

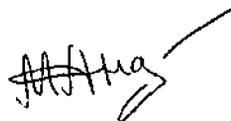
АНДРЕЕВ
Михаил Викторович

**АМИДЫ ТРИМЕТИЛСИЛИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ:
СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ, СТРОЕНИЕ,
РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ**

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



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

Научный руководитель	доктор химических наук Медведева Алевтина Сергеевна
Официальные оппоненты:	доктор химических наук Басенко Сергей Владимирович
	доктор химических наук, профессор Гендин Дмитрий Васильевич
Ведущая организация	Иркутский государственный университет

Защита состоится 4 июля 2006 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 003.052.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора химических наук при Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН).

Автореферат разослан 2 июня 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета д.х.н.



Тимохина Л. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Постоянно возрастающий интерес к 2-пропинамидам обусловлен их высокой биологической активностью, возможностью использования в качестве полидентатных лигандов для металлокомплексных катализаторов, при получении полимеров с ценными свойствами, в синтезе разнообразных циклических и гетероциклических соединений. Ацетиленовые амиды обладают противоспалительной активностью, ингибируют рост водорослей, имеют цитостатическое действие, задерживают рост туберкулезных микобактерий, являются активными фунгицидами. Моно- и полиацетиленовые амиды выделены из растений и грибов, введение тройной связи в амидную группировку снижает мутагенную активность. Пропинамиды применяются в качестве стабилизаторов галогенидов серебра в фотографических эмульсиях. Трудно назвать какой-либо другой класс ацетиленовых соединений, обладающих столь широким спектром полезных свойств. Пропинамиды, имеющие активированную тройную связь, являются перспективными строительными блоками для тонкого органического синтеза. Эти данные подчеркивают актуальность исследования синтетических подходов к новым кремнийацетиленовым амидам и изучению их реакционной способности.

Кремнийсодержащие ацетиленовые амиды изучены мало, способы их получения ограничены. Известно, что силильная группа при тройной связи стабилизирует карбофункциональные производные ацетилена, увеличивает растворимость в органических растворителях, ингибирует тройную связь по отношению к нуклеофидам. Триметилсилилпропинамиды, полученные ранее в ИРХО СО РАН, показали высокую биологическую активность, проявляя противоспалительное, анальгетическое, туберкулоостатическое, фунгицидное, нематоцидное, рострегулирующее, пестицидное действие. Однако, до сих пор почти не были известны функционализированные пропинамиды, а сведения о реакционной способности ацетиленовых амидов, содержащих гетероатом кремния при тройной связи, очень ограничены. Наличие функциональных групп у атома азота позволяет расширить синтетический потенциал силилпропинамидов и возможности их использования в роли полидентатных лигандов, разнообразить спектр биологической активности пропинамидов, может способствовать повышению биодоступности.

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР ИРХ СО РАН по теме: "Развитие направленного синтеза новых практически важных функциональных азот-, кислород- и серосодержащих гетероциклов на основе хемо- и региоселективных реакций гетероатомных карбонильных систем с нуклеофилами" № гос. регистрации 0120.0406377.

Цель работы - разработка новых синтетических подходов к кремнийацетиленовым амидам, получение неизвестных ранее функционализированных аналогов, изучение их реакционной способности и особенностей строения методами ИК, ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии.

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработаны синтетические подходы к неизвестным ранее N-функционализированным α -кремнийацетиленовым амидам, основанные на ацилировании N,O-, N,S-бинуклеофилов и аминокислот триметилсилилпропиноилхлоридом. Показана высокая селективность использования генерируемых *in situ* силильных производных аминокислот и N,O-бинуклеофилов для селективного N-ацилирования. Определены закономерности влияния природы бинуклеофила, соотношения реагентов, условий реакции на селективность моно- или бис-ацилирования.

Установлено, что при взаимодействии триметилсилилпропиоиловой кислоты с хлористым тioniлом наряду с триметилсилилпропиноилхлоридом образуется хлорангидрид 3-триметилсилил-3-хлор-2-пропеновой кислоты. Варьирование параметров реакции, природы хлорирующего реагента позволило разработать селективный метод синтеза триме-

триметилсилилпропиоилхлорида - высокорекреактивного интермедната для тонкого органического синтеза – в мягких условиях, с высоким выходом.

Найден высокоэффективный "one-pot" метод получения амидов триметилсилилпропиоловой кислоты, основанный на взаимодействии хлорангидрида триметилсилилпропиоловой кислоты, генерируемого *in situ* при действии оксалилхлорида, с аминами различного строения.

Осуществлено инициируемое KF/Al_2O_3 селективное $Si-C_{sp}$ -десилилирование кремнийацетиленовых амидов, приводящее в мягких условиях к терминальным пропионамидам с высоким выходом.

Реализованы селективные tandemные процессы $Si-C_{sp}$ -десилилирование/присоединение нуклеофила при взаимодействии кремнийацетиленовых амидов с метанолом (катализ KF/Al_2O_3) или аминами с образованием полифункциональных гетероатомных амидов: β -метокси(амино)-пропенамидов, β -амидоацеталей.

Синтезированы новые полифункциональные амиды - 3-триметилсилил-3-хлор-2-пропенамиды реакцией хлорангидрида 3-триметилсилил-3-хлор-2-пропеновой кислоты с аминами.

Методами ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии изучены особенности молекулярного строения амидов триметилсилилпропиоловой кислоты. Показано наличие внутримолекулярной водородной связи $C=O \cdots H-O$ в N-гидрокси- и N-гидроксиалкиламидах триметилсилилпропиоловой кислоты, а также с участием π -электронов тройной связи в случае N-гидрокси-3-триметилсилил-2-пропинамида.

Отмечено значительное ускорение, а в некоторых случаях изменение селективности tandemных процессов $Si-C_{sp}$ -десилилирование/присоединение нуклеофила под действием МВ излучения.

Апробация работы и публикации. По результатам работы опубликовано 8 статей в российских и международных журналах, тезисы 6 докладов на Всероссийских конференциях. Полученные данные представлялись на Молодежной научной школе-конференции «Байкальские чтения 2000» (Иркутск, 2001), Всероссийском симпозиуме «Химия органических соединений кремния и серы» (Иркутск, 2000), Молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2003), VII-ой Научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2004), Всероссийской конференции «Техническая химия. Достижения и перспективы» (Пермь, 2006).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 128 стр. машинописного текста. В первой главе (обзор литературы) описаны методы синтеза и реакционная способность пропионамидов; во второй главе изложены и обсуждены результаты собственных исследований; необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (168 ссылок).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

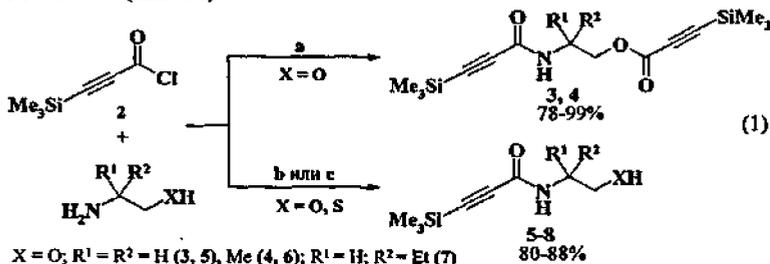
1. Синтез N-функционализированных амидов триметилсилилпропиоловой кислоты

Неизвестные ранее N-функционализированные амиды триметилсилилпропиоловой кислоты получены в две стадии, включающие взаимодействие триметилсилилпропиоловой кислоты 1 с хлористым тioniлом и последующее ацилирование аминов хлорангидридом триметилсилилпропиоловой кислоты 2 с общим выходом 44-54%. Были изучены функционально замещенные амины – аминоспирты, аминокислоты, гидросиламин, 2-меркаптоэтиламин.

1.1. Ацилирование N,O- и N,S-бинуклеофилов

1.1.1. Взаимодействие триметилсилилпропиноилхлорида с аминоспиртами и 2-меркаптоэтиламинном

Установлено, что направление реакции 3-триметилсилил-2-пропиноилхлорида с аминоспиртами существенно зависит от строения нуклеофила и условий процесса, а именно: от соотношения реагентов, порядка их введения, природы растворителя и акцептора хлороводорода. Так, прибавление моноэтаноламина или 2-метил-2-аминопропанола к хлорангидриду 2 в присутствии пиридина или эфира при комнатной температуре приводит к продуктам бис-N,O-ацилирования — неизвестным ранее 2-(3-триметилсилилпропиноиламино)этиловым эфирам триметилсилилпропиолевой кислоты 3 и 4 с выходом 78-99% (схема 1).



X = O; R¹ = R² = H (3, 5), Me (4, 6); R¹ = H; R² = Et (7)
 X = S; R¹ = R² = H (8)
 (a) прибавление аминоспирта к хлорангидриду 2 (2 экв.), пиридин, Et₂O или CHCl₃,
 (b) 1) (Me₃Si)₂NH, ЭДНА (0.01 мол%), 126°C, 1 ч; 2) Et₂O, 25°C, 30 мин.; 3) 5%-HCl
 (с) аминоспирт (2 экв.), бензол, 80°C, 4-9 ч (амиды 6, 8)

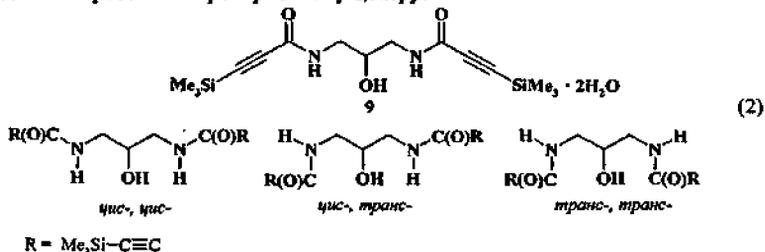
Использование в качестве акцептора хлороводорода аминоспирта (2 экв.) в среде хлороформа или эфира и обратный порядок введения реагентов позволяет исключить образование амидоэфира 3. Однако, в этих условиях происходит частичное Si-C_{sp}-десилилирование целевого амида.

Существенной проблемой в синтезе гидроксикалиамидов является ограниченная растворимость аминоспиртов, особенно моноэтаноламина, в органических растворителях. С целью повышения растворимости аминоспиртов нами проведено их триметилсилилирование под действием гексаметилдисулазана (ГМДС) в присутствии этилендинитрамина (ЭДНА) O₂NNH(CH₂)₂NHNO₂ (0.01 мол%) в качестве катализатора.

Реакция полученных *in situ* N,O-силилированных производных моноэтаноламина, 2-амино-1-бутанола и 2-метил-2-аминопропанола с хлорангидридом 2 в эфире в течение 30 мин при комнатной температуре позволяет избежать гетеролиза связи Si-C_{sp} и получать неизвестные ранее N-(гидроксикалил)-3-триметилсилилпропинамиды 5-7 с выходом 80-85%.

При использовании в качестве полнуклеофила силильного производного 1,3-диамино-2-пропанола при взаимодействии с хлорангидридом 2 синтезирован новый полифункциональный амид — N-[2-гидокси-3-(3-триметилсилилпропиноил)аминопропил]-амид триметилсилилпропиолевой кислоты 9 с выходом 88%. Строение полученных гидроксикалиамидов доказано методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C и ²⁹Si спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом. В спектрах ЯМР ¹H соединений 3 и 5 дополнительно к сигналам, отвечающим их структуре, имеются малоинтенсивные сигналы NH, NCH₂ и Me₃Si-групп. Их появление обусловлено наличием второго поворотного изомера, устойчивого вследствие заторможенного амидного вращения. В спектре ПМР соединения 9 на-

блюдается 6 сигналов NCH_2 -группы, по 3 сигнала NH - и Me_3Si -групп (схема 2). Они принадлежат трем различным ротамерам, что подтверждается изменением положений этих сигналов при нагревании. Дополнительное удвоение сигналов NCH_2 -группы вызвано соседством данных протонов к прохиральному центру.



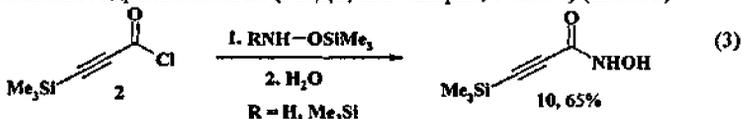
Таким образом, показана высокая эффективность применения генерируемых *in situ* силиловых эфиров аминокислот, позволяющего получать кремнийацетиловые гидроксиды с высоким выходом в мягких условиях, без побочного процесса $\text{Si}-\text{C}_{sp}$ десилилирования.

На примере 2-метил-2-аминопропанола, растворимого в бензоле, осуществлено моноацилирование с образованием неизвестного ранее *N*-(2-гидрокси-1,1-диметилацетил)-3-триметилсилилпропаниаида 6.

Ацилирование 2-меркаптоэтиламина (2 экв) протекает селективно по одному нуклеофильному центру с образованием неизвестного ранее *N*-2-(меркаптоэтил)-3-триметилсилилпропаниаида 8 с выходом 79% (метод с).

1.1.2. Ацилирование гидроксиламина

Гидроксамовые кислоты и их производные обладают широким спектром биологической активности, применяются в синтезе гетероциклических соединений: бенздиазепинов, диоксазолов, азетидина и др., комплексов с ионами металлов, также представляющих интерес в фармакологии. Неизвестный ранее *N*-гидрокси-3-(триметилсилил)-2-пропаниамид 10 получен с выходом 65% реакцией 3-триметилсилил-2-пропионилхлорида 2 с силилированным гидроксиламином (ГМДС, кат.-сахария, 5 мол%) (схема 3).



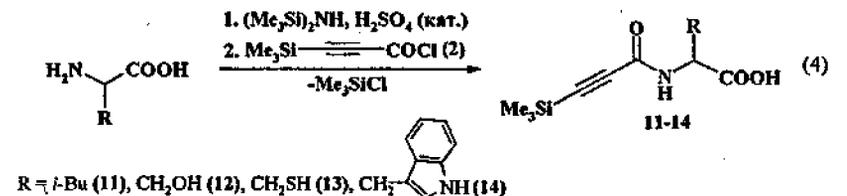
Строение *N*-гидрокси-3-(триметилсилил)-2-пропаниаида 10 доказано методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{29}Si спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом. В спектре ЯМР ^1H наблюдается удвоение сигналов, что соответствует наличию поворотных *E*- и *Z*-изомеров.

1.1.3. Синтез (триметилсилилэтил)аминокислот

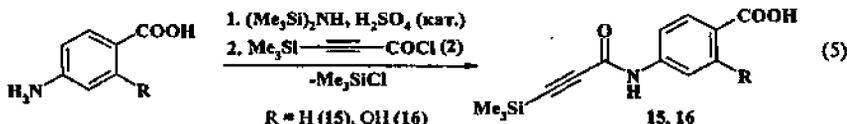
Особый интерес среди функционально замещенных нуклеофильных реагентов представляют аминокислоты, так как полученные на их основе кремнийацетиловые амиды могут быть ценными биологически активными веществами, полифункциональными реагентами для тонкого органического катализа. При использовании свободных аминокислот — *D,L*-серина и *L*-цистеина в реакции с хлорангидридом 2 в среде эфира не уда-

лось выделить целевые амиды. Вследствие плохой растворимости аминокислот в органических растворителях обычно их используют в виде эфиров или N-ацетилпроизводных. Нами осуществлено триметилсилилирование ряда аминокислот с помощью ГМДС в присутствии каталитических количеств конц. H_2SO_4 . Полученные *in situ* N,O-силиловые эфиры природных α -аминокислот вовлекались далее во взаимодействие с хлорангидридом триметилсилилпропиоловой кислоты 2 в эквимольных количествах.

В результате селективного ацилирования в мягких условиях (диэтиловый эфир, 25°C, 1 ч) получены неизвестные ранее N-(3-триметилсилил-2-пропиноил)аминокислоты 11-14 с выходом 74-95% (схема 4).



Аналогично реагируют с хлорангидридом 2 и ароматические аминокислоты с образованием N-(триметилсилилпропиноил)аминокислот 15 и 16 с выходом 77 и 62% соответственно (схема 5).



Синтезированные амидокислоты представляют собой бесцветные кристаллические вещества, плохо растворимые в воде и малополярных органических растворителях. Состав и строение N-(триметилсилилпропиноил)аминокислот 11-16 доказаны данными элементного анализа, ИК, ЯМР 1H , ^{13}C спектроскопии. В спектре ЯМР 1H 3-сульфанил-2-[(3-триметилсилил-2-пропиноил)амино]пропановой кислоты (13) дополнительно к сигналам, отвечающим ее структуре, имеются малоинтенсивные сигналы групп NH, NCH, CH₂. Их появление обусловлено наличием второго поворотного изомера. Изомеры дифференцируются вследствие заторможенного амидного вращения, что наблюдалось нами ранее для гидроксиамидов триметилсилилпропиоловой кислоты.

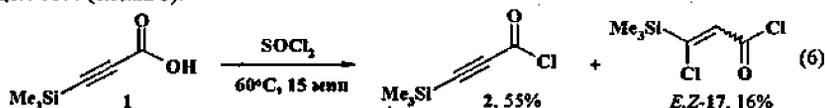
Попытка получить продукты N- и O-ацилирования при взаимодействии двух молей хлорангидрида 2 с N,O-триметилсилильными производными D,L-триптофана и 4-амино-2-гидроксibenзойной кислоты привела к выделению лишь описанных выше амидокислот 14, 16.

Таким образом, эффективное применение генерированных *in situ* силиловых эфиров аминокислот, взятых в эквимольных соотношениях, в реакции с хлорангидридом триметилсилилпропиоловой кислоты 2 позволяет осуществить селективное N-ацилирование с выделением N-(триметилсилилпропиноил)аминокислот 11-16 в мягких условиях, с высоким выходом. Они могут быть использованы в пептидном синтезе путем вовлечения полученных на их основе хлорангидридов с аминокислотами. Снятие силильной защиты даст выход к аналогам с терминальной активированной тройной связью, а последующее сопряженное присоединение гетеронуклеофилов, например, аминокислот, содержащих в боковой цепи O-, S-, N-нуклеофильные центры, позволит ввести новый аминокислотный фрагмент.

1.2. Синтез хлорангида триметилсилилпропиолевой кислоты

Хлорангидриды кислот широко применяются в органическом синтезе как эффективные ацилирующие агенты по отношению к O-, N-, S- и C-нуклеофилам. Они используются при получении гидроксамовых кислот, в мультикомпонентном синтезе пропаргил-амидов, а также разнообразных гетероциклических соединений – замещенных гуанинов, пирасолинонов, 1,2,4-оксадиазолов, тioxоопиперидинонов и др. Наличие нескольких реакционных центров в кремнийсодержащих ацетиленовых хлорангидридах существенно расширяет их синтетические возможности. Электроноакцепторный эффект триметилсилильной группы, сопряженной с этинильным фрагментом, отсутствие стерических препятствий у атома углерода карбонильного центра галогенангида должны облегчать ацилирование различных нуклеофилов. По необходимости может быть осуществлено Si-C_{sp}-десилилирование продуктов реакции с выделением аналогов с терминальной тройной связью.

Взаимодействие хлористого тионила с триметилсилилпропиолевой кислотой **1** позволяет получать хлорангидрид триметилсилилпропиолевой кислоты **2** с выходом, не превышающим 55%. Установлено, что при нагревании триметилсилилпропиолевой кислоты **1** с тионилхлоридом наряду с основным продуктом реакции **2** образуется неизвестный ранее 3-триметилсилил-3-хлор-2-пропеноилхлорид **17** в виде смеси *E,Z*-изомеров с выходом 16% (схема 6).



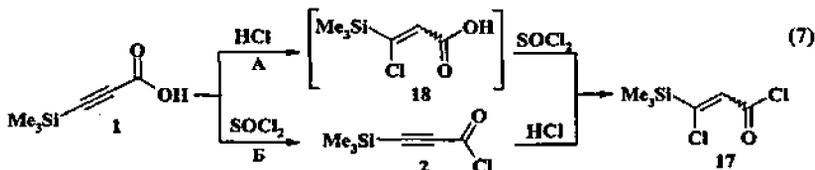
Галогенангидриды **2** и **17** были разделены перегонкой в вакууме, их строение подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{29}Si спектроскопии, а состав – элементным анализом. Соотношение геометрических изомеров галогенангида **17** колеблется в зависимости от условий реакции в пределах от 1:3 : 1, однако даже использование метода NOESY не позволяет выполнить четкое отнесение сигналов к *E*- или *Z*-изомеру.

С целью оптимизации метода синтеза хлорангида **2** исследовано влияние природы хлорирующего реагента и условий реакции на выход целевого продукта. С использованием методов ЯМР ^1H и ^{13}C нами изучено влияние различных параметров реакции: соотношения реагентов, температуры и продолжительности процесса, наличия катализатора на выход целевого продукта **2** и побочного 3-триметилсилил-3-хлор-2-пропеноилхлорида **17**.

При комнатной температуре взаимодействие субстрата **1** с хлористым тионилм малоэффективно: под действием 2.5 экв. SOCl_2 конверсия не превышает 45% в течение 1.5 ч (соотношение хлорангидридов **2**:**17** = 3.5:1). Повышение температуры существенно ускоряет процесс: при 60°C и том же соотношении реагентов конверсия достигает 98% в течение 15 мин (выход хлорангида **2** составляет 75%).

Важным фактором, влияющим на эффективность реакции, является соотношение реагентов. При использовании 1.5 экв. хлористого тионила при сохранении других параметров реакции (60°C , 15 мин) конверсия резко снижается (до 24%), увеличение конверсии до 96% достигается нагреванием при 75°C в течение 1 ч. Хотя известно применение диметилформамида (ДМФА) в качестве катализатора ацилирования кислот, нами показано отсутствие его каталитического эффекта в изучаемой реакции. Более того, наличие ДМФА способствует образованию побочного продукта **17**.

Образование пропеноилхлорида 17 могло быть обусловлено присоединением хлористого водорода, выделяющегося в процессе ацилирования, к тройной связи триметилсилилпропиоловой кислоты 1 или хлорангидрида 2 (схема 7).



Поскольку хлорангидрид 17 не был обнаружен при нагревании индивидуального ацетиленового хлорангидрида 2 с SOCl_2 в течение 1.5 ч при 60°C (ЯМР ^1H), можно полагать, что HCl присоединяется к тройной связи триметилсилилпропиоловой кислоты 1 (путь А). Хлорангидрид 17, представляющий собой бесцветную жидкость, медленно гидролизуетсЯ при хранении под действием влаги воздуха с образованием неизвестной ранее кристаллической *E,Z*-3-триметилсилил-3-хлор-2-пропеновой кислоты 18 (содержание одного из изомеров 98%).

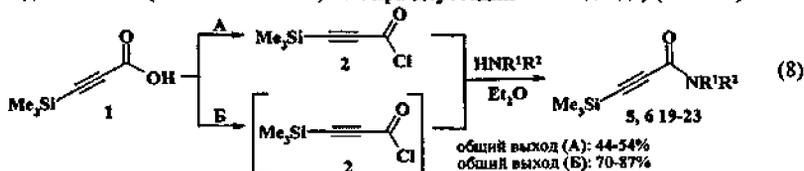
Использование оксалилхлорида позволяет осуществить селективное протекание процесса с выделением хлорангидрида триметилсилилпропиоловой кислоты 2 с выходом 80% при 100%-ной конверсии. Реакция завершается при комнатной температуре в течение 30 мин при незначительном избытке оксалилхлорида (1.1 экв.).

В отличие от хлористого тионила при использовании оксалилхлорида требуется применение катализатора (ДМФА, 4 мол%): без катализатора конверсия резко снижается от 100% до 7% в течение 30 мин. Лишь при значительном увеличении продолжительности реакции (до 20 ч) конверсию удается повысить до 76%.

1.3. «One-pot» синтез амидов триметилсилилпропиоловой кислоты

При разработке «one pot» метода синтеза амидов триметилсилилпропиоловой кислоты для генерирования хлорангидрида 2 использовали хлорангидрид шавелевой кислоты, так как при взаимодействии оксалилхлорида с кислотами образуются хлористый водород и оксиды углерода, которые легко удаляются из реакционной среды.

Реализация хемоселективного галогенирования триметилсилилпропиоловой кислоты 1 оксалилхлоридом в хлорангидрид 2, исключаяющего образование побочного продукта реакции – 3-триметилсилил-2-пропеноилхлорида 17, позволила осуществить одностадийный синтез широкого ряда 3-триметилсилил-2-пропинамидов 5, 6, 19-23 с общим выходом 70-87% (на 25-34% выше, чем при двухстадийном подходе) (схема 8).



$\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{H}$ (19), Me (20), Вл (21), Ph (22), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (5), $\text{CMe}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (6);

$\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (23)

(А) SOCl_2 , $50-60^\circ\text{C}$, 15 мин; (Б) $(\text{COCl})_2$, ДМФА (кат.), 25°C , 30 мин

Несомненными преимуществами «one-pot» метода Б являются: селективность галогенирования, эквивалентное количество оксалилхлорида, отсутствие стадии выделения и

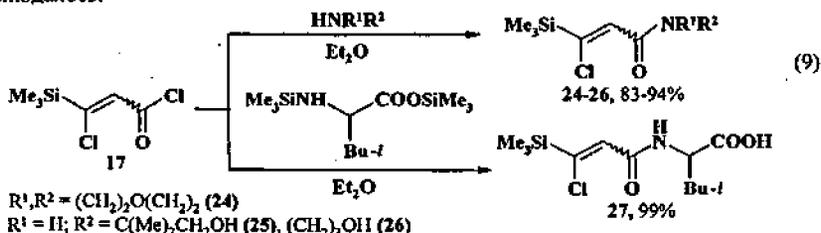
очистки токсичного хлорангидрида триметилсилилпропиоловой кислоты 2, сокращение продолжительности процесса, комнатная температура, увеличение выхода целевых амидов.

2. Синтез амидов 3-(триметилсилил)-3-хлор-2-пропеновой кислоты

Взаимодействием хлорангидрида 17 с аминами нами были получены неизвестные ранее полифункциональные амиды – 3-(триметилсилил)-3-хлорпропенамиды 24-26 с выходом 83-94% (схема 9). Реакция протекает региоселективно с замещением атома хлора лишь при карбонильной группе, даже при использовании четырехкратного избытка амина (в случае морфолина) расщепления связи Si-C_{sp²} не наблюдалось. Инертность атома хлора у гем-замещенного β-углеродного атома к нуклеофильному замещению объясняется, по-видимому, стерическим и электронодонорным эффектами триметилсилильной группы, препятствующими нуклеофильной атаке. По литературным данным триметилсилильная группа в кремнийсодержащих пропеналях обладает суммарным электронодонорным эффектом (измерение дипольных моментов) (Н.Н. Беляев, Т.И. Воропаева, К.С. Мингалева, М.Д. Стадничук *ЖОХ*, 1984, 54, 2582).

В реакцию могут быть вовлечены и аминокислоты. При взаимодействии эквимольных количеств хлорангидрида 17 с генерируемым *in situ* бис-N,O-силилильным производным лейцина получена 4-метил-2-[(3-триметилсилил-3-хлор-2-пропеноил)амино]пентаповая кислота (27) с количественным выходом (эфир, 25°C) (схема 9).

В реакции с 3-триметилсилил-3-хлорпропеноилхлоридом 17 аминокислоты использовались без предварительного силилирования, причем расщепления связи Si-C_{sp²} также не наблюдалось.



Амиды 24-27 представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в полярных органических растворителях. В случае Z,E-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-3-триметилсилил-3-хлор-2-пропенамида 27 (соотношение изомеров 10 : 1) выделены индивидуальные Z- и E-изомеры. Состав и строение полученных соединений 24-27 доказано данными элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H, ¹³C и ²⁹Si спектроскопии, однако даже с помощью метода NOESY не удастся выполнить четкое отнесение сигналов к E- или Z-изомеру.

Реализация этой реакции показывает широкие возможности использования полифункционального хлорангидрида 17 в роли строительного блока в органической химии, для функционализации пептидов, синтеза новых перспективных биологически активных соединений.

Хотя химия винилсиланов, галогеналкенов и винилкарбонильных соединений развита очень широко, остаются уникальными примеры полифункциональных алкенов, содержащих сопряженную карбонильную группу, элемент 14B группы и атом галогена у C_{sp²}-атома. Наличие четырех взаимосвязанных реакционных центров в 3-триметилсилил-3-хлорпропенамидах и функциональной группы при атоме азота предполагает богатые

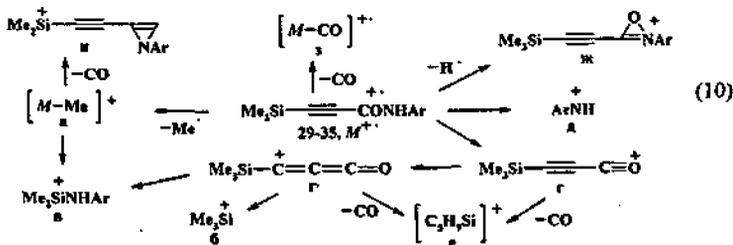
синтетические возможности использования этих полифункциональных молекул в тонком органическом синтезе.

Нами показана неэффективность альтернативного метода получения 3-триметилсилил-3-хлорпропенамидов присоединением HCl к кремнийацетиленовым амидам, тройная связь которых неактивна по отношению к данному электрофилу. Если терминальный пропинамид легко присоединяет HCl по тройной связи в мягких условиях (хлороформ, 25°C, 2 ч) с образованием *Z,E*-N-(3-хлор-2-пропеноил)морфолина 28 с количественным выходом, то силильный аналог 23 [R¹, R² = (CH₃)₂O(CH₂)₂] не присоединяет HCl в тех же условиях в течение 6 ч.

3. Изучение физико-химических свойств амидов триметилсилилпропиоловой кислоты

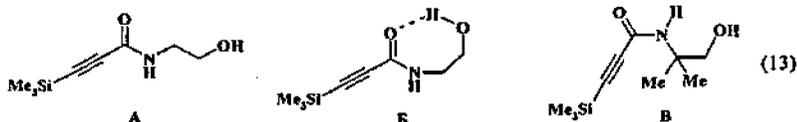
3.1. Масс-спектрометрическое исследование N-ариламидов*

Масс-спектрометрическое изучение N-ариламидов Me₃SiC≡CCONHR, R = H (19), Ng (29), 3-Cl-Ph (30), 4-Cl-Ph (31), 3-Br-Ph (32), 4-Br-Ph (33), 3,4-Cl₂-Ph (34), 2,5-Cl₂-Ph (35) проводилось в сравнении с N-замещенным аналогом – 3-триметилсилил-2-пропинамидом (19). Поскольку структура амидов 19, 29-35 содержит триметилсилилэтинильный и амидный фрагменты, для них принципиально возможны два пути распада под действием электронного удара – “амидный” и “силановый”. Спектры ариламидов 29-35 отлично согласуются с доминированием “амидного” канала распада, для него путь распада вносит лишь незначительный вклад в реальные масс-спектры (схема 10). Триметилсилильная группа в этих соединениях прочно связана с sp-гибридизованным атомом углерода, и гомолитический разрыв этой связи под действием электронного удара не протекает. Первичным актом распада молекулярных ионов ариламидов триметилсилилпропиоловой кислоты является разрыв амидной связи с локализацией заряда на ацильном фрагменте.



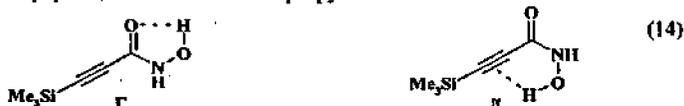
Напротив, в незамещенном амиде триметилсилилпропиоловой кислоты 19 “силановый” канал распада становится преобладающим (схема 11). [Два наиболее интенсивных пика отвечают иону *в* (M-Me)⁺ и перегруппировочному фрагменту *в* (Me₂SiNH₂)⁺ с m/z 74]. Молекула ацетилена имеет линейное строение, поэтому атомы кремния и азота в амиде 19 достаточно удалены друг от друга. Их сближение, являющееся необходимым условием для образования иона *в*, возможно в случае циклизации молекулярного иона в азетидиновую структуру M⁺, как это показано ниже. В случае соединений 29-35 циклизация препятствует отгалкиванию объемных арильной и триметилсилильной группировок, хотя в незначительной степени она протекает. Об этом свидетельствует наличие в спектрах этих соединений малоинтенсивных пиков иона *в*.

* Работа выполнена совместно с к.х.н., с.н.с. Л.В. Клыба



Для соединения 6 со стерически объемным заместителем [R = C(CH₃)₂CH₂OH] у атома азота, наоборот, реализуется только *cis*-конформация (B) $\nu(\text{NH})$ 3400, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1660 cm^{-1} , а свободные колебания $\nu(\text{OH})$ проявляются в обычном интервале, что свидетельствует об отсутствии внутримолекулярного взаимодействия.

Для амида 10 обнаружено сочетание двух равновероятных ВВС: наряду с участием OH и C=O групп предполагается взаимодействие π -электронов тройной связи и гидроксильной группы, о чем свидетельствует наличие дублетного поглощения $\nu(\text{C}=\text{C})$ при 2150, 2170 cm^{-1} и $\nu(\text{OH})$ группы при 3480, 3530 cm^{-1} . Для амидов 36, 5, 6 колебание $\nu\text{C}=\text{C}$ проявляется одиночной полосой с традиционным для интернальной группы при атоме кремния значением 2170 cm^{-1} . При повышении температуры раствора амида 10 в C₂H₂Cl₄ до 80-100°C наблюдается реорганизация спектра: уменьшению интенсивностей полос $\nu(\text{OH})$ 3480, 3530 cm^{-1} , усилению высокочастотных компонент полос колебаний $\nu(\text{C}=\text{O})$, перераспределению интенсивностей дублета $\nu(\text{C}=\text{C})$ в пользу высокочастотной составляющей 2170 cm^{-1} , а также возникновению новой полосы при 3620 cm^{-1} свободных колебаний νOH . Эта трансформация полос означает разрушение ВВС.



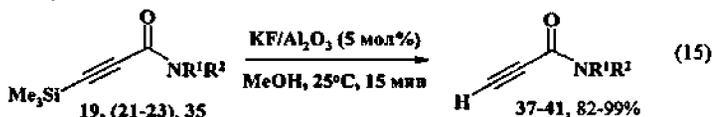
С учетом спектральных проявлений ВВС в соединении 5 с участием только групп C=O...H-O полосы 3480 cm^{-1} в ИКС амида 10 следует отнести к водородносвязанной $\nu(\text{OH})$ структуры Г, тогда как полоса 3530 cm^{-1} отвечает водородносвязанной группе OH в структуре Д (схема 14).

4. Взаимодействие амидов триметилсилилпропиоловой кислоты с нуклеофилами

4.1. Si-C_{sp}-Десилилирование

Снятие силильной защиты тройной связи – один из популярнейших методов получения терминальных ацетиленов в тонком органическом синтезе и общем синтезе природных молекул и их аналогов. Одним из эффективных реагентов протодесилилирования α -кремнийацетиленовых соединений, содержащих неактивированную тройную связь, является фторид калия в метаноле, используемый в большом избытке (10-30 экв.). В литературе практически отсутствуют данные об использовании KF или других реагентов для Si-C_{sp}-десилилирования кремнийацетиленов с активированной тройной связью. Протодесилилирование этих соединений требует мягких условий реакции, так как под действием оснований может происходить нежелательное присоединение спирта или воды, используемых в качестве растворителя, к терминальной тройной связи.

Нами осуществлено протодесилилирование ряда кремнийацетиленовых амидов 19, 21-23, 35 с использованием 5 мол% KF/Al₂O₃ (содержание KF = 40%) в среде метанола (схема 15). Реакция протекает количественно при комнатной температуре в течение 15 мин (ЯМР ¹H), выход выделенных пропионамидов 37-41 составляет 82-99%. В указанных условиях не наблюдается расщепления лабильной связи C-N амидной группы и присоединения метанола к тройной связи.



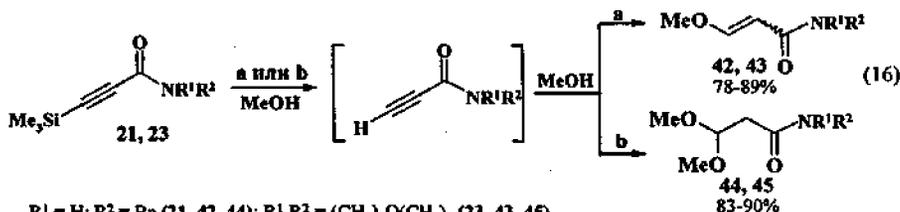
$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{H}$ (19, 37), Bn (21, 38), Ph (22, 39), 2,5- $\text{Cl}_2\text{-Ph}$ (35, 40)

$\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ (23, 41)

Высокая эффективность процесса, мягкие условия реакции дают основания полагать, что разработанный нами метод перспективен для десилилирования аналогов, содержащих активированную тройную связь.

4.2. Si-C_{sp}-Десилилирование / присоединение метанола

Установлено, что при повышении температуры в присутствии каталитических количеств $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ протекает тандемный процесс Si-C_{sp}-десилилирование / присоединение метанола с образованием *E,Z*-метокси-2-пропенамидов 42, 43 и/или 3,3-диметоксипропанамидов 44, 45 (схема 16).



$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{Bn}$ (21, 42, 44); $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ (23, 43, 45)

(a) $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ (6 мол%), МВ, $P = 700$ Вт, 15 мин; (b) $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ (6 мол%), 65°C, 2ч

Поиск условий для селективного присоединения одной или двух молекул метанола осуществлен на примере *N*-бензил-3-триметилсил-2-пропинамида 21 и *N*-(3-триметилсил-2-пропиноил)морфолина (23) с использованием ЯМР ¹H контроля. Установлено существенное влияние условий реакции на региоселективность процесса.

При кипячении амидов 21, 23 в среде метанола в присутствии 6 мол% катализатора в течение 2 ч с высоким выходом получены 3,3-диметоксипропанамиды 44, 45. Применение микроволновой (МВ) активации позволяет сократить время реакции и осуществить селективное присоединение одной молекулы метанола. Так, при облучении триметилсилилпропинамида 23 в среде метанола в присутствии 6 мол% катализатора (700 Вт, 15 мин) получен *E,Z*-метокси-2-пропиноилморфолин 43 (*E* : *Z* = 0.4 : 1.0) с выходом 93% [немодифицированная МВ печь (LG MS-1904H, 700 Вт)]. Строение полученных метоксенамидов 42, 43 и амидоацеталей 44, 45 подтверждено методами ИК, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопией.

Неизвестные ранее *E,Z*-метокси-2-пропенамиды 42, 43 и 3,3-диметоксипропанамиды 44, 45 представляют интерес в органическом синтезе как синтетические эквиваленты 3-оксипропинамидов, мало изученных в сравнении с β-дикарбонильными аналогами.

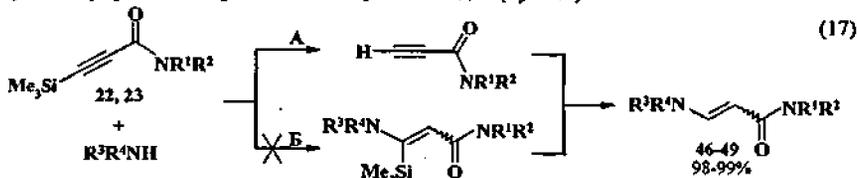
4.3. Si-C_{sp}-Десилилирование / присоединение аммиа

Присоединение аминов к тройной связи ацетиленовых карбонильных соединений является одним из методов получения сминамокарбонильных соединений – ценных

строительных блоков при конструировании функционализированных азотсодержащих гетероциклов. Енамидный фрагмент входит в состав природных антибиотиков с широким спектром антимикробной и противоопухолевой активности, 2',3'-дидеокси-2',3'-дидегидронуклеозидов урацильного ряда, имеющих антивирусную активность против вируса иммунодефицита (HIV)-1 и гепатита В.

Нами изучен тандемный подход к синтезу енамидов, включающий Si-C_{sp}-десилилирование кремнийацетиленовых амидов и последующее присоединение аминов к тердегиднальной тройной связи генерируемых *in situ* пропинамидов (схема 17). На примере триметилсилилпропинамидов **22**, **23** исследовано влияние условий реакции, строения субстрата и природы амина на эффективность процесса.

По данным ИК и ЯМР ¹H спектроскопии образованию енамидоамидов предшествует генерирование терминальных пропинамидов (путь А).



R¹ = H; R² = Ph (**22**); R¹,R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂ (**23**); R¹,R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂; R³,R⁴ = (CH₂)₂O(CH₂)₂ (**46**)
 R¹ = H; R² = Ph; R³ = H; R⁴ = Me (**47**); R¹,R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂; R³ = H; R⁴ = Me (**48**)
 R¹,R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂; R³ = H; R⁴ = Bn (**49**)

Взаимодействие амидов **22**, **23** с аминами протекает в среде метанола при эквивалентном соотношении реагентов, за исключением аммиака и метиламина, взятых в избытке. Природа амина и условия реакции существенно влияют на направление реакции (табл. 1, ЯМР ¹H).

В среде метанола под действием аминов даже при комнатной температуре легко протекает гетеролиз связи Si-C_{sp}. Тандемное превращение амидов триметилсилилпропиновой кислоты **22**, **23** в β-аминоенамиды реализуется под действием первичных аминов – метиламина (табл. 1, оп. 2, 3) (25°C) и бензиламина (65°C) (оп. 4, 5) с образованием неизвестных ранее «пуш-пул» амидов **46-49** с количественным выходом.

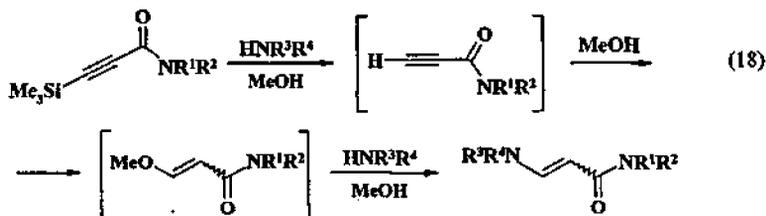
Таблица 1

Влияние природы амина и условий процесса на направление реакции с Me₃SiC≡CCONR¹R²

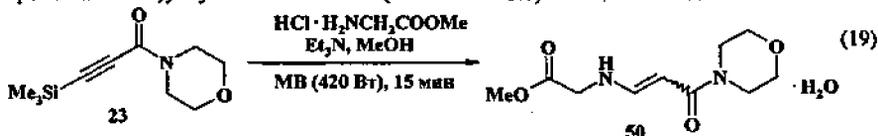
№ опыта	Амид	Амин		Температура, °C	Продукты реакции, % (ЯМР ¹ H) X = CONR ¹ R ²		
		R ³	R ⁴		HC≡CX	MeOCH-CHX	R ³ R ⁴ NCH=CHX
1	23	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		25 ^a	50	-	50
2	23	H	Me	25 ^a	-	-	100
3	22	H	Me	25 ^a	-	-	100
4	23	H	Bn	65 ^a	-	-	100
5	23	H	Bn	25 ^a	33	-	66
6	23	H	H	25 ^a	86 ^b	-	-
7	23	H	2-Py	65 ^a	100	-	-
8	23	H	2-Py	MB ^c	-	100	-

Примечание: ^a Метанол, 1ч; ^b Выделен побочный продукт – 3-метиламино-пропенамид **48** (14%); ^c P = 700 Вт, 15 мин, метанол (немодифицированная MB печь).

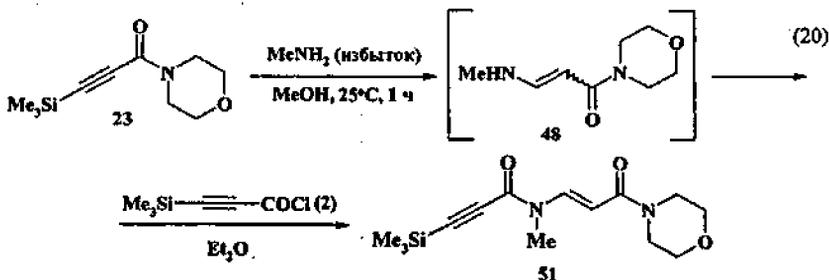
Реакционная способность исследуемых аминов во взаимодействии с амидом **23** (метанол, 25°C, 1ч) изменяется в последовательности: метиламин ($pK_a=10.62$) > бензиламин ($pK_a=9.34$) > морфолин ($pK_a=8.70$) > аммиак ($pK_a=9.27$) \approx 2-аминопиридин ($pK_a=6.86$). Полученные данные в целом согласуются со значениями pK_a за исключением аммиака, действие которого ограничивается стадией протодесилилирования амида **23** (оп. 6). Наряду с терминальным амидом неожиданно был выделен 3-метиламинопропенамид **48**, появление которого можно объяснить образованием метиламина при взаимодействии аммиака с метанолом. Под действием слабого основания в изученном ряду – 2-амино-пиридина также селективно протекает протодесилилирование (клячение, 1ч, оп. 7). Даже при МВ содействии (420 Вт, 15 мин) происходит лишь присоединение метанола с образованием β -метоксипропенамида **43** (оп. 8) с количественным выходом. Действие 2-аминопиридина в данной реакции ограничивается каталитической ролью в присоединении метанола по терминальной тройной связи. Выделение β -метоксипропенамида **43** в данном случае позволяет предполагать, что образованию β -аминоамидов предшествует основно-катализируемое присоединение метанола по тройной связи терминальных пропинамидов (схема 18).



Тандемный процесс десилилирование / аминирование может быть реализован и для производных аминокислот (схема 19). Так, в результате реакции N-3-триметилсилил-2-пропиоилморфолина **23** с гидрохлоридом метилового эфира глицина в присутствии триэтиламина при МВ содействии выделен метиловый эфир *E,Z*-(4-морфолинил-3-оксопропениламино)уксусной кислоты **50** ($E : Z = 0.3 : 1.0$) с общим выходом 40%.



При ацилировании β -аминоамидов триметилсилилпропионилхлоридом **2** могут быть получены полифункциональные кремнийацетиленовые амиды. Так, в результате "one-pot" синтеза, включающего взаимодействие метиламина с амидом **23** и последующее ацилирование генерируемого *in situ* 3-(метиламино)-2-пропиоилморфолина (**48**), выделен новый полифункциональный амид - N-метил-N-[(*E*)-3-(4-морфолинил)-3-оксо-1-пропенил]-3-(триметилсилил)-2-пропинамид (**51**) с выходом 84 % (схема 20).



Состав и строение полученных 3-амино-2-пропенамидов 47-51 подтверждены данными элементного анализа, методами ИК, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии.

Таким образом, в результате tandemных процессов Si-C_{sp} десилилирование / нуклеофильное присоединение при взаимодействии кремнийацетиленовых амидов с метанолом, катализируемом $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, и аминами впервые синтезированы «пуш-пульные» β -гетероатомные пропенамиды – интермедиаты для тонкого органического синтеза, перспективные биологически активные соединения, полидентатные лиганды для металлокомплексного катализа. Разработанный подход может быть реализован при модификации силил-защищенной активированной тройной связи в общем синтезе природных соединений и их аналогов, трансформации активированной тройной связи в кремнийацетиленовых производных.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны синтетические подходы к неизвестным ранее N-функционализированным α -кремнийацетиленовым амидам, основанные на ацилировании N,O-, N,S-бинуклеофилов и аминокислот триметилсилилпропиоилхлоридом. Показана высокая эффективность использования генерируемых *in situ* силилированных производных аминокислот и N,O-бинуклеофилов для селективного N-ацилирования. Определены закономерности влияния природы бинуклеофила, соотношения реагентов, условий реакции на селективность моно- или бис-ацилирования.
2. Установлено, что при взаимодействии триметилсилилпропиоловой кислоты с хлористым тионилом наряду с триметилсилилпропиоилхлоридом образуется хлорангидрид 3-триметилсилил-3-хлор-2-пропеновой кислоты.
3. В результате варьирования параметров реакции, природы хлорирующего реагента разработан высокоэффективный селективный метод синтеза триметилсилилпропионилхлорида – высокорекрационного интермедиата для тонкого органического синтеза.
4. Найден высокоэффективный «one-pot» метод получения амидов триметилсилилпропиоловой кислоты, основанный на взаимодействии хлорангидрида триметилсилилпропиоловой кислоты, генерируемого *in situ* при действии оксалилхлорида с аминами различного строения.
5. Осуществлено катализируемое $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ селективное Si-C_{sp} -десилилирование кремнийацетиленовых амидов, приводящее в мягких условиях к терминальным пропенамидам с высоким выходом.
6. Реализованы селективные tandemные процессы Si-C_{sp} -десилилирование/присоединение нуклеофила при взаимодействии кремнийацетиленовых амидов с ме-

- танолом (катализ KF/Al_2O_3) или аминами с образованием полифункциональных гетероатомных амидов: β -метокси(амино)-пропенамидов, β -амидоацеталей.
7. Взаимодействием хлорангидрида 3-триметилсилил-3-хлор-2-пропеновой кислоты с аминами синтезированы новые полифункциональные амиды – 3-триметилсилил-3-хлор-2-пропенамиды.
 8. Методами ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии изучены особенности строения амидов триметилсилилпропиолевой кислоты. Показано наличие внутримолекулярной водородной связи $C=O \cdots H-O$ в N-гидрокси- и N-гидроксиалкиламидов триметилсилилпропиолевой кислоты, а также с участием π -электронов тройной связи в случае N-гидрокси-3-триметилсилил-2-пропинамида.
 9. Отмечено значительное ускорение, а в некоторых случаях изменение селективности тандемных процессов Si-C_{sp}-десилилирование/присоединение нуклеофилов под действием МВ излучения.

Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих публикациях:

1. Сафронова Л.П., Медведова А.С., Клыба Л.В., Бочкарев В.Н., Андреев М.В. Синтез и масс-спектрометрическое исследование N-ариламидов триметилсилилпропиолевой кислоты // ЖОрХ. – 2000. – Т. 36, № 2. – С. 208-213.
2. Medvedeva A.S., Andreev M.V., L.P. Safronova, Pavlov D.V., Afonin A.V. Preparation of 3-(trimethylsilyl)propynoic acid N-(hydroxyalkyl)amides // ARKIVOC. – 2001. – (ix). – P. 143-149.
3. Сарапулова Г.И., Сафронова Л.П., Андреев М.В., Медведова А.С. Молекулярная и электронная структура амидов триметилсилилпропиолевой кислоты // ЖОрХ. – 2001. – Т. 37, № 12. – С. 1769-1773.
4. Медведова А.С., Андреев М.В., Сафронова Л.П., Сарапулова Г.И., Павлов Д.В., Афонин А.В. Синтез N-гидроксиамидов триметилсилилпропиолевой кислоты // ЖОрХ. – 2002. – Т. 38, № 1. – С. 20-24.
5. Сафронова Л.П., Андреев М.В., Афонин А.В., Медведова А.С. Взаимодействие триметилсилилпропиолилхлорида с диаминами и 2-меркаптоэтиламинам // ЖОрХ. – 2002. – Т. 38, № 6. – С. 830-833.
6. Андреев М.В., Медведова А.С., Сафронова Л.П., Афонин А.В., Сарапулова Г.И. Синтез N-(3-триметилсилил-2-пропиноил)-аминокислот // ЖОрХ. – 2003. – Т. 39, № 12. – С. 1778-1781.
7. Сарапулова Г.И., Сафронова Л.П., Андреев М.В., Медведова А.С. Нарушение конфигурации азота в амидах триметилсилилпропиолевой кислоты // ЖОрХ. – 2004. – Т. 40, № 3. – С. 807-809.
8. Медведова А.С., Андреев М.В., Сафронова Л.П., Афонин А.В. Синтез хлорангидрида триметилсилилпропиолевой кислоты // ЖОрХ. – 2005. – Т. 41, № 10. – С. 1493-1496.
9. Андреев М.В., Медведова А.С., Сафронова Л.П. «One-pot» синтез амидов триметилсилилпропиолевой кислоты // Материалы Всероссийской конференции «Техническая химия. Достижения и перспективы» 5-9 июня. – Пермь. – 2006.
10. Андреев М.В. Синтез гидроксид- и карбоксамидов кремнийорганических ненасыщенных кислот // Сборник тезисов Молодежной научной конференции по органической химии «Байкальские чтения 2000», 18-25 июля. – Иркутск: Изд. «Учебно-научный центр» – 2000. – С. 73.

11. Андреев М.В., Сафронова Л.П., Медведева А.С., Афонин А.В. Синтез N-карбоксамидов триметилсилилпропиоловой кислоты // Сборник тезисов докладов Всероссийского симпозиума «Химия органических соединений кремния и серы», 3-6 декабря. – Иркутск. – 2001. – С. 188.
12. Сарапулова Г.И., Андреев М.В., Медведева А.С. Стереохимия амидов. 3. Структурнообразующая роль водородной связи в N-гидрокси-3-триметилсилилпропиоламидах // Сборник тезисов докладов Всероссийского симпозиума «Химия органических соединений кремния и серы», 3-6 декабря. – Иркутск. – 2001. – С. 188.
13. Андреев М.В., Сафронова Л.П., Медведева А.С. Иницируемое KF/Al_2O_3 десилилирование триметилсилилпропинамидов // Сборник тезисов докладов Молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии», 29 сентября - 3 октября. – Новосибирск. – 2003. – Д. 91.
14. Андреев М.В., Медведева А.С. Синтез β -N-замещенных пропенамидов // VII Научная школа-конференция по органической химии. Тезисы докладов, Екатеринбург. – 2004. – РО-292. – С. 355.

Отпечатано в ООО «Фрактал»
г. Иркутск, ул. Лермонтова, 126
Тираж 100 экз.
Заказ № 126

