

На правах рукописи



ХАТАШКЕЕВ
Александр Ворошилович



003463478

**ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ НУКЛЕОФИЛА И КАТАЛИЗАТОРА НА
РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ РЕАКЦИЙ α -КРЕМНИЙ- И
-ГЕРМАНИЙАЦЕТИЛЕНОВЫХ АЛЬДЕГИДОВ С
C-, N-, O-НУКЛЕОФИЛАМИ**

Специальность 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

12 МАР 2009

Иркутск – 2009

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук
Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН

Научный руководитель	доктор химических наук, профессор Медведева Алевтина Сергеевна
Официальные оппоненты:	доктор химических наук Басенко Сергей Владимирович
	доктор химических наук, профессор Дьячкова Светлана Георгиевна
Ведущая организация	Санкт-Петербургский государственный университет

Защита состоится 3 марта 2009 года в 9 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 003.052.01 при Иркутском институте 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.

Автореферат разослан 2 февраля 2009 г.

Учёный секретарь совета
д.х.н.



Тимохина Л. В

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Пропинали занимают важное место среди высокорективных производных ацетиленов как «строительные блоки» тонкого органического синтеза, в реализации полного синтеза высокоэффективных антибиотиков природного происхождения, при разработке перспективных материалов, обладающих магнитными, электрооптическими свойствами. Интерес исследователей к химии пропиналей в значительной степени стимулируется выделением некоторых из них из растений, участием в протекании биохимических процессов, высокой биологической активностью. Недавно пропиналь обнаружен в межзвездном пространстве.

Особое положение в химии пропиналей занимают α -элементзамещенные альдегиды. Наличие гетероатомов кремния и германия при тройной связи пропиналя стабилизирует молекулу альдегида и образующихся аддуктов, а в результате последующего деметаллирования в мягких условиях могут быть получены аналоги с терминальной тройной связью. Это преимущество триалкилсилилпропиналей используется в синтезе природных цитостатиков, ингибитора агрегации тромбоцитов, при получении материалов, применяемых в качестве сенсоров, органических полупроводников и оптоэлектронных устройств.

Эти данные свидетельствуют об актуальности исследований, направленных на развитие новых методов получения элементсодержащих пропиналей и расширение их синтетического потенциала.

В результате выполненных в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН) систематических исследований установлены основные закономерности некатализируемых реакций α -кремний-, -германийацетиленовых альдегидов и их углеродного аналога — *трет*-бутилпропиналя с *C*-, *N*- и *O*-нуклеофилами. Недавно открыты принципиально новые кислотно-катализируемые процессы самосборки гетероциклических соединений с участием 1,3-*N,N*-бинуклеофилов. Однако, к началу настоящего исследования отсутствовали примеры реакций гетероциклизации при взаимодействии элементсодержащих пропиналей с *O*-нуклеофилами, имелись ограниченные сведения о принципиальном влиянии природы катализатора на хемо- и региоселективность реакций амбидентных α -кремний- и -германийсодержащих пропиналей с *C*-, *N*-, *O*-нуклеофилами.

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по теме: «Развитие направленного синтеза новых практически важных функционализированных азот-, кислород- и серосодержащих гетероциклов на основе хемо- и региоселективных реакций гетероатомных α, β -непредельных карбонильных систем с нуклеофилами», № гос. регистрации 0120.0406377, была поддержана молодежным грантом ИрИХ СО РАН, проектом № 75 Лаврентьевского конкурса молодежных проектов СО РАН (Постановление Президиума СО РАН от 26.01.2006 г № 29).

Цель работы – изучение влияния природы нуклеофила и катализатора на региоселективность реакций α -кремний- и -германийацетиленовых альдегидов с *C*-, *N*-, *O*-нуклеофилами, а также микроволнового содействия на эффективность и хемоселективность протекающих процессов.

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработан высокоэффективный твердофазный метод синтеза кремний-, германийсодержащих пропиналей окислением соответствующих ацетиленовых спиртов активированной

двуокисью марганца на силикагеле или хлорхроматом пиридиния на окиси алюминия при микроволновом (МВ) содействии. Данный метод позволяет существенно сократить расход окислителя и время реакции в пятьсот и более раз (1-2 мин) при высоких выходах пропионалей.

Показана эффективность использования генерируемых *in situ* токсичных, легколетучих элементсодержащих пропионалей в реакциях нуклеофильного присоединения с образованием полифункциональных ацетиленов в условиях МВ излучения.

Реализация тандемных процессов «окисление/иминирование» и «окисление/конденсация Кневенагеля» позволяет осуществить прямое превращение кремний-, германийацетиленовых спиртов в соответствующие имины и 1,3-енины в условиях сухого синтеза при МВ активации. Установлено, что эффективность окислителя в тандемном процессе зависит от природы *N*- или *C*-нуклеофила.

Обнаружена основно-катализируемая тримеризация триметилсилилпропиналя в неизвестный ранее полифункциональный 4-триметилсилилэтинил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегид. В результате изучения влияния природы растворителя и катализатора на эффективность процесса найдены оптимальные условия реакции (MeCN, DABCO 5 мол%, 25°C, 2 сут, выход 98%).

При изучении динамики этой реакции методом ЯМР ¹H впервые подтверждено образование малондиальдегида в основно-катализируемом процессе с участием триметилсилилпропиналя. Малондиальдегид, образующийся в результате катализируемого DABCO присоединения воды к триметилсилилпропиналю и последующего десилилирования, служит ключевым интермедиатом в каскадной сборке 4-триметилсилилэтинил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегида.

Показана принципиальная возможность применения кремнийсодержащих аналогов пропиналя как синтетических эквивалентов чрезвычайно неустойчивого, легко полимеризующегося малоцидальдегида для дизайна полифункциональных гетероциклических соединений.

В каскадной сборке 4*H*-пирана триметилсилилпропиналь проявляет свойства амбидентного пропиналя: к тройной связи присоединяется *O*-нуклеофил (вода) с образованием малондиальдегида, который в роли *C*-нуклеофила взаимодействует с альдегидной группой.

Изучена возможность основно-катализируемой гидратации тройной связи триметилсилилэтинил-карбонильных производных под действием DABCO с целью использования образующихся енольных интермедиатов в последующей сборке аналогов 4*H*-пирана. Показано существенное влияние природы карбонильной функции, сопряженной с тройной связью, на направление реакции. В оптимизированных условиях тримеризации триметилсилилпропиналя его карбонильный аналог – 4-триметилсилил-3-бутин-2-он не образует соответствующий 4*H*-пиран. В зависимости от условий реакции получены: продукты основно-катализируемого присоединения к тройной связи субстрата *O*-нуклеофилов – енольной формы кетона с образованием *E*-4-[(1-метил-3-триметилсилил-2-пропинил)окси]-3-бутен-2-она (с выходом 55%) или его терминального аналога; воды с выделением ди(ацетилвинил)-ового эфира, а также 1,3,5-триацетилбензол (выход 35%).

На примере стереоспецифичной *анти*-Марковниковской гидратации *N*-(3-триметилсилил-2-пропиноил)морфолина под действием DABCO, приводящей в мягких условиях к бис[(1*E*)-3-(4-морфолинил)-3-оксо-1-пропенил]-овому эфиру с

количественным выходом, найден простой метод получения полифункциональных дивиниловых эфиров пуш-пульного типа. Однако, использование его в роли бис-электрофила в конденсации с бензальдегидом не приводит к ожидаемому 4II-пирану. Возможно, протекание процесса гетероциклизации затруднено стерическими препятствиями, обусловленными как фенильным, так и амидными фрагментами.

В результате выполненных исследований разработаны новые подходы к синтезу элементзамещенных пропиалей, расширены возможности их использования в направленном синтезе полифункциональных производных ацетилена и кислородсодержащих гетероциклических соединений – перспективных строительных блоков для тонкого органического синтеза. Показана высокая эффективность использования микроволнового содействия для синтеза пропиалей и полифункциональных ацетиленовых соединений на их основе.

Апробация работы и публикации. По результатам работ опубликованы 3 статьи (две статьи в журнале ЖОрХ и одна в Mendeleev Communications), 4 статьи в сборниках и тезисы трех докладов. Полученные данные представлялись на II-ой Международной научно-практической конференции «Теоретическая и экспериментальная химия» (Караганда, 2004), Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста (Москва, 2005), 3-ей Международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов» (Черноголовка, Московская обл., 2006), Международной конференции по органической химии, посвященной 145-летию теории строения органических соединений А.М. Бутлерова и 100-летию памяти Ф.Ф. Бейльштейна «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» (Санкт-Петербург, 2006), X Международной школе-семинаре по люминесценции и лазерной физике «ЛЛФ-2006» (Иркутск, 2006), V конференции молодых ученых СО РАН, посвященной М.А. Лаврентьеву (Новосибирск, 2007), XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 150 стр. машинописного текста. В первой главе (обзор литературы) освещены процессы гетероциклизации при взаимодействии ацетиленовых карбонильных соединений с нуклеофилами; во второй главе изложены и обсуждены результаты собственных исследований; необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (268 ссылок).

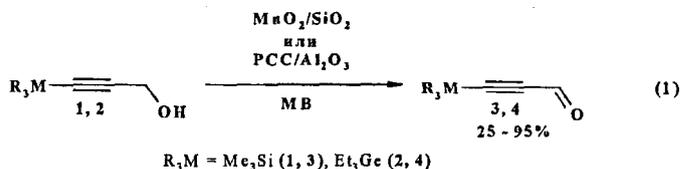
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез элементсодержащих пропиалей при микроволновом содействии

Нами осуществлен синтез пропиалей окислением 3-триметилсилил- или 3-триэтилгермил-2-пропин-1-олов (1 и 2 соответственно) активированной двуокисью марганца, допированной на силикагель (MnO_2/SiO_2 , 35%) или хлорхроматом пиридиния на окиси алюминия (PCC/Al_2O_3 , 22%), при МВ облучении в отсутствие растворителя (схема 1).

Окисление спиртов 1, 2 под действием MnO_2/SiO_2 (5 экв.) при облучении в немодифицированной МВ печи (LG MS-1904H, 700 Вт) в ампуле имеет существенные преимущества перед классическим нагреванием благодаря сокращению времени реакции в пятьсот раз и более, увеличению выходов пропиалей и простоте выделения. Отмечен значительный специфический (не чисто термический) МВ

эффект в данной реакции. Например, при одинаковых параметрах процесса (сосуд, соотношение реагентов, температура, время реакции) в микроволновой печи и при нагревании на масляной бане выход 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля **4** при МВ облучении в течение 2 мин достигает 95% по сравнению с 25% при классическом нагревании.



Ранее было показано, что окисление первичных α -кремний(германий)ацетиленовых спиртов под действием РСС в дихлорметане в сравнении с акт. MnO_2 в бензоле протекает быстрее, однако 3-триметилсилил-2-пропин-1-оль **3**, полученный этим методом, нестабилен и полимеризуется при хранении.

Под действием $\text{PCC/Al}_2\text{O}_3$ при 25°C окисление спиртов **1** и **2** также протекает быстрее, чем в случае $\text{MnO}_2/\text{SiO}_2$. Известно, что MnO_2 обладает высокой восприимчивостью к МВ излучению. Наши исследования по окислению спиртов **1** и **2** $\text{MnO}_2/\text{SiO}_2$ и $\text{PCC/Al}_2\text{O}_3$ показали, что последний реагент обладает еще большей чувствительностью к диэлектрическому нагреванию. Поэтому дегидрирование 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1** с использованием $\text{PCC/Al}_2\text{O}_3$ при МВ содействии проводили в более мягком режиме облучения.

При действии $\text{PCC/Al}_2\text{O}_3$ (2 мин, 280 Вт) пропинол **3** образуется с выходом 70%, однако выход пропинола **4** не превышает 55%. Вероятно, это объясняется гетеролизом связи $\text{Ge}-\text{C}_{\text{sp}}$ в соединении **4** в условиях окисления, так как известна неустойчивость германийацетиленовых соединений к действию кислот и кислотный характер РСС.

Таким образом, несмотря на сравнимую эффективность обоих реагентов при окислении спирта **1**, наиболее пригодным в синтезе пропинолов **3** и **4** в МВ условиях является $\text{MnO}_2/\text{SiO}_2$.

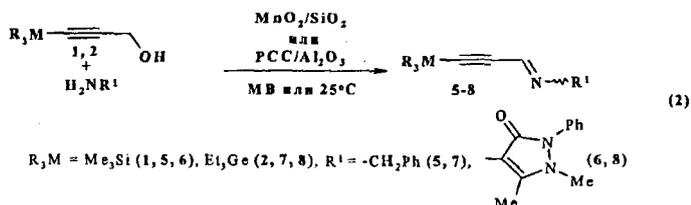
2. Прямое превращение спиртов $\text{R}_3\text{MC}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$ ($\text{M} = \text{Si}, \text{Ge}$) в азометины

Одна из главных причин сдержанного развития химии пропинолов кроется в их сравнительной труднодоступности, летучести, склонности к полимеризации.

Нами показаны широкие возможности использования микроволнового содействия при разработке методов синтеза элементсодержащих пропинолов и реализации тандемных процессов с использованием генерируемых *in situ* пропинолов во взаимодействии с нуклеофилами.

1,3-Азаенины **5-8** получены тандемным окислением-имицированием спиртов **1, 2** активированной $\text{MnO}_2/\text{SiO}_2$ при МВ облучении в течение 3-4 мин ($P = 700$ Вт) с выходом 75-96% (схема 2, табл. 1). Следует отметить, что в синтезе имицинов, не содержащих гетероатома при тройной связи, по методу [L. Blackburn, R. J. K. Taylor, Org. Lett., 2002, 3, 1637] требуется 10 экв. MnO_2 , в то время как в нашем методе используется не более 5 экв. окислителя. α, β -Ацетиленовые кремнийсодержащие альдимины успешно используются в роли ключевых соединений в синтезе

тиеномицинов [R. B. Morin, M. Gorman, in Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics, Academic Press, New York, 1982, 2, 114].



Применение $\text{PCC}/\text{Al}_2\text{O}_3$ в тандемном синтезе иминов 5-8 имеет ограничения. В случае малоосновного 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-она имины 6, 8 были получены из спиртов 1, 2 при 25°C в течение 2 ч с выходом 50 и 62% соответственно. Выход альдиминов 5, 7 составляет лишь 20-30%, хотя исходный бензиламин не был обнаружен в реакционной смеси (ЯМР ^1H). Поскольку окисление спиртов 1, 2 в пропионалы 3, 4 под действием $\text{PCC}/\text{Al}_2\text{O}_3$ протекает эффективно при комнатной температуре (2 ч, выходы 70 и 82% соответственно), низкий выход иминов 5, 7 (табл. 1, п. 6, 8) объясняется, вероятно, комплексообразованием амина с окислителем. Принимая во внимание эти результаты, мы посчитали целесообразным применение МВ излучения для синтеза иминов под действием $\text{PCC}/\text{Al}_2\text{O}_3$.

Таблица 1 Однореакторный синтез ацетилсодержащих иминов (5-8) в различных условиях.

№ опыта	Соединение	Метод	Время реакции	Выход, %
1	5	I	3 мин	89
2	5	II	2 ч	30
3	7	I	3 мин	75
4	7	II	2 ч	20
5	6	I	4 мин	87
6	6	II	2 ч	50
7	8	I	4 мин	96
8	8	II	2 ч	62

I, $\text{MnO}_2/\text{SiO}_2$ (5 экв.), МВ (700 Вт). II, $\text{PCC}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (3 экв.), 25°C .

Имины 6, 8 были выделены исключительно в виде *E*-изомеров. Для иминов 5, 7 отношение *E/Z* зависит от типа окислителя. Так, изомер *E*-конфигурации доминирует в случае $\text{MnO}_2/\text{SiO}_2$ (отношение *E/Z* изомеров 4.7/1 для 5 и 2.6/1 для 7), а использование $\text{PCC}/\text{Al}_2\text{O}_3$ приводит к повышению содержания *Z*-изомера (*E/Z* = 2/3 для имина 5 и *E/Z* = 1/1 для 7).

3. Одностадийный синтез элементсодержащих 1,3-енинов

Реакция Кневенагеля – мягкий и эффективный метод получения енинов из пропионалей. Кремнийсодержащие енины были получены ранее из триметилсилилпропионола и СН-кислот в присутствии пиперидина с выходом 42-74%. Конденсация Кневенагеля катализируется как основаниями, так и кислотами, включая кислоты Льюиса, KSF , $\text{K-10}/\text{ZnCl}_2$ и SiO_2 . Однако, тандемное превращение

«окисление/конденсация Кневенагеля» до сих пор не было описано ни в классических условиях, ни при МВ облучении.

1,3-Енины 9-12 легко получаются из спиртов 1, 2 и ацетоуксусного эфира или малонитрила с использованием PCC/Al_2O_3 (1.5–3 экв.) при 25°C в течение 2 ч с выходом 60–80% (схема 3).

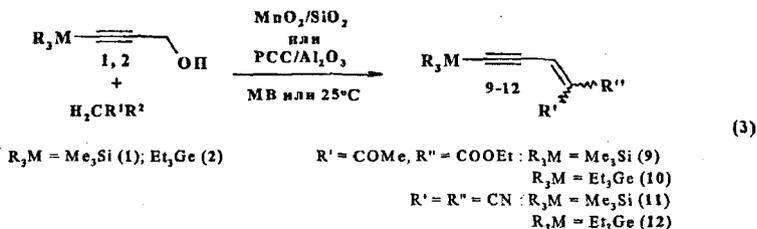


Таблица 2 Однореакторный синтез 1,3-енинов (9-12) в различных условиях.

№ опыта	Соединение	Метод	Время реакции	Выход, %
1	9	I	2 ч	56
2	9	II	2 мин	54
3	9	III	2 ч	60
4	9	IV	4 мин	4
5	11	I	2 ч	70
6	11	II	2 мин	2
7	11	IV	4 мин	следы
8	10	I	2 ч	40
9	10	III	2 ч	60
10	12	I	2 ч	80

I, PCC/Al_2O_3 (1.5 экв.), 25°C. II, PCC/Al_2O_3 (1.5 экв.), МВИ (280 Вт), 45–50°C.
 III, PCC/Al_2O_3 (3 экв.), 25°C. IV, MnO_2/SiO_2 (5 экв.), МВИ (700 Вт), 85–90°C.

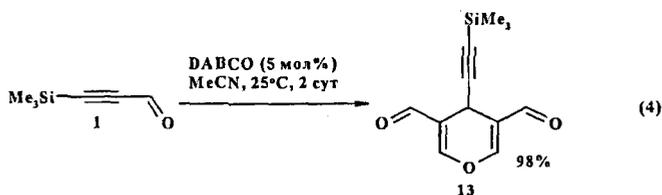
При проведении реакции в МВ условиях не удалось получить аддукт 11 (табл. 2, п. 6), хотя по данным ЯМР ^1H конверсия спирта 1 в альдегид 3 достаточно высока (80%). По-видимому, малонитрил при диэлектрическом нагревании подвергается окислительной деструкции. Превращение спирта 1 в 1,3-енин 9 при МВ облучении протекает за 2 мин с выходом 55%, а при комнатной температуре с тем же выходом за 2 ч (табл. 2, п. 1, 2). Это свидетельствует об ускорении реакции микроволнами в 60 раз. Вероятно, при прямом превращении ацетиленовых спиртов в 1,3-енины хлорхромат пиридина кроме окислительной функции выполняет роль кислотного катализатора в конденсации Кневенагеля.

Двуокись марганца на силикагеле является неподходящим окислителем для прямого превращения ацетиленовых спиртов в 1,3-енины (табл. 2, п. 4, 7). Контроль реакционной смеси (ЯМР ^1H), состоящей из спирта 1, малонитрила и MnO_2/SiO_2 , после МВ облучения (700 Вт, 4 мин) показал, что конверсия спирта составляет лишь 30%, а соединение 11 образуется в следовых количествах. Поскольку спирт 1 легко превращается в пропиональ 3 в тех же условиях, низкая активность окислителя может быть объяснена адсорбцией CH -кислоты на MnO_2/SiO_2 .

Таким образом, эффективность окислителя в тандемном процессе зависит от природы *N*- или *C*-нуклеофила. Генерирование *in situ* легколетучих, токсичных пропиналей позволяет исключить их выделение.

4. Тримеризация 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля в 4-триметилсилилэтинил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегид

Ранее было показано, что 3-триметилсилил-2-пропин-1-оль **3** реагирует с нитрометаном в присутствии каталитических количеств пиперидина с образованием аддукта Кневенегеля $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCH}=\text{CHNO}_2$ с выходом 42% [Борисова А.И., Медведева А.С., Вязанкин Н.С. ЖОХ, 1978, 48, 2800]. Однако, при взаимодействии 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **3** с нитрометаном в ацетонитриле в присутствии 5 мол% 1,4-дизабицикло[2,2,2]-октана (DABCO) при комнатной температуре вместо ожидаемого нитроенина был выделен неизвестный ранее 4-триметилсилилэтинил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегид **13**.



По данным ЯМР ^1H пиран **13** образуется с количественным выходом, в результате хроматографирования методом колоночной хроматографии (SiO_2 , хлороформ) он выделен с выходом 72% в виде бесцветного кристаллического вещества, т. пл. 110-111°C. Реакция протекает в течение двух суток при комнатной температуре. Было показано, что в процессе образования пирана **13** нитрометан участия не принимает, т.к. в его отсутствие за то же время и в тех же условиях (25°C, 5 мол% DABCO, MeCN) пиран **13** образуется также с количественным выходом. Строение пирана **13** доказано методами ЯМР (^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC), ИК спектроскопии и масс-спектрометрии, состав подтвержден данными элементного анализа.

В ИК спектре (KBr) присутствуют полосы поглощения валентных колебаний связи C-Si с частотой 1240 см^{-1} , двойной связи C=C кольца 1595 см^{-1} , альдегидной группы 1660 см^{-1} и тройной связи (SiC \equiv) при 2175 см^{-1} .

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ) характеризуется сигналами триметилсилильной группы при 0.07 (с, 9H, Me_3Si), метинового протона в положении 4 кольца при 4.43 (с, 1H, $\text{CH}-\text{C}\equiv$), олефиновых протонов в области 7.32 (с, 2H, $\text{O}-\text{CH}=\text{}$), альдегидной группы при 9.50 (с, 2H, $\text{CH}=\text{O}$) м.д. В спектре ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ) имеются сигналы: 0.14 (Me_3Si), 19.01 ($\text{CH}-\text{C}\equiv$), 86.05 ($=\text{C}-\text{Si}$), 103.40 ($\text{CH}-\text{C}\equiv$), 120.61 ($=\text{C}-\text{CH}=\text{O}$), 155.86 ($\text{O}-\text{CH}=\text{}$), 187.70 ($\text{CH}=\text{O}$) м.д.

Наличие нескольких реакционных центров (тройной связи, связи Si-C $_{sp}$, альдегидных групп и пуш-пульного фрагмента) в молекуле пирана позволяют использовать его в роли темплата в направленном синтезе разнообразных функционально замещенных гетероциклических соединений.

В результате изучения динамики образования 4-триметилсилилэтинил-(4*H*)-пиран-3,5-дикарбальдегида **13** методом ЯМР ^1H нами экспериментально доказано образование малондиальдегида как ключевого интермедиа в сборке гетероцикла.

5. Определение малондиальдегида – ключевого интермедиата в процессе тримеризации триметилсиллилпропиналя в 4-триметилсиллилэтинил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегид методом ЯМР ^1H

Малондиальдегид (МДА) – простейший 1,3-диальдегид – повсеместно распространенная биомолекула, образующаяся в природе в результате пероксидного окисления липидов и биосинтеза простагландинов. Этот природный метаболит содержится в тканях млекопитающих, человека. МДА способен модифицировать нуклеиновые кислоты, что согласуется с его мутагенностью к бактериям и клеткам млекопитающих. Очевидна определенная взаимосвязь биологических свойств МДА и пропионола, обладающего высокой мутагенностью [Basu A.K., Marnett L.J. *Cancer Res.* 1984, 44(7), 2848.] в отличие от немутагенных пропионитрила и этилпропионата. По-видимому, мутагенность пропионола обусловлена образованием МДА *in vivo* в результате катализа основаниями нуклеиновых кислот.

Модельная реакция тримеризации триметилсиллилпропиналя в 4*H*-пиран проводилась в ампуле в среде ацетонитрила- d_3 при соотношении альдегид-вода = 3:1, в присутствии 10 мол% DABCO при температуре 25°C и тщательном перемешивании. Первые два спектра ЯМР ^1H записывали с интервалом в 5 мин, затем регистрацию проводили каждые 10 мин. По истечении 30 мин смесь нагревали до 60°C, спектры регистрировали при этой температуре с интервалами 30 мин до завершения реакции.

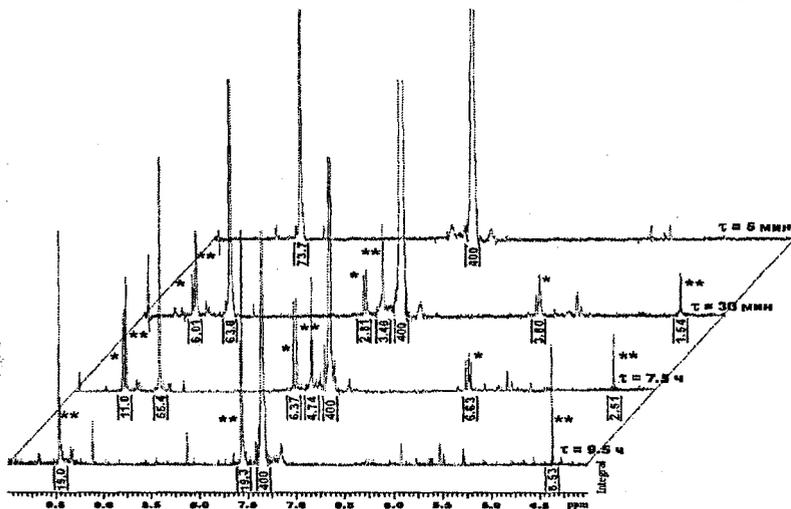


Рис. 1. Динамика тримеризации триметилсиллилпропиналя **3** в 4*H*-пиран **13** в спектрах ЯМР ^1H

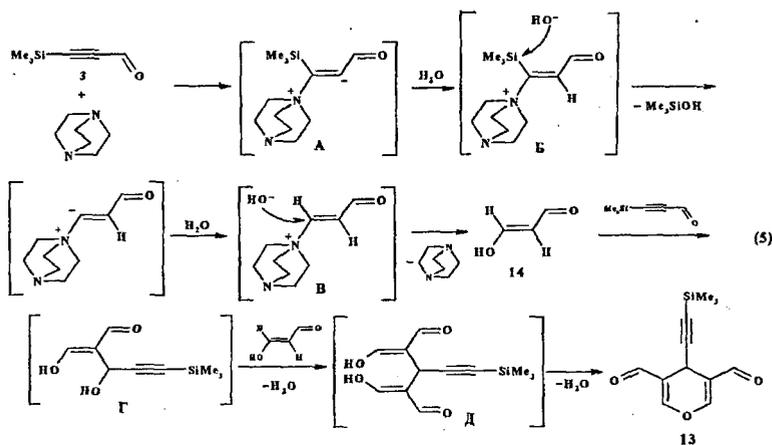
Согласно данным, изображенным на рис. 1, через 5 мин после смешивания реагентов при комнатной температуре реакционная смесь содержала лишь исходный альдегид ($\delta \text{H}^1 = 9.13$ м.д., с). Через 30 мин наблюдалось образование МДА **14** ($\text{H}^2 - 5.95$ м.д., дд, $^3\text{J}_{\text{H}^1\text{H}^2} = 7.9$ Гц, $^3\text{J}_{\text{H}^2\text{H}^3} = 12.2$ Гц; $\text{H}^3 - 7.27$ м.д., д; $\text{H}^1 - 9.50$ м.д., д; сигналы в спектре отмечены *) и 4-этинил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегида **13** ($\text{H}^4 - 4.27$ м.д., с; $\text{H}^{2,6} - 7.55$ м.д., с; $\text{H}^{7,8} - 9.48$ м.д., с; сигналы в спектре отмечены **). В течение последующих 7 ч при температуре 60°C регистрировалось постепенное накопление пирана **13** и МДА **14**, а затем – быстрое расходование альдегида и

завершение процесса тримеризации через 9.5 ч после начала реакции: в спектре ЯМР ^1H наблюдаются синглеты, относящиеся к пирану, и отсутствуют сигналы исходного альдегида и МДА. Следует отметить, что МДА существует в спольной форме. Основываясь на значении вицинальной КССВ ^1H - ^1H для олефинового фрагмента, равной 12.2 Гц, можно сделать вывод, что она представлена *транс*-конфигурацией.

Согласно представленной схеме 5 сборка гетероцикла 13 осуществляется из трех молекул альдегида 3 с участием одной молекулы воды как реагента, при этом образуется молекула гексаметилдисилоксана. При работе с малыми количествами альдегида достаточно следовых количеств влаги в растворителе или атмосфере воздуха для протекания данного процесса.

Присоединение DABCO к β -углеродному атому тройной связи приводит к образованию цвиттер-ионного интермедиата А, претерпевающего последующее десилилирование под действием воды, присутствующей в реакционной смеси, и элиминирование DABCO с образованием малондальдегида 14.

Последующее присоединение двух молекул малондальдегида, как *С*-нуклеофилов, к альдегидной группе триметилсилилпропиналя, приводит к образованию двух *С*-*С* связей (интермедиат Д). Внутримолекулярная дегидратация завершает процесс гетероциклизации с образованием термодинамически стабильного 4*H*-пирана 13.



Наличие триметилсилилэтильного фрагмента в молекуле диформилпирана 13 и его высокий выход позволяют предполагать, что процесс десилилирования претерпевает не исходный пропиналь 3, а интермедиат А.

Таким образом, нами впервые подтверждено образование малондальдегида в основно-катализируемом процессе с участием триметилсилилпропиналя методом ЯМР ^1H . Малондальдегид, образующийся в результате присоединения воды к триметилсилилпропиналю, катализируемого DABCO, и последующего десилилирования, служит ключевым интермедиатом в каскадной сборке 4-триметилсилилэтил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегида 13.

Показана принципиальная возможность применения кремнийсодержащих аналогов пропиналя как синтетических эквивалентов чрезвычайно неустойчивого, легко полимеризующегося МДА для дизайна полифункциональных гетероциклических соединений.

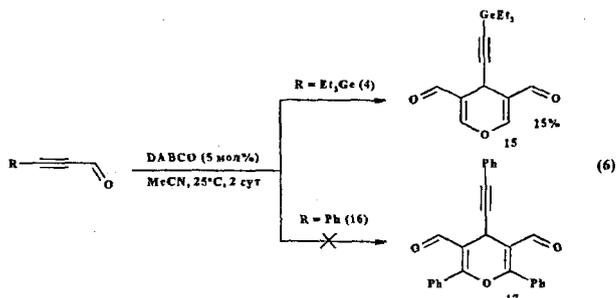
6. Изучение влияния условий реакции и строения пропиналя на эффективность процесса тримеризации

Нами изучено влияние условий реакции (природы катализатора, растворителя, микроволнового излучения) и строения пропиналя на возможность тримеризации и выход 4*H*-пирана.

6.1. Влияние строения пропиналя на возможность тримеризации

Сравнительное изучение триметилсилил-, триэтилгермил- и фенил- пропиналей в условиях тримеризации пропиналя **3** (DABCO, 5 мол%, ацетонитрил (абс.), 25°C, 2 сут) показало, что конверсия триэтилгермилпропиналя **4** в соответствующий пиран составляет лишь 15% (ЯМР ¹H). Наличие сигналов триэтилгермильной группы при 0.85 (кв, 6H) и 1.02 (т, 9H), метинового протона в положении 4 кольца при 4.45 (с, 1H, CH-C≡), олефиновых протонов при 7.29 (с, 2H, O-CH=), альдегидной группы при 9.50 (с, 2H, CH=O) м.д. подтверждает образование 4-триэтилгермилэтинил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегида **15**.

При обработке фенилпропиналя **16** в указанных условиях ожидаемый пиран **17** по данным ЯМР ¹H не образуется, возвращается исходный альдегид.



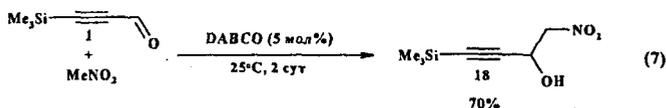
Эти опыты показывают определяющее влияние природы заместителя при тройной связи альдегида на возможность протекания каскадной сборки 4*H*-пиранов под действием DABCO. По-видимому, отсутствие благоприятных условий для гетеролиза связи Ge_{sp}-C_{sp2} в условиях реакции препятствует образованию малондиальдегида (схема 5). Известна устойчивость связи Ge-C_{sp} к действию вторичных аминов, винилгерманы, подобно германийацетиленам, легко гидролизуются в кислой среде.

6.2. Влияние природы растворителя на эффективность тримеризации триметилсилилпропиналя

Варьирование природы растворителя при сохранении других параметров реакции (5 мол% DABCO, 2 сут, 25°C, концентрация пропиналя 0.5 моль/л) показало высокую эффективность полярных растворителей (хлороформа, тетрагидрофурана, ацетонитрила) в реакции тримеризации пропиналя **3** в пиран **13** с выходом 80-98% (ЯМР ¹H). В среде бензола или диэтилового эфира выход пирана снижается до 51-55%. Лишь увеличение количества катализатора до 10 мол% и времени реакции до 72 ч в эфире позволяет повысить выход до 75%. Невысокий выход пирана в среде ДМСО (62%) объясняется, по-видимому, необходимостью использования водной обработки и экстракции эфиром для последующего определения методом ПМР. В воде реакция протекает очень медленно: 50%-ный выход пирана **13** достигается лишь

по истечении 8 сут (25°C) и последующего применения МВ активации (ампула, 700 Вт, 10 мин). Это обусловлено, вероятно, гетерофазной системой, в которой отсутствует эффективный контакт между реагентами.

В среде нитрометана в присутствии DABCO образуется нитроальдол 18 с выходом 70%.

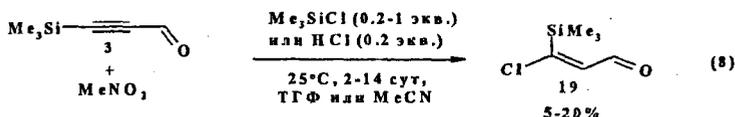


Таким образом, природа растворителя оказывает существенное влияние на эффективность тримеризации триметилсилилпропиналя.

Согласно литературным данным альдольное присоединение СН-кислот активируется как основаниями, так и кислотами, поэтому нами была изучена возможность образования нитроальдоля в присутствии каталитических количеств HCl или H₂SO₄ (кислот Бренстеда) и триметилхлорсилана – кислоты Льюиса. Для катализа нуклеофильного присоединения к активированной тройной связи ацетиленов обычно используются как основания, так и кислоты.

Применение триметилхлорсилана в качестве катализатора в количестве 20 мол% или эквимольном по отношению к пропиналю 3 приводит к 3-хлор-3-триметилсилил-2-пропен-1-олу 19, образуемому в результате присоединения хлороводорода к тройной связи триметилсилилпропиналя (схема 8).

При использовании конц. соляной кислоты (20 мол%) в течение 14 сут также получен аддукт 19, образование пирана 13 не наблюдалось даже в следовых количествах.



В случае серной кислоты возвращаются исходные реагенты – альдегид и нитрометан.

Полученные результаты убедительно свидетельствуют о необходимости основного катализа для образования пирана 13 из триметилсилилпропиналя и существенные преимущества DABCO в роли катализатора.

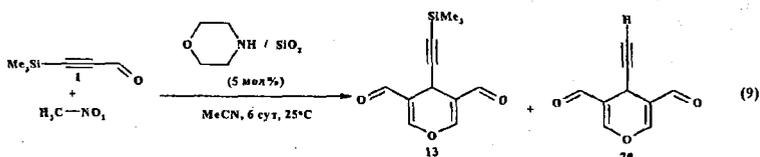
6.3. Влияние природы катализатора на эффективность тримеризации триметилсилилпропиналя

Изучение влияния природы катализатора на эффективность процесса тримеризации триметилсилилпропиналя в 4H-пиран 13 проводили в среде ацетонитрила при комнатной температуре. Был изучен широкий ряд оснований, включающий вторичные и третичные амины, трифенилфосфин, оксид алюминия и молекулярные сита 4А. В присутствии трифенилфосфина или триэтиламина (5 мол%) реакционная смесь сильно осмолается. Под действием Al₂O₃, содержащей 10 массовых % воды, образуются 4H-пиран 13 и его аналог с терминальной тройной связью 4-этинил-4H-пиран-3,5-дикарбальдегид 20 с общим выходом 39%.

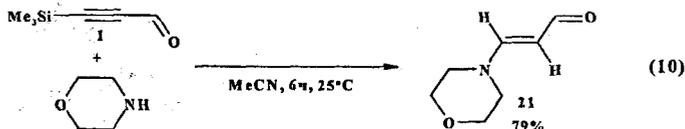
Известно, что некоторые цеолиты могут выступать в роли основных катализаторов, однако в присутствии молекулярных сит 4А в количестве 1 г/ммоль в стандартных

условиях (MeCN, 25°C, 2 сут) возвращался исходный пропиаль 3, и только при использовании МВ активации (700 Вт, 10 мин) удалось получить пиран 13 с выходом 24%. *N,N*-Дифенилгуанидин также оказался неэффективным катализатором для проведения реакции, поскольку в присутствии 10 мол% (25°C, 2 сут) дикарбальдегид 13 образуется лишь в следовых количествах, и возвращается исходный альдегид.

Под действием морфолина, допированного на силикагель (5 мол%, 25°C, 2 сут) получен пиран 13 с выходом 55%. Увеличение времени реакции до 6-7 сут не привело к повышению выхода целевого продукта – были выделены пираны 13 и 20 с общим выходом 48% (соотношение 1:1.25 соответственно). В присутствии 10 мол% катализатора (25°C, 24 ч) общий выход смеси пиранов 13 и 20 повышается до 70% (соотношение 13:20 составило 0.8:1) (схема 9).



Показано, что при эквимольном соотношении реагентов морфолин присоединяется к триметилсилилпропиалью с образованием неизвестного ранее β -аминоенала (3-(4-морфолил)-2-пропеналя) 21 с выходом 79% (MeCN, 25°C, 6 ч) (схема 10).

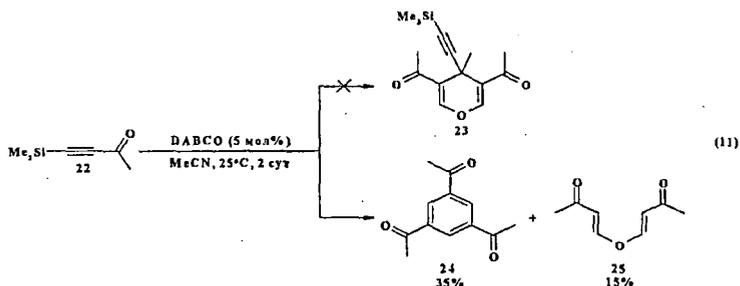


7. Изучение процесса основно-катализируемой гидратации карбонильных аналогов триметилсилилпропиала под действием DABCO

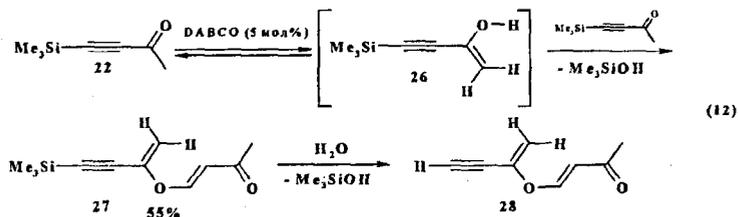
В каскадной сборке 4*H*-пирана 13, триметилсилилпропиаль 3 проявляет свойства амбидентного электрофила: *O*-нуклеофил присоединяется к тройной связи с образованием малондиальдегида, а последний, в роли *C*-нуклеофила, взаимодействует с альдегидной группой (схема 5). Нами изучена возможность основно-катализируемой гидратации тройной связи триметилсилилэтинил-карбонильных производных под действием DABCO с целью использования образующихся енольных интермедиатов в последующей сборке аналогов пирана 13.

7.1. Превращения 4-триметилсилил-3-бутин-2-она в присутствии DABCO

Показано, что в условиях, оптимальных для тримеризации триметилсилилпропиала (MeCN, DABCO 5 мол%, 25°C, 2 сут, ~3 экв. H₂O), 4-триметилсилил-3-бутин-2-он 22 не образует ожидаемый 3,5-диацетил-4-метил-4-триметилсилилэтинил-4*H*-пиран 23. Были выделены 1,3,5-триацетилбензол 24 и ди(ацетилвинил)-овый эфир 25 с выходом 35% и 15% соответственно (схема 11).



При проведении реакции в разбавленных растворах (0.01 моль/л) 1,3,5-триацетилбензол **24** не образуется, основным продуктом реакции является *E*-4-[(1-метил-2-пропинил)окси]-3-бутен-2-он **28** наряду с дивиниловым эфиром **25**. Аддукт **28** образуется, по-видимому, в результате 1,4-нуклеофильного присоединения енольной формы кетона **26** к тройной связи другой молекулы субстрата и последующего десиличирования в соответствии со схемой 12. Изучение реакции методом ЯМР ^1H (CD_3CN) при концентрации кетона 0.01 моль/л показало, что при 25°C реакция завершается в течение 1 ч с образованием несимметричного дивинилового эфира **28** и дивинилового эфира **15** в соотношении 9:1. В этих условиях триацетилбензол **24** не образуется.

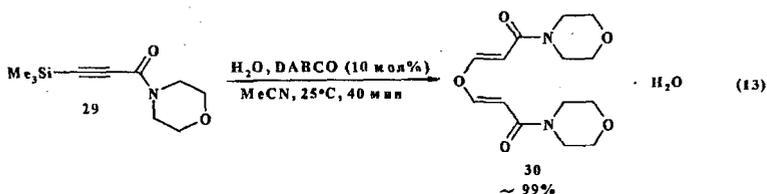


E-4-[(1-Метил-3-триметилсилил-2-пропинил)окси]-3-бутен-2-он **27** был получен в смеси *трет*-бутанол/дихлорметан/вода с выходом 55% при 25°C в течение 30 мин.

7.2. Анти-Марковниковская гидратация амида триметилсилилпропиолевой кислоты

Особенно легко протекает процесс основно-катализируемой (*анти*-Марковниковской) гидратации тройной связи под действием DABCO на примере *N*-(3-триметилсилил-2-пропиноил)морфолина **29**.

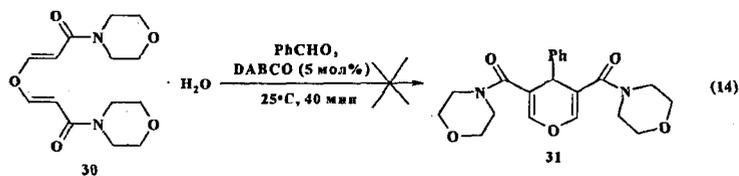
Так, в среде ацетонитрила в присутствии 10 мол% катализатора и эквимольного количества воды при комнатной температуре в течение 40 мин выделен неизвестный ранее дивиниловый эфир **30** с количественным выходом (99%).



Его строение подтверждено спектрами ИК и ЯМР. ИК спектр: 1112 (C-O), 1586, 1610, 1644, 1686 (C=C, C=O) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (δ , CDCl_3) характеризуется дублетами протонов винильной группы $\text{CH}=\text{CH}$ в области 5.96 д (1H, =CHCO), 7.59 д (1H, OCH=), $J=11.4$ Гц; метиленовых протонов в области 3.62 м (8H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$) м.д. В спектре ЯМР ^{13}C (δ , CDCl_3) атомам углеродов морфолинового цикла отвечают сигналы при 41.84, 47.11 (C-N), 66.26, 66.63 (C-O), двойной связи пуш-пульной системы O-CH=CH-C=O при 101.82 (=CCO), 157.35 (OC=), и карбонильной группы при 164.02 (C=O) м.д.

Полифункциональные пуш-пульные дивиниловые эфиры типа **30** – ценные синтоны для тонкого органического синтеза, полидентатные лиганды для металлокомплексов, ценные мономеры. Енамидный фрагмент входит в состав природных антибиотиков с широким спектром антимикробной и противоопухолевой активности, имеющих антивирусную активность против вирусов иммунодефицита (HIV)-1 и гепатита В.

К сожалению, нам не удалось использовать дивиниловый эфир **30** в роли интермедиата для синтеза соответствующего пирана **31** в присутствии DABCO (схема 14). Возможно, протекание циклоконденсации с участием альдегидной группы и C-нуклеофильных центров дивинилового эфира затруднено стерическими препятствиями, обусловленными как фенильным, так и амидными фрагментами.



ВЫВОДЫ

1. В результате изучения реакций элементзамещенных пропинаялей с C-, N-, O-нуклеофилами найдены новые подходы к применению генерируемых *in situ* пропинаялей в направленном синтезе полифункциональных ацетиленов; осуществлена количественная тримеризация триметилсилилпропиналя в 4-триметилсилилэтинил-4H-пиран-3,5-дикарбальдегид и подтверждена схема протекания реакции.
2. Разработан твердофазный метод синтеза кремний-, германийсодержащих пропинаялей с высоким выходом при окислении ацетиленовых спиртов под действием $\text{MnO}_2/\text{SiO}_2$ или хлорхромата пиридиния/ Al_2O_3 при микроволновом содействии.
3. Реализация тандемных процессов «окисление/иминирование» и «окисление/конденсация Киевенагеля» в условиях сухого синтеза при микроволновой активации позволяет осуществить высокоэффективное прямое

- превращение кремний-, германийацетиленовых спиртов в соответствующие иницины и 1,3-енины. Установлено, что эффективность окислителя в таандемном процессе зависит от природы *N*- или *S*-нуклеофила.
4. Обнаружена основно-катализируемая тримеризация триметилсилилпропиналя в неизвестный ранее полифункциональный 4-триметилсилилэтинил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегид. Изучено влияние природы растворителя, типа катализатора на эффективность процесса тримеризации. Выявлена превосходящая эффективность DABCO в каскадной сборке 4*H*-пирана (выход 98%).
 5. При изучении динамики процесса тримеризации методом ЯМР ¹H установлено образование ключевого интермедиата – высокорекреакционного малондиальдегида, образующегося в результате основно-катализируемой гидратации триметилсилилпропиналя.
 6. Показано, что в оптимизированных условиях тримеризации триметилсилилпропиналя (MeCN, DABCO 5 мол%, 25°C, 2 сут) его карбонильный аналог – 4-триметилсилил-3-бутин-2-он не образует соответствующий 4*H*-пиран. В зависимости от условий реакции выделены продукты димеризации субстрата – *E*-4-[(1-метилсп-3-триметилсилил-2-пропинил)окси]-3-бутен-2-он (с выходом 55%) или его терминальный аналог, ди(ацетилвинил)-овый эфир и 1,3,5-триацетилбензол (выход 35%).
 7. На примере стереоспецифичной *анти*-Марковниковской гидратации *N*-(3-триметилсилил-2-пропиноил)морфолина под действием DABCO, приводящей в мягких условиях к бис[(1*E*)-3-(4-морфолинил)-3-оксо-1-пропенил]-овому эфиру с количественным выходом, найден простой метод получения полифункциональных дивиниловых эфиров пуш-пульного типа. Однако, использование его в роли бис-электрофила в конденсации с бензальдегидом, катализируемой DABCO, не приводит к ожидаемому 4*H*-пирану.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Медведева А.С., Хаташкеев А.В., Мареев А.В., Афонин А.В., Ушаков И.А. Тримеризация 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля в 4-триметилсилилэтинил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегид. // ЖОРХ.— 2005.— Т. 41.— Вып. 11.— С. 1740-1741.
2. Mareev A.V., Medvedeva A.S., Khatashkev A.V., Afonin A.V. MW-Assisted dry oxidation of 3-trialkylsilyl(germyl)-2-propyn-1-ols to propynals and direct conversion of acetylenic alcohols to ynimines and enynes. // Mendeleev Commun.— 2005.— Vol. 15.— № 6.— P. 263-265.
3. Медведева А.С., Мареев А.В., Хаташкеев А.В., Афонин А.В., Ушаков И.А. Определение малондиальдегида – ключевого интермедиата в процессе тримеризации триметилсилилпропиналя в 4-триметилсилилэтинил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегид методом ЯМР ¹H. // ЖОРХ.— 2008.— Т. 44.— Вып. 10.— С. 1572-1574.
4. Мареев А.В., Хаташкеев А.В., Медведева А.С., Афонин А.В., Ушаков И.А. Твердофазное МВ-активируемое прямое превращение Si-, Ge-содержащих ацетиленовых спиртов в иницины и 1,3-енины. // Материалы II-ой международной научно-практической конференции «Теоретическая и экспериментальная химия», 16-17 сентября.— Караганда: Изд. КарГУ им. Е.А. Букетова.— 2004.— С. 94-98.
5. Мареев А.В., Павлов Д.В., Хаташкеев А.В., Медведева А.С., Афонин А.В., Ушаков И.А. Каскадная сборка полифункционального 1,2-дигидропиридина и родственных соединений из 3-триметилсилил-2-пропиналя и 2-аминопиридина

- при микроволновом содействии. // Сборник трудов 3-ей Международной конференции "Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов", 20-23 июня 2006.— Черноголовка (Московская обл.)— Т. 1.— С. 366-370.
6. Медведсва А.С., Мареев А.В., Хаташкеев А.В., Павлов Д.В., Тихонов А.В. Триметилсилилпропиналь – синтетический эквивалент малондиальдегида в каскадной сборке гетероциклических соединений. // Сборник материалов Международной конференции по органической химии, посвященной 145-летию теории строения органических соединений А.М. Бутлерова и 100-летию памяти Ф.Ф. Бельштейна "Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности", 26-29 июня — Санкт-Петербург.— 2006.— С. 61-63.
7. Марсеев А.В., Хаташкеев А.В., Павлов Д.В., Конькова Т.В., Андреев М.В., Митрошина И.В., Григорова А.А. Каскадная сборка ацетиленовых аналогов природных гетероциклов из элементсодержащих пропиналей. // Материалы V конференции молодых ученых СО РАН, посвященной М.А. Лаврентьеву, 20-22 ноября.— Новосибирск.— 2007.— Т. 1.— С.119-121.
8. Марсеев А.В., Хаташкеев А.В., Павлов Д.В., Афонин А.В., Ушаков И.А., Медведсва А.С. Селективная каскадная сборка ацетиленовых гетероциклов из триметилсилилпропиналя и нуклеофилов. // Сборник тезисов Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста, 17-21 октября.— Москва.— 2005.— С. 241.
9. Мареев А.В., Павлов Д.В., Григорова А.А., Хаташкеев А.В., Медведсва А.С., Ушаков И.А., Афонин А.В. Изучение спектров люминесценции полифункциональных гетероциклов – продуктов каскадной гетероциклизации пропиналей с 2-аминопиридинами. // Тезисы докладов X Международной школы-семинара по люминесценции и лазерной физике «ЛЛФ-2006».— Иркутск, 2006.— С. 59-61.
10. Медведсва А.С., Мареев А.В., Хаташкеев А.В., Павлов Д.В., Афонин А.В., Ушаков И.А. Новые реакции каскадной сборки гетероциклов при взаимодействии пропиналей с нуклеофилами. // Тезисы докладов XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии.— 2007.—Т. 1.— Москва: Граница.— С.58.

Подписано в печать 29.01.09. Формат 210x147 1/16.
Бумага писчая белая. Печать RIZO. Усл. печ. л. 1.6.
Отпечатано в типографии ИП Овсянников А.А.
Тираж 100 экз.
Заказ № 39