

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

Химический факультет



На правах рукописи

Фирсова Юлия Николаевна

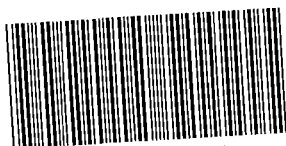
***N*-(1-ГИДРОКСИ-2,2,2-ТРИХЛОРЭТИЛ)ИМИНЫ:
СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ**

02.00.03 — органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

14 НОЯ 2013



005537988

Москва — 2013

Работа выполнена на кафедре органической химии
Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель: **Проскурнина Марина Валентиновна**
д.х.н., доц. кафедры органической химии Химического
факультета Московского Государственного
Университета имени М.В. Ломоносова
(МГУ имени М.В. Ломоносова)

Официальные оппоненты: **Иоффе Сема Лейбович**
д.х.н., проф., в.н.с. Института органической химии РАН
имени Н.Д. Зелинского (ИОХ РАН)

Баленкова Елизавета Сергеевна
д.х.н., проф., в.н.с. кафедры химии нефти и
органического катализа Химического факультета
Московского Государственного Университета
имени М.В. Ломоносова (МГУ имени М.В. Ломоносова)

Ведущая организация: Санкт-Петербургский Государственный Университет
(СПбГУ), Химический факультет

Защита состоится «04» декабря 2013 г. в 11 часов на заседании диссертационного
совета Д 501.001.69 по химическим наукам при Московском Государственном
Университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы,
дом 1, строение 3, ГСП-1, МГУ, Химический факультет, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГУ имени М.В. Ломоносова.

Автореферат разослан «02» ноября 2013 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
д.х.н., профессор



Магдесиева Т.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Ключевое значение иминов в органическом синтезе и, в частности, в синтезе азотсодержащих физиологически активных веществ, общеизвестно. Как аза-аналоги карбонильных соединений они с легкостью вступают в реакции присоединения по C=N двойной связи с самыми разнообразными нуклеофилами и радикалами, образуя замещенные амины. Способность же иминов вступать в реакции циклоприсоединения открывает путь к широкому кругу азотистых гетероциклов. Как правило, имины, используемые в синтетической практике, являются результатом взаимодействия альдегидов и кетонов с производными аминов. В то же время известны лишь единичные примеры применения в синтезе аддуктов альдегидов и кетонов с самим аммиаком. Причиной тому является тот факт, что при взаимодействии аммиака с карбонильными соединениями, как правило, происходят множественные конденсации, приводящие к сложно организованным структурам вариативного строения. Наиболее известным результатом такого рода взаимодействия является каркасный аддукт формальдегида с аммиаком – уротропин (1). В то же время другие алифатические альдегиды при реакции с аммиаком образуют аза-аналоги циклогексана, тримерные аминальные структуры – гексагидротриазины (2). Кроме того, карбонильные соединения, содержащие акцепторные группы, например, трихлоруксусный альдегид (хлораль), способны присоединять лишь одну молекулу аммиака с образованием полуаминалей (3).

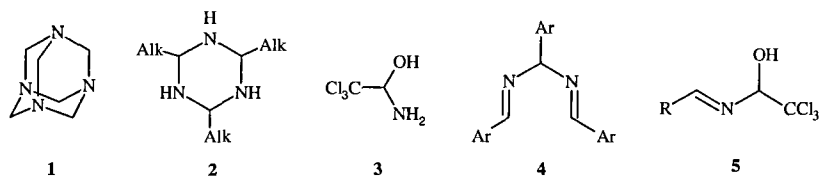


Рисунок 1. Продукты взаимодействия альдегидов с аммиаком

При переходе к ароматическим карбонильным соединениям ситуация еще больше усложняется, так как взаимодействие с аммиаком зависит как от заместителей в ароматическом ядре, так и от условий протекания реакции. При этом в отличие от алифатических производных для ароматических карбонильных соединений преобладают аддукты, содержащие классические иминные связи. В случае ароматических альдегидов без дезактивирующих акцепторных заместителей основным продуктом реакции являются производные 2,4-диаза-1,4-пентадиена (4). Но для ароматических альдегидов, содержащих акцепторные группы, взаимодействие с водным аммиаком идет сразу по всем возможным направлениям, давая смесь соединений 2, 3 и 4, а также продуктов внутримолекулярной циклизации соединения 4.

На кафедре органической химии Химического факультета МГУ в течение последних лет детально исследовалось взаимодействие ароматических альдегидов с аммиаком и донорами аммиака. На основе этого взаимодействия были разработаны препаративные методы синтеза *мезо*-1,2-диарилэтилен-диаминов-1,2 и их *N*-бензилиден-*N'*-бензоил- и монобензоилпроизводных, предложены условия

селективной циклизации 1,3,5-триарил-2,4-диазапента-1,4-диенов до *цис*- и *транс*-2,4,5-триарилимидазолинов и методы окисления полученных гетероциклов до производных имидазолов.

Продолжением этих исследований является настоящая работа, посвященная изучению трехкомпонентного взаимодействия с аммиаком и хлоралем; впервые подобный аддукт – *N*-бензилиден-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)амин (**5**, R = Ph) – был получен еще в 1898 г, однако с тех пор данное взаимодействие систематически не изучалось. При этом соединение **5** является производным сразу двух различных альдегидов с интересной полифункциональной структурой. Подобно диазапентадиенам **4**, гидроксимины **5** не содержат дезактивирующего заместителя при атоме азота, что позволяет предположить перспективность их использования в реакциях циклизаций, особенно в тех, которые начинаются с нуклеофильной атаки иминным атомом азота.

Целью настоящей работы является исследование реакции карбонильных соединений с хлоралем и аммиаком, синтез широкого ряда иминов **5**, а также их производных и систематическое изучение реакционной способности данных соединений в разнообразных реакциях циклоприсоединения.

Научная новизна и практическая ценность работы. Разработаны и оптимизированы методы синтеза *N*-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)иминов **5** из хлорала, различных альдегидов и аммиака, установлены их субстратные ограничения. Предложен новый подход к получению соединений **5** с использованием ацетата аммония в качестве источника аммиака.

Разработаны и реализованы препаративно удобные методы силилирования и ацетилирования гидроксильной группы в соединениях **5**. Был получен широкий круг новых *O*-триметилсилилпроизводных **6** и первый представитель *O*-ацилированных иминов **7**.

Показано, что $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})$ - и $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OTMS})$ -фрагменты могут выступать в качестве легко вводимых и легко удаляемых защитных групп для иминного атома азота, а имины **5** и их *O*-TMS-производные **6** – в качестве синтетических эквивалентов *N*-незамещенных альдиминов в реакциях циклоприсоединения.

Реализовано два новых подхода к синтезу потенциальных пептидомиметиков – производных тетрагидро-3*H*,3'*H*-2,2'-бипиррол-3,3'-диенов – на основе взаимодействия гидрокситрихлорэтилиминов **5** и диазапентадиенов **4** с производными циклопропенона (ЦП). Продемонстрированы преимущества $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})$ -группы, которая обеспечивает а) региоспецифичность процесса для несимметричных ЦП и б) высокие выходы продуктов, а также в) позволяет получать производные с акцепторными заместителями, недоступные в случае диазапентадиенов.

Обнаружено принципиальное различие во взаимодействии ароматических и алифатических диазапентадиенов с дифенилциклопропеноном. Установлено, что в первом случае образуются устойчивые аддукты присоединения как по одной, так и по двум связям $\text{C}=\text{N}$ в субстрате, во втором же выделяются исключительно продукты сольволиза и окисления.

Показано, что *N*-(1-триметилсилокси-2,2,2-трихлорэтил)имины **6** вступают в реакцию с дихлоркарбеном (ДХК) с образованием *гем*-дихлоразиридинов. Последние при удалении $\text{SiCl}_3\text{CH}(\text{OTMS})$ -группы превращаются в соответствующие α -хлор- α -арилacetонитрилы. Обнаружено, что полученные *гем*-дихлоразиридины в реакциях с нуклеофилами выступают как синтетические аналоги α -хлор- α -арил-ацетонитрилов.

Изучено влияние природы гетероцикла и заместителя у атома азота на протекание реакции гетероароматических иминов с ДХК. Впервые показана возможность внутримолекулярной атаки образующегося дихлоразометинида по тиофеновому и фурановому фрагменту с образованием пятичленного цикла. Предложен принципиально новый подход к созданию труднодоступных гетероциклов – тиено[2,3-*c*]пиррола, тиено[2,3-*c*]пиридина и фуро[2,3-*c*]пиррола.

Апробация работы. Основные материалы диссертации были представлены в виде устных докладов на международной конференции по органической химии ICOC-2007 (Эрзурум, Турция, 2007), XX международной конференции "Реактив - 2007" (Минск, Беларусь, 2007) и XX международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2013» (Москва, 2013).

Публикации. По результатам работы опубликовано 2 статьи, 3 тезиса докладов, 1 обзор и 1 монография.

Структура работы. Диссертация изложена на 164 страницах и состоит из введения, литературного обзора, посвященного реакциям иминов (преимущественно с лабильными группами у атома азота) с карбенами и их синтетическими аналогами, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа содержит 76 иллюстраций и 21 таблицу, библиографический список состоит из 283 литературных ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В рамках данной работы экспериментальные исследования проводились в трех направлениях. Первый блок посвящен синтезу *N*-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)иминов (**5**) и установлению субстратных ограничений предлагаемых методов, а также синтезу новых *O*-замещенных производных данного класса соединений.

Во второй части диссертационной работы была изучена реакция [3+2]-циклоприсоединения гидроксиальдиминов **5** и 2,4-диазапента-1,4-диенов (**4**) с производными ЦП. Исследована зависимость типов образующихся продуктов от природы альдегида и фрагмента у атома азота и разработаны методы синтеза *N*-незамещенных 2,2'-бипиррол-3,3'-дионов, потенциальных пептидомиметиков.

Третья часть работы заключалась в исследовании взаимодействия альдиминов **5** как со свободной, так и с модифицированной гидроксильной группой с ДХК и выявлении синтетического потенциала образующихся *гем*-дихлоразиридинов. В ходе изучения этого взаимодействия впервые была обнаружена и изучена необычная внутримолекулярная 1,5-циклизация дихлоразометинилов гетероароматических иминов с образованием малодоступных гетероциклов.

1. Синтез *N*-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)альдиминов и их *O*-производных

Несмотря на тот факт, что гидроксимины **5** были получены более ста лет назад, о синтезе соединений подобной структуры известно крайне мало. Так, в пионерской работе Р. Шиффа¹ (1898 г) описано получение продукта **5** конденсацией алдуга хлорала с аммиаком **3** и ароматического альдегида, однако лишь на одном примере, что не позволяет составить представление об универсальности метода. В более поздней статье² болгарских ученых (1941 г) предлагается *one-pot* метод синтеза продукта **5** из хлораль гидрата, аммиака и альдегида. Однако наши многократные попытки воспроизвести описанную процедуру привели к выделению соответствующего диазепентадиена **4** с умеренным выходом. Упоминается также об образовании продуктов **5** при действии самого хлорала или его гидрата на диазепентадиены **4** и относительно стабильные *NH*-незамещенные бензофенонимины (схема 1).

Разрозненность сведений о методах получения, а также наблюдаемое противоречие между литературными данными и полученными нами привели к необходимости всесторонне исследовать синтез данных структур.

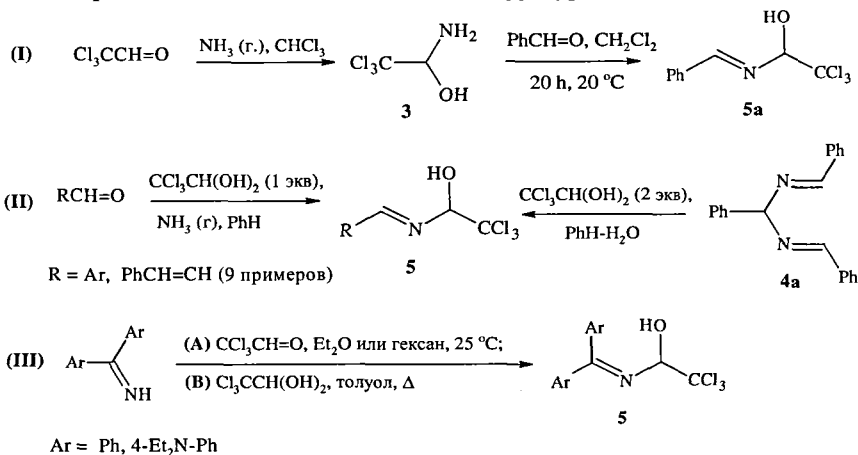


Схема 1. Известные синтезы *N*-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)иминов

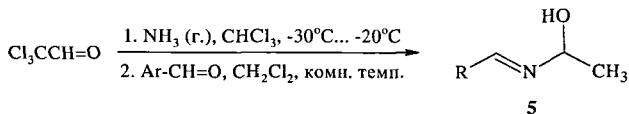
1.1. Синтез *N*-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)альдиминов

Мы показали, что метод, основанный на конденсации карбонильного соединения с заранее синтезированным хлораль аммиаком **3**, подходит для ароматических и гетероароматических альдегидов с самыми разнообразными заместителями в кольце, альдегидов винильного ряда, а также неенолизуемых алифатических альдегидов. Наилучшие выходы продукта достигаются при использовании 1.5÷2-кратного избытка хлораль аммиака (табл. 1).

¹ Schiff R. // Chem. Ber. 1878. V. 11. P. 2166-2167

² Spasow A., Ivanov I.K. // Annuaire unit. Sofia, Faculty phys.-math.. 1941-1942. V. 38. № 2. P. 85-126.

Таблица 1. Синтез *N*-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)иминов конденсацией альдегидов с хлорал аммиаком

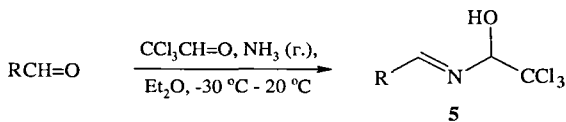


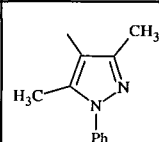
Продукт	R	Выход	Продукт	R	Выход
5а	Ph	56%	5з	2-фурил	66%
5б	4-Ме-Ph	81%	5и	2-тиенил	90%
5в	4-МеО-Ph	88%	5м	3-пиридил	95%
5г	4-Cl-Ph	69%	5о	Ph-CH=CH	86%
5д	4-NO ₂ -Ph	68%	5п	^t Bu	37%
5е	2-OH-Ph	72%			

В то же время для кетонов и енолизуемых субстратов метод не применим. В первом случае причиной, по-видимому, является недостаточная активность карбонильной группы, а во втором – протекание побочных процессов по типу альдольно-кратоновой конденсации.

Также нами было проведено подробное исследование более удобного с синтетической точки зрения трехкомпонентного *one-pot* взаимодействия альдегида, аммиака и хлорала (а не его гидрата). Варьировались растворитель и соотношения реагентов, изучалась возможность катализа кислотами Брэнстеда и Льюиса. Показано, что оптимальной процедурой является проведение реакции в диэтиловом эфире в присутствии 2х-кратного избытка хлорала (табл. 2), при этом требуется поддержание температуры реакционной смеси ниже -10°C из-за высокой экзотермичности процесса.

Таблица 2. Синтез *N*-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)иминов трехкомпонентным взаимодействием альдегида, хлорала и аммиака



Продукт	R	Выход	Продукт	R	Выход
5а	Ph	48%	5м	3-пиридил	85%
5б	4-Ме-Ph	64%	5и		78%
5в	4-МеО-Ph	72%			
5ж	2,6-Cl ₂ -Ph	72%			
5и	2-тиенил	48%			

Данный метод не применим для алифатических альдегидов и производных бензальдегида с сильными электрооакцепторными заместителями в кольце. В последнем случае реакционные способности хлорала и ароматического альдегида

оказываются близкими, и в результате реализуется конкурирующая атака молекулы аммиака по карбонильной группе ароматического альдегида. Далее промежуточно образующийся диазепентадиен в условиях реакции претерпевает циклизацию с последующим окислением, приводя к имидазолу (схема 2).

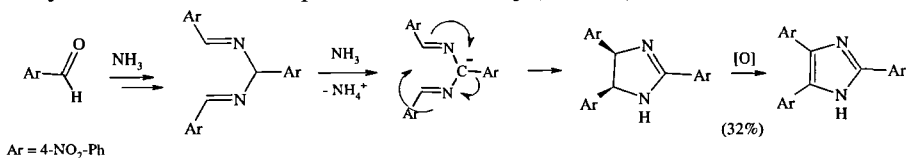
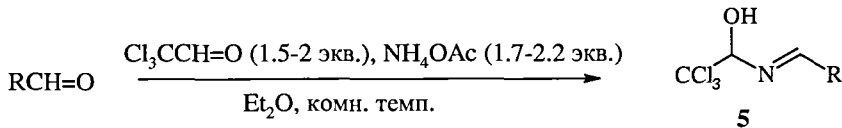


Схема 2. Побочный процесс при *one-pot* взаимодействии с хлоралем в случае акцепторных альдегидов

Нами также было впервые показано, что в качестве источника аммиака может использоваться безводный ацетат аммония, что делает процедуру более препаративно удобной по сравнению с использованием газообразного аммиака (табл. 3).

Таблица 3. Синтез *N*-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)иминов трехкомпонентным взаимодействием альдегида, хлорала и безводного ацетата аммония



Продукт	R	Выход	Продукт	R	Выход
5a	Ph	44%	5л	4,5-Ме ₂ -тиен-2-ил	60%
5б	4-Ме-Ph	52%	5н		72%
5в	4-МеО-Ph	55%			
5и	2-тиенил	61%	5о	PhCH=CH	54%
5к	4-Br-тиен-2-ил	88%			

Таким образом, на первом этапе работы были разработаны методы, позволяющие получать имины **5** с выходами от хороших до высоких. Полученные соединения были полностью охарактеризованы методами ЯМР- и ИК-спектроскопии. Показано, что процедура, основанная на конденсации карбонильного соединения с хлораль аммиаком, как синтезированном предварительно, так и образующимся *in situ*, подходит только для неенолизуемых альдегидов. При этом подход с выделением хлораль аммиака не только характеризуется максимальными выходами, но и является более универсальным. В случае енолизуемых альдегидов (пропионового и *изо*-масляного) продукты типа **5** не удалось получить не только с использованием обеих указанных методик, но и при действии хлорала на соответствующие гексагидротриазины **2**.

1.2. Модифицирование гидроксильной группы в *N*-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)альдиминах

Изучаемые нами соединения являются полифункциональными молекулами, химическое поведение которых одновременно диктуется иминным, аминальным и

спиртовым фрагментами. Мы предположили, что введение заместителя к гидроксильной группе позволит варьировать не только лабильность самого фрагмента, но и электронные свойства двойной связи C=N и её стерическую доступность и, следовательно, селективность проводимых реакций, поэтому следующим этапом наших исследований стала модификацией гидроксильной группы.

Так, в литературе³ сообщается о получении *O*-силилированного производного **6** конденсацией бензальдегида с бис-силилированным хлоральаммиаком, однако лишь на одном примере и с умеренным выходом (схема 3).

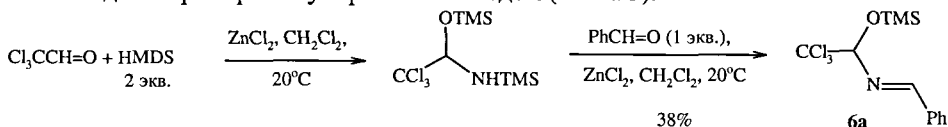
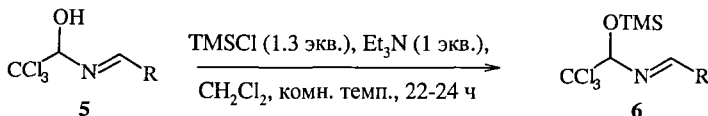
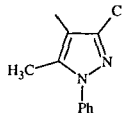


Схема 3. Синтез *N*-бензилиден-1-триметилсилилокси-2,2,2-трихлорэтанамин³

Мы впервые предложили и реализовали прямое силилирование гидроксильной группы в иминах **5** под действием триметилсилилхлорида в присутствии триэтиламина (табл. 4). Оптимизированные условия проведения реакции (30% избыток силилирующего агента и эквивалентное по отношению к имину количество основания) позволили получать продукты **6** с выходом более 80% для широкого круга ароматических и гетероароматических альдегидов, а также для производных винильного ряда.

Таблица 4. Синтез *N*-(1-триметилсилиокси-2,2,2-трихлорэтил)иминов силилированием гидроксильной группы



R		Выход	Выход 6 из RCH=O	R		Выход	Выход 6 из RCH=O
6a	Ph	90%	50%	6и	2-тиенил	92%	83%
6б	4-Ме-Ph	92%	75%	6к	4-Вг-2-тиенил	86%	76%
6в	4-МеО-Ph	93%	64%	6л	4,5-Ме ₂ -2-тиенил	81%	49%
6г	4-Cl-Ph	93%	64%	6м	3-пиридил	92%	87%
6д	4-NO ₂ -Ph	89%	61%	6н		89%	69%
6е	2-ОН-Ph	98%	70%				
6ж	2,6-Cl ₂ -Ph	86%	62%	6о	Ph-CH=CH	86%	52%
6з	2-фурил	94%	62%				

Следует отметить, что предложенный нами метод синтеза выгодно отличается от описанного в литературе не только более высоким выходом, но и

³ Nishiyama K., Saito M., Oba M. // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1988. V. 61. № 2. P. 609-611.

простотой выделения продукта (фильтрация через слой силикагеля вместо перегонки в высоком вакууме).

Помимо силилирования гидроксильной группы в субстрате **5** нами также было впервые осуществлено ее ацилирование в мягких условиях с образованием ранее неизвестного класса ацетатов **7**. Подбором ацилирующего агента и основания, растворителя и времени проведения реакции было показано, что наилучший выход продукта достигается при использовании избытка уксусного ангидрида в пиридине в присутствии поташа (схема 4).

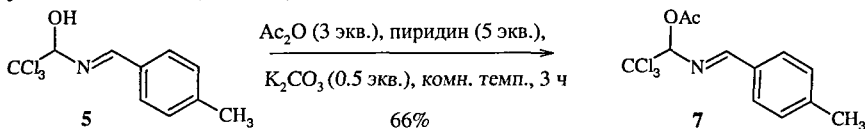


Схема 4. Получение 1-[(4-метилфенилметилен)амино]-2,2,2-трихлорэтилацетата

Таким образом, в рамках первого этапа исследования были оптимизированы и распространены на широкий круг альдегидов два метода синтеза гидроксиминов **5** и установлены границы их применимости. Разработаны препаративно удобные методы силилирования и ацилирования гидроксильной группы с высокими выходами.

2. Изучение реакций [3+2]-циклоприсоединения 2,4-диазапента-1,4-диенов и *N*-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)альдиминов с циклопропенонами.

Синтез *N*-незамещенных 2,2'-биспиррол-3,3'-дионов

Следующим этапом проводимых в работе исследований явилось изучение реакционной способности самих альдиминов **5** и их производных. Поскольку 1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтильный фрагмент не является сильным акцептором электронов, повышающим электрофильность C=N связи, использование подобных соединений в реакциях нуклеофильного присоединения представлялось нецелесообразным. К тому же проведенные нами пробные реакции показали, что взаимодействие гидроксиминов **5** с нуклеофильными агентами (цианид-ион, диэтил фосфит) протекает как атака по *sp*³-гибридному атому углерода, а не как присоединение по C=N-связи, что согласуется с известными результатами, полученными для диазапентадиенов **4**. В то же время диазапентадиены **4** уже нашли применение в качестве синтетических эквивалентов арилидениминов, сохраняющих нуклеофильные свойства азота, в реакциях с кетенами и 1,2-дикарбонильными соединениями; мы предположили, что родственные им соединения **5** также будут перспективными субстратами в подобных реакциях, в частности, в реакциях циклоприсоединения.

Мы показали, что гидроксимины **5** и их *O*-TMS-производные **6** нестабильны в присутствии протонных кислот (CF₃COOH, *n*-TСК, MeSO₃H) и кислот Льюиса (BF₃·OEt₂, TiCl₄, SnCl₄, ZnCl₂, ZnI₂), а также чувствительны к действию оснований. Так, в присутствии сильных оснований (MeONa, NaNH, *t*-BuOK) образуется смесь соответствующих *цис*- и *транс*-имидазолинов и имидазола. Вероятно, в ходе реакции происходит элиминирование хлорального остатка с последующей тримеризацией *N*-незамещенного арилиденимина в диазапентадиен **4**, который далее циклизуется и окисляется.

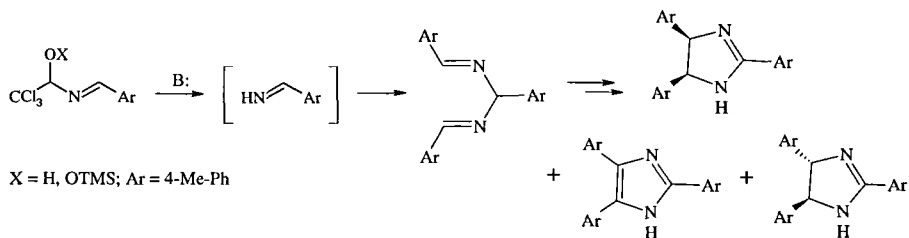


Схема 5. Результат действия оснований на *N*-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)имины и производные

На следующем этапе работы мы всесторонне исследовали реакцию аза-Дильса-Альдера иминов **5** с циклопентадиеном и 2,3-диметилбутадиеном-1,3. Однако акцепторные свойства $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})$ -группы оказались недостаточными для проведения реакции термически, а традиционная в химии иминов активация субстрата кислотами Бренстеда и/или Льюиса оказалась невозможна из-за нестабильности хлоральной защиты даже при использовании каталитических количеств кислот. Также безуспешными оказались попытки осуществить реакцию [3+2]-циклоприсоединения с донорно-акцепторным циклопропаном (диэтиловым эфиром 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты): при использовании в качестве катализатора $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ выделялся исходный имин, а использование более сильных кислот Льюиса (SnCl_4 , TiCl_4) вызывало его деструкцию.

Одной из [n+2]-реакций, протекающей не синхронно, чувствительной к нуклеофильным свойствам азота в субстрате и не требующей кислотного катализа, является реакция Штаудингера, изученная на диазепентадиенах **4**. Однако проведенное нами взаимодействие производных **5** ($\text{X} = \text{H}$) и **6** ($\text{X} = \text{TMS}$) с дифенилкетеном, как предварительно синтезированным, так и генерируемом *in situ* при действии триэтиламина на хлорангидрид дифенилуксусной кислоты, привело к выделению исходного имиона и продуктов его деструкции.

Другим примером таких реакций является формальное [3+2]-циклоприсоединение иминов с производными циклопропенона (ЦП). Анализ литературных данных показал, что данное взаимодействие было осуществлено только на узком круге субстратов (*N*-арил- и *N*-алкилимины), поэтому нами было принято решение изучить его не только на гидроксимионах **5-7**, но и на родственных им диазепентадиенах **4**.

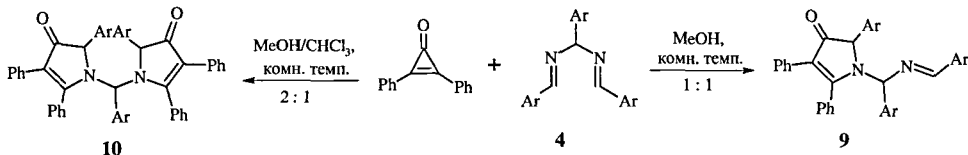
2.1. Взаимодействие 2,4-диазепента-1,4-диенов с производными циклопропенона

2.1.1. Взаимодействие 1,3,5-триалкил- и триарил-2,4-диазепента-1,4-диенов с производными циклопропенона

Наши исследования показали, что взаимодействие ароматических диазепентадиенов **4** с 2,3-дифенилциклопропеноном (ДФЦП) проходит в мягких условиях при комнатной температуре с образованием устойчивых легко выделяемых в чистом виде продуктов. При этом в зависимости от условий циклоприсоединение можно проводить как по одной, так и по обеим двойным связям $\text{C}=\text{N}$ субстрата **4** с получе-

нием аддуктов **9** и **10**, соответственно, с хорошими выходами. Оба указанных соединения представляют собой уникальные примеры стабильных аддуктов циклопропена с альдимидами.

Таблица 5. Взаимодействие ароматических диазепентадиенов с ДФЦП



Субстрат	Ar	Условия	Продукт	Выход, %
4а	Ph	ДФЦП (1 экв.), MeOH, 20°C, 3 ч	9а	64%
4б	4-Ме-Ph	ДФЦП (1 экв.), MeOH, 20°C, 2 д	9б	88%
4в	4-МеО-Ph	ДФЦП (1 экв.), MeOH, 20°C, 2 д	9в	92%
4в	4-МеО-Ph	ДФЦП (2 экв.), CHCl ₃ /MeOH (2:1 v/v), 20°C, 9 д	10в	34%
9в	4-МеО-Ph	ДФЦП (1 экв.), CHCl ₃ /MeOH (2:1 v/v), 20°C, 9 д	10в	40%

В случае несимметричного 2-метил-3-фенилциклопропена (МФЦП) взаимодействие с диазепентадиенами **4а,в** приводит к образованию неразделяемой смеси двух региоизомеров (в соотношении 3:1- 4:1 по данным ПМР) с умеренным выходом (схема 6).

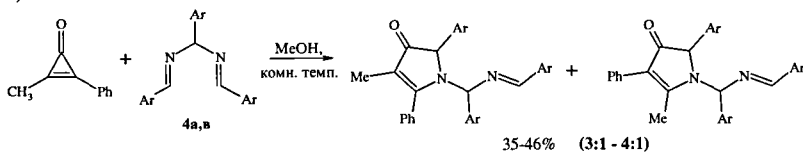


Схема 6. Взаимодействие 1,3,5-триарилдизапентадиенов с несимметричным МФЦП

Мы также показали, что взаимодействие ДФЦП с триалкилдизапентадиеном **4п** в эквимольном соотношении в тех же условиях протекает иначе, чем с ароматическими производными, и выделяемыми продуктами являются соединения **11** и **12** (схема 7).

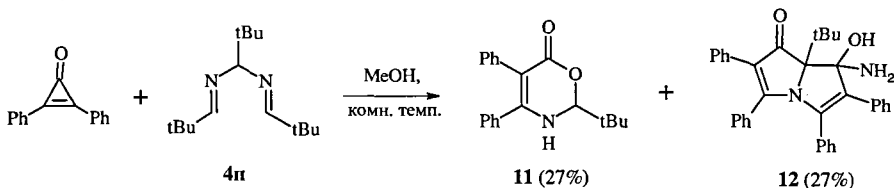


Схема 7. Взаимодействие 1,3,5-триалкилдизапентадиена с ДФЦП

На основании литературных аналогий предполагается следующая последовательность превращений промежуточно образующегося дигидропирролона **9п**: сольволиз фрагмента у пирролинового атома азота и окисление кислородом воздуха у-

лерода С(2) в гетероцикле приводят к образованию нестабильного гидропероксида. Далее гидропероксид вступает в два параллельных процесса – распадается с одновременной трансформацией по типу перегруппировки Байера-Виллигера с образованием лактама **11**, либо превращается в нестабильный 3*H*-пиррол-3-он **13**, который далее взаимодействует с ещё одним эквивалентом ДФЦП, давая бициклический аддукт **12** (схема 8).

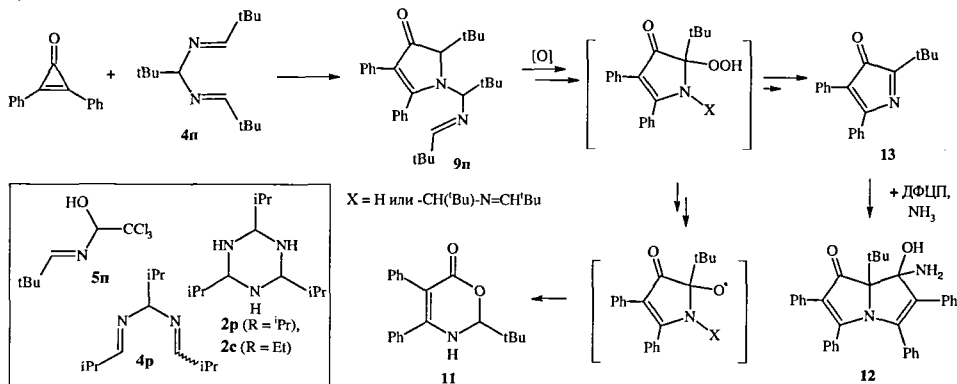


Схема 8. Предполагаемый механизм взаимодействия диазпентадиена **4п** с ДФЦП

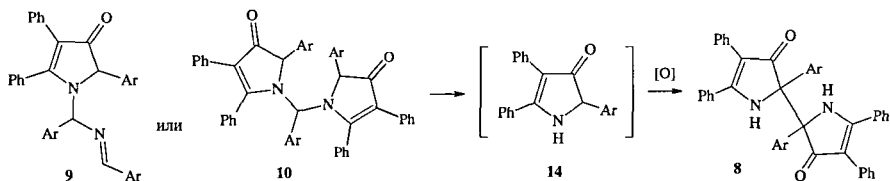
Соединения, аналогичные **11** и **12**, были также детектированы по данным ПМР при реакции с имином **5п**, а также с другими алкильными диазпентадиенами (**4р**) и гексагидротриазинами (**2р**, **2с**) (см. схему 8), однако выделить их в аналитически чистом виде не удалось.

2.1.2. Изучение условий удаления бензаминального фрагмента в аддуктах диазпентадиенов с 2,3-дифенилциклопропеноном

Известно, что имины и амины легко подвергаются кислому гидролизу. Поэтому нами был проведен гидролиз полученных нами аддуктов **9** и **10** в различных условиях с целью выхода к *N*-незамещенным пирролонам.

Среди опробованных методик (10% соляная кислота, разбавленная серная кислота, уксусная кислота в водном CH_2Cl_2) наиболее препаративно удобным оказалось использование концентрированной соляной кислоты при нагревании (табл. 6). Интересно, что продуктами взаимодействия неожиданным образом оказались не сами *N*-незамещенные пиррол-3-оны **14**, а продукты их окислительной димеризации по 2-ому положению **8**. Существуют данные, что подобные соединения также получают при взаимодействии ДФЦП с диазинами $\text{Ar}-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CHAr}$, но литературные данные содержат разногласия касательно их мономерной или димерной природы. Поэтому нами было проведено детальное доказательство образования именно димерных структур **8** методами ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, а также данными элементного анализа.

Таблица 6. Удаление бензаминального фрагмента
из аддуктов диазепентадиенов с ДФЦП.



Субстрат	Ar	Условия	Время	Выход 8 , %
9a	Ph	HCl (конц.), 80°C	29 ч	62%
9б	4-Ме-Ph	HCl (конц.), 80°C	2 ч	67%
9в	4-МеО-Ph	HCl (конц.), 80°C	19 ч	55%
9в	4-МеО-Ph	HCl (конц.), Ar, 80°C	6 ч	39%
9в	4-МеО-Ph	водн. АсОН, CH ₂ Cl ₂ , 40°C	4 д	82%
9в	4-МеО-Ph	H ₂ (4 атм), Pd/C (10 мол%), EtOAc, 20°C	15ч	62%
10с	4-МеО-Ph	HCl (конц.), 80°C	26 ч	96%

Интересно, что пространственная структура *N*-незамещенных полипирролонов (А на рис. 2) имитирует конформацию белка в форме β-складки (В), поэтому производные типа **8** могут выступать в качестве пептидомиметиков. Следует отметить, что реализованная последовательность – циклоприсоединение-гидролиз – не подходит для получения биспирролонов с акцепторными заместителями в бензольном кольце в силу недоступности подобных диазепентадиенов.

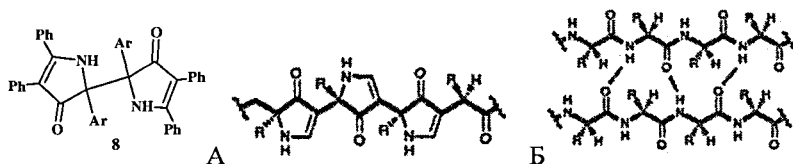
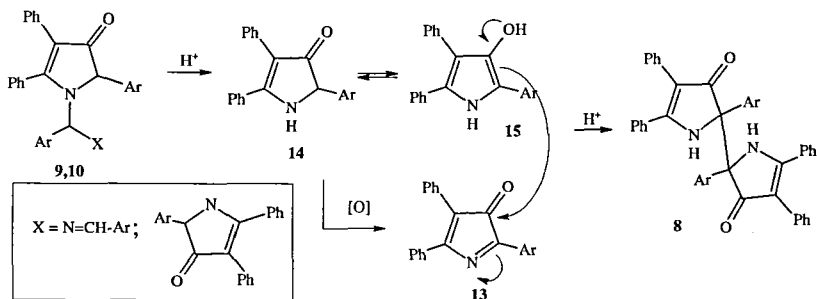


Рисунок. 2. Сравнение структур биспирролонов **8**, полипирролин-4-онов и β-складки белка⁴

На основании литературных аналогий можно предположить следующий механизм димеризации. Получающийся при гидролизе соединений **9-10** нестабильный продукт **14** вступает в два процесса: под действием HCl он енолизуется с образованием гидроксипиррола **15** и окисляется кислородом воздуха до неустойчивого *3H*-пиррол-3-она **13** (вероятно, через промежуточное образование гидроперекиси). Возможно также, что окислению подвергается именно енольная форма (схема 9). Далее протекает реакция сопряженного присоединения: енол **15** выступает в роли метиленовой компоненты, присоединяясь по активной двойной связи C=N соединения **13**, в результате чего после миграции протона образуется димер **8**.

⁴ Smith A.B., Guzman M.C., Sprengeler P.A. et al. // J. Am. Chem. Soc. 1994. V. 116. № 22. P. 9947-9962.
Smith A.B., Keenan T. P., Holcomb R. C. et al. // J. Am. Chem. Soc. 1992. V. 114. № 26. P. 10672-10674.

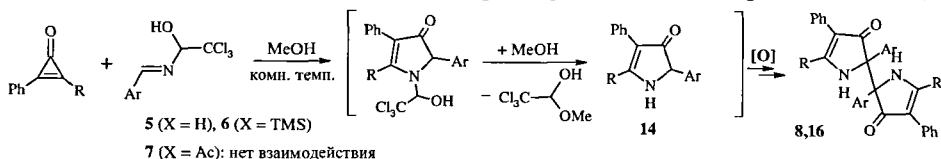


Однако вопрос о природе окислителя остается открытым. Нами было многократно показано, что проведение кислотного гидролиза в инертной атмосфере и удаление бензаминального фрагмента гидрогенолизом (H_2/Pd) с целью получения мономерного продукта **14** также приводят к образованию соединения **8**, причем без значительного снижения выхода.

2.2. Взаимодействие *N*-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)арилиминов с производными циклопропенона

При введении арилиминов **5в** в тех же условиях (метанол, комнатная температура) в реакцию с производными ЦП в качестве продуктов были выделены биспирролоны **8,16** со свободным атомом азота (табл. 7).

Таблица 7. Реакция *N*-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)иминов с производными ЦП



ЦП	Субстрат	Ar	Время реакции	Продукт	Выход, %
ДФЦП (R = Ph)	5а	Ph	4 д	8а	43%
	5б	4-Ме-Ph	5 д	8б	65%
	5в	4-МеО-Ph	24 ч	8в	75%
	5д	4-NO ₂ -Ph	5 д	8д	23%
	5и	2-тиенил	5 д	8и	61%
	5м	3-пиридил	7 д	8м	23%
МФЦП (R = Me)	5в	4-МеО-Ph	19 ч	16в	33%
	5д	4-NO ₂ -Ph	5 д	16д	42%

Таким образом, в ходе взаимодействия *one-pot* проходило сразу несколько процессов: расширение цикла с образованием защищенного пирролона, удаление защитной группы, сопровождающееся окислительным сдвиганием по 2-ому поло-

жению по механизму, представленному на схеме 9. Таким образом, в данной реакции 1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтильный фрагмент выступает в роли защитной группы для атома азота, к тому же удаляемой в очень мягких условиях.

В попытке получить мономерный пирролон **14** мы также осуществили взаимодействие имида **5в** с ДФЦП атмосфере аргона в запаянной ампуле. Выделение димера **8в** с выходом 10% в отсутствие кислорода позволило предположить, что образование неустойчивого 3Н-пиррол-3-она **13** также может реализоваться по альтернативному механизму (схема 10).

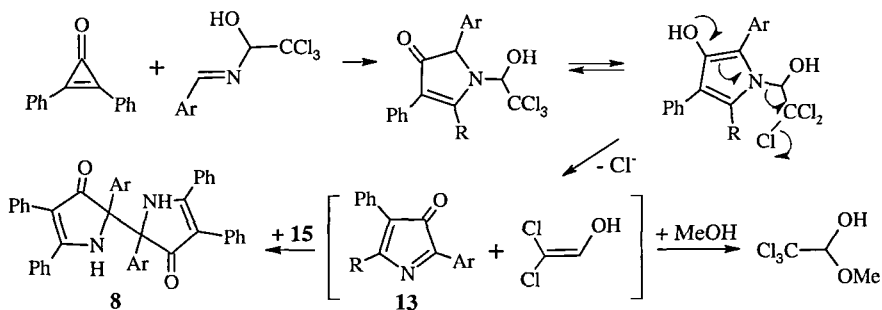


Схема 10. Альтернативный механизм образования димерных продуктов при взаимодействии *N*-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)иминов с ЦП

Следует отметить, что опробованное взаимодействие *O*-TMS-производного **6б** (Ar = 4-Ме-Ph) с ДФЦП также приводит к образованию продукта **8б**, а *O*-ацетильное производное **7** в реакцию не вступает.

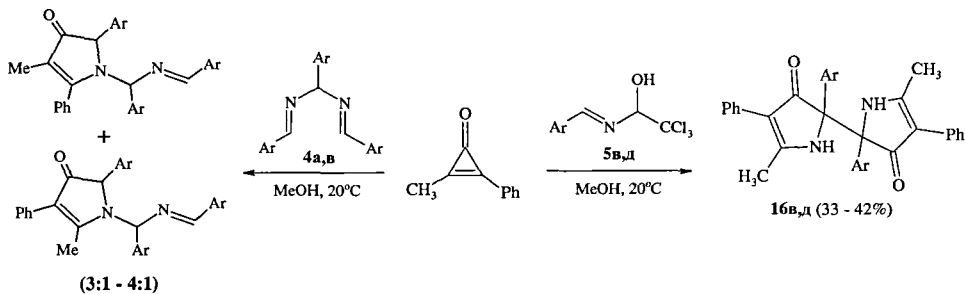
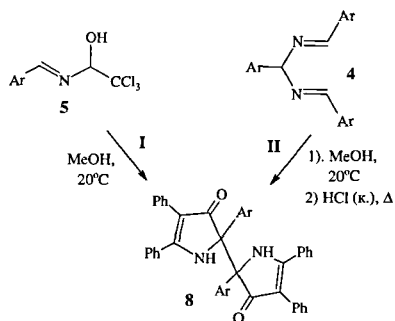


Схема 11. Различия во взаимодействии диазопентадиенов и иминов **5** с МФЦП

Выходы биспирролонов варьируются от 23 до 75% и максимальны для производных с донорными группами в ароматическом кольце, что коррелирует с механизмом реакции. Также нами было показано, что для несимметричного взаимодействия идет строго региоспецифично с образованием только 5,5'-диметилизомера, что не реализуется для диазопентадиенов (схема 11).

Таблица 8. Сравнение предложенных методов синтеза биспирролонов 8



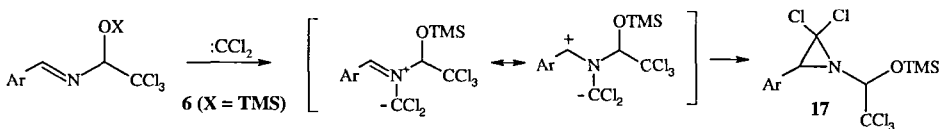
(а) синтез через аддукт 1:1 (9в);
(б) синтез через аддукт 2:1 (10в)

Продукт (Ar)		Выход биспирролона 8 в расчете на ArCH=O	
		I	II
8а	Ph	24%	9%
8б	4-Ме-Ph	42%	11%
8в	4-МеО-Ph	66%	11% ^(а)
			16% ^(б)
8д	4-NO ₂ -Ph	16%	–
8и	2-тиенил	29%	
8м	3-пиридил	23%	

Таким образом, по результатам второго этапа работы было предложено два метода синтеза потенциальных пептидомиметиков – 2,2'-бис-пирролонов – на основе взаимодействия гидрокситрихлорэтилиминов и диазепентадиенов с циклопропеноном. Как видно из представленных данных (табл. 8), использование гидрокситрихлорэтильной группы позволяет не только добиться максимального выхода, но и вводить в реакцию производные альдегидов с акцепторными заместителями.

3. Взаимодействие N-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)альдиминов и их производных с карбенами

На следующем этапе работы нами были изучены реакции [1+2]-циклоприсоединения соединений 5-7 в реакциях как с CHR- (R = H, CO₂Et), так и с CCl₂- карбенами. Показано, что взаимодействия данных соединений с диазометаном и диазоуксусным эфиром как при катализе кислотами Льюиса, так и в их отсутствии, не происходит. В то же время успешно реализуется взаимодействие O-TMS-производного 6 с дихлоркарбеном с образованием gem-дихлоразиридина 17.



5 (X = H): сложная смесь продуктов;

7 (X = Ac): нет взаимодействия

Схема 12. Реакция N-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)альдиминов и их производных с дихлоркарбеном

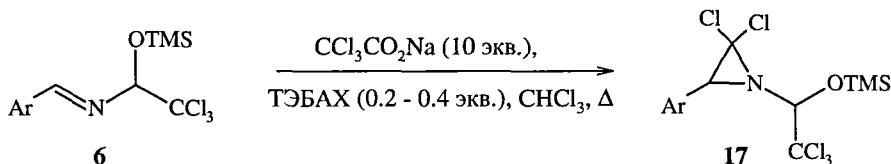
Найдено, что реакция с дихлоркарбеном весьма чувствительна к заместителю в трихлорэтильном фрагменте. Так, реакция с дихлоркарбеном ОН-незамещенного имида 5 приводит к сложной смеси продуктов, а для O-ацетильного производного 7 не идет вовсе (схема 12).

3.1. Реакции *N*-(1-триметилсилокси-2,2,2-трихлорэтил)арилиминов (6) с ДХК

Для генерации ДХК использовался термолиз трихлорацетата натрия (ТХАН) в присутствии межфазного катализатора. Данный метод генерации карбена был выбран ввиду отсутствия сильных оснований, вызывающих деструкцию исследуемых иминов. Наряду с широко используемым подходом с постепенным внесением соли в реакционную смесь, мы впервые опробовали *one-pot* процедуру с одновременным внесением всех реагентов. Несмотря на незначительное снижение выхода продукта (см. табл. 9), данная процедура является предпочтительной, т.к. существенно упрощает проведение реакции.

Выходы азиридинов варьировались от умеренных до высоких и оказались максимальными при отсутствии сильных донорных и акцепторных групп в бензольном кольце. По-видимому, это связано с тем, что донорные заместители увеличивают термическую нестабильность цикла, а акцепторные снижают нуклеофильность атома азота.

Таблица 9. Взаимодействие *N*-(1-триметилсилокси-2,2,2-трихлорэтил)арилиминов с дихлоркарбеном, генерируемым термолизом трихлорацетата натрия



Продукт	Ar	d:r	Выход, %	
			Метод I 10 экв. ТХАН, 0.2 экв. ТЭБАХ, прибавление в теч. 1-2 ч, кипячение 1 ч	Метод II 10 экв. ТХАН, 0.3 экв. ТЭБАХ, кипячение 3 ч
17а	Ph	3:1	51%	42%
17б	4-Me-Ph	3:1	89%	80%
17в	4-MeO-Ph	1:0	32% ^(а)	—
17г	2,6-Cl ₂ -Ph	2.3:1	60%	
17д	4-NO ₂ -Ph	3.7:1	23% ^(б)	следы

(а) без дополнительного кипячения; (б) 30 экв. ТХАН.

В результате реакции *гем*-дихлоразидины **17** были выделены в виде смеси двух диастереомеров, которым на основании сопоставления сигналов спектров ¹H и ¹³C ЯМР с результатами квантово-механических расчетов, выполненных в программе ORCA 2.9.1, были приписаны структуры **17-1** и **17-2** с *транс*-расположением арила и заместителя у атома азота (рис. 3).

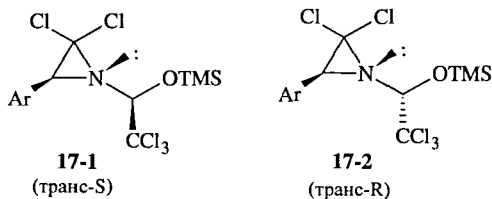


Рисунок 3. Получаемые диастереомеры *гем*-дихлоразиридина **17**

3.2. *Изучение реакционной способности 2,2-дихлор-1-[2,2,2-трихлор-1-триметилсилилоксиэтил]азиридинов (17)*

Изучение синтетического потенциала дихлоразиридинов **17** проводилось на примере производного **176** (Ar = 4-Me-Ph). В первую очередь нас интересовала возможность удаления трихлорэтильного фрагмента у атома азота с образованием *NH*-незамещенного *гем*-дихлоразиридина **18** или *3H*-2-хлоразиридина **19**, упоминания о которых, как и о попытках их получить, в литературе отсутствуют. В ходе проведенных исследований было обнаружено, что в данном случае основным образующимся продуктом является α -хлорнитрил **20**. Его структура была дополнительно подтверждена встречным синтезом из *n*-толильного альдегида, TiCl_4 и TMSCN (схема 13).

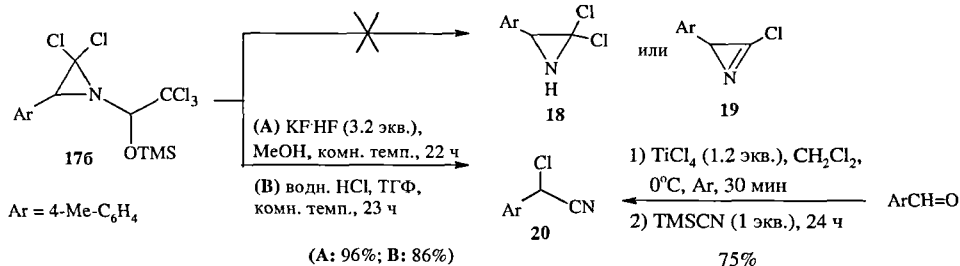


Схема 13. Удаление $\text{Cl}_3\text{CCH}(\text{OTMS})$ -фрагмента из *гем*-дихлоразиридина **17**

Наилучшие выходы продукта **20** были достигнуты при использовании системы KF^*HF в метаноле и при гидролизе 1.2 М соляной кислотой. Все прочие опробованные условия мягкого удаления защитной группы при комнатной температуре, а именно: метанолиз, гидролиз в щелочной среде под действием 10%-ого раствора NaOH или 33%-ого водного NH_3 , обработка фторид-ионам в апротонной среде, – приводили к сложной смеси продуктов.

Предположительно образование нитрила **20** происходит по $\text{S}_{\text{N}}1$ -подобному механизму с потерей хлорид-иона, раскрытием получающегося циклического катиона в аза-аллильный, рекомбинацией и элиминированием молекулы HCl из получающегося имидоил хлорида (схема 14). Предлагаемый механизм находится в хорошем соответствии с полученными результатами о более легком протекании процесса в присутствии кислых протонов, которые облегчают не только удаление защитного фрагмента, но и раскрытие азиридинового цикла.

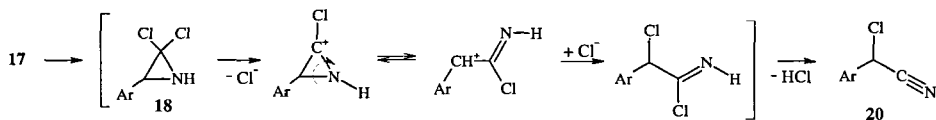
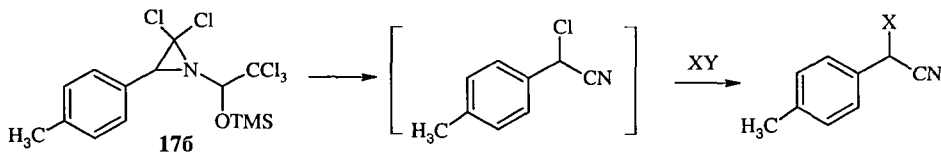


Схема 14. Предполагаемый механизм образования α -хлорацетонитрила

Изучение взаимодействия соединения **17** с различными типами нуклеофилов позволило в случае вторичных аминов выделить соответствующие α -аминонитрилы **21** с хорошим выходом (табл. 10). Реакции с другими *N*-нуклеофилами (фенилгидразин), *O*-нуклеофилами (метилат натрия) и *S*-нуклеофилами (тиофенол, тиомочевина) не привели к образованию продуктов замещения. Интересный результат был получен при реакции с избытком NaH в диметоксизтане (см. табл. 10). В результате взаимодействия был выделен нитрил фенилуксусной кислоты **22** с умеренным выходом, т.е. гидрид-анион выступил в качестве восстановительного агента.

Таблица 10. Изучение взаимодействия *гем*-дихлоразиридина **17** с нуклеофилами



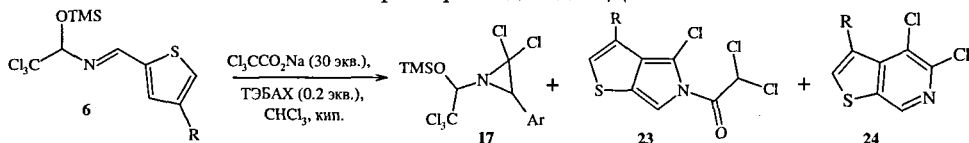
Реагент XY	Условия	Продукт	X	Выход, %
пиперидин (30 экв.)	~ 100°C, 2 ч	21a		56%
морфолин (36 экв.)	20°C., 5 ч	21b		52%
NaH (5.3 экв.)	диметоксизтан, 20°C, 48 ч	22	H	48%

В целом, полученные результаты позволяют утверждать, что в реакциях с нуклеофильными частицами *гем*-дихлоразиридины **17** выступают в роли синтетических эквивалентов α -хлорацетонитрилов.

3.3. Взаимодействие иминов 2-тиофенкарбальдегида и фурфурола с дихлоркарбеном

Необычное протекание реакции с дихлоркарбеном было обнаружено для производных 2-тиофенкарбальдегида **6и** и **6к** - в индивидуальном виде были выделены неожиданные продукты - тиенопиррол **23** и тиенопиридин **24** (табл. 11). Также, хотя в отдельных случаях в спектре ПМР реакционной смеси были детектированы *гем*-дихлоразиридины **17и** и **17к**, они оказывались нестабильны и не могли быть выделены в чистом виде методом колоночной хроматографии.

Таблица 11. Взаимодействие *N*-Cl₃CCH(OTMS)-иминов
2-тиофенкарбальдегида с ДХК



Субстрат	R	Выход 17, % ^(а)	Выход 23, %	Выход 24, %
6и	H	35%	14%	40%
6к	Br	17%	10%	35%

(а) по данным ПМР спектра.

Тиено[2,3-с]пиррольный скелет, по-видимому, получается в результате атаки промежуточно образующегося азометинилида на тиофеновое кольцо с замыканием пятичленного цикла и его последующей ароматизацией за счет потери молекулы HCl. Реакция двойной связи пиррольного ядра с ещё одной молекулой ДХК и последующая перегруппировка нестабильного трицикла в тиено[2,3-с]пиридин объясняет образование продуктов 24. Все синтезированные гетероциклы были охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии (схема 15).

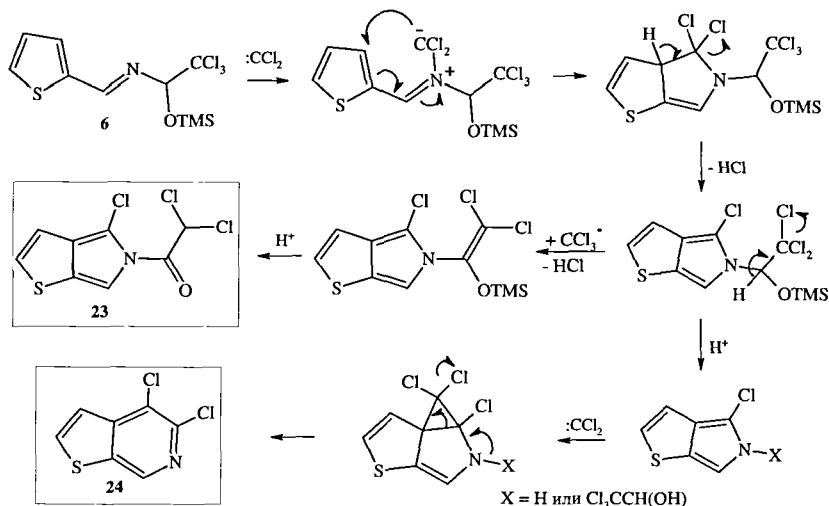
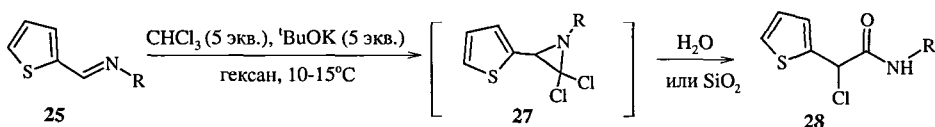


Схема 15. Предполагаемый механизм взаимодействия
иминов 2-тиофенкарбальдегида с дихлоркабеном

Найденные реакции представляет собой уникальный пример ранее не описанной в литературе циклизации дихлоразометинилов по гетероциклическому ядру. Кроме того, не существует данных о реакциях иминов – производных гетероароматических альдегидов с карбенами. Поэтому с целью дальнейшего изучения этого взаимодействия мы ввели в реакцию с ДХК *N*-фенил- и *N*-бензилимины 2-тиофенкарбальдегида (25), а также *N*-фурилиден-анилин 26. Было показано, что для

данных иминов генерацию карбена предпочтительнее проводить действием сильно-го основания на хлороформ, чем термолитом ТХАН. Применение системы хлоро-форм/*трет*-бутилат калия в случае иминов **25** привело к выделению соответствую-щих α -хлорацетамидов **28**. Данные продукты образуются в результате раскрытия азиридинового цикла при очистке методом колоночной хроматографии или же обра-ботке водой промежуточно получающихся *гем*-дихлоразидинов **27** (табл.12). В случае *N*-бензилпроизводного удалось выделить азиридин **27б**, однако попытки очистки методом колоночной хроматографии привели к его раскрытию и гидролизу до **28б**. Примечательно, что для обоих соединений **25** независимо от метода генера-ции ДХК тиенопиррол не детектировался, что позволяет говорить об определяющей роли $\text{Cl}_2\text{CCH}(\text{OTMS})$ -группы в протекании 1,5-циклизации на имидах тиофенкар-бальдегида.

Таблица 12. Реакция других иминов 2-тиофенкарбальдегида с дихлоркарбеном



Субстрат	R	Выход 27 , % ^(a)	Выход 28 , %
25a	Ph	—	76%
25б	Bn	35% ^(a)	11%

(a) по данным ПМР спектра.

Низкий выход хлорамида **28б**, по-видимому, объясняется миграцией двойной связи под действием основания, что было подтверждено экспериментально (схема 16).

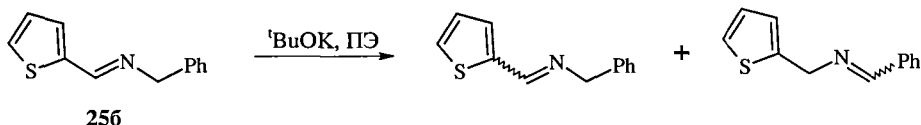


Схема 16. Взаимодействие *N*-(2-тиенилметилден)бензиламина **25б** с основанием

Для производного фурафура **26** использование системы *трет*-бутилат калия /хлороформ для генерации ДХК привело к успешному протеканию внутримо-лекулярной 1,5-циклизации получающегося дихлоразометинида по гетероциклу (схема 17). При этом отщепления молекулы HCl с ароматизацией пиррольного коль-ца не происходит и основным продуктом является соответствующий дихлорид **29**, который при последующей обработке водой гидролизуеться до кетона **30**.

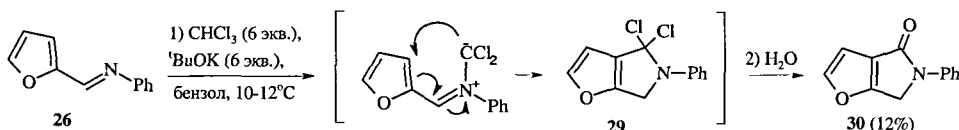


Схема 17. Взаимодействие *N*-(2-фурилметилден)анилина с дихлоркарбеном

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы и осуществлен препаративный синтез иминов с новыми легко удаляемыми группами на атоме азота, а именно $\text{Cl}_3\text{CCH}(\text{OH})$, $\text{Cl}_3\text{CCH}(\text{OTMS})$ и $\text{Cl}_3\text{CCH}(\text{OAc})$ – из дешевых и доступных реагентов. Установлены субстратные ограничения методов.
2. Исследовано взаимодействие *N*-(1-гидрокси-2,2,2-хлорэтил)арилиминов и триарил- и триалкил-2,4-дизапента-1,4-диенов с производными циклопропенона. На основе этого взаимодействия реализовано 2 препаративных метода синтеза потенциальных пептидомиметиков – *N*-незамещенных биспирролонов. Продемонстрированы преимущества подхода с использованием $\text{Cl}_3\text{CCH}(\text{OH})$ -группы.
3. Впервые получен ряд *N*-(1-триметилсилокси-2,2,2-трихлорэтил)альдиминов и показано, что подобные производные ароматических альдегидов реагируют с дихлоркарбеном с образованием соответствующих *гем*-дихлоразиридинов. Продемонстрировано, что полученные *гем*-дихлоразиридины при взаимодействии с нуклеофилами выступают как синтетические эквиваленты α -хлор- α -арилацетонитрилов.
4. Изучена реакция гетероароматических иминов с дихлоркарбеном, показано влияние природы гетероцикла и заместителя у атома азота на результат данного взаимодействия. Найдена принципиально новая внутримолекулярная циклизация промежуточно образующихся илидов на примере производных фурана и тиофена.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Лозинская Н.А., Сосонюк С.Е., Лаптева⁵ Ю.Н., Проскурнина М. В., Зефирова Н.С. *Взаимодействие синтетических эквивалентов арилидениминов – 1-арил-N,N'-бис(арилиден)метандиаминов с 2,3-дифенилциклопропеноном*. Изв. АН, Сер. хим, **2009**, №1, с. 152–155.
2. Лозинская Н.А., Сосонюк С.Е., Фирсова Ю.Н., Проскурнина М.В., Зефирова Н.С. *1-Арилиденамино-2,2,2-трихлорэтанола как синтетические эквиваленты арилидениминов в реакции с производными циклопропена*. Изв. АН, Сер. хим, **2011**, №10, с. 1955–1959.
3. Фирсова Ю.Н., Лозинская Н.А., Сосонюк С.Е., Проскурнина М.В., Зефирова Н.С. *Стабильные синтетические эквиваленты N-незамещенных иминов, Часть 1. Синтез*. Обзорный журнал по химии, **2012**, т. 2, № 1, с. 79–110.
4. Лозинская Н.А., Фирсова Ю.Н., Сосонюк С.Е., Проскурнина М.В., Зефирова Н.С. *Синтетические эквиваленты N-незамещенных иминов в органическом синтезе*. Монография. Гилем, Уфа, **2013**, ISBN 978-5-4466-0036-6.
5. Lapteva Y.N., Sosonyuk S.E., Lozinskaya N.A., Proskurnina M.V., Zefirov N.S. *Arylideneimine synthetic equivalents in preparation of 3-hydroxypyrroles from 2,3-diphenylcyclopropanone*. International conference on organic chemistry ICOC-2007, Erzurum, Turkey, June 5–9 **2007**, p. 98.
6. Лозинская Н.А., Лаптева Ю.Н., Сосонюк С.Е., Проскурнина М.В., Зефирова Н.С. *Новая защитная группа арилидениминов. Использование в синтезе производных N-незамещенных 2,2'-биспиррол-3,3-дионов*. XX Международная научно-техническая конференции "Реактив - 2007", Минск, Беларусь, 2–4 октября **2007**, с. 57.
7. Фирсова Ю.Н., Энгель С.Р. *N-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)азометины и их производные в реакции с дихлоркарбеном*. XX международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных по фундаментальным наукам «Ломоносов-2013» Секция Химия, 8–13 апреля **2013**.

⁵ Девичья фамилия диссертанта.



24