

005557213

На правах рукописи

*Любовь*

2

**МИТРОШИНА  
Инесса Васильевна**

**ЭЛЕМЕНТ- И КАРБОЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОПИНАЛИ:  
СЕЛЕКТИВНОСТЬ РЕАКЦИЙ С НЕКОТОРЫМИ N-НУКЛЕОФИЛАМИ И  
КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ С  $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ В ВОДНОЙ СРЕДЕ**

Специальность 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

**АВТОРЕФЕРАТ**

15 янв 2015

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Иркутск – 2014

*2.6*

Работа выполнена  
в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки  
Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского  
Сибирского отделения РАН

**Научный руководитель** доктор химических наук, профессор  
Медведева Алевтина Сергеевна

**Официальные оппоненты:** доктор химических наук, профессор  
Пожидаев Юрий Николаевич,  
ФГБОУ ВПО Иркутский государственный  
технический университет, научно-  
исследовательская часть, ведущий научный  
сотрудник

доктор химических наук, доцент  
Руссавская Наталья Владимировна,  
ФГБОУ ВПО Иркутский государственный  
университет путей сообщения, кафедра  
техносферной безопасности, профессор

**Ведущая организация**                   **ФГБОУ ВПО Иркутский государственный университет**

Защита состоится 27 января 2015 года в 9 часов на заседании диссертационного совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН) и на сайте <http://www.irkinstchem.ru>.

Автореферат разослан «18» декабря 2014 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
д.х.н

Mr

Тимохина Людмила Владимировна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Ацетилены, имеющие активированную тройную связь, широко используются в синтетической органической химии, полном синтезе природных соединений, нашедших применение в фармацевтике, создании новых материалов. Важное место среди них занимают пропинали как 1,3-биэлектрофилы, имеющие стерически незатрудненную альдегидную группу, сопряженную с тройной связью. Они нашли применение как строительные блоки в тонком органическом синтезе, в полном синтезе высокоеффективных антибиотиков природного происхождения, некоторые из них были выделены из растений и обладают высокой биологической активностью. Пропинали участвуют в метаболических процессах обратимого ингибирования некоторых энзимов, которое связывают с взаимодействием альдегида с нуклеофильными центрами ферментов. Недавно пропиналь был обнаружен в межзвездном пространстве. Эти данные обуславливают актуальность исследования реакций нуклеофильного присоединения к пропиналям как моделей биохимических превращений.

Введение гетероатома кремния и герmania в  $\alpha$ -положение к тройной связи пропиналя позволяет изучить особенности их реакционной способности в сравнении с углеродными аналогами. Наличие этих гетероатомов стабилизирует молекулы альдегидов и образующихся аддуктов, а в результате последующего деметаллирования в мягких условиях могут быть получены гетероциклические аналоги с терминальной тройной связью. Триалкилсилилпропинали используются в синтезе природных цитостатиков, ингибитора агрегации тромбоцитов – ксемилофiban, а также бутадиенильных полисопряженных порфириновых ансамблей, перспективных для получения материалов, применяемых в качестве сенсоров, считывающих устройства, преобразователей фотохимической энергии, молекулярных магнетиков. Эти данные свидетельствуют об актуальности исследований, направленных на расширение синтетического потенциала элементсодержащих пропиналей и их углеродных аналогов.

К настоящему времени в работах, выполненных в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН), были определены основные закономерности хемо-, регио- и стереселективности реакций нуклеофильного присоединения к элементсодержащим пропиналям в отсутствие катализатора, обнаружены новые реакции каскадной сборки полифункциональных гетероциклических соединений при взаимодействии с некоторыми *N*- и *O*- нуклеофилами, катализируемые кислотами или основаниями. Однако хемо- и региоселективность реакций нуклеофильного присоединения элементсодержащих пропиналей в сравнении с углеродными аналогами, протекающих с участием одного и двух реакционных центров, изучена недостаточно.

До сих пор не были описаны реакции гидрофобных ацетиленовых альдегидов с нуклеофилами в водной среде, в том числе в присутствии супрамолекулярных катализаторов, например, циклодекстринов, не изучены возможности образования комплексов циклодекстринов с пропиналями.

Работа выполнялась в лаборатории химии карбофункциональных соединений в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по теме: «Развитие направленного синтеза полифункциональных гетероциклических и непредельных систем на основе tandemных и мультикомпонентных реакций гетероатомных карбонилсодержащих алкинов и алkenов для создания перспективных мономеров, биологически активных соединений,

флуоресцентных биомаркеров», № государственной регистрации 01201061741 и «Изучение tandemных и мультикомпонентных реакций активированных алкинов и алкенов с моно- и бинуклеофилами в условиях органического и супрамолекулярного катализа: разработка хемо-, регио- и стереоконтролируемых методов синтеза практически важных полифункциональных гетероциклов № государственной регистрации 01201281993. Часть исследований проводилась при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 10-03-01024-а).

**Цель работы.** Изучение влияния природы заместителя при тройной связи элементзамещенных пропиналей и их углеродных аналогов, растворителя и катализатора на селективность реакций с некоторыми *N*-нуклеофилами, особенностей комплексообразования с  $\beta$ -циклогексстрином в водной среде.

#### **Научная новизна и практическая значимость работы.**

Изучена некатализируемая гидратация карбонильной группы замещенных пропиналей в водной среде с образованием геминальных диолов с использованием метода ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Найдено, что процентное содержание образующихся *гем*-диолов в равновесной смеси существенно зависит от природы заместителя при тройной связи пропиналя и снижается в последовательности:  $\text{Me}_3\text{Si} > \text{Me}_2\text{COH} > \text{Me}_3\text{C} > \text{Ph} > \text{Et}_3\text{Ge}$ . Эти данные демонстрируют перспективы использования воды как реакционной среды для реализации реакций элемент- и карбозамещенных пропиналей с нуклеофилами.

Найдено, что реакции 3-триметилсилил-2-пропин-1-яля с метиловыми эфирами природных DL- $\alpha$ -аминокислот (DL-аланина и DL-лизина) протекают в среде бензола или воды при комнатной температуре хемоселективно по альдегидному центру с образованием новых 1,3-азасенинов с высоким выходом. В случае метилового эфира DL-лизина независимо от соотношения реагентов во взаимодействии с альдегидом участвуют обе аминогруппы с образованием бис-1,3-азасинина. Отмечено повышение эффективности данных реакций в водной среде, а также взаимодействия 3-триметилсилил-2-пропин-1-яля с 4-аминоантипирином с формированием обладающего противовоспалительной активностью 1,5-диметил-2-фенил-[*(E*)-2-(триметилсилил)-2-пропинилиденамино]-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она.

Показана возможность реализации каскадной сборки 1,4-дигидропиридина - 4-этинил-1-(3-метокси-1-метил-2-оксопропил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида при взаимодействии 3-триметилсилил-2-пропин-1-яля и метилового эфира DL-аланина в водно-метанольной среде в результате двух-реагентной псевдо-четырех-компонентной реакции.

Выявлено принципиальное влияние природы заместителя при тройной связи пропиналя и катализатора на направление реакций с 2-аминопиридином. Впервые показано, что при взаимодействии 3-фенил-2-пропин-1-яля с 2-аминопиридином (MeCN, 25°C, 5 мол% HCl) реализуется самосборка неизвестного ранее - 3-[2-пиридиниламино(фенил)метил]имидаzo-[1,2-*a*]пиридина из одной молекулы альдегида и двух молекул амина, в то время как ранее было установлено, что в аналогичных условиях из 3-триметилсилил-2-пропин-1-яля и 2-аминопиридинина образуется 1,2-дигидропиридин - *N*-(2-пиридинил)-2-(триметилсилилэтинил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегид из трех молекул пропиналя и одной молекулы амина.

Впервые исследованы особенности молекулярного распознавания при комплексообразовании  $\beta$ -циклогексстрином с элемент- и карбосодержащими пропиналями

и некоторыми другими гидрофобными ацетиленовыми субстратами в водной среде при комнатной температуре. Установлено определяющее влияние природы заместителя при тройной связи на образование комплексов «хозяин – гость» в соответствии с принципом комплементарности: 3- trimetilsilil-2-propin-1-аль, 3-fenil-2-propin-1-аль, 3-trimetilsilil-2-propinamidi и 3-fenoksi-1-propin образуют комплексы включения с  $\beta$ -циклогексстрином, в то время как 3-triethylgermil-2-propin-1-аль, имеющий объемный заместитель при тройной связи, не способен к инкапсулированию в полость макромолекулы. Выделенные комплексы охарактеризованы методами ЯМР ( $^1\text{H}$ , 2D ROESY), ИК, КР спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа. Выявлен стабилизирующий эффект комплексообразования с  $\beta$ -циклогексстрином при длительном хранении легколетучих и склонных к полимеризации пропиналей.

Обнаружены неожиданные химические превращения ацетиленовых субстратов, катализируемые  $\beta$ -циклогексстрином в процессе комплексообразования в воде. При изучении комплексообразования 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аля в аналогичных условиях неожиданно выделен [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегид, являющийся продуктом димеризации исходного  $\gamma$ -гидроксиацетиленового альдегида. Ранее сотрудниками нашей лаборатории было установлено, что подобный процесс димеризации катализируется основаниями в органических растворителях.

Принципиально важные результаты получены также при сравнительном изучении комплексообразования с  $\beta$ -циклогексстрином амидов trimetilsililpropinolowej кислоты  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCONRR}'$  ( $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}' = \text{Ph}$ , Ad; NRR' = morpholyl, piperidyl), содержащих два гидрофобных заместителя – trimetilsilylильный и циклический фрагмент амидной группы. Впервые обнаружен легко протекающий процесс  $\text{Si}-\text{C}_{sp}$ -десилилирования 3-trimetilsilil-2-propinamidov в беспрецедентно мягких условиях – в водной среде при комнатной температуре, о чем свидетельствовало выделение комплексов включения  $\beta$ -циклогексстрина с терминальными propinamidами. Процесс десилилирования в отсутствие оснований обусловлен селективным вовлечением в полость  $\beta$ -циклогексстрина гидрофобной части амидной группы субстрата, более соответствующей по форме и размерам в сравнении с trimetilsilylильной группой. Снижение основности аминогруппы в результате инкапсулирования циклического фрагмента sililpropinamidov в полость  $\beta$ -циклогексстрина, а также участие вторичной OH-группы широкого обода  $\beta$ -циклогексстрина в водородном связывании с карбонильной группой исследуемых субстратов благоприятствуют повышению электроноакцепторных свойств амидной функции и способствуют гетеролизу связи  $\text{Si}-\text{C}_{sp}$ . Напротив, в случае 3-trimetilsilil-2-propin-1-аля погружение группы  $\text{Me}_3\text{Si}$  в полость  $\beta$ -циклогексстрина стабилизирует связь  $\text{Si}-\text{C}_{sp}$ .

Найдено, что при взаимодействии 3-fenil-2-propin-1-аля с 2-аминопиридином в водной среде в присутствии  $\beta$ -циклогексстрина при комнатной температуре протекает неожиданная перегруппировка первоначально образующегося  $\beta$ -аминоеналя в энергетически предпочтительный  $\beta$ -аминоенон – (Z)-1-fenil-3-(2-пиридиниламино)-2-propen-1-on. В то же время в реакции 3-trimetilsilil-2-propin-1-аля с 2-аминопиридином в аналогичных условиях вместо ожидаемого 1,2-ДГП образуется 3-(2-пиридиниламинометил)имидаzo[1,2-a]пиридин в результате каскадной сборки (подобно

фенилпропинало) наряду с *(Z,E)*-3-(2-пиридиниламино)акрилальдегидом. 3-Триэтилгермил-2-пропин-1-аль взаимодействует с 2-аминопиридином в водной среде в присутствии  $\beta$ -циклогексстрина селективно по альдегидной группе, образуя *N*-[*(E*)-3-триэтилгермил-2-пропинилиден]-*N*-(2-пиридинил)амин, что объясняется его низкой растворимостью в воде и стерическими препятствиями для образования комплекса включения с  $\beta$ -CD.

**Личный вклад автора.** Автором лично выполнены все экспериментальные исследования по синтезу соединений, установлению их строения и изучению реакционной способности и комплексообразования с  $\beta$ -циклогексстрином. Автор принимала непосредственное участие в разработке планов исследований, анализе, интерпретации полученных результатов, формулировке выводов и написания публикаций по теме диссертационной работы.

**Апробация работы и публикации.** По результатам исследований опубликовано 4 статьи в рецензируемых изданиях и тезисы 8 докладов. Основные результаты работы представлялись на V Конференции молодых ученых СО РАН, посвященной М.А. Лаврентьеву (Новосибирск, 2007), VIII Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2007), Международной конференции «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями», посвященной 140-летию Российского химического общества имени Д.И. Менделеева (Санкт-Петербург, 2008), X Юбилейной всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2009), Симпозиуме «Теоретическая, синтетическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений», посвященном 90-летию академика М. Г. Воронкова (Санкт-Петербург, 2011), VI Международной конференции «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (Харьков, 2012), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013).

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 195 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы.

Первая глава (литературный обзор) посвящена анализу известных литературных данных об органических реакциях, катализируемых  $\beta$ -циклогексстрином, во второй главе изложены и обсуждены результаты собственных исследований, необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе.

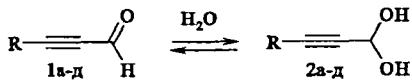
При выборе темы литературного обзора мы сочли наиболее целесообразным анализ литературных данных о широких синтетических возможностях с использованием  $\beta$ -циклогексстринина в роли катализатора разнообразных органических реакций, в том числе с участием ацетиленов, протекающих в водной среде – в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии». Реакции, катализируемые циклогексстринами, имитируют процессы, протекающие в живой клетке с участием энзимов, и реализуются через образование комплексов по типу «хозяин-гость». Один из разделов диссертации посвящен изучению особенностей комплексообразования  $\beta$ -циклогексстринина с ацетиленовыми субстратами – элементзамещенными пропиналями и их углеродными аналогами.

Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (301 ссылка).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Спонтанная гидратация карбонильной группы замещенных пропиналей в водной среде

Изучена некатализируемая гидратация карбонильной группы замещенных пропиналей 1<sub>а-д</sub> в водной среде с образованием геминальных диолов 2<sub>а-д</sub> с использованием метода ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) (схема 1).



$\text{R} = \text{Me}_3\text{Si}$  (а),  $\text{Et}_3\text{Ge}$  (б),  $t\text{-Bu}$  (в),  $\text{Ph}$  (г),  $\text{Me}_2(\text{HO})\text{C}$  (д)

Схема 1

Найдено, что процентное содержание образующихся гем-диолов 2<sub>а-д</sub> в равновесной смеси существенно зависит от природы заместителя при тройной связи пропиналя 1<sub>а-д</sub> и снижается в последовательности:  $\text{Me}_3\text{Si} > \text{Me}_2\text{COH} > \text{Me}_3\text{C} > \text{Ph} > \text{Et}_3\text{Ge}$ . Изучение динамики этого процесса в зависимости от температуры показало смещение равновесия в сторону альдегида при ее повышении (табл. 1).

Таблица 1. Конверсия пропиналей RC≡CCHO 1<sub>а-д</sub> в гем-диолы RC≡CCH(OH)<sub>2</sub> 2<sub>а-д</sub> в зависимости от температуры

№	R	Содержание гем-диола 2 <sub>а-д</sub> , %	
		25°C	60°C
2а	$\text{Me}_3\text{Si}$	59	23
2д	$\text{Me}_2\text{COH}$	54	23
2в	$t\text{-Bu}$	22	8
2г	$\text{Ph}$	14	8
2б	$\text{Et}_3\text{Ge}$	<3	<3

Обратимая гидратация карбонильной группы альдегидов и кетонов с образованием гем-диолов является простейшим примером присоединения нуклеофилов к связи C=O. В литературе практически отсутствуют сведения о гем-диолах амбидентных  $\alpha$ -ацетиленовых альдегидов. Принципиально важно, что образование гем-диолов в биомиметических условиях снижает электрофильность альдегидов, их способность алкилировать нуклеиновые основания, а соответственно токсичность и мутагенность.

Образование гем-диолов *in situ*, имеющее место при протекании реакций карбонильных соединений в водной среде, может влиять на направление и эффективность присоединения нуклеофильных реагентов. В литературе практически отсутствуют сведения о гем-диолах амбидентных  $\alpha$ -ацетиленовых альдегидов. Эти данные продемонстрировали перспективы использования воды как реакционной среды для реализации реакций элемент- и карбозамещенных пропиналей с нуклеофилами.

## 2. Хемоселективные реакции 1,2-присоединения метиловых эфиров DL- $\alpha$ -аминокислот к 3-триметилсilyл-2-пропин-1-алю

Несмотря на имеющиеся литературные данные об использовании в органическом синтезе элементзамещенных 1,3-азаенинов, функционализация эфиров природных DL- $\alpha$ -аминокислот при взаимодействии с  $\alpha,\beta$ -ацетиленовыми альдегидами изучена очень мало.

Нами найдено, что реакции 3-триметилсilyл-2-пропин-1-алля 1a с метиловыми эфирами природных DL- $\alpha$ -аминокислот, генерируемых *in situ* в присутствии триэтиламина из соответствующих гидрохлоридов 3a, б (DL-аланина 3a и DL-лизина 3b) протекают в среде бензола или воды при комнатной температуре хемоселективно по альдегидному центру с образованием новых 1,3-азаенинов 4a, б с высоким выходом. В случае метилового эфира DL-лизина независимо от соотношения реагентов во взаимодействии с альдегидом 1a участвуют обе аминогруппы с образованием бис-1,3-азаенина 4b (схема 2). Следует отметить заметное ускорение 1,2-присоединения данных нуклеофилов в воде (1.5–4 ч в бензоле и 15–30 мин в воде). Преимущества использования воды очевидны, так как классические методы получения альдиминов включают использование абсолютированных растворителей, дегидратирующих реагентов (обычно сульфата магния) и последующей азеотропной отгонки выделяющейся в процессе реакции воды.

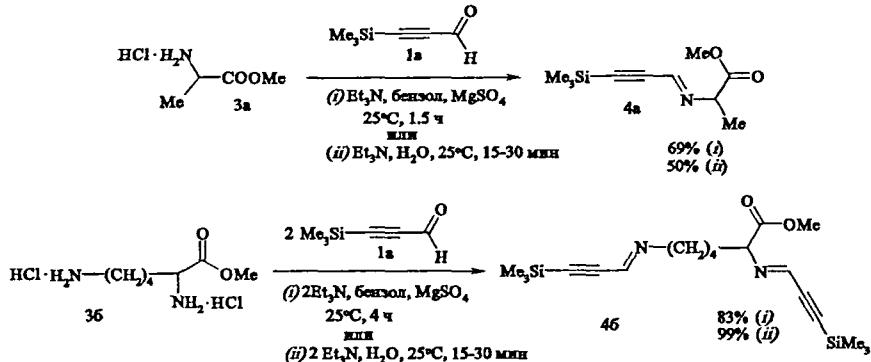


Схема 2

Строение альдиминов 4a, б доказано методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{29}\text{Si}$  спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом.

Реакции бензальдегида метиловыми эфирами DL-аланина и DL-лизина в бензоле протекают с образованием соответствующих альдиминов с выходом 62% и 57%. Как и в случае 3-триметилсilyл-2-пропин-1-алля, бензальдегид реагирует с метиловым эфиром DL-лизина с участием обеих аминогрупп с выделением неизвестного ранее метилового эфира  $N^2,N^6$ -дibenзилиден-DL-лизина.

Следует отметить, что реакция бензальдегида в отличие от 3-триметилсilyл-2-пропин-1-алля с метиловыми эфирами DL-аланина и DL-лизина протекает

стереоспецифично с образованием соответствующих азометинов только в одной, предположительно, *E*-конфигурации.

Полученные нами кремнийацетиленовые азометины являются легко модифицируемыми полифункциональными аналогами природных соединений, содержащими несколько фармакофорных групп. Ацетиленовые кремнийисодержащие альдимины успешно используются в роли ключевых соединений в синтезе тиеномицинов.

### 3. Взаимодействие 3-триметилсилил-2-пропин-1-ала с 4-аминоантитибиотиком в водной среде

Найдено, что в водной среде легко осуществляется также взаимодействие 3-триметилсилил-2-пропин-1-ала **1a** с 4-амино-2,3-диметил-1-фенил-3-пиразолин-5-оном (4-аминоантитибиотиком) **5**, приводящее к образованию соответствующего кремнийацетиленового азометина **6** (схема 3).

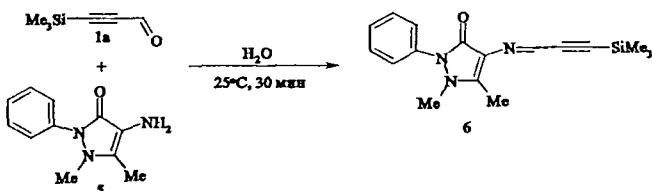


Схема 3

Реакция завершается в течение 30 мин с обильным выпадением осадка иносит экзотермичный характер с образованием 1,5-диметил-2-фенил-[*(E*)-2-(триметилсилил)-2-пропинилиденамино]-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она **6** с выходом 91%, обладающего противовоспалительной активностью [Борисова А. И., Вязанкин Н. С., Закс А. С., Юшков В. В. // А.с. № 1124563 РФ. – 1984]. Обычно азометины образуются в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров, соотношение которых зависит от природы альдегида и амина. Альдимин **6** получен в форме *E*-изомера, стабилизированного, вероятно, внутримолекулярной водородной связью между азометиновым атомом водорода и карбонильным кислородом (рис. 1), что косвенно подтверждается слабопольным сдвигом сигнала азометинового протона на 1.5 м.д. по сравнению с аналогами, не способными к образованию такой связи ( $\delta_{CH=N} = 8.89$ ) в отличие от альдиминов эфиров аминокислот (~7.5 м.д.).

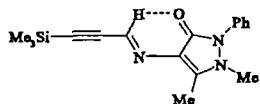


Рис. 1. Образование внутримолекулярной водородной связи в азометине **6**

Ранее альдимин **6** был получен в нашей лаборатории в результате tandemного процесса окисление/аминирование из триметилсилилпропаргилового спирта и

4-аминоантипирина **5** в присутствии оксида марганца при МВ облучении [Medvedeva A. S., Marcev A. V., Borisova A. I., Afonin A. V. // Arkivoc.— 2003.— Vol. XIII.— P. 157-163]. Производные 4-аминоантипирина находят применение в качестве лекарственных средств жаропонижающего, болеутоляющего противоревматического, противоотечного и антиоксидантного действия.

#### 4. Синтез 1,4-дигидропиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-ала и метилового эфира DL- $\alpha$ -аланина в воде

Неожиданно в ходе оптимизации условий получения 1,3-азасинина **4a** из 3-триметилсилил-2-пропин-1-ала **1a** и метилового эфира DL-аланина в водной среде ( $pH=7$ , 25°C, 7 сут) по данным ЯМР  $^1\text{H}$  наряду с ожидаемым азометином **4a** был зарегистрирован неизвестный ранее 1,4-дигидропиридин - 4-этинил-1-(3-метокси-1-метил-2-оксопропил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегид **7** (1,4-ДГП) в соотношении 2:1 соответственно.

Образованию 1,4-ДГП **7** благоприятствует использование 2-кратного избытка 3-триметилсилил-2-пропин-1-ала **1a**, нагревание реакционной смеси (ампула, термостат) при 70°C в течение 48 ч в среде вода/метанол (1:6) (схема 4).

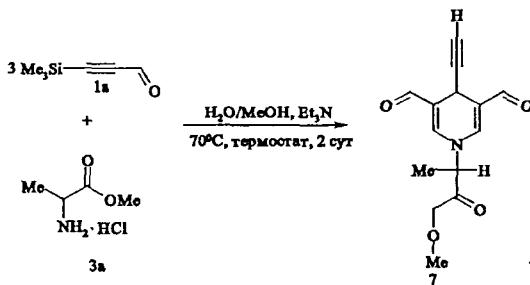


Схема 4

Выделенный выход 1,4-ДГП **7** составил 21%, его строение подтверждено методом ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, состав – элементным анализом.

Предполагаемая нами схема сборки молекулы ацетиленового 1,4-дигидропиридина **7** из трех молекул 3-триметилсилил-2-пропин-1-ала **1a** и одной молекулы метилового эфира DL-аланина представляет собой каскадный процесс, включающий следующие стадии: нуклеофильное присоединение аминоэфира к  $\beta$ -углеродному атому тройной связи 3-триметилсилил-2-пропин-1-ала **1a** с последующим десилированием аддукта А и образованием  $\beta$ -аминоеналя Б; присоединение амбидентного  $\beta$ -аминоеналя Б к альдегидному центру 3-триметилсилил-2-пропин-1-ала **1a** с образованием аддукта В; взаимодействие аддукта В со второй молекулой  $\beta$ -аминоеналя Б с образованием интермедиата Г; внутримолекулярную гетероциклизацию интермедиата Г в промежуточный дигидропиридин Д с элиминированием аминоэфира; Si-Csp десилирование дигидропиридина Д с выделением 1,4-ДГП **12**.

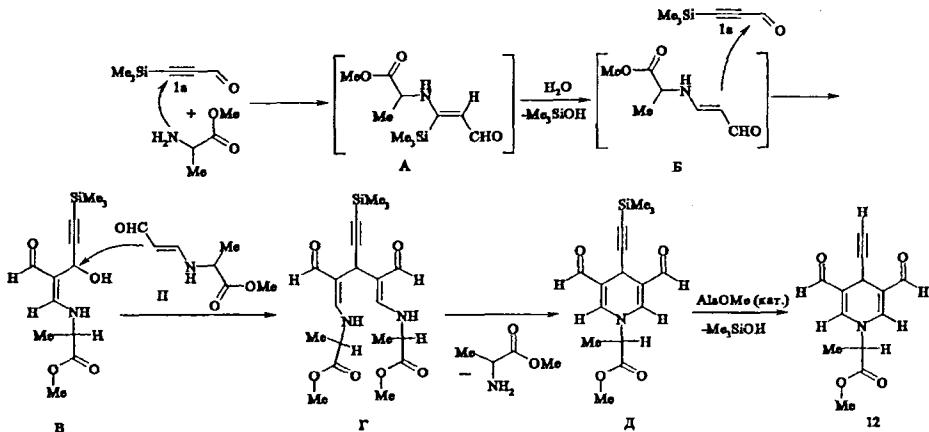


Схема 5

Данная реакция является примером двух-реагентного *несводо-четырех*-компонентного синтеза 1,4-дигидропиридинов. Примеры синтеза ацетиленовых симметричных дигидропиридинов из аминокислот или их эфиров, также как и первичных аминов, и пропиналей до сих пор не были известны.

### 5. Самосборка 3-[2-пиридилиамино(фенил)метил]имидаzo-[1,2-*a*]пиридина из 3-фенил-2-пропин-1-ала и 2-аминопиридинина

Ранее в нашей лаборатории была открыта кислотно-катализируемая реакция 3-триметилсилил-2-пропин-1-ала **1a** с 2-аминопиридином **8**, с образованием *N*-(2-пиридинил)-2-(триметилсилилэтинил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида (1,2-ДГП) с участием трех молекул пропиналя и одной молекулы амина [Медведева А. С., Мареев А. В., Афонин А. В., Ушаков И. А. // ЖОрХ.– 2005.– Т. 41, вып. 3.– С. 478–479]. Неожиданно нами обнаружено, что в условиях, аналогичных образованию 1,2-ДГП ( $\text{MeCN}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 5 моль %  $\text{HCl}$ ), в результате взаимодействия 3-фенил-2-пропин-1-ала **1g** с 2-аминопиридином **8** реализуется самосборка неизвестного ранее 3-[2-пиридилиамино(фенил)метил]имидаzo-[1,2-*a*]пиридина **9** с выходом 61% (схема 6). Строение имидазопиридина **9** подтверждено методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, рентгеноструктурным исследованием, состав – элементным анализом.

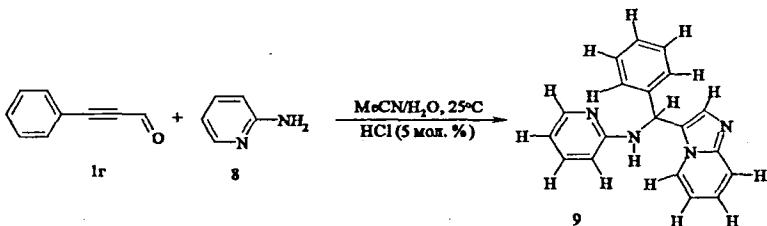


Схема 6

По нашему мнению, каскадная сборка имидазопиридина **9** осуществляется в результате последовательных стадий 1,4-нуклеофильного присоединения амина **8** к 3-фенил-2-пропин-1-алю **1g**; замещения енольного гидроксила в алленовом интермедиате **A** на аминогруппу второй молекулы 2-аминопиридина **8**; енамино-иминной тautомерии фрагмента (*β*) в интермедиате **B** и циклизации аллена **B** (схема 7).

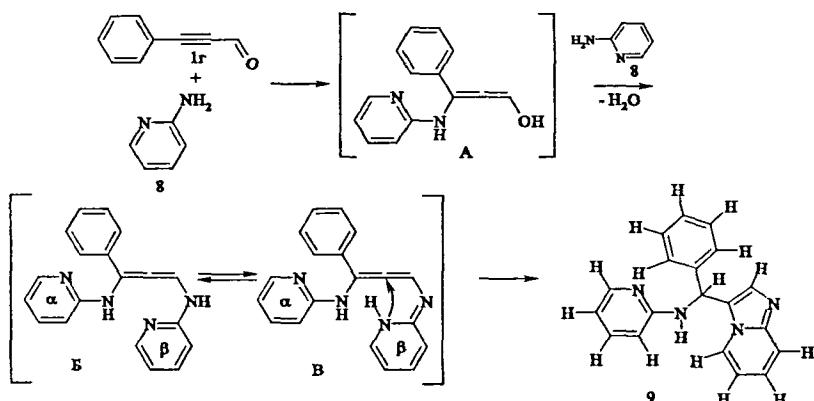


Схема 7

Реализующаяся последовательность стадий в корне отличается от таковой в реакции 3-триметилсilyл-2-пропин-1-ала **1a** и 2-аминопиридина **8**, что свидетельствует о существенном влиянии природы заместителя при тройной связи  $\alpha$ -ацетиленовых альдегидов на направление гетероциклизации в реакции с 2-аминопиридином **8** в условиях кислотного катализа. Конструирование полифункционального имидазопиридина **9** осуществляется в результате двух-реагентной псевдо-трехкомпонентной реакции (из 2-х молекул амина и одной молекулы альдегида), протекающей по каскадному типу, с образованием шести новых связей: трех C-C и трех C-N связей. При этом оба электрофильтных центра пропиналя (тройная связь и карбонильная группа) участвуют в формировании гетероцикла.

Согласно данным ЯМР имидазопиридин **9** выделен в виде рацемической смеси двух энантиомеров. Полученный рацемат при кристаллизации из смеси  $\text{CHCl}_3$  с гексаном подвергался «самопроизвольному» расщеплению. Об этом свидетельствовало рентгеноструктурное исследование одного из монокристаллов, показавшее, что он образован упаковкой молекул *R*-энантиомера, содержащегося в исходной рацемической смеси. В молекуле *R*-имидазо[1,2-*a*]пиридина **9** (рис. 2, *a*) имидазо[1,2-*a*]пиридиновый бициклический фрагмент плоский и расположен под углами  $71.1(1)^\circ$  и  $61.2(1)^\circ$  к плоскостям фенильного и пиридинового циклов. В твердой фазе молекулы связаны в цепочки водородными связями (рис. 2, *b*) типа N–H...N (N–H 0.93(5) Å; H...N 2.11(5) Å; N...N 3.043(5) Å;  $\angle \text{NHN}$  174(4)°).

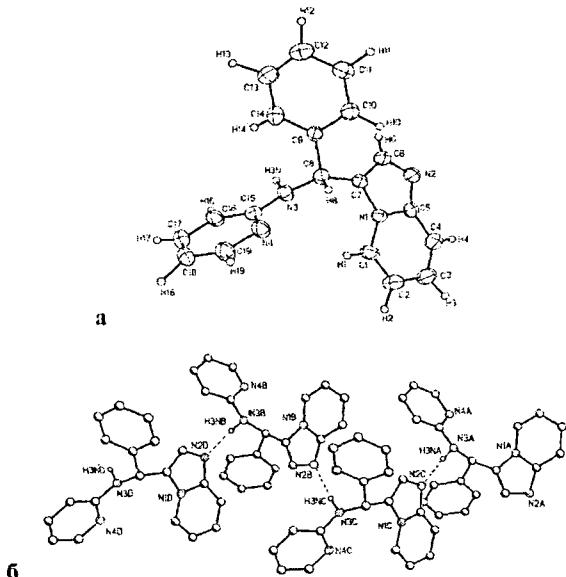


Рис. 2. Строение молекулы (а) и способ образования цепочек посредством водородных связей (б) в твердой фазе *R*-2,3-дигидро-2-фенилметилен-3-(2-пиридин)аминоимидазо-[1,2-*a*]пиридина **9**.

## 6. Влияние структуры ацетиленовых соединений на комплексообразование с $\beta$ -цикло декстрином

Циклодекстрины (CDs) – циклические олигомеры с общей формулой  $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$ , структурной единицей которых является 1,4-связанная  $\alpha$ -D-глюкоза в пиранозной форме. Среди гомологов циклодекстрина особое внимание уделяется наиболее коммерчески доступному  $\beta$ -цикло декстрину ( $n=7$ ) ( $\beta$ -CD) **10**, обладающему оптимальными параметрами гидрофобной полости для комплексообразования с большинством гостевых

молекул. Наличие в молекуле циклодекстрина внешней гидрофильной поверхности способствует растворению в воде, внутренняя аполярная полость обеспечивает гидрофобную матрицу для неполярной гостевой молекулы (либо ее неполярного фрагмента). Благодаря такому строению, циклодекстрины способны посредством нековалентного взаимодействия обратимо связывать органические молекулы в комплексы по типу «хозяин-гость» и подобно ферментам катализировать химические реакции с высокой эффективностью и селективностью в водной среде в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

Известные в литературе данные о комплексообразовании ацетиленовых субстратов с CDs довольно ограничены. Комплексы кремний-, германийсодержащих ацетиленовых субстратов **1a,b**, их углеродного аналога - 3-фенил-2-пропин-1-ала **1g**, а также имеющего гидрофобную фенокси-группу 3-фенокси-1-пропина **11** с  $\beta$ -CD **10** ранее не изучались.

### 6.1. Комплексообразование пропиналей $\text{RCCCHO}$ ( $\text{R}=\text{Me}_3\text{Si}, \text{Et}_3\text{Ge}, \text{Ph}$ ) с $\beta$ -цикло декстрином\*

Различное поведение ацетиленовых субстратов **1a,b,g, 11** в условиях супрамолекулярного инкапсулирования хорошо объясняется особенностями их геометрических параметров в соответствии с принципом структурной комплементарности (рис. 3, 4). Оценка геометрических параметров изучаемых гостевых молекул **1a,b,g, 11** получена на основе неэмпирического квантово-химического расчета в приближении Хартри-Фока с использованием минимального базиса STO – 3G.

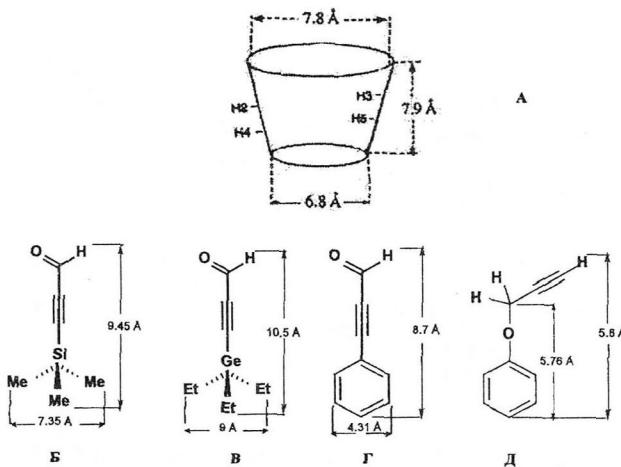


Рис. 3. Геометрические параметры ацетиленовых субстратов **1a,b,g, 11**

Работа выполнена совместно с д.х.н., профессором Афониным А. В., к.х.н. Чернышевым К. А., к.х.н. Ушаковым И.А.

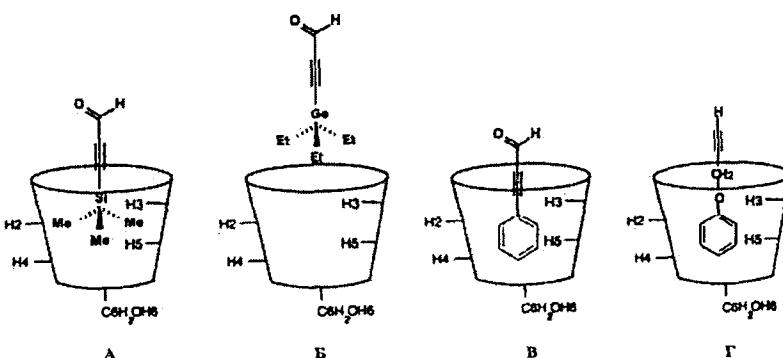


Рис. 4. Расположение ацетиленовых субстратов 1а, б, г, 11 в полости  $\beta$ -СD 10 в зависимости от геометрических параметров

Критерием, определяющим глубину погружения гостевой молекулы в полость  $\beta$ -СD 10, является большее значение химического сдвига протона H-5 по сравнению с H-3 супрамолекулы.

Проведенный расчет длин связей исследуемых гостевых молекул 1а, б, г, 11 и изменения значений химических сдвигов протонов H-3, H-5  $\beta$ -СD 10 ( $\Delta\delta$ ) в интервале 3.20–3.65 м.д. спектров ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ) свидетельствуют о достаточно глубоком погружении 3-триметилсилил-2-пропин-1-ала 1а, 3-фенил-2-пропин-1-ала 1г и 3-фенокси-1-пропина 11 в полость  $\beta$ -СD 10 (рис. 4). В зависимости от природы заместителя при тройной связи алкинов 1а, г, 11 значения  $\Delta\delta$  убывают в следующей последовательности: Ph > Me<sub>3</sub>Si > PhO.

При анализе спектра ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) комплекса 3-триэтилгермил-2-пропин-1-ала 16 с  $\beta$ -СD 10 (рис. 5) не наблюдалось сильнопольных смещений химических сдвигов H-3 и H-5 протонов полости  $\beta$ -СD 10. Это послужило доказательством отсутствия комплекса включения между 3-триэтилгермил-2-пропин-1-алом 16 и «молекулой-хозяином» 10. Заметно больший диаметр группы Et<sub>3</sub>Ge (9 Å) ацетиленового альдегида 16 по сравнению с диаметром широкого обода  $\beta$ -СD 10 (7.8 Å) препятствует инкапсулированию гидрофобной части молекулы 3-триэтилгермил-2-пропин-1-ала 16 (рис. 4,Б).

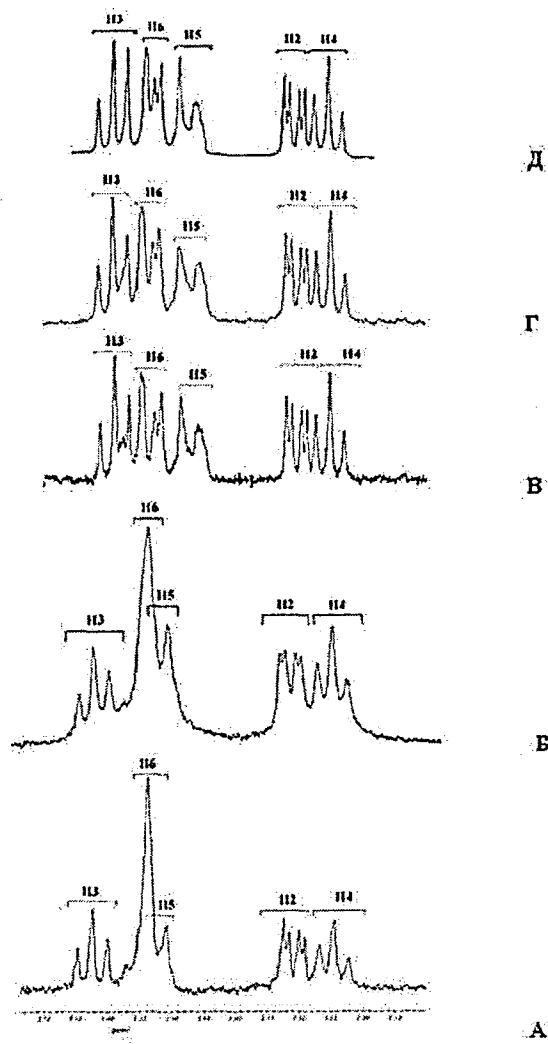


Рис. 5. Часть спектра ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, D<sub>2</sub>O): (А) β-CD 10, (Б) комплекс β-CD/Et<sub>3</sub>GeC≡CCHO 12b, (В) комплекс β-CD/Me<sub>3</sub>SiC≡CCHO 12a, (Г) комплекс β-CD/PhC≡CCHO 12r, (Д) комплекс β-CD/HC≡CCH<sub>2</sub>OPh 13.

Образование комплексов включения **12a,b,g, 13** также подтверждено методом 2D  $^1\text{H}$  ЯМР (ROESY). На рисунке 6 в качестве примера приведен спектр 2D ROESY комплекса включения  $\beta$ -CD/3-триметилсилил-2-пропин-1-аль **12a**. Наличие в спектре 2D ROESY комплекса **12a** кросс-пиков протонов триметилсилильной группы с протонами H-3 и H-5 молекулы  $\beta$ -CD **10** подтверждает инкапсулирование триалкилсилильной группы в полость «молекулы-хозяина».

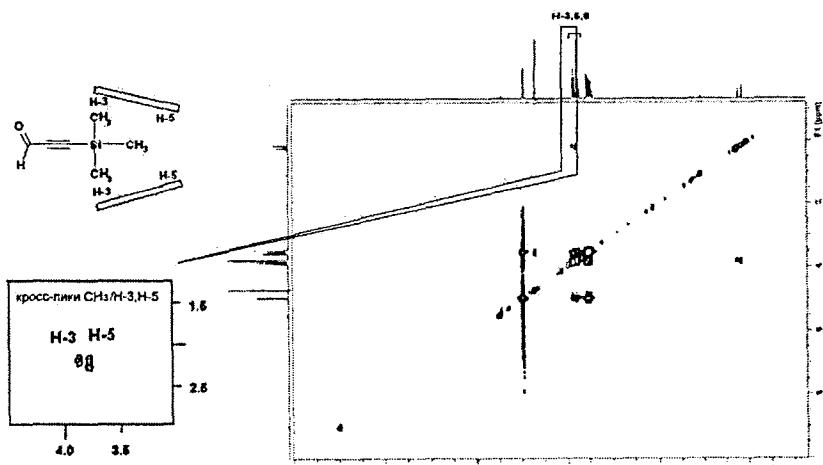


Рис. 6. Спектр 2D ROESY комплекса включения  $\beta$ -CD/3-триметилсилил-2-пропин-1-аль **12a** ( $\text{D}_2\text{O}, 25^\circ\text{C}$ )

Комплексы **12a,b,g, 13** охарактеризованы также методами ИК, КР спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа.

На основании полученных данных можно, с одной стороны, предполагать, что применение  $\beta$ -CD **10** для катализа реакций триметилсилил- и фенилпропиналей **1a,g** в водной среде весьма перспективно; с другой стороны, 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль **16** может использоваться в сборке циклодекстриновых ротаксанов, в которых объемистая триэтилгермильная группа способна выполнять роль замка.

Обнаружен стабилизирующий эффект комплексообразования с  $\beta$ -CD **10** при длительном хранении легколетучих, склонных к полимеризации пропиналей **1a,b,g**.

## 6.2. Димеризация 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аля в процессе комплексообразования с $\beta$ -циклодекстрином

При исследовании влияния природы заместителя ацетиленовых альдегидов на особенности комплексообразования с  $\beta$ -CD **10** была изучена возможность формирования

комплексов с пропиналями, содержащими гидроксиалкильную группу, на примере 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-ала 14 в аналогичных условиях ( $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист.}}$ , 25°C, 24 ч).

Однако, при попытке получения комплекса включения  $\gamma$ -гидроксиальдегида 14 с  $\beta$ -CD 10 нами неожиданно был выделен продукт его димеризации - [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегид 15 с выходом 72% (схема 8).

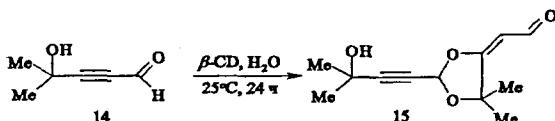


Схема 8

Строение 1,3-диоксолана 15 подтверждено спектрами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ . Анализ спектра ЯМР  $^1\text{H}$  показал, что 15 существует в виде смеси Z- и E-изомеров в равном соотношении. Ранее в нашей лаборатории было показано, что  $\gamma$ -гидроксипропинали димеризуются в соответствующие полифункциональные 1,3-диоксоланы в среде органического растворителя в присутствии катализитического количества основания.

Предполагаемая нами схема сборки [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегида 15 включает следующие стадии (схема 9): активацию связи C=O пропиналя 14 в результате образования межмолекулярной водородной связи с участием вторичной гидроксильной группы  $\beta$ -CD 10 (I), присоединение OH-группы исходного альдегида 14 по связи C=O второй молекулы пропиналя 14 с образованием соответствующего гемиакетала (II), внутримолекулярную циклизацию промежуточного гемиакетала в соответствующий 1,3-диоксолан 15 (III):

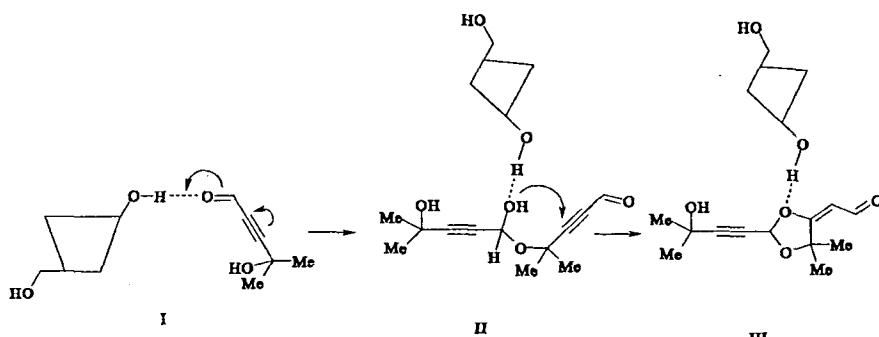


Схема 9

Следует отметить, что в отсутствие  $\beta$ -CD 10 процесс димеризации не наблюдается.

### 6.3. Особенности комплексообразования $\beta$ -циклогексстраина с кремнийиацетиленовыми амидами\*

С целью изучения влияния структурных особенностей кремнийиацетиленовых субстратов на комплексообразование с  $\beta$ -CD 10 нами изучены 3-триметилсилил-2-пропинамиды общей формулы  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCONRR}'$  16a-г (R = H, R' = Ph (a), Ad (б), morpholyl (в), piperidyl (г)), содержащие два конкурентных гидрофобных фрагмента – триметилсilyльный и циклический радикал амидной группы, способных к инкапсулированию в гидрофобную полость  $\beta$ -CD 10.

По данным ЯМР<sup>1</sup>Н, 2D ROESY, ИК и Раман спектроскопии неожиданно обнаружено, что выделенные комплексы включения 17a-г в качестве гостевых молекул содержат терминалные пропинамиды (схема 10).

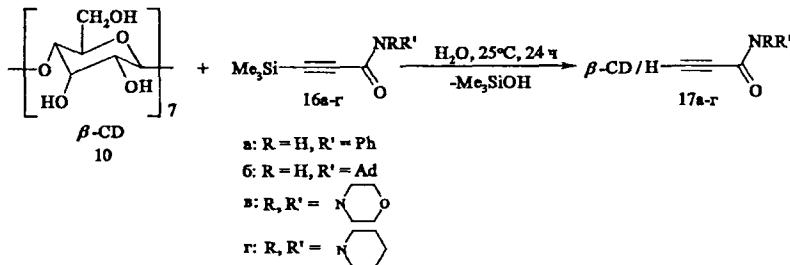


Схема 10

В спектрах ЯМР<sup>1</sup>Н (D<sub>2</sub>O) комплексов включения 17a-г обнаружены сигналы в области 2.78-2.86 м.д., отвечающие протонам Н-C≡ групп, в то время как сигналы, соответствующие группе Me<sub>3</sub>Si, в диапазоне 0.0-0.5 м.д. отсутствовали. В ИК спектрах данных комплексов наблюдалась полосы поглощения в области 2106-2108 см<sup>-1</sup> (HC≡C) и отсутствовали частоты валентных колебаний тройной связи в интервале 2155-2170 см<sup>-1</sup> (Me<sub>3</sub>SiC≡C).

В спектрах ЯМР<sup>1</sup>Н (D<sub>2</sub>O) комплексов включения 17a-г в области 3.20–3.65 м.д. были зафиксированы характерные сильноизменные сдвиги протонов Н-3 и Н-5 β-CD 10, свидетельствующие об образовании внутренних комплексов с терминалными амидами. Изучение спектров 2D ROESY комплексов включения 17a-г показало наличие кросс-пиков между сигналами протонов =CH- и -CH<sub>2</sub>- групп пропинамидов с Н-3 и Н-5 протонами β-CD 10, что является подтверждением инкапсулирования циклического фрагмента терминалных пропинамидов полостью β-CD 10 (рис. 7).

\*Работа выполнена совместно с к.х.н. Андреевым М. В.

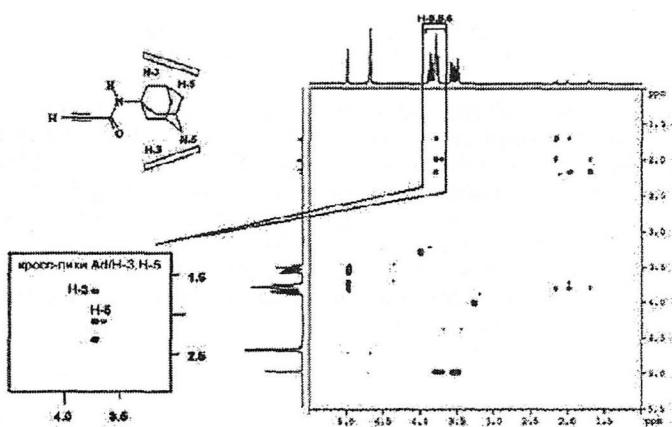


Рис. 7. Спектр 2D ROESY комплекса включения  $\beta$ -CD/*N*-1-адамантилпроп-2-инамид 176 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C)

Впервые обнаруженный нами процесс гетеролиза связи Si-C<sub>sp</sub> кремнийацетиленовых амидов 16а-г в водной среде, катализируемый  $\beta$ -CD 10, можно объяснить снижением основности аминогруппы и повышением электроноакцепторных свойств амидной функции в результате инкапсулирования циклического фрагмента амида в полость супрамолекулы 10. Напротив, в случае 3-тристриполи-2-пропин-1-аля 1а погружение группы Me<sub>3</sub>Si в полость  $\beta$ -CD 10 стабилизирует связь Si-C<sub>sp</sub>.

Легкость протекания процесса десилилирования кремнийацетиленовых амидов 16а-г в водной среде в отсутствие основания может быть объяснена также повышением их растворимости за счет селективного вовлечения в полость  $\beta$ -CD 10 гидрофобного циклического фрагмента амидов 16а-г и образованием водородной связи C=O...OH с участием гидроксильных групп широкого обода  $\beta$ -CD 10 (рис. 8).

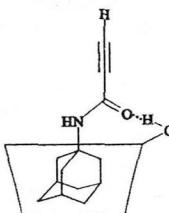


Рис. 8. Образование водородной связи в комплексе  $\beta$ -CD/ацетиленовый пропинамид на примере комплекса включения  $\beta$ -CD/*N*-1-адамантилпроп-2-инамид 176.

Ранее в нашей лаборатории был разработан метод десилилирования 3-тристриполи-2-пропинамидов 16а-г в метаноле в присутствии 5 мол% KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (25°C,

МеОН, 20 мин) [Андреев М. В., Сафонова Л. П., Медведева А. С. // ЖОрХ.– 2011.– Т. 47, вып. 12.– С. 1761–1765]. Десилирование кремнийацитиленовых соединений с активированной тройной связью в присутствии супрамолекулярного катализатора в водной среде до сих пор не было описано.

Таким образом, актуальность обнаруженного нами процесса Si-C<sub>sp</sub>-десилирования в беспрецедентно мягких условиях несомненна, поскольку открывает новые возможности для расширения синтетического потенциала кремнийсодержащих пропинамидов и их терминалных аналогов в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

### 7. Самосборка имидазо[1,2-*a*]пиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-ала и 2-аминопиридинина в водной среде в присутствии $\beta$ -CD

При изучении реакции 3-триметилсилил-2-пропин-1-ала **1a** с 2-аминопиридином **8** в водной среде в присутствии  $\beta$ -CD **10**, (25°C, 3 сут) вместо ожидаемого 1,2-ДГП согласно данным ЯМР <sup>1</sup>H наряду с  $\beta$ -аминоеналем **18** (Z/E изомеры в соотношении 2:1) образуется неизвестный ранее 3-(2-пиридилиминометил)имидазо[1,2-*a*]пиридин **19** (20% и 35% соответственно) (схема 11).

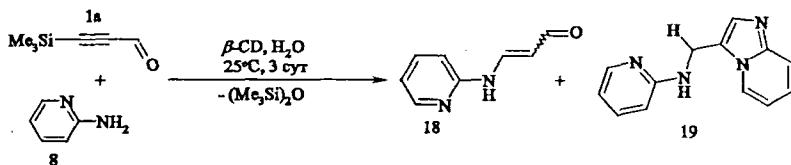


Схема 11

Относительно невысокий выход продуктов реакции объясняется осмолением реакционной смеси, обусловленным, по-видимому, олигомеризацией аминоенала **18**.

Выделенный выход имидазопиридинина **19** составил 14% (светло-желтые кристаллы, т.пл. 112–114°C), его строение подтверждено методами ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопии, состав – элементным анализом.

Предполагаемый механизм каскадной сборки имидазопиридинина **19** осуществляется в результате последовательных стадий: 1,4-нуклеофильного присоединения амина **8** к пропиналю **1a**; замещения спирального гидроксила в алленовом интермедиате **A** на аминогруппу второй молекулы 2-аминопиридинина **8**; енамино-иминной тautомерии фрагмента ( $\beta$ ) в интермедиате **B** и циклизации аллена **B** (схема 12).

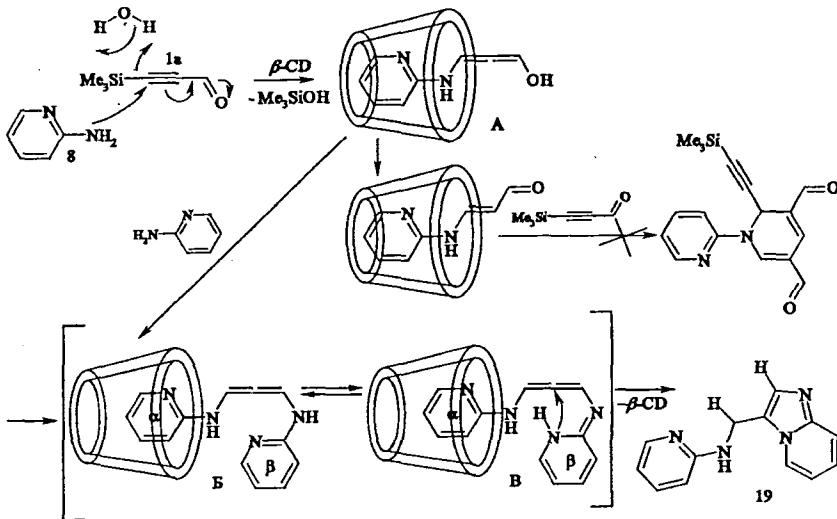
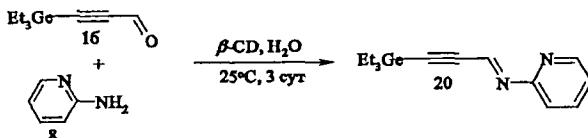


Схема 12

На наш взгляд, изменение направления каскадного процесса сборки гетероцикла определяется стабилизацией короткоживущего высокореакционного алленового интермедиата А - продукта нуклеофильного 1,4-присоединения 2-аминопиридина 8 к  $\beta$ -углеродному атому тройной связи 3- trimethylsilyl-2-пропин-1-ала 1а посредством образования комплекса включения с  $\beta$ -CD 10.

#### 8. Хемоселективное 1,2-присоединение 2-аминопиридина к 3-триэтилгермил-2-пропин-1-алю в водной среде в присутствии $\beta$ -CD

3-Триэтилгермил-2-пропин-1-аль 16 взаимодействует с 2-аминопиридином 8 в водной среде независимо от присутствия  $\beta$ -CD 10 селективно по альдегидной группе, образуя *N*-(*E*)-3-триэтилгермил-2-пропинилиден]-*N*-(2-пиридил)амин 20 с выходом 17% (ЯМР  $^1\text{H}$ ), что объясняется его низкой растворимостью в воде и стерическими препятствиями для образования комплекса включения с  $\beta$ -CD 10.



**9. Влияние супрамолекулярного катализа  $\beta$ -CD на направление реакции 3-фенил-2-пропин-1-ала с 2-аминопиридином в водной среде**

При изучении взаимодействия 3-фенил-2-пропин-1-ала **1г** с 2-аминопиридином **8** в водной среде в присутствии  $\beta$ -CD **10** нами обнаружена неожиданная перегруппировка первоначально образующегося  $\beta$ -аминоэналя **21** в  $\beta$ -аминоенон - (Z)-1-фенил-3-(2-пиридиниламино)-2-пропен-1-он **22** в результате tandemного процесса 1,4-нуклеофильное присоединение/изомеризация ( $25^{\circ}\text{C}$ , 7 сут), выход 27%. (Схема 13).

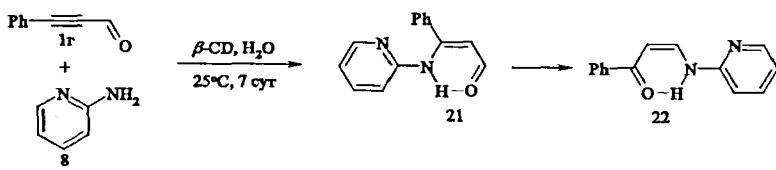


Схема 13

Строение хроматографически выделенного енамиона **22** подтверждено методом ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, состав – элементным анализом.

$\beta$ -Аминоенон **22** был также получен нами встречным синтезом из 3-глицинил-1-фенил-2-пропин-1-она **23** и 2-аминопиридина **8** в присутствии 5 мол.% соляной кислоты в среде ТГФ при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 7 суток с выходом 56% (схема 14).

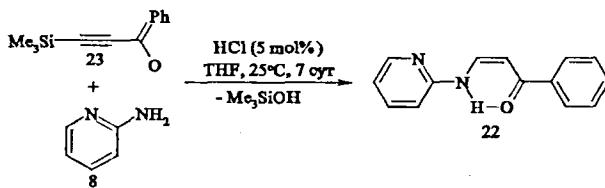


Схема 14

Ранее подобная перегруппировка была описана на примере реакции *tert*-бутилпропиналя с вторичными ациклическими аминами ( $25^{\circ}\text{C}$ , три недели), причем в случае гетероциклических аминов реализуется хемоселективное по связи C=O присоединение с образованием ацетиленовых аминалей [Борисова А. И., Медведева А. С., Калихман И. Д., Банникова О. Б., Вязанкин Н. С. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. – 1985. – Т. 34, вып. 11.– С. 2640–2642].

Квантовохимический расчет полной энергии наиболее устойчивых конфигураций изомерных еналя **21** и енона **22** показал значительную разницу полной энергии:  $\beta$ -аминоенон **22** на 42.3 ккал/моль выгоднее бета-аминоенала **21** [B3LYP/6-311G(d,p)], что, по-видимому, и является движущей силой трансформации\*.

\*Работа выполнена совместно с к.х.н. Павловым Д. В.

Важно отметить, что отсутствие  $\beta$ -CD в водной среде данная реакция не протекает.

Полифункциональные пуш-пульные  $\beta$ -енаминокетоны находят широкое применение в синтезе биологически активных азотсодержащих гетероциклов, однако их образование на основе пропиналей в водной среде до сих пор не было известно.

## ВЫВОДЫ

1. Найдены условия селективного протекания реакций элемент- и карбозамещенных пропиналей с 2-аминопиридином и метиловыми эфирами природных DL- $\alpha$ -аминокислот с участием одного или двух реакционных центров биэлектрофила в зависимости от строения субстрата, природы нуклеофила, катализатора и среды. Выявлены особенности комплексообразования ацетиленовых субстратов с  $\beta$ -циклогексенином в зависимости от их структуры и перспективы супрамолекулярного катализа изучаемых реакций в условиях «зеленой химии».
2. Изучена некатализируемая гидратация карбонильной группы замещенных пропиналей в водной среде с образованием геминальных диолов с использованием метода ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Процентное содержание гем-диолов в равновесной смеси существенно зависит от природы заместителя при тройной связи пропиналя и снижается в последовательности:  $\text{Me}_3\text{Si} > \text{Me}_2\text{COH} > \text{Me}_2\text{C} > \text{Ph} > \text{Et}_3\text{Ge}$ .
3. Найдено, что реакции 3- trimетилсилил-2-пропин-1-яля с метиловыми эфирами DL-аланина и DL-лизина протекают в среде бензола или воды при комнатной температуре хемоселективно по альдегидному центру с образованием новых 1,3-азаенинов с высоким выходом. В случае лизина независимо от соотношения реагентов во взаимодействии с альдегидом участвуют обе аминогруппы с образованием бис-1,3-азаенина. Отмечено повышение эффективности данных реакций в водной среде, а также взаимодействия 3- trimетилсилил-2-пропиналя с 4-аминоантраницином с формированием обладающего противовоспалительной активностью 1,5-диметил-2-фенил-[ $(E)$ -2-(trimetilsilyl)-2-пропинилиденамино]-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-она.
4. Показана принципиальная возможность каскадной сборки 1,4-дигидропиридина - 4-этинил-1-(3-метокси-1-метил-2-оксопропил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида при взаимодействии 3- trimетилсилил-2-пропин-1-яля и метилового эфира DL-аланина в водно-метанольной среде в результате двух-реагентной псевдо-четырехкомпонентной реакции.
5. Реализована самосборка неизвестного ранее 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидаzo-[1,2-*a*]пиридина в результате кислотно-катализируемой реакции 3-фенил-2-пропин-1-яля с 2-аминопиридином из одной молекулы альдегида и двух молекул амина.
6. Впервые изучены закономерности комплексообразования функционализированных ацетиленов (элемент- и карбозамещенных пропиналей, 3- trimетилсилил-2-пропинамидов, 3-фенокси-1-пропина) с  $\beta$ -циклогексенином в воде при комнатной температуре методом ЯМР ( $^1\text{H}$ , 2D ROESY).
  - а. Выявлено определяющее влияние природы гидрофобного заместителя при тройной связи на образование комплексов: 3- trimетилсилил-2-пропин-1-яль, 3-фенил-2-пропин-1-яль, 3- trimetilsilyl-2-пропинамиды и 3-фенокси-1-пропин

образуют комплексы с  $\beta$ -циклогексенином типа «хозяин – гость», в то время как 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль, имеющий объемный заместитель при тройной связи, не способен формировать комплекс включения.

- б. Обнаружены неожиданные химические превращения ацетиленовых субстратов, катализируемые  $\beta$ -циклогексенином в процессе комплексообразования в воде: димеризация 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аля в [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегид; Si-C<sub>sp</sub> десилилирование амидов триметилсилилпропиоловой кислоты, имеющих два гидрофобных фрагмента – триметилсилильную группу и циклический заместитель в амидной группе.
7. Найдено, что при взаимодействии 3-фенил-2-пропин-1-аля с 2-аминопиридином в присутствии  $\beta$ -циклогексенина в воде происходит неожиданная перегруппировка промежуточного  $\beta$ -аминоеналя в энергетически предпочтительный  $\beta$ -аминоенон – (Z)-1-фенил-3-(2-пиридиниламино)-2-пропен-1-он; реализуется каскадная сборка 3-(2-пиридиниламинометил)имидазо[1,2-*a*]пиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля и 2-аминопиридина (подобно фенилпропиналу), в то время как 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль взаимодействует с 2-аминопиридином с образованием только соответствующего альдимина.

**Основные результаты диссертационной работы изложены  
в следующих публикациях:**

1. Мареев, А. В. Самосборка 3-[2-пиридиниламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-*a*]пиридина из фенилпропиналя и 2-аминопиридина / А. В. Мареев, А. С. Медведева, И. В. Митрошина, А. В. Афонин, И. А. Ушаков, Г. В. Романенко, Е. В. Третьяков // ЖОрХ.– 2008.– Т. 44.– Вып. 11.– С. 1738-1740.
2. Медведева, А. С. Влияние природы заместителя элементсодержащих пропиналей на образование комплекса включения с  $\beta$ -циклогексенином по данным ЯМР <sup>1</sup>Н / А. С. Медведева, И. В. Митрошина, А. В. Афонин, М. М. Демина, Д. В. Павлов, А. В. Мареев // ЖОрХ.– 2010.– Т. 46.– Вып. 1.– С. 152-153.
3. Мареев, А. В. Хемоселективные реакции триметилсилилпропиналя с аминопиридинами и эфирами аминокислот / А. В. Мареев, Э. Ю. Мареева, М. В. Андреев, С. С. Гуляев, И. В. Митрошина, А. С. Медведева // ЖОрХ.– 2011.– Т. 47.– Вып. 10.– С. 1516-1522.
4. Медведева, А. С. Спонтанная гидратация карбонильной группы замещенных пропиналей в водной среде / А. С. Медведева, И. В. Митрошина, А. В. Афонин, К. А. Чернышев, Д. А. Булатов, А. В. Мареев // ЖОрХ.– 2013. – Т. 49. – Вып. 5.– С. 845–848.
5. Мареев, А. В. Каскадная сборка ацетиленовых аналогов природных гетероциклов из элементсодержащих пропиналей. V Конференция молодых ученых СО РАН, посвященная М.А. Лаврентьеву: сборник тезисов / А. В. Мареев, А. В. Хаташкеев, Д. В. Павлов, Т. В. Конькова, М. В. Андреев И. В. Митрошина, А. А. Григорова.– Новосибирск.– 2007.– С. 119.
6. Митрошина, И. В. Подходы к синтезу кремнийацетиленовых азометинов природных аминокислот. VIII Всероссийская научно-практическая конференция студентов и

- аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке»: сборник тезисов / И. В. Митрошина, М. В. Андреев, А. В. Мареев, А. С. Медведева.– Томск.– 2007.– С. 142.
7. Медведева, А. С. Новые подходы к синтезу гетероциклических соединений на основе пропиналей. Международная конференция «Химия соединений с кратными углерод–углеродными связями»: сборник тезисов / А. С. Медведева, А. В. Мареев, М. М. Демина, В. В. Новокшонов, И. А. Новокшонова, Т. В. Конькова, Д. В. Павлов, И. В. Митрошина.– Санкт-Петербург.– 2008.– С. 17.
8. Мареев, А. В. Влияние природы 1,3-*N,N*-бинуклеофила на направление кислотно-катализируемых реакций с фенилпропиналем. Международная конференция «Химия соединений с кратными углерод–углеродными связями»: сборник тезисов / А. В. Мареев, С. С. Гуляев, И. В. Митрошина, И. А. Ушаков, А. С. Медведева, Е. В. Третьяков.– Санкт-Петербург.– 2008.– С. 205.
9. Митрошина, И. В. Комплексы включения замещенных пропиналей с  $\beta$ -циклогексенином. X Юбилейная всероссийская научно-практическая конференция студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке»: сборник тезисов / И. В. Митрошина.– Томск.– 2009.– С. 127.
10. Митрошина, И. В. Каскадная сборка имидазо[1,2-*a*]пиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля и 2-аминопиридина, катализируемая  $\beta$ -циклогексенином. Симпозиум «Теоретическая, синтетическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений»: сборник тезисов / И. В. Митрошина, А. В. Мареев, А. С. Медведева.– Санкт-Петербург.– 2011 г.– С. 87.
11. Medvedeva, A. S. Cascade synthesis of multifunctional nitrogen heterocycles from propynals. The 6th Int. Conf. Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles: book of abstracts / A. S. Medvedeva, A. V. Mareev, M. M. Demina, V. V. Novokshonov, T. L. N. Nguyen, S. S. Gulyaev, I. V. Mitroshina.– Kharkiv.– 2012.– Р. О-8.
12. Медведева, А. С. Хемо- и региоконтролируемый синтез полифункциональных гетероциклов на основе амбидентных пропиналей. Симпозиум «Химия ацетилена»: сборник тезисов / А. С. Медведева, М. М. Демина, Т. Л. Х. Нгусен, А. В. Мареев, И. В. Митрошина, С. С. Гуляев. – Санкт-Петербург.– 2013.– С. 348.

*Основные экспериментальные результаты диссертационной работы получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.*

---

Подписано к печати 15.12.2014 г.

Формат 60\*84/16. Объем 1,6 п.л. Тираж 120 экз. Заказ № 664.  
Издательство Института географии им. В.Б. Сочавы СО РАН.  
664033 г. Иркутск, ул. Улан-Баторская, 1.