

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НАУКИ ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ  
им. А.Н. НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

на правах рукописи

ФИЛИППОВА АННА НИКОЛАЕВНА

**МЕТАЛЛОКАТАЛИЗИРУЕМЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ АЛЛЕНОВ В  
СИНТЕЗЕ ТРИФТОРМЕТИЛСОДЕРЖАЩИХ  
 $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ И ИХ ФОСФОРНЫХ АНАЛОГОВ**

1.4.3 – Органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва 2023

Работа выполнена в лаборатории экологической химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

Научный руководитель:

Осипов Сергей Николаевич, доктор химических наук, заведующий лабораторией экологической химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

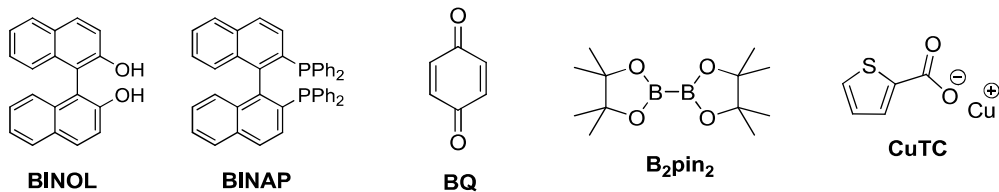
## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЩЕЕ ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР «Металлокатализируемые циклизации функционально замещенных алленов в синтезе карбо- и гетероциклических соединений».....	10
1.1. Золото-катализируемые трансформации алленов.....	14
1.2. Палладий-катализируемые трансформации алленов.....	25
1.3. Родий-катализируемые трансформации алленов.....	39
1.4. Медь-катализируемые трансформации алленов.....	53
1.5. Заключение.....	60
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	62
2.1. Гидроаминирование $\alpha$ -алленилсодержащих $\alpha$ -аминокарбоксилатов и $\alpha$ -аминофосфонатов. Синтез производных $CF_3$ -орнитина.....	63
2.2. Функционализация $\alpha$ -пропаргил- $\alpha$ - $CF_3$ - $\alpha$ -аминокарбоксилатов: синтез $CF_3$ -производных лизина.....	67
2.3. Ru(II)-Катализируемая димеризация алленов и алленинов.....	70
2.4. Cu(I)-Катализируемая реакция аминирования/циклизации алленинов: синтез $CF_3$ -содержащих азепин-2-карбоксилатов и азепин-2-фосфонатов.....	75
2.5. Диастереоселективный синтез мультифункциональных производных пролина.....	80
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	88
3.1. Типовая методика гидроаминирования $\alpha$ -алленил- $\alpha$ -аминокарбоксилатов <b>4a-h</b> и $\alpha$ -алленил- $\alpha$ -аминофосфонатов <b>5a-e</b> .....	88
3.2. Общая методика гидрирования ненасыщенных аминов <b>4a</b> и <b>4e</b> .....	93
3.3. Общая методика синтеза ненасыщенных $CF_3$ -производных лизина <b>9a-j</b> и фосфорных аналогов <b>10a-c</b> .....	94
3.4. Методика гидрирования ненасыщенных аминов <b>9f</b> и <b>9h</b> .....	99
3.5. Общая методика синтеза 1,3-метиленциклобутанов <b>12a-d</b> .....	100
3.6. Типовая методика синтеза триазолсодержащих алленов <b>13a-f</b> из соответствующих алленинов.....	102
3.7. Общая методика синтеза азепин-2-карбоксилатов <b>15a-l</b> и азепин-2-фосфонатов <b>16a-e</b> .....	107
3.8. Типовая методика синтеза производных пролина <b>18a</b> и <b>18b</b> .....	114
3.9. Общая методика синтеза триазол-содержащих производных пролина <b>19a-g</b> .....	116
ГЛАВА 4. ВЫВОДЫ.....	120
ГЛАВА 5. СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	121
ГЛАВА 6. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

## СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ac	ацетил
Ad	адамантил
Alk	алкил
All	аллил
Ar	арил
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
Bn	бензил
Bu	бутил
Bz	бензоил
Cbz	бензилоксикарбонил
cod	1,5-циклооктадиен
Cp*	пентаметилциклопентадиенил
Cy	циклогексил
<i>cyclo</i> -Pr	циклопропанил
dba	добензилиденацетон
DFT	теория функционала плотности
DG	направляющая группа
<i>dr</i>	соотношение диастереомеров
EDG	электронодонорная группа
<i>ee</i>	энантиомерный избыток
<i>er</i>	соотношение энантиомеров
Et	этил
EWG	электроноакцепторная группа
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
<i>i</i> -Pr	изопропил
Me	метил
Mes	мезитил
MW	микроволновое излучение
MS	молекулярные сита
Naph	нафтил
NHC	N-гетероциклические карбены
Ns	<i>пара</i> -нитро-фенилсульфонил

PG	защитная группа
Ph	фенил
Piv	пивалоил
PMB	<i>para</i> -метоксибензил
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -толил
PPTS	<i>para</i> -толуолсульфокислота
Pу	пиридин
TBS	<i>трет</i> -бутил(диметил)силил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
TEMPO	(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
Tf	трифторметансульфонил
TMS	триметилсилил
Ts	<i>para</i> -толуолсульфонил
DMCO	диметилсульфоксид
ДХМ	дихлорметан
ДХЭ	1,2-дихлорэтан
ПЭ	петролейный эфир
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
ЭА	этилацетат
экв.	эквивалент



## ОБЩЕЕ ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Аллены являются важным классом органических соединений с уникальной реакционной способностью из-за наличия в их структуре двух ортогональных  $\pi$ -связей. В течение последнего десятилетия металлокатализируемые реакции функционально замещенных алленов приобрели чрезвычайно важное значение как эффективный метод конструирования карбо- и гетероциклов, сложных органических молекул, включая синтез природных и фармакологически важных соединений. Такие реакции протекают, как правило, со 100%-ой экономией атомов и играют важную роль в разработке экологически чистых синтетических стратегий для получения новых классов биологически активных веществ и материалов.

С другой стороны, известно, что модификация аминокислот атомами фтора или фторалкильными группами значительно улучшает физико-химические и биологические свойства как аминокислот, так и пептидов на их основе. Среди фторсодержащих  $\alpha$ -аминокислот наибольшее внимание уделяется производным, содержащим атомы фтора в  $\beta$ -положении. Эти соединения способны селективно и необратимо блокировать активность ряда важных ферментов, проявляя антибактериальные, антигипертензивные, канцеростатические и цитотоксические свойства. При этом наличие атомов фтора способно обеспечить эффективное изучение процессов метаболизма с помощью ЯМР спектроскопии на ядрах  $^{19}\text{F}$ . Поэтому, разработка эффективных методологий синтеза новых представителей фторсодержащих аминокислот, их производных и аналогов является одной из актуальных задач современной органической химии.

**Степень разработанности темы исследования.** В химии аминокислот реакции с участием алленовой системы были исследованы, главным образом, для получения циклических производных из линейных предшественников, содержащих в своей структуре дополнительные кратные связи (например, 1,*n*-алленины и 1,*n*-алленены), с помощью внутримолекулярных процессов циклизации в условиях гомогенного металлокомплексного катализа. Наряду с определенными успехами в данной области многие проблемы, особенно касающиеся универсальности и реакционной способности алленсодержащих производных аминокислот, а также эффективности и селективности каталитических систем на основе металлов переходной группы, до настоящего времени решены лишь частично. Таким образом, исследование новых металлокатализируемых трансформаций функционально замещенных алленов представляется весьма актуальным, как с точки зрения открытия новых катализаторов и каталитических процессов, так и для быстрого введения функциональных групп в целевые структуры, обладающие полезными свойствами.

**Цель работы.** Целью данной работы является исследование металлокатализируемых реакций функционально замещенных алленов и разработка эффективных подходов к синтезу новых трифторметилсодержащих производных  $\alpha$ -аминокарбоновых и  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот.

В соответствии с обозначенной целью в работе необходимо было последовательно решить следующие задачи:

1. Поиск эффективных каталитических систем для реакций гидроаминирования и селективной димеризации алленсодержащих аминокислот.

2. Исследование тандемных процессов аминирования/циклизации функциональных алленинов в условиях медного катализа.

**Научная новизна** работы включает следующие основные результаты:

Впервые разработан эффективный метод синтеза недоступных ранее  $\text{CF}_3$ -содержащих производных орнитина и его фосфорных аналогов, основанный на  $\text{Cu(I)}$ -катализируемой реакции селективного присоединения первичных и вторичных аминов по алленовой системе соответствующих  $\alpha$ -аминокарбоксилатов и  $\alpha$ -аминофосфонатов. Показана принципиальная возможность селективного гидрирования образующихся продуктов в соответствующие насыщенные производные орнитина.

Исследована реакция производных  $\alpha$ - $\text{CF}_3$ - $\alpha$ -аминокислот, содержащих пропаргильную группу в боковой цепи, с параформальдегидом в присутствии вторичного амина в условиях синтеза алленов по Краббе. В результате было установлено, что вместо ожидаемых алленов реакция приводит к селективному образованию продуктов реакции Манниха – соответствующим производным  $\gamma,\delta$ -дидегидролизина. Исчерпывающее каталитическое гидрирование тройной связи последних демонстрирует путь к новым  $\text{CF}_3$ -производным лизина.

Впервые исследована каталитическая [2+2]-димеризация «хвост-к-хвосту»  $\text{CF}_3$ -содержащих алленов. Найдена эффективная нафталинсодержащая рутениевая каталитическая система  $[\text{Cr}^*\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6/[\text{Et}_3\text{NBn}]\text{Cl}$ , обеспечивающая селективное образование соответствующих 1,3-метиленициклобутанов с высокими выходами.

Разработан эффективный синтетический подход к недоступным ранее трифторметилзамещенным азепин-2-карбоксилатам и азепин-2-фосфонатам. Метод основан на  $\text{Cu(I)}$ -катализируемой тандемной реакции аминирования/циклизации функционализированных алленинов с первичными и вторичными аминами. Реакция представляет собой новый тип каталитической трансформации алленинов, приводящей к селективному формированию азепинового ядра.

Систематически исследована реакция  $\text{CF}_3$ -замещенных алленинов с тозилазидом, приводящая к образованию мультифункциональных производных пролина. Установлено, что

при катализе солями одновалентной меди реализуется каскадный процесс, включающий [3+2]-циклоприсоединение, перегруппировку кетенимина и Альдер-еновую циклизацию. В результате с высокой диастереоселективностью формируется новый пролиновый каркас.

**Теоретическая и практическая значимость работы** определяется высоким потенциалом использования синтезированных производных  $\alpha$ -трифторметилсодержащих  $\alpha$ -аминокислот в биоорганической и медицинской химии. В ходе исследования были впервые разработаны эффективные синтетические стратегии получения новых  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>- $\alpha$ -аминокислот, производных и аналогов орнитина, лизина и пролина из доступных трифторметилсодержащих алленов и алленинов с использованием дешевых катализаторов на основе одновалентной меди. Кроме того, установлена высокая активность легкодоступных рутениевых каталитических систем в реакции димеризации алленосодержащих аминокислот, открывающая путь к селективному образованию 1,3-метиленциклобутанов.

**Методология и методы диссертационного исследования** основаны на анализе литературных данных о методах синтеза и химическом поведении алленов в разнообразных карбо- и гетероциклизациях в условиях гомогенного металлокомплексного катализа. После выявления существующих недостатков были предложены оригинальные каталитические подходы к синтезу новых представителей фторсодержащих  $\alpha$ -аминокислот, их производных и фосфорных аналогов на основе внутри- и межмолекулярных трансформаций функционально замещенных алленов с использованием недорогих каталитических систем. Все полученные соединения были охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа, включая ЯМР спектроскопию на ядрах <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F и <sup>31</sup>P, а также масс-спектрометрия высокого разрешения.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

- Новый подход к синтезу трифторметилзамещенных орнитиннов, основанный на медь(I)-катализируемом гидроаминировании  $\alpha$ -алленилсодержащих производных  $\alpha$ -аминокислот;
- Селективный синтез 1,3-метиленциклобутанов с помощью димеризации функционально замещенных CF<sub>3</sub>-алленов в условиях рутениевого катализа;
- Медь(I)-катализируемая тандемная реакция аминирования/циклизации функционализированных алленинов с первичными и вторичными аминами;
- Диастереоселективный синтез мультифункциональных производных пролина.

**Личный вклад автора** состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: от анализа литературных данных, постановки задач исследования до проведения синтетических работ, выделения и установления структур новых соединений, а также написания научных статей.



Данная работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 20-03-00481, 20-33-90233.

**Достоверность полученных результатов** обеспечивалась за счет использования сертифицированного научного оборудования и применения комплекса современных физико-химических методов анализа для установления строения и исследования свойств полученных соединений (ЯМР спектроскопия и масс-спектрометрия, элементный и рентгеноструктурный анализ).

**Апробация работы.** По материалам диссертации опубликовано 5 статей (в отечественных и иностранных научных изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science) и 3 тезиса докладов. Основные результаты данной работы прошли апробацию на всероссийских и международных конференциях: Всероссийская молодежная конференция "Современные достижения химии в работах молодых ученых" (Уфа, Россия, 2019); Международная конференция «Химия элементоорганических соединений и полимеров» (Москва, Россия, 2019); Международная конференция для молодых ученых «Менделеев 2021» (Санкт-Петербург, Россия, 2021).

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа общим объемом 133 страниц состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов и содержит 80 схем, 3 таблиц и 12 рисунков. Список литературы включает 141 наименований.

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### «Металлокатализируемые циклизации функционально замещенных алленов в синтезе карбо- и гетероциклических соединений»

#### Введение

Аллены обладают уникальными физическими и химическими свойствами, их высокая реакционная способность делает этот класс ненасыщенных систем особенно привлекательным для использования в качестве субстратов в разнообразных трансформациях, как с использованием катализатора, так и в его отсутствии [1-2]. По сравнению с алкенами и алкинами наличие двух кумулированных связей углерод-углерод позволяет получать высокозамещенные производные, в частности, с помощью «домино» процессов [3-4]. Примечательной особенностью алленов также является возможность проявлять аксиальную хиральность, которая способна влиять на диастереоселективность в реакциях функционализации субстратов и может быть перенесена на целевые продукты [5-6].

Эффективной стратегией превращения алленов в более сложные структуры является использование реакций циклизации и циклоизомеризации различных типов при катализе комплексами переходных металлов. Внутримолекулярные циклизации алленов, содержащих в боковой цепи нуклеофильные ХН-группы, позволяют получать различные функционально замещенные гетероциклы [7-8]. Механизм циклизации может быть различным в зависимости от используемых металлов и структуры субстрата [9]. Природа металла играет фундаментальную роль, и проблема заключается в поиске подходящего катализатора, в том числе и с точки зрения эффективности, стабильности и дешевизны.

Чаще всего активация одной из двойных связей аллена происходит путем координации с электрофильным металлоцентром, таким как Hg(II), Ag(I), Pd(II), Rh(I), Cu(I) или Au(III). Затем происходит внутримолекулярная атака нуклеофила, приводящая к образованию соответствующего металлоорганического интермедиата, который далее подвергается деметаллированию при протонолизе, давая конечный продукт (Схема 1.1). В зависимости от электронных и стерических факторов активируется либо проксимальная, либо дистальная  $\pi$ -связь аллена **1**, приводя к **2** и/или **3**. Для каждого из этих двух путей далее возможна *экзо*- или *эндо*-атака нуклеофила, ведущая к образованию интермедиатов **4-7**; при этом возможно равновесие между **5**, **6** и **9**. Наконец, из винилзамещенного **4** формируется **8**, из **5**, **6** или **9** может образоваться *экзо*-циклический алкен **11** и/или *эндо*-циклический алкен **12**, а из соединения **7** – соответственно, *эндо*-циклический алкен **10** [10].

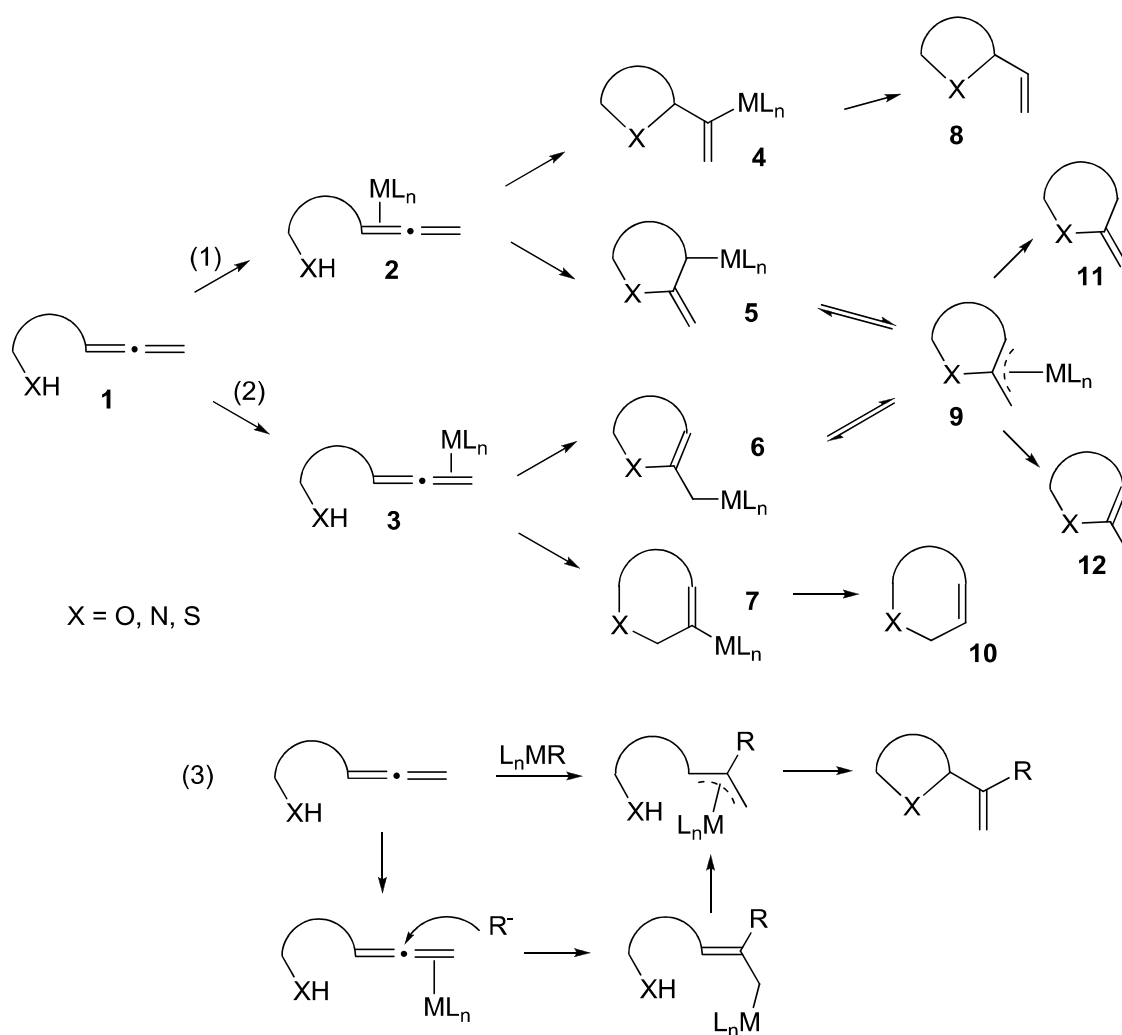


Схема 1.1

Кроме того, другие металлоорганические комплексы, например, на основе палладия, способны играть двойную роль: активировать аллен и способствовать возможной функционализации с последующей циклизацией (Схема 1.1, уравнение 3) [9].

Также активации может первоначально подвергаться и нуклеофил с помощью внедрения каталитической частицы в X-H связь [11]. В таких процессах могут принимать участие комплексы таких металлов, как Pd(0), Y(III), La(III) и Sm(III). Затем одна из  $\pi$ -связей 1,2-диена **13** внутримолекулярно внедряется в связь нуклеофил-металл (Схема 1.2). В зависимости от региоселективности этого процесса могут образоваться соответствующие интермедиаты **14** или **18**, либо находящиеся в равновесии **15**, **16**, **17**. Восстановительное элиминирование **14-18** на завершающей стадии обеспечивает образование конечных продуктов **8**, **10-12**.

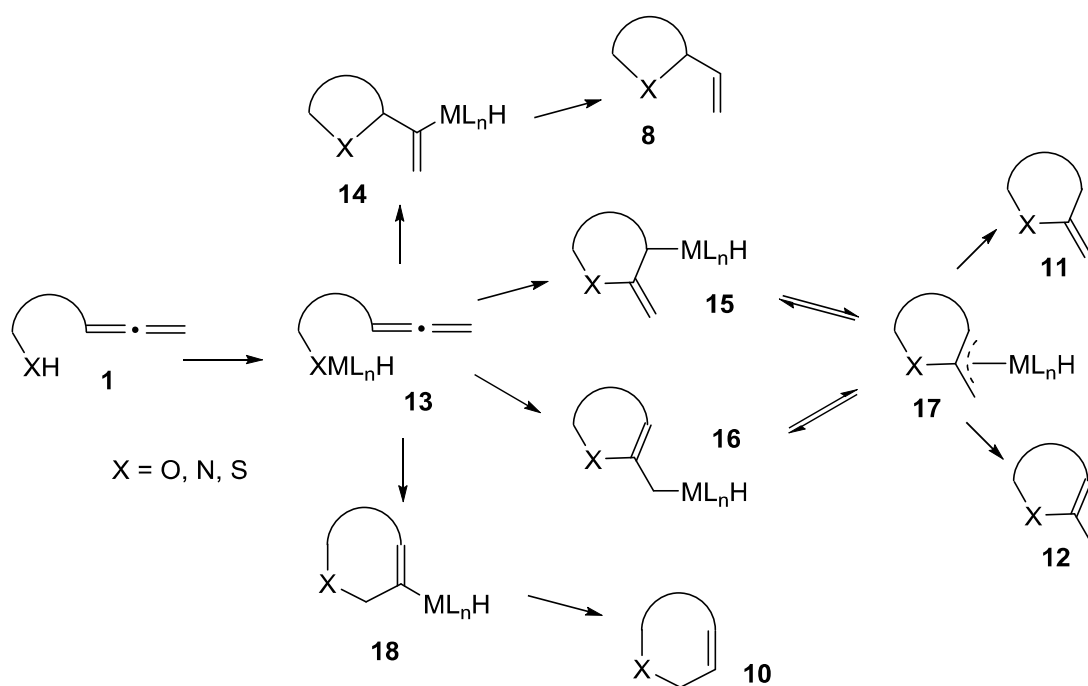


Схема 1.2

В частных случаях, когда нуклеофилом является аминогруппа ( $X = \text{NH}_2$ ) при катализе комплексами титана, первоначально образуется имидный комплекс **19** [12]. Затем происходит [2+2]-циклоприсоединение с одной из  $\pi$ -связей аллена, в зависимости от региоселективности приводящее либо к **20**, либо к **22**. Далее в результате двухступенчатого процесса, включающего протодеметаллирование **20** с последующей таутомеризацией **21** образуется имин **24** (Схема 1.3). В свою очередь соединение **22** теоретически может давать аллиламин **23**, но таких примеров до сих пор описано не было.

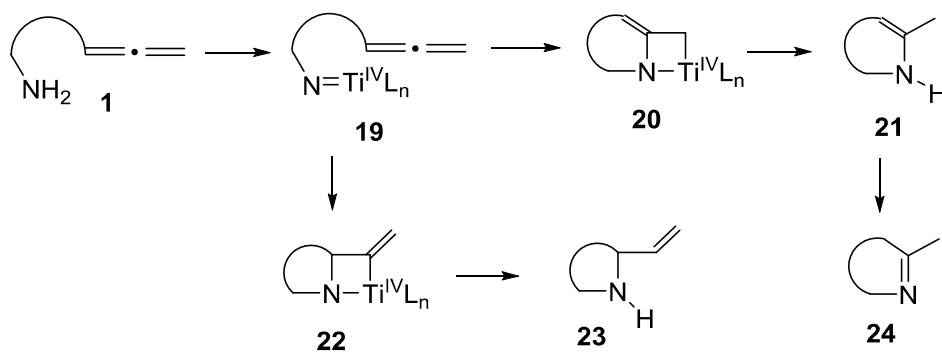


Схема 1.3

И наконец, при наличии дополнительных кратных связей в структуре аллена (субстраты типа **25**), реакция протекает не с нуклеофилом, а происходит циклометаллирование  $\pi$ -связей,

приводя к металлоциклу **26** и/или **27** (Схема 1.4). Далее возможны различные пути трансформации последних, например, известны примеры  $\beta$ -гидридного и восстановительного элиминирования, а также внедрения нуклеофильных группировок или связей и др. [13-16].

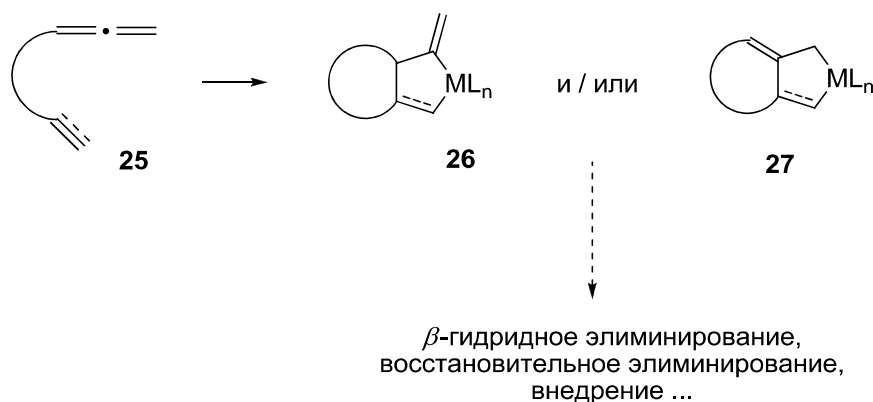


Схема 1.4

Аналогичные представленным выше трансформации могут быть реализованы и в межмолекулярном варианте, исход которых зависит от строения, как алленовой компоненты, так и нуклеофила, а также от природы катализатора.

В последние годы наблюдается значительный всплеск исследований, связанный с использованием алленов в качестве субстратов в металлокатализируемых реакциях C-N активации/аннелирования ароматических и ненасыщенных алифатических соединений при хелатном содействии содержащихся в них направляющих групп. В качестве катализаторов таких процессов чаще всего используют комплексы родия, палладия, реже иридия и кобальта. В этом случае катализатор первоначально металлирует соседнюю с направляющей группой C-H связь ароматического или алифатического субстрата, давая металлоциклический интермедиат **A**, который далее активирует алленовую систему для последующего внедрения одной из двойных связей по связи металл-углерод (интермедиат **B** или **B'**). После стадии восстановительного элиминирования процесс завершается образованием соответствующего [n+2]-циклоаддукта (Схема 1.5) [17-18].

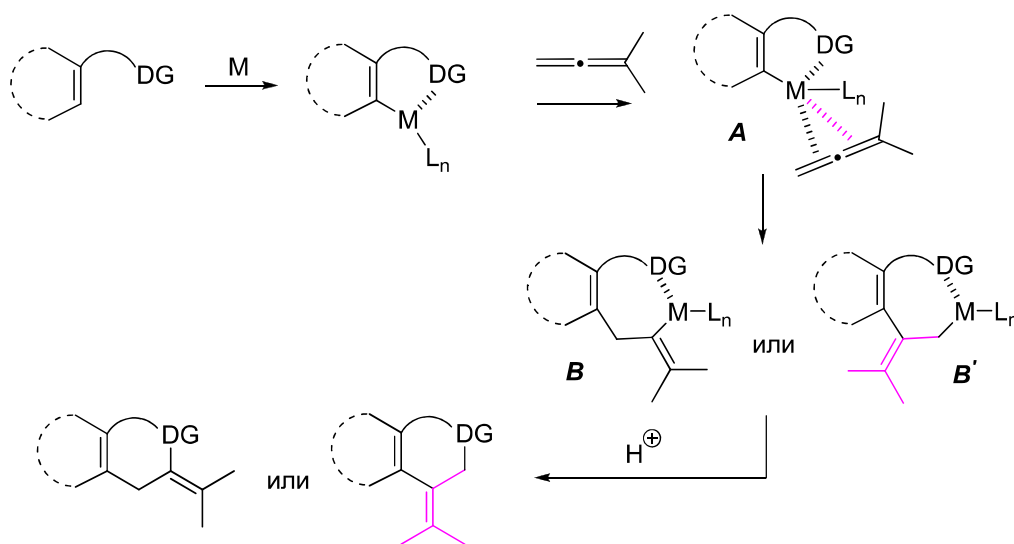


Схема 1.5

В целом, в течение последних 20 лет металлокатализируемые циклизации с участием функциональных алленов сформировались в чрезвычайно богатую и бурно развивающуюся область химии, дающую возможность с минимальными затратами получать структурно разнообразные карбо- и гетероциклические соединения. Несмотря на значительные успехи, достигнутые к настоящему времени в химии алленов, часто исход реакций трудно спрогнозировать заранее, поскольку из одного и того же исходного соединения могут получаться циклы разного размера в зависимости от катализатора, природы заместителей или даже растворителя.

В настоящем обзоре предпринята попытка суммировать данные, полученные, главным образом, за последние 5 лет в области каталитических трансформаций функционально замещенных алленов, приводящих к образованию разнообразных циклических продуктов. Более ранние сведения о реакционной способности алленов в процессах такого типа содержатся в обзорных статьях [9, 19-22], некоторые из которых посвящены более узким аспектам их уникальной химии, например, 1,3-диполярному циклоприсоединению [23], C-H функционализации [24], гидрофункционализации [25-26], химии алленолов [27] и алленинов [28]. Настоящий обзор структурирован по типу металла, который наиболее часто использовался в реакциях циклизации.

### 1.1. Золото-катализируемые трансформации алленов

Широко известно, что соли золота(I) можно использовать в качестве карбофильных катализаторов, которые способны активировать  $\pi$ -связи ненасыщенных молекул. С помощью подбора лиганда, входящего в каталитический комплекс золота(I), можно управлять свойствами

данной каталитической системы. Катализаторы на основе золота(I) обладают низкой склонностью к участию в окислительно-восстановительных процессах, а также высокой устойчивостью к кислороду воздуха и следам воды.

В зависимости от степени замещенности аллена и типа катализатора на основе золота(I), при их взаимодействии могут образовываться  $\eta^2$ -(**28a**)-, либо  $\eta^1$ -(**28b-d**)-алленовые комплексы золота, в которых атом золота связан с центральным sp-атомом углерода. Плоские или изогнутые  $\sigma$ -аллильные катионы типа **28c**, а также цвиттер-ионные карбены типа **28d** образуются в более редких случаях [20]. Интермедиаты золота **28a-d**, независимо от их структуры, подвергаются атаке нуклеофила по 1,2- или 1,3-типу (аналоги 1,2- или 1,3-углеродных диполей) в зависимости от природы катализатора, нуклеофила **Nu** и электрофила **E** (Схема 1.6).

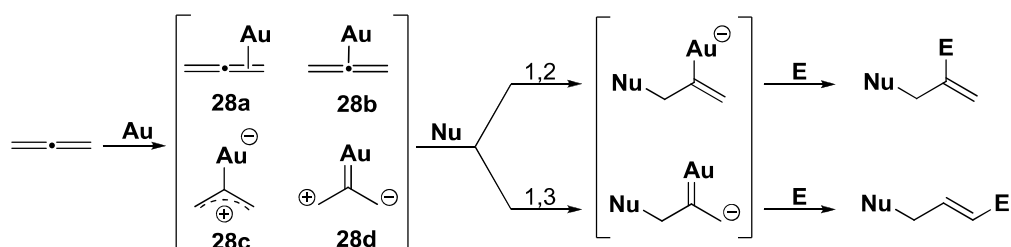


Схема 1.6

Большинство реакций алленов, катализируемых золотом, являются реакциями циклоприсоединения и циклоизомеризации, в результате которых образуется только одна связь углерод-углерод или углерод-гетероатом. Однако 1,3-дипольный характер интермедиатов аллильного типа, таких как **IIc** или **IIId**, предполагает возможность циклоприсоединения, в котором участвуют два или три атома углерода алленовой группы.

Недавно была исследована реакция внутримолекулярного [2+2]-циклоприсоединения *N*- и *C*-содержащих алленов в присутствии каталитической системы  $\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgBF}_4$ , приводящая к образованию конденсированных циклобутансодержащих соединений (Схема 1.7, путь *a*) [29-30]. Механизм данной трансформации включает первоначальную активацию аллена с образованием аллильного катиона золота **A** с последующим внутримолекулярным [2+2]-циклоприсоединением по алкеновой группе с высокой селективностью. Эта реакция также может быть осуществлена в условиях асимметрического катализа с использованием комплекса золота с хиральным фосфорановым лигандом, давая целевые бициклические продукты с высокими значениями *ee* (до 98%).

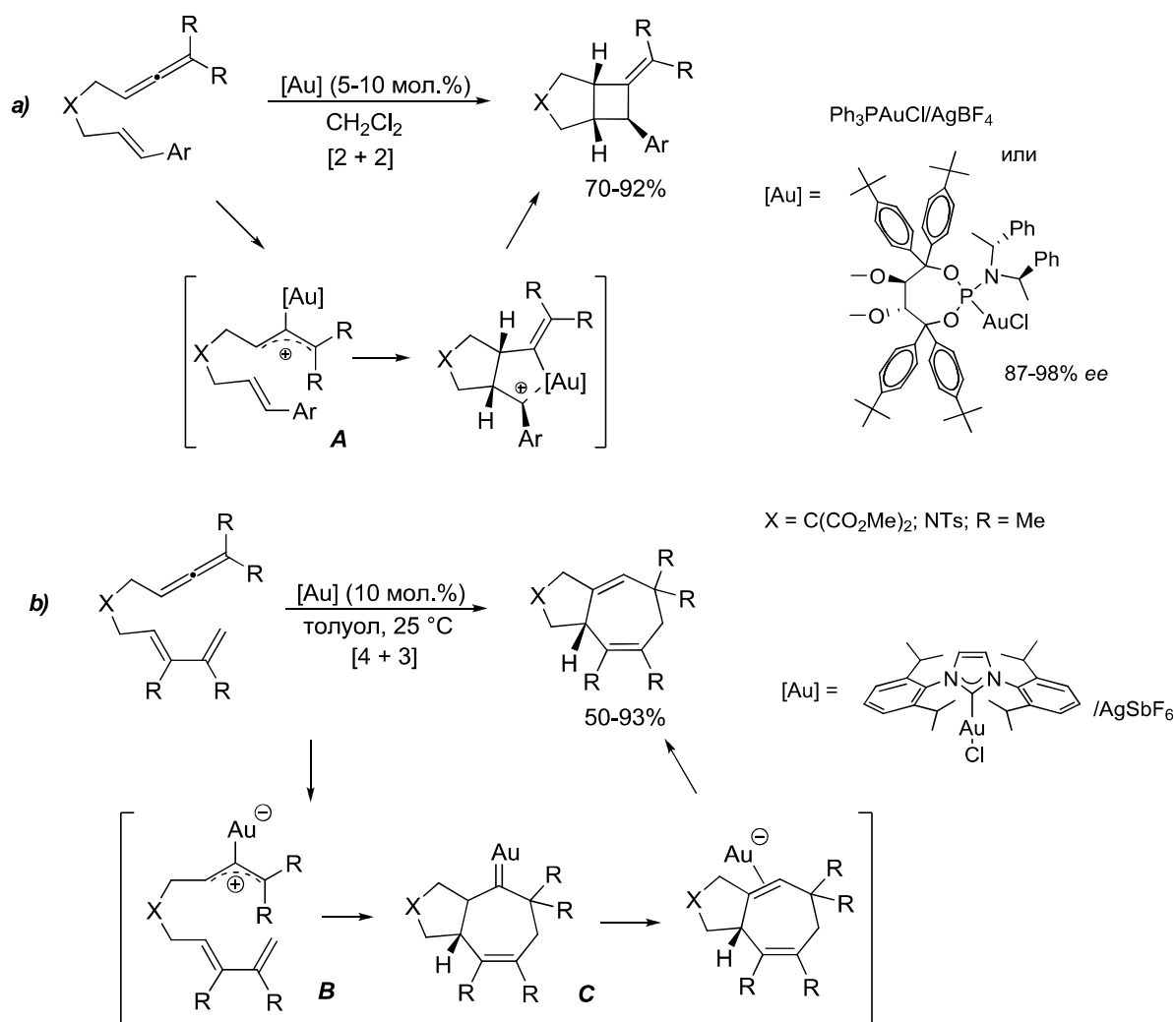


Схема 1.7

При использовании в качестве исходных соединений аллендиенов впервые была продемонстрирована возможность участия алленовой системы в процессе [4+3]-циклоприсоединения при катализе NHC-содержащим комплексом золота (Схема 1.8, путь **b**) [31]. Авторы выполнили DFT-расчеты, которые подтвердили, что в процессе активации аллена карбофильным катализатором происходит согласованное [4+3]-циклоприсоединение аллендиенового катиона **B** с образованием металлокарбенового интермедиата **C** [20, 31]. Далее в результате 1,2-водородного сдвига с последующим элиминированием металла происходит образование соответствующего бициклического продукта.

Активированные алленовые субстраты, такие как алленамиды, являются универсальными субстратами в органическом синтезе и недавно были использованы в качестве двухуглеродных синтонов в Au(I)-катализируемых реакциях циклоприсоединения. С момента первого предположения об участии в данных процессах золото-связанных аллильных катионов были изучены реакции [2+2]- [32], [2+2+2]- [33] и [4+2]- [34] циклоприсоединения алленамидов с



различными 2π-диполярофилами (Схема 1.8), такими как индолы, олефины, диены и карбонильные соединения, которые завершались образованием четырех- или шестичленных циклических продуктов.

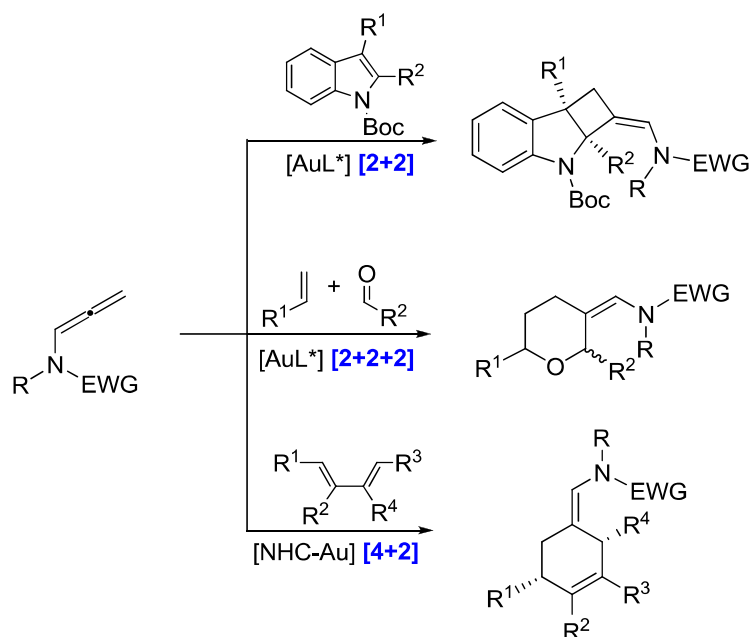


Схема 1.8

В отличие от 2π-диполярофилов, 1,*n*-диполи также могут вступать в циклоприсоединение с алленами при катализе комплексами золота. Так, Chen с коллегами продемонстрировал, что азометинилиды **29** и **30** могут реагировать с *N*-карбонил- и сульфонилалленами с образованием соответствующих [3+2]-циклоаддуктов **31** и **32** с хорошими выходами и региоселективностью [35] (Схема 1.9).

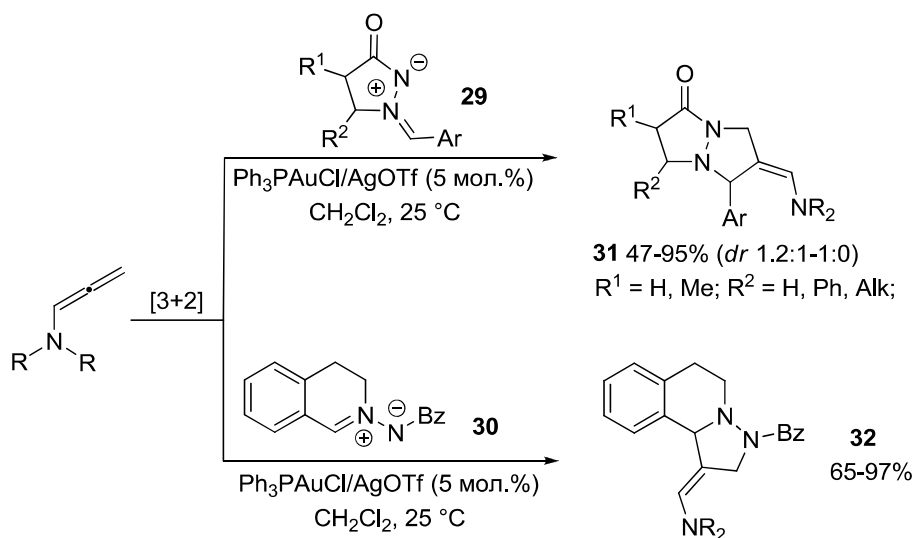


Схема 1.9

Недавно Yoo и сотр. сообщили о новом стереоселективном синтезе целого ряда разнообразно замещенных 1,4-дiazепинов **34** с помощью реакции [5+2]-циклоприсоединения *N*-алленамидов с 1,5-диполями на основе цвиттерионных производных хинолина **33** (Схема 1.10) [36].

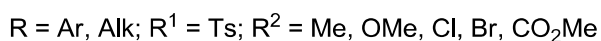
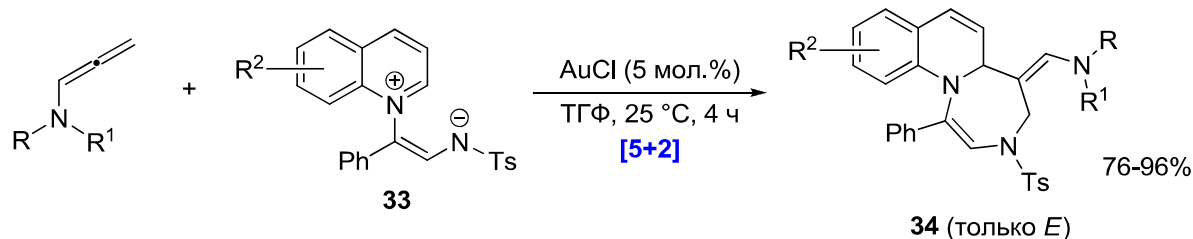


Схема 1.10

Согласно предложенному авторами механизму катализатор на основе золота(I) первоначально активирует аллен, приводя к образованию соответствующего аллильного катиона **A**, который далее подвергается нуклеофильной атаке азотом цвиттер-ионного 1,5-диполя **33**, образуя интермедиат **B** (Схема 1.11). Последний внутримолекулярно циклизуется в семичленный 1,4-дiazепин **34**.

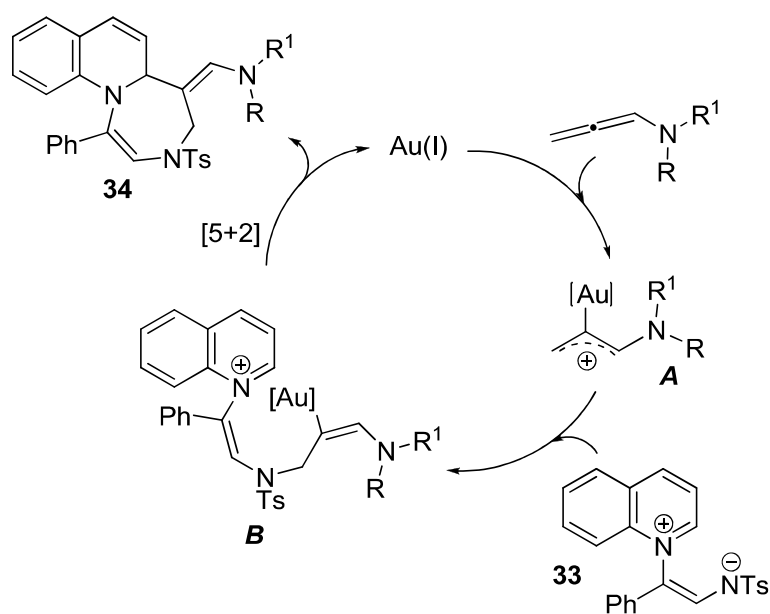


Схема 1.11

Опираясь на полученные механистические данные об участии в реакциях циклоприсоединения аллильного катиона золота, образующегося из алленамидов, Faustino и коллегами продемонстрировали в реакциях с алкенами, содержащими карбонильную группу,

возможность синтеза окса-мостиковых карбоциклов среднего размера (7-9 членных). Данный процесс формально можно рассматривать как [2+2+2]-циклоприсоединение, в котором карбонильная группа действует в качестве нуклеофила. На Схеме 1.12 представлен предполагаемый механизм такого превращения, включающего каскадную катионную трансформацию [37]. Так, первичное взаимодействие аллильного катиона **A** с карбонилсодержащим алкеном приводит к образованию промежуточного катионного комплекса **B**, который далее подвергается внутримолекулярной атаке карбонильной группы, циклизуясь в новый катионный интермедиат **C**, трансформирующийся в мостиковый бициклический продукт.

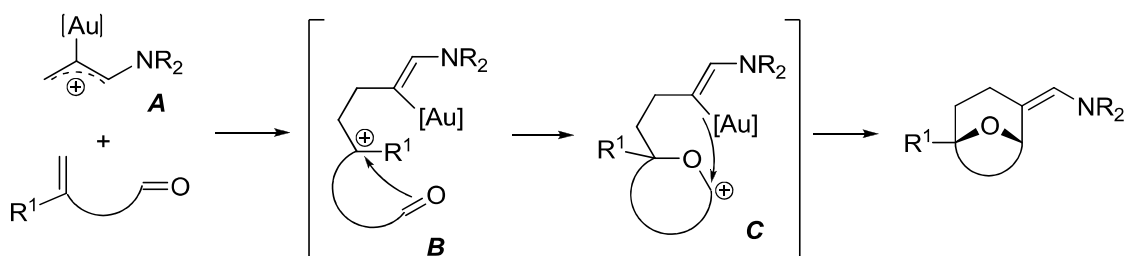


Схема 1.12

Авторы исследовали широкий круг субстратов, показав принципиальную возможность синтеза разнообразных семи-, восьми- и даже девятичленных бициклических продуктов (Схема 1.13). Наиболее эффективным катализатором для данной реакции оказался катионный Au-комплекс **D**, который в количестве 0.5 мол.% обеспечивал максимальные выходы и высокую *Z*-селективность целевых продуктов.

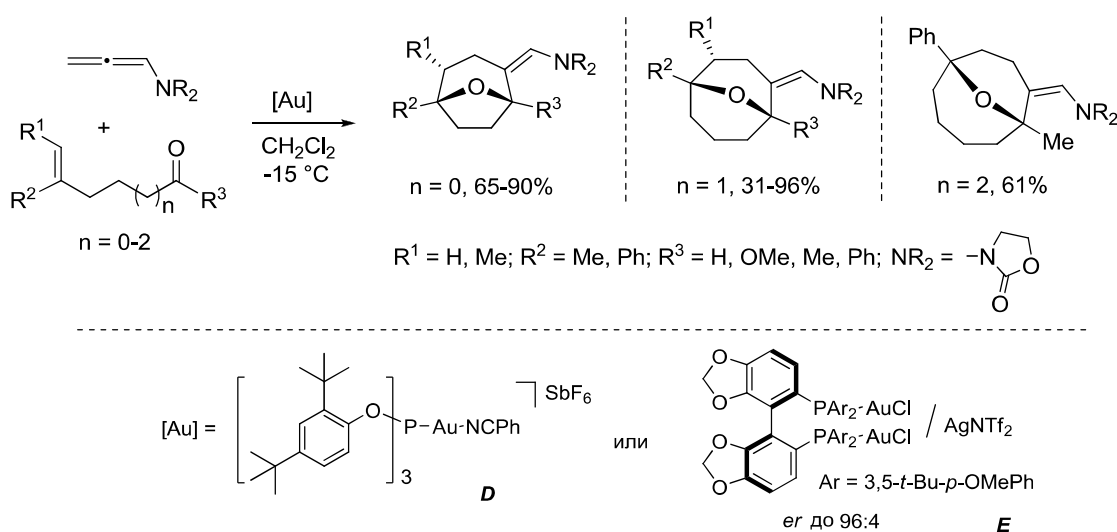


Схема 1.13

Данный процесс может быть реализован и в асимметрическом варианте при использовании в качестве катализатора комплекса *E* с хиральными лигандами на основе производного BINAP.

Тем же авторам удалось обнаружить, что данная методология хорошо работает и в случае использования оксимных субстратов вместо карбонильных, что существенно расширяет границы метода и позволяет получать аза-мостиковые карбоциклические соединения среднего размера (Схема 1.14).

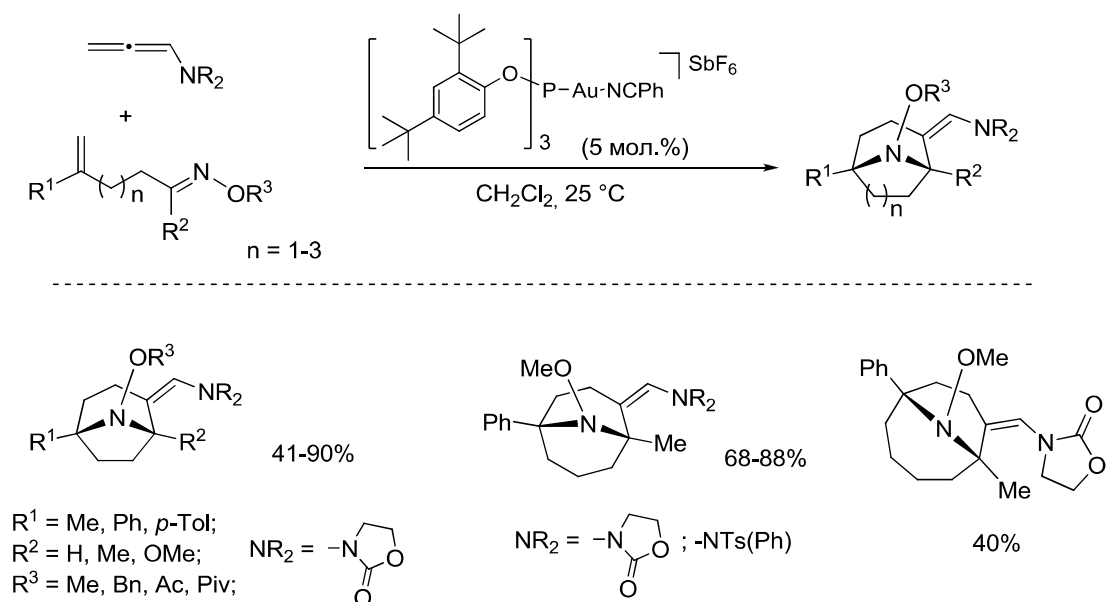


Схема 1.14

Однако в этом случае в отличие от карбонильных субстратов загрузку катализатора пришлось увеличить на порядок (до 5 мол.%). Вероятно, часть катионного золота дезактивируется за счет координации с достаточно нуклеофильным азотом оксимной группы. Кроме того, помимо целевых мостиковых продуктов в некоторых случаях наблюдалось образование незначительных количеств (менее 5%) циклобутанов как побочных продуктов конкурентной реакции [2+2]-циклоприсоединения с участием дистальной двойной связи алленамида и С=С связи оксимного субстрата [38].

Золото-катализируемые циклизации с участием алленов также были исследованы в трехкомпонентной реакции [2+2+2]-циклоприсоединения между алленамидами, алкенами и альдегидами, приводящей к образованию соответствующих 2,6-дизамещенных тетрагидропиранов с хорошими выходами и высокой регио- и диастереоселективностью (Схема 1.15) [33].

Авторы предположили, что механизм реакции включает перехват алкеном первоначально образующего интермедиата *A*, что приводит к частично стабилизированному атомом золота

карбокатиону **B**. Последний подвергается атаке карбонильного соединения, образуя соответствующий оксониевый интермедиат **C**, который циклизуется по реакции Принса в конечное тетрагидропирановое производное (Схема 1.15).

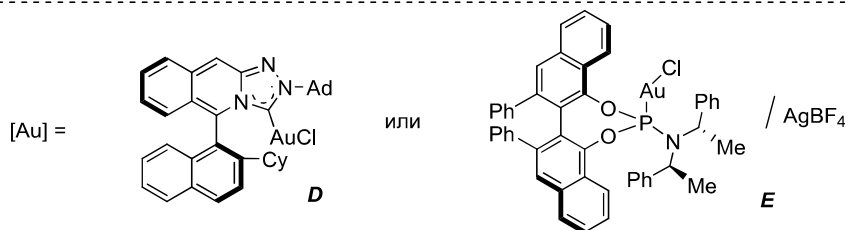
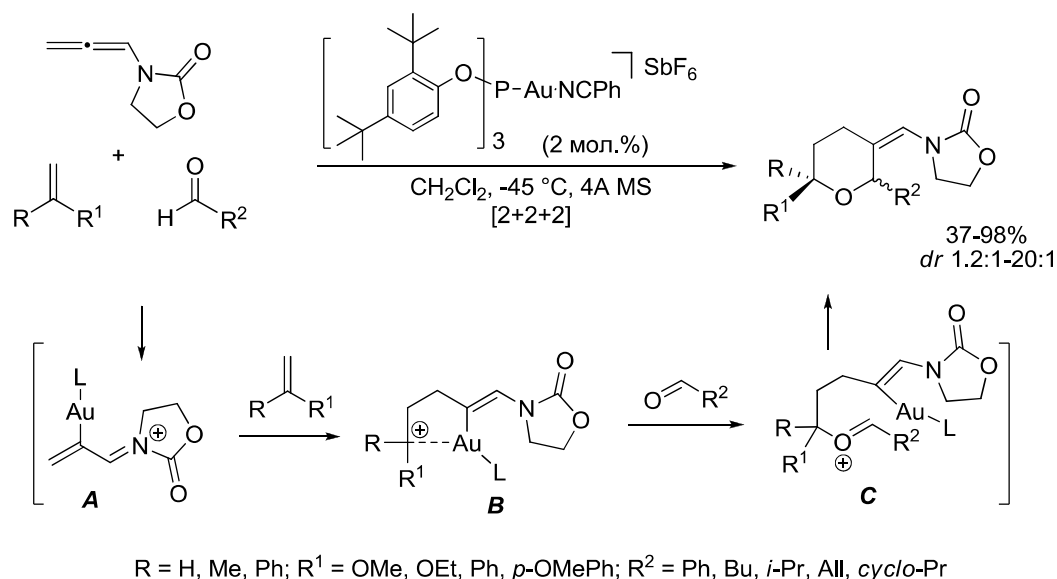


Схема 1.15

Данная трансформация была исследована на большом количестве примеров в присутствии каталитических количеств (2 мол.%) фосфитсодержащего катионного комплекса золота(I), демонстрируя эффективный синтез целевых продуктов с выходами от приемлемых до отличных, а также высокую диастереоселективность в большинстве изученных случаев. Реакция также может быть выполнена в асимметрическом варианте при использовании хиральных комплексов золота **D** или **E**, достигая хороших значений *ee* [39].

Внутримолекулярные карбоциклизации 1,*n*-алленинов и 1,*n*-аллененов, катализируемые комплексами переходных металлов, являются эффективным способом получения циклических диенов и триенов, которые в свою очередь широко используются в конструировании сложных биологически важных природных и синтетических продуктов. С точки зрения механизма такие процессы традиционно делят на две основные группы. К первой группе относят металлы, способные к двойной координации с аленином/еном, приводящей к образованию интермедиатов **A**, **A'** (металлациклы), **B** ( $\pi$ -аллильный металлокомплекс) или **C** (винильный металлокомплекс, Схема 1.16); при этом меняется степень окисления металла. С другой

стороны, металлы могут избирательно активировать одну из ненасыщенных связей и функционировать подобно кислотам Льюиса, снижая электронную плотность на субстрате. Эти металлы (“ $\pi$ -кислоты”), могут приводить к образованию аллильного катиона **D** при координации с алленом или генерировать частично положительный заряд на одном из углеродов активированной тройной связи (комплексы алкин-металл **E** и **E'**, Схема 2.16) [40].

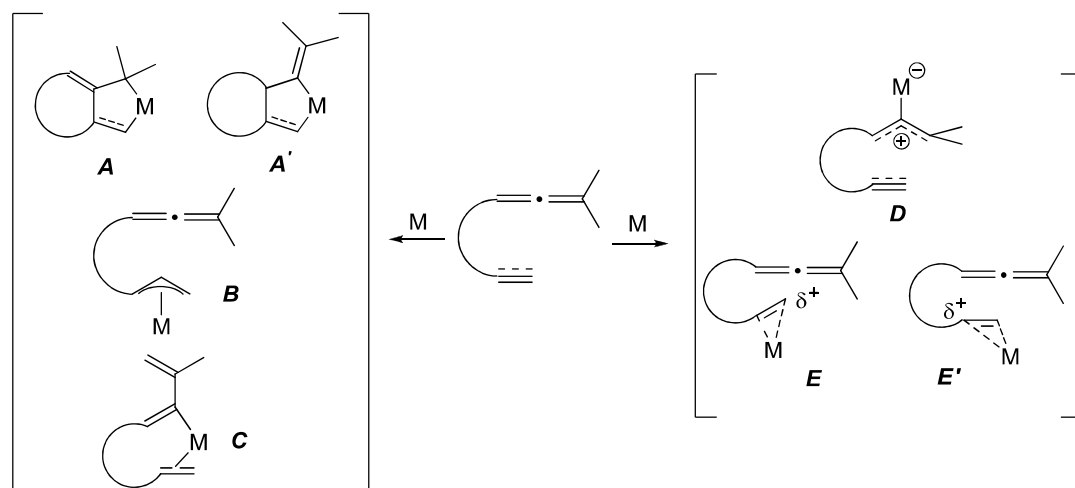


Схема 1.16

Среди металлов, которые вызывают образование интермедиатов, указанных в левой части Схемы 1.16, безусловное лидерство принадлежит родию (металлациклы **A**, **A'**) и палладию [ $\pi$ -аллил-(**B**)- и винил-(**C**)-металлокомплексы]. Реже используются комплексы рутения, молибдена, иридия и кобальта. Интермедиаты **D**, **E** и **E'**, изображенные в правой части, чаще всего образуются в реакциях при катализе комплексами на основе золота и платины, хотя известны случаи катализа солями галлия и алюминия [41-42]. Во всех случаях результатом таких каталитических трансформаций являются разнообразные циклические продукты; причем исход реакций сильно зависит от структуры ненасыщенного субстрата, природы катализатора и условий проведения процесса. Более подробная информация о каталитических реакциях такого типа содержится в обзоре Aubert [16]. Ниже приведены сведения о публикациях последних лет, описывающие новые результаты исследований в данной области.

В течение последнего десятилетия золотой катализ является эффективным методом активации кратных углерод-углеродных связей, способствуя осуществлению последующих нуклеофильных реакций в мягких условиях. Внутримолекулярные реакции алленов с гетеронуклеофилами, такими как азот-, кислород- и серосодержащие производные, широко используются в синтезе разнообразных гетероциклических соединений. Однако золото-катализируемые циклизации  $1,n$ -алленинов до сих пор остаются относительно мало изученными трансформациями. Считается, что при активации одной из ненасыщенных связей

такие реакции могут быть реализованы двумя путями: 1) через аллильный катион; при этом аллен функционирует как нуклеофил или 2) через винильный катион; в этом случае роль нуклеофила выполняет алкин [43]. В обоих вариантах реакция завершается нуклеофильной атакой или депротонированием.

Недавно Ohno и сотр. исследовали каскадную циклизацию фенилен-связанных алленинов **35** с бензофуранами, индолами и бензотиофеном в циклопропаны **36** при катализе фосфинсодержащими комплексами золота(I) [40]. В результате тщательного скрининга серии каталитических систем и условий реакции было установлено, что наибольшие выходы продуктов циклизации обеспечивает использование 5 мол.% комплекса BrettPhosAuNTf<sub>2</sub> в среде дихлорметана при 0 °С (Схема 1.17).

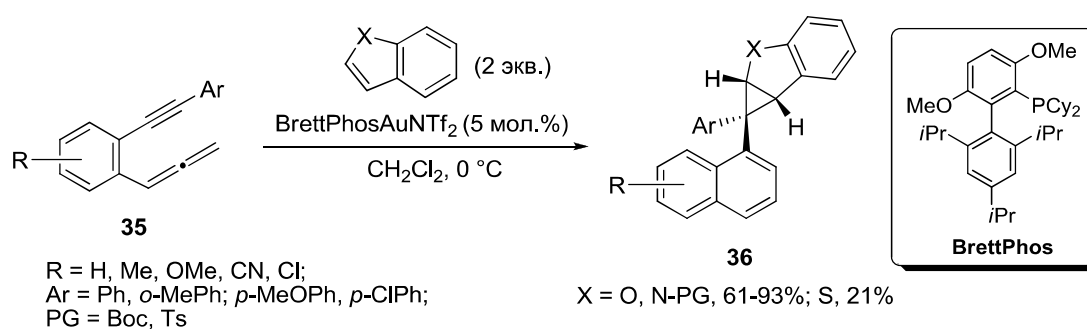


Схема 1.17

Авторы предположили, что за первоначальной активацией алленовой группы катионным комплексом золота следует внутримолекулярная нуклеофильная атака алкина с образованием винилкатионного интермедиата *A*. Последующая нуклеофильная атака бензофурана на катионный углерод приводит к аддукту *B*. Вероятно, C2-атака бензофурана более предпочтительна, чем C3-атака. На завершающей стадии происходит образование циклопропана, которое сопровождается ароматизацией и деметаллированием в процессе протонолиза, приводя к конденсированному циклопропану **36** с высокой стереоселективностью (Схема 1.18).

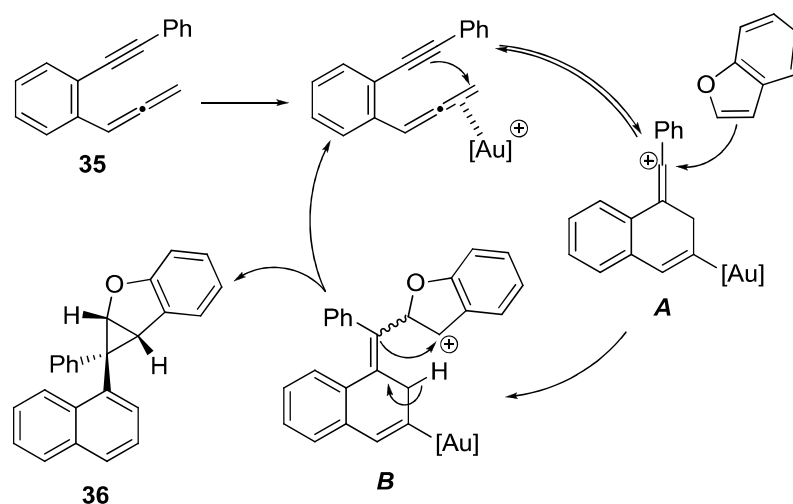


Схема 1.18

Образование альтернативного стереоизомера **36a'** затруднено из-за стерического отталкивания между бензольным кольцом бензофурана и атомами водорода дигидронафталина в одном из возможных конформеров **B2** (Схема 1.19), что объясняет исключительное образование стереоизомера **36a**. Данная селективность наблюдалась во всех изученных случаях.

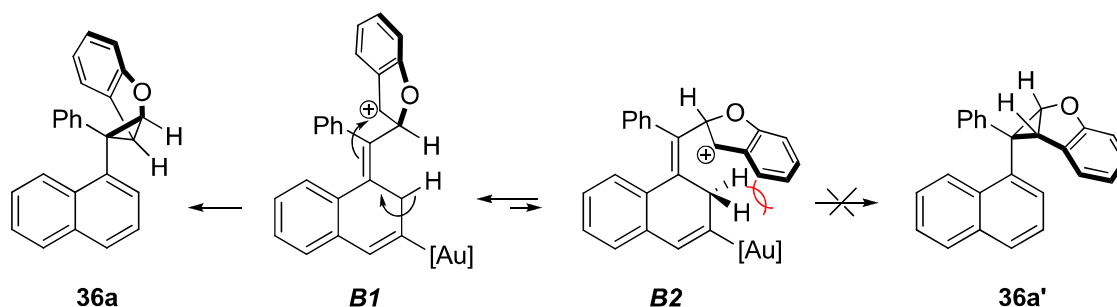


Схема 1.19

В процессе исследования границ метода было установлено, что при наличии метильной группы в исходном алленине в положении 3 бензольного ядра данная каталитическая трансформация неожиданно приводит к образованию аценафтена **37** даже в отсутствие бензофурана. Предполагаемый механизм включает, как и в случае циклопропанирования, образование аналогичного катионного комплекса **A'**, который благодаря наличию метильной группы в *орто*-положении подвергается 1,5-гидридному сдвигу, давая промежуточный комплекс **B'**, который циклизуется в конечный аценафтен. Данная реакция имеет общий характер, о чем свидетельствует большое количество примеров (Схема 1.20).



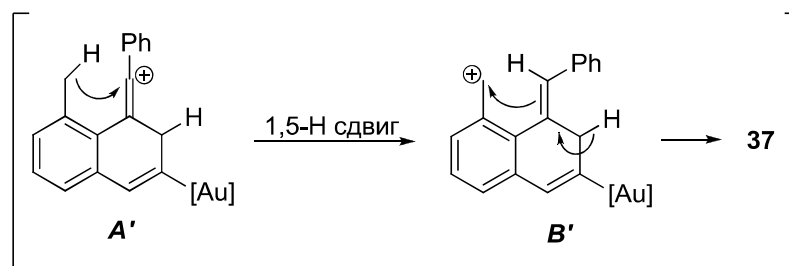
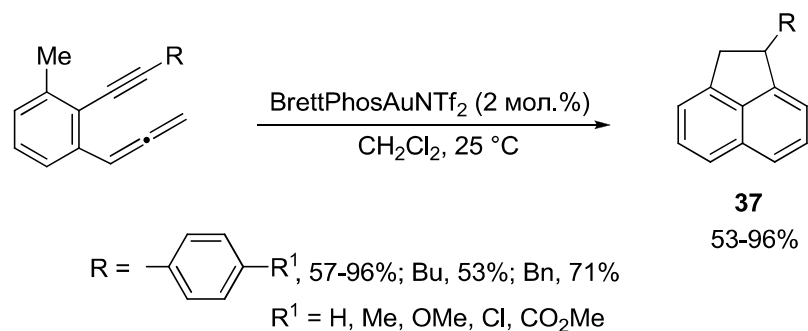


Схема 1.20

## 1.2. Палладий-катализируемые трансформации алленов

Известно, что аллены, содержащие хорошо уходящую группу в  $\alpha$ -положении, способны реагировать с катализаторами на основе переходных металлов с образованием промежуточных метилен- $\pi$ -аллильных металлокомплексов, которые далее могут легко вступать в реакцию замещения с различными нуклеофилами, давая либо новые структурно модифицированные аллены, либо сопряженные 1,3-диены [44-47]. Их взаимодействие с ненасыщенными С-С связями приводит к образованию промежуточных соединений *Int-A* и/или *Int-B* (Схема 1.21).

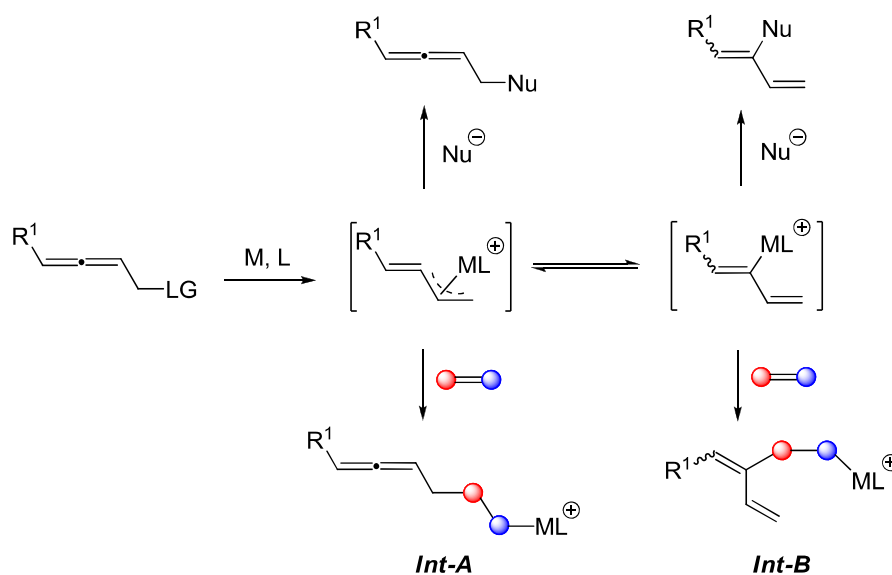


Схема 1.21

Недавно группой Ма при исследовании Pd-катализируемой реакции алленилбензоксазинанонов с терминальными алленами было установлено, что взаимодействие реагентов приводит к образованию производных бензазоцина, как продуктов двойного [6+2]-аннелирования алленов (Схема 1.22) [44]. При этом было установлено, что метод эффективно работает для синтеза восьмичленных азоцинов с интернальной экзо-циклической C=C связью исключительно в *Z*-конфигурации через образование промежуточного комплекса *Int-B* (см. Схема 1.21) Образование же более предпочтительных шестичленных продуктов (через *Int-A*) не наблюдалось.

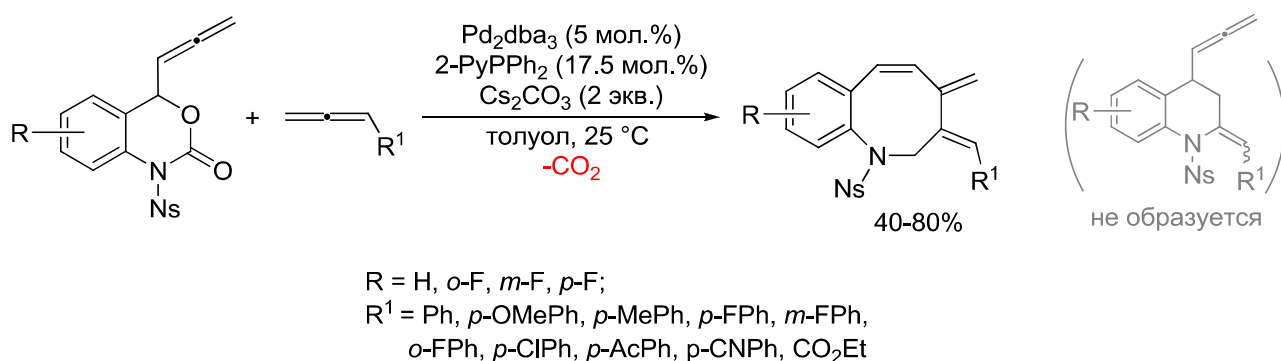


Схема 1.22

Согласно предложенному авторами механизму первоначально образующийся комплекс *A* катализирует процесс декарбоксилирования исходного алленилбензоксазинона, приводя к метилен-π-аллильному цвиттерионному комплексу палладия *B*. Электроноакцепторный характер Ns-группы может способствовать окислительному присоединению палладия по связи C-O и стабилизации отрицательного заряда на азоте после декарбоксилирования. Далее цвиттерион *B* изомеризуется в более стабильный бензоциклический интермедиат *C*, после чего происходит селективное внедрение терминальной двойной связи аллена с образованием промежуточного металлоцикла *D*. Далее следует стадия восстановительного элиминирования в присутствии еще одной молекулы аллена с образованием конечного продукта (Схема 1.23).

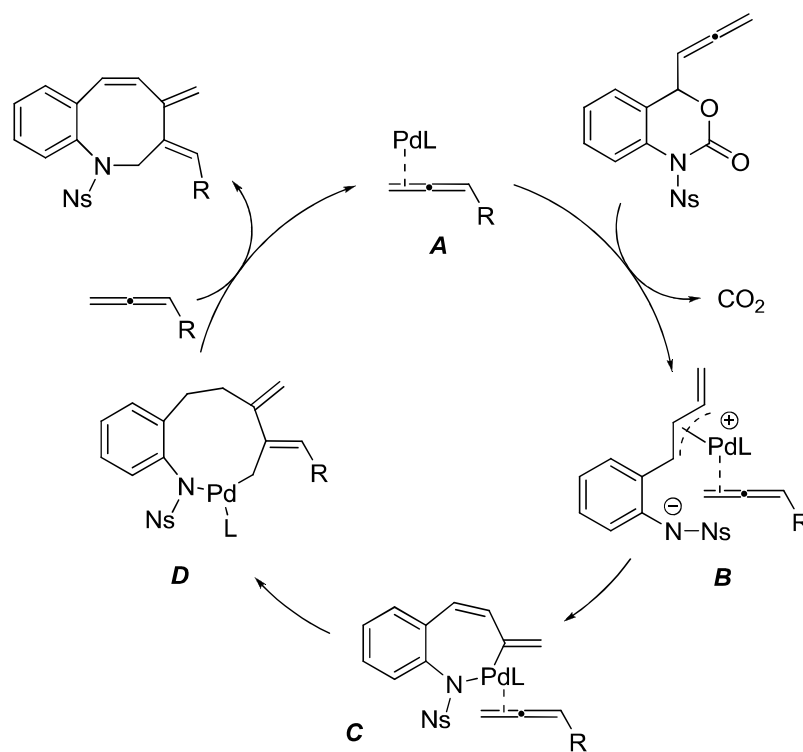


Схема 1.23

Во многих Pd(II)-катализируемых карбоциклизациях с участием алленов, содержащих в своей структуре дополнительные ненасыщенные связи, образуется новый хиральный углеродный центр, в связи с чем, одной из серьезных проблем является разработка энантиоселективных версий этой реакции. Ситуация усугубляется тем, что в условиях данного окислительного процесса невозможно использовать фосфиновые лиганды, более того, большинство известных хиральных лигандов подавляют реакционную способность Pd(II)-комплексов и останавливают реакцию.

В течение последних нескольких лет группа Bäckvall провела ряд механистических исследований в реакциях карбоциклизации/борилирования алленинов [48-49] и аллененов [50-55] при катализе комплексами Pd(II) с использованием бис(пинаколата)дибора B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>; причем в реакциях с аллененами образуется новый хиральный центр (Схема 1.24) [56].

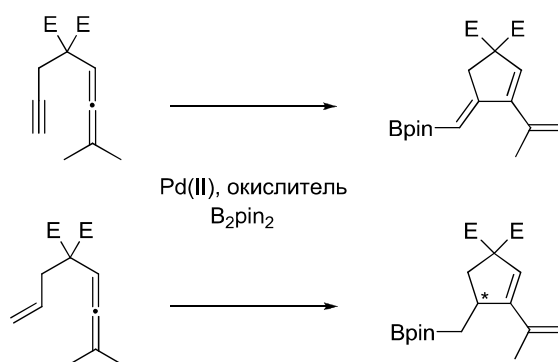


Схема 1.24

Учитывая, что борорганические соединения являются ценными строительными блоками в синтезе природных соединений и биологически активных веществ, группа Kalek и Bäckvall недавно разработала энантиоселективный вариант Pd(II)-катализируемой окислительной карбоциклизации/борилирования аллененов (Схема 1.25) [53]. В качестве хиральной добавки ими было использовано производное фосфорной кислоты на основе бифенильного производного (*S*)-**40**, которое в процессе реакции образует соответствующий палладиевый комплекс с хиральным фосфатным лигандом. После первичной активации алленена, сопровождающейся депротонированием метильной группы и последующей циклизацией следуют стадии переметаллирования и восстановительного элиминирования с регенерацией каталитически активной частицы ( $\text{Pd}^0 + \text{BQ} \rightarrow \text{Pd}^{\text{II}}$ ) и образованием продукта (на схеме указан фрагмент предполагаемого механизма) с высоким значением энантиомерного избытка. Однако, абсолютную конфигурацию продукта **39** установить не удалось.

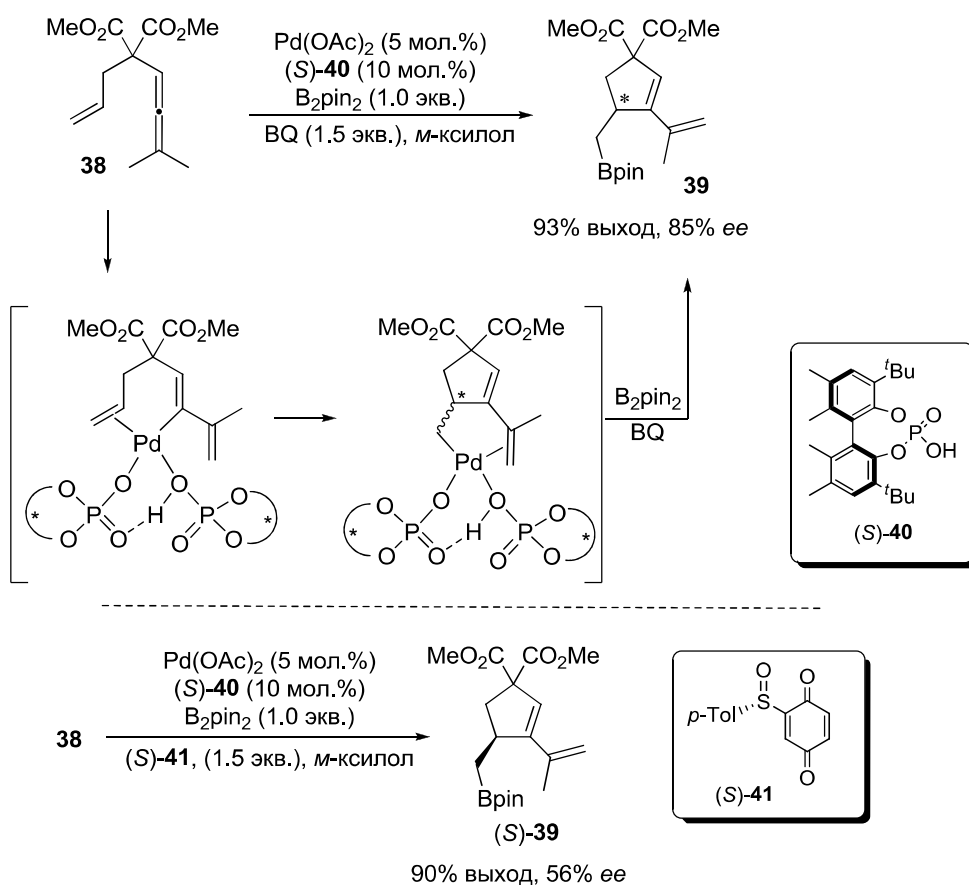


Схема 1.25

Позднее, заменив бензохинон (BQ) на его хиральное производное (*S*)-**41** авторы смогли определить конфигурацию **39**. В комбинации (*S*)-**41** с производным фосфорной кислоты (*S*)-**40** продукт реакции (*S*)-**39** образуется с высоким выходом и умеренным значением *ee* (56%). В этом случае, помимо выполнения роли окислителя, хиральный бензохинон способен также

участвовать в замене одного или двух фосфорных лигандов палладия на одной из стадий каталитического цикла, что дополнительно подтверждается квантово-химическими расчетами.

В случае бисалленов Pd(II)-катализируемая карбоциклизация/борилирование в аналогичных условиях неожиданно привела к смеси шестичленных циклических триенов с *эндо*-(**42**) и *экзо*-(**43**)-циклической двойной связью, один из которых, содержащий бензохиноновый фрагмент **42**, оказался основным продуктом реакции [57]. Примечательно, что с увеличением загрузки бензохинона (BQ) до 3-х эквивалентов выход **42** увеличивается с 62% до 75%. Заменой BQ на тетрафторбензохинон (F<sub>4</sub>-BQ) образование **42** удается полностью подавить; при этом, как и ожидалось, реакция приводит к двум борилированным циклам с похожим соотношением основного **44** и побочного **45** продуктов (Схема 1.26).

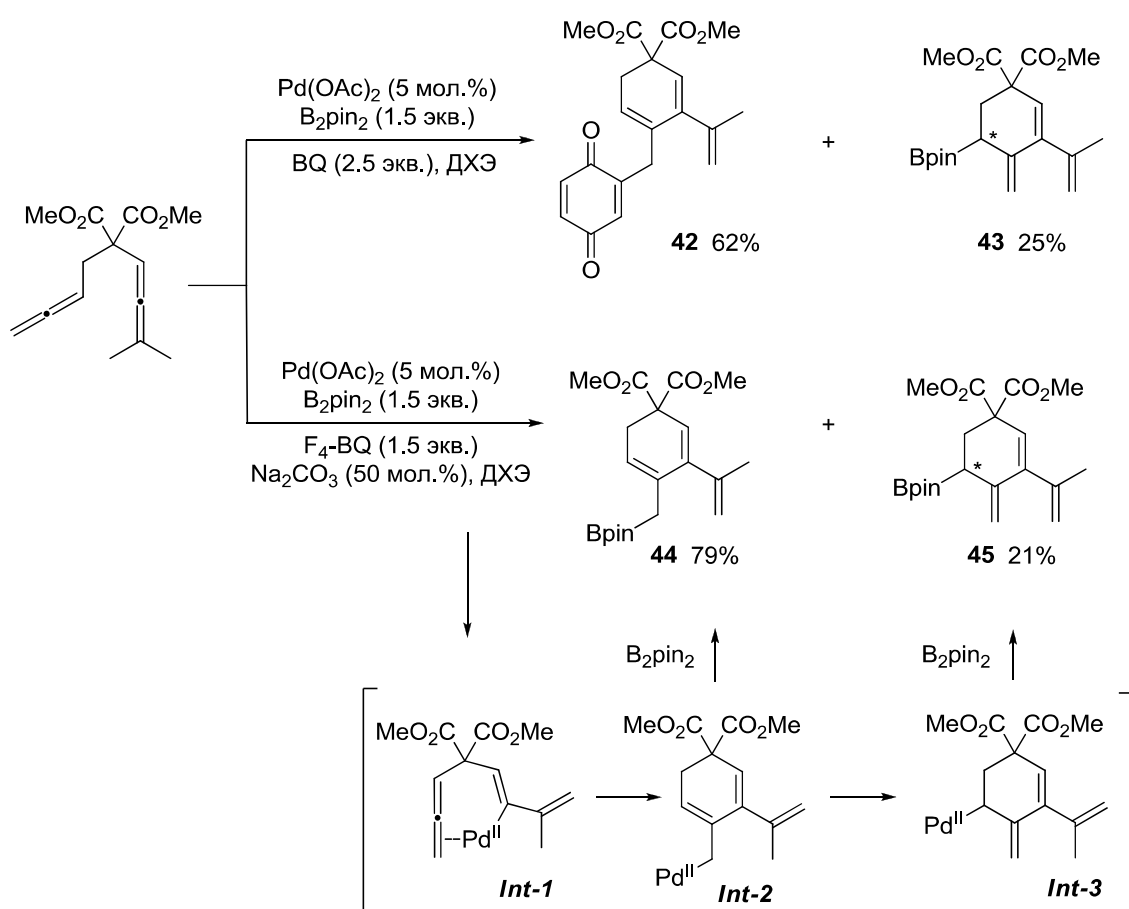


Схема 1.26

Далее на большом количестве примеров авторы продемонстрировали общий характер данной трансформации, позволяющей получать различные борилированные циклические продукты **46**, каждый из которых был выделен в индивидуальном виде с высокими выходами и полностью охарактеризован (Схема 1.27).

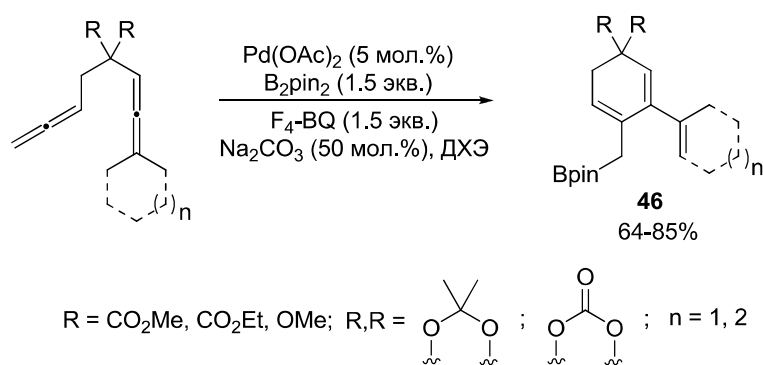


Схема 1.27

Как было установлено в ходе исследований интермедиат *Int-2* может быть перехвачен карбонильным соединением, давая соединение типа **42** (Схема 1.26). Поэтому представлялось интересным исследовать данный процесс в присутствии альдегида. Так, оказалось, что добавление в реакционную смесь 1.5 экв. бензальдегида и его производных неожиданно приводит к преимущественному образованию циклических триенов **47** исключительно в виде одного диастереомера ( $dr > 99\%$ ) во всех изученных случаях (Схема 1.28). Количества ожидаемого в качестве основного продукта – триена **48** – не превышали 10%.

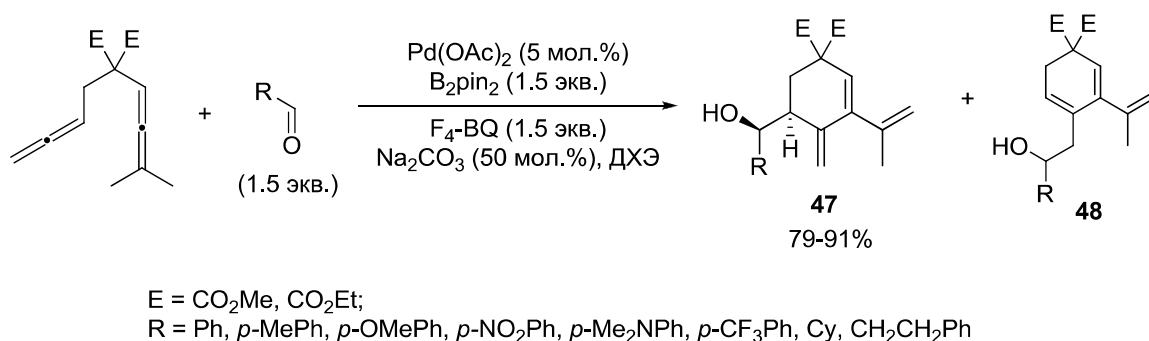


Схема 1.28

Как отмечалось выше, исход металлокатализируемых циклизаций с участием алленов существенно зависит от структурных особенностей аллена, природы катализатора и условий проведения реакций. Недавно была исследована каскадная реакция циклизации еналлоенолов [58], включающая три последовательных превращения: карбонилирование, карбоциклизацию и алкоксикарбонилирование в условиях катализа комплексами Pd(II). В результате была получена серия недоступных другими методами сложных спиролактонов **49** (Схема 1.29).

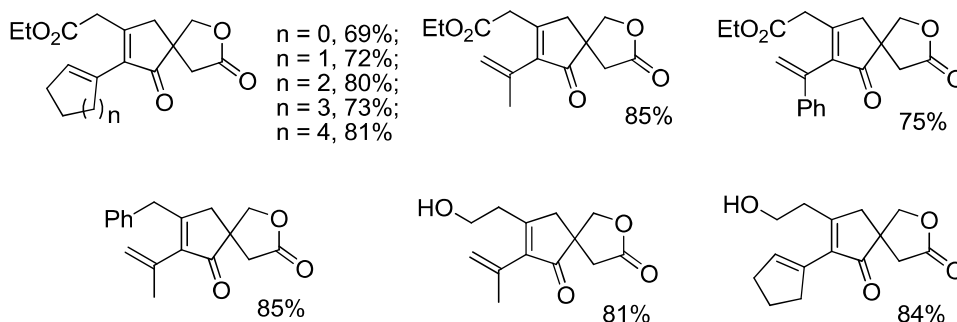
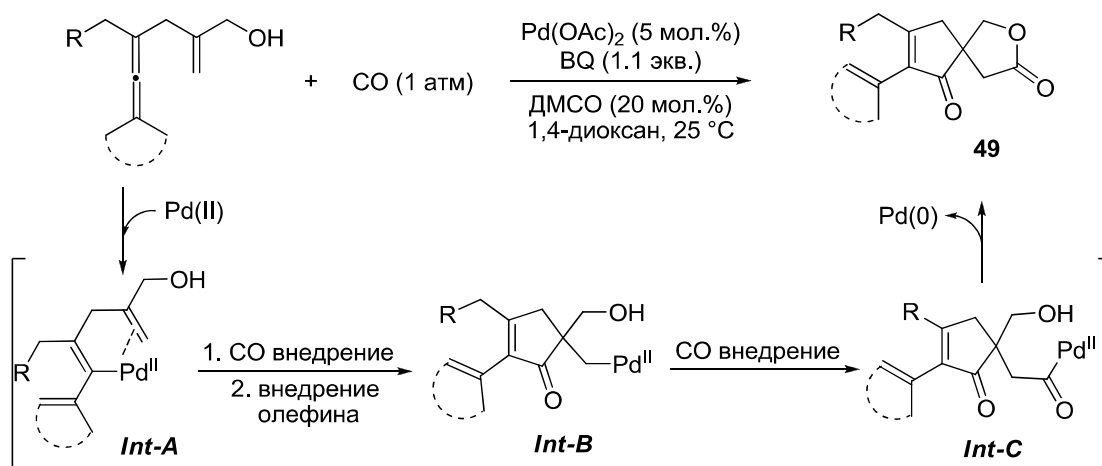


Схема 1.29

Одновременная координация олефиновых и алленовых групп субстрата с Pd<sup>II</sup> способствует атаке аллена на Pd<sup>II</sup> с разрывом C-H связи и образованием промежуточного комплекса *Int-A*. Далее происходит внедрение монооксида углерода в *Int-A* и карбоциклизация посредством внедрения олефина в C-Pd связь с образованием *Int-B*. Последующее внедрение CO в *Int-B* сопровождается лактонизацией, приводя к образованию спиролактона **49**. Реакция дает отличные выходы на большом количестве разнообразных еналлольных субстратов (Схема 1.29).

Продолжая исследования в области Pd-катализируемых трансформаций аллен-содержащих производных, группа Bäckvall и Qiu исследовала Pd(II)-катализируемую окислительную реакцию карбоциклизации/борилирования 1,7-аллененов **50**, содержащих гидроксильную группу между алленовой системой и C=C связью [54]. В этом случае продуктами реакции оказались производные циклогексенола **51**, которые образуются с высокими выходами и отличной диастереоселективностью (Схема 1.30).

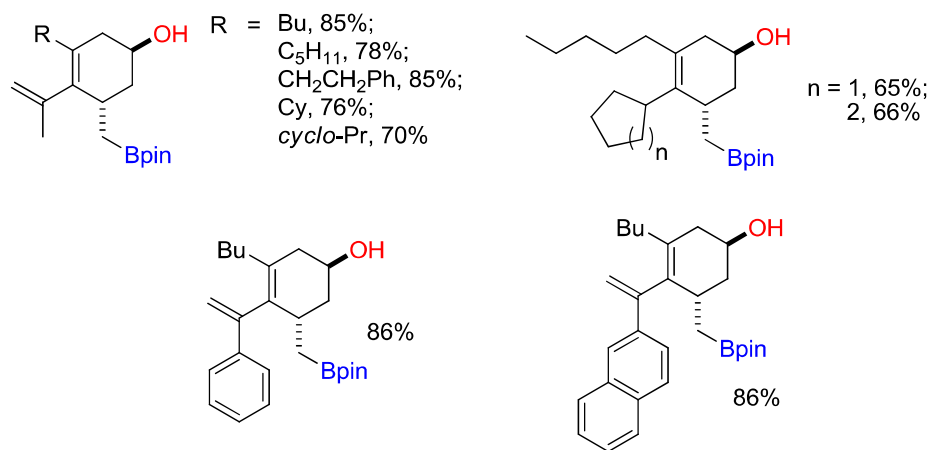
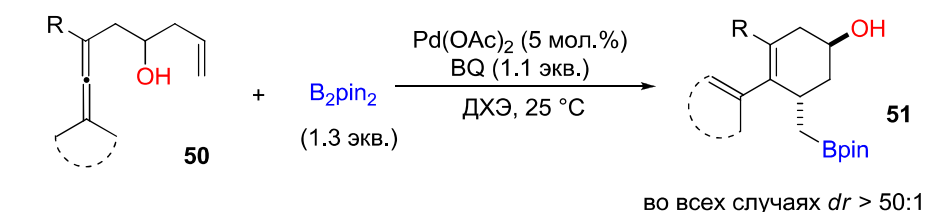


Схема 1.30

Предложенный авторами механизм включает первоначальное образование хелатного комплекса **Int-1**, который запускает процесс разрыва связи C-H, давая винилпалладиевый интермедиат **Int-2**. Затем происходит лигандный обмен (гидроксильной группы на олефин) и генерирование нового винилпалладиевого комплекса **Int-3**; при этом олефин координируется с палладием предпочтительно с одной стороны, обеспечивая образование одного из двух возможных диастереомерных комплексов. Далее **Int-3** подвергается внедрению олефина, что приводит к циклическому интермедиату **Int-4** с отличной диастереоселективностью. Последующее переметаллирование **Int-4** с B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> дает **Int-5**, из которого после восстановительного элиминирования образуется целевой продукт **51** (Схема 1.31).

В ходе исследования также было найдено, что в отсутствии гидроксильной группы в структуре аллена никакой реакции не происходит.



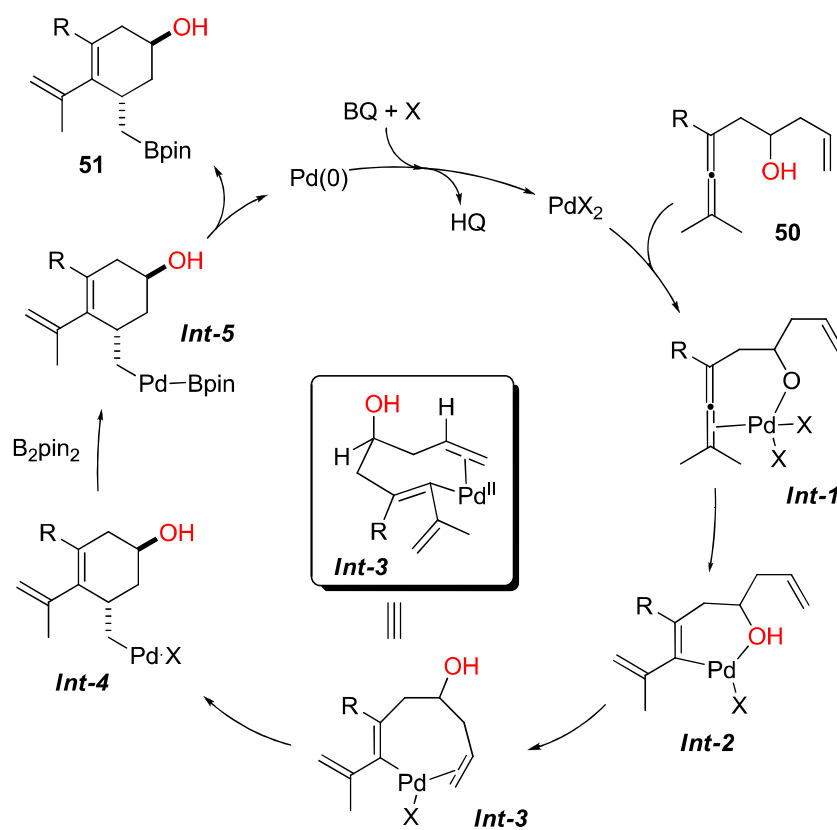


Схема 1.31

Китайскими учеными был разработан эффективный синтез замещенных 5,6-дигидропиридин-2-онов **52** на основе Pd-катализируемой реакции C-H активации/аннелирования метакриламидов с разветвленными алленоатами (Схема 1.32) [59]. Как отмечалось во введении к настоящему обзору, в межмолекулярных процессах такого типа чаще всего участвуют субстраты, несущие в своей структуре направляющую группу, которая после образования хелатной связи с металлом способствует металлированию соседней C-H связи, приводя к промежуточному металлоциклу. Последний активирует алленовую систему второго субстрата для последующей реакции внедрения в связь углерод-металл. В данной работе было установлено, что легкодоступные акриламиды, содержащие арилсульфогруппу на амидном атоме азота, взаимодействуют с различными алленоатами в присутствии каталитической системы на основе ацетата палладия. Реакция осуществляется при нагревании в диоксане с использованием ацетата цезия в качестве добавки, а также ацетата меди, выполняющего роль внешнего окислителя. В результате был синтезирован ряд новых производных 5,6-дигидропиридин-2-она с *экзо*-циклической C=C связью в 4-м положении. Наилучшие выходы **52** были получены при проведении реакции в атмосфере кислорода (Схема 1.32).

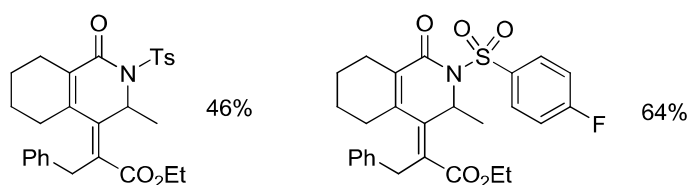
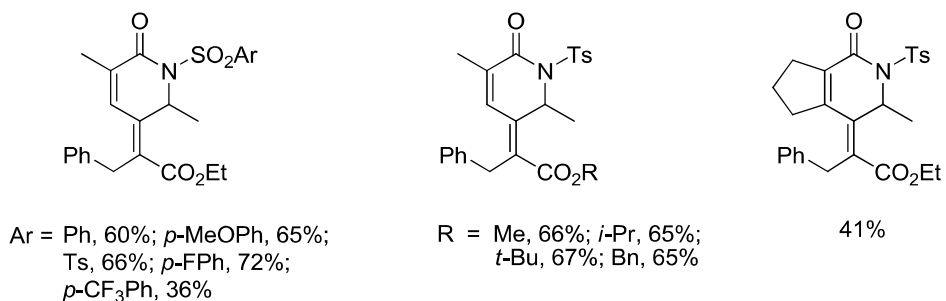
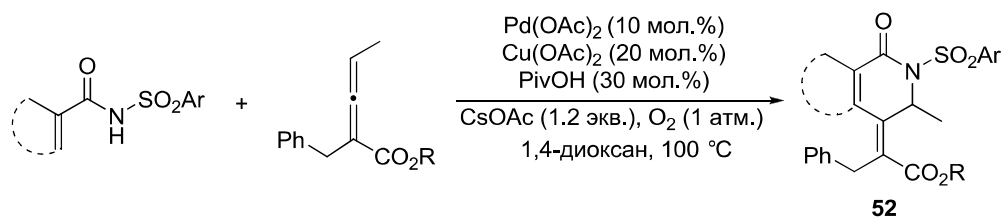


Схема 1.32

Детальный механизм данного превращения представлен на Схеме 1.33. Образующийся на первой стадии палладацикл **A** активирует аллен для внедрения его дистальной С=С связи в связь С-Pd (**B** → **C**). Процесс завершается восстановительным элиминированием с образованием целевого продукта **52**.

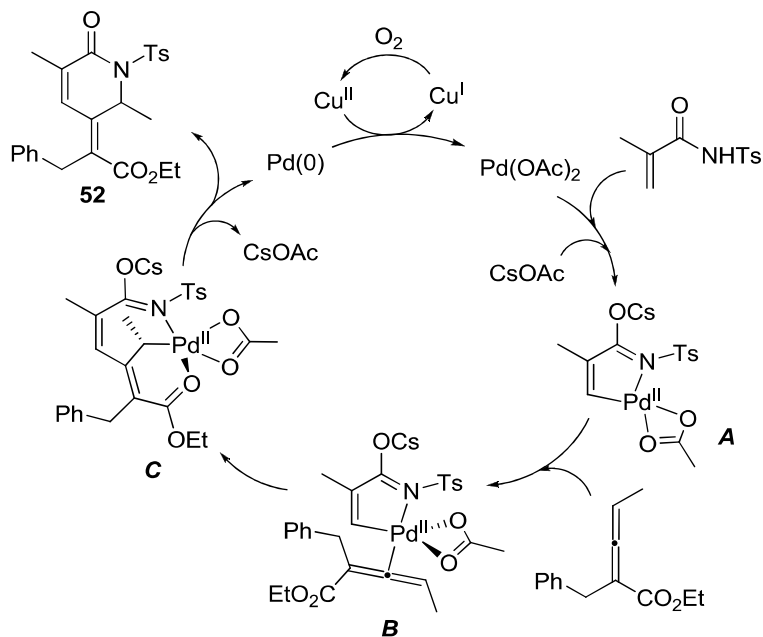


Схема 1.33

В 2017 году Mascareñas и Gulías при исследовании реакции 2-трифлиламиностиролов с алленами обнаружили, что при использовании катализатора  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  в присутствии ацетата меди в качестве внешнего окислителя образуются биологически важные производные бензазепина **53** (Схема 1.34) [60]. Реакция формально представляет собой окислительное [5+2]-циклоприсоединение, в процессе которого происходит Pd-катализируемая C-H активация стирольного фрагмента. Границы метода были изучены на достаточно большом количестве примеров, содержащих различные заместители, как в стирольной, так и в алленовой компоненте, давая средние и высокие выходы целевых продуктов. Наиболее вероятный каталитический цикл включает образование шестичленного палладацикла **A**, как результата C-H активации двойной связи винильной группы. Затем координация аллена с последующим региоселективным внедрением дает  $\pi$ -аллильный палладацикл **B**, который далее подвергается восстановительному элиминированию, приводя к конечному продукту **53** (Схема 1.34), а образующийся при этом комплекс Pd(0) повторно окисляется до Pd(II) диацетатом меди на воздухе.

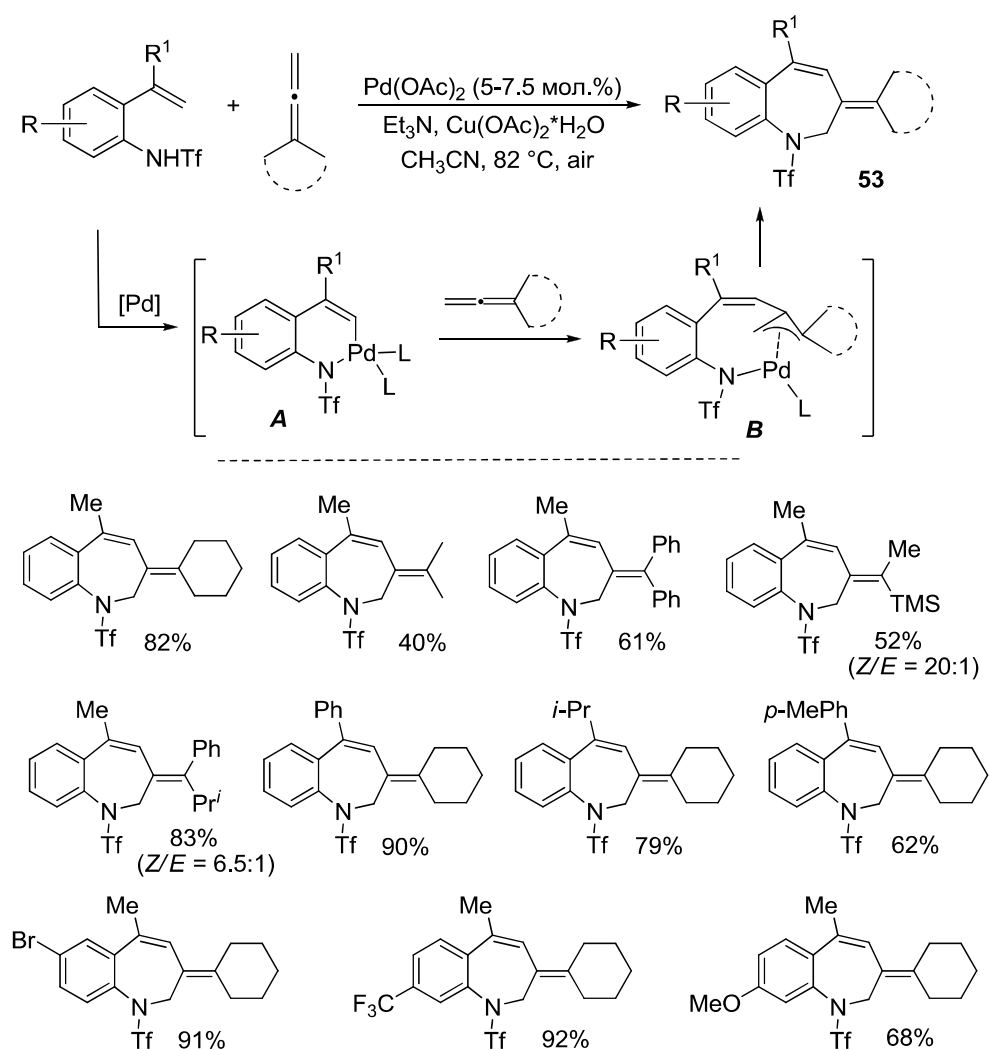


Схема 1.34

Помимо трифлатной группы в данной реакции может быть использована тозилльная группа, о чем свидетельствует работа Zeng и соавторов, опубликованная несколько позже [61].

Аналогичный процесс также имеет место и в случае 2-гидроксистириолов, приводя к соответствующим бензоксепинам, что было продемонстрировано группой Mascarenas [62].

Палладий(II)-катализируемая C-H активация/аннелирование  $\alpha$ -монозамещенных *N*-трифлилбензиламинов с алленами позволила разработать эффективный и высоко энантиоселективный подход к тетрагидроизохинолинам с экзо-циклической двойной связью в 4-м положении [63]. Метод включает десимметризацию прохиральных диарилметиламинов в присутствии хирального лиганда. После тщательного скрининга условий, каталитических систем и добавок было обнаружено, что наилучшие выходы целевых продуктов и максимально высокие соотношения энантиомеров (до 98:2 *er*) достигаются при использовании 10 мол.% ацетата палладия и 40 мол.% оптически активной *N*-защищенной аминокислоты (2,6-F,F-Bz-Leu-OH). Реакция осуществляется в присутствии избытка ацетата меди и карбоната цезия в смеси толуол-ДМСО при 90 °С и завершается в течение 16 часов образованием соответствующих тетрагидроизохинолинов **54** (Схема 1.35).

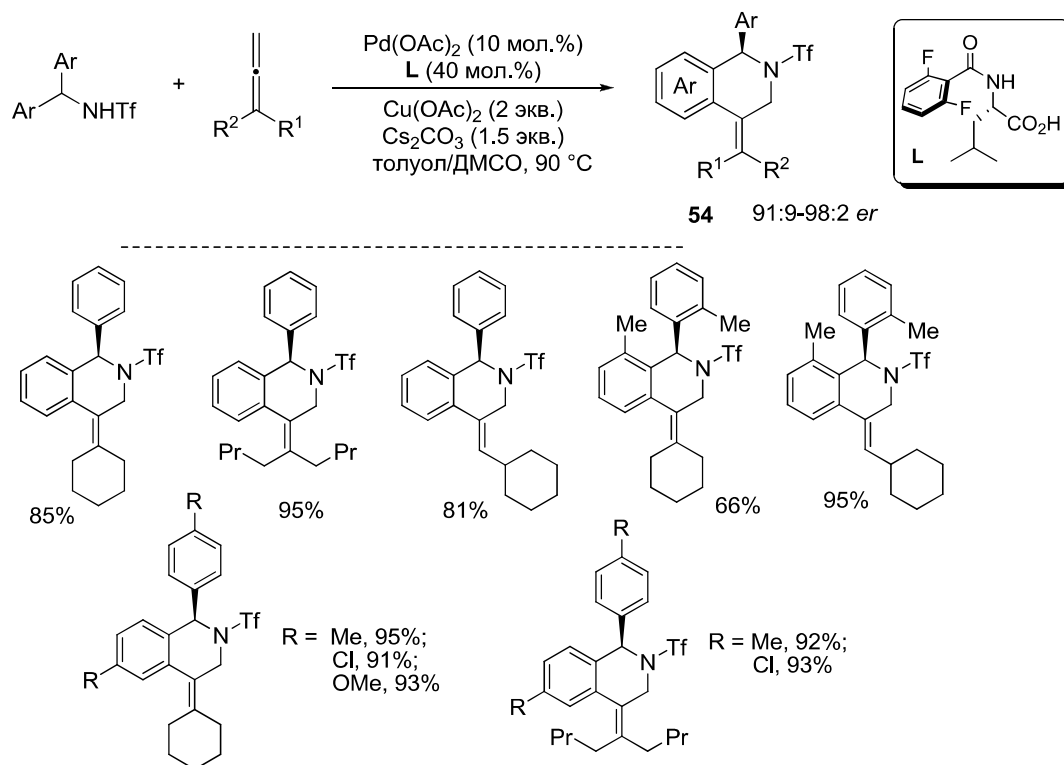


Схема 1.35

Наличие трифлатной группы облегчает депротонирование азота в исходном амине с образованием промежуточного соединения *A* под действием карбоната цезия, не затрагивая бензильного протона. Аминокислотный лиганд, вероятно, играет ключевую роль в

формировании палладацикла **B**, а также в передаче хиральной информации на асимметрический центр. Далее, после координации с алленом (**C**) происходит внедрение дистальной С=С связи аллена по связи С-Pd с образованием промежуточного  $\pi$ -аллильного комплекса **D**, который подвергается восстановительному элиминированию с образованием продукта **54** (Схема 1.36).

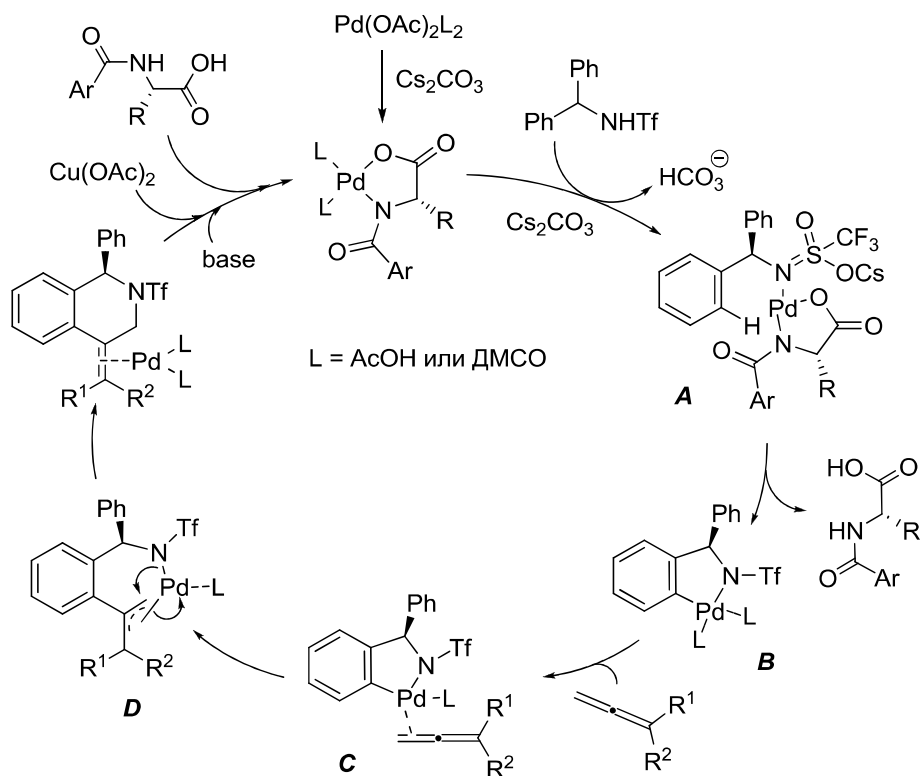


Схема 1.36

Металлокатализируемые циклизации алленов с субстратами, содержащими различные направляющие группы, в которых активации подвергается  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода, считаются достаточно проблемным типом трансформации по сравнению с  $C(sp^2)$ -H активацией. Это связано, прежде всего, со сложностью металлирования  $C(sp^3)$ -H связей, а также с последующими стадиями каталитического цикла, такими как внедрение ненасыщенной группы в связь углерод-металл и стадия восстановительного элиминирования. В 2019 году испанским ученым удалось найти условия, при которых происходит эффективное палладий-катализируемое [4+2]-аннелирование *орто*-метиланилидов с алленами, что открыло прямой путь к серии новых производных тетрагидрохинолина **55** (Схема 1.37) [64].

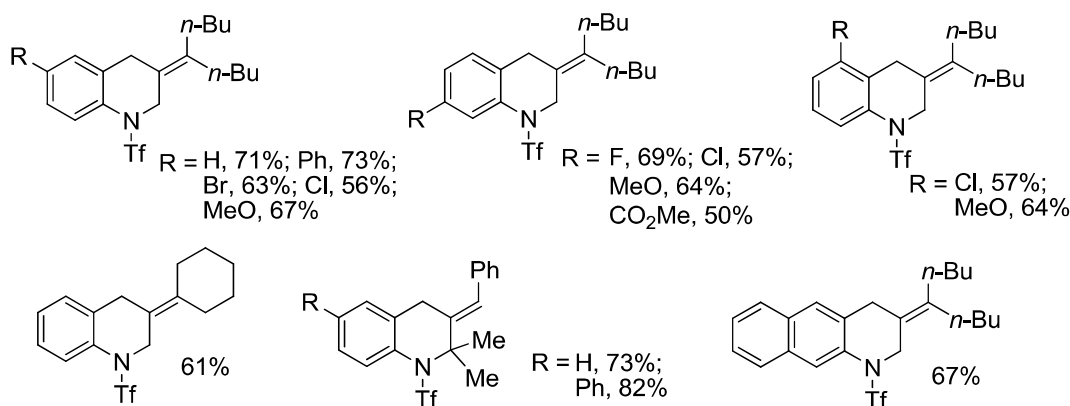
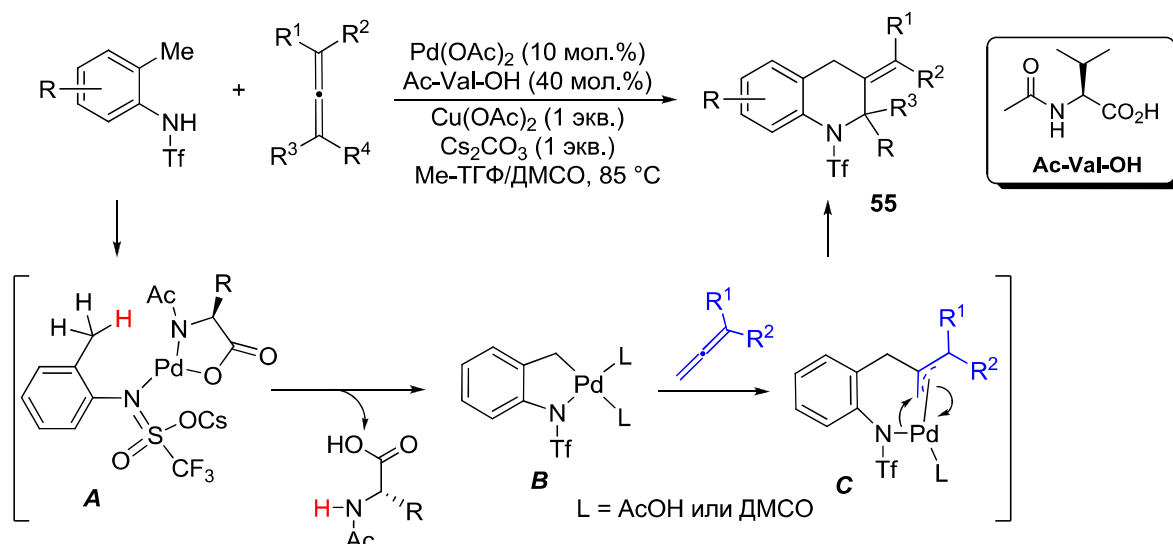


Схема 1.37

В ходе исследования было обнаружено, что для успешной реализации процесса необходимо использовать каталитическую систему, включающую 10 мол.%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 1 экв.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 1 экв.  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , а также не менее 15 экв.  $\text{DMCO}$ , роль которого остается до конца неясной. Кроме того, было установлено, что реакция существенно ускоряется в присутствии аминокислотной добавки (40 мол.%  $\text{Ac-Val-OH}$ ). Активация метильной группы в данной реакции, вероятно, происходит через образование интермедиата **A**, его трансформацию в **B** с последующим внедрением аллена и завершается восстановительным элиминированием, приводя к хинолину **55**. Так же, как и в других каталитических процессах с использованием  $\text{Pd}(\text{II})$ -комплексов, ацетат меди играет роль внешнего окислителя для регенерации каталитически активной частицы.

Найденные условия оказались подходящими для аналогичного [5+2]-аннелирования бензиламинов. В этом случае продуктами реакции являются соответствующие производные бензазепина **56** (Схема 1.38).

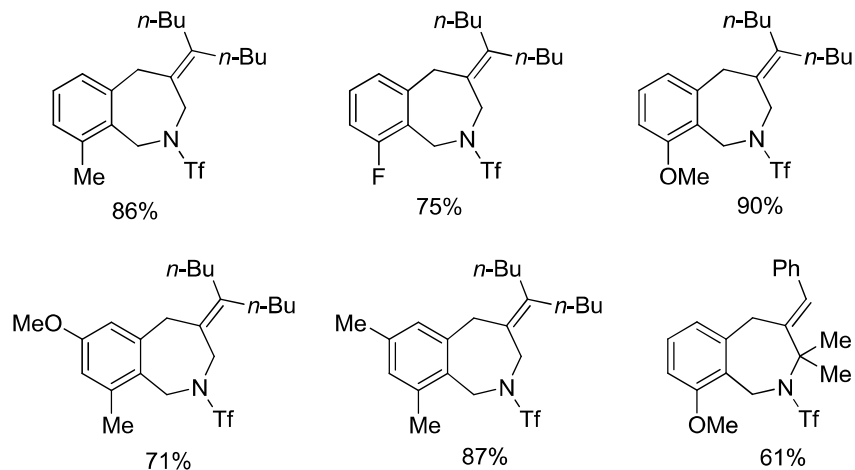
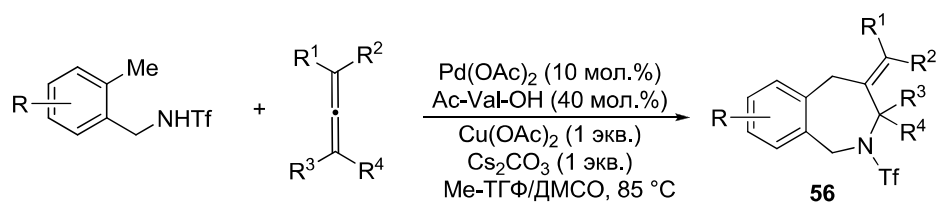


Схема 1.38

### 1.3. Родий-катализируемые трансформации алленов

Комплексы родия занимают одно из лидирующих мест в исследовании каталитических процессов циклизации и циклоизомеризации алленов, особенно тех, в структуре которых дополнительно присутствуют ненасыщенные группировки (алленины, алленены и бис-аллены). Детальное описание трансформаций с участием таких субстратов содержится в замечательном обзоре С. Aubert и соавторов, охватывающем период до 2011 года [16].

Первое исследование Rh(I)-катализируемой циклоизомеризации 1,6-алленинов было выполнено Brummond и сотр. [65]. Так, авторами было установлено, что в условиях реакции Посона-Кханда при замене атмосферы монооксида углерода на инертный газ происходит образование продуктов Альдер-еновой реакции, соответствующих кросс-сопряженных циклических триенов, через образование ожидаемого родабициклического интермедиата, который способен играть дивергентную роль в зависимости от условий проведения процесса. Последующие работы подтверждают ключевую роль данного интермедиата, первично образующегося в результате двойной координации родиевой каталитической частицы по двум ненасыщенным системам аллен-алкин, на дальнейшую трансформацию которого существенно влияют структурные особенности субстрата, наличие и расположение заместителей на алленовой группе, а также природа Rh(I)-катализатора. Активации может подвергаться как дистальная алленовая связь, так и проксимальная.

Кроме того, процесс может сопровождаться активацией соседних С-Н и С-С связей, приводя к циклическим продуктам разного размера. На Схеме 1.39 проиллюстрированы некоторые примеры подобных превращений [66-69].

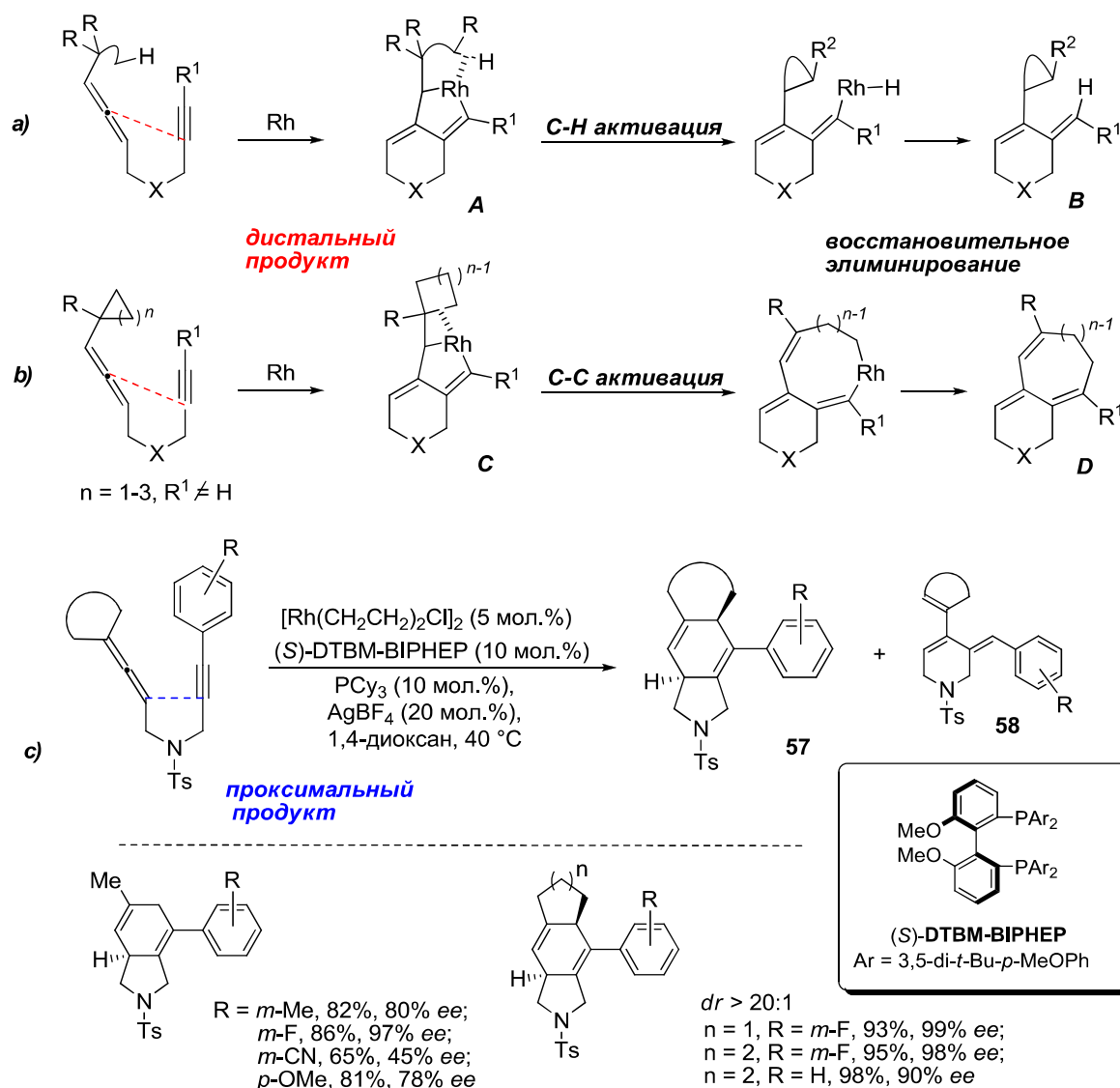


Схема 1.39

Реакции осуществляются через образование родабициклических интермедиатов (**A/C**), с последующей активацией С-Н или С-С связей. После стадии восстановительного элиминирования процесс завершается образованием конечных продуктов **B, D** (Схема 1.39a,b) [70].

Недавние исследования, выполненные Deng и соавторами, демонстрируют энантиоселективную версию циклоизомеризации 1,6-алленов при катализе Rh(I)-комплексом с хиральным бисфосфиновым лигандом (Схема 1.39с) [71]. В этом случае в циклизации участвует проксимальная двойная связь аллена, приводя к образованию бициклических пирролидинов **57** с хорошими выходами и энантиоселективностью. Однако в большинстве



изученных реакций помимо основного продукта образуются незначительные количества циклических триенов **58** как результат побочной Альдер-еновой реакции. На основании DFT-расчетов авторы полагают, что механизм образования целевых пирролидинов **57** включает 5-экзо-диг циклизацию исходного алленина, давая интермедиат **A**, с последующей C(sp<sup>3</sup>)-Н активацией/изомеризацией, приводящей к расширенному родациклу **B**. Восстановительное элиминирование последнего завершает каталитический цикл, образуя проксимальный продукт **57** с высокой регио- и стереоселективностью (Схемы 1.39с и 1.40).

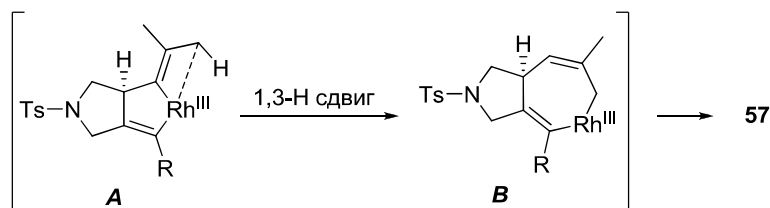


Схема 1.40

Алленины с бензильным заместителем на терминальном атоме углерода алленовой системы вступают в Rh(I)-катализируемую циклоизомеризацию, включающую активацию ароматической С-Н связи, открывая эффективный путь к новым трициклическим продуктам **59** с хорошими выходами и высокой *транс*-селективностью (Схема 1.41) [72].

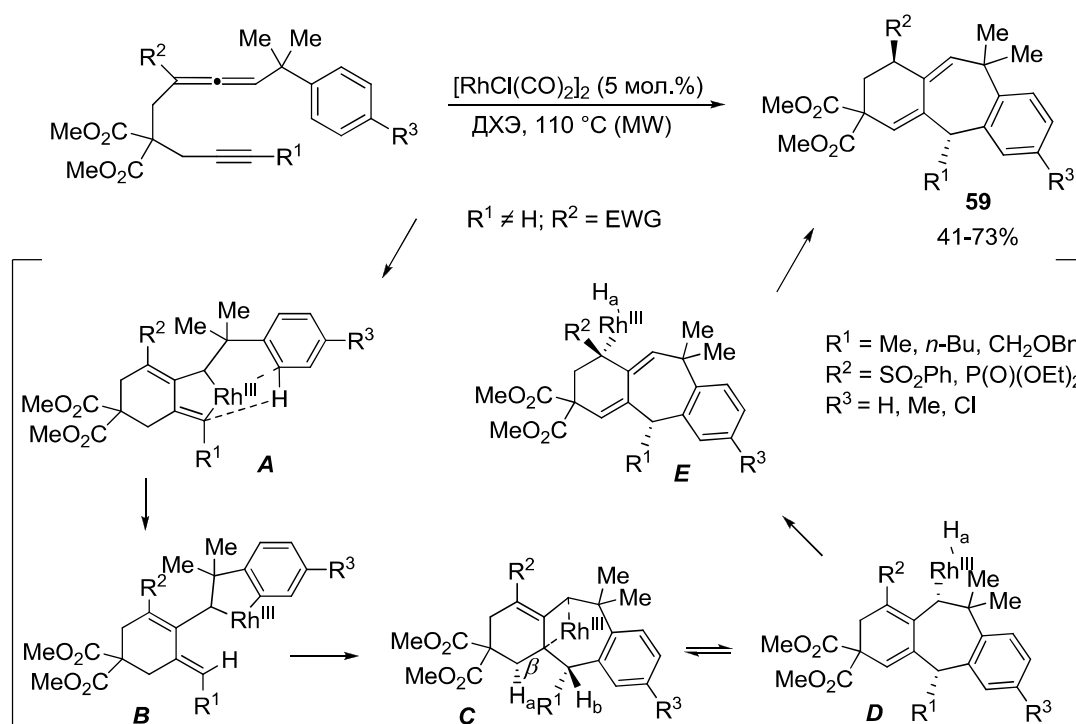


Схема 1.41

Процесс реализуется через образование родабицикла **A**, в котором происходит перераспределение  $\delta$ -связей (ароматической  $C(sp^2)$ -H и  $C(sp^2)$ -Rh<sup>III</sup>), что приводит к металлизации бензольного ядра и образованию арилродиевого интермедиата **B**. Затем происходит внедрение *экзо*-циклической C=C связи по связи  $C(sp^2)$ -Rh<sup>III</sup> с формированием промежуточного комплекса **C**, который превращается в **D** в результате  $\beta$ -гидридного элиминирования H<sub>a</sub>. Интермедиат **C** имеет *цис*-конфигурацию между родиевым центром и заместителем R<sup>1</sup> и существует в равновесии с  $\delta$ -аллилродиевым интермедиатом **E**. После восстановительного элиминирования образуется трициклический продукт **59** (Схема 1.41).

Недавно интерес синтетического сообщества привлекла трициклическая молекулярная структура природного продукта *Тапсигаргина*, выделенного из растения *Thapsia garganica*. Оказалось, что это соединение проявляет высокую противовирусную активность по отношению к трем вариантам вируса SARS-CoV-2, в том числе и самого опасного - «дельта». В результате, были разработаны три полусинтетических подхода к его получению, которые, однако, существенно ограничивают как структурное разнообразие этого класса соединений, так и возможность исследования взаимосвязи структура-активность. Интересная биологическая активность *Тапсигаргина*, проявляющего также и противоопухолевые свойства, послужила мотивирующим фактором для группы Brummond к разработке оригинального асимметрического синтеза трициклического соединения **61**, являющегося скелетным аналогом *Тапсигаргина* [73]. В основе метода лежит Rh(I)-катализируемая реакция Посона-Кханда 1,7-алленинов **60**, которые были специально получены семи-стадийным синтезом из фуран-3-альдегида. Установлено, что реакция легко осуществляется в атмосфере монооксида углерода при катализе катионным родиевым комплексом Rh(cod)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> в присутствии 15 мол.% хиральной BINOL-содержащей добавки (S)-**62** при нагревании в дихлорэтаноле, приводя к соответствующим продуктам с хорошими выходами и селективностью (Схема 1.42). Наилучшее соотношение энантиомеров (*R:S* = 97:3) было получено для хлорацетатного производного **61** (R = CH<sub>2</sub>Cl), что согласуется с квантово-химическими расчетами, подтверждающими в данном случае почти полное подавление фоновой реакции.

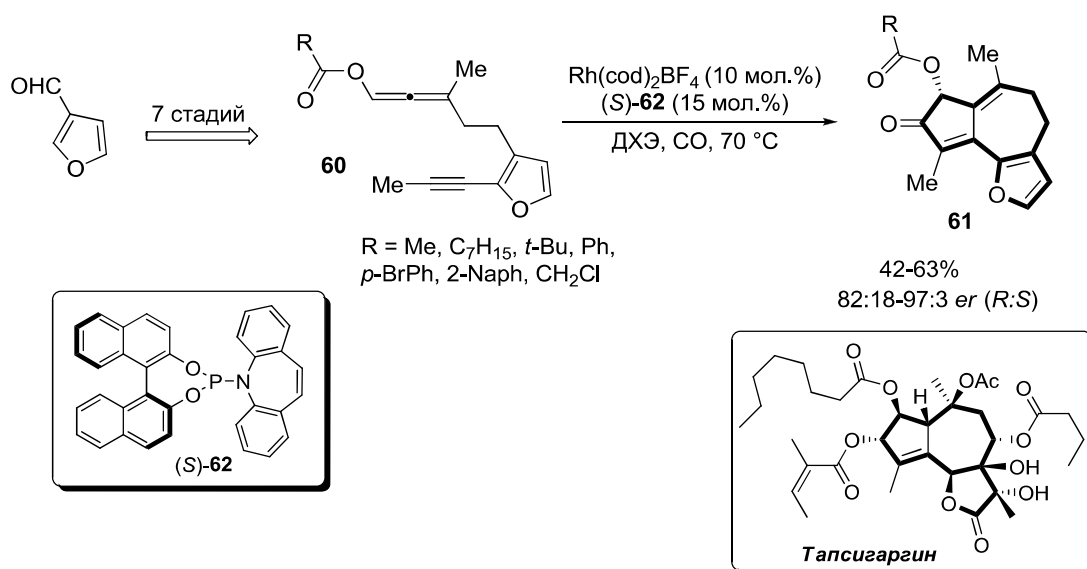


Схема 1.42

При исследовании внутримолекулярной циклизации аллендиенов **63**, содержащих различные заместители как у алленового, так и у диенового фрагментов, было установлено, что в присутствии каталитических количеств катализатора Уилкинсона [2 мол.%  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ] происходит формальное [4+2]-циклоприсоединение с участием проксимальной связи аллена [74]. В результате во всех изученных случаях образуются 6,5-конденсированные бициклические соединения **64** исключительно в *цис*-конфигурации (Схема 1.43). При использовании оптически активного аллен-1,3-диена реакция осуществляется с высокой диастереоселективностью, однако максимальные значения *ee* не превышали 75%.

Механизм данного превращения включает двойную координацию катионного комплекса по диеновой системе и проксимальной алленовой  $\text{C}=\text{C}$  связи с образованием интермедиата **A**, в котором два атома водорода в *цис*-ориентации заставляют группу  $\text{R}^1$  располагаться в противоположном направлении от 1,3-диена. Последующее циклометаллирование приводит к образованию промежуточного комплекса **B**, который перегруппировывается в интермедиат **C** с *цис*-конфигурацией атомов водорода при третичных атомах углерода. Процесс завершается восстановительным элиминированием, давая целевой продукт **64** (Схема 1.43).

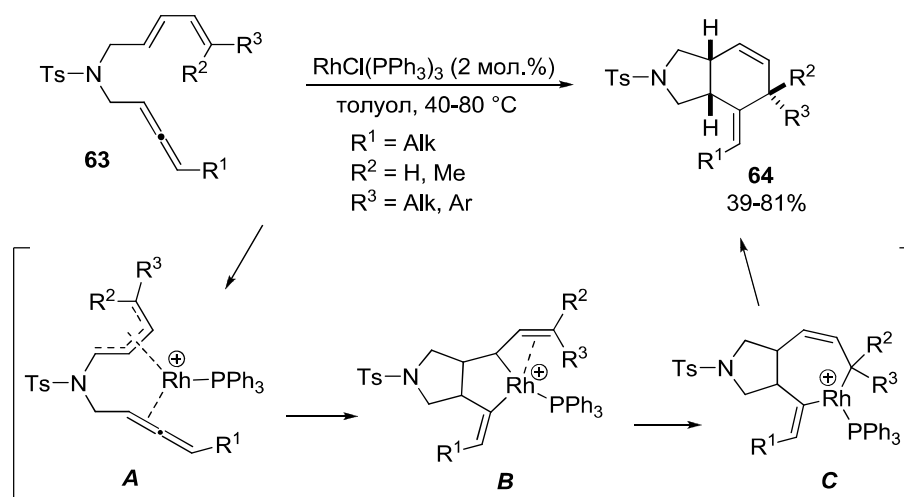


Схема 1.43

В 2019 году была опубликована работа, посвященная разработке родий-катализируемой асимметрической внутримолекулярной циклизации алленилбензолов [75]. Авторами была использована Rh(I)/Josiphos каталитическая система для получения серии шестичленных  $\alpha$ -хиральных бензоциклов, интерес к которым обусловлен тем, что такие структурные элементы часто встречаются в биологически активных соединениях. Оптимальные условия реакции, обеспечивающие максимальные выходы продуктов **66** и высокие значения энантиомерного избытка, включали проведение внутримолекулярной циклизации алленов **65** при катализе 2 мол.% комплекса  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  в присутствии 5 мол.% Josiphos и 20 мол.% пиридиниевой соли *para*-толуолсульфокислоты (PPTS) в дихлорэтаноле. Первоначально образующийся гидридный родиевый комплекс JosiphosRh<sup>III</sup>H-Y (H-Y = PPTS) из неактивного димера  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  под действием PPTS гидрометаллирует алленовый фрагмент, давая соответствующий аллилродиевый интермедиат. Последующая нуклеофильная атака арена приводит к образованию иона арения **A**, при этом происходит регенерирование Rh(I)-частицы. Процесс завершается HX-элиминированием/ароматизацией **A** и образованием конечного бензоцикла **66** (Схема 1.44).

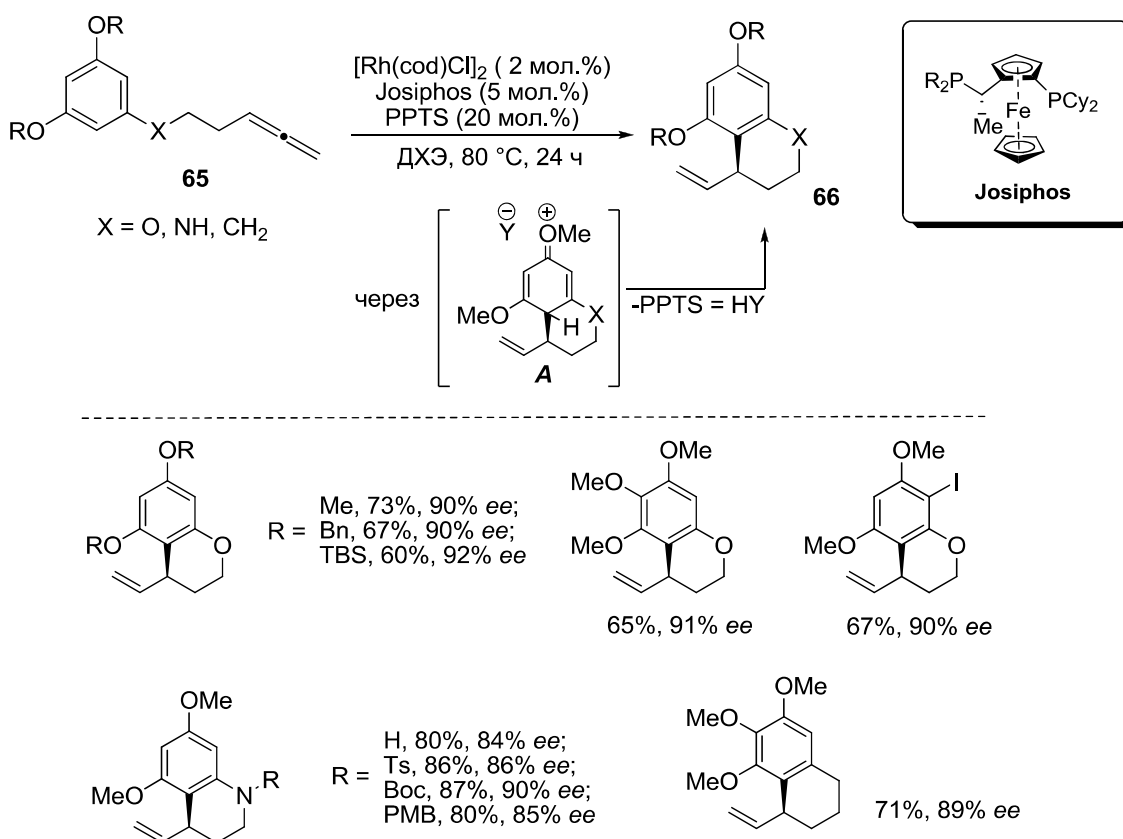


Схема 1.44

Недавно китайские ученые опубликовали статью, посвященную исследованию Rh(I)-катализируемой реакции внутримолекулярного [3+2]-циклоприсоединения аллен-содержащих винилциклопропанов, которая открывает эффективный путь к 5,5-конденсированным бициклическим соединениям с четвертичным стереоцентром в месте сочленения циклов [76]. Ими было установлено, что важной особенностью успешной реализации процесса является наличие заместителей в терминальной позиции алленовой системы. В этом случае происходит стабилизация образующейся *экзо*-циклической C=C связи, способствуя селективному образованию целевых продуктов. После скрининга родиевых катализаторов на модельной реакции была обнаружена наиболее эффективная каталитическая система  $\text{Rh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}/\text{AgSbF}_6$ , которая далее была использована при исследовании границ данной трансформации. В результате с высокими выходами был синтезирован ряд недоступных ранее бициклопирролов **68** (Схема 1.45).

Авторы предположили, что каталитический цикл [3+2]-циклизации начинается со связывания родиевого катализатора с алкеновым фрагментом винилциклопропана **67**, за которым следует раскрытие циклопропанового кольца с образованием интермедиата **A**. Затем внутренняя двойная связь аллена внедряется по связи Rh-C и через переходное состояние **B**

образует промежуточный комплекс **C**. Восстановительное элиминирование последнего дает целевой бициклический продукт **68** (Схема 1.45).

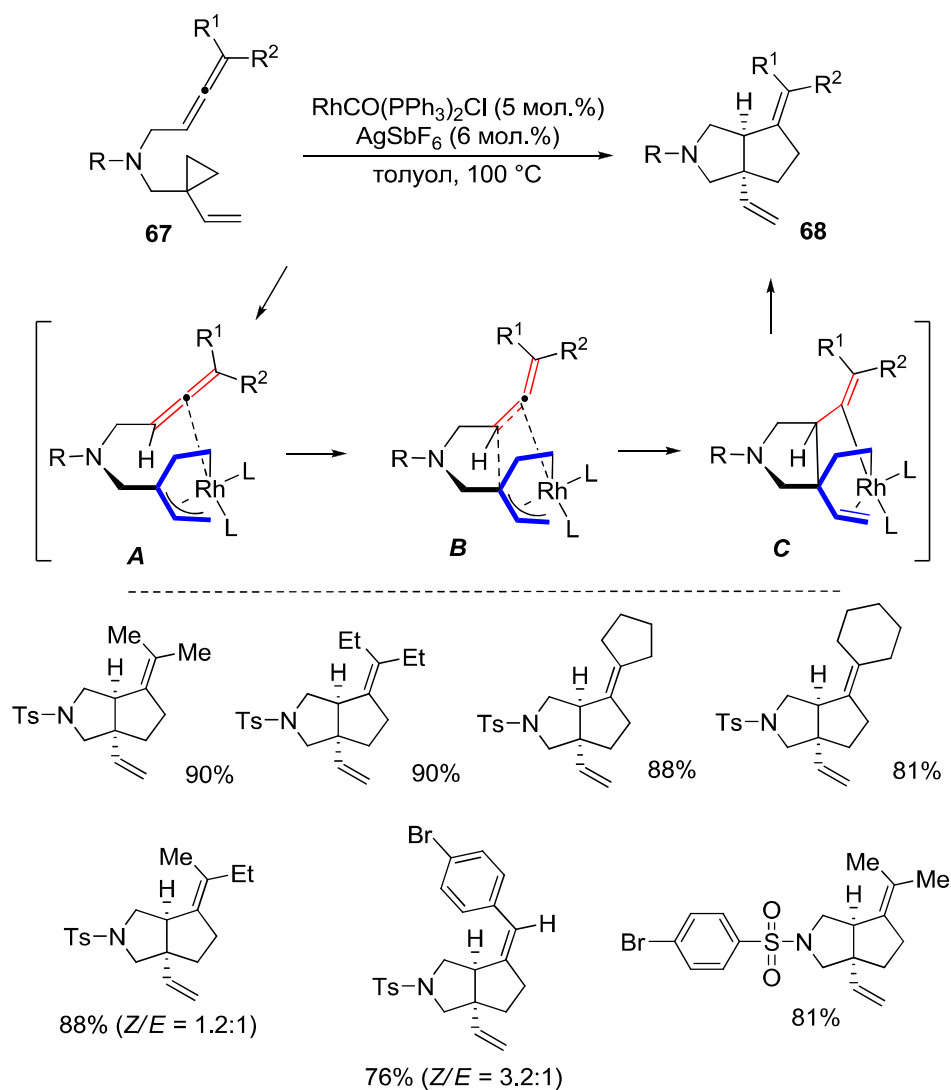


Схема 1.45

Как и в случае палладия, родий-катализируемые реакции C-H активации/аннелирования алленов с различными субстратами, содержащими подходящую направляющую группу DG, активно изучались в течение последнего десятилетия как эффективный метод конструирования разнообразных гетероциклических соединений [77-81]. Такие процессы реализуются через образование родациклического интермедиата в результате первоначальной координации катализатора с DG-содержащим субстратом и последующим металлизацией соседней C-H связи. Этот ключевой родацикл далее активирует алленовую систему для внедрения по связи C-Rh. Чаще всего в таких трансформациях используются комплексы трехвалентного родия, а их результат сильно зависит от строения субстрата, природы направляющей группы, а также от структуры аллена.

Недавно Shi и сотрудники при исследовании C-H функционализации бензамидов с винилиденциклопропанами обнаружили, что исход реакции зависит от выбора направляющей группы [82]. Так, было установлено, что при использовании пивалоилкарбаматной группы реакция завершается преимущественным образованием циклопропансодержащего [4+2]-циклоаддукта **70**. В качестве побочного продукта в реакционной смеси было обнаружено алленсодержащее производное бензоазепинона **71**. Интересно, что замена OPiv на OBoc в направляющей группе меняет направление реакции в сторону преимущественного образования соединения **71** (Схема 1.46). Оказалось, что данная находка имеет общий характер (см. примеры на Схеме 1.46).

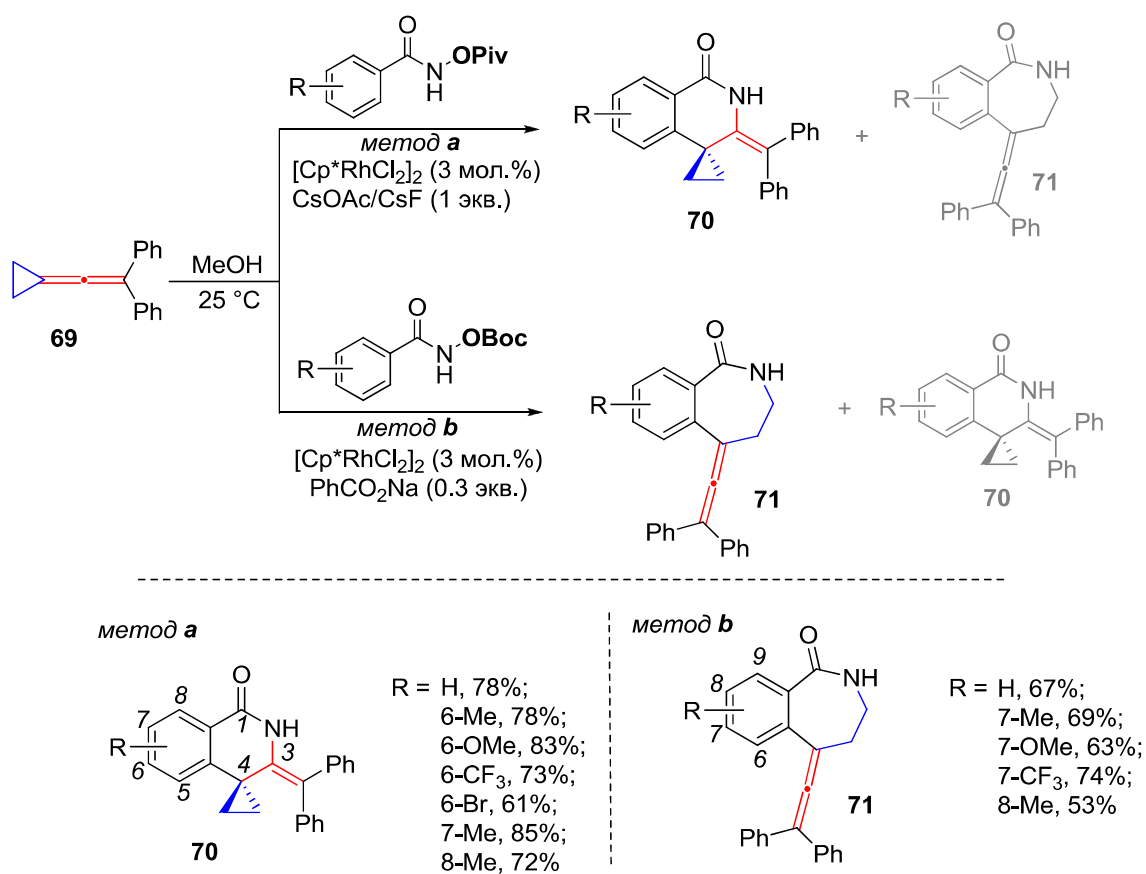


Схема 1.46

После *орто*-C-H активации бензида Cr<sup>\*</sup>Rh(III)-каталитической частицей и образовании стандартного пятичленного родацикла происходит ожидаемое внедрение аллена в C-Rh связь, приводя к семичленному интермедиату **A**, который далее может претерпевать два типа трансформаций: 1) восстановительное элиминирование, сопровождающееся образованием C-N и разрывом N-O связи, давая типичный [4+2]-циклоаддукт **70**, или 2) разрыв N-Rh связи, раскрытие циклопропана в результате его β-элиминирования, и новая циклизация по связи N-Rh, приводящая к промежуточному семичленному комплексу **B**, который подвергается

аналогичному восстановительному элиминированию и внутреннему окислению с образованием алленсодержащего бензазепин-1-она **71** (Схема 1.47). Предположительно, электроноакцепторные свойства и стерический объем  $\text{OBoc}$  группы облегчает процесс  $\beta$ -C элиминирования циклопропанового интермедиата.

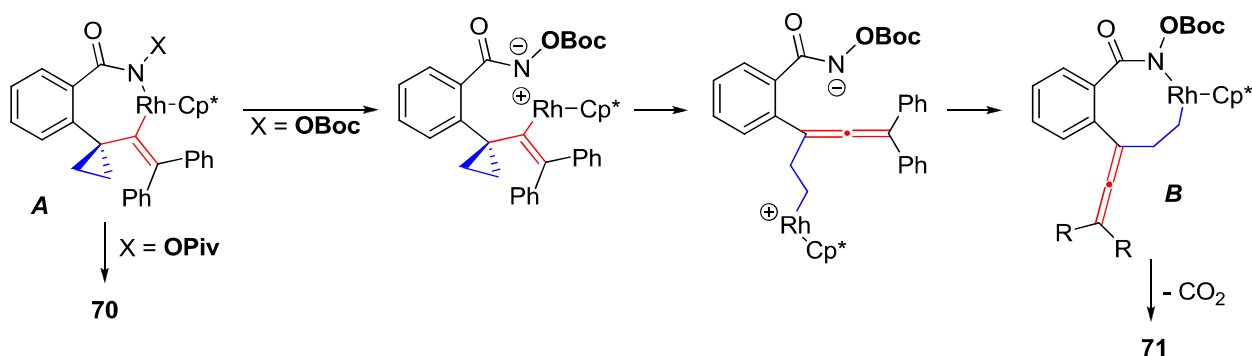


Схема 1.47

Для алленовых субстратов **72**, содержащих в своей структуре циклогексадиеновый фрагмент, первоначально происходит селективное аннелирование  $N$ -(пивалоилокси) бензамидов по дистальной  $\text{C}=\text{C}$  связи аллена, что приводит к образованию промежуточного соединения с *экзо*-циклической двойной связью **B** (Схема 1.48) [83]. При этом прямое взаимодействие первичного родацикла **A** с акцептором Михаэля не происходит из-за стерической нагрузки, оказываемой соседним четвертичным углеродным центром. Далее *экзо*-циклическая двойная связь вступает в еновую реакцию с акцептором Михаэля. В результате второго внутримолекулярного аннелирования генерируются три последовательных стереогенных центра, образуя соответствующие изохинолоны **73** с *цис*-гидробензофурановой группой в положении 4. Реакции осуществляются с хорошими выходами и высокой диастереоселективностью.



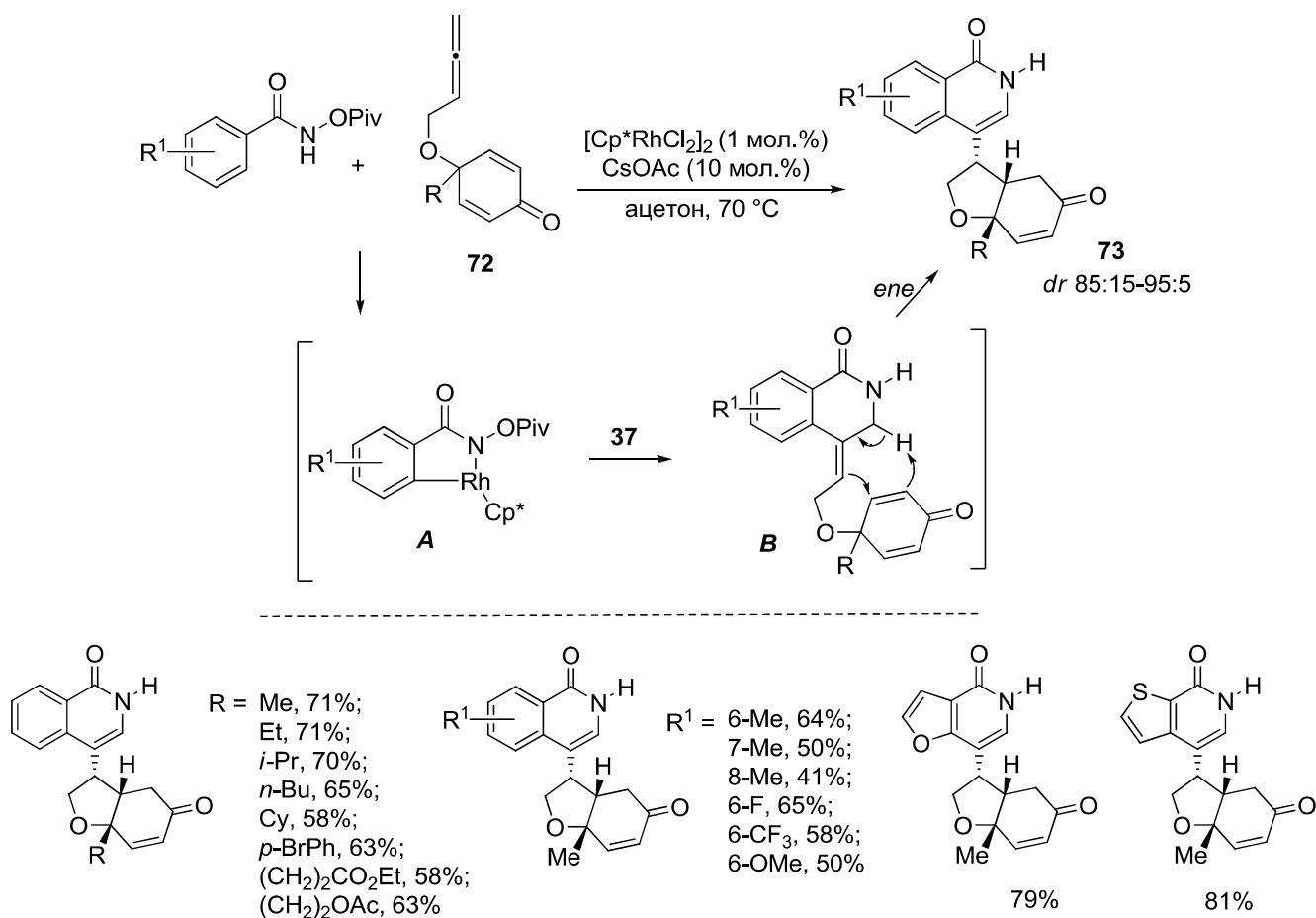


Схема 1.48

При использовании оксимной группы в качестве направляющей реакция C-N активации/аннелирования ароматического ядра с алленами завершается образованием биологически важных производных изохинолина. Так, Yu с соавторами продемонстрировали эффективное  $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ -катализируемое аннелирование *O*-ацетилоксимов ацетофенона с алленоатами **74**, которое открывает путь к широкому ряду изохинолинов **75** (Схема 1.49) [84]. Процесс [4+2]-аннелирования осуществляется с высокой региоселективностью и не требует использования внешних окислителей. Предположительно, после стандартной стадии *орто*-металлирования исходного арилоксима и последующей координации с алленом (интермедиат **A**) происходит внедрение дистальной C=C связи аллена в связь C-Rh с образованием семичленного родацикла **B**, который далее подвергается восстановительному элиминированию с одновременным образованием C-N и разрывом N-O связи, давая промежуточное соединение **C**. Последнее претерпевает 1,3-протонный сдвиг, приводя к конечному изохинолину **75**.

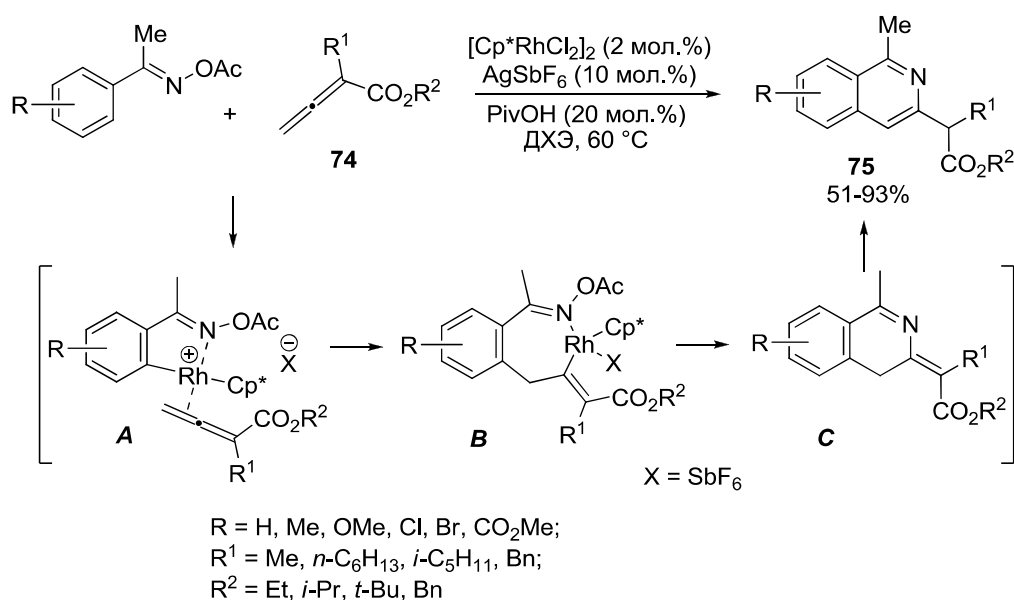


Схема 1.49

В отличие от пивалоилкарбаматной направляющей группы, способной играть роль внутреннего окислителя в реакциях C-H активации/[4+n]-аннелирования с различными ненасыщенными соединениями в условиях Rh(III)-катализа, метилкарбаматная группа [C(O)NOMe] часто требует использования внешнего окислителя в подобных процессах. Так, недавно был разработан эффективный метод синтеза  $\gamma$ -лактамов **76**, содержащих четвертичный атом углерода в  $\alpha$ -положении по отношению к атому азота, основанный на региоселективном [4+1]-циклоприсоединении *N*-метоксисодержащих арил- и виниламидов с  $\alpha$ -алленами при катализе комплексом  $[Cp^*RhCl_2]_2$  в присутствии избытка ацетата серебра, необходимого для генерирования каталитически активной  $Cp^*Rh(III)$ -частицы, а также в качестве внешнего окислителя [85]. Реакция реализуется на большом количестве функционально замещенных субстратов, давая хорошие выходы соответствующих производных изоиндолинонов и 1,5-дигидро-пиррол-2-онов **76** (Схема 1.50). Гидроксильная группа в аллене играет важную роль в контроле хемо- и региоселективности реакции, что, вероятно, обусловлено дополнительной O-Rh координацией в процессе каталитического цикла (на схеме представлена ключевая часть предполагаемого механизма).

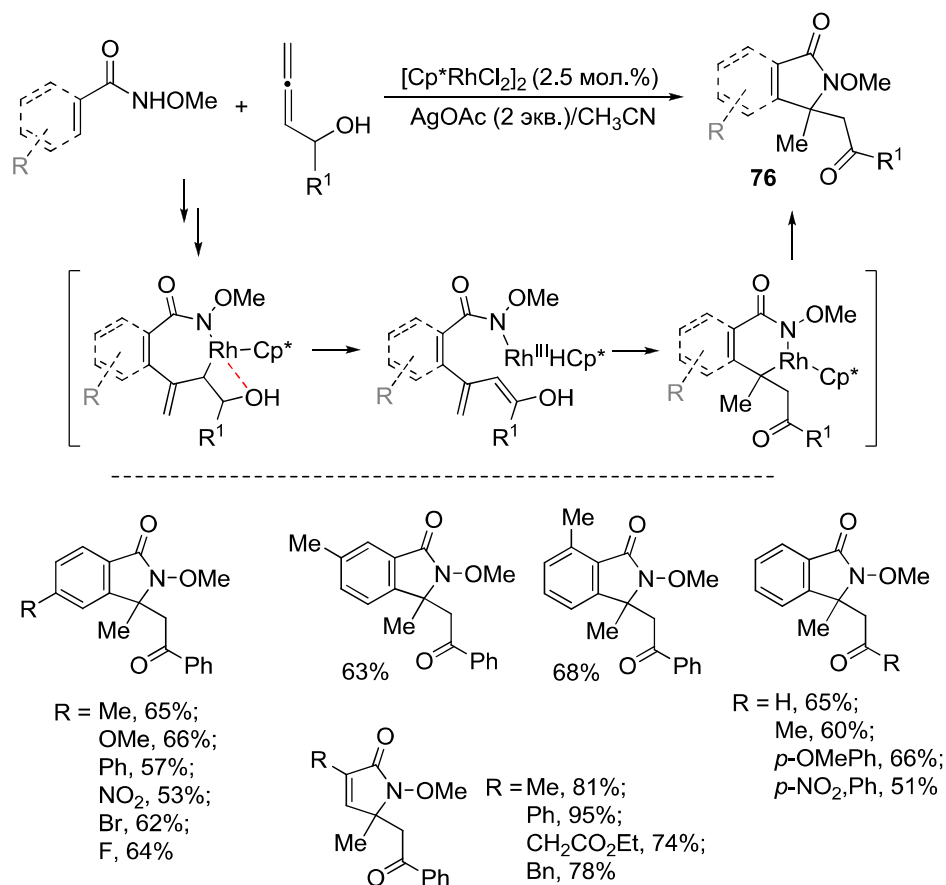


Схема 1.50

Аналогичная реакция может быть выполнена в энантиоселективном варианте. Так, в 2019 году Стамег и сотр. продемонстрировали [4+1]-аннелирование замещенных акриламидов с алленами в присутствии димерного комплекса родия с хиральным лигандом вместо традиционного  $\text{Cp}^*$ -лиганда [86]. В результате был получен большой ряд функционально замещенных  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных  $\gamma$ -лактамов **77** с высокими выходами и отличной энантиоселективностью (Схема 1.51).

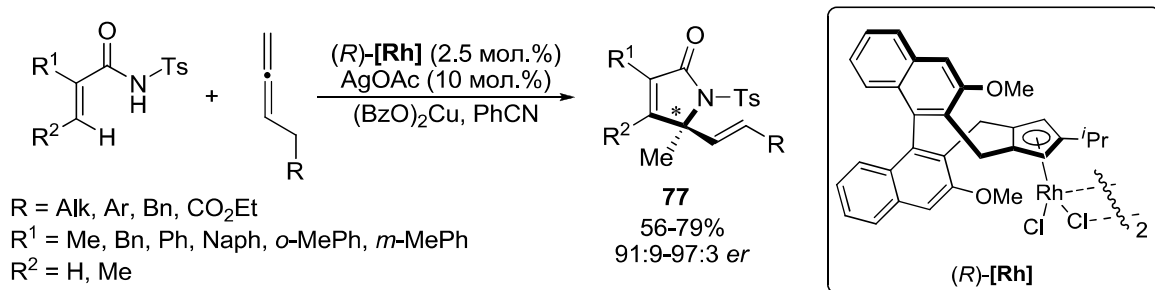


Схема 1.51

В 2022 году группой Volla была исследована  $\text{Rh(III)}$ -катализируемая реакция винильной C-H активации/[5+1]-аннелирования 2-трифлиламиностиролов с алленацетатами [87]. Авторами

впервые были использованы в данном процессе аллены **78**, имеющие в своем составе легко уходящую группу. В результате была синтезирована серия новых производных 1,2-дигидрохинолина **79** с хорошими выходами и высокой региоселективностью. Реакции легко осуществляются при комнатной температуре, демонстрируя широкие границы применимости метода (Схема 1.52).

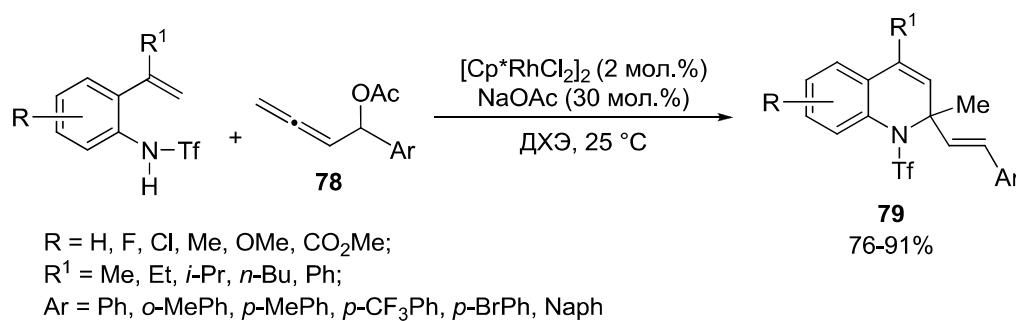


Схема 1.52

В результате механистических исследований был предложен механизм (Схема 1.53), включающий генерирование каталитически активной частицы, C-H активацию винильной группы стирольного субстрата и циклизацию в шестичленный родациклический интермедиат **A** через согласованный процесс «металлирование-депротонирование». Затем происходит селективное внедрение проксимальной C=C связи аллена по связи C-Rh, приводящее к восьмичленному комплексу **B**, последующее β-O-элиминирование которого дает диеновый интермедиат **C**. Последний подвергается внутримолекулярной циклизации по нуклеофильной направляющей группе, образуя родиевый комплекс **D**. Процесс завершается восстановительным элиминированием, приводя к конечному продукту **79**.

Разработанный метод легко масштабируется и может быть использован для функционализации природных продуктов, например, таких как холестерол и (*L*)-ментол. Кроме того, авторы также успешно продемонстрировали распространение данной стратегии на C-H активацию 2-гидроксистиролов для получения соответствующих производных хрома.

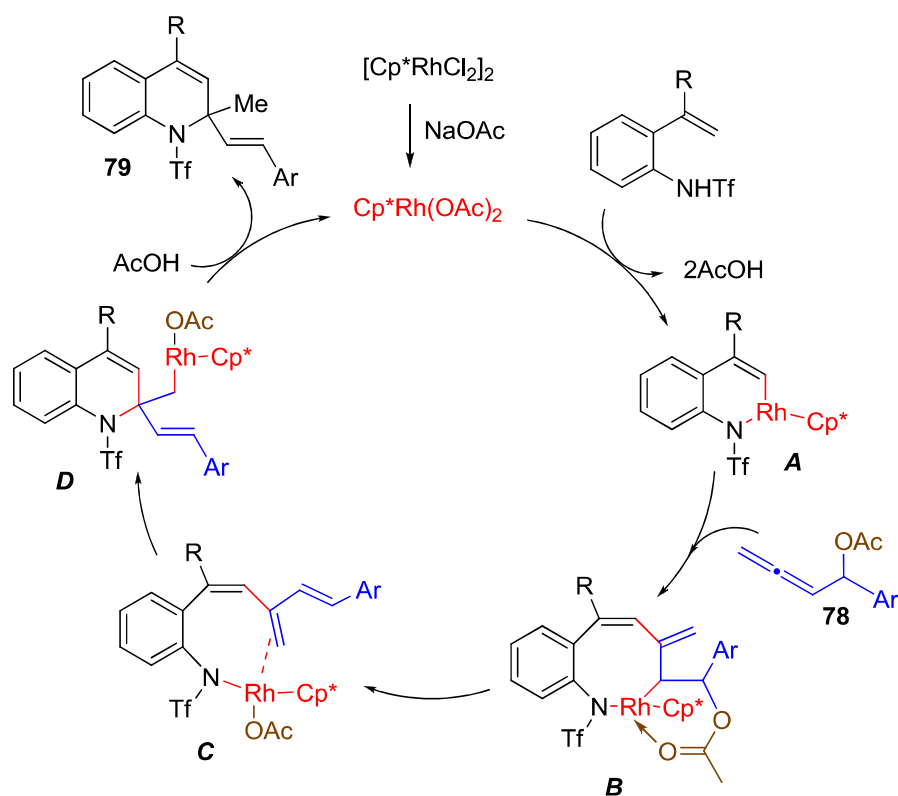


Схема 1.53

#### 1.4. Медь-катализируемые трансформации алленов

Одна из первых работ, посвященных Cu-катализируемой циклизации аллен-содержащих субстратов, была выполнена группой японских ученых под руководством профессора Okamoto в 2008 году [88]. Ими была исследована реакция внутримолекулярного *эндо*- и *экзо*-гидроаминирования  $\alpha$ - и  $\gamma$ -аллениламинов, приводящая к образованию соответствующих 2,5-дигидропирролов и 2-винилпирролидинов с использованием серии катализаторов на основе солей одно- и двухвалентной меди, не обладающих высокой токсичностью и дороговизной (Схема 1.54).

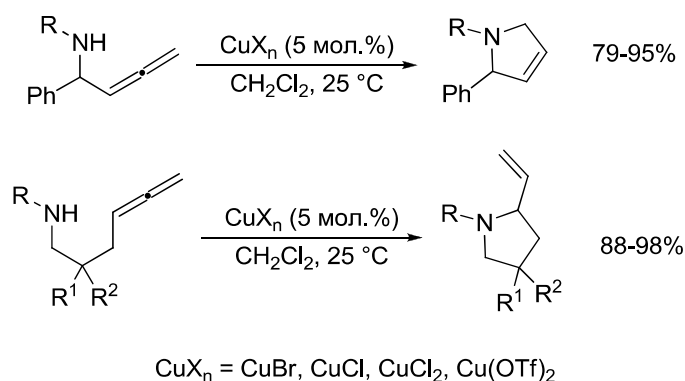


Схема 1.54

Реакция получила дальнейшее развитие в разработке энантиоселективного синтеза 2-гидроксиэтильных производных индола. Так, например, было обнаружено, что 2-аллениларилкарбаматы **80** при катализе одновалентной медью в присутствии хирального бисфосфина [(*S,S*)-Ph-BPE] подвергаются внутримолекулярному амидометаллированию с формированием медь-индольного интермедиата **A**, который на завершающей стадии энантиоселективно присоединяет карбонильные соединения, давая конечные продукты **81** с высокими выходами и значениями *ee* (Схема 1.55) [89].

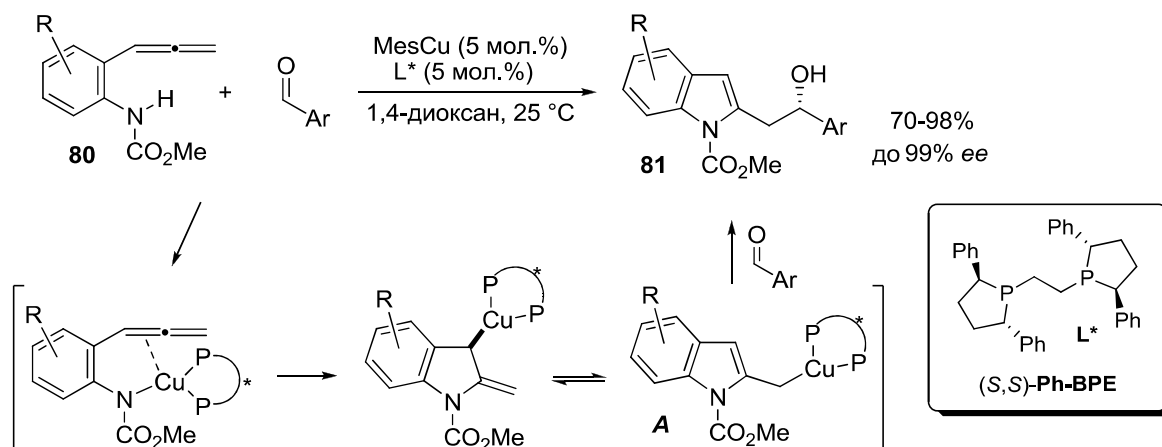


Схема 1.55

Открытие в 2013 году группой Hoveyda Cu(I)-катализируемого боририрования алленов, приводящего к продуктам линейного строения [90], способствовало началу исследований аналогичных процессов во внутримолекулярном варианте. Так, в 2016 году был разработан селективный синтез *цис*-декалинола **83** и его производных с помощью боририрования/циклизации алленосодержащих циклогександионов **82** (Схема 1.56) [91]. Реакция включает тандемный процесс  $\beta$ -боририрования алленовой системы с последующим внутримолекулярным аллильным присоединением, приводя, после очистки на колонке с силикагелем, к целевым продуктам **83** с отличными выходами и высокой диастереоселективностью. При использовании вместо  $\text{PPh}_3$  хирального фосфина данная реакция может быть осуществлена и в энантиоселективной версии, демонстрируя приемлемые значения *ee*.

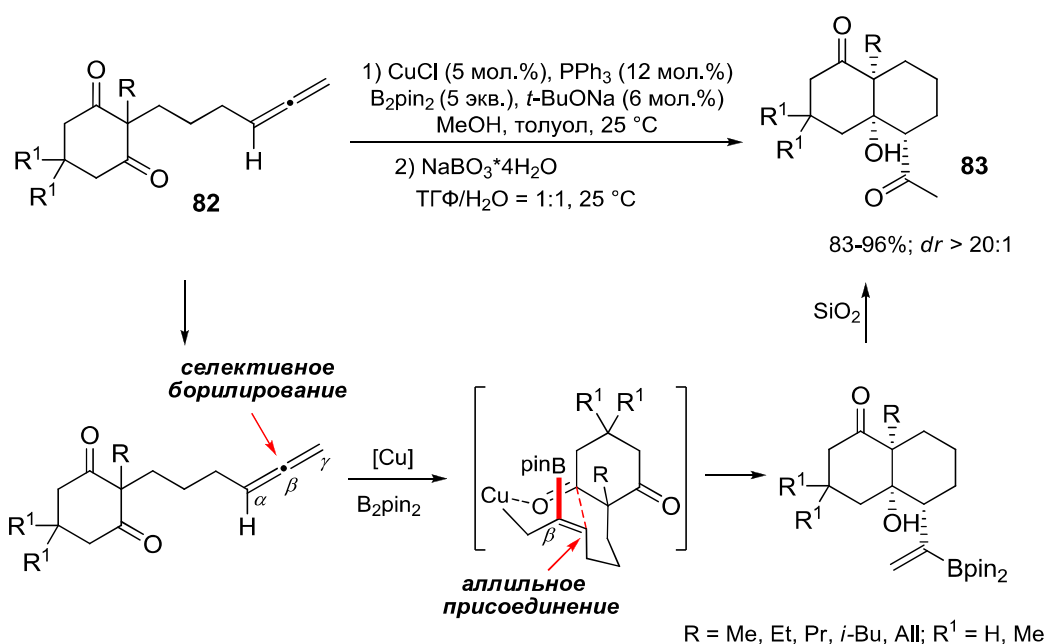


Схема 1.56

Недавно корейскими учеными был разработан эффективный метод синтеза 3-гидроксипирролидинов и их аналогов, основанный на реакции борилирования/циклизации алленсодержащих аминокетонов при катализе хлоридом меди [92]. В результате установлено, что в присутствии каталитической системы, состоящей из 5 мол.% хлорида меди(I) и 6 мол.% трифенилфосфина, а также 20%-го избытка бис(пинаколато)дибора, исходный аллен **84** подвергается внутримолекулярной каскадной циклизации, сопровождающейся протодеборированием, с образованием замещенных пирролидинов **85** (*n*=1) с хорошими выходами и высокой диастереоселективностью (Схема 1.57). Дополнительно было продемонстрировано, что данный синтетический подход также легко может быть распространен на синтез шестичленных пиперидиновых аналогов **85** (*n*=2).

Авторы полагают, что механизм процесса включает стереоселективное образование аллилмедного интермедиата **A**, который далее через шестицентровое переходное состояние трансформируется в более стабильный комплекс **B** (за счет O...B взаимодействия). Затем, **B** подвергается окислительному присоединению Cu(I)-частицы, приводя к промежуточному соединению **C**. Деметаллирование последнего в присутствии источника протона (MeOH) дает конечный продукт **85** в виде единственного диастереомера.

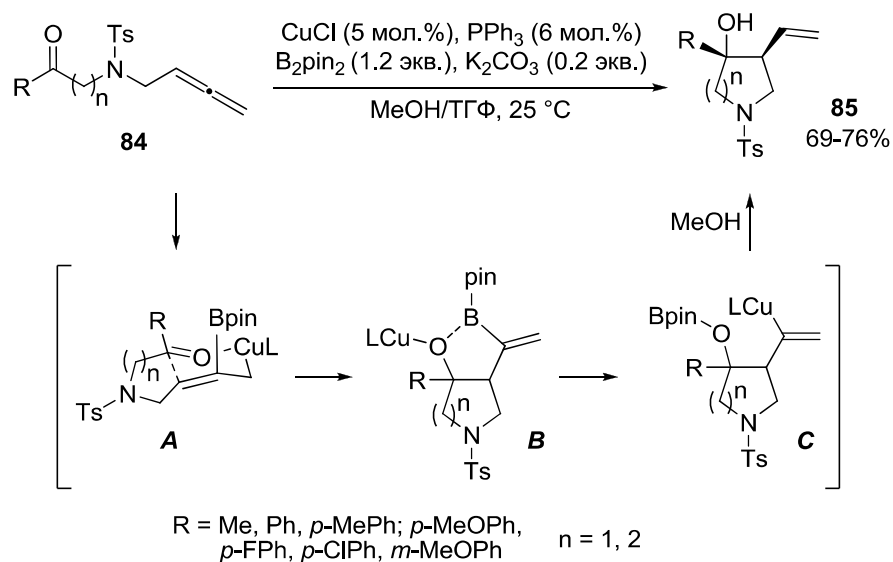


Схема 1.57

В 2021 году был разработан новый диастереоселективный способ получения труднодоступных гексагидропирроло[3,4-*b*]азепин-5(4Н)-онов **87** (Схема 1.58), являющихся важным структурным элементом многих биологически активных соединений как природного, так и синтетического происхождения. Метод основан на катализируемой медью циклоизомеризации алленсодержащих *O*-пропаргиллоксимов **86** [93]. Реакция представляет собой «домино» процесс, который реализуется в одном реакторе через последовательность, включающую 1) [2,3]-сигматропную перегруппировку с участием пропаргильной группы, активированной CuBr; 2) диполярное [3+2]-циклоприсоединение; 3) [3,3]-сигматропную перегруппировку *гетеро*-Кляйзена; и 4) кето-енольную таутомеризацию. На схеме приведена часть механизма, приводящего к образованию основного *Z*-изомера из соответствующего *E*-нитрона *A*. Находящийся в равновесии с *A* нитрон в *Z*-конфигурации (не изображен на схеме) дает минорный *E*-изомер продукта **87**. Стадия внутримолекулярного диполярного [3+2]-циклоприсоединения играет решающую роль в наблюдаемой диастереоселективности, что было подтверждено квантово-химическими расчетами. Данная методология отлично работает на большом числе алленсодержащих субстратов, предлагая эффективный способ быстрой сборки конденсированных бициклических структур из ациклических предшественников путем одновременного образования четырех новых связей (C-O, C-N и двух связей C-C) за одну синтетическую стадию.



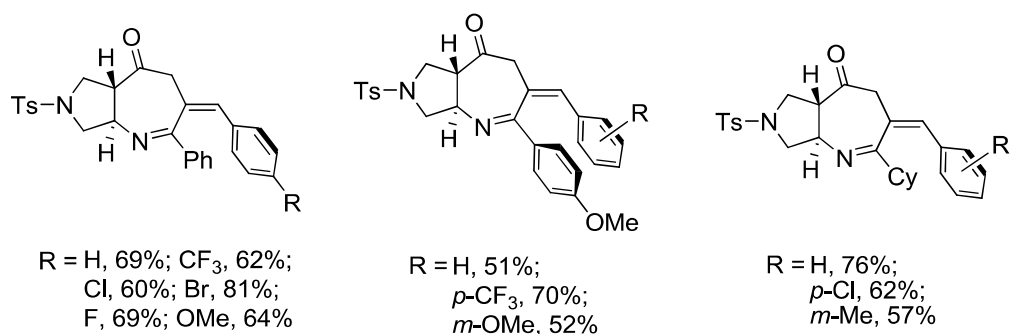
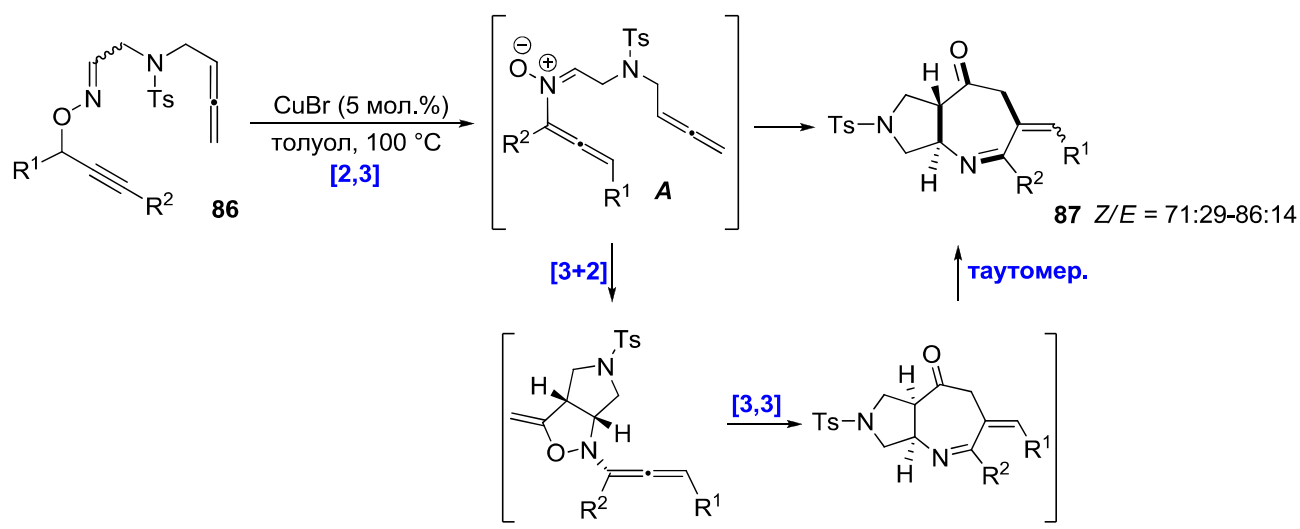


Схема 1.58

В том же году группа испанских ученых под руководством Luna и Almendros исследовала взаимодействие  $\alpha$ -алленолов с арилсульфинатами при катализе ацетатом меди(II) [94]. В результате оптимизации условий было установлено, что реакция алленола **88** с двумя эквивалентами сульфината при использовании 10 мол.% ацетата двухвалентной меди в присутствии двукратного избытка нитрата серебра в качестве внешнего окислителя осуществляется в ацетонитриле при 100 °C, завершаясь образованием 4-арилсульфонил-2,5-дигидрофуранов **89** с хорошими выходами (Схема 1.59). Реакция носит общий характер, о чем свидетельствует большое количество изученных примеров, часть из которых отображена на схеме.

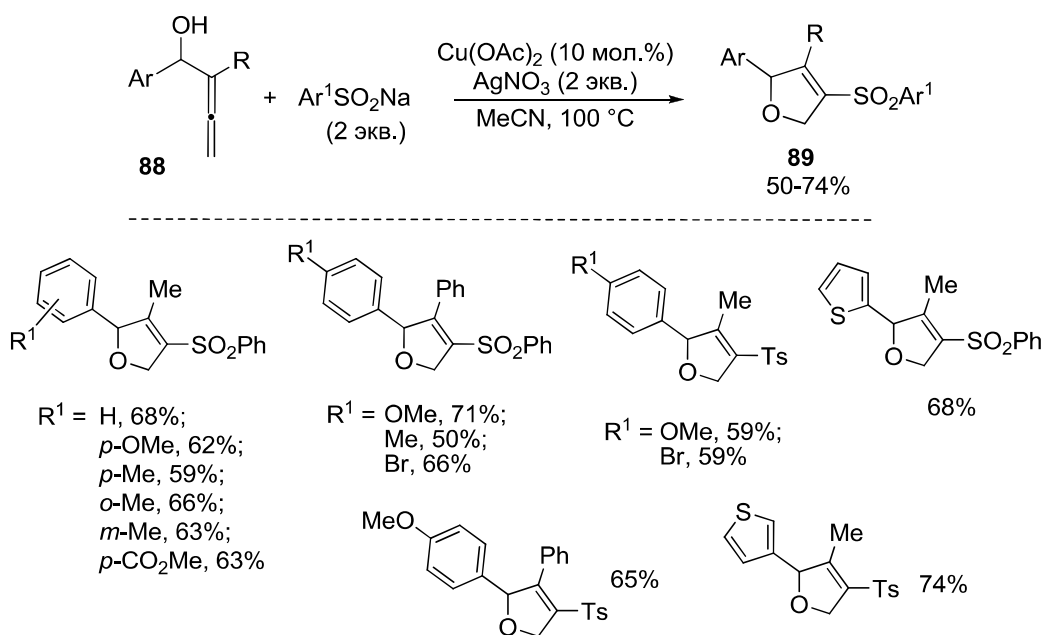


Схема 1.59

Авторы считают, что процесс инициируется замещением протона в  $\alpha$ -алленоле **88** на ацетат меди(II) с образованием соответствующего алкоксида меди, который координируется с терминальной двойной связью аллена, давая промежуточный комплекс **A**. Затем происходит внутримолекулярное оксиметаллирование (*5-эндо-триг*-циклизация) путем нуклеофильной атаки алленового атома кислорода и образование купрадигидрофуранового интермедиата **B**. Одновременно, сульфидат натрия окисляется нитратом серебра(I) в соответствующий сульфонильный радикал, который реагирует с **B**, приводя к образованию комплекса **C**. Процесс завершается восстановительным элиминированием с образованием продукта **89**; при этом, высвобождающийся ацетат меди(I) под действием  $\text{AgNO}_3$  окисляется в  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , замыкая каталитический цикл (Схема 1.60). Участие сульфон-радикала в данном процессе реакции подтверждает тот факт, что в присутствии стандартной радикальной ловушки (TEMPO) никакой реакции не происходит.

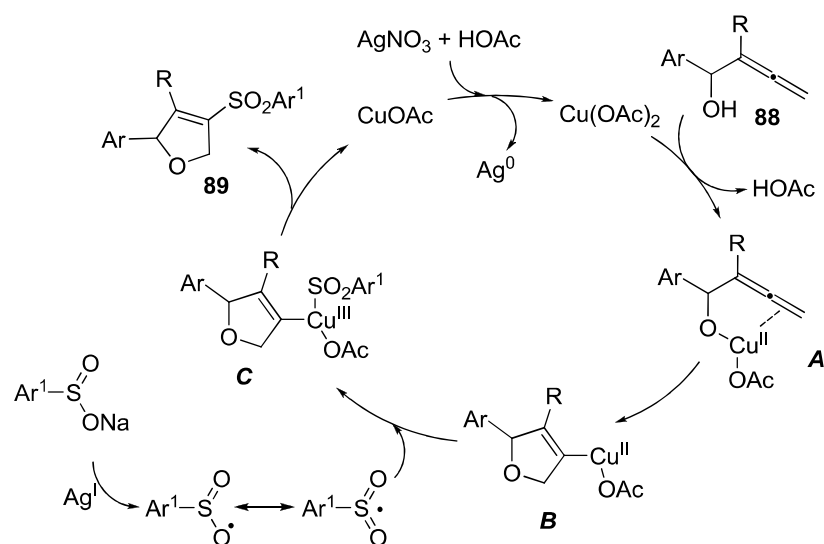


Схема 1.60

Годом позже те же авторы обнаружили, что соотношение исходных реагентов существенно влияет на исход данной реакции [95]. Так, оказалось, что при взаимодействии двух эквивалентов алленола **88** с одним эквивалентом арилсульфината натрия вместо дигидрофуранов **89** селективно и с приемлемыми выходами образуются функционально замещенные винилэпоксиды **90** в виде единственного диастереомера (Схема 1.61).

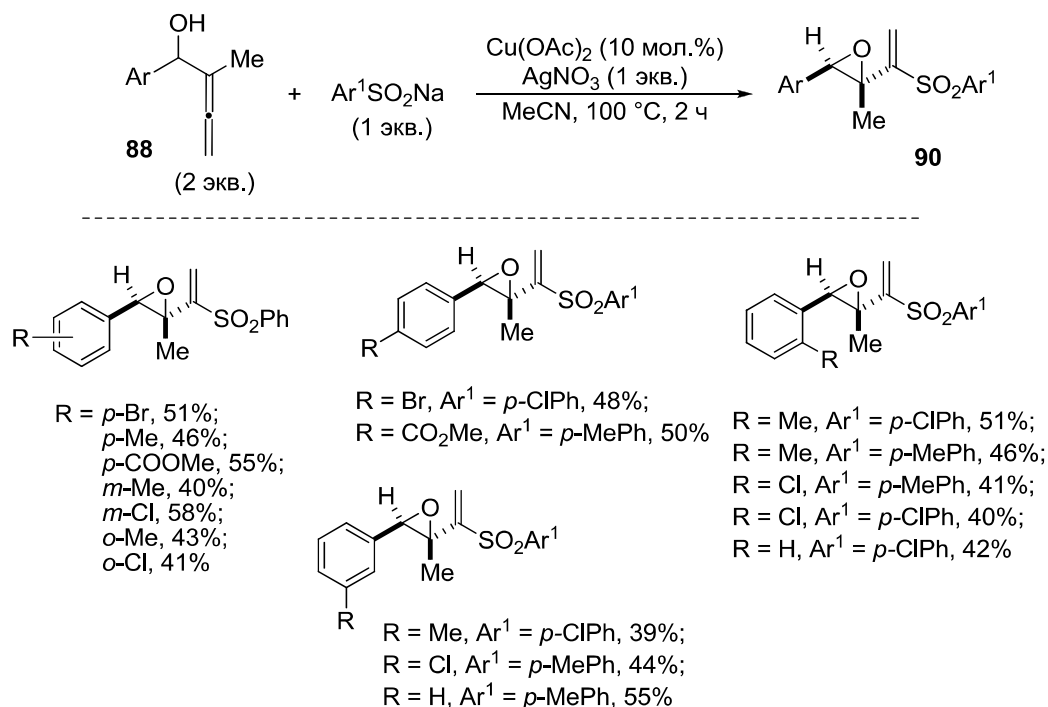


Схема 1.61

Наиболее вероятный путь формирования винилоксирана **90** в условиях избытка алленола **88** включает первичное образование бис(аллен)-алкоксида меди **A** путем двукратного

замещения атома водорода гидроксильной группы **88** ацетатом меди(II). В результате присоединения сульфонильного радикала к комплексу **A** образуется интермедиат **B**. Затем происходит 3-экзо-триг-оксициклизация за счет внутримолекулярного 1,2-присоединения алкоксида меди к проксимальной двойной связи алленового фрагмента, приводя к комплексу меди(III) **C**, содержащему оксирановый цикл. Последний подвергается восстановительному элиминированию, давая продукт **90** и алленоксидный комплекс меди(I). Завершает цикл окисление Cu(I) в Cu(II) под действием нитрата серебра, приводящее к регенерации каталитически активной частицы (Схема 1.62). Также как и в случае 5-эндо-триг-циклизации с противоположным соотношением реагентов (см. Схему 1.60) добавление радикальной ловушки полностью блокирует реакцию.

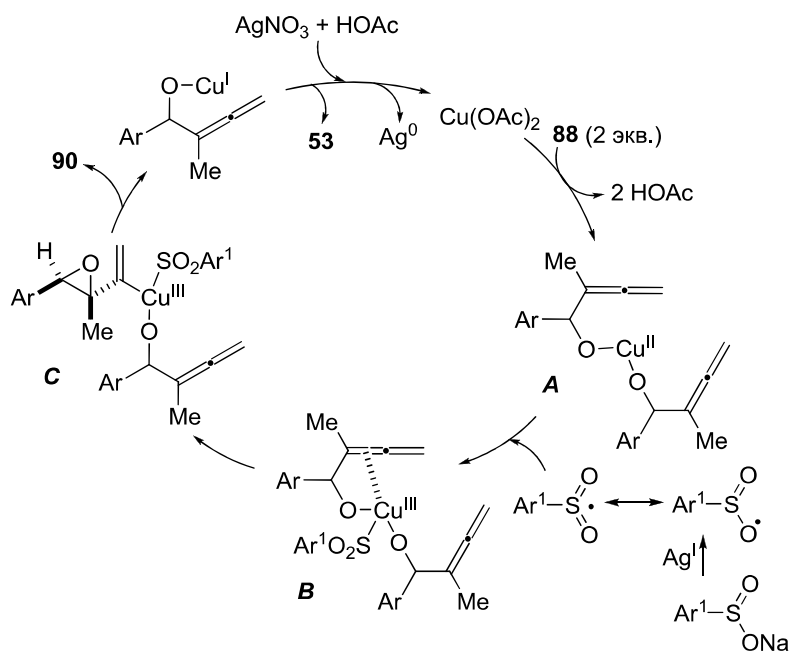


Схема 1.62

### 1.5. Заключение

В заключении к настоящему обзору необходимо отметить, что в течение последних лет внутри- и межмолекулярные циклизации с участием функционально замещенных алленов при катализе комплексами переходных металлов сформировали чрезвычайно богатую и бурно развивающуюся область химии, дающую возможность получать структурно разнообразные, а зачастую и уникальные карбо- и гетероциклические соединения. Несмотря на значительные успехи, достигнутые к настоящему времени в химии алленов, часто исход реакций трудно спрогнозировать заранее, поскольку из одного и того же исходного соединения могут быть получены абсолютно разные типы продуктов (например, разного размера циклы) в зависимости

от условий, природы катализатора, а также структурных особенностей исходных реагентов. До настоящего времени комплексы переходных металлов на основе золота, палладия и родия подавляющим образом доминируют в каталитических трансформациях с участием разнообразных алленов. Однако в последние годы прослеживается возрастающая тенденция использования катализаторов на основе меди с точки зрения их рентабельности, низкой токсичности, а также уникальной реакционной способности.

Следующая глава посвящена нашим собственным исследованиям в области синтеза новых представителей семейства алленов, имеющих в своей структуре фрагмент фторсодержащей  $\alpha$ -аминокислоты, а также изучению их реакционной способности в медь-катализируемых процессах, ведущих к образованию недоступных ранее производных, как линейного, так и циклического строения.

## ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### Введение

Непротеиногенные  $\alpha$ -аминокислоты (аминокислоты небелкового происхождения), а также их фосфорные аналоги играют важную роль в разработке новых лекарственных препаратов [96]. Особое внимание сосредоточено на ненасыщенных производных  $\alpha$ -аминокислот как важных строительных блоках вследствие разнообразной реакционной активности их кратных связей [97]. Такие соединения используются для целого ряда полезных трансформаций, например, для введения радиоактивных меток или дополнительных функциональных групп в присутствии переходных металлов [98-99]. Кроме того, ненасыщенные  $\alpha$ -аминокислоты часто используются для ограничения гибкости боковой цепи при разработке лекарственных средств на основе пептидов [100].

Модификация пептидов и белков фторированными аминокислотами является современной стратегией создания лекарственных препаратов, обладающих высокоселективной биологической активностью [101]. На сегодняшний день трифторметилсодержащие аминокислоты приобретают всевозрастающий интерес благодаря уникальным свойствам трифторметильной группы, таким как высокая электроотрицательность, стерический объем и гидрофобный характер [102]. К настоящему времени известно много фармацевтических препаратов, содержащих в своей структуре  $CF_3$ -группу, которая определяет их высокую биологическую активность (Рис. 2.1).

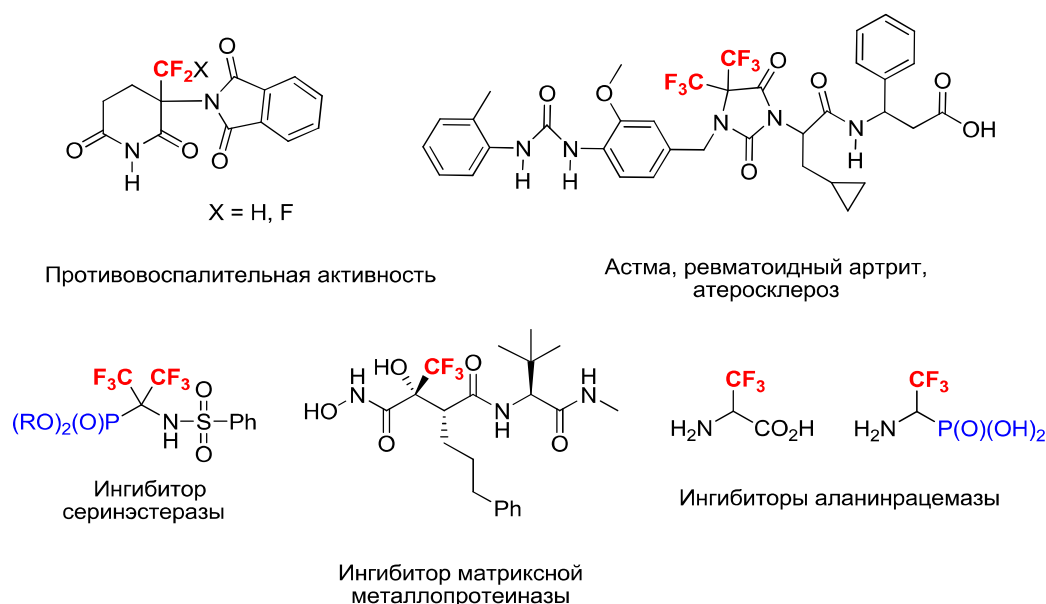


Рисунок 2.1.  $CF_3$ -содержащие биологически активные соединения

Кроме того, аминокислотные фосфаты и их эфиры широко используются в биомедицинской химии в качестве аналогов соответствующих аминокислотных производных, в

которых планарная карбоксильная группа заменена на более объемную тетраэдрическую фосфонатную группу.

## 2.1. Гидроаминирование $\alpha$ -алленилсодержащих $\alpha$ -аминокарбоксилатов и $\alpha$ -аминофосфонатов. Синтез производных $\text{CF}_3$ -орнитина

$\alpha$ -Аминокислоты, содержащие фторметильную группу в  $\alpha$ -положении, представляют особый класс аминокислот, которые могут действовать как необратимые ингибиторы пиридоксальфосфатзависимых ферментов [103]. Одним из наиболее ярких примеров является *D,L*- $\alpha$ -дифторметилорнитин (*Эфлорнитин*), биологическая активность которого связана с селективным ингибированием орнитиндекарбоксилазы (Рис. 2.2) [104]. Он широко используется в медицинской практике для лечения африканской сонной болезни и нескольких разновидностей пневмоний (*Pneumocystis carinii*), которые наиболее часто сопутствуют синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИД). Его ненасыщенные производные также обладают рядом интересных биологических свойств и активно исследуются в качестве потенциальных лекарственных средств (Рис. 2.2).

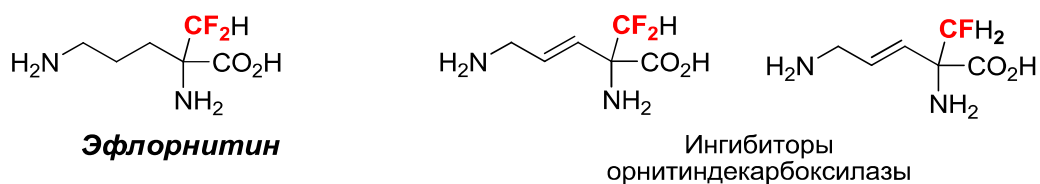


Рисунок 2.2

В течение последнего десятилетия металлокатализируемая гидрофункционализация алленов различными нуклеофильными реагентами привлекла большое внимание как эффективный и атом-экономичный путь к структурно разнообразным аллильным соединениям. Среди превращений подобного типа межмолекулярное гидроаминирование алленов является одним из наиболее простых подходов к синтезу разнообразных как линейных, так и разветвленных аллиламинов в зависимости от каталитической системы. Однако, несмотря на достигнутые успехи в данной области, о металлокатализируемом гидроаминировании алленосодержащих аминокислот и их производных до настоящего времени не сообщалось, вероятно, из-за отсутствия надежных синтетических подходов к таким алленовым субстратам.

Так, ранее в нашей лаборатории был разработан эффективный метод синтеза функционально замещенных алленов **2** на основе [2,3]-сигматропной перегруппировки пропаргилсодержащих илидов азота, генерируемых *in situ* из легкодоступных трифторметилсодержащих diazosоединений **1** и *N*-пропаргил-*N*-метиламинов при катализе

трифторацетилацетонатом меди  $\text{Cu}(\text{F}_3\text{-acac})_2$ . В случае *N,N*-дипропаргиламинов реакция в одну стадию приводит к образованию уникальных аллининов **3** [105-107] (Схема 2.1).

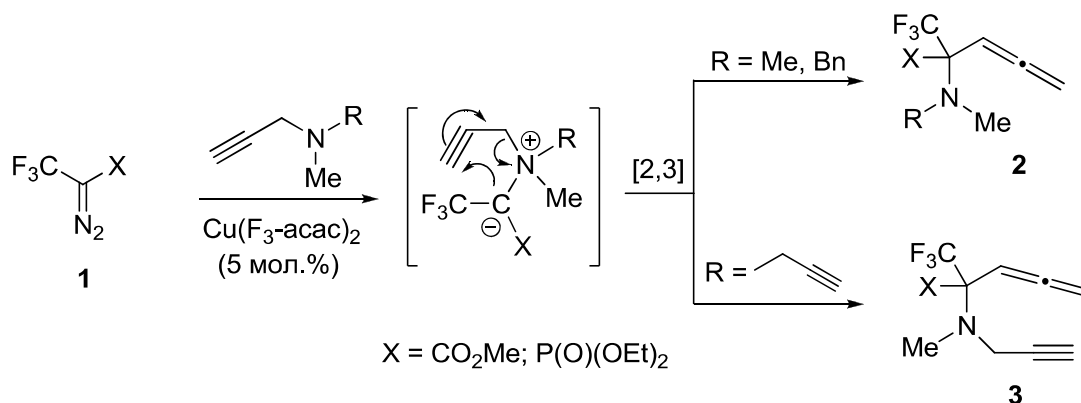
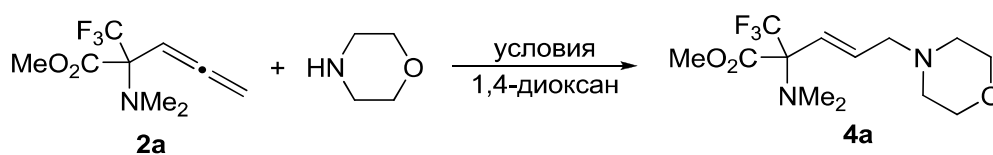


Схема 2.1

Нами впервые исследована реакция межмолекулярного гидроаминирования алленилсодержащих  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-замещенных  $\alpha$ -аминокарбоксилатов и  $\alpha$ -аминофосфонатов с первичными и вторичными аминами в условиях катализа доступными и недорогими солями меди. Для поиска оптимальных условий в качестве модели была выбрана реакция  $\alpha$ -алленил- $\alpha$ -аминокарбоксилата **2a** с морфолином (Таблица 2.1). Первоначально было протестировано несколько каталитических систем на основе двухвалентной меди (Табл. 2.1, № 1-4). Многократный избыток амина использовали для получения активной каталитической частицы  $\text{Cu}(\text{I})^+$  [108]. Было обнаружено, что реакция осуществляется при нагревании в 1,4-диоксане в атмосфере аргона в присутствии 20 мол.%  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  и завершается за 14 часов образованием целевого продукта **4a** с хорошим выходом (Табл. 2.1, № 4). Затем была исследована каталитическая активность ряда солей  $\text{Cu}(\text{I})$  со слабо координирующими анионами, такими как  $\text{TfO}^-$ ,  $\text{PF}_6^-$  и  $\text{BF}_4^-$  (Табл. 2.1, № 5-11). В результате медный комплекс  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  был отобран в качестве наиболее активной каталитической системы для процесса, обеспечивающий высокий выход продукта **4a** (Табл. 2.1, № 9). Варьирование загрузки катализатора, растворителя (ТГФ, бензол) и температуры не привело к повышению выхода **4a**. Таким образом были определены оптимальные условия реакции: нагревание смеси **2a** и 2 экв. морфолина при 90 °С в присутствии 10 мол.%  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  в 1,4-диоксане в атмосфере аргона в течение 10 часов.



Таблица 2.1. Оптимизация условий гидроаминирования аллена **2a**<sup>1</sup>



№ п/п	Амин (экв.)	Катализатор (мол.%)	Раств./Т (°С)	Выход <sup>2</sup> (%)
1	4	CuCl <sub>2</sub> (20)	1,4-диоксан/110	0
2	4	CuCl <sub>2</sub> (50)	1,4-диоксан/110	10
3	4	Cu(F <sub>3</sub> -акас) <sub>2</sub> (20)	1,4-диоксан/90	15
4	4	Cu(OTf) <sub>2</sub> (20)	1,4-диоксан/90	90
5	2	(CuOTf) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> (20)	1,4-диоксан/90	86
6	2	Cu(MeCN) <sub>4</sub> BF <sub>4</sub> (20)	1,4-диоксан/90	76
7	2	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (20)	1,4-диоксан/90	100
8	2	(CuOTf) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> (10)	1,4-диоксан/90	67
<b>9</b>	<b>2</b>	<b>Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (10)</b>	<b>1,4-диоксан/90</b>	<b>100(87<sup>3</sup>)</b>
10	2	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	ТГФ/90	93
11	2	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	бензол/90	49
12	2	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	1,4-диоксан/90	92
13	1.5	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	1,4-диоксан/90	96
14	2	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	1,4-диоксан/100	76

<sup>1</sup> Реагенты и условия: аллен **2a** (0.2 ммоль), морфолин (0.2-0.4 ммоль), растворитель (3 мл).

<sup>2</sup> Определяли с помощью <sup>19</sup>F ЯМР спектроскопии. <sup>3</sup> Выход выделенного продукта.

Найденные условия далее были использованы для проведения реакций гидроаминирования α-алленил-α-аминокарбоксилатов **2a** и **2b** с другими первичными и вторичными аминами, такими как анилины, пиперидин, пирролидин и дибензиламин (Схема 2.2).

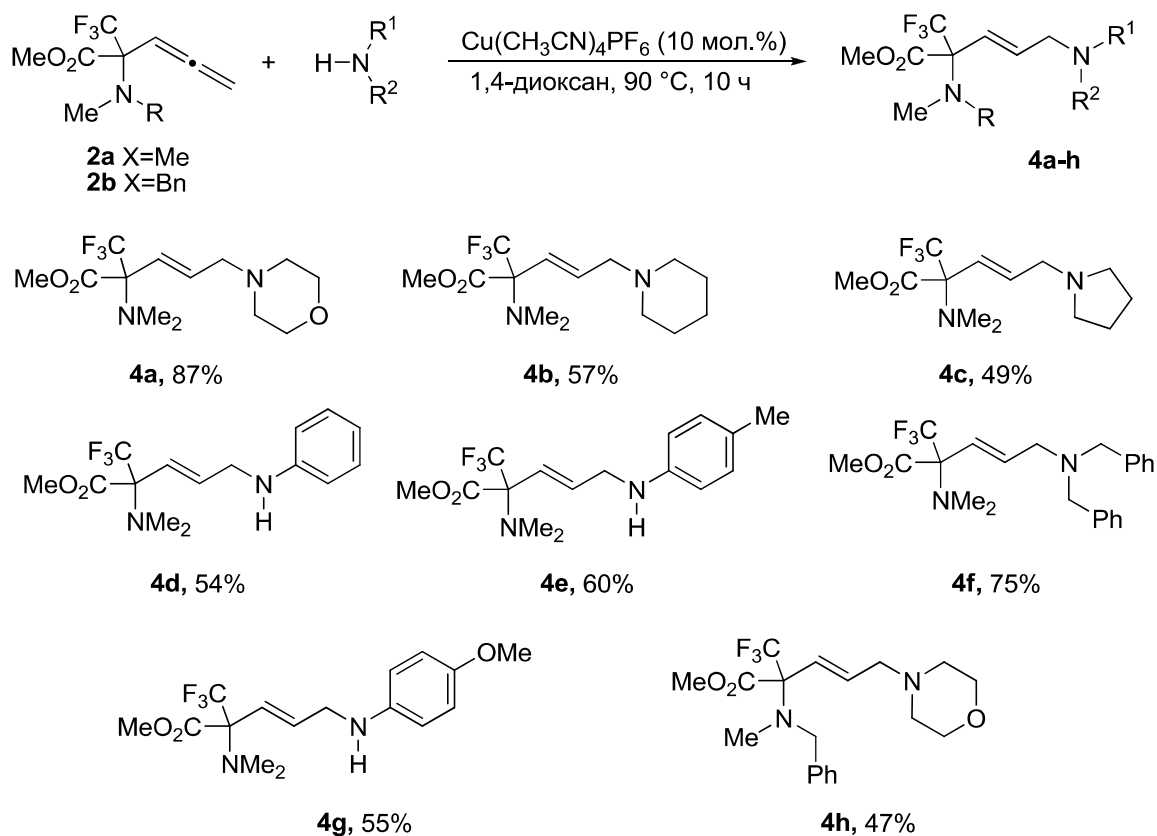


Схема 2.2

Во всех изученных случаях реакции осуществлялись с полной конверсией исходных алленов, приводя к образованию соответствующих  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-содержащих производных *E*-дегидроорнитина **4a-h** с умеренными и хорошими выходами. Снижение выходов для некоторых соединений, выделенных в аналитически чистом виде, обусловлено потерями при очистке методом колоночной хроматографии.

Известно, что  $\alpha$ -аминофосфонаты являются важными структурными аналогами соответствующих  $\alpha$ -аминокислот. Они обладают широким спектром биологической активности и в настоящее время активно изучаются в биоорганической и медицинской химии. В связи с этим представлялось интересным исследовать гидроаминирование алленилсодержащего  $\alpha$ -аминофосфоната **2c**. Оказалось, что найденные для карбоксилатсодержащих алленов условия вполне подходят для проведения реакций с фосфонатом **2c**, давая соответствующие новые фосфорные аналоги  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-дегидроорнитина **5a-e** с приемлемыми выходами после стадии очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Схема 2.3).

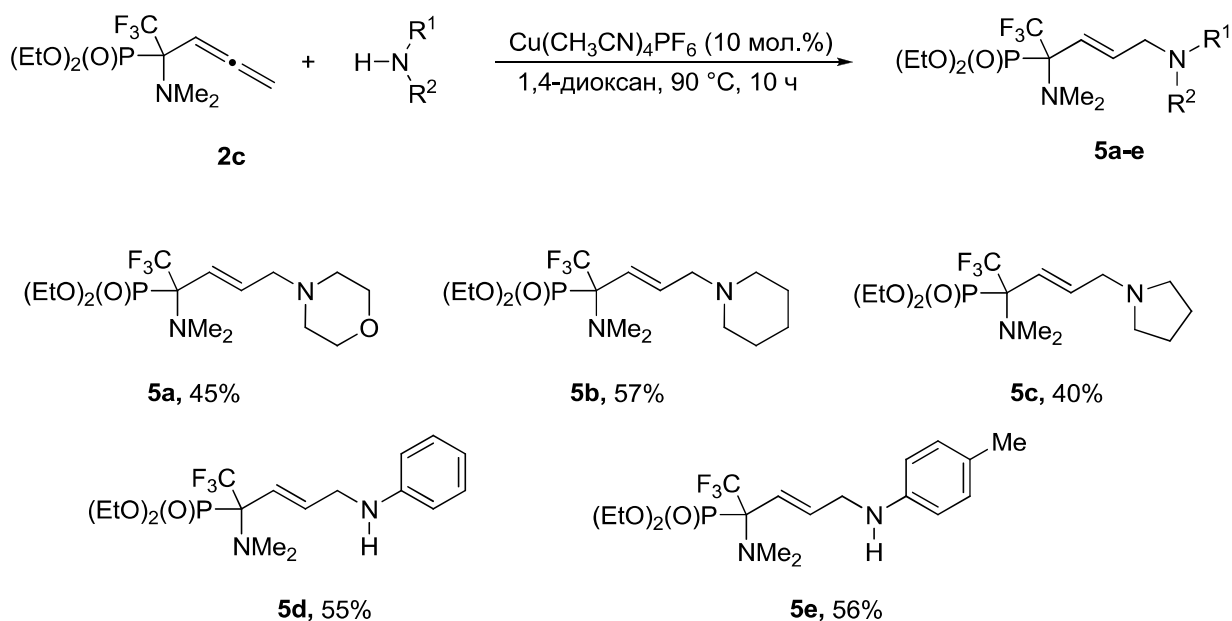


Схема 2.3

Для того чтобы продемонстрировать одно из возможных синтетических применений синтезированных соединений нами было проведено селективное палладий-катализируемое гидрирование двойной связи продуктов гидроаминирования **4a** и **4e**. Так, в стандартных условиях были успешно получены насыщенные производные орнитина **6a** и **6b** (Схема 2.4).

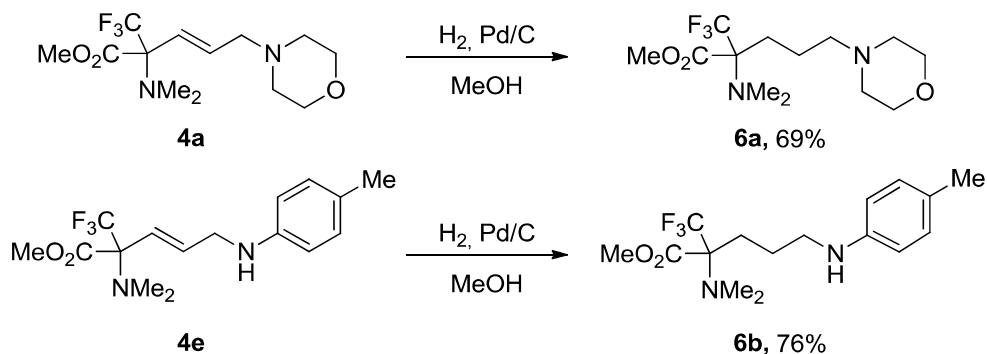


Схема 2.4

## 2.2. Функционализация $\alpha$ -пропаргил- $\alpha$ -CF<sub>3</sub>- $\alpha$ -аминокарбоксилатов: синтез CF<sub>3</sub>-производных лизина

Продолжая исследования в области металлокатализируемой функционализации ненасыщенных производных  $\alpha$ -аминокислот, мы предприняли попытку синтеза алленов, в которых алленовая система удалена от четвертичного аминокислотного центра на метиленовую группу. Для этих целей был использован известный синтетический прием, включающий взаимодействие соответствующих ортогонально защищенных  $\alpha$ -пропаргилзамещенных  $\alpha$ -

аминокислот с параформальдегидом в присутствии вторичного амина при катализе иодидом меди по методу Краббе [109-110]. Однако оказалось, что в результате взаимодействия *N*-Cbz защищенного  $\alpha$ -аминоэфира **7a** с избытком  $(\text{CH}_2\text{O})_n$  и дибензиламина в присутствии каталитических количеств CuI (30 мол.%) вместо ожидаемого аллена **8** образуется стабильный продукт реакции Манниха, соответствующий ацетилен **9a** [111]. Варьирование катализатора, а также аминного компонента, к сожалению, не влияет на исход данного процесса (Схема 2.5).

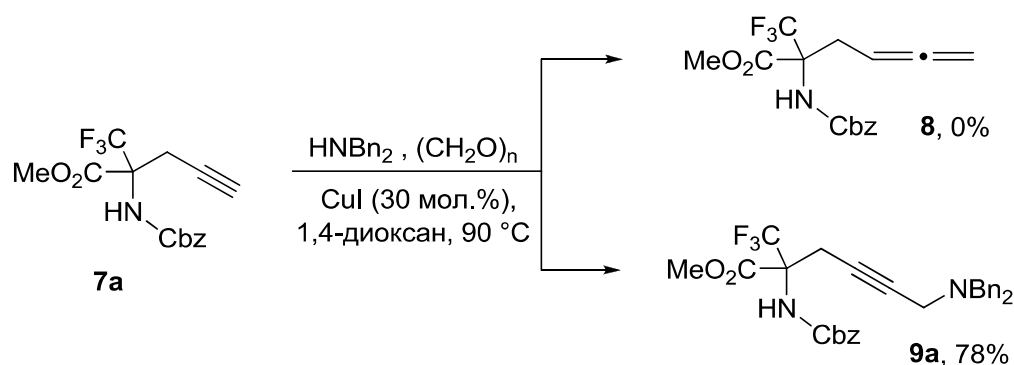


Схема 2.5

Несмотря на то, что первоначальная цель не была достигнута, мы решили исследовать границы применимости реакции Манниха, поскольку образующийся ацетилен **9a** является конформационно жестким производным трифторметиллизина – важного гомолога соответствующего орнитина.

Так, защищенные  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>- $\alpha$ -аминоэфиры **7a** и **7b** с терминальной тройной связью в боковой цепи легко вступали в реакцию Манниха с различными вторичными аминами, такими как дибензиламин, морфолин, пиперидин, 4-метилпиперидин и дициклогексиламин (Схема 2.6). Реакция осуществлялась при нагревании (90 °C) аминокислоты в 1,4-диоксане с 2.5 экв. параформальдегида, 1.8 экв. амина и 30 мол.% CuI и завершалась за 16 часов образованием новых  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-замещенных производных  $\gamma,\delta$ -дидегидролизина **9a-j** с высокими выходами.

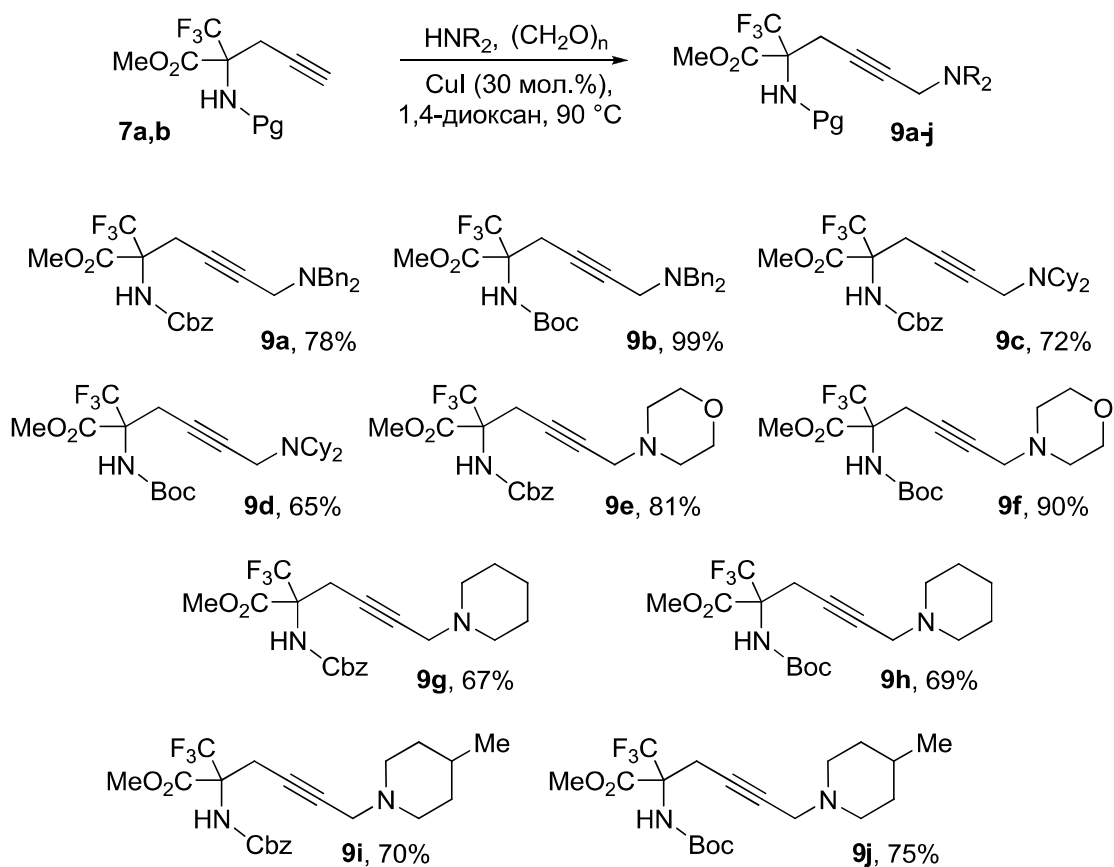


Схема 2.6

Легкодоступный  $\alpha$ -пропаргил- $\alpha$ -CF<sub>3</sub>- $\alpha$ -аминофосфонат **7c** также вступает в превращение подобного типа с морфолином, пиперидином и дидецилогексиламином в аналогичных условиях. В результате во всех случаях реакция приводит к селективному образованию новых фосфорных аналогов  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>- $\gamma,\delta$ -дидегидролизина **10a-c** с хорошими выходами (Схема 2.7).

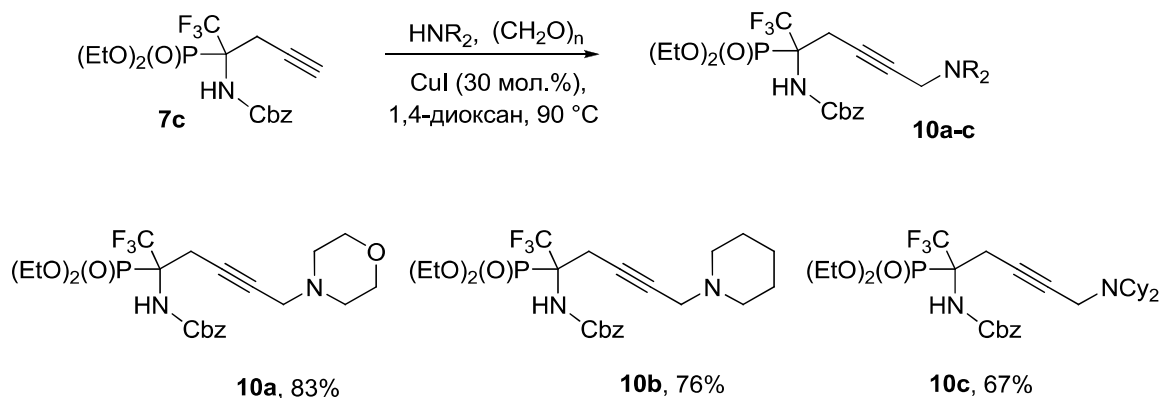


Схема 2.7

Возможность исчерпывающего гидрирования интернальной тройной связи в продуктах реакции Манниха была продемонстрирована на примере карбоксилатных производных  $\gamma,\delta$ -

дидегидролизина **9f** и **9h**. Реакции гладко проходят в атмосфере водорода в метаноле при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств палладия на активированном угле, завершаясь селективным образованием насыщенных CF<sub>3</sub>-производных лизина **11a** и **11b** (Схема 2.8).

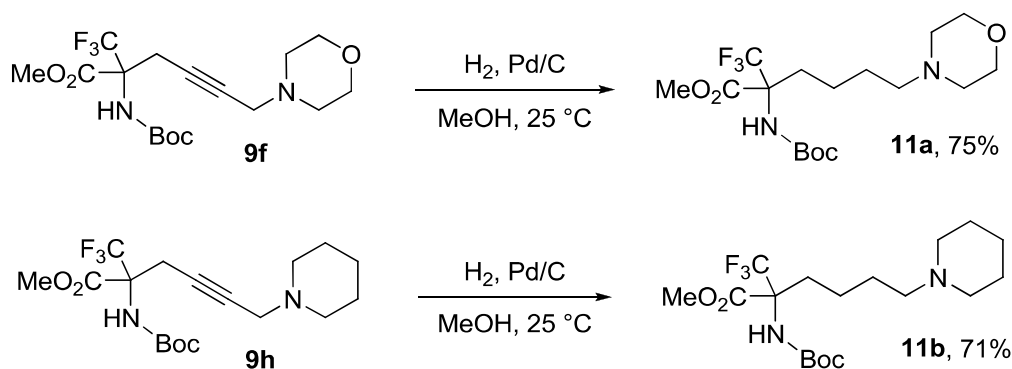


Схема 2.8

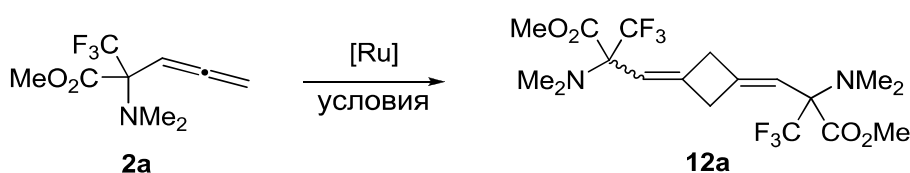
### 2.3. Ru(II)-Катализируемая димеризация алленов и алленинов

Циклобутаны являются важными структурными элементами многих биологически активных молекул, включая натуральные продукты, а также ценными строительными блоками для ряда полезных химических превращений [112]. Один из эффективных способов конструирования циклобутанового кольца основан на [2+2]-циклоприсоединении алленов. Несмотря на то, что термический вариант этого превращения является хорошо изученным процессом, контроль региоселективности («голова к хвосту», «хвост к хвосту» или «голова к голове») часто бывает труднодостижимым [113]. С другой стороны, было показано, что менее исследованная димеризация алленов, катализируемая комплексами переходных металлов на основе никеля, палладия, золота, родия и рутения, является эффективной альтернативной синтетической стратегией для региоселективного получения различных циклобутановых систем. Однако эти каталитические методы в основном приводят к 1,2-метиленициклобутанам. В литературе имеется лишь единственный пример Ru(II)-катализируемого [2+2]-циклоприсоединения алленилборонатов «хвост к хвосту», завершающегося региоселективным образованием 1,3-метиленициклобутанов [114]. Интерес к последним соединениям связан с их большим потенциалом использования в качестве ключевых предшественников для получения соответствующих циклобутан-2,4-дирадикалов с триплетным основным состоянием для применения в материаловедении в качестве парамагнитных строительных блоков.

Мы решили первоначально исследовать каталитическую активность рутениевого комплекса Cp<sup>\*</sup>Ru(cod)Cl в межмолекулярной реакции [2+2]-циклизации аллена **2a**, выбранного

в качестве модельного субстрата [115]. Так, было обнаружено, что реакция происходит при кипячении в 1,2-дихлорэтано в присутствии 3 мол.% катализатора, приводя к образованию желаемого циклобутана **12a** с выходом 78% в течение 2 часов (Табл. 2.2, № 1). Замена растворителя на толуол, повышение температуры (до 100 °С) и загрузки катализатора до 5 мол.% привели к повышению выхода **12a** (Табл. 2.2, № 3). Затем была протестирована активность нафталинового комплекса  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6$ , который способен в присутствии хлорид-иона генерировать ту же каталитически активную частицу  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ , что и его циклооктадиеновый аналог. Следует отметить, что катализатор с нафталиновым лигандом оказался более удобным в работе, чем  $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}$ , так как устойчив на воздухе и легко может быть синтезирован (в одну стадию) из  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . В результате варьирования растворителя, количества катализатора и температуры реакции удалось найти оптимальные условия каталитической димеризации аллена **2a**. Так, при проведении реакции с 5 мол.% нафталинсодержащей каталитической системы  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6/[\text{Et}_3\text{NBn}]\text{Cl}$  при температуре 100 °С в толуоле образуется соответствующий 1,3-метиленициклобутан **12a** практически с количественным выходом (по данным  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектроскопии) за 2 часа (Табл. 2.2, № 6). В отсутствие катализатора образование продукта не наблюдали, при этом исходный аллен **2a** не претерпевает никаких трансформаций даже при температуре 110 °С (Табл. 2.2, № 7). Мониторинг реакции во всех случаях осуществляли с помощью  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектроскопии и ТСХ-анализа. Выход чистого продукта **12a** составил 81% после очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

Таблица 2.2. Оптимизация условий Ru-катализируемой димеризации аллена **2a**<sup>a</sup>



№ п/п	Катализатор (мол.%)	Растворитель	T (°C)	Выход <sup>2</sup> (%)
1	$\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}$ (3)	ДХЭ	85	78
2	$\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}$ (3)	толуол	90	82
3	$\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}$ (5)	толуол	95	95
4	$[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6/[\text{Et}_3\text{NBn}]\text{Cl}$ (3)	ДХЭ	85	61
5	$[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6/[\text{Et}_3\text{NBn}]\text{Cl}$ (5)	толуол	90	80
<b>6</b>	<b><math>[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6/[\text{Et}_3\text{NBn}]\text{Cl}</math> (5)</b>	<b>толуол</b>	<b>100</b>	<b>100(81<sup>3</sup>)</b>
7	-	толуол	110	0

<sup>1</sup> Реагенты и условия: аллен **2a** (0.2 ммоль), растворитель (3 мл). <sup>2</sup> Определен с помощью  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектроскопии. <sup>3</sup> Выход выделенного продукта.

В результате, рутениевая каталитическая система  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6/[\text{Et}_3\text{NBn}]\text{Cl}$  была отобрана в качестве эффективного катализатора для процесса димеризации трифторметилсодержащих алленов. Далее в найденных условиях была исследована реакционная способность еще трех алленов: с  $-\text{N}(\text{Me})\text{Vn}$  (**2b**), фосфонатной (**2c**) и этилкарбоксилатной (**2d**) группами. Во всех случаях соответствующие 1,3-метиленциклобутаны **12a-c** были синтезированы с выходами от умеренных до хороших; при этом соотношение  $Z/E$  изомеров составило 1:1 (Схема 2.9).

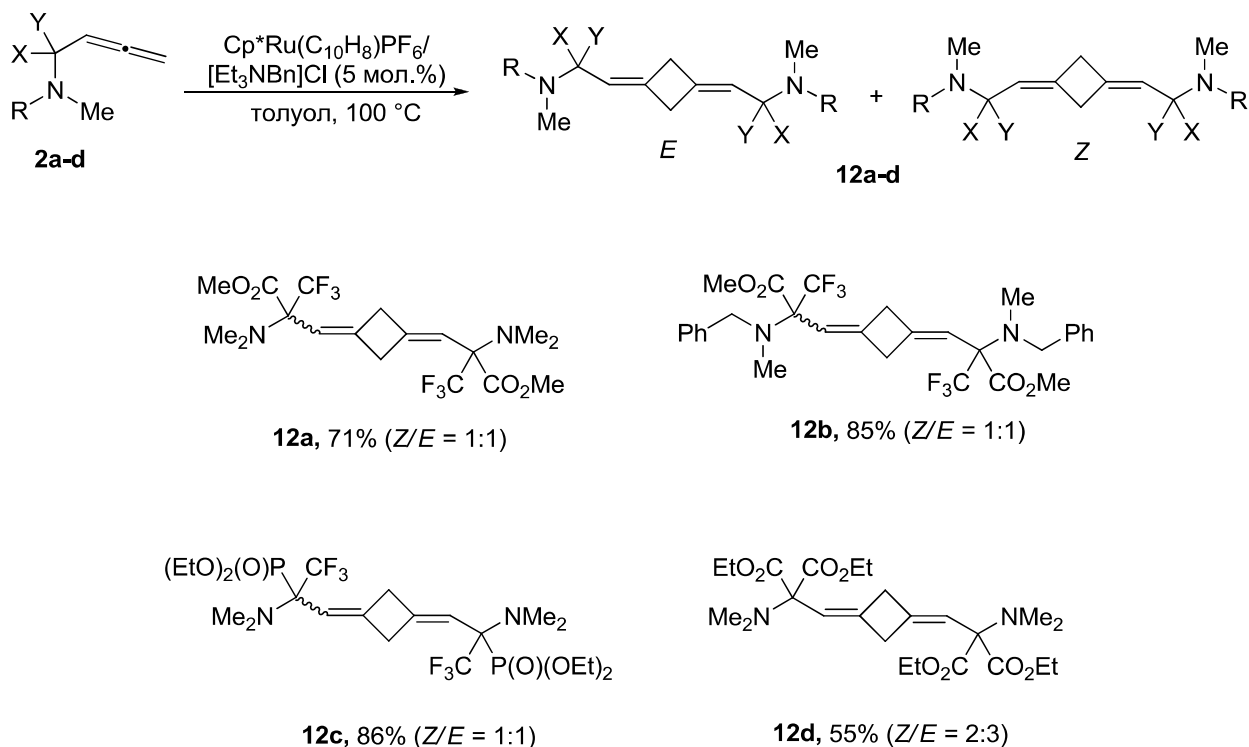


Схема 2.9

Соединения **12a**, **12b** и **12c**, содержащие асимметричный центр, дополнительно образуют диастереомеры примерно в равных количествах, которые легко разделяются колоночной хроматографией на силикагеле. *Цис*- и *транс*-изомеры соединений **12b** удалось выделить в чистом виде. Полученные соединения были охарактеризованы стандартными физико-химическими методами и элементным анализом. Отнесение сигналов *цис*- и *транс*-изомеров в смесях осуществлено с помощью 2D NOESY ЯМР спектроскопии. Если для обоих изомеров между олефиновыми и циклобутановыми протонами появляются диполярные кросс-пики, то в случае *транс*-изомера они значительно интенсивнее, что отражает большее число взаимодействующих ядер (Рис. 2.3).



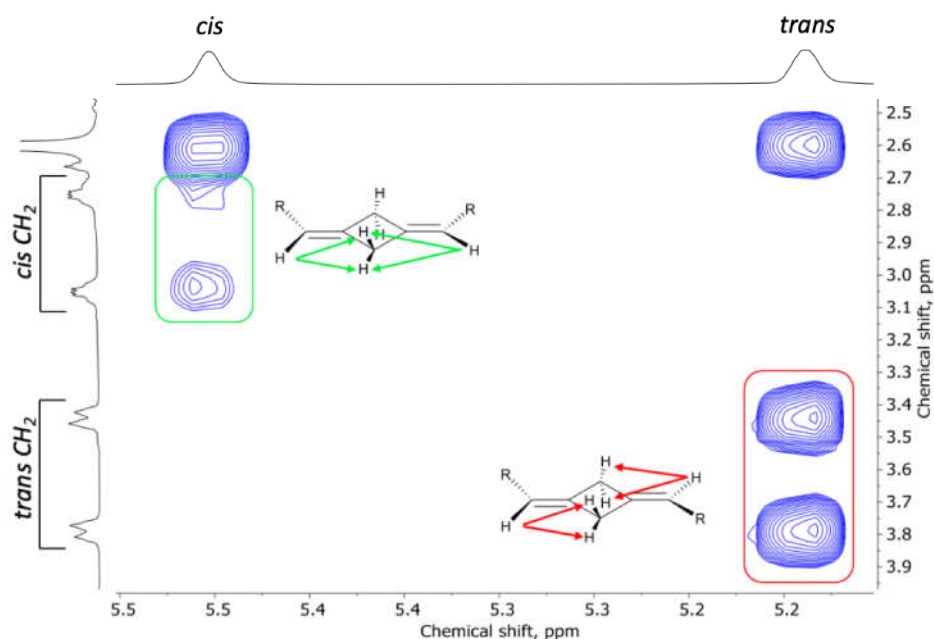


Рисунок 2.3. Фрагмент 2D  $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектра смеси *цис*- и *транс*-изомеров циклобутана **12c**

Структуры индивидуальных стереоизомеров **12a,b** и **12d** были определены методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 2.4).

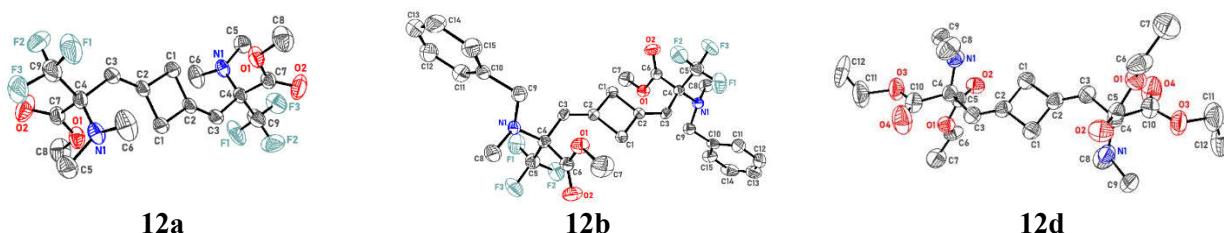


Рисунок 2.4. Структуры циклобутанов (*S,R*)-*E* - **12a** (CCDC 2081066), (*S,R*)-*E* - **12b** (CCDC 2081065) и **12d** (CCDC 2081067)

В случае алленинов **3a-c**, вероятно, из-за наличия дополнительной тройной связи, способной координироваться с каталитическими частицами, реакция проходила с образованием сложной смеси продуктов, которые невозможно было идентифицировать. В связи с этим, было решено деактивировать тройную связь с помощью Cu(I)-катализируемой «клик»-реакции с алкилазидами (Схема 2.10).

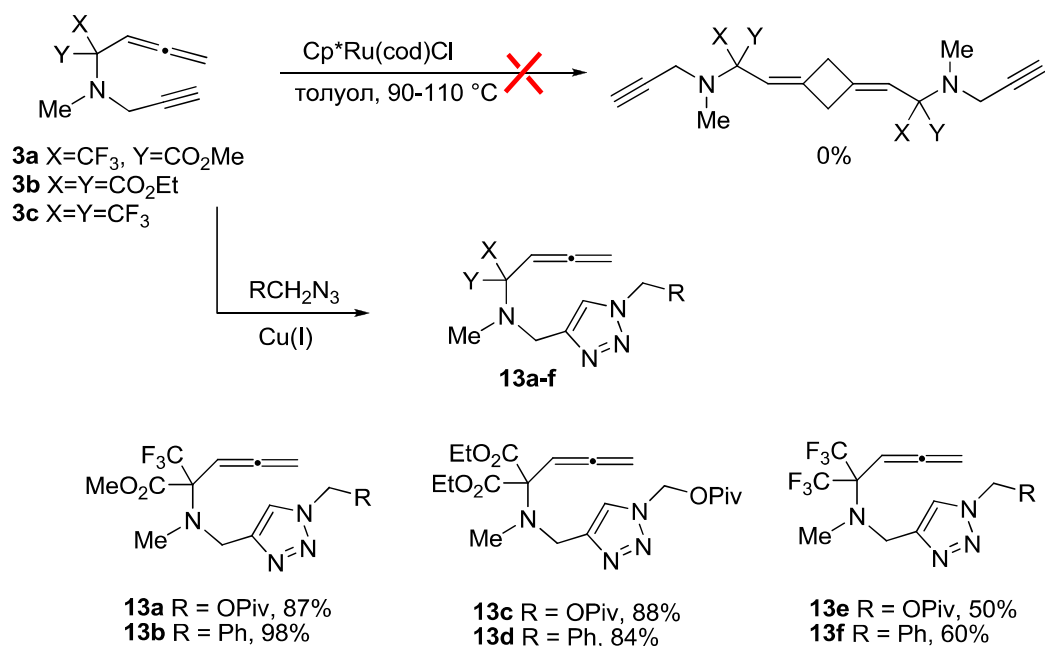


Схема 2.10

Полученные 1,2,3-триазолоаллены **13a-f** легко вступали в реакцию димеризации в найденных ранее условиях (Схема 2.11).

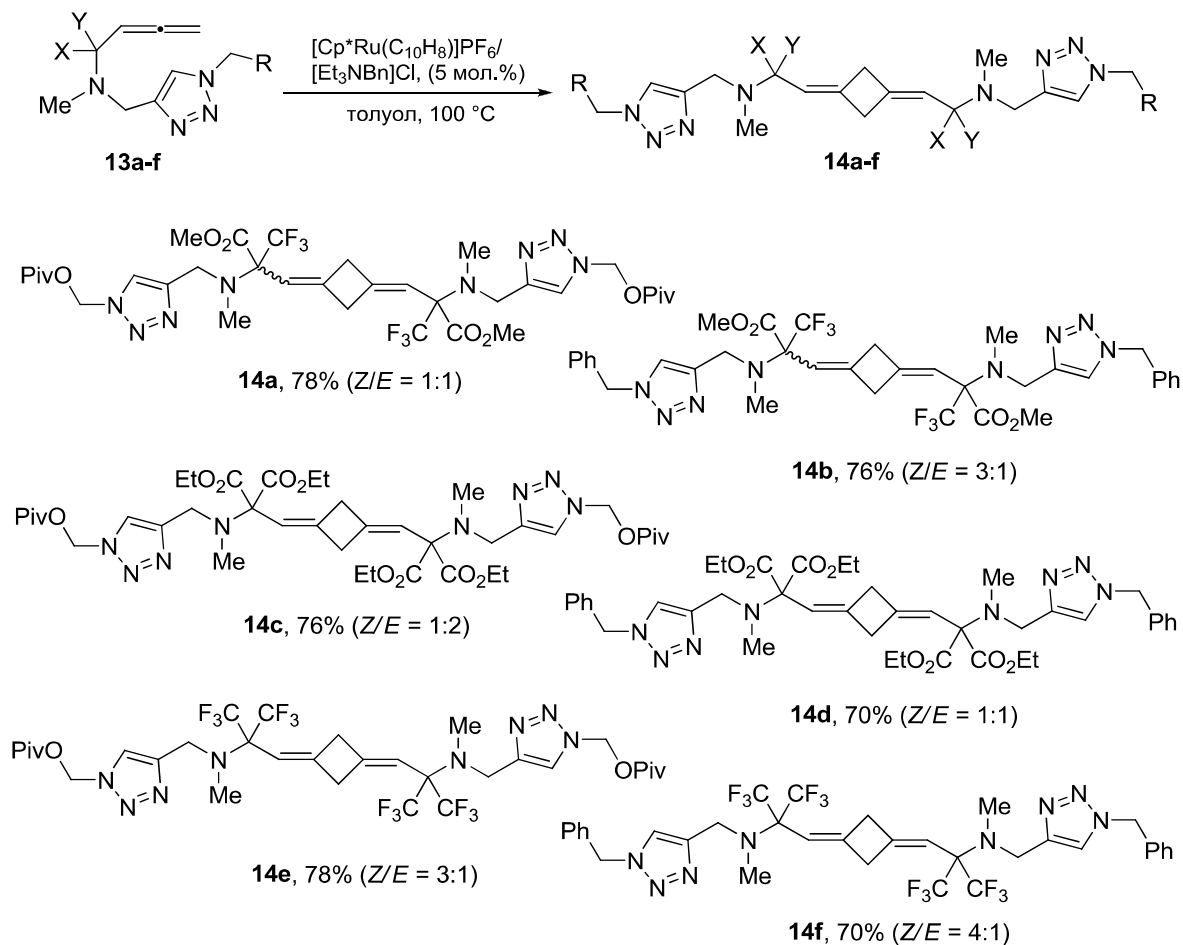


Схема 2.11

## 2.4. Cu(I)-Катализируемая реакция аминирования/циклизации алленинов: синтез CF<sub>3</sub>-содержащих азепин-2-карбоксилатов и азепин-2-фосфонатов

Азепан и его функциональные производные являются важными структурными элементами, входящими в состав многих природных соединений и биоактивных молекул с широким спектром медицинских и фармацевтических свойств, включая антидиабетические, противораковые и противовирусные [116-119]. Наиболее ярким примером природного соединения, содержащего азепановое кольцо, является ингибитор протеинкиназы – грибковый метаболит баланол (Рис. 2.5) [120]. Примеры других биологически активных соединений, содержащих азепановое кольцо, также представлены на Рис. 2.5. Несмотря на многочисленные попытки разработки эффективных методов синтеза семичленных азациклов [121-123], медленная кинетика процесса циклизации в семичленный цикл препятствует развитию надежных способов получения таких гетероциклических систем [124]. Следовательно, разработка новых эффективных методов селективного образования производных азепана вызывает большой как научный, так и практический интерес.

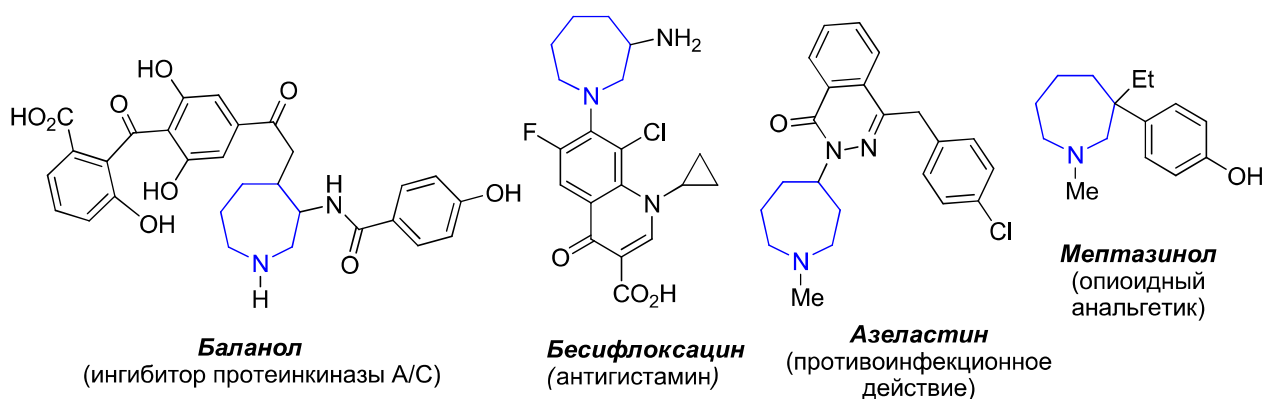
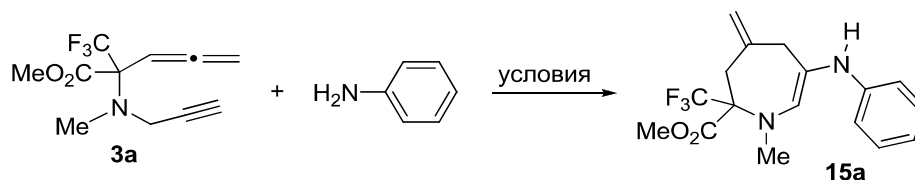


Рисунок 2.5

Предварительно установленная способность алленовой системы легко подвергаться селективному гидроаминированию в реакциях с вторичными и первичными аминами в присутствии медных катализаторов побудила нас исследовать, что произойдет в аналогичных условиях с алленом, в структуре которого дополнительно содержится пропаргильная группа с кислым протоном у тройной связи [125]. Чтобы ответить на этот вопрос, сначала мы протестировали реакцию 1,6-алленина **3a** с анилином. Катионный комплекс Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> был выбран в качестве катализатора, который отлично зарекомендовал себя в процессе гидроаминирования алленов (см. Схему 2.2) [126]. В результате варьирования растворителя, загрузки катализатора и количества амина было обнаружено, что реакция гладко

осуществляется в присутствии 10 мол.% комплекса  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  и 2.0 экв. анилина в 1,4-диоксане при 90 °С в течение 8 часов, приводя к образованию необычного производного азепина **15a** с ЯМР-ным выходом 65% (Таблица 2.3, № 1).

Таблица 2.3. Оптимизация условий Cu-катализируемого аминирования/циклизации алленина **3a**<sup>1</sup>



№ п/п	Амин (экв.)	Катализатор (мол.%)	Раств./Т (°С)	Т (ч)	Выход <sup>2</sup> (%)
1	2.0	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (10)	1,4-диоксан/90	8	65(43 <sup>3</sup> )
2	2.0	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (10)	1,4-диоксан /90	16	60
3	2.0	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (5)	1,4-диоксан /90	8	35
4	1.5	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (10)	1,4-диоксан /80	8	77
5	1.5	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (10)	ДХЭ/80	16	35
6	1.5	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (10)	толуол/80	16	43
7	1.5	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (10)	ТГФ/70	16	75
8	2.0	$\text{CuI}$ (10)	1,4-диоксан/90	8	NR
9	2.0	$\text{CuCl}$ (10)	1,4-диоксан/90	8	NR
<b>10</b>	<b>1.2</b>	<b><math>\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6</math> (10)</b>	<b>1,4-диоксан /70</b>	<b>6</b>	<b>91(65<sup>3</sup>)</b>
11	2.0	-	1,4-диоксан /90	16	NR

<sup>1</sup> Реагенты и условия: алленин **3a** (0.2 ммоль), растворитель (3мл). <sup>2</sup> Определяли с помощью <sup>19</sup>F ЯМР спектроскопии. <sup>3</sup> Выход выделенного продукта.

Увеличение времени реакции не привело к улучшению выхода продукта и вызвало образование небольшого количества примесей (анализ осуществляли с помощью <sup>19</sup>F ЯМР спектроскопии). Снижение загрузки катализатора до 5 мол.% заметно понизило конверсию **3a**, а выход продукта **15a** составил 35% (Табл. 2.3, № 3). В то же время уменьшение количества амина и температуры реакции привело к повышению выхода целевого продукта **15a** (Табл. 2.3, № 4). Соли одновалентной меди, такие как  $\text{CuCl}$  и  $\text{CuI}$  оказались абсолютно неактивными для данного процесса (Табл. 2.3, № 8-9). Наконец, нам удалось определить оптимальные условия, которые включали нагрев смеси алленина **3a** и 1,2 экв. анилина в присутствии 10 мол.% катализатора в 1,4-диоксане при 70 °С в течение 6 часов (Табл. 2.3, № 10).

На рисунке 2.6, в качестве примера, представлен ПМР спектр производного азепина **15a** с характерными сигналами протонов у *экзо*- и *эндо*-циклических двойных связей азепинового каркаса (положения 7 и 8, соответственно).

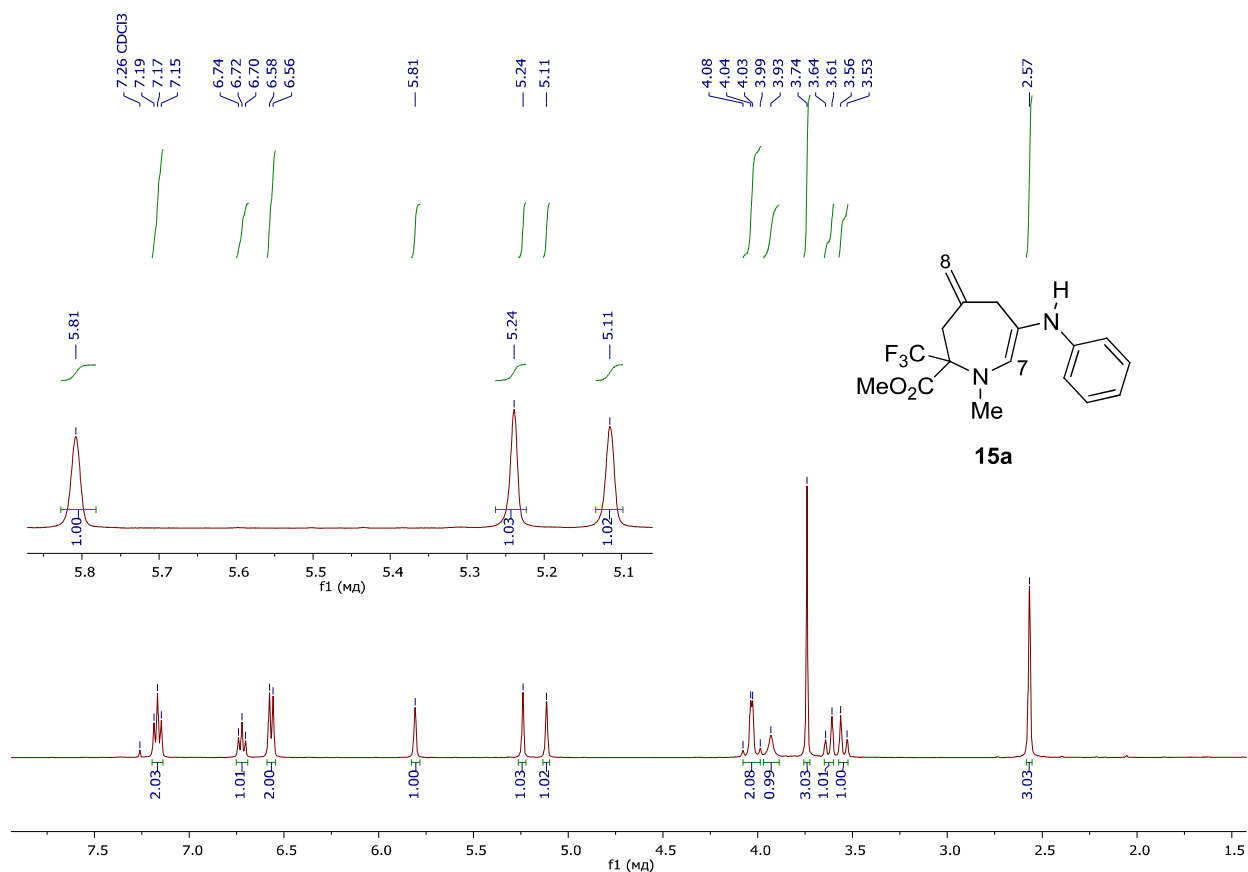


Рисунок 2.6

Используя найденные условия, нами был исследован ряд первичных и вторичных аминов (таких как замещенные анилины, морфолин, пиперидин и изопропиламин) в качестве субстратов для данного ранее неизвестного типа каталитического превращения. В результате было обнаружено, что во всех изученных случаях реакция приводит к образованию соответствующих CF<sub>3</sub>-содержащих производных азепин-2-карбоновой кислоты **15a-l** с хорошими выходами (Схема 2.12). Однако при исследовании границ метода было обнаружено, что в случае первичных алифатических аминов реакции не происходит (например, с изопропиламином – **15m**). Вероятно, это связано с тем, что более основной амин способен вытеснить лиганды катализатора и полностью заполнить координационную сферу атома меди, блокируя, таким образом, его каталитическую активность.

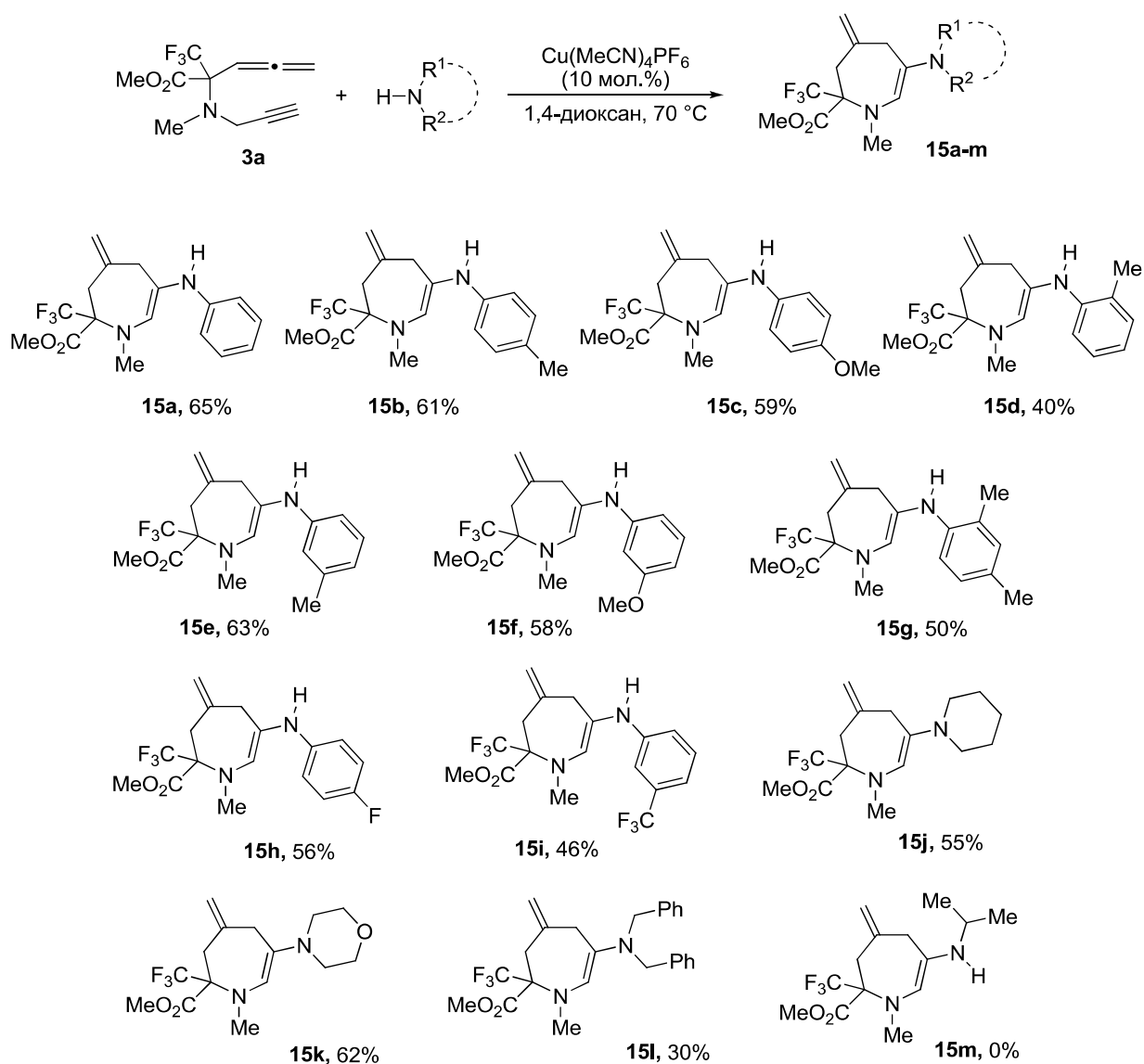


Схема 2.12

Все синтезированные соединения были полностью охарактеризованы с помощью стандартных физико-химических методов (ЯМР спектроскопия и масс-спектрометрия высокого разрешения). Расположение *экзо*- и *эндо*-циклических двойных связей в 7-членной структуре азепина **15d** было определено с помощью 2D <sup>1</sup>H ROESY ЯМР спектроскопии. Так, в спектре наблюдались характерные кросс-пики между протонами концевой группы =CH<sub>2</sub> в положении 8 и протонами соседних групп CH<sub>2</sub> в положениях 3 и 5, что однозначно свидетельствует об их пространственной близости (Рис. 2.7).

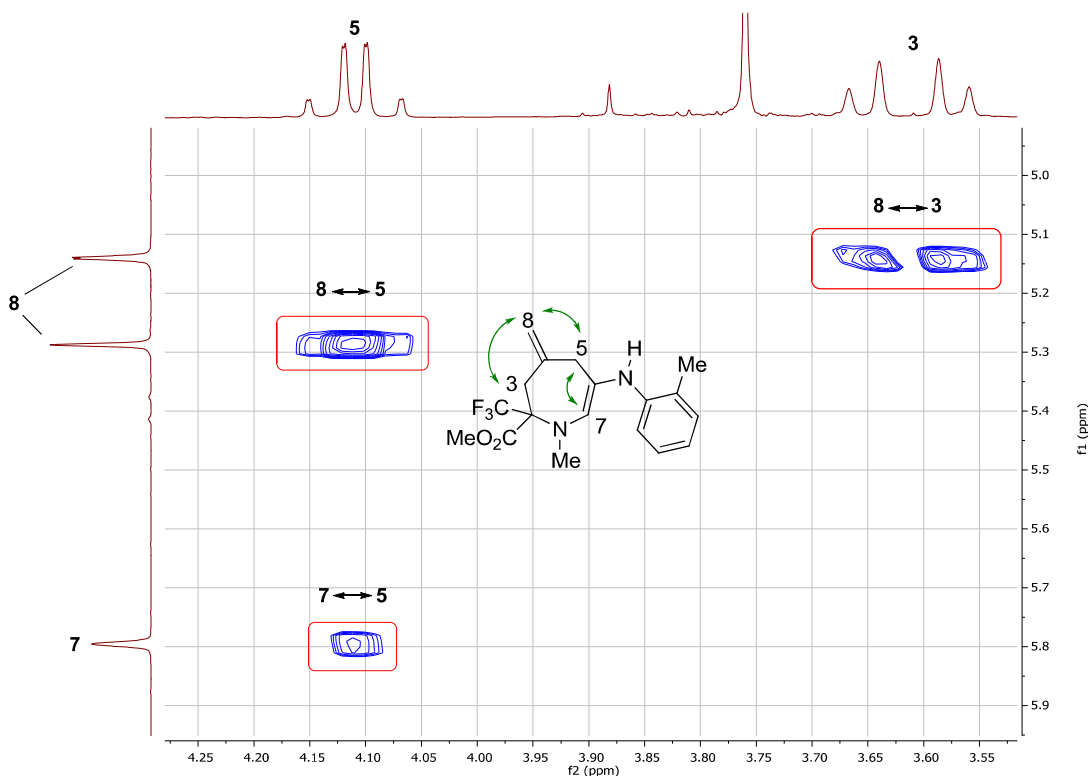


Рисунок 2.7. Фрагмент 2D  $^1\text{H}$  ROESY ЯМР спектра **15d**

Предполагаемый механизм тандемной реакции аминирования/циклизации может включать первоначальное образование ацетиленида меди. Затем происходит нуклеофильное присоединение амина к ацетилениду в соответствии с присущей ему полярностью, за которым следует внутримолекулярная циклизация по центральному атому углерода активированной алленовой системы с формированием 7-членного продукта (Схема 2.13).

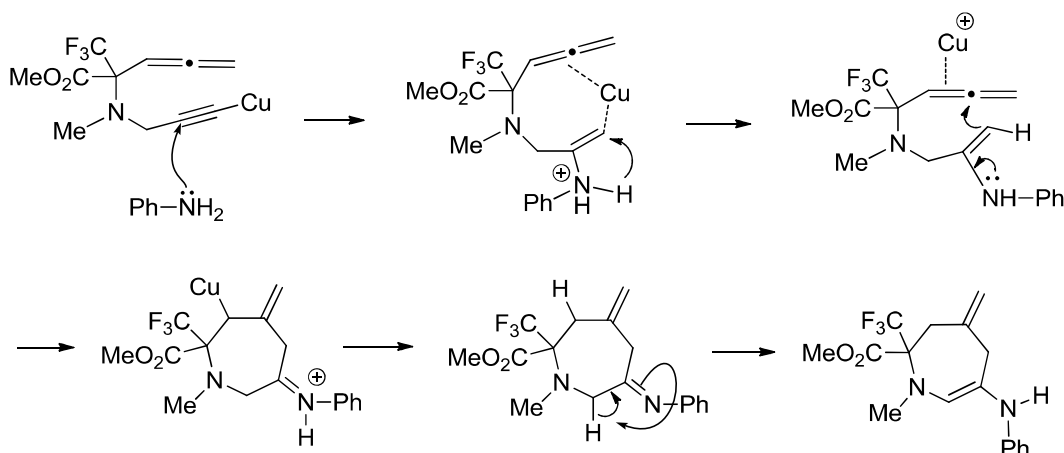


Схема 2.13

Принимая во внимание, что  $\alpha$ -аминофосфоновые кислоты являются важными структурными аналогами соответствующих  $\alpha$ -аминокислот, мы исследовали реакцию

способность фосфонатсодержащего аллена **3d** в реакции аминирования/циклизации с аминами, используя найденные каталитические условия. Оказалось, что **3d** продемонстрировал сравнимую с карбоксилатным аналогом **3a** реакционную способность по отношению к первичным и вторичным аминам, давая соответствующие трифторметилированные азепин-2-фосфонаты **16a-e** с приемлемыми выходами (Схема 2.14).

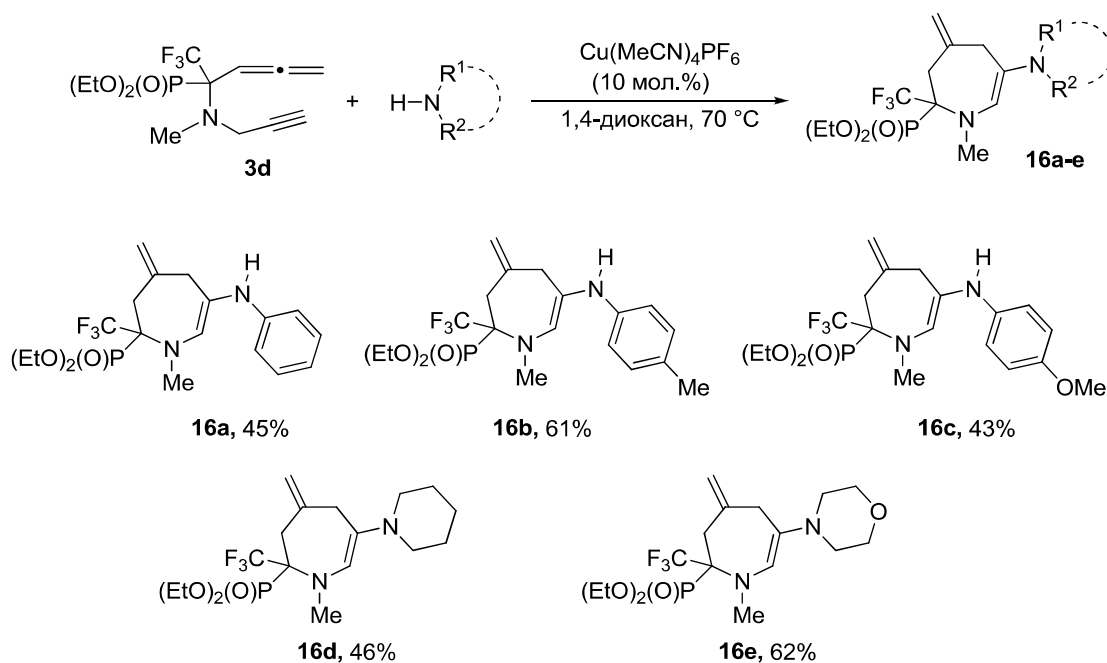


Схема 2.14

В целом, во всех изученных реакциях ЯМР-ные выходы **16a-e** превышали 80% (по данным  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектроскопии); однако умеренные выходы в некоторых случаях были связаны с дополнительной очисткой на хроматографической колонке с последующей перекристаллизацией для получения аналитически чистых образцов.

## 2.5. Диастереоселективный синтез мультифункциональных производных пролина

Пролин и его производные входят в состав многих природных и биологически активных соединений, а также широко используются в настоящее время в пептидной химии для повышения конформационной и протеолитической стабильности (Рис. 2.8) [127-129]. Поэтому разработка эффективных синтетических подходов к новым функциональным производным пролина представляет большой интерес как с фундаментальной, так и прикладной точки зрения.



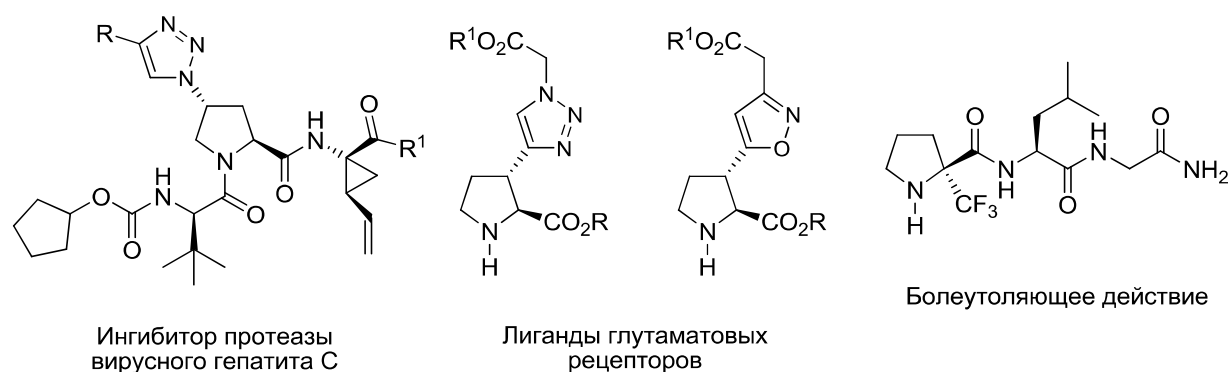


Рисунок 2.8. Биоактивные молекулы, содержащие пролиновый фрагмент [130-132]

Продолжая исследования каталитических трансформаций трифторметилсодержащих алленинов нами была изучена Cu(I)-катализируемая реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения алленина **3a** с тозилазидом [133]. Первоначальная идея состояла в том, чтобы, получив алленосодержащие 1,2,3-триазолы, далее исследовать их внутримолекулярные трансформации в условиях гомогенного металлокомплексного катализа. Основанием для этого являлся известный факт, что триазолы с сильной электроакцепторной группой у атома азота под действием комплексов переходных металлов (например, родия) способны генерировать *in situ* высокореакционноспособные карбеноидные частицы, которые далее могут легко вступать в различные внутри- и межмолекулярные процессы образования новых C-C и C-X связей [134].

Однако в ходе скрининга оптимальных условий для циклоприсоединения тозилазида к алленину **3a** неожиданно было обнаружено образование CF<sub>3</sub>-замещенного производного пролина **18a**. Реакция осуществлялась при нагревании эквивалентных количеств реагентов в толуоле при 90 °C в присутствии 10 мол.% CuI и 50%-го избытка 2,6-диметилпиридина в качестве основания, завершаясь в течение 8 часов образованием соединения **18a** с хорошим выходом (62%) и высокой диастереоселективностью (Схема 2.15). Использование других медных катализаторов (CuBr, CuTC, катионный комплекс Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>), органических оснований (Et<sub>3</sub>N, DIPEA и пиридина) и растворителей (ДХЭ, CHCl<sub>3</sub> и 1,4-диоксан) не влияет на исход процесса и не приводит к увеличению выхода продукта.

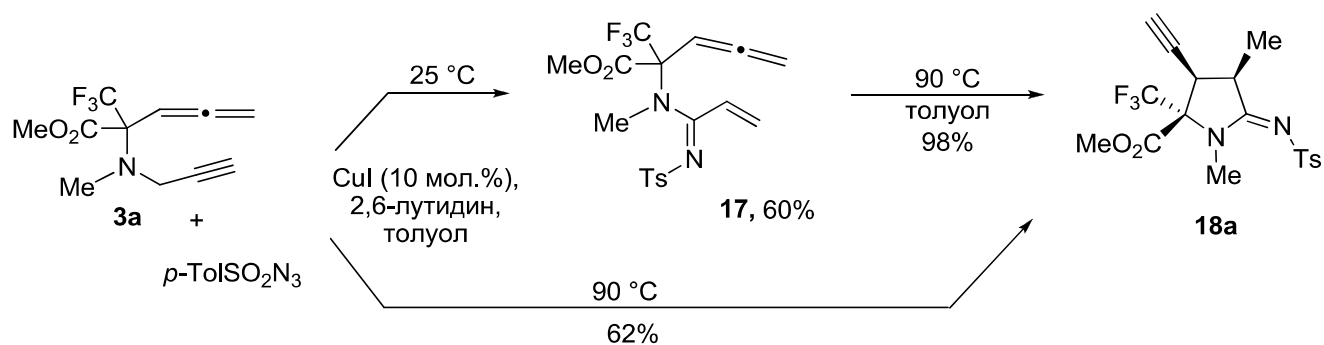


Схема 2.15

Единственный диастереомер **18a** был выделен в чистом виде с помощью колоночной хроматографии, его структура была подтверждена методами ЯМР спектроскопии ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$ ) и рентгеноструктурного анализа (Рис. 2.9).

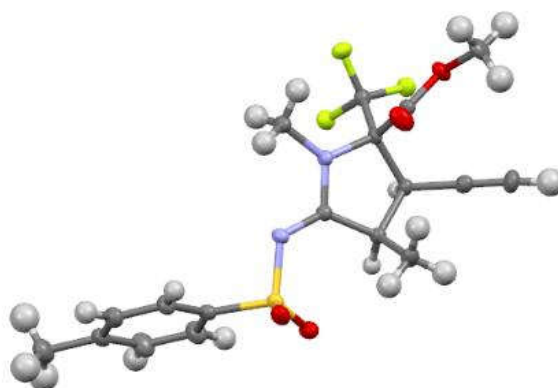


Рисунок 2.9. Структура пролина **18a** (CCDC 2208592)

Важной особенностью обнаруженного превращения является его высокая диастереоселективность. Функционально замещенный пролин **18a** образуется исключительно в виде единственного диастереомера, о чем свидетельствует анализ его спектральных характеристик до и после выделения в чистом виде. Так, в спектре  $^{19}\text{F}$  ЯМР имеется лишь один сигнал  $\text{CF}_3$  группы (Рис. 2.10).

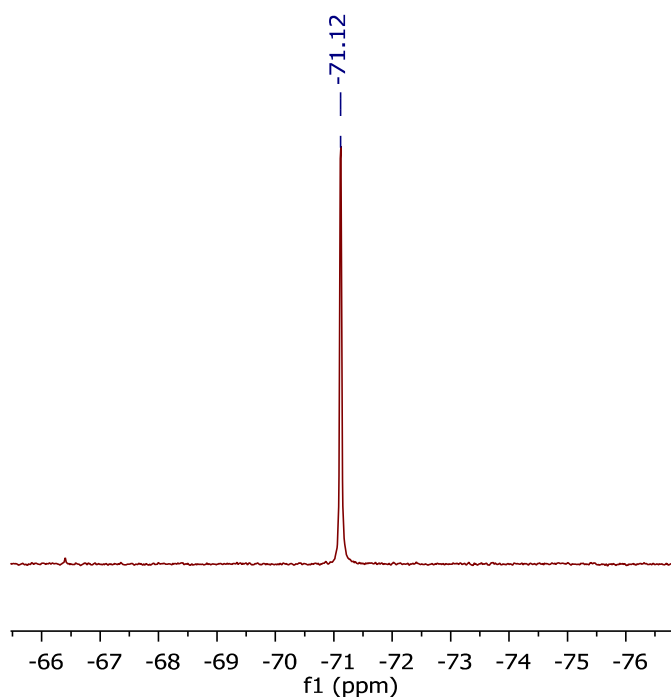


Рисунок 2.10.  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектр пролина **18a**

ПМР спектр **18a** представляет собой комбинацию сигналов одинаковой интенсивности: дублета и трех синглетов метильных групп ( $\text{CH-Me}$  и  $\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{NMe}$ ,  $n\text{-Me-PhSO}_2$ ). Кроме того, в спектре наблюдаются характерные сигналы протона у терминальной тройной связи в виде дублета, а также двух протонов при атомах углерода пролинового каркаса в виде пентета и дублета дублетов, соответственно (Рис. 2.11).

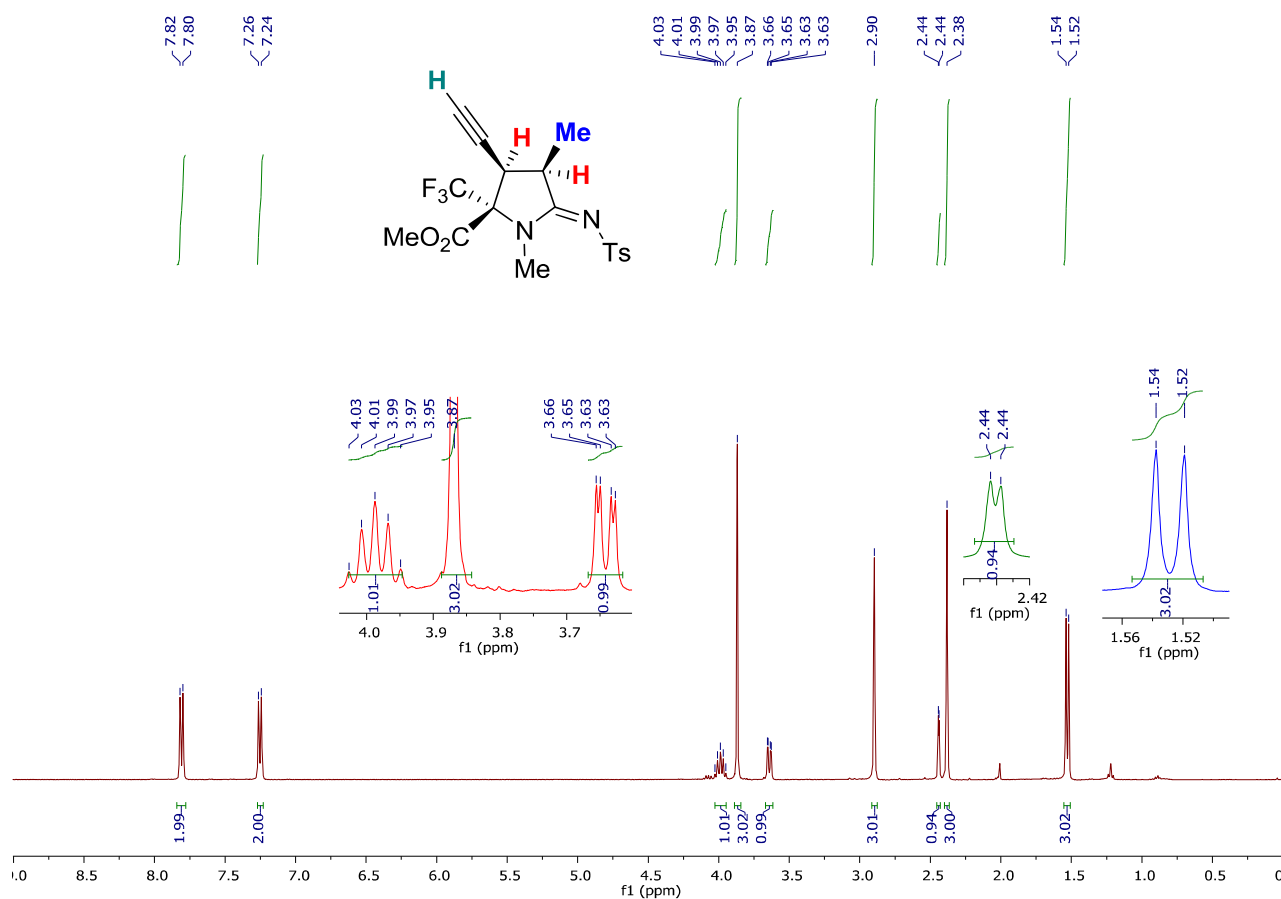


Рисунок 2.11. <sup>1</sup>H ЯМР спектр пролина **18a**

Затем было обнаружено, что, если реакцию проводить при комнатной температуре, образуется другой продукт – акриламидин **17**, который был выделен с выходом 60% и полностью охарактеризован стандартными физико-химическими методами. Также было установлено, что алленсодержащий акриламидин **17** подвергается внутримолекулярной циклизации при нагревании в толуоле при 90 °С в отсутствие каких-либо катализаторов, давая с практически количественным выходом пролин **18a** (Схема 2.15).

Механизм данной реакции, вероятно, включает первоначальное образование триазиолида меди **A**, который далее подвергается трансформации в соответствующий кетенимин **B** через стадию элиминирования газообразного азота (Схема 2.16) [135-136]. Затем кетенимин **B** внутримолекулярно циклизуется в нестабильный четырехчленный дегидроазетидиновый интермедиат **C** с последующей перегруппировкой в соответствующий стабильный акриламидин **17**. Следует отметить, что последняя трансформация ранее наблюдалась при аннелировании *N*-замещенных *N*-сульфонил-1,2,3-триазолов [137]. Далее происходит внутримолекулярная циклоизомеризация алленсодержащего акриламидина **17** по механизму согласованной Альдереновой реакции с участием алленового протона, приводя к образованию конечного продукта **18a** с хорошим выходом и высокой степенью диастереоселективности [138].

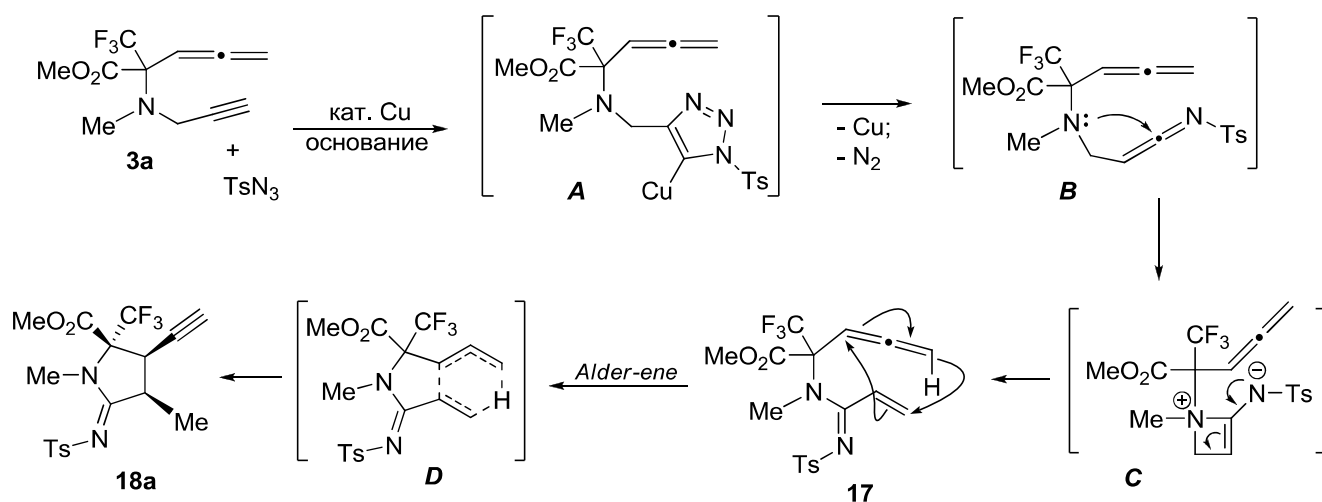


Схема 2.16

Как оказалось, аналогичное превращение характерно и для алленина **3b**, в результате которого образуется соответствующий пролин **18b** в виде единственного диастереомера (Схема 2.17).

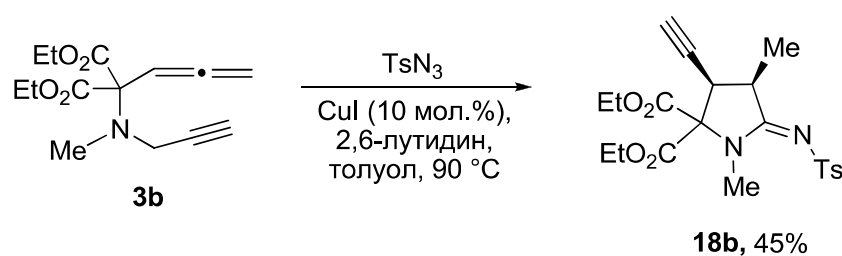


Схема 2.17

Так же, как и в случае фторсодержащего пролина **18a**, в ПМР спектре соединения **18b** наблюдаются сигналы протонов с характерной для единственного диастереомера мультиплетностью (Рис. 2.12).

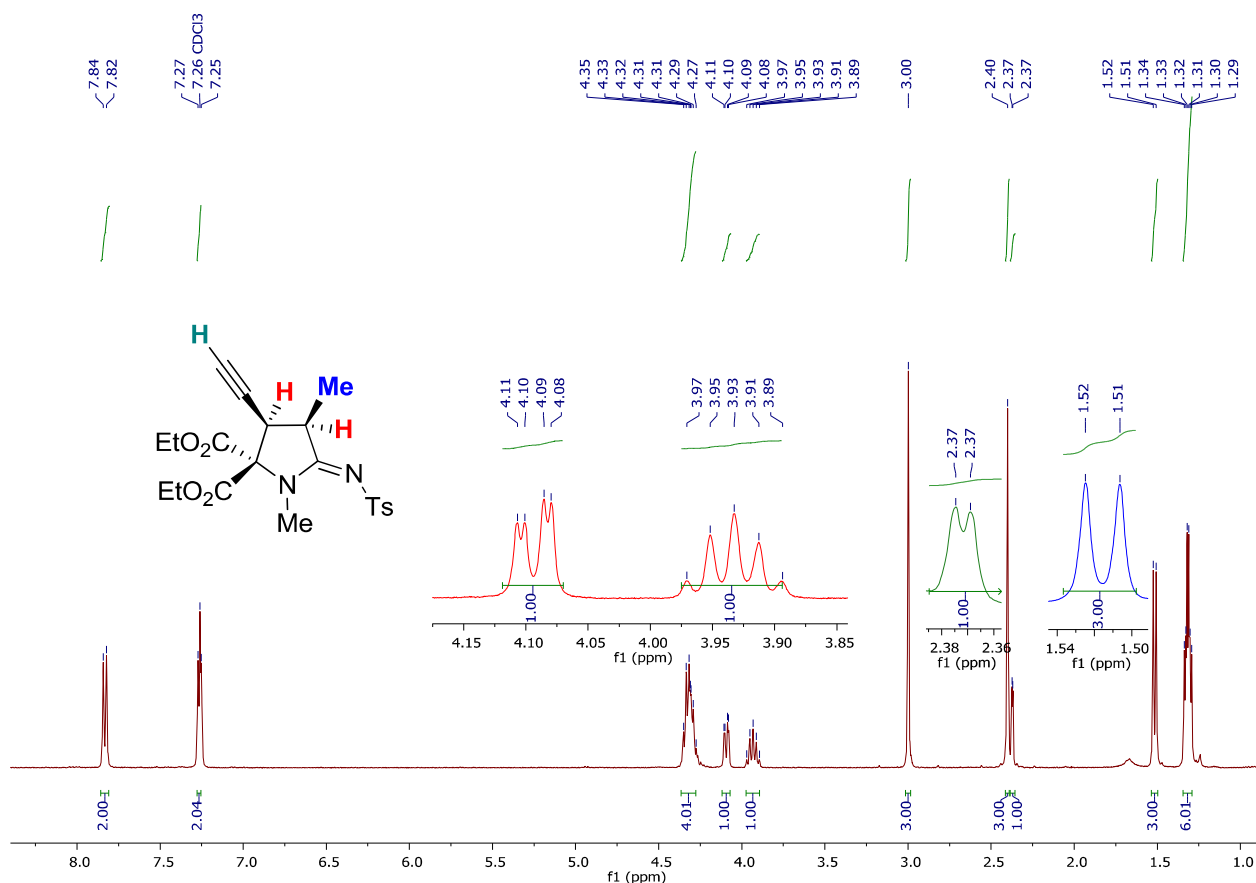


Рисунок 2.12.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр пролина **18b**

Производные пролинов **18a** и **18b** из-за наличия этинильной группы в своей структуре являются уникальными синтонами для дальнейших превращений. Например, 3-этинил замещенные пролины и их триазол-содержащие производные находят свое применение в качестве универсальных строительных блоков в разработке новых лигандов [131, 139], которые используются для активации ионотропных глутаматных рецепторов – важных нейромедиаторов центральной нервной системы (ЦНС). Для того, чтобы продемонстрировать одно из возможных синтетических применений новых соединений **18a** и **18b** нами было исследовано Cu(I)-катализируемое алкин-азидное циклоприсоединение с алкил- и арилазидами. Для активации данной реакции использовался ряд каталитических систем на основе Cu(I)/основание. В результате было установлено, что оптимальными условиями, обеспечивающими наилучший выход триазолопролина **19a-g** является использование тиофен-2-карбоксилата меди (CuTC) в количестве 5 мол.% в отсутствие основания. Реакция протекала при комнатной температуре в толуоле в течение 4 часов (Схема 2.18).

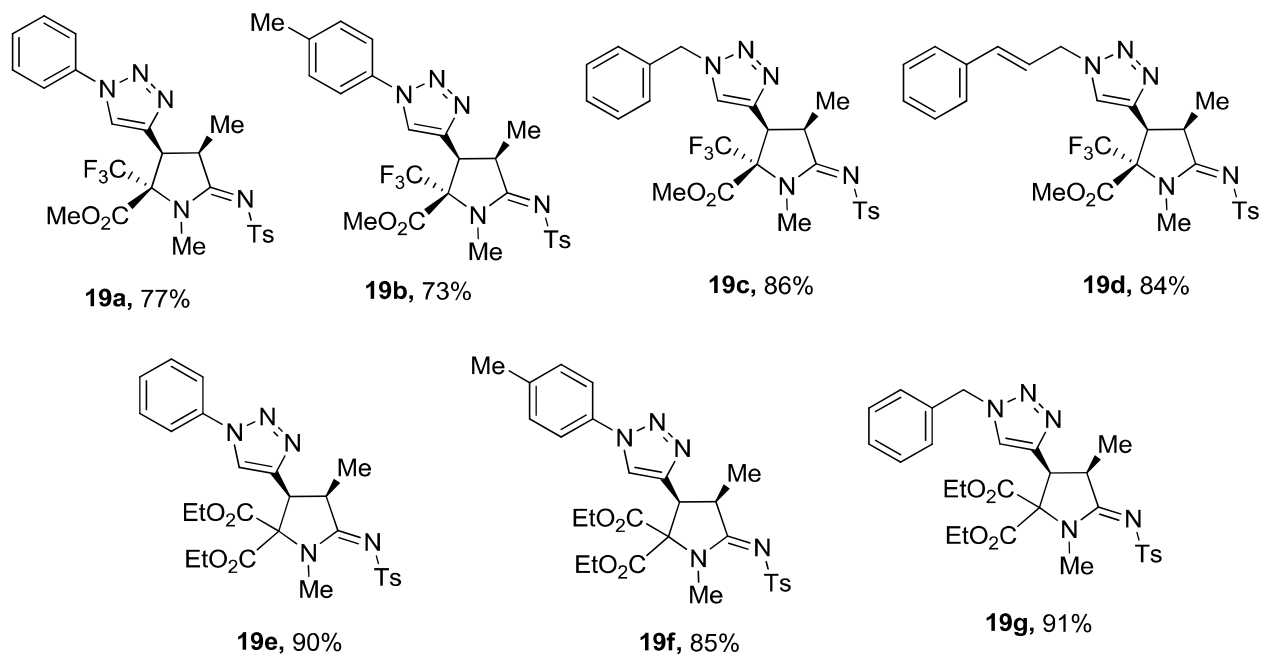
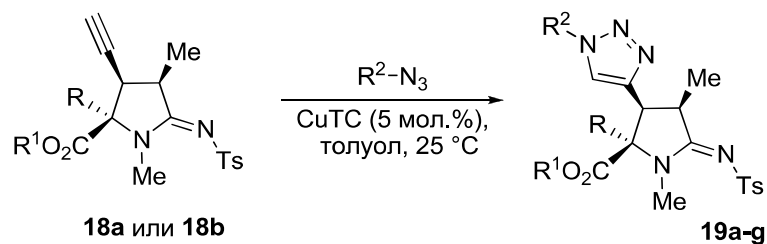


Схема 2.18

\* \* \*

Таким образом, на основе металлокатализируемых трансформаций функционально замещенных алленов разработаны эффективные методы синтеза недоступных ранее фторсодержащих производных  $\alpha$ -аминокислот как линейного, так и циклического строения. Все синтезированные новые соединения полностью охарактеризованы современными физико-химическими методами, включая рентгеноструктурный анализ, а разработанные методики их получения легко поддаются масштабированию, что делает их доступными в достаточных количествах для изучения потенциальных биологических свойств.

## ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Общая информация

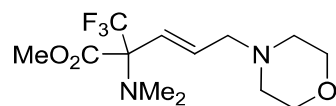
Все операции с нестойкими веществами проводили в атмосфере очищенного от следов кислорода и влаги аргона с использованием стандартной техники Шленка. Все растворители, использовавшиеся для манипуляций в инертной атмосфере, очищались по стандартным методикам и перегонялись в атмосфере аргона непосредственно перед использованием. Исходные аллены, алленины и ацетиленовые производные были синтезированы по опубликованным методикам [107, 140-141]. Остальные реагенты были получены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  и  $^{31}\text{P}$  были зарегистрированы на спектрометрах AV-300 ( $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ), AV-400 ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ) и Varian Inova 400 ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ) при 400 МГц для  $^1\text{H}$  (TMS стандарт), при 101 МГц для  $^{13}\text{C}$ , при 282 и 376 МГц для  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CCl}_3\text{F}$  стандарт), при 121 и 161 МГц для  $^{31}\text{P}$  ( $\text{H}_3\text{PO}_4$  стандарт). Химические сдвиги измеряли в миллионных долях (м.д.) относительно сигналов растворителей. Температуры плавления измеряли в капиллярах на приборе Stuart SMP 10 и не корректировали. Элементный анализ был проведен в лаборатории микроанализа ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН. Масс-спектры высокого разрешения были получены на масс-спектрометре AB Sciex Triple TOF 5600+. Контроль полноты протекания реакций и чистоты химических веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках (силикагель 60 F<sub>254</sub>, нанесенный на алюминий) производства фирмы Merck, хроматограммы проявлялись при помощи УФ-лампы (254 нм), а также обработкой раствором  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  в 5% растворе  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Препаративная колоночная хроматография осуществлялась с использованием силикагеля 60 (0.063–0.200 мм, Merck).

### 3.1. Типовая методика гидроаминирования $\alpha$ -алленил- $\alpha$ -аминокарбоксилатов 4a-h и $\alpha$ -алленил- $\alpha$ -аминофосфонатов 5a-e

В сосуд Шленка, снабженный магнитным якорем, поместили 5 мл сухого 1,4-диоксана. Затем сосуд Шленка поместили в охлаждающую баню и под вакуумом продули аргоном 3 раза, в токе аргона добавили соответствующий амин (0.078 г, 0.9 ммоль, 2 экв.),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (16.7 мг, 45  $\mu\text{моль}$ ) и исходный аллен (0.1 г, 0.45 ммоль, 1 экв.). Полученную реакционную смесь поместили в предварительно разогретую масляную баню (90 °C) и перемешивали при данной температуре в течение 10 часов в атмосфере аргона. Затем сосуд Шленка охладили до комнатной температуры и упарили растворитель в вакууме. Чистый продукт получили методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат или дихлорметан/этилацетат).

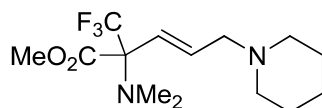


#### Метил 2-(диметиламино)-5-морфолино-2-(трифторметил)пент-3-еноат (4a)



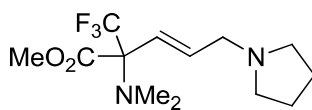
Продукт выделен с выходом 87% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  5.93 (дт,  $J = 16.0, 6.0$  Гц, 1H), 5.79 (д,  $J = 16.0$  Гц, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.61 (т,  $J = 4.4$  Гц, 4H), 3.07 (д,  $J = 6.0$  Гц, 2H), 2.46 и 2.46 (оба с, 6H), 2.40 – 2.39 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  167.3, 134.2, 126.2, 125.3 (кв,  $J = 290.0$  Гц), 74.4 (кв,  $J = 24.0$  Гц), 66.3, 59.9, 53.4, 51.8, 40.0.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.76. Вычислено (%) для  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 50.32; Н, 6.82; N, 9.03; найдено: С, 50.21; Н, 6.77; N, 8.94.

#### Метил 2-(диметиламино)-5-(пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)пент-3-еноат (4b)



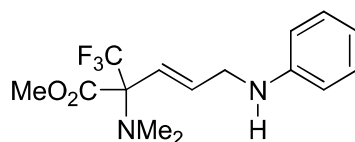
Продукт выделен с выходом 57% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.98 (дт,  $J = 16.0, 6.0$  Гц, 1H), 5.67 (д,  $J = 16.0$  Гц, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.09 – 3.02 (м, 2H), 2.45 (с, 6H), 2.37 (уш с, 4H), 1.59 – 1.56 (м, 4H), 1.40 (уш с, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8, 134.2, 126.4, 125.1 (кв,  $J = 292.0$  Гц), 74.3 (кв,  $J = 25.0$  Гц), 61.1, 54.3, 52.6, 40.6, 25.6, 23.9.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.80. Вычислено (%) для  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : С, 54.53; Н, 7.52; N, 9.09; найдено: С, 54.64; Н, 7.76; N, 8.86.

#### Метил 2-(диметиламино)-5-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)пент-3-еноат (4c)



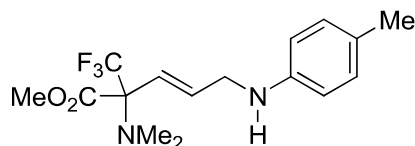
Продукт выделен с выходом 49% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.04 (дт,  $J = 16.0, 6.0$  Гц, 1H), 5.72 (д,  $J = 16.0$  Гц, 1H), 3.80 (с, 3H), 3.25 – 3.16 (м, 2H), 2.54 – 2.52 (м, 4H), 2.47 и 2.46 (оба с, 6H), 1.83 – 1.76 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 134.3, 126.0, 125.0 (кв,  $J = 292.0$  Гц), 74.2 (кв,  $J = 25.0$  Гц), 57.7, 53.8, 52.5, 40.5, 23.4.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.77. Вычислено (%) для  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : С, 53.05; Н, 7.19; N, 9.52, найдено: С, 53.21; Н, 7.13; N, 9.76.

#### Метил 2-(диметиламино)-5-(фениламино)-2-(трифторметил)пент-3-еноат (4d)



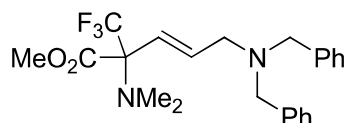
Продукт выделен с выходом 54% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (т,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 6.72 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 6.60 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 6.05 (дт,  $J = 16.1, 4.9$  Гц, 1H), 5.79 (д,  $J = 16.1$  Гц, 1H), 3.86 (дд,  $J = 4.9, 1.5$  Гц, 2H), 3.81 (с, 3H), 2.46 и 2.46 (оба с, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9, 147.4, 134.5, 129.2, 125.2 (кв,  $J = 292.0$  Гц), 124.6, 117.9, 113.1, 74.2 (кв,  $J = 25.0$  Гц), 52.6, 45.5, 40.5.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.40. Вычислено (%) для  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : С, 56.96; Н, 6.05; N, 8.86; найдено: С, 56.94; Н, 5.94; N, 8.79.

#### Метил 2-(диметиламино)-5-(п-толиламино)-2-(трифторметил)пент-3-еноат (4e)



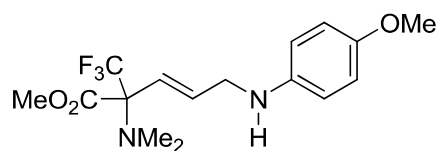
Продукт выделен с выходом 60% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.98 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 6.53 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 6.05 (дт,  $J = 16.1, 5.0$  Гц, 1H), 5.79 (д,  $J = 16.1$  Гц, 1H), 3.84 (д,  $J = 4.9$  Гц, 2H), 3.81 (с, 3H), 2.46 (с, 6H), 2.24 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9, 145.2, 134.8, 129.7, 127.1, 125.3 (кв,  $J = 292.0$  Гц), 124.5, 113.3, 74.3 (кв,  $J = 24.0$  Гц), 52.6, 46.0, 40.5, 20.4.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.36. Вычислено (%) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : С, 58.17; Н, 6.41; N, 8.48; найдено: С, 58.17; Н, 6.30; N, 8.43.

#### Метил 5-(дибензиламино)-2-(диметиламино)-2-(трифторметил)пент-3-еноат (4f)



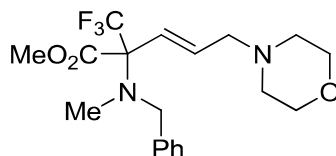
Продукт выделен с выходом 75% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 – 7.34 (м, 8H), 7.31 – 7.26 (м, 2H), 6.10 (дт,  $J = 16.0, 6.1$  Гц, 1H), 5.85 (д,  $J = 16.1$  Гц, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.62 (с, 4H), 3.18 (д,  $J = 6.2$  Гц, 2H), 2.54 и 2.54 (оба с, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.0, 139.3, 135.3, 128.8, 128.3, 127.1, 126.5 (кв,  $J = 290.0$  Гц), 74.4 (кв,  $J = 24.0$  Гц), 57.9, 54.9, 52.6, 40.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.51. Вычислено (%) для  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : С, 65.70; Н, 6.47; N, 6.66; найдено: С, 65.89; Н, 6.62; N, 6.72.

#### Метил 2-(диметиламино)-5-(п-метоксифениламино)-2-(трифторметил)пент-3-еноат (4g)



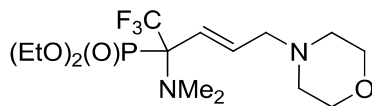
Продукт выделен с выходом 55% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.76 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H), 6.60 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H), 6.04 (дт,  $J = 16.0, 5.1$  Гц, 1H), 5.77 (д,  $J = 16.1$  Гц, 1H), 3.81 (дд,  $J = 5.3, 1.6$  Гц, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.73 (с, 3H), 2.44 и 2.44 (оба с, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9, 152.7, 141.1, 134.5, 128.5, 125.2 (кв,  $J = 292.0$  Гц), 124.9, 114.9, 74.3 (кв,  $J = 24.0$  Гц), 55.8, 52.6, 46.8, 40.5.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.35. Вычислено (%) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 55.49; Н, 6.11; N, 8.09; найдено: С, 55.50; Н, 6.12; N, 8.01.

#### Метил 2-(бензил(метил)амино)-5-морфолино-2-(трифторметил)пент-3-еноат (4h)



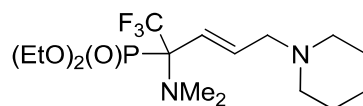
Продукт выделен с выходом 47% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  7.40 (д,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 7.34 (т,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 7.25 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 6.06 (дт,  $J = 16.0, 6.2$  Гц, 1H), 5.90 (д,  $J = 16.0$  Гц, 1H), 3.90 – 3.84 (м, 2H), 3.87 (с, 3H), 3.55 (т,  $J = 4.5$  Гц, 4H), 3.06 (ддд,  $J = 6.2, 2.4, 1.5$  Гц, 2H), 2.35 – 2.33 (м, 7H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  167.7, 139.7, 135.1, 128.3, 127.8, 126.9, 125.9, 125.6 (кв,  $J = 291.0$  Гц), 75.0 (кв,  $J = 24.0$  Гц), 66.5, 60.1, 56.7, 53.5, 52.1, 36.4.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  -67.05. Вычислено (%) для  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 59.06; Н, 6.52; N, 7.25; найдено: С, 59.38; Н, 6.41; N, 7.05.

#### Диэтил 2-(диметиламино)-1,1,1-трифтор-5-морфолинопент-3-ен-2-илфосфонат (5a)



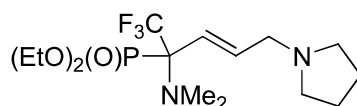
Продукт выделен с выходом 45% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.32 – 6.24 (м, 1H), 5.78 (дд,  $J = 15.6, 3.6$  Гц, 1H), 4.24 – 4.09 (м, 4H), 3.96 (уш с, 4H), 3.65 – 3.40 (м, 4H), 2.94 (уш с, 2H), 2.55 и 2.55 (оба с, 6H), 1.29 (дт,  $J = 11.0, 7.1$  Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.9 (д,  $J = 8.8$  Гц), 126.7 (д,  $J = 10.8$  Гц), 125.9 (квд,  $J = 296.0, 9.0$  Гц), 71.01 (дкв,  $J = 152.5, 24.0$  Гц), 64.4, 64.0 (д,  $J = 7.4$  Гц), 63.6 (д,  $J = 7.4$  Гц), 58.9, 51.7, 41.3, 16.38.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.08.  $^{31}\text{P}$  ЯМР (161 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.13 (кв,  $J = 7.0$  Гц). Вычислено (%) для  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ : С, 46.39; Н, 7.27; N, 7.21; найдено: С, 46.67; Н, 7.54; N, 7.53.

**Диэтил 2-(диметиламино)-1,1,1-трифтор-5-(пиперидин-1-ил)пент-3-ен-2-илфосфонат (5b)**



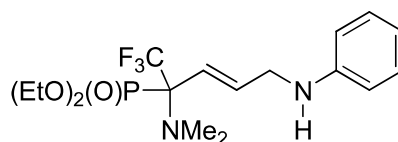
Продукт выделен с выходом 57% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.48 – 6.44 (м, 1H), 5.89 (дд,  $J = 12.0, 1.3$  Гц, 1H), 4.24 – 4.20 (м, 4H), 3.51 – 3.45 (м, 2H), 2.72 (уш с, 2H), 2.64 (с, 6H), 2.27 (уш с, 2H), 1.90 – 1.84 (м, 4H), 1.41 – 1.22 (м, 8H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133.7 (д,  $J = 9.8$  Гц), 125.7 (дкв,  $J = 296.1, 7.6$  Гц), 124.8 (д,  $J = 8.8$  Гц), 71.1 (дкв,  $J = 151.6, 24.0$  Гц), 64.3 (д,  $J = 7.6$  Гц), 64.0 (д,  $J = 7.6$  Гц), 58.2, 52.9, 52.4, 41.5 (д,  $J = 6.3$  Гц), 22.8 (д,  $J = 3.8$  Гц), 22.0, 16.5 (т,  $J = 6.3$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.84.  $^{31}\text{P}$  ЯМР (161 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.38. Вычислено (%) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ : С, 49.74; Н, 7.83; N, 7.25; найдено: С, 49.58; Н, 7.98; N, 7.51.

**Диэтил 2-(диметиламино)-1,1,1-трифтор-5-(пирролидин-1-ил)пент-3-ен-2-илфосфонат (5c)**



Продукт выделен с выходом 40% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.32 – 6.26 (м, 1H), 5.77 (дд,  $J = 15.6, 4.3$  Гц, 1H), 4.21 – 4.08 (м, 4H), 3.64 (дт,  $J = 63.6, 11.6$  Гц, 2H), 3.10 (уш с, 4H), 2.54 (с, 6H), 2.01 (с, 4H), 1.28 (дт,  $J = 13.9, 7.1$  Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.9 (д,  $J = 8.9$  Гц), 126.7, 125.9 (квд,  $J = 296.4, 8.9$  Гц), 70.9 (дкв,  $J = 152.5, 24.2$  Гц), 64.0 (д,  $J = 7.4$  Гц), 63.6 (д,  $J = 7.4$  Гц), 55.8, 52.6, 41.3 (д,  $J = 6.2$  Гц), 23.5, 16.4 – 16.3 (м).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.18.  $^{31}\text{P}$  ЯМР (161 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.01 (д,  $J = 6.4$  Гц). Вычислено (%) для  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ : С, 48.38; Н, 7.58; N, 7.52; найдено: С, 48.59; Н, 7.67; N, 7.68.

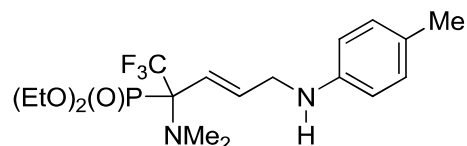
**Диэтил 2-(диметиламино)-1,1,1-трифтор-5-(фениламино)пент-3-ен-2-илфосфонат (5d)**



Продукт выделен с выходом 55% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  7.11 – 7.07 (м, 2H), 6.65 (д,  $J = 7.7$  Гц, 2H), 6.57 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 6.20 (дт,  $J = 15.3, 4.9$  Гц, 1H), 5.64 (дд,  $J = 15.8, 5.2$  Гц, 1H), 5.28 (уш с, 1H), 4.16 – 4.01 (м, 4H), 3.92 (с, 2H), 2.56 и 2.56 (оба с, 6H), 1.24 (тд,  $J = 7.1, 4.5$  Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  148.7, 134.8 (д,  $J = 8.5$  Гц), 128.8, 126.6 (квд,  $J = 295.6, 9.7$  Гц), 122.8 (д,  $J = 10.3$  Гц), 116.4, 112.6, 70.5 (дкв,  $J = 153.2, 23.0$  Гц), 63.5 (д,  $J = 7.4$  Гц), 62.7 (д,  $J = 7.7$  Гц), 44.8 (д,  $J = 2.1$  Гц), 40.5, 15.8 – 15.7 (м).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376

МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ -63.57. <sup>31</sup>P ЯМР (161 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 15.93 (кв, *J* = 6.8 Гц). Вычислено (%) для C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P: С, 51.77; Н, 6.65; N, 7.10; найдено: С, 51.61; Н, 6.60; N, 6.97.

### Диэтил 2-(диметиламино)-1,1,1-трифтор-5-(*p*-толиламино)пент-3-ен-2-илфосфонат (5e)

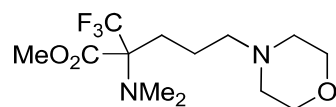


Продукт выделен с выходом 56% в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 6.91 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H), 6.57 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H), 6.19 (дкв, *J* = 15.2, 4.7 Гц, 1H), 5.63 (дд, *J* = 15.5, 4.8 Гц, 1H), 4.17 – 4.0 (м, 4H), 3.89 (уш с, 2H), 2.56 (с, 6H), 2.16 (с, 3H), 1.24 (тд, *J* = 7.0, 3.9 Гц, 6H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 146.4, 135.1 (д, *J* = 8.8 Гц), 129.2, 126.6 (квд, *J* = 298.3, 8.8 Гц), 125.1, 122.7 (дд, *J* = 10.3, 1.9 Гц), 112.8, 70.5 (дкв, *J* = 153.3, 23.6 Гц), 63.5 (д, *J* = 7.4 Гц), 62.7 (д, *J* = 7.7 Гц), 45.1, 40.6 – 40.5 (м), 19.5, 15.8–15.7 (м). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ -63.58. <sup>31</sup>P ЯМР (161 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 15.98 (кв, *J* = 6.8 Гц). Вычислено (%) для C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P: С, 52.94; Н, 6.91; N, 6.86; найдено: С, 53.11; Н, 6.97; N, 7.03.

### 3.2. Общая методика гидрирования ненасыщенных аминов 4a и 4e

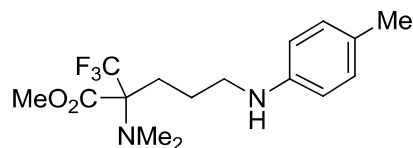
В колбу Шленка, снабженную магнитным якорем, поместили раствор соответствующего ненасыщенного амина (0.15 г, 0.48 ммоль) в 10 мл метанола, добавили 10% Pd/C (2.56 мг, 0.24 ммоль) и медленно пропускали газообразный водород через реакционную смесь при комнатной температуре. После полной конверсии исходного амина (ТСХ и <sup>19</sup>F ЯМР контроль) (около 15-20 часов), реакционную смесь отфильтровали и промыли при помощи 10 мл метанола, полученный фильтрат упарили в вакууме и получили чистый продукт без дополнительных методов очистки.

### Метил 2-(диметиламино)-5-морфолино-2-(трифторметил)пентаноат (6a)



Продукт выделен с выходом 69% в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.76 (с, 3H), 3.66 (т, *J* = 6.0 Гц, 4H), 2.43 (с, 6H), 2.40 (уш с, 4H), 2.32 – 2.26 (м, 2H), 1.95 – 1.92 (м, 2H), 1.58 – 1.44 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.0, 126.4 (кв, *J* = 295.5 Гц), 72.6 (кв, *J* = 23.2 Гц), 66.7, 58.4, 53.6, 52.6, 39.9, 29.4, 20.4. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -65.55. Вычислено (%) для C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: С, 49.99; Н, 7.42; N, 8.97; найдено: С, 49.84; Н, 7.34; N, 8.79.

### Метил 2-(диметиламино)-5-(*p*-толиламино)-2-(трифторметил)пентаноат (6b)

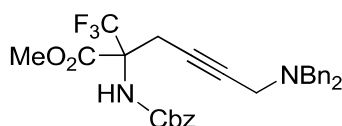


Продукт выделен с выходом 76% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.98 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 6.52 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 3.78 (с, 3H), 3.15 – 3.07 (м, 2H), 2.48 (с, 6H), 2.24 (с, 3H), 2.07 – 2.05 (м, 2H), 1.75 – 1.62 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.0, 145.8, 129.8, 127.4 (кв,  $J = 295.5$  Гц), 126.7, 112.9, 72.7 (кв,  $J = 23.3$  Гц), 52.7, 44.2, 39.9, 29.3, 23.7, 20.4.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -65.58. Вычислено (%) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : С, 57.82; Н, 6.98; N, 8.43; найдено: С, 57.95; Н, 6.78; N, 8.22.

### 3.3. Общая методика синтеза ненасыщенных $\text{CF}_3$ -производных лизина 9a-j и фосфорных аналогов 10a-c

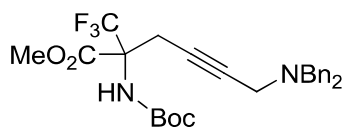
Сосуд Шленка, снабженный магнитным якорем, вакуумировали и продули аргоном 3 раза. В токе аргона добавили исходный  $\text{CF}_3$ -содержащий ацетилен (0.34 ммоль, 1 экв.), параформальдегид (25.5 мг, 0.85 ммоль, 2.5 экв.), соответствующий амин (0.61 ммоль, 1.8 экв.), 2 мл сухого 1,4-диоксана и иодид меди(I) (19.0 мг, 0.1 ммоль, 0.3 экв.). Полученную реакционную смесь поместили в предварительно разогретую масляную баню (90 °С) и перемешивали при данной температуре в течение 16 часов в атмосфере аргона. Затем сосуд Шленка охладили до комнатной температуры и упарили растворитель в вакууме. Чистый продукт получили методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат или этилацетат/метанол).

### Метил 2-(бензилоксикарбониламино)-6-(добензиламино)-2-(трифторметил)гекс-4-иноат (9a)



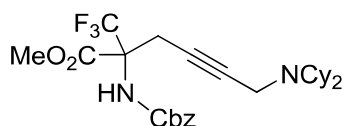
Продукт выделен с выходом 78% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$  8.71 (с, 1H), 7.35 – 7.32 (м, 13H), 7.28 – 7.23 (м, 2H), 5.07 (с, 2H), 3.77 (с, 3H), 3.56 (с, 4H), 3.13 – 3.00 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$  165.4, 154.5, 138.6, 136.2, 128.7, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.1, 124.1 (кв,  $J = 287.2$  Гц), 78.4, 77.6, 66.3, 63.6 (кв,  $J = 26.4$  Гц), 56.5, 53.1, 40.7, 23.7.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$  -72.44. Вычислено (%) для  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ : С, 66.90; Н, 5.43; N, 5.20; найдено: С, 66.99; Н, 5.48; N, 5.39.

**Метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-6-(добензиламино)-2-(трифторметил)гекс-4-иноат (9b)**



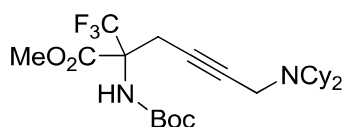
Продукт выделен с выходом 99% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.17 (с, 1H), 7.34 (д,  $J = 4.4$  Гц, 8H), 7.28 – 7.24 (м, 2H), 3.77 (с, 3H), 3.57 (с, 4H), 3.09 – 2.93 (м, 4H), 1.38 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 153.3, 139.0, 129.2, 128.4, 127.3, 123.7 (кв,  $J = 288.4$  Гц), 81.1, 78.7, 65.0 (кв,  $J = 28.8$  Гц), 57.6, 54.3, 41.4, 28.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -72.43. Вычислено (%) для  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ : С, 64.27; Н, 6.19; N, 5.55; найдено: С, 64.29; Н, 6.29; N, 5.58.

**Метил 2-(бензилоксикарбониламино)-6-(дициклогексиламино)-2-(трифторметил)гекс-4-иноат (9c)**



Продукт выделен с выходом 72% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 – 7.33 (м, 5H), 6.01 (с, 1H), 5.12 (с, 2H), 3.87 (с, 3H), 3.75 (д,  $J = 16.6$  Гц, 1H), 3.39 (с, 2H), 3.07 (д,  $J = 16.6$  Гц, 1H), 2.73 – 2.64 (м, 2H), 1.79 – 1.72 (м, 8H), 1.57 (д,  $J = 11.7$  Гц, 2H), 1.25 – 1.18 (м, 8H), 1.14 – 1.01 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.4, 153.9, 135.9, 128.6, 128.4, 128.2, 123.5 (кв,  $J = 288.2$  Гц), 83.9, 74.5, 67.3, 65.0 (кв,  $J = 28.7$  Гц), 57.1, 54.3, 34.8, 31.1 (д,  $J = 10.0$  Гц), 26.3, 26.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -72.56. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 523.2778; найдено: 523.2777.

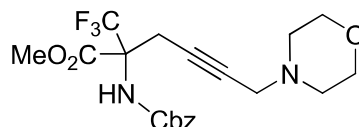
**Метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-6-(дициклогексиламино)-2-(трифторметил)гекс-4-иноат (9d)**



Продукт выделен с выходом 65% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.99 (с, 1H), 3.70 (с, 3H), 2.94 – 2.80 (м, 2H), 2.64 (с, 2H), 1.68 (д,  $J = 5.8$  Гц, 8H), 1.54 (д,  $J = 11.6$  Гц, 2H), 1.37 (с, 11H), 1.22 – 1.18 (м, 8H), 1.08 – 1.04 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  165.4, 153.6, 124.1 (кв,  $J = 286.9$  Гц), 83.5, 79.6, 74.2, 63.0 (кв,  $J = 25.8$  Гц), 56.4, 52.6, 34.5, 30.7, 27.8,

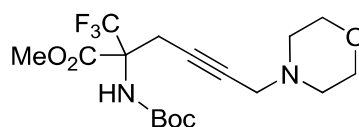
25.8, 25.5, 23.9.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -72.56. Вычислено (%) для  $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ : С, 61.46; Н, 8.05; N, 5.73; найдено: С, 60.27; Н, 8.09; N, 5.05.

**Метил 2-(бензилоксикарбониламино)-6-морфолино-2-(трифторметил)гекс-4-иноат (9e)**



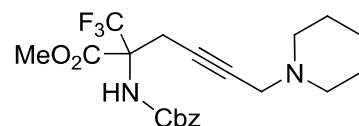
Продукт выделен с выходом 81% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7.14 (с, 1H), 7.09 – 7.01 (м, 4H), 6.26 (с, 1H), 5.05 (д,  $J = 12.3$  Гц, 1H), 4.97 (д,  $J = 12.2$  Гц, 1H), 4.06 (д,  $J = 15.9$  Гц, 1H), 3.55 – 3.52 (м, 4H), 3.27 (с, 3H), 3.11 (д,  $J = 16.7$  Гц, 1H), 2.94 (с, 2H), 2.24 – 2.21 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  166.6, 154.1, 136.5, 128.7, 128.6, 124.3 (кв,  $J = 288.2$  Гц), 79.5, 77.7, 67.4, 66.9, 65.6 (кв,  $J = 28.7$  Гц), 53.9, 52.1, 47.4, 30.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -74.19. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 429.1632; найдено: 429.1637.

**Метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-6-морфолино-2-(трифторметил)гекс-4-иноат (9f)**



Продукт выделен с выходом 90% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.68 (с, 1H), 3.87 (с, 3H), 3.72 – 3.70 (м, 4H), 3.66 (с, 1H), 3.25 (с, 2H), 3.09 (д,  $J = 16.9$  Гц, 1H), 2.51 – 2.48 (м, 4H), 1.43 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.6, 153.3, 123.5 (кв,  $J = 288.1$  Гц), 81.0, 78.4, 77.9, 66.8, 64.7 (кв,  $J = 28.4$  Гц), 54.3, 52.1, 47.5, 28.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -72.52. Вычислено (%) для  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ : С, 51.77; Н, 6.39; N, 7.10; найдено: С, 51.59; Н, 6.74; N, 6.87.

**Метил 2-(бензилоксикарбониламино)-6-(пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)гекс-4-иноат (9g)**

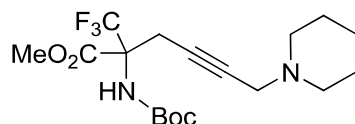


Продукт выделен с выходом 67% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.60 (с, 1H), 7.40 – 7.31 (м, 5H), 5.05 (с, 2H), 3.72 (с, 3H), 3.17 (с, 2H), 3.03 – 2.90 (м, 2H), 2.34 (с, 4H), 1.50 – 1.44 (м, 4H), 1.36 – 1.30 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.4, 154.0, 135.9, 128.7, 128.5, 128.3, 123.4 (кв,  $J = 287.8$  Гц), 67.4, 67.0 (кв,  $J = 22.9$  Гц), 54.5, 52.6, 47.4, 29.8, 25.4, 23.6,



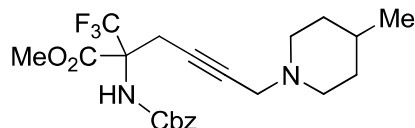
21.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -72.53. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 427.1839; найдено: 427.1840.

**Метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-6-(пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)гекс-4-иноат (9h)**



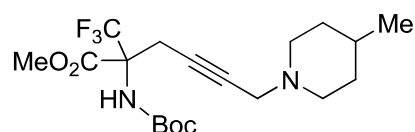
Продукт выделен с выходом 69% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.70 (с, 1H), 3.86 (с, 3H), 3.69 – 3.65 (м, 1H), 3.24 (с, 2H), 3.07 (д,  $J = 16.7$  Гц, 1H), 2.44 (с, 4H), 1.61 – 1.56 (м, 4H), 1.43 (с, 11H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.7, 153.3, 123.6 (кв,  $J = 287.9$  Гц), 80.9, 79.3, 64.8 (кв,  $J = 28.8$  Гц), 60.5, 54.2, 53.0, 47.8, 28.3, 25.9, 23.9.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -74.27. Вычислено (%) для  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 55.09; H, 6.94; N, 7.14; найдено: C, 54.67; H, 7.23; N, 6.73.

**Метил 2-(бензилоксикарбониламино)-6-(4-метилпиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)гекс-4-иноат (9i)**



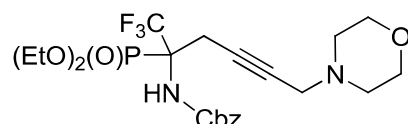
Продукт выделен с выходом 70% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (с, 1H), 7.40 – 7.31 (м, 5H), 5.05 (с, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.19 (с, 2H), 2.97 (кв,  $J = 17.7$  Гц, 2H), 2.66 (д,  $J = 10.3$  Гц, 2H), 2.05 (т,  $J = 11.0$  Гц, 2H), 1.55 (д,  $J = 11.9$  Гц, 2H), 1.23 (с, 1H), 1.13 – 1.03 (м, 2H), 0.86 (д,  $J = 6.4$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  166.6, 154.1, 136.5, 128.7, 128.6, 128.5, 124.4 (кв,  $J = 287.9$  Гц), 80.2, 77.2, 67.4, 65.6 (кв,  $J = 29.4$  Гц), 53.8, 52.5, 47.5, 34.5, 30.6, 30.2, 22.0.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  -73.61. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 441.1996; найдено: 441.1997.

**Метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-6-(4-метилпиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)гекс-4-иноат (9j)**



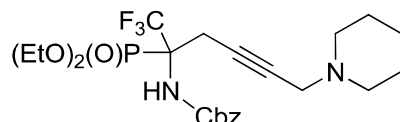
Продукт выделен с выходом 75% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.68 (с, 1H), 3.88 (с, 3H), 3.69 (с, 1H), 3.32 (с, 2H), 3.10 (д,  $J = 16.6$  Гц, 1H), 2.81 (с, 2H), 2.22 (с, 2H), 1.66 (д,  $J = 11.8$  Гц, 2H), 1.45 (с, 9H), 1.35 (с, 3H), 0.93 (д,  $J = 5.1$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.7, 153.3, 123.6 (кв,  $J = 287.9$  Гц), 80.9, 79.4, 64.8 (кв,  $J = 28.5$  Гц), 54.2, 52.5, 47.5, 34.4, 30.4, 29.8, 28.3, 21.9, 21.5.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -74.06. Вычислено (%) для  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ : С, 56.15; Н, 7.19; N, 6.89; найдено: С, 56.04; Н, 7.65; N, 6.65.

**Бензил 2-(диэтоксифосфорил)-1,1,1-трифтор-6-морфолиногекс-4-ин-2-илкарбамат (10a)**



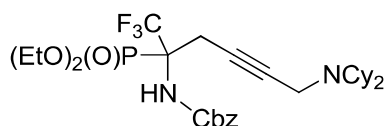
Продукт выделен с выходом 83% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  8.03 (д,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 7.40 – 7.30 (м, 5H), 5.06 (с, 2H), 4.19 – 4.04 (м, 4H), 3.57 – 3.51 (м, 4H), 3.28 – 3.24 (м, 1H), 3.21 (с, 2H), 3.06 (т,  $J = 15.8$  Гц, 1H), 2.43 – 2.41 (м, 4H), 1.23 (т,  $J = 7.0$  Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  154.5 (д,  $J = 10.1$  Гц), 136.6, 128.7, 128.6, 125.5 (квд,  $J = 287.5$ , 4.0 Гц), 79.5, 78.7 – 78.4 (м), 67.4, 67.0, 64.5 (д,  $J = 6.9$  Гц), 64.2 (д,  $J = 6.8$  Гц), 61.5 (дкв,  $J = 153.3$ , 29.0 Гц), 52.4, 47.7, 30.2, 16.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  -68.45.  $^{31}\text{P}$  ЯМР (161 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  14.99. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 507.1866; найдено: 507.1872.

**Бензил 2-(диэтоксифосфорил)-1,1,1-трифтор-6-(пиперидин-1-ил)гекс-4-ин-2-илкарбамат (10b)**



Продукт выделен с выходом 76% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (с, 5H), 5.66 (д,  $J = 9.8$  Гц, 1H), 5.09 (с, 2H), 4.30 – 4.15 (м, 4H), 3.41 – 3.25 (м, 4H), 2.51 (с, 4H), 1.62 – 1.57 (м, 4H), 1.39 (с, 2H), 1.33 (т,  $J = 7.0$  Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  154.4, 136.6, 128.7, 128.6, 128.5, 125.5 (квд,  $J = 288.9$ , 4.3 Гц), 80.4, 78.0 (д,  $J = 5.9$  Гц), 67.4, 64.5 (д,  $J = 6.9$  Гц), 64.1 (д,  $J = 6.9$  Гц), 61.9 (дкв,  $J = 150.6$ , 23.4 Гц), 53.3, 48.2, 30.2, 26.2, 24.3, 16.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -70.69.  $^{31}\text{P}$  ЯМР (161 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.48. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 505.2074; найдено: 505.2076.

**Бензил 6-(дициклогексиламино)-2-(диэтоксифосфорил)-1,1,1-трифторгекс-4-ин-2-илкарбамат (10c)**

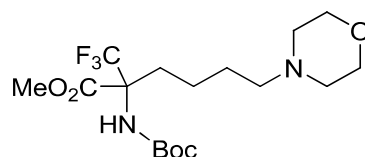


Продукт выделен с выходом 67% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (с, 5H), 5.57 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 5.02 (с, 2H), 4.21 – 4.09 (м, 4H), 3.36 (с, 2H), 3.17 (дд,  $J = 12.9, 3.9$  Гц, 2H), 2.64 (т,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 1.71 (д,  $J = 9.2$  Гц, 4H), 1.63 (д,  $J = 9.7$  Гц, 4H), 1.48 (д,  $J = 12.0$  Гц, 2H), 1.25 (т,  $J = 6.8$  Гц, 6H), 1.17 – 1.09 (м, 8H), 1.02 – 0.96 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.0 (д,  $J = 7.7$  Гц), 135.9, 128.5, 128.3, 128.2, 125.2 (квд,  $J = 288.8, 6.1$  Гц), 83.7, 75.2, 67.3, 64.6 (д,  $J = 6.9$  Гц), 64.1 (д,  $J = 7.3$  Гц), (дкв,  $J = 154.9, 28.5$  Гц), 57.1, 35.0, 31.1 (д,  $J = 7.3$  Гц), 26.3, 26.1, 21.9, 16.4 (д,  $J = 5.8$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -70.59.  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$  15.18. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 601.3013; найдено: 601.3007.

### 3.4. Методика гидрирования ненасыщенных аминов 9f и 9h

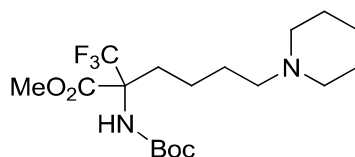
В колбу Шленка, снабженную магнитным якорем, поместили раствор соответствующего ненасыщенного амина (0.46 ммоль) в 10 мл метанола, добавили 10% Pd/C (2.7 мг, 0.228 ммоль) и медленно пропускали газообразный водород через раствор при комнатной температуре. После полной конверсии исходного амина (ТСХ и  $^{19}\text{F}$  ЯМР контроль) (около 15-20 часов), реакционную смесь отфильтровали, полученный фильтрат упарили в вакууме и получили чистый продукт без дополнительных методов очистки.

### Метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-6-морфолино-2-(трифторметил)гексаноат (11a)



Продукт выделен с выходом 75% в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.64 (с, 1H), 3.85 (с, 3H), 3.78 (с, 4H), 3.48 (с, 1H), 2.68 (с, 1H), 2.53 (с, 3H), 2.42 (с, 2H), 2.11 – 2.03 (м, 1H), 1.59 (с, 2H), 1.44 (с, 9H), 1.40 – 1.32 (м, 1H), 1.20 – 1.11 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 153.3, 124.2 (кв,  $J = 287.4$  Гц), 80.6, 66.8, 65.9 (кв,  $J = 28.1$  Гц), 58.3, 53.9, 53.7, 28.7, 28.3, 25.8, 21.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -74.57. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 399.2101; найдено: 399.2104.

### Метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-6-(пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)гексаноат (11b)

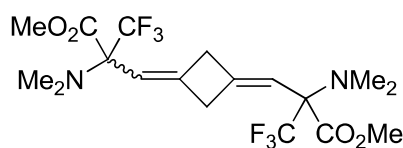


Продукт выделен с выходом 71% в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  5.59 (с, 1H), 3.75 (с, 3H), 3.38 (с, 2H), 2.54 – 2.40 (м, 4H), 2.37 – 2.32 (м, 2H), 2.01 – 1.91 (м, 1H), 1.61 (с, 4H), 1.38 (с, 2H), 1.34 (с, 9H), 1.28 – 1.17 (м, 2H), 1.09 – 1.03 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.6, 153.4, 128.5, 125.6 (кв,  $J = 288.1$  Гц), 122.8, 119.9, 80.5, 65.7 (кв,  $J = 28.4$  Гц), 58.4, 54.4, 53.7, 28.2, 25.8, 25.4, 24.2, 21.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  -74.45. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 397.2309; найдено: 397.2311.

### 3.5. Общая методика синтеза 1,3-метиленциклобутанов 12a-d

В круглодонную колбу, снабженную магнитным якорем, поместили соответствующий аллен (11.2 ммоль, 1 экв.),  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6/[\text{Et}_3\text{NBn}]\text{Cl}$  (28.5 мг/12.7 мг, 0.056 ммоль) и 5 мл сухого толуола. Полученную реакционную смесь поместили в предварительно разогретую масляную баню (90-120 °C) и перемешивали при данной температуре в течение 2 часов. Полную конверсию для каждой реакции подтверждали с помощью ТСХ. После завершения реакции упарили растворитель в вакууме. Чистый продукт получили методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат).

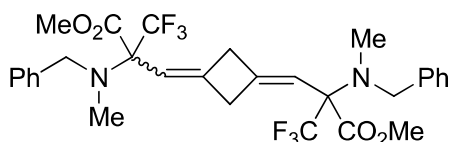
#### Диметил 2,2'-(циклобутан-1,3-диилиденбис(метан-1-ил-1-илиден))бис(2-(диметиламино)-3,3,3-трифторпропаноат) (12a)



Продукт выделен в виде смеси диастереоизомеров А и В в соотношении 1:1 с выходом 71% в виде бесцветного масла. **Диастереоизомер А**, выход 30%. Смесь *Z/E* изомеров в соотношении 1:1.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.70 (с, 1H), 5.40 – 5.39 (м, 1H), 3.83 и 3.82 (оба с, 6H), 3.47 – 3.36 (м, 2H), 2.71 – 2.64 (м, 2H), 2.50 и 2.49 (оба с, 12H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8, 167.6, 148.1, 143.7, 125.3 (кв,  $J = 289.5$  Гц), 115.3, 112.3, 73.3 – 72.8 (м), 52.5, 52.3, 40.5, 40.3, 28.0.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -67.42 и -67.02. **Диастереоизомер В**, выход 30%. Смесь *E/Z* изомеров в соотношении 1:1.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.71 (с, 1H), 5.40 – 5.39 (м, 1H), 3.83 и 3.82 (оба с, 6H), 3.42 (с, 2H), 2.71 – 2.65 (м, 2H), 2.50 и 2.49 (оба с, 12H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8, 167.6, 148.1, 143.6, 125.4 (кв,  $J = 290.4$  Гц), 125.3 (кв,  $J = 290.1$  Гц), 115.3, 112.3,

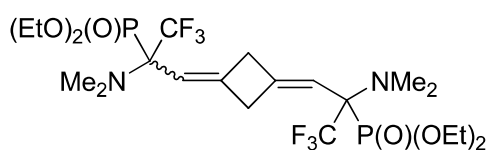
73.2 – 72.6 (м), 52.4, 52.3, 40.4, 40.3, 27.9. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.33 и -66.92. Вычислено (%) для C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: С, 48.43; Н, 5.42; N, 6.28; найдено: С, 48.21; Н, 5.27; N, 6.14.

**Диметил 2,2'-(циклобутан-1,3-дилиденбис(метан-1-ил-1-илиден))бис(2-(бензил(метил)амино)-3,3,3-трифторпропаноат) (12b)**



Продукт выделен в виде смеси диастереоизомеров в соотношении 1:1 с выходом 85% в виде бесцветного масла. **E-изомер**, выход 12%. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 – 7.39 (м, 4H), 7.37 – 7.33 (м, 4H), 7.30 – 7.26 (м, 2H), 5.51 – 5.50 (м, 2H), 3.97 (дд, *J* = 14.3 Гц, 3.4 Гц, 2H), 3.86 и 3.85 (оба с, 6H), 3.77 (д, *J* = 14.3 Гц, 2H), 3.59 – 3.51 (м, 2H), 3.47 – 3.39 (м, 2H), 2.36 и 2.35 (оба с, 6H). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.0, 144.1, 139.4, 128.4, 128.1, 127.1, 125.5 (кв, *J* = 292.5 Гц), 115.5, 73.8 (кв, *J* = 24.8 Гц), 57.3, 52.6, 40.7, 36.4. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.40 и -67.35 (оба с, 6F). **Z-изомер**, выход 25%. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 – 7.36 (м, 4H), 7.33 – 7.29 (м, 4H), 7.26 – 7.22 (м, 2H), 5.73 (с, 2H), 3.92 (д, *J* = 14.0 Гц, 2H), 3.84 и 3.83 (оба с, 6H), 3.74 (д, *J* = 14.5 Гц, 2H), 2.84 – 2.74 (м, 2H), 2.73 – 2.64 (м, 2H), 2.33 и 2.32 (оба с, 6H). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7, 148.5, 148.4, 139.3, 128.3, 128.0, 127.0, 125.4 (кв, *J* = 293.5 Гц), 112.4, 112.3, 73.6 (кв, *J* = 24.9 Гц), 57.4, 52.6, 36.5, 28.3, 28.2. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.07 и -66.99. Вычислено (%) для C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: С, 60.20; Н, 5.39; N, 4.68; найдено: С, 60.21; Н, 5.47; N, 4.84.

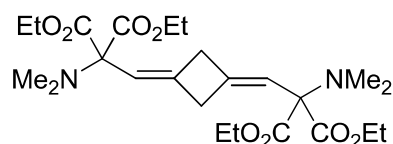
**Тетраэтил 3,3'-(циклобутан-1,3-дилиден)бис(2-(диметиламино)-1,1,1-трифторпропан-2-ил-3-илиден)дифосфонат (12c)**



Продукт выделен в виде смеси диастереоизомеров А и В в соотношении 1:1 с выходом 86% в виде светло-желтого масла. **Диастереоизомер А**, выход 40%. Смесь *Z/E* изомеров в соотношении 1:1. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.55 (с, 1H), 5.25 – 5.22 (м, 1H), 4.31 – 4.10 (м, 8H), 3.89 – 3.77 (м, 1H), 3.55 – 3.43 (м, 1H), 3.12 – 3.05 (м, 1H), 2.86 – 2.77 (м, 1H), 2.65 (с, 12H), 1.42 – 1.34 (м, 12H). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.0, 145.2, 125.9 (кв, *J* = 297.3 Гц), 112.5, 110.4, 71.8 – 71.3 (м), 70.1 – 69.7 (м), 64.3, 62.8, 41.7, 40.9, 29.2, 16.5 – 6.1(м). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -63.93 и -63.65. <sup>31</sup>P ЯМР (161 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.72 и 16.52. **Диастереоизомер В**, **Z-**

**изомер**, выход 21%.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.57 (с, 2H), 4.34 – 4.09 (м, 8H), 3.11 – 3.01 (м, 2H), 2.83 – 2.73 (м, 2H), 2.66 (с, 12H), 1.42 – 1.36 (м, 12H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.0, 125.9 (кв,  $J = 294.7$  Гц), 110.5, 71.7 (кв,  $J = 25.4$  Гц), 64.1, 63.1, 41.2, 29.6, 29.3, 16.5, 16.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.22.  $^{31}\text{P}$  ЯМР (161 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.76. Вычислено (%) для  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{P}_2$ : С, 43.86; Н, 6.36; N, 4.65; найдено: С, 43.29; Н, 6.13; N, 4.61.

**Тетраэтил 2,2'-(циклобутан-1,3-дилиденбис(метан-1-ил-1-илиден))бис(2-(диметиламино)малонат) (12d)**

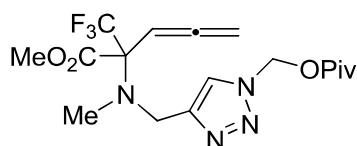


Продукт выделен с выходом 55% в виде светло-желтого масла. Смесь *Z/E* изомеров в соотношении 2:3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.05 (с, 1H), 5.70 (с, 1H), 4.33 – 4.21 (м, 8H), 3.44 (с, 2H), 2.67 (с, 2H), 2.46 (уш с, 12H), 1.31 (т,  $J = 7.1$  Гц, 12H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.6, 147.4, 142.9, 116.7, 114.0, 74.9, 74.8, 61.5, 61.4, 40.6, 40.5, 40.4, 28.0, 14.1. Вычислено (%) для  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8$ : С, 59.73; Н, 7.94; N, 5.81; найдено: С, 59.69; Н, 7.73; N, 5.75.

**3.6. Типовая методика синтеза триазолсодержащих алленов 13a-f из соответствующих алленинов**

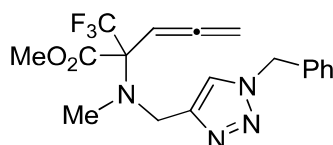
В круглодонную колбу, снабженную магнитным якорем, поместили соответствующий алленин (0.54 ммоль, 1 экв.) и 5 мл смеси  $^t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  1:1. К полученному раствору добавили бензилазид или пивалоилметилазид (0.54 ммоль, 1 экв.), аскорбат натрия (21.5 мг, 0.1 ммоль, 0.18 экв.) и 0.5 М раствора пентагидрата сульфата меди (0.03 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Полную конверсию для каждой реакции подтверждали с помощью ТСХ. После завершения реакции упарили растворитель в вакууме, остаток растворили в 15 мл этилацетата и промыли 0.5 М  $\text{HCl}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенный органический слой промыли 15 мл воды и сушили при помощи  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровали и упарили. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат).

**Метил 2-(метил((1-((пивалоилокси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)-2-(трифторметил)пента-3,4-диеноат (13a)**



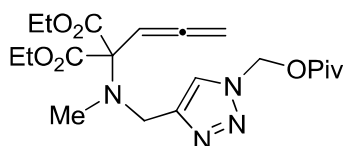
Продукт выделен с выходом 87% в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (с, 1H), 6.24 (с, 2H), 5.41 (т,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 5.04 (д,  $J = 6.7$  Гц, 2H), 4.09 (с, 2H), 3.85 (с, 3H), 2.51 (с, 3H), 1.21 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.2, 177.6, 167.3, 147.5, 124.7 (кв,  $J = 290.3$  Гц), 123.6, 87.6, 79.3, 74.2 (кв,  $J = 25.0$  Гц), 69.7, 52.5, 48.7, 38.7, 37.3, 26.7.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -67.91. Вычислено (%) для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ : С, 50.49; Н, 5.73; N, 13.85; найдено: С, 50.39; Н, 5.82; N, 13.93.

**Метил 2-(((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(метил)амино)-2-(трифторметил)пента-3,4-диеноат (13b)**



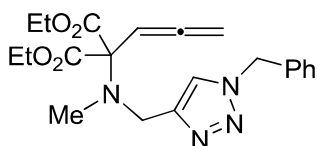
Продукт выделен с выходом 98% в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (с, 1H), 7.36 – 7.33 (м, 3H), 7.26 – 7.23 (м, 2H), 5.50 (с, 2H), 5.32 (т,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 4.94 (д,  $J = 6.7$  Гц, 2H), 4.01 (с, 2H), 3.77 (с, 3H), 2.44 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.1, 167.3, 147.2, 134.6, 129.0, 128.7, 127.9, 127.5 (кв,  $J = 288.5$  Гц), 122.4, 87.5, 79.3, 74.2 (кв,  $J = 25.3$  Гц), 54.2, 52.6, 48.8, 37.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -67.94. Вычислено (%) для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ : С, 56.84; Н, 5.03; N, 14.73; найдено: С, 56.81; Н, 4.97; N, 14.66.

**Диэтил 2-(метил((1-((пивалоилокси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)-2-(пропа-1,2-диен-1-ил)малонат (13c)**



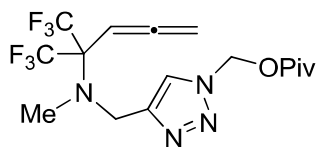
Продукт выделен с выходом 88% в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (с, 1H), 6.23 (с, 2H), 5.76 (т,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 4.97 (д,  $J = 6.7$  Гц, 2H), 4.29 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 4H), 4.01 (с, 2H), 2.44 (с, 3H), 1.31 (т,  $J = 7.1$  Гц, 6H), 1.20 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.9, 177.5, 167.9, 147.4, 124.3, 89.6, 78.5, 75.5, 69.7, 61.7, 49.0, 38.7, 37.0, 26.7, 14.1. Вычислено (%) для  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6$ : С, 56.86; Н, 7.16; N, 13.26; найдено: С, 56.73; Н, 6.99; N, 13.03.

Диэтил 2-(((1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(метил)амино)-2-(пропа-1,2-диен-1-ил)малонат (13d)



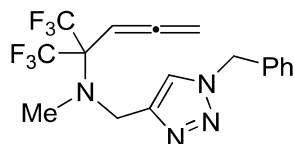
Продукт выделен с выходом 84% в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (с, 1H), 7.38 – 7.35 (м, 3H), 7.30 – 7.28 (м, 2H), 5.83 (т,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 5.53 (с, 2H), 4.97 (д,  $J = 6.7$  Гц, 2H), 4.29 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 4H), 4.15 (с, 2H), 2.54 (с, 3H), 1.30 (т,  $J = 7.1$  Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.2, 166.8, 149.7, 134.7, 129.1, 128.7, 128.1, 121.8, 88.7, 79.0, 75.5, 62.4, 54.2, 49.3, 37.2, 14.1. Вычислено (%) для  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ : С, 63.30; Н, 6.58; N, 14.06; найдено: С, 63.21; Н, 6.77; N, 13.94.

4-(((Метил(1,1,1-трифтор-2-(трифторметил)пента-3,4-диен-2-ил)амино)метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил пивалат (13e)



Продукт выделен с выходом 50% в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (с, 1H), 6.24 (с, 2H), 5.29 (т,  $J = 6.8$  Гц, 1H), 5.09 (д,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 4.20 (с, 2H), 2.57 (с, 3H), 1.20 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.5, 177.6, 147.3, 123.9 (кв,  $J = 294.5$  Гц), 123.3, 85.8, 79.9, 71.7 – 70.7 (м), 69.5, 48.0, 38.6, 36.8, 26.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.75. Вычислено (%) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ : С, 46.38; Н, 4.87; N, 13.52; найдено: С, 46.32; Н, 4.82; N, 13.23.

*N*-(((1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,1,1-трифтор-*N*-метил-2-(трифторметил)пента-3,4-диен-2-амин (13f)

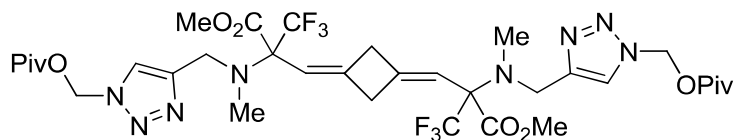


Продукт выделен с выходом 60% в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.34 (м, 3H), 7.25 – 7.24 (м, 3H), 5.52 (с, 2H), 5.21 (т,  $J = 6.8$  Гц, 1H), 4.96 (д,  $J = 6.7$  Гц, 2H), 4.14 (с, 2H), 2.53 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.5, 147.7, 134.7, 129.0, 128.7, 127.8, 123.9 (кв,  $J = 293.5$  Гц), 85.8, 79.9, 71.8 – 70.8 (м), 54.3, 48.1, 36.9.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.70. Вычислено (%) для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_4$ : С, 52.31; Н, 4.13; N, 14.35; найдено: С, 52.17; Н, 4.17; N, 14.56.



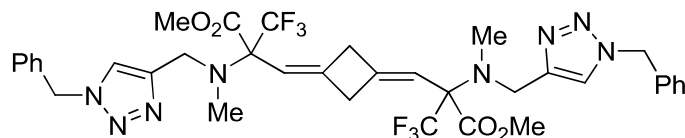
Димеризация триазол-содержащих алленов **13a-f** с образованием триазол-содержащих 1,3-метиленциклобутанов **14a-f** проводилась в условиях синтеза 1,3-метиленциклобутанов **12a-d**.

**Диметил 2,2'-циклобутан-1,3-дилиденбис(метан-1-ил-1-илиден))бис(3,3,3-трифтор-2-(метил((1-((пивалоилоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)пропаноат) (14a)**



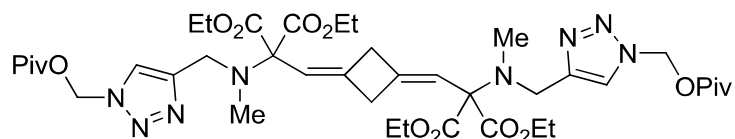
Продукт выделен в виде смеси диастереоизомеров А и В в соотношении 1:1 с выходом 78% в виде бесцветного масла. Смесь *Z/E* изомеров в соотношении 1:1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (с, 2H), 6.25 (с, 4H), 5.76 (с, 1H), 5.49 (с, 1H), 4.08 – 3.99 (м, 4H), 3.85 (с, 6H), 3.52 – 3.35 (м, 2H), 2.75 – 2.63 (м, 2H), 2.45 (с, 6H), 1.20 (с, 18H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.6, 167.7, 167.5, 148.5, 147.5, 147.4, 144.4, 144.3, 125.3 (кв,  $J = 290.1$  Гц), 125.2 (кв,  $J = 288.8$  Гц), 123.8, 115.1, 115.0, 112.2, 73.4 (кв,  $J = 25.1$  Гц), 73.2 (кв,  $J = 25.0$  Гц), 52.7, 52.6, 48.8, 48.7, 40.5, 38.7, 36.9, 36.7, 27.9, 26.7.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -67.79 и -67.76, -67.45 и -67.40. Вычислено (%) для  $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{F}_6\text{N}_8\text{O}_8$ : С, 50.49; Н, 5.73; N, 13.85; найдено: С, 50.22; Н, 5.77; N, 14.04.

**Диметил 2,2'-циклобутан-1,3-дилиденбис(метан-1-ил-1-илиден))бис(2-(((1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(метил)амино)-3,3,3-трифторпропаноат) (14b)**



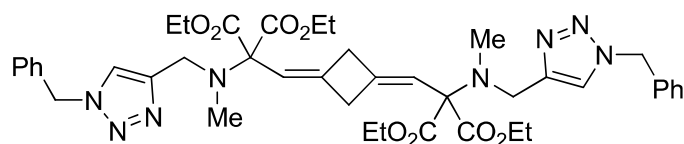
Продукт выделен в виде смеси диастереоизомеров А и В в соотношении 1:1 с выходом 76% в виде светло-оранжевого масла. Смесь *Z/E* изомеров в соотношении 1:1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 – 7.43 (м, 2H), 7.46 – 7.32 (м, 6H), 7.25 – 7.23 (м, 4H), 5.66 (с, 1H), 5.50 (с, 4H), 5.33 (с, 1H), 3.98 – 3.88 (м, 4H), 3.77 и 3.75 (оба с, 6H), 3.35 – 3.17 (м, 2H), 2.63 – 2.47 (м, 2H), 2.37 (с, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.6, 148.3, 147.0, 144.1, 134.6, 129.0, 128.6, 127.9, 125.2 (кв,  $J = 275$  Гц), 122.6 – 122.4 (м), 115.1, 112.3, 73.1 – 72.9 (м), 54.2, 52.7, 52.6, 48.9, 48.8, 40.3, 37.0, 36.8, 27.7.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -67.94 и -67.51. Вычислено (%) для  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{F}_6\text{N}_8\text{O}_4$ : С, 56.84; Н, 5.03; N, 14.73; найдено: С, 56.71; Н, 4.86; N, 14.54.

**Тетраэтил 2,2'-циклобутан-1,3-дилиденбис(метан-1-ил-1-илиден))бис(2-(метил((1-пивалоилоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)малонат) (14c)**



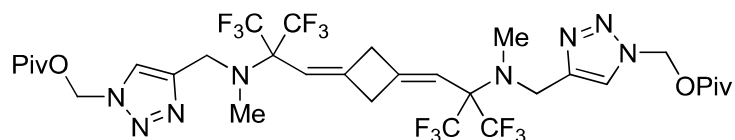
Продукт выделен с выходом 76% в виде светло-оранжевого масла. Смесь *Z/E* изомеров в соотношении 1:2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 и 7.79 (оба с, 2H), 6.17 и 6.16 (оба с, 4H), 6.04 (с, 1H), 5.73 (с, 1H), 4.25 – 4.11 (м, 8H), 3.83 (с, 4H), 3.35 (с, 2H), 2.61 (с, 2H), 2.17 (с, 6H), 1.23 – 1.17 (м, 12H), 1.11 и 1.10 (оба с, 18H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.4, 167.9, 167.8, 147.7, 143.7, 124.2, 124.1, 116.9, 114.6, 75.4, 75.3, 69.7, 69.6, 61.6, 61.5, 49.5, 49.4, 40.7, 38.6, 36.5, 36.3, 28.5, 26.7, 14.1. Вычислено (%) для  $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{N}_8\text{O}_{12}$ : C, 56.86; H, 7.16; N, 13.26; найдено: C, 56.81; H, 6.97; N, 13.10.

**Тетраэтил 2,2'-циклобутан-1,3-дилиденбис(метан-1-ил-1-илиден)бис(2-(((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(метил)амино)малонат) (14d)**



Продукт выделен с выходом 70% в виде светло-желтого масла. Смесь *Z/E* изомеров в соотношении 1:1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (с, 2H), 7.36 – 7.20 (м, 10H), 6.02 (с, 1H), 5.68 (с, 1H), 5.48 (с, 4H), 4.24 – 4.12 (м, 8H), 3.83 (с, 4H), 3.22 (с, 2H), 2.51 (с, 2H), 2.19 (с, 6H), 1.21 (тд,  $J = 7.1$  Гц, 2.0 Гц, 12H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8, 147.7, 143.5, 141.04, 134.8, 134.7, 129.0, 128.9, 128.6, 128.5, 127.9, 127.8, 122.9, 116.8, 114.6, 75.3, 61.6, 54.1 и 54.0, 49.6 и 49.5, 40.7, 36.5, 36.3, 28.4, 14.1. Вычислено (%) для  $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_8$ : C, 63.30; H, 6.58; N, 14.06; найдено: C, 63.41; H, 6.67; N, 13.98.

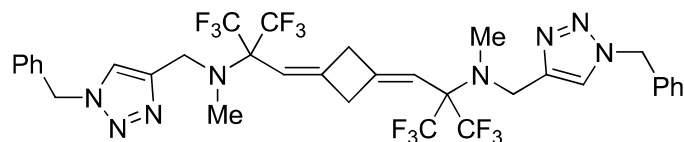
**(4,4'-(2,2'-Циклобутан-1,3-дилиденбис(метан-1-ил-1-илиден))бис(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2,2-диил))бис(метилазанедиил)бис(метилен)бис(1H-1,2,3-триазол-4,1-диил))бис(метилен) бис(2,2-диметилпропаноат) (14e)**



Продукт выделен с выходом 78% в виде бесцветного масла. Смесь *Z/E* изомеров в соотношении 3:1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 и 7.71 (оба с, 2H), 6.26 (с, 4H), 5.66 (с, 1H), 5.36 (с, 1H), 4.14 (с, 4H), 3.54 (с, 2H), 2.81 (с, 2H), 2.51 и 2.48 (оба с, 6H), 1.20 (с, 18H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.8, 177.7, 149.8, 146.4, 146.2, 146.1, 123.7, 123.6, 124.5 (кв,  $J = 295.2$  Гц), 124.4 (кв,  $J$

= 295.2 Гц), 112.4, 110.1, 71.9 – 70.8 (м), 69.6, 47.3, 41.5, 38.7, 36.9, 36.8, 29.1, 26.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.30, -65.81. Вычислено (%) для  $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{F}_{12}\text{N}_8\text{O}_4$ : С, 46.38; Н, 4.87; N, 13.52; найдено: С, 46.28; Н, 4.77; N, 13.44.

**2,2'-Циклобутан-1,3-диилиденбис(метан-1-ил-1-илиден))бис(N-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,1,1,3,3,3-гексафтор-N-метилпропан-2-амин) (14f)**

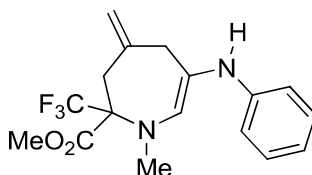


Продукт выделен с выходом 70% в виде светло-желтого масла. Смесь *Z/E* изомеров в соотношении 4:1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.37 (м, 8H), 7.30 – 7.26 (м, 4H), 5.61 (с, 1H), 5.56 (с, 4H), 5.18 (с, 1H), 4.09 (с, 4H), 3.34 (с, 2H), 2.71 (с, 2H), 2.48 и 2.45 (оба с, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.8, 146.2, 146.0, 134.7, 129.1, 128.8, 128.6, 127.9, 127.8, 124.5 (кв,  $J$  = 294.9 Гц), 124.4 (кв,  $J$  = 294.5 Гц), 122.2, 122.0, 112.4, 110.1, 71.9 – 70.8 (м), 54.1, 47.3, 41.3, 36.8, 36.7, 29.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.30, -65.80. Вычислено (%) для  $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{F}_{12}\text{N}_8$ : С, 52.31; Н, 4.13; N, 14.35; найдено: С, 52.19; Н, 4.06; N, 14.51.

**3.7. Общая методика синтеза азепин-2-карбоксилатов 15a-1 и азепин-2-фосфонатов 16a-e**

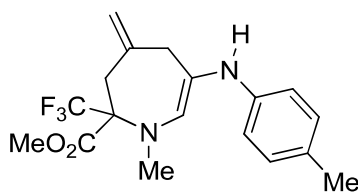
Сосуд Шленка, снабженный магнитным якорем, вакуумировали и продули аргоном 3 раза. В токе аргона добавили амин (0.485 ммоль, 1.2 экв.), алленин (0.404 ммоль, 1 экв.),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (0.015 г, 10 мол.%) и 3 мл сухого 1,4-диоксана. Полученную реакционную смесь поместили в предварительно разогретую масляную баню (70 °С) и перемешивали при данной температуре в течение 6-16 часов в атмосфере аргона. Полную конверсию для каждой реакции подтверждали с помощью ТСХ. После завершения реакции сосуд Шленка охладили до комнатной температуры и упарили растворитель в вакууме. Чистый продукт получили методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат или этилацетат/метанол для фосфонатных производных).

**Метил 1-метил-4-метилен-6-(фениламин)-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-карбоксилат (15a)**



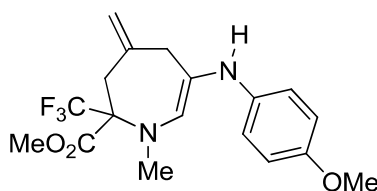
Продукт выделен с выходом 65% в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (т,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 6.72 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 6.57 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H), 5.81 (с, 1H), 5.24 (с, 1H), 5.11 (с, 1H), 4.03 (д,  $J = 3.7$  Гц, 2H), 3.93 (с, 1H), 3.74 (с, 3H), 3.63 (д,  $J = 13.7$  Гц, 1H), 3.55 (д,  $J = 13.6$  Гц, 1H), 2.57 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.4, 147.7, 137.2, 137.1, 129.2, 124.8 (кв,  $J = 290.8, 276.5$  Гц), 118.9, 117.9, 113.0, 111.0, 70.4 (кв,  $J = 25.0$  Гц), 55.1, 52.8, 45.2, 40.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.30. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 341.1471; найдено: 341.1472.

**Метил 1-метил-4-метилен-6-(п-толиламино)-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-карбоксилат (15b)**



Продукт выделен с выходом 61% в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.97 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 6.49 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 5.81 (с, 1H), 5.23 (с, 1H), 5.10 (с, 1H), 4.06 – 3.95 (м, 2H), 3.79 (с, 1H), 3.75 (с, 3H), 3.65 – 3.50 (м, 3H), 2.56 (с, 3H), 2.24 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.5, 145.5, 137.4, 137.2, 129.7, 127.1, 124.9 (кв,  $J = 290.7$  Гц), 113.1, 111.0, 70.4 (д,  $J = 25.5$  Гц), 55.1, 52.8, 45.7, 40.3, 20.5.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.33. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 355.1628; найдено: 355.1628.

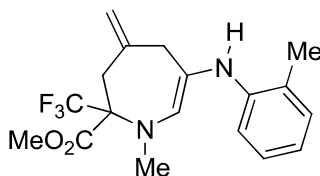
**Метил 6-(4-метоксифениламино)-1-метил-4-метилен-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-карбоксилат (15c)**



Продукт выделен с выходом 59% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.75 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H), 6.52 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 5.80 (с, 1H), 5.22 (с, 1H), 5.09 (с, 1H), 4.02 – 3.92 (м, 2H), 3.74 (с, 6H), 3.61 (д,  $J = 13.6$  Гц, 1H), 3.52 (д,  $J = 13.5$  Гц, 1H), 2.55 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

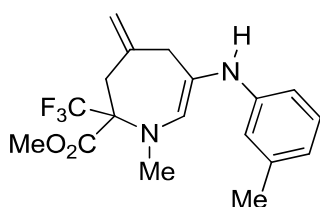
$\delta$  167.4, 152.4, 142.0, 137.4, 137.2, 124.9 (кв,  $J = 290.5$  Гц), 118.8, 114.8, 114.2, 110.9, 70.4 (кв,  $J = 24.9$  Гц), 55.8, 55.0, 52.7, 46.1, 40.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.33. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 371.1577; найдено: 371.1579.

**Метил 1-метил-4-метилен-6-(о-толиламино)-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-карбоксилат (15d)**



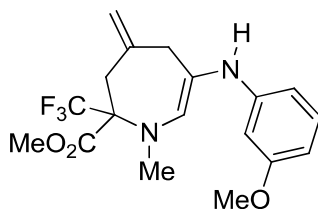
Продукт выделен с выходом 40% в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.11 – 7.04 (м, 2H), 6.70 – 6.64 (м, 1H), 6.46 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 5.77 (с, 1H), 5.27 (с, 1H), 5.13 (с, 1H), 4.14 – 4.04 (м, 2H), 3.82 (с, 1H), 3.74 (с, 3H), 3.64 (д,  $J = 13.7$  Гц, 1H), 3.56 (д,  $J = 13.6$  Гц, 1H), 2.57 (с, 3H), 2.17 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.4, 145.6, 137.2, 137.2, 130.1, 127.1, 124.9 (кв,  $J = 290.9$  Гц), 121.9, 118.9, 117.5, 111.0, 110.3, 70.9 – 69.9 (м), 55.1, 52.8, 45.3, 40.2, 17.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.32. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 355.1628; найдено: 355.1629.

**Метил 1-метил-4-метилен-6-(м-толиламино)-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-карбоксилат (15e)**



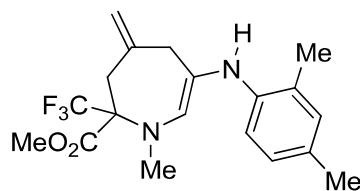
Продукт выделен с выходом 63% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 6.55 (д,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 6.39 – 6.37 (м, 2H), 5.80 (с, 1H), 5.24 (с, 1H), 5.11 (с, 1H), 4.10 – 3.92 (м, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.62 (д,  $J = 13.7$  Гц, 1H), 3.54 (д,  $J = 13.6$  Гц, 1H), 2.56 (с, 3H), 2.27 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.4, 147.8, 139.0, 137.2, 137.2, 129.1, 124.9 (кв,  $J = 290.5$  Гц), 118.9 – 118.9 (м), 118.8, 113.7, 111.0, 110.2, 70.4 (кв,  $J = 25.2$  Гц), 55.1, 52.7, 45.4, 40.2, 21.7.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.4. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 355.1628; найдено: 355.1628.

**Метил 6-(3-метоксифениламино)-1-метил-4-метилен-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-карбоксилат (15f)**



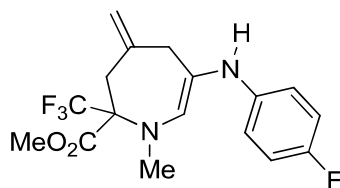
Продукт выделен с выходом 58% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.06 (т,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 6.29 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 6.19 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 6.11 (с, 1H), 5.80 (с, 1H), 5.22 (с, 1H), 5.10 (с, 1H), 4.08 – 3.94 (м, 2H), 3.75 (с, 6H), 3.61 (д,  $J = 13.7$  Гц, 1H), 3.53 (д,  $J = 13.5$  Гц, 1H), 2.56 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.4, 160.9, 149.2, 137.2, 137.1, 130.0, 124.9 (кв,  $J = 290.5$  Гц), 118.9, 111.0, 106.1, 103.1, 99.0, 70.4 (кв,  $J = 25.3$  Гц), 55.1, 55.1, 52.7, 45.3, 40.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.42. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 371.1577; найдено: 371.1578.

**Метил 6-(2,4-диметилфениламино)-1-метил-4-метилен-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-карбоксилат (15g)**



Продукт выделен с выходом 50% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.97 – 6.83 (м, 1H), 6.39 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 5.79 (с, 1H), 5.27 (с, 1H), 5.12 (с, 1H), 4.13 – 3.97 (м, 1H), 3.75 (с, 2H), 3.64 (д,  $J = 13.7$  Гц, 1H), 3.55 (д,  $J = 13.3$  Гц, 1H), 2.57 (с, 2H), 2.23 (с, 2H), 2.15 (с, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.4, 143.4, 137.4, 137.2, 131.0, 127.4, 126.6, 124.9 (кв,  $J = 290.7$  Гц), 122.1, 118.9, 111.0, 110.5, 70.4 (кв,  $J = 25.8$  Гц), 55.1, 52.7, 45.7, 40.2, 20.4, 17.5.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.32. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 369.1784; найдено: 369.1789.

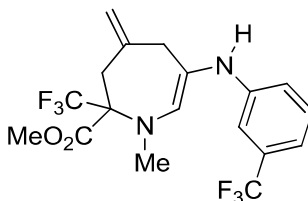
**Метил 6-(4-фторфениламино)-1-метил-4-метилен-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-карбоксилат (15h)**



Продукт выделен с выходом 62% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.87 (т,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 6.54 – 6.46 (м, 2H), 5.77 (с, 1H), 5.22 (с, 1H), 5.11 (с, 1H), 4.07 – 3.92 (м, 2H), 3.74 (с,

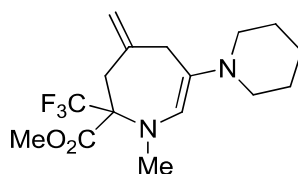
3H), 3.64 – 3.48 (м, 2H), 2.55 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.4, 157.3, 155.0, 143.9, 137.2, 136.9, 124.9 (кв,  $J = 290.6$  Гц), 119.0, 115.8, 115.6, 113.9, 113.8, 111.0, 70.4 (кв,  $J = 25.1$ , 24.6 Гц), 55.1, 52.8, 45.8, 40.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.35, -127.72. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 359.1377; найдено: 359.1377.

**Метил 1-метил-4-метилен-2-(трифторметил)-6-(3-(трифторметил)фениламино)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-карбоксилат (15i)**



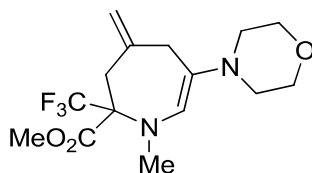
Продукт выделен с выходом 48% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 – 7.22 (м, 1H), 6.95 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 6.77 – 6.68 (м, 2H), 5.76 (с, 1H), 5.23 (с, 1H), 5.13 (с, 1H), 4.14 – 3.98 (м, 2H), 3.73 (с, 3H), 3.65 – 3.49 (м, 2H), 2.55 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.4, 147.8, 137.0, 136.4, 129.7, 127.1 (д,  $J = 272.8$  Гц), 124.8 (кв,  $J = 290.7$  Гц), 119.0, 116.2, 114.4 (д,  $J = 3.9$  Гц), 111.2, 109.0 (д,  $J = 3.9$  Гц), 70.4 (кв,  $J = 25.4$ , 25.0 Гц), 55.1, 52.8, 45.0, 40.3, 29.8.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.92, -68.60. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 409.1345; найдено: 409.1344.

**Метил 1-метил-4-метилен-6-(пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-карбоксилат (15j)**



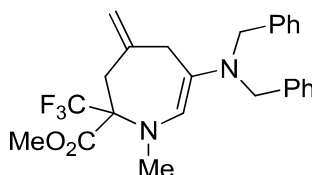
Продукт выделен с выходом 55% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.78 (с, 1H), 5.42 (с, 1H), 5.04 (с, 1H), 3.81 (с, 3H), 3.57 (д,  $J = 14.1$  Гц, 1H), 3.47 (д,  $J = 13.9$  Гц, 1H), 3.11 (кв,  $J = 9.2$  Гц, 2H), 2.54 (с, 3H), 2.33 (с, 4H), 1.57 – 1.51 (м, 4H), 1.41 (с, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 137.7, 137.4, 125.0 (кв,  $J = 290.4$  Гц), 119.7, 111.8, 60.3, 55.3, 54.8, 52.7, 40.3, 26.1, 24.5.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.73. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 333.1784; найдено: 333.1786.

**Метил 1-метил-4-метилен-6-морфолин-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-карбоксилат (15k)**



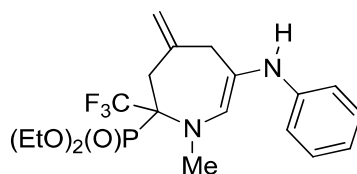
Продукт выделен с выходом 62% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.77 (с, 1H), 5.44 (с, 1H), 5.06 (с, 1H), 3.80 (с, 3H), 3.69 – 3.65 (м, 4H), 3.56 (д,  $J = 13.6$  Гц, 1H), 3.45 (д,  $J = 13.5$  Гц, 1H), 3.13 (кв, 2H), 2.52 (с, 3H), 2.42 – 2.36 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.5, 137.4, 136.7, 129.7 – 120.5 (м), 120.3, 112.1, 70.4 (кв,  $J = 25.2$  Гц), 67.1, 60.2, 55.2, 53.7, 52.8, 40.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.76. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 335.1577; найдено: 335.1583.

**Метил 6-(дибензиламино)-1-метил-4-метилен-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-карбоксилат (15l)**



Продукт выделен с выходом 30% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 – 7.28 (м, 8H), 7.26 – 7.21 (м, 2H), 6.05 (с, 1H), 5.28 (с, 1H), 5.03 (с, 1H), 3.76 (с, 3H), 3.56 – 3.49 (м, 5H), 3.45 (д,  $J = 13.5$  Гц, 1H), 3.24 (с, 2H), 2.53 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 139.2, 138.2, 137.4, 129.0, 128.4, 127.1, 123.5 (т,  $J = 290.0$  Гц), 120.1, 112.1, 70.5 (д,  $J = 25.2$  Гц), 58.4, 55.4, 55.2, 52.7, 40.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.73. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 445.2097; найдено: 445.2092.

**Диэтил 1-метил-4-метилен-6-(фениламино)-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-илфосфонат (16a)**

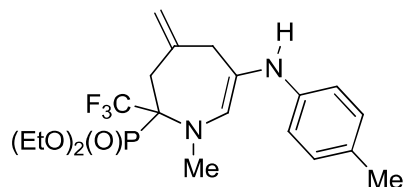


Продукт выделен с выходом 45% в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15 (т,  $J = 7.8$  Гц, 2H), 6.70 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 6.58 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H), 5.89 (д,  $J = 5.3$  Гц, 1H), 5.19 (с, 1H), 5.04 (с, 1H), 4.13 – 3.99 (м, 6H), 3.48 (с, 2H), 2.85 (с, 3H), 1.24 – 1.16 (м, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.8, 137.7 (д,  $J = 3.4$  Гц), 136.9 (д,  $J = 9.9$  Гц), 129.2, 129.7 – 120.6 (м), 119.1 – 118.8 (м), 117.8, 113.0, 110.2 (д,  $J = 2.2$  Гц), 64.6 (д,  $J = 7.3$  Гц), 62.9 (д,  $J = 8.0$  Гц), 55.3



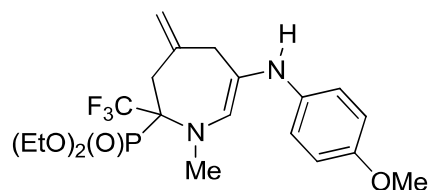
(д,  $J = 7.4$  Гц), 45.4 (д,  $J = 1.9$  Гц), 41.0, 16.5 (д,  $J = 5.9$  Гц), 16.3 (д,  $J = 6.0$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -64.56 (д,  $J = 6.5$  Гц).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.42 (кв,  $J = 6.8$  Гц). HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 419.1706; найдено: 419.1709.

**Диэтил 1-метил-4-метилен-6-(*p*-толиламино)-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-азепин-2-илфосфонат (16b)**



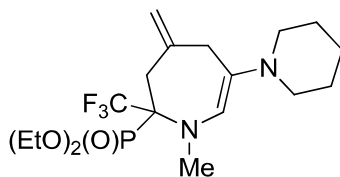
Продукт выделен с выходом 61% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.97 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 6.52 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 5.94 – 5.84 (м, 1H), 5.20 (с, 1H), 5.04 (с, 1H), 4.14 – 3.97 (м, 6H), 3.48 (с, 2H), 2.85 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.25 – 1.16 (м, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.5, 137.7 (д,  $J = 3.3$  Гц), 137.2 (д,  $J = 9.7$  Гц), 129.7, 127.0, 125.2 (дд,  $J = 292.9$ , 12.6 Гц), 119.0 (д,  $J = 7.7$  Гц), 113.2, 110.2, 64.6 (д,  $J = 7.3$  Гц), 63.0 (д,  $J = 8.0$  Гц), 55.3 (д,  $J = 7.3$  Гц), 45.8, 41.0, 20.5, 16.8 – 15.6 (м).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -64.57 (д,  $J = 6.3$  Гц).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.51 (кв,  $J = 7.2$  Гц). HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 433.1862; найдено: 433.1862.

**Диэтил 6-(4-метоксифениламино)-1-метил-4-метилен-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-азепин-2-илфосфонат (16c)**



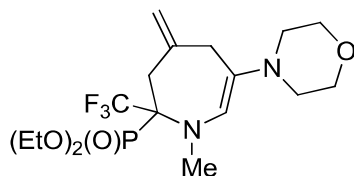
Продукт выделен с выходом 43% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.75 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H), 6.55 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 5.90 (д,  $J = 5.3$  Гц, 1H), 5.19 (с, 1H), 5.03 (с, 1H), 4.15 – 4.01 (м, 4H), 3.98 (с, 2H), 3.73 (с, 3H), 3.47 (с, 2H), 2.85 (с, 3H), 1.24 – 1.19 (м, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.4, 142.1, 137.8 (д,  $J = 3.3$  Гц), 137.3 (д,  $J = 9.8$  Гц), 125.2 (дд,  $J = 293.1$ , 12.8 Гц), 118.9 (д,  $J = 10.3$  Гц), 114.9, 114.3, 110.2, 64.6 (д,  $J = 7.2$  Гц), 63.0 (д,  $J = 7.8$  Гц), 55.4 (д,  $J = 7.3$  Гц), 46.3, 41.0, 29.8, 16.4 (дд,  $J = 21.8$ , 5.8 Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -64.57 (д,  $J = 6.7$  Гц).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.55 (кв,  $J = 7.1$  Гц). HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 449.1812; найдено: 449.1813.

**Диэтил 1-метил-4-метилен-6-(пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-илфосфонат (16d)**



Продукт выделен с выходом 46% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.00 – 5.96 (м, 1H), 5.40 (с, 1H), 5.06 (с, 1H), 4.21 – 4.15 (м, 4H), 3.50 – 3.36 (м, 4H), 2.83 (с, 3H), 2.67 – 2.55 (м, 4H), 1.66 (п,  $J = 5.7$  Гц, 4H), 1.52 – 1.44 (м, 2H), 1.33 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.28 – 1.22 (м, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.7 (д,  $J = 3.7$  Гц), 135.1 – 134.8 (м), 125.2 (д,  $J = 280.8$  Гц), 122.7 – 122.3 (м), 112.0, 64.8 (д,  $J = 7.7$  Гц), 63.4 (д,  $J = 7.7$  Гц), 59.5, 55.2 (д,  $J = 7.7$  Гц), 54.5, 40.9, 25.1, 23.6, 16.5 (дд,  $J = 5.7, 3.5$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  -63.08 (д,  $J = 7.7$  Гц).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.84 (кв,  $J = 7.3$  Гц). HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 411.2019; найдено: 411.2024.

**Диэтил 1-метил-4-метилен-6-морфолино-2-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепин-2-илфосфонат (16e)**



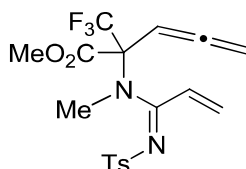
Продукт выделен с выходом 62% в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.91 – 5.81 (м, 1H), 5.39 (с, 1H), 4.99 (с, 1H), 4.20 – 4.10 (м, 4H), 3.69 – 3.65 (м, 4H), 3.45 (д,  $J = 13.6$  Гц, 1H), 3.37 (д,  $J = 13.2$  Гц, 1H), 3.15 (д,  $J = 2.7$  Гц, 2H), 2.82 (с, 3H), 2.41 (с, 4H), 1.31 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.21 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.9 (д,  $J = 3.4$  Гц), 136.2 (д,  $J = 9.9$  Гц), 125.3 (квд,  $J = 293.4, 13.2$  Гц), 120.7 – 120.3 (м), 111.2 (д,  $J = 2.1$  Гц), 67.1, 64.7 (д,  $J = 7.2$  Гц), 63.0 (д,  $J = 7.7$  Гц), 60.6 – 60.5 (м), 55.3 (д,  $J = 8.0$  Гц), 53.7, 40.9, 16.5 (дд,  $J = 5.7, 2.0$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -64.24 (д,  $J = 7.4$  Гц).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.52. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 413.1812; найдено: 413.1819.

### 3.8. Типовая методика синтеза производных пролина 18a и 18b

Сосуд Шленка, снабженный магнитным якорем, вакуумировали и продули аргоном 3 раза. В токе аргона добавили раствор алленина (0.404 ммоль, 1 экв.) в 2 мл сухого толуола, тозилазид (84 мг, 0.424 ммоль, 1.05 экв.), иодид меди(I) (7.7 мг, 10 мол.%) и 2,6-лутидин (65 мг, 0.606

ммоль, 1.5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере аргона, затем поместили в предварительно разогретую масляную баню (90 °С) и перемешивали при данной температуре в течение 18 часов. После сосуда Шленка охладили до комнатной температуры и упарили растворитель в вакууме. Чистый продукт получили методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат).

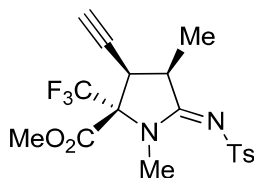
### Метил 2-(N-метил-N'-тозилакрилимидамо)-2-(трифторметил)пента-3,4-диеноат (17)



Колбу Шленка, снабженную магнитным якорем, вакуумировали и продули аргоном 3 раза. В токе аргона добавили раствор алленина (0.404 ммоль, 1 экв.) в 2 мл сухого толуола, тозилазид (84 мг, 0.424 ммоль, 1.05 экв.), иодид меди(I) (7.7 мг, 10 мол.%) и 2,6-лутидин (65 мг, 0.606 ммоль, 1.5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем упарили растворитель в вакууме. Чистый продукт получили методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат).

Продукт выделен с выходом 60% в виде светло-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 7.27 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 6.64 (дд,  $J = 18.0, 12.0$  Гц, 1H), 5.83 (д,  $J = 12.0$  Гц, 1H), 5.72 (д,  $J = 18.0$  Гц, 1H), 5.58 (т,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 5.05 – 4.96 (м, 2H), 3.56 (с, 3H), 3.20 (с, 3H), 2.41 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.5, 164.7, 164.1, 142.7, 139.5, 129.1, 128.6, 126.8, 126.2, 123.2 (кв,  $J = 288.3$  Гц), 85.6, 80.5, 70.5 (кв,  $J = 26.8$  Гц), 53.3, 36.6, 21.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -67.69. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 417.1090; найдено: 417.1096.

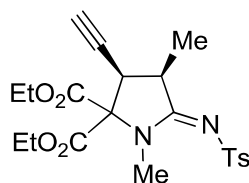
### (2R,3R,4R,Z)-Метил 3-этинил-1,4-диметил-5-(тозилимино)-2-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксилат (18a)



Продукт выделен с выходом 62% в виде белого твердого порошка.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 7.25 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 3.99 (п,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 3.87 (с, 3H), 3.64 (дд,  $J = 8.9, 2.5$  Гц, 1H), 2.90 (с, 3H), 2.44 (д,  $J = 2.5$  Гц, 1H), 2.38 (с, 3H), 1.54 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.9, 164.8, 142.8, 140.0, 129.4, 126.5, 123.2 (кв,  $J = 286.2$  Гц), 75.6 (кв,  $J =$

28.6 Гц), 75.3, 53.8, 38.2, 36.4, 30.9, 21.6, 15.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -71.12. HRMS (nESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 417.1090; найдено: 417.1095.

**(3R,4R,Z)-Диэтил 3-этинил-1,4-диметил-5-(тозилимино)пирролидин-2,2-дикарбоксилат (18b)**

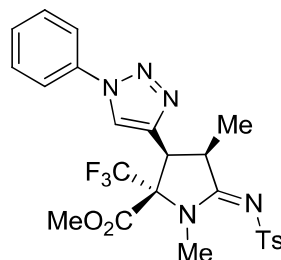


Продукт выделен с выходом 45% в виде светло-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 7.27 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H), 4.37 – 4.28 (м, 4H), 4.09 (дд,  $J = 8.5, 2.3$  Гц, 1H), 3.97 – 3.89 (м, 1H), 3.00 (с, 3H), 2.40 (с, 3H), 2.37 (д,  $J = 2.3$  Гц, 1H), 1.52 (д,  $J = 7.4$  Гц, 3H), 1.32 (тд,  $J = 7.1, 3.9$  Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.0, 166.6, 166.0, 142.5, 140.5, 129.3, 126.5, 76.7, 76.2, 76.0, 63.5, 63.0, 38.7, 38.1, 31.9, 21.6, 15.4, 14.2, 14.1. Вычислено (%) для  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ : С, 58.05; Н, 6.03; N, 6.45; найдено: С, 57.93; Н, 5.99; N, 6.40.

### 3.9. Общая методика синтеза триазол-содержащих производных пролина 19a-g

В виалу, снабженную магнитным якорем, добавили раствор **17** или **18a** (0.24 ммоль, 1 экв.) в 2 мл сухом толуола, соответствующий азид (0.48 ммоль, 2 экв.) и  $\text{CuTC}$  (2.28 мг, 5 мол.%). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полную конверсию для каждой реакции подтверждали с помощью ТСХ. После завершения реакции упарили растворитель в вакууме. Чистый продукт получили методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, этилацетат).

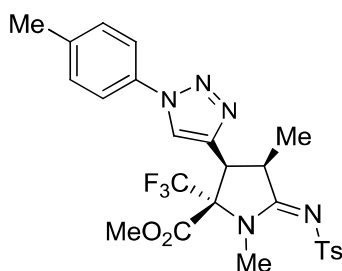
**(2R,3S,4R,Z)-Метил 1,4-диметил-3-(1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-(тозилимино)-2-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксилат (19a)**



Продукт выделен с выходом 77% в виде белого твердого вещества.  $T_{\text{пл}} = 147\text{-}149$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (с, 1H), 7.87 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 7.73 (д,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 7.55 (т,  $J = 7.7$  Гц, 2H), 7.47 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.30 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 4.26 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 4.20 – 4.13 (м, 1H), 3.86 (с, 3H), 3.02 (с, 3H), 2.43 (с, 3H), 1.49 (д,  $J = 7.4$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

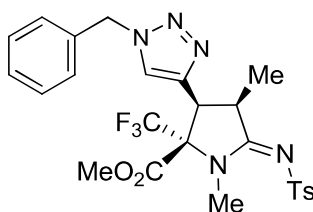
173.0, 165.3, 142.7, 140.4, 140.3, 136.7, 129.9, 129.4, 129.1, 126.5, 123.8 (кв,  $J = 286.6$  Гц), 122.3, 120.4, 75.6 (кв,  $J = 28.3$  Гц), 54.0, 40.6, 40.2, 30.8, 21.6, 16.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -70.51. Вычислено (%) для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ : С, 53.83; Н, 4.52; N, 13.08; найдено: С, 54.08; Н, 4.55; N, 13.17.

**(2R,3S,4R,Z)-Метил 1,4-диметил-3-(1-п-толил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-(тозилимино)-2-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксилат (19b)**



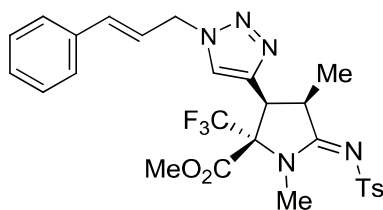
Продукт выделен с выходом 73% в виде белого твердого вещества.  $T_{\text{пл}} = 162\text{-}164$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 – 7.83 (м, 3H), 7.59 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H), 7.36 – 7.27 (м, 4H), 4.26 (д,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 4.20 – 4.11 (м, 1H), 3.86 (с, 3H), 3.02 (с, 3H), 2.43 (с, 6H), 1.48 (д,  $J = 7.3$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0, 165.3, 142.7, 140.3, 140.2, 139.3, 134.4, 130.4, 129.4, 126.5, 123.8 (кв,  $J = 286.8$  Гц), 122.2, 120.4, 75.6 (кв,  $J = 28.0$  Гц), 54.0, 40.6, 40.2, 30.9, 21.6, 21.2, 16.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -70.53. Вычислено (%) для  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ : С, 54.64; Н, 4.77; N, 12.74; найдено: С, 54.62; Н, 4.82; N, 12.75.

**(2R,3S,4R,Z)-Метил 3-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,4-диметил-5-(тозилимино)-2-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксилат (19c)**



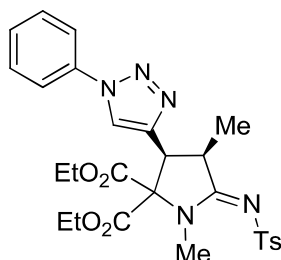
Продукт выделен с выходом 86% в виде белого твердого вещества.  $T_{\text{пл}} = 158\text{-}160$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 7.43 – 7.35 (м, 3H), 7.33 (с, 1H), 7.28 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 7.22 (д,  $J = 5.3$  Гц, 2H), 5.60 (д,  $J = 14.9$  Гц, 1H), 5.46 (д,  $J = 14.9$  Гц, 1H), 4.17 (д,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 4.05 (п,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 3.69 (с, 3H), 2.97 (с, 3H), 2.41 (с, 3H), 1.40 (д,  $J = 7.4$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0, 165.4, 142.7, 140.3, 140.1, 134.5, 129.4, 129.1, 128.0, 126.5, 123.8 (кв,  $J = 287.0$  Гц), 123.8, 75.7 (кв,  $J = 28.8$  Гц), 54.3, 53.8, 40.8, 40.0, 30.9, 21.7, 16.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -70.50. Вычислено (%) для  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ : С, 54.64; Н, 4.77; N, 12.74; найдено: С, 54.47; Н, 4.86; N, 12.73.

**(2R,3S,4R,Z)-Метил 3-(1-циннамил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,4-диметил-5-(тозилимино)-2-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксилат (19d)**



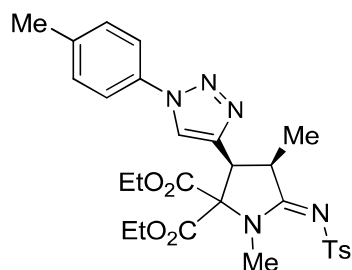
Продукт выделен с выходом 84% в виде белого твердого вещества.  $T_{пл} = 136-138\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 7.51 (с, 1H), 7.37 – 7.30 (м, 4H), 7.29 (д,  $J = 4.9$  Гц, 1H), 7.24 (д,  $J = 8.0$  Гц, 3H), 6.58 (д,  $J = 15.8$  Гц, 1H), 6.36 – 6.26 (м, 1H), 5.10 (т,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 4.18 (д,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 4.09 – 4.04 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 2.97 (с, 3H), 2.38 (с, 3H), 1.40 (д,  $J = 7.4$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0, 165.3, 142.6, 140.3, 139.8, 135.6, 135.4, 129.3, 128.9, 128.7, 126.8, 126.4, 123.9, 123.8 (кв,  $J = 286.2$  Гц), 121.6, 75.7 (кв,  $J = 27.8$  Гц), 53.9, 52.4, 40.7, 40.1, 30.8, 21.6, 16.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -70.5. Вычислено (%) для  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ : С, 56.34; Н, 4.90; N, 12.17; найдено: С, 56.21; Н, 4.97; N, 12.29.

**(3S,4R,Z)-Диэтил 1,4-диметил-3-(1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-(тозилимино)пирролидин-2,2-дикарбоксилат (19e)**



Продукт выделен с выходом 90% в виде белого твердого вещества.  $T_{пл} = 137-139\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (с, 1H), 7.84 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 7.70 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H), 7.50 (т,  $J = 7.7$  Гц, 2H), 7.41 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.25 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 4.64 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 4.25 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 4.22 – 4.15 (м, 1H), 4.12 – 4.04 (м, 2H), 3.09 (с, 3H), 2.38 (с, 3H), 1.50 (д,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 1.24 (т,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 1.08 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0, 166.8, 166.5, 142.4, 141.5, 140.7, 136.9, 129.9, 129.3, 128.9, 126.4, 122.3, 120.4, 63.2, 62.9, 42.9, 40.1, 32.1, 21.6, 15.9, 14.0, 13.8. Вычислено (%) для  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ : С, 58.58; Н, 5.64; N, 12.65; найдено: С, 58.66; N, 5.67; H, 12.68.

**(3S,4R,Z)-Диэтил 1,4-диметил-3-(1-п-толил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-(тозилимино)пирролидин-2,2-дикарбоксилат (19f)**

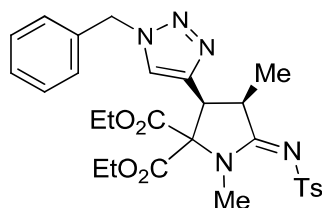


Продукт выделен с выходом 85% в виде белого твердого вещества.  $T_{пл} = 157-158\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (с, 1H), 7.86 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 7.59 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H), 7.31 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 7.29 – 7.26 (д,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 4.66 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 4.27 (кв,  $J = 6.9$  Гц, 2H), 4.23 – 4.16 (м, 1H), 4.14 – 4.04 (м, 2H), 3.10 (с, 3H), 2.41 (с, 3H), 2.40 (с, 3H), 1.52 (д,  $J = 7.4$  Гц, 3H), 1.26 (т,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 1.09 (т,  $J = 7.2$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0, 166.8, 166.6, 142.4, 141.4, 140.7, 139.1, 134.6, 130.4, 129.3, 126.4, 122.2, 120.4, 63.2, 62.9, 43.0, 40.2, 32.1, 21.6, 21.2, 15.9, 14.0, 13.8. Вычислено (%) для  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ : С, 59.24; Н, 5.86; N, 12.34; найдено: С, 58.99; Н, 5.89; N, 12.38.

**(3S,4R,Z)-Диэтил**

**3-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,4-диметил-5-**

**(тозилимино)пирролидин-2,2-дикарбоксилат (19g)**



Продукт выделен с выходом 91% в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 7.39 (с, 1H), 7.37 – 7.32 (м, 3H), 7.26 – 7.24 (м, 2H), 7.23 – 7.19 (м, 2H), 5.54 (д,  $J = 14.9$  Гц, 1H), 5.45 (д,  $J = 14.9$  Гц, 1H), 4.54 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 4.21 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 4.14 – 4.06 (м, 1H), 4.01 – 3.87 (м, 2H), 3.05 (с, 3H), 2.39 (с, 3H), 1.41 (д,  $J = 7.4$  Гц, 3H), 1.19 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.00 (т,  $J = 7.2$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0, 166.8, 166.6, 142.4, 141.3, 140.8, 134.8, 129.3, 129.3, 128.9, 128.0, 126.4, 123.9, 63.1, 62.8, 54.2, 43.1, 40.1, 32.1, 21.6, 15.8, 14.0, 13.7. Вычислено (%) для  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ : С, 59.24; Н, 5.86; N, 12.34; найдено: С, 59.03; Н, 5.85; N, 12.13.

## ГЛАВА 4. ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный метод синтеза недоступных ранее  $\text{CF}_3$ -содержащих производных орнитина и его фосфорных аналогов, основанный на  $\text{Cu(I)}$ -катализируемой реакции селективного присоединения первичных и вторичных аминов по алленовой системе соответствующих  $\alpha$ -аминокарбоксилатов и  $\alpha$ -аминофосфонатов.
2. Исследована реакция производных  $\alpha$ - $\text{CF}_3$ - $\alpha$ -аминокислот, содержащих пропаргильную группу в боковой цепи, с параформальдегидом в присутствии вторичного амина. В результате установлено, что реакция приводит к селективному образованию соответствующих производных  $\gamma,\delta$ -дидегидролизина. Исчерпывающее каталитическое гидрирование тройной связи последних демонстрирует путь к новым  $\text{CF}_3$ -производным лизина.
3. Впервые исследована каталитическая [2+2]-димеризация «хвост-к-хвосту»  $\text{CF}_3$ -содержащих алленов. Найдена эффективная нафталинсодержащая рутениевая каталитическая система  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6/[\text{Et}_3\text{NBn}]\text{Cl}$ , обеспечивающая селективное образование соответствующих 1,3-метиленициклобутанов с высокими выходами.
4. Разработан эффективный синтетический подход к недоступным ранее трифторметилзамещенным азепин-2-карбоксилатам и азепин-2-фосфонатам. Метод основан на  $\text{Cu(I)}$ -катализируемой tandemной реакции аминирования/циклизации функционализированных алленинов с первичными и вторичными аминами.
5. Систематически исследована реакция  $\text{CF}_3$ -замещенных алленинов с тозилазидом, приводящая к образованию мультифункциональных производных пролина. Установлено, что при катализе солями одновалентной меди реализуется каскадный процесс, включающий [3+2]-циклоприсоединение, перегруппировку кетенимина и Альдер-еновую циклизацию. В результате с высокой диастереоселективностью формируется новый пролиновый каркас.

**Перспективы дальнейшей разработки темы** заключаются в расширении выбора функционально замещенных алленов, из которых могут быть получены новые производные аминокарбоновых и аминокислот. Другим важным направлением может стать поиск новых реакций гидрофункционализации алленов с использованием найденных каталитических систем.



## ГЛАВА 5. СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Philippova A., Vorobyeva D., Monnier F., Osipov S. Synthesis of alpha-CF<sub>3</sub>-substituted E-dehydroornithine derivatives via copper(I)-catalyzed hydroamination of allenes // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – Vol. 18. – № 17. – P. 3274-3280.
2. Vorobyeva D., Philippova A., Griбанov P., Nefedov S., Novikov V., Osipov S. Ruthenium-catalyzed dimerization of CF<sub>3</sub>-containing functional allenes // *J. Organomet. Chem.* – 2021. – Vol. 951. – P. 121998.
3. Philippova A., Vorobyeva D., Vasilyeva T., Mailyan A., Griбанov P., Osipov S. Synthesis of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-substituted  $\gamma,\delta$ -didehydro lysine derivatives // *Mendeleev Commun.* – 2022. – Vol. 32. – P. 260-261.
4. Philippova A., Vorobyeva D., Griбанov P., Godovikov I., Osipov S. Synthesis of functionalized azepines via Cu(I)-catalyzed tandem amination/cyclization reaction of fluorinated allenynes // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27. – № 16. – P. 5195.
5. Philippova A., Vorobyeva D., Griбанov P., Dolgushin F., and Osipov S. Diastereoselective synthesis of highly functionalized proline derivatives // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27. – P. 6898.

## ГЛАВА 6. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ma S. Electrophilic addition and cyclization reactions of allenes // *Acc. Chem. Res.* – 2009. – Vol. 42. – № 10. – P. 1679-1688.
2. Hashimi N.K.a.A.S.K., *Modern Allene Chemistry*. Wiley-VCH, Weinheim: 2004; Vol. 1.
3. Hedouin J., Schneider C., Gillaizeau I., Hoarau C. Palladium-catalyzed domino allenamide carbopalladation/direct C-H allylation of heteroarenes: synthesis of primprinine and papaverine analogues // *Org. Lett.* – 2018. – Vol. 20. – № 19. – P. 6027-6032.
4. Quintavalla A., Veronesi R., Speziali L., Martinelli A., Zaccheroni N., Mummolo L., Lombardo M. Allenamides playing domino: a redox-neutral photocatalytic synthesis of functionalized 2-aminofurans // *Adv. Synth. Catal.* – 2021. – Vol. 364. – № 2. – P. 362-371.
5. Yu S., Ma S. Allenes in catalytic asymmetric synthesis and natural product syntheses // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2012. – Vol. 51. – № 13. – P. 3074-3112.
6. Neff R.K., Frantz D.E. Recent applications of chiral allenes in axial-to-central chirality transfer reactions // *Tetrahedron*. – 2015. – Vol. 71. – № 1. – P. 7-18.
7. Manoni E., Bandini M. *N*-Allenyl amides and *O*-allenyl ethers in enantioselective catalysis // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 2016. – № 19. – P. 3135-3142.
8. Huang J., Hsung R.P. Chiral Lewis acid-catalyzed highly enantioselective [4+3] cycloaddition reactions of nitrogen-stabilized oxyallyl cations derived from allenamides // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127. – № 1. – P. 50-51.
9. Bates R.W., Satcharoen V. Nucleophilic transition metal based cyclization of allenes // *Chem. Soc. Rev.* – 2002. – Vol. 31. – № 1. – P. 12-21.
10. Beccalli E.M., Broggin G., Christodoulou M.S., Giofre S. Transition metal-catalyzed intramolecular amination and hydroamination reactions of allenes // *Adv. Organomet. Chem.* – 2018. – Vol. 69. – P. 1-71.
11. Alcaide B., Almendros P. Novel cyclization reactions of aminoallenes // *Adv. Synth. Catal.* – 2011. – Vol. 353. – № 14-15. – P. 2561-2576.
12. Ackermann L., Bergman R.G. A highly reactive titanium precatalyst for intramolecular hydroamination reactions // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4. – № 9. – P. 1475-1478.
13. Shibata T., Takesue Y., Kadowaki S., Takagi K. Rhodium complex-catalyzed intramolecular ene-type reaction of allenynes // *Synlett.* – 2003. – № 2. – P. 0268-0270.
14. Makino T., Itoh K. Rhodium-catalyzed cycloisomerization of allenenes *via* metalacycle intermediates // *Tetrahedron Letters*. – 2003. – Vol. 44. – № 33. – P. 6335-6338.
15. Yang C.Y., Lin G.Y., Liao H.Y., Datta S., Liu R.S. Gold-catalyzed hydrative carbocyclization of 1,5- and 1,7-allenynes mediated by  $\pi$ -allene complex: mechanistic evidence supported by the chirality transfer of allenyne substrates // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73. – № 13. – P. 4907-4914.

16. Aubert C., Fensterbank L., Garcia P., Malacria M., Simonneau A. Transition metal-catalyzed cycloisomerizations of 1,*n*-allenynes and -allenenes // *Chem. Rev.* – 2011. – Vol. 111. – № 3. – P. 1954-1993.
17. Gonzalez J.M., Cendon B., Mascarenas J.L., Gulias M. Kinetic resolution of allyltriflamides through a Pd-catalyzed C-H functionalization with allenes: asymmetric assembly of tetrahydropyridines // *J. Am. Chem. Soc.* – 2021. – Vol. 143. – № 10. – P. 3747-3752.
18. Han X.-L., Lin P.-P., Li Q. Recent advances of allenes in the first-row transition metals catalyzed C-H activation reactions // *Chin. Chem. Lett.* – 2019. – Vol. 30. – № 8. – P. 1495-1502.
19. Ye J., Ma S. Palladium-catalyzed cyclization reactions of allenes in the presence of unsaturated carbon-carbon bonds // *Acc. Chem. Res.* – 2014. – Vol. 47. – № 4. – P. 989-1000.
20. Mascarenas J.L., Varela I., Lopez F. Allenes and derivatives in gold(I)- and platinum(II)-catalyzed formal cycloadditions // *Acc. Chem. Res.* – 2019. – Vol. 52. – № 2. – P. 465-479.
21. Zimmer R., Dinesh C.U., Nandan E., Khan F.A. Palladium-catalyzed reactions of allenes // *Chem. Rev.* – 2000. – Vol. 100. – № 8. – P. 3067-3126.
22. Ma S. Some typical advances in the synthetic applications of allenes // *Chem. Rev.* – 2005. – Vol. 105. – № 7. – P. 2829-2872.
23. Cardoso A.L., Soares M.I.L. 1,3-Dipolar cycloadditions involving allenes: synthesis of five-membered rings // *Curr. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 23. – № 27. – P. 3064-3134.
24. Santhoshkumar R., Cheng C.-H. Fickle reactivity of allenes in transition metal-catalyzed C-H functionalizations // *Asian J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 7. – № 7. – P. 1151-1163.
25. Blicek R., Taillefer M., Monnier F. Metal-catalyzed intermolecular hydrofunctionalization of allenes: easy access to allylic structures via the selective formation of C-N, C-C, and C-O bonds // *Chem. Rev.* – 2020. – Vol. 120. – № 24. – P. 13545-13598.
26. Pagès L., Abed Ali Abdine R., Monnier F., Taillefer M. Transition metal-catalyzed intermolecular hydroarylation of allenes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2022. – Vol. 2022. – № 41. – P. e202200724.
27. Alonso J.M., Almendros P. Deciphering the chameleonic chemistry of allenols: breaking the taboo of a onetime esoteric functionality // *Chem. Rev.* – 2021. – Vol. 121. – № 7. – P. 4193-4252.
28. Wang J.Y., Hao W.J., Tu S.J., Jiang B. Engaging yne-allenes in cycloaddition reactions: recent developments // *Chin. J. Chem.* – 2022. – Vol. 40. – № 10. – P. 1224-1242.
29. Luzung M.R., Mauleon P., Toste F.D. Gold(I)-catalyzed [2+2] cycloaddition of allenenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 129. – № 41. – P. 12402-12403.
30. Teller H., Flugge S., Goddard R., Furstner A. Enantioselective gold catalysis: opportunities provided by monodentate phosphoramidite ligands with an acyclic TADDOL backbone // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2010. – Vol. 49. – № 11. – P. 1949-1953.

31. Mauleon P., Zeldin R.M., Gonzalez A.Z., Toste F.D. Ligand-controlled access to [4+2] and [4+3] cycloadditions in gold-catalyzed reactions of allene-dienes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 131. – № 18. – P. 6348-6349.
32. Jia M., Monari M., Yang Q.Q., Bandini M. Enantioselective gold-catalyzed dearomative [2+2] cycloaddition between indoles and allenamides // *Chem. Commun.* – 2015. – Vol. 51. – № 12. – P. 2320-2323.
33. Faustino H., Varela I., Mascarenas J.L., Lopez F. Gold(I)-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of allenamides, alkenes and aldehydes: a straightforward approach to tetrahydropyrans // *Chem. Sci.* – 2015. – Vol. 6. – № 5. – P. 2903-2908.
34. Francos J., Grande-Carmona F., Faustino H., Iglesias-Sigüenza J., Diez E., Alonso I., Fernandez R., Lassaletta J.M., Lopez F., Mascarenas J.L. Axially chiral triazoloisoquinolin-3-ylidene ligands in gold(I)-catalyzed asymmetric intermolecular [4+2] cycloadditions of allenamides and dienes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 134. – № 35. – P. 14322-14325.
35. Zhou W., Li X.X., Li G.H., Wu Y., Chen Z. Gold-catalyzed [3+2] cycloaddition of *N*-allenyl amides with azomethine imines // *Chem. Commun.* – 2013. – Vol. 49. – № 34. – P. 3552-3554.
36. De N., Song C.E., Ryu D.H., Yoo E.J. Gold-catalyzed [5+2] cycloaddition of quinolinium zwitterions and allenamides as an efficient route to fused 1,4-diazepines // *Chem. Commun.* – 2018. – Vol. 54. – № 50. – P. 6911-6914.
37. Faustino H., Alonso I., Mascarenas J.L., Lopez F. Gold(I)-catalyzed cascade cycloadditions between allenamides and carbonyl-tethered alkenes: an enantioselective approach to oxa-bridged medium-sized carbocycles // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2013. – Vol. 52. – № 25. – P. 6526-6530.
38. Marcote D.C., Varela I., Fernandez-Casado J., Mascarenas J.L., Lopez F. Gold(I)-catalyzed enantioselective annulations between allenes and alkene-tethered oxime ethers: a straight entry to highly substituted piperidines and aza-bridged medium-sized carbocycles // *J. Am. Chem. Soc.* – 2018. – Vol. 140. – № 48. – P. 16821-16833.
39. Varela I., Faustino H., Diez E., Iglesias-Sigüenza J., Grande-Carmona F., Fernandez R., Lassaletta J.M., Mascarenas J.L., Lopez F. Gold(I)-catalyzed enantioselective [2+2+2] cycloadditions. An expedient entry to enantioenriched tetrahydropyran scaffolds // *ACS Catal.* – 2017. – Vol. 7. – № 4. – P. 2397-2402.
40. Ikeuchi T., Inuki S., Oishi S., Ohno H. Gold(I)-catalyzed cascade cyclization reactions of allenynes for the synthesis of fused cyclopropanes and acenaphthenes // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2019. – Vol. 58. – № 23. – P. 7792-7796.
41. Lee S.I., Sim S.H., Kim S.M., Kim K., Chung Y.K. GaCl<sub>3</sub>-catalyzed allenyne cycloisomerizations to allenenes // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71. – № 18. – P. 7120-7123.

42. Snider B.B., Ron E. Lewis acid catalyzed inter- and intramolecular [2+2] cycloadditions of conjugated allenic esters to alkenes // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 51. – № 19. – P. 3643-3652.
43. Krause N., Winter C. Gold-catalyzed nucleophilic cyclization of functionalized allenes: a powerful access to carbo- and heterocycles // *Chem. Rev.* – 2011. – Vol. 111. – № 3. – P. 1994-2009.
44. Xu H., Ma S. Palladium-catalyzed [6+2] double allene annulation for benzazocines synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2023. – Vol. 62. – № 6. – P. e202213676.
45. Kim S., Seomoon D., Lee P.H. Palladium-catalyzed cross-couplings of 1,3-butadien-2-yl species with organoindiums generated from allenylmethyl bromide and indium // *Chem Commun (Camb)*. – 2009. – № 14. – P. 1873-1875.
46. Mao M., Zhang L., Chen Y.-Z., Zhu J., Wu L. Palladium-catalyzed coupling of allenylphosphine oxides with *N*-tosylhydrazones toward phosphinyl [3]dendralenes // *ACS Catalysis*. – 2016. – Vol. 7. – № 1. – P. 181-185.
47. Wan B., Ma S. Enantioselective decarboxylative amination: synthesis of axially chiral allenyl amines // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2013. – Vol. 52. – № 1. – P. 441-445.
48. Bartholomeyzik T., Mazuela J., Pendrill R., Deng Y., Backvall J.E. Palladium-catalyzed oxidative arylating carbocyclization of allenynes: control of selectivity and role of H<sub>2</sub>O // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2014. – Vol. 53. – № 33. – P. 8696-8699.
49. Deng Y., Bartholomeyzik T., Backvall J.E. Control of selectivity in palladium-catalyzed oxidative carbocyclization/borylation of allenynes // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2013. – Vol. 52. – № 24. – P. 6283-6287.
50. Zhu C., Yang B., Backvall J.E. Highly selective cascade C-C bond formation via palladium-catalyzed oxidative carbonylation-carbocyclization-carbonylation-alkynylation of enallenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – Vol. 137. – № 37. – P. 11868-11871.
51. Persson A.K., Jiang T., Johnson M.T., Backvall J.E. Palladium-catalyzed oxidative borylative carbocyclization of enallenes // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2011. – Vol. 50. – № 27. – P. 6155-6159.
52. Li M.B., Posevins D., Gustafson K.P.J., Tai C.W., Shchukarev A., Qiu Y., Backvall J.E. Diastereoselective cyclobutenol synthesis: a heterogeneous palladium-catalyzed oxidative carbocyclization-borylation of enallenols // *Chem. Eur. J.* – 2019. – Vol. 25. – № 1. – P. 210-215.
53. Qiu Y., Mendoza A., Posevins D., Himo F., Kalek M., Backvall J.E. Mechanistic insight into enantioselective palladium-catalyzed oxidative carbocyclization-borylation of enallenes // *Chem. Eur. J.* – 2018. – Vol. 24. – № 10. – P. 2433-2439.
54. Posevins D., Qiu Y., Backvall J.E. Highly diastereoselective palladium-catalyzed oxidative carbocyclization of enallenes assisted by a weakly coordinating hydroxyl group // *J. Am. Chem. Soc.* – 2018. – Vol. 140. – № 9. – P. 3210-3214.

55. Qiu Y., Yang B., Zhu C., Backvall J.E. Palladium-catalyzed oxidative carbocyclization-borylation of enallenes to cyclobutenes // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2016. – Vol. 55. – № 22. – P. 6520-6524.
56. Jiang T., Bartholomeyzyk T., Mazuela J., Willersinn J., Backvall J.E. Palladium(II)/Bronsted acid-catalyzed enantioselective oxidative carbocyclization-borylation of enallenes // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2015. – Vol. 54. – № 20. – P. 6024-6027.
57. Naidu V.R., Posevins D., Volla C.M., Backvall J.E. Selective cascade reaction of bisallenes via palladium-catalyzed aerobic oxidative carbocyclization-borylation and aldehyde trapping // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2017. – Vol. 56. – № 6. – P. 1590-1594.
58. Qiu Y., Yang B., Jiang T., Zhu C., Backvall J.E. Palladium-catalyzed oxidative cascade carbonylative spirolactonization of enallenols // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2017. – Vol. 56. – № 12. – P. 3221-3225.
59. Xia X.-F., Zhu S.-L., Hu Q., Li Y., Xu X. Dienyl esters synthesis: palladium-catalyzed C-H olefination of electron-deficient alkenes with allenates // *Tetrahedron.* – 2017. – Vol. 73. – № 25. – P. 3529-3535.
60. Cendon B., Casanova N., Comanescu C., Garcia-Fandino R., Seoane A., Gulias M., Mascarenas J.L. Palladium-catalyzed formal [5+2] annulation between *ortho*-alkenylanilides and allenes // *Org. Lett.* – 2017. – Vol. 19. – № 7. – P. 1674-1677.
61. Wu L., Meng Y., Ferguson J., Wang L., Zeng F. Palladium-catalyzed oxidative annulation of *ortho*-alkenylanilines and allenes: an access to benzo[b]azepines // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82. – № 8. – P. 4121-4128.
62. Casanova N., Del Rio K.P., Garcia-Fandino R., Mascarenas J.L., Gulias M. Palladium(II)-catalyzed annulation between *ortho*-alkenylphenols and allenes. Key role of the metal geometry in determining the reaction outcome // *ACS Catal.* – 2016. – Vol. 6. – № 5. – P. 3349-3353.
63. Vidal X., Mascarenas J.L., Gulias M. Palladium-catalyzed, enantioselective formal cycloaddition between benzyltriflamides and allenes: straightforward access to enantioenriched isoquinolines // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – Vol. 141. – № 5. – P. 1862-1866.
64. Vidal X., Mascarenas J.L., Gulias M. Assembly of tetrahydroquinolines and 2-benzazepines by Pd-catalyzed cycloadditions involving the activation of C(sp<sup>3</sup>)-H bonds // *Org. Lett.* – 2021. – Vol. 23. – № 14. – P. 5323-5328.
65. Brummond K.M., Chen H., Sill P., You L. A rhodium(I)-catalyzed formal allenic Alder ene reaction for the rapid and stereoselective assembly of cross-conjugated trienes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124. – № 51. – P. 15186-15187.

66. Kawaguchi Y., Yasuda S., Kaneko A., Oura Y., Mukai C. Rhodium(I)-catalyzed cycloisomerization of benzylallene-alkynes through C-H activation // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2014. – Vol. 53. – № 29. – P. 7608-7612.
67. Kawaguchi Y., Yasuda S., Mukai C. Construction of hexahydrophenanthrenes by rhodium(I)-catalyzed cycloisomerization of benzylallene-substituted internal alkynes through C-H activation // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2016. – Vol. 55. – № 35. – P. 10473-10477.
68. Inagaki F., Sugikubo K., Miyashita Y., Mukai C. Rhodium(I)-catalyzed intramolecular [5+2] cycloaddition reactions of alkynes and allenylcyclopropanes: construction of bicyclo[5.4.0]undecatrienes and bicyclo[5.5.0]dodecatrienes // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2010. – Vol. 49. – № 12. – P. 2206-2210.
69. Inagaki F., Sugikubo K., Oura Y., Mukai C. Rh(I)-catalyzed [6+2] cycloaddition of alkyne-allenylcyclobutanes: a new entry for the synthesis of bicyclo[6.m.0] skeletons // *Chem. - Eur. J.* – 2011. – Vol. 17. – № 33. – P. 9062-9065.
70. Huang G. Mechanism and selectivity in rhodium-catalyzed [7+2] cycloaddition and cyclopropanation/cyclization of allenylcyclopentane-alkynes: metallacycle-directed C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) vs C(sp<sup>3</sup>)-H activation // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80. – № 15. – P. 7564-7571.
71. Deng X., Shi L.Y., Lan J., Guan Y.Q., Zhang X., Lv H., Chung L.W., Zhang X. Enantioselective rhodium-catalyzed cycloisomerization of 1,6-allenynes to access 5/6-fused bicycle[4.3.0]nonadienes // *Nat. Commun.* – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 949.
72. Kawaguchi Y., Yasuda S., Mukai C. Mechanistic investigation of Rh(I)-catalyzed cycloisomerization of benzylallene-internal alkynes via C-H activation // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82. – № 14. – P. 7666-7674.
73. Deihl E.D., Jesikiewicz L.T., Newman L.J., Liu P., Brummond K.M. Rh(I)-catalyzed allenic Pauson-Khand reaction to access the *Thapsigargin* core: influence of furan and allenyl chloroacetate groups on enantioselectivity // *Org. Lett.* – 2022. – Vol. 24. – № 4. – P. 995-999.
74. Han Y., Ma S. Rhodium-catalyzed highly diastereoselective intramolecular [4+2] cycloaddition of 1,3-disubstituted allene-1,3-dienes // *Org. Chem. Front.* – 2018. – Vol. 5. – № 18. – P. 2680-2684.
75. Berthold D., Klett J., Breit B. Rhodium-catalyzed asymmetric intramolecular hydroarylation of allenes: access to functionalized benzocycles // *Chem. Sci.* – 2019. – Vol. 10. – № 43. – P. 10048-10052.
76. Liu C.-H., Li F., Yuan Y., Dou M., Yu Z.-X. Rh(I)-catalyzed intramolecular [3+2] cycloaddition of 1-allene-vinylcyclopropanes // *Asian J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 7. – № 8. – P. 1609-1613.
77. Wang H., Glorius F. Mild rhodium(III)-catalyzed C-H activation and intermolecular annulation with allenes // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2012. – Vol. 51. – № 29. – P. 7318-7322.

78. Zeng R., Fu C., Ma S. Highly selective mild stepwise allylation of *N*-methoxybenzamides with allenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 134. – № 23. – P. 9597-9600.
79. Ye B., Cramer N. A tunable class of chiral Cp ligands for enantioselective rhodium(III)-catalyzed C-H allylations of benzamides // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – Vol. 135. – № 2. – P. 636-639.
80. Zeng R., Wu S., Fu C., Ma S. Room-temperature synthesis of trisubstituted allenylsilanes *via* regioselective C-H functionalization // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – Vol. 135. – № 49. – P. 18284-18287.
81. Wu S., Huang X., Wu W., Li P., Fu C., Ma S. A C-H bond activation-based catalytic approach to tetrasubstituted chiral allenes // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 7946.
82. Ji C., Xu Q., Shi M. Rhodium(III)-catalyzed controllable C-H bond functionalization of benzamides and vinylidenecyclopropanes: a directing group determined reaction pathway // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – Vol. 359. – № 6. – P. 974-983.
83. Kong D.S., Wang Y.F., Zhao Y.S., Li Q.H., Chen Y.X., Tian P., Lin G.Q. Bisannulation of benzamides and cyclohexadienone-tethered allenes triggered by Cp\*Rh(III)-catalyzed C-H activation and relay ene reaction // *Org. Lett.* – 2018. – Vol. 20. – № 4. – P. 1154-1157.
84. Wang Q., Lou J., Huang Z., Yu Z. Rhodium(III)-catalyzed annulation of acetophenone *O*-acetyl oximes with allenates through arene C-H activation: an access to isoquinolines // *J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 84. – № 4. – P. 2083-2092.
85. Zhou Z., Liu G., Lu X. Regiocontrolled coupling of aromatic and vinylic amides with alpha-allenols to form gamma-lactams *via* rhodium(III)-catalyzed C-H activation // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18. – № 21. – P. 5668-5671.
86. Wang S.G., Liu Y., Cramer N. Asymmetric alkenyl C-H functionalization by Cp\*Rh(III) forms 2*H*-pyrrol-2-ones through [4+1] annulation of acryl amides and allenes // *Angew. Chem.* – 2019. – Vol. 131. – № 50. – P. 18304-18308.
87. Singh A., Shukla R.K., Volla C.M.R. Rh(III)-catalyzed [5+1] annulation of 2-alkenylanilides and 2-alkenylphenols with allenyl acetates // *Chem. Sci.* – 2022. – Vol. 13. – № 7. – P. 2043-2049.
88. Tsuhako A., Oikawa D., Sakai K., Okamoto S. Copper-catalyzed intramolecular hydroamination of allenylamines to 3-pyrrolines or 2-alkenylpyrrolidines // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – № 46. – P. 6529-6532.
89. Chikkade P.K., Shimizu Y., Kanai M. Catalytic enantioselective synthesis of 2-(2-hydroxyethyl)indole scaffolds *via* consecutive intramolecular amido-cupration of allenes and asymmetric addition of carbonyl compounds // *Chem. Sci.* – 2014. – Vol. 5. – № 4. – P. 1585-1590.
90. Meng F., Jang H., Jung B., Hoveyda A.H. Cu-catalyzed chemoselective preparation of 2-(pinacolato)boron-substituted allylcopper complexes and their *in situ* site-, diastereo-, and



- enantioselective additions to aldehydes and ketones // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2013. – Vol. 52. – № 19. – P. 5046-5051.
91. Zhao Y.S., Tang X.Q., Tao J.C., Tian P., Lin G.Q. Efficient access to *cis*-decalinol frameworks: copper(I)-catalyzed borylative cyclization of allene cyclohexanediones // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – Vol. 14. – № 19. – P. 4400-4404.
92. Ashraf M.A., Tambe S.D., Cho E.J. Diastereoselective reductive cyclization of allene-tethered ketoamines *via* copper-catalyzed cascade carboboration and protodeborylation // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2021. – Vol. 42. – № 4. – P. 683-690.
93. Nikbakht A., Amiri K., Khosravi H., Zhou Y., Balalaie S., Breit B. Copper-catalyzed cycloisomerization of unactivated allene-tethered *O*-propargyl oximes: a domino reaction sequence toward the synthesis of hexahydropyrrolo[3,4-*b*]azepin-5(4*H*)-ones // *Org. Lett.* – 2021. – Vol. 23. – № 9. – P. 3343-3348.
94. Herrera F., Esteban P., Luna A., Almendros P. Metal-catalyzed reactivity reversal in the sulfonylation reaction of  $\alpha$ -allenols: controlled synthesis of 4-(arylsulfonyl)-2,5-dihydrofurans // *Adv. Synth. Catal.* – 2021. – Vol. 363. – № 16. – P. 3952-3956.
95. Esteban P., Herrera F., San Martín D., Luna A., Almendros P. Regioselectivity switch based on the stoichiometry: stereoselective synthesis of trisubstituted vinyl epoxides by Cu-catalyzed 3-*exo-trig* cyclization of  $\alpha$ -allenols // *Adv. Synth. Catal.* – 2022. – Vol. 364. – № 18. – P. 3289-3294.
96. Rutjes F.P.J.T., Wolf L.B., Schoemaker H.E. Applications of aliphatic unsaturated non-proteinogenic  $\alpha$ -H- $\alpha$ -amino acids // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2000. – Vol. – № 24. – P. 4197-4212.
97. Kaiser J., Kinderman S.S., van Esseveldt B.C., van Delft F.L., Schoemaker H.E., Blaauw R.H., Rutjes F.P. Synthetic applications of aliphatic unsaturated  $\alpha$ -H- $\alpha$ -amino acids // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – Vol. 3. – № 19. – P. 3435-3467.
98. Jin S.-S., Xu M.-H. Highly diastereoselective indium-mediated allenylation of *N*-tert-butanesulfinyl imino ester: efficient synthesis of optically active  $\alpha$ -allenylglycines // *Adv. Synth. Catal.* – 2010. – Vol. 352. – № 18. – P. 3136-3140.
99. Masuda Y., Maruyama C., Kawabata K., Hamano Y., Doi T. Synthesis of (2*S*,3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxyarginine and its inhibitory activity against nitric oxide synthase // *Tetrahedron.* – 2016. – Vol. 72. – № 36. – P. 5602-5611.
100. Jones M.A., Hislop A.D., Snaith J.S. Synthesis and biological evaluation of two chemically modified peptide epitopes for the class I MHC protein HLA-B\*2705 // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – Vol. 4. – № 20. – P. 3769-3777.
101. Moschner J., Stulberg V., Fernandes R., Huhmann S., Leppkes J., Kocsch B. Approaches to obtaining fluorinated  $\alpha$ -amino acids // *Chem. Rev.* – 2019. – Vol. 119. – № 18. – P. 10718-10801.

102. Gillis E.P., Eastman K.J., Hill M.D., Donnelly D.J., Meanwell N.A. Applications of fluorine in medicinal chemistry // *J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 58. – № 21. – P. 8315-8359.
103. Bey P., Gerhart F., Van Dorsselaer V., Danzin C.  $\alpha$ -(Fluoromethyl)dehydroornithine and  $\alpha$ -(fluoromethyl)dehydroputrescine analogues as irreversible inhibitors of ornithine decarboxylase // *J. Med. Chem.* – 1983. – Vol. 26. – № 11. – P. 1551-1556.
104. Gilman T.M. Eflornithine treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS // *JAMA, J. Am. Med. Assoc.* – 1986. – Vol. 256. – № 16. – P. 2197-2198.
105. Osipov S.N., Sewald N., Kolomiets A.F., Fokin A.V., Burger K. Synthesis of  $\alpha$ -trifluoromethyl substituted  $\alpha$ -amino acid derivatives from methyl 3,3,3-trifluoro-2-diazopropionate // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37. – № 5. – P. 615-618.
106. Osipov S., Titanyuk I., Vorob'eva D., Beletskaya I. 1-Trifluoromethyl-1-diethoxyphosphoryl carbene: a new synthon for the preparation of  $\text{CF}_3$ -containing  $\alpha$ -hydroxy and  $\alpha$ -amino phosphonic acid derivatives // *Synlett.* – 2006. – Vol. 37. – № 42. – P. 1355-1358.
107. Vorobyeva D.V., Mailyan A.K., Peregudov A.S., Karimova N.M., Vasilyeva T.P., Bushmarinov I.S., Bruneau C., Dixneuf P.H., Osipov S.N. Synthesis of functionalized  $\text{CF}_3$ -containing heterocycles via [2,3] sigmatropic rearrangement and sequential catalytic carbocyclization // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67. – № 19. – P. 3524-3532.
108. Perego L.A., Blicke R., Groué A., Monnier F., Taillefer M., Ciofini I., Grimaud L. Copper-catalyzed hydroamination of allenes: from mechanistic understanding to methodology development // *ACS Catal.* – 2017. – Vol. 7. – № 7. – P. 4253-4264.
109. Crabbe P., Schlemper E.O., Fair K., Tran P.T., Searles S. Allene synthesis by organo-metallic reactions // *Isr. J. Chem.* – 1985. – Vol. 26. – № 2. – P. 147-151.
110. Periasamy M., Reddy P.O., Sanjeevakumar N. Convenient methods for the synthesis of highly functionalized and naturally occurring chiral allenes // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2014. – Vol. 25. – № 24. – P. 1634-1646.
111. Philippova A.N., Vorobyeva D.V., Vasilyeva T.P., Mailyan A.K., Griбанov P.S., Osipov S.N. Synthesis of  $\alpha$ - $\text{CF}_3$ -substituted  $\gamma,\delta$ -didehydro lysine derivatives // *Mendeleev Commun.* – 2022. – Vol. 32. – № 2. – P. 260-261.
112. Bellu D., Ernst B. Cyclobutanones and cyclobutenones in nature and in synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1988. – Vol. 27. – № 6. – P. 797-827.
113. Alcaide B., Almendros P., Aragoncillo C. Exploiting [2+2] cycloaddition chemistry: achievements with allenes // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – Vol. 39. – № 2. – P. 783-816.
114. Bustelo E., Guerot C., Hercouet A., Carboni B., Toupet L., Dixneuf P.H. An opened route to 1,3-dimethylenecyclobutanes via sequential ruthenium-catalyzed [2+2] cycloaddition of allenyl

- boronate and palladium Suzuki coupling // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127. – № 33. – P. 11582-11583.
115. Vorobyeva D.V., Philippova A.N., Griбанov P.S., Nefedov S.E., Novikov V.V., Osipov S.N. Ruthenium-catalyzed dimerization of CF<sub>3</sub>-containing functional allenes // *J. Organomet. Chem.* – 2021. – Vol. 951. – P. 121998.
116. Zha G.F., Rakesh K.P., Manukumar H.M., Shantharam C.S., Long S. Pharmaceutical significance of azepane based motifs for drug discovery: a critical review // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 162. – P. 465-494.
117. Hou F.F., Zhang X., Zhang G.H., Xie D., Chen P.Y., Zhang W.R., Jiang J.P., Liang M., Wang G.B., Liu Z.R., Geng R.W. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – № 2. – P. 131-140.
118. Taylor R.D., MacCoss M., Lawson A.D. Rings in drugs // *J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 57. – № 14. – P. 5845-5859.
119. Li H., Bleriot Y., Chantreau C., Mallet J.M., Sollogoub M., Zhang Y., Rodriguez-Garcia E., Vogel P., Jimenez-Barbero J., Sinay P. The first synthesis of substituted azepanes mimicking monosaccharides: a new class of potent glycosidase inhibitors // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – Vol. 2. – № 10. – P. 1492-1499.
120. Furstner A., Thiel O.R. Formal total synthesis of (–)-balanol: concise approach to the hexahydroazepine segment based on RCM // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65. – № 6. – P. 1738-1742.
121. Cini E., Bifulco G., Menchi G., Rodriguez M., Taddei M. Synthesis of enantiopure 7-substituted azepane-2-carboxylic acids as templates for conformationally constrained peptidomimetics // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 2012. – № 11. – P. 2133-2141.
122. Nortcliffe A., Moody C.J. Seven-membered ring scaffolds for drug discovery: access to functionalised azepanes and oxepanes through diazocarbonyl chemistry // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 23. – № 11. – P. 2730-2735.
123. Masson G., Riотon S., Gomez Pardo D., Cossy J. Access to enantio-enriched substituted  $\alpha$ -trifluoromethyl azepanes from *L*-proline // *Org. Lett.* – 2018. – Vol. 20. – № 16. – P. 5019-5022.
124. Casadei M.A., Galli C., Mandolini L. Kinetics of cyclization of diethyl ( $\omega$ -bromoalkyl)malonates in the range of 4- to 21-membered rings. Role of ring strain // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 106. – № 4. – P. 1051-1056.
125. Philippova A.N., Vorobyeva D.V., Griбанov P.S., Godovikov I.A., Osipov S.N. Synthesis of functionalized azepines via Cu(I)-catalyzed tandem amination/cyclization reaction of fluorinated allenynes // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27. – № 16. – P. 5195.

126. Philippova A.N., Vorobyeva D.V., Monnier F., Osipov S.N. Synthesis of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-substituted *E*-dehydroornithine derivatives via copper(I)-catalyzed hydroamination of allenes // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – Vol. 18. – № 17. – P. 3274-3280.
127. Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals // *J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 57. – № 24. – P. 10257-10274.
128. Springer J.P. C.R.J., Dorner J.W., Cox R.H., Richard J.L., Barnes C.L., Van der Helm D. Structure and conformation of Roseotoxin B // *J. Am. Chem. Soc.* – 1984. – Vol. 106. – P. 2388-2392.
129. Springer J.P., Cole R.J., Dorner J.W., Cox R.H., Richard J.L., Barnes C.L., Van der Helm D. Structure and conformation of roseotoxin B // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 106. – № 8. – P. 2388-2392.
130. Naud J., Lemke C., Goudreau N., Beaulieu E., White P.D., Llinas-Brunet M., Forgione P. Potent triazolyl-proline-based inhibitors of HCV NS3 protease // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18. – № 11. – P. 3400-3404.
131. Kayser S., Temperini P., Poulie C.B.M., Staudt M., Nielsen B., Pickering D.S., Bunch L. A diversity oriented synthesis approach to new 2,3-*trans*-substituted *L*-proline analogs as potential ligands for the ionotropic glutamate receptors // *ACS Chem. Neurosci.* – 2020. – Vol. 11. – № 5. – P. 702-714.
132. Jialia I., Lensen N., Chaume G., Dzhambazova E., Astasidi L., Hadjiolova R., Bocheva A., Brigaud T. Synthesis of an MIF-1 analogue containing enantiopure (*S*)- $\alpha$ -trifluoromethyl-proline and biological evaluation on nociception // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 62. – P. 122-129.
133. Philippova A.N., Vorobyeva D.V., Griбанov P.S., Dolgushin F.M., Osipov S.N. Diastereoselective synthesis of highly functionalized proline derivatives // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27. – № 20. – P. 6898.
134. Alford J.S., Davies H.M. Expanding the scope of donor/acceptor carbenes to *N*-phthalimido donor groups: diastereoselective synthesis of 1-cyclopropane  $\alpha$ -amino acids // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14. – № 23. – P. 6020-6023.
135. Cassidy M.P., Raushel J., Fokin V.V. Practical synthesis of amides from *in situ* generated copper(I) acetylides and sulfonyl azides // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2006. – Vol. 45. – № 19. – P. 3154-3157.
136. Yoo E.J., Ahlquist M., Kim S.H., Bae I., Fokin V.V., Sharpless K.B., Chang S. Copper-catalyzed synthesis of *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles: controlling selectivity // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2007. – Vol. 46. – № 10. – P. 1730-1733.

137. Chou C.H., Chen Y.Y., Rajagopal B., Tu H.C., Chen K.L., Wang S.F., Liang C.F., Tyan Y.C., Lin P.C. Thermally induced denitrogenative annulation for the synthesis of dihydroquinolinimines and chroman-4-imines // *Chem. - Asian J.* – 2016. – Vol. 11. – № 5. – P. 757-765.
138. Joyce L.M., Drew M.A., Tague A.J., Thaima T., Gouranourimi A., Ariaferd A., Pyne S.G., Hyland C.J.T. A rare Alder-ene cycloisomerization of 1,6-allenynes // *Chem. - Eur. J.* – 2022. – Vol. 28. – № 12. – P. e202104022.
139. Wang B., He G., Chen G. Synthesis of  $\beta$ -alkynyl  $\alpha$ -amino acids via palladium-catalyzed alkynylation of unactivated C(sp<sup>3</sup>)-H bonds // *Sci. China: Chem.* – 2015. – Vol. 58. – № 8. – P. 1345-1348.
140. Osipov S., Shchetnikov G., Peregudov A. Effective pathway to the  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-substituted azahistidine analogues // *Synlett.* – 2007. – Vol. 38. – № 19. – P. 0136-0140.
141. Vorobyeva D.V., Karimova N.M., Vasilyeva T.P., Osipov S.N., Shchetnikov G.T., Odinets I.L., Roschenthaler G.-V. Synthesis of functionalized  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>- $\alpha$ -aminophosphonates via Cu(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition // *J. Fluorine Chem.* – 2010. – Vol. 131. – № 3. – P. 378-383.