Ar_2 = benzil;

12 R=OCH₃, Ar_1 =Ph, Ar_2 = triazol; **13** R=CH₃, Ar_1 =Ph, Ar_2 = Py.

ИК, v, см⁻¹: 1721-1669 (С=О), 3414-3059 (NH)

ЯМР¹Н, б, м.д. : 2.49-2.98 (2H, д.д. , CH₂), 3.81-4.21 (1H, м, C-4), 5.94 -6.58 (1H, д, C-5), 6.91 -8.04 (м., Ar)

Наличие в ИК- спектрах полученных соединений двух карбонильных групп 1721-1669 см⁻¹, вторичной аминогруппыNH 3414-3059 см⁻¹, в спектрах ЯМР¹Н двойного дублета метиленовых протонов 2.49-2.98 м.д., мультиплета протона при

С-4 гетероцикла 3.81-4.21 м.д. и дублета протона при протонов С-5 5.94 -6.58 м.д. гетероцикла полностью подтверждает предложенную структуру.

При использовании в качестве субстрата 3H-фуран-2-она можно было ожидать неоднозначного протекания реакции. Вероятно, первоначально происходит атака наиболее нуклеофильного центра, атома азота азометинов, направленная электрон-дефицитный атом C_2 фуранонового цикла, что приводит К образованию интермедиата А, стабилизация которого возможна за счет раскрытия гетерокольца по связи С5-О с последующей гетероциклизацией в пирролидин-2-он. Альтернативные пути реакции в данном случае не реализуются.

С целью более полного изучения взаимодействия 3H-фуран-2-нов в реакциях циклоприсоединения осуществлено взаимодействие 3H-фуран-2-онов с гидразонами. Реакция проводилась при кипячении в триэтиламине в течение 10 часов, что позволило выделить продукты, охарактеризованные нами как 4-ароил-5-арил-1-(ариламино)пирролидин-2-оны.

14 $Ar_1=Ph$, $Ar_2=Ph$; 15 $Ar_1=Ph$, $Ar_2=C_6H_5-Cl-2$, 16 $Ar_1=Ph$, $Ar_2=C_6H_5-NO_2-4$,

ИК, v, см⁻¹: 1728-1664 (C=O), 3380-3082 (NH)

ЯМР¹Н, б, м.д. : 1.63-1.85 (3H, с. , CH₃) 2.69-2.95 (2H, д.д. , CH₂), 3.93-4.15(1H, м., C-4), 5.67 -5.94(1H, д., C-5), 6.75 -7.93 м.д. (м., Ar), 8.05-8.19 (1H, с., NH)

Наличие в ИК- спектрах полученных соединений двух карбонильных групп 1728-1664 см⁻¹, вторичной аминогруппы 3380-3082 см⁻¹, в спектрах ЯМР¹Н двойного дублета метиленовых протонов 2.69-2.95 м.д., мультиплета протона при С-4 гетероцикла 3.93-4.15 м.д. и дублета протона при протонов С-5 5.67 -5.94 м.д., синглет протона NH группы при 8.05-8.19 м.д. гетероцикла полностью подтверждает предложенную структуру.

Вероятно, первоначально происходит атака иминного атома азота по атому углерода карбонильной группы, что сопровождается раскрытием лактонного кольца, стабилизация которого возможна за счет гетероциклизации в пирролидин-2-он. Альтернативные пути реакции в данном случае не реализуются

Предполагаемая схема образования продуктов:

Схему реакции можно представить как атаку атома азота реагента, обладающего наибольшей электронной плотностью), по атому углерода карбонильной группы субстрата, что приводит к образованию интермедиата $\underline{\mathbf{A}}$ - цвиттер-иона с дальнейшим расщеплением лактонного кольца по связи C_5 -О и последующей стабилизацией промежуточной структуры цвиттер-иона гетероциклизацией в пирролидин-2-он.

Таким образом, показано, что при использовании незамещенных в третьем положении 3H-фуран-2-онов, в связи с отсутствием кратной экзоциклической связи C=C не удается получить продукты циклоконденсации.

2.4. Изучение и проведение взаимодействия арилметилиденовых производных 3H-фуран-2-онов с азометин-илидами

Циклоприсоединение азометин-илидов к электродефицитным алкенам представляет собой удобный подход к получению пирролидинов и пирролизидинов, которые являются важными фрагментами многочисленных алкалоидов и биологически активных субстанций, многие из которых представляют собой потенциальные противовирусные, противораковые и антиконвульсантные агенты. Доступным и перспективным, но малоизученным субстратом относительно реакций

1,3-диполярного циклоприсоединения являются 5-R-3-арилметилиден-3H-фуран-2-оны.

Удобными диполями для конструирования пирролидин/пирролизидин-оксоиндол скаффолдов являются нестабилизированные азометин-илиды, генерированные из изатинов.

Изучено взаимодействие арилметилиденовых производных 3H-фуран-2-онов с азометин-илидами генерированными *insitu* из изатина и саркозина декарбоксилированием. Возможно образование двух диполей, различающихся конфигурацией: S-сочлененного и W- сочлененного илидов **A** и **B**, соответственно. Следует отметить, что считается наиболее вероятной конфигурацией диполя, генерированного декарбоксилированием в том числе из изатинов, является S-сочлененная.

Циклоприсоединение азометин-илида может протекать не региоселективно с образованием двух конституционных изомеров 2 и C:

ЯМР¹**H**, δ , м.д. C-5:3.61-3.69 (д.д.J= 8.1-8.8, J= 8.8-9.1 Γ ц) и 4.19-4.22 м.д. (т, J= 9.2-9.3 Γ ц), C-4 4.38-4.54 м.д. (д.д. J= 8.0-8.1, J= 9.2-10.0 Γ ц) **ЯМР**¹³**С**, δ , м.д. 45.8-53.0 м.д. (С-4), 58.6–59.0 м.д. (С-5), 65.5-65.8 (С-3) м.д., 77.0-77.7 м.д. (С-2)

Однако, по данным ЯМР ¹Н и ТСХ, циклоприсоединение протекает именно региоселективно с образованием диспиропирролидинов конституции 2. В спектре ЯМР ¹Н соединений присутствуют сигналы диастереотопных протонов при С-5, протона при С-4. В спектрах ЯМР ¹³С присутствуют сигналы sp³- гибридизированных атомов углерода пирролидинового фрагмента, спироциклических атомов углерода.

В ходе реакции происходит образование трех новых связей, а синтезированные пирролидиноспирооксиндолы содержат три асимметрических центра, включая два спиро-узла, что обуславливает возможность существования четырех пар диастереомеров.

$$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \text{H}_2\text{C} \\ \text{N}^+ \text{C} \\ \text{NH} \\ \text{Ph} \\ \text{Ph} \\ \text{Ph} \\ \text{Ph} \\ \text{Me} \\ \text{O} \\ \text{Ph} \\ \text{Ph} \\ \text{23-28} \\ \text{Me} \\ \text{O} \\ \text{N}^+ \text{Ph} \\ \text{N}^+ \text{Ph} \\ \text{Me} \\ \text{O} \\ \text{N}^+ \text{Ph} \\ \text{N}^+ \text{Ph} \\ \text{N}^+ \text{Ph} \\ \text{Me} \\ \text{O} \\ \text{N}^+ \text{Ph} \\ \text{$$

В действительности наблюдаемое количество стереоизомеров может быть меньше. Известно, что в случае согласованного присоединения диполя А относительная конфигурация образующихся стереоцентров С-3, С-4 определяется стереохимией соответствующих положений реагирующего диполярофила, а структура переходного состояния и конфигурация вступающего во взаимодействие диполя влияет на относительную конфигурацию спиро-узла С-2, а также и положение С-5 (в рассматриваемых пирролидинах углерод С-5 прохиральный).

NOE корреляция протона H-4' соединения 23

Из опубликованных ранее работ известно о *транс* конфигурации заместителя при экзоциклической кратной связи, что обуславливает *транс* конфигурацию заместителей при С–3 и С–4 пирролидинового фрагмента. Указанное обстоятельство подтверждается данными эксперимента NOESY 1D (схема 4). Так, при селективном насыщении винильного протона фуранонового кольца соединения 2 а наблюдается

NOE усиление сигнала протона *орто*-положения нитрофенильного и оксоиндольного об Что позволяет говорить ИХ пространственной фрагментов. Подтвержденная относительная конфигурация положений С-3 и С-4 свидетельствует в пользу согласованного процесса циклоприсоединения²¹. Близость винильного протона фрагмента фуран-2-она и орто-протона (схема 4) оксиндольного кольца позволяет констатировать, синтезированные диспирооксиндолпирролидины обладают что конфигурацией 2, которые являются аддуктами селективного эндо-присоединения (схема 2). Возможная альтернативная конфигурация 2', отличающаяся стереохимией спиро-узла С-2, не удовлетворяет условию сближенности рассматриваемых участков.

2.5. Изучение и проведение реакции циклоприсоединения 3-арилметилен-3H-фуран-2-онов и 3-арилметилен-3H-пироллин-2-онов с бензальдоксимом в присутствии хлорамина Т.

Для изучения реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с целью построения новых гетероциклических систем интересных в практическом отношении, нами впервые было исследовано взаимодействие бензальдоксима в присутствии N-хлор-птоулолсульфамида натрия (хлорамина Т) к 3-арилметилен-3H-фуран-2-онам.

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения N-нитрилоксидов, активированных N-хлор-п-тоулолсульфамидом натрия (хлорамином T) с 3-арилметилен-3H-фуран-2-онам проводилась в этиловом спирте в течение 1 часа.

Ar
$$R^{1}$$
 $N-OH$ $TolSO_{2}N(Cl)Na$ R^{0} R^{0} R^{1} R^{1}

1,30 R=Tol, Ar= C_6H_5 -Cl-2, R¹= H; **17,31** R=Ph, Ar= C_6H_5 -NO₂-2, R¹= H; **20,32** R=Ph, Ar= C_6H_5 -Cl-2, R¹= Cl; **29, 33** R=Ph, Ar= C_6H_5 -OH-2, R¹= Cl;

ЯМР¹Н, б, м.д. :6.18-6.32 (1H, c, Fur), 7.11-7.28 (1H, c., C-1), 7.42 -8.12 (м., Ar)

ЯМР¹³**С**, **б**, м.д.: 67.5-74.9 (С-5), 79.8-82.3 (С-1), 176.2-179.3 (С=О)

В результате реакции выделены продукты, которые по физико-химическим характеристикам и спектральным данным охарактеризованы как 1-Ar-4-фенил-8-R-2,7-диокса-3-азаспиро[4.4]нона-3,8-диен-6-оны (**30-33**).

В спектрах ЯМР¹Н полученных соединений ключевыми сигналами являются синглет протона фуранонового фрагментапри6.18-6.32 м.д. и синглет протона при третичном атоме углерода изоксазольного фрагмента при 7.11-7.28 м.д., в спектрах ЯМР¹³С отмечены сигналы спироциклического атома С67.5-74.9 м.д., третичного атома С при79.8-82.3 м.д. и атома углерода карбонильной группы лактонного цикла при 176.2-179.3 м.д.

Генерирование 1,3-диполя (бензальдоксима) происходит insitu, посредством воздействия на оксим бензальдегида хлорамина Т.

$$\begin{array}{c} Ar \\ O \\ N \\ R \end{array}$$

Наличие в 3 положении ароматического фрагмента электронодонорных и электроноакцепторных заместители, позволяло ожидать получение смеси продуктов. Однако в данном случае, региоселективность не нарушается, реакция идёт по экзоциклической кратной связи С=С с образованием спироциклических структур, содержащих в своем составе фураноновый и изоксазольный фрагменты

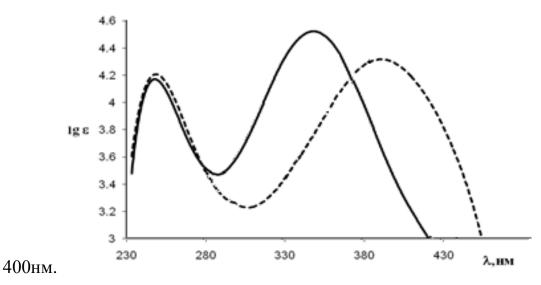
Роль N-хлор-п-толуолсульфамида натрия в этих превращениях, вероятно, заключается в хлорировании бензальдоксима с получением хлорангидрида аренгидроксамовой кислоты, которая в дальнейшем элиминирует хлороводород с образованием -N-нитрилоксида. Этот оксид имеет целочисленные заряды на атомах: положительный на атоме азота и отрицательный на атоме кислорода. Далее

нитриоксид атакует экзоциклическую двойную связь в 3-арилметилен-3H-фуран-2-оне с образованием гетероциклического фрагмента. Реакция осуществляется по зарядовому контролю.

Дополнительное доказательство структуры полученных соединений сделано с привлечением данных УФ-спектроскопии.

В УФ-спектрах, полученных нами спиросоединений, были отмечены 2 полосы поглощения: полоса поглощения с максимумом 260нм, одинаковая для всех производных 3H-фуран-2-онов, она соответствует $n \rightarrow \pi^*$. Ее присутствие можно объяснить сохранением фуранонового фрагмента в структуре новых спиранов. Длинноволновая полоса поглощения, обусловленная $\pi \rightarrow \pi^*$ переходом, смещена батохромно,относительно полосы поглощения исходных соединений, вероятно, это произошло вследствие изменения цепи сопряжения и появления нового хромофорного фрагмента.

В том случае, когда заместителем является хлор (32)- максимум длинноволновой полосы поглощения находится в области



---- cоединение 32; — соединение 20

Для дополнения исследований реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, нами были разработаны условия и впервые осуществлена реакция N-

нитрилоксидов, активированных N-хлор-п-тоулолсульфамидом натрия (хлорамином T) с 3-арилметилен-3H-пироллин-2-онам. Реакции осуществлялись в таких же условиях, как и с 3-арилметилен-3H-фуран-2-онам, но при более длительном нагревании - 8ч.

34,38 R=Ph, Ar=Ph, R¹= H, R²= Cl-2; **35,39** R=Tol, Ar=C₆H₅ -Cl-2, R¹= Cl-2, R²= Cl-4; **36, 40** R=Ph, Ar=C₆H₅-OH-3, R¹= H, R²= N(CH₃)₂-4; **37, 41** R=Ph, Ar=C₆H₅-NO₂-3, R¹= OCH₃-3, R²= OCH₃-4;

ЯМР¹Н, б, м.д. : 5.89-6.12 (1H, c), 6.93-7.18 (1H, с., C-1), 7.28 -7.94 (м., Ar), 8.73-8.89 (1H, с., NH)

ЯМР¹³**С**, δ, м.д.: 70.2-76.7 (C-5), 82.8-85.9 (C-1), 158.5-162.9 (C=N), 178.9-181.6 (C=O)

В результате реакции выделены продукты, которые по физико-химическим характеристикам и спектральным данным охарактеризованы как4-(R^1R^2 фенил)-1-Ar-8-R-2-оксо-3,7-диазаспиро[4.4]нон-3,8-диен-6-оны (**38-41**).

В спектрах ЯМР¹Н полученных соединений ключевыми сигналами являются синглет протона пиролидинового фрагмента при 5.89-6.12 м.д. и синглет протона при третичном атоме углерода изоксазольного фрагмента при 6.93-7.18м.д., синглет протона NHгруппы при 8.73-8.89м.д., в спектрах ЯМР¹³С отмечены сигналы спироциклического атома углерода 70.2-76.7м.д., третичного атома С при 82.8-85.9 м.д. и атома углерода карбонильной группы лактамного цикла при 178.9-181.6 м.д.

Схема реакции N-нитрилоксидов с 3-арилметилен-3H-пироллин-2-онам аналогична их О-гетероаналогам.

2.6. Взаимодействие 5R-3H-фуран-2-онов с бензальдегидоксимом

Изучено взаимодействие 5R-3H-фуран-2-онов с бензальдегидоксимом при кипячении в триэтиламине в течение 12 часов. Полученный продукт реакции по данным элементного анализа и ЯМР¹H-спектроскопии охарактеризован нами, как замещенные 3,4-дигидропиррол-2-оны **38-41**.

5, 42 R=Ph; **6,43** R=Tol; **7,44** R=C₆H₅-OCH₃-4

ЯМР¹Н, б, м.д. : 2.72-2.89(2H, д.д., CH₂), 3.22-3.45 (1H, т., CH), 6.98 -7.86 м.д. (м., Ar)

ЯМР¹³**С, б, м.д.**: 38.5-41.3 (С-3), 53.7-58.6 (С-4), 161.8 -163.5 (С=N), 175.3-179.8 (С=О), 192.6-195.9 (С=О)

Наличие в спектрах ЯМР¹Н двойного дублета метиленовых протонов при С-3 при 2.72-2.89 м.д., триплет метинового протона при С-4 при 3.22-3.45 м.д., в спектрах ЯМР¹³С - сигналов двух sp³-гибридных атомов углеродапри 38.5-41.3 (С-3) и 53.7-58.6 (С-4), а также сигналов атомов углерода двух карбонильных групп 175.3-179.8 (С=О), 192.6-195.9 (С=О), подтверждает предложенную структуру.

Полученные результаты позволяют предположить следующую схему образования продуктов:

Отсутствие в ИК- спектрах полос поглощения ОН- группы исключает существование форм C и D.

В используемых условиях наиболее нуклеофильным является атом азота оксима, который и атакует атом углерода карбонильной группы лактонного цикла, раскрывая его с первоначальным образованием интермедиата <u>А</u>. Циклизация последнего дает малоустойчивый N-гидроксипирролидон, дегидратация которого приводит к замещенному пирролинону.

Перемещение протона по системе C-N связи делает возможным существование соединения **3** в виде двух таутомерных форм.

Отсутствие сигнала протона при атоме азота, а также колебания сигналов протонов при 2-х sp^3 -гибридизованных атомов углерода, позволяют сделать вывод о существовании соединения 3 в растворе CDCl_3 в иминной таутомерной форме.

2.7. Изучение и проведение реакции циклоприсоединения N-фенацилпиридиний бромида с производныеми 3-арилметилиден-3H-фуран-2-онов.

В качестве 1,3-диполя нами был использован N-фенацилпиридиний бромид, для его получения проводилось взаимодействие пиридина с ранее полученным бромацетофеноном в бензоле при нагревании в течение 3,5 часов.

N-фенацилпиридиний бромид, имеющий метиленовую группу легко депротонируется при действии триэтиламина с образованием иона аллильного типа и в таком виде способен реагировать в качестве активного 1,3-диполя за счет наличия в молекуле сильно поляризованной триады атомов $^{\delta}$ -C'-N⁺-C^{- δ}.

Взаимодействие 3-арилметилиден-3H-фуран-2-онов с N-фенацилпиридиний бромидом, активированным действием триэтиламина, проводилось при нагревании в бензоле в течение 4,5 часов. В дальнейшем полученный продукт нейтрализовался действием разбавленной соляной кислоты и экстрагировался хлороформом. Полученные продукты охарактеризованы как 3'-бензоил-2'-Ar-5-R-3',8a'-дигидро-2H,2'H-спиро[фуран-3,1'-индолизин]-2-оны

$$\begin{array}{c} Ar \\ R \\ O \\ O \\ 1,17,21,45,46 \end{array}$$

1, 47 R=Tol, Ar=C₆H₄-Cl-2; **17, 48** R=Ph, Ar=C₆H₄-NO₂-2; **21, 49** R=Ph, Ar=Ph **45, 50** R=Ph, Ar=C₆H₄-OH-4; **46,51** R=Ph, Ar=C₆H₄-OCH₃-2;

ЯМР¹Н, б, м.д.: 3.98-4.12 (1H, д., $C_{2'}$),4.19-4.31 (1H, д., $C_{8a'}$)

4.47-4.58 (1H, д., С₃, 6.18-6.29(1H, c, Fur), 6.59 -7.76 м.д. (м., Ar)

ЯМР¹³С, б, м.д.: 42.3-44.9 (С-2[°]), 65.8-68.5 (С-3), 70.3-74.6 (С-8а),

75.2-77.8 (C-3') 167.3-173.2 (C=O), 194.2-196.3 (C=O)

В ИК-спектрах наиболее характеристичными являются сигналы двух карбонильных групп.

В ЯМР ¹Н спектрах наиболее информативными являются сигналы протонов при 2',3', 4, 8а' углеродных атомах, а также сигналы протонов, входящих в заместитель в положениях 2' и 5.

В ЯМР ¹³С спектрах число и положение сигналов соответствует предложенной структуре, можно выделить несколько сигналов относящихся к 2 карбонильным

группам, так же стоит отметить сигнал атома углерода, являющегося узловым для 2 циклов, так называемого спиро-атома углерода.

Предположительную схему данной реакции можно представить в следующем виде:

Первоначально происходит активация реагента триэтиламином счет отщепления молекулы HBr, при этом илид приобретает целочисленные заряды на атоме азота и углерода. Далее происходит присоединение диполя к активированной кратной связи субстрата с образованием промежуточного переходного состояния в котором определяется пространственное положение заместителей в конечном Результатом данной образование продукте. реакции является сложного спироциклического соединения.

Теоретически возможно образование двух региоизомеров за счет присоединения диполя двумя сторонами активированной триады атомов $^{\delta}$ -C'-N⁺-C^{- δ}. Однако пространственное сближение ароматических фрагментов стерически не выгодно.

Процесс протекает по согласованному механизму, т.е. без образования промежуточных интермедиатов, а в ходе взаимодействия реагентов происходит перераспределение электронов в многоцентровом переходном состоянии.

Выводы:

- Разработаны условия и впервые осуществлены реакции 3H-фуран-2-онов с азометинами и гидразонами, имеющими ароматические и гетероароматические фрагменты. Показано, что взаимодействие происходит по атому углерода карбонильной группы исследуемого цикла, сопровождается расщеплением последнего и гетероциклизацией с образованием 4-ароил-1,5-диарилпирролидин-2-онов.
- Установлено, что наличие в структуре замещенных фуранонов еноновой системы приводит к изменению направления реакции с азометинами; осуществляется реакция по типу [4+2]-циклоприсоединения с образованием полигетероциклических соединений.
- Показано, что реакция осуществляется в мягких условиях в присутствии триэтиламина с образованием 3-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-4-(2-хлорфенил)-2,6-дифенил-3,4-дигидро-2H-фуро[3,2-е][1,3]оксазина, 3-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-3,4-дигидро-2,4,6-трифенил-2H-фуро[3,2-е][1,3]оксазина, 3-бензил-4-(2-хлорофенил)-3,4-дигидро-2,6-дифенил-2H-фуро[3,2-е][1,3]оксазина.
- Разработаны методы синтеза и впервые получены спирогетероциклы, включающие спиросочлененные пирролиноновый/фураноновый и пирролидиновый/пиразолиновый(оксазольный) фрагменты, в том числе имеющие два спироузла.
- Установлено, что [3+2]-циклоприсоединение диполей симметричного и асимметричного строения к 3-арилметилиден-3H-пиррол(фуран)-2-онам происходит согласованно и синхронно по экзоциклической этиленовой связи с образованием диазаспирононенонов и оксоазаспирононенонов.
- Впервые изучено взаимодействие 3-арилметилиден-3H-фуран-2-онов с N-фенацилпиридиний бромидом, активированным действием триэтиламина, показано, что реакция осуществляется по согласованному механизму с образованием 3'-бензоил-2'-Ar-5-R-3',8a'-дигидро-2H,2'H-спиро[фуран-3,1'-индолизин]-2-онов

• Методами ЯМР¹Н и ¹³С и данными РСА для ключевых структур, доказано, что в ходе реакции получается только один регио- и стереоизомер. Установлены границы применимости данной реакции в зависимости от заместителей в исходных реагентах.

Список публикаций

- 1. Камнева И.Е., Веревочкин А.А., Егорова А.Ю. Взаимодействие 3H-фуран-2онов с азометинами и бензальдоксимом. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. 2014. Т. 14. Вып. 4. С.9-14
- 2. Kamneva I.E., Verevochkin A. A., Zheleznova M. A., Yegorova A. Y. Reactions of 3-arylmethylene-3H-furan(pyrrol)-2-ones with azomethine ylide: synthesis of substituted azaspirononenes-Heterocyclic Communic.- 2016-Vol.22, Iss. 5, pp. 255–257.
- 3. Аниськова Т.В., Веревочкин А.А., Леденева И.В., Егорова А.Ю. 3-арилметилиден-3H-фуран-2-оны в реакции Фриделя-Крафтса. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 11-4. с. 543-544.2015
- Аниськова Т.В., Веревочкин А.А., Егорова А.Ю. Синтез замещенных фуропиримидинов на основе 3-арилметилиден-3H-фуран-2-онов. ЖОрХ. 2016.
 Т. 52. № 12. С. 1866-1867.
- 5. Веревочкин А.А., Аниськов А.А., Камнева И.Е., Егорова А.Ю. Арилметилен-3H-фуран-2-оны в реакциях [3+2]-циклоприсоединения //International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015», Moscow, RF, 2015-с. 408
- 6. Т.В. Аниськова, А.А.Веревочкин, А.Ю. Егорова Замещенные гексагидро-ЗН-пиридо[1,2-с]пиримидин-3-оны на основе 3-арилметилиден-3Н-фуран-2онов. Синтез, биологическая активность // В сборнике: Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ материалы 6-й Международной научнометодической конференции «Фармобразование-2016». ФГБОУ ВО "Воронежский государственный университет". 2016. С. 141-143.
- 7. Стулова Е.Г., Веревочкин А.А., Аниськова Т.В., Егорова А.Ю. Синтез 5R-фуран-2-тионов и их арилметилиденовых производных на основе реакций с реактивом лавессона// Ст. в сборнике XI Всероссийская интерактивная (с

- международным участием) конференция молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов. 2016. С.26-27 8. Аниськова Т.В., Стулова Е.Г., Веревочкин А.А., БабкинаН.В., Егорова А.Ю. 5-R-3H-фуран-2-оны субстраты в синтезе S- и N-гетероциклических структур //ХХ Менделевский съезд по общей и прикладной химии.с.127
- 9. Аниськова Т.В.. Веревочкин А.А., Стулова Е.Г., Егорова А.Ю. 5R-3-хроменилметилиден-3H-фуран-2-оны. Синтез и реакции с N- нуклеофилами // Тезисы докладов кластера конференций по органической химии "ОРГХИМ-2016", с.271
- 10.Веревочкин А.А., Аниськова Т.В., Камнева И.Е., Бабкина Н.В., Егорова А.Ю. Арилметилиден-3H-фуран-2оны в гетерореакции Дильса-Альдера// Тезисы докладов кластера конференций по органической химии "ОРГХИМ-2016", с. 295
 - 11. Стулова Е.Г., Веревочкин А.А., Аниськова Т.В. Новый подход к синтезу арилметилиденовых производных 3H-фуран-2-онов // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2016» / Отв. ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов. [Электронный ресурс] М.: МАКС Пресс, 2016. 1 электрон.опт. диск (DVD-ROM); ISBN 978-5-317-05237-9
 - 12.Веревочкин А.А. Камнева И.Е. Егорова А.Ю.Взаимодействие 3H-фуран-2-онов с азометинами Межвузовский сборник науч. тр. IX Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии". Саратов: Изд-во «КУБиК», 2013. С. 33-35. ISBN 978-5-91818-345-8

Участие в научных конференциях, семинарах

- 1. Принимал участие в "IX International conference of young scientists on chemistry, Medneleev- 2015".
 - 2. Международный конгресс "KST-2015".
- 3.Кластер конференций по органической химии, ОргХим-2016.Стендовый доклад. Аниськова Т.В., Веревочкин А.А., Стулова Е.Г., Егорова А.Ю., 5R-3-Хроменилметилиден-3H-фурвн-2-оны. Синтез и реакции с N-нуклеофилами

Участие в грантах

Исполнитель гранта РНФ №15-13-10007 2015-2017 г.г. «Базовые принципы химической трансформации соединений, содержащих фураноновый (и их аналогов) фрагмент — путь к созданию новых мультифункциональных веществ и материалов».

Исполнитель гранта РФФИ №13-03-0031814 2013-2015 г.г. «Направленный поиск и синтез фармацевтически перспективных агентов на основе синтетических трансформаций (гет)арилгидразоно фуранонов, пирролобензимидозолонов, -хиназолинонов и их хелатных комплексов ».

Список используемых источников

- 1. Synthesis and Antiproliferative Activity of a New Compound Containing an α-Methylene-γ-Lactone Group /Gonza´lez A.G., Silva M.H., Padro´n J. I., Leo´n F., Reyes E. // J. Med. Chem. 2002.Vol. 45.P. 2358-2361.
- 2. Siedle B., Garcia-Pineres A.J., Murillo R. Quantitative Structure-Activity Relationship of Sesquiterpene Lactones as Inhibitors of the Transcription Factor NF-KB// J. Med. Chem. 2004. Vol. 47. P.6042-6054.
- 3. Pour M., Spulak M., Buchta V., Kubanova P. 3-Phenyl-5-acyloxymethyl-2*H*,5*H*-furan-2-ones: Synthesis and Biological Activity of a Novel Group of Potential Antifungal Drugs// J. Med. Chem. 2001. Vol. 44. P. 2701-2706.
- 4. Conformationally Constrained Analogues of Diacylglycerol. 19. Synthesis and Protein Kinase C Binding Affinity of Diacylglycerol Lactones Bearing an *N*-Hydroxylamide Side Chain /Yongseok Choi, Ji-Hye Kang, Nancy E. Lewin, Peter M. Blumberg, Jeewoo Lee, Victor E. Marquez // J. Med. Chem. 2003. Vol. 46. P. 2790-2793.

- 5. Diacylglycerol-Lactones as Potent Protein Kinase C Ligands and r-Secretase Activators / Jeewoo Lee, Ji-Hye Kang, Kee-Chung Han, Yerim Kim, Su Yeon Kim Branched // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. P. 2028-2036.
- 6. Jeewoo Lee, Rajiv Sharma, ShaomengWang Conformationally Constrained Analogues of Diacylglycerol. 12.1 Ultrapotent Protein Kinase C Ligands Based on a Chiral 4,4-Disubstituted Heptono-1,4-lactone Template // J. Med. Chem. 1996. Vol. 39. P. 36-45.
- 7. Kaizer C., Spagnuolo C. I., Adams T. C. Synthesis and antimuscarinic properties of some N-substituted 5-(aminomethyl)-3,3-diphenyl-2(2H)-furanones // J. Med. Chem. 1992. Vol. 35. №23. P. 4415-4424.
- 8. Lehmann J., Shulze G., Radwanski A. Lactone XXIV. Mit "γ-lactonisierte" Neuroleptika-Synthese, Stereochemie and Affiniat am D₂-Rezeptor // Arch. Pharm. 1993. Bd. 326. №5. S. 291-296.
- 9. Hollauf G., urban E., Synthesis of potential antimicrobial oxiranilisobenzofuranones // Monatsh. Chem. 1995. Vol.126. №11. P. 1012-1023.
- 10. Bhaduri A. P., Key Synthetic intermediates for Biologically Active Heterocycles // Synlett. 1990. №10. P. 557-564.
- 11. New stereocontrolled Synthesis and Biological Evalution of 5-(1-Hydroxyalkyl)-3-methylidenetetrahydro-2-furanones as potential Cytotoxic Agent / T. Janecki, E. Blaszczyk, K. Studzian and etc. // J. Med. Chem. 2002. Vol. 45. P. 1142-1145.
- 12. Grossmann G., SequinU. Synthetic access to biologically active butenolides from Streptomyces antibioticus // Synlett. 2001. Vol.2. P. 278-280.
- 13. Synthesis and biological evaluation of purine-containing butenolides/ Gholam H., Hakimelahi N-W., Moosavi-Movahedi Ali A. and etc. // J. Med. Chem. 2001. Vol. 44. P. 1749-1157.
- 14. Морозова Н. А., Седавкина В.А., Куликова Л. К. Противомикробная активность 5-алкил-3H-фуранонов и их сернистых аналогов // Хим.-фарм. журн. 1998. С. 245-246.
- 15. Егорова А.Ю. Противовирусная активность замещенных 3H-фуран-2-онов // Сб. науч. тр. «Химия для медицины и ветеринарии». Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. 1998. С. 245-246.

- 16. Машковский М.Д. Лекарства XX века. М.: ООО «Изд-во Новая волна», 1998. 320с.
- 17. Солдатенко А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Мир. 2003. 192с.
- 18. An Orally Bioavailable Pyrrolinone Inhibitor of HIV-1 Protease: Computational Analysis and X-ray Crystal Structure of the Enzyme Complex / Smith A. B., Hirschmann R., Pasternak A., Yao W., Sprengeler P. A. // J. Med. Chem. 1997. Vol. 40. P. 2440-2440.
- 19. Ricco R., Bermejo StereoselectivePreperetion of (5E) and 5(Z)5-Benzylidene-3-methyl-3-pyrrolin-2-ones. Application to the Synthesis of Ampullicine and iso-ampullicine // Tetrahedron Lett. 1996. Vol. 37. P. 5809-5812.
- 20. Hofmann T. Identification of Novel Colored Compounds Containing Pyrrole and Pyrrolinone Structures Formed by Maillard Reactions of Pentoses and Primary Amino Acids // J. Agric Food. Chem. 1998. Vol.46. P. 3902-3911.
- 21. Wetterberg L., Formgren B. Pharmacological and biochemical properties of kryptopyrrole and its oxidation products possibly related to acute intermittent porphyria // Ann. Clin. Res. 1976. № 17. P. 1915-1918.
- 22. 5H-Furan-2-ones from fugnal cultures of Aporpiumcaryae / Levy L.M., Gabrera G.M., Wringht J.E., Seldes A.M. // Phytochemistry. 2003. Vol. 62. №2. P. 239-243.
- 23. 3-Phenyl-5-methyl-2H,5H-furan-2-ones: tuning antifurnalactivity by varying substituens on the phenyl ring / Pour M., Spular M., Sanek V.B., Kune J., Buchta V., Waisser K. // Bioorg. and Med. Chem. Lett. 2000. Vol.10. №16. P. 1893-1895.
- 24. QSAR Study of 3-Phenyl-5-acyloxymethyl-2H, 5H-ruran-2-ones as Antifurnal Agents: The Dominant Role of Electronic Parameter/ Vasanthanathan P., Lakshmi M., Babu M.A., Gupta A.K., Kaskhedikar S.G. // Chem. and Pharm. Bull. 2006. Vol. 54. № 4. P.583.
- 25. A Carbohydrate Approach to the Enantioselective Synthesis of 1,3-Polyols/Nardo C., Jeroncic L. O., de Lederkremer R. M., Varela O. // J. Org. Chem. 1996. Vol. 61. P. 4007-4013.
- 26. Laila J. Synthesis of a variety of fused pyrroleheterocycles // Oriental J. Chem. 1993. №4. P.345-348

- 27. Tabei X., Ito H., Tukada T. Synthesis of 1-aryl-3-pyrrolin-2-one derivatives// Heterocyclic. 1981. Vol. 16. №5. P. 795-798.
- 28. Yves L. JaninAntituberculosis drugs: Ten years of research // Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2007. Vol. 15. S. 2479–2513.
- 29. Synthesis of 3-(4-Bromobenzyl)-5-(arylmethylene)-5*H*-furan-2-ones and Their Activity asInhibitors of the Photosynthetic Electron Transport Chain/ Barbosa L. C. A., Rocha M. E., Teixeira R. R., Malteha C. R.A., Forlani G. // J. Agric. Food Chem. 2007. Vol. 55. P. 8562–8569.
- 30. Neural Networks as Valuable Tools To Differentiate between Sesquiterpene Lactones' Inhibitory Activity on Serotonin Release and on NF-KB/ Wagner S., Arce R., Murillo R., Terfloth L., Gasteiger J., Merfort I. // J. Med. Chem. 2008. Vol. 51.P. 1324–1332.
- 31. Schneider H-J, Wang M.DNA Interactions with Porphyrins Bearing Ammonium Side Chains // J. Org. Chem. 1994.Vol.59. P. 7473-7478
- 32. <u>Falk H., Hemmer D. On the chemistry of pyrrole pigments, LXXXVIII: Nonlinear optical properties of linear oligopyrroles</u> // Monatsh. Chem. 1992. Vol.123. №8-9. S. 779-783.
- 33. <u>Daroca</u> A., <u>Mercè</u> R., <u>Ribó</u> J. M., <u>Trull</u> F. and <u>Vallès</u> A. <u>Reactivity of pyrrole</u> <u>pigments</u>. <u>Part 5: Electrophilic substitution—Nitration and bromination—Of some</u> <u>pyrromethenones and 5-arylmethylene-3,4-dimethyl-3-pyrrolin-2-ones</u> // Monatsh. Chem. 1984. Vol.115. №3. S. 357-374.
- 34. <u>Ribó</u> J., <u>Masip</u> M., <u>Vallès</u> A. <u>Reaktivität der Pyrrolpigmente</u>, <u>2.</u> <u>Mitt.:Deprotonierung von 3-Pyrrolin-2-onen</u> // Monatsh. Chem. 1981. Vol.112. №3. S. 359-368.
- 35. Stefan E. Boiadjiev and David A. LightnerAltering the Acidity and Solution Properties of Bilirubin. Methoxy and Methylthio Substituents// J. Org. Chem. 1998.Vol.63.P. 6220-6228.
- 36. Structure of dinoflagellateluciferin and its enzymic and nonenzymic airoxidation products / Nakamura H., Kishi Y., Shimomura O., Morse D., Hastings J. W. // J. Am. Chem. Soc. 1989. Vol.111. P.7607-7611.

- 37. Cycloadditions of α,β -Unsaturated N,N-Dimethylhydrazones. A Diels- Alder Strategy for the Building of Aza-Hetero Rings / F. Pautet and etc. // Heterocycles. 2001. -Vol.54. P.1095-1138.
- 38. Synthesis and in vitro evaluation of 1,8-diazaanthraquinones bearing 3-dialkylaminomethyl or 3-(N-alkyl- or N-aryl)carbamoyloxymethyl substituent / H. Lee and etc. // Eur. J. Med. Chem. 2003. Vol. 38. P. 695–702.
- 39. Diastereofacial selectivity in diels-alder reactions of chiral 1,2-diaza-1,3-butadienes from carbohydrates / M. Avalos and etc. // Tetrahedron Lett.- 1991. Vol. 32. P. 2513-2516.
- 40. The First Density Functional Study on the [4+2]-Cycloaddition Reactions of 1,2-Diaza-1,3-butadiene with Alkenes / M. Avalos and etc. // J. Org. Chem.- 2000. Vol. 65. № 24. P. 8251-8259.
- 41. Hetero-Diels—Alder Reactions of Homochiral 1,2-Diaza-1,3-butadienes with Diethyl Azodicarboxylate under Microwave Irradiation. Theoretical Rationale of the Stereochemical Outcome / M. Avalos and etc. // J. Org. Chem.- 1999. Vol. 64. №. 17. P. 6297-6305.
- 42. Gothelf K.V. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions / K.V. Gothelf, K.A. Jorgensen // Chem. Rev. 1998.- Vol. 98. P. 863 910.
- 43. Komatsu M. 1,4-Sila- and stannatropic strategy for generation of 1,3-dipoles and its application to heterocyclic synthesis / M. Komatsu, S. Minakata, Y. Oderaotoshi // ARKIVOC. 2006(vii). P. 370 389.
- 44. Tuba R. Synthesis of β -lactams by transition metal promoted Staudinger reactions: alternative synthetic approaches from transition metal enhanced organocatalysis to in situ, highly reactive intermediate synthesis and catalytic tandem reactions / R. Tuba // Org. Biomol. Chem. 2013. Vol. 11. P. 5976-5988.
- 45. Stereoselective, Temperature-Dependent [2+2] Cycloaddition of N,N-Dialkylhydrazones to N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)aminoketene / E. Marqués-López and etc. // Eur. J. Org. Chem. 2008. №. 17.-P. 2960 2972.
- 46. From 2000 to Mid-2010: A Fruitful Decade for the Synthesis of Pyrazoles / S. Fustero and etc. // Chem. Rev. 2011. Vol. 111.- №. 11.-P. 6984 7034.

- 47. Design, synthesis and biological evaluation of pyrazole derivatives as potential multi-kinase inhibitors in hepatocellular carcinoma / E.Strocchi and etc. // Eur. J. Med. Chem. -2012. Vol. 48. P. 391 401.
- 48. Ferwanah A.-R. S. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of C -Acetyl- N arylnitrilimines with Selected Aliphatic Benzoylhydrazones / A.-R. S. Ferwanah // Synth. Commun. 2003. Vol. 33. P. 243 252.
- 49. Reactivity of arylnitrile oxides and C-aroyl-N-phenylnitrones with 3-methylenedihydro-(3H)-furan-2-one and itaconic anhydride / C. Roussel and etc. // Heterocycles. -2009. Vol. 78. No 8. P.1977-1991.
- 50. 1,3-Dipolar Cycloadditions of Electrophilically Activated Benzonitrile N-Oxides. Polar Cycloaddition versus Oxime Formation / L.R. Domingo and etc. // J. Org. Chem. 2006. Vol. 71. P.9319-9330.
- 51. AOT-Based Microemulsions Accelerate the 1,3-Cycloaddition of Benzonitrile Oxide toN-Ethylmaleimide / J. B. F. N. Engberts and etc. // J. Org. Chem. 2006. Vol. 71. P.6118-6123.
- 52. Singh A. A [3b 2] Dipolar Cycloaddition Route to 3-Hydroxy-3-alkyl Oxindoles: An Approach to Pyrrolidinoindoline Alkaloids/ A. Singh, G.P. Roth // Org. Lett. 2011.- Vol. 13.P. 2118 2122.
- 53. Швехгеймер М.-Г. А. 1-Оксиды 2,3,4,5-тетрагидропиридинов. Синтез и свойства / М.-Г. А. Швехгеймер// ХГС. 1998. № 4. С. 435-481.
- 54. Hashimoto T. Recent Advances of Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions / T. Hashimoto and K. Maruoka // Chem. Rev. 2015. -Vol.115.-P.5366-5412.
- 55. Isoxazolidine: A Privileged Scaffold for Organic and Medicinal Chemistry / <u>M.</u> Berthetand etc. // Chem. Rev. 2016. -Vol.116.-№.24. P.15235-15283.
- 56. Cycloaddition Reactions of C,N-Diphenylnitrone to Methylene-γ-butyrolactones / M. Cacciarini and etc. // Molecules. 2000. –Vol. 5. №4.-P. 637-647.
- 57. De March P. 1,3-Dipolar Cycloadditions of Five and Six Membered Cyclic Nitrones to α,β -Unsaturated Acid Derivatives / P. de March , M. Figueredo, J. Font // Heterocycles. 1999. Vol. 50. N 2. P.1213-1226.

- 58. Cycloadditions of 3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-oxide to methylene- γ -butyrolactones / D. Alonso-Perarnau and etc. // Tetrahedron. 1997. Vol. 57. \mathbb{N} 43. P.14763-14772.
- 59. Stereoselective Syntheses of 4-Hydroxy 4-Substituted Glutamic Acids / O. Tamura and etc. // J. Org. Chem. 2005. Vol. 70. № 12. P.4569-4577.
- 60. Baldwin S. W. 2-tert-Butyl-3-methyl-2,3-dihydroimidazol- 4-one-N-oxide: A New Nitrone-Based Chiral Glycine Equivalent / S. W. Baldwin, A. Long // Org. Lett.. 2004. Vol. 6. № 10. P.1653-1657.
- 61. The reaction of α and ω -methylenelactams with nitrones. Influence of electronic and geometric factors on the stereoselectivity of their 1,3-dipolar cycloaddition / S. Rigolet and etc. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 2000. N27.- P.1095-1103.
- 62. K.-C. Liu 3'-Arylspiro[isobenzofuran-1(3H),5'(4'H)-isoxazol]-3-ones and Their Conversion to 2-(3-Arylisoxazol-5-yl)benzoates / K.-C. Liu, R. K. Howe // J. Org. Chem. 1983. Vol. 48. № 24. P.4590-4592.
- 63. Spiroheterocycles from reaction of nitrones with methylene- γ -butyrolactones and some of their rearrangements / C. Roussel and etc. // Org. Biomol. Chem. 2003.- N_2 1. P.2689-2698.
- 64. Cycloaddition of some arylnitriloxides with 3-methylenephthalide: electrocatalytic opening of the adducts / C. Roussel and etc. // New J. Chem. − 1999. № 23. − P.989-992.
- 65. Improvement of TADDOLate-TiCl2-Catalyzed 1,3-Dipolar NitroneCycloaddition Reactions by Substitution of the Oxazolidinone Auxiliary of the Alkene with Succinimide / K. B. Jensen and etc. // J. Org. Chem. 1997. Vol. 62. P.2471-2477.
- 66. 1,3-Dipolar Cycloaddition of N-Substituted Dipolarophiles and
- Nitrones: Highly Efficient Solvent-Free Reaction $\,$ / T.B. Nguyen $\,$ and etc. $\,$ // J. Org. Chem. -2008. Vol. 73. P.2621-2632.
- 67. The 1,3-Dipolar Cycloaddition of 3-Methylene-N-substituted Isoindolones and Nitrones by Classical and Microwave Techniques: Reactivity and Stereochemical Studies / S. Rigolet and etc. // J. Chem. Res. (S). 1998. P. 686-687.

- 68. Spiroheterocycles from reaction of nitrones with methylene- γ -butyrolactones and some of their rearrangements / C. Roussel and etc. // J. Org. Biomol. Chem. 2003.– P. 2689 2698.
- 69. Said A.M. Atropisomerism-Induced Facial Selectivity in Nitrile Oxide Cycloaddition s with 5-Methylenehydantoins / A.M. Said and G. P. Savage // J. Org. Chem. 2011. Vol. 76. P.6946 6950.
- 70. 1,3-Dipolar cycloadditio n of a cyclic nitrone derived from 2-deoxy-D-ribose toa, b-unsaturated lactones: An entry to carbapenem antibiotics / M. Pieczykolan and etc. // Carbohydr. Res. 2016. -Vol.433. P.89-96.
- 71. Double Asymmetric Induction in 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones to 2,3-Unsaturated Sugar 1,5-Lactones / K. Pas'niczek and etc. // J. Carbohydr. Chem. 2003. -Vol.22.- № 7-8. P.613-629.
- 72. Synthesis of polyhydroxyindolizidines from 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one / D. Socha and etc. // Carbohydr. Res. 2001. -Vol.336. P.315-318.
- 73. Synthesis of iminosugars via 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrones to a,b-unsaturated sugar aldonolactones / S. Stecko and etc. // C. R. Chim. -2011. Vol.14. -P.102-125.
- 74. Double asymmetric induction in 1,3-dipolar cycloaddition of five-membered cyclic nitrones to 2-(5H)-furanones / S. Stecko and etc. // Tetrahedron: Asymmetry. -2006. -Vol.17. -N0.1 P.68-78.
- 75. Synthesis of polyhydroxylated 7-aminopyrrolizidines and 8-aminoindolizidines/ S. Stecko and etc. // Tetrahedron. – 2009. -Vol.65. – №.34 - P.7056-7063.
- 76. Synthesis of 8-homocastanospermine/ D. Socha and etc. // Carbohydr. Res. 2006. -Vol.341. P.2005-2011.
- 77. Synthesis of pyrrolizidine alkaloids via 1,3-dipolar cycloaddition involving cyclic nitrones and unsaturated lactones / S. Stecko and etc. // Carbohydr. Res. 2008. Vol.343. P.2215-2220.
- 78. Stecko S. Synthesis of casuarine-related derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition between a cyclic nitrone and an unsaturated γ -lactone / S. Stecko, J. Solecka, M. Chmielewski // Carbohydr. Res. 2009. -Vol.344. P.163-176.

- 79. Kinetic and thermodynamic aspects in the 1,3-dipolar cycloaddition of five-membered cyclic nitrones to α,β -unsaturated γ and δ -lactones / S. Stecko and etc.// Tetrahedron: Asymmetry. 2007. -Vol.18. N0.9 P.1085-1093.
- 80. A DFT study of 1,3-dipolar cycloaddition reactions of 5-membered cyclic nitrones with α,β -unsaturated lactones and with cyclic vinyl ethers: Part 1 / S. Stecko and etc.// Tetrahedron: Asymmetry. 2007. -Vol.19. N_2 .14 P.1660-1669.
- 81. A DFT study of 1,3-dipolar cycloadditions of cyclic nitrones to unsaturated lactones. Part II / S. Stecko and etc. // Tetrahedron: Asymmetry. − 2007. -Vol.19. − №.18 P.2140-2148.
- 82. 1,3-Dipolar cycloadditions of cyclic nitrones to γ -bromo α,β -unsaturated esters and lactones / P. de March and etc. // Tetrahedron. 1998. -Vol.54. N0.24 P.6947-6956.
- 83. Cycloadditions of highly functionalized C6-synthons to cyclic nitrones / M. Closa and etc. // Tetrahedron. 1997. -Vol.53. №.49 P.16803-16816.
- 84. Cycloadditions of 3,4-Dihydro-2H-pyrrole 1-Oxide to Methylene-γ-butyrolactones / D. Alonso-Perarnau and etc. // Tetrahedron. − 1997. -Vol.53. − №.43 P.14763-14772.
- 85. 1,3-Dipolar Cycloadditions of 3,4,5,6-Tetrahydropyridine 1-Oxide to α , β -Unsaturated Lactones: Stereochemical Assignment and Conformational Analysis of the Products / P. Cid and etc. // Tetrahedron. 1993. -Vol.49. N2.18 P.3857-3870. 86. Enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of methyleneindolinones and N , N -cyclic azomethine imines / L. Hong and etc. // Chem. Commun. 2013. -Vol.49. P.6713-6715.
- 87. Synthesis of Maremycins A and D1 via Cycloaddition of a Nitrone with (E)-3-Ethylidene-1-methylindolin-2-one / T. Ueda and etc. // Organic Letters. 2008. -Vol.10. P.2043-2046.
- 88. 1,3-Dipolare Cycloadditionen von 3,4-Dihydro-6,7- dimethoxy-isochinolinium-N-methoxycarbonylmethylidmit N-substituiertenMaleinimiden / G. Toth and etc. // Monat. Chem. 1990. -Vol.121. S.529-537.
- 89. Hetero-Diels-Alder Reactions of Homochiral 1,2-Diaza-1,3-butadienes with Diethyl Azodicarboxylate under Microwave Irradiation. Theoretical Rationale of the

- Stereochemical Outcome / M. Avalos and etc. // J. Org. Chem. 1999. -Vol.64. P.6297-6305.
- 90. Theoretical study on the stereochemistry of intramolecular hetero Diels-Alder cycloaddition reactions of azoalkenes/ C. N. Alves and etc. // Int. J. Quantum Chem. 2003. -Vol.95. P.133-136.
- 91. Lemos A. Cycloaddition reactions of nitrosoalkenes, azoalkenes and nitrile oxides mediated by hydrotalcite / A. Lemos J.P. Lourenco // ARKIVOC (v). 2010. P.170-182.
- 92. Lemos A. Hydrotalcitecatalysed [4+2] cycloaddition reactions of nitroso- and azo-alkenes/ A. Lemos, J.P. Lourenco // Tetrahedron Lett. 2009.- Vol. 50. P.1311-1313.
- 93. Organocatalyzed synthesis of chiral non-racemic 1,4-dihydropyridazine / G. Pitaccoand and etc. // Tetrahedron: Asymmetry. 2010. Vol.21. P.617-622.
- 94. South M.S. Novel cyclization reactions of mono- and dichloroazodienes. A new synthesis of substituted pyridazines / South M.S // J. Heterocycl. Chem. 1999. Vol.36. P.301-310.
- 95. <u>Synthesis and Reactions of Haloazodienes. A New and General Synthesis of Substituted Pyridazines</u> / M.S. South and etc. // J. Org. Chem. 1996. Vol.61. P.8921-8934.
- 96. Theoretical study on the stereochemistry of intramolecular hetero Diels-Alder cycloaddition reactions of azoalkenes/ M.S. South and etc. // Tetrahedron Lett. 1996.- Vol. 37. P.1351-1354.
- 97. Divergent and solvent dependent reactions of 4-ethoxycarbonyl-3-methyl-1-tert-butoxycarbonyl-1,2-diaza-1,3-diene with enamines / E.Rossi and etc. // Tetrahedron. 2007.- Vol. 63. P.11055-11065.
- 98. Oh L.M. Synthesis of celecoxib via 1,3-dipolar cycloaddition / L.M. Oh // Tetrahedron Lett. 2006.- Vol. 77. P.7943-7946.
- 99. Intramolecularcycloaddition of azoalkenes derived from terminal alkenoic and alkynoic acids / T.L.Gilchrist and etc. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1987. P.2511-2516.
- 100. Hesse K.-D. Synthese von Pyrazolidinen / K.-D.Hesse // Justus Liebigs Ann. Chem . 1971. Vol.743. S. 50 –

- 101. Synthesis and Reactivity of Unsymmetrical Azomethine Imines Formed Using Alkene Aminocarbonylation/ W.Gan and etc. // Org. Lett.— 2013.- Vol. 15. P.1890-1893.
- 102. Gan W. A Tunable Route for the Synthesis of Azomethine Imines and β-Aminocarbonyl Compounds from Alkenes // J. Am. Chem. Soc. -2012.- Vol. 134. P.16111-16114.
- 103. KoptelovYu.B. Stable azomethine imines derived from pyrazolidin-3-one and their cycloaddition to N-arylmaleimides / Yu.B. Koptelov and M.V.Sednev // Russ. J. Org. Chem. 2011.- Vol. 47. P.547 554.
- 104. Dipolar addition to cyclic vinyl sulfones leading to dual conformation tricycles / S.S.Y.Wong and etc. // Beilstein J. Org. Chem.— 2013.- Vol. 9. P.1419-1425.
- 105. Kinetic Resolutions of Azomethine Imines via Copper-Catalyzed [3+ 2] Cycloadditions / A. Suarez and etc. // J. Am. Chem. Soc. 2005.- Vol. 127.- P.11244-11245.
- 106. Highly Enantioselective and Diastereoselective 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions between Azomethine Imines and 3-Acryloyl-2-oxazolidinone Catalyzed by Binaphthyldiimine–Ni(II) Complexes / H.Suga and etc. // Org. Lett. 2007.- Vol. 9.-P.97-100.
- 107. Phosphine-Catalyzed Annulations of Azomethine Imines: Allene-Dependent [3 + 2], [3 + 3], [4 + 3], and [3 + 2 + 3] Pathways / R.Na and etc. // J. Am. Chem. Soc. 2011.- Vol. 133.- P.13337-13348.
- 108. E.Enders In Methoden der OrganischenChemie. Bd. 10/2. (Houben-Weyl) . Georg Thieme, Stuttgart, 1967. P. 169
- 109. Ю.П. Китаев, Б.И. БузыкинГидразоны. Наука, М., 1974
- 110. Elassar A.-Z.A. Chemistry of carbofunctionally substituted hydrazones / A.-Z.A. Elassar and etc. // ARKIVOC.- 2007.- P.272-315.
- 111. Ferwanah A.-R.S. Reaction of Nitrilimines and Nitrile Oxides with Hydrazines, Hydrazones and Oximes / A.-R.S.Ferwanah and A.M.Awadallah // Molecules. 2005. Vol. 10.- P.492-507.
- 112. Utility of Hydrazines and Hydrazine Derivatives in Heterocyclic Synthesis / E.A.A.Hafez and etc. // Heterocycles. 1984.- Vol. 22.- P. 1821-1877
- 113. Durust Y. Synthesis, UV–Vis spectra, and Hammett correlation

- of some novel bis(dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazoles) / Y. Durust and M. Yıldırım // Monatsh. Chem. 2010. Vol.141.- S. 961-973
- 114. Synthesis and stereochemistry of some novel dihydropyrrolo[3,4-c] pyrazoles / Y. Durust and etc. // Monatsh. Chem. 2012. Vol.143.- S. 127-138.
- 115. A. Singh Synthesis of OxindolylPyrazolines and 3- Amino Oxindole Building Blocks via a Nitrile Imine [3 b 2] Cycloaddition Strategy / A. Singh, A. L. Loomer, G.P. Roth // Org. Lett. 2014. -Vol.20. P.5266-5269.
- 116. Reaction of a Trifluoromethylated N-MonosubstitutedHydrazone with α,β -Ethenyl Ketones: A Novel Synthesis of Substituted Pyrazolidines and Pyrazolines / H.Xie and etc. // Synthesis. 2011. Vol. 17.- P. 2767 2774.
- 117. Yamashita Y. Zirconium-Catalyzed Enantioselective [3+2] Cycloaddition of Hydrazones to Olefins Leading to Optically Active Pyrazolidine, Pyrazoline, and 1,3-Diamine Derivatives / Y.Yamashita and S.Kobayashi // J. Am. Chem. Soc. 2004.-Vol. 126. P. 11279-11282.
- 118. Kobayashi S. Asymmetric Intramolecular [3 + 2] Cycloaddition Reactions of Acylhydrazones/Olefins Using a Chiral Zirconium Catalyst. / S.Kobayashi and S.Kobayashi // J. Am. Chem. Soc. 2002.- Vol. 124. P. 13678-13679.
- 119. Stanley L.M. Enantioselective copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions / L.M.Stanley and M.P.Sibi // Chem. Rev. 2008.- Vol. 108. P. 2887- 2902.
- 120. Zamér A. Towards a Catalytic Asymmetric Version of the [3+2] Cycloaddition between Hydrazones and Cyclopentadiene / A. Zamér and S.B.Tsogoeva // Synthesis. -2011. № 12. P. 1988 -1992
- 121. A Simple and General Chiral Silicon Lewis Acid for Asymmetric Synthesis: Highly Enantioselective [3 + 2] Acylhydrazone–Enol Ether Cycloadditions / S.Shirakawa and etc. // J. Am. Chem. Soc.- 2005. Vol. 127. P. 9974- 9975.
- 122. Catalytic, Enantioselective 1,3 Dipolar Cycloadditions of Nitrile Imines with Methyleneindolinones / A. L. Gerten and etc. // Org. Biomol. Chem. 2013. Vol.45.-№.11. P.7834-7837.
- 123. Asymmetric Catalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrile Imines for the Synthesis of Chiral Spiro-Pyrazoline-Oxindoles / G. Wang and etc. // Org. Lett. 2013. -Vol.15. P.76-79.

- 124. Asymmetric Construction of SpirocyclicPyrrolidine-thia(oxa)zolidinediones via N,O-Ligand/Cu(I) Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of AzomethineYlides with 5 AlkylideneThia(oxa)zolidine-2,4-diones / W.-L. Yang and etc. // Org. Lett. 2015. -Vol.17. P.4822-4825.
- 125. The copper-catalyzed asymmetric construction of a dispiropyrrolidine skeleton via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethineylides to α -alkylidenesuccinimides / W.-L. Yang and etc. // Chem. Commun. 2015. -Vol.51. P.9112-9215.
- 126. Chiral N,O-Ligand/[Cu(OAc)2]-Catalyzed Asymmetric Construction of 4-Aminopyrrolidine Derivatives by 1,3-Dipolar Cycloaddition of AzomethineYlides with α -Phthalimidoacrylates /Z. Wang and etc. // Chem. -Eur. J. 2015. -Vol.21. P.10457-10465.
- 127. Novel N,O-Cu(OAc)2 complex catalysed diastereo- and enantios elective 1,4-addition of glycine derivatives to alkylidenemalonates / M. Wang and etc. // Catal. Sci. Technol. -2011. P. 100-103.
- 128. An exo- and Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of AzomethineYlides with AlkylideneMalonates Catalyzed by a N,O-Ligand/Cu(OAc)2-Derived Chiral Complex / M. Wang and etc. // Angew. Chem. 2011. -Vol.50. P. 4897-4900.
- 129. Asymmetric Synthesis of Spiro[isoxazolin-3,3'-oxindoles] via the Catalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrile Oxides / X. Lian and etc. // J. Org. Chem. 2014. -Vol.79. P. 7703-7710.
- 130. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Diphenylnitrilimine to Substituted Dihydro-3-methylene-2(3H)-furanones / S. Stverkova and etc. // Liebigs Ann. 1995. P.477-480.
- 131. Reaction of 3-methylenedihydro-(3H)furan-2-one with diazoalkanes. Syntheses and crystal structures of spiraniccyclopropyl compounds / C. Roussel and etc. // Heterocycles. -2007. -Vol.71.- \mathbb{N}_{2} 7. P.1517-1528.
- 132. 1,3-Dipolar cycloadditio n of nitrile imines with a, b-unsaturated lactones, thiolactones and lactams: synthesis of ring-fuse d pyrazoles/ J.Z. Chandanshive and etc. // Tetrahedron. 2012. -Vol.68.- P.3319-3328.
- 133. Asymmetric Construction of 3,4-Diamino Pyrrolidines via Chiral N,O-Ligand/Cu(I) Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine

- Ylides with β Phthalimidonitroethene / F.-S. He and etc. // Org. Lett. 2015. Vol.17. P.4988-4991.
- 134. Efficient construction of highly functionalized spiro[c-butyrolactone-pyrrolidin-3,3/-oxindole]tricyclic skeletons via an organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition / G. Wang and etc. // Chem.Comm. 2013. -Vol.49. P.3458-3460.
- 135. Substituent Effect onexoStereoselectivity in the 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Tulipalin A with Nitrile Ylides / P. Melsa and etc. // J. Org. Chem. 2008. Vol.73. P. 3032-3039.
- 136. K. V. Kudryavtsev Pyrrolidine-2,3,4-tricarboxylic Anhydrides: I. Organocatalytic Synthesis and Fusion of Pyrrole Ring by the Action of p-Fluorobenzylamine / K. V. Kudryavtsev, E. V. Trofimova, A. O. Borisova // Rus. J. Org. Chem. 2011. Vol.47. P.556-562.
- 137. 1,3-Dipolar cycloaddition reaction of heteroaromatic N-ylides with 3-[(E)-2-aryl(hetaryl)-2-oxoethylidene]indolin-2-ones / A. B. Serov and etc. // Rus. Chem. Bull.—2005. -Vol.54. P.2432-2436.
- 138. Diphenyl-nitrilimin und seine 1.3-dipolaren additionen an alkene und alkine / R.Huisgen and etc. // Tetrahedron. 1962. Vol. 17. P. 3-29.
- 139. Firestone R.A. Mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions / R.A. Firestone // J. Org. Chem. 1968. Vol. 33. P. 2285-2290.
- 140. On the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of indenone with N–N–C dipoles: density functional theory calculations / A.F.Jalbout and etc. // Spectrochim. Acta, Part A. -2004. Vol. 60. P. 603- 609.
- 141. A regioselective route to 5-substituted pyrazole- and pyrazoline-3-phosphonic acids and esters / P.Conti and etc. // Tetrahedron. 2007. Vol. 63. P. 5554-5560.
- 142. Ponti A. DFT-Based Quantitative Prediction of Regioselectivity: Cycloaddition of Nitrilimines to Methyl Propiolate / A. Ponti and G. Molteni // J. Org. Chem. 2001. Vol. 66 P. 5252- 5255.
- 143. 1,3-Dipolar Cycloadditions of AcetylenicSulfones in Solution and on Solid Supports / D.Gao and ect. // J. Org. Chem. 2008. Vol. 73. P. 8057 8068.